



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188718 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201480026330. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 12

A61K 31/785(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 13/12(2006. 01)

61/792, 719 2013. 03. 15 US

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 27/12(2006. 01)

2015. 11. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/024436 2014. 03. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/150873 EN 2014. 09. 25

(71) 申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·R·霍姆斯-法利 P·达尔

M·贝塞夫 R·J·米勒

A·T·帕普利斯

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

权利要求书12页 说明书34页 附图5页

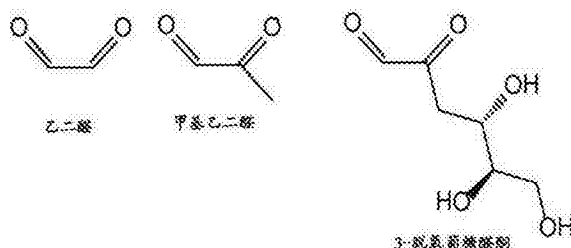
(54) 发明名称

晚期糖化终产物(AGE)前体的螯合剂

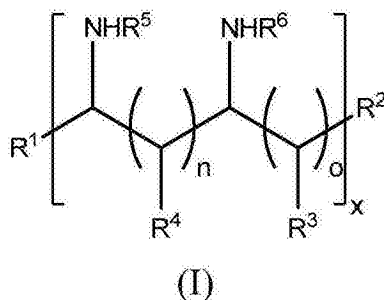
(57) 摘要

AGE前体的螯合剂包含被2、3或4个碳分开的胺。AGE前体的螯合剂可用作药物和用于药物组合物中。AGE前体的螯合剂具体地用于结合哺乳动物胃肠道中的AGE前体和饮食二羰基化合物以治疗疾病诸如糖尿病肾病、慢性肾病、动脉粥样硬化、中风、白内障和阿尔茨海默病。

代表性的AGE前体二羰基化合物的结构



1. 一种包含化合物的药物组合物,其中所述化合物包含式 I 结构:



其中:

n 为 0、1 或 2;

o 为 0、1 或 2;

x 为 2 至 25,000 的整数;

R¹和 R²各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 -R^x- 聚合物,

其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团;

R³和 R⁴各自独立地为 H、聚合物或 -R^x- 聚合物,

其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团,

或如果 n 为 0, 则 R⁴不存在, 且如果 o 为 0, 则 R³不存在; 且

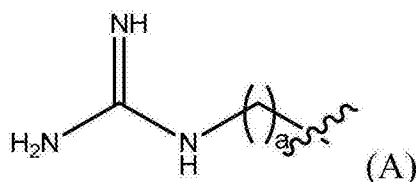
R⁵和 R⁶各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

R⁵和 R⁶与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 R¹和 R²各自独立地为:

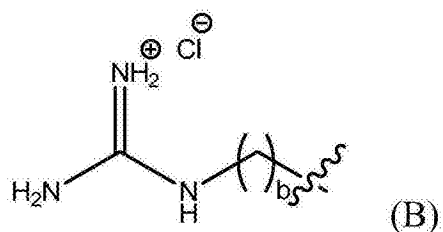
H,

选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、以式 (A) 表示的胍基基团



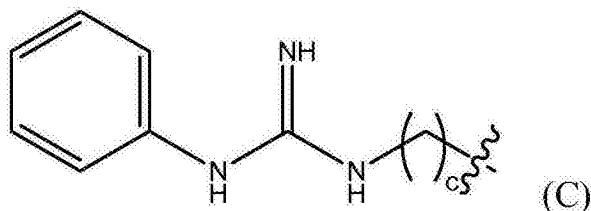
其中 a 为 0 至 25 的整数,

以式 (B) 表示的氯化胍鎓基团,



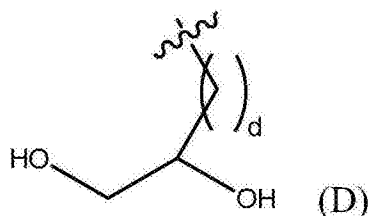
其中 b 为 0 至 25 的整数，

以式 (C) 表示的胍基苯基团，



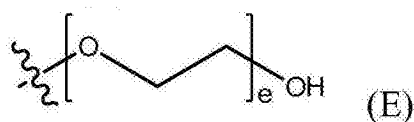
其中 c 为 0 至 25 的整数，

以式 (D) 表示的二羟基基团，



其中 d 为 0 至 25 的整数，或

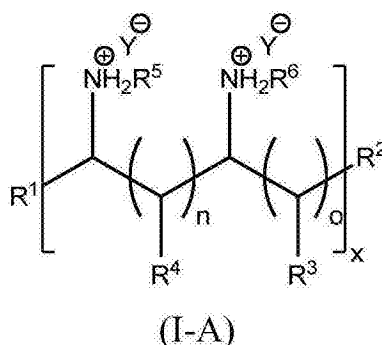
以式 (E) 表示的聚乙二醇基团



其中 e 为 1 至 400 的整数。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 n 为 0。
4. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 n 为 1。
5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 n 为 2。
6. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 o 为 0。
7. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 o 为 1。
8. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 o 为 2。
9. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 n 为 0 且 o 为 0。
10. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中 n 为 1 且 o 为 1。
11. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述化合物为聚合物。
12. 根据权利要求 11 的药物组合物，其中所述聚合物为交联的。
13. 根据权利要求 12 的药物组合物，其中所述聚合物与表氯醇交联。
14. 根据权利要求 11 的药物组合物，其中所述聚合物为共聚物。
15. 根据权利要求 14 的药物组合物，其中所述共聚物为交联的。
16. 根据权利要求 15 的药物组合物，其中所述共聚物与表氯醇交联。

17. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
18. 根据权利要求 16 的药物组合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
19. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 各自为 H。
20. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
21. 根据权利要求 20 的药物组合物, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
22. 根据权利要求 21 的药物组合物, 其中 R^3 和 R^4 为 H。
23. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
24. 根据权利要求 23 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
25. 根据权利要求 24 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 为 H。
26. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。
27. 根据权利要求 26 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。
28. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 :
 n 为 1 ;
 o 为 1 ;
 R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基 ;
 R^3 和 R^4 各自为 H ; 且
 R^5 和 R^6 各自为 H 。
29. 一种包含化合物的药物组合物, 其中所述化合物包含式 I-A 结构 :



- 其中 :
- n 为 0、1 或 2 ;
 - o 为 0、1 或 2 ;
 - x 为 2 至 25,000 的整数 ;
 - Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子 ;
 - R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 $-R^x-$ 聚合物,
 - 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团 ;
 - R^3 和 R^4 各自独立地为 H、聚合物或 $-R^x-$ 聚合物,
 - 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、

(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团，

或如果 n 为 0，则 R⁴不存在，且如果 o 为 0，则 R³不存在；且

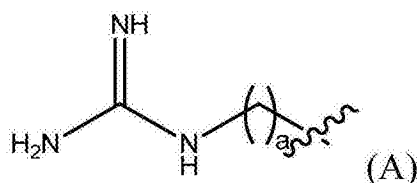
R⁵和 R⁶各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

R⁵和 R⁶与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

30. 根据权利要求 29 的药物组合物，其中 R¹和 R²各自独立地为：

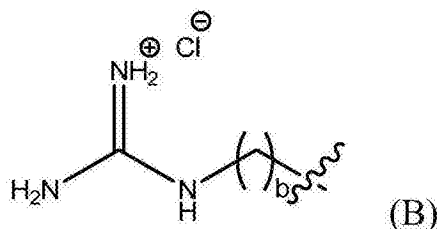
H、

选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、以式 (A) 表示的胍基基团



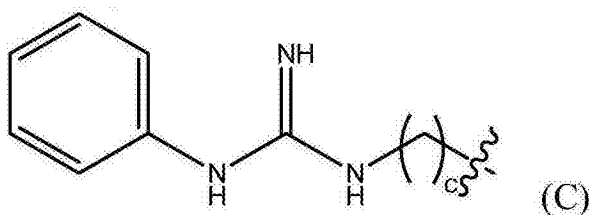
其中 a 为 0 至 25 的整数，

以式 (B) 表示的氯化胍鎓基团，



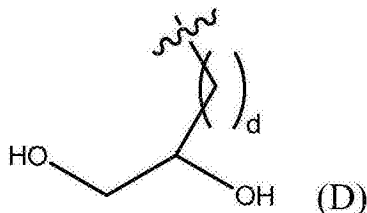
其中 b 为 0 至 25 的整数，

以式 (C) 表示的胍基苯基团，



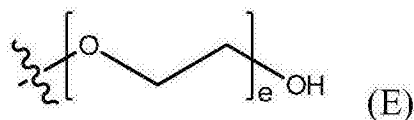
其中 c 为 0 至 25 的整数，

以式 (D) 表示的二羟基基团，



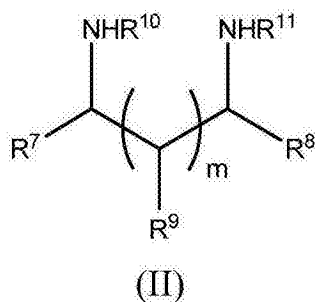
其中 d 为 0 至 25 的整数，或

以式 (E) 表示的聚乙二醇基团



其中 e 为 1 至 400 的整数。

31. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 Y 独立地为碳酸根、碳酸氢根或氯离子。
32. 根据权利要求 31 的药物组合物, 其中 Y 独立地为碳酸根或碳酸氢根。
33. 根据权利要求 31 的药物组合物, 其中 Y 为氯离子。
34. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 n 为 0。
35. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 n 为 1。
36. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 n 为 2。
37. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 o 为 0。
38. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 o 为 1。
39. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 o 为 2。
40. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 n 为 0 且 o 为 0。
41. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 n 为 1 且 o 为 1。
42. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中所述化合物为聚合物。
43. 根据权利要求 42 的药物组合物, 其中所述聚合物为交联的。
44. 根据权利要求 43 的药物组合物, 其中所述聚合物与表氯醇交联。
45. 根据权利要求 42 的药物组合物, 其中所述聚合物为共聚物。
46. 根据权利要求 45 的药物组合物, 其中所述共聚物为交联的。
47. 根据权利要求 46 的药物组合物, 其中所述共聚物与表氯醇交联。
48. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
49. 根据权利要求 47 的药物组合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
50. 根据权利要求 49 的药物组合物, 其中 R^1 和 R^2 各自为 H。
51. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
52. 根据权利要求 51 的药物组合物, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
53. 根据权利要求 52 的药物组合物, 其中 R_3 和 R_4 为 H。
54. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
55. 根据权利要求 54 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
56. 根据权利要求 55 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 为 H。
57. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。
58. 根据权利要求 57 的药物组合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。
59. 根据权利要求 29 的药物组合物, 其中 :
 - n 为 1 ;
 - o 为 1 ;
 - R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基 ; 且
 - R^3 和 R^4 各自独立地为 H。
60. 一种包含化合物的药物组合物, 其中所述化合物包含式 II 结构 :



其中：

m 为 0、1 或 2；

R⁷和 R⁸各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、-R^x- 聚合物，

其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团，或

R⁷和 R⁸与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环，

其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团或 -R^y- 聚合物，

其中 R^y选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 或酰胺基团；

R⁹为 H、选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、聚合物或 -R^y- 聚合物，

其中 R^y选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 或酰胺基团，

或如果 m 为 0，则 R⁹不存在；且

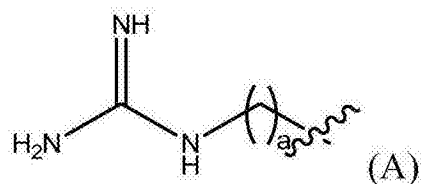
R¹⁰和 R¹¹各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

R¹⁰和 R¹¹与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

61. 根据权利要求 60 的药物组合物，其中 R⁷和 R⁸各自独立地为：

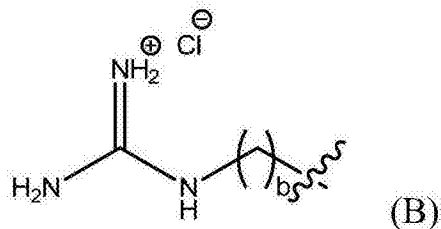
H、

选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、以式 (A) 表示的胍基基团



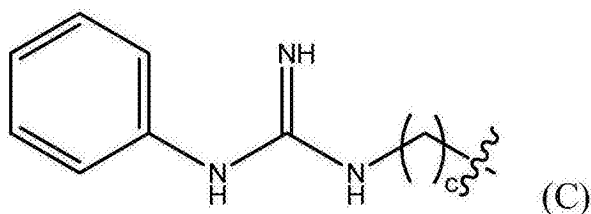
其中 a 为 0 至 25 的整数，

以式 (B) 表示的氯化胍鎓基团，



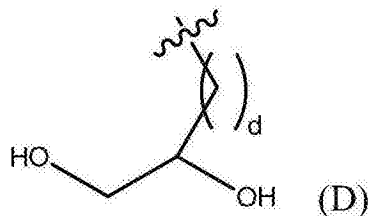
其中 b 为 0 至 25 的整数，

以式 (C) 表示的胍基苯基团，



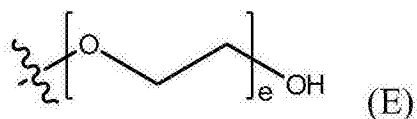
其中 c 为 0 至 25 的整数，

以式 (D) 表示的二羟基基团，



其中 d 为 0 至 25 的整数，或

以式 (E) 表示的聚乙二醇基团



其中 e 为 1 至 400 的整数。

62. 根据权利要求 60 的药物组合物，其中 m 为 0。

63. 根据权利要求 60 的药物组合物，其中 m 为 1。

64. 根据权利要求 60 的药物组合物，其中 m 为 2。

65. 根据权利要求 60 中任一项的药物组合物，其中所述化合物为聚合物。

66. 根据权利要求 65 的药物组合物，其中所述聚合物为交联的。

67. 根据权利要求 65 的药物组合物，其中所述化合物为共聚物。

68. 根据权利要求 67 的药物组合物，其中所述共聚物为交联的。

69. 根据权利要求 60 的药物组合物，其中 R⁷ 和 R⁸ 各自独立地为 H 或 (C₁-C₁₀) 烷基。

70. 根据权利要求 69 的药物组合物, 其中 R^7 和 R^8 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。

71. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R^9 为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。

72. 根据权利要求 71 的药物组合物, 其中 R^9 为 H 或 $-CH_3$ 。

73. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。

74. 根据权利要求 73 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。

75. 根据权利要求 74 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 为 H。

76. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

77. 根据权利要求 76 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。

78. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R^7 为 H 且 R^8 为连接至聚合物的酰胺。

79. 根据权利要求 78 的药物组合物, 其中所述酰胺为 1, 2-二氨基乙基甲酰氨基-3-正丙基酰胺。

80. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,

其中所述 3 至 10 元环任选被 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R_y$ -聚合物,

其中 R_y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团。

81. 根据权利要求 80 的药物组合物, 其中所述环为六元环。

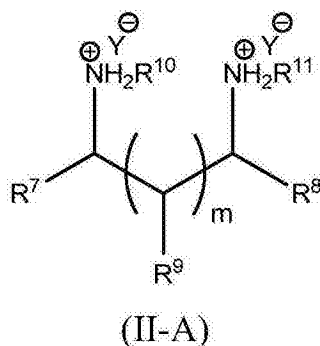
82. 根据权利要求 81 的药物组合物, 其中所述环为六元芳香环。

83. 根据权利要求 81 的药物组合物, 其中所述六元环连接至聚合物。

84. 根据权利要求 83 的药物组合物, 其中所述聚合物为交联的。

85. 根据权利要求 84 的药物组合物, 其中所述聚合物与表氯醇交联。

86. 一种包含化合物的药物组合物, 其中所述化合物包含式 II-A 结构:



其中:

m 为 0、1 或 2;

Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子;

R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、 $-R^x-$ 聚合物,

其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团,或

R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成3至10元环,

其中该3至10元环任选连接至聚合物或被1至4个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y-$ 聚合物,

其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团;且

R^9 为H、选自以下的基团: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、聚合物或 $-R^y-$ 聚合物,

其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团,

或如果 m 为0,则 R^9 不存在;且

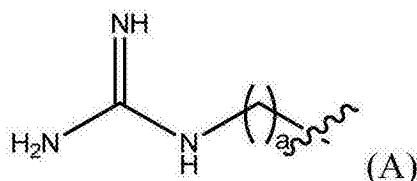
R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基] $_2$ 或

R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成6至20元环。

87. 根据权利要求86的药物组合物,其中 R^7 和 R^8 各自独立地为:

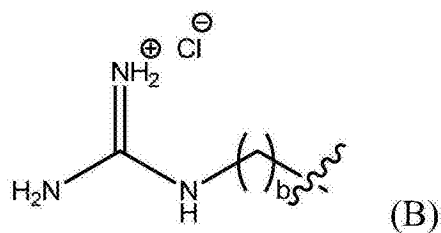
H、

选自以下的基团: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、以式(A)表示的胍基基团



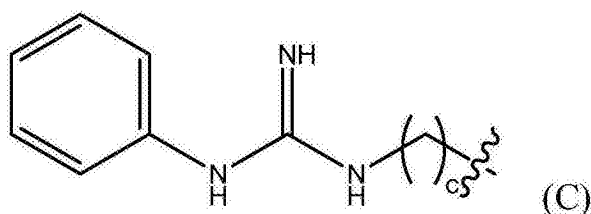
其中 a 为0至25的整数,

以式(B)表示的氯化胍鎓基团,



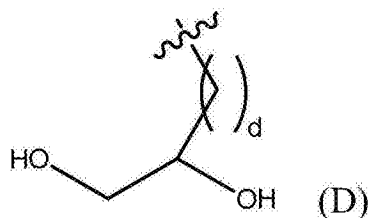
其中 b 为 0 至 25 的整数，

以式 (C) 表示的胍基苯基团，



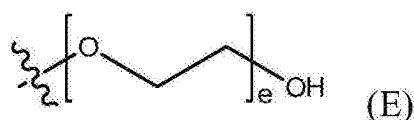
其中 c 为 0 至 25 的整数，

以式 (D) 表示的二羟基基团，



其中 d 为 0 至 25 的整数，或

以式 (E) 表示的聚乙二醇基团



其中 e 为 1 至 400 的整数。

88. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中 Y 独立地为碳酸根、碳酸氢根或氯离子。

89. 根据权利要求 88 的药物组合物，其中 Y 独立地为碳酸根或碳酸氢根。

90. 根据权利要求 88 的药物组合物，其中 Y 为氯离子。

91. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中 m 为 0。

92. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中 m 为 1。

93. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中 m 为 2。

94. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中所述化合物为聚合物。

95. 根据权利要求 94 的药物组合物，其中所述聚合物为交联的。

96. 根据权利要求 94 的药物组合物，其中所述聚合物为共聚物。

97. 根据权利要求 95 的药物组合物，其中所述共聚物为交联的。

98. 根据权利要求 86 的药物组合物，其中 R⁷和 R⁸各自独立地为 H 或 (C₁-C₁₀) 烷基。

99. 根据权利要求 98 的药物组合物，其中 R⁷和 R⁸各自独立地为 H 或 -CH₃。

100. 根据权利要求 92 的药物组合物，其中 R⁹为 H 或 (C₁-C₁₀) 烷基。

101. 根据权利要求 100 的药物组合物，其中 R⁹为 H 或 -CH₃。

102. 根据权利要求 86 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。
103. 根据权利要求 102 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。
104. 根据权利要求 103 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 为 H。
105. 根据权利要求 87 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。
106. 根据权利要求 105 的药物组合物, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。
107. 根据权利要求 88 的药物组合物, 其中 R^7 为 H 和 R^8 为连接至聚合物的酰胺。
108. 根据权利要求 102 的药物组合物, 其中所述酰胺为 1, 2- 二氨基乙基甲酰氨基 -3- 正丙基酰胺。
109. 根据权利要求 86 的药物组合物, 其中 R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,
- 其中所述 3 至 10 元环任选被 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ - 聚合物,
- 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团。
110. 根据权利要求 109 的药物组合物, 其中所述环为六元环。
111. 根据权利要求 110 的药物组合物, 其中所述环为六元芳香环。
112. 根据权利要求 110 的药物组合物, 其中所述六元环连接至聚合物。
113. 根据权利要求 112 的药物组合物, 其中所述聚合物为交联的。
114. 根据权利要求 113 的药物组合物, 其中所述聚合物与表氯醇交联。
115. 一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 1 的药物组合物。
116. 一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 1 的药物组合物。
117. 一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 29 的药物组合物。
118. 一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 29 的药物组合物。
119. 一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 60 的药物组合物。
120. 一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 60 的药物组合物。
121. 一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 86 的药物组合物。
122. 一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向所述哺乳动物给予根据

权利要求 86 的药物组合物。

晚期糖化终产物 (AGE) 前体的螯合剂

- [0001] 相关申请的交叉引用
[0002] 不适用
[0003] 关于联邦资助的研究的声明
[0004] 不适用
[0005] 联合研究协议的各方的名称
[0006] 不适用
[0007] 通过引用结合以光盘提交的材料
[0008] 不适用
[0009] 发明背景

发明领域

[0010] 本发明涉及晚期糖化终产物 (advanced glycation end product, AGE) 前体的螯合剂。AGE 前体的螯合剂结合饮食二羰基化合物 (dietary dicarbonyls), 其是 AGE 形成的关键前体。本发明进一步涉及 AGE 前体的螯合剂作为药物和在药物组合物中的用途以及 AGE 前体的螯合剂结合 AGE 前体和饮食二羰基化合物的用途。

[0011] 定义

[0012] 如本文所用, 术语“氨基”是指具有氮原子和 1 至 2 个氢原子的官能团。“氨基”在本文中通常可用于描述伯、仲或叔胺, 且本领域技术人员将能够根据本公开中使用该术语的上下文而容易地确定所述氨基。术语“胺”或“胺基团”或“氨基团”是指含有衍生自氨 (NH_3) 的氮原子的官能团。胺基团优选为伯胺, 其意指氮结合至两个氢原子和一个包含取代或未取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基。胺基团可以是仲胺, 其意指氮结合至一个氢原子和两个包含如下文所定义的取代或未取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基。胺基团可以是叔胺, 其意指氮结合至三个包含取代或未取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基。胺基团也可以是季胺, 其意指所指定的胺基团结合至第四个基团, 产生带正电荷的铵基团。

[0013] 应理解, 本发明中的任何或所有胺可以为游离胺形式 (即, 对于伯胺而言为 $-\text{NH}_2$) 或与药学上可接受的阴离子形成的质子化形式 (即, 对于伯胺而言为 $-\text{NH}_3^+\text{Y}$, 其中 Y 为药学上可接受的阴离子)。

[0014] 如本文所用, 术语“酰胺基团”是指包含连接至氮的羰基的官能团。“羰基”或“羰基基团”是指包含双键键合至氧原子的碳原子的官能团, 以 ($\text{C}=\text{O}$) 表示。

[0015] 术语“烷烃”是指通过单键键合的饱和烃。烷烃可以是直链或支链的。“环烷烃”是通过单键键合的饱和烃环。

[0016] 如本文所用, 术语“(C₁-C₁₀) 烷基”是指饱和直链或支链或环状烃, 其基本上由 1 至 10 个碳原子和相应数量的氢原子组成。典型地直链或支链基团具有 1 至 10 个碳, 或更典型地 1 至 5 个碳。示例性的 (C₁-C₁₀) 烷基包括甲基 (以 $-\text{CH}_3$ 表示)、乙基 (以 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 表示)、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。根据本公开的教导, 其他 (C₁-C₁₀) 烷基对于本领域

域技术人员而言将是显而易见的。

[0017] 如本文所用,术语“(C₂-C₉) 杂烷基”是指饱和直链或支链或环状烃,其基本上由 2 至 10 个原子组成,其中 2 至 9 个原子为碳且其余原子选自氮、硫和氧。根据本公开的教导,示例性的 (C₂-C₉) 杂烷基对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0018] 如本文所用,术语“(C₃-C₁₀) 环烷基”是指非芳族饱和烃基团,其形成至少一个基本上由 3 至 10 个碳原子和相应数量的氢原子组成的环。(C₃-C₁₀) 环烷基可以是单环的或多环的。除了共价键取代以外,多环环烷基的各个环可具有不同的连接性,例如,稠合、桥连、螺等。示例性的 (C₃-C₁₀) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片烷基、二环辛基、八氢-并环戊二烯基、螺癸基、经环丁基取代的环丙基、经环戊基取代的环丁基、经环丙基取代的环己基等。根据本公开的教导,其他 (C₃-C₁₀) 环烷基对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0019] 如本文所用,术语“(C₂-C₉) 杂环烷基”是指具有 3 至 10 个原子以形成至少一个环的非芳族基团,其中 2 至 9 个环原子为碳且其余环原子选自氮、硫和氧。(C₂-C₉) 杂环烷基可以是单环的或多环的。除了共价键取代以外,这种多环杂环烷基的各个环可具有不同的连接性,例如,稠合、桥连、螺等。示例性的 (C₂-C₉) 杂环烷基包括吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、亚甲二氧基、色烯基、巴比妥基 (barbituryl)、异噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂茛菪基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二噁烷基、8-氮杂二环 [3.2.1] 辛基、3-氮杂二环 [3.2.1] 辛基、3,8-二氮杂二环 [3.2.1] 辛基、2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚基、2,5-二氮杂二环 [2.2.2] 辛基、八氢-2H-吡啶并 [1,2-a] 吡嗪基、3-氮杂二环 [4.1.0] 庚基、3-氮杂二环 [3.1.0] 己基、2-氮杂螺 [4.4] 壬基、7-氧杂-1-氮杂-螺 [4.4] 壬基、7-氮杂二环 [2.2.2] 庚基、八氢-1H-吡啶基等。(C₂-C₉) 杂环烷基典型地经碳原子或氮原子而连接至主结构。根据本公开的教导,其他 (C₂-C₉) 杂环烷基对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0020] 术语“脂族基团”或“脂族基”是指包含碳和氢的非芳族基团,且可任选包括一个或多个双键和 / 或三键。换言之,脂族基团是包含碳和氢且不含芳族官能团的任何基团。脂族基团可以是直链的、支链的或环状的且典型地含有约 1 至约 24 个碳原子。

[0021] 术语“芳基基团”可与“芳基”、“芳环”、“芳族基”、“芳族基团”和“芳族环”互换使用。芳基包括碳环芳族基团,典型地含有 6 至 14 个环碳原子。芳基也包括杂芳基,其典型地具有 5 至 14 个环原子,其中一个或多个杂原子选自氮、氧和硫。

[0022] 如本文所用,术语“(C₆-C₁₄) 芳基”是指具有 6 至 14 个碳原子以形成至少一个环的芳族官能团。

[0023] 如本文所用,术语“(C₂-C₉) 杂芳基”是指具有 5 至 10 个原子以形成至少一个环的芳族官能团,其中 2 至 9 个环原子为碳且其余环原子选自氮、硫和氧。(C₂-C₉) 杂芳基可以是单环的或多环的。除了共价键取代以外,这种多环杂芳基的各个环可具有不同的连接性,例如,稠合等。示例性的 (C₂-C₉) 杂芳基包括呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、

1, 2, 3-噁二唑基、1, 3, 5-噁二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1, 2, 4-三嗪基、1, 2, 3-三嗪基、1, 3, 5-三嗪基、吡唑并 [3, 4-b] 吡啶基、噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、6, 7-二氢-5H-[1] 氮茛基 (pyrindinyl)、苯并 [b] 噻吩基、5, 6, 7, 8-四氢-喹啉-3-基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、硫茛基、异硫茛基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、吲哚基 (indoliziny) 、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基和苯并噁嗪基等。(C₂-C₉) 杂芳基典型地经碳原子而连接至主结构, 然而, 本领域技术人员将了解某些其他原子, 例如, 杂环原子, 何时可连接至主结构。根据本公开的教导, 其他 (C₂-C₉) 杂芳基对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0024] 如本文所用, 术语“烷基胺”是指含有伯、仲或叔胺基团以代替一个氢原子的 (C₁-C₁₀) 烷基, 以 (C₁-C₁₀) 烷基胺和 ((C₁-C₁₀) 烷基)₂胺表示。

[0025] 术语“烷基酯”是指含有酯基团以代替一个氢原子的 (C₁-C₁₀) 烷基, 以 -O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基表示。

[0026] 术语“烷基酸”是指含有羧酸基团以代替一个氢原子的 (C₁-C₁₀) 烷基, 以 (C₁-C₁₀) 烷基 -COOH 表示。

[0027] 术语“脂族酸”是指非芳族烃的酸, 以 (C₁-C₁₀) 烷基 -COOH 和 (C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH 表示。

[0028] 术语“卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br)、碘 (I) 或砹 (At) 离子。

[0029] 术语“甲氧基”是指含有氧以代替一个氢原子的 (C₁) 烷基, 以 - (O)CH₃表示。

[0030] 术语“多元醇”是指含有多个羟基 (-OH) 的醇。

[0031] “取代的”是指烷基、杂环或芳基的碳经一个或多个非碳取代基取代。非碳取代基选自氮、氧和硫。

[0032] “未取代的”是指基团仅包含氢和碳。

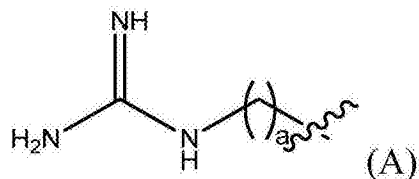
[0033] 术语“聚合物”是指包含一个或多个重复单元的分子量超过 1,000 道尔顿的分子。术语“重复单元”或“单体”是指聚合物中重复或出现多次的聚合物基团。示例性的聚合物包括但不限于聚乙烯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酰胺、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、蛋白质、碳水化合物、聚乙烯胺和聚烯丙基胺。根据本公开的教导, 其他聚合物对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0034] 术语“共聚物”是指具有两个或多个重复单元的聚合物, 其中重复单元或“共聚单体”在化学上和结构上彼此不同。示例性的共聚物包括但不限于乙烯-乙酸乙烯酯、苯乙烯-丙烯腈和苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯。根据本公开的教导, 其他共聚物对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0035] 术语“药学上可接受的阴离子”是指适于药用的阴离子。药学上可接受的阴离子包括但不限于氯离子、溴离子、碘离子、碳酸根离子、碳酸氢根离子、硫酸根离子、硝酸根离子、磷酸根离子、乙酸根离子、抗坏血酸根离子、苯甲酸根离子、柠檬酸根离子、柠檬酸二氢根离子、柠檬酸氢根离子、草酸根离子、琥珀酸根离子、酒石酸根离子、牛磺胆酸根离子、甘氨酸根离子、胆酸根离子、延胡索酸根离子、乳酸根离子、苹果酸根离子、甲苯磺酸根离子、戊酸根离子、粘酸根离子、二磷酸根离子和马来酸根离子。

[0036] “胍基基团”以式 (A) 表示:

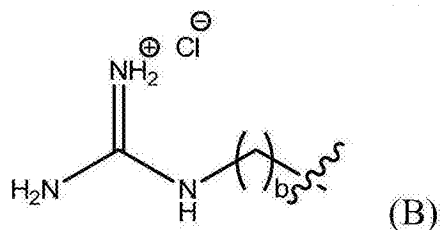
[0037]



[0038] 其中 a 为 0 至 25 的整数,

[0039] “氯化胍鎓基团”以式 (B) 表示,

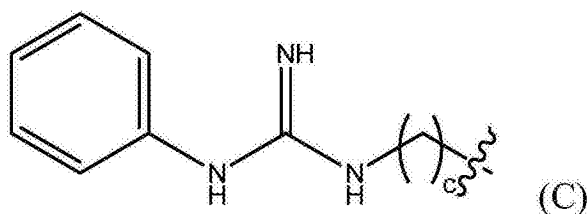
[0040]



[0041] 其中 b 为 0 至 25 的整数,

[0042] “胍基苯基团”以式 (C) 表示,

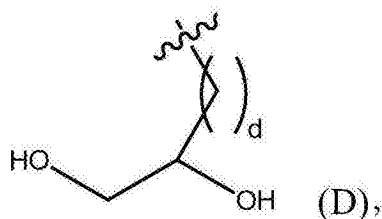
[0043]



[0044] 其中 c 为 0 至 25 的整数,

[0045] “二羟基基团”以式 (D) 表示,

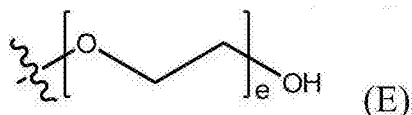
[0046]



[0047] 其中 d 为 0 至 25 的整数,或

[0048] “聚乙二醇基团”(PEG)以式 (E) 表示

[0049]



[0050] 其中 e 为 1 至 400 的整数。

[0051] 术语“二羰基”是指含有两个或更多个相邻羰基的有机分子。以 C=O 表示的羰基可以是例如醛、酮和具有双键键合至碳原子的氧原子的其他基团。实例包括但不限于乙二醛、甲基乙二醛、二甲基乙二醛和 3-脱氧葡萄糖酮醛。

[0052] 术语“药学上可接受的端基”是指适于药用的端基。药学上可接受的端基的实例包

包括但不限于 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、胍基基团、氯化胍鎓基团、胍基苯基团、二羟基基团和聚乙二醇基团。

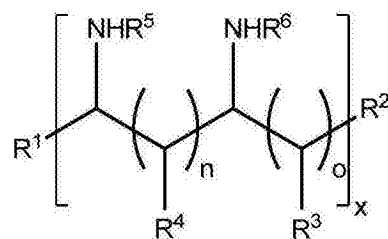
[0053] 相关领域

[0054] 不适用

[0055] 发明简述

[0056] 本发明的一个方面涉及包含化合物的药物组合物,其中所述化合物包含式 I 的结构:

[0057]



(I)

[0058] 其中:

[0059] n 为 0、1 或 2;

[0060] o 为 0、1 或 2;

[0061] x 为 2 至 25,000 的整数;

[0062] R¹和 R²各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 -R^x- 聚合物,

[0063] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团;

[0064] R³和 R⁴各自独立地为 H、聚合物或 -R^x- 聚合物,

[0065] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团,

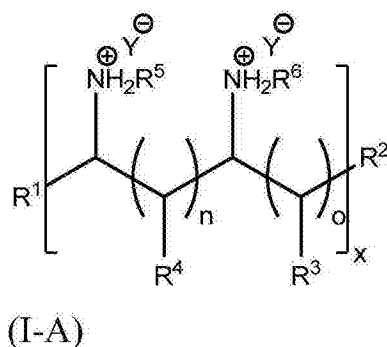
[0066] 或如果 n 为 0, 则 R⁴不存在, 且如果 o 为 0, 则 R³不存在; 且

[0067] R⁵和 R⁶各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂, 或

[0068] R⁵和 R⁶与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0069] 在本发明的一个方面, 涉及包含化合物的药物组合物, 其中所述化合物包含式 I-A 的结构:

[0070]



[0071] 其中：

[0072] n 为 0、1 或 2；

[0073] o 为 0、1 或 2；

[0074] x 为 2 至 25,000 的整数；

[0075] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子；

[0076] R¹和 R²各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 -R^x- 聚合物，

[0077] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团；

[0078] R³和 R⁴各自独立地为 H、聚合物或 -R^x- 聚合物，

[0079] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团，

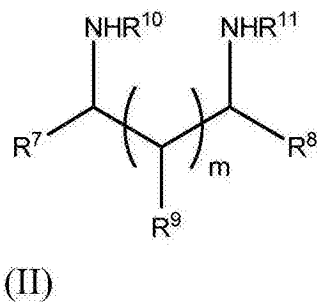
[0080] 或如果 n 为 0，则 R⁴不存在，且如果 o 为 0，则 R³不存在；且

[0081] R⁵和 R⁶各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

[0082] R⁵和 R⁶与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0083] 本发明的另一个方面涉及包含化合物的药物组合物，其中所述化合物包含式 II 的结构：

[0084]



[0085] 其中：

[0086] m 为 0、1 或 2；

[0087] R⁷和 R⁸各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、-R^x- 聚合物，

[0088] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团, 或

[0089] R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,

[0090] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ - 聚合物,

[0091] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团;

[0092] R^9 为 H、选自以下的基团: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、聚合物或 $-R^y$ - 聚合物,

[0093] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团,

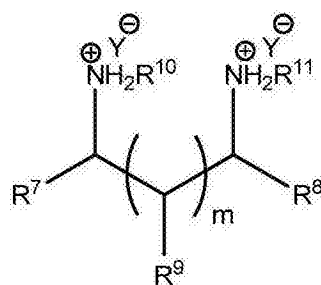
[0094] 或如果 m 为 0, 则 R^9 不存在; 且

[0095] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基]₂ 或

[0096] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0097] 本发明的又一个方面涉及包含化合物的药物组合物, 其中所述化合物包含式 II-A 的结构:

[0098]



(II-A)

[0099] 其中:

[0100] m 为 0、1 或 2;

[0101] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子;

[0102] R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、 $-R^x$ - 聚合物,

[0103] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷

基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和酰胺基团, 或

[0104] R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,

[0105] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代:
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基胺基团、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、酰胺基团或 $-\text{R}^y$ - 聚合物,

[0106] 其中 R^y 选自 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基胺基团、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 或酰胺基团; 且

[0107] R^9 为 H、选自以下的基团: $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基胺基团、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、酰胺基团、聚合物或 $-\text{R}^y$ - 聚合物,

[0108] 其中 R^y 选自 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基胺基团、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 或酰胺基团,

[0109] 或如果 m 为 0, 则 R^9 不存在; 且

[0110] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基胺基团、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基 $-\text{COOH}$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_{10}) \text{ 烷基}]_2$ 或

[0111] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0112] 在另一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向患者给予包含根据式 I 的化合物的药物组合物。在又一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向患者给予包含根据式 I-A 的化合物的药物组合物。在另一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向患者给予包含根据式 II 的化合物的药物组合物。在又一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法, 包括向患者给予包含根据式 II-A 的化合物的药物组合物。

[0113] 在另一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向患者给予包含根据式 I 的化合物的药物组合物。在又一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向患者给予包含根据式 I-A 的化合物的药物组合物。在另一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向患者给予包含根据式 II 的化合物的药物组合物。在又一个方面, 本发明涉及一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法, 包括向患者给予包含根据式 II-A 的化合物的药物组合物。

[0114] 附图的几个视图的简要说明

[0115] 不适用

[0116] 发明详述

[0117] 本发明涉及新颖的晚期糖化终产物 (AGE) 前体的螯合剂。该 AGE 前体的螯合剂具有不同的结构并包含胺基团。

[0118] 晚期糖化终产物是通过氨基酸侧链官能团（包括但不限于胺基团和胍基团）与二羰基化合物反应形成的改性蛋白质和蛋白质衍生物。二羰基化合物存在于食物中、在消化过程中形成或通过各种生化过程在体内产生。食物中存在的或在消化过程中于消化道中形成的二羰基化合物可吸收至体内，在体内其可与蛋白质反应形成AGE。本发明的目的是通过使胃肠道中存在的二羰基化合物与本发明的物质反应，从而导致其在可被吸收前安全地在粪便中排泄来预防此吸收。

[0119] AGE 由二羰基化合物与蛋白质的氨基酸侧链通过美拉德反应 (Maillard reaction) 形成。蛋白质的赖氨酸残基的侧基氨基与羰基化合物反应以形成希夫碱 (Schiff base)。希夫碱在生理条件下通过称为阿马多尔重排 (Amadori rearrangement) 的过程进行转化。二羰基化合物也通过类似的过程与精氨酸和其他含胺和胍的生物分子反应。所得的化合物 AGE 是有毒的，由于在其他毒性机制中交联蛋白质。食物中的或通过消化和 / 或生物氧化 / 过氧化形成的几种二羰基化合物的结构示于图 1 中。

[0120] AGE 的形成由代谢性疾病诸如慢性肾病 (CKD) 促进。AGE 在血浆和组织中的形成和蓄积导致大量的心血管病症和肾脏并发症，包括动脉粥样硬化和糖尿病肾病。本发明提出一种新颖的通过使用适当的 AGE 前体的螯合剂选择性地除去食物中发现的或消化道中产生的饮食二羰基化合物和内源性二羰基化合物来抑制 AGE 形成的方法。AGE 前体的螯合剂通过化学选择性反应结合二羰基化合物。这些高分子量的 AGE 前体的螯合剂（优选交联或非交联的聚合物）是生物稳定的和非全身吸收的。结果，螯合的二羰基化合物通过粪便排泄除去。本发明的 AGE 前体的螯合剂可以是含有胺基团的可溶性高分子量聚合物和交联的聚合物水凝胶组合物。本发明公开了这些物质可用作螯合胃肠道中的二羰基化合物的治疗显著药物以用于治疗大量的疾病诸如糖尿病肾病、慢性肾病、动脉粥样硬化、中风、白内障和阿尔茨海默病。

[0121] AGE 前体的螯合剂含有被 2、3 或 4 个碳分开的胺基团。所述胺基团可以是伯、仲或叔胺。AGE 前体的螯合剂可以是小分子或聚合物。如果 AGE 前体的螯合剂是聚合物，它们可以是聚合物或共聚物且所述胺基团可以在聚合物的主链上或聚合物主链的侧基上。

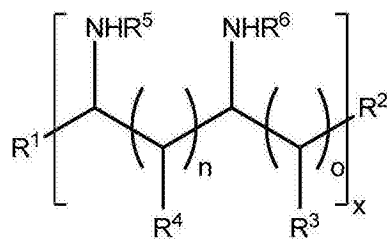
[0122] 本发明的 AGE 前体的螯合剂具有不同的分子量。

[0123] AGE 前体的螯合剂结合胃肠道中饮食衍生的二羰基化合物。螯合的二羰基化合物通过粪便排泄除去。

[0124] 本发明涉及包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物。本发明还涉及用 AGE 前体的螯合剂结合 AGE 前体化合物的方法和结合饮食二羰基化合物的方法。AGE 前体的螯合剂和包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物可以多种剂型给药。

[0125] 本发明的一个实施方式涉及 AGE 前体的螯合剂，其包含具有式 I 结构的化合物：

[0126]



(I)

[0127] 其中：

[0128] n 为 0、1 或 2；

[0129] o 为 0、1 或 2；

[0130] x 为 2 至 25,000 的整数；

[0131] R¹和 R²各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 -R^x- 聚合物，

[0132] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团；

[0133] R³和 R⁴各自独立地为 H、聚合物或 -R^x- 聚合物，

[0134] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团，

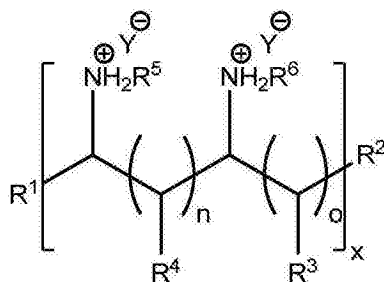
[0135] 或如果 n 为 0，则 R⁴不存在，且如果 o 为 0，则 R³不存在；且

[0136] R⁵和 R⁶各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

[0137] R⁵和 R⁶与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0138] 本发明的另一个实施方式涉及 AGE 前体的螯合剂，其中所述化合物包含式 I-A 的结构：

[0139]



(I-A)

[0140] 其中：

[0141] n 为 0、1 或 2；

[0142] o 为 0、1 或 2；

[0143] x 为 2 至 25,000 的整数；

[0144] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子；

[0145] R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 $-R^x$ - 聚合物，

[0146] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团；

[0147] R^3 和 R^4 各自独立地为 H、聚合物或 $-R^x$ - 聚合物，

[0148] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团，

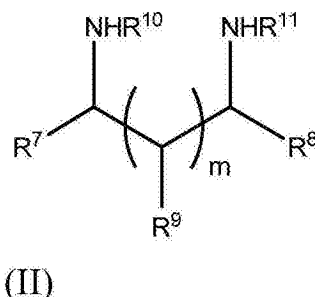
[0149] 或如果 n 为 0，则 R^4 不存在，且如果 o 为 0，则 R^3 不存在；且

[0150] R^5 和 R^6 各自独立地为 H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基]₂ 或

[0151] R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0152] 本发明的另一个实施方式涉及 AGE 前体的整合剂，其中所述化合物包含式 II 的结构：

[0153]



[0154] 其中：

[0155] m 为 0、1 或 2；

[0156] R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、 $-R^x$ - 聚合物，

[0157] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团，或

[0158] R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环，

[0159] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ - 聚合物，

[0160] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团；

[0161] R^9 为 H、选自以下的基团： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂

环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、聚合物或 -R^y- 聚合物，

[0162] 其中 R^y选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 或酰胺基团，

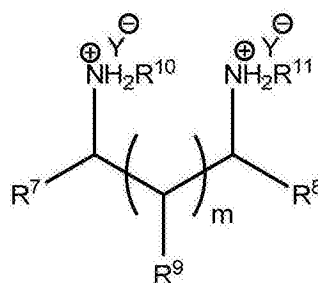
[0163] 或如果 m 为 0，则 R⁹不存在；且

[0164] R¹⁰和 R¹¹各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀) 烷基、-N[(C₁-C₁₀) 烷基]₂ 或

[0165] R¹⁰和 R¹¹与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0166] 本发明的另一个实施方式涉及 AGE 前体的螯合剂，其中所述化合物包含式 II-A 的结构：

[0167]



(II-A)

[0168] 其中：

[0169] m 为 0、1 或 2；

[0170] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子；

[0171] R⁷和 R⁸各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、-R^x- 聚合物，

[0172] 其中 R^x选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 和酰胺基团，或

[0173] R⁷和 R⁸与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环，

[0174] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团或 -R^y- 聚合物，

[0175] 其中 R^y选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH 或酰胺基团；且

[0176] R⁹为 H、选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基 -COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基 -COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、聚合物或 -R^y- 聚合物，

[0177] 其中 R^9 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团，

[0178] 或如果 m 为 0，则 R^9 不存在；且

[0179] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基] $_2$ 或

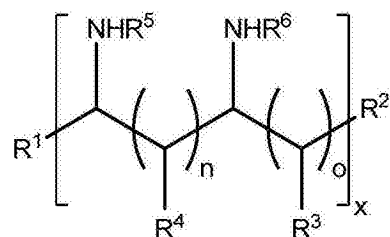
[0180] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0181] 在一个实施方式中，本发明包含一种结合哺乳动物中的 AGE 前体的方法，包括给予包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物，其中所述 AGE 前体的螯合剂包含具有式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的结构的化合物。

[0182] 在另一个实施方式中，本发明包含一种结合哺乳动物中的饮食二羰基化合物的方法，包括给予包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物，其中所述 AGE 前体的螯合剂包含具有式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的结构的化合物。

[0183] 在本发明的另一个实施方式中，AGE 前体的螯合剂是药物组合物中的活性药物成分。在本发明的优选实施方式中，所述药物组合物包含化合物，其中所述化合物包含式 I 的结构：

[0184]



(I)

[0185] 其中：

[0186] n 为 0、1 或 2；

[0187] o 为 0、1 或 2；

[0188] x 为 2 至 25,000 的整数；

[0189] R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 $-R^x-$ 聚合物，

[0190] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团；

[0191] R^3 和 R^4 各自独立地为 H 、聚合物或 $-R^x-$ 聚合物，

[0192] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团，

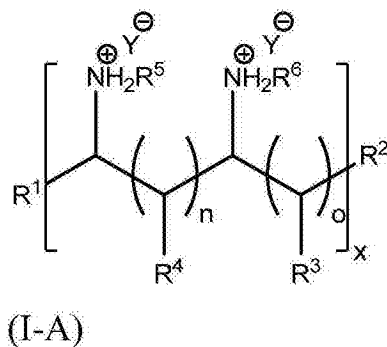
[0193] 或如果 n 为 0，则 R^4 不存在，且如果 o 为 0，则 R^3 不存在；且

[0194] R^5 和 R^6 各自独立地为H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀)烷基、-N[(C₁-C₁₀)烷基]₂或

[0195] R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成6至20元环。

[0196] 在本发明的另一个优选实施方式中,所述药物组合物包含化合物,其中所述化合物包含式I-A的结构:

[0197]



[0198] 其中:

[0199] n 为 0、1 或 2;

[0200] o 为 0、1 或 2;

[0201] x 为 2 至 25,000 的整数;

[0202] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子;

[0203] R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物或 $-R^x$ -聚合物,

[0204] 其中 R^x 选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH和酰胺基团;

[0205] R^3 和 R^4 各自独立地为H、聚合物或 $-R^x$ -聚合物,

[0206] 其中 R^x 选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH和酰胺基团,

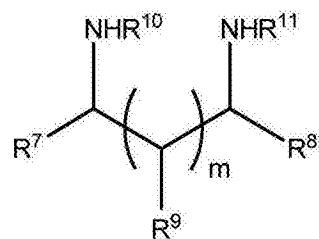
[0207] 或如果 n 为0,则 R^4 不存在,且如果 o 为0,则 R^3 不存在;且

[0208] R^5 和 R^6 各自独立地为H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀)烷基、-N[(C₁-C₁₀)烷基]₂或

[0209] R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成6至20元环。

[0210] 在本发明的另一个实施方式中,AGE前体的螯合剂是药物组合物中的活性药物成分。在本发明的优选实施方式中,所述药物组合物包含化合物,其中所述化合物包含式II的结构:

[0211]



[0212] 其中：

[0213] m 为 0、1 或 2；

[0214] R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、 $-R^x-$ 聚合物，

[0215] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团，或

[0216] R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环，

[0217] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y-$ 聚合物，

[0218] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团；

[0219] R^9 为 H、选自以下的基团： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、聚合物或 $-R^y-$ 聚合物，

[0220] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团，

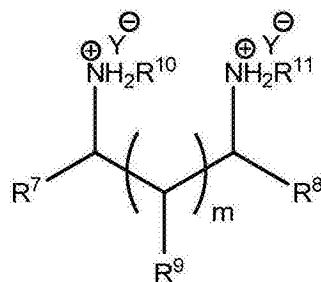
[0221] 或如果 m 为 0，则 R^9 不存在；且

[0222] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基]₂ 或

[0223] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0224] 在本发明的另一个实施方式中，AGE 前体的螯合剂是药物组合物中的活性药物成分。在本发明的优选实施方式中，所述药物组合物包含化合物，其中所述化合物包含式 II-A 的结构：

[0225]



(II-A)

[0226] 其中：

[0227] m 为 0、1 或 2；

[0228] Y 各自独立地为药学上可接受的阴离子；

[0229] R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基或聚合物、 $-R^x$ - 聚合物，

[0230] 其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团，或

[0231] R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环，

[0232] 其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ - 聚合物，

[0233] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团；且

[0234] R^9 为 H、选自以下的基团： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、聚合物或 $-R^y$ - 聚合物，

[0235] 其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团，

[0236] 或如果 m 为 0，则 R^9 不存在；且

[0237] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10})$ 烷基]₂ 或

[0238] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。

[0239] 在本发明的一个实施方式中，AGE 前体的螯合剂为聚合物。在一些实施方式中，所述聚合物可包含单体，所述单体包含具有根据式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的重复单元的化合物。在其他实施方式中，所述聚合物可包含单体，所述单体包含具有两个或更多个重复单元的化合物，其中上限不被认为是关键的。因此，AGE 前体的螯合剂可包含重复二至一百万次以上、优选 2 至 25,000 次的单体。在本发明的一个实施方式中，AGE 前体的螯合剂为共

聚物。在一些实施方式中,共聚物可包含单体,所述单体包含具有至少一个与一种或多种其他共聚单体或低聚物或其他可聚合的基团共聚的单元的化合物。

[0240] 在本发明的优选实施方式中,AGE 前体的螯合剂为式 I 或式 I-A 的化合物,其中 n 和 o 均为 0,且其中 n 和 o 均为 1。在另一个优选的实施方式中,AGE 前体的螯合剂为式 II 或式 II-A 的化合物,其中 m 为 0。在另一个优选的实施方式中,AGE 前体的螯合剂为聚合物。在本发明的优选实施方式中,式 I 或式 I-A 的 AGE 前体的螯合剂为聚(乙烯胺)。在另一个优选的实施方式中,式 I 或式 I-A 的 AGE 前体的螯合剂为聚(亚甲基胺)。在另一个优选的实施方式中,式 II 或式 II-A 的 AGE 前体的螯合剂为聚{2,3-二氨基[[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]丙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二甲基丙烯酰胺}。在又一个优选的实施方式中,式 II 或式 II-A 的 AGE 前体的螯合剂为聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)。

[0241] 在本发明的优选实施方式中, R^1 和 R^2 各自独立地为药学上可接受的端基且 R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基。在本发明的另一个优选的实施方式中, R^7 和 R^8 各自独立地为药学上可接受的端基、聚合物、 $-R^x$ -聚合物,其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团,或 R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ -聚合物,其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团。

[0242] 在更优选的实施方式中, R^1 和 R^2 各自独立地为且 R^7 和 R^8 各自独立地为 H、选自以下的基团: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团、胍基基团、氯化胍鎓基团、胍基苯基团、二羟基基团、聚乙二醇基团、聚合物、 $-R^x$ -聚合物,其中 R^x 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 和酰胺基团,或, R^7 和 R^8 与它们所连接的碳一起形成 3 至 10 元环,其中该 3 至 10 元环任选连接至聚合物或被 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、酰胺基团或 $-R^y$ -聚合物,其中 R^y 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-COOH、 (C_3-C_{10}) 环烷基-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 或酰胺基团。

[0243] 在本发明的优选实施方式中, R^5 和 R^6 各自独立地为且 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_2-C_9) 杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9)

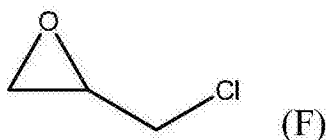
杂芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺基团、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基 $-COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-N[(C_1-C_{10}) \text{ 烷基}]_2$ 。在更优选的实施方式中， R^5 和 R^6 各自独立地为且 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基。在又一个优选的实施方式中， R^5 和 R^6 各自独立地为且 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 $-CH_3$ 。在另一个优选的实施方式中， R^5 和 R^6 各自为且 R^{10} 和 R^{11} 各自为 H。

[0244] 在本发明的优选实施方式中， R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 6 至 20 元环。在优选的实施方式中， R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。在另一个优选的实施方式中， R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成 14 元环。

[0245] 在本发明的优选实施方式中，Y 为药学上可接受的阴离子。在另一个优选的实施方式中，Y- 独立地选自碳酸根、碳酸氢根或氯离子。在另一个优选的实施方式中，Y- 独立地选自碳酸根或碳酸氢根。在另一个优选的实施方式中，Y- 为氯离子。

[0246] 在优选的实施方式中，式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的 AGE 前体的螯合剂为交联的聚合物。式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的 AGE 前体的螯合剂与表氯醇交联，由式 F 表示。

[0247]



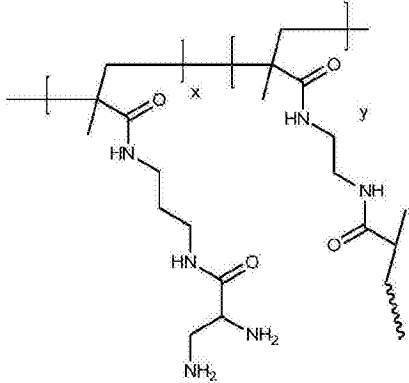
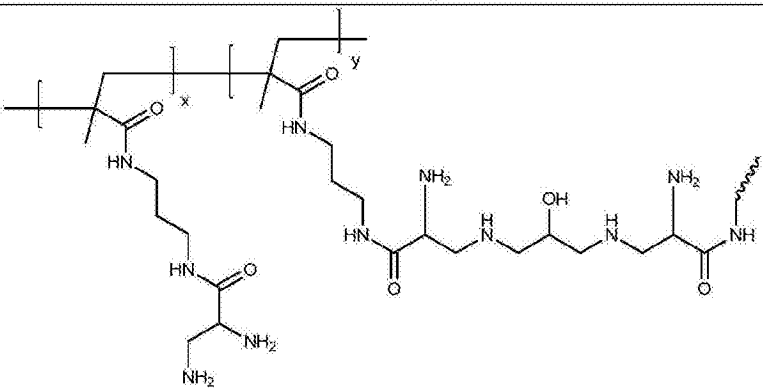
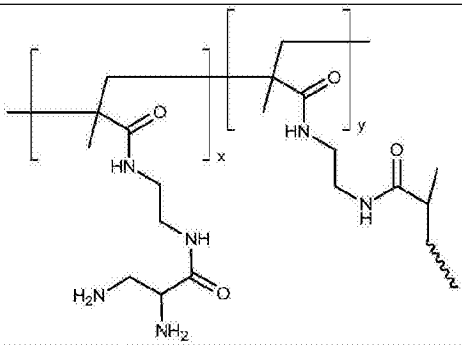
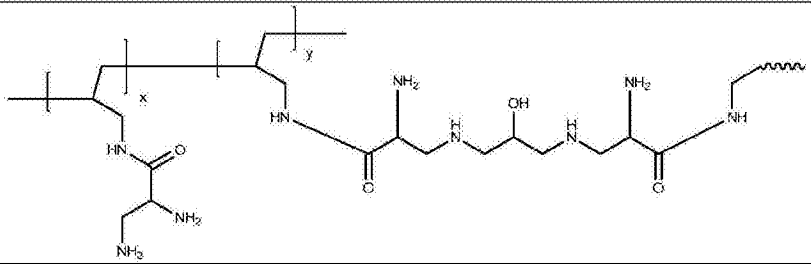
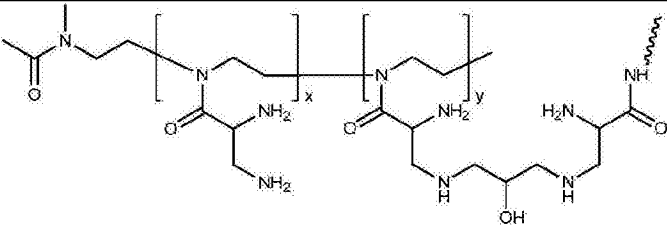
[0248] 合适的根据式 I、式 I-A、式 II 或式 II-A 的 AGE 前体的螯合剂的非限制性实例列于表 1 中。应理解，任何或所有的表 1 中所示结构的胺可以为游离胺形式或与药学上可接受的阴离子的质子化形式。优选的药学上可接受的阴离子包括但不限于氯离子、溴离子、碘离子、碳酸根离子、碳酸氢根离子、硫酸根离子、硝酸根离子、磷酸根离子、乙酸根离子、抗坏血酸根离子、苯甲酸根离子、柠檬酸根离子、柠檬酸二氢根离子、柠檬酸氢根离子、草酸根离子、琥珀酸根离子、酒石酸根离子、牛磺胆酸根离子、甘氨酸根离子、胆酸根离子、延胡索酸根离子、乳酸根离子、苹果酸根离子、甲苯磺酸根离子、戊酸根离子、粘酸根离子、二磷酸根离子和马来酸根离子。最优选的药学上可接受的阴离子包括氯离子、碳酸根离子和碳酸氢根离子。

[0249] 表 1：基于胺的 AGE 前体的螯合剂

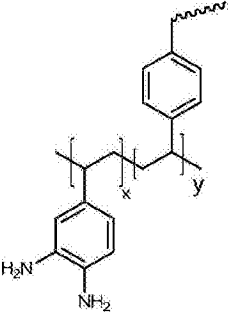
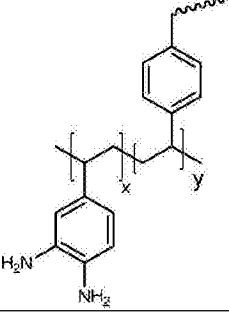
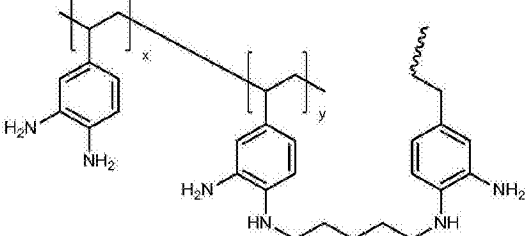
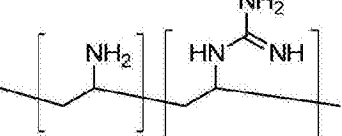
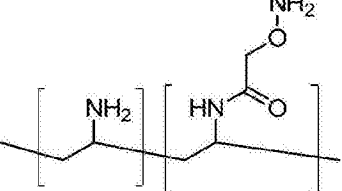
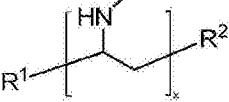
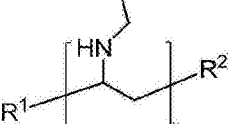
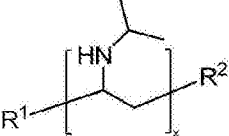
[0250]

结构	说明
	5%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)
	10%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)
	10%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)
	5%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)
	10%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)
	5%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)

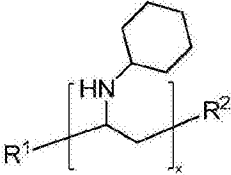
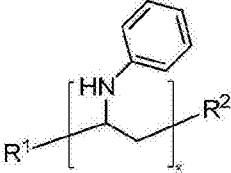
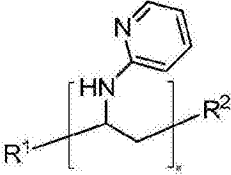
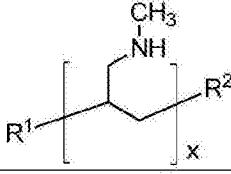
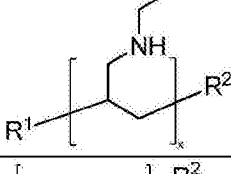
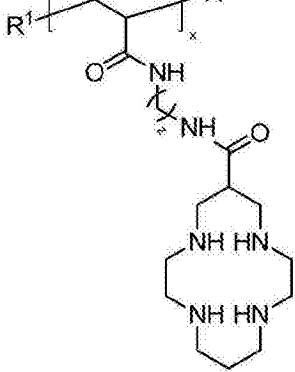
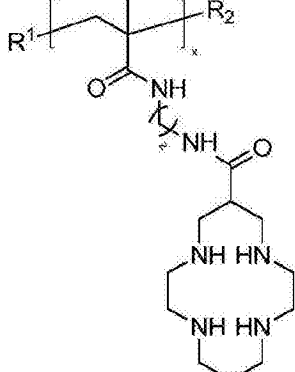
[0251]

结构	说明
	聚{2,3-二氨基-[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]丙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二甲基丙烯酰胺} (98:2)
	4%表氯醇交联的聚{2,3-二氨基-[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]丙基]氨基}丙酰胺}
	聚{2,3-二氨基-[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]乙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二甲基丙烯酰胺} (95:5)
	4%表氯醇交联的聚(N-烯丙基-2,3-二氨基-丙烷)
	表氯醇交联的聚[2-(2,3-二氨基乙基)噁唑啉]

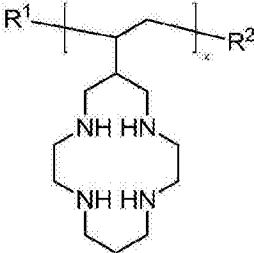
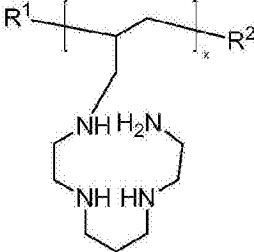
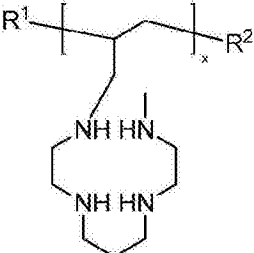
[0252]

结构	说明
	聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(95:5)
	聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(98:2)
	戊二醛交联的聚(3,4-二氨基苯乙烯)
	表氯醇交联的聚[(乙烯胺)-共-(乙烯基胍)]
	表氯醇交联的聚[(2-(氨基氧基)-N-(乙烯基)-乙酰胺)-共-(乙烯胺)]
	聚(N-甲基乙烯胺)
	聚(N-乙基乙烯胺)
	聚(N-异丙基乙烯胺)

[0253]

结构	说明
	聚(N-环己基乙烯胺)
	聚(N-乙烯基苯胺)
	聚(N-乙烯基吡啶-2-胺)
	聚(N-甲基烯丙基胺)
	聚(N-乙基烯丙基胺)
	聚(N-(2-丙烯酰氨基[y]基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-6-甲酰胺)
	聚(N-(2-甲基丙烯酰氨基[y]基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-6-甲酰胺)

[0254]

结构	说明
	聚(6-乙烯基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)
	聚{N1-(2-(烯丙基氨基)乙基)-N3-(2-氨基乙基)丙烷-1,3-二胺}
	聚{N1-(2-(烯丙基氨基)乙基)-N3-(2-(甲基氨基)乙基)丙烷-1,3-二胺}

[0255] 在本发明的一个实施方式中,AGE 前体的螯合剂以有效量给药以取得所需疗效。技术人员将能够根据所治疗的个体和病症来确定 AGE 前体的螯合剂的有效量。

[0256] 在本发明的一个实施方式中,AGE 前体的螯合剂和包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物可用于结合 AGE 前体化合物和饮食二羰基化合物。本发明的 AGE 前体的螯合剂可单独或在包含一种或多种 AGE 前体的螯合剂的药物组合物中给药。合适的药物组合物可包含 AGE 前体的螯合剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂。AGE 前体的螯合剂的给药形式,例如,粉末、片剂、胶囊、溶液或乳液,部分地取决于其给药途径。AGE 前体的螯合剂可例如口服给药。合适的赋形剂包括但不限于无机或有机物质诸如明胶、白蛋白、乳糖、淀粉、稳定剂、熔融剂、乳化剂、盐和缓冲剂。适合于局部制剂诸如软膏、乳膏和凝胶的药学上可接受的赋形剂包括但不限于市售的添加有白蛋白、甲基纤维素或胶原基质的惰性凝胶或液体。

[0257] AGE 前体的螯合剂和包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物可单独或与一种或多种其他药物组合给药。与本发明的 AGE 前体的螯合剂和包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物组合给药的其他药物包括用于治疗糖尿病肾病、慢性肾病、动脉粥样硬化、中风、白内障和阿尔茨海默病的疗法。其他药物可与 AGE 前体的螯合剂或包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物同时给药。其他药物也可与 AGE 前体的螯合剂或包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物依次给药。包含 AGE 前体的螯合剂的药物组合物也可进一步包含预防性和 / 或治疗性使用来治疗或预防糖尿病肾病、慢性肾病、动脉粥样硬化、中风、白内障和阿尔茨海默病的药物。

[0258] 在本发明的一个实施方式中,重复单元数量和分子量通过 AGE 前体的螯合剂的合成来控制。制备本发明优选的 AGE 前体的螯合剂以及控制重复单元数量和分子量的方法描述于实施例 3 中。

实施例

[0259] 实施例 1 :体外研究

[0260] 实施例 1-1 :二巯基螯合

[0261] 在含有各 100mM 的氯化钠和 2-(N-吗啉代)乙磺酸 (MES)、具有 5.8pH 的水性缓冲液中制备浓度 50mg/mL 的甲基乙二醛 (MGO) 溶液。为了使 pH 达到 3.0, 用 1M 盐酸滴定溶液。

[0262] 将 50mg 的 AGE 聚合螯合剂加入到 50mL 的各 MGO 溶液 (pH 5.8 和 pH3.0) 中。搅拌反应混合物并在适当的时间 (范围为 5 分钟至 24 小时) 取等分试样, 至少在 60 分钟取等分试样。在定时暴露于聚合物和随后过滤除去聚合物后, 用邻苯二胺衍生 MGO 后, 通过气相色谱测定测试溶液中存在的 MGO 的量。通过将起始浓度的 MGO 减去结合溶液中存在的残留 MGO 来测定结合 AGE 前体的螯合剂的 MGO 的量。pH 5.8、60 分钟时的 MGO 结合性质 (mg MGO/g AGE 前体的螯合剂) 呈现于下表 2 中。

[0263] 表 2 :pH 5.8、60 分钟时的 AGE 前体的螯合剂的体外甲基乙二醛 (MGO) 结合性质

[0264]

AGE 的螯合剂	MGO 结合*
5%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)	47
10%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)	48
10%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)	48
5%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)	47
表氯醇交联的聚[(乙烯胺)-共-(乙烯基胍)]	32
表氯醇交联的聚[(2-(氨基氧基)-N-(乙烯	43

[0265]

基)-乙酰胺)-共-(乙烯胺)]	
聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(95:5)	12
聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(98:2)	5
聚{2,3-二氨基{[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]丙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二甲基丙烯酰胺} (98:2)	43
5%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)	49
10%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)	33

[0266] *mg MGO/g AGE 前体的螯合剂

[0267] 实施例 1-2 :比较性二巯基螯合 :AGE 前体的螯合剂和司维拉姆碳酸盐

[0268] 建立模拟胃和小肠环境的条件以用 10%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)和司维拉姆碳酸盐进行比较性体外结合研究。在含有各 100mM 的氯化钠和 2-(N-吗啉代)乙磺酸 (MES)、具有 5.8pH 的水性缓冲液中制备浓度 50mg/mL 的甲基乙二醛 (MGO) 溶液。为了使

pH 达到 3.0, 用 1M 盐酸滴定溶液。这些溶液旨在模拟餐后胃和小肠中存在的 AGE 前体和饮食二羰基化合物的量。

[0269] 将 50mg 测试化合物 (10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 或司维拉姆碳酸盐) 加入到 50mL 的 pH 5.8 的各 MGO 溶液中。搅拌反应混合物并在适当的时间 (范围为 5 分钟至 24 小时) 取等分试样。在定时暴露于测试化合物和随后过滤除去测试化合物后, 用邻苯二胺衍生 MGO 后, 通过气相色谱测定测试溶液中存在的 MGO 的量。通过将起始浓度的 MGO 减去结合溶液中存在的残留 MGO 来测定结合测试化合物的 MGO 的量。

[0270] pH 5.8 时 MGO 结合性质 (mg MGO/g 测试化合物) 的比较呈现于下图 2 中。该比较性分析表明, pH 5.8 时 10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 在结合 MGO 方面比司维拉姆碳酸盐有效 10-20 倍。

[0271] pH 3 时 MGO 结合性质 (mg MGO/g 测试化合物) 的比较呈现于下图 3 中。该比较性分析表明, pH 3 时 10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 在结合 MGO 方面比司维拉姆碳酸盐有效 20 倍。

[0272] 实施例 2 : 体内研究

[0273] 实施例 2-1 : AGE 前体的螯合剂在尿毒症大鼠中的效果

[0274] 使 Sprague Dawley 大鼠适应测试设备 7 天。随后将大鼠分别安置于代谢笼中并以食物罐提供啮齿动物餐食。一周后, 将 1% 腺嘌呤加入到饮食中。然后将腺嘌呤调整至 0.4% 持续两周以诱导肾损伤。再给予大鼠不含腺嘌呤的饮食一周。下一周, 向啮齿动物提供混合 10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 的饮食。

[0275] 在每周结束时收集血液样本并使用 ELISA 测定对肌酸酐和羧甲基赖氨酸 (CML) 进行分析。CML 通过 MGO 与蛋白质的赖氨酸侧链之间的反应产生。增加的 CML 值对应于 AGE 形成。10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 对血浆 CML 形成的抑制效果示于图 4 中。10% 表氯醇交联的高分子量聚 (乙烯胺) 有效地抑制血浆 CML 的形成。

[0276] 实施例 2-2 : 司维拉姆碳酸盐在尿毒症大鼠中的效果

[0277] 使 Sprague Dawley 大鼠适应测试设备 7 天。随后将大鼠分别安置于代谢笼中并以食物罐提供啮齿动物餐食。一周后, 将 1% 腺嘌呤加入到饮食中。然后将腺嘌呤调整至 0.4% 持续两周以诱导肾损伤。下一周, 向啮齿动物提供混合司维拉姆碳酸盐的饮食。

[0278] 在每周结束时收集血液样本并使用 ELISA 测定对肌酸酐和羧甲基赖氨酸 (CML) 进行分析。CML 通过 MGO 与蛋白质的赖氨酸侧链之间的反应产生。增加的 CML 值对应于 AGE 形成。司维拉姆碳酸盐对血浆 CML 形成的抑制效果示于图 5 中。司维拉姆碳酸盐对血浆 CML 的形成没有影响。

[0279] 实施例 3 : AGE 的聚合螯合剂的合成

[0280] 实施例 3-1 : 5mol% 表氯醇交联的低分子量聚 (乙烯胺) 的合成。实施例 3-1-1 : 低分子量聚 (乙烯胺) 的合成。

[0281] 将 10.0g N- 乙烯基甲酰胺、225mg AIBN 和 42mL 异丙醇在 100mL 3- 颈圆底烧瓶中混合。用缓慢的氮气流吹扫反应混合物 30 分钟后, 将反应混合物在 78°C、氮气下搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将 50mL 去离子 (DI) 水加入到反应混合物中。将所得溶液倒入 500mL 丙酮中。搅拌 10 分钟后, 除去溶剂。将残留物溶于 15mL DI 水并沉淀至 500mL 丙酮中。过滤后, 将残留物减压干燥。将聚合物溶于 85mL DI 水, 并向该溶液中加入 14.6g 氢氧化钠溶

液(50%水溶液)。将反应混合物在 75℃搅拌 24 小时。溶液使用 3,000 道尔顿分子量截留膜透析以除去任何低分子量杂质。将溶液冻干,得到 2.75g 呈灰白色固体的产物。

[0282] 实施例 3-1-2:低分子量聚(乙烯胺)与表氯醇的交联

[0283] 将 1.32g 低分子量聚(乙烯胺)(实施例 3-1-1)和 5.28g DI 水在 10mL 玻璃小瓶中混合。搅拌反应混合物直到形成均质溶液。将 125 微升的表氯醇加入到溶液中。搅拌反应混合物直到形成凝胶。将聚合物凝胶固化 48 小时。破碎成小块后,将凝胶颗粒悬浮于 200mL DI 水中,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复该过程两次;将过滤的凝胶冻干,得到 1.2g 呈灰白色固体的产物。

[0284] 实施例 3-2:10mol%表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)的合成。

[0285] 将 1.32g 低分子量聚(乙烯胺)(实施例 3-1-1)和 5.28g DI 水在 10mL 玻璃小瓶中混合。搅拌反应混合物直到形成均质溶液。将 250 微升的表氯醇加入到溶液中。搅拌反应混合物直到形成凝胶。将聚合物凝胶固化 48 小时。破碎成小块后,将凝胶颗粒悬浮于 200mL DI 水中,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复该过程两次;将过滤的凝胶冻干,得到 1.24g 呈灰白色固体的产物。

[0286] 实施例 3-3:5mol%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)的合成。

[0287] 实施例 3-3-1:高分子量聚(乙烯胺)的合成。

[0288] 将 10.0g N-乙烯基甲酰胺、130mg V50 和 42mL 去离子水在 250mL 3-颈圆底烧瓶中混合。用缓慢的氮气流吹扫反应混合物 30 分钟后,将反应混合物在 60℃、氮气下搅拌 8 小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入 500mL 丙酮中。搅拌 10 分钟后,除去溶剂。将残留物溶于 20mL DI 水并沉淀至 500mL 丙酮中。过滤后,减压干燥残留物。将所得聚合物溶于 85mL DI 水,并向该溶液中加入 14.6g 氢氧化钠溶液(50%水溶液)。将反应混合物在 75℃搅拌 24 小时。溶液使用 8,000 道尔顿分子量截留膜透析以除去任何低分子量杂质。将溶液冻干,得到 5.45g 呈灰白色固体的产物。

[0289] 实施例 3-3-2:高分子量聚(乙烯胺)与表氯醇的交联。

[0290] 将 2g 高分子量聚(乙烯胺)(实施例 3-3-1)和 18mL DI 水在 50mL 圆底烧瓶中混合。搅拌反应混合物直到形成均质溶液。将 182 微升的表氯醇加入到溶液中。搅拌反应混合物直到形成凝胶。将聚合物凝胶固化 48 小时。破碎成小块后,将凝胶颗粒悬浮于 400mL DI 水中,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复该过程两次;将过滤的凝胶冻干,得到 1.48g 呈灰白色固体的产物。

[0291] 实施例 3-4:10mol%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)的合成。

[0292] 将 2g 高分子量聚(乙烯胺)(实施例 3-3-1)和 18mL DI 水在 50mL 圆底烧瓶中混合。搅拌反应混合物直到形成均质溶液。将 364 微升的表氯醇加入到溶液中。搅拌反应混合物直到形成凝胶。将聚合物凝胶固化 48 小时。破碎成小块后,将凝胶颗粒悬浮于 400mL DI 水,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复该过程两次;将过滤的凝胶冻干,得到 1.8g 呈灰白色固体的产物。

[0293] 实施例 3-5:5mol%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)的合成。

[0294] 实施例 3-5-1:聚(亚甲基胺)的合成。

[0295] 将含有 50g 2,2-二乙氧基乙胺和 80g 冰的浆液冷却至 -40℃。将 76mL 5M HCl 滴加到浆液中。然后将溶于 100mL DI 水的 50g 异氰酸钾滴加到反应混合物中。将所得反应混

合物在回流温度搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩至 50mL 的体积。当冷却至室温时,形成白色沉淀。将沉淀过滤并干燥,得到 35g 产物(脲衍生物)。在 2.5L 烧瓶中用 1L 0.05M H_2SO_4 处理脲衍生物。将所得反应混合物搅拌 48 小时。通过加入适量的 $Ba(OH)_2$ 水溶液将浆液的 pH 维持在 7。在反应结束时,将反应混合物过滤。将滤液蒸发至干,得到 16g 呈灰白色固体的 2-羟基咪唑。

[0296] 将所得 16g 2-羟基咪唑和 160mL 乙酸酐在 500mL 3-颈圆底烧瓶中混合。将所得溶液回流 3 小时。将反应混合物趁热过滤;将滤液浓缩至 50mL。将溶液置于冰箱中 30 分钟并将所得浆液加入 DI 水研磨。将浆液倒入 500mL DI 水中,并将残留物过滤并用另外的水洗涤。将残留物溶于二氯甲烷并用饱和 $NaHCO_3$ 萃取两次。将有机相经无水 $MgSO_4$ 干燥后,减压除去二氯甲烷。通过快速色谱(使用 CH_2Cl_2 、己烷和丙酮(5:5:1)的等度系统)纯化粗产物,得到 14g N,N'-二乙酰基-2-咪唑酮。

[0297] 将 1.62g N,N'-二乙酰基-2-咪唑酮和 1.18mg 1,1'-偶氮二(环己烷脒)在 10mL 压力玻璃小瓶中混合。将小瓶密封,并经过几个冷冻-解冻循环通过泵-氮气释放,将反应气氛制成氮气。将聚合反应在 130℃进行 3 小时。冷却至室温后,将残留物溶于 8mL DMF 并倒入 200mL 甲醇中。将悬浮液过滤并将弃去上清液。重复此沉淀循环两次并将所得残留物减压干燥,得到 1.2g 聚合物。

[0298] 将 3.89g 所得聚合物、11mL 甘油和 6.5mL 3.54M LiCl 水溶液在 25mL 反应小瓶中混合。将 9.2g 固体 NaOH 加入到混合物中。将所得反应混合物在 150℃回流 24 小时。冷却至室温后,用水稀释浆液。将反应混合物在冰浴中冷却并通过缓慢加入浓 HCl 酸化。形成沉淀并通过过滤分离。通过维持相同化学计量的 NaOH、LiCl 和甘油,使所得固体进行相同的过程。再 24 小时后,重复上述操作。通过 10 千道尔顿膜过滤器以数回合的水交换透析滤液。将透析的溶液冻干,得到 0.94g 聚合物。

[0299] 实施例 3-5-2:聚(亚甲基胺)与表氯醇的交联。

[0300] 将 200mg 聚(亚甲基胺)(实施例 3-5-1)和 0.4mL DI 水在 5mL 玻璃反应小瓶中混合。搅拌反应混合物直到获得均质溶液。将 3 滴 50%氢氧化钠溶液加入到溶液中,随后加入 24 微升的表氯醇。将反应混合物在室温搅拌 14 小时,然后在 60℃搅拌 8 小时。将聚合物凝胶破碎成小块并通过 10 千道尔顿透析膜以多次水交换进行透析。将透析的聚合物凝胶冻干,得到 170mg 聚合物。

[0301] 实施例 3-6:2mol%表氯醇交联的聚(亚甲基胺)的合成。

[0302] 将 300mg 聚(亚甲基胺)(实施例 3-5-1)和 0.5mL DI 水在 5mL 玻璃反应小瓶中混合。搅拌反应混合物直到获得澄清溶液。将 4 滴 50%氢氧化钠溶液加入到溶液中,随后加入 18 微升的表氯醇。将反应混合物在室温搅拌 14 小时并在 60℃搅拌 8 小时。将聚合物凝胶破碎成小块并通过 10k Da 透析膜以多次水交换进行透析。将透析的聚合物凝胶冻干,得到 250mg 聚合物。

[0303] 实施例 3-7:聚{2,3-二氨基{[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]丙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺}(98:2)的合成。

[0304] 实施例 3-7-1:2,3-二(N-boc)氨基丙酸的合成。

[0305] 将 5.23g 2,3-二氨基丙酸盐分散于 84mL 二噁烷:水(1:1)混合物中。将 26mL 三乙胺加入到该悬浮液中并产生澄清溶液。将 19.9g Boc 酸酐和反应混合物在室温搅

拌 16 小时。将反应混合物的体积减压降至 $\sim 20\text{mL}$ 。将 20mL 4M 氢氧化钠加入到该浓缩的反应混合物中。随后滴加 DI 水直到反应混合物变成均质。用乙醚 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取水相。收集水相并向其中加入 100mL 乙酸乙酯。在 500mL 圆底烧瓶中快速搅拌两相系统。在搅拌时,将 1.2M HCl 缓慢加入到反应混合物中直到水相的 pH 为 ~ 1.5 。分离各相并用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相用 20mL 盐水洗涤并经无水 MgSO_4 干燥。过滤后,将反应混合物蒸发至干。将残留物用湿的乙醚处理并过滤。减压除去溶剂。重复乙醚处理两次,得到 10.8g 呈白色固体的产物。

[0306] 实施例 3-7-2 :2, 3- 二 (N-boc) 氨基丙酸的 NHS 酯的合成。

[0307] 将 2.0g 2, 3- 二 (N-boc) 氨基丙酸 (实施例 3-7-1)、 756mg N- 羟基琥珀酰亚胺和 15mL 二氯甲烷在 250mL 圆底烧瓶中合并。将所得溶液在冰浴中冷却至 0°C 并加入 1.56g (7.56mmol) DCC 。在 0°C 搅拌 15 分钟后,将反应混合物缓慢温热至室温,然后在室温再搅拌 3 小时。将反应混合物再次冷却至 0°C 并滤出形成的沉淀。用冷的二氯甲烷淋洗残留物并用 10mL 二氯甲烷稀释滤液。将所得溶液用 DI 水 ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取,随后用饱和 NaHCO_3 溶液 ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取。收集有机相,然后经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,减压除去溶剂。将残留物溶于 15mL 乙醚并在 -20°C 保持 16 小时。将形成的固体沉淀过滤并用 5mL 冷乙醚淋洗。减压干燥后,获得 2.44g 呈白色粉末的所需产物。

[0308] 实施例 3-7-3 :2, 3- 二氨基 {[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基) 氨基] 丙基] 氨基} 丙酰胺的合成。

[0309] 将 1.1g 2, 3- 二 (N-boc) 氨基丙酸的 NHS 酯 (实施例 3-7-2)、 15mL 乙腈和 1.4mL 三乙胺在 100mL 圆底烧瓶中合并。将 0.98g N-(3- 氨基丙基)- 甲基丙烯酰胺盐酸盐缓慢加入到溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌 18 小时。减压除去溶剂后,将残留物溶于最小量的二氯甲烷并通过硅胶快速色谱 (使用乙酸乙酯 / 己烷的梯度) 纯化。合并适当的馏分后,减压除去溶剂,得到 0.75g 呈灰白色固体的所需产物。

[0310] 实施例 3-7-4 :聚 {2, 3- 二氨基 {[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基) 氨基] 丙基] 氨基} 丙酰胺 - 共 - 亚乙基二 - 甲基丙烯酰胺} (98:2) 的合成。

[0311] 将 0.95g 2, 3- 二 (N-Boc) 氨基 -[[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基) 氨基] 丙基] 氨基]- 丙酰胺 (实施例 3-7-3)、 9.5mg V50 、 8.7mg 亚乙基二甲基丙烯酰胺和 1.8mL 乙醇加入到 10mL 玻璃小瓶中。用缓慢的氮气流鼓泡 30 分钟后,将反应混合物在 70°C 保持 30 小时。冷却至室温后,将反应混合物用 5mL 3M HCl 甲醇溶液处理并在室温搅拌 16 小时;然后将反应混合物加热至 50°C 并再搅拌 3 小时。除去甲醇并将聚合物通过 10kDa 透析膜透析 48 小时。将所得溶液冻干,得到 0.54g 聚合物。

[0312] 实施例 3-8 :4mol% 表氯醇交联的聚 {2, 3- 二氨基 {[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基) 氨基] 丙基] 氨基} 丙酰胺} 的合成。

[0313] 将 1.0g 2, 3- 二 (N-Boc) 氨基 -[[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基) 氨基] 丙基] 氨基]- 丙酰胺 (实施例 3-7-3)、 10.0mg V50 和 2mL 乙醇加入到 10mL 玻璃小瓶中。用缓慢的氮气流鼓泡 30 分钟后,将反应混合物在 70°C 保持 24 小时。冷却至室温后,将反应混合物用 5mL 3M HCl 甲醇溶液处理并在室温搅拌 16 小时;然后将反应混合物加热至 50°C 并再搅拌 3 小时。除去甲醇并将残留物溶于 5mL 1.2M HCl 。将所得溶液使用 10kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。将透析的溶液冻干,得到 0.6g 聚合物。

[0314] 将 0.1g 上述聚合物和 0.25mL DI 水加入到 5mL 反应小瓶中。形成澄清溶液后,加入 22mg KOH,随后加入 1 微升的表氯醇。将反应混合物在室温搅拌 18 小时,在此期间形成聚合物凝胶。将凝胶破碎成小块并使用 10k Da 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。将透析的凝胶冻干,得到 91mg 呈灰白色固体的所需聚合物。

[0315] 实施例 3-9:聚{2,3-二氨基{[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]乙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺}(95:5)的合成。

[0316] 实施例 3-9-1:N-(2-氨基乙基)甲基丙烯酰胺的合成。

[0317] 将 3.2g N-Boc-乙二胺、3mL 三乙胺和 20mL 乙腈在 250mL 三颈圆底烧瓶中合并。将所得溶液用溶于 20mL 乙腈的 5.5g N-羟基琥珀酰亚胺甲基丙烯酸酯处理,随后再用 3mL 三乙胺处理。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。减压除去溶剂并将残留物溶于叔丁基甲基醚。将残留物溶于叔丁基甲基醚和饱和 Na_2CO_3 的两相系统。将水相用 20mL 叔丁基甲基醚萃取。将合并的有机相用 10% 柠檬酸萃取,随后用饱和 NaHCO_3 萃取。收集有机相并经 MgSO_4 干燥。过滤后,减压除去溶剂。将残留物置于 50mL 圆底烧瓶中并用 1,4-二噁烷中的 10mL 4M HCl 处理。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将悬浮液离心。除去上清液后,将残留物溶于 10mL DI 水并冻干,得到 1.2g 呈白色固体的产物。

[0318] 实施例 3-9-2:2,3-二氨基{[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]乙基]氨基}丙酰胺的合成。

[0319] 将 1.55g 2,3-二(N-boc)氨基丙酸(实施例 3-7-1)、15mL 四氢呋喃(THF)和 1.1mL 三乙胺在 50mL 圆底烧瓶中合并。将溶液在 0℃ 搅拌并将 770 微升的氯甲酸异丁酯滴加到搅拌的溶液中。将反应混合物缓慢温热至室温并在室温搅拌 1 小时。加入 0.85mL 三乙胺后,将含有 1g N-[2-氨基乙基]甲基丙烯酰胺盐酸盐在 3mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液缓慢加入到反应混合物中。将所得反应混合物在室温搅拌 15 小时。将反应混合物过滤并用冷的 DI 水洗涤残留物并减压干燥。将干燥的固体溶于 20mL 甲醇;向该溶液中滴加 6mL 浓 HCl。将反应混合物在室温搅拌 48 小时后,减压除去溶剂。将残留物溶于 15mL DI 水并冻干,得到 1.1g 呈白色固体的单体。

[0320] 实施例 3-9-3:聚{2,3-二氨基{[3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]乙基]氨基}丙酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺}(95:5)的合成。

[0321] 将 0.7g 2,3-二氨基-[[2-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]乙基]氨基]-丙酰胺(实施例 3-9-1)、7.0mg V50、17.0mg 亚乙基二-甲基丙烯酰胺和 1.3mL DI 水在 10mL 玻璃小瓶中合并。用缓慢的氮气流鼓泡 20 分钟后,将反应混合物在 70℃ 搅拌 18 小时。将形成的聚合物凝胶用 20mL 乙醇处理并搅拌 24 小时。将所得凝胶破碎成小块并将悬浮液离心。倾析出上清液并用乙醇(2 x 20mL)洗涤残留物。除去乙醇后,将残留物用 15mL 1.2M HCl 处理并使用 12kDa 透析膜通过水透析 48 小时。将透析的浆液冻干,得到 0.4g 呈灰白色固体的聚合物。

[0322] 实施例 3-10:表氯醇交联的聚(N-烯丙基-2,3-二氨基-丙酰胺)的合成。

[0323] 实施例 3-10-1:聚(N-烯丙基-2,3-二氨基丙酰胺)的合成。

[0324] 将 0.5mL N-甲基吗啉(NMP)、随后 2mL 甲醇加入到 95mg 聚(烯丙基胺)溶于 5mL 甲醇的溶液中。在搅拌下,将 2.0g 2,3-二(N-boc)氨基丙酸的 NHS 酯(实施例 3-7-1))加入到溶液中。将反应混合物在室温搅拌直到形成澄清溶液。随后,将其在 50℃ 搅拌 6 天。

冷却至室温后,加入 3mL 浓 HCl,随后加入 2mL 水。将所得反应混合物在 50℃ 搅拌 15 小时。冷却至室温后,将反应混合物通过 5kDa 透析膜透析 48 小时。将透析的聚合物溶液冻干,得到 0.16g 聚合物。

[0325] 实施例 3-10-2:聚(N-烯丙基-2,3-二氨基丙酰胺)的表氯醇交联。

[0326] 将 153mg 聚(2,3-二氨基-[烯丙基氨基]-丙酰胺)(实施例 3-10-1)和 0.4mL DI 水在 5mL 玻璃小瓶中合并。当形成澄清溶液时,加入 150mg 碳酸钠。在搅拌下,将 2 μ L 表氯醇加入到聚合物溶液中。将反应混合物在室温搅拌 2 小时,随后在 60℃ 搅拌 15 小时。将形成的聚合物凝胶使用 10kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。将透析的聚合物冻干,得到 112mg 产物。

[0327] 实施例 3-11:聚[2-(2,3-二氨基乙基)噁唑啉]的合成。

[0328] 实施例 3-11-1:2-[2,3-二(N-boc)氨基乙基]噁唑啉的合成。

[0329] 将 1.1g 2,3-二(N-boc)氨基丙酸(实施例 3-7-1)、0.88g 2-溴乙基胺氢溴酸盐、0.5mL NMM 和 32mL 甲醇加入到 250mL 圆底烧瓶中。将 1.2g 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物加入到溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入溶于 15mL 甲醇的 0.85g KOH 后,将反应混合物在回流温度搅拌 3.5 小时。除去溶剂并将残留物溶于 100mL 叔丁基甲基醚。用 DI 水(2 x 100mL)萃取醚溶液并经 MgSO₄干燥有机相。除去溶剂后,通过硅胶快速色谱(使用乙酸乙酯和己烷的梯度作为洗脱溶剂系统)纯化残留物。除去溶剂,得到 0.8g 所需产物。

[0330] 实施例 3-11-2:2-[2,3-二(N-boc)氨基乙基]噁唑啉的聚合。

[0331] 将 0.58g 2-[2,3-二(N-boc)氨基乙基]噁唑啉(实施例 3-11-1)和 0.46mL 无水乙腈加入到经烘箱干燥的 5mL 玻璃小瓶中。将 5.5mg 4,5-二氢-2,3-二甲基噁唑鎓三氟甲磺酸盐的 4.3% 的乙腈溶液加入到溶液中。将所得反应混合物在 80℃ 搅拌 5 天。冷却至室温后,加入 22 微升的哌啶并将反应混合物在室温搅拌 48 小时。随后将反应混合物蒸发至干并将残留物溶于 3mL 二氯甲烷。将 3mL 三氟乙酸加入到所得溶液中,然后在室温干燥 16 小时。除去溶剂后,将残留物用 15mL 1.2M HCl 处理。形成澄清溶液后,加入 1mL 浓 HCl 并将所得反应混合物在 50℃ 搅拌 18 小时。冷却至室温后,通过 0.2 μ m 过滤器过滤溶液并将滤液冻干,得到 0.4g 聚[2-(2,3-二氨基乙基)-噁唑啉]。

[0332] 实施例 3-12:聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(98:2)的合成。

[0333] 实施例 3-12-1:4-乙烯基-2-硝基苯胺的合成。

[0334] 将 5.76g 2,4,6,8-四甲基四乙烯基环四硅氧烷、0.25g 二溴化钡和 0.55g(2-联苯)二-叔丁基膦加入到 250mL 的 3-颈圆底烧瓶中。在维持氮气气氛的同时,将 THF 中的 40mL 1M 四丁基氟化铵加入到烧瓶中,随后加入溶于 10mL THF 的 4.0g 4-溴-2-硝基苯胺。将反应在 50℃、氮气气氛下搅拌 16 小时。冷却至室温后,加入 60mL 乙醚并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。用 DI 水(2 x 100mL)萃取反应混合物。使有机相通过硅胶填料。将滤液蒸发至干并使用二氯甲烷和己烷的梯度作为洗脱溶剂对残留物进行硅胶快速色谱。收集所需馏分并蒸发至干,得到 2.19g 4-乙烯基-2-硝基苯胺。

[0335] 实施例 3-12-2:3,4-二氨基苯乙烯的合成。

[0336] 将 3.45g 4-乙烯基-2-硝基苯胺(实施例 3-12-1)、20.2g 硫化钠九水合物、30mL 乙醇和 30mL DI 水在 250mL 圆底烧瓶中合并。将反应混合物回流 18 小时。减压除去乙醇

后,将水相用乙酸乙酯(3 x 100mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,随后经无水 MgSO_4 干燥。过滤后,将 0.5g 活性炭加入到溶液中并将浆液加热至回流 30 分钟。通过硅藻土填料过滤浆液。将滤液蒸发至干并通过使用胺改性的硅胶作为固定相和乙酸乙酯/己烷的梯度作为流动相的快速色谱纯化残留物。合并所需馏分并蒸发至干。将残留物从乙酸乙酯/己烷中再结晶,得到 1.8g 产物。

[0337] 实施例 3-12-3:t-Boc 保护的 3,4-二氨基苯乙烯的合成。

[0338] 将 1.75g 3,4-二氨基苯乙烯(实施例 3-12-2)和 20mL 丙酮在 100mL 3-颈圆底烧瓶中合并。向该溶液中,加入 8.54g t-Boc 酸酐,随后加入 20mL 1M 氢氧化钠。将反应混合物在室温搅拌 84 小时。过滤后,减压除去丙酮。将残留物用 25mL 乙酸乙酯和 25mL DI 水处理。摇动后,分离各相。将水相用 25mL 乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水 MgSO_4 干燥。过滤后,蒸发溶剂。将残留物用 50mL 己烷处理,搅拌 30 分钟并蒸发至干。随后将残留物溶于 125mL 回流中的己烷。将溶液过滤并将滤液在 -20°C 保持 18 小时。将形成的固体过滤并用 5mL 冷己烷洗涤。将残留物减压干燥,得到 3.55g 所需产物。

[0339] 实施例 3-12-4:二乙烯基苯交联的 3,4-二氨基苯乙烯聚合物的合成。

[0340] 所有的操作通过将光暴露保持在最低限度来进行。将 1.0g t-Boc 保护的 3,4-二氨基苯乙烯(实施例 3-12-3)、8mg 1,4-二乙烯基苯、3mL 甲苯和 10mg AIBN 在 10mL 玻璃小瓶中合并。用缓慢的氮气流冲洗溶液 15 分钟后,将反应混合物在 80°C 保持 18 小时,得到溶胀的凝胶。将凝胶用 6mL 甲醇处理,随后用 6mL 3M HCl 乙醇溶液处理。将所得反应混合物在室温搅拌 18 小时,然后在 45°C 搅拌 3 小时。除去溶剂后,将残留物用 10mL 1.2M HCl 处理并使用 12kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。随后将凝胶冻干,得到 0.4g 所需产物。

[0341] 实施例 3-13:戊二醛交联的聚(3,4-二氨基苯乙烯)的合成。

[0342] 实施例 3-13-1:可溶性聚(3,4-二氨基苯乙烯)的合成。

[0343] 所有的操作以最低的光暴露来进行。将 1.0g t-Boc 保护的 3,4-二氨基苯乙烯(实施例 3-12-3)、3mL 甲苯和 10mg AIBN 在 10mL 玻璃小瓶中合并。将所得溶液用缓慢的氮气流鼓泡 15 分钟。将反应小瓶密封并在 80°C 加热 18 小时。除去甲苯后,将残留物溶于 6mL 甲醇,随后加入 6mL 3M HCl 甲醇溶液。将反应混合物在室温搅拌 18 小时,然后在 45°C 搅拌 3 小时。除去溶剂并将残留物溶于 10mL 1.2M HCl。将所得溶液使用 12kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。将透析的溶液冻干,得到 0.65g 聚合物。

[0344] 实施例 3-13-2:5mol%戊二醛交联的聚(3,4-二氨基苯乙烯)的合成。

[0345] 将溶于 1.5mL DI 水的 0.63g 聚-3,4-二氨基苯乙烯(实施例 3-13-1)加入到 30.4mg 50wt.%戊二醛水溶液中。在搅拌下,将 0.2g 氰基硼氢化钠加入到该溶液中。将所得反应混合物在 45°C 搅拌 48 小时。将 5mL 1.2M HCl 加入到反应混合物中并在搅拌 24 小时。然后将反应混合物经 10kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。将透析的凝胶冻干,得到 0.3g 聚合物凝胶。

[0346] 实施例 3-14:亚乙基二-甲基丙烯酰胺交联的聚(精氨酸甲基丙烯酰胺)(95:5)的合成。

[0347] 实施例 3-14-1:精氨酸甲基丙烯酰胺单体的合成。

[0348] 将 1.6g 碳酸氢钾、12mL DI 水和 1g 精氨酸在 100mL 圆底烧瓶中合并。将 5mL 丙酮加入到该溶液中。将反应混合物冷却至 0°C 。向该搅拌的冷溶液中,经 10 分钟时间滴加

溶于 3mL 二噁烷的 0.6g 甲基丙烯酰氯。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时,然后在室温搅拌 2 小时。用浓 HCl 使反应混合物的 pH 达到 1.0。加入 20mL 饱和氯化钠溶液后,将反应混合物用乙酸乙酯 (3 x 25mL) 洗涤。随后将乙酸乙酯层丢弃。将水层用乙酸乙酯:异丙醇的 1:1(v/v) 混合物 (3 x 50mL) 萃取。将合并的有机相减压浓缩。加入另外的异丙醇并将溶液再次浓缩。通过过滤除去沉积的氯化钠,并将滤液蒸发至干,得到 0.8g 粘稠无色油状的所需产物。

[0349] 实施例 3-14-2:聚(精氨酸甲基丙烯酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺)的合成。

[0350] 将 0.8g 精氨酸甲基丙烯酰胺盐酸盐(实施例 3-14-1)、26mg 亚乙基二-甲基丙烯酰胺和 2.2mL DI 水在 10mL 玻璃小瓶中合并。向该溶液中加入 7.3mg V50。用缓慢的氮气流淋洗 30 分钟后,将小瓶密封并在 65℃ 搅拌 16 小时。将形成的聚合物凝胶分散于 20mL 1M HCl 中并离心。除去上清液并再重复此过程四次。将残留物冻干,得到 0.4g 聚合物凝胶。

[0351] 实施例 3-15:亚乙基二-甲基丙烯酰胺交联的聚(胍丁胺甲基丙烯酰胺)的合成。

[0352] 实施例 3-15-1:胍丁胺甲基丙烯酰胺单体的合成。

[0353] 将 4.14g 碳酸钾、10mL DI 水和 2.28g 硫酸胍丁胺和 5mL 丙酮在 100mL 圆底烧瓶中合并。在 0℃ 搅拌下,经 10 分钟时间滴加溶于 2mL 二噁烷的 2.1g 甲基丙烯酰氯。将反应混合物再搅拌 2 小时。随后将反应混合物用乙酸乙酯 (3 x 20mL) 萃取。将合并的有机层经无水 MgSO₄ 干燥。将其过滤并将滤液减压浓缩。将残留物再溶于 10mL THF。向该溶液中加入 1mL 的二噁烷中的 4M HCl。将形成的沉淀分离并减压干燥,得到 1.2g 所需产物。

[0354] 实施例 3-15-2:聚(胍丁胺甲基丙烯酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺)(90:10)的合成。

[0355] 将 0.92g 胍丁胺甲基丙烯酰胺 HCl(实施例 3-15-1)、77.1mg 亚乙基二-甲基丙烯酰胺和 3mL DI 水在 10mL 玻璃小瓶中合并。获得澄清溶液后,加入 9.22mg V50。将所得反应混合物用缓慢的氮气流鼓泡 30 分钟。将小瓶密封并在 65℃ 搅拌 18 小时。将形成的凝胶用 20mL 1M HCl 处理。将凝胶破碎成小块后,将所得悬浮液离心。除去上清液并收集残留物。重复 1M HCl 处理和离心过程三次。将过滤的残留物冻干,得到 0.5g 所需聚合物。

[0356] 实施例 3-15-3:聚(胍丁胺甲基丙烯酰胺-共-亚乙基二-甲基丙烯酰胺)(95:5)的合成。

[0357] 将 0.92g 胍丁胺甲基丙烯酰胺 HCl(实施例 3-15-1)、38.4mg 亚乙基二-甲基丙烯酰胺和 3mL DI 水在 10mL 玻璃小瓶中合并。获得澄清溶液后,将 9.22mg V50 加入到该溶液中。将所得反应混合物用缓慢的氮气流鼓泡 30 分钟。将小瓶密封并在 65℃ 搅拌 18 小时。将形成的凝胶用 20mL 1M HCl 处理。将凝胶破碎成小块后,将所得悬浮液离心。除去上清液并收集残留物。重复 1M HCl 处理和离心过程三次。将过滤的残留物冻干,得到 0.45g 所需聚合物。

[0358] 实施例 3-16:乙二醛交联的聚(0-乙烯基羟胺-共-乙烯醇)的合成。

[0359] 实施例 3-16-1:聚(0-乙烯基羟胺-共-乙烯醇)的合成。

[0360] 将 2.0g 聚(乙烯醇)(分子量 10kDa)和 20mL 无水 NMP 在 100mL 圆底烧瓶中合并。将反应混合物加热至 60℃。使用无水甲苯将所得溶液进行 5 个循环的共沸蒸馏。减压除去溶剂后,将残留物在真空下干燥。随后,在氮气氛围下将干燥的聚合物转移到 500mL 3-颈圆

底烧瓶中并加入 100mL 无水 NMP。向该聚合物溶液中加入 47.3g 三苯基膦和 29.5g N-羟基邻苯二甲酰亚胺。将反应混合物加热至 45℃ 以获得澄清溶液。使用盐 / 冰浴冷却至 -3℃ 后,将 1.6g 活化分子筛(4Å)加入到反应混合物中。向该搅拌的反应混合物中经 30 分钟时间滴加 35.2mL 偶氮二甲酸二异丙酯。将所得反应混合物在 -3℃ 搅拌 1 小时,缓慢温热至室温,然后在室温搅拌 48 小时。通过过滤除去分子筛后,将溶液沉淀至 2L DI 水中。除去溶剂并将残留物溶于最小量的甲醇:乙醇混合物 (1:1, v/v)。将所得溶液沉淀至 2L 乙醚中。除去溶剂后,将残留物溶于最小量的氯仿并从 2L 乙醚中沉淀。除去溶剂后,将沉淀减压干燥,得到 3.8g 产物。

[0361] 将干燥的残留物和 40mL 二噁烷:甲醇 (2:1) 在 250mL 3-颈圆底烧瓶中合并。搅拌混合物直到获得澄清溶液。向该聚合物溶液中加入 8.9mL 一水合肼并将反应混合物在回流温度搅拌 3 小时。减压除去溶剂后,将残留物分散于 100mL 去离子水中。将悬浮液的 pH 用浓 HCl 调节至 2.0 并将所得反应混合物回流 15 分钟。向该反应混合物中加入 100mL DI 水并将所得悬浮液回流 45 分钟。冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液使用 2kDa 透析膜通过 DI 水透析 72 小时。将透析的溶液冻干,得到 0.84g 呈灰白色固体的所需产物。

[0362] 实施例 3-16-2:聚(0-乙烯基羟胺-共-乙烯醇)的乙二醛交联。

[0363] 将 0.31g 聚(0-乙烯基羟胺-共-乙烯醇)(实施例 3-16-1)和 1.8mL DI 水在 10mL 玻璃小瓶中合并。获得澄清溶液后,加入 8 微升的 40% 乙二醛水溶液。将反应混合物搅拌 5 分钟以形成软凝胶。将凝胶颗粒弄碎并转移到含 20mL DI 水的 100mL 圆底烧瓶中。将 63mg 氰基硼氢化钠加入到悬浮液中并将所得反应混合物在 45℃ 搅拌 48 小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤。将残留物分散于 10mL DI 水中通过缓慢加入 1M HCl 使分散液的 pH 达到 2.0。搅拌 20 分钟后,通过缓慢加入 1M 氢氧化钠使 pH 升至 8.0。过滤后,将残留物分散于 30mL DI 水中并搅拌 30 分钟。将聚合物过滤并重复该水处理过程两次。最后将残留物使用 8kDa 透析膜通过 DI 水透析 72 小时。将透析的聚合物凝胶冻干,得到 0.12g 聚合物。

[0364] 实施例 3-17:表氯醇交联的聚{2-(氨基氧基)-N-乙烯基乙酰胺-共-乙烯胺}的合成。

[0365] 将 0.15g 10mol% 表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)(实施例 3-4)和 15mL 去离子水在 100mL 3-颈圆底烧瓶中合并。将溶于 10.0mL 二甲基亚砜的 1.71g t-Boc 保护的氨基氧基甘氨酸的 N-羟基琥珀酰亚胺酯加入到悬浮液中。将所得反应混合物在 60℃ 搅拌 2 小时。随后加入 2mL 二甲基亚砜中的 1.65g t-Boc 保护的氨基氧基甘氨酸的 N-羟基琥珀酰亚胺酯,并将反应混合物在 60℃ 再搅拌 6 小时。通过在整个过程中不时加入 1M NaOH 将反应混合物的 pH 维持在 10.0。过滤后,将凝胶颗粒悬浮于 25mL 甲醇中并搅拌 30 分钟。将聚合物过滤并将过滤的凝胶再进行甲醇处理过程两次。随后,将凝胶分散于 25mL DI 水中,搅拌 30 分钟并过滤。再重复水处理过程两次后,将过滤的聚合物冻干,得到 176mg 聚合物凝胶。

[0366] 将聚合物凝胶与 10mL DI 水在 100mL 3-颈圆底烧瓶中合并。在搅拌下,加入 4mL 1M HCl 并将反应混合物在 40℃ 搅拌 2 小时。随后加入 2mL 1M HCl 并将反应混合物在 40℃ 再搅拌 16 小时。冷却至室温后,通过加入 1M NaOH 将悬浮液的 pH 调节至 5.8。将聚合物凝胶过滤并将过滤的凝胶悬浮于 25mL DI 水中。将悬浮液搅拌 30 分钟并过滤。重复水处理

过程三次后,将过滤的凝胶冻干,得到 125mg 所需产物。

[0367] 实施例 3-18 :表氯醇交联的聚(乙烯胺-共-乙烯基胍)的合成。

[0368] 实施例 3-18-1 :表氯醇交联的聚(乙烯胺)的合成。

[0369] 在 50mL 烧杯中加入 2g 聚(乙烯胺)和 18.00mL 去离子水。将反应混合物在室温搅拌直到获得澄清溶液。向该溶液中加入 0.36mL 表氯醇。搅拌所得反应混合物直到形成凝胶(大约 22 分钟后)。中止搅拌并将凝胶在室温静置 48 小时。随后将凝胶破碎成小块,悬浮于 400mL 去离子水中,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复该洗涤过程两次后,将过滤的凝胶冻干,得到 2.2g 呈灰白色固体的聚合物。

[0370] 实施例 3-18-2 :表氯醇交联的聚(乙烯胺-共-乙烯基胍)的合成。

[0371] 在 250mL 三颈圆底烧瓶中加入 0.5g 表氯醇交联的聚(乙烯胺)(实施例 3-18-1)和 50mL 去离子水。通过加入适量的 50% (w/w) NaOH 水溶液将悬浮液的 pH 调节至 10.55 并在氮气下搅拌。在 100mL 圆底烧瓶中加入 6.97g 吡唑甲脒盐酸盐和 25mL 去离子水。通过加入适量的 1M NaOH 将溶液的 pH 调节至 6.85。将所得溶液加入到聚合物悬浮液中并通过加入适量的 50% NaOH 水溶液将 pH 调节至 10.60。将所得反应混合物在氮气下、60℃ 搅拌 40 小时。冷却至室温后,将悬浮液过滤,分散于 100mL 去离子水中,搅拌 30 分钟,并过滤。再重复洗涤过程四次后,将过滤的凝胶冻干,得到 0.52g 呈灰白色固体的聚合物。

[0372] 实施例 3-1 :5mol% 表氯醇交联的低分子量聚(乙烯胺)

[0373] 实施例 3-19 :聚(3,4-二氨基苯乙烯-共-二乙烯基苯)(95:5)的合成。

[0374] 实施例 3-19-1 :二乙烯基苯交联的 3,4-二氨基苯乙烯聚合物的合成。

[0375] 所有的操作通过将光暴露保持在最低限度来进行。将 1.0g t-Boc 保护的 3,4-二氨基苯乙烯(实施例 3-12-3)、19.5mg 1,4-二乙烯基苯、2g 甲苯和 10mg AIBN 在 10mL 玻璃小瓶中合并。用缓慢的氮气流冲洗溶液 15 分钟后,将反应混合物在 80℃ 保持 18 小时,得到溶胀的凝胶。将凝胶用 6mL 甲醇处理,随后用 6mL 3M HCl 甲醇溶液处理。将所得反应混合物在室温搅拌 18 小时,然后在 45℃ 搅拌 3 小时。除去溶剂后,将残留物用 10mL 1.2M HCl 处理并使用 12kDa 透析膜通过 DI 水透析 48 小时。随后将凝胶冻干,得到 0.4g 所需产物。

代表性的AGE前体二羰基化合物的结构

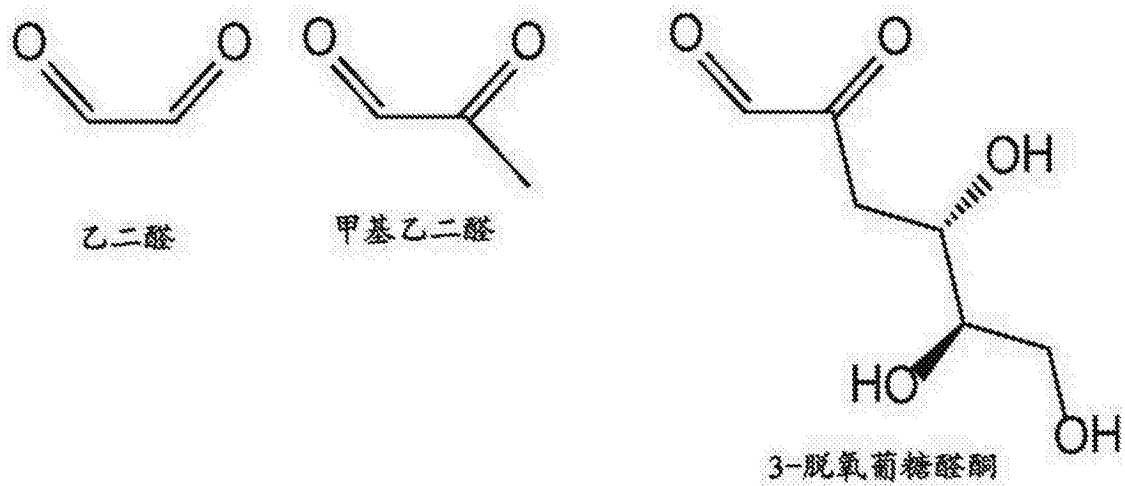


图 1

比较性二巯基螯合作用: 在pH 5.8的10%
表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)和司维拉姆碳酸盐

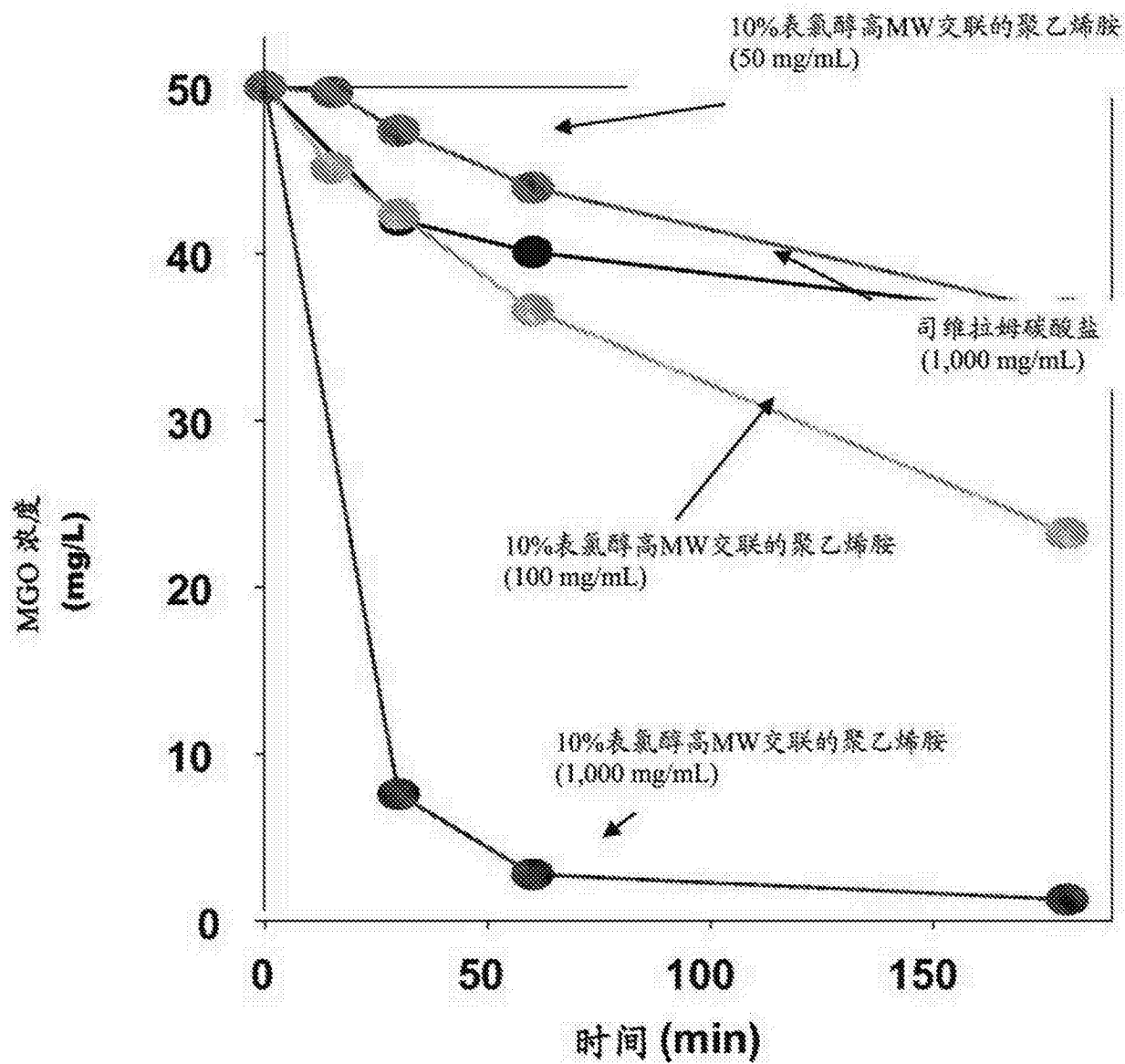


图 2

比较性二巯基螯合作用：在pH 3的10%
表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)和司维拉姆碳酸盐

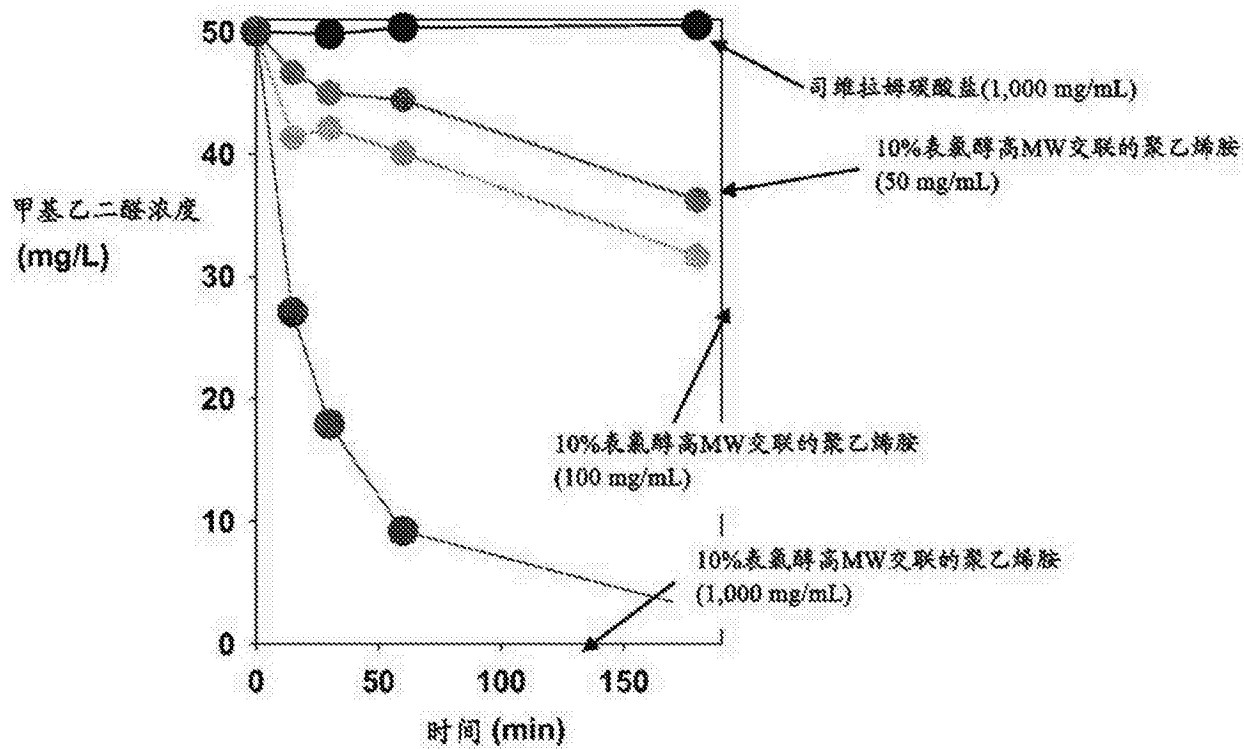


图 3

10%表氯醇交联的高分子量聚(乙烯胺)在尿毒症大鼠中的效果

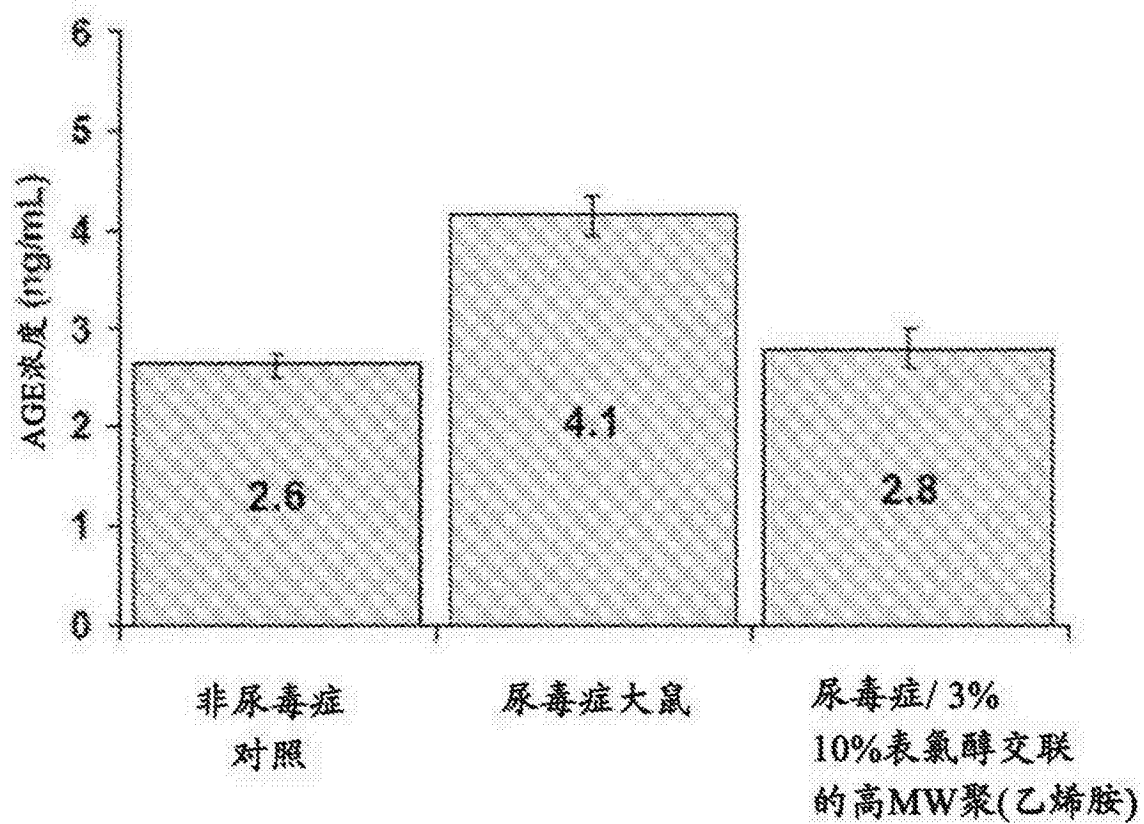


图 4

司维拉姆碳酸盐在尿毒症大鼠中的效果

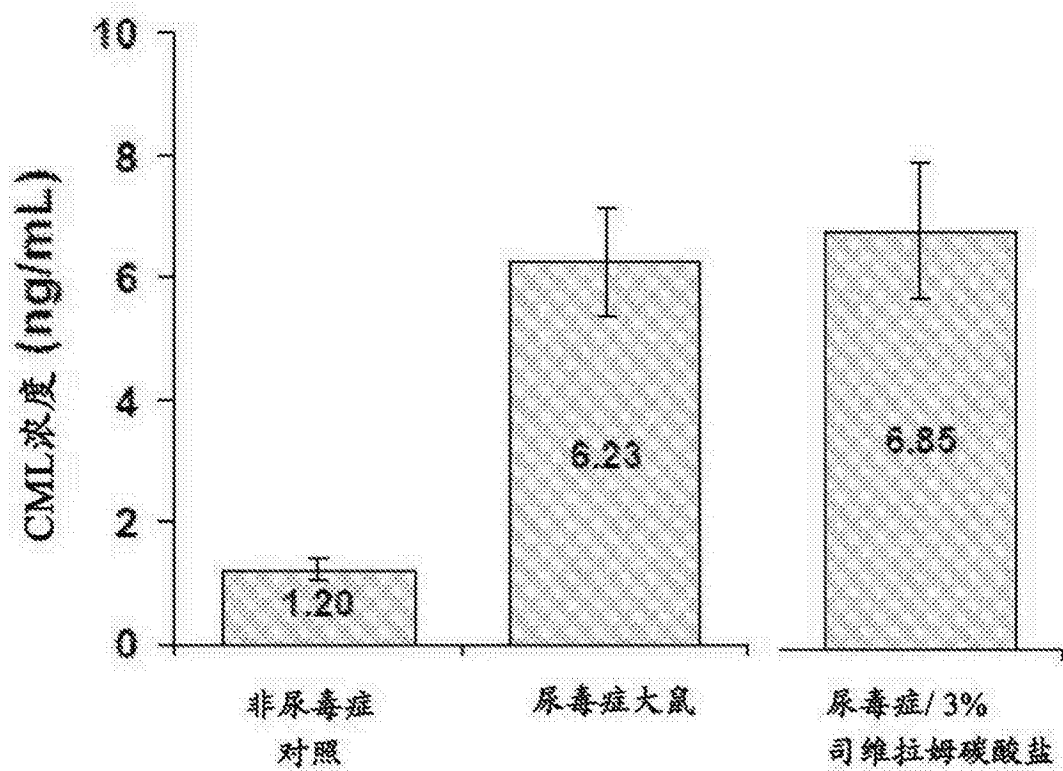


图 5