

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/426

A61P 25/00 C07D277/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01812587.5

[43] 公开日 2003 年 9 月 10 日

[11] 公开号 CN 1441673A

[22] 申请日 2001.6.7 [21] 申请号 01812587.5

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 9 [33] FR [31] 00/07396

[86] 国际申请 PCT/FR01/01759 2001.6.7

[87] 国际公布 WO01/93867 法 2001.12.13

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.10

[71] 申请人 阿文蒂斯药物股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 J-C·卡瑞 D·达莫尔

C·古尤 S·米格纳尼 E·巴克

A·彼格特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

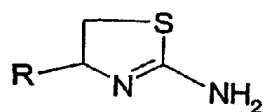
代理人 王 杰

权利要求书 3 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 4,5-二氢-噻唑-2-基胺衍生物
及其作为 NO-合酶抑制剂的用途

[57] 摘要

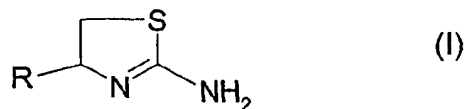
本发明涉及含有式(I)所示4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺衍生物或其药用盐之一作为活性组分的药物组合物、新的式(I)所示衍生物及其制备方法。式中R代表-alk-S-alk-Ar、苯基或用烷氧基或卤素取代的苯基,这些化合物适用于预防与治疗涉及由诱导NO-合酶(NOS-2)诱导过程非正常产生一氧化氮(NO)的疾病。



(I)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、含有下式(I)所示化合物、其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物、其互变异构体及其药用盐作为活性组分的药物组合物:



式中 R 代表-alk-S-alk-Ar 基团、苯基或被 C₁₋₆ 直链或支链烷氧基或卤素取代的苯基, Ar 代表苯基, alk 代表 C₁₋₆ 直链或支链亚烷基。

2、权利要求 1 的药物组合物, 其中含有式(I)所示化合物、其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物、其互变异构体及其药用盐, 其中 R 是苯基或用 C₁₋₆ 直链或支链烷氧基或卤素原子单取代的苯基。

3、权利要求 1 的药物组合物, 其中含有式(I)所示化合物, 其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物, 其互变异构体及其药用盐, 其中 R 是在 3 或 4 位用 C₁₋₆ 直链或支链烷氧基或卤素原子单取代的苯基。

4、权利要求 1-3 中任一项的药物组合物, 其中含有其中卤素原子是溴原子的式(I)所示化合物。

5、权利要求 1-3 中任一项的药物组合物, 其中含有其中烷氧基是甲氧基的式(I)所示化合物。

6、权利要求 1-5 中任一项的药物组合物, 其中含有选自下述化合物的式(I)所示化合物:

4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-苯基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(苄基硫烷基甲基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺,

它们的外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物, 它们的互变异构体及其药用盐。

7、权利要求 1-5 中任一项的药物组合物，其中含有选自下述化合物的式(I)所示化合物：

(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

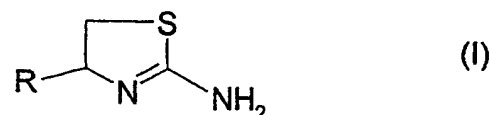
4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-苯基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺。

它们的互变异构体及其药用盐。

8、下式化合物：



式中 R 代表-alk-S-alk-Ar 基团、用 C₁₋₆ 直链或支链烷氧基或卤素取代的苯基，Ar 代表苯基，alk 代表 C₁₋₆ 直链或支链亚烷基，它们的外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物，它们的互变异构体及其药用盐。

9、权利要求 8 的化合物，它们选自如下：

4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(苄基硫烷基甲基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺，

它们的外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物，它们的互变异构体及其药用盐。

10、权利要求 8 的式 (I) 所示化合物，它们选自如下：

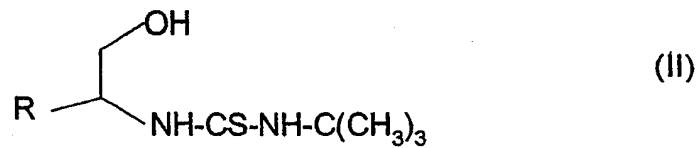
(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

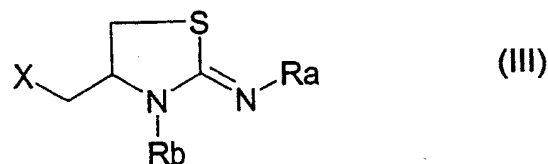
它们的互变异构体及其药用盐。

10、权利要求 8 的式 (I) 所示化合物的制备方法，其特征在于使下式所示衍生物进行环化反应：



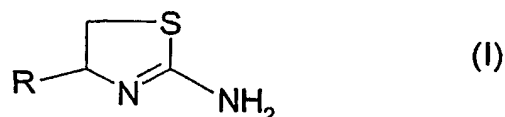
式中 R 与权利要求 8 中的意义相同，分离产物并且任选地将其转化成药用盐。

11、权利要求 8 的式 (I) 所示化合物的制备方法，其中 R 是基团 $-\text{alk}(1\text{C})-\text{S}-\text{alk}-\text{Ar}$ ，其特征在于下式所示衍生物与式 $\text{HS}-\text{alk}-\text{Ar}$ 所示衍生物反应，如果必要接着使胺官能团去保护，分离产物并且任选地将产物转化成药用盐：



式中 X 是卤素原子或甲苯磺酰基，Ra 和 Rb 是氢原子或胺官能团保护基， $\text{HS}-\text{alk}-\text{Ar}$ 衍生物中的 Ar 代表苯基，alk 是 C_{1-6} 直链或支链亚烷基。

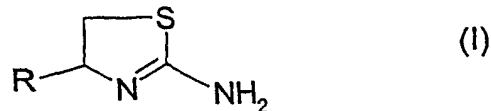
12、下式所示化合物、其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物、其互变异构体及其药用盐在制备用于预防与治疗涉及由诱导 NO-合酶 (NOS-2) 的诱导过程非正常产生一氧化氮 (NO) 的疾病的药物组合物的用途：



式中 R 代表 $-\text{alk}-\text{S}-\text{alk}-\text{Ar}$ 基团、苯基或用 C_{1-6} 直链或支链烷氧基或卤素取代的苯基，Ar 代表苯基，alk 代表 C_{1-6} 直链或支链亚烷基。

4,5-二氢-噻唑-2-基胺衍生物 及其作为 NO-合酶抑制剂的用途

本发明涉及含有下式所示 4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺衍生物或其药用盐之一作为活性组分的药物组合物:



新的式 (I) 所示衍生物及其制备方法。

式 I 所示化合物是一氧化氮合酶、尤其是这种酶的可诱导同种型的抑制剂。

一氧化氮 (NO) 是一种涉及生理和病理过程的可扩散自由基。它可通过氧化 L-精氨酸合成得到, 该反应是使用一类被称之为“一氧化氮合酶”, 即 NO-合酶 (NOS) 的酶催化的反应, 参见酶命名国际系统中条目 E. C. 1. 14. 13. 39。

已知三种 NOS 的同种型, 其中两种是组成的, 一种是诱导的:

- 曾分离神经元的 NOS (NOS-1 或 nNOS), 并且开始时使用其中 NOS 是组成酶的神经组织克隆。根据与钙和钙调蛋白相关的机理通过对例如膜受体活化作用之类各种生理学刺激作用产生响应, NOS-1 产生 NO。

- 通过对在不同细胞例如像巨噬细胞、内皮细胞、肝细胞、胶质细胞以及大量其它类细胞中, 例如像细胞分裂素或细菌抗原的免疫刺激作用产生响应, 可以诱导出诱导 NOS (NOS-2 或 iNOS)。这种同种型的活性不为钙所调节。因此, 一旦诱导, 这种诱导 NOS 在长时间里产生大量 NO。

- 内皮细胞 NOS (NOS-3 或 eNOS) 是组成的并且与钙/钙调蛋白相关。开始在血管内层细胞中鉴定出这种 NOS, 在这种细胞中通过对例如膜受体活化作用之类生理学刺激作用产生响应, 这种 NOS 产生 NO。

在细胞间的信号功能中一般涉及由内皮神经组成同种型 (NOS-1 或 NOS-3) 产生的 NO。例如, 覆盖血管内壁的内皮细胞通过产生 NO 诱导下层平滑肌细胞松弛。于是它有助于调节动脉压力。

与多种组织与器官的急性或慢性炎症过程相关的病理现象均涉及由诱导同种型 NOS-2 产生的大量 NO。

NOS-2 诱导过量产生的 NO 因此参与了神经系统的变性病理, 例如像多发性硬化、病灶或全部脑局部缺血、脑或脊髓创伤、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔兹海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、偏头痛、抑郁症、精神分裂症、焦虑、癫痫症。同样地, 除了中枢神经系统外, 在许多有炎症成分的病理中涉及 NOS-2 诱导, 例如像糖尿病、动脉粥样硬化、心肌炎、关节炎、关节病、哮喘、过敏性结肠综合症、局限性回肠炎、腹膜炎、胃食管反流、眼色素层炎、吉-巴综合症、肾小球肾炎、红斑狼疮、牛皮癣。在某些形式肿瘤例如像上皮瘤、腺瘤或肉瘤的生长过程以及在细胞内或细胞外革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌感染中也涉及 NOS-2。

因此, 在有害的非正常产生 NO 的任何情况下, 显然希望通过给药能够抑制 NOS-2 的物质减少产生 NO。

由噻唑啉衍生的 NOS 抑制剂尤其被描述于专利申请 W094/12165、W095/11231 和 W096/14842 中。

本发明的药物组合物是含有式 (I) 衍生物作为活性组分的组合物, 式中 R 代表 -alk-S-alk-Ar 基团、苯基或用烷氧基或卤素取代的苯基, Ar 是苯基, alk 代表亚烷基。

当 R 是被取代的苯基时, 它优选地被单取代, 特别地在 3 位或 4 位被取代。

在上述和下述定义中, 烷基、亚烷基、烷氧基和烷基与烷氧基部分含有 C₁₋₆ 直链或支链。

卤素原子是溴、氯、碘和氟原子, 更特别地溴原子。

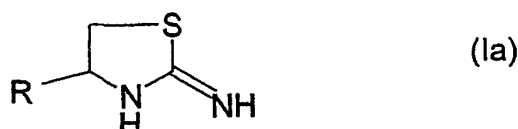
烷氧基特别地是甲氧基、乙氧基、丙氧基, 更特别地甲氧基。

优选地, R 代表苯基, 用烷氧基、更特别地用甲氧基取代或用卤

素原子、更特别地用溴取代的苯基。

式(I)化合物具有一个或多个非对称碳原子，因此可能呈外消旋体、对映异构体和非对映异构体形式；这些形式及其混合物也属于本发明。

另外，式(I)所示化合物可以呈互变异构体(Ia)形式：



这些互变异构体也属于本发明。

优选的药物组合物含有式(I)所示化合物、其外消旋体、对映异构体和非对映异构体、互变异构体及其药用盐，它们选自下述化合物：

4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-苯基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(苄基硫烷基甲基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺。

更优选的是含有式(I)所示化合物、其互变异构体或其药用盐作为活性组分的药物组合物，它们选自下述化合物：

(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-苯基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺。

其中 R 为苯基的式(I)所示衍生物是已知的(《化学文摘》(Chem. Abst.), 登记号 76999-87-6)。

其它的式(I)衍生物是新的并且其本身也属于本发明。

优选的式(I)所示化合物是下述化合物：

4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(苄基硫烷基甲基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

它们的外消旋体、对映异构体和非对映异构体及其混合物，它们

的互变异构体及其药用盐。

更优选的是下述化合物：

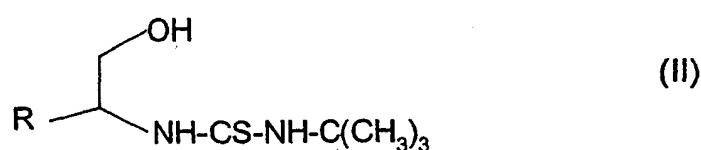
(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺

它们的互变异构体以及它们的药用盐。

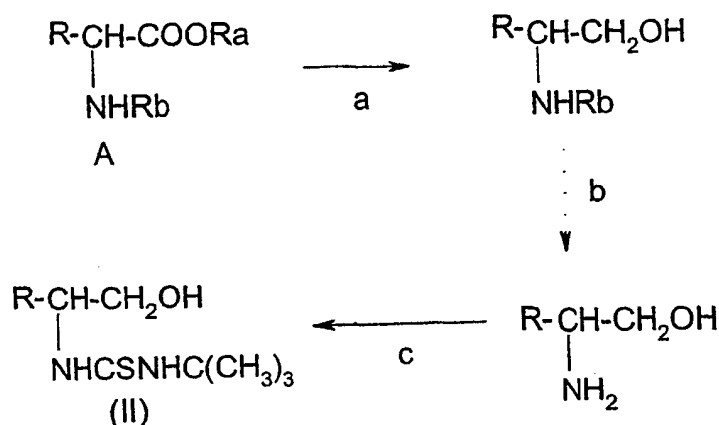
式(I)所示化合物可以通过使下式所示衍生物环化制备：



式中 R 具有与在式(I)中同样的意义。

一般地使用例如盐酸之类酸在含水介质中在温度 100℃ 下进行这种环化反应。优选地，使用 6N 盐酸。

根据下述反应方案可以得到式(II)所示衍生物：



在这些通式中，R 具有与在式(I)中同样的意义，Ra 代表氢原子或烷基或烷氧基羰基，优选地，甲基、乙基或异丁氧基羰基，Rb 是氢原子或胺官能团保护基，例如 T. W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》(Protective groups in Organic Synthesis), J. Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的保护基团，优选地乙酰基或叔丁氧基羰基。

步骤 a 的还原反应优选地是在 C₁₋₄ 脂族醇或四氢呋喃中在温度

10-30℃下使用例如硼氢化钠氢化铝锂之类氢化物进行或是在例如四氢呋喃之类溶剂中在温度 0-30℃下使用例如 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 配合物之类硼烷衍生物进行。

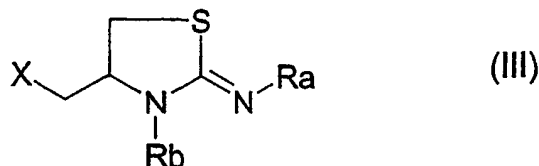
对于其中 Rb 是胺官能团保护基的化合物，去保护反应 b 采用本领域技术人员已知的任何去保护方法、特别地采用 T. W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》，J. Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的方法进行。优选地，当保护基团是乙酰基时，这个反应使用盐酸水溶液在温度 100℃下进行。当保护基团是叔丁氧基羰基时，这个反应在二噁烷中在温度约 20℃下用盐酸进行。

反应 c 在例如 C_{1-4} 脂族醇(优选地，甲醇、乙醇)的惰性溶剂中，在例如三乙胺之类叔胺存在下，在 20℃至反应介质沸点的温度下，通过异硫氰酸叔丁酯的作用进行。

中间产物 A 是市售的，或可以通过应用实施例中描述的方法或其修改方法进行制备，具体地采用下述方法制备：

当 R 是用卤素取代的苯基时，使用卤代苯甲醛，在例如二氯甲烷、氯仿和水的混合物之类溶剂中在氯化锂和苄基三乙基氯化铵存在下在温度 0-30℃通过氢氧化钾和氢氧化铵的作用，接着任选地在例如硫酸之类无机酸存在下在 50℃至反应介质沸点的温度下通过 C_{1-4} 脂族醇(优选地，甲醇、乙醇)的酯化作用，这样可以得到中间产物 A。当 R 是用烷氧基取代的苯基，Ra 是烷基，Rb 是叔丁氧基羰基时，通过在例如二甲基甲酰胺之类惰性溶剂中，在例如碳酸钾之类碱存在下，在温度 0-30℃下通过烷基卤(例如碘甲烷)作用，使 N-叔丁氧基羰基-羟基苯基甘氨酸烷基化可以得到中间产物 A。

其中 R 是 $-\text{alk}-(1\text{C})-\text{S}-\text{alk}-\text{Ar}$ 基团的式 (I) 所示化合物也可以通过下式所示衍生物与式 $\text{HS}-\text{alk}-\text{Ar}$ 所示衍生物反应，如果必要接着对胺官能团完成去保护作用来制备：

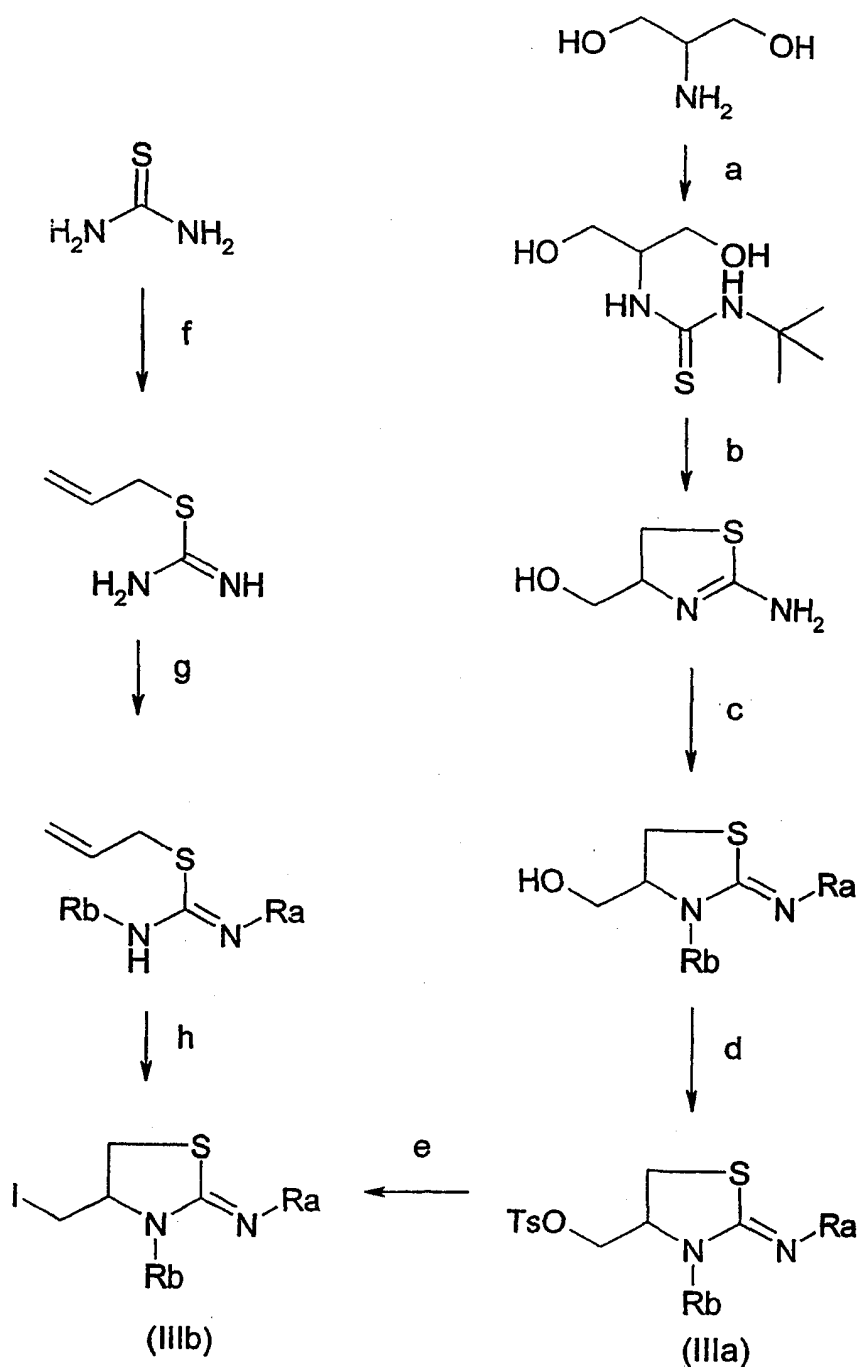


式中 X 是卤素原子，优选地碘，或甲苯磺酰基，Ra 和 Rb 是氢原子或胺官能团保护基，例如 T. W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》，J. Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的保护基团，优选地烷氧基羰基或乙酰基，更特别地叔丁氧基羰基，HS-alk-Ar 衍生物中的 Ar 代表苯基，alk 是 C₁₋₆ 直链或支链亚烷基。

这个反应一般地在例如乙腈或二甲基甲酰胺、优选地乙腈之类溶剂中，在例如碳酸钾之类碱存在下，在 20℃ 至反应介质沸点的温度下进行。

其中 Ra 或 Rb 是胺官能团保护基的化合物的去保护反应采用本领域技术人员已知的任何去保护方法，特别地采用 T. W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》，J. Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的方法进行。优选地，当保护基团是乙酰基时，这个反应使用盐酸水溶液在温度 100℃ 下进行。当保护基团是叔丁氧基羰基时，这个反应在二噁烷中，在温度约 20℃ 下用盐酸进行。

式(III)所示化合物自身可根据下述反应方案得到：



在这些式中，Ra 和 Rb 是氢原子或胺官能团保护基团，例如 T. W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》，J. Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的保护基团，优选地烷氧基羰基或乙酰基，更特别地叔丁氧基羰基，Ts 是甲苯磺酰基。

反应 a 一般是在例如 C₁₋₄ 脂族醇(优选地, 甲醇、乙醇)的惰性溶剂中, 任选地在例如三乙胺之类叔胺存在下, 在 20℃ 至反应介质沸点的温度下, 通过异硫氰酸叔丁酯的作用进行。

一般地使用例如盐酸之类酸, 在含水介质中, 在温度约 100℃ 下进行这种环化反应 b。优选地, 使用 6N 盐酸。

当 Ra 或 Rb 是叔丁氧基羰基时, 反应 c 和 g 通过本领域技术人员已知的任何去保护方法, 特别地采用 T.W. GREENE 在《有机合成中的保护基团》, J.Wiley-Interscience Publication(1991)中描述的方法进行。优选地, 这个反应是在例如二氯甲烷之类溶剂中、在例如三乙胺之类碱存在下、任选地在 4-(二甲基氨基)吡啶存在下、在温度约 20℃ 下, 或在例如水之类溶剂中、在例如碳酸钾之类碱存在下、在温度约 20℃ 下采用二碳酸二叔丁酯进行。

反应 d 一般是在例如二氯甲烷之类惰性溶剂中, 在例如三乙胺之类叔胺存在下, 在 20℃ 至反应介质沸点的温度下, 通过对-甲苯磺酰氯的作用进行。

反应 e 一般是在例如丙酮之类惰性溶剂中, 在 20℃ 至反应介质沸点的温度下, 通过碘化钠的作用进行。

反应 f 一般是在例如 C₁₋₄ 脂族醇、优选地乙醇中, 在 20℃ 至反应介质沸点的温度下, 通过烯丙基卤, 例如烯丙基氯的作用进行。

反应 h 一般是在例如二氯甲烷之类溶剂中, 在例如碳酸氢钠之类碱存在下, 在 20℃ 至反应介质沸点的温度下, 通过碘的作用进行。

分离出式 (I) 所示化合物, 并且可以采用通常的已知方法, 例如结晶、色谱分离或提取方法进行纯化。

例如采用根据 PIRCKIE W.H. 及其同事在《非对称合成》(asymmetric synthesis), 第 1 卷, 学术出版社(1983)中描述的手性柱色谱法分离外消旋体, 或采用生成盐的方法或采用由手性前体合成的方法通过拆分外消旋体可以得到式 (I) 所示化合物的对映异构体。根据通常已知的方法(结晶、色谱分离或使用手性前体)可以制备非对映异构体。

使用无机或有机酸，在例如醇、酮、醚或含氯溶剂之类有机溶剂中，通过这种酸的作用，可以任选地将式(I)所示化合物转化成加合盐。

作为药用盐的实例，可以列举下述盐：苯磺酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、碘酸盐、羟乙磺酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、亚甲基-双-*b*-萘酚酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、茶碱乙酸盐和对-甲苯磺酸盐。

式(I)所示化合物是诱导 NO-合酶或 2 类 NO-合酶(NOS-2)的抑制剂，因此适用于预防与治疗与过量产生 NO 相关的疾病如多发性硬化、病灶或全部脑局部缺血、脑或脊髓创伤、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔兹海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、偏头痛、抑郁症、精神分裂症、焦虑、癫痫症、糖尿病、动脉粥样硬化、心肌炎、关节炎、关节病、哮喘、过敏性结肠综合症、局限性回肠炎、腹膜炎、胃食管反流、眼色素层炎、吉-百综合症、肾小球肾炎、红斑狼疮、牛皮癣、某些形式肿瘤例如像上皮瘤、腺瘤或肉瘤的生长过程以及细胞内或细胞外革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌感染。

通过测量由使用脂多糖(10 毫克/千克, i. p. 收集组织前 6 小时)预处理的大鼠或小鼠肺提取的 NOS-2 酶部分将 [³H]-L-精氨酸转化成 [³H]-L-瓜氨酸测定作为 NOS-2 抑制剂的活性。在含有 10 微克/毫升钙调蛋白的 HEPES 缓冲液(50mM, pH6.7)中, 在 5 μ M [³H]-L-精氨酸, 1mM NADPH, 15 μ M tetrahydrobiopterine, 1 μ M FAD, 0.1 μ M DTT 存在下, 这些化合物在 37 $^{\circ}$ C 下培养 20-30 分钟。为了将 [³H]-L-精氨酸与 [³H]-L-瓜氨酸分离, 通过加入含有 10mM EGTA 和 500 毫克阳离子交换树脂(AG50W-X8, 反离子: Na⁺)的冷 HEPES 缓冲液(100mM, pH5.5)停止培养。在倾析 5 分钟后, 在适当闪烁液存在下在闪烁计数器中测量残留于液相中的放射性。使用 L-[脲基-¹⁴C]-瓜氨酸作为外标可估算所生成的 [³H]-L-瓜氨酸的回收率。

以每分钟每毫克反应介质中含有蛋白质所生成的微微摩尔 [³H]-L-瓜氨酸表示活性。

在这个试验中，式(I)所示化合物的 IC_{50} 低于或等于 $1\mu M$ 。

式(I)所示化合物的毒性很低。小鼠体内皮下用药的 DL_{50} 高于 40 毫克/千克。

下面实施例说明本发明。

实施例 1

(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺盐酸盐

0.5 克 N-(叔丁基)-N'-[2-羟基-1-(3-溴苯基)乙基]硫脲在 3.8 毫升 6N 盐酸中的悬浮液，在温度约 $100^{\circ}C$ 下搅拌 5 小时 30 分钟。这时反应介质冷却到温度约 $20^{\circ}C$ 。生成白色沉淀，这种沉淀在搅拌 30 分钟后过滤。滤饼用乙醚漂洗，然后在减压(10 帕)与温度约 $60^{\circ}C$ 的烘箱中干燥，然后在 50 千帕氩气压力下，使用硅胶柱(粒度 40-63 微米，直径 1.5 厘米，高 20 厘米)通过二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱进行色谱纯化。回收含有期望产物的馏分。这些馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 $40^{\circ}C$ 下浓缩。得到 0.1 克(4RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺盐酸盐，呈白色固体状($R^f=0.26$ ，在以体积计 90/10 二氯甲烷-甲醇混合物中，使用 Merck 60F₂₅₄^R 二氧化硅板)；¹H NMR 谱(250MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ，以 ppm 计)：3.45(dd, J=14 和 8Hz:1H)；3.97(dd, J=14 和 8.5Hz:1H)；5.42(dd, J=8.5 和 8Hz:1H)；7.35 ~ 7.55(mt:2H)；7.55 ~ 7.75(mt:2H)；9.10 ~ 10.90(展开 mf:1H)。

N-(叔丁基)-N'-[2-羟基-1-(3-溴苯基)乙基]硫脲：3.54 克 2-氨基-2-(3-溴苯基)-1-乙醇在 20 毫升加了 0.18 毫升异硫氰酸叔丁酯的乙醇中的溶液，在温度约 $20^{\circ}C$ 下搅拌 5 小时。反应物在减压(5 千帕)与温度约 $40^{\circ}C$ 下浓缩后，得到的残留物用 25 毫升石油醚溶解。生成的晶体经脱水后，用石油醚洗涤 2 次，每次 25 毫升，然后在减压(5 千帕)与温度约 $20^{\circ}C$ 下干燥。得到 4 克 N-(叔丁基)-N'-[2-羟基-1-(3-溴苯基)乙基]硫脲，呈白色固体状($R^f=0.68$ ，在以体积计 40/5/0.5 二氯甲烷-甲醇-氨水混合物中，使用 Merck 60F₂₅₄^R 二氧化硅板)。

2-氨基-2-(3-溴苯基)-1-乙醇：4.4 克 3-溴苯基甘氨酸乙酯在 80

毫升乙醇中的溶液保持在温度约 20℃ 下。在搅拌下，分小份添加 0.97 克硼氢化钠，然后该混合物在温度约 20℃ 下搅拌 18 小时。反应介质在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩后，得到的残留物用 40 毫升水溶解，然后用醋酸乙酯提取 3 次，每次 50 毫升。提取物合并后，用硫酸钠干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的油在 50 千帕氩气压力下，使用硅胶柱(粒度 40-63 微米，直径 2.5 厘米，高 35 厘米)，使用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱进行色谱纯化。回收含有产物的馏分。这些馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到 2.1 克 2-氨基-2-(3-溴苯基)-1-乙醇，呈黄色固体状，在 76℃ 融化。

3-溴苯基甘氨酸乙酯：21.3 克 3-溴苯基甘氨酸在 160 毫升 6.5N 盐酸乙醇中的混合物在搅拌下在温度约 80℃ 下加热 24 小时。反应介质经过滤后，滤饼用乙醇洗涤 2 次，每次 30 毫升。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的油通过添加碳酸钠水溶液进行碱化。这种混合物用醋酸乙酯提取 3 次，每次 100 毫升。合并提取物，用氯化钠水溶液洗涤 2 次，每次 100 毫升，用硫酸钠干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到 4.7 克 3-溴苯基甘氨酸乙酯，呈黄色油状 ($R^f=0.38$ ，在以体积计 90/5 二氯甲烷-甲醇混合物中，使用 Merck 60F₂₅₄^R 二氧化硅板)。

3-溴苯基甘氨酸：在惰性气氛与搅拌下向 16.8 克氢氧化钾在 56 毫升 32% 氨水中的混合物添加 8.4 克氯化锂，然后添加 2.78 克预先溶于 50 毫升二氯甲烷中的苄基三乙基氯化铵。得到的混合物冷却到温度约 0℃，然后往其中添加预先溶于 50 毫升二氯甲烷和 12.8 毫升氯仿中的 18.5 克 3-溴苯甲醛，同时让混合物保持在温度约 0℃。该反应介质在这个温度下搅拌 6 小时，然后在温度约 20℃ 下搅拌 18 小时。过滤不溶物，然后倾析滤液。分离含水相，用二氯甲烷洗涤 2 次，每次 50 毫升，用 10 毫升浓盐酸酸化达到 pH7。通过补充添加 1N 盐酸水溶液直到 pH6 结束酸化过程。期望的酸在刮研后沉淀。这种混合物在温度约 5℃ 下搅拌 1 小时，然后过滤。得到的晶体用 5 毫升水洗涤，在

减压(10帕)与温度约60℃的烘箱中干燥。得到0.41克3-溴苯基甘氨酸,呈白色固体状[红外光谱(KBr):3080、2980、2670、1635、1580、1400、1355、775和695 cm^{-1}]。

实施例2

4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺草酸盐

1.3克N-(叔丁基)-N'-[1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲在12.3毫升6N盐酸水溶液中的混合物在温度约100℃下搅拌加热1小时。通过倾析上清盐酸含水相分离沉淀的粘稠油。在冷却到约20℃后,这种含水相用5毫升醋酸乙酯提取,然后得到的含水相在减压(5千帕)与温度约50℃下蒸发。得到的油先通过与10毫升乙醇共沸,然后与10毫升乙醚共沸除去残留的水,每次处理后在上述条件下进行一次浓缩过程。往得到的油添加6毫升1N氢氧化钠,然后这种混合物用30毫升加了15毫升醋酸乙酯的乙醚提取。倾析有机相,在减压(5千帕)与温度约40℃下浓缩。往得到的残留物添加0.1克预先溶于1毫升丙酮中的草酸。生成的白色沉淀经过滤分离后,用丙酮洗涤1次,氯仿洗涤2次,然后用醋酸乙酯洗涤1次,在减压(10帕)与温度约40℃下干燥。得到0.063克4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺草酸盐,呈白色固体状,在180℃熔化 [$^1\text{H NMR}$ 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以ppm计): 3.40(dd, J=14和8.5Hz:1H); 3.80(s:3H); 3.93(dd, J=14和8.5Hz:1H); 4.22(mf:2H); 3.58(t, J=8.5Hz:1H); 7.00(d, J=8.5Hz:2H); 7.34(d, J=8.5Hz:2H)]。

N-(叔丁基)-N'-[1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲:在实施例1的条件下进行,但使用1.3克2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇和1.46毫升异硫氰酸叔丁酯在12毫升无水乙醇中的溶液为原料,在温度约20℃下历时21小时。反应物在减压(5千帕)与温度约40℃下浓缩后,得到的残留物用10毫升水溶解。生成的结晶沉淀经过滤后,用乙醚洗涤3次,每次5毫升,然后在减压(10帕)与温度约40℃下干燥。得到1.32克N-(叔丁基)-N'-[1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲,呈白色固体状,在127℃熔化。

2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇: 3.4 克 1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯在 32 毫升甲醇中的混合物, 这种甲醇中以无水盐酸质量浓度为 10%, 该混合物在温度约 20℃ 下搅拌 1 小时。反应介质在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。残留物用 9 毫升 5% 碳酸氢钠水溶液溶解, 然后这种混合物用二氯甲烷提取 3 次, 每次 30 毫升。含水相如上述浓缩, 然后得到的白色固体用 17 毫升 1N 氢氧化钠水溶液溶解。这种沉淀用二氯甲烷提取 3 次, 每次 30 毫升。合并的有机提取物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸发。得到的白色固体在减压(10 帕)与温度约 40℃ 下干燥。得到 1.3 克 2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇, 呈白色固体状, 在 96℃ 熔化。

1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯: 往冷却到温度约 0℃ 的 7.8 克 N-Boc-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯在 35 毫升四氢呋喃中的溶液, 添加 2.24 克氯化锂, 然后分小份添加 1.99 克硼氢化钠, 最后添加 74 毫升乙醇。再升温到约 20℃, 然后通过在此温度下搅拌混合物 18 小时结束反应。这种介质再冷却到约 5℃, 往其中添加足够量 1M 硫酸氢钠水溶液, 以达到 pH 约 2。该混合物搅拌 3 小时, 然后在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下蒸发。往得到的残留物添加 60 毫升二氯甲烷和 30 毫升 1M 硫酸氢钠水溶液。在搅拌混合物, 再倾析有机相后, 含水相用二氯甲烷提取 2 次, 每次 30 毫升。所有合并的有机提取物用硫酸钠干燥, 在上述条件下浓缩。得到的白色固体溶于 30 毫升环己烷并被过滤。这些晶体在减压(10 帕)与温度约 60℃ 下干燥。得到 3.47 克 1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯, 呈白色固体状, 在 130℃ 熔化。

N-Boc-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯: 往 8.25 克 N-Boc-(4-羟基苯基)甘氨酸在 112 毫升无水二甲基甲酰胺中的被搅拌并且冷却到温度约 0℃ 的溶液, 添加 10.45 克碳酸钾, 然后滴加 4.7 毫升碘甲烷。这种混合物在温度约 20℃ 下搅拌 18 小时 30 分钟。在添加 280 毫升乙醚和 140 毫升水后, 倾析含醚相, 然后相继用 140 毫升水, 140 毫升 1M 硫酸氢钠水溶液, 140 毫升饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用硫酸钠干

燥，在减压(5千帕)与温度约40℃下蒸发。得到7.88克N-Boc-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯，呈油状，它快速结晶($R^f=0.28$ ，在以体积计30/20环己烷-乙醚混合物中，使用Merck 60F₂₅₄^R二氧化硅板)。

N-Boc-(4-羟基苯基)甘氨酸：往7.55克4-羟基苯基甘氨酸在53.2毫升1N氢氧化钠水溶液中的溶液，在搅拌与温度约20℃下添加12克二碳酸二叔丁酯，然后这种混合物在温度约15℃下搅拌4小时。反应介质在温度约20℃下放置16小时后，用乙醚洗涤2次，每次30毫升。含水相倾析后在搅拌下被添加73毫升1M硫酸氢钠水溶液。这种混合物用二氯甲烷提取2次，每次135毫升。有机提取物合并，用硫酸钠干燥，在减压(5千帕)与温度约40℃下浓缩。得到白色蛋糖霜状产物，这种产物用60毫升水溶解，再脱水。得到的固体在减压(10帕)与温度约20℃下干燥。得到9.26克N-Boc-(4-羟基苯基)甘氨酸，呈白色固体状，在110℃熔化。

实施例3

(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺盐酸盐

在实施例1的条件下进行，但使用处在25毫升6N盐酸中的2.5克N'-(叔丁基)-N'-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲为原料，在温度约100℃下历时3小时。这时反应物在减压(5千帕)与温度约50℃下蒸发。往得到的残留物添加15毫升1N氢氧化钠水溶液和5毫升水。这种混合物用20毫升醋酸乙酯提取，然后有机相如上述浓缩。得到的产物在50千帕氩气压力下，使用硅胶柱(粒度40-63微米，二氧化硅质量80克)，使用醋酸乙酯-甲醇混合物(以体积计80/20)洗脱进行色谱纯化，回收多个馏分，每个馏分10毫升。合并第10-16个馏分，然后在减压(5千帕)与温度约40℃下蒸发。得到0.23克漆状产物，再按照下述方式制备盐酸盐：这种产物溶于2.5毫升丙酮和1毫升乙醚中，然后往其中添加2毫升4.5N氯乙烷。结晶的产物进行沉淀。经过滤后，用丙酮洗涤3次，然后在减压(10帕)与温度约40℃下干燥。得到0.09克(-)-(4R)-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基

胺盐酸盐，呈白色固体状，在 236℃ 融化。（在 0.5% 甲醇中， $\alpha_D^{20} = -79.6 \pm 1.3$ ）。

N-(叔丁基)-N'-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲：使用 5.78 克 (2R)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇和处在 73 毫升乙醇中的 6.48 毫升异硫氰酸叔丁酯为原料，在温度约 20℃ 下历时 17 小时 30 分钟。反应物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸发后，得到的固体残留物在 45 毫升水中磨碎，过滤，用水洗涤 2 次，每次 20 毫升，以及用乙醚洗涤 2 次，每次 25 毫升。这些晶体在减压 (10 帕) 与温度约 45℃ 的烘箱中干燥。得到 4.9 克 N-(叔丁基)-N'-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基]硫脲，呈白色固体状 ($R^f = 0.60$ ，在醋酸乙酯中，使用 Merck 60F₂₅₄^R 二氧化硅板)。

(2R)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇：在实施例 2 的条件下进行，使用处在 130 毫升 2.5N 盐酸甲醇中的 12.45 克 (1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯为原料，在温度约 20℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟，然后温度约 30℃ 下搅拌 30 分钟。反应介质在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸发。往得到的残留物添加 61 毫升 5% 碳酸氢钠水溶液，然后这种混合物用二氯甲烷提取 3 次，每次 100 毫升。含水相经倾析后，如上述蒸发。得到的固体用 65 毫升 1N 氢氧化钠水溶液溶解，得到的溶液在上述条件下浓缩到其体积的 2/3。这种混合物用二氯甲烷提取 3 次，每次 100 毫升。提取物合并，用硫酸镁干燥，过滤，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸发。得到的晶体在减压 (5 千帕) 与约 20℃ 下干燥。得到 5.86 克 (2R)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1-乙醇，呈白色固体状，在 103℃ 融化。

(1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯：在实施例 2 的条件下进行，在 4.48 克氯化锂存在下使用溶于 70 毫升无水四氢呋喃中的 15.6 克 N-Boc-D-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯为原料。在温度约 0℃ 下分份添加 3.98 克硼氢化钠。在这个相同温度下添加 148 毫升无水乙醇后，再升温到约 20℃，继续搅拌 20 小时。反应介质冷却到约 5℃ 后，添加 98 毫升 1M 硫酸氢钠水溶液。该混合物搅拌 3 小时，

然后在减压(5千帕)与温度约40℃下蒸发。残留物用220毫升二氯甲烷、70毫升1M硫酸氢钠水溶液和30毫升水溶解。搅拌混合物,再倾析。分离有机相,而含水相用二氯甲烷提取2次,每次60毫升。合并有机提取物并且用硫酸钠干燥,过滤,在减压(5千帕)与温度约40℃下蒸发。得到的固体溶于50毫升环己烷中,晶体脱水,在减压(10帕)与温度约60℃下于烘箱中进行干燥。得到12.47克(1R)-1-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯,呈白色固体状,在138℃融化。

N-Boc-D-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯:在实施例2的条件下进行,使用冷却到温度约0℃的30.8克N-Boc-D-(4-羟基苯基)甘氨酸在418毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液为原料,在39克碳酸钾存在下,往这种溶液添加17.5毫升碘甲烷。这种反应介质升温到约20℃,然后在这个相同温度下搅拌22小时。往这种混合物添加1升乙醚和500毫升水。倾析分离含醚相,用500毫升水洗涤,然后在减压(5千帕)与温度约40℃下蒸发。得到31.53克N-Boc-D-(4-甲氧基苯基)甘氨酸甲酯,呈黄色油状,它快速结晶($R^f=0.30$,在以体积计30/20环己烷-乙醚混合物中,使用Merck 60F₂₅₄^R二氧化硅板)。

N-Boc-D-(4-羟基苯基)甘氨酸:在实施例2的条件下进行,使用30.2克D-(-)-(4-羟基苯基)甘氨酸在213毫升1N氢氧化钠水溶液,48克二碳酸二叔丁酯中的溶液为原料,这种混合物在温度约20℃下搅拌4小时。反应介质用乙醚洗涤2次,每次120毫升,然后倾析含水相,添加需要量392毫升1M硫酸氢钠水溶液,以达到pH约1。添加450毫升二氯甲烷,然后在搅拌这种混合物后倾析分离有机相。含水相用二氯甲烷提取2次,每次450毫升。有机提取物合并,用硫酸钠干燥,在减压(5千帕)与温度约40℃下浓缩。得到的残留物用240毫升水溶解。得到的晶体经脱水后,在减压(10帕)与温度约40℃下干燥。得到9.59克N-Boc-D-(4-羟基苯基)甘氨酸,呈白色固体状 [¹H NMR谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以ppm计): 1.38(s:9H); 4.98(d, J=9Hz:1H); 6.73(d, J=8Hz:2H); 7.20(d, J=8Hz:2H); 7.41(d, J=9Hz:1H); 9.48(mf:1H)]。

实施例 4

(-)-(4R)-4-苄基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺盐酸盐

在实施例 1 的条件下进行,但使用处在 24 毫升 6N 盐酸水溶液中的 2.4 克 N-(叔丁基)-N'-[(1R)-2-羟基-1-苄基乙基]硫脲为原料,在温度约 100℃ 下历时 1 小时 30 分钟。反应介质冷却到温度约 0℃ 后,生成的沉淀经过滤后,滤饼用 7 毫升 6N 盐酸水溶液洗涤,再用乙醚洗涤 2 次,每次 15 毫升。得到的固体在减压(10 帕)与温度约 60℃ 的烘箱内干燥。得到 1.6 克(-)-(4R)-4-苄基-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基胺盐酸盐,呈白色固体状,在 260℃ 熔化(在 1% 甲醇中, $\alpha_D^{20} = -109.6 + / - 1.3$)。

N-(叔丁基)-N'-[(1R)-2-羟基-1-苄基乙基]硫脲: 在实施例 1 的条件下进行,但使用 2.74 克(R)-(-)-2-氨基-2-苄基乙醇、2.8 毫升异硫氰酸叔丁酯在 15 毫升乙醇中的溶液为原料,在温度约 20℃ 下历时 20 小时。反应介质在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下浓缩。得到的黄色油溶于 100 毫升醋酸乙酯中,然后有机溶液用碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次,每次 50 毫升,用氯化钠水溶液洗涤 2 次。在用硫酸钠干燥后,有机溶液经过滤后,在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到 4.9 克 N-(叔丁基)-N'-[(1R)-2-羟基-1-苄基乙基]硫脲,呈黄色固体状,在 98℃ 熔化。

实施例 5

(4RS)-4-苄基硫烷基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基胺盐酸盐

0.1 克 N-叔丁基-N'-[(4RS)-4-苄基硫烷基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]胺在 5 毫升 5N 盐酸中的悬浮液在温度约 100℃ 下加热 2 小时。在冷却到室温后,反应混合物在减压(1 千帕)与温度约 50℃ 下浓缩。得到的油在 5 毫升乙醚中研磨,然后得到的固体经过滤后,在减压(100 帕)与温度约 40℃ 的干燥器中干燥。得到 0.06 克(4RS)-4-苄基硫烷基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基胺盐酸盐,呈乳白色固体状 [$^1\text{H NMR}$ 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以 ppm 计): 2.74(d, J=6Hz:2H); 3.37(dd, J=11.5 和 5.5Hz:1H); 3.71(dd, J=11.5 和 8Hz:1H); 3.85(s:2H);

4.45(mt:1H); 7.25-7.45(mt:5H); 9.00-9.90(非常展宽的 mf:2H); 10.03(mf:1H)]。

N-叔丁基-N'-[(4RS)-4-苄基硫烷基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]胺: 0.39克 N-[(4RS)-4-对甲苯磺酰基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯在20毫升乙腈中的溶液,在搅拌与温度约20℃下,添加0.28克碳酸钾和0.13毫升苄硫醇。在温度约20℃下搅拌40小时后,过滤反应混合物。滤液在减压(1千帕)与温度约50℃下浓缩。得到的残留物在大气压力下,使用硅胶柱(粒度40-60微米),使用环己烷-醋酸乙酯混合物(以体积计75/25)洗脱进行色谱纯化,回收多个馏分,每个馏分20毫升。含有期望产物的馏分合并,然后在上述条件下浓缩。得到11克 N-叔丁基-N'-[(4RS)-4-苄基硫烷基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]胺,呈乳白色漆状 [¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.41(s:9H); 2.50-2.70(mt:2H); 3.01(dd, J=11 和 6Hz:1H); 3.25-3.40(mt:1H); 3.82(s:2H); 4.13(mt:1H); 7.20-7.40(mt:5H); 9.40-9.80(非常展宽的 mf:1H)]。

N-[(4RS)-4-对甲苯磺酰基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯: 0.8克 N-[(4RS)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯, 0.76克对-甲苯磺酰氯和0.56毫升三乙胺在25毫升二氯甲烷中的溶液在温度约20℃下搅拌16小时。得到的溶液在减压(1千帕)与温度约40℃下浓缩。得到的蒸发残留物在大气压力下,使用硅胶柱(粒度60-200微米,直径2厘米,高25厘米),使用环己烷-醋酸乙酯混合物(以体积计70/30)洗脱进行色谱纯化,回收多个馏分,每个馏分30毫升。含有期望产物的馏分合并,然后在上述条件下浓缩。得到0.8克 N-[(4RS)-4-对甲苯磺酰基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯,呈白色固体状 [¹H NMR 谱(300MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 1.48(s:9H); 2.46(s:3H); 3.10(dd, J=11.5 和 5.5Hz:1H); 3.33(dd, J=11.5 和 8.5Hz:1H); 3.97(dd, J=9.5 和 8Hz:1H); 4.06(dd, J=9.5 和 4.5Hz:1H); 4.43(mt:1H); 7.36(d, J=8Hz:2H); 7.80(d, J=8Hz:2H); 8.50-9.40(非常展宽的 mf:1H)]。

N-[(4RS)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯: 往 2 克 2-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]-(4RS)-4-[(叔丁氧基羰基)氧]-甲基-1,3-噻唑烷-3-甲酸叔丁酯在 20 毫升甲醇中的溶液, 添加 10 毫升 N 氢氧化钠水溶液, 然后在温度约 20℃ 下搅拌 4 小时。反应混合物在减压(1 千帕)与温度约 50℃ 下浓缩。得到的残留物用 30 毫升水溶解, 过滤, 用醋酸乙酯洗涤, 然后用水洗涤。得到 0.37 克 N-[(4RS)-(羟基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯, 呈白色固体状[质谱: DCIm/z=233, MH⁺ m/z=177(M-C₄H₇)⁺]

2-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]-(4RS)-4-[(叔丁氧基羰基)氧]-甲基-1,3-噻唑烷-3-甲酸叔丁酯: 往 1.98 克(4RS)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基胺在 20 毫升二氯甲烷中的溶液, 添加 10.91 克二碳酸二叔丁酯和 2.81 毫升三乙胺, 然后在温度约 20℃ 下搅拌。在 4 小时后, 再次添加 3 毫升三乙胺, 然后在温度约 20℃ 下搅拌 16 小时。往反应混合物添加 50 毫升水, 倾析, 用硫酸镁干燥, 过滤与在减压(1 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到 7 克 2-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]-(4RS)-4-[(叔丁氧基羰基)氧]-甲基-1,3-噻唑烷-3-甲酸叔丁酯, 呈油状[质谱: DCI m/z=433, MH⁺ m/z=333(M-C₅H₇O₂)⁺]

(4RS)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基胺: 90 克 1-叔丁基-3-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-硫脲在 500 毫升 6N 盐酸中的溶液在温度约 100℃ 下搅拌。在 3 小时后, 反应混合物冷却到约 20℃, 然后在减压(1 千帕)与温度约 50℃ 下浓缩。得到的残留物用 100 毫升水溶解, 用 100 毫升 5N 氢氧化钠碱化, 然后如上述浓缩。得到的油在 300 毫升乙醇中在温度约 20℃ 下搅拌 20 小时, 用乙醇洗涤 5 次, 每次 50 毫升, 然后用甲醇洗涤 3 次, 每次 100 毫升。不同的滤液合并, 在减压(1 千帕)与温度约 40℃ 下蒸发, 然后在 400 毫升乙醇中结晶, 得到 31 克(4RS)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基胺, 呈白色固体状, 在 122℃ 熔化[红外光谱(KBr): 3311、3164、1648、1601、1349、1051 和 982cm⁻¹]

1-叔丁基-3-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-硫脲: 往 14.6 克 2-氨基-1,3-丙二醇在 245 毫升乙醇中的溶液, 添加 30.4 毫升异硫氰酸丁

酯，然后在温度约 20℃ 下搅拌 94 小时。反应介质在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩，在 160 毫升石油醚和 26 毫升乙醇混合物中研磨，过滤，然后在减压(100 帕)与温度约 60℃ 的干燥器中干燥。得到 30 克 1-叔丁基-3-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-硫脲，呈白色固体状 [¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d6, δ, 以 ppm 计): 1.42(s:9H); 3.38(mt:2H); 3.54(mt:2H); 4.17(mf:1H); 4.70(t, J=5Hz:2H); 7.08(d, J=8Hz:1H); 7.38(s:1H)]。

本发明的药物组合物由纯态或组合形式式(I)所示化合物或其异构体或互变异构体或盐组成，其中它可与任何其它药学上相容的惰性或药理学活性产品配合。本发明的药物可以通过口服、肠胃外、直肠或局部用药。

作为口服给药固体组合物，可以使用片剂、丸剂、粉剂(明胶胶囊，袋剂)或颗粒剂。在这些组合物中，本发明的活性组分可在氩气流下与一种或多种惰性稀释剂如淀粉、纤维素、糖、乳糖或二氧化硅给药。这些组合物还可以含有除稀释剂外的物质，例如一种或多种润滑剂如硬脂酸镁或滑石、着色剂、包衣(糖衣丸剂)或清漆。

作为口服给药液体组合物，可以使用含有惰性稀释剂如水、乙醇、甘油、植物油或石蜡油的药用溶液、悬液、乳液、糖浆和酞剂。这些组合物可以含有除稀释剂之外的物质，例如润湿剂、甜味剂、增稠剂、香料或稳定剂。

肠胃外用灭菌组合物可以优选地是水溶液或非水溶液，悬液或乳液。作为溶剂或载体，可以使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油，特别地橄榄油、注射用有机酯如油酸乙酯、或其它适合的有机溶剂。这些组合物还可以含有添加剂，具体地润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。灭菌可以多种方式如通过灭菌过滤、在组合物中加入灭菌剂、辐照或加热进行。这些组合物还可以制备成灭菌固体组合物形式，这些组合物可以在使用时溶于灭菌水或任何其它注射用灭菌介质中。

直肠用药组合物是栓剂或直肠用胶囊，除活性产品之外，它们含

有赋形剂如椰子脂、半合成甘油酯或聚乙二醇。

局部用药组合物例如可以是乳剂、洗剂、洗眼剂、漱口剂、滴鼻剂或气雾剂。

在用于人体治疗时，本发明的化合物特别适用于治疗和/或预防多发性硬化、病灶或全部脑局部缺血、脑或脊髓创伤、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔兹海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、偏头痛、抑郁症、精神分裂症、焦虑、癫痫症、糖尿病、动脉粥样硬化、心肌炎、关节炎、关节病、哮喘、过敏性结肠综合症、局限性回肠炎、腹膜炎、胃食管反流、眼色素层炎、吉-巴综合症、肾小球肾炎、红斑狼疮、牛皮癣、某些形式肿瘤例如像上皮瘤、腺瘤或肉瘤的生长以及细胞内或细胞外革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌感染。

剂量取决于目的效果、治疗时间和用药方式，这些剂量一般是成人每天口服 1-100 毫克，单位剂量是 0.5-50 毫克活性物质。

一般地，医生根据待治疗患者的年龄、体重以及所有其它固有因素决定适当的剂量。

下面实施例说明本发明的组合物：

实施例 A

根据常规技术制备剂量为 50 毫克活性物质的胶囊，其组成如下：

- 式(I)所示化合物	50 毫克
- 纤维素	18 毫克
- 乳糖	55 毫克
- 胶体二氧化硅	1 毫克
- 羧甲基淀粉钠	10 毫克
- 滑石	10 毫克
- 硬脂酸镁	1 毫克

实施例 B

根据常规技术制备剂量为 50 毫克活性物质的胶囊，其组成如下：

- 式(I)所示化合物	50 毫克
- 乳糖	104 毫克

- 纤维素 40 毫克
 - 聚乙烯吡咯烷酮 10 毫克
 - 羧甲基淀粉钠 22 毫克
 - 滑石 10 毫克
 - 硬脂酸镁 2 毫克
 - 胶体二氧化硅 2 毫克
 - 羟甲基纤维素、甘油、二氧化钛 245 毫克
- 混合物(72-3.5-24.5)适量至包膜片最终重量为

实施例 C

制备含有 10 毫克活性物质的注射液，其组成如下：

- 式(I)所示化合物 10 毫克
- 苯甲酸 80 毫克
- 苯甲醇 0.06 毫升
- 苯甲酸钠 80 毫克
- 95% 乙醇 0.4 毫升
- 氢氧化钠 24 毫克
- 丙二醇 1.6 毫升
- 水 适量至 4 毫升

本发明还涉及式(I)所示化合物、其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物、其互变异构体及其药用盐在制备用于预防与治疗涉及由诱导 NO-合酶(NOS-2)的诱导过程非正常产生一氧化氮(NO)的疾病的药物组合物方面的用途。

本发明还涉及通过给药式(I)所示化合物、其外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物、其互变异构体及其药用盐预防与治疗涉及由诱导 NO-合酶(NOS-2)的诱导过程非正常产生一氧化氮(NO)的疾病的方法。