



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112218661 A

(43) 申请公布日 2021.01.12

(21) 申请号 201980028465.9

(22) 申请日 2019.04.04

(30) 优先权数据

62/652,705 2018.04.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/025725 2019.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/195513 EN 2019.10.10

(71) 申请人 辛索尼克斯公司

地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 约翰·D·普赖斯

托马斯·皮卡里埃洛

迈克尔拉·E·穆哈雷

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258

代理人 刘明 刘书芝

(51) Int.Cl.

A61K 47/52 (2006.01)

C07F 3/00 (2006.01)

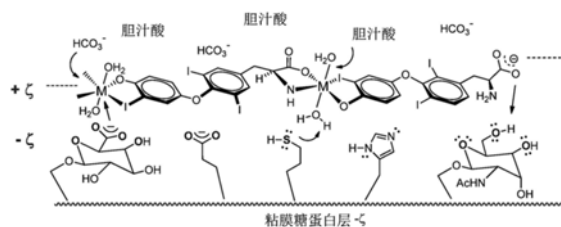
权利要求书2页 说明书16页 附图6页

(54) 发明名称

金属-碘塞罗宁

(57) 摘要

本发明涉及超分子金属配位的碘塞罗宁(liothyronine) (三碘甲状腺素, T3) 组合物、制备此类组合物的方法、纯化和配制超分子金属配位的碘塞罗宁的方法以及使用此类组合物治疗甲状腺功能减退症和其它疾病病况的方法。



1. 一种根据式I的超分子金属配位络合物：  
 $[M_x D_o A_p W_q]_n$ , 其中：  
M是金属原子；  
D是生物活性部分, 其包含至少两个能够与二价金属配位的官能团；  
A是第二生物活性部分或佐剂；  
W是 $H_2O$ ；  
x是1到10的整数；  
o是1到10的整数；  
p与x的比是约1比1000到约1000比1；  
q是零或1到20的整数；并且  
n是大于或等于2的整数。
2. 根据权利要求1所述的络合物, 其不溶于水。
3. 根据权利要求1所述的络合物, 其是聚合结构。
4. 根据权利要求1所述的络合物, 其中, 当施用于患者时, 所述生物活性部分表现出从所述络合物中的控制释放。
5. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述官能团包含形成金属配位键的杂原子。
6. 根据权利要求5所述的络合物, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫。
7. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述金属选自s-嵌段元素、过渡金属、p-嵌段金属、镧系元素和锕系元素。
8. 根据权利要求7所述的络合物, 其中所述金属选自锌、铜、镁、钙、镉、钠、镍和铋。
9. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述生物活性部分包含第一官能团和第二官能团。
10. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述生物活性部分包含第一官能团、第二官能团和第三官能团。
11. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述佐剂选自芳香族二羧酸、酚和儿茶酚。
12. 根据权利要求11所述的络合物, 其中所述佐剂是酪氨酸。
13. 根据权利要求1所述的络合物, 其中x和o是相同的值。
14. 根据权利要求1所述的络合物, 其中x和o是不同的值。
15. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述生物活性部分选自三碘甲状腺素 (T3)、阿莫西林、头孢替坦、呋塞米、甲氨蝶呤、缬沙坦、氯四环素、地美环素、多西环素、甲氧环素、土霉素、四环素、环丙沙星、达氟沙星、双氟沙星、依诺沙星、恩诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、马波沙星、诺氟沙星、培氟沙星、吡哌酸、氧氟沙星和沙氟沙星以及其组合。
16. 根据权利要求1所述的络合物, 其中所述生物活性部分是三碘甲状腺素 (T3)。
17. 根据权利要求16所述的络合物, 其选自  $[Zn (T3) (H_2O)]_n$ 、 $[Zn_6 (T3) (tyr)_5]_n$ 、 $[Cu (T3) (H_2O)]_n$ 、 $[Mg (T3) - 2H_2O]_n$ 、 $[Ca (T3) - 2H_2O]_n$  和  $[Sr (T3) - 4H_2O]_n$ 。
18. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1所述的络合物和药学上可接受的载剂。
19. 根据权利要求18所述的组合物, 其中所述组合物表现出所述生物活性部分的控制释放。
20. 一种治疗患有疾病的患者的方法, 其包含向有此需要的所述患者施用治疗上有效

量的根据权利要求1所述的络合物。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述疾病是甲状腺功能减退症。

22. 一种增加生物活性部分的粘膜粘附特性的方法,其包含形成根据式I的金属配位络合物:

$[M_x D_o A_p W_q]_n$ , 其中:

M是金属原子;

D是生物活性部分,其包含至少两个能够与二价金属配位的官能团;

A是第二生物活性部分或佐剂;

W是 $H_2O$ ;

x是1到10的整数;

o是1到10的整数;

p与x的比是约1比1000到约1000比1;

q是零或1到20的整数;并且

n是大于或等于2的整数。

## 金属-碘塞罗宁

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年4月4日提交的美国临时专利申请案第 62/652,705号的权益,其全部内容以引用的方式并入。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及超分子金属配位的碘塞罗宁组合物、制备此类组合物的方法、纯化和配制超分子金属配位的碘塞罗宁的方法以及使用此类组合物治疗甲状腺功能减退症和其它疾病病状的方法。

### 背景技术

[0004] 自20世纪50年代引入Synthroid® (左旋甲状腺素 (T4)) 以来,用甲状腺激素替代疗法对甲状腺功能减退症进行医疗的历史悠久,几乎没有变化。由甲状腺合成和分泌的两种主要激素(三碘甲状腺素 (T3) 和T4) 调节体内几乎每个器官的代谢活性。甲状腺自稳机制已演化成产生错综复杂但尚未完全了解的系统,其中下丘脑和垂体反馈回路参与其中。然而,现在可以应用过去60年来所习得的一些知识以微调甲状腺激素替代疗法。

[0005] 尽管T3自1956年以来就已作为药品(Cytomel®, 碘塞罗宁) 市售,但其很少在现代治疗方案中使用。大多数内分泌学家和其它医师避免使用 T3而只开T4的处方,这是因为(a) 内源性酶将T4转化为T3,以及(b) 当前T3产品的药代动力学可能构成健康风险。

[0006] 然而,仅施用T4并不能模仿健康甲状腺的甲状腺激素产生,正常情况下,甲状腺释放的T3足以占血液中循环的T3的15-20%。此外,尽管许多患者可以将足够的T4转化成T3以弥补天然分泌的T3的不足,但一些患者并不能如此。这些患者通常经历残留的甲状腺功能减退症状,并报告有较高比率的增重、抑郁症和嗜睡症。

[0007] 因此,越来越多地关注于研究将T3连同T4提供给那些在仅服用T4 之后继续经历残留甲状腺功能减退症状的患者的益处。尽管关于何时以及如何使用T3的争论仍然存在,但当今大多数专家都同意,当前可用的T3 化合物应每天施用多于一次。在健康个体中,T3 血浆浓度保持相对稳定。然而,当作为药品口服给予时,T3会被快速吸收,初始产生高峰值浓度,随后是低谷值水平。多个低剂量更接近模拟天然T3的血液水平,但会带来显著的依从性问题。缓慢释放配制物更有可能实现T3产品未满足的医疗需求,所述配制物在一天给药一次的情况下提供正常24小时的水平。

[0008] 尽管药物复合的持续释放(SR) 制剂是可用的,但其生物可用性和临床功效会由于配制局限性而变化。经FDA批准的同类最佳SR T3产品最终应被医疗团体接受作为对绝大部分的甲状腺功能减退患者的有效疗法。另外,T3正越来越多地用于控制其它病况。

[0009] 尽管承认已广为人知的警告,即在甲状腺机能正常的患者中使用甲状腺激素可能会导致亚临床以及症状性甲状腺功能亢进症,但很有可能的是 T3的药物作用在将来会扩大。估计甲状腺激素的年销售额会超过\$1B。在估计有20%的T4产品用户未得到最佳治疗的情况下,T3产品很可能会产生显著影响。

[0010] 用于甲状腺激素替代疗法和其它疗法的碘塞罗宁的“甲状腺机能正常模拟剂”剂型将是对现有方案的改进。

### 发明内容

[0011] 本文所描述的络合物和方法解决甲状腺功能减退症当前可用的口服治疗的临床缺陷。约15%的患有甲状腺功能减退症的人报告仅施用左旋甲状腺素 (T4, Synthroid®) 不足以改善症状。这被认为与将T4转化成T3 (甲状腺激素的活性形式) 的酶中的基因变异有关。碘塞罗宁 (T3, Cytomel®) 被认为吸收速度太快并且存活时间也太短而无法充当T4的有效补充物。如果要针对这些患者实现T3与T4组合的价值, 那么将需要产生如正常 (甲状腺机能正常) 的T3血浆浓度的控制释放产品。甲状腺机能正常的血浆水平对于在所有组织中达到正常甲状腺激素浓度是至关重要的。此产品的宏观长期目标是为患者提供新颖甲状腺激素药品, 其可以在每日口服给药一次的情况下产生类甲状腺机能正常的T3水平。金属-T3络合物被设计成延长通过胃肠道的运送时间, 在胃肠道中, T3分子逐渐脱离所述金属络合物并进入血流。这调节递送的速率, 进而调节吸收的速率

[0012] 本文所描述的一个实施例是一种根据式I的超分子金属配位络合物:

[0013]  $[M_x D_o A_p W_q]_n$ , 其中:

[0014] M是金属原子;

[0015] D是生物活性部分, 其包含至少两个能够与二价金属配位的官能团;

[0016] A是第二生物活性部分或佐剂;

[0017] W是H<sub>2</sub>O;

[0018] x是1到10的整数;

[0019] o是1到10的整数;

[0020] p: x的比1/1000到1000/1。

[0021] q是零或1到20的整数; 并且

[0022] n是大于或等于2的整数。

[0023] 在另一个实施例中, 式I的络合物不溶于水。在另一个实施例中, 式I 的络合物呈聚合结构的形式。在另一个实施例中, 当施用于患者时, 所述生物活性部分 (D) 表现出从所述络合物中的控制释放。一方面, 生物活性部分 (D) 的官能团包含形成金属配位键的杂原子。另一方面, 形成金属配位键的所述杂原子选自氮、氧和硫。

[0024] 在另一个实施例中, 式I的金属原子 (M) 选自s-嵌段元素、过渡金属、p-嵌段金属、镧系元素和锕系元素。一方面, 所述金属原子选自锌、铜、镁、钙、锶、钠、镍和铋。

[0025] 在另一个实施例中, 所述生物活性部分 (D) 包括第一官能团和第二官能团。在另一个实施例中, 所述生物活性部分 (D) 包括包含第一官能团、第二官能团和第三官能团。

[0026] 在另一个实施例中, 所述佐剂 (A) 选自芳香族二羧酸、酚和儿茶酚。一方面, 所述佐剂是酪氨酸。

[0027] 在另一个实施例中, 式I的x和o是相同的值。在另一个实施例中, 式 I 的x和o是不同的值。

[0028] 在另一个实施例中, 所述生物活性部分 (D) 选自三碘甲状腺素 (T3)、阿莫西林、头

孢替坦、呋塞米、甲氨蝶呤、缬沙坦、氯四环素、地美环素、多西环素、甲氧环素、土霉素、四环素、环丙沙星、达氟沙星、双氟沙星、依诺沙星、恩诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、马波沙星、诺氟沙星、培氟沙星、吡哌酸、氧氟沙星和沙氟沙星以及其组合。一方面,所述生物活性部分(D)是三碘甲状腺素(T3)。另一方面,根据式I的络合物是  $[Zn(T3)(H_2O)]_n$ 、 $[Zn_6(T3)(tyr)_5]_n$ 、 $[Cu(T3)(H_2O)]_n$ 、 $[Mg(T3)-2H_2O]_n$ 、 $[Ca(T3)-2H_2O]_n$ 和 $[Sr(T3)-4H_2O]_n$ 。

[0029] 另一个实施例是一种药物组合物,其包括式I的络合物和药学上可接受的载剂。一方面,所述组合物表现出所述生物活性部分的控制释放。

[0030] 另一个实施例是一种治疗患有疾病的患者的方法,其包括向有此需要的所述患者施用治疗上有效量的根据式I的络合物。一方面,所述疾病是甲状腺功能减退症

[0031] 另一个实施例是一种增加生物活性部分的粘膜粘附特性的方法,其包括形成根据式I的金属配位络合物

## 附图说明

[0032] 图1是上胃肠(GI)道中内源性配体可如何影响水解速率的图示。这些包括HCl(胃)、胆汁酸和碳酸盐缓冲液(肠上部)。

[0033] 图2是示出具有实验确定的pKa值(Sirius)的三碘甲状腺素可电离官能团的图示。物种记为 $H_3T3^+$ ; $H_2T3$ ; $HT3^-$ ; $T3^{2-}$ 。

[0034] 图3是离散的单核T3络合物的配位模式。示出了金属中心的八面体几何形状。对于所研究的一些金属,也体现出正方形的平面几何形状。

[0035] 图4是T3的离散(顶部)与超分子(底部)锌络合物的实例。

[0036] 图5是在多核络合物中突出显示头部-尾部/T3-T3定向的配位模式和碘与Sr之间的次级配位键合相互作用的图示。这是多核络合物的理论重复单元。尽管其示出为线性系统,但2维和3维基元都是可能的。还示出了T3的Sr与I3之间的金属-卤素键的实例。

[0037] 图6是 $T3^{2-}$ 的Zn与配体供体原子之间的强键合相互作用(配位共价键)(以黑色示出)的图示;是 $T3^{2-}$ 的碘与X键受体原子之间的弱键合相互作用(卤素键)(以红色虚线示出)的图示。两种键合模式都促成聚合物的形成和稳定。包括金属有机骨架的二维和三维结构是可能的。

[0038] 图7是示出给雄性史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠口服施用d-T3 Zn Bis( $HT3-d_3$ )<sub>2</sub>、d-T3 Zn Poly( $[Zn(T3-d_3)]_n$ )和d-T3Na(Na( $HT3-d_3$ ))之后随时间推移的T3浓度的图式。

[0039] 图8是示出阿莫西林与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。阿莫西林上的电荷为-2,其通过使两个酸性基团去质子化而获得。羧酸的pKa为6.71;酚的pKa为9.41。由于螯合效应,pKa值可偏移多达2个记录单元。这是由金属阳离子在去质子化期间稳定初始负电荷而产生。

[0040] 图9是示出头孢替坦的双阴离子与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。头孢替坦上的电荷为-2,其通过使两个羧酸基团去质子化而获得。羧酸的pKa估计为2-3。

[0041] 图10是示出呋塞米的双阴离子与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。羧酸的pKa为3.8;磺酰胺的pKa为7.5。

[0042] 图11是示出甲氨蝶呤的双阴离子与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。羧酸的 $pK_a$ 为4.8和5.6。

[0043] 图12是示出四环素的双阴离子与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。环A的烯醇的 $pK_a$ 为7.8;酚的 $pK_a$ 为9.6。

[0044] 图13是示出缬沙坦的双阴离子与二价金属阳离子之间的配位基元,产生配位聚合物的重复单元的理论结构。羧酸的 $pK_a$ 为3.9;四唑的 $pK_a$ 为9.6。

### 具体实施方式

[0045] 以下段落更详细地定义本文所描述的本发明的实施例。以下实施例不意指限制本发明或使其范围变窄,因为对于本领域的普通技术人员将容易显而易见的是,可在不脱离本发明的范围的情况下对本文所描述的实施例或具体方面进行合适的修改和改编。本文引用的所有专利和公开其全文以引用的方式并入本文中。

[0046] 出于解释本说明书的目的,以下术语和定义将适用并且每当适当时,以单数形式使用的术语也将包括复数形式,并且反之亦然。在下文阐述的任何定义与以引用的方式并入本文中的任何文献冲突的情况下,应以下文阐述的定义为准。

[0047] 术语“患者”是指包括哺乳动物和人的任何受试者。患者可患有疾病或怀疑患有疾病,并且因此正在用药物治疗。在一些情况下,患者为哺乳动物,如狗、鸡、猫、马或灵长类动物。在一些情况下,如本文所用,术语“患者”是指人(例如男人、女性或儿童)。在一些情况下,如本文所用,术语“患者”是指动物模型研究的实验动物。患者或受试者可为任何年龄、性别或其组合。

[0048] 如本文所用,术语“活性成分”、“活性药物成分”、“生物活性剂”、“生物活性部分”或“治疗剂”是指提供通常有益的药理学作用的药物试剂、活性成分、化合物、物质或药物、组合物或其混合物。活性成分可为任何药学上可接受的盐、水合物、结晶形式或其多晶型物。

[0049] 如本文所用,术语“配制物”或“组合物”是指与药学上可接受的赋形剂组合的活性成分或药物。

[0050] 如本文所用,术语“剂量(dosage或dose)”表示含有足以用单次施用产生治疗效果的量的任何形式的活性成分配制物。

[0051] 如本文所用,术语“配体交换”或“配体交换反应”旨在涵盖配体交换反应的所有形式,包括水解,其中交换配体是水。

[0052] 如本文所用,术语“控制释放”是指在生理条件下或在体外测试中以比立即释放配制物的速率更慢的速率释放活性成分的组合物。

[0053] 如本文所用,术语“立即释放”是指在施用之后即释放大部分活性成分(例如大于50%的活性成分)的组合物。

[0054] 如本文所用,术语“持续释放”是指在延长的时间段内(例如几分钟、几小时或几天)释放活性成分的组合物,使得最初释放少于全部活性成分的活性成分。例如,持续释放速率可在生理条件下或在体外测试中提供在某一时间段内从剂型释放某一规定量的药物或活性成分。

[0055] 术语“治疗”是指以可有效地改进与病症相关的病况、症状或参数的量、方式或模

式来施用疗法。在一些实施例中,本文所描述的化合物用于治疗患有需要治疗的疾病的患者。

[0056] 如本文所用,除非另外说明,否则“一(a/an)”意指一个或多个。

[0057] 在一些实施例中是根据式I的超分子金属配位络合物

[0058]  $[M_xD_oA_pW_q]_n$ ,

[0059] 其中:

[0060] M是金属原子;

[0061] D是生物活性部分,其包含至少两个能够与二价金属配位的官能团;

[0062] A是第二生物活性部分或佐剂;

[0063] W是H<sub>2</sub>O;

[0064] x是1到10的整数;

[0065] o是1到10的整数;

[0066] p与x的比是约1/1000到约1000/1;

[0067] q是零或1到20的整数;并且

[0068] n是大于或等于2的整数。

[0069] 在一个实施例中,A是第二生物活性部分,其是本文进一步描述的任何合适的活性生物活性部分。在另一个实施例中,A是合适的佐剂,其在本文中进一步描述。

[0070] 在另一个实施例中,x是1。在另一个实施例中,x是2。在另一个实施例中,x是3。在另一个实施例中,x是4。在另一个实施例中,x是5。在另一个实施例中,x是6。在另一个实施例中,x是7。在另一个实施例中,x是8。在另一个实施例中,x是9。在另一个实施例中,x是10。

[0071] 在另一个实施例中,o是1。在另一个实施例中,o是2。在另一个实施例中,o是3。在另一个实施例中,o是4。在另一个实施例中,o是5。在另一个实施例中,o是6。在另一个实施例中,o是7。在另一个实施例中,o是8。在另一个实施例中,o是9。在另一个实施例中,o是10。

[0072] 在另一个实施例中,p是0。在另一个实施例中,p是大于或等于1的整数。在另一个实施例中,p是1。在另一个实施例中,p是2。在另一个实施例中,p是3。在另一个实施例中,p是4。在另一个实施例中,p是5。在另一个实施例中,p是6。在另一个实施例中,p是7。在另一个实施例中,p是8。在另一个实施例中,p是9。在另一个实施例中,p是10。

[0073] 在另一个实施例中,q是0。在另一个实施例中,q是大于或等于1的整数。在另一个实施例中,q是1。在另一个实施例中,q是2。在另一个实施例中,q是3。在另一个实施例中,q是4。在另一个实施例中,q是5。在另一个实施例中,q是6。在另一个实施例中,q是7。在另一个实施例中,q是8。在另一个实施例中,q是9。在另一个实施例中,q是10。在另一个实施例中,q是11。在另一个实施例中,q是12。在另一个实施例中,q是13。在另一个实施例中,q是14。在另一个实施例中,q是15。在另一个实施例中,q是16。在另一个实施例中,q是17。在另一个实施例中,q是18。在另一个实施例中,q是19。在另一个实施例中,q是20。

[0074] 在另一个实施例中,n是大于或等于1的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于2的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于5的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于10的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于50的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于100的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于100的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于500的整数。在另一个实施例中,n是大于或等于1000的整数。

[0075] 在另一个实施例中,p与x的比是约1:750到约750:1。在另一个实施例中,p与x的比是约1:500到约500:1。在另一个实施例中,p与x的比是约1:100到约100:1。在另一个实施例中,p与x的比是约1:10到约10:1。在另一个实施例中,p与x的比是约1:5到约5:1。在另一个实施例中,p与x的比是约1:1。

[0076] 本文所描述的另一个实施例是根据式I的金属配位的三碘甲状腺素 (T3) 络合物。在每日给药一次的情况下,这些络合物产生类似于正常(甲状腺机能正常)状态的T3血浆浓度。金属-T3络合物被设计成延长通过胃肠道的运送时间,在胃肠道中,T3分子通过配体交换反应从所述金属络合物中逐渐释放出来并被吸收到血流中。配体交换过程调节递送速率,进而调节吸收速率。

[0077] 通过形成由二价和三价金属离子与T3的多齿双阴离子构成的聚合络合物,实现这种已调节的吸收。尽管氨基酸可以作为单齿、二齿或三齿配体与阳离子结合,但是当仅涉及氨基酸基团的三个配体原子时,三齿配位模式在空间上是不利的。相反,在天然氨基酸当中,Tyr和T3可经由酚基的额外参与充当三齿配体。酚基是潜在的金属结合位点并且因此可以参与阳离子配位。当酚基去质子化时,其既影响配位模式又有利于超分子与离散结构的形成。前者的稳定性以及由此而来的水解动力学是通过选择金属和如下文所描述的T3相互之间显著相互作用的现象来控制。

[0078] T3的酚(pKa 8.94)可以去质子化,生成双阴离子配体。因此,另一个配体原子可用于阳离子的配位。因此,这些 $T3^{2-}$ 双阴离子是二价的,在相反的末端处带有负电荷,这允许单元连接到链以及更高阶的2维和3维物种。 $T3^{2-}$ 双阴离子经由分子顶部处 $\alpha$ -碳上的官能团和尾部处的酚盐氧充当桥连配体(参见图4和图5)。对于具有多种金属的氨基酸酪氨酸,已经观察到这种配位基元。

[0079] 具有单齿和二齿氨基酸配体的 $s^2$ -嵌段金属的形成常数低,使其容易在水性介质中水解。过渡金属与T3单价物种的配位络合物可以通过  $M^{2+}(HT3^{-1})_2$  离散的子单元之间的分子间键合来产生聚合结构。但是,在这些情况下,超分子键合机制涉及非共价相互作用,如相对弱的氢键合。其在水性介质中比 $s$ -嵌段络合物更耐水解,但有时在体内并不会引起T3的足够持续释放。

[0080] 在不排斥单价 $HT3^{-1}$ 方法的情况下,通过产生能够与金属离子键合的三齿形式的T3,开发了一种制备适合于在体内控制T3释放的T3聚合络合物的新颖方法。经由两个可电离的官能团(氨基酸和酚)生成的这种三齿形式的T3( $T3^{2-}$ )可以与金属形成两个配位共价键,从而生成1-D、2-D和3-D超分子物种。这种类型的络合物(其中聚合物由共价配位的单体构成)优于经由离散络合物之间的非共价相互作用而组装的超分子化合物,从而以受控的药代动力学方式递送口服递送的T3。

[0081] 因此,本发明的一个实施例是制得一种 $[M(T3)]_n$ 形式的新颖类型络合物,其中 $M=s^1$ -和 $s^2$ -嵌段元素;过渡金属;p-嵌段元素,包括但不限于Sn、Pb和Bi;镧系元素和镧系元素;金属簇和其它阳离子物种,并且T3是三碘甲状腺素的双阴离子( $T3^{2-}$ )。本发明的另一个实施例是,这些 $[M(T3)]_n$ 形式的超分子络合物具有优异的粘膜粘附特性。本发明的另一个实施例是, $[M(T3)]_n$ 络合物中固有的粘膜粘附和配体交换特性转变成能够在甲状腺功能减退患者中产生甲状腺机能正常条件的T3的SR配制物。

[0082] 粘膜粘附性和粘膜粘附性药物递送系统的基础.

[0083] 粘膜粘附是通过界面力使两个表面(其中一个表面是粘液或粘膜,另一个表面是药物或药物递送系统的表面)保持在一起持续很长一段时间的现象。

[0084] 在过去几十年内,由于这些剂型能够粘附到粘膜表面,已经开发了粘膜粘附性药物递送,使得能够延长在用药部位处的滞留时间并提供控制的药物释放速率以用于改进的治疗成果。(1)为了产生粘附性,分子通常跨越粘膜粘附性界面进行键合;最强的键由离子、共价和氢键合而产生。(2) 粘膜粘附导致肠道中的运送时间变慢,这使得GI道中的吸收时段变得更持久。

[0085] 粘膜粘附剂一般是含有大量能够与带负电的粘膜表面相互作用的氢键形成基团的大分子。(Smart, 2005) 粘膜表面富集糖蛋白和低聚糖(具有供电子官能团的配体)。这些包括唾液酸、唾液酸糖蛋白、糖醛酸盐以及如组氨酸(咪唑)和半胱氨酸(硫醇盐)的氨基酸。

[0086] 经由金属配位络合物控制释放药物。

[0087] 不受单一方法的束缚,一般经由药物配体的金属配位制得控制释放的口服递送的药品利用粘膜粘附和配位化学的已知原理。(Lawrance, 2010) 仅出于说明性目的,将金属配位药物(MCP)视为前药。接着,可以看到经改变的药物释放和吸收的过程涉及三个不同的过程:A) 粘膜粘附到GI道区域, B) 从MCP控制药物的配体交换, 之后C) 吸收所释放的参考药物。

[0088] I. 金属配位的T3络合物的粘膜粘附。

[0089] 粘膜粘附剂一般是含有大量能够与带负电的粘膜表面相互作用的氢键形成基团的大分子。粘膜表面富集糖蛋白和低聚糖(具有供电子官能团的配体)。这些包括唾液酸、唾液酸糖蛋白、糖醛酸盐以及如组氨酸(咪唑)和半胱氨酸(硫醇盐)的氨基酸。

[0090] 当金属配位药物(1)为聚合的或形成簇时;或(2)与粘膜相互作用时,金属配位药物具有粘膜粘附特性。

[0091] 1. 配位聚合物、聚合物网络和簇由具有至少两个供体位点的中性或阴离子性配体(即多配位点配体(multitopic ligand))制得。这些配体与具有至少两个受体位点的金属离子或聚集体配位,使得至少一个一维排列是可能的。取决于供体原子的数目和其在连接体中的定向,并取决于节点的配位数,可以合成不同的一维(1D)、二维(2D)和三维(3D)构筑体。当配体具有充当多个金属中心之间的桥的多个配位位点时,还可形成配位聚合物。例如,酪氨酸具有能够形成金属配位键的三个官能团;两个配位位点是可能的(氨基酸和酚盐);并且酪氨酸的配位聚合物是已知的。T3不仅满足此要求,而且具有相同的配位基元(氨基酸和酚)。与酪氨酸不同,T3还可形成引入另一键合模式的金属-卤素键,所述另一键合模式可促成超分子结构。

[0092] 本发明的一个实施例是在某些条件下和/或与某些金属一起,产生T3的不溶性聚金属配位络合物。此类金属-T3络合物的不溶性性质为将金属配位的T3(MC-T3)口服递送到GI道提供了一种手段,在GI道中,金属配位的T3经由配体交换而被吸收和释放。此外,由于超分子材料所赋予的大量结合位点,超分子MC-T3可以展现出非常强的粘膜粘附特性。因此,在根据本发明教导的一些实施例中,MC-T3络合物具有聚合或超分子结构。

[0093] 2. 由于充当路易斯酸(Lewis acid)的金属与粘膜的阴离子组分之间的相互作用,粘膜粘附是许多金属络合物的特性。粘膜粘附取决于金属、络合物的结构以及药物粒子的大小和电荷。粘膜粘附延长药物在GI道中的滞留时间。MC-T3通过多种额外机制与粘膜相互

作用,所述额外机制包括但不限于:配位共价键合、氢键合、卤素键合、金属-卤素键合、静电相互作用和粒度。

[0094] 2a. 配位共价键合:带正电的金属中心可通过与在粘膜表面发现的配体形成共价配位键而与粘膜结合。这是用于两个表面之间的粘膜粘附的额外、尚未充分利用的机制。例如,亚多巴铋(bismuth subdopate:BSD)是一种铋-左旋多巴配位聚合物,在各种动物模型中均表现出左旋多巴的粘附性和持续释放。T3(氨基酸和酚)与左旋多巴(氨基酸和儿茶酚)具有相似的配位模式,并且T3的配位络合物表现相似。尽管难以在T3和铋之间形成聚合络合物(推测是由于铋和T3的碘-3之间的空间位阻),但是具有广泛范围的较小金属的络合物是本发明的一个实施例。(铋是周期表中最大的非放射性金属。)这些金属还与粘蛋白配体相互作用。

[0095] 2b. 氢键合。一般来说,包括粘膜糖蛋白层的糖蛋白具有能够与T3的氢键受体(O、N、I)键合的氢键供体。甲状腺激素的固态晶体堆积示出广泛的H键合,一般涉及胺基、4'-OH基、羧酸基和结晶的H<sub>2</sub>O。这些T3部分与粘膜相互作用作为本发明的一个实施例。

[0096] 2c. 卤素键合。粘膜层由许多能够与T3的碘形成卤素键的卤素键受体(O、N、S)构成。(Mugesh, 2016)这些相互作用被称为卤素键合,这是因为一个受体的负电位与卤素原子带正电的 $\sigma$ 空穴相互作用。甲状腺激素晶体堆积的一个有趣特征是I...I非共价相互作用,其中卤素既可以充当卤素键受体,也可以充当供体。取决于相互作用中所涉及的卤素原子的角接触,已提出了两种不同的X...X相互作用。II型接触一般通过两个C-X键的垂直排列来识别,即 $\theta_1 \approx 180^\circ$ 和 $\theta_2 \approx 90^\circ$ 。这些相互作用被称为卤素键合,这是因为一个卤素的侧向负电位与另一个卤素原子的带正电的 $\sigma$ 空穴相互作用。对于I型相互作用,| $\theta_1 - \theta_2$ |应在 $0^\circ$ 到 $15^\circ$ 之间,而对于II型相互作用,| $\theta_1 - \theta_2$ |应大于 $30^\circ$ 。

[0097] 2d. 金属-卤素键合:金属-卤素键合描述了非共价弱键(跟氢键合相似)。所述键在金属上的正电荷与卤素上的感应负电荷之间相互作用时形成。卤素上的正电荷高度集中于被称为 $\sigma$ 空穴的区域中。由于卤素的电负性,原子的其余部分具有净负电荷。预期金属-卤素键在金属未被溶剂分子屏蔽(即配位络合物)的分子网络中会是最强。在盐中,水分子位于金属的内配位层中,从而使金属-卤素键的强度减至最小。

[0098] 2e. 静电相互作用:粘膜粘附是粘膜上粘液层与粘膜粘附性聚合物之间相互作用的结果。其在很大程度上取决于粘液和聚合物结构,包括其电荷。还已知覆盖肠粘膜表面的葡糖胺葡聚糖层是高度带负电的。

[0099] 因此,通过测量聚合物分散体的 $\zeta$ 电位,可以了解粘膜粘附期间的静电相互作用。例如,在铋和左旋多巴之间制备的配位聚合物的 $\zeta$ 电位( $\zeta$ )被确定为正性的( $\zeta = +17$  mV)。当将BSD手动地应用于牛结肠组织时,材料在用模拟肠液洗涤之后粘附到所述组织。未配位的左旋多巴未能滞留。此实验表现出超分子金属配位络合物中固有的粘膜粘附特性,其是本发明的一个实施例。

[0100] 2f. 粒度:一般来说,粒子越小,粒子表面积相对于其质量就越大,并且因此,粘膜粘附就越大,

[0101] 本发明的一个实施例是所描述的所有键类型都通过借助于金属配位引起的T3分子的簇聚来加强。许多这些相同的相互作用在MC-T3分子之间发生时,会导致形成更高阶的

结构。本发明的另一个实施例是这些键的增加的强度使溶解度减至最小。本发明的另一个实施例是低溶解度与聚合金属T3络合物与葡萄糖糖蛋白层之间的增强连接点组合赋予聚合金属T3络合物独特并且出人意料的粘膜粘附特性。MC-T3分子与生物粘膜之间的非共价键合相互作用引起这些材料的粘膜粘附特性。分子与粘膜衬里之间的结合位点越多,粘膜粘附就越大。因此,聚合结构(如本发明中体现的聚合结构)比其离散的单核同类物具有更强的粘膜粘附特性。本发明的一个实施例是,当将MC-T3化合物递送至肠道时,粘膜黏附和较大结构的形成对T3的吸收和吸收速率具有重大影响。

[0102] II. 从金属配位的T3络合物中控制药物的释放.

[0103] 经由MCP控制药物释放的一般方法是利用配位化学的已知原理来改变药物配体从配位基质中水解(释放)的速率。水解取决于许多因素,包括:

[0104] 1. 络合物的热力学稳定性

[0105] 2. pH

[0106] 3. 内源性配体

[0107] 1. T3配位络合物的热力学稳定性.

[0108] T3是氨基酸。氨基酸作为配体提供很大的灵活性,因为每个分子都具有至少三个可以充当配体供体原子的高度电负性原子(羧酸基中的两个氧原子加上氨基中的一个氮原子)。这允许具有不同化学特性(如电荷或离子半径)的阳离子的配位。与金属的几种配位模式是已知的。氨基酸可充当单齿、二齿、三齿和桥连配体。作为桥连配体,其可以经由一个桥连原子(表示为O,N)或两个不同的桥连原子(表示为O,N或O,OO)键合。

[0109] 氨基酸一般利用(O,N)供体原子组形成二齿配位化合物。本发明的一个实施例是,用于与二齿T3<sup>2-</sup>配体形成超分子配位络合物的金属包括s<sup>1</sup>和s<sup>2</sup>嵌段元素;过渡金属,p嵌段金属,包括Sn和Bi;和镧系元素和铜系元素。

[0110] 在金属阳离子的配位多面体内的不同连接性的范围是相当大的。离散单元是常见的,例如,单核、二核、三核络合物等。另外,金属的配位多面体加上周围的配体可以形成化学结构单元(chemical building block),由所述化学结构单元产生更高阶的结构。这些单元包括离散的配位络合物,所述配位络合物可以组装成无限的配位共价结构,如一维链、二维层或三维框架。

[0111] 将这些金属配位的氨基酸结构单元组装成更高阶的结构(包括聚合络合物)很大程度上由离散络合物之间的非共价键合相互作用来控制。非共价键合相互作用当中为氢-和卤素-键合、金属-卤素键合、芳香族 $\pi$ - $\pi$ 相互作用和金属-芳香族环相互作用。

[0112] 三碘甲状腺素具有与L-酪氨酸类似的配位团(coordiphore)。对于L-酪氨酸盐,已经报告了几种络合物,其全部包含与两个单价Tyr<sup>-1</sup>阴离子组合的二价阳离子。尽管双-(L-酪氨酸根)-铜具有链结构,但大多数物种都包含如在镍和钨络合物中的分离单元。

[0113] 基于离散配位络合物的一维配位聚合结构作为结构单元的说明性实例以{[Zn(tyr)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]H<sub>2</sub>O}<sub>n</sub>和[Cu(tyr)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>形式存在。因此,酪氨酸充当桥连配体。在Zn实例的情况下,配位聚合物作为具有反式配位的羧酸酯基的非股式链(unstranded chain)产生。与Zn-络合物的非股式1D聚合结构相反,[Cu(tyr)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>具有左旋螺旋排列。Zn-Tyr的非股式结构形成和Cu-Tyr的螺旋结构的最重要原因是桥连羧酸酯基在Zn<sup>2+</sup>和Cu<sup>2+</sup>离子的配位层中的立体几何形状不同。反式配位产生非股式链,而顺式配位促进螺旋结构。

[0114] L-酪氨酸根阴离子与金属离子的相互作用的研究使人们理解络合物形成和其络合物在固态和溶剂中的稳定性。络合物的形成由溶液酸度控制,所述溶液酸度与pKa值(COOH为2.2且NH<sub>3</sub><sup>+</sup>基为9.1)有关。L-酪氨酸的最典型配位模式是经由羧酸酯基的N氨基和O原子中的一个,其可伴有羧酸酯基的 $\mu$ -桥连模式。这些基团的结合模式的多样性产生单体、二聚和金属-有机骨架(MOF)。有趣的是,酚盐氧原子还通过在溶剂热条件下(pH为9-10)应用合成而参加与金属离子的配位以使苯氧基去质子化。

[0115] 本发明中描述的化合物可构成金属有机材料(MOM)和/或金属有机骨架(MOF)。本发明的另一个实施例是,可制备这些MOM和/或MOF中固有的T3与结构上类似的分子(如酪氨酸)的许多混合配体络合物。混合的配体或三元络合物是金属离子在其配位层中具有两种或更多种类型的配体的络合物。来自金属有机材料(由T3和酪氨酸(x/y)的混合物构成)的这些混合配体化合物T3的释放会进一步延迟,并受到T3(x=1)与配体(y=1到 $\infty$ )的比的控制。

[0116] 氨基酸金属络合物的已知化学方法和许多合成MCP的体外溶解研究表明配体水解相对于pH一般是双相的。在胃的较低pH范围中,水解是快速的。因为pH取决于进食/禁食状态而高度可变(pH=1-5),所以释放动力学也是可变的。然而在十二指肠中,pH较高(>5.5)并且随着进食/禁食状态而最低限度地波动。药物释放较慢且变化较小。递送至胃(凝胶帽)或十二指肠(Eudragit®-有包衣的胶囊)允许控制药物释放部位处的pH。在高pH(>10)下,还发生水解。

[0117] 3. 内源性配体:

[0118] 竞争配位的内源性配体的存在也影响水解速率。GI道中的竞争配体包括HCl(胃)、胆汁酸和碳酸盐缓冲液(肠上部)。图(1)的理论示意图说明了许多这些因素。

[0119] 本发明的另一个实施例是,具有两个能够与二价金属配位的官能团的药物(即,二齿)可形成如本文献中所描述的超分子结构。二齿的并且因此可与二价或多价金属形成超分子络合物的药物的额外和非限制性实例是阿莫西林、头孢替坦、呋塞米、甲氨蝶呤、四环素和缬沙坦(参见图8-图13)。

[0120] 含有使化合物在中性pH范围内可溶的酸(pKa=4.73)和羧基(pKa=3.9)的药物(如缬沙坦和其它四唑衍生物)是本文所描述的超分子金属配位络合物的候选物。由于化合物的这些pKa值,缬沙坦在生理pH值下作为溶液以未解离酸、单阴离子和双阴离子的形式存在。在将pH从4增加到6时,缬沙坦的溶解度增加了约1000倍,但其有利于阴离子形式并降低亲脂性,因此缬沙坦的吸收速率受到沿(GI)道的肠道pH的影响。在pH为5.0及更高的条件下,体外溶解彻底且迅速。由于缬沙坦具有pH依赖性溶解度,因此其在所提出的一般分类系统中属于特殊情况,所述分类系统根据药物的生物药物特性和吸收特性对药物进行分类。在生物药物分类系统中,缬沙坦已被分类为具有低渗透率、代谢不良和高溶解度的III类药物。缬沙坦的pKa随着乙腈在ACN:水混合物中的百分比而变化,在ACN为60%的情况下,羧基的pKa为5.321且四唑的pKa为6.189,在ACN为55%的情况下,羧基的pKa为5.143且四唑基的pKa为6.163。在50%ACN的影响下,羧基的pKa是4.982并且四唑的pKa是6.6130。缬沙坦由于其酸性性质而具有约25%的生物可用性。缬沙坦由于性质上为酸性的而难溶于GIT的酸性环境中,并从性质上为酸性的GIT的上部部分吸收,且缬沙坦可在25°C下以0.18g/L溶于水。在缓冲溶液中,由于缬沙坦溶解度增加而形成双阴离子盐。在磷酸盐缓冲液(pH 8.0)中,缬

沙坦在25℃下以16.8g/L可溶。

[0121] 喹诺酮类代表另一类示范性化合物,其可用于形成本文所描述的超分子金属配位络合物。例如,哌嗪鎏基在pKa1下去质子化,留下中性胺。尽管不是双阴离子,但这些化合物仍可通过中性胺N和羧酸盐O与过渡金属的键合而形成配位聚合物。不受以上实例的限制,以下药物也是二齿的且可与二价或多价金属形成超分子结构,因此也是本发明的另一实施例,其提供于下表1中。

| 表 1         |       |       |       |
|-------------|-------|-------|-------|
| 化合物         | pKa 1 | pKa 2 | pKa 3 |
| <b>四环素类</b> |       |       |       |
| 氯四环素        | 3.33  | 7.55  | 9.33  |
| 地美环素        | 3.37  | 7.36  | 9.44  |
| 多西环素        | 3.02  | 7.97  | 9.15  |
| 甲氯环素        | 4.05  | 6.87  | 9.59  |
| 土霉素         | 3.22  | 7.46  | 8.94  |
| 四环素         | 3.32  | 7.78  | 9.58  |
| <b>喹诺酮类</b> |       |       |       |
| 环丙沙星        | 6.42  | 8.29  |       |
| 达氟沙星        | 6.07  | 8.56  |       |
| 双氟沙星        | 5.66  | 7.24  |       |
| 依诺沙星        | 6.00  | 8.50  |       |
| [0122] 恩诺沙星 | 3.85  | 6.19  |       |
| 氟罗沙星        | 5.46  | 8.00  |       |
| 洛美沙星        | 5.00  | 6.25  | 9.00  |
| 马波沙星        | 5.69  | 8.02  |       |
| 诺氟沙星        | 6.22  | 8.38  |       |
| 培氟沙星        | 6.21  | 7.87  |       |
| 吡哌酸         | 5.42  | 8.18  |       |
| 氧氟沙星        | 6.22  | 7.81  |       |
| 沙氟沙星        | 5.62  | 8.18  |       |
| <b>其它药物</b> |       |       |       |
| 阿莫西林        | 6.71  | 9.41  |       |
| 头孢替坦        | 大约 2  | 大约 3  |       |
| 呋塞米         | 3.8   | 7.5   |       |
| 甲氨蝶呤        | 4.8   | 5.6   |       |
| 缬沙坦         | 3.9   | 4.7   |       |

[0123] 实例

[0124] 实例1.

[0125] 制备Zn(HT3)<sub>2</sub>, 双-T3锌。将Na(HT3) (250mg, 0.371mmol) 添加到 50mL的圆底烧瓶中,并溶解于甲醇(35mL)中。逐滴添加(200μL, 历时8分钟) ZnCl<sub>2</sub>于甲醇中的溶液(25.2mg, 0.185mmol, 注1)。立即形成沉淀物。在室温下将所述反应搅拌19小时。沉淀物在没有真空的情况下过滤;用甲醇(2×10mL)洗涤且在真空(RT, 0.5托)下干燥,得到无色固体。产量189.1mg(0.139mmol, 基于推定的Zn(HT3)<sub>2</sub>, 1365.4g/mol); 37%。

[0126] 注1:通过在2打兰(dram)小瓶中浓缩ZnCl<sub>2</sub>(0.7M, 265μL, 0.185 mmol)的THF溶液并添加甲醇(5mL)来制备甲醇ZnCl<sub>2</sub>溶液。

[0127] 注2:H<sub>2</sub>T3和NaHT3获自奥德里奇(Aldrich)且无需进一步纯化即可使用。H<sub>2</sub>T3测定:H<sub>2</sub>T3(HPLC)的测定为92.2%(Zn(HT3)<sub>2</sub>-MeOH的理论值为93.1%)。C、H、N、Zn分析:加尔布雷

斯(Galbraith),使用Jasper 最佳拟合。对于Zn (HT3)<sub>2</sub>-MeOH,观察值(理论值),C 26.06 (26.65);H 1.83 (1.88);N 1.96 (2.00);Zn 4.51 (4.68)。<sup>1</sup>H NMR:(d<sub>6</sub>-DMSO)化合物是可溶的(5mg/mL)。 $\delta$ 7.84 (s;2H),7.03 (d;J=4.0Hz;1H),6.81 (d;J=8.0Hz;1H),6.62 (dd;J=4.0Hz,8.0Hz;1H),3.51 (br s;1H),3.23 (br m;1H),2.66 (br m;1H)

[0128] 实例2.

[0129] 制备[Zn (T3) (H<sub>2</sub>O)]<sub>n</sub>。聚-锌-T3,一种推定的多核络合物。将H<sub>2</sub>T3 (200 mg,307 $\mu$ mol)称量到50mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于甲醇(20mL)中。通过移液管逐滴添加1M NaOH水溶液(615 $\mu$ L,615 $\mu$ mol)并且搅拌直到所有T3溶解(5分钟)。在搅拌下将在MeOH中的ZnCl<sub>2</sub>(5.00mL,308 $\mu$ mol;参见注1)逐滴添加到Na<sub>2</sub>T3溶液中(在8分钟内每次添加200 $\mu$ L)。形成白色沉淀物,并在室温下将所述反应搅拌19小时。沉淀物在没有真空的情况下过滤,用甲醇(2 $\times$ 10mL)洗涤,且在真空烘箱(RT,0.5托)中干燥。产量207mg(283 $\mu$ mol,92.2%,基于[Zn (T3) (H<sub>2</sub>O)]<sub>n</sub>,732.4 g/mol)。

[0130] 注1:通过将440 $\mu$ L(308 $\mu$ mol)的含0.7M ZnCl<sub>2</sub>的THF添加到2打兰小瓶中;在氮气下干燥;接着再溶解于5mL甲醇中来制备ZnCl<sub>2</sub>的甲醇溶液(61.6mM)。注2:所述化合物在MeOH、DMSO或H<sub>2</sub>O中不明显可溶。Na<sub>2</sub>T3在MeOH中的溶解度大于50.0mg/mL(71.9mM;695g/mol)。ZnCl<sub>2</sub>的甲醇溶解度大于8.40mg/mL(61.6mM;136.4g/mol)。H<sub>2</sub>T3测定:H<sub>2</sub>T3(HPLC)的测定为87.3%(Zn (T3) (H<sub>2</sub>O)的理论值为88.6%)。C、H、N、Zn分析:加尔布雷斯,使用Jasper最佳拟合。对于Zn (T3) (H<sub>2</sub>O),观察值(理论值):C 24.41 (24.60);H 1.45 (1.65);N 1.79 (1.91);Zn 8.20 (8.93)。

[0131] 实例3.

[0132] 制备[Zn<sub>6</sub> (T3) (tyr)<sub>5</sub>]<sub>n</sub>,聚-(六锌-T3-戊酪氨酸)。将H<sub>2</sub>T3(250mg,384 $\mu$ mol)和H<sub>2</sub>tyr(酪氨酸,348.4mg,1923 $\mu$ mol)称量到200mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于甲醇(100mL)中。配体(H<sub>2</sub>T3+H<sub>2</sub>tyr)的总量为2307 $\mu$ mol,并且H<sub>2</sub>T3/H<sub>2</sub>tyr的比为1/5。通过移液管逐滴添加1M的甲醇KOH(4615 $\mu$ L,4615 $\mu$ mol),并且搅拌直到所有固体溶解(30分钟)。在15分钟内通过加料漏斗逐滴添加在MeOH中的ZnCl<sub>2</sub>(注1,20.0mL,2307 $\mu$ mol;参见注1)。形成白色沉淀物,并在室温下将所述反应搅拌19小时。沉淀物在没有真空的情况下过滤,用甲醇(2 $\times$ 20mL)洗涤,且在真空(RT,0.5托)下干燥。产量476mg(283 $\mu$ mol,64.3%,基于[Zn<sub>6</sub> (T3) (tyr)<sub>5</sub>]<sub>n</sub>(1937.4 g/mol)。

[0133] 注:通过在小瓶中浓缩ZnCl<sub>2</sub>的THF溶液(0.7M,3296 $\mu$ L,2307 $\mu$ mol)并添加甲醇(20.0mL)来制备甲醇ZnCl<sub>2</sub>溶液。锌含量:通过哈希滴定法(Hach titration method)测得的锌含量为8.95%(Zn (T3) (H<sub>2</sub>O)的理论值是8.93%)。<sup>1</sup>H NMR:(d<sub>6</sub>-DMSO、D<sub>2</sub>O、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD)化合物是不可溶的。

[0134] 实例4.

[0135] 制备[Cu (T3) (H<sub>2</sub>O)]<sub>n</sub>,聚-铜-T3。将H<sub>2</sub>T3(201mg,0.308mmol)称重到50mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于甲醇(20mL)中。通过移液管逐滴添加1M NaOH水溶液(615 $\mu$ L,615 $\mu$ mol)并且搅拌直到所有T3溶解(5分钟)。在搅拌下将在MeOH中的Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O(371mg,0.308mmol,4mL MeOH)逐滴添加到Na<sub>2</sub>T3溶液中(在8分钟内每次添加200 $\mu$ L)。形成白色沉淀物,并在室温下将所述反应搅拌19小时。沉淀物在没有真空的情况下过滤;用甲醇(10mL)、接着H<sub>2</sub>O(10mL)洗涤;且在真空(RT,0.5托)下干燥。产量152mg(72%)。

[0136] 注1:重要的是,使用T3的Na盐作为商品盐(NaHT3)或经由如上的H<sub>2</sub>T3和NaOH的反应原位生成。尚未研究其它Na碱(例如 NaOCH<sub>3</sub>/MeOH等)。K碱不能给出令人满意的结果。H<sub>2</sub>T3测定:H<sub>2</sub>T3(HPLC)的测定为92.6%(Cu(T3)的理论值为91.1%,MW 712.51g/mol)。<sup>1</sup>H NMR:(d<sub>6</sub>-DMSO、D<sub>2</sub>O、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD)化合物是不可溶的。

[0137] 实例5.

[0138] 制备[Mg(T3)-2H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>,聚-镁T3。将H<sub>2</sub>T3(200mg,307μmol)称量到50mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于无水甲醇(10mL)中。通过移液管逐滴添加甲醇KOH(1.0M,615μL,615μmol)并且搅拌直到所有T3溶解(5分钟)。将K<sub>2</sub>T3再搅拌15分钟。在搅拌下将MgCl<sub>2</sub>在MeOH中的溶液(29.17mg,307μmol;15mL)逐滴添加到Na<sub>2</sub>T3溶液中(在5分钟内每次添加200μL)。立即形成白色沉淀物并在室温下将所述反应搅拌18小时。过滤沉淀物,用甲醇(2×10mL)洗涤,并在真空烘箱(RT,0.5托)中干燥。基于Mg(T3)-2(H<sub>2</sub>O)(709.3g/mol),产量为180.6mg(255μmol,83%)。所述化合物在MeOH、DMSO或H<sub>2</sub>O中不明显可溶。

[0139] Na<sub>2</sub>T3在MeOH中的溶解度大于10.7mg/mL(15.4mM;695g/mol)。SrCl<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O的甲醇溶解度>5.4mg/mL(76.9mM;266.5g/mol)。镁含量:通过哈希滴定法测得的镁含量为3.9%(Mg(T3)-2(H<sub>2</sub>O)(709.3g/mol)的理论值为3.4%)。C、H、N、Mg分析:加尔布雷斯,使用Jasper最佳拟合。对于Mg(T3)-2H<sub>2</sub>O-0.35H<sub>2</sub>O:观察值(理论值)C 24.89(25.18);H 1.79(2.07);N 1.91(1.96);Mg 3.77(3.40)。

[0140] <sup>1</sup>H NMR:(d<sub>6</sub>-DMSO、D<sub>2</sub>O、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD)化合物是不可溶的。

[0141] 实例6.

[0142] [Ca(T3)-2H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>,聚-钙-T3。将H<sub>2</sub>T3(200mg,307μmol)称量到50mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于无水甲醇(10mL)中。通过移液管逐滴添加甲醇KOH(1.0M,615μL,615μmol)并且搅拌直到所有T3溶解(5分钟)。将K<sub>2</sub>T3再搅拌15分钟。在搅拌下将CaCl<sub>2</sub>-2H<sub>2</sub>O在MeOH中的溶液(33.9mg,307μmol;5mL)逐滴添加到K<sub>2</sub>T3溶液中(在5分钟内每次添加200μL)。立即形成白色沉淀物,并在室温下将所述反应搅拌18小时。过滤沉淀物,用甲醇(2×10mL)洗涤,并在真空烘箱(RT,0.5托)中干燥。基于Ca(T3)-2(H<sub>2</sub>O)(761.1g/mol),产量为140.7mg(185μmol,60%)。

[0143] 所述化合物在MeOH、DMSO或H<sub>2</sub>O中不明显可溶。K<sub>2</sub>T3在MeOH中的溶解度大于50mg/mL(68.9mM;727g/mol)。CaCl<sub>2</sub>-2H<sub>2</sub>O的甲醇溶解度>6.8mg/mL(61.4mM;147.0g/mol)。

[0144] 钙含量:通过哈希滴定法测得的钙含量为5.3%(Ca(T3)-4(H<sub>2</sub>O)(761.1g/mol)的理论值为5.3%)。

[0145] H<sub>2</sub>T3测定:H<sub>2</sub>T3(HPLC)的测定为84.0%(Ca(T3)-4(H<sub>2</sub>O)(761.1g/mol)的理论值为85.3%)。<sup>1</sup>H NMR:(d<sub>6</sub>-DMSO、D<sub>2</sub>O、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD)化合物是不可溶的。

[0146] 实例7.

[0147] [Sr(T3)-4H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>,聚-锶T3。将H<sub>2</sub>T3(200mg,307μmol)称量到50mL的圆底烧瓶中,并使其悬浮于无水甲醇(10mL)中。通过移液管逐滴添加甲醇KOH(1.0M,615μL,615μmol)并且搅拌直到所有T3溶解(5分钟)。将K<sub>2</sub>T3再搅拌15分钟。在搅拌下将SrCl<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O在MeOH中的溶液(81.7mg,307μmol;5mL)逐滴添加到K<sub>2</sub>T3溶液中(在5分钟内每次添加200μL)。立即形成白色沉淀物,并在室温下将所述反应搅拌18小时。过滤沉淀物,用甲醇(2×10mL)洗涤,并在真空烘箱(RT,0.5托)中干燥。基于Sr(T3)-4(H<sub>2</sub>O)(808.6g/mol),产量为217mg(268μmol,

87%)。

[0148] 所述化合物在MeOH、DMSO或H<sub>2</sub>O中不明显可溶。K<sub>2</sub>T3在MeOH 中的溶解度大于50mg/mL (68.9mM; 727g/mol)。SrCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O的甲醇溶解度>16.3mg/mL (61.2mM; 266.5g/mol)。

[0149] 铈含量:通过哈希滴定法测得的铈含量为10.8% (Sr (T3)-4 (H<sub>2</sub>O) (808.6 g/mol) 的理论值为10.8%。H<sub>2</sub>T3测定:H<sub>2</sub>T3 (HPLC) 的测定为79.6% (Sr (T3)-4 (H<sub>2</sub>O) (808.6g/mol) 的理论值为80.3%)。C、H、N、Sr分析:加尔布雷斯,使用Jasper最佳拟合。对于Sr (T3)-1.3H<sub>2</sub>O:观察值(理论值) C 23.80 (23.71); H 1.66 (1.67); N 1.74 (1.84); Sr 10.19 (11.53)。对于 Sr (T3)-4H<sub>2</sub>O: Sr 10.19 (10.84)。<sup>1</sup>H NMR: (d<sub>6</sub>-DMSO、D<sub>2</sub>O、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD) 化合物是不可溶的。

[0150] 实例8.

[0151] 制备Na<sub>2</sub> (T3), 二钠-T3。将H<sub>2</sub>T3 (200mg, 307μmol) 称量到50mL 的圆底烧瓶中, 并使其悬浮于甲醇 (20mL) 中。通过移液管逐滴添加1M NaOH水溶液 (615μL, 615μmol) 并且搅拌直到所有T3溶解 (5分钟)。继续搅拌额外的30分钟, 并在减压下去除溶剂, 留下白色固体。将其在真空烘箱 (RT, 0.5托) 中干燥。

[0152] 实例9.

[0153] 制备K<sub>2</sub> (T3), 二钾T3。通过移液管逐滴添加H<sub>2</sub>T3 (250mg, 384μmol) 1M甲醇KOH (768μL, 768μmol) 并且搅拌直到所有固体溶解 (30分钟)。继续搅拌额外的30分钟, 并在减压下去除溶剂, 留下白色固体。将其在真空烘箱 (RT, 0.5托) 中干燥。

[0154] 实例10.

[0155] 体内研究。在口服施药后, 使用氙标记的碘塞罗宁化合物在雄性史泊格多利大鼠中获得血浆浓度相对于时间曲线 (血浆分布)。经标记的碘塞罗宁用于区分所施用的药物与内源性激素。如在实例1和2: Zn (HT3-d<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 和 [Zn (T3-d<sub>3</sub>)<sub>n</sub>] 中使用氙化材料 (H<sub>2</sub>T3-d<sub>3</sub>) 制备金属配位的T3-d<sub>3</sub>样本。制备 Na (HT3-d<sub>3</sub>) 作为模拟的Cytomel, 以使得与金属配位的碘塞罗宁测试化合物进行比较。

[0156] 将测试制品口服给药 (PO) 到雄性史泊格多利大鼠中。从颈静脉导管 (JVC) 抽取血液样本, 并生成血浆样本进行分析。没有动物对研究治疗表现出不良反应。史泊格多利雄性大鼠获自宾夕法尼亚州 (15683) 斯科特代尔的动物山顶实验室 (Hilltop Lab Animals, Scottdale, PA 15683); 手术导管通过ASLP植入。通过改变Hashimoto的程序制备氙化的T3 (H<sub>2</sub>T3-d<sub>3</sub>)。 (Makoto Hashimoto, 2013)

[0157] 给药胶囊 (Torpac, 9号大鼠胶囊) 由Synthonics制备。为了模拟Cytomel®, 未包覆Na (HT3-d<sub>3</sub>); 同时用Eudragit L100-55包覆络合物, 以避免金属配位络合物在胃中过早酸水解, 并在十二指肠释放其内含物。

[0158] 大鼠的体重在345到354g之间。在研究开始之前, 向动物随意提供水和商用啮齿动物饮食。在研究之前和研究期间, 要阻止动物进食至少十二小时, 直到给药后四个小时才恢复进食。随意提供水。在适当的一天中的时间0给动物用药PO。收集最终血样后, 用二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 将动物安乐死。

[0159] 经由JVC收集血样 (约400μL), 并将其放入含有肝素钠作为抗凝剂的经冷却血液采集管中, 并保持在冰上直到离心。将血样在2到8°C的温度下以3,000g离心5分钟。离心后收集血浆样本。将血浆样本立即在干冰上冷冻, 并在-60°C到-80°C下保存直到装运到Sponsor

进行分析。将血浆样本在干冰上冷冻装运到Synthonics,在此处对所述血浆样本进行分析以使用经验证的LC-MS-MS方法确定d-T3浓度。研究设计如表2中所示,并且所得的药代动力学参数如表3中所示。

| 组号       | 测试制品                    | 给药途径 | 动物数目= | 剂量 (µg/mL) | 胶囊包衣             | 采样时间点                         |
|----------|-------------------------|------|-------|------------|------------------|-------------------------------|
| [0160] 1 | Na(HT3-d <sub>3</sub> ) | PO   | 8     | 12         | 凝胶帽, 无包衣         | 30、60、90 分钟<br>2、4、6、10、12 小时 |
| 2        | Zn(HT3-d) <sub>2</sub>  | PO   | 8     | 12         | Eudragit L100-55 | 30、60、90 分钟<br>2、4、6、10、12 小时 |
| 3        | [Zn(T3-d)] <sub>n</sub> | PO   | 8     | 12         | Eudragit L100-55 | 30、60、90 分钟<br>2、4、6、10、12 小时 |

[0161] 关键药代动力学 (PK) 参数

| 测试药物                           | C <sub>max</sub> +/-SD (ng/mL) | t <sub>max</sub> (小时) |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| [0162] Na(HT3-d <sub>3</sub> ) | 1.14 (0.82)                    | 4                     |
| Zn(d-HT3) <sub>2</sub>         | 0.64 (0.31)                    | 4                     |
| [Zn(d-T3)] <sub>n</sub>        | 0.95 (1.08)                    | 6                     |

[0163] 图7中的数据表现出金属配位的碘塞罗宁相对于模拟的Cytome1的明显优势。[Zn(d-T3)]<sub>n</sub>显示延迟到最大浓度的时间(t<sub>max</sub>=6小时相对4小时)。[Zn(T3)]<sub>n</sub>展现出钝化的C<sub>max</sub>,在10小时时发生交叉。这些数据说明对锌配位的碘塞罗宁化合物的药代动力学特性的有用改变。

[0164] 实例11.

[0165] 在与实例10中所描述的那些类似的一系列实验中,在口服施药后,生成在雄性史泊格多利大鼠中Na(HT3)、Zn(HT3)<sub>2</sub>和[Zn(T3)]<sub>n</sub>的血浆浓度相对时间曲线(血浆分布)。测量与评估控制释放性能有关的药代动力学参数,即C<sub>max</sub>、FWHM和AUC,并呈现于表4中。

[0166] 通过用Eudragit L100-55(Acryl-Eze,水溶剂)手动包覆帽盖来实现十二指肠靶向(D),所述Eudragit L100-55被设计成在pH约为5.5的情况下溶于十二指肠。胃靶向(S)是通过使用未包覆的凝胶帽。

[0167] 宽度是沿时间轴测量的且半峰值为1/2C<sub>max</sub>的半峰全宽(FWHM),是用于评估药物吸收的延长释放程度的参数。所测试的两种锌配位的碘塞罗宁化合物均显示出比模拟的Cytome1具有更长的吸收期。Zn(HT3)<sub>2</sub>相对于具有相似AUC的模拟Cytome1,显示出钝化的C<sub>max</sub>。

| 实验编号     | 化合物                   | C <sub>max</sub> (ng/mL) 平均值 | FWHM (小时) 平均值 | AUC (ng-小时/mL) 平均值 | 靶向 |
|----------|-----------------------|------------------------------|---------------|--------------------|----|
| [0168] 1 | Zn(HT3) <sub>2</sub>  | 0.24                         | 16.6          | 3.45               | D  |
| 2        | [Zn(T3)] <sub>n</sub> | 0.76                         | 12.3          | 9.09               | D  |
| 3        | Na(HT3)               | 0.45                         | 4.9           | 3.71               | S  |

[0169] 尽管本文已结合其所描述的实施例描述了本发明,但是本领域的技术人员应了

解,可在不脱离如所附权利要求书中定义的本发明的精神和范围的情况下作出未具体描述的添加、修改、替换和删除。因此,希望前述实施方式应被看作是说明性而非限制性的,并且应理解,希望所附权利要求书(包括所有等效物)限定本发明的精神和范围。

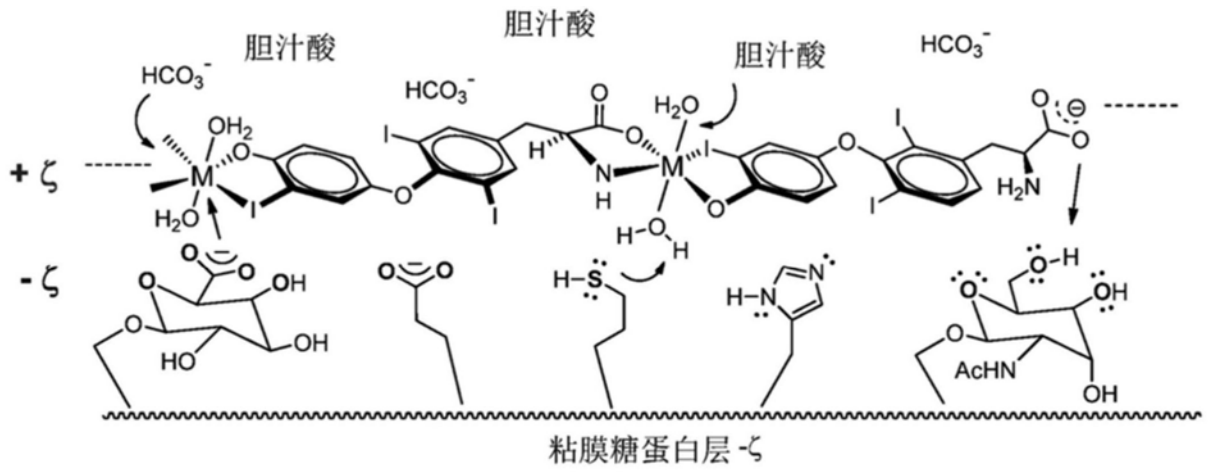


图1

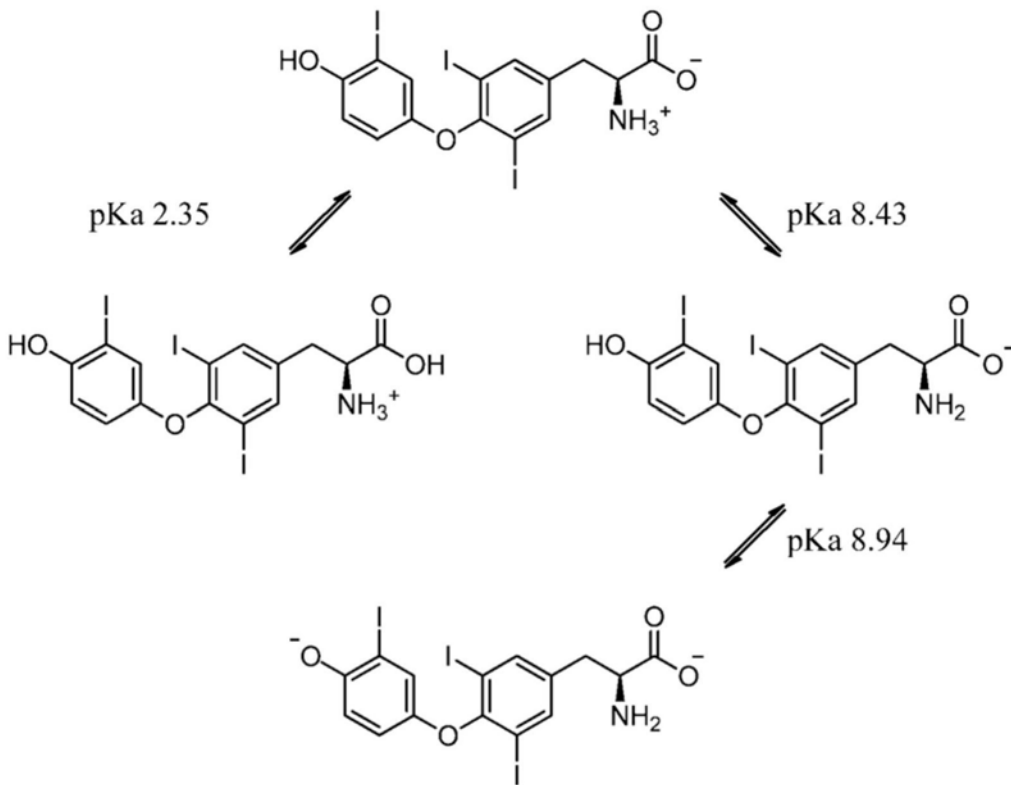


图2

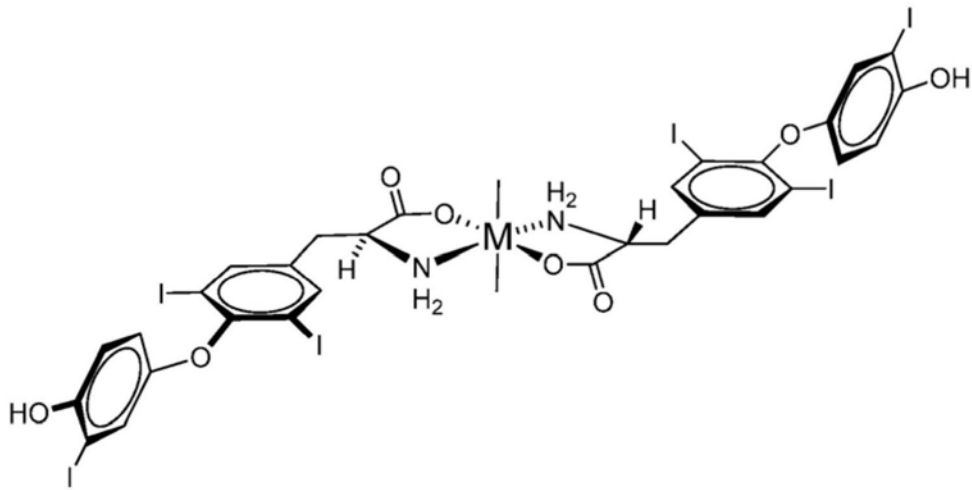


图3

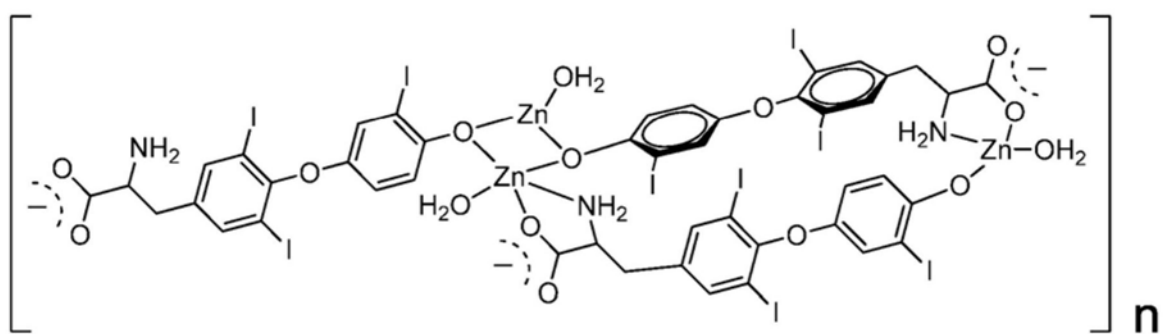
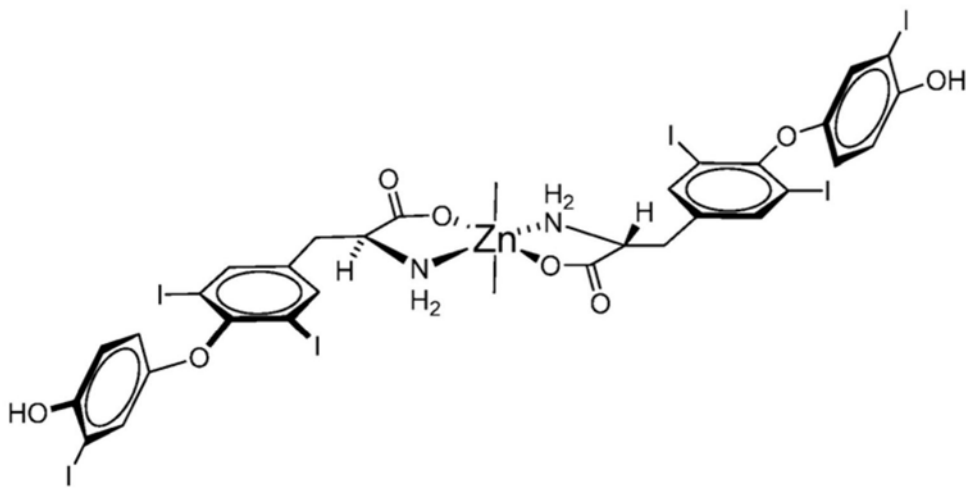


图4



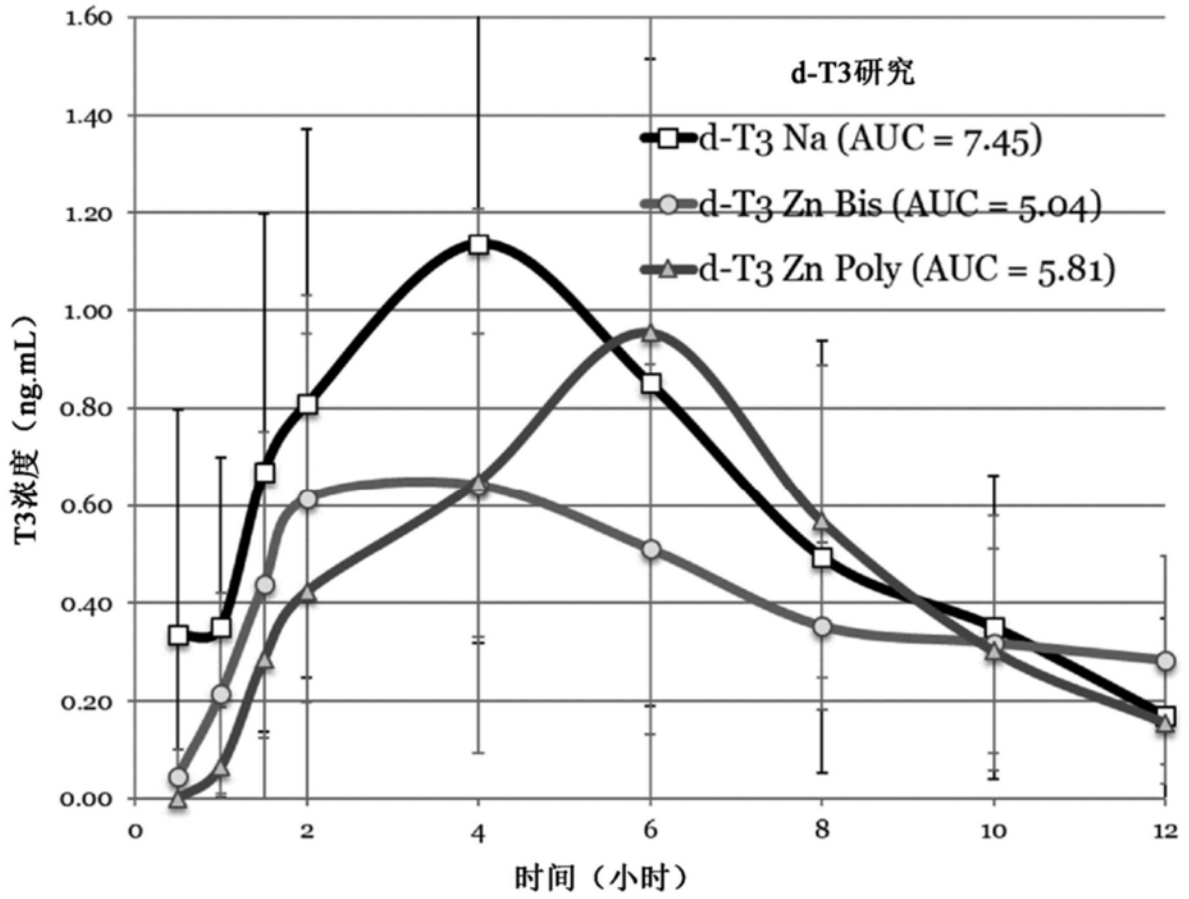


图7

聚金属阿莫西林

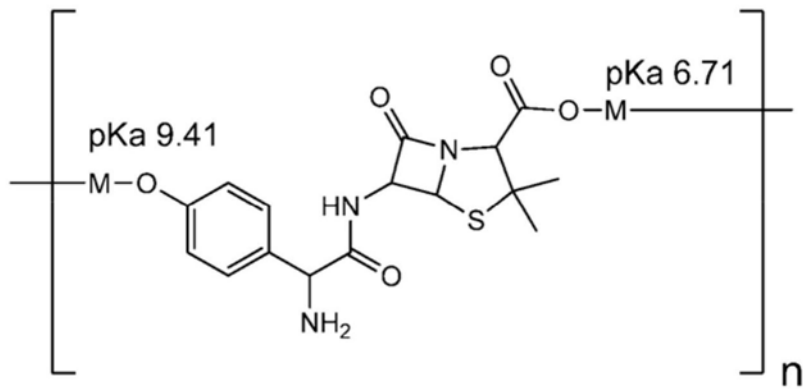


图8

聚金属头孢替坦

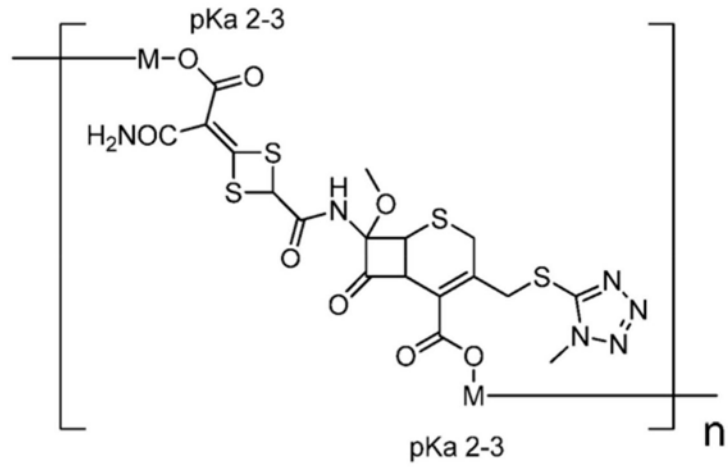


图9

聚金属咪塞米

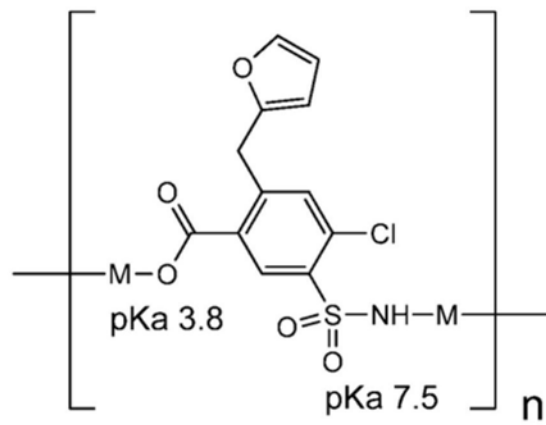


图10

聚金属甲氨蝶呤

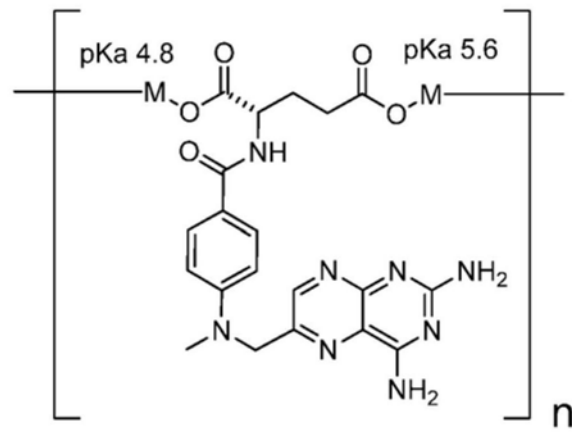


图11

聚金属四环素

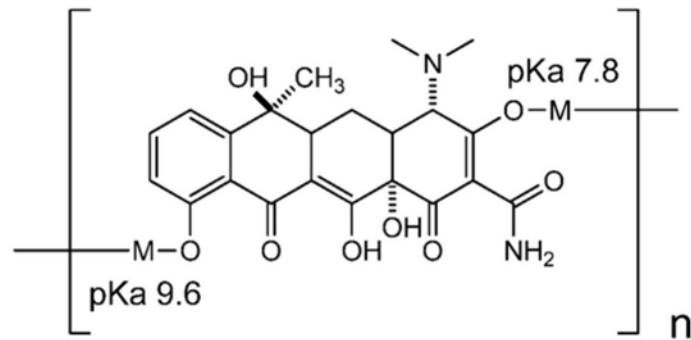


图12

聚金属缬沙坦

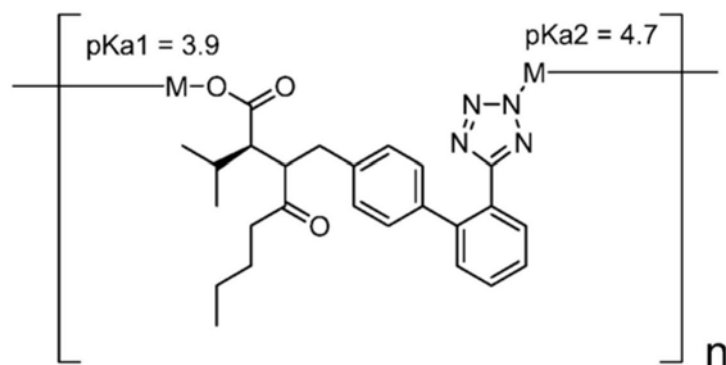


图13