



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104114170 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201280069726.X

(22) 申请日 2012.12.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104114170 A

(43) 申请公布日 2014.10.22

(30) 优先权数据
61/576,920 2011.12.16 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014.08.14(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/069795 2012.12.14(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/090750 EN 2013.06.20(73) 专利权人 佛罗里达大学研究基金会
地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 R.J. 伯格隆

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 张文辉(51) Int.Cl.
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)(56) 对比文件
US 2004/0132789 A1, 2004.07.08
审查员 包宁疆

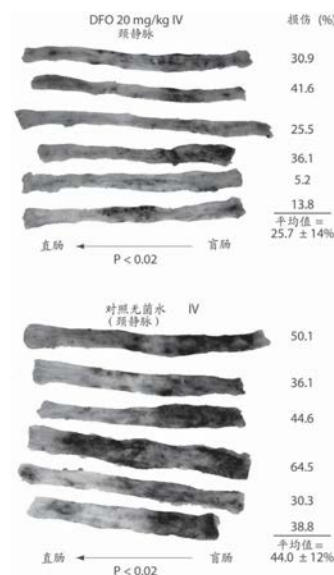
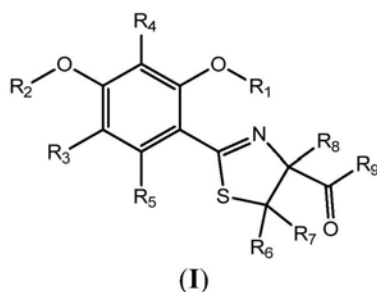
权利要求书3页 说明书32页 附图4页

(54) 发明名称

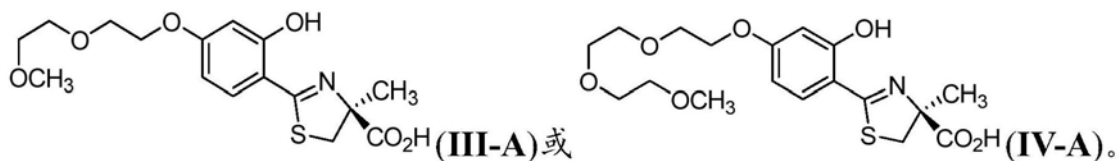
4'-去铁硫素类似物的用途

(57) 摘要

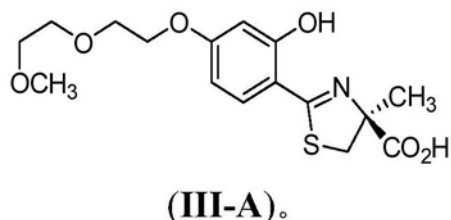
黄斑变性、闭合性头部损伤、卒中、易激性肠病和再灌注损伤均与由活性氧簇导致、在很多情况下可能是由于局部铁超负荷所致的生物损伤相关。本发明提供了使用式(I)的去铁硫素类似物治疗这些疾病和病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,所述类似物包含在该化合物的苯环的4'-位处的聚醚部分。



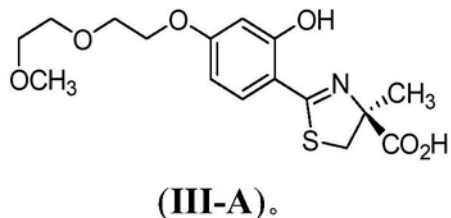
1. 式 (III-A) 或 (IV-A) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者中的与局部铁超负荷相关的黄斑变性的药物中的用途:



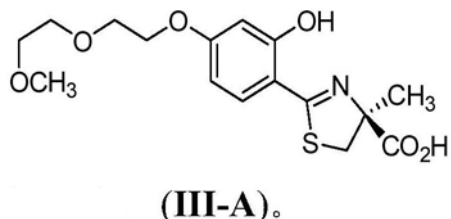
2. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A) 或其药学上可接受的盐:



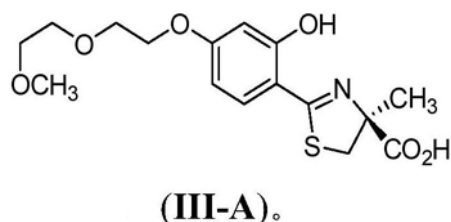
3. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A) 或其碱金属盐或碱土金属盐:



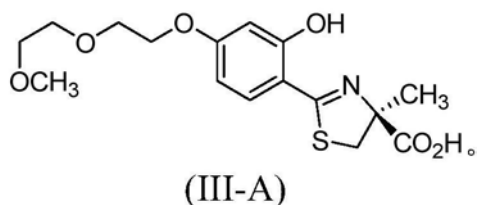
4. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A) 或其钠盐:



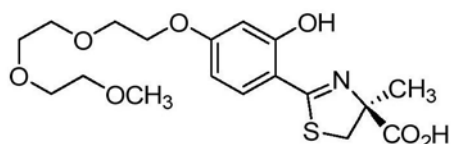
5. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A) 或其锂盐、钾盐、钙盐或镁盐:



6. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A):

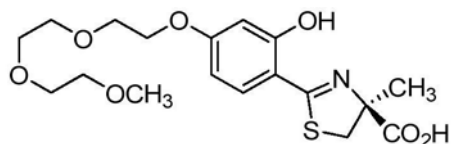


7. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (IV-A) 或其药学上可接受的盐:



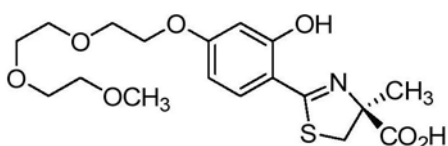
(IV-A)。

8. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (IV-A) 或其碱金属盐或碱土金属盐:



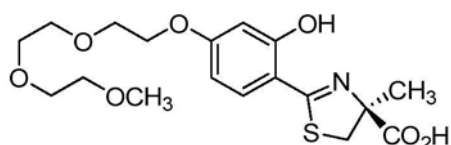
(IV-A)。

9. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (IV-A) 或其钠盐:



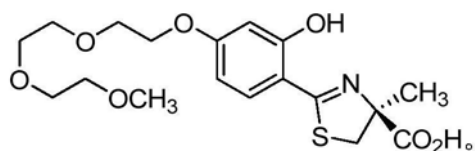
(IV-A)。

10. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (IV-A) 或其锂盐、钾盐、钙盐或镁盐:



(IV-A)。

11. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (IV-A):



(IV-A)

12. 权利要求1的用途, 其中所述化合物具有式 (III-A) 或 (IV-A) 或其药学可接受盐。

13. 权利要求1-12中任一项的用途, 其中所述药物适合于对所述受试者全身性施用。

14. 权利要求13的用途, 其中所述药物适合于对所述受试者口服施用。

15. 权利要求13的用途, 其中所述药物用于每隔一天对所述受试者施用。

16. 权利要求13的用途, 其中所述药物用于每三天对所述受试者施用。

17. 权利要求14的用途, 其中所述药物用于每隔一天对所述受试者施用。

18. 权利要求14的用途, 其中所述药物用于每三天对所述受试者施用。

19. 权利要求1-12或14-18中任一项的用途, 其中所述药物用于以0.1mg/kg-100mg/kg的每日剂量对所述受试者施用。

20. 权利要求13的用途, 其中所述药物用于以0.1mg/kg-100mg/kg的每日剂量对所述受试者施用。

21. 权利要求19的用途, 其中所述药物用于以0.1mg/kg-50mg/kg的每日剂量对所述受

试者施用。

22. 权利要求20的用途, 其中所述药物用于以0.1mg/kg-50mg/kg的每日剂量对所述受试者施用。

4'-去铁硫素类似物的用途

[0001] 相关申请

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求于2011年12月16日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/576,920的优先权,其引入本申请作为参考。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在美国政府支持下在美国国立卫生研究院国家糖尿病、消化系统疾病和肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health)给予的授权号R37DK049108下作出的。美国政府拥有本发明的某些权利。

[0005] 发明背景

[0006] 灵长类动物中铁代谢的特征在于高度有效的再循环过程。Brittenham, "Disorders of Iron Metabolism:Iron Deficiency and Overload" In Hematology: Basic Principles and Practice;3rd ed.;Hoffman et al.,Eds.;Churchill Livingstone:New York,2000;397-428.因此,没有清除该过渡金属的特定机制。由于缺乏铁清除机制,“过量铁”引入该封闭的代谢环路往往导致长期铁超负荷并最终导致生物损伤(例如,过氧化组织损伤)。有多种引入过量铁的途径,包括高铁饮食、急性铁摄入或金属的吸收不良。Conrad et al.“Iron Absorption and Transport”Am.J.Med.Sci.1999,318:213-229;Lieu et al.“The Roles of Iron in Health and Disease”Mol.Aspects Med.2001,22:1-87.在每一种上述情况中,可通过静脉切开术治疗受试者以降低铁水平。然而,对于因长期输血疗法引起的铁超负荷综合征,例如再生障碍性贫血和珠蛋白生成障碍性贫血(Olivieri et al.“Iron-chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia”Blood 1997,89:739-761;Vichinsky,“Current Issues with Blood Transfusions in Sickle Cell Disease”Semin.Hematol.2001,38:14-22;Kersten et al.“Long-Term Treatment of Transfusional Iron Overload with the Oral Iron Chelator Deferiprone(L1):A Dutch Multicenter Trial”Ann.Hematol.1996,73:247-252),静脉切开术并不是一项选择。在这些继发铁超负荷综合征中,过量铁的来源是输入的红细胞。由于除去红细胞以治疗铁超负荷达不到预期目的,因此一项除去铁的替代方法是螯合疗法。

[0007] 尽管已投入大量的努力研发处理由珠蛋白生成障碍性贫血引起的铁超负荷的新疗法,尤其是可口服给予的疗法,但是去铁胺B,一种由多毛链霉菌(*Streptomyces pilosus*)生成的六配位氧肟酸盐铁螯合剂仍然是可选用药。然而,去铁胺B并不是一种理想的螯合疗法,因为除铁效率较低。此外,去铁胺B的口服活性很差,因而需要肠胃外给药,这可导致不良的患者依从性,尤其是对于需要长期螯合疗法的患者而言。

[0008] 近年来,已研究了大量的合成金属螯合剂作为潜在的口服活性治疗剂,例如吡哆醛异烟酰胺(PIH)、羟基吡啶酮和N,N'-二-(2-羟基苄基乙二胺)-N,N'-二乙酸(HBED);然而,尚未证明这些合成螯合剂具有理想的金属螯合剂治疗所需的性质(例如,有效的螯合、适宜的口服活性和可接受的毒性)。也已经研究了铁载体(siderophores)包括肠菌素和红

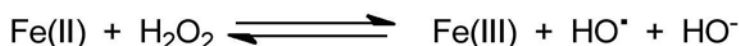
酵母酸。然而,肠菌素和红酵母酸均展现出不可接受的毒性,且均未表明可测量的口服活性。大体上,尽管已经研发了大量的铁载体和合成的金属螯合剂,但是大多数已被弃用,因为它们的性质并不适合用于治疗长期铁超负荷。

[0009] 也研究了分离自抗生素链霉菌(*Streptomyces antibioticus*)的基于噻唑啉的铁载体去铁硫素。已研究了去铁硫素(desferrithiocin)类似物,包括脱氮杂去铁硫素(desazadesferrithiocin)和去铁硫素聚醚类似物作为用于治疗铁超负荷的口服活性治疗剂。关于这些类似物的工作在以下国际PCT申请中有所描述:于1999年8月31日提交的PCT/US99/19691、于2003年9月9日提交的PCT/US2003/028304、于2006年3月22日提交的PCT/US2006/010945和于2008年3月14日提交的PCT/US2008/003433;将每一申请均引入本申请作为参考。已发现这些类似物可用于治疗与全身性铁超负荷相关的疾病,如由用于治疗珠蛋白生成障碍性贫血和其它输血依赖性贫血的长期输血疗法引起的那些疾病。研究去铁硫素类似物在铁超负荷患者中的安全性和有效性的II期临床试验正在进行。

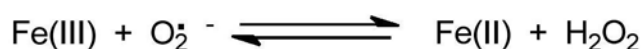
[0010] 尽管并非典型地与铁超负荷相关,疾病包括黄斑变性、卒中、易激性肠病(irritable bowel disease)、闭合性头部损伤和再灌注损伤均为与显著的发病率和死亡率相关的疾病。例如,黄斑变性导致中心视觉丧失而且是老年人失明和视力缺损的主要原因。患有黄斑变性的受试者由于它们的视力缺损而经常性地不能阅读或识别面孔。卒中是由大脑的某个区域缺乏血流所引起的并且取决于受影响的大脑区域,可导致不能移动身体一侧的四肢或者可影响言语或视觉。再灌注损伤是由于缺血组织血流恢复后的过氧化应激引起的。易激性肠病(IBD)是一种功能性肠病,其特征在于无任何可检测原因的腹痛和不适、胃气胀、腹泻和/或便秘。尽管在大多数患者中IBD不会导致更严重的问题,但是对于患有该病症的患者而言,其为慢性疼痛和疲劳的来源。最后,闭合性头部损伤是4岁以下儿童死亡的首要原因,且是青年人躯体残疾和认知缺损的最常见原因。所有的这些疾病均需要更好的治疗,包括治疗的新方法。

发明内容

[0011] 本发明源于以下认知:多种疾病包括黄斑变性、闭合性头部损伤、易激性肠病(IBD)、卒中、再灌注损伤以及其它疾病和病症的发病机制,涉及游离铁和活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)包括超氧阴离子、过氧化氢、次氯酸和羟基自由基以及其它更长期存活的游离自由基的生成。现在意识到这些自由基是多种疾病包括黄斑变性、头部损伤、IBD、卒中和再灌注损伤的重要贡献者。如本领域所理解的,游离铁有助于活性氧簇的形成。例如,生物系统中的 Fe^{+2} 离子与氧簇反应经由Fenton反应产生高度活性的羟基自由基(见以下方案)。所述羟基自由基是一种高度有效的氧化剂,其以扩散控制的速率与大多数有机物种如核酸、蛋白质和脂质反应。此外,超氧阴离子或生物还原剂(例如,抗坏血酸)可将产生的 Fe^{+3} 离子还原回 Fe^{+2} 以继续过氧化还原,从而形成一个有问题的循环。



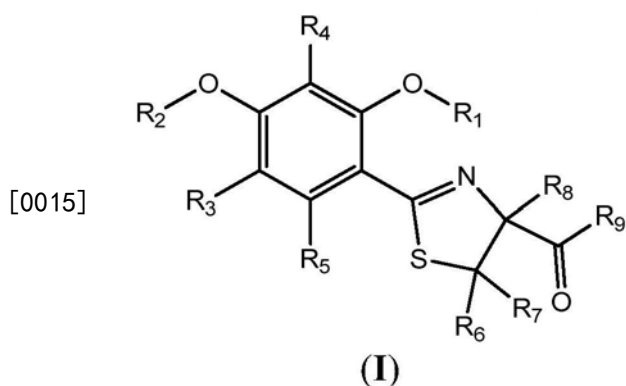
[0012]



[0013] 因此,导致出血和/或炎症应答的疾病或病症涉及以下可能:活性氧簇将与 Fe^{+2} 离子接触产生高度活性和破坏性的羟基自由基。即,从红细胞释放的铁与炎症细胞如中性粒

细胞产生的氧簇反应产生引起细胞和组织损伤的羟基自由基。因此,局部铁超负荷病症(例如,闭合性头部损伤、出血性卒中、IBD)的解决方案与全身性铁超负荷的解决方案相同—未处理的铁的整合和除去。

[0014] 已经研发了多种有效地从生物系统中整合和除去铁的去铁硫素类似物,包括去铁硫素聚醚类似物。参见以下国际PCT申请:于1999年8月31日提交的PCT/US99/19691、于2003年9月9日提交的PCT/US2003/028304、于2006年3月22日提交的PCT/US2006/010945、于2008年3月14日提交的PCT/US2008/003433、于2010年8月25日提交的PCT/US2010/002336;将每个申请引入本申请作为参考。因此本发明将此前仅建议用于治疗全身性金属超负荷的这些类似物应用于治疗与局部铁超负荷相关的疾病和病症,例如但不限于,黄斑变性、卒中、IBD、闭合性头部损伤和再灌注损伤。在一些实施方案中,本发明有用的去铁硫素类似物为式(I):



[0016] 其中 R_1 - R_9 如本申请所定义。在一些实施方案中,本发明使用了在苯环的4'-位具有聚醚部分的去铁硫素类似物(即, R_2 为聚醚部分)。已发现这些类似物可用于治疗与局部铁超负荷相关的疾病或病症,例如,其中铁通过出血或炎症应答被引入器官、组织或组织间隙的情况。在一些实施方案中,已发现这些类似物存在于脑脊液(CSF)中,因此其可用于治疗神经疾病如闭合性头部损伤或卒中。在一些实施方案中,已发现这些类似物穿透进入眼部,因此可用于治疗眼部疾病如黄斑变性。所有这些疾病均与各自组织或器官中未处理的或游离的铁引起的游离自由基相关。因此,这些组织和器官中游离铁的整合和除去将有效地预防或治疗这些疾病中的每一种疾病。

[0017] 基于该认知,本发明提供了治疗和预防与局部铁超负荷相关的疾病和病症的方法和用于治疗这类疾病和病症的药物组合物。本发明提供了此前已知的化合物在治疗与局部铁超负荷相关的疾病和病症中的新用途。本发明还提供了包括可用于治疗这类疾病和病症的化合物和组合物的试剂盒。

[0018] 一方面,本发明提供了预防或治疗黄斑变性的方法,其通过向受试者给予有效量的式(I)的化合物以预防或治疗黄斑变性。已发现式(I)的化合物进入眼部并整合和除去铁,所述铁被人们认为有助于眼中引起生物损伤的活性氧簇的生成。这类活性氧簇对眼睛的视网膜尤其有害。本发明还提供了适于眼部给药的药物组合物和式(I)的化合物和其组合物在治疗黄斑变性中的用途。在一些实施方案中,所述用于眼部给药的药物组合物为滴眼液形式。式(I)的化合物或其组合物也可全身性给药用于治疗黄斑变性。

[0019] 另一方面,本发明提供从已有血流进入或者具有局部铁超负荷的组织或器官除去铁的方法。例如,提供了治疗头部损伤包括闭合性头部损伤的方法。可被本发明的方法和组

合物治疗的闭合性头部损伤可由任意数量的以下原因引起,包括跌落、冲击、运动损伤、意外事故(包括交通事故)和袭击。在一些实施方案中,本发明的方法包括向受试者给予有效量的式(I)的化合物以分离由头部出血或血管损伤(vascular compromise)生成的铁。在一些实施方案中,所述受试者罹患闭合性头部损伤。在其它实施方案中,所述受试者罹患或有风险罹患卒中(例如,出血性卒中)。本发明还提供了用于治疗头部损伤的药物组合物和式(I)的化合物和其组合物在治疗头部损伤中的用途。在一些治疗头部损伤的实施方案中,全身性(例如,口服或肠胃外)给药所述式(I)的化合物或其组合物。

[0020] 另一方面,本发明提供了用于治疗卒中尤其是出血性卒中的方法。这类方法包括向有卒中危险或已经患有卒中的受试者给予式(I)的化合物。在一些实施方案中,所述方法包括向已经患有卒中或者有卒中危险的受试者给予有效量的式(I)的化合物。不希望受限于具体的理论,认为所给予的化合物分离由出血或血管损伤生成的铁从而预防或者至少减轻由活性氧簇引起的组织损伤。这类活性氧簇可由大脑出血产生的游离铁离子生成。在一些实施方案中,所述受试者罹患出血性卒中。在其它实施方案中,所述受试者有罹患出血性卒中的危险。本发明还提供了用于治疗卒中的药物组合物和式(I)的化合物和其组合物在治疗卒中中的用途。在一些治疗卒中的实施方案中,全身性(例如,口服或肠胃外)给药所述式(I)的化合物或其组合物。

[0021] 另一方面,本发明提供了预防或减轻再灌注损伤的方法。再灌注损伤由缺血期后血供返回组织时生成的活性氧簇引起。向有再灌注损伤风险的受试者给予式(I)的化合物或其组合物以预防活性氧簇或非活性的游离自由基物种的形成。缺血可由包括以下的多种原因引起:卒中、心肌梗死、其它组织或器官的梗死、手术(例如,心脏手术),以及器官捐献和移植。本发明还提供了用于预防和治疗再灌注损伤的药物组合物以及式(I)的化合物和其组合物在预防和治疗再灌注损伤中的用途。在预防或治疗再灌注损伤中,可局部或全身性地给予式(I)的化合物或其组合物。

[0022] 再一方面,本发明提供了治疗易激性肠病(IBD)的方法。已发现活性氧簇在IBD的发病机制中是重要的;因此如上治疗再灌注损伤所述,任何螯合和除去铁和/或分离游离自由基的化合物、组合物或治疗将可用于治疗IBD。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者给予有效量的式(I)的化合物或其组合物以治疗IBD。本发明还提供用于治疗IBD的药物组合物和式(I)的化合物和其组合物在治疗IBD中的用途。在治疗IBD中,可局部(例如,直肠)或全身性地给予式(I)的化合物或其组合物。

[0023] 本发明还提供了包含式(I)的化合物或其组合物的试剂盒以用于治疗黄斑变性、头部损伤(例如,闭合性头部损伤)、卒中(例如,出血性卒中)、再灌注损伤和IBD。这类试剂盒可包括所述化合物或组合物的一个或多个单位剂型以给予至受试者。在一些实施方案中,所述试剂盒可包括足够用于一个治疗疗程或具体时期(例如,一周、10天、14天、一月)的单位剂型。所述试剂盒还可包括为受试者或健康专家描述使用或开具处方信息的说明书。这类信息可能是管理机构如美国食品药品监督管理局(FDA)所要求的。所述试剂盒还可任选地包含用于给予所述化合物或组合物的装置,例如用于眼部给药的点滴器或者用于肠胃外给药的注射器。

[0024] 本发明的一项或多项实施方案的详细信息在以下具体实施方式、实施例、权利要求和附图中叙述。从本说明书和权利要求书可显而易见地得到本发明的其它特征、目的和

优点。

[0025] 本申请所引用的参考文献、网页、科学期刊文章、专利申请和已授权的专利引入本申请作为参考。

[0026] 定义

[0027] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。针对本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,75thEd.内封面来识别,而特定官能团如本申请所述进行定义。此外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和活性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。

[0028] 本发明的化合物可以具体的几何或立体异构形式存在。本发明涵盖所有这类化合物,包括其顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、外消旋混合物和它们的其它混合物,均落入本发明的范围之内。

[0029] 在优选一种异构体/对映异构体的情况中,在一些实施方案中,它可以基本上无相应的对映异构体的形式提供且还可被称为“光学富集的”或“对映体富集的”。本申请所用的“光学富集的”和“对映体富集的”意指所提供的化合物由显著更大比例的一种对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少约70%重量的优选对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少80%重量的优选对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少90%重量的优选对映异构体组成。在其它实施方案中,所述化合物由至少约95%、98%或99%重量的优选对映异构体组成。优选对映异构体可通过本领域技术人员已知的任意方法从外消旋混合物中分离,这些方法包括手性高效液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成及结晶或通过不对称合成制备。参见,例如Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0030] 除非另有说明,否则本申请所述的结构还意在包括区别仅仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有区别仅在于使用氘或氚替换氢,或使用¹³C或¹⁴C替换碳的结构的化合物包括在本发明的范围内。这类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或本发明的治疗剂。

[0031] 当列出一个数值范围时,其意欲涵盖每一个数值和该范围中的亚范围。例如“C₁₋₆”意欲涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0032] 本申请所用的术语“纯化的”、“基本上纯化的”和“分离的”指的是可用于本发明的化合物,其不含通常与自然状态的所述化合物相关的其它不相似的化合物,从而使得所述化合物包含至少0.5%、1%、5%、10%、20%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%的质量,以给定样品或组合物的重量计。在一项实施方案

中,这些术语指的是包含至少95%、98%、99%或99.9%的的质量的化合物,以给定样品或组合物的重量计。

[0033] 本申请所用的术语“酰基”,指的是具有以下通式的基团: $-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)OR^{X1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)SR^{X1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 和 $-C(=S)S(R^{X1})$ 、 $-C(=NR^{X1})R^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 和 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$,其中 R^{X1} 为氢、卤素;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;取代的或未取代的酰基,其为环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的脂肪族;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的杂脂肪族;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的烷基;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的烯基;取代的或未取代的炔基;取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、单-或二-脂肪族氨基、单或二-杂脂肪族氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-杂烷基氨基、单-或二-芳基氨基或单-或二-杂芳基氨基;或两个 R^{X1} 基团一起形成5-至6-元杂环。示例性的酰基基团包括醛($-CHO$)、羧酸($-CO_2H$)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氨基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0034] 术语“酰基氧基”指的是式($-OR^i$)的“取代的羟基”,其中 R^i 为任选取代的如本申请所定义的酰基基团,且氧部分直接与母体分子连接。

[0035] 本申请所用的术语“脂肪族”包括饱和的和不饱和的、非芳族的、直链(即非支链)、支链、非环状和环状(即碳环)烃,其任选被一个或多个官能团取代。如本领域的普通技术人员所理解的,本申请的“脂肪族”意欲包括但不限于,烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此,本申请所用的术语“烷基”包括直链烷基、支链烷基和环烷基基团。类似的惯例适用于其它通用术语如“烯基”、“炔基”等。此外,本申请所用的术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖取代的和未取代的基团。在一些实施方案中,本申请所用的“脂肪族”用于指代那些具有1-20个碳原子的脂肪族基团(环状、非环状、取代的、未取代的、支链的或非支链的)。脂肪族基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氨基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0036] 本申请所用的术语“烷基”指的是饱和、直链或支链烃基,其通过除去单个氢原子衍生自含1至20个碳原子的烃部分。在一些实施方案中,本发明所使用的烷基基团含有1-20

个碳原子。在另一项实施方案中,本发明所使用的烷基基团含有1-15个碳原子。在另一项实施方案中,所使用的烷基基团含有1-10个碳原子。在另一项实施方案中,所使用的烷基基团含有1-8个碳原子。在另一项实施方案中,所使用的烷基基团含有1-5个碳原子。烷基的实例包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基等,其可带有一个或多个取代基。烷基基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0037] 本申请所用的术语“烯基”指通过除去单个氢原子衍生自具有至少一个碳碳双键的直链或支链烃部分的单价基团。在一些实施方案中,本发明所使用的烯基基团含有2-20个碳原子。在一些实施方案中,本发明所使用的烯基基团含有2-15个碳原子。在另一项实施方案中,所使用的烯基基团含有2-10个碳原子。在其它实施方案中,所述烯基基团含有2-8个碳原子。在再其它实施方案中,所述烯基基团含有2-5个碳原子。烯基基团包括例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等,其可带有一个或多个取代基。烯基基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0038] 本申请所用的术语“炔基”指的是通过除去单个氢原子衍生自具有至少一个碳碳三键的直链或直链烃的单价基团。在一些实施方案中,本发明所使用的炔基基团含有2-20个碳原子。在一些实施方案中,本发明所使用的炔基基团含有2-15个碳原子。在另一项实施方案中,所使用的炔基基团含有2-10个碳原子。在其它实施方案中,所述炔基基团含有2-8个碳原子。在再其它实施方案中,所述炔基基团含有2-5个碳原子。代表性的炔基基团包括例如,乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等,其可带有一个或多个取代基。炔基基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0039] 示例性碳原子取代基包括但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=

0) R^{aa} 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0040] 或者一个碳原子上的两个偕氢被基团 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 取代；

[0041] 各个情况中的 R^{aa} 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{aa} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0042] 各个情况中 R^{bb} 独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0043] 各个情况中的 R^{cc} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0044] 各个情况中的 R^{dd} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基可一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

[0045] 各个情况中的 R^{ee} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环

基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代；

[0046] 各个情况中的 R^{ff} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代；且

[0047] 各个情况中的 R^{gg} 独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC(C_{1-6} 烷基)、-ON(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C_{1-6} 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1-6} 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基))、-N(OH)(C_{1-6} 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC(C_{1-6} 烷基)、-SS(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-OC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-OCO₂(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-NHCO₂(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)OC(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-C(=NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂NH(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C(C_{1-6} 烷基)、-SO₂OC(C_{1-6} 烷基)、-OSO₂C(C_{1-6} 烷基)、-SOC(C_{1-6} 烷基)、-Si(C_{1-6} 烷基)₃、-OSi(C_{1-6} 烷基)₃、-C(=S)N(C_{1-6} 烷基)₂、C(=S)NH(C_{1-6} 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1-6} 烷基)、-C(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-SC(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-P(=O)₂(C_{1-6} 烷基)、-P(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(OC(C_{1-6} 烷基)₂)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或者两个偕 R^{gg} 取代基可一起形成=O或=S；其中X⁻为抗衡离子。

[0048] 本申请所用的术语“氨基”指的是式(-NH₂)的基团。“取代的氨基”指的是单取代的胺(-NHR^h)或二取代的胺(-NR^h₂)，其中R^h取代基为本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，适宜的氨基保护基；脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。在一些实施方案中，所述二取代氨基基团(-NR^h₂)的R^h取代基形成5-至6-元杂环。

[0049] 术语“烷氧基”指的是式(-ORⁱ)的“取代的羟基”，其中Rⁱ为任选取代的本申请所定义的烷基基团，且氧部分直接与母体分子连接。

[0050] 术语“烷基硫基”指的是式(-SR^r)的“取代的巯基”，其中R^r为任选取代的本申请所定义的烷基基团，且硫部分直接与母体分子连接。

[0051] 术语“烷基氨基”指的是式(-NR^h₂)的“取代的氨基”，其中R^h独立地为氢或任选取代的本申请所定义的烷基基团，且氮部分直接与母体分子连接。

[0052] 本申请所用的术语“芳基”指的是具有3-20个环原子的稳定的芳族单-或多环体系，其中所有的环原子均为碳，且所述芳基可以是取代的或未取代的。在本发明的一些实施方案中，“芳基”指的是具有1、2或3个芳族环的单环、二环或三环C₄-C₂₀芳族环系，所述芳族环包括但不限于，苯基、联苯基、萘基等，其可带有一个或多个取代基。芳基取代基包括但不限于，本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、

杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0053] 本申请所用的术语“芳基烷基”指的是芳基取代的烷基基团,其中术语“芳基”和“烷基”为本申请所定义,且其中所述芳基基团与所述烷基基团连接,所述烷基基团继而与母体分子连接。示例性芳基烷基基团为苄基。

[0054] 术语“芳基氧基”指的是式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 为任选取代的本申请所定义的芳基基团,且氧部分直接与母体分子连接。

[0055] 术语“芳基氨基”指的是式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的芳基基团,且氮部分直接与母体分子连接。

[0056] 术语“芳基硫基”指的是式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其中 R^r 为任选取代的本申请所定义的芳基基团,且硫部分直接与母体分子连接。

[0057] 本申请所用的术语“叠氮基”指的是式 $(-N_3)$ 的基团。

[0058] 本申请所用的术语“氰基”指的是式 $(-CN)$ 的基团。

[0059] 本申请所用的术语“卤代”和“卤素”指的是选自以下的原子:氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)和碘(碘代,-I)。

[0060] 本申请所用的术语“杂脂肪族”指的是本申请所定义的脂肪族部分,其包括饱和和不饱和、非芳族的、直链(即,非支链)、支链、非环状、环状(即杂环)或多环烃,其任选被一个或多个官能团取代,且含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。在一些实施方案中,杂脂肪族部分通过一个或多个取代基独立的取代其上的一个或多个氢原子而被取代。如本领域普通技术人员所理解的,本申请的“杂脂肪族”意欲包括但不限于,杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环烷基、杂环烯基和杂环炔基部分。因此,术语“杂脂肪族”包括术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等。此外,本申请所用的术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等涵盖取代的和未取代的基团。在一些实施方案中,本申请所用的“杂脂肪族”用于指代那些具有1-20个碳原子的杂脂肪族基团(环状、非环状、取代的、未取代的、支链或非支链)。杂脂肪族基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚硫酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0061] 本申请所用的术语“杂烷基”指的是本申请所定义的烷基部分,其含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0062] 本申请所用的术语“杂烯基”指的是本申请所定义的烯基部分,其含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0063] 本申请所用的术语“杂炔基”指的是本申请所定义的炔基部分,其含有一个或多个

氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0064] 术语“杂烷基氨基”指的是式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的杂烷基基团,且氮部分直接与母体分子连接。

[0065] 术语“杂烷基氧基”指的是式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 为任选取代的本申请所定义的杂烷基基团,且氧部分直接与母体分子连接。

[0066] 术语“杂烷基硫基”指的是式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其 R^r 为任选取代的本申请所定义的杂烷基基团,且硫部分直接与母体分子连接。

[0067] 本申请所用的术语“杂环的”、“杂环”或“杂环基”指的是环状杂脂肪族基团。杂环基团指的是非芳族的、部分不饱和或完全饱和的、3-12元环系,其包括3至8个原子大小的单环和可包括稠合至非芳族环的芳族5-或6-元芳基或杂芳基基团的二环和三环环系。这些杂环包括那些具有1至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的杂环,其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化且所述氮杂原子可任选被季铵化。在一些实施方案中,术语杂环指的是非芳族5-、6-或7-元环或多环基团,其中至少一个环原子为选自O、S和N的杂原子(其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化),且其余环原子为碳,该基团经由任一环原子与分子的其它部分连接。杂环基团包括但不限于,包含具有1至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合的5-、6或7-元环的双环或三环基团,其中(i)每个5-元环具有0至2个双键,每个6-元环具有0至2个双键,且每个7-元环具有0至3个双键,(ii)所述氮和硫杂原子可任选被氧化,(iii)所述氮原子可任选被季铵化,和(iv)任一上述杂环可稠合至芳基或杂芳基环。示例性杂环包括氮杂环丙基、氮杂环丁基、1,3-二氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环辛基(azocanyl)、硫杂环丙基(thiaranyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、硫杂环己基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基(tetrahydropuranyl)、二噁烷基、氧硫杂环戊基、吗啉基、硫氧杂环己基(thioxanyl)、四氢萘基等,其可带有一个或多个取代基。取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚硫酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0068] 本申请所用的术语“杂芳基”是指具有3到20个环原子的稳定芳族单环或多环环系,其中一个环原子选自S、O和N;0、1或2个环原子为独立选自S、O和N的额外杂原子;且其余环原子为碳,所述基团经由任一环原子与分子的其它部分连接。示例性杂芳基包括但不限于,吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯嗪基(pyryrolyzinylyl)、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基、喹唑啉基(quinazolinyl)、酞嗪基、萘啶基(naphthridinyl)、喹喔啉基、噻吩基、硫茛基(thianaphthenyl)、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、噻唑啉基(thiazolinyl)、异噻唑基、噻二唑啉基(thiadiazolinyl)、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(oxadiazolinyl)、噁二唑基(oxadiazolinyl)等,其可带有一个或多个取代基。杂芳基取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族

基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚硫酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0069] 本申请所用的术语“亚杂芳基”是指通过去除两个氢原子由本申请所定义的杂芳基衍生的二价基团。亚杂芳基可以是取代的或未取代的。此外,亚杂芳基可作为连接基团并入本申请所定义的亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基或亚杂炔基中。亚杂芳基取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0070] 术语“杂芳基氨基”是指式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的杂芳基,且氮部分直接与母体分子连接。

[0071] 术语“杂芳基氧基”是指式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 是任选取代的本申请所定义的杂芳基,且氧部分直接与母体分子连接。

[0072] 术语“杂芳基硫基”是指式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其中 R^r 是任选取代的本申请所定义的杂芳基,且硫部分直接与母体分子连接。

[0073] 本申请所用的术语“羟基(hydroxy/hydroxyl)”是指式 $(-OH)$ 的基团。“取代的羟基”是指式 $(-OR^i)$ 的基团,其中 R^i 可为产生稳定部分的任意取代基(例如,适宜的羟基保护基;脂肪族基、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、硝基、烷基芳基、芳基烷基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0074] 本申请所用的术语“亚氨基”是指式 $(=NR^r)$ 的基团,其中 R^r 对应于氢或导致形成稳定部分的本申请所述的任意取代基(例如,适宜的氨基保护基;脂肪族基、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、羟基、烷基芳基、芳基烷基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。在某些实施方案中,亚氨基是指 $=NH$,其中 R^r 为氢。

[0075] 本申请所用的术语“异氰基”是指式 $(-NC)$ 的基团。

[0076] 本申请所用的术语“硝基”是指式 $(-NO_2)$ 的基团。

[0077] 本申请所用的术语“氧代”是指式 $(=O)$ 的基团。

[0078] 本申请所用的术语“稳定部分”优选指的是具有足以允许制备的稳定性并且在充足的时期内保持其完整性以用于本申请所详述的目的的部分。

[0079] 本申请所用的“保护基”是本领域熟知的并且包括在Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 4th edition, Wiley-Interscience, 2006中详述的那些,将其整体引入本申请作为参考。适宜的氨基保护基包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸

2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯(Voc)、氨基甲酸烯丙基酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、氨基甲酸烷基二硫基酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基磺基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄酯、氨基甲酸对-(二羟基氧硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、苯并噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苯基氨基硫羰基衍生物、氨基甲酸叔戊基酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基羰基乙烯基酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫苄基氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异

丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-苯亚甲基胺、N-对甲氧基苯亚甲基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基苯亚甲基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸(borinic acid)衍生物、N-[苯基(五烷基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0080] 本申请中使用的“适合的羟基保护基”是本领域中众所周知的且包括Greene(1999)中详述的那些。适合的羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(对AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、S,S-二氧化4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、N-氧化3-甲基-2-吡啶甲基、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊-2-基、S,S-二氧化苯并异噻唑基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基

(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫基乙缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三苯甲酸酯)、碳酸烷基酯·甲基酯、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、碳酸烷基酯·乙基酯、碳酸烷基酯·2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙基酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙基酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)乙基酯(Peoc)、碳酸烷基酯·异丁基酯、碳酸烷基酯·乙烯基酯、碳酸烷基酯·烯丙基酯、碳酸烷基酯·对硝基苯基酯、碳酸烷基酯·苄基酯、碳酸烷基酯·对甲氧基苄基酯、碳酸烷基酯·3,4-二甲氧基苄基酯、碳酸烷基酯·邻硝基苄基酯、碳酸烷基酯·对硝基苄基酯、硫代碳酸烷基酯·S-苄基酯、碳酸4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲基酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代磷基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、磺酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。为保护1,2-或1,3-二醇,保护基包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、丙酮化物(acetonide)、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、苯亚甲基缩醛、对甲氧基苯亚甲基缩醛、2,4-二甲氧基苯亚甲基缩酮、3,4-二甲氧基苯亚甲基缩醛、2-硝基苯亚甲基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基亚乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、 α -甲氧基苯亚甲基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)苯亚甲基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二叔丁基亚甲硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚甲硅氧烷基)衍生物(TIPDS)、四叔丁氧基二甲硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、硼酸乙酯和硼酸苯酯。

[0081] 本申请中使用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类和低等动物组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等且与合理的效益/风险比相称的盐。本领域中众所周知药学上可接受的盐。举例来说,Berge等人于J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐;所述文献是以引用的方式并入本申请中。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合的无机和有机酸以及无机和有机碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等无机酸形成的盐或氨基与例如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸形成的盐,或通过使用例如离子交换法等本领域中使用的其它方法形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸

盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时,其它药理学上可接受的盐包括使用例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根等抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0082] 本申请所用的术语“受试者”指的是任意动物。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,本申请所用的术语“受试者”指的是人(例如,男人、女人或儿童)。所述人可为两种性别中的任一种且可在任何发育阶段。在一些实施方案中,所述受试者被诊断有待治疗的病症或疾病(例如,黄斑变性、卒中、IBD、闭合性头部损伤)。在其它实施方案中,所述受试者有发展所述病症或疾病的危险。在一些实施方案中,所述受试者为实验动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。所述实验动物可以是遗传工程动物。在一些实施方案中,所述受试者可以是家养动物(例如,狗、猫、鸟、马、牛、山羊、绵羊)。

[0083] 本申请所用的术语“给予”、“给药”或“施用”指的是植入、吸收、摄取、注射或吸入式(I)的化合物或其药物组合物。

[0084] 本申请所用的术语“治疗”指的是逆转、缓和、延迟本申请所述的疾病或病症或其一种或多种征象或症状的发作,或抑制本申请所述的疾病或病症或其一种或多种征象或症状的进展。在一些实施方案中,可在已经进展或观察到一种或多种征象或症状后给予治疗。在其它实施方案中,可在无所述疾病或病症的征象或症状的情况下给予治疗。例如,可在症状发作前(例如,鉴于症状史和/或鉴于遗传或其它易感因素)将治疗给予至易感个体。也可在症状解除后继续给予治疗,例如以延迟或预防复发。

[0085] 本申请所用的术语“有效量”和“治疗有效量”指的是当向受试者给予时,可有效地(至少部分地)治疗受试者所患病症(例如,慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病、干眼症、纤维化、瘢痕形成、血管发生、病毒感染、疟疾、缺血损伤、移植和移植排斥、神经变性疾病或美容适应症)的本发明化合物的量或浓度。

[0086] 术语“局部铁超负荷”指的是涉及组织或器官中未处理的铁的蓄积的任何疾病或病症。局部铁超负荷通常不涉及受试者的全身但可涉及不止一个器官或组织。任何组织或器官中的未处理的铁通常是不希望的,而且也是本发明治疗的焦点。所述治疗可涉及从组织或器官中尽可能多得除去铁或可仅涉及除去过量的铁。与局部铁超负荷相关的疾病和病症的实例包括但不限于,黄斑变性、IBD、再灌注损伤、卒中(包括出血性卒中)和闭合性头部损伤;然而,任何局部铁超负荷的疾病或病症可如本申请所述治疗。在一些实施方案中,术语“局部铁超负荷”不包括与全身铁超负荷(例如,与长期输血疗法、遗传性血色病等相关的全身铁超负荷)相关的疾病或病症。局部铁超负荷的治疗可以是全身性或局部性给予有效量的式(I)的化合物。

[0087] 术语“活性氧簇”或“ROS”指的是通过氧的不完全还原形成的分子或离子。活性氧

簇包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化物如过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($HO^{\cdot}$)和次氯酸($HClO$)。这些分子通常是化学反应性的。活性氧簇可通过任意数量的机制(例如,酶促、通过电离辐射、通过氧与金属反应)形成。在一些实施方案中,所述活性氧簇通过铁离子如 Fe^{+2} 还原氧形成。

[0088] 术语“闭合性头部损伤”指的是不穿透颅骨的任何头部损伤。闭合性头部损伤可因跌落、冲击、意外事故(包括交通事故)和袭击造成。闭合性头部损伤可导致出血或脑肿胀,其可导致颅内压升高,进而依次导致永久性脑损伤或甚至死亡。各种类型的闭合性头部损伤包括脑震荡、脑挫伤、弥漫性轴索损伤和血肿。

[0089] 术语“互变异构体”指的是化合物的特定异构体,其中氢和双键相对于该分子的其它原子改变了位置。对于存在的一对互变异构体,一定存在互变机理。互变异构体的实例包括酮-烯醇形式、亚胺-烯胺形式、酰胺-亚胺基醇形式、脒(amidine)-脒(aminidine)形式、亚硝基-肟形式、硫酮-烯硫醇形式、N-亚硝基-羟基偶氮形式、硝基-酸式-硝基形式、内酰胺-内酰亚胺形式、烯酮-炔醇形式、烯胺-烯胺形式和吡啶酮-羟基吡啶形式。

附图说明

[0090] 图1显示从经去铁胺(DF0)(20mg/kg) IV和无菌水(对照)处理30分钟然后经4%乙酸处理的大鼠得到的代表性结肠。各结肠被固定从而使得盲肠在右侧而直肠在左侧。

[0091] 图2是显示大鼠中口服(po)给药300 μ mol/kg各化合物后,在各时间点血浆中Deferitritin、(S)-4'- (HO) -DADFT-PE (IV-A) 和 (S)-4'- (HO) -DADFT-norPE (III-A) 的浓度的条形图。

[0092] 图3是显示大鼠中皮下(sc)给药300 μ mol/kg各化合物后,在各时间点血浆中Deferitritin、(S)-4'- (HO) -DADFT-PE (IV-A) 和 (S)-4'- (HO) -DADFT-norPE (III-A) 的浓度的条形图。

[0093] 图4显示针对在灌注大鼠中皮下(SC)给予300 μ mol/kg (S)-4'- (HO) -DADFT-norPE (III-A) 的血浆浓度与眼中浓度的相关性。

[0094] 图5显示在非灌注大鼠中皮下(SC)给予300 μ mol/kg (S)-4'- (HO) -DADFT-norPE (III-A) 的血浆浓度与眼中浓度的相关性。

具体实施方式

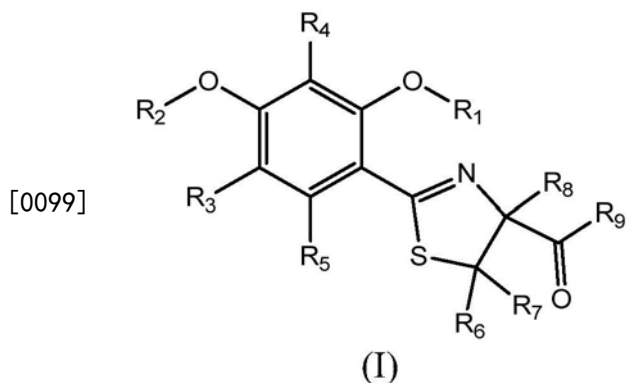
[0095] 已经描述了多种去铁硫素类似物用于治疗由钉输血疗法、高铁饮食、急性铁摄入或吸收不良造成的全身铁超负荷。现在已经发现这类类似物可用于治疗或预防与局部铁超负荷相关的疾病和病症,其中特定组织或器官中铁的局部浓度有助于病理过程。例如,组织或器官中未处理的 Fe^{+2} 离子可导致羟自由基或其它导致组织或细胞损伤的活性氧簇的产生。因此,预期式(I)的去铁硫素类似物,尤其是那些在苯环的4'-位具有聚醚部分的类似物,可用于治疗黄斑变性、闭合性头部损伤、再灌注损伤和卒中。不希望受限于任何特定的理论,认为式(I)的化合物螯合铁并阻止其参与活性氧簇的生成。式(I)的化合物也可用作自由基清除剂,从而限制活性氧簇或其它自由基的损伤。因此,本发明提供治疗和预防与局部铁超负荷相关的疾病和病症的方法,以及用于本发明方法的药物组合物和试剂盒。

[0096] 有用的化合物

[0097] 预期式(I)的去铁硫素类似物可用于预防和治疗与铁超负荷尤其是局部铁超负荷

相关的疾病和病症。这类类似物此前已在以下国际PCT申请中有所描述：于2006年3月22日提交的PCT/US2006/010945, W02006/017626和于2010年8月25日提交的PCT/US2010/002336 (以W02011/028255公开)；和于2007年10月4日提交的美国专利申请U.S.S.N.11/973,001 (以US2008/0214630公开)；以上申请的每一个均引入本申请作为参考。预期在苯环的4'-位具有聚醚部分的化合物在本发明的方法和组合物中尤其有用。

[0098] 在一些实施方案中,可用于本发明的化合物为式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、溶剂合物、水合物或多晶型物:



[0100] 其中:

[0101] R_1 为氢、烷基或酰基;

[0102] R_2 为氢、烷基或 $-(CH_2)_n-O-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$;

[0103] R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、烷基、芳基烷基或 $-OR_{10}$;

[0104] R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地为氢、卤素、烷基或 $-OR_{12}$;

[0105] R_9 为 $-OR_{11}$ 或 $-SR_{11}$;

[0106] R_{10} 为氢、烷基或酰基;

[0107] R_{11} 为氢或烷基;

[0108] R_{12} 为氢或烷基;

[0109] R' 为烷基;

[0110] 各个情况中的n独立地为包括1至8在内的整数;

[0111] x为包括1至8在内的整数;且

[0112] y为包括0至8在内的整数。

[0113] 在式(I)的化合物中, R^1 为氢、烷基或酰基。在一些实施方案中, R^1 为氢。在一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 为甲基。在一些实施方案中, R^1 为乙基。在一些实施方案中, R^1 为丙基。在一些实施方案中, R^1 为酰基。在一些实施方案中, R^1 为乙酰基。

[0114] 在式(I)的化合物中, R_2 为氢、烷基或 $-(CH_2)_n-O-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$ 。在一些实施方案中, R_2 为氢。在一些实施方案中, R_2 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_2 为甲基。在一些实施方案中, R_2 为乙基。在一些实施方案中, R_2 为丙基。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_n-O-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$ 。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 。

[0115] 在式(I)的化合物中,n为包括1至8在内的整数。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在一些实施方案中,n为5。

[0116] 在式(I)的化合物中,x为包括1至8在内的整数。在一些实施方案中,x为1。在一些实施方案中,x为2。在一些实施方案中,x为3。在一些实施方案中,x为4。在一些实施方案中,x为5。

[0117] 在式(I)的化合物中,y为包括0至8在内的整数。在一些实施方案中,y为0。在一些实施方案中,y为1。在一些实施方案中,y为2。在一些实施方案中,y为3。在一些实施方案中,y为4。在一些实施方案中,y为5。

[0118] 在式(I)的化合物中,R'为烷基。在一些实施方案中,R'为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R'为甲基。在一些实施方案中,R'为乙基。在一些实施方案中,R'为丙基。

[0119] 在式(I)的化合物中,R₃各自独立地为氢、烷基、芳基烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中,R₃为氢。在一些实施方案中,R₃为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₃为甲基。在一些实施方案中,R₃为乙基。在一些实施方案中,R₃为丙基。在一些实施方案中,R₃为-OH。在一些实施方案中,R₃为-OCH₃。

[0120] 在式(I)的化合物中,R₄各自独立地为氢、烷基、芳基烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中,R₄为氢。在一些实施方案中,R₄为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₄为甲基。在一些实施方案中,R₄为乙基。在一些实施方案中,R₄为丙基。在一些实施方案中,R₄为-OH。在一些实施方案中,R₄为-OCH₃。

[0121] 在式(I)的化合物中,R₅各自独立地为氢、烷基、芳基烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中,R₅为氢。在一些实施方案中,R₅为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₅为甲基。在一些实施方案中,R₅为乙基。在一些实施方案中,R₅为丙基。在一些实施方案中,R₅为-OH。在一些实施方案中,R₅为-OCH₃。

[0122] 在一些实施方案中,R₃、R₄和R₅均为氢。在一些实施方案中,R₃、R₄和R₅至少一个为氢。在一些实施方案中,R₃、R₄和R₅至少两个为氢。

[0123] 在式(I)的化合物中,R₆为氢、卤素、烷基或-OR₁₂。在一些实施方案中,R₆为氢。在一些实施方案中,R₆为卤素。在一些实施方案中,R₆为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为甲基。在一些实施方案中,R₆为乙基。在一些实施方案中,R₆为丙基。在一些实施方案中,R₆为-OH。在一些实施方案中,R₆为-OCH₃。

[0124] 在式(I)的化合物中,R₇为氢、卤素、烷基或-OR₁₂。在一些实施方案中,R₇为氢。在一些实施方案中,R₇为卤素。在一些实施方案中,R₇为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为甲基。在一些实施方案中,R₇为乙基。在一些实施方案中,R₇为丙基。在一些实施方案中,R₇为-OH。在一些实施方案中,R₇为-OCH₃。

[0125] 在一些实施方案中,R₆和R₇均为氢。在一些实施方案中,R₆和R₇至少一个为氢。

[0126] 在式(I)的化合物中,R₈为氢、卤素、烷基或-OR₁₂。在一些实施方案中,R₈为氢。在一些实施方案中,R₈为卤素。在一些实施方案中,R₈为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₈为甲基。在一些实施方案中,R₈为乙基。在一些实施方案中,R₈为丙基。在一些实施方案中,R₈为-OH。在一些实施方案中,R₈为-OCH₃。

[0127] 在式(I)的化合物中,R₉为-OR₁₁或-SR₁₁,其中R₁₁为氢或烷基。在一些实施方案中,R₉为-OH。在一些实施方案中,R₉为-OCH₃。在一些实施方案中,R₉为-OCH₂CH₃。在一些实施方案中,R₉为-OCH(CH₃)₂。在一些实施方案中,R₉为-SCH₃。在一些实施方案中,R₉为-SCH₂CH₃。在一些实施方案中,R₉为-SCH₂CH₂CH₃。在一些实施方案中,R₉为-SCH(CH₃)₂。在一些实施方案中,R₉

为 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中, R_{11} 为氢。在一些实施方案中, R_{11} 为 C_1 - C_6 烷基。

[0128] 在一些实施方案中, R_6 为氢, R_7 为氢,且 R_8 为甲基。

[0129] 在一些实施方案中, R_3 为氢, R_4 为氢, R_5 为氢, R_6 为氢, R_7 为氢,且 R_8 为甲基。

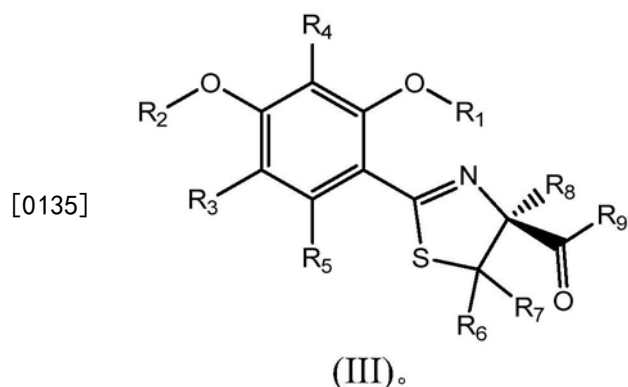
[0130] 在一些实施方案中, R_1 为氢, R_3 为氢, R_4 为氢, R_5 为氢, R_6 为氢, R_7 为氢,且 R_8 为甲基。

[0131] 在一些实施方案中, R_1 为氢, R_3 为氢, R_4 为氢, R_5 为氢, R_6 为氢, R_7 为氢, R_8 为甲基,且 R_9 为 $-\text{OH}$ 。

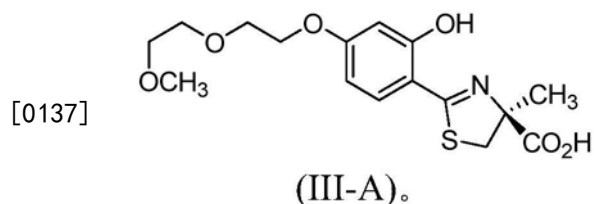
[0132] 式(I)的化合物可以多种盐形式提供。在一些实施方案中,当 R_9 为 $-\text{OH}$,所述化合物可以具有正电荷抗衡离子的羧酸盐提供。在一些实施方案中,所述抗衡离子为甜菜碱、氢氧化胆碱、二乙醇胺、二乙胺、乙醇胺、羟基乙基吗啉、4-(2-羟基乙基吗啉)、1-(2-羟基乙基吡咯烷)、1-(2-羟基乙基)-哌啶、1,2-EDSA、 HCl 、 H_2SO_4 、MSA、p-TSA、羟基乙基吡咯烷、咪唑酮(imidazone)、赖氨酸(例如,L-赖氨酸)、精氨酸(例如,L-精氨酸)、组氨酸(例如,L-组氨酸)、N-甲基-D-葡萄糖胺(NMG)、N,N'-二苄基-乙二胺、N,N'-二乙基-乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、钙(例如, $\text{Ca}(\text{OH})_2$)、镁(例如, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、乙酸镁)、钾(例如, KOH 、2-乙基己酸钾)、钠(例如, NaOH 、乙酸钠、2-乙基己酸钠)、锌(例如, $\text{Zn}(\text{OH})_2$ 、乙酸锌)、 $\text{Zn}(\text{OH})_2/\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、EDA或哌嗪。在一些实施方案中,所述抗衡离子为赖氨酸。在一些实施方案中,所述抗衡离子为N-甲基-D-葡萄糖胺(NMG)。在一些实施方案中,所述抗衡离子为氨丁三醇。在一些实施方案中,所述抗衡离子为钙。在一些实施方案中,所述抗衡离子为镁。在一些实施方案中,所述抗衡离子为钾。在一些实施方案中,所述抗衡离子为钠。在一些实施方案中,所述抗衡离子为锌。在一些实施方案中,所述抗衡离子为哌嗪。在一些实施方案中,所述抗衡离子为 MgOH^+ 。在一些实施方案中,所述抗衡离子为 ZnOH^+ 。

[0133] 在一些实施方案中,提供了式(I)化合物的盐的多晶型物。在一些实施方案中,提供了式(I)化合物的镁盐的多晶型物。在一些实施方案中,提供了式(I)化合物的 MgOH^+ 盐的多晶型物。在一些实施方案中,提供了式(I)羧酸化合物的盐的多晶型物,其中 R_9 为 $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中,提供了式(I)羧酸化合物的镁盐的多晶型物,其中 R_9 为 $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中,提供了式(I)羧酸化合物的 MgOH^+ 盐的多晶型物,其中 R_9 为 $-\text{OH}$ 。

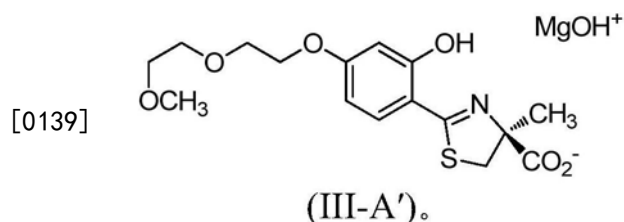
[0134] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(III):



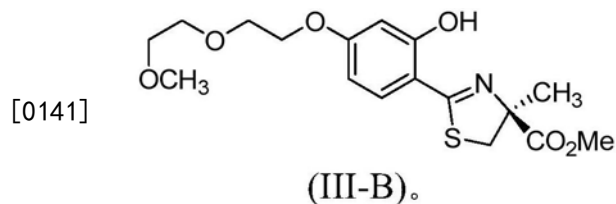
[0136] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(III-A):



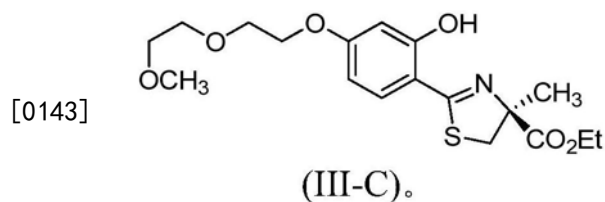
[0138] 在一些实施方案中,提供了式 (III-A) 的化合物的盐。在一些实施方案中,提供了式 (III-A) 的氢氧化镁盐,如式 (III-A') 所示:



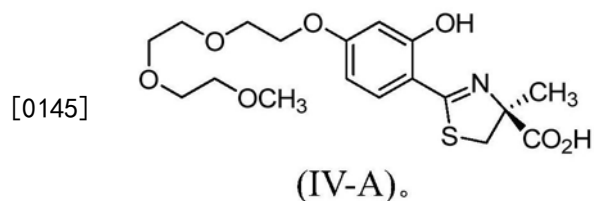
[0140] 在一些实施方案中,所述式 (I) 的化合物为式 (III-B) :



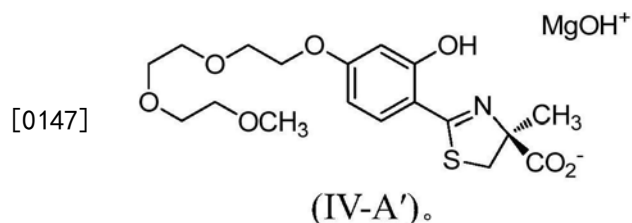
[0142] 在一些实施方案中,所述式 (I) 的化合物为式 (III-C) :



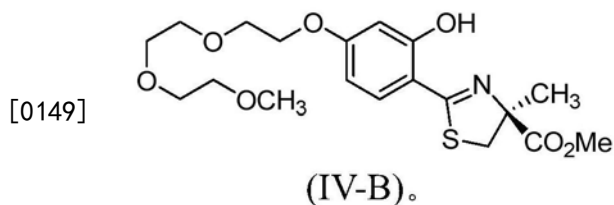
[0144] 在一些实施方案中,所述式 (I) 的化合物为式 (IV-A) :



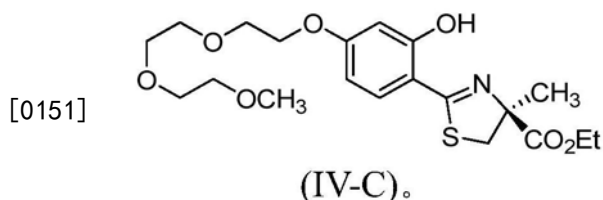
[0146] 在一些实施方案中,提供了式 (IV-A) 的化合物的盐。在一些实施方案中,提供了式 (IV-A) 的氢氧化镁盐,如式 (IV-A') 所示:



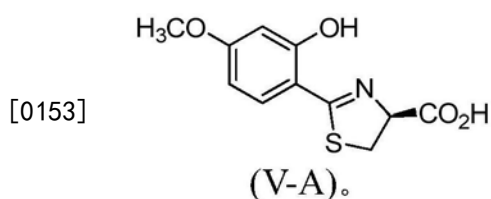
[0148] 在一些实施方案中,所述式 (I) 的化合物为式 (IV-B) :



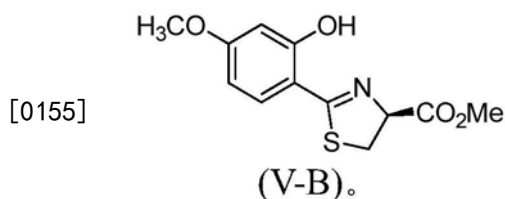
[0150] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(IV-C):



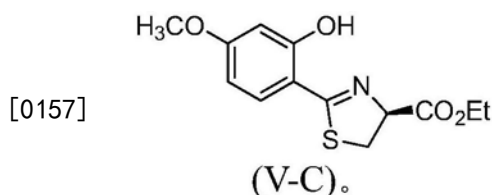
[0152] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(V-A):



[0154] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(V-B):



[0156] 在一些实施方案中,所述式(I)的化合物为式(V-C):



[0158] 黄斑变性的治疗

[0159] 一方面,本发明提供了治疗黄斑变性的方法和药物组合物。不希望受限于特定理论,式(I)的化合物能够进入眼中,如图4和5所示。然后式(I)的化合物能够螯合并从眼中除去铁,从而阻止 Fe^{+2} 形成并生成活性氧簇。认为铁的局部蓄积有助于黄斑变性。因此,从眼(包括视网膜)中除去铁可预防和治疗黄斑变性。

[0160] 在黄斑变性的治疗中,可全身性地或经眼部给予式(I)的化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,口服给予所述化合物或组合物。在其它实施方案中,使用滴眼液或适于眼部给予的软膏剂将所述化合物或组合物给予至眼部。

[0161] 接受治疗黄斑变性的受试者可以是任何类型的动物。在一些实施方案中,所述动物为哺乳动物。在一些实施方案中,所述动物为人。在一些实施方案中,所述动物为家养动物(例如,狗、猫、猪、牛)。在一些实施方案中,所述动物为研究动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。

[0162] 治疗或预防黄斑变性所要求的式(I)的化合物的实际量随不同受试者而改变,其取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所给予的特定药物、其给药方式等。所述化合物优选配制成单位剂型以易于给药和剂量的一致性。然而,应当理解,总日剂量应当由医师在合理的医学判断内决定。对于任何特定的受试者,具体的治疗有效剂量水平取决于多种因素,包括黄斑变性的严重性;所给予的具体化合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所给予特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所给予的特定化合物组合使用或同时使用的药物等医学领域熟知的因素。在一些实施方案中,用于治疗受试者黄斑变性的式(I)化合物的日剂量范围可为每单位剂量0.01mg/kg至200mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至100mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至50mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至20mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至10mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至1mg/kg。在一些实施方案中,可一天一次至每天多次给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,每天一次、两次、三次或四次给予日剂量的部分。在其它实施方案中,每隔一天、每三天、每周、每隔一周或每月给予所述化合物或其组合物。

[0163] 头部损伤的治疗

[0164] 预期式(I)的化合物和其药物组合物可用于治疗头部损伤,尤其是那些涉及出血进入脑部或中枢神经系统其它部分的头部损伤。不希望受限于任何特定理论,认为式(I)的化合物螯合来自头部损伤导致的血液红细胞中的铁,从而阻止铁离子生成活性氧簇。在头部损伤导致出血进入中枢神经系统的情况中,血管已经受损,所使用的化合物可能或可能不具有穿过血脑屏障的能力。在一些实施方案中,所述用于治疗受试者头部损伤的化合物能够穿过血脑屏障。在其它实施方案中,所述化合物不能穿过血脑屏障。已发现在全身性给药(po和sc)后,式(I)的一些化合物存在于CSF中。

[0165] 头部损伤可以多种形式发生并由多种原因引起。在一些实施方案中,所述损伤为穿透颅骨的头部损伤。在其它实施方案中,所述待治疗的头部损伤为闭合性头部损伤,其不穿透颅骨。闭合性头部损伤由多种原因引起,这些原因包括交通事故、跌落和袭击。闭合性头部损伤的类型包括脑震荡、脑挫伤、弥漫性轴索损伤和血肿。在一些实施方案中,本发明中待治疗的所述闭合性头部损伤包括导致血液流出大脑血管的闭合性头部损伤。

[0166] 出血导致的铁的局部蓄积被认为有助于闭合性头部损伤的后遗效应。通过辅助清除大脑中的铁,该出血效应被最小化。

[0167] 在闭合性头部损伤的治疗中,可全身性地例如肠胃外或口服给予式(I)的化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,口服给予所述化合物或组合物。在其它实施方案中,肠胃外(例如,静脉内)给予所述化合物或组合物。

[0168] 接受治疗头部损伤的受试者可以是任何类型的动物。在一些实施方案中,所述动物为哺乳动物。在一些实施方案中,所述动物为人。在一些实施方案中,所述动物为家养动物(例如,狗、猫、猪、牛)。在一些实施方案中,所述动物为研究动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。

[0169] 治疗头部损伤所要求的式(I)的化合物的实际量随不同受试者而改变,其取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所给予的特定药物、给药方式等。所述化合物优选配制成单位剂型以易于给药和剂量的一致性。然而,应当理解,总日剂量应当由医师使用合理的医

学判断决定。对于任何特定的受试者,具体的治疗有效剂量水平取决于多种因素,包括头部损伤的严重性;所给予的具体化合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所给予特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所给予的特定化合物组合使用或同时使用的药物等医学领域熟知的因素。在一些实施方案中,用于治疗受试者头部损伤的式(I)化合物的日剂量范围可为每单位剂量0.01mg/kg至200mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至100mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至50mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至20mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至10mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至1mg/kg。在一些实施方案中,可一天一次至每天多次给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,每天一次、两次、三次或四次给予日剂量的部分。在其它实施方案中,每隔一天、每三天、每周、每隔一周或每月给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,一旦头部损伤消除,则停止本发明的治疗,否则认为本发明的治疗将不再有益。在一些实施方案中,一旦有头部损伤的受试者的出血消除,则停止所述治疗。

[0170] 卒中的治疗

[0171] 本发明还提供卒中的治疗。本发明的治疗通常导致更好和/或更快地从卒中恢复。待治疗的卒中可为缺血性卒中或出血性卒中。在缺血性卒中的治疗中,向受试者给予式(I)的化合物或其组合物以预防或最小化由于受影响的大脑部分血供恢复后再灌注而引起的损伤。所述化合物被认为通过螯合造成活性氧簇生成的铁和/或当活性氧簇出现时将其淬灭来阻止活性氧簇的生成。在出血性卒中中,所述化合物被认为通过相似的机制起作用,尽管铁从大脑血液中的分离可能是本发明治疗起作用的主要机制。式(I)化合物的作用机制与头部损伤治疗中的作用机制相似。

[0172] 治疗中所使用的化合物可具有穿过血脑屏障的能力。在一些实施方案中,所述化合物有穿过血脑屏障的能力。在其它实施方案中,所述化合物不具有穿过血脑屏障的能力。在一些实施方案中,当受试者被诊断患有缺血性卒中时,所述治疗中使用的化合物能够通过血脑屏障。

[0173] 本发明可用于治疗被诊断患有卒中的受试者,或者可向易于罹患卒中的受试者给予式(I)的化合物或其组合物以预防或最小化卒中的影响。在一些实施方案中,在受试者被诊断患有卒中后尽可能快地给予所述化合物。在一些实施方案中,当卒中仍在发生时给予所述化合物。在一些实施方案中,因为受试者潜在的医学状况,可向有卒中史或者易于罹患卒中的受试者给予所述化合物或组合物。在治疗卒中中,可一次或多次给予所述化合物或组合物。

[0174] 在卒中的治疗中,可全身性地(例如,肠胃外或口服)给予式(I)的化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,口服给予所述化合物或组合物。在其它实施方案中,肠胃外(例如,静脉内)给予所述化合物或组合物。

[0175] 所述待治疗卒中的受试者可以是任何类型的动物。在一些实施方案中,所述动物为哺乳动物。在一些实施方案中,所述动物为人。在一些实施方案中,所述动物为家养动物(例如,狗、猫、猪、牛)。在一些实施方案中,所述动物为研究动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。

[0176] 治疗卒中所要求的式(I)的化合物的实际量随不同受试者而改变,其取决于受试

者的物种、年龄和一般状况、所给予的特定药物、给药方式等。所述化合物优选配制成单位剂型以易于给药和剂量的一致性。然而,应当理解,总日剂量应当由医师使用合理的医学判断决定。对于任何特定的受试者,具体的治疗有效量取决于多种因素,包括卒中的严重性;所给予的具体化合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所给予特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所给予的特定化合物组合使用或同时使用的药物等医学领域熟知的因素。在一些实施方案中,用于治疗受试者卒中的式(I)化合物的日剂量范围可为每单位剂量0.01mg/kg至200mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至100mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至50mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至20mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至10mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至1mg/kg。在一些实施方案中,可一天一次至每天多次给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,每天一次、两次、三次或四次给予日剂量的部分。在其它实施方案中,每隔一天、每三天、每周、每隔一周或每月给予所述化合物或其组合物。在被认为不再有益时,通常不再给予所述化合物或其组合物,例如当出血性卒中中所有出血被清除时。

[0177] 炎症肠病的治疗

[0178] 活性氧簇涉及炎症肠病(IBD)的发病机制。Grisham et al., "Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites" Dig. Dis. Sci. 33: 6S-15S, 1988; Allgayer "Clinical relevance of oxygen radicals in inflammatory bowel disease—facts and fashion" Klin. Wochenschr. 69: 1001-1003, 1991; Ymamura et al. "Role of neutrophil-derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation" Klin. Wochenschr. 69: 988-944, 1991; Babbs, "Oxygen radicals in ulcerative colitis" Free Radic. Biol. Med. 13: 169-181, 1992。本发明提供了IBD的治疗。已发现DF0(一种铁螯合剂)预防大鼠中乙酸诱导的结肠炎(一种IBD动物模型)。见图1和实施例2。还见Bergeron et al., "Prevention of Acetic Acid-Induced Colitis by Desferriethiocin Analogs in a Rat Model" Digestive Diseases and Sciences, 48(2): 399-407, February 2003。本发明治疗中所使用的化合物被认为预防或消除活性氧簇或其它可能导致患有IBD的受试者中所见到的组织损伤或炎症的长期存在的、更稳定的自由基的生成。用于本发明的化合物的另一种可能的作用机理为金属如铁的螯合,所述金属可有助于引起细胞损伤的活性氧簇如羟自由基和过氧化氢的生成。

[0179] 本发明可用于治疗被诊断患有IBD的受试者。所述治疗可用于长期治疗所述受试者,或者可用于遭受IBD的受试者。可向有此需要的受试者给予治疗有效量的式(I)的化合物或其组合物以治疗IBD。在一些实施方案中,使用式(I)的化合物治疗导致肠特别是肠粘膜内的活性氧簇水平降低。在IBD的治疗中,可向受试者一次或多次给予所述化合物或其组合物。

[0180] 在IBD的治疗中,可全身性地(例如,肠胃外或口服)给予式(I)的化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,口服给予所述化合物或组合物。在其它实施方案中,肠胃外(例如,静脉内)给予所述化合物或组合物。在一些实施方案中,经直肠给予所述化合物或组合物。

[0181] 所述待治疗IBD的受试者可以是任何类型的动物。在一些实施方案中,所述动物为

哺乳动物。在一些实施方案中,所述动物为人。在一些实施方案中,所述动物为家养动物(例如,狗、猫、猪、牛)。在一些实施方案中,所述动物为研究动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。在一些实施方案中,所述动物用于IBD动物模型(例如,大鼠中乙酸诱导的结肠炎;见Fedorak et al.,“Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid-induced colitis in rats”*Gastroenterology* 98:615-625,1990; MacPherson et al.,“Experimental production of diffuse colitis in rats”*Digestion* 17:135-150,1978)中。

[0182] 治疗IBD所要求的式(I)的化合物的实际量随不同受试者而改变,其取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所给予的特定药物、给药方式等。所述化合物优选配制成单位剂型以易于给药和剂量的一致性。总日剂量应当由医师使用合理的医学判断决定。对于任何特定的受试者,具体的治疗有效量取决于多种因素,包括IBD的严重性;所给予的具体化合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所给予特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所给予的特定化合物组合使用或同时使用的药物等医学领域熟知的因素。在一些实施方案中,用于预防或治疗受试者IBD的式(I)化合物的日剂量范围可为每单位剂量0.01mg/kg至200mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至100mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至50mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至20mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至10mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至1mg/kg。在一些实施方案中,可一天一次至每天多次给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,每天一次、两次、三次或四次给予日剂量的部分。在其它实施方案中,每隔一天、每三天、每周、每隔一周或每月给予所述化合物或其组合物。

[0183] 再灌注损伤的治疗

[0184] 本发明还提供再灌注损伤的治疗。再灌注损伤可发生于机体血供受损的任何区域。在一些实施方案中,待治疗的再灌注损伤发生于心脏。在其它实施方案中,所述再灌注损伤发生于大脑,例如如上文卒中所讨论的。一旦对受影响的器官或组织的血供恢复,本发明的治疗使得再灌注损伤最小化。在治疗或预防再灌注损伤中,可向罹患组织或器官缺血的受试者给予式(I)的化合物或其组合物。式(I)的化合物被认为通过螯合导致活性氧簇生成的铁和/或当这类自由基物种出现时将其淬灭来预防活性氧簇的生成。

[0185] 本发明可用于在受试者被诊断患有特定器官或组织缺血后治疗所述受试者。可向受试者给予治疗有效量的式(I)的化合物或其组合物以预防或最小化再灌注损伤。在一些实施方案中,在受试者被诊断患有缺血后尽可能快地给予所述化合物。在一些实施方案中,向有缺血危险的受试者给予所述化合物。在一些实施方案中,向将要进行可能导致器官或组织缺血的操作(例如,心脏手术)的受试者给予所述化合物或组合物。在一些实施方案中,所述化合物或其组合物可用于预防移植器官中的再灌注损伤。在一些实施方案中,所述化合物或其组合物用于灌注准备用于捐献的分离的器官。在再灌注损伤的治疗中,可向受试者一次或多次给予所述化合物或其组合物。

[0186] 在再灌注损伤的预防或治疗中,可全身性地(例如,肠胃外或口服)给予式(I)的化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,口服给予所述化合物或组合物。在其它实施方案中,肠胃外(例如,静脉内)给予所述化合物或组合物。在一些实施方案中,向罹患缺血的器

官或组织局部给予所述化合物或组合物。

[0187] 所述待治疗再灌注损伤的受试者可以是任何类型的动物。在一些实施方案中,所述动物为哺乳动物。在一些实施方案中,所述动物为人。在一些实施方案中,所述动物为家养动物(例如,狗、猫、猪、牛)。在一些实施方案中,所述动物为研究动物(例如,小鼠、大鼠、狗、灵长类动物)。

[0188] 预防或治疗再灌注损伤所要求的式(I)的化合物的实际量随不同受试者而改变,其取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所给予的特定药物、给药方式等。所述化合物优选配制成单位剂型以易于给药和剂量的一致性。然而,应当理解,总日剂量应当由医师使用合理的医学判断决定。对于任何特定的受试者,具体的治疗有效量取决于多种因素,包括再灌注损伤的严重性;所给予的具体化合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所给予特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所给予的特定化合物组合使用或同时使用的药物等医学领域熟知的因素。在一些实施方案中,用于预防或治疗受试者再灌注损伤的式(I)化合物的日剂量范围可为每单位剂量0.01mg/kg至200mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至100mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至50mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至20mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至10mg/kg。在一些实施方案中,所述日剂量范围为0.1mg/kg至1mg/kg。在一些实施方案中,可一天一次至每天多次给予所述化合物或其组合物。在一些实施方案中,每天一次、两次、三次或四次给予日剂量的部分。在其它实施方案中,每隔一天、每三天、每周、每隔一周或每月给予所述化合物或其组合物。在被认为不再有益时,通常不再给予所述化合物或其组合物,例如当再灌注损伤危险结束时。

[0189] 药物组合物

[0190] 本发明还提供式(I)的药物组合物用于治疗黄斑变性、闭合性头部损伤、卒中、IBD和再灌注损伤。在与所需剂量的适当的药学上可接受的赋形剂配制后,可经口、经直肠、经肠胃外、经池内、经腹膜内、经局部、经口腔、经眼等向人或其它动物给予本发明的药物组合物,其取决于待治疗的疾病或病症。在一些实施方案中,可以一天一次或多次以足以递送如下量的剂量水平口服或肠胃外给予本发明的药物以获得所需的治疗效果:每天约0.001mg/kg至约200mg/kg、约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg,优选约0.1mg/kg至约40mg/kg,优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg,且更优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重。可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次递送所需剂量。在一些实施方案中,可使用多次给药(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多次给药)来递送所需剂量。在一些实施方案中,以低于所述药物引起非特异性作用的剂量的剂量给予式(I)的化合物。在一些实施方案中,以不引起受试者全身免疫抑制的剂量给予式(I)的化合物。

[0191] 用于口服或肠胃外给药的液体剂型包括,但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性剂外,所述液体剂型可含有本领域通常使用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和去水山梨醇的脂肪酸酯,和它们

的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包含辅料如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在肠胃外给药的一些实施方案中，本发明的药物与增溶剂如 CREMOPHOR EL[®] (聚乙氧基化蓖麻油)、醇类、油类、改良的油类、二醇类、聚山梨酯类、环糊精类、聚合物类和其组合混合。

[0192] 根据已知技术使用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂可配置可注射制剂，例如可注射的灭菌水性或油性混悬液。可注射的灭菌制剂也可为在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的可注射的灭菌溶液、混悬液或乳剂，例如1,3-丁二醇中的溶液。其中可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外，灭菌的、不挥发油常规用作溶剂或助悬介质。针对该目的，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单-或二酯。此外，脂肪酸如油酸用于可注射制剂的制备。

[0193] 可注射制剂可例如通过经由细菌截留滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过掺入在使用前可以溶解或分散在无菌水或其它可注射无菌介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。

[0194] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，其可通过将本发明的化合物与适宜的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合而制备，所述赋形剂或载体在环境温度为固体但在体温为液体且因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性药物。

[0195] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性药物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体如枸橼酸钠或磷酸二钙和/或以下物质进行混合：a) 填充剂或膨胀剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂，如甘油，d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂如石蜡，f) 吸收促进剂如季铵化合物，g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂如高岭土和膨润土，和i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，所述固体剂型也可包含缓冲剂。

[0196] 也可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊的填充剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和外壳如肠溶包衣和其它药物制备领域熟知的包衣来制备。它们可任选含有遮光剂，并且可以是在肠道的一些部分中任选以延释方式仅仅或优先释放一种或多种活性成分的组合物。可使用的植入组合物的实例包括聚合物物质和蜡。也可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊的填充剂。

[0197] 所述活性剂也可以是与一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和外壳如肠溶包衣、控释包衣和其它药物制备领域熟知的包衣来制备。在这类固体剂型中，所述活性剂可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照标准惯例，这类剂型也可包含除惰性稀释剂外的其它物质，例如片剂润滑剂和其它片剂助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，所述剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂，并且可以是在肠道的一些部分中任选以延释方式仅仅或优先释放一种或多种活性成分的组合物。可使用的植入组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0198] 适于局部给药的制剂包括液体或半液体制剂如搽剂、洗剂、凝胶剂、应用剂 (applicants)、水包油或油包水乳剂如乳膏剂、软膏剂或糊剂;或溶液或悬浮剂如滴剂。用于向皮肤表面局部给药的制剂可通过用皮肤病学可接受的载体如洗剂、乳膏剂、软膏剂或肥皂分散所述药物来制备。可用的载体能够在皮肤上形成薄膜或层以局部施用并抑制除去。对于向内部组织表面的局部给药,所述药物可分散于液体组织附着剂或其它已知的增强组织表面吸收的物质。例如,可有利地施用羟基丙基纤维素或纤维蛋白原/凝血酶溶液。或者,可使用包被组织的溶液,如含果胶制剂。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,所述透皮贴剂具有向机体提供控制递送药物的附加优势。这类剂型可通过将所述药物溶解或分散于适当的基质中制得。也可使用吸收促进剂以增加药物穿过皮肤的流量 (flux)。速率可通过提供控速膜或通过将所述药物分散于聚合物基质或明胶中来控制。

[0199] 此外,用于局部制剂的载体可以是含水酒精系统的形式 (例如,液体和明胶)、无水油或基于硅酮的系统或乳剂系统,包括但不限于,水包油、油包水、水包油包水和硅酮包水包油乳剂。所述乳剂可覆盖较广范围的稠度,包括稀洗剂 (其也可适于喷雾或气雾递送)、乳状洗剂、轻质乳膏、重质乳膏等。所述乳剂也可包括微乳剂系统。其它适宜的局部载体包括无水固体和半固体 (如明胶和棒);和水基摩丝 (mousse) 系统。

[0200] 应当理解,式 (I) 的化合物和其药物组合物也可用于组合疗法,即所述化合物和药物组合物可与一种或多种其它所需治疗剂或医学操作同时给予,或者在一种或多种其它所需治疗剂或医学操作之前或之后给予。组合方案中使用的疗法 (治疗剂或操作) 的特定组合将考虑所需治疗剂和/或操作的相容性和待达到的所需治疗效果。应当理解,所采用的疗法可对相同的病症实现所需效果或者它们可实现不同的效果 (例如,控制任何不良反应)。

[0201] 另一方面,本发明还提供药物包或试剂盒,其包含一个或多个被一种或多种本发明的药物组合物的成分填充的容器,且在一些实施方案中,包含其它批准的治疗剂用作组合疗法。任选地,伴随这些容器的可以是管理药品生产、使用或销售的政府机构开具的形式通知,该通知反映了所述药物包或试剂盒被生产、使用或销售机构批准用于人类给药。

[0202] 实施例

[0203] 为了可以更完全地理解本申请所述的本发明,描述了以下实施例。应当理解,这些实施例仅作为解释性目的,且不能解释为以任何方式限制本发明。

[0204] 实施例1. 样品溶液的制备

[0205] 去铁硫素 (DFT) 类似物的合成

[0206] 本发明使用的去铁硫素 (DFT) 类似物和其盐可使用本领域已知的方法从容易获得的起始原料制备。例如,可使用如下国际PCT申请所述的方法合成 (S) -4' - (HO) -DADFT-norPE (III-A) 和 (S) -4' - (HO) -DADFT-PE (IV-A): 于2006年3月22日提交的、以WO 2006/107626公开的PCT/US2006/010945,于2010年8月25日提交的、以W02011/028255公开的PCT/US2010/002336,和于2007年10月4日提交的美国专利申请U.S.S.N.11/973,001,将这些专利申请中的每一个均整体引入本申请作为参考。

[0207] 含DFT类似物的单钠盐的样品溶液的制备

[0208] 本发明的方法中使用的DFT类似物自游离酸形式转化成单钠盐形式。将水、1当量的氢氧化钠先后加入DFT类似物的游离酸中。涡旋或超声所得到的浆液直至DFT类似物变成

溶液。加入更多的水,并再次涡旋或超声所述溶液。将所形成的黄色溶液(具有pH约7)在以下实施例中用作样品溶液。优选地,在测定中使用所述溶液前不久制备DFT类似物的新鲜的样品溶液。

[0209] 实施例2. 去铁硫素类似物预防大鼠模型中乙酸诱导的结肠炎

[0210] 结肠炎的诱导。腹膜内使用55mg/kg戊巴比妥钠将雄性Sprague-Dawley大鼠(250-350g)麻醉。剃净腹部并准备进行手术。在正中中线切开切口,将盲肠和近侧结肠外置。将可反转的缝合置于盲肠和近侧结肠的连接处。用盐水(10ml)淋洗结肠,将液体和肠内容物轻轻地压出直肠。插入橡胶基的直肠塞。恰在结扎的远端结肠内注射所研究的化合物或蒸馏水(在对照动物中)(2ml)。将所述盲肠和近侧结肠复原到腹腔中;允许所述化合物保留在消化道内30分钟。然后,再次将所述盲肠和近侧结肠外置。将直肠塞去除,并将所述药物轻轻压出结肠。历时15至20秒时间将乙酸(4%,2ml)注射至近侧结肠。允许酸在消化道内保留直至1分钟后(即,酸给予结束后40-45秒)。无酸对照大鼠接受蒸馏水(2ml),其以与乙酸相同的方式给予。然后将空气(10ml)注射至近侧结肠以排出所述酸或水。除去盲肠/近侧结肠的结扎线,将消化道复原回腹腔,并关闭切口。允许动物过夜恢复,并在24小时后处死。除去全部长度的结肠并在密度和生物化学上评价损伤。

[0211] 乙酸诱导的结肠炎的定量。在Apple iMac电脑上使用基于Photoshop的图像分析(version 5.0,Adobe Systems,Mountain View,California,USA)定量总损伤。Photoshop选择菜单中的Magic Wand工具用于将光标放置于明显损伤的区域上。Magic Wand工具的容差水平设置为30。通过使用选择菜单中的相似命令自动选择损伤区域。然后,Eyedropper工具用于测定高亮区域中损伤的范围。将各结肠图片复制到空白Photoshop页。Magic Wand工具(容差设置为100)用于选择结肠样品中的所有像素。然后,选择图像菜单中的直方图工具(其生成一个图框,其中各竖线表示与亮度水平相关的像素数)。然后选择红色通道;较暗部分(损伤区域)显示在直方图左侧而较浅(正常)区域显示在右侧。然后将光标放置于直方图上,选择较前步骤测定的颜色范围,并自动定量涵盖该范围的像素数和损伤百分数。

[0212] 啮齿类动物螯合剂组织分布样品的采集

[0213] 以300 μ mol/kg的剂量向雄性Sprague-Dawley大鼠(250-350g)口服给予螯合剂。在大鼠(n=3)给药后0.5、1、2、4和8h的每个时间点,将动物暴露于CO₂气体以给予安乐死。通过心脏穿刺获得血液,置于含枸橼酸钠的真空管中。将血液离心,然后分离血浆用于分析。从所述动物摘除肝脏、心脏、胰脏和肾脏并冷冻。

[0214] 实施例3. PO(口服)和SC(皮下)给药后大鼠血浆中DFT类似物的浓度

[0215] 单次皮下注射或口服向雄性Sprague-Dawley大鼠(250-350g)给药deferitin、(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE(III-A)或(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(IV-A)的单钠盐,剂量为300 μ mol/kg。在大鼠(n=3)给药后0.5、1、2、4和8h的每个时间点,将动物暴露于CO₂气体以给予安乐死。通过心脏穿刺获得血液,置于含枸橼酸钠的真空管中。将血液离心,然后分离血浆用于分析。见图2和3。

[0216] 实施例4. PO(口服)和SC(皮下)给药后大鼠血浆和脑脊液中DFT类似物的浓度

[0217] 使用成年雄性Sprague-Dawley大鼠(450-500g)。这些大鼠并未禁食。向这些大鼠口服或皮下给予300 μ mol/kg剂量的(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE(III-A)或(S)-4'-(HO)-DADFT-PE(IV-A)的单钠盐的样品溶液。在给药后0.5h、1h、2h、4h和8h测量大鼠血浆和脑脊

液中的DFT类似物的浓度。

[0218] 实施例5. 皮下给药后大鼠血浆和眼中DFT类似物的浓度

[0219] 大鼠未被灌注

[0220] 在给药后约50分钟,使用氯胺酮/赛拉嗪将大鼠麻醉。在给药后1小时,通过心脏穿刺采集大鼠的血液,置于含有缓冲的枸橼酸钠的真空管中。摘除大鼠的眼睛。任何无关的组织均被修整并弃除。将眼睛冷冻。然后处理整个眼睛并评价DFT类似物的浓度。将全血离心,并将血浆分离,冷冻直至测定DFT类似物的浓度。

[0221] 大鼠被盐水灌注

[0222] 在给药后约50分钟,使用氯胺酮/赛拉嗪将大鼠麻醉。在给药后1小时,通过心脏穿刺采集大鼠的血液,置于含有缓冲的枸橼酸钠的真空管中。将大鼠的腹部和胸部打开,除去胸/肋骨部分。将19-尺寸的针插入大鼠的左心室,并切去右心房。约100ml盐水经心脏(transcardial)灌注5分钟。停止灌注,并将大鼠眼睛除去。任何无关的组织均被修整并弃除。将眼睛冷冻。然后处理整个眼睛并评价DFT类似物的浓度。将全血离心,并将血浆分离,冷冻直至测定DFT类似物的浓度。

[0223] 表1. 口服给药300 μ mol/kg DFT类似物处理的大鼠的血浆和脑脊液中DFT类似物的浓度

DFT类似物	Log P_{app}	时间(h)	血浆中的浓度(μ M)	脑脊液中的浓度(μ M)
IV-A	-1.10	0.5	142 $\pm$ 57	2.14 $\pm$ 1.01
		1	64 $\pm$ 7	痕量
		2	32 $\pm$ 20	痕量
		4	2 $\pm$ 0.5	痕量
		8	痕量	痕量
III-A	-0.89	0.5	424 $\pm$ 60	8.07 $\pm$ 3.09
		1	219 $\pm$ 19	5.70 $\pm$ 2.74
		2	30 $\pm$ 5	2.32 (3个动物中仅有1个显示全部)
		4	2 $\pm$ 0.4	0 $\pm$ 0
		8	痕量	0 $\pm$ 0

[0225] 表2. 经SC给药300 μ mol/kg DFT类似物处理的大鼠的血浆和眼中DFT类似物的浓度*

DFT类似物	Log P_{app}	未灌注		盐水灌注	
		血浆中的浓度(μ M)	眼中的浓度(nmol/g 眼睛湿重)	血浆中的浓度(μ M)	眼中的浓度(nmol/g 眼睛湿重)
III-A	-0.89	218 $\pm$ 16	25.8 $\pm$ 6.0	218 $\pm$ 51	17.2 $\pm$ 5.5
V-A	-0.89	701 $\pm$ 32	37.8 $\pm$ 4.3	663 $\pm$ 42	29.7 $\pm$ 4.3

[0227] *在给药后约50分钟将这些大鼠麻醉。在给药后1小时通过暴露于CO₂将未灌注的大鼠处死。其余大鼠在给药后1小时使用约100ml盐水经心脏灌注5分钟。

[0228] 上述说明书被视为足以充分使得本领域技术人员能够实施本发明。本发明并不限于实施例所提供的范围,因为这些实施例仅作为本发明一方面的单个解释且其他功能相当的实施方案也包含在本发明的范围内。除本申请所示和所述的那些外,基于上述说明书,本

发明的各种修改对于本领域技术人员是显而易见的且落在权利要求的保护范围内。本发明的优势和目的未必被本发明的各项实施方案所涵盖。

[0229] 本申请所提及的所有公开、专利申请和专利,由于其与本发明相关的启示的公开内容,均整体引入本申请作为参考,如同各项单独的公开、专利申请或专利具体地且单独地引入作为参考。在本说明书和引入作为参考的文献包含相矛盾的内容的情况下,以本说明书为准。

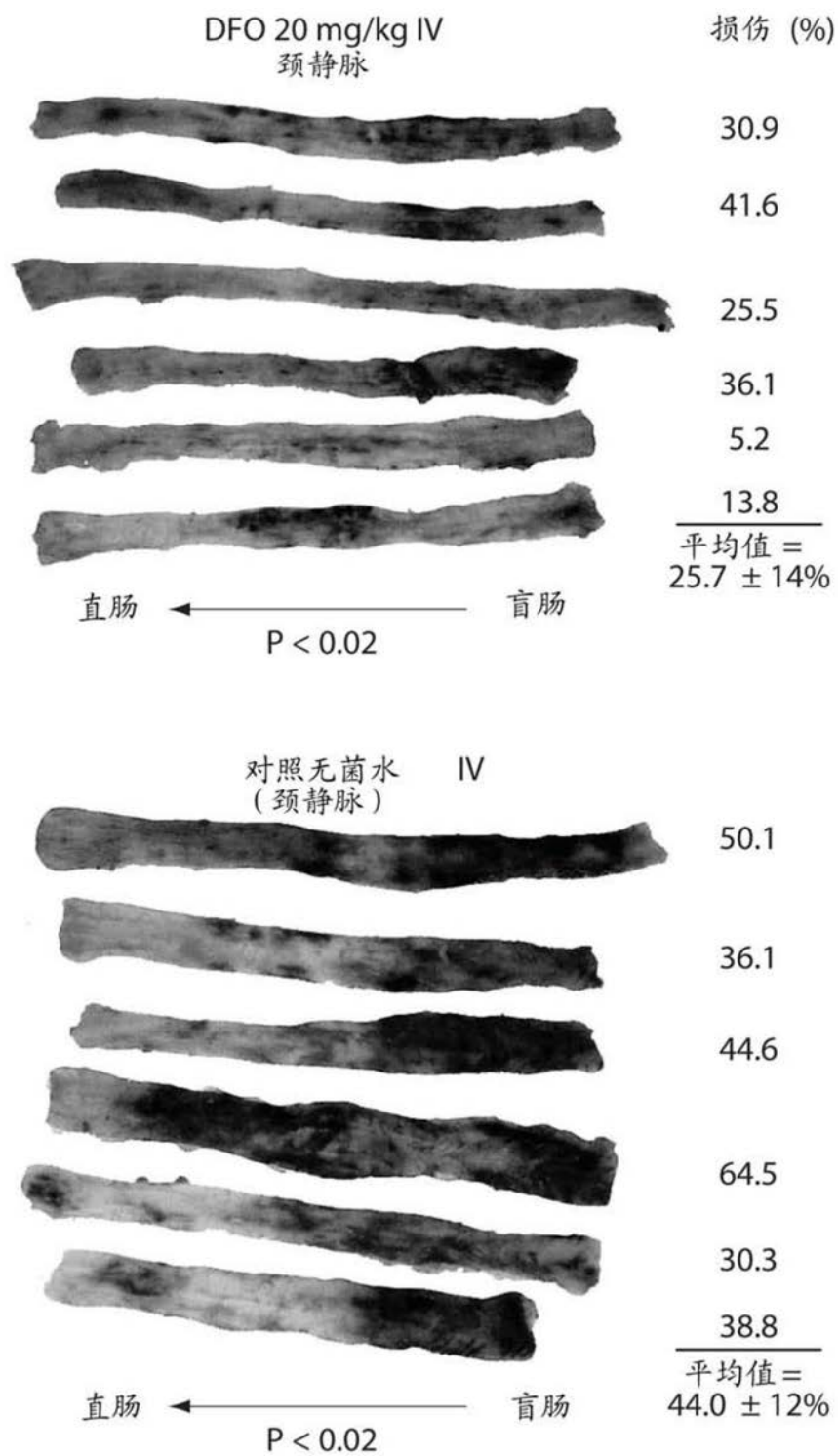


图1

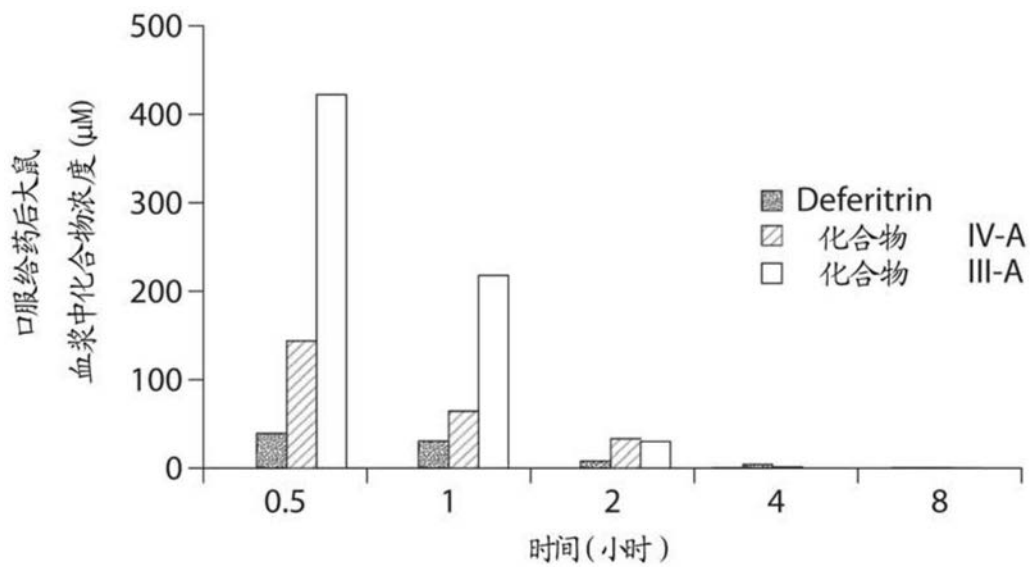


图2

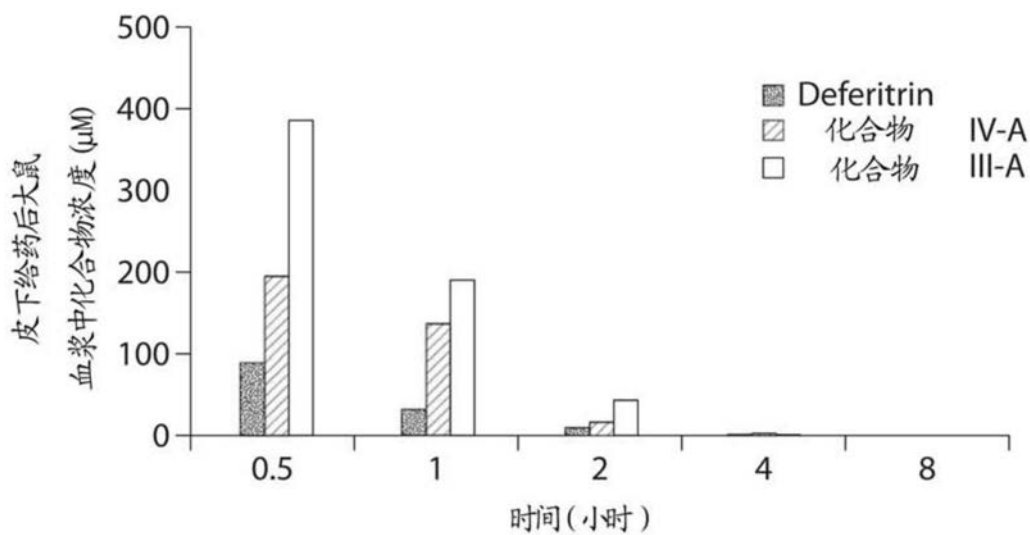


图3

动物	大鼠血浆中 化合物浓度 (μM)	大鼠眼中 化合物浓度 (大鼠眼的 nmol/g 湿重)
大鼠 #9	195.75	13.78
大鼠 #10	173.85	12.85
大鼠 #11	186.90	20.80
大鼠 #13	195.15	10.88
大鼠 #14	171.60	15.79
大鼠 #21	288.45	23.04
大鼠 #22	159.00	10.48
大鼠 #23	240.15	17.93
大鼠 #24	301.20	28.39
大鼠 #25	279.30	19.61
大鼠 #26	204.90	15.16
AVG	217.84	17.16
STD	50.87	5.48

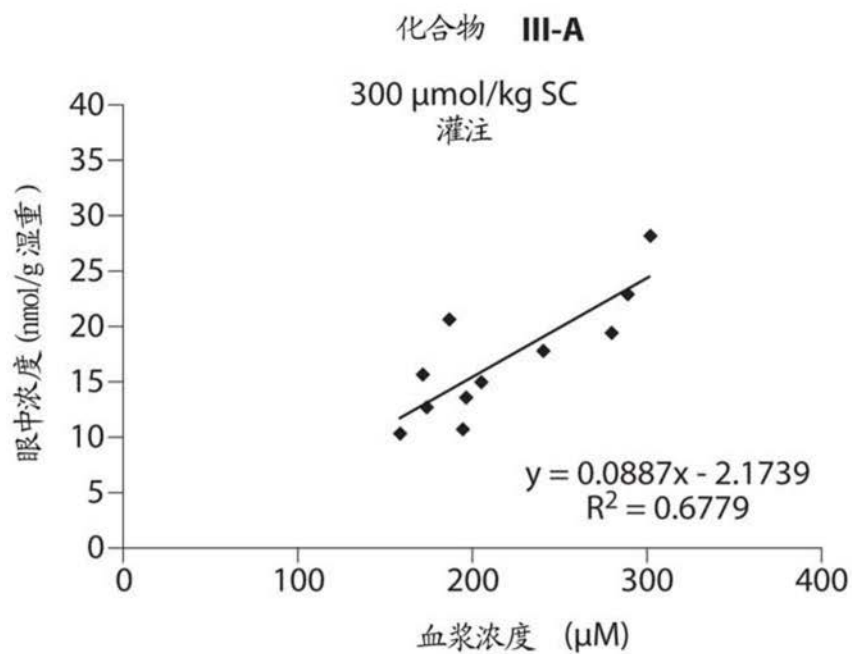


图4

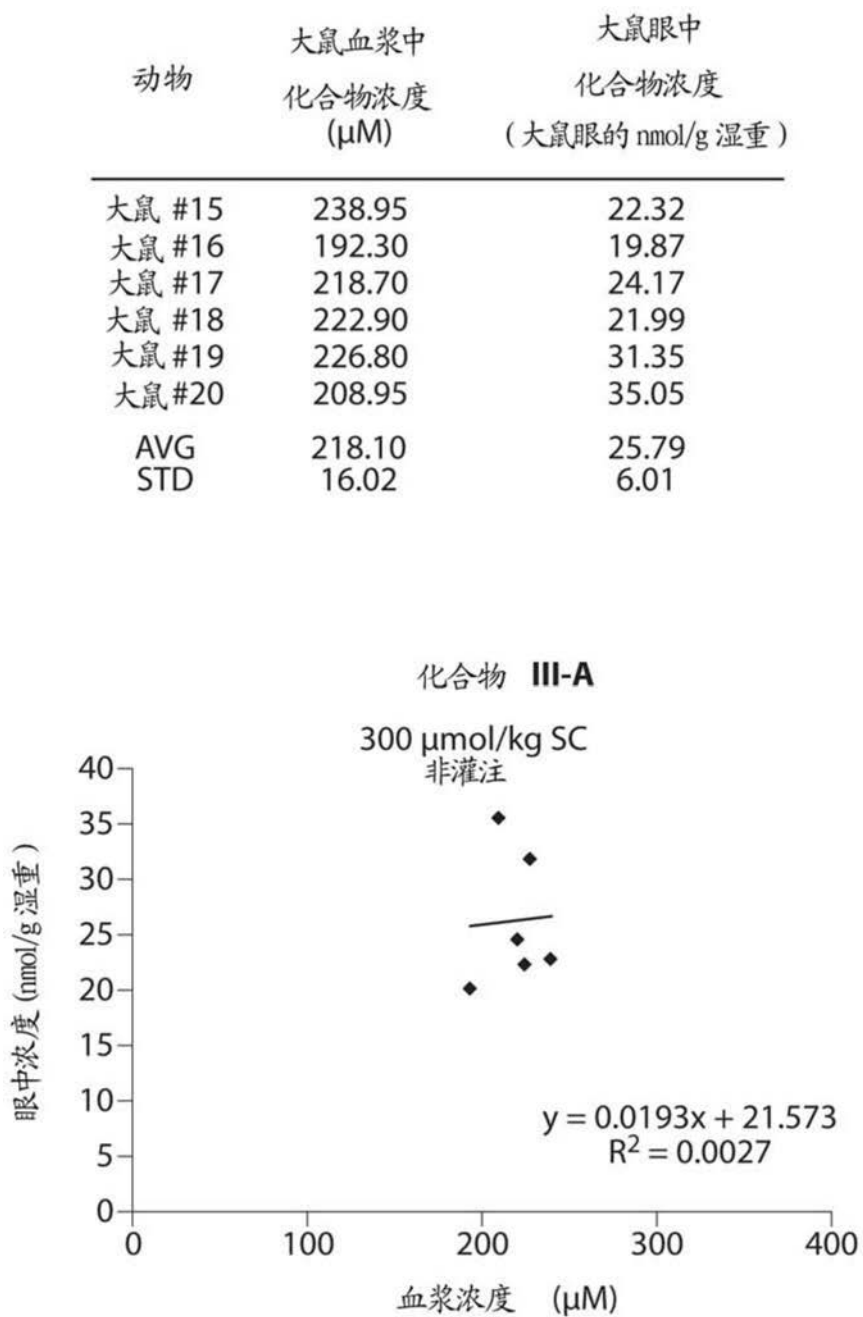


图5