

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/14

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/40 A61P 9/06

A61P 9/10 A61P 9/12

[21] 申请号 00128539.4

1H0 010389

C 003403.

[43] 公开日 2001 年 6 月 13 日

[11] 公开号 CN 1298872A

[22] 申请日 2000.11.17 [21] 申请号 00128539.4

[30] 优先权

[32] 1999.11.17 [33] FR [31] 9914434

[71] 申请人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 P·鲍斯奎特 J·D·艾尔哈德特
V·布鲁班 J·菲尔德曼 S·史安
E·斯卡尔伯特 B·菲弗
P·莱纳尔德

[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 黄淑辉

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新型氨基吡咯啉化合物、其制备方法以及
含有它们的药物组合物

[57] 摘要

结构式(I)的化合物:

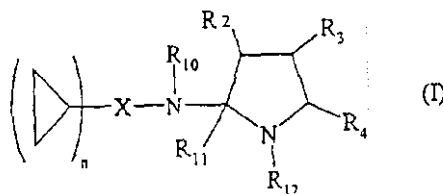
其中:

n 为 1 或 2,

X 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基,或非必需取代亚芳基或杂亚芳基,

R₁₀ 代表氢原子或烷基, R₁₁ 和 R₁₂ 一起成键,或 R₁₂ 代表氢原子或烷基, R₁₀ 和 R₁₁ 一起成键,

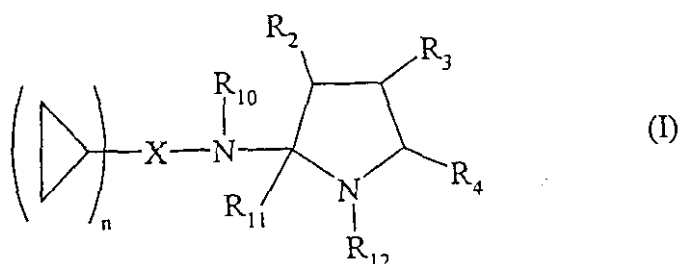
R₂, R₃ 和 R₄ 各自代表氢原子或烷基、羟烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基或芳氧烷基,或 R₂, R₃ 和 R₄ 中的两个基团形成环烷基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 结构式(I)的化合物, 它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐:



其中:

n 为 1 或 2,

X 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基, 或非必需取代亚芳基, 或非必需取代杂亚芳基,

R_{10} 代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基, R_{11} 和 R_{12} 一起成键, 或 R_{12} 代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基, R_{10} 和 R_{11} 一起成键,

R_2 , R_3 和 R_4 独自代表氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)羟烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧羰基、非必需取代芳基、非必需取代芳烷基, 其中烷基结构部分为直链或支链并含有 1 到 6 个碳原子, 或非必需取代芳氧烷基, 其中烷基结构部分为直链或支链并含有 1 到 6 个碳原子, 或 R_2 , R_3 和 R_4 中的两个基团与与其相连的碳原子形成(C_5-C_7)环烷基,

其中:

- 亚烷基表示含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的二价基团,
- 亚烯基表示含有 2 到 6 个碳原子和 1 到 3 个双键的直链或支链的二价基团,
- 亚炔基表示含有 2 到 6 个碳原子和 1 到 3 个三键的直链或支链的二价基团,
- 芳基表示苯基或萘基, 术语亚芳基表示同类的二价基团,
- 杂芳基表示含有 4 到 11 个环上碳原子和 1 到 5 个选自于氮、

氧和硫的杂原子的单环或双环不饱和或部分不饱和基团，杂亚芳基表示同类的二价基团，

— 用在芳基、亚芳基、芳烷基、芳氧烷基、杂芳基和杂亚芳基中的取代是指所讨论基团的芳烃结构部分被选自于卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、羟基、氰基、硝基或氨基的一个或多个基团取代(非必须地被一个或两个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)，

2. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，其中 X 表示非必需取代亚芳基或非必需取代杂亚芳基，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐。

3. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，其中 X 表示亚烷基、亚烯基或亚炔基，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐。

4. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，其中 R_{11} 和 R_{12} 一起成键，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐。

5. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，其中 R_2 、 R_3 和 R_4 都表示氢原子，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐。

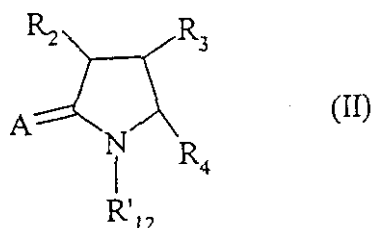
6. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，其中 X 代表亚烷基或非必需取代亚芳基， R_{10} 代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基， R_{11} 和 R_{12} 一起成键， R_2 、 R_3 和 R_4 各自代表氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)羟烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧羰基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、非必需取代芳基或非必需取代芳氧烷基，其中烷基结构部分为含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐。

7. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，为 N-(2-环丙苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐。

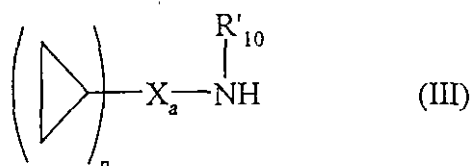
8. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物，为 N-(二环丙甲基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐。

9. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物, 为 N-(2-环丙苯基)-2-甲基-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐。

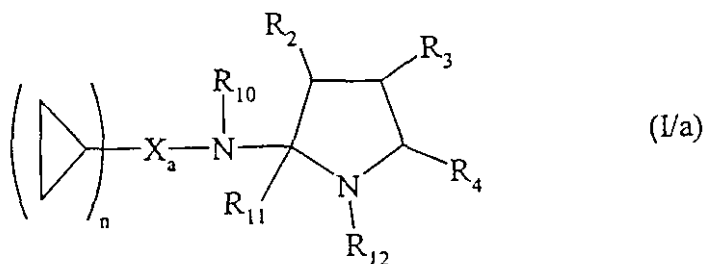
10. 权利要求 1 的结构式(I)的化合物的制备方法, 该方法的特征为用结构式(II)的化合物作为起始物料:



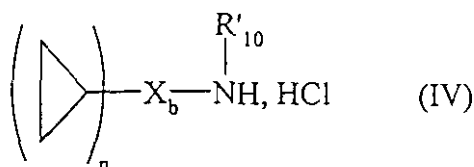
其中 R_2 、 R_3 和 R_4 如结构式(I)中所定义, R'_{12} 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基, A 代表氧原子或硫原子, 它或者与结构式(III)的芳香胺反应:



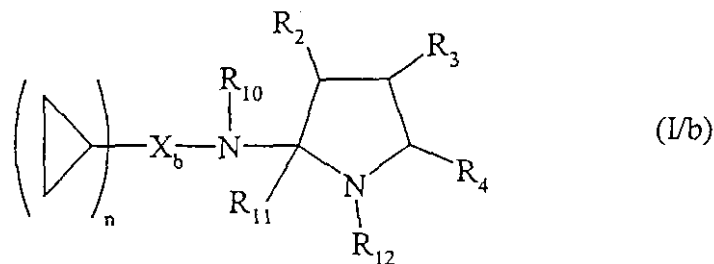
其中 n 如结构式(I)中所定义, X_a 代表亚芳基或杂亚芳基, R'_{10} 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 以生成结构式(I/a)的化合物:



结构式(I)的化合物的具体例, 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如上定义, X_a 代表亚芳基或杂亚芳基, R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如结构式(I)中所定义, 或者与甲基化试剂如硫酸二甲酯或碘甲烷反应, 在碱性介质中处理后, 生成中间体, 在醇介质中直接用胺的盐酸盐(IV)处理:



其中 R_1 和 n 如结构式 (I) 中所定义, X_b 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基, R'_{10} 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 以生成结构式 (I/b) 的化合物:



结构式 (I) 的化合物的具体例, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如上定义, X_b 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基,

化合物 (I/a) 和 (I/b) 组成了全部的结构式 (I) 化合物, 而且:

- 适当时可按照常规提纯方法提纯,
- 适当时可按照常规分离方法分离出它们的立体异构体,
- 如果需要, 可以与药物上可接受的酸或碱转化为它们的加成盐。

11. 药物组合物, 该组合物含有至少一种权利要求 1 到 9 中任何一项的化合物作为有效成分, 独自或与一种或多种惰性、无毒、药物上可接受的赋形剂或载体相结合。

12. 权利要求 11 的药物组合物, 用于生产治疗心血管疾病的药物。

13. 权利要求 12 的药物组合物, 用于生产治疗高血压的药物。

14. 权利要求 12 的药物组合物, 用于生产治疗心律不齐的药物。

说明书

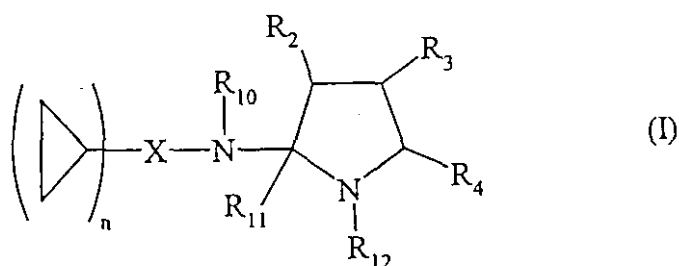
新型氨基吡咯啉化合物、其制备方法 以及含有它们的药物组合物

本发明涉及新型氨基吡咯啉化合物、其制备方法以及含有它们的药物组合物。

已经介绍了具有 2-氨基吡咯啉结构化合物的止泻 (EP 0155653) 或抗寄生虫 (DE 2029297) 性能。

本发明的化合物具有新型的结构，特征为具有与氨基吡咯啉环相连的环丙基。这种结构使它们具有有用的药物特性。特别地，试验表明它们可以降低动脉血压、心率以及心律紊乱。因此，本发明的化合物可用于治疗心血管疾病，特别是高血压、心律不齐以及相关疾病。

本发明涉及结构式 (I) 的化合物，它们的对映体、非对映异构体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐：



其中：

n 为 1 或 2，

X 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基，或非必需取代亚芳基，或非必需取代杂亚芳基，

R₁₀ 代表氢原子或直链或支链 (C₁-C₆) 烷基，R₁₁ 和 R₁₂ 一起成键，或 R₁₂ 代表氢原子或直链或支链 (C₁-C₆) 烷基，R₁₀ 和 R₁₁ 一起成键，

R₂、R₃ 和 R₄ 各自代表氢原子、直链或支链 (C₁-C₆) 烷基、直链或支链 (C₁-C₆) 羟烷基、直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基、直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧羰基、非必需取代芳基、非必需取代芳烷基，其中烷基结构部分为直

链或支链并含有 1 到 6 个碳原子，或非必需取代芳氧烷基，其中烷基结构部分为直链或支链并含有 1 到 6 个碳原子，或 R_2 、 R_3 和 R_4 中的两个基团与与其相连的碳原子形成 (C_5-C_7) 环烷基，

其中：

— 术语亚烷基表示含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的二价基团，

— 术语亚烯基表示含有 2 到 6 个碳原子和 1 到 3 个双键的直链或支链的二价基团，

— 术语亚炔基表示含有 2 到 6 个碳原子和 1 到 3 个三键的直链或支链的二价基团，

— 术语芳基表示苯基或萘基，术语亚芳基表示同类的二价基团，

— 术语杂芳基表示含有 4 到 11 个环上碳原子和 1 到 5 个选自于氮、氧和硫的杂原子的单环或双环不饱和或部分不饱和基团，术语杂亚芳基表示同类的二价基团，

— 用在芳基、亚芳基、芳烷基、芳氧烷基、杂芳基和杂亚芳基中的术语取代是指所讨论基团的芳烃结构部分被选自于卤原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基、直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基、羟基、氰基、硝基或氨基（非必须地被一个或两个直链或支链 (C_1-C_6) 烷基取代）中的一个或多个基团取代。

本发明的一个优点涉及化合物，其中 X 表示非必需取代亚芳基或非必需取代杂亚芳基。这些化合物中，X 表示非必需取代亚芳基如亚苯基的化合物为特别优选的。

本发明的另一个优点涉及化合物，其中 X 表示亚烷基、亚烯基或亚炔基，特别是亚烷基。

本发明优选的化合物为其中 R_{11} 和 R_{12} 一起成键、 R_{10} 优选地为氢原子的化合物。

本发明其它优选的化合物为其中 R_2 、 R_3 和 R_4 都表示氢原子的化合物。

本发明的一个特别的优点涉及结构式 (I) 的化合物，其中 X 代表亚

烷基或非必需取代亚芳基, R_{10} 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, R_{11} 和 R_{12} 一起成键, R_2 , R_3 和 R_4 各自代表氢原子、直链或支链 (C_1-C_6) 烷基、直链或支链 (C_1-C_6) 羟烷基、直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧羰基、直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基、非必需取代芳基或非必需取代芳氧烷基, 其中烷基结构部分为含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链。

本发明优选的亚芳基为亚苯基。

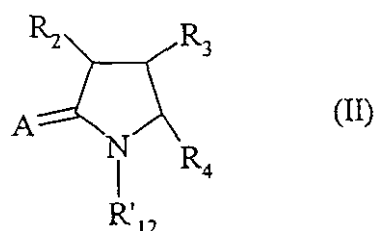
本发明优选的化合物中, 特别列出以下几种:

N-(2-环丙苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐,

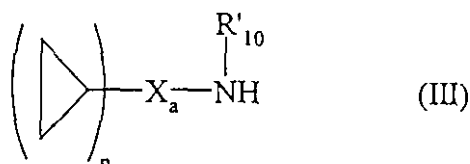
N-(二环丙甲基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐,

N-(2-环丙苯基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺及其与药物上可接受酸的加成盐。

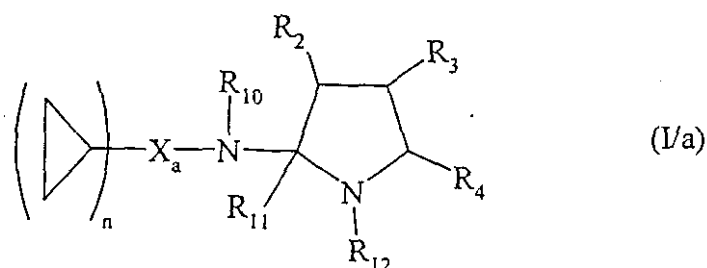
本发明还涉及结构式(I)的化合物的制备方法, 该方法的特征为用结构式(II)的化合物作为起始物料:



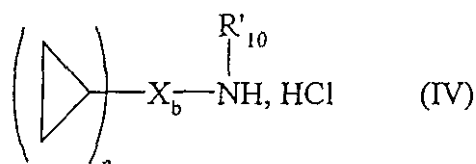
其中 R_2 , R_3 和 R_4 如结构式(I)中所定义, R'_{12} 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, A 代表氧原子或硫原子, 它或者与结构式(III)的芳香胺反应:



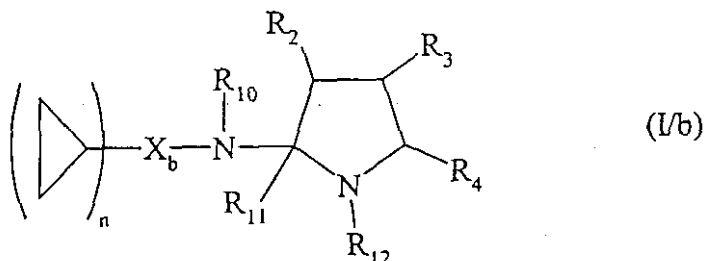
其中 n 如结构式(I)中所定义, X_a 代表亚芳基或杂亚芳基, R'_{10} 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 以生成结构式(I/a)的化合物:



结构式(I)的化合物的一种具体例, 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如上定义, X_a 代表亚芳基或杂亚芳基, R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如结构式(I)中所定义, 或者与甲基化试剂如硫酸二甲酯或碘甲烷反应, 在碱性介质中处理后, 生成中间体, 该中间体在醇介质中直接用胺的盐酸盐(IV)处理:



其中 R_1 和 n 如结构式(I)中所定义, X_b 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基, R'_{10} 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 以生成结构式(I/b)的化合物:



结构式(I)的化合物的一种具体例, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如上定义, X_b 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基,

化合物(I/a)和(I/b)组成了全部的结构式(I)化合物, 而且:

- 适当时可按照常规提纯方法提纯,
- 适当时可按照常规分离方法分离出它们的立体异构体,
- 如果需要, 可以与药物上可接受的酸或碱转化为它们的加成盐。

本发明还涉及药物组合物, 该组合物含有至少一种结构式(I)的化合物作为有效成分, 独自或与一种或多种惰性、无毒、药物上可接受的赋形剂或载体相结合。

本发明的药物组合物中，可以特别提出的是适于口服、肠胃外和鼻内投药、片剂、糖衣丸、舌下片、胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、软膏、肤用凝胶等等。

有效剂量随病人的年龄和体重、体质和病症的程度以及服用方式的不同而不同，可以口服、鼻内投药、直肠投药或肠胃外投药。治疗的剂量单位一般为 0.1 到 500 毫克，每 24 小时服用 1 到 3 次。

下列实施例说明本发明，但不以任何方式加以限制。

所用的起始物料为已知产品或按照已知方法制备。

制剂 A: 2-环丙基苯胺

把 5 克 (42 毫摩尔) 环丙基苯胺在 20 毫升乙酸酐中形成的溶液冷却到 15°C。保持温度低于 20°C，慢慢地加入 3.7 毫升 68% 的硝酸。在此温度下，把反应混合物搅拌一小时，水解，加入 2N 的氢氧化钠溶液使其呈碱性，并用 100 毫升的乙醚萃取 2 次。然后把有机相干燥并浓缩，得到 2-硝基环丙基苯和 4-硝基环丙基苯的混合物。把混合物溶于 15 毫升乙醇中，并在常温、常压下在 50 毫克 PtO_2 存在下氢化。把滤掉催化剂并蒸发掉溶剂后得到的残留物通过硅胶色谱提纯，得到如标题的产物。

制剂 B: 4-环丙基苯胺

在合成制剂 A 所述的化合物的过程中，得到了预期产物。

制剂 C: 2-氯-4-环丙基苯胺

在室温下，把 7.9 毫摩尔 (1.05 克) 4-环丙基苯胺 (制剂 B) 在 15 毫升乙酸酐中形成的溶液搅拌 3 小时。浓缩反应混合物。把残留物溶于水，中和并用二氯甲烷萃取两次。

把有机相干燥并浓缩。把 4-环丙基乙酰苯胺溶于乙酸并用 10 毫摩尔氯处理。30 分钟后，溶剂蒸发掉，把得到的残留物溶于 100 毫升乙醇，然后在回流下用氢氧化钾水解。然后蒸发掉乙醇，把残留物溶于水并用二氯甲烷萃取两次。然后把有机相干燥并浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱提纯，得到如标题的产物。

制剂 D: 4-氯-2-环丙基苯胺

按照制剂 C 中所述的方法，以制剂 A 中所述的化合物为起始物料，得到预期产物。

制剂 E: 2, 4-二环丙基苯胺

按照制剂 A 中所述方法，以间二环丙基苯为起始物料，得到预期产物，其制备在 Chem. Ber., 1973, 106, 511-524 中有介绍。

制剂 F: 2, 5-二环丙基苯胺

按照制剂 A 中所述方法，以对二环丙基苯为起始物料，得到预期产物，其制备在 Chem. Ber., 1973, 106, 511-524 中有介绍。

制剂 G: 3, 4-二环丙基苯胺

按照制剂 A 中所述方法，以邻二环丙基苯为起始物料，得到预期产物，其制备在 Chem. Ber., 1973, 106, 511-524 中有介绍。

实施例 1: N-(2-环丙基苯基)-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

把 5 毫摩尔 (425 毫克) 2-吡咯烷酮和 5 毫摩尔 (766 毫克) 磷酰氯加入到 5 毫摩尔 (666 毫克) 2-环丙基苯胺在 30 毫升 1, 2-二氯乙烷中形成的溶液中。把整个溶液在 60℃ 下加热 3.5 小时。蒸发掉溶剂后，把残留物溶于水，加入碳酸钠使其呈碱性，并用 100 毫升乙醚萃取两次。然后把有机相干燥、浓缩并通过硅胶色谱提纯，得到预期产物。通过在乙醇中用盐酸溶液滴定，得到相应的盐酸盐。

熔点: 182-184℃

实施例 2: N-(4-氯-2-环丙基苯基)-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 1 中所述方法，以制剂 D 中所述化合物为起始物料，得到预期产物。

熔点: 198-199℃

实施例 3: N-(4-环丙基苯基)-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 1 中所述方法，以制剂 B 中所述化合物为起始物料，得到预期产物。

实施例 4: N-(2-氯-4-环丙基苯基)-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 1 中所述方法，以制剂 C 中所述化合物为起始物料，得到预期产物。

熔点: 149-151℃

实施例 5: N-(二环丙基甲基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

把 0.2 摩尔 (25.2 克) 硫酸二甲酯和 0.2 摩尔 (17 克) 2-吡咯烷酮的混合物在 60℃ 下加热一夜。把反应混合物倒入饱和冰 K_2CO_3 溶液中。水相用乙醚萃取两次, 把合并的有机相干燥并浓缩。然后在减压下蒸馏残留物。把 2 毫摩尔得到的产物溶于 20 毫升甲醇中, 加入 2 毫摩尔 (295 毫克) 二环丙基甲胺的盐酸盐。50℃ 下把反应混合物搅拌 2 小时。蒸发掉甲醇后, 把残留物溶于水, 使其呈碱性并用乙醚萃取两次。把有机相干燥、浓缩并提纯, 得到预期产物。通过在乙醇中用盐酸溶液滴定, 得到相应的盐酸盐。

熔点: 223-225℃

实施例 6: N-(二环丙基甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 4-甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 198-199℃

实施例 7: N-(二环丙基甲基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 5-甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 144-146℃

实施例 8: N-(二环丙基甲基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 3-甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 201-203℃

实施例 9: N-(二环丙基甲基)-2,3-二甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 4,5-二甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 143-145℃

实施例 10: (顺式)-N-(二环丙基甲基)-2,3-二甲基-3,4-二氢-2H-吡

咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以(顺式)-4, 5-二甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 163-165℃

实施例 11: (反式)-N-(二环丙基甲基)-2, 3-二甲基-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以(反式)-4, 5-二甲基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 138-140℃

实施例 12: N-(二环丙基甲基)-2-乙基-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 5-乙基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 108-110℃

实施例 13: 3-(4-氯苯)-N-(二环丙基甲基)-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 4-(4-氯苯)-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 220-223℃

实施例 14: N-(二环丙基甲基)-3-[(2-甲基苯氧基)甲基]-3, 4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以 4-[(2-甲基苯氧基)甲基]-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 193-194℃

实施例 15: (顺式)-N-(二环丙基甲基)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-吡啶-2-胺盐酸盐

按照实施例 5 中所述方法, 以(顺式)-八氢-2H-吡啶-8-酮代替 2-吡咯烷酮, 得到预期产物。

熔点: 204-206℃

实施例 16: N-(二环丙基甲基)-4-羟甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

把 70 毫摩尔碘甲烷加入到 10 毫摩尔 4-羟甲基吡咯烷-硫酮 (其制备在 Tet. Lett., 1982, 23, 2947-2950 中有介绍) 在异丙醇的溶液中。在室温下搅拌后, 蒸发掉溶剂, 然后加入乙醇和二环丙基甲胺 (15 毫摩尔)。回流 24 小时后, 蒸发掉溶剂, 然后将残留物溶解于水中, 使其呈碱性, 然后用二氯甲烷萃取。洗涤后, 干燥并蒸发掉有机相, 得到白色固体的预期产物。

通过在乙醇中以盐酸溶液滴定, 得到相应的盐酸盐。

熔点: 199-200°C

实施例 17: N-(二环丙基甲基)-4-甲氧基羰基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 16 中所述方法, 以 4-甲氧基羰基吡咯烷-硫酮 (其制备在 Tet. Lett., 1982, 23, 2947-2950 中有介绍) 作为起始物料, 得到预期产物。

熔点: 123-125°C

实施例 18: N-(2,4-二环丙基苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸盐

按照实施例 1 中所述方法, 以制剂 E 中所述化合物为起始物料, 得到预期产物。

熔点: 163-165°C

实施例 19: N-(2,5-二环丙基苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺富马酸盐

按照实施例 1 中所述方法, 以制剂 F 中所述化合物为起始物料, 得到预期产物。通过在乙醇中用富马酸滴定, 得到富马酸盐。

熔点: 174-176°C

实施例 20: N-(3,4-二环丙基苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺富马酸盐

按照实施例 19 中所述方法, 以制剂 G 中所述化合物为起始物料, 得到预期产物。

熔点: 202-204°C

实施例 21: N-(2-环丙基苯基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺盐酸

盐

按照实施例 1 中所述方法, 以 5-甲基-2-吡咯烷酮为起始物料, 得到预期产物。

熔点: 138-139℃

药理学研究

实施例 A: 麻醉的血压正常兔子的抗高血压活性实验

用血压正常的雄兔进行实验。通过在耳缘静脉注射戊巴比妥钠 (40 毫克/千克), 使动物麻醉。把兔子切开气管并通过呼吸器立即与环境空气相通气。然后用箭毒处理, 将导管插入右股静脉和动脉。

在每次实验前, 施用同样量的媒介物, 将待测参数稳定 15 到 25 分钟。

试验化合物或媒介物通过脑池内 (i. c.) 或静脉内 (i. v.) 投药。通过置于腹部经过右股动脉并与压力传感器相连的导管连续地记录动脉血压 (AP)。结果以毫米汞柱表示。以每分钟心跳次数 (bpm) 表示的心率 (CF) 是通过迅速记录 AP 并对六秒内的记录进行计数测量的。

本发明的化合物可降低动脉血压并可减轻持续长时间的心动过缓。

作为实例, 实施例 1 的化合物得到的结果总结于下表中:

实施例 1 的 化合物 剂量(毫克/千克)	AP 注射前 (mmHg)	AP 注射后 (mmHg)	CF 注射前 (bpm)	CF 注射后 (bpm)
1 (i. v.)	84	63	306	236
0.3 (i. v.)	92	74	300	263
0.03 (i. c.)	90	63	307	240

实施例 B: SHR 的抗高血压活性实验

用自发高血压大鼠 (SHR) 进行实验。通过腹膜内注射戊巴比妥钠 (45 毫克/千克), 使动物麻醉。将导管插入股静脉和动脉以施用试验化合物。用箭毒处理动物并通过呼吸器与环境空气相通气。

在每次实验前, 施用同样量的媒介物, 将待测参数稳定 15 到 25

分钟。

试验化合物或媒介物通过脑池内(i. c.)或静脉内(i. v.)投药。通过置于腹部经过右股动脉并与压力传感器相连的导管连续地记录动脉血压(AP)。结果以毫米汞柱表示。以每分钟心跳次数(bpm)表示的心率(CF)是通过迅速记录 AP 并对六秒内的记录进行计数测量的。

本发明的化合物可导致低血压和减轻持续长时间的心动过缓。

作为实例，实施例 1 和实施例 21 的化合物得到的结果总结于下表中：

实施例	剂量 (毫克/千克)	AP 注射前 (mmHg)	AP 注射后 (mmHg)	CF 注射前 (bpm)	CF 注射后 (bpm)
1	1(i. v.)	163	91	386	296
21	10(i. v.)	166	138	375	320
21	0.1(i. c.)	134	99	345	320

此外，无论剂量多少，实施例 21 的化合物都没有血管收缩效应。

实施例 C：麻醉的血压正常兔子的抗心律不齐活性实验

用血压正常的雄兔进行实验。通过在耳缘静脉注射戊巴比妥钠(40 毫克/千克)，使动物麻醉。把兔子切开气管并通过呼吸器立即与环境空气相通气。然后用箭毒处理，将导管插入右股静脉和动脉。

通过经皮的电极记录心电图。

试验化合物或媒介物及比枯枯灵碱(10 微克/千克)通过脑池内(i. c.)投药。

连续 30 分钟记录心电图以统计心律紊乱。

结果以室性期外收缩(VES)的数值表示。

本发明的化合物可降低 VES 的数值。

作为实例，实施例 9 的化合物得到的结果总结于下表中：

	实验组动物的数量	VES 的平均数值	受保护兔子的数量	抗心律失常保护的百分比
对照比枯枯灵碱	n=8	1043	0	0
实施例 9 的化合物 0.3 毫克/千克 i. c. 投药	n=8	84	7	87.5

实施例 D: 药物组合物

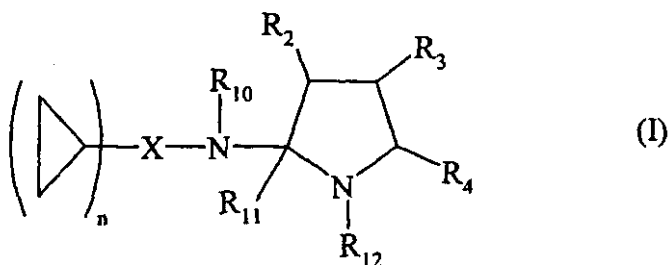
制备 1000 片每片含有 10 毫克剂量的制剂配方:

实施例 1 的化合物..... 10 克
 羟丙基纤维素..... 2 克
 玉米淀粉..... 10 克
 乳糖..... 100 克
 硬脂酸镁..... 3 克
 滑石..... 3 克

ABSTRACT

NEW AMINOPYRROLINE COMPOUNDS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Compound of formula (I):



in which:

- n is 1 or 2,
- 5 • X represents an alkylene, alkenylene or alkynylene group or an optionally substituted arylene or heteroarylene group,
- R₁₀ represents a hydrogen atom or an alkyl group and R₁₁ and R₁₂ together form a bond, or alternatively R₁₂ represents a hydrogen atom or an alkyl group and R₁₀ and R₁₁ together form a bond,
- 10 • R₂, R₃ and R₄ each independently of the others represents a hydrogen atom or an alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, aryl, arylalkyl or aryloxyalkyl group, or two of R₂, R₃ and R₄ form a cycloalkyl radical.

Medicaments.