



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I630201 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103109179

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07F9/6558 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

13/815,810

2013/08/26 美國

14/010,455

(71)申請人：美商全球血液治療公司 (美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：哈里斯 傑森 R HARRIS, JASON R. (US) ; 麥考夫 布萊恩 W METCALF, BRIAN
W. (US) ; 李哲 LI, ZHE (US) ; 葛特妮 史蒂芬 L GWALTNEY, STEPHEN L. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7160910B2

WO 2010/031589A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 58 頁

(54)名稱

化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION OF HEMOGLOBIN

(57)摘要

本發明提供適用作血紅素之調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

Provide herein are compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, methods and intermediates for their preparation, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin and disorders that would benefit from tissue and/or cellular oxygenation.

指定代表圖：

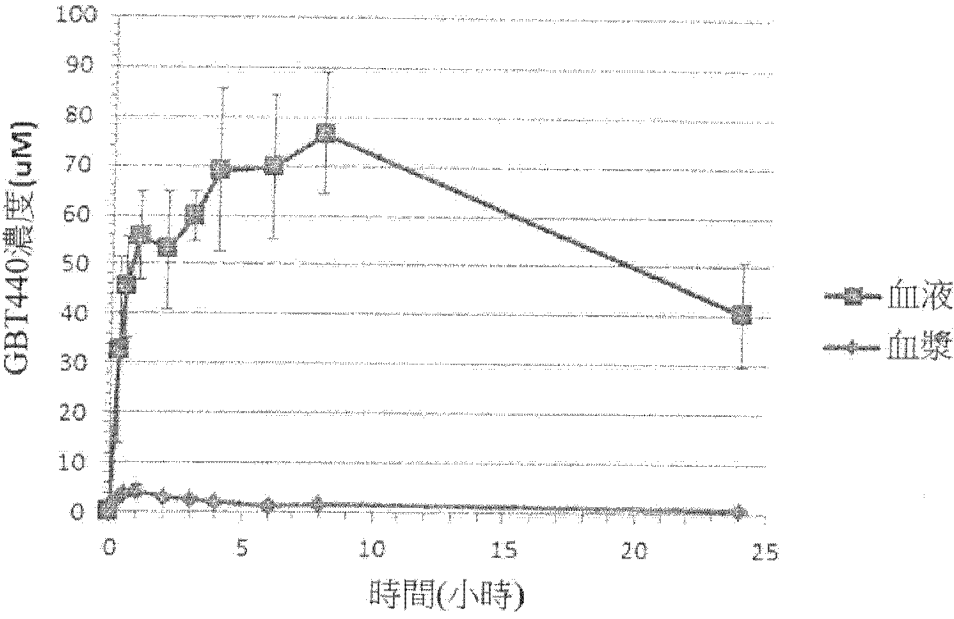
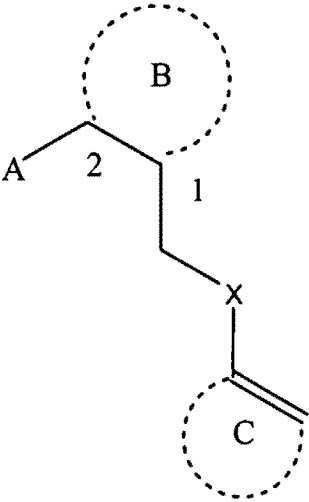


圖 1

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION
OF HEMOGLOBIN

【技術領域】

本發明提供適用作血紅素之異位調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

【先前技術】

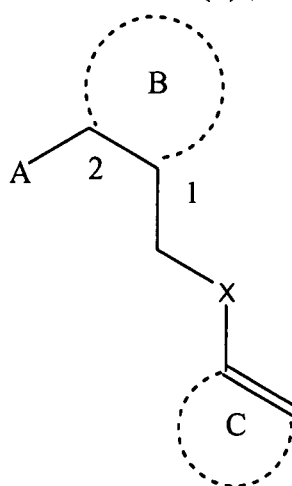
鐮狀細胞病為一種紅血球病症，其尤其在具有非洲及地中海血統者中發現。鐮狀細胞病之原理存在於鐮狀血紅素(HbS)中，相對於血紅素(Hb)之普通肽序列其含有點突變。

血紅素(Hb)自肺輸送氧分子至身體之各種組織及器官。血紅素經由構形變化結合且釋放氧。鐮狀血紅素(HbS)含有點突變，其中麩胺酸經纈胺酸置換，從而使得HbS變得易於聚合而賦予含HbS紅血球其特徵性鐮刀形狀。鐮狀細胞亦比正常紅血球堅硬且其可撓性缺乏可造成血管阻塞。美國專利第7,160,910號揭示作為血紅素之異位調節劑的化合物。然而，需要可治療由Hb或異常Hb(諸如HbS)介導之病症的其他治療劑。

【發明內容】

本發明大體上係關於適用作血紅素之異位調節劑的化合物及醫藥組合物。在一些態樣中，本發明係關於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

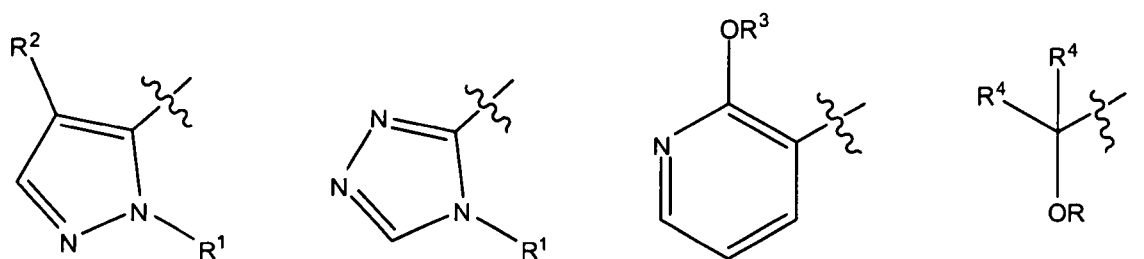
在本發明之某些態樣中，提供式(I)化合物：



(I)

或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽，其中

A選自由以下組成之群：



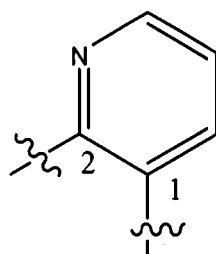
其中 R^1 為視情況經3-6個氟原子取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

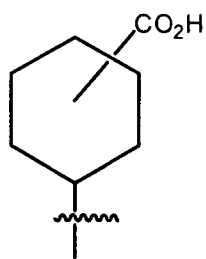
R^3 為 C_1 - C_6 烷基；

各 R^4 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；

環B為



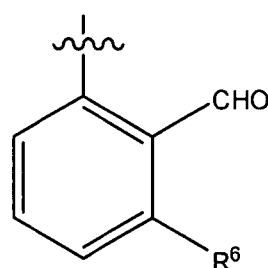
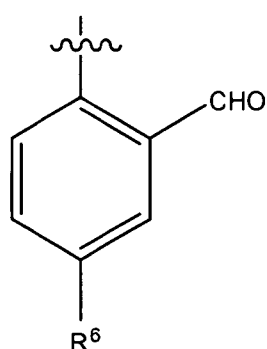
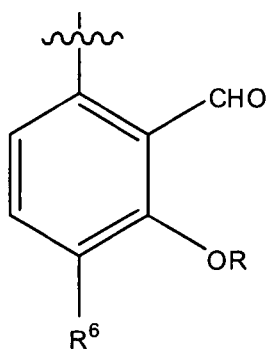
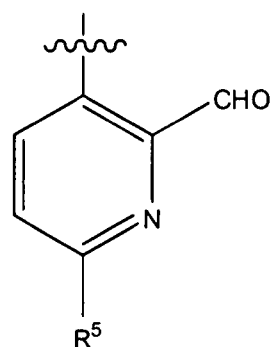
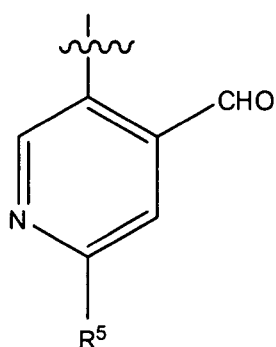
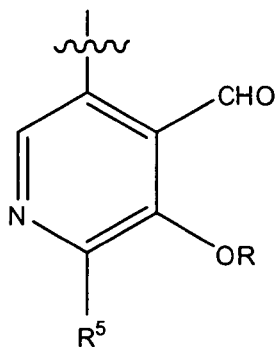
或環B與A一起為：



及其立體異構體；

X為氧、S、SO或SO₂；

環C選自由以下組成之群：



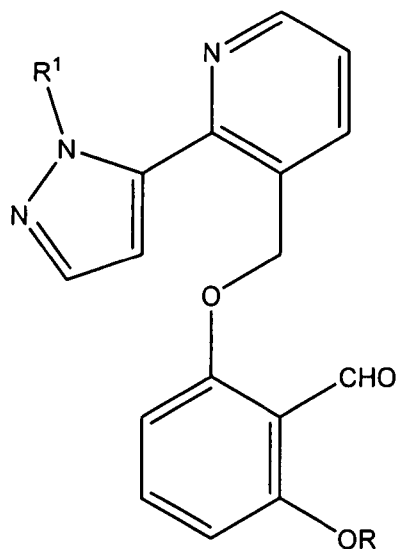
其中R⁵選自由以下組成之群：氫；視情況經C₁-C₆烷氧基或至多3個氟原子取代之C₁-C₆烷氧基；C₁-C₆烷基；及鹵基；

R⁶為氫或鹵基；

R為氫、含磷酸酯、二磷酸酯、膦酸酯或胺基磷酸酯之部分或另一前體部分；

其限制條件為該式(I)化合物包含至少1個OR基團，其中R不為氫。

在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物：



(II)

其中

R為氫、含磷酸酯或二磷酸酯之部分或另一前體部分；且

R¹為視情況經3-6個氟原子取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為該式(I)化合物包含至少1個OR基團，其中R不為氫。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或式(II)之化合物，

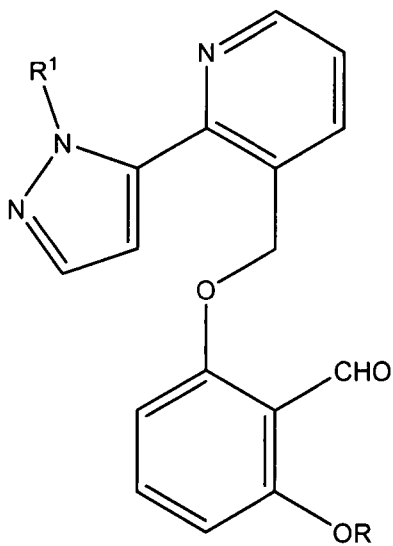
其中R為-COR³¹、C(O)OR³¹或CONR¹³R¹⁴，

各R³¹獨立地為C₁-C₆烷基；C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

R¹³及R¹⁴獨立地為C₁-C₆烷基；C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或R¹³及R¹⁴與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、C₁-C₆烷基胺基或二C₁-C₆烷基胺基取代之4-9員雜環。

在一個實施例中，本發明提供一種式(I)或式(II)之化合物，其中R¹為異丙基。

在某些態樣中，本發明提供一種式(II)化合物：



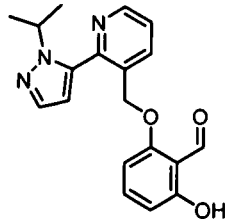
(II)

其中R為磷酸酯、 $C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$ 或 $C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$ ；且其中m、 R^1 、 R^{34} 及 R^{35} 如下所列來定義：

R	m	R^{34}	R^{35}	$NR^{34}R^{35}$
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$P(O)(OH)_2$				

其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

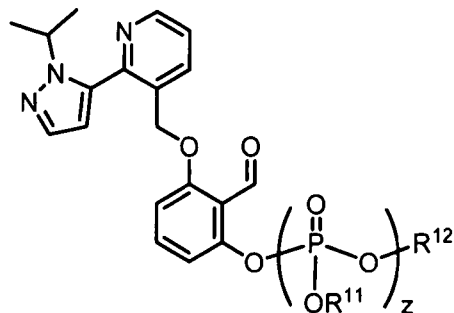
本發明部分來源於如下發現：式(III)化合物之磷酸酯前藥在經口投與後提供高水溶性，同時提供等效於式(III)化合物之全血暴露。



(III)

本發明大體上係關於適用作血紅素之異位調節劑的化合物及醫藥組合物。在一些態樣中，本發明係關於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

在本發明之另一態樣中，提供一種式(IV)化合物：



(IV)

或其鹽或醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種組合物，其中該組合物包含任何本文所揭示化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

在本發明之其他態樣中，提供一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所揭示化合物或組合物。

在本發明之其他態樣中，提供治療與鎌狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所揭示化合物或組合物。提高血紅素S之氧親和力的方法及治療與鎌狀細胞貧血有關之缺氧的方法為吾人所熟知及/或熟習此項技術者鑒於本

發明將顯然了解。

【圖式簡單說明】

圖1以圖解形式說明式(III)化合物自以10 mg/kg投與測試個體之本發明單磷酸酯前藥化合物(V-B)的活體內釋放情況。

【實施方式】

除非上下文另外明確規定，否則必須注意如本文及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數指示物。由此，例如，提及「溶劑」包括複數種該等溶劑。

如本文所用之術語「包含(comprising)」或「包含(comprise)」欲意謂組合物及方法包括所述要素，但不排除其他要素。出於所述目的，「基本上由...組成(Consisting essentially of)」在用於定義組合物及方法時應意謂排除對組合具有任何必需顯著性之其他要素。由此，基本上由如本文所定義之要素組成的組合物或製程不排除不會實質上影響本發明所主張之基本及新穎特徵的其他物質或步驟。「由...組成(Consisting of)」應意謂排除超過痕量的具有其他成分及大量方法步驟的要素。由各此等轉換術語定義之實施例屬於本發明之範疇。

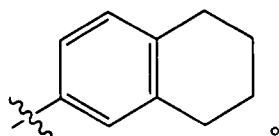
除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非相反地指明，否則以下說明書及隨附申請專利範圍中所述之數值參數為近似值。各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數字且藉由應用一般捨入技術來分析。術語「約」在用於數字標識(例如溫度、時間、量及濃度，包括範圍)前時表明近似值，其可變化(+)或(-)10%、5%或1%。

如本文所用之 C_m-C_n (諸如 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 或 C_1-C_6)在用於基團前時指此基團含有m至n個碳原子。

術語「烷氧基」指-O-烷基。

術語「烷基」指具有1至12個碳原子(亦即 C_1 - C_{12} 烷基)或1至8個碳原子(亦即 C_1 - C_8 烷基)或1至4個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、異丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、第二丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、第三丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。

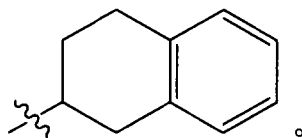
術語「芳基」指具有6-10個環碳原子之單價芳族單環或雙環。芳基之實例包括苯基及萘基。縮合環可能或可能不為芳族，其限制條件為連接點位於芳族碳原子處。舉例而言且非限制性地，以下為芳基：



術語「 $-CO_2H$ 酯」指在 $-CO_2H$ 基團與醇、較佳脂族醇之間形成的酯。較佳實例包括 $-CO_2R^E$ ，其中 R^E 為視情況經胺基取代之烷基或芳基。

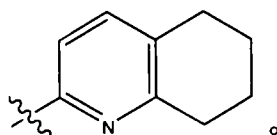
術語「對掌性部分」指具有對掌性之部分。該部分可具有一或多個不對稱中心。較佳地，對掌性部分經對映異構性增濃，且更佳為單一對映異構體。對掌性部分之非限制性實例包括對掌性羧酸、對掌性胺、對掌性胺基酸(諸如天然存在之胺基酸)、對掌性醇(包括對掌性類固醇)及其類似物。

術語「環烷基」指具有3-12個環碳原子之單價、較佳飽和烴基單、雙或三環。環烷基較佳指飽和烴基環，如本文所用，其亦包括含有1-2個碳-碳雙鍵之環。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基及其類似基團。縮合環可能或可能不為非芳族烴基環，其限制條件為連接點位於環烷基碳原子處。舉例而言且非限制性地，以下為環烷基：

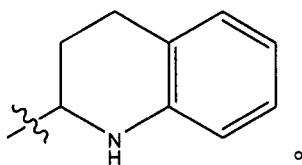


術語「鹵基」指F、Cl、Br及/或I。

術語「雜芳基」指具有2-16個環碳原子及1-8個較佳選自N、O、S及P以及N、S及P之氧化形式的環雜原子的單價芳族單、雙或三環，其限制條件為該環含有至少5個環原子。雜芳基之非限制性實例包括呋喃、咪唑、噁二唑、噁唑、吡啶、喹啉及其類似基團。縮合環可能或可能不為含有雜原子之芳族環，其限制條件為連接點為雜芳基原子。舉例而言且非限制性地，以下為雜芳基：



術語「雜環基」或雜環指含有2-12個環碳原子及1-8個較佳選自N、O、S及P以及N、S及P之氧化形式的環雜原子的非芳族單、雙或三環，其限制條件為該環含有至少3個環原子。雜環基較佳指飽和環系統，其亦包括含有1-3個雙鍵之環系統，其限制條件為該環為非芳族。雜環基之非限制性實例包括氮雜內酯、噁唑啉、哌啶基、哌嗪基、吡咯啉基、四氫呋喃基及四氫哌喃基。縮合環可能含有或可能不含非芳族含雜原子環，其限制條件為連接點為雜環基。舉例而言且非限制性地，以下為雜環基：



術語「水解」指使 $R^H-O-CO-$ 、 $R^H-O-CS-$ 或 R^H-O-SO_2- 部分斷裂成 R^H-OH ，較佳藉由跨過斷裂之鍵添加水達成。水解使用熟習此項技術者熟知之各種方法進行，其非限制性實例包括酸性及鹼性水解。

術語「側氧基(oxo)」指 $C=O$ 基團，且指用 $C=O$ 基團取代2個偕位

氮原子。

術語「視情況經取代」指經取代或未經取代之基團。該基團可經一或多個取代基(諸如1、2、3、4或5個取代基)取代。取代基較佳選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-\text{N}_2^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{100}$ 、 $-\text{OR}^{100}$ 、 $-\text{SR}^{100}$ 、 $-\text{SOR}^{100}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{100}$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $-\text{CONR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{CR}^{100}=\text{C}(\text{R}^{100})_2$ 、 $-\text{CCR}^{100}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基，其中各 R^{100} 獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個鹵基、1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代。取代基較佳選自由以下組成之群：氯、氟、 $-\text{OCH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。

如本文所用之 R^{101} 及 R^{102} 獨立地為氫； $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，其視情況經以下取代： $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、側氧基、 $-\text{CR}^{103}=\text{C}(\text{R}^{103})_2$ 、 $-\text{CCR}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基，其中各 R^{103} 獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個烷基或1-3個鹵基取代，或 R^{101} 及 R^{102} 與其所連接之氮原子一起形成5-7員雜環。

如本文所用之術語「保護基」為此項技術中所熟知且包括 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999及後續修訂版中詳細描述之保護基，其各自之全文以引用的方式併入本文中。適合保護基包括苯甲基、甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、第三丁基硫基甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、對

甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(*p*-AOM)、愈創木酚甲基(GUM)、第三丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫吡喃基(THP)、3-溴四氫吡喃基、四氫噻喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫噻喃基、4-甲氧基四氫噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-亞甲基苯并呋喃-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-苯基甲氧基乙基、1-甲基-1-苯基甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基氫硒基)乙基、第三丁基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基、對苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基*N*-氧離子基、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧基苯基)苯基甲基、參(對甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯鄰苯二醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙醯丙醯氧基苯基)甲基、4,4',4''-參(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吡基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基、苯并異噻唑基S,S-二氧離子基、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基第三己基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基

矽烷基(TBDPS)、三苯甲基矽烷基、三-對二甲苯基矽烷基、三苯基矽
 烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、第三丁基甲氧基苯基矽烷基
 (TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、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、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊
 酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(仲乙基二硫基)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮
 醛)、特戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸
 酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三甲苯甲酸酯)、碳酸
 烷酯甲酯、碳酸9-芴基甲酯(Fmoc)、碳酸烷酯乙酯、碳酸烷酯2,2,2-
 三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基
 磺醯基)酯乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基膦基)酯乙酯(Peoc)、碳酸烷酯
 異丁酯、碳酸烷酯乙烯酯、碳酸烷酯烯丙酯、碳酸烷酯對硝基苯酯、
 碳酸烷酯苯甲酯、碳酸烷酯對甲氧基苯甲酯、碳酸烷酯3,4-二甲氧基
 苯甲酯、碳酸烷酯鄰硝基苯甲酯、碳酸烷酯對硝基苯甲酯、硫碳酸烷
 酯*S*-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、
 4-疊氮丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲
 醯基苯磺酸酯、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-雙(1,1-二甲
 基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、
 (*E*)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝
 酸酯、*N,N,N',N'*-四甲基磷二醯胺酸烷酯、*N*-苯基胺基甲酸烷酯、硼
 酸酯、二甲基膦基硫醯基、2,4-二硝基苯基磺酸烷酯、硫酸酯、甲烷
 磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。為保護1,2-或
 1,3-二醇，保護基包括亞甲基縮醛、亞乙基縮醛、1-第三丁基亞乙基
 縮酮、1-苯基亞乙基縮酮、(4-甲氧基苯基)亞乙基縮醛、2,2,2-三氯亞

乙基縮醛、縮丙酮化物、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮、苯亞甲基縮醛、對甲氧苯亞甲基縮醛、2,4-二甲氧基苯亞甲基縮酮、3,4-二甲氧基苯亞甲基縮醛、2-硝基苯亞甲基縮醛、甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、原酸二甲氧基亞甲酯、原酸1-甲氧基亞乙酯、原酸1-乙氧基亞乙酯、原酸1,2-二甲氧基亞乙酯、原酸 α -甲氧苯亞甲酯、1-(N,N-二甲基胺基)亞乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基胺基)苯亞甲基衍生物、原酸2-氧雜亞環戊酯、二第三丁基亞矽烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)衍生物(TIPDS)、四第三丁氧基二矽氧烷-1,3-二亞基衍生物(TBDS)、環狀碳酸酯、環狀酮酸酯、酮酸乙酯及酮酸苯酯。

術語「醫藥學上可接受」指對於活體內、較佳人類投與安全且無毒。

術語「醫藥學上可接受之鹽」指在醫藥學上可接受的鹽。

術語「鹽」指酸與鹼之間形成之離子型化合物。當本文所提供之化合物含有酸性官能基時，該等鹽包括(但不限於)鹼金屬、鹼土金屬及銨鹽類。如本文所用之銨鹽包括含有質子化氮鹼及烷基化氮鹼之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性且非限制性陽離子包括Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎗及銨陽離子(基於天然存在之胺基酸)。當本文所用之化合物含有鹼性官能基時，該等鹽包括(但不限於)有機酸(諸如羧酸及磺酸)及無機酸(諸如鹵化氫、硫酸、磷酸及其類似物)之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性且非限制性陰離子包括草酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、丙酸根、丁二酸根、酒石酸根、氯離子、硫酸根、硫酸氫根、單、二及三鹼價磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根及其類似陰離子。

如本文所用之術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括緩和、減輕或改善疾病或病狀或其一或多種症狀，

預防其他症狀，改善或預防症狀之基本代謝原因，抑制疾病或病狀，例如阻止或抑制疾病或病狀之發展，緩解疾病或病狀，使疾病或病狀消退，緩解由該疾病或病狀所致之病狀或抑制疾病或病狀之症狀，且意欲包括預防。該等術語亦包括緩解疾病或病狀，例如使臨床症狀消退。該等術語進一步包括達成治療效益及/或預防效益。治療效益意謂根除或改善所治療之基本病症。亦可在根除或改善一或多種與基本病症有關之生理學症狀以使得在個體中觀察到改良但個體仍患有該基本病症之情況下達成治療效益。對於預防效益，將組合物投與具有產生特定疾病之風險的個體或通報疾病之一或多種生理學症狀之個體，即使尚未進行此疾病之診斷。

術語「預防(preventing)」或「預防(prevention)」指降低罹患疾病或病症之風險(亦即使疾病之至少一種臨床症狀不會在可能暴露於或易感染該疾病但尚未經歷或顯示該疾病之症狀的個體中產生)。該等術語進一步包括使臨床症狀不會在例如：具有罹患該疾病或病症之風險的個體中產生，從而實質上避免疾病或病症之發作。

術語「有效量」指藉由鼻內投與本文所述化合物或組合物而有效治療病狀或病症的量。在一些實施例中，本文所述之組合物或劑型中之任一者的有效量為本文所述之組合物或劑型中之任一者用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症或可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的量。

如本文所用之術語「載劑」指有助於將化合物併入細胞(例如紅血球)或組織中之相對無毒化合物或藥劑。

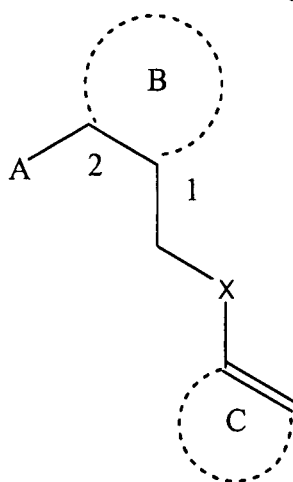
如本文所用之「前藥」為投與後代謝或轉化為關於至少一種特性之活性或更具活性形式的化合物。為製備前藥，可化學修飾醫藥學活性化合物以使其活性降低或無活性，但該化學修飾使得化合物之活性形式可藉由代謝或其他生物過程產生。相對於藥物，前藥可具有改

變之代謝穩定性或輸送特徵、較少副作用或較低毒性。舉例而言，參見參考文獻 Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388-392頁。前藥亦可使用非藥物之化合物製備。

本發明提供一種經取代苯甲醛化合物之前藥，其能增加血紅素S之氧親和力。本發明亦提供該化合物的結構及其衍生物，以及其合成方法、其醫藥調配物及使用方法。

化合物

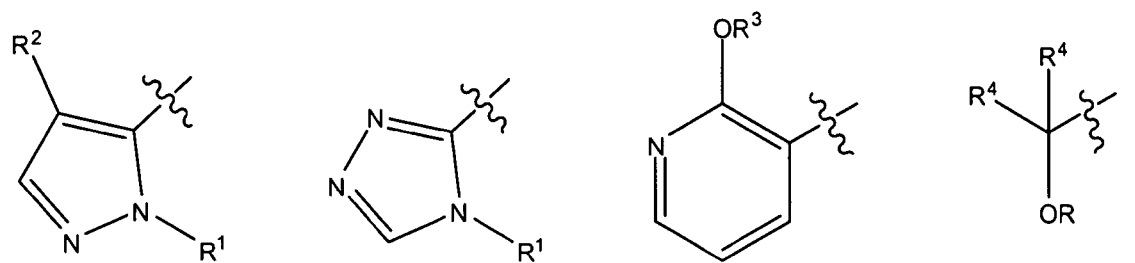
在本發明之某些態樣中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽，其中

A選自由以下組成之群：



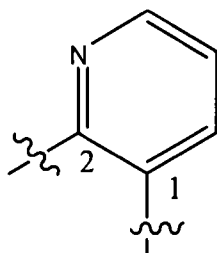
其中R¹為視情況經3-6個氟原子取代之C₁-C₆烷基；

R²為氫或C₁-C₆烷基；

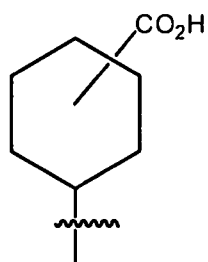
R³為C₁-C₆烷基；

各R⁴獨立地為氫或C₁-C₆烷基；

環B為

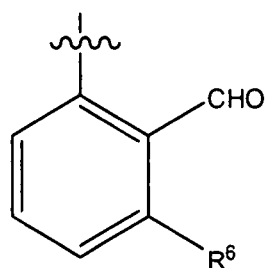
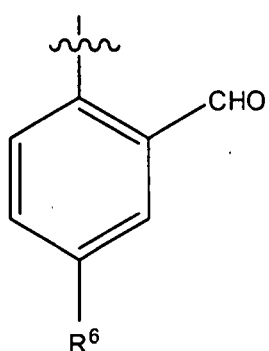
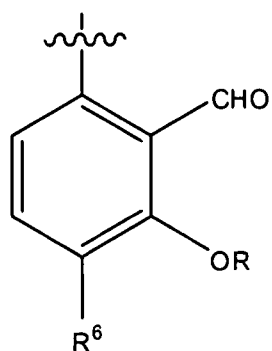
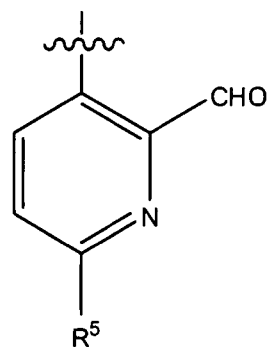
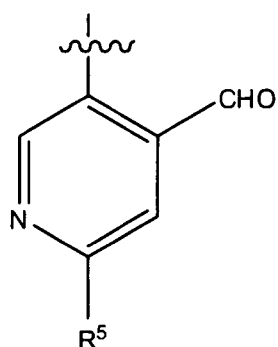
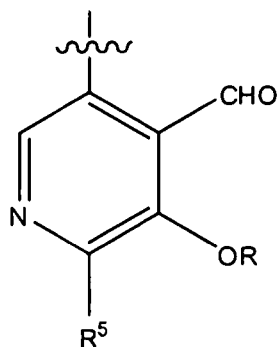


或環B與A一起為：



X為氧、S、SO或SO₂；

環C選自由以下組成之群：



其中R⁵選自由以下組成之群：氫；視情況經C₁-C₆烷氧基或至多3個氟原子取代之C₁-C₆烷氧基；C₁-C₆烷基；及鹵基；

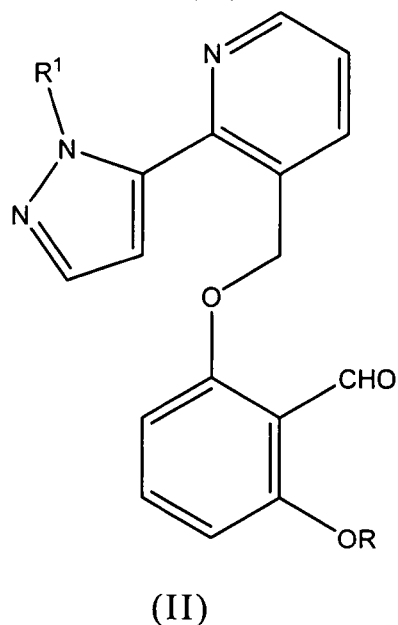
R⁶為氫或鹵基；

R為氫、含磷酸酯、二磷酸酯、磷酸酯或胺基磷酸酯之部分或另一前體部分；

其限制條件為該式(I)化合物包含至少1個OR基團，其中R不為氫；且

該等前體部分如本文在結構及官能性上進行定義。

在某些實施例中，提供一種式(II)化合物：



其中

R為氫、含磷酸酯、二磷酸酯、膦酸酯或胺基磷酸酯之部分或另一前體部分；

R¹為視情況經3-6個氟原子取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為該式(I)化合物包含至少1個OR基團，其中R不為氫，且

前體部分如本文在結構及官能性上進行定義。

在一個態樣中，R為氫、含磷酸酯、二磷酸酯、膦酸酯或胺基磷酸酯之部分或另一前體部分或前藥部分。前藥部分較佳賦予活性部分(其中R為氫)之至少2倍、更佳4倍溶解性及/或生物利用率，且更佳在活體內水解。前體部分如本文在結構及官能性上進行定義。

在一個實施例中，R為-COR⁹⁰、CO₂R⁹¹或CONR⁹²R⁹³，其中

R⁹⁰及R⁹¹獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、各含有至少1個鹼性

氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

R^{92} 及 R^{93} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、各含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或 R^{92} 及 R^{93} 與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基或二 C_1 - C_6 烷基胺基取代之4-9員雜環。

在某些實施例中， R 為 $-C(O)R^{31}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 或 $CONR^{13}R^{14}$ ，

各 R^{31} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

R^{13} 及 R^{14} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或 R^{13} 及 R^{14} 與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基或二 C_1 - C_6 烷基胺基取代之4-9員雜環。

R^1 較佳為異丙基。

在一個態樣中， R 為 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(S)OR^{31}$ 、 $C(O)SR^{31}$ 或 COR^{31} ，其中 R^{31} 如本文所定義。

在一個實施例中， R^{31} 為式 $(CR^{32}R^{33})_eNR^{34}R^{35}$ 之基團，其中

各 R^{32} 及 R^{33} 獨立地為 H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基，或 R^{32} 及 R^{33} 與其所鍵結之碳原子一起形成 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜環基或 C_3 - C_9 雜芳基環系統，或2個相鄰 R^{32} 部分或2個相鄰 R^{33} 部分與其所鍵結之碳原子一起形成 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜環基或 C_3 - C_9 雜芳基環系統；

各 R^{34} 及 R^{35} 為 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{34} 及 R^{35} 與其所鍵結之氮原子一起形成 C_3 - C_8 環烷基或 C_3 - C_9 雜環基環系統；

各雜環及雜芳基環系統視情況經 C_1 - C_3 烷基、 $-OH$ 、胺基及羧基取代；且

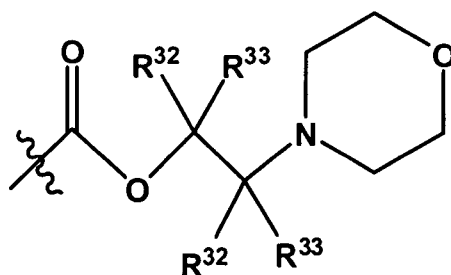
e 為1至4之整數。

在一些次佳實施例中， R^{34} 及 R^{35} 可為氫。

在一個實施例中，下標 e 較佳為2，且各 R^{32} 及 R^{33} 較佳獨立地選自基團H、 CH_3 及如下成員，其中 R^{32} 及 R^{33} 連接在一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或1,1-二側氧基-六氫-1 Δ^6 -硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

關於前藥基團，較佳實施例為 $NR^{34}R^{35}$ 為嗎啉基之化合物。

在一個實施例中，**R**為：



其中

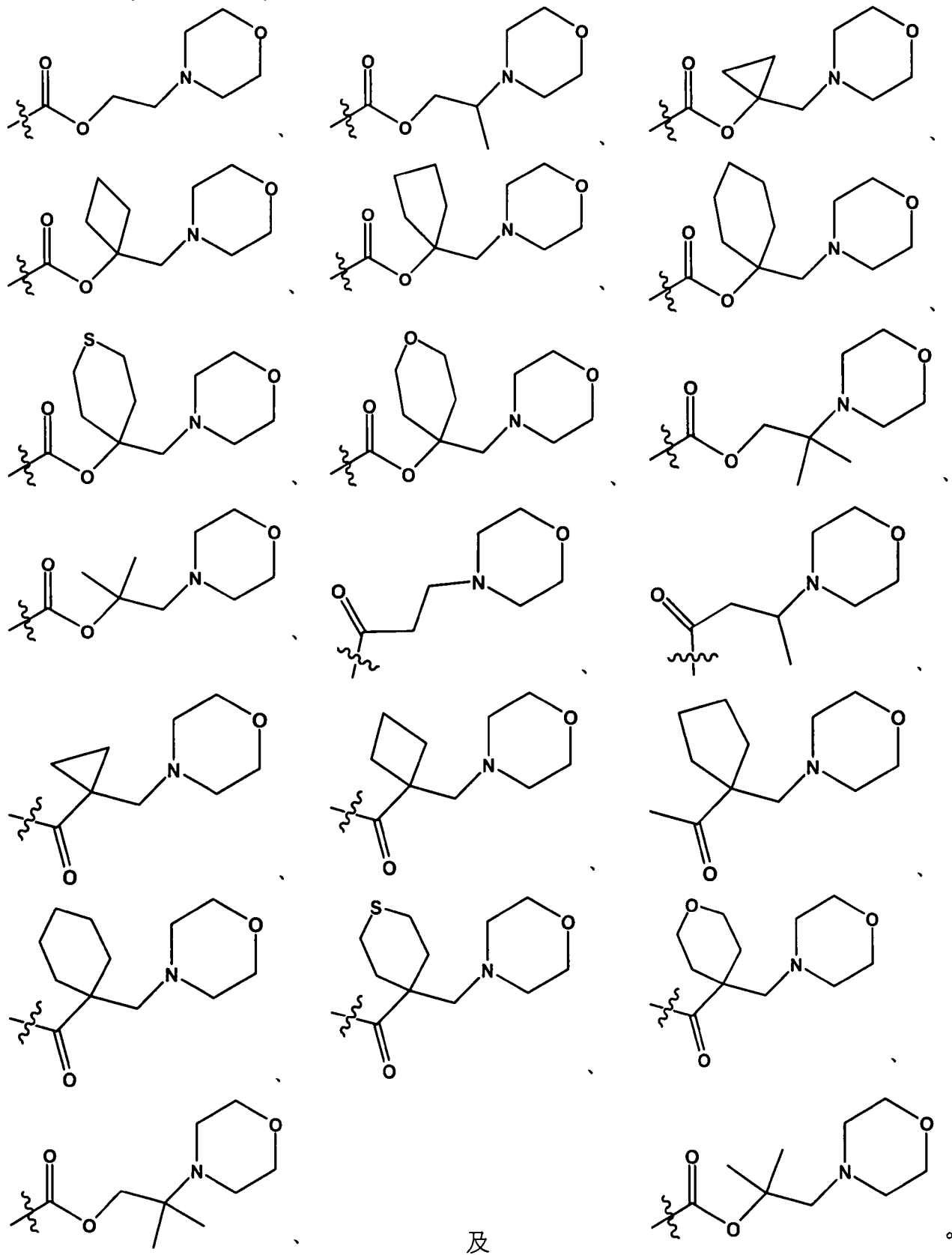
各 R^{32} 及 R^{33} 獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基，或視情況，若兩者均存在於同一取代基上，則可連接在一起形成 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜環基或 C_3 - C_9 雜芳基環系統。

在此實施例中，各 R^{32} 及 R^{33} 較佳獨立地為H、 CH_3 ，或連接在一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1,1-二側氧基-六氫-1 Δ^6 -硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

在一較佳實施例中，前藥部分與活性分子之其餘部分的鍵足夠穩定以使前藥之血清半衰期為約8至約24小時。

在本發明之一實施例中，前藥部分包含pKa接近7.5之生理學pH的三級胺。出於此目的，pKa在7.5之1個單位內的任何胺為適合替代性胺。該胺可由嗎啉基之胺提供。此6.5至8.5之pKa範圍使得高濃度之基本中性胺可存在於微鹼性小腸中。胺前藥之基本中性形式具有親脂性且經由小腸壁吸收至血液中。吸收至血流中後，前藥部分由天然存在於血清中之酯酶裂解而釋放活性化合物。

R之實例包括(但不限於)：

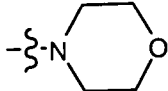
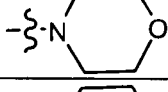
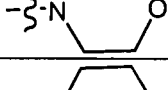
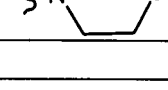
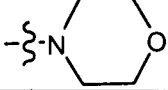
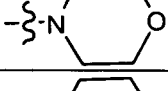
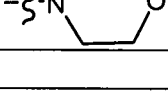


及

在另一實施例中，R如下所列：

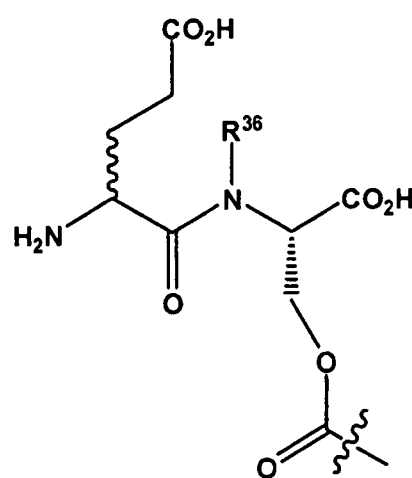
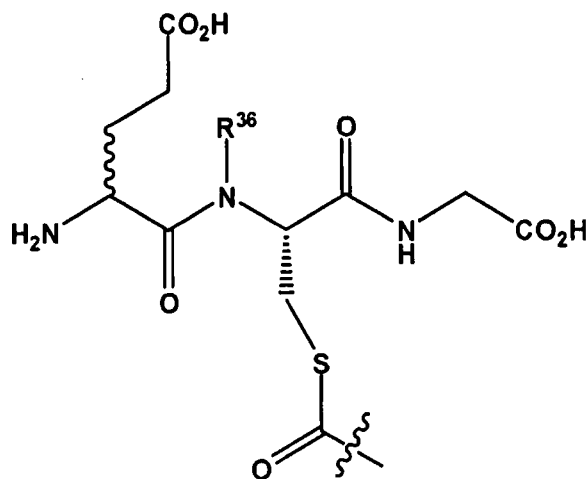
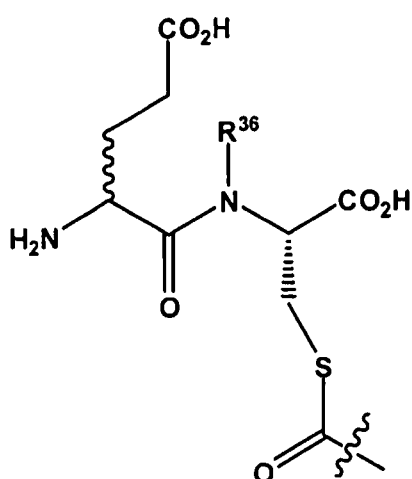
R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	



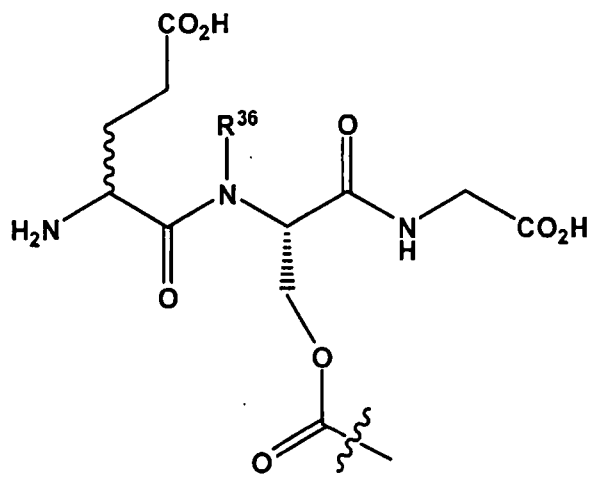
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$P(O)(OH)_2$				

其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，**R**為



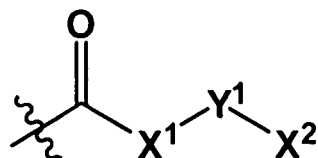
或



其中

R^{36} 為低碳烷基 (例如 C_1 - C_6 烷基)。

在另一態樣中， R 為：



其中 X^1 、 Y^1 及 X^2 如本文所定義。

在一個實施例中， X^1 選自由 O、S 及 NR^{37} 組成之群，其中 R^{37} 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

Y^1 為 $-C(R^{38})_2$ 或糖部分，其中各 R^{38} 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基；

X^2 選自由以下組成之群：鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、二醯基甘油、胺

基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、 C_1 - C_6 烷基硫基、PEG部分、膽汁酸部分、糖部分、胺基酸部分、二肽或三肽、PEG羧酸及-U-V，其中

U為O或S；且

V選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基、 $C(W^2)X^3$ 、 $PO(X^3)_2$ 及 SO_2X^3 ；

其中 W^2 為O或 NR^{39}

其中 R^{39} 為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基；且

各 X^3 獨立地為胺基、羥基、巯基、 C_1 - C_6 烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、 C_1 - C_6 烷基硫基、基於膽汁酸之烷氧基、糖部分、PEG部分及 $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^4R^{40}$ ，

其中：

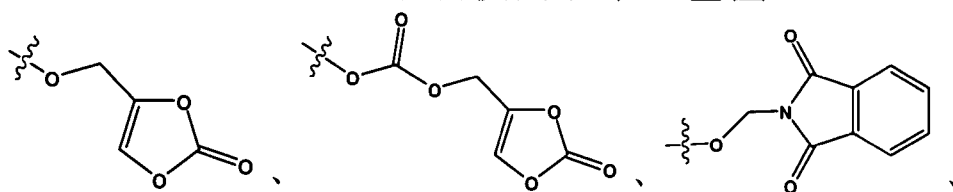
X^4 選自由O、S、S=O及 SO_2 組成之群；且

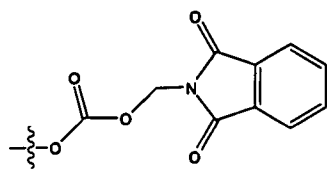
各 R^{40} 獨立地為 C_{10} - C_{22} 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基、 C_1 - C_8 伸烷基或 C_1 - C_8 伸雜烷基。

各雜環及雜芳基環系統視情況經 C_1 - C_3 烷基、-OH、胺基及羧基取代。

在一個實施例中，本發明使用以下 Y^1 基團： CH_2 、CHMe、CH(異丙基)、CH(第三丁基)、 $C(Me)_2$ 、 $C(Et)_2$ 、 $C(異丙基)_2$ 及 $C(丙基)_2$ 。

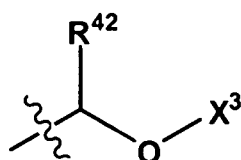
在另一實施例中，本發明使用以下 X^2 基團：





-OMe、-OEt、-O-異丙基、O-異丁基、O-第三丁基、-O-COMe、
-O-C(=O)(異丙基)、-O-C(=O)(異丁基)、-O-C(=O)(第三丁基)、-O-
C(=O)-NMe₂、-O-C(=O)-NHMe、-O-C(=O)-NH₂、-O-C(=O)-N(H)-
CH(R⁴¹)-CO₂Et，其中R⁴¹為側鏈C₁-C₆烷基或選自必需胺基酸中所存在
之側鏈基團的C₃-C₉雜環基；-O-P(=O)(OMe)₂、-O-P(=O)(O-異丙基)₂
及-O-P(=O)(O-異丁基)₂。各雜環視情況經一或多個、較佳1-3個C₁-C₃
烷基、-OH、胺基及/或羧基取代。

在另一實施例中，在一個實施例中，**R**為：



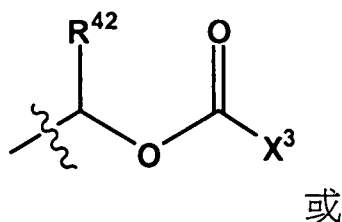
其中

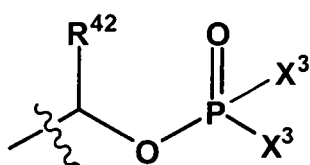
X³獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基
或C₃-C₉雜芳基；且

R⁴²獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-
C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基。

各雜環視情況經一或多個、較佳1-3個C₁-C₃烷基、-OH、胺基及/
或羧基取代。

在一個實施例中，**R**為：





其中

各 X^3 獨立地為胺基、羥基、巯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、 C_1 - C_6 烷基硫基、基於膽汁酸之烷氧基、糖部分、PEG 部分及 $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^4R^{40}$ ，

其中：

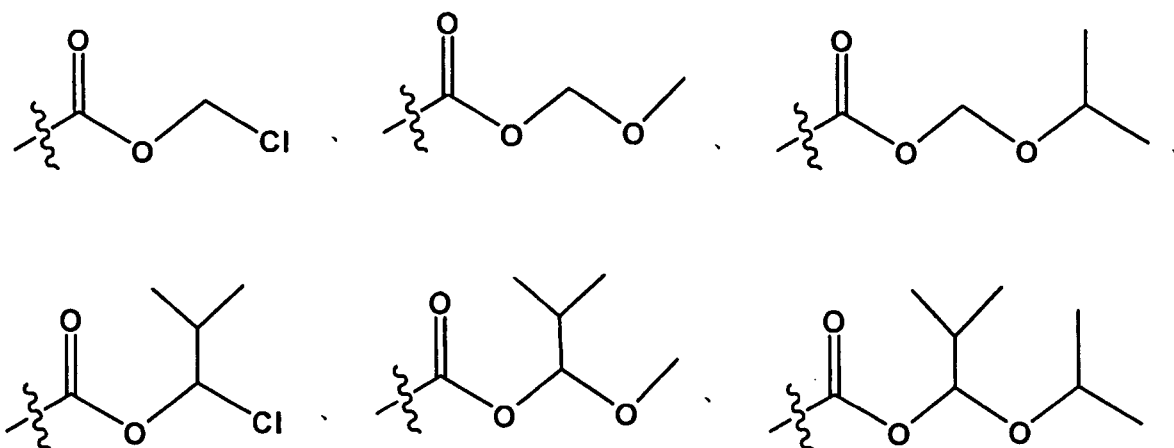
X^4 選自由 O、S、S=O 及 SO_2 組成之群；且

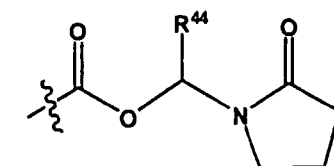
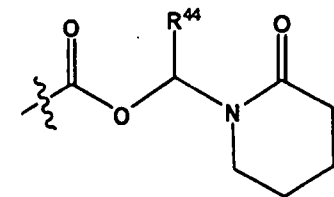
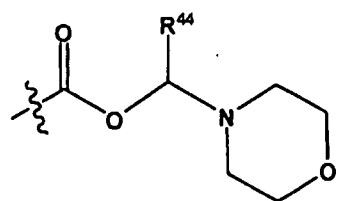
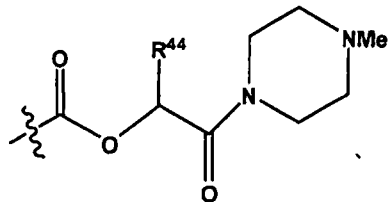
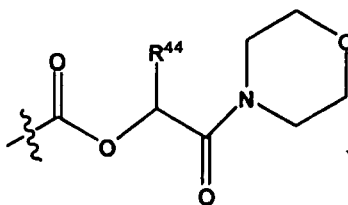
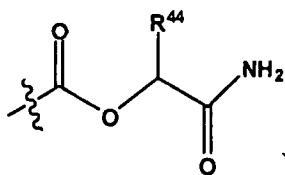
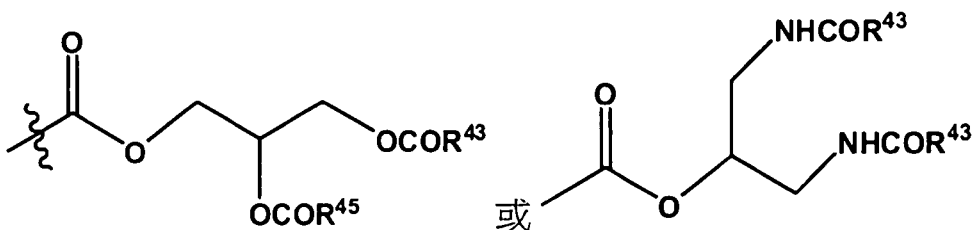
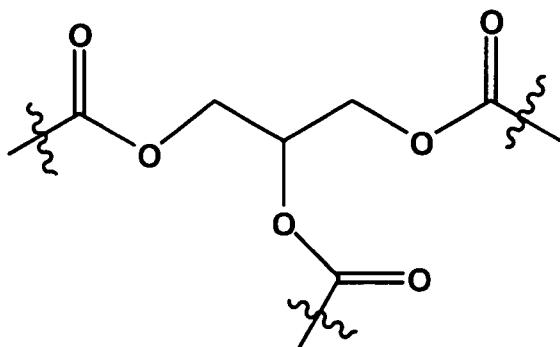
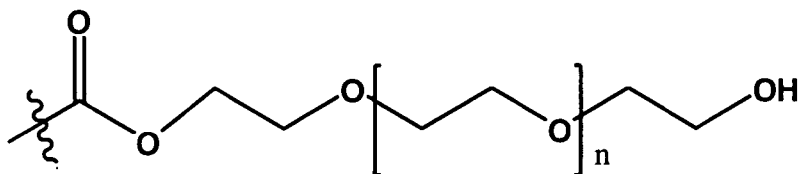
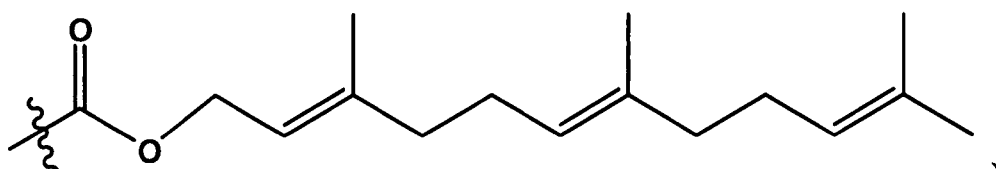
各 R^{40} 獨立地為 C_{10} - C_{22} 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基、 C_1 - C_8 伸烷基或 C_1 - C_8 伸雜烷基；且

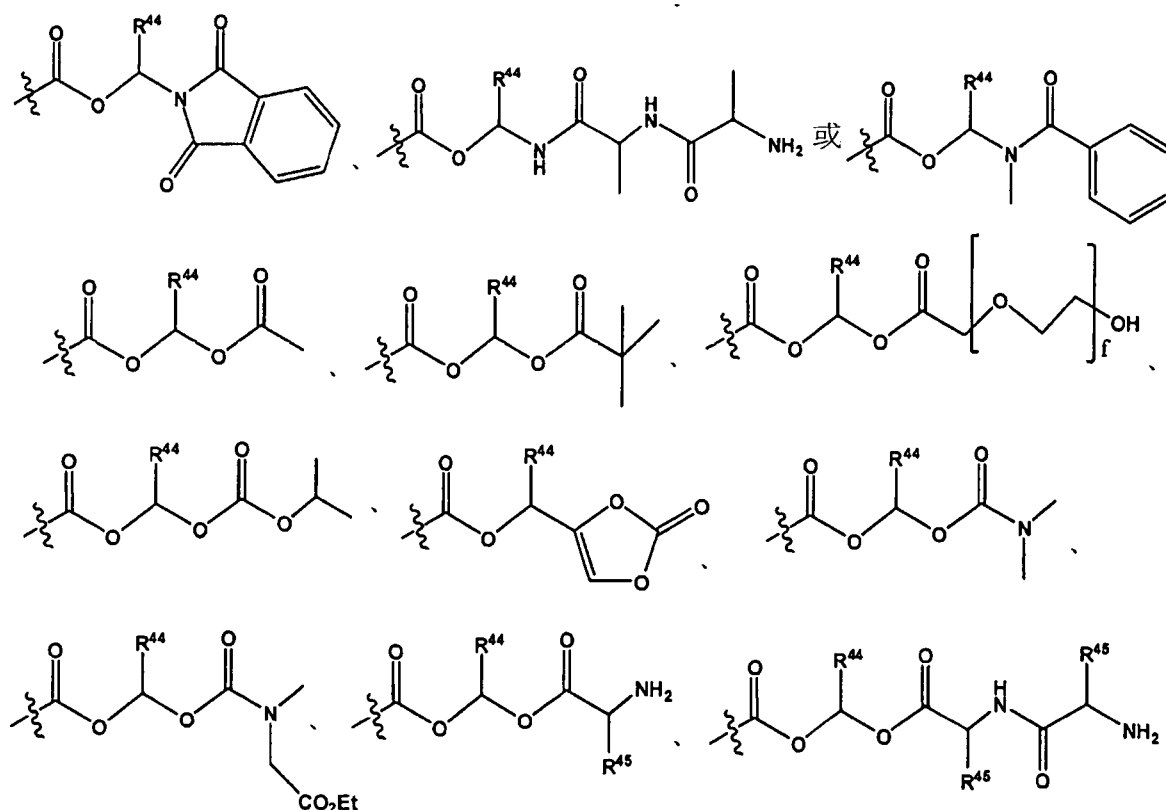
R^{42} 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基。

在一些實施例中， R^{42} 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基；且各 X^3 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基或 C_1 - C_6 烷基硫基。

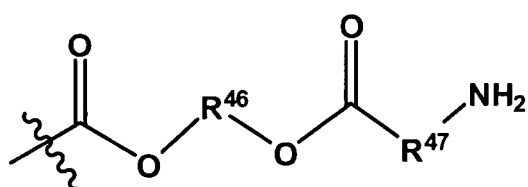
在一些實施例中，**R** 由以下結構表示：



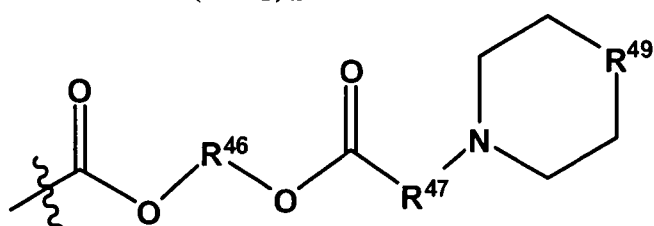




其中，在上述實例中， R^{43} 為 C_{10} - C_{22} 烷基或伸烷基， R^{44} 為H或 C_1 - C_6 烷基且 R^{45} 表示天然存在 α 胺基酸中所存在之側鏈烷基；

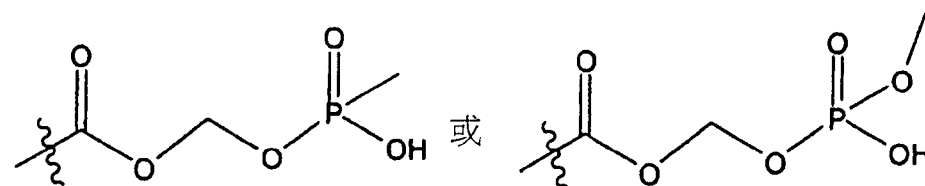


其中 R^{46} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=2-4$ ，且 $CO-R^{47}-NH_2$ 表示胺基醯基；或



其中 R^{46} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=2-4$ ， R^{47} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=1-3$ 且 R^{49} 為O或NMe。

在一個實施例中，**R**為：

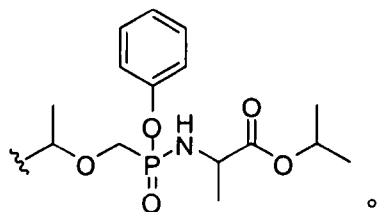


在一個態樣中，**R**為 $-C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$ ，

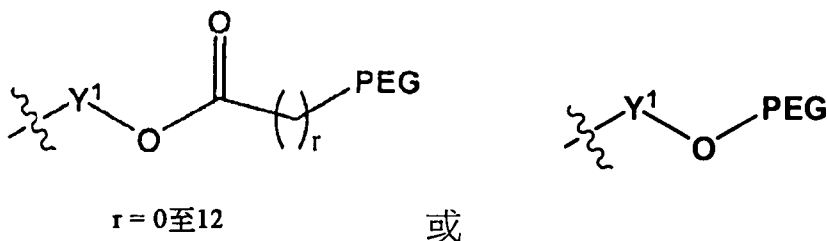
其中各 R^{200} 、 R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 及 R^{206} 獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基，其中各烷基、雜環基、環烷基、芳基及雜芳基視情況經取代。

在一些實施例中，**R**為 $-\text{CH}(R^{201})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})\text{OR}^{204}\text{NHR}^{206}$ ，其中 R^{201} 為 C_1 - C_8 烷基， R^{204} 為苯基，其視情況經取代。在一個實施例中， R^{206} 為 $-\text{CHR}^{207}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{208}$ ，其中 R^{207} 選自由天然存在胺基酸側鏈及其 $-\text{CO}_2\text{H}$ 酯組成之群，且 R^{208} 為 C_1 - C_8 烷基。在一個實施例中， R^{206} 為 C_1 - C_6 烷基，其視情況經1-3個 CO_2H 、 SH 、 NH_2 、 C_6 - C_{10} 芳基及 C_2 - C_{10} 雜芳基取代。

在一個實施例中，**R**為：



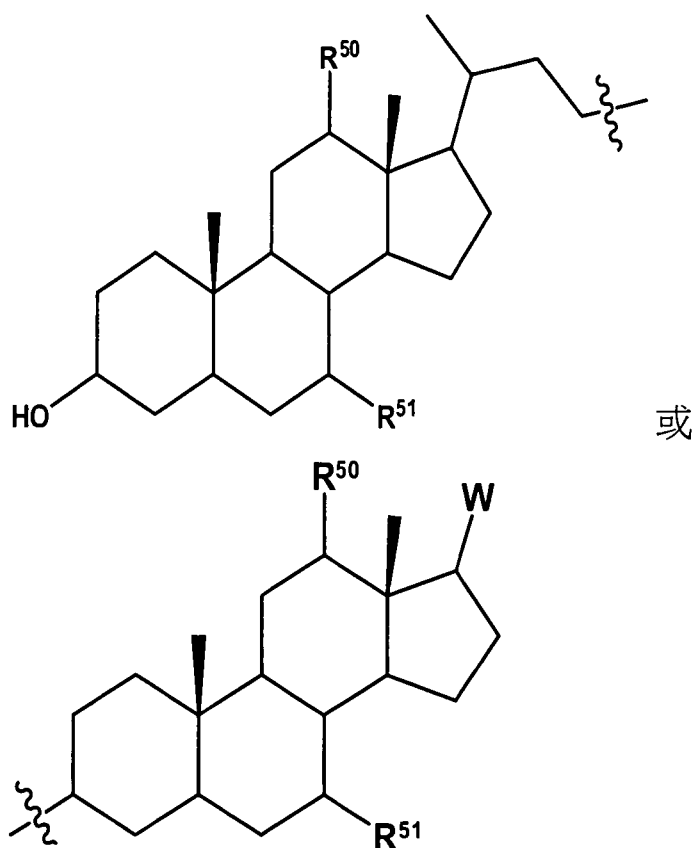
在一個實施例中，**R**為：



其中 Y^1 為 $-\text{C}(R^{38})_2$ ，其中各 R^{38} 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基。

可用於或適用於製備本發明化合物之各種聚乙二醇(PEG)部分及其相關合成方法描述於美國專利第6,608,076號；第6,395,266號；第6,194,580號；第6,153,655號；第6,127,355號；第6,111,107號；第5,965,566號；第5,880,131號；第5,840,900號；第6,011,042號；及第5,681,567號中。

在一個實施例中，**R**為



其中

R^{50} 為 -OH 或氫；

R^{51} 為 -OH 或氫；

W 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{W}^1$ ；

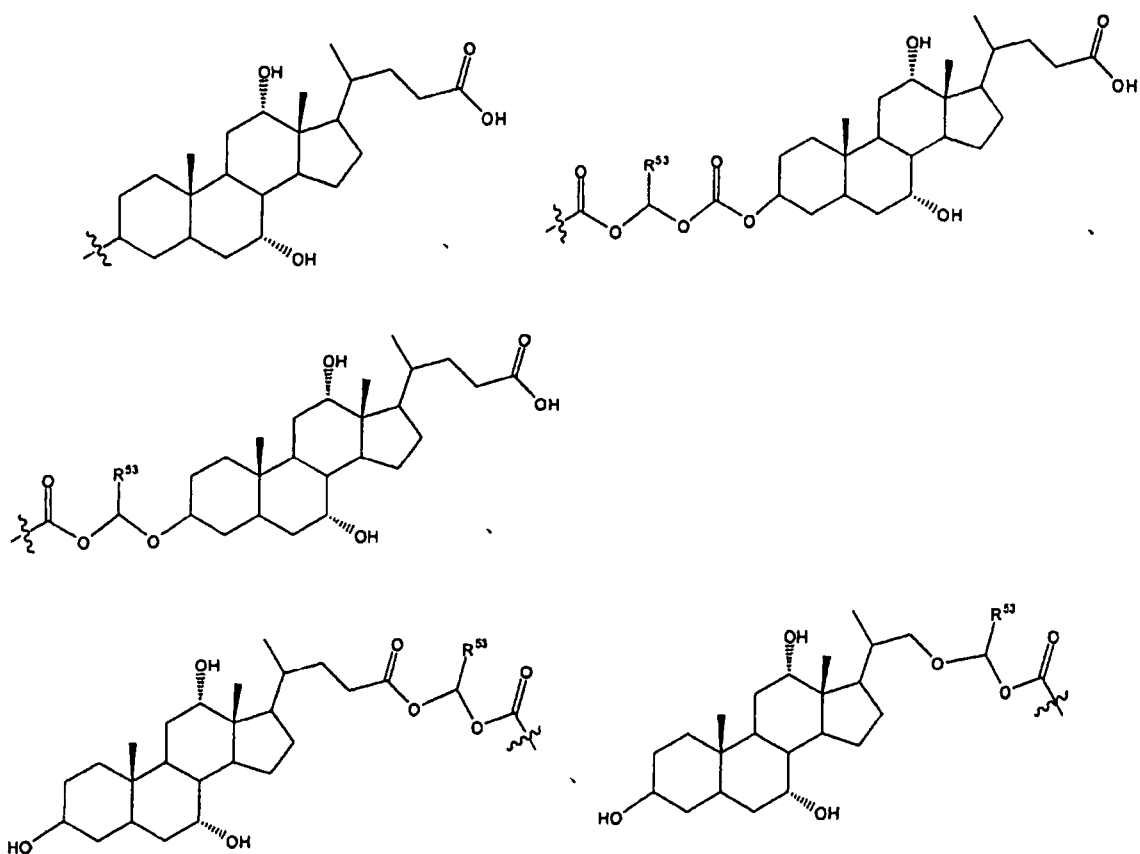
其中 W^1 為經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，其含有在生理學 pH 下視情況帶負電之部分，

該部分選自由以下組成之群： CO_2H 、 SO_3H 、 SO_2H 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$ 及 OSO_3H ，

其中 R^{52} 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 雜芳基。

各雜環及/或雜芳基環系統視情況經一或多個、較佳 1-3 個 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、-OH、胺基及/或羧基取代。

在一個實施例中，**R** 為：



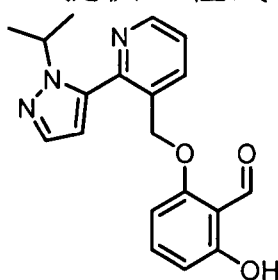
其中 R^{53} 為H或 C_1 - C_6 烷基。

在另一態樣中，**R**為 SO_3H 。

在另一態樣中，**R**包含可裂解連接基團，其中術語「可裂解連接基團」指在活體內具有短半衰期之連接基團。化合物中連接基團Z分解釋放或產生活性化合物。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期小於十小時。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期小於一小時。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期為一分鐘至十五分鐘。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個具有如下結構之連接基： $C^*-C(=X^*)X^*-C^*$ ，其中 C^* 為經取代或未經取代之亞甲基，且 X^* 為S或O。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $C^*-C(=O)O-C^*$ 連接基。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $C^*-C(=O)S-C^*$ 連接基。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $-C(=O)N^*-C^*-SO_2-N^*-$ 連接基，其中 N^* 為 $-NH-$ 或 C_1 - C_6 烷基胺基。在一個實施例中，可裂解連接基團由酯酶水解。

在一個實施例中，連接基團為自犧牲連接基團，諸如Firestone之美國專利公開案2002/0147138；PCT申請案第US05/08161號及PCT公開案第2004/087075號中所揭示。在另一實施例中，連接基團為酶之受質。一般參見Rooseboom等人，2004, Pharmacol. Rev. 56:53-102。

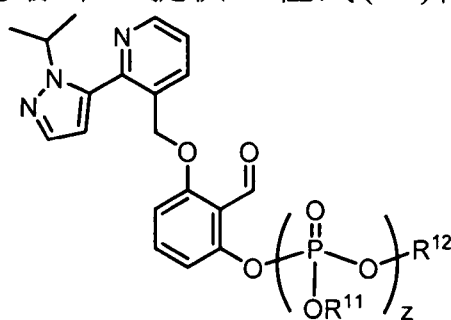
在本發明之某些態樣中，提供一種式(III)化合物之前藥：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種式(IV)化合物：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{11} 及 R^{12} 獨立地選自由以下組成之群：

氫，

視情況經1-3個 C_6-C_{12} 芳基取代之 C_1-C_6 烷基，該等 C_6-C_{12} 芳基視情況經取代；

視情況經取代之 C_6-C_{12} 芳基；及

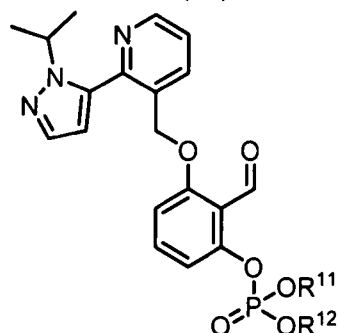
保護基；且

z 為1、2或3。

在一些實施例中， z 為1。在一些實施例中， z 為2。在一些實施例

中， z 為3。

在一個實施例中，提供一種式(V)化合物：



(V)

或其醫藥學上可接受之鹽。

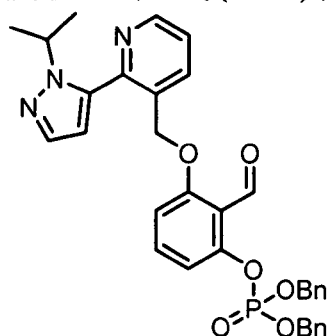
在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 選自甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為甲基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為乙基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為丙基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為經1-3個 C_6 - C_{12} 芳基取代之 C_1 - C_6 烷基，該等 C_6 - C_{12} 芳基視情況經取代。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為經1-3個苯基取代之甲基，該等苯基視情況經取代。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為經苯基取代之甲基，該苯基視情況經1-3個選自由 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基及硝基組成之群的基團取代。

在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為獨立地為 C_6 - C_{12} 芳基，其視情況經1-3個選自由 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基及硝基組成之群的基團取代。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為經1-3個選自由 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基及硝基組成之群的基團取代的苯基。在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 為苯基。

在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 獨立地為保護基。在一些實施例中，該等保護基獨立地選自由以下組成之群：2-氰基乙基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、2-苯甲醯胺、烯丙基、4-甲基硫基-1-丁基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(三苯基矽烷基)乙基、2,2,2-三氯乙基、4-甲氧基苯甲

基、4-硝基苯甲基、2,4-二硝基苯甲基、4-氯苯甲基及苄基-9-甲基。

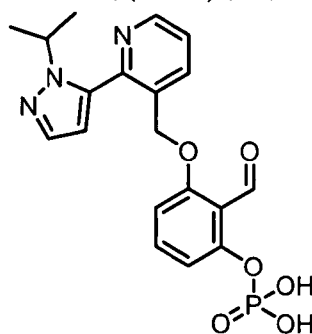
在一個態樣中，本文提供一種式(V-A)化合物：



(V-A)

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，本文提供式(V-B)化合物：



(V-B)

或其醫藥學上可接受之鹽。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含任何本文所述化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

該等組合物可經調配以用於不同投藥途徑。儘管適用於經口傳遞之組合物可能最常使用，但亦可使用其他途徑，包括經皮、靜脈內、動脈內、經肺、經直腸、經鼻、經陰道、經舌、肌肉內、腹膜內、皮內、顱內及皮下途徑。用於投與任何本文所述化合物之適合劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、粉末、氣霧劑、栓劑、非經腸藥劑及口服液(包括懸浮液、溶液及乳液)。亦可例如以經皮貼片形式使用持續釋放劑型。所有劑型均可使用此項技術中之標準方法製備(參見例如

Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, A. Oslo編輯, Easton Pa. 1980)。

醫藥學上可接受之賦形劑無毒, 輔助投藥且不會不利地影響本發明化合物之治療效益。該等賦形劑可為熟習此項技術者一般可獲得之任何固體、液體、半固體或氣體賦形劑(用在氣霧劑組合物情況下)。本發明之醫藥組合物藉由習知方式使用此項技術中已知之方法製備。

本文所揭示之組合物可與醫藥製劑中常用之任何媒劑及賦形劑結合使用, 例如滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可脂、水性或非水性溶劑、油類、烷烴衍生物、二醇類, 等。著色劑及調味劑亦可添加於製劑中, 尤其用於經口投與之製劑中。溶液可使用水或生理學上相容之有機溶劑(諸如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亞碸、脂肪醇、三酸甘油酯、甘油之偏酯及其類似物)製備。

固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、羥基丙基纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉及其類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油, 包括彼等源於石油、動物、植物或合成之油, 例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。在某些實施例中, 本文所提供之組合物包含 α -生育酚、阿拉伯膠及/或羥基丙基纖維素中之一或多者。

在一個實施例中, 本發明提供持續釋放調配物, 諸如包含有效量之本文所提供化合物之藥物儲槽或貼片。在另一實施例中, 貼片進一步在 α -生育酚存在下以各別或組合方式包含阿拉伯膠或羥基丙基纖維素。羥基丙基纖維素較佳具有10,000至100,000之平均MW。在一更佳實施例中, 羥基丙基纖維素具有5,000至50,000之平均MW。

本發明之化合物及醫藥組合物可以單獨使用或與其他化合物組



合使用。當與另一藥劑一起投與時，共同投藥法可為使兩者之藥理學作用在患者中同時表現之任何方式。由此，共同投藥法無需使用單一醫藥組合物、相同劑型或甚至相同投藥途徑投與本發明化合物與另一藥劑，或無需精確同時地投與兩種藥劑。然而，共同投藥法最方便採用相同劑型及相同投藥途徑實質上同時完成。顯然，該投藥法最宜藉由在本發明之新穎醫藥組合物中同時傳遞兩種活性成分進行。

治療方法

在本發明之態樣中，提供一種提高組織及/或細胞氧化之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之態樣中，提供一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之態樣中，提供治療與缺氧有關之病狀的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之其他態樣中，提供一種治療與鎌狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之其他態樣中，提供治療鎌狀細胞病之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。在本發明之其他態樣中，提供一種治療癌症、肺病、中風、高原病、潰瘍、褥瘡、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、急性呼吸病症候群及創傷之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

合成方法

亦提供製備本文所述化合物之某些方法。該等反應較佳在熟習此項技術者在閱讀本發明後顯然了解之合適惰性溶劑中執行足夠時間期，直到由薄層層析、 $^1\text{H-NMR}$ 等所觀察確保反應實質上已完成。若需要加速反應，則可如熟習此項技術者所熟知加熱反應混合物。如熟習此項技術者在閱讀本發明後顯然了解，最終及中間化合物必要時可藉由相關技術已知方法純化，諸如結晶、沈澱、管柱層析及其類似方法。

下文以流程展示合成式(I)化合物之說明性及非限制性方法。

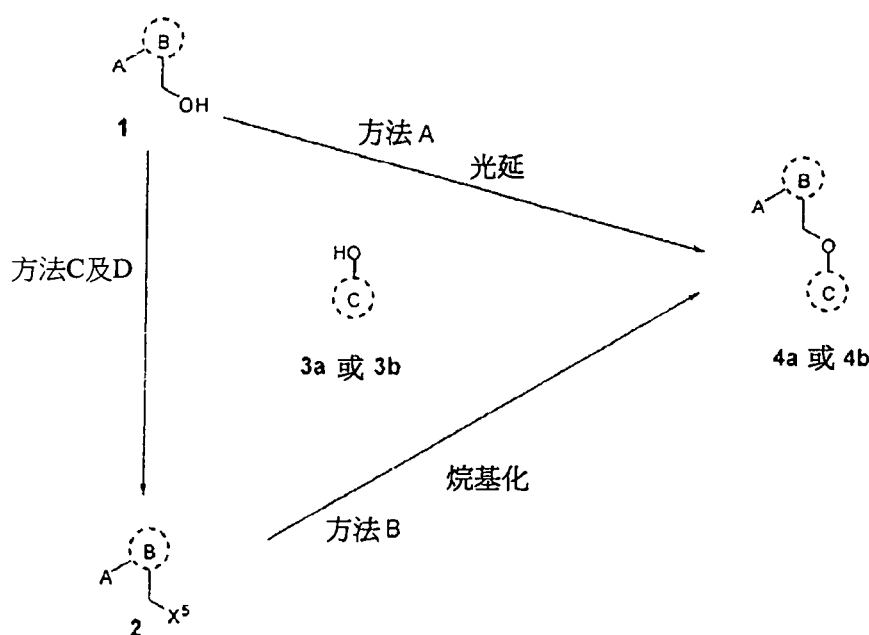
在整個本申請案中，以下縮寫具有以下含義。若未定義，則術語具有其普遍接受之含義。

$^{\circ}\text{C}$	=	攝氏度
RT	=	室溫
min	=	分鐘
h	=	小時
μL	=	微升
mL	=	毫升
mmol	=	毫莫耳
eq	=	當量
mg	=	毫克
ppm	=	百萬分率
LC-MS	=	液相層析-質譜
HPLC	=	高效液相層析
NMR	=	核磁共振
Ph_3PBr_2	=	三苯基膦二溴化物
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DCM	=	二氯甲烷
THF	=	四氫呋喃
DIAD	=	偶氮二甲酸二異丙酯
DEAD	=	偶氮二甲酸二乙酯
PEG	=	聚乙二醇
H β CD	=	羥基-丙基- β -環糊精

在以下流程中，「A」指本文所述之取代基「A」。 $\textcircled{\text{A}}$ 指本文所述之取代基「A」的芳基或雜芳基成員。 $\textcircled{\text{B}}$ 及 $\textcircled{\text{C}}$ 指本文所述之環B及C。



流程1



自經取代之亞甲基醇(1)及羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(4a/4b)的通用方法A(流程1)。在氮氣下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)(0.1-2 mmol)與經取代之亞甲基醇(1)(0.8至1.2 eq)及PPh₃(1-1.5 eq)於無水THF(1-10 mL)中之混合物直至完全溶解。在冰浴上冷卻溶液至0°C且經1-20分鐘之時間期逐滴添加DIAD或DEAD(1.1 eq)於THF或甲苯中之溶液。經過90分鐘時，停止使用冰浴冷卻且在室溫下攪拌混合物2-48小時。攪拌混合物10分鐘，隨後經由二氧化矽填料過濾。用乙酸乙酯(2-20 mL)洗滌二氧化矽。蒸發經合併之濾液且高真空下乾燥殘餘物。藉由製備型HPLC或急驟矽膠層析純化殘餘物。

自經取代之二鹵甲烷(2)及羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(4a/4b)的通用方法A(流程1)。在室溫下或加熱至120°C下，在氮氣氛圍下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)(0.1-2 mmol, 1-4 eq.)、經取代之二氯甲烷或二溴甲烷(2)(1 eq)及K₂CO₃(2-5 eq)(亦可添加催化量之NaI或Bu₄NI)於DMF或乙腈(1至10 mL)中之混合物0.5-8小時。在操作法A中，向反應混合物中添加水，收集沈澱之產

物，用水洗滌，隨後進行製備型HPLC或急驟矽膠層析純化。在操作法B(針對不沈澱之產物)中，在0℃下添加稀鹽酸或NH₄Cl水溶液以調整pH值至約7，使反應混合物分配於乙酸乙酯或二氯甲烷與氯化鈉水溶液之間且分離有機層，乾燥且在真空下移除溶劑，得到粗產物，藉由自動矽膠管柱層析使用適當溶劑混合物(例如乙酸乙酯/己烷)純化。

製備經取代之二氯甲烷(2a)之通用方法C。在0℃或室溫下向經取代之亞甲基醇(1)(0.1至2 mmol)於DCM(1-10 mL)中之溶液中逐滴添加SOCl₂(2 eq至5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘至6小時或直至判定反應完成為止(LC/MS)。經旋轉蒸發儀濃縮反應混合物至乾。將粗製氯化物殘餘物懸浮於甲苯中，音波處理且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到通常呈灰白色固體狀之經取代之二氯甲烷(2)，其不經進一步純化即用於下一步驟。或者，隨後添加1 N Na₂CO₃水溶液，得到pH值約8之溶液。用DCM(3×10-50 mL)萃取混合物，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製之經取代之二氯甲烷(2a)，隨後藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯-己烷)純化。

製備經取代之二溴甲烷(2b)的通用方法D。在0℃或室溫下向經取代之亞甲基醇(1)(0.1至2 mmol)於DCM(1-10 mL)中之溶液中逐滴添加Ph₃PBr₂(2 eq至5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘至2小時或直至判定反應完成為止(LC/MS)。經旋轉蒸發儀濃縮反應混合物至乾。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到純溴化物2b。

以帶有三級胺之游離羧酸為起始物來合成酯前藥。在非質子性溶劑中活化游離酸以進行酯形成，隨後在惰性鹼(諸如三乙胺)存在下與游離醇基反應，得到酯前藥。羧酸之活化條件包括在非質子性溶劑中，視情況在催化量之二甲基甲醯胺存在下使用乙二醯氯或亞硫醯氯形成醯基氯，繼而蒸發。非質子性溶劑之實例包括(但不限於)二氯甲烷、四氫呋喃及其類似物。或者，可藉由使用試劑(諸如BOP(苯并三

唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽)及其類似物(參見Nagy等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376))於原位進行活化，繼而與游離醇反應。酯產物分離可藉由如下操作實行：對於弱酸性水溶液，用有機溶劑(諸如乙酸乙酯或二氯甲烷)萃取；繼而鹼處理酸性水相，使其呈鹼性；繼而用有機溶劑(例如乙酸乙酯或二氯甲烷)萃取；蒸發有機溶劑層；且自溶劑(諸如乙醇)再結晶。視情況，可用酸(諸如HCl或乙酸)酸化溶劑，得到其醫藥學上可接受之鹽。或者，可使粗反應物通過帶有質子化形式之磺酸基團的離子交換柱，用去離子水洗滌且用氨水溶離；繼而蒸發。

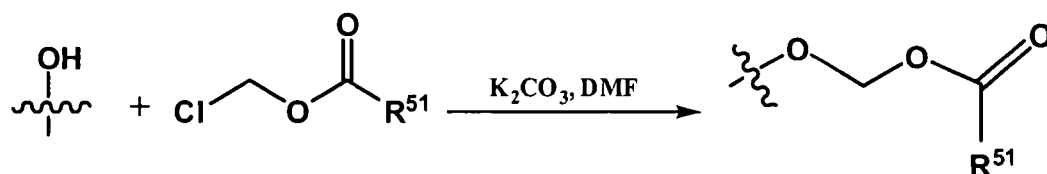
帶有三級胺之適合游離酸可購得，諸如2-(N-嗎啉基)-丙酸、N,N-二甲基-β-丙胺酸及其類似物。非市售酸可以簡單方式經由標準文獻程序合成。

碳酸酯及胺基甲酸酯前藥可以類似方法製備。舉例而言，可使用活化劑(諸如光氣或羰基二咪唑)活化胺基醇及二胺，得到經活化碳酸酯，其又可與醇及/或本文所用化合物上之酚羥基反應，得到碳酸酯及胺基甲酸酯前藥。

可用於或適用於製備本發明化合物之各種保護基及其相關合成方法可修改自參考文獻Testa等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, 2003年6月, Wiley-VCH, Zurich, 419-534及Beaumont等人, Curr. Drug Metab. 2003, 4:461-85。

如下**流程2**藉由修改來自參考文獻Sobolev等人, 2002, J. Org. Chem. 67:401-410之方法提供一種合成醯氧基甲基型前藥的方法。

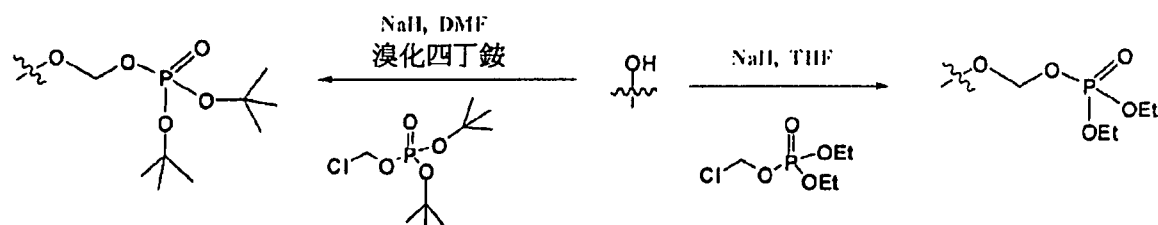
流程2



其中R⁵¹為C₁-C₆烷基。

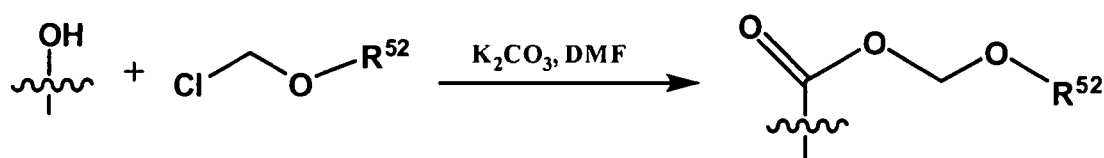
如下流程3藉由修改來自Mantyla等人, 2004, J. Med. Chem. 47:188-195之方法提供一種合成磷醯氧基甲基型前藥的方法。

流程3



如下流程4提供一種合成烷氧基甲基型前藥之方法

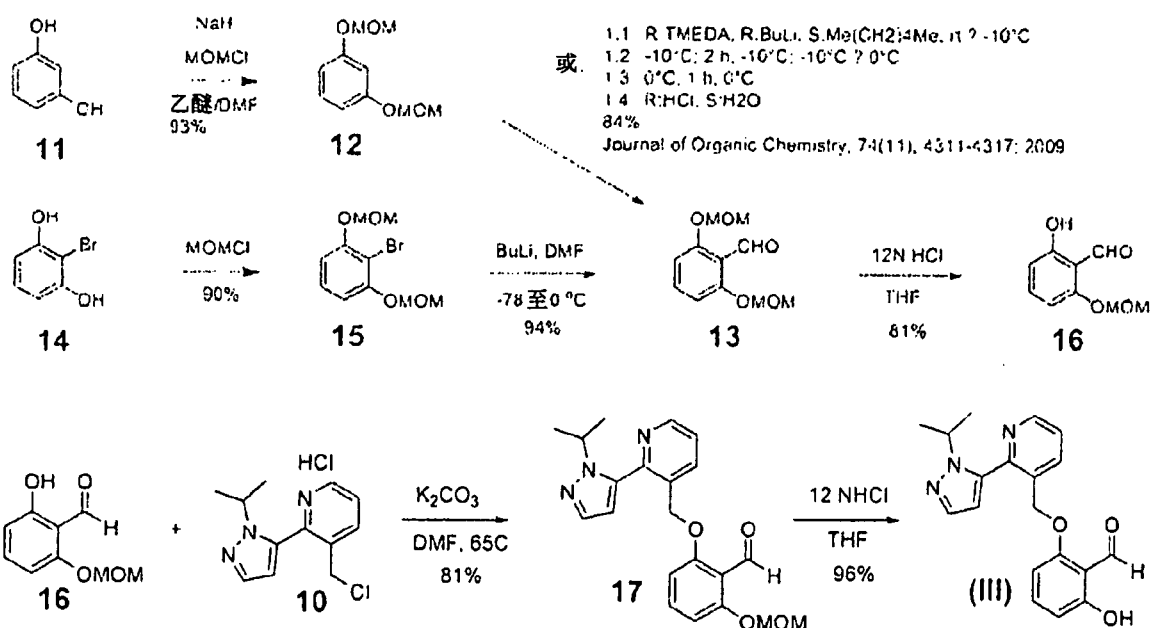
流程4



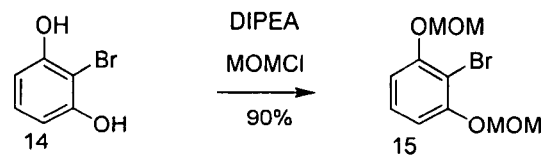
其中R⁵²為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基。

式(III)化合物如下文示意性描述及下文詳述來合成。

1.1 R:TMEDA, R:BuLi, S:THF, 2 h, -10°C
1.2 1 h, 0°C; 83%
Org Lett 14(10), 2516-2519; 2012

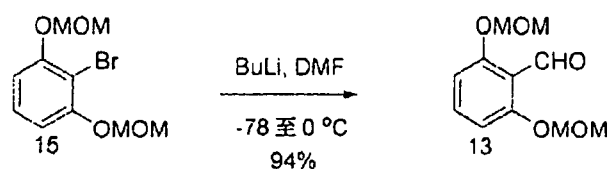


實例1：合成化合物15



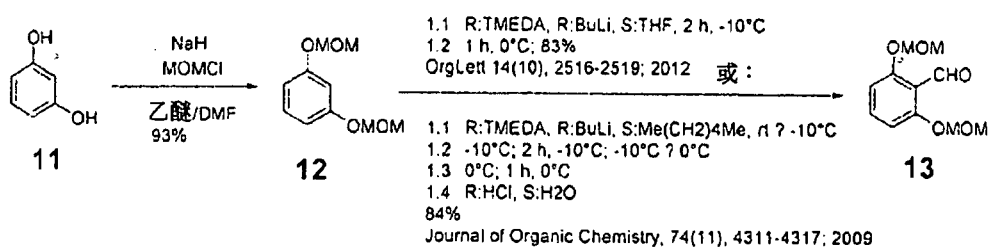
在0℃下向2-溴苯-1,3-二醇(5 g, 26.45 mmol)於DCM(50 ml)中之溶液中添加DIPEA(11.54 mL, 66.13 mmol)及MOMCl(4.42 mL, 58.19 mmol)。在0℃下攪拌混合物1.5小時，隨後升溫至室溫。用DCM稀釋溶液，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 4:1)純化，得到所要產物15.58 g(90%)。

實例2：自15合成化合物13



在-78℃下向2-溴-1,3-雙(甲氧基甲氧基)苯(15)(19.9 g, 71.8 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中逐滴添加BuLi(2.5 M, 31.6 mL, 79.0 mmol)。在-78℃下攪拌溶液25分鐘(得到白色渾濁混合物)，隨後升溫至0℃且攪拌25分鐘。反應混合物緩慢變得均勻。在0℃下向溶液中添加DMF。25分鐘後，HPLC展示反應完成。用飽和NH₄Cl(150 mL)淬滅混合物，用乙醚(300 mL)稀釋。分離有機層，再用乙醚(2×200 mL)萃取水層且合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，濕磨，得到14.6 g所要產物。隨後濃縮濾液且藉由管柱純化，又得到0.7 g，總質量為15.3 g。

實例3：自間苯二酚11合成化合物13



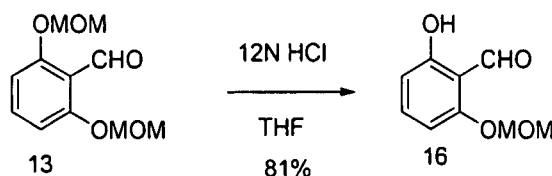
在氮氣氛圍下向配備有機機械攪拌器之三頸圓底燒瓶中饋入0.22 mol NaH(50%於礦物油中之懸浮液)。依序用2份(100 mL)正己烷及300

mL無水乙醚洗滌NaH；隨後添加80 mL無水DMF。隨後逐滴添加0.09 mol間苯二酚**11**溶解於100 mL乙醚中之溶液且在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後緩慢添加0.18 mol MOMCl。在室溫下攪拌1小時後，添加250 mL水且用乙醚萃取有機層。用鹽水洗滌萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，隨後濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析純化，得到化合物**12**(93%產率)。

在氮氣氛圍下向三頸圓底燒瓶中饋入110 mL正己烷、0.79 mol BuLi及9.4 mL四甲基乙二胺(TMEDA)。在 -10°C 下冷卻混合物且緩慢添加0.079 mol雙苯基醚**12**。使所得混合物在 -10°C 下保持磁力攪拌2小時。隨後，使溫度升至 0°C 且逐滴添加0.067 mol DMF。1小時後，添加HCl水溶液直至pH值為酸性；隨後用乙醚萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，得到醛**13**(84%)。

2,6-雙(甲氧基甲氧基)苯甲醛(**13**): 熔點 $58-59^\circ\text{C}$ (正己烷); IR (KBr) ν : 1685 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (s, 6H, 2 OCH_3), 5.28 (s, 4H, 2 OCH_2O), 6.84 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H-3, H-5), 7.41 (t, 1H, $J = 8.40$ Hz, H-4), 10.55 (s, 1H, CHO); MS, m/e (相對強度) 226 (M^+ , 3), 180 (4), 164 (14), 122 (2), 92 (2), 45 (100); $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 之分析計算值: C, 58.40; H, 6.24。實驗值: C, 57.98; H, 6.20。

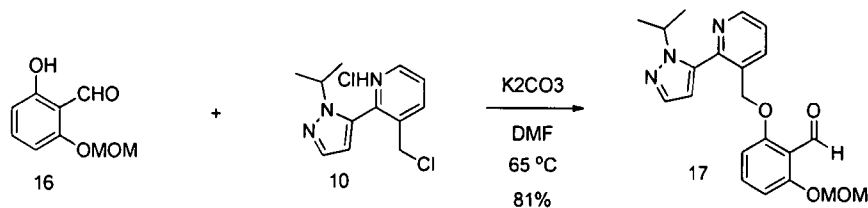
實例4：合成化合物**16**



在 N_2 下向2,6-雙(甲氧基甲氧基)苯甲醛(**13**)(15.3 g, 67.6 mmol)於THF(105 mL)(用 N_2 吹洗溶劑)中之溶液中添加濃HCl(12 N, 7 mL)，隨後在 N_2 下再攪拌1.5小時。向溶液中添加鹽水(100 mL)及乙醚(150 mL)。分離有機層且再用乙醚(2×200 mL)萃取水層。合併有機層，用

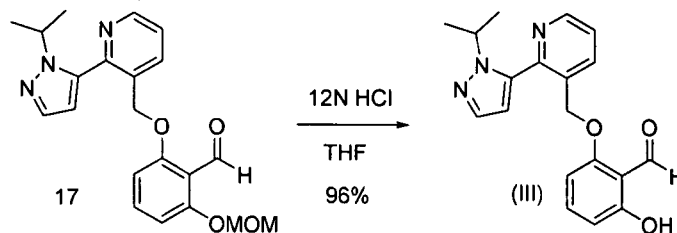
鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(300 g，己烷/EtOAc = 85:15)純化，得到呈黃色液體狀之所要產物**16**(9.9 g)。

實例5：合成化合物**17**



向2-羥基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(**16**)(10.88 g，59.72 mmol)於DMF(120 mL)(用N₂吹洗DMF溶液10分鐘)中之溶液中添加K₂CO₃(32.05 g，231.92 mmol)及3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶鹽酸鹽(**10**)(15.78 g，57.98 mmol)。在65℃下加熱混合物1.5小時，冷卻至室溫，傾倒於冰水(800 mL)中。藉由過濾分離沈澱之固體，乾燥且濃縮，得到所要產物(**17**，18 g)。

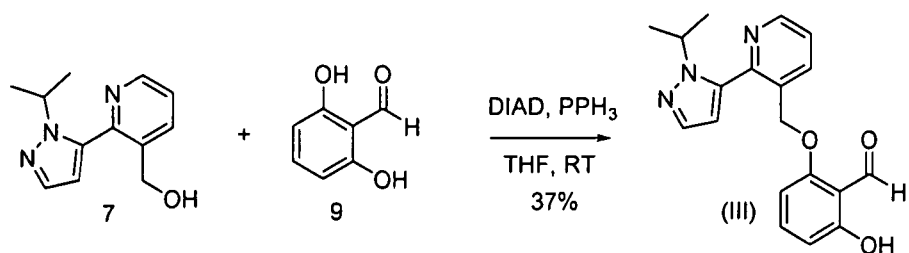
實例6：合成化合物(III)



向2-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(**17**)(18 g，47.19 mmol)於THF(135 mL，用N₂吹洗該溶液)中之溶液中添加濃HCl(12 N，20 mL)。在室溫下攪拌溶液3小時，此時HPLC展示反應完成。將混合物添加至NaHCO₃(15 g)於水(1.2 L)中之溶液中，且藉由過濾收集所得沈澱物，乾燥，得到粗固體，藉由管柱(DCM/EtOAc = 60:40)進一步純化，得到純產物(15.3 g)。

實例7：合成化合物(III)(游離鹼)及其鹽酸鹽形式

由在光延條件下使醇中間物**7**與2,6-二羥基苯甲醛**9**偶合獲得化合物(III)游離鹼(40 g)。亦提供如下程序：



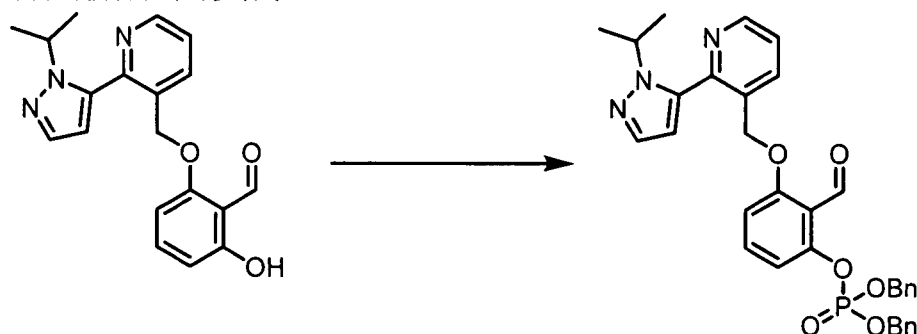
實例8：藉由光延偶合合成化合物(III)

向用氮氣吹洗且維持氮氣惰性氛圍之2000-mL三頸圓底燒瓶中置放[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]甲醇(7)(70 g, 322.18 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(1000 mL)中之溶液。向反應混合物中添加2,6-二羥基苯甲醛(9)(49.2 g, 356.21 mmol, 1.10當量)及PPh₃(101 g, 385.07 mmol, 1.20當量)。繼而在攪拌下逐滴添加DIAD(78.1 g, 386.23 mmol, 1.20當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用500 mL H₂O稀釋所得溶液。用3×500 mL二氯甲烷萃取所得溶液，經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施用於用EA:PE(1:50-1:3)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到粗產物。將粗產物自比率為1/1.5之異丙醇/H₂O再結晶。此得到40 g(37%)呈淡黃色固體狀之2-羥基-6-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲醛。化合物展現80-82°C之熔點。MS (ES, *m/z*): 338.1 [M+1]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72(s, 1H), 10.21(s, 1H), 8.76(d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.24(d, *J*=2.7Hz, 1H), 7.55(m, 3H), 6.55(m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=5.1Hz, 6H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.67 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

在另一方法中，得到數公克數量(20 g)之多批化合物(III)游離

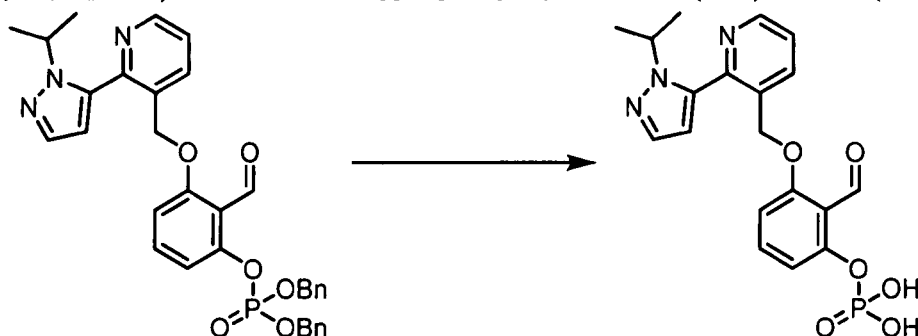
鹼。此途徑之優勢為使用經單保護之2,6-二羥基苯甲醛(**16**)，其可有效去除雙烷基化副產物之可能性。可由溴間苯二酚(**14**)或間苯二酚(**11**)獲得2,6-二羥基苯甲醛(**16**)之單-MOM醚[*Journal of Organic Chemistry*, 74(11), 4311-4317; 2009中所述之程序]。下文提供所有步驟及程序。由於酚醛基團之存在，故應採取預防措施(亦即在惰性氣體(諸如氮氣)下執行所有反應)以避免酚及/或醛基氧化。

實例9.單磷酸酯前藥形成



向2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(1.06 g, 3.13 mmol)於無水乙腈中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.10 mL, 6.27 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.038 g, 0.31 mmol)及四氯化碳(1.52 mL, 15.7 mmol)。用氫氣(15分鐘)吹洗所得混合物，冷卻(-10°C)且經10分鐘逐滴添加膦酸二苯甲酯(0.73 mL, 3.3 mmol)。1小時後，用飽和KH₂PO₄稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10-100%-EtOAc/己烷)純化，得到(2-甲醯基-3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)磷酸酯(1.2 g, 65%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.39 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (ddt, *J* = 7.9, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 10H), 7.02 (dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (dt, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 5.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H),

5.06 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, 氯仿- d) δ -7.09。 $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ 之MS (ES): 598 (MH^+)。



向(2-甲醯基-3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)磷酸酯(0.600 g, 1.00 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加Pd(10%，於碳上，50 mg)。排空反應容器，隨後用氫氣氛圍吹洗三次。1小時後，排空容器且用 N_2 吹洗三次且經矽藻土過濾。用MeOH洗滌濾餅且濃縮經合併之濾液。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到磷酸二氫2-甲醯基-3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯酯(32 mg, 8%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 7H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -6.46。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ 之MS (ES): 418 (MH^+)。

實例10.單磷酸酯前藥之有利藥物動力學特性

以10 mg/kg(5 mL/kg)之劑量經口投與大鼠單磷酸酯前藥化合物(式(V-B))之鈉鹽。所投與之媒劑為二甲基乙醯胺:PEG400:30% H β CD(5:25:70)。藥物動力學結果列於下表中且在圖1中以圖解形式說明。

血液

動物編號	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax (uM)	AUC總 (hr*ng/mL)	AUC(0-∞) (hr*ng/mL)	B/P比率
7	12.5	8	27500	81.5	464873	668159	50.9
8	24.0	4	29700	88.0	577713	1190229	67.1
9	19.2	8	21200	62.8	411205	740923	28.3
平均值	18.6	6.67	26133	77.5	484597	866437	48.7
SD	5.78	2.31	4412	13.1	84988	282762	19.5
%CV	31.1	34.6	16.9	16.9	17.5	32.6	39.9

血漿

動物編號	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax (uM)	AUC總 (hr*ng/mL)	AUC(0-∞) (hr*ng/mL)
7	19.3	0.5	1170	3.47	11315	17405
8	26.4	1	1380	4.09	11355	22007
9	28.1	1	1920	5.69	17414	36253
平均值	24.6	0.833	1490	4.42	13361	25222
SD	4.67	0.289	387	1.15	3510	9827
%CV	19.0	34.6	26.0	26.0	26.3	39.0

單磷酸前藥有效轉化為式(III)化合物。在所投與之單磷酸酯劑量下，式(III)化合物之全血Cmax為約78 μM，其等效於在以相同劑量投與式(III)化合物後達成之Cmax。

由上文應瞭解，儘管本發明之特定實施例在本文中為說明之目的而描述，但可在不背離本發明之精神及範疇之情況下進行各種修改。

在本發明之描述中，參考各種專利申請案及公開案，其中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

I630201

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：C07D; A61K

【發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION
OF HEMOGLOBIN

【中文】

本發明提供適用作血紅素之調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

【英文】

Provide herein are compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, methods and intermediates for their preparation, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin and disorders that would benefit from tissue and/or cellular oxygenation.

圖式

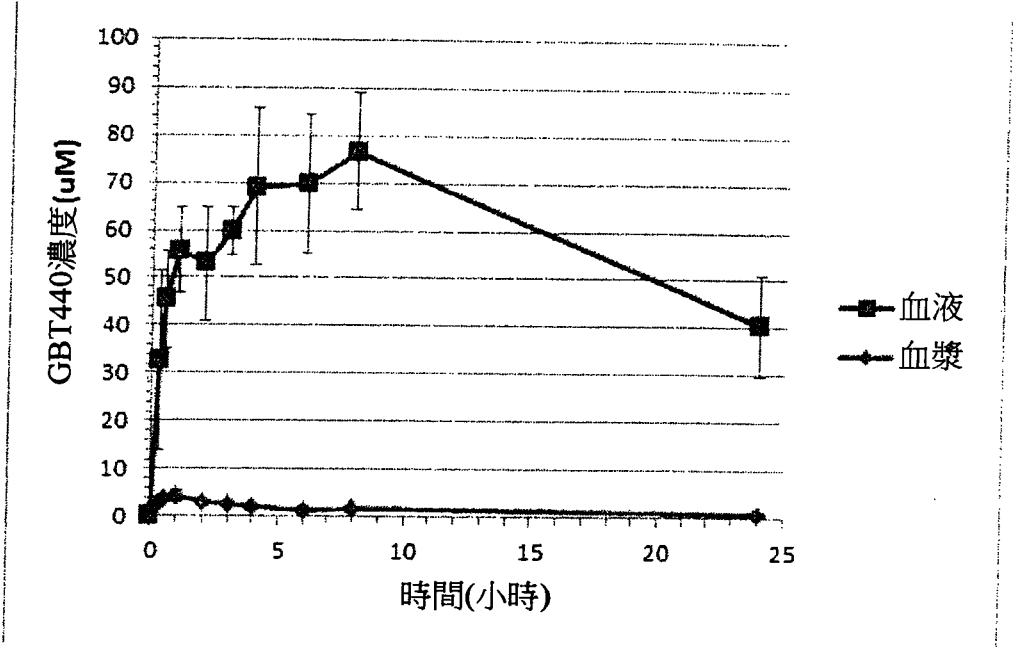


圖1

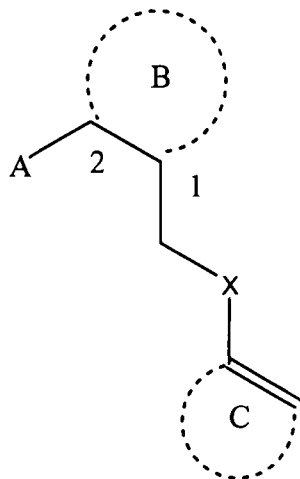
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

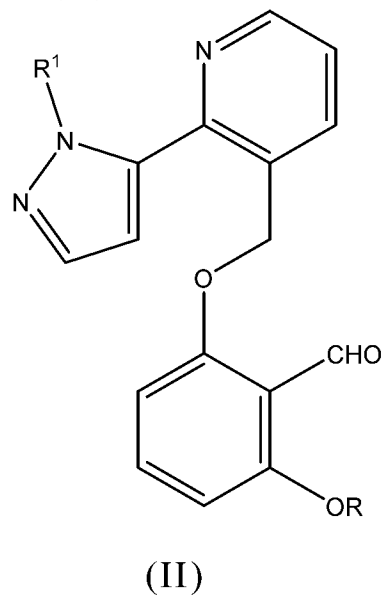
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(II)：



或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽；

其中R為含磷酸酯、二磷酸酯、磷酸酯或胺基磷酸酯之部分；
或

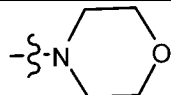
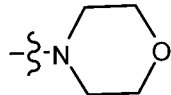
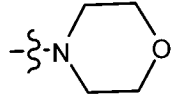
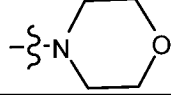
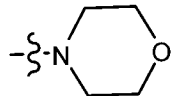
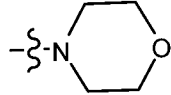
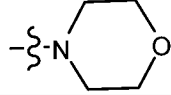
R為-C(O)R³¹、C(O)OR³¹或CONR¹³R¹⁴，其中各R³¹獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

R¹³及R¹⁴獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或R¹³及R¹⁴與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、C₁-C₆烷基胺基或二-(C₁-C₆烷基)-胺基取代之4-9員雜環；或

R為C(O)(CH₂)_mNR³⁴R³⁵或C(O)O(CH₂)_mNR³⁴R³⁵；

其中m、R³⁴及R³⁵如下所列來定義：

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	

$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			

及R¹為視情況經3-6個氟原子取代之C₁-C₆烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中R為-C(O)R³¹、C(O)OR³¹或CONR¹³R¹⁴，其中各R³¹獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

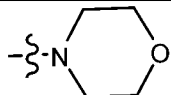
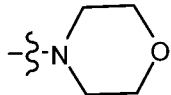
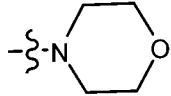
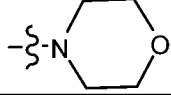
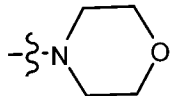
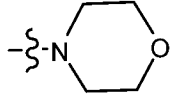
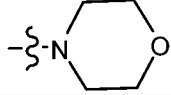
R¹³及R¹⁴獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或R¹³及R¹⁴與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、C₁-C₆烷基胺基或二-(C₁-C₆烷基)-胺基取代之4-9員雜環。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R¹為異丙基。

4. 如請求項1之化合物，

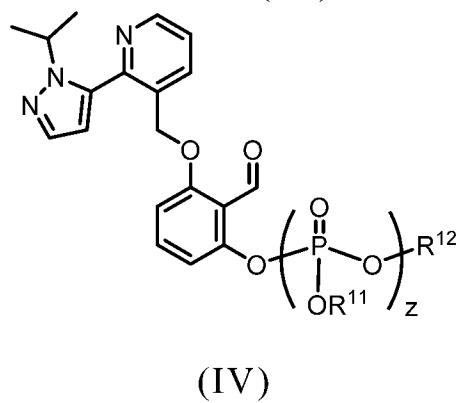
其中R、m、R³⁴及R³⁵如下所列來定義：

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	

$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			

。

5. 如請求項1之化合物，其具有式(IV)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{11} 及 R^{12} 獨立地選自由以下組成之群：

氫；

視情況經1-3個 C_6 - C_{12} 芳基取代之 C_1 - C_6 烷基；

視情況經1至5個獨立選自由以下組成之群之基團取代之

C_6 - C_{12} 芳基：鹵基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-CO_2R^{100}$ 、 $-OR^{100}$ 、 $-SR^{100}$ 、 $-SOR^{100}$ 、 $-SO_2R^{100}$ 、 $-NR^{101}R^{102}$ 、 $-CONR^{101}R^{102}$ 、-

$\text{SO}_2\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{CR}^{100}=\text{C}(\text{R}^{100})_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；及

保護基；且

z 為1、2或3；

其中各 R^{100} 獨立地為氫； $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個鹵基、1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或1-3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代；

R^{101} 及 R^{102} 獨立地為氫、視情況經 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $-\text{CR}^{103}=\text{C}(\text{R}^{103})_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；或

R^{101} 及 R^{102} 與其所連接之氮原子一起形成5-7員雜環；

其中各 R^{103} 獨立地為氫； $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個烷基或1-3個鹵基取代；且

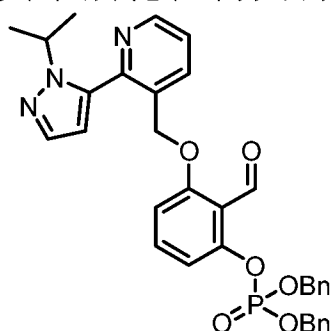
其中該保護基係苯甲基、甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、第三丁基硫基甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、對甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(*p*-AOM)、愈創木酚甲基(GUM)、第三丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫吡喃基(THP)、3-溴四氫吡喃

基、四氫噻喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫噻喃基、4-甲氧基四氫噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-亞甲基苯并呋喃-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-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基氫硒基)乙基、第三丁基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基、對苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧離子基、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯基、5-二苯并環庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧基苯基)苯基甲基、參(對甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯鄰苯二醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙醯丙醯氧基苯基)甲基、4,4',4''-參(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)吡基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒎基、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基、苯并異噻唑基S,S-二氧離子基、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基第三己基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三

苯甲基矽烷基、三-對二甲苯基矽烷基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、第三丁基甲氧基苯基矽烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、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、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛)、特戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三甲苯甲酸酯)、碳酸烷酯甲酯、碳酸9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷酯乙酯、碳酸烷酯2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺醯基)酯乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基膦基)酯乙酯(Peoc)、碳酸烷酯異丁酯、碳酸烷酯乙烯酯、碳酸烷酯烯丙酯、碳酸烷酯對硝基苯酯、碳酸烷酯苯甲酯、碳酸烷酯對甲氧基苯甲酯、碳酸烷酯3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸烷酯鄰硝基苯甲酯、碳酸烷酯對硝基苯甲酯、硫碳酸烷酯*S*-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、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-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、(*E*)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、*N,N,N',N'*-四甲基磷二醯胺酸烷酯、*N*-苯基胺基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基膦基硫醯

基、2,4-二硝基苯基磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯或甲苯磺酸酯(Ts)。

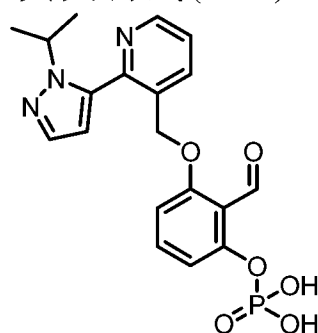
6. 如請求項5之化合物，其中該化合物具有式(V-A)：



(V-A)

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項5之化合物，其具有式(V-B)：



(V-B)

或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
9. 如請求項8之醫藥組合物，其係用於治療鎌狀細胞病。
10. 如請求項8之醫藥組合物，其係用於治療與缺氧有關的病狀，其中該病狀為癌症、肺病、中風、高原病、潰瘍、褥瘡、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、急性呼吸病症候群或創傷。
11. 如請求項8之醫藥組合物，其係用於提高血紅素S之氧親和力。
12. 一種如請求項1至7中任一項之化合物或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療鎌狀細胞病之藥物。

13. 一種如請求項1至7中任一項之化合物或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療與缺氧有關的病狀之藥物，其中該病狀為癌症、肺病、中風、高原病、潰瘍、褥瘡、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、急性呼吸病症候群或創傷。
14. 一種如請求項1至7中任一項之化合物或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用於製備提高血紅素S之氧親和力之藥物。