



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101189216 B

(45) 授权公告日 2011. 10. 19

(21) 申请号 200680019867. 5

A61K 31/426 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 03. 22

A61P 39/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/668, 045 2005. 04. 04 US

(56) 对比文件

CN 1290163 A, 2001. 04. 04, 全文.

CN 1313856 A, 2001. 09. 19, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 12. 04

审查员 韦欣煜

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/010945 2006. 03. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02006/107626 EN 2006. 10. 12

(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 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 277/10 (2006. 01)

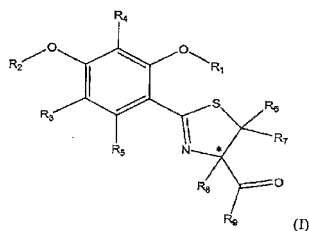
权利要求书 5 页 说明书 18 页 附图 7 页

(54) 发明名称

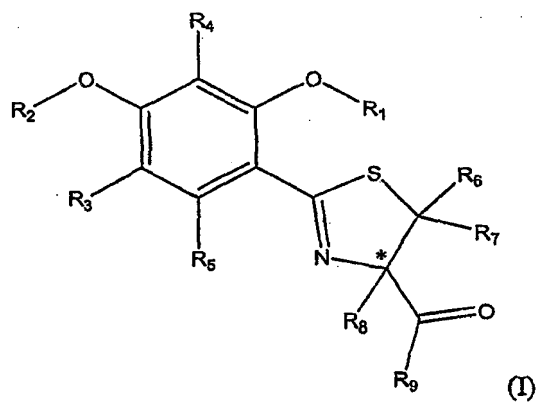
Desferrithiocin 聚醚类似物

(57) 摘要

由本文所述的结构式 (I) 表示的化合物用于治疗症状例如金属超负荷、氧化性应激、以及肿瘤的和肿瘤发生前的症状。



1. 一种由结构式 (I) 表示的化合物或其盐：



其中：

R_1 为 $-H$ ；

R_2 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$ ；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 $-H$ ；

R_8 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

R_9 为 $-OR_{12}$ ；

R_{12} 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

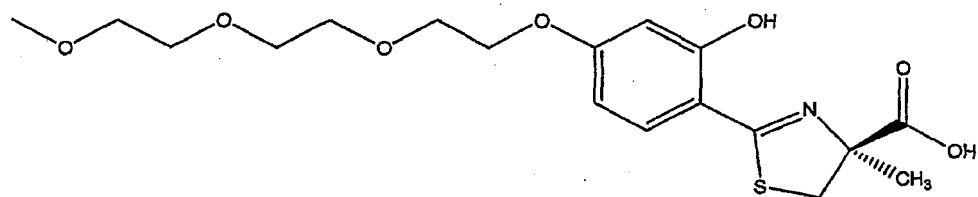
R' 为具有 1-6 个碳原子的烷基；

n 为 1 至 4 的整数；

x 为 1 至 4 的整数。

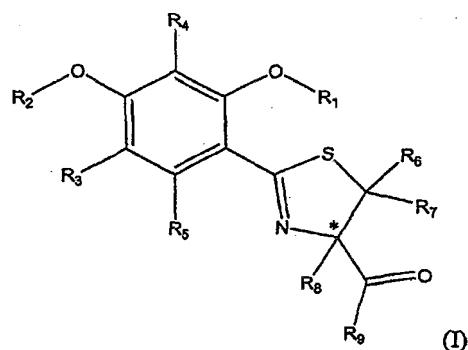
2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_8 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

3. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物由结构式 (VI) 表示：



(VI)

4. 一种药物组合物，其包含药学可接受的载体或稀释剂和由结构式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐：



其中：

R_1 为 $-H$ ；

R_2 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$ ；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 $-H$ ；

R_8 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

R_9 为 $-OR_{12}$ ；

R_{12} 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

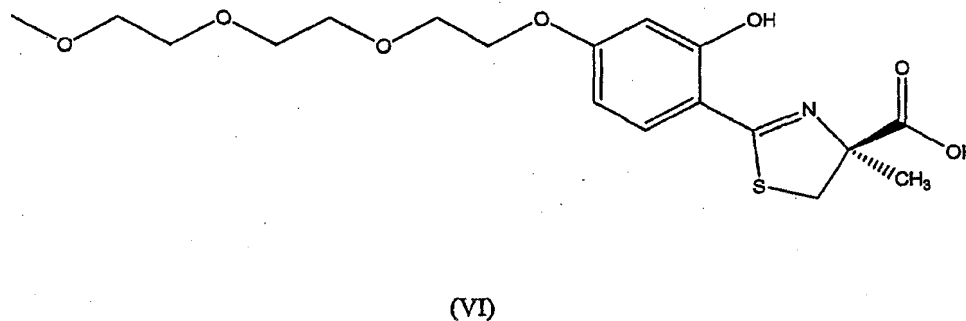
R' 为具有 1-6 个碳原子的烷基；

n 为 1 至 4 的整数；

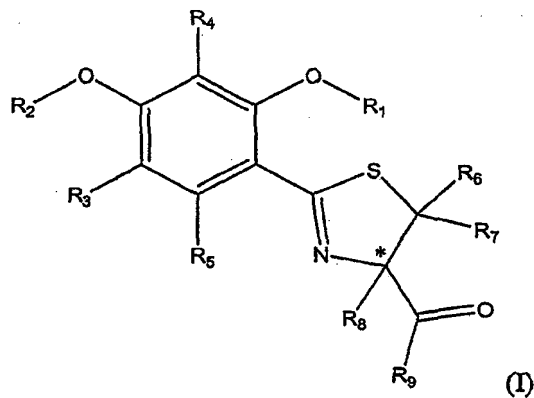
x 为 1 至 4 的整数。

5. 权利要求 4 的药物组合物，其中 R_8 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

6. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述化合物由结构式 (VI) 表示：



7. 由结构式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗受试者中对三价金属的螯合或多价螯合敏感的病理状态的药物中的用途：



其中：

R_1 为 $-H$ ；

R_2 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$ ；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 $-H$ ；

R_8 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

R_9 为 $-OR_{12}$ ；

R_{12} 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基；

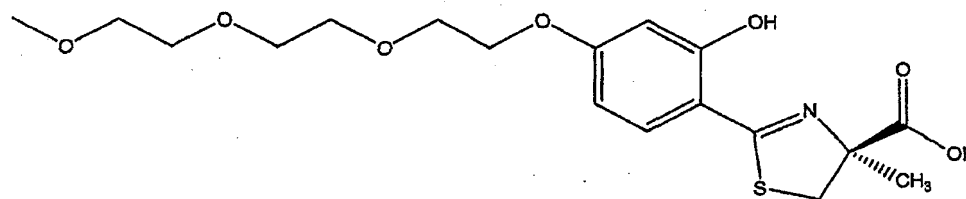
R' 为具有 1-6 个碳原子的烷基；

n 为 1 至 4 的整数；

x 为 1 至 4 的整数。

8. 权利要求 7 的用途，其中 R_8 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

9. 权利要求 7 的用途，其中所述化合物由结构式 (VI) 表示：



(VI)

10. 权利要求 7 的用途，其中所述病理状态与三价金属在所述受试者的组织中的沉积有关。

11. 权利要求 10 的用途，其中所述三价金属为铁。

12. 权利要求 10 的用途，其中所述三价金属为铝。

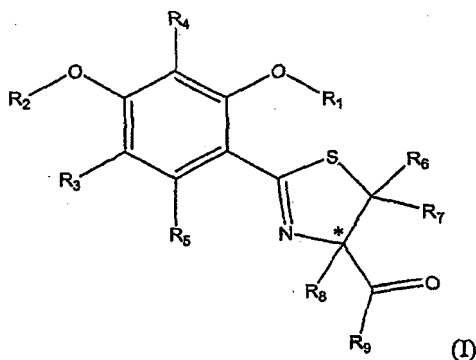
13. 权利要求 10 的用途，其中所述三价金属的沉积全身地发生于所述受试者中。

14. 权利要求 10 的用途，其中所述三价金属的沉积局部地发生于所述受试者中。

15. 权利要求 7 的用途，其中所述病理状态为铁超负荷症状。

16. 权利要求 15 的用途，其中所述铁超负荷症状由输血引起。

17. 由结构式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐在制备用于减少需要治疗的受试者中的氧化性应激的药物中的用途：



其中：

R_1 为 $-H$;

R_2 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$;

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 $-H$;

R_8 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基;

R_9 为 $-OR_{12}$;

R_{12} 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基;

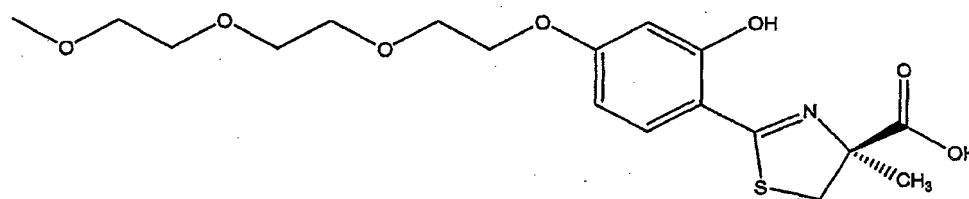
R' 为具有 1-6 个碳原子的烷基;

n 为 1 至 4 的整数;

x 为 1 至 4 的整数。

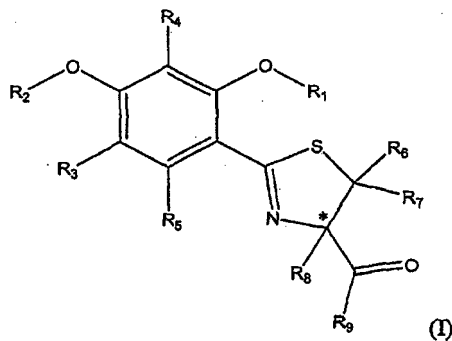
18. 权利要求 17 的用途, 其中 R_8 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

19. 权利要求 17 的用途, 其中所述化合物由结构式 (VI) 表示:



(VI)

20. 由结构式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗正遭受肿瘤疾病或肿瘤发生前症状的受试者的药物中的用途:



其中:

R_1 为 $-H$;

R_2 为 $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$;

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 $-H$;

R_8 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基;

R_9 为 $-OR_{12}$;

R_{12} 为 $-H$ 或具有 1-6 个碳原子的烷基;

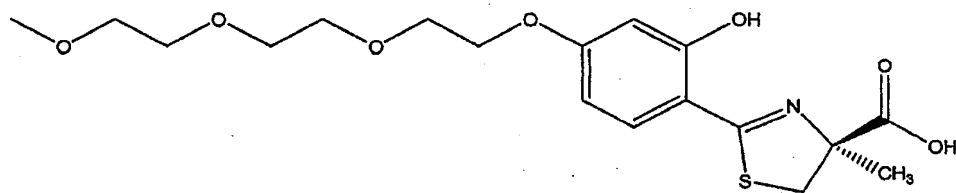
R' 为具有 1-6 个碳原子的烷基;

n 为 1 至 4 的整数;

x 为 1 至 4 的整数。

21. 权利要求 20 的用途, 其中 R_8 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

22. 权利要求 20 的用途, 其中所述化合物由结构式 (VI) 表示:



(VI)

Desferrithiocin 聚醚类似物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2005 年 4 月 4 日提交的美国临时申请 60/668,045 号的优先权。上述申请的全部教导引入本文作为参考。

[0003] 政府支持

[0004] 藉由美国国立卫生研究所 (NIH) 的美国国家糖尿病消化病和肾病研究所 (NIDDK) 的授权号 R01-DK49108, 本发明全部或部分地得到支持。政府持有本发明的某些权利。

[0005] 发明背景

[0006] 灵长类中的铁代谢以高度有效的循环过程为特征。因此, 没有特殊机制消除这种过渡金属。由于缺少铁清除机制, 所以将“过量的铁”引入这种闭合的代谢循环经常导致慢性超负荷并可能最终导致生物损伤 (例如过氧化性组织损伤)。有许多途径引入过量的铁, 包括高铁饮食、急性铁摄入或金属吸收障碍。在这些情况中的每一种中, 通常能够通过放血以降低铁水平来治疗受试者。然而对于由长期输血治疗引起的铁超负荷综合征, 例如再生障碍性贫血和地中海贫血, 不可选择放血。在这些继发的铁超负荷综合征中, 过量铁的来源是被输血的红细胞。由于除去红细胞来治疗铁超负荷将会起反作用, 因此除去铁的一种可选方法是螯合疗法。

[0007] 尽管在开发新疗法, 特别是能够口服给药的疗法, 来控制由地中海贫血引起的铁超负荷中已投入相当的努力, 但是由多毛链霉菌 (*Streptomyces pilosus*) 产生的六配位羧膦酸铁螯合剂去铁敏仍然是选择方案。然而, 因为低效率的除去铁, 去铁敏不是理想的螯合疗法。此外, 去铁敏的口服活性是边际的, 因此需要胃肠外给药, 这可能导致不良的患者顺从性, 尤其对于需要长期螯合疗法的患者。

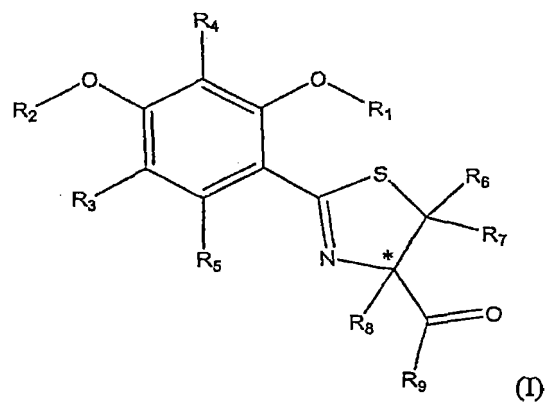
[0008] 近年来, 已经研究了大量的合成铁螯合剂作为可能的口服活性治疗剂, 如: 吡哆醛异烟酰肼 (PIH)、羟基吡啶酮和 N, N' - 双 (2- 羟基苄基乙二胺) - N, N' - 二乙酸 (HBED); 然而, 所述合成螯合剂仍未表明期望的性质 (如: 有效的螯合、合适的口服活性和可接受的毒性)。还研究了铁载体, 包括肠杆菌素和红酵母素。然而, 肠杆菌素和红酵母素两者都具有不可接受的毒性, 也没有表明可测量的口服活性。通常, 尽管已开发了许多铁载体和合成铁螯合剂, 但大多数已被放弃, 因为它们的性质不适合用于治疗慢性铁超负荷。

[0009] 因此, 仍然需要能够用于螯合疗法, 特别是长期螯合疗法的新颖的铁螯合剂。合适的螯合剂能够有效螯合并从有机体中除去铁、具有合适的口服生物利用度和 / 或对受试者形成最小的毒性。

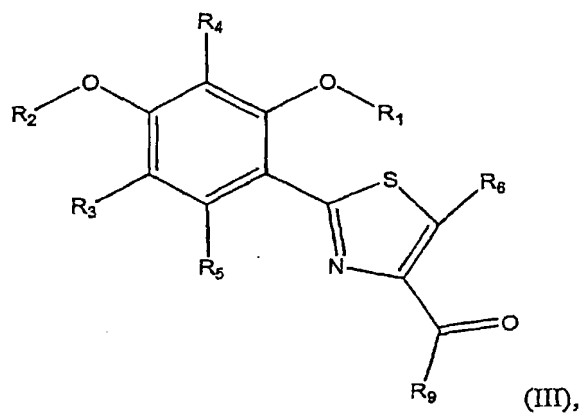
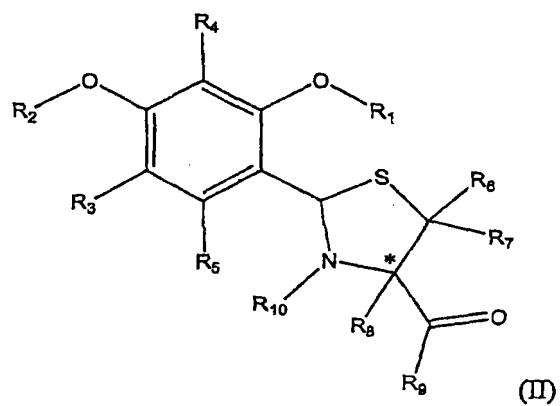
[0010] 发明概述

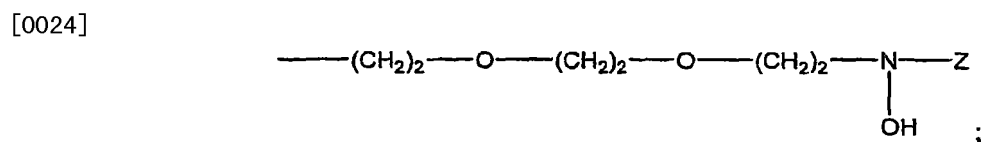
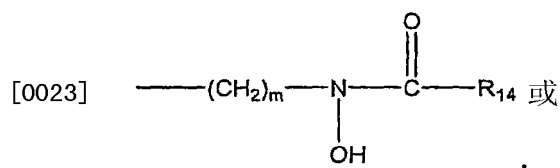
[0011] 本申请涉及以选自结构式 (I)、(II) 和 (III) 的结构式为特征的化合物或其盐、溶剂合物或水合物:

[0012]



[0013]

[0014] R_1 为 -H 或酰基；[0015] R_2 为 $-(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$ ；[0016] R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为 -H、烷基或 $-OR_{11}$ ；[0017] R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地为 -H 或烷基；[0018] R_9 为 $-OR_{12}$ 或 $-N(OH)R_{13}$ ；[0019] R_{10} 为 -H 或烷基；[0020] R_{11} 为 -H、烷基或酰基；[0021] R_{12} 为 -H 或烷基；[0022] R_{13} 为烷基；



[0025] R_{14} 为烷基；

[0026] R' 为烷基；

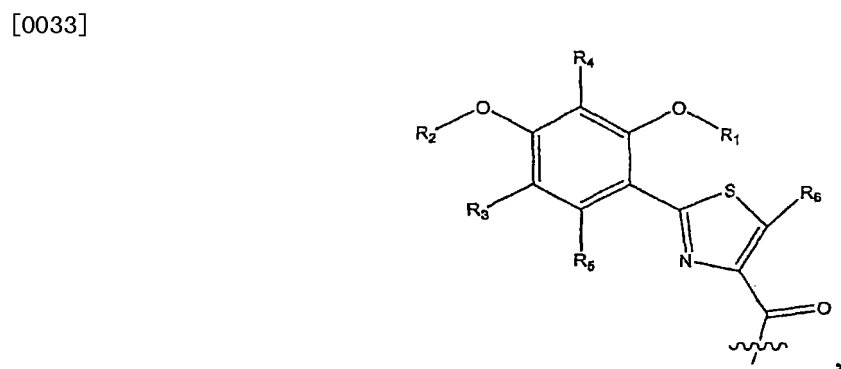
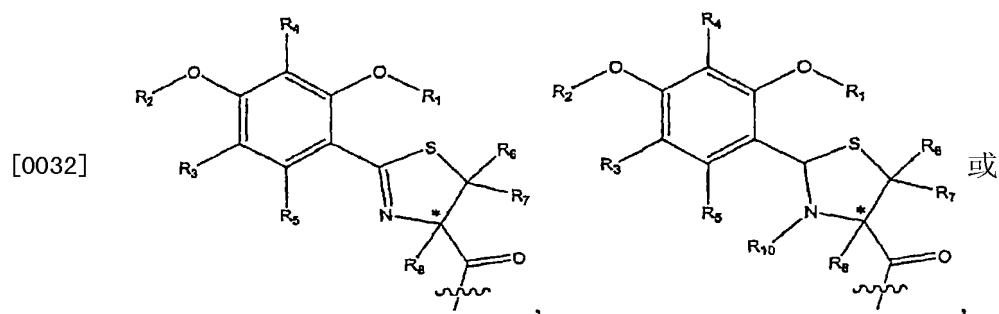
[0027] m 为 1 至 8 的整数；

[0028] 每个 n 独立地为 1 至 8 的整数；

[0029] x 为 1 至 8 的整数；

[0030] y 为 0 至 8 的整数；

[0031] Z 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ，



[0034] 本发明包括含有本发明化合物以及载体或稀释剂的药物组合物。所述药物组合物能够用于治疗。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明为一种治疗受试者中对三价金属的螯合或多价螯合敏感的病理状态的方法,所述方法包括向受试者给药治疗或预防有效量的由选自结构式(I)、(II)和(III)的结构式表示的化合物或包含这些化合物之一的药物组合物。

[0036] 本发明的化合物还能够用于减少需要治疗的受试者中的氧化性应激的方法,以及用于治疗正遭受肿瘤疾病或肿瘤发生前症状的受试者的方法,其中向所述受试者给药治疗有效量的本发明的若干化合物或若干药物组合物中的一种。

[0037] 本发明也涉及本文公开的化合物在医学治疗中的用途。本发明还涉及本发明的化

合物用于生产治疗用药物的用途,例如:用于治疗对金属的螯合或多价螯合敏感的病理状态、用于减少氧化性应激和用于治疗肿瘤疾病或肿瘤发生前症状。

[0038] 本发明的金属螯合物的优点是具有期望的铁清除效率。本发明的金属螯合剂能够具有与目前已知螯合剂不同的分布容积,从而导致在器官中的不同分布。这种不同分布能够允许渗入器官如心脏、脑和胰腺,以及导致螯合剂主要在肝中清除,因此减少肾毒性的风险。有益地,本发明的化合物在给药后在肾中显示低浓度。

[0039] 附图简述

[0040] 通过下文对本发明优选实施方案的更具体描述,本发明的前述和其他目标、特征和优点将显而易见,如同附图中所阐明的,其中相同的参考字符在全文不同视图中指代相同的部分。附图不一定按比例,而是重点放在阐明本发明的原理。

[0041] 图 1 显示本发明的化合物在无铁超负荷的胆管插管大鼠模型中的铁清除效率。

[0042] 图 2 显示在皮下给药后,本发明的化合物在啮齿动物的肾内随时间的分布。

[0043] 图 3 显示在皮下给药后,本发明的化合物在啮齿动物的肝内随时间的分布。

[0044] 图 4 显示在皮下给药后,本发明的化合物在啮齿动物的心脏内随时间的分布。

[0045] 图 5 显示在皮下给药后,本发明的化合物在啮齿动物的胰腺内随时间的分布。

[0046] 图 6 显示在皮下给药后, (S)-4'-(HO)-DADFT 和 (S)-4'-(CH₃O)-DADFT 在啮齿动物的肝内随时间的分布。

[0047] 图 7 显示在皮下给药后, (S)-4'-(HO)-DADFT 和 (S)-4'-(CH₃O)-DADFT 在啮齿动物的心脏内随时间的分布。

[0048] 图 8 显示在皮下给药后, (S)-4'-(HO)-DADFT 和 (S)-4'-(CH₃O)-DADFT 在啮齿动物的胰腺内随时间的分布。

[0049] 图 9 显示在给药后由本发明的化合物诱导的大鼠中的铀排泄。

[0050] 发明详述

[0051] 本发明的化合物由选自如上所述的结构式 (I)、(II) 和 (III) 的结构式表示。

[0052] 如下所述,本文公开的化合物的立体异构体和立体异构体的混合物包括在本发明中。

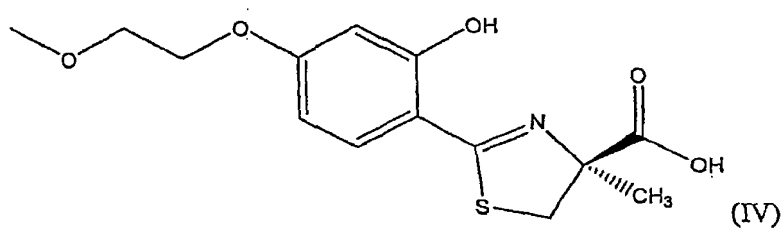
[0053] 通常,本发明的化合物由结构式 (I) 表示,其中变量如上文所定义。

[0054] 在一个实施方案中,结构式 (I)-(III) 中的 R₉ 为 -OR₁₂。

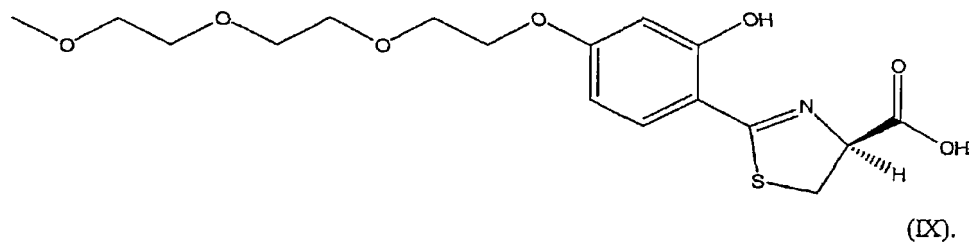
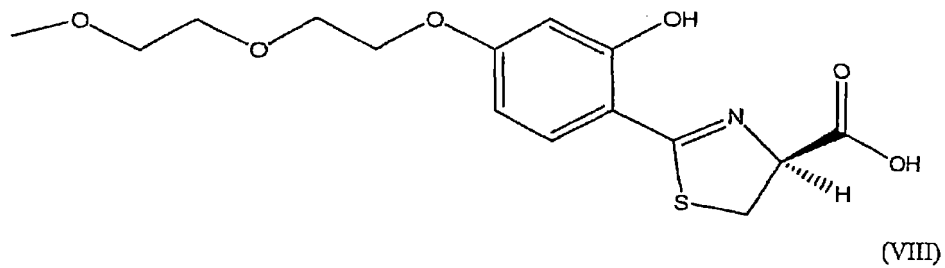
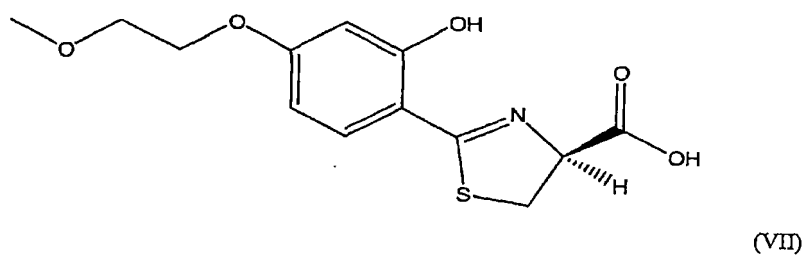
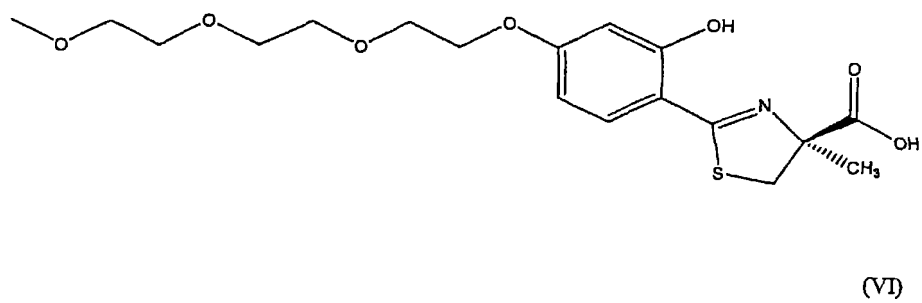
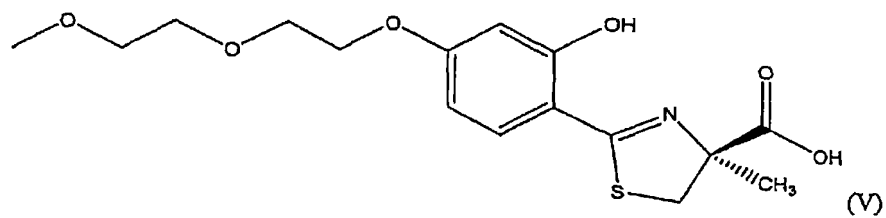
[0055] 当 R₉ 为 -OR₁₂ 时,本发明的化合物能够具有一种或多种下列特征:(1) R₈ 为 -H 或 -CH₃; (2) R₆ 和 R₇ 各自为 -H 或 -CH₃, 优选 -H; (3) R₃、R₄ 和 R₅ 各自为 -H; (4) R₂ 为 -[(CH₂)_n-O]_x-R'; n 独立地为 1 至 4; 且 x 为 1 至 4; (5) R₁ 为 -H; 且 (6) R' 为 -CH₃。本发明的优选的化合物具有特征 (1), 更优选具有特征 (1) 和 (2), 甚至更优选具有特征 (1)、(2) 和 (3)。本发明的特别优选的化合物具有特征 (1)、(2)、(3) 和 (4); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5); 或具有全部上述六种特征。

[0056] 本发明的化合物的具体实例由结构式 (IV)-(IX) 表示:

[0057]



[0058]



[0059] 本发明还包括由结构式 (I)–(IX) 表示的化合物的对映异构体和对映异构体的混合物 (例如 : 外消旋混合物), 以及它们的盐 (例如 : 药学可接受的盐)、溶剂合物和水合物。

[0060] 除了由结构式 (I)–(IX) 表示的化合物外, 本发明的化合物还能以旋光活性形式存在, 所述形式能够使平面偏振光的平面旋转。在描述旋光活性化合物时, 使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 指示分子手性中心的绝对构型。使用前缀 d 和 l 或 (+) 和 (–) 指定化合物的平面偏振光的旋转符号, (–) 或 l 表示该化合物是左旋的。具有前缀 (+) 或 d 的化合物是右旋的。对于给定的化学结构, 被称为立体异构体的这些化合物是相同的, 只是一个或多个手性碳为彼此的不可重叠的镜像。为另一立体异构体的精确镜像的特定立体异构体也可被称为对映异构体, 且这样的异构体的混合物常常被称为对映异构体混合物。对映异构体的 50 : 50 混合物被称为外消旋混合物。

[0061] 本文所述的许多化合物可具有一个或多个手性中心, 因此可存在不同的对映异构体形式。如果需要, 可用星号 (*) 指定手性碳。在本申请中, 已用星号指定噻唑啉或噻唑烷环 4 位的手性碳, 因为该碳的构型是特别重要的。当在本发明的式中将连至手性碳的键描绘为直线时, 其被理解为各手性碳的 (R) 和 (S) 两种构型, 因此其对映异构体和混合物两者均包括在该式中。在用于本领域时, 当希望确定关于手性碳的绝对构型时, 可将连至手性碳的键描述为楔形 (在平面上连至原子的键), 并可将其另一个表示为一系列的或楔形的短平行线 (在平面下连至原子的键)。能够使用 Cahn–Ingold–Prelog 体系指定手性碳的 (R) 或 (S) 构型。噻唑啉或噻唑烷环 4 位的手性碳优选地具有 (S) 构型。

[0062] 当本发明的化合物包含一个手性中心时, 未通过不对称合成制备的化合物存在两种对映异构体形式, 本发明包括一种或两种对映异构体以及对映异构体的混合物, 例如被称为外消旋混合物的特定的 50 : 50 混合物。通过本领域技术人员已知的方法能够拆分对映异构体, 例如通过形成可被分离的非对映异构体盐, 例如通过结晶 (参见 CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma (CRC Press, 2001)); 形成可被分离的非对映异构体衍生物或络合物, 例如通过结晶、气–液色谱法或液相色谱法; 一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应, 例如酶酯化; 或者在手性环境中的气–液色谱法或液相色谱法, 例如在手性载体 (support) (例如结合手性配体的硅胶) 上或在手性溶剂存在下。将理解当通过上述分离操作之一将所需对映异构体转化为另一种化学实体时, 需要进一步的步骤来释放所需的对映异构体形式。可选地, 可以通过使用旋光活性的试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成, 或者通过不对称转换将一种对映异构体转化为另一种来合成具体的对映异构体。

[0063] 指定本发明化合物的手性碳的具体绝对构型被理解为意指所述化合物的指定对映异构体形式是对映异构体过量的 (ee), 或者换句话说, 基本上没有另一种对映异构体。例如, 化合物的“R”形式基本上不含该化合物的“S”形式, 因此是“S”形式对映异构体过量。相反, 化合物的“S”形式基本上不含该化合物的“R”形式, 因此是“R”形式对映异构体过量。在用于本文时, 对映异构体过量指在对映异构体的混合物中, 特定对映异构体的存在大于 50%。例如, 当混合物包含 80% 的第一对映异构体和 20% 的第二对映异构体时, 第一对映异构体的对映异构体过量为 60%。在本发明中, 对映异构体过量可能为约 20% 或更多, 特别地为约 40% 或更多, 更特别地为约 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。在特定的实施方案中, 当指定具体的绝对构型时, 所示化合物的对

映异构体过量为至少约 90%。在更特定的实施方案中,所述化合物的对映异构体过量为至少约 95%,例如至少约 97.5%,例如至少约 99%对映异构体过量。当本发明的化合物具有两个或多个手性碳时(例如结构式(II)的化合物,其中 R_6 与 R_7 不相同),它可能具有多于两个旋光异构体,可能存在于非对映异构体形式中。例如:当有两个手性碳时,所述化合物可能具有上至 4 个旋光异构体和 2 对对映异构体((S,S)/(R,R) 和 (R,S)/(S,R))。对映异构体对(例如 (S,S)/(R,R))互为镜像立体异构体。不互为镜像的立体异构体(例如 (S,S) 和 (R,S))是非对映异构体。可通过本领域技术人员已知的方法例如色谱法或结晶法分离非对映异构体对,并可如上所述分离各对中单独的对映异构体。本发明包括这样的化合物的每种非对映异构体及其混合物。

[0064] 烷基是分子中的饱和烃,其通过由分子的一个碳原子的共价单键结合至分子中的另一基团。烷基可为环状或非环状的、支链或非支链的(直链),且在为直链或支链时可为取代或未取代的。烷基通常具有 1 至约 12 个碳原子,例如一至约六个碳原子或一至约四个碳原子。低级烷基具有一至四个碳原子,包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。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。

[0065] 酰基由式 $-C(O)R$ 表示,其中 R 为烷基。酶、酸或碱可从化合物中水解或裂解酰基。如下所述,可取代酰基的一个或多个氢原子。通常,在本发明的化合物结合至金属离子如铁(III)之前除去酰基。

[0066] 烷基和酰基的合适的取代基包括 $-OH$ 、 $-O(R'')$ 、 $-COOH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')$ 、 $-COO(R'')$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R'')$ 、 $-CON(R'')$ 和胍。每个 R'' 独立地为烷基或芳基。这些基团可另外被芳基取代(例如烷基可被芳基取代以形成芳烷基)。取代的烷基或酰基可具有多于一个取代基。

[0067] 芳基包括碳环芳基如苯基、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-噁唑基和 5-噁唑基。

[0068] 芳基还包括稠合的多环芳环体系,其中碳环、脂环或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-异吲哚基和 3-异吲哚基。

[0069] 本发明还包括本文描述化合物的盐和药学可接受的盐。具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团或两者的本公开的化合物能够与许多有机或无机碱以及无机和有机酸反应以形成盐。

[0070] 酸性基团能够与一种或多种上文列出的金属,以及碱金属和碱土金属(例如钠、钾、镁、钙)成盐。此外,酸性基团能够与胺形成盐。本发明的化合物可被作为过渡金属、镧系元素、铜系金属或主族金属的盐提供。例如:所述盐可能为化合物的铁(铁(II)或铁(III))盐。作为过渡金属、镧系元素、铜系金属或主族金属的盐,本发明的化合物倾向于与所述金属形成络合物。例如,如果本发明的化合物是三齿的且它与之形成盐的金属具有六个配位位置,则形成化合物与金属为 2 : 1 的络合物。化合物与金属的比率将根据金属的

齿数 (denticity) 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, 但是配位位置能够用其他阴离子如氢氧化物、卤化物或羧化物填充)。可选地, 所述化合物能够是实际上无金属 (例如: 无铁) 的盐。无金属的盐通常不意指包括碱金属盐和碱土金属盐。无金属的盐可有益地向正遭受例如金属超负荷症状的受试者给药, 或向正遭受毒性金属暴露或引起有害作用的高金属浓度的个体给药。

[0071] 通常用于从具有碱性基团的化合物形成酸加成盐的酸为无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等, 以及有机酸如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。这样的盐的实例包括氢氧化物、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、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、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐 (glycolate)、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。

[0072] 本文公开的化合物可制备成它们的水合物形式, 例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等以及作为溶剂合物。

[0073] 能够用治疗或预防有效量的本发明化合物或药物化合物治疗正遭受对三价金属的螯合或多价螯合敏感的病理状态的受试者。对三价金属的螯合敏感的一种特定类型的病理状态是三价金属超负荷症状 (例如: 铁超负荷症状、铝超负荷症状、铬超负荷症状)。对金属螯合或多价螯合敏感的另一类型的病理状态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存储容量或者金属贮备体系异常时, 其导致金属释放。

[0074] 铁超负荷症状或疾病以全身 (global) 铁超负荷或局部 (focal) 铁超负荷为特征。全身铁超负荷症状通常包括在多个组织中的铁过量或者过量的铁位于整个生物体中。全身铁超负荷症状可由受试者过量摄取铁、过量贮存和 / 或保留来自例如饮食铁或输血的铁引起。一种全身铁超负荷症状是原发性血色素沉着病, 其通常为遗传病。第二种全身铁超负荷症状是继发性血色素沉着病, 其通常为接受多次 (长期) 输血的结果。正遭受地中海贫血或镰状细胞贫血的受试者通常需要输血。一类饮食铁超负荷被称为班图铁沉着, 其与摄取具有高铁含量的家酿啤酒有关。

[0075] 在局部铁超负荷症状中, 过量的铁限于一种或一些细胞类型或组织或特定器官。可选地, 涉及过量铁的症状限于分立的器官, 例如: 心脏、肺、肝、胰腺、肾或脑。相信局部铁超负荷可导致神经学的或神经变性病变如帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、神经铁蛋白病、肌萎缩侧索硬化症和多发性硬化症。

[0076] 受益于金属螯合或多价螯合的病理状态通常与金属在受试者的组织中的沉积有关。如上所述, 沉积可能全身或局部发生。

[0077] 需要减少氧化性应激的受试者可能具有一种或多种下列症状: 还原剂水平下降、活性氧化物质水平上升、抗氧化物酶 (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的或过于活跃的酶（例如：氧化氮合成酶、NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、NADH 氧化酶、醛氧化酶、二氢乳酸脱氢酶、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、活性氧化物质和蛋白质的量确定这些物质的水平的上升或下降。

[0078] 需要减少氧化性应激的受试者可能正遭受缺血事件。当存在血液供应的机械阻碍例如来自动脉变窄或中断时，可能发生缺血事件。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，通常由于冠状动脉疾病造成。在 24 小时内消退的脑内缺血事件被称为短暂脑缺血发作。持续较长的缺血事件，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。处于遭受缺血事件风险中的受试者通常遭受动脉粥样硬化、其他血管病变、血液凝结趋势增加或心脏病。本发明的化合物能够用于治疗这些病变。

[0079] 需要减少氧化性应激的受试者可能正遭受炎症。炎症是基础性病理过程，由响应由物理、化学或生物学试剂引起的损害或异常刺激，而在血管和邻近组织中发生的细胞学和化学反应的总和组成。炎性病变的特征是持续时间长（即慢性炎症）或者损伤组织。这样的炎性病变可能影响许多组织，例如：呼吸道、关节、肠和软组织。本发明的化合物能够用于治疗这些病变。

[0080] 尽管不受理论的约束，相信本发明的化合物可通过各种机理发挥它们减少氧化性应激的能力。在一种机理中，所述化合物与金属、特别是氧化还原活性的金属（如：铁）结合，并填充所述金属的所有配位位置。当填满所有的金属配位位置时，相信减少了氧化和 / 或还原剂与金属相互反应并引起氧化还原循环的能力。在另一机理中，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。在又一种机理中，所述化合物本身具有抗氧化剂活性（例如：自由基清除、清除活性氧或氮物质）。已知 desferriethiocin 及其衍生物和类似物具有固有的抗氧化剂活性，如在 2004 年 3 月 4 日公开的美国申请公开 2004/0044220 号、2004 年 7 月 8 日公开的美国申请公开 2004/0132789、2004 年 3 月 4 日公开的 PCT 申请 W02004/017959、2003 年 12 月 25 日公开的美国申请公开 2003/0236417 和美国专利 6,083,966、6,559,315、6,525,080、6,521,652 中所述的，每篇的内容均引入本文作为参考。

[0081] 在将本发明的化合物的金属盐向受试者给药后，可进行成像或检查一个或多个器官、组织、肿瘤或其组合。所述成像和检查方法意在包括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、电子顺磁性共振成像）和放射化学法。通常，用于成像或检查的金属盐作为造影剂。因此在一个实施方案中，本发明的化合物的金属络合物或金属盐能够用作造影剂，例如用于成像或检查一个或多个器官例如胃肠道。

[0082] 可用作造影剂的金属包括钆、铁、锰、铬、镓、铟、钽、钼、铝和钛，优选为三价阳离子。可由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。

[0083] 肿瘤性疾病的特征是异常组织的细胞增殖远远快于正常组织。异常组织可在引发

新生长的刺激停止后继续生长。肿瘤显示部分或完全缺少正常组织的结构组织 and 功能协调,且通常形成可能为良性或恶性的明显的大量组织。肿瘤能够例如在许多组织包括脑、皮肤、口、鼻、食道、肺、胃、胰腺、肝、膀胱、卵巢、尿道、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)中发生。本发明的化合物能够用于治疗这些病变。

[0084] 可由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、维尔姆斯肿瘤、甲状腺瘤、肾上腺肿瘤、胃癌、胰腺肿瘤、结肠肿瘤、类癌、胰岛素瘤、骨肿瘤(骨源性肉瘤)、混合肉瘤和皮肤癌(黑素瘤)。

[0085] 肿瘤发生前的症状先于良性或恶性肿瘤的形成。癌前病变通常在恶性肿瘤前形成。肿瘤发生前症状包括:光照性皮炎、X射线皮炎、沥青皮炎、砷皮炎、狼疮皮炎、老年角化病、佩吉特病、湿疣、烧伤瘢痕、梅毒瘢痕、癩瘢痕、小腿溃疡疤痕、慢性溃疡、静脉曲张性溃疡、骨瘰、直肠瘰、巴雷物食管、胃溃疡、胃炎、胆石症、外阴干皱、色素痣、鲍恩皮肤病、着色性干皮病、增殖性红斑、白斑、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、腺瘤增生和结节性甲状腺肿。本发明的化合物能够用于治疗这些病变。

[0086] “受试者”通常为人类,但还可能是需要治疗的动物,例如:陪伴动物(如:狗、猫等)、农场动物(如:牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(如:大鼠、小鼠、豚鼠、非人类的灵长类等)。

[0087] 能够通过合适的途径给药本发明的化合物和药物组合物。合适的给药途径包括但不限于口服、腹膜内、皮下、肌肉、透皮、直肠、舌下、静脉内、含服或通过吸入。优选地,本发明的化合物和药物组合物经口服给药。

[0088] 本发明的药物组合物优选包含药学可接受的载体或稀释剂,它们使得可口服、胃肠道外、静脉内、皮内、肌肉或皮下、直肠、通过吸入或通过含服给药,或者透皮给药所述化合物或混合物。可以将活性成分与常规的可药用载体或稀释剂混合或复合。本领域技术人员会理解常规使用和对所述活性剂惰性的给药方式、赋形剂或载体可用于制备和给药本发明的药物组合物。这样的方法、赋形剂和载体的说明描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)中,其公开被引入本文作为参考。

[0089] 用于受试者的本发明的制剂包含所述药剂及用于其的一种或多种药学可接受的载体或稀释剂和任选的其他治疗成分。所述载体或稀释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。所述制剂可方便地存在于单元剂型中,并可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载体或稀释剂混合的步骤。通常,通过将所述药剂与载体均匀密切地混合,接着如果需要,将产物分成其单元剂量,来制备所述剂型。

[0090] 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。活性化合物在这样的治疗有用的组合物或制剂中的量使得将获得合适的剂量。

[0091] 糖浆剂型通常将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

溶液以及调味剂或着色剂组成。当组合物为片剂形式时,可使用通常用于制备固体制剂的一种或多种药用载体。这样的载体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内使用前述载体。当组合物为软明胶壳胶囊形式时,可考虑通常用于制备分散体或悬浮液的药用载体,例如含水树胶、纤维素、硅酸盐或油,并将它们包入软明胶胶囊壳中。

[0092] 适合胃肠外给药的制剂通常包括优选与接受者的血液等渗的试剂的无菌含水制剂。合适的载体溶液包括磷酸盐缓冲盐水、盐水、水、乳酸盐化的林格氏液或葡萄糖(在水中5%)。通过将所述试剂与水混合以产生溶液或悬浮液,将它充入无菌容器中并密封防止细菌污染,可方便地制备该制剂。优选地,在无菌制造条件下使用无菌材料以免除最终灭菌的需要。

[0093] 这样的制剂能够任选地包含一种或多种另外的成分,所述成分可包含防腐剂如羟基苯甲酸甲酯、氯甲酚、间甲酚、苯酚和苯扎氯铵。当所述制剂存在于多剂量容器中时,这样的材料特别有用。

[0094] 还能够添加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。能够使用氯化钠或甘油使制剂与血液等渗。

[0095] 如果需要,制剂能够在惰性气氛如氮气下被充入容器内,并可方便地存在于单元剂量或多剂量形式中,例如:在密封的安瓿中。

[0096] 本领域技术人员将意识到,要根据本发明的方法向受试者给药的本发明的组合物的不同组分的量将取决于上述的那些因素。

[0097] 典型的栓剂制剂包含当以这种方法给药时为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、可可脂或其他低熔点的植物蜡或脂肪。

[0098] 典型的透皮制剂包括常规的含水或非水赋形剂,例如霜剂、软膏剂、洗剂或糊剂,或者为含药的塑料、贴片或膜的形式。

[0099] 典型的吸入组合物形式为能够使用常规推进剂如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷,以气雾剂形式给药的溶液剂、混悬剂或乳剂。

[0100] 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种因素,例如待治疗的受试者的健康、年龄、性别、身高和病症、预期的给药模式以及受试者接受预期剂型的能力等。活性剂的治疗有效量指足以对被治疗症状具有所需效果的量。例如:在治疗肿瘤或肿瘤发生前症状的方法中,所需的效果是部分或完全抑制、延迟或防止癌症或肿瘤(包括癌症转移)的进程;抑制、延迟或防止癌症或肿瘤(包括癌症转移)的复发;或者防止癌症或肿瘤在哺乳动物如人类中的发作或发展(化学预防)。在治疗具有可通过螯合或多价螯合金属离子治疗的症状的受试者的方法中,活性剂的治疗有效量指例如该量足以减少受试者的金属负担、减少与金属离子相关的症状或者防止、抑制或延迟与金属存在相关的症状的发作和/或严重性。在减少需要治疗的受试者中的氧化性应激的方法中,活性剂的治疗有效量指例如该量足以减少与氧化性应激相关的症状或者防止、抑制或延迟与氧化性应激相关的症状的发作和/或严重性。

[0101] 要给药至受试者(假设受试者平均 70kg)的本发明化合物的典型的总的每日剂量为约 5mg 至约 10,000mg(例如 0.07mg/kg 至 143mg/kg),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除

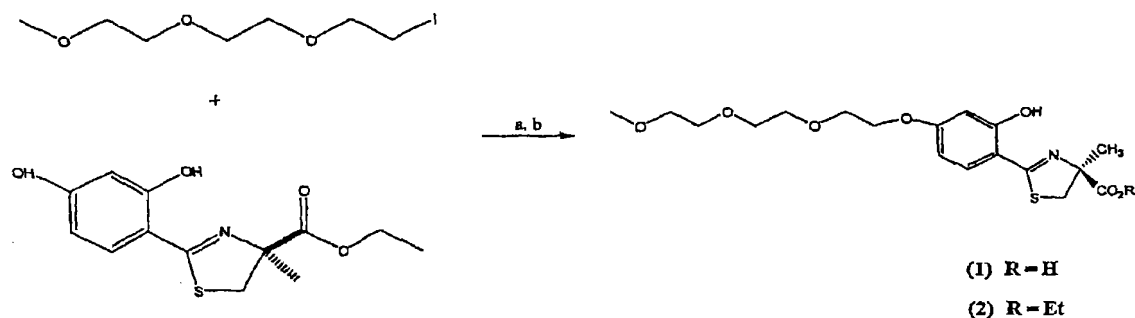
去最小约 0.25 至约 0.40mg 铁 /kg 体重 / 天。所述剂量能够分成几个,例如一、二、三、四、六、八、十二或更多单个剂量口服给药。

[0102] 现将通过下列实施例说明本发明,这些实施例绝非用于限制。

[0103] 实施例

[0104] 路线 1:(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸(1)和乙酯(2)。试剂:(a)50%摩尔过量 NaOEt, EtOH, 33%;(b)50% NaOH, CH₃OH, 91%。

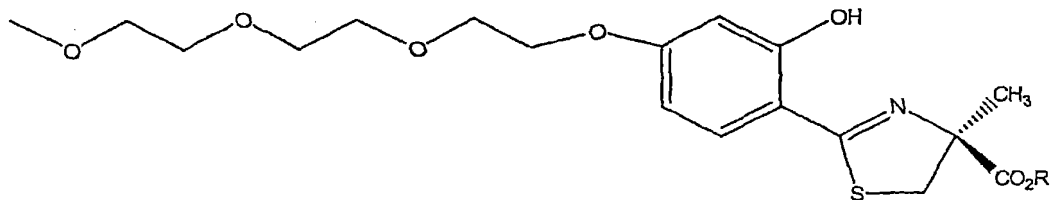
[0105]



[0106] 实施例 1

[0107] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]苯基]-4-甲基-4-噻唑羧酸(1)和乙酯(2)的合成

[0108]



[0109] (1)R = H (2)R = Et

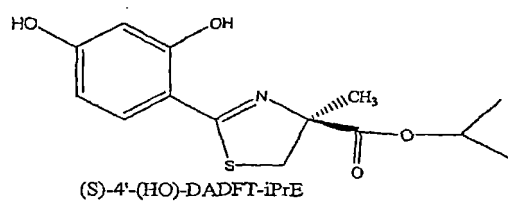
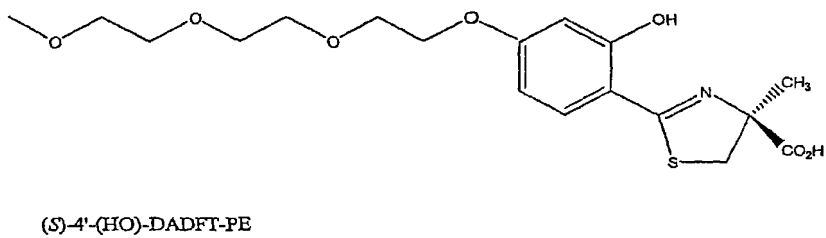
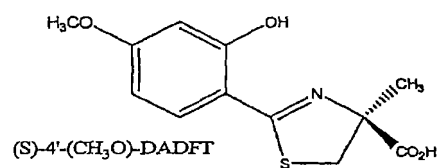
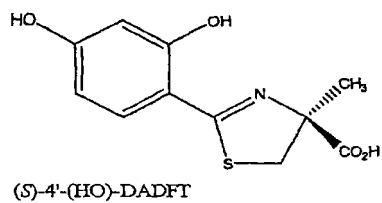
[0110] 用 50%过量的 NaOEt 处理 (S)-2-(2,4-二羟基苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑羧酸((S)-4'-(HO)-DADFT)的乙酯,并在 EtOH 中与 3,6,9-三氧杂-1-碘癸烷(1.3 当量)加热,这样在 4' 羟基处实现区域专一性烷基化,产生加合物(2)(路线 1)。在室温下,在甲醇水溶液中用 NaOH 皂化酯(2),得到 (S)-DADFT 类似物(1)(在本文中称为 (S)-4'-(OH)-DADFT-PE)。¹HNMR:(D₂O) 6.1.76(s, 3 H), 3.35(s, 3 H), 3.54-3.61(m, 3H), 3.64-3.72(m, 4H), 3.74-3.78(m, 2H), 3.90-3.94(m, 2H), 3.96(d, 1H, J = 12.0), 4.25-4.29(m, 2H), 6.53(d, 1HJ = 2.4), 6.4(dd, 1H, J = 9.0, 2.2), 7.61(d, 1H, J = 9.2)。

[0111] 实施例 2

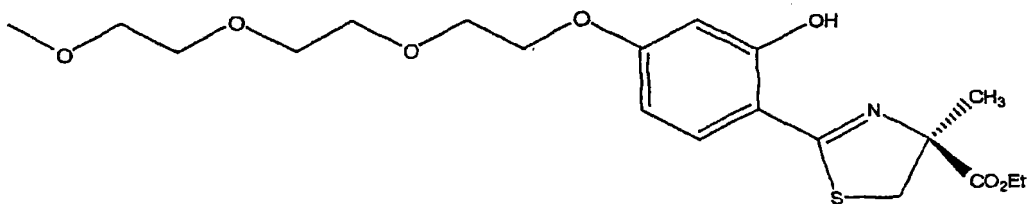
[0112] 铁螯合剂在无铁超负荷胆管插管大鼠模型中的铁清除效率

[0113] 使用下列化合物,在无铁超负荷的胆管插管啮齿动物模型中进行研究。

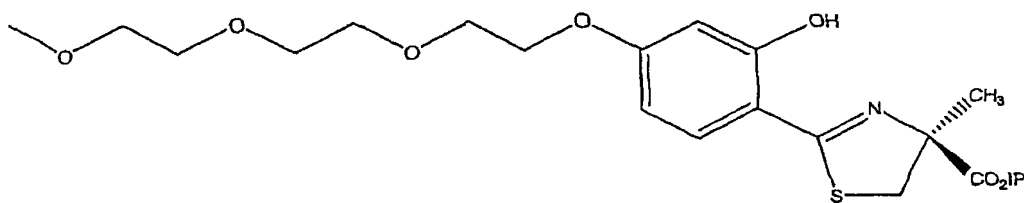
[0114]



[0115]



(S)-4'-(HO)-DADFT-PE EE



(S)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE

[0116] 简言之,在实验期间,将平均 450g 的雄性 Sprague-Dawley 鼠饲养在 Nalgene 塑料代谢笼中,使之自由获取到水。使用腹膜内给药戊巴比妥钠 (55mg/kg) 麻醉动物。使用 22- 规格聚乙烯管进行胆管插管。将插管插入距十二指肠约 1cm 的胆管内,贴身固定住。在穿过肩膀后,将插管从大鼠传到金属扭矩传输线内的旋转头,该旋转部分连接至围绕动物胸部的咬套。插管通过安装在代谢笼上的液压旋转头离开大鼠到达 Gilson 微量收集器 (Middleton, WI)。在最小 24 小时到高至 48 小时内,连续收集三小时胆汁样品。然而,基于 24 小时铁排泄计算效率。基于 2 : 1 配体-铁络合物计算各螯合剂的效率。通过从被治疗动物的铁排泄中减去对照动物的铁排泄,来计算在啮齿动物模型体内的效率。然后将该数目除以理论产量;将结果表达为百分比 (Bergeron, R.J., 等人, J. MedChem. 42 :95-108 (1999), 该文献的全部内容被引入本文作为参考)。在 24 小时采集尿样,如前面 Bergeron, R.J. 等人, J. Med. Chem. 34 :2072-2078 (1991) 中描述的进行处理,该文献的全部内容被引入本文作为参考。

[0117] 评价结果示于表 1 和图 1 中。

[0118] 表 1. 测试用化合物在胆管插管大鼠中的铁清除效率

[0119]

化合物	剂量 (mg/kg)	(μ mol/kg)	途 径	赋形剂	N	效率 (%)
(S)-4'-(HO)-DADFT	76	300	p. o. +	dH ₂ O*	3	1.0 $\pm$ 0.4
(S)-4'-(HO)-DADFT	76	300	s. c. +	dH ₂ O*	4	1.1 $\pm$ 0.6
(S)-4'-(HO)-DADFT -PE	120	300	p. o.	dH ₂ O	5	6.6 $\pm$ 1.9
(S)-4'-(HO)-DADFT -PE	120	300	s. c.	dH ₂ O	4	8.7 $\pm$ 2.8
(S)-4'-(HO)-DADFT -PE EE	128	300	s. c.	50% EtOH	3	11.4 $\pm$ 0.8
(S)-4'-(HO)-DADFT -PE iPrE	133	300	s. c.	50% EtOH	3	25.9 $\pm$ 9.2
(S)-4'-(HO)-DADFT -PE iPrE	133	300	p. o.	40% 克列莫佛	3	9.2 $\pm$ 4.4
(S)-4'-(HO)-DADFT -iPrE	88	300	s. c.	50% EtOH/dH ₂ O	3	1.98 $\pm$ 0.91
(S)-4'-(CH ₃ O)-DADFT	80	300	p. o.	40% 克列莫佛	4	6.6 $\pm$ 2.8

[0120] ⁺p. o. 为经口, s. c. 为皮下。

[0121] * 用 NaOH 溶液使成中性 pH

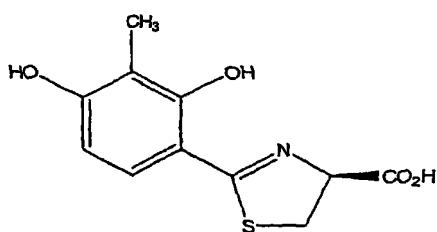
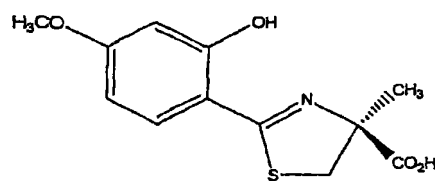
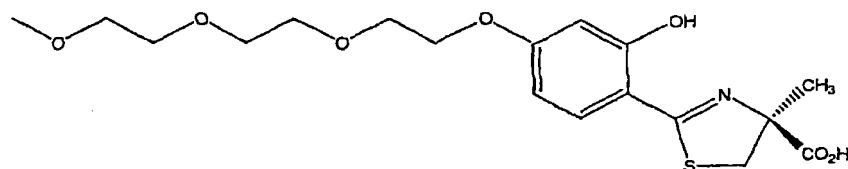
[0122] 聚醚 (S)-4-(OH)-DADFT-PE、(S)-4-(HO)-DADFT-PE EE 和 (S)-4-(HO)-DADFT-PE iPrE 与母体药物 (S)-4-(HO)-DADFT 的铁清除效率的比较清楚地显示聚醚及其相应酯的效率优于母体药物。关于酯最显著的特征是当同时皮下给药时, 异丙酯 iPrE 相对于乙酯 EE 的表现。iPrE 显著地更有效。重要的是注意所有药物均以相同的微摩尔 / 千克剂量给药。

[0123] 实施例 3

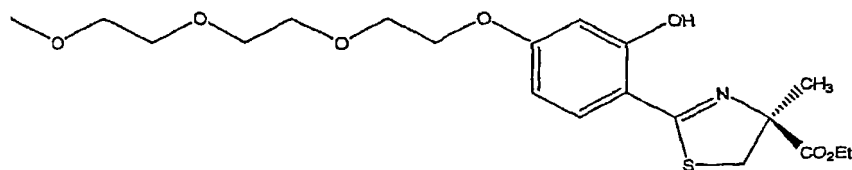
[0124] 在黑帽卷尾猴模型中的铁螯合剂

[0125] 使用下列化合物, 在铁超负荷的猴模型中进行研究:

[0126]

(S)-3'-(CH₃)-4'-(HO)-DADMDFT(S)-4'-(CH₃O)-DADFT

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE



(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE

[0127] 所用方案可在 Bergeron, R.J. 等人, " Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues :Enhanced Iron Clearing Efficiency, " J. Med. Chem. 46 :1470-1477 (2003) 中找到, 该文献的内容被引入本文作为参考。简言之, 通过静脉内给药葡聚糖铁导致铁负荷为约 500mg/kg 体重而使猴铁超负荷。在至少 20 个半衰期即 60 天后, 将动物用于实验中评价铁螯合剂。将铁螯合剂悬浮在赋形剂中, 按表 2 所示经口或皮下给药。在给药铁螯合剂前 4 天开始到给药螯合剂后连续 5 天, 以 24 小时间隔收集粪便和尿样。通过火焰原子吸收光谱法确定粪便和尿中的铁浓度。通过将净铁清除量 [总铁排泄 (粪加尿) 减去背景] 除以理论铁清除量再乘以 100, 计算铁螯合剂效率。基于 2 : 1 配体 / 铁络合物产生铁螯合剂的理论清除量。

[0128] 评价结果示于表 2 中。

[0129] 表 2. 测试用化合物在黑帽卷尾猴灵长类中的铁清除效率

[0130]

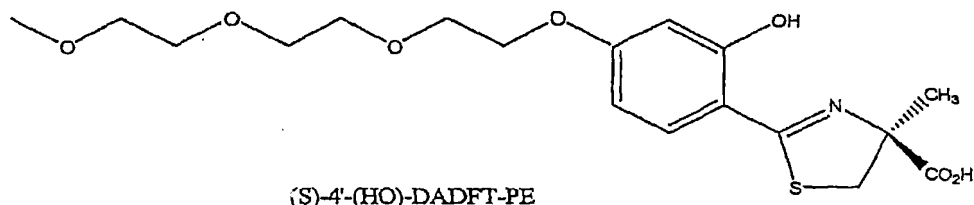
化合物	剂量 (mg/kg)	途径	赋形剂	N	效率 (%)
(S)-3'-(HO)-DADMDFT	39.1	p. o.	缓冲液	1	0.8
(S)-5'-(HO ₂ C)-DADMDFT	40.1	p. o.	缓冲液	1	0.7
(S)-3'-(CH ₃)-4'-(HO)-DADMDFT	38.0	p. o.	缓冲液	1	4.0
(S)-4'-(HO)-DADFT	38	p. o.	缓冲液	4	14±3.3
(S)-4'-(HO)-DADFT	38	s. c.	水	4	1 6.6±2.7
(S)-4'-(CH ₃ O)-DADFT	40.1	s. c.	缓冲液	4	33.7±12.1
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE	59.9	p. o.	dH ₂ O	4	25.4±7.4
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE	59.9	s. c.	dH ₂ O	4	30.4±7.2
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE	64.1	s. c.	50% EtOH/ dH ₂ O	2	17.9±1.0

[0131] 数据显示当经口或皮下给予灵长类时 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE 在清除铁方面至少与 (S)-4'-(HO)-DADFT 一样有效。

[0132] 实施例 4

[0133] 聚醚取代的(S)-4'-羟基去氮 desferrithiocin 类似物
[(S)-4'-(HO)-DADFT-PE] 在皮下向大鼠给药后的组织分布

[0134]



[0135] 在给药后 2-8h 的时间内, 进行测量以评价 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE 和 (S)-4'-(HO)-DADFT 在皮下给药后的组织及血浆浓度。给大鼠皮下给药 $300 \mu\text{mol/kg}$ 的该化合物。如描述于 Bergeron 等人 J. Med. Chem. 48 :821-831 (2005) 中的获得组织和血浆水平, 该文献的全部内容被引入本文作为参考。结果示于表 3 和图 2- 图 8 中。

[0136] 表 3. 皮下给药 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE 的组织 and 血浆浓度相对于皮下给药 (S)-4'-(HO)-DADFT^a 后的 (S)-4'-(HO)-DADFT 的浓度

[0137]

给药的 化合物	时间 (h)	(S)-4'-(HO)-DADFT-PE		(S)-4'-(HO)- DADFT	(S)-4'-(CH ₃ O)-DADFT	
		(S)-4'-(HO)- DADFT-PE (代谢物)	(S)-4'-(HO)- DADFT-PE	(S)-4'-(HO)- DADFT	(S)-4'-(CH ₃ O)- DADFT (代谢物)	(S)-4'-(CH ₃ O)- DADFT
肝	2	2.8±0.1	131.6±32.2	48.3±20.3	43.5±.5	111.0±14.0
	4	0.0±0.0	66.9±12.4	25.0±3.9	24.6±1.1	73.8±10.8
	6	0.0±0.0	34.3±1.5	19.3±2.0	26.9±5.1	80.9±10.7
	8	0.0±0.0	25.4±4.6	12.3±0.8	25.0±3.6	81.4±15.9
肾	2	0.0±0.0	41.1±3.0	97.1±.50	49.9±21.3	97.5±24.5
	4	0.0±0.0	33.7±13.5	26.6±7.1	23.2±1.7	57.0±15.5
	6	0.0±0.0	13.7±2.1	13.0±8.0	21.7±6.2	67.2±9.9
	8	0.0±0.0	7.4±2.1	8.8±2.9	25.3±2.5	67.4±19.9
心脏	2	0.0±0.0	9.2±2.6	4.6±3	6.4±0.6	66.2±2.2
	4	0.0±0.0	5.3±1.4	0±0	< 4.8	32.6±3.6
	6	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	< 4.8	28.2±0.7
	8	0.0±0.0	2.0±1.7	0±0	< 4.8	26.3±9.7
胰腺	2	0.0±0.0	29.6±24.8	5.8±1.3	1.3±2.2	37.1±3.8
	4	0.0±0.0	12.6±5.2	0±0	0.0±0.0	19.4±1.4
	6	0.0±0.0	4.6±1.6	0±0	0.0±0.0	16.5±4.5
	8	0.0±0.0	2.7±2.6	0±0	0.0±0.0	9.7±0.7
脑	2	0.0±0.0	0.5±0.9	0±0	< 2.4	13.2±4.8
	4	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	< 2.4	7.4±0.7
	6	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	< 2.4	4.8±3.1
	8	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	< 2.4	< 1.6±0.0
血浆	2	2.7±0.3	16.2±4.2	13.1±2.7	8.4±1.8	478.8±36.8
	4	2.2±0.6	5.3±2.6	2±0.4	4.2±1.0	236.3±42.0
	6	2.3±0.3	1.0±1.0	0±0	1.8±0.6	142.5±29.5
	8	1.2±0.1	0.0±0.0	0±0	0.0±0.0	79.6±13.3

[0138] ^a报告为 nmol/g 湿重 (组织) 或 μM (血浆), 平均值 $\pm\text{SD}$ 为每个时间点 3 只动物。

[0139] 表 3 和图 2- 图 8 显示在所有组织内极少发生 (S)-4-(HO)-DADFT-PE 代谢回 (S)-4-(HO)DADFT (在表 3 和图 2- 图 5 中示为代谢物)。在肝、肾和胰腺中发现了大多数 PE。重要的是注意在任何时间点, 肾内的 PE 远远少于 (S)-4-(HO)-DADFT (图 2)。

[0140] 实施例 5

[0141] 铁螯合剂所致的大鼠中的铈排泄

[0142] 使用腹膜内给药戊巴比妥钠 (55mg/kg) 麻醉平均 450g 的雄性 Sprague-Dawley 鼠。使用 22- 规格聚乙烯管插入胆管。以 5mg/kg 皮下给予大鼠乙酸双氧铈。其后马上以 300 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量腹膜内给予大鼠螯合剂。收集 24-h 尿和 24-h 胆汁样品, 用 2% 浓硝酸酸化, 通过诱导耦合等离子质谱法 (ICP-MS) 评价它们的铈含量。结果示于图 9 中。

[0143] 尽管已经参考其优选实施方案具体显示和描述了本发明, 但本领域技术人员应理解, 在不背离所附权利要求书所含的发明范围的情况下, 可以对其形式和细节进行各种改变。

铁排泄

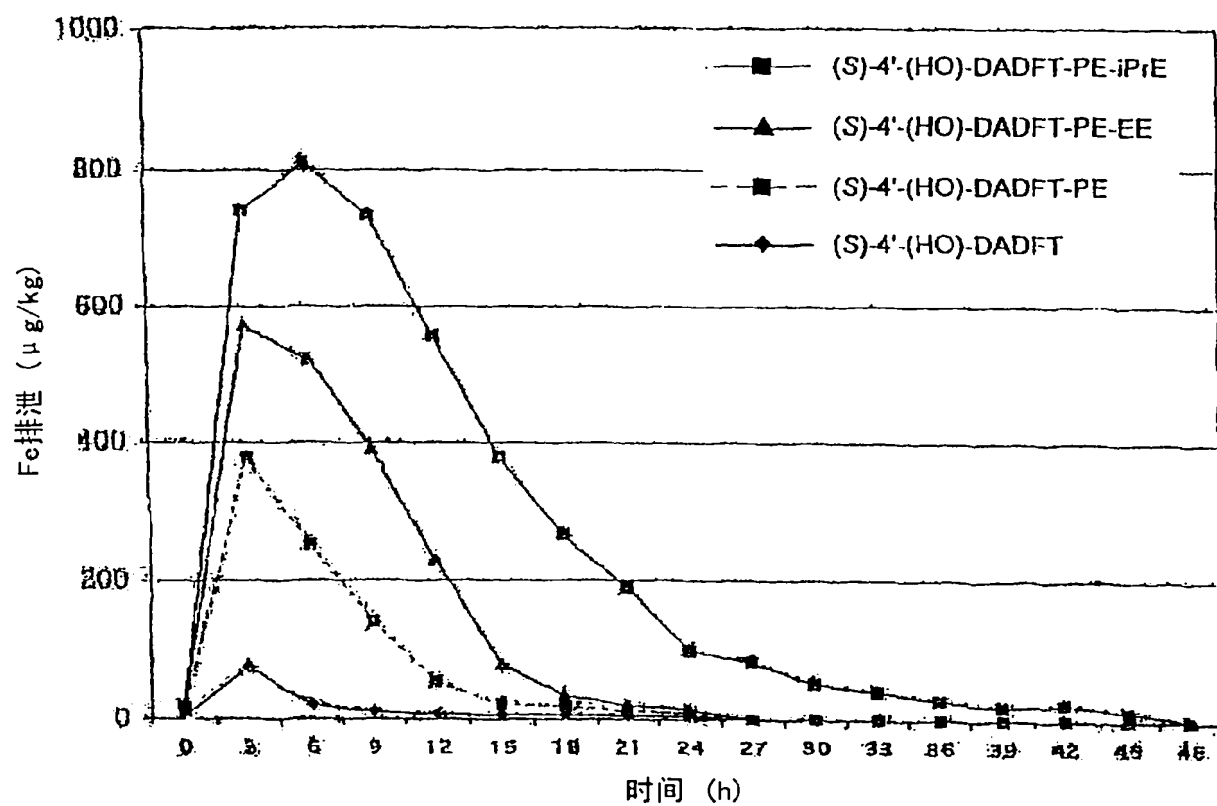


图 1

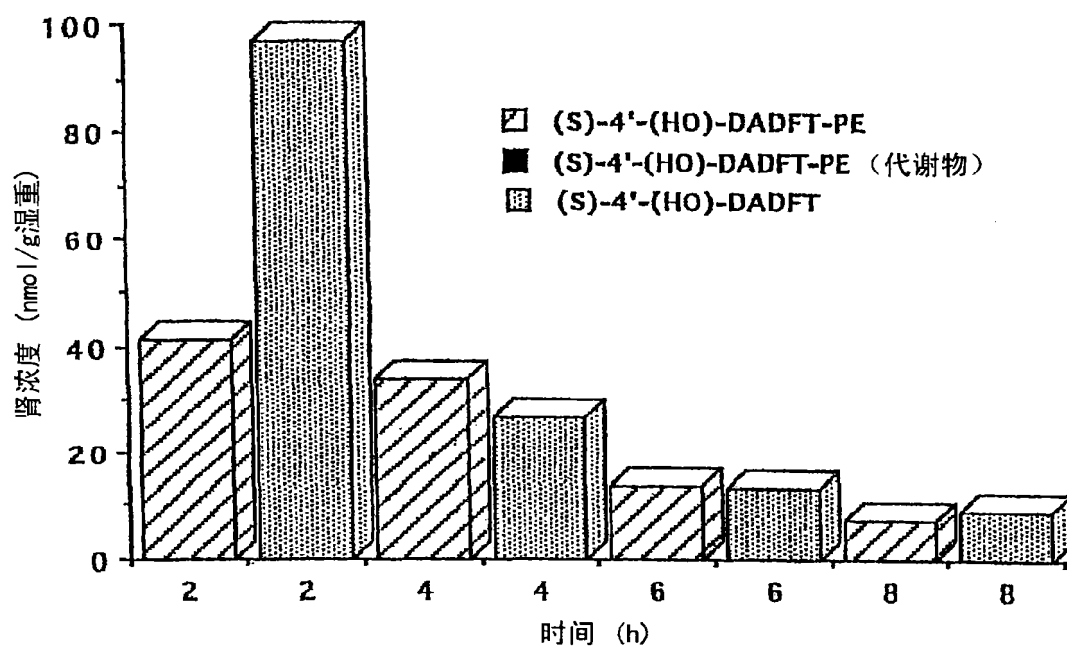


图2

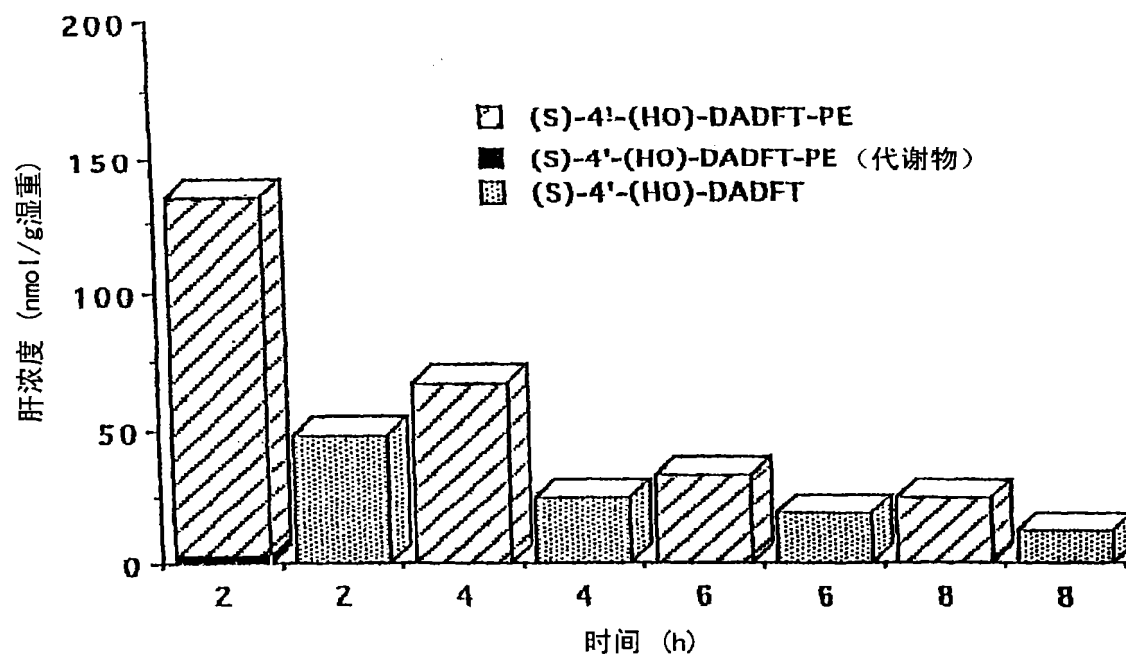


图3

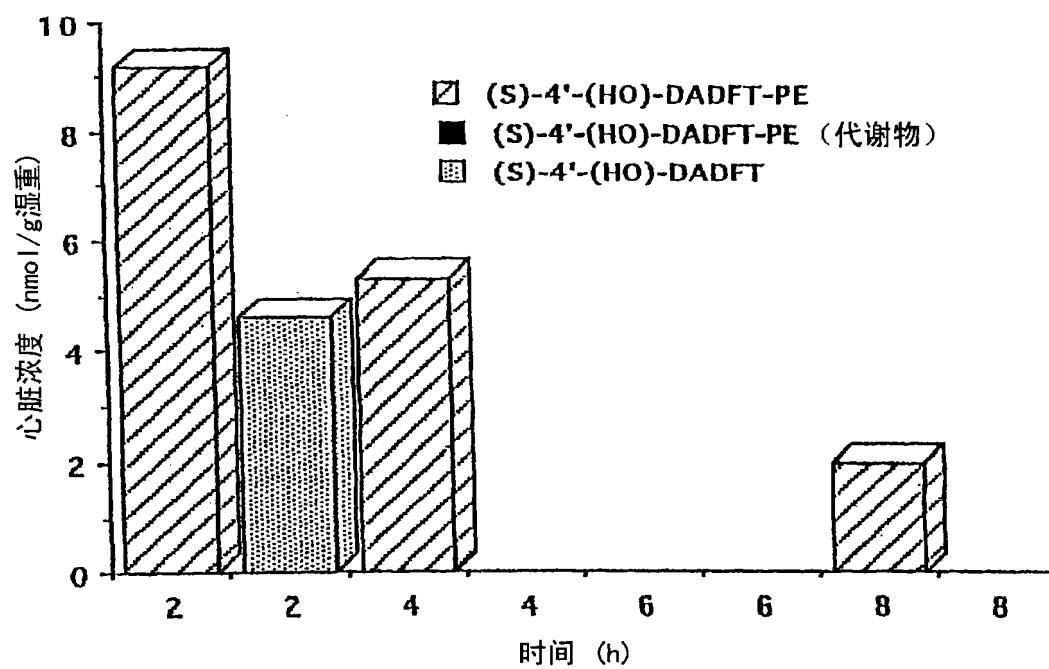


图4

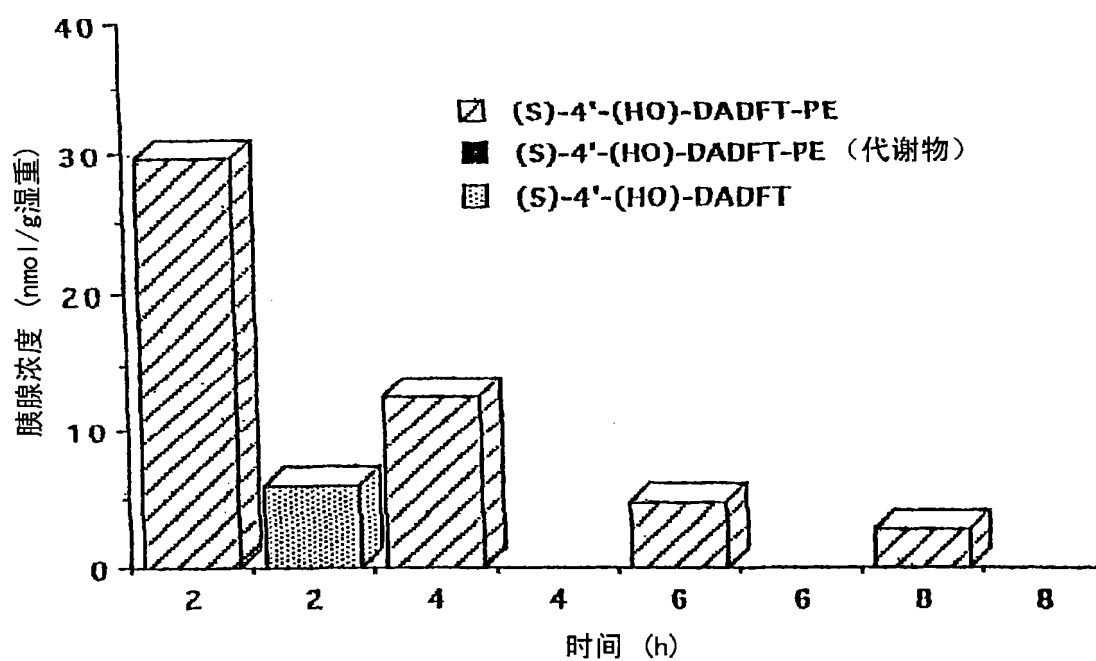
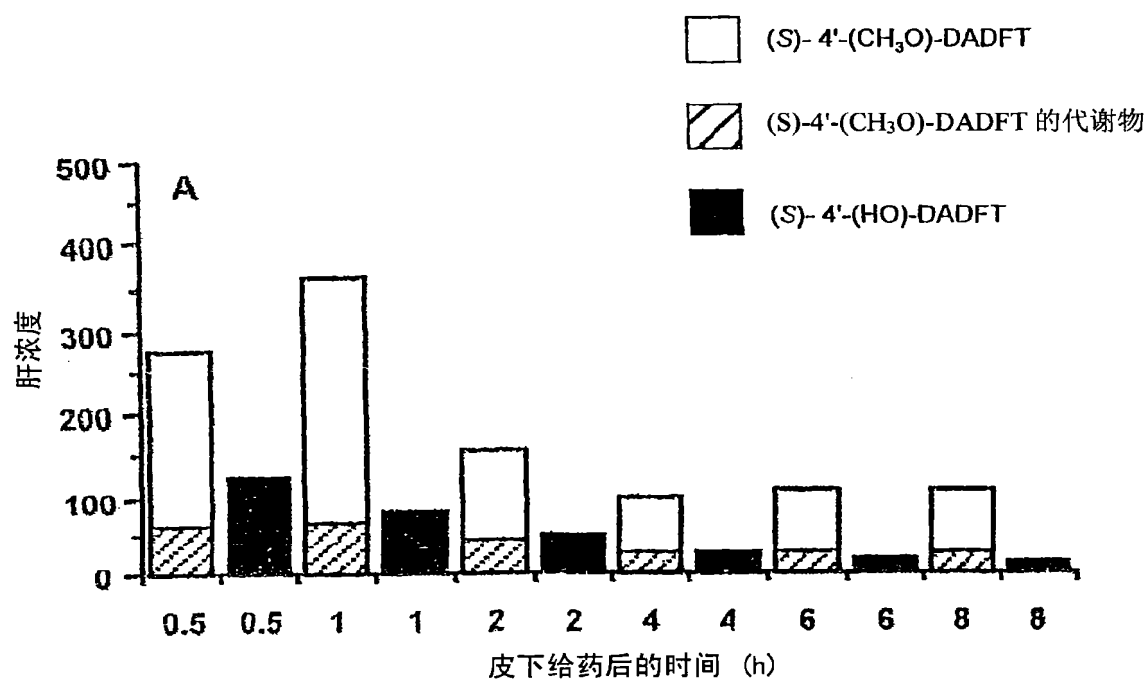


图5



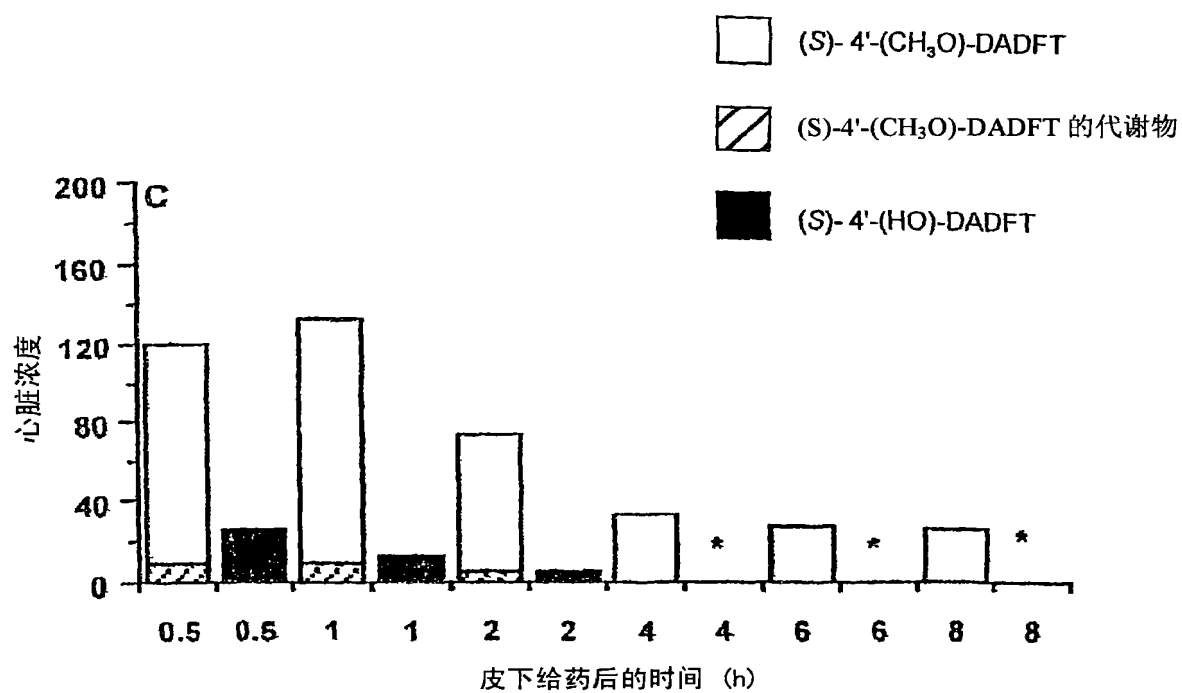


图7

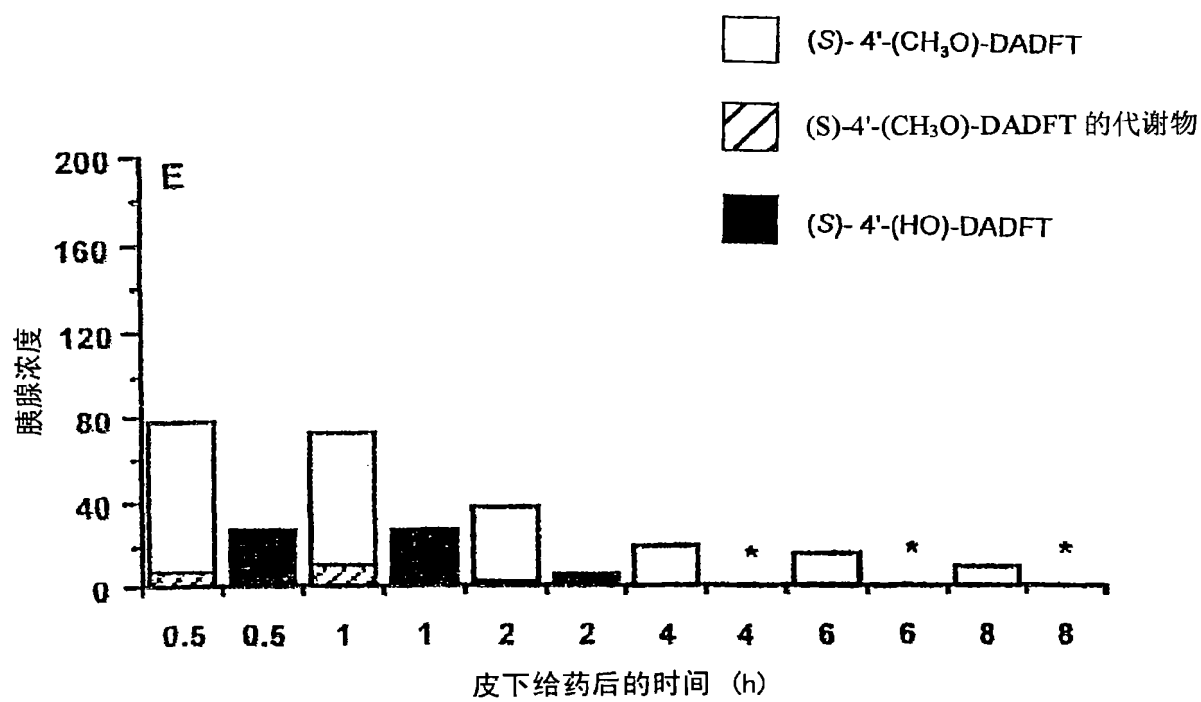


图8

由螯合剂诱导的铀排泄

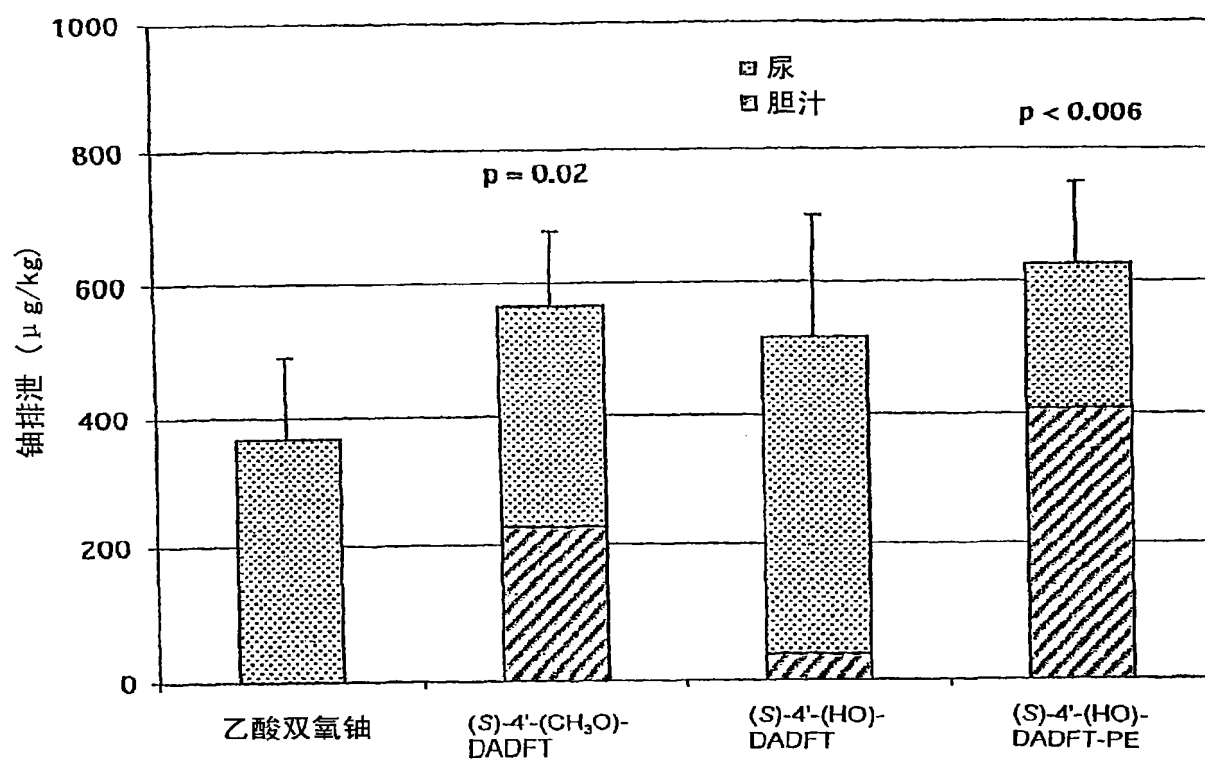


图9