(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101687825 B

(45)授权公告日 2014.04.23

(21)申请号 200880014934.3

(22)申请日 2008.03.14

(30)优先权数据

60/966,539 2007.03.15 US

60/929,018 2007.06.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2009.11.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/003433 2008.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2008/115433 EN 2008.09.25

(73)专利权人 佛罗里达大学研究基金公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 雷蒙德·J·贝尔格隆

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51)Int.Cl.

C07D 277/10(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

A61P 39/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006/107626 A1,2006.10.12, 全文.

Raymond J. Bergeron,et al.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.《J. Med. Chem.》.2006, 第49卷第2722-2783页.

Raymond J. Bergeron et al.The Design, Synthesis, and Evaluation of Organ-Specific Iron Chelators.《J. Med. Chem.》.2006, 第49卷第7032-7043页.

审查员 宋增锋

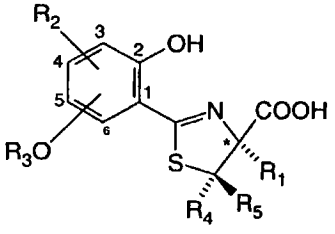
权利要求书1页 说明书36页 附图6页

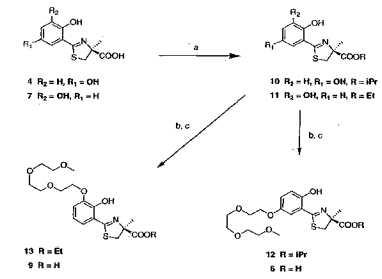
(54)发明名称

去铁硫辛聚醚类似物

(57)摘要

本发明公开了具有下式的相对无毒的脱氮杂去铁硫辛类似物或其盐、水合物或溶剂合物：其中：R_1、R_2、R_4和R_5可以相同或不同，并且可为H、具有最多14个碳原子的直链或支链烷基例如甲基、乙基、丙基和丁基、或芳基烷基，其中所述芳基部分是烃基并且所述烷基部分是直链或支链，所述芳基烷基基团具有最多14个碳原子，R_2任选是具有最多14个碳原子的烷氧基；R_3为$[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-$烷基；n独立地为1-8的整数；x为1-8的整数；y为0-8的整数，和R_3O可以占据苯基环上除4-位之外的任何位置；以及用于治疗三价金属影响即铁过载的方法和组合物。





合成路线1. (S)-5'-(OH)-DADFT-PE(6)和(S)-3'-(OH)-DADFT-PE(9)的合成

a 试剂和条件：(a) EtI/*i*-Pr1 (1.8当量), DIEA (1.8当量), DMF, rt, 8 d, quant.; (b) $CH_3[O(CH_2)_2]_2OH$ (1.0当量), DIPAD (1.2当量), PPh_3 (1.2当量), 无水THF, 5 °C, 1 d, 52% (12), 25% (13); (c) 50% NaOH (13当量), CH_3OH, 2 N HCl, rt, 97% (6), 60% (9).

CN 101687825 B

1. (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸或其盐。

2. 药物组合物，其包含 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸或其盐以及可药用载体。

3. (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸或其盐在制备用于治疗对象的对三价铁的螯合或多价螯合作出响应的病理状态的药物中的应用。

4. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是原发性血色沉着病。

5. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是铁过载。

6. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是继发性血色沉着病。

7. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是地中海贫血。

8. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是输血性铁过载。

9. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态选自糖尿病，肝脏疾病，心脏病和癌症。

10. 权利要求 3 的应用，其中所述病理状态是弗里德赖希共济失调。

去铁硫辛聚醚类似物

[0001] 政府支持：

[0002] 本发明完全或部分地得到国立卫生研究所(the National Institute ofHealth，NIH)的国立糖尿病和消化系统与肾病咨询委员会(the NationalDiabetes and Digestive and Kidney Diseases Advisory Council,NIDDK)的支持,授予号DK49108。美国政府在本发明中具有确定的权利。

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求2007年3月15日提交的临时申请号60/966,539的优先权。所述临时申请的全部内容和公开以及其中引用的每个专利、专利申请、参考文献、文本、手稿、论文或其它材料的全部内容和公开都被并入本文作为参考。

[0005] 发明背景

[0006] 人类已经进化出高效的铁管理系统,其中我们每天仅吸收和排泄约1mg的该金属；但是没有用于排泄过量铁的机制[Brittenham,G.M.Disorders of Iron Metabolism:Iron Deficiency and Overload.(铁代谢紊乱:铁缺乏和过载)Hematology:Basic Principles and Practice,《血液学:基本原理和实践》第三版,Hoffman,R.、Benz,E.J.、Shattil,S.J.、Furie,B.、Cohen,H.J. 等人编著;Churchill Livingstone:New York,2000,第397-428页]。无论是来源于输血的血红细胞[Olivieri,N.F. 和Brittenham,G.M.Iron-chelating Therapy and the Treatment ofThalassemia.(铁螯合疗法和治疗地中海贫血)Blood 1997,89,739-761;Vichinsky,E.P.Current Issues with Blood Transfusions in Sickle CellDisease.(当前对镰刀状细胞病中输血的争议)Semin.Hematol.2001,38,14-22；Kersten,M.J.、Lange,R.、Smeets,M.E.、Vreugdenhil,G.、Roozendaal,K.J.、Lameijer,W. 和 Goudsmit,R.Long-Term Treatmentof Transfusional Iron Overload with the Oral Iron ChelatorDeferiprone(L1):A Dutch Multicenter Trial.(长期口服铁螯合剂去铁酮(L1)治疗输血型铁过载)Ann.Hematol.1996,73,247-252]或源于膳食铁的吸收增加[Conrad,M.E.、Umbreit,J.N.、Moore,E.G.IronAbsorption and Transport.(铁吸收和转运)Am.J.Med.Sci.1999,318,213-229;Lieu,P.T.、Heiskala,M.、Peterson,P.A；Yang,Y.TheRoles of Iron in Health and Disease(铁在健康和疾病状态下的作用),MoI.Aspects Med.2001,22,1-87],未经有效的处理,身体的铁逐渐增加,沉积在肝脏、心脏、胰腺、和其它地方。铁蓄积最终产生(i)肝脏疾病,其可以进展为肝硬化[Angelucci,E.、Brittenham,G.M.、McLaren,C.E.、Ripalti,M.、Baronciani,D.、Giardini,C、Galimberti,M.、Polchi,P.、Lucarelli,G.Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores inThalassemia Major.(重型地中海贫血中的肝脏铁浓度和身体总铁储存)N.Engl.J.Med.2000,343,327-331;Bonkovsky,H.L.、Lambrecht,R.W.Iron-Induced Liver Injury.(铁引起的肝损害)Clin.Liver Dis.2000,4,409429,vi-vii;Pietrangelo,A Mechanism of Iron Toxicity.(铁毒性机理)Adv.Exp.Med.Biol.2002,509,19-43]；ii)糖尿病,其与铁引起的胰腺β细胞分泌减少以及与肝脏的胰岛素抗性增加都有关[Cario,H.、HoIl,R.W.、Debatin,K.M.、Kohne,E.Insulin Sensitivity and p-Cell

Secretionin Thalassaemia Major with Secondary Haemochromatosis:Assessment byOral Glucose Tolerance Test.(伴继发性血色沉着病的重型地中海贫血中胰岛素敏感性和p-细胞分泌)Eur.J.Pediatr.2003,162,139-146;Wojcik,J.P.、Speechley,M.R.、Kertesz,A E.、Chakrabarti,S.、Adams,P.C.Natural History of C282Y Homozygotes for Hemochromatosis.(C282Y纯合体对血色沉着病的自然史)Can.J.Gastroenterol.2002,16,297-302]、和(iii)心脏病,其仍是重型地中海贫血和相关形式的输血型铁过载中死亡的主要原因[Brittenham,G.M.Disorders of IronMetabolism:Iron Deficiency and Overload.((铁代谢紊乱:铁缺乏和过载))In Hematology:Basic Principles and Practice《血液学:基本原理和实践》,第三版,Hoffman,R.、Benz,E.J.、Shattil,S.J.、Furie,B.、Cohen,H.J.等人编著;Churchill Livingstone:New York,2000;pp397-428;Brittenham,G.M.、Griffith,P.M.、Nienhuis,A W.、McLaren,C.E.、Young,N.S.、Tucker,E.E.、Allen,C.J.、Farrell,D.E.、Harris,J.W.Efficacy of Deferoxamine in Preventing Complications of IronOverload in Patients with Thalassemia Major.(去铁胺在重型地中海贫血患者中预防铁过载并发症的疗效)N.Engl.J.Med.1994,331,567-573;Zurlo,M.G.、De Stefano,P.、Borgna-Pignatti,C、Di Palma,A.、Piga,A.、Melevendi,C、Di Gregorio,F.、Burattini,M.G.、Terzoli,S.Survival andCauses of Death in Thalassaemia Major(重型地中海贫血的存活率和死亡原因).Lancet 1989,2,27-30]。

[0007] 尽管铁占地壳的5%,但是生物系统在获取和管理这种重要的微量营养素时还有很大的困难。该金属在生物圈中的主要形式氢氧化铁(III)的溶解度低(Ksp=1x10-39)[Raymond,K.N.、Carrano,C.J.Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport.(配位化学和微生物的铁转运)Ace.Chem.Res.1979,12,183-190],已经引起在自然界中发展出复杂的铁储存和转运系统。微生物利用低分子量、实质上是铁离子特异性配体的铁载体[Byers,B.R、Arceneaux,J.E.Microbial IronTransport:Iron Acquisition by Pathogenic Microorganisms.(微生物的铁转运:病原性微生物获取铁)Met.Ions Biol.Syst.1998,35,37-66;Kalinowski,D.S.、Richardson,D.R.The Evolution of Iron Chelators forthe Treatment of Iron Overload Disease and Cancer.(铁螯合剂治疗铁过载病和癌症的进展)Pharmacol Rev.2005,57,547-583.];更高级的真核生物倾向于利用蛋白质来转运和储存铁(例如,分别为转铁蛋白和铁蛋白)[Bergeron,R.J.Iron:A Controlling Nutrient in ProliferativeProcesses.Trends Biochem.(铁:生殖过程中的控制性营养素)Sci.1986,11,133-136;Theil,E.c;Huynh,B.H.Ferritin Mineralization:Ferroxidation and Beyond.(铁蛋白矿化:铁氧化及其他)J.Inorg.Biochem.1997,67,30;Ponka,P.、Beaumont,c、Richardson,D.R.Function and Regulation of Transferrin and Ferritin(转铁蛋白和铁蛋白的功能和调节),Semin.Hematol.1998,35,35-54]。在人类中,非转铁蛋白结合的血浆铁是该金属在循环中的异质库,看来是铁介导的器官损害的主要来源。

[0008] 与铁过量有关的毒性,无论是全身或是局部问题,均来自它与活性氧物类例如内源性过氧化氢(H_2O_2))的相互作用[Graf,E.、Mahoney,J.R、Bryant,R.G.、Eaton,J.W.Iron-Catalyzed Hydroxyl Radical Formation.Stringent Requirement for Free Iron Coordination Site.(铁催化的羟基自由基形成.对有力铁配位位置的迫切需要)

J.Biol.Chem.1984,259,36203624;Halliwell,B.Free Radicals and Antioxidants:A Personal View.(自由基和抗氧化剂:个人观点)Nutr.Rev.1994,52,253-265;Halliwell,B.Iron,Oxidative Damage,and Chelating Agents(铁,氧化性损害和螯合剂).The Development of Iron Chelators for Clinical Use《临床应用铁螯合剂的进展》;Bergeron,R.J.、Brittenham,G.M. 编辑,CRC:BocaRaton,1994,pp 3356;Koppenol,W.Kinetics and Mechanism of theFenton Reaction:Implications for Iron Toxicity(费顿反应的动力学和机理:牵涉铁毒性).Iron Chelators:New Development Strategies《铁螯合剂:新发展的策略》;Badman,D.G.、Bergeron,R.J.、Brittenham,G.M. 编著,Saratoga:Ponte Vedra Beach,FL,2000;pp 3-10]。在铁(II)的存在下,H_2O_2被还原为羟自由基(HO·),一种极具反应性的物类,和HO^-,这个过程被称为费顿(Fenton)反应。释放的铁(III)可以经由各种生物学还原剂(例如,抗坏血酸)被还原回到铁(II),这是一个有问题的循环。所述羟自由基非常快速地与各种细胞组分反应,并且可以引发自由基和自由基介导的链式过程,损害DNA和膜,以及产生致癌物质[Halliwell,B.Free Radicals and Antioxidants:A Personal View(自由基和抗氧化剂:个人观点).Nutr.Rev.1994,52,253-265;Babbs,C.F.Oxygen Radicals inUlcerative Colitis(溃疡性大肠炎中的氧自由基).Free Radic.Biol.Med.1992,13,169-181;Hazen,S.L.、d'Avignon,A、Anderson,M.M.、Hsu,F.F.、Heinecke,J.W.Human Neutrophils Employ theMyeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System to Oxidizea-Amino Acids to a Family of Reactive Aldehydes.Mechanistic StudiesIdentifying Labile Intermediates along the Reaction Pathway.(人类嗜中性粒细胞利用髓过氧化酶-过氧化氢-氯化物体系将氨基酸氧化成反应性醛家族——鉴别反应路径中易变中间体的机理研究)J.Biol.Chem.1998,273,4997-5005]。问题的解决方案在于除去过量的不受管理的铁[Bergeron,R.J.、McManis,J.S.、Weimar,W.R、Wiegand,J.、Eiler-McManis,E.Iron Chelators and Therapeutic Uses(铁螯合剂和治疗用途).Burger's Medicinal Chemistry《伯格药物化学》,第6版,Abraham,D.A编辑,Wiley:New York,2003,pp 479-561]。

[0009] 在大部分重型地中海贫血或其它输血依赖型顽固性贫血患者中,贫血的严重性排除了静脉切开术治疗作为去除铁毒性蓄积的方法。用能够螯合铁的螯合剂治疗并允许其从身体排泄掉则是唯一可用的治疗途经。现在应用的或处于临床评价下的铁螯合剂[Brittenham,G.M.IronChelators and Iron Toxicity(铁螯合剂和铁毒性).Alcohol 2003,30,151-158]包括去铁胺B甲磺酸盐(DFO[a])、1,2-二甲基-3-羟基吡啶-4-酮(去铁酮,L1)、4-[3,5-双(2-羟基苯基)-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(地拉罗司(deferasirox),ICL670A)、和去铁硫辛(desferrithiocin,DFT)类似物、(S)-2-(2,4-二羟基苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑甲酸[deferitrin,(S)-4'-(HO)-DADFT,1;表1]。去铁胺B(DFO)是由丛毛链霉菌(Streptomyces pilosus)产生的六配位氧肟酸盐铁螯合剂,其皮下(sc)输注[Bickel,H.、Hall,G.E.、Keller-Schierlein,W.、Prelog,V.、Vischer,E. 和Wettstein,A.Metabolic Products of Actinomycetes.XXVII.Constitutional Formula of Ferrioxamine B.(放线菌的代谢产物.XXVII.铁胺B的结构式)Helv.Chim.Acta 1960,43,2129-2138]仍被认为是处理输血引起的铁过载的可靠治疗方法[Olivieri,N.F. 和Brittenham,G.M.Iron-chelating Therapy and the

Treatment of Thalassemia(铁螯合疗法和治疗地中海贫血).Blood 1997,89,739-761；Giardina,P.J.和Grady,R.W.Chelation Therapy in β-Thalassemia:An Optimistic Update(β-地中海贫血的螯合治疗:乐观的更新).Semin.Hematol.2001,38,360-366]。DFO口服无活性,并且在sc给药时具有非常短的体内半衰期,因此必需通过长时间的连续输注给予[Olivieri,N.F.和Brittenham,G.M.Iron-chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia(铁螯合疗法和治疗地中海贫血).Blood 1997,89,739-761；Pippard,M.J.Desferrioxamine-Induced Iron Excretion in Humans(去铁胺引起人类铁排泄).Bailliere's Clin.Haematol.1989,2,323-343]。由于这些原因,患者顺从性是一个严重的问题[Olivieri,N.F.和Brittenham,G.M.Iron-chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia((铁螯合疗法和治疗地中海贫血)).Blood 1997,89,739-761;Giardina,P.J.和Grady,R.W.Chelation Therapy in β-Thalassemia:An Optimistic Update(β-地中海贫血的螯合治疗:乐观的更新).Semin.Hematol.2001,38,360-366]。口服活性的二齿合(bidentate)螯合剂,去铁酮,在欧洲和一些其它国家被许可作为DFO的二线治疗[Hoffbrand,A V.、Al-Refaie,F.、Davis,B.、Siritanakatkul,N.、Jackson,B.F.A、Cochrane,J.、Prescott,E.、Wonke,B.Long-term Trial of Deferiprone in 51 Transfusion-Dependent IronOverloaded Patients(去铁酮在51位输血依赖型铁过载患者中的长期试验).Blood 1998,91,295-300;Olivieri,N.F.Long-term Therapy withDeferiprone.Acta Haematoi.1996,95,37-48;Olivieri,N.F.、Brittenham,G.M.、McLaren,C.E.、Templeton,D.M.、Cameron,R.G.、McClelland,R.A、Burt,A D.、Fleming,K.A Long-Term Safety and Effectiveness ofIron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major.(用去铁酮对重型地中海贫血进行铁螯合治疗的长期安全性和有效性)N.Engi.J.Med.1998,339,417-423;Richardson,D.R.The Controversial Role ofDeferiprone in the Treatment of Thalassemia(去铁酮在治疗地中海贫血中有争议的作用).J.Lab.Clin.Med.2001,137,324-329]。令人遗憾的是,尽管它是口服活性的,但是其除去铁的效率低于sc DFO。尽管口服活性的三齿合(tridentate)螯合剂地拉罗司现在已经被FDA批准,但是其没能显示出不比DFO差。此外,其显然具有稍微窄的治疗窗口,是由于其在临床前毒性研究期间在动物中观察到的潜在肾毒性[Nisbet-Brown,E.、Olivieri,N.F.、Giardina,P.J.、Grady,R.W.、Neufeld,E.J.、Sechaud,R;Krebs-Brown,A J.、Anderson,J.R、Alberti,D.、Sizer,K.c、Nathan,D.G.Effectiveness and Safety of ICL670 in Iron-LoadedPatients with Thalassaemia:a Randomised,Double-Blind,Placebo-Controlled,Dose-Escalation Trial(ICL670在铁过载的地中海贫血患者中的有效性和安全性:随机双盲、安慰剂对照的剂量递增试验).Lancet 2003,361,1597-1602;Galanello,R、Piga,A、Alberti,D.、Rouan,M.-C、Bigler,H.、Sechaud,R.Safety,Tolerability,and Pharmacokineticsof ICL670,a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients withTransfusion-Dependent Iron Overload Due to Thalassemia.(新型口服活性铁螯合剂ICL670,在患有地中海贫血引起的输血依赖型铁过载患者中的耐受性和药代动力学)J.Clin.Pharmacol.2003,43,565-572;Cappellini,M.D.Iron-chelating therapy with the new oral agentICL670(Exjade)(用新型口服剂ICL670(Exjade)的铁螯合疗法).BestPract Res Clin Haematol 2005,18,289-298]。

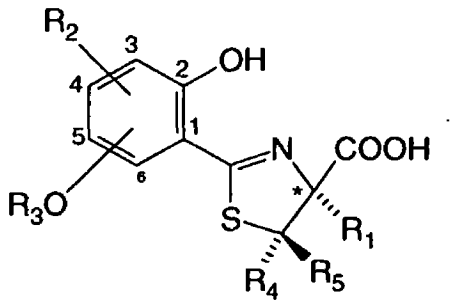
另外，Novartis 最近（2007 年 4 月）更新了地拉罗司的处方信息：“在Exjade®（地拉罗司）的上市后使用中已经报告了急性肾衰竭的病例，有一些产生致命的后果。大部分死亡出现在患有多种共存疾病并且处于其血液病晚期阶段的患者中（Cases of acute renal failure，some with a fatal outcome，have beenreported following the postmarketing use of Exjade®（地拉罗司）.Most ofthe fatalities occurred in patients with multiple co-morbidities and whowere in advanced stages of their hematological disorders）”[ExjadePrescribing Information（Exjade 处方信息），http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exjade.pdf（May 2007 访问）]。最后，配体 1 是口服活性的三齿合 DFT 类似物，现在处于在患者中进行的 I/II 期试验阶段。尽管 1 的临床前毒性特征是相对良好，即，在高剂量时没有遗传或生殖毒性并只有轻微的肾毒性，但是其临床结果仍有待阐明。

[0010] 本发明的目的是提供可用于治疗哺乳动物的铁过载和与其相关疾病的新的去铁硫辛（desferrithiocin）类似物。

发明内容

[0011] 本发明实现了上述和其它目的，本发明的一个实施方案涉及下式的相对无毒的脱氮杂去铁硫辛（desazadesferrithiocin）类似物，或其盐、水合物、或溶剂合物：

[0012]



[0013] 其中：R_1、R_2、R_4 和 R_5 可以相同或不同，并且可为 H；具有最多 14 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基和丁基；或芳基烷基，其中芳基部分是烃基并且烷基部分是直链或支链的，所述芳基烷基具有最多 14 个碳原子，R_2 任选地为具有最多 14 个碳原子的烷氧基；

[0014] R_3 为 $[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-$ 烷基；

[0015] n 独立地为 1-8 的整数；

[0016] x 为 1-8 的整数；

[0017] y 为 0-8 的整数，和

[0018] R_3O 可以占据苯基环上除 4- 位之外的任何位置。

[0019] 本发明另一个实施方案涉及治疗对象对三价金属的螯合或多价螯合有响应的病理状态的方法，包括给所述对象施用治疗有效量的上述类似物。

[0020] 本发明的另一个实施方案涉及用于治疗对三价金属的螯合或多价螯合有响应的病理状态的药物组合物，包括有效量的至少一种上述类似物及其可药用的载体。

[0021] 本发明的另一个实施方案涉及一种制品，其包括包装材料和在所述包装材料内包含的药剂，其中所述药剂物对于治疗罹患三价金属过载的对象是有效的，并且其中所述包

装材料包括标签，指示所述药剂可用于改善与三价金属过载有关的症状，并且其中所述药剂是上述的类似物。

[0022] 由此，相当宽泛地概括了本发明更重要的特征，以便可以更好地理解随后对其的详细说明，以及以便可以更好地理解对现有技术的贡献。当然，本发明具有另外的特征，将在下文进一步描述。实际上，应该理解，前面的概述和随后的详细说明只是示例性的和说明性的，意在为所要求权利的本发明提供进一步的解释。

[0023] 在这方面，在详细地阐明本发明的至少一个实施方案之前，应该理解，本发明的应用不限于以下说明中阐述的和附图中说明的构造细节以及组分安排。本发明可以具有其它实施方案并可以以多种方式来实践和实施。另外，应该理解，本文中所用的措辞和术语只是用于说明的目的，而不应当作限制性的。

[0024] 因而，本领域技术人员应该理解，作为本公开基础的概念可以容易地被用作设计用于实施本发明的几个目的的其它结构、方法和系统的基础。因此，重要的是，不脱离本发明的精神实质和范围的等效构造都被包括在本发明范围内。

[0025] 包括附图是为了提供对本发明的进一步理解，并被并入本说明书并且作为其一部分，说明了本发明的几个实施方案，并与说明书合起来用于阐明本发明的原理。

[0026] 附图简述

[0027] 图 1. (S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9) 的 ^{1}H 共振和相关的同核 NOE 相关性；NOE 百分率紧邻虚线表示。

[0028] 图 2. (S)-5'-(HO)-DADFT-PE-iPrE(12) 的 ^{1}H 共振和相关的同核 NOE 相关性；NOE 百分率紧邻虚线表示。

[0029] 图 3. 用 po 给予剂量为 300μmol/kg 的 DADFT 类似物 1、3、6 和 9 处理的大鼠的胆汁铁动力学。铁清除（y 轴）报告为每千克体重的铁 μg 数。

[0030] 图 4. 用 sc 给予剂量为 300μmol/kg 的 DADFT 类似物 1、3、6 和 9 处理的大鼠的血浆、肾脏、肝脏、心脏和胰腺中的组织分布。浓度（y 轴）报告为每 g 组织湿重的化合物的 μM 数（血浆）或 nmol 数。对于所有的时间点，n = 3。

[0031] 图 5- 合成路线 1. (S)-5'-(OH)-DADFT-PE(6) 和 (S)-3'-(OH)-DADFT-PE(9) 的合成。

[0032] 图 6- 合成路线 1&2. 分别是 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE] 和 [(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3'-(HO)-DADFT-PE] 的合成。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明基于如下发现，即，上述的脱氮杂去铁硫辛类似物在哺乳动物中是三价金属特别是铁的非常有效且相对无毒的螯合剂。

[0035] 更具体地，本发明基于如下的发现，即，在脱氮杂去铁硫辛 (DADFT) 芳族环的不同位置引入聚醚基团大大地增强了所得类似物的铁清除和器官分布性能。评价了三种 DADFT 聚醚：(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE,3]、(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -5-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-5'-(HO)-DADFT-PE,6]、和 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟

基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3'-(HO)-DADFT-PE,9]。在啮齿类动物和灵长类动物中的铁清除效力 (ICE) 表现出对所评价的位置异构体是非常敏感的,在啮齿类动物中的器官分布也是这样。在啮齿类动物中,所述聚醚均具有比它们的相应母体配体更高的 ICE,与体内配体 - 血清白蛋白结合研究相符。在啮齿类动物中,配体 9 是活性最大的聚醚类似物并且在灵长类动物中也是非常有效,提示在人类中会有较高的成功系数。另外,这个类似物还表现出比许多其它螯合剂更多地清除灵长类动物尿中的铁。如果在患者中也观察到这一倾向,则在临床情况下实施铁平衡研究会容易得多。

[0036] 配体 1 是口服活性的三齿合 DFT 类似物,现在处于在患者中进行的 I/II 期试验阶段。尽管 1 的临床前毒性特征是相对良好,即,在高剂量时没有遗传或生殖毒性并只有轻微的肾毒性,但是其临床结果仍有待阐明。以前的研究显示,在去铁硫辛类似物家族内,亲脂性更大的螯合剂具有更好的铁清除效力,也就是说,化合物的 log Papp 值越大,则铁清除效力 (ICE) 越好 [Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Vinson, J. R. T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :A Solution to Nephrotoxicity. ((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案) J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783 ;Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Bussenius, J.、Smith, R. E. 和 Weimar, W. R. Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues : Enhanced IronClearing Efficiency. (脱氮杂去铁硫辛类似物的甲氧基化 :提高铁清除效力) J. Med. Chem. 2003,46,1470-1477 ;Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S. 和 Bharti, N. The Design, Synthesis, and Evaluation ofOrgan-Specific Iron Chelators. (器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价) J. Med. Chem. 2006,49,7032-7043]。还存在有第二个、虽然稍具妨碍的关系 :在所有的配体组中,亲脂性较大的螯合剂总是毒性也较大 [Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Vinson, J. R. T.、Yao, H.、Bharti, N.、Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :ASolution to Nephrotoxicity. ((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案) J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783]。以前的研究集中于设计在亲油性 / 毒性关系之间找到平衡同时保持铁清除效力的配体。所述研究始于如下的观察结果,即, (S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 甲氧基苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4'-(CH_3O)-DADFT,2],一种 4'- 甲基 - 醚,在啮齿类动物和灵长类动物中都具有优异的铁清除效力 ;然而,它具有不可接受的毒性 [Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Vinson, J. R. T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :A Solution to Nephrotoxicity. ((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案) J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783 ;Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Bussenius, J.、Smith, R. E. 和 Weimar, W. R. Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues :Enhanced IronClearing Efficiency. (脱氮杂去铁硫辛类似物的甲氧基化 :提高铁清除效力) J. Med. Chem. 2003,46,1470-1477]。然而,其确定了 (S)-4'-(HO)-DADFT(1) 的 4'-(HO) 官能度的烷基化与铁清除功能相容。基于这些观察结果,装配了比 2 亲脂性更低、水溶性更大的配体,聚醚 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟

基-4-(3,6,9-三氧杂癸氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(HO)-DADFT-PE,3][Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。

[0037] 在1被4'-甲氧基化以提供2时,在啮齿动物模型中口服(po)给药之后,ICE从1.1±0.8%显著地提高到6.6±2.8%(p<0.02)[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.和Bharti,N.The Design,Synthesis,andEvaluation of Organ-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043]。其中3,6,9-氧杂癸基基团被固定在1的4'-(HO)上的聚醚(3)的表现也很好,在po给药时具有5.5±1.9%的ICE(相对于1,p<0.003)[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。对铁过载的灵长类动物po给予1的效力是16.8±7.2%[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.和Bharti,N.The Design,Synthesis,and Evaluation of Organ-SpecificIron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043],而po给予的4'-(CH_3O)类似物(2)的ICE是24.4±10.8%[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Bussenius,J.、Smith,R.E.和Weimar,W.R.Methoxylation of DesazadesferrithiocinAnalogues:Enhanced Iron Clearing Efficiency.(脱氮杂去铁硫辛类似物的甲氧基化:提高铁清除效力)J.Med.Chem.2003,46,1470-1477]。po给予的相应聚醚(3)在灵长类动物中的表现非常好,效力为25.4±7.4%[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。

[0038] 在啮齿类动物中进行的较早研究明确地显示,聚醚(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)的肾毒性有比相应的(S)-4'-(CH_3O)-DADFT类似物(2)或母体药物(S)-4'-(HO)-DADFT(1)小[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。为了试图理解毒性的这种差异,3和1在啮齿类动物的肝脏、肾脏、胰腺、和心脏中的组织水平于单次sc给予300μmol/kg剂量螯合剂后,在暴露后的2、4、6、和8小时测量[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟

基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。有两个值得注意的观察结果。在每个时间点,在肝脏中的聚醚3的水平比母体药物1的水平高得多。在肾脏中,在2小时的时间点,聚醚浓度比母体药物低,在后面的时间点是类似的[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。这看起来与肾毒性降低相符合。R.此外,在将1和3以237μmol/kg/剂的剂量每天两次对大鼠po给予(474μmol/kg/天),为期7天的实验中[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783],在光学显微镜检查时,得自聚醚(3)治疗的啮齿类动物的肾的近球小管与得自对照动物的没有区别,而远球小管呈现偶发的空泡形成,但是其他方面是正常的[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。然而,用1治疗的动物在近球小管中显现出区域性的、中等到严重的空泡形成,刷状缘消失,并且小管向内腔挤出;远球小管表现出中等到严重的空泡形成。这些发现,与聚醚3的提高ICE相结合,促使我们进一步继续研究另外的聚醚以及在另外(更早)的时间点评价药物组织水平。

[0039] 去铁硫辛,(S)-4,5-二氢-2-(3-羟基-2-吡啶基)-4-甲基-4-噻唑甲酸(DFT),是一种三齿合铁载体[Naegeli,H.-D.、Zahner,H.Metabolites ofMicroorganisms.Part 193.Ferrithiocin.(微生物代谢物.193部分.铁硫辛)HeIv.Chim.Acta 1980,63,1400-1406],其与Fe(III)形成稳定的2:1复合物;累计形成常数是$4x10^{29}M^{-1}$[Hahn,F.E.、McMurry,T.J.、Hugi,A;Raymond,K.N.Coordination Chemistry of Microbial IronTransport.42.Structural and Spectroscopic Characterization ofDiastereomeric Cr(H1)and Co(IU)Complexes of Desferriferrithiocin(微生物铁转运的配位化学.42.去铁硫辛非对映异构的Cr(H1)和Co(IU)复合体的结构和分光光度特征).J.Am.Chem.Soc.1990,112,1854-1860;Anderegg,G.、Raber,M.Metal Complex Formation of a NewSiderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands.(新型铁载体去铁硫辛和三种相关配体的金属复合体形成)J.Chern.Soc.Chern.Cornrnun.1990,1194-1196]。其在口服(po)给予时,在胆管插管的啮齿动物模型(ICE,5.5 %)[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、Dionis,J.B.、Egli-Karmakka,M.、Frei,J.、Huxley-Tencer,A.、Peter,H.H.Evaluationof Desferrithiocin and Its Synthetic Analogues as Orally Effective IronChelators.(去铁硫辛及其合成类似物作为口服有效的铁螯合剂的评价)J.Med.Chern.1991,34,2072-2078]以及在铁过载的卷尾

猴 (Cebusapella) 灵长类动物中 (ICE,16％)[Bergeron, R.J.、Streiff, R.R;Creary, E.A;Daniels, R.D.、Jr.、King, W.、Luchetta, G.、Wiegand, J.、Moerker, T.、Peter, H.H.A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties ofDesferrithiocin Analogues with DFO in a Cebus Monkey Model.(去铁硫辛类似物与DFO在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood 1993,81,21662173;Bergeron, R.J.、Streiff, R.R;Wiegand, J.、Vinson, J.R.T.、Luchetta, G.、Evans, K.M.、Peter, H.、Jenny, H.-B. A ComparativeEvaluation of Iron Clearance Models.(铁清除模型的比较评价)Ann. N.Y.Acad.Sci.1990,612,378-393] 都具有很好的表现。令人遗憾的是,DFT具有严重的肾毒性 [Bergeron, R.J.、Streiff, R.R.、Creary, E.A.、Daniels, R.D.、Jr.、King, W.、Luchetta, G.、Wiegand, J.、Moerker, T. 和 Peter, H.H.A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties ofDesferrithiocin Analogues with Desferrioxamine B in a Cebus MonkeyModel.(去铁硫辛类似物与去铁胺B在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood 1993,81,2166-2173]。然而,出色的口服活性鼓舞了结构-活性研究,以鉴别口服活性的和安全的DFT类似物。最初的目标是确定在po给药时与铁清除相容的最小结构平台 [Bergeron, R.J.、Streiff, R.R.、Creary, E.A.、Daniels, R.D.、Jr.、King, W.、Luchetta, G.、Wiegand, J.、Moerker, T. 和 Peter, H.H.A Comparative Study of the Iron-ClearingProperties of Desferrithiocin Analogues with Desferrioxamine B in aCebus Monkey Model.(去铁硫辛类似物与去铁胺B在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood 1993,81,2166-2173]、[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、Dionis, J.B.、Egli-Karmakka, M.、Frei, J.、Huxley-Tencer, A. 和 Peter, H.H.Evaluation of Desferrithiocin and Its SyntheticAnalogues as Orally Effective Iron Chelators.(去铁硫辛及其合成类似物作为口服有效的铁螯合剂的评价)J.Med.Chem.1991,34, 2072-2078]。随后进行了一系列结构-活性研究,目的在于开发具有良好的口服铁清除活性和可接受的毒性特征的DFT类似物 [Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Vinson, J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783;Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、McCosar, B.H.、Weimar, W.R.、Brittenham, G.M. 和 Smith, R.E.Effects of C-4Stereochemistryand C-41 Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity ofDesferrithiocin Analogues(C-4立体化学和C-4'羟基化对去铁硫辛类似物的铁清除效率和毒性的影响).J.Med.Chem.1999,42,2432-2440]。结果是得到了 (S)-4'-(HO)-DADFT(1),现在处于临床试验阶段。然而,动物研究提示,即使在这个系统中,限制剂量的毒性将可能是肾毒性 [Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Vinson, J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。我们随后发现,为4'-位连接聚醚,致使 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 的肾毒性显著降低。近球小管损害的减少似乎与配体3在2

小时时肾脏中的水平与母体配体 1 相比降低相符。[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N. 和 Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution toNephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 : 肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。

[0040] 决定从位置异构体角度更好地理解聚醚片段所起到的作用 ;设计策略是基于对比性结果 (comparative issues)。致力于三个问题 :改变芳族环中聚醚的位置如何影响 (1) 在啮齿类动物中的铁清除效率、(2) 在灵长类动物中的铁清除效率、和 (3) 在啮齿类动物中的组织分布 ? 带着该信息,我们将判断如何最好地在啮齿类动物中进行可能的进一步和延长的毒性试验。

[0041] 在这项研究中评价了平台,(S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基苯基)-4- 甲基 - 噻唑甲酸 (DADFT)。在每种情况中,为芳族环的 3’(7-9)、4’(1-3) 或 5’(4-6) 位添加单个取代基,羟基、甲氧基或 3,6,9- 三氧杂癸氧基。在每种情况中,提供了在啮齿类和灵长类动物中的铁清除数据,以及 log P_{app} 数值 (表 1 和 2)。包括了历史数据 [Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Bharti,N.The Design,Synthesis,and Evaluation of Organ-SpecificIron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043 ;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.、Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution toNephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 : 肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783 ;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、McCosar,B.H.、Weimar,W.R ;Brittenham,G.M.、Smith,R.E.Effects of C-4 Stereochemistry and C-4’Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity ofDesferrithiocin Analogues.(C-4 立体化学和 C-4’ 羟基化对去铁硫辛类似物的铁清除效率和毒性的影响)J.Med.Chem.1999,42,2432-2440 ;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Bussenius,J.、Smith,R.E.、Weimar,W.R.Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues:Enhanced Iron Clearing Efficiency.(脱氮杂去铁硫辛类似物的甲氧基化 :提高铁清除效率)J.Med.Chem.2003,46,1470-1477 ;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Weimar,W.R ;Park,J.-H.、Eiler-McManis,E.、Bergeron,J.、Brittenham,G.M.Partition-Variant DesferrithiocinAnalogues:Organ Targeting and Increased Iron Clearance.(分配改变的去铁硫辛类似物 :器官定向和增加铁清除)J.Med.Chem.2005,48,821-831]。关于配体在啮齿类动物的器官中分布的讨论限于 (S)-4’-(HO)-DADFT(1) 和三种三氧杂癸氧基化合物 3、6 和 9(图 4)。非聚醚 2、4 和 5 的器官分布数据可以在以前的出版物中找到 [Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Bharti,N.The Design,Synthesis,andEvaluation of Organ-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043]。可用的支持信息 :合成化合物的元素分析数据。

[0042] 如下实现 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -5-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-5’-(HO)-DADFT-PE,6] 和 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三

氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)3'-(HO)-DADFT-PE(9)] 的合成：首先将 (S)-2-(2,5- 二羟基苯基)-4,5- 二氢 -4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-5'-(HO)-DADFT,4] 和 (S)-2-(2,3- 二羟基苯基)-4,5- 二氢 -4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3'-(HO)-DADFT,7] 分别转化为其异丙酯 10 和乙酯 11（合成路线 1）。(S)5'-(HO)-DADFT(4) 通过在 N,N- 二异丙基乙胺 (1.8 当量）的存在下在 DMF 中用 2- 碘丙烷 (1.8 当量）烷基化，以定量的收率转化为其异丙酯 10。(S)-3'-(HO)-DADFT 的乙酯 11 通过在 DMF 中用碘乙烷 (1.8 当量）和 N,N- 二异丙基乙胺 (1.8 当量）进行烷基化得到。化合物 10 和 11 然后在三信 (Mitsunobu) 条件下 [在 THF 中的偶氮二羧酸二异丙酯 (1.19 当量）和三苯基膦 (1.23 当量)]，使用等摩尔量的三（乙二醇）单甲基醚在 5'- 羟基和 3'- 羟基处被烷基化，分别以 52 和 25％的收率得到 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE-iPrE(12) 和 (S)-3'-(HO)-DADFT-PE-EE(13)。在甲醇中用 50％ NaOH 水解异丙酯和乙酯，随后用 2N HCl 酸化，得到 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6,97％）和 60％收率的 (S)3'-(HO)-DADFT-PE(9)。

[0043] 为了证明 9 的聚醚链确实连接于 3'- 位，而不是其 2'- 羟基上，获得质子核欧沃豪斯 (Overhauser) 效应 (NOE) 示差谱，结果如图 1 中所示。在 4.28ppm 处的共振的低能饱和度，属于最靠近芳香族残基的聚醚的亚甲基质子 (g)，使 3.94ppm 处的相邻亚甲基 (e) 信号增强 6％，而在 7.30ppm 处单独的芳香族信号 (i) 也显示显著增强了 11％。这些观察结果与 9 的结构相符。

[0044] 还使用质子 NOE 示差谱来验证聚醚链的烷基化发生在 12 的 5'位，而不是位阻更大的 2'- 羟基；这些结果显示在如 2 中。在 4.10ppm 的信号辐射，属于聚醚链的亚甲基 (h)，使 3.84ppm 处的相邻亚甲基 (f) 共振增强 6％，并且在 6.94ppm(j) 和 7.01ppm(k) 的两个芳香族信号分别显示显著了增强 13％和 7％。这些增强显示，12 的结构与所示相同，因此，得到的水解产物确实是 6。

[0045] 在非铁过载的啮齿类动物中进行的螯合剂诱导的铁清除。我们以前证明了在 (S)-4'-(HO)-DADFT 系 列、(S)-4'-(HO)-DADFT(1)、(S)-4'-(CH_3O)-DADFT(2)、和 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 中，甲氧基配体 (2；ICE 6.6±2.8％）和聚醚 (3；ICE 5.5±1.9％）分别是比母体配体 1 的 ICE1.1±0.8％（相对于 2 为 $p < 0.02$ 和相对于 3 为 $p < 0.003$) 更有效的铁螯合剂（表 1)[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Vinson, J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers：ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚：肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。提示一下，铁清除效率 (ICE) 定义为（净铁排泄）/（螯合剂的总铁结合能力），以百分率表示。化合物 1 和 2 的相对 ICE 值符合它们的 log P_{app} 值：亲脂性越大，log P_{app} 越大，螯合剂越有效。但是对于聚醚类似物 3 情况不是这样的；它具有比其 log P_{app} 所预测的大得多的活性。然而，ICE 趋势符合胆汁铁动力学（图 3) 和螯合剂的肝脏浓度，例如 3 > 1（图 4)。

[0046] 至于 (S)-S'-(HO)-DADFT 系列（表 1)，(S)-5'-(HO)-DADFT(4)、(S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -5- 甲氧基苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-5'-(CH_3O)-DADFT,5]、和 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6)，甲氧基类似物 5(ICE 6.3±1.2％）和聚醚 6(ICE 8.0±1.8％）都是比母体配体 4(ICE1.0±0.9％）更有效的铁螯合剂（分别是，相对于 5 为 $p < 0.001$

和相对于 6 为 $p < 0.005$)。此外,4 与 5 的相对 ICE 符合 log P_{app} 和肝脏浓度 [Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S. 和 Bharti, N.The Design, Synthesis, and Evaluation of Organ-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med. Chem.2006,49,7032-7043]。尽管肝脏浓度(图 4)是聚醚 6 的 ICE 相对于 4 好的指示 [Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S. 和 Bharti, N.The Design, Synthesis, andEvaluation of Organ-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043],但 log P_{app} 不是。值得注意的是,在 (S)-5'-(HO)-DADFT 和 (S)-4'-(HO)-DADFT 系列中,相应的 HO-、CH_3O- 和聚醚配体具有相似的 ICE 值和相似的在尿和胆汁中的铁清除分布(表 1)。

[0047] (S)-3'-(HO)-DADFT 组化合物 7-9 的 ICE 与 4'-(HO) 和 5'-(HO) 系列非常不同。所述配体作为一个家族在清除铁方面更有效(表 1)。此外,尽管通过 log P_{app} 值预测了 3'-(HO) 和 3'-(CH_3O) 化合物的相对铁清除效率,但是没有预测 3'-聚醚 (9) 的 ICE。在这种情况中最相关的是 3'-聚醚 (9) 和 4'-聚醚 (3) 之间的 ICE 显著差异;3'-配体 (9) 接近 200%更有效 (10.6±4.4%对 5.5±1.9%, $p < 0.05$)。9 的 ICE 也大于 5-聚醚 6 的(分别为 10.6±4.4%对 8.0±1.8%),但是增加未达显著性 ($p = 0.06$)。尿相对于胆汁,铁排泄的模式是相似的。

[0048] 母体 1 和三种聚醚 3、6 和 9 的胆汁铁动力学(图 3)显示,配体 1 的铁清除(μg/kg)在给药后 3 小时达峰,并且从未超过 68μg/kg。由 4'-和 5'-聚醚 (3 和 6) 诱导的铁排泄也在三小时达峰,但是水平高得多,分别为 183 和 388μg/kg(1 相对于 3 或 6 都是 $p < 0.001$)。3'-聚醚 9 处理的动物的胆汁铁含量在 6 小时最大,为 287μg/kg。另外,尽管 1、3 和 6 的胆汁铁清除在 15 小时回到基线水平,但是 3'-聚醚 (9) 直到> 30 小时仍良好保持高于这个水平(数据未示出)。9 的铁排泄的延迟达峰和活性持续时间还反映在组织分布研究(图 4)中,在以下讨论。

[0049] 在铁过载的卷尾猴灵长类动物中的螯合剂诱导的铁清除。提供了所有三组配体的铁清除数据(表 2)。在灵长类动物中 (S)-4'-(HO)-DADFT 系列的情况下,尽管 (S)-4'-(HO)-DADFT(1) 和 (S)-4'-(CH_3O)-DADFT(2) 的平均 ICE 值提示与 log P_{app} 的相关性,例如,亲脂性更大的类似物 2 的 ICE(24.4±10.8%)[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Bussenius, J.、Smith, R.E. 和 Weimar, W.R.Methoxylation ofDesazadesferrithiocin Analogues:Enhanced Iron Clearing Efficiency(脱氮杂去铁硫辛类似物的甲氧基化:增加铁清除效率).J.Med.Chem.2003,46,1470-1477] > 1 的 ICE(16.8±7.2 %)[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、McCosar, B.H.、Weimar, W.R.、Brittenham, G.M. 和 Smith, R.E.Effects of C-4 Stereochemistry and C-4'Hydroxylation on theIron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues.(C-4 立体化学和 C-4'羟基化对去铁硫辛类似物的铁清除效率和毒性的影响)J.Med.Chem.1999,42,2432-2440],但是增加不显著。尽管 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 在 1-3 系列中是亲脂性最小的螯合剂,但是却是与类似物 2 同样有效 (ICE,25.4±7.4%)[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.

((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案) J.Med.Chem.2006,49,2772-2783] 并且比母体 1 略更有效,尽管提高不是十分显著 (p = 0.06)。

[0050] 在 (S)-5'-(HO)-DADFT 类似物 4-6 的情况中,配体的 ICE 趋势与 $\log P_{app}$ 有很好的相关性。亲脂性最大的配体 5 的 ICE(18.9±2.3%) 比亲脂性最小的类似物 6(ICE 8.1±2.8%, $p < 0.001$) 的有效性高过两倍 ;5 还比螯合剂 4(ICE 12.6±3.0%) 更有效 ($p < 0.01$)[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S. 和 Bharti, N.The Design, Synthesis, and Evaluation ofOrgan-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043]。至于 (S)-3'-(HO)-DADFT 类似物 7-9,尽管在 $\log P_{app}$ 上有明显的差异,但是三种配体的 ICE 都在彼此的误差范围内 (表 2)。

[0051] 关于聚醚配体的最终比较性注释涉及胆汁与尿的金属排泄。在啮齿动物模型中,数字通常是相似的,几乎所有的铁都在胆汁中排泄 (表 1)。在灵长类动物中情况不是这样的 ;在尿中发现了大得多的部分的铁 (表 2)。最显著的情况是在灵长类动物中 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6) 具有 56/44 的粪 / 尿比例,和 (S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9) 具有 72/28 的粪 / 尿比例。在啮齿类动物中,这些数字分别是 98/2 和 95/5。

[0052] 灵长类动物相对于啮齿类动物的铁清除性能比。性能比 (PR),定义为平均 $ICE_{灵长类动物}/ICE_{啮齿类动物}$,是值得注意的 (表 3)。初看起来,配体在铁过载的灵长类动物中比在非铁过载的大鼠中一致地表现更好并不令人惊讶 (表 1 和 2)。灵长类动物组的平均 ICE 比得上啮齿动物组的平均 ICE(表 3)。尽管对于 1-5 和 7-9 来说,两个物种的标准偏差不相等,但是这并不重要,因为包含平均值的区间并不互相影响。对于 5'- 聚醚 (6) 来说情况不是这样,其 ICE 在两个物种中实质上是相等的。性能比的最大差异通常随母体配体 1、4、和 7 发展。但是,在组内 (即,1 对 2 和 3、4 对 5 和 6、以及 7 对 8 和 9) 比率变化如此显著的事实提示,在灵长类动物与啮齿类动物的对比中,ICE 差异并不是完全基于猴子是铁过载的而啮齿类动物不是的事实。

[0053] 配体 - 白蛋白结合对 ICE 的可能影响。为了试图理解母体配体 1、4、和 7 以及它们的类似物之间在啮齿动物模型中的 ICE 差异,我们进行了集中于配体 - 白蛋白结合的一系列实验。我们选择针对处于由 Genzyme 进行临床试验的药物 (S)-4'-(HO)-DADFT(1)。回想一下相应的聚醚 (3) 在啮齿动物中表现显著更好 (对于 3 和 1, ICE 分别为 5.5±1.9% 对 1.1±0.8%)[Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Vinson, J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案) J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。在大鼠中进行了集中于将 (S)-4'-(HO)-DADFT(1) 和 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 从血清白蛋白结合部位转移的一系列对比实验。

[0054] 苯甲酸已经很好地确立了作为将药物从人血清白蛋白两个位置转移的配体 [Ostergaard, J.、Schou, C, Larsen, C. 和 Heegaard, N.H.Evaluation of capillary electrophoresis-frontal analysis for the study of lowmolecular weight drug-human serum albumin interactions.(低分子量药物 - 人血清白蛋白相互作用研究的毛细管电泳前沿分析)Electrophoresis2002,23,2842-2853]。我们选择评价使用苯甲酸

钠处理胆管-插管的啮齿类动物对转移任何可能结合于Sudlow I型和II型白蛋白结合部位的螯合剂的影响[Ostergaard,J.、Schou,C,Larsen,C. 和Heegaard,N.H.Evaluation of capillary electrophoresis-frontal analysis for the study of lowmolecular weight drug-human serum albumin interactions.((低分子量药物-人血清白蛋白相互作用研究的毛细管电泳前沿分析))Electrophoresis 2002,23,2842-2853]。进行了五个实验(表4)。啮齿类动物被给予(i)以250mg/kg/剂sc给予的溶解于蒸馏水的苯甲酸钠,给药六次,(ii)以300μmol/kg po给予的(S)-4'-(HO)-DADFT(1),(iii)以300μmol/kg po给予的1加上苯甲酸钠(250mg/kg/剂)。在给予1之前的0.5小时给予苯甲酸钠并且在其后的每小时再给5个剂量,(iv)以300μmol/kg po施用(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3),或(v)以300μmol/kg po给予3加上苯甲酸钠(250mg/kg/剂)。苯甲酸钠也是在给予3之前的0.5小时给予,并且在其后的每小时再给5个剂量。结果(表4)表明,苯甲酸钠本身的sc给药不诱导任何铁清除。然而,如上所述在除了1之外还对啮齿类动物施用苯甲酸钠时,ICE有10.9倍的增加,从1.1±0.8%增加到12.0±2.6%($p < 0.001$)。在相同条件下,(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)的ICE也增加,但是幅度小得多,从5.5±1.9%到8.8±2.4%($p < 0.05$),为1.6倍的增加。更低剂量的苯甲酸钠对1的ICE增加具有较小的影响(数据未示出)。这些数据符合在啮齿类动物中母体配体和相应聚醚之间的ICE差异有可能很依赖配体-白蛋白结合差异的想法。该数据还符合灵长类动物相对于啮齿类动物的性能比差异,也就是说,配体对灵长类动物白蛋白的结合均不如对啮齿动物白蛋白紧密。

[0055] 在啮齿类动物中的螯合剂组织分布。使3,6,9-三氧杂癸氧基(聚醚)基团在DADFT芳族环周围移动解决了两个问题——对ICE的影响和对组织分布的影响。这些评价代表了在鉴定哪个——如果有的话——另外的DADFT聚醚应该进入啮齿类动物的延长毒性试验中的第一步。

[0056] 目前的研究明确表明,将聚醚从DADFT的芳族环4'-位移动到3'-或5'-位对于所得配体的ICE(表1和2)和组织分布(图4)有深远的影响。在肾中(图4),在0.5小时时间点,5'-聚醚(6)达到最高浓度(643±92nmol/g湿重),随后是4'-聚醚(3;368±74nmol/g湿重,相对于6$p < 0.01$)和3'-聚醚(9;280±26nmol/g湿重,相对于6$p < 0.01$)。有趣的是,在这个时间点,4'-聚醚(3)和母体(1;361±56nmol/g湿重)的浓度接近相同($p > 0.05$)。在1小时,同样5'-配体(6)是最大浓度(435±111nmol/g湿重),而3'-螯合剂(9)和4'-螯合剂(3)达到非常相似的水平(分别为259±35和252±10nmol/g湿重)。母体药物1的浓度最小(179±4nmol/g湿重)。在2小时,相对的肾脏水平实际上是不同的。此外,5'-配体(6)浓度最大(321±20nmol/g湿重)>>9;145±27nmol/g湿重>>3;41±3nmol/g湿重(6与9或3相比,$p < 0.001$)。在4小时,顺序现在为6(116±65nmol/g湿重)≈9(90±7nmol/g湿重)>3(34±13nmol/g湿重)≈1(27±7nmol/g湿重)。回想一下,以前的研究证明了4'-聚醚(3)比母体药物(S)-4'-(HO)-DADFT(1)的肾毒性小得多[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N. 和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。这符合在2小时时间点的相对的组织水平:4'-聚醚浓度3比母体1低得

多[Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Vinson, J. R. T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783]。然而,得自2小时之前时间点的肾浓度数据不符合4'-聚醚(3)相对于母体(1)的肾毒性降低可以简单地以肾脏螯合剂水平更低来解释的想法。

[0057] 在0.5小时,三种聚醚配体的肝脏浓度(图4)遵循与肾中所见的相同相对顺序,6(483±85nmol/g湿重)>3(339±35nmol/g湿重)>9(242±38nmol/g湿重)。在1小时,所有三种聚醚类似物在肝脏中的的浓度都是相似的(≈315nmol/g湿重)。有趣的是,在1小时,3'-聚醚(9)的浓度从242±38nmol/g湿重显著地提高到318±46nmol/g湿重($p < 0.05$),而6和3的浓度分别降低36%和6%。在2和4小时,3'-配体(9)在肝脏中的浓度最大,随后是5'-类似物(6)和4'-类似物(3)。在所有的时间点,母体1的肝脏浓度低于聚醚(图4)。

[0058] 在心脏中,在0.5小时(图4)聚醚的相对浓度(6>3>9)遵循肾和肝脏中相同时间点的相同趋势。然而,实际水平低得多,<90nmol/g湿重。在1和2小时,在心脏中的浓度顺序保持一样。在4小时,5'-配体(6)仍是浓度最大的螯合剂。尽管在0.5小时时母体药物1高于9,但是在所有其它时间点,它都是浓度最小的配体(图4)。

[0059] 在胰腺中(图4),在所有的时间点,聚醚的相对浓度都是6>3>9。从0.5到1小时,3和9二者的组织含量都提高(图4)。在2小时,3和6的水平相似(≈30nmol/g湿重),而9的浓度是16nmol/g湿重。在0.5小时,母体药物(1)的浓度高于3和9,在1小时相似(图4)。在2小时,1是浓度最小的配体,在4小时时检测不出。

[0060] 血浆螯合剂浓度数据(图4)符合配体倍快速清除的想法。在0.5小时,血浆配体水平[6(324±20μM)>3(194±60μM)>9(62±24μM)]反映了肝脏、肾脏、胰腺、和心脏中的情况。在1小时,尽管顺序相同,但是6减少39%,3减少28%,9减少26%。在2小时,6这时降低54%,3降低92%,9降低61%。在4小时,6降低82%,3降低97%,9降低79%。配体3的血浆浓度降低显著地比6或9的消失更快。然而,9从未达到接近3和6的血浆水平。母体药物1只在0.5小时浓度高于9;在所有其它时间点其低于所有的其它配体(图4)。该观察结果与螯合剂的肝脏浓度有关,提示1和9的有效首过清除。由于3'-聚醚(9)的出色ICE及其适中的肾脏浓度,这种配体将进入临床前毒性试验。对这种配体特别感兴趣的事实在于其在啮齿类和灵长类动物中表现都很好,提示在人类中具有较高的成功系数。

[0061] 早期研究明确地显示,在啮齿类动物中,聚醚(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)的肾毒性比相应的(S)-4'-(CH_3O)-DADFT(2)或母体药物(S)-4'-(HO)-DADFT(1)明显更小[Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S.、Vinson, J. R. T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783]。聚醚3还表现出在灵长类动物中具有优异的铁清除效率。用(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)处理的大鼠肾的组织病理学呈现出与从暴露于母体配体1的啮齿类动物采集的组织相比,近

球小管的结构变化明显更少 [Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N. 和 Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。在 2 小时时,从 4'- 聚醚 (3) 处理的动物得到的最初肾脏组织水平测量结果看来与组织病理学一致 ;在肾中的聚醚比母体药物少,并且肾毒性较低 [Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N. 和 Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。使用 4'- 聚醚 (3) 在啮齿类和灵长类动物二者中的 ICE 以及观察到的没有毒性促使来研究将 3,6,9- 聚醚链连接于 DADFT 的芳族环上 4'- 碳以外的位置对 ICE 和配体组织分布的影响。选择了两个系统,(S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9) 和 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6)(表 1 和 2)。

[0062] 装配两种配体的关键步骤 (合成路线 1) 包括在三信 (Mitsunobu) 条件下用三 (乙二醇) 单甲醚将 2,5- 二羟基异丙酯 (10) 或 2,3- 二羟基乙酯 (11) 烷基化。在这个烷基化之后进行酯水解。三信烷基化对于 5' 或 3' 是高度特异性的,并不涉及 2'-(HO),可能是因为空间排列的原因。反应的区域选择性与聚醚 9 和 12 二者的核欧沃豪斯效应示差谱 (图 1 和 2) 一致。

[0063] 尽管在啮齿类动物中甲氧基化类似物相对于其相应母体 (1 对 2)、(4 对 5)、和 (7 对 8) 的情况中以及在灵长类动物中对于 5' 取代的配体 4-6,log P_{app} 是 ICE 的预报因子,但是它对于母体对聚醚的比较来说并不是有用的工具。每组化合物在啮齿类中,聚醚的 ICE 都显著大于母体配体的 ICE(1 对 3,500%,$p < 0.003$;4 对 6,800%,$p < 0.005$;和 7 对 9,230%,$p < 0.05$;表 1)。这提示很有可能存在配体 - 金属通道之外的其它参数控制 ICE :通过各种有机阴离子转运例如 cMOAT 进行的金属复合物转运效率、金属复合物本身的 log P_{app}、和配体 - 白蛋白结合。在啮齿类动物中,母体和聚醚之间例如 (S)-4'-(HO)-DADFT(1) 和 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 的 ICE 差异表现出与配体 - 白蛋白结合差异平行 (表 3)。啮齿类动物与 1 或 3 一起给予苯甲酸钠,苯甲酸钠是已知从 Sudlow I 型和 II 型白蛋白结合部位转移配体的化合物。苯甲酸钠的 sc 施用使 1 的 ICE 提高 10.9 倍 ($p < 0.001$)。给予配体 3 和苯甲酸钠的动物的 ICE 也得到提高,但是只有 1.6 倍 ($p < 0.05$)。这可以最终解释,至少部分解释,灵长类动物相对于啮齿类动物的配体 ICE 差异。螯合剂对灵长类动物白蛋白的结合均更弱。在灵长类动物中,配体 ICE 的差异不那么显著,并且,除了 4 与 6 的比较外,通常在实验误差内 (表 2) 其中母体的 ICE(12.6±3.0%) 大于相应聚醚 6 的 ICE(8.1±2.8%)($p < 0.05$)。

[0064] 改变聚醚的位置对配体 - 组织浓度的影响是显著的 (图 4)。在肝脏之外的所有组织中的浓度趋势通常是 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6) > (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) > (S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9)。在肝脏中 0.5 小时,浓度也是 6 > 3 > 9 > 1,在 1 小时,$6 \approx 3 \approx 9 >> 1$。但是,在该时间点之外,9 达到并保持在最高浓度。数据最混淆不清的部分与 2 小时之前时间点的 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 的肾配体浓度有关。以前的研究明确地

证明,4'-聚醚(3)比母体药物(S)-4'-(HO)-DADFT(1)的肾毒性小得多[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。这与在2小时时间点的肾组织水平(1>3)一致[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:ASolution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]。然而,在本研究中,发现1和3在0.5小时具有相似的浓度;在1小时,配体3实际上略高于1。因此看来,聚醚3相对于母体1的毒性降低不能简单地通过肾脏螯合剂浓度解释。

[0065] 最后,配体3、6和9的性能比($ICE_{灵长类}/ICE_{啮齿类}$)都≤4.6,表明在两个物种之间有可比较的铁清除。尽管配体6在灵长类动物和啮齿类动物中具有实质上相同的ICE(PR=1.0),但是其在灵长类动物中是三种聚醚中效率最低的(ICE 8.1±2.8%),并且不会对其继续研究。尽管3'-(CH3O)-DADFT(8)在啮齿类动物中是最有效的螯合剂(12.4±3.5%)并且在灵长类动物中也有很好的表现(22.5±7.1%),但是预期的毒性特征(肾毒性)分别与4'-和5'-((CH_3O))-DADFT配体2[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N.和Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers:A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸聚醚:肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783]和5[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.和Bharti,N.The Design,Synthesis,andEvaluation of Organ-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043]相似,并将不会继续下去。(S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9)在灵长类动物(24.5±7.6%)和大鼠(10.6±4.4%)中表现都很好,PR 2.3,提示在第三个物种——人类中会有较高的成功系数。另外,如果在患者的尿中也发现在猴子尿中排泄的相对大部分的铁,则会促进铁-平衡研究的执行。这种螯合剂将进入到啮齿类动物的延长的临床前毒性评价中。

[0066] 在实施例中:卷尾猴(C.apella)得自World Wide Primates(Miami,FL)。雄性的Sprague-Dawley大鼠得自HarlanSprague-Dawley(Indianapolis,IN)。Cremophor RH-40得自BASF(Parsippany,NJ)。超纯盐购自Johnson Matthey Electronics(Royston,U.K.)。所有的血液学和生物化学研究[Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Creary,E.A.、Daniels,R.D.、Jr.、King,W.、Luchetta,G.、Wiegand,J.、Moerker,T.和Peter,H.H.A Comparative Study of the Iron-ClearingProperties of Desferrithiocin Analogues with Desferoxamine B in a CebusMonkey Model.(去铁硫辛类似物与去铁胺B在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood 1993,81,2166-2173]都由AntechDiagnostics(Tampa,FL)进行。原子吸收(AA)测量在Perkin-Elmer 5100PC型(Norwalk,CT)上进行。组织病理学分析由Florida VetPath(Bushnell,FL)进行。

[0067] 在非铁过载的大鼠中胆管插管术以前已有描述。插管术以前已有描述。以3小时间隔从雄性的Sprague-Dawley大鼠(400-450g)收集胆汁样品,直到48小时。以24小时间隔收集尿样品。样品收集和处理如前所述[Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Creary,E.A.、Daniels,R.D.、Jr.、King,W.、Luchetta,G.、Wiegand,J.、Moerker,T. 和 Peter,H.H.AComparative Study of the Iron-Clearing Properties of DesferrithiocinAnalogues with Desferoxamine B in a Cebus Monkey Model.(去铁硫辛类似物与去铁胺B在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood1993,81,2166-2173;Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Wiegand,J.、Vinson,J.R.T.、Luchetta,G.、Evans,K.M.、Peter,H. 和 Jenny,H.-B.AComparative Evaluation of Iron Clearance Models.(铁清除模型的比较评价)Ann.N.Y.Acad.Sci.1990,612,378-393]。

[0068] 如以前的出版物中详细说明的,用静脉内给予铁-葡聚糖以提供每kg体重约500mg铁而使猴子(3.5-4kg)铁过载[Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Wiegand,J.、Luchetta,G.、Creary,E.A.和Peter,H.H.A Comparisonof the Iron-Clearing Properties of 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one,1,2-Diethyl-3-hydroxypyrid-4-one,and Deferoxamine.(1,2-二甲基-3-羟基吡啶-4-酮、1,2-二乙基-3-羟基吡啶-4-酮和去铁胺的铁螯合性质比较)Blood 1992,79,1882-1890];血清转铁蛋白铁饱和度升高到70-80%之间。在至少20个半衰期,60天[Wood,J.K.、Milner,P.F. 和Pathak,U.N.TheMetabolism of Iron-dextran Given as a Total-dose Infusion to IronDeficient Jamaican Subjects.(铁-葡聚糖以全剂量输注给予缺铁的牙买加受试者的机制)Br.J.Haematol.1968,14,119-129]之后,才将任何动物用于评价铁螯合剂的实验。

[0069] 以24小时间隔收集粪便和尿样品,并且如前所述进行处理[Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Creary,E.A.、Daniels,R.D.、Jr.、King,W.、Luchetta,G.、Wiegand,J.、Moerker,T. 和 Peter,H.H.A ComparativeStudy of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogues withDesferoxamine B in a Cebus Monkey Model.(去铁硫辛类似物与去铁胺B在卷尾猴模型中铁螯合性质的比较研究)Blood 1993,81,2166-2173;Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Wiegand,J.、Vinson,J.R.T.、Luchetta,G.、Evans,K.M.、Peter,H. 和 Jenny,H.-B.A Comparative Evaluation of IronClearance Models.(铁清除模型的比较评价)Ann.N.Y.Acad.Sci.1990,612,378-393;Bergeron,R.J.、Wiegand,J. 和 Brittenham,G.M.HBED:A Potential Alternative to Deferoxamine for Iron-ChelatingTherapy.(HBED:铁螯合疗法中去铁胺的潜在备选品)Blood1998,91,1446-1452]。简而言之,在施用试验药物之前的4天开始收集并且持续到给药之后的另外5天。通过在其它出版物中提供的火焰原子吸收光谱法测定铁浓度[Bergeron,R.J.、Streiff,R.R.、Wiegand,J.、Vinson,J.R.T.、Luchetta,G.、Evans,K.M.、Peter,H. 和Jenny,H.-B.AComparative Evaluation of Iron Clearance Models.(铁清除模型的比较评价)Ann.N.Y.Acad.Sci.1990,612,378-393;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、Wollenweber,M.、McManis,J.S.、Algee,S.E. 和 Ratliff-Thompson,K.Synthesis and Biological Evaluation of Naphthyldesferrithiocin IronChelators.(萘基去铁硫辛铁螯合剂的合成和生物学评价)J.Med.Chem.1996,39,1575-1581]。

[0070] 在铁清除实验中，大鼠口服给予 (po) 单一 300μmol/kg 剂量的药物 1-9。将化合物作为 (1)：水溶液 (3)；或 (2)：感兴趣的化合物的单钠盐（通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液加入 1 当量的 NaOH 来制备）(1-2、4-9)。将药物以 75μmol/kg(6、9) 或 150μmol/kg(1-5、7-8) 的剂量对猴子 po 给药。同样制备用于大鼠的药物，不同之处在于将 2 和 7-8 溶解在 40％ Cremophor RH-40/ 水中。

[0071] 根据 2 ： 1 复合物产生螯合剂的理论铁排出量。按照别处的说明计算在大鼠和猴子中的效率 [Bergeron，R.J.、Wiegand，J.、McManis，J.S.、McCosar，B.H.、Weimar，W.R.、Brittenham，G.M. 和 Smith，R.E. Effectsof C-4 Stereochemistry and C-4'Hydroxylation on the Iron ClearingEfficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues.(C-4 立体化学和 C-4' 羟基化对去铁硫辛类似物的铁清除效率和毒性的影响）J.Med.Chem.1999，42，2432-2440]。数据表示为平均值 ± 平均标准误差；通过单尾 sutdent's t 检验生成 p 值，其中假定方差不等；并且认为 p 值＜ 0.05 是显著的。

[0072] 从啮齿类动物收集组织分布样品：雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (250-350g) 给予如上所述制备的 6 和 9 的单钠盐 300μmol/kg 剂量，单次 sc 注射剂。在给药之后 0.5、1、2、和 4 小时的时间，使动物暴露于 CO_2 气体进行安乐死（每个时间点 n ＝ 3)。经由心脏穿刺获得血液放入含有柠檬酸钠的真空采血管中。将血液离心，并分离血浆用于分析。然后从动物取出肝脏、心脏、肾、和胰腺。制备用 (S)-4'-(HO)-DADFT(1) 和 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 处理的动物的组织样品，如前所述用于 HPLC 分析 [Bergeron，R.J.、Wiegand，J.、McManis，J.S.、Vinson，J.R.T.、Yao，H.、Bharti，N. 和 Rocca，J.R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers：A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚：肾毒性的解决方案）J.Med.Chem.2006，49，2772-2783]。在本研究中，通过将得自 (S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9) 和 (S)-5'-(HO)-DADFT-PE(6) 处理的大鼠的组织以 1 ： 3(w/v) 的比例在 0.5N HClO4 中匀浆来制备用于 HPLC 分析。然后，加入 1 ： 3(w/v) 比例的 CH_3OH 作为漂洗并将混合物在 -20℃储存 30 分钟。将匀浆离心。上清液用流动相 A(95％缓冲液 [25mM KH_2PO_4，pH3.0]/5％ CH_3CN) 稀释，涡旋，并且用 0.2μm 薄膜过滤。如前所述 [Bergeron，R.J.、Wiegand，J.、Weimar，W.R.、McManis，J.S.、Smith，R.E. 和 Abboud，K.A. Iron Chelation Promoted by DesazadesferrithiocinAnalogues：An Enantioselective Barrier.（脱氮杂去铁硫辛类似物促进铁螯合：对映选自屏障）Chirality 2003，15，593-599；Bergeron，R.J.、Wiegand，J.、Ratliff-Thompson，K. 和 Weimar，W.R. The Origin of theDifferences in(R)-and(S)-Desmethyldesferrithiocin：Iron-ClearingProperties.((R)- 和 (S)- 去甲基）去铁硫辛差异的起源：铁螯合性质）Ann.N.Y.Acad.Sci.1998，850，202-216]，在 Discovery RP Amide C_{16} HPLC 系统上以 310nm UV 检测进行分析分离。流动相和色谱条件如下：溶剂 A，5％ CH_3CN/95％缓冲液；溶剂 B，60％ CH_3CN/40％缓冲液。通过用 Rainin Dynamax HPLC Method Manager 软件 (Rainin Instrument Co.) 进行未加权最小二乘法线性回归，从对校准曲线拟合的峰面积计算浓度。该方法的检测限为 0.25μM，并且在 1-1000μM 范围内是可复现的和线性的。组织分布数据表示为平均值；p 值通过单尾 student t 检验生成，其中假定方差不等并且认为 p 值＜ 0.05 是显著的。

[0073] 使用以前发表的方法合成化合物 4 和 7[Bergeron，R.J.、Wiegand，J.、McManis，

J.S. 和 Bharti, N.The Design, Synthesis, and Evaluation ofOrgan-Specific Iron Chelators.(器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价)J.Med.Chem.2006,49,7032-7043;Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Weimar,W.R.、Park,J.-H.、Eiler-McManis,E.、Bergeron,J. 和 Brittenham,G.M.Partition-Variant Desferrithiocin Analogues:OrganTargeting and Increased Iron Clearance.(分配改变的去铁硫辛类似物:器官定向和增加铁清除)J.Med.Chem.2005,48,821-831]。试剂购自 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,WI),并且常规使用 Fisher Optima 级溶剂。DMF 在惰性气氛下蒸馏,THF 自钠和二苯甲酮蒸馏。反应在氮气氛下运行,有机提取物用硫酸钠干燥并过滤。使用得自 SiliCycle,Inc. 的硅胶 40-63 用于快速柱色谱法。用于反相柱色谱法的 C-18 得自 SigmaChemical Co。利用 Perkin-Elmer 341 旋光仪偏振器在 589nm(钠 D 线)处测量旋光性,c 是以氯仿中每 100mL 溶液中的化合物克数表示的浓度。在 400MHz 记录 ^{1}H NMR 光谱,并且化学位移(δ)以对于 CDCl3 是距离四甲基硅烷(未指示)或对于 D_2O 是距离 3-(三甲基甲硅烷基)丙酸钠 -2,2,3,3-d_4 下游的百万分率给出。^{13}C 光谱在 100MHz 运行,化学位移(δ)参考 $CDCl_3$ 中残余溶剂共振(δ 77.16)的百万分率给出。耦合常数(J)以赫兹表示,对于 ESI-FTICR 质谱报告了基峰。元素分析由 Atlantic Microlabs(Norcross,GA)进行。在 500MHz 得到 NOE 示差谱,并且样品没有脱气、没有旋转、且探针温度调节在 27℃。对于 12,浓度为 15mg/0.6mL CDCl3;对于 9,浓度为 5mg/mL D_2O。

[0074] 通过低功率辐射偏共振、然后对亚甲基氢进行共振,得到用于研究核欧沃豪斯效应(NOE)的分离光谱,使用 3 秒的预饱和时间、45° 脉冲、和 3 秒的采集时间。典型地,在用指数线加宽和傅里叶变换处理之前,对于每对自由感应衰减累积 100-300 次采集。

[0075] 通过从共振预饱和光谱减去辐射偏共振光谱提供 NOE 示差谱。然后通过相关信号的积分分析这些示差谱。对于标记为 g(图 1)和 h(图 2)的两个氢的反转亚甲基共振态被指定为 -200%的积分值,然后将各种其它共振态正信号增强的积分取作它们母体信号的百分比增强。结果报告为得自每个示差谱的三或四个重复的平均增强。

[0076] 实施例 1

[0077] 2-(2,5- 二羟基苯基)-4,5- 二氢 -4- 甲基 -4- 噻唑甲酸异丙酯(10)。

[0078] 将 2- 碘丙烷(8.95g,52.65mmol)和 DIEA(6.79g,52.65mmol)先后加入到含 4(7.40g,29.25mmol)的 DMF(90mL)中,并将溶液在室温搅拌 72 小时。在高真空下除去溶剂之后,残余物用 1 : 1 的 0.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl(300mL)处理并用 EtOAc 提取(250mL,2x100mL)。合并的有机提取物用 50mL 份的 1% NaHSO3、H_2O 和饱和 NaCl 洗涤并将溶液蒸发。通过使用含 20% EtOAc 的甲苯进行快速柱色谱纯化,得到 7.94g 的 10(92%),为黄色油:[α]20+41.1°;^{1}H NMR δ 1.27 和 1.29(2d,6H,J = 5.5),1.65(s,3H),3.21(d,1H,J = 11.6),3.85(d,1H,J = 11.2),5.09(septet,1H,J = 6.4),6.89(m,2H,);^{13}C NMR δ 21.70,24.36,40.05,70.02,83.78,115.90,115.94,118.05,121.59,148.02,153.11,171.24,172.57;HRMS m/z,对 $C_{14}H_{18}NO_4S$ 的计算值,296.0956(M+H),实测值 296.0956。分析($C_{14}H_{17}NO_4S$)C,H,N。

[0079] 实施例 2

[0080] 2-(2,3- 二羟基苯基)-4,5- 二氢 -4- 甲基 -4- 噻唑甲酸乙酯(11)。

[0081] 将碘乙烷(8.61g,55.20mmol)和 DIEA(7.13g,55.20mmol)先后加入到含 7(7.36g,

29.06mmol) 的 DMF(100mL) 中，并将溶液在室温搅拌 48 小时。在高真空除去溶剂之后，残余物用 1 ： 1 的 0.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl(300mL) 处理并用 EtOAc 提取 (200mL，2x100mL)。合并的有机层用 150mL 份的 1％ $NaHSO_3$、H_2O、和饱和 NaCl 洗涤并将溶剂蒸发。通过使用含 10％ EtOAc 的 DCM 进行快速柱色谱纯化，得到 8.01g 的 11(98％)，为黄色油 ：$[\alpha]^{20}$+57.41° ；^{1}H NMR δ δ 1.31(t,3H,7 ＝ 7.2)，1.68(s,3H)，3.25(d,1H, J ＝ 11.6)，3.88(d,1H, J ＝ 11.2)，4.26(q,2H, J ＝ 7.2)，5.71(br s,1H)，6.79(t,1H, J ＝ 7.8)，6.97(dd,1H, J ＝ 8.4，1.2)，7.03(dd,1H, J ＝ 7.8,1.2) ；^{13}C NMR δ 14.22,24.56,40.19,62.17,83.26,115.74，117.88,119.13,121.20,145.11,146.83,172.09,172.69 ；HRMSm/z，$C_{13}H_{15}NO_4SNa$ 的计算值，304.0619(M+Na) ；实测值 304.0625。分析 ($C_{13}H_{15}NO_4S$)C，H，N。

[0082] 实施例 3

[0083] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -5-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸异丙酯 (12) ：

[0084] 将三 (乙二醇) 单甲醚 (3.19g,19.40mmol) 和偶氮二羧酸二异丙基酯 (4.73g，23.39mmol) 先后加入到冰浴冷却的含 10(5.62g,19.02mmol) 和三苯膦 (5.93g,22.63mmol) 的无水 THF(120mL) 溶液中。将溶液在室温下搅拌 5 小时，并且在 5℃保持 16 小时。旋转蒸发除去溶剂，加入 40％ EtOAc/ 石油醚 (100mL)。将溶液在 5℃保持 12 小时，将形成的固体过滤。将滤液真空浓缩并通过柱色谱法纯化 (50％ EtOAc/ 石油醚)，得到 4.36g 的 12(52％)，为黄色油 ：$[\alpha]^{20}$+23.2° ；^{1}H NMR ε δ 1.27 和 1.29(2d,6H, J ＝ 6.2)，1.65(s,3H)，3.22(d，1H, J ＝ 11.2)，3.53-3.58(m,2H)，3.64-3.71(m,4H)，3.72-3.77(m,2H)，3.84(t,2H, J ＝ 4.7)，3.87(d,1H, J ＝ 11.4)，4.08-4.12(m,2H)，5.08(septet,1H, J ＝ 4.0)，6.91-6.96(m，2H)，7.01(dd,1H, J ＝ 9.2,3.2)，12.02(br s,1H) ；^{13}C NMR δ 21.71,24.37,40.01,59.15，68.52,69.69,69.91,70.68,70.76,70.92,72.03,83.83,115.23,115.82,118.03,121.49，151.17,153.80,171.12,172.13 ；HRMSm/z，$C_{21}H_{32}NO_7S$ 计 算 值，442.1899(M+H) ；实 测 值 442.1887。分析 ($C_{21}H_{32}NO_7S$)C，H，N。

[0085] 实施例 4

[0086] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -5-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 (6)。

[0087] 在冰浴冷却下将含 50％ (w/w)NaOH(3.34mL,94mmol) 的 CH_3OH(34mL) 溶液加入到含 12(2.14g,4.85mmol) 的 CH_3OH(70mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时，通过旋转蒸发除去大部分的溶剂。残余物用稀的 NaCl(100mL) 处理并用乙醚 (3x50mL) 提取。碱性水相在冰中冷却，用 2N HCl 酸化到 pH ＝ 2，并用 EtOAc 提取 (3x100mL)。在将 EtOAc 层用饱和 NaCl(100mL) 洗涤之后，以下使用的玻璃器皿在在 3N HCl 中预浸 15 分钟。在旋转蒸发除去溶剂之后，得到 1.88g 的 6(97％)，为橙色油 ：$[\alpha]^{20}$+40.0° ；^{1}H NMR(D_2O) δ 1.72(s,3H)，3.26(d, IH, J ＝ 11.2)，3.38(s,3H)，3.54-3.58(m,2H)，3.64-3.71(m,4H)，3.72-3.76(m，2H)，4.07-4.11(m,3H)，6.91-6.95(m,2H)，7.01(dd,1H, J ＝ 9.0,3.0) ；^{13}C NMR δ 24.46，40.04,59.04,68.40,69.86,70.48,70.62,70.80,71.91,83.44,115.21,115.65,118.09，121.63,151.12,153.69,171.83,176.18 ；HRMS m/z，$C_{18}H_{26}NO_7S$ 计算值，400.1429(M+H) ；实测值 400.1416。

[0088] 实施例 5

[0089] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸乙酯 (13)。

[0090] 将三 (乙二醇) 单甲醚 (1.70g,10.36mmol) 和偶氮二甲酸二异丙基酯 (2.53g,12.50mmol) 先后加入到冰浴冷却的含 11(3.0g,10.16mmol) 和三苯膦 (3.17g,12.09mmol) 的无水 THF(60mL) 溶液中。将溶液在室温下搅拌 8 小时,并且在 5℃保持 40 小时。旋转蒸发除去溶剂,加入 40% EtOAc/ 石油醚 (50mL)。将溶液在 5℃保持 12 小时,将形成的固体过滤。将滤液真空浓缩并通过柱色谱法纯化,用 50% EtOAc/ 石油醚洗脱,得到 1.08g 的 13(25%),为橙色油。在 C-18 反相柱上纯化分析样品,分别用等体积的 50% MeOH 水溶液和 40% MeOH 水溶液洗脱 :[α]^{20}440.0° ;^{1}H NMR δ ε 1.30(t,3H,7 = 7.2),1.66(s,3H),3.23(d,1H, J = 11.2),3.38(s,3H),3.52-3.58(m,2H),3.63-3.71(m,4H),3.74-3.79(m,2H),3.88(d,1H,7 = 11.6),3.91(t,2H,J = 5.0),4.20-4.26(m,4H),6.79(t,1H,7 = 7.6),7.01-7.07(m,2H) ;^{13}C NMR δ 14.18,24.47,39.96,59.10,62.07,68.95,69.79,70.60,70.70,70.91,71.99,83.48,116.42,117.62,118.29,122.71,147.72,150.35,171.70,172.69 ;HRMS m/z 计算值,$C_{20}H_{29}NO_7SNa$,450.1562(M+Na) ;实测值 450.1568。元素分析 ($C_{20}H_{29}NO_7S$)C,H,N。

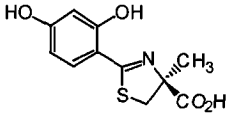
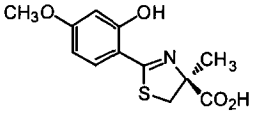
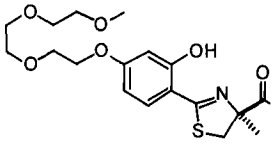
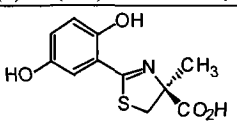
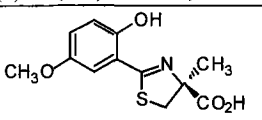
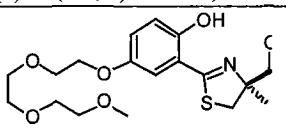
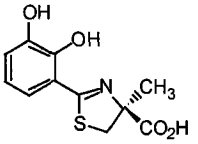
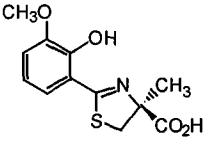
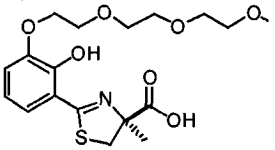
[0091] 实施例 6

[0092] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 (9)

[0093] 在冰浴冷却下将含 50% (w/w)NaOH(13.88mL,266.02mmol) 的 CH_3OH(120mL) 溶液加入到含 13(8.89g,20.80mmol) 的 CH_3OH(280mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时,通过旋转蒸发除去大部分的溶剂。残余物用稀 NaCl(300mL) 处理并将碱性的水相在冰中冷却,用 2N HCl 酸化到 pH = 2,并用 EtOAc 提取 (4x150mL)。在将 EtOAc 层用饱和 NaCl(300mL) 洗涤之后,以下使用的玻璃器皿在 3N HCl 中预浸 15 分钟。在通过旋转蒸发除去溶剂之后,在 C-18 反相柱上进行纯化,用 50% 甲醇水溶液洗脱并且冻干,得到 4.98g 的 9(60%),为橙色油 :[α]^{20}+61.9° ;^{1}H NMR(D_2O) δ 1.77(s,3H),3.35(s,3H),3.56-3.62(m,3H),3.64-3.73(m,4H),3.75-3.89(m,2H),3.92-3.96(m,2H),3.99(d,1H,7 = 11.6),4.25-4.31(m,2H),6.99(t,1H,7 = 8.2),7.26-7.33(m,2H) ;^{13}CNMR δ 24.52,39.93,59.07,69.04,69.83,70.49,70.64,70.86,71.97,83.21,116.33,117.94,118.50,122.80,147.67,150.24,172.38,176.10 ;HRMS m/z,计算值 $C_{18}H_{26}NO_7S$,400.1429(M+H) ;实测值 400.1413。

[0094] 表 1. 去铁硫辛类似物在对啮齿类动物口服给药时的铁清除活性和化合物的分配系数

[0095]

去铁硫辛类似物	铁清除效率(%)[a]	log P_{app} [b]
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT, **1**	1.1 ± 0.8[c] [100/0]	−1.05
 (*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT, **2**	6.6 ± 2.8[c] [98/2]	−0.70
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE, **3**	5.5 ± 1.9[c] [90/10]	−1.10
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT, **4**	1.0 0.9[d] [99/1]	−1.14
 (*S*)-5'-(CH_3O)-DADFT, **5**	6.3 ± 1.2[d] [95/5]	−0.61
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT-PE, **6**	8.0 ± 1.8 [98/2]	−1.27
 (*S*)-3'-(HO)-DADFT, **7**	4.6 ± 0.9 [98/2]	−1.17
 (*S*)-3'-(CH_3O)-DADFT, **8**	12.4 ± 3.5[e] [99/1]	−1.12
 (*S*)-3'-(HO)-DADFT-PE, **9**	10.6 ± 4.4[e] [95/5]	−1.22

[0096] a. 在啮齿类动物中 [n = 3(6)、4(2,4,5,7,9)、5(3,8、或 8(1)],剂量为 300 μ mol/kg。将化合物溶解于蒸馏水中 (3) 或作为它们通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液加入 1 当量 NaOH 而制备的单钠盐给予 (1、2、4-9)。通过从处理的动物的铁排泄中减去对照动物的铁排泄,计算每个化合物的效率。然后用理论排出量除以这个数字,结果表示为百分数。括号中显示在胆汁和尿中的铁排泄的相对百分比。

[0097] 数据表示为在辛醇层中的部分的对数 (log P_{app}) ;使用“摇瓶”直接法在 pH 7.4 的 TRIS 缓冲液中进行测量。化合物 1 和 2 的数值得自 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2003, 46,

1470-1477 ;3 的数值得自 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783 ;4 和 5 的数值得自 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2006,49,7032-7043 ;7 和 8 的数值得自 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2005,45,821-831。

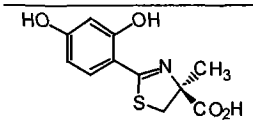
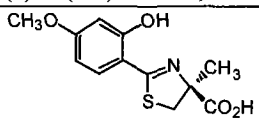
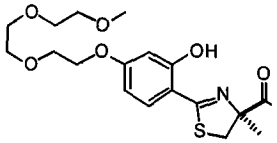
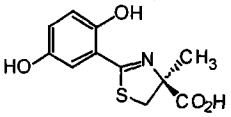
[0098] c. 数据得自参考文献 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783。

[0099] d. 数据得自参考文献 Bergeron 等人, J. Med. Chem. 2006,49,7032-7043. 。

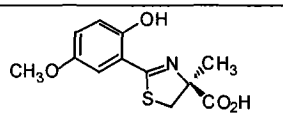
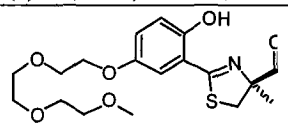
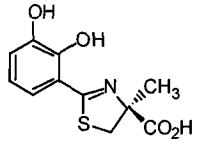
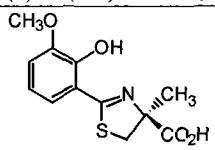
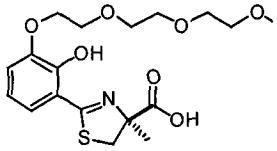
[0100] e. ICE 基于 48 小时的样品收集时间。

[0101] 表 2. 去铁硫辛类似物在对卷尾猴灵长类动物动物口服给药时的铁清除活性和化合物的分配系数

[0102]

去铁硫辛类似物	铁清除效率(%)[a]	log P_{app} [b]
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT, **1**	16.8 ± 7.2[c] [88/12]	−1.05
 (*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT, **2**	24.4 ± 10.8[d] [91/9]	−0.70
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE, **3**	25.4 ± 7.4[e] [96/4]	−1.10
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT, **4**	12.6 ± 3.0[f] [88/12]	−1.14

[0103]

 (*S*)-5'-(CH_3O)-DADFT, **5**	18.9 ± 2.3[f] [94/6]	−0.61
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT-PE, **6**	8.1 ± 2.8[g] [56/44]	−1.27
 (*S*)-3'-(HO)-DADFT, **7**	23.1 ± 5.9[h] [83/17]	−1.17
 (*S*)-3'-(CH_3O)-DADFT, **8**	22.5 ± 7.1[h] [91/9]	−1.12
 (*S*)-3'-(HO)-DADFT-PE, **9**	24.5 ± 7.6[g] [72/28]	−1.22

[0104] a. 在猴子中，[n = 4(3-7)、5(8)、6(1)、或 7(2,9)]。将药物以 75 μ mol/kg(6、9)或 150 μ mol/kg(1-5、7-8) 的剂量 po 给药。将化合物溶解于蒸馏水 (3)、40% Cremophor(2、7、8) 中，或作为它们通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液加入 1 当量的 NaOH 而制备的单钠盐给予 (1、4-6、9)。如下计算每个化合物的效率：将给药之前 4 天的铁排出量取平均值，从给药后的 2 天铁清除减去这些数，然后除以理论排出量；结果表示为百分数。括号中显示在粪和尿中的铁排泄的相对百分比。

[0105] b. 数据表示为在辛醇层中的部分的对数 (log P_{app})；使用“摇瓶”直接法在 pH 7.4 的 TRIS 缓冲液中进行测量。化合物 1 和 2 的数值得自参考文献 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2003,46,1470-1477；3 的数值得自参考文献 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783；4 和 5 的数值得自参考文献 [Bergeron, R. J.、Wiegand, J.、McManis, J. S. 和 Bharti, N. The Design, Synthesis, and Evaluation of Organ-Specific IronChelators.（器官特异性铁螯合剂的设计、合成和评价）J. Med. Chem. 2006,49,7032-7043]；对于 7 和 8 的数值得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2005,48,821-831。

[0106] c. 数据得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 1999,42,2432-2440。

[0107] d. 数据得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2003,46,1470-1477。

[0108] e. 数据得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2006,49,2772-2783。

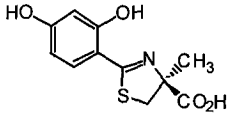
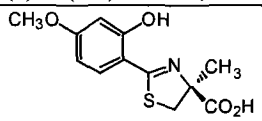
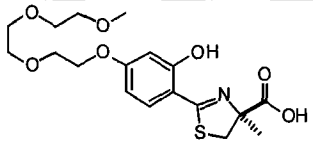
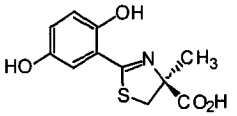
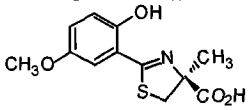
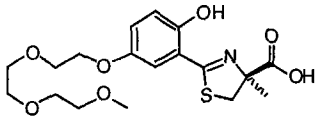
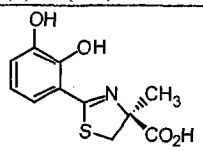
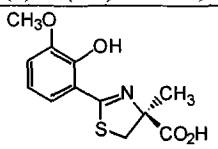
[0109] f. 数据得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2006,49,7032-7043。

[0110] g. 剂量为 75 μ mol/kg。

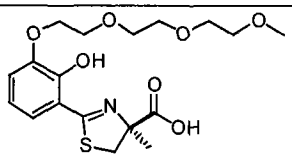
[0111] h. 数据得自 Bergeron 等人，J. Med. Chem. 2005,48,821-831。

[0112] 表 3. 去铁硫辛类似物在灵长类动物对啮齿类动物中的铁清除效率性能比

[0113]

去铁硫辛类似物	ICE 灵长类/ICE 啮齿类
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT, **1**	15.3
 (*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT, **2**	3.7
 (*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE, **3**	4.6
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT, **4**	12.6
 (*S*)-5'-(CH_3O)-DADFT, **5**	3.0
 (*S*)-5'-(HO)-DADFT-PE, **6**	1.0
 (*S*)-3'-(HO)-DADFT, **7**	5.0
 (*S*)-3'-(CH_3O)-DADFT, **8**	1.8

[0114]

 (*S*)-3'-(HO)-DADFT-PE, **9**	2.3

[0115] 表 4. 在用苯甲酸钠处理的啮齿类动物中的配体 - 白蛋白结合 a

[0116]

实验	剂量	途径	N	铁清除效率 (%)
苯甲酸钠	250 mg/kg/剂	sc	5	基线铁排泄
(S)-4'-(HO)-DADFT(1)	300 μ mol/kg	po	8	1.1±0.8
(S)-4'-(HO)-DADFT(1) 加上苯甲酸钠	分别为 300 μ mol/kg 和 250 mg/kg/剂	分别为 po 和 sc	5	12.0±2.6[b]
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)	300 μ mol/kg	po	5	5.5±1.9
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3) 加上苯甲酸钠	分别为 300 μ mol/kg 和 250 mg/kg/剂	分别为 po 和 sc	4	8.8±2.4[c]

[0117] a. 配体 1 作为其通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液加入 1 当量的 NaOH 制备的单钠盐 po 给药。配体 3 溶解于蒸馏水中并且 po 给予。苯甲酸钠溶解于蒸馏水中并以 250mg/kg/ 剂 sc 给予 6 剂。苯甲酸钠的第一剂在螯合剂之前的 0.5 小时给予 ;另外的剂量在其后 5 小时每小时一次给予。

[0118] b. 相对于没有苯甲酸盐的 1 处理的动物，$p < 0.001$。

[0119] c. 相对于没有苯甲酸盐的 3 处理的动物，$p < 0.05$。

[0120] 本发明还包括上式表示的化合物的对映异构体和对映异构体混合物（例如，外消旋混合物）以及它们的盐（例如，可药用的盐）、溶剂合物和水合物。本发明的化合物可以作为具有使平面偏振光的平面旋转能力的光学活性形式存在。在描述光学活性化合物时，前缀 D 和 L 或 R 和 S 用于表示分子手性中心周围的绝对构型。前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 用于标明化合物旋转平面偏振光的符号，(-) 或 l 是指化合物为左旋的。以 (+) 或 d 为前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构，被称为立体异构体的这些化合物是相同的，不同之处在于一个或多个手性碳是彼此的不能重叠的镜像。作为另一个立体异构体的精确镜像的特定立体异构体还可以称为对映异构体，这样的异构体的混合物经常被称为对映体混合物。对映异构体的 50 ： 50 混合物被称为外消旋混合物。

[0121] 本文中描述的许多化合物可以具有一个或多个手性中心，因此可以作为不同的对映体形式存在。如果需要，手性碳可以用星号 (*) 指明。在本申请中，噻唑啉或四氢噻唑环的 4- 位上的手性碳可以用星号指明，因为这个碳的构型具有特殊意义。与手性碳所成的键在本发明的式中描绘为直线时，应该理解，每个手性碳的 (R) 和 (S) 构型以及由此产生的对映异构体及其混合物都被包括在该式中。如本领域中使用的，在希望具体说明手性碳的绝对构型时，与手性碳所成的键可以描绘为楔形（与平面上方的原子所成的键），另一种可以描述为一组短或楔形的平行线（与平面下方的原子所成的键）。Cahn-Ingold-Prelog 系统可用于指定手性碳的 (R) 或 (S) 构型。优选噻唑啉或四氢噻唑环的 4- 位手性碳具有 (S) 构型。

[0122] 在本发明的化合物包含一个手性中心时，不是通过不对称合成制备的化合物存在两种对映体形式，本发明包括任一种或两种对映异构体以及对映异构体的混合物，例如称为外消旋混合物的特定 50 ： 50 混合物。对映异构体可以通过本领域技术人员已知

的方法拆分，例如形成可以通过例如结晶分离的非对映异构体盐（参见，David Kozma 的 CRCHandbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation(CRC 手册：通过形成非对映异构体盐进行光学拆分)(CRC Press,2001)）；形成可以通过例如结晶、气－液或液相色谱分离的非对映异构体衍生物或复合物；一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应，例如酶促的酯化作用；或在手性环境中进行气－液或液相色谱，例如，在手性载体上（例如，具有结合的手性配体的二氧化硅）或在手性溶剂的存在下进行。应该理解，在所需的对映异构体通过上述分离程序之一被转化为另一种化学实体的情况下，需要其它步骤来将所需的对映体形式释放出来。

[0123] 或者，特定的对映异构体可以使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂通过不对称合成来合成，或者通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种。

[0124] 指明本发明化合物手性碳的具体绝对构型，应该理解为是指该化合物的所指明的对映异构体形式是对映体过量 (ee) 的，或者，换言之，是指基本上不含另一种对映异构体。例如，化合物的“R”形式基本上不含该化合物的“S”形式，因此，相对于“S”形式是对映体过量的。相反地，化合物的“S”形式基本上不含该化合物的“R”形式，因此，相对于“R”形式是对映体过量的。本文中使用的对映体过量是指在对映体混合物中存在的特定对映异构体大于 50％。例如，在混合物包含 80％的第一种对映异构体和 20％的第二种对映异构体时，第一种对映异构体的对映体过量是 60％。在本发明中，对映体过量可以为约 20％以上，特别是约 40％以上，更特别是约 60％以上，例如约 70％以上，例如约 80％以上，例如约 90％以上。在指明了具体绝对构型的特定实施方案中，所述化合物的对映体过量至少为约 90％。在更特定的实施方案中，化合物的对映体过量至少为约 95％，例如至少约 97.5％，例如，至少约 99％对映体过量。在其中 R_4 和 R_5 不同的情况下，本发明的化合物具有两个以上手性碳时，其可以具有两种以上的光学异构体，并且可以作为非对映体形式存在。例如，在有两个手性碳时，化合物可以具有最多 4 种光学异构体和 2 对对映异构体 ((S,S)/(R,R) 和 (R,S)/(S,R)。所述对映异构体对（例如，(S,S)/(R,R) 彼此为镜像立体异构体。不是镜像的立体异构体（例如，(S,S) 和 (R,S) 是非对映体。非对映体对可以通过本领域技术人员已知的方法例如色谱或结晶进行分离，并且可以如上所述分离每对内的个体对映异构体。本发明包括这类化合物的每种非对映体及其混合物。

[0125] 烷基基团是分子中的饱和烃，其通过其一个碳原子上的单共价键与分子的一个其它基团键合。烷基基团可为环状或非环状、支链或非支链（直链）的。烷基一般具有 1 到约 14 个碳原子，例如一到约六个碳原子或一到约四个碳原子。低级烷基具有一到四个碳原子，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

[0126] 在为环状时，烷基基团一般包含约 3 到约 10 个碳原子，例如约 3 到约 8 个碳原子，例如，环丙基基团、环丁基基团、环戊基基团、环己基基团、环庚基基团或环辛基基团。

[0127] 芳基基团包括碳环芳族基团，例如苯基、对甲苯基、1- 萘基、2- 萘基、1- 蒽基和 2- 蒽基。芳基基团还包括杂芳族基团，例如 N- 咪唑基、2- 咪唑基、2- 噻吩基、3- 噻吩基、2- 呋喃基、3- 呋喃基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、2- 吡喃基、3- 吡喃基、3- 吡唑基、4- 吡唑基、5- 吡唑基、2- 吡嗪基、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、2- 恶唑基、4- 恶唑基和 5- 恶唑基。

[0128] 芳基基团还包括稠合的多环芳族环系统，其中碳环、脂族环、或芳族环或杂芳基环

与一个或多个其它杂芳基或芳基环稠合。实例包括 2- 苯并噻吩基、3- 苯并噻吩基、2- 苯并呋喃基、3- 苯并呋喃基、2- 吲哚基、3- 吲哚基、2- 喹啉基、3- 喹啉基、2- 苯并噻唑基、2- 苯并恶唑基、2- 苯并咪唑基、1- 异喹啉基、3- 异喹啉基、1- 异吲哚基、3- 异吲哚基。

[0129] 本发明还包括本文中所述化合物的盐和可药用的盐。本文中公开的具有充分酸性的官能团、充分碱性的官能团或这二者的化合物能够与多种有机或无机碱、以及无机和有机酸反应，形成盐。酸性基团可以与上述一种或多种金属还有碱和碱土金属（例如，钠、钾、镁、钙）形成盐。另外，酸性基团能够与胺形成盐。本发明的化合物可以作为过渡金属、镧系金属、锕系金属、或主族金属的盐来提供。例如，所述盐可为化合物的 Ga(III) 盐。作为过渡金属、镧系金属、锕系金属或主族金属的盐，本发明的化合物倾向于与金属形成复合物。例如，如果本发明的化合物是三齿合的，而与其形成盐的金属具有六个配位位置，则形成 2 ：1 的化合物与金属的复合物。化合物与金属的比例将根据金属的齿合度 (denticity) 和金属上的配位位置数而变化（尽管配位位置可以由其它阴离子例如氢氧根、卤根或羧酸根占据，但优选每个配位位置都被本发明的化合物占据，）。

[0130] 或者，所述化合物可为基本上不含金属（例如，不含铁）的盐。不含金属的盐一般不倾向于包括碱金属盐和碱土金属盐。不含金属的盐施用于患有例如金属过载病的对象、或遭到引起不当反应的有毒金属暴露或病灶性金属浓度的个体是有利的。

[0131] 通常用于与具有碱性基团的化合物形状酸加成盐的酸是无机酸，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等，以及有机酸，例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。这类盐的实例包括氢氧化物、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、重亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔 -1,4- 二酸盐、己炔 -1,6- 二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、酞酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ- 羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘 -1- 磺酸盐、萘 -2- 磺酸盐、和扁桃酸盐等。

[0132] 本文中公开的化合物可以制备为其水合物形式，例如半水化合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等，以及制备为溶剂合物。

[0133] 患有对三价金属的螯合或多价螯合作出响应的病理状态的对象可以用治疗或预防有效量的本发明化合物或药用化合物来治疗。对三价金属的螯合作出响应的病理状态的一个特定类型是三价金属过载病（例如，铁过载病、铝过载病、铬过载病）。对于金属螯合或多价螯合作出响应的另一种类型病理状态是在游离三价金属的量升高（例如，在血清或细胞中）时，例如在三价金属的存储能力不足或者导致金属释放的金属存储系统异常时。

[0134] 铁过载病或疾病的特征在于全身性铁过载或局灶性铁过载。全身性铁过载病通常涉及多个组织中铁过量或位于整个生物体中的铁过量。全身性铁过载病可以源于对象过度摄取铁、铁的过量储存和 / 或滞留，例如来自膳食铁或输血引起。一种全身性铁过载病是原发性血色沉着病，其一般是一种遗传性病症。第二种全身性铁过载病况是继发性血色沉着病，其一般是接受多次（长期）输血的结果。患有地中海贫血或镰刀形红细胞贫血病的对象经常需要输血。一种类型的膳食铁过载被称为 Bantu 铁质沉着，其与摄取具有高铁含量

的自酿啤酒有关。

[0135] 在局灶性铁过载病中，过量铁限于一种或几种细胞型或组织或特定器官。或者，与铁过量有关的症状限于个别的器官，例如心脏、肺、肝脏、胰腺、肾或脑。据认为，局灶性铁过载可以引起神经病学或神经变性病症，例如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、神经铁蛋白病(neuroferritinopathy)、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化。金属螯合或多价螯合造成的病理状态经常与对象组织中的金属沉积有关。如上所述，沉积可以全身性或局灶性发生。

[0136] 需要减少氧化应激的对象可以具有一种或多种以下状况：还原剂水平降低、活性氧物类水平提高、抗氧化酶（例如，Cu/Zn 过氧化物歧化酶、Mn 过氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白过氧化物酶、DT- 黄递酶）突变或水平降低、金属结合蛋白（例如，转铁蛋白、铁蛋白、血浆铜蓝蛋白、白蛋白、金属硫蛋白）突变或水平降低、能够产生过氧化物的酶（例如，氧化氮合酶、NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、NADH 氧化酶、醛氧化酶、二氢乳清酸脱氢酶、细胞色素 c 氧化酶）突变或过度活跃、和辐射性损伤。还原剂、活性氧物类和蛋白质的水平增加或减少是相对于一般在健康人中发现的这些物质的量来确定的。

[0137] 需要降低氧化应激的对象可以患有缺血发作。缺血发作可以在供血发生机械阻塞时发生，例如动脉变窄或破裂。心肌缺血可以引起心绞痛和心肌梗塞，是由血液对心肌的循环不充分引起的，通常是由于冠状动脉病。在 24 小时内消散的脑的缺血发作被称为一过性缺血性发作。长时间的缺血发作，中风，涉及不可逆的脑损伤，其中症状的类别和严重程度取决于通向血液循环的通道受损的脑组织的位置和范围。处于罹患缺血性急性发作风险下的对象一般患有动脉粥样硬化、血管的其它病症、血液称为凝块的趋势增加、或心脏病。本发明的化合物可用于治疗这些病症。

[0138] 需要降低氧化应激的对象可以患有炎症。炎症是基础病理过程，由细胞学反应和化学反应的集合体组成，所述反应响应物理、化学、或生物学剂引起的损伤或异常刺激而在血管和邻近的组织中发生。炎症性病症的特征在于长时间持续（即，慢性炎症）或损害组织的炎症。这样的炎性病症可以影响多种组织，例如呼吸道、关节、肠、和软组织。本发明的化合物可用于治疗这些病症。

[0139] 尽管不受限于理论，但认为本发明的化合物通过各种不同的机制获得其降低氧化应激的能力。在一个机制中，化合物与金属、特别是氧化还原 - 活性金属（例如，铁）结合，并且占据该金属的所有配位位置。在所有的金属配位位置都被占时，认为氧化和 / 或还原剂与金属相互作用并引起氧化还原循环的能力降低。在另一个机制中，化合物使处于特定氧化态的金属稳定化，使得其不太可能会经历氧化还原循环。在又一个机制中，化合物本身具有抗氧化活性（例如，自由基清除、活性氧或活性氮物类的清除）。已知去铁硫辛及其衍生物和类似物具有固有的抗氧化活性，如 2004 年 3 月 4 日公布的美国申请公布 No. 2004/0044220、和 2004 年 7 月 8 日公布的美国申请公布 No. 2004/0132789、和 2004 年 3 月 4 日公布的 PCT 申请 WO2004/017959、2003 年 12 月 25 日公布的美国申请公布 Nos. 2003/0236417、和美国专利 6,083,966、6,559,315、6,525,080、6,521,652 所述，所述文献每一篇的内容都并入本文作为参考。

[0140] 还已有报道说降低人的铁过载可以有助于预防或控制癌症生长 [Ozaki，等

人，JAMA，February 14,2007-Vol.297，No.6，pp 603-610；Kalinowski 等 人，" The evolution of iron chelators for the treatment of ironoverload disease and cancer"（铁螯合剂治疗铁过载病和癌症的发展），Pharmacological Reviews，vol 57，4pgs 547-83(2005)；Taetle等人，" Combination Iron Depletion Therapy"（联合去铁疗法），J.Nat.CancerInst.、81，1229-1235(1989)；Bergeron等人，" Influence of Iron on in vivoProliferation and Lethality of L1210 Cells"（铁对L1210细胞体内增殖和致死性的影响），J.Nutr.、115，369-374(1985)]。实际上，Ozaki等人报道了这样的假说：累积的铁通过对关键生物分子发生铁催化的自由基介导的损害以及通过改变的细胞功能停留在安全的生物化学基础上而作用于疾病风险。然而，他们也报道，由于发现结果矛盾，铁和疾病之间的关系仍是基本上未知的。最后，Osaki 等人报告的数据支持以下发现结果：在人类中，显著的"所有原因的死亡率降低 (all-cause mortalitydecrease)"与铁水平降低到正常水平有关。

[0141] "对象"一般为人，但是也可为需要处理的动物，例如，陪伴动物（例如，狗、猫等）、农畜（例如，牛、猪、马、绵羊、山羊等）、和实验动物（例如，大鼠、小鼠、豚鼠、非人灵长类动物等等）。

[0142] 本发明的化合物和药物组合物可以通过适当的途径给药。适合的给药途径包括但不限于口服、腹膜内、皮下、肌内、透皮、直肠、舌下、静脉内、经颊或通过吸入给药。优选，本发明的化合物和药物组合物口服给药。

[0143] 优选本发明的药物组合物包含适合使得化合物或混合物可口服、非肠道、静脉内、皮内、肌内或皮下、直肠给药、通过吸入或经颊给药、或透皮给药的可药用的载体或稀释剂。

[0144] 活性成分可以与常规的可药用载体或稀释剂混合或复合。本领域技术人员应该理解，给药方式、所用的介质或载体及其相对于活性剂来说为惰性的，可以用于制备和施用本发明药物组合物。这样的方法、介质和载体的举例说明是那些描述在例如 Remington's PharmaceuticalSciences（雷氏药物科学），18版 (1990) 中的，本书的内容并入本文作为参考。

[0145] 用于对象的本发明的制剂包括药物和为此的一种或多种合格的载体或稀释剂以及任选的其它治疗性成分。所述载体或稀释剂在与制剂的其它成分相容并且不对其接受者有害的意义上必须是"合格的"。制剂便于在单位剂型中存在并且可以通过药剂学领域中的任何公知方法来制备。所有的方法都包括使药物与构成一种或多种辅助成分的载体或稀释剂相结合的步骤。一般说来，通过使药剂与载体均匀且密切地结合并且然后根据需要将产物分成其单位剂量来制备制剂。

[0146] 适合口服给药的形式包括通过本领域认可的程序制备的片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、薄片剂 (wafer)、口香糖等。在这种治疗有用的组合物或制备物中，活性化合物的量是使得将获得适合的剂量。

[0147] 糖浆制剂通常由化合物或盐在具有调味剂或着色剂的液体载体例如乙醇、甘油或水中的悬浮液或溶液构成。在组合物使片剂形式的情况中，可以使用常规用于制备固体制剂的一种或多种药用载体。这类载体的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖和蔗糖。在组合物为胶囊形式时，采用常规的囊封通常是适合的，例如在硬明胶胶囊壳中使用上述载体。在组合物为软明胶壳胶囊的形式时，可以考虑常规用于制备分散剂或悬浮剂的药用载体，例如含

水胶、纤维素、硅酸盐或油，并且结合在软明胶胶囊壳中。

[0148] 适合于非肠道给药的制剂便于包括药剂的无菌含水制剂，优选与接受者的血液为等渗的。适合的载体溶液包括磷酸盐缓冲盐水、盐水、水、乳酸盐林格液或葡萄糖（5％，在水中）。这种制剂可以方便地如下制备：将药剂与水混合以产生溶液或悬浮液，将其填充到无菌容器中并且密封以防细菌污染。优选，在无菌制造条件下使用无菌材料以免需要最终灭菌。

[0149] 这种制剂可以任选包含一种或多种另外的成分，其可以包括防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯、氯甲酚、间甲酚、苯酚和苯扎氯铵。这类物质在制剂存于多剂量容器中时具有特殊的价值。还可以包括缓冲剂，以便为制剂提供适合的 pH 值。

[0150] 适合的缓冲物质包括磷酸钠和乙酸钠。可以使用氯化钠或甘油来使制剂与血液等渗。

[0151] 如果需要，可以在惰性气氛例如氮气中将制剂装入容器中，并且可以方便地作为单位剂量或多剂量形式存在于例如密封的安瓿中。

[0152] 本领域技术人员会意识到，准备根据本发明的方法施用于对象的本发明组合物中各种组分的量取决于上述那些因素。

[0153] 典型的栓剂制剂包括化合物或其以这种方式给药时具有活性的可药用盐，以及粘合剂和 / 或润滑剂，例如聚合的乙二醇、明胶、可可脂或其它低熔点的植物蜡或脂肪。

[0154] 典型的透皮制剂包括常规的含水或非水介质，例如霜剂、膏剂、洗剂或糊剂，或者是加药的塑料、贴剂或薄膜的形式。

[0155] 用于吸入的典型组合物是溶液、悬浮液或乳剂的形式，其可以作为气雾剂的形式、使用常规的推进剂例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷来给药。

[0156] 在每种情况中，本发明的化合物或药物组合物的治疗有效量取决于若干因素，例如，特别是要治疗的对象的健康、年龄、性别、尺码和病症，预定的给药方式、和对象接纳预定剂型的能力。活性剂的治疗有效量是对于要治疗的病症具有预期效果的足够量。在治疗的对象患有可通过螯合或多价螯合金属离子治疗的病症的方法中，活性剂的治疗有效量为如下的量，例如，该量足以降低对象的金属负担、减少与金属离子有关的症状、或预防、抑制或延迟与金属存在有关的症状的发病和 / 或严重程度。在降低需要治疗的对象的氧化应激的方法中，活性剂的治疗有效量是例如足以减少与氧化应激有关的症状的量、或足以预防、抑制或延迟与氧化应激有关的症状的发病和 / 或严重程度的量。施用于对象给药的本发明化合物的典型总日剂量（假定对象平均 70kg）为约 10mg 到 1.0g。

[0157] 以下描述合成 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE,3] 和 [(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3'-(HO)-DADFT-PE,9] 的备选方法。

[0158] 在其它地方 [Bergeron, R.J.、Wiegand, J.、McManis, J.S.、Vinson, J.R.T.、Yao, H.、Bharti, N. 和 Rocca, J.R. (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基）-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚：肾毒性的解决方案）J.Med.Chem.2006,49,2772-2783] 描述的方法中，如下进行 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,

9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4’-(HO)-DADFT-PE,3] 的合成 :将 (S)-4’-(HO)-DADFT(1) 转化为其异丙酯,99% 收率。在三信条件下 (偶氮二甲酸二异丙酯和三苯膦,在 THF 中),使用三 (乙二醇) 单甲醚将 4’- 羟基烷基化,过滤,并色谱分离,以 76% 收率得到 3 的异丙酯。酯的皂化反应得到 (S)-4’-(HO)-DADFT-PE(3),95% 收率,提供了 71% 的总收率。

[0159] 或者,(S)-4’-(HO)-DADFT(14) 的乙酯的选择性烷基化如下实现 :在丙酮中加热三 (乙二醇) 单甲醚的甲苯磺酸酯 (15,1.0 当量) 和碳酸钾 (2.0 当量),以 82% 收率得到掩蔽的螯合剂 16(图 6,合成路线 1)。乙酯 16 如前所述裂解,以 95% 收率得到 (S)-4’-(HO)-DADFT-PE(3)。得到配体 3 的新途径以更大的总收率进行,78% 对 71%;此外,在合成路线 1 中,聚醚链的连接使用了不昂贵的试剂,并且不形成三苯膦氧化物和 1,2- 肼二羧酸二异丙酯,简化了纯化。

[0160] 在上述的合成中,(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3’-(HO)-DADFT-PE,9] 的合成如下进行 :将用适当的腈进行氨基酸环化,以 88% 收率得到的 (S)-2-(2,3- 二羟基苯基)-4,5- 二氢 -4- 甲基 -4- 噻唑甲酸以 98% 收率转化为其乙酯。然而,得到螯合剂 9 的其余两个步骤只有 15% 的收率。在三信条件下,将聚醚链连接于 3’- 羟基,以 25% 收率得到 9 的乙酯。酯水解得到 9,在反相柱上纯化之后收率为 60%,总收率为 13%。

[0161] (S)-3’-(HO)-DADFT-PE(9) 的更有效合成示于图 6 ;合成路线 2。2,3- 二羟基苄腈 (17) 位阻较小的苯酚基团 [Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Weimar,W.R.、Park,J.-H.、Eiler-McManis,E.、Bergeron,J. 和 Brittenham,G.M.Partition-Variant Desferrithiocin Analogues :OrganTargeting and Increased Iron Clearance.(分配改变的去铁硫辛类似物 :器官定向和增加铁清除)J.Med.Chem.2005,48,821-831] 在 DMSO 中室温下用甲苯磺酸酯 15(1.3 当量) 和氢化钠 (2.1 当量) 烷基化,以 70% 的色谱收率得到 18。由此,三醚链以与三信偶联相比接近三倍的收率连接,同时避免了麻烦的副产物。腈 18 与 (S)-α- 甲基半胱氨酸 (19) 在被缓冲为 pH 6 的 CH_3OH 水溶液中进行环化缩合,以 90% 的收率完成 (S)-3’-(HO)-DADFT-PE(9) 的合成。因为直到合成路线 2 的最后一步才引入稀有氨基酸 19,所以羧基不需要保护。9 的总收率是 63%,比前述的路线高得多。

[0162] 实施例 7

[0163] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 (3)。在冰浴冷却下将含 50% (w/w)NaOH(10.41mL,199.5mmol) 的 CH_3OH(90mL) 溶液加入到含 16(6.54g,15.3mmol) 的 CH_3OH(200mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时,通过旋转蒸发除去大部分溶剂。残余物用稀 NaCl(150mL) 处理并用乙醚 (3x150mL) 提取。碱性的水相在冰中冷却,用 2N HCl 酸化到 pH ≈ 2,并用 EtOAc 提取 (4x100mL)。EtOAc 提取物用饱和 NaCl(200mL) 洗涤,并真空浓缩。在高真空下干燥,得到 5.67g 的 3[Bergeron,R.J.、Wiegand,J.、McManis,J.S.、Vinson,J.R.T.、Yao,H.、Bharti,N. 和 Rocca,J.R.(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers :A Solution to Nephrotoxicity.((S)-4,5- 二氢 -2-(2- 羟基 -4- 羟苯基)-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸聚醚 :肾毒性的解决方案)J.Med.Chem.2006,49,2772-2783] (92 %), 为橙色油 :$[\alpha]^{25}$+53.1 ° (c 0.98) ;^1H NMR(D_2O) δ 1.76(s,3H),3.35(s,3H),

3.54-3.61(m,3H),3.64-3.72(m,4H),3.74-3.78(m,2H),3.90-3.94(m,2H),3.96(d,1H,J＝12.0),4.25-4.29(m,2H),6.53(d,1H,J ＝ 2.4),6.64(dd,1H,J ＝ 9.0,2.2),7.61(d,1H,J ＝ 9.2);^{13}C NMR(D_2O) δ 23.65,39.56,58.65,68.34,69.33,70.07,70.18,70.44,71.62,77.58,102.11,106.72,109.66,134.67,161.27,167.07,176.86,180.70。分析($C_{18}H_{25}NO_7S$)C,H,N。

[0164] 实施例 8

[0165] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 (9)。将化合物 18(7.63g,27.1mmol)、脱气的 0.1M pH 5.95 磷酸盐缓冲液 (200mL)、19(6.98g,40.7mmol)、和 NaHCO3(4.33g,51.5mmol,分份加入) 先后加入到经过蒸馏脱气的 CH_3OH(200mL) 中。将 pH 为 6.2-6.6 的反应混合物在 70℃加热 72 小时。在冷却到室温之后,旋转蒸发除去大部分的溶剂。将残余物溶解于 8％ NaHCO3(200mL) 中并用 $CHCl_3$(3x100mL) 提取。含水的部分在冰水浴中冷却,用 5N HCl 酸化到 pH≈ 1,并用 EtOAc 提取 (4x100mL)。EtOAc 提取物用饱和 NaCl 洗涤,并真空浓缩。在高真空下干燥,得到 9.74g 的 9(90％),为橙色油 :[α]^{20}+61.9° ;^{1}H NMR(D_2O) δ 1.77(s,3H),3.35(s,3H),3.56-3.62(m,3H),3.64-3.73(m,4H),3.75-3.79(m,2H),3.92-3.96(m,2H),3.99(d,1H,J ＝ 11.6),4.25-4.31(m,2H),6.99(t,1H,J＝8.2),7.26-7.33(m,2H) ;^{13}CNMR δ 24.52,39.93,59.07,69.04,69.83,70.49,70.64,70.86,71.97,83.21,116.33,117.94,118.50,122.80,147.67,150.24,172.38,176.10 ;HRMS m/z,计算值 $C_{18}H_{26}NO_7S$,400.1429(M+H) ;实测值 400.1413。

[0166] 实施例 9

[0167] (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸乙酯 (16)。向含 14(9.35g,33.2mmol) 的丙酮 (300mL) 中加入火焰活化的 K_2CO_3(5.05g,36.6mmol),随后加入含 15(11.11g,34.9mmol) 的丙酮 (50mL)。将反应混合物回流下加热 3 天。加入含追加的 K_2CO_3(4.59g,33.2mmol) 和 15(2.12g,6.65mmol) 的丙酮 (5mL),并将反应混合物回流下加热 1 天。在冷却到室温之后,将固体过滤掉,并且通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物溶解于 1 ∶ 1 的 0.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl(320mL) 中并用 EtOAc 提取 (3x150mL)。将合并的有机提取物用经过蒸馏的 H_2O(200mL) 和饱和的 NaCl(200mL) 洗涤,然后真空浓缩。用快速柱色谱法纯化,用 50％ EtOAc/ 石油醚洗脱,得到 12.0g 的 16(84％),为油 :[α]^{23}+40.2(c 1.09) ;^{1}H NMR δ 1.30(t,3H,J＝7.2)1.66(s,3H),3.19(d,1H,J＝11.2),3.38(s,3H),3.54-3.57(m,2H),3.64-3.70(m,4H),3.72-3.76(m,2H),3.81-3.88(m,3H),Aλ2-λ λ1(m,2H),4.20-4.28(m,2H),6.46(dd,1H,J ＝ 8.8,2.4),6.49(d,1H,7 ＝ 2.4),7.28(d,1H,J ＝ 8.4),12.69(s,1H) ;^{13}C NMR δ 14.21,24.58,39.94,59.17,62.01,67.65,69.60,70.69,70.76,70.98,72.03,83.22,101.51,107.41,109.98,131.77,161.27,163.09,170.90,172.95。分析($C_{20}H_{29}NO_7S$)C,H,N。

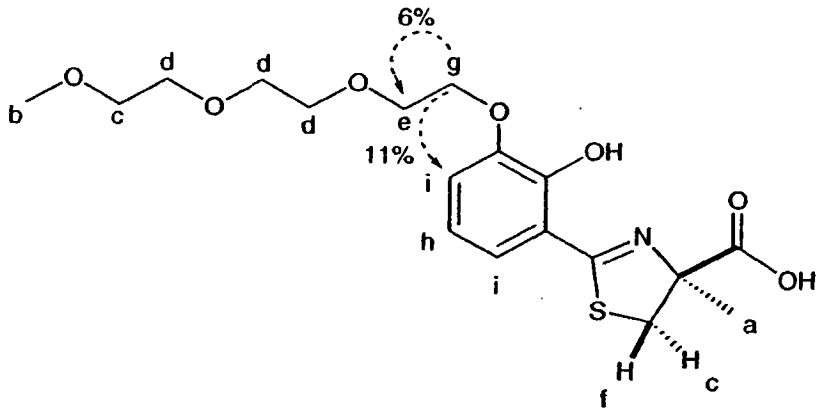
[0168] 实施例 10

[0169] 2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基) 苄腈 (18)。使用烘干的玻璃器皿将化合物 17(5.3g,39.2mmol) 加入到含 60％ NaH(3.13g,78.2mmol) 的 DMSO(60mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时之后,引入含 15(12.49g,39.22mmol) 的 DMSO(25mL)。在室温下搅拌 24 小时之后,在搅拌下将反应混合物倾倒在冷水 (100mL) 中并用 $CHCl_3$ 提取 (3X100mL)。水相用 6N HCl 酸化到 pH≈ 1 并用 $CHCl_3$ 提取 (5X60mL)。后一次的

$CHCl_3$ 提取物真空浓缩。使用柱色谱法以 10％ CH_3OH/CHC_{13} 洗脱，通过重力纯化，得到 7.84g 的 18(70 ％)，为油：^1H NMR δ3.40(s,3H),3.58-3.62(m,2H),3.65-3.73(m,4H),3.75-3.78(m,2H),3.83-3.87(m,2H),4.14-4.18(m,2H),6.79-6.85(m,1H),7.09(dd,1H,J＝7.8,1.6),7.15-7.18(m,1H),8.6(s,1H)；^{13}C NMR δ57.25,67.76,67.85,68.79,68.92,69.06,70.36,98.38,115.44,116.55,118.51,123.13,145.98,149.46；HRMS m/z，计算值 $C_{14}H_{20}NO_5$,282.134(M+H)；实测值 282.135。

[0170] 本文中发明的说明表明，在脱氮杂去铁硫辛 (DADFT) 芳族环的不同位置引入 3,6,9- 三氧杂癸氧基基团对铁清除和器官分布的影响得到了描述。评价了三种 DADFT 聚醚：(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -4-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE,3]、(S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -5-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-5'-(HO)-DADFT-PE,6]、和 (S)-4,5- 二氢 -2-[2- 羟基 -3-(3,6,9- 三氧杂癸氧基）苯基]-4- 甲基 -4- 噻唑甲酸 [(S)-3'-(HO)-DADFT-PE,9]。在啮齿类和灵长类动物中的铁清除效率 (ICE) 表现出对所评价的位置异构体非常敏感，在啮齿类动物中的器官分布也是这样。在啮齿类动物中，所述聚醚均具有比它们的相应母体配体均更高的 ICE，与体内配体 - 血清白蛋白结合研究相符。在啮齿类动物中，配体 9 是活性最大的聚醚类似物并且在灵长类动物中也非常有效，提示在人类中会有较高的成功系数。另外，这个类似物还表现出比许多其它螯合剂在灵长类动物尿中清除更多的铁。

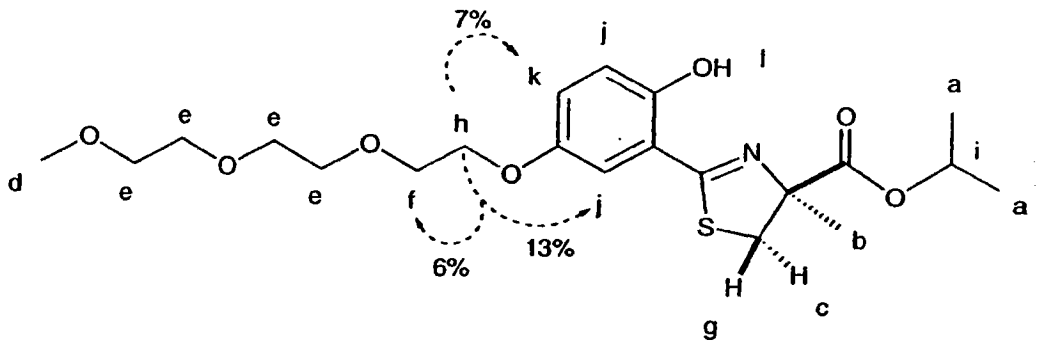
[0171] 现在，已经描述了本发明的几个实施方案，本领域技术人员应该明了，前述只是说明性的而非限制性的，只是作为实例给出。在本领域技术人员的范围内有许多变体和其它实施方案，并且都被考虑为落入本发明及其任何等效体的范围内。可以理解，本发明的变体对于本领域技术人员来说是显而易见的，本发明意在包括那些备选方案。另外，因为本领域技术人员可以容易地做出许多的修改，因而不希望将本发明限制为所说明和描述的确切构造和操作上，因此，所有适合的修改和等效体都被包括在本发明范围内。



^1H 归属 (9) (多重性, 积分, 偶合常数，Hz)

a	1.77 (s, 3 H)
b	3.35 (s, 3 H)
c	3.56-3.62 (m, 3 H)
d	3.64-3.68 (m, 2 H)
d	3.68-3.73 (m, 2 H)
d	3.75-3.89 (m, 2 H)
e	3.92-3.96 (m, 2 H)
f	3.99 (d, 1 H, *J* = 11.6)
g	4.25-4.31 (m, 2 H)
h	6.99 (t, 1 H, *J* = 8.2)
i	7.26-7.33 (两个 d, 2 H)

图 1



^{1}H 归属 (12)	(多重性, 积分, 偶合常数, Hz)
a	1.27 (d, 3 H, *J* = 6.3)
a	1.29 (d, 3 H, *J* = 6.3)
b	1.66 (s, 3 H)
c	3.23 (d, 1 H, *J* = 11.3)
d	3.38 (s, 3 H)
e	3.53-3.58 (m, 2 H)
e	3.64-3.67 (m, 2 H)
e	3.68-3.71 (m, 2 H)
e	3.72-3.76 (m, 2 H)
f	3.84 (t, 2 H, *J* = 4.7)
g	3.87 (d, 1 H, *J* = 11.4)
h	4.10 (t, 2 H, *J* = 4.7)
i	5.09 (七重峰, 1 H, *J* = 6.2)
j	6.91-6.96 (两个 d, 2 H)
k	7.01 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 3.2)
l	12.02 (br s, 1 H)

图 2

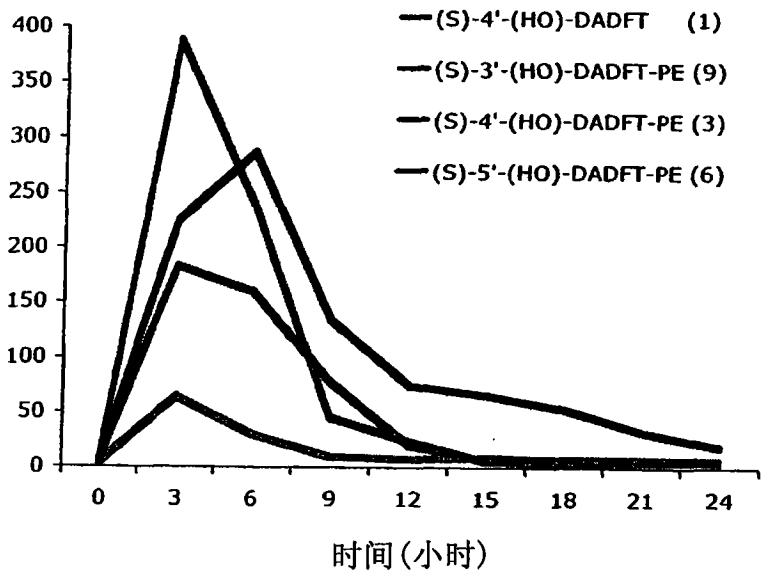

(S)-4'-(HO)-DADFT (1)
(S)-3'-(HO)-DADFT-PE (9)
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (3)
(S)-5'-(HO)-DADFT-PE (6)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
时间(小时)

图 3

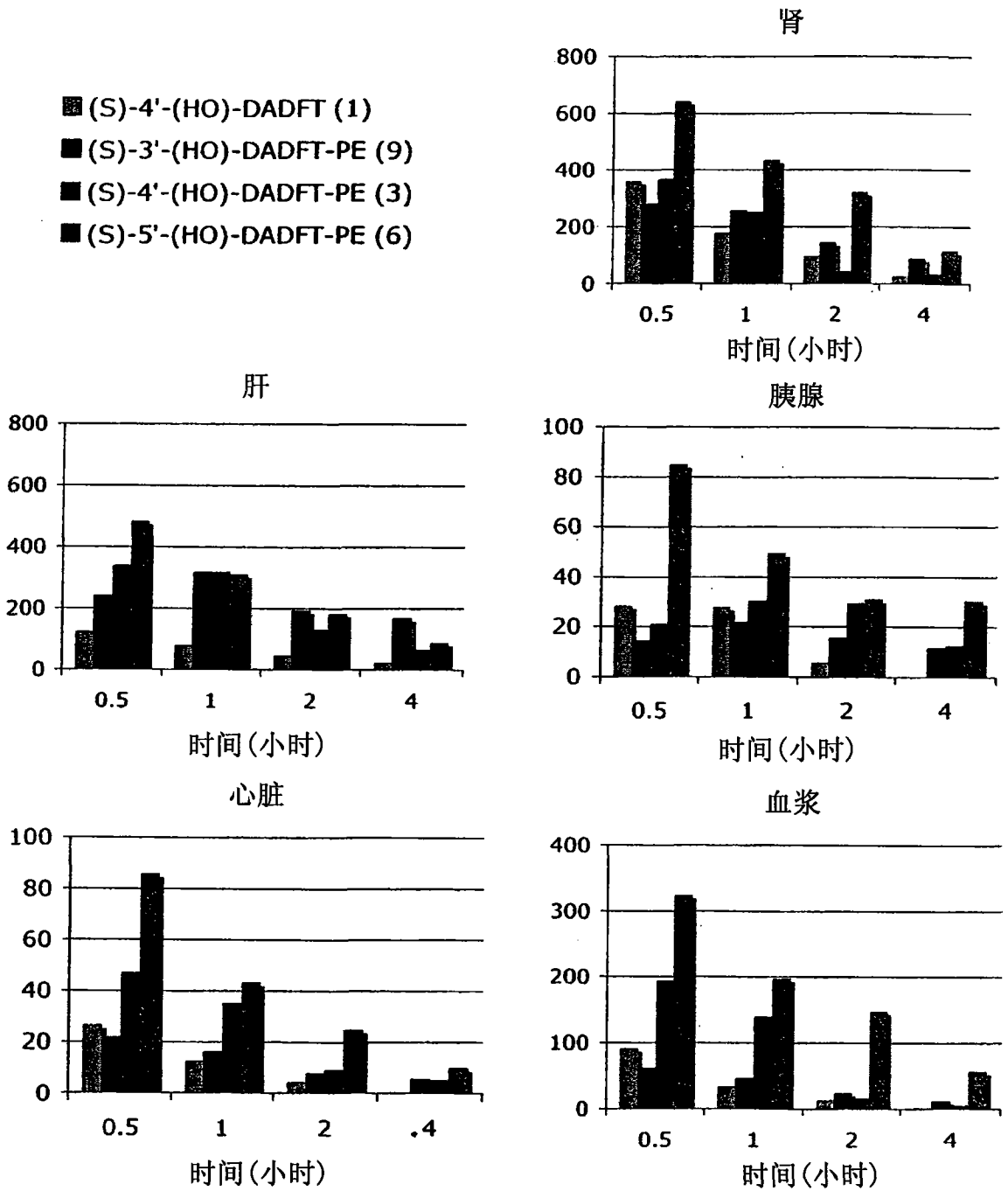
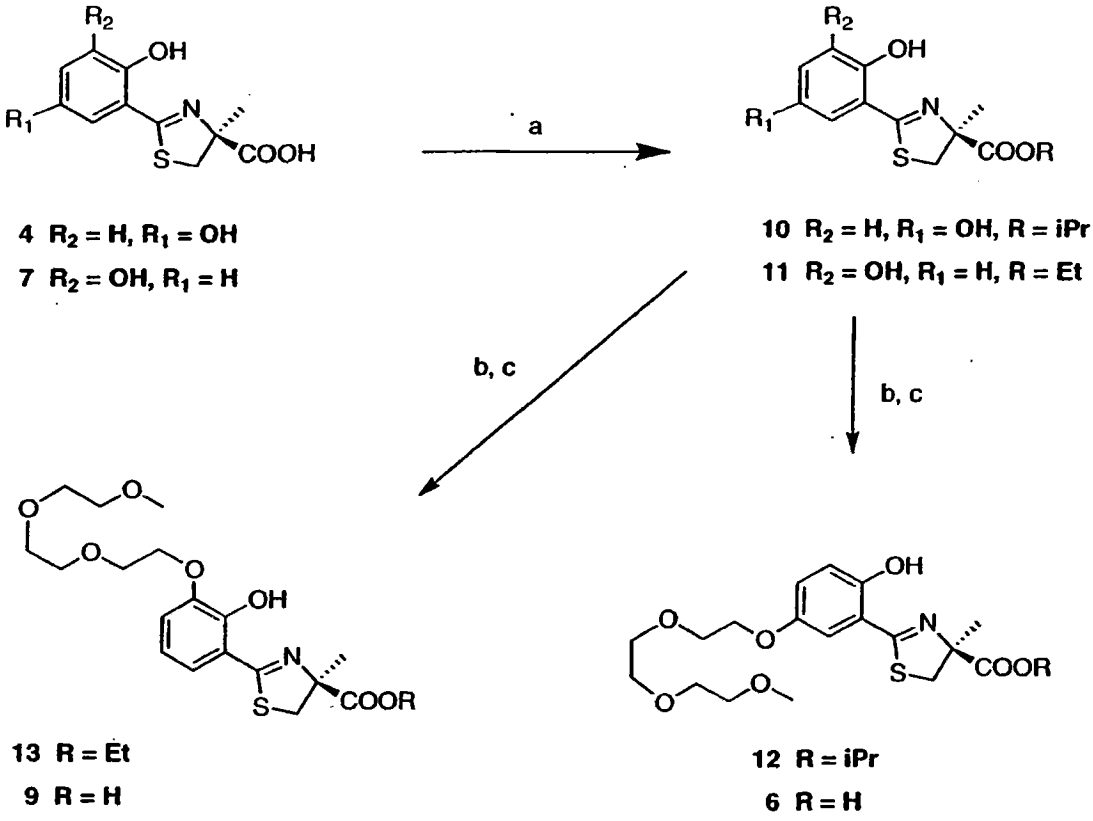

(S)-4'-(HO)-DADFT (1)
(S)-3'-(HO)-DADFT-PE (9)
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (3)
(S)-5'-(HO)-DADFT-PE (6)
肾
800
600
400
200
0
0.5
1
2
4
时间(小时)
肝
800
600
400
200
0
0.5
1
2
4
时间(小时)
胰腺
100
80
60
40
20
0
0.5
1
2
4
时间(小时)
心脏
100
80
60
40
20
0
0.5
1
2
4
时间(小时)
血浆
400
300
200
100
0
0.5
1
2
4
时间(小时)

图 4

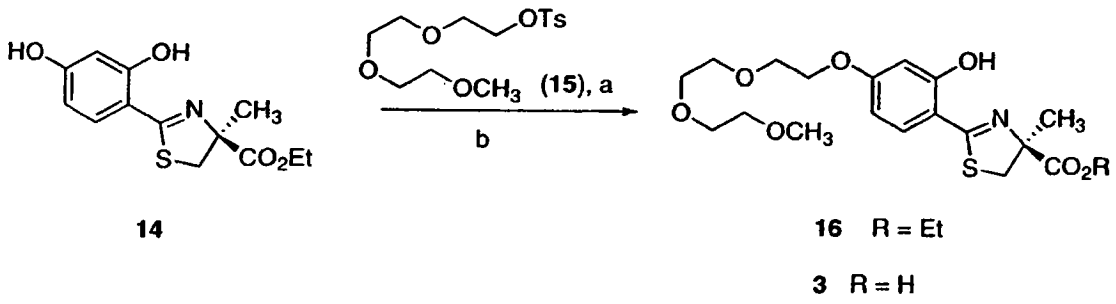


合成路线1. (S)-5'-(OH)-DADFT-PE(6)和(S)-3'-(OH)-DADFT-PE(9)的合成

[a] 试剂和条件: (a) EtI/*i*-PrI (1.8 当量), DIEA (1.8 当量), DMF, rt, 8 d, quant.; (b) $CH_3[O(CH_2)_2]_3OH$ (1.0 当量), DIPAD (1.2 当量), PPh_3 (1.2 当量), 无水 THF, 5 °C, 1 d, 52% (**12**), 25% (**13**); (c) 50% NaOH (13 当量), CH_3OH, 2 N HCl, rt, 97% (**6**), 60% (**9**).

图 5

合成路线1

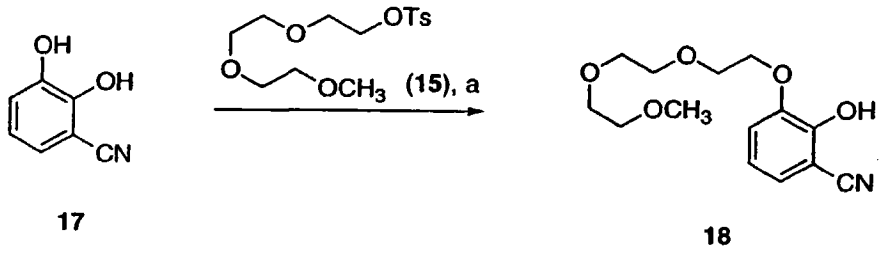


14

16 R = Et

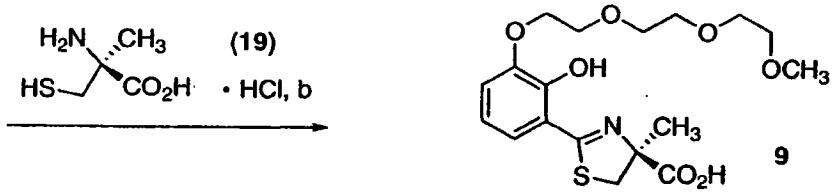
3 R = H

合成路线2



17

18



9

合成路线1. (S)-4'-(HO)-DADFT-PE(3)的合成

[a] 试剂和条件: (a) K_2CO_3 (2.1 当量), 丙酮, 82%; (b) 50% NaOH (13 当量), CH_3OH, then 1 N HCl, rt, 1 d, 95%.

合成路线2. (S)-3'-(HO)-DADFT-PE(9)的合成

[a] 试剂和条件: (a) 60% NaH (2.1 当量), DMSO, 70%; (b) CH_3OH (aq), pH 6, 70 °C, 16 h, 90%.

图 6