

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780026109.0

[51] Int. Cl.

*A61K 31/192 (2006.01)*

*A61K 31/194 (2006.01)*

*A61K 31/36 (2006.01)*

*A61K 31/39 (2006.01)*

*A61K 31/415 (2006.01)*

*A61K 31/517 (2006.01)*

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101489544A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 7/06 (2006.01)*

[22] 申请日 2007.5.9

[21] 申请号 200780026109.0

[30] 优先权

[32] 2006.5.9 [33] US [31] 60/799,054

[86] 国际申请 PCT/US2007/011335 2007.5.9

[87] 国际公布 WO2007/133653 英 2007.11.22

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.9

[71] 申请人 海玛奎斯特医药公司

地址 美国马萨诸塞

共同申请人 科罗拉多州立大学研究基金会

[72] 发明人 S·P·珀赖因 R·M·威廉斯

R·博杰克 T·J·格雷肖克

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 19 页 说明书 54 页

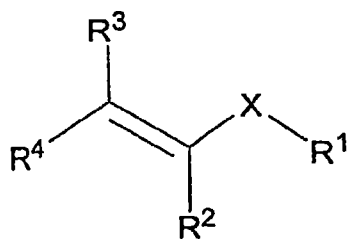
[54] 发明名称

治疗血液病的方法

[57] 摘要

本发明描述了治疗血液病的方法。所述方法包括应用式(I)、(II)或(III)化合物。所述血液病具体是贫血、珠蛋白生成障碍性贫血或镰状细胞病。

1. 一种治疗或预防对象的血液病的方法，其包括向所述对象施用有效量的式 I 化合物：



(I)

其中

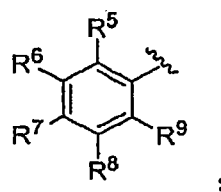
R<sup>1</sup> 是羟基或烷氧基；

X 是 C(O)、C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

R<sup>4</sup> 是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、

芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、卤素或



；

R<sup>5</sup> 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至 R<sup>6</sup> 以形成环；

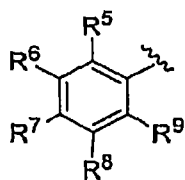
R<sup>6</sup> 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至 R<sup>5</sup> 或 R<sup>7</sup> 以形成环；

$R^7$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  或  $R^8$  以形成环；

$R^8$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^7$  或  $R^9$  以形成环；

$R^9$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^8$  以形成环；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

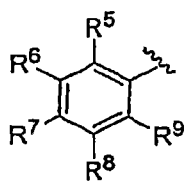


条件是当  $R^4$  是

时， $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都不是氢；

并且当  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢时， $R^5$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  是氢时， $R^6$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是氢时， $R^6$  和  $R^7$  不是甲氧基。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中  $R^1$  是羟基、X 是 C(O)、 $R^4$  是



，并且  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  每一个都是氢。

3. 权利要求 2 所述的方法，其中  $R^6$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢，而  $R^7$  是烷氧基。

4. 权利要求 3 所述的方法，其中  $R^7$  是甲氧基。

5. 权利要求 2 所述的方法，其中  $R^7$  和  $R^8$  每一个都是氢，并且  $R^6$  和  $R^9$  每一个都是烷基。

6. 权利要求 5 所述的方法，其中  $R^6$  和  $R^9$  是甲基。

7. 权利要求 2 所述的方法，其中  $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢并且  $R^6$  和  $R^7$  每一个都是羟基。

8. 权利要求 2 所述的方法，其中  $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢并且  $R^6$  和  $R^7$  通过-O-CH<sub>2</sub>-O-连接以形成环。

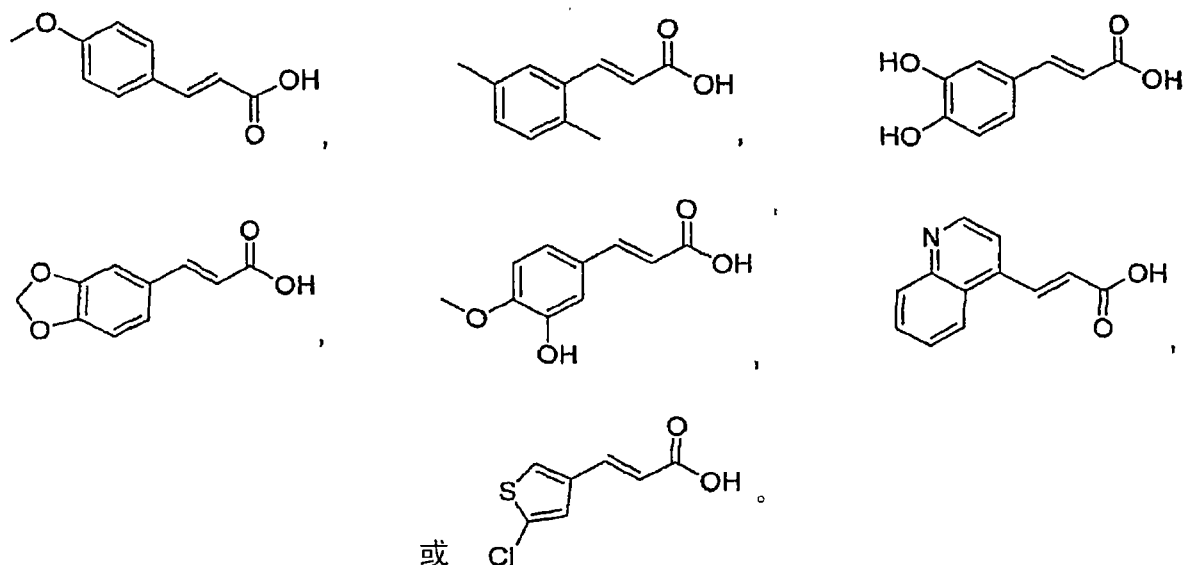
9. 权利要求 2 所述的方法，其中  $R^6$  和  $R^9$  每一个都是氢， $R^7$  是烷氧基并且  $R^8$  是羟基。

10. 权利要求 1 所述的方法，其中  $R^4$  是杂芳基。

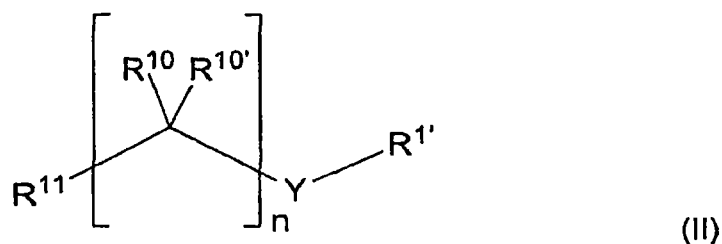
11. 权利要求 10 所述的方法，其中  $R^4$  是喹啉或者取代或未取代的噻吩。

12. 权利要求 11 所述的方法，其中  $R^4$  是氯代噻吩。

13. 权利要求 1 所述的方法，其中所述化合物是



14. 一种治疗或预防对象的血液病的方法，其包括向所述对象施用有效量的式 II 化合物：



其中

R<sup>1'</sup>是羟基或烷氧基；

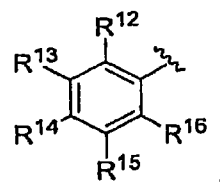
Y 是 C(O)；

n 是 0 或者从 1 至 5 的整数；

R<sup>10</sup>和 R<sup>10'</sup>各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基、杂环基或者任选地接合以形成环；

R<sup>11</sup>是 CR<sup>11'</sup>R<sup>11''</sup>R<sup>11'''</sup>、烯基、环烷基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、羰基烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、硫醇、烷硫基、

芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基、卤素或



$R^{11}$ 和 $R^{11'}$ 各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、卤素或 $R^{11}$ 和 $R^{11'}$ 任选地接合以形成环；

$R^{11''}$ 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或卤素；

$R^{12}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基或任选地连接至 $R^{13}$ 以形成环；

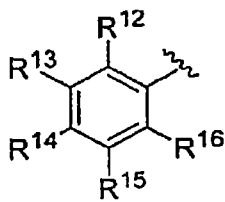
$R^{13}$ 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或任选地连接至 $R^{12}$ 或 $R^{14}$ 以形成环；

$R^{14}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{13}$ 或 $R^{15}$ 以形成环；

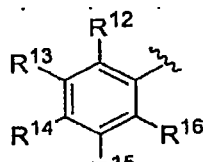
$R^{15}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{14}$ 或 $R^{16}$ 以形成环；

$R^{16}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{15}$ 以形成环；

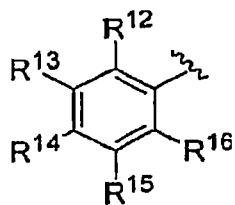
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^{11}$  是



时,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都不是氢；并且条件是当  $n$  是 2,  $R^{11}$  是



, 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{14}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基；并且条件是当  $n$  是 1,  $R^{11}$  是

15. 权利要求 14 所述的方法, 其中  $R^1$  是羟基。

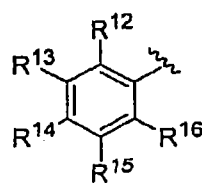
16. 权利要求 15 所述的方法, 其中  $n$  是 5,  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢, 而  $R^{11}$  是烷基羰基。

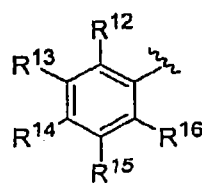
17. 权利要求 15 所述的方法, 其中  $n$  是 2,  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  每一个都是氢, 而  $R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11'''}$ 。

18. 权利要求 17 所述的方法, 其中  $R^{11'}$  和  $R^{11''}$  通过  $-(CH_2)_5-$  连接形成环己基环, 并且  $R^{11'''}$  是取代或未取代的杂环基。

19. 权利要求 18 所述的方法, 其中  $R^{11'''}$  是氯代噻吩。

20. 权利要求 15 所述的方法, 其中  $n$  是 0。

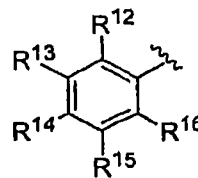


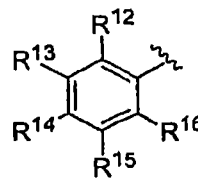
21. 权利要求 20 所述的方法，其中  $R^{11}$  是  。
22. 权利要求 21 所述的方法，其中  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢。
23. 权利要求 22 所述的方法，其中  $R^{12}$  是芳硫基烷基。
24. 权利要求 22 所述的方法，其中  $R^{12}$  是烷氧基取代的芳氧基。
25. 权利要求 21 所述的方法，其中  $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢。
26. 权利要求 25 所述的方法，其中  $R^{13}$  是取代或未取代的杂环基。
27. 权利要求 26 所述的方法，其中  $R^{13}$  是色烯-2-酮，硝基-取代的吡啶、或氯取代的吡啶。
28. 权利要求 21 所述的方法，其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢，并且  $R^{13}$  是烷氧基。
29. 权利要求 28 所述的方法，其中  $R^{13}$  是乙氧基。
30. 权利要求 21 所述的方法，其中  $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢，并且  $R^{13}$  和  $R^{14}$  通过  $-N(H)C(O)CH_2S-$  连接以形成环。
31. 权利要求 21 所述的方法，其中  $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都是氢，并且  $R^{12}$  和  $R^{13}$  通过  $-CH=C(CH_3)O-$  连接以形成环。
32. 权利要求 20 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的杂环基。



33. 权利要求 32 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代芳基-取代的呋喃。
34. 权利要求 20 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的环烷基。
35. 权利要求 34 所述的方法，其中  $R^{11}$  是四氢苯并噻二唑或二氢苯并噻吩酮。

36. 权利要求 15 所述的方法，其中  $n$  是 1。
37. 权利要求 36 所述的方法，其中  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢。
38. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的环烷基。
39. 权利要求 38 所述的方法，其中  $R^{11}$  是二甲基环丁烷羧酸。



40. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是 。
41. 权利要求 40 所述的方法，其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{16}$  是氢，并且  $R^{14}$  和  $R^{15}$  通过  $-O-CH_2-O-$  连接以形成环。
42. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的杂环基。
43. 权利要求 42 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代的噻唑烷二酮、取代的吡啶酮或取代的吡唑。
44. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的芳基氨基。

45. 权利要求 44 所述的方法，其中  $R^{11}$  芳基氨基是三氟硫基-取代的芳基氨基。

46. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的芳硫基或者取代或未取代的杂环基硫基。

47. 权利要求 46 所述的方法，其中  $R^{11}$  是甲氧基苯硫基。

48. 权利要求 46 所述的方法，所述  $R^{11}$  是取代的三唑硫基、取代的噻二唑硫基或取代的噻吩硫基。

49. 权利要求 37 所述的方法，其中  $R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11''''}$ 。

50. 权利要求 49 所述的方法，其中  $R^{11'}$  是氢， $R^{11''}$  是氨基，而  $R^{11''''}$  是烷氧基-取代的芳基。

51. 权利要求 36 所述的方法，其中  $R^{10}$  是氢，而  $R^{10'}$  是烷基。

52. 权利要求 51 所述的方法，其中  $R^{10'}$  是异丙基。

53. 权利要求 52 所述的方法，其中  $R^{11}$  是取代或未取代的芳硫基。

54. 权利要求 53 所述的方法，其中  $R^{11}$  是烷氧基-取代的苯硫基或烷氧基-取代的噻啉硫基。

55. 权利要求 51 所述的方法，其中  $R^{10'}$  是乙基。

56. 权利要求 55 所述的方法，其中  $R^{11}$  是杂芳基氨基。

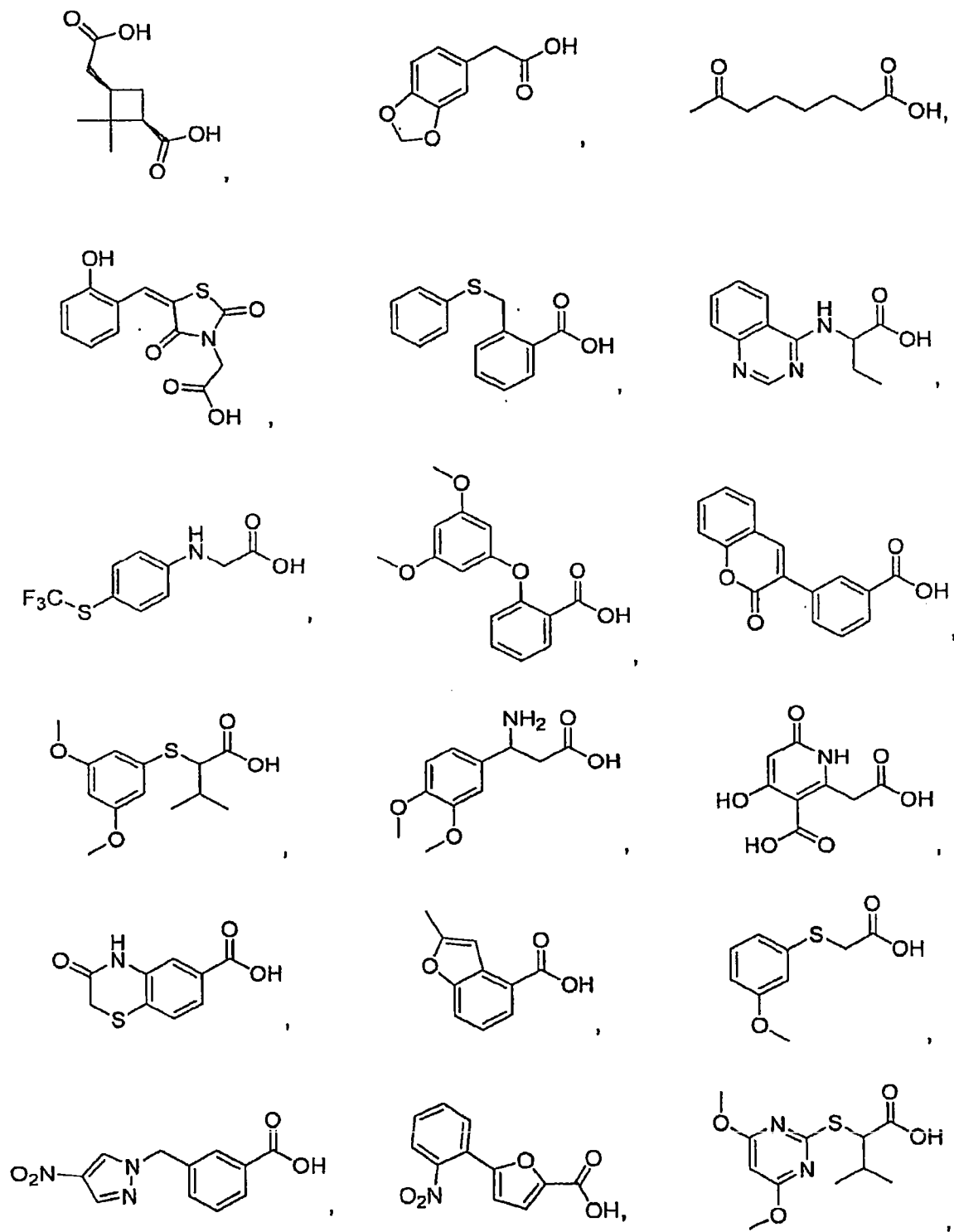
57. 权利要求 56 所述的方法，其中  $R^{11}$  是喹啉基氨基。

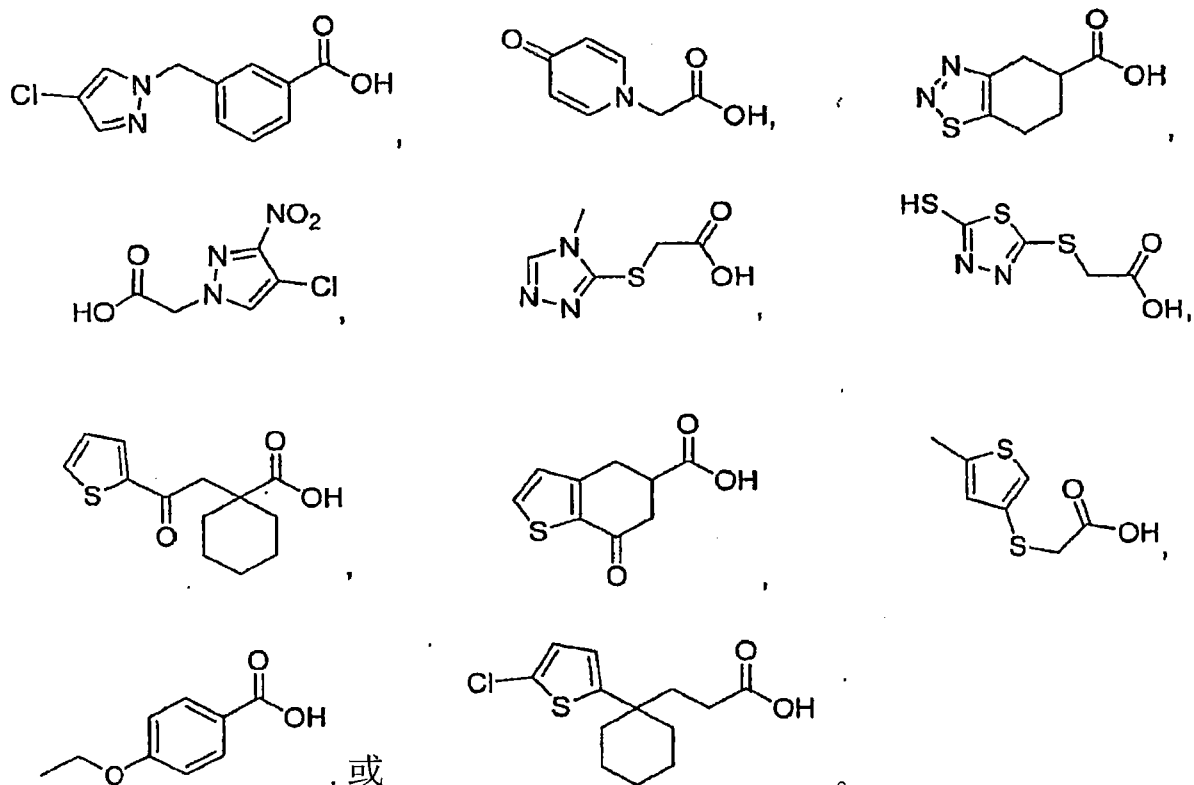
---

58. 权利要求 36 所述的方法，其中  $R^{10}$  和  $R^{10}$  通过  $-(CH_2)_5-$  连接以形成环己基环。

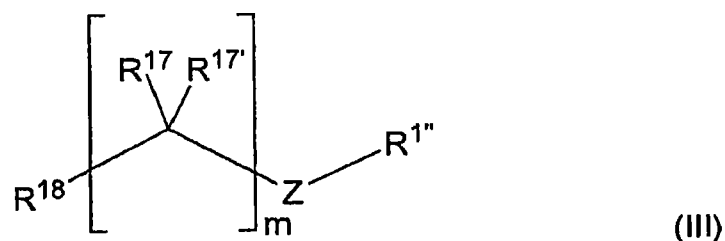
59. 权利要求 58 所述的方法，其中  $R^{11}$  是杂环基取代的羰基烷基。

60. 权利要求 14 所述的方法，其中所述化合物是





61. 一种治疗或预防对象的血液病的方法，其包括向所述对象施用有效量的式 III 化合物：



其中

$R^{1''}$  是羟基或烷氧基；

Z 是 C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

m 是 0 或 1-5 的整数；

$R^{17}$  和  $R^{17'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^{18}$  是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、

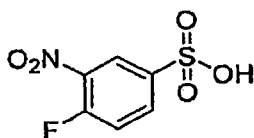
烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基或卤素；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐。

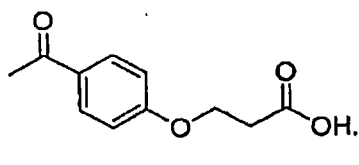
62. 权利要求 61 所述的方法，其中  $R^{17}$  是羟基，Z 是  $SO_2$ ，m 是 0，并且  $R^{18}$  是双取代的芳基。

63. 权利要求 62 所述的方法，其中  $R^{18}$  被硝基和氟取代。

64. 权利要求 61 所述的方法，其中所述化合物具有下式：



65. 一种治疗或预防对象的血液病的方法，其包括向所述对象施用有效量的具有下式的化合物：



66. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述血液病是镰状细胞性贫血、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血、嗜中性白细胞减少或血小板减少。

67. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物刺激胎儿血红蛋白生成。

68. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物刺激血细胞生成。

69. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物刺激红细胞生成。

70. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物刺激髓细胞生成。

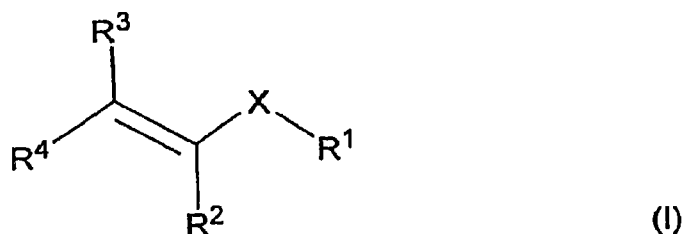
71. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物刺激嗜中性粒细胞生成。

72. 权利要求 1、14、61 或 65 任一项所述的方法，其中所述化合物与一种或多种细胞因子联合施用。

73. 权利要求 72 所述的方法，其中所述细胞因子选自 IL-3、GM-CSF、C-CSF、SCF 和 IL-6。

74. 一种药物组合物，其包含有效量的权利要求 1、13、14、60、61 或 65 任一项所述的化合物和它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体，以及药学上可接受载体。

75. 式 I 化合物：



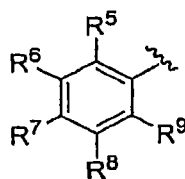
其中

R<sup>1</sup> 是羟基或烷氧基；

X 是 C(O)、C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

$R^2$  和  $R^3$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^4$  是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、卤素或

$R^5$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  以形成环；

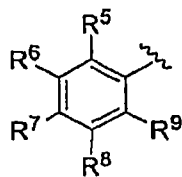
$R^6$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^5$  或  $R^7$  以形成环；

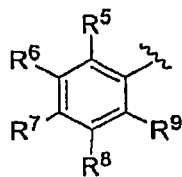
$R^7$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  或  $R^8$  以形成环；

$R^8$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^7$  或  $R^9$  以形成环；

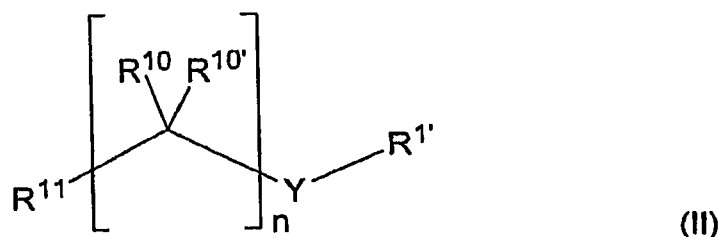


$R^9$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^8$  以形成环；  
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^4$  是  时,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都不是氢；并且当  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢时,  $R^5$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  是氢时,  $R^6$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是氢时,  $R^6$  和  $R^7$  不是甲氧基；并且条件是所述化合物不是权利要求 13 的化合物。

#### 76. 式 II 化合物:



其中

$R^{1'}$  是羟基或烷氧基；

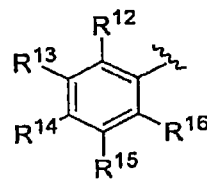
$Y$  是  $C(O)$ ；

$n$  是 0 或从 1 至 5 的整数；

$R^{10}$  和  $R^{10'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基、杂环基或者任选地接合以形成环；

$R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11'''}$ 、烯基、环烷基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、羰基烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、

烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基、卤素或

$R^{11}$ 和 $R^{11'}$ 各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、卤素或者 $R^{11}$ 和 $R^{11'}$ 任选地接合以形成环；

$R^{11''}$ 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或卤素；

$R^{12}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基或任选地连接至 $R^{13}$ 以形成环；

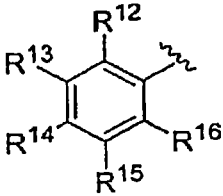
$R^{13}$ 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基 或任选地连接至 $R^{12}$ 或 $R^{14}$ 以形成环；

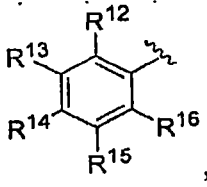
$R^{14}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{13}$ 或 $R^{15}$ 以形成环；

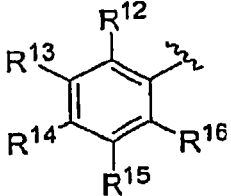
$R^{15}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{14}$ 或 $R^{16}$ 以形成环；

$R^{16}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{15}$  以形成环；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

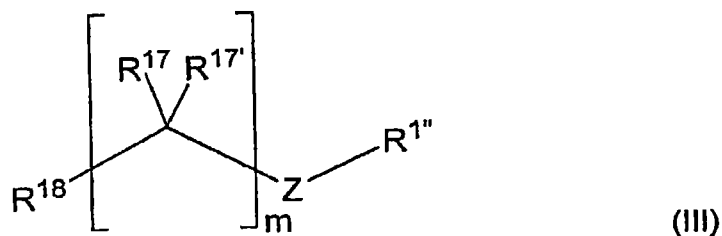
条件是当  $R^{11}$  是  时,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都不是

是氢；并且条件是当  $n$  是 2,  $R^{11}$  是 , 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{14}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基；并且条件是当  $n$  是 1,  $R^{11}$  是

, 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{12}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基；

并且条件是所述化合物不是权利要求 60 的化合物。

77. 式 III 化合物:



其中

$R^{1''}$  是羟基或烷氧基；

Z 是 C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

$m$  是 0 或 1-5 的整数；

$R^{17}$  和  $R^{17'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^{18}$  是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基或卤素；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

条件是所述化合物不是权利要求 64 的化合物。

## 治疗血液病的方法

### 相关申请的交叉引用

本申请要求 2006 年 5 月 9 日提交的美国临时专利申请 60/799,054 在 35 U.S.C. § 119(e) 下的权益，该临时申请通过引用以其全部内容并入本文。

### 背景

#### 发明领域

本发明涉及治疗血液病的方法和化合物。

#### 相关领域描述

红细胞的主要功能是将氧运送至机体组织，而次要功能包括养分和细胞因子的运输以及细胞代谢物的吸收。贫血——被定义为红细胞或红细胞能力的损失，导致血液输送氧的能力下降——可以是慢性或急性的。慢性贫血可能由外部红细胞异常、内部异常或受损的红细胞生成引起。外部或外在细胞异常包括抗体介导的疾病例如输血反应和成红细胞增多症、红细胞机械损伤例如微血管病性溶血性贫血、血栓性血小板减少性紫癜和播散性血管内凝血。此外，寄生虫——例如原质团——感染、由于诸如铅中毒导致的化学损伤以及诸如脾功能亢进导致单核系统中的隔绝可导致红细胞疾病和缺陷。

通过扰乱干细胞或定型细胞的增殖和分化，可发生受损的红细胞生成。一些更常见的红细胞生成的疾病包括再生障碍性贫血、镰状细胞性贫血、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血、再生不良性贫血、单纯红细胞再生障碍以及与肾衰竭或内分泌紊乱相关的贫血。成红细胞的增殖和分化障碍包括 DNA 合成缺陷诸如受损的维生素 B<sub>12</sub> 或叶酸利用和巨幼红细胞性贫血、血红素或珠蛋白合成缺陷、以及未知起源的贫血，例如铁粒幼红细胞性贫血，与慢性感染诸如疟疾、锥虫病、HIV、肝炎病毒或其它病毒相关的贫血，以及由骨髓不足引起的骨髓病性贫血。

贫血的症状包括感觉虚弱或疲劳、苍白、呼吸急促、心输出量增加，这可导致心悸和发汗。在严重的情况下，贫血可导致因心力衰竭而死亡。目前的贫血治疗取决于患者所患贫血的类型。可建议监督饮食以增加铁摄取，以及铁补充。在一些情况下，药物或输血可能是必要的。

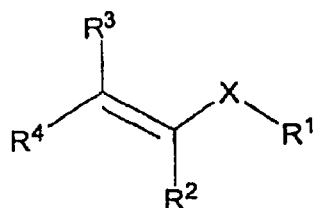
镰状细胞性疾病和  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血是世界上最常见的遗传病中的两种。这些疾病由分子突变引起，所述分子突变影响成人血红蛋白 A( $\alpha_2\beta_2$ )的  $\beta$ -珠蛋白基因，并且已经确定，这些疾病可通过再激活患者血液中胎儿血红蛋白(HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ )的产生而得到改善。甚至胎儿血红蛋白的小的增加也降低镰状细胞性疾病的发病率和死亡率，而较高水平对于完全改善所述症状是必要的。在  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血中，胎儿珠蛋白合成的增加——其降低过量的不平衡的  $\alpha$ -珠蛋白链 10%——通常足以减轻该贫血至不要求定期输血的水平。

短链脂肪酸和 2-9 个碳的衍生物诱导  $\gamma$ -珠蛋白在培养的红系细胞、动物模型和报道基因测定中的表达，所述报道基因测定检测活化  $\gamma$ -珠蛋白基因启动子的活性。若干种短链脂肪酸诱导  $\gamma$ -珠蛋白启动子，并具有生物和临床活性。HbF 的药理学再引入已经利用一种原型 (prototype) 短链脂肪酸——丁酸精氨酸——在患者中实现，得到足以改善贫血并减轻临床并发症的水平。在 II 期临床中用脉冲丁酸盐治疗的患者的疾病得到生物化学和临床上的改善，其中具有优异的安全性。然而，原型短链脂肪酸作为治疗剂具有局限性。丁酸精氨酸和苯丁酸盐在体外要求 100  $\mu$ M 的水平，而在体内迅速被代谢，这使得下列成为必要：大的量（对于苯丁酸钠而言是 20 g）、对于丁酸精氨酸而言是静脉输注、以及小心调节剂量给药以防止红细胞生成的继发性抑制。

尽管在该领域中已经取得了进展，但是对于新的和/或改良的总体上治疗和预防血液病的方法以及化合物和药物组合物仍存在需求。

## 概述

本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 I 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



(I)

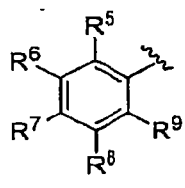
其中

$R^1$  是羟基或烷氧基；

X 是 C(O)、C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

$R^2$  和  $R^3$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^4$  是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、卤素或



$R^5$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  以形成环；

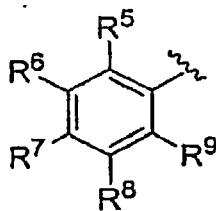
$R^6$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^5$  或  $R^7$  以形成环；

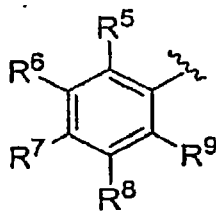
$R^7$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  或  $R^8$  以形成环；

$R^8$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^7$  或  $R^9$  以形成环；

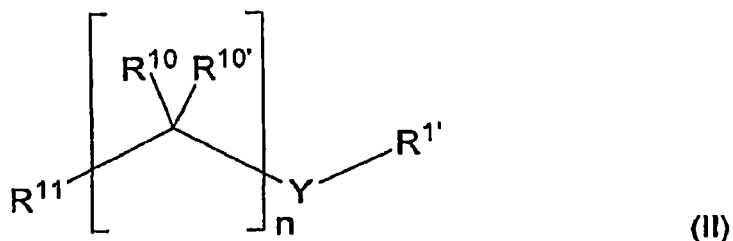
$R^9$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^8$  以形成环；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^4$  是  时,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都不是氢；并且当  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢时,  $R^5$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  是氢时,  $R^6$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是氢时,  $R^6$  和  $R^7$  不是甲氧基。

在另一个实施方式中, 本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 II 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法:



其中

$R^1$  是羟基或烷氧基；

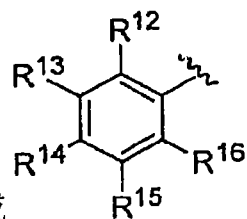
Y 是 C(O)；

n 是 0 或者从 1 至 5 的整数；



$R^{10}$  和  $R^{10'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基、杂环基或者任选地接合以形成环；

$R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11'''}$ 、烯基、环烷基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、羰基烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基、卤素或

$R^{11'}$  和  $R^{11''}$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、卤素或  $R^{11'}$  和  $R^{11''}$  任选地接合以形成环；

$R^{11'''}$  是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或卤素；

$R^{12}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基或任选地连接至  $R^{13}$  以形成环；

$R^{13}$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或任选地连接至  $R^{12}$  或  $R^{14}$  以形成环；

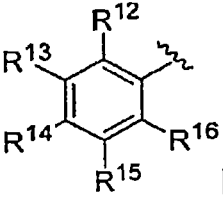
$R^{14}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、

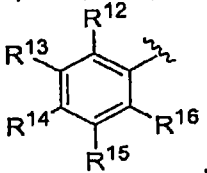
烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{13}$  或  $R^{15}$  以形成环；

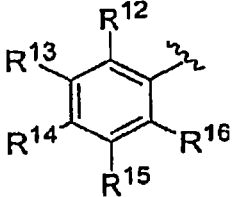
$R^{15}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{14}$  或  $R^{16}$  以形成环；

$R^{16}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{15}$  以形成环；

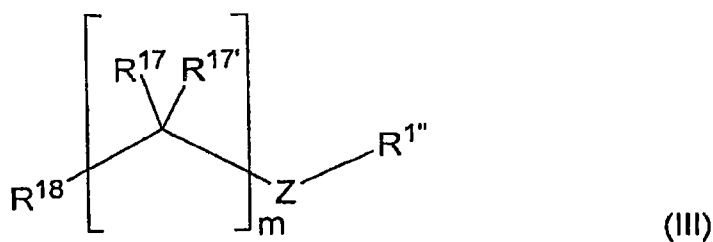
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

条件是当  $R^{11}$  是  时,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都不

是氢；并且条件是当  $n$  是 2,  $R^{11}$  是 , 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{14}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基；并且条件是当  $n$  是 1,  $R^{11}$  是

, 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{12}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基。

在又一个实施方式中, 本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 III 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法:



其中

$R^{1''}$  是羟基或烷氧基；

Z 是 C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

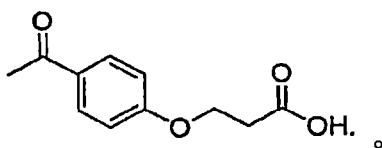
m 是 0 或 1-5 的整数；

$R^{17}$  和  $R^{17'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

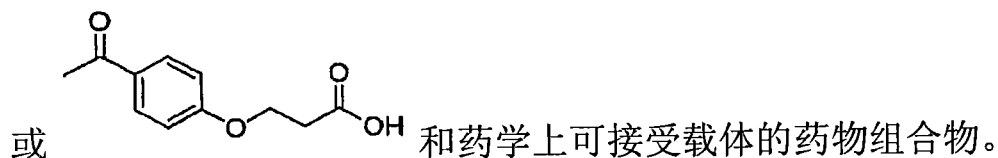
$R^{18}$  是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基或卤素；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐。

在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的下式化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



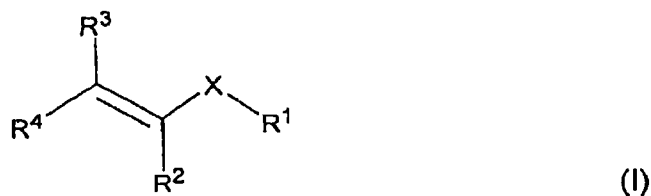
在一个实施方式中，本发明至少部分涉及有效量的式 I、式 II、式 III



在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及式 I、式 II 和式(III)化合物以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐。

## 详述

在一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 I 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



其中

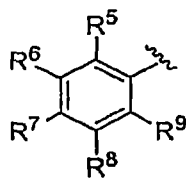
$R^1$  是羟基或烷氧基；

X 是 C(O)、C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

$R^2$  和  $R^3$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^4$  是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、

芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、卤素或



$R^5$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  以形成环；

$R^6$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^5$  或  $R^7$  以形成环；

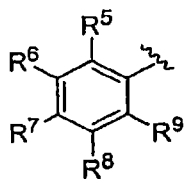
$R^7$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基

羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  或  $R^8$  以形成环；

$R^8$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^7$  或  $R^9$  以形成环；

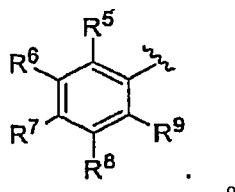
$R^9$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^9$  以形成环；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^4$  是  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都不是氢；并且当  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢时， $R^5$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  是氢时， $R^6$  不是甲氧基；并且当  $R^5$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是氢时， $R^6$  和  $R^7$  不是甲氧基。

在一个实施方式中， $R^1$  是羟基、 $X$  是  $C(O)$  并且  $R^4$  是



在一个实施方式中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  和  $R^9$  每一个都是氢，而  $R^7$  是烷氧基(例如甲氧基)。

在另一个实施方式中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$  和  $R^8$  每一个都是氢、并且  $R^6$  和  $R^9$  每一个都是烷基 (例如甲基)。

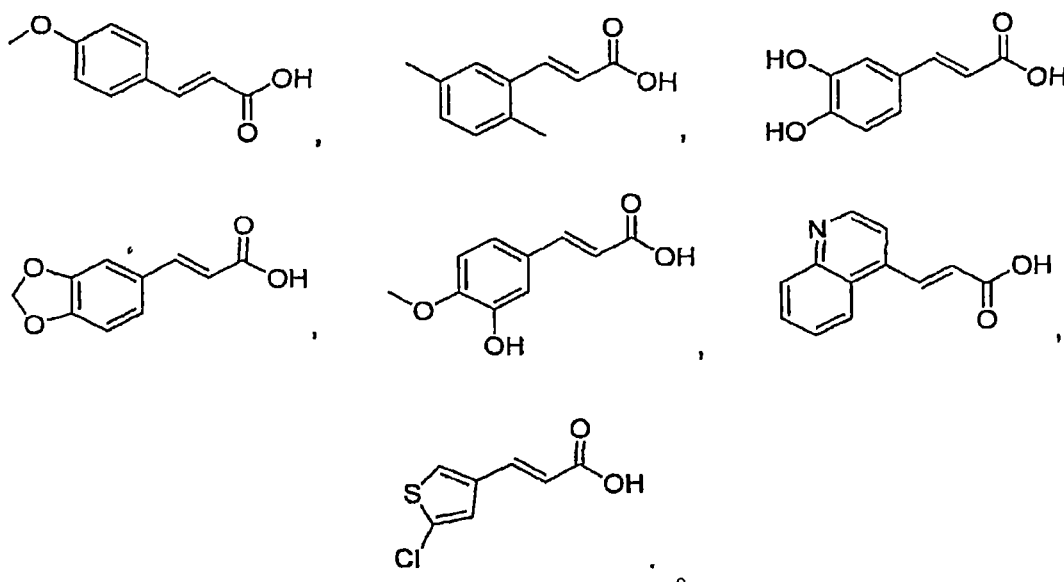
在又一个实施方式， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 每一个都是氢并且 $R^6$ 和 $R^7$ 每一个都是羟基。

在进一步的实施方式， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 每一个都是氢并且 $R^6$ 和 $R^7$ 通过-O-CH<sub>2</sub>-O-连接，以形成环。

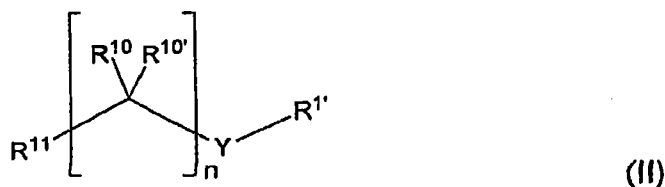
在又一个实施方式， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^9$ 每一个都是氢， $R^7$ 是烷氧基(例如甲氧基)并且 $R^8$ 是羟基。

在另一个实施方式中， $R^1$ 是羟基、X是C(O)并且 $R^4$ 是杂芳基，例如喹啉或者取代或未取代的噻吩(例如氯代噻吩)。

在一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 I 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法，其中所述式 I 化合物是：



在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 II 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



其中

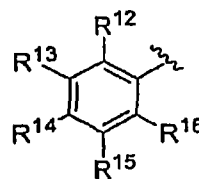
$R^1$ 是羟基或烷氧基；

Y 是 C(O)；

n 是 0 或从 1 至 5 的整数；

$R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基、杂环基或者任选地接合以形成环；

$R^{11}$ 是 $CR^{11'}R^{11''}R^{11''''}$ 、烯基、环烷基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、羰基烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基、卤素或

$R^{11'}$ 和 $R^{11''}$ 各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、卤素或 $R^{11'}$ 和 $R^{11''}$ 任选地接合以形成环；

$R^{11''''}$ 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或卤素；

$R^{12}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基杂环基或任选地连接至 $R^{13}$ 以形成环；

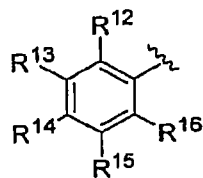
$R^{13}$ 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或任选地连接至 $R^{12}$ 或 $R^{14}$ 以形成环；

$R^{14}$ 是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至 $R^{13}$ 或 $R^{15}$ 以形成环；

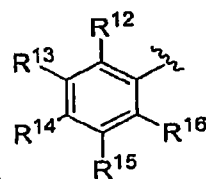
$R^{15}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{14}$  或  $R^{16}$  以形成环；

$R^{16}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{15}$  以形成环；

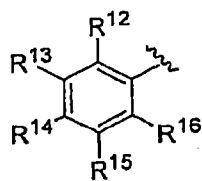
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^{11}$  是



时， $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都不是氢；并且条件是当  $n$  是 2， $R^{11}$  是



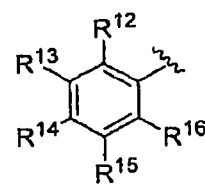
，而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{16}$  是氢时，则  $R^{12}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基。

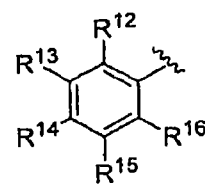
在一个实施方式中， $R^1$  是羟基， $n$  是 5， $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢，而  $R^{11}$  是烷基羰基。

在另一个实施方式中， $R^1$  是羟基， $n$  是 2， $R^{10}$  和  $R^{10'}$  每一个都是氢，而  $R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11'''}$ 。

在进一步的实施方式， $R^{11'}$  和  $R^{11''}$  通过  $-(CH_2)_5-$  接合形成环己基环，而  $R^{11'''}$  是取代或未取代的杂环基杂环基(例如氯代噻吩)。





在一个实施方式中,  $R^1$  是羟基,  $n$  是 0 并且  $R^{11}$  是 。在一个实施方式中,  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢, 而  $R^{12}$  是芳硫基烷基或烷氧基取代的芳氧基。

在另一个实施方式中,  $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢, 而  $R^{13}$  是取代或未取代的杂环基, 例如色烯-2-酮、硝基-取代的吡唑、或氯-取代的吡唑。

在又一个实施方式,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢并且  $R^{13}$  是烷氧基(例如乙氧基)。

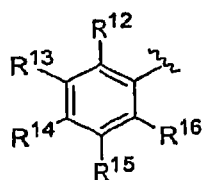
在进一步的实施方式,  $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢, 而  $R^{13}$  和  $R^{14}$  通过  $-N(H)C(O)CH_2S-$  连接以形成环。

在又一个实施方式,  $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  每一个都是氢, 而  $R^{12}$  和  $R^{13}$  通过  $-CH=C(CH_3)O-$  连接以形成环。

在一个实施方式中,  $R^1$  是羟基,  $n$  是 0, 而  $R^{11}$  是取代或未取代的杂环基杂环基(例如取代的芳基-取代呋喃)或者取代或未取代的环烷基 (例如四氢苯并噻二唑或二氢苯并噻吩酮)。

在一个实施方式中,  $R^1$  是羟基,  $n$  是 1,  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢并且  $R^{11}$  是取代或未取代的环烷基 (例如二甲基环丁烷羧酸)。

在另一个实施方式中,  $R^1$  是羟基,  $n$  是 1,  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢并且  $R^{11}$  是



在一个实施方式中,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{16}$  是氢, 而  $R^{14}$  和  $R^{15}$  通过  $-O-CH_2-O-$  连接形成环。

在另一个实施方式中,  $R^1$  是羟基,  $n$  是 1,  $R^{10}$  和  $R^{10'}$  是氢并且  $R^{11}$  是取代或未取代的杂环基, 例如取代的噻唑烷二酮、取代的吡啶酮或取代的吡唑。

在又一个实施方式,  $R^1$ 是羟基,  $n$ 是1,  $R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 是氢, 而 $R^{11}$ 是未取代的或取代的芳基氨基(例如三氟甲基-取代的芳基氨基)。

在进一步的实施方式,  $R^1$ 是羟基,  $n$ 是1,  $R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 是氢, 并且 $R^{11}$ 是未取代的或者取代的芳基氨基(例如甲氧基苯基)或者未取代的或取代的杂环基氨基、例如, 取代的三唑基、取代的噁二唑基或取代的噁吩基。

在另一个实施方式中,  $R^1$ 是羟基,  $n$ 是1,  $R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 是氢并且 $R^{11}$ 是 $CR^{11'}R^{11''}R^{11''''}$ , 并且 $R^{11'}$ 是氢,  $R^{11''}$ 是氨基, 而 $R^{11''''}$ 是烷氧基-取代的芳基。

在一个实施方式中,  $R^1$ 是羟基,  $n$ 是1,  $R^{10}$ 是氢并且 $R^{10'}$ 是烷基。在一个实施方式中,  $R^{10'}$ 是异丙基, 而 $R^{11}$ 是取代或未取代的芳基氨基, 例如, 烷氧基-取代的苯基或烷氧基-取代的噻吩基。

在另一个实施方式中,  $R^{10}$ 是乙基并且 $R^{11}$ 是杂芳基氨基(例如喹啉基氨基)。

在又一个实施方式,  $R^1$ 是羟基,  $n$ 是1,  $R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 通过 $-(CH_2)_5-$ 连接形成环己基环, 并且 $R^{11}$ 是杂环基取代的羧基烷基。

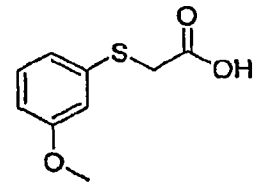
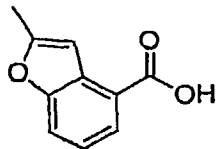
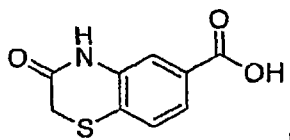
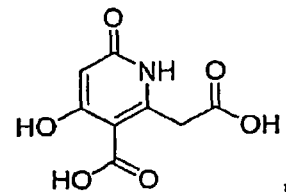
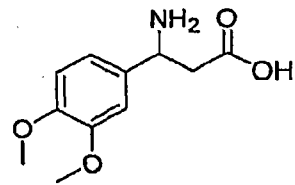
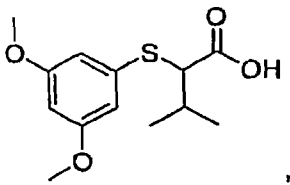
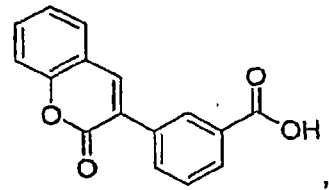
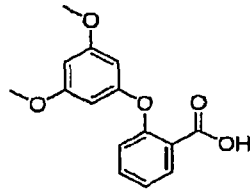
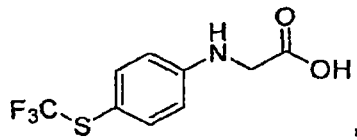
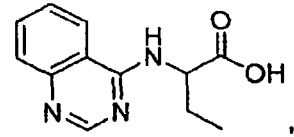
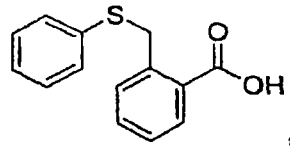
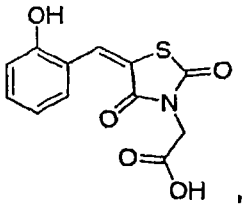
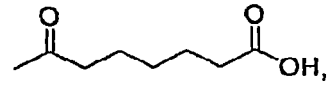
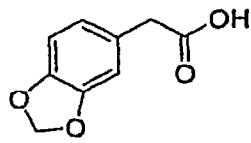
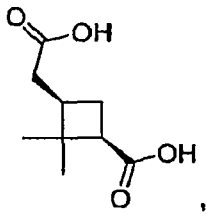
在一个实施方式中, 式(II)化合物不包括这样的化合物, 其中 $R^1$ 是羟基,  $R^{10}$ 是烷基, 例如乙基,  $R^{10'}$ 是氢,  $n$ 是1, 并且 $R^{11}$ 是芳基氨基, 例如喹啉-4-基氨基。

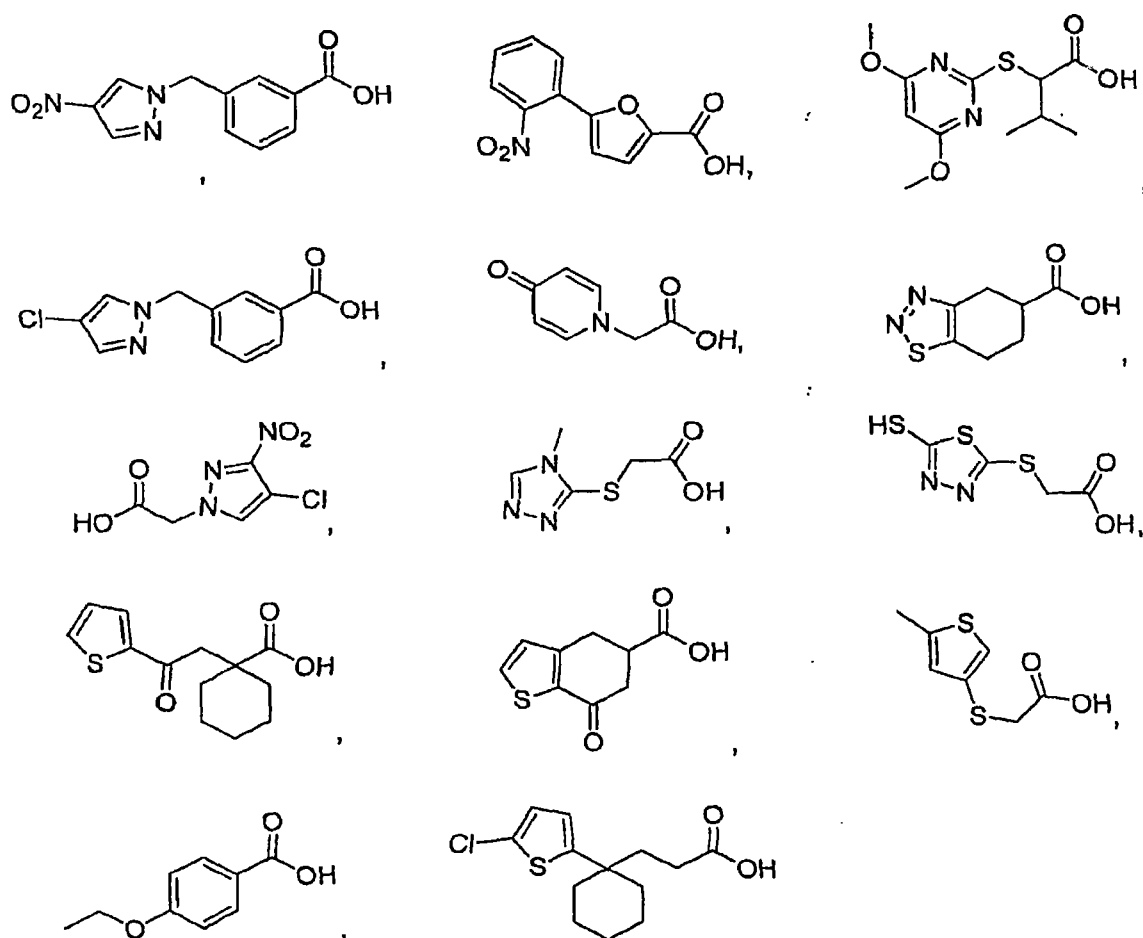
在一个实施方式中, 式(II)化合物不包括这样的化合物, 其中 $R^1$ 是羟基,  $R^{10}$ 是氢,  $R^{10'}$ 是烷基, 例如乙基,  $n$ 是1, 并且 $R^{11}$ 是芳基氨基, 例如喹啉-4-基氨基。

在另一个实施方式中, 式(II)化合物不包括这样的化合物, 其中 $R^1$ 是羟基、 $R^{10}$ 和 $R^{10'}$ 每一个都是氢,  $n$ 是1, 并且 $R^{11}$ 是芳基氨基(例如三氟甲基-取代的芳基氨基)。

在另一个实施方式中, 式(II)化合物不包括 2-(喹啉-4-基氨基)丁酸或 [4-[(三氟甲基)磺酰基]-苯胺基]-乙酸 ([4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-anilino]acetic acid)。

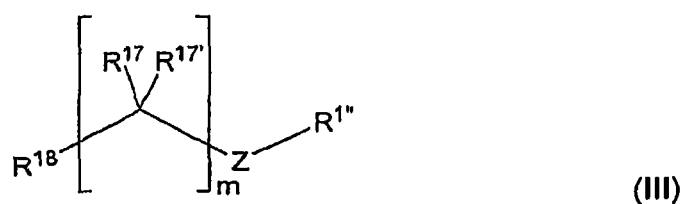
在一个实施方式中, 本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 II 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法, 其中所述式 II 化合物是:





以及它们的外消旋物和分离的对映异构体和非对映异构体。

在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 III 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



其中

$R^{1''}$  是羟基或烷氧基；

Z 是 C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

m 是 0 或者 1-5 的整数；

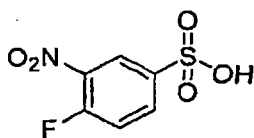
$R^{17}$  和  $R^{17'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^{18}$  是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基或卤素；

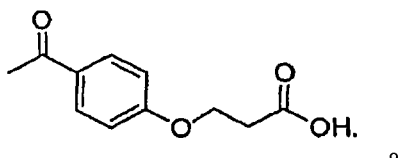
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐。

在一个实施方式中， $R^{17}$  是羟基，Z 是  $SO_2$ ，m 是 0，并且  $R^{18}$  是例如通过硝基和氟取代的双取代芳基。

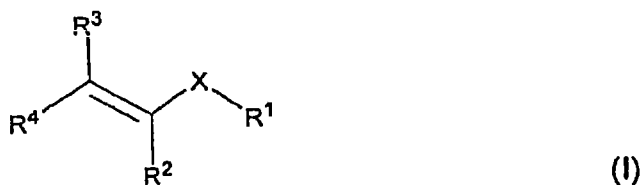
在又一个实施方式，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的式 III 化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法，其中所述式 III 化合物是：



在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的下式化合物治疗或预防所述对象中的血液病的方法：



在又一个实施方式，本发明至少部分涉及式 I 化合物：



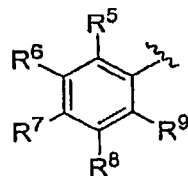
其中

$R^1$  是羟基或烷氧基；

X 是  $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  或  $PO_2$ ；

$R^2$  和  $R^3$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

$R^4$  是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、卤素或

$R^5$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  以形成环；

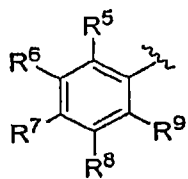
$R^6$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^5$  或  $R^7$  以形成环；

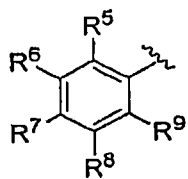
$R^7$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^6$  或  $R^8$  以形成环；

$R^8$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^7$  或  $R^9$  以形成环；

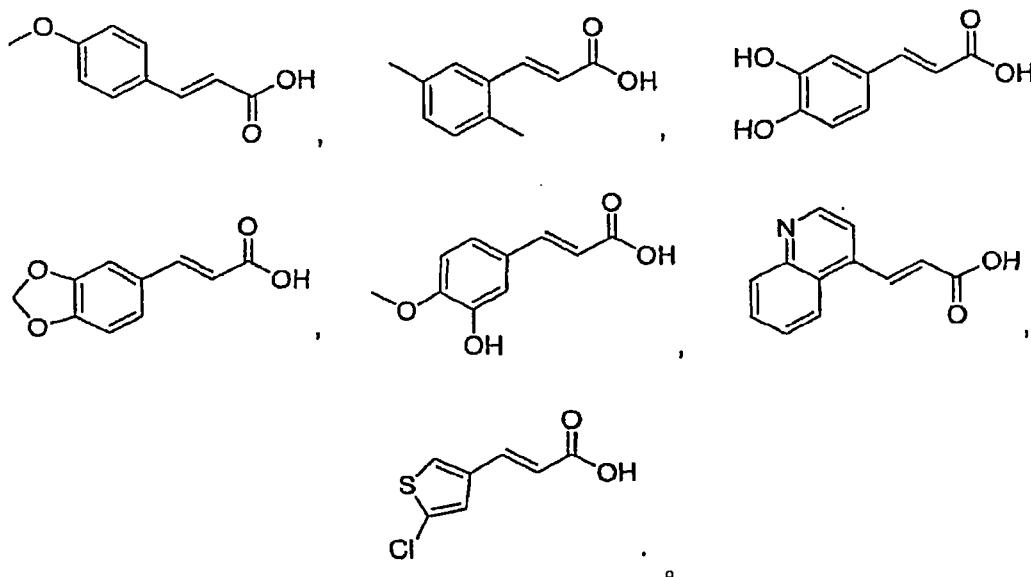
$R^9$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、硝基、卤素或任选地连接至  $R^8$  以形成环；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

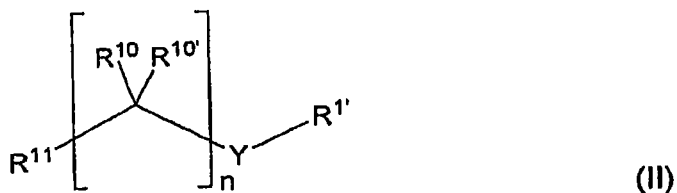


条件是当 R<sup>4</sup> 是  时, R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 每一个都不是氢；并且当 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 每一个都是氢时, R<sup>5</sup> 不是甲氧基；并且当 R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 是氢时, R<sup>6</sup> 不是甲氧基；并且当 R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 是氢时, R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 不是甲氧基；

条件是所述化合物不是下式化合物：



本发明还至少部分涉及式 II 化合物：



其中

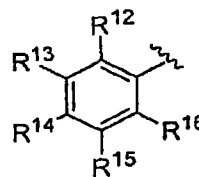
R<sup>1'</sup> 是羟基或烷氧基；

Y 是 C(O)；

*n* 是 0 或从 1 至 5 的整数；

$R^{10}$  和  $R^{10'}$  各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基、杂环基或者任选地接合以形成环；

$R^{11}$  是  $CR^{11'}R^{11''}R^{11''''}$ 、烯基、环烷基、炔基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、羰基烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、硫醇、烷硫基、



芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基、卤素或

$R^{11'}$  和  $R^{11''}$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基、卤素或者  $R^{11'}$  和  $R^{11''}$  任选地接合以形成环；

$R^{11''''}$  是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或卤素；

$R^{12}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基或任选地连接至  $R^{13}$  以形成环；

$R^{13}$  是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、羟基或任选地连接至  $R^{12}$  或  $R^{14}$  以形成环；

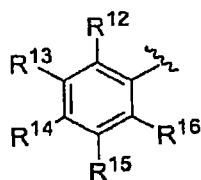
$R^{14}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{13}$  或  $R^{15}$  以形成环；



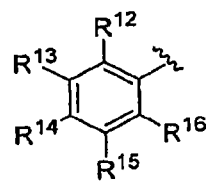
$R^{15}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{14}$  或  $R^{16}$  以形成环；

$R^{16}$  是氢、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、卤素或任选地连接至  $R^{15}$  以形成环；

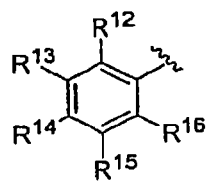
以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；



条件是当  $R^{11}$  是



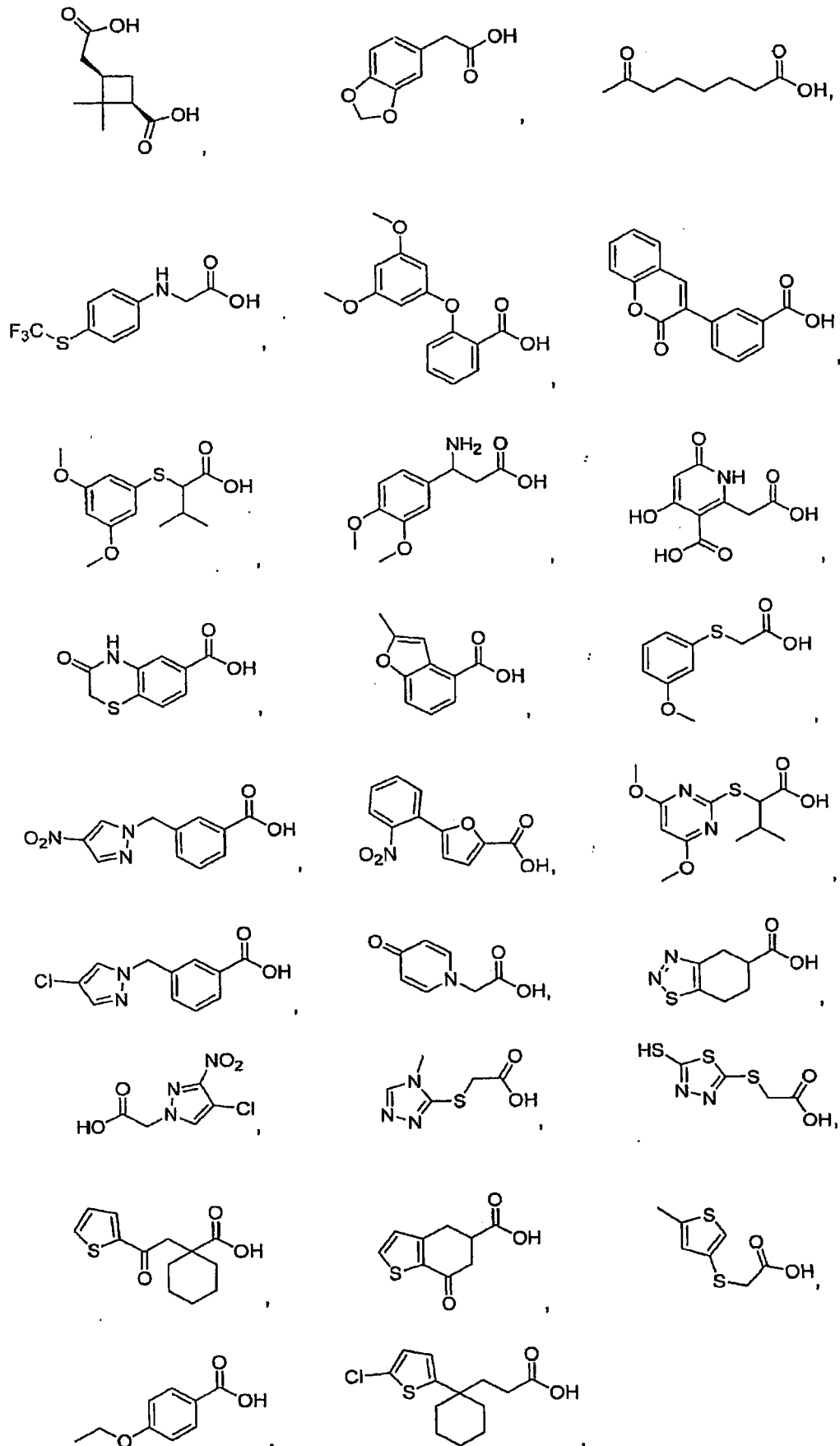
不是氢；并且条件是当  $n$  是 2,  $R^{11}$  是



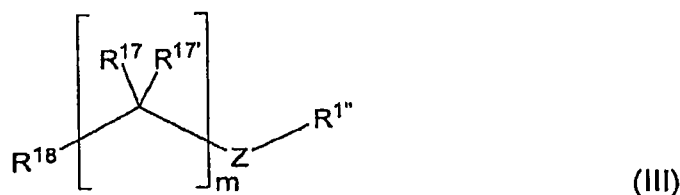
, 而  $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  是氢时, 则  $R^{14}$  和  $R^{15}$  不是甲氧基；并且条件是当  $n$  是 1,  $R^{11}$  是

氧基；

并且条件是所述化合物不是下式的化合物：



在进一步的实施方式，本发明至少部分涉及式 III 化合物：



其中

R<sup>1''</sup> 是羟基或烷氧基；

Z 是 C(S)、SO、SO<sub>2</sub> 或 PO<sub>2</sub>；

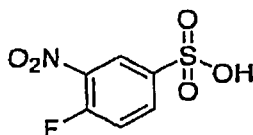
m 是 0 或者 1-5 的整数；

R<sup>17</sup> 和 R<sup>17'</sup> 各自独立是氢、烷基、卤素、羟基、硫醇、烯基、炔基、芳基、酰基、烷氧基、氨基、烷基氨基或杂环基；

R<sup>18</sup> 是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰氨基、烷基氨基、氨基、芳基氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳氧基、硫醇、烷硫基、芳硫基、烯基、杂环基、杂芳基、羟基或卤素；

以及它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体、和药学上可接受的盐；

条件是所述化合物不是：



在一个实施方式中，本发明的化合物不包括在 S. Casteneda 等, *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 35 (2005) 217-226 中描述的化合物。

术语“烷基”包括饱和脂肪族基团，包括直链烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等）、支链烷基（异丙基、叔丁基、异丁基等）、环烷基（脂环族）基团（环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基）、烷基取代的环烷基、和环烷基取代的烷基基团。术语烷基进一步包括烷基基团，其可进一步包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些实施方式中，直链或支链烷基在其骨架中具有 6 个或更少的碳原子（例如对于直链为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>，对于支链为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>），并且更优

选4个或更少。同样,优选的环烷基在它们的环结构中具有3-8个碳原子,并且更优选在环结构中具有5或6个碳。术语C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>包括含有1至6个碳原子的烷基基团。

而且,术语烷基包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”,后者是指具有取代基的烷基部分,所述取代基取代烃骨架的一个或多个碳上的氢。这类取代基可包括例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酸基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。环烷基可被进一步取代,例如用上述的取代基取代。“烷基芳基”或“芳基烷基”部分是用芳基取代的烷基(例如苯甲基(苄基))。术语“烷基”还包括天然和非天然氨基酸的侧链。

术语“芳基”包括这样的基团,包括5-和6-元单环芳族基团,其可包括零至四个杂原子,例如,苯、苯基、吡咯、咪唑、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。而且,术语“芳基”包括多环芳基基团,例如三环、二环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧苯基、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并咪唑、嘌呤、苯并咪唑、氮杂嘌呤或中氮茛。这些在环结构中具有杂原子的芳基基团也可被称为“芳基杂环基”、“杂环基”、“杂芳基”或“杂芳族基团”。芳族环可以在一个或多个环位置用诸如上述的取代基进行取代,例如卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基

基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酸基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。芳基基团也可以与脂环族或非芳香族的杂环基稠合或桥接，以便形成多环(例如 1、2、3、4-四氢化萘)。

术语“烯基”包括在长度和可能的取代上类似于上述烷基的不饱和脂肪族基团，但其包含至少一个双键。

例如，术语“烯基”包括直链烯基基团(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基基团、环烯基(脂环族)基团(环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、烷基或烯基取代的环烯基基团、以及环烷基或环烯基取代的烯基基团。术语烯基进一步包括烯基基团，其包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些实施方式中，直链或支链烯基基团在其骨架上具有 6 个或更少的碳原子(例如对于直链为  $C_2-C_6$ ，对于支链为  $C_3-C_6$ )。同样，优选的环烯基在它们的环结构中具有 3-8 个碳原子，并且更优选在环结构中具有 5 或 6 个碳。术语  $C_2-C_6$  包括含有 2 至 6 个碳原子的烯基基团。

而且，术语烯基包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”，后者是指具有取代基的烯基部分，所述取代基取代烃骨架的一个或多个碳上的氢。这类取代基可包括例如烷基基团、炔基基团、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酸基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。

术语“炔基”包括在长度和可能的取代上类似于上述烷基的不饱和脂肪族基团，但其包含至少一个三键。

例如，术语“炔基”包括直链炔基基团(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支链炔基基团、以及环烷基或环烯基取代的炔基基团。术语炔基进一步包括炔基基团，其包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些实施方式中，直链或支链炔基基团在其骨架上具有6个或更少的碳原子(例如对于直链为C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>，对于支链为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)。术语C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>包括含有2至6个碳原子的炔基基团。

而且，术语炔基包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”，后者是指具有取代基的炔基部分，所述取代基取代烃骨架的一个或多个碳上的氢。这类取代基可包括例如烷基基团、炔基基团、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。

除非另外说明碳的数目，如本文所使用，“低碳烷基”是指如上所定义的烷基基团，但在其骨架结构中具有一至五个碳原子。“低碳烯基”和“低碳炔基”具有例如2-5个碳原子的链长。

术语“酰基”包括含有酰基(CH<sub>3</sub>CO-)或羰基的化合物和部分。它包括取代的酰基部分。术语“取代的酰基”包括酰基基团，其中一个或多个氢原子被例如下列基团取代：烷基基团、炔基基团、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、

氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。

术语“酰氨基”包括这样的部分，其中酰基部分被键合至氨基基团。例如，该术语包括烷基羰氨基、芳基羰氨基、氨基甲酰基和脲基基团。

术语“芳酰基”包括其中芳基或杂芳族部分结合至羰基基团的化合物和部分。芳酰基基团的例子包括苯羧基、萘羧基等。

术语“烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”包括如上所述的烷基基团，其进一步包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮或硫原子，例如氧、氮或硫原子。

术语“烷氧基”包括共价连接至氧原子的、取代的和未取代的烷基、烯基和炔基基团。烷氧基基团的例子包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基基团。取代的烷氧基基团的例子包括卤化烷氧基基团。烷氧基基团可以用诸如下列的基团取代：烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基基团的例子包括但不限于氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯代甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子共价连接至至少一个碳或杂原子上的化合物。术语“烷基氨基”包括其中氮结合到至少一个另外的烷基基团的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子结合到至少两个另外的烷基的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别结合到至少一个或两个芳基的基团。术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指这样的氨基基团，其被结合到至少一个

烷基基团和至少一个芳基基团。术语“烷氨基烷基”或“烷基氨基烷基”是指结合到氮原子的烷基、烯基或炔基，该氮原子也结合至烷基基团。

术语“酰胺”或“氨基羰基”包括含有氮原子的化合物或部分，所述氮原子结合至羰基或硫代羰基上的碳。该术语包括“烷氨基羰基”或“烷基氨基羰基”基团，其包括结合至氨基基团的烷基、烯基、芳基或炔基，该氨基基团结合至羰基基团。它包括芳基氨基羰基基团，其包括结合至氨基基团的芳基或杂芳基部分，所述氨基基团结合至羰基或硫代羰基基团的碳上。术语“烷氨基羰基”、“烯基氨基羰基”、“炔基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“烷羰基氨基”、“烯基羰基氨基”、“炔基羰基氨基”和“芳基羰基氨基”被包括在术语“酰胺”之内。酰胺还包括脲基团(氨基羰基氨基)和氨基甲酸酯(氧代羰基氨基)。

术语“羰基”或“羧基”包括含有用双键连接至氧原子的碳的化合物和部分。羰基可用允许本发明的化合物发挥其目标功能的任何部分进一步取代。例如，羰基部分可以用烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、氨基等取代。含有羰基的部分的例子包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酐等。

术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括含有用双键连接至硫原子的碳的化合物和部分。

术语“醚”包括含有键合至两个不同的碳原子或杂原子的氧的化合物或部分。例如，该术语包括“烷氧基烷基”，其是指共价键合至氧原子的烷基、烯基、或炔基基团，所述氧原子共价键合至另一个烷基基团。

术语“酯”包括含有键合至氧原子的碳或杂原子的化合物和部分，所述氧原子键合至羰基基团的碳。术语“酯”包括烷氧基羧基基团，诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。所述烷基、烯基、或炔基基团如上所定义。

术语“硫醚”包括含有硫原子的化合物和部分，所述硫原子键合至两个不同碳或杂原子。硫醚的例子包括但不限于烷硫代烷基、烷硫代烯基、和烷硫代炔基。术语“烷硫代烷基”包括其中烷基、烯基、或炔基基团键合至硫原子的化合物，所述硫原子键合至烷基基团。类似地，术语“烷硫代烯基”和“烷硫代炔基”指其中烷基、烯基、或炔基键合至硫原子的化合物或部分，所述硫原子共价键合至炔基。



术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”包括具有-OH 或-O的基团。

术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤化”一般指其中所有氢原子都被卤素取代的部分。

术语“多环基(polycyclyl)”或“多环基团(polycyclic radical)”是指其中两个或更多个碳由两个邻接环共有的两个或更多个环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基基),例如所述环是“稠环”。通过非邻接原子连接的环被称为“桥接”环。所述多环的每一个环可用上述的取代基取代,例如卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、烯基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基基、烷基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。

术语“杂原子”包括除了碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。

术语“环”指环烷基或芳基,如这些术语在本文中所使用和定义。

术语“前体药物部分”包括能够在体内代谢的部分以及在体内可有利地保持酯化或以其它方式保护的部分。优选地,前体药物部分通过酯酶或通过其它机理在体内被代谢成羟基基团或其它有利的基团。前体药物及其应用的例子在本领域中是熟知的(参见,例如 Berge 等(1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。前体药物可以在化合物的最后分离和纯化期间原位进行制备,或通过单独使游离酸形式的纯化化合物或羟基与合适的酯化剂反应加以制备。羟基基团可通过用羧酸处理而被转化成酯。前体药物部分的例子包括取代的和未取代的、支化的或无支链的低碳烷基酯部分(例如丙酸酯)、低碳烯基酯、二低碳烷基-氨基低碳-烷基酯(例如二甲基氨基乙基酯)、酰氨基低碳烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯)、酰

氧基低碳烷基酯 (例如新戊酰氧基甲基酯)、芳基酯(苯酯)、芳基-低碳烷基酯(例如苄酯)、取代的 (例如用甲基、卤素、或甲氧基取代基取代的) 芳基和芳基-低碳烷基酯、酰胺、低碳-烷基酰胺、二-低碳烷基酰胺和羟基酰胺。

将注意到, 本发明的一些化合物的结构包括不对称碳原子, 从而可能以外消旋混合物或以分离的异构体形式存在。因此, 可以理解, 除非另外指出, 源于这种不对称性的异构体 (例如, 所有对映异构体和非对映异构体) 被包括在本发明的范围内。这类异构体可以通过传统分离技术和通过立体化学控制合成以基本上纯的形式获得。而且, 在本申请中讨论的结构以及其它化合物和部分也包括它们的所有互变异构体。

本发明至少部分涉及通过向对象施用有效量的本发明的化合物(例如式 I、II、III 或本文中另外描述的化合物, 包括分离的对映异构体或非对映异构体)来治疗或预防所述对象中的血液病的方法。

术语“治疗”包括治愈以及改善状况——疾病或病症例如血液病——的至少一个症状。因此, 血液病或其至少一个症状的预防在本文中也考虑在内。

术语“血液病”包括可通过施用本发明的化合物(例如式 I、II、III 或本文中另外描述的化合物)进行治疗、预防或以另外的方式改善的疾病。血液病是血液和血液形成器官的任何疾病。术语血液病包括营养性贫血(例如缺铁性贫血、缺铁性咽下困难、普-文二氏综合征、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏性贫血、内因子引起的维生素 B<sub>12</sub> 缺乏性贫血、恶性贫血、叶酸盐缺乏性贫血和其它营养性贫血); 骨髓增生异常综合征; 由化疗、放射或其它药剂或疗法导致的骨髓败坏或贫血; 溶血性贫血 (例如酶病症引起的贫血、磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏引起的贫血、蚕豆病、谷胱甘肽代谢障碍引起的贫血、糖酵解酶障碍引起的贫血、核苷酸代谢障碍引起的贫血以及未指明酶障碍引起的贫血); 珠蛋白生成障碍性贫血 ( $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血、 $\delta\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血特征、遗传性胎儿血红蛋白持续(HPFP)和未指明珠蛋白生成障碍性贫血); 镰状细胞病 (危象性镰状细胞性贫血、无危象性镰状细胞性贫血、双杂合性镰状形成病症、镰状细胞特性和其它镰状细胞病); 遗传性溶血性贫血 (遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞性贫血、其它血红蛋白病和其它指

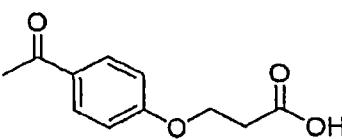
明的遗传性溶血性贫血，例如口形红细胞增多)；获得性溶血性贫血(例如药物诱发性自身免疫性溶血性贫血，其它自身免疫性溶血性贫血，例如温型自身免疫性溶血性贫血、药物诱发性非自身免疫性溶血性贫血、溶血性尿毒症综合征和其它非自身免疫性溶血性贫血例如微血管病性溶血性贫血)；再生障碍性贫血(例如获得性单纯红细胞再生障碍(幼红细胞减少症)、其它再生障碍性贫血例如全身再生障碍性贫血和范科尼贫血、急性出血后贫血和慢性病中的贫血)；凝血不良(例如播散性血管内凝血(去纤维蛋白综合征))，遗传性 VIII 因子缺乏(血友病 A)，遗传性 IX 因子缺乏(克里斯马斯病)和其它凝血不良，例如冯维勒布兰德氏病、遗传性 XI 因子缺乏(血友病 C)、紫癜(例如血小板功能异常(qualitative platelet defects)和格兰兹曼氏病(Glanzmann's disease))、嗜中性白细胞减少、粒细胞缺乏症、多形核嗜中性粒细胞的功能性疾病、白细胞的其它疾病(例如嗜曙红细胞增多、白细胞增多、淋巴细胞增多、淋巴细胞减少、单核细胞增多和浆细胞增多)；脾脏疾病；高铁血红蛋白血症；血液和血液形成器官的其它疾病(例如家族性红细胞增多症、继发性红细胞增多、原发性血小板增多和嗜碱粒细胞增多)；血小板减少；传染性贫血；再生障碍性或再生不良性贫血；血红蛋白 C、D 和 E 病、勒卜氏血红蛋白病、以及 HbH 和 HbS 病；失血、放疗或化疗引起的贫血，或者放疗或化疗引起的血小板减少和中性白细胞减少；铁粒幼细胞贫血；骨髓病性贫血；抗体介导性贫血；和某些涉及淋巴网状组织和网状组织细胞系统的疾病(例如朗氏细胞组织细胞增多病、嗜酸细胞性肉芽肿、汉-许-克病(Hand-Schüller-Christian disease)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症和感染相关性噬血细胞综合征)。

在一个实施方式中，经施用于对象以治疗血液病，式 I、II、III 或本文中另外描述的化合物刺激胎儿血红蛋白生成、血细胞生成、红细胞生成、髓细胞生成和/或嗜中性粒细胞生成。在一个实施方式中，式 I、II、III 或另外描述的化合物被施用给所述对象，以联合一种或多种细胞因子治疗血液病。在一个实施方式中，细胞因子选自 IL-3、GM-CSF、G-CSF、干细胞因子(SCF)和 IL-6。

在本发明的治疗方法中，本发明的一种或多种化合物可以被单独施用给对象，或者更典型地，本发明的化合物将与传统赋形剂混合、作为药物

组合物的一部分进行给药，所述赋形剂即适合于肠胃外给药、经口给药或其它期望给药的药学上可接受的无机或有机载体物质，其不与活性化合物发生有害反应并且不有害于其受者。

在另一个实施方式中，本发明至少部分涉及有效量的式 I、式 II、式 III

或  的化合物和它们的外消旋物、分离的对映异构体或非对映异构体以及药学上可接受载体的药物组合物。

术语“药学上可接受载体”包括能够与本发明的化合物（一种或多种）共施用并使两者发挥其目标功能例如治疗或预防血液病的物质。合适的药学上可接受载体包括但不限于水、盐溶液、醇、植物油、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、芳香油、甘油单脂肪酸酯和甘油二脂肪酸酯、petroethral 脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。该药物制剂可进行灭菌，并且如果期望，可与助剂混合，所述助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物等不与本发明的活性化合物进行有害反应的物质。

本质上是碱性的本发明化合物能够与各种无机和有机酸形成很多种盐。可用于制备本质上是碱性的本发明化合物的药学上可接受酸加成盐的酸是那些形成非毒性酸加成盐的酸，所述非毒性酸加成盐即含药学上可接受阴离子的盐，例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、glucaronate、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和 palmoate[即，1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]盐。尽管这类盐对于施用给对象例如哺乳动物而言必须是药学上可接受的，但是首先从反应混合物中以药学上不可接受的盐分离本发明的化合物，然后通过用碱性试剂处理而将后者简单转化回游离碱化合物并随后将后者游离碱转

化成药学上可接受的酸加成盐在实践中也经常是需要的。本发明的碱性化合物的酸加成盐容易通过用基本上等量的、在水性溶剂介质或合适的有机溶剂例如甲醇或乙醇中的、选择的无机酸或有机酸处理该碱性化合物进行制备。经小心蒸发溶剂，容易获得期望的固体盐。未在前述实验部分中具体描述的本发明的其它化合物的制备可利用对于本领域普通技术人员明显的上述反应的组合进行。

本质上是酸性的本发明的化合物能够形成很多种碱式盐。可被用作制备本质上是酸性的本发明化合物的药学上可接受碱式盐的试剂的化学碱是那些与这类化合物形成无毒性碱式盐的碱。这类无毒性碱式盐包括但不限于那些衍生于诸如碱金属阳离子（例如钾和钠）和碱土金属阳离子（例如钙和镁）的药学上可接受阳离子的盐、铵或水溶性胺加成盐诸如 N-甲基葡糖胺（葡甲胺）、以及低碳链烷醇铵和药学上可接受有机胺的其它碱式盐。本质上是酸性的本发明化合物的药学上可接受碱加成盐可以通过常规方法利用药学上可接受阳离子而形成。因此，这些盐可通过用期望的药学上可接受阳离子的水溶液处理本发明的化合物并将形成的溶液蒸发至干——优选在减压下进行——而容易地进行制备。可选地，本发明的化合物的低碳烷基醇溶液可与期望金属的醇盐混合，并且溶液随后被蒸发至干。

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可通过经口、肠胃外或局部途径而被施用。一般而言，这些化合物最期望以有效剂量施用，这取决于所治疗的对象的体重和状况以及所选择的具体给药途径。根据所治疗的对象的种类和其对所述药物的个体反应，以及根据所选择的药物制剂的类型和进行这类给药的时间期限和间隔，可以进行各种变化。

本发明的药物组合物可单独施用或与其它已知的治疗对象——例如哺乳动物——的血液病的组合物联合。优选的哺乳动物包括猫、狗、猪、大鼠、小鼠、猴、猩猩、狒狒和人。在一个实施方式中，所述对象患有血液病。在另一个实施方式中，所述对象处于患血液病的风险中。

术语“联合”已知的组合物旨在包括本发明的组合物和已知组合物的同时给药；本发明组合物的首先给药，然后是已知组合物的给药；和已知组合物的首先给药，然后是本发明组合物的给药。任何在本领域中已知的用于治疗血液病的治疗组合物可用于本发明的方法中。

本发明的化合物可通过前述途径的任何一种进行单独给药或联合药理学上可接受载体或稀释剂进行给药，并且给药可以以单剂量或多剂量进行。例如，本发明的新的治疗剂可以以很多种不同的剂型有利地给药，即它们可以以片剂、胶囊、锭剂、含片、硬糖、粉剂、喷雾剂、乳剂、油膏剂、栓剂、凝胶剂、凝胶、糊剂、洗剂、软膏剂、水混悬液、注射液、酞剂、糖浆剂等形式与各种药理学上可接受的惰性载体联合。这类载体包括固体稀释剂或填料、无菌水介质和各种无毒性有机溶剂等。而且，口服药物组合物可以被适当甜化和/或调味。一般而言，本发明的药理学上有效的化合物在这类剂型中按重量计以大约 5.0%至大约 70%的范围的浓度水平存在。

对于经口施用，含有各种赋形剂诸如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸的片剂可与各种崩解剂例如淀粉（并优选玉米、马铃薯或木薯淀粉）、藻酸和某些配位硅酸盐一起使用，连同如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶的造粒粘结剂一起。此外，诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石的润滑剂对于压片目的通常非常有用。相似类型的固体组合物也可被用作明胶胶囊中的填料；就此而论，优选的材料还包括乳糖（lactose）或乳糖（milk sugar）以及高分子量聚乙二醇。当水混悬液和/或酞剂期望用于经口施用时，活性成分可与各种增甜剂或调味剂、着色剂或染料、以及——若需要——还有乳化剂和/或悬浮剂混合，连同诸如水、乙醇、丙二醇、甘油和它们的各种类似组合。

对于肠胃外施用(包括腹膜内、皮下、静脉内、皮内或肌内注射)，本发明的治疗化合物在芝麻油或花生油中或在含水丙二醇中的溶液可以被利用。如果需要，该水溶液应当被适当缓冲（优选大于 8 的 pH），并且首选使液体稀释剂是等渗的。这些水溶液适于静脉内注射目的。油性溶液适合于关节内、肌内和皮下注射目的。通过本领域普通技术人员熟知的标准制药技术，容易在无菌条件下制备这些溶液。对于肠胃外应用，合适的制剂的例子包括溶液，优选油性或水性溶液以及混悬液、乳液或埋植剂，包括栓剂。治疗化合物可以以多剂型或单剂型进行无菌配制，例如被分散在液体载体诸如常用于注射剂中的无菌生理盐水或 5%葡萄糖盐水溶液。

此外，当治疗皮肤炎症时局部施用本发明的化合物也是可能的。局部施用方法的例子包括经皮、颊部或舌下应用。对于局部应用，治疗化合物

可被适当混合入药理学上惰性的局部载体，例如凝胶、软膏、洗液或乳膏。这类局部载体包括水、甘油、乙醇、丙二醇、脂肪醇、甘油三酯、脂肪酸酯或矿物油。其它可能的局部载体是液体石蜡、棕榈酸异丙酯、聚乙二醇、95%乙醇、5%聚氧乙烯单月桂酸酯水溶液、5%十二烷基硫酸钠水溶液等。此外，如需要，诸如抗氧化剂、湿润剂、粘度稳定剂等也可被加入。

对于肠内应用，特别合适的是具有滑石和/或糖类载体粘结剂或类似物的片剂、锭剂或胶囊，载体优选是乳糖和/或玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。糖浆剂、酏剂或类似物可被使用，其中利用了增甜载体。缓释组合物可以被配制，包括其中活性成分例如通过微胶囊化、多重包衣等用可差异降解的包衣进行衍生的那些缓释组合物。

可以理解，在给定治疗中使用的活性化合物的实际优选的量将根据所采用的具体化合物、所配制的具体组合物、应用模式、具体给药部位等而变化。对于给定给药方案的最适给药速率可以由本领域普通技术人员使用关于前述教导进行的常规剂量测定试验加以确定。

一般而言，用于治疗的本发明的化合物可以以现有疗法中使用的多个剂量施用给对象。例如，本发明的一种或多种化合物的合适的有效剂量将在每日每千克受者体重 0.01 至 100 毫克的范围内，优选在每日每千克受者体重 0.1 至 50 毫克的范围内，更优选在每日每千克受者体重 1 至 20 毫克的范围内。需要的剂量被每日一次适当地施用，或者多个亚剂量例如 2 至 5 个亚剂量在一天中以合适的间隔或其它合适的方案进行施用。

还将理解，对于本发明化合物的施用，通常将采取常规已知的预防措施，以确保在正常使用环境下它们的功效。特别是当用于体内治疗人和动物时，医生应当采取所有合理的预防措施，以避免常规已知的抵触和毒性效应。

而且，本发明还涉及式 I、II、III 化合物或本文另外描述的化合物在制备药物中的应用。所述药物可包括药学上可接受载体并且所述化合物具有有效量，例如治疗血液病的有效量。

发明例证

实施例 1:

### 胎儿血红蛋白的小分子诱导物的鉴定

使用计算机建模技术，鉴定胎儿血红蛋白的小分子诱导物。

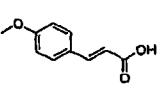
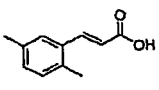
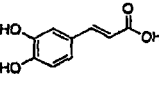
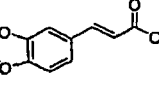
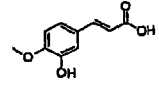
利用 FLO 分子建模软件的 TFIT 模块，构建药效团。假设羧酸以模拟方式结合至受体，因此，通过施加 5 kJ 叠加能量约束 (superimposition energy constraint) 偏置羧基氧的叠加。在计算中使用五百次 TFIT 迭代。

TFIT 产生了低能叠加的集合。具有最紧密重叠的叠加被取出来作为初始药效团模板。测试该药效团，以判断它能否区分活性和无活性化合物。TFIT 被首先用于确定药效团和已经在以前的研究中被鉴定为在  $\beta/\gamma$ -珠蛋白启动子驱动报道基因测定中无活性的四种化合物之间的最佳匹配。

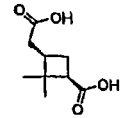
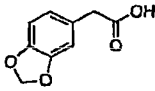
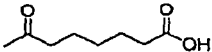
接下来，TFIT 被用于确定在  $\beta/\gamma$ -珠蛋白启动子驱动报道基因测定中有活性的五种另外的化合物将如何好地匹配所述模板。所述模板被用于设计和选择新的测试化合物。化合物从可利用的化合物数据库中进行选择，并通过用 TFIT 将它们拟合至所述模板上加以评价。

通过所述建模产生的化合物在  $\beta/\gamma$ -珠蛋白启动子驱动报道基因测定中进行测试，并发现在该测定中具有统计学上显著的活性 (表 1)。在表 1 中所示的所有化合物具有在约 100%-200%之间的  $\gamma$  珠蛋白启动子诱导百分比 (%) (在未处理对照之上)。

表 1

化合物代码	结构
A	
B	
C	
D	
E	



化合物代码	结构
H	
I	
J	

其次，通过改进原始药效团模板，在药效团周围构建“假”受体。通过添加最有活性的新化合物中的两种，构建新模板。主要就化合物含有的另外的结构信息方面选择化合物。

“使用” FLO 构建“假 (pseudo)”结合位点。该“假”结合位点由选择来与配体形成氢键的官能团以及将模拟所述结合位点的疏水表面的官能团组成。胍基被选择来与配体的酸性基团形成氢键。吡咯基被用于模拟结合位点氢键供体。这些基团位于模板分子附近并且以 10 kJ 约束被锚定于化学上互补配体原子。FLO 的“模拟 (pseudo)”程序自动用丙烷填充剩余的体积，以模拟结合位点的疏水表面。该结构接下来经受若干轮的动力学。

一旦模板原子被除去，则丙烷壳体、吡咯基和胍基表示受体结合位点。为确保适度的结合位点柔性，允许结合位点的原子随着分子机械力场移动，并施加额外的平坦良性约束 (flat well constraint) [半径 0.5 Å，二次惩罚 20 kJ/Å<sup>2</sup>]。

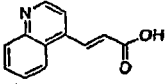
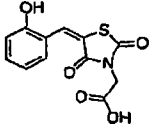
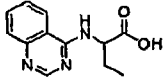
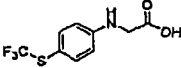
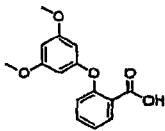
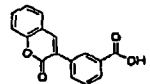
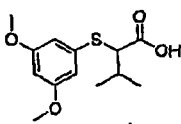
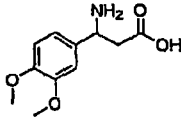
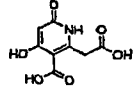
为测试该“假”结合位点，使用 FLO+ 的对接模块 SDOCK+，二十个化合物（在  $\beta/\gamma$ -珠蛋白启动子驱动报道基因测定中，14 个有活性，而 6 个无活性）被对接入结合位点模型。对于每种对接的构象，FLO+ 使用由接触能、氢键合能、极性去溶剂化、暴沸、内能和熵组成的经验评分函数计算预测的结合自由能。对于大多数活性化合物，预测的自由能（报道为  $\Delta G$  或  $-\log K_i$ ）落在 6.6 和 6.9 之间，其中氢键合能在 7.4 和 8.9 kJ/mol 之间。四种

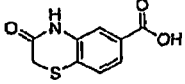
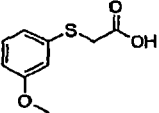
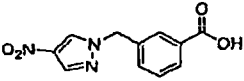
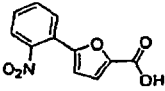
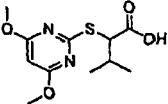
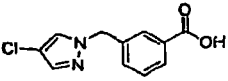
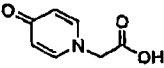
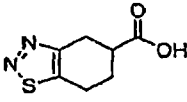
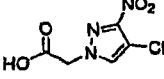
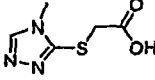
无活性化合物的 $pI$ 值范围在 5.6 至 6.2, 其中氢键合能在 5.6 和 7.0 kJ/mol 之间。 $pI$ 和氢键合能组合被用于区分活性化合物和无活性化合物。

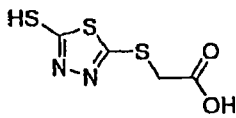
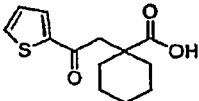
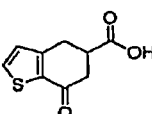
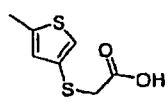
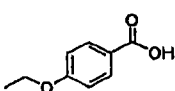
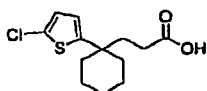
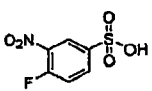
然后, 待筛选化合物选自 13,000 个商业可得化合物的数据库。仅选择带有酸性基团且少于 24 个重原子的分子, 得到 630 个化合物。使用 SDOCK+, 将这些化合物对接入结合位点。使用 FLO+, 对结合模式进行评分, 并且每种化合物的最好的 10 种构象被保留, 用于视觉检验。

使用 $pI$ 和氢键合能作为标准, 选择 30 个化合物进行体外测试。这些化合物的得分范围在 $pI$  5.1 (氢键合能 -8.1 kJ/mol)至 $pI$  8.8 (氢键合 9.4 kJ/mol)。这些化合物的二十六个被获得并测试。表 2 示出了所述二十六个化合物的 $\beta/\gamma$ -珠蛋白启动子驱动报道基因测定结果。“\*”表示 $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导相对于未处理对照增加 80-100%; “\*\*”表示 $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导相对于未处理对照增加 100%-200%; 而“\*\*\*”表示 $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导相对于未处理对照增加超过 200%。

表 2

化合物 代码	结构	% $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导 (高于未处理对照)
F		***
K		*
M		**
N		***
O		*
P		***
Q		**
R		***
S		**

化合物 代码	结构	% $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导 (高于未处理对照)
T		**
V		**
W		**
X		**
Y		**
Z		**
AA		**
AB		**
AC		**
AD		**

化合物代码	结构	% $\gamma$ -珠蛋白启动子诱导 (高于未处理对照)
AE		**
AF		*
AG		**
AH		**
AI		**
AJ		**
AK		**

## 实施例 2:

### 胎儿珠蛋白 mRNA 表达的体外刺激

该实施例证明, 通过报道基因测定和分子建模预测具有活性的测试化合物在体外培养的细胞中产生胎儿( $\gamma$ )珠蛋白 mRNA 的显著增加。而且, 所需的浓度(5-40 微摩尔浓度)显著低于前代诱导物所需的浓度(100-200 微摩尔浓度), 这使得这些化合物更适合于治疗和药理组合物。

通过 RT-PCR 分析对照和从脐带血培养的处理的类红细胞集落中的  $\gamma$ -珠蛋白 mRNA。

相比于未处理对照水平，采用每个化合物的胎儿珠蛋白 mRNA 的诱导（增加）被示于下面的表 3 中。化合物 Y 的 R 对映异构体证明了胎儿珠蛋白诱导作用，而 S 对映异构体在（相同的）3 种培养物中的 2 种中不诱导胎儿珠蛋白。

表 3: 胎儿珠蛋白 mRNA 的增加

化合物	所需浓度， 微摩尔浓度	高于对照的平均 变化%	阳性应答数
M	5	70	4/6
P	20	86	6/6
2-甲基-1-苯并咪 喃-4-羧酸	5	46	6/6
V	5	50	6/6
W	40	368	5/6
3-(5-氯代噻吩-3- 基)丙烯酸	30	50	
Y 外消旋混合物	5	20	1/3
Y + R	5	67	2/3
Y - S	5	-2	1/3

这些胎儿珠蛋白诱导水平高于先前报道诱导剂进行的诱导，并且在较低的浓度下发生，即，这些试剂具有较高的效力。

在相关的研究中，检测若干种候选化合物的相关荧光素酶报道基因诱导、 $\gamma$ -珠蛋白基因诱导和 F 细胞生成。检测化合物的相对体外  $\gamma$ -珠蛋白基因报道分子刺激如下：化合物 P > M > W = R = Y。检测化合物的相对体外  $\gamma$ -珠蛋白基因诱导如下：P > R = M > Y > W >。检测化合物的相对体外 F 细胞生成如下：W > Y > R > M > P。F 细胞生成的相对效力如下：R > M > Y > P > W。

### 实施例 3:

#### 对类红细胞和髓样细胞体外生长的效应

该实施例证明, 通过报道基因测定和分子建模预测具有活性的测试化合物在类红细胞和髓样细胞集落数方面或者在各种培养条件下从各种来源的体外培养的细胞中表达胎儿珠蛋白的细胞比例方面产生显著增加。类似于本文描述的其它体外测试, 这些生物效应所需的浓度(5-40 微摩尔浓度)显著低于前代诱导物所需的浓度(100-200 微摩尔浓度), 这使得这些化合物更适合于治疗和药理组合物。

在该分子模型中被预测为  $\gamma$ -珠蛋白诱导物的化合物在一系列测定中评价其活性: 1) 通过胎儿珠蛋白基因启动子的刺激活性(该作用可改善镰状细胞病和  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血), 和 2) 对刺激类红细胞或髓样细胞生长和增殖的任何效应, 该作用可治疗血细胞缺乏。

在高水平(例如 3U/ml 的促红细胞生成素)或降低水平(在降低量 (0.5 U/ml) 而不是 3 U (或 3000 mU)/ml——其对于这些实验系统而言是标准的——的促红细胞生成素存在下, 通过对发展中的集落进行计数, 评价 BFU-E 细胞增殖)的造血生长因子存在或不存在的条件下, 从人的脐带血或若干类型的外周血, 在半固体或两相混悬培养基中培养类红细胞爆发集落形成单位(Erythroid burst-forming units (BFU-E)) (祖红细胞)和集落形成单位粒细胞-巨嗜细胞(colony-forming units granulocyte-macrophage (CFU-GM)) (髓样细胞集落)。对来源于下列的样品进行实验: 1)  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者, 其在基线处(和在未处理的对照培养中)表达不同水平的胎儿珠蛋白并代表多种潜在个体应答, 2) 正常脐带血样品, 其在基线处(以及在未处理的对照培养中)表达 40-50%的胎儿珠蛋白, 3) 分离自正常成人外周血的 CD34+细胞, 其在未处理的对照培养中和基线处表达低水平的胎儿珠蛋白, 和 4) 镰状细胞病患者的外周血, 所述患者接受羟基脲治疗。这些生物样品在刺激人患者表达胎儿珠蛋白方面提供了一定范围的潜在难度。

实验 1: 在存在或不存在(+/-)所述测试化合物的情况下, 对造血集落进行计数, 并比较于在造血生长因子单独存在的条件下从同一对象发展而来的集落(未处理的对照集落), 并通过 FACScan 分析对表达胎儿珠蛋白的细胞(F-细胞)的比例进行分析。化合物 M、N、P、R、T、2-甲基-1-

苯并呋喃-4-羧酸、V、W、X、Y、Z、F 和 3-(5-氯代噻吩-3-基)丙烯酸在与胎儿珠蛋白 mRNA 诱导所需的相同低浓度下都导致 F-细胞比例显著增加，高于未处理对照中的 F-细胞百分比，以及在所述化合物存在下，导致类红细胞集落数的增加。

**实验 2:** 在无任何测试化合物（对照）而仅有优化组的造血生长因子的情况下或者在测试化合物 M、P、T、2-甲基-1-苯并呋喃-4-羧酸、V、W、X、Y、AK、AC 或 AI 之一存在的情况下，从珠蛋白生成障碍性贫血患者培养类红细胞集落。相比于在仅有优化组的生长因子的情况下培养的匹配对照培养，所有所列测试化合物都增加了集落数。集落数得以增加，超出对照培养(%BFU-E/对照) 25%至 230%之间。每一所列测试化合物在至少 5 个不同患者的血液中进行测试，并且差异在统计学上显著。

在相关的研究中，从脐带血培养的 BFU-E 在存在或不存在化合物 M、P、R、T、W、Y、Z、AI、F 或 3-(5-氯代噻吩-3-基)丙烯酸的情况下进行测试。相比于对照，所述测试化合物都诱导集落数的增加。在该研究中，所述测试化合物比起在相同来源的对照培养中多 50-250%的集落。

**实验 3:** 相比于对照——来自同一个体的未处理的髓样细胞集落，代表性的新化合物 M、W、X、Y 和 AI 也刺激髓样细胞集落的生成。在具有活性炭吸附胎牛血清、 $\beta$ -巯基乙醇、BSA 的 IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Media) 甲基纤维素培养基中，在其中不添加生长因子来支持髓细胞生成的培养中，建立对照集落。在与类红细胞集落增加所需的浓度相同的浓度的新化合物存在下培养的脐带血中，观察到从新髓样细胞集落的 30-75%的增加。

**实验 4:** 从成人血液培养的一类红细胞是低-HbF 表达的，并且在珠蛋白表达方面最难以改变。本实验分析了在代表性测试化合物存在或不存在的条件下从成人血液培养的一类红细胞。

通过在 Flt-3 配体、肝细胞因子(SCF)和 IL-3 中培养纯化的 CD34+细胞若干天，然后在 EPO 中生长 14 天，产生类红细胞。为了处理，细胞如上在 T75 瓶中培养，然后在第 8 天分入多个瓶中，并开始用测试化合物进行处理。化合物 P 或其它测试化合物从储存液中进行稀释，其中微升体积的储存液被加入每一培养瓶中，得到最终工作浓度。每两天通过血细胞计数



器计数对细胞进行计数。利用 RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen)和使用 IQ SybrGreen Supermix 在 Opticon Monitor 仪(MJ Research)上进行的 qRT-PCR, 每两天从  $10^6$  个细胞收集 RNA。一式三份测定样品, 并使用 Larionov 等人建议的方法分析从该仪器得到的原始数据, 其中  $\beta$ -肌动蛋白和 G3PD 作为对照进行测定(持家基因)。使用 35 x 4.6 mm; 3 mm PolyCAT A 柱(Nest Group), 通过阳离子交换 HPLC, 进行血红蛋白的分离, 如以前由 Cheryl Rognerud 和 Ching-Nan Ou 所述并由柱生产商所概述。

使用  $\alpha$ -珠蛋白、 $\beta$ -珠蛋白、 $\gamma$ -珠蛋白、 $\beta$ -肌动蛋白和 B3PD 的已知序列, 设计 QPCR 引物。设计引物以跨过至少一个外显子。

结果表明, 类红细胞在类红细胞期的第 12-14 天达到高峰。相比于单独用促红细胞生成素培养的对照细胞, 在 20 mM 化合物 P 存在下, 细胞计数得以增加。不同剂量的化合物 P 的比较表明, 对  $\alpha$ -珠蛋白的生成/表达没有影响, 但在同一剂量下存在  $\beta$ -珠蛋白生成的互逆降低, 伴随胎儿珠蛋白 mRNA 表达的增加。活性特异于诱导  $\gamma$  (胎儿)珠蛋白, 其中  $\beta$ -珠蛋白互逆下降。血红蛋白 F 蛋白水平以化合物 P 剂量依赖性的方式增加, 其中相比于来自同一对象、仅具有一个类红细胞分化周期的未处理对照培养, 在 100 微摩尔浓度的化合物 P 下产生的胎儿珠蛋白表达增加 19 倍。

实验 5: 在另外的研究中, 在仅添加生长因子的情况下或在添加测试化合物的情况下, 评价从脐带血样培养的一类红细胞(红细胞)集落的比较生长。

比较在仅具有标准生长因子的条件下(对照)或在添加有测试化合物或丁酸精氨酸(AB) (AB 导致减少的集落数)的条件下从脐带血样培养的一类红细胞集落的生长。在添加测试化合物下, 利用相同的生长因子(EPO 和 II-3), 从同一样品建立对照和测试培养。所测试的化合物是 M、P、R、T、W、Y、Z、A1、F 和 3-(5-氯代噻吩-3-基)丙烯酸。以前显示为阳性增殖剂的两种化合物被包括在内, 用于比较。除了化合物 A1 和 3-(5-氯代噻吩-3-基)丙烯酸, 所有测试化合物都导致红细胞集落数增加, 超过对照数目的至少 25%, 并且是统计学上显著的。这些结果表明, 所述测试化合物甚至在最大生长因子的条件下和在无贫血的情况下都刺激红细胞生成。

**实验 6:** 来自接受羟基脲(HU)——一种化疗剂, 其抑制骨髓生长并降低红细胞生成——治疗的 4 例镰状细胞病患者的外周血的类红细胞集落被单独培养, 或在添加测试化合物 M、P、2-甲基-1-苯并咪喃-4-羧酸、V、W、Y (外消旋混合物) 或 A1 的情况下进行培养。L-精氨酸被添加作为中性对照, 并对类红细胞集落数没有影响。丁酸精氨酸 (AB)、乙酸苯酯(PA)和羟基脲(HU)的加入导致类红细胞集落数相比于对照条件下降。

如在下面的表 5 中所概述, 测试化合物 M、P、2-甲基-1-苯并咪喃-4-羧酸、V、W、Y(外消旋混合物)或 A1 (以表 5 中所示的浓度) 的加入导致类红细胞集落数的增加, 超出对照条件至少 25%。用\*标记的化合物显著不同。2-甲基-1-苯并咪喃-4-羧酸和化合物 V 需要额外的样品进行统计学评价, 但在 3/3 个不同的患者培养物中具有阳性效应。这些结果表明测试化合物特别是在贫血和骨髓抑制的状况下刺激类红细胞生成。

表 5: 相对于仅含有生长因子的对照条件, 来自镰状细胞患者+/-测试化合物的类红细胞集落生长变化%

化合物	浓度, 微摩尔浓度	相对于对照的 变化%	有效应数/无效 应数	P-值
L-精氨酸 (中性对照)	150	-3	3/5	0.6, 不显著
AB (丁酸精氨酸)	100	-29	5/6	0.019
PA 乙酸苯酯	100	-10	5/7	0.2
M*	1	+58	5/5	0.035
P*	100	+32	7/7	0.016
2-甲基-1-苯并 咪喃-4-羧酸	10	+51	3/3	0.1
V	10	+35	3/3	0.09
W*	40	+47	5/5	0.048
Y 外消旋混合	50	+47	6/7	0.024

物*				
Al*	30	+51	4/5	0.04
羟基脲	20	-33	2/2	0.58

总之，在该实施例描述的实验表明，代表性的测试化合物在类红细胞和髓样细胞集落数方面或者在与血液病症——包括贫血、镰状细胞性贫血和  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血——相关的培养条件下从各种来源的体外培养的细胞中表达胎儿珠蛋白的细胞比例方面产生显著增加。

#### 实施例 4:

##### 非人灵长类模型中的体内功效

在非人灵长类模型中评价化合物 P、Y 和 W，以评价这些候选化合物在刺激胎儿珠蛋白表达或红细胞生成中的功能活性。如下所述，这些研究证明了所述化合物诱导胎儿珠蛋白表达或红细胞生成的有力体内活性。

幼年狒狒被插入静脉和动脉导管，并每日切开静脉放出一设定量的血液，以从基线正常血红蛋白水平(12-13 g/dl)维持其中血红蛋白水平为 7.0-7.5 g/dl 的贫血。输注生理盐水，以代替抽出的血液量。这种程度的静脉切开放血术每 10-20 天更换血量。

在施用测试化合物之前和之后，分析基线贫血的胎儿珠蛋白 mRNA。珠蛋白链蛋白合成确认该 mRNA 结果。

在稳定水平的贫血建立之后，测试化合物被每日施用一次，或静脉内或经口施用，并且经由动脉导管抽出血液，以通过 HPLC-MS 进行珠蛋白 mRNA 分析或血浆中测试化合物分析。从血浆水平建立药物动力学曲线，并且确定测试化合物的口服利用度（比较 IV 和口服血浆水平之间的曲线下面积）。

化合物 M (100mg/kg)、P (25mg/kg)、2-甲基-1-苯并咪唑-4-羧酸 (100mg/kg)、W (100mg/kg)和 Y (10mg/kg)的药物动力学曲线表明，这些化合物在可耐受的单口服剂量之后很好地保持在治疗水平之上 >8 小时。人等效剂量为狒狒剂量的 20-50%。分别需要非常低剂量的化合物 P (25 mg/kg) 和化合物 Y (10 mg/kg)。以前报道的化合物通常要求 100-500 mg/kg/剂量，以诱导胎儿珠蛋白。化合物 Y 还特别不产生不期望的高初始爆发水平

(initial burst level)并持续 24 小时以上。人等效剂量为狒狒剂量的 10-20%。因此，对于化合物 Y，人等效剂量为 1-2 mg/kg——一个对于药物组合物非常有利的剂量。

在贫血狒狒中的化合物 P 和化合物 Y 治疗诱导出 3 至 6 倍  $\gamma$ -珠蛋白 mRNA 表达。前代化合物通常仅诱导 2 倍胎儿珠蛋白 mRNA。

在进一步的体内研究中，化合物 AK、Y 和 M 在狒狒中进行评价，并且在可耐受的低剂量下表现出胎儿珠蛋白表达的显著增加。如前面实施例所示，这 3 个化合物都刺激类红细胞体外增殖，并在经口施用后具有有利的药物动力学曲线。所述化合物被施用给贫血狒狒，并研究其对胎儿珠蛋白诱导——已知其减轻镰状细胞性贫血和  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血的病理——的药效学效应。

在贫血狒狒 5002 中，通过 RNase 保护测定的基线胎儿珠蛋白 mRNA 为非- $\alpha$  珠蛋白的 26%。在以 5 mg/kg/剂量的化合物 Y 治疗的情况下，胎儿珠蛋白 mRNA 增加至非- $\alpha$  珠蛋白的 48%——相对于基线水平增加了 85%。利用 50 mg/kg 的化合物 AK 的治疗诱导出 51%的胎儿珠蛋白 mRNA 增加——相对于基线水平增加了 96%。40 mg/kg 化合物 M 的治疗诱导出 67%的胎儿珠蛋白 mRNA 增加——相对于基线水平增加了 257%。人等效剂量为这些剂量的 20%，或者分别为 1 mg/kg、10 mg/kg 或 8 mg/kg。因此，这 3 个化合物非常适合于剂量为人类患者能够容易耐受的药物组合物。

在相关的研究中，化合物 P 在静脉放血的贫血狒狒中进行评价，显示出无胎儿珠蛋白基线表达以及 100%的珠蛋白表达为  $\beta$  珠蛋白。利用化合物 P 的治疗产生 7% 胎儿珠蛋白的诱导，并伴随着  $\beta$  珠蛋白表达的下降。

这些发现表明，这些化合物是治疗  $\beta$  血红蛋白病和珠蛋白生成障碍性贫血的优秀候选物。

#### 实施例 5:

在体内转基因小鼠模型中胎儿珠蛋白表达的诱导

该实施例证明，化合物 W 增加了转基因小鼠模型中人胎儿珠蛋白 mRNA 表达和血细胞比容。

含有人胎儿珠蛋白基因和微基因座控制区(LCR)的转基因小鼠未接受治疗(对照)或者用测试化合物治疗,并且 $\gamma$ -珠蛋白 mRNA 通过 RT-PCR 进行分析。通过每天一次、每周 5 天、IP 注射 2 周,化合物 W 被施用给用微-LCR-201  $\gamma$ -珠蛋白基因启动子进行基因改造的小鼠,并且  $\gamma$ -珠蛋白 mRNA 通过 qPCR 进行测定。每周分析一次血细胞比容。在对照小鼠和化合物 W 治疗的小鼠之间人胎儿珠蛋白 mRNA 表达和血细胞比容的显著差异在初步实验中被发现,如在下面的表 4 中所概述。

表 4: 在转基因小鼠中通过化合物 W 诱导  $\gamma$ -珠蛋白

研究处理	$\gamma$ -珠蛋白 mRNA/S16 (平均相对单位)	血细胞比容
无	1508	51 +/- 0.45
化合物 W	3418	57 +/- 3
P-值, 配对 t-检验	< 0.05	< 0.05

#### 实施例 6:

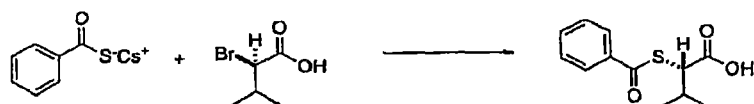
化合物 Y 对映异构体的合成



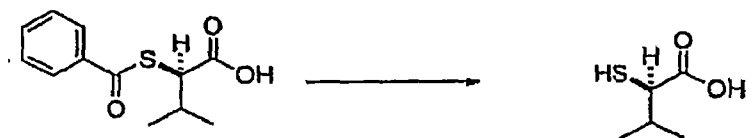
硫代苯甲酸铯 向硫代苯甲酸 (50.0 g, 361.8 mmol) 在甲醇 (362 mL) 中的溶液在 5 分钟内分批加入  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (130 g, 398 mmol)。所产生的混合物被搅拌 10 分钟, 直到所有固体溶解。所产生的溶液在旋转蒸发器 (rotovap) 上浓缩。用 500 mL 丙酮稀释固体残余, 并过滤出白色固体 ( $\text{CsHCO}_3$ )。重复该过程两次, 以确保所有  $\text{CsHCO}_3$  被除去。然后, 浓缩丙酮, 以提供硫代苯甲酸铯 (Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3664), 为黄色固体 (81.5 g, 83%);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.25 - 7.38 (m, 3 H), 8.09 (dd,  $J = 1.4, 8.2$  Hz, 2 H)。



(R)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸. 向(S)-(-)-2-溴-3-甲基丁酸 (4.20 g, 23.2 mmol)在 DMF (41 mL)中的溶液加入硫代苯甲酸铯 (6.08 g, 22.5 mmol)。混合物在室温下搅拌 20 h。所产生的溶液用醚(200 mL)稀释, 并用 H<sub>2</sub>O (4 x 40 mL)洗涤。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)醚层, 并浓缩。通过己烷重结晶粗残余, 提供(R)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸, 为浅黄色固体(4.05 g, 75%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 11.9 (br s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.8, 20.6, 30.5, 53.1, 127.6, 128.8, 133.9, 136.3, 177.9, 190.3; IR (纯样(neat)) 3100, 2967, 1709, 1669 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +95.6 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。所有光谱数据与以前公布的相同(Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3664)。



(S)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸. 向(R)-(+)-2-溴-3-甲基丁酸 (4.20 g, 23.2 mmol)在 DMF (41 mL)中的溶液加入硫代苯甲酸铯 (6.08 g, 22.5 mmol)。混合物在室温下搅拌 20 h。所产生的溶液用醚(200 mL)稀释, 并用 H<sub>2</sub>O (4 x 40 mL)洗涤。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)醚层, 并浓缩。通过己烷重结晶粗残余, 提供(S)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸, 为浅黄色固体(3.89 g, 72%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 12.0 (br s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.8, 20.6, 30.5, 53.1, 127.6, 128.8, 133.9, 136.3, 177.9, 190.3; IR (纯样) 3100, 2967, 1709, 1669 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -94.2 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

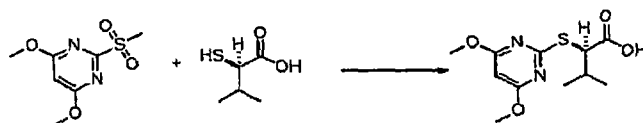


(R)-2-巯基-3-甲基丁酸. 向(R)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸(4.05 g, 17.0 mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 mL)中的溶液加入 3 M 含水 NH<sub>4</sub>OH (68 mL)。混合物在室温下搅拌 3 h。所产生的溶液用 2 M KOH 水溶液 (68 mL)稀释并用

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 70 mL)洗涤, 以除去苯甲酰胺。然后, 水层用浓 HCl 水溶液酸化至 pH 2, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 70 mL)萃取。有机萃取液被干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 以提供(*R*)-2-巯基-3-甲基丁酸, 为白色固体(2.10 g, 92%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.96 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 3.13 (dd, *J* = 8.1, 9.7 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.3, 20.8, 32.6, 48.8, 179.8; IR (纯样) 3100, 2966, 1705 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +41.0 (c 1, 醚)。



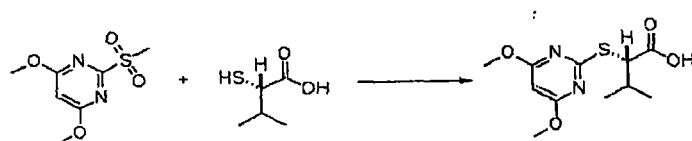
(*S*)-2-巯基-3-甲基丁酸. 向(*S*)-2-苯甲酰基硫代-3-甲基丁酸(3.89 g, 16.3 mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL)中的溶液加入 3 M 含水 NH<sub>4</sub>OH (65 mL)。混合物在室温下搅拌 3 h。所产生的溶液用 2 M KOH 水溶液 (65 mL)稀释并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 65 mL)洗涤, 以除去苯甲酰胺。然后, 水层用浓 HCl 水溶液酸化至 pH 2, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 65 mL)萃取。有机萃取液被干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 以提供(*S*)-2-巯基-3-甲基丁酸, 为白色固体(2.00 g, 91%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.96 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 3.13 (dd, *J* = 8.1, 9.7 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.3, 20.8, 32.6, 48.8, 179.8; IR (纯样) 3100, 2966, 1705 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -40.2 (c 1, 醚)。



(*R*)-化合物 Y

(*R*) - 化合物 Y. 向(*R*)-2-巯基-3-甲基丁酸 (2.10 g, 15.6 mmol)加入 NaOH 水溶液 (1.0 M, 在 H<sub>2</sub>O 中, 37.6 mL, 37.6 mmol)。混合物在室温下搅拌 10 分钟。所产生的溶液冷却至 0 °C, 用 DMF (20 mL)稀释, 并且加入在 DMF (10 mL)中的 4, 6-二甲氧基-2-(甲磺酰)嘧啶 (3.42 g, 15.6 mmol) (稍微改变的 Fukuda, S.; Akiyoshi, Y.; Hori, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4768 的步骤; 4, 6-二甲氧基-2-(甲磺酰)嘧啶可从 Aldrich 商购获得)。将混合物温热至

室温，并搅拌 1 h。所得到的溶液用 2 M HCl 猝灭，并用乙酸乙酯萃取。组合的萃取液用盐水洗涤，进行干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。通过硅胶色层法进行纯化(梯度柱，乙酸乙酯-己烷，1 : 5  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  1 : 0)，提供(*R*)-化合物 Y，为白色晶体 (3.77 g, 88%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.17 ( $J = 6.4$  Hz, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 3.89 (s, 6 H), 4.16 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.1, 20.9, 30.1, 54.4, 54.9, 86.5, 169.4, 170.9, 177.9; IR (纯样) 3050, 2964, 1710, 1581, 1557  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +127.2$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。



(*S*)-化合物 Y

(*S*) - 化合物 Y. 向(*S*)-2-巯基-3-甲基丁酸 (2.00 g, 14.9 mmol)加入 NaOH 水溶液 (1.0 M, 在  $\text{H}_2\text{O}$  中, 35.8 mL, 35.8 mmol)。混合物在室温下搅拌 10 分钟。所产生的溶液冷却至 0  $^{\circ}\text{C}$ ，用 DMF (20 mL)稀释，并且加入在 DMF (10 mL)中的 4, 6-二甲氧基-2-(甲磺酰)嘧啶<sup>2,3</sup> (3.25 g, 14.9 mmol)。将混合物温热至室温，并搅拌 1 h。所得到的溶液用 2 M HCl 猝灭，并用乙酸乙酯萃取。混合的萃取液用盐水洗涤，进行干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。通过硅胶色层法进行纯化(梯度柱，乙酸乙酯-己烷，1 : 5  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  1 : 0)，提供(*S*)-化合物 Y，为白色晶体(3.65 g, 90%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.17 ( $J = 6.4$  Hz, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 3.89 (s, 6 H), 4.16 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.1, 20.9, 30.1, 54.4, 54.9, 86.5, 169.4, 170.9, 177.9; IR (纯样) 3050, 2964, 1710, 1581, 1557  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -127.3$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。

#### 实施例 7:

##### 化合物 Y 的 S 对映异构体的选择性活性

化合物 Y 以外消旋混合物天然存在，并具有上文所述的高度有利的 PK 性质。本文所描述的实验证明了化合物 Y 的 S 对映异构体显著刺激类红细



胞增殖，而 R 对映异构体不刺激细胞增殖。化合物 Y 的 R 对映异构体具有刺激胎儿珠蛋白表达的活性（见表 3）。

化合物 Y-S 对映异构体的增殖活性在从下列 3 种个体来源的外周血培养的类红细胞集落中进行体外测试：服用羟基脲并且其内源性红细胞生成受到抑制的镰状细胞性贫血患者、正常成人对象以及两个脐带血样品。用单独的低浓度促红细胞生成素 (0.5 U/ml) 以及用化合物 Y 的一种或另一种对映异构体或外消旋混合物，或者用高浓度的 EPO (3 单位/ml = 3000 mU/ml、其是正常生理浓度的 100-倍) 建立类红细胞培养。

以高 EPO 建立的培养比用低 EPO 的外消旋混合物或低 EPO 的 R 对映异构体多产生了 25-45% (平均 35%) 的集落。加入同一浓度的化合物 Y 的 S-对映异构体比外消旋混合物(范围 38-50%) 多产生平均 45% 的类红细胞集落。因此，S 对映异构体证明了体外刺激类红细胞集落增殖的活性。

#### 实施例 8:

##### 分子作用机理

不受理论束缚，认为本文描述的化合物通过新的高度特异的分子作用机理起作用，如下文进一步阐述。

红细胞 *kruppel* 样因子——EKLF，是一种哺乳动物  $\beta$ -珠蛋白基因开关的必需转录因子，并且它通过结合其锌指至启动子而特异性地激活成人  $\beta$ -珠蛋白基因的转录。已表明，对于由本文所述化合物激活  $\gamma$  珠蛋白基因而言，转录因子 EKLF 是必需的。以前认为 EKLF 主要激活  $\beta$  (成人) 珠蛋白基因。通过本文描述的化合物，转录因子 EKLF 被主动募集至  $\gamma$  珠蛋白基因启动子。人 SWI/WNF 复合体是一种遍在多聚复合体，其通过以 ATP 依赖性方式重塑核小体结构来调节基因表达。SWI/SNF 复合体含有两种核心 ATPase——BRG1 或 BRM——之一。这些复合体能够与序列特异性转录因子相互作用，以或促进或抑制靶基因活化，取决于启动子临近序列 (promoter context) 和复合体含量。SWI/SNF 复合体染色质修饰核心 ATPase Brg1 对于通过本文描述的化合物进行  $\gamma$  珠蛋白诱导而言是必需的。Brg1——辅激活物 SWI/SNF 复合体染色质修饰核心 ATPase，通过本文所述的化合物被主动募集至  $\gamma$  珠蛋白启动子，并且这种募集依赖于 EKLF 的存在。

评价两种化合物：化合物 P 和 W。原代类红细胞暴露于高效力诱导物——化合物 P，导致启动子的高度乙酰化替代阻抑复合体 HDAC3、NCoR，尤其是从胎儿珠蛋白基因启动子替代。此外，暴露于该化合物诱导红细胞 kruppel 样因子(EKLF)和 Brahma 相关基因 1 (Brg1) ATPase 蛋白募集至  $\gamma$  珠蛋白基因启动子，导致  $\gamma$  珠蛋白基因的选择性转录激活。这是一种对于胎儿( $\gamma$  珠蛋白)基因启动子的选择性效应，不产生普遍的上位效应或者对  $\beta$  珠蛋白启动子的任何效应——如其它试剂往往引起的。转录因子 EKLF 和重塑复合物 Brg1 和 Pol II 变成结合至与基因活化有关的启动子。相比之下，对于  $\beta$  珠蛋白基因启动子不存在效应。这些化合物因此单独对珠蛋白基因启动子产生高度特异的激活效应，这对于促使  $\beta$  珠蛋白基因疾病的治疗是有益的，并且提供了导向分子活性。

### 等同物

本领域普通技术人员将认识到或只是使用常规实验就能够确定本文描述的具体步骤的许多等同物。这类等同物被认为在本发明的范围之内并被下列权利要求所覆盖。整个申请中引用的所有参考文献、专利和专利申请的内容通过引用而被并入。这些专利、申请和其它文件的合适的成分、过程和方法可被选择用于本发明及其实施方式。