



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102574824 B

(45) 授权公告日 2016.04.27

(21) 申请号 201080048025.9

(22) 申请日 2010.08.25

(30) 优先权数据

61/275,096 2009.08.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.04.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/002336 2010.08.25

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2011/028255 EN 2011.03.10

(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·小伯杰龙

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊

(51) Int. Cl.

C07D 277/12(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101189216 A, 2008.05.28, 说明书第 2-4 页, 第 5 页第 3 段, 第 6 页化合物 IV, 第 7 页,

第 9 页第 2 段, 第 10 页第 2-3 段, 第 11 页第 2 段, 第 15 页第 4-5 段, 第 16 页第 2 段, 第 18 页实施例 1, 第 20 页实施例 2.

CN 101189216 A, 2008.05.28, 说明书第 2-4 页, 第 5 页第 3 段, 第 6 页化合物 IV, 第 7 页, 第 9 页第 2 段, 第 10 页第 2-3 段, 第 11 页第 2 段, 第 12 页第 2 段至 15 页第 2 段, 第 15 页第 4-5 段, 第 16 页第 2 段, 第 18 页实施例 1, 第 20 页实施例 2.

Raymond J. Bergeron et al. The Design, Synthesis, and Evaluation of Organ-Specific Iron Chelators. 《J. Med. Chem.》. 2006, 第 49 卷 (第 24 期), 7032-7043.

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 9 期), 2772-2783.

Raymond J. Bergeron et al. Impact of the 3,6,9-Trioxadecyloxy Group on Desazadesferrithiocin Analogue Iron Clearance and Organ Distribution. 《J. Med. Chem.》. 2007, 第 50 卷 (第 14 期), 3302-3313.

审查员 原悦

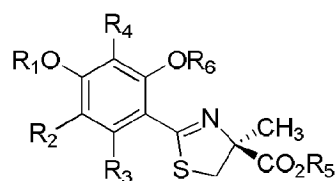
权利要求书 2 页 说明书 40 页 附图 15 页

(54) 发明名称

去铁硫辛聚醚类似物及其用途

(57) 摘要

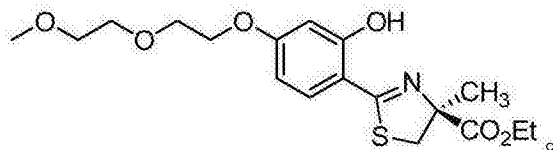
本文所述的诸如式 (I) 的结构式所示的去铁硫辛类似物可以用于治疗疾病状况, 如金属超负荷 (例如, 来自输液治疗的铁超负荷)、氧化应激以及肿瘤性和癌变前疾病状况。



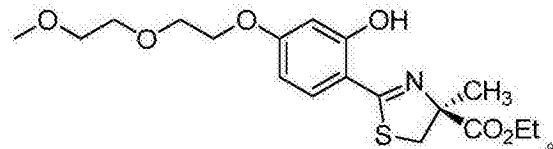
(I)

Structure	LogP	LogD	LogD _{7.4}	LogD _{7.4} (pH 7.4)	LogD _{7.4} (pH 7.4)
1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
4	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
5	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
6	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
7	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
8	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
9	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
10	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1

1. 下式的化合物或其盐：



2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物为：



3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中对映体过量大于 90%。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中对映体过量大于 95%。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中对映体过量大于 98%。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中对映体过量大于 99%。

7. 一种药物组合物，其包含权利要求 1 或 2 所述的化合物以及药学可接受的赋形剂。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备用于治疗个体的对三价金属的螯合应答的病理状况的药物中的用途。

9. 如权利要求 8 所述的用途，其中所述病理状况与所述个体的组织所述三价金属的沉积有关。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其中所述三价金属为铁。

11. 如权利要求 9 所述的用途，其中所述三价金属为铝。

12. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述三价金属的沉积在所述个体中全身发生。

13. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述三价金属的沉积在所述个体中局部发生。

14. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为铁超负荷疾病状况。

15. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为过氧化组织损伤。

16. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为再生障碍性贫血。

17. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为珠蛋白生成障碍性贫血或镰形细胞贫血。

18. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为饮食铁超负荷类型。

19. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为班图铁沉着病。

20. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为肿瘤性疾病或疾病状况，所述肿瘤性疾病或疾病状况选自：长期输液治疗、白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、肺肿瘤、头颈肿瘤、脑肿瘤、子宫内膜肿瘤、卵巢肿瘤、宫颈肿瘤、乳腺肿瘤、绒毛膜癌、睾丸肿瘤、前列腺肿瘤、维耳姆斯瘤、甲状腺肿瘤、肾上腺肿瘤、胃肿瘤、胰腺肿瘤、结肠肿瘤、类癌、胰岛素瘤、骨肿瘤、肉瘤和皮肤癌。

21. 如权利要求 10 所述的用途，其中所述病理状况为癌变前疾病或疾病状况，所述癌变前疾病或疾病状况选自光照性皮炎、x 射线皮炎、沥青皮炎、砷性皮炎、狼疮性皮炎、老年角化病、佩吉特病、湿疣、烧瘢痕、梅毒瘢痕、癩瘢痕、小腿溃疡瘢痕、慢性溃疡、静脉曲张性溃疡、骨瘰、直肠瘰、巴雷特食管、胃溃疡、胃炎、胆石病、女阴干枯症、色素痣、鲍恩皮肤病、着色性干皮病、增殖性红斑、粘膜白斑病、佩吉特骨病、外生骨疣、外生软骨瘤、纤维性骨炎、

骨性狮面、神经纤维瘤病、息肉病、葡萄胎、腺瘤性增生和结节性甲状腺肿。

22. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述病理状况为血色素沉着病。

23. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述病理状况为神经性或神经变性病症,所述神经性或神经变性病症选自帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、神经铁蛋白病、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化。

24. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述病理状况为炎性病症。

25. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述病理状况由输血所致。

26. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备用于减少需要治疗的个体中的氧化应激的药物中的用途。

27. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备用于治疗患有肿瘤性疾病或癌变前疾病状况的个体的药物中的用途。

28. 一种体外螯合三价金属的方法,其包括使用权利要求 1 或 2 所述的化合物。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述三价金属为铁。

30. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述三价金属为铝。

去铁硫辛聚醚类似物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请基于 35U. S. C. § 119(e) 要求于 2009 年 8 月 25 日提交的美国临时专利申请 U. S. S. N. 61/275, 096 的优先权, 该临时专利申请援引加入本文。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明在美国国立卫生研究院 (NIH) 的国立糖尿病消化与肾病研究所 (NIDDK) 的美国政府资助基金号 5R37DK049108 下进行。美国政府享有本发明的某些权利。

背景技术

[0005] 灵长类的铁代谢的特征在于高效的再循环过程。对于消除这种过渡金属没有特定的机制。由于缺乏铁清除机制, 所以在灵长类中引入“过量的铁”经常导致慢性超负荷, 并且可以最终导致生物学损伤 (例如, 过氧化组织损伤)。存在许多引入过量的铁的方式, 包括高铁饮食、急性铁摄入或者金属的吸收障碍。在这些情况的每一种中, 个体通常可以通过放血治疗以降低铁水平。然而, 对于长期输液导致的铁超负荷综合征如再生障碍性贫血和珠蛋白生成障碍性贫血, 放血术并非选择。在这些次级铁超负荷综合征中, 过量铁的源自输入的红细胞。由于除去红细胞以补救铁超负荷达不到预期目标, 所以除去铁的替代性方法是螯合疗法。尽管在开发用于管理患有珠蛋白生成障碍性贫血的患者的铁超负荷的新治疗剂中进行了相当的尝试, 特别是可以口服给予的治疗剂, 但是去铁胺 B (一种通过毛链霉菌 (*Streptomyces pilosus*) 制备的六配位的异羟肟酸盐铁螯合剂) 仍然是所选的物质。然而, 去铁胺 B 对于螯合疗法并不是理想的, 因为其除去铁的效率不高。此外, 去铁胺 B 的口服活性很低, 由此要求肠胃外给药, 这可以导致不良的患者依从性, 特别是需要长期螯合疗法的患者。近些年已经研究了作为潜在的口服活性治疗剂的许多合成铁螯合剂, 例如吡哆醛异烟酰胺 (PIH)、羟基吡啶酮和 N, N' - 双 - (2- 羟基苄基乙二胺) - N, N' - 二乙酸 (HBED), 然而这些合成螯合剂尚未证实期望的特性 (例如, 有效的螯合、合适的口服活性以及可接受的毒性)。还研究了包括肠杆菌素和红酵母酸在内的铁载体用于螯合疗法。然而, 肠杆菌素和红酵母酸均表现出不可接受的毒性, 并且均不证实可测量的口服活性。通常, 尽管已经开发大量的铁载体和合成铁螯合剂, 但是大部分已经被放弃, 因为它们的特性不适合用于治疗慢性铁超负荷。

[0006] 因此, 仍然亟需可以用于螯合疗法, 特别是长期螯合疗法的新的铁螯合剂。优选地, 用于治疗个体的铁超负荷的螯合剂需要有效地从生物体螯合并除去铁、具有合适的口服生物利用度和 / 或具有对个体的最小毒性。

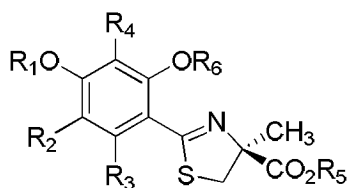
[0007] 发明概述

[0008] 本文提供用作金属螯合剂的化合物。这些化合物可以用于治疗与个体的金属积累有关的疾病 (例如, 与治疗珠蛋白生成障碍性贫血有关的长期输液治疗或者其他输液有关的贫血、急性铁摄入等)。最近, 于 2006 年 10 月 12 日公开的国际 PCT 申请 WO 2006/107626 中描述了一些去铁硫辛 (desferrithiocin) 聚醚类似物, 该申请援引加入本文。本发明人发现, 本发明化合物的较短的聚醚链导致固体形式, 而不是油形式。在一些实施方案中, 纯

的本发明的化合物为固体,包括结晶固体。

[0009] 在一些实施方案中,所述化合物具有式 (I),或者其盐、溶剂合物或水合物:

[0010]



I

[0011] 其中

[0012] R_1 为 $-(CH_2)_n-O-R'$;

[0013] R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 -H、烷基或 -OR₇;

[0014] R_5 为 -H 或烷基;

[0015] R_6 为 -H、烷基、O- 保护基或酰基;

[0016] 每个 R_7 独立地为 -H、烷基、O- 保护基或酰基;

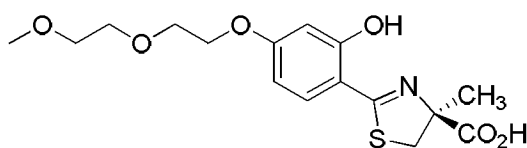
[0017] R' 为 -H、烷基、O- 保护基或酰基;

[0018] 每个 n 为 2;

[0019] X 为 1 或 2;

[0020] 条件是式 (I) 的化合物不具有式 (II):

[0021]



II。

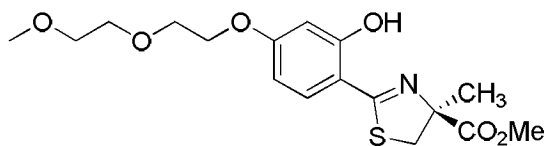
[0022] 在本文所述的任何实施方案中,所述化合物可以为固体,包括结晶固体。

[0023] 在一些实施方案中,聚乙二醇链的长度为 8 个碳和氧原子。在其他实施方案中,所述链的长度为 5 个碳和氧原子。在一些实施方案中,所述化合物为羧酸、甲酯、乙酯、丙酯或异丙酯。在一些实施方案中,所述化合物为羧酸。在一些实施方案中,所述化合物为甲酯。在一些实施方案中,所述化合物为乙酯。

[0024] 在一些实施方案中, R_6 为氢。在一些实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 均为氢。在一些实施方案中, R_5 为氢。在一些实施方案中, R_5 为甲基。在一些实施方案中, R_5 为乙基。在一些实施方案中, R_5 为丙基。在一些实施方案中, R_5 为异丙基。

[0025] 在一些实施方案中,所述化合物为:

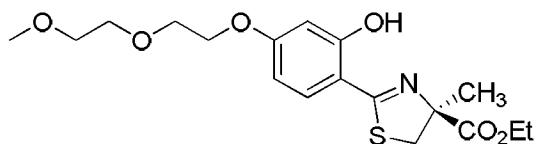
[0026]



[0027] (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE-ME, 或者其盐、溶剂合物或水合物。

[0028] 在一些实施方案中,所述化合物为:

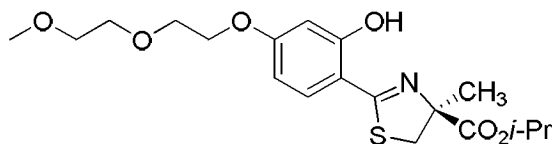
[0029]



[0030] (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE-EE, 或者其盐、溶剂合物或水合物。

[0031] 在一些实施方案中,所述化合物为:

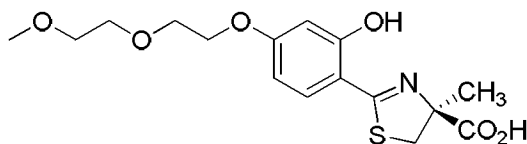
[0032]



[0033] (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE-iPrE, 或者其盐、溶剂合物或水合物。

[0034] 在其他实施方案中,所述化合物为以下化合物或者其盐、溶剂合物或水合物的固体形式:

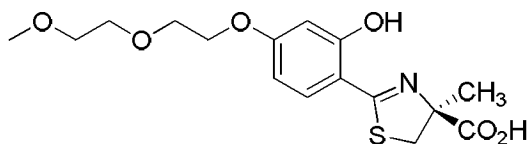
[0035]



[0036] (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE。

[0037] 在一些实施方案中,所述化合物为以下化合物或者其盐、溶剂合物或水合物的晶体形式:

[0038]



[0039] (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE。

[0040] 本发明的金属螯合剂的优势在于具有期望的铁清除效率。本发明的金属螯合剂可以具有不同于已知螯合剂的分布体积,从而导致器官中的不同分布。这种不同的分布可以允许穿透入诸如心脏、脑和胰的器官,以及导致肝脏清除大部分螯合剂,由此降低肾毒性的风险。

[0041] 本发明还提供药物组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合物以及药学可接受的赋形剂。所述药物组合物用于治疗铁超负荷。

[0042] 在另一实施方案中,本发明为治疗个体的对三价金属(如 Fe^{3+})的螯合应答的病理状况的方法,所述方法包括向所述个体给予治疗或预防有效量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药物组合物。在其他实施方案中,肠胃外给予所述化合物或药物组合物(如静脉内)。

[0043] 本发明的化合物还可以用于减少个体中的氧化应激的方法以及治疗患有肿瘤性疾病或癌变前疾病状况的个体的方法,其中向所述个体给予治疗有效量的本发明的化合物或其药物组合物。

[0044] 本发明还涉及本文公开的化合物在治疗与金属超负荷、氧化应激以及肿瘤性和癌

变前疾病状况有关的疾病或病症中的用途。在一些实施方案中,所述疾病或病症与铁超负荷有关。

[0045] 本发明还涉及本发明的化合物在制备用于治疗对金属的螯合或多价螯合(sequestration) 应答的病理状况、用于减少氧化应激或者用于治疗肿瘤性疾病或癌变前疾病状况的药物中的用途。

[0046] 定义

[0047] 在进一步描述本发明之前,并且为了可以更容易地理解本发明,为方便首先将某些术语定义和收集于此。

[0048] 本发明的某些化合物以及具体官能团的定义在下文更详细地描述。为了本发明的目的,按照 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 内页来鉴定化学元素,并且具体官能团一般如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999,其全部内容援引加入本文。

[0049] 本领域技术人员会理解如本文所述的化合物和合成方法利用各种保护基。本文所用的术语“保护基”表示将特定官能部分(例如 C、O、S 或 N)暂时封闭,从而反应可以选择性地在多官能化合物的另一反应位点进行。在一些实施方案中,保护基选择性地高收率反应以获得对预期反应稳定的受保护的底物;所述保护基必须通过不攻击其他官能团、容易获得、优选无毒的试剂选择性地高收率去除;所述保护基形成易于分离的衍生物(更优选不产生新的立体中心(stereogenic center));并且所述保护基具有最少的额外的官能度以避免其他反应位点。如本文详述,可以使用氧、硫、氮和碳保护基。本文详述示例性保护基,但是应当理解本发明并不意图局限于这些保护基;相反地,各种其他等效的保护基可以利用上文的标准容易地鉴定,并且用于本发明的方法。此外,各种保护基描述于 Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York:1999,其全部内容援引加入本文。

[0050] 应当理解如本文所述的化合物可以由任何数目的取代基或官能部分取代。一般来说,无论之前是否有术语“任选”,术语“取代的”和本发明的式中所含的取代基指用指定的取代基的基团代替给定结构中的氢基团。当任何给定结构中一个以上的位置可以由选自指定基团的一个以上的取代基取代时,每个位置处的取代基可以相同或不同。如本文所用,术语“取代的”预期包括所有允许的有机化合物的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支化和未支化、碳环和杂环、芳香和非芳香的取代基。为了本发明的目的,诸如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或本文所述的任何允许的有机化合物的取代基,其满足所述杂原子的价。而且,本发明并不意图以任何方式局限于允许的有机化合物的取代基。本发明预期的取代基和变量的组合优选是导致形成用于治疗例如增殖性病症(包括但不限于癌症)的稳定化合物的那些组合。如本文所用,术语“稳定”优选指这样的化合物,其具有足以允许制备的稳定性,并且维持所述化合物的完整性足够的时间段以进行检测,并优选足以用于本发明详述的目的的时间段。

[0051] 烷基是分子中的饱和烃,其通过共价单键从分子的一个碳原子键合至分子中的另一基团。烷基可以是环状或非环状的,支化或未支化的(直链的),并且在直链或支化时可以是取代或未取代的。烷基通常具有 1 至约 12 个碳原子,例如,1 至约 6 个碳原子或者 1 至

约 4 个碳原子。低级烷基具有 1 至 4 个碳原子,并且包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。当为环状时,烷基通常包含约 3 至约 10 个碳,例如,约 3 至约 8 个碳原子,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

[0052] 烷氧基是通过氧原子连接至母体分子部分的如先前定义的烷基。在一些实施方案中,所述烷基包含 1-20 个脂肪族碳原子。在一些其他实施方案中,所述烷基包含 1-10 个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,用于本发明的烷基、烯基和炔基包含 1-8 个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,所述烷基包含 1-6 个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,所述烷基包含 1-4 个脂肪族碳原子。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基和正己氧基。硫代烷基的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基等。

[0053] 酰基由式 $-C(O)R$ 表示,其中 R 为烷基。酰基可以通过酶、酸或碱从化合物水解或切割。如下文所述,酰基的一个或多个氢原子可以被取代。通常,在本发明的化合物结合至诸如铁(III)的金属离子之前去除酰基。

[0054] 烷基和酰基的合适的取代基包括 $-OH$ 、 $-O(R'')$ 、 $-COOH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-NO_2$ 、 $-COO(R'')$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R'')$ 、 $-CON(R'')_2$ 和胍。每个 R'' 独立地为烷基或芳基。这些基团可以另外被芳基取代(例如烷基可以由芳基取代以形成芳基烷基)。取代的烷基或酰基可以具有一个以上的取代基。

[0055] 芳基包括碳环芳基,例如苯基、对甲苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基和 2-蒎基。芳基还包括杂芳基,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-噁唑基、4-噁唑基以及 5-噁唑基。

[0056] 芳基还包括稠合的多环芳环体系,其中碳环、脂环或者芳环或杂芳环稠合至一个或多个其他杂芳环或芳环。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-苯并噁唑基、2-苯并咪唑基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、1-异吲哚基以及 3-异吲哚基。

[0057] 术语“0-保护基”表示在合成过程中保护羟基免受不期望反应的取代基。0-保护基的实例包括但不限于甲氧基甲基、苄氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄基、三苯基甲基、2,2,2-三氯乙基、叔丁基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、亚甲基缩醛、丙酮苯亚甲基缩醛(acetonide benzylidene acetal)、环原酸酯、甲氧基亚甲基、环碳酸酯以及环硼酸酯。

[0058] 术语“离去基团”指可以在异裂(heterolytic)键切割中带着电子对离开的分子片段。离去基团的实例包括但不限于卤素,如 Br、Cl、I;磺酸根,如甲苯磺酸根、硝基苯磺酸根(nosylate)、甲磺酸根(myselate);全氟丁基磺酸根(nonaflate);三氟甲磺酸根(triflate);氟磺酸根;硝酸根;以及磷酸根。

[0059] 通常用来从具有碱性基团的化合物形成酸加成盐的酸为无机酸,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。这类盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴

酸盐、氢碘酸盐、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、邻苯二甲酸盐、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、甘醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

附图说明

[0060] 图1说明口服给予啮齿动物和灵长类的去铁硫辛类似物的铁清除效率与各自的 $\text{Log } P_{\text{app}}$ 值以及生理化学特性。^a在啮齿动物中 [$n = 3(6), 4(3-5, 7), 5(1), 8(2)$], 将药物以 $150 \mu\text{mol/kg}(1)$ 或 $300 \mu\text{mol/kg}(2-7)$ 的剂量 po 给药。将药物在胶囊中给药 (6, 7), 溶解于 40% 乳浮 RH-40 (Cremophor RH-40)/ 水 (1) 或蒸馏水 (4) 中, 或者作为它们的一钠盐给药 (2, 3, 5), 所述一钠盐是通过将 1 当量的 NaOH 加入游离酸在蒸馏水中的悬浮液来制备的。通过从处理的动物的铁排出减去对照动物的 24-h 铁排出来计算每种化合物的效率。然后用该数字除以理论排出量; 结果表示为百分比。配体 1 的 ICE 数据来自参考文献 39。2-4 的 ICE 数据来自参考文献 34。^bICE 基于 48h 样品收集期。胆汁和尿中排出的铁的相对百分比在括号中。^c在灵长类中 [$n = 4(1, 3, 4, 5, \text{胶囊中 } 6, 7) \text{ 或 } 7(2, 6 \text{ 作为一钠盐})$], 将螯合剂以 $75 \mu\text{mol/kg}(5-7)$ 或 $150 \mu\text{mol/kg}(1-4)$ 的剂量给药。将药物在胶囊中给药 (6^d, 7), 溶解于 40% 乳浮 RH-40/ 水 (1, 3) 或蒸馏水 (4) 中, 或者作为它们的一钠盐给药 (2, 5, 6^e), 所述一钠盐是通过将 1 当量的 NaOH 加入游离酸在蒸馏水中的悬浮液来制备的。通过平均药物之前 4 天的铁排出量, 从给予药物之后 2 天的铁清除率减去这些数字, 然后除以理论排出量来计算效率; 结果表示为百分比。配体 1 的 ICE 数据来自参考文献 40、41。2-4 的 ICE 数据分别来自参考文献 42、43 和 34。粪便和尿中排出的铁的相对百分比在括号中。^f性能比定义为平均 $\text{ICE}_{\text{灵长类}} / \text{ICE}_{\text{啮齿动物}}$ 。^g数据表示为辛醇层中分数的对数 ($\log P_{\text{app}}$); 测量在 TRIS 缓冲液, pH 7.4 中利用“摇瓶”直接法⁵²进行。2 和 3 的值来自参考文献 43; 4 的值来自参考文献 34。1-3 的 mp 数据分别来自参考文献 39、42 和 43。

[0061] 图2说明无铁负荷的胆管插管的大鼠中去铁硫辛相关螯合剂诱导的铁清除率 ($300 \mu\text{mol/kg PO}$)。

[0062] 图3说明大鼠器官中的铁组织浓度。图3a说明用 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE-EE 处理的大鼠中的铁组织浓度, 而图3b说明相应的年龄匹配的对照中的铁组织浓度。

[0063] 图4表示在 10 天中用 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE- 酸或乙酯处理的大鼠以及对照大鼠的器官中的铁组织浓度 ($384 \mu\text{mol/kg/d}$)。

[0064] 图5表示在 10 天中用 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE- 乙酯处理的大鼠和对照大鼠的器官中的铁组织浓度 (192 或 $384 \mu\text{mol/kg/d PO}$)。

[0065] 图6说明使用 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (剂量: 119.85mg/kg ; 施用: PO; 媒介物: dH_2O) 的大鼠中的铁排出 (单剂量值)。图6a说明胆汁的清除铁排出; 图6b说明胆汁的累积铁排出; 图6c表示 48 小时后尿和胆汁中的铁排出。

[0066] 图7说明使用 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE 酸 (剂量: 106.5mg/kg ; 施用: PO; 媒介物: 胶囊) 的大鼠中的铁排出 (单剂量值)。图7a说明胆汁的清除铁排出; 图7b说明胆汁

的累积铁排出 ;图 7c 表示 48 小时后尿和胆汁中的铁排出。

[0067] 图 8 说明使用 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE-EE (剂量 :115.04mg/kg ;施用 :PD ;媒介物 :胶囊) 的大鼠中的铁排出 (单剂量值)。图 8a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 8b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 8c 表示 48 小时后尿和胆汁中的铁排出。

[0068] 图 9 说明使用 (S)-4'-(HO)-DADFT-homoPE (剂量 :133mg/kg ;媒介物 :dH₂O) 的大鼠中的铁排出 (单剂量值)。图 9a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 9b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 9c 表示 48 小时后尿和胆汁中的铁排出。

[0069] 图 10 说明使用 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (药物 /Fe :2 ;剂量 :59.9mg/kg ;媒介物 :dH₂O ;途径 :PO) 的铁负荷的卷尾猴 (Cebus monkey) 模型中的铁排出 (单剂量值)。图 10a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 10b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 10c 表示药物后第一个 48 小时期间尿和粪便中诱导的铁排出。

[0070] 图 11 说明使用 4'-norPE 酸 (药物 /Fe :2 ;剂量 :26.6mg/kg ;媒介物 :胶囊 ;途径 :PO) 的 Fe 负荷的卷尾猴模型中的铁排出 (单剂量值)。图 11a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 11b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 11c 表示药物后第一个 48 小时期间尿和粪便中诱导的铁排出。

[0071] 图 12 说明使用 4-norPE 酸 (药物 /Fe :2 ;剂量 :26.6mg/kg ;媒介物 :dH₂O/NaOH ;途径 :PO) 的 Fe 负荷的卷尾猴模型中的铁排出 (单剂量值)。图 12a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 12b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 12c 表示药物后第一个 48 小时期间尿和粪便中诱导的铁排出。

[0072] 图 13 说明使用 4'-norPE 酸 (药物 /Fe :2 ;剂量 :26.6mg/kg ;媒介物 :dH₂O/NaOH ;途径 :PO) 的 Fe 负荷的卷尾猴模型中的铁排出 (单剂量值)。图 13a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 13b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 13c 表示药物后第一个 48 小时期间尿和粪便中诱导的铁排出。

[0073] 图 14 说明使用 4'-norPE-EE (药物 /Fe :2 ;剂量 :28.8mg/kg ;媒介物 :胶囊 ;途径 :PO) 的 Fe 负荷的卷尾猴模型中的铁排出 (单剂量值)。图 14a 说明胆汁的清除铁排出 ;图 14b 说明胆汁的累积铁排出 ;图 14c 表示药物后第一个 48 小时期间尿和粪便中诱导的铁排出。

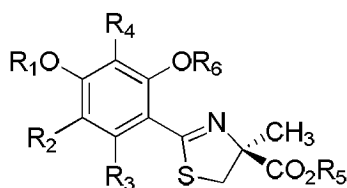
[0074] 图 15 说明 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑-羧酸 (6) 的 X 射线数据。以 50% 概率椭圆体绘制结构。

[0075] 图 16 说明 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑-羧酸乙酯 (7) 的 X 射线数据。以 50% 概率椭圆体绘制结构。

[0076] 发明详述

[0077] 本申请涉及特征在于结构式 (I) 的化合物或者其盐、溶剂合物或水合物 :

[0078]



I

[0079] 其中

[0080] R_1 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$;

[0081] R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 $-H$ 、烷基或 $-OR_7$;

[0082] R_5 为 $-H$ 或烷基;

[0083] R_6 为 $-H$ 、烷基、 O - 保护基或酰基;

[0084] 每个 R_7 独立地为 $-H$ 、烷基、 O - 保护基或酰基;

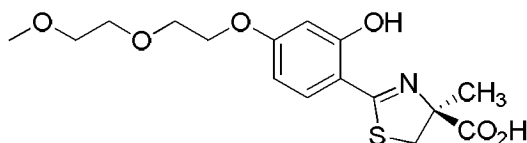
[0085] R' 为 $-H$ 、烷基、 O - 保护基或酰基;

[0086] 每个 n 为 2;

[0087] x 为 1 或 2。

[0088] 在一些实施方案中,所述化合物不具有式 (II) :

[0089]



II

[0090] 在一些实施方案中,所述化合物为固体。在其他实施方案中,所述化合物为结晶固体。在一些实施方案中,所述化合物为无定形固体。

[0091] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有大于 80% 的对映体过量。在其他实施方案中,所述对映体过量大于 90%。在其他实施方案中,所述对映体过量大于 95%。在其他实施方案中,所述对映体过量大于 98%。在一些实施方案中,所述对映体过量大于 99%。在特定实施方案中,所述对映体过量大于 99.5%。

[0092] 如本文所讨论并且如本领域技术人员会理解的,本文所公开的化合物的立体异构体以及立体异构体的混合物考虑在本发明的范围内。

[0093] 通常,本发明的化合物由式 (I) 表示,其中变量如本文所述的属、纲、亚纲和物种所公开。

[0094] 在一些实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 O - 保护基或 $-OR_7$; 其中 R_7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 O - 保护基或酰基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或 $-OR_7$; 其中 R_7 为氢、 C_{1-4} 烷基或酰基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0095] 在一些实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自为 $-H$ 。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为甲基、乙基、丙基或丁基。在特定实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 是相同的 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个是甲基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个是乙基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个是丙基。在特定实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个是丁基。在特定实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 各自为氢。

[0096] 在一些实施方案中, R_2 、 R_3 或 R_4 中至少一个是 $-OR_7$; 每个 R_7 为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基或酰基。在其他实施方案中, R_7 为 $-H$ 。在其他实施方案中, R_7 为 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, R_7 为 O - 保护基。在其他实施方案中, R_7 为酰基。在特定实施方案中, R_7 为乙酰基。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 和 R_4 是相同的 $-OR_7$ 。

[0097] 在一些实施方案中, R_6 为 $-H$ 、 $O-$ 保护基或酰基。在其他实施方案中, R_6 为 $-H$ 。在一些实施方案中, R_6 为烷基。在一些实施方案中, R_6 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R_6 为 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R_6 为甲基。在一些实施方案中, R_6 为乙基。在一些实施方案中, R_6 为丙基。在一些实施方案中, R_6 为丁基。在其他实施方案中, R_6 为 $O-$ 保护基。在其他实施方案中, R_6 为酰基。在其他实施方案中, R_6 为乙酰基。

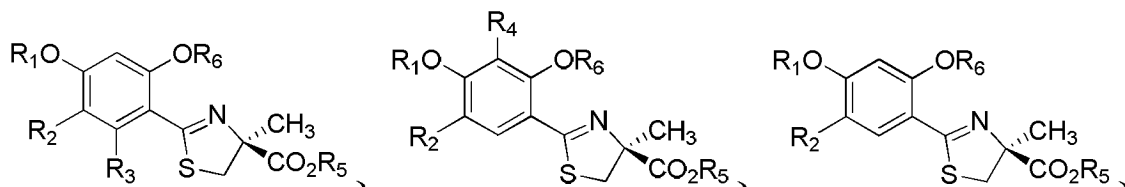
[0098] 在一些实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 相同。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 各自为 $-H$ 。在其他实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 不同。在其他实施方案中, R_2 和 R_6 相同。在一些实施方案中, R_3 和 R_6 相同。在其他实施方案中, R_4 和 R_6 相同。

[0099] 在一些实施方案中, x 为 1 或 2。在其他实施方案中, x 为 1。在其他实施方案中, x 为 2。

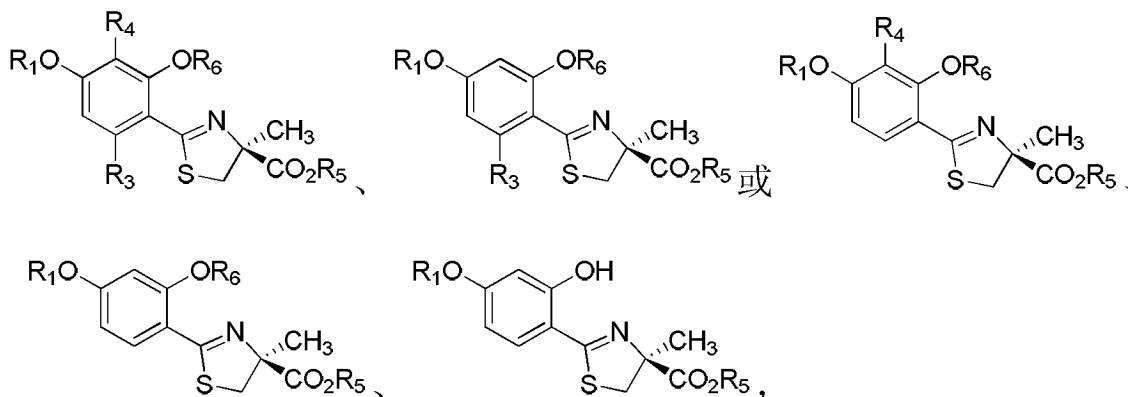
[0100] 在一些实施方案中, R' 为氢。在一些实施方案中, R' 为烷基。在其他实施方案中, R' 为 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, R' 为 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中, R' 为甲基。在其他实施方案中, R' 为乙基。在一些实施方案中, R' 为丙基。在其他实施方案中, R' 为丁基。

[0101] 在一些实施方案中, 本发明的化合物具有下式:

[0102]

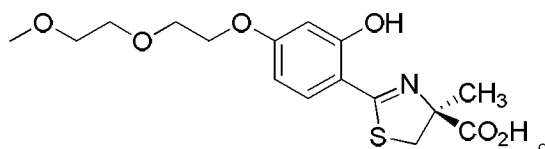


[0103]



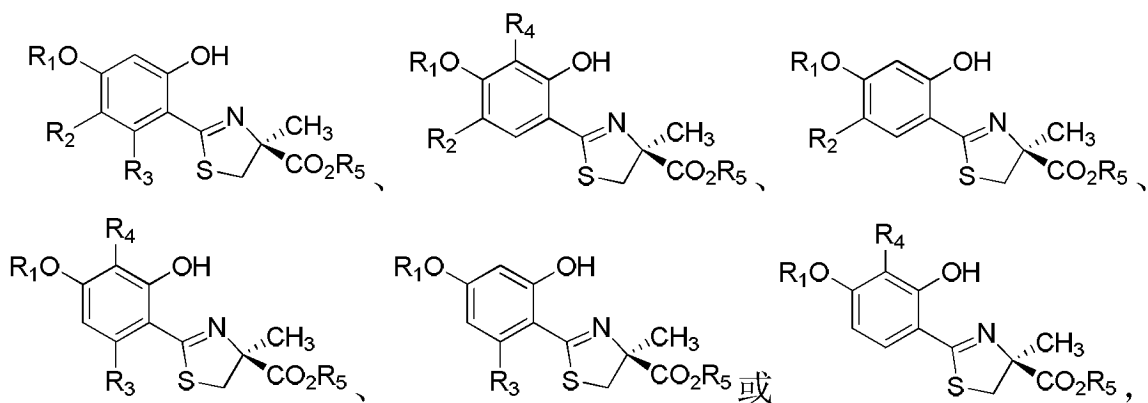
[0104] 但不是

[0105]



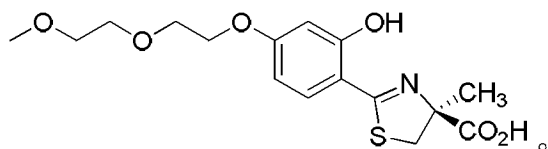
[0106] 在其他实施方案中, 本发明的化合物具有下式:

[0107]



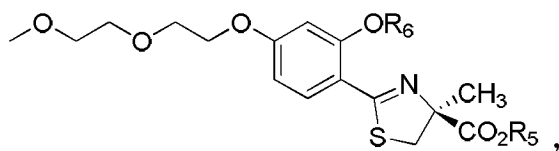
[0108] 但不是

[0109]



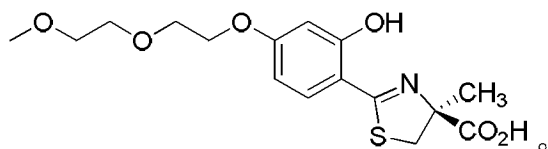
[0110] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0111]



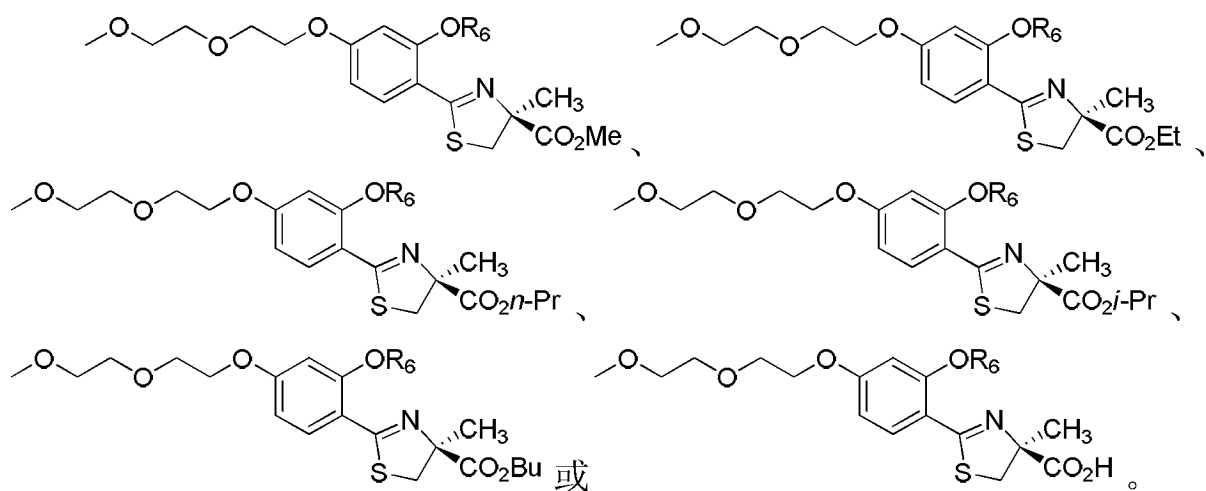
[0112] 但不是

[0113]



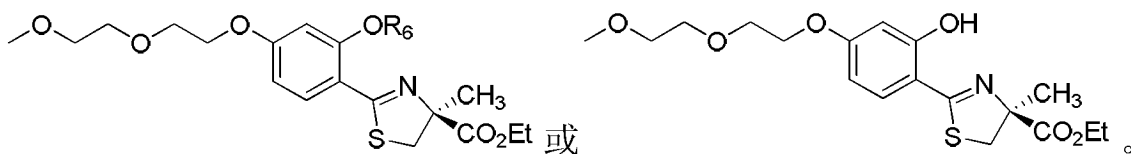
[0114] 在特定实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0115]



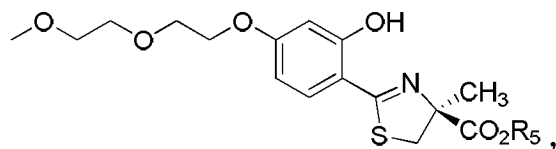
[0116] 在其他特定实施方案中,本发明的化合物为:

[0117]



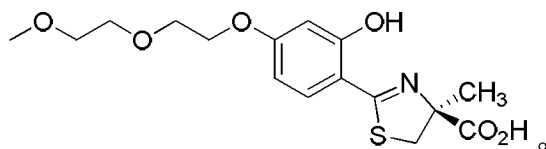
[0118] 在其他实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0119]



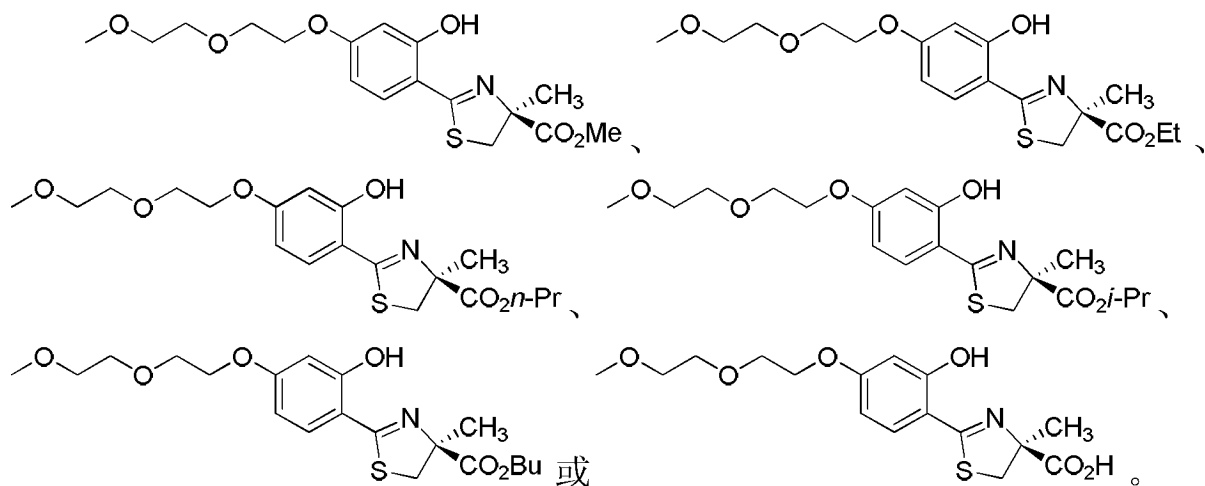
[0120] 但不是

[0121]



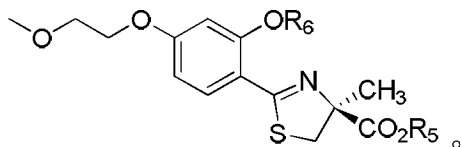
[0122] 在其他实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0123]



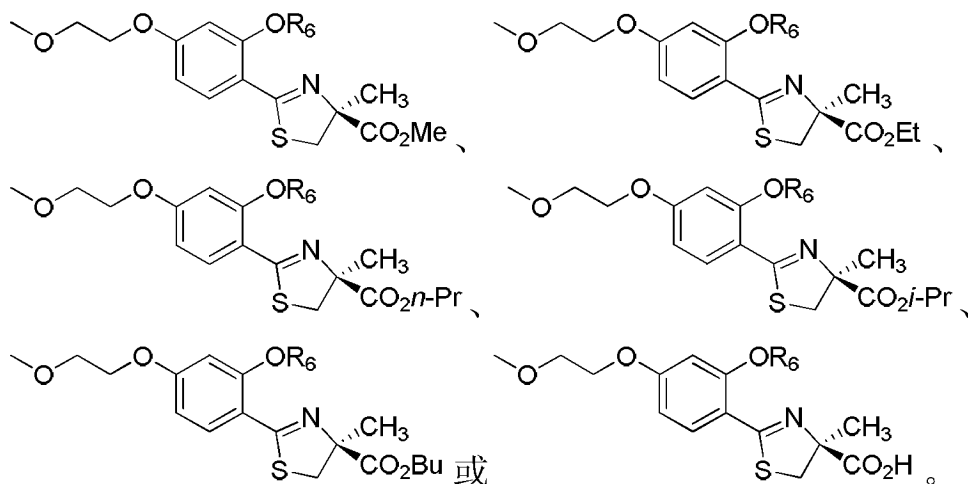
[0124] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0125]



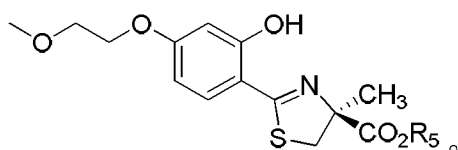
[0126] 在特定实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0127]



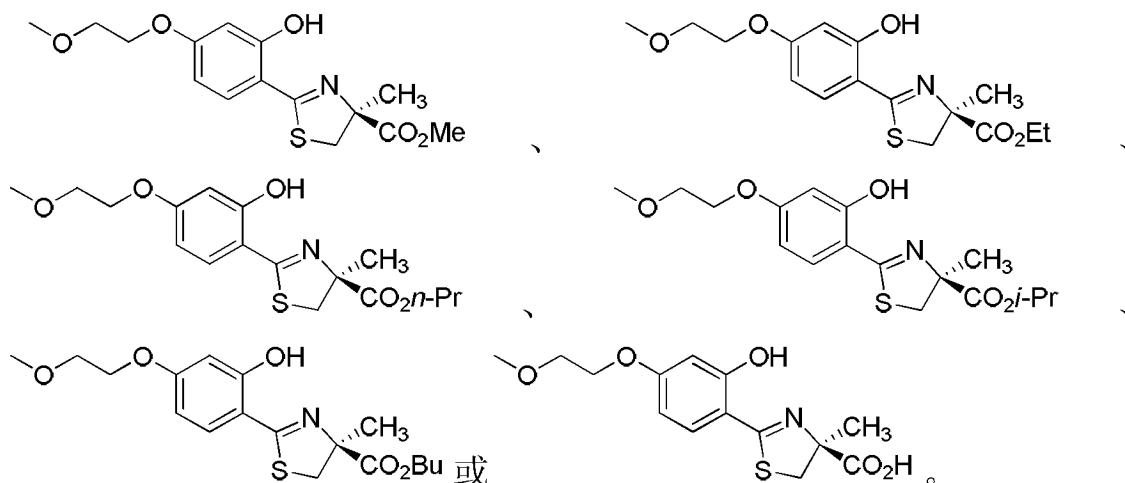
[0128] 在其他实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0129]



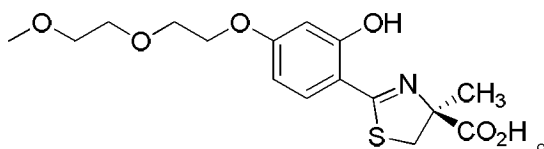
[0130] 在其他实施方案中,本发明的化合物具有下式:

[0131]



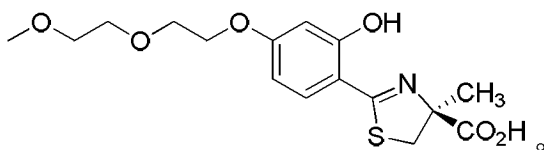
[0132] 在一些实施方案中,本发明提供下式的化合物的固体形式:

[0133]



[0134] 在其他实施方案中,本发明的化合物是以下化合物的晶体形式:

[0135]

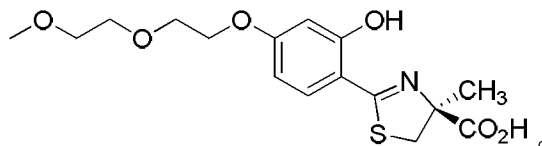


[0136] 在一些实施方案中,所述化合物为盐形式。在其他实施方案中,所述盐为钠盐。在

其他实施方案中,所述盐为钾盐。在一些实施方案中,所述盐为铝盐。在一些实施方案中,所述盐为钙盐。在一些实施方案中,所述盐为锂盐。在一些实施方案中,所述盐为镁盐。在一些实施方案中,所述盐为钡盐。在其他实施方案中,所述盐为锌盐。

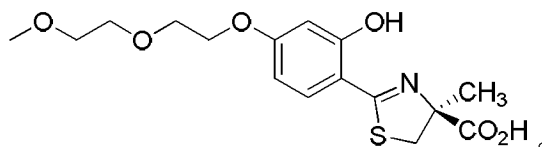
[0137] 在其他实施方案中,本发明的化合物是下式的化合物的盐形式:

[0138]



[0139] 在特定实施方案中,本发明提供包含下式的化合物的组合物:

[0140]



[0141] 本发明还包括本发明的化合物的对映体和对映体的混合物(例如,外消旋混合物),以及它们的盐(例如,药学可接受的盐)、共晶体、溶剂合物、水合物和前药。

[0142] 此外,本发明的化合物可以具有旋转平面偏振光的能力的旋光体存在。在描述旋光化合物中,前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用来表示关于手性中心的取代基的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用来指定所述化合物旋转的平面偏振光的标志,(-) 或 l 表示所述化合物是左旋的。用 (+) 或 d 前缀的化合物是右旋的。对于给定化学结构,称为立体异构体的这些化合物是相同的,除了一个或多个手性碳互相是不能重叠的镜像。是另一立体异构体的精确镜像的特定立体异构体也可以称为对映体,并且这类异构体的混合物常称为对映体混合物。对映体的 50 : 50 混合物称为外消旋混合物。

[0143] 如本领域所用,当期望具体说明关于手性碳的绝对构型时,连接至所述手性碳的键可以描述为楔形(纸的平面上的连接至原子的键),而另一键可以描述为一系列楔形的短平行线(纸的平面下的连接至原子的键)。Cahn-Ingold-Prelog 系统可以用来将 (R) 或 (S) 构型分配给手性碳。噻唑啉或噻唑烷环的 4- 位的手性碳优选具有 (S) 构型。

[0144] 当本发明的化合物含有一个手性中心时,未通过不对称合成制备的化合物以两种对映体形式存在,并且本发明包括任一种或两种对映体以及对映体的混合物,例如称为外消旋混合物的特定的 50 : 50 混合物。对映体可以通过本领域技术人员已知的方法来拆分,例如,通过形成非对映异构盐,其可以例如通过结晶分离(参见 CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma(CRC Press,2001)); 形成非对映异构衍生物或配合物,其可以例如通过结晶、气液色谱或液相色谱分离;一种对映体与对映体特异性试剂选择性反应,例如酶促酯化;或者手性环境中的气液色谱或液相色谱,例如在手性支持物上(例如,具有结合的手性配体的二氧化硅)或手性溶剂的存在下。应当理解在期望的对映体通过上文所述的一种分离方法转换为另一化学个体时,需要另一步骤以释放期望的对映体形式。

[0145] 或者,特定对映体可以通过不对称合成利用旋光试剂、底物、催化剂或溶剂来合成,或者通过不对称转化将一种对映体转换为另一种来合成。

[0146] 指定本发明化合物的手性碳的具体绝对构型理解为表示所述化合物的指定对映

体形式是对映体过量 (ee) 的, 或者换句话说, 基本上不含另一种对映体。例如, 化合物的“R”形式基本上不含该化合物的“S”形式, 并且因此是“S”形式对映体过量的。相反地, 化合物的“S”形式基本上不含该化合物的“R”形式, 并且因此是“R”形式对映体过量的。如本文所用, 对映体过量指在对映体混合物中, 特定对映体的存在大于 50%。例如, 当混合物包含 80% 的第一对映体和 20% 的第二对映体时, 所述第一对映体的对映体过量为 60%。在本发明中, 对映体过量可以为约 20% 或更多, 特别地约 40% 或更多, 更特别地约 60% 或更多, 例如约 70% 或更多, 例如约 80% 或更多, 例如约 90% 或更多。在特定实施方案中, 所示化合物的对映体过量为至少约 90%。在更特别的实施方案中, 所述化合物的对映体过量为至少约 95%, 例如至少约 96%、97%、97.5%、98%, 例如至少约 99% 对映体过量。

[0147] 本发明还包括本文所述化合物的盐和药学可接受的盐。具有足够酸性官能团 (例如, 羧酸基团)、足够碱性官能团或这两者的本文所公开的化合物可以与许多有机或无机碱以及无机和有机酸反应以形成盐。

[0148] 酸性基团可以与一种或多种上文所列的金属, 以及碱金属和碱土金属 (例如钠、钾、镁、钙) 形成盐。此外, 酸性基团可以与胺形成盐。本发明的化合物可以作为过渡金属盐、镧系元素盐、铜系金属盐或主族金属盐提供。作为过渡金属盐、镧系元素盐、铜系金属盐或主族金属盐, 本发明的化合物倾向于与所述金属形成配合物。例如, 如果本发明的化合物是三齿的且与其形成盐的金属具有六个配位位置, 则形成化合物比金属为 2 : 1 的配合物。化合物比金属的比率会根据金属的密度和金属上的配位位置的数目而变化 (优选每个配位位置均被本发明的化合物填充, 尽管配位位置可以由诸如氢氧根、卤化物或羧酸根的其他阴离子填充)。

[0149] 或者, 所述化合物可以是基本上不含金属 (例如不含铁) 的盐。不含金属的盐通常不意图涵盖碱金属盐和碱土金属盐。可以将不含金属的盐有利地给予患有例如金属超负荷疾病状况的受试者, 或者给予患有毒性金属暴露或引起不良反应的高金属浓度的个体。

[0150] 本发明的化合物及其盐形式可以它们的水合物形式制备, 例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等。还可以制备本发明的化合物的溶剂合物, 例如醇化物。

[0151] 药物组合物

[0152] 本发明的另一方面提供药物组合物, 其包含本文所述的任一种化合物 (或其前药、药学可接受的盐或其他药学可接受的形式) 以及任选存在的药学可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 这些组合物任选进一步包含一种或多种其他治疗剂。或者, 可以将本发明的化合物给予有需要的患者, 联合给予一种或多种其他治疗剂。例如, 在癌症的治疗中, 与本发明的化合物联合给药或者包含在具有本发明的化合物的药物组合物中的其他治疗剂可以是批准的化疗剂。

[0153] 还应当理解本发明的某些化合物可以游离形式存在以用于治疗, 或者在适当的情况下, 作为其药学可接受的衍生物存在。根据本发明, 药学可接受的衍生物包括但不限于药学可接受的盐、酯、这类酯的盐、或前药, 或者本发明的化合物的其他加合物或衍生物, 在给予有需要的患者时, 这些药学可接受的衍生物能够直接或间接提供如本文其他地方所述的化合物或者其代谢物或残基。

[0154] 如上文所述, 本发明的药物组合物任选包含药学可接受的赋形剂, 如本文所用, 当

适合期望的特定剂型时,所述赋形剂包括任何和所有溶剂、稀释剂、或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、抗氧化剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980) 公开用于配制药组合物及其已知的制备技术的各种赋形剂。除非任何常规赋形剂介质与本发明的化合物不相容,例如产生任何不期望的生物学效应或以有害的方式与所述药物组合物的任何其他组分相互作用,否则其用途考虑在本发明的范围内。可以用作药学可接受的赋形剂的物质的一些实例包括但不限于糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;黄芪胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;不含热原的水;等渗盐水;林格氏液;乙醇,和磷酸缓冲溶液;以及其他无毒的相容的润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁;以及着色剂,释放剂,包衣剂,甜味剂、增香剂和芳香剂,防腐剂,以及抗氧化剂,根据配制者的判断,也可以存在于组合物中。

[0155] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物,所述液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、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(特别地,棉子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含佐剂,例如湿润剂,乳化剂和悬浮剂,甜味剂、增香剂和芳香剂。

[0156] 可注射的制剂如无菌可注射的水性或油质混悬剂可以根据已知的技术利用合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射的制剂还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液剂、混悬剂或乳剂,例如1,3-丁二醇中的溶液剂。可以采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油(fixed oil)常规用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外,诸如油酸的脂肪酸用于制备可注射物。

[0157] 可注射的制剂可以例如通过细菌-保留过滤器过滤或者通过掺入灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂为无菌固体组合物形式,可以在使用之前将其溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射的介质中。

[0158] 为了延长药物的效果,减缓药物从皮下或肌肉内注射吸收常常是可取的。这可以通过使用具有较差水溶解性的液体混悬剂或者结晶或无定形物质来完成。药物吸收的速率取决于其溶解速率,这又可以取决于晶体大小和晶体形式。或者,肠胃外给予的药物形式的延迟吸收通过将该药物溶解或悬浮于油媒介物中来完成。可注射的贮库形式通过形成生物可降解的聚合物(例如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中的药物的微囊基质来制备。根据药物比聚合物的比例以及所采用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。其他生物可降解的聚合物的实例包括(聚(原酸酯)和聚(酐)。贮库可注射的制剂还可以通过将药物包裹于与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0159] 用于直肠或阴道给药的组合物优选栓剂,其可以通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇)或者栓剂蜡混合来制备,所述栓剂蜡在环境温度下为固体,但是在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0160] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或与以下物质混合:a) 填充剂或补充剂,例如淀粉、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、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂,例如石蜡;f) 吸收促进剂,例如季铵化合物;g) 湿润剂,例如,鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h) 吸附剂,例如白陶土和膨润土;以及i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇,十二烷基硫酸钠;以及上述物质的混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。

[0161] 相似类型的固体组合物还可以用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,使用如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以与包衣和壳一起制备,例如肠溶衣以及药物制剂领域公知的其他包衣。它们可以任选包含乳浊剂,并且还可以具有成分,它们仅释放活性成分,或者优选地,在肠道的某些部分中,任选地,以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。相似类型的固体组合物还可以用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,使用如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂。

[0162] 活性化合物还可以是微囊形式,具有一种或多种如上文所述的赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以与包衣和壳一起制备,例如肠溶衣、控释包衣以及药物制剂领域公知的其他包衣。在这类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,例如蔗糖、乳糖和淀粉。在普通实践中,这类剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选包含乳浊剂,并且还可以具有成分,它们仅释放活性成分,或者优选地,在肠道的某些部分中,任选地,以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。

[0163] 本发明涵盖本发明的化合物的药学可接受的体表制剂。如本文所用,术语“药学可接受的体表制剂”表示任何制剂,其对于通过将所述制剂施用于表皮的本发明的化合物的皮内给药是药学可接受的。在本发明的一些实施方案中,所述体表制剂包含赋形剂系统。药学有效的赋形剂包括但不限于溶剂(例如,醇、多元醇、水)、乳膏剂、洗剂、软膏剂、油、硬膏剂、脂质体、散剂、乳剂、微乳剂和缓冲溶液(例如,低渗或缓冲盐水)或者本领域已知的用于体表给予药物的任何其他赋形剂。本领域已知的载体(carver)的更完整的列表由本领域标准的参考文本提供,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980 and 17th Edition, 1985, 均由 Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 出版,其公开整体援引加入本文。在某些其他实施方案中,本发明的体表制剂可以包含赋形剂。本领域已知的任何药学可接受的赋形剂可以用来制备本发明的药学可接受的体表制剂。可以包含于本发明的体表制剂中的赋形剂的实例包括但不限于防腐剂、抗氧化剂、增湿剂、软化剂、缓冲剂、增溶剂、其他渗透剂、皮肤防护剂、表面活性剂和推进剂,和/或与本发

明的化合物联用的其他治疗剂。合适的防腐剂包括但不限于醇、季胺、有机酸、对羟基苯甲酸酯和酚。合适的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁羟甲苯、丁羟茴醚 (butylated hydroxyanisole)、生育酚以及螯合剂,如EDTA和柠檬酸。合适的增湿剂包括但不限于甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。用于本发明的合适的缓冲剂包括但不限于柠檬酸、盐酸和乳酸缓冲液。合适的增溶剂包括但不限于季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇。可以用于本发明的体表制剂的合适的皮肤防护剂包括但不限于维生素E油、尿囊素 (allatoin)、二甲硅油、甘油、凡士林和氧化锌。

[0164] 在一些实施方案中,本发明的药学可接受的体表制剂包含至少一种本发明的化合物和渗透促进剂。体表制剂的选择取决于几个因素,包括待治疗的疾病状况、存在的本发明的化合物和其他赋形剂的物理化学特征、它们在制剂中的稳定性、可用的制造设备以及成本约束。如本文所用,术语“渗透促进剂”表示能够将药理活性化合物转运通过角质层并进入表皮或真皮的物质,优选具有很少或无全身吸收。已评价各种化合物提高药物通过皮肤渗透的速率的效率。参见,例如, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), 其调查各种皮肤渗透促进剂的用途和测试,以及 Buyuktimkin et al., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997)。在一些示例性实施方案中,用于本发明的渗透剂包括但不限于甘油三酯 (例如,大豆油)、芦荟组合物 (例如,芦荟凝胶)、乙醇、异丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯 (例如,异丙基肉豆蔻酸酯、十二酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯) 以及 N-甲基吡咯烷酮。

[0165] 在一些实施方案中,所述组合物可以是软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂的形式。在一些示例性实施方案中,本发明的组合物的制剂为乳膏剂,其可以进一步包含饱和或不饱和脂肪酸,例如硬脂酸、棕榈酸、油酸、棕榈-油酸 (palmito-oleic acid)、鲸蜡醇或油醇,特别优选硬脂酸。本发明的乳膏剂还可以包含非离子型表面活性剂,例如,硬脂酸-40-聚氧烷基酯。在一些实施方案中,在无菌条件下将活性组分与药学可接受的赋形剂和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼液也考虑在本发明的范围内。此外,本发明考虑使用透皮贴剂,其具有将化合物控制递送至身体的额外的优点。这类剂型是通过将所述化合物溶解或分散于适当介质中来制备的。如上文所讨论,渗透促进剂也可以用来增加所述化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者通过将所述化合物分散于聚合物基质 (例如, PLGA) 或凝胶中来控制速率。

[0166] 还应当理解本发明的化合物和药物组合物可以在联合治疗中配制和采用,即所述化合物和药物组合物可以与一种或多种其他期望的治疗剂或医学方法一起配制,或者在一种或多种其他期望的治疗剂或医学方法同时、之前或之后给药。组合方案中采用的治疗 (治疗剂或方法) 的特定组合会考虑期望的治疗剂和 / 或方法的相容性以及待实现的期望的疗效。还应当理解所采用的治疗可以实现对相同病症的期望的效果 (例如,本发明的化合物可以与另一免疫调节剂或抗癌剂同时给药), 或者它们可以实现不同效果 (例如,控制任何有害效应)。

[0167] 例如,可以与本发明的化合物联合用于癌症治疗的其他治疗或抗癌剂包括外科手术,放疗(但有几个实例, γ -辐射、中子束放疗、电子束放疗、质子治疗、近距离照射和全身放射性同位素,仅举几例),内分泌治疗,生物反应调节剂(干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF),仅举几例),高温或低温治疗,减弱任何不良效应的物质(例如,抗水肿药),以及其他批准的化疗药物,包括但不限于烷化药物(氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺)、抗代谢药(甲氨蝶呤)、嘌呤拮抗药和嘧啶拮抗药(6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨)、纺锤体毒剂(长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇)、鬼臼毒素(依托泊苷、伊立替康、托泊替康)、抗生素(多柔比星、博来霉素、丝裂霉素)、亚硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀)、无机离子(顺铂(displatin)、卡铂(darboplatin))、酶(天冬酰胺酶)以及激素(他莫昔芬、亮丙立德(leuprelide)、氟他胺和甲地孕酮),仅举几例。最新的癌症治疗的更全面的讨论参见 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999,其全部内容援引加入本文。还参见国家癌症研究所(CNI)网站(www.nci.nih.gov)以及FDA批准的肿瘤学药物的列表的食品和药物管理局(FDA)网站(www.fda.gov/cder/cancer/draglis&ame)。

[0168] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含一种或多种其他治疗活性成分(例如化疗剂和/或姑息剂)。为了本发明的目的,术语“姑息剂”指集中于缓解疾病的症状和/或治疗方案的副作用的处理,但并不是治愈的。例如,姑息治疗涵盖镇痛药、止呕药物和抗虚弱药。此外,化疗、放疗和外科手术全部可以姑息性使用(即减少症状但不治愈;例如,缩小肿瘤以及减少压力、出血、疼痛和癌症的其他症状)。

[0169] 此外,本发明提供本发明的化合物的药学可接受的衍生物,以及利用这些化合物、其药物组合物、或者上述任一种联合一种或多种其他治疗剂治疗个体的方法。

[0170] 还应当理解本发明的某些化合物可以游离形式存在以用于治疗,或者在适当的情况下,作为其药学可接受的衍生物存在。根据本发明,药学可接受的衍生物包括但不限于药学可接受的盐、酯、这类酯的盐、或前药,或者本发明的化合物的其他加合物或衍生物,在给予有需要的患者时,所述药学可接受的衍生物能够直接或间接提供如本文其他地方所述的化合物或者其代谢物或残基。

[0171] 本发明的另一方面涉及用于方便和有效进行本发明的方法的试剂盒。一般来说,药物包装或试剂盒包含一个或多个容器,所述容器装有本发明的药物组合物的一种或多种成分。与这类容器任选相关的可以是管理药物产品的生产、使用或销售的政府机构所规定形式的提示,该提示反映用于人给药的生产、使用或销售的机构的批准。

[0172] 药学用途和治疗方法

[0173] 一般来说,使用本发明的化合物的方法包括向有需要的个体给予治疗有效量的本发明的化合物。患有对三价金属的螯合或多价螯合应答的病理状况的个体可以用治疗或预防有效量的本发明的化合物或其药物组合物来治疗。对三价金属的螯合应答的一种特定类型的病理状况是三价金属超负荷疾病状况(例如,铁超负荷疾病状况或疾病、铝超负荷疾病状况、铬超负荷疾病状况)。对金属螯合或多价螯合应答的另一类型的病理状况是当游离三价金属的量升高时(例如,在血清或细胞中),例如当没有足够的三价金属储存容量或者金属储存系统异常时,其导致金属释放。

[0174] 铁超负荷疾病状况或疾病的特征在于全身(global)铁超负荷或局部(focal)铁超负荷。全身铁超负荷疾病状况通常包括多个组织中铁过量或者过量的铁位于整个生物体

中。全身铁超负荷疾病状况可以由个体过量摄取铁、过量储存和 / 或保留来自例如饮食铁或输血的铁引起。一种全身铁超负荷疾病状况是原发性血色素沉着病,其通常为遗传病症。第二种全身铁超负荷疾病状况是继发性血色素沉着病,其通常是多次(长期)接受输血的结果。患有珠蛋白生成障碍性贫血或镰形细胞贫血的个体常需要输血。一种类型的饮食铁超负荷称为班图(Bantu)铁沉着病,其与摄取具有高铁含量的家酿啤酒有关。

[0175] 在局部铁超负荷疾病状况中,过量的铁限于一种或一些细胞类型或组织或特定器官。或者,与过量的铁相关的症状限于离散器官,例如心脏、肺、肝、胰、肾或脑。相信局部铁超负荷可以导致神经性或神经变性病症,例如帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、神经铁蛋白病(neuroferritinopathy)、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化。受益于金属螯合或多价螯合的病理状况常与个体组织中的金属沉积有关。沉积可以全身或局部发生。

[0176] 在患有铁超负荷疾病的人中,与这种金属过量相关的毒性来源于铁与活性氧物质相互作用,例如,内源性过氧化氢(H_2O_2)¹⁻⁴。在Fe(II)存在的情况下, H_2O_2 还原为非常活性的物质的羟自由基($HO\cdot$)和HO,即Fenton反应。羟自由基很快与各种细胞成分反应,并且可以起始损伤DNA和膜的自由基和自由基介导的链过程,以及产生致癌物^{2,5,6}。释放的Fe(III)可以通过各种生物学还原剂(例如,抗坏血酸、谷胱甘肽)还原为Fe(II),从而产生问题循环。

[0177] 铁介导的损伤可以是局部的,例如在再灌注损伤⁷、帕金森病⁸和弗里德赖希共济失调⁹中;或者是全身的,例如在输液铁超负荷中,如珠蛋白生成障碍性贫血¹⁰、镰形细胞病^{10,11}和脊髓发育不良¹²,并涉及多个器官。两种情况下的解决方法相同:螯合并促进过量的不受控的铁的排出。

[0178] 虽然人具有高效的铁管理系统,其中他们每天吸收和排出约1mg铁,但是没有排出过量金属的渠道。诸如珠蛋白生成障碍性贫血的输液依赖性贫血引起肝、心脏、胰和其他地方的铁逐渐增加,导致(i)可以发展为肝硬化的肝疾病¹³⁻¹⁵, (ii)与铁诱导的胰 β -细胞分泌减少和肝胰胰岛素抵抗增加均有关的糖尿病^{16,17},以及(iii)心脏病。心力衰竭仍是输液铁超负荷的主要和相关形式的珠蛋白生成障碍性贫血中死亡的主要原因¹⁸⁻²⁰。

[0179] 用能够多价螯合铁并允许其从身体排出的螯合剂治疗是唯一可用的治疗方法。目前使用或已临床评价的一些铁螯合剂包括去铁胺B甲磺酸盐(DFO)²¹、1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮(去铁酮,L1)²²⁻²⁵、4-[3,5-双(2-羟基苯基)-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(地拉罗司,ICL670A)²⁶⁻²⁹和去铁硫辛,(S)-4,5-二氢-2-(3-羟基-2-吡啶基)-4-甲基-4-噻唑羧酸(DFT,1,图1)类似物、(S)-2-(2,4-二羟基苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑羧酸[地夫立群(2)³⁰,图1]。这些配体各自存在严重的缺点。DFO必须长期皮下给药,例如,一天12小时,一周5天,严重的患者顺应性问题³¹⁻³³。去铁酮虽然是口服活性,但是简单地不去除足够的铁以维持患者的负铁平衡²²⁻²⁵。地拉罗司未表现出如DFO的非劣效性,并且与许多副作用有关,其具有非常窄的治疗窗口²⁶⁻²⁹。最后,因为肾毒性,Genzyme放弃2(图1)的临床试验³⁰。然而,地夫立群(2)已重新改造,导致发现用3,6,9-三氧杂癸基氧基聚醚基团代替2的芳环上的4'-羟基解决肾毒性问题³⁴;还提高铁清除效率(ICE)。许多血液学家设置的边界条件是螯合剂应当能够去除450 $\mu\text{g/kg/天}$ 的金属³⁵。

[0180] 需要减少氧化应激的个体可以患有一种或多种以下疾病状况:还原剂水平下降,活性氧物质水平上升,抗氧化酶(例如:Cu/Zn超氧化物歧化酶、Mn超氧化物歧化酶、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- 心肌黄酶) 突变或水平下降, 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) 突变或水平下降, 能够产生超氧化物的突变或过于活跃的酶 (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), 以及辐射损伤。相对于通常在健康个体中发现的还原剂、活性氧物质和蛋白的量确定这些物质的水平的上升或下降。需要减少氧化应激的个体可以患有缺血发作。当存在例如来自动脉变窄或中断的血液供应的机械阻碍时, 可以发生缺血发作。可能引发心绞痛和心肌梗死的心肌缺血由血液不能充分循环至心肌造成, 通常由于冠状动脉疾病。在 24 小时内消退的脑内缺血发作被称为短暂脑缺血发作。持续较长的缺血发作, 中风, 包括不可逆的脑损伤, 其中症状的类型和严重性取决于进入血液循环的脑组织已受损伤的位置和程度。面临缺血发作风险的个体通常患有动脉粥样硬化、其他血管病症、血液凝结趋势增加或心脏病。本发明的化合物可以用来治疗这些病症。

[0181] 需要减少氧化应激的个体可以患有炎症。炎症是基础病理过程, 其由对物理、化学或生物学物质所引起的损伤或异常刺激应答的发生在血管和邻近组织中的细胞学和化学反应的总和组成。炎性病症是特征为持续时间长 (即慢性炎症) 或者损伤组织的炎症。这类炎性病症可以影响许多组织, 例如呼吸道、关节、肠和软组织。本发明的化合物可以用来治疗这些病症。尽管不受理论的约束, 相信本发明的化合物通过各种机制发挥它们减少氧化应激的能力。在一种机制中, 所述化合物结合至金属, 特别是氧化还原活性的金属 (例如, 铁), 并且填充所述金属的所有配位位置。当填满所有金属配位位置时, 相信氧化剂和 / 或还原剂具有减少的与金属相互反应并引起氧化还原循环的能力。在另一机制中, 所述化合物可将金属稳定在特定的氧化态, 从而使它不太可能经历氧化还原循环。在另一机制中, 所述化合物本身具有抗氧化活性 (例如, 自由基清除、清除活性氧或氮物质)。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, 描述于 2004 年 3 月 4 日公开的美国申请公开第 2004/0044220 号; 2004 年 7 月 8 日公开的美国申请公开第 2004/0132789 号; 2004 年 3 月 4 日公开的 PCT 申请第 W02004/017959 号, 2003 年 12 月 25 日公开的美国申请公开 2003/0236417 号; 以及美国专利号: 6, 083, 966、6, 559, 315、6, 525, 080 和 6, 521, 652, 每篇的内容均援引加入本文。

[0182] 成像或检查一种或多种器官、组织、肿瘤或它们的组合可以在将本发明的化合物的金属盐给予个体后进行。成像和检查的方法意在涵盖用于诊断的各种仪器技术, 例如 X 射线法 (包括 CT 扫描和常规 X 射线成像)、磁成像 (磁共振成像、电子顺磁共振成像) 和放射化学方法。通常, 用于成像或检查的金属盐用作造影剂。因此在一实施方案中, 本发明的化合物的金属配合物或金属盐可以用作造影剂, 例如用于成像或检查一种或多种器官, 如胃肠道。可以用作造影剂的金属包括钆、铁、锰、铬、镉、钨、钽、钡、铝和铀, 优选为三价阳离子。可以从同位素制备放射性金属盐, 所述同位素包括 ^{241}Am 、 ^{51}Cr 、 ^{60}Co 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{67}Ga 、 ^{198}Au 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{55}Fe 、 ^{197}Hg 、 ^{203}Hg 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{169}Yb , 仍然优选当金属作为三价阳离子存在时。

[0183] 肿瘤性疾病的特征在于通过细胞增殖比正常组织更快生长的异常组织。异常组织在引发新生长的刺激停止后继续生长。肿瘤表现出部分或完全缺少正常组织的结构组织和功能协调, 并且通常形成可能是良性或恶性的明显的大量组织。肿瘤可以例如在各种

组织中发生,包括脑、皮肤、口、鼻、食道、肺、胃、胰、肝、膀胱、卵巢、子宫、睾丸、结肠和骨,以及免疫系统(淋巴结)和内分泌系统(甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胸腺、垂体腺、松果腺)。本发明的化合物可以用来治疗这些病症。可以通过本发明治疗的肿瘤或癌症的实例包括但不限于白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、肺肿瘤、头颈肿瘤、脑肿瘤(成神经细胞瘤)、子宫内膜肿瘤、卵巢肿瘤、宫颈肿瘤、乳腺肿瘤、绒毛膜癌、睾丸肿瘤、前列腺肿瘤、维耳姆斯瘤、甲状腺肿瘤、肾上腺肿瘤、胃肿瘤、胰腺肿瘤、结肠肿瘤、类癌、胰岛素瘤(insulinoma)、骨肿瘤(骨源性肉瘤)、混合性肉瘤(miscellaneous sarcomas)和皮肤癌(黑素瘤)。

[0184] 癌变前疾病状况先于良性或恶性肿瘤的形成。癌前病变通常在恶性肿瘤之前形成。癌变前疾病状况包括:光照性皮炎、x射线皮炎、沥青皮炎、砷性皮炎(arsenic dermatitis)、狼疮性皮炎、老年角化病、佩吉特病、湿疣、烧瘢痕、梅毒瘢痕、瘰癧痕、小腿溃疡瘢痕(ulcus cruris scar)、慢性溃疡、静脉曲张性溃疡、骨瘰、直肠瘰、巴雷特食管、胃溃疡、胃炎、胆石病、女阴干枯症、色素痣、鲍恩皮肤病(Bowen dermatosis)、着色性干皮病、增殖性红斑、粘膜白斑病、佩吉特骨病、外生骨疣、外生软骨瘤(ecchondroma)、纤维性骨炎、骨性狮面(leontiasis ossea)、神经纤维瘤病、息肉病、葡萄胎(hydatidiform mole)、腺瘤性增生和结节性甲状腺肿(struma nodosa)。本发明的化合物可以用来治疗这些病症。

[0185] “个体”通常是人,但还可以是需要治疗的动物,例如,陪伴动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠、非人灵长类等)。

[0186] 本发明的化合物和药物组合物可以通过合适的途径给药。合适的给药途径包括但不限于口服、腹膜内、皮下、肌肉内、透皮、直肠、舌下、静脉内、含服或吸入。优选地,口服给予本发明的化合物和药物组合物。本发明的药物组合物优选包含药学可接受的赋形剂,其适合使得所述化合物或混合物可以口服、肠胃外、静脉内、皮内、肌肉内或皮下、直肠、通过吸入或通过含服给药,或者透皮给药。可以将活性成分与常规的药学可接受的赋形剂混合或复合。本领域技术人员会理解常规使用和关于所述活性剂惰性的给药模式、媒介物、赋形剂或载体可以用于制备和给予本发明的药物组合物。这类方法、媒介物、赋形剂和载体的说明描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990), 其公开援引加入本文。用于个体的本发明的制剂包含所述药剂及其一种或多种可接受的赋形剂和任选存在的其他治疗剂。所述赋形剂在与所述制剂的其他成分的相容性方面必须是“可接受的”,并且不会损害其接受者。所述制剂可以方便地存在于单位剂型中,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。所有方法均包括将所述药剂与构成一种或多种辅助成分的赋形剂混合的步骤。一般来说,通过将所述药剂与赋形剂均匀密切地混合,如果需要,然后将产物分成其单位剂量,来制备所述剂型。

[0187] 适合口服给药的形式包括通过本领域公认的方法制备的片剂、含片、胶囊剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)、口香糖等。这样的治疗有用的组合物或制剂中活性化合物的量使得会获得合适的剂量。糖浆制剂通常由所述化合物或盐在液体载体例如乙醇、甘油或水中的悬浮液或溶液以及增香剂或着色剂组成。当组合物为片剂形式时,可以使用通常用于制备固体制剂的一种或多种药用赋形剂。这样的赋形剂的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖和蔗糖。当组合物为胶囊剂形式时,使用常规包封技术通常是合适的,例如在硬

明胶胶囊壳中使用上述赋形剂。当组合物为软明胶壳胶囊形式时,可以考虑通常用于制备分散体或悬浮液的药用赋形剂,例如含水树胶、纤维素、硅酸盐或油,并且将它们包入软明胶胶囊壳中。

[0188] 适合肠胃外给药的制剂方便地包括优选与接受者的血液等渗的物质的无菌含水制剂。合适的赋形剂溶液包括磷酸盐缓冲盐水、盐水、水、乳酸林格氏液或葡萄糖(水中5%)。通过将所述物质与水混合以产生溶液或悬浮液,将其装入无菌容器并密封防止细菌污染,可以方便地制备此类制剂。优选地,在无菌制造条件下使用无菌材料以避免最终灭菌的需要。这类制剂可以任选包含一种或多种其他成分,所述成分可以包含防腐剂,例如羟苯甲酯、氯甲酚、间甲酚、苯酚和苯扎氯铵。当制剂存在于多剂量容器中时,这类材料特别有用。

[0189] 还可以包括缓冲液来为制剂提供合适的 pH 值。合适的缓冲物质包括磷酸钠和乙酸钠。氯化钠或甘油可以用来使制剂与血液等渗。

[0190] 如果期望,制剂可以在诸如氮气的惰性气氛下装入容器,并且可以方便地存在于单位剂量或多剂量形式中,例如,在密封的安瓿中。

[0191] 本领域技术人员会意识到,根据本发明的方法给予个体的本发明的组合物的不同组分的量取决于上文所述的那些因素。

[0192] 典型的栓剂制剂包含在以这种方法给药时有活性的化合物或其药学可接受的盐,以及粘合剂和/或润滑剂,例如聚二醇、明胶、可可脂或者其他低熔点植物蜡或脂肪。典型的透皮制剂包括常规的含水或非水媒介物,例如乳膏剂、软膏剂、洗剂或糊剂,或者为含药的塑料、贴片或膜的形式。

[0193] 典型的吸入组合物为溶液剂、混悬剂或乳剂形式,其可以使用诸如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷的常规推进剂以气雾剂形式给药。

[0194] 在每种情况下,本发明的化合物或药物组合物的治疗有效量取决于几个因素,例如待治疗的个体的健康、年龄、性别、身高和疾病状况,预期的给药模式以及个体接受预期剂型的能力等。活性剂的治疗有效量是足以具有对治疗的疾病状况的期望效果的量。例如,在治疗肿瘤性或癌变前疾病状况的方法中,期望的效果是部分或完全抑制、延迟或预防癌症或肿瘤(包括癌症转移)的进程;抑制、延迟或预防癌症或肿瘤(包括癌症转移)的复发;或者预防癌症或肿瘤在诸如人的哺乳动物中发作或发展(化学预防)。在治疗患有可通过螯合或多价螯合金属离子治疗的疾病状况的个体的方法中,活性剂的治疗有效量是例如该量足以减少所述个体中的金属负担,减少与金属离子相关的症状,或者预防、抑制或延迟与金属的存在相关的症状的发作和/或严重性。在减少需要治疗的个体中的氧化应激的方法中,活性剂的治疗有效量是例如该量足以减少与氧化应激相关的症状,或者预防、抑制或延迟与氧化应激相关的症状的发作和/或严重性。

[0195] 待给予个体(假设个体平均 70kg)的本发明化合物的典型的总每日剂量为约 5mg 至约 10,000mg(例如 0.07mg/kg 至 143mg/kg),并且优选约 50mg 至约 5,000mg、约 100mg 至约 2,000mg、约 300mg 至约 1,000mg。对于铁超负荷治疗,本发明的化合物的每日剂量应当去除最小约 0.25 至约 0.40mg 铁/千克体重/天。所述剂量可以分成几个,例如 1、2、3、4、6、8、12 或更多单个剂量口服给药。

[0196] 本发明的化合物的制备

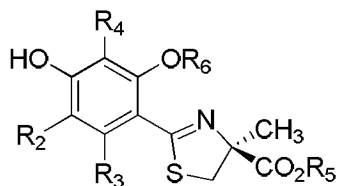
[0197] 式 (Ia) 的化合物可以这样合成,例如,通过使下式的聚乙二醇链:

[0198] $X-O-[(CH_2)_n-O]_x-R$

[0199] 其中 X 为离去基团;

[0200] 与式 (III) 的醇:

[0201]



(III)

[0202] 在合适的条件下反应以产生式 (Ia) 的化合物。

[0203] 本领域技术人员会理解,合适的反应条件包括温度、溶剂、反应时间、浓度等。

[0204] 在一些实施方案中,可以使所述聚乙二醇链和醇在碱性条件下反应。在其他实施方案中,可以使所述聚乙二醇链和醇在碱性溶液中反应。在一些实施方案中,可以使所述聚乙二醇链和醇在碱存在的情况下反应。在其他实施方案中,所述碱为强碱 (alkali)。在其他实施方案中,所述碱为碱盐。在其他实施方案中,所述碱盐为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化铯、氢氧化钙、氢氧化锂或氢氧化镁。在一些实施方案中,所述碱盐为碳酸钙或碳酸钾。

[0205] 在一些实施方案中,所述碱为醇盐。在其他实施方案中,所述醇盐为醇盐盐。在一些实施方案中,所述醇盐为乙醇钠、甲醇钠、异丙醇铝或叔丁醇钾。

[0206] 在一些实施方案中,所述溶剂为极性溶剂。在其他实施方案中,所述溶剂为非亲核溶剂。在其他实施方案中,所述溶剂为极性非质子溶剂。在其他实施方案中,所述溶剂为 DMF、二噁烷、HMPT (六甲基磷酰三胺 (hexamethylphosphorotriamide))、THF 或 Et₂O。在一些实施方案中,所述溶剂为丙酮。

[0207] 在一些实施方案中,所述聚乙二醇链在 0.01-0.5M 的溶液中。在其他实施方案中,所述聚乙二醇链在 0.1-0.25M 的溶液中。在其他实施方案中,所述聚乙二醇链在 0.15M 的溶液中。在特定实施方案中,所述聚乙二醇链在丙酮中,浓度为 0.15M。

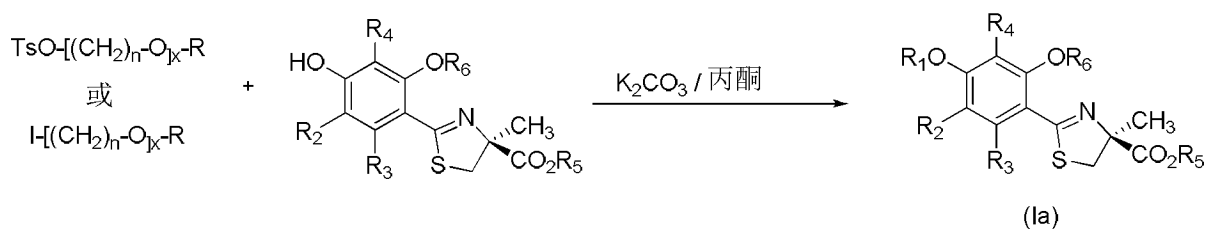
[0208] 本发明的另一方面提供一种获得固体状的通式 (Ia) 的化合物的方法。

[0209] 在一些实施方案中,获得式 (Ia) 的化合物的方法进一步包括结晶的步骤。在一些实施方案中,所述结晶为直接结晶。在其他实施方案中,所述结晶为重结晶。在一些实施方案中,所述重结晶为单溶剂重结晶。在其他实施方案中,所述重结晶为多溶剂重结晶。在其他实施方案中,所述重结晶为热过滤重结晶。在一些实施方案中,所述结晶是自发的。在其他实施方案中,所述结晶需要晶种。在其他实施方案中,所述结晶为粉状 (trituration)。

[0210] 在一些实施方案中,所述结晶溶剂为极性非质子溶剂。在其他实施方案中,所述极性非质子溶剂为 EtOAc。在其他实施方案中,所述结晶溶剂为非极性溶剂。在一些实施方案中,所述结晶溶剂为己烷。在一些实施方案中,所述结晶溶剂为极性非质子溶剂和非极性溶剂。在其他实例中,所述结晶溶剂为 EtOAc 和己烷。

[0211] 在一些实施方案中,如方案 1 说明的合成通式 (Ia) 的酯。

[0212]



[0213] 方案 1.

[0214] 式 (Ib) 的化合物可以例如通过通式 (Ia) 的化合物的酯水解来合成。

[0215] 在一些实施方案中,所述水解为酸催化的水解。在其他实施方案中,所述水解为碱水解。在其他实施方案中,所述碱为有机碱。在一些实施方案中,所述碱为氢氧化物。在其他实施方案中,所述氢氧化物为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙。在其他实施方案中,所述碱为 1N NaOH。

[0216] 在一些实施方案中,所述水解在极性溶剂中进行。在其他实施方案中,所述极性溶剂为醇。在其他实施方案中,所述醇为伯醇。在其他实施方案中,所述醇为仲醇。在一些实施方案中,所述醇为叔醇。在其他实施方案中,所述醇为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇。

[0217] 在一些实施方案中,通式 (Ib) 的酯在 0.01-0.5M 的溶液中。在其他实施方案中,所述酯在 0.1-0.25M 的溶液中。在其他实施方案中,所述酯在 0.1M 的溶液中。在特定实施方案中,所述酯在甲醇中,浓度为 0.1M。

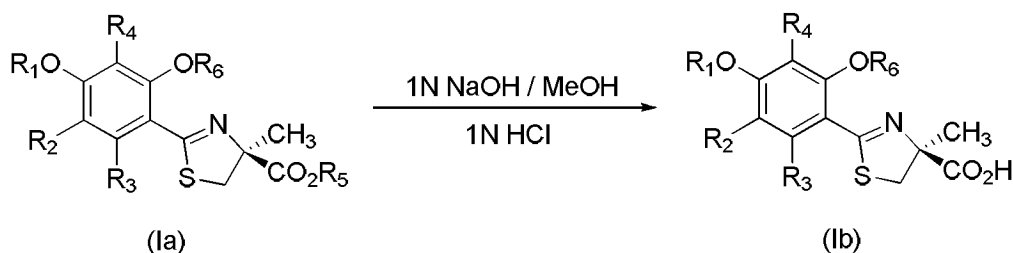
[0218] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括酸化的步骤。在其他实施方案中,所述酸化用一元酸进行。在其他实施方案中,所述酸化用多元酸进行。在其他实施方案中,所述酸为无机酸。在一些实施方案中,所述酸为有机酸。在其他实施方案中,所述酸为 HCl。

[0219] 在一些实施方案中,获得通式 (Ib) 的化合物的方法进一步包括结晶的步骤。在一些实施方案中,所述结晶为直接结晶。在其他实施方案中,所述结晶为重结晶。在一些实施方案中,所述重结晶为单溶剂重结晶。在其他实施方案中,所述重结晶为多溶剂重结晶。在其他实施方案中,所述重结晶为热过滤重结晶。在一些实施方案中,所述结晶是自发的。在其他实施方案中,所述结晶需要晶种。在其他实施方案中,所述结晶为粉状。

[0220] 在一些实施方案中,所述结晶溶剂为极性非质子溶剂。在其他实施方案中,所述极性非质子溶剂为 EtOAc。在其他实施方案中,所述结晶溶剂为非极性溶剂。在一些实施方案中,所述结晶溶剂为己烷。在一些实施方案中,所述结晶溶剂为极性非质子溶剂和非极性溶剂。在其他实例中,所述结晶溶剂为 EtOAc 和己烷。

[0221] 在一些实施方案中,如方案 2 的说明合成通式 (Ib) 的酸。

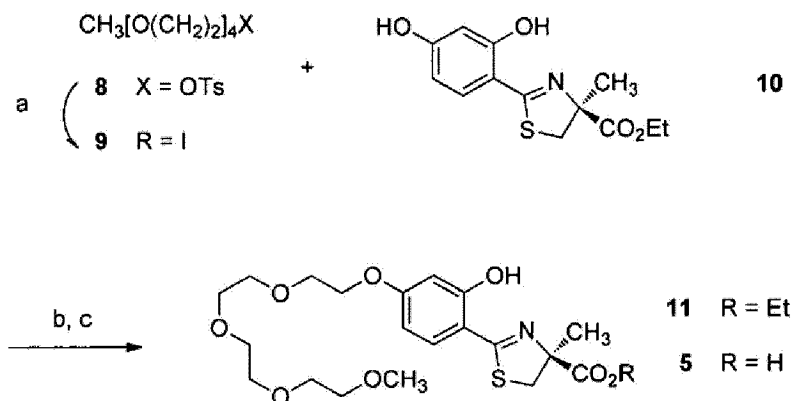
[0222]



[0223] 方案 2.

[0224] 在一些实施方案中,如方案 3 的说明合成本发明的化合物。

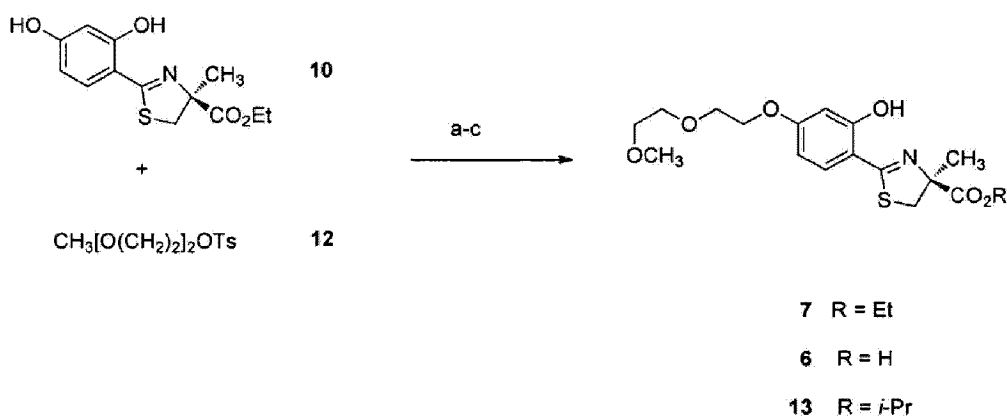
[0225]



[0226] 方案 3. (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (5) 的合成。试剂和条件：(a) NaI (2 当量)，丙酮，回流，18h，94%；(b) 9 (1.3 当量)， K_2CO_3 (1.3 当量)，丙酮，回流，2d，73%；(c) 50% NaOH(aq) (11 当量)， CH_3OH ，94%。

[0227] 在一些实施方案中，如方案 4 的说明合成本发明的化合物。

[0228]



[0229] 方案 4. (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (6) 及其乙酯 (7) 和异丙酯 (13) 的合成。试剂和条件：(a) K_2CO_3 (1.1 当量)，丙酮，回流，2d，73%；(c) 50% NaOH(aq) (13 当量)， CH_3OH ，80%；(c) 2-碘丙烷 (1.6 当量)，DIEA (1.6 当量)，DMF，3d，85%。

[0230] 在一些实施方案中，上述方法在液相中进行。在一些其他实施方案中，上述方法在固相中进行。在一些实施方案中，所述合成方法适合高通量技术或常用于组合化学的技术。

[0231] 在一些实施方案中，起始原料是合成的。在其他实施方案中，起始原料购自商业来源。在反应之前可以保护起始原料。

[0232] 在一些实施方案中，将所述聚乙二醇链与所述醇的反应混合物加热。在其他实施方案中，反应温度为 50–120℃。在其他实施方案中，反应温度为 50–60℃。在其他实施方案中，反应温度为 60–70℃。在一些实施方案中，反应温度为 70–80℃。在其他实施方案中，反应温度为 80–90℃。在其他实施方案中，反应温度为 90–100℃。在其他实施方案中，反应温度为 100–110℃。在一些实施方案中，反应温度为 110–120℃。在特定实施方案中，反应温度为 60℃。

实施例

[0233] DFT(1) 是天然产物铁螯合剂,即铁载体。其与 Fe(III) 形成紧密的 2 : 1 配合物,具有 29.6 的 $\log \beta_2$ ^{36,38},并且是证实口服活性的最早的铁螯合剂中的一种。其在胆管插管的啮齿动物模型 (ICE, 5.5%)³⁹和铁超负荷的卷尾猴 (*C. apella*) 灵长类 (ICE, 16%)^{40,41}中均表现良好。不幸的是,1 具有严重的肾毒性⁴¹。然而,优秀的口服活性促使结构-活性研究以鉴定口服活性和安全的 DFT 类似物。第一个目标是确定在口服给药时与铁清除相容的最小结构平台药效团^{42,44}。

[0234] 去除 DFT 的吡啶氮提供去氮杂 (desaza, DA) 系列的母体配体 (S)-4,5-二氢-2-(2-羟苯基)-4-甲基-4-噻唑羧酸 [(S)-DADFT]⁴⁴。由氢取代 (S)-DADFT 的 4-甲基导致随后的 DADM 系统的平台 (S)-4,5-二氢-2-(2-羟苯基)-4-噻唑羧酸 [(S)-DADMDFT]^{41,44}。在其他结构活性关系 (SAR) 研究中,我们能够确定在给定的配体家族内,例如 DADFT 或 DADMDFT,螯合剂的 $\log P_{app}$ 亲油性对 ICE 和毒性具有深刻影响^{34,43,45}。在每个家族中,当亲油性降低时,即 $\log P_{app}$ 变得更负时,毒性也降低。更亲油的螯合剂一般具有更大的 ICE 和增加的毒性^{34,43,45}。当进行这些比较时,保持在家族内是至关重要的。例如,DFT 本身的 $\log P_{app}$ 、ICE 和毒性与其类似物的 $\log P_{app}$ 、ICE 和毒性之间没有关系。但是,在配体的去氮杂家族的情况下,例如,当 2 的 4'-(HO) 被 4'-(CH₃O) 基团代替,提供 (S)-4,5-二氢-2-(2-羟苯基-4-甲氧基苯基)-4-甲基-4-噻唑羧酸 (3,图 1) 时,该分子的亲油性增加,其 ICE 和毒性也是如此^{34,43}。这种配体非常亲油, $\log P_{app} = -0.70$,并且在口服给予啮齿动物³⁴或灵长类⁴³时是非常有效的铁螯合剂 (图 1)。不幸的是,该配体也是非常肾毒性的³⁴。然后问题变为在维持铁清除效率的同时如何平衡亲油性/毒性相互作用。

[0235] 最终,我们发现将聚醚部分 3,6,9-三氧杂癸基氧基固定至 2 的 4'-位置提供 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9-三氧杂癸基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (4,图 1),导致保留 3 的 ICE 特性但比 3 亲油性低得多并且毒性低得多的配体³⁴。这个聚醚片段已固定至芳环上的三个位置 3' -、4' - 或 5' - 中的一个^{34,46}。据证实啮齿动物和灵长类中的铁清除效率对评价哪个位置的异构体非常敏感^{34,46}。在啮齿动物中,聚醚一致具有比它们相应的母体配体高的 ICE。毒性也有显著减少,特别是肾毒性^{34,46,47}。在灵长类模型中,3' - 和 4' - 聚醚的 ICE 均与相应的酚母体相似,分别例如地夫立群 (2) 的 3'-(HO) 异构体和 2⁴⁶。但是,5' - 聚醚取代的配体的 ICE 相对其母体降低⁴⁶。仍不清楚的是聚醚骨架的长度对这种研究工作的主题配体的特性的定量显著性。

[0236] 在本研究中,合成 2 的其他聚醚类似物 (图 1)。具体地,将配体 4 的 4' - 位置处的 3,6,9-三氧杂癸基氧基取代基延长以提供 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (5),并且缩短以提供 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (6)。还制备 6 的乙酯, (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸乙酯 (7)。关于配体 2 的结构变化解决了三个问题:1) 对亲油性的影响,2) 对胆管插管的啮齿动物和灵长类模型中的铁清除效率的影响,以及 3) 对所述配体的生理化学特性的影响。我们一致地观察到,在给定家族内,具有更大亲油性的配体是更有效的铁螯合剂,但是也更有毒^{34,43,45},因此引起 1 和 2。我们还观察到 3' - 和 4' -3,6,9-三氧杂癸基氧基类似物

的聚醚酸为油,并且在大多数情况下,该盐是吸湿的。结晶固体配体会提供剂型的更大灵活性。

[0237] 在本实验室中将地夫立群 (2) 转化为 (S)-2-(2,4-二羟苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑羧酸乙酯 (10)⁴⁸。具有作为酯保护的羧酸根基团,在铁螯合位点 2'-羟基存在的情况下烷基化较少空间位阻的 10 的 4'-羟基产生许多去铁硫辛类似物,包括 3-6 (图 1)^{34,43}。

[0238] 因此,在回流丙酮中使用碳酸钾用 13-碘-2,5,8,11-四氧杂十三烷 (9) 0-单烷基化乙酯 10 产生掩蔽的螯合剂 11,收率 73% (方案 3)。在回流丙酮中采用碘化钠 (2 当量),容易地从甲苯磺酸盐 8 获得碘化四醚 9,收率 94%^{49,50},因为烷化剂 8 具有与酯 11 相似的色谱特性。在碱中去除 11 的酯-保护基完成 4 的同系物 3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基配体 5 的合成⁴⁷,在聚醚链中具有额外的乙烯氧基单元,收率 94%。

[0239] 在聚醚链中少一个乙烯氧基单元的螯合剂 4 的类似物 3,6-二氧杂庚基氧基配体 (6) 的合成利用相似的策略来制备 (方案 4)。用 3,6-二氧杂庚基 4-甲苯磺酸盐 (12)⁴⁹ 4'-0-烷基化乙酯 10 产生 7,重结晶收率 73%。在碱性条件下未掩蔽的酯 7 提供较短的 4'-聚醚衍生的铁螯合剂 6,重结晶收率 80%。配体 6 及其乙酯 7 均为结晶固体,并且因此在大规模合成与剂型中均提供相对于之前报道的油状的聚醚取代的 DFT 的明显优势^{34,46,47}。在 DMF 中利用 2-碘丙烷和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (各 1.6 当量) 酯化羧酸 6,提供油状的 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸异丙酯 (13),收率 85%。这与配体结晶性的结构边界条件非常狭窄的观点一致。

[0240] 单晶 X 射线分析证实螯合剂 6 (图 1) 及其乙酯 7 (图 2) 以 (S)-构型存在。6 和 7 均在单斜晶格,空间群 $P2_1$ 中结晶,晶胞中两个分子。而且,酸 6 的晶胞大小为 $a = 5.5157(5) \text{ \AA}$, $b = 8.8988(8) \text{ \AA}$ 和 $c = 17.3671(16) \text{ \AA}$, 并且 α 和 $\gamma = 90^\circ$, 以及 $\beta = 98.322(1)^\circ$ 。酯 7 的晶胞大小为 $a = 7.7798(6) \text{ \AA}$, $b = 8.9780(6) \text{ \AA}$ 和 $c = 14.1119(10) \text{ \AA}$, 并且 α 和 $\gamma = 90^\circ$, 但是 $\beta = 106.078(1)^\circ$ 。6 和 7 的晶胞体积 ($\text{\AA}^3$) 分别为 843.46(13) 和 947.12(12)。在 6 的晶格中,酸性氢键合至羧酸根基团的 O6A, 导致中性分子 (图 1)。但是,具有强给电子 4'-羟基的母体配体 2 (图 1) 是两性的,即通过 X 射线晶体学观察到亚胺离子⁵¹。因此,不出意外地,地夫立群 (2) ($\log P_{\text{app}} = -1.05$) 比聚醚螯合剂 6 ($\log P_{\text{app}} = -0.89$) 更亲水。

[0241] 利用测量 $\log P_{\text{app}}$ 值的“摇瓶”直接法测定辛醇和水之间的分配值 (pH7.4, Tris 缓冲液)⁵²。然后辛醇中的药物分数表示为 $\log P_{\text{app}}$ 。这些值变化很大 (图 1), 从 1 的 $\log P_{\text{app}} = -1.77$ 至 7 的 $\log P_{\text{app}} = 3.00$ 。这表示分配中大于 58,000 倍的差异。最亲油的螯合剂 7 比母体 2 更亲油 11,220 倍。

[0242] 动物模型:没有可靠的预测铁促排剂的体内效力的体外测定^{53,54}。虽然紧密铁结合是有效铁螯合剂的必要条件,但是并不足够⁵⁵。一旦已建立,配体平台药效团紧密结合铁,例如去铁硫辛^{37,38},进行结构-活性关系研究,其致力于最小化毒性,同时优化铁清除。

[0243] 非铁超负荷的胆管插管的啮齿动物中螯合剂诱导的铁清除:如本文所用,“铁清除效率” (ICE) 用作螯合剂诱导的铁排出量的度量。表示为百分比的 ICE 计算为 (配体诱导的铁排出 / 理论铁排出) $\times 100$ 。为了说明,给予 1 毫摩尔与 Fe(III) 形成 1:1 配合物的

六配位螯合剂 DFO 之后的理论铁排出为 1 毫克铁原子。1 毫克铁原子的理论排出需要 2 毫摩尔与 Fe(III) 形成 2 : 1 配合物的三配位螯合剂去铁硫辛 (DFT, 1, 图 1)。在啮齿动物中, 在每种情况下, 聚醚类似物是比它们的酚对应物质更好的铁清除剂, 例如 2 对 4、5、6 或 7 (图 1)。为了比较的目的, 已包括历史数据 (化合物 1-4)^{34, 39, 43}。3, 6, 9- 三氧杂癸基氧基类似物 (4) 的 ICE 是母体配体 (2) 的 ICE 的 5 倍, 分别为 $5.5 \pm 1.9\%$ 对 $1.1 \pm 0.8\%$ ($p < 0.003$)³⁴。较长的醚类似物 3, 6, 9, 12- 四氧杂十三烷基氧基类似物 (5) 的效率是 2 的近 11 倍, 具有 $12.0 \pm 1.5\%$ ($p < 0.001$) 的 ICE。较短的醚类似物 3, 6- 二氧杂庚基氧基配体 (6) 及其相应的乙酯 (7) 为高度结晶固体, 在胶囊中给予大鼠⁵⁶。两种配体的效率是母体化合物 2 的约 24 倍, 分别具有 $26.7 \pm 4.7\%$ ($p < 0.001$) 和 $25.9 \pm 6.5\%$ ($p < 0.001$) 的 ICE 值。4 和 5 相比 6 和 7 之间的铁清除特性的差异可能是由于如 $\log P_{app}$ 所反映的亲油性的差异 (图 1)。这个观察在我们关于 DFT 类似物的研究中保持显著一致^{34, 43, 45}。后两种配体更亲油, 具有更大的 $\log P_{app}$ 值。

[0244] 配体 2 与 4-7 的胆汁铁动力学谱非常不同 (图 2), 并且显然与聚醚骨架的差异有关。母体药物地夫立群 (2) 的最大铁清除 (MIC) 出现在 3h, 而铁清除实际上结束在 9h。三氧杂聚醚 (4) 也在 3h 具有 MIC, 而铁排出延伸至 12h。四氧杂醚类似物 5 在 6h 具有 MIC; 铁排出持续 24h。二氧杂醚类似物 6 及其相应的酯 7 的 MIC 直至 12-15h 才出现, 并且甚至药物后 48h 铁排出仍未返回基线水平。注意到虽然 6 的胆汁铁动力学曲线可能看来是双相的 (图 2), 但是这种异常线型的原因是几个动物具有暂时阻塞的胆汁流。虽然胆汁中铁的浓度保持不变, 但是胆汁体积减少, 并且因此总铁排出减少。一旦解决阻塞, 胆汁体积和总铁排出正常化。

[0245] 铁超负荷的灵长类中螯合剂诱导的铁清除: 灵长类中螯合剂的铁清除数据描述于图 1。为了比较的目的, 已包括历史数据 (化合物 1-4)^{34, 39, 40, 42, 43}。配体 2 具有 $16.8 \pm 7.2\%$ 的 ICE³⁴, 而 4 的 ICE 为 $25.4 \pm 7.4\%$ ³⁴。较长的 3, 6, 9, 12- 四氧杂类似物 (5) 的 ICE 明显较低, $9.8 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$)。当在胶囊中给予灵长类时, 较短的 3, 6- 二氧杂类似物 6 具有 $26.3 \pm 9.9\%$ 的 ICE; 当作为其钠盐通过管饲法给药时, ICE 基本上相同, $28.7 \pm 12.4\%$ ($p > 0.05$)。胶囊化的酸与通过管饲法给药的钠盐之间 6 的 ICE 的相似性表明相当的药物动力学。配体 6 的酯化合物 7 在灵长类中表现相对较差, 具有仅 $8.8 \pm 2.2\%$ 的 ICE。

[0246] 目前的 ICE 数据与以前报道的研究之间有一些显著差异^{34, 43, 46}。过去, 配体一般在铁超负荷的灵长类中比在非铁超负荷的啮齿动物中明显表现更好。例如, 我们报道类似物 2-4 的性能比 (PR, 定义为平均 $ICE_{\text{灵长类}} / ICE_{\text{啮齿动物}}$) 分别为 15.3、3.7 和 4.6 (图 1)⁴⁶。在本研究中, 配体 5 的 PR 为 0.82, 而 6 的 PR 为 1.0。以前, 在灵长类和啮齿动物中表现如此相似的唯一配体是 4 的 5' - 异构体, 其也具有 1 的性能比⁴⁶。但是, 在绝对基础上, 这种螯合剂在灵长类中的 ICE ($8.1 \pm 2.8\%$) 实际上很低。在本研究中, 配体 6 在啮齿动物和灵长类中均表现非常好 ($ICE > 26\%$), 显示更高的在人中成功的指数。另一方面, 6 的酯配体 7 具有非常低的性能比 (0.33), 低于我们以前观察到的。

[0247] 啮齿动物和灵长类中母体酸螯合剂 6 与酯 7 的 ICE 之间的显著差异与两种可能的解释一致: 1) 在灵长类中所述酯从胃肠 (GI) 道吸收不良, 或者 2) 灵长类非特异性血清酯酶简单地可能不将酯 7 切割为活性螯合剂酸 6。利用大鼠和猴血浆进行实验, 试图确定灵长类中 7 相对较差的 ICE 是否是由于水解的种间差异。当将 7 溶解于 DMSO 中并在 37°C 下

与大鼠血浆温育时,所有酯在 1-2h 内均转化为活性酸 6。当用来自卷尾猴 (*Cebus apella*) 的血浆进行该实验时也是这样。因此,大鼠与灵长类之间 7 的水解没有差异。因此,猴中 7 的低 ICE 与所述酯从啮齿动物的 GI 道比从灵长类的 GI 道更有效吸收的观点一致。还进行对照实验,其中使用盐水代替大鼠或猴血浆。注意到当将 7 溶解于 DMSO 中并与盐水代替大鼠或猴血浆温育时,所有药物均保持酯形式。

[0248] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)-苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (6) 及其乙酯 (7) 的毒性谱。在大鼠中对配体 6 和 7 均进行 10 天毒性试验。将药物以 $384 \mu\text{mol/kg/d}$ (相当于 100mg/kg 的 DFT 钠盐) 的剂量每天一次口服给予动物。其他年龄匹配的动物用作未处理的对照。在药物的最后剂量后一天,第 11 天将动物安乐死。将广泛组织取出用于组织病理学检查。将测试和对照动物的肾、肝、胰和心脏取出并湿灰化以评价它们的铁含量。

[0249] 因为配体 6 是在大鼠和灵长类中均有效的铁螯合剂,它的毒性谱最相关。来自病理学家的关键评论是“来自组 1 [测试组] 中大鼠的组织不可以与来自组 2 [对照动物] 中大鼠的组织可靠地组织学区分”。这非常令人鼓舞,特别是考虑到在这样短的时间内所述螯合剂从肝和心脏去除多少铁。但是,尽管这个结果,但是很清楚啮齿动物中的任何长期毒性试验必须包括铁负荷和非铁负荷的动物的组,因为 28 天暴露于 6 可以减少肝铁储存至足以导致毒性。

[0250] 6 的乙酯化合物 7 的情况有些不同。虽然其 ICE 在啮齿动物中优异,肝和肾铁含量明显减少,但是酯 7 的确存在一些肾毒性。当以 $384 \mu\text{mol/kg/天} \times 10$ 天的剂量给予 7 时发现轻度至中度的近端小管上皮细胞的空泡变性。但是,当 7 的剂量减少至 $192 \mu\text{mol/kg/d} \times 10$ 天时,没有药物相关的异常。

[0251] 组织铁促排:如上文所述,以 $384 \mu\text{mol/kg/天} \times 10$ 天的剂量向啮齿动物口服给予酸 6 或 7。还以 $192 \mu\text{mol/kg/d} \times 10$ 天的剂量给予乙酯 7。在第 11 天,将动物安乐死,并且将肾、肝、胰和心脏取出。将组织样品湿灰化,并且测定它们的铁水平 (图 4 和 5)。当在胶囊中给予药物时,用 6 处理的啮齿动物的肾铁含量减少 7.4%,而作为其钠盐给予时,减少 24.8% (图 4)。虽然后者动物的肾铁含量明显少于未处理的对照的肾铁含量 ($p < 0.001$),胶囊或钠盐组之间没有显著差异 ($p > 0.05$)。肝铁的减少显著,在胶囊和钠盐组中均 $> 35\%$ ($p < 0.001$)。当作为其钠盐给予药物时,比未处理的对照胰铁有显著减少 ($p < 0.05$),但是在胶囊中剂量给药时没有 (图 4)。但是,与肾铁一样,胶囊比钠盐处理组没有显著差异 ($p > 0.05$)。最后,用酸 6 处理的动物的心铁有显著减少,在胶囊中和作为其钠盐给予药物时分别为 6.9% 和 9.9% ($p < 0.05$)。

[0252] 以 $384 \mu\text{mol/kg/天} \times 10$ 天的剂量口服给予胶囊中的乙酯 7 的大鼠比未处理的对照,肾和肝铁均有显著减少,分别为 32.1% ($p < 0.001$) 和 59.1% ($p < 0.001$) (图 5)。我们从未观察到组织铁浓度如此惊人的减少。由于在 $384 \mu\text{mol/kg/d}$ 剂量给药方案对 7 观察到的肾毒性,我们决定重复 10 天毒性研究,这次以一半的剂量 $192 \mu\text{mol/kg/d}$ 给予药物。在肾和肝铁浓度的减少中观察到明确的剂量应答 (图 5)。肾铁减少在 $384 \mu\text{mol/kg/d}$ 为 32.1%,而在 $192 \mu\text{mol/kg/d}$ 为 12.6% ($p < 0.01$)。肝铁减少在 $384 \mu\text{mol/kg/d}$ 为 59.1%,而在 $192 \mu\text{mol/kg/d}$ 为 27% ($p < .001$)。任一剂量均与胰或心铁含量的减少无关。

[0253] 较早的关于 2 的研究显示 4'-羟基的甲基化导致在啮齿动物和灵长类中均具有

较好 ICE 的配体 (3) (图 1)⁴³。但是,配体 3 具有不可接受的肾毒性³⁴,并且将其重新改造,将 3,6,9-三氧杂癸基添加至 4'-(HO) 代替甲基^{34,46,47}。这导致螯合剂 (4),其在啮齿动物和灵长类中具有与甲基化类似物 3 差不多相同的 ICE,但是基本上没有任何肾毒性³⁴。相应的 3'-和 5'-三氧杂类似物在啮齿动物也具有比 4'-O-甲基醚 3 更好的 ICE 特性。在灵长类中,3'-三氧杂配体的 ICE 与 4'-三氧杂类似物 (4) 的 ICE 相似,但是 5'-效率较低。这些数据促进了怎样改变聚醚链的长度会影响配体的 ICE、亲油性和生理化学特性的评价。

[0254] 将在配体 4³⁴的 4'-位置的 3,6,9-三氧杂癸基氧基取代基延长为 3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基,提供 5,并且将其缩短为 3,6-二氧杂庚基氧基部分,提供 6。此外,还产生配体 6 的乙酯 (7) 和异丙酯 (13)。合成方法非常简单,具有高收率,当临床前研究需要大量药物时这是优势。

[0255] 在所有情况下,2 的乙酯化合物 10 用作起始原料 (方案 1 和 2)。将 10 的 4'-(HO) 用碘化聚醚 9 或甲苯磺酸盐 12 烷基化以分别提供 11 或 7。这之后在水性碱中水解乙酯,提供具有较长聚醚链的 5 (油) (方案 3),或者具有较短聚醚链的配体 6 (方案 4)。6 及其酯 7 均为结晶固体。毒性谱、作为铁清除剂的效力和结晶固体的生理化学状态使得配体 6 成为引人注目的临床候选。6 的乙酯:掩蔽的配体 7 也易于结晶这一事实是显著的 (参见 X 射线结构,图 15 和 16)。本实验室以前合成的所有聚醚类似物,酸和酯均为油状^{34,46,47}。在大多数情况下,前者的金属盐是吸湿的。有趣的是,甚至 6 的异丙酯化合物 13 为油。因为 6 和 7 为结晶固体,所以在胶囊中⁵⁶将它们给予啮齿动物和灵长类。

[0256] 在啮齿动物中,作为其钠盐的 5 的 ICE 是母体 (2) 的 ICE 的近 11 倍,并且效率是三氧杂聚醚 (4) 的 2 倍。在胶囊中给予的较短的聚醚酸 6 的 ICE 是 2 的 ICE 的 24 倍,并且是 4 的 ICE 的近 5 倍 (图 1)。相应的酯 7 的 ICE 与 6 的 ICE 基本上相同。6 和 7 的胆汁动力学曲线与任何其他配体明显不同 (图 2)。MIC 直至药物后 12-15h 才出现,并且铁清除甚至在 48h 仍在进行。相比之下,其他配体的 MIC 出现得早很多,2 和 4 为 3h,而 5 为 6h。此外,对于 2,铁排出通过 9h 返回基线水平,对于 4,铁排出通过 12h 返回基线水平,而对于 5 铁排出通过 24h 返回基线水平 (图 2)。如果在人中也观察到配体 6 的长期铁清除特性,则珠蛋白生成障碍性贫血患者可以仅需要每周治疗 2-3 次。这会是对目前可用的治疗方案的严格性的改进。

[0257] 在灵长类中,母体聚醚 4 的 ICE 是较长的类似物 5 的 ICE 的 2.5 倍,而较短的聚醚类似物 6 的 ICE 在 4 的 ICE 的误差内 (图 1)。然而,6 的乙酯配体 7 的 ICE 仅为 6 的 ICE 的三分之一 (图 1)。大鼠和猴血浆中的研究表明大鼠和灵长类之间 7 的非特异性酯酶水解没有差异。然而,猴中 7 的低 ICE 与所述酯从啮齿动物中的 GI 道比从灵长类中的 GI 道更有效吸收的观点一致。

[0258] 在胆管插管的大鼠中注意到的聚醚酸 6 和酯 7 的长期胆汁铁动力学和出色的铁清除效率 (图 2) 提现在用药物每天一次口服处理 10 天的啮齿动物的组织铁水平的显著降低 (图 4 和 5)。在胶囊中口服给予酸 6 或作为其钠盐通过管饲法给予显著减少肝和心铁 (图 4),在处理组和对照组之间未观察到组织学异常。在胶囊中给予的化合物 7 比 6 从肾和肝促排甚至更多的铁,但是对胰或心铁负担没有影响 (图 5)。但是,酯 7 存在不可接受的肾毒性。

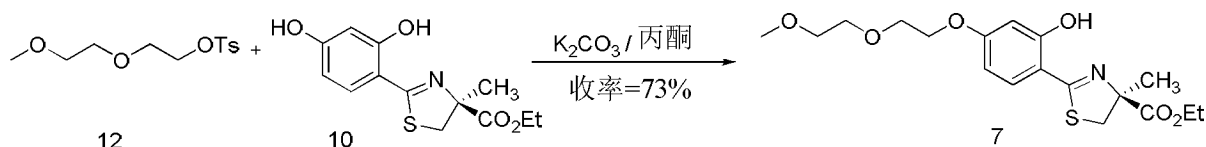
[0259] 螯合剂 5 (图 1) 的乙酯化合物 11 (方案 3) 是 5 的合成中的中间体。即使在动物中被非特异性血清酯酶切割为酸 5, 预期该酯不会比母体酸本身表现得更好。在比较酸 6 (图 1) 与其酯 7 (图 1) 时强调了这点。该酯在灵长类中不及母体酸的作用。13 的合成简单地评价除 7 的乙酯之外的酯是否也可以预期为固体。

[0260] **材料:**试剂购自 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)。常规使用 Fisher Optima 级溶剂, 并且 DMF 是蒸馏的。在氮气氛下进行反应, 并且将有机萃取物用硫酸钠干燥。来自 SiliCycle, Inc. (Quebec City, Quebec, Canada) 的硅胶 40-63 用于柱色谱。熔点未修正。在分离 5 和 6 期间使用玻璃器皿, 将所述玻璃器皿预浸泡于 3N HCl 中 15min, 用蒸馏水和蒸馏 EtOH 洗涤, 并且烘干。在 589nm (钠 D 线) 和 20°C 下于 Perkin-Elmer 341 旋光计上运行旋光, c 是以克计算的每 100mL CHCl_3 的化合物浓度。在 400MHz 于 CDCl_3 中运行 ^1H NMR 质谱, 并且化学位移 (δ) 以从四甲基硅烷低场位移的每百万份数给出。偶联常数 (J) 以赫兹计算。在 100MHz 下于 CDCl_3 中测量 ^{13}C NMR 质谱, 并且化学位移 (δ) 以参考 δ 77.16 的残余溶剂共振的每百万份数给出。报道了 ESI-FTICR 质谱的基峰。元素分析由 Atlantic Microlabs (Norcross, GA) 进行, 并且在计算值的 $\pm 0.4\%$ 内。化合物的纯度由元素分析和高压液相色谱 (HPLC) 支持。在每种情况下, 纯度 $\geq 95\%$ 。

[0261] 卷尾猴获得自 World Wide Primates (Miami, FL)。雄性 Sprague-Dawley 大鼠获得自 Harlan Sprague-Dawley (Indianapolis, IN)。超纯盐获得自 Johnson Matthey Electronics (Royston, UK)。所有血液学和生物化学研究⁴¹均由 Antech Diagnostics (Tampa, FL) 进行。原子吸收 (AA) 测量在 Perkin-Elmer 模型 5100PC (Norwalk, CT) 上进行。组织病理学分析由 Florida Vet Path (Bushnell, FL) 进行。

[0262] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸乙酯 (7) 的合成:将活化的 K_2CO_3 (2.16g, 15.64mmol) 和甲苯磺酸盐 (12) (3.97g, 14.50mmol) 加入无水丙酮 (100mL) 中的 (10) (参见 WO 2006/107626) (4.0g, 14.22mmol)。将反应混合物在回流下加热 2 天。冷却至室温后, 将固体过滤, 并且在真空下将溶剂去除。将残留物溶解于 1 : 10.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl (100mL) 中, 并且用 EtOAc 萃取 (3X50mL)。将合并的有机萃取物用蒸馏 H_2O (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤。在真空下将溶剂去除, 提供无色油。将该油在 EtOAc / 己烷中结晶以提供 3.97g 白色固体状 4 (73%), mp 68-70°C; ^1H NMR δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$), 1.66 (s, 3H), 3.19 (d, 1H, $J = 11.2$), 3.40 (s, 3H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.83-3.88 (d+m, 3H, $J = 11.6$), 4.16 (t, 2H, $J = 4.8$), 4.24 (dq, 2H, $J = 7.2$), 6.46 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.8$), 6.49 (d, 1H, $J = 2.8$), 7.29 (d, 1H, $J = 8.4$); 100MHz ^{13}C NMR δ 14.12, 24.48, 39.84, 59.09, 61.89, 67.55, 69.52, 70.80, 71.94, 83.12, 101.45, 107.28, 109.89, 131.69, 161.18, 162.99, 170.81, 172.80; HRMS m/z 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 384.1475 (M+H); 实测值, 384.1509。

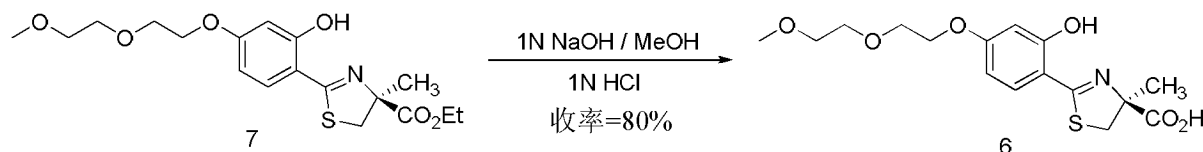
[0263]



[0264] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (6) 的合成:于 0°C 下, 将 CH_3OH (20mL) 中的 50% (w/w) NaOH (2.1mL, 40mmol) 的溶液

加入 30mL CH₃OH 中的 (7) (1.2g, 3.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6h, 并且在真空下将大部分溶剂去除。将残留物用稀 NaCl (30mL) 处理, 并且用醚萃取 (2X20mL)。将水层在冰中冷却, 用 6N HCl 酸化至 pH = 2, 并且用 EtOAc 萃取 (4X25mL)。将 EtOAc 层用饱和 NaCl (50mL) 洗涤。当进行螯合剂的萃取时, 首先将所有玻璃器皿在 3N HCl 中浸泡 15min 以去除任何外来的铁。去除溶剂, 获得浅色油, 其可以在 EtOAc/ 己烷中结晶以提供 .880g 固体状 1 (80%), mp 82-83°C; ¹H NMR δ 1.70 (s, 3H), 3.22 (d, 1H J = 11.2), 3.40 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 3H), 4.15 (t, 2H, J = 5.2), 6.45 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8), 6.51 (d, 1H, J = 2.0), 7.28 (d, 1H, J = 8.4); 100Mhz ¹³C NMR δ 24.58, 39.77, 59.13, 67.64, 69.61, 70.77, 71.99, 82.63, 101.53, 107.73, 109.63, 131.88, 161.42, 163.40, 171.96, 176.91; HRMS m/z 计算值 C₁₆H₂₂NO₆S, 356.1162 (M+H); 实测值 356.1190。

[0265]



[0266] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (5) 的合成: 于 0°C 下, 在 3min 中将 CH₃OH (75mL) 中的 50% (w/w) NaOH (7.0g, 87mmol) 的溶液加入 CH₃OH (85mL) 中的 11 (3.64g, 7.72mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1.5h 和在室温下搅拌 18h, 并且在减压下将大部分溶剂去除。将残留物用 H₂O (90mL) 处理, 并且用 CHCl₃ 萃取 (4×50mL)。将水层在冰中冷却, 与饱和 NaCl (45mL) 和冷的 5N HCl (22mL) 合并, 并且用 EtOAc 萃取 (100mL, 5×70mL)。将 EtOAc 层用饱和 NaCl (75mL) 洗涤。在真空中将溶剂去除, 提供 3.20g 黄色油状的 5 (94%): [α]_D²⁰ +47.6° (c 0.86)。¹H NMR (CDCl₃+1-2 滴 D₂O) δ 1.69 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, J = 11.3), 3.38 (s, 3H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 8H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 3H), 4.11-4.15 (m, 2H), 6.45 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5), 6.50 (d, 1H, J = 2.4), 7.27 (d, 1H, J = 9.0)。¹³C NMR δ 24.67, 39.90, 59.11, 69.66, 70.53, 70.67, 70.69, 70.71, 70.94, 72.02, 82.93, 101.56, 107.70, 109.80, 131.85, 161.32, 163.30, 171.76, 176.19. HRMS m/z 计算值 C₂₀H₃₀NO₈S, 444.1687 (M+H); 实测值 444.1691。分析 (C₂₀H₂₉NO₈S • 0.5H₂O) C, H, N。

[0267] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸 (6) 的合成: 于 0°C 下, 将 CH₃OH (20mL) 中的 50% (w/w) NaOH (2.1mL, 40mmol) 的溶液加入 CH₃OH (30mL) 中的 7 (1.2g, 3.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6h, 并且在减压下将大部分溶剂去除。将残留物用稀 NaCl (30mL) 处理, 并且用醚萃取 (2X20mL)。将水层在冰中冷却, 用 6N HCl 酸化至 pH = 2, 并且用 EtOAc 萃取 (4×25mL)。将 EtOAc 层用饱和 NaCl (50mL) 洗涤。在真空中将溶剂去除, 并且从 EtOAc/ 己烷重结晶提供 0.880g 固体状 6 (80%), mp 82-83°C: [α]_D²⁰ +59.6° (c 0.094)。¹H NMR δ 1.70 (s, 3H), 3.22 (d, 1H, J = 11.2), 3.40 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.83-3.87 (m+d, 3H, J = 12.0), 4.15 (t, 2H, J = 5.2), 6.45 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0), 6.51 (d, 1H, J = 2.0), 7.28 (d, 1H, J = 8.4)。¹³C NMR δ 24.58, 39.77, 59.13, 67.64, 69.61, 70.77, 71.99, 82.63, 101.53, 107.73, 109.63, 131.88, 161.42, 163.40, 171.96, 176.91. HRMS m/z 计算值 C₁₆H₂₂NO₆S, 356.1162 (M+H); 实测值 356.1190。分析 (C₁₆H₂₁NO₆S) C, H, N。

[0268] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸乙酯 (7) 的合成:将火焰活化的 K_2CO_3 (2.16g, 15.6mmol) 和 12^{49} (3.97g, 14.5mmol) 加入丙酮 (100mL) 中的 10^{48} (4.0g, 14.2mmol)。将反应混合物在回流下加热 2d。冷却至室温后,将固体过滤并用丙酮洗涤,并且通过旋转蒸发将滤液浓缩。将残留物用 1 : 10.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl (100mL) 处理,并且用 EtOAc 萃取 (3×50mL)。将有机萃取物用 H_2O (100mL) 和饱和 NaCl (100mL) 洗涤。在真空中将溶剂去除后,从 EtOAc/ 己烷重结晶提供 3.97g 固体状 7 (73%), mp 68–70°C : $[\alpha] +47.4^\circ$ (c 0.114). 1H NMR δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$), 1.66 (s, 3H), 3.19 (d, 1H, $J = 11.2$), 3.40 (s, 3H), 3.57–3.59 (m, 2H), 3.71–3.73 (m, 2H), 3.83–3.88 (d+m, 3H, $J = 11.6$), 4.16 (t, 2H, $J = 4.8$), 4.24 (dq, 2H, $J = 7.2, 1.6$), 6.46 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$), 6.49 (d, 1H, $J = 2.8$), 7.29 (d, 1H, $J = 8.4$), 12.69 (s, 1H). ^{13}C NMR δ 14.12, 24.48, 39.84, 59.09, 61.89, 67.55, 69.52, 70.80, 71.94, 83.12, 101.45, 107.28, 109.89, 131.69, 161.18, 162.99, 170.81, 172.80. HRMS m/z 计算值 $C_{18}H_{26}NO_6S$, 384.1475 (M+H); 实测值 384.1509. 分析 ($C_{18}H_{26}NO_6S$) C, H, N。

[0269] 13-碘-2,5,8,11-四氧杂十三烷 (9) 的合成:将碘化钠 (8.61g, 57.5mmol) 加入丙酮 (230mL) 中的 8 (10.37g, 28.61mmol) 的溶液,并且将反应混合物在回流下加热 18h。在真空中将溶剂蒸发后,将残留物与 H_2O (150mL) 合并,并且用 CH_2Cl_2 萃取 (150mL, 2×80mL)。将有机萃取物用 1% $NaHSO_3$ (80mL)、 H_2O (80mL) 和饱和 NaCl (50mL) 洗涤,并且在真空中将溶剂蒸发。利用 14% 丙酮 / CH_2Cl_2 通过快速柱色谱纯化产生 8.56g 无色液体状 9 (94%) : 1H NMR δ 3.24–3.29 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.54–3.58 (m, 2H), 3.64–3.70 (m, 10H), 3.74–3.78 (m, 2H). ^{13}C NMR δ 59.17, 70.32, 70.65, 70.70, 70.73, 70.77, 72.05, 72.09. HRMS m/z 计算值 $C_9H_{20}IO_4$, 319.0401 (M+H); 实测值 319.0417. 分析 ($C_9H_{19}IO_4$) C, H。

[0270] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9,12-四氧杂十三烷基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸乙酯 (11) 的合成:将火焰活化的 K_2CO_3 (0.666g, 4.82mmol) 加入丙酮 (85mL) 中的 9 (1.46g, 4.59mmol) 和 10^{48} (1.08g, 3.84mmol) 的溶液,并且将反应混合物在回流下加热 43h。冷却至室温后,将固体过滤并用丙酮洗涤,并且通过旋转蒸发将滤液浓缩。将残留物与 1 : 10.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl (100mL) 合并,并且用 EtOAc 萃取 (3×80mL)。将有机萃取物用 1% $NaHSO_3$ (80mL)、 H_2O (80mL) 和饱和 NaCl (50mL) 洗涤。在真空中将溶剂去除后,利用 25% 丙酮 / 石油醚然后 9% 丙酮 / CH_2Cl_2 通过快速柱色谱纯化残留物,提供 1.33g 黄色油状的 11 (73%) : $[\alpha] +36.2^\circ$ (c 1.20). 1H NMR δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$), 1.66 (s, 3H), 3.19 (d, 1H, $J = 11.3$), 3.38 (s, 3H), 3.52–3.56 (m, 2H), 3.62–3.74 (m, 10H), 3.81–3.88 (m, 3H), 4.12–4.16 (m, 2H), 4.20–4.28 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$), 6.49 (d, 1H, $J = 2.4$), 7.29 (d, 1H, $J = 8.6$). ^{13}C NMR δ 14.21, 24.59, 39.95, 59.14, 62.01, 67.66, 69.58, 70.62, 70.71, 70.73, 70.97, 72.04, 83.23, 101.52, 107.42, 109.99, 131.78, 161.28, 163.109, 170.90, 172.95. HRMS m/z 计算值 $C_{22}H_{34}NO_8S$, 472.2000 (M+H); 实测值 472.2007. 分析 ($C_{22}H_{33}NO_8S$) C, H, N。

[0271] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚基氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸异丙酯 (13) 的合成:将 2-碘丙烷 (1.60g, 9.41mmol) 和 DIEA (1.22g, 9.44mmol) 依次加入 DMF (50mL) 中的 6 (2.1g, 5.9mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 72h。在高真空下将溶剂去除后,将残留物用 1 : 10.5M 柠檬酸 / 饱和 NaCl (100mL) 处理,并且用 EtOAc

萃取 (3×100mL)。将有机萃取物用 1% NaHSO₃、H₂O 和饱和 NaCl 的 50mL 部分洗涤,并且在真空中将溶剂蒸发。利用 5% 丙酮 /CH₂Cl₂ 通过快速柱色谱纯化产生 1.99g 黄色油状的 13 (85%) : [α]_D +40.0° (c 0.125). ¹H NMR δ 1.26 和 1.27 (2d, 6H, J = 5.5), 1.63 (s, 3H), 3.17 (d, 1H, J = 11.2), 3.38 (s, 3H), 3.55–3.58 (m, 2H), 3.69–3.72 (m, 2H), 3.81–3.86 (d+m, 3H, J = 11.2), 4.15 (t, 2H, J = 5.2), 5.07 (七重峰 (septet), 1H, J = 6.4), 6.46 (dd, 1H, J = 9.2, 2.0), 6.49 (d, 1H, J = 2.4), 7.28 (d, 1H, J = 8.4), 12.7 (br s, 1H). ¹³C NMR δ 21.54, 24.27, 39.63, 58.98, 67.46, 69.35, 69.42, 70.69, 71.85, 83.10, 101.37, 107.14, 109.83, 131.57, 161.11, 162.88, 170.55, 172.10. HRMS m/z 计算值 C₁₉H₂₈NO₆S, 398.1637 (M+H); 实测值 398.1658. 分析 (C₁₉H₂₇NO₆S) C, H, N.

[0272] 化合物 (6) 和 (7) 的 X 射线实验数据: 在装备有 A CCD 面探测器和石墨单色仪的 Siemens SMART PLATFORM 上利用 MoK_α 辐射 (λ = 0.71073 Å) 在 173K 收集 X 射线数据。利用高达 8192 反射细化晶胞参数。利用 ω-扫描法 (0.3° 帧宽) 收集全范围数据 (1850 帧)。在数据收集结束时重新测量最初的 50 帧以监测仪器和结晶能力 (I 上的最大修正 < 1%)。基于测量的指数晶面通过积分进行吸收修正。

[0273] 通过 SHELXTL6⁵⁷ 中的 Direct Methods 解析结构, 并且利用全矩阵最小二乘细化。将非 H 原子各向异性处理, 而氢原子在理想位置中计算, 并且取决于它们各自的碳原子。对于 6, 在细化的最后循环中利用 3588 反射以及 I > 2σ (I) 细化总计 227 个参数以产生分别为 3.16% 和 8.58% 的 R₁ 和 wR₂。对于化合物 7, 在细化的最后循环中利用 4082 反射以及 I > 2σ (I) 细化总计 243 个参数以产生分别为 2.52% 和 6.53% 的 R₁ 和 wR₂。利用 F² 进行细化。6 和 7 的完整晶体学数据已提交 CCDC (储存编号 CCDC 757291&757292)。

[0274] 铁螯合剂在非铁超负荷的胆管插管的大鼠模型中的铁清除效率: 在非铁超负荷的胆管插管的大鼠模型中用本发明的化合物进行研究。简单地说, 在实验期间使平均 450g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠住在 Nalgene 塑料代谢笼中并自由获得水。利用腹膜内给予的戊巴比妥钠 (55mg/kg) 将动物麻醉。利用 22 号聚乙烯管将胆管插入。将插管从十二指肠插入导管约 1cm, 并且在适当地位置紧贴绑住。穿过肩膀后, 插管通过大鼠至金属转矩传递拉锁的旋转接头内部, 其连接至动物胸部周围的啮齿动物导管架。通过安装在代谢笼上的流体旋转接头将插管从大鼠引至 Gilson 微级分收集器 (microfraction collector) (Middleton, WI)。最小 24 小时最多 48 小时持续收集 3 小时胆汁样品。然而, 效率计算基于 24 小时铁排出。在 2 : 1 配体 - 铁配合物的基础上计算每种螯合剂的效率。通过从处理的动物的铁排出减去对照动物的铁排出来计算啮齿动物模型中的效率。然后用该数字除以理论排出量; 结果表示为百分比 (Bergeron et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 95–108) 其全部内容援引加入本文)。数据表示为平均值 ± 平均值的标准误差; p- 值通过一尾学生 t- 检验产生, 其中方差不等式是假设的; 并且 < 0.05 的 p- 值被认为是显著的。在 24 小时采集尿样品, 并且如 Bergeron et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 2072–2078 以前所述操作, 其全部内容援引加入本文。

[0275] 卷尾猴模型中的铁螯合剂: 在铁超负荷的猴模型中用本发明的化合物进行研究。所用方案可以在 Bergeron et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 1470–1477 中找到, 其内容援引加入本文。简单地说, 用静脉内给予的右旋糖酐铁使猴铁超负荷以导致约 500mg/kg 体重的铁负荷。所述动物用于评价铁螯合剂的实验前至少经过 20 个半衰期, 60 天。将铁螯合剂悬

浮于媒介物中,并且 p. o. 或 s. c. 给药。给予铁螯合剂之前 4 天,开始以 24 小时的间隔收集粪便和尿样品,并且给予螯合剂后持续 5 天。通过火焰原子吸收光谱法 (flame atomic absorption spectrometry) 测定粪便和尿中的铁浓度。通过将净铁清除 [总铁排出 (粪便加上尿) 减去背景] 除以理论铁清除并乘以 100 来计算铁螯合剂效率。在 2 : 1 配体 / 铁配合物的基础上产生铁螯合剂的理论清除。

[0276] 皮下给予大鼠时的组织分布:进行测量,评价皮下给药时在剂量给药后 2-8h 的时间本发明的化合物的组织和血浆浓度。向大鼠以 300 $\mu\text{mol/kg}$ 皮下给予所述化合物。如 Bergeron et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 821-831 所述获得组织和血浆水平,其全部内容援引加入本文。

[0277] 大鼠中通过铁螯合剂的铈排出:利用腹膜内给予的戊巴比妥钠 (55mg/kg) 将平均 450g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠麻醉。利用 22 号聚乙烯管将胆管插入。向大鼠以 5mg/kg 皮下给予乙酸双氧铈。之后立即向大鼠以 300 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量腹膜内给予所述螯合剂。收集 24-h 尿和 24-h 胆汁样品,用 2% 的浓硝酸酸化,并且通过电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 评价它们的铈含量。

[0278] 药物制备和给药:在铁清除实验中,向大鼠以 300 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量口服给予 5-7。将配体 5 作为其一钠盐 (通过将 1 当量的 NaOH 加入游离酸在蒸馏水中的悬浮液来制备) 通过管饲法给药,而 6 和 7 在胶囊中给药。向灵长类以 75 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量口服给予 5-7。将配体 5 作为其一钠盐通过管饲法给予灵长类。将类似物 6 作为其一钠盐通过管饲法以及在胶囊中给予猴。将配体 7 在胶囊中给予猴。用于 6 和 7 的啮齿动物毒性研究的药物制剂如下文所述。

[0279] 血浆分析方法:如以前所述在具有 Shimadzu SPD-10A UV-VIS 检测器的 Discovery RP Amide C16 HPLC 上于 310nm 进行分析分离^{51,58}。流动相和色谱条件如下:流动相 A (MPA): 25mM KH_2PO_4 + 2.5mM 1-辛烷磺酸, pH 3 (95%) 和乙腈 (5%); 流动相 B (MPB): 25mM KH_2PO_4 + 2.5mM 1-辛烷磺酸, pH 3 (40%) 和乙腈 (60%)。用 Shimadzu CLASS-NP 7.4 色谱软件,从通过非加权最小二乘线性回归拟合至校准曲线的峰面积计算螯合剂浓度。该方法具有 0.1 μM 的检测限制,并且在 0.2-20 μM 的范围内是可重复和线性的。

[0280] 将乙酯 (7) 溶解于 DMSO 中并用蒸馏水进一步稀释以提供 100 μM 溶液。将 25 μL 等分的药物溶液加入含有 100 μL 大鼠或灵长类血浆的离心管。还进行对照实验,其中使用盐水代替大鼠或猴血浆。将离心管涡旋并在振荡培养箱中于 37°C 下温育 1 或 2h。注意在每个时间点对每个物种处理单独样品 (总计 4 个样品)。在温育时间结束时将甲醇 (400 μL) 加入离心管以终止反应。将该管在 -20°C 下储存至少 0.5h。然后允许该管升至室温。将样品涡旋并在 10,000rpm 离心 10min。将上清 (100 μL) 用 MPA (减去 1-辛烷磺酸, 400 μL) 稀释,涡旋,并且照常在 HPLC 上运行。

[0281] 啮齿动物中化合物 (6) 和 (7) 的毒性评价:将雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (300-350g) 禁食过夜,并且早上第一件事是向其给予所述螯合剂。药物后 ~ 3h 向大鼠喂食,并且大鼠在禁食过夜前 ~ 5h 获得食物。将配体 6 以 384 $\mu\text{mol/kg/d} \times 10\text{d}$ 的剂量每天一次口服给予大鼠。注意这个剂量相当于 100mg/kg/ 天的 DFT 钠盐。将螯合剂 (6) 在明胶胶囊中口服给药 (n = 5), 或者作为其一钠盐通过管饲法给药 (n = 10)。将乙酯 (7) 在胶囊中以 192 (n = 6) 或 384 $\mu\text{mol/kg/d}$ (n = 5) $\times 10\text{d}$ 的剂量每天一次口服给药。年龄匹配

的大鼠 ($n = 12$) 用作未处理的对照。药物后 24h (第 11 天) 将大鼠安乐死, 并且收集多种组织用于组织病理学分析。将肾、肝、心脏和胰的样品保存并评价它们的铁含量。

[0282] 制备啮齿动物组织用于测定它们的铁含量: 组织制备中的初始步骤包括去除任何明显的膜或脂肪。称量每种组织的样品 (300–350mg) 并转移至酸洗水解 (压力) 管。注意通常使用每种组织的相同区域。加入浓 HNO_3 (65%), 1.5mL 和蒸馏水 (2mL)。然后将该管密封并放置于 120°C 油浴中 5h; 如果需要, 将该管排气。然后, 将该管从油浴取出并允许其冷却至室温。将油浴的温度降低至 100°C。一旦样品冷却, 将 0.7mL 过氧化氢 (30%) 加入水解管。将样品放回油浴并煮过夜。然后将样品从油浴取出并允许其冷却至室温。将水解管涡旋, 并且将消化的样品倒入 50-mL 容量瓶中。利用蒸馏水将样品补齐体积。最后, 将样品倒入注射器并利用 0.45 μ , 30mm 特氟隆注射器滤器过滤。如其他出版物^{40,41}所示通过火焰吸收光谱测定铁浓度。

[0283] 显然可以不同于上文的描述和实施例中的具体描述来实施本发明。根据以上教导, 本公开的许多修改和变化是可能的, 并且因此在权利要求的范围内。本公开的每个方面的优选特征在其他各方面可进行适当修改。本文所提及的包括专利、专利申请、杂志文章或其他公开的文件整体援引加入本文。在冲突的情况下采用本申请的公开, 除非有明显错误。

[0284] 参考文献

[0285] 1. Graf, E ;Mahoney, J. R. ;Bryant, R. G. ;Eaton, J. W. Iron-Catalyzed Hydroxyl Radical Formation. Stringent Requirement for Free Iron Coordination Site. J. Biol. Chem. 1984, 259, 3620–3624.

[0286] 2. Halliwell, B. Free Radicals and Antioxidants ;A Personal View. Nutr. Rev. 1994, 52, 253–265.

[0287] 3. Halliwell, B. Iron, Oxidative Damage, and Chelating Agents. In The Development of Iron Chelators for Clinical Use ;Bergeron, R. J. , Brittenham, G. M. , Eds. ;CRC ;Boca Raton, 1994 ;pp. 33–56.

[0288] 4. Koppenol, W. Kinetics and Mechanism of the Fenton Reaction : Implications for Iron Toxicity. In Iron Chelators ;New Development Strategies ;Badman, D. G. ;Bergeron, R. J. ;Brittenham, G. M. ;Eds. ;Saratoga :Ponte Vedra Beach, FL, 2000, pp 3–10.

[0289] 5. Babbs, C. F. Oxygen Radicals in Ulcerative Colitis. Free Radical Biol. Med. 1992, 13, 169–181.

[0290] 6. Hazen, S. L. ;d' Avignon, A. ;Anderson, M. M. ;Hsu, F. F. ;Heinecke, J. W. Human Neutrophils Employ the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System to Oxidize α -Amino Acids to a Family of Reactive Aldehydes. Mechanistic Studies Identifying Labile Intermediates along the Reaction Pathway. J. Biol. Chem. 1998, 273, 4997–5005.

[0291] 7. Millán, M. ;Sobrino, T. ;Arenillas, J. F. ;Rodríguez- Yáñez, M. ;García, M. ;Nombela, F. ;Castellanos, M. ;de la Ossa, N. P. ;Cuadras, P. ;Serena, J. ;Castillo, J. ;Dávalos, A. Biological Signatures of Brain Damage Associated with High Serum Ferritin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic

Treatment. Dis. Markers. 2008, 25, 181-188.

[0292] 8. Zecca, L. ;Casella, L. ;Albertini, A. ;Bellei, C. ;Zucca, F.A. ;Engelen, M. ;Zadlo, A. ;Szewczyk, G. ;Zareba, M. ;Sarna, T. Neuromelanin Can Protect Against Iron-Mediated Oxidative Damage in System Modeling Iron Overload of Brain Aging and Parkinson' s Disease. J. Neurochem. 2008, 106, 1866-1875.

[0293] 9. Pietrangelo, A. Iron Chelation beyond Transfusion Iron Overload. Am. J. Hematol. 2007, 82, 1142-1146.

[0294] 10. Pippard, M. J. Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassaemia and Sick Cell Haemoglobinopathies. Acta. Haematol. 1987, 78, 206-211.

[0295] 11. Olivieri, N. F. Progression of Iron Overload in Sick Cell Disease. Semin. Hematol. 2001, 38, 57-62.

[0296] 12. Malcovati, L. Impact of Transfusion Dependency and Secondary Iron Overload on the Survival of Patients with Myelodysplastic Syndromes. Leukemia Res. 2007, 31, S2-S6.

[0297] 13. 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 in Thalassemia Major. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 327-331.

[0298] 14. Bonkovsky, H. L. ;Lambrecht, R. W. Iron-Induced Liver Injury. Clin. Liver Dis. 2000, 4, 409-429, vi-vii.

[0299] 15. Peitrangelo, A. Mechanism of Iron Toxicity. Adv. Exp. Med. Biol. , 2002, 509, 19-43.

[0300] 16. Cario, H. ;Holl, R. W. ;Debatin, K. M. ;Kohne, E. Insulin Sensitivity and β -Cell Secretion in Thalassemia Major with Secondary Haemochromatosis: Assessment by Oral Glucose Tolerance Test. Eur. J. Pediatr. 2004, 162, 139-146.

[0301] 17. Wojcik, J. P. ;Speechley, M. R. ;Kertesz, A. E. ;Chakrabarti, S. ;Adams, P. C. Natural History of C282Y Homozygotes for Haemochromatosis. Can. J. Gastroenterol. 2002, 16, 297-302.

[0302] 18. Brittenham, G. M. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload. In Hematology :Basic Principles and Practice, 3d ed. ;Hoffman, R. , Benz, E. J. , Shattil, S. J. Furie, B. , Cohen, H. J. , et al. , Eds. ;Churchill Livingstone :New York, 2000 ;pp. 397-428.

[0303] 19. 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 Iron Overload in Patients with Thalassemia Major. N. Engl. J. Med. 1994, 331, 567-573.

[0304] 20. 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 and Causes of Death in Thalassemia Major. Lancet 1989, 2, 27-30.

[0305] 21. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/desferal.pdf>

- [0306] 22. 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 51Transfusion-Dependent Iron Overloaded Patients. *Blood* 1998,91,295-300.
- [0307] 23. Olivieri, N. F. Long-Term Therapy with Deferiprone. *Acta Haematol.* 1996, 95,37-48.
- [0308] 24. 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 of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major. *N. Engl. J. Med.* 1998,339,417-423.
- [0309] 25. Richardson, D. R. The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassemia. *J. Lab. Clin. Med.* 2001,137,324-329.
- [0310] 26. 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-Loaded Patients with Thalassemia :A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Trial. *Lancet* 2003,361,1597-1602.
- [0311] 27. Galanello, R. ;Piga, A. ;Alberti, D. ;Rouan, M. -C. ;Bigler, H. ;Séchaud, R. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassemia. *J. Clin. Pharmacol.* 2003,43,565-572.
- [0312] 28. Cappellini, M. D. Iron-Chelating Therapy with the New Oral Agent ICL670 (Exjade). *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005,18,289-298.
- [0313] 29. Exjade Prescribing Information. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exjade.pdf> (December 2007).
- [0314] 30. Galanello, R. ;Forni, G. ;Jones, A. ;Kelly, A. ;Willemsen, A. ;He, X. ;Johnston, A. ;Fuller, D. ;Donovan, J. ;Piga, A. A Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics, Safety&Efficacy of Deferitritin, an Oral Iron Chelator in Beta Thalassemia Patients. *ASH Annu. Meet. Abstr.* 2007,110,2669.
- [0315] 31. Pippard, M. J. Desferrioxamine-Induced Iron Excretion in Humans. *Bailliere's Clin. Haematol.* 1989,2,323-343.
- [0316] 32. Giardina, P. J. ;Grady, R. W. Chelation Therapy in β -Thalassemia :An Optimistic Update. *Semin. Hematol.* 2001,38,360-366.
- [0317] 33. Olivieri, N. F. ;Brittenham, G. M. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. *Blood* 1997,89,739-761.
- [0318] 34. 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 to Nephrotoxicity. *J. Med. Chem.* 2006,49,2772-2783.
- [0319] 35. Brittenham, G. M. Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone. Effective Iron

Chelation after Oral Administration. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1990, 612, 315–326.

[0320] 36. Naegeli, H.-U. ; **Zähner**, H. Metabolites of Microorganisms. Part 193. Ferrithiocin. Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1400–1406.

[0321] 37. Hahn, F. E. ; McMurry, T. J. ; Hugi, A. ; Raymond, K. N. Coordination Chemistry of Microbial Iron Transport. 42. Structural and Spectroscopic Characterization of Diastereomeric Cr(III) and Co(III) Complexes of Desferri-ferrithiocin. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1854–1860.

[0322] 38. Anderegg, G. ; **Räber**, M. Metal Complex Formation of a New Siderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1194–1196.

[0323] 39. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; Dionis, J. B. ; Egli-Karmakka, M. ; Frei, J. ; Huxley-Tencer, A. ; Peter, H. H. Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogues as Orally Effective Iron Chelators. J. Med. Chem. 1991, 34, 2072–2078.

[0324] 40. Bergeron, R. J. ; Streiff, R. R. ; Wiegand, J. ; Vinson, J. R. T. ; Luchetta, G. ; Evans, K. M. ; Peter, H. ; Jenny, H.-B. A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378–393.

[0325] 41. 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 of Desferrithiocin Analogues with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model. Blood 1993, 81, 2166–2173.

[0326] 42. 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 of Desferrithiocin Analogues. J. Med. Chem. 1999, 42, 2432–2440.

[0327] 43. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; McManis, J. S. ; Bussenius, J. ; Smith, R. E. ; Weimar, W. R. Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues: Enhanced Iron Clearing Efficiency. J. Med. Chem. 2003, 46, 1470–1477.

[0328] 44. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; Weimar, W. R. ; Vinson, J. R. T. ; Bussenius, J. ; Yao, G. W. ; McManis, J. S. Desazadesmethyl-desferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators. J. Med. Chem. 1999, 42, 95–108.

[0329] 45. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; McManis, J. S. ; Bharti, N. The Design, Synthesis, and Evaluation of Organ-Specific Iron Chelators. J. Med. Chem. 2006, 49, 7032–7043.

[0330] 46. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; Bharti, N. ; Singh, S. ; Rocca, J. R. Impact of the 3,6,9-Trioxadecyloxy Group on Desazadesferrithiocin Analogue Iron Clearance and Organ Distribution. J. Med. Chem. 2007, 50, 3302–3313.

[0331] 47. Bergeron, R. J. ; Wiegand, J. ; McManis, J. S. ; Bharti, N. ; Singh, S. Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogues. J. Med. Chem. 2008, 51, 3913–3923.

- [0332] 48. Bergeron, R. J. ;Bharti, N. ;Wiegand, J. ;McManis, J. S. ;Yao, H. ;Prokai, L. Polyamine Vectored Iron Chelators :The Role of Charge. J. Med. Chem. 2005, 48, 4120-4137.
- [0333] 49. Brunner, H ;Gruber, N. Carboplatin-containing Porphyrin-platinum Complexes as Cytotoxic and Phototoxic Antitumor Agents. Inorg. Chim. Acta, 2004, 357, 4423-4451.
- [0334] 50. Kitto, H. J. ;Schwartz, E. ;Nijemeisland M. ;Koepf M. ;Cornelissen, J. J. L. M. ;Rowan, A. E. ;Nolte, R. J. M. Post-modification of Helical Dipeptide Polyisocyanides Using the 'Click' Reaction. J. Mater. Chem. , 2008, 18, 5615-5624.
- [0335] 51. Bergeron, R. J. ;Wiegand, J. ;Weimar, W. R. ;McManis, J. S. ;Smith, R. E. ;Abboud, K. A. Iron Chelation Promoted by Desazadesferrithiocin Analogues :An Enantioselective Barrier. Chirality 2003, 15, 593-599.
- [0336] 52. Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients :Fundamentals and Physical Chemistry ;John Wiley and Sons :West Sussex, England, 1997 ;Vol. 2.
- [0337] 53. White, G. P. ;Jacobs, A. ;Grady, R. W. ;Cerami, A. The Effect of Chelating Agents on Iron Mobilization in Chang Cell Cultures. Blood. 1976, 48, 923-929.
- [0338] 54. White, G. P. ;Bailey-Wood, R. ;Jacobs, A. The Effect of Chelating Agents on Cellular Iron Metabolism. Clin. Sci. Mol. Med. 1976, 50, 145-52.
- [0339] 55. Bergeron, R. J. ;McManis, J. S. ;Weimar, W. R. ;Wiegand, J. Eiler-McManis, E. Iron Chelators and Therapeutic Uses. In :Abraham DA, editor. Burger' s Medicinal Chemistry. 6th. Wiley ;New York :2003. pp. 479-561.
- [0340] 56. [http://www.torpac.com/Torpac% 20Rat% 20Gpig% 20Pricing. pdf](http://www.torpac.com/Torpac%20Rat%20Gpig%20Pricing.pdf)
- [0341] 57. SHELXTL6 ;Bruker-AXS ;Madison, WI, 2000.
- [0342] 58. Bergeron, R. J. ;Wiegand, J. ;Ratliff-Thompson, K. ;Weimar, W. R. The Origin of the Differences in (R) -and (S) -Desmethyldesferrithiocin :Iron-Clearing Properties. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998, 850, 202-216.
- [0343] 59. Bergeron, R. J. ;Streiff, R. R. ;Wiegand, J. ;Luchetta, G. ;Creary, E. A. ;Peter, H. H. A Comparison of the Iron-Clearing Properties of 1, 2-Dimethyl-3-Hydroxypyrid-4-one, 1, 2-Diethyl-3-Hydroxypyrid-4-one, and Deferoxamine. Blood 1992, 79, 1882-1890.
- [0344] 60. Wood, J. K. ;Milner, P. F. ;Pathak, U. N. The Metabolism of Iron-Dextran Given As a Total-Dose Infusion to Iron Deficient Jamaican Subjects. Br. J. Hamaetol. 1968, 14, 119-129.
- [0345] 61. Bergeron, R. J. ;Wiegand, J. ;Brittenham, G. M. HBED :A Potential Alternative to Deferoxamine for Iron-Chelating Therapy. Blood 1998, 91, 1446-1452.
- [0346] 62. Bergeron, R. J. ;Wiegand, J. ;Wollenweber, M. ;McManis, J. S. ;Algee, S. E. ;Ratliff-Thompson, K. Synthesis and Biological Evaluation of Naphthyldesferrithiocin Iron Chelators. J. Med. Chem. 1996, 39, 1575-1581.

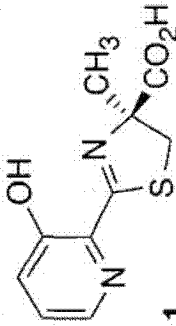
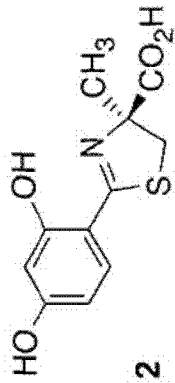
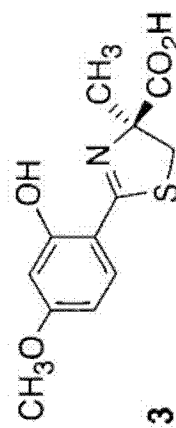
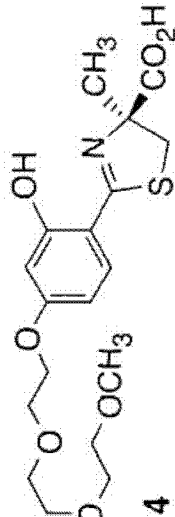
螯合剂/ 化合物编号	a 啮齿动物 铁清除效率 (%)	c 灵长类 铁清除效率 (%)	f 性能比	$\delta \log P_{app}$	物理状态/ h 熔点
 1	5.5 ± 3.2 [93/7]	16.1 ± 8.5 [78/22]	2.9	-1.77	固体 mp 154 °C (dec)
 2	1.1 ± 0.8 [100/0]	16.8 ± 7.2 [88/12]	15.3	-1.05	固体 mp 281 - 283 °C (dec)
 3	6.6 ± 2.8 [98/2]	24.4 ± 10.8 [91/9]	3.7	-0.70	固体 mp 77 - 79 °C
 4	5.5 ± 1.9 [90/10]	25.4 ± 7.4 [96/4]	4.6	-1.10	油

图 1-1

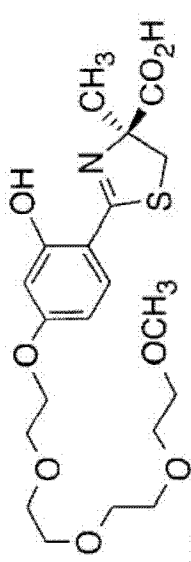
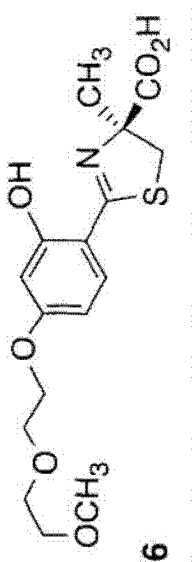
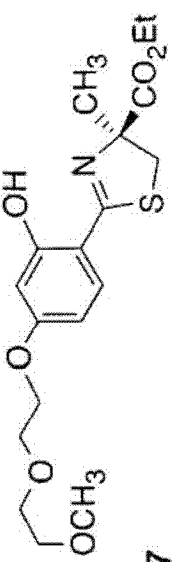
螯合剂/ 化合物编号	^a 啮齿动物 铁清除效率 (%)	^c 灵长类 铁清除效率 (%)	<i>f</i> 性能比	^g Log <i>P</i> _{app}	物理状态/ <i>h</i> 熔点
 5	12.0 ± 1.5 [99/1]	9.8 ± 1.9 [52/48]	0.8	-1.23	油
 6	26.7 ± 4.7 ^b [97/3]	26.3 ± 9.9 ^d [93/7] 28.7 ± 12.4 ^e [83/17]	1.0 1.1	-0.89	固体 mp 82 - 83 °C
 7	25.9 ± 6.5 ^b [99/1]	8.8 ± 2.2 [98/2]	0.3	3.00	固体 mp 68 - 70 °C

图 1-2

无铁超负荷的胆管插管的大鼠中DFT
相关螯合剂诱导的铁清除率
(300 $\mu\text{mol/kg}$ PO)

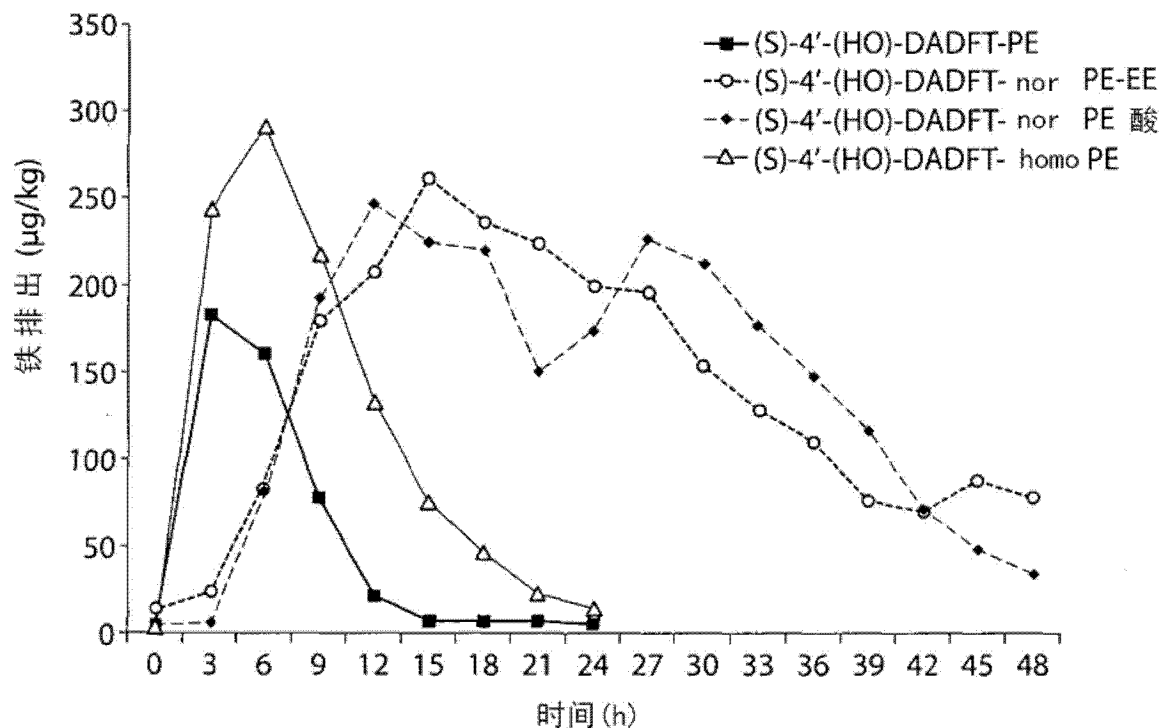


图 2

		铁组织浓度, PPM				
		大鼠#	肾	肝	胰	心脏
(S)-4'-(HO)-DADFT- nor PE-EE 384 μmol/kg/d PO x 10 d Sac 24 h 药物后	1	73.98	98.26	46.90	109.68	
	2	58.33	88.27	42.02	104.23	
	3	53.24	74.03	38.69	94.00	
	5	66.42	81.54	29.86	98.07	
	6	73.37	64.56	30.02	97.35	
	平均	65.07	81.33	37.50	100.67	
		STD	9.16	12.94	7.49	6.25

图 3A

		铁组织浓度, PPM				
		大鼠#	肾	肝	胰	心脏
年龄匹配的对照		7	99.14	239.53	30.39	95.93
		8	113.54	215.30	56.33	99.54
		9	96.27	211.18	41.01	95.61
		10	94.43	200.70	32.15	103.67
		11	79.07	201.68	35.94	118.74
		12	114.91	180.54	34.42	100.32
		平均	99.56	208.16	38.37	102.30
	STD	13.33	19.52	9.52	8.59	
T-检验			0.000	0.000	0.434	0.362

图 3B

用(S)-4'-(H0)-DADFT-norPE酸或
乙酯处理的大鼠的组织铁浓度, PO
(384 $\mu\text{mol/kg/d} \times 10 \text{ d}$)

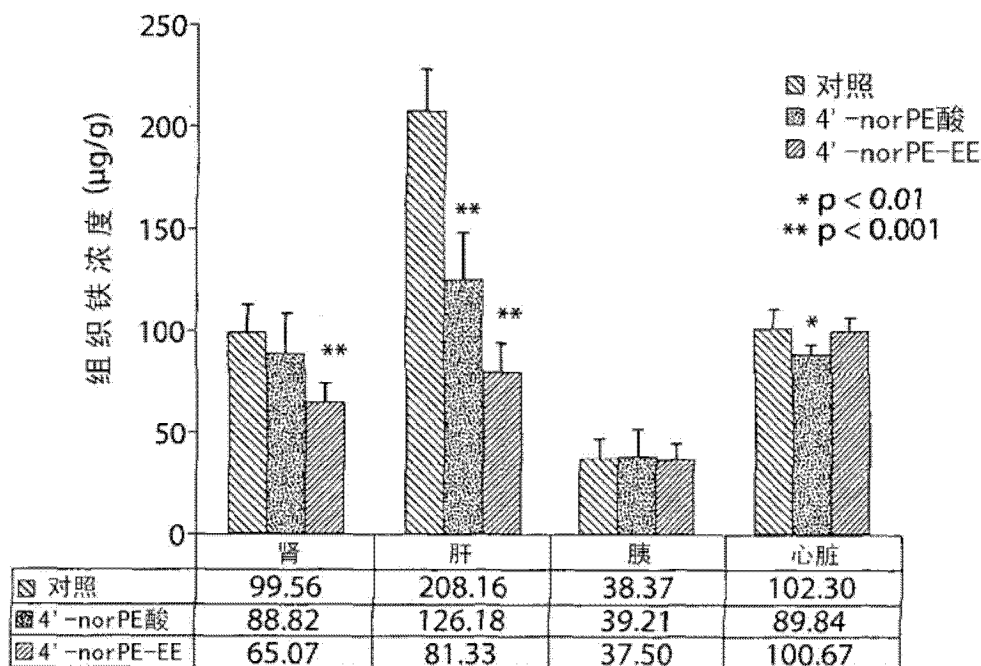


图 4

用(S)-4'-(H0)-DADFT-norPE-EE处理的大鼠的
组织铁浓度, PO 192或384 $\mu\text{mol/kg/d}$

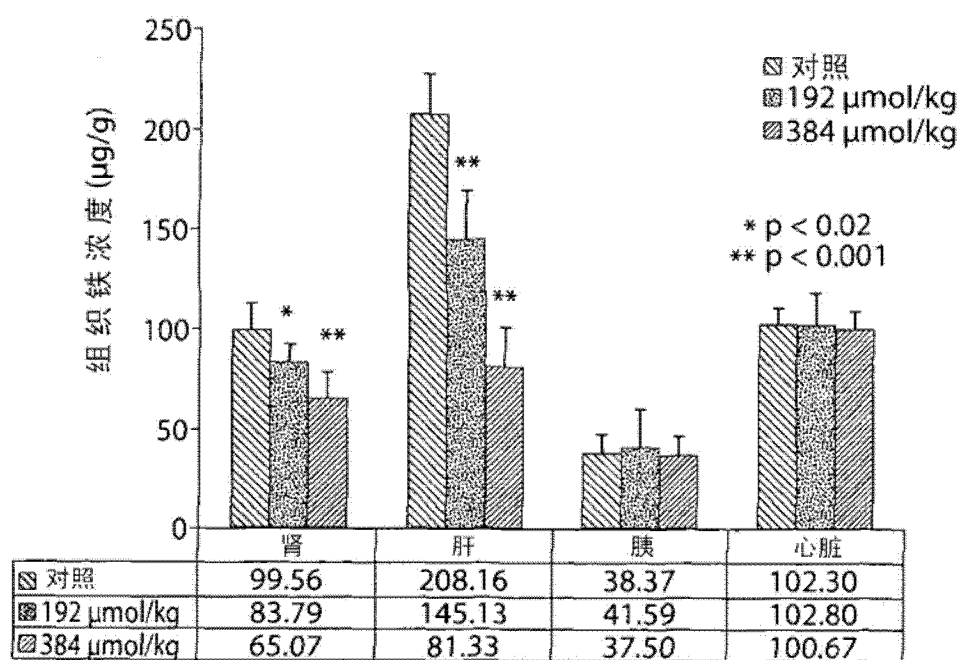


图 5

大鼠中的铁排出：单剂量值

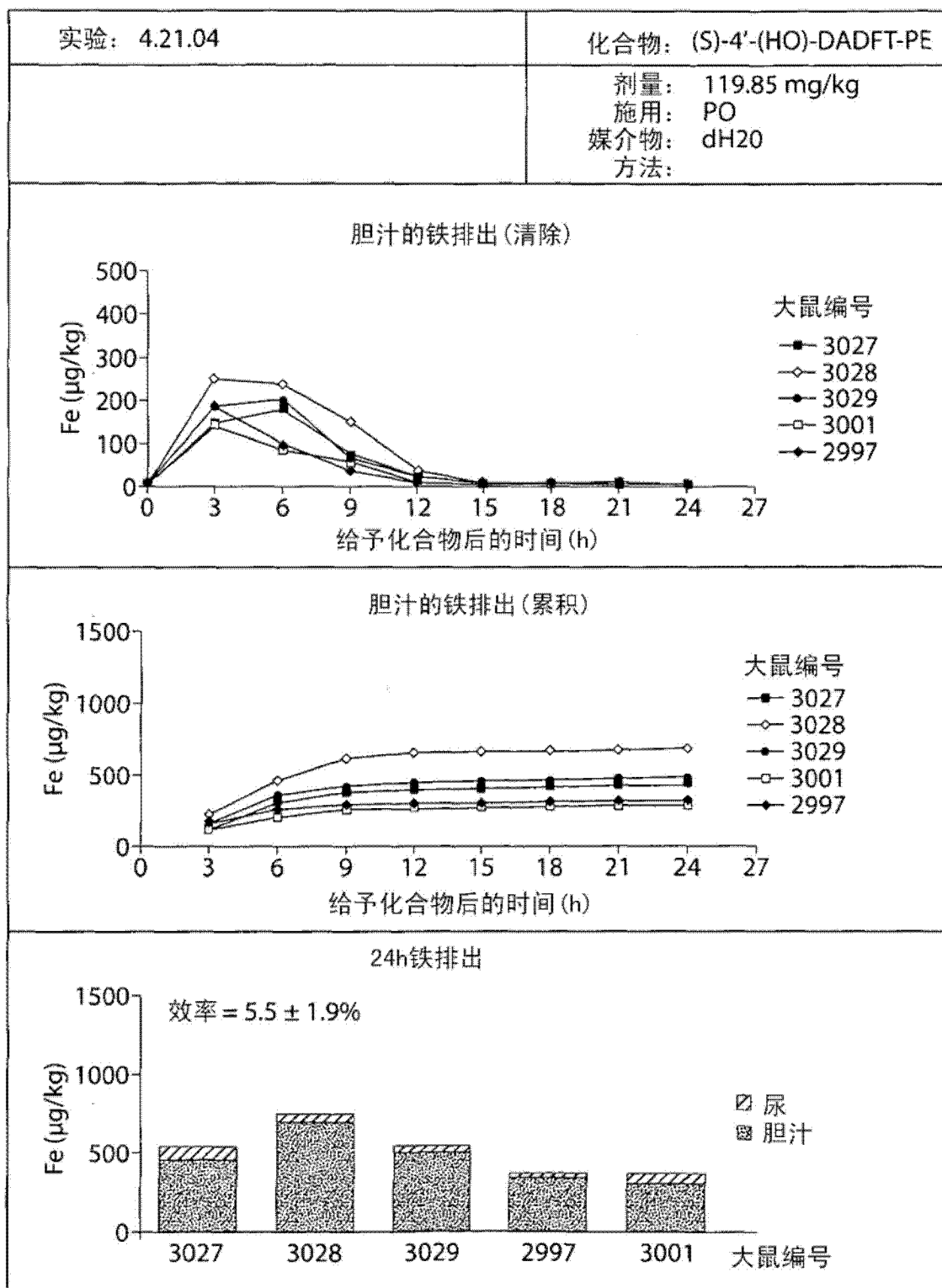


图 6

大鼠中的铁排出：单剂量值

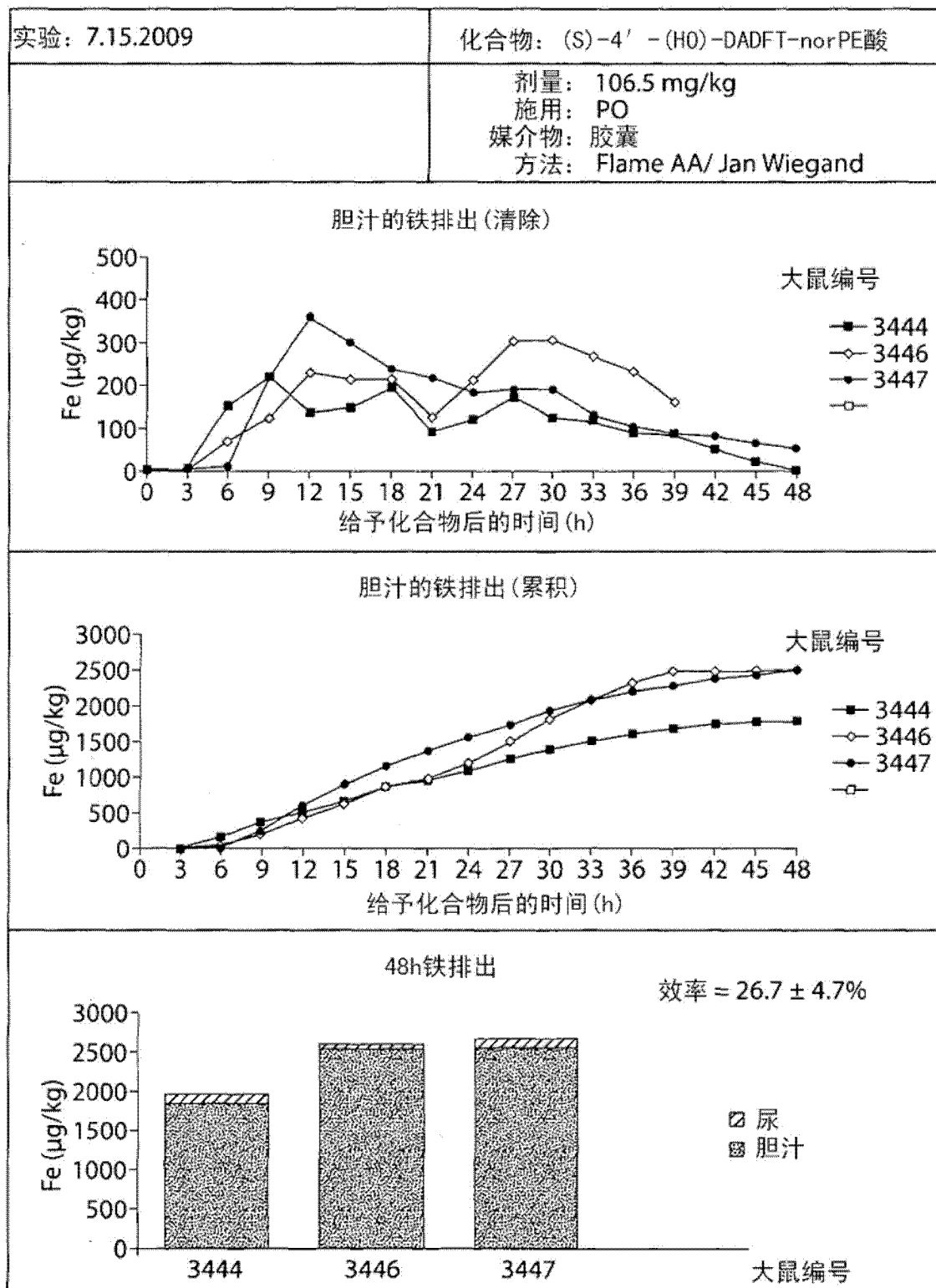


图 7

大鼠中的铁排出：单剂量值

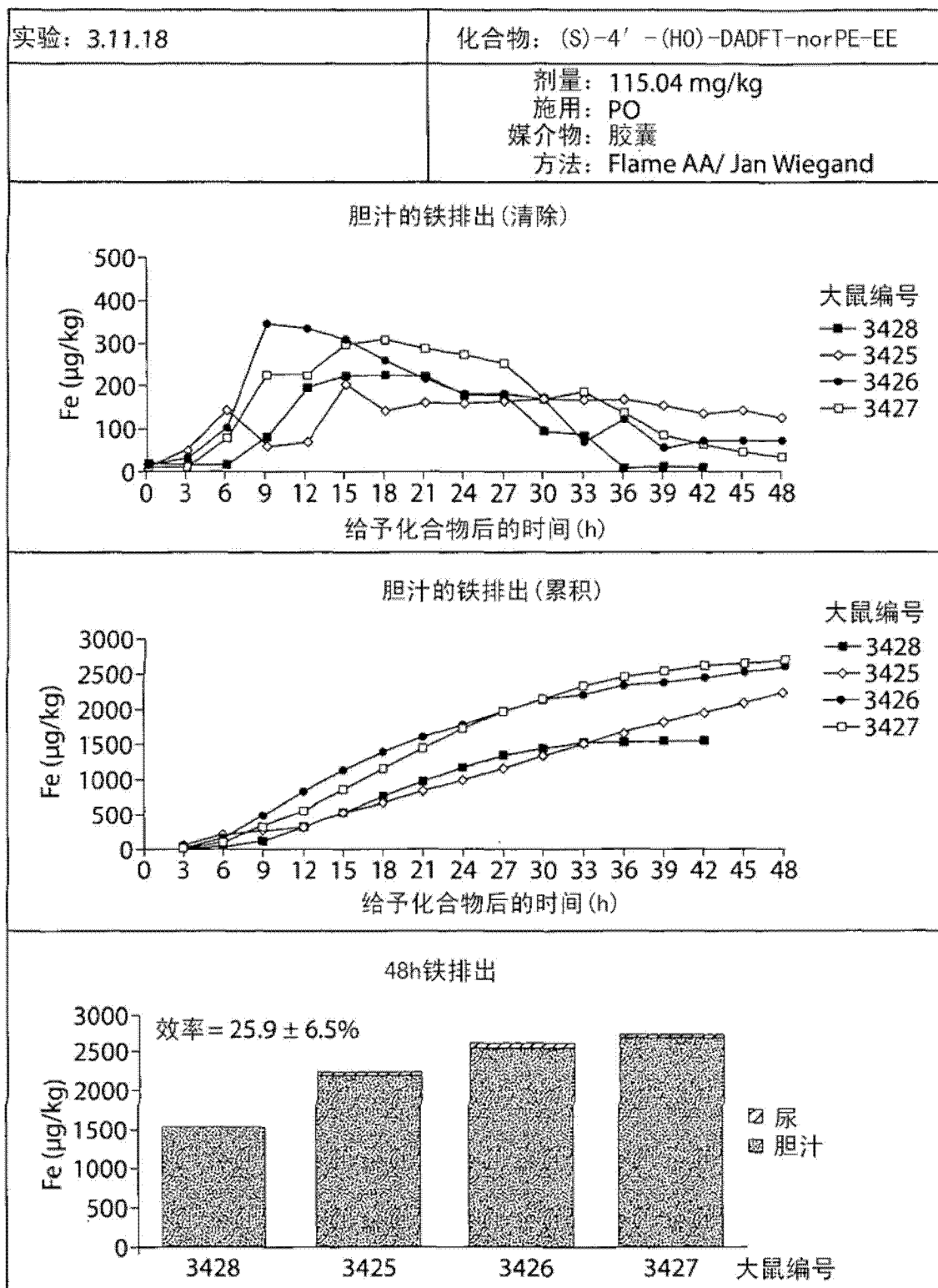


图 8

大鼠中的铁排出：单剂量值

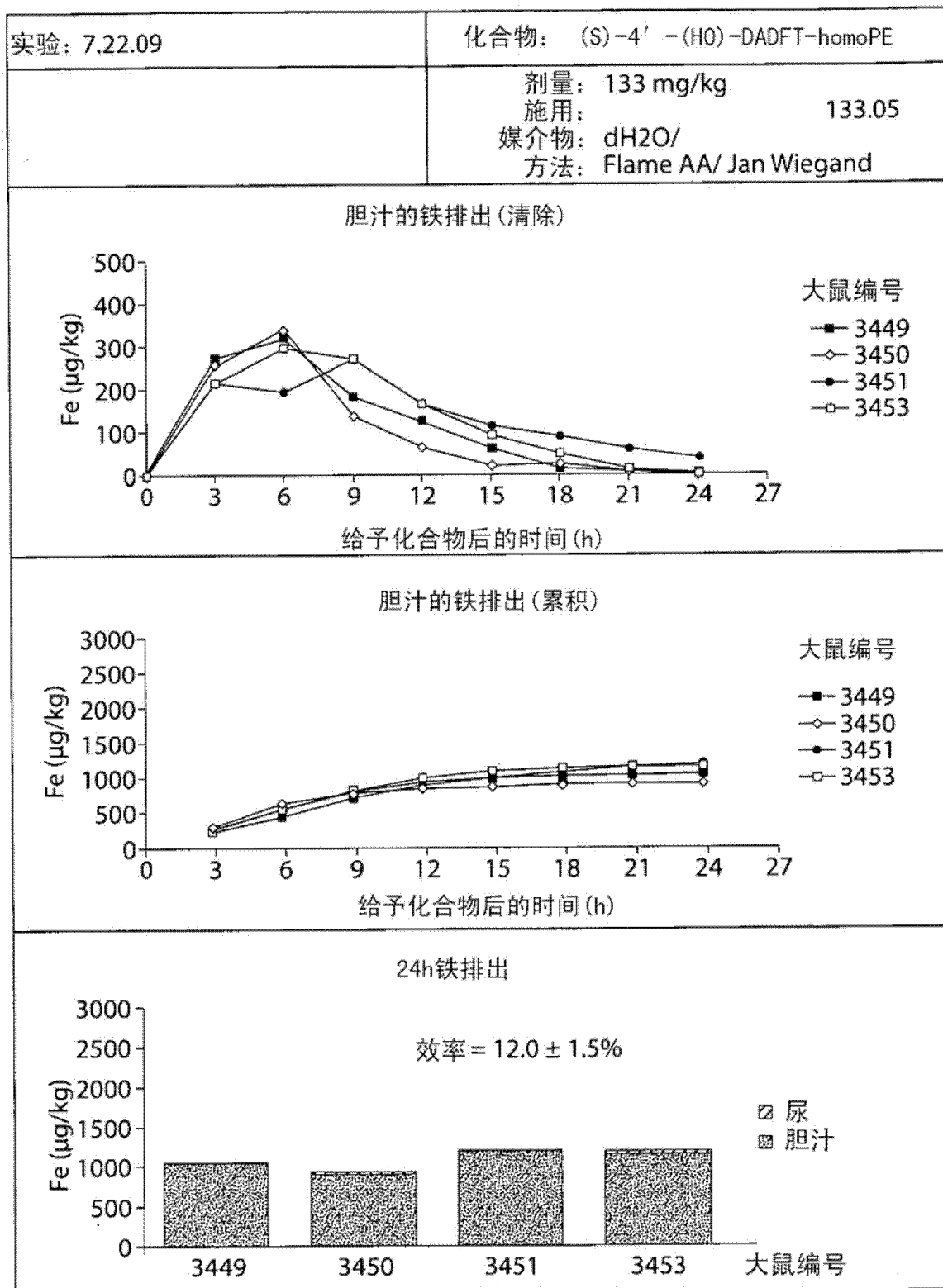


图 9

铁负荷的卷尾猴模型
铁螯合剂对铁排出的效应

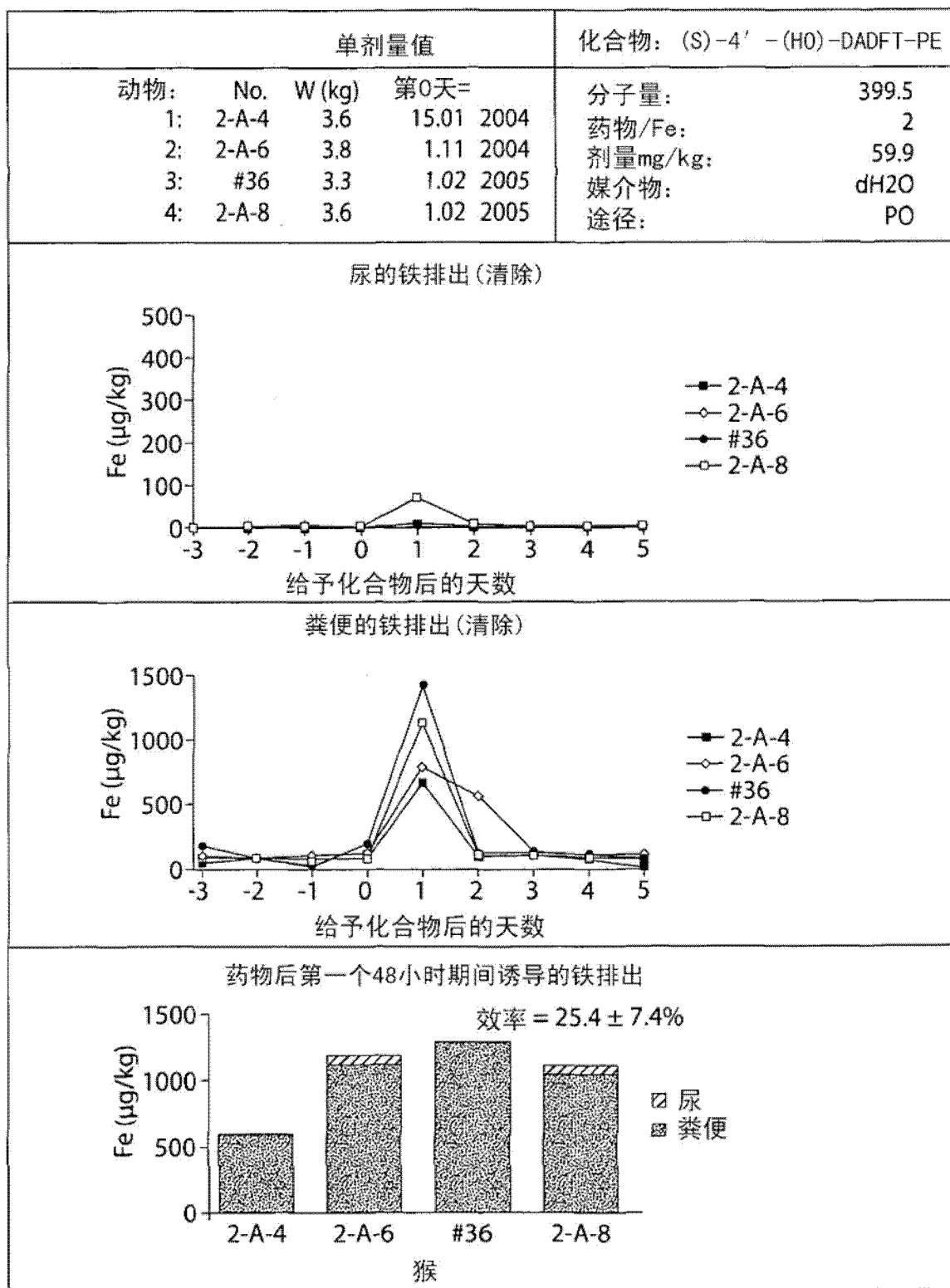


图 10

铁负荷的卷尾猴模型
铁螯合剂对铁排出的效应

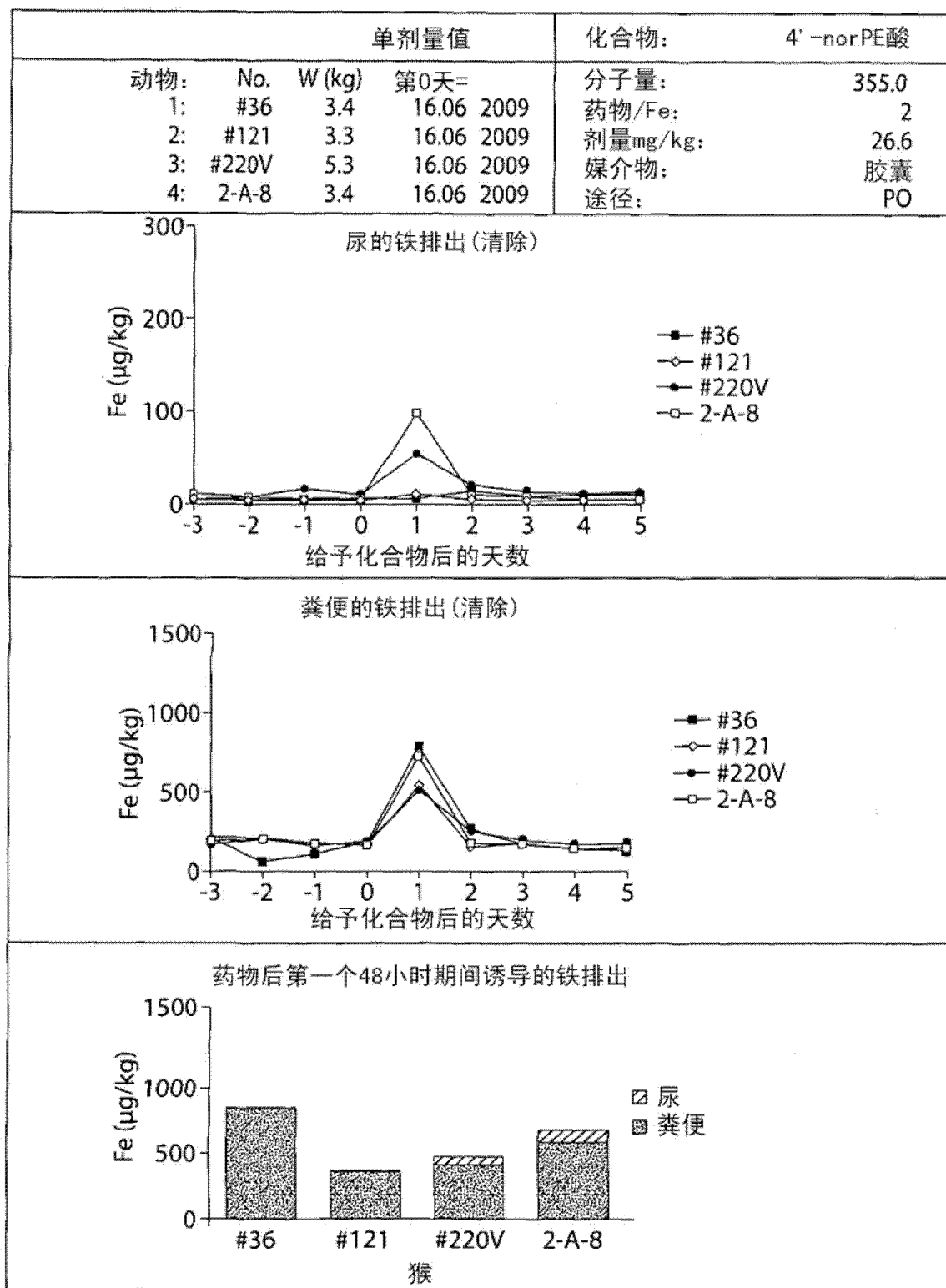


图 11

铁负荷的卷尾猴模型
铁螯合剂对铁排出的效应

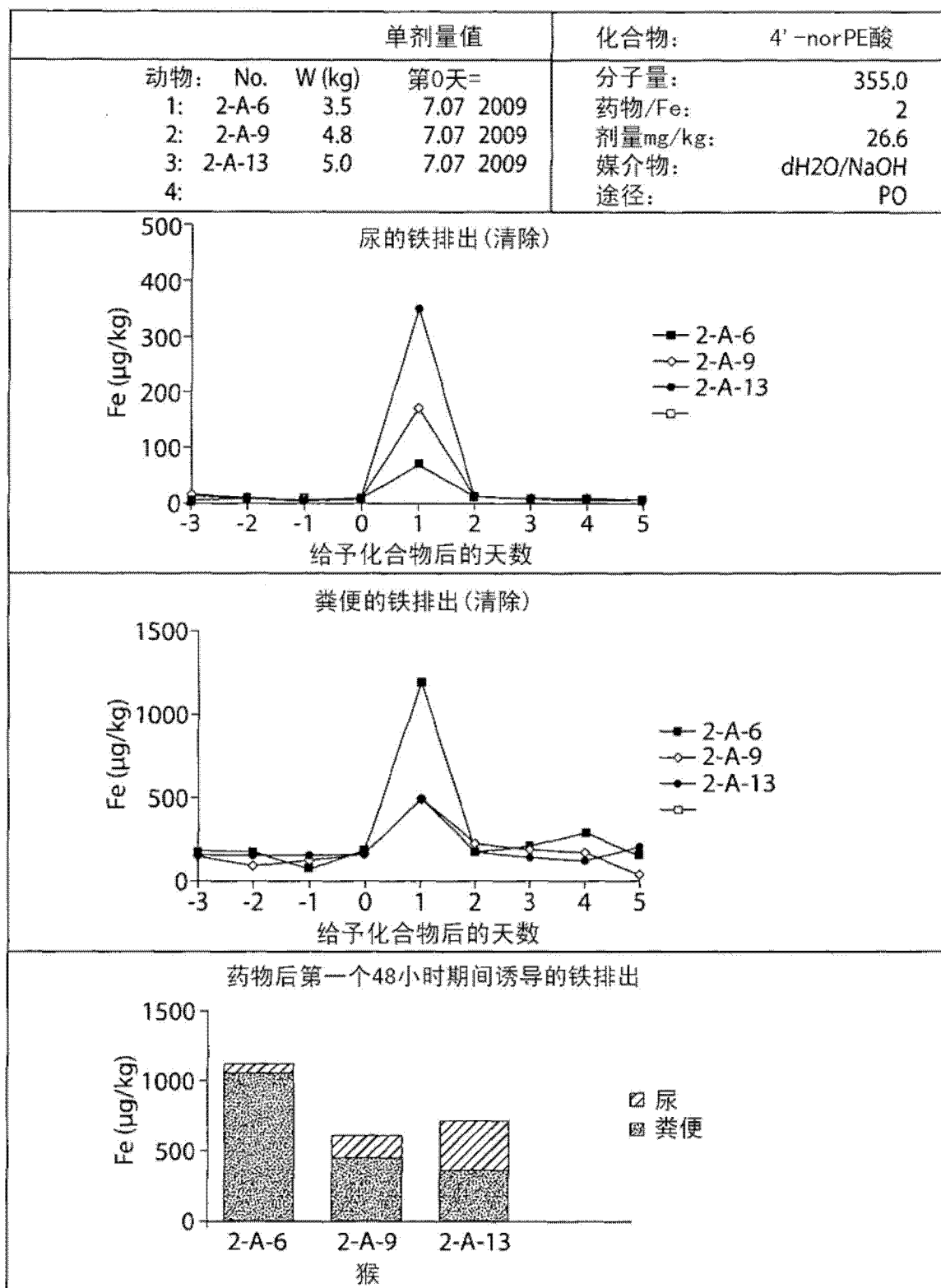


图 12

铁负荷的卷尾猴模型
铁螯合剂对铁排出的效应

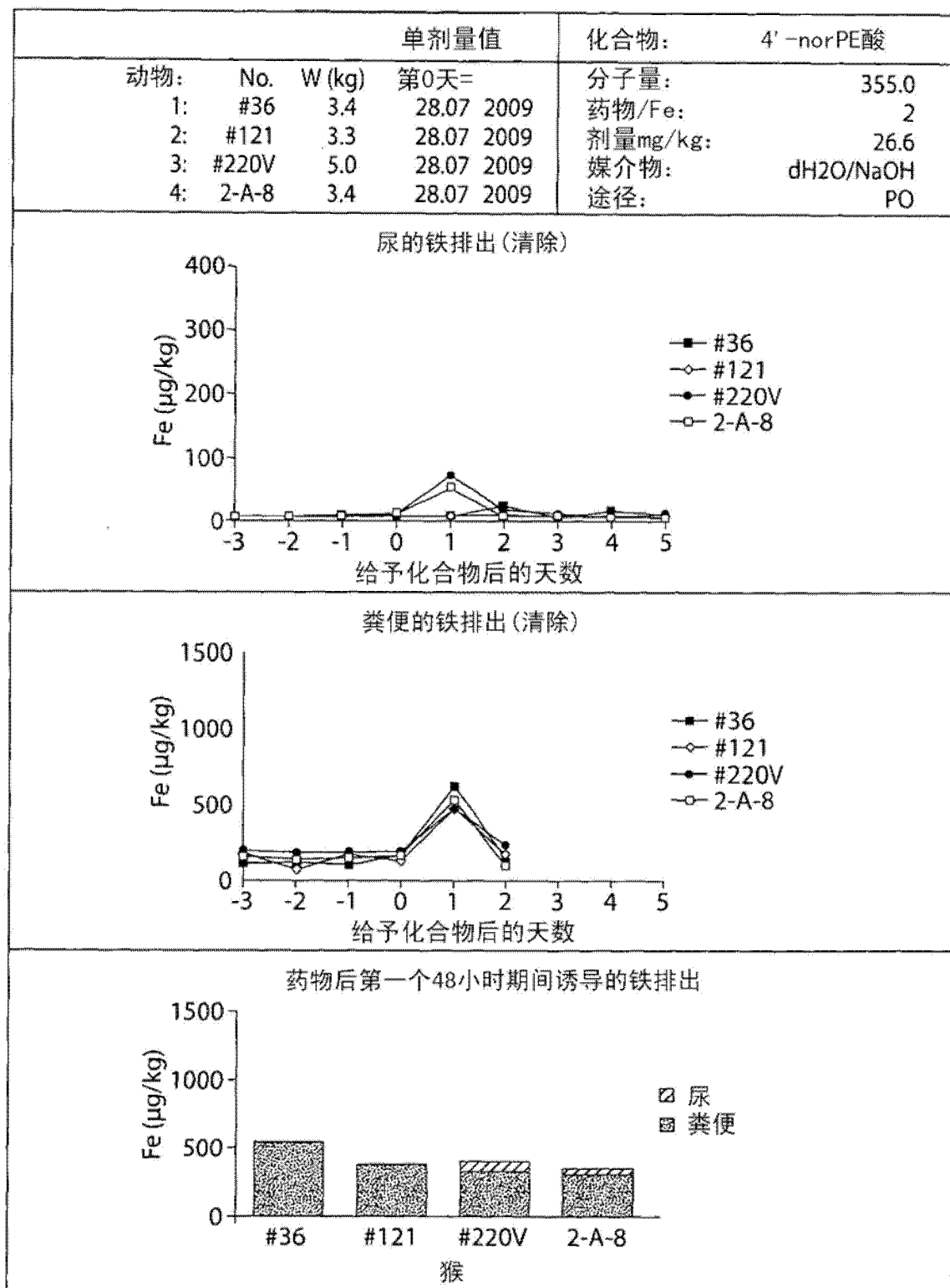


图 13

铁负荷的卷尾猴模型
铁螯合剂对铁排出的效应

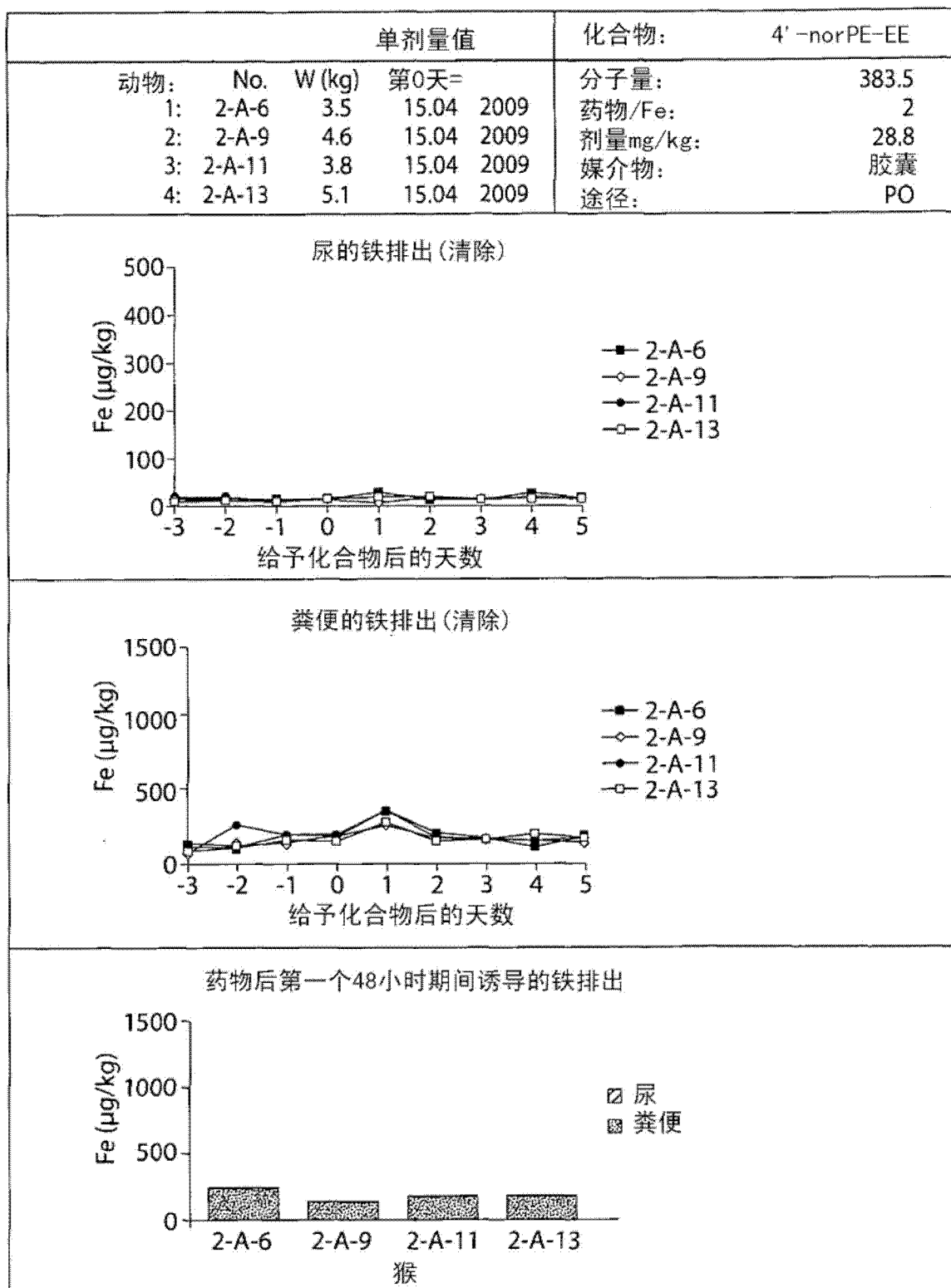


图 14

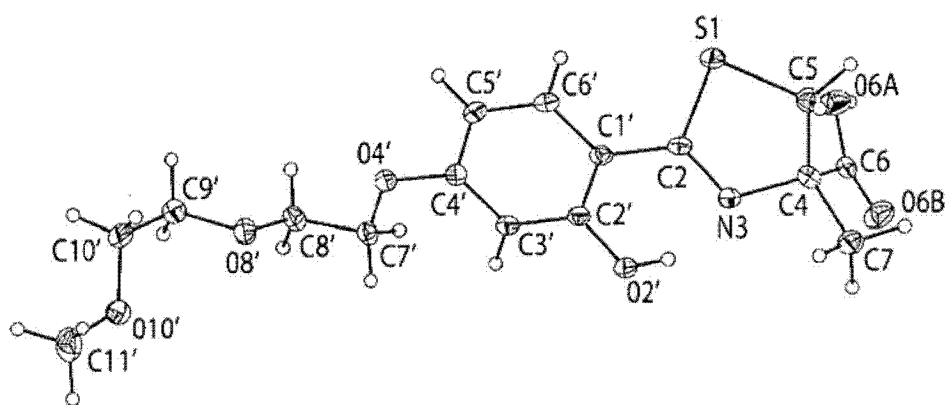


图 15

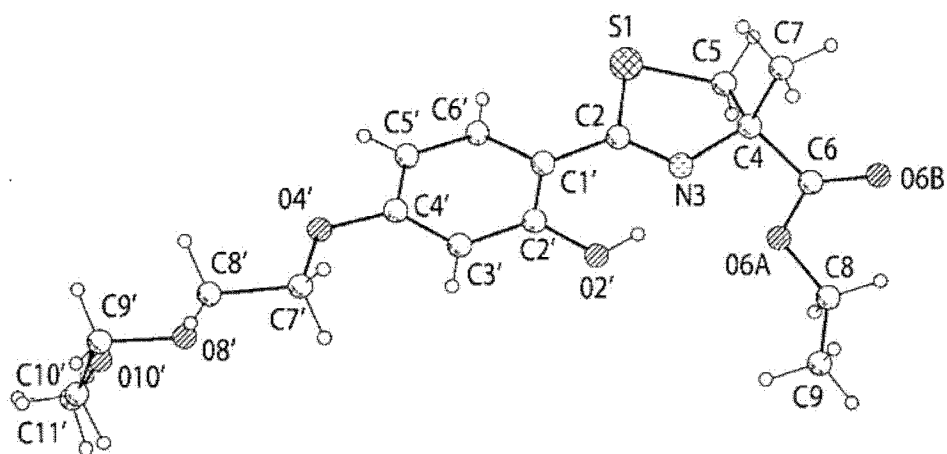


图 16