



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101511803 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 31

(21) 申请号 200780033607. 8

代理人 陈桢

(22) 申请日 2007. 07. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 279/18 (2006. 01)

60/819, 627 2006. 07. 11 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

WO 2006032879 A2, 2006. 03. 30, 全文, 特别是说明书第 7 页第 34 行 - 第 8 页第 8 行, 化合物 MTC, 第 66 页第 12-21 行, 第 62 页第 13-15、第 34 行 - 第 63 页第 11 行.

2009. 03. 11

(86) PCT申请的申请数据

US 2005107607 A1, 2005. 05. 19, 全文, 特别是实施例 8-10, 15.

PCT/GB2007/002570 2007. 07. 10

(87) PCT申请的公布数据

US 2005107607 A1, 2005. 05. 19, 全文, 特别是实施例 8-10, 15.

W02008/007074 EN 2008. 01. 17

(73) 专利权人 维斯塔实验室有限公司

WO 2006032879 A2, 2006. 03. 30, 全文, 特别是说明书第 7 页第 34 行 - 第 8 页第 8 行, 化合物 MTC, 第 66 页第 12-21 行, 第 62 页第 13-15、第 34 行 - 第 63 页第 11 行.

地址 新加坡新加坡

(72) 发明人 克劳德·M·维希克

审查员 韦欣煜

约翰·M·D·斯托雷 科林·马歇尔

詹姆斯·P·辛克莱

托马斯·C·巴德利

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书 8 页 说明书 71 页 附图 2 页

(54) 发明名称

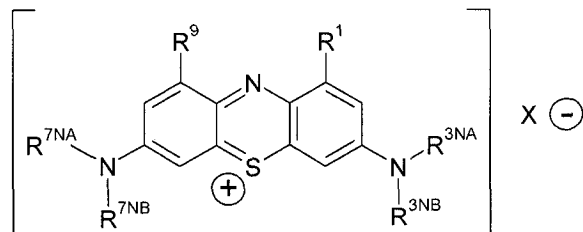
二氨基吩噻嗪化合物的合成和 / 或纯化方法

(57) 摘要

本发明总体上涉及化学合成和纯化领域, 更具体地涉及合成和 / 或纯化一些 3, 7- 二氨基 - 吩噻嗪 - 5- 鎓化合物 (本发明称为 “二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 包括亚甲蓝 (MTC, 也称之为次甲蓝)) 的方法。本发明也涉及所得化合物 (高纯度), 含有所述化合物的组合物 (例如片剂、胶囊剂), 和所述化合物在使病原体灭活的方法中的用途及在医学治疗、预防和诊断等如下疾病的方法中的用途: 例如 τ 蛋白病; τ 蛋白聚集疾病; 阿尔茨海默病 (AD); 匹克病; 进行性核上性麻痹 (PSP); 额颞痴呆 (FTD); 与染色体 17 相关的帕金森综合征 (FTDP-17); 去抑制 - 痴呆 - 帕金森 - 萎缩综合征 (DDPAC); 苍白球 - 脑桥 - 黑质变性 (PPND); 关岛痴呆 - ALS 综合征; 苍白球 - 黑质 - 卢易体变性 (PNLD); 皮质 - 基底变性 (CBD); 轻度认知缺损

(MCI); 皮肤癌; 黑素瘤; 高铁血红蛋白症; 病毒感染; 细菌感染; 原虫感染; 寄生虫感染; 疟疾; 内脏利什曼病; 非洲昏睡病; 弓形体病; 贾第虫病; 恰加斯病; 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染; 人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染; 西尼罗河病毒 (WNV) 感染; 突触核蛋白病; 帕金森病 (PD); 卢易体痴呆 (DLB); 多系统萎缩 (MSA); 药物诱发的帕金森综合征; 和单纯性自主神经衰竭 (PAF)。

1. 合成二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC 的方法,所述化合物具有下式:



其中

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

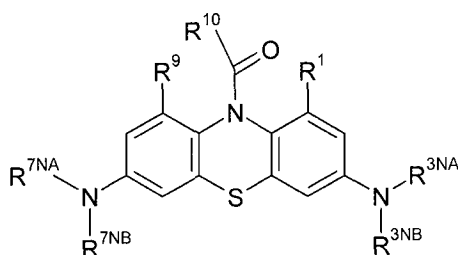
R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基; C_{2-4} 烯基; 和卤代 C_{1-4} 烷基;

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

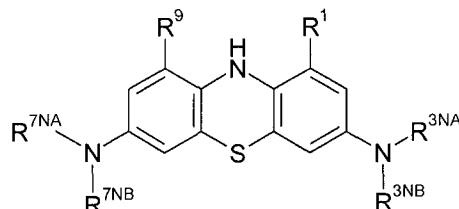
X 为一个或多个阴离子性抗衡离子以实现电中性;

所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

纯化 PUR 相应的下式酰化试剂化合物 ARC, 其中 R^{10} 独立地选自饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基:



使所述酰化试剂化合物 ARC 脱酰化 DAC, 得到相应的下式脱酰化化合物:



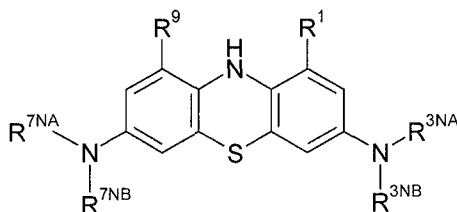
任选地, 纯化 PUR^{DAC-ox} 所述脱酰化化合物;

对所述脱酰化化合物进行氧化 OX, 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物; 和

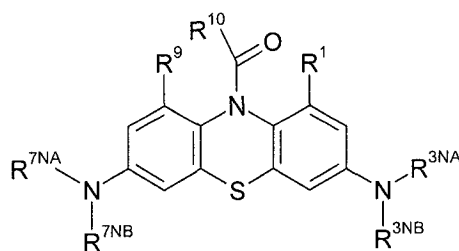
任选地, 纯化 PUR^{ox} 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC。

2. 权利要求 1 所述的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体 NAPARC 进行酰化 AC1, 得到所述相应的酰化试剂化合物 ARC, 其中所述非酰化前体 NAPARC 为下式化合物:



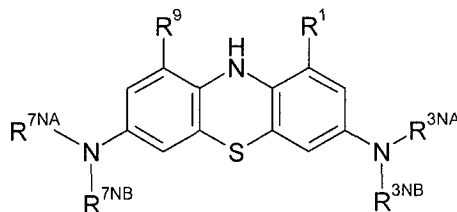
并且其中所述酰化试剂化合物 ARC 为下式化合物:



其中 R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基；

纯化 PUR 所述酰化试剂化合物 ARC；

使所述经纯化的酰化试剂化合物 ARC 脱酰化 DAC, 得到相应的下式脱酰化化合物：



任选地, 纯化 PUR^{DAC-ox} 所述脱酰化化合物；

使所述脱酰化化合物氧化 OX, 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC；和

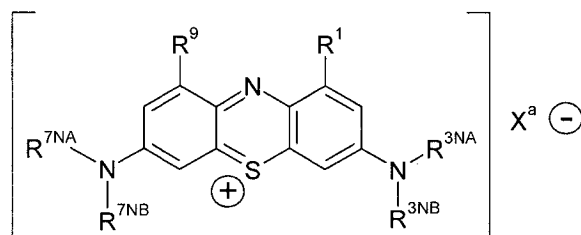
任选地, 纯化 PUR^{ox} 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC。

3. 权利要求 2 所述的方法, 其中所述酰化 AC1 步骤包括在酰化步骤条件下与乙酸酐 $(CH_3CO)_2O$ 反应。

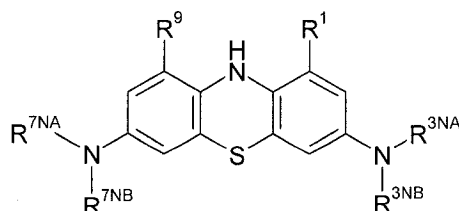
4. 权利要求 2 所述的方法, 其中所述酰化 AC1 步骤包括在存在吡啶或 N, N-二异丙基乙胺条件下与乙酸酐 $(CH_3CO)_2O$ 反应。

5. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下：

对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体的相应氧化前体 OPNAPARC 进行还原 RED, 得到所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体 NAPARC, 其中所述氧化前体 OPNAPARC 为下式化合物：

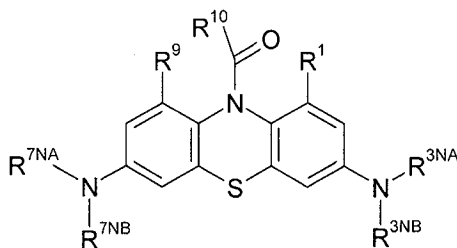


其中 X^a 的定义如 X, 并且 X^a 任选与 X 相同或不同, 其中所述非酰化前体 NAPARC 为下式化合物：



任选地, 纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 所述非酰化前体 NAPARC；

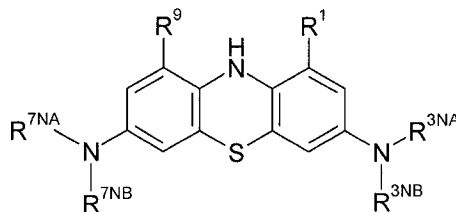
对所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体 NAPARC 进行酰化 AC1, 得到所述酰化试剂化合物 ARC, 其中所述酰化试剂化合物 ARC 为下式化合物：



其中 R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基；

纯化 PUR 所述酰化试剂化合物 ARC；

使所述酰化试剂化合物 ARC 脱酰化 DAC，得到相应的下式脱酰化化合物：



任选地，纯化 PUR^{DAC-ox} 所述脱酰化化合物；

使所述脱酰化化合物氧化 OX，得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC；和

任选地，纯化 PUR^{ox} 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC。

6. 权利要求 5 所述的方法，其中所述酰化 AC1 步骤包括在酰化步骤条件下与乙酸酐 $(CH_3CO)_2O$ 反应。

7. 权利要求 5 所述的方法，其中所述酰化 AC1 步骤包括在存在吡啶或 N, N- 二异丙基乙胺条件下与乙酸酐 $(CH_3CO)_2O$ 反应。

8. 权利要求 5 所述的方法，其中所述还原 RED 步骤是在还原步骤条件下通过与一种或多种还原剂反应来进行的，其中所述一种或多种还原剂选自硼氢化钠、甲基胂、胂和水合胂。

9. 权利要求 5 所述的方法，其中任选的纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 步骤包括在所述方法中。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中所述纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 步骤包括沉淀形成沉淀物，然后收集所述沉淀物。

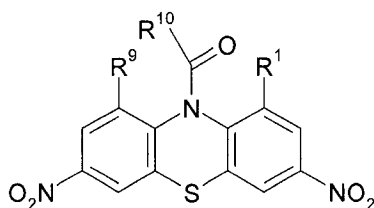
11. 权利要求 9 所述的方法，其中所述纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 步骤包括沉淀形成沉淀物，然后收集所述沉淀物，接着将所述沉淀物洗涤一次或多次。

12. 权利要求 9 所述的方法，其中所述纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 步骤包括重结晶。

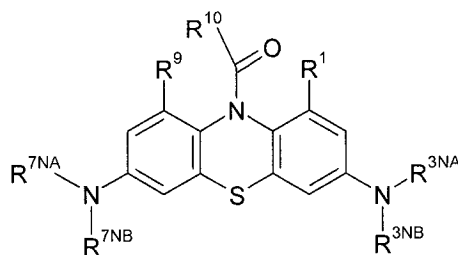
13. 权利要求 9 所述的方法，其中如果所述纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 步骤包括用活性炭处理。

14. 权利要求 1 所述的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

将相应酰化试剂化合物的相应酰化上游前体 AUPARC 转化 CON 为所述酰化试剂化合物 ARC，其中所述酰化上游前体 AUPARC 为下式化合物：

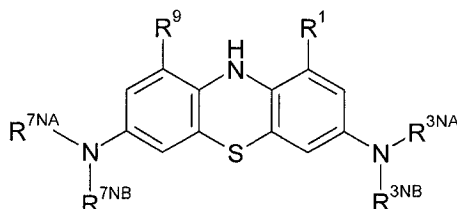


其中 R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基，以及其中所述酰化试剂化合物 ARC 为下式化合物：



纯化 PUR 所述酰化试剂化合物 ARC；

使所述酰化试剂化合物 ARC 脱酰化 DAC, 得到相应的下式脱酰化化合物：



任选地, 纯化 $\text{PUR}^{\text{DAC-OX}}$ 所述脱酰化化合物；

使所述脱酰化化合物氧化 OX, 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC；和

任选地, 纯化 PUR^{OX} 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC。

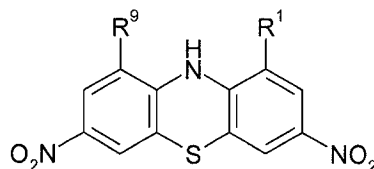
15. 权利要求 14 所述的方法, 其中所述转化 CON 步骤包括 (i) 硝基还原步骤和 (ii) 随后的氨基烷化步骤。

16. 权利要求 15 所述的方法, 其中所述硝基还原步骤是通过与钨和氢气反应来进行的。

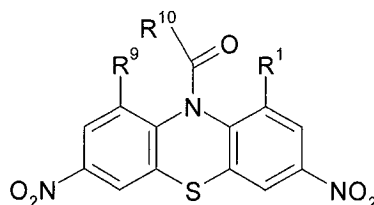
17. 权利要求 15 所述的方法, 其中所述氨基烷化步骤是通过与氰基硼氢化钠和多聚甲醛反应来进行的。

18. 权利要求 1 所述的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下：

对相应酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 NAUPARC 进行酰化 AC2, 得到所述酰化上游前体 AUPARC, 其中所述非酰化上游前体 NAUPARC 为下式化合物：



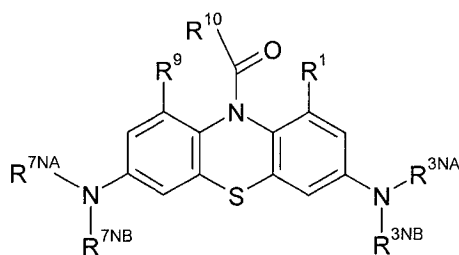
以及其中所述酰化上游前体 AUPARC 为下式化合物：



其中 R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基；

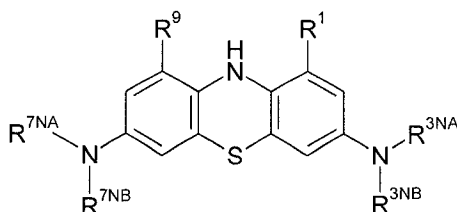
任选地, 纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 所述酰化上游前体 AUPARC；

将所述酰化上游前体 AUPARC 转化 CON 为所述酰化试剂化合物 ARC, 其中所述酰化试剂化合物 ARC 为下式化合物：



纯化 PUR 所述酰化试剂化合物 ARC；

使所述酰化试剂化合物 ARC 脱酰化 DAC，得到相应的下式脱酰化化合物：



任选地，纯化 $\text{PUR}^{\text{DAC-OX}}$ 所述脱酰化化合物；

使所述脱酰化化合物氧化 OX，得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物；和

任选地，纯化 PUR^{OX} 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 DAPTC。

19. 权利要求 18 所述的方法，其中所述转化 CON 步骤包括 (i) 硝基还原步骤和 (ii) 随后的氨基烷化步骤。

20. 权利要求 19 所述的方法，其中所述硝基还原步骤是通过与钨和氢气反应来进行的。

21. 权利要求 19 所述的方法，其中所述氨基烷化步骤是通过与氰基硼氢化钠和多聚甲醛反应来进行的。

22. 权利要求 18 所述的方法，其中所述酰化 AC2 步骤包括在酰化步骤条件下与乙酸酐反应。

23. 权利要求 18 所述的方法，其中所述酰化 AC2 步骤包括在存在吡啶或 N, N- 二异丙基乙胺条件下与乙酸酐反应。

24. 权利要求 18 所述的方法，其中所述任选的纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 步骤包括在所述方法中。

25. 权利要求 24 所述的方法，其中所述纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 步骤包括沉淀形成沉淀物，然后收集所述沉淀物。

26. 权利要求 24 所述的方法，其中，所述纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 步骤包括沉淀形成沉淀物，然后收集所述沉淀物，接着将所述沉淀物洗涤一次或多次。

27. 权利要求 24 所述的方法，其中所述纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 步骤包括重结晶。

28. 权利要求 24 所述的方法，其中所述纯化 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$ 步骤包括用活性炭处理。

29. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法，其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me、-Et 或 $-\text{CF}_3$ 。

30. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法，其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 -H、-Me 或 -Et。

31. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法，其中 R^1 和 R^9 各自独立地为 -H。

32. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法，其中所述 $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团独立地选自： $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、 $-\text{N}(\text{nPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Bu})_2$ 、 $-\text{NMe}(\text{Et})$ 、 $-\text{NMe}(\text{nPr})$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ 。

33. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中所述 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团独立地选自 $-NMe_2$ 和 $-NEt_2$ 。

34. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中所述 $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ 基团和 $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ 基团各自独立地为 $-NMe_2$ 。

35. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中 X^- 独立地为 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 或 NO_3^- 。

36. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中 X^- 独立地为 Cl^- 。

37. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中一个或多个或全部 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 基团中的一个或多个或全部碳原子为 ^{13}C 。

38. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中 R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基。

39. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中 R^{10} 独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 或 $-nPe$ 。

40. 权利要求 1 至 28 任一项所述的方法,其中 R^{10} 独立地为 $-Me$ 。

41. 权利要求 1 所述的方法,其用于合成亚甲蓝 MTC,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

纯化 PUR 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 DAC,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 PUR^{DAC-ox} 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 OX,得到所述亚甲蓝 MTC;和

任选地,纯化 PUR^{OX} 所述亚甲蓝 MTC。

42. 权利要求 1 所述的方法,其用于合成亚甲蓝 MTC,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

对 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪进行酰化 AC1,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

纯化 PUR 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 DAC,得到 3,7-(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 PUR^{DAC-ox} 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 (OX),得到所述亚甲蓝 MTC;和

任选地,纯化 PUR^{OX} 所述亚甲蓝 MTC。

43. 权利要求 1 所述的方法,其用于合成亚甲蓝 MTC,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

对亚甲蓝 MTC 进行还原 RED,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 $PUR^{RED-AC1}$ 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

对所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪进行酰化 AC1,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

纯化 PUR 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 DAC,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 PUR^{DAC-ox} 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;
使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 OX,得到所述亚甲蓝 MTC;和
任选地,纯化 PUR^{ox} 所述亚甲蓝 MTC。

44. 权利要求 1 所述的方法,其用于合成亚甲蓝 MTC,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

将 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪转化 CON 为 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

纯化 PUR 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 DAC,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 PUR^{DAC-ox} 所述 3,7-(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 OX,得到所述亚甲蓝 MTC;和

任选地,纯化 PUR^{ox} 所述亚甲蓝 MTC。

45. 权利要求 1 所述的方法,其用于合成亚甲蓝 MTC,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

对 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪进行酰化 AC2,得到 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪;

任选地,纯化 $PUR^{AC2-CON}$ 所述 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪;

将所述 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪转化 CON 为 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

纯化 PUR 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 DAC,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

任选地,纯化 PUR^{DAC-ox} 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 OX,得到所述亚甲蓝 MTC;和

任选地,纯化 PUR^{ox} 所述亚甲蓝 MTC。

46. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述纯化 PUR 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物。

47. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述纯化 PUR 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物,接着将所述沉淀物洗涤一次或多次。

48. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述纯化 PUR 步骤包括重结晶。

49. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述纯化 PUR 步骤包括用活性炭处理。

50. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述脱酰化 DAC 步骤包括在脱酰化步骤条件下与布朗斯台德酸反应。

51. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述脱酰化 DAC 步骤包括在脱酰化步骤条件下与盐酸反应。

52. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括在所述方法中。

53. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括在所述方法中,则所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物。

54. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括在所述方法中,则所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物,接着将所述沉淀物洗涤一次或多次。

55. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括在所述方法中,则所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括重结晶。

56. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括在所述方法中,则所述任选的纯化 PUR^{DAC-ox} 步骤包括用活性炭处理。

57. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化 OX 步骤包括在氧化步骤条件下与路易斯酸反应。

58. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化 OX 步骤包括在氧化步骤条件下与 $FeCl_3$ 反应。

59. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化 OX 步骤包括在氧化步骤条件下与亚硝酸酯反应。

60. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化 OX 步骤包括在氧化步骤条件下与亚硝酸 C_{1-7} 烷基酯反应。

61. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化 OX 步骤包括在氧化步骤条件下与 Amberlite 树脂 I. R. 120 反应。

62. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化步骤条件包括反应温度为 1-25°C。

63. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述氧化步骤条件包括反应温度为 1-5°C。

64. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中所述任选的纯化 PUR^{ox} 步骤包括在所述方法中。

65. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述任选的纯化 PUR^{ox} 步骤包括在所述方法中,则所述任选的纯化 PUR^{ox} 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物。

66. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述纯化 PUR^{ox} 步骤包括在所述方法中,则所述纯化 PUR^{ox} 步骤包括沉淀形成沉淀物,然后收集所述沉淀物,接着将所述沉淀物洗涤一次或多次。

67. 权利要求 1 至 28 和 41 至 45 中任一项所述的方法,其中如果所述纯化 PUR^{ox} 步骤包括在所述方法中,则所述纯化 PUR^{ox} 步骤包括重结晶。

二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请与 2006 年 7 月 11 日提交的美国临时专利申请 60/819,627 有关,在此整体引入美国临时专利申请 60/819,627 的内容作为参考。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及化学合成和纯化领域,更具体地涉及一些 3,7- 二氨基 - 吩噻嗪 -5- 鎓化合物 (本发明称之为 “二氨基吩噻嗪鎓化合物”) 的合成和 / 或纯化方法,所述化合物包括亚甲蓝 (methylthioninium chloride, MTC, 也称之为次甲蓝 (Methylene Blue))。本发明也涉及所得化合物 (高纯度)、含有所述化合物的组合物 (例如片剂、胶囊剂) 以及所述化合物在使病原体灭活的方法中的用途及在医学治疗、预防和诊断等例如下述疾病的方法中的用途: τ 蛋白病 (tauopathy); τ 蛋白聚集疾病 (tau protein aggregation); 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) (AD); 匹克病 (Pick's disease); 进行性核上性麻痹 (PSP) (Progressive Supranuclear Palsy); 额颞痴呆 (FTD) (fronto-temporal dementia); 与染色体 17 相关的 FTD 和帕金森综合征 (FTDP-17) (FTD and parkinsonism linked to chromosome 17); 去抑制 - 痴呆 - 帕金森 - 萎缩综合征 (disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex, DDPAC); 苍白球 - 脑桥 - 黑质变性 (pallido-ponto-nigral degeneration, PPND); 关岛痴呆 - ALS 综合征 (Guam-ALS syndrome); 苍白球 - 黑质 - 卢易体变性 (pallido-nigro-luysian degeneration, PNLD); 皮质 - 基底变性 (cortico-basal degeneration, CBD); 轻度认知缺损 (MCI) (mild cognitive impairment); 皮肤癌 (skin cancer); 黑素瘤 (melanoma); 高铁血红蛋白症 (methemoglobinemia); 病毒感染 (viral infection); 细菌感染 (bacterial infection); 原虫感染 (protozoal infection); 寄生虫感染 (parasitic infection); 疟疾 (malaria); 内脏利什曼病 (visceral leishmaniasis); 非洲昏睡病 (African sleeping sickness); 弓形体病 (toxoplasmosis); 贾第虫病 (giardiasis); 恰加斯病 (Chagas' disease); 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染 (Hepatitis C virus (HCV) infection); 人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染 (human immunodeficiency virus (HIV) infection); 西尼罗河病毒 (WNV) 感染 (West Nile virus (WNV) infection); 突触核蛋白病 (synucleinopathy); 帕金森病 (Parkinson's disease) (PD); 卢易体痴呆 (dementia with Lewy bodies) (DLB); 多系统萎缩 (multiple system atrophy) (MSA); 药物诱发的帕金森综合征 (drug-induced parkinsonism); 和单纯性自主神经衰竭 (pure autonomic failure) (PAF)。

背景技术

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

[0005] 必须指出的是,除非另有说明,说明书和随附权利要求书中出现的名词包括其单

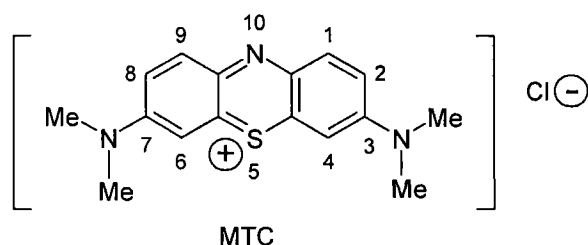
数和复数形式。因此,例如“药物载体”包括两种或多种所述载体的混合物,依此类推。

[0006] 本文中的范围通常表达为从“约”一具体数值和/或至“约”另一具体数值。当用这样的范围表达时,另一个实施方案包括从所述一具体值和/或至所述另一具体值。类似地,当数值通过使用前缀“约”来表达成近似值时,应该理解的是,所述具体数值形成另一个实施方案。

[0007] 亚甲蓝(MTC,也称之为次甲蓝)

[0008] 亚甲蓝(MTC)(也称之为次甲蓝(Methylene blue, MB);氯化美蓝(methylthionine chloride);氯化四甲基硫堇(tetramethylthionine chloride);3,7-二(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;3,7-二(二甲基氨基)吩噻嗪鎓氯化物;次甲蓝(Swiss blue);C. I. 52015;C. I. 溶剂蓝 8(C. I. Solvent Blue 8);苯胺紫(aniline violet);和 Urolene **Blue®**)为具有如下结构式的低分子量(319.86)的水溶性的三环有机化合物:

[0009]



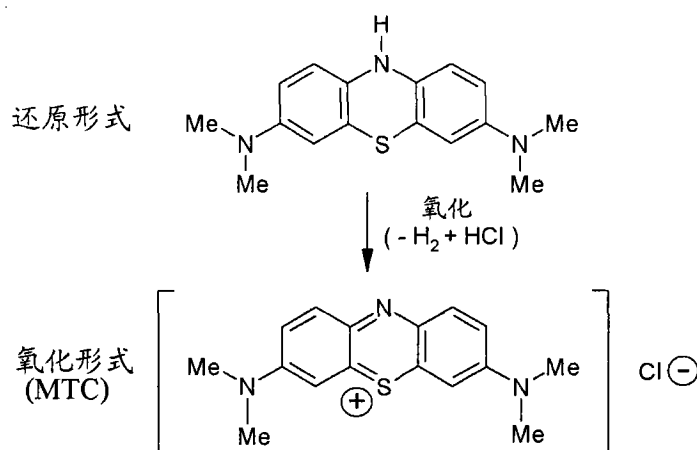
[0010] 也将亚甲蓝(MTC,也称之为次甲蓝)(其可能是最公知的吩噻嗪染料和氧化还原指示剂)用作生物物理学系统的光学探针(optical probe)、用作纳米多孔材料中的插入剂(intercalator)、用作氧化还原调节剂和在光电成像(photoelectrochromic imaging)中使用。

[0011] 参见例如 Colour Index(Vol. 4,第3版,1971)和 Lillie et al.,1979 及其中所引用的参考文献。

[0012] 当提到相应的 10H-吩噻嗪化合物即 N, N, N', N' - 四甲基 -10H-吩噻嗪 -3,7-二胺时, MTC 可方便地被认为是“氧化形式(oxidized form)”,而 10H-吩噻嗪化合物可方便地被认为是“还原形式(也称之为白色形式(leuco form))”。

[0013] 方案 1

[0014]



[0015] 合成和纯化

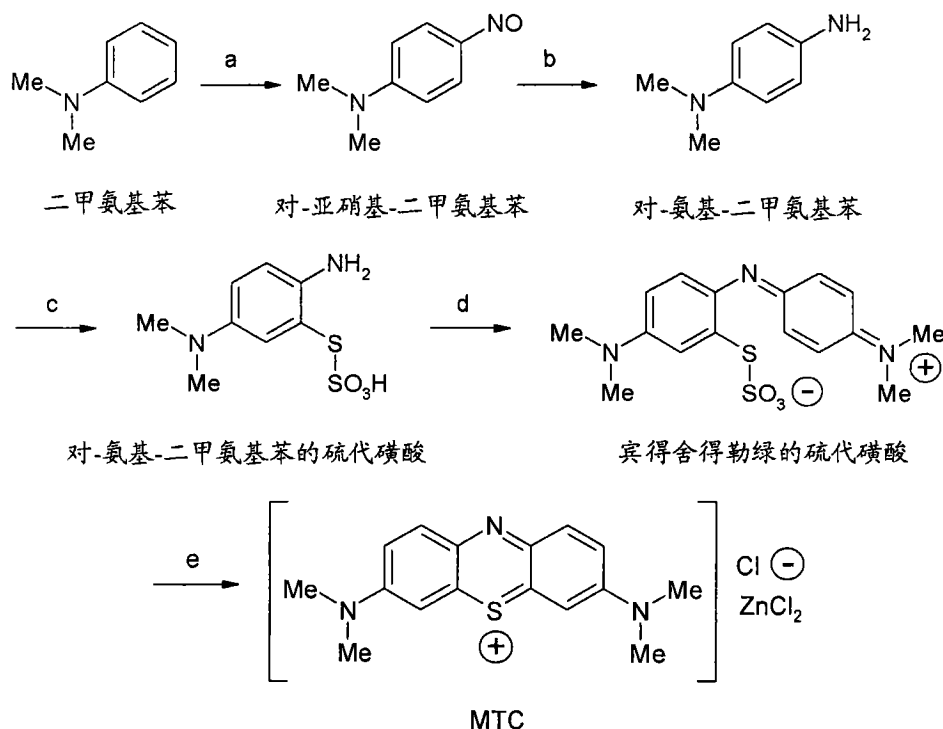
[0016] MTC 首次公开在 1877 年的一篇德国专利 (Badische Anilin-und Soda-Fabrik, 1877) 中。在该专利中,通过如下方法合成 MTC:对二甲氨基苯 (dimethylaniline) 进行亚硝基化,然后还原形成 N, N- 二甲基 -1,4- 二氨基苯,随后在硫化氢 (H_2S) 和氯化铁 (III) (FeCl_3) 的存在下进行氧化偶联。

[0017] Bernthsen 描述了对 MTC 的后续研究及其合成方法 (参见 Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889)。

[0018] Fierz-David 和 Blangley (1949) 也描述了由二甲氨基苯合成 MTC 的方法,所述方法如下面方案所示:

[0019] 方案 2

[0020]



[0021] 在步骤 (a) 中,在酸 (HCl) 的水溶液中用亚硝酸钠 (NaNO_2) 处理二甲氨基苯,由此制备亚硝基二甲氨基苯。在步骤 (b) 中,在酸 (HCl) 的水溶液中利用锌粉溶液对亚硝基化合物进行还原,形成对-氨基二甲氨基苯。在步骤 (c)、(d) 和 (e) 中,在酸的水溶液中用另一个二甲氨基苯分子将对-氨基二甲氨基苯氧化,同时引入硫代磺酸基团,然后利用二氧化锰或硫酸铜将环闭合。更具体地,使对-氨基二甲氨基苯的澄清中性溶液酸化 (H_2SO_4),加入非还原性氯化锌溶液 (带有 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 的 ZnCl_2)。加入硫代硫酸铝 ($\text{Al}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3$) 和硫代硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)。加入重铬酸钠 ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)。将混合加热并充气。加入二甲氨基苯。加入重铬酸钠 ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)。加热混合物,颜色变为带有深绿色的蓝色,这是由于形成了宾得舍得勒绿 (Bindschedler green) 的硫代磺酸。加入二氧化锰或硫酸铜,加热混合物,所述染料从浓的氯化锌溶液中沉淀出来。

[0022] Colour Index (Vol. 4, 第 3 版, 1971) 的 4470 页描述了非常相似的合成方法。

[0023] Masuya 等人 (1992) 公开了某些吩噻嗪衍生物、它们的制备方法及它们在光动治疗癌症和利用化学荧光进行免疫测定中的用途。这些化合物采用与上述相似的路线进行制

备。

[0024] Leventis 等人 (1997) 公开了某些溴化甲基蓝 (MTB) 类似物的合成方法, 所述方法采用吩噻嗪作为原料, 并且所述方法通过卤化然后胺化来引入 3,7- 取代基。作者认为商业上通过如下方法合成 MTC: 在 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 存在下用 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 氧化 N,N- 二甲基 - 对苯二胺, 然后在 N,N- 二甲氨基苯存在下进一步氧化。

[0025] Marshall 和 Lewis (1975a) 公开了通过溶剂萃取和结晶来纯化商购的 MTC 和天青 B (Azure B)。他们认为缓冲 pH 为 9.5 的 MTC/ 天青 B 混合物的水溶液可通过用四氯化碳萃取进行分离。所述四氯化碳除去天青 B, 同时将 MTC 留在水层中。他们还认为用盐酸低温结晶 MTC (浓度为 0.25N) 能除去金属污染物。然而, 该文章中记载的有机纯度分析是基于薄层色谱法, 所述方法不适于纯化。而且, 对硫酸化灰分 (sulphated ash) 进行的微量分析表明样品中含有金属。(1975 年的优选技术是原子吸收法)。

[0026] Marshall 和 Lewis (1975b) 公开了通过原子吸收分光光度法分析商购噻嗪染料中的金属污染物。他们报道了 38 种样品, 其金属浓度变化很大, 占各样品的 0.02% 至 25.35%; 检测的金属为铁、钾、钠和锌。他们还报道可能存在没有进行分析的其它金属。在 MTC 的合成过程中涉及了铝、铬、镁和铜, 并且几乎可以肯定存在这些金属。重要的是, 他们报道 MTC 的商购样品中金属含量变化很大。

[0027] Lohr 等人 (1975) 公开了通过柱色谱法纯化天青 B, 具体地, 通过分离来得到所需产物, 然后进行离子交换, 重新形成氯化物。他们认为其它阳离子染料如 MTC 也可通过所述方法纯化。然而, 柱色谱不是适于大规模纯化 MTC 的方法。

[0028] Fierz-David 等人 (1949) 公开了 MTC 氯化锌双盐的合成方法及通过与碳酸钠整合除去锌随后过滤得到不含锌的次甲蓝的方法。然而, 作者承认由于收率低该技术不能用于大规模生产。

[0029] Cohn (1899) 公开了合成乙酰基白色次甲蓝 (acetyl leuco-methylene blue) 和亚乙基蓝 (ethylene blue) 的方法, 所述方法明确使用乙酸酐和锌粉。

[0030] Storey 等人 (2006) 公开了用于合成和纯化二氨基吩噻嗪鎓化合物例如 MTC 的新方法。

[0031] 用途

[0032] 亚甲蓝 (MTC) 目前用于治疗高铁血红蛋白血症 (这是一种当血液不能向身体需要氧的地方输送氧时发生的疾病)。MTC 也用作医学染料 (例如在手术前或手术过程中对身体的某些部位进行染色); 用作诊断剂 (例如用作指示剂染料来检测尿液中存在的某些化合物); 用作温和的泌尿器官抗菌剂; 用作粘液表面的刺激剂; 用于治疗 and 预防肾结石; 用于诊断和治疗黑素瘤。

[0033] MTC 已经用来治疗疟疾, 用于单独治疗疟疾 (参见如 Guttman, P. 和 Ehrlich, P., 1891) 或与氯喹联合用于治疗疟疾 (参见如 Schirmer, H. 等人, 2003 以及 Rengelshausen, J. 等人, 2004)。人类患有的疟疾是由疟原虫属的以下四种原生动物物种之一所导致的: 恶性疟原虫 (*P. falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、卵形疟原虫 (*P. ovale*) 或三日疟原虫 (*P. malariae*)。所有上述物种都是通过受感染的雌性阿诺菲力滋蚊 (*Anopheles mosquito*) 的叮咬来传播的。偶尔会通过输血、器官移植、针头共用或先天地由母亲传染给胎儿来传播。世界范围内有 300-500 百万疟疾感染者, 每年约有 1 百万人死于疟疾。然而, 耐药性是

主要关注的问题,并且对于恶性疟原虫来说耐药性是最大的,恶性疟原虫是导致几乎所有疟疾相关死亡的主要物种。目前推荐用于预防疟疾的药物或药物组合包括氯喹 / 盐酸氯喹、甲氟喹、多西环素和伯氨喹。

[0034] MTC(商品名**Virostat®**和后来的**Suvus®**, Bioenvision Inc., New York) 已显示出强效的体外杀病毒活性。具体地, MTC 在实验室测试中能有效对抗病毒如丙肝病毒、HIV 和西尼罗河病毒 (West Nile Virus)。西尼罗河病毒 (WNV) 是影响中枢神经系统的潜在严重疾病。大部分感染者没有显示出任何明显的症状或只表现出轻度流感样症状如发热或头痛。150 人中约有 1 人会发展成严重症状, 包括震颤、惊厥、肌无力、视觉丧失、麻木、瘫痪或昏迷。通常, WNV 是由感染蚊子叮咬来传播的, 但也可通过输血、器官移植、母乳喂养或妊娠期间由母亲传染给孩子来传播。

[0035] **Suvus®** 目前也处于临床试验阶段, 其用于治疗慢性丙型肝炎。丙型肝炎是肝脏的病毒感染。HCV 病毒是急性肝炎和慢性肝病的主要病因, 所述肝病包括肝硬化和肝癌。HCV 主要是通过与人类血液直接接触来传播的。全世界范围内 HCV 感染的主要病因是未经筛选的输血以及没有经充分消毒的针头和注射器的反复使用。世界卫生组织已经声明丙型肝炎是全球健康问题, 世界人口的约 3% 感染了 HCV, 并且因地域的不同而发生显著的变化。据估计, 在美国的发病率为 1.3% 或约 350 万人患有此疾病。埃及约有 6200 万人口, 是世界上丙型肝炎发病率最高的国家, 据估计该国的约 6200 万人中超过 20% 患有此疾病。

[0036] 当 MTC 与光联合使用时, MTC 能阻止核酸 (DNA 或 RNA) 的复制。血浆、血小板和红细胞不含有核 DNA 或 RNA。当将 MTC 引入到血液成分中时, MTC 穿过细菌细胞壁或病毒膜, 然后到达核酸结构的内部。当用光活化时, 所述化合物然后与病毒或细菌病原体的核酸结合, 从而阻止 DNA 或 RNA 的复制。由于 MTC 可使病原体灭活, 因此 MTC 具有减少试验仍然检测不出来的病原体的传播危险的潜力。

[0037] 已经发现 MTC 及其衍生物 (例如“二氨基吩噻嗪鎓化合物”) 可用于治疗 τ 蛋白病 (例如阿尔茨海默病) (参见例如 Wischik, C. M., et al., 1996, 2002a)。

[0038] MTC 的口服制剂和肠胃外制剂可在美国通过商业渠道获得, 商品名通常为 Urolene **Blue®**。然而, 这些制剂含有大量金属杂质。非常不希望存在这些杂质, 并且多种金属杂质 (例如包括 Al、Cr、Fe 和 Cu) 超出了欧洲卫生机构规定的安全限。

[0039] 因此, 非常需要具有更高纯度 (例如药物级纯度、例如人用安全纯度、例如有机杂质含量和 / 或金属杂质含量低或降低) 的二氨基吩噻嗪鎓化合物, 包括 MTC。

[0040] 本发明的发明人已经开发出合成二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括 MTC) 的方法, 所述方法得到具有非常高纯度的产物, 特别是得到不希望杂质 (既包括有机杂质也包括金属杂质) 水平非常低的产物, 所述水平满足 (通常低于) 欧洲卫生机构 (例如欧洲药典) 规定的安全限。

[0041] 毫不夸张的说, 通过本发明方法制备的 MTC 是世界上最纯的 MTC。

发明内容

[0042] 本发明一方面涉及二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) 的合成和 / 或纯化方法, 所述化合物包括例如本申请所述的亚甲蓝 (MTC)。

[0043] 本发明另一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化方法

的用途,所述方法用作制备药物的方法的一部分,所述药物例如为用于治疗或预防疾病状态(例如本申请所述疾病状态)的药物。

[0044] 本发明另一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物,包括例如亚甲蓝(MTC),所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度。

[0045] 本发明另一方面涉及含有本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度)的组合物(例如药物组合物,例如片剂、胶囊剂)。

[0046] 本发明另一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度),其用在通过治疗手段处置人体或动物体的方法(例如治疗或预防方法,例如治疗或预防本申请所述疾病的方法)中。

[0047] 本发明另一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度)在制备用于治疗或预防疾病状态(例如本申请所述疾病状态)的药物中的用途。

[0048] 本发明另一方面涉及治疗或预防患者中疾病状态(例如本申请所述疾病状态)的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的或预防有效量的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度)。

[0049] 在一个实施方案中,所述疾病为 τ 蛋白病(tauopathy); τ 蛋白聚集疾病;阿尔茨海默病(AD);匹克病;进行性核上性麻痹(PSP);额颞痴呆(FTD);与染色体17相关的FTD和帕金森综合征(FTDP-17);去抑制-痴呆-帕金森-萎缩综合征(disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex, DDPAC);苍白球-脑桥-黑质变性(pallido-ponto-nigral degeneration, PPND);关岛痴呆-ALS综合征;苍白球-黑质-卢易体变性(pallido-nigro-luysian degeneration, PNLD);皮质-基底变性(cortico-basal degeneration, CBD);轻度认知缺损(MCI);皮肤癌;黑素瘤;高铁血红蛋白症;病毒感染;细菌感染;原虫感染;寄生虫感染;疟疾;内脏利什曼病;非洲昏睡病;弓形体病;贾第虫病;恰加斯病;丙型肝炎病毒(HCV)感染;人免疫缺陷病毒(HIV)感染;西尼罗河病毒(WNV)感染;突触核蛋白病(synucleinopathy);帕金森病(PD);卢易体痴呆(DLB);多系统萎缩(MSA);药物诱发的帕金森综合征;或单纯性自主神经衰竭(PAF)。

[0050] 本发明另一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度),其用在使病原体灭活的方法中。

[0051] 本发明另一方面涉及使病原体灭活的方法,所述方法采用有效量的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请所述纯度)。

[0052] 本领域技术人员应该理解的是,本发明一方面的特征和优选实施方案也与本发明

另一方面有关。

附图说明

[0053] 图 1 为在合成 1 中使用的 Medex™ 原料的 HPLC 色谱图。观察到在下述保留时间的峰：2.765、2.907、3.445、4.033、4.365、5.259 和 6.230 分钟。

[0054] 图 2 为在合成 4 中得到的高纯度 MTC-5℃ 产物的 HPLC 色谱图。观察到在下述保留时间的峰：3.226、5.415 和 6.335 分钟。

[0055] 图 3 为在合成 5 中得到的高纯度 MTC-5℃ 粗制产物的 HPLC 色谱图。观察到在下述保留时间的峰：5.148、5.418 和 6.318 分钟。

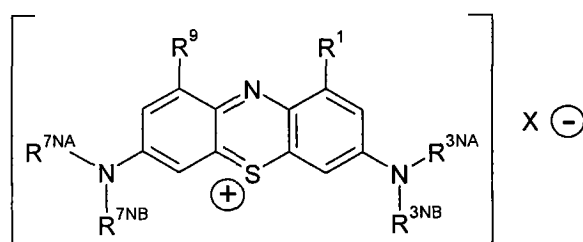
[0056] 图 4 为在合成 6 中得到的高纯度 MTC-5℃ 重结晶产物。观察到在下述保留时间的峰：5.439 和 6.346 分钟。

具体实施方式

[0057] 目标化合物

[0058] 本发明总体上涉及具有下式的一些 3,7-二氨基-吩噻嗪-5-鎓化合物的合成和/或纯化方法,所述化合物在本发明中统称为“二氨基吩噻嗪鎓化合物”(DAPTC)：

[0059]



[0060] 其中

[0061] R^1 和 R^9 各自独立地选自：-H； C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基；和卤代 C_{1-4} 烷基；

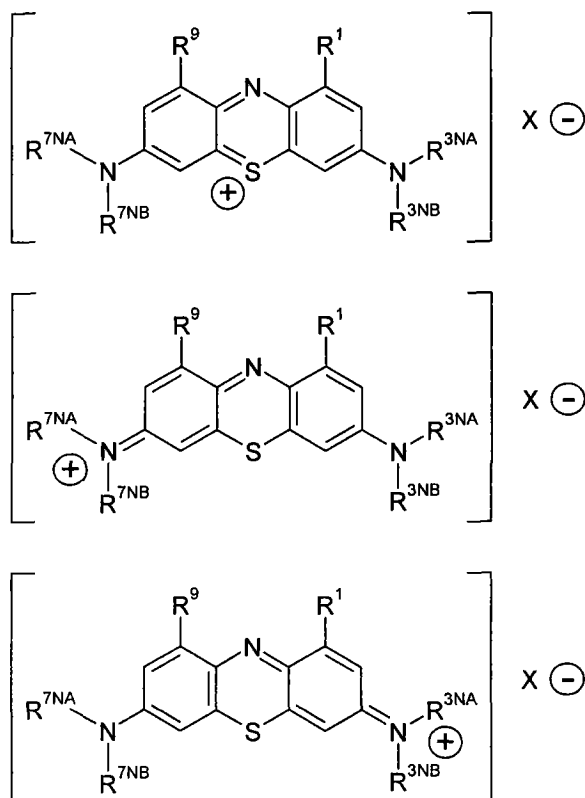
[0062] R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地选自： C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基；和卤代 C_{1-4} 烷基；

[0063] R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地选自： C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基；和卤代 C_{1-4} 烷基；和

[0064] X 为一个或多个阴离子性抗衡离子以实现电中性。

[0065] 上述结构仅为多种等同共振结构之一,所述共振结构中的一些如下所示,并且所有共振结构都被上述结构涵盖：

[0066]



[0067] 在一个实施方案中,所述 C_{1-4} 烷基选自:直链 C_{1-4} 烷基,例如 $-Me$ (甲基)、 $-Et$ (乙基)、 $-nPr$ (正丙基)、 $-iPr$ (异丙基) 和 $-nBu$ (正丁基);支链 C_{3-4} 烷基,例如 $-iPr$ (异丙基)、 $-iBu$ (异丁基)、 $-sBu$ (仲丁基) 和 $-tBu$ (叔丁基);和环状 C_{3-4} 烷基,例如 $-cPr$ (环丙基) 和 $-cBu$ (环丁基)。

[0068] 在一个实施方案中,所述 C_{2-4} 烯基选自直链 C_{1-4} 烯基,例如 $-CH=CH_2$ (乙烯基) 和 $-CH_2-CH=CH_2$ (烯丙基)。

[0069] 在一个实施方案中,所述卤代 C_{1-4} 烷基选自: $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-CF_2CF_3$ 。

[0070] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 或 $-CF_3$ 。

[0071] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 或 $-Et$ 。

[0072] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自独立地为 $-H$ 。

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

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

[0075] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 相同。

[0076] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 不同。

[0077] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 或 $-CF_3$ 。

[0078] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 $-Me$ 或 $-Et$ 。

[0079] 在一个实施方案中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 各自独立地为 $-Me$ 。

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

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

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

[0083] 在一个实施方案中, R^{7NA} 和 R^{7NB} 各自独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$

或 $-\text{CF}_3$ 。

[0084] 在一个实施方案中, $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 各自独立地为 $-\text{Me}$ 或 $-\text{Et}$ 。

[0085] 在一个实施方案中, $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 各自独立地为 $-\text{Me}$ 。

[0086] 在一个实施方案中, $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 各自独立地为 $-\text{Et}$ 。

[0087] 在一个实施方案中, $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 相同。

[0088] 在一个实施方案中, $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 不同。

[0089] 在一个实施方案中, $\text{R}^{3\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 及 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 相同。

[0090] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团相同。

[0091] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团独立地选自: $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、 $-\text{N}(\text{nPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Bu})_2$ 即二丁氨基、 $-\text{NMe}(\text{Et})$ 、 $-\text{NMe}(\text{nPr})$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ 。

[0092] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团独立地选自: $-\text{NMe}_2$ 和 $-\text{NEt}_2$ 。

[0093] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团各自独立地为 $-\text{NMe}_2$ 。

[0094] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团如本申请所定义, 条件是这两个基团都不是 $-\text{NMe}_2$ 。

[0095] 在一个实施方案中, 一个或多个碳原子为 ^{11}C 或 ^{13}C 。

[0096] 在一个实施方案中, 一个或多个碳原子为 ^{11}C 。

[0097] 在一个实施方案中, 一个或多个碳原子为 ^{13}C 。

[0098] 在一个实施方案中, 一个或多个氮原子为 ^{15}N 。

[0099] 在一个实施方案中, 一个或多个或全部 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 基团的一个或多个或全部碳原子为 ^{13}C 。

[0100] 在一个实施方案中, $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团各自为 $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$ 。

[0101] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自为 $-\text{H}$; 和 $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团各自为 $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$ 。

[0102] 在一个实施方案中, R^1 和 R^9 各自为 $-\text{H}$; $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ 基团和 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ 基团各自为 $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$; 和 X^- 为 Cl^- 。

[0103] 在一个实施方案中, X^- 独立地为卤素阴离子 (即卤化物 (halide)) 或硝酸根阴离子。

[0104] 在一个实施方案中, X^- 独立地为卤素阴离子 (即卤化物)。

[0105] 在一个实施方案中, X^- 独立地为 Cl^- 、 Br^- 或 I^- 或 NO_3^- 。

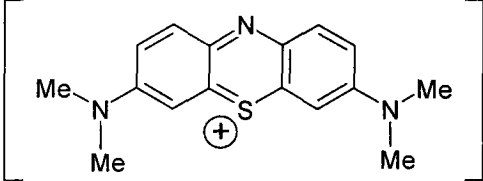
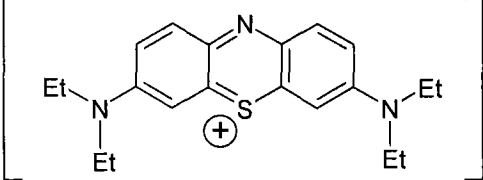
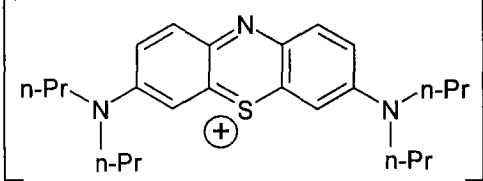
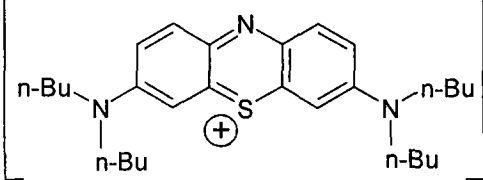
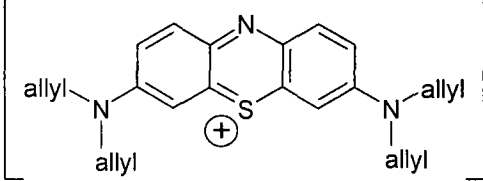
[0106] 在一个实施方案中, X^- 独立地为 Cl^- 、 Br^- 或 I^- 。

[0107] 在一个实施方案中, X^- 独立地为 Cl^- 。

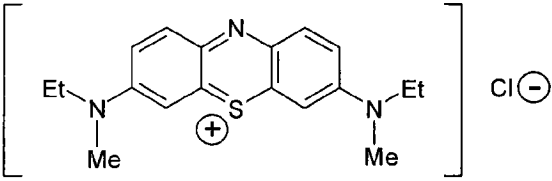
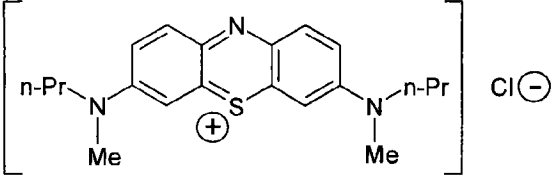
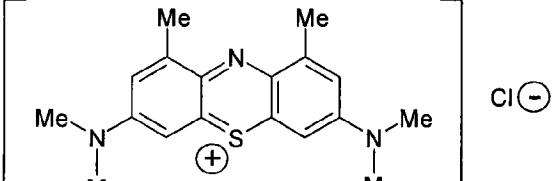
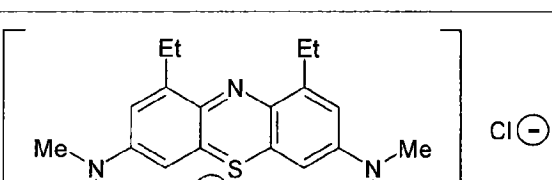
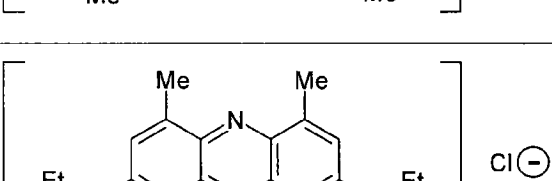
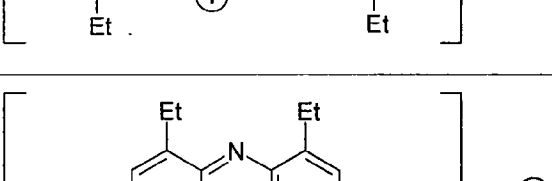
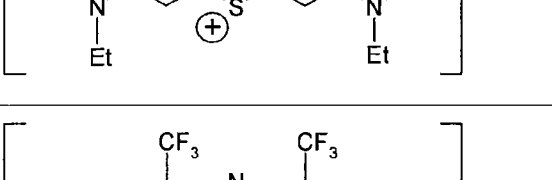
[0108] 在一个实施方案中, 所述化合物为混盐 (mixed salt) 的形式。

[0109] 二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) 的实例包括以下化合物:

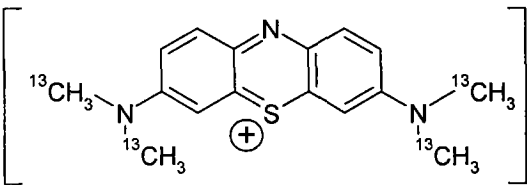
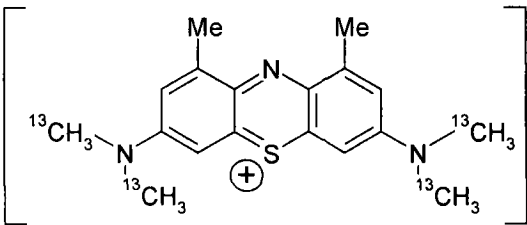
[0110]

 Cl^-	MTC (次甲蓝)
 Cl^-	ETC
 Cl^-	PTC
 Cl^-	BTC
 Cl^-	ATC

[0111]

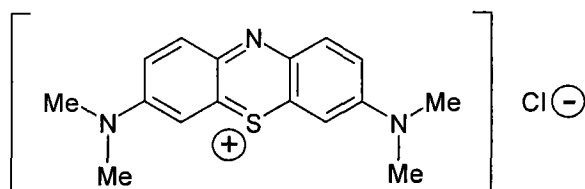
	EMTC
	PMTC
	1,9-DMMTC
	1,9-DEMTC
	1,9-DMETC
	1,9-DEETC
	1,9-D(TFM)MTC

[0112]

	$^{13}\text{C}\text{MTC}$
	$1,9\text{-DM}^{13}\text{C}\text{MTC}$

[0113] 一种特别优选的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) 为 MTC :

[0114]

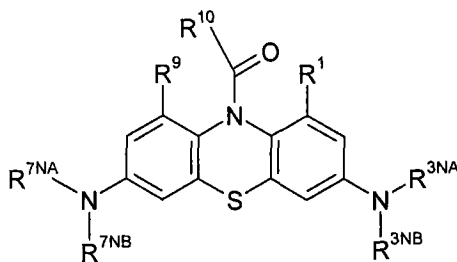


[0115] 酰化试剂化合物 (acylated reagent compound, ARC)

[0116] 本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的合成和 / 或纯化方法通过酰化试剂化合物 (ARC) (例如乙酰化试剂化合物 (acetylated reagent compound)) 进行。

[0117] 所述酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物 :

[0118]



[0119] 其中

[0120] R^1 、 R^9 、 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 如上所定义 ; 和

[0121] R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基、苯基、对甲氧基苯基或对硝基苯基。

[0122] 在一个实施方案中, R^{10} 独立地为饱和脂肪族 C_{1-5} 烷基。

[0123] 在一个实施方案中, R^{10} 独立地为饱和直链 C_{1-5} 烷基。

[0124] 在一个实施方案中, R^{10} 独立地为 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 或 $-\text{nPe}$ (正戊基)。

[0125] 在一个实施方案中, R^{10} 独立地为 $-\text{Me}$ (即所述酰化试剂化合物为乙酰化试剂化合物)。

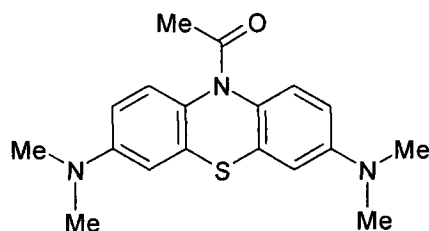
[0126] 所述酰化试剂化合物可方便地称作“3,7-二氨基-10-酰基-吩噻嗪化合物”。

[0127] 当 R^{10} 为 $-\text{Me}$ 时,所述酰化的 (即乙酰化的) 试剂化合物可方便地称作“3,7-二氨

基-10-乙酰基-吩噻嗪化合物”。

[0128] 在特别优选的实施方案中,所述酰化试剂化合物(ARC)为如下所示的3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪:

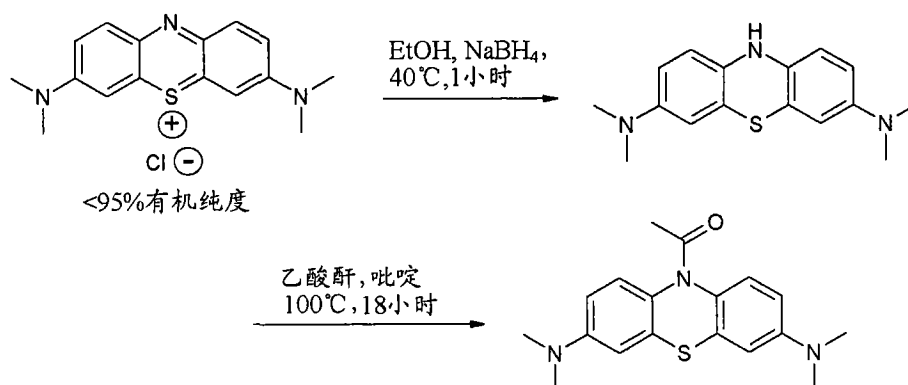
[0129]



[0130] 上述乙酰化试剂化合物为已知的,并且可例如由相应的3,7-二氨基-吩噻嗪-5-鎓化合物(例如由亚甲蓝(MTC))利用下述合成方案(所述合成方案也在后述实施例中说明)制备,或利用相似的方案制备。

[0131] 方案3

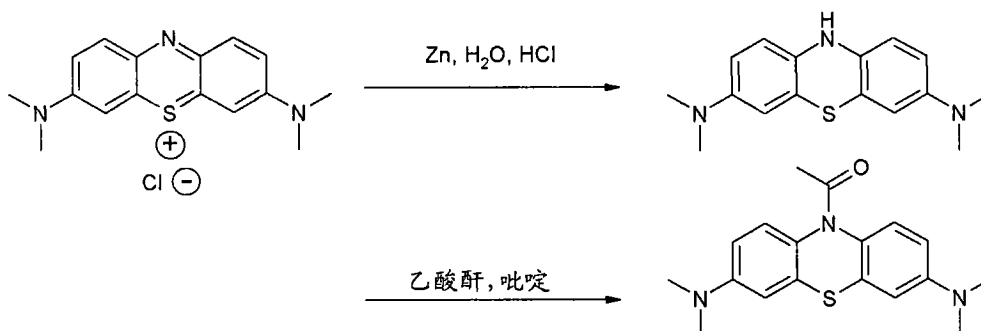
[0132]



[0133] 酰化(例如乙酰化)试剂化合物也可利用下述合成方案或类似的方案获得。参见例如 Cohn, G., 1900。

[0134] 方案4

[0135]

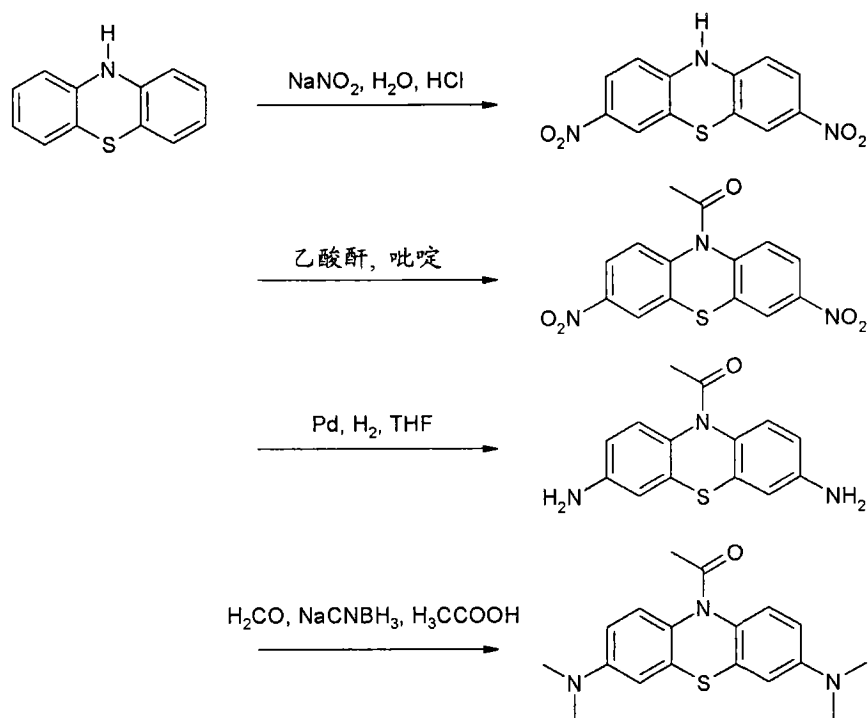


[0136] 针对上述第一步也可使用可选择的其它还原剂,包括苯肼。参见例如 Drew et al., 1933。

[0137] 酰化(例如乙酰化)试剂化合物也可通过下述反应方案或类似的方案获得。关于所述合成方案的前两步,参见例如 Tomilin et al (1996)。

[0138] 方案5

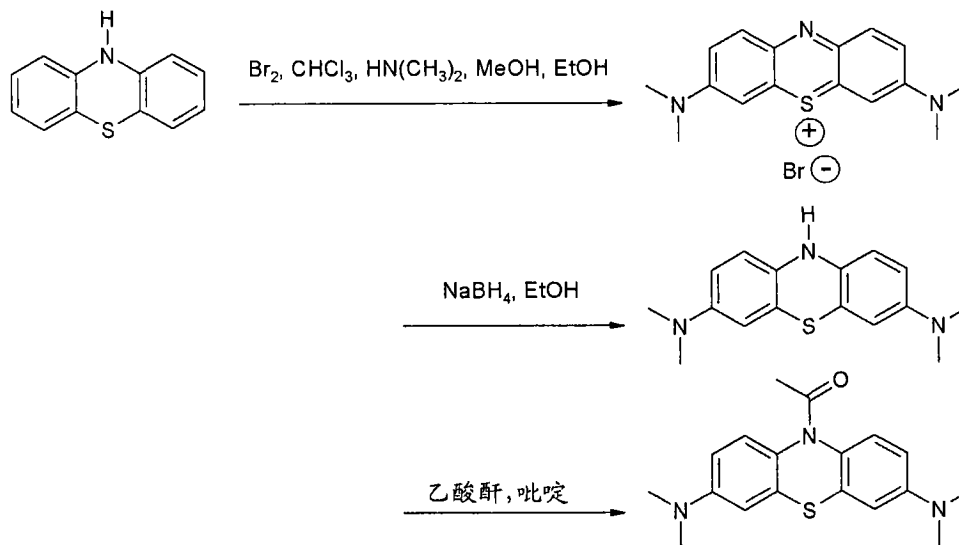
[0139]



[0140] 酰化（例如乙酰化）试剂化合物也可利用下述合成方案或类似的方案获得。对于所述合成方案的第一步，参见例如 Leventis et al., 1997。

[0141] 方案 6

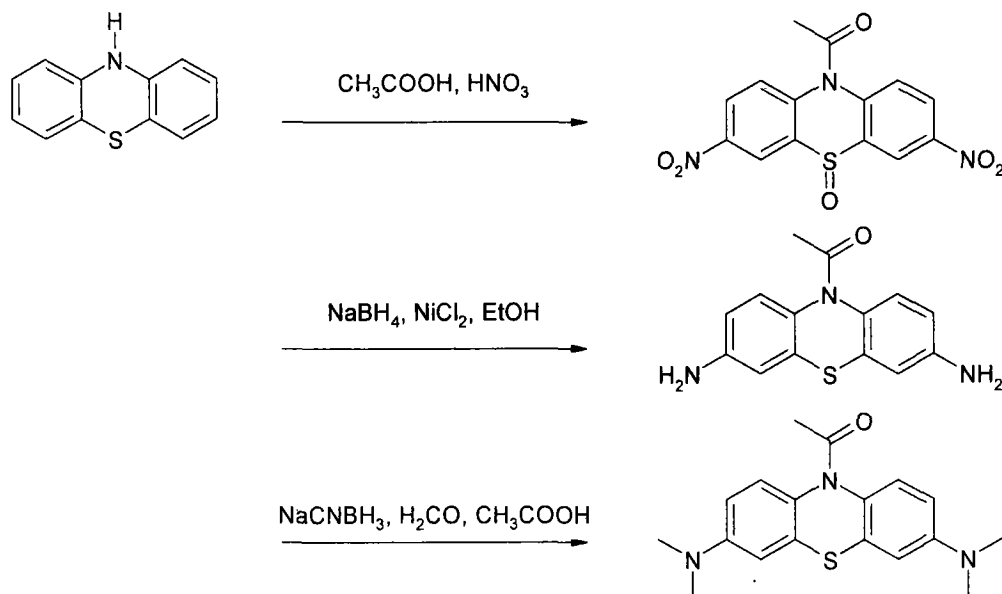
[0142]



[0143] 酰化（例如乙酰化）试剂化合物也可利用下述合成方案或类似的方案获得。对于所述合成方案的第一步，参见例如 Gilman et al., 1944。

[0144] 方案 7

[0145]



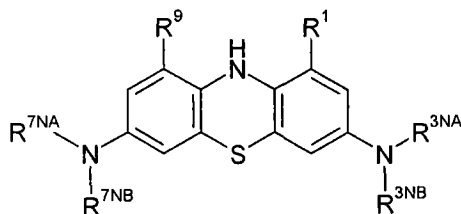
[0146] 无论采用哪条合成路线,都涉及酰化(例如乙酰化)步骤,具体地,涉及对所述酰化(例如乙酰化)试剂化合物的上游前体进行酰化(例如乙酰化)的步骤,并最终得到酰化试剂化合物(ARC)。

[0147] 酰化试剂化合物的非酰化前体(NAPARC)

[0148] 在一个实施方案中,所述酰化试剂化合物(ARC)(例如乙酰化前体即乙酰化试剂化合物)是由酰化试剂化合物的相应非酰化前体得到(NAPARC)(例如乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体)的。

[0149] 在一个实施方案中,酰化试剂化合物(例如乙酰化前体即乙酰化试剂化合物)的非酰化前体(NAPARC)为下式化合物:

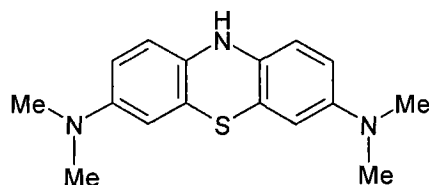
[0150]



[0151] 其中 R^1 、 R^9 、 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 如本申请所定义。

[0152] 在特别优选的实施方案中,酰化试剂化合物的非酰化前体(NAPARC)为如下所示的 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪:

[0153]

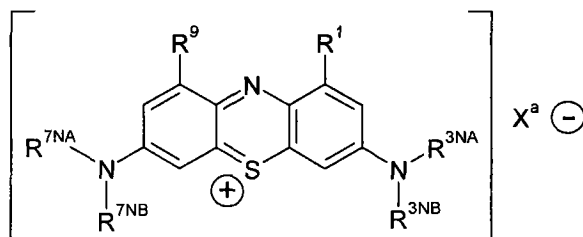


[0154] 酰化试剂化合物的非酰化前体的氧化前体(OPNAPARC)

[0155] 在一个实施方案中,所述酰化试剂化合物的非酰化前体(NAPARC)(例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体)是由酰化试剂化合物的非酰化前体的相应氧化前体(OPNAPARC)(例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体的相应氧化前体)得到的。

[0156] 在一个实施方案中, 酰化试剂化合物的非酰化前体的氧化前体 (OPNAPARC) (例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体的氧化前体) 是下式化合物:

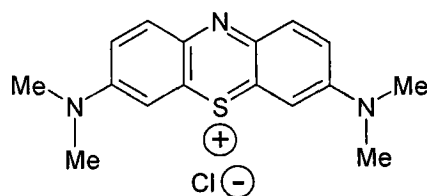
[0157]



[0158] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如本申请所定义, 以及其中 X^a 的定义如 X, 并且 X^a 可与 X 相同或不同。

[0159] 在特别优选的实施方案中, 酰化试剂化合物的非酰化前体的氧化前体 (OPNAPARC) 为如下所示的亚甲蓝 (MTC):

[0160]



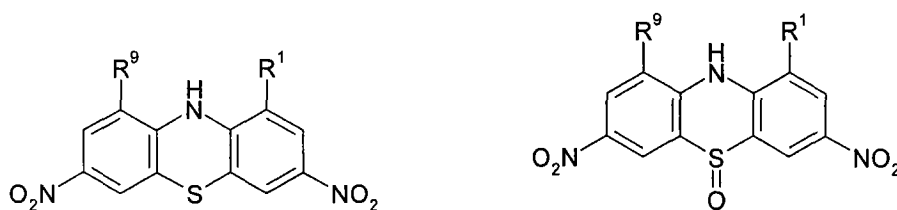
[0161] 上游前体

[0162] 在可选择的方法中, 所述酰化步骤在更上游的反应中进行, 从而由酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 (NAUPARC) (例如乙酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体) 得到酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC) (例如乙酰化试剂化合物的乙酰化前体)。

[0163] 酰化试剂化合物的非酰化上游前体 (NAUPARC)

[0164] 例如, 在一个实施方案中, 酰化试剂化合物的非酰化上游前体 (例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化上游前体) 属于以下类别化合物中的一种:

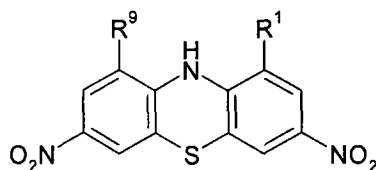
[0165]



[0166] 其中 R^1 和 R^9 如上所定义。

[0167] 在一个优选的实施方案中, 酰化试剂化合物的非酰化上游前体 (NAUPARC) (例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化上游前体) 为下式化合物:

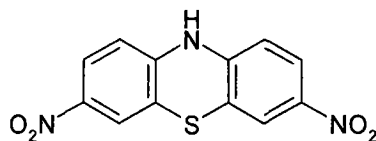
[0168]



[0169] 其中 R^1 和 R^9 如本申请所定义。

[0170] 酰化试剂化合物的非酰化上游前体 (NAUPARC) 的优选实例为如下所示的 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪:

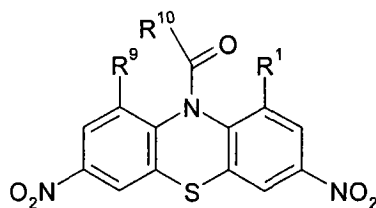
[0171]



[0172] 酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC)

[0173] 在一个优选的实施方案中,酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC) (例如乙酰化试剂化合物的乙酰化上游前体) 为下式化合物:

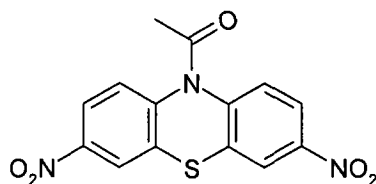
[0174]



[0175] 其中 R¹、R⁹ 和 R¹⁰ 如本申请所定义。

[0176] 酰化试剂化合物的上游酰化前体 (AUPARC) 的优选实例为如下所示的 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪:

[0177]



[0178] 酰化化合物概述

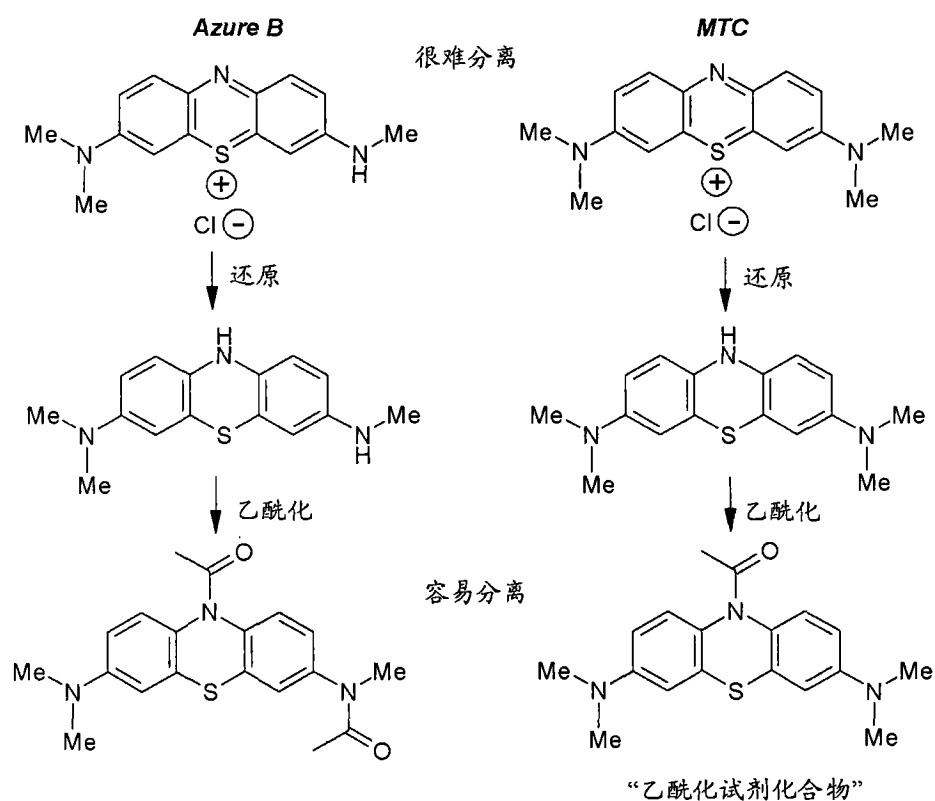
[0179] 不受任何具体理论的束缚,本申请的发明人相信采用酰化步骤(例如乙酰化步骤)以及形成酰化试剂化合物 (ARC) (例如乙酰化试剂化合物) 或形成酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC) (例如乙酰化试剂化合物的乙酰化上游前体) 有利于简化多种不希望的杂质和副产物的除去,并且最终得到具有较高纯度的酰化试剂化合物 (ARC) (例如乙酰化试剂化合物),由所述酰化试剂化合物进而形成具有较高纯度的目标二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0180] 例如,在亚甲蓝 (MTC) 样品中经常发现不希望的杂质天青 B。商业购得的 Medex™ 含有高于 5% 重量的天青 B (参见下述分析部分的详细内容)。从 MTC 和天青 B 的混合物中除去天青 B 是特别困难的。然而,当将上述混合用作原料并采用乙酰化步骤时,天青 B 的乙酰化会生成二乙酰化的水溶性副产物,例如通过用水洗涤和重结晶可容易地将所述副产物与所需的可溶于有机试剂的乙酰化试剂化合物分离。例如,合成并沉淀所需的乙酰化试剂化合物,任选地,然后对所沉淀的所需的乙酰化试剂化合物进行重结晶,从而容易地从所需的乙酰化试剂化合物中除去多数或大多数或所有不希望的天青 B (形式可能为二乙酰化 AzureB 副产物) 和其它有机杂质。

[0181] 对于其它杂质而言,类似地,通过相同的原理减少其中的天青 A (Azure A) 和天青 C (Azure C)。

[0182] 方案 8

[0183]

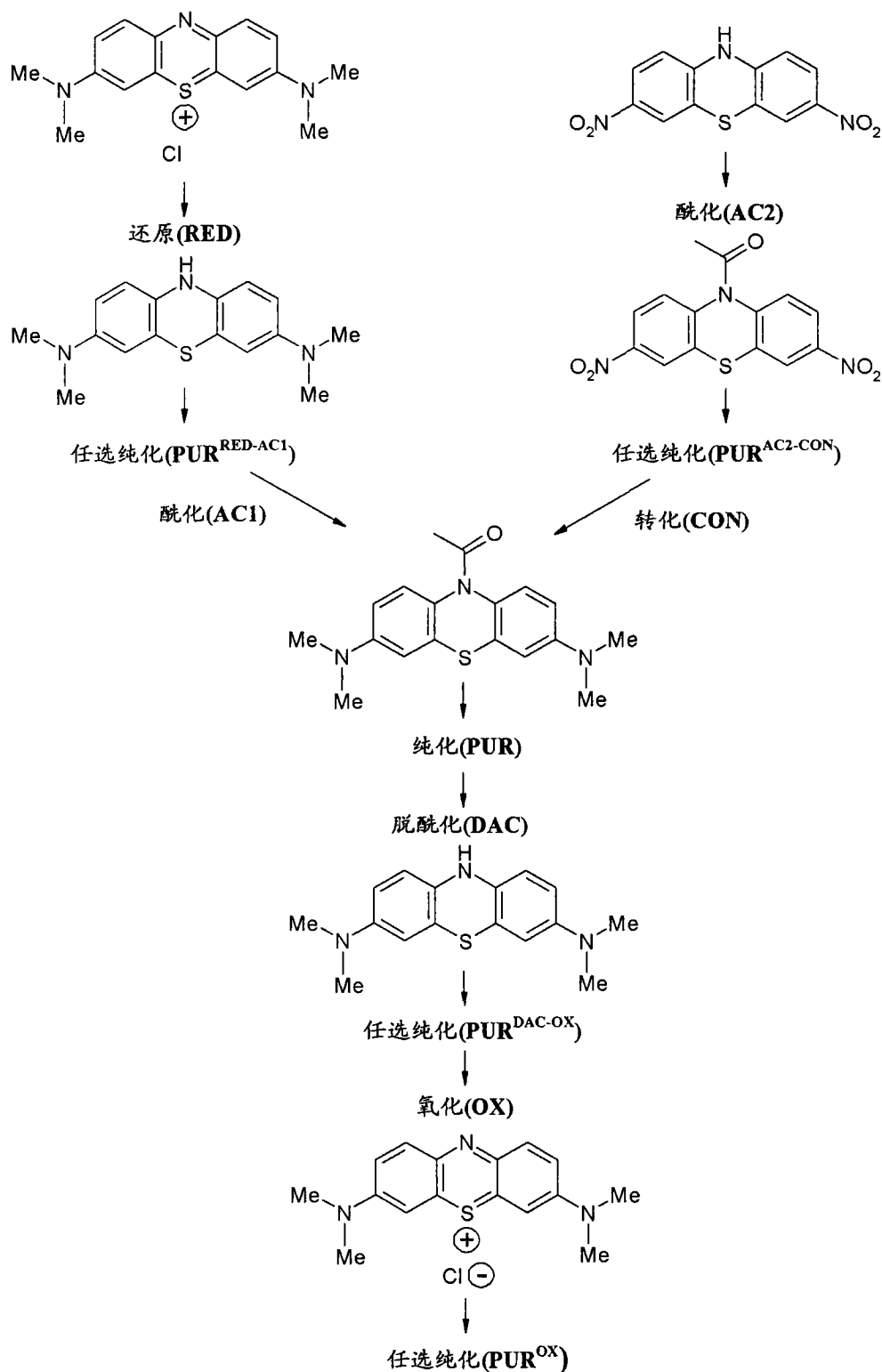


[0184] 方法概述

[0185] 为了方便起见,本申请描述的多种方法可通过下面方案代表的优选实施例来说明。

[0186] 方案 9

[0187]



[0188] 二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化 -A

[0189] 因此, 本发明一方面涉及本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的合成和 / 或纯化方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0190] 纯化 (PUR) 相应的酰化试剂化合物 (ARC);

[0191] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化, 得到相应的脱酰化化合物; 和

[0192] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0193] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所述二

氨基吩噻嗪鎓化合物（包括例如亚甲蓝（MTC））的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

[0194] 纯化（PUR）相应的乙酰化试剂化合物；

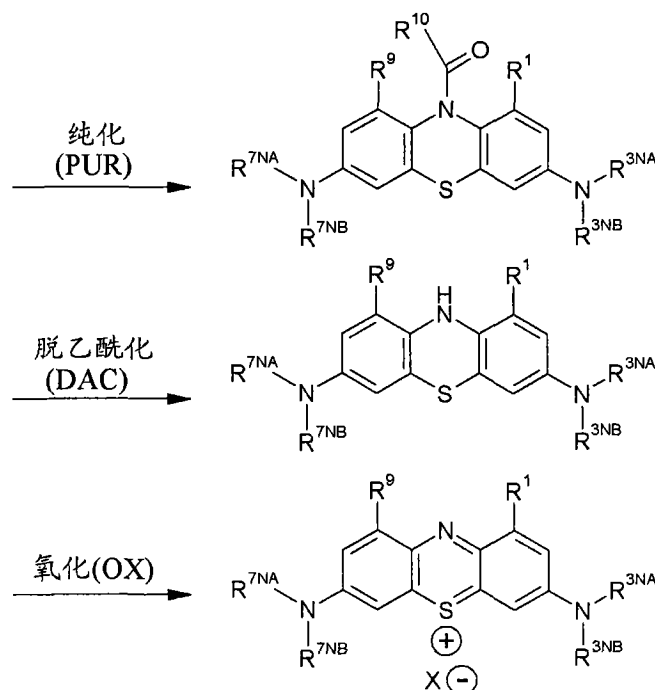
[0195] 使所述乙酰化试剂化合物脱乙酰化（DAC），得到相应的脱乙酰化化合物；和

[0196] 使所述脱乙酰化化合物氧化（OX），得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物。

[0197] 在一个实施方案中，所述方法如下述方案所示：

[0198] 方案 10

[0199]

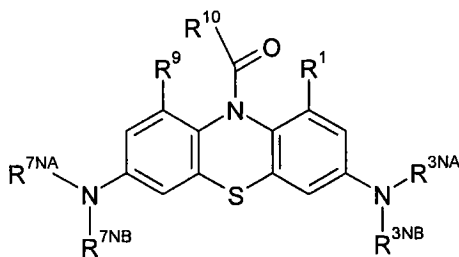


[0200] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义。

[0201] 因此，在一个实施方案中，所述方法为本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物（DAPTC）（包括例如亚甲蓝（MTC））的合成和 / 或纯化方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

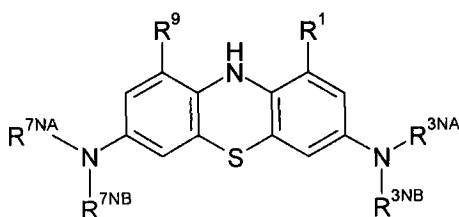
[0202] 纯化（PUR）相应的下式酰化试剂化合物（ARC）：

[0203]



[0204] 使所述酰化试剂化合物（ARC）脱乙酰化（DAC），得到相应的下式脱乙酰化化合物：

[0205]



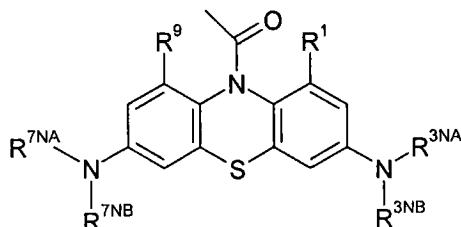
[0206] 和

[0207] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0208] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的合成和 / 或纯化方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

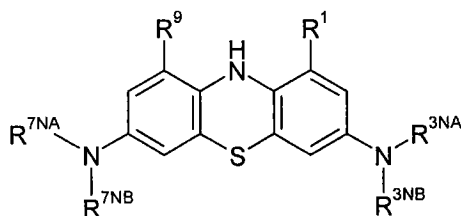
[0209] 纯化 (PUR) 相应的下式乙酰化试剂化合物:

[0210]



[0211] 使所述乙酰化试剂化合物脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱乙酰化化合物:

[0212]



[0213] 和

[0214] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0215] 为了避免引起疑问, 在短语“相应的酰化试剂化合物”和“相应的脱酰化化合物”中的词语“相应”是指“相应于目标二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 因此所述酰化试剂化合物和所述脱酰化化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} (如果存在) 与所述目标二氨基吩噻嗪鎓化合物中的相应基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 是相同的。

[0216] 在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的酰化 (例如乙酰化) 试剂化合物可从任何来源获得, 或可利用任何合成方法得到, 例如利用本申请所述的合成方法得到。

[0217] 在优选的实施方案中, 所述方法为合成和 / 或纯化亚甲蓝 (MTC) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0218] 纯化 (PUR) 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

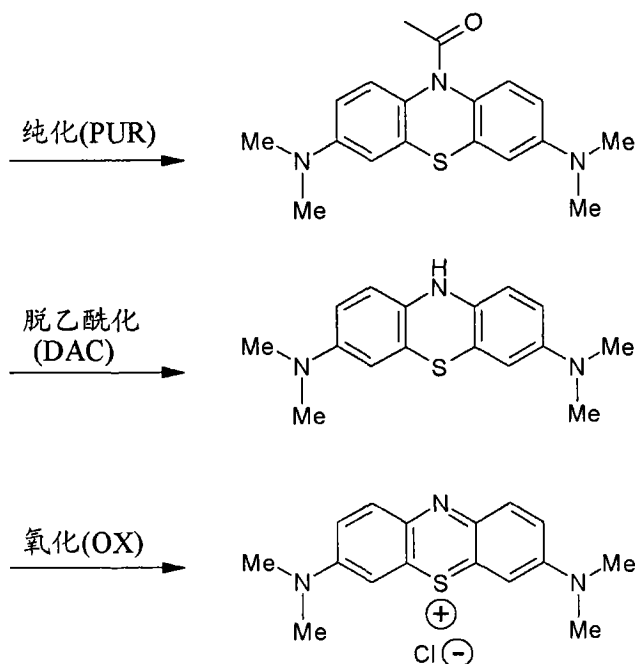
[0219] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 (DAC), 得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪; 和

[0220] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 (OX), 得到所述亚甲蓝 (MTC)。

[0221] 此实施方案的实施例由下述方案来说明:

[0222] 方案 11

[0223]



[0224] 二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化 -A+B

[0225] 在一个实施方案中,在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的酰化试剂化合物 (ARC) 是通过相应酰化试剂化合物的非酰化 (例如 N^{10} -未取代) 前体 (NAPARC) 进行酰化得到的。

[0226] 例如,在一个实施方案 (其中 R^{10} 为 -Me) 中,在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的乙酰化试剂化合物是通过相应乙酰化试剂化合物的非乙酰化 (例如 N^{10} -未取代) 前体进行乙酰化得到的。

[0227] 因此,在一个实施方案中,所述方法还包括在所述纯化 (PUR) 步骤之前进行下述步骤:

[0228] 对所述酰化试剂化合物的相应非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1),得到所述酰化试剂化合物 (ARC)。

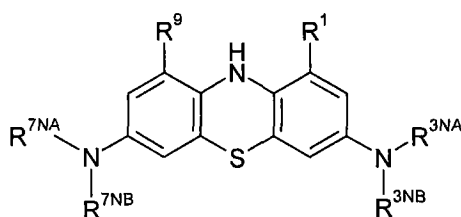
[0229] 例如,在一个实施方案 (“乙酰基”) 中,所述方法进一步包括在所述纯化 (PUR) 步骤之前进行如下步骤:

[0230] 对所述乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体进行酰化 (AC1),得到所述乙酰化试剂化合物。

[0231] 在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化 (PUR) 步骤之前进行如下步骤:

[0232] 对酰化试剂化合物的相应非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1),得到所述酰化试剂化合物 (ARC),其中所述非酰化前体 (NAPARC) 为下式化合物:

[0233]

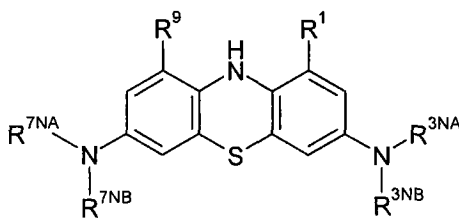


[0234] 例如,在一个实施方案 (“乙酰基”) 中,所述方法进一步包括在所述纯化 (PUR) 步

骤之前进行如下步骤：

[0235] 对所述乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体进行酰化 (AC1)，得到所述乙酰化试剂化合物，其中所述非乙酰化前体为下式化合物：

[0236]



[0237] 因此，在一个实施方案中，所述方法为合成和 / 或纯化本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

[0238] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1)，得到相应的酰化试剂化合物 (ARC)；

[0239] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC)；

[0240] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC)，得到相应的脱酰化化合物；和

[0241] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX)，得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0242] 例如，在一个实施方案 (“乙酰基”) 中，所述方法为合成和 / 或纯化本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

[0243] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体进行酰化 (AC1)，得到所述乙酰化试剂化合物；

[0244] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物；

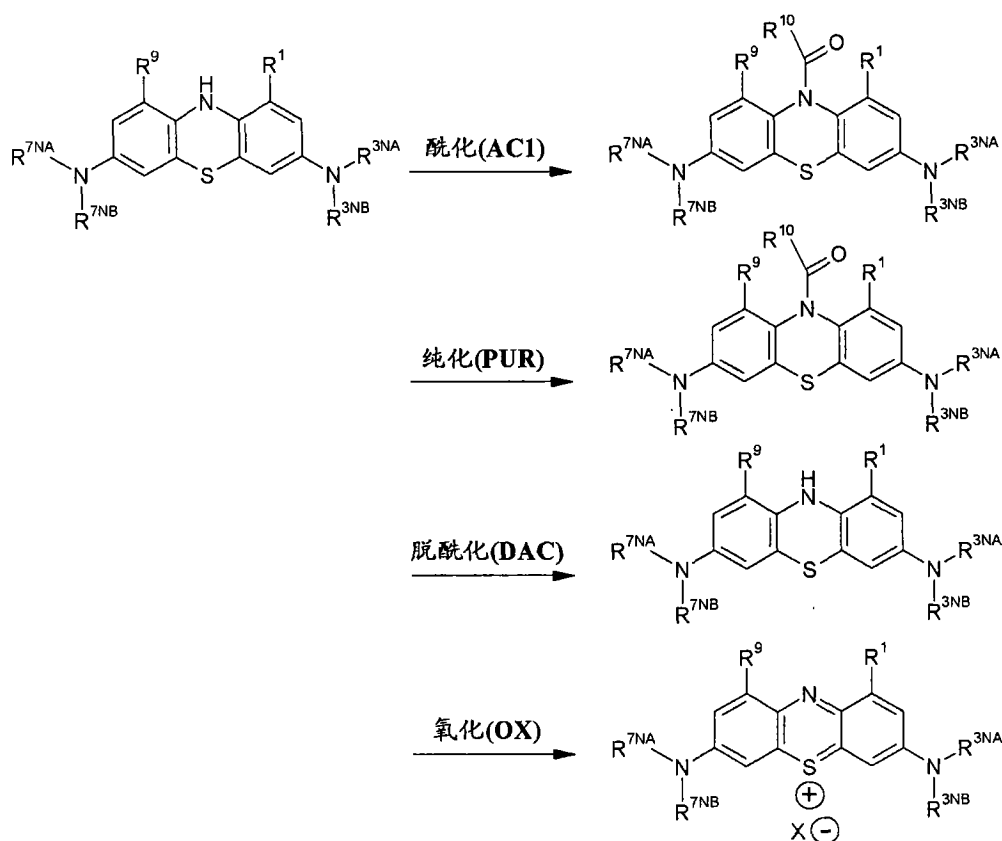
[0245] 使所述乙酰化试剂化合物脱酰化 (DAC)，得到相应的脱乙酰化化合物；和

[0246] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX)，得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0247] 在一个实施方案中，所述方法如下述方案所示：

[0248] 方案 12

[0249]

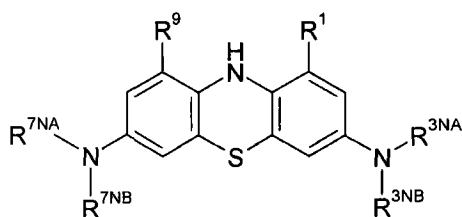


[0250] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义。

[0251] 因此，在一个实施方案中，所述方法为合成和 / 或纯化本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物（包括例如亚甲蓝 (MTC)）的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

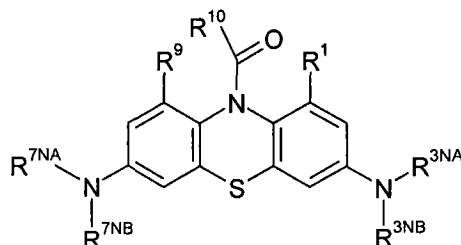
[0252] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1)，得到所述相应的酰化试剂化合物 (ARC)，其中所述非酰化前体 (NAPARC) 为下式化合物：

[0253]



[0254] 并且其中所述酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物：

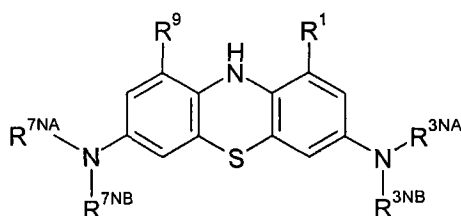
[0255]



[0256] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC)；

[0257] 使所述经纯化的酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC)，得到相应的下式脱酰化化合物：

[0258]



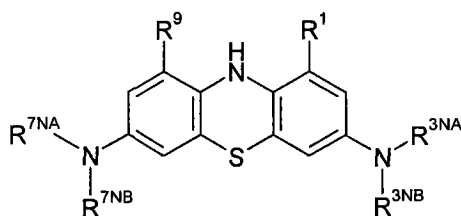
[0259] 和

[0260] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0261] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

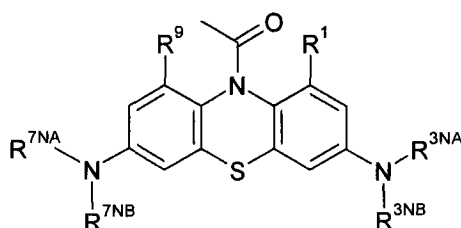
[0262] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体进行酰化 (AC1), 得到所述乙酰化试剂化合物, 其中所述非乙酰化前体为下式化合物:

[0263]



[0264] 其中所述乙酰化试剂化合物为下式化合物:

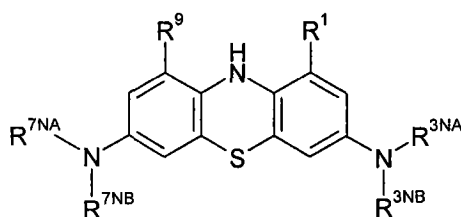
[0265]



[0266] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物;

[0267] 使所述经纯化的乙酰化试剂化合物脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱乙酰化化合物:

[0268]



[0269] 和

[0270] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0271] 为了避免引起疑问, 在短语 “相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体”、“相应的酰化试剂化合物” 和 “相应的脱酰化化合物” 中的词语 “相应” 是指 “相应于目标二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 因此所述非酰化前体、所述酰化试剂化合物和所述脱酰化化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} (如果存在) 与所述目标二氨基吩噻嗪鎓化合物中的相应基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 相同。

[0272] 用在所述酰化 (AC1) 步骤中的酰化 (例如乙酰化) 试剂化合物的非酰化 (例如非乙酰化) (例如 N^{10} -未取代) 前体可以从任何来源获得, 或可利用任何合成方法获得, 例如利用本申请所述的方法获得。

[0273] 在优选的实施方案中, 所述方法为合成和 / 或纯化亚甲蓝 (MTC) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0274] 对 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪进行酰化 (AC1), 得到 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

[0275] 纯化 (PUR) 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

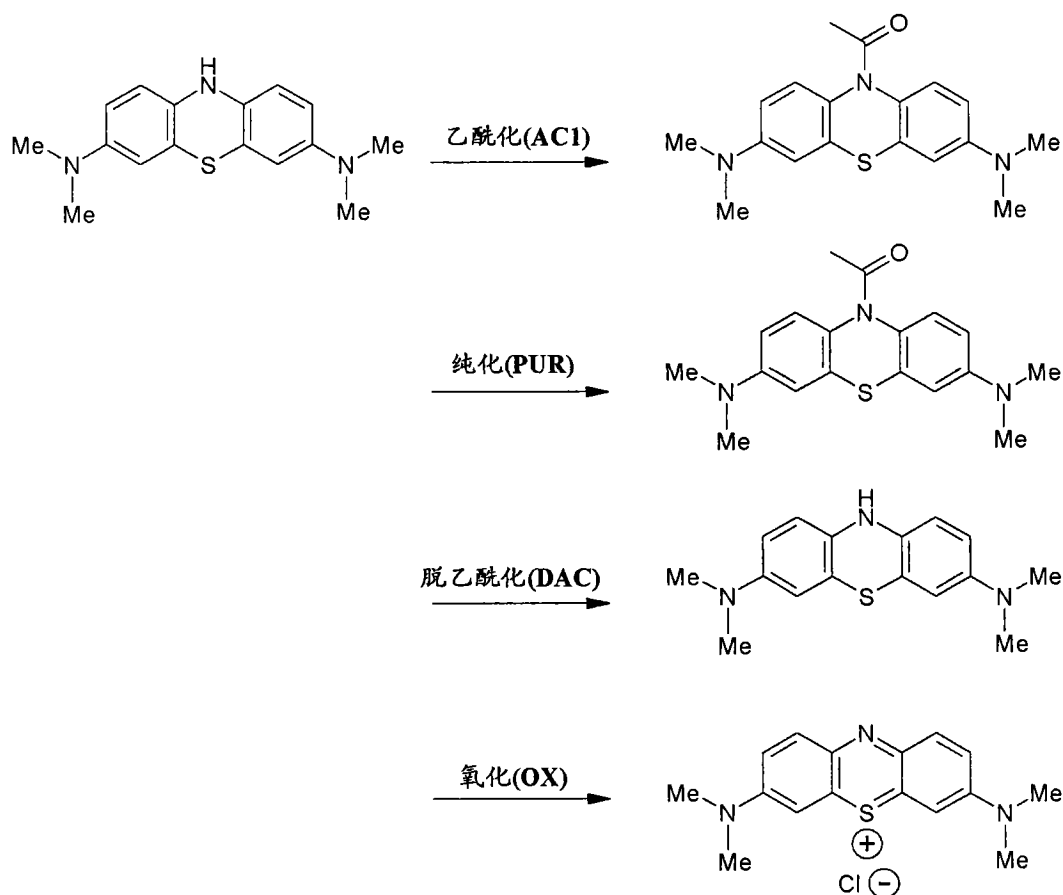
[0276] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 (DAC), 得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪; 和

[0277] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 (OX), 得到所述亚甲蓝 (MTC)。

[0278] 此实施方案的实施例如下面方案所示:

[0279] 方案 13

[0280]



[0281] 二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化 -A+B+C

[0282] 在一个实施方案中, 在所述酰化 (AC1) 步骤中使用的酰化 (例如乙酰化) 试剂化合物是通过还原相应的二氨基吩噻嗪鎓化合物得到的。

[0283] 因此, 在一个实施方案中, 所述方法还包括在所述酰化 (AC1) 步骤之前进行下述步骤:

[0284] 对所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体的相应氧化前体 (OPNAPARC) 进行还原

(RED), 得到所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体。

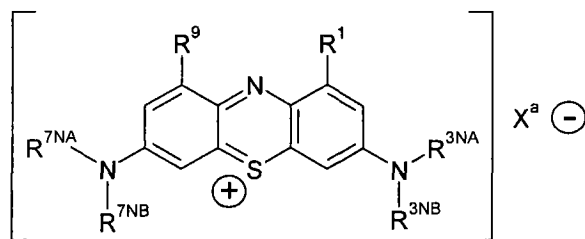
[0285] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法还包括在所述酰化 (AC1) 步骤之前进行下述步骤:

[0286] 对所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体的相应氧化前体进行还原 (RED), 得到所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体。

[0287] 在一个实施方案中, 所述方法还包括在所述酰化 (AC1) 步骤之前进行下述步骤:

[0288] 对所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体的相应氧化前体 (OPNAPARC) 进行还原 (RED), 得到所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体 (NAPARC), 其中所述氧化前体 (OPNARC) 为下式化合物:

[0289]

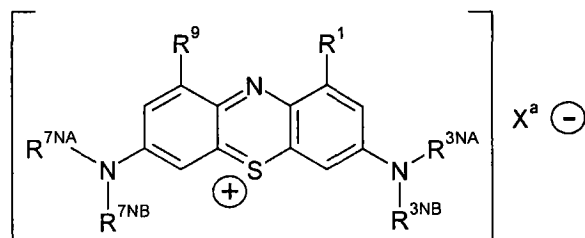


[0290] 其中 X^a 的定义如 X, 并且 X^a 可与 X 相同或不同。

[0291] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法还包括在所述酰化 (AC1) 步骤之前进行下述步骤:

[0292] 对所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体的相应氧化前体进行还原 (RED), 得到所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体, 其中所述氧化前体为下式化合物:

[0293]



[0294] 其中 X^a 的定义如 X, 并且 X^a 可与 X 相同或不同。

[0295] 因此, 在一个实施方案中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0296] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体的相应氧化前体 (OPNAPARC) 进行还原, 得到所述酰化试剂化合物的所述相应非酰化前体 (NAPARC);

[0297] 对所述非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1), 得到所述酰化试剂化合物 (ARC);

[0298] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC);

[0299] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC), 得到相应的脱酰化化合物; 和

[0300] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0301] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0302] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体的相应氧化前体进行还原 (RED)，得到所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体；

[0303] 对所述乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体进行乙酰化 (AC1)，得到所述乙酰化试剂化合物；

[0304] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物；

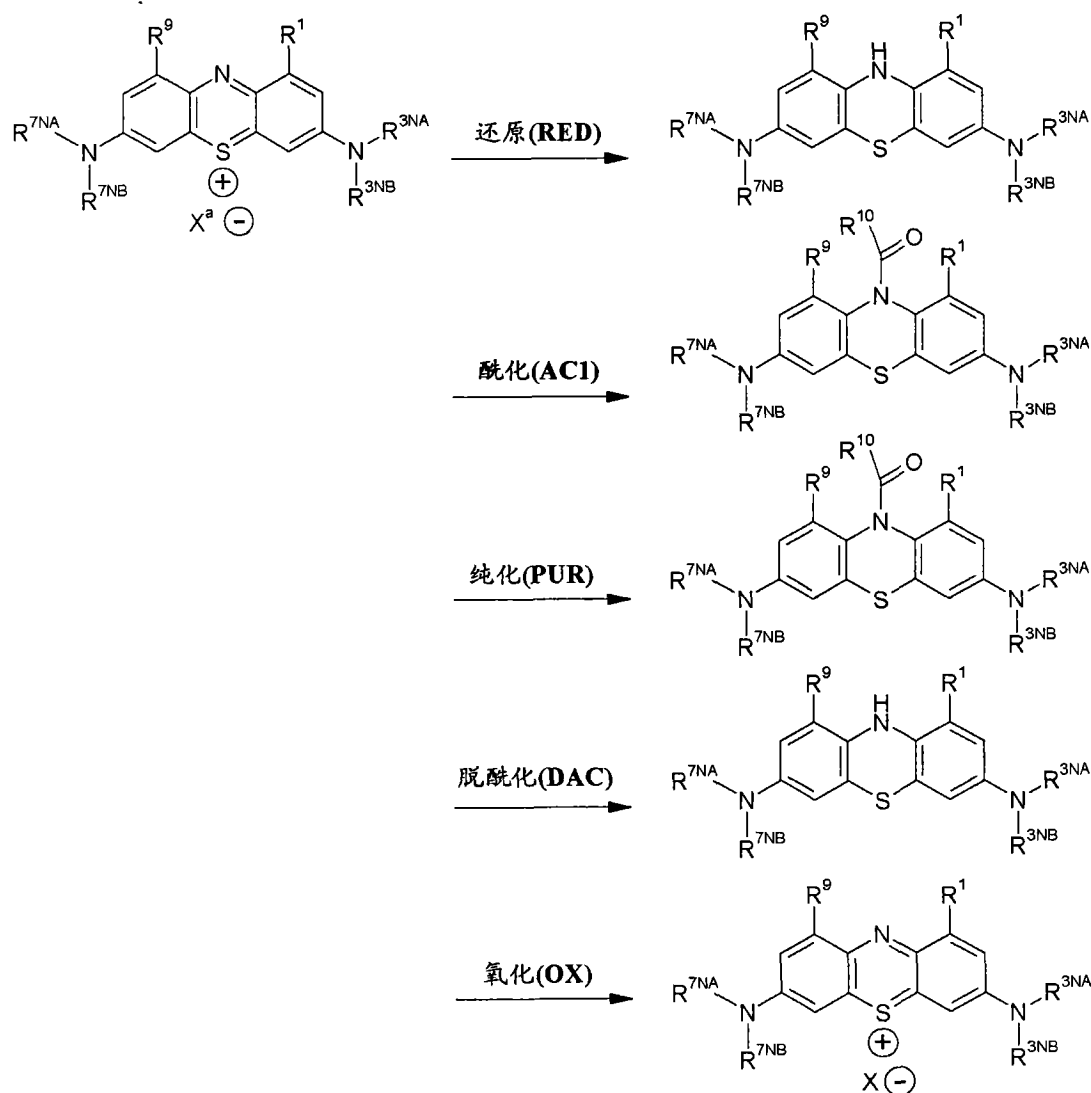
[0305] 使所述乙酰化试剂化合物脱乙酰化 (DAC)，得到相应的脱乙酰化化合物；和

[0306] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX)，得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0307] 在一个实施方案中，所述方法如下面方案所示：

[0308] 方案 14

[0309]



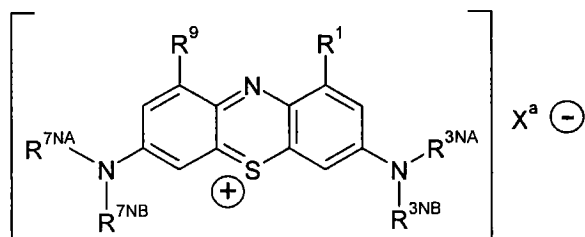
[0310] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义， X^a 的定义如 X ，并且 X^a 可与 X 相同或不同。在一个实施方案中， X^a 和 X 相同。

[0311] 因此，在一个实施方案中，所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物（包括例如亚甲蓝 (MTC)）的方法，所述方法包括至少下述步骤，顺序如下：

[0312] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体的相应氧化前体 (OPNAPARC) 进行还原 (RED)，得到所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体 (NAPARC)，其中所述氧化前体

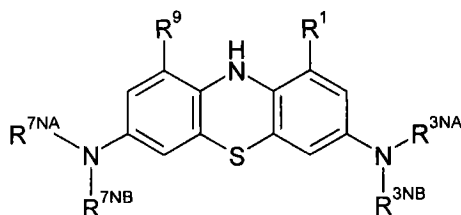
(OPNAPARC) 为下式化合物：

[0313]



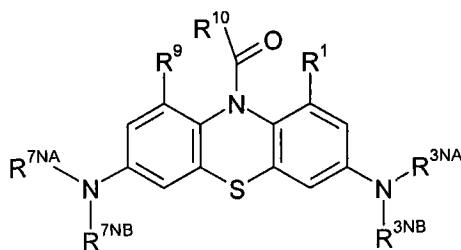
[0314] 并且其中所述非酰化前体 (NAPARC) 为下式化合物：

[0315]



[0316] 对所述酰化试剂化合物的所述非酰化前体 (NAPARC) 进行酰化 (AC1), 得到所述酰化试剂化合物 (ARC), 其中所述酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物：

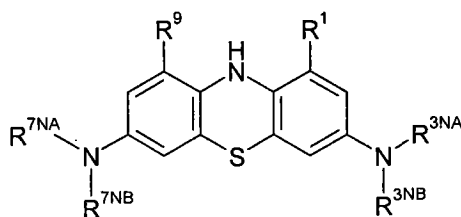
[0317]



[0318] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC)；

[0319] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱酰化化合物：

[0320]



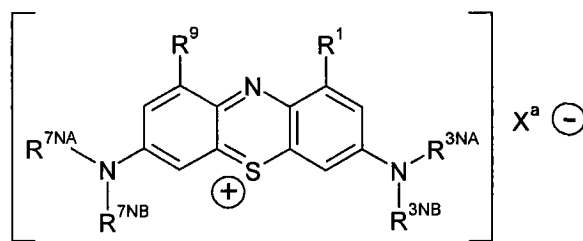
[0321] 和

[0322] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0323] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下：

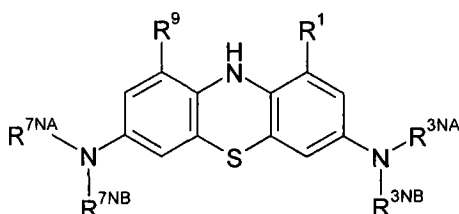
[0324] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体的相应氧化前体进行还原 (RED), 得到所述乙酰化试剂化合物的所述非乙酰化前体, 其中所述氧化前体为下式化合物：

[0325]



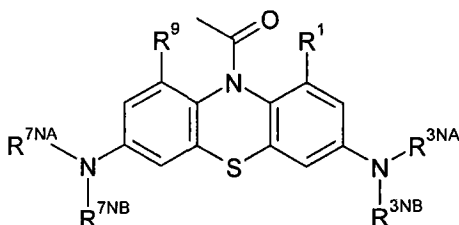
[0326] 其中所述非乙酰化前体为下式化合物：

[0327]



[0328] 对所述乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体进行酰化 (AC1), 得到所述乙酰化试剂化合物, 其中所述乙酰化试剂化合物为下式化合物：

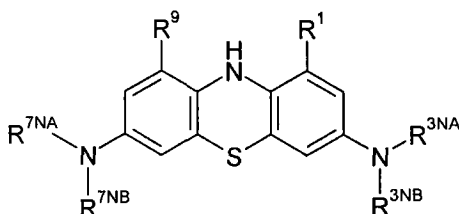
[0329]



[0330] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物；

[0331] 使所述乙酰化试剂化合物脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱乙酰化化合物：

[0332]



[0333] 和

[0334] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0335] 相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体的相应氧化前体

[0336] 为了避免引起疑问, 短语“相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化前体的相应氧化前体”、“相应酰化试剂化合物的相应非酰化前体”、“相应的酰化试剂化合物”和“相应的脱酰化化合物”中的“相应”是指“相应于目标二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 因此所述氧化前体、所述非酰化前体、所述酰化试剂化合物和所述脱酰化化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} (如果存在) 与所述目标二氨基吩噻嗪鎓化合物中的相应基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 相同。

[0337] 在所述还原 (RED) 步骤中使用的酰化试剂化合物的非酰化前体的氧化前体 (OPNAPARC) (例如乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体的氧化前体) 可以从任何来源获得,

或可利用任何合成方法获得,例如利用本申请所述的方法获得。

[0338] 在优选的实施方案中,所述方法为合成和/或纯化亚甲蓝(MTC)的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

[0339] 对亚甲蓝(MTC)进行还原(RED),得到3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;

[0340] 对所述3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪进行酰化(AC1),得到3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

[0341] 纯化(PUR)所述3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

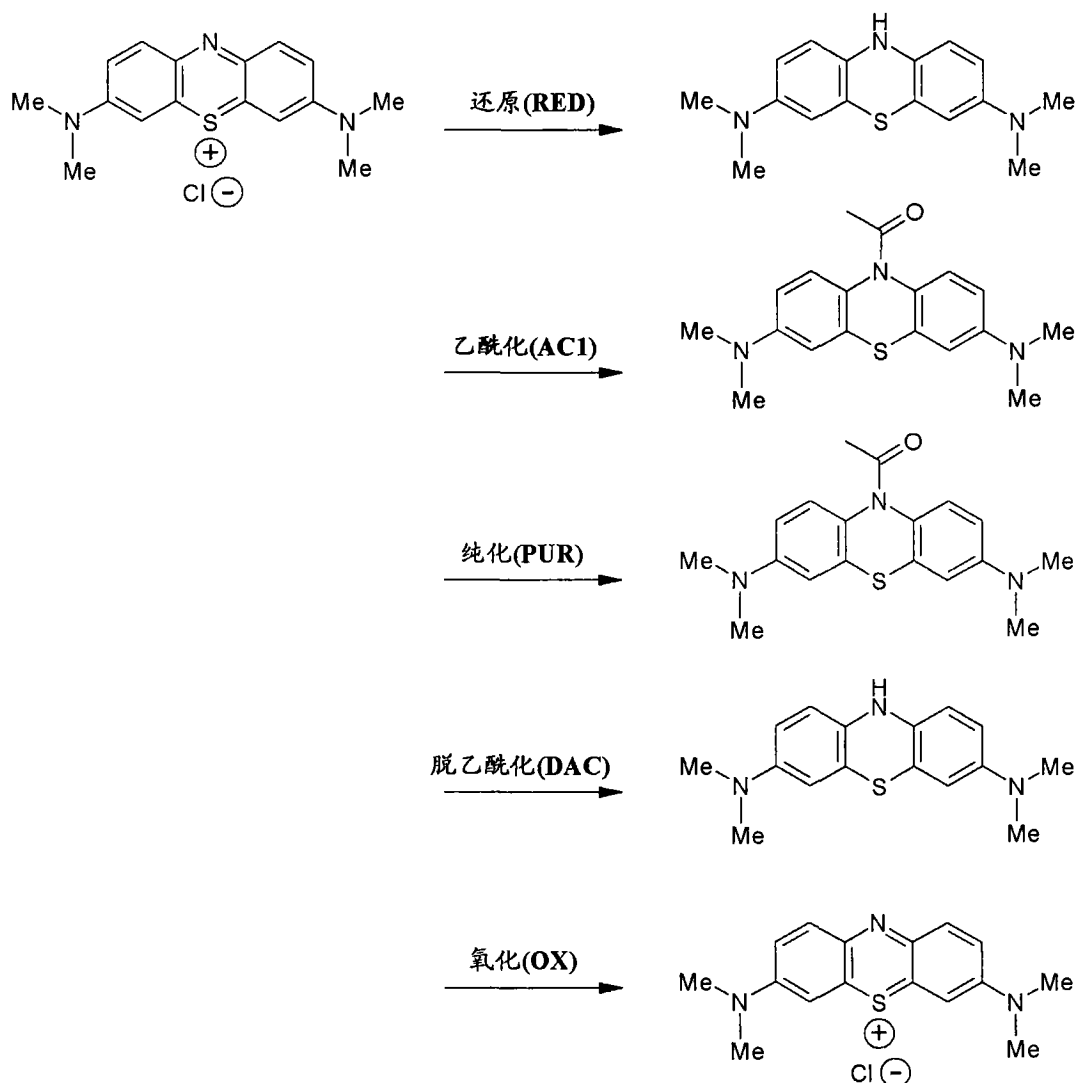
[0342] 使所述3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化(DAC),得到3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪;和

[0343] 使所述3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化(OX),得到所述亚甲蓝(MTC)。

[0344] 此实施方案的实施例如下面方案所示:

[0345] 方案 15

[0346]



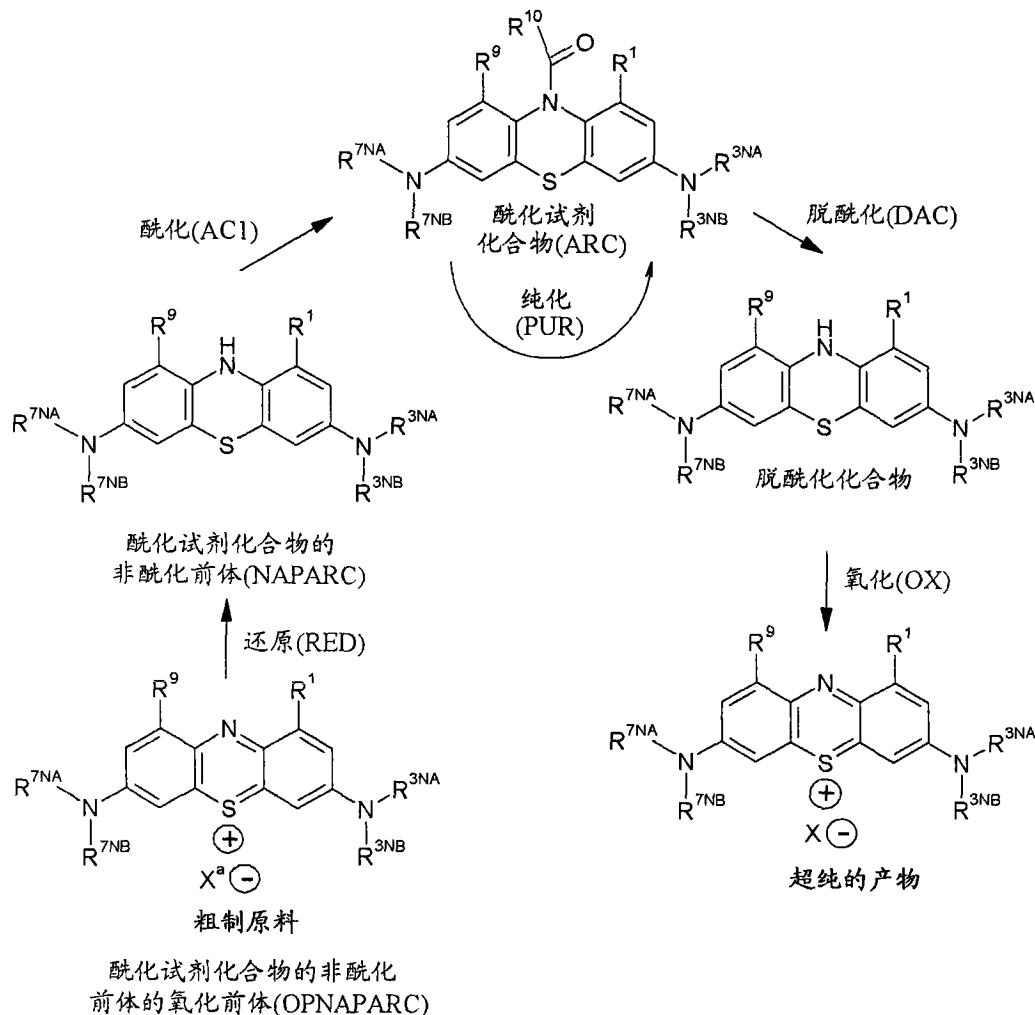
[0347] 在一个实施方案中,乙酰化试剂化合物的非乙酰化前体的氧化前体(例如亚甲蓝(MTC))是不纯的,例如其是含有MTC和一种或多种有机杂质的混合物,例如含有多于5%(或多于4%;或多于3%)的一种或多种有机杂质,例如天青B、天青A、天青C和MVB中的

一种或多种,例如含有多于 5% (或多于 4%;或多于 3%) 的天青 B、天青 A、天青 C 和 MVB 中的一种或多种。

[0348] 例如,在一个实施方案中,所述方法如下述方案所示:

[0349] 方案 16

[0350]



[0351] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义, X^a 的定义如 X, 并且 X^a 可与 X 相同或不同。在一个实施方案中, X^a 和 X 相同。

[0352] 二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化 -A+D

[0353] 在一个实施方案中,在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的酰化试剂化合物 (ARC) 是通过如下方式获得的:将酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述酰化试剂化合物 (ARC)。

[0354] 例如,在一个实施方案 (其中 R^{10} 为 -Me) 中,在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的乙酰化试剂化合物是通过如下方式获得的:将相应乙酰化试剂化合物的乙酰化上游前体转化 (CON) 为所述乙酰化试剂化合物。

[0355] 因此,在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化 (PUR) 步骤之前进行如下步骤:

[0356] 将所述酰化试剂化合物的相应酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述相应的酰化试剂化合物 (ARC)。

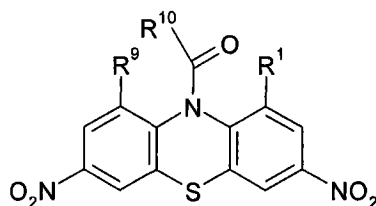
[0357] 例如,在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0358] 将所述乙酰化试剂化合物的相应乙酰化上游前体转化(CON)为所述相应的乙酰化试剂化合物。

[0359] 在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0360] 将所述酰化试剂化合物的相应酰化上游前体(AUPARC)转化(CON)为所述相应的酰化试剂化合物(ARC),其中所述酰化试剂化合物的所述酰化上游前体(AUPARC)为下式化合物:

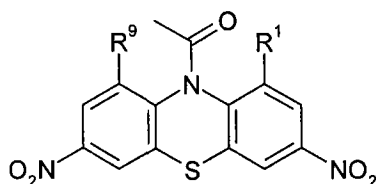
[0361]



[0362] 例如,在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0363] 将所述乙酰化试剂化合物的相应乙酰化上游前体转化(CON)为所述相应的乙酰化试剂化合物,其中所述乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体为下式化合物:

[0364]



[0365] 因此,在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法为合成和/或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

[0366] 将相应酰化试剂化合物的相应酰化上游前体(AUPARC)转化(CON)为所述酰化试剂化合物(ARC);

[0367] 纯化(PUR)所述酰化试剂化合物(ARC);

[0368] 使所述酰化试剂化合物(ARC)脱酰化(DAC),得到相应的脱酰化化合物;和

[0369] 使所述脱酰化化合物氧化(OX),得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(DAPTC)。

[0370] 例如,在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法为合成和/或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

[0371] 将相应乙酰化试剂化合物的相应乙酰化上游前体转化(CON)为所述乙酰化试剂化合物;

[0372] 纯化(PUR)所述乙酰化试剂化合物;

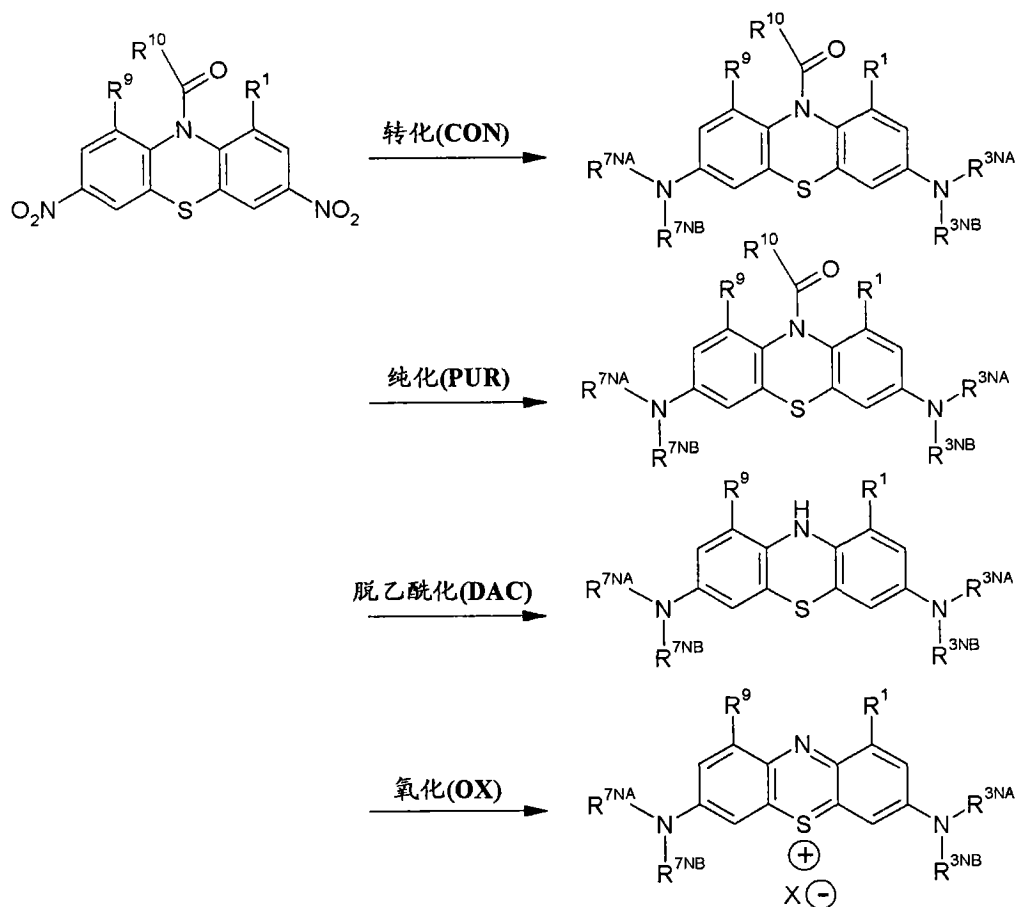
[0373] 使所述乙酰化试剂化合物脱酰化(DAC),得到相应的脱乙酰化化合物;和

[0374] 使所述脱乙酰化化合物氧化(OX),得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(DAPTC)。

[0375] 在一个实施方案中,所述方法如下面方案所示:

[0376] 方案 17

[0377]

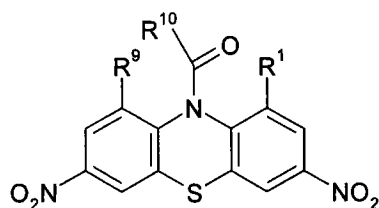


[0378] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义。

[0379] 因此,在一个实施方案中,所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

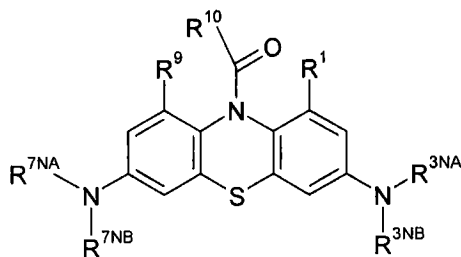
[0380] 将相应酰化试剂化合物的相应酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述酰化试剂化合物 (ARC),其中所述酰化上游前体 (AUPARC) 为下式化合物:

[0381]



[0382] 并且其中所述酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物:

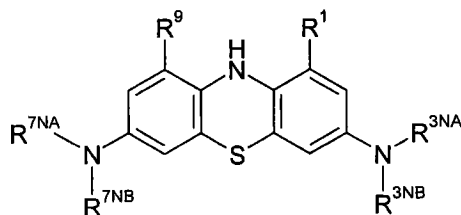
[0383]



[0384] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC) ;

[0385] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱酰化化合物 :

[0386]



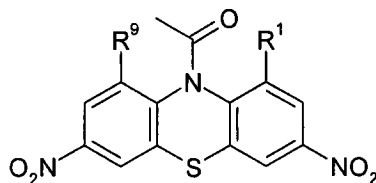
[0387] 和

[0388] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0389] 例如, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下 :

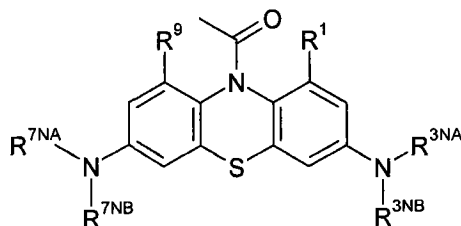
[0390] 将相应乙酰化试剂化合物的相应乙酰化上游前体转化 (CON) 为所述乙酰化试剂化合物, 其中相应乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体 (AUPARC) 为下式化合物 :

[0391]



[0392] 其中所述乙酰化试剂化合物为下式化合物 :

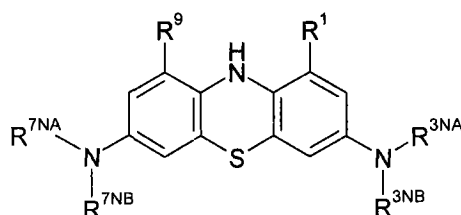
[0393]



[0394] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物 ;

[0395] 使所述乙酰化试剂化合物脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱乙酰化化合物 :

[0396]



[0397] 和

[0398] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0399] 为了避免引起疑问, 短语“相应酰化试剂化合物的相应酰化上游前体”、“相应的酰化试剂化合物”和“相应的脱酰化化合物”中的词语“相应”是指“相应于目标二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 因此所述酰化上游前体、所述酰化试剂化合物和所述脱酰化化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} (如果存在) 与所述目标二氨基吩噻嗪鎓化合物中的相应基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 相同。

[0400] 在优选的实施方案中, 所述方法为合成和 / 或纯化亚甲蓝 (MTC) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0401] 将 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪转化 (CON) 为 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

[0402] 纯化 (PUR) 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

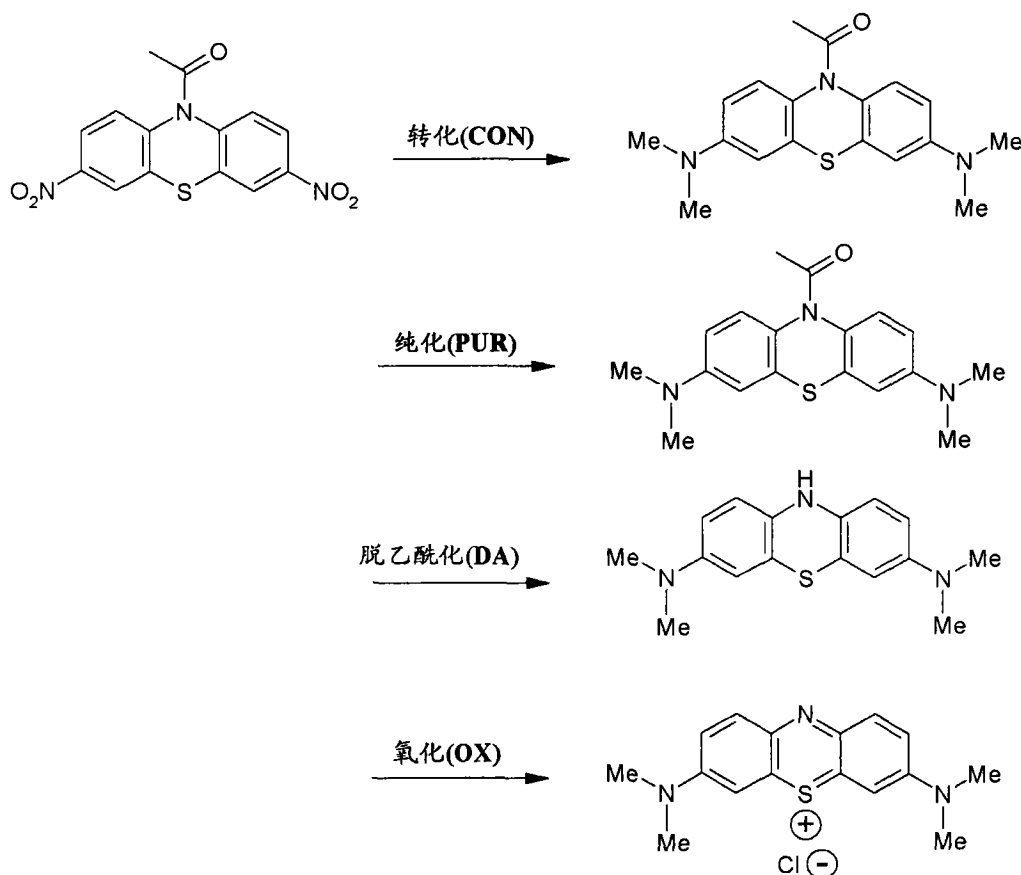
[0403] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱乙酰化 (DAC), 得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪; 和

[0404] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 (OX), 得到所述亚甲蓝 (MTC)。

[0405] 此实施方案的实施例如下面方案所示:

[0406] 方案 18

[0407]



[0408] 二氨基吩噻嗪鎓化合物的合成和 / 或纯化 -A+D+E

[0409] 在一个实施方案中, 在所述纯化 (PUR) 步骤中使用的相应酰化试剂化合物的酰化上游前体 (AUPARC) 是通过如下方式得到的: 对相应酰化试剂化合物的非酰化 (例如 N^{10} -未

取代)上游前体 (NAUPARC) 进行酰化。

[0410] 例如,在一个实施方案(其中 R^{10} 为 $-Me$)中,在所述纯化(PUR)步骤中使用的相应乙酰化试剂化合物的乙酰化上游前体是通过如下方式得到的:对相应乙酰化试剂化合物的非乙酰化(例如 N^{10} -未取代)上游前体进行乙酰化。

[0411] 因此,在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0412] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 (NAUPARC) 进行酰化 (AC2),得到所述相应酰化试剂化合物的所述酰化上游前体 (AUPARC)。

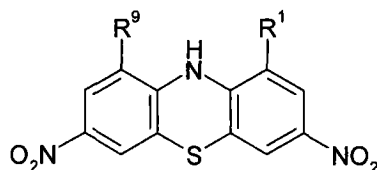
[0413] 例如,在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0414] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化上游前体进行酰化 (AC2),得到所述相应乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体。

[0415] 在一个实施方案中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0416] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 (NAUPARC) 进行酰化 (AC2),得到所述酰化上游前体 (AUPARC),其中所述非酰化上游前体 (NAUPARC) 为下式化合物:

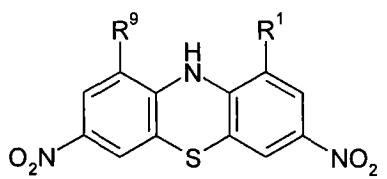
[0417]



[0418] 例如,在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法进一步包括在所述纯化(PUR)步骤之前进行如下步骤:

[0419] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化上游前体进行酰化 (AC2),得到所述相应乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体,其中所述非乙酰化上游前体为下式化合物:

[0420]



[0421] 因此,在一个实施方案中,所述方法为合成和/或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

[0422] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 (NAUPARC) 进行酰化 (AC2),得到所述相应酰化试剂化合物的所述酰化上游前体 (AUPARC);

[0423] 将所述酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述相应的酰化试剂化合物 (ARC);

[0424] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC);

[0425] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC),得到相应的脱酰化化合物;和

[0426] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX),得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0427] 在一个实施方案(“乙酰基”)中,所述方法为合成和/或纯化本申请所定义的二

氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

[0428] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化上游前体 (NAUPARC) 进行酰化 (AC2), 得到所述相应乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体 (AUPARC);

[0429] 将所述乙酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述相应的乙酰化试剂化合物 (ARC);

[0430] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物 (ARC);

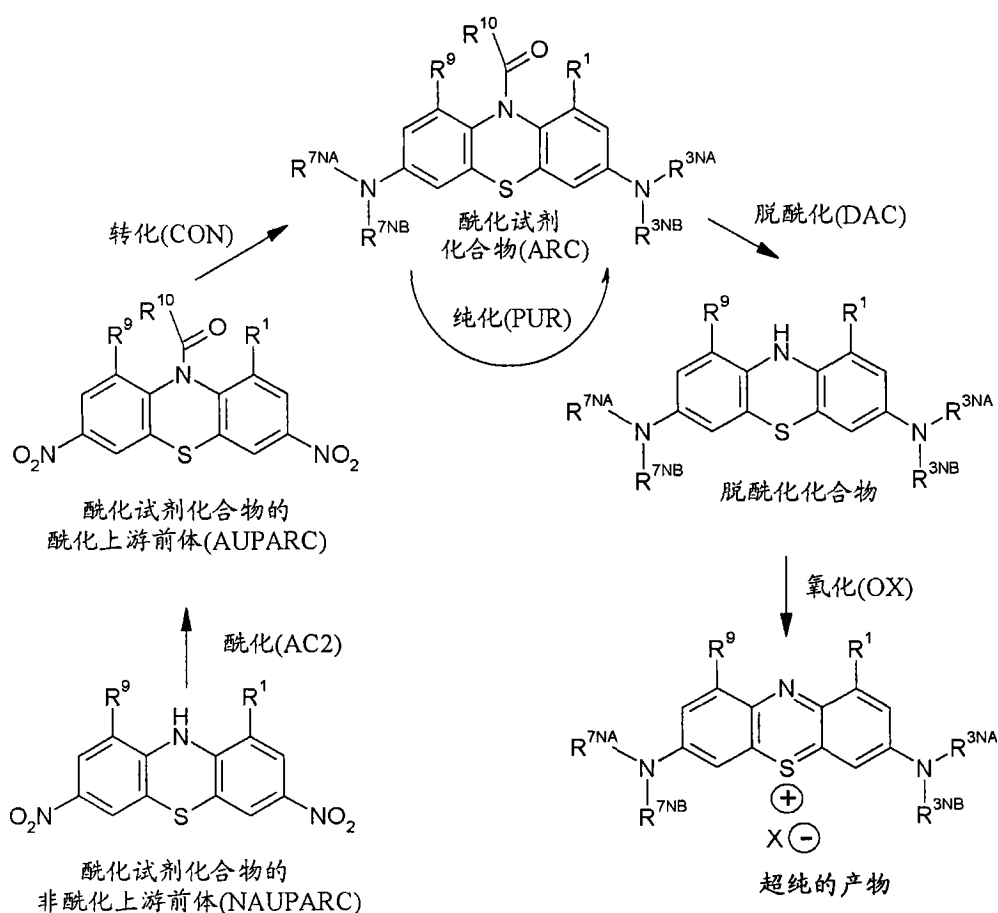
[0431] 使所述乙酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC), 得到相应的脱乙酰化化合物;和

[0432] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0433] 在一个实施方案中,所述方法如下面方案所示:

[0434] 方案 19

[0435]

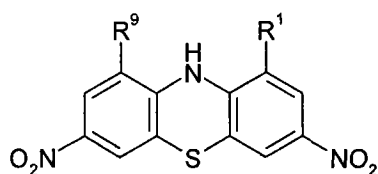


[0436] 其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 和 X 如本申请所定义。

[0437] 因此,在一个实施方案中,所述方法为合成和/或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法,所述方法包括至少下述步骤,顺序如下:

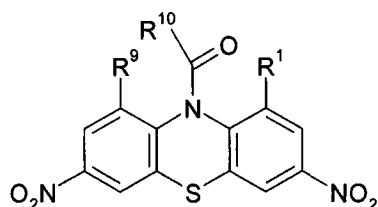
[0438] 对相应酰化试剂化合物的相应非酰化上游前体 (NAUPARC) 进行酰化 (AC2), 得到所述酰化上游前体 (AUPARC), 其中所述非酰化上游前体 (NAUPARC) 为下式化合物:

[0439]



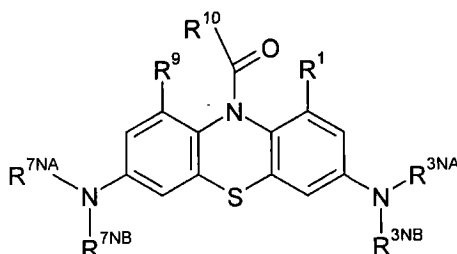
[0440] 并且其中所述酰化上游前体 (AUPARC) 为下式化合物：

[0441]



[0442] 将所述酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述酰化试剂化合物 (ARC), 其中所述酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物：

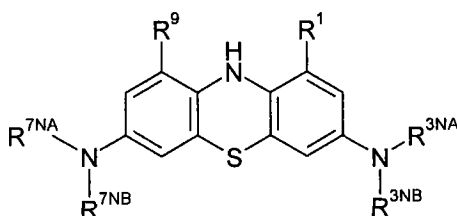
[0443]



[0444] 纯化 (PUR) 所述酰化试剂化合物 (ARC) ；

[0445] 使所述酰化试剂化合物 (ARC) 脱酰化 (DAC), 得到相应的下式脱酰化化合物：

[0446]

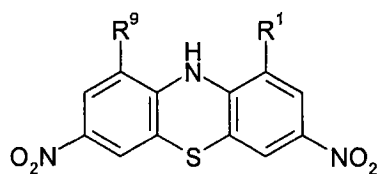


[0447] 使所述脱酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0448] 因此, 在一个实施方案 (“乙酰基”) 中, 所述方法为合成和 / 或纯化本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC) (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下：

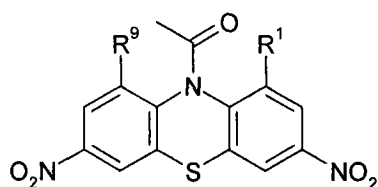
[0449] 对相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化上游前体进行酰化 (AC2), 得到所述相应乙酰化试剂化合物的所述乙酰化上游前体, 其中所述非乙酰化上游前体为下式化合物：

[0450]



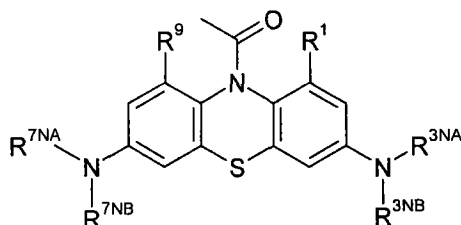
[0451] 并且其中所述乙酰化上游前体 (AUPARC) 为下式化合物：

[0452]



[0453] 将所述乙酰化上游前体 (AUPARC) 转化 (CON) 为所述乙酰化试剂化合物 (ARC), 其中所述乙酰化试剂化合物 (ARC) 为下式化合物:

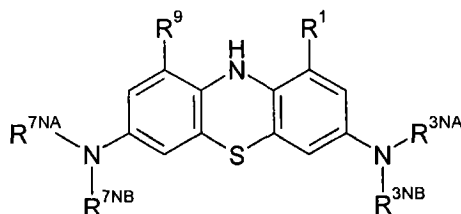
[0454]



[0455] 纯化 (PUR) 所述乙酰化试剂化合物;

[0456] 使所述乙酰化试剂化合物 (ARC) 脱乙酰化 (DAC), 得到相应的下式脱乙酰化化合物:

[0457]



[0458] 使所述脱乙酰化化合物氧化 (OX), 得到所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (DAPTC)。

[0459] 为了避免引起疑问, 短语“相应乙酰化试剂化合物的相应非乙酰化上游前体”、“相应酰化试剂化合物的相应酰化上游前体”、“相应的酰化试剂化合物”和“相应的脱酰化化合物”中的词语“相应”是指“相应于目标二氨基吩噻嗪鎓化合物”, 因此所述非酰化上游前体、所述酰化上游前体、所述酰化试剂化合物和所述脱酰化化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} (如果存在) 与所述目标二氨基吩噻嗪鎓化合物中的基团 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 相同。

[0460] 在所述转化 (CON) 步骤中使用的酰化 (例如乙酰化) 试剂化合物的非酰化 (例如非乙酰化) 上游前体可以从任何来源获得, 或可利用任何合成方法获得, 例如利用本申请所述的合成方法获得。

[0461] 在优选的实施方案中, 所述方法为合成和 / 或纯化亚甲蓝 (MTC) 的方法, 所述方法包括至少下述步骤, 顺序如下:

[0462] 对 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪进行酰化 (AC2), 得到 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪;

[0463] 将所述 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪转化 (CON) 为 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

[0464] 纯化 (PUR) 所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪;

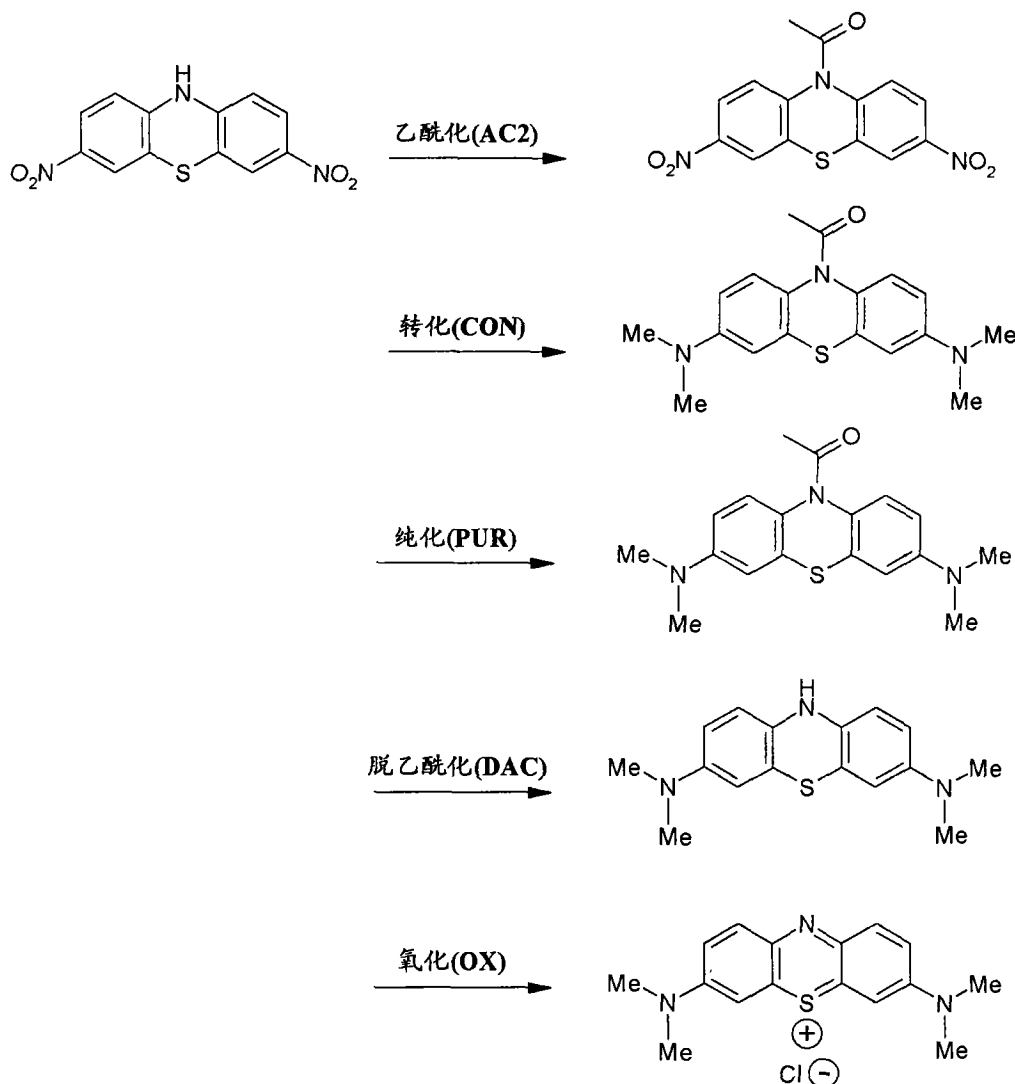
[0465] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪脱酰化 (DAC), 得到 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪; 和

[0466] 使所述 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪氧化 (OX), 得到所述亚甲蓝 (MTC)。

[0467] 此实施方案的实施例如下面方案所示：

[0468] 方案 20

[0469]



[0470] 任选的额外纯化步骤

[0471] 任选地，在所述还原 (RED) 步骤之后和在所述酰化 (AC1) 步骤之前，对在所述还原 (RED) 步骤得到的所述非酰化前体进行纯化 ($\text{PUR}^{\text{RED-AC1}}$)。这是优选的。

[0472] 可选择地，所述还原 (RED) 步骤和所述酰化 (AC1) 步骤相继进行，而不对在所述还原 (RED) 步骤得到的所述非酰化前体进行分离或纯化。在所述方法中，两个步骤可以采用“一锅法 (one-pot)”进行。

[0473] 任选地，在所述脱酰化 (DAC) 步骤之后和在所述氧化 (OX) 步骤之前，对在所述脱酰化 (DAC) 步骤得到的所述脱酰化化合物进行纯化 ($\text{PUR}^{\text{DAC-OX}}$)。然而，这不是优选的。

[0474] 可选择地，所述脱酰化 (DAC) 步骤和所述氧化 (OX) 步骤相继进行，而不对在所述脱酰化 (DAC) 步骤得到的所述脱酰化化合物进行分离或纯化。在所述方法中，两个步骤可以采用“一锅法”进行。这是优选的。

[0475] 任选地，在所述氧化 (OX) 步骤之后，对在所述氧化 (OX) 步骤得到的所述二氨基吩噻嗪鎓化合物进行纯化 (PUR^{OX})。此纯化步骤在下面更详细讨论。

[0476] 任选地,在所述酰化 (AC2) 步骤之后和在所述转化 (CON) 步骤之前,对在所述酰化 (AC2) 步骤得到的所述酰化上游前体进行纯化 (PUR^{AC2-CON})。

[0477] 还原 (RED) 步骤

[0478] 可以采用任何合适的还原剂和 / 或还原条件进行还原 (RED) 步骤。

[0479] 在一个实施方案中,所述还原 (RED) 步骤是在还原步骤条件下通过与一种或多种还原剂反应来进行的。

[0480] 在一个实施方案中,所述一种或多种还原剂包括硼氢化钠 (NaBH₄)。

[0481] 在一个实施方案中,所述一种或多种还原剂包括甲基肼 (MeNHNH₂)。

[0482] 在一个实施方案中,所述一种或多种还原剂包括肼 (NH₂NH₂) 和 / 或水合肼 (NH₂NH₂·H₂O)。

[0483] 在一个实施方案中,所述还原步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0484] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 10-70℃。

[0485] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 30-50℃。

[0486] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 40℃。

[0487] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 10 分钟至 6 小时。

[0488] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 10 分钟至 1 小时。

[0489] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 20 分钟至 3 小时。

[0490] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 20 分钟至 40 分钟。

[0491] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 1 小时。

[0492] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 30 分钟。

[0493] 在一个实施方案中,所述还原步骤条件包括使用还原步骤溶剂。

[0494] 在一个实施方案中,所述还原步骤溶剂为乙醇。

[0495] 在一个实施方案中,所述还原步骤溶剂为乙腈。

[0496] 在一个实施方案中,所述还原步骤条件包括使用惰性气氛。

[0497] 在一个实施方案中,所述惰性气氛为氩气 (例如干燥氩气)。

[0498] 在一个实施方案中,所述惰性气氛为氮气 (例如干燥氮气)。

[0499] 例如,在一个实施方案中,将所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (约 27mmol)、乙醇 (75cm³) 和硼氢化钠 (约 53mmol) 在氩气气氛下组合,将搅拌着的所得混合物在约 40℃ 加热约 1 小时。然后将所得悬浮液冷却到约 5℃,并在氩气气氛下过滤,用乙醇 (约 20cm³) 洗涤,真空干燥得到所需的还原产物。

[0500] 例如,在一个实施方案中,将所述二氨基吩噻嗪鎓化合物 (约 27mmol)、乙腈 (50cm³) 和硼氢化钠 (约 35mmol) 在氩气气氛下组合,将搅拌着的所得混合物在约 65℃ 加热约 20 分钟。然后将所得悬浮液冷却到约 5℃ 得到所需的还原产物。

[0501] 在另一个实施例中,用甲基肼 (约 59mmol ;约 54mmol) 代替硼氢化钠。

[0502] 在另一个实施例中,用肼-水合物 (约 120mmol ;约 59mmol) 代替硼氢化钠。

[0503] 酰化 (AC1) 步骤和酰化 (AC2) 步骤

[0504] 所述酰化 (AC1) 步骤和所述酰化 (AC2) 步骤可以采用任何合适的酰化 (例如乙酰化) 试剂和 / 或条件进行。

[0505] 在一个实施方案中,所述酰化 (AC1) 步骤和所述酰化 (AC2) 步骤是在酰化步骤条

件下通过与一种或多种酰化剂反应来进行的。

[0506] 在一个实施方案中,所述酰化 (AC1) 步骤为乙酰化步骤。

[0507] 在一个实施方案中,所述酰化 (AC2) 步骤为乙酰化步骤。

[0508] 在一个实施方案中,所述一种或多种酰化剂包括乙酸酐即 $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 。

[0509] 在一个实施方案中,所述酰化步骤条件包括使用酰化步骤溶剂。

[0510] 在一个实施方案中,所述酰化步骤溶剂为碱性溶剂。

[0511] 在一个实施方案中,所述酰化步骤溶剂为吡啶。

[0512] 在一个实施方案中,所述酰化步骤溶剂为 N, N- 二异丙基乙胺。

[0513] 在一个实施方案中,所述酰化步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0514] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 90-150℃。

[0515] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 110-130℃。

[0516] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 120℃。

[0517] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 80-110℃。

[0518] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 80-100℃。

[0519] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 90℃。

[0520] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 30 分钟至 30 小时。

[0521] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 12 小时至 24 小时。

[0522] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 12 小时至 18 小时。

[0523] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 18 小时。

[0524] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 30 分钟至 4 小时。

[0525] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 1 小时至 3 小时。

[0526] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 2 小时。

[0527] 例如,在一个实施方案中,将经还原化合物 (约 20mmol)、加入的乙酸酐 (约 40cm³) 和吡啶 (约 10cm³) 混合,将搅拌着的所得混合物在约 120℃加热约 18 小时。然后将混合物冷却随后在搅拌下小心倒入冰-水中,得到固体,过滤此固体,用水 (约 100cm³) 洗涤,在烘箱中在约 60℃干燥得到所需的乙酰化试剂化合物。

[0528] 例如,在一个实施方案中,将经还原化合物 (约 20mmol)、加入的乙酸酐 (约 25cm³) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (约 9cm³) 混合,将搅拌着的所得混合物在约 90℃加热约 2 小时。然后将混合物冷却,在搅拌下加入水 (50cm³),得到固体,对此固体进行过滤,用水 (4×6cm³) 洗涤,在烘箱中在约 60℃干燥得到所需的乙酰化试剂化合物。

[0529] 纯化 (PUR) 步骤

[0530] 可采用任何合适的纯化手段进行所述纯化 (PUR) 步骤。

[0531] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤包括沉淀 (例如使反应产物沉淀) 形成沉淀物,然后收集所述沉淀物 (例如通过过滤收集所述沉淀物)。

[0532] 任选地,所述纯化 (PUR) 步骤还包括例如用合适的洗涤溶剂将所述沉淀物洗涤一次或多次 (例如 1、2、3、4 次) 的后续步骤。

[0533] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤包括沉淀 (例如使反应产物沉淀),然后收集所述沉淀物 (例如通过过滤),接着例如用合适的洗涤溶剂将所述沉淀物洗涤一次或多次 (例如 1、2、3、4 次)。

[0534] 任选地,所述纯化还包括在收集所述沉淀物之后和 / 或在将所述沉淀物洗涤之后对所述沉淀物或所述经洗涤沉淀物进行干燥的步骤,例如在烘箱中干燥和 / 或在真空中干燥。

[0535] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤包括沉淀 (例如使反应产物沉淀),收集所述沉淀物 (例如通过过滤),然后对所述经洗涤沉淀物进行干燥。

[0536] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤包括沉淀 (例如使反应产物沉淀),收集沉淀物 (例如通过过滤),然后例如用合适的洗涤溶剂将所述沉淀物洗涤一次或多次 (例如 1、2、3、4 次),然后对所述经洗涤沉淀物进行干燥。

[0537] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤包括或进一步包括重结晶。

[0538] 在一个实施方案中,所述重结晶包括:将化合物加到合适的溶剂中;对混合物进行加热,使化合物溶解 (优选使之完全溶解);将加热的混合物冷却或任其冷却,从而使化合物沉淀;和收集沉淀物 (例如通过过滤)。

[0539] 任选地,所述重结晶还包括将所述沉淀物洗涤一次或多次 (例如 1、2、3、4) 的后续步骤,例如用合适的洗涤溶剂洗涤,例如用与溶解化合物相同的溶剂洗涤。

[0540] 例如,在一个实施方案中,所述重结晶如下进行:将化合物 (例如 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪) (约 20mmol) 加到乙醇 (约 25cm³) 中,将混合加热到约 78℃,将加热的混合物冷却到约 5℃,从而使化合物沉淀,过滤混合物,收集沉淀物。然后将所述沉淀物用乙醇 (例如 3×6cm³) 洗涤。然后将经洗涤沉淀物在烘箱中在约 60℃干燥约 3 小时。

[0541] 在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤为或还包括用活性炭 (activated carbon) 处理的步骤;例如加入活性炭,然后过滤除去炭。所述步骤可例如利用化合物在合适溶剂中的溶液来进行。

[0542] 在一个实施方案中,用活性炭处理的步骤包括:将化合物加到合适的溶剂中,使所述化合物溶解 (优选使之完全溶解);向混合物中加入活性炭;过滤混合物,除去碳。

[0543] 所得滤液可用在后续步骤中,例如用在脱酰化 (DAC) 步骤中。

[0544] 任选地,上述用活性炭处理的步骤可例如与重结晶联合进行。

[0545] 例如,在一个实施方案中,所述纯化 (PUR) 步骤为或包括:将化合物加到合适的溶剂中;加热混合物,使化合物溶解 (优选完全溶解);向混合物中加入活性炭;过滤混合物,除去炭;将加热的混合物冷却或任其冷却,从而使化合物沉淀;收集沉淀物 (例如通过过滤收集沉淀物)。

[0546] 例如,在一个实施方案中,所述重结晶如下进行:将化合物 (例如 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪) (约 20mmol) 加到乙醇 (约 100cm³) 中,加热所述混合物至约 78℃直到所有化合物溶解,加入活性炭 (约 1g),过滤,除去炭;将加热的混合物冷却到约 5℃,从而使化合物沉淀,过滤混合物,收集沉淀物。将所述沉淀物用乙醇洗涤 (例如用约 20cm³ 洗涤一次)。然后将经洗涤沉淀物在烘箱中在约 60℃干燥约 3 小时。

[0547] 转化 (CON) 步骤

[0548] 所述转化 (CON) 步骤可采用任何合适的试剂和 / 或条件进行。

[0549] 在一个实施方案中,所述转化 (CON) 步骤是在转化步骤条件下通过与一种或多种转化剂反应来进行的。

[0550] 在一个实施方案中,所述转化 (CON) 步骤包括 (i) 硝基还原步骤和 (ii) 随后的氨

基烷化步骤。

[0551] 例如,在一个实施方案中,将 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪转化(CON)为 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪的步骤包括下述步骤:

[0552] (i) 对 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪进行还原,得到 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪;以及随后

[0553] (ii) 对 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪进行甲基化,得到 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪。

[0554] 在一个实施方案中,所述硝基还原步骤是在硝基还原步骤条件下通过与一种或多种硝基还原剂反应来进行的。

[0555] 在一个实施方案中,所述一种或多种硝基还原剂包括钨。

[0556] 在一个实施方案中,所述一种或多种硝基还原剂包括钨和氢气。

[0557] 在一个实施方案中,所述硝基还原步骤是通过与钨和氢气反应来进行的。

[0558] 在一个实施方案中,所述硝基还原步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0559] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 40-100°C。

[0560] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 50-70°C。

[0561] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 60°C。

[0562] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 1 至 36 小时。

[0563] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 12 至 24 小时。

[0564] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 18 小时。

[0565] 在一个实施方案中,所述硝基还原步骤条件包括使用硝基还原步骤溶剂。

[0566] 在一个实施方案中,所述硝基还原步骤溶剂为四氢呋喃。

[0567] 例如,在一个实施方案中,将酰化上游前体(例如 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪)(约 6mmol)、10%钨/干燥碳(约 0.2g)和四氢呋喃(约 20cm³)的混合物在氢气气氛下加热至 60°C,并将混合物在此温度搅拌约 18 小时。然后将混合物冷却到室温,倒在硅藻土助滤剂上,用四氢呋喃(约 10cm³)洗涤。用盐酸(约 10M,约 4cm³)酸化 THF(四氢呋喃)滤液,使产物沉淀为固体。过滤悬浮液得到所需的产物,将该产物在约 60°C 干燥约 3 小时。

[0568] 在一个实施方案中,所述氨基烷化步骤是在氨基烷化步骤条件下通过与一种或多种氨基烷化剂反应来进行的。

[0569] 在一个实施方案中,所述一种或多种氨基烷化剂包括氰基硼氰化钠(NaCNBH₃)和多聚甲醛(paraformaldehyde)((H₂CO)_n)。

[0570] 在一个实施方案中,所述氨基烷化步骤是通过与氰基硼氢化钠(NaCNBH₃)和多聚甲醛((H₂CO)_n)反应来进行的。

[0571] 在一个实施方案中,所述氨基烷化步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0572] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 20-80°C。

[0573] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 30-70°C。

[0574] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 50°C。

[0575] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 10 分钟至 6 小时。

[0576] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 1 至 3 小时。

[0577] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 2 小时。

[0578] 在一个实施方案中,所述氨基烷化步骤条件包括使用氨基烷化步骤溶剂。

[0579] 在一个实施方案中,所述氨基烷化步骤溶剂为乙酸。

[0580] 例如,在一个实施方案中,将硝基被还原的酰化上游前体的酸加成盐(例如 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪二盐酸盐)(约 7.5mmol)溶解在水中,加入氢氧化钠溶液,得到沉淀物。将固体过滤得到游离胺,将所述胺溶解在乙酸(约 20cm³)中,加入多聚甲醛(约 150mmol)和氰基硼氢化钠(约 75mmol)。将混合物在约 50℃搅拌约 2 小时,之后加入水(约 50cm³),对固体进行过滤得到粗产物,所述粗产物用乙醇结晶。

[0581] 脱酰化(DAC)步骤

[0582] 所述脱酰化(DAC)步骤可利用任何合适的脱酰化剂和/或条件进行。

[0583] 在一个实施方案中,所述脱酰化(DAC)步骤是在脱酰化步骤条件下通过与一种或多种脱酰化剂反应来进行的。

[0584] 在一个实施方案中,所述一种或多种脱酰化剂包括布朗斯台德酸(Bronsted acid)(质子酸)。

[0585] 在一个实施方案中,所述一种或多种脱酰化剂包括无机布朗斯台德酸。

[0586] 在一个实施方案中,所述一种或多种脱酰化剂包括氢卤酸,例如盐酸(HCl)、氢溴酸(HBr)或氢碘酸(HI)。

[0587] 在一个实施方案中,所述一种或多种脱酰化剂包括盐酸。

[0588] 例如,在一个实施方案中,所述脱酰化步骤是通过与盐酸(HCl)反应来进行的。

[0589] 在一个实施方案中,所述脱酰化步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0590] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 60-100℃。

[0591] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 70-90℃。

[0592] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 80℃。

[0593] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 10 分钟至 6 小时。

[0594] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 20 分钟至 3 小时。

[0595] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 1 小时。

[0596] 在一个实施方案中,所述脱酰化步骤条件包括使用脱酰化步骤溶剂。

[0597] 在一个实施方案中,所述脱酰化步骤溶剂为水。

[0598] 例如,在一个实施方案中,将酰化试剂化合物(约 3mmol)、水(约 10cm³)和盐酸(约 10M,约 3cm³)混合,将搅拌着的所得混合物在约 80℃加热约 1 小时。所得反应产物混合物含有脱酰化产物。

[0599] 例如,在一个实施方案中,将酰化试剂化合物(约 20mmol)、水(约 14cm³)和盐酸(约 10M,约 6.6cm³)混合,将所得溶液用活性炭(1g)处理,过滤,将搅拌着的反应混合物在约 80℃加热约 1 小时。所得反应产物混合物含有脱酰化产物。

[0600] 氧化(OX)步骤

[0601] 所述氧化(OX)步骤可利用任何合适的氧化剂和/或条件进行。

[0602] 在一个实施方案中,所述氧化(OX)步骤是在氧化步骤条件下通过与一种或多种氧化剂反应来进行的。

[0603] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括路易斯酸(Lewis acid)。

[0604] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括 FeCl₃(以例如水合物如

FeCl₃ • 6H₂O 的形式提供)。

[0605] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括亚硝酸酯 (nitrite)。

[0606] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括亚硝酸 C₁₋₆ 烷基酯。

[0607] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括亚硝酸异戊酯。

[0608] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括亚硝酸叔丁酯。

[0609] 在一个实施方案中,所述一种或多种氧化剂包括 Amberlite 树脂 I. R. 120 (一种阴离子交换树脂),其在本发明中用作氧化剂。

[0610] 在一个实施方案中,所述氧化步骤条件包括在反应时间内的反应温度。

[0611] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-25℃。

[0612] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-15℃。

[0613] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-10℃。

[0614] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-10℃。

[0615] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-10℃。

[0616] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-9℃。

[0617] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-9℃。

[0618] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-8℃。

[0619] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-8℃。

[0620] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-7℃。

[0621] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-7℃。

[0622] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-6℃。

[0623] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-6℃。

[0624] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 1-5℃。

[0625] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 2-5℃。

[0626] 在一个实施方案中,所述反应温度为约 5℃。

[0627] 不受任何具体理论的束缚,发明人相信通过采用相对低的氧化步骤温度 (例如低于约 10℃;例如低于约 5℃) 可使不希望的副产物的生成 (包括例如天青 B 的重新引入等) 最小化,并且可使最终产物的纯度最大化。

[0628] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 5 分钟至 3 小时。

[0629] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 15 分钟至 2 小时。

[0630] 在一个实施方案中,所述反应时间为约 30 分钟。

[0631] 在一个实施方案中,所述氧化步骤条件包括使用氧化步骤溶剂。

[0632] 在一个实施方案中,所述氧化步骤溶剂为水。

[0633] 例如,在一个实施方案中,将通过脱酰化 (DAC) 步骤得到的并且含有脱酰化产物 (约 3mmol) 的反应产物混合物冷却到约 5℃,加入冷的 FeCl₃ 水溶液 (约 3mmol FeCl₃ • 6H₂O 于约 10cm³ 水中) (约 5℃)。将搅拌着的所得混合物在约 5℃保持约 30 分钟。所得反应产物混合物含有二氨基吩噻嗪鎓化合物。

[0634] 例如,在一个实施方案中,将通过脱酰化 (DAC) 步骤得到的并含有脱酰化产物 (约 20mmol) 的反应产物混合物冷却到约 5℃,加入冷的 FeCl₃ 水溶液 (约 40mmol FeCl₃ • 6H₂O 于约 80cm³ 水中) (约 5℃)。将搅拌着的所得混合物在约 5℃保持约 30 分钟。所得反应产

物混合物含有二氨基吩噻嗪鎓化合物。

[0635] 任选的额外纯化步骤

[0636] 每个任选的额外纯化步骤 ($\text{PUR}^{\text{RED-AC}}$ 、 $\text{PUR}^{\text{DA-OX}}$ 、 PUR^{OX} 和 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$) (如果存在) 可使用任何合适的纯化手段进行。

[0637] 在一个实施方案中, 一个或多个或所有任选的额外纯化步骤 ($\text{PUR}^{\text{RED-AC}}$ 、 $\text{PUR}^{\text{DA-OX}}$ 、 PUR^{OX} 、 $\text{PUR}^{\text{AC2-CON}}$) (如果存在) 如以上在标题“纯化 (PUR) 步骤”下所定义。

[0638] 在一个实施方案中, 任选的额外步骤 $\text{PUR}^{\text{RED-AC}}$ 和 $\text{PUR}^{\text{DA-OX}}$ (如果存在) 中的一个或两个如以上在标题“纯化 (PUR) 步骤”下所定义。

[0639] 任选的额外纯化: PUR^{OX}

[0640] 在一个实施方案中, 在所述氧化 (OX) 步骤之后, 对在所述氧化 (OX) 步骤得到的所述二氨基吩噻嗪鎓化合物进行纯化 (PUR^{OX})。

[0641] 在一个实施方案中, 所述纯化 (PUR^{OX}) 步骤为重结晶或包括重结晶。

[0642] 在一个实施方案中, 所述重结晶包括将化合物加到合适的溶剂 (例如水) 中; 加热混合物, 使化合物溶解 (优选完全溶解); 将加热的混合物冷却或任其冷却, 从而使化合物沉淀; 和收集所述沉淀物 (例如通过过滤)。

[0643] 在一个实施方案中, 所述重结晶包括以下步骤: 将化合物与合适溶剂 (例如水) 的混合物的 pH 调节到约 0.5 至约 2.5 (例如约 1 至约 2), 例如使用 HCl 进行所述调节。该额外步骤可例如在将加热的混合物冷却或任其冷却之前进行, 或更优选地, 在将混合物加热以溶解化合物之前进行。

[0644] 在一个实施方案中, 所述重结晶包括将化合物加到合适的溶剂 (例如水) 中; 用 HCl 将混合物的 pH 调节到约 0.5 至约 2.5 (例如约 1 至约 2); 加热混合物, 将化合物溶解 (优选完全溶解); 冷却加热的混合物或任其冷却, 从而使化合物沉淀; 和收集所述沉淀物 (例如通过过滤)。

[0645] 任选地, 所述重结晶还包括将所述沉淀物洗涤一次或多次 (例如 1、2、3、4) 的后继步骤, 例如用合适的洗涤溶剂进行洗涤, 例如用与溶解化合物相同的溶剂进行洗涤。

[0646] 任选地, 所述重结晶还包括在收集沉淀物之后和 / 或在洗涤沉淀物之后对沉淀物或经洗涤沉淀物进行干燥的步骤, 例如烘箱干燥和 / 或真空干燥。

[0647] 例如, 在一个实施方案中, 所述重结晶如下进行: 将化合物 (例如亚甲蓝) (约 1g, 约 3mmol) 加到水 (约 40cm³) 中, 用盐酸水溶液 (HCl, 5M) 将混合物的 pH 调节到约 1.7, 将混合物加热到约 80°C 直到所有的化合物溶解, 使搅拌着的混合物自然冷却到约 25°C, 从而使化合物沉淀, 过滤混合物, 收集沉淀物, 在烘箱中在约 60°C 干燥约 18 小时。

[0648] 例如, 在一个实施方案中, 所述重结晶如下进行: 将化合物 (例如亚甲蓝) (约 1g, 约 3mmol) 加到水 (约 20cm³) 中, 用盐酸水溶液 (HCl, 10M, 0.33cm³) 将混合物的 pH 调节到约 1 至约 2, 加热混合物至约 80°C 直到所有的化合物溶解, 使搅拌着的混合物自然冷却到约 25°C, 从而使化合物沉淀, 过滤混合物, 收集沉淀物, 在烘箱中在约 60°C 干燥约 18 小时。

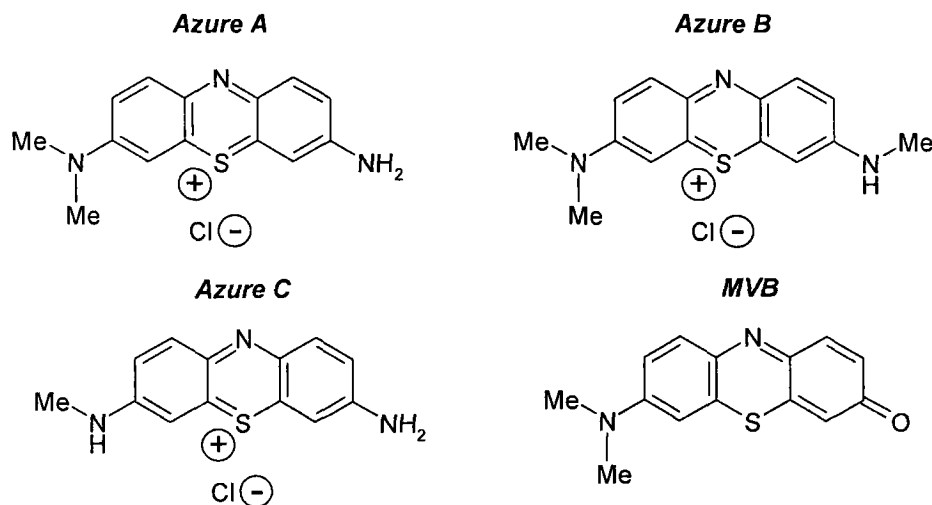
[0649] 纯度

[0650] 由本申请所述方法得到的本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) 的纯度是迄今为止世界上能得到的最高纯度。

[0651] 例如, 本申请所述的多种方法得到具有非常高纯度的 MTC, 其含有非常低水平的有

机杂质（例如天青 B、天青 A、天青 C 和亚甲紫（Methylene Violet Bernthsen, MVB））和金属杂质（例如满足或低于欧洲药典（EP）限度）。

[0652]



[0653] 因此，本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物（包括例如亚甲蓝（MTC）），其具有本申请所定义的纯度。

[0654] 在一个实施方案中，本发明涉及亚甲蓝（MTC），其具有本申请所定义的纯度。

[0655] 本发明另一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物（包括例如亚甲蓝（MTC）），其由本申请所述的合成和 / 或纯化方法得到或可由本申请所述的合成和 / 或纯化方法得到，并且具有本申请所定义的纯度。

[0656] 在一个实施方案中，本发明涉及亚甲蓝（MTC），其由本申请所述的合成和 / 或纯化方法得到或可由本申请所述的合成和 / 或纯化方法得到，并且具有本申请所定义的纯度。

[0657] 在一个实施方案中，所述化合物（例如 MTC）的纯度为 99.7% 或更高。

[0658] 在一个实施方案中，所述化合物（例如 MTC）的纯度为 99.6% 或更高。

[0659] 在一个实施方案中，所述化合物（例如 MTC）的纯度为 99.5% 或更高。

[0660] 在一个实施方案中，所述化合物（例如 MTC）的纯度为 99% 或更高。

[0661] 在一个实施方案中，所述化合物（例如 MTC）的纯度为 98% 或更高。

[0662] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.1% 的天青 B 杂质。

[0663] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.5% 的天青 B 杂质。

[0664] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 1% 的天青 B 杂质。

[0665] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 2% 的天青 B 杂质。

[0666] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.05% 的天青 A 杂质。

[0667] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.10% 的天青 A 杂质。

[0668] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.15% 的天青 A 杂质。

[0669] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.05% 的天青 C 杂质。

[0670] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.10% 的天青 C 杂质。

[0671] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.15% 的天青 C 杂质。

[0672] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.02% 的 MVB 杂质。

[0673] 在一个实施方案中，所述化合物含有少于 0.05% 的 MVB 杂质。

[0674] （除非另有说明，本发明提到的所有百分比纯度均为重量 / 重量）。

[0675] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度(elemental purity)(例如针对 Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn 和 Pb 中的每种)与下面表 1 的“EP4 版本”列(相信这是欧洲药典(EP)EP4 版本在 2002 年规定的限度)中提到的数值相等或更低。

[0676] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度(例如针对 Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn 和 Pb 中的每种)与下面表 1 的“EP5.4 版本”列(相信这是欧洲药典(EP)EP5.4 版本在 2006 年规定的限度)中提到的数值相等或更低。

[0677] 术语“元素纯度”在本申请中是指欧洲药典列出的 12 种金属的量,所述 12 种金属即 Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn 和 Pb。

[0678]

表 1. 元素纯度($\mu\text{g/g}$)		
元素	EP4 版本	EP5.4 版本
铝(Al)	100	100
镉(Cd)	1	1
铬(Cr)	10	100
铜(Cu)	100	300
锡(Sn)	10	10
铁(Fe)	100	200
锰(Mn)	10	10
汞(Hg)	1	1
钼(Mo)	10	10
镍(Ni)	10	10
铅(Pb)	10	10
锌(Zn)	10	100

[0679] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP4 版本”引用的值的 0.9 倍相等或更低。

[0680] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP5.4 版本”引用的值的 0.9 倍相等或更低。

[0681] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP4 版本”引用的值的 0.8 倍相等或更低。

[0682] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP5.4 版本”引用的值的 0.8 倍相等或更低。

[0683] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP4 版本”引用的值的 0.7 倍相等或更低。

[0684] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP5.4 版本”引用的值的 0.7 倍相等或更低。

[0685] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP4 版本”引用的值的 0.5 倍相等或更低。

[0686] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的元素纯度与表 1 中“EP5.4 版本”引用的值的 0.5 倍相等或更低。

[0687] 例如表 1 中“EP4 版本”引用的值的 0.5 倍为 $50 \mu\text{g/g}$ Al、 $0.5 \mu\text{g/g}$ Cd、 $5 \mu\text{g/g}$ Cr, 依次类推。

[0688] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的铬纯度为 $10 \mu\text{g/g}$ 或更低。

[0689] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的铬纯度为 100 μ g/g 或更低。

[0690] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的铜纯度为 10 μ g/g 或更低。

[0691] 在一个实施方案中,所述化合物(例如 MTC)的铁纯度为 100 μ g/g 或更低。

[0692] 本申请公开了上述纯度级别的所有可能组合及相容组合,如同各种单独组合都得以具体和明确的公开。

[0693] 组合物

[0694] 本发明一方面涉及含有本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)的组合物。

[0695] 本发明一方面涉及含有本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到)的组合物。

[0696] 本发明一方面涉及含有本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物具有本申请定义的纯度)的组合物。

[0697] 本发明一方面涉及含有本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,并且具有本申请定义的纯度)的组合物。

[0698] 在一个实施方案中,所述组合物为药物组合物。

[0699] 在一个实施方案中,所述药物组合物还含有可药用载体、稀释剂或赋型剂。

[0700] 以下更详细地讨论了组合物和制剂。

[0701] 使病原体灭活的方法

[0702] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)在使样品(例如血液或血浆样品)(例如在体外)中的病原体灭活的方法中的用途,所述方法包括将所述化合物引入到样品中随后将样品暴露于光的步骤。

[0703] 本发明另一方面涉及使样品(例如在体外)中的病原体灭活的方法,所述方法包括将有效量的化合物引入到样品中随后将样品暴露于光的步骤,其中所述化合物为本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)。

[0704] 在医学处置方法中的用途

[0705] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度),其用在通过治疗手段处置人体或动物体的方法(例如治疗或预防方法,例如治疗或预防本申请所述疾病状态的方法)中。

[0706] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所描述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请所描述的合成和/或纯化方法得到),其用在通过治疗手段处置人体或动物体的方法(例如治疗或预防

本申请所述疾病状态的方法)中。

[0707] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物具有本申请所定义的纯度),其用在通过治疗手段处置人体或动物体的方法(例如治疗或预防本申请所述疾病状态的方法)中。

[0708] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述的合成和/或纯化方法得到,并且具有本申请所定义的纯度),其用在通过治疗手段治疗人体或动物体的方法(例如治疗或预防本申请所述疾病状态的方法)中。

[0709] 在制备药物中的用途

[0710] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)在制备用于治疗或预防本申请所述疾病状态的药物中的用途。

[0711] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请描述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请描述的合成和/或纯化方法得到)在制备用于治疗或预防本申请所述疾病状态的药物中的用途。

[0712] 本发明一方面涉及本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请描述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请描述的合成和/或纯化方法得到,并且具有本申请所定义的纯度)在制备用于治疗或预防本申请所述疾病状态的药物中的用途。

[0713] 治疗方法

[0714] 本发明一方面涉及治疗或预防患者中本申请所述疾病状态的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量或预防有效量的本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请所述合成和/或纯化方法得到或可由本申请所述合成和/或纯化方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)。

[0715] 本发明一方面涉及治疗或预防患者中本申请所述疾病状态的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量或预防有效量的本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请描述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请描述的合成和/或纯化方法得到)。

[0716] 本发明一方面涉及治疗或预防患者中本申请所述疾病状态的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量或预防有效量的本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物具有本申请所定义的纯度)。

[0717] 本发明一方面涉及治疗或预防患者中本申请所述疾病状态的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量或预防有效量的本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请描述的合成和/或纯化方法得到或可由本申请描述的合成和/或纯化方法得到,并且具有本申请所定义的纯度)。

[0718] 本发明一方面涉及调节 τ 蛋白在哺乳动物脑中聚集的方法,所述聚集与本申请所述的疾病状态有关,所述处置包括向需要所述处置的所述哺乳动物给予预防有效量或治疗有效量的所述聚集的抑制剂,其中所述抑制剂为本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物

(包括例如亚甲蓝 (MTC))(所述化合物由本申请描述的合成和 / 或纯化方法得到或可由本申请描述的合成和 / 或纯化方法得到,并且具有本申请所定义的纯度)。

[0719] 疾病状态

[0720] 在一个实施方案中,所述疾病状态为 τ 蛋白病。

[0721] 在一个实施方案中,所述疾病状态为 τ 蛋白聚集疾病。

[0722] 本发明将主要特征或部分特征为异常 τ 蛋白聚集的疾病称为“ τ 蛋白病”或“ τ 蛋白聚集疾病”。上述疾病的例子在 Wischik 等人的文章 (Neurobiology of Alzheimer's Disease, 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S. J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford, UK) 中予以讨论。

[0723] 在一个实施方案中,所述疾病状态为阿尔茨海默病 (AD); 匹克病; 进行性核上性麻痹 (PSP); 额颞痴呆 (FTD); 与染色体 17 相关的 FTD 和帕金森综合征 (FTDP-17); 去抑制 - 痴呆 - 帕金森 - 萎缩综合征 (DDPAC); 苍白球 - 脑桥 - 黑质变性 (PPND); 关岛痴呆 - ALS 综合征 (Guam-ALS syndrome); 苍白球 - 黑质 - 卢易体变性 (PNLD); 或皮质 - 基底变性 (CBD)。

[0724] 在一个实施方案中,所述疾病状态为阿尔茨海默病 (AD)。

[0725] 在一个实施方案中,所述疾病为本申请所述的 τ 蛋白聚集疾病,并且所述有效量为足以抑制与所述疾病状态有关的 τ 蛋白聚集的量。

[0726] 在一个实施方案中,所述疾病状态为轻度认知缺损 (MCI)。

[0727] 在一个实施方案中,所述疾病状态为皮肤癌。

[0728] 在一个实施方案中,所述疾病状态为黑素瘤。

[0729] 在一个实施方案中,所述疾病状态为高铁血红蛋白症。

[0730] 在一个实施方案中,所述疾病状态为病毒、细菌、原虫或寄生虫疾病状态 (例如病毒感染、细菌感染、原虫感染、寄生虫感染)。

[0731] 在一个实施方案中,所述疾病状态为病毒感染。

[0732] 在一个实施方案中,所述疾病状态为细菌感染。

[0733] 在一个实施方案中,所述疾病状态为原虫感染。

[0734] 在一个实施方案中,所述疾病状态为寄生虫感染。

[0735] 在一个实施方案中,所述疾病状态为如下寄生虫所导致的寄生虫感染: 锥虫科 (Trypanosoma)、利什曼原虫科 (Leishmania)、艾美耳虫科 (Eimeria)、新孢子虫科 (Neospora)、环孢子虫科 (Cyclospora) 或隐孢子虫科 (Cryptosporidia)。

[0736] 在一个实施方案中,所述疾病状态为如下寄生虫所导致的感染: 间日疟原虫 (Plasmodium vivax)、恶性疟原虫 (Plasmodium falciparum)、三日疟原虫 (Plasmodium malariae)、卵形疟原虫 (Plasmodium ovale)、锥原虫 (Trypanosom protozoa)、阿米巴虫 (Entamoeba histolytica)、阴道滴虫 (Trichomonas vaginalis)、人源蓝氏贾第虫 (Giardia lamblia)、布氏冈比亚锥虫 (Trypanosoma brucei gambiense)、布氏罗得西亚锥虫 (Trypanosoma brucei rhodesiense)、美洲锥虫 (Trypanosoma cruzi)、硕大利什曼原虫 (Leishmania major)、热带利什曼原虫 (Leishmania tropica)、埃塞俄比亚利什曼原虫 (Leishmania aethiopica)、婴儿利什曼原虫 (Leishmania infantum)、巴西利什曼原虫 (Leishmania braziliensis)、墨西哥利什曼原虫 (Leishmania mexicana)、亚马逊利什曼

原虫 (*Leishmania arnazonensis*)、杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*)– 婴儿利什曼原虫复合体、隐孢子虫 (*Cryptosporidium parvum*)、刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)、脑炎微孢子虫种 (*Encephalitozoon species*)、微孢子虫种 (*Nosema species*) 或间隔微孢子虫 (*Septata intestinalis*)。

[0737] 在一个实施方案中,所述疾病状态为疟疾、内脏利什曼病 (visceral) (也称作黑热病 (kalaazar))、非洲昏睡病、弓形体病、贾第虫病或恰加斯病。

[0738] 在一个实施方案中,所述疾病状态为疟疾 (即原虫疾病状态的实例)。

[0739] 在此实施方案 (即所述疾病状态为疟疾) 中,所述治疗可与一种或多种其它抗微生物药物联用,所述抗微生物药物例如为氯喹、阿托伐醌 (atovaquone)、奎宁 (quinine)、乙胺嘧啶 (primethamine)、磺胺嘧啶 (sulfadiazine) 和伯氨喹 (primaquine) 中的一种或多种。

[0740] 在一个实施方案中,所述疾病状态为如下病毒或由如下病毒导致:丙肝病毒 (HCV)、人免疫缺陷病毒 (HIV) 或西尼罗河病毒 (WNV)。

[0741] 在一个实施方案中,所述疾病状态为丙型肝炎病毒 (HCV) 感染。

[0742] 在一个实施方案中,所述疾病状态为人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。

[0743] 在一个实施方案中,所述疾病状态为西尼罗河病毒 (WNV) 感染。

[0744] 在一个实施方案中,所述疾病状态为突触核蛋白病。

[0745] 本领域技术人员可意识到的是,术语“突触核蛋白病”用于命名一类神经变性疾病,所述神经变性疾病的特征在于突触核蛋白 (synuclein protein) (特别是 α -突触核蛋白) 在有选择的神经元和神经胶质群落的胞浆中发生纤维性聚集,特别是其中含有突触核蛋白的内含物的存在为所述疾病的病征。应该将其与非突触核蛋白病区分开来,在所述非突触核蛋白病中,除其它病理学外,可能存在或可能不存在含有突触核蛋白的内含物。

[0746] 当前,所述突触核蛋白病包括下述病症:帕金森病 (PD)、卢易体痴呆 (DLB)、多系统萎缩 (MSA)、药物诱发的帕金森综合征 (如由 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 或者杀虫剂 (如鱼藤酮 (rotenone)) 诱发的帕金森综合征) 和单纯性自主神经衰竭 (PAF)。

[0747] 在一个实施方案中,所述疾病状态为帕金森病 (PD)。

[0748] 在一个实施方案中,所述疾病状态为卢易体痴呆 (DLB)。

[0749] 在一个实施方案中,所述疾病状态为多系统萎缩 (MSA)。

[0750] 在一个实施方案中,所述疾病状态为药物诱发的帕金森综合征。

[0751] 在一个实施方案中,所述疾病状态为单纯性自主神经衰竭 (PAF)。

[0752] 治疗

[0753] 本申请在治疗疾病状态的语境中使用的术语“治疗”总体上与治疗 and 处置有关,不管是针对人类还是动物 (例如兽用),其中获得某些所需的治疗效果,例如抑制病症发展,并包括减慢发展速度、使发展速度停止、使病症消退、使病症改善和使病症治愈。也包括作为预防措施 (即预防、防止) 的处置。

[0754] 本发明中使用的术语“治疗有效量”涉及活性化合物的量或含有活性化合物的物质、组合物或剂型的量,所述量当根据所想要的治疗方案给药时可有效地产生某些所需的治疗效果,并且与合理的益处 / 风险比例相称。

[0755] 相似地,本发明中使用的术语“预防有效量”涉及活性化合物的量或含有活性化合物的物质、组合物或剂型的量,所述量当根据所想要的治疗方案给药时可有效地产生某些所需的预防效果,并且与合理的益处/风险比例相称。

[0756] 术语“治疗”包括联合治疗和联合处置,其中将两种或多种治疗或处置联合,例如先后联合或同时联合。治疗和处置的实例包括但不限于化学疗法(给药活性物质[包括例如药物、抗体(例如在免疫疗法中)、前药(例如在光动(photodynamic)疗法、GDEPT、ADEPT等中]);外科手术;放射疗法;和基因疗法。

[0757] 给药途径

[0758] 可采用任何方便的给药途径将所述二氨基吩噻嗪鎓化合物或含有所述化合物的药物组合物给药到受试者/患者,无论全身给药/外周给药或局部给药(即在所希望起作用的位点给药)。

[0759] 给药途径包括但不限于口服(例如摄入(ingestion));含服;舌下;经皮(包括如通过贴剂(patch)、膏剂(plaster)等);经粘膜(包括如通过贴剂、膏剂等);鼻内(例如通过鼻喷雾剂);眼部(例如通过滴眼剂);肺部(例如通过使用例如气雾剂例如经由口或鼻来进行的吸入或吹入疗法);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过阴道栓剂);肠胃外方式,例如通过注射,包括皮下注射、皮内注射、肌肉注射、静脉内注射、动脉内注射、心内注射、鞘内注射、椎内注射、囊内注射、囊下注射、眼眶内注射、腹膜内注射、气管内注射、表皮下注射、关节内注射、蛛网膜下注射和胸骨内注射(包括例如导管内注射到脑内);通过植入储库(depot)或贮器(reservoir),例如皮下植入或肌肉植入。

[0760] 受试者/患者

[0761] 受试者/患者可以是动物、哺乳动物、胎生哺乳动物、有袋动物(例如袋鼠、袋熊)、单孔目动物(例如鸭嘴兽)、啮齿目动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、兔形目动物(例如兔)、禽类(例如鸟)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、猪科动物(例如猪)、羊科动物(例如绵羊)、牛科动物(例如奶牛)、灵长类动物、猿类(例如猴或猿)、猴(例如狨猴、狒狒)、猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩(orangutang)、长臂猿(gibbon))或人类。

[0762] 此外,受试者/患者可以处于其发育的任何阶段,例如胎儿。

[0763] 在一个优选的实施方案中,所述受试者/患者为人类。

[0764] 用于所述方法(涉及阿尔茨海默病)的合适受试者可以基于通常的因素进行选择。因此,对患者的最初选择可涉及如下的一种或多种方法:通过有经验的临床医生进行严格的评价;通过增补的实验室研究方法和其它研究方法尽可能排除非阿尔茨海默病诊断;以及利用在神经病理学方面有效的试验组客观评价认知功能的水平。

[0765] 在一个优选的实施方案中,所述受试者/患者不是人类。

[0766] 制剂

[0767] 尽管可单独使用(例如给药)所述二氨基吩噻嗪鎓化合物,但通常优选的是将其用在组合物或制剂中。

[0768] 在一个实施方案中,所述组合物为含有本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物和可药用载体、稀释剂或赋型剂的药物组合物(例如制剂(formulation)、制品(preparation)、药品(medicament))。

[0769] 在一个实施方案中,所述组合物为含有至少一种本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物和本领域技术人员已知的一种或多种其它可药用成分的药物组合物,所述可药用成分包括但不限于可药用载体、稀释剂、赋型剂、辅料、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、助溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0770] 在一个实施方案中,所述组合物还含有其它活性物质如其它治疗剂或预防剂。

[0771] 合适的载体、稀释剂、赋型剂等可在标准的药学教材中找到。参见例如 Handbook of Pharmaceutical Additives, 第二版 (eds. M. Ash 和 I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA); Remington's Pharmaceutical Sciences, 第二十版, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第二版, 1994。

[0772] 本发明另一方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物与本领域技术人员已知的一种或多种其它可药用成分混合,所述可药用成分例如为载体、稀释剂、赋型剂等。如果以分开的单位(例如片剂等)进行配制,那么每个单位含有预定量(剂量)的活性化合物。

[0773] 本发明使用的术语“可药用”涉及这样的化合物、成分、物质、组合物、剂型等,它们在合理的医学判断范围内适于用来与出问题的受试者(例如人)的组织接触,而不会产生过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症,这与合理的益处/风险比例相称。每种载体、稀释剂、赋型剂等在与制剂中的其它成分相容方面也必须是“可接受的”。

[0774] 所述制剂可以通过药学领域已知的任何方法进行制备。这些方法包括如下步骤:将活性化合物与作为一种或多种附加成分的载体混合。通常,所述制剂如下制备:将活性化合物与载体(例如液体载体、微细分散的固体载体等)均匀并且密切地(intimately)混合在一起,然后根据需要使产品成型。

[0775] 所述制剂可制备成实现快速或缓慢释放、立即释放、延迟释放、定时释放、持续释放或它们的组合。

[0776] 适于肠胃外给药(例如通过注射)的制剂包括含水或不含水的等渗的无热原的无菌的液体制剂(例如溶液剂、混悬剂),将所述活性成分溶解、悬浮或以其它方式提供(例如在脂质体或其它微粒中)在其中。这些液体制剂还可含有其它可药用成分,如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂和使制剂与被给药者的血液(或其它相关体液)等渗的溶质。赋型剂的例子包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于这些制剂中的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。典型地,活性成分在液体制剂中的浓度为约 1ng/ml 至约 10 μ g/ml,例如约 10ng/ml 至约 1 μ g/ml。所述制剂可置于单位剂量密封容器或多剂量密封容器中,例如置于安瓿瓶(ampoule)和小瓶(vial)中,并且可贮存在冷冻干燥的(冻干的)条件下,此时仅需要在使用之前即时加入无菌的液体载体,例如加入注射用水。临时调配的注射溶液剂和混悬剂可由无菌的粉末剂、颗粒剂和片剂制备。

[0777] 优选制剂的实例

[0778] 本发明一个方面涉及含有 20 至 300mg 本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物(包括例如亚甲蓝(MTC))(所述化合物由本申请描述的方法得到或可由本申请描述的方法得到,和/或具有本申请定义的纯度)和可药用载体、稀释剂或赋型剂的剂量单位(例如药

物片剂或胶囊剂)。

[0779] 本发明一个方面涉及含有 20 至 300mg 本申请所定义的二氨基吩噻嗪鎓化合物 (包括例如亚甲蓝 (MTC)) (所述化合物由本申请描述的方法得到或可由本申请描述的方法得到, 和 / 或具有本申请定义的纯度) 的剂量单位 (例如药物片剂或胶囊剂)。

[0780] 在一个实施方案中, 所述剂量单位为片剂。

[0781] 在一个实施方案中, 所述剂量单位为胶囊剂。

[0782] 在一个实施方案中, 所述量为 30 至 200mg。

[0783] 在一个实施方案中, 所述量为约 25mg。

[0784] 在一个实施方案中, 所述量为约 30mg。

[0785] 在一个实施方案中, 所述量为约 35mg。

[0786] 在一个实施方案中, 所述量为约 50mg。

[0787] 在一个实施方案中, 所述量为约 60mg。

[0788] 在一个实施方案中, 所述量为约 70mg。

[0789] 在一个实施方案中, 所述量为约 100mg。

[0790] 在一个实施方案中, 所述量为约 125mg。

[0791] 在一个实施方案中, 所述量为约 150mg。

[0792] 在一个实施方案中, 所述量为约 175mg。

[0793] 在一个实施方案中, 所述量为约 200mg。

[0794] 在一个实施方案中, 所述量为约 250mg。

[0795] 在一个实施方案中, 所述剂量单位还包含可药用载体、稀释剂或赋型剂。

[0796] 在一个实施方案中, 所述可药用载体、稀释剂或赋型剂为如下物质或包含如下物质: 甘油酯 (例如 Gelucire 44/14®; 月桂酰基聚乙二醇-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) 中的一种或两种。

[0797] 剂量

[0798] 本领域技术人员能够理解的是, 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物和含有所述二氨基吩噻嗪鎓化合物的组合物的合适剂量会根据患者的不同而不同。最佳剂量的确定通常涉及平衡治疗益处对任何风险或有害副作用的水平。所选择的剂量水平可依赖于各种因素, 这些因素包括但不限于特定化合物的活性、给药途径、给药时间、化合物的排泄速度、治疗的持续时间、联合使用的其它药物、化合物和 / 或物质、疾病的严重程度和患者的物种、性别、年龄、体重、病症、一般健康状况和先前治疗史。尽管总的来说, 可选择化合物的剂量以在作用位点达到以下局部浓度, 所述局部浓度能起到所需的效果而不产生严重的有害或毒副作用, 但化合物的量和给药途径最终由医生、兽医或临床医师决定。

[0799] 在整个治疗阶段可采用一次性给药、连续给药或间歇给药 (例如以合适的间隔以份的剂量)。确定最有效给药模式和给药剂量的方法是本领域技术人员已知的, 并随用于治疗制剂、治疗的目的、治疗的靶标细胞和治疗的受试者而变化。单次或多次给药可以根据由医生、兽医或临床医师选择的剂量水平和模式进行。

[0800] 总的来说, 所述二氨基吩噻嗪鎓化合物的合适剂量为每千克受试者体重每天约 100ng 至约 25mg (更典型为约 1 至 10mg)。当所述二氨基吩噻嗪鎓化合物为盐、酯、酰胺、前药等时, 给予的量基于母体化合物进行计算, 因此实际使用的量要按比例增加。

[0801] 在一个实施方案中,通过下述给药方案之一给予人类患者所述二氨基吩噻嗪鎓化合物(例如 MTC):

[0802] 约 50mg,每天 3 次;

[0803] 约 50mg,每天 4 次;

[0804] 约 75mg,每天 3 次;

[0805] 约 75mg,每天 4 次;

[0806] 约 100mg,每天 2 次;

[0807] 约 100mg,每天 3 次;

[0808] 约 125mg,每天 2 次;

[0809] 约 125mg,每天 3 次;

[0810] 约 150mg,每天 2 次;

[0811] 约 200mg,每天 2 次。

[0812] 联合治疗和联合处置

[0813] 本申请所述的任何医学用途或医学方法可用作联合治疗或联合处置的一部分,所述联合治疗或联合处置为将两种或多种治疗或处置联合例如先后联合或同时联合的治疗或处置。

[0814] 在一个实施方案中,将治疗(例如采用本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物)与一种或多种其它抗微生物剂联合使用,所述抗微生物剂例如为氯喹和阿托伐醌。

[0815] 在一个实施方案中,将治疗(例如采用本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物)与胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐(Donepezil)(Aricept™)、利伐斯的明(Rivastigmine)(Exelon™)或加兰他敏(Galantamine)(Reminyl™)联合使用。

[0816] 在一个实施方案中,将治疗(例如采用本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物)与 NMDA 受体拮抗剂如美金刚(Memantine)(Ebixa™, Namenda™)联合使用。

[0817] 在一个实施方案中,将治疗(例如采用本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物)与毒蕈碱受体激动剂联合使用。

[0818] 在一个实施方案中,将治疗(例如采用本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物)与淀粉样前体蛋白加工的抑制剂联合使用,所述淀粉样前体蛋白加工导致 β -淀粉样蛋白生成的增强。

[0819] 试剂盒

[0820] 本发明一方面涉及试剂盒,所述试剂盒包含(a)本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物或含有本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物的组合物,例如优选置于合适的容器中和/或具有合适的包装;和(b)使用说明书,例如指示如何给予所述化合物或组合物的书面说明书。

[0821] 所述书面说明书也可列出所述活性成分适于治疗的适应症。

[0822] 例如,在一个实施方案中,所述试剂盒为治疗患有疾病的哺乳动物中所述疾病的药物产品,所述产品包括容器,所述容器标有或带有指明所述药物产品是用于治疗所述疾病的标签,所述容器含有一个或多个剂量单位,每个单位含有至少一种可药用赋型剂和作为活性成分的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物。

[0823] 配体和标签

[0824] 本发明讨论的能抑制 τ 蛋白聚集的二氨基吩噻嗪鎓化合物也能用作 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）的配体或标签。因此，在一个实施方案中，所述二氨基吩噻嗪鎓化合物为 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）的配体。

[0825] 这些二氨基吩噻嗪鎓化合物（配体）可以与其它化学基团合并（incorporate）、连接（conjugate）、螯合（chelate）或以其它方式关联（associate），所述其它化学基团例如为稳定的或不稳定的可检测同位素、放射性同位素、正电子发射原子（positron-emitting atom）、磁共振标签（magnetic resonance label）、染料、荧光标记物、抗原基团（antigenic group）、治疗部分（therapeutic moiety）或可有助于预防、诊断或治疗应用的其它任何部分。

[0826] 例如，在一个实施方案中，所述二氨基吩噻嗪鎓化合物如上所定义，但额外的限定是，将所述化合物与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）同位素、放射性同位素、正电子发射原子、磁共振标签、染料、荧光标记物、抗原基团或治疗部分合并、连接、螯合或以其它方式关联。

[0827] 在一个实施方案中，所述二氨基吩噻嗪鎓化合物是配体也是标签（如针对 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）的标签），并且与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、螯合或以其它方式关联。

[0828] 例如，在一个实施方案中，所述二氨基吩噻嗪鎓化合物如上所定义，但额外的限定是，将所述化合物与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、螯合或以其它方式关联。

[0829] 可以通过任何合适的手段显现或检测经标记的二氨基吩噻嗪鎓化合物（例如当配合到 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白时），并且本领域技术人员能够理解的是，可使用本领域已知的任何合适的检测手段。

[0830] 例如，所述二氨基吩噻嗪鎓化合物（配体 - 标签）可以合适地如下检测：将所述二氨基吩噻嗪鎓化合物合并有正电子发射原子（例如 ^{11}C ）（例如作为一个或多个烷基取代基（如甲基取代基）中的碳原子），并用本领域已知的正电子发射断层扫描术（PET）对所述化合物进行检测。制备这些和相似 ^{11}C 标记的二氨基吩噻嗪鎓化合物的合适方法记载在例如 Wischik, C. M., et al., 2002b（特别参见其中的图 11a、11b、12）和 Schweiger, L. F., et al., 2005 中。

[0831] 本发明一方面涉及标记 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）的方法，所述方法包括如下步骤：将所述 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）与本发明所述二氨基吩噻嗪鎓化合物接触，所述化合物合并、连接、螯合或以其它方式关联有一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签。

[0832] 本发明另一方面涉及检测 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）的方法，所述方法包括如下步骤：

[0833] (i) 将 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）与本发明所述二氨基吩噻嗪鎓化合物接触，所述化合物额外地与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、螯合或以其它方式关联，和

[0834] (ii) 检测与 τ 蛋白（或聚集的 τ 蛋白）结合的所述化合物的存在和 / 或量。

[0835] 本发明另一方面涉及诊断或预测（prognosis）被认为患有 τ 蛋白病的受试者中所述疾病的方法，所述方法包括如下步骤：

[0836] (i) 向所述受试者中引入能标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白（特别是 τ 蛋白）的二氨基吩噻嗪鎓化合物（例如额外地与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、整合或以其它方式关联的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物），

[0837] (ii) 检测所述受试者的脑中与 τ 蛋白结合或聚集的 τ 蛋白结合的所述化合物的存在和 / 或量，和

[0838] (iii) 将 (ii) 得到的检测结果与受试者的疾病状态相关联。

[0839] 本发明另一方面涉及能够标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白（特别是 τ 蛋白）的二氨基吩噻嗪鎓化合物（例如额外地与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、整合或以其它方式关联的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物），其用在诊断或预测 τ 蛋白病的方法中。

[0840] 本发明另一方面涉及能够标记 τ 蛋白或聚集的 τ 蛋白（特别是 τ 蛋白）的二氨基吩噻嗪鎓化合物（例如额外地与一种或多种（如 1、2、3、4 种等）可检测标签合并、连接、整合或以其它方式关联的本申请所述二氨基吩噻嗪鎓化合物）在制备用于诊断或预测 τ 蛋白病的诊断剂或预测剂 (prognostic reagent) 的方法中的用途。

[0841] 可以将所述二氨基吩噻嗪鎓配体 / 标签直接给药至受试者，或以前体形式给药至受试者，通过所述受试者中存在的活化剂或给药的活化剂将所述前体形式转化为活性形式（如配合形式、标记形式）。

[0842] 所述二氨基吩噻嗪鎓配体 / 标签可用作诊断或预测方法的一部分。它们可用于选择接受治疗的患者，或用于评估给予受试者的治疗或治疗剂（例如 τ 蛋白聚集的抑制剂）的有效性。

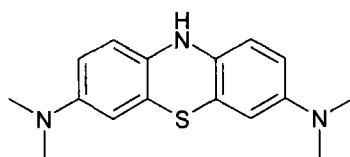
[0843] 实施例

[0844] 下述实施例仅用于示范本发明而不是意在限制本发明的范围。

[0845] 合成 1

[0846] 3,7-二（二甲基氨基）-10H-吩噻嗪

[0847]

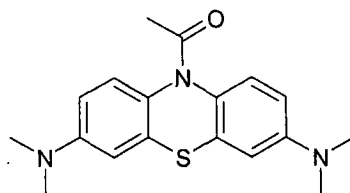


[0848] 向置于氩气气氛下的 250cm³ 圆底烧瓶中加入亚甲蓝 (Medex™) (MTC. 3H₂O, MW 373.90, 10g, 26.7mmol) 和乙醇 (75cm³)。逐份加入硼氢化钠 (NaBH₄, MW 37.83, 2.0g, 52.9mmol)。将混合物加热到 40℃ 并搅拌 1 小时。用冰 - 水浴将所得黄色 / 绿色悬浮液冷却到 5℃，在氩气气氛下用套管进行过滤，用乙醇 (20cm³) 洗涤一次，在室温真空干燥得到标题化合物，其为浅绿色固体。该产物不经进一步纯化即用于合成 2 中。

[0849] 合成 2

[0850] 3,7-二（二甲基氨基）-10-乙酰基 - 吩噻嗪

[0851]



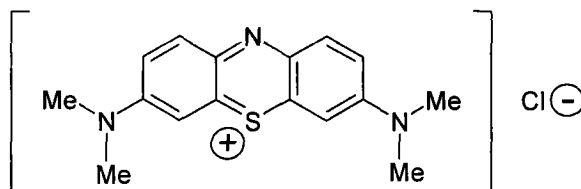
[0852] 将合成 1 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪置于 250cm³ 圆底烧瓶中,加入乙酸酐 ((H₃CCO)₂O, 40cm³) 和吡啶 (10cm³), 将搅拌着的所得溶液在 120℃ 加热 18 小时。将反应混合冷却到室温, 然后搅拌下小心倒入冰-水中, 得到浅棕色固体, 利用标准布氏漏斗装置 (配备有水流抽气器) 对所述固体进行过滤, 用水 (100cm³) 洗涤一次, 在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时得到标题化合物 (MW 327.45, 4.63g, 14.1mmol, 收率为 53%), 将所述标题化合物通过下述方式用乙醇重结晶: 将其溶解在热乙醇 (100cm³) 中, 加入活性炭 (1g), 过滤除去炭, 利用冰-水浴将溶液冷却至 5℃, 从而形成沉淀物 (无色晶体), 用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤, 收集晶体。然后将所述晶体在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时。

[0853] δ_H (250MHz ; CDCl₃) : 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59-6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69-6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH); δ_C (62.9MHz ; CDCl₃) : 170.3 (C=O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺)。

[0854] 合成 3

[0855] 亚甲蓝 (MTC)

[0856]



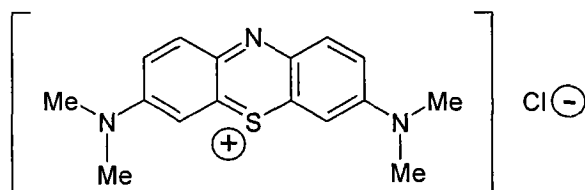
[0857] 将合成 2 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 327.45, 1g, 3.05mmol) 置于 50cm³ 圆底烧瓶中, 加入水 (10cm³) 和盐酸 (10M, 3cm³), 将搅拌着的所得溶液在 80℃ 加热 1 小时, 得到绿色溶液。利用冰-水浴将反应混合物冷却到 5℃, 加入冷的氯化铁六水合物的水溶液 (FeCl₃·6H₂O, MW 270.30, 0.82g, 3.03mmol, 10cm³), 颜色立即变为深蓝色。(所述氯化铁六水合物的水溶液制备如下: 将固体氯化铁六水合物溶解在水 (10cm³) 中, 用冰-水浴冷却到 5℃, 然后加到反应混合物中)。将反应混合物在 5℃ 再搅拌 30 分钟, 用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤, 在烘箱中在 60℃ 干燥 18 小时得到标题化合物 (MW 319.86, 0.51g, 1.59mmol, 收率为 52%), 其为绿色针状物。

[0858] δ_H (250MHz ; D₂O) : 6.99 (2H, d, 9.25, ArH), 6.82 (2H, d, 8, ArH), 6.58 (2H, s, ArH), 2.98 (12H, s, NCH₃)。

[0859] 合成 4

[0860] 亚甲蓝 (MTC)

[0861]



[0862] 如合成 3 所述制备该产物,但在加入氯化铁六水合物之前将反应混合物冷却到 25℃ (而不是 5℃)。

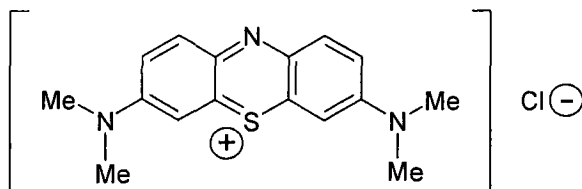
[0863] 用 HPLC 对 Medex™ 原料样品、合成 3 产物 (MTC-5℃) 样品和合成 4 产物 (MTC-25℃) 样品进行比较。图 1 和图 2 分别显示了 Medex™ 原料和 MTC-5℃ 样品的色谱图。将杂质水平总结在下表中。天青 A、天青 B、天青 C 和 MVB (亚甲紫) 为在 MTC 样品中代表性发现的常见的不希望的杂质。

表 2						
样品	MTC w/w%	天青 B w/w%	天青 A w/w%	天青 C w/w%	MVB w/w%	其它 w/w%
Medex™	93.76	5.46	0.18	0.23	0.09	0.28
MTC-25℃	98.98	0.92	0	0	0	0.10
MTC-5℃	99.65	0.27	0	0	0	0.08

[0865] 合成 5

[0866] 亚甲蓝 (MTC)

[0867]

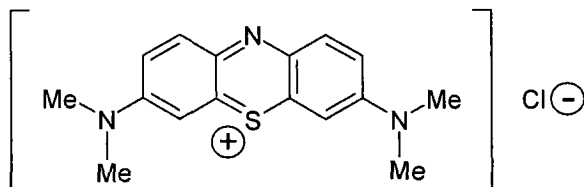


[0868] 将合成 2 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 327.45, 2.5g, 7.63mmol) 置于 50cm³ 圆底烧瓶中,加入水 (25cm³) 和盐酸 (10M, 7.5cm³),将搅拌着的所得溶液在 80℃ 加热 1 小时,得到绿色溶液。利用冰-水浴将反应混合物冷却到 5℃,加入冷的氯化铁六水合物的水溶液 (FeCl₃·6H₂O, MW 270.30, 2.06g, 7.62mmol, 20cm³),颜色立即变为深蓝色。(所述氯化铁六水合物的水溶液制备如下:将固体氯化铁六水合物溶解在水 (10cm³) 中,用冰-水浴冷却到 5℃,然后加到反应混合物中)。然后将反应混合物在 5℃ 再搅拌 30 分钟,用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤,在烘箱中在 60℃ 干燥 18 小时得到标题化合物 (MW 319.86, 1.32g, 4.12mmol, 54%),其为绿色针状物。如下一合成中所述对该物质进行重结晶。

[0869] 合成 6

[0870] 亚甲蓝 (MTC)

[0871]



[0872] 将合成 5 的产物如下所述重结晶:将所述产物 (1g) 溶解在水 (40cm³) 中,用 5M 盐酸 (HCl) 水溶液将 pH 调整到 1.7。然后将悬浮液加热至 80℃,在搅拌下使其自然冷却到 25℃,得到高纯度的标题化合物,其为微细绿色针状物,将所述针状物在烘箱中在 60℃干燥 18 小时 (0.90g,90%)。

[0873] δ_{H} (250MHz ;D₂O) :7.16 (2H, d, 9, ArH), 6.97 (2H, d, 9, ArH), 6.72 (2H, s, ArH), 3.08 (12H, s, NCH₃)。

[0874] 用 HPLC 对 MedexTM 原料样品、合成 5 产物 (MTC-5℃粗制产物) 样品和合成 6 产物 (MTC-5℃重结晶产物) 样品进行比较。图 3 和图 4 分别显示了 MTC-5℃粗制产物和 MTC-5℃重结晶产物的色谱图。杂质水平总结在下表中。AzureA、天青 B、天青 C 和 MVB (亚甲紫) 为在 MTC 样品中代表性发现的常见的不希望的杂质。

[0875]

样品	MTC w/w%	天青 B w/w%	天青 A w/w%	天青 C w/w%	MVB w/w%	其它 w/w%
Medex TM	93.76	5.46	0.18	0.23	0.09	0.28
MTC-5℃ (粗制产物)	99.35	0.31	0	0	0	0.34
MTC-5℃ (重结晶产物)	99.73	0.27	0	0	0	0

[0876] 利用离子偶合等离子质谱 (ion-coupled plasma mass spectrometry, ICPMS) 对 MedexTM 原料样品和合成 5 产物 (MTC-5℃粗制产物) 样品和合成 6 产物 (MTC-5℃重结晶产物) 样品中的金属含量进行分析。将所述金属含量与下表所示的目前欧洲药典 (EP) 规定的限度进行比较。

[0877]

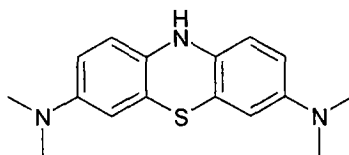
元素	EP 限度(μg/g) (EP5.4 版本)	Medex TM	MTC-5℃ (粗制产物)	MTC-5℃ (重结晶产物)
铝(Al)	100	8.0	8.3	2.1
镉(Cd)	1	<0.12	<0.04	<0.04
铬(Cr)	100	125(*)	3.7	<0.76
铜(Cu)	300	269	1.6	<0.69
锡(Sn)	10	<0.90	1.0(*)	0.7
铁(Fe)	200	92.2	687(*)	18.9
锰(Mn)	10	<0.17	4.9	0.3
钼(Mo)	10	<0.47	0.5	0.3
镍(Ni)	10	<0.65	<0.51	<0.51
铅(Pb)	10	1.0	0.3	0.4
锌(Zn)	100	<1.25	10.5(*)	6.9

[0878] (*) 表示不符合欧洲药典 (EP) 限度。

[0879] 合成 7

[0880] 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪

[0881]

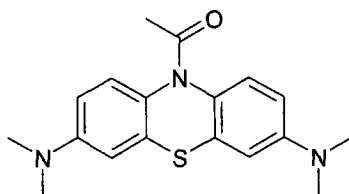


[0882] 向置于氩气气氛下的 250cm³ 圆底烧瓶中加入亚甲蓝 (Medex™) (MTC, 3H₂O, MW 373.90, 10g, 26.7mmol) 和乙醇 (100cm³)。逐份加入水合肼 (NH₂NH₂·H₂O, MW 32.05, 3.0cm³, 68.0mmol)。将混合物加热到 40℃ 并搅拌 30 分钟。用冰-水浴将所得绿色悬浮液冷却至 5℃, 在氩气气氛下用套管进行过滤, 用乙醇 (20cm³) 洗涤一次, 在室温真空干燥得到标题化合物, 其为浅绿色/灰色固体。所得产物不经进一步纯化即用于合成 8 中。

[0883] 合成 8

[0884] 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪

[0885]



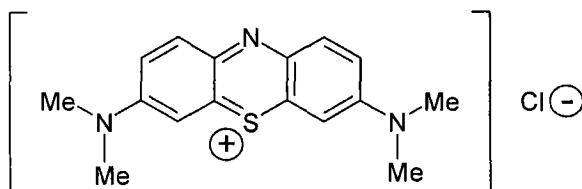
[0886] 将在合成 7 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10H-吩噻嗪置于 250cm³ 圆底烧瓶中, 加入乙酸酐 ((H₃CCO)₂O, 40cm³) 和吡啶 (10cm³), 将搅拌着的所得溶液在 100℃ 加热 18 小时。将反应混合物冷却到室温, 然后在搅拌下小心倒入冰-水中, 得到浅棕色固体, 将该固体用标准布氏漏斗装置 (配备有水流抽气器) 过滤, 用水 (100cm³) 洗涤一次, 在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时得到标题化合物, 所述化合物采用如下方式用乙醇重结晶: 将其溶解在热乙醇 (100cm³) 中, 加入活性炭 (1g), 过滤除去炭, 用冰-水浴将溶液冷却到 5℃, 从而形成沉淀物 (无色晶体), 用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤, 收集晶体。然后将所述晶体在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时 (MW 327.45, 4.25g, 13.0mmol, 收率为 49%)。

[0887] δ_H (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.92 (12H, s, NCH₃), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH)。

[0888] 合成 9

[0889] 亚甲蓝 (MTC)

[0890]



[0891] 将合成 8 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 327.45, 1g, 3.05mmol) 置于 50cm³ 圆底烧瓶中, 加入水 (10cm³) 和盐酸 (10M, 3cm³), 将所得溶液在搅拌下在 80℃ 加热 1 小时, 得到绿色溶液。利用冰-水浴将反应混合物冷却到 5℃, 分成 6 份

($6 \times 2\text{cm}^3$)。将各份 (2cm^3) 分别用于下述合成方法中。

[0892] 方法 A :向一份 (2cm^3) 中加入氯化铁六水合物的水溶液 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MW270.30, 0.17g, 0.63mmol, 2cm^3), 颜色立即变为深蓝色。10 分钟后, 将混合物过滤, 沉淀物用水 (约 2cm^3) 洗涤, 空气中干燥得到标题化合物, 其为绿色粉末 (MW 319.86, 0.16g, 0.51mmol, 100%)。

[0893] 方法 B :向一份 (2cm^3) 中加入 Amberlite 树脂 I. R. 120 (0.1g), 颜色立即变为蓝色。将混合物加热到 60°C , 保持 30 分钟, 然后热过滤除去树脂。加入盐酸 (10M, 4 滴), 将所得混合物放置 4 天。然后过滤混合物, 沉淀物用水 (约 2cm^3) 洗, 空气干燥得到标题化合物, 其为绿色晶体 (MW 319.86, 0.14g, 0.44mmol, 86%)。

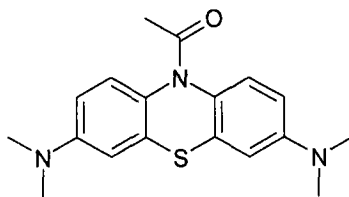
[0894] 产物的纯度水平总结在下表中。需要注意的是, Medex™ 原料的相应纯度为 93.86%。

表5		
方法	试剂	纯度(%重量)
A	氯化铁六水合物	99.09
B	Amberlite树脂I.R.120	98.94

[0895] 合成 10

[0897] 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪

[0898]



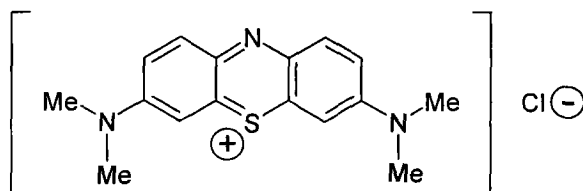
[0899] 向置于氩气气氛下的 250cm^3 圆底烧瓶中加入亚甲蓝 (Medex™) ($\text{MTC} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MW 373.90, 10g, 26.7mmol) 和乙腈 (50cm^3)。逐份加入水合肼 ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MW 50.06, 2.85cm^3 , 58.7mmol)。将混合物加热到 65°C 并搅拌 20 分钟。用冰-水浴将所得棕色悬浮液冷却到 5°C 。加入乙酸酐 ($(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$, MW 102.09, 25cm^3 , 267mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (MW129.24, 9.3cm^3 , 53.6mmol), 将搅拌着的所得溶液在 100°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却到 5°C 并在搅拌下加入水 (50cm^3), 得到浅绿色固体, 该固体用标准布氏漏斗装置 (配备有水流抽气器) 过滤, 用水 ($4 \times 6\text{cm}^3$) 洗涤, 在烘箱中在 60°C 干燥 3 小时, 得到标题化合物, 将所述化合物用热乙醇 (27cm^3) 纯化, 用冰-水浴将溶液冷却到 5°C , 从而形成沉淀物, 用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤, 收集晶体。然后将该晶体在烘箱中在 60°C 干燥 3 小时 (MW 327.45, 5.68g, 17.4mmol, 收率为 65%)。

[0900] δ_{H} (250MHz ; CDCl_3) 2.16 (3H, s, CH_3), 2.92 (12H, s, NCH_3), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH)。

[0901] 合成 11

[0902] 亚甲蓝 (MTC)

[0903]



[0904] 将合成 10 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 327.45, 5g, 15.27mmol) 置于 50cm³ 圆底烧瓶中, 加入水 (10cm³) 和盐酸 (10M, 5cm³), 搅拌下将所得溶液在 80℃ 加热 1 小时, 得到绿色溶液。利用冰-水浴将反应混合物冷却到 5℃, 并将其分成 4 等份 (4×4cm³)。将各份 (4cm³) 分别用于下述合成方法中。

[0905] 方法 A: 向一份 (4cm³, 3.82mmol) 中加入氯化铁六水合物的水溶液 (FeCl₃·6H₂O, MW 270.30, 2.06g, 7.63mmol, 15cm³), 颜色立即变为深蓝色。30 分钟后将混合物过滤, 沉淀物用滤液 (约 5cm³) 洗涤, 空气干燥得到标题化合物, 其为绿色粉末 (MW 319.86, 1.22g, 3.82mmol, 100%)。

[0906] 方法 B: 向一份 (4cm³, 3.82mmol) 中加入亚硝酸异戊酯 (MW 117.5, 0.45g, 3.82mmol, 在 8cm³ 乙醇中), 颜色立即变为深蓝色。30 分钟之后, 将混合物过滤, 沉淀物用滤液 (约 5cm³) 洗涤, 空气干燥得到标题化合物, 其为绿色粉末 (MW 319.86, 0.64g, 1.98mmol, 52%)。

[0907] 方法 C: 向一份 (4cm³, 3.82mmol) 中加入亚硝酸叔丁酯 (MW 103.1, 0.39g, 3.82mmol, 在 8cm³ 乙醇中), 颜色立即变为深蓝色。30 分钟之后将混合物过滤, 沉淀物用滤液 (约 5cm³) 洗涤, 空气干燥得到标题化合物, 为绿色粉末 (MW 319.86, 0.67g, 2.10mmol, 55%)。

[0908] 方法 D: 向一份 (4cm³, 3.82mmol) 中加入 Amberlite 树脂 I.R. 120 (1.25g), 颜色立即变为蓝色。将混合物加热到 60℃, 保持 30 分钟, 然后热过滤, 除去树脂。加入盐酸 (10M, 1cm³), 将混合物放置 4 天。然后过滤混合物, 沉淀物用滤液 (约 5cm³) 洗涤, 空气干燥得到标题化合物, 其为绿色晶体 (MW 319.86, 1.05g, 3.29mmol, 86%)。

[0909] 产品的纯度水平总结在下表中。需要注意的是, Medex™ 原料的相应纯度为 93.86%。

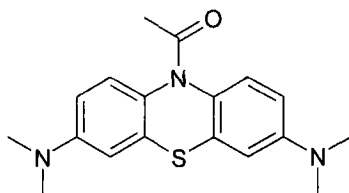
表5		
方法	试剂	纯度(%重量)
A	氯化铁六水合物	99.09
B	亚硝酸异戊酯	98.89
C	亚硝酸叔丁酯	99.27
D	Amberlite树脂I.R.120	98.94

[0910]

[0911] 合成 12

[0912] 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪

[0913]



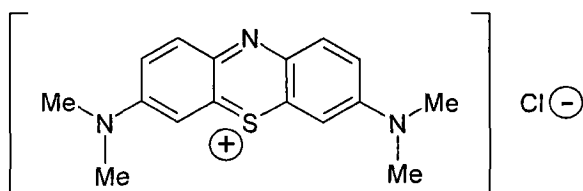
[0914] 向氩气气氛下的 1000cm³ 圆底烧瓶中加入亚甲蓝 (Medex™) (MTC, 3H₂O, MW 373.90, 50g, 134mmol) 和乙腈 (250cm³)。逐份加入甲基胍 (MeNHNH₂, MW 46.07, 14.26cm³, 268mmol)。将混合物加热到 35℃ 并搅拌 20 分钟。用冰-水浴将所得棕色悬浮液冷却到 5℃。加入乙酸酐 ((H₃CCO)₂O, MW 102.09, 101cm³, 1.0mol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (MW 129.24, 46.7cm³, 268mmol), 搅拌下将所得溶液在 100℃ 加热 2 小时。将反应混合物冷却到 5℃, 然后在搅拌下加入水 (250cm³), 得到浅绿色固体, 用标准布氏漏斗设备 (配备有水流抽气器) 对所述固体进行过滤, 用水 (4×30cm³) 洗涤, 在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时, 得到标题化合物, 将所述化合物用热乙醇 (120cm³) 通过如下方式纯化: 用冰-水浴将溶液冷却到 5℃, 从而形成沉淀物, 用标准布氏漏斗 (配备有水流抽气器) 过滤, 收集晶体。然后将该晶体在烘箱中在 60℃ 干燥 3 小时 (MW 327.45, 30.71g, 93.8mmol, 收率为 70%)。

[0915] δ_H (250MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.92 (12H, s, NCH₃), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH)。

[0916] 合成 13

[0917] 亚甲蓝 (MTC)

[0918]

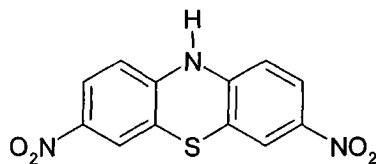


[0919] 将合成 9 得到的 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 327.45, 24.5g, 75mmol) 置于 500cm³ 圆底烧瓶中, 加入水 (50cm³) 和盐酸 (10M, 25cm³), 将搅拌着的所得溶液在 80℃ 加热 1 小时, 得到绿色溶液。利用冰-水浴将反应混合物冷却到 5℃。加入冷的 (5℃) 氯化铁六水合物的水溶液 (FeCl₃·6H₂O, MW 270.30, 40.6g, 150mmol, 300cm³), 颜色立即变为深蓝色。搅拌 30 分钟后, 将所得悬浮液过滤, 沉淀物用滤液 (约 25cm³) 洗涤, 空气干燥 30 分钟得到标题化合物粗品, 其为紫色固体。加热至回流使所述固体溶解在水 (480cm³) 和盐酸 (10M, 7.9cm³) 的混合物中, 然后冷却到 25℃。过滤得到微细绿色针状物, 用滤液 (50cm³) 洗涤, 烘箱中 60℃ 干燥 18 小时, 得到标题化合物 (含 9% 水) (MW 319.86, 23.46g, 74mmol, 98%)。记载的收率为换算成无水 MTC 时的收率。所得经纯化的产品的质量 25.78g, 其含有 9% 水。表征数据与上述合成 6 记载的数据相同。

[0920] 合成 14

[0921] 3,7-二硝基吩噻嗪

[0922]



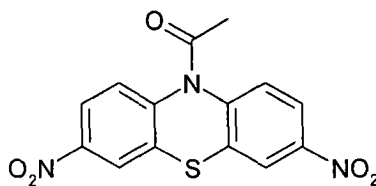
[0923] 向吩噻嗪 (MW 199.28, 20.00g, 100mmol)、二氯甲烷 (100cm³) 和乙酸 (40cm³) 中加入亚硝酸钠 (MW 69.00, 20.7g, 300mmol), 将混合在室温搅拌 10 分钟。然后加入额外的乙酸 (40cm³)、二氯甲烷 (100cm³) 和亚硝酸钠 (MW 69.00, 20.7g, 300mmol)。再加入 120cm³ 乙酸, 破坏粘稠的反应混合物。将反应混合物搅拌 2 小时。过滤悬浮液, 用乙醇、水各 100cm³ 进行洗涤, 最后用 100cm³ 乙醇洗涤, 得到紫色 / 棕色固体。将残余物在热 DMF (100cm³) 中搅拌, 冷却, 然后过滤得到标题二硝基产物, 将该产物用乙醇 (150cm³) 洗涤, 干燥得到棕色固体 (MW 289.27, 24.88g, 86.0mmol, 86%)。

[0924] $\nu_{\max}$ (KBr) / cm⁻¹ 3331 (NH), 3294 (NH), 3229 (NH), 3101 (CH), 3067 (CH), 1602 (NO₂), 1558 (NO₂); δ_{H} (250MHz; DMSO) 6.73–6.76 (2H, d, J 9, ArH), 7.78 (2H, s, ArH), 7.89–7.85 (2H, d, J 9, ArH)。

[0925] 合成 15

[0926] 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪

[0927]



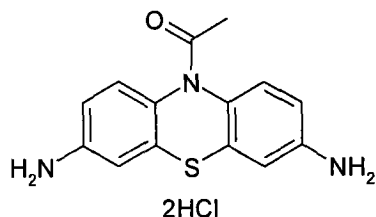
[0928] 将 3,7-二硝基吩噻嗪 (MW 289.27, 24.0g, 82.96mmol)、乙酸酐 (MW 102.09, 151g, 1.48mol) 和吡啶 (100cm³) 的溶液回流搅拌 18 小时。然后将温热的溶液冷却到室温, 小心倒入冰水中。将形成的沉淀物过滤得到标题化合物 (MW 331.26, 21.14g, 63.81mmol, 77%), 其为沙样有色 (sand colored) 固体, 将该固体用丙酮重结晶, 得到浅黄色针状物。

[0929] $\nu_{\max}$ (KBr) / cm⁻¹ 3091 (CH), 3063 (CH), 1680 (C = O), 1575 (NO₂), 1510 (NO₂); δ_{H} (250MHz; CDCl₃) 2.28 (3H, s, CH₃), 7.65–7.69 (2H, d, J 9, ArH), 8.22–8.26 (2H, dd, J 2.75, 8.75, ArH), 8.33–8.32 (2H, d, J 2.5, ArH); δ_{C} (62.9MHz; CDCl₃) 168.2 (C = O), 146.3 (ArC), 143.3 (ArC), 133.6 (ArC), 127.8 (ArC), 123.4 (ArC), 122.9 (ArC), 23.1 (CH₃); m/z (ES) 331.0 (80%, [M]⁺)。

[0930] 合成 16

[0931] 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪二盐酸盐

[0932]



[0933] 将 3,7-二硝基-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW 331.26, 2g, 6.04mmol)、10% 钯 / 干燥碳 (0.2g) 和四氢呋喃 (20cm³) 的混合物在氢气气氛下加热至 60℃, 在此温度搅拌 18 小时。将

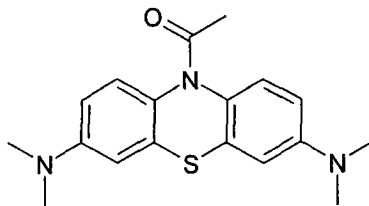
混合物冷却到室温,倒在硅藻土助滤剂上,用四氢呋喃 (10cm³) 洗涤。THF 滤液用盐酸 (10M, 4cm³) 酸化,使产物以固体形式沉淀出来。过滤悬浮液,得到标题化合物,其为浅绿色固体,将该固体在 60℃干燥 3 小时 (MW344.26, 4.3mmol, 1.49g, 72%)。

[0934] δ_{H} (250MHz ;DMSO-d₆) 2.12 (3H, s, CH₃), 7.30 (2H, d, J 8.25, ArH), 7.45 (2H, s, ArH), 7.66 (2H, d, J 8.25, ArH) ; δ_{C} (62.9MHz ;CDCl₃) 168.6 (C = O), 136.1 (ArC), 133.6 (ArC), 132.8 (ArC), 128.1 (ArC), 120.8 (ArC), 22.6 (CH₃)。

[0935] 合成 17

[0936] 3,7-二(二甲基氨基)-10-乙酰基-吩噻嗪

[0937]



[0938] 在锥形瓶 (25cm³) 中将 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪二盐酸盐 (MW344.26, 2.59g, 7.55mmol) 溶解在水 (7.5cm³) 中,向该溶液中加入氢氧化钠溶液 (10%),得到沉淀物。过滤固体得到游离胺 3,7-二氨基-10-乙酰基-吩噻嗪 (MW271.34, 2.05g, 7.55mmol), 将所述游离胺溶解在乙酸 (20cm³) 和多聚甲醛 (MW30.03, 4.53g, 151mmol) 中,加入氰基硼氢化钠 (MW 62.84, 4.74g, 75.5mmol)。将混合物在 50℃搅拌 2 小时,之后加入水 (50cm³), 过滤固体得到粗品产物。将该产物用乙醇 (17cm³) 重结晶,得到标题化合物 (MW 327.45, 0.75g, 30%), 其为无色固体。

[0939] Mp 137 °C ; ν_{max} (KBr) /cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C = O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂) ; δ_{H} (250MHz ;CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59-6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69-6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH) ; δ_{C} (62.9MHz ;CDCl₃) 170.3 (C = O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃) ; m/z (ES) 284.2 (100%, [M-OAc]⁺), 328.1 (15%, [M+H]⁺), 350.1 (41%, [M+Na]⁺)。

[0940] 参考文献

[0941] 为了更充分地描述和公开本发明及本发明相关领域的现状,本申请引用了多篇专利和出版物。下面给出这些参考文献的全部引用信息。各参考文献通过参考全文引入到本说明书中,并且每篇参考文献应被视为单独具体地引入作为参考。

[0942] Badische Anilin-und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen," german Patent No. 1886, published 15 December 1877.

[0943] Bernthsen, August, 1885a, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 73-136.

[0944] Bernthsen, August, 1885b, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 137-211.

[0945] Bernthsen, August, 1889, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 251, pp. 1-96.

- [0946] Cohn, g. ,1899,“Verfahren zur Darstellung von Acetylleukomethylenblau und-athyleneblau,” Chem. Zentralblatt, Vol. 70, II, p. 503.
- [0947] Cohn, g. ,1900,“Zur Kenntniss des Leukomethyleneblaus,” Chemische Berichte, Vol. 33, pp. 1567-1568.
- [0948] Colour Index, Vol. 4(3rd Edition, 1971), p. 4470, Entry Number 52015.
- [0949] Drew, H. D. K. , Head, F. S. H. , 1933, “Derivatives of Methylene-blue,” Journal of the Chemical Society, pp. 248-253.
- [0950] Fierz-David and Blangley, 1949, “F. Oxazine and Thiazine Dyes,” in: Fundamental Processes of Dye Chemistry, published by Interscience (London, UK), pp. 308-314.
- [0951] Gilman, H. , et al. , “Some Derivatives of Phenothiazine,” Journal of the American Chemical Society, 1944, Vol. 66, pp. 888-893.
- [0952] Guttman P, Ehrlich P. **Über** die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berl Klin Wochenschr 1891 ;28 :953-956.
- [0953] Leventis, N. , et al. , “Synthesis of Substituted Phenothiazine Analogues to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem, A Mechanistic Perspective,” Tetrahedron, 1997, Vol. 53, No. 29, pp. 10083-10092.
- [0954] Leventis, N. , et al. , 1997, “Synthesis of Substituted Phenothiazine Analogous to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem. A Mechanistic Perspective,” Tetrahedron, Vol. 53, No. 29, pp. 10083-10092.
- [0955] Lillie, R. D. , et al. , 1979, “Zinc Chloride Methylene Blue, I. Biological Stain History, Physical Characteristics and Approximation of 天 青 B Content of Commercial Samples,” Stain Technology, Vol. 54, No. 1, pp. 33-39.
- [0956] Lohr, W. , grubhoffer, N. , Sohmer, I. , Wittekind, D. , 1975, “The 天 青 dyes : their purification and physiochemical properties. Purification of 天 青 B,” Stain Technology, Vol. 50 (3), pp. 149-156.
- [0957] Marshall, P. N. , Lewis, S. M. , 1975a, “The purification of Methylene Blue and 天 青 B by solvent extraction and crystallisation,” Stain Technology, Vol. 50 (6), pp. 375-381.
- [0958] Marshall, P. N. , Lewis, S. M. , 1975b, “Metal contaminants in commercial dyes,” Stain Technology, Vol. 50 (3), pp. 143-147.
- [0959] Masuya, Hiroto, 1992, “Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use,” European Patent Publication No 0 510 668 A2, published 28 October 1992.
- [0960] Rengelshausen, J. , Burhenne, J. , Frohlich, M. , Tayrouz, Y. , Singh, S. K. , Riedel, K. -D. , Muller, O. , Hoppe-Tichy, T. , Haefeli, W. E. , Mikus, g. & Walter-Sack, I. (2004) Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria. European Journal of Clinical Pharmacology 60,

709-715.

[0961] Schirmer, H., Coulibaly, B., Stich, A., Scheiwein, M., Merkle, H., Eubel, J., Becker, K., Becher, H., Müller, O., Zich, T., Schiek, W. & Kouyaté, B. (2003) Methylene blue as an antimalarial agent. Redox Report 8, 272-275.

[0962] Schweiger, L.F., et al., 2005, "Methods of [11C]-Radiolabelling Phenothiazine and Phenothiazine-like Compounds," published international (PCT) patent application publication number WO 2005/030676 published 07 April 2005.

[0963] Storey, J.M.D., et al., 2006, "Methods of Chemical synthesis and Purification of Diaminophenothiazinium Compounds Including Methylthioninium Chloride (MTC)," published international (PCT) patent application publication number WO 2006/032879 published 30 March 2006.

[0964] Tomilin, O.B., et al., "Synthesis and Properties of Phenothiazine Derivatives", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1996, Vol. 32, No. 9, pp. 1105-1108.

[0965] Wischik, C.M., et al., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association," published international (PCT) patent application publication number WO 96/30766 published 03 October 1996.

[0966] Wischik, C.M., et al., 2002a, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease," published international (PCT) patent application publication number WO 02/055720 published 18 July 2002.

[0967] Wischik, C.M., et al., 2002b, "Neurofibrillary Labels," published international (PCT) patent application publication number WO 02/075318 published 26 September 2002.

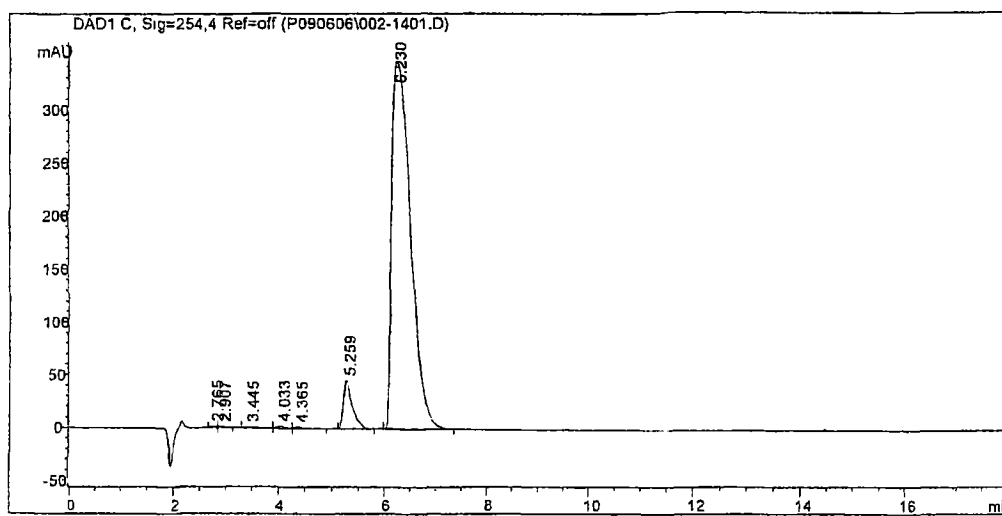


图 1

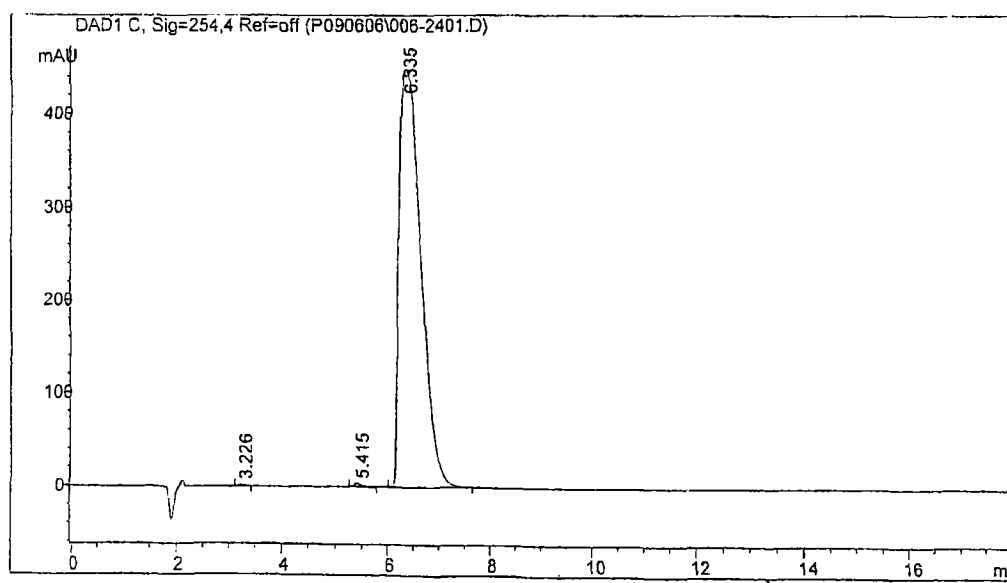


图 2

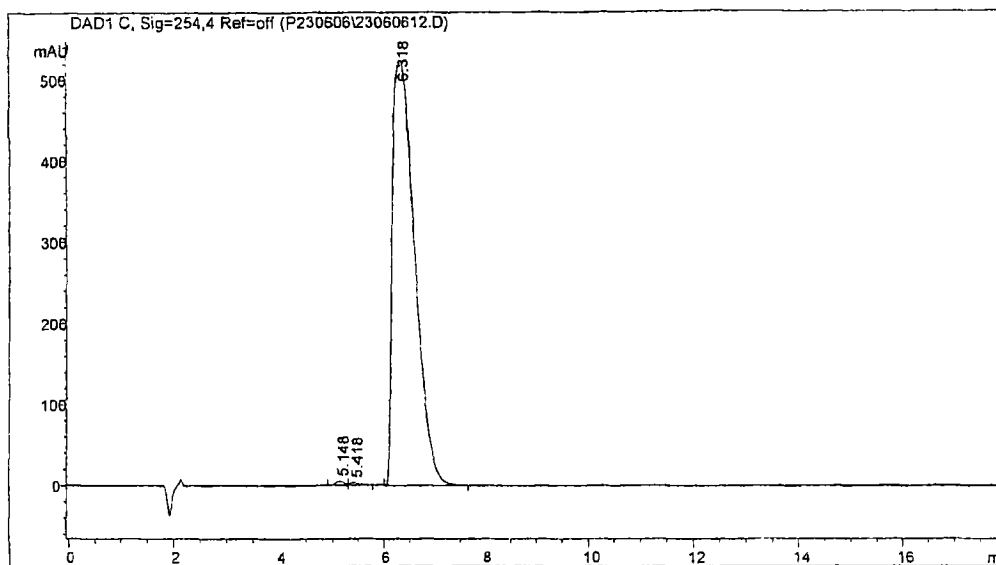


图 3

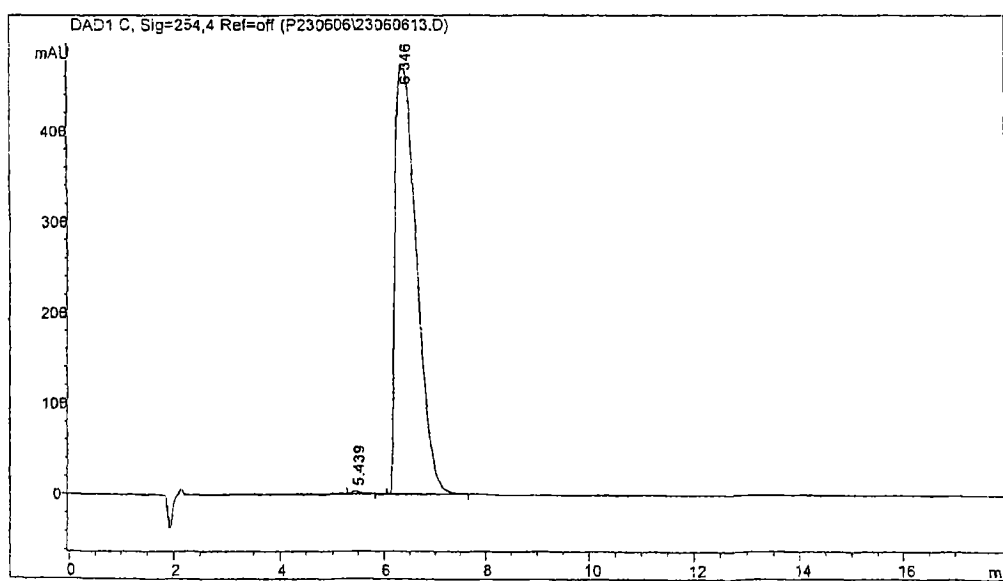


图 4