



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103619814 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 201280019520.6

A61P 3/00(2006.01)

(22) 申请日 2012.04.17

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

1153375 2011.04.19 FR

US 3563994 A, 1971.02.16, 权利要求书、说明书实施例 .

1251302 2012.02.13 FR

US 4533739 A, 1985.08.06, 全文 .

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 4579951 A, 1986.04.01, 全文 .

2013.10.21

WO 2011044229 A1, 2011.04.14, 权利要求书、说明书实施例 .

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2012/050835 2012.04.17

Urosevic Dragan, 等 . LNP 906, the first high-affinity photoaffinity ligand selective for I1 imidazoline receptors. 《British Journal of Pharmacology》. 2004, 第 142 卷 (第 3 期), 第 609–617 页 .

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/143660 FR 2012.10.26

ADRIANUS P. DE JONG, 等 . RELATIONSHIPS BETWEEN STRUCTURE AND  $\alpha$ -ADRENERGIC RECEPTOR AFFINITY OF CLONIDINE AND SOME RELATED CYCLIC AMIDINES. 《Eur. J. Pha》. 1981, 第 69 卷 (第 2 期), 第 175–188 页 .

(73) 专利权人 斯特拉斯堡大学

地址 法国斯特拉斯堡

FRED M. HERSHENSON, 等 . Synthesis and Antihypertensive Activity of 2-Arylamino-1-azacycloalkenes. 《J. Med. Chem》. 1971, 第 14 卷 (第 10 期), 第 907–909 页 .

(72) 发明人 帕斯卡尔·布斯凯

让·丹尼尔·埃拉尔特

莱恩·费尔曼 文森特·加什帕里克

乌格斯·格勒内

穆罕默德·海德耶瑞 安德烈·曼

娜莎莉·奈尔德胡夫 斯蒂芬·珊

审查员 王沙沙

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限公司  
责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

C07D 207/22(2006.01)

权利要求书3页 说明书32页 附图12页

C07D 403/04(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

(54) 发明名称

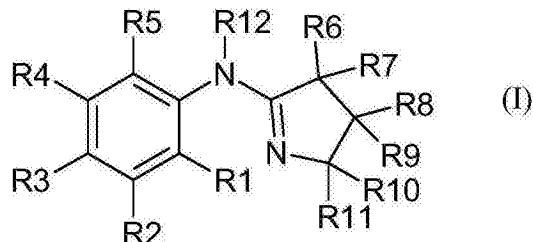
氨基-吡咯啉衍生物及其在预防和 / 或治疗

代谢综合征中的用途

(57) 摘要

本发明公开了新的氨基-吡咯啉衍生物、它们的药理学上可接受的盐及其在预防和 / 或治疗代谢综合征中的用途。

1. 下述通式 (I) 的化合物及其药理学上可接受的盐：



其中：

a) R12 代表 H, 且

-R1 和 R2 各自独立地是：

卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、或直链或支链 C1 至 C3 烷氧基；或者

R1 和 R2 一起形成 C5 环；

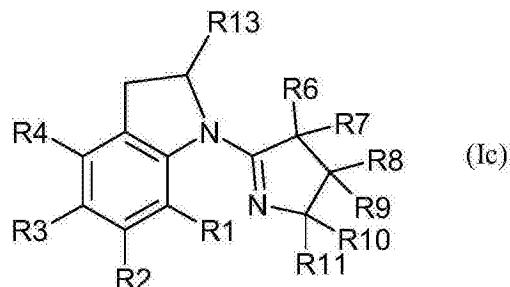
-R3、R4 和 R5 各自独立地代表：

氢、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、或直链或支链 C1 至 C3 烷氧基；

-R6、R7、R9 和 R11 代表氢；

-R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基；

b) 或者 R12 代表 CH(R13)(CH<sub>2</sub>) 并与 R5 形成环，由下述通式 (Ic) 表示，R13 代表 H 或 CH<sub>3</sub>，



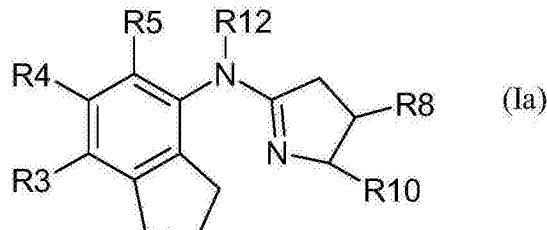
-R1、R2、R3 和 R4 选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、或直链或支链 C1 至 C3 烷氧基；

-R6、R7、R9 和 R11 代表氢；

-R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基，

前提条件是，选自 R1 和 R13 的至少一个不是氢。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其由下述通式 (Ia) 表示：



其中：

R3 和 R12 是氢；

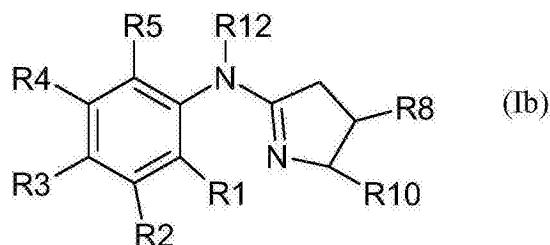
R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基；且

R4 和 R5 独立地选自氢、卤素、和甲基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R4 和 R5 是氢。

4. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R8 和 R10 选自氢、甲基和异丁基，二者中的至少一个是甲基或异丁基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其由下述通式 (Ib) 表示：



其中：

R12 是氢；

R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基；

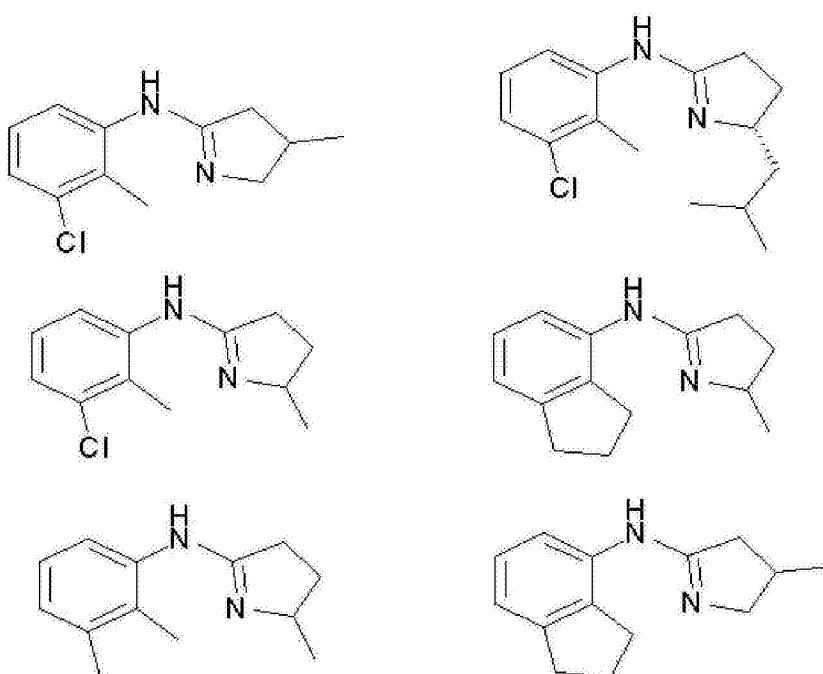
R1 和 R2 独立地选自卤素和甲基；和

R3、R4 和 R5 独立地选自氢、卤素、和甲基。

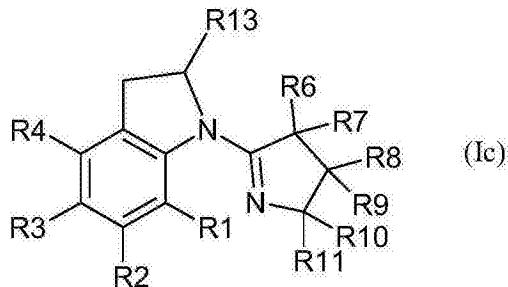
6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R3、R4 和 R5 是氢。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R8 和 R10 选自氢、甲基和异丁基，二者中的至少一个是甲基或异丁基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自下式之一：



9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其由下述通式 (Ic) 表示：



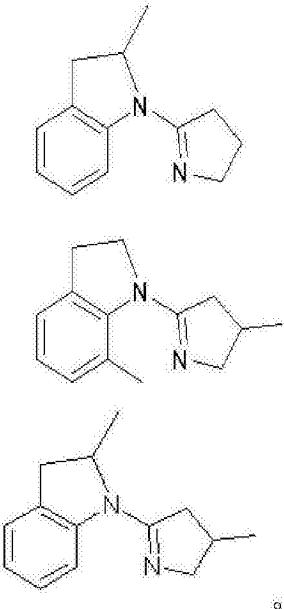
其中：

-R1、R2、R3 和 R4 选自氢、卤素和甲基；  
-R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个为氢，  
前提条件是，选自 R1 和 R13 的至少一个不是氢。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中：

-R2、R3、R4 是氢，  
-R13 是 H，且 R1 是卤素或甲基；或者  
R13 是甲基，且 R1 选自氢、卤素和甲基；且  
-R8 和 R10 选自氢、甲基和异丁基，二者中的至少一个为氢。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物，其选自下式之一：



12. 权利要求 1-11 中的任一项所述的化合物在制备用于预防和 / 或治疗代谢综合征的药物中的应用。

13. 一种药物组合物，其包含与药学上可接受的媒介物相结合的、根据权利要求 1-11 中的任一项所述的至少一种化合物作为活性成分。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物，其适合经由口服途径施用。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中在人类中的所述活性成分的剂量是在 1mg/kg 至 100mg/kg 之间。

## 氨基 - 吡咯啉衍生物及其在预防和 / 或治疗代谢综合征中的用途

[0001] 本发明涉及新的氨基 - 吡咯啉(amino-pyrrolinic) 衍生物及其在预防和 / 或治疗代谢综合征中的用途。

[0002] 代谢综合征(也称为 X 综合征或代谢障碍综合征)是心血管征状的组合,尤其是动脉高血压和代谢征状(高胆固醇血症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、腹部肥胖)的组合 (Reaven, G. M. 1998. Banting lecture1988;Role of insulin resistance in human disease. Diabetes37:1595–1607)。所有这些征状的组合被公认为会形成重大的心血管和代谢危险因素。该代谢综合征的并发症具体地是动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、肾功能衰竭、心力衰竭、糖尿病、肥胖。该危险因素的流行随国家而异。尽管如此,它倾向于在世界上任何地方的约 30% 的一般人群中发生。它的快速变化是最重要的,且引起重大公共卫生问题。

[0003] 代谢综合征的当前药物治疗由药物联合形成,所述药物联合由各自仅作用于代谢综合征的 3-6 个要素中的一个要素的药物组成,其中包括 :抗高血压药 (有时是几种的联合) 与降血糖药 (有时是几种的联合) 与降血脂药 (有时是几种的联合) 的组合。

[0004] 这些组合会产生众多不良作用,且一些例如他汀类药物成本很高。

[0005] 尽管几项研究已经证实,代谢综合征与甚至在没有高血压存在下通过肌肉交感神经活动 (MSNA) 的增加测得的交感神经活动过度有关 (Huggett R. J. ;Burns J. ;Mackintosh A. F. ;Mary D. A. S. G. Sympathetic Neural Activation in Nondiabetic Metabolic Syndrome and Its Further Augmentation by Hypertension. Hypertension, 2004, 44:847–852), 没有计划将目前可得的能够抑制交感神经系统的药物用于治疗代谢综合征和 它的后果。

[0006] 咪唑啉受体 (IR) 参与几种生物学调节系统。主要系统是通过交感神经系统对高血压的调节 (Bousquet, P. ;Feldman, J. Drugs Acting on Imidazoline Receptors:a Review of their Pharmacology, their Use in Blood Pressure Control and their Potential Interest in Cardioprotection. Drugs1999, 58, 799–812;Head, G. A. ;Mayorov, D. N. Imidazoline Receptors, Novel Agents and Therapeutic Potential. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2006, 4, 17–32)。

[0007] 它们也参与其它生理病理学功能诸如胰岛素分泌 (Chan, S. L. F. Clonidine-displacing Substance and its Putative Role in Control of Insulin Secretion:A Minireview. Gen. Pharmacol. 1998, 31, 525–529)、眼内压的调节 (Chu, T. C. ;R, S. R. ;Ogidigben, M. J. ;Potter, E. D. Potential Mechanisms of Moxonidine-induced Ocular Hypotension:Role of Norepinephrine. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 1997, 13, 489–496) 和心率控制 (Roegel, J. C. ;de Jong, W. ;Monassier, L. ;Feldman, J. ;Bousquet, P. Comparative Effects of Idazoxan, Prazocine and Yohimbine on Coronary Ligation-induced Arrhythmias in Spontaneously Hypertensive Rats. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1996, 27, 226–234)。

[0008] IR 被分类为 3 种主要亚型 IR<sub>1</sub>、IR<sub>2</sub>和 IR<sub>3</sub>。第一种亚型 IR<sub>1</sub>位于脑干的延髓腹外侧区头端 (RVLM)，且参与心血管功能的中枢调节。

[0009] IR<sub>1</sub>对可乐定和其它咪唑啉类化合物敏感，但是对儿茶酚胺不敏感，因此不同于  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体 ( $\alpha_2$ RA)。

[0010] 脯丁胺(可乐定置换物质) 和哈尔碱是 IR<sub>1</sub>的内源配体。

[0011] IR<sub>2</sub>对可乐定不敏感，但是对咪唑克生敏感。根据它们对阿米洛利 的亲和力，将 IR<sub>2</sub>细分成 2 种亚型 (Tesson, F. ;Prib-Buus, C. ;Lemoine, A. ;Pegorier, J. P. ;Parini, A. A Subcellular Distribution of Imidazoline-Guanidinium Receptive Sites in Human and Rabbit Liver. Major Localization to the Mitochondrial Outer Membrane. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 155–160)。

[0012] 第三种亚型 IR<sub>3</sub>被加入分类中，且参与胰岛素调节 (Englen, R. M. ;Hudson, A. L. ;Kendall, D. A. ;Nutt, D. J. ;Morgan, N. G. ;Wilson, V. G. ;Dillon, M. P. “Seeing Through a Glass Darkly”:Casting Light on Imidazoline “I” Sites. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998, 19, 381–390)。

[0013] 可乐定是作用于中枢神经的第一代抗高血压药的主要化合物。它结合 IR<sub>1</sub>和  $\alpha_2$ AR。它的副作用，尤其是镇静，明显是由  $\alpha_2$ AR 的活化而引起 (De Sarro, G. B. ;Ascioti, C. ;Froio, F. ;Libri, V. ;Nistico, G. Evidence that Locus Coeruleus is the Site where Clonidine and Drugs Acting on  $\alpha_1$ -and  $\alpha_2$ -Adrenoceptors Affect Sleep and Arousal Mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 1987, 90, 675–685)。

[0014] 诸如莫索尼定和利美尼定等药物具有对 IR<sub>1</sub>的选择性(相对于  $\alpha_2$ -AR)，因为它们对  $\alpha_2$ -AR 具有更低的亲和力，且因此在高血压患者中造成更少的副作用。

[0015] 直到最近，IR- 选择性的降血压药的缺乏已经成为对这些受体的研究的重大束缚。

[0016] 一方面，降血压的咪唑啉药物诸如可乐定和它的类似物都是“杂合”药物，因为它们都与 IR<sub>1</sub>和与  $\alpha_2$ AR 结合。

[0017] 另一方面，迄今已经可得到的、对 IR<sub>1</sub>高度选择性的少数化合物诸如 AGN192403 (Munk, S. A. ;Lai, R. K. ;Burke, J. E. ;Arasasingham, P. N. ;Kharlamb, A. B. ;Manlapaz, C. A. ;Padillo, E. U. ;Wijono, M. K. ;Hasson, D. W. ;Wheeler, L. A. ;Garst, M. E. Synthesis and Pharmacologic Evaluation of 2-endo-Amino-3-exo-isopropylbicyclo[2.2.1]heptane:A Potent Imidazoline<sub>1</sub>Receptor Specific Agent. *J. Med. Chem* 1996, 39, 1193–1195)、tracizoline 和 benazoline (Pigini, M. ;Bousquet, P. ;Carotti, A. ;Dontenwill, M. ;Giannella, M. ;Moriconi, R. ;Piergentili, A. ;Quaglia, W. ;Tayebati, S. K. ;Brasili, L. Imidazoline Receptors:Qualitative Structure-Activity Relationships and Discovery of Tracizoline and Benazoline. Two Ligands with High Affinity and Unprecedented Selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 833–841) 不改变高血压或仅仅轻微改变高血压。

[0018] 另外，存在几种与  $\alpha_2$ -AR 相比对 IR<sub>1</sub>具有选择性、但是与 IR<sub>2</sub>相比对 IR<sub>1</sub>不具有选择性的化合物，诸如 S23757 (Anastasiadou, M. ;Danoun, S. ;Crane, L. ;Baziard-Mouysset, G. ;Payard, M. ;Caignard, D. -H. ;Rettori, M. -C. ;Renard, P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Imidazoline Sites I<sub>1</sub>and I<sub>2</sub>Selective Ligands.

Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 585–592) 和 PMS952(Ye, H. F. ; Dive, G. ; Dehareng, D. ; Heymans, F. ; Godfroi, J. J. Structure–Activity Relationship on Adrenoreceptors and Imidazoline–Preferring Binding Sites(I<sub>1,2</sub> PBS). Part1:Weak Intramolecular H-bond and Conformational Flexibility in a New I<sub>1</sub>–PBS–Selective Imidazoline Analogue, trans1–(4’–5’–Dihydro-1’H-imidazol-2’-yl)methyl-2-hydroxyindane (PMS952). Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 1861–1869)。

[0019] 不同于上述的对 IR<sub>1</sub>受体具有纳摩尔亲和力的其它化合物, 对 IR<sub>1</sub>具有选择性的化合物 LNP911 和 LNP906 (它们是氨基吡咯啉) 近年来分别已经被开发为放射性配体和光亲和性的放射性配体 (Greney, H. ; Urosevic, D. ; Schann, S. ; Dupuy, L. ; Bruban, V. ; Ehrhardt, J.-D. ; Bousquet, P. ; Dontenwill, M. [<sup>125</sup>I]2-(2-Chloro-4-iodo-phenylamino)-5-methyl-pyrrolidine(LNP911), a High-Affinity Radioligand Selective for I<sub>1</sub>Imidazoline Receptors. Mol. Pharmacol. 2002, 62, 181–191), 但是不具有任何降血压作用。LNP911 更多地起拮抗剂的作用, 而 LNP906 (它是光可活化的配体) 不可用于体内实验中。

[0020] 所以, 需要开发对 IR<sub>1</sub>具有选择性的化合物, 从而避免副作用, 且其仍然具有降血压活性, 且其能够用于代谢综合征的单一疗法中。

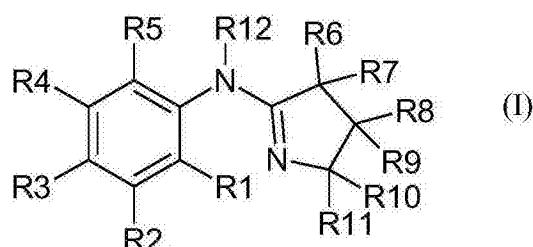
[0021] 本发明的目的之一是, 提供这样的化合物: 其对 IR<sub>1</sub>具有选择性, 且因此不会与 α<sub>2</sub>AR 和 IR<sub>2</sub>相互作用或仅仅与 α<sub>2</sub>AR 和 IR<sub>2</sub>轻微相互作用。另外, 所述化合物是 IR<sub>1</sub>的激动剂。

[0022] 本发明的另一个目的是, 提供在代谢综合征中具有活性的药物, 其可以用于单一疗法中, 且不具有现有药物的副作用。

[0023] 本发明的另一个目的是, 提供包含所述活性药物的药物组合物。

[0024] 因此, 本发明涉及下述通式 (I) 的化合物及其药理学上可接受的盐:

[0025]



[0026] 其中:

[0027] a) R12 代表 H、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2–C8 烯烃、C1–C8 酰基、C1–C8 磺酰基烷基, 且

[0028] –R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地是:

[0029] H、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2–C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3–C6 环烷基、C5–C6 二环烷基、聚醚链、C1–C5 全氟烷基、C1–C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1–C8 烷基或 C3–C6 环烷基,

[0030] R1 和 R2 和 / 或 R2 和 R3 和 / 或 R3 和 R4 和 / 或 R4 和 R5 还可能一起形成 C4–C6 环,

[0031] –R6、R7、R8、R9、R10 和 R11 彼此独立地是:

[0032] H、直链或支链 C1–C8 烷基、C2–C8 烯烃、C3–C6 环烷基、C1–C5 全氟烷基

[0033] b) 或者 R12 代表  $\text{CH}(\text{R13})(\text{CH}_2)_n$ , 并与代表  $\text{CH}_2$  的 R5 形成 C5-C7 环, n 等于 1 或 2, R13 代表 H 或  $\text{CH}_3$ , 且 R1 至 R4 和 R6 至 R11 是如上所定义,

[0034] 不包括这样的式 (I) 的化合物, 其中:

[0035] -R10 或 R11 之一代表甲基, 且另一个代表 H, 且 R1 或 R5 之一代表环丙基, 且另一个代表 H,

[0036] -R8 或 R9 之一代表甲基, 且另一个代表 H, 且 R1 或 R5 之一代表环丙基, 且另一个代表 H,

[0037] -R10 或 R11 之一代表甲基, 且另一个代表 H, 且 R1 或 R5 之一代表氯, 且另一个代表 H,

[0038] -R10 或 R11 之一代表甲基, 且另一个代表 H, 且 R1 或 R5 之一代表氯, 且另一个代表 H, 且 R3 代表碘。

[0039] 在一个有利的实施方案中, 当 R12 代表 H、R1 和 R2 不是氢、R6、R7、R9 和 R11 是氢、且 R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基时, 其中至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基。优选地, R1 和 R2 选自卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、-OH、-SH、伯、仲或叔胺、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基和 C3-C6 环烷基, 或者一起形成 C5 环。在一个优选实施方案中, R3 是氢, 尤其当 R1 和 R2 一起形成 C5 环时。

[0040] 优选地, R3、R4 和 R5 独立地各自代表 H、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、-OH、-SH、伯、仲或叔胺、-CN、-CO<sub>2</sub>H 或 -CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基, 优选地它们选自 H、卤素、直链或支链 C1-C3 烷基、直链或支链 C1-C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基、C1-C3 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 或 CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C3 烷基。在一个进一步优选的实施方案中, R3、R4 和 R5 是氢。

[0041] 优选地, R1 和 R2 选自卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 脂环基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基, 或者一起形成 C5 环。更具体地, R1 和 R2 选自卤素、直链或支链 C1-C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基, 或者一起形成 C5 环。

[0042] 优选地, R8 和 R10 选自氢和甲基或异丁基, 使得其中之一是氢, 且其它是甲基或异丁基, 优选甲基。

[0043] 在另一个有利的实施方案中, 当 R12 是  $\text{CH}(\text{R13})(\text{CH}_2)$  并与 R5 形成 C5 环时, R13 代表甲基。

[0044] 在另一个有利的实施方案中, 当 R12 是  $\text{CH}(\text{R13})(\text{CH}_2)$  并与 R5 形成 C5 环时, R1 不是氢。

[0045] 在一个有利的实施方案中, 当 R12 是  $\text{CH}(\text{R13})(\text{CH}_2)$  并与 R5 形成 C5 环时, R13 代表甲基和 / 或 R1 不是氢。换而言之, 当 R13 是氢时, 那么 R1 不是氢, 或者 R1 和 R13 中的至少一个不是氢。

[0046] 优选地, R1、R2、R3 和 R4 彼此独立地代表氢、卤素、直链或支链 C1-C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基和

C3-C6 环烷基。具体地, R1、R2、R3 和 R4 选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基, 进一步优选地选自卤素、直链或支链 C1-C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基。在一个优选实施方案中, R1 是氢或直链或支链 C1 至 C3 烷基, 优选氢或甲基。在另一个优选实施方案中, R2、R3 和 R4 是氢。

[0047] 因此, 本发明具体地涉及通式 (I) 的化合物及其药理学上可接受的盐, 其中:

[0048] a) R12 代表 H, 且

[0049] -R1 和 R2 彼此独立地是:

[0050] 卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基或 C3-C6 环烷基; 或者

[0051] R1 和 R2 一起形成 C5 环,

[0052] -R3、R4 和 R5 彼此独立地是:

[0053] 氢、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3 至 C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基或 C3-C6 环烷基;

[0054] -R6、R7、R9 和 R11 是氢;

[0055] -R8 和 R10 选自氢和 C1 至 C5 直链或支链烷基, 二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基;

[0056] b) 或者 R12 代表 CH(R13)(CH<sub>2</sub>) 并与 R5 形成 C5 环, 其中 R13 是 H 或 CH<sub>3</sub>;

[0057] -R1、R2、R3 和 R4 选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、-OH、-SH、伯、仲或叔胺、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R', 其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基和 C3-C6 环烷基;

[0058] -R6、R7、R9 和 R11 是氢;

[0059] -R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基, 二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基,

[0060] 前提条件是, R1 和 R13 中的至少一个不是氢。

[0061] 携带 R13 (当它不是 H 时)、或 R6 和 R7 (当它们彼此不同时)、或 R8 (如果不同于 R9) 和 R10 (如果不同于 R11) 的碳是不对称的, 且所述碳中的每一个可以因此具有绝对构型 (R) 或 (S) 或 (R, S)。

[0062] 在整个说明书中, 下述表述总是具有相同的含义:

[0063] -“直链或支链 C1 至 C8 烷基”是指甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基或正辛基和所有它们的异构体即异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基、异戊烷 (或 2- 甲基丁基) 或新戊烷 (或 2, 2 二甲基丙基)、2, 2- 二甲基丁烷、2, 3- 二甲基丁烷、2- 甲基戊烷、3- 甲基戊烷、2- 甲基己烷、3- 甲基己烷、2, 2 二甲基戊烷、2, 3- 二甲基戊烷、2, 4- 二甲基戊烷、3, 3- 二甲基戊烷、3- 乙基戊烷、2, 2, 3- 三甲基丁烷、2- 甲基庚烷、3- 二甲基庚烷、4- 甲基庚烷、2, 2- 二甲基己烷、2, 3- 二甲基己烷、2, 4- 二甲基己烷、2, 5- 二甲基己烷、3, 3- 二甲

基己烷、3, 4-二甲基己烷、3-乙基己烷、2, 2, 3-三甲基戊烷、2, 2, 4-三甲基戊烷、2, 3, 3-三甲基戊烷、2, 3, 4-三甲基戊烷、2-甲基-3-乙基戊烷、3-甲基-3-乙基戊烷、四甲基丁烷。

[0064] 所述烷基还可以具体地被醇、硫醇、醚、卤素、腈、伯、仲或叔胺取代；

[0065] -“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯烃”是指乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、己烯、庚烯或辛烯和所有它们的异构体。

[0066] 所述烯烃还可以具体地被醇、硫醇、醚、卤素、腈、伯、仲或叔胺取代；

[0067] -“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 酰基”是指 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-C(=O)-烷基，其烷基是如上面所定义；

[0068] -“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 硫酰基烷基”是指 S(=O)<sub>2</sub>-烷基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基是如上面所定义；

[0069] -卤素是指溴、氯、氟或碘；

[0070] -“直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷氧基”是指通过氧与式(I)的分子连接的 O-烷基，即具有与上面相同的定义的直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

[0071] 所述烷氧基还可以具体地被醇、硫醇、醚、卤素、腈、伯、仲或叔胺取代；

[0072] -“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0073] -“C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 二环烷基”是指 2 个 C<sub>5</sub> 和 / 或 C<sub>6</sub> 稠合的环烷基环；

[0074] 所述环烷基或二环烷基还可以具体地被醇、硫醇、醚、卤素、腈、伯、仲或叔胺取代；

[0075] -聚醚链是指 O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR”链，n 在 0-9 之间变化，且 R”代表如上定义的烷基或烯烃或环烷基；

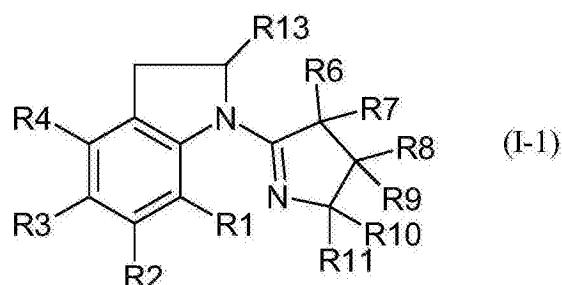
[0076] -“C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 全氟烷基”是指如上定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基，其中所有氢被氟完全替代，例如 CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>、C<sub>5</sub>F<sub>11</sub>，

[0077] -伯、仲或叔胺是指 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 基团，其中 R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 彼此独立地表示 H、直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基。

[0078] 当 R<sub>12</sub> 代表 CH(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 并与代表 CH<sub>2</sub> 的 R<sub>5</sub> 形成 5、6 或 7C 环时，n 等于 0、1 或 2，R<sub>13</sub> 代表 H 或 CH<sub>3</sub>，得到下式 I-1 至 I-3：

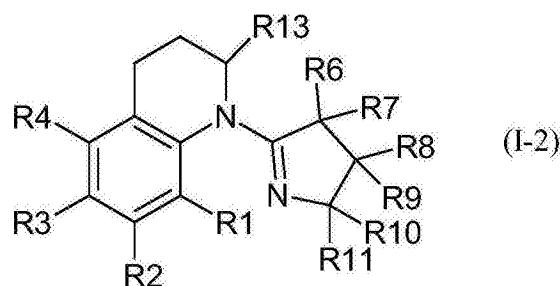
[0079] -n=0 ;5C 环：

[0080]



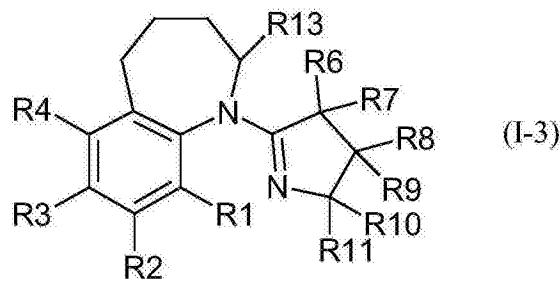
[0081] -n=1 ;6C 环：

[0082]



[0083] -n=2 ;7C 环：

[0084]



[0085] 在一个优选实施方案中,所述化合物由式 I-1 表示。

[0086] 表述“药理学上可接受的盐”是指上面定义的式 I 的化合物,当它们具有代表胺的残基时,可以通过与胺上的无机酸或有机酸的反应以铵的形式存在。

[0087] 可以得到药理学上可接受的盐的无机酸的例子包括但不限于盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、甲酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、高氯酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸。

[0088] 可以得到药理学上可接受的盐的有机酸的例子包括但不限于乙 酸、乳酸、丙酸、丁酸、异丁酸、棕榈酸、马来酸、谷氨酸、羟基马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、羟乙酸、软木酸、富马酸、扁桃酸、酞酸、水杨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、羟基萘甲酸。

[0089] 还包括氨基酸盐诸如精氨酸盐和其等同物,以及有机酸(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)的盐和其等同物(参见例如 Berge 等人“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。

[0090] 可以得到药理学上可接受的盐的烷基卤化物包括但不限于烷基溴化物、烷基碘化物、烷基氟化物或烷基氯化物,其中所述烷基残基是饱和的或不饱和的、具有 1-20 个碳原子的直链或支链,或具有 3-8 个碳原子的 0- 环烷基。

[0091] 当本发明的式 I 的化合物具有代表酸或 OH 的残基(尤其是酚)时,它们可以通过酸、醇或酚与碱(例如诸如氢氧化钠、钾碱、氢氧化锂、氨...)的反应以例如钠、钾、锂或铵的羧酸盐、醇化物或酚盐形式存在。

[0092] 发明人已经意外地发现,本发明的化合物通过它们的原始吡咯啉结构而具有对 IR<sub>1</sub>咪唑啉受体的选择性(与 α<sub>2</sub>- 肾上腺素能受体相比),比率 K<sub>i</sub>(α<sub>2</sub>AR)/K<sub>i</sub>(IR<sub>1</sub>) 从 100 变化至超过 10000。

[0093] 本发明的化合物还具有对 IR<sub>1</sub>咪唑啉受体的选择性(与 IR<sub>2</sub>咪唑啉受体相比),比率 K<sub>i</sub>(IR<sub>2</sub>)/K<sub>i</sub>(IR<sub>1</sub>) 为约 1000。

[0094] 另外,本发明的化合物还具有对 IR<sub>1</sub>咪唑啉受体的选择性(相对于超过约 50 种其它潜在靶标、受体或酶,尤其是在图 3 的表中给出的那些)。

[0095] 最后,为了表现出期望的治疗效果,本发明的化合物是 IR<sub>1</sub>咪唑啉受体的激动剂。使用本领域技术人员可利用的任何方法,可以测量该激动剂作用。具体地,可以通过测量化合物的降血压能力来进行测定。

[0096] 在一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的通式(I)的化合物,其中:

[0097] -R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地代表:

[0098] H、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R',其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基或 C3-C6 环烷基,

[0099] R1 和 R2 和 / 或 R2 和 R3 和 / 或 R3 和 R4 和 / 或 R4 和 R5 还可能一起形成 C4-C6 环。

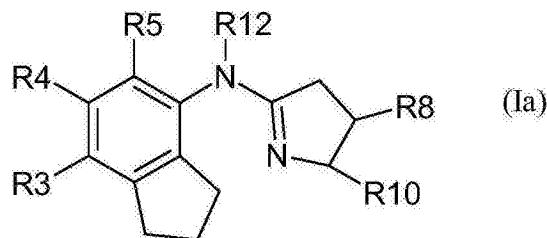
[0100] -R6、R7、R8、R9、R10 和 R11 彼此独立地代表:

[0101] H、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、C3-C6 环烷基

[0102] -R12 代表 H、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、C1-C8 酰基、C1-C8 磺酰基烷基。

[0103] 在一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的下述通式(Ia)的化合物:

[0104]

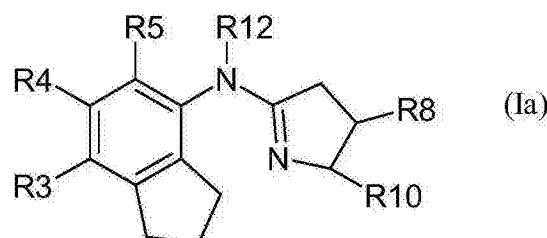


[0105] 其中 R8 和 R10 彼此独立地代表 H 或直链或支链 C1 至 C5 烷基,尤其是 CH<sub>3</sub>, R3 至 R5 是如上所定义,且 R12 代表 H、C1 至 C6 直链或支链烷基、C2-C8 烯烃、C1 至 C8 酰基、C1 至 C8 磺酰基烷基。

[0106] 优选地,R12 是氢,且 R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基,二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基。更具体地, R8 和 R10 选自氢和甲基或异丁基,使得其中之一是氢,且另一是甲基或异丁基,优选甲基。在一个优选实施方案中,R3 是氢。在另一个优选实施方案中,R3、R4 和 R5 是氢。

[0107] 在另一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的下述通式(Ia)的化合物:

[0108]



[0109] 其中

[0110] R3 和 R12 是氢,

[0111] R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基,二者中的至少一个是直链或支链 C1

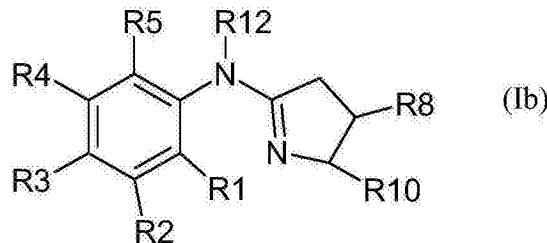
至 C5 烷基,且

[0112] R4 和 R5 独立地选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、C1 至 C3 直链或支链烷氧基、C1-C3 全氟烷基、C1-C3 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R',其中 R' 是直链或支链 C1-C3 烷基,优选地选自卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基。

[0113] 优选地, R4 和 R5 是氢。

[0114] 在另一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的下述通式 (Ib) 的化合物:

[0115]

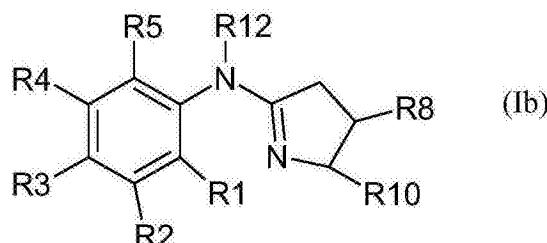


[0116] 其中 R8 和 R10 彼此独立地代表 H 或 C1-C5 直链或支链烷基,尤其是 CH<sub>3</sub>, R1 和 R2 彼此独立地代表 H、CH<sub>3</sub> 或 Cl, R3 至 R5 是如上所定义,且 R12 代表 H、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、C1-C8 酰基、C1-C8 磺酰基烷基。

[0117] 优选地, R12 是氢。优选地, R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基,二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基。更具体地, R8 和 R10 选自氢和甲基或异丁基,使得其中之一是氢,且另一是甲基或异丁基,优选甲基。优选地, R1 和 R2 彼此独立地代表 CH<sub>3</sub> 或 Cl。具体地, R1 是甲基,且 R2 是甲基或氯化物。在另一个优选实施方案中, R3、R4 和 R5 是氢。

[0118] 在另一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的下述通式 (Ib) 的化合物:

[0119]



[0120] 其中

[0121] R12 是氢;

[0122] R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基,二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基;

[0123] R1 和 R2 独立地选自卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基;且

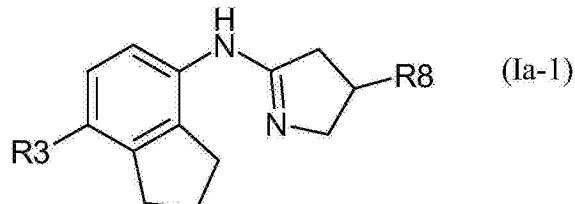
[0124] R3、R4 和 R5 独立地选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基、C1-C3 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R',其中 R' 是直链或支链 C1-C3 烷基,优选地选自卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基。

[0125] 优选地，R1 和 R2 独立地选自卤素和直链或支链 C1 至 C3 烷基。进一步优选地，R1 和 R2 独立地代表 CH<sub>3</sub> 或 Cl。

[0126] 优选地，R3、R4 和 R5 是氢。

[0127] 在另一个有利的实施方案中，本发明涉及如上定义的下述通式 (Ia-1) 的化合物：

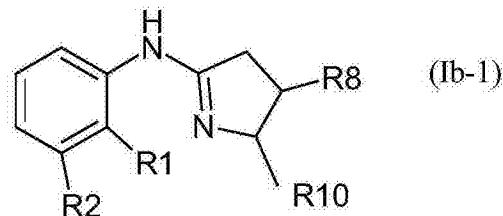
[0128]



[0129] 其中 R3 和 R8 是如上所定义。优选地，R8 是直链或支链 C1 至 C5 烷基，尤其是甲基或异丁基，优选甲基。优选地，R3 是氢。

[0130] 在另一个有利的实施方案中，本发明涉及如上定义的下式 (Ib-1) 的化合物：

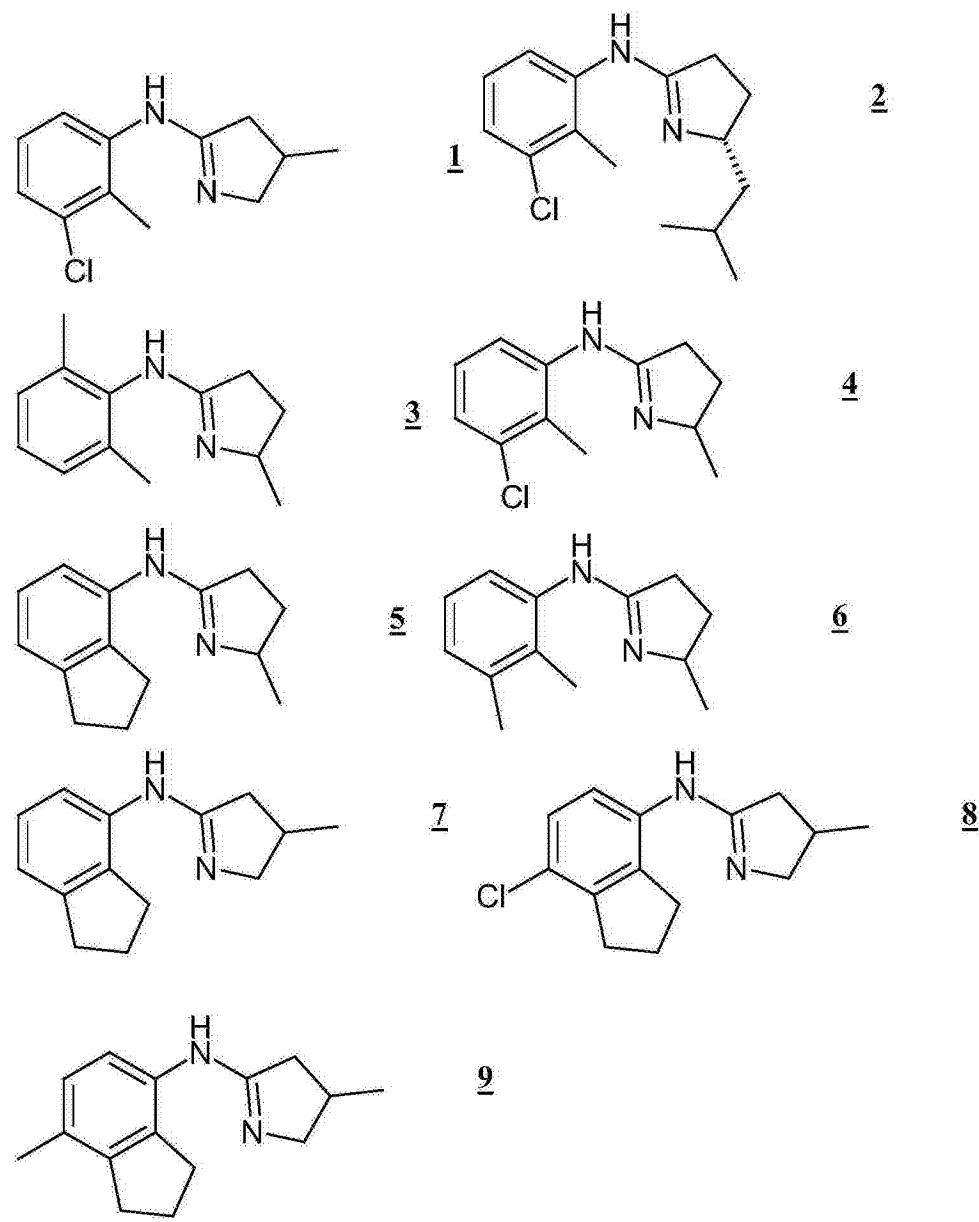
[0131]



[0132] 其中 R1、R2、R8 和 R10 是如上所定义。优选地，R8 和 R10 选自氢和直链或支链 C1 至 C5 烷基，二者中的至少一个是直链或支链 C1 至 C5 烷基。更具体地，R8 和 R10 选自氢和甲基或异丁基，使得其中之一是氢，且另一是甲基或异丁基，优选甲基。优选地，R1 和 R2 选自卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基，或者一起形成 C5 环。更具体地，R1 和 R2 选自卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基，或者一起形成 C5 环。优选地，R1 和 R2 各自独立地代表 CH<sub>3</sub> 或 Cl。具体地，R1 是甲基，且 R2 是甲基或氯化物。

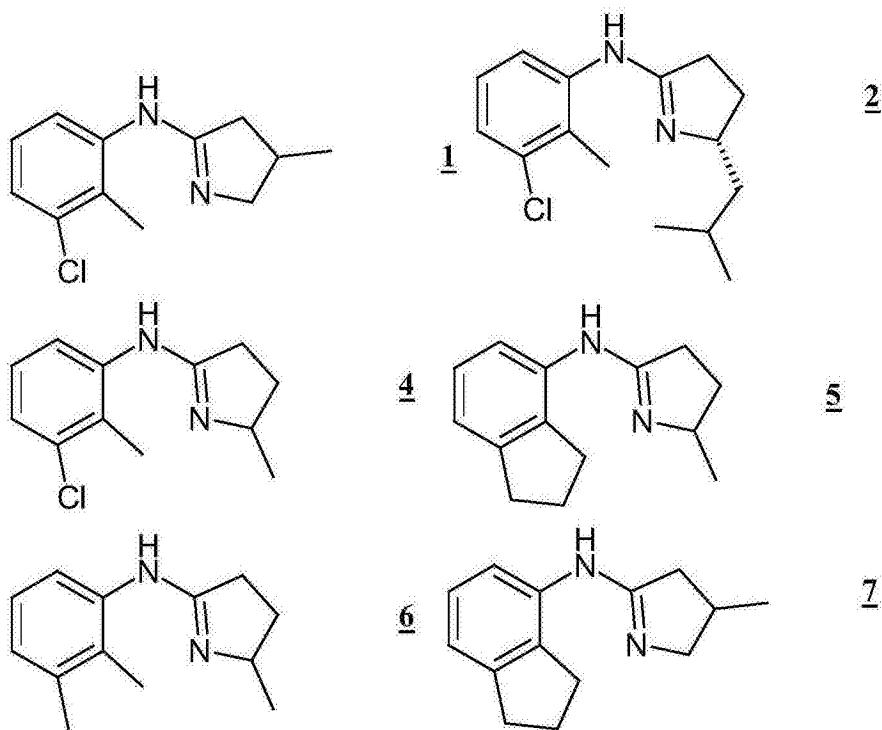
[0133] 在另一个有利的实施方案中，本发明涉及如上定义的选自下式之一的化合物：

[0134]



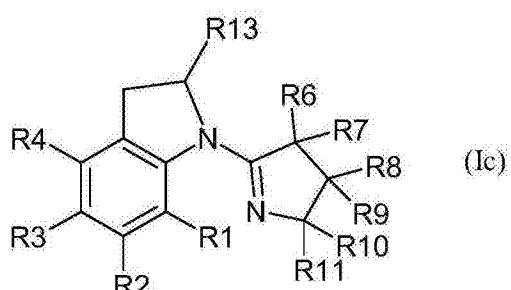
[0135] 优选地，所述化合物选自：

[0136]



[0137] 在另一个有利的实施方案中，本发明涉及如上定义的下述通式 (Ic) 的化合物：

[0138]



[0139] 其中 R1 至 R4 和 R6 至 R11 是如上所定义，且 R13 代表 H 或 CH<sub>3</sub>。

[0140] 在通式 (Ic) 的化合物的一个特定实施方案中，R13 代表甲基。

[0141] 在通式 (Ic) 的化合物的一个特定实施方案中，R1 不是氢。

[0142] 在通式 (Ic) 的化合物的一个优选实施方案中，R13 是甲基和 / 或 R1 不是氢。因此，当 R13 是氢时，则 R1 不是氢。类似地，R1 和 R13 中的至少一个不是氢。

[0143] R1 选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、C3-C6 环烷基、C5-C6 二环烷基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基和 C3-C6 环烷基，优选地选自氢、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C1-C8 烷基，进一步优选地选自：氢、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基和 C1-C3 酰基。在一个优选实施方案中，R1 是氢或直链或支链 C1 至 C3 烷基，优选地选自甲基。优选地，R2、R3 和 R4 是氢。

[0144] 在通式 (Ic) 的化合物的一个特定实施方案中，其 R1、R2、R3 和 R4 中的 3 个是氢，且最后一个选自 H、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧

基、C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub> 二环烷基、聚醚链、C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基和 C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub> 环烷基，优选地选自 H、卤素、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>—C<sub>8</sub> 烯烃、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷氧基、聚醚链、C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基，进一步优选地选自 H、卤素、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 全氟烷基和 C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 酰基。在一个优选实施方案中，其 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的 3 个是氢，且最后一个 R<sub>1</sub> 是氢或直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基，优选氢或甲基。优选地，R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 是氢。

[0145] 在通式 (Ic) 的化合物的一个特定实施方案中，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub> 和 R<sub>11</sub> 是氢，且 R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 独立地选自 H、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>—C<sub>8</sub> 烯烃、C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 全氟烷基，优选地选自 H 和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基，进一步优选地选自 H 和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基。优选地，R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 中的至少一个 R<sub>8</sub> 或 R<sub>10</sub> 是氢。在一个优选实施方案中，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub> 和 R<sub>11</sub> 是氢，且 R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 选自 H、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基，优选地选自 H 和甲基，二者中的至少一个是氢。

[0146] 本发明具体地涉及如上定义的通式 (Ic) 的化合物

[0147] 其中：

[0148] —R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 选自氢、卤素、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基、直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、—CN、—CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R'，其中 R' 是直链或支链 C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 烷基；

[0149] —R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 选自氢和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基，二者中的至少一个是氢，

[0150] 前提条件是，R<sub>1</sub> 和 R<sub>13</sub> 中的至少一个不是氢。

[0151] 在通式 (Ic) 的化合物的一个特定实施方案中：

[0152] —R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 和 R<sub>11</sub> 是氢；

[0153] —R<sub>13</sub> 是 H，且 R<sub>1</sub> 是卤素和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基；或者

[0154] R<sub>13</sub> 是甲基，且 R<sub>1</sub> 选自氢、卤素和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基；且

[0155] —R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 选自氢和直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基，二者中的至少一个是氢。

[0156] 在通式 (Ic) 的化合物的一个更具体的实施方案中：

[0157] —R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 和 R<sub>11</sub> 是氢；

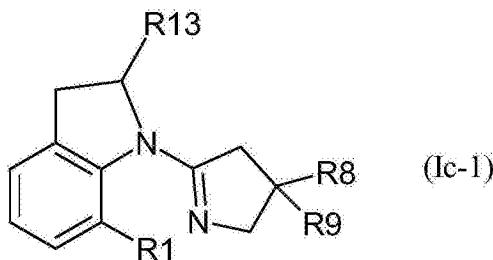
[0158] —R<sub>13</sub> 是 H，且 R<sub>1</sub> 是甲基；或者

[0159] R<sub>13</sub> 是甲基，且 R<sub>1</sub> 选自氢和甲基；和

[0160] —R<sub>8</sub> 和 R<sub>10</sub> 选自氢和甲基，二者中的至少一个是氢。

[0161] 在另一个有利的实施方案中，本发明涉及如上定义的下式 (Ic-1) 的化合物：

[0162]



[0163] 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 是如上所定义，且 R<sub>13</sub> 代表 H 或 CH<sub>3</sub>。

[0164] 优选地，R<sub>9</sub> 是氢，且选自 R<sub>1</sub>、R<sub>8</sub> 和 R<sub>13</sub> 的至少一个基团不是氢。在一个实施方案

中,选自 R1、R8 和 R13 的 2 个基团不是氢。

[0165] 优选地,R1 选自 H、卤素、直链或支链 C1 至 C8 烷基、C2-C8 烯烃、直链或支链 C1 至 C8 烷氧基、聚醚链、C1-C5 全氟烷基、C1-C8 酰基、OH、SH、伯、仲或叔胺、CN、CO<sub>2</sub>H 和 CO<sub>2</sub>R',其中 R'是直链或支链 C1-C8 烷基,进一步优选地选自 H、卤素、直链或支链 C1 至 C3 烷基、直链或支链 C1 至 C3 烷氧基、C1-C3 全氟烷基、C1-C3 酰基。具体地,R1 选自 H、卤素、直链或支链 C1-C3 烷基。具体地,R1 是 H 或甲基。

[0166] 优选地,R8 选自 H、直链或支链 C1 至 C8 烷基,更优选地选自 H 和直链或支链 C1 至 C3 烷基。具体地,R8 是 H 或甲基。

[0167] 在通式 (IC-1) 的化合物的一个特定实施方案中:

[0168] -R9 是氢;

[0169] -R13 是 H,且 R1 是卤素和 C1 至 C3 直链或支链烷基;或者

[0170] R13 是甲基,且 R1 选自氢、卤素和直链或支链 C1 至 C3 烷基;且

[0171] -R8 和 R10 选自氢和 C1-C5 直链或支链烷基,二者中的至少一个是氢。

[0172] 在通式 (Ic-1) 的化合物的另一个特定实施方案中:

[0173] -R9 是氢;

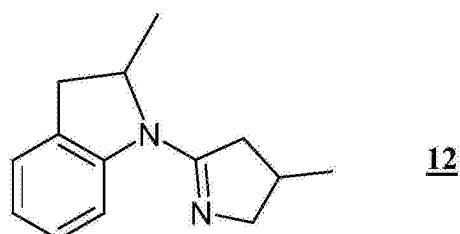
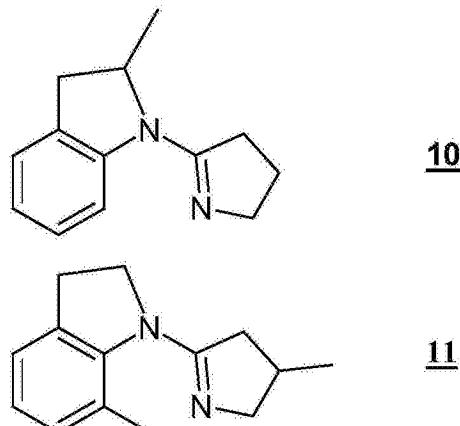
[0174] -R13 是 H,且 R1 是甲基;或者

[0175] R13 是甲基,且 R1 选自氢和甲基;和

[0176] -R8 和 R10 选自氢和甲基,二者中的至少一个是氢。

[0177] 在另一个有利的实施方案中,本发明涉及如上定义的选自下式之一的化合物:

[0178]



[0179] 使用在文献中描述的和本领域技术人员已知的方法,从商购可得的化合物或使用技术人员已知的技术制备的化合物,可以合成本发明的化合物。

[0180] 根据另一个方面,本发明涉及如上定义的化合物在预防和 / 或治疗代谢综合征中

的用途。

[0181] 本发明的对咪唑啉受体 IR<sub>1</sub>选择性的化合物,不仅允许提供不具有副作用(具体地与 α 2-肾上腺素能受体的相互作用有关,诸如镇静)并且维持降血压作用的化合物,而且其还可以用于单一疗法中以治疗 代谢综合征的所有组分,即高血压、高胆固醇血症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良和腹部肥胖,由此避免产生多种副作用和健康保险系统的额外费用的 3-6 种药物的联合使用。

[0182] 单一疗法和在动物中观察到的副作用(诸如镇静)的缺失允许本发明的化合物在处于所述组分中的一种或其它种的风险的患者中用于预防代谢综合征或代谢综合征的一种或多种组分。

[0183] 根据另一个方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含与药学上可接受的媒介物相结合的至少一种上面定义的化合物作为活性成分。

[0184] 药学上可接受的媒介物应当理解为医药产品中的除了活性成分以外的任意物质。其添加意图给终产物赋予物理化学和 / 或生化特征,以促进经由下述途径的施用 :经由口服、舌下、呼吸、直肠、鼻、肠、非肠道途径,经由静脉内、腹膜内、肌肉内、皮下注射,或特定稠度或味道的其它特征,优选地避免与活性成分的共价化学相互作用。

[0185] 本发明的药物组合物可以是简单的或糖包衣的丸剂、舌下片剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、片剂、注射用制剂、喷雾剂、滴鼻剂、栓剂、霜剂、膏剂或皮肤凝胶的形式。

[0186] 根据另一个方面,本发明涉及一种治疗代谢综合征的方法,所述方法包括给患者施用(尤其是经由口服途径)药物组合物,所述药物组合物含有与药学上可接受的媒介物相结合的有效剂量的至少一种上面定义的化合物作为活性成分。

[0187] 在一个有利的实施方案中,本发明涉及可以经由口服途径施用的如上定义的药物组合物。

[0188] 在一个有利的实施方案中,以在人类中 1mg/kg 至 100mg/kg 之间的剂量,施用可以经由如上定义的口服途径施用的药物组合物的活性成分。

[0189] 低于 1mg/kg 的剂量因为太小而不足以得到治疗代谢综合征的活性,高于 100mg/kg 时,存在副作用发作的风险。

[0190] 下述实施例 A 和 1-5 和图 1-8 解释了本发明。

[0191] 化学部分

[0192] 使用的缩写 :

[0193] CDCl<sub>3</sub>:氘化的氯仿

[0194] iPrOH :异丙醇

[0195] Et<sub>2</sub>O :乙醚

[0196] POCl<sub>3</sub>:三氯化磷

[0197] TEA :三乙胺

[0198] TMG :四甲基胍

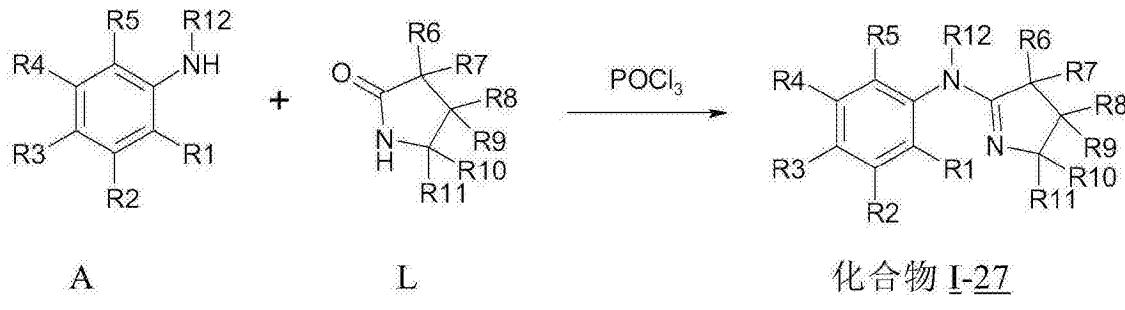
[0199] 所有溶剂在使用之前按照标准规程进行纯化。在 60F254 硅胶 (silica) 平板 (Merck) 上进行薄层色谱法,并使用紫外灯使印迹显影。在 SI60 硅胶 (40-63 μm) 固定相上进行快速色谱法。使用 Galenkamp 仪器在开放式毛细管中测定熔点 (m. p.) ,且未经校正。在 Brucker AV300 波谱仪上在 CDCl<sub>3</sub>或 D<sub>2</sub>O 中记录 NMR 谱。以百万份数 (ppm) 为单位表示

化学位移 ( $\delta$ )，以赫兹 (Hz) 为单位表示偶合常数。多重峰的缩写如下所述 :m :未指定的多重峰；s :单峰；d :双峰；t :三重峰；q :四重峰；qn :五重峰；hex :六重峰；h :七重峰。在法国斯特拉斯堡的 Université Louis Pasteur 的微量分析系进行元素分析。得到的 C、H 和 N 的分析结果在计算理论值的  $\pm 0.4\%$  内。以盐酸盐形式试验所有目标化合物。通过加入碱乙醇溶液 (1 当量) 中，制备盐酸盐。在 iPrOH-Et<sub>2</sub>O 中重结晶盐酸盐。

[0200] 实施例 A :用于制备本发明的氨基吡咯啉 1-27的一般规程

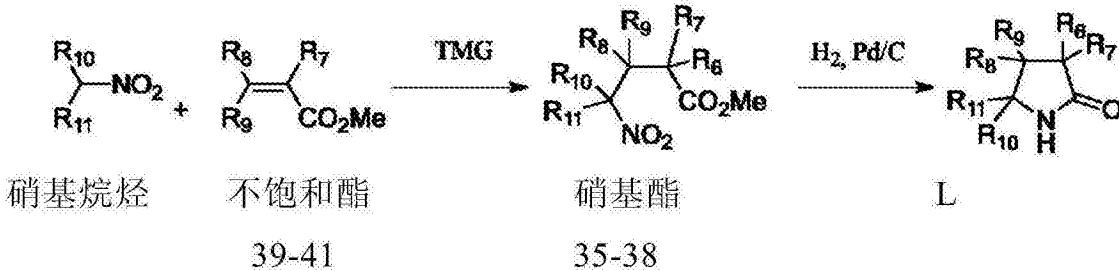
[0201] 通过在有  $\text{POCl}_3$  存在下使合适的内酰胺与对应的苯胺反应, 合成化合物:

[0202]



[0203] A. 1 : 用于合成内酰胺 L(28-33) 的一般规程 :

[0204]



[0205] A. 1. 1 : 硝基酯 35-38 的制备 : 一般规程

[0206] 在氩气氛围中, 将过量(5当量)的 $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酯(39-41)(1当量)加入硝基烷烃中。将催化量的四甲基胍(0.1当量)加入混合物中, 将其在环境温度在搅拌下放置12h。在减压下蒸馏过量的硝基烷烃, 并用2N HCl处理残余物。

[0207] 用  $\text{Et}_2\text{O}$  提取混合物。用水、然后在盐水中洗涤有机相，最后经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，然后蒸发溶剂。在减压下蒸馏产物，得到纯的硝基酯。

[0208] 4-硝基-丁酸甲酯 (34) 市售产品

[0209] 3-甲基-4-硝基丁酸甲酯(35)。收率85%，无色油，沸点69-70℃

[0210] (3mmHg) ;<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.47 (dd, 1H, 1/2-CH<sub>2</sub>, J=6.3, J=12.6) ; 4.34 (dd, 1H, 1/2-CH<sub>2</sub>, J=6.3, J=12.6) ; 3.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.78 (qd, 1H, CH, J=6.8, J=13.5) ; 2.46 (dd, 1H, 1/2-CH<sub>2</sub>, J=6.7, J=16.2) ; 2.35 (dd, 1H, 1/2-CH<sub>2</sub>, J=6.8, J=16.2) ; 1.09 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.8) .

[0211] 4-甲基-4-硝基-戊酸甲酯(36)。收率55%，无色油，沸点71-72℃(2.5mmHg)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68(s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2.37-2.23(m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>) ; 1.59(s, 6H, 2×CH<sub>2</sub>)。

[0212] 3,3-二甲基-4-硝基-丁酸甲酯(37)。收率48%，无色油，沸点70-71℃(1.5mmHg)；  
 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) δ 4.52(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3.67(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.45(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1.15(s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ )。

[0213] 4-(2-甲基-丙基)-4-硝基-戊酸甲酯(38)。收率45%，油<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75(m, 1H); 3.69(s, 3H); 2.39-2.24(m, 4H); 1.85(m, 2H); 1.60(m, 1H);

0.95 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 6H)。

[0214] A. 1. 2. 内酰胺 L30-33的制备：

[0215] 将硝基酯 34-38(100mmol) 溶解在 250ml 冰醋酸中，并加入 500mg 10%Pd-C。将混合物在环境温度和大气压氢化 12h。将混合物过滤，并蒸发溶剂。然后将产物溶解在 100ml 绝对乙醇中，并用三乙胺 (TEA) 碱化。将混合物在回流下加热 12h。在减压下蒸发溶剂；在  $\text{Et}_2\text{O}$  中稀释残余物，并加入 1N HCl。用  $\text{Et}_2\text{O}$  提取水相 2 次。有机相经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，并蒸发溶剂。通过在减压下蒸馏，纯化产物，得到内酰胺 30-33。

[0216] 吡咯烷 -2- 酮 (28) 市售产品

[0217] 3- 甲基 - 吡咯烷 -2- 酮 (29) 市售产品

[0218] 4- 甲基 - 吡咯烷 -2- 酮 (30)。收率 83%，无色油（随后结晶），沸点 103°C (6mmHg)； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (br s, 1H, NH) ; 3.46 (dd, 1H, 1/2- $\text{CH}_2$ ,  $J=7.6$ ,  $J=9.3$ ) ; 2.93 (dd, 1H, 1/2- $\text{CH}_2$ ,  $J=6.0$ ,  $J=9.5$ ) ; 2.53-2.44 (m, 1H, CH) ; 2.46 (dd, 1H, 1/2- $\text{CH}_2$ ,  $J=6.9$ ,  $J=16.3$ ) ; 1.94 (dd, 1H, 1/2- $\text{CH}_2$ ,  $J=7.0$ ,  $J=16.2$ ) ; 1.10 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.9$ )。

[0219] 5,5- 二 甲 基 - 吡 咯 烷 -2- 酮 (31)。收 率 61%，无 色 油（随 后 结 晶），沸 点 85-88 °C (2mmHg)； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.52 (br s, 1H, NH) : 2.42 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8.0$ ) ; 1.92 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8.0$ ) ; 1.28 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ )。

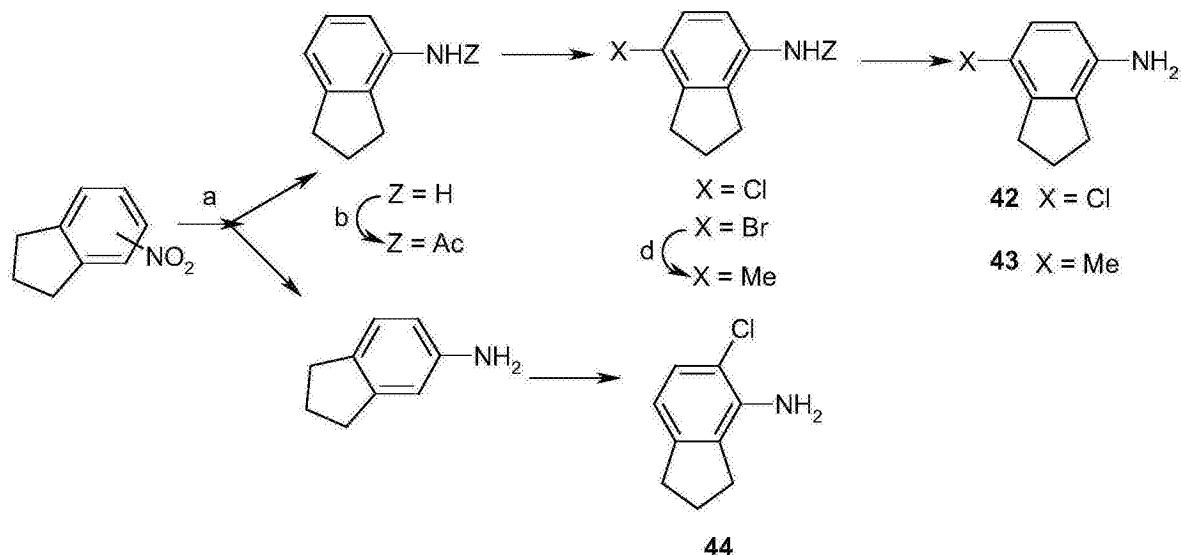
[0220] 4,4- 二 甲 基 - 吡 咯 烷 -2- 酮 (32)。收 率 73%，无 色 油（随 后 结 晶），沸 点 94-95 °C (2mmHg)； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.68 (br s, 1H, NH) ; 3.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1.16 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ )。

[0221] 5-(2- 甲 基 - 丙 基 )- 吡 咯 烷 -2- 酮 (33)。收 率 67%，粘 稠 油。

[0222]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.68 (m, 1H) ; 3.75-3.70 (m, 1H) ; 2.38-2.19 (m, 3H) ; 1.72-1.60 (m, 2H) ; 1.68 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H) ; 1.36-1.26 (m, 1H) 0.93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 6H)。

[0223] A. 1. 3 苛满衍生物 42-44 的制备

[0224]



[0225] a) 苛满 -4- 基 胺 和 苛满 -5- 基 胺

[0226] 在环境温度，在含有 10%Pd/C 的甲醇中对硝基苛满（市售的异构体 4 和 5 的混合物）进行氢化 12h。通过快速色谱法 (AcOEt-己烷, 3-7) 分离苛满胺的两种异构体，以 53%

收率得到茚满-4-基胺(褐色油,其结晶),且以40%收率得到茚满-5-基胺(褐色油,其结晶)。

[0227]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (茚满-4-基胺)  $\delta$  7.69 (d, 1H, Har,  $J=8.1$ ) ; 7.18 (t, 1H, Har,  $J=8.1$ ) ; 7.04 (d, 1H, Har,  $J=8.0$ ) ; 6.88 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 2.93 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.84 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$ ) ; 2.11 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ )。

[0228] b) 茚满衍生物 42的制备

[0229] 在0°C,将茚满-4-基胺溶解在纯的乙酸酐中。过滤快速产生得到的沉淀物,并用水洗涤。以90%的收率收集产物(灰白色固体),并且不经进一步纯化具有足以用于下一步骤的纯度。

[0230]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d, 1H, Har,  $J=8.1$ ) ; 7.15 (t, 1H, Har,  $J=8.1$ ) ; 7.02 (d, 1H, Har,  $J=8.0$ ) ; 6.96 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 2.95 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.81 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$ ) ; 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.10 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ )。

[0231] 将上述得到的产物(1g)溶解在20ml冰醋酸中,并加入氯在新鲜制备的冰醋酸中的溶液(1当量)中。20min以后,加入30ml水,并将混合物在搅拌下放置10min。过滤产生的沉淀物,并用饱和碳酸钠水溶液、用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和用水洗涤。在干燥器中干燥产物,即以96%的收率产生化合物7-氯-4-乙酰氨基茚满,为白色固体形式。

[0232]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d, 1H, Har,  $J=8.6$ ) ; 7.12 (d, 1H, Har,  $J=8.6$ ) ; 7.0 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 2.99 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.11 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ )。

[0233] 将7-氯-4-乙酰氨基茚满(1g)再悬浮于50m14N HCl中,并将混合物在回流下加热2h。冷却后,用AcOEt洗涤混合物,用NaOH片碱化,直到pH为弱碱性。用 $\text{Et}_2\text{O}$ 提取混合物。用水、盐水洗涤有机相,并经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并以接近定量收率得到苯胺42。

[0234]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d, 1H, Har,  $J=8.4$ ) ; 6.47 (d, 1H, Har,  $J=8.4$ ) ; 3.55 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 2.94 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.83 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.13 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$ )。

[0235] c) 茚满衍生物 43的制备

[0236] 操作方式与苯胺42相同,但是使用溴来替代氯。

[0237] 以92%收率得到化合物7-溴-4-乙酰氨基茚满,为白色固体形式。

[0238]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H, Har,  $J=8.6$ ) ; 7.28 (d, 1H, Har,  $J=8.6$ ) ; 6.89 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 2.97 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.6$ ) ; 2.90 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.13 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.6$ )。

[0239] 将化合物7-溴-4-乙酰氨基茚满溶解在二噁烷(10m1)中,并将混合物脱气,放在氩气氛中。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10摩尔%)和5m12N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。然后使用注射器,将三甲基环三硼氧烷(1.5当量)加入混合物中,并将其整体在回流下加热10h。冷却后,用5ml水稀释反应混合物,并过滤。用二氯甲烷提取混合物,有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过快速色谱法(AcOEt-己烷;3-7)纯化产物,以80%收率得到化合物7-甲基-4-乙酰氨基茚满,为白色固体形式。

[0240]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d, 1H, Har,  $J=8.2$ ) ; 6.96 (d, 1H, Har,  $J=8$ ) ; 6.89 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 2.86 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$ ) ; 2.82 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$ ) ; 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  (ar)) ;

2.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.10(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5)。

[0241] 以与上述7-氯-4-乙酰氨基茚满相同的方式,水解7-甲基-4-乙酰氨基茚满。以95%的收率,得到褐色油形式的化合物43。

[0242] <sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 6.81(d, 1H, Har, J=7.7) ; 6.46(d, 1H, Har, J=7.8) ; 3.44(br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2.84(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.76(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.4) ; 2.18(s, 3H, CH<sub>3</sub>(ar)) ; 2.12(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5)。

[0243] d) 衍生物44的制备

[0244] 方法与衍生物42相同,但是起始产物是茚满-5-基胺。

[0245] <sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 7.11(s, 1H, Har) ; 6.72(s, 1H, Har) ; 3.92(br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2.81(t, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.03(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.4)。

[0246] A. 1.4 氨基吡咯啉1-27的制备

[0247] 在氩气氛中,制备合适的内酰胺28-33(5mmol)和选择的苯胺衍生物在二氯乙烷(10ml)中的溶液。将POCl<sub>3</sub>(1当量)逐滴加入混合物中,然后将其加热至60℃保持6h。冷却混合物,并用5ml饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液水解。用二氯甲烷提取水相2次。有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过快速色谱法(AcOEt中3%TEA)纯化产物,得到氨基吡咯啉1-27之一。

[0248] 在下面通过它们的NMR谱来表征得到的产物。

[0249] (3-氯-2-甲基-苯基)-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(1)。

[0250] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.45(d, 1H, Har, J=7.9) ; 7.25(d, 1H, Har, J=7.9) ; 7.20(t, 1H, Har, J=7.8) ; 3.73-3.68(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 3.22-3.16(m, 2H, 1/2CH<sub>2</sub>+CH) ; 2.77-2.71(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.10(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.5)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 169.1; 135.5; 133.4; 132.3; 130.1; 128.1; 125.3; 54.2; 37.9; 29.5; 18.1; 14.2。分析(C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>C1N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0251] (3-氯-2-甲基-苯基)-(5-(2-甲基-丙基)-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(2)。

[0252] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, MeOH-d4) δ 7.54(d, 1H, J=8Hz), 7.36(m, 2H), 4.12(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.95(s, 1H), 1.66(m, 2H), 1.46(m, 1H), 0.95(d, 6H, J=8Hz)。

[0253] <sup>13</sup>C NMR δ (100MHz, MeOH-d4) δ 131.2, 129.4, 126.5, 61.6, 61.4, 31.5, 31.4, 27.9, 27.8, 26.2, 23.6, 23.5, 22.6, 22.4, 15.2。

[0254] ESI-MS(m/z) :C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>C1N<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>计算值:265。实测:265。

[0255] (2,6-二甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(3)。

[0256] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.24(d, 1H, Har, J=7.6) ; 7.17(t, 1H, Har, J=7.7) ; 7.06(d, 1H, Har, J=7.6) ; 4.02(h, 1H, CH, J=6.4) ; 3.09-2.97(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.37-2.31(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.24(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.08(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.86-1.75(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 1.13(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.4)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.2; 139.2; 133.5; 133.1; 131.2; 126.6; 124.0; 6.2; 43.8; 37.0; 28.6; 24.9; 17.2。

[0257] 分析(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0258] (3-氯-2-甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(4)。

[0259] <sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 7.41(d, 1H, Har, J=7.8) ; 7.23(d, 1H, Har, J=7.9) ;

7.18(t, 1H, Har, J=7.8) ; 4.02(h, 1H, CH, J=6.4) ; 3.11-3.05(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.38-2.30(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.25(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.11(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.88-1.78(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 1.13(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.4)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.7; 139.5; 133.4; 132.8; 130.5; 126.8; 123.7; 56.2, 32.3; 30.5; 29.7; 24.9; 20.2。

[0260] 分析 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0261] 茜满-4-基-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(5)。

[0262] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.28(d, 1H, Har, J=7.5) ; 7.21(t, 1H, Har, J=7.6) ; 7.02(d, 1H, Har, J=7.6) ; 4.07(h, 1H, CH, J=6.4) ; 3.04-2.88(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.88(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.74(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.4) ; 2.37(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.00(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.3) ; 1.83-1.75(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 1.17(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.4)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.0; 147.6; 140.3; 130.7; 127.9; 125.0; 122.6; 56.8; 32.6; 30.1; 29.9; 28.2; 24.8; 19.9。分析 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0263] (2,3-二甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(6)。

[0264] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.24(d, 1H, Har, J=7.6) ; 7.17(t, 1H, Har, J=7.7) ; 7.06(d, 1H, Har, J=7.6) ; 4.02(h, 1H, CH, J=6.4) ; 3.09-3.01(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.39-2.29(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.24(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.08(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.85-1.78(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 1.13(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.4)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.2; 139.2; 133.5; 133.1; 131.2; 126.6; 124.0; 56.2; 43.8; 37.0; 28.6; 24.9; 17.2。

[0265] 分析 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0266] 茜满-4-基-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(7)。

[0267] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.28(d, 1H, Har, J=7.5) ; 7.21(t, 1H, Har, J=7.6) ; 7.03(d, 1H, Har, J=7.5) ; 3.70(dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>, J=10.8, J=7.8) ; 3.19(dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>, J=11, J=6) ; 3.17-3.11(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.89(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.4) ; 2.74(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.4) ; 2.68-2.61(m, 2H, CH+1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.01(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 1.10(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.3; 147.6; 140.2; 130.5; 127.9; 124.9; 122.5; 54.1; 37.8; 32.6; 29.9; 29.5; 24.7; 17.6。分析 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0268] (7-氯-茜满-4-基)-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(8)。

[0269] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.22(d, 1H, Har, J=8.3) ; 7.01(d, 1H, Har, J=8.4) ; 3.70(dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>, J=10.9, J=7.7) ; 3.20(dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>, J=10.9, J=7.2) ; 3.15-3.09(m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.93(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.6) ; 2.82(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.69-2.61(m, 2H, CH+1/2CH<sub>2</sub>) ; 2.04(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.6) ; 1.08(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.8)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.5; 145.2; 142.4; 130.4; 129.1; 127.8; 124.5; 54.2; 37.9; 32.2; 30.9; 29.5; 23.8; 17.7。分析 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0270] (7-甲基-茜满-4-基)-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐(9)。

[0271] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) δ 7.06(d, 1H, Har, J=8) ; 6.95(d, 1H, Har, J=8) ; 3.7(dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>, J=10.8, J=7.7) ; 3.21-3.09(m, 2H, 1/2CH<sub>2</sub>+CH) ; 2.82(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.75(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 2.70-2.64(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.19(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.01(qn, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5) ; 1.09(d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6.7)。<sup>13</sup>C NMR(D<sub>2</sub>O) δ 168.4; 145.9; 139.8; 135.2; 132.4; 128.5; 128.1; 122.8; 54.0; 37.8; 31.3; 30.1; 29.6; 24.2; 18.1; 17.7。分析 (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, HCl) C, H, N。

[0272] 1-(3, 4-二氢-2H-吡咯-5-基)-2-甲基吲哚啉盐酸盐 (10)。

[0273]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOH-d4)  $\delta$  7.44-7.29 (m, 4H) ; 4.74 (m, 1H) ; 3.86 (m, 2H) ; 6.62-3.56 (m, 2H) ; 3.29-3.23 (1H) ; 2.88-2.84 (m, 1H) ; 2.41-2.32 (m, 2H) ; 1.35 (d, 3H, J=5Hz)。

[0274] C - N M R  $\delta$  ( 1 0 0 M H z , M e O H - d 4  $\delta$  116.7; 140.5; 134.5; 129.3; 128.0; 127.9; 117.0; 61.8; 37.0; 33.1; 22.1; 19.3。

[0275] ESI-MS (m/z) : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 :201。实测 :201。

[0276] 7-甲基-1-(3-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)吲哚啉盐酸盐 (11)

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOH-d4)  $\delta$  7.28-7.20 (m, 3H) ; 4.28-4.24 (m, 2H) ; 3.98-3.93 (m, 1H) ; 3.46-3.39 (m, 2H) ; 3.23-3.20 (m, 2H) ; 2.95-84 (m, 2H) ; 2.29 (s, 3H) ; 1.26 (d, 3H, J=8Hz)。

[0278]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (100MHz, MeOH-d4)  $\delta$  168.4; 140.1; 137.8; 131.9; 129.5; 128.8; 124.3; 57.0; 56.2; 54.9; 41.2; 31.6; 31.0; 19.4; 18.7。

[0279] ESI-MS (m/z) : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 :215。实测 :215。

[0280] 2-甲基-1-(3-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)吲哚啉盐酸盐 (非对映异构体的混合物) (12)。

[0281] 油,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 丙酮-d6)  $\delta$  7.43-7.17 (m, 4H) ; 5.30-5.28 (m, 1H) ; 3.96-3.85 (m, 2H) ; 3.53-3.27 (m, 3H) ; 2.91-2.74 (m, 3H) ; 1.32-1.04 (m, 6H)。

[0282]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (100MHz, 丙酮-d6)  $\delta$  164.9 (164.4) ; 140.7; 134.2; 128.7; 127.4; 116.7 (116.6) ; 61.2 (61.1) ; 40.6 (40.4) ; 31.7; 30.4) ; 25.7; 19.9 (19.8) ; 18.0

[0283] ESI-MS (m/z) : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 :215。实测 :215。

[0284] (2-氯苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (13)。

[0285] 熔点 173-4 °C .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.67 (m, 1H, Har) ; 7.50-7.53 (m, 3H, Har) ; 4.21 (m, 1H, CH) ; 3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.51 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.94 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.30 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.1; 132.5; 131.4; 131.3; 131.0; 129.3; 128.6; 57.9; 30.9; 28.8; 20.5。分析 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ , HCl) C, H, N。

[0286] (2-氟-5-甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (14)。

[0287]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.20-7.09 (m, 3H, Har) ; 4.11 (hex, 1H, CH, J=6.8) ; 3.09-2.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.42-2.37 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.85-1.73 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.08 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , J=6.5)。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.4; 154.3 (d,  $J_{\text{CF}}^1=244.5$ ) ; 135.7; 130.9; 126.9; 121.6 (d,  $J_{\text{CF}}^2=13.2$ ) ; 116.4 (d,  $J_{\text{CF}}^2=19.5$ ) ; 57.2; 30.5; 28.1; 21.3; 19.7。 $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -128.3。分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2$ , HCl) C, H, N。

[0288] (2-氯-5-甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (15)。

[0289]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.38 (dd, 1H, Har, J=3.1., J=7.8) ; 7.18 (d, 1H, Har, J=2.9) ; 7.16 (dd, 1H, Har, J=3.0, J=7.7) ; 4.09-3.96 (m, 1H, CH) ; 3.07-2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.41-2.33 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.82-1.72 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.16 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , J=6.3)。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.5; 139.4; 131.2; 130.2; 128.0; 126.8; 124.4; 7.1; 30.2; 28.1; 19.8; 19.7。分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ , HCl) C, H, N。

[0290] (4-氟-2-甲基-苯基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (16)。  
 [0291]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.22 (dd, 1H, Har,  $J=5.4, J=8.7$ ) ; 7.09 (dd, 1H, Har,  $J=2.9, J=8.7$ ) ;  
 7.0 (dt, 1H, Har,  $J=2.9, J=8.8$ ) ; 4.14 (hex, 1H, CH,  $J=6.7$ ) ; 3.11-3.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ;  
 2.45-2.97 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.81-1.74 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ;  
 1.11 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.4$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  169.8; 161.9 (d,  $J_{\text{CF}}^1=248.8$ ) ; 137.8 ;  
 (d,  $J_{\text{CF}}^3=9.2$ ) ; 129.3 (d,  $J_{\text{CF}}^4=2.8$ ) ; 128.3 (d,  $J_{\text{CF}}^3=9.6$ ) ; 117.5 (d,  $J_{\text{CF}}^2=22.7$ ) ;  
 114.2 (d,  $J_{\text{CF}}^2=23.0$ ) ; 55.6; 31.5; 28.8; 19.7; 19.5.  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  113.4。 分析  
 $(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2, \text{HCl})\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 。

[0292] (5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (17)。

[0293]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.17 (d, 2H, Har,  $J=7$ ) ; 7.03 (t, 1H, Har,  $J=7.1$ ) ;  
 4.06-4.00 (m, 1H, CH) ; 3.04-2.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.72 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=5.7$ ) ;  
 2.51 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=5.9$ ) ; 2.40-2.32 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.81-1.61 (m, 5H, 1/2 $\text{CH}_2+2\times\text{CH}_2$ ) ;  
 1.15 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.4$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.6; 140.1; 133.9; 133.0; 130.2; 126.6; 123.6; 5  
 6.6; 29.9; 28.9; 28.2; 24.1; 22.1; 22.0; 19.8。 分析  $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2, \text{HCl})\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 。

[0294] 苄满-5-基-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (18)。

[0295]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.26 (d, 1H, Har,  $J=8.0$ ) ; 7.08 (d, 1H, Har,  $J=1.5$ ) ;  
 6.96 (dd, 1H, Har,  $J=1.9, J=7.9$ ) ; 4.03 (h, 1H, CH,  $J=6.6$ ) ; 2.99-2.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ;  
 2.80 (t, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.35-2.29 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.97 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ;  
 1.79-1.71 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.16 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.4$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  167.7; 145.7; 145.1; 132  
 .7; 125.5; 121.9; 120.1; 56.9; 32.3; 32.0; 30.4; 28.0; 25.3; 19.8。 分析  $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2, \text{HCl})\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 。

[0296] (6-氯-茚满-5-基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (19)。

[0297]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H, Har) ; 6.91 (s, 1H, Har) ; 4.07 (h, 1H, CH,  $J=6.6$ ) ;  
 2.97-2.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.81 (t, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.36-2.28 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ;  
 1.97 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 1.79-1.71 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.63 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.4$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  
 $\delta$  168.5; 145.3; 145.9; 133.4; 127.5; 122.7; 121.6; 57.2; 32.2; 31.8; 30.6; 27.9; 25.5; 21.  
 1。 分析  $(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2, \text{HCl})\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 。

[0298] (7-氯-茚满-4-基)-(5-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (20)。

[0299]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.22 (d, 1H, Har,  $J=8.3$ ) ; 7.01 (d, 1H, Har,  $J=8.4$ ) ;  
 4.05 (h, 1H, CH,  $J=6.4$ ) ; 3.05-2.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.93 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.6$ ) ;  
 2.81 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.40-2.32 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 2.03 (qn, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.6$ ) ;  
 1.82-1.77 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 1.17 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.4$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.4; 145.1; 142.5; 1  
 30.5; 129.2; 127.8; 124.4; 56.8; 32.6; 30.1; 29.9; 28.2; 24.8; 19.9。 分析  $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2, \text{HCl})\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 。

[0300] (2,3-二甲基-苯基)-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (21)。

[0301]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.21 (d, 1H, Har,  $J=7.7$ ) ; 7.16 (t, 1H, Har,  $J=7.7$ ) ;  
 7.03 (d, 1H, Har,  $J=7.6$ ) ; 3.71-3.65 (m, 1H, 1/2 $\text{CH}_2$ ) ; 3.23-3.17 (m, 2H, 1/2 $\text{CH}_2+\text{CH}$ ) ;  
 2.74-2.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.12 (s, 6H, 2 $\times\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$   
 NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  168.7; 139.5; 133.4; 132.8; 130.5; 126.8; 123.7; 54.5; 43.7; 37.0; 25.6; 19.4;

12.3. 分析 ( $C_{13}H_{18}N_2$ , HCl) C, H, N。

[0302] 茜满-5-基-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (22)。

[0303]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.26 (d, 1H, Har,  $J=8.0$ ) ; 7.08 (d, 1H, Har,  $J=1.5$ ) ; 6.96 (dd, 1H, Har,  $J=1.9, J=7.9$ ) ; 4.03 (h, 1H, CH,  $J=6.6$ ) ; 2.97-2.93 (m, 2H,  $CH_2$ ) ; 2.80 (t, 4H,  $2 \times CH_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.35-2.29 (m, 1H,  $1/2CH_2$ ) ; 1.97 (qn, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 1.79-1.71 (m, 1H,  $1/2CH_2$ ) ; 1.16 (d, 3H,  $CH_3$ ,  $J=6.4$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  167.7; 145.7; 145.1; 132.7; 125.5; 121.9; 120.1; 56.9; 32.3; 32.0; 30.4; 28.0; 25.3; 19.8。分析 ( $C_{14}H_{18}N_2$ , HCl) C, H, N。

[0304] (5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-(4-甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (23)。

[0305]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.17 (d, 2H, Har,  $J=7$ ) ; 7.03 (t, 1H, Har,  $J=7.1$ ) ; 4.07-3.99 (m, 1H, CH) ; 3.04-2.96 (m, 2H,  $CH_2$ ) ; 2.72 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=5.7$ ) ; 2.51 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=5.9$ ) ; 2.39-2.33 (m, 1H,  $1/2CH_2$ ) ; 1.81-1.61 (m, 5H,  $1/2CH_2+2 \times CH_2$ ) ; 1.15 (d, 3H,  $CH_3$ ,  $J=6.4$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  168.6; 140.1; 133.9; 133.0; 130.2; 126.6; 123.6; 56.6; 29.9; 28.9; 28.2; 24.1; 22.0; 19.8。分析 ( $C_{15}H_{20}N_2$ , HCl) C, H, N。

[0306] 茜满-4-基-(5,5-二甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺 (24) 盐酸盐 (24)。

[0307]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.27 (t, 1H, Har,  $J=8$ ) ; 7.19 (d, 1H, Har,  $J=7.5$ ) ; 7.01 (d, 1H, Har,  $J=7.6$ ) ; 3.08 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.9$ ) ; 2.88 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.5$ ) ; 2.76 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.6$ ) ; 2.13-1.95 (m, 4H,  $2 \times CH_2$ ) ; 1.27 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  166.7; 147.5; 140.3; 130.6; 127.9; 125.0; 122.7; 64.7; 34.3; 32.6; 30.0; 29.7; 26.8; 24.8。分析 ( $C_{15}H_{21}ClN_2$ , HCl) C, H, N。

[0308] (3-氯-2-甲基-苯基)-(5,5-二甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (25)。

[0309]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.40 (d, 1H, Har,  $J=7.9$ ) ; 7.21 (d, 1H, Har,  $J=7.9$ ) ; 7.18 (t, 1H, Har,  $J=7.8$ ) ; 3.08 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.6$ ) ; 2.19 (s, 3H,  $CH_3$ ) ; 1.95 (t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=7.8$ ) ; 1.26 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  166.7; 135.5; 133.4; 130.1; 128.1; 125.3; 65.0; 37.4; 29.6; 26.8; 24.9。分析 ( $C_{13}H_{17}ClN_2$ , HCl) C, H, N。

[0310] (2,3-二甲基-苯基)-(4,4-二甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (26)。

[0311]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.24 (d, 1H, Har,  $J=7.6$ ) ; 7.17 (t, 1H, Har,  $J=7.7$ ) ; 7.06 (d, 1H, Har,  $J=7.6$ ) ; 3.32 (s, 2H,  $CH_2$ ) ; 2.87 (s, 2H,  $CH_2$ ) ; 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ ) ; 2.09 (s, 3H,  $CH_3$ ) ; 1.16 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  168.7; 139.5; 133.4; 132.8; 130.5; 126.8; 123.7; 59.2; 43.7; 37.0; 25.6; 19.4; 12.3。分析 ( $C_{14}H_{20}N_2$ , HCl) C, H, N。

[0312] (3-氯-2-甲基-苯基)-(4,4-二甲基-4,5-二氢-3H-吡咯-2-基)-胺盐酸盐 (27)。

[0313]  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  7.45 (d, 1H, Har,  $J=7.9$ ) ; 7.25 (d, 1H, Har,  $J=7.9$ ) ; 7.20 (t, 1H, Har,  $J=7.8$ ) ; 3.70 (m, 1H,  $1/2CH_2$ ) ; 3.19 (m, 2H,  $1/2CH_2+CH$ ) ; 2.74 (m, 2H,  $CH_2$ ) ; 2.22 (s, 3H,  $CH_3$ ) ; 1.10 (d, 3H,  $CH_3$ ,  $J=6.5$ )。 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  169.1; 135.5; 133.4; 130.1; 128.1; 125.3; 54.2; 37.9; 29.5; 18.1; 14.2。分析 ( $C_{13}H_{17}ClN_2$ , HCl) C, H, N。

## 附图说明

[0314] 图 1A 解释了与 3T3 细胞的膜中的 [ $^{125}\text{I}$ ]-PIC 的竞争性结合测定, 图 1B 解释了按照实施例 1.3 进行的与 PC12 细胞的膜中的 [ $^{125}\text{I}$ ]-PIC 的竞争性结合测定。每个点是一式三份进行的 2-4 个实验的平均值。

[0315] 图 1A :Y- 轴代表与 [ $^{125}\text{I}$ ]PIC 的特异性结合, 且 X- 轴代表可乐定 (正方形) 和根据本发明的化合物 1 (三角形) 的  $\log[\text{M}]$ 。

[0316] 图 1B :Y- 轴代表与 [ $^{125}\text{I}$ ]PIC 的特异性结合, 且 X- 轴代表化合物 1 的  $\log[\text{M}]$ 。

[0317] 图 2 解释了在  $3 \mu\text{mol}/1$  剂量的本发明的化合物 1 对脂连蛋白分泌的影响, 按照实施例 1.4 在没有或有  $100 \mu\text{mol}/1$  剂量的依法克生存在下测量所述脂连蛋白分泌。

[0318] \*\*\* 与对照相比,  $p<0.001$ ; ### 与化合物 1 相比,  $P<0.001$ 。

[0319] Y- 轴代表以 ng/ml/mg 蛋白为单位表示的脂连蛋白的分泌。

[0320] X- 轴从左至右代表 : 黑色直方图 : 对照组 ; 白色直方图 : 用依法克生 ( $100 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) 治疗的组 ; 灰色直方图 : 用化合物 1 ( $3 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) 治疗的组 ; 带有阴影线的直方图 : 用化合物 1 ( $3 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) + 依法克生 ( $100 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) 治疗的组。

[0321] 图 3 给出了系统的列表, 在所述系统上, 根据实施例 3 测量由化合物 1 实现的特异性结合的移位。

[0322] 图 4A-4C 解释了按照实施例 4 使用  $10\text{mg}/\text{kg}$  (静脉内) 的剂量的化合物 1 的急性治疗对用氨基甲酸酯 ( $1.5\text{g}/\text{kg}$ , 腹膜内) 麻醉的 Sprague-Dawley 大鼠的血液动力学参数和交感神经活动的影响。

[0323] 图 4A 显示了交感神经肾功能作为时间函数的变化。

[0324] Y- 轴 : 交感神经肾活动的测量。

[0325] X- 轴 : 按分钟计算的时间 (箭头指示化合物 1 的施用时间)。

[0326] 图 4B 显示了以 mm Hg 为单位的动脉压作为时间函数的变化。黑色圆圈代表平均动脉压 ; 朝上的黑色菱形代表收缩期动脉压, 朝下的黑色菱形代表舒张期动脉压。

[0327] Y- 轴 : 平均 (MAP)、收缩期 (SAP) 和舒张期 (DAP) 动脉压的测量。

[0328] X- 轴 : 按分钟计算的时间 (箭头指示化合物 1 的施用时间)。

[0329] 图 4C 显示了以 bpm 为单位的心率 (HR) 作为时间函数的变化。

[0330] Y- 轴 : 以每分钟搏动 (bpm) 为单位的心率 (HR)。

[0331] X- 轴 : 按分钟计算的时间 (箭头显示化合物 1 的施用时间)。

[0332] 图 5A 和 5B 显示了按照实施例 5 测量的、在 12 周治疗期中使用化合物 1 ( $20\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ , 在饮用水中) 的慢性治疗对 SHHF 大鼠 (自发性高血压, 心力衰竭) 的体重 (图 5A) 和食物消耗 (图 5B) 的影响。

[0333] 图 5A :Y- 轴 : 以克为单位的体重 ; X- 轴 : 以周为单位的时间。

[0334] 黑色正方形代表对照, 黑色圆圈代表用化合物 1 治疗的组。\*\*\* :  $p<0.001$  (ANOVA2 因子)。

[0335] 图 5B :Y- 轴 : 以克 / 大鼠 / 天为单位的食物消耗 ; X- 轴 : 以周为单位的时间。

[0336] 黑色正方形代表对照, 黑色圆圈代表用化合物 1 治疗的组。\*\*\* :  $p<0.001$  (ANOVA2 因子)。

[0337] 图 6A 和 6B 显示了按照实施例 5 测得的使用化合物 1 ( $20\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ , 在饮用水中) 的

12周治疗对 SHHF 大鼠的动脉压（图 6A）和心率（图 6B）的影响。

[0338] 在治疗结束时,用戊巴比妥钠 (50mg/kg/ 腹膜内) 麻醉 SHHF 大鼠,进行气管切开术,并用环境空气通气。

[0339] 借助于插入左股动脉中的导管,记录动脉压和心率。

[0340] 图 6A :Y- 轴 :以 mm Hg 为单位的动脉压 ;从左至右 :舒张期动脉压 (DAP)、收缩期动脉压 (SAP) 和平均动脉压 (MAP)。黑色直方图代表对照组,白色直方图代表用化合物 1 治疗的组。\*:p<0.05 (Student 氏 t- 检验)。

[0341] 图 6B :Y- 轴 :以每分钟搏动 (bpm) 表示的心率 (HR) :黑色直方图代表对照组,白色直方图代表用化合物 1 治疗的组。

[0342] 图 7A 至 7C 显示了按照实施例 5 测量的、使用化合物 1 (20mg/kg/d, 在饮用水中) 的 12 周治疗对 SHHF 大鼠血浆中的总血浆胆固醇 (图 7A)、甘油三酯 (图 7B) 和游离脂肪酸 (图 7C) 的影响。

[0343] 在治疗结束时,在 18h 的禁食时间以后,用异氟烷 (2.5%) 麻醉 SHHF 大鼠,并从尾静脉得到血液样品。

[0344] 图 7A :Y- 轴 :总胆固醇 (mmol/l) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*\*\*\*:p<0.0001 (Student 氏 t- 检验)。

[0345] 图 7B :Y- 轴 :甘油三酯 (mmol/l) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*\*:p<0.01。

[0346] 图 7C :Y- 轴 :游离脂肪酸 (mmol/l) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。

[0347] 图 8A 至 8G 显示了按照实施例 5 测量的、使用化合物 1 (20mg/kg/d, 在饮用水中) 的 12 周治疗对 SHHF 大鼠的葡萄糖代谢的影响。

[0348] 在治疗结束时,在 18h 的禁食时间以后,用戊巴比妥钠 (50mg/kg 腹膜内) 麻醉 SHHF 大鼠。将导管插入左股静脉,以采取不同剂量的血液样品。为了进行葡萄糖耐量试验,施用葡萄糖溶液 (0.5g/kg, 静脉内), 并在 3、6、10、15、30 和 45 分钟以后确定葡萄糖的血浆浓度。

[0349] 图 8A :Y- 轴 :葡萄糖 (mmol/l) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。

[0350] 图 8B :Y- 轴 :胰岛素 (ng/ml) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*\*\*\*:p<0.0001 (Student 氏 t- 检验)。

[0351] 图 8C :Y- 轴 (HOMA 胰岛素抗性指数) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*\*\*\*:p<0.0001 (Student 氏 t- 检验)。

[0352] 图 8D :Y- 轴 :胰高血糖素 ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*:p<0.05 (Student 氏 t- 检验)。

[0353] 图 8E :Y- 轴 :脂连蛋白 ( $\mu$  g/ml) ;黑色直方图 :对照组 ;白色直方图 :用化合物 1 治疗的组。\*\*\*\*:p<0.0001 (Student 氏 t- 检验)。

[0354] 图 8F :Y- 轴 :按分钟计算的时间 (黑色正方形 :对照组 ;白色圆圈 :用化合物 1 治疗的组)。

[0355] 图 8G :Y- 轴 :葡萄糖耐量试验以后的曲线下面积 (AUC) ;黑色直方图 :对照组 ;白

色直方图 :用化合物 1 治疗的组。

[0356] \*\*\* : $p < 0.001$  (Student 氏 t- 检验)。

[0357] 图 9 给出了按照实施例 6 测量的、本发明的化合物 1-27 对麻醉的血压正常的大鼠的平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR) 的药理学影响。

[0358] 药理学部分

[0359] 实施例 1 :体外实验

[0360] 1.1 细胞培养

[0361] 将 3T3-L1 鼠前体脂肪细胞在含有 4.5g/ 升的 D- 葡萄糖、10%FCS 和抗生素的 DMEM 培养基中在 37°C 培养至汇合。在汇合时,通过历时 48h 加入含有 100  $\mu$ M 甲基 - 异丁基黄嘌呤、100nm 地塞米松和 175nM 胰岛素的混合物,开始 3T3-L1 脂肪细胞的分化。然后在 DMEM、10%FCS 和 175nM 胰岛素中每 2-3 天将细胞传代。在达到汇合以后 10 天,超过 95% 的细胞具有成熟脂肪细胞表型。

[0362] 在补充了 10%FBS (通过在 56°C 处理灭活)、100U/ml 青霉素和 100  $\mu$ g/ml 链霉素的 DMEM 培养基 (1000mg/1 葡萄糖) 中,在 75cm<sup>2</sup> 培养皿中培养 PC-12 细胞。当细胞达到汇合时 (在开始培养后 3-4 天), 收获它们, 并通过用 0.25% 胰蛋白酶在 37°C 作用 2 分钟进行传代。对于特异性结合测定,除去培养基,并通过冷冻至 -20°C 来保存细胞,直到与膜制品一起使用。

[0363] 1.2 膜制品和细胞提取物

[0364] 用冰冷的 PBS 洗涤脂肪细胞 2 次,收获,并在 25mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.5)、1mM EDTA 中均质化。将匀浆物在 4°C 在 20,000xg 离心 15min,并将上清液在 -80°C 保存备用。将残余物再悬浮于 25mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.5)、1mM EDTA 中,并在 -80°C 保存。使用 BSA 蛋白作为标准品,使用匀浆物和上清液的等分试样来确定蛋白质含量 (BC Assay Uptima Kit, Interchim, Montluçon, 法国)。

[0365] 通过在冰冷的 Tris-HEPES 缓冲液 (5mM Tris-HEPES, pH7.7, 0.5mM EDTA, 0.5mM EGTA 和 0.5mM MgCl<sub>2</sub>) 中刮擦,回收冷冻的 PC12 细胞,并用 Potter 匀浆化。在 75,000g 离心 20min 以后,在冰冷的 Tris-HEPES 缓冲液中洗涤残余物,然后再次离心。该最后一次操作进行 2 次。以 1-2mg 蛋白 /ml 的浓度,将残余物再悬浮于相同缓冲液中。将膜制品在 -80°C 保存备用。

[0366] 1.3 使用化合物 1 在脂肪细胞和 PC12 细胞的膜制品上的结合测定。

[0367] 1.3.1. 操作方式

[0368] 在有 10  $\mu$ M 蛇根碱存在下(对于 3T3 细胞的膜),或在没有蛇根碱存在下(对于 P12 细胞的膜),使用 0.5nM [<sup>125</sup>I]-PIC, 使用从 10<sup>-9</sup> 至 10<sup>-4</sup>M 的 6 种不同浓度的待测配体, 进行特异性的竞争性结合测定。

[0369] 通过以 250  $\mu$ l Tris-HEPES 缓冲液 (50mM Tris-HEPES, pH7.7, 0.5mM EDTA, 0.5mM EGTA 和 0.5mM MgCl<sub>2</sub>) 的终体积加入 3T3 细胞膜 (10-26  $\mu$ g 蛋白) 或 PC12 细胞膜 (10-25g 蛋白), 开始温育, 并在 25°C 进行 45min。

[0370] 使用 Brandel® 型过滤设备,通过穿过用 0.3%PEI 处理过的 GF/B 纤维玻璃过滤器的快速真空过滤,停止反应,随后使用 3ml 冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.4) 快速洗涤过滤器 3 次。使用 Minaxi  $\gamma$  计数器 (Packard, Meriden, CT, 美国), 确定在干燥的过滤器上

保留的放射性。在有  $10 \mu M$  PIC 存在下,通过 [ $^{125}I$ ]PIC 结合来确定非特异性结合,且代表总放射性的约 43%。 $10 \mu M$  PIC 的选择源自预实验,所述预实验表明在该浓度,用 PIC 得到的残余结合与用可乐定得到的残余结合类似。

[0371] 1.3.2 结果

[0372] 结果显示在图 1 中。

[0373] 测量了  $0.5 nM$  [ $^{125}I$ ]-PIC 的特异性结合。在 3T3 脂肪细胞的膜制品中,它在 2633–6652 cpm 之间,在 PC12 细胞的膜制品中,它在 2100–3400 cpm 之间。

[0374] 在 (3T3) 脂肪细胞膜制品中,可乐定( $I_1$ 的参考分子)能够以两种亲和力 ( $IC_{50}=54.9 \pm 5.4 nM$ (总位点的 57%) 和  $8144 \pm 426 nM$ ,  $n=2$ ) 置换 3T3 细胞膜制品中的 [ $^{125}I$ ]-PIC 的特异性结合,从而证实了  $I_1$ 受体在 3T3-L1 膜制品中的存在。另外,选择性的化合物 1 会置换在  $I_1$ 受体上的 [ $^{125}I$ ]-PIC 对高亲和力位点的特异性结合 ( $IC_{50}=104 \pm 7 nM$  ( $n=4$ )) (图 1A))。

[0375] 在 PC12 细胞的膜制品中,对  $I_1$ 受体选择性的化合物 1 会以 2 种亲和力(高亲和力  $IC_{50}=3.2 \pm 0.7 nM$  (55%) 和低亲和力  $30698 \pm 5433 nM$ ,  $n=2$ ) 置换 [ $^{125}I$ ]-PIC 的特异性结合,如图 1B 所示。

[0376] 测定了对  $\alpha 2$ -肾上腺素能受体的亲和力(参见项目 2.2 下面的表 1)。在  $10^{-5} M$  的浓度,没有观察到显著的置换。

[0377] 确定了化合物 1 对超过 50 种受体和转运蛋白的亲和力。化合物 1 没有表现出与对咪唑啉受体  $I_1$ 的亲和力类似的任何亲和力(图 3)。

[0378] 1.4 脂连蛋白的生产

[0379] 1.4.1. 操作方式

[0380] 为了确定成熟脂肪细胞对脂连蛋白的分泌,将分化的 3T3-L1 脂肪细胞(汇合后 10 天)在 12 孔平板中培养,并用 DMEM 洗涤 3 次,然后在没有或有  $3 \mu M$  化合物 1 存在下仅在 DMEM 中培养 6h。在某些孔中,在暴露于化合物 1 之前 30min,加入对咪唑啉受体  $I_1$ 选择性的拮抗剂依法克生( $100 \mu M$ )。

[0381] 然后回收培养基,在  $10000 g$  离心 3min 以除去细胞污染物,并在  $-80^{\circ}C$  保存上清液备用。在冷 PBS 中洗涤 2 次以后,在 PBS 中收集脂肪细胞,匀浆化,并在  $-80^{\circ}C$  保存。保存脂肪细胞匀浆物的等分试样用于蛋白测定。使用 ELISA 试剂盒,按照生产商的推荐测量脂连蛋白。用细胞蛋白质含量将脂连蛋白浓度归一化。

[0382] 1.4.2 结果

[0383] 结果给出在图 2 中。

[0384]  $3 \mu mol/1$  的剂量的化合物 1 诱导了 3T3-L1 脂肪细胞的脂连蛋白分泌的增加( $378 \pm 38 ng/ml/mg$  的蛋白相对于  $212.6 \pm 19.1 ng/ml/mg$  的蛋白,  $p<0.001$ )。与  $100 \mu mol/1$  的剂量的依法克生(对  $I_1$ 受体选择性的拮抗剂)一起预温育,会拮抗脂连蛋白分泌的增加( $236 \pm 19.2 ng/ml/mg$  的蛋白相对于  $378 \pm 38 ng/ml/mg$  的蛋白,  $p<0.001$ ),而相同剂量的单独的依法克生与对照相比不具有任何显著影响( $175.2 \pm 15.5 ng/ml/mg$  的蛋白相对于  $212.6 \pm 19.1 ng/ml/mg$  的蛋白,  $p<0.05$ )。

[0385] 实施例 2:在人血小板上的特异性结合测定

[0386] 2.1 操作方式

[0387] 2. 1. 1 I<sub>1</sub>受体的特异性结合测定。

[0388] 按照描述的一般规程,但是改进成洗涤整个血小板 (Greney, H.; Urosevic, D.; Schann, S.; Dupuy, L.; Bruban, V.; Ehrhardt, J.-D.; Bousquet, P.; Dontenwill, M. [<sup>125</sup>I]2-(2-Chloro-4-iodo-phenylamino)-5-methyl-pyrroline (LNP911), a High-Affinity Radioligand Selective for I<sub>1</sub>Imidazoline Receptors. Mol. Pharmacol. 2002, 62, 181–191), 使用 [<sup>125</sup>I]LNP911 作为放射性配体, 在 37°C 进行结合测定。

[0389] 通过以 500000/ μl 的浓度加入 900–950 μl 血小板悬液, 以 1ml Tyrode 白蛋白的终体积开始温育, 并在 37°C 进行 5min (平衡条件)。在有递增浓度的合适的未标记的配体存在下, 使用单一浓度的放射性配体 (50pM, 200000cpm), 进行竞争性测定。在有 100nM 未标记的 LNP911 存在下, 通过 [<sup>125</sup>I]LNP911 的结合来确定非特异性结合, 并且当使用 50pM [<sup>125</sup>I]LNP911 时, 代表总放射性的约 10%。

[0390] 通过穿过 GF/C 纤维玻璃过滤器的快速真空过滤, 停止反应, 随后用 3ml 冰冷的 Tyrode (137nM NaCl, 2.7nM KCl, 12nM NaHCO<sub>3</sub>, 0.36nM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH7.35) 快速洗涤过滤器 5 次。使用 γ 计数器 (Wallac 1410) 测量放射性。

[0391] 2. 1. 2. α<sub>2</sub>-肾上腺素能受体的结合测定

[0392] 如 Newman-Tancredi, A.; Nicolas, J.-P.; Audinot, V.; Gavaudan, S.; Verrielle, L.; Touzard, M.; Chaput, C.; Richard, N.; Millan, N. J. (Action of alpha2Adrenoreceptor Ligands at alpha2A and 5-HT1A Receptors: the Antagonist, Atipamezole, and the Agonist, Dexmedetomidine, are Highly Selective for alpha2A Adrenoreceptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1998, 358, 197–206) 所述, 制备膜制品。

[0393] 将这些膜 (对于 CHO-h α<sub>2A</sub> 和 CHO-h α<sub>2B</sub> 而言, 30 μg 蛋白/ml; 对于 CHO-h α<sub>2C</sub> 而言, 100 μg 蛋白/ml) 在环境温度在结合缓冲液 (33mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH7.5) 中以含有 0.8 或 1 或 2nM [<sup>3</sup>H]RX821002 (分别对于肾上腺素能受体 h α<sub>2A</sub>、h α<sub>2B</sub> 和 h α<sub>2C</sub>) 的 500 μL 终体积温育 60min。

[0394] 通过穿过 GF/C 玻璃纤维过滤器的快速真空过滤, 停止温育, 随后在冰冷的结合缓冲液中连续洗涤 3 次。

[0395] 使用 10 μM 酚妥拉明确定非特异性结合。

[0396] 2. 2 结果

[0397] 使用 GraphPad 程序, 通过非线性回归来分析竞争性测定。

[0398] 使用 Cheng 和 Prussoff 描述的方法 (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant (K<sub>i</sub>) and the Concentration of Inhibitor which causes 50 per cent Inhibition (I<sub>50</sub>) of an Enzymatic Reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099–3108), 确定 K<sub>i</sub> 值。

[0399] 结果给出在下面表 I 中:

[0400] 表 I

[0401]

化合物	$I_1 Ki (M)^{\#}$	$\alpha_2 Ki (M)^{\$}$
1	$8.1 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$
5	$1.9 \times 10^{-8}$	$> 10^{-5}$
8	$2.2 \times 10^{-10}$	$> 10^{-5}$
9	$2.8 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$
13	$1.2 \times 10^{-7}$	$> 10^{-5}$
20	$2.8 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$

[0402] # 用  $[^{125}\text{I}]$ LNP911 在血小板上测量,但是化合物 13 除外,其测量用  $[^{125}\text{I}]$ PIC 在 PC12 细胞上进行;

[0403] § 用酚妥拉明在 CHO 细胞上测量。

[0404] 上面给出的结果清楚地表明了本发明的化合物与  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体相比对 1 型咪唑啉受体的特异性。

[0405] 实施例 3 :化合物 1 对不同受体、转运蛋白和酶的特异性结合测定 .

### [0406] 3. 1 操作方式

[0407] 使用在文献中描述的和实验室改进的技术,在 2 个浓度  $10^{-7}$ (1.0E-07)M 和  $10^{-5}$ (1.0E-05),在不同受体、转运蛋白和酶上测定化合物 1。

### [0408] 3. 2 结果

[0409] 这些给出在图 3 的表中。

[0410] 上面给出的结果清楚地表明,化合物 1 结合任何测定的受体、转运蛋白和酶的亲和力不会类似于化合物 1 对 IR<sub>1</sub>受体的亲和力。

[0411] 实施例 4 :肾交感神经活动 (RSNA) 的测量 :使用 10mg/kg( 静脉 内 ) 的化合物 1 的急性治疗对血液动力学参数和交感神经活动的影响 .

### [0412] 4. 1 操作方式

[0413] 用氨基甲酸酯 (1.5g/kg 腹膜内,如果必要的话,补充 0.1g/kg 静脉内 ) 麻醉雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (10 周 ;Laboratoires Charles River, L'Arbresle, 法国 ),并放在热毛毯上,以维持直肠温度在 37°C。将导管插入下腹主动脉和下腔静脉,分别用于测量动脉压和施用化合物。

[0414] 小心地分离左肾神经,并将该神经的主要分支放在用有机硅凝胶 (604A 和 B;Wacker Chemie, 慕尼黑 , 德国 ) 绝缘的两极铂 - 银电极上。贯穿整个实验,借助于气管插管 (7-8ml/kg x72 个循环 /min),用氧和空气 (约 8%-20%) 的混合物给大鼠通气。

[0415] 通过将动脉导管连接至压力传感器 (TNF-R; Ohmeda, Bilthoven, 荷兰 ),所述压力传感器联接至放大器 (13-4615-52 型 ;Gould, Cleveland, OH ),测量动脉压。

[0416] 放大 (x50,000) 肾交感神经活动 (RSNA),过滤通带 (300-3000Hz;P-511J 型 ;Grass, Quincy, MA),并用自制的模拟整流器(包括具有 150Hz 的截止频率的低频过滤器)矫正。

[0417] 使用配有模拟数字转换器 (AT-MIO-16 型 ;National Instruments, Austin, TX) 和 LabVIEW5.1 软件 (National Instruments) 的计算机, 连续记录该 2 个参数。

[0418] 在施用化合物 1 (10mg/kg, 静脉内) 之前(基线) 和之后, 记录动脉压和 RSNA。在记录期间结束时, 施用松达氯铵(一种神经节阻滞剂) (2.5mg/kg, 静脉内), 以评价背景噪音的水平, 然后将其从所有 RSNA 数据中减去用于以后的分析。在实验结束时, 用静脉内的过量剂量的戊巴比妥钠将大鼠安乐死。

[0419] 4.2 结果

[0420] 结果给出在图 4A 至 4C 中。

[0421] 10mg/kg 剂量的化合物 1 (静脉内) 造成肾交感神经活动的 50% 下降 (图 4A)。

[0422] 平行地, 相同浓度的化合物 1 造成动脉压 (SAP : $105.3 \pm 3$ mmHg 相对于  $141.7 \pm 2.3$ mmHg,  $p < 0.001$  ;MAP : $77.4 \pm 3.6$ mmHg 相对于  $108.1 \pm 3.4$ mmHg,  $p < 0.0001$  ;DAP : $58.6 \pm 3.4$ mmHg 相对于  $83.2 \pm 4$ mmHg,  $p > 0.001$ ) 和心率 ( $288.4 \pm 10.3$ bpm 相对于  $331.4 \pm 14$ bpm,  $p > 0.01$ ) 的大幅下降 (图 4B 和 4C)。肾交感神经活动、动脉压和心率的下降持续超过 1 小时。

[0423] 实施例 5 :动脉压、心率、血浆生化参数和葡萄糖代谢的测量 :以 20mg/kg/d 口服剂量施用化合物 1 持续 12 周的慢性治疗的效应。

[0424] 5.1. 操作方式

[0425] 5.1.1 动物

[0426] 使用 12 周龄的雄性 SHHF 大鼠 (自发性高血压, 心力衰竭) 进行该研究 (Charles River breeding centre, L'Arbresle, 法国)。

[0427] 将动物放入具有受控的温度和光的房间中, 允许其自由地接近自来水, 并饲喂标准饮食 (A04, SAFE, Augy, 法国)。按照惯例推荐和欧洲共同体关于实验动物使用规定的规则 (L358-86/609/EEC), 进行该研究。

[0428] 5.1.2 使用化合物 1 的慢性治疗

[0429] 以 20mg/kg/d ( $n=17$ ) 的剂量, 在饮用水中施用化合物 1 持续 12 周。定期测量水消耗, 以调节化合物 1 的浓度。未治疗的对照 SHHF 大鼠可获取正常水 ( $n=10$ )。

[0430] 每天测量体重、水和食物摄入。在 12 周的治疗时间以后, 采取血液样品。3 天后, 记录动脉压和心率, 并进行葡萄糖耐量试验。

[0431] 5.1.3 动脉压和心率的记录

[0432] 用戊巴比妥 50mg/kg (腹膜内) (Céa santéanimale, Libourne, 法国) 麻醉大鼠, 并切开气管。给股静脉和动脉插入导管, 分别用于施用物质和测量动脉压。用环境空气给大鼠通气, 并通过泮库溴铵 (1.5mg/kg, 静脉内 ;Organon SA, 法国) 的施用进行麻痹。在用压力传感器 (Gould P23XL) 和记录仪 (Gould Electronics BS272, Longjumeau, 法国) 稳定化以后, 记录动脉压。将平均动脉压 (MAP) 计算为舒张压 + 示差动脉压的 1/3。还使用 Gould Biotach 放大器 (13-4615-66 型), 从压力信号记录心率。

[0433] 结果给出在图 6A 和 6B 中。

[0434] 在以 20mg/kg/d 的剂量用化合物 1 在饮用水中治疗 12 周以后, SHHF 大鼠的动脉压表现出显著下降 ( $153 \pm 7$ mmHg 相对于  $176 \pm 6$ mmHg,  $p > 0.05$  (图 6A), 但是心率没有变化 ( $367 \pm 6$ bpm 相对于  $361 \pm 8$ bpm,  $p > 0.05$ ) (图 6B)。

[0435] 5.1.4 血浆生化参数的测量

[0436] 在 12 周的治疗时间以后, 在 18h 的禁食时间后, 从麻醉的大鼠 (2.5% 异氟烷, Abbott, Rungis, 法国) 的尾静脉获得血液样品。

[0437] 将血液在 2000g 离心 15 分钟, 并将血浆冷冻至 -80°C, 直到测定葡萄糖、总胆固醇、HDL 和 LDL 胆固醇和脂肪酸。在下述中心进行这些测定 :Plateau Technique Biologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Advia2400, Bayer HealthCare)。

[0438] 使用 ELISA 试剂盒 (胰岛素 :Mercodia, Uppsala, 瑞典; 瘦素 : Yanaihara Institute Inc., Shizuoka, 日本; 脂连蛋白 :B-Bridge International, Mountain View, 美国; 胰高血糖素 :Gentaur, Kampenhout, 比利时), 按照供应商的推荐, 测定胰岛素、瘦素、脂连蛋白和胰高血糖素。

[0439] 结果给出在图 7A 至 7C 和图 8A 至 8E 中。

[0440] 在使用化合物 1 的 12 周治疗期以后, 观察到总血浆胆固醇的大幅下降 ( $2.7 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$  相对于  $3.8 \pm 0.18 \text{ mmol/l}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 7A)。化合物 1 也造成血浆甘油三酯浓度的下降 ( $3.8 \pm 0.25 \text{ mmol/l}$  相对于  $4.59 \pm 0.23 \text{ mmol/l}$ ,  $p < 0.01$ ) (图 7B); 游离脂肪酸不受治疗影响 (图 7C)。

[0441] 禁食血糖不受治疗影响 (图 8A), 但是禁食血浆胰岛素显著下降 ( $15.2 \pm 2 \text{ ng/ml}$  相对于  $46.8 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8B)。

[0442] HOMA-IR 指数的计算证实, 与对照 SHHF 大鼠相比, 经过治疗的 SHHF 大鼠具有提高的对胰岛素的敏感性 ( $110 \pm 14$  相对于  $534 \pm 38$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8C)。最后, 化合物 1 造成胰高血糖素的显著下降 ( $77.3 \pm 14 \text{ pg/ml}$  相对于  $161.3 \pm 33 \text{ pg/ml}$ ,  $p < 0.05$ ) (图 8D) 和血浆脂连蛋白浓度的大幅增加 ( $10.6 \pm 0.52 \mu\text{g/l}$  相对于  $5.54 \pm 0.14 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8E)。

[0443] 5.1.5 葡萄糖耐量试验 (IVGTT)

[0444] 经由静脉内途径, 施用  $0.5 \text{ g/kg}$  的葡萄糖溶液。在对已经禁食 18h 的动物注射之前, 和在施用葡萄糖以后 3、6、10、15、30 和 45min, 使用血糖仪 (Accu Check Go, Roche Diagnostics, Meylan, 法国) 评价葡萄糖的血浆浓度。然后确定曲线下面积值 (AUC), 以对比各组。

[0445] 5.2 结果

[0446] 5.2.1 体重和食物消耗的测量

[0447] 重量和食物消耗的结果给出在图 5A 和 5B 中。

[0448] 在 9 周的治疗时间以后和直到治疗结束, 用化合物 1 治疗的 SHHF 大鼠表现出与对照相比更低的体重; 在 1 周治疗以后, 它们的食物消耗已经低于对照的食物消耗 (图 5A 和 5B)。

[0449] 5.2.2 血浆生化参数的测量

[0450] 结果给出在图 7A 至 7C 和图 8A 至 8E 中。

[0451] 在使用化合物 1 的 12 周治疗以后, 观察到总血浆胆固醇的大幅下降 ( $2.7 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$  相对于  $3.8 \pm 0.18 \text{ mmol/l}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 7A)。化合物 1 也造成血浆甘油三酯浓度的下降 ( $3.8 \pm 0.25 \text{ mmol/l}$  相对于  $4.59 \pm 0.23 \text{ mmol/l}$ ,  $p < 0.01$ ) (图 7B); 游离脂肪酸不受治疗影响 (图 7C)。

[0452] 禁食血糖不受治疗影响 (图 8A), 但是禁食血浆胰岛素显著下降 ( $15.2 \pm 2 \text{ ng/ml}$  相

对于  $46.8 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8B)。

[0453] HOMA-IR 指数的计算证实,与对照 SHHF 大鼠相比,经过治疗的 SHHF 大鼠对胰岛素更敏感 ( $110 \pm 14$  相对于  $534 \pm 38$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8C)。最后,化合物 1 造成胰高血糖素的显著下降 ( $77.3 \pm 14 \mu\text{g/ml}$  相对于  $161.3 \pm 33 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.05$ ) (图 6D) 和血浆脂连蛋白浓度的大幅增加 ( $10.6 \pm 0.52 \mu\text{g/l}$  相对于  $5.54 \pm 0.14 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0.0001$ ) (图 8E)。

[0454] 5.2.3 葡萄糖耐量试验 (IVGTT)

[0455] 结果给出在图 8F 和 8G 中。

[0456] 化合物 1 增加了 SHHF 大鼠中的葡萄糖耐量 (AUC:  $556 \pm 20$  相对于  $710 \pm 37 \text{ mmol} \cdot \text{min/l}$ ,  $p < 0.001$ ) (图 8F 和 8G)。

[0457] 实施例 6 :动脉压和心率的测量 :经由静脉内或脑池内途径的急性治疗效应 .

[0458] 6.1 操作方式

[0459] 用戊巴比妥  $50 \text{ mg/kg}$  (腹膜内) 麻醉成年雄性 Wistar 大鼠,使它们的生理温度保持恒定。将动物切开气管,并将导管插入左颈动脉,以允许静脉内给药。通过施用泮库溴铵 ( $1 \text{ mg/kg}$ , 静脉内 ;Organon SA, 法国),使动物麻痹,并用环境空气通气 (Hugo Sachs electronic 7025 型)。将导管插入左股动脉中,并连接至压力传感器和记录仪 (Gould electronics BS272, Longjumeau, 法国)。从压力信号连续记录心率、收缩期动脉压、舒张期动脉压和平均动脉压 (MAP) (Gould Biotach 放大器 13-4615-66 型) ; [MAP=DAP+ $1/3$  (SAP-DAP)]。测量平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR) 90 分钟。

[0460] 6.2 结果

[0461] 将结果表示为,与治疗之前的基线值相比,以毫米汞柱 ( $\text{mmHg}$ ) 为单位的平均动脉压的最大变化,并以每分钟搏动 ( $\text{bpm}$ ) 为单位表示心率。还确定了对应的百分比变化。当变化比基线值高 10% 时,认为结果是显著的。

[0462] 在经由脑池内途径注射药物的实验中,在抽取等体积的脑脊液以后,注射  $0.2 \text{ ml}$  药物溶液。

[0463] 结果给出在图 9 的表中。

图 1A

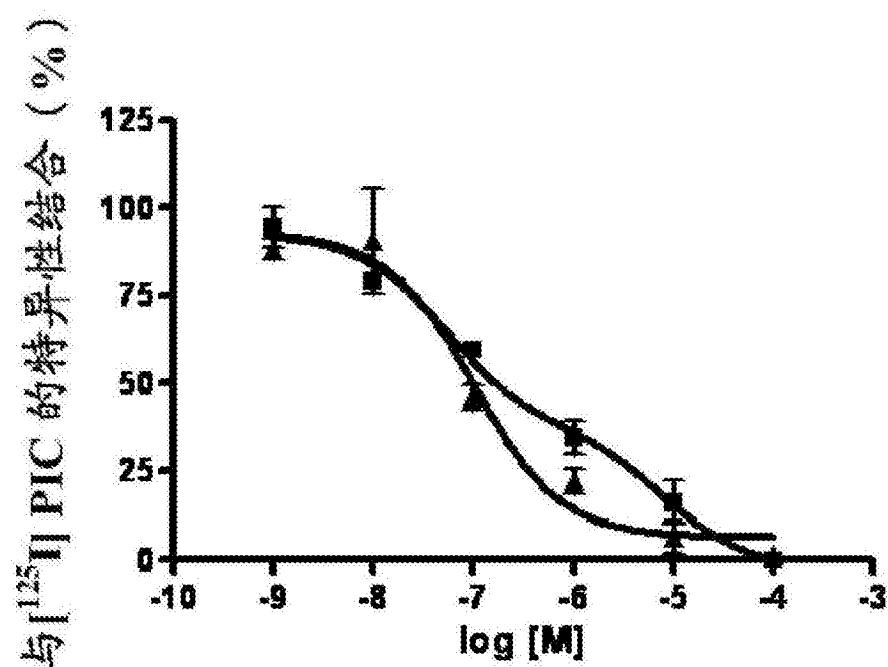


图 1B

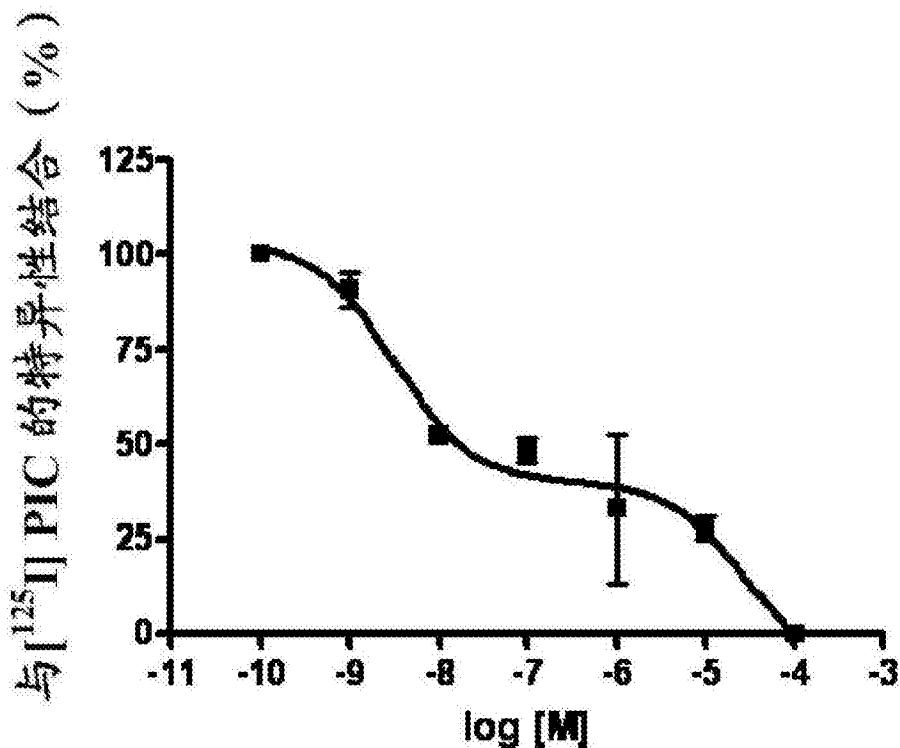


图 1

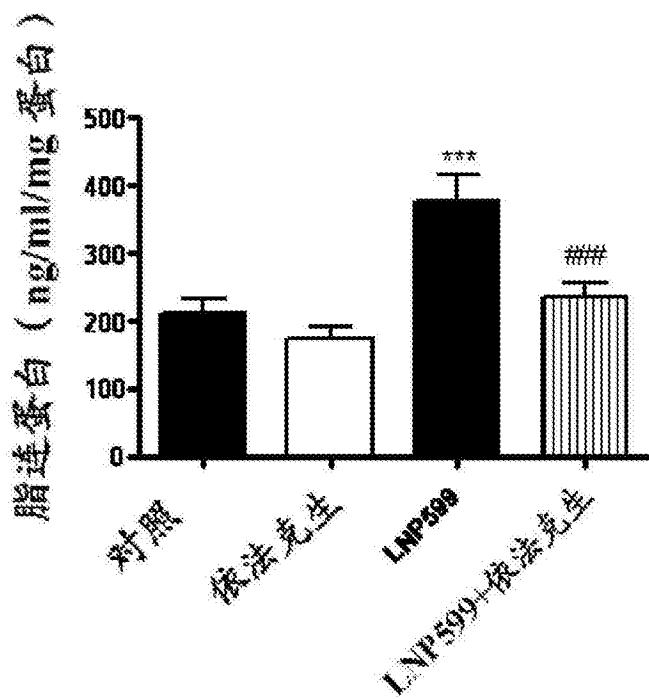


图 2

受体和试验的转运蛋白	化合物 1 的浓度(M)	置换 (%)
腺苷 A <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	10
	1.0E-05	-2
腺苷 A <sub>2A</sub> 受体(人)	1.0E-07	3
	1.0E-05	-11
α <sub>1</sub> -肾上腺素能受体	1.0E-07	-1
	1.0E-05	34
β <sub>1</sub> -肾上腺素能受体	1.0E-07	5
	1.0E-05	-4
β <sub>2</sub> -肾上腺素能受体	1.0E-07	-4
	1.0E-05	-5
血管紧张素 AT <sub>1</sub> 受体	1.0E-07	8
	1.0E-05	-3
苯二氮卓受体(中枢)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	6
缓激肽 B <sub>2</sub> 受体	1.0E-07	-7
	1.0E-05	-13
CGRP (人)	1.0E-07	-12
	1.0E-05	-12
大麻素 CB <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	1
大麻素 CB <sub>2</sub> 受体(人)	1.0E-07	23
	1.0E-05	13
CCK <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	4
	1.0E-05	8
多巴胺 D <sub>1</sub> 受体	1.0E-07	4
	1.0E-05	-7
多巴胺 D <sub>2S</sub> 受体(人)	1.0E-07	-41
	1.0E-05	36
多巴胺 D <sub>3</sub> 受体(人)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	18
多巴胺 D <sub>4,4</sub> (受体(人))	1.0E-07	7
	1.0E-05	18
多巴胺 D <sub>5</sub> 受体(人)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	4
内皮缩血管肽 ET <sub>A</sub> 受体(人)	1.0E-07	12
	1.0E-05	19
内皮缩血管肽 ET <sub>B</sub> 受体(人)	1.0E-07	7
	1.0E-05	1
GABA 受体	1.0E-07	5
	1.0E-05	-4
AMPA 受体	1.0E-07	10
	1.0E-05	11

图 3

受体和试验的转运蛋白	化合物 1 的浓度(M)	置换 (%)
红藻氨酸盐受体	1.0E-07	12
	1.0E-05	16
NMDA 受体	1.0E-07	5
	1.0E-05	6
Récepteur I <sub>2</sub> 受体	1.0E-07	17
	1.0E-05	89
白三烯 LTB <sub>4</sub> 受体(人)	1.0E-07	20
	1.0E-05	10
毒蕈碱样 M <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	0
	1.0E-05	64
毒蕈碱样 M <sub>2</sub> 受体(人)	1.0E-07	13
	1.0E-05	50
毒蕈碱样 M <sub>3</sub> 受体(人)	1.0E-07	3
	1.0E-05	56
毒蕈碱样 M <sub>4</sub> 受体(人)	1.0E-07	-17
	1.0E-05	78
神经激肽 NK <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	-7
	1.0E-05	-4
神经激肽 NK <sub>2</sub> 受体(人)	1.0E-07	-7
	1.0E-05	8
神经肽 Y 受体	1.0E-07	9
	1.0E-05	20
烟碱样受体(神经元)	1.0E-07	-3
	1.0E-05	-3
δ 阿片受体(人)	1.0E-07	-12
	1.0E-05	8
κ阿片受体(人)	1.0E-07	13
	1.0E-05	27
μ阿片受体(人)	1.0E-07	6
	1.0E-05	14
血栓烷 A <sub>2</sub> 受体(人)	1.0E-07	5
	1.0E-05	5
5-羟色胺 5HT <sub>1B</sub> 受体(人)	1.0E-07	-15
	1.0E-05	7
5-羟色胺 5HT <sub>3</sub> 受体(人)	1.0E-07	-11
	1.0E-05	-3
5-羟色胺 5HT <sub>4</sub> 受体(人)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	8
σ <sub>1</sub> 受体(人)	1.0E-07	45
	1.0E-05	95
σ <sub>2</sub> 受体	1.0E-07	1
	1.0E-05	69
雌激素 α受体(人)	1.0E-07	6
	1.0E-05	6
黄体酮受体(人)	1.0E-07	16

图 3(续)

受体和试验的转运蛋白	化合物 1 的浓度(M)	置换 (%)
	1.0E-05	1
雄激素受体(人)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	-4
L-型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(DHP 位点)	1.0E-07	1
	1.0E-05	21
L-型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(地尔硫卓位点)	1.0E-0	-8
	1.0E-05	38
L-型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(维拉帕米位点)	1.0E-07	-1
	1.0E-05	14
$\text{K}^+$ ATP 通道	1.0E-07	0
	1.0E-05	11
$\text{K}^+$ V 通道	1.0E-07	-22
	1.0E-05	2
$\text{SK}^+$ C <sub>x</sub> 通道	1.0E-07	-12
	1.0E-05	-3
$\text{Na}^+$ 通道(位点 2)	1.0E-07	8
	1.0E-05	27
去甲肾上腺素转运蛋白(人)	1.0E-07	8
	1.0E-05	12
多巴胺转运蛋白(人)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	9
胆碱能转运蛋白(人)	1.0E-07	10
	1.0E-05	17
5-羟色胺转运蛋白(人)	1.0E-07	-16
	1.0E-05	9
试验的酶	试验的化合物 1 的浓度	置换 %
磷脂酶 A <sub>2</sub>	1.0E-07	15
	1.0E-05	21
COX <sub>1</sub> (人)	1.0E-07	-22
	1.0E-05	-22
COX <sub>2</sub> (人)	1.0E-07	8
	1.0E-05	-4
15-脂氧合酶	1.0E-07	7
	1.0E-05	0
iNOS	1.0E-07	-4
	1.0E-05	-3
组成性的 NOS	1.0E-07	-14
	1.0E-05	2
磷酸二酯酶 1	1.0E-07	0
	1.0E-05	9
磷酸二酯酶 2(人)	1.0E-07	19
	1.0E-05	-3
磷酸二酯酶 3(人)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	-2
磷酸二酯酶 4(人)	1.0E-07	2

图 3(续)

受体和试验的转运蛋白	化合物 1 的浓度(M)	置换 (%)
磷酸二酯酶 5(人)	1.0E-05	2
	1.0E-07	-3
	1.0E-05	-21
ACE(人)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	7
腺苷酸环化酶(经刺激)	1.0E-07	2
	1.0E-05	-5
鸟苷酸环化酶(经刺激)	1.0E-07	-9
	1.0E-05	-21
PKC	1.0E-07	10
	1.0E-05	13
磷脂酶 C	1.0E-07	-3
	1.0E-05	3
乙酰胆碱酯酶(人)	1.0E-07	2
	1.0E-05	2
单胺氧化酶-A	1.0E-07	0
	1.0E-05	4
单胺氧化酶-B	1.0E-07	9
	1.0E-05	7
ATP 酶	1.0E-07	-2
	1.0E-05	1

图 3(续)

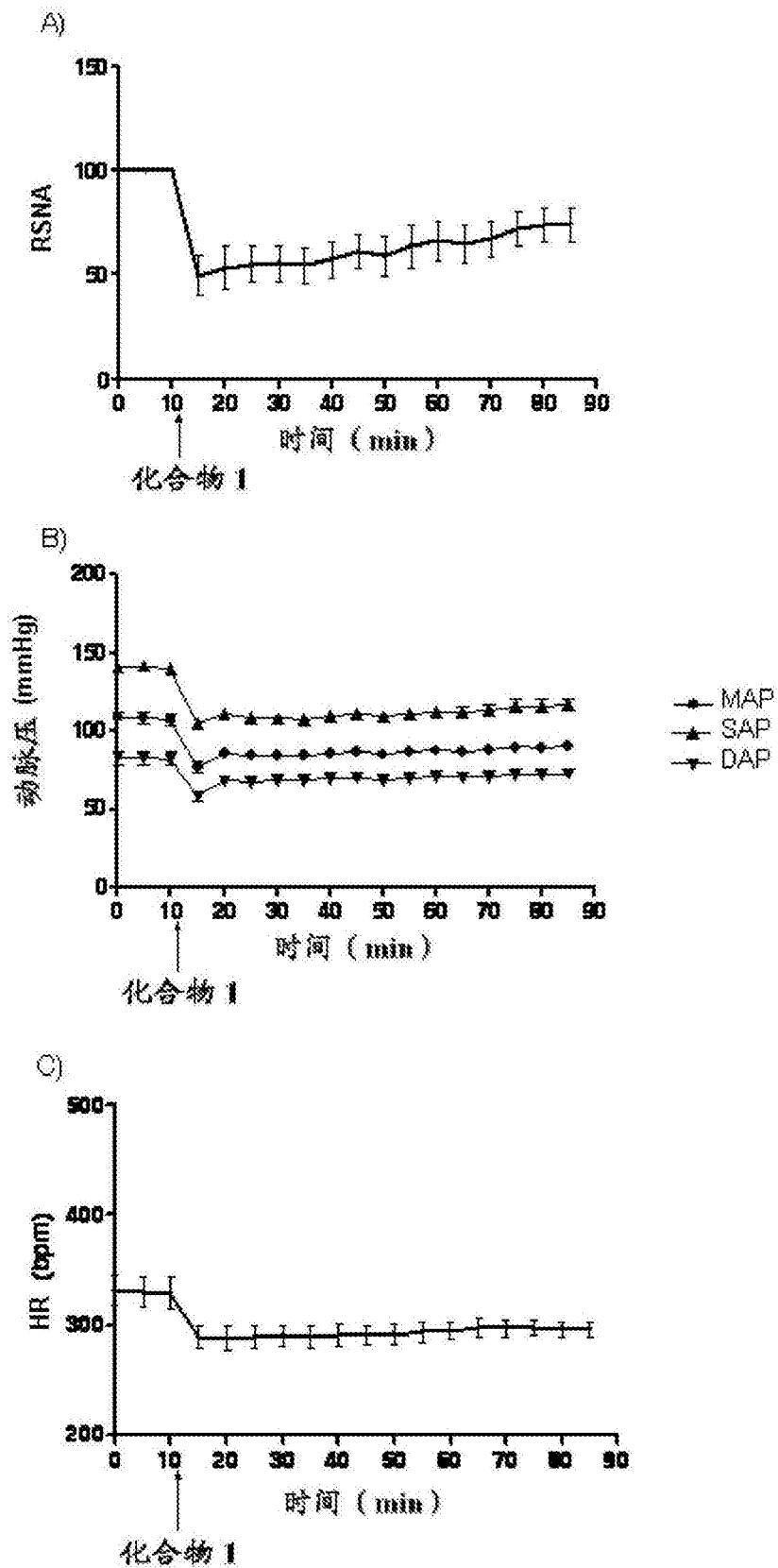


图 4

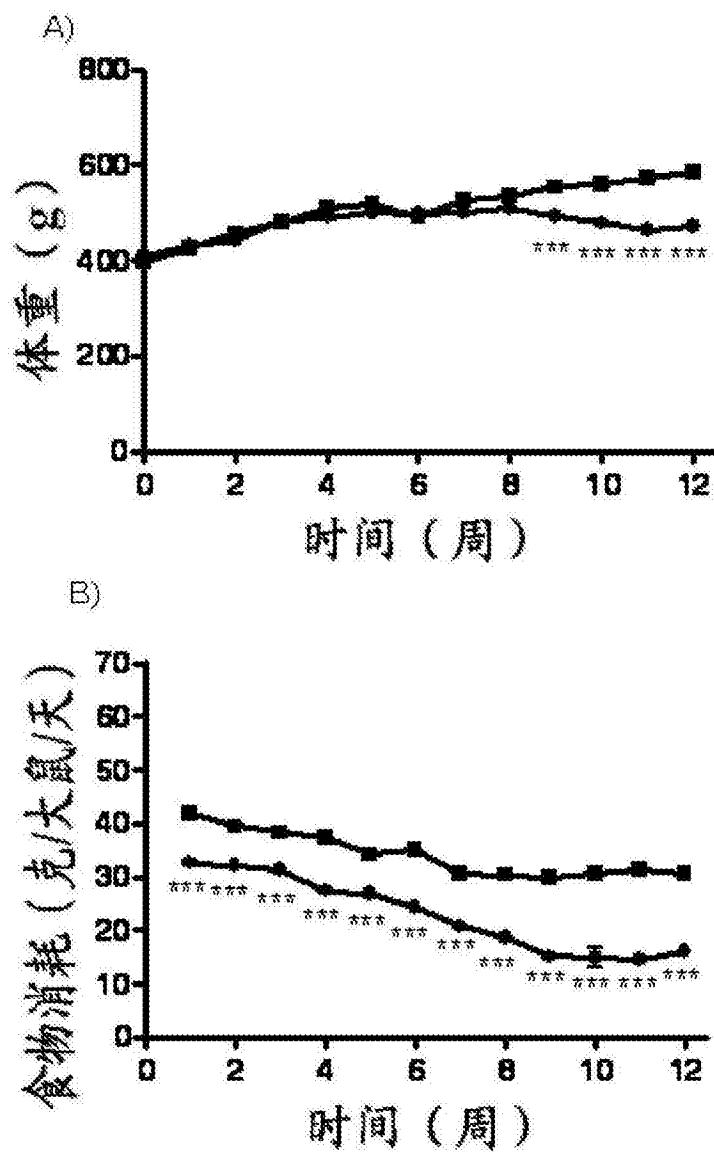


图 5

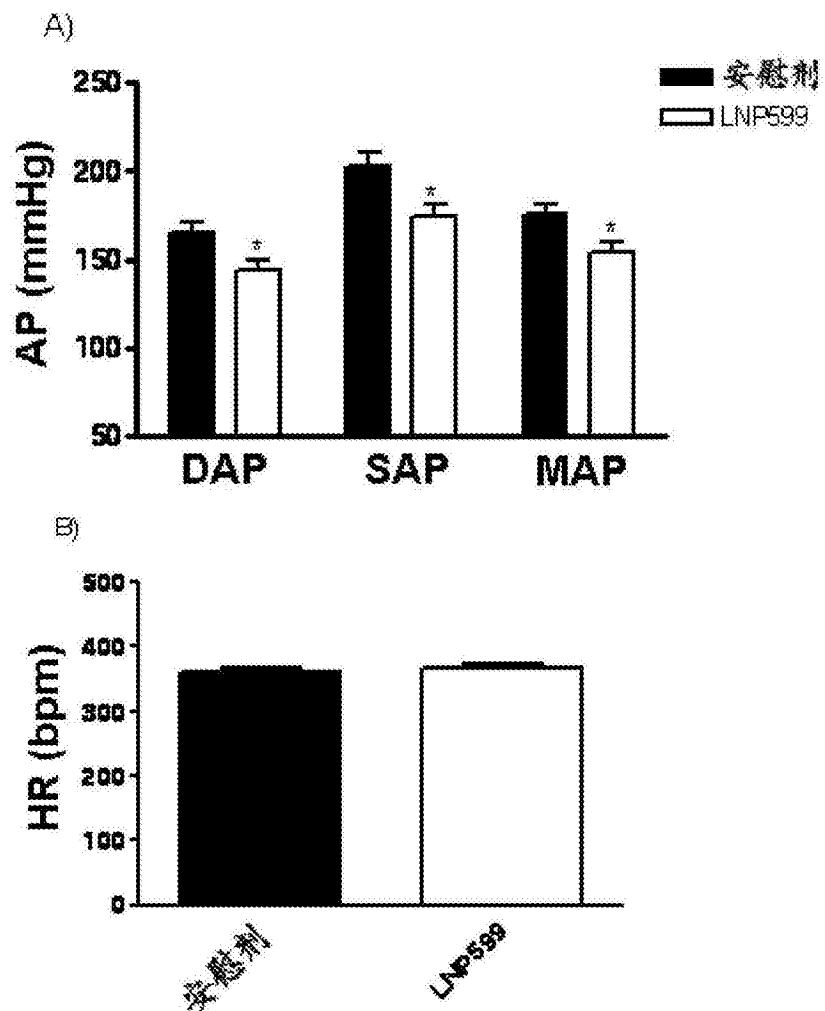


图 6

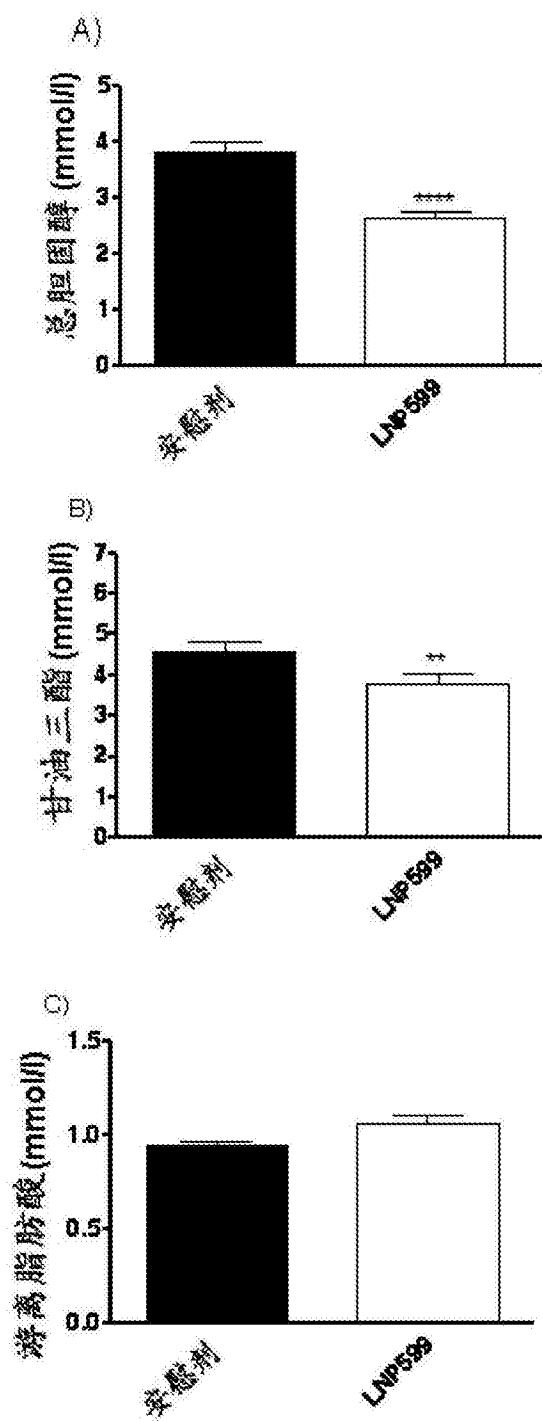


图 7

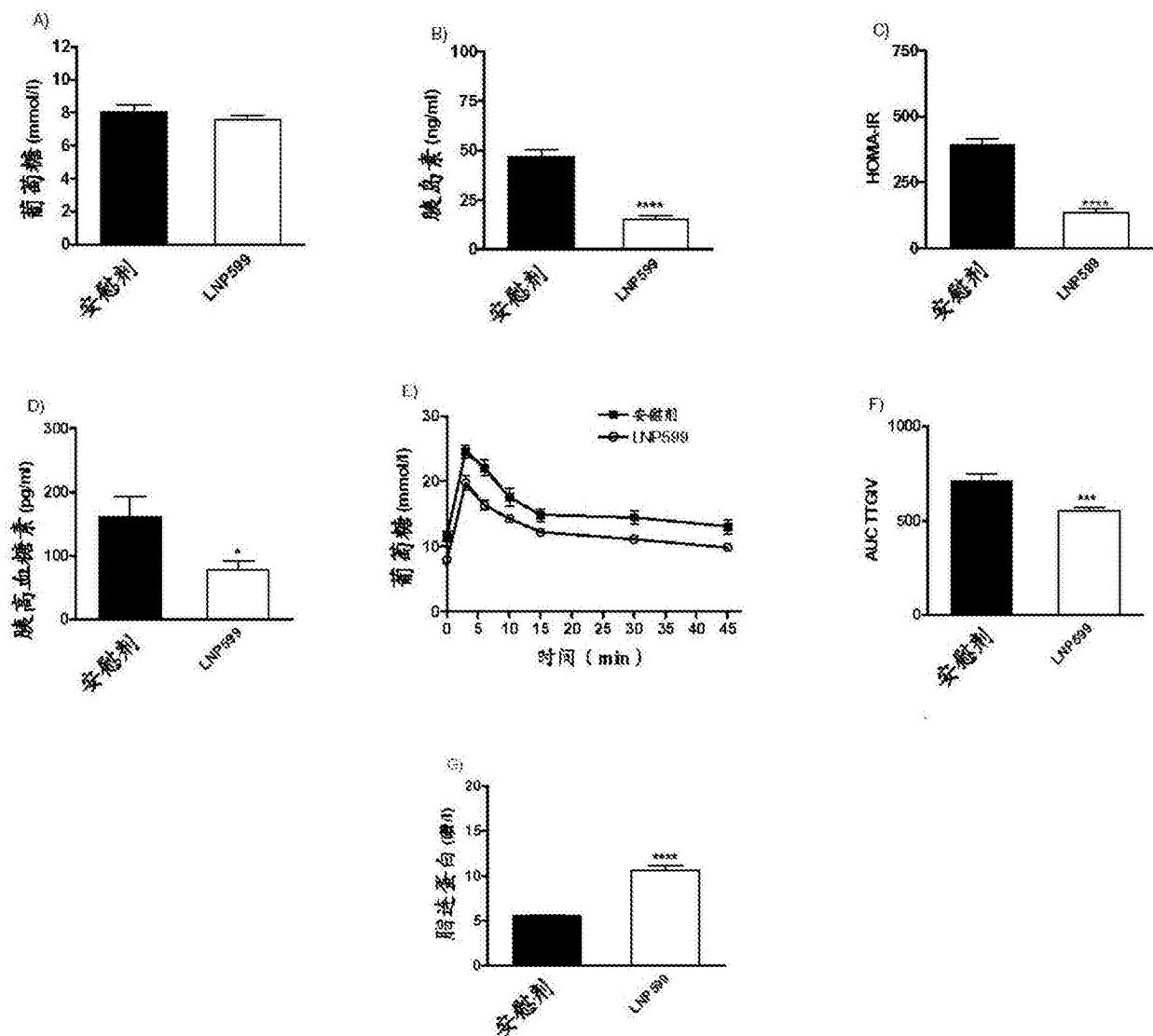


图 8

**化合物 1-27 对麻醉的血压正常大鼠的平均动脉压(MAP)  
和心率(小时)的药理学影响**

化合物	静脉内途径			脑池内途径		
	剂量 (mg/kg)	Max ΔMAP (%变化)	Max ΔHR (%变化)	剂量 (mg/kg)	Max ΔMAP (%变化)	Max ΔHR (%变化)
1	3	-30	-18	0.3	-30	-33
2	3	-38	-	0.3	-37	-
3	10	-5 NS	-4	0.3	NA	NA
4	10	-28	-20	0.3	-25	-30
5	10	-37	-20	0.3	-32	-29
6	10	-25	-18	0.3	-20	-25
7	3	-35	-22	0.3	-30	-30
8	10	-10	-6	0.3	NA	NA
9	10	-12	-5	0.3	NA	NA
10	10	-42	-	0.3	-40	-
11	10	-32	-	0.3	-25	-
12	10	-50	-	-	-	-
13	10	-8 NS	-	0.3	NA	NA
14	10	-9 NS	-6	0.3	NA	NA
15	10	-7 NS	-7	0.3	NA	NA
16	10	-6 NS	-8	0.3	NA	NA
17	10	-7 NS	-6	0.3	NA	NA
18	10	-8 NS	-4	0.3	NA	NA
19	10	-9 NS	-3	0.3	NA	NA
20	10	-6 NS	-7	0.3	NA	NA
21	3	-26	-20	0.3	-25	-31
22	10	-8 NS	-4	0.3	NA	NA
23	10	-5 NS	-3	0.3	NA	NA
24	10	-3 NS	-8	0.3	NA	NA
25	10	-5 NS	-3	0.3	NA	NA
26	10	-4 NS	-7	0.3	NA	NA
27	10	-7 NS	-3	0.3	NA	NA

\* NS: 不显著的; NA: 无活性的

图 9