



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103649061 B

(45) 授权公告日 2016.04.20

(21) 申请号 201180070054.X

(22) 申请日 2011.08.15

(30) 优先权数据

201101060-0 2011.02.11 SG

61/485,880 2011.05.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2011/001221 2011.08.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/107706 EN 2012.08.16

(73) 专利权人 维斯塔实验室有限公司

地址 新加坡新加坡市

(72) 发明人 珍妮特·伊丽莎白·里卡德

詹姆斯·彼得·辛克莱尔

迈克尔·辛普森

约翰·默文·大卫·斯托里

托马斯·克雷文·巴德雷

卡拉尔·阿哈默德·卡恩

巴里·艾伦·伍德

克雷格·威廉姆森

斯科特·克鲁纳斯

查尔斯·罗伯特·哈林顿 骆吟诗

科林·马歇尔 奥莎姆·伊斯哈格

大卫·霍斯利

克劳德·米歇尔·维奇克

克里斯托弗·保罗·拉尔克

(74) 专利代理机构 北京中博世达专利商标代理有限公司 11274

代理人 申健

(51) Int. Cl.

C07D 279/20(2006.01)

A61K 31/5415(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101460472 A, 2009.06.17,

WO 2008155533 A2, 2008.12.24,

STN. **. 《REGISTRY》. 2010,

审查员 张书恩

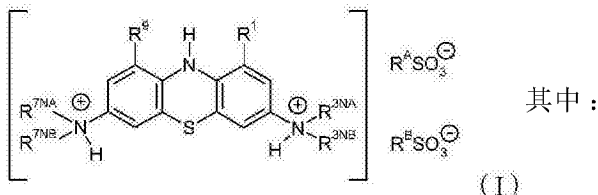
权利要求书2页 说明书145页 附图19页

(54) 发明名称

吩噻嗪二胺鎓盐及其用途

(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物和其医药上可接受的盐:

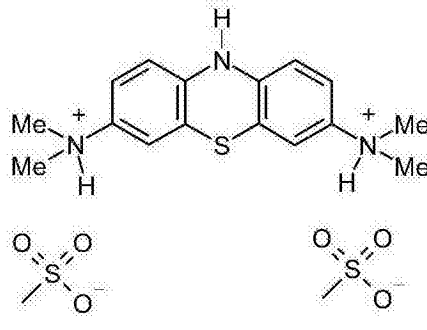


其中:

R¹和R⁹中的每一个独立地选自:-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代C₁₋₄烷基;R^{3NA}和R^{3NB}中的每一个独立地选自:-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代C₁₋₄烷基;R^{7NA}和R^{7NB}中的每一个独立地选自:-H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代C₁₋₄烷基;且其中:R^A和R^B中的每一个独立地选自:C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基和C₆₋₁₀芳基;或R^A与R^B连接以形成选自以下的组:C₁₋₆亚烷基和C₆₋₁₀亚芳基;它们可用于治疗例如阿尔茨

海默氏病。在其它方面,本发明还涉及 3, 7- 二氨基-10H- 吩噻嗪鎓盐的新颖调配物。

1. 具有下面通式的化合物用于制造用以治疗或预防蛋白质聚集疾病的药剂的用途



2. 根据权利要求 1 所述的化合物的用途,其特征在於,所述化合物呈结晶形式。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物的用途,其特征在於,所述化合物呈纯化的形式。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物的用途,其特征在於,所述药剂为包括所述化合物和医药上可接受的载体或稀释剂的组合物。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物的用途,其特征在於,所述组合物为医药组合物,所述医药组合物为固体剂型,包含所述化合物和至少一种适于干式压缩的稀释剂。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述固体剂型通过直接压缩产生。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述固体剂型通过干式造粒产生。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述至少一种稀释剂选自:微晶纤维素;钙盐;和糖。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物的用途,其特征在於,所述钙盐选自磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙;

所述糖选自甘露醇、乳糖、蔗糖、右旋糖、麦芽糊精糖。

10. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述组合物进一步包含至少一种崩解剂。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物的用途,其特征在於,所述崩解剂选自交联的聚乙烯基吡咯烷酮、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或预胶凝淀粉。

12. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述固体剂型是经膜包衣的。

13. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述组合物进一步包含 pKa1 大于 1.5 的酸。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物的用途,其特征在於,所述酸选自马来酸、磷酸、抗坏血酸、山梨酸、天冬氨酸和唾液酸。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的化合物的用途,其特征在於,所述组合物进一步包含选自甘露醇、纤维质材料、淀粉或其混合物的载体。

16. 根据权利要求 5 所述的化合物的用途,其特征在於,所述组合物包含粒子,超过 10% 的所述粒子具有大于 10 微米的大小。

17. 根据权利要求 1-2、5-14 和 16 中任一项所述的化合物的用途,其特征在於,所述蛋白质聚集疾病为 TDP-43 蛋白质病变。

18. 根据权利要求 1-2、5-14 和 16 中任一项所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为 τ 蛋白病变。

19. 根据权利要求 1-2、5-14 和 16 中任一项所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为阿尔茨海默氏病、皮克氏病、进行性核上性麻痹、额颞痴呆、连锁于 17 号染色体的伴帕金森症的额颞痴呆、额颞叶变性综合征、脱抑制 - 痴呆 - 帕金森症 - 肌萎缩复合症、苍白球 - 脑桥 - 黑质变性、关岛 - 肌萎缩侧索硬化综合征、苍白球黑质吕伊斯体变性、皮质 - 基底节变性、嗜银颗粒性痴呆、拳击员痴呆或慢性创伤性脑病变、唐氏综合征、路易体痴呆、亚急性硬化性全脑炎、轻度认知障碍、C 型尼曼 - 皮克病、B 型圣菲利波综合征、肌强直性营养不良 1 型或 2 型、或肌萎缩侧索硬化。

20. 根据权利要求 19 所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为阿尔茨海默氏病。

21. 根据权利要求 1-2、5-14 和 16 中任一项所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为帕金森氏病。

22. 根据权利要求 19 所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化或额颞叶变性。

23. 根据权利要求 1-2、5-14 和 16 中任一项所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为多聚谷氨酰胺疾病。

24. 根据权利要求 23 所述的化合物的用途,其特征在于,所述蛋白质聚集疾病为亨廷顿氏疾病、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下核萎缩症或脊髓小脑共济失调。

吩噻嗪二胺鎓盐和其用途

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及吩噻嗪 (phenothiazine) 化合物、特别是某些吩噻嗪二胺鎓盐领域,包括其用途和调配物。在一些实施例中,本发明涉及诸如N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺等二氨基吩噻嗪化合物的双(磺酸)盐。本发明化合物例如可用于治疗 τ 蛋白病变,例如阿尔茨海默氏病 (AD)。

背景技术

[0002] 本文引用了许多专利和出版物,以便更全面地描述和公开本发明和本发明所涉及的技术的最新水平。这些参考文献中的每一个的全部内容均以引用方式并入本发明内,并入程度就如同特别地且个别地指示每一个别参考文献均以引用方式并入一般。

[0003] 在包括随附的权利要求书在内的整个本说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包含”和变化形式例如“包含”应理解为暗指包括所述的整体、或整体的步骤或组、或步骤,但并不排除任何其它的整体、或整体的步骤或组、或步骤。

[0004] 必须注意的是,除非上下文另有明确规定,否则如说明书和所附权利要求书中所用的单数形式“一”及“所述”包括复数个提及物。如此一来,例如所提及的“一医药载体”包括两种或两种以上所述载体的混合物,诸如此类。

[0005] 在本文中范围经常表示为从“约”一个特定值和 / 或到“约”另一特定值。当表示这样的范围时,另一实施例包括从所述一个特定值和 / 或到所述另一特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应理解,所述特定值形成另一实施例。

[0006] 本文中的任何小标题只是出于方便的目的包括在内,且不应将其视为以任何方式限制本发明。

[0007] 痴呆病况的特征通常在于受影响患者的脑中细胞内和 / 或细胞外的蛋白质结构沉积物的逐步积聚,例如 β -淀粉样斑块和神经元纤维缠结 (NFT)。这些病灶的出现主要与病理性神经元纤维变性和脑萎缩症以及认知损害相关 (参见例如木卡托瓦-拉丁斯卡·E·B (Mukaetova-Ladinska, E. B.) 等,2000,美国病理学杂志 (Am. J. Pathol.), 第 157 卷,第 2 期,第 623-636 页)。

[0008] 在阿尔茨海默氏病中,神经炎斑块和 NFT 二者都含有成对螺旋细丝 (PHF),其主要组分是微管相关蛋白 τ (参见例如威兹奇克 (Wischik) 等,1988,美国国家科学院院刊 (PNAS USA), 第 85 卷,第 4506-4510 页)。斑块还含有衍生自淀粉样前体蛋白 (APP) 异常处理的细胞外 β -淀粉样原纤维 (参见例如康 (Kang) 等,1987,自然 (Nature), 第 325 卷,第 733 页)。威兹奇克等的文章 (‘阿尔茨海默氏病神经生物学’,第 2 版,2000,道伯恩·D (Dawbarn, D.) 和艾伦·S·J (Allen, S. J.) 编辑,分子与细胞神经生物学系列,生物科学出版社,牛津) 详细地论述了 τ 蛋白质在神经变性痴呆的发病机理中的推定作用。中额叶皮质中正常形式的 τ 的损失、病理性 PHF 的积聚和突触的损失全部与相关认知损害相关。此外,突触的损失和锥体细胞的损失二者都与 τ -反应性神经元纤维病理的形态测定的测量结果相关联,所述 τ -反应性神经元纤维病理在分子水平上平行于阿尔茨海默氏病

中从可溶性形式到多聚化形式（即，PHF）的 τ 蛋白质池的几乎完全的再分布。

[0009] τ 以选择性剪接亚型存在，所述亚型含有对应于微管结合域的重复序列的 3 个或 4 个拷贝（参见例如格德特·M(Goedert, M.) 等, 1989, 欧洲分子生物学组织杂志 (EMBOJ.), 第 8 卷, 第 393-399 页; 格德特·M 等, 1989, 神经元 (Neuron), 第 3 卷, 第 519-526 页)。PHF 中的 τ 经蛋白质水解处理成核心域（参见例如威兹奇克·C·M 等, 1988, 美国国家科学院院刊, 第 85 卷, 第 4884-4888 页; 威兹奇克等, 1988, 美国国家科学院院刊, 第 85 卷, 第 4506-4510 页; 诺瓦克·M(Novak, M.) 等, 1993, 欧洲分子生物学组织杂志, 第 12 卷, 第 365-370 页), 所述核心域是由重复域的移相形式构成; 只有三个重复参与稳定的 τ - τ 相互作用（参见例如杰克斯·R(Jakes, R.) 等, 1991, 欧洲分子生物学组织杂志, 第 10 卷, 第 2725-2729 页)。一旦形成, PHF 样 τ 聚集物便充当进一步捕获用种子并且提供用于蛋白质水解加工全长 τ 蛋白质的模板（参见例如威兹奇克等, 1996, 美国国家科学院院刊, 第 93 卷, 第 11213-11218 页）。

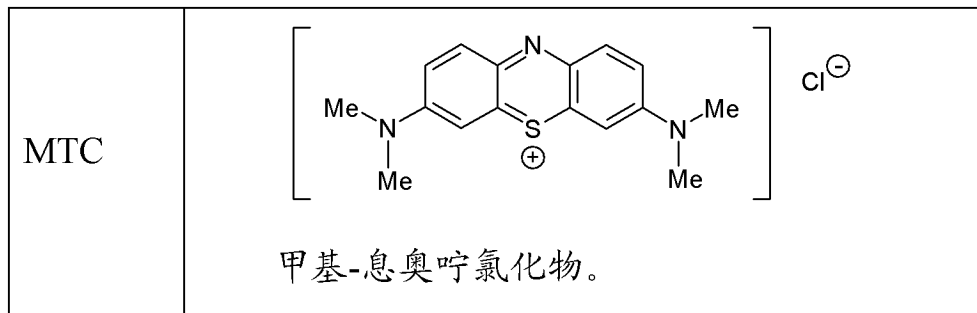
[0010] 在并入 PHF 中的 τ 的重复域中观察到的相移表明, 重复域在并入细丝期间经历了诱导的构象变化。在 AD 期间, 设想此构象变化可能通过 τ 结合到病理性基质（例如受损或突变膜蛋白）来开始（参见例如威兹奇克·C·M 等, 1997, “微管相关蛋白: 在疾病中的修饰”, 阿维拉·J(Avila, J.)、勃兰特·R(Brandt, R.) 和科西卡·K·S(Kosik, K. S.) 编辑（哈伍德 (Harwood) 学术出版社, 阿姆斯特丹）第 185-241 页）。

[0011] 在 PHF 的形成和积聚过程中, 它们首先可能由早期的 τ 低聚物在细胞质内组装而形成非晶形聚集物, 所述早期的 τ 低聚物在 PHF 组装之前或在 PHF 组装过程中被截短（参见例如米娜·R(Mena, R.) 等, 1995, 神经病理学报 (Acta Neuropathol.), 第 89 卷, 第 50-56 页; 米娜·R 等, 1996, 神经病理学报, 第 91 卷, 第 633-641 页)。然后这些细丝继续形成经典的细胞内 NFT。在此状态下, PHF 由截短的 τ 的核心和含有全长 τ 的绒毛状外被组成（参见例如威兹奇克等, 1996, 美国国家科学院院刊, 第 93 卷, 第 11213-11218 页）。组装过程以指数进行, 消耗正常功能 τ 的细胞池并且诱导新 τ 合成以弥补亏损（参见例如赖·R·Y·K(Lai, R. Y. K.) 等, 1995, 衰老神经生物学 (Neurobiology of Aging), 第 16 卷, 第 3 期, 第 433-445 页)。最后, 神经元的功能损害进行到细胞死亡的程度, 留下细胞外 NFT。细胞死亡与细胞外 NFT 的数量高度关联（参见例如威兹奇克等, ‘阿尔茨海默氏病神经生物学’, 第 2 版, 2000, 道伯恩·D 和艾伦·S·J 编辑, 分子与细胞神经生物学系列, 生物科学出版社, 牛津）。当缠结被挤出到细胞外空间时, 发生神经元的绒毛状外被的进行性损失, 同时相应地损失 N 端 τ 免疫反应性, 但保留与 PHF 核心相关的 τ 免疫反应性（参见例如邦达尔夫·W(Bondareff, W.) 等, 1994, 神经病理与实验神经科学杂志 (J. Neuropath. Exper. Neurol.), 第 53 卷, 第 2 期, 第 158-164 页）。

[0012] 二氨基吩噻嗪化合物

[0013] 氯化甲基息奥啉 (Methylthioninium Chloride) (MTC) (还称为亚甲基蓝 (MB); 氯化甲基硫堿 (thionine); 氯化四甲基硫堿; 3,7-双(二甲基氨基)吩噻嗪-5-鎓氯化物; C. I. 碱性蓝 9; 氯化四甲基硫堿; 3,7-双(二甲基氨基)吩噻啉 (phenazathionium) 氯化物; 瑞士蓝 (Swiss blue); C. I. 52015; C. I. 溶剂蓝 8; 苯胺紫; 和 Urolene Blue®) 是低分子量 (319.86)、水溶性、具有下式的三环有机化合物:

[0014]



[0015] 氯化甲基息奥啉 (MTC) 是众所周知的吩噻嗪染料和氧化还原指示剂,并且也已经被用作生物物理系统的光学探针,用作纳米多孔材料中的插层剂,用作氧化还原介体和用于光电变色成像。

[0016] 氯化甲基息奥啉 (MTC) 和其它二氨基吩噻嗪已经被描述为蛋白质病理性聚集的疾病中的蛋白质聚集抑制剂。

[0017] 特定来说,已显示,包括 MTC 在内的二氨基吩噻嗪抑制 τ 蛋白质聚集并破坏 PHF 的结构,并且逆转 PHF 核心的蛋白质水解稳定性(参见例如 W096 / 30766,霍夫曼罗氏公司(Hofmann-La Roche))。所述化合物被公开用于治疗或预防各种疾病,包括阿尔茨海默氏病。

[0018] W02007 / 110630(维斯塔实验室有限公司)也公开了与 MTC 有关的某些特定的二氨基吩噻嗪化合物,包括 ETC、DEMTC、DMETC、DEETC、MTZ、ETZ、MTI、MTILHI、ETI、ETLHI、MTN 和 ETN,这些化合物可用作例如用于治疗阿尔茨海默氏病的药物。

[0019] 另外, W02005 / 030676(阿伯丁大学的大学评议会(Court))论述了放射性标记的吩噻嗪和其在诊断和治疗例如 τ 蛋白病变中的用途。

[0020] 还公开了氯化甲基息奥啉 (MTC) 用于其它医疗用途。例如,目前已将其用于治疗高铁血红蛋白症(一种病况,其发生在血液不能将氧递送到体内需要它的地方时)。MTC 还被用作医疗染料(例如,用以在手术前或在手术期间将机体的某些部分染色);诊断剂(例如,作为指示剂染料以检测存在于尿液中的某些化合物);温和的尿道杀菌剂;黏液表面的刺激剂;用于治疗 and 预防肾结石;和用于诊断和治疗黑色素瘤。

[0021] MTC 已被单独地使用(参见例如古特曼·P(Guttman, P.)和埃尔利希·P(Ehrlich, P.),1891,“关于亚甲基蓝对疟疾的效果”,柏林临床周刊(Berl. Klin. Wochenschr.),第 28 卷,第 953-956 页)或与氯喹(参见例如希尔默·H(Schirmer, H.)等,2003,“作为抗疟疾剂的亚甲基蓝”,氧化还原作用报道(Redox Report),第 8 卷,第 272-275 页;仁朔森·J(Rengelshausen, J.)等,2004,“氯喹和亚甲基蓝组合对抗疟疾的药代动力学相互作用”,欧洲临床药理学杂志,第 60 卷,第 709-715 页)组合用于治疗疟疾。

[0022] MTC(以名称 **Virostat®** 购自生化构想公司(Bioenvision Inc.),纽约)还显示出体外强效杀病毒活性。具体来说,在实验室测试中,**Virostat®** 可有效对抗诸如 HIV 和西尼罗病毒(West Nile Virus)等病毒。**Virostat®** 目前还在临床试验中被用于治疗慢性 C 型肝炎,一种肝脏病毒性感染。病毒 HCV 是急性肝炎和慢性肝病(包括肝硬化和肝癌)的主要病因。

[0023] MTC 在与光组合时,还可以阻止核酸(DNA 或 RNA)复制。血浆、血小板和红血细胞不含有核 DNA 或 RNA。当将 MTC 引入血液成分中时,其穿过细菌细胞壁或病毒膜,然后移入

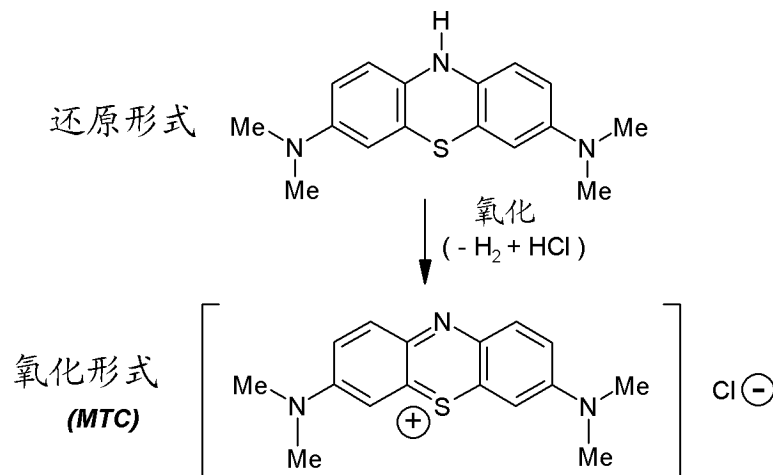
核酸结构内部。当被光活化时,所述化合物于是结合到病毒或细菌病原体的核酸,从而阻止 DNA 或 RNA 复制。因为 MTC 可以使病原体失活,因此其具有降低原本通过测试检测不到的病原体传播风险的潜力。

[0024] MTC 的口服和非经肠调配物已经可以在美国商购得到,通常名称为 Urolene Blue®。

[0025] 还原(‘无色’)形式

[0026] 可以将 MTC(吩噻嗪-5-鎓盐)视为涉及对应 10H-吩噻嗪化合物 N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺(其可被视为“还原形式”)的“氧化形式”:

[0027]



[0028] 已知“还原形式”(或“无色形式”)是不稳定的,并且可以被容易地且快速地氧化,得到对应的“氧化”形式。

[0029] 查德威克(Chadwick)等(美国生理学杂志细胞生理学(Am J Physiol Cell Physiol),2004,第286卷,第C1390-C1398页)已显示:人类红细胞依序地还原并摄取MTC;MTC本身不被细胞摄取;而是MTC的还原形式穿过细胞膜;摄取速率具有酶依赖性;并且MTC与还原的MTC二者都集中于细胞内(还原的MTC一旦进入细胞内部即会重新平衡,以形成MTC,)。

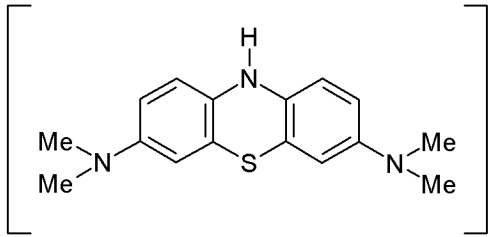
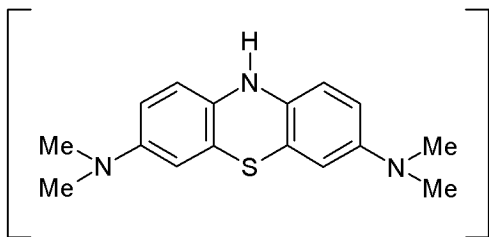
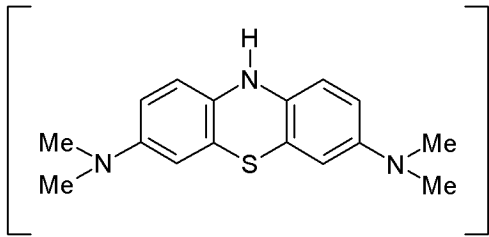
[0030] MTC和类似的药物在肠道内被摄取并进入血流。未被吸收的药物沿消化道向下渗透到远端肠道。一个重要的不期望的副作用是未被吸收的药物在远端肠道中的作用(例如,远端肠道的敏化作用)和/或未被吸收的药物对远端肠道中的菌群的抗微生物效应,二者都会导致腹泻。因此,期望将渗透到远端肠道的药物量降到最低。通过增加药物在肠道中的摄取(即,通过增加药物的生物利用性),可以降低剂量并且可以改善不期望的副作用,例如腹泻。

[0031] 由于是MTC的还原形式被细胞摄取,因此可能期望向患者给予还原形式。这还可以降低对酶促还原的限速步骤的依赖性。

[0032] W002 / 055720(阿伯丁大学的大学评议会)公开了某些二氨基吩噻嗪的还原形式用于治疗蛋白质聚集性疾病(主要为 τ 蛋白病变)的用途。

[0033] W02007 / 110627(维斯塔实验室有限公司)公开了某些3,7-二氨基-10H-吩噻嗪鎓盐,其可有效作为治疗包括阿尔茨海默氏病在内的疾病的药物或前药。当参照MTC考虑时,这些化合物也呈“还原”或“无色”形式。这些化合物包括以下盐:

[0034]

	<p>N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪 -3,7-二胺鎓二(氯化物), (LMT.2HCl)</p>
	<p>N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪 -3,7-二胺鎓二(溴化物), (LMT.2HBr)</p>
	<p>N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪 -3,7-二胺鎓二(碘化物), (LMT.2HI)</p>

[0035] 尽管相对于MTC的使用提供了某些优点,但在某些条件下合成LMT. 2HCl可能导致 CH_3Cl 被捕获于该晶体内。由于 CH_3Cl 有毒并且需要使含量保持在安全水平以下,因此之后需要去除 CH_3Cl 。

[0036] 此外,LMT. 2HBr含有溴离子。原则上,这是不太合意的,因为溴离子在高水平下或在慢性给予时均有毒,而在较低水平下,可以在患者中引起副作用,例如意识模糊。

[0037] 因此,可以看出,提供相对于已经了解的性质具有一种或多种合意性质的甲基息奥啉化合物的其它盐将是对现有技术的贡献。

[0038] 此外,提供增强稳定性、增强吸收和\或以其它方式改进它们作为治疗法的有效性的甲基息奥啉化合物的新颖调配物将是对现有技术的贡献。

发明内容

[0039] 本发明人现已鉴别出一种新类别的稳定的吩噻嗪二胺鎓化合物,所述化合物与先前所公开的二氨基吩噻嗪化合物和盐相比具有改进的性质。

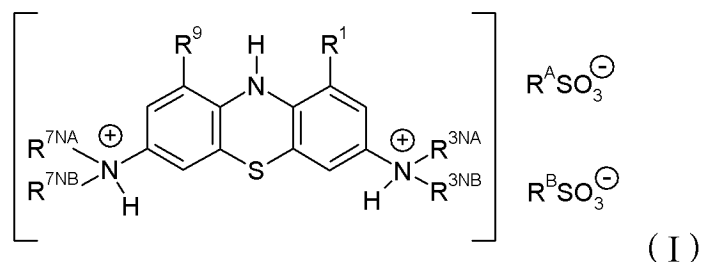
[0040] 所述化合物的性质在下文中进行描述,由此可以看出,在优选实施例中,本发明可以提供一种或多种具有改进的物理、药代动力学、生物化学或其它有益性质的化合物。

[0041] 在其它方面,本发明人还提供3,7-二氨基-10H-吩噻嗪鎓盐的新颖调配物。

[0042] 在一个方面,本发明提供某些化合物,具体来说,提供某些吩噻嗪二胺鎓化合物,如本文所述。

[0043] 所述化合物可选自通式 (I) 的化合物和其医药上可接受的盐:

[0044]



[0045] 其中:

[0046] R^1 和 R^9 中的每一个独立地选自: -H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0047] R^{3NA} 和 R^{3NB} 中的每一个独立地选自: -H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0048] R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的每一个独立地选自: -H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0049] 且其中:

[0050] R^A 和 R^B 中的每一个独立地选自:

[0051] C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{6-10} 芳基;

[0052] 或

[0053] R^A 与 R^B 连接以形成基团 R^{AB} , 其中, R^{AB} 选自:

[0054] C_{1-6} 亚烷基和 C_{6-10} 亚芳基。

[0055] 本发明的另一方面涉及合成如上文所述化合物的方法。

[0056] 本发明的另一方面涉及包含如本文所述化合物和医药上可接受的载体或稀释剂的医药组合物。

[0057] 本发明的另一方面涉及制备医药组合物的方法, 包含混合如本文所述化合物与医药上可接受的载体或稀释剂。

[0058] 本发明的另一方面涉及呈固体剂型的医药组合物, 包含如本文所述的化合物并且进一步包含至少一种适于干式压缩的稀释剂和任选地一种或多种其它赋形剂。

[0059] 本发明的另一方面涉及通过干式压缩方法制造医药组合物的工艺, 所述组合物是固体剂型, 包含如本文所述的化合物、至少一种适于干式压缩的稀释剂和任选地一种或多种其它赋形剂。

[0060] 本发明的另一方面涉及自由流动的粘着粉末, 包含如本文所述的化合物和至少一种适于干式压缩的稀释剂和任选地一种或多种其它赋形剂, 所述粉末能够压缩成固体剂型。

[0061] 本发明的另一方面涉及逆转和 / 或抑制蛋白质 (例如, τ 蛋白质、突触核蛋白等) 聚集的方法 (例如, 与神经变性疾病和 / 或临床痴呆相关的蛋白质的聚集), 包含使所述蛋白质与有效量的如本文所述的化合物或组合物接触。所述方法可在体外或体内实施。

[0062] 本发明的另一方面涉及治疗或预防受试者的疾病状况的方法, 包含向所述受试者给予预防或治疗有效量的如本文所述的化合物, 所述化合物优选地呈医药组合物形式, 优选地呈固体剂型的医药组合物形式, 如本文所进一步描述。

[0063] 本发明的另一方面涉及如本文所述的化合物或组合物, 用于通过疗法来治疗或预

防人类或动物体（例如疾病状况）的方法中。

[0064] 本发明的另一方面涉及如本文所述的化合物或组合物用以制造用于治疗或预防疾病病况的药剂的用途。

[0065] 在一些实施例中，疾病状况是蛋白质聚集疾病。

[0066] 在一些实施例中，疾病状况是 τ 蛋白病变，例如，神经变性 τ 蛋白病变，例如，阿尔茨海默氏病或下文所述的其他疾病。

[0067] 在一些实施例中，疾病状况是皮肤癌，例如，黑色素瘤。

[0068] 在一些实施例中，疾病状况是病毒性、细菌性或原生动植物性疾病状况，例如，C 型肝炎、HIV、西尼罗病毒 (WNV) 或疟疾。

[0069] 本发明的另一方面涉及使试样（例如血液或血浆试样）中的病原体失活的方法，包含将如本文所述的化合物或组合物引入所述试样中然后使所述试样暴露于光的步骤。

[0070] 本发明的另一方面涉及试剂盒，包含 (a) 如本文所述的化合物，优选地提供为医药组合物，并且存于适宜容器中和 / 或具有适宜包装；和 (b) 使用说明，例如，关于如何给予化合物或组合物的书面说明。

[0071] 如所属领域的技术人员所应了解，本发明一个方面的特征和优选实施例还应涉及本发明的其它方面。

附图说明

[0072] 图 1 显示存于氘化甲醇 (CD_3OD) 中的本发明的实例性化合物 (LMT. 2MsOH) 在 600MHz 下的 1H NMR 波谱。

[0073] 图 2 显示存于 CD_3OD 中的 LMT. 2MsOH 在 100.56MHz 的频率下的 ^{13}C NMR 波谱。

[0074] 图 3 显示存于 CD_3OD 中的 LMT. 2MsOH 在 100.56MHz 的频率下的 DEPT-135 波谱。

[0075] 图 4 显示存于 CD_3OD 中的 LMT. 2MsOH 在 100.56MHz 的频率下的 HSQC 波谱。

[0076] 图 5 显示存于 CD_3OD 中的 LMT. 2MsOH 在 100.56MHz 的频率下的 HSQC 波谱的放大部分。

[0077] 图 6 显示 LMT. 2MsOH(KBr) 的红外 (FT-IR) 波谱。

[0078] 图 7 显示 LMT. 2MsOH 的电子碰撞 (EI) 质谱。

[0079] 图 8 显示 LMT. 2MsOH 的电喷射电离 (ESI) 质谱。

[0080] 图 9 显示存于去离子水中的 LMT. 2MsOH 的 UV / Vis 波谱。

[0081] 图 10 显示 LMT. 2MsOH 的 HPLC 迹线。

[0082] 图 11 显示利用 Cu K α 辐射测量的 LMT. 2MsOH 的粉末 X 射线衍射图。

[0083] 图 12 显示结晶 LMT. 2MsOH 的 FT-拉曼 (Raman) 波谱。最强信号发现于 1615 cm^{-1} 、1588 cm^{-1} 、1258 cm^{-1} 和 1042 cm^{-1} 处。

[0084] 图 13 显示结晶 LMT. 2MsOH 的热重量曲线。通过 TG 和 TG-FTIR 检测到恒定重量，直到在 240-270 $^{\circ}C$ 开始分解。

[0085] 图 14 显示结晶 LMT. 2MsOH 的示差扫描量热法分析。在 271 $^{\circ}C$ ($\Delta H=87J / g$) 的明确熔点后，立即分解。

[0086] 图 15a 和 15b 显示在 25 $^{\circ}C$ 以 5% / h 的扫描速率测量的结晶 LMT. 2MsOH 的动态蒸气吸附 (DVS) 曲线。水平虚线指示一当量水摄取的步骤。在介于 0% 与 70% 之间的相对湿

度 (r. n.) 范围内观察到试样的稳定重量 (小于 0.5% 重量变化)。高于此 r. n. 时, 水摄取快速增加并且试样最终液化。干燥后, 在 50% r. h 下, 水含量再次降低到约 4 当量。结晶二盐酸盐 (LMT. 2HCl) 的 DVS 曲线显示为虚线、二氢溴酸盐 (LMT. 2HBr) 的 DVS 曲线显示为点线, 用于比较。

[0087] 图 15c 显示作为时间的函数的结晶 LMT. 2MsOH 的动态蒸气吸附 (DVS) 曲线。还指示了相对湿度 (右轴)。水平虚线指示一当量水摄取的步骤。

[0088] 图 16 显示 LMT. 2MsOH (左) 和再结晶的 LMT. 2MsOH (右) 的偏振显微镜图片。通过从 2-PrOH / 水中再结晶获得大小高至 100 μm 的晶体。晶体具有不规则形状。

[0089] 图 17a-c 显示 LMTEsOH、LMT. EDSA. 和 LMT. 2MsOH 的 X 射线晶体结构。

[0090] 图 18 显示在给予 LMT. 2HBr、LMT. 2HCl 和 LMT. 2MsOH 后, MT 部分随时间在猪中的血浆浓度的比较。

[0091] 图 19 是用于溶解研究 (参见调配物实例 12) 中的装置的图解。

具体实施方式

[0092] 本发明人已鉴别出一种新类别的吩噻嗪二胺鎓化合物, 所述化合物与先前所公开的二氨基吩噻嗪化合物和盐相比具有合意的物理性质或其它性质和 \ 或令人吃惊地改善的活性。

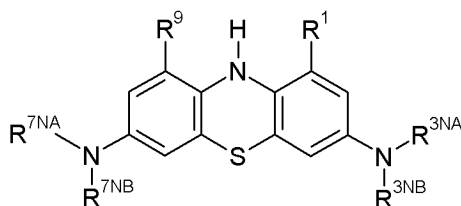
[0093] 在其它方面, 他们已经另外提供吩噻嗪二胺鎓化合物的新颖调配物, 包括 (但不限于) 上文的类别。

[0094] 化合物

[0095] 在一般术语中, 除非上下文另有要求, 否则可以将本发明化合物描述为 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪化合物的双(磺酸)盐或双(磺酸)的盐。换句话说, 所述化合物是对应的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪化合物与有机磺酸的盐。

[0096] 更具体来说, 本发明化合物是以下通式的化合物的双(磺酸)盐:

[0097]



[0098] 其中, R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如上文所定义。

[0099] 在一些实施例中, 盐是双(烷基磺酸)盐或双(芳基磺酸)盐。

[0100] 在一些实施例中, 盐选自双(甲磺酸)盐、双(乙磺酸)盐、双(对甲苯磺酸)盐、双(苯磺酸)盐、乙二磺酸盐、丙二磺酸盐或萘二磺酸盐。

[0101] 在一些实施例中, 盐是双(甲磺酸)盐 (bis(methanesulfonate) salt) (其还可以称为双(甲磺酸)盐 (bis(mesylate) salt))。

[0102] 在一些实施例中, 盐是双(乙磺酸)盐 (bis(ethanesulfonate) salt) (其还可以称为双(乙磺酸)盐 (bis(esylate) salt))。

[0103] 在一些实施例中, 盐是双(对甲苯磺酸)盐 (bis(p-toluenesulfonate) salt) (其还可以称为双(甲苯磺酸)盐 (bis(tosylate) salt))。

[0104] 在一些实施例中,盐是双(苯磺酸)盐。

[0105] 在一些实施例中,盐是乙二磺酸盐。

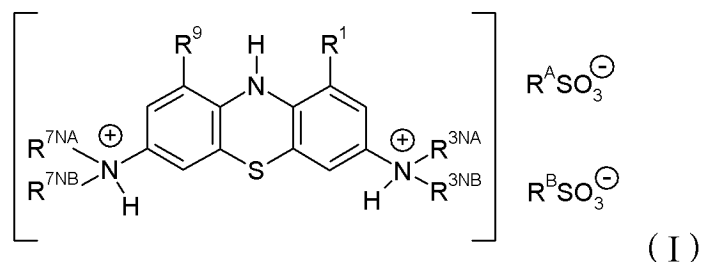
[0106] 在一些实施例中,盐是丙二磺酸盐。

[0107] 在一些实施例中,盐是萘二磺酸盐,优选萘-1,5-二磺酸盐。

[0108] 换句话说,可以将本发明化合物视为可以从例如如上文所陈述的3,7-二氨基-10H-吩噻嗪化合物与两个有机磺酸部分($R^A\text{SO}_3\text{H}$ 和 $R^B\text{SO}_3\text{H}$)反应获得的产物。所述两个有机磺酸部分可以可选地存在于同一分子上,即其中 R^A 与 R^B 连接。

[0109] 在一些实施例中,本发明化合物选自通式(I)的化合物和其医药上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

[0110]



[0111] 其中:

[0112] R^1 和 R^9 中的每一个独立地选自:-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0113] R^{3NA} 和 R^{3NB} 中的每一个独立地选自:-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0114] R^{7NA} 和 R^{7NB} 中的每一个独立地选自:-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0115] 且其中:

[0116] R^A 和 R^B 中的每一个独立地选自:

[0117] C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{6-10} 芳基;

[0118] 或

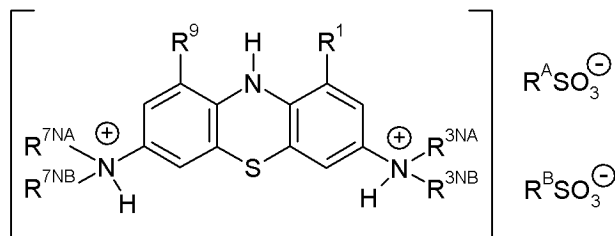
[0119] R^A 与 R^B 连接以形成基团 R^{AB} ,其中, R^{AB} 选自:

[0120] C_{1-6} 亚烷基和 C_{6-10} 亚芳基。

[0121] 本发明化合物在本文中通过通式来表示,该通式显示3,7-二氨基-10H-吩噻嗪化合物的结构,其中,3,7-二氨基呈质子化形式。

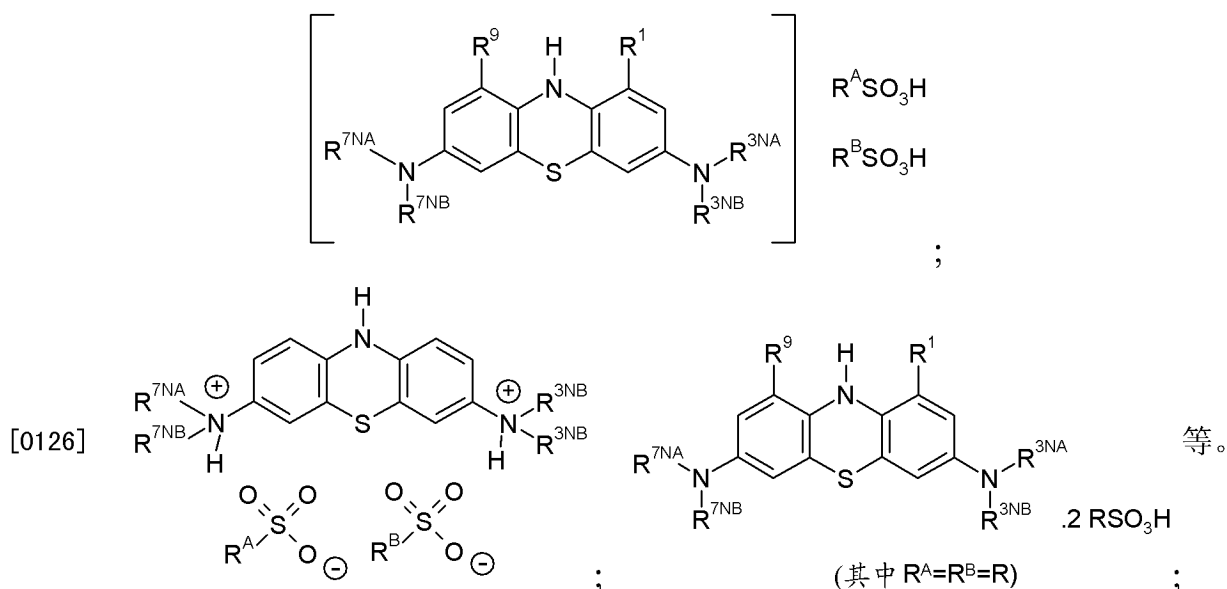
[0122] 所得带双正电的粒种与两个磺酸根抗衡离子部分(其可以可选地存在于同一分子上,即其中, R^A 与 R^B 连接)缔合:

[0123]



[0124] 然而,如所属领域的技术人员所应理解,可以其它方式同等地表示该同一盐,例如:

[0125]



[0127] 其它定义和优先选择

[0128] 如本文所用,术语“ C_{1-4} 烷基”涉及通过从具有1到4个碳原子的烃化合物去除氢原子获得的单价部分,其可以为脂肪族或脂环族或其组合。

[0129] 类似地,术语“ C_{2-4} 烯基”涉及通过从 C_{2-4} 烯烃化合物(即含有至少一个双键和2到4个碳原子的烃化合物)去除氢原子获得的单价部分。

[0130] 如本文所用,术语“ C_{1-6} 亚烷基”涉及通过去除具有1到6个碳原子的脂肪族直链烃化合物的两个氢原子获得的二齿部分,所述两个氢原子要么都来自相同碳原子,要么一个是来自两个不同碳原子中的每一个。

[0131] 在一些实施例中, C_{1-4} 烷基可以选自:直链 C_{1-4} 烷基,例如-Me、-Et、-nPr、-iPr和-nBu;具支链 C_{3-4} 烷基,例如-iPr、-iBu、-sBu和-tBu;和环状 C_{3-4} 烷基,例如-cPr和-cBu。

[0132] 在一些实施例中, C_{2-4} 烯基可以选自直链 C_{1-4} 烯基,例如-CH=CH₂(乙烯基)和-CH₂-CH=CH₂(烯丙基)。

[0133] 在一些实施例中,卤代 C_{1-4} 烷基可以选自:-CF₃、-CH₂CF₃和-CF₂CF₃。

[0134] 如本文所用,术语“ C_{6-10} 芳基”涉及通过从 C_{6-10} 芳族化合物的芳环原子去除一个氢原子获得的单价部分,所述化合物具有一个环或两个或两个以上的环(例如,稠合)并且具有6到10个环原子,且其中,所述环中的至少一个是芳环。

[0135] 如本文所用,术语“ C_{6-10} 亚芳基”涉及通过从具有6到10个碳原子的芳族化合物去除两个氢原子获得的二齿部分。

[0136] 在一些实施例中, C_{6-10} 芳基可以选自 C_{6-10} 碳芳基(carboaryl),例如苯基和萘基。

[0137] 在一些实施例中, C_{6-10} 亚芳基可以选自亚苯基和亚萘基。

[0138] 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 亚烷基可以是未经取代的或可以任选地例如经一个或多个选自以下的基团取代:卤素(例如F、Cl、Br、或I)、氨基(例如-NH₂、-NHR或-NR₂,其中,每一R独立地为 C_{1-4} 烷基)、羟基(-OH)、烷氧基(-OR,其中,R独立地为 C_{1-4} 烷基)、硝基(-NO₂)等。

[0139] 所述 C_{6-10} 芳基和 C_{6-10} 亚芳基可以是未经取代的或可以任选地例如经一个或多个选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基(例如-Me)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如-CF₃)、卤素(例如F、Cl、

Br 或 I)、氨基 (例如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 或 $-\text{NR}_2$, 其中, 每一 R 独立地为 C_{1-4} 烷基)、羟基 ($-\text{OH}$)、烷氧基 ($-\text{OR}$, 其中, R 独立地为 C_{1-4} 烷基)、硝基 ($-\text{NO}_2$) 等。

[0140] 基团 R^{A} 和 R^{B}

[0141] R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自:

[0142] C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{6-10} 芳基;

[0143] 或

[0144] R^{A} 与 R^{B} 连接以形成基团 R^{AB} , 其中, R^{AB} 选自:

[0145] C_{1-6} 亚烷基和 C_{6-10} 亚芳基;

[0146] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自:

[0147] C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{6-10} 芳基。

[0148] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地为 C_{1-4} 烷基。

[0149] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自 Me、Et、nPr、iPr、nBu、iBu、tBu。

[0150] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自 Me 和 Et。

[0151] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地为 C_{6-10} 芳基。

[0152] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自苯、1-萘、2-萘和对甲苯。

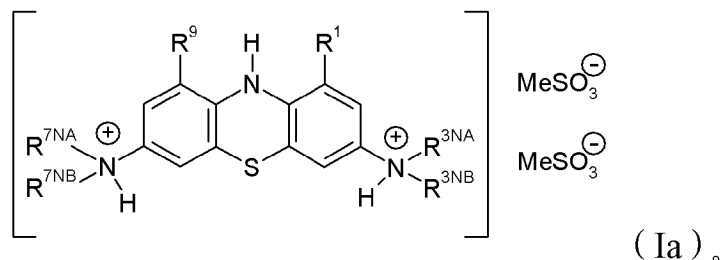
[0153] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 中的每一个独立地选自 Me、Et、苯和对甲苯。

[0154] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 相同。

[0155] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 不同。

[0156] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 相同并且独立地为 Me。然后将所述化合物称作二氨基吩噻嗪双(甲磺酸)盐, 其具有通式 (Ia):

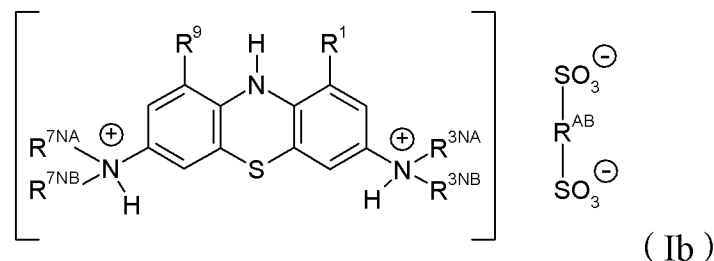
[0157]



[0158] 在一些实施例中, R^{A} 和 R^{B} 连接以形成基团 R^{AB} 。

[0159] 在这些实施例中, 本发明化合物可替代地表示为通式 Ib:

[0160]



[0161] 其中, R^{AB} 选自 C_{1-6} 亚烷基和 C_{6-10} 亚芳基。

[0162] 在一些实施例中, R^{AB} 是 C_{1-6} 亚烷基。

[0163] 在一些实施例中, R^{AB} 是选自以下的 C_{1-6} 亚烷基: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0164] 在一些实施例中, R^{AB} 是选自以下的 C_{1-6} 亚烷基: 亚甲基 ($-CH_2-$)、亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 和亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。

[0165] 在某些实施例中, R_4 是乙基。

[0166] 在一些实施例中, R^{AB} 是 C_{6-10} 亚芳基。

[0167] 在一些实施例中, R^{AB} 是选自亚苯基和亚萘基的 C_{6-10} 亚芳基。

[0168] 在一些实施例中, R^{AB} 是亚苯基。

[0169] 在一些实施例中, R^{AB} 选自 1,2- 亚苯基、1,3- 亚苯基和 1,4- 亚苯基。

[0170] 在一些实施例中, R^{AB} 是任选地经一个或多个例如选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤素的取代基取代的亚苯基。

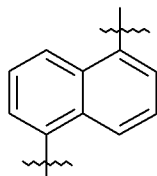
[0171] 在一些实施例中, R^{AB} 是亚萘基。

[0172] 在一些实施例中, R^{AB} 选自 1,2- 亚萘基、1,3- 亚萘基、1,4- 亚萘基、1,5- 亚萘基、1,6- 亚萘基、1,7- 亚萘基和 1,8- 亚萘基。

[0173] 在一些实施例中, R^{AB} 选自:

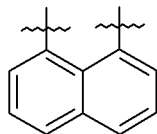
[0174] 1,5- 亚萘基, 即

[0175]



[0176] 和 1,8- 亚萘基, 即

[0177]



[0178] 在一些实施例中, R^{AB} 是任选地经一个或多个例如选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤素的取代基取代的亚萘基。

[0179] 基团 R^1 和 R^9

[0180] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 中的每一个独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 或 $-CF_3$ 。

[0181] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 中的每一个独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 或 $-Et$ 。

[0182] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 相同。

[0183] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 不同。

[0184] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 中的每一个独立地为 $-H$ 。

[0185] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 中的每一个独立地为 $-Me$ 。

[0186] 在一些实施例中, R^1 和 R^9 中的每一个独立地为 $-Et$ 。

[0187] 基团 R^{3NA} 和 R^{3NB}

[0188] R^{3NA} 和 R^{3NB} 中的每一个独立地选自: $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。

[0189] 在一些实施例中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 中的每一个独立地选自: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和卤代 C_{1-4} 烷基。

[0190] 在一些实施例中, R^{3NA} 和 R^{3NB} 中的每一个独立地为 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=$

CH₂或 -CF₃。

[0191] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 -Me、-nPr、-nBu、-CH₂-CH=CH₂或 -CF₃。

[0192] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 -Me 或 -Et。

[0193] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}相同。

[0194] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}不同。

[0195] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 -Me。

[0196] 基团 R^{7NA}和 R^{7NB}

[0197] R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地选自: -H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代 C₁₋₄烷基。

[0198] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地选自: C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和卤代 C₁₋₄烷基。

[0199] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me、-Et、-nPr、-nBu、-CH₂-CH=CH₂或 -CF₃。

[0200] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me、-nPr、-nBu、-CH₂-CH=CH₂或 -CF₃。

[0201] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me 或 -Et。

[0202] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}相同。

[0203] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}不同。

[0204] 在一些实施例中, R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me。

[0205] 基团 R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}和 R^{7NB}

[0206] 在一些实施例中:

[0207] R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或卤代 C₁₋₄烷基;

[0208] R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或卤代 C₁₋₄烷基。

[0209] 在一些实施例中:

[0210] R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 -Me、-Et、-nPr、-nBu、-CH₂-CH=CH₂或 -CF₃;

[0211] R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me、-Et、-nPr、-nBu、-CH₂-CH=CH₂或 -CF₃。

[0212] 在一些实施例中:

[0213] R^{3NA}和 R^{3NB}中的每一个独立地为 -Me 或 -Et;

[0214] R^{7NA}和 R^{7NB}中的每一个独立地为 -Me 或 -Et。

[0215] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}和 R^{7NA}和 R^{7NB}全部相同。

[0216] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}和 R^{7NA}和 R^{7NB}相同并且全部为 -Me 或全部为 -Et。

[0217] 在一些实施例中, R^{3NA}和 R^{3NB}和 R^{7NA}和 R^{7NB}相同并且全部为 -Me。

[0218] 盐和溶剂化物

[0219] 尽管本文所述的化合物本身为盐,但它们还可以以混合盐(即,本发明化合物与另一盐的组合)的形式提供。所述混合盐意图由术语“和其医药上可接受的盐”涵盖。除非另有规定,否则所提及的特定化合物还包括它的盐。

[0220] 本发明化合物还可以以溶剂化物或水合物的形式提供。本文所用术语“溶剂化物”为常规含义,是指溶质(例如,化合物、化合物的盐)与溶剂的复合物。如果溶剂是水,则可以将溶剂化物方便地称作水合物,例如,一水合物、二水合物、三水合物等。除非另有规定,

否则任何对化合物的提及还包括其溶剂化物和水合物形式。

[0221] 自然地,本发明还涵盖化合物的盐的溶剂化物或水合物。

[0222] 同位素变化形式

[0223] 在一些实施例中,化合物的一个或多个碳原子是 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。

[0224] 在一些实施例中,化合物的一个或多个碳原子是 ^{11}C 。

[0225] 在一些实施例中,化合物的一个或多个碳原子是 ^{13}C 。

[0226] 在一些实施例中,化合物的一个或多个碳原子是 ^{14}C 。

[0227] 在一些实施例中,化合物的一个或多个氮原子是 ^{15}N 。

[0228] 在一些实施例中,基团 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 、 R^1 、 R^9 、 R^{A} 和 R^{B} 中的一个或多个或全部中的一个或多个或全部碳原子是 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。

[0229] 在一些实施例中,基团 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 和 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 中的一个或多个或全部中的一个或多个或全部碳原子是 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。

[0230] 组合

[0231] 本文明确地公开上文所述实施例的所有兼容组合,就如同具体地且个别地叙述每一组合一般。

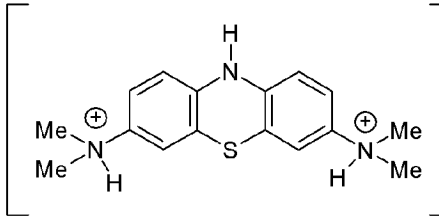
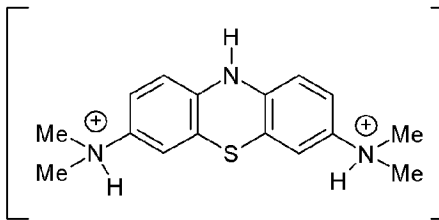
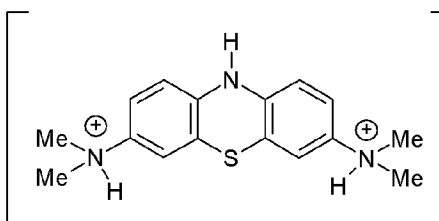
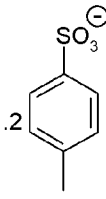
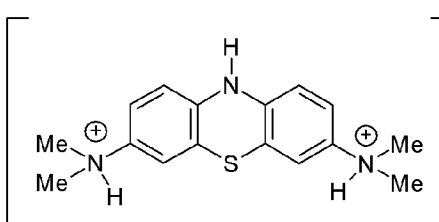
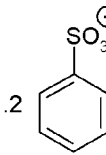
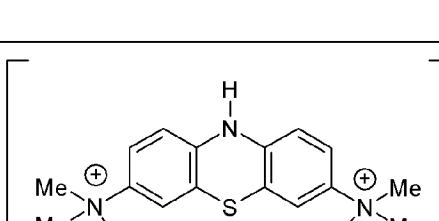
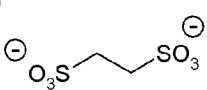
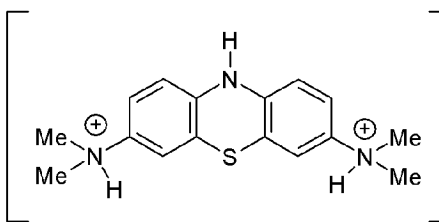
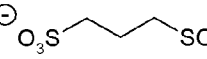
[0232] 特定来说,在本发明化合物中,基团 $\text{R}^{3\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{3\text{NB}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NA}}$ 、 $\text{R}^{7\text{NB}}$ 、 R^1 、 R^9 、 R^{A} 和 R^{B} (和 R^{AB}) 定义为独立的变量,并且那些所属领域的技术人员应当认识到,可以在本发明的化合物和方法中利用这些基团和取代基的任何相容组合。

[0233] 因此,本发明具体地涵盖这种定义的变量和其它定义的变量的所有兼容组合,并且其在本文中公开,就如同个别地且明确地叙述每一个组合一般。

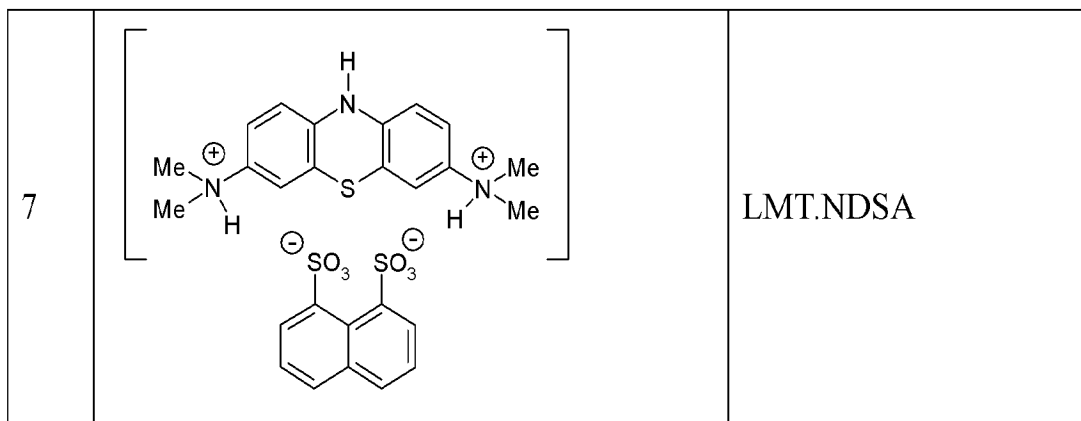
[0234] 一些优选实施例

[0235] 在一些实施例中,本发明化合物可以选自以下化合物和其医药上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

[0236]

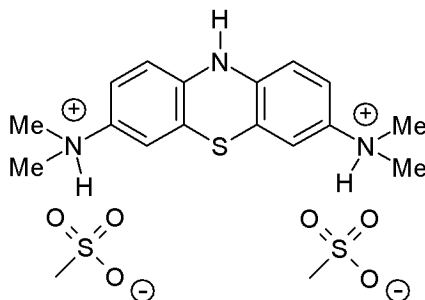
1		MeSO_3^- MeSO_3^-	LMT.2MsOH (LMTM)
2		EtSO_3^- EtSO_3^-	LMT.2EsOH
3		 $\cdot 2$	LMT.2TsOH
4		 $\cdot 2$	LMT.2BSA
5			LMT.EDSA
6			LMT.PDSA

[0237]



[0238] 本发明的一个特定化合物是化合物 1：

[0239]



[0240] N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓双 (甲磺酸盐)。

[0241] 此化合物还可以称作：

[0242] N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺双 (羟基甲磺酸盐)

[0243] 无色甲基息奥啉双 (羟基甲磺酸盐)

[0244] 无色甲基息奥啉双 (甲磺酸盐)

[0245] LMTM

[0246] LMT2MsOH。

[0247] 纯度

[0248] 可以将本发明化合物方便地描述为呈“稳定的还原形式”。所述化合物氧化 (例如, 自动氧化), 得到对应氧化形式。因此, 如果并非不可避免, 则包含本发明化合物的组合物可能会含有至少一些对应的氧化化合物作为杂质。

[0249] 因此, 本发明的另一方面涉及呈大体上纯的形式和 / 或呈大体上不含污染物 (例如, 对应的氧化化合物、其它污染物) 的形式的如本文所述的化合物。

[0250] 在一些实施例中, 大体上纯的形式是至少 50 重量%纯, 例如, 至少 60 重量%纯, 例如, 至少 70 重量%纯, 例如, 至少 80 重量%纯, 例如, 至少 90 重量%纯, 例如, 至少 95 重量%纯, 例如, 至少 97 重量%纯, 例如, 至少 98 重量%纯, 例如, 至少 99 重量%纯。

[0251] 在一些实施例中, 污染物占不超过 50 重量%, 例如, 不超过 40 重量%, 例如, 不超过 30 重量%, 例如, 不超过 20 重量%, 例如, 不超过 10 重量%, 例如, 不超过 5 重量%, 例如, 不超过 3 重量%, 例如, 不超过 2 重量%, 例如, 不超过 1 重量%。

[0252] 通过方法获得产物

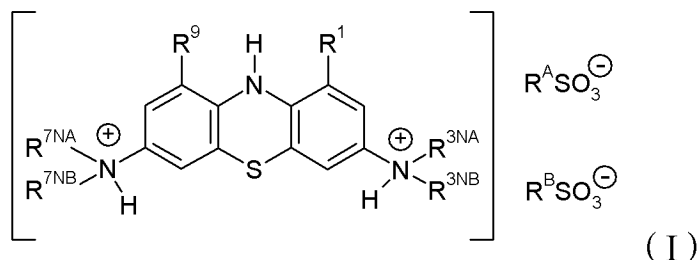
[0253] 在一些实施例中, 化合物是通过如本文所述的方法获得, 或能够通过如本文所述的方法获得。

[0254] 化学合成

[0255] 化学合成本发明化合物的方法在本文中进行了描述。这些和 / 或其它众所周知的方法可以已知方式进行修改和 / 或派生, 以便于合成在本发明的范围内的额外化合物。

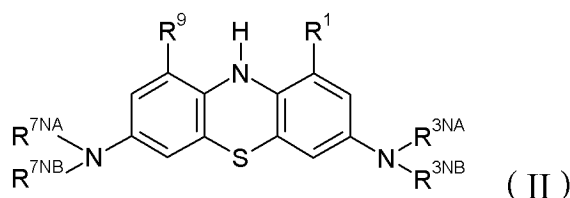
[0256] 式 (I) 化合物:

[0257]



[0258] 可以由式 (II) 化合物制备:

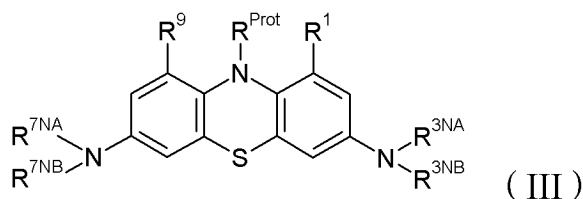
[0259]



[0260] 其中, R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如前文所定义。

[0261] 式 (II) 化合物可以例如由式 (III) 化合物制备:

[0262]



[0263] 其中, R^{Prot} 是氨基保护基团并且 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} 、 R^A 和 R^B 如前文所定义。

[0264] 作为非限制性实例, R^{Prot} 可以为酰基, 例如乙酰基 ($-C(=O)Me$) 或苯甲酰基 ($-C(=O)Ph$)。

[0265] 式 (II) 化合物可以例如通过式 (III) 化合物的脱保护或通过其它已知方法来制备。相反地, 式 (II) 化合物可以通过对式 (III) 化合物的保护来产生。

[0266] 式 (II) 和 (III) 的化合物是已知的, 并且可以使用已知方法由已知和 / 或商购的起始材料 (例如由对应的吩噻嗪化合物) 制备。

[0267] 例如, 将式 (II) 和 (III) 的中间体用于在 W02007 / 110627 中公开的合成 3, 7-二氨基-10H-吩噻嗪盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐的方法中。

[0268] 如所述文献中所公开, 可以例如使用亚硝酸钠与乙酸和氯仿一起将适宜的吩噻嗪转化成对应的 3, 7-二硝基-吩噻嗪。

[0269] 然后可以例如使用乙酸酐和吡啶将环氨基保护为例如乙酸盐。

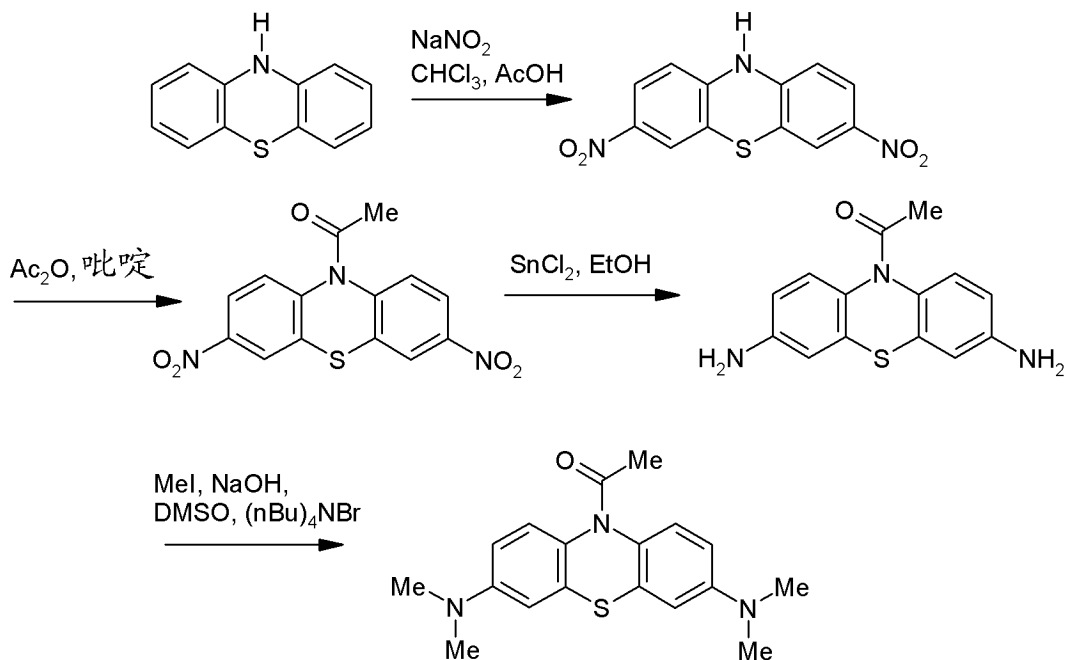
[0270] 然后可以例如使用氯化锡 (II) 与乙醇将硝基还原成氨基。

[0271] 然后可以例如使用碘甲烷、氢氧化钠、DMSO 和四正丁基溴化铵对氨基实施取代, 例如双取代、例如甲基双取代, 以提供 N-乙酰基保护的 3, 7-二烷基氨基-10H-吩噻嗪。

[0272] 所述方法的实例阐释于方案 1a 和 1b 中。本发明当然涵盖所述方法中使用的任何一种或多种本文所述试剂：

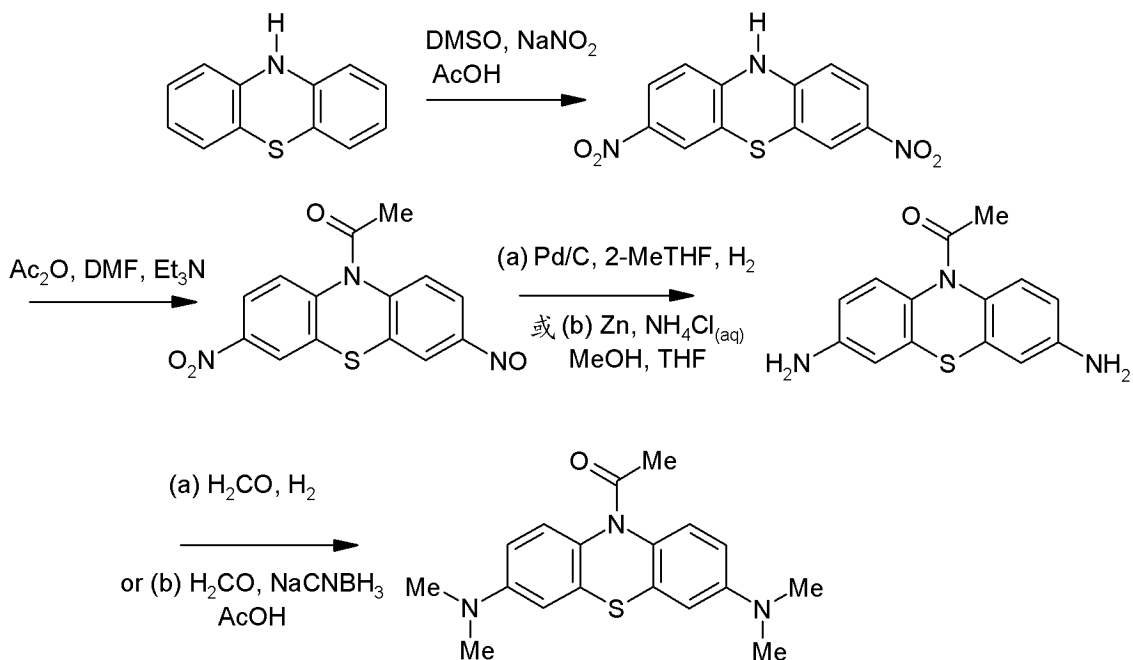
[0273] 方案 1a

[0274]



[0275] 方案 1b

[0276]



[0277] 然后可以例如使用酸的水溶液将此 N-乙酰基中间体的氨基脱保护，即，可以去除 N-乙酰基。

[0278] 式 (II) 和 (III) 的化合物还可以使用在 W02008 / 007074 中公开的方法制得。此文献公开了式 (III) 化合物和式 (II) 化合物，其中， R^{Prot} 是酰基，例如乙酰基。

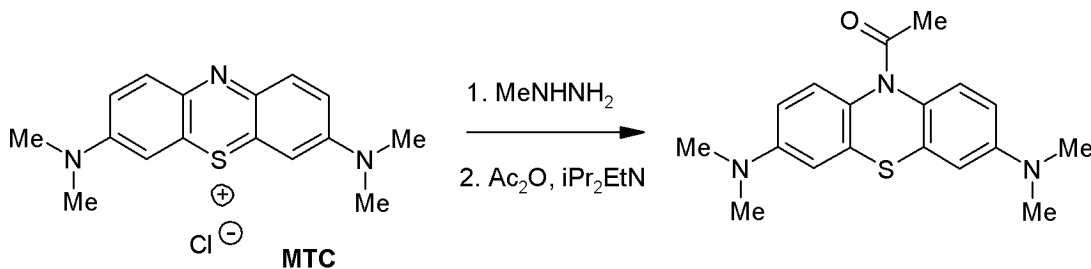
[0279] 在一种方法中，首先可以例如在适宜碱（例如，吡啶 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) 或霍尼希氏碱

(Hünig's base) (二异丙基乙基胺, C₈H₁₉N) 存在下, 例如在适宜溶剂 (例如, 乙醇或乙腈) 中例如通过与胍 (NH₂NH₂)、甲基胍 (MeNHNH₂) 或硼氢化钠 (NaBH₄) 和乙酸酐 ((H₃CCO)₂O) 反应, 将合适的息奥啉氯化物 (例如, 甲基息奥啉氯化物、乙基息奥啉氯化物等) 还原并乙酰化, 得到对应的 1-(3,7-双-二甲基氨基-吩噻嗪-10-基)-乙酮。然后可以例如通过与适宜酸反应将还原并乙酰化的化合物 (式 (III)) 脱保护 (通过去除乙酰基), 得到式 (II) 化合物, 或可以直接使用式 (III) 化合物。有利地, 此反应可以产生具有高纯度的产物。

[0280] 一实例示于以下方案中。

[0281] 方案 2

[0282]

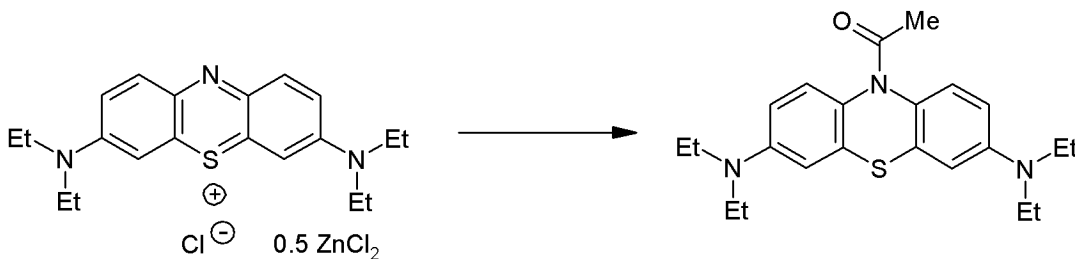


[0283] 在另一方法中, 合适的息奥啉盐 (例如, 乙基息奥啉半氯化锌) 可以例如通过与还原剂苯胍、乙醇、乙酸酐和吡啶反应而同时被还原并且对环氨基进行保护。

[0284] 一实例示于以下方案中:

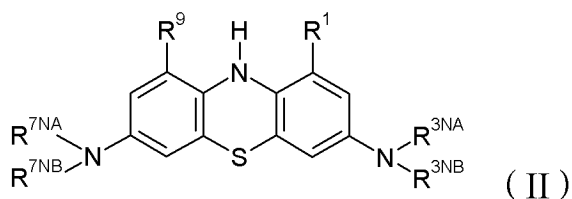
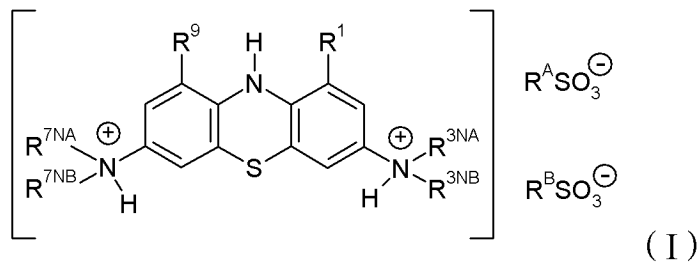
[0285] 方案 3

[0286]



[0287] 在一个方面, 本发明因此提供由式 (II) 化合物制备式 (I) 化合物 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪的方法:

[0288]



[0289] 其中, R^A、R^B、R¹、R⁹、R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}和 R^{7NB}如前文所定义。

[0290] 在一些实施例中,所述方法包含以下步骤:

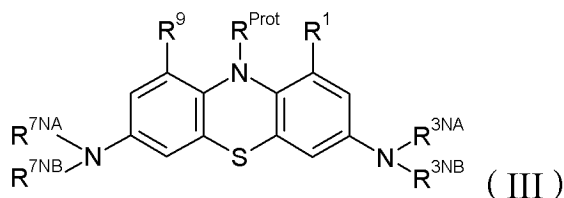
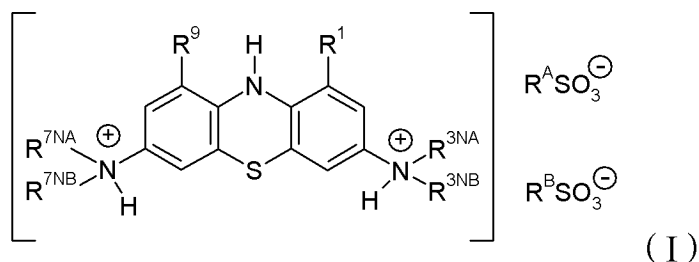
[0291] 盐形成 (SF)。

[0292] 在一些实施例中,盐形成 (SF) 包含用合适的磺酸处理式 (II) 化合物。

[0293] 在一些实施例中,盐形成包含在有机溶剂中用合适的磺酸处理式 (II) 化合物的溶液。

[0294] 在又一方面,本发明提供由式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪的方法:

[0295]



[0296] 其中, R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如前文所定义,且其中, R^{Prot} 是氨基保护基团。

[0297] 众多种氨基保护基团在有机合成中被广泛地使用并且众所周知。参见例如有机合成中的保护基团 (格林·T(T. Green) 和伍兹·P(P. Wuts); 第 4 版; 约翰威利父子出版公司 (John Wiley and Sons), 2006)。

[0298] 在一些实施例中,氨基保护基团是酸可裂解保护基团。

[0299] 在一些实施例中,氨基保护基团是酰基,例如乙酰基。

[0300] 在一些实施例中,所述方法包含以下步骤:

[0301] 环氨基脱保护 (DP); 和

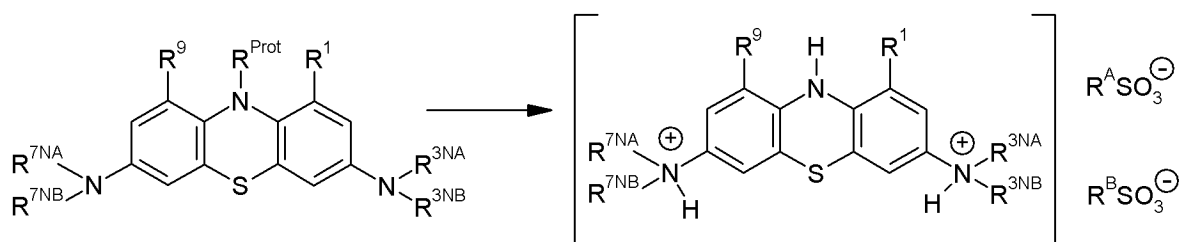
[0302] 盐形成 (SF)。

[0303] 环氨基脱保护 (DP) 包含去除保护基团以将 N- 被保护的环氨基 ($-NR^{Prot}-$) 转化成自由环氨基 ($-NH-$)。式 (III) 化合物的脱保护产生对应的式 (II) 化合物。

[0304] 去除氨基保护基团的方法为所属领域内已知。参见例如有机合成中的保护基团 (格林·T 和伍兹·P; 第 4 版; 约翰威利父子出版公司, 2006)。

[0305] 在一些实施例中,环氨基脱保护 (DP) 的步骤和盐形成 (SF) 的步骤是同时实施的 (即,作为一个步骤)。例如:

[0306]



[0307] 在一些实施例中,同时的环氨基脱保护(DP)和盐形成(SF)包含用合适的磺酸处理式(III)化合物,以产生式(I)的双(磺酸)盐。

[0308] 在一些实施例中,同时的环氨基脱保护和盐形成可以包含在有机溶剂中用磺酸和水处理式(III)化合物溶液。

[0309] 在某些实施例中,所述有机碱为甲苯。

[0310] 在本发明的方法中,磺酸可以选自烷基磺酸和芳基磺酸。它可以为式 $R^A SO_3H$ 或 $R^B SO_3H$ 的磺酸,其中, R^A 和 R^B 如本文所定义。

[0311] 在一些实施例中,磺酸可以为二磺酸,即每个分子含有两个磺酸部分的化合物。这些磺酸部分可以通过例如亚烷基或亚芳基连接。

[0312] 在一些实施例中,磺酸可以选自:甲磺酸(MsOH)、乙磺酸(EsOH)、苯磺酸(BSA)、萘磺酸(NSA)、对甲苯磺酸(TsOH)、乙二磺酸(EDSA)、丙二磺酸(PDSA)和萘-1,5-二磺酸(NDSA)。

[0313] 在一些实施例中,首先加热所述有机溶剂中的吩噻嗪起始材料(即式(III)化合物)直到完全溶解并且将所得溶液过滤,然后添加试剂(即磺酸和水)。

[0314] 在一些实施例中,在所述有机溶剂中在约60-80°C的温度(例如在约70°C的温度)加热所述化合物。

[0315] 在一些实施例中,相对于吩噻嗪起始材料以至少2摩尔当量(例如约2.2摩尔当量)的量添加磺酸。如果使用二磺酸,则应当理解,所述酸的摩尔量应当为至少1摩尔当量,例如约1.1摩尔当量,以便对于每分子吩噻嗪起始材料达成相同数量的磺酸部分。

[0316] 可能期望缓慢地添加磺酸以防止温度升高(放热)。因此,在一些实施例中,逐渐添加磺酸。

[0317] 在一些实施例中,在约15-25°C的温度添加磺酸。

[0318] 在一些实施例中,在添加磺酸和水后,将反应物加热到约80-90°C的温度。

[0319] 在一些实施例中,将反应维持在此温度直到通过例如色谱分析判断完成。

[0320] 在一些实施例中,在反应后,用反萃溶剂处理溶液以使产物沉淀。在一些实施例中,反萃溶剂是醇,例如乙醇。

[0321] 可能期望用少量(例如,约1mg/克起始材料(式(II)化合物))的期望双(磺酸盐)产物‘接种’反应混合物。不希望受限于理论,认为添加晶种可以确保期望产物较早地并且有效地沉淀,减少可能形成副反应和副产物的机会。还认为晶种可用于控制沉淀产物的粒径。

[0322] 因此,在一些实施例中,在反应后,用少量的期望双(磺酸)盐接种所得混合物。

[0323] 在一些实施例中,所述晶种包含已经研磨的期望双(磺酸)盐粒子。

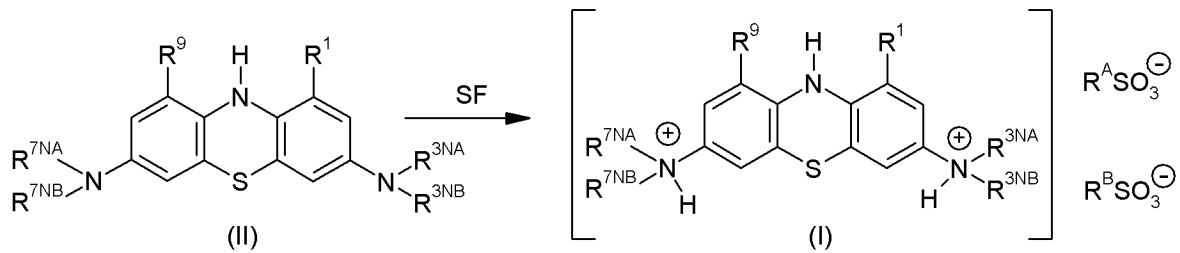
[0324] 在一些实施例中,所述晶种包含已经研磨到大小小于约100 μm 的期望双(磺酸)盐粒子。

[0325] 在一些实施例中,通过过滤分离沉淀产物。

[0326] 在一些实施例中,在过滤后,用有机溶剂(例如乙醇或乙腈)洗涤产物。

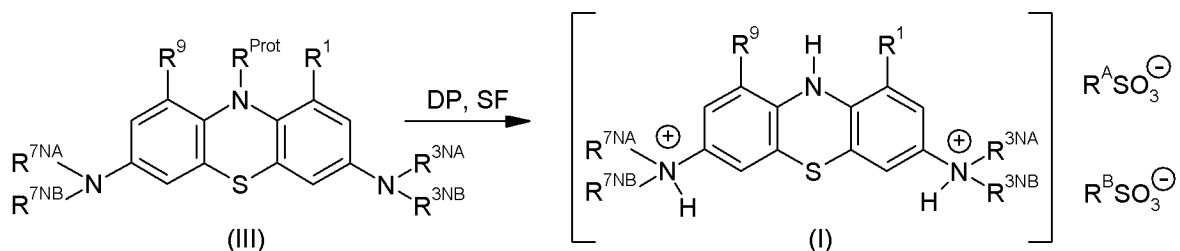
[0327] 盐形成(SF)由式(II)化合物产生式(I)的双(磺酸)盐:

[0328]



[0329] 如上文所解释,双(磺酸)盐还可以直接由对应的的氨基被保护(例如N-乙酰基)的式(III)化合物制备。

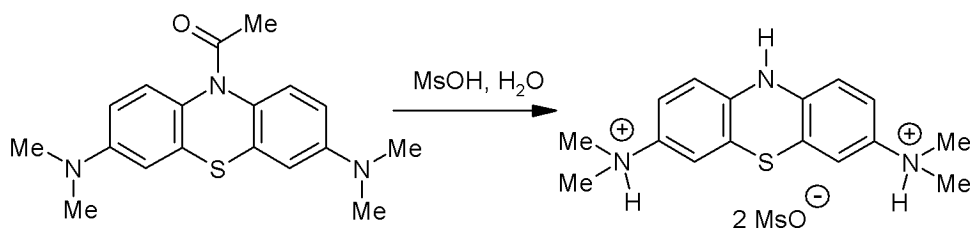
[0330]



[0331] 在此情况下,盐形成可以与脱保护同时实施,例如通过使用用于脱保护步骤的合适的磺酸(例如甲磺酸)实施。一实例阐释于以下方案中:

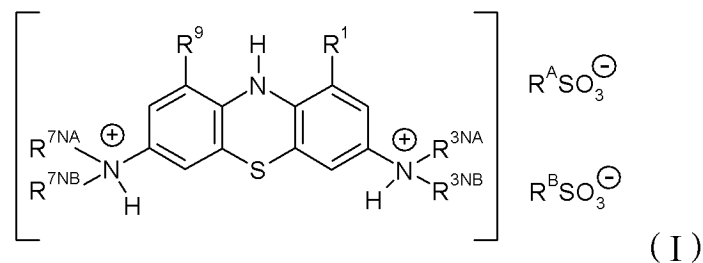
[0332] 方案 4

[0333]



[0334] 在另一方面,本发明提供制备式(I)化合物的方法:

[0335]



[0336] 其中, R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如前文所定义

[0337] 所述方法包含:

[0338] 制备如本文所定义的式(II)或(III)化合物,

[0339] 随后进行

[0340] 盐形成(SF)和/或

[0341] 环氨脱保护 (DP)。

[0342] 盐形成 (SF) 和环氨脱保护 (DP) 的步骤如上文所述。

[0343] 在一些实施例中,制备所述式 (II) 或 (III) 化合物包含如 WO2007 / 110627 中所公开的方法。

[0344] 在一些实施例中,制备所述式 (II) 或 (III) 化合物包含如 WO2008 / 007074 中所公开的方法。

[0345] 在一些实施例中,制备式 (II) 化合物包含式 (III) 化合物的环氨脱保护 (DP),如上文所陈述。

[0346] 在一些实施例中,制备式 (III) 化合物包含一个或多个选自以下的步骤:

[0347] 硝化 (NO),

[0348] 环氨基保护 (AP),

[0349] 硝基还原 (NR),

[0350] 氨取代 (AS)。

[0351] 在一些实施例中,制备式 (III) 化合物包含以下步骤:

[0352] 还原 (RED) 和

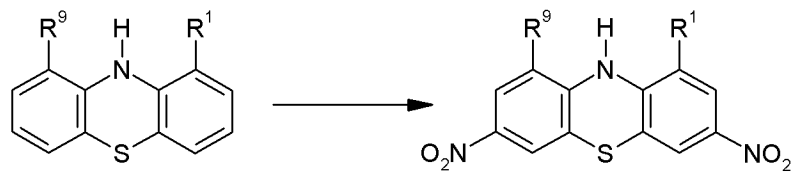
[0353] 环氨基保护 (AP)。

[0354] 所述步骤可以按照任何逻辑顺序实施。在一些实施例中,所述步骤是按照所列示的顺序实施(即,列表中的任一步骤是在与列表中的前一步骤同时或在所述前一步骤之后实施)。

[0355] 在一些实施例中,硝化 (NO) 包含:

[0356] 硝化 (NO),其中,将 10H-吩噻嗪转化成 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪,例如:

[0357]

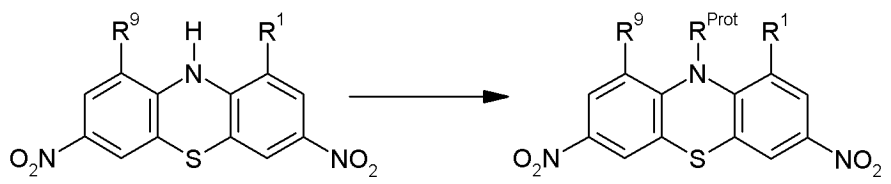


[0358] 在一些实施例中,硝化是使用亚硝酸盐(例如,亚硝酸钠,例如,与乙酸一起的亚硝酸钠)溶剂(例如二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、丙酮、二氯甲烷或氯仿)实施。

[0359] 在一些实施例中,环氨基保护 (AP) 包含:

[0360] 环氨基保护 (AP),其中,将 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪的环氨基(-NH-)转化成受保护的环氨基(-NR^{Prot}),例如:

[0361]

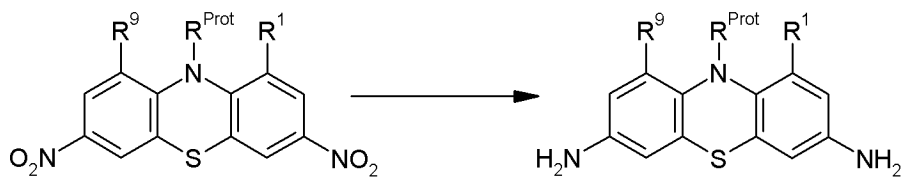


[0362] 在一些实施例中,环氨基保护是作为乙酸盐完成,例如,使用乙酸酐,例如,使用乙酸酐和碱(例如氨碱,例如三乙胺或吡啶)完成。

[0363] 在一些实施例中,硝基还原 (NR) 步骤包含:

[0364] 硝基还原 (NR),其中,将受保护的 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪的每一个硝基 ($-\text{NO}_2$) 转化成氨基 ($-\text{NH}_2$),例如:

[0365]



[0366] 在一些实施例中,硝基还原可以使用例如氯化锡 (II),例如,氯化锡 (II) 与乙醇一起。

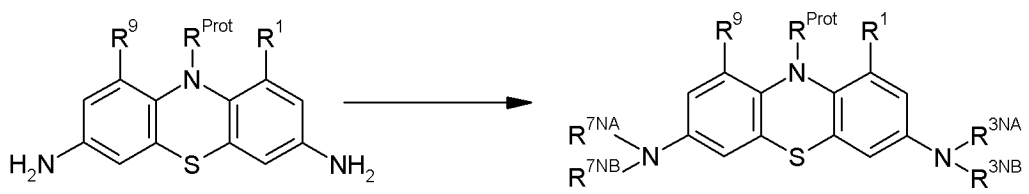
[0367] 在一些实施例中,硝基还原可以使用例如碳载钯 (Pd / C) 和氢在例如 2-甲基-四氢呋喃中实施。

[0368] 在一些实施例中,硝基还原可以使用例如锌和氯化铵水溶液在甲醇和 THF 中实施。

[0369] 在一些实施例中,氨取代 (AS) 步骤包含:

[0370] 氨取代 (AS),其中,将受保护的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪的每个氨基 ($-\text{NH}_2$) 转化成双取代的氨基,例如:

[0371]



[0372] 在一些实施例中,使用烷基卤化物,例如,烷基碘化物,例如,碘甲烷,例如,碘甲烷与氢氧化钠、DMSO、甲苯和四正丁基溴化铵实施氨取代。

[0373] 在一些实施例中,氨取代包含在还原条件下用甲醛 (例如低聚甲醛、福尔马林) 处理。例如,在 Pd / C 催化剂存在下用福尔马林和氢气处理;或在诸如氰基硼氢化钠和乙酸等还原剂存在下用低聚甲醛处理。

[0374] 在一些实施例中,还原 (RED) 步骤为:

[0375] 还原 (RED),其中,例如通过用还原剂 (例如肼 (NH_2NH_2)、甲基肼 (MeNHNH_2) 或硼氢化钠) 和碱 (例如吡啶、三乙胺或霍尼希氏碱 (二异丙基乙基胺)) 处理,将 3,7-二 (双取代氨基)-息奥啉盐还原,得到对应的 3,7-二 (双取代氨基)-10H-吩噻嗪。

[0376] 在一些实施例中,环氨基保护 (AP) 步骤为:

[0377] 环氨基保护 (AP),其中,例如通过用乙酸酐处理来保护 3,7-二 (双取代氨基)-10H-吩噻嗪,得到对应的受保护的 3,7-二 (双取代氨基)-10H-吩噻嗪,例如对应的 N-乙酰基 3,7-二 (双取代氨基)-10H-吩噻嗪。

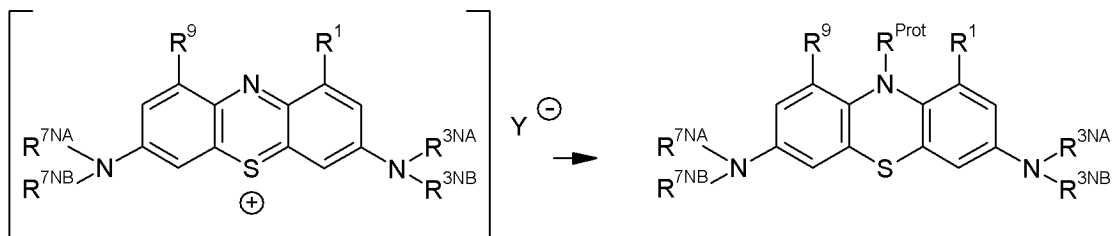
[0378] 在一些实施例中,所述步骤是按照所列示的顺序实施 (即,列表中的任一实施步骤是在与列表中的前一步骤同时或在所述前一步骤之后实施)。

[0379] 在一些实施例中,还原 (RED) 的步骤和环氨基保护 (AP) 的步骤是同时实施 (即,作为一个步骤)。

[0380] 例如, 在一些实施例中, 组合的还原 (RED) 步骤和环氨基保护 (AP) 步骤为:

[0381] 还原 (RED) 和环氨基保护 (AP), 其中, 将 3, 7- 二 (双取代氨基)- 息奥啉盐还原, 得到对应的 3, 7- 二 (双取代氨基)-10H- 吩噻嗪, 并且将 3, 7- 二 (双取代氨基)-10H- 吩噻嗪的环氨基 (-NH-) 转化成受保护的环氨基 (-R^{Prot}), 得到对应的受保护的 3, 7- 二 (双取代氨基)-10H- 吩噻嗪, 例如:

[0382]



[0383] 其中, Y 是抗衡离子。在一些实施例中, Y 表示 Cl。

[0384] 在一些实施例中, 3, 7- 二 (双取代氨基)- 息奥啉盐是甲基息奥啉氯化物 (MTC)。

[0385] 在一些实施例中, 组合的还原 (RED) 步骤和环氨基保护 (AP) 步骤使用肼 (例如苯肼、MeNHNH₂或 NH₂NH₂·H₂O) 和乙酸酐完成。

[0386] 在一些实施例中, 所述步骤是在氮气氛下实施。

[0387] 在一些实施例中, 组合的还原 (RED) 步骤和环氨基保护 (AP) 步骤使用例如苯肼、乙醇、乙酸酐和吡啶实施。

[0388] 在一些实施例中, 组合的还原 (RED) 步骤和环氨基保护 (AP) 步骤使用例如肼水合物、乙腈、乙酸酐和三乙胺在氮气氛下实施。

[0389] 在一些实施例中, 受保护的 3, 7- 二 (双取代氨基)-10H- 吩噻嗪 (例如 N- 乙酰基 3, 7- 二 (双取代氨基)-10H- 吩噻嗪) 经受纯化步骤。

[0390] 在一些实施例中, 纯化包含添加有机溶剂 (例如甲苯) 和酸 (例如乙酸), 以溶解所述化合物, 随后进行洗涤步骤。

[0391] 在一些实施例中, 洗涤包含将水和 / 或乙酸水溶液添加到所述化合物的溶液; 搅动和 / 或加热; 和有机层的分离。

[0392] 在一些实施例中, 重复洗涤, 例如多达三次。

[0393] 在一些实施例中, 洗涤, 然后分离纯化产物。

[0394] 在一些实施例中, 纯化产物的分离包含产物的冷却、沉淀和过滤。

[0395] 结晶形式

[0396] 在一些实施例中, 本发明化合物是以结晶形式提供。

[0397] 在一些实施例中, 结晶形式是 ‘形式 A’, 如本文所述。

[0398] 在一些实施例中, 结晶形式具有图 17 中所绘示的结构, 和 \ 或特征在于附表 1 中所示的晶体数据, 和 \ 或附表 2 中所示的原子坐标和 \ 或附表 3 中所示的键长和键角, 和 \ 或附表 4 中所示的各向异性位移参数, 和 \ 或附表 5 中所示的氢坐标和各向同性位移参数。

[0399] 逆转和 / 或抑制蛋白质聚集

[0400] 本发明的一个方面是如本文所述的化合物或组合物的用途, 其用以调节 (例如, 逆转和 / 或抑制) 蛋白质聚集, 例如, 与神经变性疾病和 / 或临床痴呆相关的蛋白质的聚集。聚集可能在体外或体内, 并且可能与如下文所论述的疾病状态相关。

[0401] 因此,本发明的一个方面涉及调节(例如,逆转和/或抑制)蛋白质聚集(例如,与神经变性疾病和/或临床痴呆相关的蛋白质的聚集)的方法,包含使所述蛋白质与有效量的如本文所述的化合物或组合物接触。所述方法可以在体外或体内实施。

[0402] 类似地,本发明的一个方面涉及调节(例如,逆转和/或抑制)哺乳动物脑中的蛋白质聚集的方法,所述聚集与如本文所述的疾病状态相关,所述治疗包含向需要所述治疗的所述哺乳动物给予预防或治疗有效量的如本文所述的化合物或组合物的步骤,所述化合物或组合物是所述聚集的抑制剂。

[0403] 治疗方法

[0404] 本发明的另一方面涉及治疗方法,包含向需要治疗的患者给予预防或治疗有效量的如本文所述的化合物,优选呈医药组合物的形式。

[0405] 在治疗方法中的用途

[0406] 本发明的另一方面涉及如本文所述的化合物或组合物,用于通过治疗来治疗(例如,疾病状况)人类或动物体的方法中。

[0407] 在制造药剂中的用途

[0408] 本发明的另一方面涉及如本文所述的化合物或组合物的用途,其用以制造用于治疗(例如疾病状况)的药剂。

[0409] 在一些实施例中,药剂包含本发明化合物。

[0410] 在一些实施例中,药剂是如下文所述的组合物。

[0411] 所治疗的疾病状况 - 蛋白质聚集疾病

[0412] 本发明的化合物和组合物可用于治疗或预防蛋白质聚集疾病。

[0413] 因此,在一些实施例中,所述疾病状况是蛋白质聚集疾病,并且,例如,所述治疗是利用足以抑制与所述疾病状况相关的蛋白质的聚集的量的如本文所述的化合物或组合物。

[0414] 一般来说,蛋白质聚集是由诱导的构象聚合相互作用而产生,即,其中,蛋白质或其片段的构象变化以自传布方式产生其它(前体)蛋白质分子的模板化结合和聚集。一旦开始成核,聚集级联即可确保哪个涉及其它蛋白质分子的诱导的构象聚合,从而导致聚集物中形成大体上抗进一步蛋白质水解的毒性产物片段。认为由此形成的蛋白质聚集物为表现为神经变性、临床痴呆和其它病理性症状的疾病状态的最接近原因。

[0415] 下表列示各种疾病相关的聚集性蛋白质和对应的蛋白质聚集疾病。本发明涵盖本发明的化合物和组合物针对这些蛋白质或疾病的用途。

[0416]

蛋白质聚集疾病				
蛋白质	疾病	聚集域和/或突变	原纤维亚单位大小 (kDa)	参考文献
神经变性疾病				
朊病毒蛋白质	朊病毒疾病	遗传和散发形式	27	普鲁西纳 (Prusiner) (1998)
	(CJD、nvCJD、家族致命性失眠症、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征、库鲁病 (Kuru))	PrP-27-30; 许多突变。	27	普鲁西纳 (1998)

[0417]

蛋白质聚集疾病				
蛋白质	疾病	聚集域和/或突变	原纤维亚单位大小 (kDa)	参考文献
		原纤维形成性域 (Fibrillogenic domain): 113-120、178-191、202-218。		加塞特 (Gasset) 等 (1992)
τ 蛋白质	阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、FTDP-17、CBD、脑炎后帕金森症、皮克氏病、关岛型帕金森症与痴呆复合症	遗传和散发形式	10-12	威兹奇克等 (1988)
		截短的 τ (微管蛋白结合域) 297-391。	10-12	威兹奇克等 (1988)
		FTDP-17 中的 τ 突变。		赫顿 (Hutton) (1998)
		早老素蛋白质的许多突变。		捷克 (Czech) 等 (2000)
淀粉样 β -蛋白质	阿尔茨海默氏病、唐氏综合征	遗传和散发形式	4	格兰纳 (Glennner) 和王 (Wong), (1984)
		淀粉样 β -蛋白质; 1-42 (3)。	4	格兰纳和王, (1984)
		罕见家族中的 APP 的突变。		高特 (Goate) 等 (1991)
亨廷顿蛋白 (Huntingtin)	亨廷顿氏病 (Huntington's disease)	具有扩充的谷氨酰胺重复的蛋白质的 N 端。	40	迪菲格利亚 (DiFiglia) 等 (1997)
共济失调蛋白 (Ataxin) (1、2、3、7)	脊髓小脑共济失调 (SCA1、2、3、7)	具有扩充的谷氨酰胺重复的蛋白质。		保尔森 (Paulson) 等 (1999)
肌萎缩蛋白	齿状核红核苍白球丘脑下核萎缩症 (DRPLA)	具有扩充的谷氨酰胺重复的蛋白质。		保尔森等 (1999)
雄激素受体	脊髓延髓肌肉萎缩症	具有扩充的谷氨酰胺重复的蛋白质。		保尔森等 (1999)
神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Neuroserpin)	神经元包涵体家族性脑病 (FENIB)	神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂; S49P、S52R。	57	戴维斯 (Davis) 等 (1999)

[0418]

蛋白质聚集疾病				
蛋白质	疾病	聚集域和/或突变	原纤维亚单位大小 (kDa)	参考文献
α -突触核蛋白	帕金森氏病 (Parkinson's disease)、路易体痴呆、多系统萎缩症	遗传和散发形式	19	斯皮兰蒂尼 (Spillantini) 等 (1998), 以及 PCT/GB2007/001105
		罕见常染色体显性 PD 家族中的 A53T、A30P。		波利摩罗普洛斯 (Polymeropoulos) 等 (1997)
TDP-43	FTLD-TDP	若干 TDP-43 突变	10-43	麦肯锡 (Mackenzie) 等 (2010)
	肌萎缩侧索硬化	若干 TDP-43 突变	10-43	麦肯锡等 (2010)
半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C	遗传性脑血管病 (冰岛)	小于 10 个残基的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; L68Q。	12-13	亚伯拉罕森 (Abrahamson) 等 (1992)
超氧化物歧化酶 1	肌萎缩侧索硬化	SOD1 突变。	16	柴田 (Shibata) 等 (1996)
非神经变性疾病				
血红蛋白	镰状细胞贫血	血红蛋白 β 链(S)。		卡瑞尔 (Carrell) 和古坡土 (Gooptu) (1998)
	包涵体溶血	许多突变。		
丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Serpin)	α 1-抗胰蛋白酶缺乏 (气肿、肝硬化)	突变		洛马斯 (Lomas) 等 (1992)
	抗凝血酶缺乏 (血栓栓塞性疾病)	突变		卡瑞尔和古坡土 (1998)
	C1-抑制剂缺乏 (血管性水肿)	突变		卡瑞尔和古坡土 (1998)
免疫球蛋白轻链	浆细胞恶液质病 (原发性系统性淀粉样变性)	轻链或片段。	0.5-25	韦斯特马克 (Westermarck) 等 (1985)
血清淀粉样 A	反应性继发性系统性 AA 淀粉样变性	76 残基片段 (关键残基 2-12)。	4.5-7.5	韦斯特马克 (1985)
	慢性炎症性疾病			
转甲状腺素蛋白	家族性淀粉样多发性神经病 (系统性; FAP I)	解离成构象单体变体的四聚体。	10-14	古斯塔夫松 (Gustavsson) 等 (1991)

[0419]

蛋白质聚集疾病				
蛋白质	疾病	聚集域和/或突变	原纤维亚单位大小 (kDa)	参考文献
		许多突变 (与淀粉体无关的一些; 若干不同类型的疾病)。		
	老年性心脏淀粉样变性	正常转甲状腺素蛋白	10-14	古斯塔夫松等 (1991)
凝溶胶蛋白 (Gelsolin)	家族性淀粉样变性-芬兰型 (FAP IV)	D187Q 导致截短的 173-225/243 (关键残基 182-192)。	9.5	莫里 (Maury) 和鲍曼 (Baumann) (1990)
β 2-微球蛋白	血液透析淀粉样变性	β 2-微球蛋白	12-25	戈瑞维克 (Gorevic) 等 (1985)
	前列腺性淀粉样病 (Prostatic amyloid)			
载脂蛋白 AI	家族性淀粉样多发性神经病 (系统性; FAP III)	N 端 83-93 残基; G26R、W50R、L60R	9	布斯 (Booth) 等 (1997)
溶菌酶	家族性内脏淀粉样变性	溶菌酶或片段 (具有或不具有 I56T、D67H)	14	皮普斯 (Pepys) 等 (1993)
淀粉素 (胰岛淀粉样多肽)	II 型糖尿病 (NIDDM)	片段 (20-29 个的关键核心); 无突变	3.9	韦斯特马克 (1990)
纤维蛋白原 α -链	遗传性肾淀粉样变性	纤维蛋白原片段	7-10	上道 (Uemichi) 等 (1992)
原降钙素	甲状腺髓样癌	降钙素片段	3.4	斯莱滕 (Sletten) 等 (1976)
心钠素	心脏淀粉样变性	ANF, 无突变体	3.5	约翰松 (Johansson) 等 (1987)
胰岛素	注射局限性淀粉样变性	胰岛素		迪施 (Dische) 等 (1988)
多种蛋白质	包涵体肌炎	β -淀粉样蛋白、 τ 、泛素、ApoE 和早老素-1		阿什肯纳 (Askenas) 等 (2009)
形成淀粉样蛋白的其它蛋白质	(体外)	其它蛋白质		奇蒂 (Chiti) 等 (1999)

[0420] 如 W002 / 055720、W02007 / 110630 和 W02007 / 110627 中所述,二氨基吩噻嗪可用于抑制所述蛋白质聚集性疾病。

[0421] 因此,应当了解,除非上下文另有要求,否则关于 τ 蛋白质或 τ -样蛋白质 (例如, MAP2; 参见下文) 的实施例的描述应当视为同样适用于本文所论述的其它蛋白质 (例

如, β -淀粉样蛋白、突触核蛋白、朊蛋白等) 或可能因域的构象变化而开始或经受类似的病理性聚集的其它蛋白质, 所述域的构象变化对于聚集的传布至关重要, 或赋予由此形成的聚集体以蛋白质水解稳定性(参见例如威兹奇克等的文章, “阿尔茨海默氏病神经生物学”, 第2版, 2000, 道伯恩·D 和艾伦·S·J 编辑, 分子与细胞神经生物学系列, 生物科学出版社, 牛津)。所有所述蛋白质在本文中都可以称作“聚集性疾病蛋白质”。

[0422] 同样, 在本文中提及“ τ - τ 聚集”等等时, 也可以将这视为可适用于其它“聚集性蛋白质聚集”, 例如 β -淀粉样蛋白聚集、朊蛋白聚集、突触核蛋白聚集等。这同样适用于“ τ 蛋白质水解降解”等。

[0423] 优选聚集性疾病蛋白质

[0424] 本发明的优选实施例是基于 τ 蛋白质。如本文所用, 术语“ τ 蛋白质”一般是指 τ 蛋白质家族的任何蛋白质。将 τ 蛋白质描述为在重复的组装和拆分循环期间与微管共同纯化的更大数量的蛋白质家族中的一员(参见例如舍兰斯基 (Shelanski) 等, 1973, 美国国家科学院院刊, 第70卷, 第765-768页) 并且称为微管相关蛋白质 (MAP)。 τ 家族成员共享以下部分的公共特征: 特征性 N 端区段、插入 N 端区段中的约 50 个氨基酸的序列(其在脑中受到发育调节)、由 31-32 个氨基酸的 3 或 4 个串联重复组成的特征性串联重复区, 和 C 端尾。

[0425] MAP2 是体树突状隔室中主要的微管相关蛋白(参见例如马特斯·A (Matus, A.), “微管”[海姆斯 (Hyams) 和洛伊德 (Lloyd) 编辑], 第155-166页, 约翰威利父子出版公司, 美国纽约)。MAP2 亚型与 τ 蛋白质在串联重复区几乎相同, 但在 N 端域的序列和范围二者上都显著不同(参见例如金德勒 (Kindler) 和加纳 (Garner), 1994, 分子水平脑研究 (Mol. Brain Res.), 第26卷, 第218-224页)。然而, 串联重复区中的聚集并不对 τ 重复域具有选择性。因此, 应当了解, 本文中的任何与 τ 蛋白质或 τ - τ 聚集有关的论述都应当视为也涉及 τ -MAP2 聚集、MAP2-MAP2 聚集, 等等。

[0426] 在一些实施例中, 所述蛋白质是 τ 蛋白质。

[0427] 在一些实施例中, 所述蛋白质是突触核蛋白, 例如, α - 或 β - 突触核蛋白。

[0428] 在一些实施例中, 所述蛋白质是 TDP-43。

[0429] TAR DNA- 结合蛋白质 43 (TDP-43) 是由染色体 1p36.2 上的 TARDBP 编码的 414 个氨基酸蛋白质。所述蛋白质高度保守、广泛地表达并且主要局限于细胞核, 但可以在细胞核与细胞质之间穿梭(麦肯锡等 2010)。它参与转录和剪接调节并且可能在诸如以下的其它过程中具有作用: 微小 RNA 加工、细胞凋亡、细胞分裂、信使 RNA 的稳定、神经元可塑性的调节和树突完整性的维持。此外, 自 2006 年以来, 已经积累了大量证据来支持肌萎缩侧索硬化 (ALS) 中 TDP-43 毒性功能获得假设。TDP-43 是固有的具有聚集倾向的蛋白质, 且体外形成的聚集物的超微结构类似于在 ALS 患者中的变性神经元中见到的 TDP-43 沉积物(约翰逊 (Johnson) 等 2009)。约翰逊等 (2008) 展示, 当 TDP-43 在酵母菌模型中过表达时, 只有聚集形式有毒。若干体外研究已经显示, TDP-43 的 C 端片段比全长 TDP-43 更有可能形成变得泛素化且对细胞有毒的、不溶性细胞质的聚集体(荒井 (Arai) 等 2010; 伊高兹 (Igaz) 等 2009; 野中 (Nonaka) 等 2009; 张 (Zhang) 等 2009)。尽管野中等 (2009) 提出这些细胞质的聚集体结合内源性全长蛋白质, 使其从细胞核耗尽, 但张等 (2009) 发现正常核表达的保留, 表明所述聚集物的单纯毒性效应。杨 (Yang) 等 (2010) 已经描述了全长 TDP-43 在培

养中的 NSC34 运动神经元的 TDP-43 的 C- 和 N 端片段的聚集物内的捕获。因所述截短的片段的存在而受到损害的轴突生长物 (Neurite outgrowth) 可以通过全长蛋白质的过表达来补救。尽管还没有确定轴突生长物体内的作用, 但此模型将支持野中和同事关于 TDP-43 聚集在 ALS 致病机理中的作用的提议。

[0430] 已经再三地报道了, 细胞培养物中的突变体 TDP-43 表达导致 C 端片段的生成增加, 细胞质的聚集和毒性效应甚至大于野生型蛋白质 (卡巴什 (Kabashi) 等 2008 ; 斯瑞德哈兰 (Sreedharan) 等 2008 ; 约翰逊等 2009 ; 野中等 2009 ; 荒井等 2010 ; 巴马达 (Barmarda) 等 2010 ; 卡巴什等 2010)。

[0431] 当蛋白质是 τ 蛋白质时, 在本发明的一些实施例中, 提供抑制哺乳动物脑中产生蛋白质聚集物 (例如呈成对螺旋细丝 (PHF) 形式, 任选地呈神经原纤维缠结 (NFT) 形式) 的方法, 所述治疗如上文所述。

[0432] 优选适应症 - 蛋白质聚集疾病

[0433] 值得注意的是, 这种疾病不只有 τ 蛋白质 (和异常功能或其加工) 可以在其中起作用的阿尔茨海默氏病 (AD)。诸如皮克氏病和进行性核上性麻痹 (PSP) 等的神经变性疾病的发病机理似乎也分别与病理性截短的 τ 聚集物在新皮质的齿状回和星形锥体细胞中的积聚相关联。其它痴呆包括额颞痴呆 (FTD) ; 连锁于 17 号染色体的伴帕金森症的 FTD (FTDP-17) ; 脱抑制 - 痴呆 - 帕金森症 - 肌萎缩复合症 (DDPAC) ; 苍白球 - 脑桥 - 黑质变性 (PPND) ; 关岛 - ALS 综合征 ; 苍白球 - 黑质 - 吕伊斯体 (luisian) 变性 (PNLD) ; 皮质 - 基底节变性 (CBD) 和其它 (参见例如威兹奇克等的文章, “阿尔茨海默氏病神经生物学”, 第 2 版, 2000, 道伯恩 · D 和艾伦 · S · J 编辑, 分子与细胞神经生物学系列, 生物科学出版社, 牛津 ; 尤其是表 5. 1)。所有这些特征主要或部分在于异常 τ 聚集的疾病, 其在本文中称作 “ τ 蛋白病变”。

[0434] 因此, 在一些实施例中, 疾病状况是 τ 蛋白病变。

[0435] 在一些实施例中, 疾病状况是神经变性 τ 蛋白病变。

[0436] 在一些实施例中, 疾病状况选自阿尔茨海默氏病 (AD)、皮克氏病、进行性核上性麻痹 (PSP)、额颞痴呆 (FTD)、连锁于 17 号染色体的伴帕金森症的 FTD (FTDP17)、额颞叶变性 (FTLD) 综合征 ; 脱抑制 - 痴呆 - 帕金森症 - 肌萎缩复合症 (DDPAC)、苍白球 - 脑桥 - 黑质变性 (PPND)、关岛 - ALS 综合征、苍白球黑质吕伊斯体变性 (PNLD)、皮质 - 基底节变性 (CBD)、嗜银颗粒性痴呆 (AgD)、拳击员痴呆 (DP) 或慢性创伤性脑病变 (CTE)、唐氏综合征 (DS)、路易体痴呆 (DLB)、亚急性硬化性全脑炎 (SSPE)、MCI、C 型尼曼 - 皮克病 (Niemann-Pick disease, type C) (NPC)、B 型圣菲利波综合征 (Sanfilippo syndrome type B) (粘多糖累积病 III B)、或肌强直性营养不良 (DM)、DM1 或 DM2、或慢性创伤性脑病变 (CTE)。

[0437] 在一些实施例中, 疾病状况是具有 τ 病理的溶酶体贮积症。NPC 是由影响胆固醇代谢的基因 NPC1 突变引起 (拉乌 (Love) 等 1995), 并且 B 型圣菲利波综合征是由存在硫酸肝素的溶酶体贮积的基因 NAGLU 突变引起 (奥米 (Ohmi) 等 2009)。在这些溶酶体贮积症中, 观察到 τ 病状且对它的治疗可以减慢所述疾病的进展。其它溶酶体贮积症的特征也可以在于 τ 的积聚。

[0438] 吩噻嗪二胺鎓盐在治疗帕金森氏病和 MCI 中的用途在 PCT / GB2007 / 001105 和 PCT / GB2008 / 002066 中进行了更详细地描述。

[0439] 在一些实施例中,疾病状况是帕金森氏病、MCI 或阿尔茨海默氏病。

[0440] 在一些实施例中,疾病状况是亨廷顿氏病或其它多聚谷氨酰胺疾病,例如脊髓延髓肌肉萎缩症(或肯尼迪病(Kennedy disease))和齿状核红核苍白球丘脑下核萎缩症和各种脊髓小脑共济失调。

[0441] 在一些实施例中,疾病状况是FTLD 综合征(其可以例如为 τ 蛋白病变或 TDP-43 蛋白质病变,参见下文)。

[0442] 在一些实施例中,疾病状况是 PSP 或 ALS。

[0443] 在一些实施例中,治疗(例如,神经变性 τ 蛋白病变(例如,阿尔茨海默氏病)的治疗)可以任选地与一种或多种其它药剂组合,例如,一种或多种胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐(Donepezil)(还称为 Aricept™)、卡巴拉汀(Rivastigmine)(还称为 Exelon™)、加兰他敏(Galantamine)(还称为 Reminyl™)、NMDA 受体拮抗剂(例如美金刚(Memantine)(还称为 Ebixa™、Namenda™)、毒蕈碱受体激动剂和/或导致 β -淀粉样蛋白生成增多的淀粉样前体蛋白质加工的抑制剂)。

[0444] TDP-43 蛋白质病变包括肌萎缩侧索硬化(ALS;ALS-TDP)和额颞叶变性(FTLD-TDP)。

[0445] TDP-43 在 ALS 神经变性和其它神经变性疾病中的作用已经在若干最近的出版物中进行了综述(陈-普洛特金(Chen-Plotkin)等 2010;让德隆(Gendron)等 2010;格斯尔(Geser)等 2010;麦肯锡等人 2010)。

[0446] ALS 是一种神经变性疾病,特征在于进行性麻痹和肌萎缩、随后发生的在初级运动皮层、脑干和脊髓中的上和下运动神经元两者的变性。有时将它称作运动神经元疾病(MND),但存在除 ALS 以外的影响或者上运动神经元或者下运动神经元的疾病。明确的诊断需要具有不能通过任何其它疾病过程解释的明显临床进展证据的、在延髓、胳膊和腿部肌肉组织中的上和下运动神经元征候(维吉塞凯拉(Wijesekera)和利(Leigh)2009)。

[0447] 尽管大多数情况是 ALS-TDP,但仍然存在病理性蛋白质不同于 TDP-43 的其它情况。错误折叠的 SOD1 是具有 SOD1 突变的 ALS 中的泛素阳性包涵体中的病理性蛋白质(斯珊拉曼(Seetharaman)等 2009),并且在家族性 ALS 的极小亚组(约 3-4%)中,由于 FUS 中的突变(在肉瘤蛋白质中融合),因此泛素化病理性蛋白质是 FUS(万斯(Vance)等 2009;布莱尔(Blair)等 2010)。与 TDP-43 一样,FUS 似乎在细胞核-细胞质的穿梭中非常重要,尽管对于受损核输入 FUS 的方式仍不清楚。从麦肯锡等(2010)派生的一种新的 ALS 分子分类反映了不同亚型中的独特的潜在病理性机理(参见下表)。

[0448] ALS 的新的分子分类(自麦肯锡等 2010 修改)。在大多数情况下,TDP-43 是在 ALS 中发现的病理性泛素化蛋白质。

[0449]

ALS 中的泛素阳性包涵体			
泛素化疾病蛋白质	TDP-43	FUS	SOD1
临床-病理亚型	ALS-TDP	ALS-FUS	ALS-SOD1
相关基因型	<i>TARDBP</i>	<i>FUS</i>	<i>SOD1</i>
ALS 情况的频率	常见	罕见	罕见

[0450] 肌萎缩侧索硬化被视为疾病分类实体已经有几乎一个半世纪,并且其被视为 ICD10,并被分类为 ICD10(G12.2) 中的 MND 的亚型。可以获得对 ALS 有用的、与沙可 (Charcot) 的原始描述几乎没有差异的可靠临床诊断,并且反映潜在分子病理学的神经病理学性准则也已经被承认。

[0451] 尽管 ALS 在病理学上被分类为三个亚群:ALS-TDP、ALS-SOD1 和 ALS-FUS,但后两种情况非常罕见。迄今为止最大型的研究显示,所有散发性 ALS 情况都具有 TDP-43 病理(麦肯锡等 2007)。只有约 5% 的 ALS 是家族性的(伯恩 (Byrne) 等 2010),并且 SOD1 的突变(FALS 中发现的最常见突变)占 12-23% 的情况(安德森 (Andersen) 等 2006)。SOD1 还可能牵涉到 2-7% 的 SALS。FUS 的突变似乎非常少见,只占 FALS 的约 3-4% (布莱尔等 2010)。因此,能够可靠地预测,SALS 的临床情况将具有基于 TDP-43 的病理。类似地,由于占约 4% 的情况的 TDP-43 突变,能够在 FALS 中被可靠地预测该病理(麦肯锡等 2010)。也已经报道,具有以下突变的 ALS 与 TDP-43 阳性病理相关:占 FALS 1-2% 的 VCP (约翰逊等 2010)、ANG (萨亨 (Seilhean) 等 2009) 和 CHM2B (考克斯 (Cox) 等 2010)。尽管尚未发现 SOD1、FUS 和 ATXN2 突变与 TDP-43 阳性聚集物相关,但已经报道,TDP-43 与推定起因于这些突变的病理过程有关(东 (Higashi) 等 2010;令 (Ling) 等 2010;埃尔登 (Elden) 等 2010)。

[0452] 因此确定,TDP-43 在绝大多数 SALS 情况的发病机理中具有重要且可能核心的作用,并且可能与相当大比例的 FALS 的发病机理有关。现在广泛地将 ALS 视为 TDP-43 蛋白质病变(诺伊曼 (Neumann) 等 2009),并且许多体外和体内研究为以下假设提供支持:毒性功能获得因 TDP-43 聚集而导致所述疾病的至少部分神经毒性。

[0453] FTLD 综合征是徐发性、不可阻挡的进行性、神经变性病况,在中年晚期出现发作高峰。在一级亲属中经常有类似病症的阳性家族史。

[0454] 行为变异性 FTD 的特征在于早期社会和人际功能的显著变化,经常伴有重复性行为模式和饮食模式变化。在语义性痴呆中,虽然言语流畅,但存在显著的找词问题,并且在认知评估上,目标知识退化并且对单个词的理解力受损。进行性非流利性失语表现为运动性言语问题和语法欠缺的组合。这三种 FTLD 综合征的核心临床诊断特征示于下表和内亚里 (Neary) 等 (1998) 中的完全准则中。

[0455] FTLD 综合征的临床特点和核心诊断特征

[0456]

FTLD 综合征-临床特点	核心诊断特征
<p>额颞痴呆 性格变化和混乱的社会行为是疾病进程开始和自始至终的显著特征。知觉、空间技能、运用 (praxis) 和记忆的工具性功能在未受损的、或被相对较好地保持。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 徐发并且逐渐进展 2. 早期社会人际行为的衰退 3. 早期个人行为调节受损 4. 早期情感迟钝 5. 早期自知力丧失
<p>语义性痴呆 语义障碍 (对词义和/或物体特性的理解受损) 是疾病进程开始和自始至终的显著特征。认知的其它方面, 包括自传式记忆, 是未受损的或被相对较好地保持。</p>	<p>A) 徐发并且逐渐进展 B) 语言障碍, 特征在于</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 进行性、流畅性空洞言语 2. 词义的丧失, 表现为命名和理解受损 3. 语义性言语错乱和/或 4. 知觉障碍, 特征在于 <p>1. 面容失认症: 对熟悉面容特性的识别受损和/或 2. 联想性失认症: 对物体特性的识别受损</p> <p>C) 保持知觉匹配和图形再现 D) 保持单个词的重复 E) 保持大声朗读和根据口述书写拼写规则的词的能力</p>
<p>进行性非流畅性失语 表达性语言障碍是疾病进程开始和自始至终的显著特征。认知的其它方面是未受损的或被相对较好地保持。</p>	<p>A) 徐发并且逐渐进展 B) 具有以下中的至少一项的非流畅性自发性言语: 语法缺失、误音型言语错误或命名障碍</p>

[0457] 在发现 TDP-43 阳性包涵体表征 ALS 和 FTLD-TDP (诺伊曼等 2006) 后, 很快鉴别出 ALS 的家族性和散发性情况中 TARDBP 基因的错义突变 (吉特科 (Gitcho) 等 2008; 斯瑞德哈兰等, 2008)。到目前为止, 已经在全世界 79 个家谱无关的家族中报道了 38 个不同的 TARDBP 突变 (麦肯锡等 2010)。TARDBP 突变占有家族性 ALS 情况的约 4% 和散发性 ALS 情况的约 1.5%。

[0458] 截至 2010 年 12 月, 已经鉴别出 13 个与家族性和散发性 ALS 相关的基因突变。已经证实 ALS 与 5 个其它染色体基因座的连锁, 但目前为止, 尚未鉴别出具体的突变。

[0459] 用于 TDP-43 蛋白质病变的甲基鸟嘌呤 (MT)

[0460] MT 具有靶向细胞中的 TDP-43 蛋白质聚集并可减少所述聚集的作用模式, 所述蛋白质聚集是绝大多数家族性和散发性 ALS 的病理性特征并且也是 FTLD-P 所特有的。

[0461] 另外,实验室数据显示,甲基息奥啉抑制 SH-SY5Y 细胞中形成 TDP-43 聚集物。在用 0.05 μM MT 治疗后, TDP-43 聚集物的数量减少了 50%。这些发现通过免疫印迹分析得到了确认(山下(Yamashita)等 2009)。

[0462] 因此,本发明的化合物和组合物可以用于治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)和额颞叶变性(FTLD)。

[0463] 用于亨廷顿氏病和多聚谷氨酰胺疾病的甲基息奥啉(MT)

[0464] MT 能够减少细胞中的多聚谷氨酰胺蛋白质聚集,所述聚集是亨廷顿氏病的病理学特征。亨廷顿氏病是定位于亨廷顿蛋白 N 端的经翻译的 CAG 重复的扩增引起的。野生型染色体含有 6-34 个重复,而在亨廷顿氏病中,染色体含有 36-121 个重复。疾病的发作年龄与编码所述蛋白质内聚谷氨酰胺重复的 CAG 段的长度反向相关联。

[0465] 实验室数据显示,甲基息奥啉抑制斑马鱼中形成含有 102 个残基的多聚谷氨酰胺延伸的亨廷顿蛋白衍生物的聚集物(凡比博(van Beber)等 2010)。当在 0 μM 、10 μM 和 100 μM 下测试时,MT 以剂量依赖性方式防止斑马鱼中形成所述聚集物。

[0466] 因此,本发明的化合物和组合物可以用于治疗亨廷顿氏病和其它多聚谷氨酰胺疾病,例如脊髓延髓肌肉萎缩症(或肯尼迪病)和齿状核红核苍白球丘脑下核萎缩症和各种脊髓小脑共济失调(奥尔(Orr)和左格比(Zoghbi),2007)。

[0467] 线粒体性疾病和拉福拉病(Lafora Disease)

[0468] 除了骨骼肌以外,线粒体病症、特别是呼吸链疾病(RCD)中最频繁地受到影响的器官是中枢神经系统(CNS)。RCD 的 CNS 表现包含中风样发作、癫痫、偏头痛、共济失调、痉挛状态、运动障碍、精神异常、认识能力减退或甚至痴呆(线粒体性痴呆)。到目前为止,已经在 MELAS、MERRF、LHON、CPEO、KSS、MNGIE、NARP、利氏综合征和阿尔佩斯-胡滕洛赫尔病(Alpers-Huttenlocher disease)中报道了线粒体性痴呆(芬斯特雷尔(Finsterer),2009)。涉及一系列电子转移的线粒体呼吸链中有 4 种复合物。这些复合物中任一个的功能异常都可能导致继发于异常的电子传送链和随后的异常线粒体呼吸的线粒体性疾病。线粒体呼吸链的复合物 III 用于将电子转移到细胞色素 C。

[0469] 本发明的化合物和组合物还可以用于治疗与呼吸链的复合物 III 的功能缺失和/或受损相关的线粒体性疾病。所述化合物具有用作有效电子载体和/或电子转移体的能力,因为息奥啉部分具有在氧化形式与还原形式之间进行转化的低氧化还原电势。倘若复合物 III 的功能受损和/或缺乏导致线粒体性疾病,则本发明化合物还能够执行复合物 III 的电子传送和转移作用,这是因为息奥啉部分能够在氧化形式与还原形式之间穿梭,由此用作电子载体代替次优功能复合物 III,将电子转移到细胞色素 C。

[0470] 本发明的化合物和组合物还具有生成活性息奥啉部分的能力,所述活性息奥啉部分能够使错误折叠的蛋白质/氨基酸单体/低聚物转移以远离 Hsp70ADP 相关蛋白质聚集和/或重折叠途径,并且反而使这些异常折叠的蛋白质单体/低聚物改道到直接导向 Hsp70ATP 依赖性泛素-蛋白酶体系统(UPS)的途径,所述途径经由直接路径去除这些错误折叠的蛋白质/氨基酸单体/低聚物(金瓦尔(Jinwal)等 2009)。

[0471] 拉福拉病(LD)是与许多组织中不充分分支且不溶的糖原(称为葡聚糖)的逐渐积聚相关的青少年发作型常染色体隐性致命性癫痫。在脑中,葡聚糖体或拉福拉体形成于神经元中。MT 对 Hsp70ATPase 的抑制(金瓦尔等 2009)可能上调对错误折叠的蛋白质的

去除。拉福拉病主要归因于由于痢蛋白 (Laforin) 或马林 (Malin) 基因 (这两个基因都位于 6 号染色体上) 突变所致的溶酶体泛素 - 蛋白酶体系统 (UPS) 缺陷, 这产生可能加速错误折叠的 τ 蛋白质聚集的包涵体。源于受损 UPS 的继发性性线粒体损伤可能进一步抑制线粒体活性并且损害电子传送链, 从而进一步产生脂褐素并引发拉福拉病所特有的痉挛。

[0472] MT 部分可以通过抑制 Hsp70ATP 酶来分解现有的 τ 聚集物, 减少更多的 τ 积聚并提高溶酶体效率。MT 可以通过其对 Hsp70ATP 酶的抑制作用增强泛素蛋白酶体系统对 τ 单体 / 低聚物的去除, 从而减少 τ 缠结。

[0473] 因此, 本发明的化合物和组合物对治疗拉福拉病可具有实用性。

[0474] 所治疗的疾病状况 - 其它疾病状况

[0475] 在一些实施例中, 疾病状况是皮肤癌。

[0476] 在一些实施例中, 疾病状况是黑色素瘤。

[0477] 在一些实施例中, 疾病状况是病毒性、细菌性或原生动植物性疾病状况。

[0478] 在一些实施例中, (原生动植物性) 疾病状况是疟疾。治疗可以与一种或多种抗微生物剂 (例如, 氯喹和 / 或阿托伐醌 (atovaquone)) 组合。

[0479] 在一些实施例中, (病毒性) 疾病状况是由 C 型肝炎、HIV 或西尼罗病毒 (WNV) 引起的。

[0480] 其它用途

[0481] 本发明的另一方面涉及如本文所述的化合物在使试样 (例如血液或血浆试样) 中的病原体失活的方法中的用途, 包含将所述化合物引入所述试样中和使所述试样暴露于光的步骤。

[0482] 例如, 在一些实施例中, 所述方法包含将所述化合物引入所述试样中和随后使所述试样暴露于光的步骤。

[0483] 用作配体

[0484] 能够抑制 τ 蛋白质聚集的本文所述的化合物还能够用作 τ 蛋白质 (或聚集的 τ 蛋白质) 的配体或标记。因此, 在一些实施例中, 本发明化合物是 τ 蛋白质 (或聚集的 τ 蛋白质) 的配体。

[0485] 所述化合物 (配体) 可以包含、偶联至、螯合至、或以其它方式联合至其他化学基团, 例如稳定和不稳定的可检测同位素、放射性同位素、发射正电子的原子、磁共振标记、染料、荧光标记物、抗原组、治疗性部分或任何其他可以辅助预测、诊断或治疗应用的部分。

[0486] 例如, 在一些实施例中, 所述化合物如本文所定义, 但具有以下额外限制: 所述化合物包含、偶联至、或以其他方式联合至一种或多种 (例如, 1 种、2 种、3 种、4 种等) 可检测标记, 例如同位素、放射性同位素、发射正电子的原子、磁共振标记、染料、荧光标记物、抗原组或治疗性部分。

[0487] 在一些实施例中, 所述化合物是配体以及标记, 例如, τ 蛋白质 (或聚集的 τ 蛋白质) 的标记, 所述化合物包含、偶联至、螯合至、或以其他方式联合至一种或多种 (例如, 1 种、2 种、3 种、4 种等) 可检测标记,。

[0488] 例如, 在一些实施例中, 所述化合物如上文所定义, 但具有以下额外限制: 所述化合物包含、偶联至、或以其他方式联合至一种或多种 (例如, 1 种、2 种、3 种、4 种等) 可检测标记。

[0489] 标记的化合物（例如，当接合到 τ 蛋白质或聚集的 τ 蛋白质时）可以通过任何适宜的手段显现或检测，并且所属领域的技术人员应当了解，可以使用如所属领域内已知的任何适宜的检测手段。

[0490] 例如，所述化合物（配体-标记）可以通过包含发射正电子的原子（例如， ^{11}C ）（例如，作为一个或多个烷基取代基（例如，甲基取代基）的碳原子）并使用如所属领域内已知的正电子发射断层摄影术（PET）检测所述化合物，来适宜地检测。

[0491] 所述 ^{11}C 标记的化合物可以通过以已知方式改编本文所述的方法来制备，所述已知方式例如与 W002 / 075318（参见其中的图 11a、11b、12）和 W02005 / 030676 中所描述的方法类似。

[0492] 因此，本发明的另一方面涉及标记 τ 蛋白质（或聚集的 τ 蛋白质）的方法，包含以下步骤：(i) 使所述 τ 蛋白质（或聚集的 τ 蛋白质）与化合物接触，所述化合物包含、偶联至、整合至、或以其他方式联合至一种或多种（例如，1 种、2 种、3 种、4 种等）可检测标记。所述化合物可以提供为如本文所述的组合物。

[0493] 本发明的另一方面涉及检测 τ 蛋白质（或聚集的 τ 蛋白质）的方法，包含以下步骤：(i) 使 τ 蛋白质（或聚集的 τ 蛋白质）与化合物接触，所述化合物包含、偶联至、整合至、或以其他方式联合至一种或多种（例如，1 种、2 种、3 种、4 种等）可检测标记；和 (ii) 检测结合到 τ 蛋白质（或聚集的 τ 蛋白质）的所述化合物的存在和 / 或量。所述化合物可以提供为如本文所述的组合物。

[0494] 本发明的另一方面涉及在相信罹患 τ 蛋白质病变的受试者中诊断或预测所述疾病的方法，包含以下步骤：(i) 向所述受试者中引入能够标记 τ 蛋白质或聚集的 τ 蛋白质、特别是 τ 蛋白质的化合物（例如，包含、偶联至、整合至、或以其他方式联合至一种或多种（例如，1 种、2 种、3 种、4 种等）可检测标记的化合物）；(ii) 测定结合到 τ 蛋白质或聚集的 τ 蛋白质的所述化合物在所述受试者的脑中的存在和 / 或量；和 (iii) 使 (ii) 中得出的测定结果与所述受试者的疾病状态相关联。所述化合物可以提供为如本文所述的组合物。

[0495] 本发明的另一方面涉及能够标记 τ 蛋白质或聚集的 τ 蛋白质的化合物（例如，包含、偶联至、整合至、或以其他方式联合至一种或多种（例如，1 种、2 种、3 种、4 种等）可检测标记的化合物），用于诊断或预测 τ 蛋白质病变的方法。所述化合物可以提供为如本文所述的组合物。

[0496] 本发明的另一方面涉及能够标记 τ 蛋白质或聚集的 τ 蛋白质、特别是 τ 蛋白质的本发明化合物（例如，包含、偶联至、整合至、或以其他方式联合至一种或多种（例如，1 种、2 种、3 种、4 种等）可检测标记的化合物）在用以制造用于诊断或预测 τ 蛋白质病变的诊断或预测试剂的方法中的用途。所述化合物可以提供为如本文所述的组合物。

[0497] 那些所属领域的技术人员应当了解，作为直接给予配体 / 标记的替代，它们能够以前体形式给予，以供通过存在于相同受试者中或给予所述相同受试者的活化剂转化成活性形式（例如，接合形式、标记形式）。

[0498] 本文所公开的配体可以作为诊断或预测方法的一部分使用。它可以用来选择供治疗的患者，或用来评价给予受试者的治疗或治疗剂（例如， τ 蛋白质聚集抑制剂）的有效性。

[0499] 治疗

[0500] 如本文所用,术语“治疗”在治疗病况的背景下,大体涉及无论是人类还是动物(例如,在兽医应用中)的治疗和疗法,其中,达成某一期望的治疗效果,例如,对病况进程的抑制,并且包括进展速率的降低、进展速率的停止、病况的消退、病况的改善和病况的治愈。还包括作为预防措施(即,预防、防止)的治疗。

[0501] 如本文所用,术语“治疗有效量”涉及当依照期望的治疗方案给予时可以有效地产生某一期望的治疗效果、与合理的效益/风险比相称的本发明化合物或包含所述化合物的材料、组合物或剂量的量。

[0502] 类似地,术语“预防有效量”涉及当依照期望的治疗方案给予时可以有效地产生某一期望的预防效果、与合理的效益/风险比相称的本发明化合物或包含所述化合物的材料、组合物或剂量的量。

[0503] 在本说明书的背景下“预防”不应理解为限定在完全成功,即完全保护或完全防止。而是,在本发明的背景下,预防是指在检测出症状性病况前执行的措施,旨在通过帮助延迟、缓解或避免所述特定病况来保持健康。

[0504] 术语“治疗”包括例如依序或同时组合两次或更多次治疗或疗法的组合治疗和疗法。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(给予有效药剂,包括例如药物、抗体(例如,如在免疫疗法中)、前药(例如,如在光动力疗法、GDEPT、ADEPT 等中);手术;辐射疗法;和基因疗法。

[0505] 例如,将利用如本文所述的化合物的治疗与一种或多种其它(例如,1种、2种、3种、4种)药剂或疗法组合,可能有益。

[0506] 特定组合应由选择剂量的医师利用他/她的一般常识和所属领域的技术人员已知的给药方案决定。

[0507] 药剂(即,如本文所述的化合物加上一种或多种其它药剂)可以同时或依序给予,并且可以以单独不同的给药方案并经由不同路径给予。例如,当依序给予时,药剂能够以紧密隔开的间隔(例如,经5-10分钟时段)或以更长时间间隔(例如,相隔1小时、2小时、3小时、4小时或更多小时,或倘若需要,相隔甚至更长时段)给予,准确剂量方案与治疗剂的性质相称。

[0508] 药剂(即,如本文所述的化合物加上一种或多种其它药剂)可以单一剂型调配在一起,或可替代的,单独的药剂可以分别地调配并且以试剂盒的形式呈现在一起,所述试剂盒可选地具有使用说明书。

[0509] 给药路径

[0510] 本发明化合物或包含它的医药组合物可以通过任何方便的给药路径给予受试者/患者,无论是全身/周围还是局部(即,在期望的作用部位)。

[0511] 给予路径包括但不限于经口(例如,通过摄入);颊;舌下;经皮(包括例如通过贴片,膏药(plaster)等);透粘膜(包括例如通过贴片,膏药等);鼻内(例如,通过鼻喷雾);眼(例如,通过滴眼剂);肺(例如,通过吸入或吸入疗法,使用例如经由喷雾器例如,经由嘴或鼻);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过阴道栓);非经肠,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心脏内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内(包括,例如,导管内注射到脑中);通过

例如经皮下或经肌内植入储积物 (depot) 或储存物 (reservoir)。

[0512] 优选组合物是如下文所更详细描述而调配的口服组合物。

[0513] 受试者 / 患者

[0514] 受试者 / 患者可以为动物、哺乳动物、有胎盘哺乳动物、啮齿动物 (例如, 豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物 (例如, 小鼠)、兔类动物 (例如, 兔)、鸟类 (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)、羊类 (例如, 绵羊)、牛科动物 (例如, 奶牛)、灵长类动物、类人猿 (例如, 猴或猿)、猴 (例如, 绒猴、狒狒)、单孔类动物 (例如鸭嘴兽)、猿 (例如, 大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿) 或人类。

[0515] 此外, 受试者 / 患者可以为其发育形式中的任一种, 例如, 胎儿。

[0516] 在一些实施例中, 受试者 / 患者是人类。

[0517] 组合物 / 调配物

[0518] 尽管本发明化合物可以单独使用 (例如, 给予), 但经常优选将它作为组合物或调配物呈现。

[0519] 因此, 本发明的另一方面提供组合物, 包含如本文所述的化合物和医药上可接受的载体或稀释剂。

[0520] 在一些实施例中, 所述组合物是包含如本文所述的化合物和医药上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的医药组合物 (例如, 调配物、制剂、药剂)。

[0521] 在一些实施例中, 所述组合物是包含至少一种如本文所述的化合物连同一种或多种那些所属领域的技术人员所熟知的其它医药上可接受的成分的医药组合物, 所述其它医药上可接受的成分包括但不限于医药上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂 (例如, 润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0522] 在一些实施例中, 所述组合物进一步包含其它活性剂, 例如, 其它治疗或预防剂。

[0523] 适宜的载体、稀释剂、赋形剂等能够在标准医药教材中找到。参见例如医药添加剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Additives), 第 2 版 (阿什·M (M. Ash) 和阿什·I 编辑), 2001 (声纳普斯信息资源公司 (Synapse Information Resources, Inc.), 恩迪科特 (Endicott), 美国纽约); 雷明顿的医药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 20 版, 利平科特、威廉斯 & 威尔金斯出版公司 (pub. Lippincott, Williams & Wilkins), 2000; 和医药赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients), 第 2 版, 1994。

[0524] 本发明的另一方面涉及制备医药组合物的方法, 包含将至少一种如本文所定义的 [¹¹C]-放射性标记的化合物连同一种或多种那些所属领域的技术人员所熟知的其它医药上可接受的成分 (例如载体、稀释剂、赋形剂等) 混合在一起。如果调配呈离散单元 (例如, 片剂等), 则每一单元都含有预定量 (剂量) 的所述化合物。

[0525] 如本文所用, 术语“医药上可接受”涉及那些在合理地医学判断范围内适用于与所述受试者 (例如, 人类) 的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、并与合理的效益 / 风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。在与调配物的其它成分相容的意义上, 每种载体、稀释剂、赋形剂等也都必须是“可接受的”。

[0526] 所述调配物可以通过药学领域内众所周知的任何方法来制备。所述方法包括使所述化合物与构成一种或多种辅助成分的载体联合的步骤。一般来说, 所述调配物是通过使

所述化合物与载体（例如，液体载体、微细固体载体等）均匀且紧密地联合并且然后（如果需要）使产物成形来制备。

[0527] 所述调配物可以经制备以提供快速或缓慢释放；立即、延迟、定时或持续释放；或其组合。

[0528] 适于非经肠给予（例如，通过注射）的调配物包括水性或非水性、等张、无热原、无菌液体（例如，溶液、悬浮液），其中，将述化合物溶解、悬浮或以其它方式提供（例如，以脂质体或其它微粒）。所述液体另外可以含有其它医药上可接受的成分，例如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂和使调配物与预期受体的血液（或另一相关体液）等张的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等等。用于所述调配物的适宜等张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。通常，液体中的化合物的浓度是约 1ng/ml 到约 10 μg / ml，例如约 10ng / ml 到约 1 μg/ml。所述调配物可以存在于单位剂量或多剂量的密封容器（例如，安瓿和小瓶）中，并且可以储存在冷冻干燥（冻干）的条件下，只需要在使用前立即添加无菌液体载体，例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0529] 一些优选调配物的实例

[0530] 本发明的一个方面涉及剂量单元（例如，医药片剂或胶囊），包含 20mg 到 300mg 的如本文所述的化合物（例如，通过如本文所述的方法获得，或能够通过如本文所述的方法获得；具有如本文所述的纯度；等）和医药上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0531] 在一些实施例中，剂量单元是片剂。

[0532] 在一些实施例中，剂量单元是胶囊。

[0533] 在一些实施例中，所述胶囊是明胶胶囊。

[0534] 在一些实施例中，所述胶囊是 HPMC（羟丙基甲基纤维素）胶囊。

[0535] 在一些实施例中，量是 30mg 到 200mg。

[0536] 在一些实施例中，量是约 30mg。

[0537] 在一些实施例中，量是约 60mg。

[0538] 在一些实施例中，量是约 100mg。

[0539] 在一些实施例中，量是约 150mg。

[0540] 在一些实施例中，量是约 200mg。

[0541] 在本说明书通篇内，例如如上文所陈述的，剂量的量可以指化合物本身的量也可以指含于剂量单元中的游离碱当量的量（即 LMT 部分的量）。本发明明确地公开了这些替代形式。

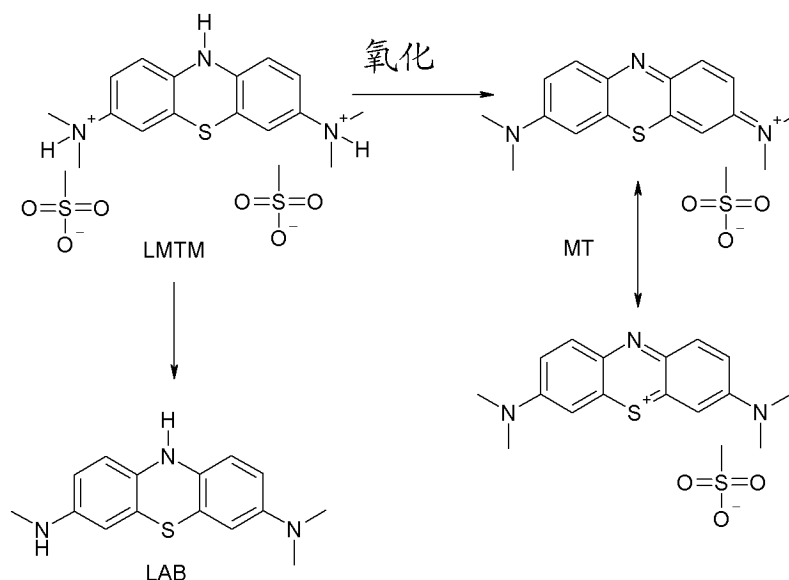
[0542] 在一些实施例中，医药上可接受的载体、稀释剂或赋形剂是或包含甘油酯（例如，Gelucire 44/14®；月桂酰基聚乙二醇-32 甘油酯，欧洲药典（PhEur），美国药典（USP））和胶体二氧化硅（例如，2% Aerosil 200®；胶体二氧化硅 PhEur，USP）中的一种或两种。

[0543] 新颖调配物 - 固体剂型

[0544] 一般用于片剂调配和膜包衣的工艺在干燥过程期间需要使用伴随低湿度的加热。

[0545] LMTM 和其它无色 - 甲基噻啉（thionium）盐可能易于氧化成甲基息奥啉部分（MT）和降解成例如 L 天蓝（Azure）B（LAB）（参见以下方案）：

[0546]



[0547] 对于易于氧化（如上文所解释）的诸如 LMTM 等材料来说，常规调配工艺可能因此导致降解且因此可能导致产物性能的不稳定性。

[0548] 因此，本发明的调配物背后的原理是提供一种通过直接的片剂压缩技术或通过其它独特的压片技术并且通过囊封制造含有作为活性物质的无色 - 甲基噻啉盐（例如双（甲磺酸盐））(LMTM) 的压缩的医药调配物和胶囊的方法，其中，所述活性物质大体上以稳定形式存在。

[0549] 用于制备固体剂型的最常用方法是湿法造粒（还称为湿式造粒）。这涉及将造粒流体添加到粉末。造粒流体可以为水或挥发性足以在随后通过干燥去除的某一其它溶剂。造粒流体还可能包括粘合剂。在去除溶剂后，研磨所得团块。

[0550] 湿法造粒通常优于直接压缩，因为湿法造粒更有可能克服任何与调配物中各种成分的物理特性相关的问题。湿法造粒提供具有获得可接受的固体剂型必需的所需流动和粘着性质的材料。利用湿法造粒通常可以改进固体剂型的含量均匀度，因为所有颗粒一般都含有相同量的药物。还避免了药物与赋形剂的分离。

[0551] 在直接压缩中，不预先造粒，而将待压缩组合物的单独组分混合，并随后直接压缩。虽然这似乎是简洁且简单的工艺，但通过这种工艺可能难以获得在商业上可用的、具有足够强度并且还在给予后足够快速地崩解的片剂。此外，许多活性物质不能通过直接压缩来处理，这是因为它们在没有造粒步骤的情况下不能被压缩。

[0552] 现在已经吃惊地发现，在制造和储存期间，本发明化合物在干式压缩的固体剂型（例如片剂）中稳定，并且所形成的降解产物（例如 L 天蓝 B (LAB) 和甲基息奥啉 (MT)）的量能够控制在规格内（例如，LAB 小于 2% 和 MT 小于 12%）。

[0553] 这与例如当通过常规湿法造粒工艺处理时的 LMTM 的性质形成对比。不希望受限于理论，在常规湿法造粒工艺中，LMTM 例如可能极不稳定，并且可能形成大量 LAB 和 MT。

[0554] 因此，本发明的一个方面提供一种呈固体剂型的包含本发明化合物的医药组合物。所述组合物优选进一步包含至少一种适于干式压缩的稀释剂。所述医药组合物的特征在于所述化合物以大体上稳定的形式存在。

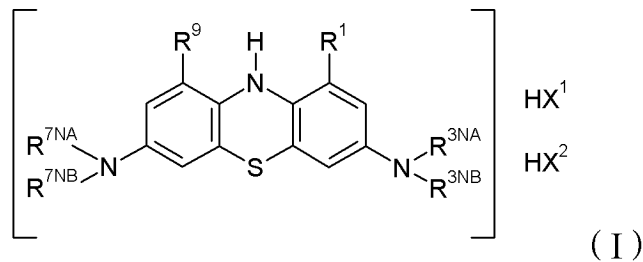
[0555] 本发明的另一方面提供一种自由流动的粘着粉末，包含本发明化合物和至少一种适于干式压缩的稀释剂和任选的一种或多种其它赋形剂，所述粉末能够压缩成固体剂型。

[0556] 本文中的这些组合物和调配物最初是关于本发明的双(磺酸)盐、特定来说 LMTM 来描述的。然而,本发明调配方法的优点同样适用于无色-甲基噻啉家族的盐的其它成员。

[0557] 例如,本文所述的调配物也适用于 W02007 / 110627(维斯塔实验室有限公司)中公开的 3,7-二氨基-10H-吩噻嗪鎓盐,这些盐在上文中进行了简要论述。它们包括无色-甲基噻啉双(氢溴酸盐)(LMT. 2HBr, LMTB)和无色-甲基噻啉双(盐酸盐)(LMT. 2HCl, LMTC)。

[0558] 因此,在更广泛的方面,本发明提供如本文所述的固体剂型的、包含下式 I 化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐、溶剂化物或水合物:

[0559]



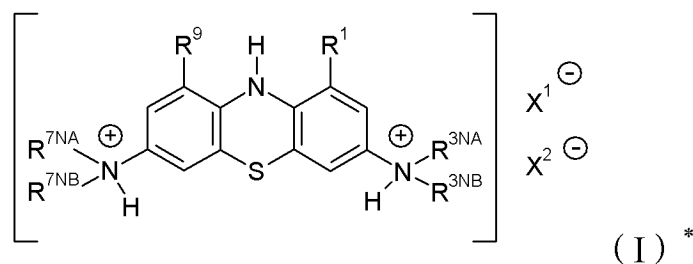
[0560] 其中:

[0561] R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 和 R^{7NB} 如前文所定义;

[0562] 且其中, HX^1 和 HX^2 中的每一个独立地为质子酸。

[0563] 为了完整,应当注意,如所属领域的技术人员可以理解的,能够将上式等同写成:

[0564]



[0565] 其中, X^1 和 X^2 是相应的抗衡离子。

[0566] 优选地, X^1 和 X^2 独立地为磺酸根(例如烷基磺酸根或芳基磺酸根,例如如上文所定义的 $R^A SO_3^-$ 或 $R^B SO_3^-$)或卤离子(Cl⁻、Br⁻、I⁻)。换句话说, HX^1 和 HX^2 优选独立地为磺酸($R^A SO_3 H$ 、 $R^B SO_3 H$)或氢卤化物(HCl、HBr、HI)。

[0567] 如下文所用,术语‘活性成分’是指相关的无色(甲基噻啉)盐。换句话说,它是指式(I)的化合物,例如本发明化合物,例如 LMTM。

[0568] 本发明的另一方面提供一种通过干式压缩方法制造所述医药组合物的方法。所述方法优选包含将活性化合物与至少一种适于干式压缩的稀释剂和任选地一种或多种其它赋形剂的紧密粉末混合物干式压缩。

[0569] 在一些实施例中,所述方法包含直接压缩。

[0570] 在一些实施例中,所述方法包含简单直接压缩。

[0571] 在一些实施例中,所述方法包含干式造粒。

[0572] 在一些实施例中,所述方法包含对赋形剂的湿式造粒、随后在颗粒外添加活性成分。

[0573] 根据本发明的固体剂型有利地展现活性成分（本发明化合物—例如 LMTM）的长期的化学和物理稳定性。根据本发明的医药组合物甚至在长期储存后仍具有快速溶解速率。

[0574] 在本上下文中，活性成分的“大体上稳定”的形态意指在调配过程期间或在受调配产物储存时不会反应而以任何显著程度形成诸如氧化杂质或其它降解产物等的杂质的形态。

[0575] 因此，在本上下文中，它可以指含有例如小于 20% w / w、小于 15% w / w 或小于 10% w / w 的氧化杂质或其它降解产物的材料。换句话说，所述材料含有至少 80% w / w、至少 85% w / w 或至少 90% w / w 的呈其最初（未反应）形式的纯活性成分。

[0576] 在一些实施例中，含有活性成分的材料可以含有例如小于 20% w / w、小于 15% w / w、小于 12% w / w 或小于 10% w / w 的 MT。在一些实施例中，材料可能含有例如小于 5% w / w、小于 3% w / w 或小于 2% w / w 的 LAB。

[0577] 在本发明上下文中，“稳定”片剂是在温度和湿度的受控条件下延长储存后保持大体上稳定的片剂。稳定性测试可以利用直接暴露于所选环境条件的固体剂型或利用容纳于包装内的固体剂型实施。

[0578] 活性成分的含量

[0579] 未经包衣的组合物中活性成分的量通常超过约 10% w / w，但可以超过 20% 或超过 30% w / w。片剂调配物中活性成分的量通常小于约 70% w / w 并且一般小于 60% 或小于 50% w / w。因此，通常，未经包衣的片剂核心组合物中活性成分的量约为 10% w / w（或 20% 或 30%）到约 70% w / w（或 60% 或 50%）。倘若如下文所述将包衣施加到组合物上，则会增加组合物的总重量并因此稍微降低活性成分在总体组合物中的百分比。

[0580] 稀释剂

[0581] 活性成分可能并非固有地可压缩并且因此可能需要添加适宜稀释剂以辅助压缩。

[0582] 因此，本发明的医药组合物通常包含至少 15% w / w、更通常至少 20% w / w、至少 30% w / w、至少 40% w / w 或至少 50% w / w 的稀释剂。

[0583] 可使用的稀释剂包括以下的一种或多种：微晶纤维素、乳糖、甘露醇、钙盐（例如磷酸氢钙、硫酸钙和碳酸钙）和糖（例如乳糖、蔗糖、右旋糖和麦芽糖糊精）。

[0584] 优选稀释剂是微晶纤维素、乳糖和甘露醇。乳糖和甘露醇的喷雾干燥形式是那些用于直接压缩或干式造粒技术的化合物特别适宜的形式。

[0585] 已经意外地发现，当用干式压缩稀释剂（例如微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖、无水乳糖和甘露醇中的一种或多种）调配如本文所述的活性成分（例如本发明的化合物，例如 LMTM）时，在活性成分保持化学稳定甚至在延长储存后仍保持化学稳定的意义上，所得固体剂型是稳定的。

[0586] 因此，本发明提供制备低、中或高剂量片剂（例如低、中或高剂量 LMTM 片剂）的方法，所述片剂是稳定的且具有良好的溶解曲线、可接受的硬度和抗剥蚀性、以及短的崩解时间。

[0587] 本发明组合物的溶解

[0588] 本发明人还已经吃惊地发现，本文所述的独特的固体剂型提供极快速的溶解速率。

[0589] 如上文所解释并且不希望受限于理论，认为活性甲基息奥啉（MT）部分可以优选

从胃和 / 或上胃肠道 (GI tract) 中吸收。因此,无色 (甲基息奥汀) 盐的快速崩解和快速溶解调配物将是有益的,因为这可以释放最大可能量的药物至预期吸收点。

[0590] 本文所述固体剂型的快速溶解速率意指,它们能够在胃和 / 或下 GI 道中快速地溶解并且因此在彼处有效地呈现活性成分,以供快速吸收。

[0591] 在一些实施例中,当使用标准药典法评估时,本发明调配物提供在 30 分钟内至少溶解 80%,优选在 15 分钟内至少溶解 80%,更优选在 10 分钟内至少溶解 80%。

[0592] 在一些实施例中,当使用标准药典法评估时,本发明调配物提供在 30 分钟内至少溶解 90%,优选在 15 分钟内至少溶解 90%,更优选在 10 分钟内至少溶解 90%。

[0593] 在一些实施例中,当使用标准药典法评估时,本发明调配物提供在 30 分钟内至少溶解 95%,优选在 15 分钟内至少溶解 95%,更优选在 10 分钟内至少溶解 95%。

[0594] 溶解速率可以通过如美国药典 (USP) 总章 <711> 中所述的标准药典法测量。现行 USP 是 USP34 (2011)。例如,本发明调配物的溶解速率可以使用根据 USP 溶解装置 2 (桨) 的装置测量。

[0595] 在一些实施例中,上述溶解速率是在 0.1M 盐酸中以 $\sim 5 \mu\text{g/ml}$ LMT 的工作浓度在 50rpm 的桨速下搅拌来评估。在一些实施例中,溶解速率通过分光光度分析来评估。在一些实施例中,分析包含 UV / vis 分光光度法 ($\lambda_{\text{maxLMT}}=255\text{nm}$)。

[0596] 由于它们令人吃惊地高溶解速率,因此本文所述的调配方法能够提供具有高的生物利用度的活性化合物。

[0597] 在延长储存后维持快速溶解速率,即使在 '应激' 条件 (即增加的温度和湿度) 下储存也是如此。根据本发明方法调配的组合物的快速溶解速率和由此良好的生物利用性也高度耐受调配本身的变化形式。

[0598] 其它成分

[0599] 医药组合物通常还将包括滑润剂。滑润剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、硬脂酸、山萘酸甘油酯 (glycerylbeheptate)、聚乙二醇、环氧乙烷聚合物 (例如,那些以注册商标卡波蜡 (Carbowax) 从联合碳化物公司 (Union Carbide, Inc.)、丹伯里 (Danbury)、CT 购得的聚合物)、月桂基硫酸钠、月桂基硬脂酸镁、硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物和氢化植物油。优选滑润剂包括硬脂酸钙、硬脂酸镁和硬脂富马酸钠。最优选的滑润剂是硬脂酸镁。滑润剂通常占总 (未经包衣) 片剂重量的约 0.5% 到约 5.0%。所用滑润剂的量通常为约 1.0% w / w 到约 2.0% w / w, 优选为 0.5% w / w 到 2.0% w / w。

[0600] 除稀释剂和滑润剂外,本发明的医药组合物中还可以存在其它常规赋形剂。所述额外赋形剂包括崩解剂、粘合剂、调味剂、着色剂和助流剂。一些赋形剂可以发挥多种功能,例如作为粘合剂与片剂崩解剂二者。

[0601] 片剂崩解剂可以实现快速溶解所必需的量存在。崩解剂是当将片剂或胶囊置于水性环境中时对抗所述剂型中的粒子结合物理力的赋形剂。崩解剂的实例包括交联的聚乙烯吡咯烷酮 (交聚维酮)、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠 (可斯卡麦勒斯钠 (sodium croscarmellose)) 和预胶凝淀粉。通常,崩解剂的量可为组合物的 0 到约 25% w / w、更通常约 1% w / w 到约 15% w / w 且一般小于 10% w / w 或小于 5% w / w。

[0602] 粘合剂是促成固体调配物中粒子粘附的赋形剂。粘合剂的实例包括纤维素衍生物 (羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、微晶纤

纤维素)和糖,例如乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、麦芽糖糊精和甘露醇、木糖醇、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、山梨醇、预胶凝淀粉、海藻酸和其盐(例如海藻酸钠)、硅酸镁铝、聚乙二醇、角叉菜胶(carrageenan)等等。通常,粘合剂的量可广泛地变化,例如为组合物的0%到95% w / w。如上文所述,赋形剂可以发挥多种功能。例如,压片稀释剂也可以用作粘合剂。

[0603] 助流剂是添加到粉末中以改进其流动性的物质。助流剂的实例包括硬脂酸镁、胶体二氧化硅(例如以Aerosil等级出售的)、淀粉和滑石粉。助流剂可以以0到约5% w / w的水平存在于医药组合物中。然而,再次应当注意,所述赋形剂可以发挥多种功能。诸如硬脂酸镁等的滑润剂也可以起到助流剂的功能。

[0604] 可并入本发明医药组合物中的着色剂的实例包括二氧化钛和/或适于食物的染料,例如称为FD&C染料和天然着色剂的那些。着色剂不大可能用于上文所论述的根据本发明方面的压缩的粉末混合物中,但可以构成施加到组合物上的包衣的一部分,如下文所述,在此情况下,着色剂可以高至约2.0% w / w的量存在于膜衣中。

[0605] 片剂合意地是用赋予最终产品韧性、易吞咽性和雅致外观的常用膜包衣来包衣。许多聚合物膜包衣材料为本领域内已知。优选膜包衣材料是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或部分水解的聚乙烯醇(PVA)。HPMC和PVA可以例如从卡乐康(Colorcon)以注册商标欧巴代(Opadry)以含有用作包衣助剂的赋形剂的包衣调配物商购获得。欧巴代调配物还可以含有滑石粉、聚右旋糖、三醋汀(triacetin)、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、二氧化钛和一种或多种染料或色淀。也可使用其它适宜的成膜聚合物,包括羟丙基纤维素、乙烯基共聚物(例如聚乙烯基吡咯烷酮和聚乙酸乙烯酯)和丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物。使用膜包衣有益于易处理性且因为未经包衣的蓝色核心可在吞咽期间将嘴内部染色。包衣还可改进剂型的光稳定性。

[0606] 对片剂的包衣可以方便地使用常用包衣锅实施。在所述工艺的优选实施例中,使用加热的入口空气将包衣锅预加热直到排气温度达到35-55°C、更优选40-50°C。这通常可能需要应用在45-75°C、优选50-65°C的入口温度下以10-15分钟加热的入口空气。然后将含有活性成分(例如LMTM)的片剂核心添加到包衣锅并且施加水性膜衣。控制喷雾速率以使床温维持在38-48°C、更优选42-44°C,直到完成所需增重(包衣重量)。

[0607] 干式压缩方法

[0608] 如本文所用,‘干式压缩’是指不涉及使用热或水分的压缩技术。干式压缩可以包含将活性成分与适宜稀释剂一起直接压缩,或其可以包含干式造粒(例如击压(slugging)/双压缩法或辊压)。

[0609] 直接压缩可以包含将活性成分与适于直接压缩的稀释剂一起进行简单直接压缩。另替代的,其可以包含对赋形剂造粒(例如湿式造粒)以产生干燥颗粒赋形剂混合物,然后所述混合物可以与干燥活性成分(和任选地其它干燥赋形剂)一起直接压缩。可以将这称作活性成分的‘颗粒外并入’。

[0610] 因此,在一些实施例中,本发明的固体剂型可以在包含简单直接压缩的制造工艺中产生。在此实施例中,将片剂成分(即活性成分(例如LMTM)、稀释剂和其它任选赋形剂)例如在翻转掺合机中以固体微粒形式掺和在一起以产生紧密的混合物,然后使用压片机压缩。

[0611] 在其它实施例中,所述组合物通过干式造粒工艺制备。干法造粒是指不使用造粒流体的造粒工艺。为了对材料进行干法造粒,其组分中的至少一者(活性成分或稀释剂)必须具有粘着性质。干法造粒可通过称为“击压”的工艺实施。在“击压”中,首先通常使用具有大的平面工具的压片机(线性压机的一个实例阐释于US4,880,373中)将待造粒的材料制成大的压缩团块或“击压块”。可通过留出足够时间使空气从待压实材料逸出来而形成相当致密的击压块。然后例如通过研磨机的方式经由所需网筛手动或自动地研磨压缩的块体。通过“击压”形成颗粒也称为预先压缩。当从被造粒的击压块材料制备片剂时,将所述工艺称作“双压缩法”。

[0612] 干法造粒还可使用“辊压机”来实施。在辊压机中,材料粒子是通过使所述材料在两个高压辊之间通过来固结和变得致密。然后通过研磨将来自辊压机的致密材料降低到均匀的颗粒大小。然后可将均匀颗粒与例如滑润剂的其它物质混合,以将材料制成片剂(例如,经由旋转压片机)。除医药用途外,辊压还用在其它工业中,例如食品工业、动物饲料工业和肥料工业。

[0613] 干法造粒在当前通常应当理解为意指辊压或击压,且为那些所属领域的技术人员所熟知(参见例如,医药剂型:片剂(利伯曼(Lieberman)、拉奇曼(Lachman)和施瓦兹(Schwartz)(编辑);马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker, Inc),第2版,1989)和雷明顿的医药科学(杰纳罗·A·R(A. R. Gennaro)(编辑);马克出版公司(Mack Publishing Co),伊斯顿(Easton),PA,第18版,1990))。

[0614] 在本发明的其它实施例中,片剂是通过赋形剂湿式造粒并且在颗粒外并入活性成分(例如LMTM)来制备。通常,所述工艺涉及用水将诸如乳糖和/或微晶纤维素等的稀释剂制成湿团块,任选地添加粘合剂,例如聚乙烯基吡咯烷酮。使湿团块干燥,然后通过丝网,以形成颗粒。然后将活性成分和诸如滑润剂等的任何剩余的赋形剂与干颗粒掺和在一起并压缩以形成片剂。

[0615] 酸在本发明组合物中的用途

[0616] 在一些实施例中,可以通过在调配前将合适量的某些酸添加到散装物质来稳定含无色(甲基息奥啉)化合物的组合物(包括本发明化合物,例如LMTM)。这些酸可以在调配期间和产品的整个生命周期中用来防止进一步MT形成,由此提供稳定的医药组合物,用于这样的目的:获得相关包装成本节省的规章性批准。

[0617] 因此,根据本发明,还提供一种包含如本文所述的活性成分和医药上可接受的载体的医药组合物,特征在于,所述调配物另外包含足以防止MT形成的量的酸。不希望受限于理论,认为优选pK₁大于1.5的酸。在一些实施例中,所述酸是以5% w / w到25% w / w的量存在。

[0618] 优选地,所述组合物是通过如上文所述的干式压缩方法制备。

[0619] 用于本发明目的的优选酸是马来酸(pK₁1.9)、磷酸(pK₁2.12)、抗坏血酸(pK₁4.17)、山梨酸(pK₁4.76)、天冬氨酸和唾液酸。所添加酸的稳定效应可以通过选择合适的载体得到增强。载体优选为甘露醇、纤维质材料或淀粉或其混合物。载体通常以占调配物至少40% w / w的量存在。

[0620] 粒径

[0621] 也已经发现,MT形成的显著减少还可以通过选择干燥粉末掺合物的合适粒径范围

来实现,通常其中,超过 10%的粒子具有大于 10 微米的大小。因此,根据本发明的另一方面,提供一种包含如本文所述的活性成分和医药上可接受的载体的医药组合物,特征另外在于,所述组合物包含超过 10%、具有大于 10 微米的大小的粒子。

[0622] 载体

[0623] 已经发现,MT 形成的显著减少还可以通过选择合适的载体、特别是抵制水进入的粒子形状的载体来实现。例如,具有非多孔表面且具有形状光滑并且平坦的长层状粒子的 Elcema™ 似乎通过限制水的进入来减少 MT 形成。乙基纤维素、甘露醇和淀粉 1500™ 和微晶纤维素也特别适于此目的。

[0624] 因此,根据本发明的另一方面,提供一种包含无色(甲基息奥啉)化合物(例如本发明化合物,例如 LMTM)和医药上可接受的载体的医药组合物,特征在于,所述载体是 Elcema™、乙基纤维素、甘露醇或淀粉 1500™。

[0625] 囊封

[0626] 根据本发明的稳定干燥粉末掺合物可以例如通过压缩成片剂或填充到胶囊(通过例如调配物实例 1 到 4 中所述的手段预先转化成造粒粉末或不进行此预先转化)中进行调配,以得到具有极佳贮存期的医药组合物。

[0627] 根据本发明的胶囊通常为明胶或优选 HPMC。优选赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖和高 MW 聚乙二醇。

[0628] 结论

[0629] 刚完成制造后的根据上文所述方法制备的医药组合物和调配物比使用常规水性造粒生产的调配物更稳定。此外,它们可以表现出增强的储存稳定性。

[0630] 例如,由此制备的医药调配物(LMTM 的含量为 10 重量%到 50 重量%、优选 15 重量%到 40 重量%)使以下成为可能:在标准的稳定性测试中,例如在长期加速的稳定性测试中,在 25°C 的温度和 60±5%的相对湿度下,在 24 个月时期内,相对于 LMTM 峰面积,L 天蓝 B 的含量不会增加超过 2%。

[0631] 在处理期间和储存时,无色(甲基息奥啉)化合物(例如 LMTM)还可以氧化而产生少量 MT(参见上文方案)。

[0632] 在本发明无色调配物中存在相对较小浓度(例如小于 12%)的 MT 虽然不合意,但认为这本身并不具有不利的临床意义,因为即使机体存在有来自 LMTM 和各种其它无色盐的带电或氧化形式的 MT,其仍然能够在被吸收前还原成为不带电(还原)的 MT 形式。除了在诸如掺和和压片等的处理期间形成少量 MT 以外,本发明的无色-甲基息奥啉盐还可与吸收于赋形剂上和存在于片剂内的氧反应,得到更多的 MT,特别是在水分存在下。

[0633] 本发明调配物的一个优点是将片剂中形成的 MT 量降到最低,例如当在 25°C 和 60%的相对湿度下储存 2 年时降到小于 12%。这是指在片剂的处理和储存期间形成的 MT 的累积量:通常,本发明的调配方法使处理期间形成的 MT 小于 5%;然后在完成的包装的储存期间形成最大约 5-7%的 MT。这提供至少 24 个月的贮存期。

[0634] 这在下文调配物实例中得到了证实。

[0635] 剂量

[0636] 所属领域的技术人员应当了解,所述化合物和包含所述化合物的组合物的合适剂量可以随患者不同而变化。最佳剂量的确定通常会涉及将治疗益处的水平针对任何风险或

有害副作用进行平衡。所选剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性、给药路径、给药时间、所述化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合使用的其它药物、化合物和 / 或材料、病况的严重程度和患者的物种、性别、年龄、重量、状况、总体健康状况和先前医疗史。化合物的量和给药路径最终应由医师、兽医或临床医师决定,但通常所述剂量应当经过选择以在作用部位达到实现期望效果而不会造成实质性伤害或有害副作用的局部浓度。

[0637] 在整个治疗进程中可以以单剂量连续地或间歇地(例如,合适的间隔下分次剂量)影响给药。最有效的给药手段和剂量的确定为那些所属领域的技术人员所熟知,并且应当随用于治疗、治疗目的、所处理靶细胞和所治疗的受试者而变化。可以根据治疗医师、兽医或临床医师所选择的剂量水平和模式实施单次或多次给药。

[0638] 一般来说,所述化合物的适宜剂量是在约 100ng 到约 25mg(更通常约 1 μg 到约 10mg) / 千克受试者体重 / 天的范围内。

[0639] 在一些实施例中,所述化合物是根据以下剂量方案给予人类患者:约 100mg,每天 3 次。

[0640] 在一些实施例中,所述化合物是根据以下剂量方案给予人类患者:约 150mg,每天 2 次。

[0641] 在一些实施例中,所述化合物是根据以下剂量方案给予人类患者:约 200mg,每天 2 次。

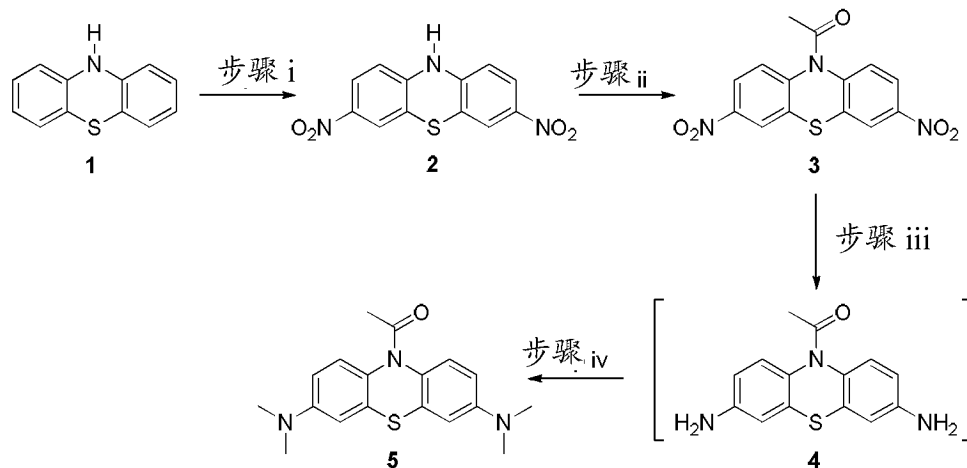
[0642] 实例

[0643] 提供以下实例仅仅用于阐释本发明,而并不打算限制其范围。

[0644] 实例 1- 合成和表征

[0645] 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基吩噻嗪-3,7-二胺的实验室合成

[0646]



步骤 i; NaNO₂, DMSO, CH₃COOH, 步骤 ii; (H₃CCO)₂O, Et₃N, DMF, 步骤 iii; Pd/C, 2-MeTHF, H₂ 步骤 iv; H₂CO, H₂
或
步骤 iii; Zn, (aq) NH₄Cl, MeOH, THF 步骤 iv; H₂CO, NaCNBH₃, CH₃COOH

[0647] 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (2) 的合成

[0648] 向装配有温度计、滴液漏斗和冷凝器的 1 升的 3 颈圆底烧瓶 (RBF) 中添加吩噻嗪 (MW199.28g/mol, 25.00g, 125.5mmol) 和二甲基亚砜 (250ml), 将所述混合物搅拌 2 分钟或直到吩噻嗪溶解。然后将冷凝器连接到一半填充有水的德雷克塞尔瓶 (Dreschel bottle)。

然后将亚硝酸钠 (MW69.00g/mol, 51.94g, 752.7mmol) 添加到 RBF, 并且将乙酸 (150ml) 添加到滴液漏斗。然后经 20 分钟期间以逐滴方式将乙酸添加到 RBF。淡黄色浆液变成红色, 并且从溶液中沉淀出固体。在完成乙酸添加后, 将混合物在环境温度下 (36-20°C) 搅拌 2 小时, 然后将温度增加到 95°C 并且搅拌 17 小时。此后, 将混合物冷却到 50°C 并添加甲醇 (100ml) 并且将混合物进一步冷却到 22°C。然后将冷却的混合物过滤, 并且用甲醇 (3×25ml) 洗涤滤饼。将洗涤的滤饼置于过滤器上, 施加真空 30 分钟, 然后在 50°C 干燥 15 小时, 得到棕色固体产物 (MW289.27g / mol, 29.45g, 81%)。

[0649] 注释

[0650] 1. 乙酸的添加产生 NO_x 气体, 通过使所述气体鼓泡到一半填充有水的德雷克塞尔瓶中, 将所述气体转化成硝酸。

[0651] 2. 乙酸的添加是放热的并且混合物从 22°C 上升到 36°C。

[0652] 3. 添加甲醇以帮助溶解任何乙酸钠并且作为抗溶剂以使产物产量最大。

[0653] 4. 使用二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (MeCN)、四氢呋喃 (THF)、丙酮或二甲氧基乙烷 (DME) 作为反应溶剂也能进行成功的合成。

[0654] NMR: 将产物 (5mg) 溶解于 DMSO-d₆ (1.5ml) 中并且可能需要将其加热以完全溶解固体。

[0655] δ_H (400MHz ; DMSO-d₆) : 6.72 (2H, d, J8.8, ArH), 7.77 (2H, d, J2.8, ArH), 7.87 (2H, dd, J2.8, 8.8, ArH)

[0656] 3,7-二硝基-10-乙酰基吩噻嗪 (3) 的合成

[0657] 向装配有温度计和冷凝器的 500ml 的 3 颈圆底烧瓶中添加 3,7-二硝基-10H-吩噻嗪 (MW289.27g/mol, 29.00g, 100mmol)、二甲基甲酰胺 (58ml)、乙酸酐 (MW102.09g / mol, 102.09g, 1000mmol) 和三乙胺 (MW101.19g/mol, 40.88g, 401mmol)。将混合物加热到 105°C 并且在此温度下搅拌 3 小时。将混合物冷却到环境温度 (21°C), 然后冷却到 5°C, 在此温度下将它搅拌 1 小时。通过过滤分离产物并且用甲醇 (3×30ml) 洗涤, 得到淡黄色结晶固体, 将所述固体在 50°C 干燥 15 小时 (MW331.31g / mol, 26.94g, 81%)。

[0658] 注释

[0659] 1. 在反应期间, 在 105°C 约 1 小时后形成产物晶体。

[0660] 2. 在冷却时, 大部分产物在约 70°C 沉淀。

[0661] 3. 在用甲醇洗涤前, 产物为橙色。

[0662] NMR: 将产物 (10mg) 溶解于 DMSO-d₆ (1.5ml) 中。

[0663] δ_H (400MHz ; DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s, CH₃), 7.92 (2H, d, J8.8, ArH), 8.28 (2H, dd, J8.8, 2, ArH), 8.47 (2H, d, J2, ArH)

[0664] 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基吩噻嗪-3,7-二胺 (5) 的合成

[0665] 向装配有温度计和冷凝器的 100ml 的 3 颈圆底烧瓶中添加 3,7-二硝基-10-乙酰基吩噻嗪 (MW331.31g/mol, 5g, 15.09mmol)、碳载钯 (10%, 干燥, 0.5g) 和 2-甲基四氢呋喃 (25ml)。将烧瓶抽真空并用氢吹扫 5 次, 然后将混合物加热到 56°C。17 小时后, 判断还原已经达到完成 (参见薄层色谱法 (tlc) 条件), 得到化合物 4, 并且添加福尔马林 (MW30.03g/mol, 14.7g, 181.1mmol)。再次将烧瓶抽真空并且用氢吹扫 5 次。从在 56°C 添加福尔马林开始 71 小时 (总时间为 88 小时) 后, 通过 tlc 判断四甲基化完成。在 50°C 将混合物过滤, 用

2- 甲基四氢呋喃 (3×5ml) 洗涤灰色催化剂并且合并滤液和洗涤液。向此溶液中添加甲醇 (5ml) 以使混合物均匀。冷却到 5℃ 使无色固体从溶液中沉淀出来。进一步添加两体积的甲醇 (10ml) 并且将浆液在 5℃ 搅拌 50 分钟。通过过滤分离粗制产物, 获得无色固体, 用甲醇 (3×5ml) 洗涤所述无色固体并且在 50℃ 干燥 16 小时 (MW327.45g / mol, 2.26g, 46%)。向来自分离过程的滤液中添加水 (50ml), 进一步产生固体。将悬浮液在 5℃ 搅拌 2 小时, 然后通过过滤收集, 用甲醇 (3×5ml) 洗涤然后在 50℃ 干燥 13 小时 (MW327.45g/mol, 0.83g, 17%)。产物的总产量是 (3.09g, 63%)。

[0666] 注释

[0667] 1. 正相 tlc 条件, 洗脱液 75% 乙酸乙酯, 25% 石油精 (40-60℃) 和 UV 灯, 254nm。

[0668] 2. 二硝基起始材料的保留因子是 0.68, 为黄色斑点; 氢化产物的保留因子是 0.25, 为蓝色斑点; 并且甲基化产物的保留因子是 0.67, 为淡蓝色斑点。

[0669] 3. 氢化步骤的 tlc 分析方法是直接点样, 而甲基化产物的分析是将水等分添加到反应, 用乙酸乙酯萃取所述试样然后点样。

[0670] 4. 17 小时后, tlc 显示两个斑点, 主斑点是还原产物, 次斑点未知。

[0671] 5. 88 小时后, tlc 主要显示四甲基化产物, 为主斑点。

[0672] 6. 通常, 还原和甲基化会在 72 小时内完成。

[0673] 7. 两个试样的 1H NMR 波谱分析得到相同的波谱, 检测到 2- 甲基四氢呋喃的迹线以及 5ppm 处的未知信号。

[0674] NMR : 将产物 (10mg) 溶解于 CDCl₃ (1.5ml) 中。

[0675] δ_{H} (400MHz ; CDCl₃) : 2.09 (3H, s, CH₃), 2.86 (12H, s, NCH₃), 6.54 (2H, d, J8, ArH), 6.64 (2H, s, ArH), 7.19 (2H, brd s, ArH)

[0676] 10- 乙酰基 -N, N, N' N' - 四甲基吩噻嗪 -3, 7- 二胺 (5) 的替代合成

[0677] 向 50ml 圆底烧瓶中添加 3, 7- 二硝基 -10- 乙酰基吩噻嗪 (MW331.31g / mol, 1g, 3.02mmol)、锌粉 (MW65.39g/mol, 1.38g, 21.13mmol)、甲醇 (6ml) 和四氢呋喃 (2ml)。将混合物加热到 50℃, 此后缓慢添加氯化铵水溶液 (MW53.49g/mol, 2.26g, 42.26mmol, 溶解于 6ml 水中) 的温热溶液 (45-50℃) 以维持温和回流。然后将混合物加热到 70℃ 并且在此温度下搅拌 2 小时, 此后将它冷却到环境温度 (23℃)。将冷却的混合物过滤以去除锌盐并且用低聚甲醛 (MW30.03g/mol, 1.09g, 36.22mmol)、氰基硼氢化钠 (MW62.84g/mol, 1.14g, 18.11mmol) 和乙酸 (2ml) 处理含有化合物 4 的滤液。将混合物加热到 50℃ 并且在此温度下搅拌 3 小时。在冷却到环境温度 (23℃) 后, 添加水 (2×10ml) 并且将无色浆液搅拌 16 小时。然后通过过滤收集固体, 并且用甲醇 (3×2ml) 洗涤, 得到呈灰白色 (off-white) 固体的标题化合物 (MW327.45g / mol, 0.91g, 92%)。

[0678] 注释

[0679] 1. 使用锌和氯化铵水溶液的还原反应快速并且彻底, 达到完成只用了 2 小时, 通过 tlc 分析没有其它斑点记录。

[0680] 2. 使用氰基硼氢化钠、低聚甲醛和乙酸的还原性甲基化快速并且彻底, 达到完成只用了 3 小时。

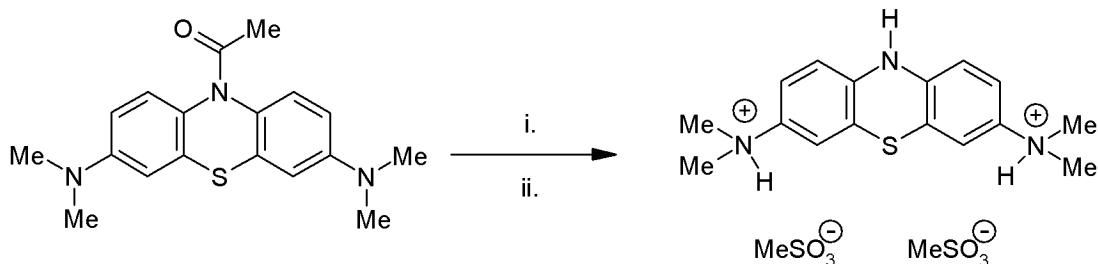
[0681] NMR : 将产物 (10mg) 溶解于 CDCl₃ (1.5ml) 中。

[0682] δ_{H} (400MHz ; CDCl₃) : 2.17 (3H, s, CH₃), 2.94 (12H, s, NCH₃), 6.61 (2H, d, J8, ArH),

6. 71 (2H, s, ArH), 7. 26 (2H, brd s, ArH)

[0683] 合成 1 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺鎓双 (甲磺酸盐) (LMT. 2MsOH) 的合成

[0684]



i. MSA, H₂O, 甲苯, 85 °C
ii. EtOH

[0685] 将 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (AcMT) (150g) 添加到 3 颈圆底烧瓶。添加甲苯 (1. 81) 并且将混合物加热到回流并保持 30min。将溶液冷却到 70°C, 然后通过在线 5 μ 过滤器到达装配有蒸馏装置的夹套式器皿。¹将甲苯 (150ml) 添加到圆底烧瓶。这用来冲洗输送管线和过滤器。在减压下蒸馏掉约 1. 41 甲苯。²将温度降到 18°C, 然后添加水 (42ml)。³此后经 5min 期间添加甲磺酸 (MSA) (65. 5ml, 99%, 2. 2 当量)。⁴添加第二部分的水 (18ml)。将混合物加热到 85°C 并保持 3h, 此时通过 tlc 分析判断反应完成。将两相溶液冷却到 50°C, 然后经 20min 添加无水 EtOH (150ml)。⁵使用 150mg N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺鎓双 (甲磺酸盐) 接种混合物。⁶⁻⁸经 90min 添加第二部分 EtOH (600ml)⁹ 并且经 1h 将反应冷却到 20°C。¹⁰在此温度下将它搅拌 1h, 然后通过过滤收集固体。用 3×300ml MeCN 洗涤滤饼¹¹, 经 5min 吸干, 并置于真空下过夜, 得到黄色结晶固体产物 (85-90% 产率)。

[0686] ν_{\max} (KBr) / cm^{-1} ; 3430 (NH), 3014 (=CH), 2649 (C-H), 1614 (C=C), 1487 (C-C), 1318 (S=O), 1199 (S-O), 1059 (S=O), 823 (ArC-H)

[0687] δ_{H} (600MHz; CD₃OD) ; 2. 71 (6H, s, SCH₃), 3. 21 (12H, s, NCH₃), 6. 75 (2H, d, J 8. 8Hz, ArH), 7. 22 (4H, d J 2. 9Hz, ArH), 7. 24 (4H, dd J 2. 9, 8. 8Hz, ArH),

[0688] δ_{C} (100MHz; CD₃OD) ; 38. 2 (SCH₃), 45. 9 (NCH₃), 115. 0 (CH), 118. 2 (CH), 118. 7 (QC), 119. 9 (QH), 137. 1 (CH), 142. 8 (QC)

[0689] MP • 271°C

[0690] m / z 计算值 285. 129970 ; 观察值 285. 131292 (100%, [M-2MSA]⁺)。

[0691] m / z (ES⁻) : 计算值 95 ; 观察值 95 (100%, [M-LMT])。

[0692] 元素分析% (C₁₈H₂₇N₃O₆S₃) : 计算值 C (45. 26), N (8. 80), S (20. 14), H (5. 70) ; 观察值 C (45. 19), N (8. 76), S (19. 84), H (5. 53)

[0693] 注释

[0694] 1. 加热到回流以确保 AcMT 完全溶解以供输送经过 5 μ 过滤器。甲苯是良好的溶剂, 并且 70°C 的目标是确保材料保持在溶液中与将对塑料输送软管和过滤器的潜在损害降到最低之间的折衷。

[0695] 2. 500ml 的剩余甲苯确保反应体积满足反应器的最小搅拌深度。

[0696] 3. 控制水的体积以确保产物作为自由流动的沉淀物结晶出来。接种 (Seeding) 反

应物以减小水体积微小变化的影响。

[0697] 4. 使用 2.2 当量 MSA 来实现水解并且形成盐,同时留下足量的过量酸 (0.2 当量) 以确保溶液中产物的稳定性。添加 MSA 引起轻微放热,因此添加时间为 5 分钟。

[0698] 5. 使用 EtOH 作为反萃溶剂来使产物沉淀。在接种前添加一部分以确保晶种不会溶解。延长添加时间确保产物受控结晶 (参见注释 7 和 8)。

[0699] 6. 可以不使用晶种实施反应,但并入晶种可确保 LMT. 2MsOH 较早沉淀,进而防止形成副产物 (例如醇酯 EMS,一种潜在的具遗传毒性的副产物 - 在该合成过程中未检测到) 和囊封 EtOH。

[0700] 7. 晶种还可以用作控制产物的粒径的手段。当使用在研钵和研杵中研磨到 <100 μm 的晶种材料时,观察到产物的平均粒径显著减小。当使用 <100 μm 的未经研磨的晶种时,没有观察到所述效应。因此,不希望受限于理论,晶种控制粒径的能力似乎并不是晶种粒径的函数,它与破碎晶种暴露的内部或‘新’晶面的比例关联。

[0701] 8. 最后,当晶种材料相对较大并且未经破碎时,在添加 EtOH 期间,大量产物 (皮) 可能粘附到反应器器皿的侧面。这可以通过在添加 EtOH 后将加热 / 冷却循环引入到所述过程来减少。然而,利用破碎的晶种的一个预料不到的好处是将添加 EtOH 后出现的结皮材料的水平减少约 90%。因此,不再必须实施加热 / 冷却循环。这似乎与小的晶种大小而非新面关联,因为当使用未经破碎的 <100 μm 的晶种实施反应时,观察到结皮的相同减少。

[0702] 9. EtOH 的添加速率对粒径和 EtOH 的并入具有作用。快速添加 (<1h) 减小粒径,但 EtOH 的并入增加。缓慢添加 (2h) 具有相反的作用,因此必须达成平衡。

[0703] 10. 冷却速率具有类似但减小的作用。快速冷却 (<1h) 使粒径减小,伴随 EtOH 水平的增加。缓慢冷却具有相反的作用。

[0704] 11. 在去除相关物质方面,EtOH 与 MeCN 一样有效,但使用它会伴有所保留的 EtOH 的水平微小增加。

[0705] N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺鎓双 (甲磺酸盐) (LMT. 2MsOH) 的表征

[0706] 元素分析 (微量分析)

[0707] 所述分析在碳、氮、氢和硫的理论值与分析值之间具有良好的相关性。

[0708] 元素分析结果:

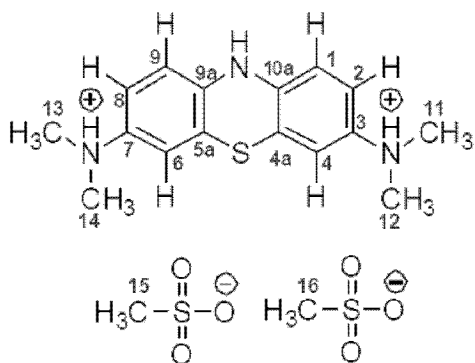
分子式	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$	
元素	%理论值	%实验值
[0709] C	45.26	45.19
H	5.70	5.53
N	8.80	8.76
S	20.14	19.84

[0710] ^1H -核磁共振 (NMR) 波谱分析

[0711] 在瓦里安 (Varian) 600MHz 仪器上在氘化甲醇 CD_3OD 中获得 ^1H NMR 波谱并且示于图 1 中。

[0712] ^1H NMR 波谱的赋值如下：

[0713]



[0714]

赋值	化学位移(ppm)	质子	基团
15 / 16	2.71	6H, s	$2 \times \text{SCH}_3$
11 / 12 / 13 / 14	3.21	12H, s	$2 \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$

[0715]

1 / 9	6.75	2H, d, 8.8 Hz	$2 \times \text{C-H}$ (芳族)
4 / 6	7.22	2H, d, 2.9 Hz	$2 \times \text{C-H}$ (芳族)
2 / 8	7.24	2H, dd, 8.8 和 2.9 Hz	$2 \times \text{C-H}$ (芳族)

[0716] ^{13}C -核磁共振 (NMR) 波谱分析

[0717] 在瓦里安 400MHz NMR 仪器上以 100.56MHz 的频率在氘化甲醇 CD_3OD 中获得 ^{13}C NMR 波谱并且示于图 2 中。

[0718] ^{13}C -NMR 波谱的初始赋值是基于与已知化学位移图表的相关性 (文献参考: 有机化合物的结构测定: 波谱数据表, 普雷士·E (Pretsch E.) 等, 施普林格 (Springer), 伦敦, 第 122 页)。

[0719] 其它赋值利用 DEPT-135、HSQC 和 HMBC 实验来明确地确认赋值。在瓦里安 400MHz NMR 仪器上以 100.56MHz 的频率获得 DEPT-135 (不失真极化转移增强)、HSQC (异核单量子相干) 和 HMBC (异核多重键相关) 波谱 (参见图 3-5)。

赋值	化学位移 (PPM)	NMR 区	DEPT-135
15 / 16	38.2	烷基	CH ₃
11 / 12 / 13 / 14	45.9	烷基	CH ₃
1 / 9	115.0	芳族- C	CH
4 / 6	118.2	芳族- C	CH
4a / 5a	118.7	芳族- C	C
2 / 8	119.9	芳族- C	C
3 / 7	137.1	芳族- C	CH
9a / 10a	142.8	芳族- C	C

[0721] 红外波谱分析 (IR)

[0722] 将试样与 200mg 无水 KBr 在研钵和研杵中彻底地混合并研磨。然后使用模具以 1500psi 的压力将此混合物压制成盘状物。然后在尼高力阿凡达 (Nicolet Avatar) 320FT-IR 波谱仪上获得 IR 波谱。波谱示于图 6 中。

[0723] 红外波谱的赋值：

峰波数 (cm ⁻¹)	峰类型	赋值
约 3430	宽峰	N-H 拉伸
3014	中	=C-H 拉伸
2649	中	C-H 拉伸
1614	中	C=C 拉伸
1487	强	C-C 拉伸
1318	强	S=O 拉伸
1199	强	SO ₂ -O 拉伸
1059	强	S=O 拉伸
823	强	芳族 C-H 拉伸

[0726] 质谱分析 (MS)

[0727] 使用沃特世 (Waters) LCT 普瑞美 (Premier) XE 质谱仪实施质谱分析。采用 1ml / hr 的流速。用于活性组分分析的源是呈阳性模式的电子碰撞电离。用于甲磺酸根抗衡离子分析的源是呈阳性模式的电喷射电离。

[0728] 使用电子碰撞电离时, 在 285 下观察到主峰 (参见图 7)。此对应于分子离子 C₁₆H₁₉N₃S。测量的准确质量和理论值的比较提供如下：

理论值	峰 m/z	丰度 (%)	赋值
285.129970	285.131292	100	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ S

[0730] 测量的精确质量与 $C_{16}H_{19}N_3S$ 的计算质量非常一致。

[0731] 使用电喷射电离时,在 95 下观察到主峰(参见图 8)。此对应于抗衡离子 CH_3O_3S 的分子离子:

峰 m/z	丰度 (%)	赋值
95	100	CH_3O_3S

[0732] 紫外 - 可见波谱分析 (UV-Vis)

[0734] 将 5mg 试样溶解于去离子水中并且在容量瓶中补足到 100ml。使用石英比色杯在铂金埃尔默拉姆达 (Perkin Elmer Lambda) 25UV / Vis 波谱仪中实施分析。UV-Vis 波谱示于图 9 中。

[0735] UV-Vis 波谱的赋值:

λ_{max} (nm)	吸光度
226	1.7615
255	3.5860
332	0.7527
664	0.1845

[0738] λ_{max} 在 255nm 下的消光系数 ϵ 是 34254.64。这是根据比尔 - 朗伯定律计算得到:

$$[0739] \quad \epsilon = \frac{A}{C \times l}$$

[0740] 其中, A= 吸光度 $\log(I_0/I)$ 3.5860 ;C= 浓度 Mol / L ;l= 路径长度 1cm。

[0741] 高效液相色谱法 (HPLC)

[0742] 提交 100mg 试样用于 HPLC 分析。在具有用于同一性的 VWD 检测器或 PDA 的安捷伦 (Agilent) 1200 系列上根据下表中汇总的方法实施分析。

[0743] HPLC 方法:

[0744]

参数	条件		
柱	Zorbax SB-CN, 50 × 4.6 mm, 3.5 μm。		
柱温	283 K		
流动相	A: 0.1% v/v 存于水中的甲酸 B:100%乙腈		
流速	1 ml/min		
注射体积	5 μl		
停止时间	22 min		
波长	255 nm 的 UV, 带宽 4 nm。 参考波长设定为截止。 PDA 扫描 190 nm 到 800 nm (仅同一性)		
自动进样机温度	278 K, 避光。		
流动相梯度	时间 (min.)	流动相 A (%)	流动相 (%)
	0.0	100	0
	10.0	90	10
	17.0	50	50
	18.0	50	50

[0745]

	18.1	100	0
	22.0	100	0

[0746] HPLC 迹线示于图 10 中。发现有机纯度为 99.45% w / w。

[0747]

HPLC 分析 (纯度%), 包括保留时间		
LMT	MT ⁺	无色天蓝 B
6.39 min.	14.38 min.	5.77 min.
99.45	0.55	<0.05

[0748] 结晶形式

[0749] 在上述方法中,以结晶形式产生 LMT. 2MsOH。LMT. 2MsOH 的结晶形式由图 11 示出的 X 射线粉末衍射谱图解说明。XRPD 展现尖锐信号,表明高的结晶有序度。可以观察到相对峰强度的变化,这些变化归因于与粒径差异组合的取向效应。只观察到作为试样厚度的函数 (0.1mm 对 1.0mm), 的相对峰强度微小变化 (小于 50%)。

[0750] 通过 FT-拉曼、热重量 (TG)、示差扫描量热法 (DSC)、动态蒸气吸附 (DVS) 分析和显微镜检查进一步表征晶体形态 (图 12-16)。可以将此形式方便地称作 ‘形态 A’。

[0751] 从乙醇、甲磺酸和水中获得用于单晶 X 射线分析的晶体。参见图 17c。

[0752] 仪器细节

[0753] X 射线粉末衍射: 布鲁克 08 阿得旺斯 ((Bruker08Advance), Cu Ka 辐射 ($\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$), 40kV / 40mA, 联凯 (LynxEye) 检测器, 0.02° 2θ 步长, 37s / 步, $2.5^\circ - 50^\circ$ 2θ 扫描范围。在具有 0.1mm 或 1.0mm 深度的硅单晶体试样架上准备试样, 除了施加微小压力以获得平坦表面外, 没有进行任何特殊处理。在测量期间使所有试样旋转。

[0754] 示差扫描量热法: 铂金埃尔默 (Perkin Elmer) DSC7 金坩埚, 封闭在 N_2 中, 加热速率为 $20^\circ\text{C} / \text{min}$, 扫描从 -50°C 到 280°C 。

[0755] 动态蒸气吸附: 普罗杰克美斯塔克 (Projekt Messtechnik) SPS11-100n 水蒸气吸附分析仪。将试样置于微量天平顶部上的铝坩埚中并且在 25°C 和 50% r. h. 下平衡, 然后开始 25°C 下的预界定湿度程序 (50-0-95-50% r. h., 以 $\Delta \text{r. h.} = 5\% \text{ h}^{-1}$ 和极值下的 ‘等湿 (isohumid) ’ 平衡期进行扫描)。

[0756] FT-在曼波谱分析: 布鲁克 RFS100。Nd :YAG1064nm 激发, 50mW 激光功率, Ge- 检测器, 128 次扫描, 范围 $50-3500\text{cm}^{-1}$, 2cm^{-1} 分辨率。铝试样架。

[0757] 偏振光显微镜检查: 带有莱卡 (Leica) OFC280CCO 照相机的莱茨奥索普兰 (Leitz Orthoplan) 显微镜。

[0758] TG: TA 仪器 TGA Q5000。开口铝坩埚, N_2 气氛, 加热速率为

[0759] $10^\circ\text{C} \text{ min}^{-1}$, 范围 $25-300^\circ\text{C}$ 。

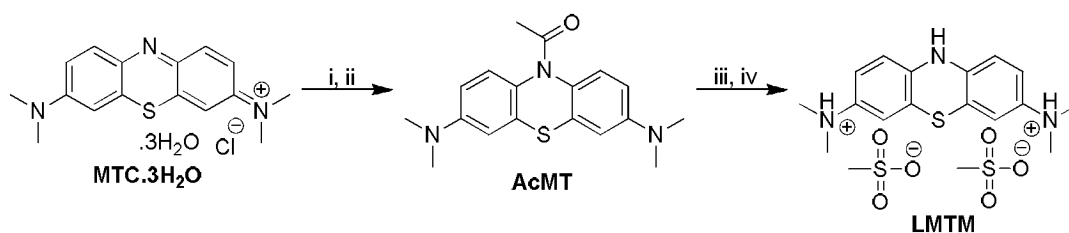
[0760] TG-FTIR: 带有布鲁克 FT-IR 波谱仪维克塔 (Vector) 22 的耐驰热 - 微量天平 (Netzsch Thermo-Microbalance) TG209。带有微孔的铝坩埚, N_2 气氛, 加热速率为 $10^\circ\text{C} \text{ min}^{-1}$, 范围为 $25-250^\circ\text{C}$ 。

[0761] 不希望受限于理论, 提议此形式代表 LMT. 2MsOH 唯一稳定的多晶形式。多晶现象研究已经显示, 形式 A 在几乎所有的结晶系统中再现 (使用脱气溶剂在惰性气氛中实施研究)。

[0762] 非晶形 LMT. 2MsOH 可以通过蒸发 LMT. 2MsOH 水溶液来制备, 然而, 非晶形材料在进一步干燥是会再结晶成形式 A。

[0763] AcMT 和 LMT. 2MsOH 的工业规模合成

[0764]



i; $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N , MeCN , N_2 , 65°C , 1 h, ii; Ac_2O , N_2 , 95°C , 2 h, iii; MSA , H_2O , 甲苯, N_2 , 85°C , iv; EtOH .

[0765] 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (AcMT) 的大规模合成

[0766] 将乙腈 (MeCN) (3001) 添加到反应器 1 (R1) 并且冷却到 $-5-0^\circ\text{C}$ 。添加氯化甲基息奥啉三水合物 ($\text{MTC} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (150kg) 并且使温度升到 $15-25^\circ\text{C}$ 。添加三乙胺 (Et_3N) (1001), 随后进行 MeCN 冲洗 (201)。经 30min 添加胼水合物 ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (121)。经 1h 使反应温度升到 $60-70^\circ\text{C}$ 并且随后在此温度下维持 1h, 然后降到 $40-50^\circ\text{C}$ 。经 1h 添加乙酸酐 (Ac_2O) (2401), 随后进行 MeCN (201) 冲洗。使批料温度升到 $90-100^\circ\text{C}$ 并保持 2h。使温度降到 $55-65^\circ\text{C}$ 并且经 2h 添加水 (3401), 同时维持所述温度。然后经 2h 使批料温度降到 $-5-5^\circ\text{C}$ 并且在此温度保持 6h。通过过滤收集固体。将滤饼完全脱水, 然后将水 (4001) 添加到 R1。使 R1 中的温度升到 $15-25^\circ\text{C}$, 然后将水逐份用于洗涤滤饼。将产物在氮气流中干燥 6h, 然后卸载 (产量: $90-110\text{kg}$)。

[0767] 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (AcMT) 的大规模纯化

[0768] 将水 (3001) 添加到 R1, 随后添加 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (AcMT) (100kg)。添加甲苯 (4001) 和 80% 乙酸水溶液 (401), 随后进行水洗 (501)。使批料温度升到 $75-85^\circ\text{C}$ 并保持 1h。停止搅拌器并且使各层沉降 30min。去除下部水层并且然后添加新鲜水 (3001)、80% 乙酸水溶液 (401), 随后进行水洗 (501)。将混合物在 $75-85^\circ\text{C}$ 搅拌 1h, 然后停止搅拌器, 并且使各层沉降 30min。去除下部水层并且然后添加新鲜水 (3001)、80% 乙酸水溶液 (401), 随后进行水冲洗 (501)。将混合物在 $75-85^\circ\text{C}$ 搅拌 1h, 然后停止搅拌器。使各层沉降 30min, 然后去除下部层并添加水 (3901), 并且将混合物搅拌 1h。停止搅拌器并且使各层沉降 30min。去除下部水层并且使温度降到 $-5-5^\circ\text{C}$ 。使夹套温度升到 80°C 并且然后在它达到 60°C 时, 经 2h 使温度降到 $-10-0^\circ\text{C}$ 。将混合物搅拌 4h, 然后将它转移到过滤器。将滤饼完全脱水, 然后将甲苯 (1501) 添加到 R1。将甲苯在 R1 中搅拌 30min, 然后将它逐份用于洗涤滤饼。将产物在过滤器上在氮气流中干燥 48h 直到干燥损失 $<1\%$, 然后卸载 (产量: $75-90\text{kg}$)。

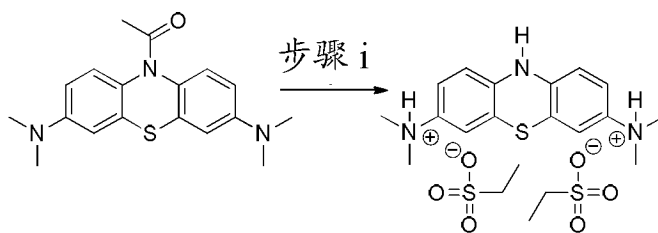
[0769] N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺鎓双(甲磺酸盐) ($\text{LMT} \cdot 2\text{MSOH}$) 的大规模合成

[0770] 将 AcMT (18-22kg) 添加到 R1。添加甲苯 (体积 (1)) = $16 \times \text{AcMT}$ 重量) 并且将混合物加热到 $90-100^\circ\text{C}$ 并保持 30min。将溶液冷却到 $60-80^\circ\text{C}$, 然后通过在线 5μ 过滤器到达反应器 2 (R2) 的。将甲苯 (501) 添加到反应器 1 (仍在约 70°C) 并且搅拌 30min。将此用于冲洗输送管线和过滤器。上述过程再重复一次。然后开始通过减压蒸馏而从 R2 中去除过量甲苯的过程。R2 的容量允许, 依照上述方法将额外两份 AcMT (各 18-22kg) 从 R1 转移到 R2。当 R2 中的批料体积降到 ~ 3401 时, 蒸馏完成。使温度升到 $95-105^\circ\text{C}$ 并保持 15-30min, 然后冷却到 $15-25^\circ\text{C}$ 。将水 (201) 添加到 R2。此后添加甲磺酸 (MSA) (331, 99%, 2.2 当量), 同时将批料温度保持在 $15-30^\circ\text{C}$ 。添加第二部分水 (101) 并且在此温度将混合物搅拌 2h。将

混合物加热到 80–90°C 并保持 3–4h。将双相溶液冷却到 48–58°C，然后经 15–30min 添加无水 EtOH(751)。停止搅拌器并且使用 150g 破碎的 (<100 μ) N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺鎓双(甲磺酸盐) 接种混合物。经 80–110min 添加第二部分 EtOH(3001)。将夹套温度设定为 10°C 并且当温度达到 25°C 时，将夹套温度重新设定为 20°C。将它在 15–25°C 搅拌 2h，然后通过过滤收集固体。将滤饼彻底地脱水。将 MeCN(3001) 添加到 R2 并且搅拌 15min，然后逐份用于洗涤滤饼。将第二个 3001 的 MeCN 添加到 R2 并且重复洗涤过程。将产物在过滤器上干燥直到干燥损失 <0.2%，然后卸载 (80–90% 产率)。

[0771] 合成 2 :N,N,N',N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺鎓双(乙磺酸盐)的合成和分析 (LMT. 2EsOH)

[0772]



步骤 i; H₂O, MeOH, EsOH, IPA, 丙酮。

[0773] LMT. 2EsOH 的合成方法

[0774] LMT. 2EsOH 的合成是通过对 10- 乙酰基 -N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺的酸水解来实施的。所用酸是乙磺酸并且溶剂组合是甲醇水溶液。

[0775] 实验细节

[0776] 向 100ml 圆底烧瓶中添加 10- 乙酰基 -N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3,7- 二胺 (5g, 15.27mmol, MW327.45g / mol)、(70 % 水溶液) 乙磺酸 (7.21g, 45.81mmol, Mw110.13g / mol) 和甲醇 (25ml)。将混合物加热到 75°C 并且在此温度搅拌 4 小时，然后将混合物经冰水冷却。没有固体形成并在真空中去除甲醇，得到粘性绿色油状物。向此油状物中添加异丙醇 (25ml) 并且将混合物加热到回流以确保均质溶液。冷却后立即添加丙酮直到形成沉淀物。将悬浮液经冰水冷却 1 小时，然后过滤，得到呈黄色固体的粗制产物，所述产物在暴露于空气后变为绿色。将粗制物用丙酮 (3×5ml) 洗涤并且风干 3 天，得到呈淡绿色固体的粗制产物 (3.35g, 43%, MW505.68g / mol)。

[0777] ν_{\max} (KBr) / cm^{-1} ; 3448 (NH), 3263 (=CH), 3030 (=CH), 2987 (CH), 2938 (CH), 2582 (SO₃H), 2452 (SO₃H), 1487 (C-C), 1211 (O=S=O), 1188 (O=S=O), 1145 (O=S=O), 1026。

[0778] δ_{H} (400MHz ;D₂O) : 1.07 (6H, t, J7.6, CH₃), 2.72 (4H, q, J7.6, SCH₂), 3.02 (12H, s, NCH₃), 6.54 (2H, d, J9.2, ArH), 7.02 (4H, brd s, ArH) ;

[0779] δ_{C} (100MHz ;D₂O) : 142.3 (QC), 136.6 (QC), 119.9 (CH), 118.4 (QC), 1182 (CH), 1152 (CH), 46.2 (NCH₃), 45.3 (SCH₂), 8.3 (CH₃)。

[0780] MP : 208–210°C (IPA / 丙酮)

[0781] m / z (EI+) : 计算质量 285.129970 ; 观察值 285.129761 (100%, [M-2EsOH]⁺)。

[0782] m / z (ES-) : 计算质量 109 ; 观察值 109 (100%, [M-LMT]⁻)。

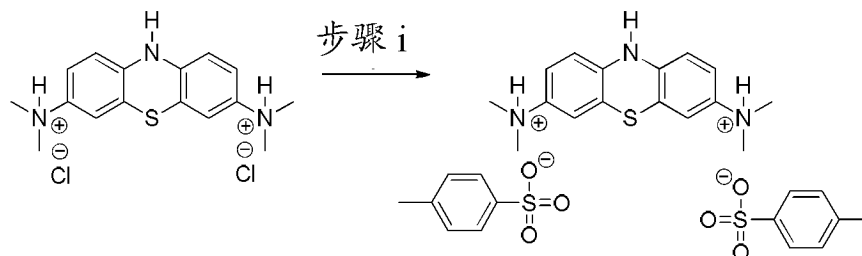
[0783] 晶体学

[0784] 将 1g LMT. 2EsOH 试样溶解于乙酸 (~ 0.1g) 中并且将乙酸乙酯层放于顶部并使

其在黑暗中缓慢扩散 3 天。晶体生长并被收集,并通过 X 射线衍射进行分析,并且确认产物为双(乙磺酸盐)。参见图 17a。

[0785] 合成 3 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓双(对甲苯磺酸盐) (LMT. 2TsOH) 的合成和分析

[0786]



步骤 i; H_2O , Na_2CO_3 , THF, Et_2O , p-TsOH

[0787] LMT. 2TsOH 的合成方法

[0788] LMT. 2TsOH 的合成是通过用碳酸钠中和 N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓二氯化物并将中性物质萃取到有机溶剂中来实施。用对甲苯磺酸处理萃取物并且将混合物浓缩到干燥。

[0789] 实验细节

[0790] 向 50ml 烧杯中添加碳酸钠 (0.59g, 5.58mmol, MW105.99g / mol) 和水 (10ml), 搅拌混合物直到固体已经溶解。向 100ml 分液漏斗中添加 N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓二氯化物 (1g, 2.79mmol, MW358.33g/mol)、四氢呋喃 (35ml) 和二乙醚 (5ml), 然后添加碳酸钠水溶液。将中性物质萃取到有机溶剂层中并与水层分离。向有机萃取物中添加预先溶解在四氢呋喃 (5ml) 中的对甲苯磺酸一水合物 (1.06g, 5.58mmol, MW190.20g/mol) 并且将所述混合物浓缩到干燥, 得到呈易碎的绿色非晶形泡沫的产物 (MW629.8216g / mol)。

[0791] ν_{max} (KBr) / cm^{-1} ; 3440 (NH), 3270 (=CH), 3032 (=CH), 2628 (SO_3H), 1484 (C-C), 1194 (O=S=O), 1122 (O=S=O), 1032。

[0792] δ_{H} (400MHz ; D_2O) ; 2.24 (6H, s, CH_3), 3.09 (12H, s, NCH_3), 6.62 (2H, d, J8.4, ArH), 7.10 (4H, s, ArH), 7.13 (4H, d, J8.4, Ts-H), 7.61 (4H, d, J8.4, Ts-H)

[0793] δ_{C} (100MHz ; D_2O) ; 19.9 (CH_3), 45.9 (NCH_3), 115.0 (CH), 118.2 (CH), 118.6 (QC), 119.9 (CH), 125.5 (CH), 128.5 (CH), 137.0 (QC), 140.5 (QC), 141.9 (QC), 142.8 (QC)。

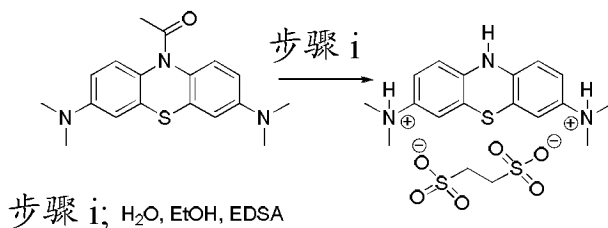
[0794] Mp : 108°C (THF / Et_2O)

[0795] m / z (EI+) : 计算质量 285.129970 ; 观察值 285.129398 (100%, $[\text{M}-2\text{TsOH}]^+$)。

[0796] m / z (ES-) : 计算质量 171.0116 ; 观察值 171.0121 (100%, $[\text{M}-\text{LMT}]$)。

[0797] 合成 4 :N, N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓乙二磺酸盐 (LMT. EDS4) 的合成和分析

[0798]



[0799] LMT. EDSA 的合成是通过通过对 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺的酸水解来实施的。所用酸是 1,2-乙二磺酸并且溶剂组合是乙醇水溶液。

[0800] 实验细节

[0801] 向 25ml 圆底烧瓶中添加 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (1g, 3.05mmol, MW327.45g/mol)、1,2-乙二磺酸一水合物 (0.95g, 4.58mmol, MW208.21g/mol)、水 (1ml) 和乙醇 (5ml)。将混合物加热到 85℃ 并且在此温度搅拌 2.5 小时, 其中, 黄绿色固体从溶液中沉淀出来。将浆液经冰水冷却 30min, 然后过滤, 得到呈绿黄色固体的粗制产物。用乙醇 (3×3ml) 洗涤粗制物并且风干 15min, 然后在 70℃ 通过烘干 3.5 小时, 得到呈黄色固体的粗制产物 (1.33g, 91%, MW475.61g/mol)。

[0802] LMT. EDSA 的纯化

[0803] 向 50ml 锥形瓶中添加粗制 LMT. EDSA (1g, 2.10mmol, MW475.61g/mol) 和水 (10ml)。将浆液加热到 95℃ 并且在此温度搅拌直到固体溶解。然后将溶液冷却到 25℃, 其中, 形成淡绿色结晶固体。然后将浆液经冰水冷却 30min, 随后过滤。用甲醇 (3×3ml) 洗涤所收集的固体并且风干 18 小时, 得到呈结晶状淡绿色固体的纯化产物 (0.88g, 88%, MW475.61g/mol)。

[0804] ν_{\max} (KBr) / cm^{-1} ; 3408 (NH), 3280 (=CH), 3221 (C-H), 3036 (=CH), 2574 (SO₃H), 2480 (SO₃H), 1484 (C-C), 1226 (O=S=O)

[0805] δ_{H} (400MHz; D₂O); 2.98 (12H, s, NCH₃), 3.06 (4H, s, SCH₂), 6.45 (2H, d, J6, ArH), 6.95 (4H, d, J4, ArH)

[0806] δ_{C} (100MHz; D₂O); 46.2 (NCH₃), 46.4 (SCH₂), 115.1 (CH), 118.1 (CH), 118.4 (QC), 119.8 (CH), 136.5 (QC), 142.1 (QC)

[0807] MP: 在 268℃ 分解 (H₂O)

[0808] m/z (EI+): 计算值 285.129970; 观察值 285.130948 (100%, [M-EDSA]⁺)。

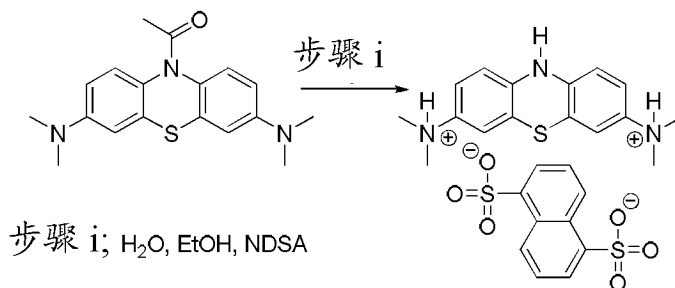
[0809] m/z (ES-): 计算值 188.9528; 观察值 188.9535 (100%, [M-LMT])。

[0810] 晶体学

[0811] 将 40mg LMT. EDSA 试样溶解于热的氘化水 (~1ml) 中并且在黑暗中缓慢地冷却。晶体生长并被收集, 并通过 X 射线衍射进行分析, 并且确认产物为 1:1LMT 与 EDSA 加合物的一水合物。参见图 17b。

[0812] 合成 5 :N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺鎓脒二磺酸盐 (LMTNDSA) 的合成和分析

[0813]



[0814] LMT. NDSA 的合成方法

[0815] LMT. NDSA 的合成是通过对 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺的酸水解来实施的。所用酸是 1,5-萘二磺酸并且溶剂组合是乙醇水溶液。

[0816] 实验细节

[0817] 向 25ml 圆底烧瓶中添加 10-乙酰基-N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺 (1g, 3.05mmol, Mw327.45g/mol)、1,5-萘二磺酸四水合物 (1.65g, 4.58mmol, MW360.36g/mol)、水 (1ml) 和乙醇 (5ml)。将混合物加热到 85℃ 并且在此温度搅拌 30 分钟, 其中, 所述混合物仍不可溶。向热混合物中添加水 (4ml) 并将反应加热到 95℃ 并且在此温度搅拌 8 小时。将悬浮液经冰水冷却 10 分钟, 然后过滤, 得到呈淡绿色固体的粗制产物。将粗制物用乙醇 (3×5ml) 洗涤并且风干 3 天, 得到呈淡绿蓝色固体的粗制产物 (1.75g, 100%, MW573.71g/mol)。

[0818] ν_{\max} (KBr) / cm^{-1} : 3382 (NH), 3302 (=CH), 3040 (=CH), 2525 (SO₃H), 1478 (C-C), 1238 (O=S=O), 1219 (O=S=O), 1179, 1158, 1030。

[0819] δ_{H} (400MHz; D₂O): 3.06 (12H, s, NCH₃), 6.70 (2H, brd, ArH), 7.14 (4H, brd, ArH), 7.43 (2H, t, J8.0, 7.6, 萘-H), 7.94 (2H, d, J7.2, 萘-H), 8.87 (2H, d, J78.4, 萘-H), 9.10 (1H, s, NH)

[0820] δ_{C} (100MHz; D₂O): 46.0 (NCH₃), 115.3 (CH), 117.5 (QC), 118.7 (CH), 120.4 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (QC), 138.3 (QC), 141.7 (QC), 143.8 (QC)。

[0821] MP; 在 256℃ 分解 (MeCN)

[0822] m/z (EI+): 计算质量 285.129970; 观察值 285.130367 (100%, [M-NDSA]⁺)。

[0823] m/z (ES-): 计算质量 286.9684; 观察值 286.9697 (100%, [M-LMT])。

[0824] 实例 2-溶解度研究

[0825] i) N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺鎓二溴化物、二氯化物和双(甲磺酸盐) (LMT. 2HBr、LMT. 2HCl 和 LMT. 2MsOH) 盐的溶解度

[0826] 通过将 HCl (5M) 小心地添加到去离子水来制备两种水溶液 (pH2.00 和 3.01, 在 21.4℃)。

[0827] 在每一实验中, 将上述溶液中的一种的 5ml 的小分加热到 37℃。添加一部分合适盐 (LMT. 2MsOH、LMT. 2HCl 或 LMT. 2HBr) 并且将混合物搅拌片刻以使固体完全溶解。重复此步骤直到不发生进一步溶解。

[0828] 结果示于下表中:

	盐	pH (21.4℃)	g/5 ml* (37℃)
[0829]	LMT.2HBr	3.01	4.726-5.236
	LMT.2HBr	2.00	4.822-5.096
	LMT.2HCl	3.01	4.978-6.029
	LMT.2HCl	2.00	4.404-4.961
	LMT.2MsOH	2.00	8.825-9.943

[0830] * 范围下限对应于观察到完全溶解时的总重量。上限是在达到饱和前添加的总重量。

[0831] 可以看出, LMT. 2MsOH 具有良好的水溶性。

[0832] ii) LMT. 2MsOH 盐的 pH 依赖性

[0833] 在相关实验中, 如下制备三种缓冲储备溶液 (pH2、pH3 和 pH7) :

[0834] pH2 缓冲水溶液

[0835] 首先制备 (0. 2M) 氯化钾 (KCl) (0. 745g, 存于 50mL 去离子水中) 溶液。从此溶液中取 50mL 并且用约 80mL 去离子水稀释。然后利用 (0. 2M) 盐酸 (HCl) 溶液将 pH 调节到 2, 随后用去离子水进一步稀释, 以补足到 200mL。记录 21. 6℃ 下的最终 pH2. 00。

[0836] pH3 缓冲水溶液

[0837] 首先制备 (0. 1M) 邻苯二甲酸氢钾 (2. 042g, 存于 100mL 去离子水中) 溶液。从此溶液中取 100mL 并且用约 50mL 去离子水稀释。然后利用 0. 2M HCl 溶液将 pH 调节到 3, 随后用去离子水进一步稀释, 以补足到 200mL。记录 21. 7℃ 下的最终 pH2. 99。

[0838] pH7 缓冲水溶液

[0839] 首先制备 (0. 1M) 磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) (1. 370g, 存于 100mL 去离子水中) 溶液。从此溶液中取 100mL 并且用约 80mL 去离子水稀释。然后利用 0. 5M 氢氧化钠 (NaOH) 溶液将 pH 调节到 7, 随后用去离子水进一步稀释, 以补足到 200mL。记录 22℃ 下的最终 pH7. 07。

[0840] 方法

[0841] 将缓冲水溶液的 5mL 小分添加到含有微型搅拌子 (micro-flea) 的小瓶中。将此小瓶置于设定在 25℃ 的水浴中。向溶液中添加 1-1. 5g 份的 LMT. 2MsOH。在每次添加后, 允许 10 分钟搅拌时间以确保最大可能的溶解。通过肉眼判断混合物的均匀性。如果在搅拌时间后, 如通过目测检查所判断的, 固体仍然存在, 则判断已经达到饱和点。

[0842] 结果

[0843] 所得混合物的粘性阻止过量固体的充分分离, 因此不可能确定准确的溶解度值。因此, 将所述结果中的每一个报告为以下范围: 在饱和点前添加的 LMT. 2MsOH 的总质量构成下限, 并且在饱和点后添加的 LMT. 2MsOH 的总质量提供上限。

[0844] 三个实验中每一个的结果显示如下:

[0845]

pH	溶解度 (g/mL)
2.00	1.600 - 1.773
2.99	1.981 - 2.092
7.07	2.033 - 2.114

[0846] 可以看出,当 pH 降低时,溶解度稍有减小,但是 LMT. 2MsOH 在三个水性系统中的每一个中都表现得很好。

[0847] 总之,LMT. 2MsOH 比 MTC(未显示)具有更佳的水溶性并且溶解度相对于相应的氯化物盐和溴化物盐有所提高。这表明,关于本文所述的治疗和用途的实用性增加。

[0848] 实例 3- 对聚集和毒性的抑制

[0849] 方法:对于 τ 聚集的固相分析

[0850] τ - τ 聚集分析在固相免疫分析中利用纯化的重组 τ 片段。方法在例如 W096 / 30766 中进行了详细地描述。简单地说,所述分析测量溶液中的截短的 τ (氨基酸 297-391) 与固相结合的截短的 τ (残基 297-390) 的结合。前者的结合是利用抗体 mAb423 来检测,所述抗体 mAb423 特异性地识别含有 C 端 Glu-391 残基的肽。体外形成的 T 复合物类似于在阿尔茨海默氏病中由于通过 94 / 95-氨基酸重复域 (残基 297-390) 的病理性 τ - τ 结合相互作用的稳定性而形成的聚集的复合物,所述重复域是在成对螺旋细丝的蛋白质水解稳定的核心中发现的。

[0851] 将 B_{50} 值 (表示为平均值 \pm SE) 测定为 τ - τ 结合减少 50% 时化合物的浓度。

[0852] 方法:基于细胞的 τ 聚集分析

[0853] 分析是基于 3T6 小鼠细胞,所述细胞已经设计为在诱导型启动子 (pOPRSVI) 控制下表达全长的人类 τ 蛋白质 (h τ 40) 和在组成型启动子 (pcDNA3. 1) 控制下表达低水平的截短的 τ (295-390, dGA)。大量 h τ 40 的表达是通过添加 IPTG (10-50 μ M) 来诱导的,这进而会导致通过以下过程产生额外的截短的 τ :在用作模板的 dGA τ 的存在下发生全长- τ 的聚集和加工。将 τ - τ 聚集抑制剂添加到所述分析阻断此过程。方法在 W002 / 055720 中进行了更详细地描述。

[0854] 结果表示为将 12kD 片段的生成抑制 50% 时的浓度。此称作 EC_{50} 值。

[0855] 使细胞 (4A 和其克隆) 在 10-cm 的盘中生长到 \sim 80% 铺满 (confluency), 然后分配到两个 24 孔板并且使其生长 24hr。添加不同浓度的测试物品并且在 24hr 后,添加 IPTG。在过夜培育后,去除培养基,用 PBS 洗涤各孔并且通过添加拉姆利 (Laemmli) 缓冲液收集细胞。将试样储存于 -20°C 以供随后进行凝胶电泳、蛋白质印迹 (Western blotting) 和抗体标记。通过 SDS PAGE 分离试样,将其转移到 PVDF 膜,并且柯达成像站 (Kodak Image Station) 上的 ECL 检测到由 7 / 51 抗体标记的 τ 。通常在一定的浓度范围内在 4 个浓度下一式三份测试化合物,在一个凝胶上运行所有试样。以 dGA 与 h τ 40 带的强度比率 (归一化为已经没有药物的对照试样) 对药物浓度绘图,并且以图解方式由所述比例降到 0.5 时的浓度确定 EC_{50} 值。

[0856] 所述方法汇总于下表 1 中。MTC (TRx0014. 047) 在所有实验中作为对照运行,并且将 EC_{50} 值归一化为具有 $EC_{50}=0.59 \mu\text{M}$ 的 MTC。

[0857]

定时	作用
第1天	将细胞分配到24孔板
第2天	添加不同浓度的药物
第3天	下午晚些时候, 添加IPTG

[0858]

第4天	早上, 在拉姆利缓冲液中进行收集, 在进一步处理前储存在-20℃
处理当天	在SDS Page凝胶上运行试样, 转移到PVDF膜, 用7/51抗 τ 抗体标记。使用柯达1D软件对印迹进行定量并且将数据转移到塞斯塔特 (Systat) 统计软件包用于绘图。

[0859] 表 1 :用于测量 EC₅₀的分析程序的汇总

[0860] 方法 :细胞毒性分析

[0861] 使细胞 (3T6 小鼠纤维原细胞) 在 10-cm 盘中生长到约 80% 铺满, 然后分配到 96 孔板, 10% 10-cm 盘 / 每 96 孔板, 50 μ l / 孔。一系列 8 个孔保持空置 (将作为分析中的试剂空白)。允许细胞生长过夜, 然后以开始浓度 (对于 MTC 或 LMT. 2HBr 来说, 通常为 200 μ M) 将药物添加到 4 个孔, 并且在后续孔中使用 1 : 2 稀释系统, 其中最后 4 孔细胞用作没有药物的对照。此使得每个 96 孔板可测试两种药物。使细胞在药物存在下保持 48hr, 此后去除培养基并且用 PBS 洗涤细胞。使用基于乳酸脱氢酶 (LDH) 分析的塞托托克 (Cytotox) 96 孔试剂盒 (普洛麦格 (Promega)) 来测定细胞数。所述分析定量地测量稳定的细胞裂解后释放的胞质酶 LDH。利用可将四唑盐转化成红色甲瓚 (formazan) 产物的酶促分析来测量所释放的 LDH。所形成颜色的量与所裂解细胞的数量成比例。

[0862] 简单地说, 将细胞用 50 μ l / 孔 1 \times 裂解缓冲液裂解 45-60 分钟, 随后用 50 μ l / 孔 LDH 分析试剂处理 30 分钟并且用 50 μ l / 孔终止缓冲液终止反应。在 490nm 下读取吸光度。以相对于未处理的孔的吸光度 (未处理的细胞 = 1.0) 对药物浓度绘图。以图解方式从吸光度降低 50% 时的浓度测定 LD₅₀。当测试 LMT. 2HBr 时, MTC (TRx0014. 047) 在所有实验中均作为对照运行, 并且将 LD₅₀ 值校正为 LD₅₀ = 65 μ M 的 MTC。

[0863] 结果 :

[0864] 测试根据本发明的各种双 (磺酸) 盐并且与双 (卤化物) 盐 N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓二氯化物 (LMTc, LMT. 2HCl) 和 N, N', N' - 四甲基 -10H- 吩噻嗪 -3, 7- 二胺鎓二 (溴化物) LMT. 2HBr 且与甲基息奥啉氯化物 (MTC) 进行比较。

[0865] 不同甲基息奥啉盐形式的体外数据汇总于下表 2 中 :

[0866]

化合物	LD ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (nM)	THx	B ₅₀ (μM)
MTC	65 ± 5	0.59 ± 0.04	110	195.6 ± 16.1 (n=10)
LMT.2HBr	61 ± 4 (n=20)	0.66 ± 0.15 (n=8)	92	472.4 ± 27.6 (n=3)
LMT.2MsOH	34 ± 4 (n=8)	0.19 ± 0.04 (n=8)	179	238.2 ± 74.2 (n=3)
LMT.2HCl	64 ± 8 (n=10)	0.63 ± 0.10 (n=7)	102	360.8 ± 38.2 (n=3)
LMT.2TsOH	87 ± 10 (n=8)	0.62 ± 0.34 (n=2)	140	296.0 ± 37.9 (n=3)
LMT.NDSA	77 ± 15 (n=8)	0.71 ± 0.34 (n=4)	108	333.7 ± 63.2 (n=2)
LMT.EDSA	78 ± 6 (n=8)	0.68 ± 0.32 (n=4)	115	399.9 ± 17.6 (n=2)
LMT.2EsOH	52 ± 3 (n=8)	0.52 ± 0.13 (n=3)	100	297.0 ± 75.1 (n=3)
MSA*	-	NE (20)	-	>500
EDSA*	-	NE (20)	-	>500

[0867] 表 2 :体外数据之汇总 .

[0868] TH_x, 治疗指数 (TH_x = LD₅₀/EC₅₀)

[0869] 值表示为平均值 ±SE。NE =无效 (在最大测试剂量下)

[0870] *MSA = 甲磺酸 ;EDSA = 乙二磺酸

[0871] 评论

[0872] LMT. 2MsOH 和 LMT. 2HCl 的 EC₅₀ 值 (平均值 ±SE) 分别是 0.19±0.04 μM 和 0.63±0.10 μM, 相应的治疗指数为 179 和 102。

[0873] 化合物在基于细胞的 τ-τ 聚集模型中的相对效能是

[0874] LMT. 2MsOH>MTC、LMT. 2HBr、LMT. 2HCl。LMT. 2MsOH 的治疗指数比 MTC 大 63%。

[0875] 在基于细胞的分析中的效能顺序是 MTC、LMT. 2MsOH>LMT. 2HCl>LMT. 2HBr。LMT. 2MsOH 和 LMT. 2HCl 的 B₅₀ 值分别是 238.2±74.2 μM 和 360.8±38.2 μM。在无细胞分析中的相对效能顺序是 LMT. 2MsOH>MTC、LMT. 2HCl、LMT. 2HBr。

[0876] 实例 4- 毒理学、杂质和对造血系统的影响

[0877] 每天向雌性威斯塔 (Wistar) 大鼠给予 LMT. 2HBr、LMT. 2HCl、LMT. 2MsOH 或 MTC, 持续 14 天 ;从第 1 天到第 10 天的剂量为 95mg MT / kg / 天, 从第 11 天到第 14 天的剂量为

60mg MT / kg / 天。在所有治疗组中都看到机体姿势抬高、行为减弱 (subdued behaviour) 和全身无力的临床体征。在 LMT. 2HBr 和 MTC 治疗组中发生治疗相关性死亡。

[0878] 在所有治疗组的血液和骨髓中都看到指示再生性贫血的红血细胞参数变化。这些变化包括：血液中的红血细胞数量减小、低血红蛋白浓度和网织红细胞数量增加以及骨髓中的红细胞前体数量增加。这是通过脾中红细胞生成水平的增加以组织学方式来证实。

[0879] 在所有治疗动物的骨髓中都看到嗜中性粒细胞数量的减小，但 LMT. 2HBr 治疗组中这种效应的程度显著大于其它组。在所制备的血液涂片中观察到的嗜中性粒细胞减少症 (neutropaenia) 的严重程度上也注意到这种差异，其中 LMT. 2HBr 治疗的动物中的成熟嗜中性粒细胞显著消耗，MTC 组有中度减少，LMT. 2HCl 或 LMT. 2MsOH 组没有减少。此研究的结果表明，至少在大鼠中，LMT. 2HBr 引起嗜中性粒细胞消耗的倾向性高于 LMT. 2HCl、LMT. 2MsOH 或 MTC。在大鼠中进行的 6 个月高剂量 (45mg MT / kg / 天) LMT • 2HBr 研究中，也观察成熟嗜中性粒细胞和粒细胞的数目减小。在给予 LMT. 2HBr 后观察到的嗜中性粒细胞的减少或嗜中性粒细胞减少症虽然可逆，但会使患者更易受到细菌感染，因为它们的主要作用是破坏细菌。

[0880] 因此，在大鼠中，LMT. 2MsOH 与 LMT. 2HBr 相比在耐受性 (剂量相关性死亡) 与嗜中性粒细胞反应两个方面都显示改进的性质。

[0881] 表：在经 14 天口服给予 LMT 的不同盐形式后在大鼠中的嗜中性粒细胞反应。将总嗜中性粒细胞记录为总白细胞 (约 100) 的百分比；从每个玻片检查白血细胞 (范围 100 到 107)；记录每个动物组在不成熟嗜中性粒细胞存在下的频率；剂量相关性死亡记录为每组 8 只大鼠的动物数量。

	化合物	嗜中性粒细胞	早期嗜中性粒细胞	剂量相关性死亡
[0882]	媒介对照	15.50%	0/8	0/8
	LMT.2HBr	3.00% *	8/8	2/8
	LMT.2HCl	19.90%	2/8	0/8
	LMT.2MsOH	18.30%	1/8	0/8

[0883] * P<0.001, 与对照相比

[0884] 尽管在上述分析中 LMT. 2HCl 和 LMT. 2MsOH 相当，但在这两种盐形式中发现的杂质存在明显不同。对于 LMT. 2HCl 来说，在合成期间检测到氯甲烷的存在并且难以将它完全去除的方式被捕获在产物内。相比之下，在 LMT. 2MsOH 合成过程中，可以将诸如甲磺酸乙酯和甲磺酸甲酯 (EMS、MMS) 等杂质控制在低得多的水平。

[0885] 在大鼠、猴和小型猪中实施对造血系统的研究。

[0886] 观察到高铁血红蛋白血症的最低剂量是在大鼠中的 15mg MT / kg / 天 (MTC 和 LMT. 2HBr) 或在灵长类动物中的 30mg MT / kg / 天 (LMT. 2MsOH)、5.3mgMT / kg / 天 (MTC) 和在小型猪中的 10mg MT / kg / 天 (LMT. 2MsOH 和 LMT. 2HBr)。

[0887] 在小型猪中进行的 9 个月 LMT. 2MsOH 研究中，在前 28 天给予后，在 3mgMT / kg / 天下没有高铁血红蛋白血症的指征。

[0888] 然而,如所预测的,随着 MTC、LMT. 2HBr 或 LMT. 2MsOH 的剂量水平增加,对 RBC 的氧化应激的体征以剂量相关方式出现,这是通过高铁血红蛋白水平的增加以及在最终无法耐受的剂量下海因茨小体(变性、沉淀的血红蛋白在红细胞内的聚集物)的形成来证明。

[0889] 实例 5- 药代动力学

[0890] 图 18 显示在(以 2mg / kg 和 15mg / kg 的两次经口剂量)给予 LMT. 2HBr、LMT. 2HCl 和 LMT. 2MsOH 后,MT 部分随时间在猪中的血浆浓度的比较。

[0891] 可以看出,LMT. 2MsOH 的 C_{max} (T_{max} 为 1 小时)是 LMT. 2HCl 或 LMT. 2HBr 的 C_{max} 的 2 倍以上。因此,LMT. 2MsOH 可以比 LMT. 2HCl 或 LMT. 2HBr 更有效地暴露于 MT。

[0892] 实例 6- 胃刺激研究

[0893] 研究(使用 MTC 或 LMT. 2HBr 的 28 天大鼠):来自终末动物(terminal animal)的胃中的所选的显微镜发现的发生率和严重程度

[0894]

胸骨、股骨、肝和脾中的所选发现的发生率和严重程度：终末杀死 (terminal kill)

		雄性							雌性						
		1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	1F	2F	3F	4F	5F	6F	7F
		MTC			LMT.2HBr				MTC			LMT.2HBr			
组织和发现	水平 (mg/kg/天)	0	5	30	90	5	30	90	0	5	30	90	5	30	90
	检查数:	5	0	0	5	0	0	5	5	0	0	5	0	0	5
胃 (非腺性)															
胃炎	1	-						1	-						-
	2	-			1			-	-						1
	3	-						1	-		1				1
炎性细胞浸润	1	-			1				-						-

表解：“-”=不存在发现，1=最低，2=轻度，3=中度，4=中度严重，5=严重

从上文利用 10 个/组可以预测下文内容

胸骨、股骨、肝和脾中的所选发现的发生率和严重程度：终末杀死

		雄性							雌性						
		1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	1F	2F	3F	4F	5F	6F	7F
		MTC			LMT.2HBr				MTC			LMT.2HBr			
组织和发现	水平 (mg/kg/天)	0	5	30	90	5	30	90	0	5	30	90	5	30	90
	检查数:	10	0	0	10	0	0	10	10	0	0	10	0	0	10
胃 (非腺性)															
胃炎	1	-						2	-						-
	2	-			2			-	-						2
	3	-						2	-		2				2
总计					2			4			2				4

[0895] 研究 (使用 LMT. 2MsOH 的 28 天大鼠研究) :来自终末动物的胸骨、肝、脾和胃中的所选的显微镜发现的发生率和严重程度

[0896]

胸骨、肝和脾中的所选发现的发生率和严重程度：终末杀死

组织和发现	水平 (mg/kg/天)	雄性				雌性			
		1M	2M	3M	4M	1F	2F	3F	4F
		0	5	30	90	0	5	30	90
	检查数:	10	0	0	10	10	0	0	10
	等级* -								

胃 (非腺性)

胃炎	1	-	-	-	-
	2	-	2	-	2
	3	-	-	-	1
总计			2		3
炎性细胞浸润	1	-	4	-	4
	2	-	-	-	1

[0897] * 表解：“-” = 不存在发现，1= 最低，2= 轻度，3= 中度，4= 中度严重，5= 严重

[0898] 这些结果显示，LMT. 2MsOH 引起的胃刺激小于 LMT. 2HBr。

[0899] 实例 7- 调配物

[0900] 调配物实例 1: 使用直接压缩制备 LMTM 片剂

[0901] 通过直接压缩法来制备具有以下组成的片剂：

[0902]

	片剂含量 (LMT mg/片剂)				
	50	75	100	125	150
成分	(mg/片剂)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
喷雾干燥的甘露醇	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
微晶纤维素 (Avicel PH102 或 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
交聚维酮 (交联的聚乙烯基吡咯烷酮)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
硬脂酸镁	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
片剂核心总重量	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0903] 在翻转掺合机中掺和 LMTM、喷雾干燥的甘露醇、微晶纤维素、交聚维酮和硬脂酸镁, 并且然后使用压片机压缩。

[0904] 然后可用欧巴代*蓝 (* 卡乐康的注册商标, 用于一系列的膜包衣材料) 的水性悬浮液对片剂核心实施膜包衣。

[0905] 调配物实例 2: 使用干式造粒 (辊压) 制备 LMTM 片剂

[0906] 通过干式造粒法来制备具有以下组成的片剂:

[0907]

	片剂含量(LMT mg/片剂)				
	50	75	100	125	150
成分	(mg/片剂)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
喷雾干燥的甘露醇	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
微晶纤维素 (Avicel PH102 或 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
交聚维酮 (交联的聚乙烯基吡咯烷酮)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
硬脂酸镁	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
片剂核心总重量	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0908] 在翻转掺合机中掺和 LMTM、喷雾干燥的甘露醇、微晶纤维素、交聚维酮和硬脂酸镁。然后使用辊压机对混合物实施干式造粒并且随后利用摇摆式造粒机 (oscillation granulator) 使用适宜筛研磨。在此情况下,在辊压前使用一半硬脂酸镁且可在常用压片机上压缩之前将另一半硬脂酸镁添加到颗粒中并掺和。

[0909] 然后可用欧巴代*蓝 (* 卡乐康的注册商标,用于一系列的膜包衣材料) 的水性悬浮液对片剂核心实施膜包衣。

[0910] 调配物实例 3:通过干法造粒 (击压) 制备 LMTM 片剂

[0911] 通过另一种干式造粒法来制备具有以下组成的片剂:

[0912]

	片剂含量(LMT mg/片剂)				
	50	75	100	125	150
成分	(mg/片剂)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
喷雾干燥的甘露醇	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
微晶纤维素 (Avicel PH102 或 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
交聚维酮 (交联的聚乙烯基吡咯烷酮)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
硬脂酸镁	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
片剂核心总重量	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0913] 在翻转掺合机中掺和 LMTM 和赋形剂,然后使用压片机压缩以产生击压块(普通平面片剂)。

[0914] 然后使用装配有 20 目筛的摇摆式造粒机研磨击压块。

[0915] 在此实例中,在击压前使用一半硬脂酸镁且可在常用压片机上压缩之前将另一半硬脂酸镁添加到颗粒中并掺和。

[0916] 然后可用欧巴代*蓝(* 家乐康的注册商标,用于一系列的膜包衣材料)的水性悬浮液对片剂核心实施膜包衣。

[0917] 调配物实例 4:通过对赋形剂实施湿式造粒并在颗粒外并入 LMTM 来制备 LMTM 片剂

[0918] 通过湿式造粒法来制备具有以下组成的片剂:

[0919]

	片剂含量(LMT mg/片剂)				
	50	75	100	125	150
成分	(mg/片剂)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
甘露醇	334.57	292.35	280.14	380.92	413.71
微晶纤维素 (Avicel PH102)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
交聚维酮 (交联的聚乙烯基吡咯烷酮)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
聚乙烯基吡咯烷酮	10.00	10.00	10.00	12.00	12.00
硬脂酸镁	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
片剂核心总重量	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0920] 在翻转掺合机中掺和甘露醇、交聚维酮 (总量的 1 / 3) 和微晶纤维素。然后使用溶于水中的 PVP 溶液对掺和材料实施造粒。在流化床干燥器中干燥湿团块, 然后使用装配有适宜筛的摇摆式造粒机研磨。

[0921] 然后将研磨的材料与剩余的交聚维酮和硬脂酸镁以及 LMTM 掺和在一起, 随后在常规压片机上压缩。然后可用欧巴代 * 蓝 (* 卡乐康的注册商标, 用于一系列的膜包衣材料) 的水性悬浮液对片剂核心实施膜包衣。

[0922] 调配物实例 5 :LMTM 胶囊的制备

[0923] 制备具有以下组成的胶囊。

[0924]

	胶囊含量 (LMT mg/胶囊)					
	50	75	100	125	150	200
成分	mg/胶囊					
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29	337.72
喷雾干燥的甘露醇	191.07	148.85	116.64	79.42	42.21	37.78
交聚维酮 (交联的聚乙烯基吡咯烷酮)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
硬脂酸镁	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
胶囊总填充重量	280.00	280.00	290.00	295.00	300.00	380.00

[0925] 在翻转掺合机中掺和 LMTM 和赋形剂。使用胶囊填充机将所得药物掺合物填充到胶囊 (将 50mg、75mg、100mg、125mg 和 150mg 调配物填充到 1 号胶囊中并且将 200mg 调配物填充到 0 号胶囊中) 中。制备明胶胶囊和 HPMC 胶囊二者。

[0926] 调配物实例 6 :LMTM75mg 膜包衣片剂的稳定性测试结果

测试	时间点 (月)	储存位置	
		25°C/ 60% RH	40°C /75%RH
[0927] 作 为%LMT 游离 碱分析	0	102.2	102.2
	1	101.5	94.8
	3	100.0	94.2
	6	96.4	未进行
	9	95.6	未进行
	12	96.0	未进行

[0928] 调配物实例 7 :LMTM100mg 膜包衣片剂的稳定性测试结果

测试	时间点 (月)	储存位置	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
[0929] 作为%LMT 游离碱分析	0	101.0	101.0
	1	96.7	93.7
	3	95.9	92.8
	6	96.0	94.2
	9	97.1	未进行
	12	96.8	未进行

[0930] 调配物实例 8. :LMTM75mg 膜包衣片剂的稳定性测试结果

测试	时间点 (月)	储存位置	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
[0931] 所形成的%MT	0	2.16	2.06
	1	2.05	3.79
	3	2.19	4.51
	6	2.83	5.71
	9	3.53	未进行
	12	3.28	未进行

[0932] 调配物实例 9 :LMTM100mg 膜包衣片剂的稳定性测试结果

测试	时间点 (月)	储存位置	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
[0933] 所形成的%MT	0	2.07	2.07
	1	1.78	3.27
	3	1.81	4.92
	6	2.51	5.07
	9	2.72	
	12	2.88	

[0934] 调配物实例 10 :LMTB100mg 膜包衣片剂

材料	mg/片剂 (作为 LMT)	mg/片剂 (作为 LMTM)	% (仅核心)
片剂核心			
LMTB (批号 0802100070)	100.00	163.03	32.61
喷雾干燥的甘露醇 (<i>Pearlitol 200 SD</i>)	329.00	265.97	53.19
微晶纤维素	50.00	50.00	10.00
交聚维酮	15.00	15.00	3.00
硬脂酸镁	6.00	6.00	1.20
片剂核心总量	500.00	500.00	100.00
膜衣			
聚乙烯醇 (部分水解)	8.80	8.80	
滑石粉	4.00	4.00	
二氧化钛	3.10	3.10	
聚乙二醇 PEG 3350	2.47	2.47	
卵磷脂 (大豆)	0.70	0.70	
氧化铁黄	0.47	0.47	
靛蓝胭脂红铝色淀	0.45	0.45	
总膜包衣片剂	520.00	520.00	
制造商	英国莫佩斯皮 拉马拉公司 (Piramal, Morpeth, UK)		
片剂核心批号	A02581		
制造日期	2009年10月15 日		

[0936] 通过如上文所述的直接压缩法制备具有上述配方的片剂并且然后实施膜包衣 (参见调配物实例 1)。

[0937] 调配物实例 11 :LMTM75mg 膜包衣片剂

材料	mg/片剂 (理论)	mg/片剂 (实际)	% (仅核心)
片剂核心			
LMTM (批号 800225510 及 80224450)	75.00	126.80	24.15
喷雾干燥的甘露醇 (<i>Pearlitol 200 SD</i>)	354.00	302.20	57.56
微晶纤维素	75.00	75.00	14.29
交聚维酮	15.00	15.00	2.86
硬脂酸镁	6.00	6.00	1.14
片剂核心总量	525.00	525.00	100.00
膜衣			
聚乙烯醇(部分水解)	13.86	13.86	
滑石粉	6.30	6.30	
二氧化钛	4.89	4.89	
聚乙二醇 PEG 3350	3.89	3.89	
卵磷脂(大豆)	1.10	1.10	
氧化铁黄	0.75	0.75	
靛蓝胭脂红铝色淀	0.71	0.71	
总膜包衣片剂	556.5	556.5	
制造商	英国莫佩斯皮 拉马拉公司		
片剂核心批号	A04827		
制造日期	2010年8月5 日		

[0939] 通过如上文所述的直接压缩法制备具有上述配方的片剂并且然后实施膜包衣(参见调配物实例 1)。

[0940] 调配物实例 12- 溶解研究

[0941] 以 50rpm 的桨速搅拌(参见图 19)如调配物实例 10 和 11 中所制备的 LMTB 膜包衣片剂(3×100mg)和 LMTM 片剂(4×75mg),并且使用标准药典法(USP34)和下文所规定的条件评价溶解速率。

[0942] 仪器条件

参数	条件
介质	0.1M HCl (通过He吹扫脱气)
介质体积	100ml, 6个器皿
溶解氧	< 3.0ppm
批料温度	37°C ± 0.5°C
浆	涂覆有特氟隆 (Teflon)
浆速	50rpm
[0943] 抽拉体积	10 ml - 不更换介质
过滤器	HDPE 10 μ m
时间点	10 min、15 min、30 min和45 min
器皿	6个 (避光)
λ_{\max} LMT	255nm
试样工作浓度 (μg/ml)	约5 μg/ml (作为游离碱) LMT
标准工作浓度 (μg/ml)	约5 μg/ml (作为游离碱) LMT

[0944] (45min时, Q=75%。对于S1来说, 45分钟时, 6个片剂中的6个不小于80%溶解)。

[0945] 结果示于下表中。

[0946] LMTM(4×75mg;批号:A04827)

[0947] 溶解(%溶解):

[0948]

器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
1	94	95	97	99
2	90	91	94	95
3	94	94	97	97
4	95	94	97	97
5	92	92	94	94
6	93	92	96	97
平均值	93	93	96	97

[0949] LMTB(3×100mg;批号:A02581)

[0950] 溶解(溶解%):

[0951]

器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
1	91	95	96	96
2	96	100	99	99
3	95	98	98	99
4	93	95	96	96
5	96	98	99	100
6	98	102	102	102
平均值	95	98	98	99

[0952] 还使用相同方法测试了已经在正常 (25°C / 60% RH) 或‘应激’条件 (40°C / 75% RH) 下储存不同时间段的片剂。

[0953] 结果示于下表中。

[0954] LMTM(4×75mg ;批号 :A04827) - 储存在 25°C / 60% RH

[0955] 溶解 (溶解%) :

[0956]

储存时 间	器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
1 个月	1	97	97	97	99
	2	96	98	101	101
	3	98	99	102	102
	4	95	97	98	100
	5	97	98	101	101
	6	98	98	100	101
	平均值	97	98	100	101
3 个月	1	91	93	95	97
	2	92	95	96	96
	3	93	94	95	97
	4	92	93	96	96
	5	93	94	95	96
	6	90	91	94	95
	平均值	92	93	95	96
6 个月	1	89	89	90	91
	2	91	90	93	94
	3	98	97	98	98
	4	97	97	99	99
	5	94	94	96	96
	6	88	90	93	93
	平均值	93	93	95	95
9 个月	1	92	93	92	94
	2	90	94	95	97
	3	86	91	90	93
	4	85	91	96	94
	5	90	85	94	94
	6	92	96	94	96
	平均值	89	92	93	94

[0957] LMTM(4×75mg ;批号 :A04827) - 储存在 40°C / 75% RH

[0958] 溶解 (溶解%) :

[0959]

储存时间	器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
1 个月	1	94	95	97	98
	2	94	96	96	97
	3	94	96	94	96
	4	94	95	95	95
	5	100	102	103	101
	6	93	94	96	97
	平均值	95	96	97	97
3 个月	1	92	93	95	96
	2	93	94	95	97
	3	89	91	92	92
	4	89	89	89	91
	5	93	95	96	97
	6	93	95	98	97
	平均值	91	93	94	95
6 个月	1	69	84	92	94
	2	93	94	97	91
	3	64	85	92	94
	4	74	89	92	94
	5	91	95	95	96
	6	73	90	93	94
	平均值	77	89	94	94

[0960] LMTB(3×100mg;批号:A02581)-储存在 25℃ / 60% RH

[0961] 溶解(溶解%):

[0962]

储存时间	器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
3 周	1	96	98	98	98
	2	94	97	97	98
	3	94	97	97	97
	4	98	100	101	101
	5	92	94	95	95
	6	92	95	97	97
	平均值	94	97	98	98
3 个月	1	89	92	92	92
	2	89	92	93	92
	3	93	96	96	96
	4	95	98	99	98
	5	95	96	96	96
	6	96	99	98	97
	平均值	93	96	96	95
6 个月	1	96	97	96	97
	2	95	101	100	101
	3	95	97	96	97
	4	95	95	95	96
	5	96	98	99	99
	6	95	94	94	96
	平均值	95	97	97	98
9 个月	1	87	91	93	91
	2	88	92	94	92
	3	90	93	91	92
	4	91	95	93	94
	5	91	93	93	92
	6	94	95	95	93
	平均值	90	93	93	92
12 个月	1	92	97	98	97
	2	91	92	92	92
	3	95	96	95	96
	4	94	95	95	95
	5	89	89	89	89
	6	97	98	98	98
	平均值	93	94	95	94

[0963] LMTB(3×100mg;批号:A02581)–储存在 40℃ / 75% RH

[0964] 溶解 (溶解%):

[0965]

储存时间	器皿	T=10 min	T=15 min	T=30 min	T=45 min
3 周	1	94	98	99	98
	2	96	100	100	101
	3	94	97	96	97
	4	94	98	98	98
	5	95	97	98	98
	6	95	97	98	97
	平均值	95	98	98	98
3 个月	1	92	93	94	93
	2	93	97	97	97
	3	90	92	92	92
	4	84	89	94	94
	5	84	97	97	97
	6	93	94	93	94
	平均值	89	94	95	95
6 个月	1	8	72	96	96
	2	48	82	95	96
	3	91	93	94	94
	4	94	98	98	99
	5	13	71	93	93
	6	74	87	92	93
	平均值	55	84	95	95

[0966] 附录 - 晶体学数据

[0967] LMT.EDSA 的晶体学数据 (图 17a):

[0968] 表 1. LMT.EDSA 的晶体数据和结构精修。

[0969]

识别码	6408CM136
经验式	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₇ S ₃
分子量	493.62
温度	100 (2) K
波长	0.71073 Å
晶系	单斜晶
空间群	C2/c
晶胞大小	a = 18.2832 (3) Å α = 90°. b = 11.8667 (3) Å β = 114.1990 (10) °. c = 10.9539 (2) Å γ = 90°.
体积	2167.74 (8) Å ³
Z	4
密度 (计算值)	1.519 Mg/m ³
吸收系数	0.389 mm ⁻¹
F (000)	1048
晶体大小	0.28 × 0.21 × 0.18 mm ³
用于数据收集的θ范围	2.11°到27.51°
指数范围	-23 ≤ h ≤ 23, -15 ≤ k ≤ 15, -14 ≤ l ≤ 14
收集的反射点	25214
独立反射点	2487 [R (int) = 0.0486]
θ = 25.00°的完整性 (Completeness)	99.9%
吸收校正	等效物的半经验吸收校正 (Semi-empirical from equivalents)
最大和最小透射	0.9333和0.8989
精修方法	对F ² 的全矩阵最小二乘法
数据/约束 (restraint) /参数	2487 / 0 / 144
对F ² 的拟合优良度	1.080
最终的R指数[I > 2σ (I)]	R1 = 0.0315, wR2 = 0.0906
R指数 (全部数据)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0925
最大衍射峰和穴 (hole)	0.333和-0.654 e.Å ⁻³

[0970] 表 2. LMT. EDSA 的原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq) 定义为正交的 U^{ij} 张量的迹线的 $1 / 3$ 。

[0971]

	x	y	z	U (eq)
S (1)	10000	2270 (1)	12500	19 (1)
S (2)	3802 (1)	204 (1)	9934 (1)	11 (1)
N (1)	10000	-370 (1)	12500	18 (1)
N (2)	7750 (1)	1619 (1)	7782 (1)	12 (1)
O (1)	3943 (1)	-435 (1)	11137 (1)	18 (1)
O (2)	3830 (1)	1425 (1)	10131 (1)	17 (1)
O (3)	3063 (1)	-144 (1)	8793 (1)	15 (1)
C (1)	9411 (1)	1332 (1)	11218 (1)	13 (1)
C (2)	9493 (1)	154 (1)	11332 (1)	14 (1)
C (3)	9040 (1)	-512 (1)	10228 (1)	16 (1)
C (4)	8481 (1)	-30 (1)	9061 (1)	16 (1)
C (5)	8383 (1)	1126 (1)	8996 (1)	13 (1)
C (6)	8852 (1)	1814 (1)	10051 (1)	13 (1)
C (8)	7127 (1)	2225 (1)	8087 (1)	16 (1)
C (9)	8070 (1)	2352 (1)	7003 (1)	17 (1)
C (10)	4593 (1)	-141 (1)	9448 (1)	13 (1)
O (1S)	5000	2293 (1)	2500	24 (1)

[0972] 表 3. LMT. EDSA 的键长[Å]和键角 [°]。

[0973]

S (1) -C (1)	1.7696 (13)
S (1) -C (1) #1	1.7696 (13)
S (2) -O (1)	1.4488 (10)
S (2) -O (2)	1.4629 (10)
S (2) -O (3)	1.4747 (10)
S (2) -C (10)	1.7802 (13)
N (1) -C (2)	1.3826 (15)
N (1) -C (2) #1	1.3826 (15)
N (1) -H (1)	0.8800
N (2) -C (5)	1.4785 (16)
N (2) -C (9)	1.4959 (17)
N (2) -C (8)	1.4970 (17)
N (2) -H (2)	0.9300
C (1) -C (6)	1.3913 (17)
C (1) -C (2)	1.4049 (18)
C (2) -C (3)	1.3972 (19)
C (3) -C (4)	1.3908 (19)
C (3) -H (3)	0.9500
C (4) -C (5)	1.3804 (19)
C (4) -H (4)	0.9500
C (5) -C (6)	1.3881 (18)
C (6) -H (6)	0.9500
C (8) -H (8A)	0.9800
C (8) -H (8B)	0.9800
C (8) -H (8C)	0.9800
C (9) -H (9A)	0.9800
C (9) -H (9B)	0.9800
C (9) -H (9C)	0.9800
C (10) -C (10) #2	1.522 (2)
C (10) -H (10A)	0.9900
C (10) -H (10B)	0.9900
O (1S) -H (1O1)	0.7486
O (1S) -H (2O1)	0.9717
C (1) -S (1) -C (1) #1	102.05 (9)
O (1) -S (2) -O (2)	113.66 (6)
O (1) -S (2) -O (3)	112.60 (6)
O (2) -S (2) -O (3)	111.52 (6)
O (1) -S (2) -C (10)	106.77 (6)
O (2) -S (2) -C (10)	106.71 (6)
O (3) -S (2) -C (10)	104.89 (6)

[0974]

C (2) -N (1) -C (2) #1	126.50 (17)
C (2) -N (1) -H (1)	116.7
C (2) #1-N (1) -H (1)	116.7
C (5) -N (2) -C (9)	113.51 (10)
C (5) -N (2) -C (8)	112.13 (10)
C (9) -N (2) -C (8)	111.06 (11)
C (5) -N (2) -H (2)	106.5
C (9) -N (2) -H (2)	106.5
C (8) -N (2) -H (2)	106.5
C (6) -C (1) -C (2)	120.17 (12)
C (6) -C (1) -S (1)	116.69 (10)
C (2) -C (1) -S (1)	123.14 (10)
N (1) -C (2) -C (3)	118.76 (13)
N (1) -C (2) -C (1)	122.44 (13)
C (3) -C (2) -C (1)	118.79 (12)
C (4) -C (3) -C (2)	120.95 (13)
C (4) -C (3) -H (3)	119.5
C (2) -C (3) -H (3)	119.5
C (5) -C (4) -C (3)	119.15 (13)
C (5) -C (4) -H (4)	120.4
C (3) -C (4) -H (4)	120.4
C (4) -C (5) -C (6)	121.24 (12)
C (4) -C (5) -N (2)	118.50 (12)
C (6) -C (5) -N (2)	120.25 (12)
C (5) -C (6) -C (1)	119.54 (12)
C (5) -C (6) -H (6)	120.2
C (1) -C (6) -H (6)	120.2
N (2) -C (8) -H (8A)	109.5
N (2) -C (8) -H (8B)	109.5
H (8A) -C (8) -H (8B)	109.5
N (2) -C (8) -H (8C)	109.5
H (8A) -C (8) -H (8C)	109.5
H (8B) -C (8) -H (8C)	109.5
N (2) -C (9) -H (9A)	109.5
N (2) -C (9) -H (9B)	109.5
H (9A) -C (9) -H (9B)	109.5
N (2) -C (9) -H (9C)	109.5
H (9A) -C (9) -H (9C)	109.5
H (9B) -C (9) -H (9C)	109.5
C (10) #2-C (10) -S (2)	111.21 (12)
C (10) #2-C (10) -H (10A)	109.4
S (2) -C (10) -H (10A)	109.4

	C (10) #2-C (10) -H (10B) 109.4
	S (2) -C (10) -H (10B) 109.4
[0975]	H (10A) -C (10) -H (10B) 108.0
	H (101) -O (1S) -H (2O1) 100.8

[0976] 用于产生等效原子的对称转变：

[0977] #1-x+2, y, -z+5 / 2 #2-x+1, -y, -z+2

[0978] 表 4. LMT. EDSA 的各向异性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[0979] 各向异性位移因子指数呈以下形式： $-2p^2[h^2a^*2U^{11}+\dots+2hka^*b^*U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
	S(1) 20(1)	10(1)	14(1)	0	-6(1)	0
	S(2) 10(1)	12(1)	9(1)	0(1)	2(1)	0(1)
	N(1) 22(1)	9(1)	14(1)	0	-3(1)	0
	N(2) 12(1)	13(1)	9(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
	O(1) 16(1)	22(1)	13(1)	5(1)	5(1)	0(1)
	O(2) 17(1)	13(1)	17(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
	O(3) 11(1)	16(1)	13(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
[0980]	C(1) 12(1)	13(1)	11(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
	C(2) 12(1)	13(1)	13(1)	0(1)	2(1)	0(1)
	C(3) 19(1)	11(1)	14(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
	C(4) 16(1)	15(1)	12(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
	C(5) 12(1)	15(1)	10(1)	1(1)	2(1)	0(1)
	C(6) 13(1)	12(1)	12(1)	0(1)	4(1)	0(1)
	C(8) 13(1)	18(1)	15(1)	1(1)	5(1)	1(1)
	C(9) 18(1)	22(1)	12(1)	2(1)	6(1)	-2(1)
	C(10) 11(1)	17(1)	10(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
	O(1S) 25(1)	14(1)	18(1)	0	-7(1)	0

[0981] 表 5. LMT. EDSA 的氢坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[0982]

	x	y	z	U (eq)
H (1)	10000	-1111	12500	22
H (2)	7492	1019	7227	15

[0983]

H (3)	9114	-1305	10275	19
H (4)	8171	-489	8319	19
H (6)	8791	2610	9978	15
H (8A)	6937	1734	8616	23
H (8B)	6675	2426	7248	23
H (8C)	7359	2911	8596	23
H (9A)	8321	3023	7531	26
H (9B)	7629	2582	6164	26
H (9C)	8469	1933	6802	26
H (10A)	4571	-955	9239	16
H (10B)	4521	284	8628	16
H (10I)	5146	2050	3190	29
H (20I)	4556	1790	2015	29

[0984] LMT. 2EsOH 的晶体学数据 (图 17b)

[0985] 表 1. LMT. 2EsOH 的晶体数据和结构精修.

[0986]

识别码	6408 cm173c_0m
经验式	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₆ S ₃
分子量	505.66
温度	100 (2) K
波长	0.71073 Å
晶系	单斜晶
空间群	C2/c
晶胞大小	a = 40.8384 (12) Å α = 90°. b = 25.2658 (7) Å β = 115.4540 (10) °. c = 20.3833 (6) Å γ = 90°.
体积	18990.2 (9) Å ³
Z	32
密度 (计算值)	1.415 Mg/m ³
吸收系数	0.354 mm ⁻¹
F (000)	8576
晶体大小	0.32 × 0.24 × 0.18 mm ³
用于数据收集的θ范围	0.98°到25.00°
指数范围	-48 ≤ h ≤ 48, -29 ≤ k ≤ 30, -24 ≤ l ≤ 23
收集的反射点	108984
独立反射点	16707 [R (int) = 0.0912]
θ = 25.00°的完整性	99.9%
吸收校正	由等效值的半经验校正
最大和最小透射	0.9391和0.8952
精修方法	对F ² 的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	16707 / 25 / 1205
对F ² 的拟合优良度	1.085
最终的R指数[I > 2σ (I)]	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1638
R指数 (全部数据)	R1 = 0.0986, wR2 = 0.1918
最大衍射峰和穴	2.683和-0.811 e.Å ⁻³

[0987] 表 2. LMT. 2EsOH 的原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq) 定义为正交的 U^{ij}张量的迹线的 1 / 3。

[0988]

	x	y	z	U (eq)
S (1A)	256 (1)	3950 (1)	1866 (1)	69 (1)
N (1A)	-401 (1)	3176 (1)	1220 (2)	29 (1)
N (2A)	980 (1)	2230 (1)	2700 (2)	25 (1)
N (3A)	-743 (1)	5348 (1)	744 (2)	25 (1)
C (1A)	-207 (1)	4102 (2)	1408 (3)	33 (1)
C (2A)	-297 (1)	4633 (2)	1295 (3)	32 (1)
C (3A)	-652 (1)	4786 (2)	916 (2)	24 (1)
C (4A)	-926 (1)	4413 (2)	664 (2)	27 (1)
C (5A)	-836 (1)	3880 (2)	784 (3)	28 (1)
C (6A)	-479 (1)	3714 (2)	1142 (2)	25 (1)
C (7A)	-60 (1)	2948 (2)	1584 (2)	25 (1)
C (8A)	-27 (1)	2402 (2)	1631 (2)	24 (1)
C (9A)	308 (1)	2154 (2)	1988 (2)	25 (1)
C (10A)	614 (1)	2468 (2)	2318 (2)	24 (1)
C (11A)	588 (1)	3011 (2)	2281 (3)	29 (1)
C (12A)	254 (1)	3255 (2)	1917 (3)	32 (1)
C (13A)	1017 (1)	1896 (2)	3334 (3)	36 (1)
C (14A)	1092 (1)	1933 (2)	2196 (3)	41 (1)
C (15A)	-662 (2)	5526 (2)	130 (3)	50 (2)
C (16A)	-570 (1)	5712 (2)	1375 (3)	33 (1)
S (1B)	2816 (1)	1091 (1)	1548 (1)	26 (1)
N (1B)	2213 (1)	258 (1)	1144 (2)	21 (1)
N (2B)	3639 (1)	-517 (1)	2667 (2)	27 (1)
N (3B)	1743 (1)	2378 (1)	956 (2)	22 (1)
C (1B)	2355 (1)	1198 (2)	1329 (2)	19 (1)
C (2B)	2237 (1)	1719 (2)	1291 (2)	22 (1)
C (3B)	1873 (1)	1825 (2)	1032 (2)	21 (1)
C (4B)	1620 (1)	1417 (2)	832 (2)	22 (1)
C (5B)	1738 (1)	896 (2)	890 (2)	21 (1)
C (6B)	2104 (1)	778 (2)	1128 (2)	21 (1)
C (7B)	2566 (1)	73 (2)	1537 (2)	22 (1)
C (8B)	2628 (1)	-468 (2)	1684 (2)	23 (1)

[0989]

C (9B)	2974 (1)	-666 (2)	2055 (2)	24 (1)
C (10B)	3263 (1)	-320 (2)	2304 (2)	24 (1)
C (11B)	3213 (1)	220 (2)	2178 (2)	23 (1)
C (12B)	2866 (1)	417 (2)	1788 (2)	22 (1)
C (13B)	3693 (2)	-973 (2)	3183 (3)	38 (1)
C (14B)	3785 (1)	-651 (2)	2126 (2)	29 (1)
C (15B)	1835 (1)	2684 (2)	426 (3)	34 (1)
C (16B)	1872 (1)	2660 (2)	1668 (3)	35 (1)
S (1C)	5390 (1)	3672 (1)	1826 (1)	25 (1)
N (1C)	4792 (1)	2826 (1)	1436 (2)	25 (1)
N (2C)	6224 (1)	2099 (1)	3029 (2)	20 (1)
N (3C)	4310 (1)	4945 (1)	1101 (2)	26 (1)
C (1C)	4925 (1)	3774 (2)	1581 (2)	20 (1)
C (2C)	4803 (1)	4289 (2)	1510 (2)	21 (1)
C (3C)	4436 (1)	4388 (2)	1235 (2)	21 (1)
C (4C)	4184 (1)	3984 (2)	1037 (2)	25 (1)
C (5C)	4307 (1)	3464 (2)	1126 (2)	23 (1)
C (6C)	4676 (1)	3350 (2)	1388 (2)	21 (1)
C (7C)	5145 (1)	2651 (2)	1833 (2)	22 (1)
C (8C)	5213 (1)	2113 (2)	1990 (2)	22 (1)
C (9C)	5559 (1)	1925 (2)	2384 (2)	21 (1)
C (10C)	5847 (1)	2278 (2)	2639 (2)	20 (1)
C (11C)	5788 (1)	2813 (2)	2493 (2)	21 (1)
C (12C)	5443 (1)	3002 (2)	2087 (2)	20 (1)
C (13C)	6374 (1)	1945 (2)	2499 (2)	26 (1)
C (14C)	6284 (1)	1670 (2)	3576 (2)	24 (1)
C (15C)	4375 (2)	5182 (2)	496 (3)	47 (1)
C (16C)	4468 (2)	5280 (2)	1771 (3)	47 (2)
S (1D)	7907 (1)	1349 (1)	2060 (1)	32 (1)
N (1D)	7269 (1)	547 (1)	1633 (2)	29 (1)
N (2D)	8670 (1)	-331 (2)	2894 (2)	28 (1)
N (3D)	6848 (1)	2694 (1)	1136 (2)	27 (1)
C (1D)	7440 (1)	1484 (2)	1723 (2)	25 (1)
C (2D)	7333 (1)	2011 (2)	1602 (2)	27 (1)
C (3D)	6969 (1)	2136 (2)	1304 (2)	26 (1)
C (4D)	6709 (1)	1744 (2)	1117 (3)	32 (1)
C (5D)	6818 (1)	1220 (2)	1238 (3)	32 (1)

[0990]

C (6D)	7179 (1)	1080 (2)	1536 (2)	24 (1)
C (7D)	7614 (1)	338 (2)	1971 (2)	22 (1)
C (8D)	7660 (1)	-209 (2)	2063 (2)	24 (1)
C (9D)	8001 (1)	-439 (2)	2370 (2)	25 (1)
C (10D)	8302 (1)	-111 (2)	2608 (2)	24 (1)
C (11D)	8268 (1)	437 (2)	2537 (2)	26 (1)
C (12D)	7925 (1)	662 (2)	2212 (2)	23 (1)
C (13D)	8743 (1)	-762 (2)	3435 (3)	43 (1)
C (14D)	8764 (1)	-504 (2)	2294 (3)	31 (1)
C (15D)	6807 (2)	2848 (2)	397 (3)	41 (1)
C (16D)	7078 (1)	3086 (2)	1700 (3)	36 (1)
S (2)	525 (1)	500 (1)	1331 (1)	35 (1)
S (3)	827 (1)	2850 (1)	152 (1)	25 (1)
S (4)	1743 (1)	4426 (1)	389 (1)	29 (1)
S (5)	3048 (1)	3051 (1)	1414 (1)	30 (1)
S (6)	5663 (1)	497 (1)	1723 (1)	33 (1)
S (7)	5874 (1)	2562 (1)	455 (1)	34 (1)
S (8)	8160 (1)	2896 (1)	1391 (1)	23 (1)
S (9)	8481 (1)	615 (1)	291 (1)	26 (1)
O (1)	619 (4)	884 (5)	1948 (7)	56 (2)
O (2)	392 (10)	52 (10)	1452 (19)	70 (6)
O (3)	886 (4)	594 (6)	1706 (8)	55 (2)
O (1')	342 (2)	769 (3)	1689 (4)	61 (2)
O (2')	419 (6)	-77 (6)	1226 (11)	70 (5)
O (3')	893 (2)	480 (4)	1357 (5)	58 (2)
O (4)	1009 (1)	2335 (1)	358 (2)	35 (1)
O (5)	1031 (1)	3269 (1)	635 (2)	41 (1)
O (6)	718 (1)	2970 (1)	-613 (2)	27 (1)
O (7)	1911 (1)	3966 (1)	826 (2)	45 (1)
O (8)	1422 (1)	4299 (1)	-282 (2)	45 (1)
O (9)	1667 (1)	4851 (1)	790 (2)	30 (1)
O (10)	3321 (1)	2861 (1)	1185 (2)	41 (1)
O (11)	2835 (1)	2637 (2)	1525 (3)	68 (1)
O (12)	3217 (1)	3392 (1)	2047 (2)	46 (1)
O (13)	5318 (1)	542 (2)	1772 (2)	56 (1)
O (14)	5728 (1)	-26 (1)	1506 (2)	60 (1)
O (15)	5964 (1)	678 (1)	2388 (2)	42 (1)

[0991]

O (16)	5932 (1)	2520 (1)	-212 (2)	32 (1)
O (17)	5774 (1)	2071 (2)	681 (2)	57 (1)
O (18)	6182 (1)	2836 (1)	1038 (2)	39 (1)
O (19)	8126 (1)	2360 (1)	1113 (2)	31 (1)
O (20)	8540 (1)	3032 (1)	1876 (2)	35 (1)
O (21)	7918 (1)	3019 (1)	1720 (2)	31 (1)
O (22)	8264 (1)	640 (1)	-494 (2)	26 (1)
O (23)	8590 (1)	62 (1)	534 (2)	31 (1)
O (24)	8786 (1)	983 (1)	553 (2)	33 (1)
C (1S)	298 (2)	782 (2)	463 (4)	62 (2)
C (2S)	387 (2)	1337 (2)	396 (3)	45 (1)
C (3S)	2064 (1)	4682 (2)	95 (3)	30 (1)
C (4S)	1928 (1)	5196 (2)	-337 (3)	39 (1)
C (5S)	2748 (1)	3452 (2)	689 (3)	37 (1)
C (6S)	2934 (1)	3925 (2)	551 (3)	32 (1)
C (7S)	5504 (1)	2984 (2)	239 (3)	39 (1)
C (8S)	5570 (2)	3516 (2)	-63 (4)	54 (2)
C (9S)	5626 (2)	921 (2)	1016 (3)	38 (1)
C (10S)	5990 (3)	881 (4)	989 (5)	100 (3)
C (11S)	8047 (1)	3340 (2)	650 (3)	28 (1)
C (12S)	7648 (1)	3320 (2)	118 (3)	38 (1)
C (13S)	8200 (1)	808 (2)	708 (3)	27 (1)
C (14S)	7876 (1)	454 (2)	490 (3)	34 (1)
C (15S)	414 (1)	2769 (2)	254 (3)	36 (1)
C (16S)	186 (2)	3261 (2)	66 (3)	49 (2)

[0992] 表 3. LMT. 2EsOH 的键长[Å]和键角 [°]。

[0993]

S(1A)-C(1A)	1.756(5)
S(1A)-C(12A)	1.759(5)
N(1A)-C(7A)	1.390(6)
N(1A)-C(6A)	1.389(6)
N(1A)-H(1AA)	0.8800
N(2A)-C(10A)	1.485(5)
N(2A)-C(14A)	1.492(6)
N(2A)-C(13A)	1.495(6)
N(2A)-H(2AA)	0.9300
N(3A)-C(3A)	1.474(5)
N(3A)-C(16A)	1.489(6)
N(3A)-C(15A)	1.494(6)
N(3A)-H(3A)	0.9300
C(1A)-C(2A)	1.384(6)
C(1A)-C(6A)	1.404(6)
C(2A)-C(3A)	1.371(6)
C(2A)-H(2A)	0.9500
C(3A)-C(4A)	1.384(6)
C(4A)-C(5A)	1.389(6)
C(4A)-H(4A)	0.9500
C(5A)-C(6A)	1.384(6)
C(5A)-H(5A)	0.9500
C(7A)-C(8A)	1.387(6)
C(7A)-C(12A)	1.399(6)
C(8A)-C(9A)	1.391(6)
C(8A)-H(8A)	0.9500
C(9A)-C(10A)	1.384(6)
C(9A)-H(9A)	0.9500
C(10A)-C(11A)	1.376(6)
C(11A)-C(12A)	1.388(6)
C(11A)-H(11A)	0.9500
C(13A)-H(13A)	0.9800
C(13A)-H(13B)	0.9800
C(13A)-H(13C)	0.9800
C(14A)-H(14A)	0.9800
C(14A)-H(14B)	0.9800
C(14A)-H(14C)	0.9800
C(15A)-H(15A)	0.9800
C(15A)-H(15B)	0.9800
C(15A)-H(15C)	0.9800
C(16A)-H(16A)	0.9800
C(16A)-H(16B)	0.9800
C(16A)-H(16C)	0.9800
S(1B)-C(12B)	1.761(4)
S(1B)-C(1B)	1.762(4)

[0994]

N(1B)-C(6B)	1.385(5)
N(1B)-C(7B)	1.392(6)
N(1B)-H(1B)	0.8800
N(2B)-C(10B)	1.474(6)
N(2B)-C(14B)	1.502(6)
N(2B)-C(13B)	1.512(6)
N(2B)-H(2BB)	0.9300
N(3B)-C(3B)	1.479(5)
N(3B)-C(16B)	1.496(6)
N(3B)-C(15B)	1.501(6)
N(3B)-H(3B)	0.9300
C(1B)-C(2B)	1.392(6)
C(1B)-C(6B)	1.410(6)
C(2B)-C(3B)	1.372(6)
C(2B)-H(2B)	0.9500
C(3B)-C(4B)	1.391(6)
C(4B)-C(5B)	1.391(6)
C(4B)-H(4B)	0.9500
C(5B)-C(6B)	1.389(6)
C(5B)-H(5B)	0.9500
C(7B)-C(8B)	1.399(6)
C(7B)-C(12B)	1.406(6)
C(8B)-C(9B)	1.377(6)
C(8B)-H(8B)	0.9500
C(9B)-C(10B)	1.381(6)
C(9B)-H(9B)	0.9500
C(10B)-C(11B)	1.384(6)
C(11B)-C(12B)	1.388(6)
C(11B)-H(11B)	0.9500
C(13B)-H(13D)	0.9800
C(13B)-H(13E)	0.9800
C(13B)-H(13F)	0.9800
C(14B)-H(14D)	0.9800
C(14B)-H(14E)	0.9800
C(14B)-H(14F)	0.9800
C(15B)-H(15D)	0.9800
C(15B)-H(15E)	0.9800
C(15B)-H(15F)	0.9800
C(16B)-H(16D)	0.9800
C(16B)-H(16E)	0.9800
C(16B)-H(16F)	0.9800
S(1C)-C(12C)	1.760(4)
S(1C)-C(1C)	1.765(4)
N(1C)-C(7C)	1.387(5)
N(1C)-C(6C)	1.395(5)
N(1C)-H(1C)	0.8800
N(2C)-C(10C)	1.469(5)
N(2C)-C(14C)	1.498(5)

[0995]

N(2C)-C(13C)	1.503(5)
N(2C)-H(2CC)	0.9300
N(3C)-C(3C)	1.482(5)
N(3C)-C(15C)	1.494(6)
N(3C)-C(16C)	1.497(6)
N(3C)-H(3C)	0.9300
C(1C)-C(2C)	1.377(6)
C(1C)-C(6C)	1.411(6)
C(2C)-C(3C)	1.380(6)
C(2C)-H(2C)	0.9500
C(3C)-C(4C)	1.381(6)
C(4C)-C(5C)	1.390(6)
C(4C)-H(4C)	0.9500
C(5C)-C(6C)	1.397(6)
C(5C)-H(5C)	0.9500
C(7C)-C(8C)	1.397(6)
C(7C)-C(12C)	1.413(6)
C(8C)-C(9C)	1.378(6)
C(8C)-H(8C)	0.9500
C(9C)-C(10C)	1.386(6)
C(9C)-H(9C)	0.9500
C(10C)-C(11C)	1.384(6)
C(11C)-C(12C)	1.377(6)
C(11C)-H(11C)	0.9500
C(13C)-H(13G)	0.9800
C(13C)-H(13H)	0.9800
C(13C)-H(13I)	0.9800
C(14C)-H(14G)	0.9800
C(14C)-H(14H)	0.9800
C(14C)-H(14I)	0.9800
C(15C)-H(15G)	0.9800
C(15C)-H(15H)	0.9800
C(15C)-H(15I)	0.9800
C(16C)-H(16G)	0.9800
C(16C)-H(16H)	0.9800
C(16C)-H(16I)	0.9800
S(1D)-C(12D)	1.760(4)
S(1D)-C(1D)	1.761(5)
N(1D)-C(7D)	1.381(6)
N(1D)-C(6D)	1.389(6)
N(1D)-H(1D)	0.8800
N(2D)-C(10D)	1.471(6)
N(2D)-C(13D)	1.486(6)
N(2D)-C(14D)	1.495(6)
N(2D)-H(2D)	0.9300
N(3D)-C(3D)	1.483(6)
N(3D)-C(15D)	1.495(6)
N(3D)-C(16D)	1.504(6)

[0996]

N(3D)-H(3D)	0.9300
C(1D)-C(2D)	1.389(6)
C(1D)-C(6D)	1.405(6)
C(2D)-C(3D)	1.379(6)
C(2D)-H(2DD)	0.9500
C(3D)-C(4D)	1.381(6)
C(4D)-C(5D)	1.385(7)
C(4D)-H(4D)	0.9500
C(5D)-C(6D)	1.377(6)
C(5D)-H(5D)	0.9500
C(7D)-C(8D)	1.394(6)
C(7D)-C(12D)	1.409(6)
C(8D)-C(9D)	1.385(6)
C(8D)-H(8D)	0.9500
C(9D)-C(10D)	1.384(6)
C(9D)-H(9D)	0.9500
C(10D)-C(11D)	1.391(6)
C(11D)-C(12D)	1.388(6)
C(11D)-H(11D)	0.9500
C(13D)-H(13J)	0.9800
C(13D)-H(13K)	0.9800
C(13D)-H(13L)	0.9800
C(14D)-H(14J)	0.9800
C(14D)-H(14K)	0.9800
C(14D)-H(14L)	0.9800
C(15D)-H(15J)	0.9800
C(15D)-H(15K)	0.9800
C(15D)-H(15L)	0.9800
C(16D)-H(16J)	0.9800
C(16D)-H(16K)	0.9800
C(16D)-H(16L)	0.9800
S(2)-O(2)	1.32(3)
S(2)-O(3)	1.359(16)
S(2)-O(1')	1.423(7)
S(2)-O(3')	1.481(8)
S(2)-O(2')	1.510(16)
S(2)-O(1)	1.503(13)
S(2)-C(1S)	1.756(6)
S(3)-O(5)	1.442(3)
S(3)-O(6)	1.459(3)
S(3)-O(4)	1.469(3)
S(3)-C(15S)	1.795(5)
S(4)-O(7)	1.446(4)
S(4)-O(9)	1.461(3)
S(4)-O(8)	1.466(3)
S(4)-C(3S)	1.779(5)
S(5)-O(11)	1.438(4)
S(5)-O(12)	1.456(4)

[0997]

S(5)-O(10)	1.463(3)
S(5)-C(5S)	1.775(5)
S(6)-O(14)	1.453(4)
S(6)-O(15)	1.456(4)
S(6)-O(13)	1.458(4)
S(6)-C(9S)	1.749(5)
S(7)-O(17)	1.442(4)
S(7)-O(18)	1.479(4)
S(7)-O(16)	1.482(3)
S(7)-C(7S)	1.744(5)
S(8)-O(21)	1.447(3)
S(8)-O(19)	1.452(3)
S(8)-O(20)	1.479(3)
S(8)-C(11S)	1.776(4)
S(9)-O(24)	1.458(3)
S(9)-O(22)	1.458(3)
S(9)-O(23)	1.486(3)
S(9)-C(13S)	1.765(5)
O(1)-O(3)	1.56(2)
C(1S)-C(2S)	1.470(8)
C(1S)-H(1S1)	0.9900
C(1S)-H(1S2)	0.9900
C(2S)-H(2S1)	0.9800
C(2S)-H(2S2)	0.9800
C(2S)-H(2S3)	0.9800
C(3S)-C(4S)	1.534(7)
C(3S)-H(3S1)	0.9900
C(3S)-H(3S2)	0.9900
C(4S)-H(4S1)	0.9800
C(4S)-H(4S2)	0.9800
C(4S)-H(4S3)	0.9800
C(5S)-C(6S)	1.506(7)
C(5S)-H(5S1)	0.9900
C(5S)-H(5S2)	0.9900
C(6S)-H(6S1)	0.9800
C(6S)-H(6S2)	0.9800
C(6S)-H(6S3)	0.9800
C(7S)-C(8S)	1.550(7)
C(7S)-H(7S1)	0.9900
C(7S)-H(7S2)	0.9900
C(8S)-H(8S1)	0.9800
C(8S)-H(8S2)	0.9800
C(8S)-H(8S3)	0.9800
C(9S)-C(10S)	1.511(10)
C(9S)-H(9S1)	0.9900
C(9S)-H(9S2)	0.9900
C(10S)-H(10A)	0.9800
C(10S)-H(10B)	0.9800

[0998]

C(10S)-H(10C)	0.9800
C(11S)-C(12S)	1.522(7)
C(11S)-H(11E)	0.9900
C(11S)-H(11F)	0.9900
C(12S)-H(12A)	0.9800
C(12S)-H(12B)	0.9800
C(12S)-H(12C)	0.9800
C(13S)-C(14S)	1.498(6)
C(13S)-H(13M)	0.9900
C(13S)-H(13N)	0.9900
C(14S)-H(14M)	0.9800
C(14S)-H(14N)	0.9800
C(14S)-H(14O)	0.9800
C(15S)-C(16S)	1.500(7)
C(15S)-H(15M)	0.9900
C(15S)-H(15N)	0.9900
C(16S)-H(16M)	0.9800
C(16S)-H(16N)	0.9800
C(16S)-H(16O)	0.9800
C(1A)-S(1A)-C(12A)	102.6(2)
C(7A)-N(1A)-C(6A)	126.5(4)
C(7A)-N(1A)-H(1AA)	116.8
C(6A)-N(1A)-H(1AA)	116.8
C(10A)-N(2A)-C(14A)	112.3(4)
C(10A)-N(2A)-C(13A)	112.8(4)
C(14A)-N(2A)-C(13A)	111.3(4)
C(10A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(14A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(13A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(3A)-N(3A)-C(16A)	114.4(3)
C(3A)-N(3A)-C(15A)	111.3(4)
C(16A)-N(3A)-C(15A)	110.1(4)
C(3A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(16A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(15A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(2A)-C(1A)-C(6A)	120.3(4)
C(2A)-C(1A)-S(1A)	116.7(3)
C(6A)-C(1A)-S(1A)	123.0(3)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	120.4(4)
C(3A)-C(2A)-H(2A)	119.8
C(1A)-C(2A)-H(2A)	119.8
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.6(4)
C(2A)-C(3A)-N(3A)	120.2(4)
C(4A)-C(3A)-N(3A)	119.1(4)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	118.8(4)
C(3A)-C(4A)-H(4A)	120.6
C(5A)-C(4A)-H(4A)	120.6

[0999]

C(6A)-C(5A)-C(4A)	121.8(4)
C(6A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(4A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(5A)-C(6A)-N(1A)	119.7(4)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	118.0(4)
N(1A)-C(6A)-C(1A)	122.3(4)
C(8A)-C(7A)-N(1A)	119.7(4)
C(8A)-C(7A)-C(12A)	118.4(4)
N(1A)-C(7A)-C(12A)	121.9(4)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	121.9(4)
C(7A)-C(8A)-H(8A)	119.0
C(9A)-C(8A)-H(8A)	119.0
C(10A)-C(9A)-C(8A)	118.4(4)
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.8
C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.8
C(11A)-C(10A)-C(9A)	120.9(4)
C(11A)-C(10A)-N(2A)	117.9(4)
C(9A)-C(10A)-N(2A)	121.2(4)
C(10A)-C(11A)-C(12A)	120.4(4)
C(10A)-C(11A)-H(11A)	119.8
C(12A)-C(11A)-H(11A)	119.8
C(11A)-C(12A)-C(7A)	119.9(4)
C(11A)-C(12A)-S(1A)	116.5(3)
C(7A)-C(12A)-S(1A)	123.5(3)
N(2A)-C(13A)-H(13A)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14A)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15A)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16A)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16B)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16A)-H(16C)	109.5

[1000]

C(12B)-S(1B)-C(1B)	101.6(2)
C(6B)-N(1B)-C(7B)	125.1(4)
C(6B)-N(1B)-H(1B)	117.4
C(7B)-N(1B)-H(1B)	117.4
C(10B)-N(2B)-C(14B)	111.3(3)
C(10B)-N(2B)-C(13B)	114.6(4)
C(14B)-N(2B)-C(13B)	110.7(4)
C(10B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(14B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(13B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(3B)-N(3B)-C(16B)	113.0(3)
C(3B)-N(3B)-C(15B)	111.8(3)
C(16B)-N(3B)-C(15B)	111.1(4)
C(3B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(16B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(15B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(2B)-C(1B)-C(6B)	120.4(4)
C(2B)-C(1B)-S(1B)	117.8(3)
C(6B)-C(1B)-S(1B)	121.5(3)
C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.7(4)
C(3B)-C(2B)-H(2B)	120.2
C(1B)-C(2B)-H(2B)	120.2
C(2B)-C(3B)-C(4B)	121.1(4)
C(2B)-C(3B)-N(3B)	120.3(4)
C(4B)-C(3B)-N(3B)	118.7(4)
C(5B)-C(4B)-C(3B)	119.2(4)
C(5B)-C(4B)-H(4B)	120.4
C(3B)-C(4B)-H(4B)	120.4
C(4B)-C(5B)-C(6B)	121.1(4)
C(4B)-C(5B)-H(5B)	119.5
C(6B)-C(5B)-H(5B)	119.5
N(1B)-C(6B)-C(5B)	120.1(4)
N(1B)-C(6B)-C(1B)	121.4(4)
C(5B)-C(6B)-C(1B)	118.5(4)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	119.9(4)
N(1B)-C(7B)-C(12B)	121.8(4)
C(8B)-C(7B)-C(12B)	118.3(4)
C(9B)-C(8B)-C(7B)	121.6(4)
C(9B)-C(8B)-H(8B)	119.2
C(7B)-C(8B)-H(8B)	119.2
C(8B)-C(9B)-C(10B)	119.0(4)
C(8B)-C(9B)-H(9B)	120.5
C(10B)-C(9B)-H(9B)	120.5
C(9B)-C(10B)-C(11B)	121.4(4)
C(9B)-C(10B)-N(2B)	120.8(4)
C(11B)-C(10B)-N(2B)	117.6(4)
C(10B)-C(11B)-C(12B)	119.5(4)
C(10B)-C(11B)-H(11B)	120.3

[1001]

C(12B)-C(11B)-H(11B)	120.3
C(11B)-C(12B)-C(7B)	120.3(4)
C(11B)-C(12B)-S(1B)	118.2(3)
C(7B)-C(12B)-S(1B)	121.2(3)
N(2B)-C(13B)-H(13D)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13E)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14D)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15D)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15E)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16D)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16E)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16E)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16F)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16F)	109.5
H(16E)-C(16B)-H(16F)	109.5
C(12C)-S(1C)-C(1C)	101.7(2)
C(7C)-N(1C)-C(6C)	125.4(4)
C(7C)-N(1C)-H(1C)	117.3
C(6C)-N(1C)-H(1C)	117.3
C(10C)-N(2C)-C(14C)	114.9(3)
C(10C)-N(2C)-C(13C)	110.2(3)
C(14C)-N(2C)-C(13C)	111.2(3)
C(10C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(14C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(13C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(3C)-N(3C)-C(15C)	111.2(4)
C(3C)-N(3C)-C(16C)	112.9(4)
C(15C)-N(3C)-C(16C)	111.5(4)
C(3C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(15C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(16C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(2C)-C(1C)-C(6C)	120.3(4)
C(2C)-C(1C)-S(1C)	117.7(3)
C(6C)-C(1C)-S(1C)	121.8(3)
C(1C)-C(2C)-C(3C)	119.7(4)

[1002]

C(1C)-C(2C)-H(2C)	120.2
C(3C)-C(2C)-H(2C)	120.2
C(2C)-C(3C)-C(4C)	121.8(4)
C(2C)-C(3C)-N(3C)	118.6(4)
C(4C)-C(3C)-N(3C)	119.5(4)
C(3C)-C(4C)-C(5C)	118.7(4)
C(3C)-C(4C)-H(4C)	120.7
C(5C)-C(4C)-H(4C)	120.7
C(4C)-C(5C)-C(6C)	120.9(4)
C(4C)-C(5C)-H(5C)	119.5
C(6C)-C(5C)-H(5C)	119.5
N(1C)-C(6C)-C(5C)	119.9(4)
N(1C)-C(6C)-C(1C)	121.3(4)
C(5C)-C(6C)-C(1C)	118.7(4)
N(1C)-C(7C)-C(8C)	119.9(4)
N(1C)-C(7C)-C(12C)	122.0(4)
C(8C)-C(7C)-C(12C)	118.1(4)
C(9C)-C(8C)-C(7C)	121.5(4)
C(9C)-C(8C)-H(8C)	119.2
C(7C)-C(8C)-H(8C)	119.2
C(8C)-C(9C)-C(10C)	119.3(4)
C(8C)-C(9C)-H(9C)	120.3
C(10C)-C(9C)-H(9C)	120.3
C(11C)-C(10C)-C(9C)	120.5(4)
C(11C)-C(10C)-N(2C)	117.5(4)
C(9C)-C(10C)-N(2C)	121.9(4)
C(12C)-C(11C)-C(10C)	120.4(4)
C(12C)-C(11C)-H(11C)	119.8
C(10C)-C(11C)-H(11C)	119.8
C(11C)-C(12C)-C(7C)	120.1(4)
C(11C)-C(12C)-S(1C)	118.4(3)
C(7C)-C(12C)-S(1C)	121.3(3)
N(2C)-C(13C)-H(13G)	109.5
N(2C)-C(13C)-H(13H)	109.5
H(13G)-C(13C)-H(13H)	109.5
N(2C)-C(13C)-H(13I)	109.5
H(13G)-C(13C)-H(13I)	109.5
H(13H)-C(13C)-H(13I)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14G)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14H)	109.5
H(14G)-C(14C)-H(14H)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14I)	109.5
H(14G)-C(14C)-H(14I)	109.5
H(14H)-C(14C)-H(14I)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15G)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15H)	109.5
H(15G)-C(15C)-H(15H)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15I)	109.5

[1003]

H(15G)-C(15C)-H(15I)	109.5
H(15H)-C(15C)-H(15I)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16G)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16H)	109.5
H(16G)-C(16C)-H(16H)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16G)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16H)-C(16C)-H(16I)	109.5
C(12D)-S(1D)-C(1D)	102.4(2)
C(7D)-N(1D)-C(6D)	126.5(4)
C(7D)-N(1D)-H(1D)	116.7
C(6D)-N(1D)-H(1D)	116.7
C(10D)-N(2D)-C(13D)	114.5(4)
C(10D)-N(2D)-C(14D)	111.3(3)
C(13D)-N(2D)-C(14D)	110.7(4)
C(10D)-N(2D)-H(2D)	106.6
C(13D)-N(2D)-H(2D)	106.6
C(14D)-N(2D)-H(2D)	106.6
C(3D)-N(3D)-C(15D)	111.2(4)
C(3D)-N(3D)-C(16D)	114.3(4)
C(15D)-N(3D)-C(16D)	111.2(4)
C(3D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(15D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(16D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(2D)-C(1D)-C(6D)	120.2(4)
C(2D)-C(1D)-S(1D)	117.4(3)
C(6D)-C(1D)-S(1D)	122.4(3)
C(3D)-C(2D)-C(1D)	119.7(4)
C(3D)-C(2D)-H(2DD)	120.1
C(1D)-C(2D)-H(2DD)	120.1
C(2D)-C(3D)-C(4D)	120.7(4)
C(2D)-C(3D)-N(3D)	120.7(4)
C(4D)-C(3D)-N(3D)	118.4(4)
C(3D)-C(4D)-C(5D)	119.2(5)
C(3D)-C(4D)-H(4D)	120.4
C(5D)-C(4D)-H(4D)	120.4
C(6D)-C(5D)-C(4D)	121.5(4)
C(6D)-C(5D)-H(5D)	119.2
C(4D)-C(5D)-H(5D)	119.2
C(5D)-C(6D)-N(1D)	118.7(4)
C(5D)-C(6D)-C(1D)	118.6(4)
N(1D)-C(6D)-C(1D)	122.7(4)
N(1D)-C(7D)-C(8D)	119.7(4)
N(1D)-C(7D)-C(12D)	121.5(4)
C(8D)-C(7D)-C(12D)	118.7(4)
C(9D)-C(8D)-C(7D)	121.8(4)
C(9D)-C(8D)-H(8D)	119.1
C(7D)-C(8D)-H(8D)	119.1

[1004]

C(10D)-C(9D)-C(8D)	118.3(4)
C(10D)-C(9D)-H(9D)	120.9
C(8D)-C(9D)-H(9D)	120.9
C(9D)-C(10D)-C(11D)	121.7(4)
C(9D)-C(10D)-N(2D)	121.0(4)
C(11D)-C(10D)-N(2D)	117.1(4)
C(12D)-C(11D)-C(10D)	119.5(4)
C(12D)-C(11D)-H(11D)	120.3
C(10D)-C(11D)-H(11D)	120.3
C(11D)-C(12D)-C(7D)	120.0(4)
C(11D)-C(12D)-S(1D)	116.4(3)
C(7D)-C(12D)-S(1D)	123.4(3)
N(2D)-C(13D)-H(13J)	109.5
N(2D)-C(13D)-H(13K)	109.5
H(13J)-C(13D)-H(13K)	109.5
N(2D)-C(13D)-H(13L)	109.5
H(13J)-C(13D)-H(13L)	109.5
H(13K)-C(13D)-H(13L)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14J)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14K)	109.5
H(14J)-C(14D)-H(14K)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14L)	109.5
H(14J)-C(14D)-H(14L)	109.5
H(14K)-C(14D)-H(14L)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15J)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15K)	109.5
H(15J)-C(15D)-H(15K)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15L)	109.5
H(15J)-C(15D)-H(15L)	109.5
H(15K)-C(15D)-H(15L)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16J)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16K)	109.5
H(16J)-C(16D)-H(16K)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16J)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16K)-C(16D)-H(16L)	109.5
O(2)-S(2)-O(3)	118.5(17)
O(2)-S(2)-O(1')	87.9(12)
O(3)-S(2)-O(1')	108.0(8)
O(2)-S(2)-O(3')	117.2(14)
O(3)-S(2)-O(3')	31.5(6)
O(1')-S(2)-O(3')	138.3(6)
O(2)-S(2)-O(2')	23.8(18)
O(3)-S(2)-O(2')	115.1(10)
O(1')-S(2)-O(2')	110.6(8)
O(3')-S(2)-O(2')	101.4(8)
O(2)-S(2)-O(1)	111.9(14)
O(3)-S(2)-O(1)	65.7(9)

[1005]

O(1')-S(2)-O(1)	42.6(5)
O(3')-S(2)-O(1)	95.8(7)
O(2')-S(2)-O(1)	134.1(9)
O(2)-S(2)-C(1S)	117.0(16)
O(3)-S(2)-C(1S)	118.1(6)
O(1')-S(2)-C(1S)	99.1(4)
O(3')-S(2)-C(1S)	97.8(4)
O(2')-S(2)-C(1S)	104.8(8)
O(1)-S(2)-C(1S)	114.6(5)
O(5)-S(3)-O(6)	113.5(2)
O(5)-S(3)-O(4)	112.5(2)
O(6)-S(3)-O(4)	111.9(2)
O(5)-S(3)-C(15S)	107.5(2)
O(6)-S(3)-C(15S)	106.2(2)
O(4)-S(3)-C(15S)	104.6(2)
O(7)-S(4)-O(9)	113.8(2)
O(7)-S(4)-O(8)	113.4(2)
O(9)-S(4)-O(8)	111.3(2)
O(7)-S(4)-C(3S)	106.0(2)
O(9)-S(4)-C(3S)	106.6(2)
O(8)-S(4)-C(3S)	104.9(2)
O(11)-S(5)-O(12)	112.3(3)
O(11)-S(5)-O(10)	114.1(3)
O(12)-S(5)-O(10)	109.9(2)
O(11)-S(5)-C(5S)	107.4(2)
O(12)-S(5)-C(5S)	107.2(2)
O(10)-S(5)-C(5S)	105.5(2)
O(14)-S(6)-O(15)	112.2(2)
O(14)-S(6)-O(13)	113.4(3)
O(15)-S(6)-O(13)	111.4(2)
O(14)-S(6)-C(9S)	105.6(2)
O(15)-S(6)-C(9S)	108.3(2)
O(13)-S(6)-C(9S)	105.4(3)
O(17)-S(7)-O(18)	114.0(2)
O(17)-S(7)-O(16)	114.2(2)
O(18)-S(7)-O(16)	110.7(2)
O(17)-S(7)-C(7S)	105.8(3)
O(18)-S(7)-C(7S)	105.3(2)
O(16)-S(7)-C(7S)	106.0(2)
O(21)-S(8)-O(19)	114.3(2)
O(21)-S(8)-O(20)	111.7(2)
O(19)-S(8)-O(20)	111.95(19)
O(21)-S(8)-C(11S)	106.3(2)
O(19)-S(8)-C(11S)	108.1(2)
O(20)-S(8)-C(11S)	103.7(2)
O(24)-S(9)-O(22)	113.23(19)
O(24)-S(9)-O(23)	112.94(19)
O(22)-S(9)-O(23)	111.07(18)

[1006]

O(24)-S(9)-C(13S)	106.1(2)
O(22)-S(9)-C(13S)	107.7(2)
O(23)-S(9)-C(13S)	105.3(2)
S(2)-O(1)-O(3)	52.7(7)
S(2)-O(3)-O(1)	61.6(8)
C(2S)-C(1S)-S(2)	115.9(5)
C(2S)-C(1S)-H(1S1)	108.3
S(2)-C(1S)-H(1S1)	108.3
C(2S)-C(1S)-H(1S2)	108.3
S(2)-C(1S)-H(1S2)	108.3
H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	107.4
C(1S)-C(2S)-H(2S1)	109.5
C(1S)-C(2S)-H(2S2)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S2)	109.5
C(1S)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
C(4S)-C(3S)-S(4)	111.3(3)
C(4S)-C(3S)-H(3S1)	109.4
S(4)-C(3S)-H(3S1)	109.4
C(4S)-C(3S)-H(3S2)	109.4
S(4)-C(3S)-H(3S2)	109.4
H(3S1)-C(3S)-H(3S2)	108.0
C(3S)-C(4S)-H(4S1)	109.5
C(3S)-C(4S)-H(4S2)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S2)	109.5
C(3S)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S2)-C(4S)-H(4S3)	109.5
C(6S)-C(5S)-S(5)	112.7(3)
C(6S)-C(5S)-H(5S1)	109.0
S(5)-C(5S)-H(5S1)	109.0
C(6S)-C(5S)-H(5S2)	109.0
S(5)-C(5S)-H(5S2)	109.0
H(5S1)-C(5S)-H(5S2)	107.8
C(5S)-C(6S)-H(6S1)	109.5
C(5S)-C(6S)-H(6S2)	109.5
H(6S1)-C(6S)-H(6S2)	109.5
C(5S)-C(6S)-H(6S3)	109.5
H(6S1)-C(6S)-H(6S3)	109.5
H(6S2)-C(6S)-H(6S3)	109.5
C(8S)-C(7S)-S(7)	110.6(4)
C(8S)-C(7S)-H(7S1)	109.5
S(7)-C(7S)-H(7S1)	109.5
C(8S)-C(7S)-H(7S2)	109.5
S(7)-C(7S)-H(7S2)	109.5
H(7S1)-C(7S)-H(7S2)	108.1
C(7S)-C(8S)-H(8S1)	109.5

[1007]

C(7S)-C(8S)-H(8S2)	109.5
H(8S1)-C(8S)-H(8S2)	109.5
C(7S)-C(8S)-H(8S3)	109.5
H(8S1)-C(8S)-H(8S3)	109.5
H(8S2)-C(8S)-H(8S3)	109.5
C(10S)-C(9S)-S(6)	104.5(5)
C(10S)-C(9S)-H(9S1)	110.8
S(6)-C(9S)-H(9S1)	110.8
C(10S)-C(9S)-H(9S2)	110.8
S(6)-C(9S)-H(9S2)	110.8
H(9S1)-C(9S)-H(9S2)	108.9
C(9S)-C(10S)-H(10A)	109.5
C(9S)-C(10S)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10S)-H(10B)	109.5
C(9S)-C(10S)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10S)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10S)-H(10C)	109.5
C(12S)-C(11S)-S(8)	113.0(3)
C(12S)-C(11S)-H(11E)	109.0
S(8)-C(11S)-H(11E)	109.0
C(12S)-C(11S)-H(11F)	109.0
S(8)-C(11S)-H(11F)	109.0
H(11E)-C(11S)-H(11F)	107.8
C(11S)-C(12S)-H(12A)	109.5
C(11S)-C(12S)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12S)-H(12B)	109.5
C(11S)-C(12S)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12S)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12S)-H(12C)	109.5
C(14S)-C(13S)-S(9)	111.6(3)
C(14S)-C(13S)-H(13M)	109.3
S(9)-C(13S)-H(13M)	109.3
C(14S)-C(13S)-H(13N)	109.3
S(9)-C(13S)-H(13N)	109.3
H(13M)-C(13S)-H(13N)	108.0
C(13S)-C(14S)-H(14M)	109.5
C(13S)-C(14S)-H(14N)	109.5
H(14M)-C(14S)-H(14N)	109.5
C(13S)-C(14S)-H(14O)	109.5
H(14M)-C(14S)-H(14O)	109.5
H(14N)-C(14S)-H(14O)	109.5
C(16S)-C(15S)-S(3)	112.7(4)
C(16S)-C(15S)-H(15M)	109.0
S(3)-C(15S)-H(15M)	109.0
C(16S)-C(15S)-H(15N)	109.0
S(3)-C(15S)-H(15N)	109.0
H(15M)-C(15S)-H(15N)	107.8
C(15S)-C(16S)-H(16M)	109.5

	C(15S)-C(16S)-H(16N)	109.5
	H(16M)-C(16S)-H(16N)	109.5
[1008]	C(15S)-C(16S)-H(16O)	109.5
	H(16M)-C(16S)-H(16O)	109.5
	H(16N)-C(16S)-H(16O)	109.5

[1009] 用于产生等效原子的对称转变：

[1010] 表 4. LMT. 2EsOH 的各向异性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[1011] 各向异性位移因子指数呈以下形式： $-2^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^* b^* U^{12}]$

[1012]

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1A) 18(1)	21(1)	121(2)	12(1)	-15(1)	-2(1)	
N(1A) 15(2)	24(2)	36(2)	1(2)	0(2)	-3(2)	
N(2A) 19(2)	20(2)	27(2)	5(2)	1(2)	0(2)	
N(3A) 17(2)	23(2)	27(2)	-1(2)	3(2)	1(2)	
C(1A) 20(3)	22(2)	39(3)	3(2)	-4(2)	-1(2)	
C(2A) 17(2)	24(2)	39(3)	2(2)	-4(2)	-1(2)	
C(3A) 22(2)	22(2)	25(2)	-1(2)	7(2)	-2(2)	
C(4A) 17(2)	29(2)	31(3)	-5(2)	7(2)	2(2)	
C(5A) 15(2)	28(2)	37(3)	-6(2)	9(2)	-6(2)	
C(6A) 18(2)	23(2)	26(2)	-2(2)	3(2)	-3(2)	
C(7A) 22(2)	23(2)	25(2)	0(2)	5(2)	-2(2)	
C(8A) 21(2)	25(2)	21(2)	-3(2)	6(2)	-7(2)	
C(9A) 25(2)	22(2)	24(2)	2(2)	7(2)	-3(2)	
C(10A)19(2)	24(2)	22(2)	3(2)	4(2)	2(2)	
C(11A)19(2)	23(2)	33(3)	2(2)	1(2)	-8(2)	
C(12A)20(3)	22(2)	42(3)	6(2)	2(2)	-1(2)	
C(13A)28(3)	39(3)	30(3)	15(2)	0(2)	-2(2)	
C(14A)34(3)	44(3)	37(3)	1(2)	7(2)	13(2)	
C(15A)96(5)	26(3)	36(3)	3(2)	37(3)	2(3)	
C(16A)32(3)	26(2)	30(3)	-9(2)	4(2)	6(2)	
S(1B) 17(1)	18(1)	39(1)	3(1)	7(1)	-1(1)	
N(1B) 21(2)	16(2)	25(2)	-2(2)	8(2)	-3(2)	
N(2B) 29(2)	24(2)	20(2)	4(2)	1(2)	6(2)	
N(3B) 21(2)	19(2)	21(2)	-2(2)	3(2)	2(2)	
C(1B) 17(2)	20(2)	18(2)	0(2)	5(2)	0(2)	
C(2B) 21(2)	23(2)	16(2)	-3(2)	3(2)	-4(2)	
C(3B) 22(2)	18(2)	18(2)	-2(2)	6(2)	1(2)	
C(4B) 16(2)	23(2)	20(2)	-1(2)	3(2)	0(2)	
C(5B) 16(2)	21(2)	21(2)	-1(2)	5(2)	-4(2)	
C(6B) 25(2)	20(2)	17(2)	0(2)	9(2)	1(2)	
C(7B) 22(2)	24(2)	20(2)	-3(2)	9(2)	0(2)	
C(8B) 29(3)	19(2)	27(2)	0(2)	17(2)	-2(2)	
C(9B) 32(3)	20(2)	25(2)	3(2)	16(2)	4(2)	
C(10B)31(3)	24(2)	14(2)	1(2)	7(2)	9(2)	
C(11B)24(2)	23(2)	19(2)	-2(2)	6(2)	-1(2)	

[1013]

C(12B)28(3)	18(2)	20(2)	0(2)	9(2)	2(2)
C(13B)53(3)	30(3)	26(3)	14(2)	11(2)	17(2)
C(14B)22(2)	30(2)	27(3)	1(2)	4(2)	6(2)
C(15B)42(3)	22(2)	35(3)	3(2)	15(2)	3(2)
C(16B)39(3)	30(3)	25(3)	-8(2)	2(2)	10(2)
S(1C) 16(1)	21(1)	34(1)	2(1)	6(1)	0(1)
N(1C) 15(2)	22(2)	31(2)	-8(2)	4(2)	-5(2)
N(2C) 16(2)	19(2)	23(2)	0(2)	6(2)	0(1)
N(3C) 21(2)	28(2)	27(2)	1(2)	7(2)	5(2)
C(1C) 16(2)	25(2)	15(2)	-1(2)	2(2)	0(2)
C(2C) 20(2)	24(2)	17(2)	-2(2)	6(2)	-1(2)
C(3C) 21(2)	20(2)	19(2)	1(2)	6(2)	5(2)
C(4C) 20(2)	34(3)	20(2)	-2(2)	7(2)	4(2)
C(5C) 20(2)	26(2)	20(2)	-1(2)	6(2)	-1(2)
C(6C) 22(2)	24(2)	15(2)	-4(2)	7(2)	-1(2)
C(7C) 18(2)	29(2)	17(2)	-4(2)	6(2)	2(2)
C(8C) 17(2)	22(2)	27(2)	-8(2)	9(2)	-6(2)
C(9C) 21(2)	20(2)	22(2)	-3(2)	10(2)	-2(2)
C(10C)14(2)	25(2)	18(2)	-3(2)	5(2)	1(2)
C(11C)15(2)	24(2)	21(2)	-5(2)	6(2)	-7(2)
C(12C)18(2)	19(2)	21(2)	-4(2)	7(2)	2(2)
C(13C)17(2)	30(2)	29(3)	2(2)	9(2)	3(2)
C(14C)23(2)	23(2)	23(2)	2(2)	7(2)	-2(2)
C(15C)46(3)	45(3)	56(4)	22(3)	29(3)	11(3)
C(16C)38(3)	33(3)	46(3)	-18(2)	-4(3)	8(2)
S(1D) 25(1)	23(1)	46(1)	-3(1)	13(1)	-4(1)
N(1D) 26(2)	23(2)	36(2)	-4(2)	11(2)	-4(2)
N(2D) 22(2)	35(2)	23(2)	2(2)	7(2)	2(2)
N(3D) 27(2)	24(2)	34(2)	0(2)	16(2)	2(2)
C(1D) 28(3)	28(2)	20(2)	-3(2)	10(2)	0(2)
C(2D) 30(3)	29(2)	23(2)	-5(2)	13(2)	-4(2)
C(3D) 33(3)	24(2)	24(2)	-1(2)	13(2)	1(2)
C(4D) 27(3)	31(3)	33(3)	0(2)	10(2)	-1(2)
C(5D) 26(3)	29(3)	36(3)	-6(2)	8(2)	-6(2)
C(6D) 29(3)	24(2)	19(2)	-3(2)	10(2)	0(2)
C(7D) 23(2)	27(2)	16(2)	0(2)	9(2)	-1(2)
C(8D) 30(3)	27(2)	19(2)	0(2)	15(2)	-3(2)
C(9D) 29(3)	29(2)	16(2)	3(2)	9(2)	-2(2)
C(10D)24(2)	30(2)	17(2)	-2(2)	8(2)	0(2)
C(11D)26(3)	32(2)	17(2)	-6(2)	7(2)	-6(2)
C(12D)28(3)	24(2)	18(2)	-5(2)	11(2)	-1(2)
C(13D)33(3)	60(4)	33(3)	19(3)	11(2)	10(3)
C(14D)30(3)	33(3)	32(3)	3(2)	16(2)	5(2)
C(15D)51(3)	34(3)	41(3)	6(2)	23(3)	10(2)
C(16D)35(3)	26(2)	47(3)	-12(2)	19(3)	-3(2)
S(2) 36(1)	27(1)	45(1)	9(1)	18(1)	2(1)
S(3) 23(1)	22(1)	24(1)	-3(1)	4(1)	-1(1)
S(4) 16(1)	23(1)	40(1)	-4(1)	4(1)	-1(1)

[1014]

S(5)	23(1)	24(1)	41(1)	8(1)	12(1)	4(1)
S(6)	42(1)	19(1)	29(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
S(7)	31(1)	28(1)	39(1)	4(1)	12(1)	1(1)
S(8)	20(1)	19(1)	24(1)	0(1)	4(1)	-1(1)
S(9)	23(1)	23(1)	27(1)	-1(1)	7(1)	4(1)
O(1)	67(4)	53(4)	52(5)	19(4)	29(4)	10(4)
O(2)	56(6)	25(9)	107(14)	17(8)	13(8)	-20(7)
O(3)	55(4)	54(4)	57(5)	23(4)	25(4)	8(3)
O(1')	79(5)	68(4)	48(4)	25(3)	39(4)	31(4)
O(2')	53(4)	20(7)	109(13)	14(6)	9(7)	-4(5)
O(3')	35(3)	71(5)	68(5)	41(4)	21(4)	9(3)
O(4)	26(2)	26(2)	44(2)	3(2)	7(2)	2(1)
O(5)	40(2)	33(2)	35(2)	-10(2)	0(2)	-8(2)
O(6)	23(2)	31(2)	26(2)	-2(1)	9(1)	-6(1)
O(7)	27(2)	27(2)	72(3)	11(2)	11(2)	0(2)
O(8)	16(2)	42(2)	57(2)	-18(2)	-3(2)	-2(2)
O(9)	24(2)	29(2)	38(2)	-2(1)	14(2)	-3(1)
O(10)	43(2)	49(2)	33(2)	12(2)	18(2)	30(2)
O(11)	37(2)	48(2)	95(4)	34(2)	4(2)	-11(2)
O(12)	78(3)	30(2)	34(2)	-2(2)	28(2)	3(2)
O(13)	52(3)	72(3)	56(3)	-16(2)	35(2)	-33(2)
O(14)	94(3)	25(2)	35(2)	-2(2)	3(2)	13(2)
O(15)	37(2)	40(2)	35(2)	-9(2)	1(2)	5(2)
O(16)	23(2)	37(2)	36(2)	-16(2)	13(2)	-8(1)
O(17)	59(3)	36(2)	68(3)	23(2)	21(2)	-5(2)
O(18)	28(2)	52(2)	32(2)	-9(2)	9(2)	0(2)
O(19)	33(2)	19(2)	34(2)	-1(1)	7(2)	-2(1)
O(20)	20(2)	24(2)	45(2)	-4(2)	-1(2)	-2(1)
O(21)	32(2)	34(2)	28(2)	3(1)	14(2)	2(1)
O(22)	26(2)	27(2)	24(2)	-2(1)	9(1)	-2(1)
O(23)	26(2)	23(2)	39(2)	3(1)	9(2)	8(1)
O(24)	26(2)	25(2)	42(2)	-5(2)	8(2)	-4(1)
C(1S)	60(4)	50(4)	56(4)	14(3)	5(3)	6(3)
C(2S)	48(3)	52(3)	36(3)	10(3)	19(3)	-2(3)
C(3S)	20(2)	37(3)	30(3)	-4(2)	6(2)	5(2)
C(4S)	32(3)	57(3)	28(3)	14(2)	12(2)	8(2)
C(5S)	23(3)	31(3)	50(3)	11(2)	9(2)	8(2)
C(6S)	37(3)	32(3)	26(3)	6(2)	13(2)	3(2)
C(7S)	32(3)	47(3)	38(3)	-2(2)	14(2)	1(2)
C(8S)	48(4)	22(3)	73(4)	9(3)	8(3)	-3(2)
C(9S)	45(3)	31(3)	43(3)	11(2)	24(3)	7(2)
C(10S)	118(8)	88(6)	104(7)	-11(5)	58(6)	-22(6)
C(11S)	30(3)	25(2)	30(3)	3(2)	14(2)	-2(2)
C(12S)	40(3)	40(3)	30(3)	3(2)	11(2)	2(2)
C(13S)	29(3)	25(2)	26(2)	0(2)	11(2)	1(2)
C(14S)	35(3)	32(3)	37(3)	-2(2)	18(2)	-2(2)
C(15S)	38(3)	39(3)	35(3)	2(2)	19(2)	-2(2)
C(16S)	51(4)	50(3)	63(4)	5(3)	40(3)	4(3)

[1015]

[1016] 表 5. LMT. 2EsOH 的氢坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[1017]

	x	y	z	U (eq)
H (1AA)	-585	2958	1019	35
H (2AA)	1142	2510	2886	30
H (3A)	-993	5379	587	30
H (2A)	-112	4894	1482	38
H (4A)	-1173	4519	414	32
H (5A)	-1024	3623	616	33
H (8A)	-239	2190	1412	29
H (9A)	327	1779	2005	30
H (11A)	801	3220	2506	34
H (13A)	956	2107	3668	55
H (13B)	1268	1770	3586	55
H (13C)	853	1592	3162	55
H (14A)	950	1606	2041	62
H (14B)	1350	1846	2447	62
H (14C)	1048	2153	1770	62
H (15A)	-399	5529	288	75
H (15B)	-759	5883	-21	75
H (15C)	-775	5281	-280	75
H (16A)	-638	5607	1762	49
H (16B)	-652	6075	1222	49
H (16C)	-306	5694	1555	49
H (1B)	2048	25	885	25
H (2BB)	3779	-238	2945	33
H (3B)	1492	2364	765	27
H (2B)	2408	2001	1444	26
H (4B)	1368	1494	658	26
H (5B)	1566	616	765	25
H (8B)	2428	-704	1523	28
H (9B)	3012	-1036	2140	29
H (11B)	3416	453	2358	28
H (13D)	3579	-889	3507	57
H (13E)	3953	-1033	3472	57

[1018]

H (13F)	3582	-1293	2905	57
H (14D)	3650	-952	1829	43
H (14E)	4042	-744	2383	43
H (14F)	3758	-345	1811	43
H (15D)	2099	2713	612	50
H (15E)	1729	3039	363	50
H (15F)	1737	2500	-42	50
H (16D)	1800	2460	1997	53
H (16E)	1763	3014	1591	53
H (16F)	2137	2692	1883	53
H (1C)	4627	2587	1195	30
H (2CC)	6358	2390	3285	24
H (3C)	4060	4939	950	32
H (2C)	4971	4574	1649	25
H (4C)	3932	4060	845	30
H (5C)	4137	3182	1006	27
H (8C)	5015	1871	1821	26
H (9C)	5601	1557	2480	25
H (11C)	5987	3052	2673	25
H (13G)	6256	1619	2248	39
H (13H)	6636	1887	2761	39
H (13I)	6327	2230	2142	39
H (14G)	6168	1769	3891	36
H (14H)	6544	1621	3871	36
H (14I)	6177	1339	3323	36
H (15G)	4636	5189	631	70
H (15H)	4280	5544	406	70
H (15I)	4252	4970	55	70
H (16G)	4450	5092	2174	70
H (16H)	4333	5614	1683	70
H (16I)	4723	5354	1894	70
H (1D)	7088	320	1462	34
H (2D)	8828	-56	3133	33
H (3D)	6618	2711	1123	32
H (2DD)	7510	2283	1724	32
H (4D)	6459	1833	909	38
H (5D)	6639	950	1112	38

[1019]

H (8D)	7452	-429	1911	28
H (9D)	8028	-812	2416	30
H (11D)	8478	655	2709	31
H (13J)	8654	-656	3792	65
H (13K)	9004	-828	3683	65
H (13L)	8618	-1085	3187	65
H (14J)	8622	-820	2060	46
H (14K)	9023	-587	2493	46
H (14L)	8707	-220	1935	46
H (15J)	7042	2819	377	61
H (15K)	6720	3214	295	61
H (15L)	6632	2612	33	61
H (16J)	7101	2976	2179	54
H (16K)	6965	3437	1582	54
H (16L)	7320	3101	1708	54
H (1S1)	354	568	117	74
H (1S2)	34	756	315	74
H (2S1)	348	1552	757	67
H (2S2)	230	1466	-93	67
H (2S3)	641	1363	479	67
H (3S1)	2296	4750	523	36
H (3S2)	2109	4415	-213	36
H (4S1)	1692	5133	-749	59
H (4S2)	2102	5315	-517	59
H (4S3)	1901	5469	-21	59
H (5S1)	2641	3235	241	44
H (5S2)	2548	3575	803	44
H (6S1)	3029	4152	984	48
H (6S2)	2760	4126	137	48
H (6S3)	3134	3806	444	48
H (7S1)	5283	2814	-129	47
H (7S2)	5465	3051	679	47
H (8S1)	5796	3675	290	81
H (8S2)	5368	3758	-148	81
H (8S3)	5587	3453	-521	81
H (9S1)	5428	806	551	46
H (9S2)	5579	1289	1119	46

[1020]

H (10A)	6182	981	1462	150
H (10B)	5993	1119	613	150
H (10C)	6028	516	875	150
H (11E)	8109	3705	840	33
H (11F)	8195	3253	387	33
H (12A)	7581	2956	-55	57
H (12B)	7605	3553	-295	57
H (12C)	7500	3438	363	57
H (13M)	8341	797	1242	33
H (13N)	8118	1177	569	33
H (14M)	7744	447	-41	52
H (14N)	7716	589	698	52
H (14O)	7955	95	671	52
H (15M)	272	2476	-63	44
H (15N)	475	2669	763	44
H (16M)	317	3544	407	74
H (16N)	-43	3188	97	74
H (16O)	135	3371	-430	74

[1021] LMT. 2MsOH 的晶体学数据 (图 17c)

[1022] 表 1. LMT. 2MsOH 的晶体数据和结构精修.

[1023]

识别码	64412SC171
经验式	C18 H27 N3 O6 S3
分子量	477.61
温度	150 (2) K
波长	0.71073 Å
晶系	三斜晶
空间群	P-1
晶胞大小	a = 11.6401 (6) Å 104.682 (2) °. b = 12.0744 (6) Å β = 92.386 (2) °. c = 18.4846 (9) Å γ = 116.151 (2) °.
体积	2220.42 (19) Å ³
Z	4
密度 (计算值)	1.429 Mg/m ³
吸收系数	0.374 mm ⁻¹
F (000)	1008
晶体大小	0.30 × 0.18 × 0.04 mm ³
用于数据收集的θ范围	1.16°到27.57°
指数范围	-15 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 15, -24 ≤ l ≤ 24
收集的反射点	42564
独立反射点	10184 [R (int) = 0.0662]
θ = 25.00°的完整性	99.6%
吸收校正	等效物的半经验校正
最大和最小透射	0.9852和0.8962
精修方法	对F ² 的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	10184 / 198 / 552
对F ² 的拟合优良度	1.071
最终的R指数[I > 2σ (I)]	R1 = 0.0593, wR2 = 0.1399
R指数 (全部数据)	R1 = 0.0909, wR2 = 0.1566
最大衍射峰和穴	1.192和-0.905 e.Å ⁻³

[1024] 表 2. eu11_0m 的原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq) 定义为正交的 U^{ij} 张量的迹线的 $1/3$ 。

[1025]

	x	y	z	U (eq)
C (1A)	2847 (3)	7453 (4)	3069 (2)	28 (1)
C (2A)	2545 (3)	8117 (3)	2643 (2)	27 (1)
C (3A)	3528 (3)	9173 (4)	2496 (2)	29 (1)
C (4A)	4823 (3)	9566 (4)	2760 (2)	37 (1)
C (5A)	5121 (3)	8863 (4)	3154 (2)	39 (1)
C (6A)	4156 (3)	7809 (4)	3317 (2)	34 (1)
C (7A)	3630 (5)	5911 (5)	3768 (2)	48 (1)
C (8A)	4139 (5)	5179 (5)	4015 (2)	55 (1)
C (9A)	3314 (5)	4011 (5)	4119 (2)	58 (1)
C (10A)	1978 (5)	3531 (5)	3953 (2)	52 (1)
C (11A)	1451 (5)	4217 (4)	3678 (2)	45 (1)
C (12A)	2292 (4)	5408 (4)	3601 (2)	42 (1)
C (13A)	3947 (4)	10426 (4)	1555 (2)	39 (1)
C (14A)	3035 (4)	10981 (4)	2698 (2)	36 (1)
C (15A)	479 (5)	2617 (4)	4788 (2)	56 (1)
C (16A)	422 (9)	1431 (7)	3338 (3)	21 (2)
C(16')	-175 (7)	1295 (6)	3509 (4)	38 (2)
C (1B)	1734 (3)	3733 (3)	1573 (2)	20 (1)
C (2B)	467 (3)	2802 (3)	1532 (2)	20 (1)
C (3B)	-556 (3)	2949 (3)	1228 (2)	20 (1)
C (4B)	-328 (3)	4011 (3)	986 (2)	21 (1)
C (5B)	938 (3)	4959 (3)	1054 (2)	22 (1)
C (6B)	1992 (3)	4819 (3)	1335 (2)	21 (1)
C (7B)	4382 (3)	5861 (3)	1707 (2)	21 (1)
C (8B)	5559 (3)	6955 (3)	1766 (2)	22 (1)
C (9B)	6724 (3)	7111 (3)	2126 (2)	22 (1)
C (10B)	6691 (3)	6167 (3)	2435 (2)	20 (1)
C (11B)	5535 (3)	5073 (3)	2382 (2)	20 (1)
C (12B)	4385 (3)	4907 (3)	2011 (2)	20 (1)
C (13B)	-2276 (3)	1245 (3)	1673 (2)	27 (1)
C (14B)	-2081 (3)	892 (3)	317 (2)	27 (1)
C (15B)	8932 (3)	7573 (3)	3209 (2)	26 (1)

[1026]

C (16B)	8431 (3)	5579 (3)	2180 (2)	29 (1)
C (1S)	3536 (4)	59 (4)	4695 (2)	38 (1)
C (2S)	8797 (4)	7948 (3)	434 (2)	33 (1)
C (3S)	5403 (4)	3853 (4)	327 (2)	40 (1)
C (4S)	6718 (6)	3037 (5)	4356 (2)	67 (2)
N (1A)	4480 (3)	7134 (4)	3726 (2)	46 (1)
N (2A)	3126 (3)	9915 (3)	2118 (2)	29 (1)
N (3A)	1056 (5)	2317 (4)	4117 (2)	68 (1)
N (1B)	3245 (2)	5734 (3)	1338 (2)	24 (1)
N (2B)	-1895 (2)	1871 (3)	1060 (1)	21 (1)
N (3B)	7903 (2)	6237 (2)	2774 (2)	21 (1)
O (1S)	1876 (5)	153 (5)	5602 (3)	31 (1)
O (2S)	1457 (5)	367 (5)	4352 (3)	27 (1)
O (3S)	3166 (4)	2156 (4)	5329 (3)	28 (1)
O (2S')	3198 (4)	1901 (4)	4683 (3)	26 (1)
O (1S')	2515 (5)	924 (5)	5683 (3)	25 (1)
O (3S')	1291 (5)	-191 (6)	4380 (3)	27 (1)
O (4S)	10898 (2)	10147 (2)	1042 (1)	34 (1)
O (5S)	9224 (3)	9462 (3)	1796 (2)	40 (1)
O (6S)	10527 (2)	8353 (2)	1521 (2)	39 (1)
O (7S)	6954 (2)	2997 (3)	-257 (1)	34 (1)
O (8S)	6130 (2)	2435 (2)	845 (1)	31 (1)
O (9S)	4703 (3)	1484 (2)	-383 (2)	44 (1)
O (10S)	7552 (3)	4905 (3)	3786 (2)	53 (1)
O (11S)	8403 (4)	3384 (4)	3483 (2)	73 (1)
O (12S)	6252 (3)	2791 (3)	2924 (2)	57 (1)
S (1)	2478 (1)	713 (1)	4948 (1)	30 (1)
S (2)	9944 (1)	9074 (1)	1257 (1)	23 (1)
S (3)	5818 (1)	2588 (1)	111 (1)	22 (1)
S (4)	7286 (1)	3562 (1)	3574 (1)	26 (1)
S (1A)	1567 (1)	6322 (1)	3376 (1)	32 (1)
S (1B)	2994 (1)	3393 (1)	1838 (1)	26 (1)

[1027] 表 3. eu11_0m 的键长[Å]和键角 [°]。

[1028]

C(1A)-C(2A)	1.390(5)
C(1A)-C(6A)	1.408(4)
C(1A)-S(1A)	1.753(4)

[1029]

C(2A)-C(3A)	1.388(5)
C(2A)-H(2A)	0.9500
C(3A)-C(4A)	1.388(5)
C(3A)-N(2A)	1.472(5)
C(4A)-C(5A)	1.387(6)
C(4A)-H(4A)	0.9500
C(5A)-C(6A)	1.390(6)
C(5A)-H(5A)	0.9500
C(6A)-N(1A)	1.393(5)
C(7A)-C(12A)	1.386(6)
C(7A)-N(1A)	1.394(6)
C(7A)-C(8A)	1.409(5)
C(8A)-C(9A)	1.380(7)
C(8A)-H(8A)	0.9500
C(9A)-C(10A)	1.387(7)
C(9A)-H(9A)	0.9500
C(10A)-C(11A)	1.399(5)
C(10A)-N(3A)	1.502(7)
C(11A)-C(12A)	1.386(7)
C(11A)-H(11A)	0.9500
C(12A)-S(1A)	1.768(3)
C(13A)-N(2A)	1.506(4)
C(13A)-H(13A)	0.9800
C(13A)-H(13B)	0.9800
C(13A)-H(13C)	0.9800
C(14A)-N(2A)	1.499(5)
C(14A)-H(14A)	0.9800
C(14A)-H(14B)	0.9800
C(14A)-H(14C)	0.9800
C(15A)-N(3A)	1.477(6)
C(15A)-H(15A)	0.9800
C(15A)-H(15B)	0.9800
C(15A)-H(15C)	0.9800
C(16A)-N(3A)	1.482(6)
C(16A)-H(16H)	0.9800
C(16A)-H(16I)	0.9800
C(16A)-H(16J)	0.9800
C(16')-N(3A)	1.563(6)
C(16')-H(16K)	0.9800
C(16')-H(16L)	0.9800
C(16')-H(16M)	0.9800
C(1B)-C(2B)	1.390(4)
C(1B)-C(6B)	1.398(4)
C(1B)-S(1B)	1.770(3)
C(2B)-C(3B)	1.394(4)
C(2B)-H(2B)	0.9500
C(3B)-C(4B)	1.384(4)
C(3B)-N(2B)	1.479(4)

[1030]

C(4B)-C(5B)	1.386(4)
C(4B)-H(4B)	0.9500
C(5B)-C(6B)	1.407(4)
C(5B)-H(5B)	0.9500
C(6B)-N(1B)	1.387(4)
C(7B)-N(1B)	1.391(4)
C(7B)-C(8B)	1.397(4)
C(7B)-C(12B)	1.405(4)
C(8B)-C(9B)	1.398(4)
C(8B)-H(8B)	0.9500
C(9B)-C(10B)	1.385(4)
C(9B)-H(9B)	0.9500
C(10B)-C(11B)	1.387(4)
C(10B)-N(3B)	1.478(4)
C(11B)-C(12B)	1.386(4)
C(11B)-H(11B)	0.9500
C(12B)-S(1B)	1.766(3)
C(13B)-N(2B)	1.494(4)
C(13B)-H(13D)	0.9800
C(13B)-H(13E)	0.9800
C(13B)-H(13F)	0.9800
C(14B)-N(2B)	1.503(4)
C(14B)-H(14D)	0.9800
C(14B)-H(14E)	0.9800
C(14B)-H(14F)	0.9800
C(15B)-N(3B)	1.497(4)
C(15B)-H(15D)	0.9800
C(15B)-H(15E)	0.9800
C(15B)-H(15F)	0.9800
C(16B)-N(3B)	1.503(4)
C(16B)-H(16A)	0.9800
C(16B)-H(16B)	0.9800
C(16B)-H(16C)	0.9800
C(1S)-S(1)	1.755(4)
C(1S)-H(1S1)	0.9800
C(1S)-H(1S2)	0.9800
C(1S)-H(1S3)	0.9800
C(2S)-S(2)	1.768(3)
C(2S)-H(2S1)	0.9800
C(2S)-H(2S2)	0.9800
C(2S)-H(2S3)	0.9800
C(3S)-S(3)	1.755(4)
C(3S)-H(3S1)	0.9800
C(3S)-H(3S2)	0.9800
C(3S)-H(3S3)	0.9800
C(4S)-S(4)	1.762(4)
C(4S)-H(4S1)	0.9800
C(4S)-H(4S2)	0.9800

[1031]

C(4S)-H(4S3)	0.9800
N(1A)-H(1A)	0.8800
N(2A)-H(2A1)	0.9300
N(3A)-H(3A)	0.9300
N(1B)-H(1B)	0.8800
N(2B)-H(2B1)	0.9300
N(3B)-H(3B)	0.9300
O(1S)-S(1)	1.573(5)
O(2S)-S(1)	1.422(5)
O(3S)-S(1)	1.508(5)
O(2S')-S(1)	1.528(5)
O(1S')-S(1)	1.312(5)
O(3S')-S(1)	1.473(5)
O(4S)-S(2)	1.449(2)
O(5S)-S(2)	1.447(3)
O(6S)-S(2)	1.472(2)
O(7S)-S(3)	1.458(2)
O(8S)-S(3)	1.467(2)
O(9S)-S(3)	1.433(3)
O(10S)-S(4)	1.451(3)
O(11S)-S(4)	1.417(3)
O(12S)-S(4)	1.443(3)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	119.8(3)
C(2A)-C(1A)-S(1A)	117.7(2)
C(6A)-C(1A)-S(1A)	122.0(3)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	120.3(3)
C(3A)-C(2A)-H(2A)	119.9
C(1A)-C(2A)-H(2A)	119.9
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.5(4)
C(2A)-C(3A)-N(2A)	116.9(3)
C(4A)-C(3A)-N(2A)	122.3(3)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	118.9(4)
C(5A)-C(4A)-H(4A)	120.5
C(3A)-C(4A)-H(4A)	120.5
C(4A)-C(5A)-C(6A)	121.7(3)
C(4A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(6A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(5A)-C(6A)-N(1A)	120.6(3)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	118.6(4)
N(1A)-C(6A)-C(1A)	120.8(4)
C(12A)-C(7A)-N(1A)	122.0(3)
C(12A)-C(7A)-C(8A)	118.7(5)
N(1A)-C(7A)-C(8A)	119.3(4)
C(9A)-C(8A)-C(7A)	120.2(5)
C(9A)-C(8A)-H(8A)	119.9
C(7A)-C(8A)-H(8A)	119.9
C(8A)-C(9A)-C(10A)	120.1(4)

[1032]

C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(9A)-C(10A)-C(11A)	120.6(5)
C(9A)-C(10A)-N(3A)	121.4(4)
C(11A)-C(10A)-N(3A)	117.8(4)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	118.5(4)
C(12A)-C(11A)-H(11A)	120.7
C(10A)-C(11A)-H(11A)	120.7
C(7A)-C(12A)-C(11A)	121.8(4)
C(7A)-C(12A)-S(1A)	121.7(4)
C(11A)-C(12A)-S(1A)	116.2(3)
N(2A)-C(13A)-H(13A)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14A)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15A)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16H)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16I)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16J)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16K)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16L)	109.5
H(16K)-C(16')-H(16L)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16M)	109.5
H(16K)-C(16')-H(16M)	109.5
H(16L)-C(16')-H(16M)	109.5
C(2B)-C(1B)-C(6B)	121.3(3)
C(2B)-C(1B)-S(1B)	116.9(2)
C(6B)-C(1B)-S(1B)	121.5(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	118.7(3)
C(1B)-C(2B)-H(2B)	120.7
C(3B)-C(2B)-H(2B)	120.7
C(4B)-C(3B)-C(2B)	121.2(3)
C(4B)-C(3B)-N(2B)	118.7(3)
C(2B)-C(3B)-N(2B)	119.5(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	119.7(3)

[1033]

C(3B)-C(4B)-H(4B)	120.1
C(5B)-C(4B)-H(4B)	120.1
C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.4(3)
C(4B)-C(5B)-H(5B)	119.8
C(6B)-C(5B)-H(5B)	119.8
N(1B)-C(6B)-C(1B)	122.5(3)
N(1B)-C(6B)-C(5B)	118.7(3)
C(1B)-C(6B)-C(5B)	118.7(3)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	119.3(3)
N(1B)-C(7B)-C(12B)	121.7(3)
C(8B)-C(7B)-C(12B)	119.0(3)
C(7B)-C(8B)-C(9B)	120.9(3)
C(7B)-C(8B)-H(8B)	119.5
C(9B)-C(8B)-H(8B)	119.5
C(10B)-C(9B)-C(8B)	118.7(3)
C(10B)-C(9B)-H(9B)	120.6
C(8B)-C(9B)-H(9B)	120.6
C(9B)-C(10B)-C(11B)	121.4(3)
C(9B)-C(10B)-N(3B)	121.0(3)
C(11B)-C(10B)-N(3B)	117.4(3)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	119.7(3)
C(12B)-C(11B)-H(11B)	120.1
C(10B)-C(11B)-H(11B)	120.1
C(11B)-C(12B)-C(7B)	120.2(3)
C(11B)-C(12B)-S(1B)	117.6(2)
C(7B)-C(12B)-S(1B)	121.8(2)
N(2B)-C(13B)-H(13D)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13E)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14D)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15D)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15E)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16A)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16B)-H(16B)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16C)	109.5

[1034]

H(16A)-C(16B)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16B)-H(16C)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S1)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S2)	109.5
H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S3)	109.5
H(1S1)-C(1S)-H(1S3)	109.5
H(1S2)-C(1S)-H(1S3)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S1)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S2)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S2)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S1)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S2)	109.5
H(3S1)-C(3S)-H(3S2)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S3)	109.5
H(3S1)-C(3S)-H(3S3)	109.5
H(3S2)-C(3S)-H(3S3)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S1)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S2)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S2)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S2)-C(4S)-H(4S3)	109.5
C(6A)-N(1A)-C(7A)	124.8(3)
C(6A)-N(1A)-H(1A)	117.6
C(7A)-N(1A)-H(1A)	117.6
C(3A)-N(2A)-C(14A)	110.2(3)
C(3A)-N(2A)-C(13A)	114.9(3)
C(14A)-N(2A)-C(13A)	111.1(3)
C(3A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(14A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(13A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(15A)-N(3A)-C(10A)	111.1(3)
C(15A)-N(3A)-C(16A)	130.2(6)
C(10A)-N(3A)-C(16A)	101.3(4)
C(15A)-N(3A)-C(16')	102.0(5)
C(10A)-N(3A)-C(16')	119.1(4)
C(16A)-N(3A)-C(16')	28.2(3)
C(15A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(10A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(16A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(16')-N(3A)-H(3A)	116.0
C(6B)-N(1B)-C(7B)	125.8(3)
C(6B)-N(1B)-H(1B)	117.1
C(7B)-N(1B)-H(1B)	117.1

[1035]

C(3B)-N(2B)-C(13B)	114.9(2)
C(3B)-N(2B)-C(14B)	109.1(2)
C(13B)-N(2B)-C(14B)	111.1(3)
C(3B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(13B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(14B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(10B)-N(3B)-C(15B)	114.9(2)
C(10B)-N(3B)-C(16B)	110.6(2)
C(15B)-N(3B)-C(16B)	110.8(2)
C(10B)-N(3B)-H(3B)	106.7
C(15B)-N(3B)-H(3B)	106.7
C(16B)-N(3B)-H(3B)	106.7
O(1S')-S(1)-O(2S)	131.2(3)
O(1S')-S(1)-O(3S')	123.5(3)
O(2S)-S(1)-O(3S')	25.1(2)
O(1S')-S(1)-O(3S)	71.7(3)
O(2S)-S(1)-O(3S)	110.8(3)
O(3S')-S(1)-O(3S)	134.9(3)
O(1S')-S(1)-O(2S')	116.5(3)
O(2S)-S(1)-O(2S')	84.3(3)
O(3S')-S(1)-O(2S')	107.5(3)
O(3S)-S(1)-O(2S')	45.0(2)
O(1S')-S(1)-O(1S)	33.5(2)
O(2S)-S(1)-O(1S)	109.1(3)
O(3S')-S(1)-O(1S)	93.0(3)
O(3S)-S(1)-O(1S)	103.3(3)
O(2S')-S(1)-O(1S)	148.0(3)
O(1S')-S(1)-C(1S)	107.0(2)
O(2S)-S(1)-C(1S)	114.7(2)
O(3S')-S(1)-C(1S)	102.3(2)
O(3S)-S(1)-C(1S)	113.6(2)
O(2S')-S(1)-C(1S)	95.2(2)
O(1S)-S(1)-C(1S)	104.4(2)
O(4S)-S(2)-O(5S)	112.76(15)
O(4S)-S(2)-O(6S)	111.68(16)
O(5S)-S(2)-O(6S)	112.07(17)
O(4S)-S(2)-C(2S)	108.24(17)
O(5S)-S(2)-C(2S)	106.71(17)
O(6S)-S(2)-C(2S)	104.86(16)
O(9S)-S(3)-O(7S)	112.41(17)
O(9S)-S(3)-O(8S)	113.91(16)
O(7S)-S(3)-O(8S)	111.12(14)
O(9S)-S(3)-C(3S)	105.99(19)
O(7S)-S(3)-C(3S)	107.38(18)
O(8S)-S(3)-C(3S)	105.42(16)
O(11S)-S(4)-O(12S)	112.8(2)
O(11S)-S(4)-O(10S)	114.1(2)
O(12S)-S(4)-O(10S)	110.8(2)

	O(11S)-S(4)-C(4S)	106.2(3)
	O(12S)-S(4)-C(4S)	107.6(2)
[1036]	O(10S)-S(4)-C(4S)	104.6(2)
	C(1A)-S(1A)-C(12A)	100.76(19)
	C(12B)-S(1B)-C(1B)	101.93(14)

[1037] 用于产生等效原子的对称转变：

[1038] 表 4. eull_0m 的各向异性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[1039] 各向异性位移因子指数呈以下形式： $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11}+\dots+2hk a^*b^*a^*b^*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
	C(1A) 22(1)	45(2)	19(1)	2(1)	1(1)	21(1)
	C(2A) 17(1)	41(2)	20(1)	4(1)	0(1)	14(1)
	C(3A) 19(1)	46(2)	15(1)	2(1)	1(1)	12(1)
	C(4A) 19(1)	57(2)	19(1)	-4(1)	2(1)	12(1)
	C(5A) 19(1)	66(2)	20(1)	-6(1)	-2(1)	21(1)
	C(6A) 23(1)	59(2)	17(1)	-4(1)	-2(1)	26(1)
	C(7A) 75(2)	90(2)	15(1)	8(2)	5(1)	73(2)
	C(8A) 86(2)	98(2)	19(1)	6(2)	0(1)	83(2)
	C(9A) 101(2)	92(2)	20(2)	6(2)	-2(2)	86(2)
	C(10A) 100(2)	76(2)	18(1)	9(1)	3(2)	78(2)
	C(11A) 86(2)	71(2)	16(1)	14(1)	7(1)	69(2)
	C(12A) 75(2)	75(2)	15(1)	15(1)	8(1)	67(2)
	C(13A) 27(2)	44(2)	20(2)	8(2)	4(2)	-3(2)
	C(14A) 39(2)	30(2)	25(2)	7(2)	10(2)	5(2)
[1040]	C(15A) 104(4)	34(2)	28(2)	4(2)	-10(2)	34(3)
	C(1B) 17(1)	22(1)	18(1)	4(1)	3(1)	10(1)
	C(2B) 21(1)	22(1)	18(1)	6(1)	4(1)	10(1)
	C(3B) 19(1)	23(1)	19(1)	5(1)	4(1)	10(1)
	C(4B) 20(1)	23(1)	22(1)	6(1)	3(1)	12(1)
	C(5B) 22(1)	21(1)	24(1)	7(1)	4(1)	11(1)
	C(6B) 18(1)	22(1)	23(1)	5(1)	6(1)	10(1)
	C(7B) 21(1)	20(1)	23(1)	6(1)	6(1)	11(1)
	C(8B) 23(1)	19(1)	26(1)	6(1)	6(1)	11(1)
	C(9B) 21(1)	19(1)	26(1)	5(1)	7(1)	9(1)
	C(10B) 19(1)	21(1)	19(1)	3(1)	4(1)	10(1)
	C(11B) 20(1)	21(1)	20(1)	5(1)	5(1)	10(1)
	C(12B) 18(1)	20(1)	20(1)	6(1)	5(1)	8(1)
	C(13B) 21(2)	30(2)	24(2)	10(2)	4(1)	7(1)
	C(14B) 24(2)	26(2)	21(2)	0(1)	0(1)	6(1)
	C(15B) 24(2)	22(2)	25(2)	0(1)	0(1)	8(1)
	C(16B) 27(2)	31(2)	27(2)	0(2)	2(1)	18(2)
	C(1S) 33(2)	49(2)	28(2)	7(2)	0(2)	20(2)

	C(2S) 35(2)	29(2)	26(2)	2(2)	-6(2)	12(2)
	C(3S) 62(3)	44(2)	31(2)	12(2)	9(2)	40(2)
	C(4S) 95(4)	51(3)	30(2)	16(2)	22(2)	11(3)
	N(1A) 42(2)	88(3)	23(2)	2(2)	-6(1)	52(2)
	N(2A) 20(1)	32(2)	19(1)	5(1)	2(1)	0(1)
	N(3A)159(4)	58(2)	17(2)	1(2)	-12(2)	84(3)
	N(1B) 18(1)	25(1)	34(2)	17(1)	7(1)	9(1)
	N(2B) 17(1)	25(1)	21(1)	6(1)	2(1)	10(1)
	N(3B) 18(1)	20(1)	21(1)	2(1)	1(1)	8(1)
	O(4S) 39(2)	25(1)	33(1)	10(1)	12(1)	9(1)
	O(5S) 37(2)	35(2)	34(2)	0(1)	14(1)	10(1)
	O(6S) 30(1)	27(1)	54(2)	14(1)	-11(1)	8(1)
[1041]	O(7S) 27(1)	48(2)	42(2)	28(1)	16(1)	22(1)
	O(8S) 33(1)	42(1)	34(1)	23(1)	13(1)	25(1)
	O(9S) 33(2)	28(1)	53(2)	7(1)	-5(1)	3(1)
	O(10S)96(2)	27(1)	26(1)	4(1)	-11(2)	24(2)
	O(11S)84(3)	128(3)	45(2)	25(2)	15(2)	82(3)
	O(12S)43(2)	54(2)	28(2)	2(1)	-5(1)	-11(1)
	S(1) 21(1)	19(1)	45(1)	13(1)	-12(1)	5(1)
	S(2) 23(1)	22(1)	20(1)	5(1)	3(1)	9(1)
	S(3) 19(1)	22(1)	28(1)	10(1)	6(1)	11(1)
	S(4) 29(1)	22(1)	18(1)	6(1)	2(1)	4(1)
	S(1A) 29(1)	43(1)	39(1)	19(1)	5(1)	26(1)
	S(1B) 17(1)	22(1)	39(1)	15(1)	1(1)	7(1)

[1042] 表 5. eu11_0m 的氢坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U (eq)
H (2A)	1662	7847	2452	32
H (4A)	5495	10304	2671	45
H (5A)	6007	9108	3318	47
H (8A)	5053	5489	4110	66
H (9A)	3662	3536	4304	69
H (11A)	536	3874	3547	54
H (13A)	4800	11131	1827	58
H (13B)	3517	10752	1260	58
H (13C)	4057	9728	1211	58
H (14A)	2513	10627	3064	54
H (14B)	2623	11370	2445	54
H (14C)	3910	11643	2966	54
H (15A)	1173	3266	5213	84
H (15B)	-13	1828	4928	84
[1043] H (15C)	-105	2958	4669	84
H (16H)	-60	541	3357	32
H (16I)	1086	1487	3019	32
H (16J)	-179	1679	3122	32
H (16K)	-683	569	3701	56
H (16L)	94	977	3039	56
H (16M)	-708	1698	3407	56
H (2B)	301	2081	1708	24
H (4B)	-1035	4090	775	25
H (5B)	1095	5709	911	26
H (8B)	5567	7602	1559	27
H (9B)	7524	7850	2158	27
H (11B)	5531	4439	2601	24
H (13D)	-1727	843	1744	41
H (13E)	-3189	582	1529	41
H (13F)	-2161	1901	2148	41
H (14D)	-1922	1307	-87	41
H (14E)	-2973	184	197	41

	H (14F)	-1468	547	355	41
	H (15D)	9282	8071	2855	39
	H (15E)	9634	7519	3485	39
	H (15F)	8555	8004	3570	39
	H (16A)	7739	4713	1898	43
	H (16B)	9145	5506	2426	43
	H (16C)	8752	6089	1829	43
	H (1S1)	4324	513	5083	56
	H (1S2)	3770	163	4204	56
	H (1S3)	3106	-863	4655	56
	H (2S1)	8396	8376	210	50
	H (2S2)	8124	7229	571	50
	H (2S3)	9237	7616	64	50
[1044]	H (3S1)	5170	3997	-144	60
	H (3S2)	6146	4646	652	60
	H (3S3)	4661	3623	594	60
	H (4S1)	6520	2129	4255	100
	H (4S2)	5930	3121	4436	100
	H (4S3)	7389	3569	4811	100
	H (1A)	5282	7506	3975	55
	H (2A1)	2289	9350	1848	35
	H (3A)	1596	2011	4279	82
	H (1B)	3327	6282	1083	29
	H (2B1)	-2456	2212	994	26
	H (3B)	7679	5766	3119	25

[1045] 参考文献

[1046] 亚伯拉罕森·M、约斯多蒂尔·S、奥拉夫森·I 和格拉布·A(1992),通过基于聚合酶链式反应的分析鉴别遗传性半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 淀粉样血管病的致疾性突变并进行特异性诊断,人类遗传学 89,377-380。

[1047] (Abrahamson, M., Jonsdottir, S., Olafsson, I. & Grubb, A. (1992) Hereditary cystatin C amyloid angiopathy identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. Human Genetics 89, 377-380.)

[1048] 安德森·P(2006),与 CuZn 超氧化物歧化酶基因中的突变相关的肌萎缩侧索硬化,神经病学与神经科学近期报告 6,37-46。

[1049] (Andersen, P. (2006) Amyotrophic lateral sclerosis associated with

mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Current Neurology and Neuroscience Reports*6,37-46.)

[1050] 荒井·T、长谷川·M、野乃香·T、龟谷·F、山下·M、细川·M、新里·K、土屋·K、小林·Z、池田·K、吉田·M、小挪·M、藤代·H和秋山·H(2010), ALS、FTLD 和其它神经变性病症和 TDP-43 蛋白质病变的细胞模型中的磷酸化的和裂解的 TDP-43, *神经病理学* 30, 170-181。

[1051] (Arai, T., Hasegawa, M., Nonaka, T., Kametani, F., Yamashita, M., Hosokawa, M., Niizato, K., Tsuchiya, K., Kobayashi, Z., Ikeda, K., Yoshida, M., Onaya, M., Fujishiro, H. & Akiyama, H. (2010) Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology*30, 170-181.)

[1052] 阿斯坦纳斯·V、恩格尔·W·K 和诺加斯卡·A(2009), 包涵体肌炎:与肌肉纤维多蛋白质聚集物、蛋白酶体抑制、内质网应激和减少的溶酶体降解相关的变性肌病, *脑病理学* 19, 493-506。

[1053] (Askanas, V., Engel, W. K. & Nogalska, A. (2009) Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathology*19, 493-506.)

[1054] 巴曼达·S·J、斯基宾斯基·G、科布·E、饶·E·J、吴·J·Y 和芬克拜纳·S(2010), TDP-43 的细胞质错误定位对神经元有毒并且通过与家族性肌萎缩侧索硬化相关的突变得到增强, *神经科学杂志* 30, 639-649。

[1055] (Barmada, S. J., Skibinski, G., Korb, E., Rao, E. J., Wu, J. Y. & Finkbeiner, S. (2010) Cytoplasmic mislocalization of TDP-43 is toxic to neurons and enhanced by a mutation associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroscience*30, 639-649.)

[1056] 布莱尔·I·P、威廉斯·K·L、瓦赖齐·S·T、杜纳尔·J·C、投恩·A·D、马纳维斯·J、布鲁伯格斯·P·C、武契奇·S、琪兰·M·C 和尼科尔森·G·A(2010), 肌萎缩侧索硬化中的 FUS 突变:临床、病理学、神经生理学和遗传学分析, *神经病学、神经外科学与精神病学杂志* 81, 639-645。

[1057] (Blair, I. P., Williams, K. L., Warraich, S. T., Durnall, J. C., Thoeng, A. D., Manavis, J., Blumbergs, P. C., Vucic, S., Kiernan, M. C. & Nicholson, G. A. (2010) FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*81, 639-645.)

[1058] 布斯·D·R、桑德·M、白劳迪·V、罗宾逊·C·V、哈钦森·W·L、弗瑞泽·P·E、霍金斯·P·N、多布森·C·M、拉德福德·S·E、布莱克·C·C·F 和皮普斯·M·B(1997), 作为淀粉样原纤维生成基础的人类溶菌酶变体的不稳定性、展开和聚集, *自然* 385, 787-793。

[1059] (Booth, D. R., Sunde, M., Bellotti, V., Robinson, C. V., Hutchinson, W. L., Fraser, P. E., Hawkins, P. N., Dobson, C. M., Radford, S. E., Blake, C. C. F. & Pepys,

M. B. (1997) Instability, unfolding and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis. *Nature* 385,787-793.)

[1060] 伯恩·S、沃尔什·C、林奇·C、比得·P、阿拉明·M、柯纳·K、麦克拉夫林·R和哈德曼·O(2011),对家族性肌萎缩侧索硬化的等级:系统性综述和整合分析,神经病学、神经外科学与精神病学杂志 82,623-627。

[1061] (Byrne, S., Walsh, C., Lynch, C., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., McLaughlin, R. &Hardiman, O. (2011) Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 623-627.)

[1062] 卡瑞尔·R·W和古坡士·B(1998),构象变化和疾病-丝氨酸蛋白酶抑制剂、朊病毒和阿尔茨海默氏病,结构生物学新见 8,799-809。

[1063] (Carrell, R. W. & Gooptu, B. (1998) Conformational changes and disease-serpins, prions and Alzheimer's. *Current Opinion in Structural Biology* 8, 799-809.)

[1064] 陈-普洛特金·A·S、李·V·M·Y和特罗扬诺夫斯基·J·Q(2010),神经变性疾病中的 TAR DNA-结合蛋白质 43,自然评论:神经病学 6,211-220。

[1065] (Chen-Plotkin, A. S., Lee, V. M. Y. & Trojanowski, J. Q. (2010) TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 6, 211-220.)

[1066] 奇蒂·F、韦伯斯特·P、塔代伊·N、克拉克·A、斯塔法尼·M、蓝朋尼·G和多布森·C(1999),为淀粉样原细丝和原纤维的体外形成设计条件,美国国家科学院进展 96, 3590-3594。

[1067] (Chiti, F., Webster, P., Taddei, N., Clark, A., Stefani, M., Ramponi, G. & Dobson, C. (1999) Designing conditions for in vitro formation of amyloid protofilaments and fibrils. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 96, 3590-3594.)

[1068] 考克斯·L·E、弗瑞鲁鲁·L、古道尔·E·F、希斯·P·R、希金博特姆·A、莫蒂博伊斯·H、霍林格·H·C、哈特利·J·A、布罗汀敦·A、伯尼斯·C·E、莫里森·K·E、沃顿·S·B、格里尔逊·A·J、恩斯·P·G、卡比·J和萧·P·J(2010),下运动神经元主导性肌萎缩侧索硬化(ALS)中的CHMP2B突变,第一科学公共图书馆, e9872。

[1069] (Cox, L. E., Ferraiuolo, L., Goodall, E. F., Heath, P. R., Higginbottom, A., Mortiboys, H., Hollinger, H. C., Hartley, J. A., Brockington, A., Burness, C. E., Morrison, K. E., Wharton, S. B., Grierson, A. J., Ince, P. G., Kirby, J. & Shaw, P. J. (2010) Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *PLoS One* 5, e9872.)

[1070] 捷克·C、特林普·G和普拉迪耶·L(2000),早老素和阿尔茨海默氏病:生物学功能和致病机理,神经生物学进展 60,363-384。

[1071] (Czech, C., Tremp, G. & Pradier, L. (2000) Presenilins and Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanisms. *Progress in Neurobiology* 60, 363-384.)

[1072] 戴维斯·R·L、诗琳普顿·A·E、侯拉罕·P·D、布拉德肖·C、费格林D、柯林

斯·G·H、山德瑞格·P、金特·J、贝克尔·L·M、拉克巴旺·F、克拉森维奇·D、木恩科·M、劳伦斯·D·A、耶比·M·S、萧·C·M、古坡土·B、艾略特·P·R、芬奇·J·T、卡瑞尔·R·W和洛马斯·D·A(1999),由突变神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂聚合引起的家族性痴呆,自然 401,376-379。

[1073] (Davis, R. L., Shrimpton, A. E., Holohan, P. D., Bradshaw, C., Feiglin, D., Collins, G. H., Sonderegger, P., Kintet, J., Becker, L. M., Lachawan, F., Krasnewich, D., Muenke, M., Lawrence, D. A., Yerby, M. S., Shaw, C.-M., Gooptu, B., Elliott, P. R., Finch, J. T., Carrell, R. W. & Lomas, D. A. (1999) Familial dementia caused by polymerization of mutant neuroserpin. *Nature* 401, 376-379.)

[1074] 迪菲格利亚·M、萨普·E、蔡斯·K·O、戴维斯·S·W、贝茨·G·P、旺萨特尔·J·P和阿罗宁·N(1997),脑内神经元核内包涵体和营养障碍性轴突中的亨廷顿蛋白的聚集,科学 277,1990-1993。

[1075] (DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P. & Aronin, N. (1997) Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277, 1990-1993.)

[1076] 迪施·F·E、威尔施泰德·C、韦斯特马克·G·T、韦斯特马克·P、皮普斯·M·B、伦尼·J·A、吉尔比·S·G和沃特金斯·P·J(1988),在糖尿病患者中重复胰岛素注射位点处作为淀粉样-原纤维蛋白质的胰岛素,糖尿病学 31,158-161。

[1077] (Dische, F. E., Wernstedt, C., Westermarck, G. T., Westermarck, P., Pepys, M. B., Rennie, J. A., Gilbey, S. G. & Watkins, P. J. (1988) Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. *Diabetologia* 31, 158-161.)

[1078] 埃尔登·A·C、金姆·H·J、哈特·M·P、陈-普洛特金·A·S、约翰逊·B·S、方·X、阿玛克拉·M、格斯尔·F、格林·R、鲁·M·M、帕得马纳班·A、克雷-富尔肯·D、麦克拉斯基·L、埃尔曼·L、居尔·D、格鲁伯·P·J、卢布·U、沃伯格·G、特罗扬诺夫斯基·J·Q、李·V·M·Y、范迪尔林·V·M、博里尼·N·M和吉特勒·A·D(2010), Ataxin-2 中间长度的聚谷氨酰胺扩展与 ALS 风险增加相关,自然 466,1069-1075。

[1079] (Elden, A. C., Kim, H.-J., Hart, M. P., Chen-Plotkin, A. S., Johnson, B. S., Fang, X., Armakola, M., Geser, F., Greene, R., Lu, M. M., Padmanabhan, A., Clay-Falcone, D., McCluskey, L., Elman, L., Juhr, D., Gruber, P. J., Rub, U., Auburger, G., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M. Y., Van Deerlin, V. M., Bonini, N. M. & Gitler, A. D. (2010) Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466, 1069-1075.)

[1080] 芬斯特雷尔·J(2009),线粒体病症、认知损害和痴呆,神经科学杂志 283:143-148。

[1081] (Finsterer, J. (2009) Mitochondrial disorders, cognitive impairment and dementia. *J. Neurol. Sci.* 283:143-148)

[1082] 加塞特·M、鲍德温·M·A、洛伊德·D·H、阿布里埃尔·J·M、霍尔茨曼·D·M、柯亨·F·E、弗乐特里克·R和普鲁西纳·S·B(1992),当作为肽形式淀粉体合成时朊病毒蛋

白质的预测 α -螺旋区,美国国家科学院进展 89,10940-10944。

[1083] (Gasset, M., Bladwin, MA., Lloyd, D. H., abriel, J. -M., Holtzman, D. M., Cohen, F. E., Fletterick, R. & Prusiner, S. B. (1992) Predicted α -helical region of the prion protein when synthesized as peptides form amyloid. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 89, 10940-10944.)

[1084] 让德隆·T·F、约瑟夫·K·A 和派特鲁塞里·L (2010), 综述:交互反应 DNA-结合蛋白质 43 (TDP-43):神经变性机理,神经病理学与应用神经生物学 36, 97-112。

[1085] (Gendron, T. F., Josephs, K. A. & Petrucelli, L. (2010) Review: Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43): mechanisms of neurodegeneration. Neuropathology and Applied Neurobiology 36, 97-112.)

[1086] 格斯尔·F、李·V·M·Y 和特罗扬诺夫斯基·J·Q (2010), 肌萎缩侧索硬化和额颞叶变性:TDP-43 蛋白质病变谱,神经病理学 30, 103-112。

[1087] (Geser, F., Lee, V. M. -Y. & Trojanowski, J. Q. (2010) Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: A spectrum of TDP-43 proteinopathies. Neuropathology 30, 103-112.)

[1088] 吉特科·M·A、布洛赫·R·H、查可拉维提·S、梅奥·K、诺顿·J·B、莱维奇·D、哈坦帕·K·J、怀特·C·L、III、比基奥·E·H、凯瑟理·R、贝克·M、奥-洛齐·M·T、莫里斯·J·C、佩斯特朗克·A、拉德梅克·R、高特·A·M 和凯恩斯·N·J (2008), 家族性运动神经元疾病中的 TDP-43A315T 突变,神经病学年鉴 63, 535-538。

[1089] (Gitcho, M. A., Baloh, R. H., Chakraverty, S., Mayo, K., Norton, J. B., Levitch, D., Hatanpaa, K. J., White, C. L., III, Bigio, E. H., Caselli, R., Baker, M., Al-Lozi, M. T., Morris, J. C., Pestronk, A., Rademakers, R., Goate, A. M. & Cairns, N. J. (2008) TDP-43A315T mutation in familial motor neuron disease. Annals of Neurology 63, 535-538.)

[1090] 格兰纳·G·G 和王·C·W (1984), 阿尔茨海默氏病:新颖的脑血管淀粉样蛋白质的纯化和特征描述的初步报告,生物化学与生物物理学研究通讯 120, 885-890。

[1091] (Glennner, G. G. & Wong, C. W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterisation of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochemical and Biophysical Research Communications 120, 885-890.)

[1092] 高特·A、夏提埃-哈林·M·C、马伦·M、布朗·J、克劳佛·F、费达尼·L、基乌弗拉·L、海恩斯·A、欧文·N、詹姆斯·L、曼特·R、牛顿·P、鲁克·K、洛斯罗克斯·P、塔尔博特·C、坡瑞卡克-万斯·M、罗斯·A、威廉姆森·R、罗梭·M、欧文·M 和哈迪·J (1991), 具有家族性阿尔茨海默氏病的淀粉样前体蛋白质基因中的错义突变的分离,自然 349, 704-706。

[1093] (Goate, A., Chartier-Harlin, M-C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349, 704-706.)

[1094] 戈瑞维克·P·D、凯西·T·T、斯通·W·J、迪拿蒙度·C·R、普赖利·F·C 和弗兰基翁尼·B (1985), b-2-微球蛋白是人类中的致淀粉样变性蛋白质,临床研究杂志 76,

2425-2429。

[1095] (Gorevic, P. D., Casey, T. T., Stone, W. J., DiRaimondo, C. R., Prelli, F. C. & Frangione, B. (1985) b-2 Microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *Journal of Clinical Investigation* 76, 2425-2429.)

[1096] 古斯塔夫松·A、恩格斯·U 和韦斯特马克·P (1991), 体外的正常转甲状腺素蛋白和合成的转甲状腺素蛋白片段形式淀粉样原纤维, 生物化学与生物物理学研究通讯 175, 1159-1164。

[1097] (Gustavsson, A., Engström, U. & Westermark, P. (1991) Normal transthyretin and synthetic transthyretin fragments form amyloid-like fibrils in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 175, 1159-1164.)

[1098] 东·S、土屋·Y、荒木·T、田加·K 和卡布塔·T (2010), TDP-43 以物理方式与肌萎缩侧索硬化关联性突变 CuZn 超氧化物歧化酶相互作用, 国际神经化学 57, 906-913。

[1099] (Higashi, S., Tsuchiya, Y., Araki, T., Wada, K. & Kabuta, T. (2010) TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant CuZn superoxide dismutase. *Neurochemistry International* 57, 906-913.)

[1100] 赫顿·M、南德·C、瑞祖·P、贝克·M、弗勒利希·S、霍尔登·H、皮克林-布朗·S、查可拉维提·S、艾萨克斯·A、格罗佛·A、哈克特·J、阿达姆松·J、林肯·S、迪克逊·D、戴维斯·P、皮特森·R·C、史蒂文斯·M、德格拉夫·E、沃特斯·E、凡巴仁·J、希勒布兰德·M、乔思·M、权·J·M、诺沃特尼·P、车·L·K、诺顿·J、莫里斯·J·C、列得·L·A、特罗扬诺夫斯基·J·Q、巴逊·H、兰费尔特·L、勒斯塔特·M、法恩·S、达克·F、坦嫩贝格·T、多德·P·R、海沃德·N、郭·J·B·J、斯科菲尔德·P·R、安德雷迪斯·A、斯诺登·J、克劳弗德·D、内亚里·D、欧文·F、奥斯特拉·B·A、哈迪·J、高特·A、凡斯威腾·J、曼·D、林奇·T 和胡汀克·P (1998), τ 中的错义突变和 5' - 剪接位点突变与遗传痴呆 FTDP-17 的相关性, 自然 393, 702-705。

[1101] (Hutton, M., Lendon, C., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevens, M., de Graaf, E., Wauters, E., van Baren, J., Hillebrand, M., Joosse, M., Kwon, J. M., Nowotny, P., Che, L. K., Norton, J., Morris, J. C., Reed, L. A., Trojanowski, J. Q., Basun, H., Lannfelt, L., Neystat, M., Fahn, S., Dark, F., Tannenberg, T., Dodd, P. R., Hayward, N., Kwok, J. B. J., Schofield, P. R., Andreadis, A., Snowden, J., Craufurd, D., Neary, D., Owen, F., Oostra, B. A., Hardy, J., Goate, A., van Swieten, J., Mann, D., Lynch, T. & Heutink, P. (1998) Association of missense and 5' - splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393, 702-705.)

[1102] 伊高兹·L·M、邝·L·K、陈-普洛特金·A、温顿·M·J、昂格尔·T·L、Xu·Y、诺伊曼·M、特罗扬诺夫斯基·J·Q 和李·V·M·Y (2009), TDP-43C 端片段的体外表达概括了 TDP-43 蛋白质病变的病理性特征, 生物化学杂志 284, 8516-8524。

[1103] (Igaz, L. M., Kwong, L. K., Chen-Plotkin, A., Winton, M. J., Unger, T. L., Xu, Y., Neumann, M., Trojanowski, J. Q. & Lee, V. M. Y. (2009) Expression

of TDP-43C-terminal fragments in vitro recapitulates pathological features of TDP-43 proteinopathies. *Journal of Biological Chemistry* 284, 8516–8524.)

[1104] 金瓦尔·UK、宫田·Y、科伦·J·III、琼斯·JR、特罗特·JH等(2009), Hsp70ATP酶活性的化学操纵调节 τ 稳定性, *神经科学杂志* 29 :12079–12088。

[1105] (Jinwal, UK, Miyata, Y, Koren, J, III, Jones, JR, Trotter, JH et al. (2009) Chemical manipulation of Hsp70ATPase activity regulates tau stability. *J. Neurosci.* 29 :12079–12088)

[1106] 约翰松·B、威尔施泰德·C和韦斯特马克·P(1987), 作为心房淀粉样原纤维的沉积的心房钠尿肽, *生物化学与生物物理学研究通讯* 148, 1087–1092。

[1107] (Johansson, B., Wernstedt, C. & Westermark, P. (1987) Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 148, 1087–1092.)

[1108] 约翰逊·B·S、麦卡弗里·J·M、林奎斯特·S和吉特勒·A·D(2008), 酵母菌 TDP-43 蛋白质病模型:探索 TDP-43 聚集和细胞毒性的分子决定因素, *国家科学院进展* 105, 6439–6444。

[1109] (Johnson, B. S., McCaffery, J. M., Lindquist, S. & Gitler, A. D. (2008) A yeast TDP-43 proteinopathy model: Exploring the molecular determinants of TDP-43 aggregation and cellular toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 6439–6444.)

[1110] 约翰逊·B·S、施尼德·D、李·J·J、麦卡弗里·J·M、肖特·J和吉特勒·A·D(2009), TDP-43 固有地具有聚集倾向并且肌萎缩侧索硬化关联的突变加速聚集并增加毒性, *生物化学杂志* 284, 20329–20339。

[1111] (Johnson, B. S., Snead, D., Lee, J. J., McCaffery, J. M., Shorter, J. & Gitler, A. D. (2009) TDP-43 is intrinsically aggregation-prone, and amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations accelerate aggregation and increase toxicity. *Journal of Biological Chemistry* 284, 20329–20339.)

[1112] 约翰逊·J·O、曼德罗利·J、贝纳特·M、亚伯拉仲·Y、范迪尔林·V·M、特罗扬诺夫斯基·J·Q、吉布斯·J·R、布鲁内蒂·M、格龙卡·S、乌·J、丁·J、麦克拉斯基·L、马丁内斯-拉赫·M、富尔肯·D、埃尔南德斯·D·G、阿瑞帕里·S、庄·S、斯奇米克·J·C、罗斯坦·J、兰迪·F、王·Y·D、卡尔沃·A、摩拉·G、萨巴特利·M、蒙苏诺·M·R、巴蒂斯蒂尼·S、沙维·F、斯派塔罗·R、索拉·P、宝嘉洛·G、加拉西·G、肖尔茨·S·w、泰勒·J·P、瑞斯塔格罗·G、奇奥·A和特雷诺·B·J(2010), 外显子组测序揭示 VCP 突变为家族性 ALS 的病因, *神经元* 68, 857–864。

[1113] (Johnson, J. O., Mandrioli, J., Benatar, M., Abramzon, Y., Van Deerlin, V. M., Trojanowski, J. Q., Gibbs, J. R., Brunetti, M., Gronka, S., Wu, J., Ding, J., McCluskey, L., Martinez-Lage, M., Falcone, D., Hernandez, D. G., Arepalli, S., Chong, S., Schymick, J. C., Rothstein, J., Landi, F., Wang, Y.-D., Calvo, A., Mora, G., Sabatelli, M., Monsurro, M. R., Battistini, S., Salvi, F., Spataro, R., Sola, P., Borghero, G., Galassi, G., Scholz, S. W., Taylor, J. P., Restagno, G., Chiò, A. & Traynor, B. J. (2010) Exome sequencing

reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 68, 857–864.)

[1114] 卡巴什·E·林·L、特雷德韦尔·M·L、迪奥·P·A、伯西尔·V、布格因·P、罗什福尔·D、贝哈德·S、达拉姆·H·D、维尔德·C·V、鲁洛·G·A 和德拉波·P(2010), TARDBP (TDP-43) 的 ALS 相关突变的功能的获得和损失引起体内运动障碍, 人类分子遗传学 19, 671–683。

[1115] (Kabashi, E., Lin, L., Tradewell, M. L., Dion, P. A., Bercier, V., Bourguin, P., Rochefort, D., Bel Hadj, S., Durham, H. D., Velde, C. V., Rouleau, G. A. & Drapeau, P. (2010) Gain and loss offunction of ALS-related mutatinins of T4RDBP (TDP-43) cause motor deficits in vivo. *Human Molecular Genetics* 19, 671–683.)

[1116] 卡巴什·E、瓦尔德马尼斯·P·N、迪奥·P、施皮格尔曼·D、麦康基·B·J、维尔德·C·V、布夏尔·J·P、拉康布雷泽·L、帕奇尔瓦·K、萨拉查斯·F、普拉达特·P·F、卡姆·w、美玲格·V、杜普雷·N 和鲁洛·G·A(2008), 患有散发性和家族性肌萎缩侧索硬化的受试者中的 TARDBP 突变, 自然遗传学 40, 572–574。

[1117] (Kabashi, E., Valdmanis, P. N., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B. J., Velde, C. V., Bouchard, J. -P., Lacomblez, L., Pochigaeva, K., Salachas, F., Pradat, P. -F., Camu, W., Meininger, V., Dupre, N. & Rouleau, G. A. (2008) TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics* 40, 572–574.)

[1118] 令·S·C、阿尔伯克基·C·P、韩·J·S、拉吉尔-土伦·C、德永·S、周·H 和克里夫兰·D·W(2010), 与 ALS 相关的 TDP-43 突变增加了它的稳定性并且促进 TDP-43 与 FUS / TLS 形成复合物, 国家科学院进展 107, 13318–13323。

[1119] (Ling, S. -C., Albuquerque, C. P., Han, J. S., Lagier-Tourenne, C., Tokunaga, S., Zhou, H. & Cleveland, D. W. (2010) ALS-associated mutations in TDP-43 increase its stability and promote TDP-43 complexes with FUS / TLS. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 13318–13323.)

[1120] 洛马斯·D·A、埃文斯·D·L、芬奇·J·T 和卡瑞尔·R·w(1992), 肝中的 Zα1- 抗胰蛋白酶积聚的机理, 自然 357, 605–607。

[1121] (Lomas, D. A., Evans, D. L., Finch, J. T. & Carrell, R. W. (1992) The mechanism of Zα1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 357, 605–607.)

[1122] 拉乌·S、埃文斯·L·R 和凯斯·C·P(1995), C 型尼曼-皮克病中的神经纤维缠结, 脑 118, 119–129。

[1123] (Love, S., Bridges, L. R. & Case, C. P. (1995) Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain* 118, 119–129.)

[1124] 麦肯锡·I·R·A、比基奥·E·H、恩斯·P·G、格斯尔·F、诺伊曼·M、凯恩斯·N·J、邝·L·K、福尔曼·M·S、拉维特斯·J、斯图尔特·H、爱森·A、麦克拉斯基·L、克雷奇马尔·H·A、莫诺拉鲁·C·M、海利·J·R、卡比·J、西狄克·T、萧·P·J、李·V·M·Y 和特罗扬诺夫斯基·J·Q(2007), 病理性 TDP-43 将散发性肌萎缩侧索硬化与具有 SOD1 突变的肌萎缩侧索硬化区别开来, 神经病学年鉴 61, 427–434。

[1125] (Mackenzie, I. R. R., Bigio, E. H., Ince, P. G., Geser, F., Neumann, M., Cairns,

N. J. , Kwong, L. K. , Forman, M. S. , Ravits, J. , Stewart, H. , Eisen, A. , McClusky, L. , Kretzschmar, H. A. , Monoranu, C. M. , Highley, J. R. , Kirby, J. , Siddique, T. , Shaw, P. J. , Lee, V. M. Y. & Trojanowski, J. Q. (2007) Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Annals of Neurology* 61, 427-434.)

[1126] 麦肯锡·I·R·A、拉德梅克·R和诺伊曼·M(2010),肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆中的 TDP-43 和 FUS,柳叶刀神经病学 9,995-1007。

[1127] (Mackenzie, I. R. A. , Rademakers, R. & Neumann, M. (2010) TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology* 9, 995-1007.)

[1128] 莫里·C·P和鲍曼·M(1990),家族性淀粉样多发性神经病 IV 型(芬兰)中的心脏淀粉体的分离和特征描述:淀粉样蛋白质与变体钙结合微丝蛋白的关系,生物化学与生物物理学报 1096,84-86。

[1129] (Maury, C. P. & Baumann, M. (1990) Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1096, 84-86.)

[1130] 内亚里·D、斯诺登·J·S、古斯塔夫森·L、帕桑特·U、斯塔斯·D、布莱克·S、弗里德曼·M、克尔特斯·A、罗伯特·P·H、艾伯特·M、布恩·K、米勒·B·L、卡明斯·J和班森·D·F(1998),额颞叶变性:关于临床诊断准则的共同意见,神经病学 51,1546-1554。

[1131] (Neary, D. , Snowden, J. S. , Gustafson, L. , Passant, U. , Stuss, D. , Black, S. , Freedman, M. , Kertesz, A. , Robert, P. H. , Albert, M. , Boone, K. , Miller, B. L. , Cummings, J. & Benson, D. F. (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546-1554.)

[1132] 诺伊曼·M(2009), TDP-43 蛋白质病变分子神经病理学,国际分子科学杂志 10, 232-246。

[1133] (Neumann, M. (2009) Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. *International Journal of Molecular Sciences* 10, 232-246.)

[1134] 诺伊曼·M、山姆帕忒·D·M、邝·L·K、杜亚士·A·C、米克森伊·M·C、周·T·T、布鲁斯·J、舒克·T、格罗斯曼·M、克拉克·C·M、麦克拉斯基·L·F、米勒·B·L、马斯里亚·E、麦肯锡·I·R、费尔德曼·H、费登·W、克雷奇马尔·H·A、特罗扬诺夫斯基·J·Q和李·V·M·Y(2006),额颞叶变性和肌萎缩侧索硬化中的泛素化 TDP-43,科学 314,130-133。

[1135] (Neumann, M. , Sampathu, D. M. , Kwong, L. K. , Truax, A. C. , Micsenyi, M. C. , Chou, T. T. , Bruce, J. , Schuck, T. , Grossman, M. , Clark, C. M. , McCluskey, L. F. , Miller, B. L. , Masliah, E. , Mackenzie, I. R. , Feldman, H. , Feiden, W. , Kretzschmar, H. A. , Trojanowski, J. Q. & Lee, V. M. Y. (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130-133.)

[1136] 野中·T、龟谷·F、荒井·T、秋山·H和长谷川·M(2009),截短和致病性突变促进细胞内 TDP-43 聚集物的形成,人类分子遗传学 18,3353-3364。

[1137] (Nonaka, T. , Kametani, F. , Arai, T. , Akiyama, H. & Hasegawa, M. (2009) Truncation

and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Human Molecular Genetics* 18, 3353-3364.)

[1138] 奥米·K、工藤·L·C、梁赞采夫·S、赵·H·Z、卡斯滕·S·L和诺伊菲尔德·E·F(2009), B型圣菲利波综合征,一种溶酶体储存疾病,也是 τ 蛋白病变,国家科学院进展 106, 8332-8337。

[1139] (Ohmi, K., Kudo, L. C., Ryazantsev, S., Zhao, H.-Z., Karsten, S. L. & Neufeld, E. F. 2009) Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 8332-8337.)

[1140] 奥尔·H·T和左格比·H·Y(2007), 三核苷酸重复病症, 神经科学年鉴 30, 575-621。

[1141] (Orr, H. T. & Zoghbi, H. Y. (2007) Trinucleotide repeat disorders. *Annual Review of Neuroscience* 30, 575-621.)

[1142] 保尔森·H·L(1999), 人类遗传学'99:三核苷酸重复, 美国人类遗传学杂志 64, 339-345。

[1143] (Paulson, H. L. (1999) Human genetics' 99: trinucleotide repeats. *American Journal of Human Genetics* 64, 339-345.)

[1144] 皮普斯·M·B、霍金斯·P·N、布斯·D·R、维古欣·D·M、谭南·G·A、苏塔·A·K、托蒂·N、阮·O、布莱克·C·C·F、特里·C·J、菲斯特·T·G、扎林·A·M和玄·J·J(1993), 人类溶菌酶基因突变引起遗传性系统性淀粉样变性, 自然 362, 553-557。

[1145] (Pepys, M. B., Hawkins, P. N., Booth, D. R., Vigushin, D. M., Tennent, G. A., Soutar, A. K., Totty, N., Nguyen, O., Blake, C. C. F., Terry, C. J., Feest, T. G., Zalin, A. M. & Hsuan, J. J. (1993) Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 362, 553-557.)

[1146] 波利摩罗普洛斯·M·H、拉维丹·C、勒罗伊·E、伊德·S·E、德赫贾·A、杜特拉·A、派克·B、鲁特·H、鲁宾斯坦·J、波伊尔·R、斯滕罗斯·E·S、昌达斯卡帕·S、阿萨纳斯都·A、帕帕特罗坡罗·T、约翰逊·W·G、拉扎瑞尼·A·M、杜佛辛·R·C、迪约里奥·G、戈尔比·L·I和努斯鲍姆·R·L(1997), 在患有帕金森氏病的家族中鉴别到的 α -突触核蛋白基因突变, 科学 276, 2045-2047。

[1147] (Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papaetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I. & Nussbaum, R. L. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045-2047.)

[1148] 普鲁西纳·S·B、斯科特·M·R、迪阿曼德·S·J和柯亨·F·E(1998), 朊病毒蛋白质生物学, 细胞 93:337-348。

[1149] (Prusiner, S. B., Scott, M. R., DeArmond, S. J. & Cohen, F. E. (1998) Prion protein biology. *Cell* 93, 337-348.)

[1150] 斯珊拉曼·S·V、普鲁登西奥·M、卡奇·C、霍洛韦·S·P、博切尔特·D·R和哈特·P·J(2009), 不成熟铜-锌超氧化物歧化酶和家族性肌萎缩侧索硬化, 实验生物学与医学 234, 1140-1154。

- [1151] (Seetharaman, S. V., Prudencio, M., Karch, C., Holloway, S. P., Borchelt, D. R. & Hart, P. J. (2009) Immature copper-zinc superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Biology and Medicine* 234, 1140-1154.)
- [1152] 萨亨·D、卡泽纳夫·C、苏瑞斯·V、鲁萨奥恩·O、米勒康·S、萨拉查斯·F、美林格·V、勒根·E 和戴克特·C (2009), 具有 K17I ANG 突变的肌萎缩侧索硬化患者中的 TDP-43 和 α -肌动蛋白的积聚, *神经病理学报* 118, 561-573。
- [1153] (Seilhean, D., Cazeneuve, C., Thuries, V., Russaouen, O., Millecamps, S., Salachas, F., Meininger, V., LeGuern, E. & Duyckaerts, C. (2009) Accumulation of TDP-43 and α -actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K17I ANG mutation *Acta Neuropathologica* 118, 561-573.)
- [1154] 柴田·N、平野·A、小林·M、西狄克·T、邓·H·X、洪·w·Y、加藤·T 和朝山·K (1996), 涉及后柱的家族性肌萎缩侧索硬化的细胞质内玻璃样包涵体中的强烈超氧化物歧化酶-1 免疫反应性, *神经病理学与实验神经病学杂志* 55, 481-490。
- [1155] (Shibata, N., Hirano, A., Kobayashi, M., Siddique, T., Deng, H. X., Hung, W. Y., Kato, T. & Asayama, K. (1996) Intense superoxide dismutase-immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55, 481-490.)
- [1156] 斯莱滕·K、韦斯特马克·P 和纳特韦格·J·B (1976), 来自甲状腺髓样癌的淀粉样原纤维蛋白质的特征描述, *实验医学杂志* 143, 993-998。
- [1157] (Sletten, K., Westermark, P. & Natvig, J. B. (1976) Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Experimental Medicine* 143, 993-998.)
- [1158] 斯皮兰蒂尼·M·G、克劳瑟·R·A、杰克斯·R、长谷川·M 和格德特·M (1998), 来自帕金森氏病和路易体痴呆的路易体的细丝状包涵体中的 α -突触核蛋白, *美国国家科学院进展* 95, 6469-6473。
- [1159] (Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Hasegawa, M. & Goedert, M. (1998) α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 95, 6469-6473.)
- [1160] 斯瑞德哈兰·J、布莱尔·I·P、特里帕蒂·V·B、胡·X、万斯·C、罗杰尔·B、阿克利·S、杜纳尔·J·C、威廉斯·K·L、布拉蒂·E、巴拉勒·F、德贝罗切·J、米切尔·J·D、利·P·N、阿查拉比·A、米勒·C·C、尼科尔森·G 和萧·C·E (2008), 家族性和散发性肌萎缩侧索硬化中的 TDP-43 突变, *科学* 319, 1668-1672。
- [1161] (Sreedharan, J., Blair, I. P., Tripathi, V. B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J. C., Williams, K. L., Buratti, E., Baralle, F., de Belleruche, J., Mitchell, J. D., Leigh, P. N., Al-Chalabi, A., Miller, C. C., Nicholson, G. & Shaw, C. E. (2008) TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319, 1668-1672.)

- [1162] 上道·T、柳普尼克·J·J和班森·M·D(1994), 新颖变体纤维蛋白原的遗传性肾淀粉样变性, 临床研究杂志 93, 731-736。
- [1163] (Uemichi, T., Liuepnicks, J. j. & Benson, M. D. (1994) Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. Journal of Clinical Investigation 93, 731-736.)
- [1164] 凡比博·F、巴盖特·D、胡斯恰·A、施密德·B和哈斯·C(2010), 亚甲基蓝无法抑制斑马鱼中的 τ 和聚谷氨酰胺蛋白质依赖性毒性, 疾病神经生物学 39, 265-271。
- [1165] (van Bebber·F., Paquet, D., Hruscha, A., Schmid, B. & Haass, C. (2010) Methylene blue fails to inhibit Tau and polyglutamine protein dependent toxicity in zebrafish. Neurobiology of Disease 39, 265-271.)
- [1166] 万斯·C、罗杰尔·B、霍尔托巴吉·T、德沃斯·K·J、西村·A·L、斯瑞德哈兰·J、胡·X、史密斯·B、拉迪·D、赖特·P、尔那萨林刚·J、威廉斯·K·L、特里帕蒂·V、阿萨拉·S、阿查拉比·A、利·P·N、布莱尔·I·P、尼科尔森·G、德贝罗切·J、嘉露·J·M、米勒·C·C和萧·C·E(2009), 一种 RNA 加工蛋白质 FUS 的突变引起 6 型家族性肌萎缩侧索硬化, 科学 323, 1208-1211。
- [1167] (Vance, C., Rogelj, B., Hortobagyi, T., De Vos, K. J., Nishimura, A. L., Sreedharan, J., Hu, X., Smith, B., Ruddy, D., Wright, P., Ganesalingam, J., Williams, K. L., Tripathi, V., Al-Saraj, S., Al-Chalabi, A., Leigh, P. N., Blair, I. P., Nicholson, G., de Belleruche, J., Gallo, J.-M., Miller, C. C. & Shaw, C. E. (2009) Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science 323, 1208-1211.)
- [1168] 韦斯特马克·P、恩格斯·U、约翰逊·K·H、韦斯特马克·G·T和贝特谢沃兹·C(1990), 胰岛淀粉样多肽: 与淀粉样原纤维形成相关的瞄准氨基酸残基, 美国国家科学院进展 87, 5036-5040。
- [1169] (Westermarck, P., Engstrom, U., Johnson, K. H., Westermarck, G. T. & Betsholtz, C. (1990) Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 87, 5036-5040.)
- [1170] 韦斯特马克·P、约翰逊·K·H和皮特卡宁·P(1985), 系统性淀粉样变性: 着重对致病机理的综述, 应用生理学 3, 55-68。
- [1171] (Westermarck, P., Johnson, K. H. & Pitkanen, P. (1985) Systemic amyloidosis: A review with emphasis on pathogenesis. Applied Physiology 3, 55-68.)
- [1172] 韦斯特马克·P、约翰逊·K·H、奥布赖恩·T·D和贝特谢沃兹·C(1992), 胰岛淀粉样多肽-糖尿病研究中的新争议, 糖尿病学 35, 297-303。
- [1173] (Westermarck, P., Johnson, K. H., O'Brien, T. D. & Betsholtz, C. (1992) Islet amyloid polypeptide—a novel controversy in diabetes research. Diabetologia 35, 297-303.)
- [1174] 维吉塞凯拉·L和利·P·N(2009), 肌萎缩侧索硬化, 奥法纳罕见疾病杂志 4, 3。
- [1175] (Wijesekera, L. & Leigh, P. N. (2009) Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet

Journal of Rare Diseases4,3.)

[1176] 威兹奇克·C·M、诺瓦克·M、苏格森·H·C、爱德华兹·P·C、朗斯维克·M·J、杰克斯·R、沃克·J·E、米尔斯坦·C·M·R和克鲁格·A(1988),衍生自阿尔茨海默氏病的成对螺旋细丝核心的 τ 片段的分离,美国国家科学院进展 85,4506-4510。

[1177] (Wischik, C.M., Novak, M., Thøgersen, H.C., Edwards, P.C., Runswick, M.J., Jakes, R., Walker, J.E., Milstein, C., M., R. & Klug, A. (1988) Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 85, 4506-4510.)

[1178] 山下·M、野中·T、荒井·T、龟谷·F、布克曼·V·L、宁克纳·N、巴楚林·S·O、秋山·H、格德特·M和长谷川·M(2009),亚甲基蓝和蒂泌本抑制细胞模型中 TDP-43 的聚集,欧洲生化学会联合会快报 583,2419-2424。

[1179] (Yamashita, M., Nonaka, T., Arai, T., Kametani, F., Buchman, V.L., Ninkina, N., Bachurin, S.O., Akiyama, H., Goedert, M. & Hasegawa, M. (2009) Methylene blue and dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models. FEBS Letters 583, 2419-2424.)

[1180] 张·Y·J、Xu·Y·F、库克·C、让德隆·T·F、诺特格斯·P、林克·C·D、林·W·L、汤·J、卡斯坦德斯-凯西·M、阿什·P、加斯·J、加查理·V、布拉蒂·E、巴拉勒·F、戈尔德·T·E、迪克逊·D·W和派特鲁塞里·L(2009), TDP-43 的异常裂解增强聚集和细胞毒性,国家科学院进展 106,7607-7612。

[1181] (Zhang, Y.-J., Xu, Y.-F., Cook, C., Gendron, T.F., Roettges, P., Link, C.D., Lin, W.-L., Tong, J., Castanedes-Casey, M., Ash, P., Gass, J., Rangachari, V., Buratti, E., Baralle, F., Golde, T.E., Dickson, D.W. & Petrucelli, L. (2009) Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences 106, 7607-7612.)

索引	频率	PPM	高度
1	4347.5	7.247	7.1
2	4344.6	7.243	10.5
3	4339.7	7.233	7.4
4	4335.8	7.228	10.3
5	4329.9	7.218	20.3
6	4327.0	7.213	12.1
7	4052.9	6.756	38.0
8	4044.1	6.742	16.8
9	2980.3	4.835	62.0
10	1980.1	3.301	12.0
11	1978.3	3.298	27.5
12	1976.5	3.295	37.8
13	1974.8	3.292	20.2
14	1973.6	3.290	8.3
15	1926.1	3.211	185.3
16	1623.8	2.707	142.7

试样名称: 6421JPS85a
 数据采集于: 瓦里安(Varian)-NMR600-vnmrs600
 档案目录 /home/walkup/vnmrsys/data
 试样目录 6421JPS85a_20100726_01
 Fid文件: 6421JPS85a_1H
 脉冲序列: PROTON (s2pul1)
 溶剂: cd3od
 数据采集于: 2010年6月26日
 温度25.0 C/298.1 K
 操作员: walkup
 延迟 (Relax.delay) 1.000 sec
 脉冲 45.0度
 采样时间 1.704 sec
 宽度 9615.4 Hz
 8个重复
 观测 H1, 559.8697736 MHz
 数据处理
 FT大小 32768
 总时间 0 min 22 sec

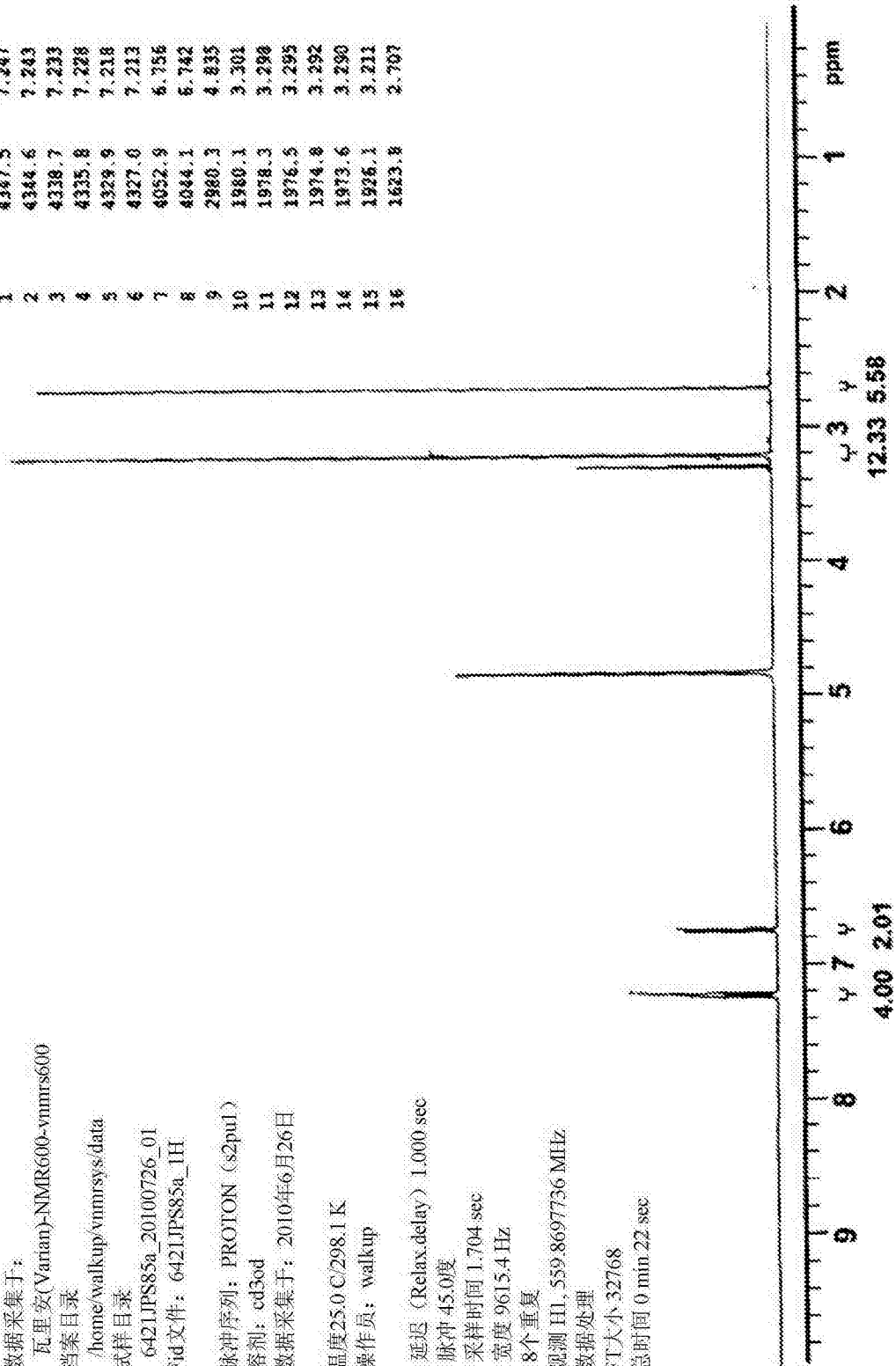


图 1

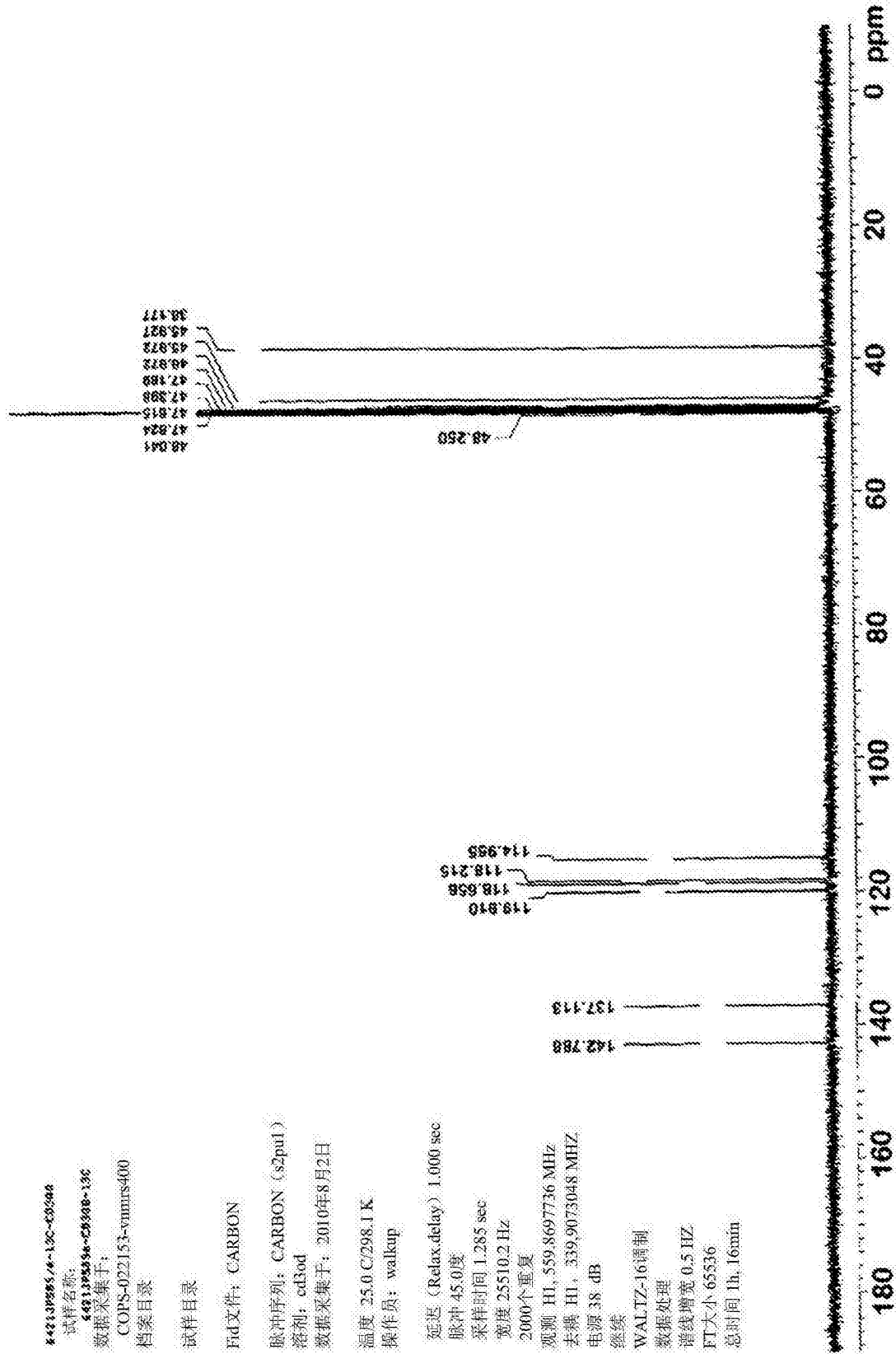


图 2

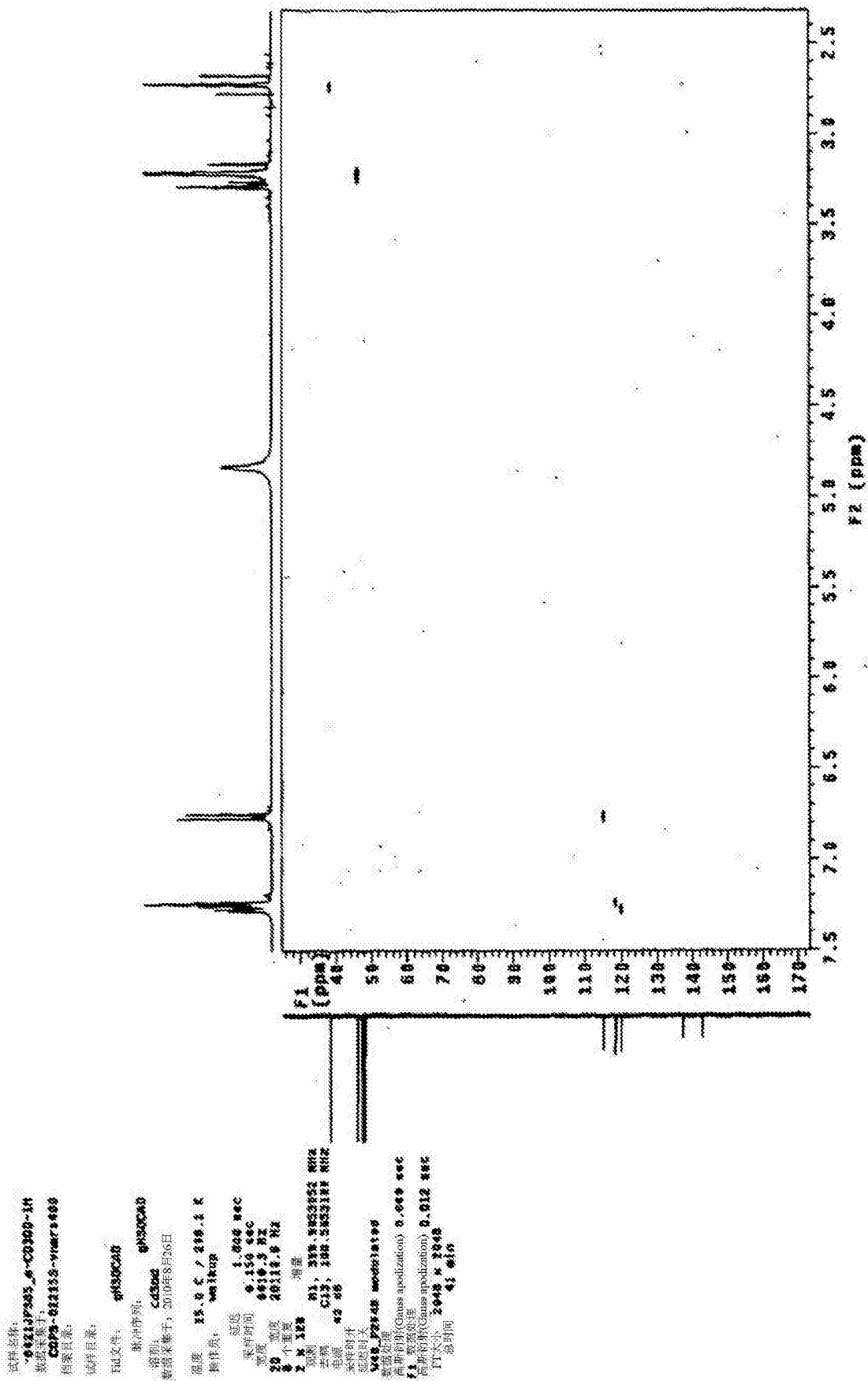


图 4

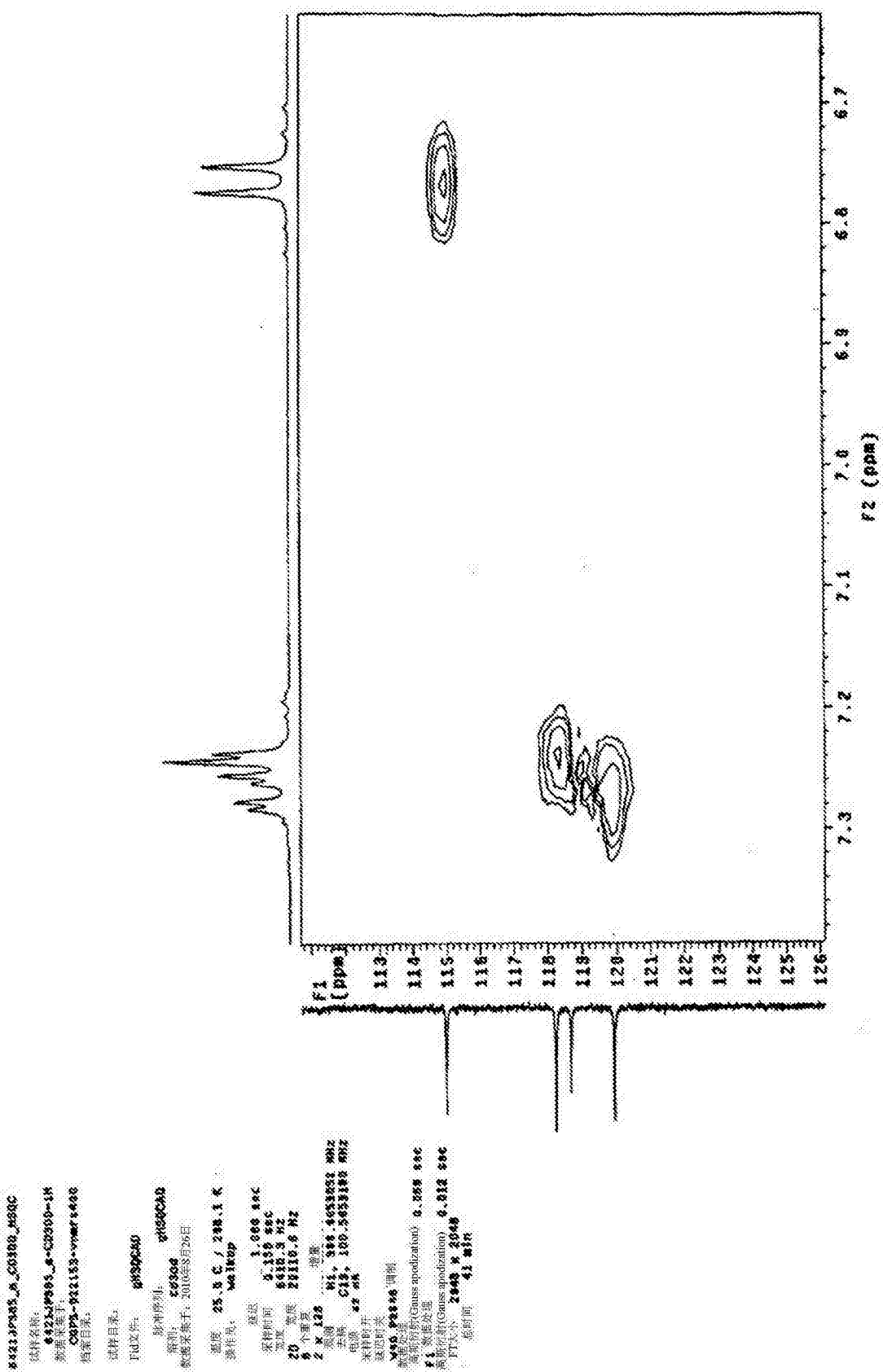
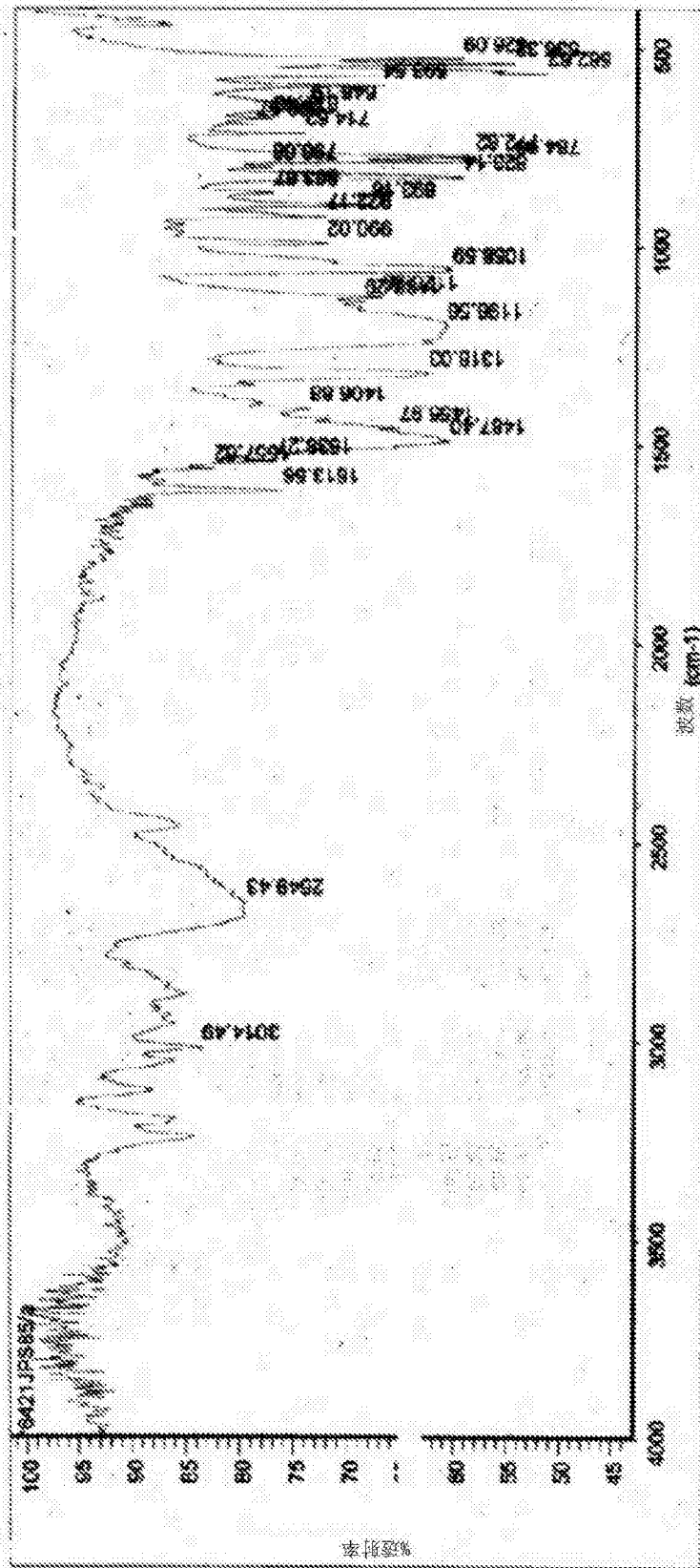


图 5



2010年5月3日星期一 00:42:11

发现峰

波谱:	78421.858578	位置:	528.09	强度:	59.585
绝对阈值:	4000.00	位置:	636.32	强度:	54.578
灵敏度:	84.108	位置:	262.62	强度:	51.500
峰列表:	80	位置:	593.54	强度:	67.112
		位置:	648.18	强度:	73.812
		位置:	877.40	强度:	77.342
		位置:	890.57	强度:	78.882

Handwritten:
 198.16
 20th 7 月 2010
 [Nicot 181.00]

图 6

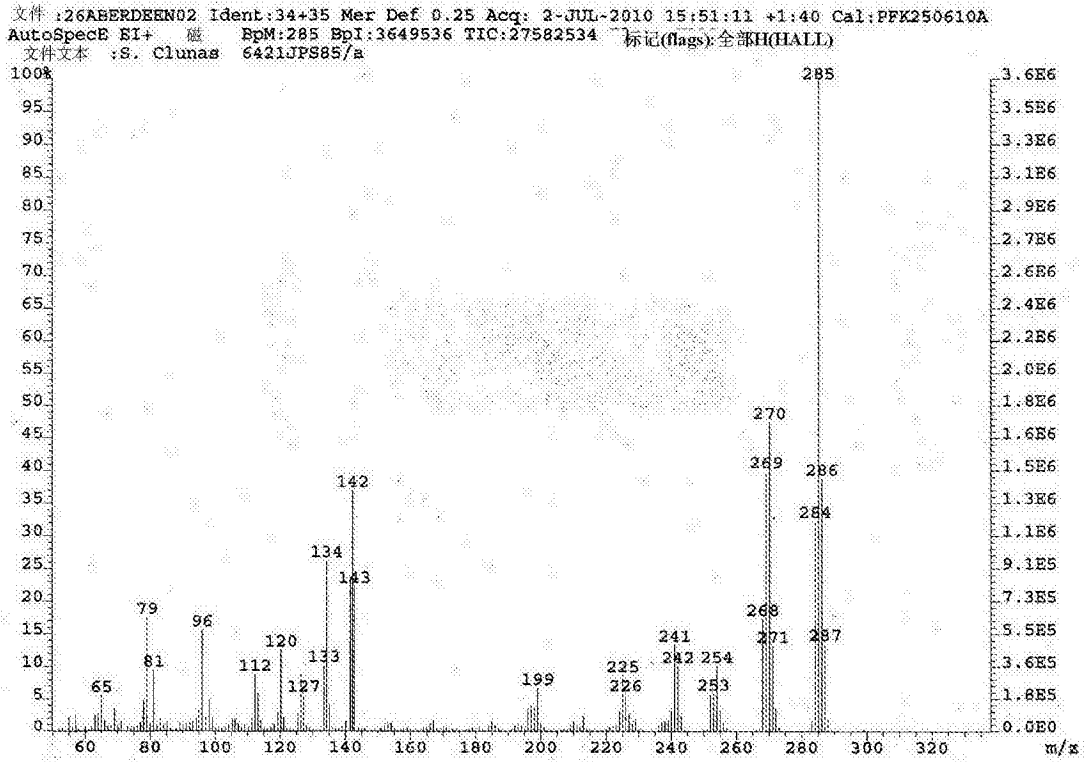


图 7

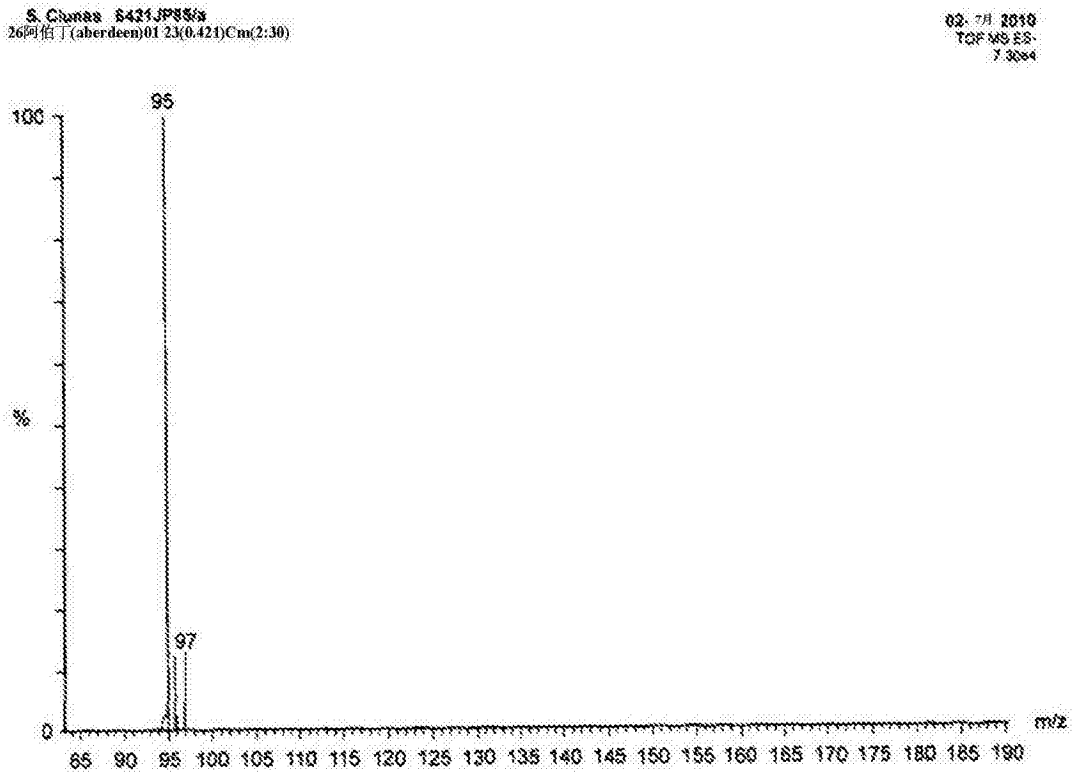


图 8

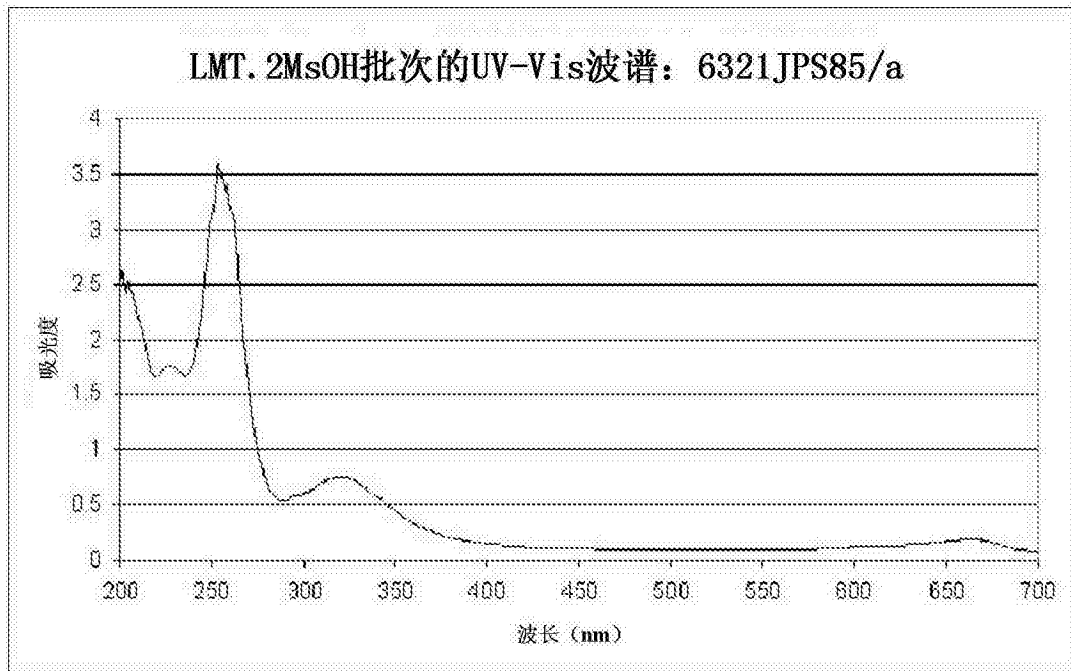


图 9

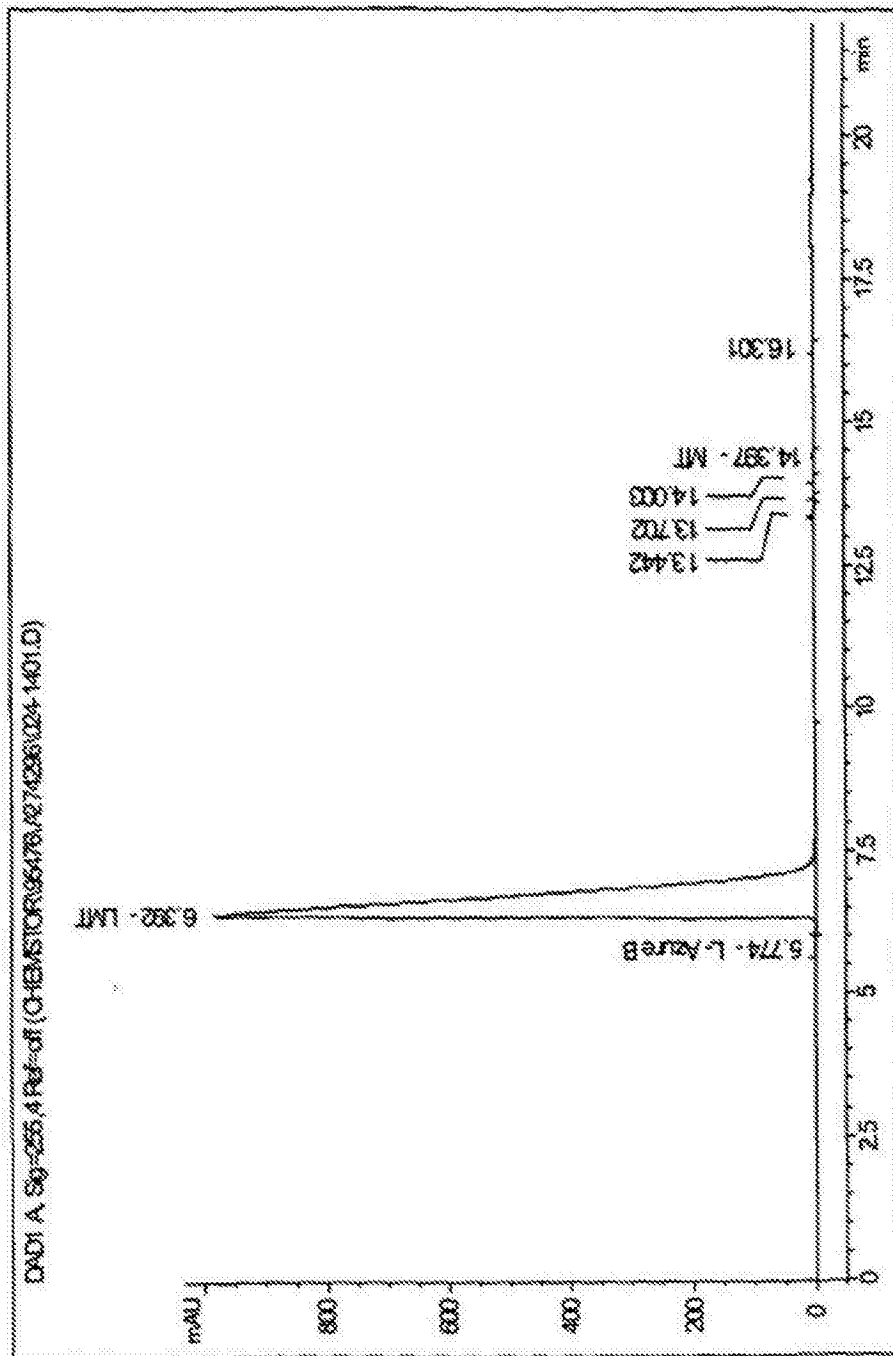


图 10

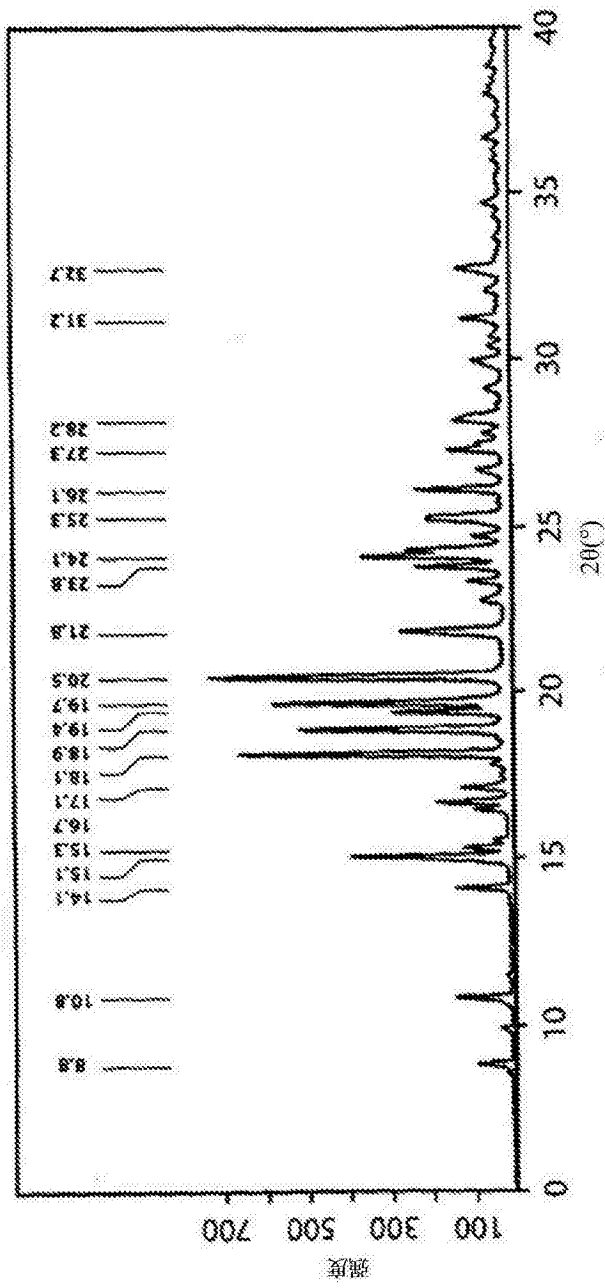


图 11

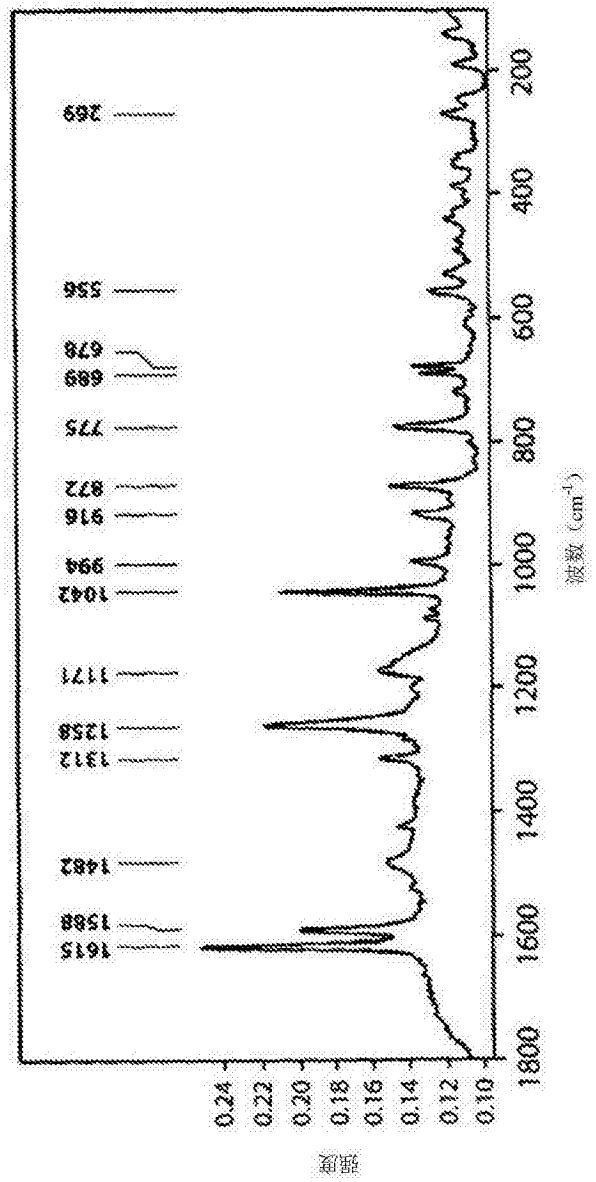


图 12

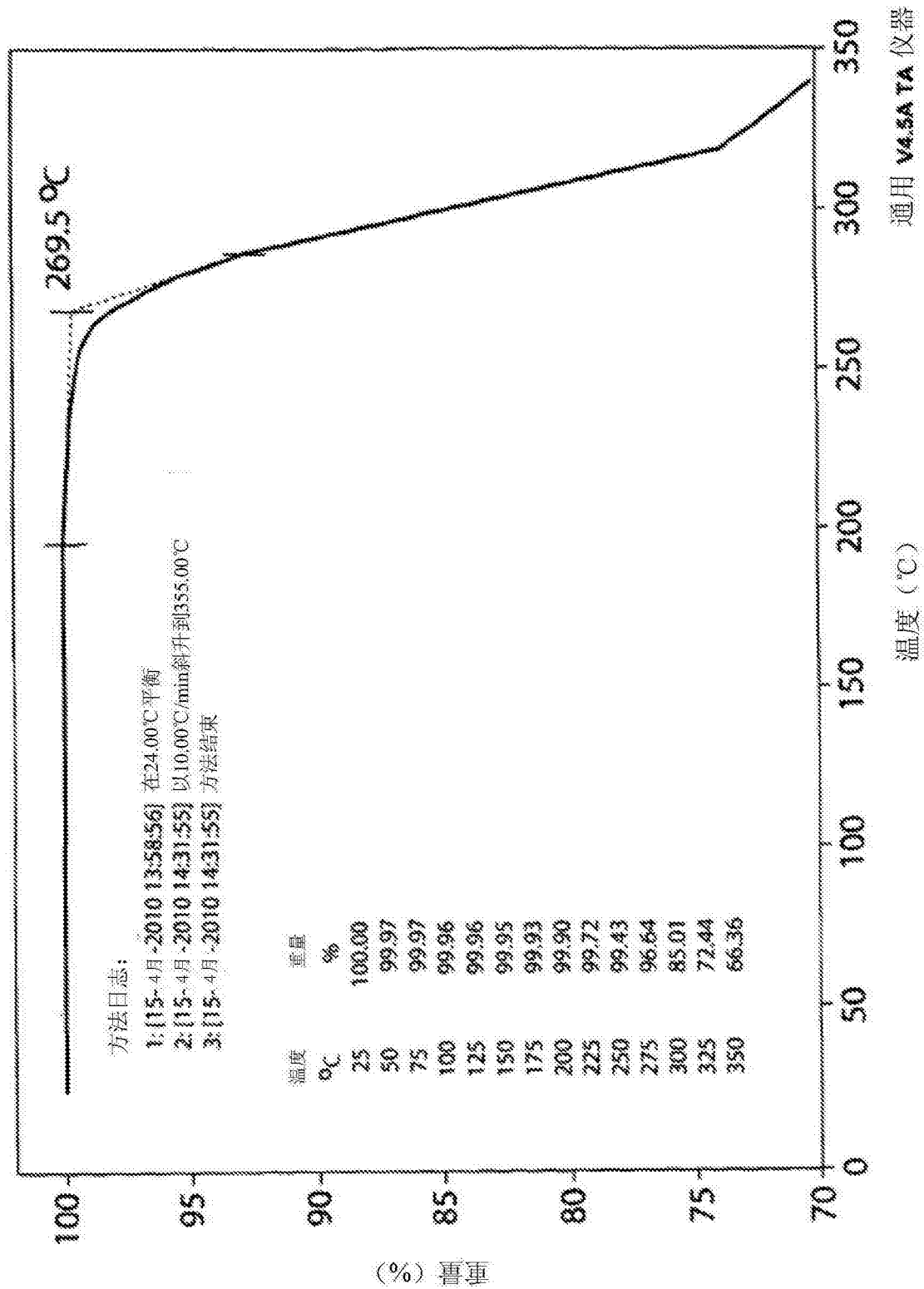


图 13

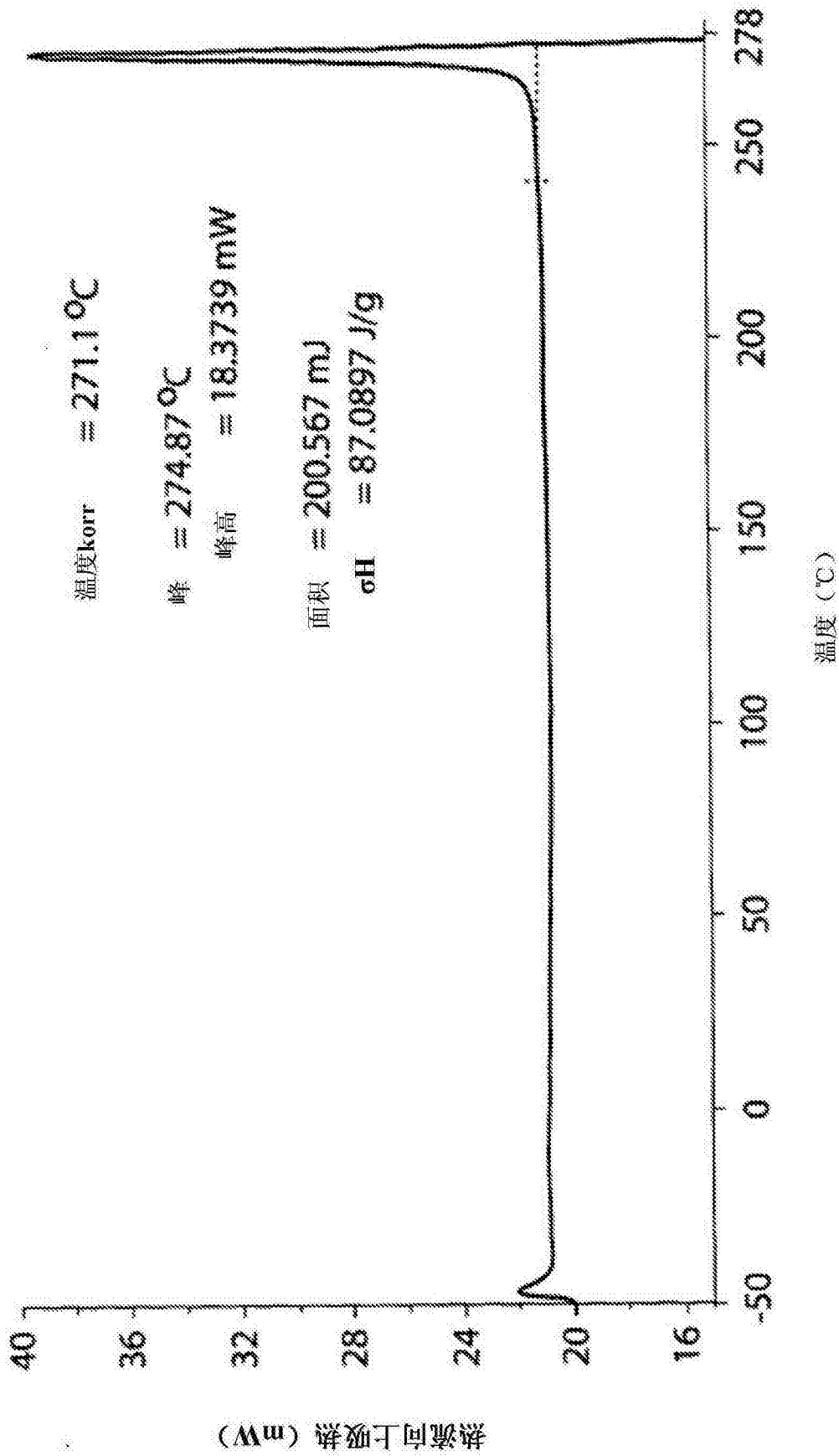


图 14

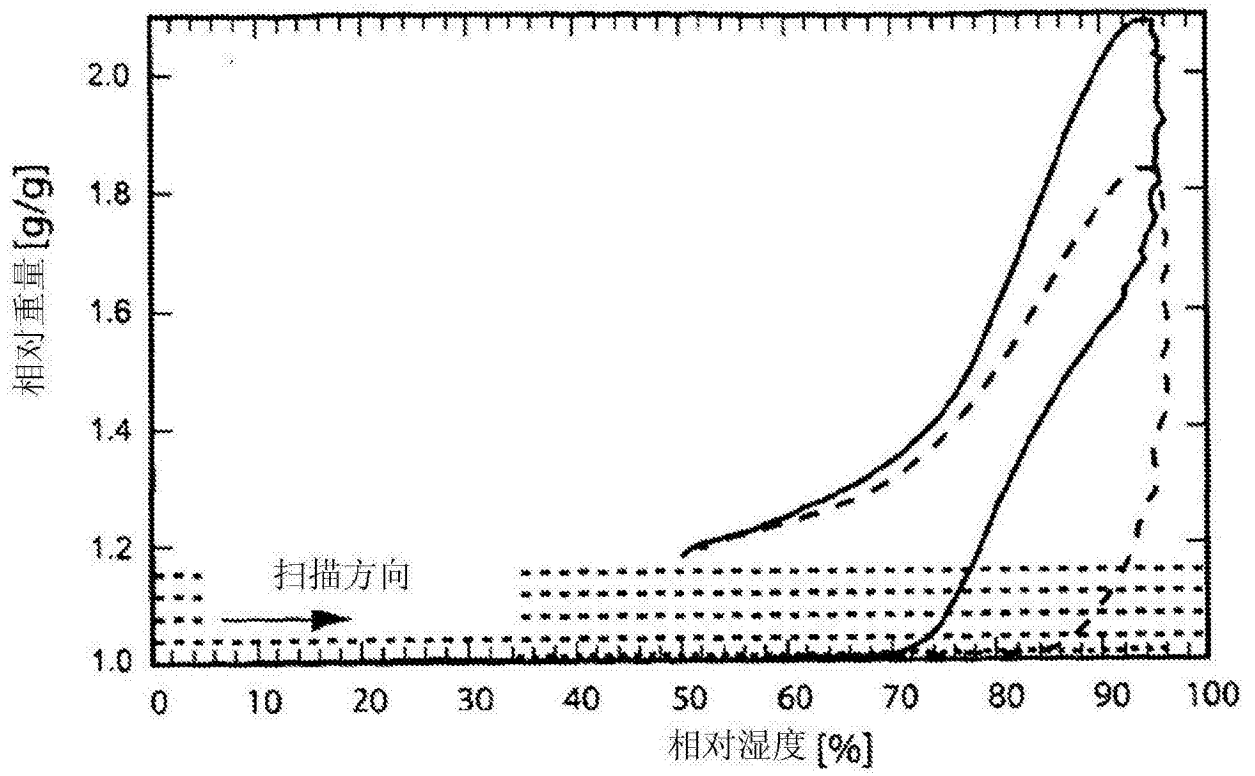


图 15a

展开图

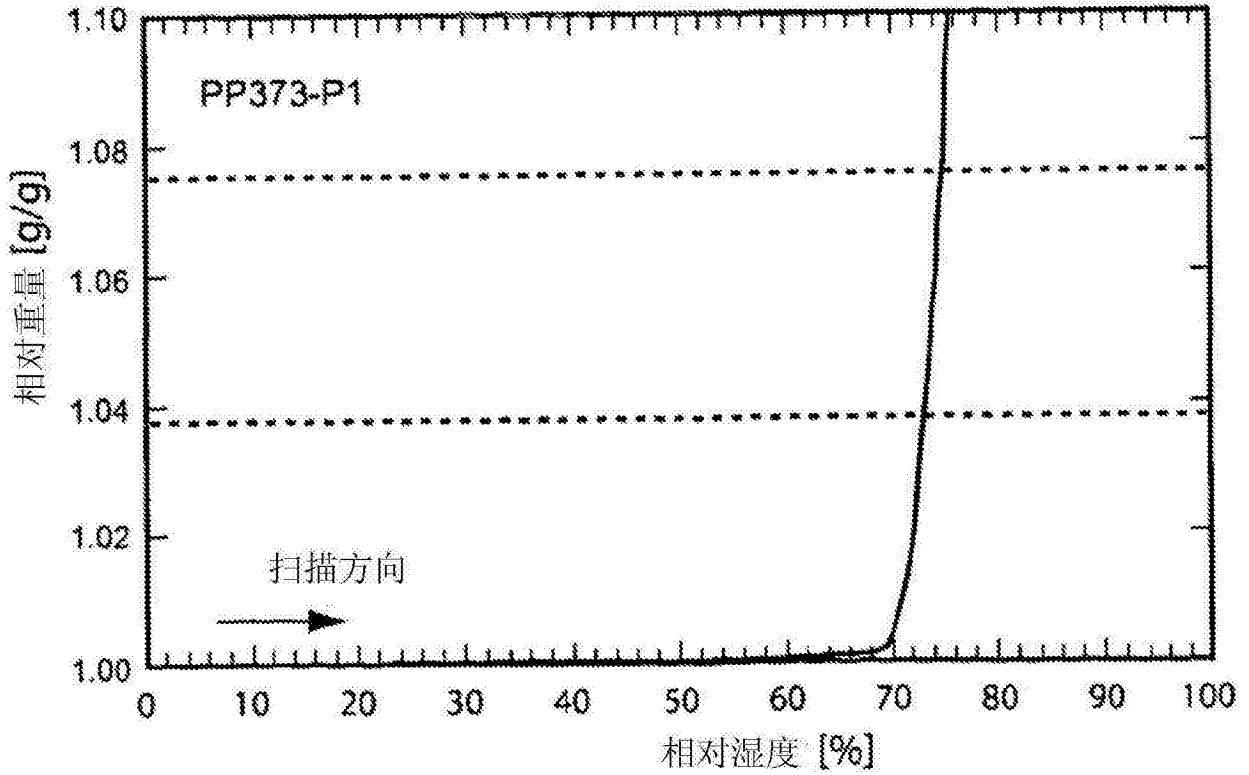


图 15b

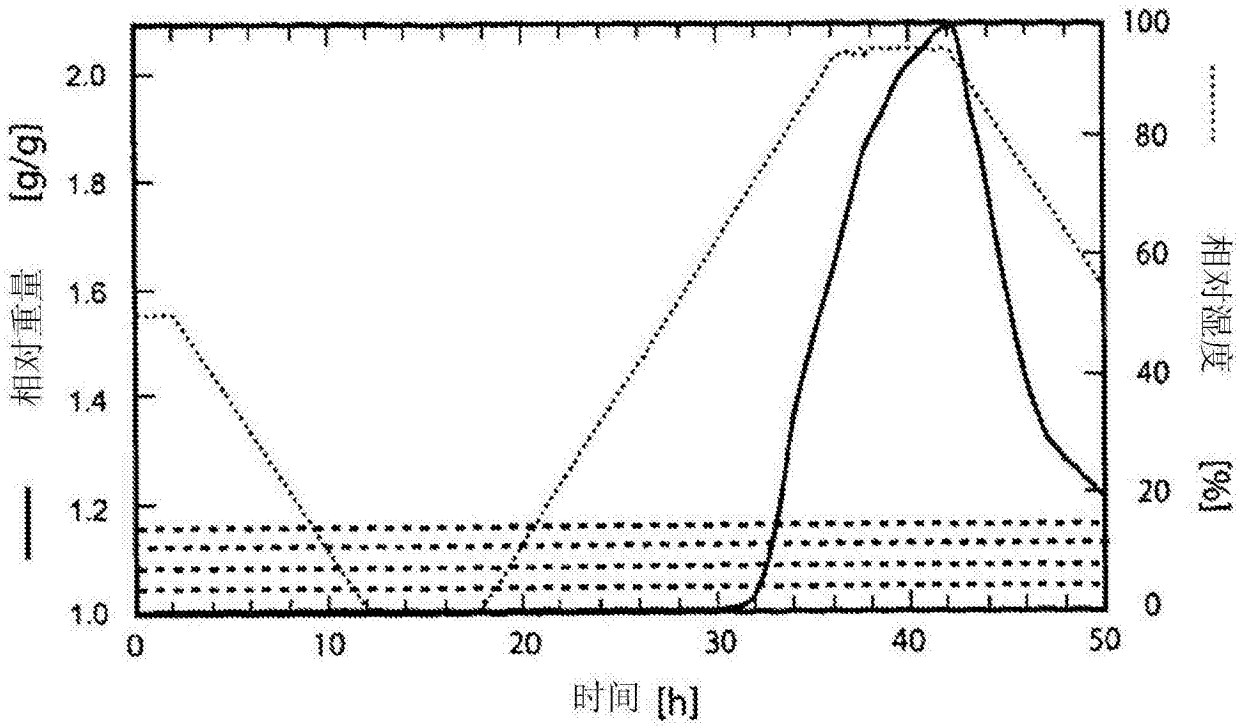


图 15c

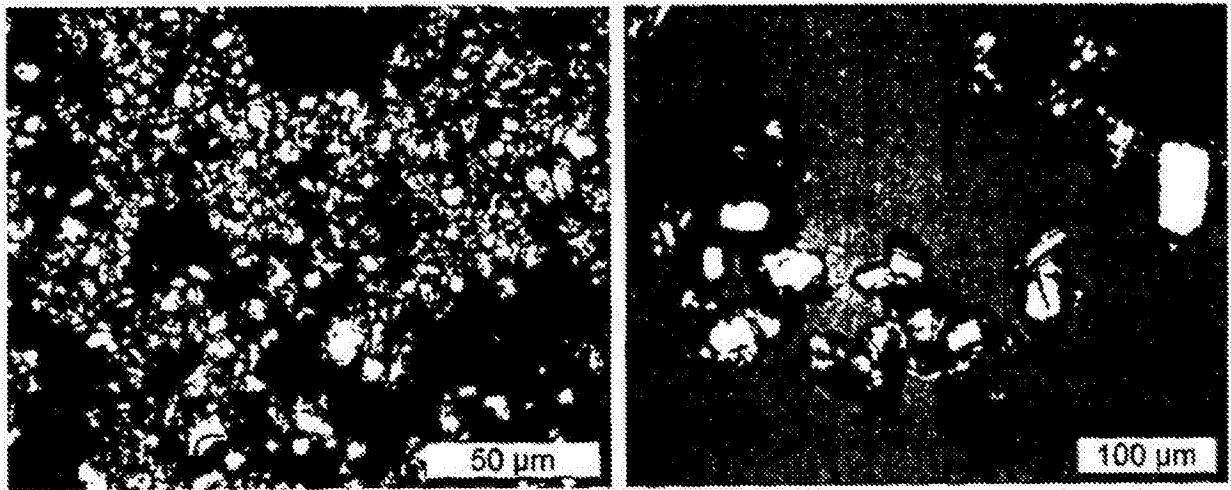
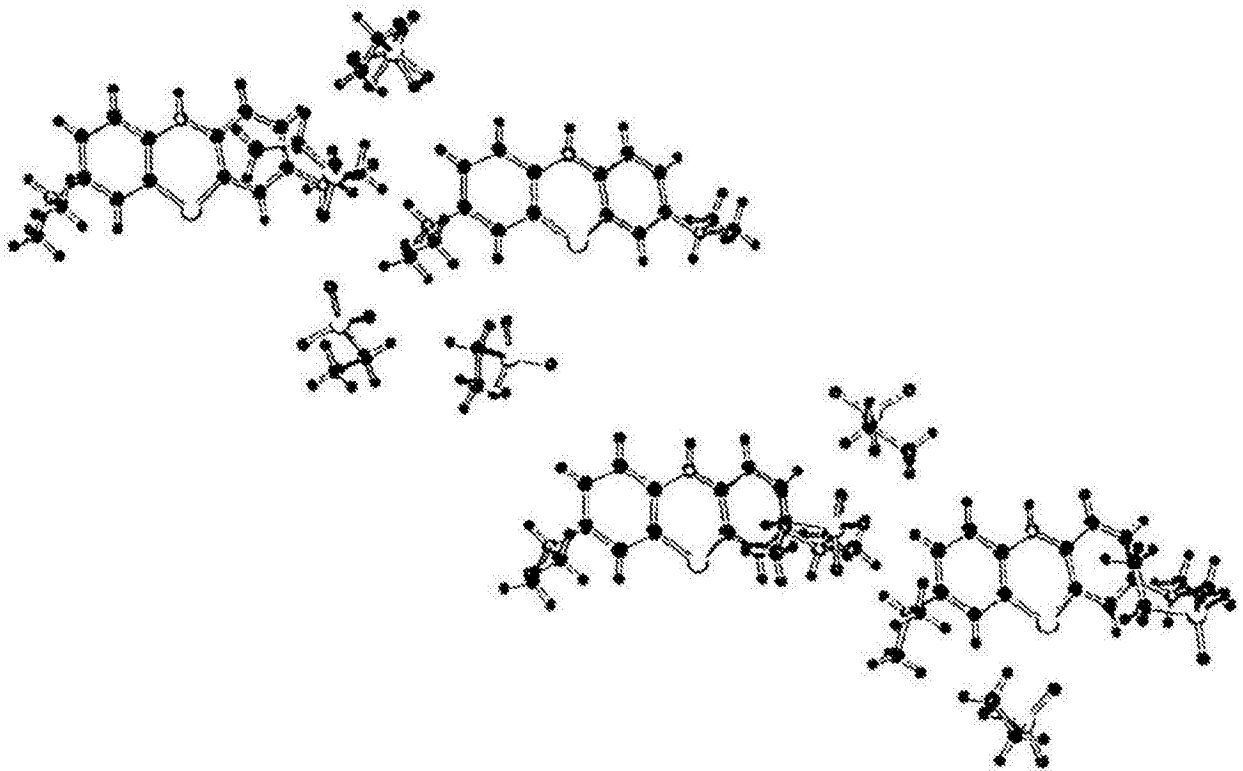
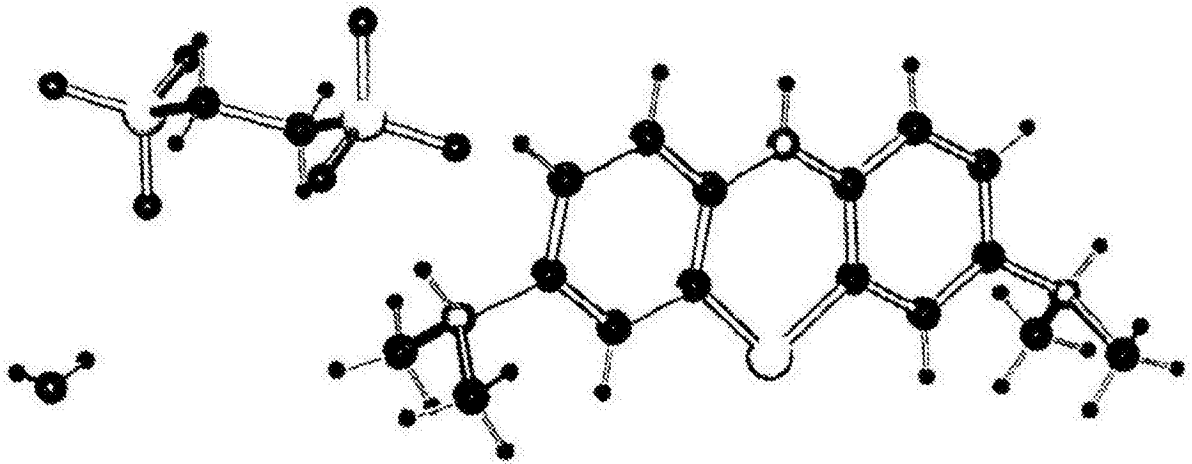


图 16



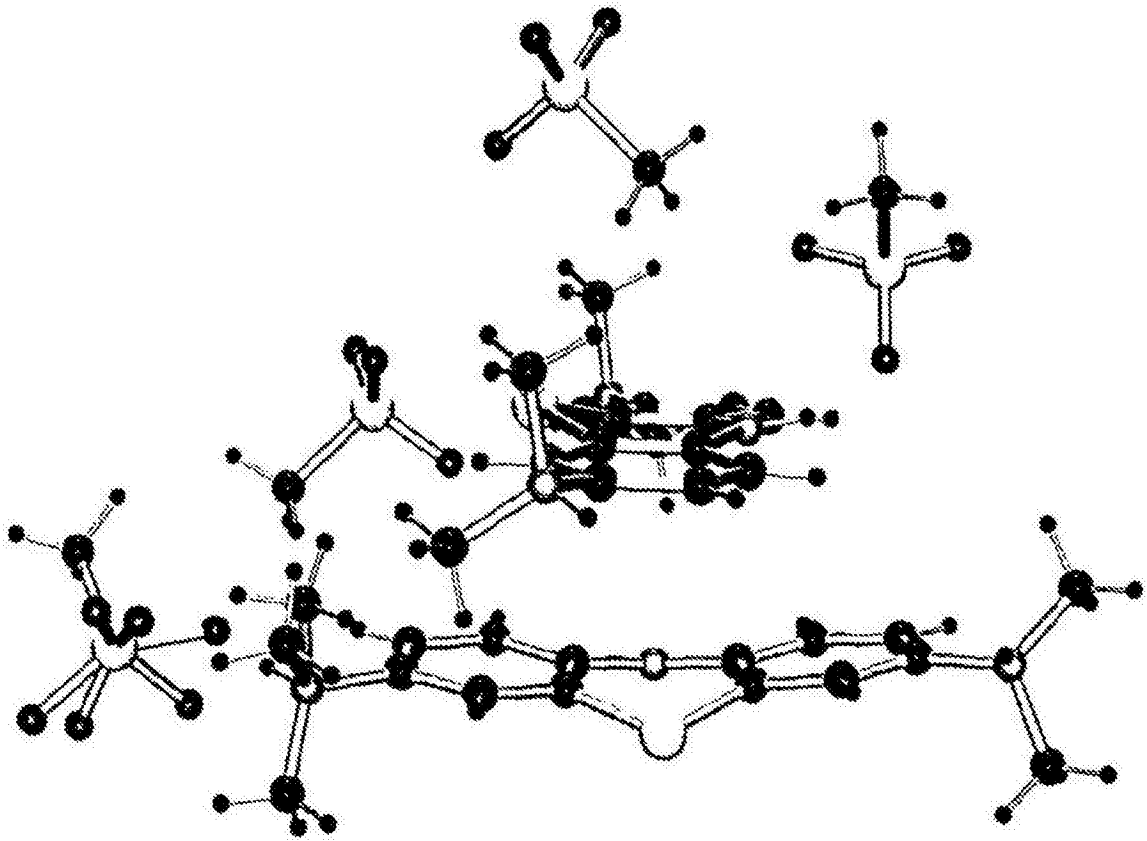
LMTE的X射线结构(晶胞)

图 17A



LMT.EDSA的X射线结构(晶胞)

图 17B



LMTM的X射线结构(晶胞)

图 17C

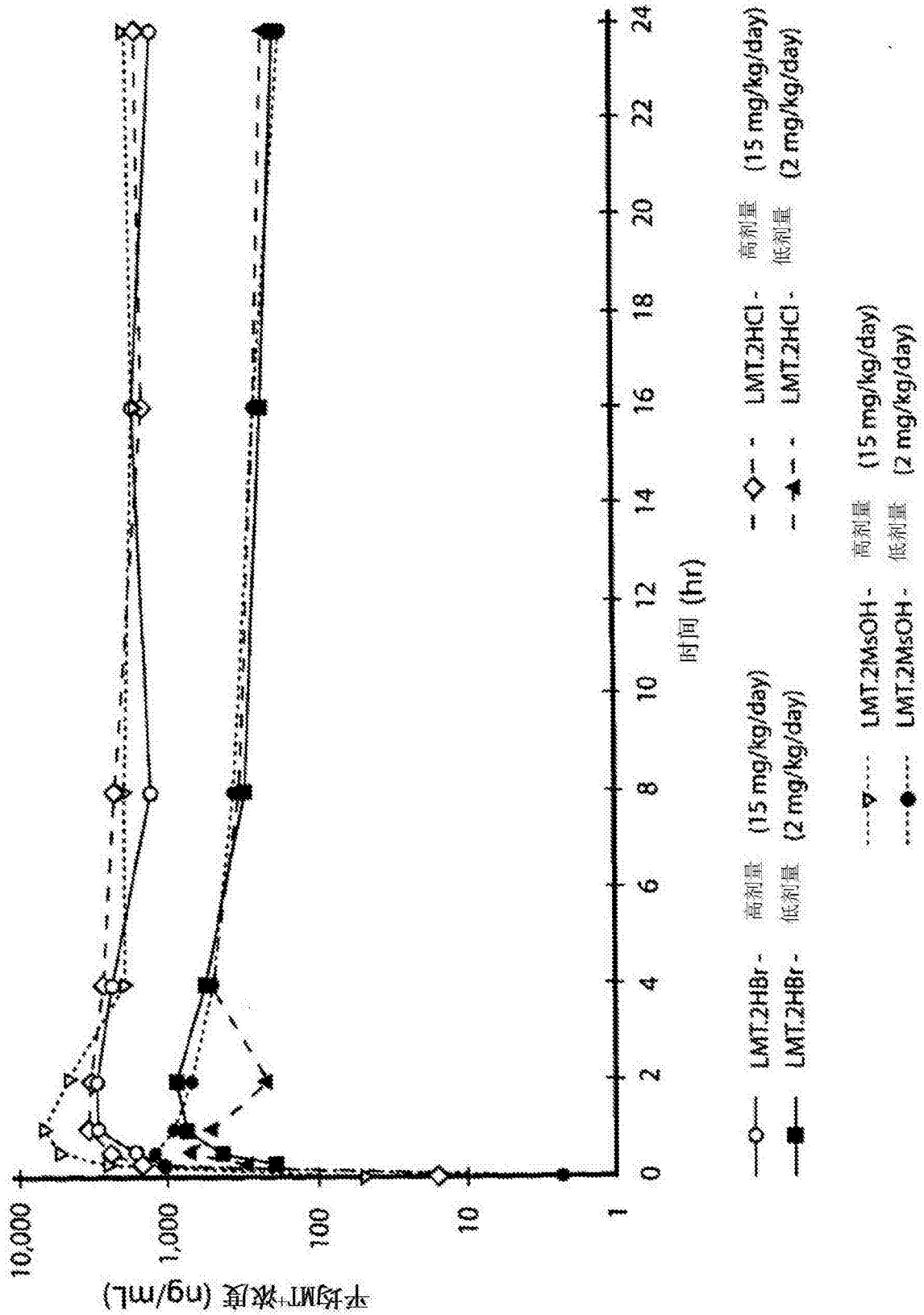


图 18

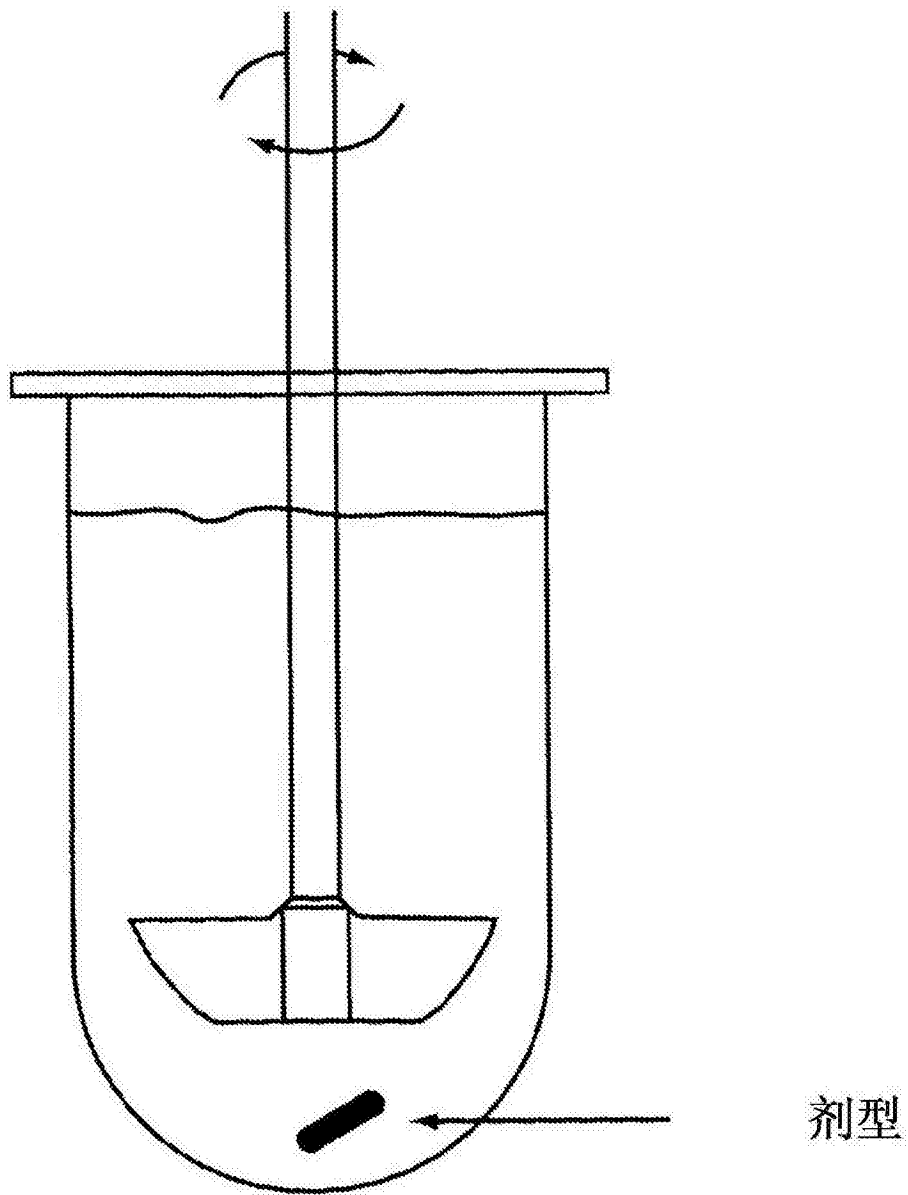


图 19