



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101460472 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 17

(21) 申请号 200780020349. X

(22) 申请日 2007. 03. 28

(30) 优先权数据

60/786, 690 2006. 03. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 12. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2007/001103 2007. 03. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/110627 EN 2007. 10. 04

(73) 专利权人 维斯塔实验室有限公司

地址 新加坡新加坡

(72) 发明人 克劳德·M·维希克

珍妮特·E·里卡德

查尔斯·R·哈林顿 戴维·霍斯利

约翰·M·D·斯托雷 科林·马歇尔

詹姆斯·P·辛克莱

托马斯·C·巴德利

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 279/20(2006. 01)

A61K 31/5415(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5220009 A, 1993. 06. 15, 全文.

CN 1179829 A, 1998. 04. 22, 全文, 特别是说明书第 17 页第 28- 第 20 页第 26 行.

CN 1496404 A, 2004. 05. 12, 全文, 特别是说明书第 21 页第 22 行 - 第 23 页第 21 行, 第 25 页第 24-27 行.

审查员 赵霞

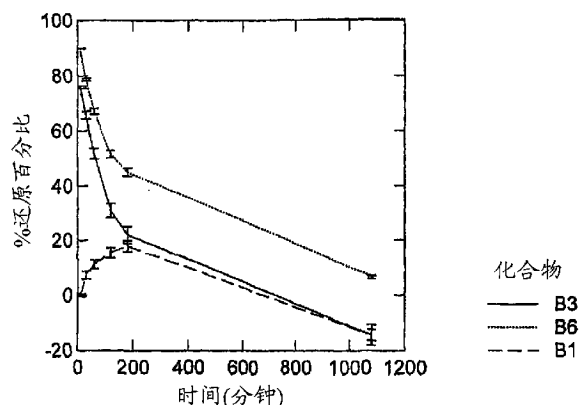
权利要求书2页 说明书53页 附图4页

(54) 发明名称

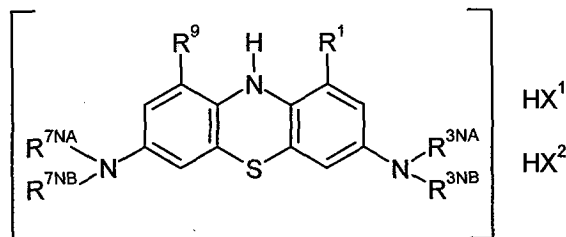
3,7- 二氨基 -10H- 吩噻嗪盐及其用途

(57) 摘要

本发明总体上涉及吩噻嗪化合物领域;更具具体地, 本发明涉及经稳定还原的吩噻嗪化合物, 特别是涉及具有如下结构式的特定 3,7- 二氨基 -10H- 吩噻嗪 (DAPTZ) 化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物。这些化合物用做药物, 例如用作治疗 τ 蛋白病如阿尔茨海默氏病的药物, 也可用作相应氧化铈药物 (例如甲基铈氯化物, MTC) 的前药。



1. 化合物或其可药用盐, 其中所述化合物选自下式表示的化合物:



其中:

R^1 和 R^9 各自独立地选自: $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地选自: $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地选自: $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基; 以及

HX^1 和 HX^2 各自独立地选自: HCl 、 HBr 、 HNO_3 和 H_2SO_4 。

2. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 或 $-CF_3$ 。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 或 $-Et$ 。

4. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 和 R^9 相同。

5. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 。

6. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$ 。

7. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{3NA} 和 R^{3NB} 相同。

8. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$ 。

9. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{7NA} 和 R^{7NB} 相同。

10. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 条件是 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的至少一个不是 $-Et$ 。

11. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 条件是:

如果: R^1 和 R^9 各自为 $-H$;

则: R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自不是 $-Et$ 。

12. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地选自: $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$ 和 $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ 。

13. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同, 并选自: $-NMe_2$ 和 $-NEt_2$ 。

14. 权利要求 1、11 和 12 任一所述的化合物或其可药用盐, 其中 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同。

15. 权利要求 1 和 11-13 任一所述的化合物或其可药用盐, 条件是: $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自不是 $-NEt_2$ 。

16. 权利要求 1 和 11-13 任一所述的化合物或其可药用盐, 其中 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同, 并选自: $-NMe_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$

和 $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ 。

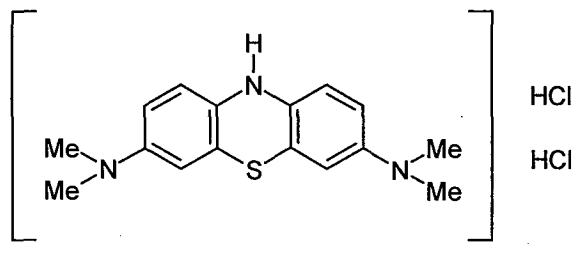
17. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自为: $-NMe_2$ 。

18. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 HX^1 和 HX^2 各自独立地为单质子酸。

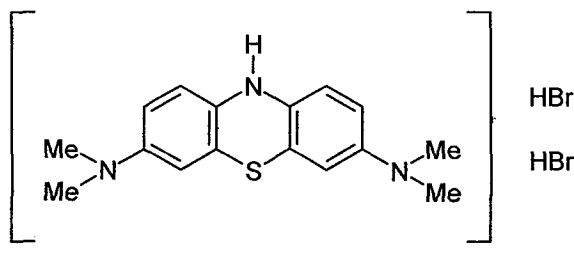
19. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 HX^1 和 HX^2 各自为 HCl。

20. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 HX^1 和 HX^2 各自为 HBr。

21. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物具有下式:



22. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物具有下式:



23. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物上的一个或多个碳原子为 ^{13}C 。

24. 一种药物组合物, 该药物组合物含有权利要求 1-22 任一所述的化合物或其可药用盐, 和可药用载体或稀释剂。

25. 权利要求 24 所述的药物组合物, 其为含有 20 至 300mg 所述化合物或其可药用盐的剂量单位。

26. 权利要求 25 所述的药物组合物, 其为片剂或胶囊。

27. 权利要求 25 或 26 所述的药物组合物, 其含有约 30、60、100、150 或 200mg 所述化合物或其可药用盐。

28. 一种制备药物组合物的方法, 包括将根据权利要求 1-22 任一所述的化合物或其可药用盐与可药用载体或稀释剂混合。

29. 一种逆转和 / 或抑制蛋白聚集的体外方法, 包括将所述蛋白与有效量的权利要求 1-22 任一所述的化合物或其可药用盐接触。

30. 一种灭活体外样品中的病原体的方法, 包括将权利要求 1-22 任一所述的化合物或其可药用盐引入到所述样品中, 然后将所述样品暴露于光下。

31. 一种组合物, 其含有至少 50、60、70、80、90、95、97、98 或 99wt% 的基本纯化形式的权利要求 1-22 任一所述的化合物或其可药用盐。

3,7- 二氨基 -10H- 吩噻嗪盐及其用途

[0001] 本申请与 2006 年 3 月 29 日提交的美国专利申请 60/786,690 相关;在此整体引入美国专利申请 60/786,690 的内容,作为参考。

技术领域

[0002] 本发明总体上涉及吩噻嗪化合物领域;更具体地涉及一些经稳定还原的吩噻嗪化合物,特别是涉及某些 3,7- 二氨基 -10H- 吩噻嗪 (DAPTZ) 化合物,例如 N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双(盐酸)化合物和 N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双(氢碘酸)化合物。这些化合物用作药物,例如用于治疗 τ 蛋白病 (tauopathy),如阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease),以及这些化合物也作为相应的氧化钼药物(例如,甲基钼氯化物, MTC) 的前药。

背景技术

[0003] 为了更详细地描述和充分公开本发明及本发明相关领域的现状,本申请引用了多篇专利和出版物。各参考文献通过参考全文引入本说明书中,每篇参考文献应视为被单独专门地引入作为参考。

[0004] 在整个说明书(包括随附权利要求书)中,除非另有说明,术语“包含(或包括)”应理解为包括所指出的整数或步骤,或整数组或步骤组,同时也不排除任何其它整数或步骤,或整数组或步骤组。

[0005] 必须指出的是,除非另有说明,否则说明书和随附权利要求书中出现的名词包括其单数和复数形式。因此,“药物载体”包括两种或多种这种载体的混合物,依此类推。

[0006] 本文中的范围通常表达为从“约”一特定数值和/或至“约”另一数值。当用这样的范围表达时,另一个实施方案包括从一特定值和/或至另一特定值。类似地,当数值前用“约”表示其为近似值时,前缀“约”的使用应该理解为该具体数值形成了另一个实施方案。

[0007] 痴呆病的症状以蛋白结构(例如 β -淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结(NFTs))在受感染的患者的脑中细胞内和/或细胞外沉淀物的进行性累积为特征。这些损伤的出现大部分与病理性神经元纤维变性和脑萎缩有关,也和认知缺损有关(参见如 Mukaetova-Ladinska, E. B 等人,2000, Am. J. Pathol., 卷 157, No. 2, 623-636 页)。据披露,甲基钼氯化物(MTC)和其它二氨基吩噻嗪类化合物在这类疾病中作为蛋白聚集抑制剂,所述疾病即其中蛋白发生病理性聚集的疾病(参见,例如 WO 96/30766 和 WO 02/055720)。

[0008] 甲基钼氯化物(MTC)目前用于治疗高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)(这是一种当血液不能向身体需要氧的地方输送氧时发生的疾病)。MTC 也用作医学染料(例如,在手术前或手术过程中对身体特定部位进行染色);用于诊断(例如用作指示染料检测尿液中存在的特定化合物);温和的泌尿器官抗菌剂;粘液表面刺激物;用于治疗 and 预防肾结石;用于诊断和治疗黑素瘤。

[0009] MTC 已经用来治疗疟疾,用于单独治疗(参见如 Guttman, P. 和 Ehrlich, P., 1891, “Über die Wirkung des methylenblau bei malaria,” Berl. Klin. Wochenschr.,

第 28 卷,第 953-956 页)或与氯喹联合用于治疗疟疾(参见如 Schirmer, H. 等人,2003,“Methylene blue as an antimalarial agent,”Redox Report, 第 8 卷,第 272-275 页;Rengelshausen, J. 等人,2004,“Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria,”European Journal of Clinical Pharmacology,第 60 卷,第 709-715 页)。人类患有的疟疾是由如下疟原虫属的四种原生动物中的一种导致的:恶性疟原虫 (*P. falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、卵形疟原虫 (*P. ovale*) 或三日疟原虫 (*P. malariae*)。所有种类疾病都是通过受感染的雌性阿诺菲力滋蚊 (*Anopheles mosquito*) 的叮咬传播的。偶尔会通过血液传播、器官移植传播、针头共用传播或先天地由母亲传染给胎儿。世界范围内有 300-500 百万疟疾感染者,每年约有 1 百万人死于该疾病。然而,耐药性是主要的因素,并且对于恶性疟原虫来说耐药性尤其显著,恶性疟原虫是导致几乎所有疟疾-相关死亡的主要疟原虫种类。目前推荐使用的、用于预防疟疾的药物或药物联合包括氯喹/盐酸氯胍、甲氟喹、多西环素和伯氨喹。

[0010] MTC(商品名 **Virostat®**, Bioenvision Inc., New York) 具有强效的体外杀病毒活性。具体地, **Virostat®** 在实验室级测试中能有效抗病毒如 HIV 和西尼罗河病毒 (West Nile Virus)。西尼罗河病毒感染 (WNV) 是感染中枢神经系统的潜在严重疾病。大部分感染者没有呈现出明显的症状或轻度流感样症状如发热 或头痛。150 人中约有 1 人会发展成严重症状包括震颤、惊厥、肌无力、视觉丧失、麻木、瘫痪或昏迷。通常, WNV 是由感染蚊子叮咬传播的,但也可通过输血传播、器官移植传播、母乳喂养传播或妊娠期间由母亲传染给孩子。

[0011] **Virostat®** 目前也出于临床试验阶段,用于治疗慢性丙型肝炎 (Hepatitis C)。慢性丙型肝炎是肝脏的病毒感染。HCV 病毒是急性肝炎和慢性肝病的主要病因,所述肝病包括肝硬化和肝癌。HCV 主要是通过与人类血液直接接触传播的。全世界范围内的 HCV 感染的主要病因是未经筛选的输血、没有经充分灭菌的针头和注射器的重复使用。世界卫生组织已经声明丙型肝炎是全球健康问题,世界人口的约 3% 感染了 HCV,并且因地域的不同而发生显著变化。据估计,该疾病在美国的发病率为 1.3% 或约 350 万人患有该疾病。埃及约有 6200 万人口,是世界上丙型肝炎发病率最高的国家,据估计该国家的约 6200 万人中超过 20% 感染了该疾病。

[0012] 当 MTC 与光联合使用时, MTC 能阻止核酸 (DNA 或 RNA) 的复制。血浆、血小板和红细胞不含有核 DNA 或 RNA。当将 MTC 引入到血液成分中时,其穿过细菌细胞壁或病毒膜到达核酸结构的内部。经光活化后,该化合物随之与病毒或细菌病原体的核酸结合,从而阻止 DNA 或 RNA 的复制。由于 MTC 可使病原体灭活,因此其具有减少试验仍然检测不出来的病原体传播带来的危险的潜力。

[0013] MTC 的口服和非肠道制剂可在美国通过商业渠道获得,商品名通常为 Urolene Blue®。

发明内容

[0014] 本发明一方面涉及特定化合物,特别是涉及特定 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪 (DAPTZ) 化合物。

[0015] 本发明另一方面涉及含有本申请所述 DAPTZ 化合物和可药用载体或稀释剂的组合物。

[0016] 本发明另一方面涉及含有本申请所述 DAPTZ 化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

[0017] 本发明另一方面涉及制备药物组合物的方法,包括将本申请所述的 DAPTZ 和可药用载体或稀释剂混合。

[0018] 本发明另一方面涉及逆转和 / 或抑制蛋白聚集 (aggregation of protein) 的方法 (如 τ 蛋白、突触核蛋白等),例如,逆转和 / 或抑制与神经变性疾病和 / 或临床痴呆有关的蛋白聚集,所述方法包括将所述蛋白与有效量的本申请所述 DAPTZ 化合物接触。所述方法可在体内进行或在体外进行。

[0019] 本发明另一方面涉及治疗或预防受试者的疾病的方法,包括向受试者给药预防有效量的或治疗有效量的本申请所述 DAPTZ 化合物,优选采用药物组合物形式。

[0020] 本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物在通过治疗而用于治疗或预防人体或动物体 (例如疾病症状) 的方法中的用途。

[0021] 本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

[0022] 在一个实施方案中,所述疾病为蛋白聚集疾病 (disease of protein aggregation)。

[0023] 在一个实施方案中,所述疾病为 τ 蛋白病,如神经病变性 τ 蛋白病,如阿尔茨海默氏病。

[0024] 在一个实施方案中,所述疾病为皮肤癌如黑素瘤。

[0025] 在一个实施方案中,所述疾病为病毒、细菌或原生动物疾病症状,如丙型肝炎、HIV、西尼罗河病毒 (WNV) 或疟疾。

[0026] 本发明另一方面涉及使样品 (如血液或血浆样品) 中的病原体灭活的方法,包括如下步骤:将本发明所述的 DAPTZ 化合物加到所述样品中,然后将所述样品暴露到光下。

[0027] 本发明另一方面涉及试剂盒,该试剂盒含有 (a) 置于合适的容器和 / 或合适的包装中的本申请所述的 DAPTZ 化合物,优选为药物组合物;和 (b) 使用说明书,例如指示如何给药所述化合物的书面说明书。

[0028] 本领域技术人员能够理解的是,本发明某一方面涉及的特征和优选实施方案也与本发明另一方面相关。

附图说明

[0029] 图 1 是如下三种化合物各自的还原形式的百分比 (%) 对时间 (分钟) 的曲线图,所述三种化合物为: B1 (MTC)、B3 (N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)) 和 B6 (N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢碘酸)), 利用 665nm 处的吸光度来测定。

[0030] 图 2 为三种化合物 B1、B3 和 B6 各自的还原形式的百分比 (%) 对时间 (分钟) 的曲线图,利用 610nm 处的吸光度来测定。

[0031] 图 3A 显示了 20 分钟后三种化合物各自水溶液样品的紫外 / 可见光吸收波谱,所述化合物为: B1 (空心圆点 (open circles), 最大在 605nm)、B3 (空心方块 (open squares), 最大在 660nm 处) 和 B6 (空心三角形 (open triangles), 最大在 660nm 处)。

[0032] 图 3B 显示了 3 个小时后三种化合物各自水溶液样品的紫外 / 可见光吸收波谱, 所述化合物为 :B1(空心圆点, 最大在 605nm 处)、B3(空心方块, 最大在 605nm 处) 和 B6(空心三角形, 最大在 605nm 处)。

[0033] 图 3C 显示了 28 个小时后三种化合物各自水溶液样品的紫外 / 可见光吸收波谱, 所述化合物为 :B1(空心圆点, 最大在 605nm 处)、B3(空心方块, 最大在 605nm 处) 和 B6(空心三角形, 最大在 605nm 处)。

[0034] 图 4 显示了 N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 的晶体结构。

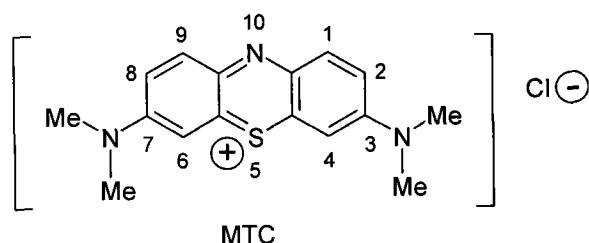
[0035] 图 5 显示了 N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 的侧面视图。

[0036] 图 6 显示了晶体中 N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 分子的一个螺旋柱 (helical column) 部分。

具体实施方式

[0037] 甲基铈氯化物 (MTC) (也已知称作次甲蓝 (Methylene blue, MB) ; 美蓝 (methylthionine chloride) ; 四甲基硫堇氯化物 (tetramethylthionine chloride) ; 3,7- 双 (二甲基氨基) 吩噻嗪 -5- 鎓氯化物 ; C. I. 碱性蓝 9 ; 四甲基硫堇氯化物 ; 3,7- 双 (二甲基氨基) 吩噻嗪鎓氯化物 ; 亚甲蓝 (Swiss blue) ; C. I. 52015 ; C. I. 亚甲蓝 8 (C. I. Solvent Blue 8) ; 苯胺紫 (aniline violet) ; 和 Urolene **Blue®**), 其为具有如下结构式的低分子量 (319.86)、水溶性、三环有机化合物 :

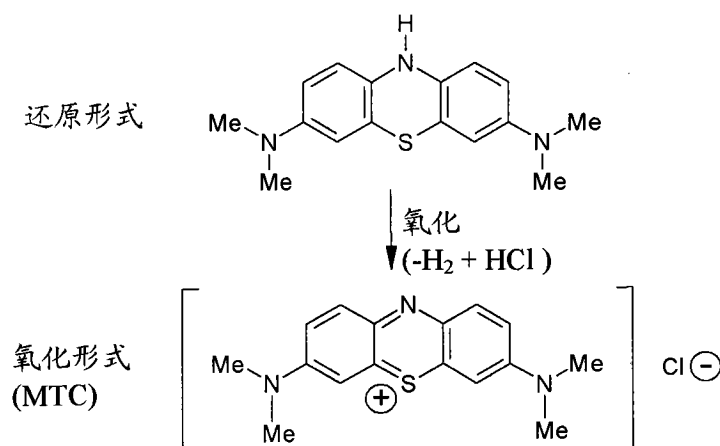
[0038]



[0039] 甲基铈氯化物 (MTC) (也称次甲蓝) (可能是最公知的吩噻嗪染料和氧化还原指示剂), 其也被用作生物物理学系统的光学探针 (optical probe)、用作纳米多孔材料的插入剂 (intercalator)、用作氧化还原调节剂和用在光电成像 (photoelectrochromic imaging) 中。

[0040] 当提到 10H- 吩噻嗪化合物即 N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺时, 相应的吩噻嗪 -5- 鎓盐 (即, MTC) 可方便地认为是 “氧化形式 (oxidized form)”, 而 10H- 吩噻嗪化合物本身可方便地认为是 “还原形式 (reduced form)”。

[0041]



[0042] 所述“还原形式”(“leuko form”)已知是不稳定的,能被很容易地、快速地氧化形成其相应的“氧化”形式。

[0043] May 等人 (Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 第 286 卷, 第 C1390-C1398 页) 已经显示了人红细胞能顺序地还原和吸收 MTC; MTC 本身不能被细胞吸收; MTC 的还原形式能通过细胞膜; 吸收速度为酶依赖性的; 并且显示了 MTC 和经还原的 MTC 在细胞内富集(经还原的 MTC 一旦进入细胞就形成 MTC, 从而再平衡(re-equilibrates))。

[0044] MTC 和相似的药物在肠道内被吸收并进入血流。未被吸收的药物沿着消化道渗滤到达肠道末端(distal gut)。一个重要的但不希望的副反应是未经吸收的药物在肠道末端引起的影响, 例如肠道末端的敏化和 / 或未被吸收药物对肠道末端菌群的抗微生物作用, 这些都导致腹泻。因此, 希望能使渗滤到达肠道末端的药物量最小化。通过增加药物在肠道内的更新(即增加药物的生物利用度), 剂量得到减少, 以及使不希望的副反应如腹泻得到改善。

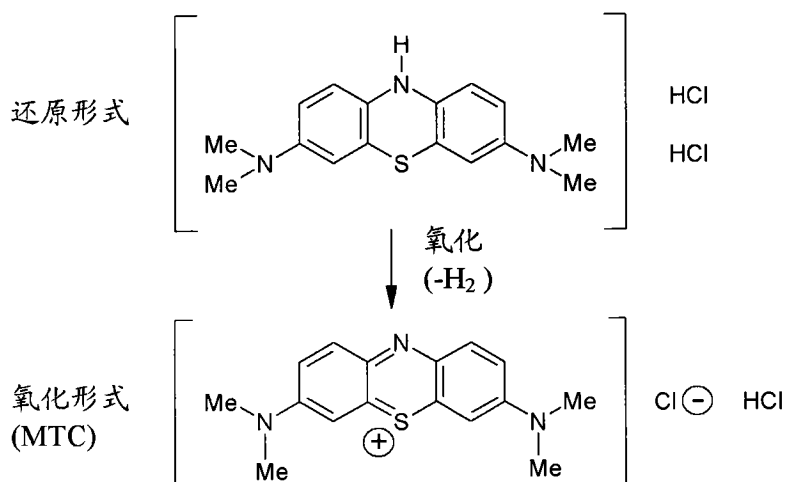
[0045] 既然能被细胞吸收的是 MTC 的还原形式, 因此希望给药所述还原形式。这也减少对酶还原这一限速步骤速率的依赖。

[0046] 本发明人已经识别出一系列能被认为是 MTC “还原形式”的化合物, 这些化合物具有出人意料且令人惊讶的稳定性。因此, 所述化合物可称作 MTC 之类化合物的“经稳定的还原形式”。

[0047] 这些化合物本身作为药物, 也可用作前药, 所述前药一经氧化即得到相应的氧化化合物(例如 MTC), 所述氧化化合物也可作为药物。

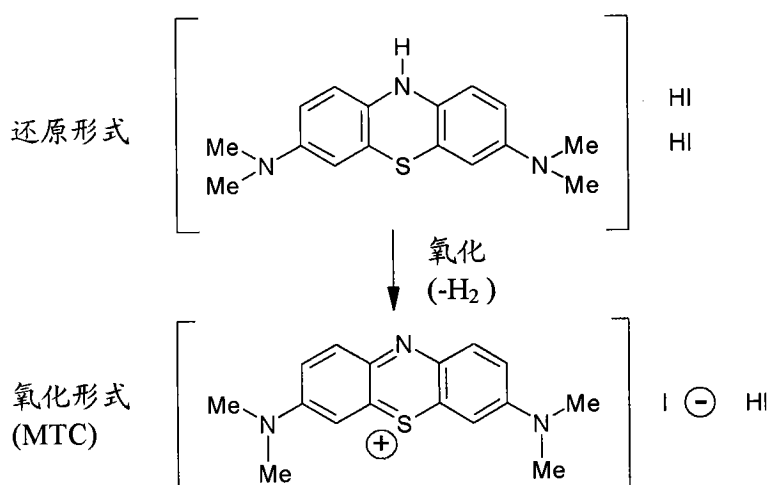
[0048] 这类化合物的一个代表性化合物如下所示:

[0049]



[0050] 这类化合物的另一代表性化合物如下所示：

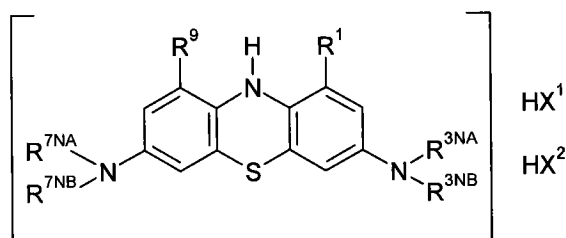
[0051]



[0052] 化合物

[0053] 总的来说,本发明涉及具有如下结构式的特定 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪及其可药用盐、溶剂化物和水合物(本申请中统称为“二氨基-吩噻嗪化合物”和/或“DAPTZ 化合物”):

[0054]



[0055] 其中：

[0056] R¹和 R⁹各自独立地选自：-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代 C₁₋₄烷基；

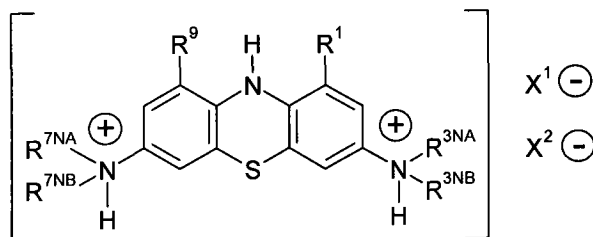
[0057] R^{3NA}和 R^{3NB}各自独立地选自：-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代 C₁₋₄烷基；

[0058] R^{7NA}和 R^{7NB}各自独立地选自：-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代 C₁₋₄烷基；

[0059] HX¹和 HX²各自独立地为质子酸 (protic acid)。

[0060] 尽管不受任何具体理论的束缚,但本发明人认为所述化合物可能以下面的形式存在：

[0061]



[0062] 尽管所述 DAPTZ 化合物本身即是盐,但它们也可以以混盐的形式提供(即与另一种盐混合的 DAPTZ)。这些混盐通过术语“及(或)其可药用盐”来涵盖。除非另有说明,否则当提到某特定化合物时,也包括其盐。

[0063] 所述 DAPTZ 化合物也可以溶剂化物或水合物的形式提供。本申请使用的术语“溶剂化物”具有常规含义,是指溶质(如化合物、化合物的盐)与溶剂的复合物(complex)。如果溶剂是水,则溶剂化物很可便利地为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。除非另有说明,否则当提到特定化合物时,也包括其溶剂化物。

[0064] 在一个实施方案中,所述 C_{1-4} 烷基选自:直链 C_{1-4} 烷基如 -Me(甲基)、-Et(乙基)、-nPr(正丙基)、-iPr(异丙基)和 -nBu(正丁基);支链 C_{3-4} 烷基,如 -iPr(异丙基)、-iBu(异丁基)、-sBu(仲丁基)和 -tBu(叔丁基);和环状 C_{3-4} 烷基如 -cP(环丙基)和 -cBu(环丁基)。

[0065] 在一个实施方案中,所述 C_{2-4} 烯基选自直链 C_{1-4} 烯基如 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基)。

[0066] 在一个实施方案中,所述卤代 C_{1-4} 烷基选自: $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0067] R^1 和 R^9 基团

[0068] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me、-Et 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0069] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me 或 -Et。

[0070] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 相同。

[0071] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 不同。

[0072] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 -H。

[0073] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 -Me。

[0074] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 -Et。

[0075] R^{3NA} 和 R^{3NB} 基团

[0076] R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地选自: -H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。

[0077] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。

[0078] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为: -Me、-Et、-nPr、-nBu、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0079] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为: -Me、-nPr、-nBu、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0080] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为: -Me 或 -Et。

[0081] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 相同。

[0082] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 不同。

- [0083] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 -Me。
- [0084] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 -Et。
- [0085] R^{7NA} 和 R^{7NB} 基团
- [0086] R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地选自: -H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。
- [0087] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。
- [0088] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为: -Me、-Et、-nPr、-nBu、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$ 。
- [0089] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为: -Me、-nPr、-nBu、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$ 。
- [0090] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为: -Me 或 -Et。
- [0091] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 相同。
- [0092] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 不同。
- [0093] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 -Me。
- [0094] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 -Et。
- [0095] 在一个实施方案中, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 相同。
- [0096] 在一个实施方案中, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如本申请所述, 条件是, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的至少一个不是 -Et。
- [0097] 任选的条件
- [0098] 在一个实施方案中, 所述化合物如本申请所述, 但是条件是 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自不是 -Et。
- [0099] 在一个实施方案中, 所述化合物如本申请所述, 但是条件是如果 R^1 和 R^9 各自为 -H; 则
- [0100] R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自不是 -Et。
- [0101] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$
- [0102] 在一个实施方案中:
- [0103] R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或卤代 C_{1-4} 烷基;
- [0104] R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或卤代 C_{1-4} 烷基;
- [0105] 任选地, 条件是 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的至少一个不是 -Et。
- [0106] 在一个实施方案中:
- [0107] R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 -Me、-Et、-nPr、-nBu、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$;
- [0108] R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 -Me、-Et、-nPr、-nBu、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$;
- [0109] 任选地, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的至少一个不是 -Et。
- [0110] 在一个实施方案中,
- [0111] R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 -Me 或 -Et;
- [0112] R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 -Me 或 -Et;
- [0113] 任选地, 条件是 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的至少一个不是 -Et。
- [0114] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同。
- [0115] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团不同。

[0116] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 各自独立地选自: $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$ 和 $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ 。

[0117] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同, 并各自独立地选自: $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$ 和 $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ 。

[0118] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同, 并各自独立地选自: $-NMe_2$ 和 $-NEt_2$ 。

[0119] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自为: $-NMe_2^+$ 。

[0120] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团中的至少一个不是 $-NEt_2$ 。

[0121] 在一个实施方案中, 每一个基团 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 的不是 $-NEt_2$ 。

[0122] 例如, 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 相同, 并选自: $-NMe_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$ 和 $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ 。

[0123] HX^1 和 HX^2

[0124] HX^1 和 HX^2 各自独立地为质子酸。

[0125] 质子酸的例子包括如无机酸如氢卤酸 (例如 HCl 、 HBr 、 HI)、硝酸 (HNO_3)、硫酸 (H_2SO_4) 和有机酸如碳酸 (H_2CO_3) 和醋酸 (CH_3COOH)。

[0126] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自独立地为单质子酸。

[0127] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自独立地为氢卤酸 (即 hydrohalic acid)。

[0128] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自独立地选自 HCl 、 HBr 和 HI 。

[0129] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 相同。

[0130] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 不同。

[0131] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 相同, 并独立地选自 HCl 、 HBr 和 HI 。在这种情况下, 化合物 (二氨基 - 吩噻嗪化合物) 可便利地称作 “二氨基 - 吩噻嗪双 (氢卤酸) 盐”。

[0132] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自为 HCl 。在这种情况下, 所述化合物可便利地称作 “二氨基 - 吩噻嗪双 (盐酸) 盐”。

[0133] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自为 HBr 。在这种情况下, 所述化合物可便利地称作 “二氨基 - 吩噻嗪双 (氢溴酸) 盐”。

[0134] 在一个实施方案中, HX^1 和 HX^2 各自为 HI 。在这种情况下, 所述化合物可便利地称作 “二氨基 - 吩噻嗪双 (氢碘酸) 盐”。

[0135] 一些优选的组合

[0136] 在一个实施方案中:

[0137] R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 或 $-Et$; 和

[0138] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 或 $-NEt_2$ 。

[0139] 在一个实施方案中:

[0140] R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 或 $-Et$; 和

[0141] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 。

[0142] 在一个实施方案中:

[0143] R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$; 和

[0144] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 或 $-NEt_2$ 。

[0145] 在一个实施方案中：

[0146] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H；和

[0147] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 。

[0148] 在一个实施方案中：

[0149] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me 或 -Et；和

[0150] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 或 $-NEt_2$ ；和

[0151] HX^1 和 HX^2 各自独立地选自 HCl、HBr 和 HI。

[0152] 在一个实施方案中：

[0153] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me 或 -Et；和

[0154] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ ；和

[0155] HX^1 和 HX^2 各自独立地选自 HCl、HBr 和 HI。

[0156] 在一个实施方案中：

[0157] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H；和

[0158] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 或 $-NEt_2$ ；和

[0159] HX^1 和 HX^2 各自独立地选自 HCl、HBr 和 HI。

[0160] 在一个实施方案中：

[0161] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H；和

[0162] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ ；和

[0163] HX^1 和 HX^2 各自独立地选自 HCl、HBr 和 HI。

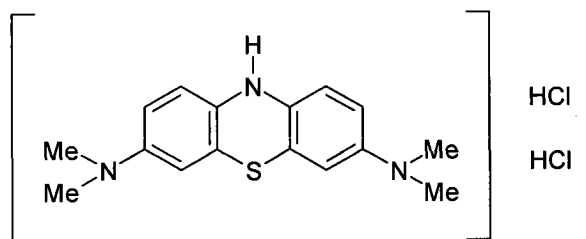
[0164] 在一个实施方案中：

[0165] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H；和

[0166] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ ；和

[0167] HX^1 和 HX^2 各自为 HCl。

[0168]



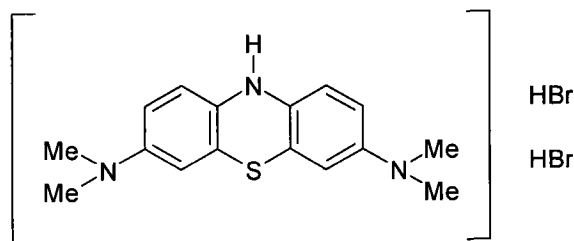
[0169] 在一个实施方案中：

[0170] R^1 和 R^9 各自独立地为 -H；和

[0171] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ ；和

[0172] HX^1 和 HX^2 各自为 HBr。

[0173]



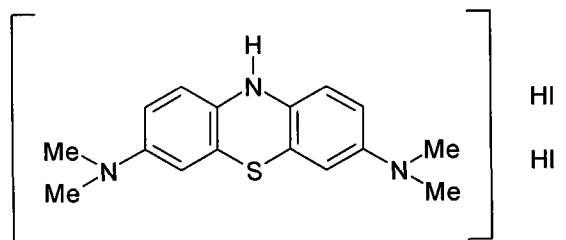
[0174] 在一个实施方案中：

[0175] R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ ；和

[0176] $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ ；和

[0177] HX^1 和 HX^2 各自为 HI 。

[0178]



[0179] 同位素变化

[0180] 在一个实施方案中,所述化合物中的一个或多个碳原子为 ^{11}C 或 ^{13}C 或 ^{14}C 。

[0181] 在一个实施方案中,所述化合物中的一个或多个碳原子为 ^{11}C 。

[0182] 在一个实施方案中,所述化合物中的一个或多个碳原子为 ^{13}C 。

[0183] 在一个实施方案中,所述化合物中的一个或多个碳原子为 ^{14}C 。

[0184] 在一个实施方案中,所述化合物中的一个或多个氮原子为 ^{15}N 。

[0185] 在一个实施方案中, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 、 R^1 、 R^9 和 R^{10} 中的一个或多个或所有基团的一个或多个或所有碳原子为 ^{11}C (或 ^{13}C)(或 ^{14}C)。

[0186] 在一个实施方案中, R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的一个或多个或所有基团的一个或多个或所有碳原子为 ^{11}C (或 ^{13}C)(或 ^{14}C)。

[0187] 在一个实施方案中, $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团相同,并且为 $-N(^{11}CH_3)_2$ (或 $-N(^{13}CH_3)_2$)(或 $-N(^{14}CH_3)_2$)。

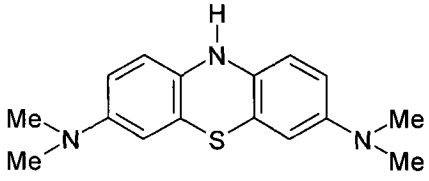
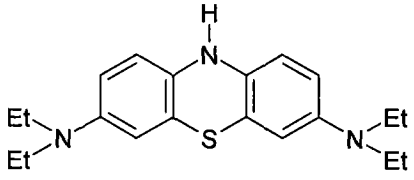
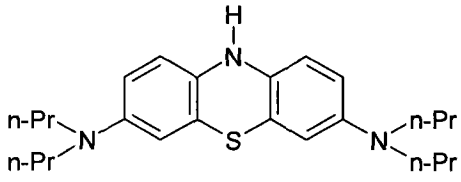
[0188] 相容组合

[0189] 上述实施方案的所有相容组合在本申请中明确公开,就如同每种组合视为被专门、单独记载了那样。

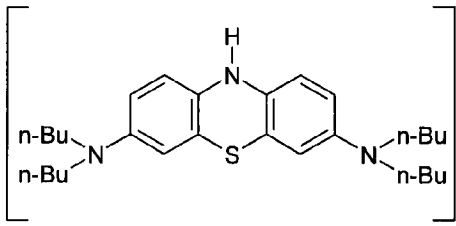
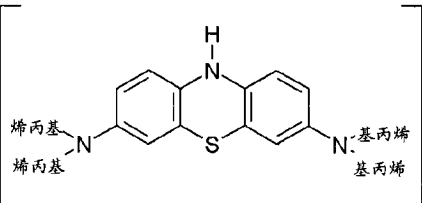
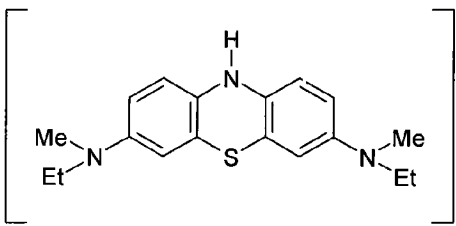
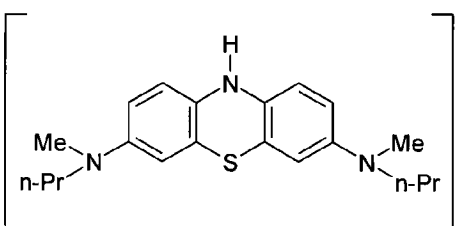
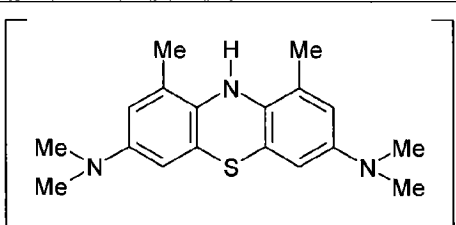
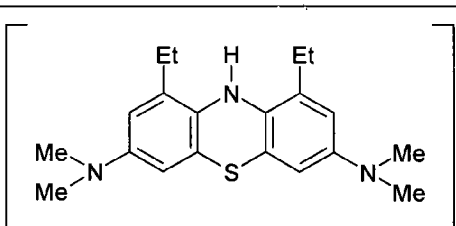
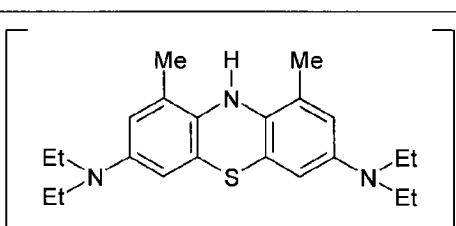
[0190] 一些优选的实施方案

[0191] 在一个实施方案中,所述化合物选自下述化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物。

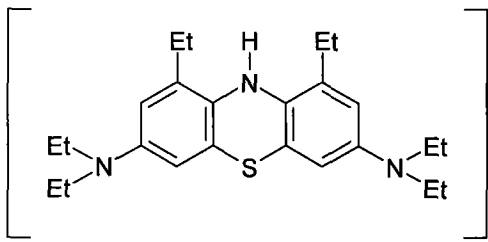
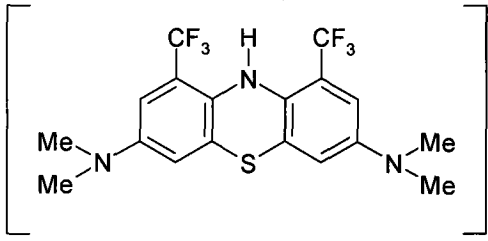
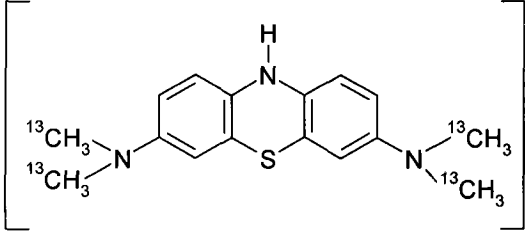
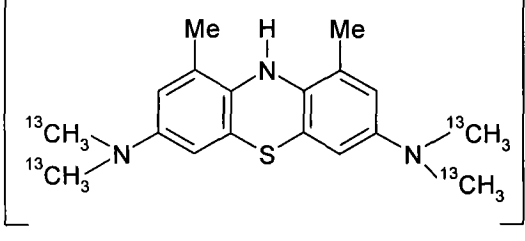
[0192]

1	<chem>CN(C)c1ccc(cc1)S(c2ccc(cc2)N(C)C)N3C=CC=CC=C3</chem> HCl HCl
2	<chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)S(c2ccc(cc2)N(CC)CC)N3C=CC=CC=C3</chem> HCl HCl
3	<chem>CCCN(CCC)c1ccc(cc1)S(c2ccc(cc2)N(CCC)CC)N3C=CC=CC=C3</chem> HCl HCl

[0193]

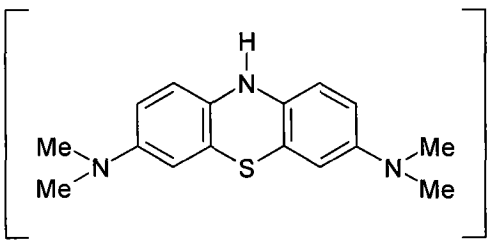
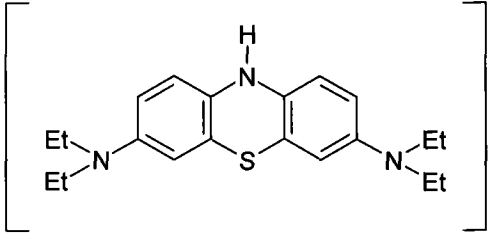
4		HCl HCl
5		HCl HCl
6		HCl HCl
7		HCl HCl
8		HCl HCl
9		HCl HCl
10		HCl HCl

[0194]

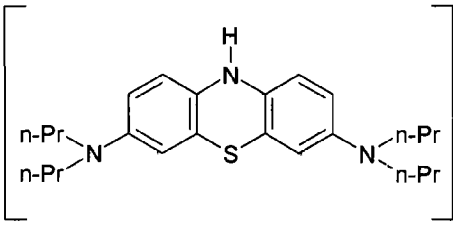
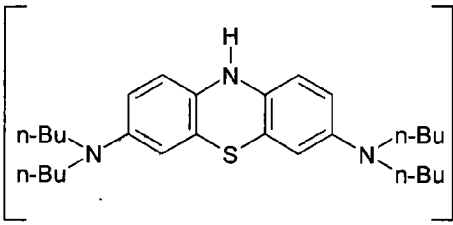
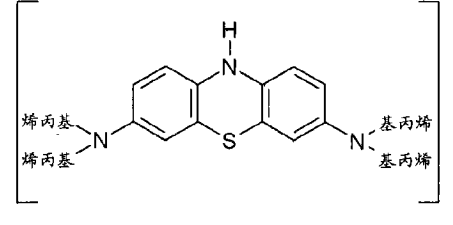
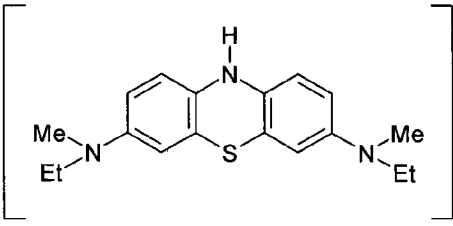
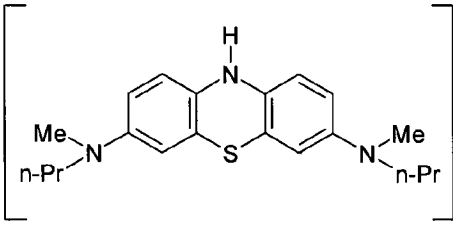
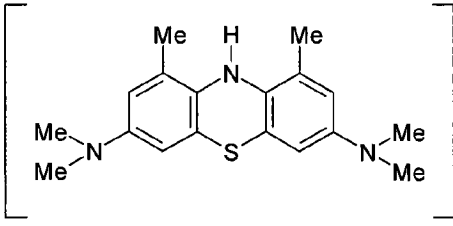
11		HCl HCl
12		HCl HCl
13		HCl HCl
14		HCl HCl

[0195] 在一个实施方案中,所述化合物选自下述化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物。

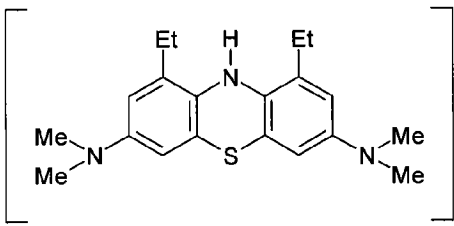
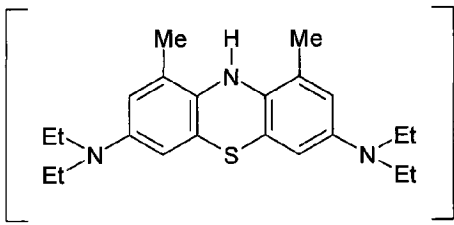
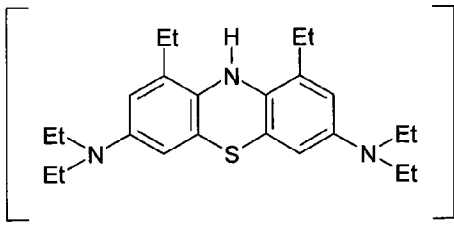
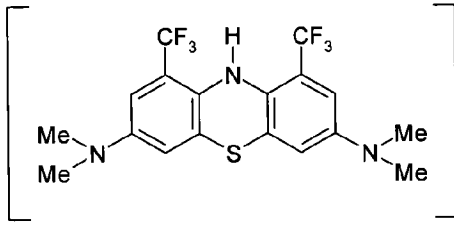
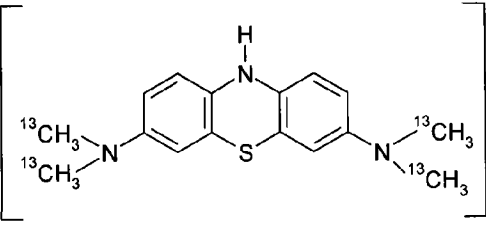
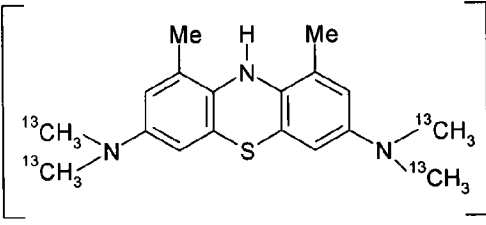
[0196]

15		HBr HBr
16		HBr HBr

[0197]

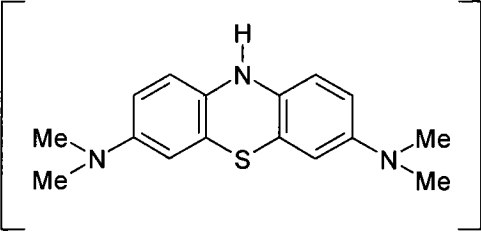
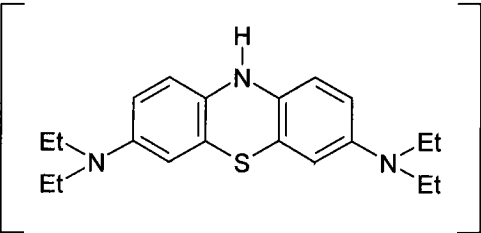
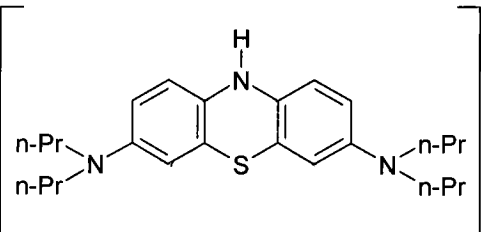
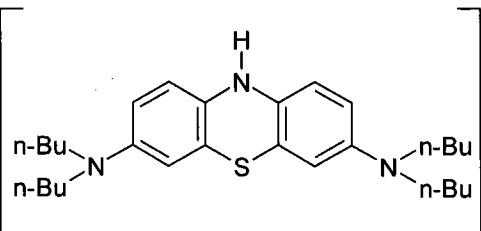
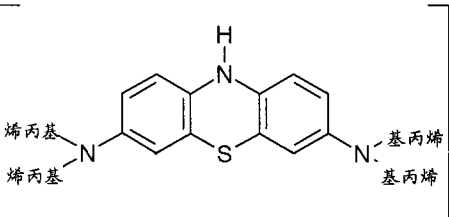
17	 HBr HBr
18	 HBr HBr
19	 HBr HBr
20	 HBr HBr
21	 HBr HBr
22	 HBr HBr

[0198]

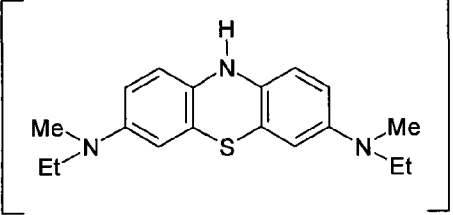
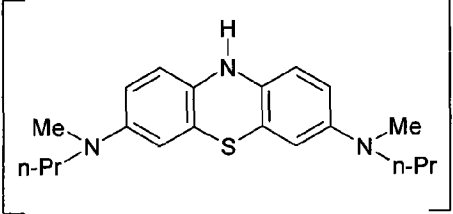
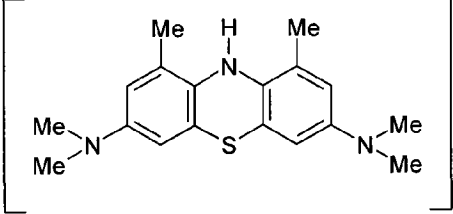
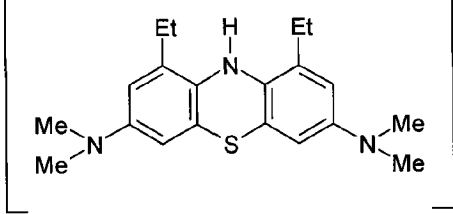
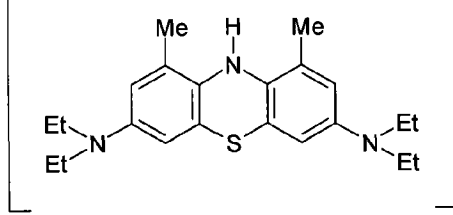
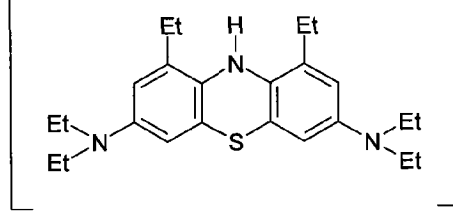
23	
24	
25	
26	
27	
28	

[0199] 在一个实施方案中,所述化合物选自下述化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物:

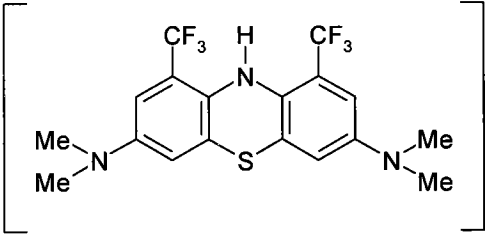
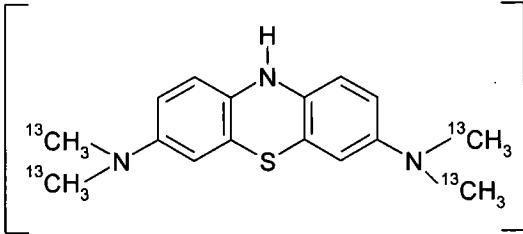
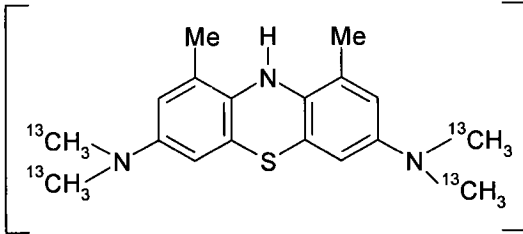
[0200]

29	 HI HI
30	 HI HI
31	 HI HI
32	 HI HI
33	 HI HI

[0201]

34	
35	
36	
37	
38	
39	

[0202]

40	
41	
42	

[0203] 纯度

[0204] 本发明的 DAPTZ 化合物可被便利地描述为处于“经稳定的还原形式”。该化合物氧化（例如自氧化）形成相应的氧化形式。因此，很有可能的是，尽管不是必然的，含有本发明 DAPTZ 化合物的组合物含有至少一些相应氧化化合物（作为杂质）。

[0205] 因此，本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物，其为基本纯化形式（substantially purified form）和 / 或为基本不含杂质（如相应的氧化化合物、其它杂质）形式的。

[0206] 在一个实施方案中，所述基本纯化形式为至少 50wt% 纯，例如至少 60wt% 纯，例如至少 70wt% 纯，例如至少 80wt% 纯，例如至少 90wt% 纯，例如至少 95wt% 纯，例如至少 97wt% 纯，例如至少 98wt% 纯，例如至少 99wt% 纯。

[0207] 在一个实施方案中，杂质的含量不高于 50wt%，例如不高于 40wt%，例如不高于 30wt%，例如不高于 20wt%，例如不高于 10wt%，例如不高于 5wt%，例如不高于 3wt%，例如不高于 2wt%，例如不高于 1wt%。

[0208] 由方法限定的产物

[0209] 在一个实施方案中，所述 DAPTZ 化合物是由本申请描述的方法所或的化合物或者可由本申请描述的方法获得的化合物。

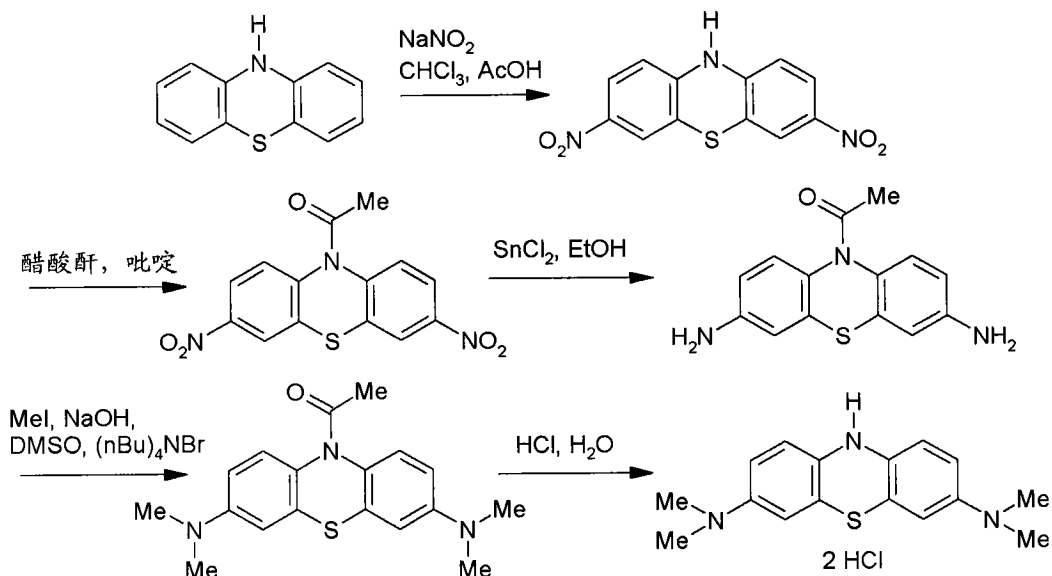
[0210] 化学合成

[0211] 本申请中描述了本发明 DAPTZ 化合物的化学合成方法。这些和 / 或其它已知的方法可通过已知方式改进和 / 或调整，以有利于合成在本发明范围内的其它 DAPTZ 化合物。

[0212] 例如,可利用例如亚硝酸钠和醋酸及氯仿,将合适的吩噻嗪转化为相应的 3,7-二硝基-吩噻嗪。然后采用例如醋酸酐和吡啶对所述环上的氨基进行保护,例如通过形成醋酸酯的形式进行保护。然后利用例如二氯化锡(II)和乙醇,将所述硝基还原成氨基。所述氨基接着被取代,例如被二取代(例如被甲基二取代),例如用例如碘甲烷、氢氧化钠、DMSO和四正丁基溴化铵进行。然后对所述氨基进行脱保护,用例如浓盐酸水溶液将 N-乙酰基除去。接着制备成相应的盐,用例如浓盐酸水溶液,在例如脱保护的同时进行。该方法的实例如下方案所示:

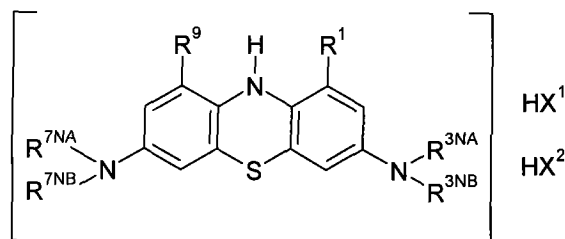
[0213] 方案 1

[0214]



[0215] 因此,本发明另一方面涉及制备如下结构式的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪(DAPTZ)化合物的方法:

[0216]



[0217] 其中, R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 、 HX^1 和 HX^2 如本申请所定义(例如,其中 HX^1 和 HX^2 各自为 HCl),所述方法包括如下步骤:

[0218] (vi) 形成盐(SF)。

[0219] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0220] (v) 环上的氨基脱保护(DP);和

[0221] (vi) 形成盐(SF)。

[0222] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0223] (iv) 胺取代(AS),

[0224] 任选的(v) 环上的氨基脱保护(DP),和

[0225] (vi) 形成盐(SF)。

[0226] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0227] (iii) 硝基还原 (NR),

[0228] (iv) 胺取代 (AS),

[0229] (v) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0230] (vi) 形成盐 (SF)。

[0231] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0232] 任选的 (ii) 环上的氨基保护 (AP),

[0233] (iii) 硝基还原 (NR),

[0234] (iv) 胺取代 (AS),

[0235] (v) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0236] (vi) 形成盐 (SF)。

[0237] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0238] (i) 硝化 (NO),

[0239] (ii) 环上的氨基保护 (AP),

[0240] (iii) 硝基还原 (NR),

[0241] (iv) 胺取代 (AS),

[0242] (v) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0243] (vi) 形成盐 (SF)。

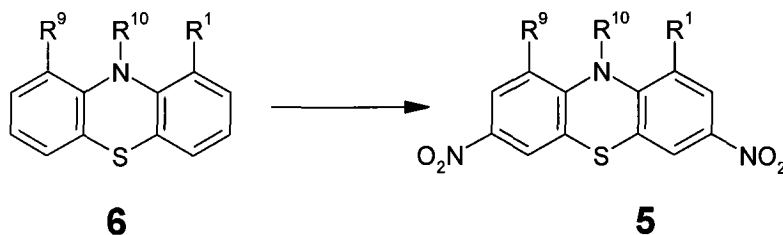
[0244] 在一个实施方案中,所述步骤是以所列顺序进行的(即列表中任一步骤与列表中的前一步骤同时进行或相继进行)。

[0245] 在一个实施方案中,步骤(v)环上的氨基脱保护(DP)和步骤(vi)形成盐(SF)同时进行(即作为一个步骤)。

[0246] 在一个实施方案中,所述硝化(NO)步骤为:

[0247] (i) 硝化(NO),其中将10H-吩噻嗪转化成3,7-二硝基-10H-吩噻嗪,例如:

[0248]

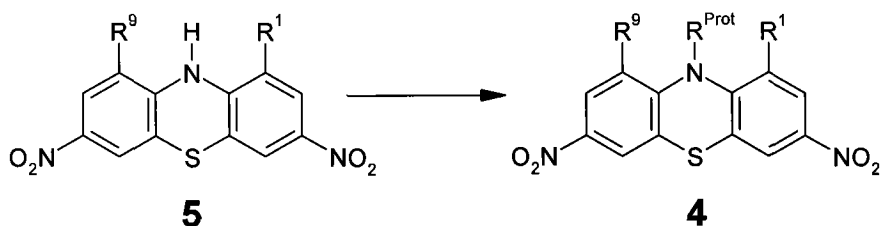


[0249] 在一个实施方案中,硝化是利用亚硝酸盐进行的,例如用亚硝酸钠,例如亚硝酸钠及醋酸和氯仿进行。在一个实施方案中, R^{10} 为-H。

[0250] 在一个实施方案中,环上的氨基保护(AP)步骤为:

[0251] (ii) 环上的氨基保护(AP),其中将3,7-二硝基-10H-吩噻嗪的环上的氨基(-NH-)转化为经保护的环上的氨基(-NR^{保护}),例如:

[0252]

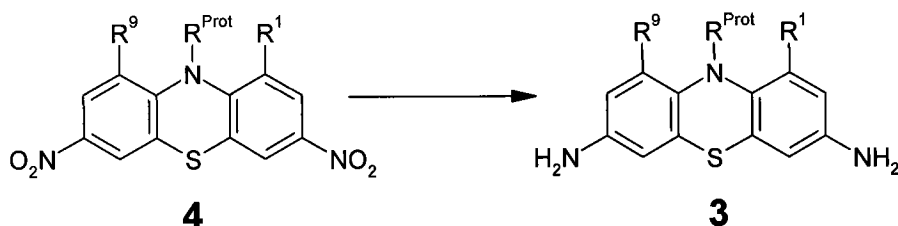


[0253] 在一个实施方案中,环上的氨基保护采用醋酸酯形式,例如利用醋酸酐形成醋酸酯形式,例如采用醋酸酐及吡啶进行保护。

[0254] 在一个实施方案中,所述硝基还原 (NR) 步骤为:

[0255] (iii) 硝基还原 (NR),其中将经保护的 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪的每一个硝基 ($-\text{NO}_2$) 转化为氨基 ($-\text{NH}_2$),例如:

[0256]

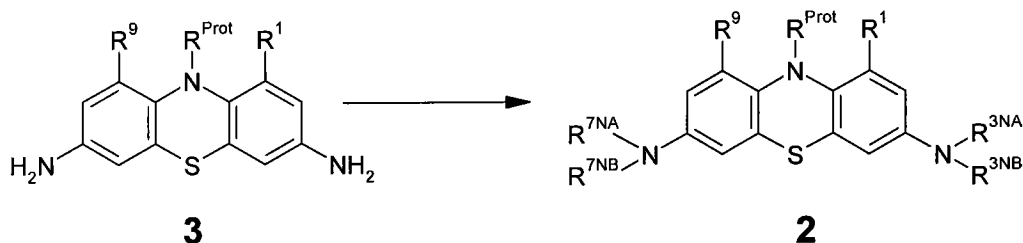


[0257] 在一个实施方案中,硝基还原可利用如二氯化锡 (II),例如利用二氯化锡 (II) 及乙醇进行还原。

[0258] 在一个实施方案中,胺取代 (AS) 步骤为:

[0259] (iv) 胺取代 (AS),其中,将经保护的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪中的氨基 ($-\text{NH}_2$) 转化为二取代的氨基,例如:

[0260]

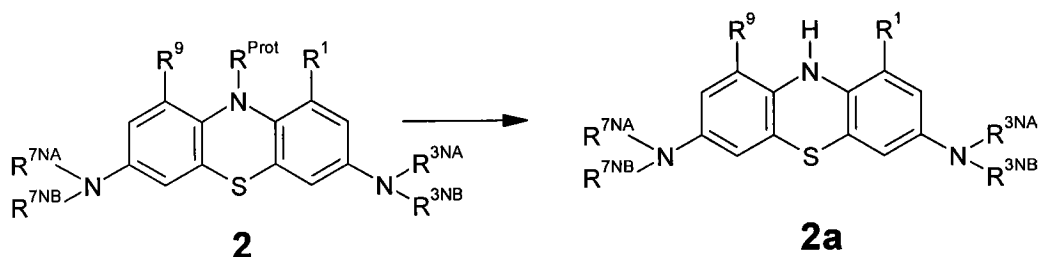


[0261] 在一个实施方案中,胺取代是利用烷基卤化物进行的,例如利用烷基碘化物如碘甲烷进行的,如利用碘甲烷及氢氧化钠、DMSO 和四正丁基溴化铵进行胺取代。

[0262] 在一个实施方案中,所述环上的氨基脱保护 (DP) 步骤是:

[0263] (v) 环上的氨基脱保护 (DP),其中将保护基团 $\text{R}^{\text{保护}}$ 除去,例如:

[0264]

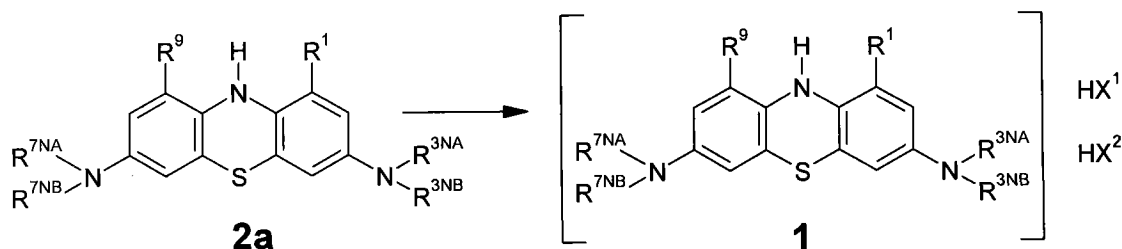


[0265] 在一个实施方案中,环上的氨基脱保护可利用酸如盐酸进行,用利用浓盐酸水溶液进行。

[0266] 在一个实施方案中,形成盐步骤为:

[0267] (vi) 形成盐 (SF), 其中形成相应的盐, 例如:

[0268]



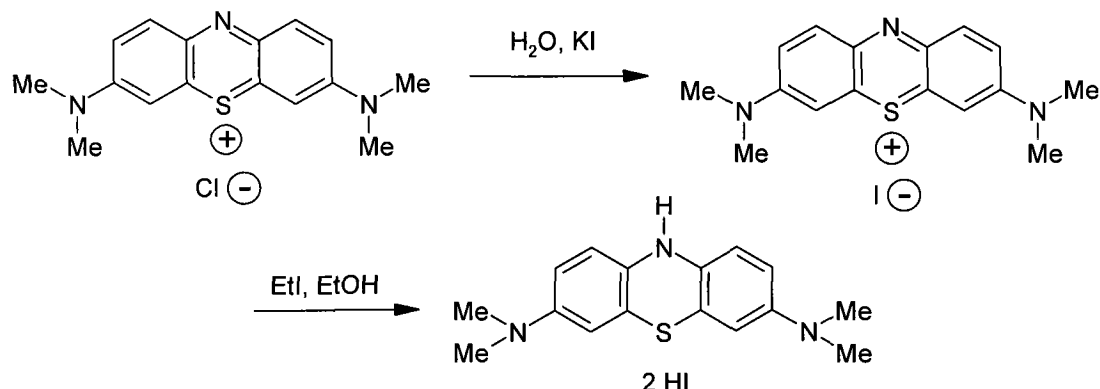
[0269] 在一个实施方案中,形成盐可利用酸如盐酸来进行,如利用浓盐酸水溶液进行。

[0270] 在一个实施方案中,环胺脱保护步骤和形成盐步骤同时进行 (即作为一步),例如在一步反应,由化合物 (2) 得到化合物 (1)。

[0271] 在另一方法中,将合适的铈氯化物 (例如甲基铈氯化物, MTC, 也已知称作次甲蓝) 转化为相应的卤化物,例如通过与碘化钾 (如碘化钾水溶液) 反应进行转化。然后将所得的铈碘化物进行还原,例如用碘乙烷和乙醇还原,形成相应的盐。类似的方法公开在 Drew, H. D. K, 和 Head, F. S. H., "Derivatives of Methylene-blue," Journal of the Chemical Society, 1933, 248-253 页中。这种方法的实例如下方案所示:

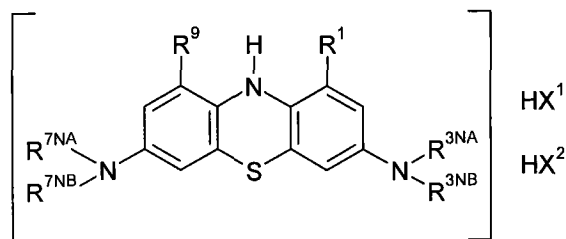
[0272] 方案 2

[0273]



[0274] 因此,本发明另一方面涉及制备如下结构式的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪 (DAPTZ) 化合物的方法:

[0275]



[0276] 其中, R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 、 HX^1 和 HX^2 如本申请所定义 (例如, 其中 HX^1 和 HX^2 各自为 HI), 所述方法包括如下步骤:

[0277] (ii) 还原并形成碘化物盐 (RISF)。

[0278] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0279] (i) 碘交换 (iodide exchange, IE); 和

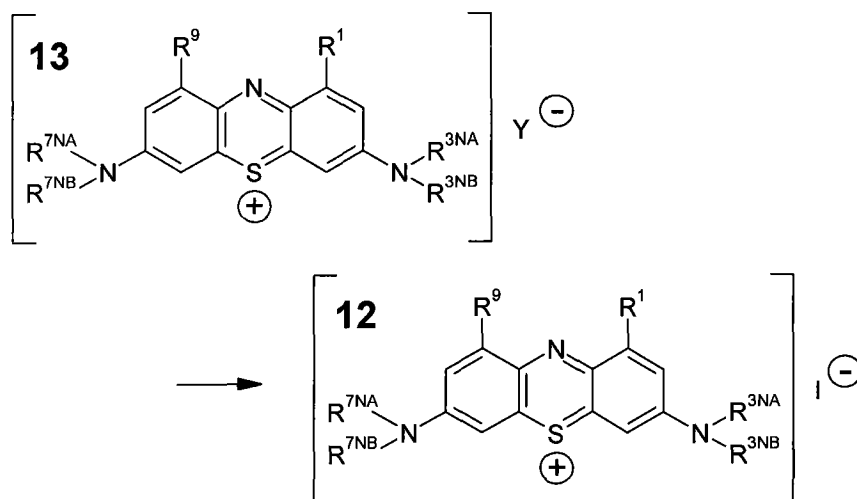
[0280] (ii) 还原并形成碘化物盐 (RISF)。

[0281] 在一个实施方案中,所述步骤是以所列顺序进行的(即列表中任一步骤与列表中的前一步骤同时进行或相继进行)。

[0282] 在一个实施方案中,所述碘交换(IE)步骤为:

[0283] (i) 碘交换(IE),其中将 3,7-二(二取代的氨基)-䓬盐转化为相应的 3,7-二(二取代的氨基)-䓬碘化物,例如(其中 Y 为阴离子反离子,例如为卤素离子,例如为氯离子或为溴离子):

[0284]

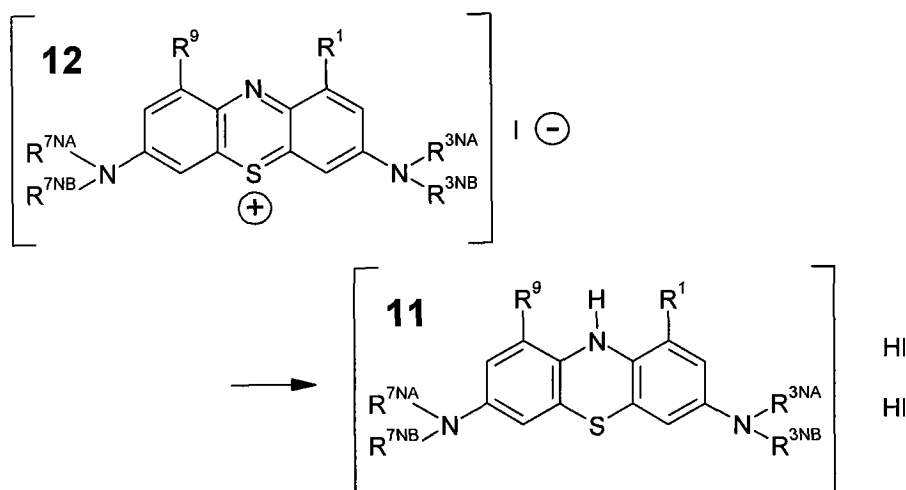


[0285] 在一个实施方案中,碘交换(IE)是通过与碘化钾反应进行的,例如利用碘化钾水溶液进行碘交换。

[0286] 在一个实施方案中,还原并形成碘化物盐(RISF)步骤为:

[0287] (ii) 还原并形成碘化物盐(RISF),其中 3,7-二(二取代的氨基)-䓬碘化物被还原并转化为相应的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪碘化物,例如:

[0288]



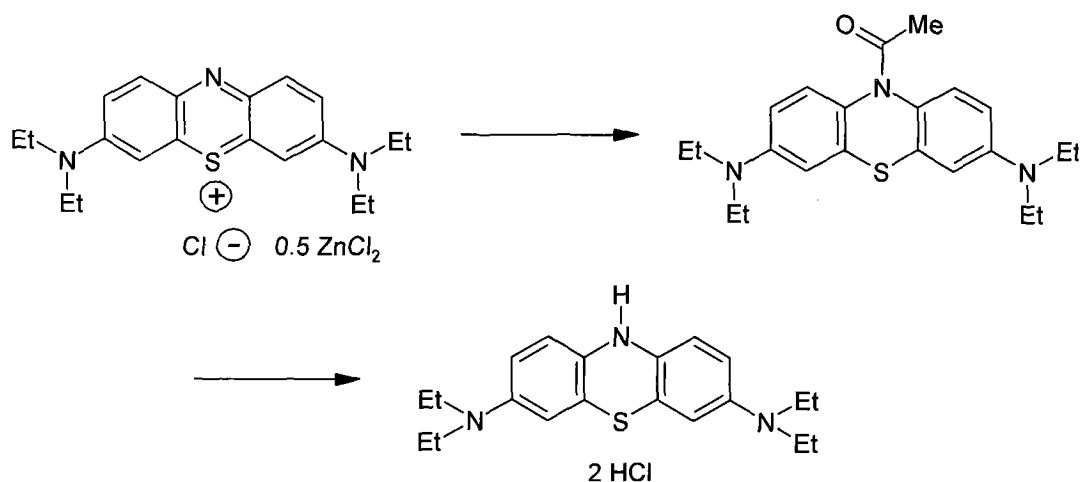
[0289] 在一个实施方案中,还原和形成碘化物盐(RISF)是通过与碘乙烷反应进行的,例如采用碘乙烷及乙醇进行反应。

[0290] 在另一方法中,合适的䓬盐,例如乙基䓬-半(二氯化锌)同时被还原且环上的氨基被保护,例如通过与苯肼、乙醇、醋酸酐和吡啶进行反应。然后制备成相应的盐,例如利

用浓盐酸水溶液制备成相应的盐,例如在脱保护的同时进行。这种方法的实例如下方案所示:

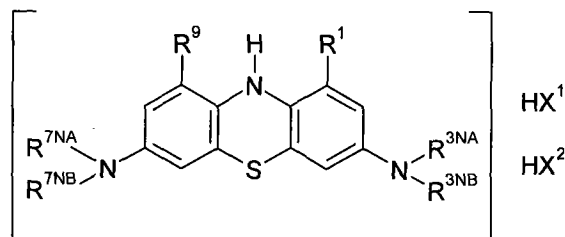
[0291] 方案 3

[0292]



[0293] 因此,本发明另一方面涉及制备如下结构式的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪 (DAPTZ) 化合物的方法:

[0294]



[0295] 其中, R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 、 HX^1 和 HX^2 如本申请所定义(例如,其中 HX^1 和 HX^2 各自为 HI),所述方法包括如下步骤:

[0296] (iv) 形成盐 (SF)。

[0297] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0298] (iii) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0299] (iv) 形成盐 (SF)。

[0300] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0301] (ii) 环上的氨基保护 (AP),

[0302] (iii) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0303] (iv) 形成盐 (SF)。

[0304] 在一个实施方案中,所述方法包括如下步骤:

[0305] (i) 还原 (RED)

[0306] (ii) 环上的氨基保护 (AP),

[0307] (iii) 环上的氨基脱保护 (DP),和

[0308] (iv) 形成盐 (SF)。

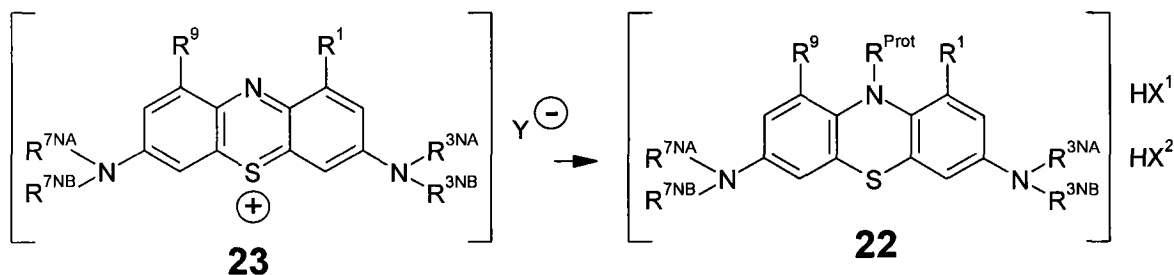
[0309] 在一个实施方案中,所述步骤是以所列顺序进行的(即列表中任一步骤与列表中的前一步骤同时进行或相继进行)

[0310] 在一个实施方案中, (i) 还原 (RED) 步骤和 (ii) 环上的氨基保护 (AP) 步骤同时进行 (即作为一步)。

[0311] 例如, 在一个实施方案中, 还原 (RED) 步骤和环上的氨基保护 (AP) 步骤的结合如下:

[0312] (i) 还原 (RED) 和环上的氨基保护 (AP), 其中将 3,7-二(二取代的氨基)-𬟁盐还原得到相应的 3,7-二(二取代的氨基)-10H-吩噻嗪, 将 3,7-二(二取代的氨基)-10H-吩噻嗪的环上的氨基(-NH-) 转化为经保护的氨基(-R^{保护}), 得到相应经保护的 3,7-二(二取代的氨基)-10H-吩噻嗪, 例如

[0313]



[0314] 在一个实施方案中, Y 代表 Cl⁻。

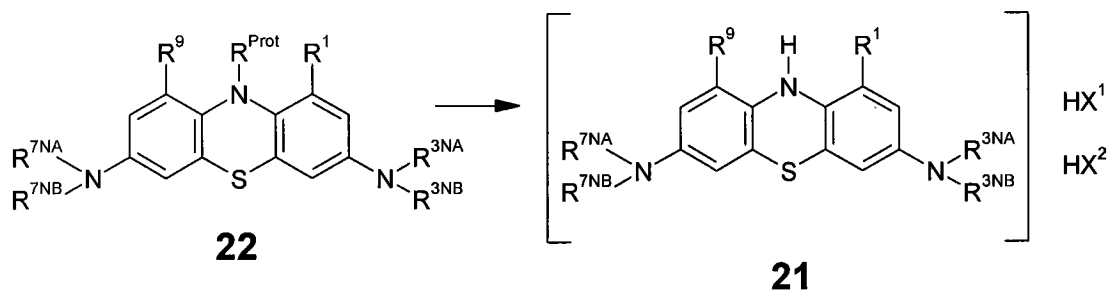
[0315] 在一个实施方案中, 还原 (RED) 步骤和环上的氨基保护 (AP) 步骤的结合是利用苯肼和醋酸酐进行的, 例如利用苯肼、乙醇、醋酸酐和吡啶进行还原步骤和环上的氨基保护步骤。

[0316] 在一个实施方案中, (iii) 环上的氨基脱保护 (DP) 步骤和 (iv) 形成盐 (SF) 步骤是同时进行的 (即作为一个步骤)。

[0317] 例如, 在一个实施方案中, 环上的氨基脱保护 (DP) 步骤和形成盐 (SF) 步骤的结合如下:

[0318] (ii) 环上的氨基脱保护 (DP) 和形成盐 (SF), 其中将经保护的 3,7-二(二取代的氨基)-10H-吩噻嗪的保护基团脱除, 得到 3,7-二(二取代的氨基)-10H-吩噻嗪, 形成相应的盐, 例如:

[0319]



[0320] 在一个实施方案中, 环上的氨基脱保护 (DP) 步骤和形成盐 (SF) 步骤的结合可利用酸如盐酸进行, 例如利用浓盐酸水溶液进行环上的氨基脱保护步骤和形成盐步骤。

[0321] 在相似的方法中, 合适的𬟁氯化物 (例如甲基𬟁氯化物, 乙基𬟁氯化物) 首先被还原和乙酰化, 得到相应的 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮, 例如通过与肼 (NH₂NH₂)、甲肼 (MeNHNH₂) 或硼氢化钠 (NaBH₄) 反应进行还原; 以及与醋酸酐 ((H₃CCO)₂O) 反应进行乙酰化; 例如在合适碱如吡啶 (C₅H₅N) 或许尼希碱 (二异丙基乙胺, C₈H₁₉N) 的存在

下,在合适的溶剂如乙醇和乙腈中进行反应。然后对该被还原和乙酰化的化合物进行脱保护(通过脱除乙酰基),例如在任选地添加有合适的醚,例如乙醚的情况下,通过与合适的氢卤酸如盐酸或氢溴酸,在合适的溶剂如乙醇中反应来进行脱保护。

[0322] 组合物

[0323] 本发明另一方面涉及含有本申请所述 DAPTZ 化合物和可药用载体或稀释剂的组合物。

[0324] 用途

[0325] 逆转和/或抑制蛋白聚集

[0326] 本发明一个方法是本发明所述的 DAPTZ 化合物的用途,用于调节(例如逆转和/或抑制)蛋白聚集,例如调节(如逆转和/或抑制)与神经变性疾病和或临床痴呆有关的蛋白聚集。该聚集可在体外或体内发生,并与下述疾病状态(disease state)有关。

[0327] 因此,本发明一个方面涉及调节(例如逆转和/或抑制)蛋白聚集如与神经变性疾病和或临床痴呆有关的蛋白聚集的方法,包括将所述蛋白与有效量的本发明所述 DAPTZ 化合物接触。该方法可在体外或体内进行。

[0328] 相似地,本发明一方面涉及调节(例如逆转和/或抑制)哺乳动物的脑中蛋白聚集的方法,所述聚集与本发明描述的疾病状态有关,所述治疗包括向所述需要该治疗的哺乳动物给药预防有效量或治疗有效量的本申请所述 DAPTZ 化合物,所述 DAPTZ 化合物是所述聚集的抑制剂。

[0329] 治疗方法

[0330] 本发明另一方面涉及治疗方法,包括向需要这种治疗的患者给药治疗预防有效量或治疗有效量的本申请所述 DAPTZ 化合物,所述化合物优选采用药物组合物形式。

[0331] 治疗方法中的用途

[0332] 本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物,所述化合物通过治疗而用于在治疗人体或动物体的方法(例如治疗疾病)中。

[0333] 制备药物中的用途

[0334] 本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物在制备用在治疗(例如治疗疾病)的药物中的用途。

[0335] 在一个实施方案中,所述药物含有 DAPTZ 化合物。

[0336] 被治疗的疾病状态-蛋白聚集疾病

[0337] 本发明所述的 DAPTZ 化合物用于治疗或预防蛋白聚集疾病(disease of protein aggregation)。

[0338] 因此,在一个实施方案中,所述疾病为蛋白聚集疾病,并且所述治疗例如利用本申请所述的 DAPTZ 化合物,其量足以抑制与所述疾病状态有关的蛋白聚集。

[0339] 总的来说,所述蛋白聚集是由经诱导的构象聚合相互作用(induced conformational polymerisation interaction)引起的,即其中蛋白或其片段的构象变化导致了模板结合(templated binding),以及导致了更多(前体)蛋白分子以自传播的方式(self-propagating manner)聚集。一旦引发成核,就会随之发生聚集级联(aggregation cascade),这种聚集级联涉及更多蛋白质分子发生诱导的构象聚合,从而导致形成聚集体中的有毒产物片段,这些有毒产物片段基本上耐进一步的蛋白质水解。这样

形成的蛋白质聚集体 (protein aggregates) 被认为是以下疾病状态的最接近病因,所述疾病状态表现为神经变性、临床痴呆和其它病理症状。

[0340] 下表列出了给这疾病相关的聚集蛋白质和相应的蛋白聚集疾病。

[0341]

蛋白聚集疾病				
蛋白质	疾病	聚集结构域和/或变异	原纤维亚单元尺寸(Fibril subunit Size) (kDa)	参考
神经变性疾病				
朊病毒蛋白质	朊病毒病	遗传的和偶发形式	27	Prusiner (1998)
	(CJD、nvCJD、致命性家族性失眠症、格-施-沙综合征(Gerstmann -Straussler-Scheinker syndrome)、库鲁病(Kuru))	PrP-27-30; 多种突变		
		微纤维生成结构域: 113-120, 178-191, 202-218.		Gasset 等 (1992)
τ 蛋白	阿尔茨海默氏病、唐氏综合征(Down's syndrome)、FTDP-17、CBD、脑炎后帕金森综合征 (post-encephalitic parkinsonism)、匹克病(Pick's disease)、伴关岛痴呆综合征的帕金森综合征 (parkinsonism with dementia complex of Guam)	遗传的和偶发形式	10-12	Wischik 等(1988)
		截短的 τ (微管蛋白-结合域)297-391.		
		FTDP-17中 τ 变异.		Hutton 等 (1998)
		早老素蛋白中的多种变异		Czech 等 (2000)
淀粉样 β -蛋白	阿尔茨海默氏病、唐氏综合征	遗传的和偶发形式	4	Glenner & Wong, (1984)
		淀粉样 β -蛋白; 1-42(3).		
		稀少家族APP中的11种变异		Goate 等 (1991)
舞蹈症蛋白 (Huntingtin)	亨廷顿氏舞蹈病 (Huntington's disease)	具有延伸的谷氨酰胺重复片段的蛋白质的N-端	40	DiFiglia 等(1997)
失调症蛋白质 (Ataxins) (1, 2, 3, 7)	脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar ataxias)(SCA1, 2, 3, 7)	具有扩展谷氨酰胺重复的蛋白质 (Proteins with expanded glutamine repeats)		Paulson 等(1999)
萎缩蛋白 (Atrophin)	齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩 (Dentatorubropallidolusian atrophy, DRPLA)	具有扩展谷氨酰胺重复的蛋白质		Paulson 等(1999)

[0342]

雄激素受体	脊柱和延髓性的肌萎缩 (Spinal and bulbar muscular atrophy)	具有扩展谷氨酰胺重复的蛋白质		Paulson 等(1999)
神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂	具有神经元内含物的家族性脑病 (Familial encephalopathy with neuronal inclusion bodies) (FENIB)	Neuroserpin; S49P, S52R.	57	Davis 等 (1999)
α -突触核蛋白	帕金森症(Parkinson's disease)、卢易体痴呆(dementia with Lewy bodies)、多系统萎缩(multiple system atrophy)	遗传的和偶发形式	19	Spillantini 等(1998)
		在稀少常染色体显性遗传 tPD 家族中的 A53T, A30P		Polymeropoulos 等 (1997)
半胱氨酸蛋白酶抑制剂	遗传性脑血管病 (Hereditary cerebral angiopathy)(Icelandic)	小于10个残基的血清胱抑素C; L68Q	12-13	Abrahamson 等 (1992)
超氧化物歧化酶1	肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis)	SOD1 变异		Shibata 等(1996)
非神经变性性疾病				
血红蛋白	镰刀形红细胞贫血症(镰刀形红细胞贫血症)	血红蛋白 β 链(S)		Carrell & Gooptu (1998)
	内含物溶血作用 (Inclusion body haemolysis)	多种变异		
Serpins	α 1-抗胰蛋白酶缺陷 (肺气肿, 肝硬化)	变异		Lomas 等 (1992)
	抗凝血酶缺陷(血栓疾病)	变异		Carrell & Gooptu (1998)
	C1-抑制剂缺陷(血管性水肿)	变异		Carrell & Gooptu (1998)
免疫球蛋白轻链	浆细胞恶性变(原发性系统性AL淀粉样变性)	轻链或片段	0.5-25	Westermarck 等(1985)
血清淀粉样蛋白A	反应性, 继发系统AA 淀粉样变	76-残基片段(关键残基 2-12).	4.5-7.5	Westermarck 等(1985)
	慢性炎症疾病			
甲状腺素蛋白	家族性淀粉样蛋白多发性神经病(系统的; FAP I)	离解成构象单体变体的四聚体	10-14	Gustavsson 等(1991)
		许多变异 (某些与淀粉样蛋白不相关; 若干不同疾病类型).		
	老年性心脏淀粉样变性 (Senile cardiac amyloidosis)	正常转甲状腺素蛋白	10-14	Gustavsson 等(1991)

[0343]

溶胶蛋白	家族性淀粉样变性-芬兰型(FAP IV)	D187Q 导致经截短的 173-225/243 (重要残基 182-192).	9.5	Maury & Baumann (1990)
β 2-微球蛋白	血液透析淀粉样变性(Haemodialysis amyloidosis)	β 2-微球蛋白	12-25	Gorevic 等 (1985)
	前列腺淀粉样蛋白			
载脂蛋白AI	家族性淀粉样蛋白多发性神经病(系统的; FAP III)	N-端 83-93 残基; G26R, W50R, L60R	9	Booth 等 (1997)
溶菌酶	家族性内脏淀粉样变性	溶菌酶或片段 (具有或不具有I56T, D67H)	14	Pepys 等 (1993)
胰岛淀粉样肽(胰岛淀粉样多肽(Islet amyloid polypeptide))	II型糖尿病(NIDDM)	片段(重要核心 20-29);无变异	3.9	Westermarck (1990)
纤维素原 α -链	遗传性肾淀粉样变性(Hereditary renal amyloidosis)	纤维原片段	7-10	Uemichi 等 (1992)
降钙素原	甲状腺髓样癌(Medullary carcinoma of thyroid)	降钙素片段	3.4	Sletten 等 (1976)
心钠素	心脏淀粉样变性(Cardiac amyloidosis)	ANF, 无变异	3.5	Johansson 等 (1987)
胰岛素	注射定位淀粉样变性(Injection localised amyloidosis)	胰岛素		Dische 等 (1988)
其它蛋白形成淀粉样蛋白	(体外)	其它蛋白		Chiti 等 (1999)

[0344] 针对上表的参考文献:

[0345] Abrahamson, M., Jonsdottir, S., Olafsson, I. & Grubb, A. (1992) Hereditary cystatin C amyloid angiopathy identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. Human Genetics 89, 377-380.

[0346] Booth, D. R., Sunde, M., Bellotti, V., Robinson, C. V., Hutchinson, W. L., Fraser, P. E., Hawkins, P. N., Dobson, C. M., Radford, S. E., Blake, C. C. F. & Pepys, M. B. (1997) Instability, unfolding and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis. Nature 385, 787-793.

[0347] Carrell, R. W. & Gooptu, B. (1998) Conformational changes and disease-serpins, prions and Alzheimer's. Current Opinion in Structural Biology 8, 799-809.

[0348] Chiti, F., Webster, P., Taddei, N., Clark, A., Stefani, M., Ramponi, G. & Dobson, C. (1999) Designing conditions for in vitro formation of amyloid protofilaments and

fibrils. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 96, 3590-3594.

[0349] Czech, C., Tremp, G. & Pradier, L. (2000) Presenilins and Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanisms. Progress in Neurobiology 60, 363-384.

[0350] Davis, R. L., Shrimpton, A. E., Holohan, P. D., Bradshaw, C., Feiglin, D., Collins, G. H., Sonderegger, P., Kinter, J., Becker, L. M., Lachawan, F., Krasnewich, D., Muenke, M., Lawrence, D. A., Yerby, M. S., Shaw, C. -M., Gooptu, B., Elliott, P. R., Finch, J. T., Carrell, R. W. & Lomas, D. A. (1999) Familial dementia caused by polymerization of mutant neuroserpin. Nature 401, 376-379.

[0351] DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P. & Aronin, N. (1997) Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science 277, 1990-1993.

[0352] Dische, F. E., Wernstedt, C., Westermarck, G. T., Westermarck, P., Pepys, M. B., Rennie, J. A., Gilbey, S. G. & Watkins, P. J. (1988) Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. Diabetologia 31, 158-161.

[0353] Gasset, M., Bladwin, M. A., Lloyd, D. H., Abriél, J. -M., Holtzman, D. M., Cohen, F. E., Fletterick, R. & Prusiner, S. B. (1992) Predicted α -helical region of the prion protein when synthesized as peptides form amyloid. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 89, 10940-10944.

[0354] Glenner, G. G. & Wong, C. W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterisation of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochemical and Biophysical Research Communications 120, 885-890.

[0355] Goate, A., Chartier-Harlin, M. -C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349, 704-706.

[0356] Gorevic, P. D., Casey, T. T., Stone, W. J., DiRaimondo, C. R., Prelli, F. C. & Frangione, B. (1985) β -2 Microglobulin is an amyloidogenic protein in man. Journal of Clinical Investigation 76, 2425-2429.

[0357] Gustavsson, A., **Engström**, U. & Westermarck, P. (1991) Normal transthyretin and synthetic transthyretin fragments form amyloid-like fibrils in vitro. Biochemical and Biophysical Research Communications 175, 1159-1164.

[0358] Hutton, M., Lendon, C., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevens, M., deGraaf, E., Wauters, E., van Baren, J., Hillebrand, M., Joosse, M., Kwon, J. M., Nowotny, P., Che, L. K., Norton, J., Morris, J. C., Reed, L. A., Trojanowski, J. Q., Basun, H., Lannfelt, L., Neystat, M.,

Fahn, S. , Dark, F. , Tannenberg, T. , Dodd, P.R. , Hayward, N. , Kwok, J. B. J. , Schofield, P. R. , Andreadis, A. , Snowden, J. , Craufurd, D. , Neary, D. , Owen, F. , Oostra, B. A. , Hardy, J. , Goate, A. , vanSwieten, J. , Mann, D. , Lynch, T. & Heutink, P (1998) Association of missense and 5' -splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393, 702-705.

[0359] Johansson, B. , Wernstedt, C. & Westermark, P. (1987) Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 148, 1087-1092.

[0360] Lomas, D. A. , Evans, D. L. , Finch, J. T. & Carrell, R. W. (1992) The mechanism of α_1 -antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 357, 605-607.

[0361] Maury, C. P. & Baumann, M. (1990) Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1096, 84-86.

[0362] Paulson, H. L. (1999) Human genetics ' 99: trinucleotide repeats. *American Journal of Human Genetics* 64, 339-345.

[0363] Pepys, M. B. , Hawkins, P. N. , Booth, D. R. , Vigushin, D. M. , Tennent, G. A. , Soutar, A. K. , Totty, N. , Nguyen, O. , Blake, C. C. F. , Terry, C. J. , Feest, T. G. , Zalin, A. M. & Hsuan, J. J. (1993) Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 362, 553-557.

[0364] Polymeropoulos, M. H. , Lavedan, C. , Leroy, E. , Ide, S. E. , Dehejia, A. , Dutra, A. , Pike, B. , Root, H. , Rubenstein, J. , Boyer, R. , Stenroos, E. S. , Chandrasekharappa, S. , Athanassiadou, A. , Papaetropoulos, T. , Johnson, W. G. , Lazzarini, A. M. , Duvoisin, R. C. , Di Iorio, G. , Golbe, L. I. & Nussbaum, R. L. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045-2047.

[0365] Prusiner, S. B. , Scott, M. R. , DeArmond, S. J. & Cohen, F. E. (1998) Prion protein biology. *Cell* 93, 337-348.

[0366] Shibata, N. , Hirano, A. , Kobayashi, M. , Siddique, T. , Deng, H. X. , Hung, W. Y. , Kato, T. & Asayama, K. (1996) Intense superoxide dismutase-immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial Amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55, 481-490.

[0367] Sletten, K. , Westermark, P. & Natvig, J. B. (1976) Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Experimental Medicine* 143, 993-998.

[0368] Spillantini, M. G. , Crowther, R. A. , Jakes, R. , Hasegawa, M. & Goedert, M. (1998) α -synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 95, 6469-6473.

[0369] Uemichi, T., Liuepnicks, J. j. & Benson, M. D. (1994) Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *Journal of Clinical Investigation* 93, 731-736.

[0370] Westermark, P., Engstrom, U., Johnson, K. H., Westermark, G. T. & Betsholtz, C. (1990) Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 87, 5036-5040.

[0371] Westermark, P., Johnson, K. H., O'Brien, T. D. & Betsholtz, C. (1992) Islet amyloid polypeptide—a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 35, 297-303.

[0372] Westermark, P., Johnson, K. H. & Pitkanen, P. (1985) Systemic amyloidosis: A review with emphasis on pathogenesis. *Applied Physiology* 3, 55-68.

[0373] Wischik, C. M., Novak, M., ~~Thøgersen~~, H. C., Edwards, P. C., Runswick, M. J., Jakes, R., Walker, J. E., Milstein, C., M., R. & Klug, A. (1988) Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 85, 4506-4510.

[0374] 如在 WO 02/055720 和 2006 年 3 月 29 日提交的美国专利申请号 60/786,700 (题目: Inhibitors of Protein Aggregation) 所公开的那样, 二氨基吩噻嗪类化合物能用于抑制这些蛋白聚集疾病。

[0375] 因此, 应当理解的是, 除非文中给出相反说明, 对与 τ 蛋白或类 τ 蛋白 (例如 MAP2) 有关的实施方案的描述应当被视为能同样适于本申请所述的其它蛋白质 (例如 β -淀粉样蛋白、突触核蛋白、朊病毒等) 或其它蛋白质, 这些蛋白质由于在对聚集传播至关重要的结构域种的构象变化, 可引发或历经相似的病理性聚集, 或者所述蛋白使由此形成的聚集体具有蛋白水解稳定性 (参见例如 Wischik 等人在 “Neurobiology of Alzheimer's disease” 的文章中所述的那样, 第 2 版, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S. J., *The Molecular and Cellular Neurobiology Series*, Bios Scientific Publishers, Oxford)。所有这样的蛋白质都可在本申请中称作“聚集疾病蛋白质”。

[0376] 同样, 当本申请中提到“ τ - τ 聚集”或相似表述时, 其也可视为适用于其它“聚集蛋白质的聚集”, 如 β -淀粉样蛋白聚集、朊病毒蛋白聚集、突触核蛋白聚集等。同样适用于“ τ 蛋白水解性降解”等。

[0377] 优选的聚集疾病蛋白质

[0378] 本发明优选的实施方案是基于 τ 蛋白。本申请所述的术语“ τ 蛋白”总体上是指 τ 蛋白家族的任何一种蛋白质。 τ 蛋白的特征为作为蛋白质家族众多成员中的一个, 其在组装和拆散 (disassembly) 这样的重复循环中与微管共纯化 (Shelanski 等人 (1973) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70., 765-768), 并已知为微管-相关蛋白 (microtubule-associated-proteins, MAPs)。 τ 家族的成员具有共同的特征, 即具有特征性 N-端片段、特征性串联重复区域和 C-端尾部, 其中约 50 个氨基酸的序列插在 N-端片段中, 该片段在脑部随发育经逐步调节, 并且其中所述串联重复区域由 3 至 4 个 31-32 氨基酸的串联重复 (序列) 组成。

[0379] MAP2 是在胞体树突室 (somatodendritic compartment) 中主导的微管相关蛋白 (参见如 Matus, A., in “Microtubules” [Hyams and Lloyd, Eds.], 第 155-166 页, John Wiley and Sons, New York, USA)。MAP2 同工型在串联重复域中与 τ 蛋白几乎相同,但在 N-端域的序列和长度方面存在较大差别 (参见如 Kindler 和 Garner, 1994, Mol. Brain Res., 第 26 卷, 第 218-224 页)。然而,在串联重复域 (tandem-repeat region) 的聚集对于 τ 重复域来说不是选择性的。因此,可以理解的是,本申请中任何有关 τ 蛋白或 τ - τ 聚集的讨论应当被视为也与 τ -MAP2 聚集、MAP2-MAP2 聚集等等相关。

[0380] 在一个实施方案中,所述蛋白为 τ 蛋白。

[0381] 在一个实施方案中,所述蛋白为突触核蛋白,如 α -突触核蛋白或 β -突触核蛋白。

[0382] 当所述蛋白为 τ 蛋白时,本发明的一个实施方案提供了一种抑制哺乳动物的脑中蛋白质聚集体 (例如双股螺旋形细丝 (PHFs) 形式,任选在神经原纤维缠结 (NFTs) 中) 产生的方法,治疗如上所述。

[0383] 优选的蛋白聚集疾病

[0384] 显然, τ 蛋白 (及其异常功能或加工) 不光在阿尔茨海默氏病 (AD) 中扮演重要角色。神经变性疾病如匹克病 (Pick's disease) 和进行性核上性麻痹 (Progressive Supranuclear Palsy, PSP) 的发病机理看起来与病理性截短的 τ 聚集体分别在新皮质的齿状回 (dentate gyrus) 和星状锥体细胞中的聚集相互关联。其它痴呆病包括额颞痴呆 (fronto-temporal dementia, FTD); 与染色体相关的帕金森综合征 (parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17); 去抑制-痴呆-帕金森-萎缩综合征 (disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex, DDPAC); 核-脑桥-黑质变性 (pallido-ponto-nigral degeneration, PPND); ALS-关岛痴呆综合征 (Guam-ALS syndrome); 核-黑质-苍白球变性 (pallido-nigro-luysian degeneration, PNLD); 皮质-基底变性 (cortico-basal degeneration, CBD) 及其它 (参见 (参见例如 Wischik 等人在 “Neurobiology of Alzheimer's disease” 的文章中所述的那样, 第 2 版, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S. J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford, 特别是表 5.1)。所有这些疾病都称为“ τ 蛋白病”或称作“ τ 蛋白聚集疾病”, 该疾病的特征主要或部分为异常 τ 聚集。

[0385] 因此,在一个实施方案中,所述疾病为 τ 蛋白病。

[0386] 在一个实施方案中,所述疾病为神经病变性 τ 蛋白病。

[0387] 在一个实施方案中,所述疾病为阿尔茨海默氏病。

[0388] 在一个实施方案中,治疗 (例如神经病变性 τ 蛋白病如阿尔茨海默氏病的治疗) 可任选地与一种或多种其它制剂联合使用,所述其它制剂如一种或多种胆碱酯酶抑制剂 (例如多奈哌齐 (也已知为 AriceptTM)、利凡斯的明 (也已知为 ExelonTM)、加兰他敏 (也已知为 ReminylTM)、NMDA 受体拮抗剂 (例如美金刚 (也已知为 EbixaTM、NamendaTM))、毒蕈碱受体激动剂和 / 或淀粉样前体蛋白加工的抑制剂,该淀粉样前体蛋白加工导致 β -淀粉样蛋白生成的增强。

[0389] 治疗的疾病-其它疾病

[0390] 在一个实施方案中,所述疾病为皮肤癌。

[0391] 在一个实施方案中,所述疾病为黑素瘤。

[0392] 在一个实施方案中,所述疾病为病毒、细菌或原生动物疾病状态。

[0393] 在一个实施方案中,所述(原生动物类)疾病为疟疾。

[0394] 在这个实施方案中,治疗可与一种或多种抗微生物制剂联合,例如氯喹和/或阿托伐醌(atovaquone)。

[0395] 在一个实施方案中,所述(病毒)疾病是由丙型肝炎、HIV 或西尼罗病毒(WNV)导致的。

[0396] 其它用途

[0397] 本发明另一方面涉及本申请所述的 DAPTZ 化合物在灭活样品(例如血液或血浆样品)中病原体的方法中的用途,包括将所述 DAPTZ 化合物引入到样品中,以及将样品暴露于光的步骤。

[0398] 例如,在一个实施方案中,所述方法包括将 DAPTZ 化合物引入到样品中,然后将该样品暴露于光的步骤。

[0399] 作为配体的用途

[0400] 所述能抑制 τ 蛋白聚集的 DAPTZ 化合物也能作为配体或 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)的标记。因此,在一个实施方案中,所述 DAPTZ 化合物为 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)配体。

[0401] 这些 DAPTZ 化合物(配体)可以与其它化学基团结合(incorporate)、连接(conjugated)、螯合(chelated)或联合(associated),例如与稳定的或不稳定的可检测同位素、放射性同位素、正电子发射原子(positron-emitting atoms)、磁共振标记(magnetic resonance labels)、染料、荧光标记物、抗原基团(antigenic groups)、治疗部分(therapeutic moieties)或其它任何有助于预防、诊断或治疗用途的基团或原子结合、连接、螯合或联合。

[0402] 例如,在一个实施方案中,所述 DAPTZ 化合物如本申请所述,但是附加的限定是将所述化合物与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记如同位素、放射性同位素、正电子发射原子、磁共振标记、染料、荧光标记物、抗原基团、治疗部分结合、连接、螯合或联合。

[0403] 在一个实施方案中,所述 DAPTZ 化合物为配体和标记,如针对 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)的标记,并且与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合。

[0404] 例如,在一个实施方案中,所述 DAPTZ 如上所述,但是附加的限定是将所述化合物与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合。

[0405] 可以通过任何合适的手段显现或检测经标记的 DAPTZ 化合物(例如,当配合到 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白时),本领域技术人员能够理解的是可使用任何本领域已知的合适检测手段。

[0406] 例如,所述 DAPTZ 化合物(配体-标记)可以合适地如下检测:结合正电子发射原子(例如 ^{11}C)(例如作为一个或多个烷基取代基(如甲基取代基)的碳原子),并用本领域已知的正电子发射断层扫描术(PET)对所述化合物进行检测。

[0407] 可采用本申请公开的已知的方法制备这些 ^{11}C 标记的 DAPTZ 化合物,例如与在 WO 02/075318(参见图 11a、11b、12) 和 WO 2005/030676 中公开的方法类似的方法。

[0408] 因此,本发明另一方面涉及一种标记 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)的方法,包括如下步骤:将所述 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)与 DAPTZ 化合物接触,该 DAPTZ 化合物与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合。

[0409] 本发明另一方面提供一种检测 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)的方法,包括如下步骤:(i) 将 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)与 DAPTZ 化合物接触,该 DAPTZ 化合物与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合,和(ii) 检测与 τ 蛋白(或聚集的 τ 蛋白)结合的所述化合物的存在和/或其量。

[0410] 本发明另一个方面提供诊断或预测(prognosis)被认为患有 τ 蛋白病的受试者(subject)该疾病的方法,包括如下步骤:

[0411] (i) 向受试者中引入能够标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白,特别是 τ 蛋白的 DAPTZ 化合物(例如与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合的 DAPTZ 化合物),

[0412] (ii) 测定与受试者脑中 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白结合的所述化合物的存在和/或其量,

[0413] (iii) 将(ii)中的测定结果与受试者的疾病状态相关联。

[0414] 本发明另一个方面涉及能够标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白的 DAPTZ 化合物(例如与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合的 DAPTZ 化合物),用在诊断或预测 τ 蛋白病的方法中。

[0415] 本发明另一个方面涉及能够标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白,特别是 τ 蛋白的 DAPTZ 化合物(例如与一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)可检测标记结合、连接、螯合或联合的 DAPTZ 化合物)在制备用于诊断或预测 τ 蛋白病的诊断剂或预测剂中的用途。

[0416] 本领域技术人员能理解的是,DAPTZ 化合物配体物/标记物可以以前体形式给药,通过所述受试者中存在的或服用的活化剂而转化为活性形式(例如配合形式、标记形式),而不是直接给药这些二氨基吩噻嗪鎓化合物配体物/标记物。

[0417] 本发明披露的配体物可用作诊断方法或预测方法的一部分。可以用其选择进行治疗的病人或用来评估用在所述受试者的治疗或疗法(例如 τ 蛋白聚集抑制剂)的有效性。

[0418] 治疗

[0419] 用在本发明治疗疾病语境中的术语“治疗”总体上与治疗 and 疗法有关,不管是针对人类还是动物(例如兽用),其中获得某些所需的治疗效果,例如抑制病症发展,并包括减慢发展速度、使发展停止、病症消退、病症改善和病症治愈。也包括作为预防措施(即预防、防治)的治疗。

[0420] 本文使用的术语“治疗有效量”涉及 DAPTZ 化合物的量或含有 DAPTZ 化合物的物质、组合物或剂型(dosage form)的量,当根据所述的治疗方案给药后所述量足以产生某些所需的治疗效果,与合理的益处/风险比例相称。

[0421] 相似地,本文中使用的术语“预防有效量的”涉及 DAPTZ 化合物的量或含有 DAPTZ 化合物的物质、组合物或剂型(dosage form)的量,当根据所需的治疗方案给药后所述量足以产生某些所需的预防效果,与合理的益处/风险比例相称。

[0422] 术语“处置或治疗”包括联合治疗和联合疗法,其中将两种或多种治疗剂或疗法例如连续或同时联合。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(给药活性制剂包括如药

物、抗体（例如在免疫疗法中那样）、前药（例如光敏疗法中那样、GDEPT、ADEPT 等）；外科手术；放射疗法和基因疗法。

[0423] 例如，将利用本申请所述的 DAPTZ 化合物的处置或治疗与一种或多种（例如 1、2、3、4 种）其它制剂或治疗剂联合治疗可能是有益的。

[0424] 具体的联合在主治医师的判断能力之内，医师会根据其掌握的常识和技术人员已知的剂量方案选择剂量。

[0425] 所述药剂（即本申请所述的 DAPTZ 化合物，加上一种或多种其它药剂）可同时或顺序给药，并可经单独变化的剂量方案通过不同的途径给药。例如当顺序给药时，所述制剂可以较短间隔（例如 5-10 分钟内）或以较长的时间间隔（例如 1、2、3、4 个小时或更长间隔，或者甚至根据需要间隔时间更长）给药，精确的剂量方案与治疗剂的性质对应。

[0426] 所述药剂（即本申请所述的 DAPTZ 化合物，加上一种或多种其它药剂）可配制在单一剂型中，或者可分别配制各个药剂，以试剂盒的形式装在一起，任选地带有针对这些制剂的使用说明书。

[0427] 给药途径

[0428] 可采用任何方便的给药途径将所述 DAPTZ 化合物或含有该化合物的药物组合物给药到受试者 / 病人，无论全身 / 外周或局部给药（即在所希望起作用的部位）都是可以的。

[0429] 给药途径包括但不限于口服（例如摄入（ingestion））；含服；舌下；经皮（包括如通过贴剂（patch）、膏剂（plaster）等）；透粘膜（包括如通过贴剂、膏剂等）；鼻内（例如通过鼻腔喷雾）；眼部（例如通过滴眼剂）；肺部（例如通过例如气溶胶的吸入或吹入疗法，如通过如嘴或鼻）；直肠（例如通过栓剂或灌肠剂）；阴道（例如通过阴道栓剂）；非肠道方式如通过注射包括皮下注射、皮内注射、肌肉注射、静脉注射、动脉内注射、心内注射、膜内注射、椎内注射、囊内注射、囊下注射、眼眶内注射、腹膜内注射、气管内注射、表皮下注射、关节内注射、蛛网膜下注射和胸骨内注射（包括如内腔式注射到脑内）；通过埋入库（depot）或贮器（reservoir），例如连续或同时埋入。

[0430] 受试者 / 患者

[0431] 受试者 / 患者可以是动物、哺乳动物、胎生哺乳动物、啮齿目动物（例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠）、鼠科动物（例如小鼠）、兔形目动物（例如家兔）、禽类（例如鸟）、犬类（例如狗）、猫科动物（例如猫）、马科动物（例如马）、猪科动物（例如猪）、羊族动物（例如绵羊）、牛族动物（例如母牛）、灵长类（动物）、猿类（例如猴子或猿）、猴子（例如狨猴、狒狒）、猿（例如大猩猩、黑猩猩、猩猩（orangutang）、长臂猿（gibbon）），或人类。

[0432] 进一步，受试者 / 患者可以处于其成长的任何阶段，例如胎儿。

[0433] 在一个优选的实施方案中，受试者 / 患者为人类。

[0434] 在一个优选的实施方案中，受试者 / 患者不是人类。

[0435] 制剂

[0436] 尽管可单独使用（例如给药）DAPTZ 化合物，但通常优选的是将其用在组合物或制剂中。

[0437] 在一个实施方案中，所述组合物为含有本发明所述 DAPTZ 化合物和可药用载体、稀释剂或赋型剂的药物组合物（例如制剂（formulation）、制品（preparation）、药物

(medicament))。

[0438] 在一个实施方案中,所述组合物为含有至少一个本发明所述 DAPTZ 化合物和一种或多种其它本领域技术人员已知的可药用成分的药物组合物,所述可药用成分包括但不限于可药用载体、稀释剂、赋型剂、助剂、填料、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、助溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0439] 在一个实施方案中,所述组合物还含有其它活性制剂如其它治疗剂或预防剂。

[0440] 合适的载体、稀释剂、赋型剂等可在标准药物教材中找到。参见,例如 Handbook of Pharmaceutical Additives, 第二版 (eds. M. Ash 和 I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第二版, 1994。

[0441] 本发明其它方法涉及制备药物组合物的方法,包括将至少一种本发明所述的 [^{11}C]-放射标记的 DAPTZ 化合物嗉化合物与一种或多种其它本领域技术人员已知的可药用成分混合,所述可药用成分如载体、稀释剂、赋型剂等。如果以单个单位(例如片剂等)进行配制,每个单位含有预定量(剂量)的 DAPTZ 化合物。

[0442] 本发明使用的术语“可药用的”涉及化合物、成分、物质、组合物、剂型等,其在合理的医学判断范围内适用于与出问题的受试者(例如人)的器官接触,而不会产生过量的毒性、刺激、过敏性应答或其它问题或病症,与合理的益处/风险比例相称。每一种载体、稀释剂、赋型剂等在与制剂的其它成分相容方面必须也是“可用的”。

[0443] 所述制剂可以通过制药领域已知的任何方法进行制备。这些包括如下步骤:将活性化合物与作为一种或多种附加成分的载体混合。通常,所述制剂是通过将 DAPTZ 化合物与载体(例如液体载体、细颗粒固体载体,等)均匀而又紧密(intimately)混合在一起,然后根据需要将产物成型。

[0444] 所述制剂可经制备实现快速或缓慢释放;即释、延迟释放、定时释放或持续释放;或它们的组合。

[0445] 适用于非肠道给药(例如通过注射)的制剂包括含水或不含水、等渗、无热原、无菌液体、(例如溶液、悬浮液),其中将所述 DAPTZ 化合物溶解、悬浮或以其它方式提供(例如采用微脂粒或其它微粒形式)。这些液体还含有其它可药用成分,如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂和使制剂与被给药者的血液(或其它相关体液)等渗的溶质。赋型剂的例子包括如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于这些制剂中的合适等渗载体包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏(注射液)。

[0446] 典型地, DAPTZ 化合物在液体中的浓度为约 1ng/ml 至约 10 $\mu\text{g/ml}$, 例如从约 10ng/ml 至约 1 $\mu\text{g/ml}$ 。所述制剂可置于单位剂量或多剂量密封容器中,例如置于安瓿瓶(ampoule)和小瓶(vial)中,并且可储存在冷冻干燥(冻干的)的条件下,此时仅需要在使用之前即时加入无菌液体载体,例如加入注射用水。临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0447] 一些优选制剂的实施例

[0448] 本发明一个方面涉及含有 20 至 300mg 本发明披露的 DAPTZ 化合物和可药用载体、稀释剂或赋型剂的剂量单位(例如药物片剂或胶囊)(例如,通过本发明方法获得,或可通

过本发明得到 ; 具有本发明披露的纯度 ; 等等) 。

[0449] 在一个实施方案中, 所述剂量单位为片剂。

[0450] 在一个实施方案中, 所述剂量单位为胶囊。

[0451] 在一个实施方案中, 所述量为 30 至 200mg。

[0452] 在一个实施方案中, 所述量为约 30mg。

[0453] 在一个实施方案中, 所述量为约 60mg。

[0454] 在一个实施方案中, 所述量为约 100mg。

[0455] 在一个实施方案中, 所述量为约 150mg。

[0456] 在一个实施方案中, 所述量为约 200mg。

[0457] 在一个实施方案中, 所述可药用载体、稀释剂或赋型剂为如下物质或包括如下物质的一种或两种都包括 : 甘油酯 (例如 Gelucire 44/14 [®] ; 月桂酰聚乙二醇 -32 甘油酯 PhEur, USP) 和硅胶 (例如 2% Aerosil 200 [®] ; Colliodal SiliconDioxide PhEur, USP) 。

[0458] 剂量

[0459] 本领域技术人员能够理解的是, DAPTZ 化合物和含有该 DAPTZ 化合物的组合物的合适剂量会根据病人的不同而不同。最佳剂量的确定通常包括平衡治疗益处对任何风险或有害副反应的水平。尽管总的来说, 所选的剂量水平是为了能在作用部位实现局部浓度, 该浓度能起到所需的效果而不产生大量有害或毒副反应, 但所选择的剂量水平会依赖于各种因素, 包括但不限于特定化合物的活性、给药途径、给药时间、化合物的代谢速度、治疗的持续时间、联合使用的其它药物, 化合物和 / 或物质、疾病的严重程度和物种、患者的性别、年龄、体重、病状、一般健康状况和先前治疗史。化合物的量和给药途径最终由医生、兽医或临床医师决定。

[0460] 在整个治疗阶段可采用一次剂量连续或间歇给药 (例如以合适的间隔分 份剂量) 。确定最有效途径和给药剂量的方法是本领域技术人员已知的, 并随用于治疗制剂、治疗目的、进行治疗的目标细胞和进行治疗的受试者而变化。单一或多次给药可以根据由医生、兽医或临床医师选择的剂量水平和模式进行。

[0461] 总的来说, DAPTZ 化合物的合适剂量为每千克受试者体重每天约 100ng 至约 25mg (特别是约 1 μ g 至约 10mg) 。

[0462] 在一个实施方案中, 将所述 DAPTZ 化合物按照下述剂量方案给药到人类患者 : 约 100mg, 每天 3 次。

[0463] 在一个实施方案中, 将所述 DAPTZ 化合物按照下述剂量方案给药到人类患者 : 约 150mg, 每天 2 次。

[0464] 在一个实施方案中, 将所述 DAPTZ 化合物按照下述剂量方案给药到人类患者 : 约 200mg, 每天 2 次。

[0465] 实施例

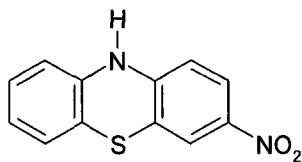
[0466] 如下所述, 下述合成仅出于解释目的而不是对本发明保护范围的限定。

[0467] 化学合成

[0468] 合成 1

[0469] 3- 硝基 -10H- 吩噻嗪

[0470]

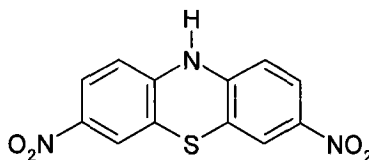


[0471] 将亚硝酸钠 (20.00g, 210mmol) 加到 10H-吩噻嗪 (20.00g, 50mmol)、氯仿 (100cm³) 和醋酸 (20cm³) 的混合物中, 将所得混合物在室温搅拌 1 小时。然后向混合物中加入醋酸 (20cm³), 再搅拌 18 小时。过滤所得悬浮液, 用醋酸、乙醇、水和最后用乙醇分别洗涤得到紫/棕色固体。将残余物溶解在热 DMF 中, 冷却后过滤, 得到二硝基化合物, 为紫色固体状。浓缩所述 DMF 溶液, 用水和甲醇洗涤沉淀物, 得到标题所示的单-硝基化合物 (15g, ~50%), 为棕色固体; $\nu_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3328 (NH), 3278 (NH), 3229 (NH), 3119 (CH), 3049 (CH), 1557 (NO₂), 1531 (NO₂); $\delta_{\text{H}}(250\text{MHz}; \text{DMSO})$: 6.64 (5H, m, ArH), 7.68 (1H, d, J 2.5, ArH), 7.79–7.84 (1H, dd, J 2.75, 6.5, ArH); $\delta_{\text{C}}(62.9\text{MHz}; \text{DMSO})$: 113.3 (ArC), 115.3 (ArC), 116.9 (ArC), 121.8 (ArC), 123.6 (ArC), 123.7 (ArC), 124.6 (ArC), 126.4 (ArC), 128.1 (ArC), 138.8 (ArC), 141.0 (ArC), 147.8 (ArC)。

[0472] 合成 2

[0473] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪

[0474]

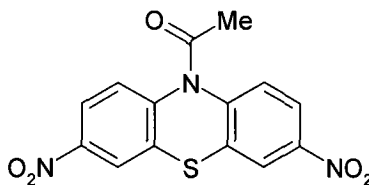


[0475] 在合成 3-硝基-10H-吩噻嗪的步骤之后进行该步骤, 利用 3-硝基-10H-吩噻嗪 (10.00g, 41mmol)、氯仿 (40cm³)、醋酸 (2 x 10cm³) 和亚硝酸钠 (11.86g, 173mmol) 进行反应。所得残余物用 DMF 重结晶, 得到标题所示的二-硝基化合物 (6.60g, 56%), 为紫色针状物; $\nu_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3331 (NH), 3294 (NH), 3229 (NH), 3101 (CH), 3067 (CH), 1602 (NO₂), 1558 (NO₂); $\delta_{\text{H}}(250\text{MHz}; \text{DMSO})$: 6.73–6.76 (2H, d, J 9, ArH), 7.78 (2H, s, ArH), 7.89–7.85 (2H, d, J 9, ArH)。

[0476] 合成 3

[0477] 1-(3,7-二硝基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0478]



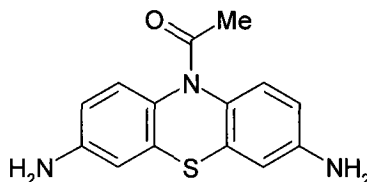
[0479] 将 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (3.00g, 10.37mmol)、醋酸酐 (15.88g, 155.50mmol) 和吡啶 (30cm³) 形成的溶液搅拌回流 18 小时。然后将所得热溶液小心倒入冰水中。过滤, 得到形成的沉淀, 并将其溶解在二氯甲烷中, 用硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 得到棕/橙色固体, 该固体经柱色谱纯化 (SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚 = 2:3, 以二氯甲烷溶液形式加载) 得到浅黄色固体状的标题化合物 (2.46g, 71%), 用丙酮重结晶, 得到浅黄色针状物; $\nu_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3091 (CH), 3063 (CH), 1680 (C=O), 1575 (NO₂), 1510 (NO₂); $\delta_{\text{H}}(250\text{MHz}; \text{CDCl}_3)$: 2.28 (3H, s,

CH_3), 7.65–7.69 (2H, d, J9, ArH), 8.22–8.26 (2H, dd, J2.75, 8.75, ArH), 8.33–8.32 (2H, d, J2.5, ArH); δ_c (62.9MHz; CDCl_3): 168.2 (C = O), 146.3 (ArC), 143.3 (ArC), 133.6 (ArC), 127.8 (ArC), 123.4 (ArC), 122.9 (ArC), 23.1 (CH_3); m/z (ES) 331.0 (80%, $[\text{M}]^+$)。

[0480] 合成 4

[0481] 1-(3,7-二氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0482]

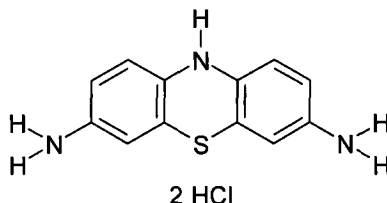


[0483] 将 1-(3,7-二硝基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (2g, 6.04mmol)、二氯化锡 (II) 二水合物 (14.17g, 62.8mmol) 和乙醇 (50cm³) 形成的混合物加热回流并在该温度搅拌 5 小时。然后将所得混合物冷却到室温并倒入冰水中。用 5% 碳酸氢钠将 pH 调节到 pH7, 然后用乙酸乙酯 (3 x 50cm³) 萃取产物。萃取物用盐水洗涤并经硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 得到标题化合物 (1.64g, 100%), 为蓝紫色固体; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3445 (NH), 3424 (NH), 3368 (NH), 3322 (NH), 3203 (NH), 3054 (CH), 2995 (CH), 1706 (C = O), 1650 (NO_2), 1590 (NO_2); δ_H (250MHz; CDCl_3): 2.01 (3H, s, CH_3), 5.09–5.43 (4H, brd s, NH), 6.47–6.51 (2H, dd, J 1.5, 8.25, ArH), 6.61 (2H, s, ArH), 7.11–7.15 (2H, d, J8, ArH); δ_c (62.9MHz; CDCl_3): 169.1 (C = O), 147.2 (ArC), 128.1 (ArC), 127.6 (ArC), 127.3 (ArC), 112.3 (ArC), 111.5 (ArC), 22.6 (CH_3); m/z (ES) 293.9 (95%, $[\text{M}+\text{H}, \text{Na}]^+$), 272.0 (20%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 227.9 (100%, $[\text{M}+\text{H}, -\text{Ac}]^+$)。

[0484] 合成 5

[0485] 3,7-二氨基-吩噻嗪双 (盐酸) (B4)

[0486]

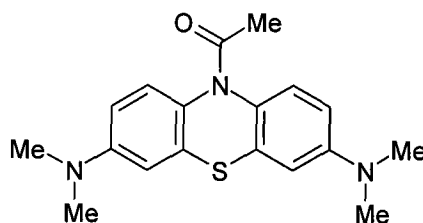


[0487] 将 1-(3,7-二氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (0.25g, 0.921mmol) 溶解在盐酸 (5N, 10cm³) 中, 将所得溶液加热回流并搅拌 30 分钟。浓缩该反应混合物, 得到标题化合物, 为淡蓝色固体。 δ_H (250MHz; D_2O): 6.60 (2H, brd d, ArH), 7.07 (4H, brd s, ArH)。

[0488] 合成 6

[0489] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0490]



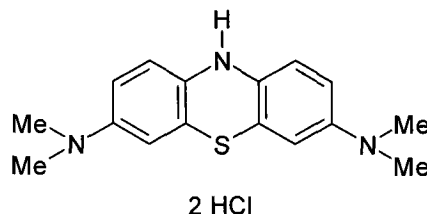
[0491] 将 1-(3,7-二氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (0.25g, 0.92mmol) 溶解在 DMSO (3cm³)

中。加入甲苯 (10cm³)、碘甲烷 (1.96g, 13.8mmol)、四丁基溴化铵 (50mg), 最后加入氢氧化钠水溶液 (50%, 1.25cm³)。将所得混合物在室温搅拌 2 小时。然后再加入氢氧化钠水溶液 (50%, 1.25cm³) 和碘甲烷 (1.96g, 13.8mmol)。在室温将所得混合物再搅拌 3 小时, 然后加入第三份氢氧化钠水溶液 (50%, 1.25cm³) 和碘甲烷 (1.96g, 13.8mmol), 将所得混合物再搅拌 18 小时。所得粘稠的悬浮液用水 (3 x 75cm³) 洗, 收集甲苯萃取物。将所述水洗物用二氯甲烷 (3 x 50cm³) 萃取, 所得萃取物与甲苯合并, 经硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 得到深紫色固体。残余物用柱色谱纯化 (SiO₂, 乙酸乙酯: 石油醚 = 2:3, 以二氯甲烷溶液形式加载), 得到标题化合物产物 (0.12g, 40%), 为淡紫色固体; $\nu_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); $\delta_{\text{H}}(250\text{MHz}; \text{CDCl}_3)$: 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); $\delta_{\text{C}}(62.9\text{MHz}; \text{CDCl}_3)$: 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃)。

[0492] 合成 7

[0493] N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺双 (盐酸) (B3)

[0494]

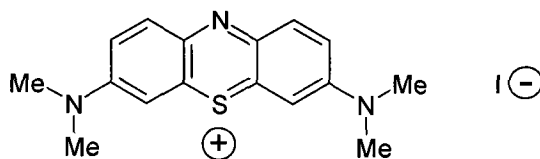


[0495] 将 1-(3, 7- 双 - 二甲基氨基 - 吩噻嗪 -10- 基) - 乙酮 (0.5g, 1.84mmol) 溶解在盐酸水溶液 (5N, 15cm³) 中, 将所得溶液加热至回流温度并搅拌 30 分钟。浓缩反应混合物, 得到标题化合物, 为绿 / 蓝色固体; $\delta_{\text{H}}(250\text{MHz}; \text{D}_2\text{O})$: 3.18 (12H, s, NCH₃), 6.67 (2H, d, J8.5, ArH), 7.16 (4H, brd s, ArH); $\delta_{\text{C}}(62.9\text{MHz}; \text{D}_2\text{O})$: 144.3 (ArC), 138.9 (ArC), 122.4 (ArC), 120.8 (ArC), 120.7 (ArC), 117.6 (ArC), 48.9 (NCH₃)。

[0496] 合成 8

[0497] 甲基铈碘化物

[0498]

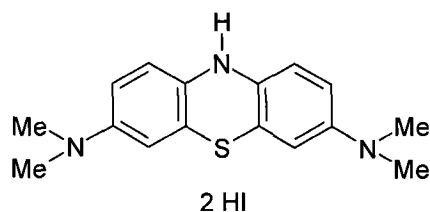


[0499] 向圆底烧瓶中加入甲基铈氯化物 (MTC, 次甲蓝) (2g, 6.25mmol) 和水 (50cm³), 将所得混合物搅拌 10 分钟, 或搅拌直到固体溶解。然后向所述混合物中加入碘化钾 (1.56g, 9.4mmol), 形成黑绿色悬浮液。将反应加热到沸腾, 然后自然冷却得到题化合物 (2.03g, 79%), 为亮绿色针状物。分析: C₁₆H₁₈N₃SI 的计算值: C, 46.72; H, 4.41; N, 10.22; S, 7.80; I, 30.85。实测值: C, 46.30; H, 4.21; N, 10.14; S, 7.86; I, 29.34。

[0500] 合成 9

[0501] N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺双 (氢碘酸) (B6)

[0502]

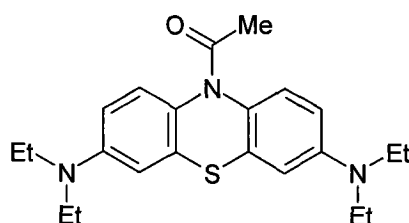


[0503] 向圆底烧瓶中加入甲基铈碘化物 (2g, 4.86mmol)、乙醇 (100cm³) 和碘乙烷 (75.8g, 486mmol), 将所得混合物加热回流 18 小时, 其间颜色发生变化, 从绿 / 蓝色变为棕色, 并伴有黄色沉淀物出现。一经冷却到室温就将混合物过滤, 用乙醚 (20cm³) 洗涤, 得到标题化合物 (1.99g, 76%), 为淡绿色固体。δ_H (250MHz; D₂O): 3.20 (12H, s, NCH₃), 6.76 (2H, d, J 8.5, ArH), 7.22 (2H, brd s, ArH); δ_C (62.9MHz; D₂O): 145.0 (ArC), 139.3 (ArC), 122.6 (ArC), 121.1 (ArC), 120.9 (ArC), 117.9 (ArC), 48.9 (NCH₃)。

[0504] 合成 10

[0505] 1-(3,7-双-二乙基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0506]

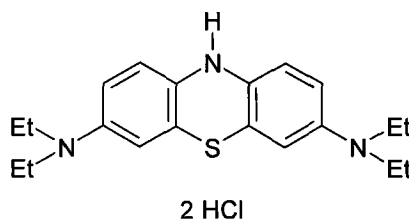


[0507] 向干燥的 25cm³圆底烧瓶中加入乙基铈氯化锌 (0.5g, 1.13mmol) 和乙醇 (10cm³)。然后氮气气氛下滴入苯肼 (0.134g, 1.24mmol)。将所得混合物在 25℃ 搅拌 1 小时, 高真空浓缩。然后加入吡啶 (50cm³) 和醋酸酐, 将所得混合物在 60℃ 搅拌 18 小时。将所得溶液倒入冰 / 水 (250cm³) 中, 将有机物萃取到乙酸乙酯 (3 x 50cm³) 中。所述萃取物用饱和硫酸铜溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 得到棕色油状的粗品, 将所述粗品用快速柱色谱纯化 (用 40% 乙酸乙酯: 60% 石油醚 (40-60℃) 洗脱, 硅胶为 40-63 μ ~~60A~~), 得到绿色玻璃状固体。δ_H (250MHz; CDCl₃): 7.0-7.5 (2H, brds, ArH), 6.64 (2H, s, ArH), 6.52 (2H, d, ArH), 3.35 (8H, q, 7, NCH₂), 2.18 (3H, s, CH₃), 1.16 (12H, t, 7, CH₃); δ_C (62.9MHz; CDCl₃): 12.5 (CH₃), 22.9 (CH₃), 44.6 (NCH₂), 110.1 (ArC), 127.4 (ArC), 146.5 (ArC), 170.2 (C=O)。

[0508] 合成 11

[0509] N, N, N', N' - 四乙基 - 10H-吩噻嗪 - 3,7-二胺双 (盐酸)

[0510]



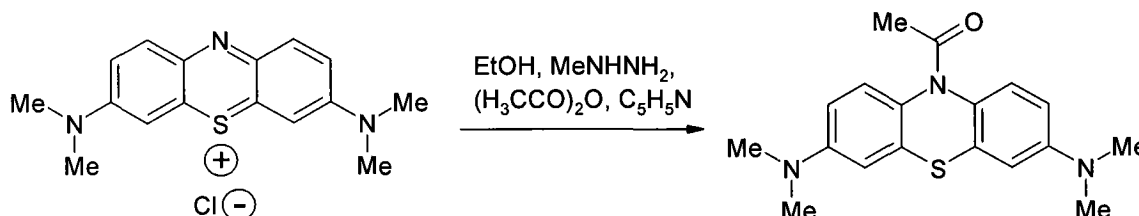
[0511] 向 25cm³圆底烧瓶中加入 3,7-二乙基氨基-10-乙酰基-吩噻嗪 (0.125g, 0.33mmol) 和盐酸水溶液 (5M, 5cm³)。将所述混合物在 100℃ 加热 2 小时, 然后冷却到室温, 浓缩, 得到标题化合物 (0.11g, 81%), 为黄绿色玻璃状固体。δ_H (250MHz; CD₃OD): 7.07 (4H, brd, ArH), 6.65 (2H, brd, ArH), 3.35 (8H, brd, NCH₂), 0.97 (12H, brd, CH₃); δ_C (62.9MHz;

CD₃OD): 10.8 (CH₃), 55.1 (NCH₂), 116.6 (ArC), 120.4 (ArC), 121.5 (ArC), 123.6 (ArC), 132.6 (ArC), 144.5 (ArC)。

[0512] 合成 12

[0513] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0514]

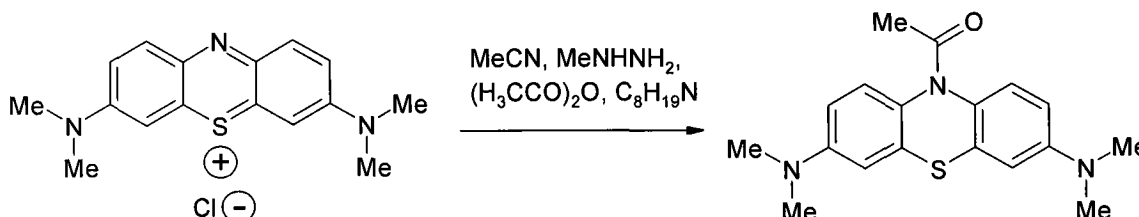


[0515] 利用甲胍/吡啶分两锅进行制备。向置于氩气气氛中的 250cm³圆底烧瓶中加入甲基钨氯化物三水合物 (26.74mmol, 10g)、乙醇 (100cm³) 和甲胍 (58.83mmol, 2.71g)。将所得混合物加热到 40℃, 搅拌 2 小时。将所得黄/绿色悬浮液冷却到 5℃, 氩气气氛下过滤, 用乙醇洗涤, 干燥得到淡绿色固体状的无色次甲蓝 (leuco-methylene blue)。向该无色产物中加入醋酸酐 (40cm³) 和吡啶 (10cm³), 将所得溶液在 100℃ 加热 18 小时。然后将其冷却并小心倒入冰水中, 同时搅拌, 得到沉淀物, 过滤该沉淀物, 用水洗, 60℃ 干燥 2 小时得到标题化合物 (5.82g, 66%), 为亮棕色固体。Mp 137℃; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C=O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); δ_{C} (62.9MHz; CDCl₃) 170.3 (C=O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺)。

[0516] 合成 13

[0517] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0518]



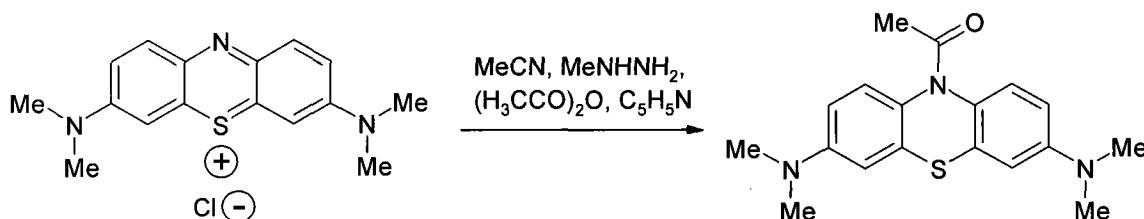
[0519] 利用甲胍/许尼希碱通过一锅法合成。氩气气氛下向 5000cm³反应容器中加入甲基钨氯化物三水合物 (0.54mol, 200g) 和乙腈 (1000cm³)。向其中逐滴加入甲胍 (1.07mol, 49.36g), 滴加速度为每分钟 1.5mL。混合物的温度升高到 32℃, 搅拌 20 分钟。向所得的黄/绿色悬浮液中加入醋酸酐 (5.35mol, 541g), 然后加入许尼希碱 (二异丙基乙胺) (1.55mol, 200g)。将混合物在 90℃ 加热 2 小时。然后将冷却的混合物小心倒入分成 10 份、每份 200cm³的冰水 (2000cm³) 中, 同时搅拌, 得到沉淀物。将所得沉淀物搅拌 45 分钟, 过滤, 用水洗 (3 x 250cm³)。空气干燥 30 分钟。将所得粗品物质用热乙醇 (2750cm³) 重结晶, 得到标题化合物 (112.1g, 64%), 为浅灰色固体。Mp 137℃; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C=O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J 2.75,

ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); δ_c (62.9MHz; CDCl_3), 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺).

[0520] 合成 14

[0521] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0522]

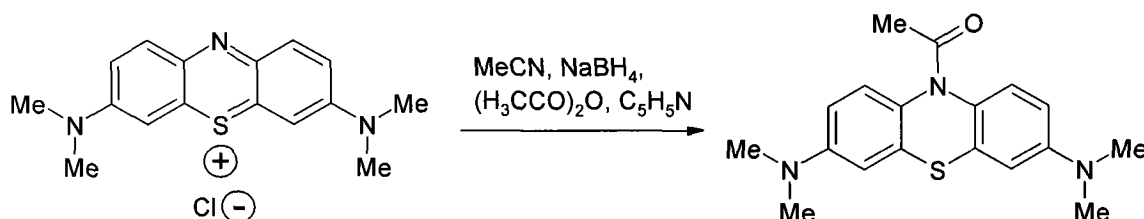


[0523] 利用甲胍/吡啶通过一锅法合成。氮气气氛下向 250cm³圆底烧瓶中加入甲基铈氯化物三水合物 (26.74mmol, 10g) 和乙腈 (50cm³)。历时 30 分钟将甲胍 (53.5mmol, 2.46g) 分成四等份加入。混合物的温度用冷水浴保持在 35℃, 搅拌 30 分钟。向所得黄/绿色悬浮液中加入醋酸酐 (267mmol, 27.3g) 和吡啶 (80.2mmol, 6.35g)。将所得混合物在 90℃ 加热 2 小时。然后将冷却的混合物分成 10 等份小心倒入冰水 (200cm³) 中, 同时搅拌, 得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌 30 分钟, 然后过滤, 用水洗 (3 x 50cm³) 并空气干燥 30 分钟。所得粗品物质用热乙醇 (120cm³) 重结晶, 得到标题化合物 (5.97g, 68%), 为浅灰色固体。Mp 137℃; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ H (250MHz; CDCl_3) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); δ_c (62.9MHz; CDCl_3) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺).

[0524] 合成 15

[0525] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0526]



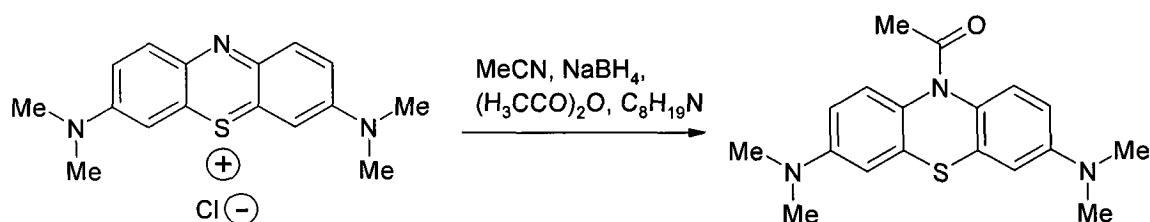
[0527] 利用硼氰化钠/吡啶通过一锅法合成。氮气气氛下向 500cm³圆底烧瓶中加入甲基铈氯化物三水合物 (0.134mol, 50g) 和乙腈 (250cm³)。将硼氰化钠 (0.174mol, 6.6g) 分成 4 等份历时 30 分钟内加入。混合物的温度用冷水浴保持在 35℃, 搅拌 30 分钟。向所得黄/绿色悬浮液中加入醋酸酐 (0.535mol, 55g) 和吡啶 (0.174mol, 13.76g)。将所得混合物在 90℃ 搅拌 2 小时。然后搅拌下将冷却的混合物分成 10 份小心倒入冰水 (250cm³) 中, 得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌 30 分钟, 过滤, 用水洗 (3 x 50cm³), 空气干燥 30 分钟。所得粗品物质用热乙醇 (500cm³) 结晶, 得到标题化合物 (26.7g, 61%), 为浅灰色固体。Mp 137℃; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂),

1502 (NO₂) ; δ_{H} (250MHz ;CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH) ; δ_{C} (62.9MHz ;CDCl₃) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃) ; m/z (ES) 284.2 (100 % , [M-OAc]⁺), 328.1 (15 % , [M+H]⁺), 350.1 (41% , [M+Na]⁺)。

[0528] 合成 16

[0529] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0530]

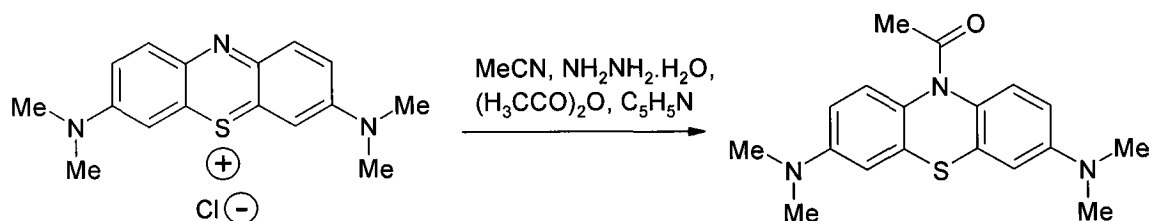


[0531] 利用硼氰化钠 / 许尼希碱通过一锅法合成。氮气气氛下向 500cm³圆底烧瓶中加入甲基钨氯化物三水合物 (80.2mmol, 30g) 和乙腈 (150cm³)。将硼氰化钠 (104mmol, 3.94g) 分成 4 等份历时 30 分钟内加入。所得混合物的温度用冷水浴保持在 35℃, 搅拌 30 分钟。向所得黄 / 绿色悬浮液中加入醋酸酐 (321mmol, 32.75g) 和许尼希碱 (二异丙基乙胺) (120mmol, 15.55g)。将所得混合物在 90℃ 加热 2 小时。然后搅拌下将冷却的混合物分成 10 等份小心倒入冰水 (200cm³) 中, 得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌 30 分钟, 过滤并用水洗 (3 x 50cm³), 空气干燥 30 分钟。所得粗品物质用热乙醇结晶 (300cm³) 得到标题化合物 (13.55g, 52%), 为浅灰色固体。Mp 137℃ ; ν_{max} (KBr) /cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂) ; δ_{H} (250MHz ;CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH) ; δ_{C} (62.9MHz ;CDCl₃) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃) ; m/z (ES) 284.2 (100% , [M-OAc]⁺), 328.1 (15% , [M+H]⁺), 350.1 (41% , [M+Na]⁺)。

[0532] 合成 17

[0533] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0534]



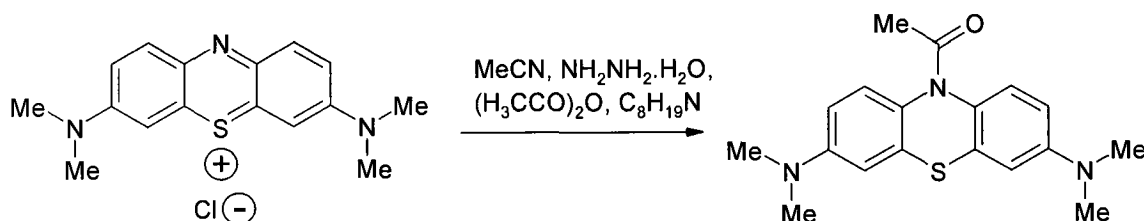
[0535] 利用一水合肼 / 吡啶通过一锅法合成。氮气气氛下向 250cm³圆底烧瓶中加入甲基钨氯化物三水合物 (26.74mmol, 10g) 和乙腈 (50cm³)。向其中加入一水合肼 (58.8mmol, 2.95g), 将所得对混合物加热回流并搅拌 10 分钟, 然后冷却到 25℃。向所得黄 / 绿色悬浮液中加入醋酸酐 (424mmol, 43.3g) 和吡啶 (124mmol, 9.78g)。将所得混合物在 90℃ 加热 2 小时。然后搅拌下将冷却的混合物分成 10 等份小心倒入水 (100cm³) 中, 得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌 30 分钟, 过滤, 用水洗 (3 x 50cm³), 空气干燥 30 分钟。将所

得粗品物质用热乙醇 (100cm³) 结晶, 得到标题化合物 (4.87g, 56%), 为浅灰色固体。Mp 137 °C; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); δ_{C} (62.9MHz; CDCl₃) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺)。

[0536] 合成 18

[0537] 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0538]

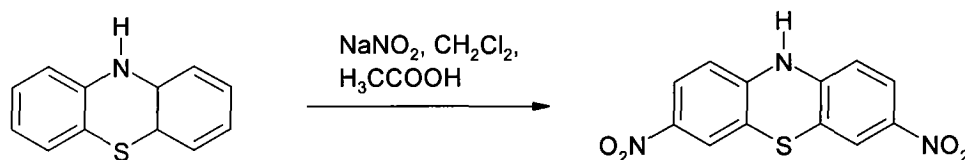


[0539] 利用一水合肼 / 许尼希碱通过一锅法合成。氮气气氛下向 250cm³圆底烧瓶中加入甲基钨氯化物三水合物 (80.2mmol, 30g) 和乙腈 (150cm³)。向其中加入一水合肼 (176.5mmol, 8.84g), 将所得混合物加热回流并搅拌 10 分钟, 然后冷却到 25 °C。向所得黄 / 绿色悬浮液中加入醋酸酐 (794mmol, 81.2g) 和许尼希碱 (二异丙基乙胺) (232mmol, 29.97g)。将所得混合物在 90 °C 加热 2 小时。然后搅拌下将冷却的混合分 10 等份小心倒入冰水 (400cm³) 中, 得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌 30 分钟, 过滤, 用水洗 (3x100cm³), 空气干燥 30 分钟。将所得粗品物质用热乙醇 (400cm³) 结晶, 得到标题化合物 (17.15g, 65%), 为浅灰色固体。Mp 137 °C; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59–6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69–6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08–7.47 (2H, brd s, ArH); δ_{C} (62.9MHz; CDCl₃) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺)。

[0540] 合成 19

[0541] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪

[0542]



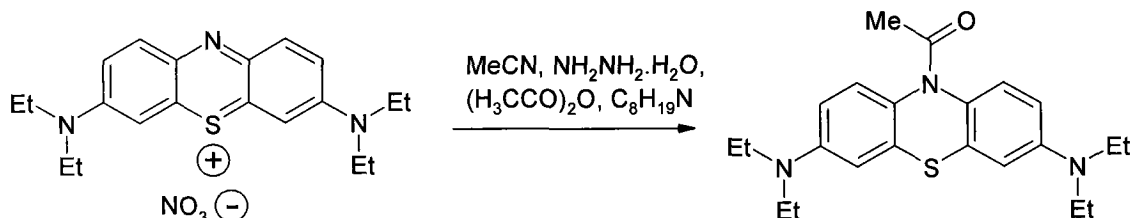
[0543] 向 10H-吩噻嗪 (20.00g, 100mmol)、二氯甲烷 (100cm³) 和醋酸 (40cm³) 的混合物中加入亚硝酸钠 (20.07g, 300mmol), 将所得混合物在室温搅拌 10 分钟。接着加入另外的醋酸 (40cm³)、二氯甲烷 (100cm³) 和亚硝酸钠 (20.07g, 300mmol)。还加入 120cm³醋酸以尝试将粘稠的反应混合物破解。将所得混合物搅拌 3 小时。过滤所得悬浮液, 用各为 100cm³的乙醇、水和乙醇 (最后一次) 洗涤得到紫 / 棕色固体。将残余物在热 DMF 中搅拌, 冷却后过滤所述

二硝基产物,将所述产物用乙醇(150cm³)洗涤、干燥,得到标题化合物(24.88g,86%),为棕色固体; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹3331(NH),3294(NH),3229(NH),3101(CH),3067(CH),1602(NO₂),1558(NO₂); δ_{H} (250MHz;DMSO)6.73-6.76(2H,d,J9,ArH),7.78(2H,s,ArH),7.89-7.85(2H,d,J9,ArH)。

[0544] 合成 20

[0545] 1-(3,7-双-二乙基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮

[0546]

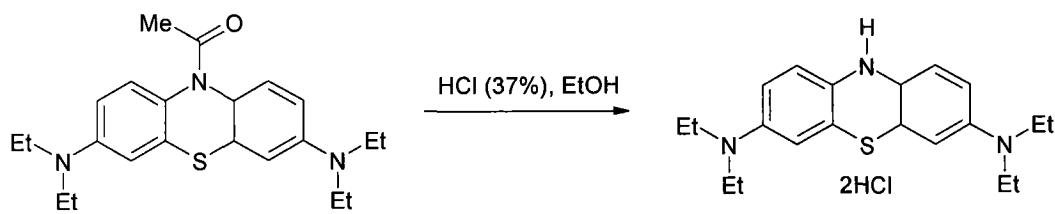


[0547] 氮气气氛下向 250cm³圆底烧瓶中加入乙基铈硝酸盐一水合物(7.13mmol,3g)和乙腈(20cm³)。向其中加入一水合肼(16.4mmol,0.82g),将所得混合物加热回流并搅拌10分钟,然后冷却到25℃。向所得棕色溶液中加入醋酸酐(114mmol,11.65g)和许尼希碱(二异丙基乙胺)(21.4mmol,2.77g)。将所得混合物在90℃加热2小时。然后将冷却的混合物分成10份小心倒入冰水(40cm³)中,得到沉淀物。将所述沉淀物搅拌30分钟,然后过滤,用水洗(3 x 25cm³)、空气干燥30分钟。将所得粗品物质用热乙醇(50cm³)结晶,得到标题化合物(1.73g,63%),为浅灰色固体。 δ_{H} (250MHz;CDCl₃)7.0-7.5(2H,brds,ArH),6.64(2H,s,ArH),6.52(2H,d,ArH),3.35(8H,q,7,NCH₂),2.18(3H,s,CH₃),1.16(12H,t,7,CH₃); δ_{C} (62.9MHz;CDCl₃)12.5(CH₃),22.9(CH₃),44.6(NCH₂),110.1(ArC),127.4(ArC),146.5(ArC),170.2(C=O)。

[0548] 合成 21

[0549] N,N,N',N'-四乙基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺双(盐酸)

[0550]

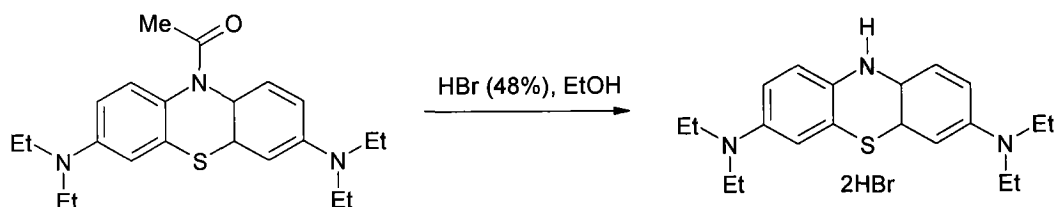


[0551] 向圆底烧瓶中加入1-(3,7-双-二乙基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮(0.5g,1.30mmol)、乙醇(5cm³)和盐酸(37%,1.3cm³),将所得溶液在80℃搅拌1小时。一经冷却到室温就将混合物浓缩,得到标题化合物(0.54g,100%),为淡绿色玻璃状物。 δ_{H} (250MHz;CD₃OD)7.07(4H,brd,ArH),6.65(2H,brd,ArH),3.35(8H,brd,NCH₂),0.97(12H,brd,CH₃); δ_{C} (62.9MHz;CD₃OD)10.8(CH₃),55.1(NCH₂),116.6(ArC),120.4(ArC),121.5(ArC),123.6(ArC),132.6(ArC),144.5(ArC)。

[0552] 合成 22

[0553] N,N,N',N'-四乙基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺双(氢溴酸)

[0554]

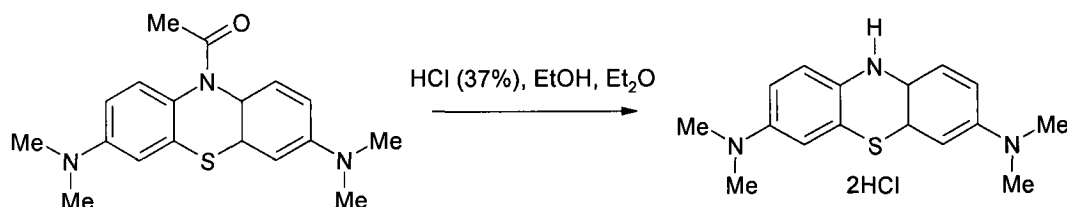


[0555] 向圆底烧瓶中加入 1-(3,7-双-二乙基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (0.5g, 1.30mmol)、乙醇 (5cm³) 和氢溴酸 (48%, 0.75cm³), 将所得溶液在 80℃ 加热 1 小时。一经冷却到室温就将混合物浓缩, 得到标题化合物 (0.65g, 100%), 为亮黄色玻璃状物。δ_H (250MHz; D₂O) 7.05 (4H, brd, ArH), 6.79 (2H, brd d, ArH), 3.43 (8H, brd, NCH₂), 1.05 (12H, brd t, CH₃); δ_C (62.9MHz; D₂O) 12.3 (CH₃), 56.2 (NCH₂), 117.9 (ArC), 121.4 (ArC), 122.4 (ArC), 124.5 (ArC), 133.5 (ArC), 145.1 (ArC)。

[0556] 合成 23

[0557] N, N, N', N' - 四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺双 (盐酸)

[0558]

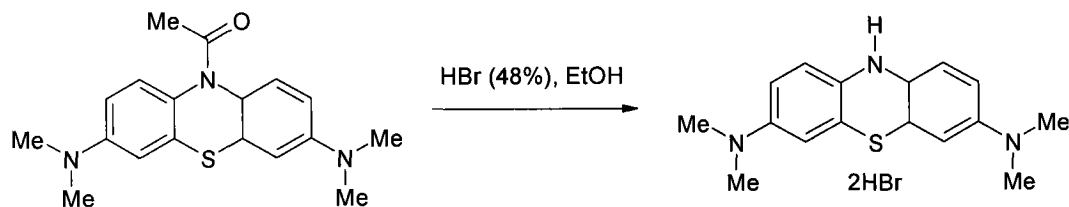


[0559] 向圆底烧瓶中加入 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (1g, 3.05mmol)、乙醇 (10cm³) 和盐酸 (37%, 3cm³), 将所得溶液在 80℃ 加热 1 小时。一经冷却到室温就在搅拌下向其中加入乙醚直到得到恒定浊度的溶液。经一定时间后有沉淀物生成, 过滤, 得到所述沉淀物, 用乙醚 (10cm³) 洗涤得到标题化合物 (0.98g, 90%), 为淡绿色固体。Mp (分解) 230℃; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3500-3229 (NH), 3061 (CH), 3021 (CH), 2948 (CH), 2879 (CH), 2679 (CH), 2601 (CH), 1604 (CH), 1483 (CH), 1318 (CH); δ_H (250MHz; D₂O) 3.18 (12H, s, NCH₃), 6.67 (2H, d, J 8.5, ArH), 7.16 (4H, brd s, ArH); δ_C (62.9MHz; D₂O) 144.3 (ArC), 138.9 (ArC), 122.4 (ArC), 120.8 (ArC), 120.7 (ArC), 117.6 (ArC), 48.9 (NCH₃); m/z (ES) 286.1 (100%, [M-H, 2Cl]⁺), 285.1 (40%), 284.1 (41%, [M-3H, 2Cl]⁺)。

[0560] 合成 24

[0561] N, N, N', N' - 四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺双 (氢溴酸)

[0562]



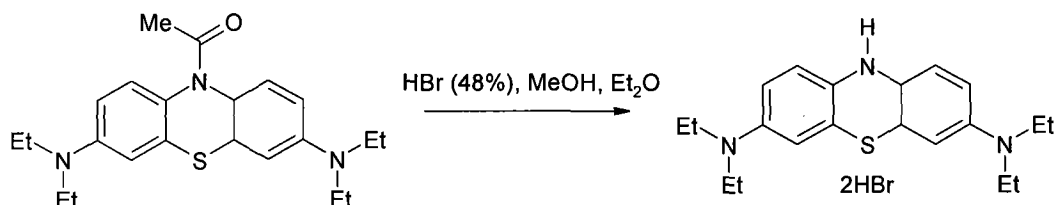
[0563] 向圆底烧瓶中加入 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (1g, 3.05mmol)、乙醇 (10cm³) 和氢溴酸 (48%, 4cm³), 将所得溶液在 80℃ 加热 1 小时。一经冷却到室温就有沉淀物产生, 过滤, 得到所述沉淀物, 用乙醚 (10cm³) 洗涤得到亮芥色产物 (1.22g, 89%)。Mp (分解) 230℃; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3500-3229 (NH), 3061 (CH), 3021 (CH), 2948 (CH), 2879 (CH), 2679 (CH), 2601 (CH), 1604 (CH), 1483 (CH), 1318 (CH); δ_H (250MHz;

D₂O) 3.18 (12H, s, NCH₃), 6.66 (2H, d, J 8.75, ArH), 7.15 (4H, s, ArH); δ_c (62.9MHz; D₂O) 144.3 (ArC), 138.9 (ArC), 122.4 (ArC), 120.8 (ArC), 120.7 (ArC), 117.6 (ArC), 48.9 (NCH₃).

[0564] 合成 25

[0565] N,N,N',N' - 四乙基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸)

[0566]



[0567] 向圆底烧瓶中加入 1-(3,7-双-二乙基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮 (1.0g, 2.60mmol)、甲醇 (10cm³) 和氢溴酸 (48%, 2.94cm³), 将所得溶液在 80℃ 加热 1 小时。一经冷却到 5℃ 就向混合物中加入乙醚, 得到混浊溶液。将所述混浊溶液搅拌 30 分钟得到标题化合物 (0.83g, 63%), 为亮黄色固体。 δ_H (250MHz; D₂O) 7.05 (4H, brd, ArH), 6.79 (2H, brd d, ArH), 3.43 (8H, brd, NCH₂), 1.05 (12H, brd t, CH₃); δ_c (62.9MHz; D₂O) 12.3 (CH₃), 56.2 (NCH₂), 117.9 (ArC), 121.4 (ArC), 122.4 (ArC), 124.5 (ArC), 133.5 (ArC), 145.1 (ArC)。

[0568] 稳定性研究

[0569] 本发明所述的 DAPTZ 化合物可被稳定地还原 (即处于经稳定的还原形式)。例如, 这些化合物在固态形式时是稳定的, 例如至少能稳定存在 1 周, 如稳定存在至少 2 周, 如稳定存在至少 1 个月, 如稳定存在至少 2 个月, 如稳定存在至少 1 年 (例如在室温, 如 18-25℃, 如在密封容器中)。

[0570] 已经发现, 固态形式的化合物 B3 (N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)) 的样品甚至在储存 2 年后还可被基本还原。

[0571] 一旦将 DAPTZ 化合物溶解在水中 (即采用水溶液形式), 这些化合物被缓慢氧化 (溶液颜色变蓝), 通常在 1-3 小时内被氧化。

[0572] 研究了本发明的两种 DAPTZ 化合物的稳定性, 特别是 B3 (N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)) 和 B6 (N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢碘酸)) 的稳定性。MTC 用作标准品。

[0573] 称重所述化合物, 并装在通用容器中。加入足量水制成 1mM 溶液, 搅拌所得混合物使固体溶解。在不同时间点, 确定 50 μ L 每种溶液样品 (一式三份) 在 610nm 和 665nm 处的吸光度 (absorbance)。起始时间点设在 10 分钟, 因为化合物需要时间完全溶解。此外, 在时间点 20 分钟、3 小时和 18 小时记录紫外 / 可见光谱。

[0574] 假定在 10 分钟时 MTC 的读数为 0% 还原, 空白代表 100% 还原 (无色), 以这种方式来计算还原形式的百分比 (%)。

[0575] 图 1 是三种化合物, 即 B1、B3 和 B6 各自的还原形式的百分比 (%) 对时间 (分钟) 的曲线图, 根据 665nm 处的吸光度测定得到的。

[0576] 图 2 是三种化合物, 即 B1、B3 和 B6 各自的还原形式的百分比 (%) 对时间 (分钟) 的曲线图, 根据 610nm 处的吸光度测定得到的。

[0577] 图 3A, 3B 和 3C 显示了三种化合物, 即 B1 (空心圆点)、B3 (空心方块) 和 B6 (空

心三角形)各自的水溶液样品的紫外/可见光吸收波谱,分别是在 20 分钟(图 3A)、3 小时(图 3B)和 18 小时(图 3C)后测得的。

[0578] 这些数据证明了 DAPTZ 化合物(经稳定的还原形式)持续至少 1 小时保持基本稳定(>50%),化合物 B6 持续至少 3 小时保持基本稳定(>50%)。然而,在约 18 小时后,这些化合物与 MTC 没有明显区别。参见例如图 3C,其中的波谱几乎难以区别。

[0579] 此外,发现“碘化物”化合物(化合物 B6)的自氧化速度比“氯化物”化合物(化合物 B3)慢,这说明了自氧化的速度依赖于反离子。尽管速度差别很小,但其在药物配制中可能是具有重要意义的。其它盐可能更稳定地对抗氧化。

[0580] 2006 年 4 月制备了一批 N,N,N',N' - 四甲基-10H- 吩噻嗪-3,7- 二胺双(氢溴酸)并经 NMR 分析。当在室温避光储存 10 个月后,再次对所述固体物质进行分析,NMR 数据相同。固体的颜色在这段时间内保持一致。这表明,采用这种形式的分子在所述条件下及在所述时间内为稳定的。

[0581] 生物研究

[0582] 方法:体外实验以建立 B50

[0583] 这些方法详细地描述于 W096/30766 中。简言之,对应于核心重复域的 τ 片段(其已经被吸附到固相基质上)能够捕获可溶性全长 τ 并能高亲和力地与 τ 结合。这种结合使聚集的 τ 分子具有抗蛋白水解性消化(proteolytic digestion)的稳定性。该过程是自传播的(self-propagating),可被原型药物制剂(prototype pharmaceutical agents)选择性阻断。

[0584] 更具体地,将稀释在碳酸盐缓冲液中(pH9.6)的经截短的 τ (残基 297-390;dGA)结合在分析板上,水相中加入全长 τ (T40)。该水相结合缓冲液含有 0.05% Tween-20 和 1% 明胶的磷酸盐缓冲盐水溶液(pH7.4)。用 mAb499 检测结合的 τ ,该检测识别出水相全长 τ 中的 N- 端表位,但没有识别出固相结合经截短的 τ 片段。

[0585] 抑制 50% τ - τ 结合所需的化合物的浓度定义为 B50 值。

[0586] 方法:基于细胞的实验以建立 EC50

[0587] 该方法详细描述于 W002/055720 中。简言之,在诱导型启动子的控制下成纤维细胞(3T6)表达全长 τ (“T40”)和低构成水平(constitutive levels)的 PHF- 核心 τ 片段(12kD 片段)。当 T40 的表达经诱导后,其在细胞内历经聚集-依赖性的截短,N- 端是在 $\sim \alpha \alpha$ 295 和 C- 端是在 $\sim \alpha \alpha$ 390,从而产生较高水平的 12kDPHF- 核心域片段。12kD 片段的产生可经 τ - 聚集抑制剂通过剂量依赖方式阻断。事实上,化合物对细胞内蛋白水解生成 12kD 片段的抑制活性的量可根据与描述体外 τ - τ 结合抑制使用的参数相同的参数进行完全描述。即,在细胞内蛋白水解生成 12kD 片段的程度可完全由通过重复域的 T- τ 结合的程度来确定。相关蛋白酶在细胞内的利用率是非限定性的。

[0588] 结果表达为 12kD 片段生成的 50% 受到抑制时的浓度。将这定义为 EC50 值。

[0589] 方法:细胞内毒性 -LD50 和治疗指数(RxI)

[0590] 在用来测定 EC50 的基于细胞的实验中,测试本发明披露的化合物的毒性。毒性测定如下:在将剩余细胞溶解后根据制造商的说明,利用乳酸脱氢酶试剂盒 TOX-7(Sigma Biosciences),使细胞与化合物接触 24 小时,然后确定细胞数,由此测定毒性。或者,使用 Promega UK(CytoTox96)的试剂盒,同样根据制造商的说明进行操作。

[0591] 治疗指数 (RxI) 计算如下: $RxI = LD50/EC50$ 。

[0592] 数据总结在下表中。

[0593]

生物数据				
化合物	B50	EC50	LD50	RxI
B3	57.3	0.50	44.0	88
B4	23.5	2.23	-	-
B6	494	0.38	115	303
MTC	218	0.59	65.0	110

[0594] B3 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)。

[0595] B4 :10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)。

[0596] B6 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢碘酸)。

[0597] MTC :甲基铈氯化物。

[0598] 分配系数研究

[0599] 已知药物在有机相 / 水系统 (典型地为正辛醇 / 水系统) 中的分配系数通常记录为对数 (即 $\log_{10}P$) 形式, 该分配系数能很好的说明药物的生物活性。参见如 Hansch, C. 等人, 1964, J. Am. Chem. Soc., 卷 86, 1616-1626 页; Kubinyi, H., 1977, J. Med. Chem., 第 20 卷, 第 625-629 页。一般认为, 出现这种现象的原因是因为化合物的吸收依赖于其在生物或和水相之间的分配。分配系数也用于分离技术和用于预测药物溶解度中。

[0600] 在药物类物质的情况下, 疏水性与吸收、生物利用度、疏水药物 - 受体相互作用、代谢作用和毒性有关。低亲水性就会具有高 $\log_{10}P$ 值, 这可能导致较差的吸收或渗透。对很可能被很好吸收的化合物而言, 已经显示出, 这些化合物的 $\log_{10}P$ 值一定不大于 5.0。3000 多种市售药物经计算的 $\log_{10}P$ 值的分布证实了这个事实。

[0601] 许多测定分配系数的方法是公知的。在该研究中, 所选化合物的水溶液在每相中与正辛醇一起振荡, 每相中各等份的浓度用可见光分光光度法测定。然后, 利用下述公式针对每个化合物计算 $\log_{10}P$:

$$[0602] \quad \log_{10}P = \log_{10}[\text{药物}]_{\text{辛醇}} - \log_{10}[\text{药物}]_{\text{水}} = \log_{10}([\text{药物}]_{\text{辛醇}} / [\text{药物}]_{\text{水}})$$

[0603] 数据总结在下表中。结果表明, 本发明的 DAPTZ 化合物具有预期针对类药物分子的 $\log_{10}P$ 值。

[0604]

分配系数数据				
化合物	$\lambda_{\max}$ (辛醇/ 水)	正辛醇相的吸 收	水相的吸 收	Log_{10}P
MTC	665 / 660	0.217	4.83	-1.35
B3	664 / 660	0.083	0.111	-0.13
B6	658.4 / 662.4	0.179	0.563	-0.498

[0605] B3 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (盐酸)。

[0606] B6 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢碘酸)。

[0607] MTC :甲基铈氯化物。

[0608] 晶体结构

[0609] 图 4 显示了 N,N,N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 的晶体结构。该晶体结构显示了三种晶体学上不同的溴离子。Br1 和 Br2 以二重对称的方式占据了特殊位置,而有机主要分子和 Br3 占据了通常位置。因此,整个化学计量为 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{SBr}_2$ 。

[0610] 图 5 显示了 N,N,N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 的侧面图,并揭示了非平面性 ;外部苯环之间的双面角为 11.0(3) 度。

[0611] 图 6 显示了晶体中 N,N,N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺双 (氢溴酸) 分子的一个螺旋柱的部分。

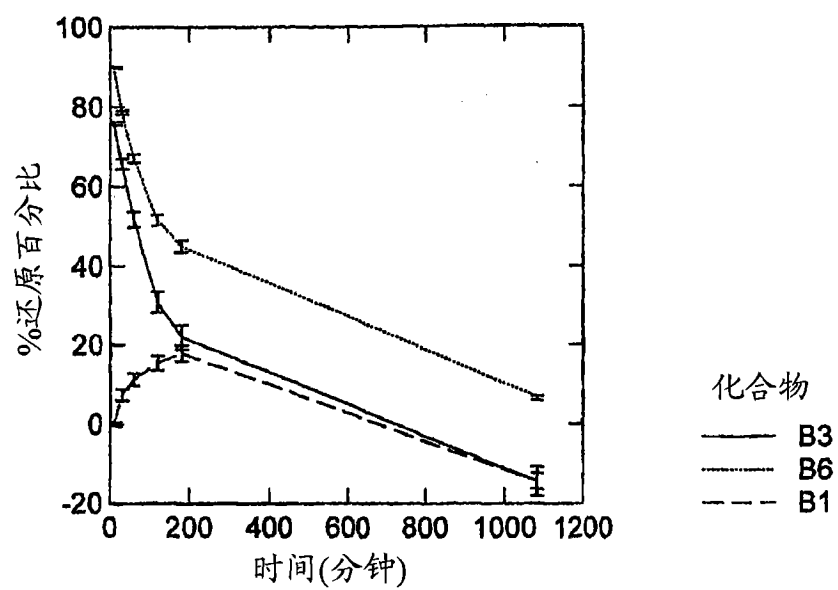


图 1

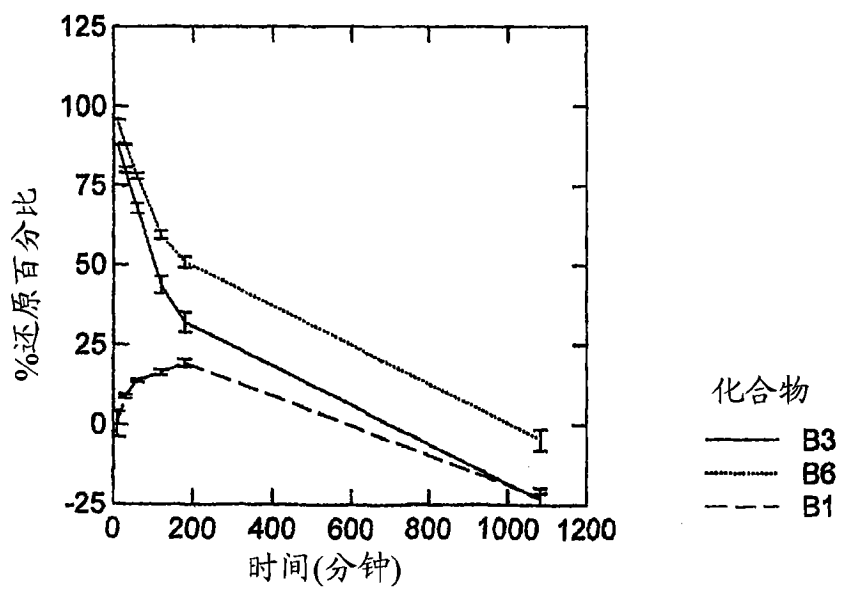


图 2

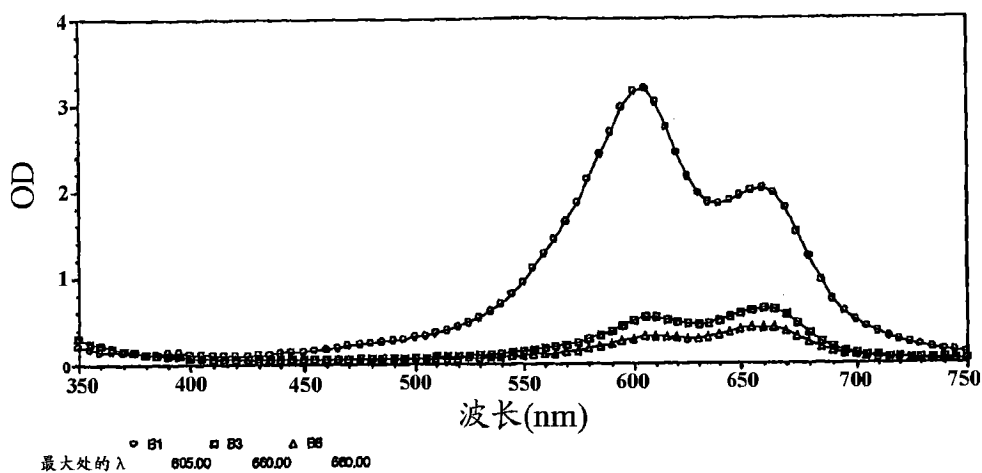


图 3A

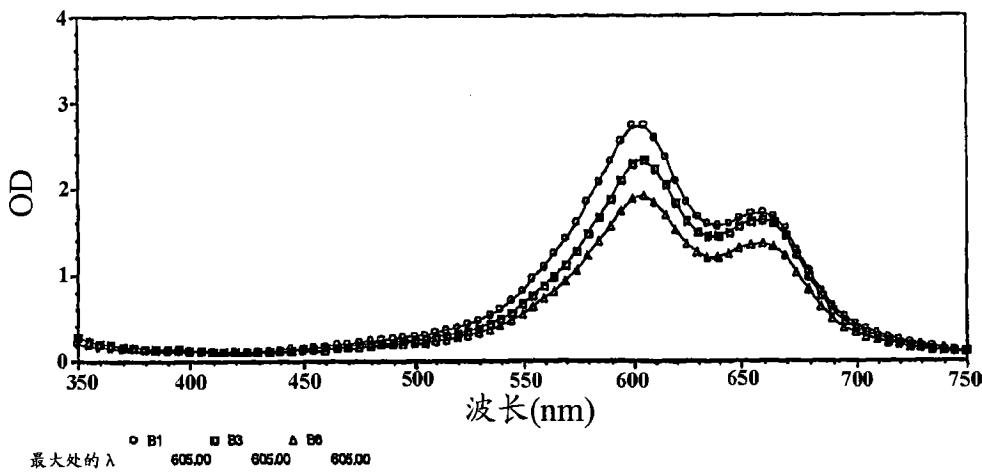


图 3B

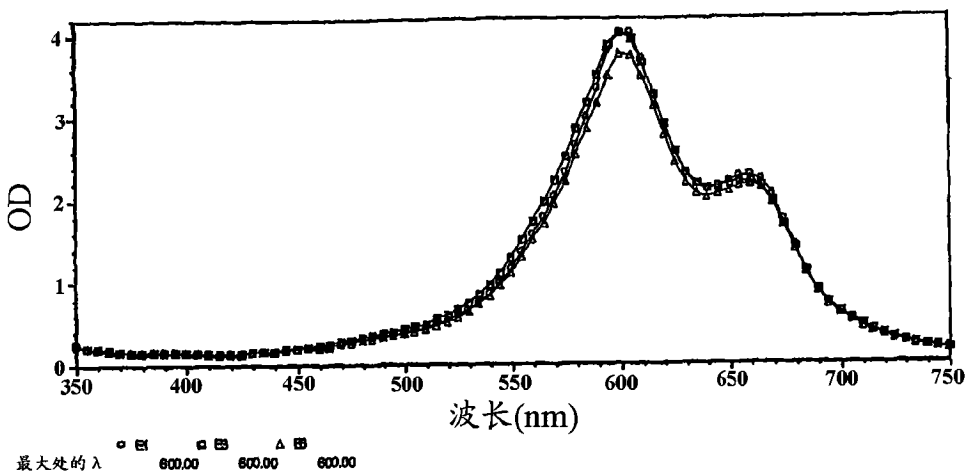


图 3C

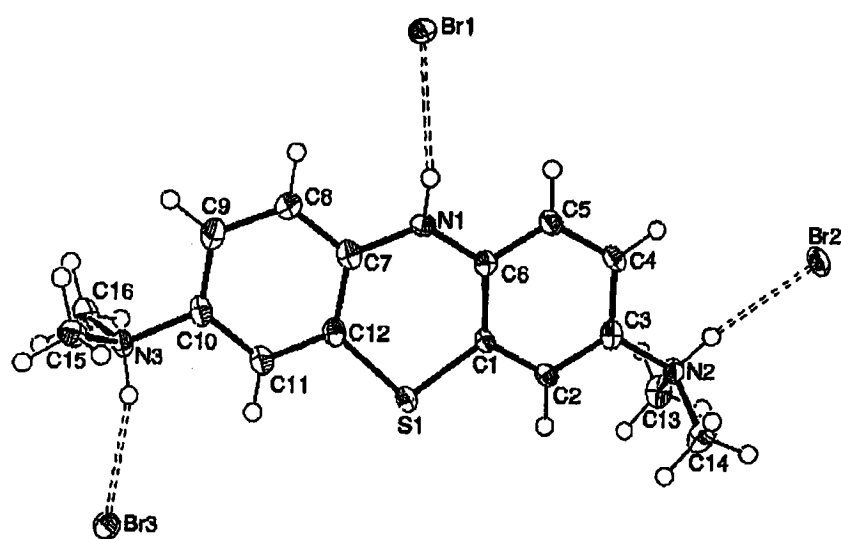


图 4

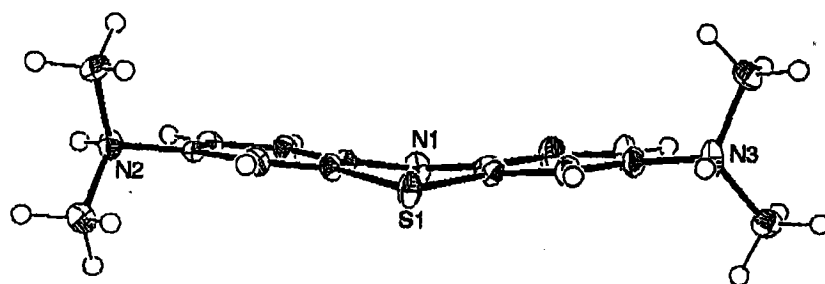


图 5

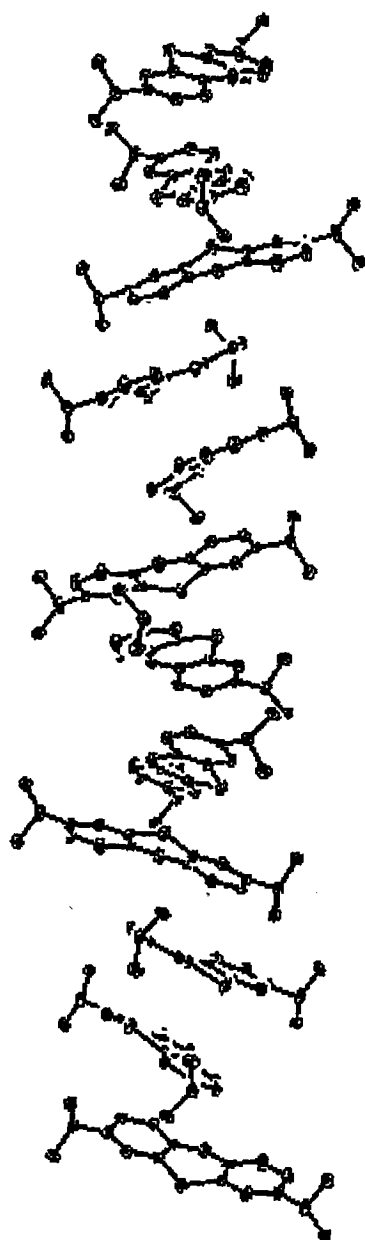


图 6