



(10) 授权公告号 CN 107848992 B

(45) 授权公告日 2022.05.31

(21) 申请号 201680041666.9

(22) 申请日 2016.07.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107848992 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(30) 优先权数据
1512678.2 2015.07.20 GB(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.16(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/067302 2016.07.20(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/013174 EN 2017.01.26(73) 专利权人 维斯塔实验室有限公司
地址 新加坡新加坡市(72) 发明人 J·M·D·斯托里 C·P·拉尔奇
S·J·肯普 S·克鲁纳斯
S·L·尼克尔 H·S·吉伯德
M·辛普森 J·P·辛克莱
C·马歇尔(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桢(51) Int.Cl.
C07D 279/20 (2006.01)(56) 对比文件
US 2013315992 A1, 2013.11.28
US 2013315992 A1, 2013.11.28
WO 2007110627 A2, 2007.10.04
WO 2012135402 A1, 2012.10.04
CN 101511803 A, 2009.08.19
CN 101511803 A, 2009.08.19
DE 4302013 C1, 1994.06.01
JP 2000198766 A, 2000.07.18
Nelmi O. Devarie-Baez 等. Light-Induced
Hydrogen Sulfide Release from "Caged"
gem-Dithiols. 《ORGANIC LETTERS》. 2013, 第15
卷(第11期),
ACS.RN:1598385-08-0. 《STN Registry数据
库》. 2014, 第1-15页.

审查员 冉书平

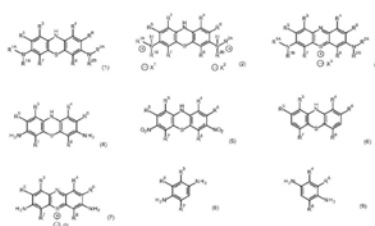
权利要求书10页 说明书84页 附图3页

(54) 发明名称

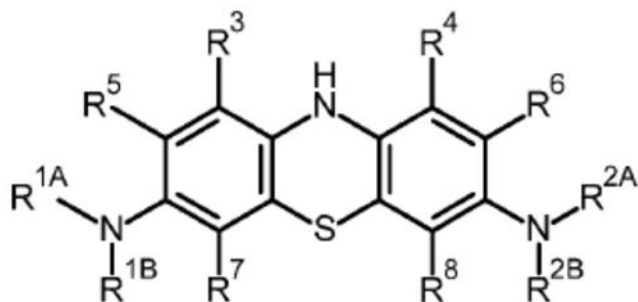
化学合成取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合
物的方法

(57) 摘要

本发明通常涉及化学合成领域,并且更具体地涉及化学合成的方法,其包括通过由还原胺化来选择性烷基化的步骤制备式(1)的取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合物的步骤,其中使相应的式(4)的未取代的二胺与醛/酮在还原胺化条件下反应。本发明还涉及这样的方法,其结合另外的后续和/或在前步骤例如以由式(1)的化合物制备式(2)和(3)的化合物,以及由例如式(5)、(6)、(7)、(8)和(9)的化合物制备式(4)的化合物。式(1)、式(2)和式(3)的化合物可用于例如治疗蛋白质聚集的疾病,如阿尔茨海默氏病。



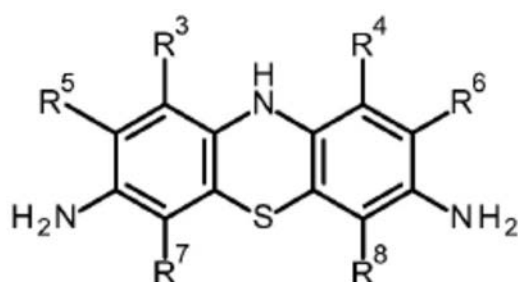
1. 一种合成式 (1) 的化合物的方法：



式 (1)

包括以下步骤：

还原胺化，其中使式 (4) 的化合物：



式 (4)

与醛/酮和还原胺化剂在还原胺化条件下反应，得到相应的式 (1) 的化合物，所述还原胺化剂选自氢气或癸硼烷，所述还原胺化条件包括存在氢化催化剂；

其中所述醛/酮的羰基基团 $(O=C)$ 生成相应的氮取代基 $-CH<$ ；

其中：

R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ ；且

R^{1B} 独立地为 $-H$ 或 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$ ；或者

R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$ ；

其中：

R^{1AX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且

R^{1AY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者

R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；

且其中：

R^{1BX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且

R^{1BY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者

R^{1BX} 和 R^{1BY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；

且其中：

R^{1AB} 是 C_{2-4} 亚烷基；

且其中：

R^{2A} 是 $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$ ；且

R^{2B} 独立地为 $-H$ 或 $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$ ；或者

R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$;

其中:

R^{2AX} 独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;且

R^{2AY} 独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;或者

R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

且其中:

R^{2BX} 独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;且

R^{2BY} 独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;或者

R^{2BX} 和 R^{2BY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

且其中:

R^{2AB} 是 C_{2-4} 亚烷基;

其中:

如果 (a):

R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$;且

R^{1B} 独立地为-H或 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$;

R^{2A} 是 $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$;且

R^{2B} 独立地为-H或 $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$;

则所述醛/酮包含:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$,和

$R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$;

并且进一步如果 R^{1B} 不是-H,则所述醛/酮进一步包含:

$R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$;

并且进一步如果 R^{2B} 不是-H,则所述醛/酮进一步包含:

$R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$;

并且如果 (b):

R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$;且

R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$;

则所述醛/酮包含:

$(O=)CH-R^{1AB}-CH(=O)$;和

$(O=)CH-R^{2AB}-CH(=O)$;

且其中:

R^3 独立地为-H、 $-R^{T3}$ 、 $-R^{T3H}$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 $-OR^{T3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T3}$ 、 $-NR^{T3}_2$ 、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T3}$;其中每个 $-R^{T3}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T3H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团;并且

R^4 独立地为-H、 $-R^{T4}$ 、 $-R^{T4H}$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 $-OR^{T4}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T4}$ 、 $-NR^{T4}_2$ 、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T4}$;其中每个 $-R^{T4}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T4H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团;

且其中:

R^5 独立地为-H、 $-R^{T5}$ 、 $-R^{T5H}$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 $-OR^{T5}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T5}$ 、 $-NR^{T5}_2$ 、吡咯烷基、

哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T5}$ ；其中每个 $-R^{T5}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T5H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团；并且

R^6 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T6}$ 、 $-R^{T6H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T6}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T6}$ 、 $-NR^{T6}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T6}$ ；其中每个 $-R^{T6}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T6H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团；

且其中：

R^7 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T7}$ 、 $-R^{T7H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T7}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T7}$ 、 $-NR^{T7}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T7}$ ；其中每个 $-R^{T7}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T7H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团；并且

R^8 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T8}$ 、 $-R^{T8H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T8}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T8}$ 、 $-NR^{T8}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T8}$ ；其中每个 $-R^{T8}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T8H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中：

R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ ；

R^{1B} 是 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$ ；

R^{2A} 是 $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$ ；且

R^{2B} 是 $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$ ；

并且所述醛/酮包含：

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ ；

$R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ ；

$R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ ；和

$R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 。

3. 根据权利要求2所述的方法，其中：

R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的；且

R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的。

4. 根据权利要求2所述的方法，其中：

R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的；

R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的；且

R^{1A} 和 R^{1B} 是相同的。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中：

R^{1A} 是 $-CH_3$ ；

R^{1B} 是 $-CH_3$ ；

R^{2A} 是 $-CH_3$ ；且

R^{2B} 是 $-CH_3$ ；

并且所述醛/酮包含甲醛。

6. 根据权利要求5所述的方法，其中所述甲醛以甲醛和/或多聚甲醛的形式提供。

7. 根据权利要求2所述的方法，其中醛/酮的量为4当量。

8. 根据权利要求1所述的方法，其中：

R^3 独立地为 H 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R^4 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R^5 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R^6 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R^7 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；且

R^8 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

9. 根据权利要求1所述的方法，其中：

R^3 是H；

R^4 是H；

R^5 是H；

R^6 是H；

R^7 是H；且

R^8 是H。

10. 根据权利要求1所述的方法，其中所述氢化催化剂是基于钨的氢化催化剂。

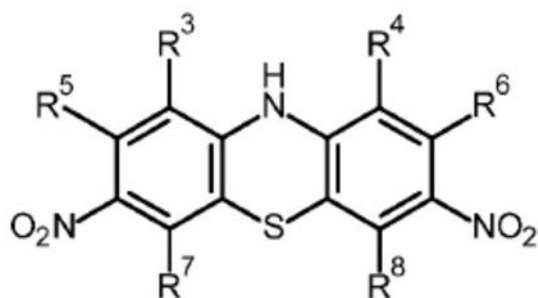
11. 根据权利要求10所述的方法，其中所述氢化催化剂是碳载钨。

12. 根据权利要求1所述的方法，其中所述还原胺化条件包括20℃至100℃的反应温度。

13. 根据权利要求1所述的方法，其中所述还原胺化条件包括1小时至96小时的反应时间。

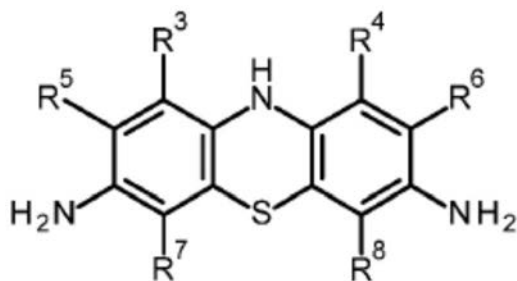
14. 根据权利要求1所述的方法，其中所述方法进一步包括如下在前步骤：

硝基还原，其中使式(5)的化合物：



式(5)

与硝基还原剂在硝基还原条件下反应，得到相应的式(4)的化合物：



式(4)

15. 根据权利要求14所述的方法，其中：

所述硝基还原剂是氢气；且

所述硝基还原条件包括存在氢化催化剂。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述氢化催化剂是基于钨的氢化催化剂。

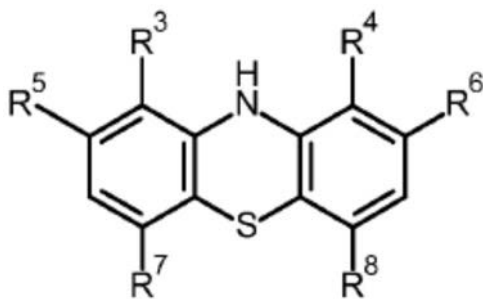
17. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述氢化催化剂是碳载钨。

18. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述硝基还原条件包括20℃至100℃的反应温度。

19. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述硝基还原条件包括5分钟至1天的反应时间。

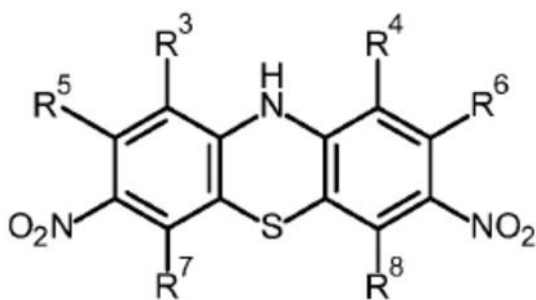
20. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述方法进一步包括如下在前步骤:

硝化, 其中使式 (6) 的化合物:



式(6)

与硝化剂在硝化条件下反应, 得到相应的式 (5) 的化合物:



式(5)

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述硝化剂是亚硝酸钠 (NaNO_2)。

22. 根据权利要求20所述的方法, 其中硝化剂的量超过5当量。

23. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述硝化条件包括存在酸。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述酸是乙酸。

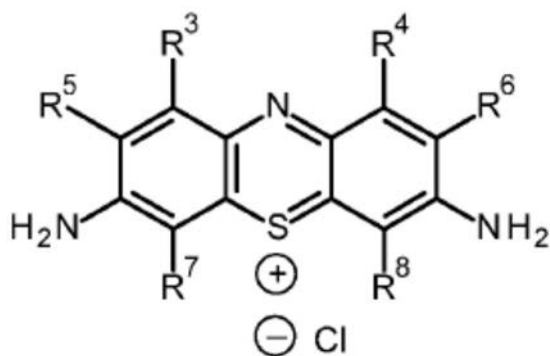
25. 根据权利要求23所述的方法, 其中酸的量超过5当量。

26. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述硝化条件包括20℃至100℃的反应温度。

27. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述硝化条件包括30分钟至2天的反应时间。

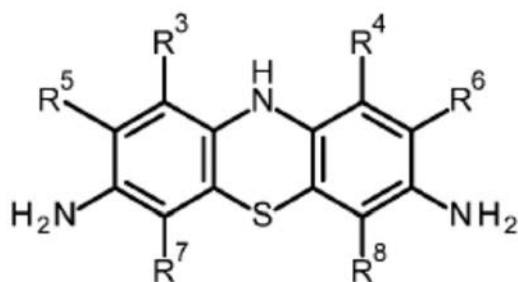
28. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述方法进一步包括如下在前步骤:

硫堇还原, 其中使式 (7) 的化合物:



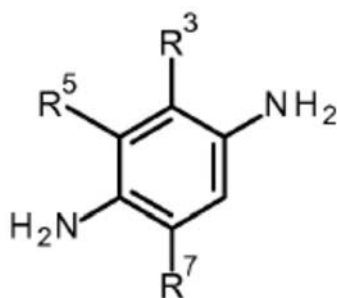
式 (7)

与硫堇还原剂在硫堇还原条件下反应,得到相应的式 (4) 的化合物:

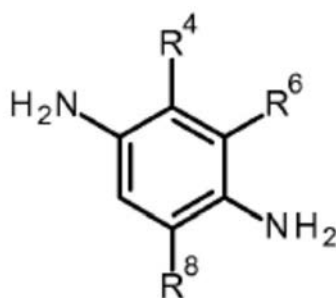


式 (4)

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中:
 所述硫堇还原剂是氢气; 且
 所述硫堇还原条件包括存在氢化催化剂。
30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述氢化催化剂是基于钯的氢化催化剂。
31. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述氢化催化剂是碳载钯。
32. 根据权利要求28所述的方法, 其中:
 所述硫堇还原剂是癸硼烷; 且
 所述硫堇还原条件包括存在氢化催化剂。
33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述氢化催化剂是基于钯的氢化催化剂。
34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述氢化催化剂是碳载钯。
35. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述硫堇还原条件包括20℃至100℃的反应温度。
36. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述硫堇还原条件包括5分钟至1天的反应时间。
37. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述方法进一步包括如下在前步骤:
 成环, 其中使式 (8) 和式 (9) 的化合物:

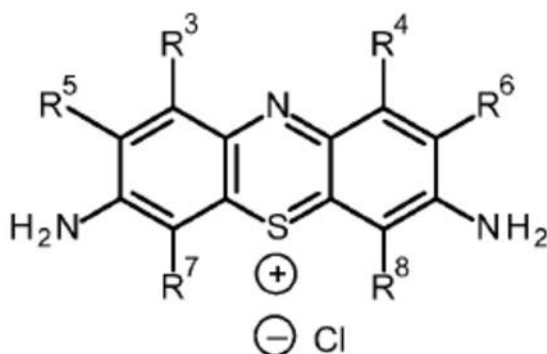


式 (8)



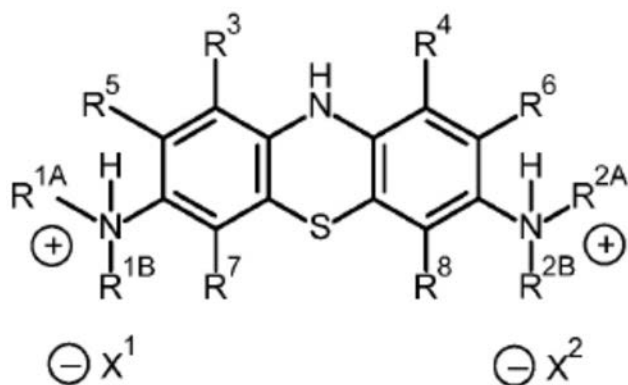
式 (9)

与氧化剂和硫化物在成环条件下反应,得到相应的式 (7) 的化合物:



式 (7)

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述氧化剂是Fe (III) 氯化物。
39. 根据权利要求37所述的方法,其中氧化剂的量超过6当量。
40. 根据权利要求37所述的方法,其中所述硫化物是H₂S或Na₂S。
41. 根据权利要求37所述的方法,其中硫化物的量超过1当量。
42. 根据权利要求37所述的方法,其中所述成环条件包括存在强酸水溶液。
43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述强酸水溶液是盐酸水溶液。
44. 根据权利要求42所述的方法,其中酸的量超过50当量。
45. 根据权利要求37所述的方法,其中所述成环条件包括2℃至15℃的反应温度。
46. 根据权利要求37所述的方法,其中所述成环条件包括60分钟至5小时的反应时间。
47. 一种合成式 (2) 的化合物的方法:



式 (2)

其中：

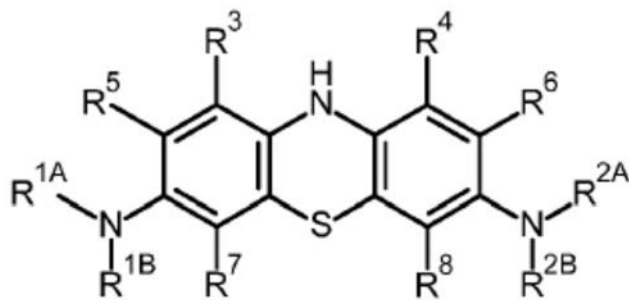
$X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 中的每一者独立地为与所述酸对应的单电荷的阴离子；或者

$X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 合在一起形成与所述酸对应的双电荷的阴离子；

包括根据权利要求1所述的方法；

并进一步包括以下后续步骤：

二盐形成，其中使式 (1) 的化合物：



式 (1)

溶解在溶剂中，并与酸在成盐条件下反应，得到相应的式 (2) 的化合物。

48. 根据权利要求47所述的方法，其中：

$X^{1(-)}$ 独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 NO_3^- 、 NO_2^- 或 $R^{X1}SO_3^-$ ；且

$X^{2(-)}$ 独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 NO_3^- 、 NO_2^- 或 $R^{X2}SO_3^-$ ；或者

$X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 合在一起形成 SO_4^{2-} 或 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$ ；

其中：

R^{X1} 独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；

R^{X2} 独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且

R^Y 独立地为 C_{1-6} 亚烷基或 C_{6-10} 碳亚芳基；

其中：

每个 C_{3-6} 环烷基、每个 C_{6-10} 碳芳基和每个 C_{6-10} 碳亚芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。

49. 根据权利要求47所述的方法，其中：

$X^{1(-)}$ 独立地为 $R^{X1}SO_3^-$ ；

$X^{2(-)}$ 独立地为 $R^{X2}SO_3^-$ ；

R^{X1} 独立地为-Me、-Et、苯基、甲苯基或萘基；且

R^{X2} 独立地为-Me、-Et、苯基、甲苯基或萘基。

50. 根据权利要求47所述的方法，其中

$X^{1(-)}$ 独立地为 MeSO_3^- ；且

$X^{2(-)}$ 独立地为 MeSO_3^- 。

51. 根据权利要求47所述的方法，其中酸的量超过2当量。

52. 根据权利要求47所述的方法，其中所述溶剂是甲苯、甲醇或其混合物。

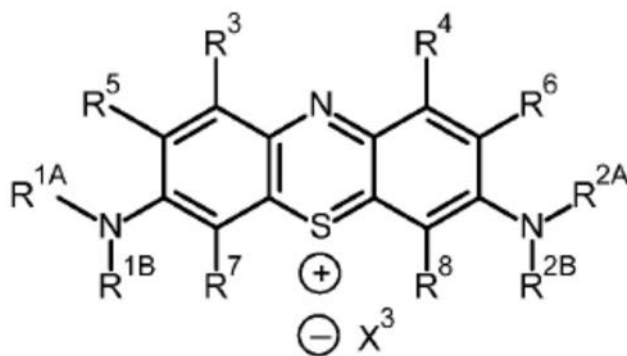
53. 根据权利要求47所述的方法，其中所述成盐条件包括冷却所述反应混合物以引起沉淀。

54. 根据权利要求53所述的方法，其中将所述反应混合物冷却到低于15℃的温度。

55. 根据权利要求47所述的方法，其中所述成盐条件包括添加反溶剂。

56. 根据权利要求55所述的方法，其中所述反溶剂是乙醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯或其混合物。

57. 一种合成式(3)的化合物的方法：



式(3)

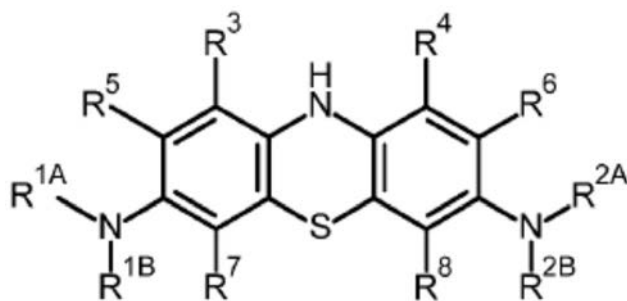
其中：

$X^{3(-)}$ 是与所述酸对应的阴离子；

包括根据权利要求1所述的方法；

并进一步包括以下后续步骤：

噻嗪氧化，其中使式(1)的化合物：



式(1)

与氧化剂和酸在氧化条件下反应，得到相应的式(3)的化合物。

58. 根据权利要求57所述的方法，其中所述氧化剂是Fe(III)氯化物。

59. 根据权利要求57所述的方法,其中氧化剂的量超过2当量。
60. 根据权利要求57所述的方法,其中所述酸是强酸水溶液。
61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述强酸水溶液是盐酸水溶液。
62. 根据权利要求57所述的方法,其中酸的量超过2当量。
63. 根据权利要求57所述的方法,其中所述氧化条件包括1℃至15℃的反应温度。
64. 根据权利要求57所述的方法,其中所述氧化条件包括5分钟至2天的反应时间。

化学合成取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合物的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及2015年7月20日提交的1512678.2号英国专利申请,该申请的内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明通常涉及化学合成领域,并且更具体地涉及化学合成的方法,其包括通过由还原胺化来选择性烷基化的步骤制备式(1)的取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合物的步骤,其中使相应的式(4)的未取代的二胺与醛/酮在还原胺化条件下反应。本发明还涉及这样的方法,其结合另外的后续和/或在前步骤例如以由式(1)的化合物制备式(2)和(3)的化合物,以及由例如式(5)、(6)、(7)、(8)和(9)的化合物制备式(4)的化合物。参见例如图1。式(1)、式(2)和式(3)的化合物可用于例如治疗蛋白质聚集的疾病,如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)。

背景技术

[0004] 本文引用了许多出版物以便更全面地描述和公开本发明及本发明所属领域的现状。这些参考文献中的每一者以引用的方式整体并入本文的本公开内容当中,在程度上如同具体且单独地指出将每个单独的参考文献以引用的方式并入一样。

[0005] 贯穿本说明书,包括随后的权利要求书,除上下文另有要求外,词语“包含”及变化形式(comprise/comprises/comprising)将被理解为意指涵盖所指出的整体或步骤或者整体或步骤组,但不排除任何其它的整体或步骤或者整体或步骤组。

[0006] 必须注意的是,如说明书和所附权利要求书中所用,单数形式“一个(种)”和“所述/该”包括复数指代项,除非上下文明确指示另外的情况。因此,例如提到“药物载体”包括两种或更多种这类载体的混合物等。

[0007] 范围通常在本文中被表示为从“约”一个具体值和/或到“约”另一具体值。当表示这种范围时,另一实施方案包括从该一个具体值和/或到该另一个具体值。类似地,当通过使用先行词“约”将数值表示为近似值时,将要理解的是,具体的值形成了另一实施方案。

[0008] 本公开包括对理解本发明可能有用的信息。这并不是承认本文提供的任何信息是现有技术或与目前要求保护的发明相关,或者明确或隐含引用的任何出版物是现有技术。

[0009] 本文中的任何子标题仅是为了方便起见而包括的,不要被解释为以任何方式限制本公开。

[0010] 痴呆

[0011] 痴呆病状的特征常常在于,在受影响的患者脑中渐进性积累了蛋白质结构的细胞内和/或细胞外沉积物,如 β -淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结物(NFT)。这些病变的出现在很大程度上与病理性神经原纤维变性和脑萎缩以及与认知障碍关联(参见例如Mukaetova-Ladinska等人,2000)。在阿尔茨海默氏病中,神经炎斑块和NFT都含有成对的螺旋单纤维(PHF),其主要成分是微管相关蛋白tau(参见例如Wisshik等人,1988a)。斑块还含

有由淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 的异常加工得到的细胞外 β -淀粉样蛋白原纤维 (参见例如 Kang 等人, 1987)。一篇文章 (Wischik 等人, 2001) 详细讨论了 tau 蛋白在神经变性痴呆的发病机制中的推定作用。tau 的正常形式的损失、病理性 PHF 的积累及中额叶皮质中的突触的损失都与相关的认知障碍关联。此外, 突触的损失和锥体细胞的损失均与 tau 反应性神经原纤维病理的形态学测量关联, 这在分子水平上类似于在阿尔茨海默氏病中 tau 蛋白库从可溶形式到聚合形式 (即, PHF) 的几乎完全的再分布 (参见例如 Mukaetova-Ladinska 等人, 1993)。

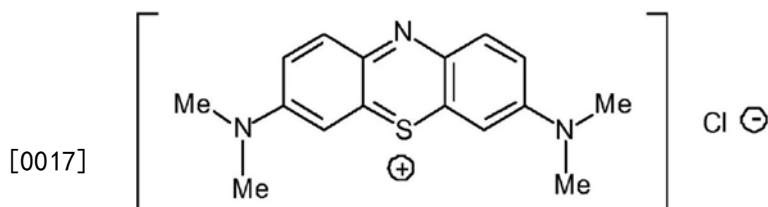
[0012] Tau 以交替剪接的同种型存在, 所述同种型含有对应于微管结合结构域的重复序列的三个或四个拷贝 (参见例如 Goedert 等人, 1989a; Goedert 等人, 1989b)。以蛋白水解方式将 PHF 中的 Tau 加工至核心结构域 (参见例如 Wischik 等人, 1988a; Wischik 等人, 1988b; Novak 等人, 1993), 所述核心结构域由重复结构域的相移形式组成; 只有三个重复参与稳定的 tau-tau 相互作用 (参见例如 Jakes 等人, 1991)。一旦形成, 则 PHF 样 tau 聚集体充当用于进一步捕获的种子, 并提供用于全长 tau 蛋白的蛋白水解加工的模板 (参见例如 Wischik 等人, 1996a)。

[0013] 在结合到 PHF 当中的 tau 的重复结构域中观察到的相移表明, 在结合到单纤维当中期间, 重复结构域经历了诱导的构象变化。在 AD 的发病期间, 可以预见, 这种构象变化可能是通过 tau 与诸如受损或突变的膜蛋白的病理学底物结合而引发的 (参见例如 Wischik 等人, 1997)。

[0014] PHF 在它们的形成和累积过程中首先组装以形成细胞质内的无定形聚集体, 其可能来自于在 PHF 组装之前或在 PHF 组装过程中被截短的早期 tau 低聚体 (参见例如 Mena 等人, 1995; Mena 等人, 1996)。这些单纤维然后继续形成经典的细胞内 NFT。在这种状态下, PHF 由截短的 tau 的核心和含有全长 tau 的带绒毛的外包膜组成 (参见例如 Wischik 等人, 1996a)。组装过程是指数式的, 消耗正常功能 tau 的细胞库并诱导新的 tau 合成以弥补不足 (参见例如 Lai 等人, 1995)。最终, 神经元的功能障碍进展到细胞死亡的地步, 留下细胞外 NFT。细胞死亡与细胞外 NFT 的数量高度关联 (参见例如 Wischik 等人, 2001)。由于缠结物被挤压到细胞外空间当中, 因此 PHF 的带绒毛的外包膜渐进地损失, 伴有 N 末端 tau 免疫反应性的相应损失, 但保留了与 PHF 核心相关的免疫反应性 (参见例如 Bondareff 等人, 1994)。

[0015] 甲基硫堇鎓氯化物 (MTC)

[0016] 甲基硫堇鎓氯化物 (Methythioninium Chloride, MTC) (也称为亚甲基蓝 (MB); 甲基硫堇氯化物 (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; 瑞士蓝; C.I. 52015; C.I. 溶剂蓝 8; 苯胺紫; 和 Urolene Blue®) 是下式的低分子量 (319.86) 水溶性三环有机化合物:



甲基硫堇鎓氯化物(MTC)

[0018] MTC是众所周知的吩噻嗪染料和氧化还原指示剂,并且也已被用作生物物理系统的光学探针、用作纳米多孔材料中的插层剂、用作氧化还原介体以及用在光电致变色成像中。

[0019] MTC及其它二氨基吩噻嗪已被描述为是其中蛋白质病理性聚集的疾病中的蛋白质聚集的抑制剂。

[0020] 具体地说,已显示包括MTC在内的二氨基吩噻嗪抑制tau蛋白聚集并破坏PHF的结构,并且逆转PHF核心的蛋白水解稳定性(参见例如Wisichik等人,1996b)。这类化合物被公开用于治疗或预防各种疾病,包括阿尔茨海默氏病。

[0021] Wisichik等人,2007a公开了与MTC有关的某些特定的二氨基吩噻嗪化合物,它们可用作例如治疗阿尔茨海默氏病的药物。

[0022] 另外,Schweiger等人,2005讨论了放射性标记的吩噻嗪以及它们在例如tau病变的诊断和治疗中的用途。

[0023] 也已公开了MTC的其它医疗用途。例如,其目前用于治疗高铁血红蛋白血症(当血液不能在身体中需要氧的情况下递送氧时发生的一种病状)。MTC也用作医用染料(例如,用在外科手术之前或期间给身体的某些部位染色);用作诊断剂(例如,作为检测尿液中存在的某些化合物的指示剂染料);用作温和的尿道感染治疗剂(urinary antiseptic);用作粘液表面的刺激剂;治疗和预防肾结石;以及用在黑素瘤的诊断和治疗中。

[0024] MTC已被用于单独(参见例如Guttman和Ehrlich,1891)或与氯喹组合(参见例如Schirmer等人,2003;Rengelshausen等人,2004)来治疗疟疾。

[0025] MTC(按名称**Virostat®**,得自Bioenvision Inc.,New York)也已显示出强效的体外杀病毒活性。具体而言,**Virostat®**在实验室测试中针对诸如HIV和西尼罗病毒的病毒是有效的。对于治疗慢性丙型肝炎(一种肝脏的病毒感染),**Virostat®**目前也处于临床试验阶段。病毒HCV是急性肝炎和慢性肝病(包括肝硬化和肝癌)的主要原因。

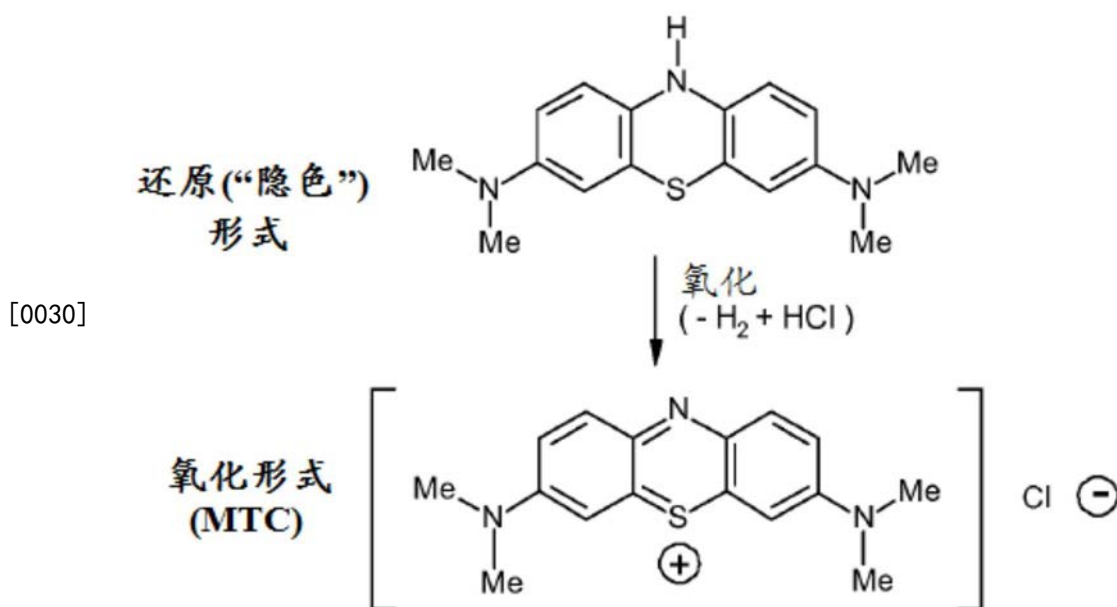
[0026] MTC当与光组合时也可防止核酸(DNA或RNA)的复制。血浆、血小板和红细胞不含核DNA或RNA。当MTC被引入到血液成分当中时,其穿过细菌细胞壁或病毒膜,然后移动到核酸结构的内部当中。当用光激活时,化合物然后与病毒或细菌病原体的核酸结合,防止DNA或RNA的复制。因为MTC可灭活病原体,所以其有可能降低通过测试依然检测不到的病原体的传播的风险。

[0027] MTC的口服和肠胃外制剂已经在美国市场上销售,通常名称是Urolene**Blue®**。

[0028] 隐色甲基硫堇鎓(LMT)

[0029] MTC作为吩噻嗪-5-鎓盐,与相应的10H-吩噻嗪化合物N,N,N',N'-四甲基-10H-吩

噻嗪-3,7-二胺(“隐色甲基硫堇(Leuco methylthionine)”,LMT)相比可被视为“氧化形式”,而后者可被视为“还原形式”:



[0031] 已知“还原形式”(或“隐色(leuco)形式”)LMT不稳定,并且可以很容易且快速地氧化,得到相应的“氧化”形式,例如MTC。

[0032] 已经显示,人红细胞循序地还原并吸收MTC;MTC本身不被细胞吸收;是MTC的还原形式穿过细胞膜;吸收的速率是酶依赖性的;并且MTC和还原MTC都浓缩在细胞中(LMT一旦在细胞的内部便氧化成MT+并建立起平衡)。参见例如May等人,2004。

[0033] MTC及类似的药物在肠道中被吸收并进入血流。未吸收的药物沿消化道下渗到远端肠道。一种重要的不期望的副作用是未吸收的药物在远端肠道中的作用,例如远端肠道的敏化和/或未吸收的药物对远端肠道中的菌群的抗微生物作用,这两者均导致腹泻。因此,期望使渗到远端肠道的药物量最小化。通过增加药物在肠道中的吸收(即,通过提高药物的生物利用度)可以将剂量减少,并且可减轻不利的副作用,如腹泻。由于细胞吸收的是MTC的还原形式,因而可能期望的是对患者施用还原形式。这也可减少对酶促还原的限速步骤的依赖。

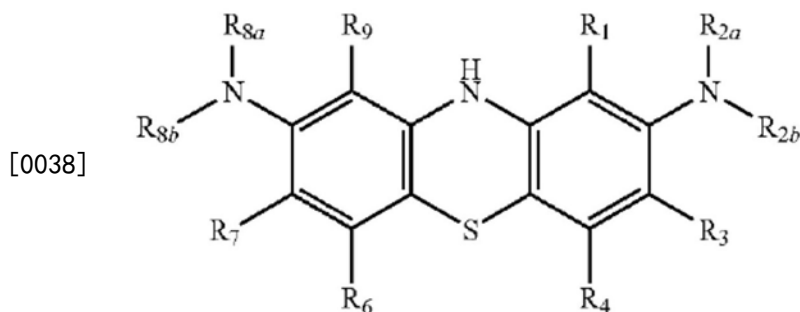
[0034] Wischik等人,2002描述了某些二氨基吩噻嗪的还原形式用于治疗蛋白质聚集性疾病(主要是tau病变)的用途。

[0035] Wischik等人,2007b描述了作为用于治疗包括阿尔茨海默氏病在内的疾病的药物或前药有效的某些10H-吩噻嗪-3,7-二胺盐。当考虑到MTC方面时,这些化合物也呈“还原”或“隐色”形式。其中描述的实例当中有二HCl盐(LMT.2HCl)、二HBr盐(LMT.2HBr)和二HI盐(LMT.2HI)。

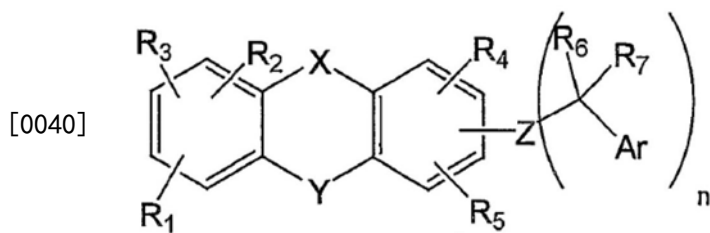
[0036] Wischik等人,2012描述了作为用于治疗包括阿尔茨海默氏病在内的疾病的药物或前药有效的进一步的10H-吩噻嗪-3,7-二胺盐,包括某些磺酸盐。其中描述的实例当中有二甲磺酸盐(LMT.2MsOH;LMTM)、二乙二磺酸盐(LMT.2EsOH)、二甲苯磺酸盐(LMT.2TsOH)、二苯磺酸盐(LMT.2BSA)、乙二磺酸盐(LMT.EDSA)、丙二磺酸盐(LMT.PDSA)和萘-1,7-二磺酸盐(LMT.NDSA)。

[0037] Galey等人,2010描述了下式的某些10H-吩噻嗪-2,8-二胺化合物,据称它们具有

杀生物活性,并且可用于农业食品行业和污水的处理。文件描述了采用使苯胺和卤代苯交叉偶联的步骤,接着是硫插入和吩噻嗪环形成,由此制备10H-吩噻嗪-2,8-二胺化合物的方法。根据其中提供的一般教导,侧氨基基团上的取代基(即, $-R_{2a}$ 、 $-R_{2b}$ 、 $-R_{8a}$ 、 $-R_{8b}$)可以在整个合成过程中存在(即,可以在交叉偶联和吩噻嗪环形成前存在),或者可以是后来在吩噻嗪环形成后通过烷基化、还原胺化或酰基化增加的。然而,在所有样例中,仅采用了第一种方法;即,如果侧氨基基团上存在取代基的话,则它们是在实施交叉偶联反应前已经连接的。尽管缺乏样例,并且没有任何支持性证据,但作者似乎声称,所提出的根据第二种方法在吩噻嗪环形成后在侧氨基基团上增加取代基相比于形成吩噻嗪环的一部分的环氮来说对于侧氨基基团将是选择性的(参见例如其中的第[0182]段)。



[0039] Booth等人,2001描述了制备一系列据称具有抗病毒活性的下式的三环化合物的方法。采用“单例合成(singleton synthesis)”制备了少数化合物并进行了表征;然而,这些化合物都不是吩噻嗪。参见例如其中的第98-101页。采用“组合化学合成”,使用醛/酮和三乙酰氧基硼氢化钠,通过合适的胺的还原胺化制备了多数化合物。参见例如其中的第10-15页。仅通过质谱法表征了组合产物,并且相应地暂且指定了化学结构,没有进一步的支持性证据。没有报道产率。在其中第21-35页所列的458种化合物和在其中第36-98页的表中所示的446种化合物中,仅有20种化合物是吩噻嗪(即,实施例88、89、324和415-431)。然而,每一种都是10H-吩噻嗪-2-胺,而不是10H-吩噻嗪-3,7-二胺。



[0041] 改进的合成方法

[0042] 通常期望的是,以充分不含不利杂质的形式提供旨在用作药物的化学化合物。这对于旨在用作长程疗法的一部分的化学化合物来说尤其如此,所述长程疗法例如为每日施用持续数月或数年的时期(或者实际上无限期地)。

[0043] 即使存在相对少量的某些不利杂质就能使化学化合物用于治疗是不可接受的,例如,相应地由国家管理机构(例如,美国食品和药品管理局、欧洲药品管理局等)设定规范。

[0044] 许多不利的杂质当中有某些金属,特别是包括铬(Cr)。若要从通过化学合成的方法制备的化学化合物中除去这些金属杂质,而化学合成的方法使用过所述金属,那么这往往是极其困难的。

[0045] 例如,使用铬化合物(例如,铬酸盐 CrO_4^{2-} ;重铬酸盐 $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$)作为氧化剂的化学合

成的方法往往产生具有残余铬的产物,且不能很容易地(或根本不能)将所述残余铬减少到可接受的水平。

[0046] 如上所讨论,硫堇鎗盐(如MTC)、硫堇(如LMT)和硫堇二盐(如LMT.2EsOH)在慢性病状(如阿尔茨海默氏病)的长期治疗中具有效用,并且相应地必须以具有极低金属(包括例如铬)含量的形式提供。

[0047] 这类化合物在常规上是通过化学合成的方法制备的,所述化学合成的方法涉及使用铬基氧化剂的一个或多个氧化步骤。因此,所得到的产物必须经受相当的纯化,以便将铬含量降低到可接受的水平。

[0048] 因此,需要化学合成这类硫堇/硫堇鎗化合物的替代方法,所述方法能避免使用这类金属基(例如,铬基)氧化剂的需要。

[0049] 本发明人已经确认了本文所述的这类方法。例如,可以通过避免使用铬氧化剂的方法制备式(1)的硫堇化合物(如LMT)、式(2)的硫堇二盐化合物(如LMT.2EsOH)和式(3)的硫堇鎗化合物(如MTC)。

[0050] 更具体地,本文所述的方法包括通过由还原胺化来选择性烷基化的步骤制备式(1)的取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合物的步骤,其中使相应的式(4)的未取代的二胺与醛/酮在还原胺化条件下反应。

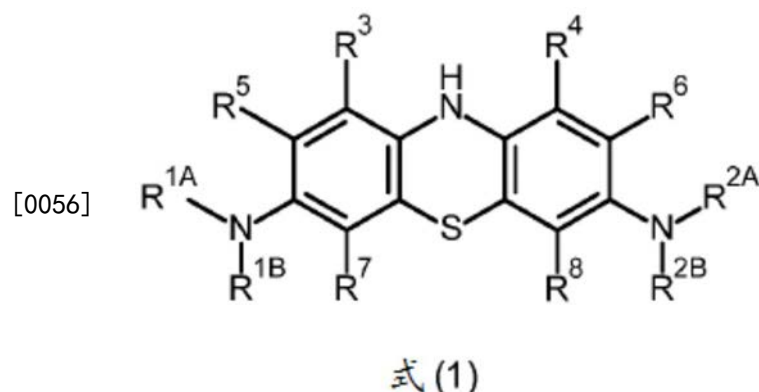
[0051] 意外和出乎意料的是,通过还原胺化的烷基化是选择性的,也就是说,与式(4)的化合物中的10-位置处的桥连氨基基团相比,烷基化对于式(4)的化合物中的3-和7-位置处的侧氨基基团是选择性的。意外和出乎意料的是,通过还原胺化的烷基化优先发生在3-和7-位置处的侧氨基基团处,甚至到在这两个位置处的二烷基化的地步,在10-位置处的桥连氨基基团处很少或不发生烷基化。

[0052] 因此(且意外和出乎意料的是),可以不使用铬氧化剂而以良好的产率获得式(1)的化合物,且因此不需要进一步纯化以除去残余的铬。

[0053] 发明概述

[0054] 本发明涉及化学合成的方法,其包括通过由还原胺化来选择性烷基化的步骤制备式(1)的取代的10H-吩噻嗪-3,7-二胺化合物的步骤,其中使相应的式(4)的未取代的二胺与醛/酮在还原胺化条件下反应。

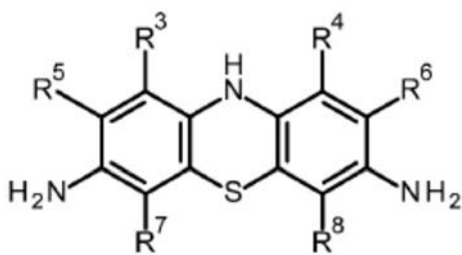
[0055] 因此,本发明的一个方面是化学合成式(1)的化合物的方法:



[0057] 包括以下步骤:

[0058] 还原胺化,其中使式(4)的化合物:

[0059]



式 (4)

[0060] 与醛/酮和还原胺化剂在还原胺化条件下反应,得到相应的式(1)的化合物,

[0061] 其中醛/酮的羰基基团 $(O=C)$ 生成相应的氮取代基 $-CH<$;

[0062] 其中:

[0063] R^{1A} 独立地为具有一个连接点的取代基,其中所述连接经由 $-CH<$ 基团;且[0064] R^{1B} 独立地为H或具有一个连接点的取代基,其中所述连接经由 $-CH<$ 基团;

[0065] 或者

[0066] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成具有两个连接点的取代基,其中每个所述连接经由 $-CH<$ 基团;[0067] R^{2A} 独立地为具有一个连接点的取代基,其中所述连接经由 $-CH<$ 基团;且[0068] R^{2B} 独立地为H或具有一个连接点的取代基,其中所述连接经由 $-CH<$ 基团;

[0069] 或者

[0070] R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成具有两个连接点的取代基,其中每个所述连接经由 $-CH<$ 基团;

[0071] 且其中:

[0072] R^3 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T3}$ 、 $-R^{T3H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T3}$ 、 $-NR^{T3}_2$ 、吡咯烷子基 (pyrrolidino)、哌啶子基 (piperidino)、吗啉代 (morpholino)、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T3}$; 其中每个 $-R^{T3}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T3H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团; 且[0073] R^4 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T4}$ 、 $-R^{T4H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T4}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T4}$ 、 $-NR^{T4}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T4}$; 其中每个 $-R^{T4}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T4H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团;

[0074] 且其中:

[0075] R^5 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T5}$ 、 $-R^{T5H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T5}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T5}$ 、 $-NR^{T5}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T5}$; 其中每个 $-R^{T5}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T5H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团; 且[0076] R^6 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T6}$ 、 $-R^{T6H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T6}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T6}$ 、 $-NR^{T6}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T6}$; 其中每个 $-R^{T6}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T6H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团;

[0077] 且其中:

[0078] R^7 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T7}$ 、 $-R^{T7H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T7}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T7}$ 、 $-NR^{T7}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T7}$; 其中每个 $-R^{T7}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T7H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团; 且[0079] R^8 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T8}$ 、 $-R^{T8H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T8}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T8}$ 、 $-NR^{T8}_2$ 、吡咯烷

子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T8}$ ；其中每个 $-R^{T8}$ 是 C_{1-10} 烷基基团且 R^{T8H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团。

[0080] 本发明还涉及这样的方法，其结合另外的后续和/或在前步骤例如以由式(1)的化合物制备式(2)和(3)的化合物，以及由例如式(5)、(6)、(7)、(8)和(9)的化合物制备式(4)的化合物。参见例如图1。

[0081] 本发明的另一方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物，其是可通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法获得的。

[0082] 本发明的另一方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物，其是可通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法获得的。

[0083] 本发明的另一方面涉及如本文所述的新型中间体，其适合用在本文所述的合成方法中。

[0084] 本发明的另一方面涉及如本文所述的这类新型中间体在本文所述的合成方法中的用途。

[0085] 本发明的另一方面涉及包含如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的组合物(例如，药物组合物)。

[0086] 本发明的另一方面涉及制备组合物(例如，药物组合物)的方法，包括混合如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的步骤。

[0087] 本发明的另一方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物，其用于医学，例如用于治疗或预防，例如用于治疗或预防如本文所述的病症(例如，疾病)。

[0088] 本发明的另一方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物在制备药物中的用途，所述药物例如用在治疗或预防的方法中，例如用在治疗或预防如本文所述的病症(例如，疾病)的方法中。

[0089] 本发明的另一方面涉及治疗或预防的方法，例如治疗或预防如本文所述的病症(例如，疾病)的方法，包括对需要治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物，优选以药物组合物的形式施用。

[0090] 本领域技术人员将理解的是，本发明的一个方面的特征及优选实施方案也将涉及本发明的其它方面。

附图说明

[0091] 图1显示本文所述的化学合成途径，其中由相应的式(4)的化合物制备式(1)的化合物；其中由相应的式(5)的化合物制备式(4)的化合物；其中由相应的式(6)的化合物制备式(5)的化合物；其中由相应的式(7)的化合物制备式(4)的化合物；其中由相应的式(8)和(9)的化合物制备式(7)的化合物；其中由相应的式(1)的化合物制备式(2)的化合物；且其中由相应的式(1)的化合物制备式(3)的化合物。

[0092] 图2显示如下面方法3中所述的3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DMSO溶剂合物)的晶体学结构。

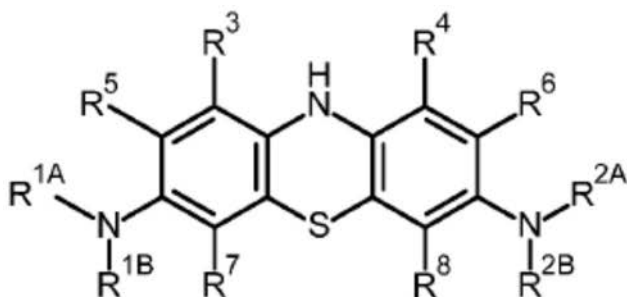
[0093] 图3是对于其中如下面方法4中所述，3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP)的硝基基团被还原，且所得到的氨基基团被选择性烷基化的反应来说，吸氢量(%)、容器温度(°C)和容器压力(巴)对时间(小时)的图示。

[0094] 图4是对于其中如下面方法6中所述,3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP)的硝基基团被还原,且所得到的氨基基团被选择性烷基化的反应来说,吸氢量(%)和容器温度(°C)对时间(小时)的图示。

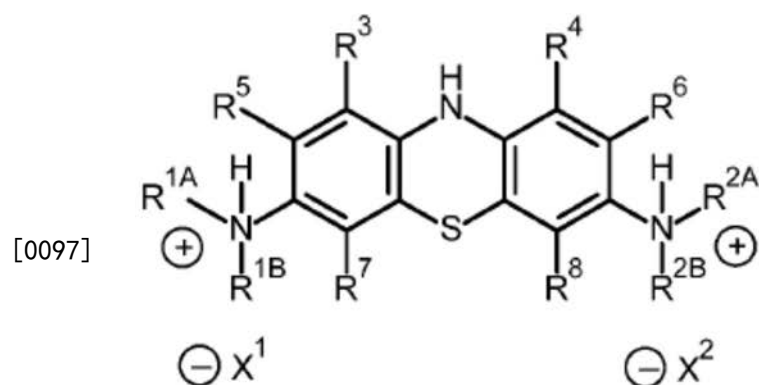
具体实施方式

[0095] 化合物

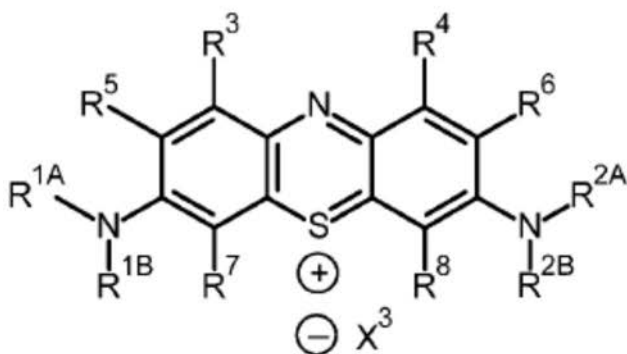
[0096] 本发明通常涉及化学合成的方法,并且更具体地涉及化学合成式(1)、式(2)和式(3)的化合物的方法。式(1)、式(2)和式(3)的化合物可用于例如治疗蛋白质聚集的疾病,如阿尔茨海默氏病。



式(1)



式(2)



式(3)

- [0098] 基团 R^{1A} 和 R^{1B}
- [0099] 在本文所述的化合物中：
- [0100] R^{1A} 独立地为具有一个连接点的取代基，其中所述连接经由-CH<基团；且
- [0101] R^{1B} 独立地为H或具有一个连接点的取代基，其中所述连接经由-CH<基团；
- [0102] 或者
- [0103] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成具有两个连接点的取代基，其中每个所述连接经由-CH<基团。
- [0104] 例如，当 R^{1A} 是-CH₃时，其可被表示为-CH(H)₂，其中前导的CH形成连接点-CH<。
- [0105] 类似地，当 R^{1A} 是-CH₂CH₃时，其可被表示为-CH(CH₃)(H)，其中前导的CH形成连接点-CH<。
- [0106] 类似地，当 R^{1A} 是环己基时，其可被表示为-CH[-(CH₂)₅-]，其中前导的CH形成连接点-CH<。
- [0107] 类似地，当 R^{1A} 是苄基(即，-CH₂-苯基)时，其可被表示为-CH(苯基)(H)，其中前导的CH形成连接点-CH<。
- [0108] 类似地，当 R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成亚丁基(即，-(CH₂)₄-)时，其可被表示为-CH(H)(-CH₂CH₂-)CH(H)-，其中前导和接着的CH基团形成连接点-CH<和>CH-。
- [0109] 在一个实施方案中：
- [0110] R^{1A} 是-CH(R^{1AX})(R^{1AY})；且
- [0111] R^{1B} 独立地为-H或-CH(R^{1BX})(R^{1BY})；或者
- [0112] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成-CH₂- R^{1AB} -CH₂-；
- [0113] 其中：
- [0114] R^{1AX} 独立地为-H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或C₆₋₁₀碳芳基(carboaryl)；且
- [0115] R^{1AY} 独立地为-H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或C₆₋₁₀碳芳基；或者
- [0116] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成C₄₋₆亚烷基；
- [0117] 且其中：
- [0118] R^{1BX} 独立地为-H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或C₆₋₁₀碳芳基；且
- [0119] R^{1BY} 独立地为-H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或C₆₋₁₀碳芳基；或者
- [0120] R^{1BX} 和 R^{1BY} 合在一起形成C₄₋₆亚烷基；
- [0121] 且其中：
- [0122] R^{1AB} 是C₂₋₄亚烷基；
- [0123] 其中：
- [0124] 每个C₆₋₁₀碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^{S1}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S1}、-NH₂、-NHR^{S1}、-NR^{S1}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH和-C(=O)OR^{S1}；其中每个-R^{S1}是C₁₋₄烷基基团。
- [0125] “N-单取代的”：
- [0126] 在一个实施方案中：
- [0127] R^{1A} 是-CH(R^{1AX})(R^{1AY})；且
- [0128] R^{1B} 是-H。
- [0129] “N,N-二取代的”：

OH、 $-\text{OR}^{\text{S1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{S1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{S1}}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S1}}$ ；其中每个 $-\text{R}^{\text{S1}}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。

[0166] “N-单取代的”：

[0167] 在一个实施方案中：

[0168] $\text{R}^{2\text{A}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$ ；且

[0169] $\text{R}^{2\text{B}}$ 是-H。

[0170] “N,N-二取代的”：

[0171] 在一个实施方案中：

[0172] $\text{R}^{2\text{A}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$ ；且

[0173] $\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})$ ；或者

[0174] $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 合在一起形成 $-\text{CH}_2-\text{R}^{2\text{AB}}-\text{CH}_2-$ 。

[0175] 在一个实施方案中：

[0176] $\text{R}^{2\text{A}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$ ；且

[0177] $\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})$ 。

[0178] 在一个实施方案中， $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 是相同的。

[0179] 在一个实施方案中， $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 是不同的。

[0180] “N,N-二取代的，成环”：

[0181] 在一个实施方案中：

[0182] $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 合在一起形成 $-\text{CH}_2-\text{R}^{2\text{AB}}-\text{CH}_2-$ 。

[0183] 基团 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 和 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$

[0184] 在一个实施方案中， $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 和 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 是相同的。

[0185] 例如，当：

[0186] $\text{R}^{1\text{AX}}$ 是-H； $\text{R}^{1\text{AY}}$ 是-H；(即，来自甲醛)

[0187] $\text{R}^{1\text{BX}}$ 是-H； $\text{R}^{1\text{BY}}$ 是-H；(即，来自甲醛)

[0188] $\text{R}^{2\text{AX}}$ 是-H； $\text{R}^{2\text{AY}}$ 是-H；(即，来自甲醛)

[0189] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 是-H； $\text{R}^{2\text{BY}}$ 是-H；(即，来自甲醛)时

[0190] 则：

[0191] $\text{R}^{1\text{A}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{AX}})(\text{R}^{1\text{AY}})$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自甲醛)

[0192] $\text{R}^{1\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{BX}})(\text{R}^{1\text{BY}})$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自甲醛)

[0193] $\text{R}^{2\text{A}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自甲醛)

[0194] $\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自甲醛)

[0195] 而且：

[0196] $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；且

[0197] $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0198] 例如，当：

[0199] $\text{R}^{1\text{AX}}$ 是 $-\text{CH}_3$ ； $\text{R}^{1\text{AY}}$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自丙酮)

[0200] $\text{R}^{1\text{B}}$ 是-H；

[0201] $\text{R}^{2\text{AX}}$ 是 $-\text{CH}_3$ ； $\text{R}^{2\text{AY}}$ 是 $-\text{CH}_3$ ；(即，来自丙酮)

[0202] $\text{R}^{2\text{B}}$ 是-H；时

- [0203] 则：
- [0204] R^{1A} 是 $-\text{CH}(R^{1AX})$ (R^{1AY} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；(即，来自丙酮)
- [0205] R^{1B} 是 $-\text{H}$ ；
- [0206] R^{2A} 是 $-\text{CH}(R^{2AX})$ (R^{2AY} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；(即，来自丙酮)
- [0207] R^{2B} 是 $-\text{H}$ ；
- [0208] 而且：
- [0209] $-\text{NR}^{1A}R^{1B}$ 是 $-\text{N}(\text{iPr})\text{H}$ ；且
- [0210] $-\text{NR}^{2A}R^{2B}$ 是 $-\text{N}(\text{iPr})\text{H}$ 。
- [0211] 在一个实施方案中， $-\text{NR}^{1A}R^{1B}$ 和 $-\text{NR}^{2A}R^{2B}$ 是不同的。
- [0212] 基团 R^{1AX} 和 R^{1AY}
- [0213] 在一个实施方案中：
- [0214] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0215] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0216] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；
- [0217] 其中：
- [0218] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{R}^{\text{S}1}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}1}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{S}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{S}1}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}1}$ ；其中每个 $-\text{R}^{\text{S}1}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0219] 在一个实施方案中：
- [0220] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0221] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0222] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0223] 在一个实施方案中：
- [0224] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0225] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；或者
- [0226] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0227] 在一个实施方案中：
- [0228] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0229] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基或苯基；或者
- [0230] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0231] 在一个实施方案中：
- [0232] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基；且
- [0233] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基；或者
- [0234] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0235] 在一个实施方案中：
- [0236] R^{1AX} 独立地为 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基；且
- [0237] R^{1AY} 独立地为 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基。
- [0238] “ CH -未取代的” (即，来自甲醛)：
- [0239] 在一个实施方案中：

[0240] R^{1AX} 是 -H。

[0241] R^{1AY} 是 -H。

[0242] 在此实施方案中, R^{1AX} 是 -H 且 R^{1AY} 是 -H, 并且因此 R^{1A} 是 -CH (R^{1AX}) (R^{1AY}) 是 -CH₃ (来自甲醛, HC (=O) H)。

[0243] “CH-单取代的”(即, 来自其它醛):

[0244] 在一个实施方案中:

[0245] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 且

[0246] R^{1AY} 是 -H;

[0247] 其中:

[0248] C₆₋₁₀ 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: -R^{S1}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S1}、-NH₂、-NHR^{S1}、-NR^{S1}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C (=O) OH 和 -C (=O) OR^{S1}; 其中每个 -R^{S1} 是 C₁₋₄ 烷基基团。

[0249] 在一个实施方案中:

[0250] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 且

[0251] R^{1AY} 是 -H。

[0252] 在一个实施方案中:

[0253] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 环烷基或苯基; 且

[0254] R^{1AY} 是 -H。

[0255] 在一个实施方案中:

[0256] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₄ 烷基或苯基; 且

[0257] R^{1AY} 是 -H。

[0258] 在一个实施方案中:

[0259] R^{1AX} 是 C₁₋₄ 烷基; 且

[0260] R^{1AY} 是 -H。

[0261] 例如, 在一个实施方案中, R^{1AX} 是 -Me 且 R^{1AY} 是 -H, 并且因此 R^{1A} 是 -CH (R^{1AX}) (R^{1AY}) 是 -CH₂CH₃ (来自乙醛, CH₃C (=O) H)。

[0262] “CH-二取代的”(即, 来自酮):

[0263] 在一个实施方案中:

[0264] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 且

[0265] R^{1AY} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 或者

[0266] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C₄₋₆ 亚烷基;

[0267] 其中:

[0268] 每个 C₆₋₁₀ 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: -R^{S1}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S1}、-NH₂、-NHR^{S1}、-NR^{S1}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C (=O) OH 和 -C (=O) OR^{S1}; 其中每个 -R^{S1} 是 C₁₋₄ 烷基基团。

[0269] 在一个实施方案中:

[0270] R^{1AX} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 且

[0271] R^{1AY} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基; 或者

[0272] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C₄₋₆ 亚烷基。

- [0273] 在一个实施方案中：
- [0274] R^{1AX} 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0275] R^{1AY} 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；或者
- [0276] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0277] 在一个实施方案中：
- [0278] R^{1AX} 独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0279] R^{1AY} 独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；或者
- [0280] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0281] 在一个实施方案中：
- [0282] R^{1AX} 是 C_{1-4} 烷基；且
- [0283] R^{1AY} 是 C_{1-4} 烷基；或者
- [0284] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0285] 在一个实施方案中：
- [0286] R^{1AX} 是 C_{1-4} 烷基；且
- [0287] R^{1AY} 是 C_{1-4} 烷基。
- [0288] 例如，在一个实施方案中， R^{1AX} 是-Me且 R^{1AY} 是-Me，并且因此 R^{1A} 是-CH(R^{1AX})(R^{1AY})是-CH(CH₃)₂(来自丙酮，CH₃C(=O)CH₃)。
- [0289] “CH-二取代的，成环”(即，来自环酮)：
- [0290] 在一个实施方案中：
- [0291] R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0292] 例如，在一个实施方案中， R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成-(CH₂)₅，并且因此 R^{1A} 是-CH(R^{1AX})(R^{1AY})是-CH[-(CH₂)₅-]，即，环己基(来自环己酮)。
- [0293] 基团 R^{1BX} 和 R^{1BY}
- [0294] 在一个实施方案中：
- [0295] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0296] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0297] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；
- [0298] 其中：
- [0299] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^{S1}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S1}、-NH₂、-NHR^{S1}、-NR^{S1}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH和-C(=O)OR^{S1}；其中每个-R^{S1}是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0300] 在一个实施方案中：
- [0301] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0302] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0303] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；
- [0304] 在一个实施方案中：
- [0305] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0306] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；或者
- [0307] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

- [0308] 在一个实施方案中：
- [0309] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0310] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基或苯基；或者
- [0311] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0312] 在一个实施方案中：
- [0313] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H或 C_{1-4} 烷基；且
- [0314] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H或 C_{1-4} 烷基；或者
- [0315] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0316] 在一个实施方案中：
- [0317] R^{1BX} 如果存在的话独立地为-H或 C_{1-4} 烷基；且
- [0318] R^{1BY} 如果存在的话独立地为-H或 C_{1-4} 烷基。
- [0319] “CH-未取代的”(即,来自甲醛)：
- [0320] 在一个实施方案中：
- [0321] R^{1BX} 是-H。
- [0322] R^{1BY} 是-H。
- [0323] 在此实施方案中, R^{1BX} 是-H且 R^{1BY} 是-H,并且因此 R^{1B} 是-CH(R^{1BX})(R^{1BY})是- CH_3 (来自甲醛,HC(=O)H)。
- [0324] “CH-单取代的”(即,来自其它醛)：
- [0325] 在一个实施方案中：
- [0326] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0327] R^{1BY} 如果存在的话是-H；
- [0328] 其中：
- [0329] C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代： $-R^{S1}$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 $-OR^{S1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)OR^{S1}$ ；其中每个 $-R^{S1}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0330] 在一个实施方案中：
- [0331] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0332] R^{1BY} 如果存在的话是-H；
- [0333] 在一个实施方案中：
- [0334] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0335] R^{1BY} 如果存在的话是-H。
- [0336] 在一个实施方案中：
- [0337] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0338] R^{1BY} 如果存在的话是-H。
- [0339] 在一个实施方案中：
- [0340] R^{1BX} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基；且
- [0341] R^{1BY} 如果存在的话是-H。
- [0342] 例如,在一个实施方案中, R^{1BX} 是-Me且 R^{1BY} 是-H,并且因此 R^{1B} 是-CH(R^{1BX})(R^{1BY})是- CH_2CH_3 (来自乙醛, $CH_3C(=O)H$)。

[0343] “CH-二取代的”(即,来自酮):

[0344] 在一个实施方案中:

[0345] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;且

[0346] R^{1BY} 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;或者

[0347] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

[0348] 其中:

[0349] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: $-R^{S1}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{S1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)OR^{S1}$;其中每个 $-R^{S1}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。

[0350] 在一个实施方案中:

[0351] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;且

[0352] R^{1BY} 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;或者

[0353] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

[0354] 在一个实施方案中:

[0355] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基;且

[0356] R^{1BY} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基;或者

[0357] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0358] 在一个实施方案中:

[0359] R^{1BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基;且

[0360] R^{1BY} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基;或者

[0361] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0362] 在一个实施方案中:

[0363] R^{1BX} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基;且

[0364] R^{1BY} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基;或者

[0365] R^{1BX} 和 R^{1BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0366] 在一个实施方案中:

[0367] R^{1BX} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基;且

[0368] R^{1BY} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基。

[0369] 例如,在一个实施方案中, R^{1BX} 是 $-Me$ 且 R^{1BY} 是 $-Me$,并且因此 R^{1B} 是 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$ 是 $-CH(CH_3)_2$ (来自丙酮, $CH_3C(=O)CH_3$)。

[0370] “CH-二取代的,成环”(即,来自环酮):

[0371] 在一个实施方案中:

[0372] R^{1BX} 和 R^{1BY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0373] 例如,在一个实施方案中, R^{1BX} 和 R^{1BY} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$,并且因此 R^{1B} 是 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$ 是 $-CH[-(CH_2)_5-]$,即,环己基(来自环己酮)。

[0374] 基团 R^{1AB}

[0375] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是 C_{2-4} 亚烷基。

[0376] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是 C_{3-4} 亚烷基。

[0377] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是 C_2 亚烷基。

- [0378] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是 C_3 亚烷基。
- [0379] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是 C_4 亚烷基。
- [0380] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是直链 C_{2-4} 亚烷基。
- [0381] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是直链 C_{3-4} 亚烷基。
- [0382] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是直链 C_2 亚烷基 (即 $-(CH_2)_2-$)。
- [0383] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是直链 C_3 亚烷基 (即 $-(CH_2)_3-$)。
- [0384] 在一个实施方案中, R^{1AB} 是直链 C_4 亚烷基 (即 $-(CH_2)_4-$)。
- [0385] 例如, 在一个实施方案中, R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$; 且 R^{1AB} 是 $-(CH_2)_3-$; 并且因此 R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$; 并且因此基团 $-NR^{1A}R^{1B}$ 是哌啶子基 (来自二醛, 戊二醛)。
- [0386] 基团 R^{2AX} 和 R^{2AY}
- [0387] 在一个实施方案中:
- [0388] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 且
- [0389] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 或者
- [0390] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;
- [0391] 其中:
- [0392] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: $-R^{S2}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{S2}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)OR^{S2}$; 其中每个 $-R^{S2}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0393] 在一个实施方案中:
- [0394] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 且
- [0395] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 或者
- [0396] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0397] 在一个实施方案中:
- [0398] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基; 且
- [0399] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基; 或者
- [0400] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0401] 在一个实施方案中:
- [0402] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基或苯基; 且
- [0403] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基或苯基; 或者
- [0404] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0405] 在一个实施方案中:
- [0406] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基; 且
- [0407] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基; 或者
- [0408] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0409] 在一个实施方案中:
- [0410] R^{2AX} 独立地为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基; 且
- [0411] R^{2AY} 独立地为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基。
- [0412] “CH-未取代的” (即, 来自甲醛):

[0413] 在一个实施方案中：

[0414] R^{2AX} 是 -H。

[0415] R^{2AY} 是 -H。

[0416] 在此实施方案中， R^{2AX} 是 -H 且 R^{2AY} 是 -H，并且因此 R^{2A} 是 -CH (R^{2AX}) (R^{2AY}) 是 -CH₃ (来自甲醛，HC(=O)H)。

[0417] “CH-单取代的” (即，来自其它醛)：

[0418] 在一个实施方案中：

[0419] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0420] R^{2AY} 是 -H；

[0421] 其中：

[0422] C₆₋₁₀ 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^S、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S2}、-NH₂、-NHR^{S2}、-NR^{S2}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH 和 -C(=O)OR^{S2}；其中每个 -R^{S2} 是 C₁₋₄ 烷基基团。

[0423] 在一个实施方案中：

[0424] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0425] R^{2AY} 是 -H。

[0426] 在一个实施方案中：

[0427] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 环烷基或苯基；且

[0428] R^{2AY} 是 -H。

[0429] 在一个实施方案中：

[0430] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₄ 烷基或苯基；且

[0431] R^{2AY} 是 -H。

[0432] 在一个实施方案中：

[0433] R^{2AX} 是 C₁₋₄ 烷基；且

[0434] R^{2AY} 是 -H。

[0435] 例如，在一个实施方案中， R^{2AX} 是 -Me 且 R^{2AY} 是 -H，并且因此 R^{2A} 是 -CH (R^{2AX}) (R^{2AY}) 是 -CH₂CH₃ (来自乙醛，CH₃C(=O)H)。

[0436] “CH-二取代的” (即，来自酮)：

[0437] 在一个实施方案中：

[0438] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0439] R^{2AY} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；或者

[0440] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C₄₋₆ 亚烷基；

[0441] 其中：

[0442] 每个 C₆₋₁₀ 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^{S2}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S2}、-NH₂、-NHR^{S2}、-NR^{S2}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH 和 -C(=O)OR^{S2}；其中每个 -R^{S2} 是 C₁₋₄ 烷基基团。

[0443] 在一个实施方案中：

[0444] R^{2AX} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0445] R^{2AY} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；或者

- [0446] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0447] 在一个实施方案中：
- [0448] R^{2AX} 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0449] R^{2AY} 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；或者
- [0450] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0451] 在一个实施方案中：
- [0452] R^{2AX} 独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0453] R^{2AY} 独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；或者
- [0454] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0455] 在一个实施方案中：
- [0456] R^{2AX} 是 C_{1-4} 烷基；且
- [0457] R^{2AY} 是 C_{1-4} 烷基；或者
- [0458] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0459] 在一个实施方案中：
- [0460] R^{2AX} 是 C_{1-4} 烷基；且
- [0461] R^{2AY} 是 C_{1-4} 烷基。
- [0462] 例如，在一个实施方案中， R^{2AX} 是-Me且 R^{2AY} 是-Me，并且因此 R^{2A} 是-CH(R^{2AX})(R^{2AY})是-CH(CH₃)₂ (来自丙酮，CH₃C(=O)CH₃)。
- [0463] “CH-二取代的，成环”(即，来自环酮)：
- [0464] 在一个实施方案中：
- [0465] R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0466] 例如，在一个实施方案中， R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成-(CH₂)₅-，并且因此 R^{2A} 是-CH(R^{2AX})(R^{2AY})是-CH[-(CH₂)₅-]，即，环己基(来自环己酮)。
- [0467] 基团 R^{2BX} 和 R^{2BY}
- [0468] 在一个实施方案中：
- [0469] R^{2BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0470] R^{2BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0471] R^{2BX} 和 R^{2BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；
- [0472] 其中：
- [0473] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^{S2}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S2}、-NH₂、-NHR^{S2}、-NR^{S2}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH和-C(=O)OR^{S2}；其中每个-R²是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0474] 在一个实施方案中：
- [0475] R^{2BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0476] R^{2BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；或者
- [0477] R^{2BX} 和 R^{2BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基；
- [0478] 在一个实施方案中：
- [0479] R^{2BX} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0480] R^{2BY} 如果存在的话独立地为-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；或者

- [0481] R^{2BX} 和 R^{2BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0482] 在一个实施方案中：
- [0483] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 -H、 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0484] R^{2BY} 如果存在的话独立地为 -H、 C_{1-4} 烷基或苯基；或者
- [0485] R^{2BX} 和 R^{2BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0486] 在一个实施方案中：
- [0487] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 -H 或 C_{1-4} 烷基；且
- [0488] R^{2BY} 如果存在的话独立地为 -H 或 C_{1-4} 烷基；或者
- [0489] R^{2BX} 和 R^{2BY} 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。
- [0490] 在一个实施方案中：
- [0491] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 -H 或 C_{1-4} 烷基；且
- [0492] R^{2BY} 如果存在的话独立地为 -H 或 C_{1-4} 烷基。
- [0493] “CH-未取代的” (即, 来自甲醛)：
- [0494] 在一个实施方案中：
- [0495] R^{2BX} 是 -H。
- [0496] R^{2BY} 是 -H。
- [0497] 在此实施方案中, R^{2BX} 是 -H 且 R^{2BY} 是 -H, 并且因此 R^{2B} 是 -CH (R^{2BX}) (R^{2BY}) 是 -CH₃ (来自甲醛, HC (=O) H)。
- [0498] “CH-单取代的” (即, 来自其它醛)：
- [0499] 在一个实施方案中：
- [0500] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0501] R^{2BY} 如果存在的话是 -H；
- [0502] 其中：
- [0503] C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代：-R^S、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{S2}、-NH₂、-NHR^{S2}、-NR^{S2}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C (=O) OH 和 -C (=O) OR^{S2}；其中每个 -R^{S2} 是 C_{1-4} 烷基基团。
- [0504] 在一个实施方案中：
- [0505] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0506] R^{2BY} 如果存在的话是 -H；
- [0507] 在一个实施方案中：
- [0508] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基；且
- [0509] R^{2BY} 如果存在的话是 -H。
- [0510] 在一个实施方案中：
- [0511] R^{2BX} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基；且
- [0512] R^{2BY} 如果存在的话是 -H。
- [0513] 在一个实施方案中：
- [0514] R^{2BX} 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基；且
- [0515] R^{2BY} 如果存在的话是 -H。
- [0516] 例如, 在一个实施方案中, R^{2BX} 是 -Me 且 R^{2BY} 是 -H, 并且因此 R^{2B} 是 -CH (R^{2BX}) (R^{2BY}) 是 -

CH_2CH_3 (来自乙醛, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{H}$)。

[0517] “CH-二取代的”(即, 来自酮):

[0518] 在一个实施方案中:

[0519] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 且

[0520] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 或者

[0521] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

[0522] 其中:

[0523] 每个 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: $-\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{S}2}$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$; 其中每个 $-\text{R}^{\text{S}2}$ 是 C_{1-4} 烷基基团。

[0524] 在一个实施方案中:

[0525] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 且

[0526] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 或者

[0527] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基;

[0528] 在一个实施方案中:

[0529] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基; 且

[0530] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基; 或者

[0531] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0532] 在一个实施方案中:

[0533] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基; 且

[0534] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或苯基; 或者

[0535] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0536] 在一个实施方案中:

[0537] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基; 且

[0538] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基; 或者

[0539] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0540] 在一个实施方案中:

[0541] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基; 且

[0542] $\text{R}^{2\text{BY}}$ 如果存在的话是 C_{1-4} 烷基。

[0543] 例如, 在一个实施方案中, $\text{R}^{2\text{BX}}$ 是 $-\text{Me}$ 且 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 是 $-\text{Me}$, 并且因此 $\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})-$ 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (来自丙酮, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$)。

[0544] “CH-二取代的, 成环”(即, 来自环酮):

[0545] 在一个实施方案中:

[0546] $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 合在一起形成 C_{4-6} 亚烷基。

[0547] 例如, 在一个实施方案中, $\text{R}^{2\text{BX}}$ 和 $\text{R}^{2\text{BY}}$ 合在一起形成 $-(\text{CH}_2)_5-$, 并且因此 $\text{R}^{2\text{B}}$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})-$ 是 $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$, 即, 环己基 (来自环己酮)。

[0548] 基团 $\text{R}^{2\text{AB}}$

[0549] 在一个实施方案中, $\text{R}^{2\text{AB}}$ 是 C_{2-4} 亚烷基。

[0550] 在一个实施方案中, $\text{R}^{2\text{AB}}$ 是 C_{3-4} 亚烷基。

- [0551] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是 C_2 亚烷基。
- [0552] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是 C_3 亚烷基。
- [0553] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是 C_4 亚烷基。
- [0554] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是直链 C_{2-4} 亚烷基。
- [0555] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是直链 C_{3-4} 亚烷基。
- [0556] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是直链 C_2 亚烷基 (即 $-(CH_2)_2-$)。
- [0557] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是直链 C_3 亚烷基 (即 $-(CH_2)_3-$)。
- [0558] 在一个实施方案中, R^{2AB} 是直链 C_4 亚烷基 (即 $-(CH_2)_4-$)。
- [0559] 例如, 在一个实施方案中, R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$; 且 R^{2AB} 是 $-(CH_2)_3-$; 并且因此 R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$; 并且因此基团 $-NR^{2A}R^{2B}$ 是哌啶子基 (来自二醛, 戊二醛)。
- [0560] 基团 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 和 R^{2B}
- [0561] 在一个实施方案中:
- [0562] R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的; 且
- [0563] R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的。
- [0564] 在一个实施方案中:
- [0565] R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的;
- [0566] R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的; 且
- [0567] R^{1A} 和 R^{1B} 是相同的。
- [0568] 在一个实施方案中:
- [0569] R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的; 且
- [0570] R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的; 但
- [0571] R^{1A} 和 R^{1B} 是不同的。
- [0572] 一些优选的实施方案
- [0573] “N,N-二取代的, 相同的取代基”:
- [0574] 在一个实施方案中:
- [0575] R^{1A} 是 $-Me$ 且 R^{1B} 是 $-Me$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 $-NMe_2$);
- [0576] R^{2A} 是 $-Me$ 且 R^{2B} 是 $-Me$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 $-NMe_2$)。
- [0577] 在一个实施方案中:
- [0578] R^{1A} 是 $-Et$ 且 R^{1B} 是 $-Et$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 $-NEt_2$);
- [0579] R^{2A} 是 $-Et$ 且 R^{2B} 是 $-Et$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 $-NEt_2$)。
- [0580] 在一个实施方案中:
- [0581] R^{1A} 是 $-nPr$ 且 R^{1B} 是 $-nPr$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 $-N(nPr)_2$);
- [0582] R^{2A} 是 $-nPr$ 且 R^{2B} 是 $-nPr$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 $-N(nPr)_2$)。
- [0583] 在一个实施方案中:
- [0584] R^{1A} 是 $-nBu$ 且 R^{1B} 是 $-nBu$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 $-N(nBu)_2$);
- [0585] R^{2A} 是 $-nBu$ 且 R^{2B} 是 $-nBu$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 $-N(nBu)_2$)。
- [0586] “N-单取代的”:
- [0587] 在一个实施方案中:

- [0588] R^{1A} 是 -iPr 且 R^{1B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iPr)H) ;
- [0589] R^{2A} 是 -iPr 且 R^{2B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iPr)H) 。
- [0590] 在一个实施方案中:
- [0591] R^{1A} 是 -iBu 且 R^{1B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iBu)H) ;
- [0592] R^{2A} 是 -iBu 且 R^{2B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iBu)H) 。
- [0593] 在一个实施方案中:
- [0594] R^{1A} 是环戊基且 R^{1B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(环戊基)H) ;
- [0595] R^{2A} 是环戊基且 R^{2B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(环戊基)H) 。
- [0596] 在一个实施方案中:
- [0597] R^{1A} 是环己基且 R^{1B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(环己基)H) ;
- [0598] R^{2A} 是环己基且 R^{2B} 是 -H (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(环己基)H) 。
- [0599] “N,N-二取代的,不同的取代基”:
- [0600] 在一个实施方案中:
- [0601] R^{1A} 是 -iPr 且 R^{1B} 是 -Me (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iPr)(Me)) ;
- [0602] R^{2A} 是 -iPr 且 R^{2B} 是 -Me (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iPr)(Me)) 。
- [0603] 在一个实施方案中:
- [0604] R^{1A} 是 -iPr 且 R^{1B} 是 -Et (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iPr)(Et)) ;
- [0605] R^{2A} 是 -iPr 且 R^{2B} 是 -Et (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iPr)(Et)) 。
- [0606] 在一个实施方案中:
- [0607] R^{1A} 是 -iPr 且 R^{1B} 是 -nPr (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iPr)(nPr)) ;
- [0608] R^{2A} 是 -iPr 且 R^{2B} 是 -nPr (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iPr)(nPr)) 。
- [0609] 在一个实施方案中:
- [0610] R^{1A} 是 -iPr 且 R^{1B} 是 -nBu (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iPr)(nBu)) ;
- [0611] R^{2A} 是 -iPr 且 R^{2B} 是 -nBu (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iPr)(nBu)) 。
- [0612] 在一个实施方案中:
- [0613] R^{1A} 是 -iBu 且 R^{1B} 是 -Me (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iBu)(Me)) ;
- [0614] R^{2A} 是 -iBu 且 R^{2B} 是 -Me (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iBu)(Me)) 。
- [0615] 在一个实施方案中:
- [0616] R^{1A} 是 -iBu 且 R^{1B} 是 -Et (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iBu)(Et)) ;
- [0617] R^{2A} 是 -iBu 且 R^{2B} 是 -Et (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iBu)(Et)) 。
- [0618] 在一个实施方案中:
- [0619] R^{1A} 是 -iBu 且 R^{1B} 是 -nPr (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iBu)(nPr)) ;
- [0620] R^{2A} 是 -iBu 且 R^{2B} 是 -nPr (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iBu)(nPr)) 。
- [0621] 在一个实施方案中:
- [0622] R^{1A} 是 -iBu 且 R^{1B} 是 -nBu (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是 -N(iBu)(nBu)) ;
- [0623] R^{2A} 是 -iBu 且 R^{2B} 是 -nBu (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是 -N(iBu)(nBu)) 。
- [0624] “二取代的,成环”:
- [0625] 在一个实施方案中:
- [0626] R^{1A} 和 R^{1B} 一起形成 $-(CH_2)_4-$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是吡咯烷子基) ;

- [0627] R^{2A} 和 R^{2B} 一起形成 $-(CH_2)_4-$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是吡咯烷子基)。
- [0628] 在一个实施方案中:
- [0629] R^{1A} 和 R^{1B} 一起形成 $-(CH_2)_5-$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是哌啶子基);
- [0630] R^{2A} 和 R^{2B} 一起形成 $-(CH_2)_5-$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是哌啶子基)。
- [0631] 在一个实施方案中:
- [0632] R^{1A} 和 R^{1B} 一起形成 $-(CH_2)_6-$ (并且相应地, $-NR^{1A}R^{1B}$ 是氮杂环庚烷代(azepano));
- [0633] R^{2A} 和 R^{2B} 一起形成 $-(CH_2)_6-$ (并且相应地, $-NR^{2A}R^{2B}$ 是氮杂环庚烷代)。
- [0634] 基团 R^3 和 R^4
- [0635] 在本文所述的化合物中:
- [0636] R^3 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T3}$ 、 $-R^{T3H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T3}$ 、 $-NR^{T3}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T3}$; 其中每个 $-R^{T3}$ 是 C_{1-10} 烷基基团, 且 R^{T3H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团; 并且
- [0637] R^4 独立地为 $-H$ 、 $-R^{T4}$ 、 $-R^{T4H}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{T4}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{T4}$ 、 $-NR^{T4}_2$ 、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{T4}$; 其中每个 $-R^{T4}$ 是 C_{1-10} 烷基基团, 且 R^{T4H} 是 C_{1-10} 卤代烷基基团。
- [0638] 在一个实施方案中:
- [0639] R^3 独立地为 H 、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 卤代烷基; 且
- [0640] R^4 独立地为 H 、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 卤代烷基。
- [0641] 在一个实施方案中:
- [0642] R^3 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 且
- [0643] R^4 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。
- [0644] 在一个实施方案中:
- [0645] R^3 独立地为 H 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; 且
- [0646] R^4 独立地为 H 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。
- [0647] 在一个实施方案中:
- [0648] R^3 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基; 且
- [0649] R^4 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基。
- [0650] 在一个实施方案中:
- [0651] R^3 独立地为 H ; 且
- [0652] R^4 独立地为 H 。
- [0653] 在一个实施方案中:
- [0654] R^3 独立地为 C_{1-4} 烷基; 且
- [0655] R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基。
- [0656] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 是相同的。
- [0657] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 是不同的。
- [0658] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 均为 $-H$ 。
- [0659] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 均为 $-Me$ 。
- [0660] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 均为 $-Et$ 。
- [0661] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 均为 $-CF_3$ 。

[0662] 基团R⁵和R⁶

[0663] 在本文所述的化合物中：

[0664] R⁵独立地为-H、-R^{T5}、-R^{T5H}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{T5}、-NH₂、-NHR^{T5}、-NR^{T5}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH或-C(=O)OR^{T5}；其中每个-R^{T5}是C₁₋₁₀烷基基团，且R^{T5H}是C₁₋₁₀卤代烷基基团；并且

[0665] R⁶独立地为-H、-R^{T6}、-R^{T6H}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{T6}、-NH₂、-NHR^{T6}、-NR^{T6}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH或-C(=O)OR^{T6}；其中每个-R^{T6}是C₁₋₁₀烷基基团，且R^{T6H}是C₁₋₁₀卤代烷基基团。

[0666] 在一个实施方案中：

[0667] R⁵独立地为H、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀卤代烷基；且

[0668] R⁶独立地为H、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀卤代烷基。

[0669] 在一个实施方案中：

[0670] R⁵独立地为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；且

[0671] R⁶独立地为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0672] 在一个实施方案中：

[0673] R⁵独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基；且

[0674] R⁶独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

[0675] 在一个实施方案中：

[0676] R⁵独立地为H或C₁₋₄烷基；且

[0677] R⁶独立地为H或C₁₋₄烷基。

[0678] 在一个实施方案中：

[0679] R⁵独立地为H；且

[0680] R⁶独立地为H。

[0681] 在一个实施方案中：

[0682] R⁵独立地为C₁₋₄烷基；且

[0683] R⁶独立地为C₁₋₄烷基。

[0684] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶是相同的。

[0685] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶是不同的。

[0686] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶均为-H。

[0687] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶均为-Me。

[0688] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶均为-Et。

[0689] 在一个实施方案中，R⁵和R⁶均为-CF₃。

[0690] 基团R⁷和R⁸

[0691] 在本文所述的化合物中：

[0692] R⁷独立地为-H、-R^{T7}、-R^{T7H}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{T7}、-NH₂、-NHR^{T7}、-NR^{T7}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH或-C(=O)OR^{T7}；其中每个-R^{T7}是C₁₋₁₀烷基基团，且R^{T7H}是C₁₋₁₀卤代烷基基团；并且

[0693] R⁸独立地为-H、-R^{T8}、-R^{T8H}、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{T8}、-NH₂、-NHR^{T8}、-NR^{T8}₂、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、-C(=O)OH或-C(=O)OR^{T8}；其中每个-R^{T8}是C₁₋₁₀烷基基团，且R^{T8H}是

C₁₋₁₀卤代烷基基团。

[0694] 在一个实施方案中：

[0695] R⁷独立地为H、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀卤代烷基；且

[0696] R⁸独立地为H、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀卤代烷基。

[0697] 在一个实施方案中：

[0698] R⁷独立地为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；且

[0699] R⁸独立地为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0700] 在一个实施方案中：

[0701] R⁷独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基；且

[0702] R⁸独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

[0703] 在一个实施方案中：

[0704] R⁷独立地为H或C₁₋₄烷基；且

[0705] R⁸独立地为H或C₁₋₄烷基。

[0706] 在一个实施方案中：

[0707] R⁷独立地为H；且

[0708] R⁸独立地为H。

[0709] 在一个实施方案中：

[0710] R⁷独立地为C₁₋₄烷基；且

[0711] R⁸独立地为C₁₋₄烷基。

[0712] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸是相同的。

[0713] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸是不同的。

[0714] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸均为-H。

[0715] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸均为-Me。

[0716] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸均为-Et。

[0717] 在一个实施方案中，R⁷和R⁸均为-CF₃。

[0718] 基团X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾

[0719] 基团X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾是式(2)的化合物中的阴离子抗衡离子(例如,药学上可接受的阴离子抗衡离子)。

[0720] 基团X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾可以是两个单独的单电荷的阴离子(例如,药学上可接受的阴离子),它们可以是相同的或不同的。

[0721] 在这种实施方案的一个实例中,X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾中的每一者是Cl⁻。

[0722] 或者,基团X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾一起形成一个双电荷的阴离子(例如,药学上可接受的阴离子)。

[0723] 在这种实施方案的一个实例中,X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾一起形成SO₄²⁻。

[0724] 在本文所述的化合物中：

[0725] X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾中的每一者独立地为单电荷的阴离子；或者

[0726] X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾合在一起形成双电荷的阴离子。

[0727] 在一个实施方案中,X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾中的每一者独立地为单电荷的阴离子。

[0728] 在一个实施方案中,X¹⁽⁻⁾和X²⁽⁻⁾中的每一者独立地为单电荷的阴离子,并且X¹⁽⁻⁾和

$X^{2(-)}$ 是相同的。

[0729] 在一个实施方案中, $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 中的每一者独立地为单电荷的阴离子, 并且 $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 是不同的 (例如, “混合盐”)。

[0730] 在一个实施方案中, $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 合在一起形成双电荷的阴离子。

[0731] 在一个实施方案中, $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 中的每一者或者 $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 合在一起是药学上可接受的离子, 并且所得到的式 (2) 的化合物是药学上可接受的盐。

[0732] 合适的阴离子的实例包括:

[0733] 衍生自以下无机酸的无机阴离子: 氢氟酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸; 和

[0734] 衍生自以下有机酸的有机阴离子: 2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、萘二磺酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、苯磺酸、丙二磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。

[0735] 在一个实施方案中:

[0736] $X^{1(-)}$ 独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 NO_3^- 、 NO_2^- 或 $R^{X1}SO_3^-$; 且

[0737] $X^{2(-)}$ 独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 NO_3^- 、 NO_2^- 或 $R^{X2}SO_3^-$; 或者

[0738] $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 合在一起形成 SO_4^{2-} 或 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$;

[0739] 其中:

[0740] R^{X1} 独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基;

[0741] R^{X2} 独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基; 且

[0742] R^Y 独立地为 C_{1-6} 亚烷基或 C_{6-10} 碳亚芳基 (carboarylene);

[0743] 其中:

[0744] 每个 C_{3-6} 环烷基、每个 C_{6-10} 碳芳基和每个 C_{6-10} 碳亚芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。

[0745]

表 1 $R^{X1}/R^{X2}/R^{X3}$ 的实例		
$R^{X1}/R^{X2}/R^{X3}$	相应的阴离子	相应的酸
-Me	$MeSO_3^-$ (甲磺酸根)	甲磺酸(MsOH)
-Et	$EtSO_3^-$ (乙磺酸根)	乙磺酸(EsOH)
苯基	(苯基) SO_3^-	苯磺酸(BSA)
甲苯基	(甲苯基) SO_3^-	对甲苯磺酸(TsOH)
萘基	(萘基) SO_3^-	萘磺酸(NSA)

表 2
R^Y 的实例

R ^Y	相应的阴离子	相应的酸
[0746] -CH ₂ CH ₂ -	⁻ O ₃ SCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻	乙二磺酸(EDSA)
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	⁻ O ₃ SCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻	丙二磺酸(PDSA)
萘-二-基	⁻ O ₃ S(萘-二-基)SO ₃ ⁻	萘二磺酸(NDSA)

[0747] 在一个实施方案中：

[0748] X¹⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻、Br⁻、NO₃⁻、NO₂⁻ 或 R^{X1}SO₃⁻；且

[0749] X²⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻、Br⁻、NO₃⁻、NO₂⁻ 或 R^{X2}SO₃⁻。

[0750] 在一个实施方案中：

[0751] X¹⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻、Br⁻ 或 R^{X1}SO₃⁻；且

[0752] X²⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻、Br⁻ 或 R^{X2}SO₃⁻。

[0753] 在一个实施方案中：

[0754] X¹⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻ 或 Br⁻；且

[0755] X²⁽⁻⁾ 独立地为 F⁻、Cl⁻ 或 Br⁻。

[0756] 在一个实施方案中：

[0757] X¹⁽⁻⁾ 独立地为 R^{X1}SO₃⁻；且

[0758] X²⁽⁻⁾ 独立地为 R^{X2}SO₃⁻。

[0759] 在一个实施方案中：

[0760] X¹⁽⁻⁾ 和 X²⁽⁻⁾ 合在一起形成 SO₄²⁻ 或 R^Y(SO₃)₂²⁻。

[0761] 在一个实施方案中：

[0762] X¹⁽⁻⁾ 和 X²⁽⁻⁾ 合在一起形成 R^Y(SO₃)₂²⁻。

[0763] 基团 R^{X1}、R^{X2} 和 R^Y

[0764] 在一个实施方案中：

[0765] R^{X1} 如果存在的话独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；

[0766] R^{X2} 如果存在的话独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0767] R^Y 如果存在的话独立地为 C₁₋₆ 亚烷基或 C₆₋₁₀ 碳亚芳基；

[0768] 其中：

[0769] 每个 C₃₋₆ 环烷基、每个 C₆₋₁₀ 碳芳基和每个 C₆₋₁₀ 碳亚芳基任选被一个或多个 C₁₋₄ 烷基基团取代。

[0770] 在一个实施方案中：

[0771] R^{X1} 如果存在的话独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；

[0772] R^{X2} 如果存在的话独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₆₋₁₀ 碳芳基；且

[0773] R^Y 如果存在的话独立地为 C₁₋₆ 亚烷基或 C₆₋₁₀ 碳亚芳基；

[0774] 其中：

[0775] 每个 C₃₋₆ 环烷基、每个 C₆₋₁₀ 碳芳基和每个 C₆₋₁₀ 碳亚芳基任选被一个或多个 C₁₋₄ 烷基基团取代。

- [0776] 在一个实施方案中：
- [0777] R^{X1} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；
- [0778] R^{X2} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0779] R^Y 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 亚烷基或 C_{6-10} 碳亚芳基；
- [0780] 其中：
- [0781] 每个 C_{3-6} 环烷基、每个 C_{6-10} 碳芳基和每个 C_{6-10} 碳亚芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0782] 在一个实施方案中：
- [0783] R^{X1} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；
- [0784] R^{X2} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；且
- [0785] R^Y 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 亚烷基或 C_{6-10} 碳亚芳基；
- [0786] 其中：
- [0787] 每个 C_{3-6} 环烷基、每个 C_{6-10} 碳芳基和每个 C_{6-10} 碳亚芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0788] 在一个实施方案中：
- [0789] R^{X1} 如果存在的话独立地为-Me、-Et、苯基、甲苯基或萘基；
- [0790] R^{X2} 如果存在的话独立地为-Me、-Et、苯基、甲苯基或萘基；且
- [0791] R^Y 如果存在的话独立地为 $-(CH_2)_2^-$ 、 $-(CH_2)_3^-$ 、亚苯基或萘-二-基。
- [0792] 在一个实施方案中：
- [0793] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为 F^- ；且
- [0794] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为 F^- 。
- [0795] 在一个实施方案中：
- [0796] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为 Cl^- ；且
- [0797] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为 Cl^- 。
- [0798] 在一个实施方案中：
- [0799] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为 Br^- ；且
- [0800] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为 Br^- 。
- [0801] 在一个实施方案中：
- [0802] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为 $MeSO_3^-$ ；且
- [0803] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为 $MeSO_3^-$ 。
- [0804] 在一个实施方案中：
- [0805] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为 $EtSO_3^-$ ；且
- [0806] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为 $EtSO_3^-$ 。
- [0807] 在一个实施方案中：
- [0808] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为(苯基) SO_3^- ；且
- [0809] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为(苯基) SO_3^- 。
- [0810] 在一个实施方案中：
- [0811] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为(甲苯基) SO_3^- ；且
- [0812] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为(甲苯基) SO_3^- 。

- [0813] 在一个实施方案中：
- [0814] $X^{1(-)}$ 如果存在的话独立地为(萘基) SO_3^- ；且
- [0815] $X^{2(-)}$ 如果存在的话独立地为(萘基) SO_3^- 。
- [0816] 在一个实施方案中：
- [0817] $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 如果存在的话合在一起形成 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$ ；且
- [0818] R^Y 是 $-(CH_2)_2-$ 。
- [0819] 在一个实施方案中：
- [0820] $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 如果存在的话合在一起形成 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$ ；且
- [0821] R^Y 是 $-(CH_2)_3-$ 。
- [0822] 在一个实施方案中：
- [0823] $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 如果存在的话合在一起形成 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$ ；且
- [0824] R^Y 是亚苯基(例如, 1,4-亚苯基)。
- [0825] 在一个实施方案中：
- [0826] $X^{1(-)}$ 和 $X^{2(-)}$ 如果存在的话合在一起形成 $R^Y(SO_3)_2^{2-}$ ；且
- [0827] R^Y 是萘-二-基(例如, 萘-1,5-二-基; 萘-1,8-二-基)。
- [0828] 基团 $X^{3(-)}$
- [0829] 基团 $X^{3(-)}$ 是式 (3) 的化合物中的阴离子抗衡离子(例如, 药学上可接受的阴离子抗衡离子)。
- [0830] 基团 $X^{3(-)}$ 可以是单电荷的阴离子(例如, 药学上可接受的阴离子)。
- [0831] 在这种实施方案的一个实例中, $X^{3(-)}$ 是 Cl^- 。
- [0832] 或者, 基团 $X^{3(-)}$ 可以是多电荷的(例如, 双电荷的)阴离子(例如, 药学上可接受的阴离子)。在这类情况下, 硫堇鎓阳离子与抗衡阴离子的摩尔比是相应的倍数。
- [0833] 在这种实施方案的一个实例中, $X^{3(-)}$ 是 SO_4^{2-} (并且硫堇鎓阳离子与抗衡阴离子的摩尔比是2, 或者相当于, 抗衡阴离子与硫堇鎓阳离子的摩尔比是0.5)。
- [0834] 在本文所述的化合物中, $X^{3(-)}$ 是与酸对应的阴离子(例如, 药学上可接受的阴离子)。
- [0835] 在一个实施方案中, $X^{3(-)}$ 独立地为与酸 HX^3 对应的单电荷的阴离子(例如, 药学上可接受的阴离子)。
- [0836] 在一个实施方案中, $X^{3(-)}$ 独立地为与酸 H_2X^3 对应的双电荷的阴离子(例如, 药学上可接受的阴离子)。
- [0837] 合适的阴离子的实例包括：
- [0838] 衍生自以下无机酸的无机阴离子：氢氟酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸；和
- [0839] 衍生自以下有机酸的有机阴离子：2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、萘二磺酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、苯磺酸、丙二磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。

- [0840] 在一个实施方案中：
- [0841] $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 NO_3^- 、 NO_2^- 或 $R^{X3}SO_3^-$ ；
- [0842] 其中：
- [0843] R^{X3} 独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；
- [0844] 其中：
- [0845] C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0846] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 或 $R^{X3}SO_3^-$ 。
- [0847] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 。
- [0848] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 F 。
- [0849] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 Cl^- 。
- [0850] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 Br^- 。
- [0851] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 $R^{X3}SO_3^-$ 。
- [0852] 在一个实施方案中， R^{X3} 如果存在的话独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；其中 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0853] 在一个实施方案中， R^{X3} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；其中 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0854] 在一个实施方案中， R^{X3} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 碳芳基；其中 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0855] 在一个实施方案中， R^{X3} 如果存在的话独立地为 C_{1-4} 烷基或 C_{6-10} 碳芳基；其中 C_{6-10} 碳芳基任选被一个或多个 C_{1-4} 烷基基团取代。
- [0856] 在一个实施方案中， R^{X3} 如果存在的话独立地为 -Me、-Et、苯基、甲苯基或萘基；
- [0857] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 $MeSO_3^-$ 。
- [0858] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 $EtSO_3^-$ 。
- [0859] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 (苯基) SO_3^- 。
- [0860] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 (甲苯基) SO_3^- 。
- [0861] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 (萘基) SO_3^- 。
- [0862] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 (萘-1-基) SO_3^- 。
- [0863] 在一个实施方案中， $X^{3(-)}$ 如果存在的话独立地为 (萘-2-基) SO_3^- 。
- [0864] 烷基基团
- [0865] 在一个实施方案中，所述或每个 C_{1-10} 烷基是 C_{1-6} 烷基。
- [0866] 在一个实施方案中，所述或每个 C_{1-10} 烷基是 C_{1-4} 烷基。
- [0867] 在一个实施方案中，所述或每个 C_{1-6} 烷基是 C_{1-4} 烷基。
- [0868] 在一个实施方案中，所述或每个烷基 (例如， C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基) 独立地为：-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu 或 -iBu。
- [0869] 在一个实施方案中，所述或每个烷基 (例如， C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基) 独立地为：-Me、-Et、-nPr 或 -iPr。
- [0870] 在一个实施方案中，所述或每个烷基 (例如， C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基) 独立地为：-Me 或 -Et。
- [0871] 在一个实施方案中，所述或每个烷基 (例如， C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基) 是 -Me。

[0872] 在一个实施方案中,所述或每个烷基(例如, C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基)是-Et。

[0873] 在一个实施方案中,所述或每个烷基(例如, C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基)是-nPr。

[0874] 在一个实施方案中,所述或每个烷基(例如, C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基)是-iPr。

[0875] 在一个实施方案中,所述或每个烷基(例如, C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基)是-nBu。

[0876] 在一个实施方案中,所述或每个烷基(例如, C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基)是-iBu。

[0877] 卤代烷基基团

[0878] 为避免疑义,如本文所用的术语“卤代烷基”(例如, C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基)涉及其中一个或多个氢原子中的每一个已被卤素原子、通常是相同的卤素原子置换的烷基基团(例如, C_{1-10} 烷基基团、 C_{1-6} 烷基基团、 C_{1-4} 烷基基团)。

[0879] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-4} 卤代烷基是- CF_3 、- CH_2CF_3 或- CH_2CH_2F 。

[0880] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-4} 卤代烷基是- CF_3 。

[0881] 环烷基基团

[0882] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{3-6} 环烷基是 C_{5-6} 环烷基。

[0883] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{3-6} 环烷基是环丙基。

[0884] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{3-6} 环烷基是环丁基。

[0885] 在一个实施方案中,所述或每个环烷基(例如, C_{3-6} 环烷基、 C_{5-6} 环烷基)是环戊基。

[0886] 在一个实施方案中,所述或每个环烷基(例如, C_{3-6} 环烷基、 C_{5-6} 环烷基)是环己基。

[0887] 亚烷基基团

[0888] 为避免疑义,术语“亚烷基”以常规意义用在本文中,是指衍生自烷烃且具有两个连接点的取代基,其中每个连接经由碳原子,并且是通过除去氢原子提供的。例如,对于烷烃甲烷(即, CH_4)来说,相应的烷基基团是甲基(即,- CH_3),且相应的亚烷基基团是亚甲基(即,- CH_2 -)。

[0889] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是 C_{1-4} 亚烷基。

[0890] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是 C_{2-4} 亚烷基。

[0891] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是 C_{4-6} 亚烷基。

[0892] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是直链 C_{1-4} 亚烷基。

[0893] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是直链 C_{2-4} 亚烷基。

[0894] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{1-6} 亚烷基是直链 C_{4-6} 亚烷基。

[0895] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{4-6} 亚烷基是直链 C_4 亚烷基(即,- $(CH_2)_4$ -)。

[0896] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{4-6} 亚烷基是直链 C_5 亚烷基(即,- $(CH_2)_5$ -)。

[0897] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{4-6} 亚烷基是直链 C_6 亚烷基(即,- $(CH_2)_6$ -)。

[0898] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基)是亚甲基(即,- CH_2 -)。

[0899] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烷基)是亚乙基(即,- $(CH_2)_2$ -)。

[0900] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烷基)是亚丙基(即,- $(CH_2)_3$ -)。

[0901] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烷基、 C_{4-6} 亚烷基)是亚丁基(即,- $(CH_2)_4$ -)。

[0902] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{4-6} 亚烷基)是亚戊基(即, $-(CH_2)_5-$)。

[0903] 在一个实施方案中,所述或每个亚烷基(例如, C_{1-6} 亚烷基、 C_{4-6} 亚烷基)是亚己基(即, $-(CH_2)_6-$)。

[0904] 碳芳基基团

[0905] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{6-10} 碳芳基是苯基或萘基。

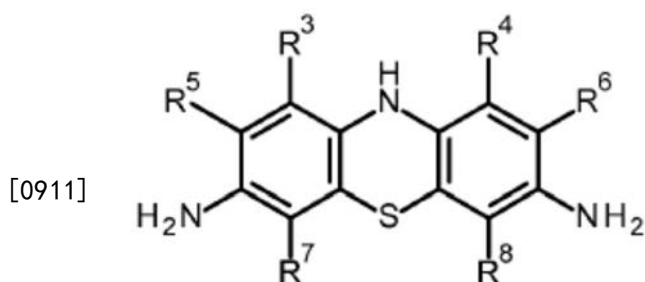
[0906] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{6-10} 碳芳基是苯基。

[0907] 在一个实施方案中,所述或每个 C_{6-10} 碳芳基是未取代的。

[0908] 合成的方法

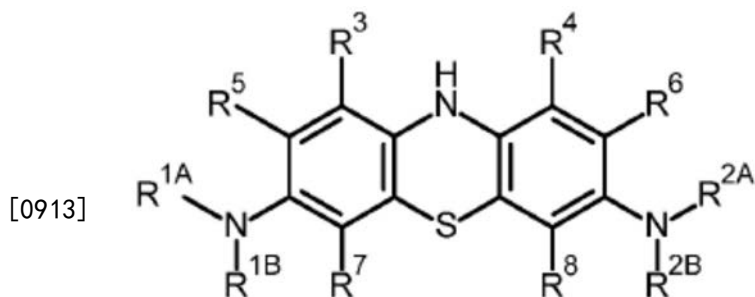
[0909] 通过还原胺化来选择性烷基化

[0910] 合成的方法是经由通过还原胺化来选择性烷基化的步骤进行的,其中使式(4)的化合物:



式(4)

[0912] 与醛/酮和还原胺化剂在还原胺化条件下反应,得到相应的式(1)的化合物:



式(1)

[0914] 在还原胺化反应中,醛/酮的羰基基团($O=C$)生成相应的氮取代基 $-CH<$ 。因此,可使用任意合适的醛/酮以生成经由 $-CH<$ 基团连接的相应氮取代基。

[0915] 为避免疑义,如本文所用的术语“醛/酮”表示醛、酮、醛的混合物、酮的混合物或醛和酮的混合物。

[0916] 同样为避免疑义,除另有规定外,如本文所用的术语“醛”旨在涵盖单体醛和聚合醛两者。例如,甲醛 $H-C(=O)-H$ 是单体的,且相应的聚合醛是多聚甲醛 $HO-[CH_2-O]_n-H$ 。因此,除另有规定外,提到甲醛旨在涵盖聚合的甲醛,例如多聚甲醛。类似地,乙醛 $CH_3-C(=O)-H$ 是单体的,且相应的聚合醛包括环状三聚物(三聚乙醛, paraldehyde)、环状四聚物(四聚乙醛, metaldehyde),以及更一般的聚乙醛 $HO-[CH(CH_3)-O]_n-H$ 。因此,除另有规定外,提到乙醛

旨在涵盖聚合乙醛,例如三聚乙醛、四聚乙醛、聚乙醛等。

[0917] 意外和出乎意料的是,通过还原胺化的烷基化是选择性的,也就是说,与式(4)的化合物中的10-位置处的桥连氨基基团相比,烷基化对于式(4)的化合物中的3-和7-位置处的侧氨基基团是选择性的。意外和出乎意料的是,通过还原胺化的烷基化优先发生在3-和7-位置处的侧氨基基团处,甚至到在这两个位置处的二烷基化的地步,在10-位置处的桥连氨基基团处很少或不发生烷基化。

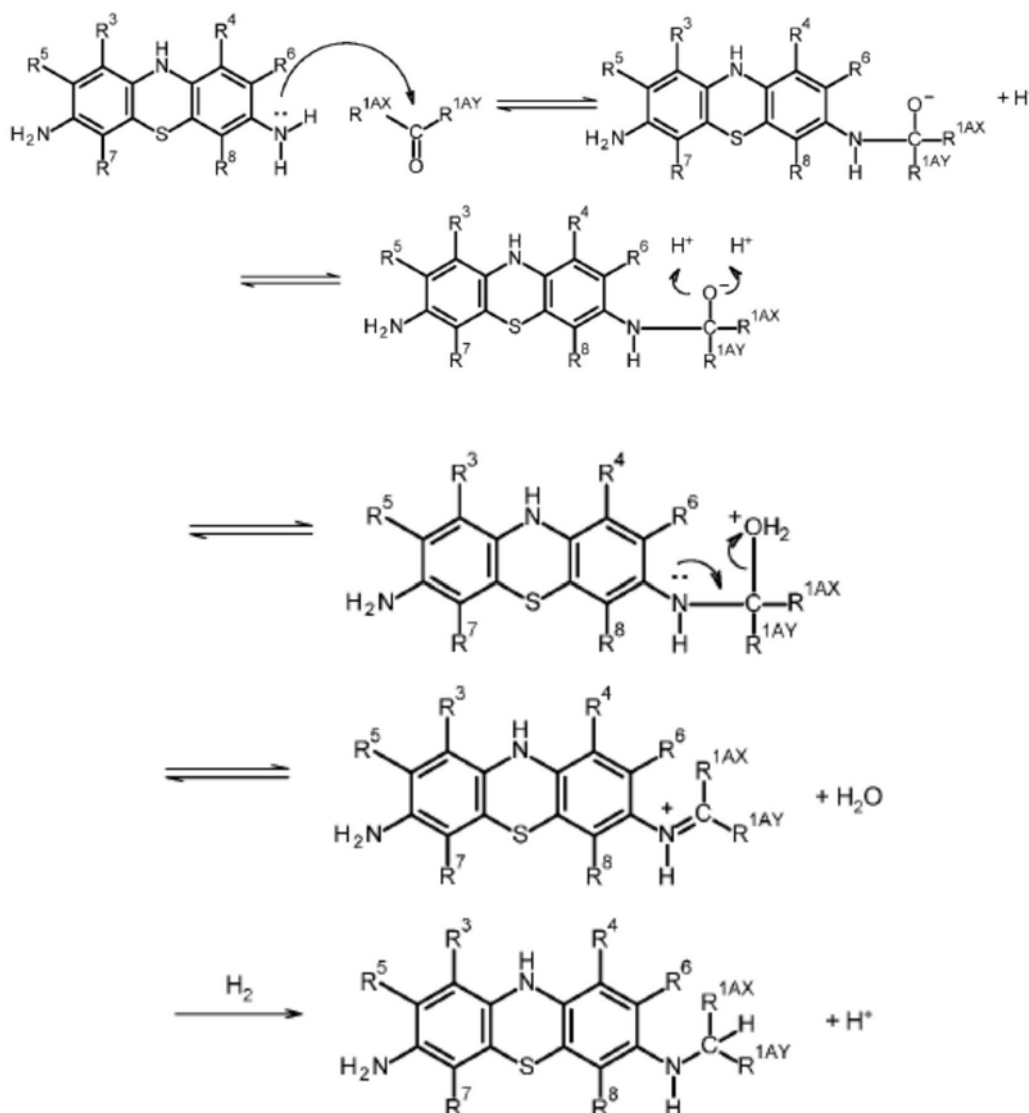
[0918] 可能的机理

[0919] 不希望受任何特定理论的约束,以下方案中示出由还原胺化来选择性烷基化的可能机理。

[0920] 通过还原胺化的第一选择性烷基化的可能机理示于以下方案中,其中第一醛或酮 $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 用于第一烷基化,得到为 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ 的 R^{1A} 。

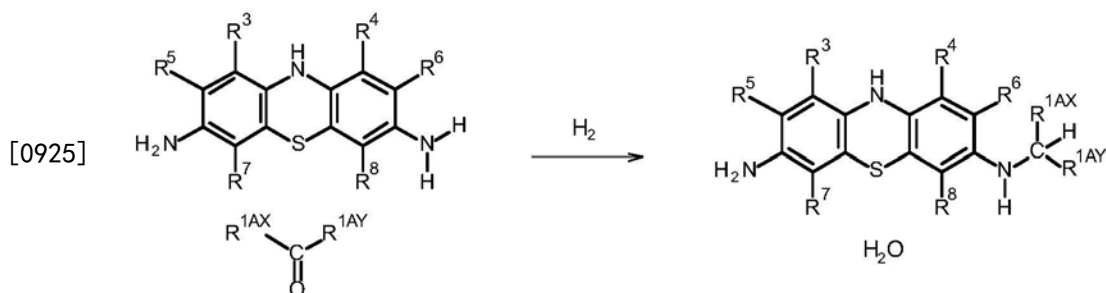
[0921] 方案1

[0922]



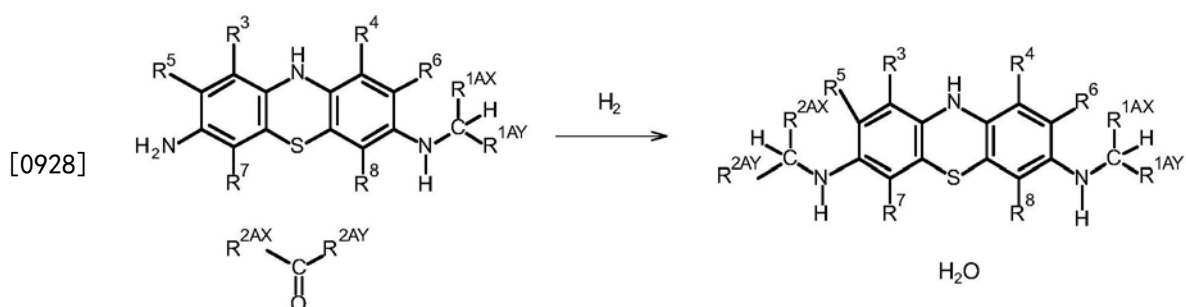
[0923] 通过还原胺化的第一选择性烷基化可被简化如以下方案中所示,其中第一醛或酮 $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 用于第一烷基化,得到为 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ 的 R^{1A} 。

[0924] 方案2



[0926] 通过还原胺化的类似的第二选择性烷基化可被简化如以下方案中所示,其中第二醛或酮 $\text{R}^{2\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{AY}}$ 用于第二烷基化,得到为 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$ 的 $\text{R}^{2\text{A}}$ 。

[0927] 方案3

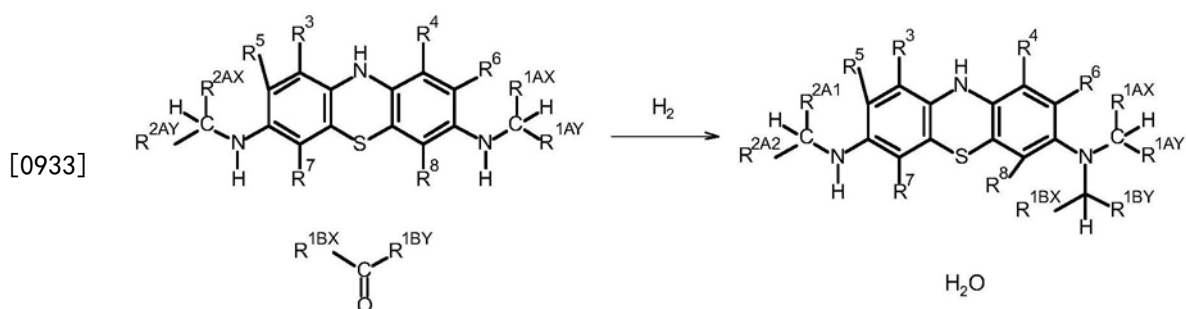


[0929] 有可能在此停止,并得到“N-单取代的”化合物(即,其中 $\text{R}^{1\text{B}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 中的每一者是-H)。或者,可如下所述继续所述过程。

[0930] 如果要如下所述继续所述过程,并且如果 $\text{R}^{1\text{B}}$ 和/或 $\text{R}^{2\text{B}}$ 要与 $\text{R}^{1\text{A}}$ 和/或 $\text{R}^{2\text{A}}$ 不同,则可能有必要“首先”产生空间上较大的基团(如 $\text{R}^{1\text{A}}$ 和/或 $\text{R}^{2\text{A}}$)且“其次”是空间上较小的基团(如 $\text{R}^{1\text{B}}$ 和/或 $\text{R}^{2\text{B}}$)。而且,可能期望在进一步反应之前分离N-单取代的化合物。

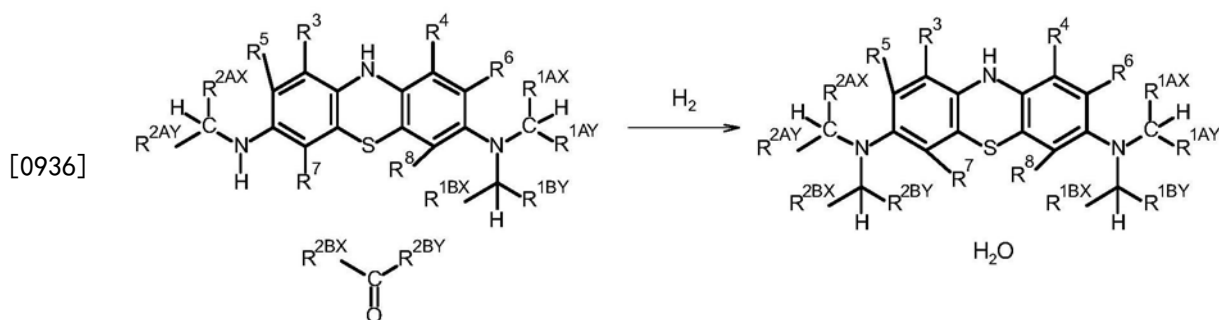
[0931] 通过还原胺化的类似的第三选择性烷基化可被简化如以下方案中所示,其中第三醛或酮 $\text{R}^{1\text{BX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1\text{BY}}$ 用于第三烷基化,得到为 $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{BX}})(\text{R}^{1\text{BY}})$ 的 $\text{R}^{1\text{B}}$ 。

[0932] 方案4



[0934] 通过还原胺化的类似的第四选择性烷基化可被简化如以下方案中所示,其中第四醛或酮 $\text{R}^{2\text{BX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{BY}}$ 用于第四烷基化,得到为 $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})$ 的 $\text{R}^{2\text{B}}$ 。

[0935] 方案5



[0937] 醛/酮

[0938] 再次地,在还原胺化反应中,醛/酮的羰基基团 ($\text{O}=\text{C}$) 生成相应的氮取代基 $-\text{CH}-$ 。因此,可使用任意合适的醛/酮。

[0939] 再次地,为避免疑义,如本文所用的术语“醛/酮”表示醛、酮、醛的混合物、酮的混合物或醛和酮的混合物。

[0940] 再次地,为避免疑义,除另有规定外,如本文所用的术语“醛”旨在涵盖单体醛和聚合醛两者。例如,甲醛 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 是单体的,且相应的聚合醛是多聚甲醛 $\text{HO}-[\text{CH}_2-\text{O}]_n-\text{H}$ 。因此,除另有规定外,提到甲醛旨在涵盖聚合的甲醛,例如多聚甲醛。类似地,乙醛 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 是单体的,且相应的聚合醛包括环状三聚物(三聚乙醛)、环状四聚物(四聚乙醛),以及更一般的聚乙醛 $\text{HO}-[\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}]_n-\text{H}$ 。因此,除另有规定外,提到乙醛旨在涵盖聚合乙醛,例如三聚乙醛、四聚乙醛、聚乙醛等。

[0941] 在一个实施方案中,所述醛是单体醛。

[0942] 在一个实施方案中,所述醛是聚合醛(例如,多聚甲醛、三聚乙醛、四聚乙醛、聚乙醛等)。

[0943] 如果需要特定的氮取代基(即, $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$),则使用相应的醛或酮。

[0944] 例如,如果要 $\text{R}^{1\text{A}}$ 是 $-\text{CH}_3$ (即, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$),则使用甲醛 $\text{HC}(=\text{O})\text{H}$ 。

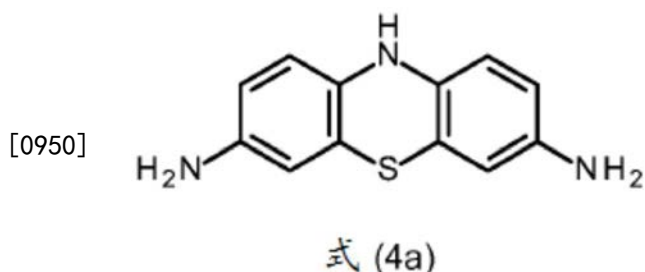
[0945] 类似地,如果要 $\text{R}^{1\text{A}}$ 是 $-\text{Et}$ (即, $-\text{CH}(\text{H})(\text{CH}_3)$),则使用乙醛 $\text{HC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0946] 类似地,如果要 $\text{R}^{1\text{A}}$ 是 $-\text{iPr}$ (即, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),则使用丙酮 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0947] 类似地,如果要 $\text{R}^{1\text{A}}$ 是环己基(即, $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$),则使用环己酮(即, $(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_5-]$)。

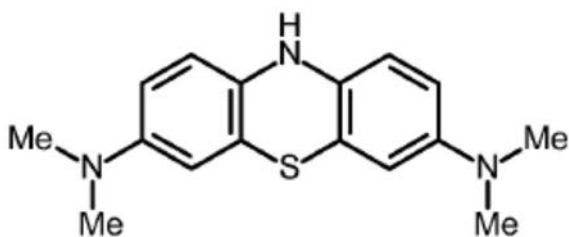
[0948] 类似地,如果要 $\text{R}^{1\text{A}}$ 和 $\text{R}^{1\text{B}}$ 合在一起形成 $-(\text{CH}_2)_5-$ (即, $-\text{CH}(\text{H})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{H})-$),以便 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 是哌啶子基,则使用戊二醛 $(\text{O}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(=\text{O})$ 。

[0949] 例如,在一个实施方案中,使式(4a)的化合物:



[0951] 与甲醛(例如,以甲醛、多聚甲醛等形似提供)在还原胺化条件下反应,得到相应的式(1a)的化合物:

[0952]



式 (1a)

[0953] 在此实施方案中:

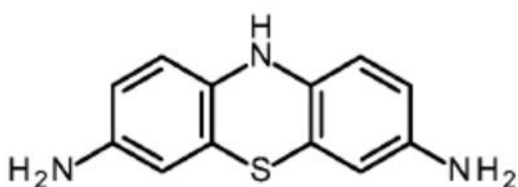
[0954] R^{1A} 是 $-CH_3$ (即, $-CH(H)(H)$, 也就是说, 经由 $-CH<$ 基团连接的取代基);[0955] R^{1B} 是 $-CH_3$ (即, $-CH(H)(H)$, 也就是说, 经由 $-CH<$ 基团连接的取代基);[0956] R^{2A} 是 $-CH_3$ (即, $-CH(H)(H)$, 也就是说, 经由 $-CH<$ 基团连接的取代基); 且[0957] R^{2B} 是 $-CH_3$ (即, $-CH(H)(H)$, 也就是说, 经由 $-CH<$ 基团连接的取代基);[0958] 并且所述醛/酮是 $H-C(=O)-H$ (即, $(O=C<$, 即, $(O=C(H)(H))$);

[0959] 或者更具体地:

[0960] R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$, 并且是 $-CH_3$;[0961] R^{1B} 是 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$, 并且是 $-CH_3$;[0962] R^{2A} 是 $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$, 并且是 $-CH_3$; 且[0963] R^{2B} 是 $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$, 并且是 $-CH_3$;[0964] 并且所述醛/酮是 $H-C(=O)-H$;[0965] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$, 其中 R^{1AX} 和 R^{1AY} 均为 $-H$;[0966] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$, 其中 R^{1BX} 和 R^{1BY} 均为 $-H$;[0967] $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$, 其中 R^{2AX} 和 R^{2AY} 均为 $-H$; 和[0968] $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$, 其中 R^{2BX} 和 R^{2BY} 均为 $-H$ 。

[0969] 类似地, 在一个实施方案中, 使下式的化合物:

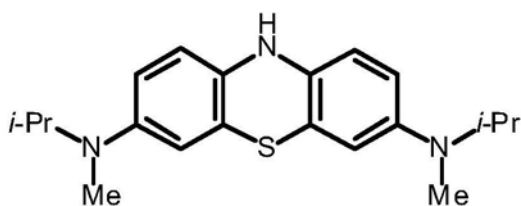
[0970]



式 (4a)

[0971] 与丙酮和甲醛 (例如, 以甲醛、多聚甲醛等提供) 的混合物在还原胺化条件下反应, 得到相应的下式的化合物:

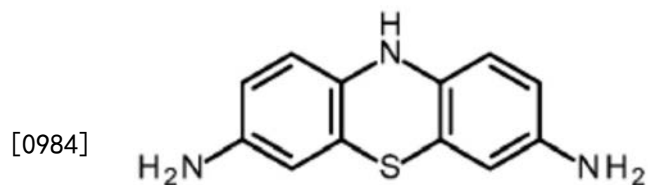
[0972]



[0973] 在此实施方案中:

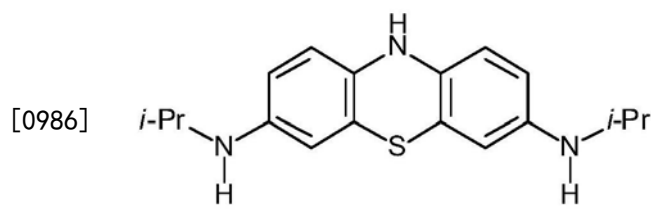
[0974] R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$, 且是 $-CH(CH_3)_2$;

- [0975] R^{1B} 是 $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$, 且是 $-\text{CH}_3$;
 [0976] R^{2A} 是 $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$, 且是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 并且
 [0977] R^{2B} 是 $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$, 且是 CH_3 ;
 [0978] 并且所述醛/酮是 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 和 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 的混合物;
 [0979] $R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$, 其中 R^{1AX} 和 R^{1AY} 均为 $-\text{CH}_3$;
 [0980] $R^{1BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1BY}$, 其中 R^{1BX} 和 R^{1BY} 均为 $-\text{H}$;
 [0981] $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$, 其中 R^{2AX} 和 R^{2AY} 均为 $-\text{CH}_3$; 和
 [0982] $R^{2BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2BY}$, 其中 R^{2BX} 和 R^{2BY} 均为 $-\text{H}$.
 [0983] 类似地, 在一个实施方案中, 使下式的化合物:



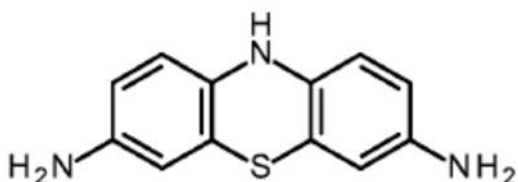
式 (4a)

- [0985] 与丙酮在还原胺化条件下反应, 得到相应的下式的化合物:



- [0987] 在此实施方案中:
 [0988] R^{1A} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (即, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 也就是说, 经由 $-\text{CH}<$ 基团连接的取代基);
 [0989] R^{1B} 是 $-\text{H}$;
 [0990] R^{2A} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (即, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 也就是说, 经由 $-\text{CH}<$ 基团连接的取代基);
 [0991] R^{2B} 是 $-\text{H}$;
 [0992] 并且所述醛/酮是 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ (即, $(\text{O}=\text{C})<$, 即, $(\text{O}=\text{C})(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$);
 [0993] 或者更具体地:
 [0994] R^{1A} 是 $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$, 且是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 [0995] R^{1B} 是 $-\text{H}$;
 [0996] R^{2A} 是 $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$, 且是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 并且
 [0997] R^{2B} 是 $-\text{H}$;
 [0998] 并且所述醛/酮是 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$;
 [0999] $R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$, 其中 R^{1AX} 和 R^{1AY} 均为 $-\text{CH}_3$; 和
 [1000] $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$, 其中 R^{2AX} 和 R^{2AY} 均为 $-\text{CH}_3$.
 [1001] 类似地, 在一个实施方案中, 使下式的化合物:

[1002]

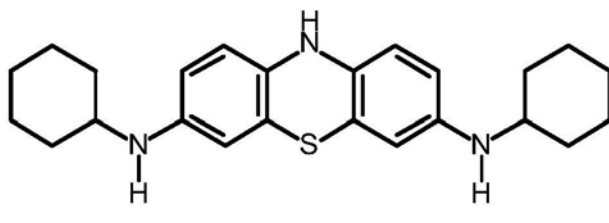


式 (4a)

[1003]

与环己酮在还原胺化条件下反应,得到相应的下式的化合物:

[1004]



[1005]

在此实施方案中:

[1006]

 R^{1A} 是 $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$ (即,环己基),也就是说,经由 $-\text{CH}<$ 基团连接的取代基);

[1007]

 R^{1B} 是 $-\text{H}$;

[1008]

 R^{2A} 是 $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$ (即,环己基),也就是说,经由 $-\text{CH}<$ 基团连接的取代基);

[1009]

 R^{2B} 是 $-\text{H}$;

[1010]

并且所述醛/酮是环己酮(即, $(\text{O}=\text{C})<$,即, $(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_5-]$);

[1011]

或者更具体地:

[1012]

 R^{1A} 是 $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$,且是 $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$;

[1013]

 R^{1B} 是 $-\text{H}$;

[1014]

 R^{2A} 是 $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$,且是 $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$;并且

[1015]

 R^{2B} 是 $-\text{H}$;

[1016]

并且所述醛/酮是环己酮(即, $(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_5-]$):

[1017]

 $R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$,其中 R^{1AX} 和 R^{1AY} 合在一起形成 C_5 亚烷基;和

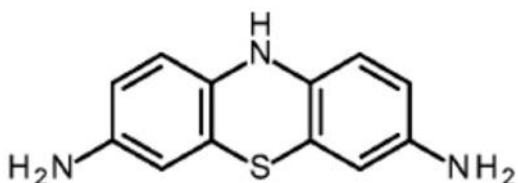
[1018]

 $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$,其中 R^{2AX} 和 R^{2AY} 合在一起形成 C_5 亚烷基。

[1019]

类似地,在一个实施方案中,使下式的化合物:

[1020]

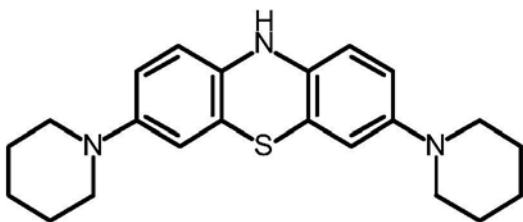


式 (4a)

[1021]

与戊二醛($(\text{O}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(=\text{O})$)在还原胺化条件下反应,得到相应的下式的化合物:

[1022]



。

[1023] 在此实施方案中：

[1024] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$ ，即，具有两个连接点的取代基，其中每个所述连接经由 $-CH<$ 基团；且[1025] R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$ ，即，具有两个连接点的取代基，其中每个所述连接经由 $-CH<$ 基团；[1026] 所述醛/酮是戊二醛（即， $(O=)CH-(CH_2)_3-CH(=O)$ ）；

[1027] 或者更具体地：

[1028] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$ ；[1029] R^{1AB} 是 $-(CH_2)_3-$ ；[1030] R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$ ；[1031] R^{2AB} 是 $-(CH_2)_3-$ ；[1032] 并且所述醛/酮是戊二醛（即， $(O=)CH-(CH_2)_3-CH(=O)$ ）：[1033] $(O=)CH-R^{1AB}-CH(=O)$ ，其中 R^{1AB} 是 $-(CH_2)_3-$ ；和[1034] $(O=)CH-R^{2AB}-CH(=O)$ ，其中 R^{2AB} 是 $-(CH_2)_3-$ 。[1035] 醛/酮：一些实例

[1036] 在一个实施方案中：

[1037] 如果(a)：

[1038] R^{1A} 是 $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ ；且[1039] R^{1B} 独立地为 $-H$ 或 $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$ ；[1040] R^{2A} 是 $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$ ；且[1041] R^{2B} 独立地为 $-H$ 或 $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$ ；

[1042] 则所述醛/酮包含：

[1043] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ ，和[1044] $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ ；[1045] 并且进一步如果 R^{1B} 不是 $-H$ ，则所述醛/酮进一步包含：[1046] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ ；[1047] 并且进一步如果 R^{2B} 不是 $-H$ ，则所述醛/酮进一步包含：[1048] $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ ；

[1049] 并且如果(b)：

[1050] R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$ ；且[1051] R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$ ；

[1052] 则所述醛/酮包含：

[1053] $(O=)CH-R^{1AB}-CH(=O)$ ；和[1054] $(O=)CH-R^{2AB}-CH(=O)$ 。

- [1055] 在一个实施方案中：
[1056] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 相同
[1057] (并且因此 R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的)。
[1058] 在一个实施方案中：
[1059] R^{1B} 与 R^{2B} 均不是 -H
[1060] (并且因此所述醛/酮进一步包含
[1061] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$) ; 并且
[1062] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 与 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 相同
[1063] (并且因此 R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的)。
[1064] “N,N-二取代的, 相同的取代基” (R^{1B} 与 R^{2B} 均不是 -H) :
[1065] 在一个实施方案中：
[1066] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 相同
[1067] (并且因此 R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的) ;
[1068] R^{1B} 与 R^{2B} 均不是 -H
[1069] (并且因此所述醛/酮进一步包含 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$) ;
[1070] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 与 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 相同
[1071] (并且因此 R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的) ; 且
[1072] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 相同
[1073] (并且因此 R^{1A} 和 R^{2A} 和 R^{1B} 和 R^{2B} 都是相同的)。
[1074] 在这种实施方案的一个实例中：
[1075] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 和 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 是 $H-C(=O)-H$ (即, 甲醛) ;
[1076] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 是 $H-C(=O)-H$ (即, 甲醛) ;
[1077] R^{1A} 和 R^{2A} 是 -Me ; 且
[1078] R^{1B} 和 R^{2B} 是 -Me。
[1079] “N,N-二取代的, 不同的取代基” (R^{1B} 与 R^{2B} 均不是 -H) :
[1080] 在一个实施方案中：
[1081] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 相同
[1082] (并且因此 R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的) ;
[1083] R^{1B} 与 R^{2B} 均不是 -H
[1084] (并且因此所述醛/酮进一步包含
[1085] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$) ;
[1086] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 与 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 相同
[1087] (并且因此 R^{1B} 和 R^{2B} 是相同的) ; 但
[1088] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 不同
[1089] (并且因此 R^{1A} 和 R^{1B} 是不同的)。
[1090] 在这种实施方案的一个实例中：
[1091] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 和 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 是 $CH_3-C(=O)-CH_3$ (即, 丙酮) ;
[1092] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 是 $H-C(=O)-H$ (即, 甲醛) ;
[1093] R^{1A} 和 R^{2A} 是 -iPr (即, $-CH(CH_3)(CH_3)$) ; 且

- [1094] R^{1B} 和 R^{2B} 是-Me。
- [1095] “N-单取代的”(R^{1B} 和 R^{2B} 均为-H)：
- [1096] 在一个实施方案中：
- [1097] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 与 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 相同
- [1098] (并且因此 R^{1A} 和 R^{2A} 是相同的)；且
- [1099] R^{1B} 和 R^{2B} 均为-H
- [1100] (并且因此所述醛/酮不进一步包含 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$)；
- [1101] 在这种实施方案的一个实例中：
- [1102] $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ 和 $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ 是 $CH_3-C(=O)-CH_3$ (即,丙酮)；
- [1103] $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ 和 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ 不存在；
- [1104] R^{1A} 和 R^{2A} 是-iPr(即, $-CH(CH_3)_2$)；且
- [1105] R^{1B} 和 R^{2B} 是-H。
- [1106] 合适的醛和酮的实例示于下表中。

表 3 合适的醛的实例 (*)		
醛	式, $(O=)C<$ $(O=)C(H)(R^P)$	所得到的基团, $-CH<$ $-CH(H)(R^P)$
甲醛 (Formaldehyde/methanal)	$(O=)CH-H$	$-CH_3$
乙醛 (Acetaldehyde/ethanal)	$(O=)CH-CH_3$	$-CH_2CH_3$
丙醛 (Propionaldehyde/propional)	$(O=)CH-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_3$
丁醛 (Butyraldehyde/butanal)	$(O=)CH-CH_2CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$
苯甲醛 (Benzaldehyde/phenylmethanal)	$(O=)CH-$ 苯基	$-CH_2-$ 苯基

- [1108] (*) 呈单体或聚合形式,如本文所讨论。

[1109]	表 4 合适的酮的实例
--------	----------------

[1110]	酮	式, $(\text{O}=\text{C})\text{C}<\text{R}^{\text{P}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{Q}}$	所得到的基团, $-\text{CH}<-\text{CH}(\text{R}^{\text{P}})(\text{R}^{\text{Q}})$
	丙酮	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	丁-2-酮	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$
	苯乙酮	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{苯基}$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{苯基})$
	环戊酮	$(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_4-]$	环戊基
	环己酮	$(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_5-]$	环己基

表 5 合适的二醛的实例 (*)		
醛	式 $(\text{O}=\text{CH})\text{C}-\text{R}^{\text{PQ}}-\text{CH}(=\text{O})$	所得到的基团 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{\text{PQ}})-\text{CH}_2-$
[1111]	丁二醛	$-(\text{CH}_2)_4-$ (得到吡咯烷子基)
	戊二醛	$-(\text{CH}_2)_5-$ (得到哌啶子基)
	己二醛	$-(\text{CH}_2)_6-$ (得到氮杂环庚烷代)

[1112] (*) 呈单体或聚合形式, 如本文所讨论。

[1113] 通过使用相应的醛和/或酮可得到 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 的一系列不同组合。一些合适组合的实例列于下表中。

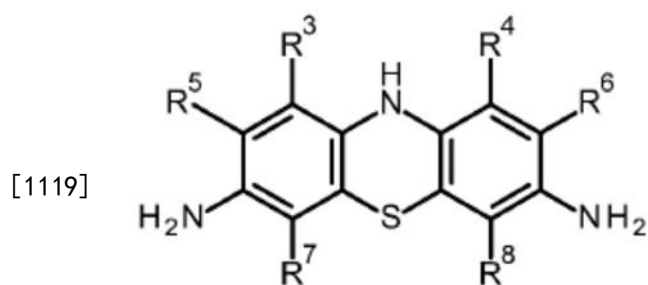
表 6 (多种)醛(*)和/或(多种)酮的一些组合的实例			
$\text{R}^{1\text{A}}$ $\text{R}^{2\text{A}}$	$\text{R}^{1\text{B}}$ $\text{R}^{2\text{B}}$	$\text{R}^{1\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1\text{AY}}$ $\text{R}^{2\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{AY}}$	$\text{R}^{1\text{BX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1\text{BY}}$ $\text{R}^{2\text{BX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{BY}}$
-Me	-Me	甲醛	甲醛
-Et	-Et	乙醛	乙醛
-nPr	-nPr	丙醛	丙醛
-nBu	-nBu	丁醛	丁醛
-iPr	-H	丙酮	(无)
-iPr	-Me	丙酮	甲醛
-iPr	-Et	丙酮	乙醛

[1115]	-iPr	-nPr	丙酮	丙醛
	-iPr	-nBu	丙酮	丁醛
	-iBu	-H	丁-2-酮	(无)
	-iBu	-Me	丁-2-酮	甲醛
	-iBu	-Et	丁-2-酮	乙醛
	-iBu	-nPr	丁-2-酮	丙醛
	-iBu	-nBu	丁-2-酮	丁醛
	环戊基	-H	环戊酮	(无)
	环己基	-H	环己酮	(无)

[1116] (*) 呈单体或聚合形式,如本文所讨论。

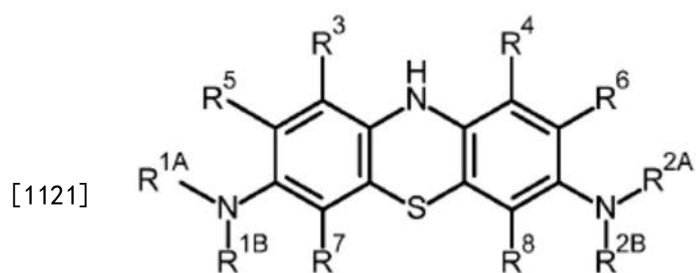
[1117] 通过还原胺化的选择性烷基化:反应条件

[1118] 再次地,合成的方法经由通过还原胺化的选择性烷基化的步骤进行,其中使式(4)的化合物:



式(4)

[1120] 与所需的醛/酮和还原胺化剂在还原胺化条件下反应,得到相应的式(1)的化合物:



式(1)

[1122] 醛/酮的量取决于试图达到的烷基化的程度以及特定的醛或酮是单醛/酮还是二醛/酮。原则上,对于每个氮取代基(即,对于不是氢时的 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 和 R^{2B} 中的每一者)需要一个当量的醛/酮(更具体地,一个当量的醛/酮基团)。

[1123] 例如,当 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 和 R^{2B} 中的每一者是-Me(来自甲醛)时,则需要约4当量的甲醛(例如,以甲醛、多聚甲醛等提供)。

- [1124] 类似地,当 R^{1A} 和 R^{2A} 是-iPr(来自丙酮)且 R^{1B} 和 R^{2B} 是-H时,则需要约2当量的丙酮。
- [1125] 类似地,当 R^{1A} 和 R^{1B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$ (来自二醛戊二醛,并且 R^{2A} 和 R^{2B} 合在一起形成 $-(CH_2)_5-$ (来自二醛戊二醛时,则需要约2当量的戊二醛。
- [1126] 合适的还原胺化剂的实例是氢,例如氢气(gaseous hydrogen)。
- [1127] 通常,提供氢气的合适原料。可采用任意合适的压力,例如约1至约20巴,例如约1至约6巴,例如约2至约4巴。
- [1128] 相应合适的还原胺化条件可例如包括存在合适的氢化催化剂。
- [1129] 通常,催化剂以催化量存在,例如不到约0.1当量,例如约0.00001至约0.1当量,例如约0.0001至约0.05当量。例如,在下面所示的样例中,使用大约0.013当量。
- [1130] 氢化催化剂可以是均相或非均相催化剂。合适的非均相催化剂的实例包括非均相钯、铂、钨和镍催化剂。合适的均相催化剂的实例包括铁、钨、钨、铑、铑和镍催化剂。
- [1131] 例如,合适的非均相催化剂是基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5%(w/w)Pd(C)。
- [1132] 合适的还原胺化条件的相应实例是相对高的氢气压力,存在合适的氢化催化剂,例如基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5%(w/w)Pd(C)。
- [1133] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20°C至约100°C(或回流温度),例如约90°C。
- [1134] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约30分钟至约1周,例如约1小时至约96小时,例如约2小时至约48小时。
- [1135] 例如,将式(4)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂、所需的醛/酮(例如,多聚甲醛)及合适的溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺)添加到合适的压力容器中,并用氢气将容器加压至合适的压力,例如约4巴。然后可将反应混合物例如在约90°C下搅拌例如约2至48小时。然后将容器放气,并将溶液过滤以移除催化剂,在滤液中得到于溶液中的产物。如果需要的话,可将产物沉淀、过滤、干燥并纯化。或者,可将溶液用于后续反应。
- [1136] 类似方法的样例示于下文。
- [1137] 合适的还原胺化剂的另一实例是氢化物,例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠和硼氢化钠。
- [1138] 例如,将式(4)的化合物、氢化物、所需的醛/酮、合适的溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺)和羧酸(例如,乙酸)添加到合适的容器中。可将混合物例如在40°C下搅拌例如约2至24小时。如果需要的话,可将产物沉淀、过滤、干燥并纯化。或者,可将溶液用于后续反应。
- [1139] 合适的还原胺化剂的另一实例是转移氢化试剂,例如癸硼烷。
- [1140] 相应合适的还原胺化条件可例如包括存在合适的氢化催化剂。
- [1141] 通常,催化剂以催化量存在,例如不到约0.1当量,例如约0.00001至约0.1当量,例如约0.0001至约0.05当量。例如,在下面所示的样例中,使用大约0.013当量。
- [1142] 氢化催化剂可以是均相或非均相催化剂。合适的非均相催化剂的实例包括非均相钯、铂、钨和镍催化剂。合适的均相催化剂的实例包括铁、钨、钨、铑、铑和镍催化剂。
- [1143] 例如,合适的非均相催化剂是基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5%(w/w)Pd(C)。
- [1144] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20°C至约100°C(或回流温度),例

如约90℃。可以在不只一个温度下实施反应,例如通过回流初始时段,接着室温回流第二时段。可能是回流时段将式(7)的氧化的化合物还原成相应的式(4)的化合物。

[1145] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约30分钟至约1周,例如约1小时至约96小时,例如约2小时至约48小时。例如,将式(4)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂、所需的醛/酮(例如,丙酮)、转移氢化剂(例如,癸硼烷)、合适的溶剂(例如,甲醇)和任选的酸(例如,冰乙酸)添加到合适的容器中。然后可搅拌反应混合物并例如在约90℃下加热例如约30分钟至2小时。可将反应物冷却到例如25℃,并将其搅拌例如约1至10小时。然后可将溶液过滤(例如,通过硅藻土过滤)以移除催化剂,在滤液中得到于溶液中的产物。如果需要的话,然后可例如通过沉淀、过滤、研磨或溶剂的蒸发将产物分离。或者,可将溶液用于后续反应。

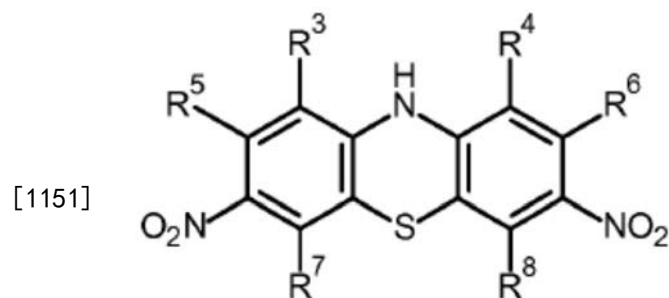
[1146] 可以在由式(7)的化合物开始的单一步骤中实施反应,所述化合物在反应条件下被还原成式(4)的化合物。然后原位形成的式(4)的化合物经历还原胺化,得到式(1)的化合物。可能回流时段或加热时段还原了式(7)的化合物。

[1147] 类似方法的样例示于下文。类似的方法描述于例如Jung等人,2003,Tetrahedron,第59卷,第10331-10338页中。

[1148] 在前步骤:形成未取代的二胺化合物

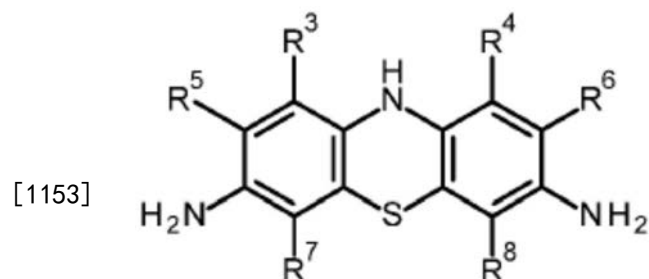
[1149] 合成的方法可包括形成相应未取代的二胺化合物的在前步骤。

[1150] 在一个实施方案中,在硝基还原的步骤中,使式(5)的化合物:



式(5)

[1152] 与硝基还原剂在硝基还原条件下反应,得到相应的式(4)的化合物:



式(4)

[1154] 合适的硝基还原剂的实例是氢,例如氢气。

[1155] 通常,提供氢气的合适原料。可采用任意合适的压力,例如约1至约20巴,例如约1至约6巴,例如约2至约4巴。

[1156] 相应合适的硝基还原条件可例如包括存在合适的氢化催化剂。

[1157] 通常, 催化剂以催化量存在, 例如不到约0.1当量, 例如约0.00001至约0.1当量, 例如约0.0001至约0.05当量。例如, 在下面所示的样例中, 使用大约0.013当量。

[1158] 氢化催化剂可以是均相或非均相催化剂。合适的非均相催化剂的实例包括非均相钯、铂、钨和镍催化剂。合适的均相催化剂的实例包括铁、钨、钨、铑、铑和镍催化剂。

[1159] 例如, 合适的非均相催化剂是基于钯的氢化催化剂, 例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)), 例如5% (w/w) Pd(C)。

[1160] 合适的硝基还原条件的相应实例是相对高的氢气压力, 存在合适的氢化催化剂, 例如基于钯的氢化催化剂, 例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)), 例如5% (w/w) Pd(C)。

[1161] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20℃至约100℃(或回流温度), 例如约90℃。

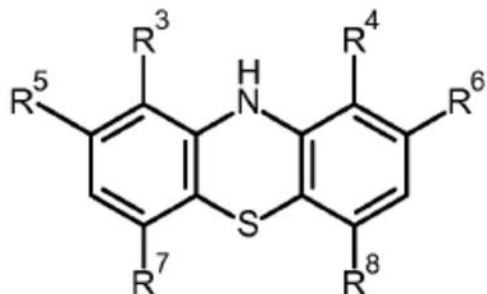
[1162] 根据其它反应条件, 可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约5分钟至约1天, 例如约5分钟至约6小时, 例如约10分钟至约120分钟。

[1163] 例如, 可将式(5)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂及合适的溶剂(例如, N,N-二甲基甲酰胺)添加到合适的压力容器中, 并用氢气将容器加压至合适的压力, 例如约4巴。然后将反应混合物例如在环境温度下搅拌例如约10至约120分钟。然后将容器放气, 收集产物并且如果需要的话进行纯化。

[1164] 类似方法的样例示于下文。

[1165] 如果需要的话, 可依次进行硝基还原的步骤和通过还原胺化来选择性烷基化的步骤, 无需分离和/或纯化未取代的胺的中间步骤(例如, 在“一锅”法中)。

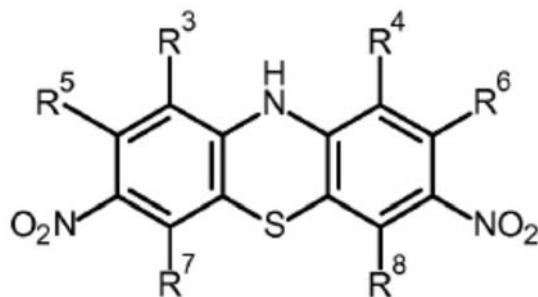
[1166] 在一个实施方案中, 在进一步在前的硝化步骤中, 使式(6)的化合物:



[1167]

式(6)

[1168] 与硝化剂在硝化条件下反应, 得到相应的式(5)的化合物:



[1169]

式(5)

[1170] 合适的硝化剂的实例是亚硝酸钠 (NaNO_2)。

[1171] 通常,硝化剂的存在是大大过量的,例如超过约5当量,例如约5至约10当量,例如约6至约6.5当量。

[1172] 相应合适的硝化条件可例如包括存在酸,如乙酸。

[1173] 通常,酸的存在是大大过量的,例如超过约5当量,例如约5至约30当量,例如约10至约20当量。

[1174] 可在合适的溶剂中实施反应,所述合适的溶剂可以是溶剂的混合物。合适的溶剂的实例包括例如乙腈、二甲基亚砷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、甲基叔丁基醚和环丁砜,它们可单独或组合使用。

[1175] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20°C至约100°C (或回流温度),例如环境温度。

[1176] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约30分钟至约2天,例如约1小时至约24小时。

[1177] 例如,可在合适的容器中合并式 (6) 的化合物、过量的 NaNO_2 (例如约5至10当量,例如约6至6.5当量) 和溶剂,并添加 (例如逐滴地,例如经约一小时) 过量的乙酸 (例如约5至30当量,例如约10至20当量)。然后可将反应混合物例如在环境温度下搅拌例如约1至24小时。然后可将反应混合物例如在约回流温度下搅拌例如约1至24小时。然后可将反应混合物冷却,并通过过滤收集产物。

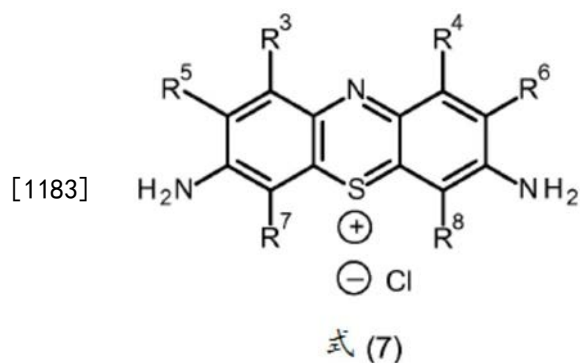
[1178] 类似方法的样例示于下文。

[1179] 类似的方法描述于例如Tomilin等人,1996和Fiedelei,1994中。

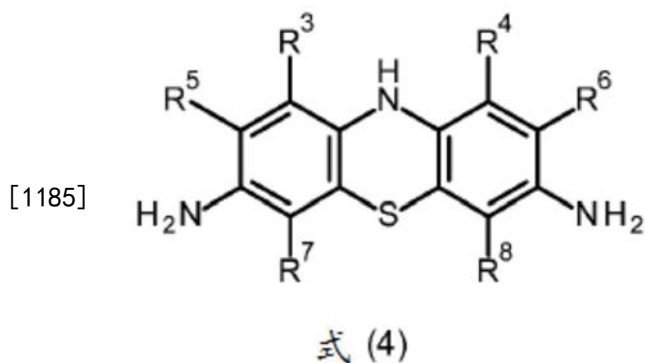
[1180] 在前步骤:形成未取代的二胺化合物

[1181] 或者,可通过还原相应的氧化的化合物来制备未取代的二胺化合物。

[1182] 在一个实施方案中,在硫堇还原的步骤中,使式 (7) 的化合物:



[1184] 与硫堇还原剂在硫堇还原条件下反应,得到相应的式 (4) 的化合物:



[1186] 合适的硫堇还原剂的实例是氢,例如氢气。

[1187] 通常,提供氢气的合适原料。可采用任意合适的压力,例如约1至约20巴,例如约1至约6巴,例如约2至约4巴。

[1188] 相应合适的硫堇还原条件可例如包括存在合适的氢化催化剂。

[1189] 通常,催化剂以催化量存在,例如不到约0.1当量,例如约0.00001至约0.1当量,例如约0.0001至约0.05当量。例如,在下面所示的样例中,使用大约0.013当量。

[1190] 氢化催化剂可以是均相或非均相催化剂。合适的非均相催化剂的实例包括非均相钯、铂、钨和镍催化剂。合适的均相催化剂的实例包括铁、钨、钨、铑、铑和镍催化剂。

[1191] 例如,合适的非均相催化剂是基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5% (w/w) Pd(C)。

[1192] 合适的硫堇还原条件的相应实例是相对高的氢气压力,存在合适的氢化催化剂,例如基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5% (w/w) Pd(C)。

[1193] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20℃至约100℃(或回流温度),例如环境温度。

[1194] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约5分钟至约1天,例如约5分钟至约6小时,例如约10分钟至约120分钟。

[1195] 例如,可将式(7)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂及合适的溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺)添加到合适的压力容器中,并用氢气将容器加压至合适的压力,例如约4巴。然后可将反应混合物例如在环境温度下搅拌例如约10至120分钟。然后可将容器放气,收集产物并且如果需要的话进行纯化。

[1196] 类似的方法描述于例如Wildes等人,1978和Epstein等人,1941中。

[1197] 合适的硫堇还原剂的另一实例是转移氢化试剂,例如癸硼烷。

[1198] 相应合适的硫堇还原条件可例如包括存在合适的氢化催化剂。

[1199] 通常,催化剂以催化量存在,例如不到约0.1当量,例如约0.00001至约0.1当量,例如约0.0001至约0.05当量。例如,在下面所示的样例中,使用大约0.013当量。

[1200] 氢化催化剂可以是均相或非均相催化剂。合适的非均相催化剂的实例包括非均相钯、铂、钨和镍催化剂。合适的均相催化剂的实例包括铁、钨、钨、铑、铑和镍催化剂。

[1201] 例如,合适的非均相催化剂是基于钯的氢化催化剂,例如“碳载钯”(通常表示为Pd(C)),例如5% (w/w) Pd(C)。

[1202] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约20℃至约100℃(或回流温度),例如约90℃。可以在不只一个温度下实施反应,例如通过回流初始时段,接着室温回流第二时

段。

[1203] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约30分钟至约1周,例如约1小时至约96小时,例如约2小时至约48小时。

[1204] 例如,将式(7)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂、转移氢化剂(例如,癸硼烷)、合适的溶剂(例如,甲醇)和任选的酸(例如,冰乙酸)添加到合适的容器中。然后可搅拌反应混合物并例如在约90℃下加热例如约30分钟至2小时。然后可将溶液过滤(例如,通过硅藻土过滤)以移除催化剂,在滤液中得到于溶液中的产物。如果需要的话,然后可例如通过沉淀、过滤、研磨或溶剂的蒸发将产物分离。或者,可将溶液用于后续反应。

[1205] 类似的方法描述于例如Jung等人,2003,Tetrahedron,第59卷,第10331-10338页中。

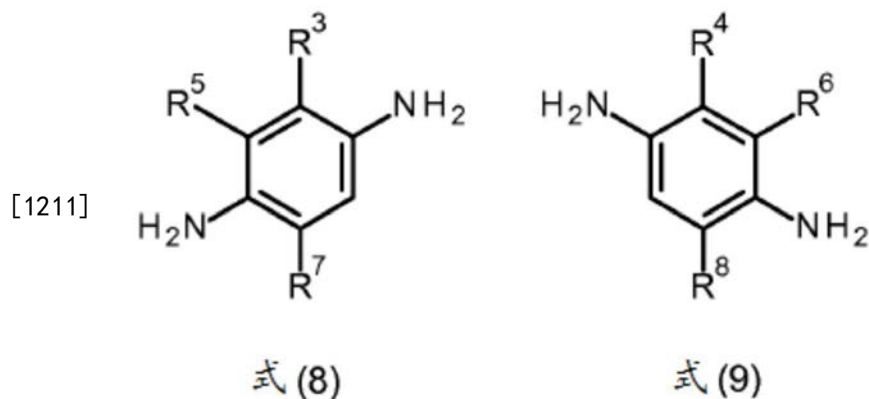
[1206] 如果需要的话,可依次进行硫堇还原的步骤和通过还原胺化来选择性烷基化的步骤,无需分离和/或纯化未取代的胺的中间步骤(例如,在“一锅”法中)。

[1207] 可以在单一步骤中实施反应以由式(7)的化合物产生式(1)的化合物。式(7)的化合物可在硫堇还原条件下被还原成式(4)的化合物。然后原位形成的式(4)的化合物经历还原胺化,得到式(1)的化合物。用于还原胺化以及硫堇还原的还原剂可以是相同的,例如两种反应均可在合适的氢化催化剂(例如碳载钯)的存在下使用转移氢化试剂(例如癸硼烷)。可能回流时段或加热时段用于还原式(7)的化合物。

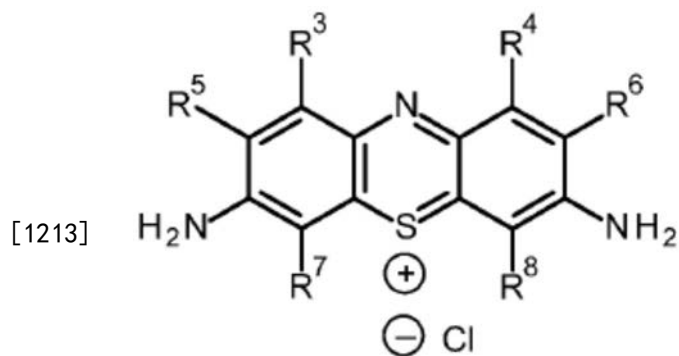
[1208] 例如,将式(7)的化合物、催化量的Pd(C)催化剂、所需的醛/酮(例如,丙酮)、转移氢化剂(例如,癸硼烷)、合适的溶剂(例如,甲醇)和任选的酸(例如,冰乙酸)添加到合适的容器中。然后可搅拌反应混合物并例如在约90℃下加热例如约30分钟至2小时。此加热步骤可用于将式(7)的化合物还原成相应的式(4)的化合物。可将反应物冷却到例如25℃,并将其搅拌例如约1至10小时。然后可将溶液过滤(例如,通过硅藻土过滤)以移除催化剂,在滤液中得到于溶液中的式(1)的产物。如果需要的话,然后可例如通过沉淀、过滤、研磨或溶剂的蒸发将产物分离。或者,可将溶液用于后续反应。

[1209] 有时将术语“硫堇(thionine)”写成“硫堇(thionin)”。例如,在下面的实施例8至12中,“乙酸硫堇酯(thionin acetate)”用作起始材料。“乙酸硫堇酯”是“乙酸硫堇酯(thionine acetate)”;实施例中所用的拼写反映的是所用起始材料的标签上的拼写。

[1210] 在一个实施方案中,在进一步在前的成环步骤中,使式(8)和式(9)的化合物:



[1212] 与氧化剂和硫化物在成环条件下反应,得到相应的式(7)的化合物:



式 (7)

[1214] 合适的氧化剂的实例是Fe (III) 氯化物 (FeCl_3) ,通常以六水合物 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 提供。

[1215] 通常,氧化剂的存在是大大过量的,例如超过约6当量,例如约6至约10当量,例如约6.6至约8.0当量。

[1216] 合适的硫化物的实例包括 H_2S 或 Na_2S 。

[1217] 通常,硫化物的存在是过量的,例如超过约1当量,例如约1至约10当量。

[1218] 相应合适的氧化条件可例如包括存在酸,例如强酸水溶液,例如盐酸水溶液。

[1219] 通常,酸的存在是过量的,例如超过约50当量,例如约50至约60当量,例如约54当量。

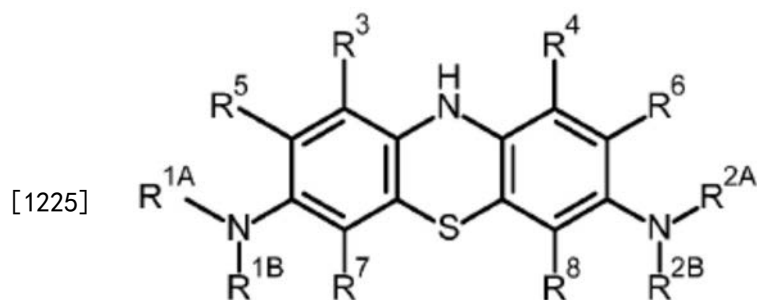
[1220] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约 2°C 至约 15°C ,例如约 5°C 。

[1221] 根据其它反应条件,可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约60分钟至约5小时,例如约1小时至约2小时。

[1222] 类似的方法描述于例如Michaelis等人,1940中。

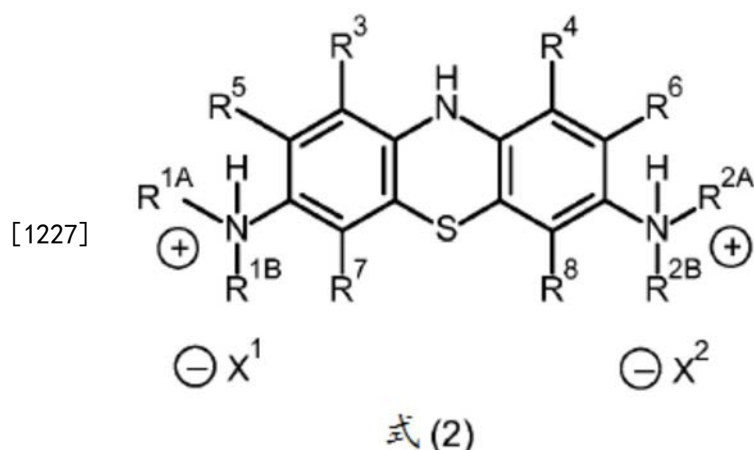
[1223] 后续步骤:转化成二盐

[1224] 合成的方法可包括二盐形成的后续步骤,其中使式 (1) 的化合物:



式 (1)

[1226] 溶解在溶剂中,并与所需的酸在成盐条件下反应,得到相应的式 (2) 的化合物:



[1228] 通常,酸的存在是过量的,例如超过约2.0当量,例如约2.0至约3.0当量,例如约2.2当量。

[1229] 可使用任意合适的溶剂,例如甲苯、甲醇或其混合物。

[1230] 合适的成盐条件可例如包括冷却反应混合物(以引起沉淀),任选添加反溶剂。

[1231] 可采用任意合适的冷却温度。例如,可以冷却到低于环境温度的温度,例如不到约15℃的温度,例如不到约10℃的温度,例如约5℃的温度。

[1232] 可使用任意合适的反溶剂,例如乙醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯或其混合物。

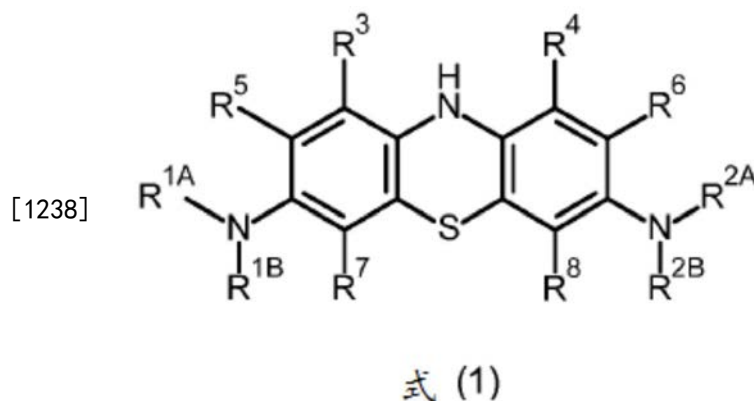
[1233] 例如,将式(1)的化合物、少量过量(例如,2.2当量)的所需的酸(例如,甲磺酸)及合适的溶剂(例如,甲醇和甲苯的混合物)合并,并且冷却到例如5℃。可添加合适的反溶剂(例如,乙醇)以促进沉淀。然后可例如通过过滤收集沉淀的产物,并且如果需要的话进行洗涤、干燥和纯化(例如,通过重结晶)。

[1234] 类似方法的样例示于下文。

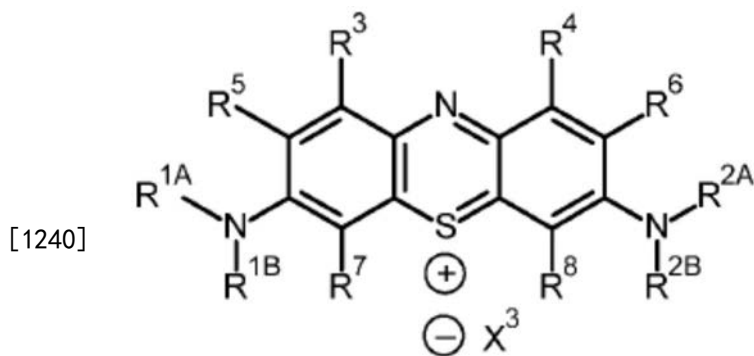
[1235] 类似的方法描述于例如Marshall等人,2012中。

[1236] 后续步骤:转化成氧化的形式

[1237] 或者,合成的方法可包括噻嗪氧化的后续步骤,其中使式(1)的化合物:



[1239] 与氧化剂和酸在氧化条件下反应,得到相应的式(3)的化合物:



式 (3)

[1241] 合适的氧化剂的实例是Fe (III) 氯化物 (FeCl_3)，通常以六水合物 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 提供。

[1242] 通常，氧化剂的存在是过量的，例如超过约2.0当量，例如约2.0至约10当量，例如约2.0至约3当量，例如约2.1当量。

[1243] 合适的酸的实例是强酸的浓水溶液，例如盐酸水溶液。

[1244] 通常，酸的存在是过量的，例如超过约2.0当量，例如约2.0至约3.0当量，例如约2.2当量。

[1245] 可采用任意合适的反应温度。温度可以是例如约1℃至约15℃，例如约5℃。

[1246] 根据其它反应条件，可采用任意合适的反应时间。反应时间可以是例如约5分钟至约2天，例如约1小时至约3小时。

[1247] 例如，将式 (1) 的化合物和过量 (例如，2.2当量) 的所需酸 (例如，盐酸) 添加到合适的溶剂 (例如，N,N-二甲基甲酰胺) 中，并冷却到例如5℃。经例如约30分钟以例如逐滴的方式添加稍微过量的两当量 (例如，2.1当量) 的氯化铁 (III) (例如，以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的水溶液)。添加后，然后将反应混合物例如在5℃下搅拌例如约1至12小时。然后可例如通过过滤收集沉淀的产物，并且如果需要的话进行洗涤、干燥和纯化 (例如，通过重结晶)。

[1248] 类似方法的样例示于下文。

[1249] 类似的方法描述于例如Wischik等人，2008中。

[1250] 组合

[1251] 要理解的是，也可将为清楚起见在分开的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征组合提供在单个实施方案中。反过来，也可分开或以任意合适的子组合的方式提供为简短起见在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征。涉及由变量 (例如， R^{1A} 、 R^{1A1} 、 R^{1A2} 、 R^{1B} 、 R^{1B1} 、 R^{1B2} 、 R^{1AB} 、 R^{2A} 、 R^{2A1} 、 R^{2A2} 、 R^{2B} 、 R^{2B1} 、 R^{2B2} 、 R^{2AB} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 $\text{X}^{1(-)}$ 、 $\text{X}^{2(-)}$ 、 $\text{X}^{3(-)}$ 、 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{Y} 等) 表示的化学基团的实施方案的所有组合都具体地被本发明涵盖并公开于本文中，恰如同每种和每一种组合被单独和明确地公开一样，其程度为这类组合涵盖的化合物是稳定的化合物 (即，可被分离、表征和测试的化合物)。此外，在描述这类变量的实施方案中所列出的化学基团的所有子组合也都具体地被本发明涵盖并公开于本文中，恰如同化学基团的每种和每一种这类子组合被单独和明确地公开于本文中。

[1252] 化学合成

[1253] 本文描述了本发明的化合物的化学合成的方法。可按已知的方式对这些方法进行修改和/或改动，以便于合成本发明范围内的另外的化合物。

[1254] Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry,第5版,1989(编著:Furniss、Hannaford、Smith和Tatchell)(Longmann,UK出版)中提供了可用于本文所述的合成方法的一般实验室方法及程序的描述。

[1255] 组合物

[1256] 本发明的一个方面涉及包含如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物(例如,药物组合物)。

[1257] 本发明的另一方面涉及制备组合物(例如,药物组合物)的方法,包括混合如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[1258] 用途

[1259] 如本文所述的式(1)、式(2)和式(3)的化合物可用于医学(例如,疗法),例如用于治疗或预防。

[1260] 在治疗方法中的用途

[1261] 本发明的一个方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物,其用于医学,例如用于治疗或预防,例如用于治疗或预防如本文所述的病症(例如,疾病)。

[1262] 在制造药物中的用途

[1263] 本发明的一个方面涉及如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物在制造药物中的用途,所述药物例如用于治疗或预防的方法,例如用于治疗或预防如本文所述的病症(例如,疾病)的方法。

[1264] 在一个实施方案中,所述药物包含式(1)、式(2)或式(3)的化合物。

[1265] 治疗的方法

[1266] 本发明的一个方面涉及治疗或预防的方法,例如治疗或预防如本文所述的病症(例如,疾病)的方法,包括对需要治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物,优选以药物组合物的形式施用。

[1267] 所治疗的病症

[1268] 在一个实施方案中,所述病症是蛋白质聚集的疾病。

[1269] 在一个实施方案中,所述病症是tau病变。

[1270] 在一个实施方案中,所述病症是阿尔茨海默氏病(AD)、皮克氏病(Pick's disease)、进行性核上性麻痹(PSP)、额颞叶痴呆(FTD)、伴有与染色体17连锁的帕金森症的FTD(FTDP 17)、额颞叶变性(FTLD)综合症;去抑制-痴呆-帕金森症-肌萎缩复合体(DDPAC)、苍白球-脑桥-黑质变性(PPND)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、关岛-ALS综合症、苍白球黑质卢易体变性(pallido nigro luousian degeneration,PNLD)、皮质-基底变性(CBD)、嗜银颗粒型痴呆(AgD)、拳击手痴呆(DP)或慢性创伤性脑病变(CTE)、唐氏综合症(Down's syndrome)(DS)、路易体型痴呆(DLB)、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、轻度认知障碍(MCI)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)C型(NPC)、沙费利波综合症(Sanfilippo syndrome)B型(或粘多糖贮积症III B(MPS III B))、肌强直性营养不良(DM)DM1或DM2或亨廷顿氏病(Huntington's disease)(HD)。

[1271] 在一个实施方案中,所述病症是阿尔茨海默氏病。

[1272] 在一个实施方案中,所述病症是帕金森氏病。

[1273] 在一个实施方案中,所述病症是PSP、ALS或FTLD。

[1274] 在一个实施方案中,所述病症是亨廷顿氏病。

[1275] 在一个实施方案中,所述病症是亨廷顿氏病或别的多聚谷氨酰胺病症,如脊髓延髓肌萎缩(肯尼迪病)、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(dentatorubropallidolusian atrophy)或脊髓小脑性共济失调。

[1276] 在一个实施方案中,所述病症是轻度认知障碍(MCI)。

[1277] 在一个实施方案中,所述病症是皮肤癌。

[1278] 在一个实施方案中,所述病症是黑素瘤。

[1279] 在一个实施方案中,所述病症是细菌、病毒或原动物性疾病病状。

[1280] 在一个实施方案中,所述病症是病毒性疾病病状。

[1281] 在一个实施方案中,所述病症是丙型肝炎、HIV或西尼罗病毒(WNV)感染。

[1282] 在一个实施方案中,所述病症是原动物疾病。

[1283] 在一个实施方案中,所述病症是疟疾。

[1284] 治疗

[1285] 如本文在治疗病症的上下文中所用的术语“治疗”通常涉及治疗人或动物(例如,在兽医学应用中),其中实现了一些期望的治疗效果,例如抑制病症的进展,并且包括进展速度的降低、进展速度的停止、病症的症状的缓解、病症的减轻和病症的治愈。也包括作为预防性措施(即,预防)的治疗。例如,术语“治疗”涵盖对尚未产生病症、但有产生病症的风险的患者使用。

[1286] 如本文所用的术语“治疗有效量”涉及化合物或包含化合物的物质、组合物或剂型的量,当按照所需的治疗方案施用,所述量有效产生与合理的利益/风险比相称的一些所需的治疗效果。

[1287] 组合疗法

[1288] 术语“治疗”包括组合治疗及疗法,其中例如相继或同时组合两种或更多种治疗或疗法。例如,本文所述的化合物也可用在组合疗法中,例如与其它药剂结合使用。

[1289] 特定的组合将由医师决定,所述医师将利用他的普通常识和熟练从业医生已知的给药方案来选择剂量。

[1290] 各种药剂(即,式(1)、式(2)或式(3)的化合物,加上一种或多种其它药剂)可以被同时或相继施用,或者可以按单独变化的剂量方案及经由不同的途径施用。

[1291] 可将各种药剂(即,式(1)、式(2)或式(3)的化合物,加上一种或多种其它药剂)一起配制成单一剂型,或者可以将单独的药剂分开配制,并以试剂盒的形式一起提供,任选附有其使用说明书。

[1292] 试剂盒

[1293] 本发明的一个方面涉及试剂盒,其包含:(a)如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物或包含如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物的组合物,例如优选在合适的容器中和/或以合适的包装提供;和(b)使用说明书,例如关于如何施用化合物或组合物的书面说明书。

[1294] 书面说明书还可以包括活性成分是适合治疗的适应症的清单。

[1295] 施用的途径

[1296] 可通过任何方便的施用途径对受试者施用式(1)、式(2)或式(3)的化合物或包含

所述化合物的药物组合物。通常,口服或静脉内施用所述化合物。

[1297] 受试者/患者

[1298] 受试者/患者可以是哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋类动物(例如,袋鼠、袋熊)、啮齿类动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如,小鼠)、兔类动物(例如,兔)、鸟类动物(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马属动物(例如,马)、猪型动物(例如,猪)、羊属动物(例如,绵羊)、牛科动物(例如,母牛)、灵长类动物、类人猿(例如,猴或猿)、猴(例如,狨猴、狒狒)、猿(例如,大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人。

[1299] 在一个优选的实施方案中,受试者/患者是人。

[1300] 制剂

[1301] 虽然有可能单独地施用式(1)、式(2)或式(3)的化合物,但优选将其提供为包含至少一种如本文所述的化合物连同一种或多种本领域技术人员公知的其它药学上可接受的成分的制剂(例如组合物、制剂、药物),所述其它药学上可接受的成分包括药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如,润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。如果配制成离散单位(例如,片剂等),则每个单位含有预定量(剂量)的所述化合物。制剂可进一步包含其它活性剂,例如其它治疗剂或预防剂。

[1302] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等可见于标准的药学教科书。参见例如Handbook of Pharmaceutical Additives,第二版(M.Ash和I.Ash编著),2001(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)、Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott, Williams & Wilkins出版,2000;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,2005。

[1303] 如本文所用的术语“药学上可接受的”涉及在合理的医学判断范围内适合与所考虑的受试者(例如,人)的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的化合物、成分、物质、组合物、剂型等。就与制剂的其它成分相容的意义而言,每种载体、稀释剂、赋形剂等也必须是“可接受的”。

[1304] 可通过药学领域中公知的任何方法制备制剂。这类方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来说,通过使化合物与载体(例如,液体载体、细碎的固体载体等)均匀且紧密地结合,然后如果必要的话将产物成形来制备制剂。

[1305] 可将制剂制备成提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[1306] 适合口服施用(例如,通过吞咽)的制剂包括液体剂、溶液剂(例如,水溶液剂、非水溶液剂)、混悬剂(例如,水性混悬剂、非水性混悬剂)、乳剂(例如,水包油乳剂、油包水乳剂)、酏剂、糖浆剂、糖饵剂、片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、扁囊剂、丸剂、安瓿剂、大药丸。

[1307] 可通过常规方法制备片剂,例如任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制。可通过在合适的机器中压制诸如粉末或颗粒的自由流动形式的化合物来制备压制片剂,所述化合物任选与以下物质混合:一种或多种粘结剂(例如,聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如,乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如,月桂基硫酸钠);防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);调味剂、增味剂和甜味剂。在合适的机器中模制

用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备模制片剂。片剂可任选被包衣或刻划,并且可以被配制以便使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素来提供其中的化合物的缓慢或受控释放,从而提供所需的释放曲线。片剂可任选设有包衣(例如)以影响释放,例如肠溶包衣,以提供除胃以外的部分肠道中的释放。

[1308] 适合肠胃外施用(例如,通过注射)的制剂包括其中溶解、悬浮或以其它方式提供(例如,在脂质体或其它微粒中)所述化合物的水性或非水性等渗的无热原无菌液体(例如,溶液剂、混悬剂)。这类液体剂可另外含有其它药学上可接受的成分,如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂和使制剂与预期接受者的血液(或其它相关体液)等渗的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于这类制剂的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液(Ringer's Solution)或乳酸林格氏注射液。通常,化合物在液体中的浓度为约1ng/ml至约10 μ g/ml,例如约10ng/ml至约1 μ g/ml。可将制剂提供在单位剂量或多剂量密封的容器(例如,安瓿和小瓶)中,并且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,在临使用前仅需要添加无菌液体载体,例如注射用水。可由无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备临时注射溶液剂和混悬剂。

[1309] 剂量

[1310] 本领域技术人员将会理解的是,式(1)、式(2)或式(3)的化合物和包含所述化合物的组合物的适当剂量可因患者而异。确定最佳剂量通常将涉及治疗益处的水平针对任何风险或有害副作用的平衡。所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括特定化合物的活性、施用的途径、施用的时间、化合物排泄的速率、治疗的持续时间、组合使用的其它药物、化合物和/或物质、病症的严重程度,以及患者的种类、性别、年龄、体重、病状、一般健康状况和既往病史。化合物的量和施用途径将最终由医师、兽医或临床医生决定,尽管通常将剂量选择为在实现所需效果的作用部位达到局部浓度而不引起实质损害或有害的副作用。

[1311] 可在整个治疗过程中按一个剂量连续或间断地(例如,以适当的间隔按分开的剂量)进行施用。确定施用的最有效方式和剂量的方法是本领域技术人员公知的,并且将随用于治疗制剂、治疗的目的、被处理的靶细胞和接受治疗的受试者而变化。可由治疗医师、兽医或临床医生选择剂量水平和模式实施单次或多次施用。

[1312] 一些优选制剂的实例

[1313] 优选的制剂是包含以下的剂量单位(例如,药物片剂或胶囊):20至300mg如本文所述的式(1)、式(2)或式(3)的化合物;和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[1314] 在一些实施方案中,剂量单位是片剂。

[1315] 在一些实施方案中,剂量单位是胶囊剂。

[1316] 在一些实施方案中,所述胶囊剂是明胶胶囊剂。

[1317] 在一些实施方案中,所述胶囊剂是HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊剂。

[1318] 在一些实施方案中,所述量是约30至约300mg。

[1319] 在一些实施方案中,较低值是约60mg。

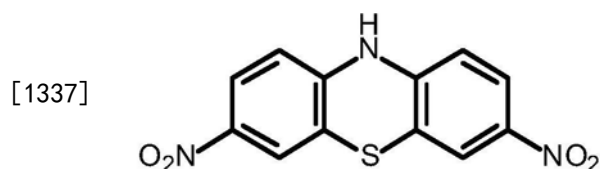
[1320] 在一些实施方案中,较低值是约100mg。

[1321] 在一些实施方案中,较高值是约150mg。

[1322] 在一些实施方案中,较高值是约200mg。

[1323] 在一些实施方案中,较高值是约250mg。

- [1324] 在一些实施方案中,所述量是约30mg。
- [1325] 在一些实施方案中,所述量是约60mg。
- [1326] 在一些实施方案中,所述量是约100mg。
- [1327] 在一些实施方案中,所述量是约150mg。
- [1328] 在一些实施方案中,所述量是约200mg。
- [1329] 在一些实施方案中,所述量是约250mg。
- [1330] 在一些实施方案中,所述量是约300mg。
- [1331] 如上给出的剂量可以指化合物本身的量,或者可以指剂量单位中含有的游离碱当量的量。这两种可选方案都具体和明确地由本公开内容所公开。
- [1332] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂是或包含甘油酯(例如,Gelucire**44/14**[®];月桂酰聚乙二醇-32甘油酯PhEur,USP)和胶体二氧化硅(例如,2% Aerosil**200**[®];胶体二氧化硅PhEur,USP)中的一者或两者。
- [1333] 实施例
- [1334] 提供以下样例仅是为了说明本发明,并不旨在限制如本文所述的本发明的范围。
- [1335] 方法1
- [1336] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(“DNP”)的合成



- [1338] 一般方法A:将吩噻嗪(1当量)、亚硝酸钠(NaNO_2 ,6.0-6.5当量)和初始溶剂(参见下表;8-14体积)添加到多颈圆底烧瓶中。在环境温度(RT)下经45-60分钟的过程滴加冰乙酸(CH_3COOH ,2.9-6.0体积)。将反应混合物在环境温度下搅拌最多22小时,这取决于所使用的溶剂。然后将混合物加热至回流(或 100°C ,如果溶剂的沸点高于此温度的话)并搅拌3-19小时,这取决于所使用的溶剂。将混合物冷却到环境温度,并使用布氏漏斗过滤,得到粗产物。将粗固体用热水(5x 5体积)洗涤以除去水溶性杂质,接着用甲醇(2x 2体积)洗涤。将固体在 55°C 下烘干,直至达到恒定质量,得到为紫色/棕色固体的产物。
- [1339] 如本文所用,液体(例如,溶剂)的“体积”计算如下:对于每1g材料,1体积的溶剂等于1ml的溶剂。例如,在下面的批次B1中,每克吩噻嗪使用14ml乙腈。
- [1340] 在下面的批次B1中,使用25g吩噻嗪、56.27g亚硝酸钠、350ml乙腈和75ml乙酸。

表 7
DNP 合成的反应条件

DNP 批次号	溶剂	NaNO ₂ (当量)	条件
B1	(初始) 乙腈 (14.0) (添加的) 乙酸 (3.0) (总计 17.0)	6.5	RT (22 h) 回流 (4 h)
B2	(初始) 二甲基亚砷 (10.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (4 h) 回流 (15 h)
B3	(初始) 四氢呋喃 (10.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (3 h) 回流 (15 h)
B4	(初始) <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺 (10.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (2 h) 回流 (19 h)
B5	(初始) 丙酮 (10.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (2 h) 回流 (15 h)
B6	(初始) 甲基叔丁基醚 (10.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (1 h) 回流 (5 h)
T1	(初始) 乙腈 (7.5) (初始) 环丁砜 (2.5) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (2 h) 回流 (3 h)
T2	(初始) 乙腈 (11.0) (初始) 四氢呋喃 (3.0) (添加的) 乙酸 (2.9) (总计 16.9)	6.5	RT (2 h) 回流 (2.5 h)
T3	(初始) 乙腈 (7.5) (初始) 二甲基亚砷 (2.5) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)	6.0	RT (2 h) 回流 (3 h)
T4	(初始) 乙腈 (8.0)	6.0	RT (2 h)

[1341]

[1342]		(初始) N,N-二甲基甲酰胺 (2.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 16.0)		回流 (3 h)
	T5	(初始) 乙腈 (4.0) (初始) 丙酮 (4.0) (添加的) 乙酸 (3.5) (总计 11.5)	6.5	RT (2 h) 回流 (15 h)
	T6	(初始) 丙酮 (10.0) (初始) 四氢呋喃 (2.0) (添加的) 乙酸 (6.0) (总计 18.0)	6.0	RT (3 h) 回流 (17 h)

[1343] DNP批次B1的产物表征如下：

表 8 DNP 产物的表征 (DNP 批次 B1)	
[1344] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)	$\delta = 6.75$ (d, $J = 9.2$, 2H), 7.79 (d, $J = 2.8$, 2H), 7.89 (dd, $J = 2.8$, 9.2, 2H), 10.12 (s, 1H)
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}	3331(s), 3101(m), 3095(m), 3067(m), 1605(m), 1564(m), 1504(m) 1482(s), 1311(s), 1272(s), 1126(s)

[1345] 粗产物的产率和纯度 (如通过HPLC测量) 总结在下表12中。产率针对DNP纯度进行了校正。

[1346] 如本文所用, “HPLC% (a/a)” 是指“HPLC面积百分比”, 并且表示与所述化学物质关联的HPLC峰下面的面积同观察到的所有HPLC峰下面的总面积的比值, 以百分比表示。例如, “DNP% (a/a)” 表示与DNP关联的HPLC峰下面的面积同观察到的所有HPLC峰下面的总面积的比值乘以100。

[1347] 类似地, 如本文所用, “HPLC% (w/w)” 是指“HPLC重量百分比”, 并且表示HPLC峰下面的面积相比参考标准物的HPLC峰下面的面积的比值, 以百分比表示。例如, “LMTM% (w/w)” 表示LMTM峰下面的面积相比于已知浓度的LMTM参考标准物的峰下面的面积的比值乘以100。

[1348] HPLC参数总结在下表中。使用100mL透明玻璃容量瓶制备HPLC样品。在制备溶液时, 将19-21mg样品溶解在60ml四氢呋喃 (THF) 中, 声处理5分钟, 然后用己烷稀释至刻度线。

表 9
DNP 的 HPLC 参数
系统参数

[1349]

HPLC 系统	具有 DAD 和数据处理能力的 Agilent 1100
柱	Agilent Rx-Sil, 250 x 4.6 mm, 5 μ m 粒度
柱温度	25°C
自动进样器温度	环境
流动相	A: 己烷, 95% B: THF
流速	1 mL/分钟
进样体积	25 μ L
停止时间	60 分钟
波长	285 nm, 狭缝宽度 4 nm

表 10
DNP 的 HPLC 参数
溶剂梯度参数

[1350]

时间, 分钟	A, %	B, %	流量, mL/分钟
0	80	20	1
25	70	30	1
30	50	50	1
35	50	50	1
40	0	100	1
50	0	100	1
51.0	80	20	1

表 11
DNP 分析的典型保留时间
(在 285 nm)

[1351]

[1352]

化合物	保留时间(分钟)
吩噻嗪	5.47
T ₃ NP	5.72
T ₄ NP	7.23
MNP	14.74
DNP	33.84

[1353]

表 12 产率和杂质			
DNP 批次号	产率 (%)	HPLC (% a/a)	
B1	91	DNP	96.76
		MNP	1.03
		T ₃ NP	1.48
		其它	0.73
B2	72	DNP	90.75
		MNP	2.36
		T ₃ NP	1.51
		其它	5.38
B3	85	DNP	90.62
		MNP	5.69
		T ₃ NP	0.58
		其它	3.11
B4	79	DNP	85.90
		MNP	4.47
		T ₃ NP	4.78
		T ₄ NP	0.05
		其它	4.80
B5	75	DNP	80.24
		MNP	15.67
		其它	4.09
B6	69	DNP	74.63
		MNP	10.21
		T ₃ NP	1.06
		其它	14.10
T1	90	DNP	94.76
		MNP	1.19
		T ₃ NP	1.35
		其它	2.70
T2	87	DNP	93.64

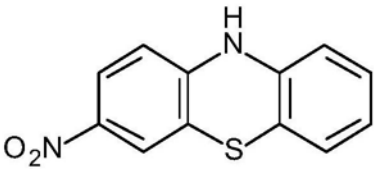
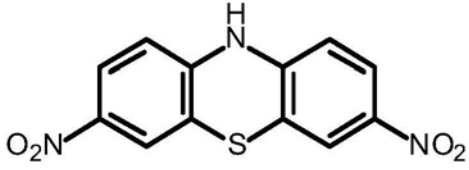
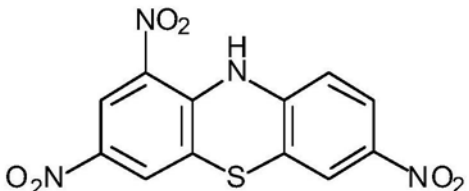
[1354]

		MNP	4.23
		其它	2.13
T3	86	DNP	92.31
		MNP	3.34
		T ₃ NP	1.45
		其它	2.90
T4	86	DNP	91.29
		MNP	4.84
		T ₃ NP	0.53
		其它	3.34
T5	86	DNP	91.20
		MNP	4.59
		其它	4.21
T6	82	DNP	86.16
		MNP	10.24
		T ₃ NP	0.26
		其它	3.34

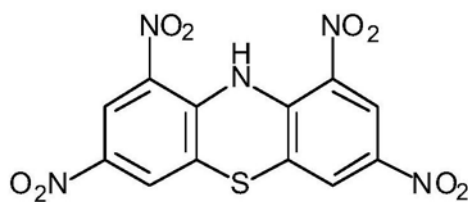
[1355] 术语“其它”是指所存在的没有报道具体值的所有其它化合物。

[1356] 作为参考,DNP及相关杂质的化学结构示于下表中。

[1357]

表 13 DNP 及相关杂质的化学结构	
3-硝基-10 <i>H</i> -吩噻嗪 (MNP)	
3,7-二硝基-10 <i>H</i> -吩噻嗪 (DNP)	
1,3,7-三硝基-10 <i>H</i> -吩噻嗪 (T ₃ NP)	

[1358]

1,3,7,9-四硝基-10H-吩噻嗪
(T₄NP)

[1359] 方法2

[1360] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (“DNP”) 的重结晶

[1361] 一般方法B: 将3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (1.0当量) 和溶剂 (参见下表; 5-10体积) 添加到圆底烧瓶中。将混合物加热到100℃并在此温度下搅拌1-2小时。此时间过后, 将混合物缓慢冷却到环境温度 (21-23℃), 并在此温度下搅拌2-3小时。通过使用布氏漏斗过滤收集产物, 并用溶剂 (2-3x 2体积) 洗涤。在40-50℃下于真空烘箱中干燥16小时后, 通过HPLC分析测定产物纯度。下表中的产率是针对起始材料及产物纯度校正的。

表 14
重结晶后的 DNP 产率和 HPLC 纯度

[1362]

粗品纯度 HPLC (%a/a)		重结晶 溶剂	溶剂 体积	产率 (%)	产物纯度 HPLC (%a/a)	
DNP	89.23	二甲基 亚砷	5.0	95	DNP	97.30
MNP	5.74				MNP	1.18
T ₃ NP	1.75				T ₃ NP	0.17
其它	3.28				其它	1.35
DNP	89.23	二甲基 亚砷	10.0	91	DNP	98.27
MNP	5.74				MNP	0.34
T ₃ NP	1.75				T ₃ NP	0.08
其它	3.28				其它	1.31
DNP	92.31	N,N-二 甲基乙 酰胺	5.0	82	DNP	98.71
MNP	3.34				MNP	0.12
T ₃ NP	1.45				其它	1.17
其它	2.90					
DNP	92.31	N-甲基 -2-吡咯 烷酮	5.0	64	DNP	99.19
MNP	3.34				MNP	0.06
T ₃ NP	1.45				其它	0.75
其它	2.90					
DNP	92.31	N,N-二 甲基甲 酰胺	5.0	85	DNP	98.29
MNP	3.34				MNP	0.35
T ₃ NP	1.45				T ₃ NP	0.23
其它	2.90				其它	1.13

[1363]

[1364] 再次地, 术语“其它”是指所存在的没有报道具体值的所有其它化合物。

[1365] 方法3

[1366] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪DMSO溶剂合物的晶体结构测定

[1367] 从上述重结晶产物的二甲基亚砷 (DMSO) 溶液中生长晶体,并且晶体学分析证实晶体是作为DMSO溶剂合物的3,7-二硝基-10H-吩噻嗪。

[1368] 图2显示3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (DMSO溶剂合物) 的晶体学结构。

[1369] DNP.DMSO溶剂合物的晶体数据和结构精修如下:

[1370]

表 15 DNP 的晶体结构数据		
标识码	5750CM029_0m	
经验式	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂	
化学式分子量	367.39	
温度	150(2) K	
波长	0.71073 Å	
晶系	单斜	
空间群	P2(1)/c	
单位晶胞尺寸	a = 13.5398(11) Å	α = 90°
	b = 4.4722(4) Å	β = 99.633(6)°
	c = 25.2996(17) Å	γ = 90°
体积	1510.4(2) Å ³	
Z	4	
密度(计算值)	1.616 Mg/m ³	

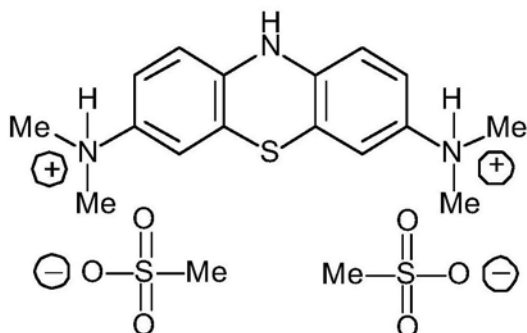
[1371]

吸收系数	0.385 mm ⁻¹	
F(000)	760	
晶体尺寸	0.21 x 0.05 x 0.01 mm ³	
数据收集的 θ 范围	1.53 至 27.41°	
指数范围	-17 $\leq$ h $\leq$ 17, -5 $\leq$ k $\leq$ 4, -32 $\leq$ l $\leq$ 32	
收集的反射	14697	
独立的反射	3422 [R(int) = 0.1138]	
$\theta=27.41^\circ$ 的完整度	99.5%	
吸收校正	来自等同物的半经验	
最大和最小透射率	0.9962 和 0.9235	
精修方法	对 F ² 的全矩阵最小二乘法	
数据/约束/参数	3422 / 0 / 219	
对 F ² 的拟合优度	1.000	
最终 R 指数 [I>2 σ (I)]	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1448	
R 指数(所有数据)	R1 = 0.1377, wR2 = 0.2084	
最大差异峰和穴	0.537 和 -0.908 e. $\text{\AA}^{-3}$	

[1372] 方法4

[1373] N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二铵双(甲磺酸盐) (“LMTM”)的合成

[1374]



[1375] 第1部分:向配有夹带搅拌器、温度计、压力计并连接到压力滴定管的450ml压力容器中添加3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP,5.00g,17.28mmol,1当量)、碳载钯(5% (w/w) Pd, 58% (w/w) 水,1.15g,0.0131当量)和N,N-二甲基甲酰胺(150ml)。然后将压力滴定管和容器用氢吹扫五次至10巴,之后才将滴定管用氢加压至20.4巴,并将容器加压至3.7巴。在环境温度下搅拌(1500rpm)混合物90分钟(即,直到如大约60%吸氢量指示硝基基团还原完成)。

[1376] 第2部分:将容器排气,并将多聚甲醛(H₂CO,97%,2.08g,67.39mmol,3.9当量)添加到一个等份的反应混合物中。将容器用氢再加压至3.6巴并加热到90℃,同时以1500rpm搅拌。经由吸氢量、温度和压力监测反应的进展(参见图3)。在大约16小时后反应达到完成

(即,当吸氢量已达到大约100%或已达成稳定时)。再过8小时后(总共24小时),将反应混合物(绿色溶液)冷却到23℃,并将容器排气。通过使用布氏漏斗(直径12cm)过滤移除催化剂,并将滤液收集在圆底烧瓶中。用N,N-二甲基甲酰胺(2x 15ml)洗涤催化剂,并将合并的滤液和洗涤液在减压下蒸馏至干,得到紫色固体。

[1377] 图3是对于其中3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP)的硝基基团被还原,且所得到的氨基基团被选择性烷基化的反应来说,吸氢量(%)、容器温度(℃)和容器压力(巴)对时间(小时)的图示。

[1378] 第3部分:将含有所述紫色固体的圆底烧瓶用氩吹扫,之后才添加甲苯(3ml)、甲醇(10ml)和甲磺酸(5.22g,38.02mmol,2.2当量)。将所得溶液冷却到5℃。滴加作为反溶剂的乙醇(30ml),其使产物沉淀为绿色结晶固体。在5℃下搅拌浆料2小时并然后过滤,得到绿色晶体,将其用乙醇(4x 10ml,冷却到5℃)洗涤,得到为黄色晶体的产物,将其在10mm Hg(1333kPa)下于50℃真空烘箱中干燥至恒重(6.59g,产率80%)。

[1379] LMTM产物表征如下:

[1380]	表 16 LMTM 产物的表征	
	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD)	δ = 2.72 (s, 6H), 3.22 (s, 12H), 7.23 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 6, 3 Hz, 2H)

[1381] 通过HPLC分析测定LMTM产物的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

[1382]	表 17 通过 HPLC 测定的 LMTM 纯度(% w/w)	
	LMTM (游离碱)	93.69
	隐色天青 B 甲磺酸盐 (游离碱)	3.85
	MTM (游离碱)	0.58
	其它	1.88
	总计	100.00

[1383] 再次地,术语“其它”是指所存在的没有报道具体值的所有其它化合物。

[1384] HPLC参数总结在下表中。

[1385]

表 18 LMTM 的 HPLC 参数 系统参数	
HPLC 系统	具有 DAD 和数据处理能力的 Agilent 1200
柱	Agilent Zorbax SB-CN, 50 x 4.6 mm, 3 μ m 粒度
柱温度	10°C
自动进样器温度	5°C
流动相	A: 脱气的 0.1% v/v 甲酸 B: 脱气的乙腈
流速	1 mL/分钟
进样体积	5 μ L
停止时间	22.0 分钟
波长	255 nm, 狭缝宽度 4 nm

[1386]

表 19 LMTM 的 HPLC 参数 溶剂梯度参数			
时间, 分钟	A, %	B, %	流量, mL/分钟
0	100	0	1

[1387]

10	90	10	1
17	50	50	1
18	50	50	1
18.1	100	0	1
22	100	0	1

[1388] 如下制备HPLC标准物和样品:

[1389] ●当制备标准物(用于保留时间的测定和样品的定量)时使用新鲜的LMTM参考物质。

[1390] ●使用50mL琥珀色玻璃容量瓶制备标准物和样品。

[1391] ●尽量充满琥珀色玻璃小瓶;使用容量移液管,理想的体积是1.85mL(其允许溶液经冷却时膨胀)。

[1392] ●所有玻璃器皿用0.1%甲酸预冲洗,烘干,并在使用前用氩脱气。

[1393] ●在使用前所有洗脱液和稀释剂(0.1%甲酸)经彻底脱气(剧烈脱气至少10分钟)。对于稀释剂,在样品试验期间每小时一次脱气5分钟。

[1394] ●将样品预先称重(约42mg)到烧瓶里,并在润湿之前塞住。

[1395] ●在进样前不要润湿样品超过10分钟。

[1396] ●在溶液取样前确保物质完全溶解。这是通过将烧瓶倒置、旋转烧瓶底部周围的氩气泡多次、检查未溶解的物质并然后再倒置溶液以确保彻底混合做到的。

[1397]

表 20 LMTM 分析的典型保留时间 (在 255 nm)	
化合物	保留时间(分钟)
隐色天青 B 甲磺酸盐 (游离碱)	5.9

[1398]

LMTM (游离碱)	6.58
天青 B 甲磺酸盐 (游离碱)	14.10
MTM (游离碱)	14.37

[1399]

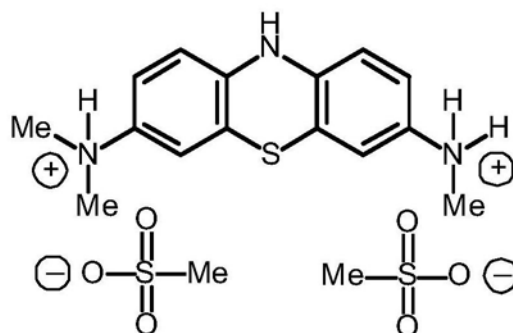
作为参考,LMTM及相关杂质的化学结构示于下表中。

[1400]

表 21 LMTM 及相关杂质的化学结构	
<i>N,N,N',N'</i> -四甲基-10 <i>H</i> -吩噻嗪-3,7-二铵双(甲磺酸盐)(LMTM)	
甲基硫堇鎓甲磺酸盐 (MTM)	
天青 B 甲磺酸盐	

[1401]

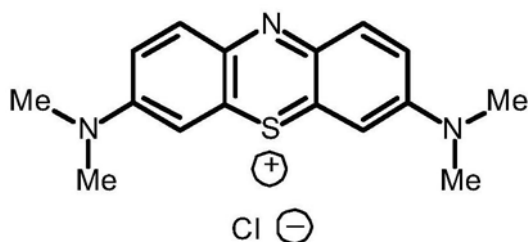
N,N,N'-三甲基-10*H*-吩
噻嗪-3,7-二铵双(甲磺酸
盐)
(隐色天青 B 甲磺酸盐)



[1402] 方法5

[1403] 甲基硫堇鎓氯化物(“MTC”)的“双锅”合成

[1404]



[1405] 第1部分:向配有夹带搅拌器、温度计、压力计并连接到压力滴定管的450ml压力容器中添加3,7-二硝基-10*H*-吩噻嗪(“DNP”, 5.00g, 17.28mmol, 1当量)、碳载钯(5% (w/w) Pd, 58% (w/w) 水, 1.15g, 0.0131当量)和*N,N*-二甲基甲酰胺(150ml)。然后将压力滴定管和容器用氢吹扫五次至15巴,之后才将滴定管用氢加压至20.4巴,并将容器加压至3.7巴。在环境温度下搅拌(1500rpm)混合物大约60分钟(即,直到如大约60%吸氢量指示硝基基团还原完成)。

[1406] 第2部分:将容器排气,并将多聚甲醛(H_2CO , 95.6%, 2.28g, 73mmol, 4.2当量)添加到一个等份的反应混合物中。将容器再次用氢吹扫5次至15巴,用氢再加压至3.6巴并加热到90℃,同时以1500rpm搅拌。经由吸氢量、温度和压力监测反应的进展。在大约16小时后反应达到完成(即,当吸氢量已达到大约100%或已达成稳定时)。将反应混合物(绿色溶液)冷却到环境温度,并将容器排气。通过使用布氏漏斗(直径12cm)过滤移除催化剂,并将滤液收集在浸于冰浴中的含有32%盐酸(4.24g, 37mmol, 2.15当量)的圆底烧瓶中。将催化剂用*N,N*-二甲基甲酰胺(3x10ml)洗涤,并将滤液和洗涤液合并。

[1407] 第3部分:将合并的滤液和洗涤液冷却到5℃,之后才经30分钟滴加溶解在水(14ml)中的六水合氯化铁(III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 9.81g, 36mmol, 2.1当量)。一旦氯化铁(III)溶液的添加完成,将反应混合物在5℃下再搅拌2小时。通过使用布氏漏斗过滤收集沉淀的金绿色针状物,并在过滤器上干燥1小时,然后在50℃下烘干16小时。得到的产物质量为3.88g(批次1)。将滤液在环境温度下再搅拌3天,得到第二批产物(2.10g)(批次2)。产物的合并质量为5.98g。

表 22
“双锅”MTC 产物的表征

	MTC 批次 1A (第 1 批)	MTC 批次 1B (第 2 批)
[1408] 干燥时的失重 (水分平衡)	20.91%	2.99%
^1H NMR (300 MHz, D_2O)	$\delta = 2.91$ (s, 12H), 6.58 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)	$\delta = 2.84$ (s, 12H), 6.52 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9$ Hz, 2H)
HPLC (w/w)	77.98%	43.63%
MTC 的产率	56%	17%

[1409] 通过HPLC分析测定MTC产物的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

表 23
MTC 产物的 HPLC 纯度

	MTC 批次 1A (第 1 批)	MTC 批次 1B (第 2 批)
	% (a/a)	% (a/a)
[1410] MTC	99.75	77.12
天青 B	0.22	0.72
天青 A	-	0.19
天青 C	-	-
MVB	-	<0.05
[1411]	MVB-CH ₃	-
	sDMT	<0.05
	其它	0.03
	总计	100

[1412] 术语“其它”是指所存在的没有报道具体值的所有其它化合物。

表 24
MTC 的 HPLC 参数
系统参数

[1413]

HPLC 系统	具有 DAD 和数据处理能力的 Agilent 1200
柱	Agilent Zorbax XDB-Phenyl, 150 x 4.6 mm, 3 μ m 粒度
柱温度	50°C
自动进样器温度	5°C
流动相	A: 0.1% v/v 三氟乙酸 B: 乙腈
流速	1.5 mL/分钟
进样体积	50 μ L
停止时间	25.0 分钟
波长	284 nm, 狭缝宽度 4 nm

表 25
MTC 的 HPLC 参数
溶剂梯度参数

[1414]

时间, 分钟	A, %	B, %	流量, mL/分钟
0	90	10	1.5
1	90	10	1.5
13	75	25	1.5
18	40	60	1.5
20	40	60	1.5
20.1	90	10	1.5
25	90	10	1.5

[1415] 如下制备HPLC标准物和样品:

[1416] ●当制备MTC储料和LLOQ标准物时总是使用新鲜的MTC参考物质。储料和LLOQ标准物用于测定保留时间及定量。

[1417] ●25和100mL琥珀色玻璃容量瓶用于制备标准物和样品。

[1418] ●使用34-38mg样品制备浓溶液。将样品溶解在50mL稀释剂(90:10, 0.1% TFA:乙腈)中, 声处理5分钟, 然后用稀释剂稀释至刻度线。然后使溶液静置1小时, 之后才进行1:10稀释。

[1419] ●为了试验, 洗脱液使用2L的0.1% TFA和1L的乙腈。

表 26
MTC 分析的典型保留时间
(在 255 nm)

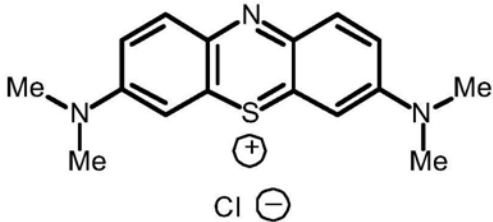
[1420]

化合物	保留时间(分钟)
硫堇	8.79
MVB-2CH ₃	9.00
MVB-CH ₃	10.34
天青 C	10.93
MVB	11.78
天青 A	13.17
sDMT	13.47
天青 B	15.56
MTC	16.53

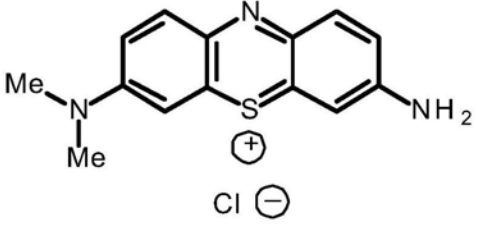
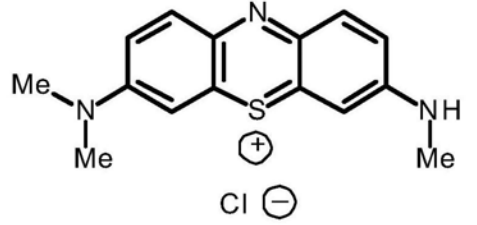
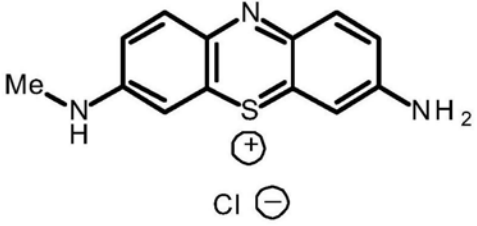
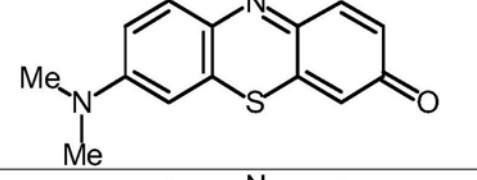
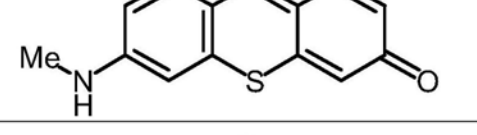
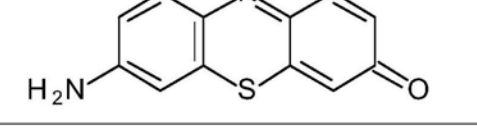
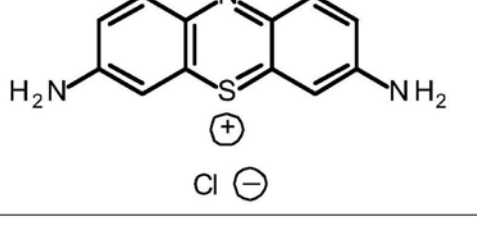
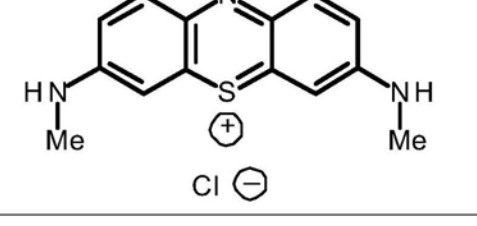
[1421] 作为参考,MTC及相关杂质的化学结构示于下表中。

表 27
MTC 及相关杂质的化学结构

[1422]

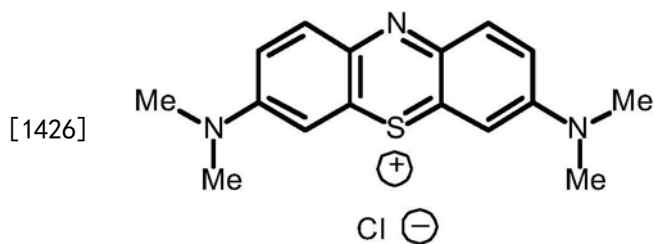
甲基硫堇鎓氯化物 (MTC)	
-------------------	---

[1423]

天青 A	
天青 B	
天青 C	
亚甲基紫 亚甲基青莲 (MVB)	
7-(甲基氨基)-3H-吩噻嗪-3-酮 (MVB-CH3)	
7-氨基-3H-吩噻嗪-3-酮 (MVB-2CH3)	
硫堇	
对称二甲基硫堇 (sDMT)	

[1424] 方法6

[1425] 甲基硫堇鎘氯化物 (“MTC”) 的 “一锅” 合成



[1427] 第1部分:向配有夹带搅拌器、温度计、压力计并连接到压力滴定管的450ml压力容器中添加3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP,15g,51.8mmol,1当量)、碳载钯(5% (w/w) Pd,58% (w/w) 水,3.45g,0.0131当量)、多聚甲醛(H₂CO,95.6%,6.52g,207mmol,4.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(150ml)。然后将压力滴定管和容器用氢吹扫五次至15巴,之后才将滴定管用氢加压至60.1巴,并将容器加压至3.8巴。在环境温度下搅拌(1500rpm)混合物大约120分钟(即,直到如大约60%吸氢量指示硝基基团还原完成)。

[1428] 第2部分:然后将反应混合物加热到90℃,同时以1500rpm搅拌。经由吸氢量和温度监测反应的进展(参见图4)。在大约16小时后反应达到完成(即,当吸氢量已达到大约100%或已达成稳定时)。将反应混合物(绿色溶液)冷却到环境温度,并将容器排气。通过使用布氏漏斗(直径12cm)过滤移除催化剂,并将滤液收集在浸于冰浴中的含有32%盐酸(12.7g,111mmol,2.15当量)的圆底烧瓶中。用N,N-二甲基甲酰胺(3x10ml)洗涤催化剂,并将滤液和洗涤液合并。

[1429] 图4是对于其中3,7-二硝基-10H-吩噻嗪(DNP)的硝基基团被还原,且所得到的氨基基团被选择性烷基化的反应来说,吸氢量(%)和容器温度(℃)对时间(小时)的图示。

[1430] 第3部分:将合并的滤液和洗涤液冷却到5℃,之后才经30分钟滴加溶解在水(42ml)中的六水合氯化铁(III)(FeCl₃·6H₂O,29.43g,109mmol,2.1当量)。一旦氯化铁(III)溶液的添加完成,将反应混合物在5℃下再搅拌2小时。通过使用布氏漏斗过滤收集沉淀的金绿色针状物,并在过滤器上干燥1小时,然后在50℃下烘干16小时。得到的产物质量为15.66g。

[1431] MTC产物表征如下:

表 28 “一锅”MTC 产物的表征 MTC 批次 2	
干燥时的失重 (水分平衡)	8.52%
¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O)	δ = 3.00 (s, 12H), 6.68 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9 Hz, 2H)
IR ν _{max} (cm ⁻¹)	3305(b, H ₂ O“溶剂合物”), 1592(s), 1485(m), 1389(s), 1329(s), 1169(m), 1130(m), 866(s)
MS, m/z (ESI):	[M ⁺] 284
HPLC (a/a)	98.15%
HPLC (w/w)	76.55%
MTC 的准确产率	75%

[1433] 通过HPLC分析测定MTC产物的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

表 29 “一锅”MTC 产物的 HPLC 纯度	
	MTC 批次 2
	% (a/a)
MTC	98.15
天青 B	1.33
[1434] 天青 A	0.09
天青 C	-
MVB	-
MVB-CH ₃	-
sDMT	0.11
其它	0.32
总计	100

[1435] 如下表中所述,采用类似的方法制备另外的批次并进行表征。

表 30 另外批次的“一锅”MTC 产物的表征				
	MTC 批次 3A (第 1 批)	MTC 批次 3B (第 2 批)	MTC 批次 4	MTC 批次 5
DMF 洗涤体 积	30 ml	(*)	30 ml	30 ml
CH ₂ O 的量	4.2 当量	4.2 当量	4.2 当量	4.0 当量
[1436] 催化剂的量	0.0131 当量	0.0131 当量	0.0131 当 量	0.0066 当量
干燥时的失 重 (水分平衡)	4.88%	2.11%	8.03%	8.70%
HPLC (a/a)	99.63%	99.65%	98.09%	99.06%
HPLC (w/w)	77.12%	78.86%	74.61%	76.59%
MTC 的准确 产率	58%	9%	67%	80%

[1437] (*) 第二批未进行洗涤。

[1438] 对于MTC批次3A,通过在环境温度下搅拌滤液1天获得第2批,得到MTC批次3B。

[1439] 通过HPLC分析测定MTC产物的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

表 31
MTC 产物的 HPLC 纯度

	MTC 批次 3A (第 1 批)	MCT 批次 3B (第 2 批)
	% (a/a)	% (a/a)
[1440] MTC	99.63	99.65
天青 B	0.29	0.19
天青 A	<0.05	0.10
天青 C	-	-
MVB	-	-

	MVB-CH ₃	-	-
	sDMT	-	-
[1441] 其它	0.08	0.06	
	总计	100	100

表 32
MTC 产物的 HPLC 纯度

	MTC 批次 4	MTC 批次 5
	% (a/a)	% (a/a)
[1442] MTC	98.09	99.06
天青 B	1.0	0.44
天青 A	0.19	0.06
天青 C	-	-
MVB	-	<0.05
MVB-CH ₃	<0.05	-
sDMT	<0.05	<0.05
其它	0.72	0.44
总计	100	100

[1443] 方法7

[1444] 通过重结晶纯化甲基硫堇鎘氯化物 (“MTC”)

[1445] 将甲基硫堇鎘氯化物 (MTC, 10g, 来自批次2) 和盐酸水溶液 (120ml) (制备为50份水和1份32%盐酸) 添加到250ml圆底烧瓶中。将混合物加热到70℃并搅拌, 直到固体溶解。然后将溶液冷却到大约22℃并搅拌16小时。通过使用布氏漏斗过滤收集沉淀的金绿色针状物, 并用已冷却到5℃的盐酸水溶液 (3x10ml; 如上) 洗涤。将晶体在过滤器上干燥2小时, 之后才在50℃下烘干2小时, 得到8.66g的MTC, 为金绿色固体。

[1446] 纯化且重结晶的MTC产物表征如下:

[1447]

表 33
重结晶 MTC 的表征
(MTC 批次 6)

[1448]

干燥时的失重 (水分平衡)	10.68%
¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O)	$\delta = 3.01$ (s, 12H), 6.70 (s, 2H), 6.90–6.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.18–7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2H)
¹³ C NMR (75 MHz, D ₂ O)	$\delta = 40.49$ (4C), 105.83 (2C), 118.11 (2C), 133.37 (2C), 133.66 (2C), 136.09 (2C), 152.84 (2C)
IR $\nu_{\max}$ (cm ⁻¹)	3339(b, H ₂ O“溶剂合物”), 1594(s), 1489(m), 1391(s), 1333(s), 1170(m), 1142(m), 877(s)
MS, m/z (ESI):	[M ⁺] 284
HPLC (a/a)	99.01%
HPLC (w/w)	76.61%
MTC 的产率	87%

[1449] 通过HPLC分析测定纯化且重结晶的MTC产物的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

[1450]

表 34 粗品和重结晶 MTC 的 HPLC 纯度 (MTC 批次 2 和 6)		
	粗品 (MTC 批次 2)	纯化且重结晶的 (MTC 批次 6)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	98.15	99.01
天青 B	1.33	0.82
天青 A	0.09	0.1
天青 C	-	-
MVB	-	-
MVB-CH ₃	-	-
sDMT	0.11	
其它	0.32	0.07
总计	100	100

[1451] 采用相同的方法制备第二批次的重结晶MTC产物。干燥时的失重(水分平衡)为21.54%,并且MTC的准确产率为95%。通过HPLC分析测定粗品和重结晶MTC的有机纯度,并且将结果总结在下表中。

表 35
粗品和重结晶 MTC 的 HPLC 纯度
(批次 4 和批次 7)

	粗品 (MTC 批次 4)	纯化且重结晶的 (MTC 批次 7)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	98.09	98.42
[1452] 天青 B	1.0	1.14
天青 A	0.19	0.24
天青 C	-	<0.05
MVB	-	<0.05
MVB-CH ₃	<0.05	-
sDMT	<0.05	<0.05
其它	0.72	0.2
总计	100	100

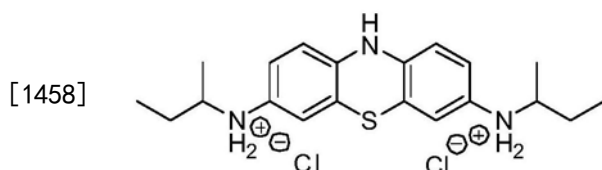
[1453] 方法8

[1454] 与酮反应的一般方法

[1455] 在氩气下将乙酸硫基酯 (1 当量) 溶解在甲醇 (15mL/mmol) 中, 并且添加 5% 碳载钯 (0.01 当量)、冰乙酸 (2 滴/mmol) 和癸硼烷 (0.3 当量)。将混合物在回流下加热 30 分钟, 并冷却到环境温度 (20 至 25℃ 左右)。添加酮 (2.2 当量) 和癸硼烷 (0.4 当量), 并将所得混合物搅拌 3 小时。将反应混合物用 32% 盐酸水溶液 (0.3mL/mmol) 处理并搅拌至少 3 小时, 之后才通过硅藻土过滤。用甲醇 (3 × 10mL) 洗涤硅藻土并蒸发滤液, 留下粗产物。如果必要的话, 将粗产物纯化。

[1456] 方法9

[1457] N,N'-二(丁-2-基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物



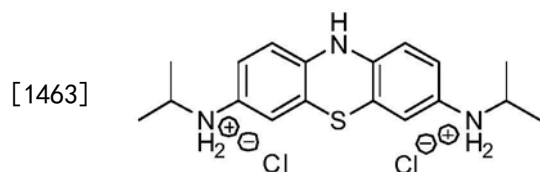
[1459] 通过上面方法8中所述的一般程序, 使用丁-2-酮制备N,N'-二(丁-2-基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物。将粗产物在沸腾的乙腈 (40mL) 中悬浮 30 分钟, 并通过蒸发溶剂来收集产物。将标题化合物分离为绿色固体 (537mg, 69%)。

[1460] δ_{H} (400MHz; CD₃OD) 7.12 (2H, dd, J 8.5, 2.4, ArH), 7.07 (2H, d, J 2.3, ArH), 6.80 (2H, d, J 8.6, ArH), 3.44-3.52 (2H, m, CH), 1.79-1.90 (2H, m, CH₂), 1.52-1.65 (2H, m, CH₂), 1.29 (6H, d, J 6.6, CH₃), 1.02 (6H, t, J 7.5, CH₃)。 δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 10.81 (4H, bs, NH₂⁺), 9.23 (1H, bs, NH), 7.09-7.16 (4H, m, ArH), 6.80 (2H, d, J 6.8, ArH), 1.69-1.80 (2H, m, CH₂), 1.42-1.54 (2H, m, CH₂), 1.17 (6H, d, J 6.4, CH₃), 0.89 (6H, t, J 7.5, CH₃)。 δ_{C} (75MHz; CD₃OD) 144.4 (Ar), 129.4 (Ar), 124.5 (Ar), 122.6 (Ar), 120.2 (Ar), 116.4 (Ar), 62.0 (CH), 27.0 (CH₂),

16.0 (CH₃), 10.2 (CH₃)。m/z (ESI) 340.1839 ([M]⁺·C₂₀H₂₆N₃S要求340.1847)。

[1461] 方法10

[1462] N,N'-二(异丙基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物

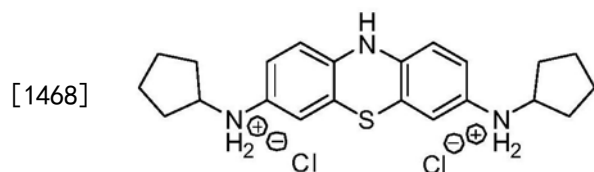


[1464] 通过上面方法8中所述的一般程序,使用丙酮制备N,N'-二(异丙基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物。不需要进一步纯化。将标题化合物分离为绿色固体(649mg,83%)。

[1465] δ_{H} (400MHz; CD₃OD) 7.10 (2H, dd, J 8.6, 2.4, ArH), 7.05 (2H, d, J 2.3, ArH), 6.80 (2H, d, J 8.6, ArH), 3.67 (2H, 七重峰, J 6.5, CH), 1.34 (12H, d, J 6.5, CH₃)。 δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 10.92 (4H, bs, NH₂⁺), 9.31 (1H, bs, NH), 7.14-7.18 (4H, m, ArH), 6.82 (2H, d, J 8.3, ArH), 3.57 (2H, 七重峰, J 6.5, CH), 1.23 (12H, d, J 6.5, CH₃)。 δ_{C} (75MHz; CD₃OD) 144.4 (Ar), 129.5 (Ar), 124.5 (Ar), 122.6 (Ar), 120.1 (Ar), 116.4 (Ar), 56.9 (CH), 19.20 (CH₃)。m/z (ESI) 312.1532 ([M]⁺·C₁₈H₂₂N₃S要求312.1534)。

[1466] 方法11

[1467] N,N'-二(环戊基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物

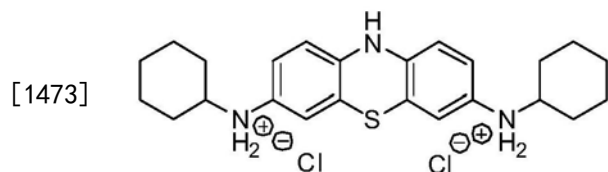


[1469] 通过上面方法8中所述的一般程序,使用环戊酮制备N,N'-二(环戊基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物。将粗产物通过溶于甲醇(4.5mL)并通过添加丙酮(18mL)来沉淀而纯化。通过倾析溶剂、将残余固体溶于甲醇并将甲醇蒸发来收集产物。将标题化合物分离为绿色固体(278mg,63%)。

[1470] δ_{H} (400MHz; CD₃OD) 7.14 (2H, dd, J 8.6, 2.4, ArH), 7.08 (2H, d, J 2.4, ArH), 6.79 (2H, d, J 8.6, ArH), 3.89 (2H, 五重峰, J 7.0, CH), 1.97-2.07 (4H, m, CH₂), 1.81-1.90 (4H, m, CH₂), 1.65-1.80 (8H, m, CH₂)。 δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 10.99 (4H, bs, NH₂⁺), 9.27 (1H, bs, NH), 7.13-7.20 (4H, m, ArH), 6.81 (2H, d, J 8.4, ArH), 3.78 (2H, 五重峰, J 6.6, CH), 1.66-1.87 (12H, m, CH₂), 1.48-1.56 (4H, m, CH₂)。 δ_{C} (75MHz; CD₃OD) 144.4 (Ar), 130.7 (Ar), 124.0 (Ar), 122.1 (Ar), 120.2 (Ar), 116.5 (Ar), 65.4 (CH), 30.6 (CH₂), 25.0 (CH₂)。m/z (ESI) 364.1841 ([M]⁺·C₂₂H₂₆N₃S要求364.1847)。

[1471] 方法12

[1472] N,N'-二(环己基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物



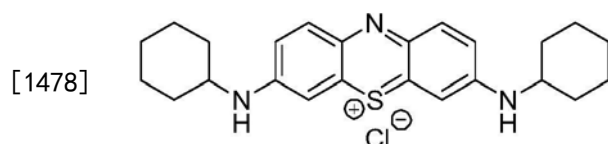
[1474] 通过上面方法8中所述的一般程序,使用环己酮制备N,N'-二(环己基)-10H-吩噻

噻-3,7-双(铵)二氯化物。将粗产物通过溶于甲醇(5.8mL)并通过添加丙酮(23mL)来沉淀而纯化。通过过滤收集产物,将收集的固体溶于甲醇,并将甲醇蒸发。将标题化合物分离为绿色固体(279mg,60%)。

[1475] δ_{H} (400MHz; CD_3OD) 7.10 (2H, dd, J 8.4, 2.4, ArH), 7.06 (2H, d, J 2.3, ArH), 6.79 (2H, d, J 8.4, ArH), 3.33-3.41 (2H, m, CH), 1.96-2.06 (4H, m, CH_2), 1.81-1.91 (4H, m, CH_2), 1.65-1.73 (2H, m, CH_2), 1.17-1.50 (10H, m, CH_2)。 δ_{H} (400MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 10.94 (4H, bs, NH_2^+), 9.27 (1H, bs, NH), 7.11-7.18 (4H, m, ArH), 6.81 (2H, d, J 8.3, ArH), 3.21-3.31 (2H, m, CH), 1.85-1.95 (4H, m, CH_2), 1.69-1.79 (4H, m, CH_2), 1.53-1.63 (2H, m, CH_2), 1.32-1.45 (4H, m, CH_2), 1.05-1.27 (6H, m, CH_2)。 δ_{C} (75MHz; CD_3OD) 144.4 (Ar), 129.0 (Ar), 124.5 (Ar), 122.6 (Ar), 120.1 (Ar), 116.4 (Ar), 63.1 (CH), 30.4 (CH_2), 25.6 (CH_2), 26.2 (CH_2)。 m/z (ESI) 392.2150 ($[\text{M}]^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}$ 要求392.2160)。

[1476] 方法13

[1477] 3,7-双(环己基氨基)吩噻嗪鎓氯化物



[1479] 将N,N'-二(环己基)-10H-吩噻嗪-3,7-双(铵)二氯化物(211mg,0.45mmol)溶于甲醇(5mL)并在冰浴中冷却。将六水合氯化铁(III)(243mg,0.90mmol)在甲醇(1mL)中的溶液滴加到反应混合物中。将溶液在冰浴中搅拌45分钟。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗产物溶于甲醇(2mL)。将溶液用水(20mL)稀释并装载到反相二氧化硅柱上面。用1M HCl水溶液洗脱铁盐,并用甲醇洗脱产物。将甲醇蒸发,留下3,7-双(环己基氨基)吩噻嗪鎓氯化物(180mg,93%),为深蓝色固体。

[1480] δ_{H} (300MHz; CD_3OD) 7.83 (2H, d, J 8.7, ArH), 7.20 (4H, br s, ArH), 3.64-3.76 (2H, m, CH), 2.05 (4H, d, J 10.5, CH_2), 1.86 (4H, d, J 10.5, CH_2), 1.73 (2H, d, J 12.4, CH_2), 1.25-1.60 (10H, m, CH_2)。 m/z (ESI) 392.2151 ($[\text{M}]^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}$ 要求392.2160)。

[1481] 前面已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作模式。然而,本发明不应被解释为限于所讨论的特定实施方案。相反,上述实施方案应被认为是说明性而不是限制性的。应该理解的是,本领域技术人员在不偏离本发明范围的情况下可以在这些实施方案中进行变化。

[1482] 参考文献

[1483] 本文引用了许多出版物以便更全面地描述和公开本发明及本发明所属领域的现状。下面提供了对这些参考文献的完整引用。这些参考文献中的每一者以引用的方式整体并入本文的本公开内容当中,在程度上如同具体且单独地指出将每个单独的参考文献以引用的方式开入一样。

[1484] Bondareff et al.,1994,J.Neuropath.Exper.Neurol.,Vol.53,No.2,pp.158-164.

[1485] Booth et al.,2001,“Tricyclic compounds and method of treating herpes virus”,international patent publication number WO 01/51479A2,published 19July 2001.

- [1486] Epstein et al.,1941,“A Spectrophotometric Study of Thionine”,Journal of Optical Society of America,Vol.31,pp.77-84.
- [1487] Fiedeldei,1994,“Verfahren zur Herstellung reiner Phenothiazinfarbstoffe”,German Patent No DE 4302013C1,published 01June 1994.
- [1488] Galey et al.,2010,“Novel diaminophenothiazine compounds,a method for preparing same and uses thereof”,US patent publication number US 2010/0204215A1published 12 August 2010.
- [1489] Goedert et al.,1989a,EMBO J.,Vol.8,pp.393-399.
- [1490] Goedert et al.,1989b,Neuron,Vol.3,pp.519-526.
- [1491] Guttman and Ehrlich,1891,“Über die Wirkung des methylenblau bei malaria,”Berl.Klin.Wochenr.,Vol.28,pp.953-956.
- [1492] Jakes et al.,1991,EMBO J.,Vol.10,pp.2725-2729.
- [1493] Jung et al.,2003,Tetrahedron,Vol.59,pp.10331-10338.
- [1494] Kang et al.,1987,Nature,Vol.325,p.733.
- [1495] Lai et al.,1995,Neurobiology of Ageing,Vol.16,No.3,pp.433-445.
- [1496] Marshallet al.,2012,“Phenothiazine Diaminium Salts and Their Use”,international (PCT) patent publication number WO 2012/107706A1published 16August 2012.
- [1497] May et al.,2004,Am J Physiol Cell Physiol,Vol.286,pp.C1390-C1398.
- [1498] Mena et al.,1995,Acta Neuropathol.,Vol.89,pp.50-56.
- [1499] Mena et al.,1996,Acta Neuropathol.,Vol.91,pp.633-641.
- [1500] Michaelis et al.,1940,“Semiquinone Radicals of the Thiazines”,Journal of the American Chemical Society,Vol.62,pp.204-211.
- [1501] Mukaetova-Ladinska et al.,1993,Am J Pathol.Vol.143,No.2,pp.565-578.
- [1502] Mukaetova-Ladinska et al.,2000,Am.J.Pathol.,Vol.157,No.2,pp.623-636
- [1503] Novak et al.,1993,EMBO J.,Vol.12,pp.365-370.
- [1504] Rengelshausen et al.,2004,“Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria,”European Journal of Clinical Pharmacology,Vol.60,pp.709-715.
- [1505] Schirmer et al.,2003,“Methylene blue as an antimalarial agent,”RedoxReport,Vol.8,pp.272-275.
- [1506] Schweiger et al.,2005,“Methods of[11C]-radiolabelling phenothiazine and phenothiazine-like compounds”,international (PCT) patent publication number WO 2005/030676 A1,published 07 April 2005.
- [1507] Tomilin et al.,1996,“Cation Radicals of N-substituted Phenothiazines”,Chemistry of Heterocyclic Compounds,Vol.32,No.3,pp.365-370.
- [1508] Wildes et al.,1978,“Correlation of Open-Circuit Voltage and Short-Circuit Current of the Totally Illuminated,Thin-Layer Iron-Thionine Photogalvanic Cellwith Photostationary Composition”,Journal of the American

Chemical Society, Vol.100, No.21, pp.6568-6572.

[1509] Wischik et al., 1988a, PNAS USA, Vol.85, pp.4506-4510.

[1510] Wischik et al., 1988b, PNAS USA, Vol.85, pp.4884-4888.

[1511] Wischik et al., 1996a, PNAS USA, Vol.93, pp.11213-11218.

[1512] Wischik et al., 1996b, "Inhibition of Tau-Tau-Association", international (PCT) patent publication number WO 96/30766A1, published 03 October 1996.

[1513] Wischik et al., 1997, in "Brain microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. and Kosik, K.S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp.185-241.

[1514] Wischik et al., 2001, in "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2001, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford).

[1515] Wischik et al., 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease", international (PCT) patent publication number WO 02/055720A2, published 18 July 2002.

[1516] Wischik et al., 2007, "3,6-Diamino-10H-phenothiazine Salts and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2007/110627 A2 published 04 October 2007.

[1517] Wischik et al., 2007, "Thioninium Compounds and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2007/110630A1, published 04 October 2007.

[1518] Wischik et al., 2008, "Methods of Synthesis and/or Purification of Diaminophenothiazinium Compounds", international (PCT) patent publication number WO 2008/007074 A2 published 17 January 2008.

[1519] Wischik et al., 2012, "Phenothiazine Diaminium Salts and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2012/107706 A1 published 16 August 2012.

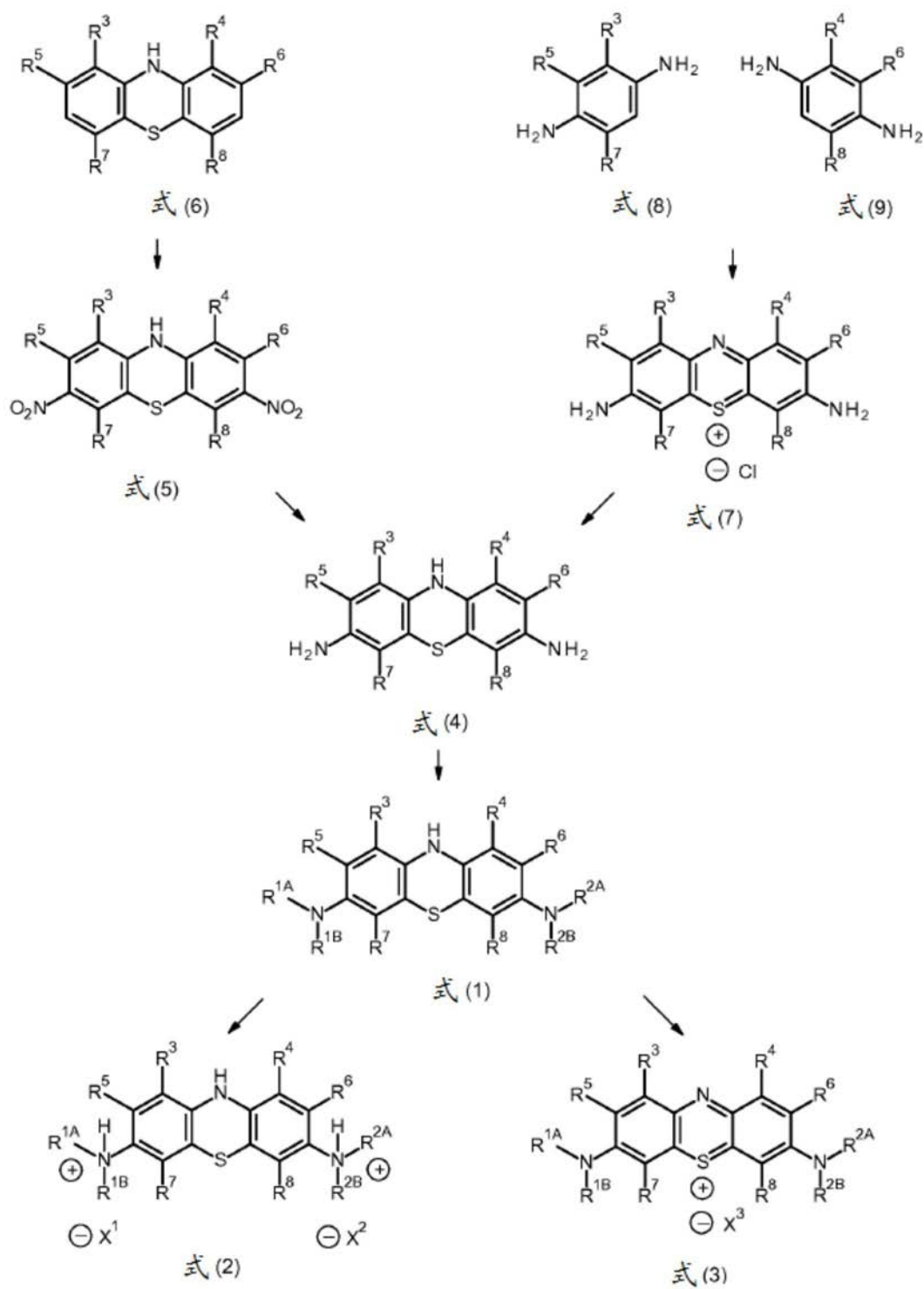


图1

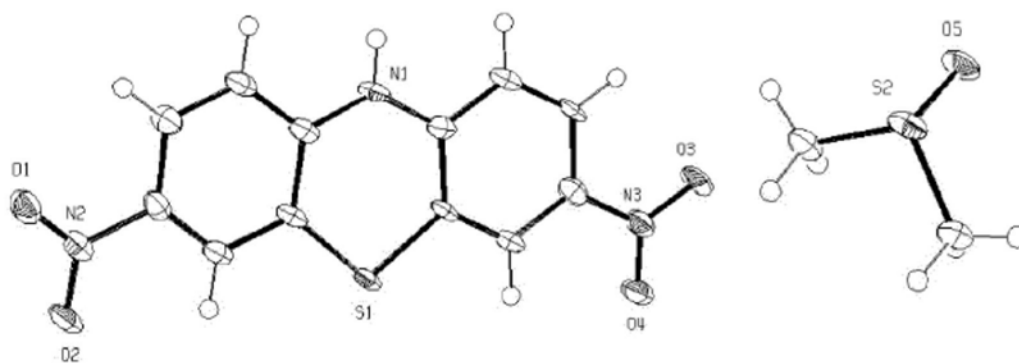


图2

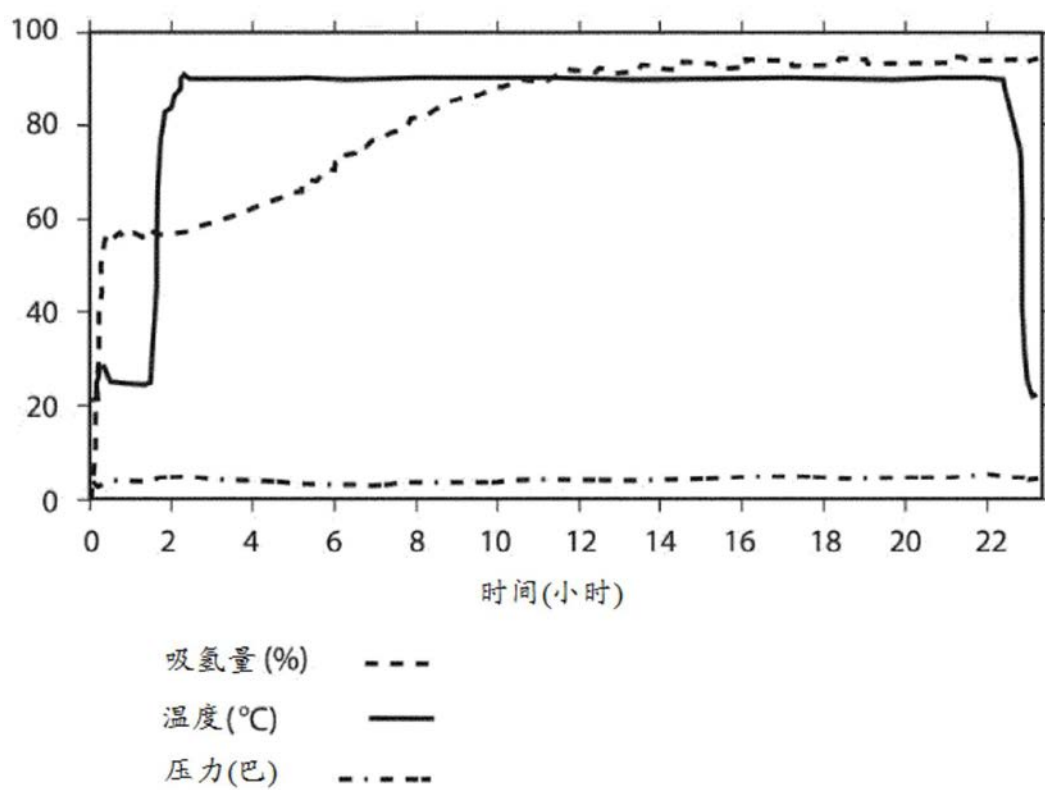


图3

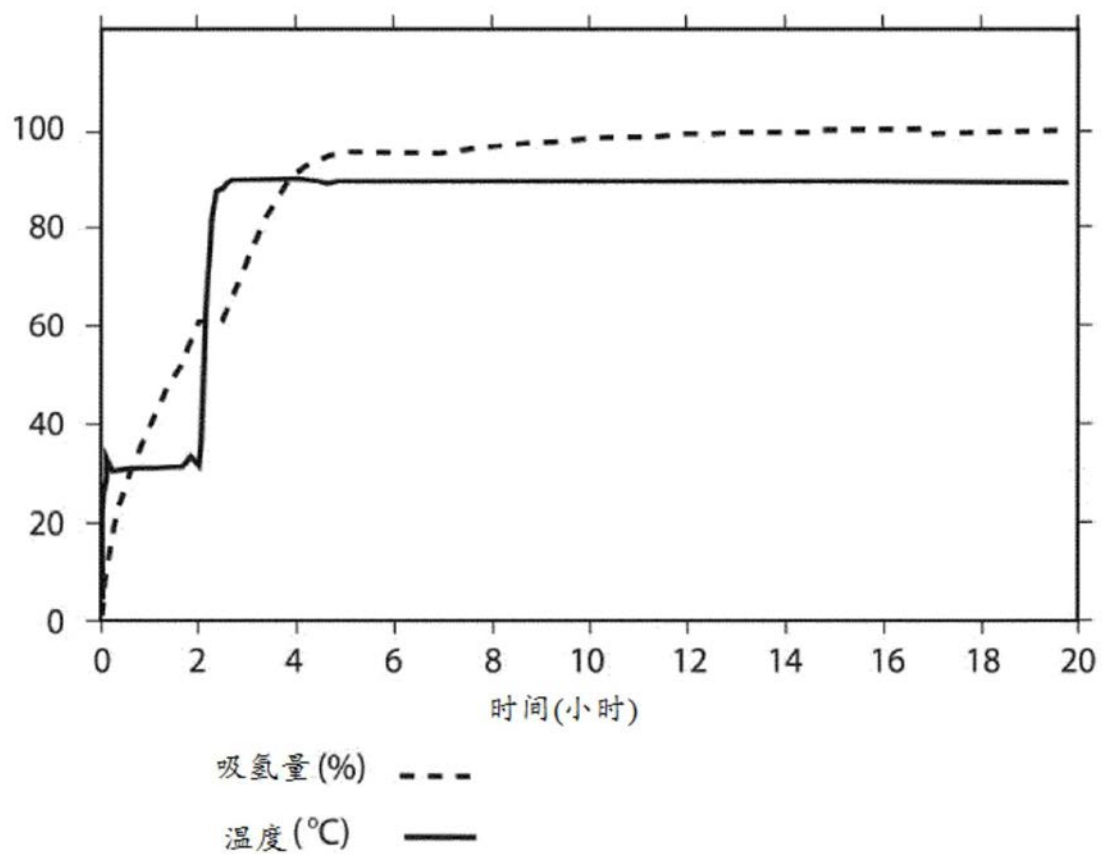


图4