

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807065.5

[51] Int. Cl.

C07C 323/58 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1294117C

[22] 申请日 2001.3.23 [21] 申请号 01807065.5

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 24 [33] US [31] 60/191,923

[86] 国际申请 PCT/US2001/009433 2001.3.23

[87] 国际公布 WO2001/072703 英 2001.10.4

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.23

[73] 专利权人 法马西亚公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 R·K·韦伯 A·K·阿瓦斯蒂

A·A·伯格马尼斯

R·C·杜尔利 S·S·冈赛尔

T·J·哈根 A·E·哈利南

D·W·汉森 B·S·希科里

A·E·穆尔曼 B·S·皮彻勒

M·A·普罗莫 R·R·沙特曼

J·S·斯奈德 M·特里维迪

S·齐姆巴洛夫 R·冯德·恩布斯

G·亚拉曼基尼 G·W·菲利普斯

审查员 韩 平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

权利要求书 4 页 说明书 123 页

[54] 发明名称

用作一氧化氮合酶抑制剂的脒基化合物及其盐

[57] 摘要

本发明涉及 S - [2 - [(1 - 亚氨基乙基)氨基]乙基] - 2 - 甲基 - L - 半胱氨酸, 或其药学上可接受的盐。

1. *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 或其药学上可接受的盐。
- 5 2. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为一种药学上可接受的盐的形式。
3. 权利要求2的药学上可接受的盐, 它具有至少一个阴离子抗衡离子。
4. 权利要求3的药学上可接受的盐, 其中所述阴离子抗衡离子选自卤化物、羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐、树脂-结合的阴离子、氧化物和硝酸盐。
- 10 5. 权利要求4的药学上可接受的盐, 其中所述阴离子抗衡离子为卤化物。
6. 权利要求4的药学上可接受的盐, 其中所述卤化物为氯化物。
- 15 7. 权利要求4的药学上可接受的盐, 其中所述阴离子抗衡离子为羧酸盐。
8. 权利要求7的药学上可接受的盐, 其中所述羧酸盐选自甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、DL-天冬氨酸盐、D-天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、DL-谷氨酸盐、D-谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、甘油酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4*S*)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-二甲基丙二酸盐、方形酸盐、酪氨酸阴离子、
- 20 谷氨酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4*S*)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-二甲基丙二酸盐、方形酸盐、酪氨酸阴离子、
- 25 谷氨酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4*S*)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-二甲基丙二酸盐、方形酸盐、酪氨酸阴离子、

脯氨酸阴离子、富马酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、膦酰基乙酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、3-膦酰基丙酸盐、DL-焦谷氨酸盐、D-焦谷氨酸盐和L-焦谷氨酸盐。

9. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为
5 磺酸盐。

10. 权利要求9的药学上可接受的盐，其中所述磺酸盐选自甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、乙磺酸盐、(±)-樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、1R-(-)-樟脑磺酸盐、1S-(+)-樟脑磺酸盐、2-萘基磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、1,3-丙烷二磺酸盐、
10 3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐、联苯基磺酸盐、羟乙磺酸盐和1-羟基-2-萘磺酸盐。

11. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为硫酸盐。

12. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述硫酸盐选自硫酸
15 盐、硫酸单钾盐、硫酸单钠盐和硫酸氢盐。

13. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为磷酸盐。

14. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述磷酸盐选自磷酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢钾盐、磷酸二钾盐、磷酸钾盐、磷酸氢钠盐、
20 磷酸二钠盐、磷酸钠盐、磷酸二氢钙盐、磷酸钙盐、磷酸氢钙盐、三代磷酸钙盐和六氟代磷酸盐。

15. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为膦酸盐。

16. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述膦酸盐选自乙烯
25 基膦酸盐、2-羧基乙基膦酸盐和苯基膦酸盐。

17. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为树脂-结合的阴离子。

18. 权利要求4的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阴离

子选自聚丙烯酸盐树脂和磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂。

19. 权利要求 18 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阴离子为含聚丙烯酸盐的树脂。

20. 权利要求 19 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阴离子为含与二乙烯基苯交联的聚丙烯酸盐的树脂。

21. 权利要求 18 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阴离子为含磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)的树脂。

22. 权利要求 21 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阴离子为含与二乙烯基苯交联的磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)的树脂。

10 23. 权利要求 4 的药学上可接受的盐，其中所述阴离子抗衡离子为硝酸盐。

24. 权利要求 4 的药学上可接受的盐，其中所述盐含有至少一个阳离子抗衡离子。

25. 权利要求 24 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子选自铵阳离子、碱金属阳离子、碱土金属阳离子、过渡金属阳离子和树脂-结合的阳离子。

26. 权利要求 25 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子为铵阳离子。

20 27. 权利要求 26 的药学上可接受的盐，其中所述铵阳离子选自铵、甲铵、二甲铵、三甲铵、四甲铵、乙醇铵、二环己铵、胍鎓和乙二铵阳离子。

28. 权利要求 25 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子为碱金属阳离子。

25 29. 权利要求 28 的药学上可接受的盐，其中所述碱金属阳离子选自锂阳离子、钠阳离子、钾阳离子和铯阳离子。

30. 权利要求 25 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子为碱土金属阳离子。

31. 权利要求 30 的药学上可接受的盐，其中所述碱土金属阳离子

选自铍阳离子、镁阳离子和钙阳离子。

32. 权利要求 25 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子为过渡金属阳离子。

33. 权利要求 32 的药学上可接受的盐，其中所述过渡金属阳离子为锌阳离子。

34. 权利要求 25 的药学上可接受的盐，其中所述阳离子抗衡离子为树脂-结合的阳离子。

35. 权利要求 34 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阳离子为阳离子官能化的聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂。

10 36. 权利要求 34 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阳离子为胺化的聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂。

37. 权利要求 34 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阳离子为阳离子官能化的聚丙烯酸类树脂。

15 38. 权利要求 34 的药学上可接受的盐，其中所述树脂-结合的阳离子为胺化的聚丙烯酸类树脂。

39. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸。

用作一氧化氮合酶抑制剂的脒基化合物及其盐

- 5 本申请要求 2000 年 3 月 24 日提交的美国临时专利申请第 60/191,923 号的优先权益，该文献通过引用结合到本文中。

发明背景

发明领域

- 10 本发明涉及用作一氧化氮合酶抑制剂的脒基化合物。

相关技术

- 15 自 20 世纪 80 年代初期以来，就已知乙酰胆碱引起的血管舒张依赖于血管内皮。现已知为一氧化氮(NO)的内皮细胞舒血管因子(EDRF)在血管内皮中通过一氧化氮合酶(NOS)产生。对作为血管舒张药的 NO 活性的深入了解已有 100 多年。此外，NO 是衍生自亚硝酸异戊酯、硝酸甘油和其它硝基血管舒张剂的活性物质(species)。作为 NO 的 EDRF 的鉴定与合成 NO 所经历的生物化学途径的发现一致，通过该途径，使用酶 NO 合酶，由氨基酸 L-精氨酸合成 NO。

- 20 一氧化氮是可溶性的鸟苷酸环化酶的内生的刺激物。除内皮依赖的舒张外，NO 还涉及大量的生物作用，包括吞噬细胞的细胞毒性和中枢神经系统内的细胞与细胞间的通信。

至少有如下三种类型的 NO 合酶：

- 25 (i) 位于内皮的、组成性 Ca^{++} /钙调蛋白依赖酶，它对受体或物理刺激作出反应而释放 NO。

(ii) 位于大脑的、组成性 Ca^{++} /钙调蛋白依赖酶，它对受体或物理刺激作出反应而释放 NO。

(iii) 在血管平滑肌、巨噬细胞、内皮细胞及大量的其它细胞被

内毒素和细胞因子激活后诱导的不依赖于 Ca^{++} 的酶，一旦被表达，这种可诱导的一氧化氮合酶(此后为“iNOS”)在长时期内连续地产生 NO。

5 由两种组成酶各自释放的 NO 如经受几种生理学响应的转导机理般作用。由诱导酶产生的 NO 为对肿瘤细胞和侵入微生物的细胞毒性分子。也显示过量 NO 的产生的副作用，尤其是病理血管舒张和组织损伤，可大部分由 iNOS 合成的 NO 所引起。

越来越多的证据表明，NO 可能涉及到因某种疾病如关节炎引起的软骨变性，并且还知道在类风湿性关节炎和骨关节炎中，NO 合酶
10 增多。

所提出的用于治疗的部分 NO 合酶抑制剂是非选择性的；它们抑制组成性和诱导性 NO 合酶。这类非选择性 NO 合酶抑制剂的使用需极为小心，以避免对组成性 NO 合酶的过分抑制的潜在的严重后果，包括高血压和可能的血栓形成和组织损伤。特别是在用 L-NMMA 治
15 疗中毒性休克时，建议在整个疗程中必须对患者进行连续地血压监测。因此，非选择性 NO 合酶抑制剂的具有治疗功用的前提是要采取适当的预防措施，NO 合酶抑制剂是有选择性的，在这个意义上说，它们对诱导性 NO 合酶的抑制远大于对组成性 NO 合酶的同工型的抑制，因而甚至具有更大的治疗益处且更易于使用(S.Moncada and Higgs,
20 E. FASEB J., 9, 1319-1330, 1995)。

以下各公布公开了抑制一氧化氮合成并优先抑制诱导性一氧化氮合酶的同工型的化合物：

PCT 专利申请号 WO96/35677、
PCT 专利申请号 WO96/33175、
25 PCT 专利申请号 WO96/15120、
PCT 专利申请号 WO95/11014、
PCT 专利申请号 WO95/11231、
PCT 专利申请号 WO99/46240、

PCT 专利申请号 WO95/24382、
PCT 专利申请号 WO94/12165、
PCT 专利申请号 WO94/14780、
PCT 专利申请号 WO93/13055、
5 PCT 专利申请号 WO99/62875、
欧洲专利号 EP0446699A1、
美国专利第 5,132,453 号、
美国专利第 5,684,008 号、
美国专利第 5,830,917 号、
10 美国专利第 5,854,251 号、
美国专利第 5,863,931 号、
美国专利第 5,919,787 号、
美国专利第 5,945,408 号、
美国专利第 5,981,511 号。

15 PCT 专利申请号 WO95/25717 公开了某些用于抑制诱导性一氧化氮合酶的脒基衍生物。

PCT 专利申请号 WO99/62875 公开了用于抑制诱导性一氧化氮合酶的其它的脒基衍生物。

20

发明概述

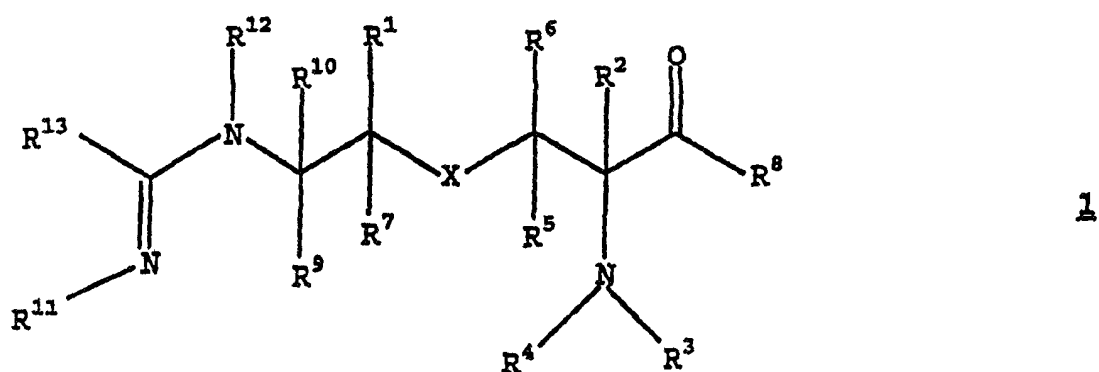
在人体软骨外植体试验，一种用于骨关节炎的模型中，已发现有作为 iNOS 抑制剂的非常有效的优点的化合物。同时，本发明化合物令人惊喜地不能渗透试验系统中的某些非-靶器官，与 WO95/25717 的化合物相比时尤其如此。在靶器官(软骨)和其它器官之间的预期选择方面的惊人区别是本发明化合物的未曾料到的优点。

25

从广义上说，本发明涉及新的化合物、药用组合物和用所述化合物和组合物抑制或调节一氧化氮合成的方法，该方法包括对对需要此种抑制或调节的患者给予可优先抑制或调节诱导性一氧化氮合

酶的同工型超过组成性一氧化氮合酶的同工型的化合物。本发明的另一个目的是在需要降低一氧化氮水平的患者中降低一氧化氮的水平。本发明化合物具有有用的一氧化氮合酶抑制活性，并预期可用于其中一氧化氮合成或过分合成为部分病因的疾病或病症的治疗或预防。

在一实施方案中，本发明提供了一种化合物或其盐，该化合物具有对应于式 1 的结构：



其中：

X 选自 -S-、-S(O)-和 -S(O)₂-；

R² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基；

至于 R³ 和 R⁸：

R⁸ 选自 -OR¹⁴ 和 -N(R¹⁵)(R¹⁶)；且 R³ 选自 -H、-OH、-C(O)-R¹⁷、-C(O)-O-R¹⁸ 和 -C(O)-S-R¹⁹；或

R⁸ 为 -N(R²⁰)-而 R³ 为 -C(O)-，其中 R⁸ 和 R³ 与它们所连结的原子一起形成环；或

R⁸ 为 -O-，而 R³ 为 -C(R²¹)(R²²)-，其中 R⁸ 和 R³ 与它们所连结的原子一起形成环；

如果 R³ 为 -C(R²¹)(R²²)-，则 R⁴ 为 -C(O)-O-R²³；否则 R⁴ 为 -H；

R¹、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 独立地选自 -H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯

基、C₂-C₆炔基和C₁-C₅烷氧基-C₁烷基;

R⁹和R¹⁰独立地选自-H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和C₁-C₅烷氧基-C₁烷基;

至于R¹¹和R¹²:

5 R¹¹选自-H、-OH、-C(O)-O-R²⁴及-C(O)-S-R²⁵; 而R¹²选自-H、-OH、-C(O)-O-R²⁶和-C(O)-S-R²⁷; 或

R¹¹为-O-, 而R¹²为-C(O)-, 其中R¹¹和R¹²与它们所连结的原子一起形成环; 或

10 R¹¹为-C(O)-, 而R¹²为-O-, 其中R¹¹和R¹²与它们所连结的原子一起形成环; 和

R¹³为C₁烷基;

R¹⁴选自-H和C₁-C₆烷基; 其中当R¹⁴为C₁-C₆烷基时, R¹⁴任选被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代;

至于R¹⁵与R¹⁶:

15 R¹⁵选自-H、烷基和烷氧基; 而R¹⁶选自-H、-OH、烷基、烷氧基、-C(O)-R^{27a}、-C(O)-O-R²⁸和-C(O)-S-R²⁹; 其中当R¹⁵和R¹⁶独立地为烷基或烷氧基时, R¹⁵和R¹⁶独立地任选被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代; 或

R¹⁵为-H; 而R¹⁶选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

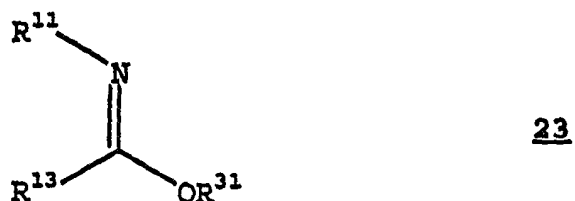
20 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R^{27a}、R²⁸和R²⁹独立地选自-H和烷基, 所述烷基任选被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代; 且

25 当R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R^{27a}、R²⁸和R²⁹中的任一个独立地为选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团时, 该基团任选被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。

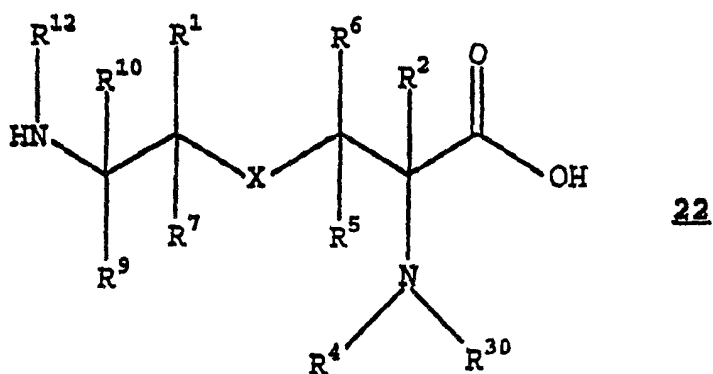
另一实施方案提供了治疗或预防与炎症相关的疾病的方法, 所

述的方法包括用与炎症有关的疾病的治疗或预防量的本发明化合物治疗有此需要的患者。

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种制备式 1 化合物的方法, 其中所述方法包括用具有对应于式 23 结构的乙亚氨酸烷基酯 (alkyl acetimidate):

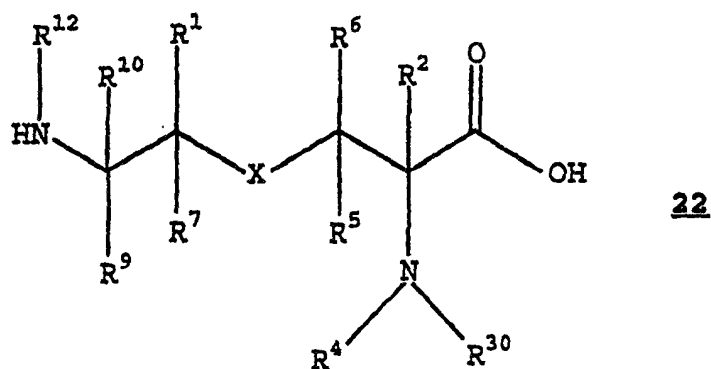


其中的 R^{31} 为 C_1 - C_6 烷基, 处理具有对应于式 22 的结构二胺化合物或其盐:

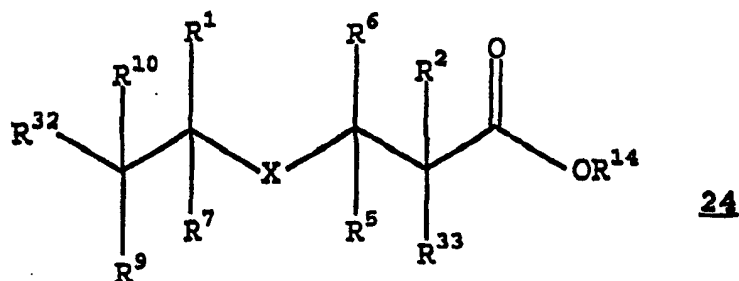


10. 如需要, 所述处理可在酸或碱的存在下, 优选在碱的存在下进行。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了一种制备具有对应于式 22 的结构二胺化合物或其盐的方法:



其中 R^{30} 选自 -H、-OH、-C(O)- R^{17} 、-C(O)-O- R^{18} 和 -C(O)-S- R^{19} ，其它取代基定义如上，其中的方法包括处理具有对应于式 24 结构的被保护二胺化合物或其盐：



- 5 其中的 R^{33} 选自 -H 和保护氨基； R^{32} 为保护的氨基；和 R^{14} 选自 -H 和 C_1 - C_6 烷基；其中当 R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基时， R^{14} 任选被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代；其中的处理用去保护试剂进行，从而生成所述的二胺化合物。

10

发明详述

15

除了别的以外，式 1 化合物将用于治疗患者的炎症或治疗其它一氧化氮合酶诱发的疾病，如，作为治疗疼痛和头痛的镇痛剂，或作为治疗发热的退热药。例如，本发明的化合物将用来治疗关节炎，包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮、幼年关节炎、急性风湿性关节炎、肠病性关节炎、神经病性关节炎、银屑病关节炎和化脓性关节炎。其中本

20

发明的化合物将进一步用于治疗哮喘、支气管炎、月经痉挛(如，痛经)、早产、腱炎、粘液囊炎、与皮肤有关的病症如银屑病、湿疹、灼伤、晒斑、皮炎、胰腺炎、肝炎和术后炎症包括眼外科手术如白内障手术和屈光手术后的炎症。本发明的化合物也可用于治疗胃肠道疾病如炎性肠道疾病、节段性回肠炎、胃炎、过敏性大肠综合征和溃疡性结肠炎。本发明的化合物将用于预防或治疗癌症，

如结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、颈癌和皮肤癌。本发明的化合物将用于治疗炎症和组织损伤，这类病有血管病、偏头痛、结节性动脉外膜炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、霍奇金氏病、sclerodoma、风湿热、I型糖尿病、神经肌连接病(neuromuscular junction)包括重症肌无力、白质病包括多发性硬化、类肉瘤病、肾病综合征、贝赫切特综合征、多肌炎、龈炎、肾炎、过敏、损伤后肿胀、心肌缺血等。本发明化合物也可用于治疗眼病，如青光眼、视网膜炎、视网膜病变、眼色素层炎、眼畏光症及与眼组织急性损伤相关的炎症和疼痛。本发明化合物的用途中特别重要的是治疗青光眼，尤其是由一氧化氮的产生引起的青光眼的症状，如一氧化氮介导的神经损伤。本发明化合物也可用于治疗肺炎，如与病毒感和囊性纤维化有关的肺炎。本发明化合物还可用于治疗某些中枢神经系统疾病，如皮质性痴呆(cortical dementias)包括阿尔茨海默氏病及由中风、局部缺血和创伤引起的中枢神经系统损伤。本发明的化合物可用作如治疗关节炎的消炎药，同时具有极小有害副作用的额外益处。这些化合物也用于治疗变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、内毒素性休克综合征和动脉粥样硬化。所述化合物还可用于治疗疼痛，但不限于术后疼痛、牙痛、肌肉痛及癌症引起的疼痛。所述化合物将用于预防痴呆如阿尔茨海默氏病。

除用作人体治疗外，这些化合物也可用于家养的陪伴动物、外来动物和农畜，包括哺乳动物、啮齿动物等的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

本发明化合物也可，例如与类固醇、NSAIDs、COX-2 选择性抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、LTB₄拮抗剂和 LTA₄水解酶抑制剂一起用于联合治疗，部分或完全地代替其它常规消炎治疗。

其中本发明化合物将提供抑制 NO 的抑制作用的优点的其它病症包括心血管局部缺血、糖尿病(I型或II型)，充血性心力衰竭、心肌炎、动脉粥样硬化、偏头痛、青光眼、主动脉瘤、反流性食管炎、

腹泻、过敏性大肠综合征、囊性纤维化、肺气肿、哮喘、支气管扩张、痛觉过敏(异常性疼痛)、脑局部缺血(双病灶缺血、血栓性中风和整体性缺血(如,继发性心搏停止)、多发性硬化和其它由 NO 引起的中枢神经系统疾病,如帕金森氏病。其中 NO 抑制可能是有用的其它神经变性疾病包括神经变性或神经坏死,这些疾病有缺氧、低血糖、癫痫及在中枢神经系统(CNS)创伤的情况(如脊髓和头部创伤)、高压氧惊厥和中毒、痴呆如早老性痴呆和与 AIDS 相关的痴呆、恶病质、西德纳姆舞蹈病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩侧索硬化、科尔萨科夫病、与脑血管疾病有关的痴呆、睡眠障碍、精神分裂症、抑郁症、与经前期综合征(PMS)有关的抑郁症或其它症状、焦虑症和败血症性休克。

本发明化合物也可用于治疗疼痛包括躯体原(感受伤害的或神经病的)疼痛,包括急性与慢性疼痛。一氧化氮抑制剂可用于包括以普通 NSAID 或类阿片镇痛药传统给药的神经病疼痛在内的任何病症。

可用本发明化合物有利地治疗的其它疾病或病症还包括对长期需要阿片镇痛药的患者的鸦片制剂耐受性及用苯并二氮杂草类的患者的苯并二氮杂草类耐受性,和其它成瘾的行为,如尼古丁瘾、酒精中毒和进食障碍的治疗或预防。本发明的化合物和方法也可用于药物戒断综合征的治疗或预防,如鸦片瘾、酒瘾或烟瘾的戒断症状的治疗或预防。当与抗菌药或抗病毒药联合治疗时,本发明的化合物还可用于预防组织损伤。

本发明的化合物还可用于抑制 L-精氨酸产生 NO,包括与由许多种药剂诱发的脓毒性和/或毒性出血性休克有关的系统性低血压;用细胞因子如 TNF、IL-1 和 IL-2 的治疗;和移植治疗中,作为短期免疫抑制的辅药。

本发明还涉及本发明化合物治疗和预防瘤形成的用途。可用本发明的化合物和方法治疗或预防的瘤形成包括脑癌、骨癌、白血病、淋巴瘤、上皮细胞衍生的瘤形成(上皮癌)如基底细胞癌、腺癌、胃肠

癌如唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌和胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌，如扁平细胞和基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌及其它影响全身上皮细胞的已知癌症。优选的瘤形成选自胃肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌，如扁平细胞和基底细胞癌。本发明化合物和方法也可用于治疗射疗法引起的纤维化。本发明化合物和方法可用来治疗患有腺瘤性息肉的患者，包括患家族腺瘤性息肉病(FAP)的患者。另外，本发明化合物和方法可用于预防有 FAP 风险的患者形成息肉。

10 本发明化合物与另一种抗肿瘤药的联合治疗，将通过减少用于疗效所需的而引起副作用的药物的治疗剂量，或通过直接减少引起副作用的药物产生的毒副作用的症状，产生协同作用或者降低与化疗有关的毒副作用。

15 本发明的化合物还可用作放射治疗的辅助剂，以减少副作用或增加效果。在本发明中，可与本发明的化合物联合的另一药物包括能抑制酶环加氧酶-2 (“COX-2”)的任何治疗药物。优选此种 COX-2 抑制剂相对酶环加氧酶-1 (“COX-1”)而言选择性地抑制 COX-2。这种 COX-2 抑制剂称作“COX-2 选择性抑制剂”。更优选地，在体外试验中，本发明的化合物可与 COX-2 选择性抑制剂联合治疗，其中的 COX-2 选择性抑制剂以相对于对 COX-1 的抑制至少 10:1，更优选地至少 30:1，甚至更优选至少 50:1 的比例选择性地抑制 COX-2。用于与本发明的化合物联合治疗的 COX-2 选择性抑制剂包括 celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲磺酰)苯基-3(2H)-吡嗪酮；描述于 PCT 专利申请号 WO 00/24719)，或美洛昔康。本发明的化合物也可有利地用于与 COX-2 选择性抑制剂如 parecoxib 的前药的联合治疗。

例如，可从下表中选择能用于与本发明的化合物联合的另一化

疗药, 所述表并非包罗一切, 且是且非限定性的:

α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)、5-FU-血纤维蛋白原、acanthifolic acid、氨基噻二唑、布喹那钠、卡莫氟、Ciba-Geigy CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸硬脂酸阿糖胞苷、阿糖胞苷衍合物、Lilly DATHF、
5 Merrel Dow DDFC、dezaguanine、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、didox、Yoshitomi DMDC、去氧氟尿苷、Wellcome EHNA、Merck & Co.EX-015、法扎拉滨、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基(furanidyl)-5-氟尿嘧啶)、Daiichi Seiyaku FO-152、异丙基pyrrolizine、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、methobenzaprim、氨
10 甲蝶呤、Wellcome MZPES、norspermidine、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、喷司他丁、吡曲克辛、普卡霉素、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鸟嘌呤、噻唑呋林、Erbamont TIF、三甲曲沙、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白酶抑制剂、Taiho UFT、uricytin、Shionogi
15 254-s、氧代-磷酸胺类似物、altretamine、阿那昔酮、Boehringer Mannheim BBR-2207、bestrabucil、布度钛、Wakunaga CA-102、carboplatin、亚硝基脲氮芥、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酸胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、cyplatate、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(Myrr)2、二苯基螺甲基二氯乙基胺(diphenylspiromustine)、二铂细胞抑制剂、Erba 司他霉素衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀、Erbamont
20 FCE-24517、雌莫司汀磷酸钠、fotemustine、Unimed G-6-M、Chinoin GYKI-17230、hepsul-fam、异环磷酸胺、iproplatin、洛莫司汀、马磷酸胺、二溴卫矛醇、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI
25 NSC-342215、奥沙利铂、Upjohn PCNU、松龙苯芥、Proter PTT-119、雷莫司汀、司莫司汀、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀、替莫唑胺、替罗昔隆、tetraplatin、trimelamol、Taiho 4181-A、阿柔比星、放线菌

素 D、actinoplanone、Erbamont ADR-456、aerophysinin 衍生物、
Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda 茴香霉素、蒽
环类药、阿齐诺霉素-A、bisucaberin、Bristol-Myers BL-6859、
Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers
5 BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、
硫酸博来霉素、薯蓣他丁-1、Taiho C-1027、刺孢霉素、chromoximycin、
放线菌素 D、柔红霉素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、
Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko
DC92-B、ditrisarubicin B、Shionogi DOB-41、多柔比星、多柔比星-
10 纤维蛋白原、elsamicin-A、表柔吡星、erbstatin、依索比星、
esperamicin-A1、esperamicin-A1b、Erbamont FCE-21954、Fujisawa
FK-973、福司曲星、Fujisawa FR-900482、滑行菌素、gregatin-A、
grincamycin、除莠霉素、去甲氧基柔红霉素、隐陡头菌素、
kazusamycin、kesarirhodins、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery
15 KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa
Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika
ME2303、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、SmithKline M-TAG、
neoenactin、日本 Kayaku NK-313、日本 Kayaku NKT-01、SRI
International NSC-357704、噁溶菌素、oxaunomycin、peplomycin、
20 pilatin、吡柔比星、porothramycin、pyrindamycin A、Tobishi RA-I、
雷帕霉素、rhizoxin、罗多比星、sibanomicin、siwenmycin、Sumitomo
SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、sorangicin-A、
司帕霉素、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、
SS Pharmaceutical SS-9816B、司替霉素 B、Taiho 4181-2、他利霉素、
25 Takeda TAN-868A、terpentecin、thrazine、tricrozarin A、Upjohn U-
73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi
Y-25024 佐柔比星、 α -胡萝卜素、 α -二氟甲基-精氨酸、阿维 A、Biotec
AD-5、Kyorin AHC-52、解热树碱、氨茶非特、amphethinile、安吖

啖、Angiostat、ankinomycin、antineoplaston A10、antineoplaston A2、
antineoplaston A3、antineoplaston A5、antineoplaston AS2-1、Henkel
APD、阿非迪霉素甘氨酸盐、天冬酰胺酶、Avarol、巴卡林、batracyline、
苯氟伦、benzotript、Ipsen-Beaufour BIM-23015、比生群, Bristo-Myers
5 BMY-40481、Vestar boron-10、bromofosfamide、Wellcome BW-502、
Wellcome BW-773、苯丁赖脯酸亚胺、盐酸 carmethizole、Ajinomoto
CDAF、chlorsulfaquinoxalone、Chemex CHX-2053、Chemex CHX-100、
Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-
941、Warner-Lambert CI-958、克兰氟脲、claviridenone、ICN 化合物
10 1259、ICN 化合物 4711、Contracan、Yakult Honsha CPT-11、crisnatol、
curaderm、松胞菌素 B、阿糖胞苷、cytocyten、Merz D-609、马来酸
DABIS、达卡巴嗪、达替氟铵、didemnin-B、二血卟啉醚
(dihaematoporphyrin ether)、二氢仓派隆、地那林、偏端霉素、Toyo
Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、
15 elliprabine、醋酸 elliptinium、Tsumura EPMTc、麦角异胺、依托泊甙、
依曲替酯、芬维 A 胺、Fujisawa FR-57704、硝酸镓、genkwadaphnin、
Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、grifolan NMF-5N、十六烷基磷酸
胆碱、Green Cross HO-221、高三尖杉酯碱、羟基脲、BTG ICRF-187、
伊莫福新、异谷氨酸、异维甲酸、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuka
20 K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American
Cyanamid L-623、白细胞调节素、氟尼达明、Lundbeck LU-23-112、
Lilly LY-186641、NCI(US)MAP、marycin、Merrel Dow MDL-27048、
Medco MEDR-340、merbarone、部花青衍生物、甲基苯胺基吡啶、
Molecular Genetics MGI-136、minactivin、mitonafide、米托喹酮、莫
25 哌达醇、莫维 A 胺、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(视黄酰基)氨基酸、
Nisshin Flour Milling N-021、N-酰基化-脱氢丙氨酸、那法扎琼、Taisho
NCU-190、诺考达唑衍生物、精氨酸血红素、NCI NSC-145813、NCI
NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奥曲肽、Ono

ONO-112、oquizanocine、Akzo Org-10172、pancratistatin、帕折普汀、
Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-
Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT 肽 D、匹罗沙群、
多血卟啉、polypreic acid、Efamol 卟啉、probimane、丙卡巴肼、丙
5 谷胺、Invitron 蛋白酶连接蛋白 I、Tobishi RA-700、雷佐生、Sapporo
Breweries RBS、限制酶素-P (restrictin-P)、retelliptine、视黄酸、
Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline
SK&F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm
SP-10094、苯丙醇胺酯(spatol)、螺环丙烷衍生物、螺锗、Unimed、SS
10 Pharmaceutical SS-554、止血醇二酮(strypoldinone)、止血醇二酮
(Stypoldione)、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化物歧化
酶、Toyama T-506、Toyama T-680、紫杉酚、Teijin TET-0303、替尼
泊苷、thaliblastine、Eastman Kyowa TJB-29、tocotrienol、Topostin、
Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、
15 ukrain、Eastman Kodak USB-006、硫酸长春花碱、长春新碱、长春地
辛、vinestramide、长春瑞宾、长春曲醇、长春利定、withanolides、
Yamanouchi YM-534、uroguanylin、combretastatin、dolastatin、去甲
氧基柔红霉素、表柔吡星、雌莫司汀、环磷酰胺、9-氨基-2-(S)-喜树
碱、托泊替堪、伊立替康(Camptosar)、依西美坦、6-D-色氨酸高那瑞
20 林(tryptorelin)或一种 Ω -3 脂肪酸。

可用于与本发明的化合物联合治疗的放射保护剂的实例包括
AD-5、adchnon、氨磷汀类似物、detox、地美司钠、I-102、MM-159、
N-酰化-去氢丙氨酸、TGF-Genentech、塞丙莫德、氨磷汀、WR-151327、
FUT-187、经皮酮洛芬、萘丁美酮、超氧化物歧化酶(Chiron)及超氧
25 化物歧化酶 Enzon。

本发明的化合物也可用于治疗或预防与血管生成相关的疾病或
病症，如，瘤的生长、转移、黄斑变性和动脉粥样硬化。

在另一实施方案中，本发明也提供治疗或预防眼病或眼疾如青

光眼的联合治疗。例如，本发明的化合物将有利地用于与降低患青光眼的患者的眼内压的药物一起联合治疗。这类眼内压降低药物包括但不限于拉坦前列素、travoprost、bimatoprost 或乌诺前列醇。本发明的化合物加上一种降眼内压药物的联合治疗将是有效的，因为

5 认为它们各自通过不同的机理发挥其作用。

在本发明的另一联合治疗中，本发明的化合物可用于与抗高脂血药物或降胆固醇药物如 benzothiepine 或苯并硫氮杂草 (benzothiazepine) 抗高脂血药一起的联合治疗。用于本发明的联合治疗的 benzothiepine 抗高脂血药的实例可在美国专利第 5,994,391 号中找到，该文献通过引用结合到本文中。某些苯并硫氮杂草抗高脂血药描述于 WO93/16055。另外，用于与本发明化合物联合的抗高脂血药物或降胆固醇药物可为 HMG Co-A 还原酶抑制剂。用于本发明的联合治疗的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的实例分别包括苯氟雷司、氟伐他汀、洛伐他汀、pravastatin、辛伐他汀、atorvastatin、cerivastatin、

10 15 129829-03-4 号)或 NK-104(CAS 第 141750-63-2 号)。本发明化合物加上抗高脂血药物或降胆固醇药物的联合治疗可用于，例如，降低在血管中形成动脉粥样硬化损害的危险。例如，动脉粥样硬化损害往往最初发生于血管中的炎症位置上。已确认抗高脂血药物或降胆固醇药物通过降低血液中的脂水平来减少形成动脉粥样硬化损害的危险。本发明不限于单一作用机理，一方面相信本发明化合物的联合将共同通过例如降低血脂水平从而减少血管中的炎症，提供了对动脉粥样硬化损害的更有效的控制。

20 25

在本发明的另一实施方案中，本发明化合物可用于与其它化合物或药物联合治疗中枢神经病症或疾病如偏头痛。例如，所述化合物可用于与咖啡因、5-HT-1B/1D 激动剂(例如，triptan 如舒马曲坦、

naratriptan、zolmitriptan、rizatriptan、almortriptan 或 frovatriptan)、多巴胺 D4 拮抗剂(如, sonopiprazole)、阿斯匹林、醋氨酚、布洛芬、吲哚美辛、甲氧萘丙酸钠、甲异辛烯胺、氯醛比林、布他比妥、麦角生物碱(如麦角异胺、二氢麦角异胺、溴隐亭、麦角新碱或甲基麦角新碱)、三环抗抑郁药(如, 阿米替林或去甲替林)、5-羟色胺能拮抗剂(如, 二甲麦角新碱或赛庚啶)、 β -adrenergic 拮抗剂(如, 普萘洛尔、噻吗洛尔、阿替洛尔、纳多洛尔或美托洛尔)或单胺氧化酶抑制剂(如, 苯乙肼或异卡波肼)一起联合治疗。

另一实施方案提供本发明的化合物与类阿片化合物一起的联合治疗。可用于该联合治疗的类阿片化合物包括但不限于吗啡、美沙酮、氢化吗啡酮、羟吗啡酮、左吗喃、烯丙左吗喃、可待因、二氢可待因、二氢羟基可待因、喷他佐辛、氢可酮、氧可酮、纳美芬、埃托菲、左吗喃、芬太尼、舒芬太尼、DAMGO、丁啡喃、丁丙诺啡、纳洛酮、纳曲酮、CTOP、二丙诺啡、 β -funaltrexanine、naloxonazine、烯丙吗啡、喷他佐辛、纳布啡、纳洛酮、苯甲酰肼、布马佐辛、乙基酮基环吡辛因、U50,488、U69,593、螺朵林、nor-binaltorphimine、naltrindole、DPDPE、[D-la², glu⁴]deltorphan、DSLET、蛋氨酸-脑啡肽、亮氨酸-脑啡肽、 β -内啡肽、强啡肽 A、强啡肽 B 及 α -新内啡肽。本发明与一种类鸦片化合物的联合的一个优点是本发明的化合物可减少类鸦片化合物的剂量, 因而降低类鸦片副作用如类鸦片成瘾的危险。

术语“烷基”, 单独或结合使用, 指优选含 1-约 10 个碳原子, 更优选含 1-约 6 个碳原子的直链或支链的无环烷基。“烷基”也包括含有 3-约 7 个碳原子, 优选 3-5 个碳原子的环烷基。所述烷基可任选地被如下定义的基团所取代。这类基团的实例包括甲基、乙基、氯代乙基、羟基乙基、正丙基、异丙基、正丁基、氰基丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、氨基戊基、异戊基、己基、辛基等。

术语“链烯基”指直链或支链的不饱和无环烃基, 它至少含一

个双键。这类基团含 2-约 6 个碳原子，优选 2-约 4 个碳原子，更优选地 2-约 3 个碳原子。所述的链烯基可任选被如下定义的基团所取代。适用的链烯基实例包括丙烯基、2-氯代丙烯基、丁烯-1-基、异丁烯基、戊烯-1-基、2-甲基丁烯-1-基、3-甲基丁烯-1-基、己烯-1-基、
5 3-羟基己烯-1-基、庚烯-1-基和辛烯-1-基等。

术语“炔基”指直链或支链的不饱和无环烃基，它含一个或多个三键，这类基团含 2-约 6 个碳原子，优选 2-约 4 个碳原子，更优选 2-约 3 个碳原子。所述的炔基可任选被如下定义的基团所取代。适用的炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、
10 丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、4-甲氧基戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-1-基、己炔-2-基、己炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-1-基等。

术语“烷氧基”包括直链或支链的、各具 1-约 6 个碳原子，优选 1-3 个碳原子的含氧基团，如甲氧基。术语“烷氧基烷基”也包括含有连接于烷基的一个或多个烷氧基的烷基，即，形成单烷氧基烷基和双烷氧基烷基。这类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、
15 丁氧基和叔丁氧基烷基。“烷氧基”可进一步被一个或多个卤原子如氟、氯或溴所取代，得到“卤代烷氧基”。这类基团的实例包括氟代甲氧基、氯代甲氧基、三氟代甲氧基、二氟代甲氧基、三氟代乙氧基、氟代乙氧基、四氟代乙氧基、五氟代乙氧基和氟代丙氧基。

20 术语“烷硫基”包括含有连接于二价硫原子的 1-约 6 个碳原子的直链或支链烷基的基团。“低级烷硫基”的一个实例为甲硫基($\text{CH}_3\text{-S-}$)。

术语“烷硫基烷基”包括连接于烷基的烷硫基。这类基团的实例包括甲硫基甲基。

25 术语“卤代基”指卤素如氟、氯、溴或碘原子。

术语“杂环基”指饱和或不饱和的单或多环的碳环，其中的一个或多个碳原子被 N、S、P 或 O 所取代。例如，它包括下列结构：



其中 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 为 C、S、P、O 或 N，前提是 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 之一不是碳，但当通过双键连接于另一个 Z 原子时，或当连接于另一个 O 或 S 原子时，它不是 O 或 S。此外，只有当 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 各自为 C 时，任选的取代基被理解为连接于 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 上。术语“杂环基”也包括完全饱和的环结构如哌嗪基、二噁烷基、四氢呋喃基、环氧乙烷基、吡丙啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、噻唑烷基及其它。术语“杂环基”也包括部分不饱和环结构如二氢呋喃基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡咯啉基、苯并二氢吡喃基、二氢苯硫基及其它。

术语“杂芳基”指完全不饱和的杂环基。

在“杂环基”或“杂芳基”中，连接于所述分子的连接点可在环上的杂原子上或其它地方。

术语“环烷基”指单或多环碳环，其中的各环含 3-约 7 个碳原子，优选 3-约 5 个碳原子。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环烯基和环庚基。术语“环烷基”另外包括螺系统，其中的环烷基环有与 benzothiepine 的 7-元杂环共有的碳环原子。

术语“氧代基”指带有双键的氧。

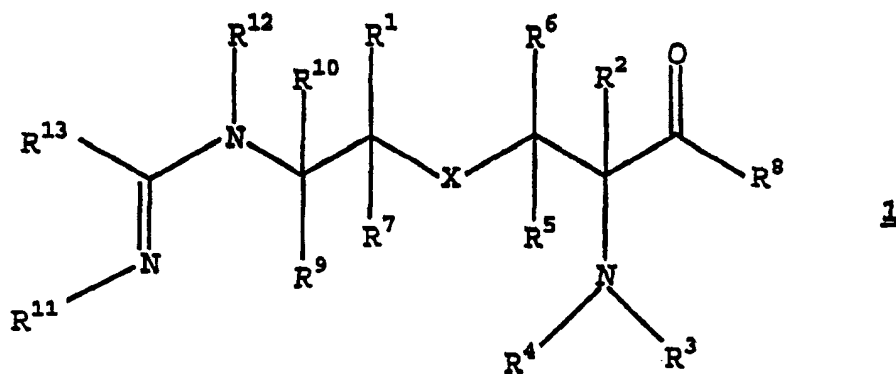
术语“烷氧基”指包括连接于氧原子的烷基的基团，如甲氧基。更优选的烷氧基是有 1-约 10 个碳原子“低级烷氧基”。更优选的烷氧基具有 1-约 6 个碳原子。这类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

术语“芳基”指完全不饱和的单或多环的碳环，包括但不限于取代或未取代的苯基、萘基或蒽基。

术语“联合治疗”指用两种或多种治疗药物治疗本公开所述的病症或疾病，例如，动脉粥样硬化、疼痛、炎症、偏头痛、瘤形成、与血管生成相关的病状或疾病等。这类给药包括基本同时地以这些医治药物，例如以具有固定比例的活性成分的单一胶囊或以每个含活性成分的多个独立的胶囊联合给药。此外，这类给药也包括各种类型的治疗药物以顺序的方式使用。不论哪种情况，所述治疗方法都会为治疗本文所述的病症或疾病提供有益的药物联合使用的效果。

短语“治疗有效的”意指使联合治疗中的各活性成分的联合用量达到要求。所述联合用量将达到减少或消除高脂血症的目标。

在一个实施方案中，本发明提供一种化合物或其盐，所述化合物具有对应于式1的结构：



在式1结构中，X选自-S-、-S(O)-和-S(O)₂-。X优选为-S-。R²选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₅烷氧基-C₁烷基和C₁-C₅烷硫基-C₁烷基，其中的这些基团各任选被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。R²优选为被选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代的C₁-C₆烷基。至于R³和R⁸，R⁸选自-OR¹⁴和-N(R¹⁵)(R¹⁶)，而R³选自-H、-OH、-C(O)-R¹⁷、-C(O)-O-R¹⁸和-C(O)-S-R¹⁹；或R⁸为-N(R²⁰)-而R³为-C(O)-，其中R³和R⁸与它们所连接的原子一起形成环；或R⁸为-O-，而R³为-C(R²¹)(R²²)-，其中R³和R⁸和

与它们所连接的原子一起形成环。如果 R^3 为 $-C(R^{21})(R^{22})-$ ，则 R^4 为 $-C(O)-O-R^{23}$ ；否则， R^4 为 $-H$ 。 R^1 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自 $-H$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_5 烷氧基- C_1 烷基。 R^9 和 R^{10} 独立地选自 $-H$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_5 烷氧基- C_1 烷基；至于 R^{11} 和 R^{12} ， R^{11} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{24}$ 和 $-C(O)-S-R^{25}$ ，而 R^{12} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{26}$ 和 $-C(O)-S-R^{27}$ ；或 R^{11} 为 $-O-$ ，而 R^{12} 为 $-C(O)-$ ，其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成环；或 R^{11} 为 $-C(O)-$ ，而 R^{12} 为 $-O-$ ，其中的 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成环。 R^{13} 为 C_1 烷基。 R^{14} 选自 $-H$ 和 C_1-C_6 烷基，其中当 R^{14} 为 C_1-C_6 烷基时， R^{14} 任选被选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团所取代。至于 R^{15} 和 R^{16} ， R^{15} 选自 $-H$ 、烷基和烷氧基，而 R^{16} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、烷基、烷氧基、 $-C(O)-R^{27a}$ 、 $-C(O)-O-R^{28}$ 和 $-C(O)-S-R^{29}$ ；其中，当 R^{15} 和 R^{16} 独立为烷基或烷氧基时， R^{15} 和 R^{16} 独立地任选被选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团所取代；或 R^{15} 为 $-H$ ；而 R^{16} 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{27a} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地选自 $-H$ 和烷基，它任选被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代；当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{27a} 、 R^{28} 和 R^{29} 中的任一个独立为选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团时，那么，该基团任选地被一或多个选自 $-OH$ 、烷氧基和卤素的取代基所取代。

在一优选实施方案中， R^8 为 $-OH$ 。当 R^8 为 $-OH$ ， X 优选为 S 。在另一实施方案中， R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 独立选自 $-H$ 和 C_1-C_3 烷基。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 各优选为 H 。 R^{13} 可为各种基团，如氟代甲基或甲基。 R^1 可为任选地被选自 $-OH$ 和卤素的取代基所取代的 C_1-C_6 烷基； R^1 优选为任选被卤素取代的 C_1 烷基；更优选地， R^1 选自氟代

甲基、羟基甲基和甲基。在一重要实施方案中， R^1 可为甲基。另外， R^1 可为氟代甲基。 R^1 的另一选择是羟基甲基。在另一实施方案中， R^2 为被一个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一个优选实施方案中， R^2 为被卤素任选取代的 C_1 烷基。例如， R^2 可为甲基。另外， R^2 可为氟代甲基。在又一个实施例 5 中， R^2 可为羟基甲基。在另一个实施例中， R^2 可为甲氧基甲基。

在本发明的化合物中， R^3 、 R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 各优选为-H。在该实施方案中，进一步优选 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自-H和 C_1 - C_3 烷基。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 各优选为-H。在这个进一步的实施方案 10 中，例如， R^{13} 可为氟代甲基或在另一个实施例中 R^{13} 可为甲基。在这些实施例的优选化合物中， R^2 为被选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所任选取代的 C_1 - C_6 烷基。 R^2 优选为被卤素任选取代的 C_1 烷基。在一个这样的实施例中， R^2 为氟代甲基。在另一个实施例中， R^2 为甲基。或者， R^2 可为羟基甲基。另一选择是 R^2 可为甲氧基甲基。

当 R^{13} 为甲基时， R^1 可为，例如，-H或被选自-OH和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一优选实施方案中 R^1 为-H。或者， R^1 可为被选自-OH和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。例如， R^1 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基异构体或己基异构体。例如， R^1 可为乙基。或者， R^1 可为 15 被选自-OH和卤素的取代基任选取代的 C_1 烷基；例如， R^1 可为甲基。或者， R^1 可为氟代甲基。在另一种选择中， R^1 可为羟基甲基。

在另一实施方案中， R^8 可为-OR¹⁴。 R^{14} 如上所定义。 R^{14} 优选为任选被一或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代的 C_1 - C_6 烷基； R^{14} 更优选为 C_1 - C_3 烷基； R^{14} 甚至更优选为甲基。在 25 化合物 1 的另一实施方案中， R^8 可为-N(R^{15})(R^{16})，其中 R^{15} 和 R^{16} 的定义如上。在又一实施方案中， R^8 可为-N(R^{20})-，而 R^3 可为-C(O)-，其中 R^8 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成环。在另一实施方案中， R^8 可为-O-，而 R^3 可为-C(R^{21})(R^{22})-，其中 R^8 和 R^3 与它们所连接的原

子一起形成环。

在式1化合物中， R^{11} 可选自-OH、 $-C(O)-O-R^{24}$ 和 $-C(O)-S-R^{25}$ 。 R^{11} 优选为-OH。在另一实施方案中，当 R^{11} 为-OH时， R^{12} 为-H。

然而，本发明也提供了有用的式1化合物，其中 R^{11} 为-O-，而 R^{12} 为-C(O)-，其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成环。在另一个有用的实施方案中， R^{11} 为-C(O)-，而 R^{12} 为-O-，其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成环。或者， R^{12} 可选自-OH、 $-C(O)-O-R^{26}$ 和 $-C(O)-S-R^{27}$ 。在这种选择中， R^{11} 优选为-H。

本发明也提供式1化合物的药学上可接受的盐。例如，这种药学上可接受的盐可以是这样的盐，其中本发明的化合物为带至少一种阴离子抗衡离子的阳离子形式。用于本发明的药学上可接受的盐的阴离子抗衡离子的实例包括卤化物、羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐、树脂-结合的阴离子、氧化物或硝酸盐。当阴离子抗衡离子为卤化物时，例如，它可以是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。卤化物抗衡离子优选为氯化物。当阴离子抗衡离子为羧酸盐时(即含羧酸官能团的化合物的阴离子形式)，所述羧酸盐抗衡离子可广泛变化。例如，所述羧酸盐抗衡离子可为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、DL-天冬氨酸盐、D-天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、DL-谷氨酸盐、D-谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、甘油酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)-扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-全刚烷乙酸盐、1-全刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D- α -半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-抗坏血酸盐、D-抗坏血酸盐、L-抗坏血酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4S)-羟基-L-脯氨酸盐、环丙烷-1,1-

羧酸盐、2,2-二甲基丙二酸盐、方形酸盐、酪氨酸阴离子、脯氨酸阴离子、富马酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、膦酰基乙酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、3-膦酰基丙酸盐、DL-焦谷氨酸盐、D-焦谷氨酸盐或L-焦谷氨酸盐。或者，阴离子抗衡离子可为磺酸盐。例如，磺酸盐抗衡离子

5 可为甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、乙磺酸盐、(±)-樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、1R-(-)-樟脑磺酸盐、1S-(+)-樟脑磺酸盐、2-萘基磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、1,3-丙烷二磺酸盐、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐、联苯基磺酸盐、羟乙磺酸盐或1-羟基-2-萘磺酸盐。在另一实施方案中，所述阴离子抗衡离子可为

10 硫酸盐。用于本发明硫酸盐的实例包括但不限于硫酸盐、硫酸氢钾、硫酸氢钠和硫酸。阴离子抗衡离子可为氨基磺酸盐。当阴离子抗衡离子为磷酸盐时，它可为例如磷酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢钾、磷酸二钾、磷酸钾、磷酸氢钠、磷酸二钠、磷酸钠、磷酸二氢钙、磷酸钙、磷酸氢钙、三代磷酸钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)或六氟代磷酸盐。阴离子抗衡

15 离子可为膦酸盐。例如，膦酸盐抗衡离子可为乙烯基膦酸盐、2-羧基乙基膦酸盐或苯基膦酸盐。或者，所述阴离子抗衡离子可为硝酸盐。所述盐也可得自所述化合物与氧化物如氧化锌的加成反应。

如需要，所述阴离子抗衡离子可接合于聚合树脂上。换句话说，阴离子抗衡离子可为树脂-结合的阴离子。例如，所述的树脂-结合的

20 阴离子可为聚丙烯酸盐树脂，其中的树脂含阴离子的羧酸盐基团。用于本发明的盐的聚丙烯酸盐树脂的一个实例为 Bio-Rex 70 (Bio-Rad 生产)。在一个可选择的实例中，树脂-结合的阴离子可为磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)共聚物树脂。用作本发明的阴离子抗衡离子的磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)共聚物树脂的非限定性实例包括 Amberlite

25 IPR-69 (Rohm&Haas)或 Dowex 50WX4-400 (Dow)。如需要，所述的聚丙烯酸酯树脂或磺化聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂可与交联剂如二乙烯基苯交联。

在另一实施方案中，式1化合物的药学上可接受的盐可为这样

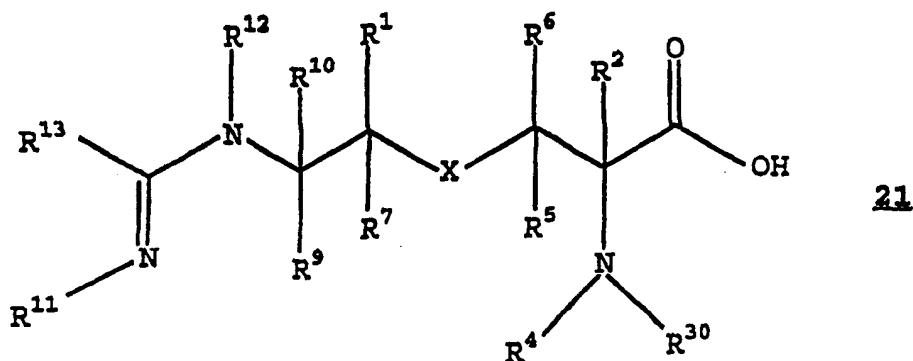
的盐，其中本发明的化合物为具有至少一个阳离子抗衡离子的阴离子形式。例如，所述阳离子抗衡离子可为铵阳离子、碱金属阳离子、碱土金属阳离子、过渡金属阳离子或树脂-结合的阳离子。当阳离子抗衡离子为铵离子时，它可被取代或不被取代。例如，铵阳离子可为烷基铵阳离子或双-、三或四烷基铵阳离子。另外，所述铵阳离子可为芳基铵阳离子或二、三或四芳基铵阳离子。所述的铵阳离子可含烷基和芳基两种基团。铵阳离子可为芳族的，例如，吡啶鎓阳离子。其它官能团也以铵阳离子形式出现。例如，所述铵阳离子可为铵、甲铵、二甲铵、三甲铵、四甲铵、乙醇铵、二环己铵、胍鎓或乙二铵阳离子。或者，阳离子抗衡离子可为碱金属阳离子如锂离子、钠阳离子、钾阳离子或铯阳离子。在另一种选择中，所述的阳离子抗衡离子可为碱土金属阳离子如铍阳离子、镁阳离子或钙阳离子。如需要，所述的阳离子可为过渡金属阳离子如锌阳离子。

如需要，所述阳离子抗衡离子可结合于聚合树脂上。换句话说，阴离子抗衡离子可为树脂-结合的阳离子。例如，所述的树脂-结合的阳离子可为阳离子官能化聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂。用于本发明的阳离子官能化聚(苯乙烯二乙烯基苯)树脂的实例是 Bio-Rex-5(Bio-Rad)，一种铵官能化树脂。在另一选择中，所述的树脂-结合的阳离子可为阳离子官能化聚丙烯酸类树脂如胺化的聚丙烯酸类树脂。用作本发明的阳离子抗衡离子的胺化聚丙烯酸类树脂的一个实例为 AG-4-XR(Bio-Rad)。

在本发明的又一个实施方案中，式1化合物可以以两性离子的形式出现。换句话说，所述化合物在其分子内可既含阳离子部位又含阴离子部位。这样的两性离子形式可以以没有分离的抗衡离子存在或它可以同时以阳离子抗衡离子和阴离子抗衡离子存在。

另一实施方案提供与炎症相关的疾病的治疗或预防的方法，其中所述方法包括用治疗或预防与炎症相关的疾病的量的本发明化合物或盐治疗有此需要的患者。

在另一实施方案中，本发明提供一种制备式 21 化合物或其盐的方法：

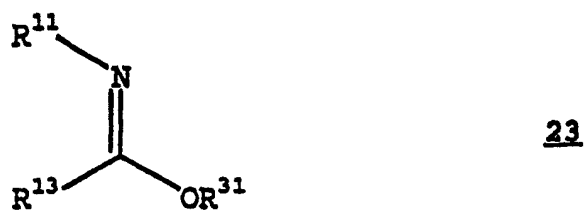


- 5 其中：X 选自 -S-、-S(O)-和-S(O)₂-。R² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基；R³⁰ 选自 -H、-OH、-C(O)-R¹⁷、-C(O)-O-R¹⁸ 和 -C(O)-S-R¹⁹；R¹、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 独立地选自 -H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基；R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自 -H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基；至于 R¹¹ 和 R¹²：

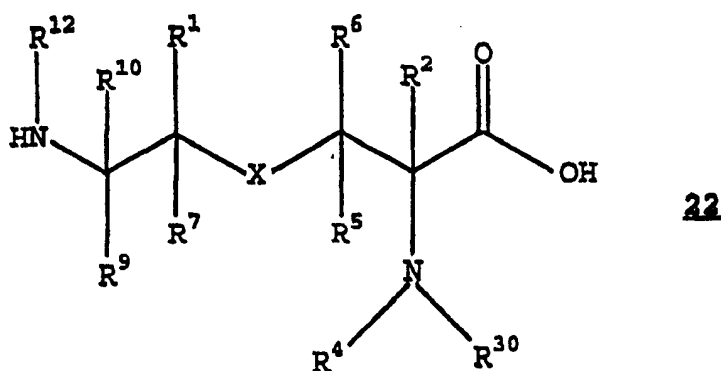
10 R¹¹ 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R²⁴ 和 -C(O)-S-R²⁵，而 R¹² 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R²⁶ 和 -C(O)-S-R²⁷；或 R¹¹ 为 -O-，而 R¹² 为 -C(O)-，其中的 R¹¹ 和 R¹² 与它们所连接的原子一起形成环；或 R¹¹ 为 -C(O)-，而 R¹² 为 -O-，其中 R¹¹ 和 R¹² 与它们所连接的原子一起形成环；

15 R¹³ 为 C₁ 烷基；

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷ 和 R^{27a} 独立选自 -H 和烷基，该烷基被选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团任选取代；当 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷ 和 R^{27a} 中的任一个独立为选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团，那么，该基团任选地被一或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。制备化合物 21 的所述方法包括用具有对应于式 23 结构的乙亚氨酸烷基酯(或其盐)：



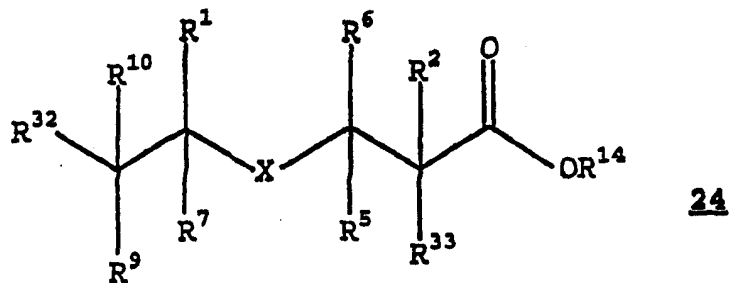
处理具有对应于式 22 结构的二胺化合物(或其盐):



- 5 在式 23 中, R³¹ 为 C₁-C₆ 烷基。R¹¹ 优选选自 -H 和 -OH。例如, R¹¹ 可为 -H。或者, R¹¹ 可为 -OH。当 R¹¹ 为 -H 或 -OH 时, R¹³ 优选为甲基或卤代甲基。更优选 R¹³ 为甲基。同样, 当 R¹¹ 为 -H 或 -OH 时, R³¹ 优选为 C₁-C₃ 烷基, 更优选为乙基。在一优选实施方案中, 用乙亚氨酸烷基酯处理二胺化合物可在碱的存在下进行。例如, 所述碱可为胂、
- 10 金属硫化物、金属氢氧化物、金属醇盐、胺、羟基胺、金属氢化物、金属氮化物络合物或碱性树脂。当所述碱为碱性树脂时, 它可为例如聚合物-结合的二氮杂双环[4.4.0]癸-2-烯树脂。例如, 所述碱性树脂可具有携带连接于共聚物的二氮杂双环[4.4.0]癸-2-烯的聚(苯乙烯二乙烯苯)共聚物主链。当所述碱为胺时, 它基本为任何取代或未取代的胺。例如, 所述胺可为 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯; 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷; 或 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。当所述碱为碱金属氢氧化物时, 它可为, 例如, 氢氧化钾或氢氧化钠。当所述碱为金属氢化物时, 它可为, 例如氢化钠、氢化钾或氢化钙。
- 15

在本发明的另一实施方案中, 提供一种制备具有对应于式 22 结

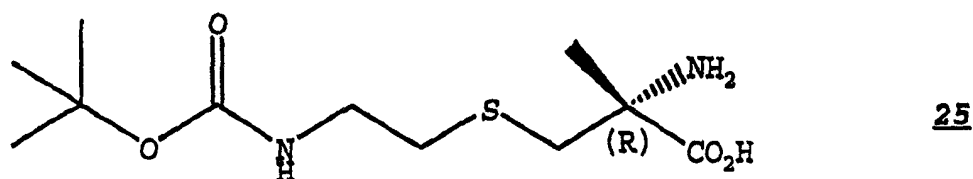
构的二胺化合物(或其盐)的方法, 其中所述方法包括处理具有对应于式 24 结构的保护的二胺化合物(或其盐):



- 5 其中 R^{33} 选自 $-\text{NH}_2$ 和保护的氨基; R^{32} 为保护的氨基; 和 R^{14} 选自 $-\text{H}$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 其中当 R^{14} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, R^{14} 任选地被一或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的基团所取代; 其中的处理用去保护剂进行, 从而制备出所述的二胺化合物。用于本发明的保护的氨基在性质上是广泛变化的。Theodora W. Greene 和 Peter G.M. Wuts
- 10 (有机合成的保护基团, 第 3 版., John Wiley & Sons, New York, 1999, 第 494-653 页)描述了本发明使用的对 R^{32} 或 R^{33} 的大量保护的氨基。例如, R^{32} 或 R^{33} 可各为或同为 4-氯代苄基亚氨基。当 R^{33} 为 4-氯代苄基亚氨基时, 优选 R^{32} 为 $-\text{NH}_2$ 。在另一实施方案中, R^{32} 或 R^{33} 可各为或同为叔丁氧基羰基氨基。当 R^{33} 为叔丁氧基羰基氨基时, R^{32}
- 15 优选为 $-\text{NH}_2$ 。在另一实施方案中, R^{32} 或 R^{33} 可各为或同为 N-苯二甲酰亚氨基。当 R^{33} 为 N-苯二甲酰亚氨基时, 优选 R^{32} 为 $-\text{NH}_2$ 。在另一实施方案中, R^{32} 或 R^{33} 可各为或同为苄氧基羰基氨基。在本发明的一优选实施方案中, 保护的氨基为醛与相关的氨基作用生成席夫碱的反应所产生的的任何这样的基团。大量的去保护剂可有利地用于
- 20 本发明以促进 24 转化为 22。Greene 和 Wuts 描述了许多这类去保护剂(见上文)。例如, 当保护的氨基为 4-氯代苄基亚氨基或叔-丁氧基羰基氨基时, 所述的去保护剂优选为酸。部分有用的酸去保护剂包括但不限于氢氟酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、磷酸(phosphoric acid, phosphorus acid)和乙酸。在另一实施例, 当 R^{32} 或 R^{33} 为 N-苯二甲

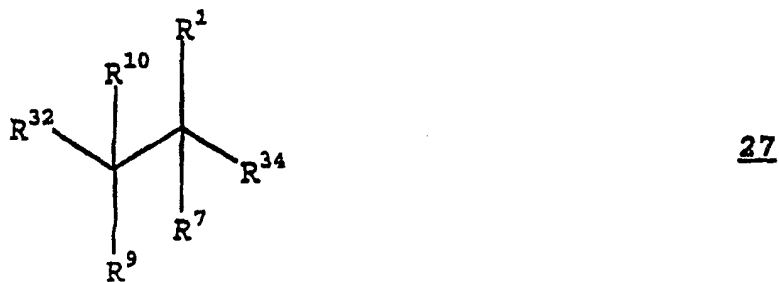
酰亚氨基时, 所述的去保护剂既可为酸也可为碱。当对 N-苯二甲酰亚氨基的去保护剂为碱时, 所述碱可为例如胍、金属硫化物、金属氢氧化物、金属醇盐、胺、羟胺和金属氯化物络合物。当对 N-苯二甲酰亚氨基的去保护剂为酸时, 所述酸可为例如氢氯酸、氢溴酸、
 5 氢碘酸、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、磷酸(phosphoric acid, phosphorus acid)或乙酸。优选在水的存在下用去保护剂处理化合物 24。

在所述反应中, R^{14} 优选为 -H。 R^{33} 优选为 -NH₂, 或其盐。 R^2 优选为甲基。在另一优选实施方案中, R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 各为
 10 -H。一个更优选的实施方案为其中 R^{33} 为叔-丁氧基羰基氨基的实施方案。在特别优选的实施方案中, 化合物 24(或其盐)有对应于式 25 的结构:

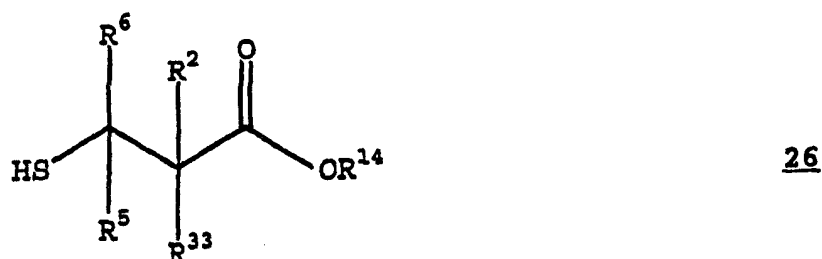


15 其中括弧中的 R 指相对于羧酸官能团的 α 位碳在 R 绝对构型内。换言之, 化合物 25 为 R-对映体或其盐。

本发明也提供一种制备保护的二胺化合物 24(或其盐)的方法, 其中所述方法包括用具有式 27 结构的保护的氨基乙基烷基化化合物

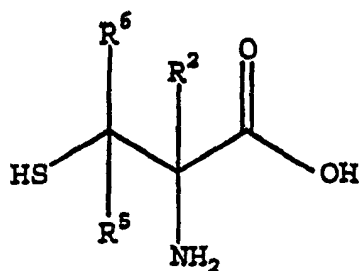


其中的 R^{34} 为亲核取代的离去基团，处理具有式 26 结构的硫氢化合物：

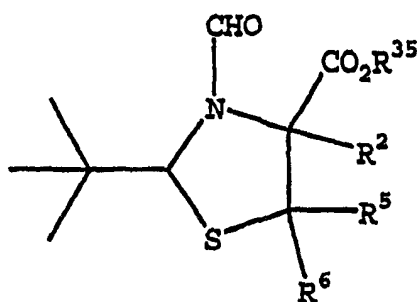


- 5 从而形成保护的二胺化合物。该反应优选在碱的存在下进行。例如，所述碱可为胂、金属硫化物、金属氢氧化物、金属醇盐、胺、羟胺和金属氮化物络合物。所述碱优选为碱金属氢氧化物，所述碱更优选为氢氧化钾或氢氧化钠。式 27 结构中的 R^{34} 可在宽范围内变化，并可基本上代表任何亲核的离去基团，该基团生成药学上可接受的
- 10 阴离子或者可被转化为药学上可接受的阴离子的阴离子。也就是说，(R^{34}) 为药学上可接受的阴离子或可被转化为药学上可接受的阴离子的阴离子。例如， R^{34} 可为氯代基、溴代基、碘代基、甲磺酸盐、甲
- 15 苯磺酸盐、苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐。 R^{34} 优选为氯代基、溴代基或碘代基， R^{34} 更优选为溴。在本反应中， R^{33} 优选为 $-NH_2$ 。在本反应中
- 20 R^2 可为被一或多个选自 $-OH$ 、烷氧基和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。 R^2 优选为被一或多个选自 $-OH$ 、烷氧基和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_3 烷基，更优选地， R^2 为 C_1 - C_3 烷基。例如， R^2 可有利地为甲基。在另一实施方案中， R^5 的 R^6 各自可为 $-H$ 。在又一实施方案中， R^1 和 R^7 可独立地选自 H 和被一或多个卤素任选取代的 C_1 - C_6 烷基；优选 R^1 和 R^7 各为 $-H$ 。在本发明中，优选 R^{32} 可选自 4-氯代苄基亚氨基、叔丁氧基羰基氨基和 N -苄二甲酰亚氨基，更优选 R^{32} 为叔丁氧基羰基氨基。

本发明还提供一种制备具有式 28 结构的硫氢化合物的方法：

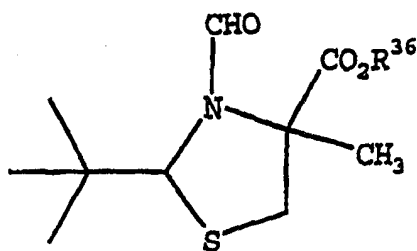
**28**

其中的 R^2 、 R^5 和 R^6 定义如上，所述方法包括在水解条件下处理具有式 29 结构的噻唑烷化合物或其盐：

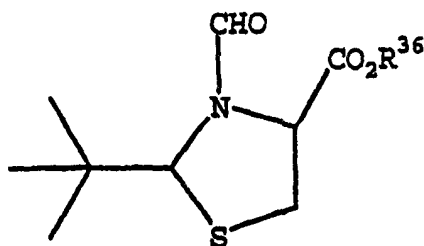
**29**

- 5 其中 R^{35} 为选自 -H 和 C_1 - C_6 烷基的基团；从而生成硫氢化合物。所述水解条件优选包括在水的存在下用酸接触噻唑烷化合物。优选地，所述酸选自氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、磷酸(phosphoric acid, phosphorus acid)和乙酸。在本发明的一个实施方案中， R^5 和 R^6 各为 -H。在另一实施方案中，化合物 29 的 R^2 为被一或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。 R^2 优选为被一或多个选自烷氧基和卤素的取代基任选取代的 C_1 - C_3 烷基，更优选 R^2 为 C_1 - C_3 烷基。例如， R^2 可为甲基。在本发明的另一实施方案中，化合物 29 的 R^{35} 为甲基。

15 本发明也提供一种制备具有式 30 结构的甲基噻唑烷化合物(或其药学上可接受的盐)

**30**

的方法，其中 R^{36} 为 C_1 - C_6 烷基；所述方法包括在甲基化条件下处理一可脱质子化的具有式 31 结构的噻唑烷化合物：

**31**

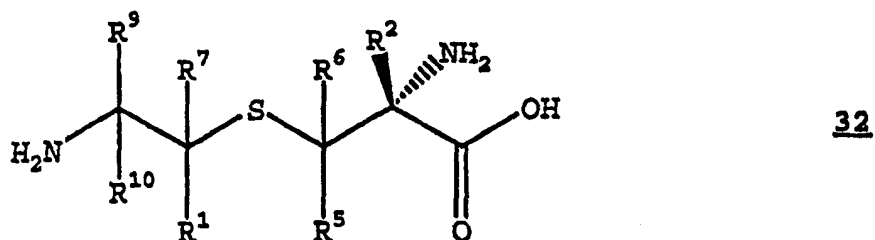
- 5 从而生成甲基噻唑烷化合物。优选地，甲基化条件包括用碱或甲基化剂处理可脱质子化的噻唑烷化合物。所述碱的性质可在宽的范围内变化。例如，所述碱可为金属氢氧化物、金属醇盐、金属氢化物和金属氮化物络合物。所述碱优选为金属氮化物络合物。用作本发明的碱的部分金属氮化物络合物包括但不限于六甲基二硅叠氮化锂
- 10 (hexamethyldisilazide)、六甲基二硅叠氮化钠、六甲基二硅叠氮化物钾、二异丙基氮化锂、二异丙基氮化钠、二异丙基氮化钾、氮化钠、氮化锂、氮化钾、二乙基氮化钠、二乙基氮化锂、二乙基氮化钾、甲基锂、叔丁基锂、仲丁基锂、甲基钠、叔丁基钠、仲丁基钠和甲基镁化溴。在所述甲基化反应中， R^{36} 可为 C_1 - C_3 烷基；例如 R^{36} 可为
- 15 甲基。

本发明进一步提供一种制备可脱质子化的噻唑烷化合物 31 的方法，其中所述方法包括在稠合条件下用新戊醛接触半胱氨酸 C_1 - C_6 烷基酯，从而生成可去质子化的噻唑烷化合物。优选的稠合条件包括在碱存在下进行接触。所述碱可在大范围内变化。例如，所述碱可为但不限于胂、金属硫化物、金属氢氧化物、金属烷基碱、金属醇

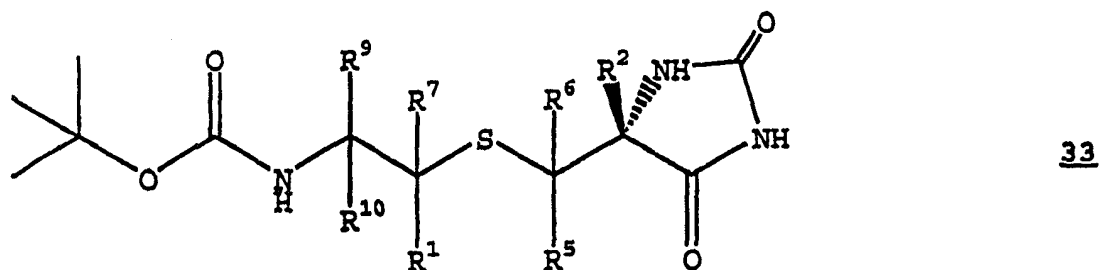
20

盐、胺、羟胺和金属氨化物络合物。当所述碱为金属氨化物络合物时，它可为，例如双(三甲基甲硅烷基)氯化锂。在所述稠合反应中， R^{36} 优选为 C_1 - C_3 烷基， R^{36} 更优选为甲基。

5 本发明的另一实施方案提供一种制备具有式 32 结构的 α -氨基酸化合物(或其盐、对映体或外消旋体)的方法

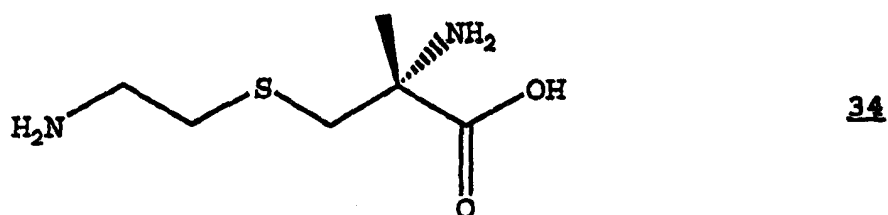


其中： R^2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 烷基和 C_1 - C_5 烷硫基- C_1 烷基； R^1 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自 -H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 烷基；
 10 R^9 和 R^{10} 独立地选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 烷基；且当 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 中的任何一个独立为选自烷基、链烯基和炔基的基团时，则所述的基团任选被一或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代；其中所述方法包括在水解条件下处理具有式 33 结构的乙内酰脲化合物(或其盐、对映体、
 15 或外消旋体)

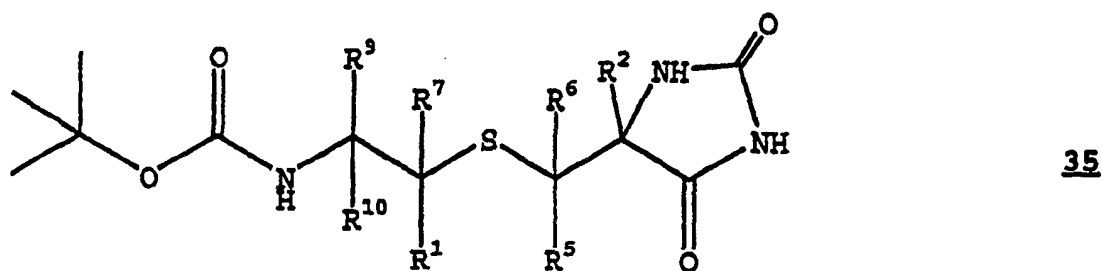


从而生成所述的 α 氨基酸化合物。例如，所述的水解条件可包括使乙内酰脲与酸接触以产生酸的水解产物。用于所述水解反应的酸包括，例如，氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、三氟乙酸或磷酸。 α

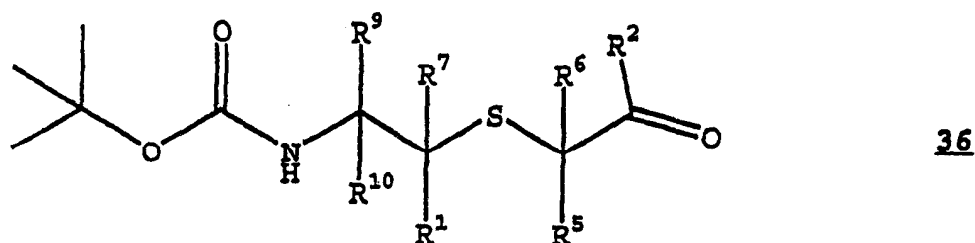
氨基酸化合物 32 的制备方法可进一步包括用离子交换树脂处理所述酸的水解产物。或者, 所述水解条件可包括使乙内酰脲化合物与碱接触以产生碱的水解产物。用于所述碱水解的碱包括但不限于胂、金属硫化物、金属氢氧化物或金属醇盐。无论是碱催化的(mediated)还是酸催化的水解, 都优选化合物 33 结构中的 R^1 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各为 -H。也优选 R^9 和 R^{10} 各为 -H。在特别优选的实施方案中, 所述 α -氨基酸化合物(或其盐、对映体或外消旋体)具有式 34 的结构:



本发明还提供一种制备具有式 35 结构的乙内酰脲化合物(或其盐、对映体或外消旋体)的方法:



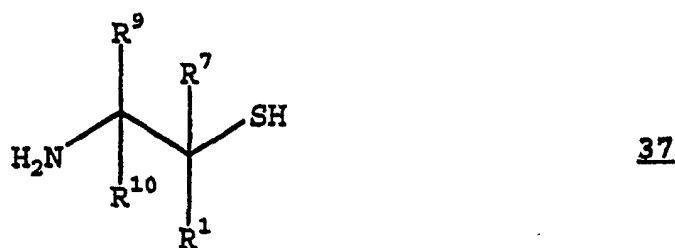
其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 定义如上, 其中所述方法包括在碳酸铵来源和水的存在下, 用氰化物源接触具有式 36 结构的 α -硫代酮化合物:



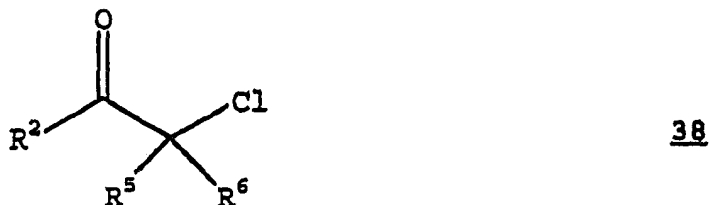
从而生成乙内酰脲化合物。所述氰化物源可为例如, 氰化氢或金属氰化物盐。当所述的氰化物源为金属氰化物盐时, 所述盐优选为氰

化钠、氰化钾或氰化锂。更优选金属氰化物盐为氰化钠。对于在所述生成乙内酰脲的反应中的化合物 36, R^1 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各优选为-H。更优选 R^9 和 R^{10} 各为-H。制备化合物 35 的方法可进一步包括手性分离步骤。当制备化合物 35 的方法还包括手性分离步骤时, 那么所述的乙内酰脲化合物产物优选具有化合物 33(或其盐或对映体) 的结构。

本发明也提供一种制备 α -硫代酮化合物 36 的方法, 其中所述方法包括在碱的存在下用碳酸二叔丁基酯接触具有式 37 结构的氨基硫醇化合物:



以生成中间体混合物; 再使该中间体混合物与具有式 38 结构的 α -氯代酮化合物:



接触从而生成 α -硫代酮化合物。在所述反应中的碱可在大范围内变化。例如, 所述碱可为但不限于胍、金属硫化物、金属氢氧化物、金属醇盐、胺、羟胺和金属氯化物络合物。所述碱优选为金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。在所述反应中, R^1 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各优选为-H。更优选 R^9 和 R^{10} 各为-H。

术语“药学上可接受的盐”包括普通用来形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。所述盐的性质不是决定性的, 只要它是药学上可接受的。由于药学上可接受的盐相对于相应的母体或中性化合物而言有更大的水溶性, 它们特别用作本发明的方法的产

物。这类盐必须有药学上可接受的阴离子或阳离子。适用的本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或有机酸制备。这类无机酸的实例有氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸包括来自脂肪族、环脂肪族、芳族、芳基脂肪族、杂环类、羧酸类和磺酸类有机酸，它们的实例有甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、glucuronic、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、对-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(pamonic)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、磺胺酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、藻酸(algenic)、半乳糖醛酸。适用的本发明化合物的药学上可接受的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐或由N,N'-二苄基乙二胺、胆碱、氯代普鲁卡因、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制得的有机盐。可能的话，适用的本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自无机酸，例如，氢氯酸、氢溴酸、硼酸、氟代硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸(包括碳酸盐和碳酸氢盐阴离子)、磺酸和硫酸，和有机酸，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、isothionic、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸的盐。适用的药学上可接受的碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐，及碱土金属盐如镁盐和钙盐。通过将适当的酸或碱分别与所述化合物的共轭碱或共轭酸反应，用常规方法可由本发明化合物的相应的共轭碱或共轭酸制备所有的这些盐。另一种药学上可接受的盐为树脂-结合的盐。

虽然本发明的化合物有可能作为原料化学品给药，但优选使它们作为药用组合物存在。根据另一方面，本发明提供一种包括本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，及其一种或多种药学上可接受的载体和任选的一或多种其它治疗成分的药用组合物。就

可与制剂中的其它成分相适配而言，所述载体必须是可接受的并对其接受者无害。

所述制剂包括适于口服、不经肠(包括皮下的、真皮内的、肌肉的、静脉内的和关节内的)、直肠的和局部的(包括皮肤的、颊的、舌下的和眼内的)给药的那些制剂，尽管最适合的途径可能取决于例如接受者的病症和疾病。所述制剂可常规地以单位剂型存在并可通过制药领域所熟知的任何方法制备。所有方法都包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。一般说来，通过均一地和紧密地将所述活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者混合，如需要再将所述产物成型为需要的制剂来制备所述制剂。

适用于口服给药的本发明制剂可作为各含有预定量的活性成分分散单位如胶囊、扁囊剂或片剂存在；作为粉剂或颗粒剂；作为含水液体或非水液体中的溶液或悬液；或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂的形式存在。所述活性成分也可作为大丸药团(bolus)、干药糖剂或糊剂存在。

可通过任选与一种或多种辅助成分一起进行压制或模压制备片剂。通过在合适的设备内压制任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分可制备压制片剂。通过在合适的设备内对用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物进行模压或制备模压片剂。可任选地对所述片剂包衣或刻痕，以及可配制为以使其中的活性成分缓慢或控制释放。

不经肠给药的制剂包括含水和不含水的无菌注射液，它可含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和令所述制剂与要给予的接受者的血液等渗的溶质；及含水和不含水的可能包括悬浮剂和增稠剂的无菌悬液。所述制剂可装于单位剂量或多单位剂量容器，例如，密封的安瓿和小瓶中，也可贮存于冷冻干燥(冻干)条件下，临用前仅需加入无菌液

体载体, 例如, 盐水、注射用水即可。可由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备用前临时配制的注射液和悬液。

用于直肠给药的制剂可作为带普通载体如可可油或聚乙二醇的栓剂存在。

- 5 用于口腔局部给药, 例如, 颊下或舌下给药的制剂, 包括在矫味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中含有活性成分的锭剂, 及在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的基质中含有活性成分的软锭剂。

优选的单位剂量制剂是那些含有如下所述的有效剂量或其适当的分剂量的所述活性成分。

- 10 应该理解除了上面特别介绍的成分外, 本发明的所述制剂可包括与所述制剂类型有关的本领域的其它常规试剂, 例如, 适于口服给药的制剂可包括矫味剂。

- 15 本发明的化合物可以以每天 0.001-2500mg/kg 的剂量口服或经注射给药。成人的剂量范围一般为 0.005mg-10g/天。以分散单位提供的片剂或其它形式可便利地含有一定量的本发明化合物, 即它在这样的剂量下或作为同样剂量的多个分剂量, 如含有 5mg-500mg, 通常约 10mg-200mg 的单位是有效的。

- 20 式 1 化合物优选口服或经注射(静脉或皮下)给药。给予患者的化合物的准确量应是主治医师的责任。然而, 所用剂量将取决于大量的因素, 包括患者的年龄和性别, 要治疗的准确疾病及其严重性。给药途径也随疾病及其严重性而变化。

- 25 本发明的化合物可以互变异构体、几何异构体或立体异构体形式存在。本发明考虑了所有这类化合物, 包括顺式-和反式-几何异构体, E-和 Z-几何异构体, R-和 S-对映体、非对映体、d-异构体、l-异构体、其外消旋混合物及其其它混合物, 这些都属于本发明的范围。这类互变异构体、几何异构体或立体异构体形式的药学上可接受的盐也包括在本发明范围内。

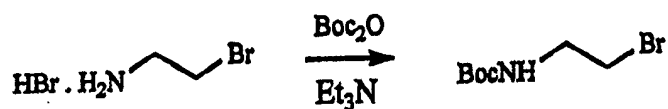
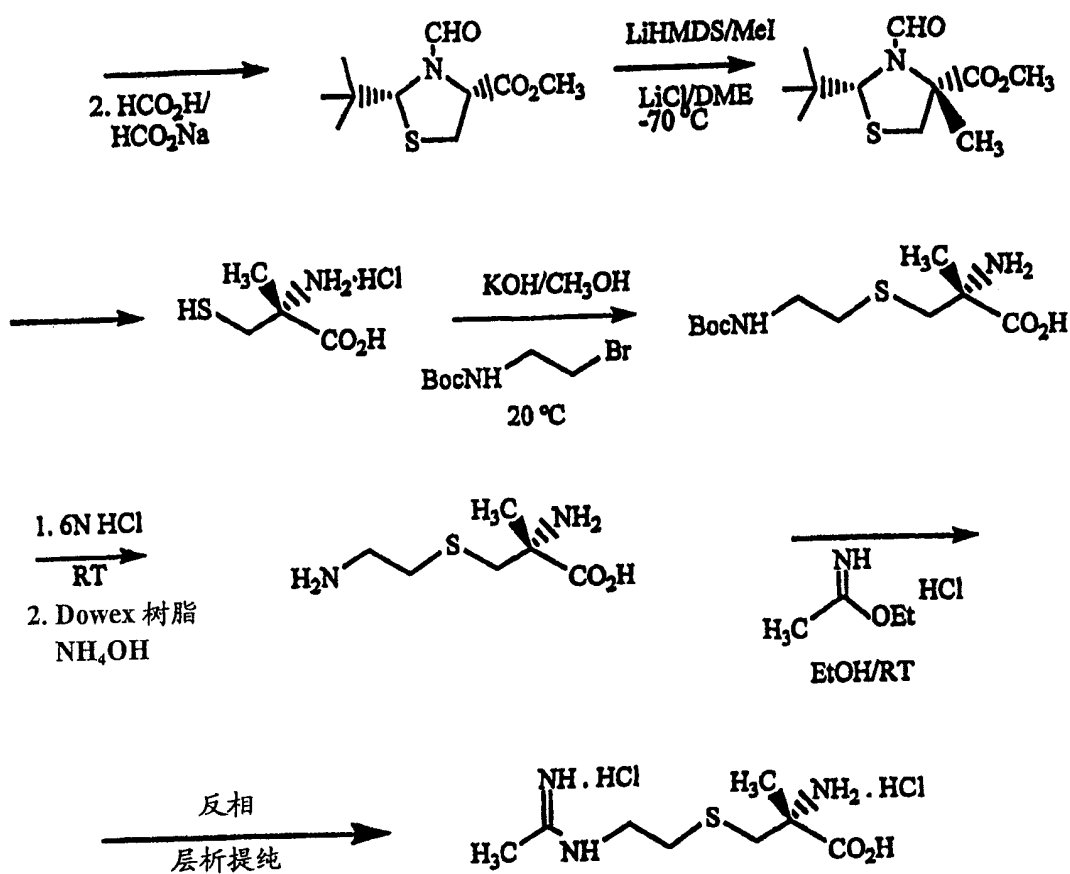
术语“顺式”和“反式”指的是几何异构现象的形式, 其中通

过双键连接的两个碳原子各有两个在双键同侧(顺式)或在双键对侧(反式)的高级(hight ranking)基团。有些所述化合物含链烯基，并意欲包括顺式和反式或“E”和“Z”的几何形式。

5 有些所述化合物含一个或多个立体中心，并对各所述的立体中心而言，意欲包括 R、S 及 R 和 S 形式的混合物。

在进行本发明中，下列总的合成过程是有用的。

流程 1a



Boc=叔-丁氧基羰基

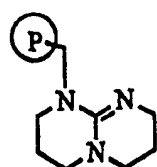
RT=室温

Et=乙基

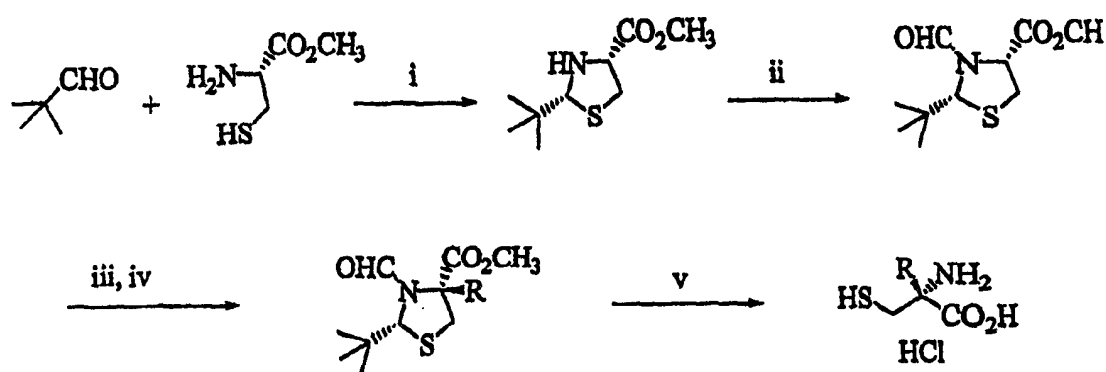
Me=甲基

碱性树脂=

聚合物结合的三氮杂双环并[4.4.0]癸-5-烯



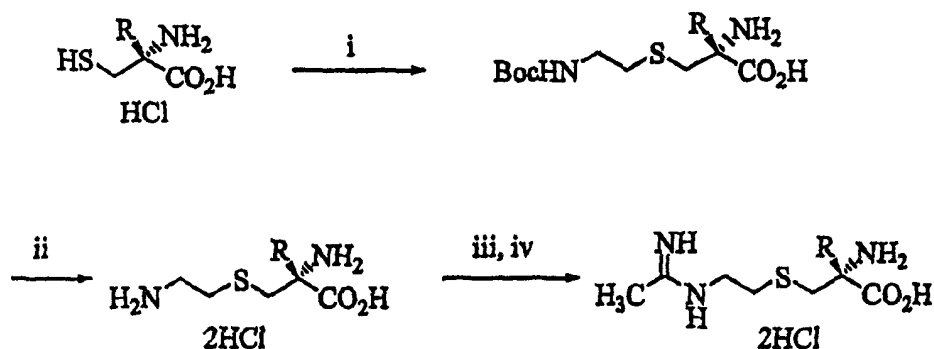
流程 1b



R=烷基或烷氧基烷基

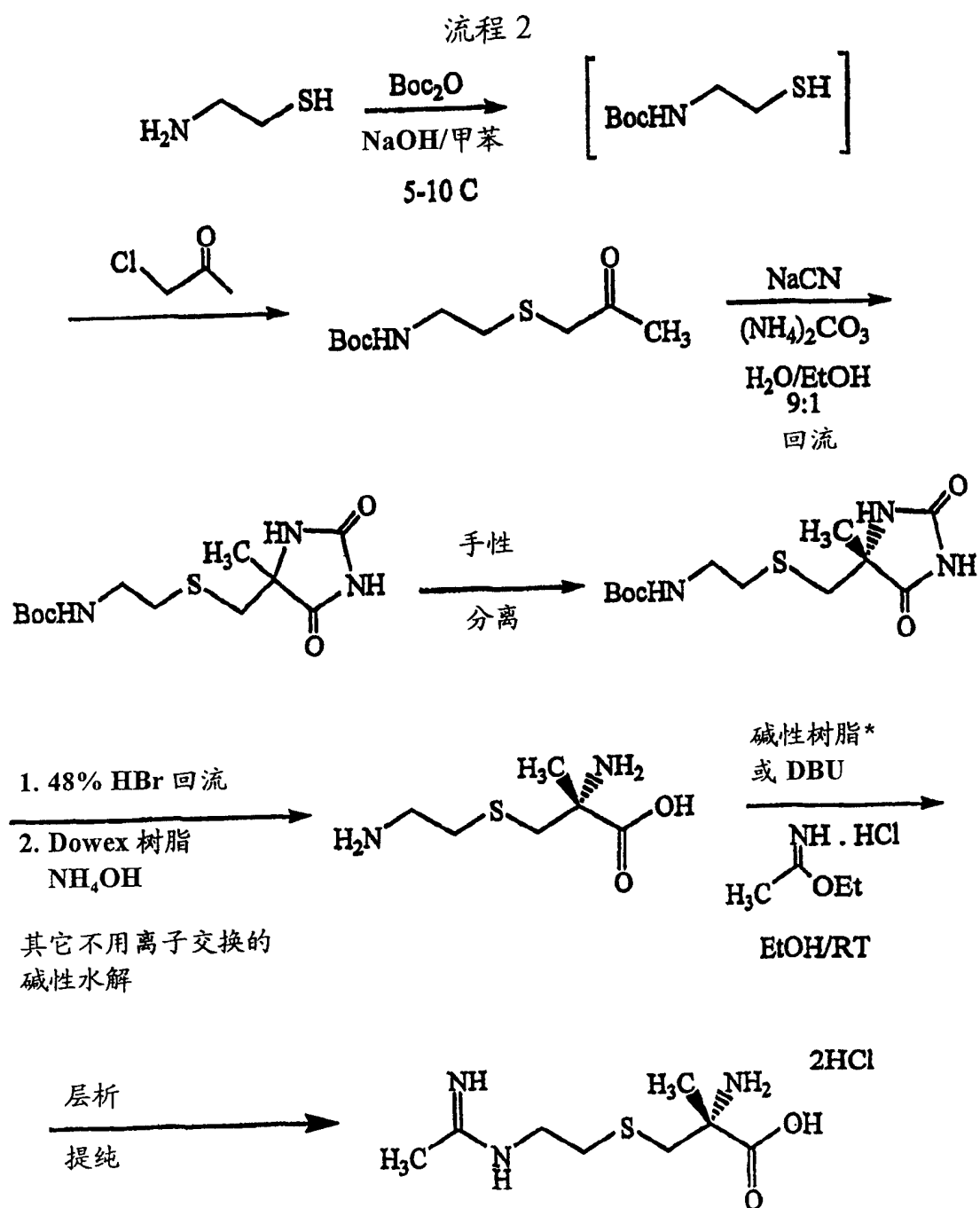
- (i) 戊烷与迪安-斯达克脱水器; (ii) HCO_2Na , Ac_2O , HCO_2H ;
 (iii) $\text{LiN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$, DMPU, THF, -78°C ;
 (iv) RI 或 $\text{R-SO}_3\text{CF}_3$; (v) 6N HCl, 回流 2 天。

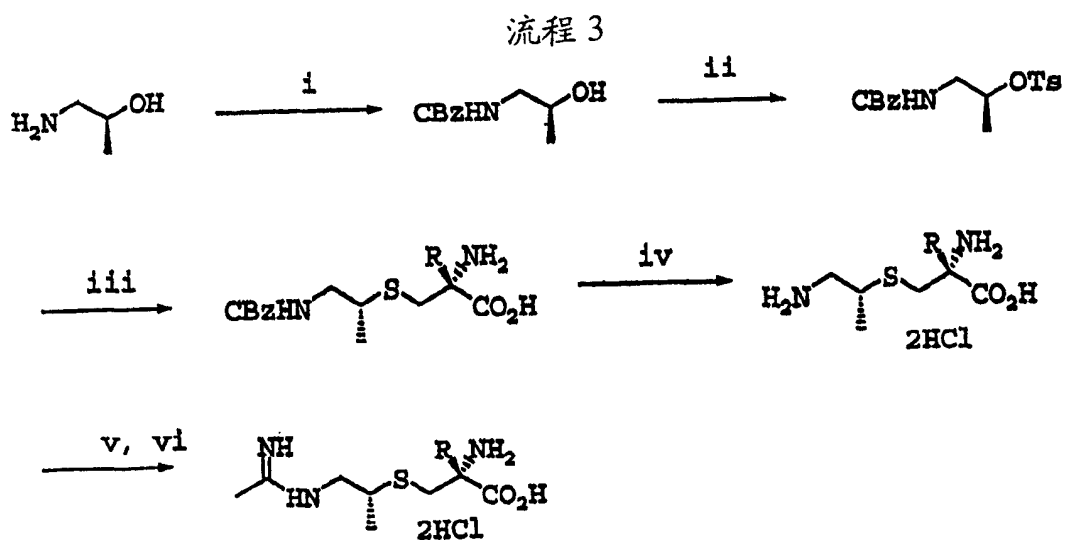
流程 1c



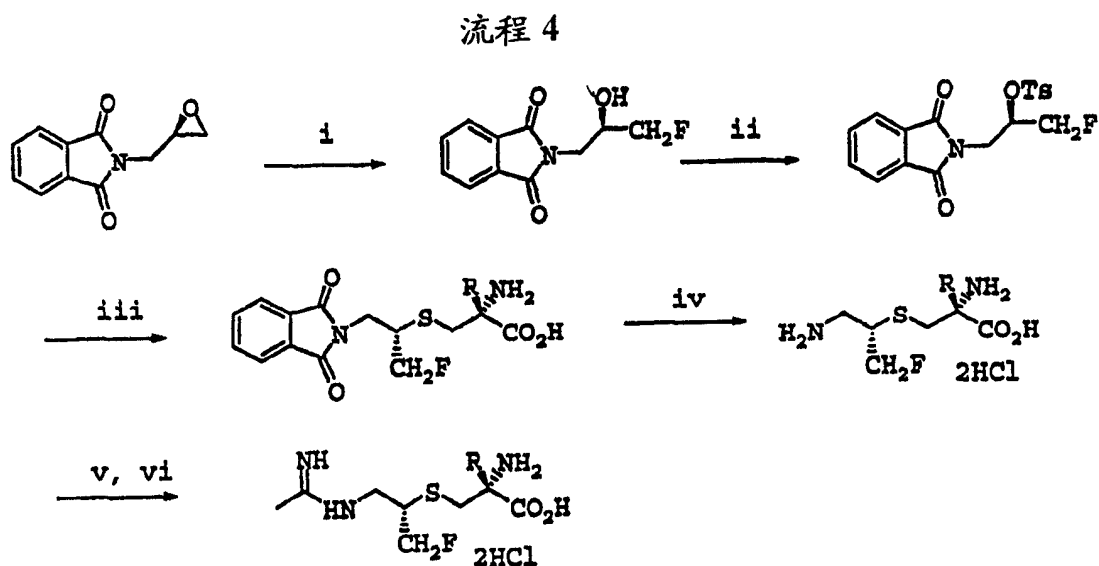
R=烷基或烷氧基烷基

- 5 (i) NaH , NMP, $\text{Boc-NHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; (ii) 1NHCl;
 (iii) 乙亚氨酸乙酯; (iv) 离子交换

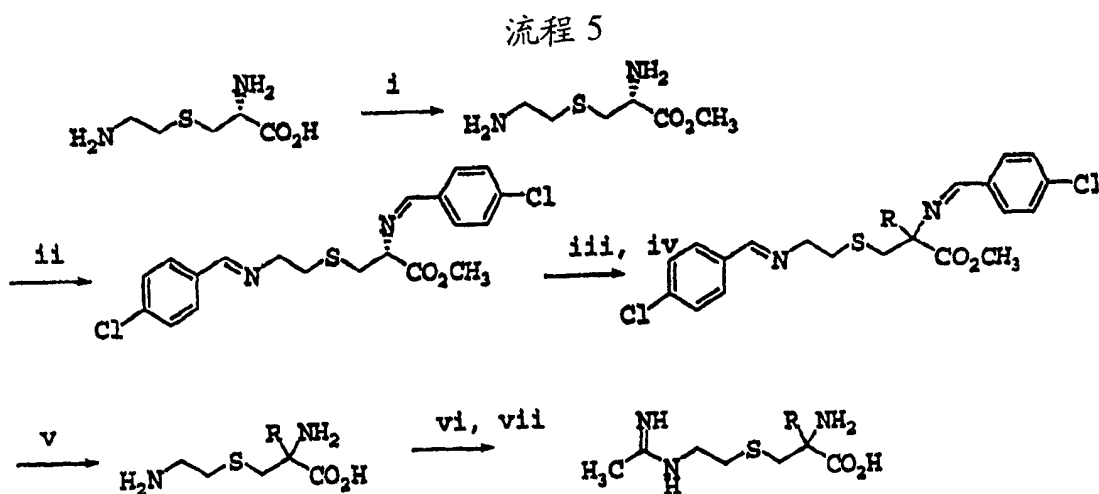




(i) 氯代甲酸苄酯, 苯; (ii) 甲苯磺酰氯, 三乙胺; (iii) 2-甲基-L-半胱氨酸-HCl, NaH, NMP; (iv) 6NHCl 回流; (v) 乙亚氨酸乙酯, NaOH; (vi) 离子交换。

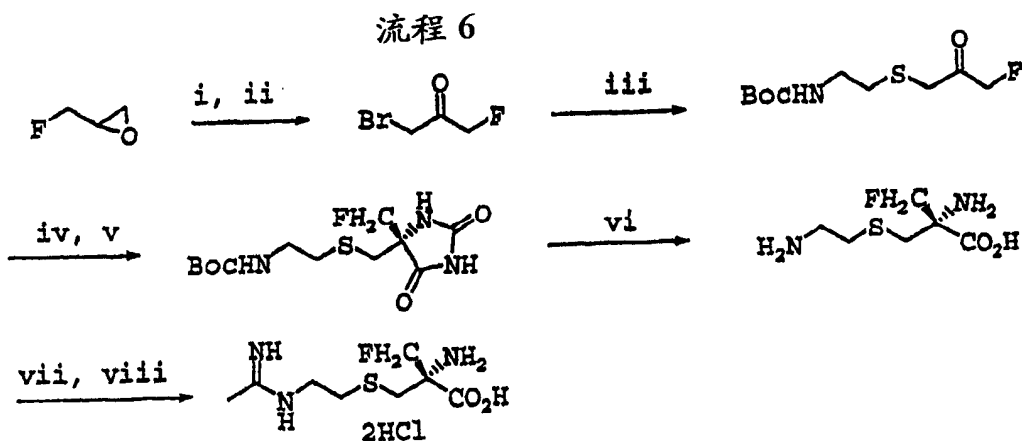


5 (i) KHF_2 , $\text{nBu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$; (ii) 甲苯磺酰氯, 三乙胺; (iii) 2-甲基-L-半胱氨酸-HCl, NaH, NMP; (iv) 6NHCl, 回流; (v) 乙亚氨酸乙酯, NaOH; (vi) 离子交换。

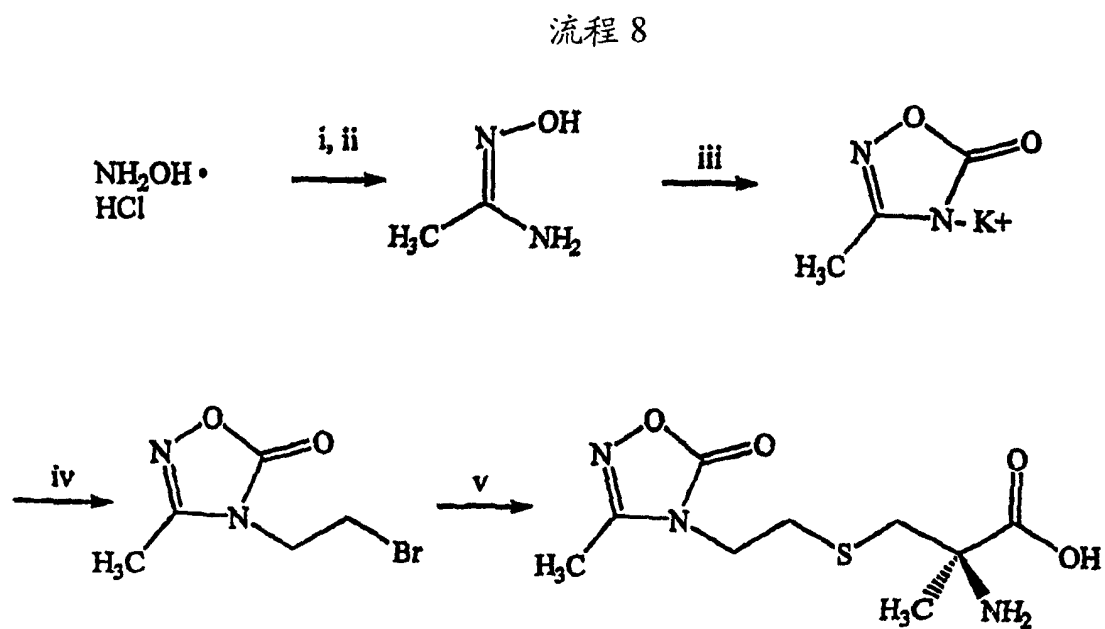
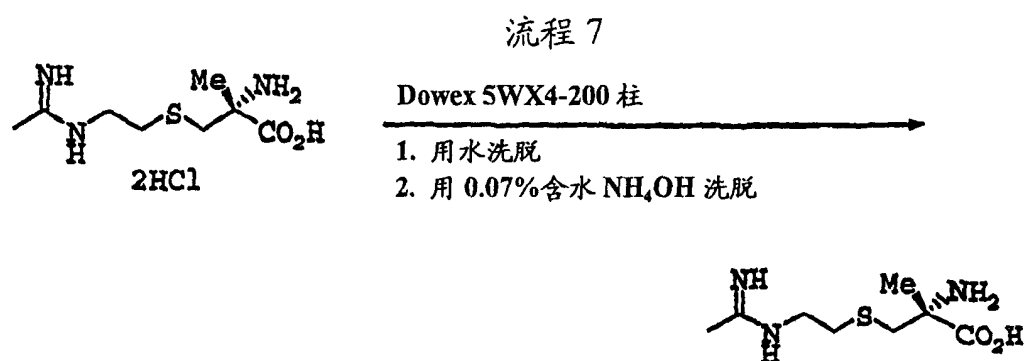


R=烷基或烷氧基烷基

(i) CH_3OH , HCl ; (ii) 4-氯代苯甲醛, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, CH_3CN , MgSO_4 ;
 (iii) $\text{NaN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$, -78°C ; (iv) RI ; (v) HCl ; (vi) 乙
 亚氨酸酯, 碱; (vii) 离子交换。

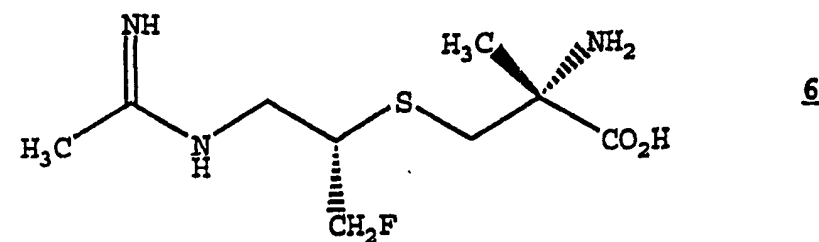
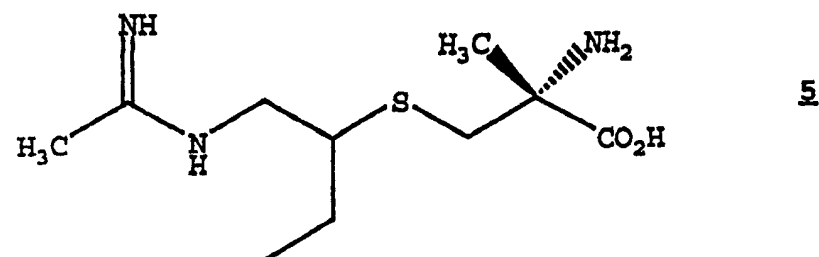
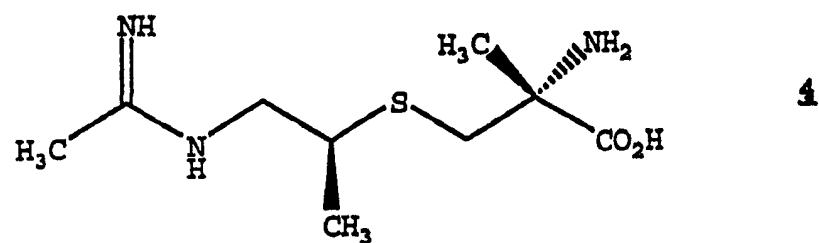
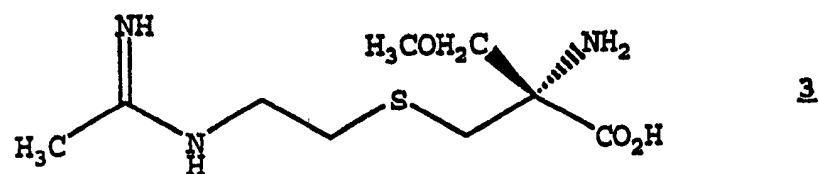
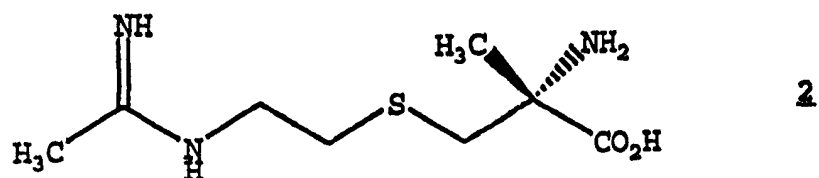


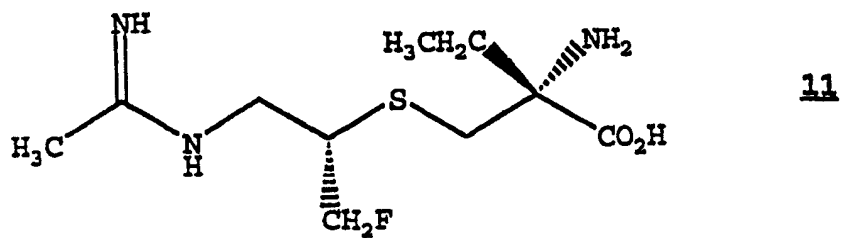
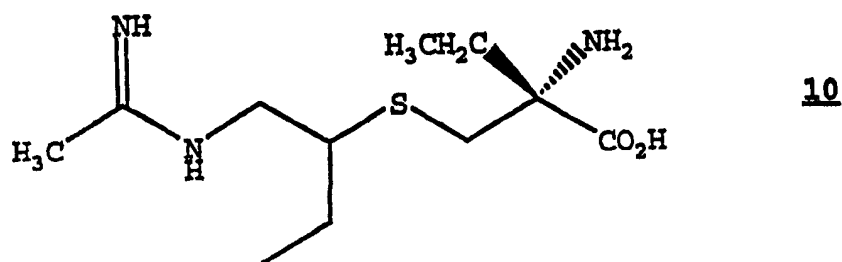
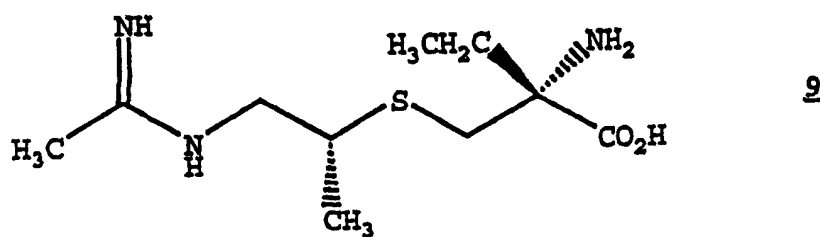
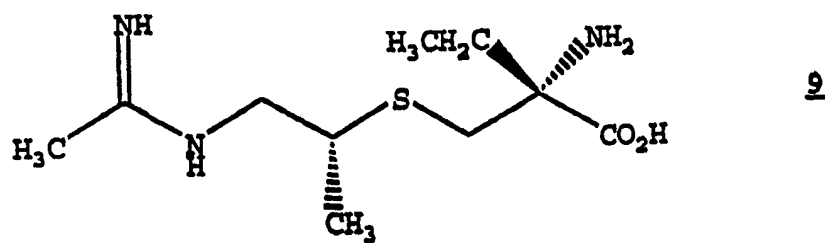
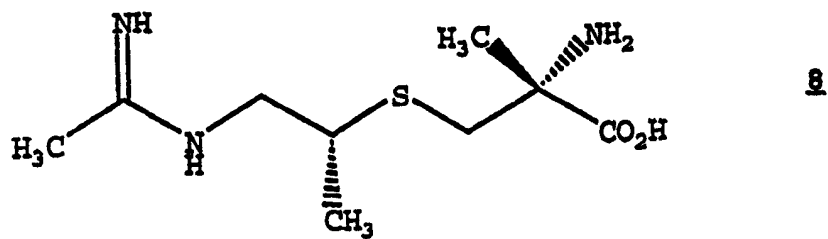
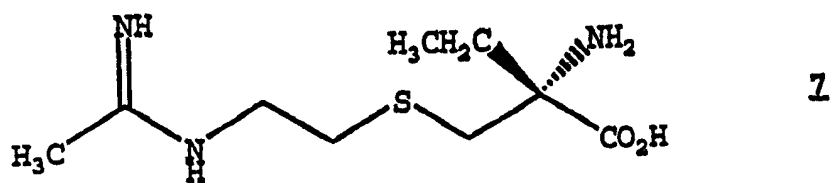
(i) HBr (合成 1971 646-7, J Chem Soc 1961 3448-52); (ii)
 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; (iii) $\text{Boc}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, NaOH , 甲苯; (iv) NaCN , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$,
 EtOH ; (v) 手性分离; (vi) 48% HBr ; (vii) 乙亚氨酸酯
 碱; (viii) HCl 。

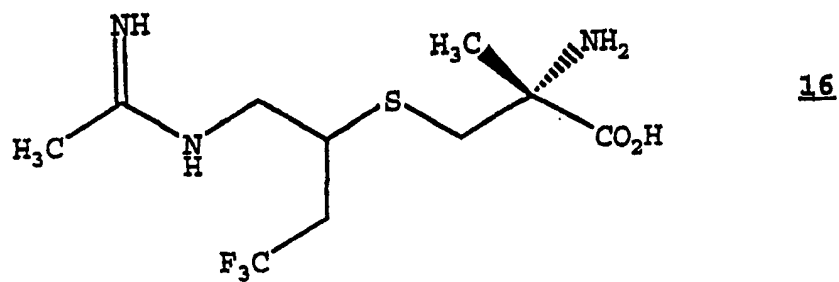
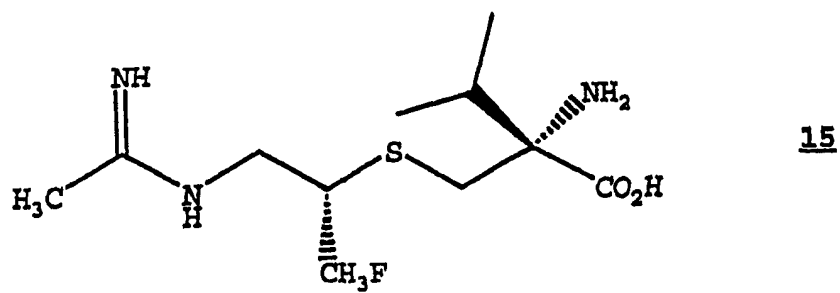
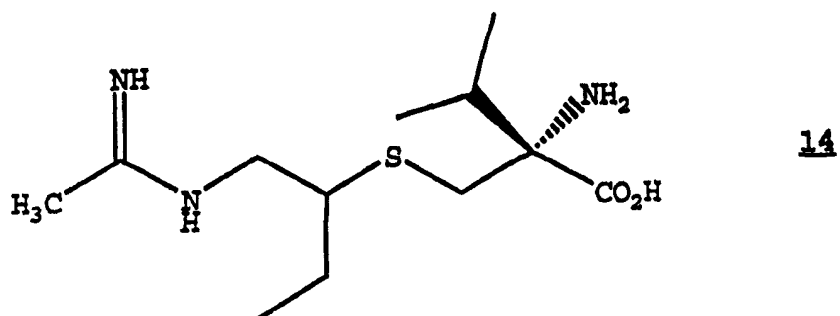
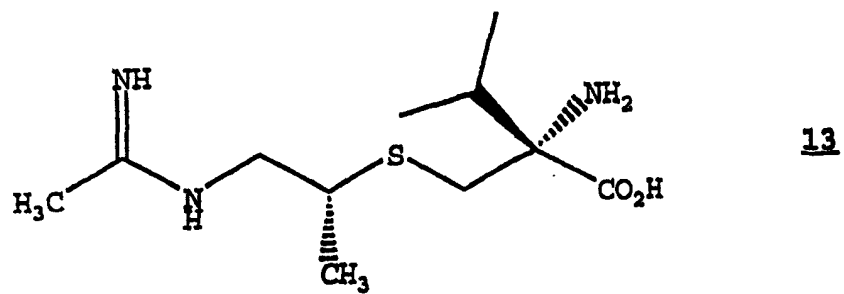
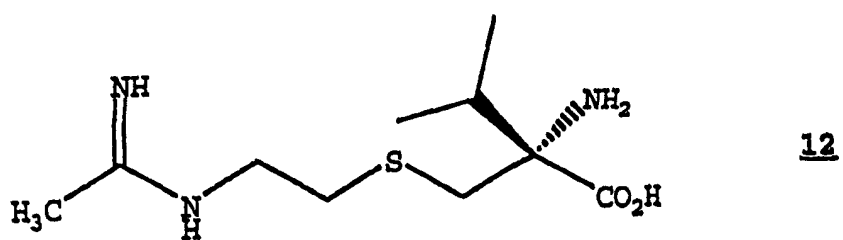


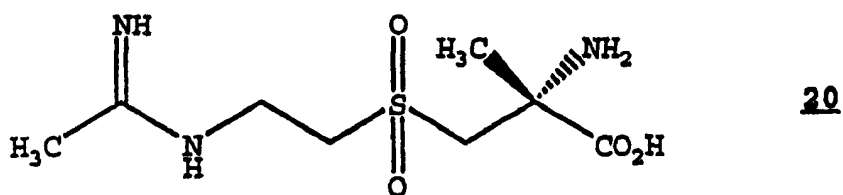
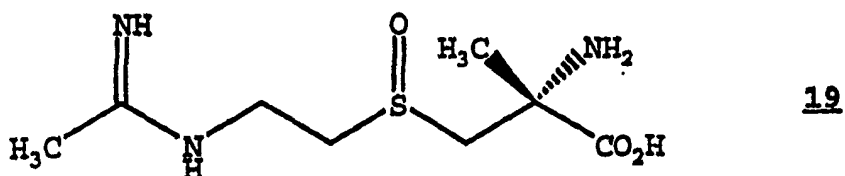
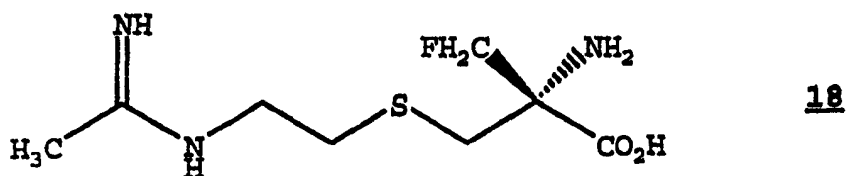
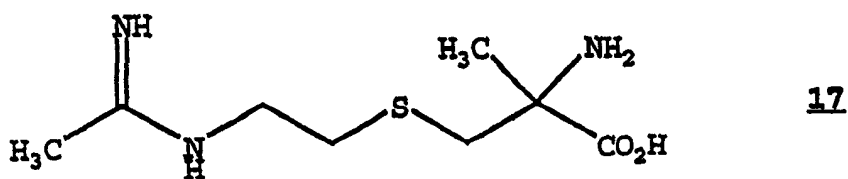
i) NaOH; ii) 乙腈, 回流过夜; iii) 碳酸二乙酯, 叔丁醇钾;
iv) 1,2-二溴代乙烷, DMF; v) NaOH, α -甲基半胱氨酸酯

下列结构为本发明提供的许多化合物的示例。这里提供的实例不打算用来限制，本领域的技术人员根据本公开会认识到本发明包括许多可选择的结构。









下列化合物是本发明包括的其它化合物实例或是用于制备本发明的化合物。

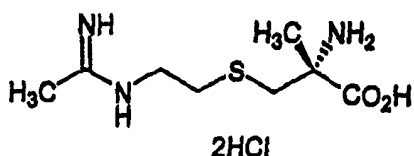
- (2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-羧酸甲酯、
- 5 (2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲基-4-羧酸甲酯、
- S*-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐、
- (*S*)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇、
- (*S*)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇甲苯磺酸盐、
- 10 *S*-[(1*R*)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐、
- S*-[(1*R*)-2-氨基-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐、
- S*-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸，甲酯、

N-[(4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[(4-氯苯基)亚甲基]氨基]乙基]-*L*-半胱氨酸, 甲酯、

N-[(4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[(4-氯苯基)亚甲基]氨基]乙基]-2-甲基-D/*L*-半胱氨酸, 甲酯。

- 5 提供下列实施例用来说明本发明而不是要限制本发明的范围。本领域的技术人员容易理解, 下列制备方法的条件和过程的改变可用来制备这些化合物。

实施例 1



10

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐
实施例-1A)(2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-羧酸甲酯

参见 Jeanguenat 和 Seebach, *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I*, 2291(1991)

和 Pattenden 等 *Tetrahedron*, 49, 2131(1993):伴随着用迪安-斯达克榻

- 15 分水器(Dean-Stark trap)不断除去水, 使(*R*)-半胱氨酸甲酯盐酸盐(8.58g, 50mmol)、新戊醛(8.61g, 100mmol)和三乙胺(5.57g, 55mmol)于戊烷(800ml)中回流。过滤并蒸发该混合物。将生成物噻唑烷(9.15g, 45mmol)和甲酸钠(3.37g, 49.5mmol)于甲酸(68ml)中搅拌再于 0-5℃
20 用 1 小时滴加乙酰(13ml, 138mmol)来处理。将所述溶液加热到室温并彻夜搅拌。蒸发溶剂并用含水的 5%NaHCO₃ 中和残余物再用乙醚(3次)萃取。干燥合并的有机层(无水 MgSO₄)、过滤并蒸发得到从己烷-乙醚中结晶的白色晶体的标题化合物(8.65g)(总收率 80%, 8:1 构象异构体混合物)。¹H NMR(CDCl₃) δ 主要构象异构体: 1.04 (s, 9H), 3.29 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 8.36 (s, 1H)。MS
25 m/z (电雾化) 232 (M+H)⁺ (100%), 204 (10)164 (24)。

实施例-1B) (2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲基-4-羧酸甲酯
于-78℃、N₂下, 将DMPU (25ml)加入实例-1A的产物(2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-羧酸甲酯(8.65g, 37.4mmol)的无水四氢呋喃(130ml)溶液中, 并搅拌所述混合物5分钟。加入四氢呋喃中的
5 1M双(三甲基甲硅烷基)氯化锂(37.5ml), 再搅拌该混合物30分钟。加入甲基碘化物(5.84g, 41.1mmol)后, 将该混合物维持在-78℃4小时, 然后在不断搅拌下加热到室温。真空蒸发溶剂, 再加入盐水和乙酸乙酯。用EtOAc萃取该水相三次, 再用10%KHSO₄、水和盐水洗涤合并的有机层。然后干燥(无水MgSO₄)、过滤并减压汽提所有溶
10 剂。硅胶层析残余的油, 用1-10%EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物(5.78g, 63%, 2.4:1构象异构体混合物)。¹H NMR (CDCl₃) δ 主要的构象异构体: 1.08 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)。次要的构象异构体, 0.97 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H);
15 MS m/z (电雾化) 246 (M+H)⁺ (100%), 188 (55) 160 (95)。在Daicel Chemical Industries Chiracel OAS 柱中的保留时间16.5分钟, 10-40%IPA 己烷 0-25分钟, >95% ee。

实施例-1C) (2*R*) 2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐

20 在N₂下, 将实施例-1B的产物(2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲基-4-羧酸甲酯(5.7g, 23.2mmol)与6N HCl (100ml)一同搅拌并剧烈回流2天。冷却该溶液, 用EtOAc洗涤并蒸发得到淡黄色粉末状产物(2*R*) 2-甲基-半胱氨酸盐酸盐(3.79g, 95%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 3H) 2.82 (t, 1H), 2.96 (bs, 2H), 8.48 (s, 3H)。MS m/z (电雾
25 化) 136 [M+H⁺].

实施例-1D) *S*-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐

将氢化钠(2.6g, 60%在矿物油中, 65mmol)加入烘箱-干燥的、真空冷却过的、装有无氧 1-甲基-2-吡咯烷酮(5ml)的 RB 烧瓶中。将该混合物冷却到-10℃并在 N₂ 下搅拌。分批加入溶于无氧 1-甲基-2-吡咯烷酮(25ml)中的实施例-1C 的产物 2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐(3.6g, 21.0mmol)。全部 H₂ 停止释放后, 于-10℃, 加入溶于无氧 1-甲基-2-吡咯烷酮(15ml)中的 2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-氨基]乙基溴(4.94g, 21mmol)。再搅拌该反应物 4 小时, 加热到室温。用 1N HCl 中和所述溶液, 再通过真空蒸发除去 1-甲基-2-吡咯烷酮。采用 0.05%含水三氟乙酸溶液中的 1-20%乙腈的反相层析得到标题化合物(5.9g), 经冻干适当的流分回收。¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.06 (t, 2H)。对 C₁₁H₂₂N₂O₄S 的 HRMS 计算值: 279.1375 (M+H⁺), 实测值 279.1379。

实施例-1E) *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐

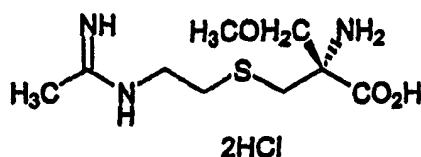
将实施例-1D 的产物 *S*-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(5.5g, 14.0mmol)溶于 1N HCl (100ml)中并在氮气、室温下搅拌过夜。冻干除去所述溶液得到目标物 *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐, ¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1.43 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.07 (d, 1H)。M/z [M+H⁺] 179。

将实施例-1E 的产物溶于 H₂O 中, 用 1N NaOH 将 pH 调节到 10, 再加入乙亚氨酸乙脂盐酸盐(1.73g, 14.0mmol)。搅拌反应物 15-30 分钟, 将 pH 值提高到 10, 重复该过程三次。用 HCl 将 pH 调节到 3, 再将该溶液装入洗涤过的 DOWEX 50WX4-200 柱中。用 H₂O 和 0.25M NH₄OH 洗涤该柱, 接着用 0.5M NH₄OH 洗涤。将 0.5M NH₄OH 的洗液部分立即冷冻、合并及冻干, 得到一种油, 再将其溶于 1N HCl 并

蒸发得到白色固体的标题化合物(2.7g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 1.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 3.23 (t, 2H)。对 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 220.1120 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值 220.1133。

5

实施例 2



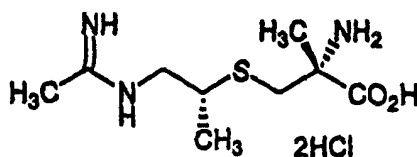
2-[[[2-[(1-氨基乙基)氨基]乙基]硫代]甲基]-O-甲基-D-丝氨酸, 二盐酸盐

10

用于本实施例的步骤和方法与实施例 1 的那些步骤和方法相同, 除了用甲氧基甲基碘代替实施例-1B 步骤中的甲基碘外。这些方法产生为白色固体的标题产物(2.7g)。 ^1H NMR (D_2O) δ 2.06 (s, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.62 (d, 1H)。对 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 250.1225 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值 250.1228。

15

实施例 3



S-[(1R)-2-[(1-氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

20

实施例-3A (S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇

0°C 下, 用 20 分钟时间, 向(S)-1-氨基-2-丙醇(9.76g, 130mmol)的无水苯(60ml)溶液中缓慢、分批加入无水苯(120ml)中的氯代甲酸苄

基酯(10.23g, 60mmol), 同时在氮气氛围下剧烈搅拌。于 0℃ 搅拌所述混合物 1 小时, 再将其加热到室温并再搅拌 2 小时。在有机层经无水 MgSO_4 干燥前用水(两次)和盐水(两次)洗涤该混合物。蒸发所有溶剂得到油状的标题产物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (d, 3H), 2.40 (bs, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.38 (m, 5H)。MS m/z (电雾化) 232 $[\text{M} + 23]^+$ (100%), 166 (96)。

实施例-3B) (S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇甲苯磺酸盐

于 0℃ 下, 用 20 分钟时间, 向实施例-3A 的产物(S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇(9.74g, 46.7mmol)和三乙胺(7.27g, 72mmol)的二氯甲烷(60ml)溶液中缓慢、分批加入在二氯甲烷(18ml)中的甲苯磺酰氯(9.15g, 48mmol), 同时在氮气下剧烈搅拌。将该混合物加热到室温并再在氮气下搅拌 36 小时。在经无水 MgSO_4 干燥前用 1N HCl、水、5% NaHCO_3 溶液、水和盐水洗涤该有机层。蒸发全部溶剂得到白色固体, 使它通过过含有乙酸乙酯/己烷(1:4)的二氧化硅柱, 以除去过量的甲苯磺酰氯, 然后用乙酸乙酯/己烷(1:3)洗脱, 得到白色晶状的标题产物。将这些物质在乙酸乙酯/己烷中重结晶得到白色针状物(10.8g)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.77 (d, 2H)。MS m/z (电雾化) 386 $[\text{M} + 23]^+$ (100%), 320 (66)。在 Regis Technologies Inc. Perkle Covalent (R,R) β -GEM1 HPLC 柱中测定所述产物, 用流动相异丙醇/己烷和 10% 异丙醇梯度液 5 分钟, 然后 10-40% 异丙醇 25 分钟, 使用紫外线和 Laser Polarimetry 检测器。保留时间主要峰值: 22.2 分钟, >98% ee。

实施例-3C) S-[(1R)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐

将溶于无氧 1-甲基-2-吡咯烷酮(5ml)中的实施例-1C 的产物 2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(1g, 6.5mmol)加至经烘箱-干燥的、用 N_2 吹洗过

的圆底烧瓶中，再将系统冷却到 0℃。加入氢氧化钠(0.86g, 60%在矿物油中, 20.1mmol)，于 0℃下搅拌该混合物 15 分钟。用 10 分钟加入溶于无氧 1-甲基-2-吡咯烷酮(10ml)中的实施例-3B 产物(2*S*)-1-[(*N*-苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇甲苯磺酸盐(2.5g, 7mmol)的溶液。于 0℃15 分钟
5 后，将反应混合物在室温下搅拌 4.5 小时。再用 1N HCl 酸化该溶液至 pH 4，通过真空蒸发除去 1-甲基-2-吡咯烷酮。反相层析，用在 0.05% 三氟乙酸水溶液中的 20-40%乙腈洗脱，得到经冻干回收的标题化合物(0.57g)。¹H NMR (H₂O, 400MHz) δ 1.0 (d, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 5.0 (ABq, 2H), 7.3 (m, 5H)。
10 MS m/z (电雾化) 327 [M + H⁺] (100%), 238 (20), 224 (10)和 100 (25)。

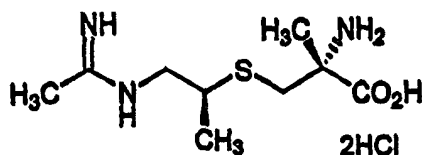
实施例-3D) *S*-[(1*R*)-2-氨基-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐

将实施例-3C 的产物 *S*-[(1*R*)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(0.5g, 1.14mmol)溶于 6N HCl 中并回流
15 1.5 小时。再将该混合物冷却到室温，用 EtOAc 萃取。真空浓缩水层得到标题产物(2*R*, 5*R*)-*S*-(1-氨基-2-丙基)-2-甲基-半胱氨酸盐酸盐(0.29g)，该产物无需进一步提纯而使用。¹H NMR (H₂O, 400MHz) δ 1.2 (m, 3H), 1.4 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), (有些源于旋转异构体形式的双峰)。MS m/z (电雾化): 193[M + H⁺] (61%),
20 176 (53), 142 (34), 134 (100)和 102 (10)。

将实施例-3D 的产物 *S*-[(1*R*)-2-氨基-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐(0.2g, 0.76mmol)溶解于 2ml H₂O 中，用 1N NaOH 将 pH 调节至 10.0，用 10 分钟分四批加入乙亚氨酸乙酯盐酸盐(0.38g, 3mmol)，如需要用 1N NaOH 将 pH 调节至 10.0。1 小时后，用 1N HCl
25 将 pH 调至 3。将该溶液装入水洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱中。用 H₂O 和 0.5N NH₄OH 洗涤该柱。合并碱性流分并真空浓缩至干。用 1N HCl 酸化残余物并浓缩得到实施例 3 的标题化合物(49mg)。¹H NMR (H₂O, 400MHz) δ 1.3-1.0 (m, 3H), 1.5 (m, 3H), 2.1-1.8 (m, 3H), 3.4-2.6

(m, 5H), 3.6 (m, 1H) (观察到旋转异构体)。MS m/z (电雾化): 234 [$M + H^+$] (100%), 176 (10)和 134 (10)。

实施例 4



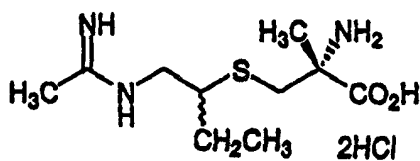
5

S-[(1*S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

此处所用步骤和方法与实施例 3 中的相同, 除用(*R*)-1-氨基-2-丙醇代替步骤实施例-3A 中的(*S*)-1-氨基-2-丙醇外, 得到所述目标物质
 10 *S*-[(1*S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-*L*-半胱氨酸盐酸盐。¹H NMR (H_2O , 400MHz) δ 3.6 (m, 1H), 3.4-2.6 (m, 5H), 2.1-1.8 (m, 3H), 1.5 (m, 3H)和 1.3-1.0 (m, 3H)。对 $C_9H_{19}N_3O_2S[M + H^+]$ 的 HRMS 计算值: 234.1276 的, 实测值 234.1286。

15

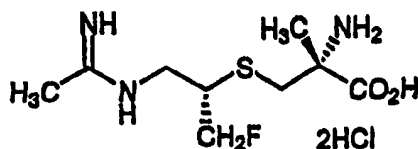
实施例 5



S-[(1*R/S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-乙基乙基]-2-甲基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

用于此合成的步骤和方法与实施例 3 的相同, 除用(*R/S*)-1-氨基-2-丁醇代替步骤实施例-3A 中的(*S*)-1-氨基-2-丙醇外。
 20

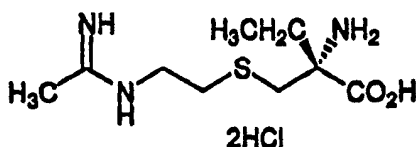
实施例 6



S-[(1*S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-(氟代甲基)乙基]-2-甲基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

- 5 在催化剂正 $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ 存在下, 用氟氢化钾(potassium hydrogen difluoride)处理 2-[(2*R*)-环氧乙烷基甲基]-1*H*-异吲哚-1,3-二酮 (G.Alexander 等.Tetrahedron Asymmetry, 7, 1641-8, 1996)的样品得到 2-[(2*R*)-3-氟-2-羟丙基]-1*H*-异吲哚-1,3-二酮。在该合成中所用的步骤和方法与实施例 3 的相同, 除用 2-[(2*R*)-3-氟-2-羟丙基]-1*H*-异吲哚-1,3-二酮代替步骤实施例-3B 中的(*S*)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇外, 制备标题产物。
- 10

实施例 7

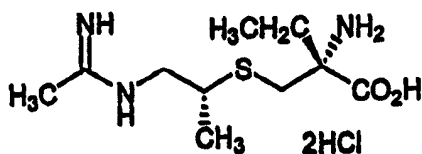


15

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-乙基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

- 用于本合成的步骤与方法与实施例 1 的步骤与方法相同, 除用三氟甲磺酸乙酯代替实施例-1B 中的甲基碘外。采用反相层析, 用水中 10-40%乙腈梯度液, 提纯标题产物(20%得率)。 ^1H NMR (D_2O) δ 0.83 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.36 (t, 2H)。对 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 234.1276 $[\text{M} + \text{H}^+]$, 实测值 234.1284。
- 20

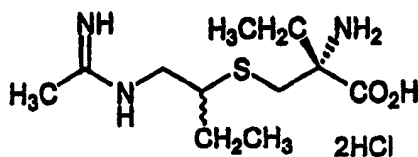
实施例 8



S-[(1*R*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-乙基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

- 5 在该合成中所用的步骤和方法与实施例 1 相同, 除用三氟甲磺酸乙酯代替实施例-1B 中的甲基碘外。这样制得的 2-乙基-*L*-半胱氨酸盐酸盐如实施例 3C-3E 的步骤和方法中所述处理得到标题化合物。

实施例 9

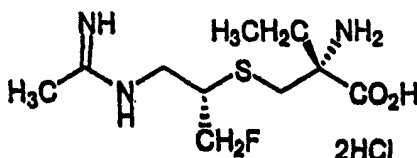


10

S-[(1*R/S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-乙基乙基]-2-乙基-*L*-半胱氨酸, 二盐酸盐

- 15 本合成所用的步骤和方法与实施例 5 所用的步骤和方法相同, 除用 2-乙基-*L*-半胱氨酸盐酸盐(在实施例 7 中制备)代替 2-甲基-*L*-半胱氨酸盐酸盐外, 得到标题化合物。

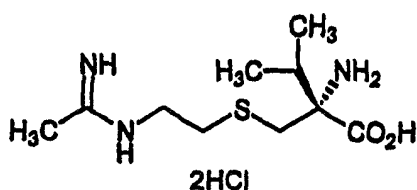
实施例 10



S-[(1*S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-氟代甲基乙基]-2-乙基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

本合成所用的步骤和方法与实施例 6 所用的步骤和方法相同, 除用(2*R*)-2-乙基半胱氨酸盐酸盐(在实施例 7 中制备)代替(2*R*)-2-甲基半胱氨酸盐酸盐外, 得到标题化合物。

实施例 11

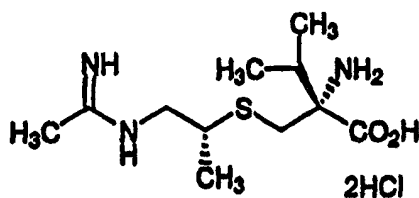


2-[[[2-(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]硫代]甲基]-D-缬氨酸, 二盐酸盐
实施例 11a) 三氟甲磺酸异丙基酯

在氮气下, 用乙醚(200ml)中的异丙基碘(16.54g, 98.5mmol)处理于乙醚(300ml)中搅拌的三氟甲磺酸银(25.25g, 98.3mmol)15 分钟。搅拌该混合物 10 分钟再过滤。减压蒸馏滤液。在大气压力下再蒸馏该蒸馏物以除去大部分乙醚, 留下无色液体状的标题三氟甲磺酸异丙基酯-二乙醚(84:16 重量比)的混合物(15.64g, 校正后 70%)。¹H NMR (CDCl₃O, 400MHz) δ 1.52 (d, 6H), 5.21 (七重峰, 1H)。

在此所用的步骤和方法与实施例 1 所用的相同, 除用三氟甲磺酸异丙基酯代替实施例-1B 中的甲基碘外。粗标题产物经反相层析提纯, 用在水中的 10-40%乙腈的梯度洗脱液洗脱。¹H NMR (H₂O, 400MHz) δ 0.94 (dd, 6H), 2.04 (七重峰, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.65, 2.80 (dm, 2H), 2.85, 3.10 (dd, 2H), 3.37 (t, 2H)。对 C₁₀H₂₂N₃O₂S 的 HRMS 计算值: 248.1433 [M + H⁺], 实测值 248.1450。

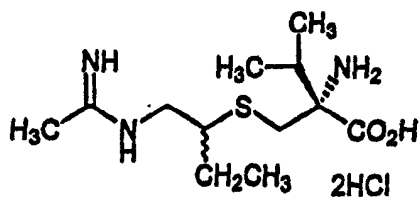
实施例 12



2-[[[(1R)-2-[(1-氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]硫代]甲基]-D-缬氨酸, 二盐酸盐

- 5 本合成所用的步骤和方法与实施例 3 所用的相同, 除用三氟甲磺酸异丙基酯(在实施例-11A 中制备)代替甲基碘外, 得到标题化合物。

实施例 13

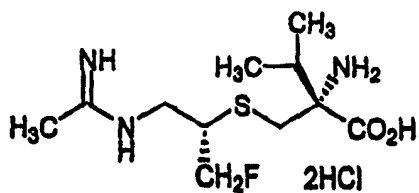


10

2-[[[(1R/S)-2-(1-氨基乙基)氨基]-1-乙基乙基]硫代]甲基]-D-缬氨酸, 二盐酸盐

- 15 本合成所用的步骤和方法与实施例 5 所用的那些相同, 除用 (2R)-2-三氟甲磺酸异丙基酯(于实施例-11A 中制备)代替甲基碘外, 得到标题化合物。

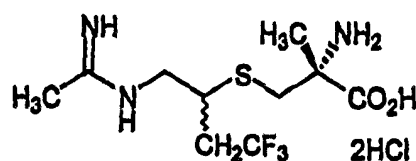
实施例 14



2-[[[(1*S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-氟代甲基乙基]硫代]甲基]-D-缬氨酸, 二盐酸盐

5 本合成所用的步骤和方法与实施例6所用的相同, 除用(2*R*)-2-三氟甲磺酸异丙基酯(于实施例-11A中制备)代替甲基碘外, 得到标题化合物。

实施例 15

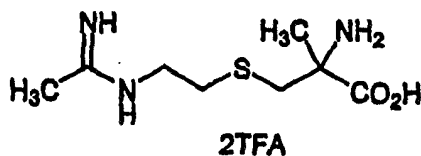


10 *S*-[(*R/S*)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-(三氟甲基)乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

用溴化 1,1,1-三氟乙基镁处理叔丁基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸酯得到(*R/S*)-1-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)]氨基-4,4,4-三氟-2-丁醇。用于本合成的步骤和方法与实施例3所列的那些相同, 除用(*R/S*)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-4,4,4-三氟-2-丁醇代替(*S*)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇外, 得到标题化合物。

15

实施例 16



20 *S*-[2-(1-亚氨基乙基氨基)乙基]-2-甲基-(D/L)-半胱氨酸, 双三氟乙酸盐

实施例-16A) *S*-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸, 甲酯

将 10g (50mmol) *S*-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸样品溶解于 400mL

甲醇中。将无水 HCl 鼓泡通过该冷却的溶液 30 分钟。在室温下搅拌过夜后，浓缩该溶液得到 12.7g 标题化合物。

5 实施例-16B) *N*-[(4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[[[(4-氯代苯基)亚甲基]氨基]乙基]-*L*-半胱氨酸，甲酯

将实施例-16A 的产物 *S*-(2-氨基乙基)-*L*-半胱氨酸甲酯的样品 12.7g (50mmol) 溶解于乙腈中。向该溶液中加入 12.2g (100mmol) 无水 MgSO_4 、14g (100mmol) 4-氯代苯甲醛和 100mmol 三乙胺。搅拌该混合物 12 小时，浓缩至小体积再用 500mL 乙酸乙酯稀释。连续用(0.1%) 10 NaHCO_3 、(2N) NaOH 和盐水溶液洗涤该有机溶液。该有机物经干燥(无水 MgSO_4)、过滤和浓缩得到 7.5g 标题化合物。 $[\text{M} + \text{H}^+] = 179$ 。

实施例-16C) *N*-[4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[[[(4-氯苯基)亚甲基]氨基]乙基]-2-甲基-*D/L*-半胱氨酸甲酯

15 于-78℃、氮气下，用 17mmol 双(三甲基甲硅烷基)氯化钠处理无水 THF 中的实施例-16B 的产物 *N*-[(4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[[[(4-氯代苯基)亚甲基]氨基]乙基]-*L*-半胱氨酸甲酯的样品(7.5g, 17mmol)，再用 2.4g (17mmol) 甲基碘处理。将该溶液在-78℃保持 4 小时，再边连续搅拌边加热到室温。真空蒸发其溶剂并加入盐水和乙酸乙酯。用 EtOAc 20 萃取水相三次，用 10% KHSO_4 、水和盐水洗涤合并的有机层，然后干燥(无水 MgSO_4)、过滤和蒸发得到标题化合物。

实施例-16D) *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-*D/L*-半胱氨酸，盐酸盐

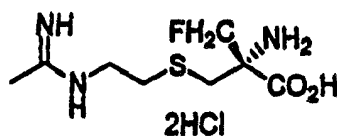
25 将实施例-16C 的产物 *N*-[4-氯苯基)亚甲基]-*S*-[2-[[[(4-氯苯基)亚甲基]氨基]乙基]-2-甲基-*D/L*-半胱氨酸甲酯的样品(4.37g, 10mmol)与 2N HCl 一起彻夜搅拌和加热(60℃)，再用乙酸乙酯洗涤该溶液三次。冻干该水溶液得到标题化合物。

将实施例-16D 的产物 *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-*D/L* 半胱氨酸二盐酸盐的样品(2.5g, 10mmol)溶解于 H_2O 中，用 1N NaOH 将 pH 调至 10。

将乙亚氨酸乙酯盐酸盐(1.24g, 10.0mmol)加入该反应混合物中。搅拌反应物 15-30 分钟, pH 提高到 10, 重复该过程三次。用 HCl 溶液降低 pH 至 4, 蒸发该溶液。经反相 HPLC 提纯残余物, 用含 0.05% 三氟乙酸的 H₂O 作为流动相, 得到实施例 16 的标题产物。M + H = 220。

5

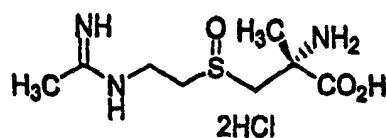
实施例 17



S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-氟代甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

10 用 HF-吡啶处理表溴醇得到二卤代醇, 用 K₂Cr₂O₇ 将其氧化得到 1-溴-3-氟代丙酮。在 NaOH 存在下, 用(1,1-甲基乙氧基)-N-(2-硫基(sulfanyl)乙基)甲酰胺处理该产物得到(1,1-二甲基乙氧基)-N-[2-(3-氟-2-氧代丙硫基)乙基]甲酰胺。在回流的乙醇中通过 NaCN 和(NH₄)₂CO₃ 将其环化成外消旋的乙内酰脲, 并用手性层析分离该对映体。用热
15 48% HBr 溶液处理 *S*-对映体, 得到 *S*-(2-氨基乙基)-2-氟代甲基-L-半胱氨酸二盐酸盐, 在碱的存在下, 通过用乙亚氨酸乙酯处理将其转化为标题化合物。

实施例 18



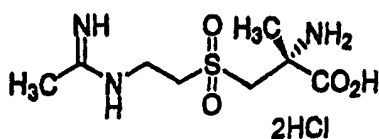
20

(2R)-2-氨基-3[[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]亚硫酰基]-2-甲基丙酸, 二盐酸盐

将 3ml 水中的 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸

酸, 二盐酸盐(实施例 1, 0.2g, 0.73mmol)溶液搅拌并冷却至 0℃, 以 0.3ml 为一份分批加入 3% H_2O_2 (0.8ml, 0.73mmol)的甲酸(0.4ml, 0.73mmol)溶液。移走冷浴, 将反应混合物于室温下搅拌 48 小时。真空浓缩该溶液、用水(10ml)稀释并再次浓缩得到粗品砒。该残余物经层析(C-18 反相。用含 0.05%三氟乙酸的 H_2O 的移动相)得到纯砒。用 1M HCl (10ml)处理该砒并真空浓缩得到 140mg 标题化合物的两种非对映体混合物, 为无色油状的 HCl 盐。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 1.5 (s, 2H), 1.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H)。对 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 236.1069 [$\text{M} + \text{H}^+$], 实测值 236.1024。

实施例 19



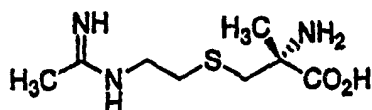
(2R)-2-氨基-3[[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]磺酰基]-2-甲基丙酸二盐酸盐

将在 2ml 水中的实施例 1 产物 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐(0.15g, 0.54mmol)溶液冷却至 0℃, 加入 3% H_2O_2 (1.6ml, 1.46mmol)的甲酸(0.8ml, 14.6mmol)溶液。移走冷浴, 将反应混合物于室温下搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液、用 10ml 水稀释并再次浓缩得到粗品亚砒。该残余物用 4ml 水稀释并用 2.5N NaOH 将 pH 调至 9。加入丙酮(5ml), 再加入 Boc_2O (0.2g), 在室温下搅拌该反应物 48 小时。用 1M HCl 调节该反应混合物到 pH 6, 再真空浓缩。层析(C-18 反相; 40-50%ACN: H_2O , 0.05% TFA)残余物得到纯 Boc 保护的原料。真空浓缩该流份, 残余物用 1N HCl (3ml)处理 1 小时。浓缩该溶液得到 30mg 无色油状的标题化合物。 ^1H NMR

(400 MHz, D₂O) δ 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.1 (s, 3H)和 1.5 (s, 3H)ppm。对 C₈H₁₈N₃O₄S 的 HRMS 计算值: 252.1018 [M + H⁺], 实测值 252.0992。

5

实施例 20

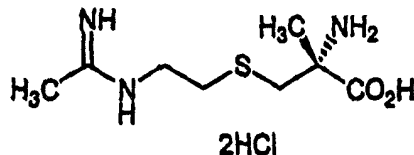


S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸

用水洗涤在玻璃层析柱(38X 560mm)中的 DOWEX 50WX4-200 (250g)直到洗脱液的 pH 为 6。将溶解于水中的实施例 1 的产物 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸二盐酸盐(6g)溶液放入所述柱中,用水洗至 pH 回到 6。再用 0.07M NH₄OH (流速约为 15ml/min)洗涤该柱,将碱性流分立即放入干冰/丙酮浴中。收集该流分并经冻干浓缩至干得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.1 (s, 3H)和 1.1 (s, 3H)。对 C₈H₁₇N₃O₂S+0.6H₂O 的分析计算值: C41.76, H7.97, N18.26; 实测值 C41.43, H7.47, N17.96, Cl 痕量。

15

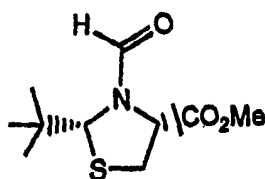
实施例 21



20

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

实施例-21A) (2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-羧酸甲酯



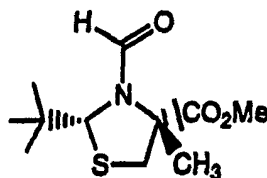
根据 J.Chem.Soc.Perkin Trans.1991 第 2291 页和 Tetrahedron 1993 第 2131 页所述制备标题物质。向装配有回流冷凝器、迪安-斯达克榻

5 分水器、塔顶搅拌器和热电偶的 2L RB 烧瓶中加入溶于 700ml 甲苯中的新戊醛(23.7g, 0.275mole)。开始搅拌并将 L-半胱氨酸甲酯盐酸盐(45g, 0.262mole)加入搅拌的溶液中。用几分钟向该批中加入三乙胺(29.2g, 0.288moles)流。对该反应混合物加热至回流，再除去水。将该批加热共 3 小时，冷却并过滤。用 250ml 新鲜甲苯洗涤所述盐的

10 滤饼，合并洗液。再加入甲酸(24.1g, 0.524moles)和固体甲酸钠(19.6g, 0.288 moles)，再将生成的悬浮液冷却至-5℃。向该混合物中小心加入乙酐(53.5g, 0.524moles)，保持该批的温度在 5℃以下。加入后，将反应物保持在室温，持续搅拌 18 小时，在此期间沉淀出产物。将粗产物过滤并再溶解于 400ml EtOAc 并过滤除去不溶性钠盐。再用

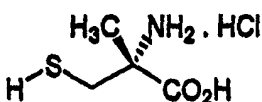
15 200ml 饱和碳酸氢钠溶液中和该有机溶液，最终的含水层的 pH 接近 7。分离该有机相用乙酸乙酯萃取该含水层。合并有机层并浓缩得到粗产物(60.2g)，为粘性油，它可慢慢结晶成白色固体。用含 4% 2-丙醇的环己烷洗涤该固体，得到 41.01g 纯度 > 99.5% 的标题产物，经 GC 确定得率为 67.8%。所需的标题产物顺式异构体占 98% 以上。

实施例-21B) (2*R*,4*R*)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲基-4-羧酸甲酯



5 将无水氯化锂(43.0g, 0.102moles)与 300ml 二甲氧基乙烷和 500ml THF 混合直至得到澄清溶液。在氮气氛围下加入实施例-21A 的产物 (50.0g, 0.216moles)的 THF 溶液并冷却至-65℃。加入用 45ml THF 稀释过的碘代甲烷(45.0g, 0.316moles), 接着加入 230ml 1.0M THF 双-三甲基三甲硅烷基氯化锂溶液。于-65℃下搅拌该反应物 10 小时。用
10 在 600ml 水中的 30g 乙酸令该批反应物猝灭。并用 500ml 乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠洗涤有机层并浓缩得到 51.22g (96%)浅棕色固体的标题化合物。

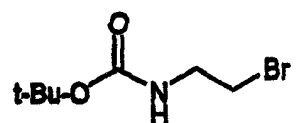
实施例-21C) (2*R*) 2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐



15

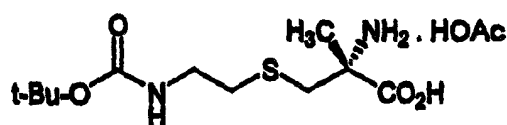
将实施例-21B 的产物的样品(20g, 83mmoles)置于装配有顶部搅拌器和回流冷凝器的圆底烧瓶中。向该固体中加入 100ml 浓盐酸。将该反应物缓慢加热至于 95℃7 天。再用 250ml 甲苯处理该反应物以除去非极性有机杂质。然后浓缩该水溶液。得到重 14g 的橙色树脂的粗标题产物。将该树脂在乙醚/二氯甲烷中研成粉并过滤得到 13g
20 淡棕色吸湿性粉末的标题物质。¹H NMR (D₂O) δ 4.70 (s, HDO 交换), 3.08 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.48 (s, 3H)。

实施例-21D) 2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-氨基]乙基溴



将 3 升乙酸乙酯置于装配有顶部搅拌器、热电偶和氮气入口的 5L 圆底烧瓶中，开始搅拌。在氮气覆盖下向其中加入二碳酸二叔丁基酯(545g, 2.50moles)和 2-溴代乙胺氢溴酸盐(553.7g, 2.70moles)。在冰浴中该反应物冷却至 5℃，用约半小时逐滴加入 N-甲基吗啉(273g, 2.70moles)。完成加入后，将该批反应物搅拌过夜并加热到室温。16 小时后，通过加入 1.5L 去离子水使其猝灭。用稀 HCl、碳酸氢钠溶液，接着用盐水洗涤有机层。除去干燥过的有机溶液的溶剂得到冻成浅黄色固体的油。所得标题产物的总量 496g (88%得率)、纯度约 96%。

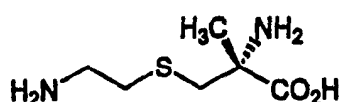
实施例-21E) S-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸乙酸盐



将 435g 甲醇装入装配有顶部搅拌器、热电偶的 3L 烧瓶中，并保存于 N₂ 氛围中。向该反应烧瓶中小心加入 150.0g (0.804moles) 的实施例-21C 的产物，同时搅拌至溶解。将通过溶解 154.7g 固体 KOH 于 840ml 脱气甲醇中制得的 KOH 溶液逐滴加入该反应溶液中，并保持温度为 20-30℃。将实施例-21C 的产物(180.2g, 0.804moles)溶解于 375mL 的甲醇中，再用 1 小时，于 10-12℃ 将该溶液逐滴加入冷反应混合物中。当该反应完成后，将该批反应物的 pH 值调节至 pH 5。再经 Celite 垫过滤该反应混合物，浓缩滤液得到 454g 褐色固体产物。用乙酸乙酯将该粗产物淤浆化得到灰白色固体 299g。该粗标题产物

固体无需提纯用于下一步骤。¹H NMR 作为乙酸酯(D₂O) δ 4.68 (s, D₂O 交换), 3.12 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

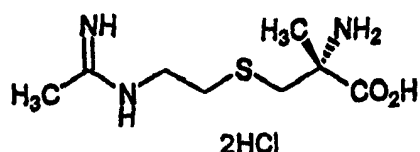
5 实施例-21F) *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸



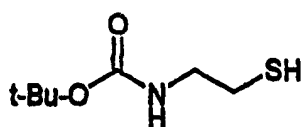
向装配有顶部搅拌器和氮气清扫装置的圆底烧瓶中加入 150ml 37%盐酸。开动搅拌器并将 150ml 水加入该容器，接着加入 173g 实施例-21E 的粗产物。搅拌该反应物两小时，浓缩该棕色澄清的溶液得到棕色浆状的粗品标题产物的二 HCl 盐(约 157g)。将其再溶解于 200ml 水中，用活性炭脱色。使该溶液通过 Dowex 树脂柱，再用氢氧化铵水溶液洗脱中性的标题产物，得到 64%、纯度约 94%的这种物质。¹H NMR (D₂O, 300MHz) δ 4.68 (s, D₂O 交换), 2.9 (m, 3H), 2.6 (m, 3H), 1.20 (s, 3H)。

15 在圆底烧瓶中，将 38g 结合有三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯树脂(Fluka)的聚合物悬浮于 160ml 乙醇中。将 40ml 乙醇中的实施例 21F 的氨基酸产物(7.5g)加入该搅拌的树脂浆中。将 6.5g (53mmoles)乙亚氨酸乙酯分批加入该反应物。在氮气下搅拌该反应物 16 小时。过滤该树脂并用 100ml 含 10ml 浓 HCl 的乙醇洗涤过滤器。浓缩合并的滤液得到 20 12g 浅棕色的粘性半固体的粗标题产物。得率约为 60-70%，标题产物纯度显示为 90%。用反相层析进一步提纯该标题产物。¹H NMR (D₂O) δ 4.74 (s, D₂O 交换) 3.37 (t, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

实施例 22



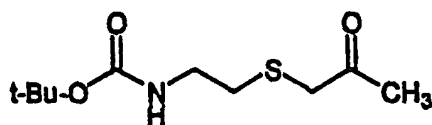
S-[2-[(1-氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐
实施例-22A) N-Boc-半胱胺



5

用氮气吹洗 3L 的 4-颈 RB 烧瓶 20 分钟, 再相继加入 2-氨基乙
硫醇盐酸盐(113.6g, 1mol)、二碳酸二-叔丁基酯(218.3g, 1mol)和 500ml
甲苯。用冰水浴冷却该混合物并用氮气吹扫 10 分钟。于 0-11℃用约
1.5 小时将氢氧化钠(2.5N, 880ml, 2.2mol)加入该搅拌的混合物中。完
10 成氢氧化物的加入后, 移走冷浴, 将生成的反应混合物加热至室温
并于室温下搅拌过夜。得到所述标题化合物的溶液。

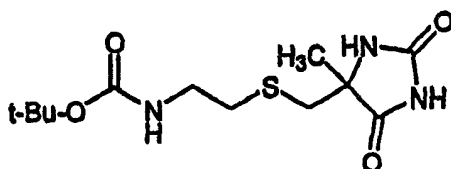
实施例-22B)



15

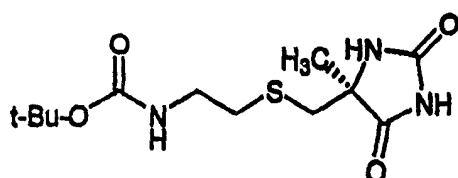
用冰-水浴冷却实施例-22A 的产物溶液。于 8-11℃用约 50 分钟
将氯代丙酮(101.8g, 1.1mol)样品加入剧烈搅拌的反应混合物。完成氯
代丙酮的加入后, 移去冷却浴, 将生成的反应混合物于室温下搅拌
过夜。分离甲苯层, 用水(250ml)洗涤并在旋转蒸发器中于 85℃室真
空浓缩、接着用高真空浓缩, 得到粗标题化合物(225.7g, 96.7%)。¹H
20 NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.95 (bs, 1H) 3.20 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 2.20 (s,
3H), 1.35 (s, 9H)。

实施例-22C) [2-[[[4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]硫代]乙基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

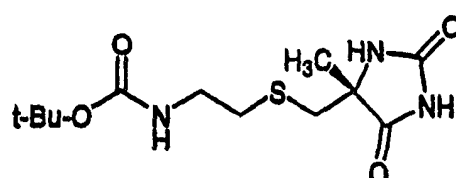


- 5 向装配有顶部搅拌器、热电偶和联着一个空烧杯的冷凝器和碱处理器(caustic trap)的 3L 4-颈 RB 烧瓶中依次加入实施例-22B 的产物 (70g, 0.3mol)、无水乙醇(80ml)、氰化钠(19.1g, 0.39mol)、碳酸铵(43.3g, 0.45mol)和水(720ml)。用塞子塞住第 4 个颈口。所生成的反应混合物于 67-68℃加热 6 小时。接着, 将几乎澄清的棕色溶液冷却至室温。
- 10 一旦冷却, 即开始形成固体并于室温下将该多相混合物搅拌过夜。再于-2 至 2℃, 用约 1 小时用 12%盐酸将反应混合物酸化到 pH 2。将该冷却的反应混合物于 pH 2 下再搅拌 30 分钟, 然后过滤。用蒸馏水(2 × 250ml)漂洗该烧瓶, 将每次漂洗液用来洗涤固体饼状物。该固体再用蒸馏水(2 × 250ml)洗涤, 再风干四天。用 200ml 甲苯研磨该
- 15 干燥固体半小时。过滤该浆状物。连续用甲苯(50ml)和 1: 4 的甲苯/己烷(100ml)漂洗该固体, 再于室温下风干过夜得到 83.1%得率的标题化合物, 熔点 134-136℃。¹H NMR (DMSO_{d6}, 400 MHz) δ 10.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (m, 0.9H), 6.48 (bs, 0.1H), 3.29 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (s, 3H);¹³C NMR
- 20 (DMSO_{d6}, 400 MHz), δ 178.1, 157.1, 156.1, 78.4, 63.7, 40.7, 39.4, 33.2, 28.9, 23.8。对 C₁₂H₂₁N₃O₄S 的分析计算值: C, 47.51, H, 6.98;N, 13.85;S, 10.57。实测值 C, 47.76, H, 6.88, N, 13.77;S, 10.75。

实施例-22D) R 和 S-[2-[[[4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]硫代]乙基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯



S 对映体



R 对映体

- 5 在 Chiralpark® AD 柱上将实施例-22C 的反应产物分离成它的 R 和 S 对映体, 用甲醇洗脱。先洗脱出 S 异构体, 接着洗脱出其 R 对映异构体。两种异构体用于后继转化反应。

S 对映异构体:

- 10 $[\alpha]$ 于 MeOH 中, $25^\circ\text{C} = +43.0$ (365nm)。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 1.49 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.9 (q, 2H, d), 3.20 (m, 2H)。IR: $\lambda\text{ cm}^{-1}=1772, 1709$ 。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (式量 = 303.38) 的分析计算值: C, 47.51, H, 6.98; N, 13.85。实测值: C, 47.39, H, 6.62, N, 13.83。M+H=304。

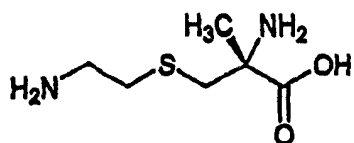
R 对映异构体:

- 15 $[\alpha]$ 于 MeOH 中, $25^\circ\text{C} = -46.3$ (365nm)。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.85 (q, 2H, d), 3.18 (m, 2H)。IR: $\lambda\text{ cm}^{-1}=1770, 1711$ 。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (式量 = 303.38) 的分析计算值: C, 47.51, H, 6.98; N, 13.85。实测值: C, 48.15, H, 7.04, N, 14.37。M+H=304。

20

实施例-22E) S-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸



酸水解方法:

向装配有蒸馏冷凝器的 500ml 三颈圆底烧杯中加入实施例-22D 的 R-异构体产物(45.8g, 150.9mmol), 并于室温下边搅拌边用 48%含水 HBr (160ml)分批处理。停止释放气体后, 用加热罩加热该混合物直到烧瓶温度达到 126℃, 这时挥发性叔丁基溴(沸点 72-74℃)及其后的小量含水 HBr (约 15ml)被蒸馏出。用回流冷凝器代替蒸馏冷凝器, 将该混合物回流加热 30 小时。浓缩该溶液, 将残余物溶解于水 (250ml)中并装入 Dowex® 50WX4-200 离子交换树脂(8.5 × 11cm)中, 用水(2L), 再用稀释的氢氧化胺水溶液(30mL 28-30%氢氧化铵用水稀释到 1000mL, 3L)洗脱。合并、浓缩含所需产物的流分, 并于 75-80℃下真空干燥 2 小时, 得到呈白色固体的 22.1g (82%)的标题产物, S-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸。质子和 C-13NMR 光谱与标题化合物一致。熔点 157℃。¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ 1.19 (3H, s), 2.53 (1H, d, J=13.6Hz), 2.57-2.72 (2H, m), 2.92 (1H, d, J=13.6Hz), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 24.7, 31.3, 38.9, 40.9, 59.6, 180.7。

对 C₆H₁₄N₂O₂S + 0.1H₂O 的分析计算值: C, 40.02, H, 7.95; N, 15.56; S, 17.81。实测值 C, 39.93; H, 7.98; N, 15.38; S, 17.70。

碱水解方法:

向装配有搅拌器的不锈钢高压釜中加入 24.2g (0.08moles)实施例-22D 的 R-异构体产物。用氮气吹扫该装置后, 加入 128g (0.32moles) 10%苛性碱形成溶液。将该高压釜密封并加热到 120℃保持 30 小时。冷却到室温后, 将高压釜排空得到 142ml (151g)标题化合物的钠盐水溶液。¹H NMR: (样品经 HCl 酸化并用 D₂O 稀释, 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.90 (d, 1H, J=14.8Hz), 3.06 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.14 (d, 1H, J=14.8Hz); ¹³C NMR (样品经 HCl 酸化并用 D₂O 稀释, 100 MHz) δ 172.9, 60.8, 39.1, 39.0, 30.4, 22.2。MS (MS/CI-LC) M+1

179。

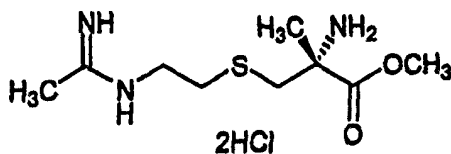
室温下(约 20℃), 在 25ml 单颈圆底烧瓶中, 将 DBU (218 L; 1.46 mmol)和乙亚氨酸乙酯盐酸盐(171mg;1.34mmol)溶解于乙醇(6ml)中。

将实施例-22E 的标题产物(200mg;1.12mmol)一次性加入该溶液中。

- 5 搅拌该混合物直到实施例-22E 的标题产物消耗完(1-2 小时)。用冰浴冷却该混合物, 再用 6M HCl (830L)处理。¹HNMR 分析表明化学得率为 95%摩尔或更高。蒸发其溶剂, 用反相或离子交换层析提纯实施例-22 的标题产物。

- 10 将 210g 溶液(含约 20g 碱水解反应产物的实施例-22E 的标题产物)置于 500ml 三颈圆底烧瓶中。该装置装配有机械搅拌器、迪安-斯达克榻(Dean-Stark)装置(20ml 带活塞)、冷凝器和温度控制器。从该混合物中蒸馏出水(140m)。向容器中加入 1-丁醇(150ml), 再将残余水(37ml)共沸蒸馏。通过蒸馏除去另外的 1-丁醇(13ml)直到容器温度达到 117℃。将该丁醇浆状物冷却到室温并经硅藻土垫(pad of celite)
- 15 过滤。用 1-丁醇(2 × 20ml)洗涤该盐。室温下, 在 500ml 三颈圆底烧瓶中将 DBU (21.8L; 146mmol)和乙亚氨酸乙酯盐酸盐(17.1mg;134mmol)溶解于 1-丁醇(40mL)中。该装置装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度探头。在保持容器温度低于 25℃的情况下, 将实施例-22E 的标题产物/1-丁醇溶液置于加料漏斗中并加入到乙亚氨酸乙酯/DBU 溶液中。
- 20 搅拌该混合物直到初始原料消耗完(2-3 小时)。将浓 HCl (94ml)和水(100ml)溶液放入 1L 三颈圆底烧瓶中并冷却到 0℃。该装置装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度探头。将反应混合物置于加料漏斗中。在保持容器温度低于 25℃的情况下, 将该反应混合物加入 HCl 水溶液中。将乙酸乙酯(100ml)加入该溶液中, 并分离各层。含水层用乙酸乙酯(100ml)洗一次以上, ¹HNMR 分析表明化学得率为 95%摩尔或更高。用反相或离子交换层析提纯实施例-22 的标题产物。¹HNMR (400 MHz, D₂O)1.49 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.91 (1H, d), 3.17 (1H, d), 3.35 (2H, t)。
- 25

实施例 23



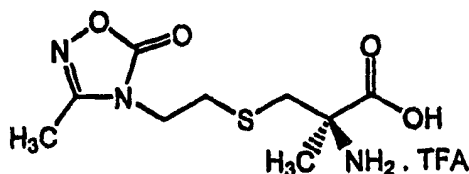
5 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸甲酯, 二盐
酸盐

将溶解于无水甲醇(40ml)的实施例 22 的产物(1.0g, 3.42mmol)加入到装配有磁力搅拌器和热电偶的 500ml 三颈圆底烧瓶中。该反应在氮气下被冷却到 0℃。将 HCl 气体鼓泡通入反应液 1 分钟。将反应混合物加热到室温并持续搅拌过夜。从反应混合物中取出样品并浓
10 缩。NMR 和质谱分析表示出初始原料和产物。汽提溶剂, 将油状残余物再溶于无水甲醇(40ml)中, 冷却到 0℃, 并再次将 HCl 气体鼓泡通过溶液 1 分钟。将该反应混合物加热到室温并搅拌过夜。从反应混合物中取出样品并浓缩。NMR 和质谱分析表示出初始原料和产物。汽提溶剂, 将油状残余物再溶于无水甲醇(40ml)中, 冷却到 0℃, 并
15 再次将 HCl 气体鼓泡通过溶液 1 分钟。将该反应混合物加热到室温并搅拌过夜。从反应混合物中取出样品并浓缩。NMR 和质谱分析仅表示出所需的标题产物。浓缩反应混合物得到得率为 97%的 1.01g 浅黄色油。在乙腈(50ml)中搅拌该反应混合物 3 小时, 回收到白色细粉状的标题产物 484mg。质谱分析: (ZMD Waters Micromass, 电雾化),
20 M + H 在 234.2

^1H NMR: (400 MHz, D_2O) δ 1.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.97 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 18.58, 21.69, 30.79, 37.79, 41.58, 54.24, 60.75, 165.41, 171.35。

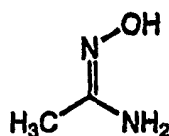
对 $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + 2\text{HCl} + 0.3\text{H}_2\text{O}$ (311.66)的分析计算值: C34.68, H, 6.98, N13.48, Cl22.75, S10.29。实测值: C34.51, H6.99, N13.75, Cl 22.75, S
25 10.43。

实施例 24



2-甲基-S-[2-(3-甲基-5-氧代-1,2,4-噁二唑-4(5H)-基)乙基]-L-半胱氨酸, 单三氟乙酸盐

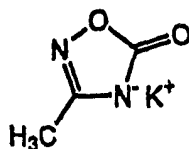
5 实施例-24A) *N*'-羟基乙基亚胺基酰胺(ethanimidamide)



10 向 3L 圆底烧瓶中加入乙醇(1.2L)中的羟胺盐酸盐(138.98g, 2.0mol), 再缓慢加入乙醇钠(136.1g, 2.0mol)。保持其温度为 25-30℃。再于室温下搅拌反应物 30 分钟。过滤出沉淀的 NaCl 并用乙醇(100ml)洗涤。将丙腈(112.75g, 2.75mol)和滤液中的羟胺游离碱加入 3L 烧瓶中。然后将该混合物回流过夜。冷却后, 小心地真空除去溶剂至其原体积的 50%。将反应物置于冰浴中一小时, 形成结晶, 并滤出。再次小心地将滤液浓缩至其原体积的 50%。将反应物放在冰中, 再次过滤分离生成的结晶得到 52g (35%)的标题产物。

15

实施例-24B) 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮钾

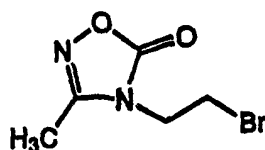


向 25ml 圆底烧瓶中加入实施例-24A 的产物(1g, 0.013mol)、叔丁醇钾(1.59g, 0.013mol)和碳酸二乙酯(8.18ml, 0.067mol)。回流加热

该反应物 5 小时。除去溶剂，用二氯甲烷和乙醚研磨所生成的固体。在高真空中干燥该固体标题产物得到 1.57g (87%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 1.69 (bs, 3H)。¹³C NMR (d₆-DMSO, 99 MHz) δ 13.26, 166.54, 173.99。

5

实施例-24C) 3-甲基-1-(1-溴代乙基)-2,4-噁二唑啉-5-酮



向 250ml 圆底烧瓶中加入实施例-24B 的标题产物、DMF(100ml) 中的 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮钾(10.13g, 0.0734mol)。向浆状物中
10 加入 1,2-二溴乙烷(31.54mL, 0.366mol)。在 130℃ 下在油浴中加热反
应物 2 小时。移走油浴，反应物冷却后，加入水(200ml)和乙酸乙酯
(50ml)。收集有机物用 3 × 100ml 盐水洗涤。有机物经 MgSO₄ 干燥再
真空浓缩得到 9.1g (60%)标题化合物。

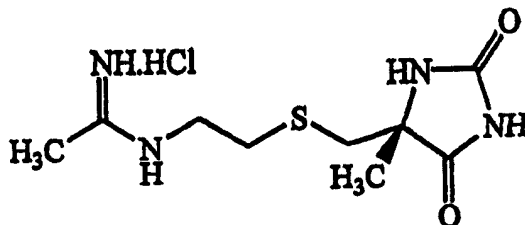
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.21 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.91 (t, 2H)。

15

通过鼓泡通入氮气 5 分钟，使在 100 ml 圆底烧瓶中的 75ml 甲
醇脱氧。向 50 ml 该甲醇中加入 NaOH (1.6g, 0.040mol)。在 NaOH 完
全溶解后，于 45℃ 油浴下搅拌该悬浮液 30 分钟。将生成的溶液冷却
至室温，加入 10ml 脱氧的甲醇中的 α-甲基半胱氨酸(1.72g, 0.010
mol)。室温下搅拌该反应物 45 分钟。向该反应物中加入 10ml 脱氧的
20 甲醇中的实施例-24C 的产物(2.07g, 0.010mol)。搅拌过夜后经质谱分
析表明反应完成。用水(100ml)稀释该反应混合物再用反相层析提纯
得到 3.0g (93%)实施例 24 的标题产物，为其三氟乙酸盐。M.S.M+H⁺
(262.0)、M + Na⁺ (282.0)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.39 (s, 3H),
2.23 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.72 (t, 2H)。

25

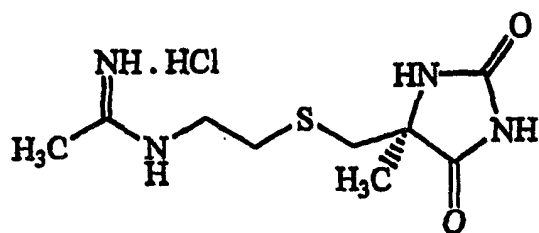
实施例 25



[2-[[[(4R)-4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基]甲基]硫代]乙基](1-N-亚氨基乙基)胺

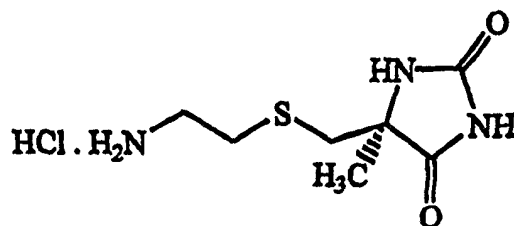
- 5 将实施例-22D 的产物[2-[[[(4R)-4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基]甲基]硫代]乙基]氨基甲酸,1,1-二甲基乙酯异构体(2.05g, 6.5mmol)溶解于 25ml 4.0N HCl 的二噁烷溶液中并搅拌 10 分钟。加入 2N HCl (5ml)后,再搅拌反应物 2 小时。减压浓缩反应混合物得到 1.68g 红棕色粘合固体。将该原料溶于 25ml 去离子水中用 2N NaOH 调节 pH 至 8.4。再
- 10 在维持 pH 为 8.4 的情况下加入乙亚氨酸乙酯盐酸盐(2.39g, 0.019mol)。在 pH 8.4 时,于室温下搅拌该反应混合物一小时。通过加入适量的 1N HCl 将反应混合物的 pH 调至 3.5,并再搅拌 16 小时。于旋转蒸发器中浓缩该反应混合物得到粗产物,用 Gilson 制备性 HPLC 提纯得到得率为 70%的白色吸湿性固体的所需产物。
- 15 Mass $M^{+1}=245$. 于 25°C 水中 $[\alpha] = -37.6$ (365nm)。
对 $C_9H_{16}N_4O_2S + 1.0 HCl + 1.3 H_2O$ (式量 = 304.20)的计算分析值: C 35.54, H 6.49, N 18.42, Cl 11.65, S 10.54。实测值: C 35.83, H 6.08, N 18.55, Cl 11.19, S 10.63。

实施例 26



[2-[[[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基]甲基]硫代]乙基](1-N-亚氨基乙基)胺盐酸盐

- 5 实施例-26A) (5S)-5-[[[(2-氨基乙基)硫代]甲基]-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮, 一盐酸盐



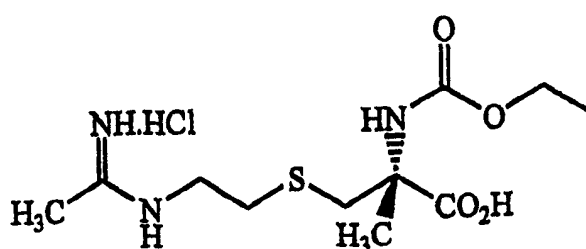
10 经用 66% 甲苯中的乙酸乙酯、Biotage Flash 75 硅胶的层析提纯实施例-22D 的产物[2-[[[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基]甲基]硫代]乙基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙酯异构体(2.05g, 6.5mmol)。将该原料的样品(5.9g, 16.5mmol, 25℃ MeOH 中 $[\alpha] = +45.7, 365\text{nm}$)溶解于 165ml THF 并用 4.125ml 4.0N HCl 的二噁烷溶液处理。将该反应物于室温下搅拌两小时并用 TLC 监测。经用反相介质(YMC-ODS-AQ)的层析提纯游离胺产物得到 4.8g 标题化合物。

- 15 用 10% NaOH 溶液调节实施例-26A 的产物的 3.5g (17.2mmol) 样品的 pH 至 9-10。通过加入 10% NaOH 调节 pH 至 9 的同时, 向该溶液中加入 4.26g 乙亚氨酸乙酯盐酸盐。于 pH 9 下搅拌 2 小时后, 加入适量 0.1N HCl 将 pH 调至 7.5。在加入 0.1N HCl 进一步将 pH 调至 4.5 之前再搅拌该溶液 2 小时。在该溶液搅拌 10 小时后, 减压(11mbar)

并于 47℃ 水浴中除去水。该粗标题产物经用反相介质(YMC-ODS-AQ)的层析得到的 156mg 标题物质。25℃ 水中 $[\alpha] = +54.8$ (365nm)。

对 $C_9H_{16}N_4O_2S + 1.0 HCl + 0.85 H_2O$ (式量 = 296.09) 的计算分析值: C 36.51, H 6.37, N 18.92, Cl 11.97, S 10.83。实测值: C 36.69, H 6.32, N 18.85, Cl 11.46, S 11.12。

实施例 27

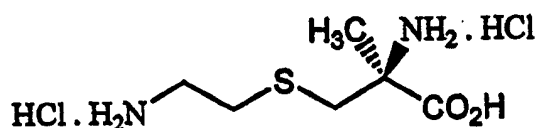


10 N-(乙氧基羰基)-S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 一盐酸盐

将实施例 1 的产物的样品(3.22g, 0.01mol)溶于 50ml 去离子水中, 向其中加入 K_2CO_3 (2.76g), 接着加入氯代甲酸乙酯(1.08g, 0.01mol)。于 25℃ 搅拌该反应混合物 1 小时并于旋转蒸发器中浓缩得到白色固体。用 HPLC 提纯该固体得到所需产物。

15 Mass $M^{+1}=292$

实施例 28



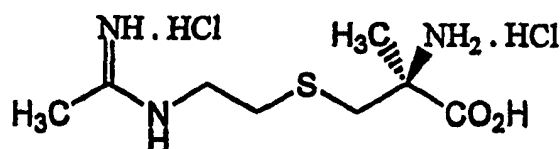
20 S-(2-氨基乙基)-2-甲基-D-半胱氨酸二盐酸盐

将实施例-22D 的 [2-[[[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]硫代]乙基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙酯产物的样品(1.025g, 3.25mmol)溶解于

35ml 浓 HCl 中，并在回流温度下搅拌 46 小时。减压浓缩该反应物得到 900mg 红棕色粘合固体。用反相 HPLC 提纯该粗产物得到纯 *S*-(2-氨基乙基)-2-甲基-D-半胱氨酸二盐酸盐(800mg, 98%得率)。Mass $M^{+1}=179$ 。于 25℃ 水中 $[\alpha] = -85.6$ (365nm)。

- 5 对 $C_6H_{14}N_2O_2S + 2 HCl + 1 H_2O + 1.6 NH_4Cl$ (式量 = 356.39; 精确质量 178.07) 的计算分析值: C 20.22, H 7.35, N 14.15, Cl 35.81, S 9.00。实测值: C 20.09, H 6.95, N 14.55, Cl 36.15, S 9.56。

实施例 29



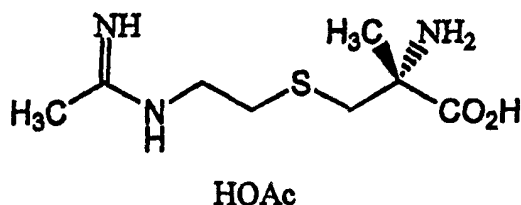
10

[2-(1-亚氨基乙基氨基)乙基]-2-甲基-D-半胱氨酸盐酸盐

- 将实施例 28 的产物的样品(1.25g, 0.005mol)溶于 20ml 去离子水中并用 0.1N NaOH 将 pH 调节至 8.5-9。将 pH 维持在 8.5，再将乙亚氨酸乙酯酯盐酸盐(2.39, 0.019mol)加入搅拌的反应物中。在 25℃ 和 pH 8.5 时搅拌该反应物 2 小时。加入适量的 0.1N HCl 将反应混合物的 pH 调至 4.0。再用旋转蒸发器将该反应混合物浓缩，粗产物残余物经用 YMC AQ 柱的 Gilson HPLC 系统提纯，用 1.1% AcOH/CH₃CN/H₂O 洗脱，得到定量得率的所需产物。Mass $M^{+1}=220$ 。25℃ 水中 $[\alpha] = -134.5$ (365nm)。

- 20 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 1.2HCl + 2H_2O$ (式量 299.09; 精确质量 219.10) 的计算分析值: C 32.13, H 7.48, N 14.05, Cl 14.22, S 10.72。实测值: C 32.39, H 7.26, N 14.05, Cl 14.33, S 10.42。

实施例 30

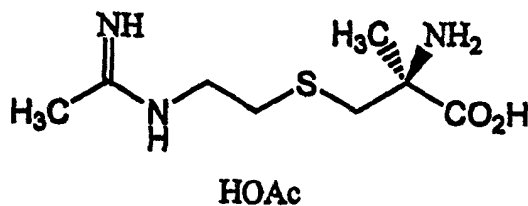


S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 乙酸盐

将 Bio-Rad AG 1 × 8 树脂(300g, 960meqv.), 200-400 目所述乙酸盐形式在 HPLC 级水中淤浆化并装入 8cm 直径的柱中。在将溶解于 10ml 水中的 37g (116mmol) 实施例 1 的产物装入该柱之前, 将水排至柱顶。用 1L 水洗脱该物质。减压除水后, 前 200 ml 部分不含产物, 但随后的 500ml 得到 30g 白色玻璃状固体的所需标题产物。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + CH_3COOH + 1.3 H_2O$ 的计算分析值: C 39.67, H 7.86, N 13.88。实测值: C 39.96, H 7.87, N 13.69。

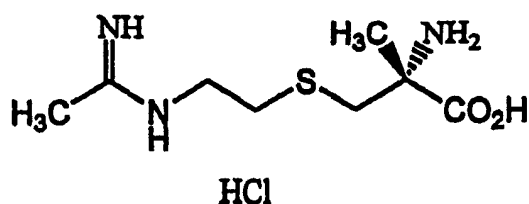
实施例 31



S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-D-半胱氨酸, 乙酸盐

用实施例 30 的方法, 将作为其一盐酸盐的实施例 29 的产物样品(101mg, 0.33mmol)转化为标题一乙酸盐。对 $C_8H_{17}N_3O_2S \cdot CH_3COOH + 0.05 HCl + 2.2 H_2O$ 的计算分析的计算分析值: C 37.41, H 8.01, N 13.2, Cl 0.56。实测值: C 37.30, H 7.92, N 13.17, Cl 0.41。

实施例 32



S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 一盐酸盐

5 采用实施例 28 所述条件, 使实施例 1 的产物通过反相柱制备该物质。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 1.05 HCl + 0.8 H_2O$ 的计算分析值: C 35.35, H 7.36, N 15.44, Cl 13.65。实测值: C 35.33, H 7.28, N 15.45, Cl 3.68。

实施例 33

10 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 D-半乳糖醛酸盐

将 D-半乳糖醛酸一水合物(0.21g, 0.001mole)加入搅拌的 10ml 0.001M 实施例 30 的乙酸盐产物的溶液中。在搅拌 2 小时后, 真空浓缩该溶液。将标题半乳糖醛酸盐溶解于 10ml 水中并冻干。

15

实施例 34

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-D-半胱氨酸的琥珀酸盐

通过实施例 33 的方法, 由琥珀酸和实施例 31 的产物制备标题物质。

20 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + C_4H_6O_4 + 1.5 H_2O$ 的计算分析值: C 39.55, H 7.19, N 11.53。实测值: C 39.24, H 6.04, N 11.41。

实施例 35

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的琥珀酸盐

通过实施例 33 的方法, 由琥珀酸和实施例 30 的产物制备标题物质。

- 5 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + C_4H_6O_4 + 1.1 H_2O$ 的计算分析值: C 39.99, H 7.40, N 12.33。实测值: C 40.35, H 7.11, N 11.76。

实施例 36

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的乙醇胺盐

- 10 通过实施例 33 的方法, 由乙醇胺和实施例 30 的产物制备标题物质。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + C_2H_7NO + 2 HCl + 1.3 H_2O$ 的计算分析值: C 31.73, H 7.67, N 14.80, Cl 18.73。实测值: C 31.41, H 7.60, N 15.00, Cl 19.12。

- 15 实施例 37

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的乙二胺盐

通过实施例 33 的方法, 由乙二胺和实施例 30 的产物制备标题物质。

- 20 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 2HCl + C_2H_8N_2 + 1.2 H_2O$ 的计算分析值: C 32.12, H 7.92, N 18.73, Cl 18.96。实测值: C 31.90, H 9.19, N 18.08, Cl 19.11。

实施例 38

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 DL-天冬氨酸盐

- 25 通过实施例 33 的方法, 由 DL-天冬氨酸和实施例 30 的产物制备标题物质。

对 $C_{12}H_{24}N_4O_6S + 1.8 H_2O + 0.4 HOAc$ (式量 = 408.86) 的计算分析值: C 37.60, H 7.20, N 13.70。实测值: C 37.59, H 7.66, N 13.73。

实施例 39

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 D-谷氨酸盐

通过实施例 33 的方法, 由 D-谷氨酸和实施例 30 的产物制备标题物质。

- 5 对 $C_{13}H_{26}N_4O_6S + 1.8 H_2O + 0.3 HOAc$ (式量 = 416.88) 的计算分析值: C 39.18, H 7.45, N 13.44。实测值: C 39.47, H 7.52, N 13.29。

实施例 40

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的柠檬酸盐

- 10 通过实施例 33 的方法, 由柠檬酸和实施例 30 的产物制备标题物质。

对 $C_{14}H_{25}N_3O_9S + 0.5 H_2O + 0.1 HOAc + 0.15 EtOH$ (式量 = 433.36) 的计算分析值: C 40.19, H 6.35, N 9.70。实测值: C 40.32, H 5.74, N 9.58。

15 实施例 41

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 DOWEX 50WX4-400 离子交换树脂盐

- 20 用去离子水(所有用于本实验的水都是去离子水)洗涤 DOWEX® 50WX4-400 (3g, 1.6meq/ml, 4.8meq/g)直至洗液的 pH 为 6。在室温下干燥该树脂 1 小时。将 30ml 水中的实施例 30 的产物(0.6g)加入 DOWEX 树脂(0.2g)。于室温下, 用 ORBIT™ 震动器将该悬浮液震动 3 小时。再汽提至干。用每次浓缩反应混合物后加入的 30ml 新鲜水重复该程序三次。于室温下将该浆状物与最后部分的新鲜水一起震动过夜。

- 25 反应物汽提至干后, 加入 15ml 水。过滤树脂并另用 15ml 水洗涤三次。浓缩滤液(加入几滴乙酸)并真空干燥, 得到 0.4g 由 1H NMR (D_2O)确证的原料 SC-84250。于室温下在实验台上干燥已负载树脂 (loaded resin), 再真空干燥 1 小时, 得到 0.3g 负载树脂。该树脂的样

品和未反应的洗过的 DOWEX 50WX4-400 的样品经氮气燃烧分析：
未处理树脂的结果为 N 的百分比(%)为 0%；对已负载树脂的 N 的百分比(%)为 9.72%。

5

实施例 42

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的硫酸氢钾盐

通过实施例 33 的方法，由 0.001 mole 的 KHSO_4 和实施例 30 的产物制备标题物质。

对 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{KHSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ 的计算分析值：C 24.75, H 5.68, N 10.90,
10 S 16.00。实测值：C 24.54, H 5.66, N 10.73, S 16.38。

实施例 43

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的硫酸氢钾盐

通过实施例 33 的方法，由 0.001 mole 的 KHSO_4 和实施例 30 的
15 产物制备标题物质。

实施例 44

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的硫酸氢盐

向实施例 30 的产物的搅拌的 10ml 溶液中加入 2ml 0.505N
20 H_2SO_4 。搅拌 2 小时后，真空浓缩该溶液。使生成的盐溶解于 10ml 水中并冻干。

对 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + 0.5 \text{H}_2\text{SO}_4 + 1.5 \text{H}_2\text{O}$ 的计算分析值：C 32.58, H 7.23, N
14.75, S 16.42。实测值：C 32.53, H 7.17, N 14.23, S 16.28。

25

实施例 45

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的甘油酸盐

S-甘油酸可通过将其钙盐与其酸形式的 Dowex® 50W 树脂一起
搅拌 4 小时来制备。过滤该树脂并用 H_2O 洗涤。浓缩生成的滤液并
真空干燥。

对 $C_3H_6O_4$ 的计算分析值: C 31.31, H 6.13。实测值: C 31.29, H 6.19。

用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物与 0.001 mole 的 *S*-甘油酸一起开始制备 *S*-甘油酸盐。

5 对 $C_{11}H_{23}N_3O_6S + 1.5 H_2O$ 的计算分析值: C 37.49, H 7.44, N 11.92, S 9.10。实测值: C 37.49, H 7.31, N 11.73, S 9.22。

实施例 46

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的苹果酸盐

10 用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物与 0.001 mole 的苹果酸一起开始制备所述的苹果酸盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 1.33H_2O + C_4H_6O_5$ 的计算分析值: C 38.20, H 6.85, N 11.15。实测值: C 38.37, H 6.51, N 11.09。

实施例 47

15 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的半苹果酸盐

用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物与 0.0005 mole 的苹果酸一起开始制备所述的苹果酸盐。

20 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 1.75H_2O + 0.5C_4H_6O_5$ 的计算分析值: C 37.92, H 7.48, N 13.22。实测值: C 37.92, H 7.88, N 13.03。

实施例 48

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的磷酸二氢钾盐

用实施例 33 中所述的方法由实施例 30 的产物制备标题盐。

25 对 $C_8H_{17}N_3O_2S + KH_2PO_4 + 2.5H_2O + 0.66HOAc$ 的计算分析值: C 25.44, H 6.10, N 9.55。实测值: C 25.27, H 5.95, N 9.80。

实施例 49

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的磷酸二氢钠盐

用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + NaH_2PO_4 + 2H_2O + 0.3HOAc$ 的计算分析值: C 26.26, H 6.20, N 10.68。实测值: C 26.57, H 6.25, N 10.72。

实施例 50

- 5 S -[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基- L -半胱氨酸的磷酸二氢钙盐
用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + 2NaH_2PO_4 + 2H_2O$ 的计算分析值: C 19.40, H 5.09, N 8.48。实测值: C 19.34, H 5.10, N 8.56。

10

实施例 51

- S -[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基- L -半胱氨酸的磷酸钙盐
用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + Ca(H_2PO_4)_2 + 0.2HOAc$ 的计算分析值: C 19.96, H 4.35, N 8.31。实测值: C 20.14, H 5.73, N 8.80。

15

实施例 52

- S -[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基- L -半胱氨酸的磷酸氢钙盐
用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + CaHPO_4 + 2.2HCl + H_2O$ 的计算分析值: C 21.18, H 4.93, N 9.26。实测值: C 21.20, H 5.28, N 9.37。

20

实施例 53

- S -[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基- L -半胱氨酸的三代磷酸钙盐
(1.62:1)

25 用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

对 $C_8H_{17}N_3O_2S + Ca_3(PO_4)_2 + HOAc + 3H_2O$ 的计算分析值: C 14.37, H 2.77, N 5.03。实测值: C 14.13, H 3.01, N 4.71。

实施例 54

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的三代磷酸钙盐 (1:1)

用实施例 33 中所述的方法, 由实施例 30 的产物制备标题盐。

5 对 $C_8H_{17}N_3O_2S.Ca_3(PO_4)_2 + 2.2HCl + 2H_2O$ 的计算分析值: C 14.88, H 3.62, N 6.51。实测值: C 15.09, H 3.85, N 6.23。

实施例 55

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 Bio-Rex® 70 盐

10 用实施例 41 中所述的方法, 制备实施例 1 的产物的中性形式的 Bio-Rex® 70 盐。未处理树脂的结果的 N 的百分比(%)为 0%; 负载树脂的 N 的百分比(%)为 7.93%。

实施例 56

15 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 IPR (amberlite)-69 盐

除先用 1N HCl 处理该树脂, 使其转化为 H^+ 形式外, 用实施例 41 中所述的相同方法制备实施例 1 的产物的中性形式的 IPR-69 盐。该树脂为聚苯乙烯二乙烯基苯磺酸树脂, 即所述的 Dowex-50。它是 GMP 20 质量, 但除覆盖更宽的目尺寸。它比 Dowex 颜色更浅。在洗涤后和载荷所述化合物前, 将该树脂在 H_2O 中制成浆状并将升至顶部的细颗粒倾析出。从该反应中回收到 4.9g 盐。7.69% N (或 0.401g SC-84250/g 树脂)。

25

实施例 57

S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的 IPR (安伯来特)-69 盐

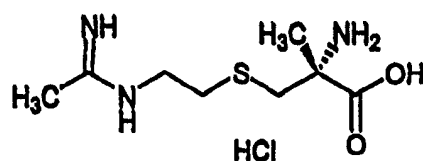
用实施例 41 中所述的相同方法及实施例 56 中所述的细粒的倾析制备实施例 1 的产物的中性形式的 IPR-64 盐。除它为 GMP 质量

外, 该树脂与 Bio-Rex 70 相同。仅有的不同是在摇动过夜后, 将该树脂再多摇两次, 并在其中进行汽提。从该反应中回收到 4.3g. 6.20% N (0.346g 化合物/g 树脂)。

5

实施例 58

由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的二盐酸盐盐制备一盐酸盐



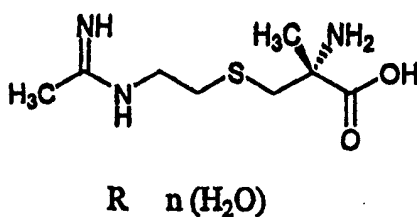
10

将约 120mg 的实施例 1 的产物溶解于 3ml DMF。加入 1ml 氧化丙烯并搅拌。产物会沉淀。用乙醚洗涤。使产物溶解于水中并冻干。表 1 显示了元素分析。

实施例 59

15

经 AgCl 沉淀制备 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐的一取代盐

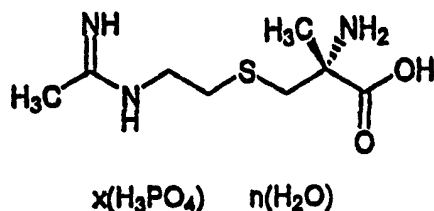


将实施例 58 的产物溶解于水中, 加入化学计量的银盐。过滤该固体。冻干剩余的溶液。表 2 显示了元素分析, 其中的 n 代表水的摩尔数。

20

实施例 60

经 AgCl 沉淀制备 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐的磷酸盐

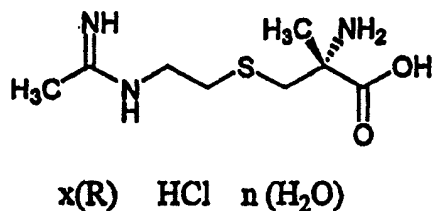


- 5 将实施例 1 的产物溶解于水中，每摩尔实施例 1 的产物加入 2 摩尔 Ag_3PO_4 ，并混合。滤出固体并冻干所生成的溶液。分析生成的物质，并用 H_3PO_4 调节磷酸盐的含量，表 3 表示元素的分析，其中的 x 代表磷酸的摩尔数。

10

实施例 61

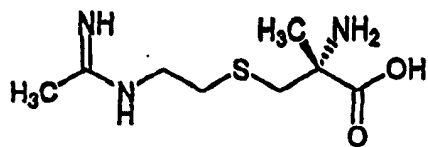
由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸一盐酸盐制备混合盐



- 15 将实施例 58 的产物溶解于水中。加入化学计量的试剂(R)，表 4 显示了元素分析，其中的 x 代表 R 的摩尔数。

实施例 62

由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸二盐酸盐制备混合盐



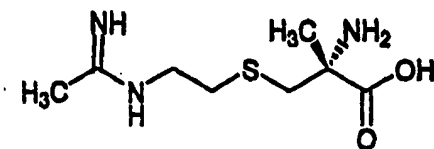
2HCl $n\text{H}_2\text{O}$

- 5 将实施例 1 的产物溶解于水中。加入碱直到 pH 为 6。表 5 显示了元素分析。

实施例 63

由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的二盐酸盐制备锌盐

10

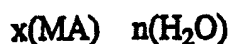
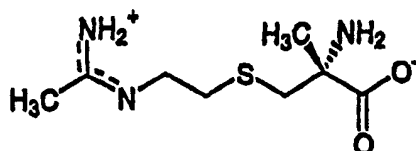


(ZnO) 2 (HCl)

将实施例 1 的产物溶解于水中。与过量氧化锌混合。过滤并冻干所生成的溶液。表 6 显示了元素分析。

实施例 64

由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的中性化合物制备混合盐。



- 5 将实施例 20 的产物的中性形式溶解于水中。与所需的试剂混合并冻干。表 7 显示了元素分析，其中的 x 代表 MA、金属阳离子和与去相反的阴离子的摩尔数。

实施例 65

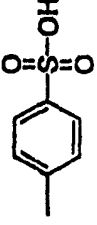
- 10 由 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸的中性化合物制备盐

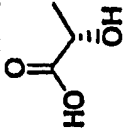
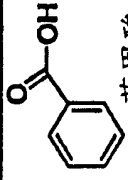
- 15 下表 8 列出由实施例 1 的产物通过本申请所述的各种方法之一制备的盐及其元素分析。表 8 说明这些盐的元素分析，其中的 D 代表具有式 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的 *S*-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸，A 代表所述酸和或抗衡离子源的经验式。

表 1

式	计算值				实测值			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
$C_2H_{17}N_3O_5S(HCl)(H_2O)$	35.10	7.36	15.35	12.95	35.06	7.53	14.90	13.07

表 2

酸(R)	式	计算值				实测值			
		C	H	N	S	C	H	N	S
$H_3C-S(=O)_2-OH$ 甲磺酸	$C_4H_{17}N_3O_5S$ (CH_4SO_3) (H_2O)	32.42	6.95	12.60	19.23	32.09	7.06	12.36	19.67
 甲苯磺酸	$C_8H_{17}N_3O_5S$ $C_7H_4O_3S$ (H_2O)	43.99	6.65	10.26	15.66	43.83	6.75	9.91	14.5

 乳酸	$C_2H_{17}N_3O_2S$ $C_3H_4O_3$ (H ₂ O)	40.36	7.70	12.83	9.79	40.79	7.84	12.6	9.68
HNO_3 硝酸	$C_2H_{17}N_3O_2S$ HNO_3 (H ₂ O)	31.99	6.71	18.66	10.67	32.32	5.79	18.32	-
 乙酸	$C_2H_{17}N_3O_2S$ $C_2H_4O_2$ 1.5(H ₂ O)	39.20	7.90	13.72	10.46	39.19	7.15	13.53	-
 苯甲酸	$C_2H_{17}N_3O_2S$ $C_7H_4O_2$ 1.5(H ₂ O)	48.90	7.11	11.40	8.70	48.93	7.45	11.74	-

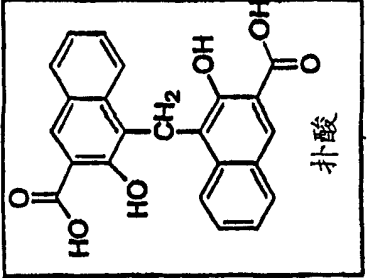
 扑酸	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$.5($C_{23}H_{16}O_6$) 1.5(H_2O)	53.17	6.41	9.54	7.28	53.65	6.38	9.92	6.92
---	---	-------	------	------	------	-------	------	------	------

表 3

式	计算值				实测值			
	C	H	N	P	C	H	N	P
$C_4H_{17}N_3O_2S(H_3PO_4) 1.5(H_2O)$	27.91	6.73	12.20	9.00	27.74	6.03	12.12	8.73
$C_4H_{17}N_3O_2S 2(H_3PO_4) 2(H_2O)$	21.29	6.03	9.31	13.73	20.89	5.64	9.3	13.67

表 4

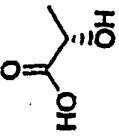
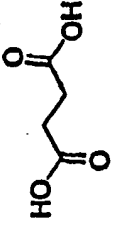
式		计算值				实测值			
(R)		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
<chem>CaCl2</chem>	$C_4H_{17}N_3O_2S$.5(CaCl ₂) 1.5(H ₂ O) (HCl)	28.41	6.26	12.42	20.96	28.42	6.3	12.26	19.6
 乳酸	$C_3H_7N_3O_2S$ $C_3H_6O_3$ HCl	38.2	6.99	12.15	10.25	38.32	7.16	12.23	10.81
 琥珀酸	$C_4H_{17}N_3O_2S$.5(C ₄ H ₆ O ₄) HCl .5(H ₂ O)	37.09	6.85	12.98	10.95	37.22	6.68	13.08	11.45

表 5

式	计算值						实测值					
	C	H	N	M	Cl	C	H	N	M	Cl		
$C_4H_{16}N_3O_2S$ Li 2(HCl) 2(H ₂ O)	28.75	6.64	12.57	2.08	21.22	28.05	6.58	12.34	2.14	21.59		
$C_4H_{16}N_3O_2S$ Na 2(HCl) 1.5(H ₂ O)	28.16	6.20	12.31	---	20.78	27.71	6.10	12.47	--	22.20		
$C_4H_{16}N_3O_2S$ K 2(HCl) 2(H ₂ O)	26.23	6.05	11.47	---	19.36	25.75	5.60	11.50	---	21.13		

表 6

式/对比	计算值						实测					
	C	H	N	Cl	Zn		C	H	N	Cl	Zn	
$C_4H_{17}N_3O_2S \cdot 2(HCl) \cdot ZnO$	25.72	5.13	11.25	18.98	17.50		25.98	4.52	11.57	20.54	17.13	

表 7

式	计算值						实测值					
	C	H	N				C	H				
$C_4H_{17}N_3O_2S$ (NaCl) 2 (H ₂ O)	30.62	6.75	13.39				30.93	6.39				13.27
$C_4H_{17}N_3O_2S$ 0.5 (CaCl ₂) 1.5(H ₂ O)	31.84	6.68	13.92				31.59	6.57				13.73

$C_4H_{17}N_3O_2S$ ($NaCH_3SO_3$) 2(H_2O)	28.95	6.48	11.25	28.91	6.06	10.99
---	-------	------	-------	-------	------	-------

表 8

酸/式	计算值				实测值			
	C	H	N		C	H	N	
L-酒石酸								
D *0.6A *0.75 H ₂ O	38.59	6.91	12.98		38.67	6.94	12.65	
D *1.0A *0.5 H ₂ O	38.09	6.39	11.10		38.04	6.43	11.38	
D *1.2A *2.0 H ₂ O	32.48	5.75	8.88		32.76	5.50	8.96	
D *1.1A *1.5 H ₂ O	34.37	5.93	9.70		34.51	5.81	9.69	
D-酒石酸								
D *0.5A *0.5 H ₂ O	39.59	6.98	13.85		39.27	7.09	13.34	
D *1.0A *1.0 H ₂ O	37.20	6.50	10.85		37.85	6.45	10.43	

(R)-(-)-扁桃酸 D *1.0A *2.5 H ₂ O	49.99	7.87	10.93			49.90	6.92	10.83		
	49.41	7.90	10.86			49.38	8.23	10.78		
(S)-(+)-扁桃酸 D *1.0A *2.75 H ₂ O										

柠檬酸 D *0.4A *0.8 H ₂ O	40.22	7.08	14.23			40.96	6.87	13.26		
	40.19	6.35	9.70			40.32	5.74	9.58		
粘酸 D *0.5A *2.0 H ₂ O	36.66	7.27	11.66	S		36.46	7.12	11.24	S	
	40.73	6.84	12.95			38.09	7.13	12.03		9.30
马来酸 D *0.5A *1.5 H ₂ O	39.46	7.29	13.81			39.64	6.98	13.01		
	38.24	7.34	14.08			38.03	7.37	13.89		

苯甲酸 D *1.1A *2.75 H ₂ O D *1.0A *1.5 H ₂ O D *2.4 A *1.4 H ₂ O	50.81	7.90	11.32			50.54	6.39	11.12		
	48.90	7.11	11.40			48.93	7.45	11.74		
	55.41	6.41	7.82			55.75	6.51	7.52		

甲磺酸 D *1.0A *1.25 HCl *0.8 H ₂ O D *2.0A *0.75 HCl *5.0 H ₂ O D *1.0A *1.0 H ₂ O D *1.0A- *2.0 H ₂ O *1.0 Na ⁺ D *1.0A *1.0 Me ₃ N ⁺ *1.75 H ₂ O	28.80	6.40	11.19	11.80	17.08	28.29	6.38	11.16	12.01	17.17
	23.10	6.74	8.08	5.11	18.50	23.03	6.58	8.16	5.18	18.58
	32.42	6.95	12.60		19.23	32.09	7.06	12.36		19.67
	28.95	6.48	11.25			28.91	6.06	10.99		
	37.17	8.52	13.34		15.72	37.45	7.92	12.81		14.95

Tosic 酸												
D *1.0A *1.5 H ₂ O	45.07	6.82	9.35	11.46	13.18	38.90	6.37	8.93	11.57	13.80		
D *2.2A *2.4 H ₂ O	46.36	6.55	6.93				6.01	6.65				
D *1.0A *1.5 HCl *1.0 H ₂ O	38.81	6.19	9.05	11.46	13.18	38.90	6.37	8.93	11.57	13.80		
D *1.0 *1.0 H ₂ O	43.99	6.65	10.26		15.66	43.83	6.75	9.91		14.50		
D *1.0A- *1.0 Me ₄ N+ *1.0 H ₂ O	47.28	7.94	11.61		13.29	47.39	7.90	10.40		12.91		
D *1.0 A *1.0A- *1.0 Me ₄ N+ *1.0 H ₂ O	47.83	6.79	8.58		14.73	47.95	7.25	8.49		14.77		
D *1.2 A *1.0 H ₂ O	42.74	6.18	9.84			42.94	5.83	9.34				
D *2.1 A *5.0 H ₂ O	38.57	6.22	6.55			38.87	5.75	6.50				

氢溴酸 D *1.1A *2.25 H ₂ O 0.3 HOAc	30.85	7.17	12.55	26.25		30.66	6.95	12.20	Br	
	32.01	6.04	14.00	26.62	10.68	31.51	6.33	13.82	25.71	10.16
乙磺酸 D *1.2A	35.45	6.94	11.96			35.58	6.98	11.53		
	31.27	6.80	8.97			31.85	6.62	8.45		
D-(+)-苹果酸 D *0.55A *0.4 H ₂ O	40.80	7.08	13.99			40.66	6.95	13.40		
1-金刚烷乙酸 D *0.91A *3.5 H ₂ O	53.11	9.53	9.88			53.44	8.85	10.00		
1-金刚烷羧酸 D *0.95A *3.25 H ₂ O	52.57	9.37	9.97			52.61	7.73	9.92		

黄安酸 D *1.0A *1.0 H ₂ O	39.20	4.57	12.70		11.63	38.80	3.94	12.35		11.84
1R-(-)-樟脑磺酸 D *1.0A *0.75 H ₂ O	46.04	7.51	8.95		13.66	46.12	7.44	8.72		13.66
1S-(+)-樟脑磺酸 D *1.0A *2.0 H ₂ O	46.48	7.48	9.03		13.79	46.41	7.85	8.74		14.13
2-茱基磺酸 D *1.0A *1.25 H ₂ O	46.19	7.18	9.50		14.51	45.96	8.54	7.33		14.91
1,5-萘二磺酸 D *1.0A *2.0 H ₂ O	39.86	5.25	7.35		17.92	39.65	4.25	7.33		18.77
D *0.6A *1.250 H ₂ O	40.54	5.90	10.13		17.01	40.03	4.60	10.14		17.44

1,2-乙二磺酸 D *0.5A *0.5 H ₂ O D *0.5A *1.5 HCl *1.0 H ₂ O D *1.0A *0.8 HCl *1.5 H ₂ O	33.42	6.54	12.99	19.83	33.01	6.29	12.75	18.96
	27.92	6.12	10.85	16.57	27.84	5.96	11.05	16.03
				13.75				13.76
	25.79	5.80	9.02	20.66	26.07	5.76	9.58	6.08
磺基乙酸 D *1.1A *1.1 H ₂ O								
	33.42	5.89	11.69	17.84	31.61	6.04	10.92	17.35
丙烷二磺酸 D *0.67A *1.0 HCl *1.25 H ₂ O D *0.3A *1.6 HCl *1.25 H ₂ O								
	28.96	6.28	10.12	8.54	18.08	6.32	10.10	18.12
	29.34	6.56	11.40	15.39	29.17	6.71	11.50	15.48
								14.51

L-(+)-乳酸 D *1.0A *1.0 H ₂ O	40.36	7.70	12.83		9.79	40.79	7.84	12.60		9.68
D *1.0A *1.0 H ₂ O *1.0 HCl	38.20	6.99	12.15	10.25		38.32	7.16	12.23	10.81	
硝酸										
D *1.0A *1.0 H ₂ O	31.99	6.71	18.66			32.32	5.79	18.32		
乙酸										
D *1.0 A *1.0 H ₂ O	39.20	7.90	13.72			39.19	7.15	13.53		
D *1.0 A *1.3 H ₂ O	39.67	7.86	13.88			39.96	7.87	13.69		
D *1.0 A * 0.05 HCl *2.2 H ₂ O (S-对映体)	37.41	8.01	13.20	0.56		37.30	7.92	13.17	0.41	
扑酸										
D *0.5 A *1.5 H ₂ O	53.17	6.41	9.54		7.28	53.65	6.38	9.92		6.92

磷酸	P				P			
	27.21	6.73	12.20	9.00	27.74	6.03	12.12	8.73
D *1.0 A *1.5 H ₂ O	27.21	6.73	12.20	9.00	27.74	6.03	12.12	8.73
D *2.0 A *2.0 H ₂ O	21.29	6.03	9.31	13.73	20.89	5.64	9.30	13.67
D *1.0 A- *2.5 H ₂ O *0.66 HOAc *1.0 K+	25.44	6.10	9.55		25.27	5.95	9.80	
D *1.0 A- *2.0 H ₂ O *0.33 HOAc *1.0 Na+	26.26	6.20	10.68		26.57	6.25	10.72	
D *2.0 A- *0.2H OAc *1.0Ca++	19.96	4.35	8.31		20.14	5.73	8.80	
D *1.0 A- * 2.2 HCl *1.0 H ₂ O *0.66HOAc *1.0 Ca++	21.18	4.93	9.26		21.20	5.28	9.37	
D *2.0 A- *3.0 H ₂ O *1.0 HOAc *2.0 Ca++	14.37	2.77	5.03		14.13	3.01	4.71	
D *2.0 A- * 2.2 HCl *2.0 H ₂ O *0.66HOAc *3.0 Ca++	14.88	3.62	6.51		15.09	3.85	6.23	

琥珀酸 D *0.5 A *0.5 H ₂ O * 1.0HCl	37.09	6.85	12.98	10.95		37.22	6.68	13.08	11.45	
	39.99	7.40	12.33			40.35	7.11	11.76		
	39.55	7.19	11.53			39.24	6.04	11.41		
氧化钠 D *1.0 A *2.0 H ₂ O	30.62	6.75	13.39			30.93	6.39	13.27		
氯化钙 D *0.5 A *1.5 H ₂ O	31.84	6.68	13.92			31.59	6.57	13.73		
	29.09	5.19	12.72			28.40	6.35	10.70		
D-a-半乳糖醛酸 D *1.0 A *1.75 H ₂ O	37.84	7.00	9.57			37.86	7.10	9.60		7.61

硫酸 D *1.0 A- *2.0 H ₂ O *1.0 K ⁺ D *0.5 A *1.5 H ₂ O D *1.0 A- *2.0 CN ₃ H ₆ *1.5 H ₂ O D *1.5 A- *0.0 CN ₃ H ₆ * *0.75 H ₂ O	24.75	5.68	10.90	16.00	24.54	5.66	10.73	16.38
	32.58	7.23	14.75	16.42	32.53	7.17	14.23	16.28
	25.97	6.97	27.25	13.86	26.12	6.44	27.32	13.31
	30.50	7.39	23.71	13.57	30.94	6.71	23.87	13.23
(S)-甘油酸 D *0.5 A *1.5 H ₂ O	37.49	7.44	11.92	9.10	37.49	7.31	11.73	9.22
L-(-)-苹果酸 D *1.0 A *1.33 H ₂ O D *0.5 A *1.75 H ₂ O	38.20	6.85	11.15		38.37	6.51	11.09	
	37.92	7.48	13.22		37.92	7.88	13.03	

L-抗坏血酸 D *1.0 A *2.2 H ₂ O	38.65	6.81	9.66			38.91	6.80	9.43		
3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐 D *1.0 A *2.5 H ₂ O	38.04	7.87	11.83			38.41	8.12	11.64		
L-磺基丙氨酸 D *0.5 A *2.3 H ₂ O	30.73	6.71	13.03			30.91	7.05	12.98		
(4S)-羟基-L-脯氨酸 D *1.0 A *0.3 H ₂ O	44.89	7.53	15.74			44.29	7.60	15.91		
环丙烷-1,1-二羧酸 D *1.0 A *1.3 H ₂ O	41.88	6.92	11.27			42.02	6.68	10.83		
D *0.5 A *1.5 H ₂ O	40.50	7.45	13.48			40.70	7.10	12.98		

2,2-二甲基丙二酸 D*1.0 A *2.2 H ₂ O	39.93	7.58	10.75				39.88	7.37	10.37		
	39.68	7.80	13.22				40.10	7.81	13.38		
乙醇胺 D*0.5 A *1.3 H ₂ O * 2.0HCl	31.73	7.67	14.80	18.73			31.41	7.60	15.00	19.12	
	32.12	7.92	18.73	18.96			31.90	9.19	18.08	19.11	
乙二胺 D*0.5 A *1.2 H ₂ O * 2.0HCl	37.60	7.20	13.70				37.59	7.66	13.73		

D-谷氨酸 D *1.0 A *1.8 H ₂ O * 0.3HOAc	39.18	7.45	13.44				39.47	7.52	13.29		
方形酸 D *1.0 A *0.5 H ₂ O	42.10	5.89	12.27			9.37	42.29	5.72	12.73	9.42	
D *0.5 A *0.75 H ₂ O	41.44	6.78	14.50			11.06	41.43	6.56	14.16	10.85	
富马酸 D *1.0 A *2.5 H ₂ O *2.5 EtOH	41.20	8.34	8.48				41.99	8.33	8.58		
1-羟基-2-萘甲酸 D *1.2 A *1.0 H ₂ O * 1.0 EtOH	54.72	6.85	8.25				54.32	6.08	8.31		

1-羟基-2-萘磺酸 D *0.65 A *2.4 H ₂ O	43.42	6.58	10.48				51.01	6.53	10.39		
2-羧乙基膦酸 D *1.1 A *1.25 H ₂ O *1.0 CaCl ₂	29.08	5.87	9.00				29.34	5.83	8.70		
D *1.5 A *1.0 H ₂ O	33.15	6.49	9.64				33.17	6.56	9.28		
D *1.5 A *0.75 H ₂ O *1.0 LiCl	29.65	5.77	8.30				29.66	5.71	8.84		
膦酰基乙酸 D *0.5 A *2.5 H ₂ O	32.58	6.83	12.66				32.16	6.73	13.33		
D *2.0 A *1.0 H ₂ O	27.86	6.12	8.12				27.76	5.56	8.40		
苯基膦酸 D *1.0 A *0.5 H ₂ O	43.52	6.52	10.87				43.90	6.78	10.12		

L-焦谷氨酸 D *1.0 A *1.2 H ₂ O	42.20	7.19	15.15		42.35	7.10	15.01		
	26.31	4.97	11.23		26.63	5.10	10.64		
HPF ₆ D *1.0 A *0.5 H ₂ O									

生物学数据

下列试验的部分或全部用来证明本发明的化合物的一氧化氮合酶抑制活性，并证实有用的药理学性质。

5 一氧化氮合酶瓜氨酸试验

可通过监测 L-[2,3-³H]-精氨酸向 L-[2,3-³H]-瓜氨酸的转化测定一氧化氮合酶(NOS)的活性(Bredt 和 Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 和 Moore 等, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996)。从人体组织提取的 RNA 中各克隆出人诱导性 NOS (hiNOS)、人内皮组成性 NOS (hecNOS)和人神经元组成性 NOS (hncNOS)。人体诱导性 NOS (hiNOS)的 cDNA 分离自从患溃疡性结肠炎患者的结肠样品提取的 RNA 制得的 λ cDNA 库。人内皮组成性 NOS (hecNOS)的 cDNA 分离自从人脐静脉内皮细胞(HUVEC)提取的 RNA 制得的 λ cDNA 库，人体神经元组成性 NOS (hncNOS)的 cDNA 分离自从尸体获得的人小脑提取的 RNA 制得的 λ cDNA 库。用杆状病毒媒介将重组酶表达在 Sf9 昆虫细胞中(Rodi 等, 于 The Biology of Nitric Oxide, Pt4: Enzymology, Biochemistry and Immunology (一氧化氮的生物学, Pt4: 酶学、生物化学和免疫学);Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.;Portland Press Ltd.:London, 1995;第 447-450 页)。从可溶解细胞提取物中分离出酶的活性，并用 DEAE-Sepharose 层析部分提纯。为测量 NOS 活性，存在或不存在测试化合物时，将 10 μ L 的酶加入 40 μ L 50mM Tris (pH 7.6)中，通过加入含 50mM 的 Tris (pH 7.6)、2.0mg/mL 牛的血清白蛋白、2.0 mM DTT、4.0 mM CaCl_2 、20 μ M FAD、100 μ M 四氢生物蝶呤、0.4mM NADPH 和含 0.9 μ Ci 的 L-[2,3-³H]-精氨酸的 60 μ M L-精氨酸的 50 μ L 的反应混合物开始反应。本试验中 L-精氨酸的最终浓度为 30 μ M。对于 hec NOS 或 hnc NOS，钙调蛋白被包括在最终浓度 40-100nM 中。接着于 37℃下培养 15 分钟，通过加入 400 μ L 含 10mM EGTA、100mM HEPES、pH5.5 和 1mM

5 L-瓜氨酸的停止缓冲液中的 Dowex 50W X-8 阳离子交换树脂的悬浮液(1 份树脂, 3 份缓冲液)终止该反应。混合后沉淀该树脂, 并用液体闪烁计数器计算出上清液的等分部分来确定 L-[2,3-³H]-谷氨酸的形成。结果作为化合物对 hiNOS、hecNOS 和 hncNOS 的 IC₅₀ 值报告于表 1 中。

活体内试验

10 在口服给予或不给予一氧化氮合酶抑制剂的情况下, 可对大鼠腹膜内注射 1-12.5mg/kg 内毒素(LPS)进行处理。确定注射后 5 小时的血浆亚硝酸盐/硝酸盐水平。该结果可用于显示一氧化氮合酶抑制剂的给药使血浆中亚硝酸盐/硝酸盐水平(内毒素诱导的一氧化氮的产生的一种可靠的指标)的上升有所降低。

Raw 细胞的亚硝酸盐试验

15 在 LPS 的存在下, 将 RAW 264.7 细胞接种于 96-孔组织培养板上, 使生长过夜(17 小时)至汇合, 以诱导 NOS。留下一排 3-6 孔不作处理并用作非专一的本底减少的对照。从各孔中移去培养基, 并用含 2mg/ml 葡萄糖的 Krebs-Ringers-Hepes (25mM, pH7.4)洗孔两次。再将细胞放在冰上, 用 50 μ L 含 L-精氨酸(30 μ M) + /-抑制剂的缓冲液培养 1 小时。通过在水浴中加热该板至 37 $^{\circ}$ C 1 小时可开始该试验。
20 因细胞内 iNOS 产生的亚硝酸盐将与时间成线性关系。可将该板放在冰上终止该细胞试验, 取出含亚硝酸盐的缓冲液, 用以前公开的荧光定量法对亚硝酸盐进行分析。T.P.Misko 等, Analytical Biochemistry, 214, 11-16 (1993)。

25

人体软骨外植体试验

用 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水(GibcoBRL)漂洗骨片两次再用 Dulbecco's Modified Eagles Medium (GibcoBRL)漂洗一次, 再与无酚红的极限必需培养基(MEM) (GibcoBRL)一起置于培替氏培养皿中。

将软骨切成重量约 15-45mg 的小外植体，按每孔 1-2 片外植体放入每孔有 200-500 μL 培养基的 96 或 48 孔培养板中。培养基是一种常规的具有非 L-精氨酸、非 L-谷酰胺和非酚红制备的 Earle's 盐的极限必需培养基(Eagle)的改良培养基，或一种非 L-精氨酸、非胰岛素、非抗坏血酸、非 L-谷酰胺及非酚红制备的无血清的 Neuman 和 Tytell (GibcoBRL)常规改良培养基。在使用前用 100 μM L-精氨酸 (Sigma)、2mM L-谷酰胺、1X HL-1 补充液(Bio Whittaker)、50mg/ml 抗坏血酸(Sigma)和 150 pg/ml 重组人 IL-1 β (RD 系统)对二者进行补充，以诱导一氧化氮合酶。再以 10 μL 等分液加入化合物，用 5%CO₂ 于 37℃培养外植体 18-24 小时。然后弃去当的旧的上清液，用含重组人 IL-1 β 和化合物的新鲜培养基替换，再培养 20-24 小时。对上清液的亚硝酸盐进行荧光分析(Misko 等, Anal.Biochem., 214, 11-16, 1993)。所有样品均按一式四份进行。未刺激的对照物在无重组人 IL-1 β 的培养基中培养。通过绘制六个不同浓度的抑制剂对亚硝酸盐产生的百分抑制率的图来确定 IC₅₀ 值(表 1)。

表 9 显示部分本发明的化合物的生物学活性的实例。

表 9.生物学活性。数值表示所有实验和所有研究批次的平均值。

化合物的实施例号	HiNOS IC ₅₀ (μ M)	hecNOS IC ₅₀ (μ M)	hncNOS IC ₅₀ (μ M)	人体软骨 IC ₅₀ (μ M)
实施例 1	3.1	77	15	0.7
实施例 2	4.4	302	58	8.2
实施例 3	74	266	86	
实施例 4	197	1100	539	
实施例 7	3.4	78	17	
实施例 11	0.9	26	6.0	
实施例 16	7.2	>100	36	0.7
实施例 18	12	>100	181	
实施例 19	12	1080	220	

本领域的技术人员可由上所述容易地确定本发明的重要特征，并在不背离其精神和范围的情况下，可对本发明进行各种修改和修饰以使其适用于各种用途和条件。