



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107652283 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201710886050.8

(22) 申请日 2012.03.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107652283 A

(43) 申请公布日 2018.02.02

(30) 优先权数据
61/468,163 2011.03.28 US

(62) 分案原申请数据
201280026176.3 2012.03.28

(73) 专利权人 SJT分子研究有限公司
地址 西班牙维多利亚

(72) 发明人 胡安·卡洛斯·阿格雷达纳瓦哈斯
罗伯特·米基俄卡苏亚

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 吴胜周

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A23L 33/165 (2016.01)

(56) 对比文件

US 2010/0087415 A1, 2010.04.08

WO 2010/080756 A2, 2010.07.15

Anelise S. Nazari Formagio, et

al..Synthesis and antitumoral activity of
novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol5-
yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-
yl) b-carboline derivatives-.《Bioorganic
& Medicinal Chemistry》.2008,第16卷(第22
期),9660-9667.

审查员 李姮

权利要求书7页 说明书60页 附图4页

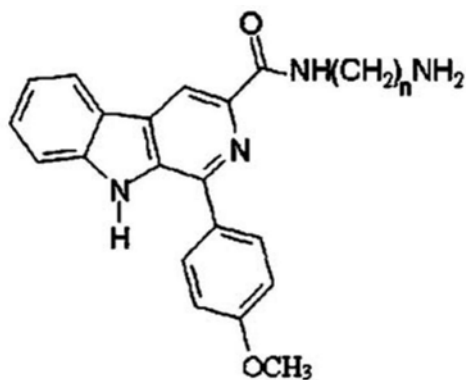
(54) 发明名称

用于代谢综合征的治疗的化合物

(57) 摘要

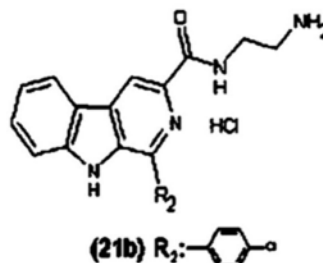
本发明涉及式I或II的新化合物,其合成及
其在代谢综合征的治疗中的用途,尤其是用于I
型或II型糖尿病和/或代谢综合征或代谢病或代
谢紊乱的治疗。


1. 化合物, 所述化合物选自如下4a、5a、21b、21e、23e或26b:

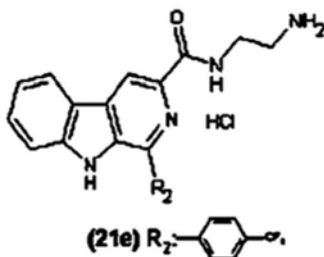



n=2 (4a)

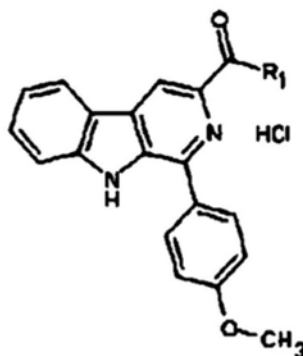
n=3 (5a)



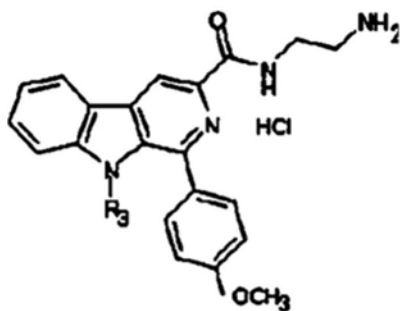
(21b) R₂: 



(21e) R₂: 



(23e) R₁: HN-(CH₂)₄-NH₂



(26b) R₃: CH₂Ph

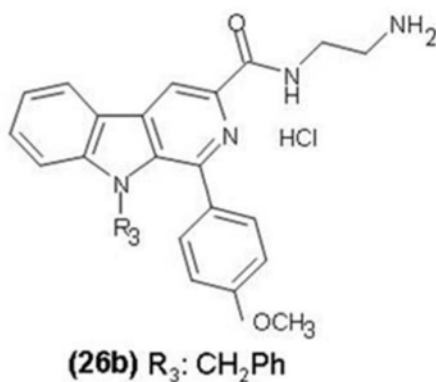
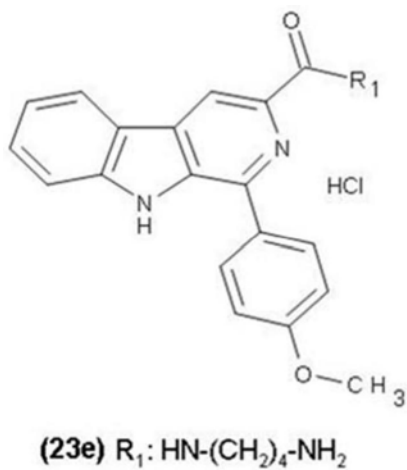
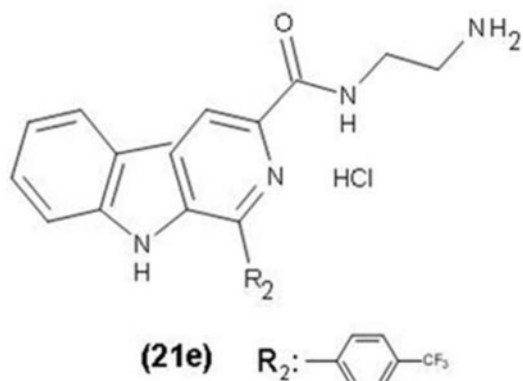
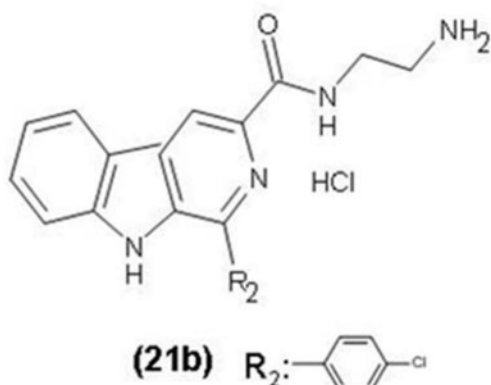
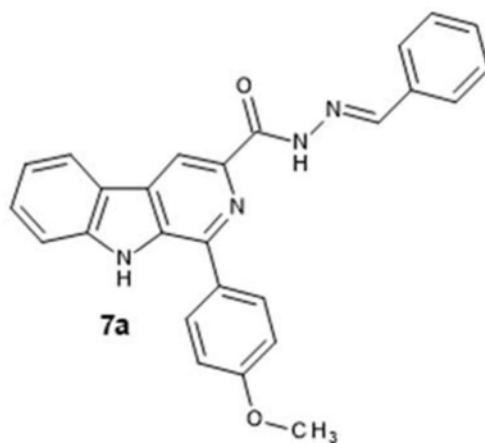
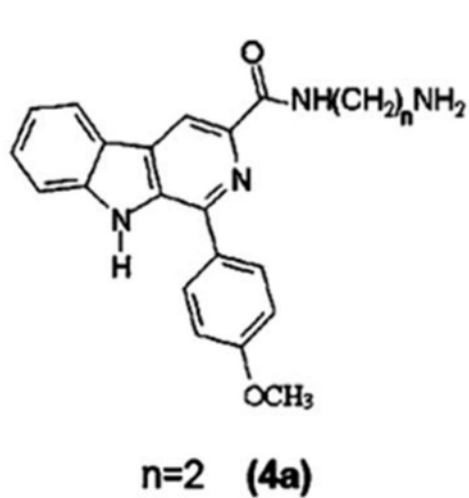
2. 药物组合物, 所述药物组合物至少包含根据权利要求1的化合物, 包括它们的药品可接受盐, 或它们的组合, 并且所述药物组合物任选地至少包含惰性化合物、载体或赋形剂。

3. 化妆品组合物, 所述化妆品组合物至少包含根据权利要求1的化合物, 包括它们的化妆品可接受盐, 或它们的组合, 并且所述化妆品组合物任选地至少包含惰性化合物、载体或赋形剂。

4. 保健食品或功能食品添加剂组合物, 所述保健食品或功能食品添加剂组合物至少包含根据权利要求1的化合物, 包括它们的食品级可允许盐, 或它们的组合, 并且所述保健食品或功能食品添加剂组合物任选地至少包含惰性化合物、载体或赋形剂。

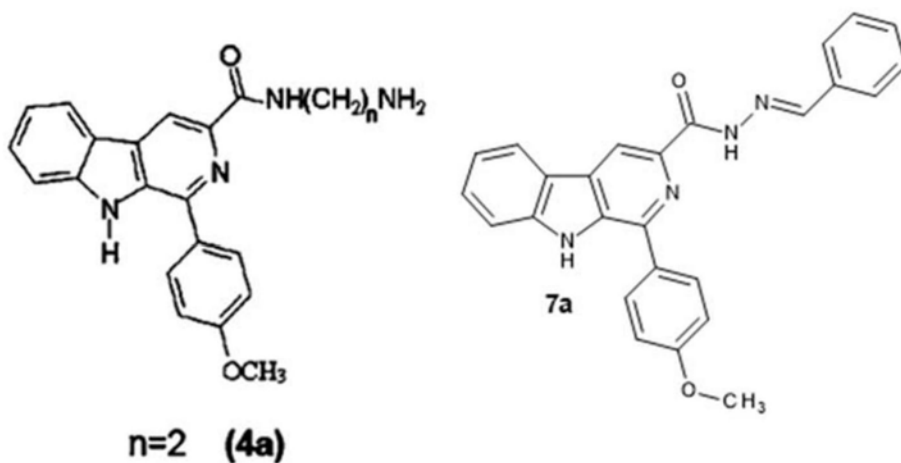
5. 权利要求1所述的化合物或权利要求2所述的组合物,其用作药物。

6. 式4a、7a、21b、21e、23e或26b的化合物或其任何药品可接受盐:



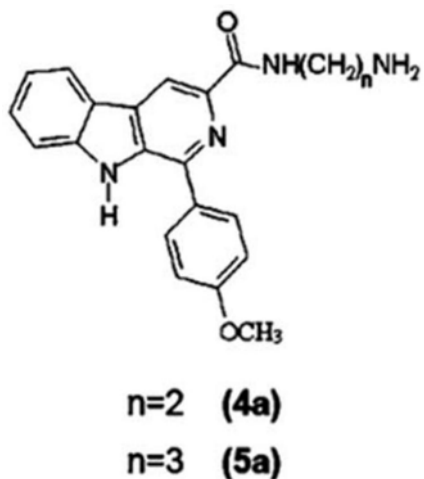
或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于糖尿病的治疗或预防。

7. 式4a或7a的化合物或其任何药品可接受盐:



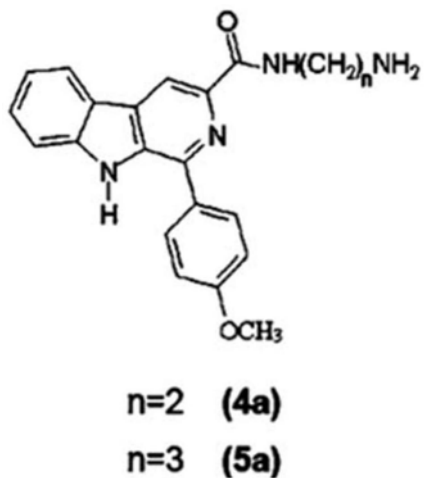
或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于高血压的治疗或预防。

8. 式4a或5a的化合物或其任何药品可接受盐:



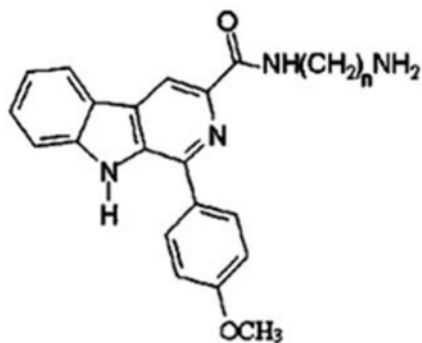
或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于高脂血症的治疗或预防。

9. 式4a或5a的化合物或其任何药品可接受盐:



或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于高胆固醇血症的治疗或预防。

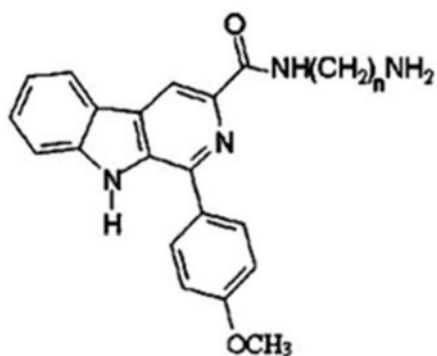
10. 式4a的化合物或其任何药品可接受盐:



n=2 (4a)

或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于高甘油三酯血症的治疗或预防。

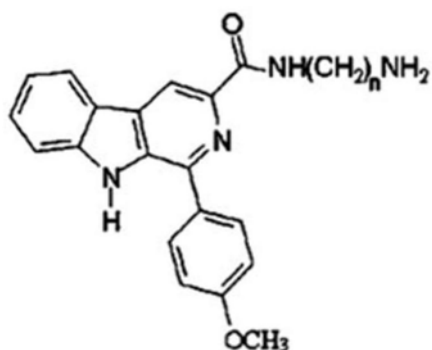
11. 式5a的化合物或其任何药品可接受盐:



n=3 (5a)

或包含所述化合物的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于肥胖或超重的治疗或预防。

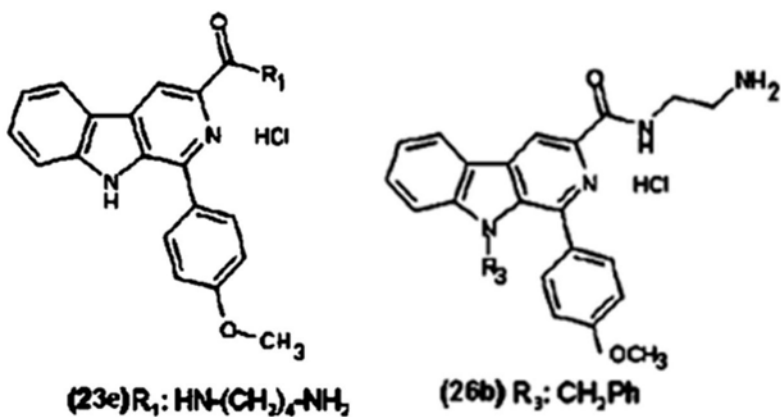
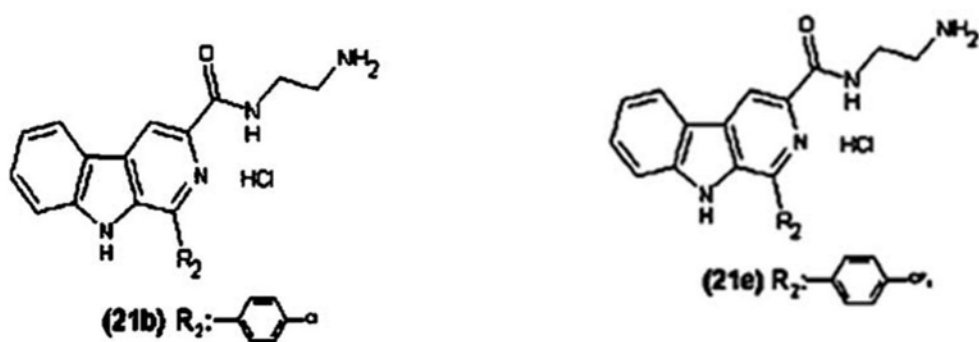
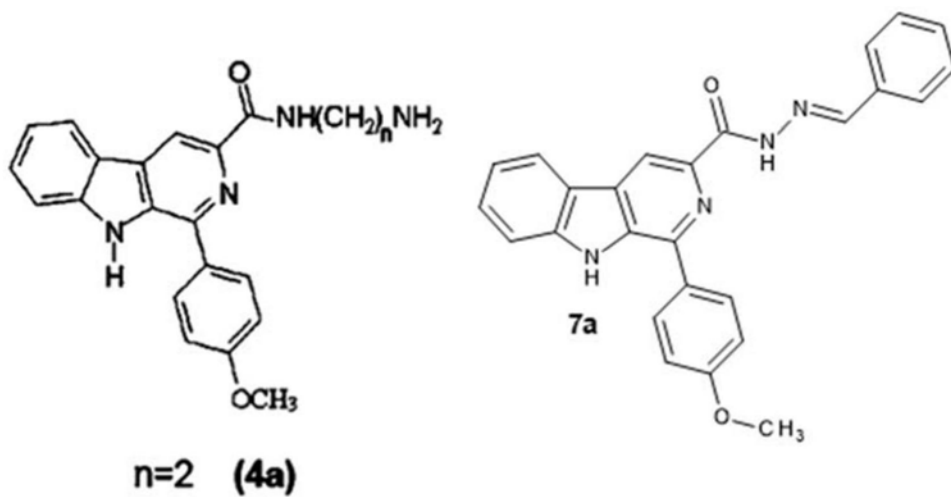
12. 式5a的化合物或其任何化妆品可接受盐:



n=3 (5a)

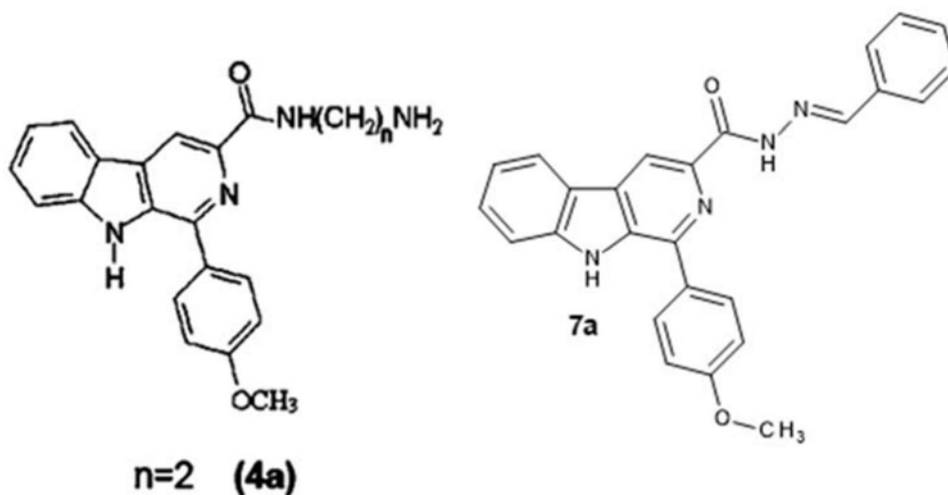
或包含所述化合物的组合物用于制备化妆品的用途,所述化妆品用于减轻超重。

13. 式4a、7a、21b、21e、23e或26b的化合物或其任何食品级可允许盐:



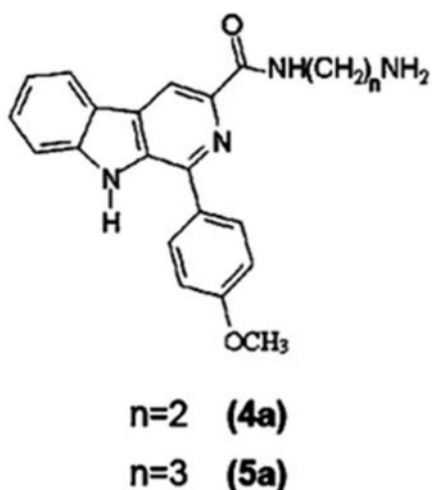
或包含所述化合物的组合物用于制备食品功能添加剂或保健食品的用途,所述食品功能添加剂或保健食品用于预防或用于减轻与糖尿病或高血糖水平相关的症状。

14. 式4a或7a的化合物或其任何食品级可允许盐:



或包含所述化合物的组合物用于制备食品功能添加剂或保健食品的用途,所述食品功能添加剂或保健食品用于预防或用于减轻与高血压相关的症状。

15. 式4a或5a的化合物或其任何食品级可允许盐:



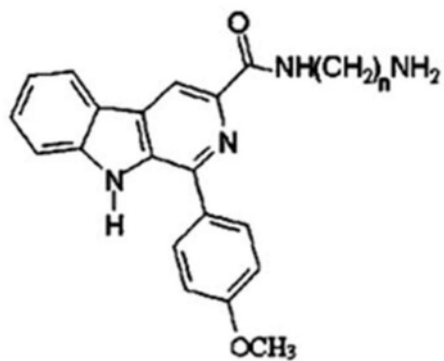
或包含所述化合物的组合物用于制备食品功能添加剂或保健食品的用途,所述食品功能添加剂或保健食品用于预防或用于减轻与高血胆固醇水平相关的症状。

16. 式4a的化合物或其任何食品级可允许盐:



或包含所述化合物的组合物用于制备食品功能添加剂或保健食品的用途,所述食品功能添加剂或保健食品用于预防或用于减轻与高血甘油三酯水平相关的症状。

17. 式5a的化合物或其任何食品级可允许盐：



$n=3$ (5a)

或包含所述化合物的组合物用于制备食品功能添加剂或保健食品的用途,所述食品功能添加剂或保健食品用于预防或用于减轻与肥胖或超重相关的症状。

用于代谢综合征的治疗的化合物

[0001] 本申请是国际申请日为2012年3月28日、国际申请号为PCT/EP2012/055570、进入中国国家阶段的申请号为201280026176.3且发明名称为“用于代谢综合征的治疗的化合物”的中国发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及新的 β -咔啉(carbolinic)化合物及其用于代谢病如代谢综合征、I和II型糖尿病的治疗的用途。

[0003] 发明背景

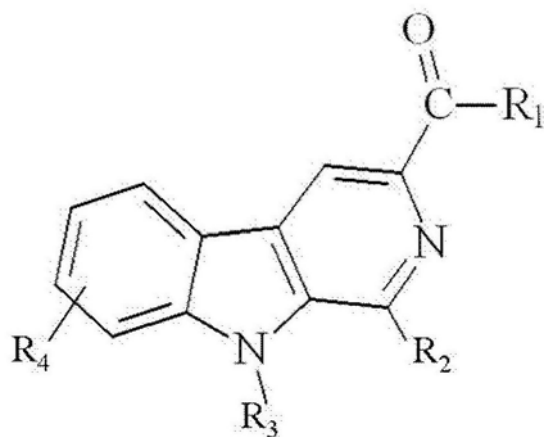
[0004] β -咔啉化合物包括天然和合成的吲哚生物碱类,其表现宽范围的重要生物学和药理学性质,如抗菌性和抗病毒活性,对于新陈代谢具有作用以及作为强力抗肿瘤试剂(1, 2)。已经为获得在 β -咔啉骨架的1、3和9位具有不同的取代的 β -咔啉生物碱衍生物进行了数次研究。因此,本发明涉及可用于代谢综合征的治疗并且,特别是糖尿病的治疗的新 β -咔啉衍生物的合成,其与现有技术中存在的相似的化合物比较,即使在更低的剂量,也显示提高的治疗活性。代谢综合征代表多种因素的集合,如高血压、肥胖、高脂血症和糖尿病(3)等,其与心血管疾病增加的风险相关。代谢综合征变得越来越常见,很大程度地作为肥胖的流行增加的结果(4)。虽然通常认可的是对于代谢综合征的第一线临床干预是改变生活方式,这在很多患者中不足以正常化风险因素,并且因此剩余的风险可能足够高以需要药品治疗。对于可以更有效地以多种风险因素为目标,从而最小化复方用药伴随的问题(3,4)的治疗策略存在增加的兴趣。

[0005] W02010/080756涉及哈尔明和哈尔明衍生物,其用于减轻体重、减轻体脂百分数、治疗肥胖、推动或促进重量降低,推动或促进所需重量的保持和预防或减少不希望的重量增加,并且提及与肥胖和高于正常体脂百分数相关的疾病的治疗如II型糖尿病,葡萄糖不耐受性,冠心病、高血压和动脉粥样硬化。

发明内容

[0006] 本发明包括通式I的化合物及其任何药品、化妆品或食品级可接受盐:

[0007]



[0008] 其中,独立地,

[0009] R_1 可以选自:直链的或环状的单或二烷基胺;氨基烷基醇或氨基烷基醚;

[0010] R_2 可以选自:苯环或杂环;

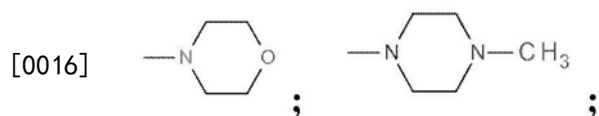
[0011] R_3 可以选自:H;选自1至5个碳的直链或支链烷基中的烃基;或苄基;

[0012] R_4 可以选自:H;选自1至5个碳的直链或支链烷基中的烃基;羟基或烷氧基;或卤素。

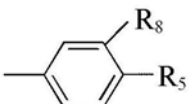
[0013] 优选的根据通式I的化合物是以下这样的那些:独立地,

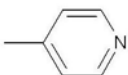
[0014] R_1 当为直链的烷基胺时选自: $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$, n 为0至4的值; $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{苯基}-\text{R}_7$;

[0015] 并且 R_1 当为环状胺时选自:



[0017] R_1 当是氨基烷基醇基时为 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;并且当是氨基烷基醚基时为 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

[0018] R_2 ,当是取代本环时选自: 

[0019] 以及当是杂环时是 

[0020] R_3 当是选自1至5个碳的直链烷基中的烃基时,是甲基;

[0021] R_4 当是选自1至5个碳的直链烷基中的烃基时,是甲基; R_4 当是烷氧基时是基团甲氧基;

[0022] 并且 R_4 当是卤素时是氟;

[0023] R_5 可以选自:H;烷氧基;卤素;羟基;或卤素-烷基;

[0024] R_6 可以选自:烷基,羟基或烷氧基部分;

[0025] R_7 可以选自:H或 NO_2 ;

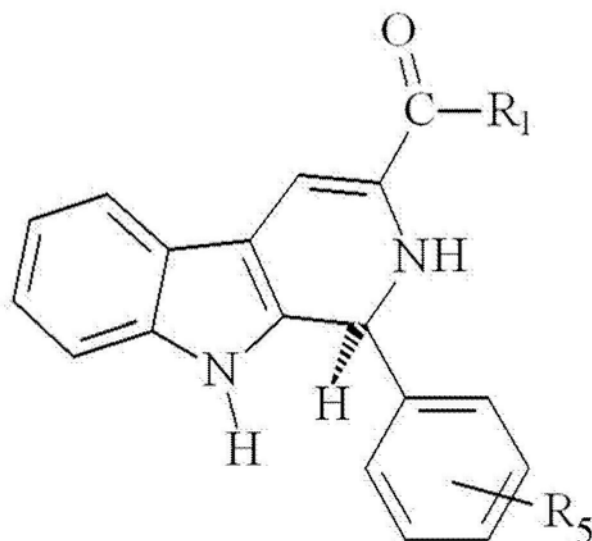
[0026] R_8 可以选自:H;羟基;烷氧基;

[0027] 优选的化合物是其中, R_5 可以选自:甲氧基;氯、OH或三氟甲基,优选地当 R_5 是H时, R_8 是OH并且当 R_5 是OH, R_8 是 OCH_3 的那些。

[0028] 优选的化合物是其中 R_6 选自:OH、乙基或甲氧基的那些。

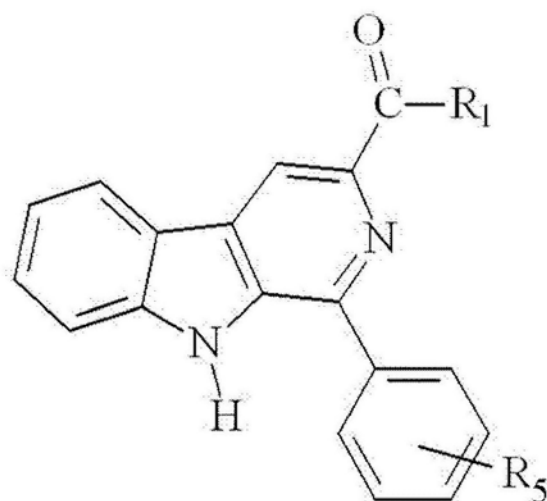
[0029] 另外优选的化合物是具有式II或III的一类

[0030]



式 II

[0031]



式 III

[0032] 其中,独立地,

[0033] R_1 可以选自:OH、p-OCH₃、NH-(CH₂)_n-NH₂, n是值0至3;或NH-N=CH-苯基-R₆;[0034] R_5 可以选自:OCH₃或H;[0035] R_7 可以选自:H或p-NO₂[0036] 更具体地,优选的化合物是其中当 R_1 是基团OH时, R_5 选自H或p-OCH₃的那些。[0037] 再优选的化合物是具有式II的那些,所述式II选自式1a,其中 R_1 是基团OH并且 R_5 是p-OCH₃;或选自式1b,其中 R_1 是基团OH并且 R_5 是H。[0038] 同样,优选的化合物是其中当 R_1 是基团OCH₃时, R_5 选自H或p-OCH₃的那些。[0039] 根据本发明的优选的化合物是具有式II的那些,所述式II选自:式2a,其中 R_1 是基团OCH₃并且 R_5 是p-OCH₃;选自式2b,其中 R_1 是基团OCH₃并且 R_5 是H;或具有式III的那些,所述式III选自式3a,其中 R_1 是基团OCH₃并且 R_5 是p-OCH₃,或选自式3b,其中 R_1 是基团OCH₃并且 R_5 是H。[0040] 同样,优选的化合物是其中当 R_1 是基团NH-(CH₂)_n-NH₂, n的值=2或3时, R_5 是p-

OCH₃的那些。

[0041] 根据本发明的优选的化合物是具有式III的那些,所述式III选自式4a,其中R₁是NH(CH₂)₂NH₂并且R₅是p-OCH₃;或者选自式5a,其中R₁是NH(CH₂)₃NH₂并且R₅是p-OCH₃。

[0042] 根据本发明的更优选的化合物是具有式III的一类,其中,当R₁是基团NH--(CH₂)_n-NH₂,值n=0时,R₅选自H或p-OCH₃。

[0043] 在本发明中还包括的化合物是具有式III的那些,所述式III选自式6a,其中R₁是NHNH₂并且R₅是p-OCH₃;或选自式6b,其中R₁是NHNH₂并且R₅是H。

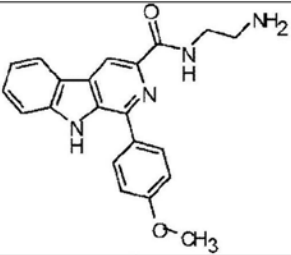
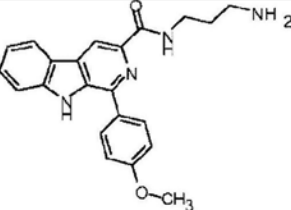
[0044] 更具体地,优选的化合物是其中在式III中当R₁是基团NH-N=CH-苯基时,R₅是p-OCH₃并且当R₁是由基团p-NO₂取代的基团NH-N=CH-苯基时,R₅是H的那些。

[0045] 在本发明的范围中还包括的化合物是具有式III的那些,所述式III选自式7a,其中R₁是基团NH-N=CH-苯基并且R₅是p-OCH₃;或选自式7b,其中R₁是基团NH-N=CH-苯基-p-NO₂并且R₅是H。

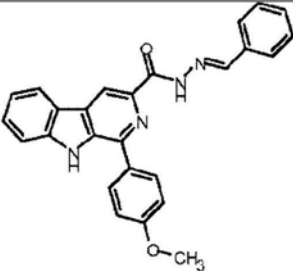
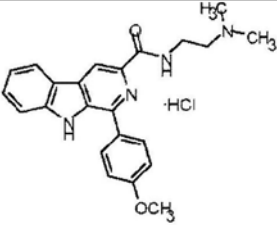
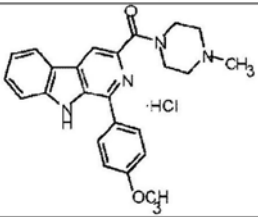
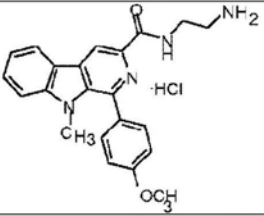
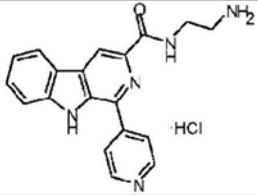
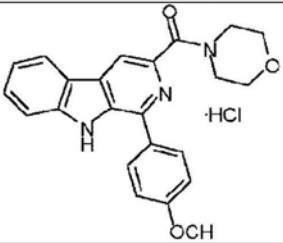
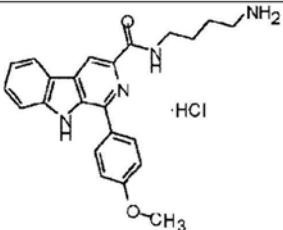
[0046] 根据本发明的再最优选的化合物选自如表1中所示的化合物:4a、5a、7a、17a、17b、17c、21a、21b、21c、21d、21e、21f、23a、23b、23c、23d、23e、23f、26a或26b。

[0047] 表1.

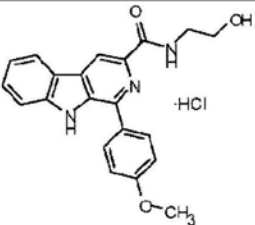
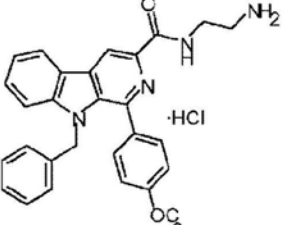
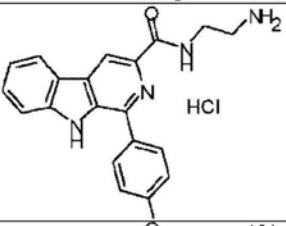
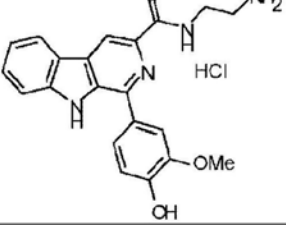
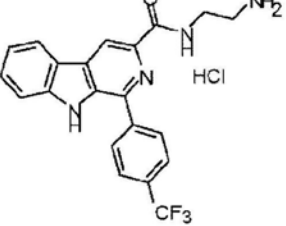
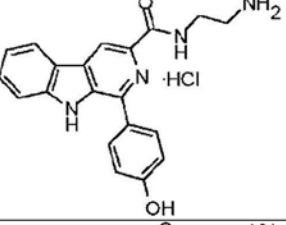
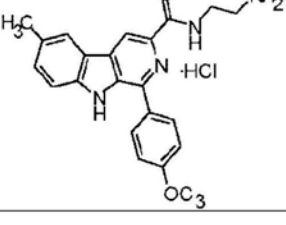
[0048]

化合物	结构	名称
IFC-110248S (ANIS-NH ₂ 或 4a)		N-(乙胺)-1-苯并取代的-β- 咔啉-3-甲酰胺
IFC-1102-57S (5a)		N(-丙基胺)-1-苯并取代的 -β-咔啉-3-甲酰胺

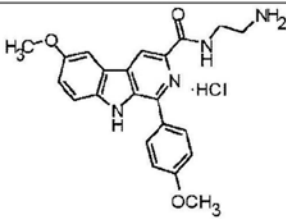
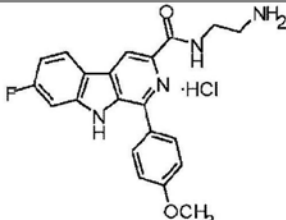
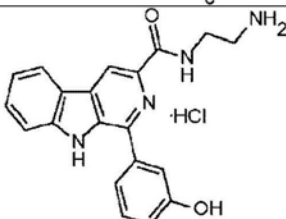
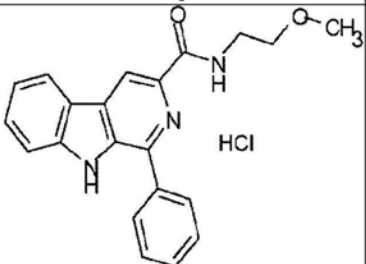
[0049]

IFC-1201-04 (ANIS-BZ 或 7a)		3-(碳酰肼基-N'-苯基取代)- 1-苯并取代-β-咔啉-3-碳酰 肼
JHG-1117-26 (23b)		N-(2-二甲基氨基乙基)-1-(4- 甲氧基苯基)-9H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-3-甲酰胺盐酸盐
JHG-1117-28 (23c)		[1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-3-基]-(4-甲基 哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐
JHG-1117-29 (26a)		N-(2-氨基乙基)-1-(4-甲氧基 苯基)-9-甲基-吡啶并[3,4-b] 吡啶-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1102-79 (21a)		N-(2-氨基乙基)-1-(4-吡啶 基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶 -3-甲酰胺盐酸盐
JHG-1117-24 (23a)		[1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-吗啉 基-甲酮盐酸盐
JHG-1117-27S2 (23e)		N-(4-氨基丁基)-1-(4-甲氧基 苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶 -3-甲酰胺盐酸盐

[0050]

JHG-1117-41 (23d)		N-(2-羟乙基)-1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐
JHG-1117-43 (26b)		N-(2-氨基乙基)-9-苄基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1102-92 (21b)		N-(2-氨基乙基)-1-(4-氯苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺
IFC-1102-93 (21c)		N-(2-氨基乙基)-1-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1102-96 (21e)		N-(2-氨基乙基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1102-94 (21d)		N-(2-氨基乙基)-1-(4-羟基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1201-04 (21f)		N-(2-氨基乙基)-6-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酰胺盐酸盐

[0051]

IFC-1201-07 (17c)		N-(2-氨基乙基)-6-甲氧基-1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1201-05 (17b)		N-(2-氨基乙基)-7-氟-1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1201-06 (21f)		N-(2-氨基乙基)-1-(3-羟基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-3-甲酰胺盐酸盐
iIFC-1201-09 (23f)		N-(2-甲氧基乙基)-1-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-3-甲酰胺盐酸盐

[0052] 本发明还包括之前描述的化合物的化合物合成中所有中间体化合物。尤其是，本发明包括选自以下各项的中间体化合物：1a、1b、2a、2b、3a、3b、6a、6b、7b、8、9、13、14a、14b、14c、15a、15b、15c、16a、16b、16c、18a、18b、18c、18d、18e、18f、19a、19b、19c、19d、19e、19f、20a、20b、20c、20d、20e、20f、22a、22b、22c、22d、22e、22f、24a、24b、25a或25b。

[0053] 本发明包括药物、化妆品、功能食品添加剂或保健食品组合物，其至少包含前述由通式I、II和III表示的化合物以及它们的药品、化妆品或食品级可接受或可允许盐以及它们的组合中的任一种，任选地具有任意惰性成分、载体、赋形剂等。

[0054] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物或任意包含其的药物组合物，用于作为药物使用，或用于制备药物。

[0055] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物，或包含其的药物组合物，其用于在代谢综合征、代谢病或代谢紊乱的治疗或预防中使用，或用于在制备药物中使用，所述药物用于代谢综合征、代谢病或代谢紊乱的治疗或预防。

[0056] 优选地本发明还包括名为：4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物，单独或以其组合采用，或包含其的药物组合物，其特别适用于在代谢综合征的治疗或预防中使用，或用于在制备药物中使用，所述药物用于代谢综合征的治疗或预防。

[0057] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物，或包含其的药物组合物，其用于在糖尿病的治疗或预防中使用，或用于在制备药物中使用，所述药物用于糖尿病的治疗或预防。

[0058] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或包含其的药物组合物,其特别适合于在糖尿病的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于糖尿病的治疗或预防。

[0059] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物,或任意包含其的药物组合物,其用于在高血压的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于高血压的治疗或预防。

[0060] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或任意包含其的药物组合物,其特别适用于在高血压的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于高血压的治疗或预防。更优选,化合物4a、5a和7a或任意包含其的药物组合物被选择用于在高血压的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于高血压的治疗或预防。

[0061] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物,或任意包含其的药物组合物,其用于在主要评估为高胆固醇血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高胆固醇血症的治疗或预防。

[0062] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或任意包含其的药物组合物,其用于在主要评估为高胆固醇血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高胆固醇血症的治疗或预防。更优选,化合物4a、5a和7a或任意包含其的药物组合物被选择用于在主要评估为高胆固醇血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高胆固醇血症的治疗或预防。

[0063] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物,或任意包含其的药物组合物,其用于在主要评估为高甘油三酯血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高甘油三酯血症的治疗或预防。

[0064] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或任意包含其的药物组合物,其特别适用于在主要评估为高甘油三酯血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高甘油三酯血症的治疗或预防。更优选,化合物4a被选择用于在主要评估为高甘油三酯血症的高脂血症的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物通常用于高脂血症的治疗或预防,并且尤其是用于高甘油三酯血症的治疗或预防。

[0065] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物,或任意包含其的药物组合物,其用于在肥胖或超重的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于肥胖或超重的治疗或预防。

[0066] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或任意包含其的药物组合物,它们全部特别适合于在肥胖或超重的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于肥胖或超重的治疗

或预防。更优选,化合物5a或任意包含其的药物组合物,其被选择用于在肥胖或超重的治疗或预防中使用,或用于在制备药物中使用,所述药物用于肥胖或超重的治疗或预防。

[0067] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖度的任意化合物,或包含其的任意化妆品组合物,其用于作为尤其是用于减轻肥胖或超重的化妆品使用,或用于在制备化妆品中使用,所述化妆品尤其是用于减轻肥胖或超重。

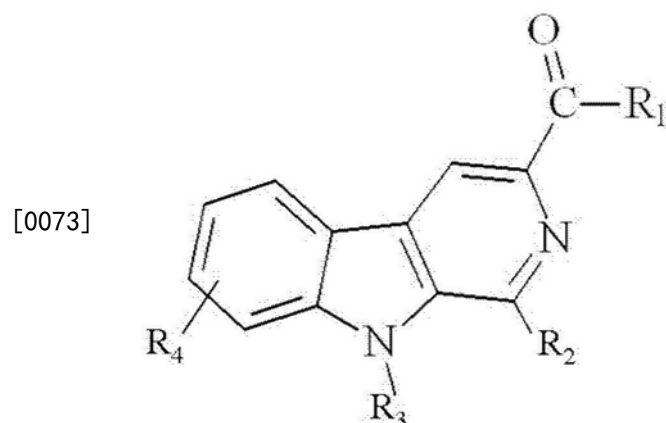
[0068] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或包含其的任意化妆品组合物,它们特别适合于作为尤其是用于减轻肥胖或超重的化妆品使用,或用于在制备化妆品中使用,所述化妆品尤其是用于减轻肥胖或超重。更优选,化合物5a或包含其的任意化妆品组合物被选择用于作为尤其是用于减轻肥胖或超重的化妆品使用,或用于在制备化妆品中使用,所述化妆品尤其是用于减轻肥胖或超重。

[0069] 本发明还包括由如前述公开的通式I、II或III覆盖的任意化合物,或包含其的任意功能食品添加剂或保健食品组合物,其用于作为食品功能添加剂或保健食品尤其是用于预防或用于减轻与以下各项相关的症状使用:糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重,或用于在制备食品功能添加剂或保健食品中使用,所述食品功能添加剂或保健食品尤其是用于预防或用于减轻与以下各项相关的症状:糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重。

[0070] 优选地本发明还包括名为:4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f或26b的化合物,单独或以其组合采用,或包含其的任意功能食品添加剂或保健食品组合物,它们特别适合于作为食品功能添加剂或保健食品使用,其尤其是用于预防或用于减轻涉及以下各项的症状:糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重,或用于在制备食品功能添加剂或保健食品中使用,其尤其是用于预防或用于减轻涉及以下各项的症状:糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重。

[0071] 本发明还公开了用于制备不同的由式I、II或III表示的化合物的方法。

[0072] 特别是,已经公开了式I的化合物及其任何药品、化妆品或食品可接受盐的合成方法:



[0074] 其中,独立地,

[0075] R_1 可以选自:直链的或环状的单或二烷基胺;氨基烷基醇或氨基烷基醚;

[0076] R_2 可以选自:苯环或杂环;

[0077] R_3 可以选自:H;选自1至5个碳的直链或支链烷基中的烃基;或苄基;

[0078] R_4 可以选自:H;选自1至5个碳的直链或支链烷基中的烃基;羟基或烷氧基;或卤素,所述方法包括:

[0079] i.L-色氨酸与选自茴香醛(a)或苯甲醛(b)的醛缩合反应,分别获得化合物1a或1b;

[0080] ii.将化合物1a或1b分别在醇中稀释,并且加入至相应的酸溶液;在蒸发所得到的醇之后,将所得产物用碱中和;之后将有机相用有机溶剂萃取并且之后干燥并移除溶剂,获得化合物2a或2b;

[0081] iii.将化合物2a或2b溶解在有机溶剂中并且加入酸直至获得沉淀;将沉淀过滤并用醚洗涤,从而分别获得化合物3a或3b;

[0082] iv.使化合物3a与乙二胺或者与丙二胺反应,分别获得化合物4a或5a;

[0083] 备选地,使化合物3a或3b在醇溶液中与胍反应,直至形成沉淀;将沉淀过滤并用醇洗涤并且分别获得化合物6a和6b;

[0084] v.向化合物6a或6b在水中的溶液加入酸并且,在溶液化之后,加入醇溶液中的每种相应的醛,对于化合物6a为苯甲醛并且对于化合物6b为p-硝基苯甲醛;在碱中和之后,形成沉淀,将其过滤并且用醇重结晶,从而分别获得化合物7a和7b。之前的方法的实施方案是其中备选地如下替换步骤iv)的方法:

[0085] iv'将化合物3a溶解在1,3-二胺丙烷中并且将过量的二胺移除;

[0086] 将所形成的固体用丙酮研磨并且之后过滤用于获得化合物5a;

[0087] 至此公开的方法的另一个实施方案是其中备选地如下替换步骤v)的方法:

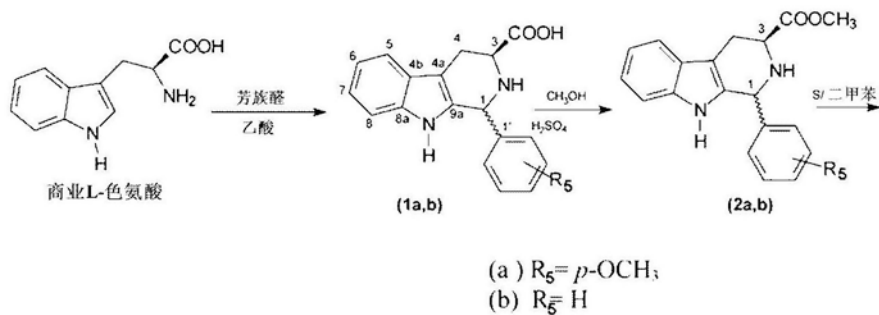
[0088] v'将化合物6a的醇悬浮液加热并且之后加入同样在醇溶液中的苯甲醛,直至完全溶液化;将粗产物浓缩直至获得固体,将其用醇重结晶,获得化合物7a。

[0089] 作为用于以上之前的用于化合物生产的方法的优选的实施方案的另外的方法步骤是其中使所获得的选自:2a、2b、3a、3b、4a、5a、6a、6b、7a或7b的任意化合物进一步与酸反应以便形成相应的盐,优选地其中酸是HCl并且所形成的盐是相应的盐酸盐。

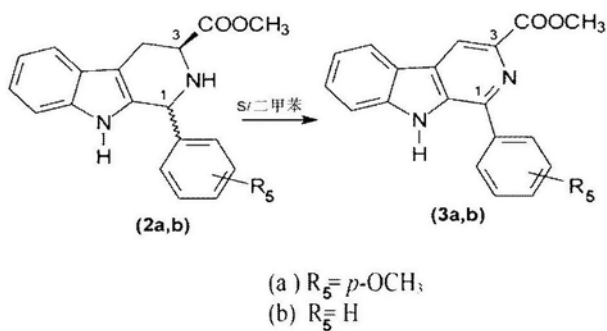
[0090] 本发明还公开了用于制备所要求的化合物的每一个的不同的方法。

[0091] 化合物合成:

[0092] A.- β -吡啶生物合成的方案I:



[0093]

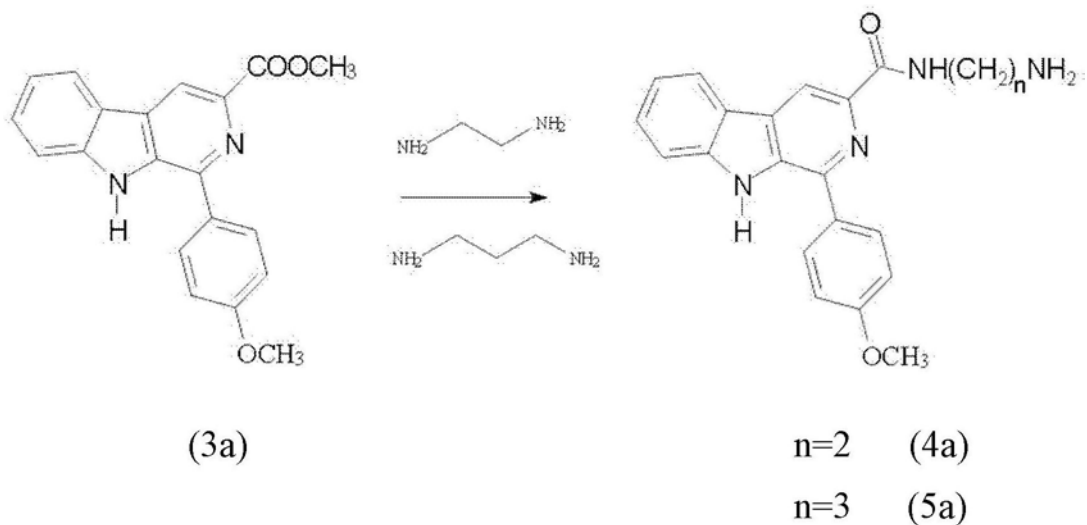


[0094] S: 硫; S/二甲苯

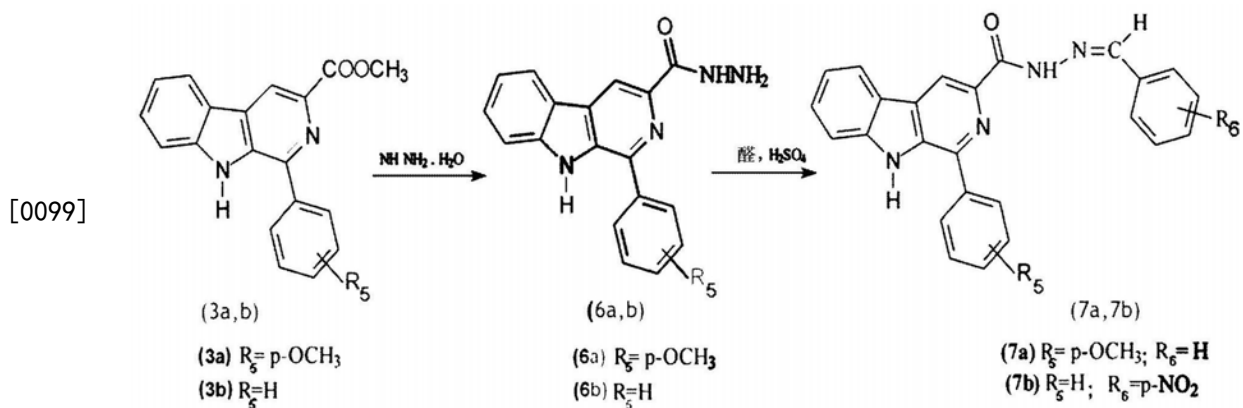
[0095] 用于本发明的目的, 波状键表示相应的取代基可以是轴向的或垂向的 (equatorial)。

[0096] B. -甲酰胺衍生物合成的方案II:

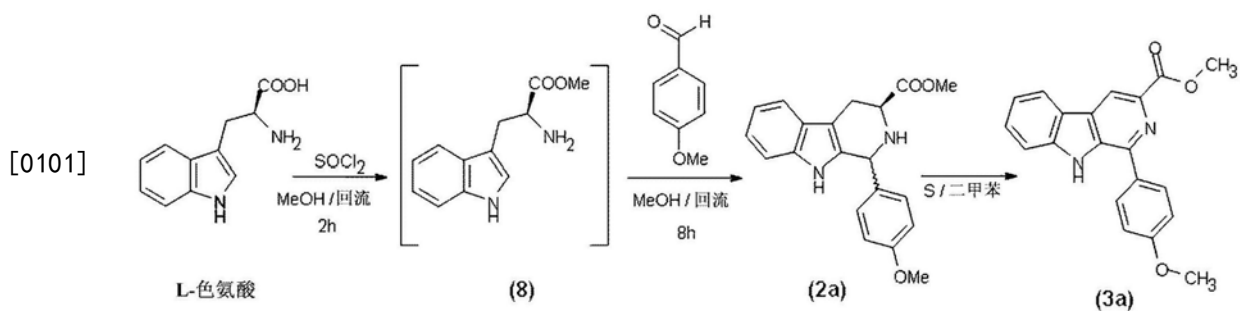
[0097]



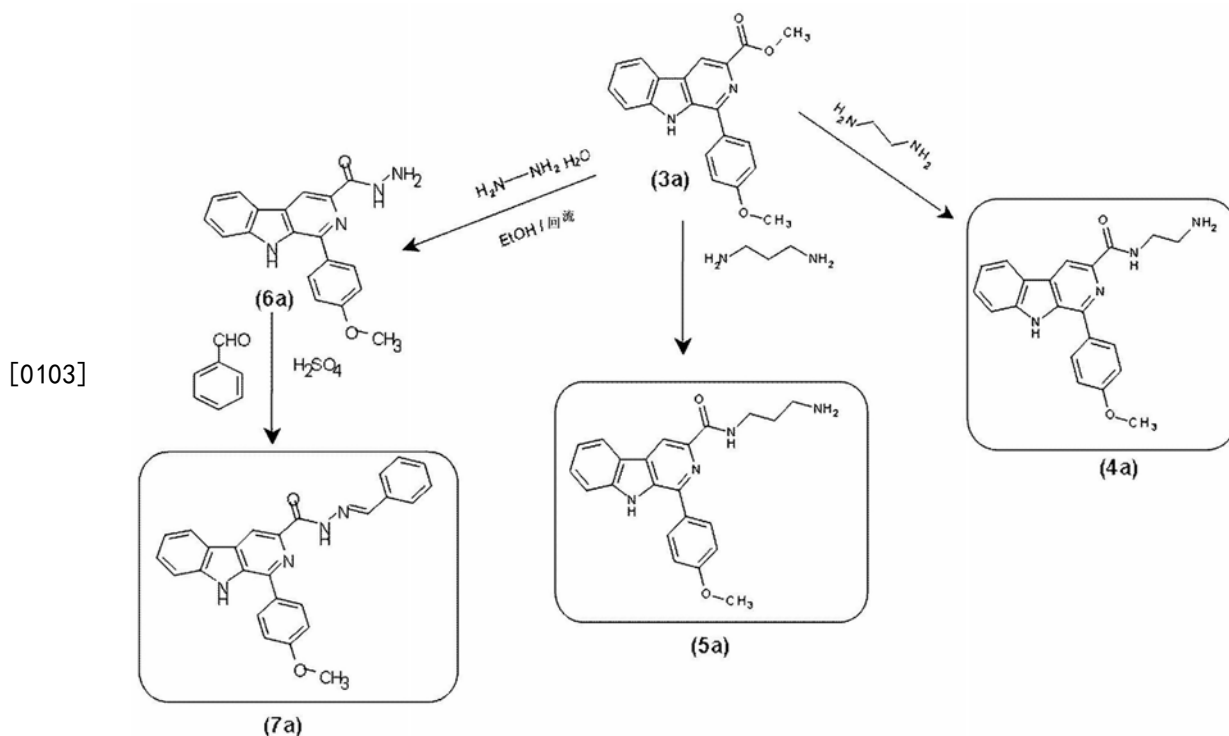
[0098] C. -碳酰肼衍生物合成的方案III:



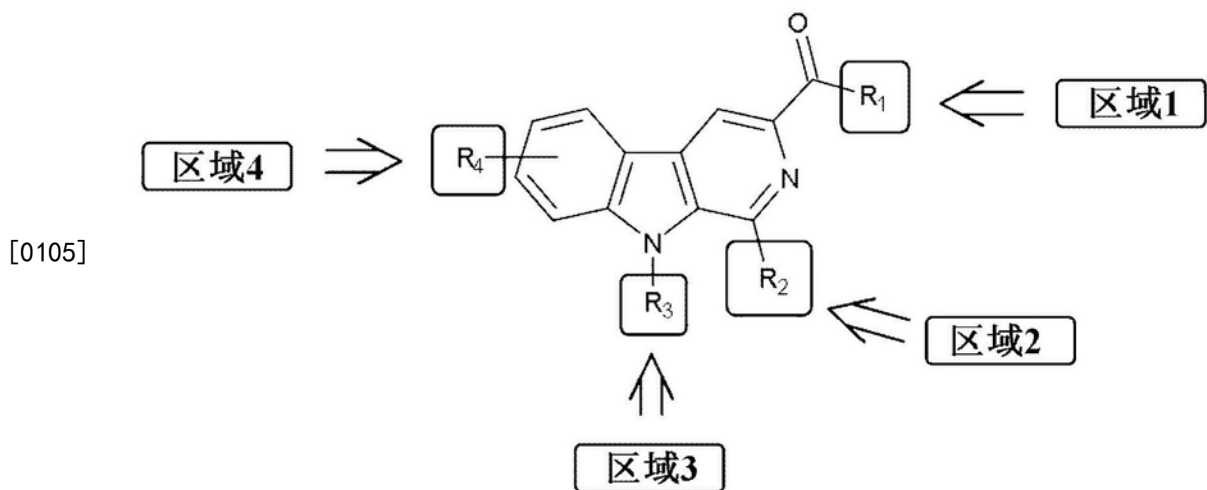
[0100] D.-化合物4a、5a和7a的备选合成方案IV:



[0102] MeOH: 甲醇; S: 硫;

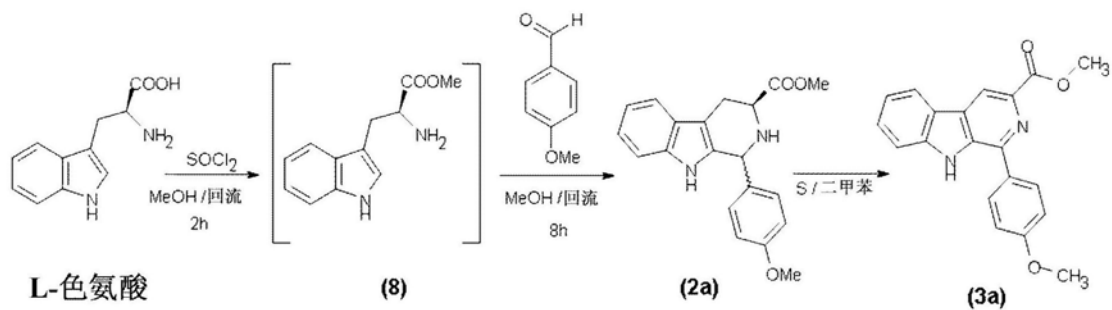


[0104] E.-通式I的衍生物的合成方案V。在以下方案V中给出对于所述衍生物合成改性的不同的区域:

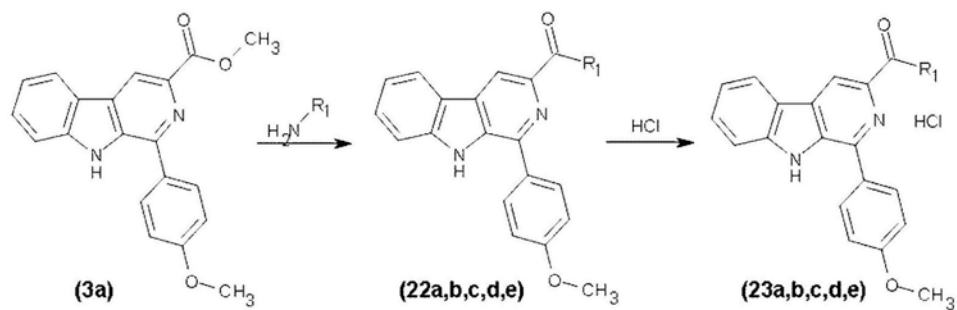


[0106] E1:区域1 (R_1) 中的变化

[0107] 区域1中的变化通过在最后一步中用不同的胺反应获得。该合成表示在方案VI中:

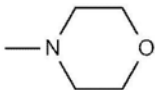
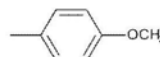
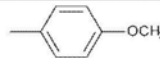
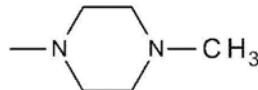
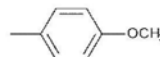
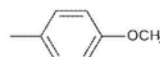
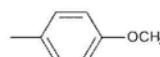


[0108]

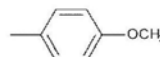


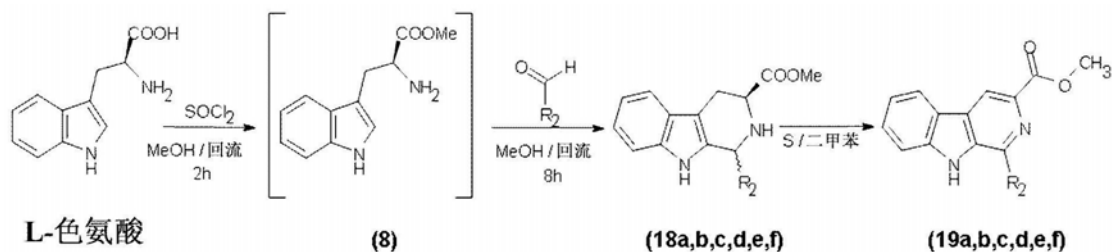
[0109] 表2. 区域1 (R_1) 中的变化

[0110]

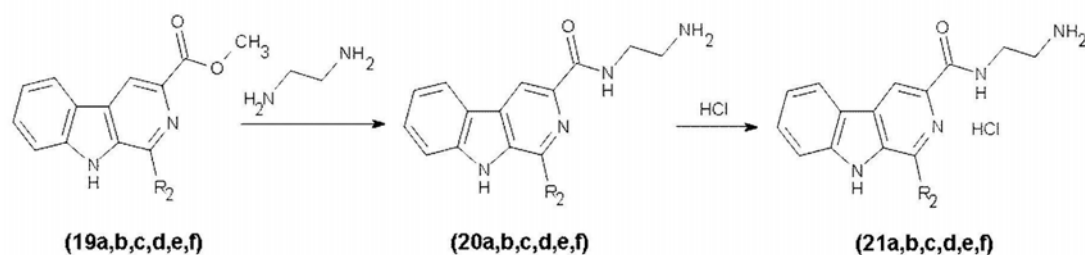
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23a (JHG-1117-24)	 4-吗啉基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23b (JHG-1117-26)	HNCH₂CH₂N(CH₃)₂ N-(2-二甲基氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23c (JHG-1117-28)	 4-甲基哌嗪-1-基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23d (JHG-1117-41)	HNCH₂CH₂OH N-2-羟乙基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23e (JHG-1117-27S2)	HN-(CH₂)₄-NH₂ N-(4-氨基丁基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H

[0111]


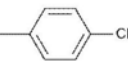
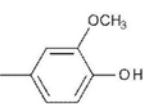
23f (IFC-1201-09)	HNCH₂CH₂OCH₃ N-(2-甲氧基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
----------------------	---	---	---	---

[0112] E2:区域2 (R₂) 中的变化[0113] L-色氨酸甲酯与不同的醛之间的反应给出具有不同的R₂的化合物。该合成表示在方案VII中:

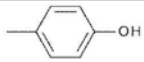
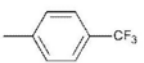
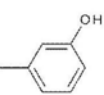
[0114]

[0115] 表3. 区域2 (R₂) 中的变化

[0116]

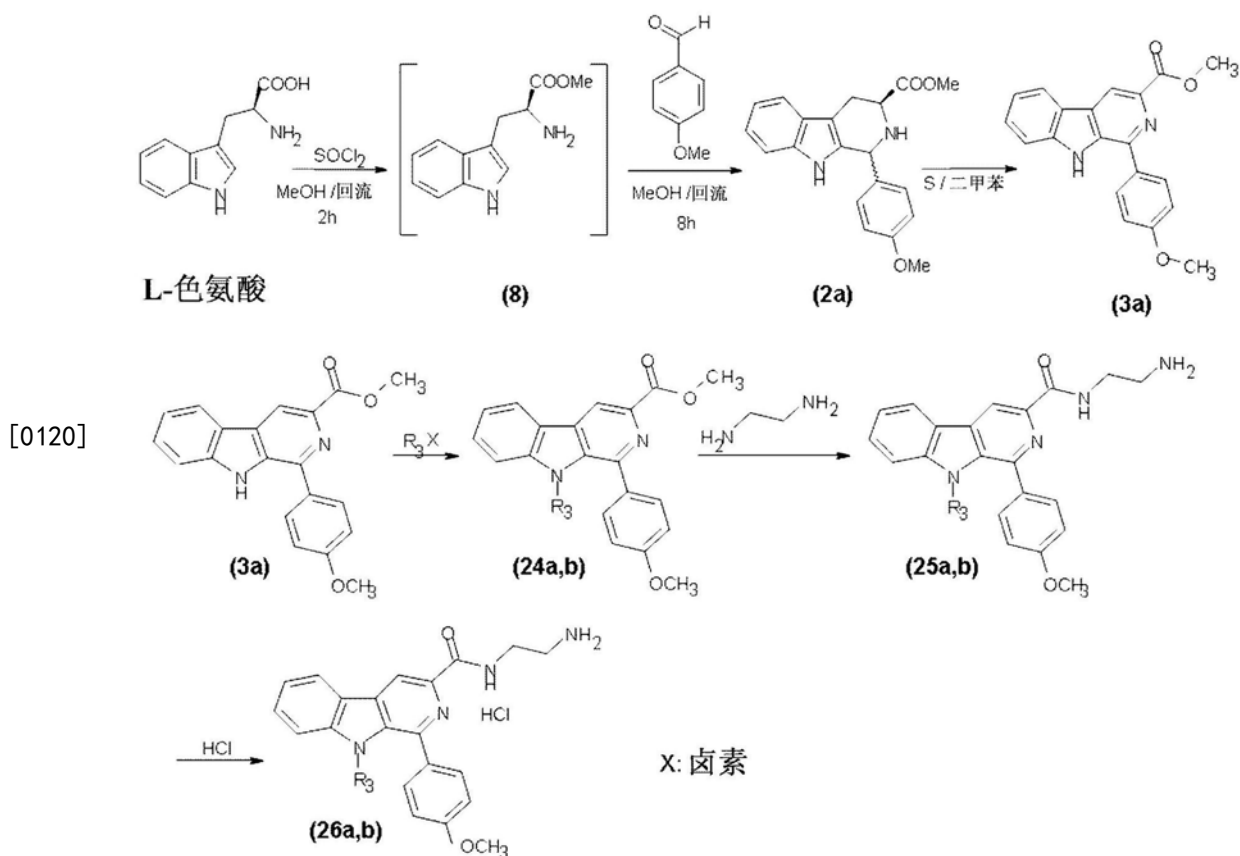
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
21a (IFC-1102-79)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-吡啶基)	H	H
21b (IFC-1102-92)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-氯苯基)	H	H
21c (IFC-1102-93)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)	H	H
21d	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂		H	H

[0117]

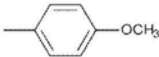
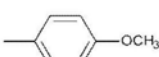
(IFC-1102-94)	N-(2-氨基乙基)	 1-(4-羟基苯基)		
21e (IFC-1102-96)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-(三氟甲基)苯基)	H	H
21f (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(3-羟基苯基)	H	H

[0118] E3: 区域3 (R₃) 中的变化

[0119] 按照方案VIII中指出的合成方法获得区域3中的变化:



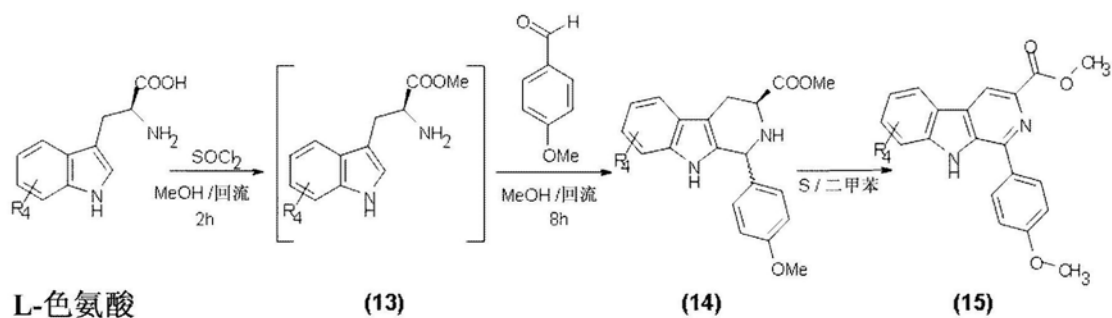
[0121] 表4. 区域3 (R_3) 中的变化

[0122]	化合物	R_1	R_2	R_3	R_4
	26a	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$		CH_3	H
[0123]	(JHG-1117-29)	N-(2-氨基乙基)	 N-(2-氨基乙基)	甲基	
	26b (JHG-1117-43)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ N-(2-氨基乙基)	 N-(2-氨基乙基)	CH_2Ph 苄基	H

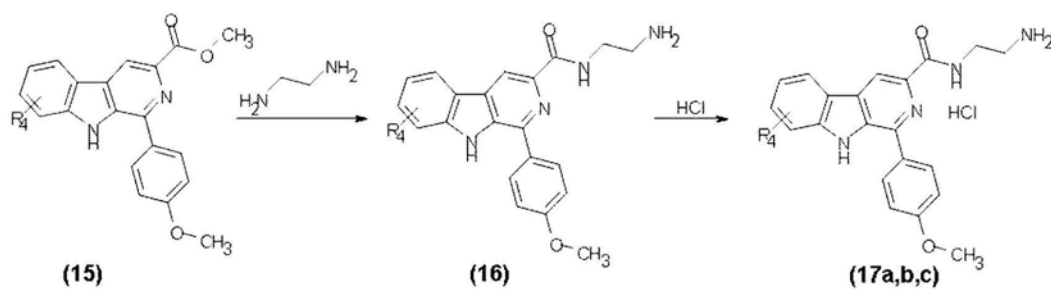
[0124] CH_2Ph : 苄基

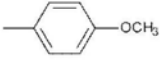
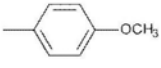
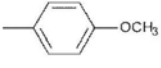
[0125] E4. 区域4 (R_4) 中的变化

[0126] 为获得具有不同的 R_4 的化合物, 需要使用数种色氨酸作为原材料。合成在方案IX中示例:

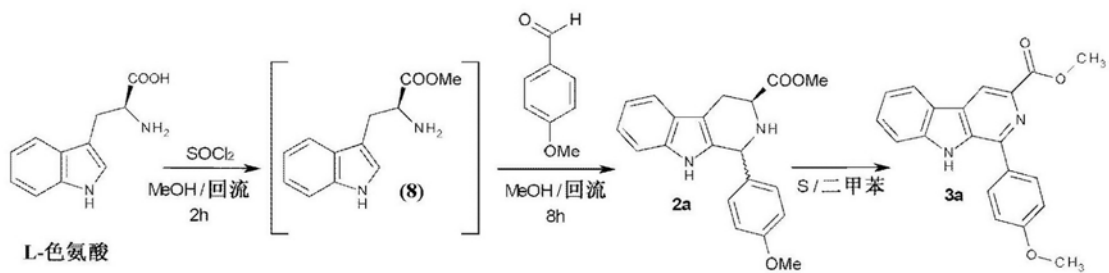


[0127]

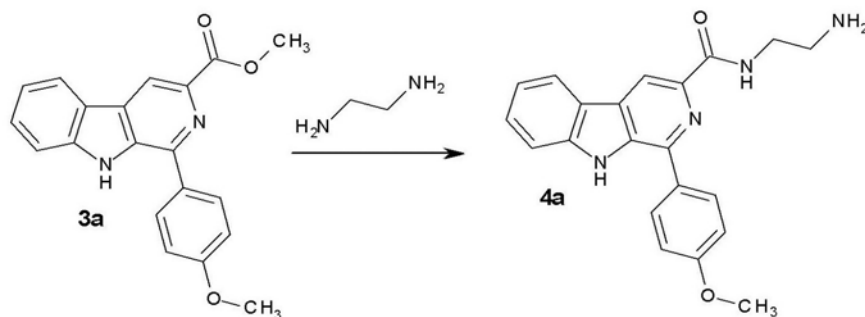
[0128] 表5. 区域4 (R₄) 中的变化

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17a (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	CH₃ 甲基
17b (IFC-1201-05)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	F 氟
17c (IFC-1201-07)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	OCH₃ 甲氧基

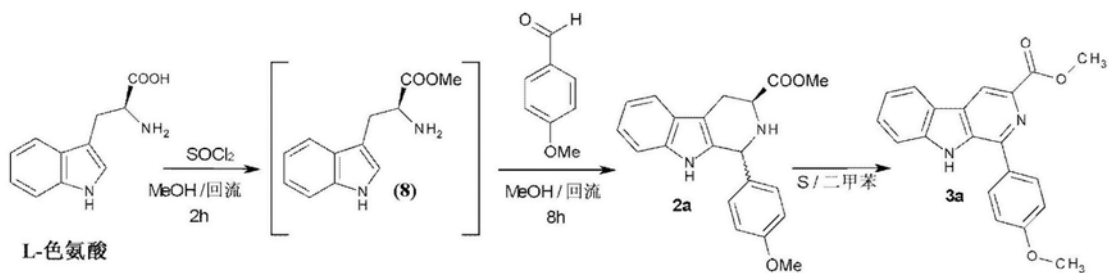
[0131] F-化合物4a (IFC-110248S) 的备选合成方案X:



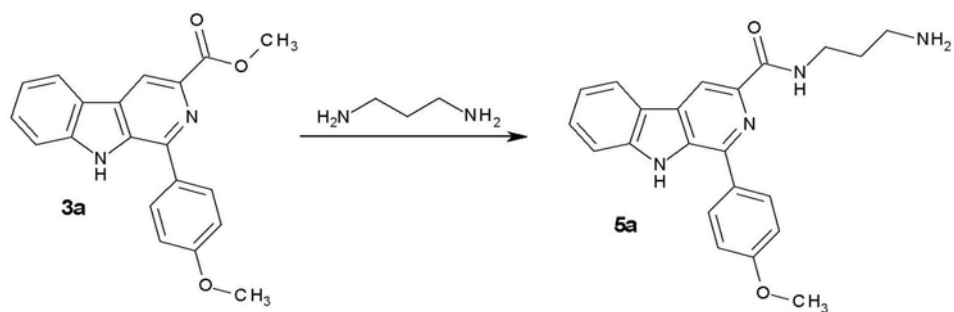
[0132]



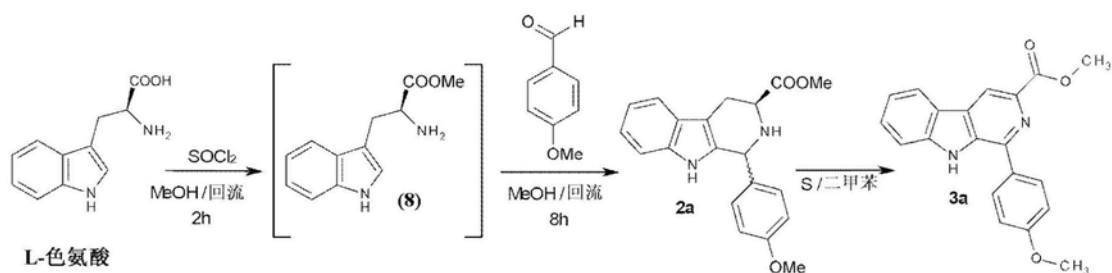
[0133] G.-化合物5a的备选合成方案XI:



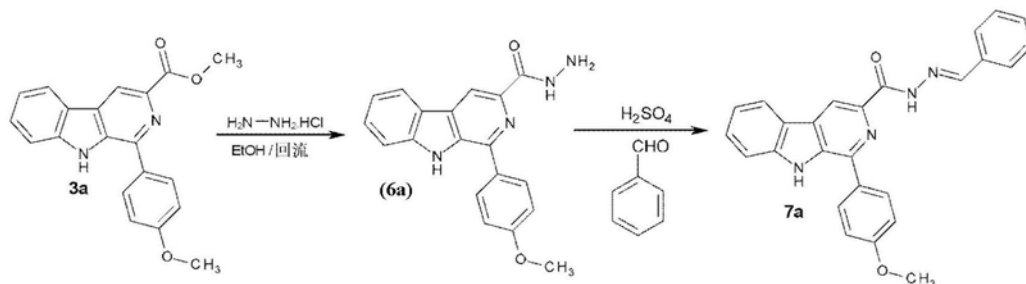
[0134]



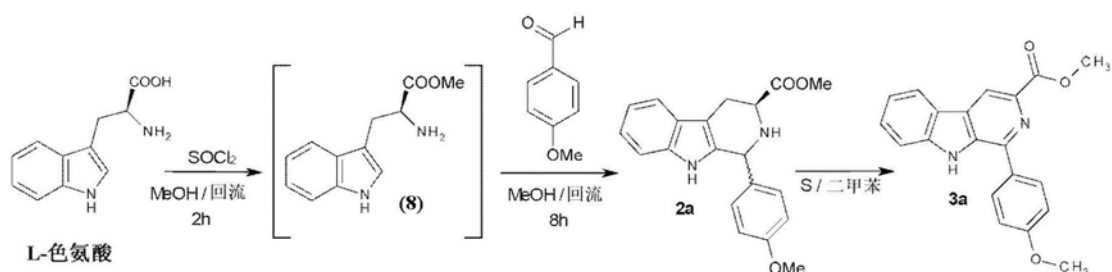
[0135] H.-化合物7a的备选合成方案XII:



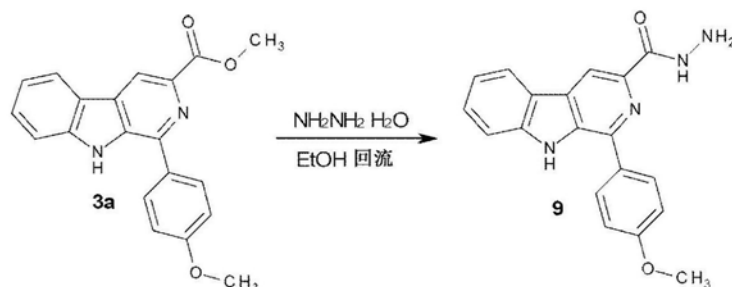
[0136]



[0137] H.-化合物9的备选合成方案XIII:



[0138]



[0139] 附图简述

[0140] 图1:3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)在以5mg/kg剂量口服给药至实验动物之后仅1(A)和3(B)天的降血糖效果,与在普通大鼠(对照)中由葡萄糖过量导致的血糖增加和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示6个动物的平均值±SEM。*P<0.05,**P<0.01,与载体-治疗对照组比较。

[0141] 图2:3-(碳酰肼基-N'-苯基取代)-1-苯并取代-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)在0.5、1和5mg/kg剂量3天之后的降血糖效果,与普通大鼠的葡萄糖过量导致的血糖增加和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示6个动物的平均值±SEM。**P<0.01,***P<0.001,与载体-治疗对照组比较。

[0142] 图3:N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)在以5mg/kg剂量口服给药至实验动物之后1(A)和3(B)天的降血糖效果,与普通大鼠中由葡萄糖过量导致的血糖的增加(对照)和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示6个动物的

平均值 \pm SEM。 $*P<0.05$ ， $**P<0.01$ ，与载体-治疗对照组比较。

[0143] 图4: N(-乙胺)-1-苯并取代的- β -咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH₂)以0.5、1和5mg/kg剂量3天之后的降血糖效果,与普通大鼠中由葡萄糖过量导致的血糖增加和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示6个动物的平均值 \pm SEM。 $**P<0.01$ ，与载体-治疗对照组比较。

[0144] 图5: 用4a或5a或7a以第一个4天5mg/kg,在接下来的4天10mg/kg并且直至治疗期间(25天)结束15mg/Kg或用二甲双胍(MET)(以300mg/Kg溶解在水中的正对照)的剂量治疗的SHR高血压大鼠中血浆胆固醇水平,与未治疗SHR大鼠的血浆胆固醇水平(载体或对照)比较。每个条表示6个动物的平均值 \pm SEM。 $*P<0.05$ 和 $***P<0.001$ ，与载体-治疗对照组比较。

[0145] 图6: 用4a以第一个4天5mg/kg,在接下来的4天10mg/kg和直至治疗期间(25天)结束15mg/Kg的剂量或用二甲双胍(MET)(以300mg/Kg溶解在水中的正对照)治疗的SHR高血压大鼠的血浆甘油三酯水平,与未治疗的SHR大鼠的血浆胆固醇水平(载体或对照)比较。每个条表示6个动物的平均值 \pm SEM。 $*P<0.05$ ，与载体-治疗对照组比较。

[0146] 图7: 化合物23b或21a在以10mg/kg剂量口服给药至实验动物之后3天的降血糖效果,与由普通大鼠的葡萄糖过量导致的血糖的增加(载体-治疗对照组)和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示六个动物的平均值并且垂直线显示S.E.M。 $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$),与载体-治疗对照组比较。

[0147] 图8: 化合物21b、21e、23e、23a、23d或26b在以10mg/kg剂量口服给药至实验动物之后5天的降血糖效果,与普通大鼠中由葡萄糖过量导致的血糖的增加(载体-治疗对照组)和用二甲双胍(MET)获得的血糖减少比较。每个条表示五至八个动物的平均值并且垂直线给出S.E.M。星号表示与载体-治疗对照组(单向ANOVA,随后是Newman-Keuls测试)比较的显著性水平。 $(*p<0.05$; $**p<0.01$; $***p<0.001)$ 。

[0148] 定义

[0149] 根据本发明,如本文所使用的术语“代谢综合征”是指多种因素的集合(代谢异常),如高血压、肥胖、高脂血症、糖尿病、向心性肥胖、高血糖、高血压、以及肝脂肪变性等,其与增加的心血管疾病风险相关。代谢综合征变得越来越普遍,很大程度作为肥胖流行增加的结果(4)。代谢综合征的国际糖尿病基金会(International Diabetes Foundation)定义是向心性肥胖(体重指数 $>30\text{kg/m}^2$)和以下中的两种以上:1)甘油三酯 $>150\text{mg/dL}$;2)男性高密度脂蛋白(HDL) $<40\text{mg/dL}$,女性 $<50\text{mg/dL}$,或对于低HDL的特定治疗;3)高血压(BP),例如,心脏收缩BP $>130\text{mm Hg}$ 或心脏舒张BP $>85\text{mm Hg}$,或用于高BP的治疗,或高BP的预先诊断;以及4)空腹血糖 $>100\text{mg/dL}$ 或II型糖尿病的预先诊断。用于本专利申请的目的,作为“代谢综合征”、“代谢病”或“代谢紊乱”的术语应当被认为是同义的。

[0150] 根据本发明,如本文所使用的术语“糖尿病”是指这样的代谢病的组:其中的人具有高血糖,或者因为身体不产生足够的胰岛素,或者因为细胞不响应所产生的胰岛素。存在三种主要类型的糖尿病:(1)I型糖尿病(T1D):由身体不能产生胰岛素导致,并且目前需要人工注入胰岛素。(也称为胰岛素依赖型糖尿病,缩写IDDM,以及青少年糖尿病)。(2)II型糖尿病(T2D):由胰岛素耐受性导致,即其中细胞不能适当地使用胰岛素的情况,有时与绝对胰岛素缺乏组合。(以前称为非胰岛素依赖型糖尿病,缩写NIDDM,以及成年发作糖尿病)。(3)

妊娠糖尿病 (GD) : 之前从未有糖尿病的怀孕妇女在妊娠过程中具有高血糖水平。它可能在 T2D 的发生之前。

[0151] 根据本发明, 如本文所使用的术语“高脂血症或高脂蛋白血, 或高血脂症”是指血液中的任何或全部脂类和/或脂蛋白类的异常高水平的情况。

[0152] 根据本发明, 如本文所使用的术语“高胆固醇血症”是指血液中高水平胆固醇的存在。其与术语“高脂血症”(血液中脂类高水平) 和“高脂蛋白血症”(血液中脂蛋白的高水平) 密切相关。

[0153] 根据本发明, 如本文所使用的术语“高甘油三酯血症”是指高水平的全部甘油酯, 包括单甘油酯、二甘油酯和甘油三酯。其与心血管疾病即动脉粥样硬化相关, 即使在不存在高胆固醇血症 (高胆固醇水平) 的情况下。

[0154] 根据本发明, 如本文所使用的术语“高血压或高血压或动脉高血压”是指其中动脉中的血压高的慢性医学条件。这需要心脏比正常更辛苦的工作以将血液循环通过血液血管。平静时正常血压在 100-140mmHg 收缩 (上读数) 和 60-90mmHg 舒张 (下读数) 的范围内。如果持续为或高于 140/90mmHg, 高血压被认为存在。高血压是中风、心肌梗死 (心脏病发作), 心力衰竭, 动脉的微动脉瘤 (例如主动脉瘤), 周边动脉疾病的主要风险因素, 并且是慢性肾病的原因。即使是中等的动脉血压升高也与缩短的预期寿命相关。

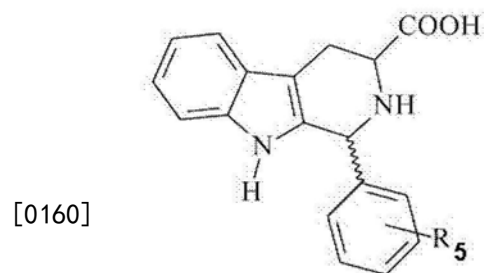
[0155] 根据本发明, 如本文所使用的术语“肥胖或向心性肥胖”是指其中过量的体脂积聚至对健康可能具有不良效果的程度, 导致缩短的预期寿命和/或增加的健康问题的医学条件。比较重量和高度的测量的体重指数 (BMI) 在人的 BMI 在 25 至 30kg/m² 之间时将其定义为超重 (预肥胖), 并且当其大于 30kg/m² 时定义为肥胖。

[0156] 根据本发明, 术语“保健食品或保健性食品”是指可以是食品或食品的一部分并且提供医学或健康益处的任何物质, 包括疾病的预防和治疗。

[0157] 详述

[0158] 至此通过以下实施例描述了本发明, 所述实施例是非限定性的, 并且是说明性的目的。

[0159] 实施例 1: 1-苯并取代的-四氢-β-咔啉-3-甲酸衍生物 (化合物 1a 和 1b) 的合成方法:



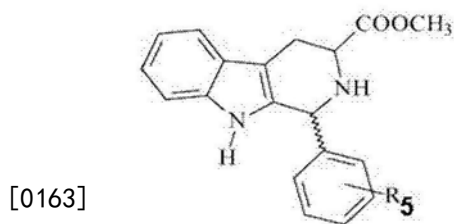
(1a) R₅ = *p*-OCH₃ (p=“对”位)

(1b) R₅ = H

[0161] 3-羧基-四氢-β-咔啉-1-苯并取代的衍生物 (化合物 1a 和 1b) 通过商业 L-色氨酸 (5.0mmol) 与 1.1 当量的以下醛的缩合获得: 茴香醛 (a) 和 苯甲醛 (b)。将混合物在冰醋酸 (20ml) 中保持回流大约 2 小时, 之后用浓氢氧化铵将 pH 调节至 pH=5 并且将所得到的沉淀用

水洗涤并在Büchner漏斗中过滤。反应提供顺式和反式产物(R-β和R-α基团)的混合物。产物1a或1b分别以92%和87%产率获得。

[0162] 实施例2:1-苯并取代的-四氢-β-咔啉-3-甲酸甲酯衍生物(化合物2a和2b)的合成方法:

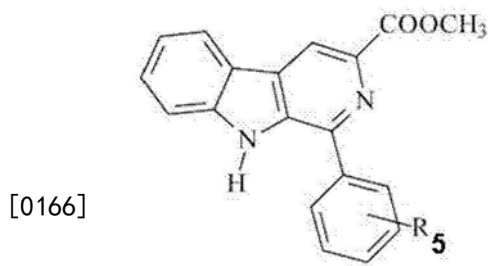


(2a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(2b) $R_5 = H$

[0164] 向3-羧基-四氢-β-咔啉-1-苯并取代的(化合物1a和1b) (3.5mmol) 在MeOH(10ml) 中的溶液,加入1.0ml的浓 H_2SO_4 。将溶液保持回流并搅拌大约48小时。在蒸发全部的甲醇之后,将所得到的产物用10%的碳酸氢钠溶液中中和。将有机相用乙酸乙酯(3x10ml) 萃取,用无水硫酸钠干燥并且,在过滤出干燥剂之后,将溶剂通过旋转蒸发器的方式移除。分别获得化合物(2a或2b),具有82至87%产物。

[0165] 实施例3:1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酸甲酯衍生物(化合物3a或3b)的合成方法:



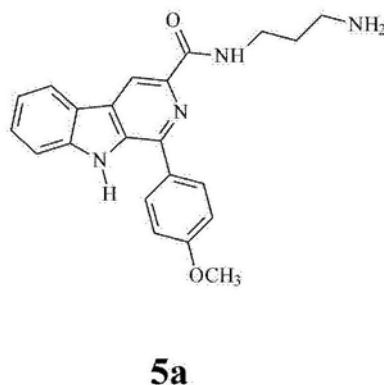
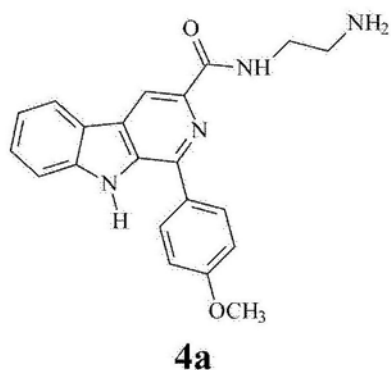
(3a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(3b) $R_5 = H$

[0167] 向2.0mmol的四氢-β-咔啉-3-甲酸甲酯(化合物2a或2b) 在二甲苯(25ml) 中的溶液加入2.5当量硫。将溶液保持回流并搅拌12小时并且之后,在0℃搅拌3小时。将所形成的沉淀在Büchner漏斗中过滤并用石油醚洗涤。获得产物(3a和3b),具有70至73%的范围内的产率。

[0168] 实施例4:N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a) 和N(-丙基胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物5a)的合成方法:

[0169]

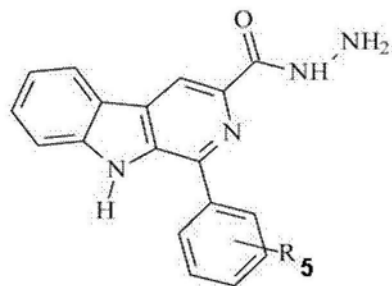


[0170] 将化合物3a (2.0mmol) 与大约6.0ml的乙二胺在室温搅拌24小时。在胺蒸发和用甲醇重结晶之后,它以55%的产物提供4a化合物。

[0171] 通过将CHCl₃/MeOH 1:1中的等摩尔量的丙二胺在回流下加入至β-咔啉-3-甲酸甲酯衍生物(化合物3a) (1.7mmol) 大约32小时,获得丙基胺-β-咔啉衍生物(化合物5a)。反应通过薄层色谱监控。在旋转蒸发器中蒸发全部的氯仿和甲醇之后,将产物用甲醇/丙酮重结晶,获得68%的总产率。

[0172] 实施例5:N-(胍基)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物6a和6b)的合成方法:

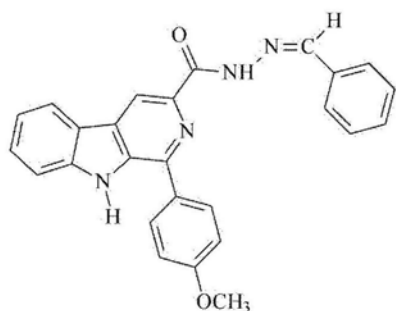
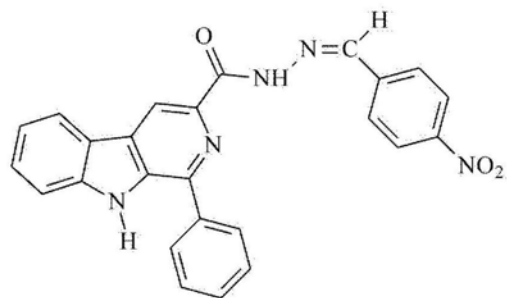
[0173]



[0174] 向(3a)或(3b)化合物(2.97mmol)在乙醇(40ml)中的溶液加入48.2mmol的水合肼。将反应混合物保持回流72小时。将所形成的沉淀在Büchner漏斗中过滤并用乙醇洗涤。获得产物6a和6b,产率在72至76%的范围内。

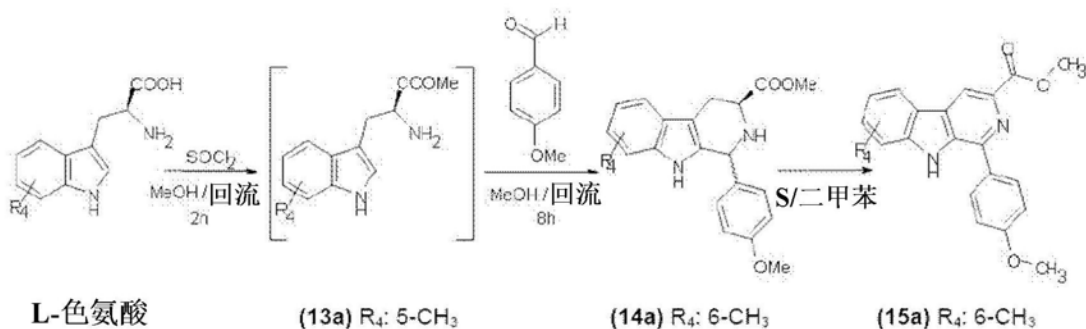
[0175] 实施例6:3-(碳酰肼基-n'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a和7b)的合成方法:

[0176]

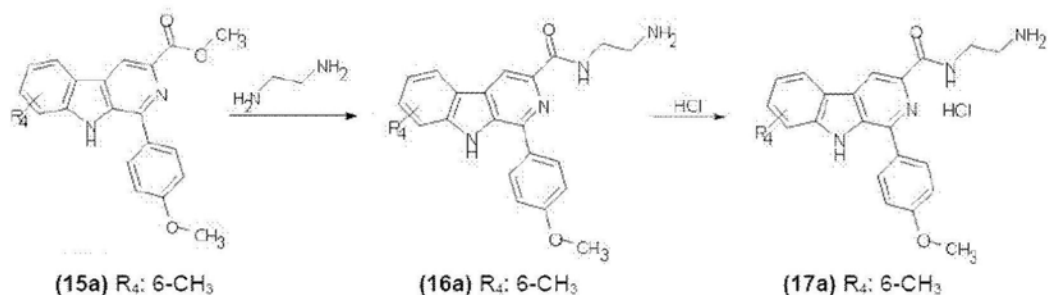
**7a****7b**

[0177] 向N-胍基-β-咔啉(1.0mmol)衍生物(化合物6a)或(化合物6b)在水(10ml)中的溶液加入2滴的浓硫酸。将混合物在65℃保持搅拌,直至完全溶液化。之后,加入乙醇(10ml)中的1.50mmol的相应的芳族醛(用于化合物6a的苯甲醛或用于化合物6b的硝基苯甲醛)并将溶液保持回流24小时。将混合物放在冰浴中并用10%碳酸氢钠溶液中和,并将所形成的沉淀在Büchner漏斗中过滤并用甲醇重结晶。获得产物7a和7b,产率在58至60%的范围内。

[0178] 实施例7:化合物17a (IFC-1201-04)的合成方法:



[0179]



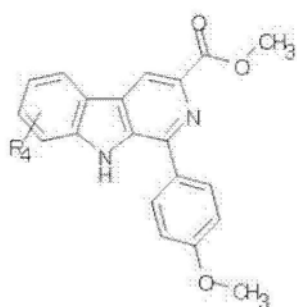
[0180] 向5-甲基-DL-色氨酸(1g;4.58mmol)在MeOH(10mL)中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酸氯(0.4mL;5.49mmol)。将混合物回流(80℃)。在4小时之后,在加热的溶液(613mg;5.03mmol)中逐份加入对-茴香醛。10小时之后的HPLC-MS显示两个非对映异构体。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水(50mL)中。加入DCM(20mL)并加入饱和NaHCO₃直至pH=7。使层分离并将水相用DCM萃取。将有机层用H₂O和盐水洗涤。使层分离并将有机层在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(SiO₂,己烷/丙酮20%)提纯,获得837mg的非对映异构体的混合物。产率:52%。HPLC-MS:99%(IFC-1201-01CF2)

[0181]

**(14a)** R₄: 6-CH₃

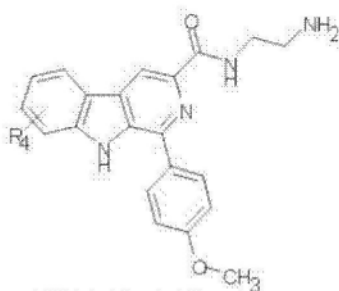
[0182] 向化合物14a (820mg; 2.37mmol) 在二甲苯 (混合物; 40mL) 中的溶液加入硫 (229mg; 7.11mmol)。将混合物回流。20小时之后HPLC显示完全转化。将反应冷却并搅拌2小时。将所形成的固体过滤。将该固体用石油醚洗涤。获得597g的化合物15a。产率: 73%, HPLC-MS: 98%。(IFC-1201-03S1) 熔点 (熔点): 285-286℃。

[0183]

**(15a)** R₄: 6-CH₃

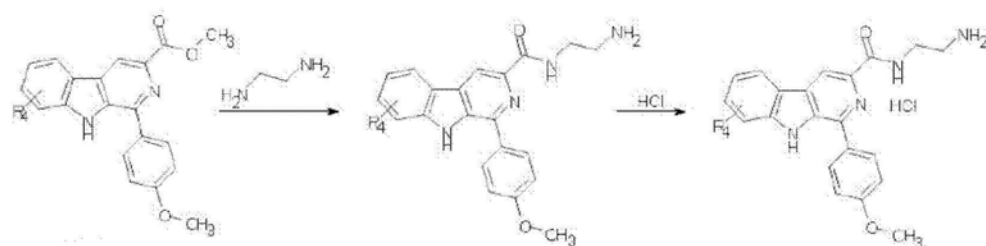
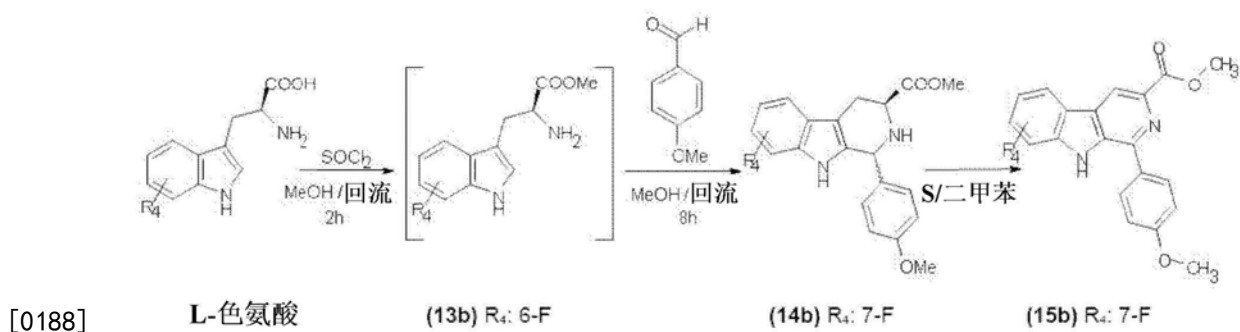
[0184] 将化合物15a (597mg, 1.72mmol) 溶解在乙二胺 (4.6mL, 69mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌过夜。HPLC-MS显示完全转化。将溶剂蒸发至干并将所获得的固体在烘箱中在45℃干燥。获得552.9mg的化合物16a。产率: 86%, HPLC-MS: 98%。(IFC-1201-04游离碱) 熔点: 207-208℃

[0185]

**(16a)** R₄: 6-CH₃

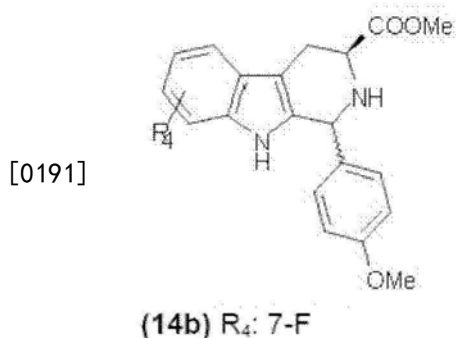
[0186] 最终, 将520mg (1.39mmol) 的化合物16a溶解在乙醇 (13mL) 中并在室温在2小时内逐滴加入乙醇 (5mL) 中的HCl 1.25M。将所形成的固体过滤, 获得489mg的化合物17a (IFC-1201-04), 产率: 96%, HPLC-MS: 98%。(IFC-1201-04) 熔点: 255-256℃。

[0187] 实施例8: 化合物17b (IFC-1201-05) 的合成方法:



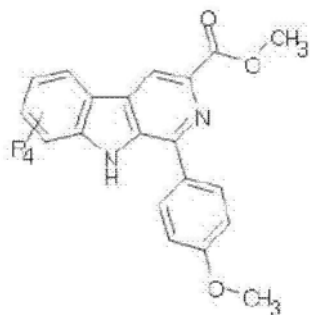
[0189] 向6-氟-D,L-色氨酸(1.5g;6.75mmol)在MeOH(7.5mL)中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酰氯(0.6mL;8.1mmol)。将混合物回流4小时。HPLC-MS显示无原材料和在加热的溶液内加入对-茴香醛(756mg;1.1当量)并将混合物搅拌过夜。14小时之后的HPLC-MS显示两种非对映异构体(66%)。

[0190] 将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物在水(50mL)与DCM(20mL)之间分配,并且加入饱和NaHCO₃直至pH=7。使层分离并将水相用DCM(2x20mL)萃取。将有机层用H₂O和盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩至干燥。将残留物(1.9g)通过快速色谱(SiO₂,己烷/AcOEt2:1→1:2)提纯,获得870mg的化合物非对映异构体(14b或JHG-1117-50CF2)的混合物。产率:36%。HPLC-MS:91%。



[0192] 向化合物14b(860mg;2.43mmol)在二甲苯(混合物;31mL)中的溶液加入硫(390mg;12.14mmol)。将混合物剧烈地回流。16小时之后的HPLC显示完全转化。将反应在冰箱中冷却过夜。将所形成的固体过滤并用石油醚(2x20mL)洗涤,以获得620mg的所需化合物15b(JHG-1117-54S)。产率:73%,HPLC-MS:100%。熔点:275-276℃

[0193]

**(15b)** R₄: 7-F

[0194] 将化合物15b (580mg; 16.57mmol) 溶解在乙二胺 (4.4mL; 66.29mmol) 中, 并将混合物在室温搅拌16小时。TLC显示完全转化。将混合物浓缩至干燥并将残留物在用水 (25ml) 搅拌的情况下研磨过夜。将白色固体过滤并干燥以给出550mg (HPLC-MS 97%; 产率: 88%) 的化合物16b (JHG-1117-57T)。熔点: 186-187°C。

[0195]

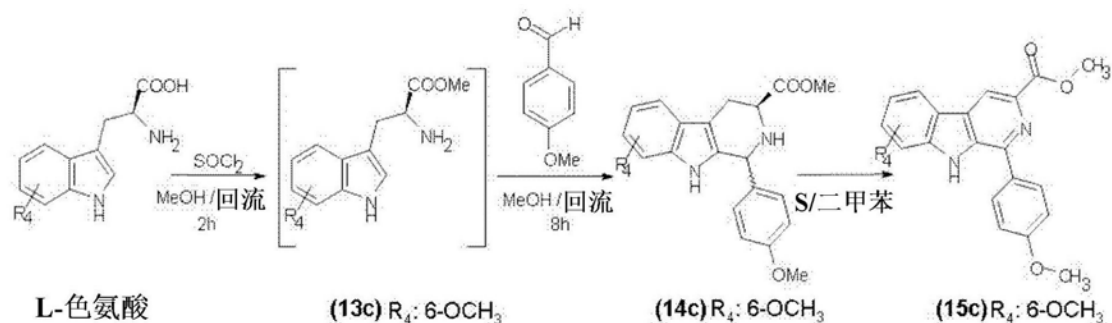
**(16b)** R₄: 7-F

[0196] 最终, 将化合物16b (510mg; 1.35mmol) 溶解在乙醇 (13mL) 中, 并加入EtOH (5mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌3小时并过滤。产物作为黄色固体17b (IFC-1201-05) 获得: 528mg; HPLC-MS 99%。产率: 97%。熔点: 249-250°C。

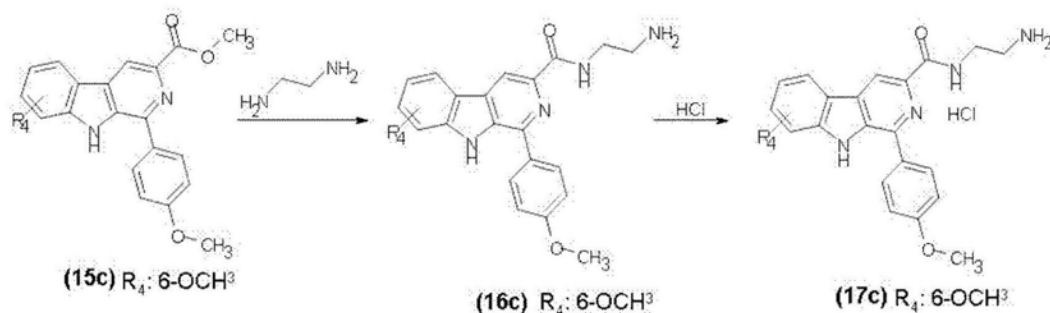
[0197]

**(17b)** R₄: 7-F

[0198] 实施例9: 化合物17c (IFC-1201-07) 的合成方法:



[0199]



[0200] 向5-甲氧基-L-色氨酸(1g;4.27mmol)在MeOH(5mL)中在0℃的悬浮液逐滴加入亚硫酸氯(0.37mL;5.12mmol)。将混合物回流4小时。HPLC-MS显示无原材料。在加热的溶液中加入对-茴香醛(756mg;1.1当量)并将混合物搅拌过夜。14小时之后的HPLC-MS显示两种非对映异构体(79%)。

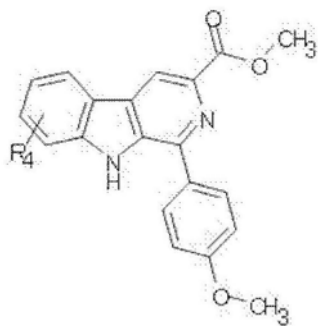
[0201] 将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水(50mL)中。加入DCM(20mL)并加入饱和NaHCO₃直至pH=7。使层分离并将水相用DCM萃取。将合并的有机层用H₂O和盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩至干燥。将残留物(1.85g)通过快速色谱(SiO₂,己烷/AcOEt3:1)提纯,获得226mg的化合物14c(JHG-1117-49CF1)的非对映异构体的混合物。产率:15%。HPLC-MS:95%。获得另一种未识别的杂质(800mg),很可能归因于降解。

[0202]



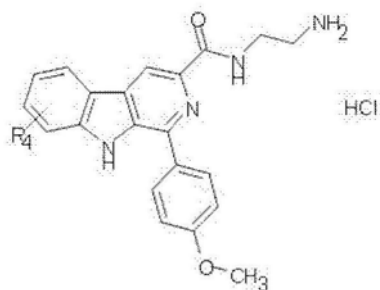
[0203] 向化合物14c(180mg;0.49mmol)在二甲苯(混合物;7mL)中的溶液加入硫(80mg;2.46mmol)。将混合物回流。16小时之后的HPLC显示完全转化。将反应冷却并加入MTBE。将溶液储存在冰箱中2小时。将所形成的固体过滤并用石油醚洗涤以获得140mg的所需化合物。将滤液浓缩并通过快速色谱(SiO₂,DCM→DCM/AcOEt9:1)提纯,以获得另外的14mg的化合物15c(JHG-1117-56S)。两种固体结合给出154mg。产率:87%,HPLC-MS:97%。

[0204]

**(15c)** $R_4: 6-OCH_3$

[0205] 将化合物15c (155mg; 0.428mmol) 溶解在乙二胺 (1.1mL; 17.12mmol) 中并将混合物在室温搅拌16小时。TLC显示完全转化。将混合物浓缩至干燥与在加入H₂O和EtOH的情况下共同蒸发以便除去痕量的残留乙二胺。获得化合物16c (IFC-1201-07游离碱): 190mg (HPLC-MS 97%)。

[0206]

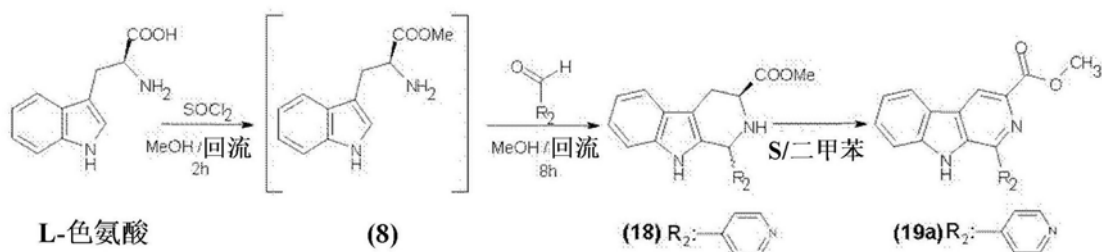
**(16c)** $R_4: 6-OCH_3$

[0207] 最终, 将化合物16c (190mg; 0.428mmol) 溶解在乙醇 (4.2mL) 中并加入EtOH (1.6mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌3小时并过滤。获得产物, 为黄色固体 17c (IFC-1201-07): 160mg; HPLC-MS 96%。产率: 90% (IFC-1201-07) 熔点: 215-216°C。

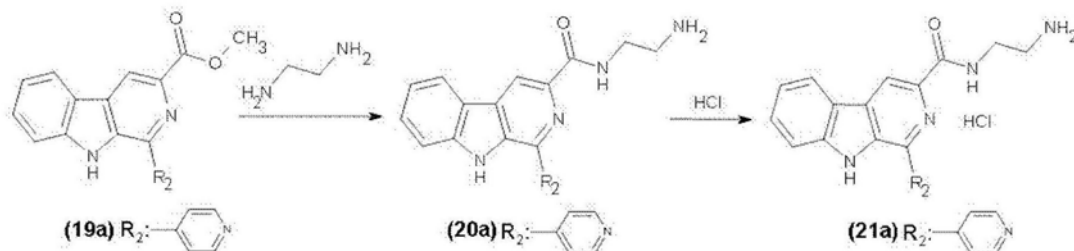
[0208]

**(17c)** $R_4: 6-OCH_3$

[0209] 实施例10: 化合物21a (IFC-1102-79) 的合成方法:

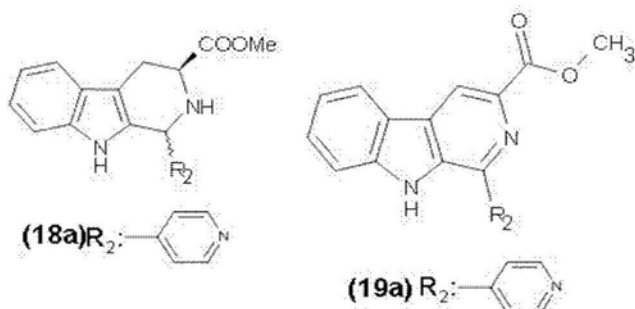


[0210]



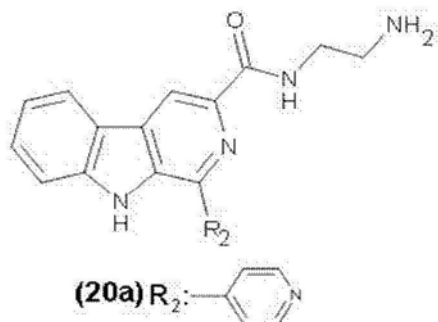
[0211] 向L-色氨酸(700mg; 3.42mmol)在MeOH(7mL)中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酸氯(0.3mL; 1.2当量)。观察全部溶液。将混合物回流(80℃)。在2小时之后HPLC-MS(液相色谱-质谱法)显示至甲酯的完全转化。在加热溶液(403mg; 1.1当量)中逐份加入醛。将混合物回流另外9小时。观察到黄色固体,其使得无法搅拌。将固体过滤并用MeOH洗涤。获得黄色固体: 390mg。HPLC-MS数据指示它对应于盐酸盐形式的化合物19a(94%; M=303)。NMR(核磁共振)光谱证实该结构。将固体溶解至水中并加入饱和NaHCO₃直至pH=8。在悬浮液中观察到白色固体。将其过滤以给出产物19a(IFC-1102-75S2): 280mg, HPLC-MS 99%; 产率: 27%。NMR证实结构。将来自反应的第一滤液浓缩至干燥,溶解在水中并用饱和NaHCO₃溶液得到pH=8。获得浅褐色固体。将其过滤以给出: 509mg的化合物18a(62%) 和19a(IFC-1102-75S2)(7%)的混合物。

[0212]



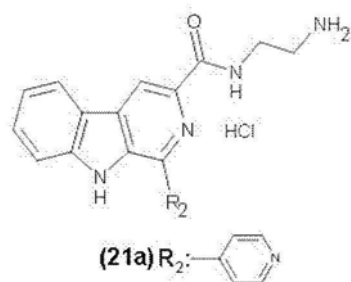
[0213] 将化合物19a(180mg; 0.59mmol)溶解在乙二胺(1.6mL; 40.6当量)中并将混合物在室温搅拌16小时。TLC(薄层色谱)显示完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得浅褐色固体: 191.5mg; HPLC-MS 96%产物20a(IFC-1102-79游离碱); 产率: 98%。

[0214]

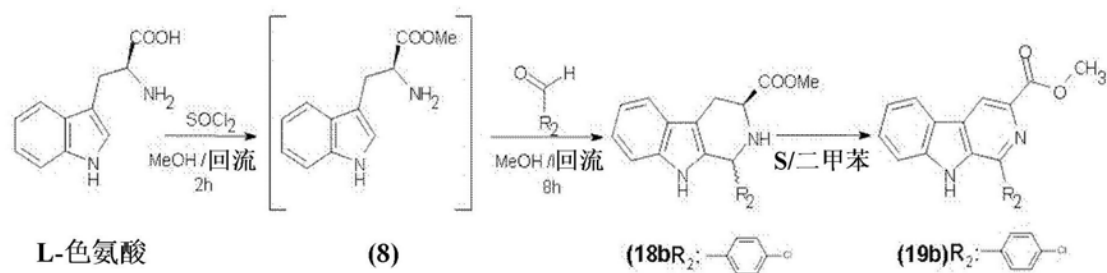


[0215] 最终,将化合物20a (188mg) 溶解在乙醇 (5mL) 中并且逐滴加入乙醇 (2.3mL) 中的 HCl 1.25M. 形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。获得产物,为黄色固体21a (IFC-1102-79): 197mg; HPLC-MS 99%。产率: 95%。将该化合物分两批交付。

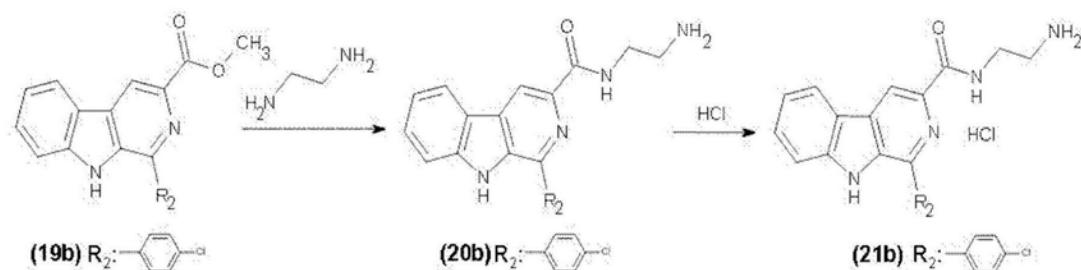
[0216]



[0217] 实施例11: 化合物21b (IFC-1102-92) 的合成方法:

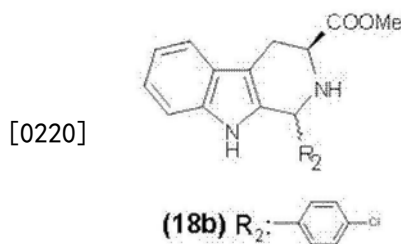


[0218]

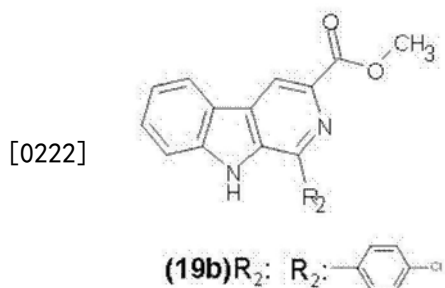


[0219] 向L-色氨酸 (1g; 4.89mmol) 在MeOH (10mL) 中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酸氯 (0.43mL; 1.2当量)。观察全部溶液。将混合物回流 (80℃)。在2小时之后HPLC-MS显示至甲酯的完全转化。在加热的溶液内逐份加入醛 (756mg; 1.1当量)。10小时之后的HPLC-MS显示具有所需质量的3个峰。它们中的两个对应于18b的非对映异构体并且另一个似乎为中间体亚胺。将混合物回流另外8小时以便完成反应。8小时之后的HPLC未显示任何具有30%的亚胺的演化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和NaHCO₃直至pH=8。形成白色固体。将其用DCM萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在MgSO₄上干

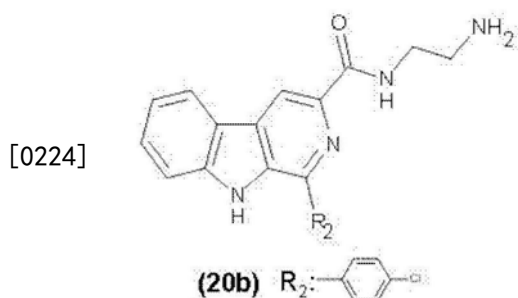
干燥并浓缩。获得白色固体:1.65g (HPLC显示产物18b和亚胺)。将该固体通过快速色谱提纯以获得440mg的18b (IFC-1102-82-C2F2) (HPLC-MS96%);产率:28%。



[0221] 向化合物18b (250mg;0.73mmol) 在二甲苯 (混合物;12mL) 中的溶液加入硫 (64mg; 2.7当量)。将混合物回流。20小时之后的HPLC显示少量的原材料18b,所以加入更多的硫 (0.7当量)。4小时之后的HPLC显示完全转化。将反应用冰水浴冷却3小时。获得浅红色固体, 过滤并用石油醚洗涤。获得产物19b (IFC-1102-88S1), 为棕色固体:189mg;HPLC-MS99%;产率:77%。

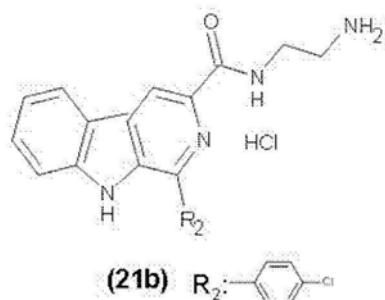


[0223] 将化合物19b (169mg;0.50mmol) 溶解在乙二胺 (1.6mL;48当量) 中并在室温搅拌16小时。TLC证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物20b, 为浅褐色固体:174mg;HPLC-MS 98%。RMN显示少量的乙二胺,所以将其用水洗涤、过滤并干燥。获得纯产物20b (IFC-1102-92游离碱):155mg;产率:(77%)。

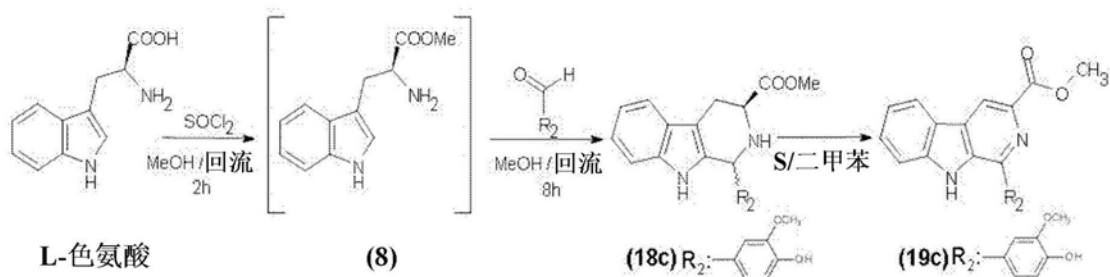


[0225] 将化合物20b (155mg;0.42mmol) 溶解在乙醇 (5mL) 中并逐滴加入EtOH (2mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。获得产物, 为黄色固体21b (IFC-1102-92):125mg;HPLC-MS 98%。产率:74%。将该化合物以两批交付。

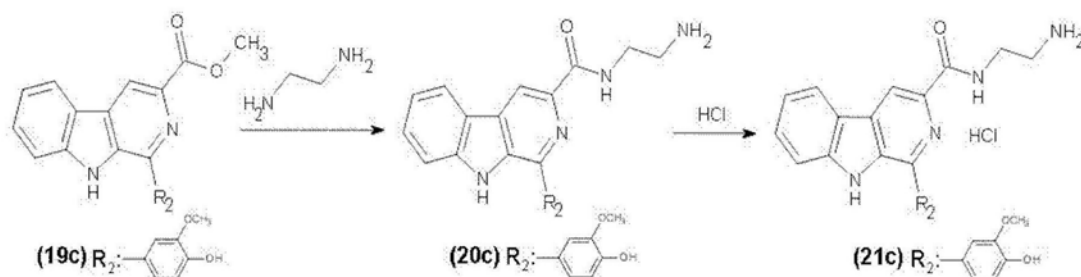
[0226]



[0227] 实施例12:化合物21c (IFC-1102-93) 的合成方法:

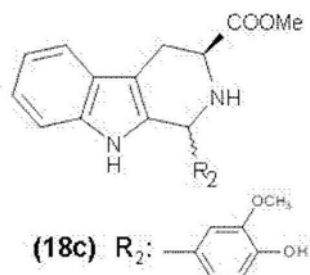


[0228]



[0229] 向L-色氨酸 (1g; 4.89mmol) 在MeOH (10mL) 中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酸酐氯 (0.43mL; 1.2当量)。观察全部溶液。将混合物回流 (80℃)。2小时之后的HPLC-MS显示至甲酯的完全转化。将醛在加热的溶液内逐份加入 (818mg; 1.1当量)。10小时之后的HPLC-MS显示具有所需的质量的3个峰。它们中的两个对应于18c的非对映异构体并且另一个似乎是中间体亚胺。将混合物回流另外8小时以便完成反应。8小时之后的HPLC显示具有12%的亚胺的很小演化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和NaHCO₃直至pH=8。形成白色固体。将其过滤并用水洗涤。获得白色固体: 1.03g (HPLC显示产物18c (80%) 和亚胺)。将该固体通过硅胶色谱柱提纯以获得810mg的18c (IFC-1102-83CF1) (HPLC-MS 99%); 产率: 47%。

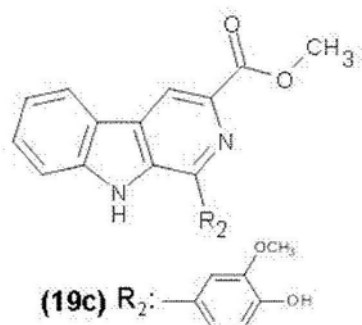
[0230]



[0231] 向化合物18c (250mg; 0.71mmol) 在二甲苯 (混合物; 12mL) 中的溶液加入硫 (64mg;

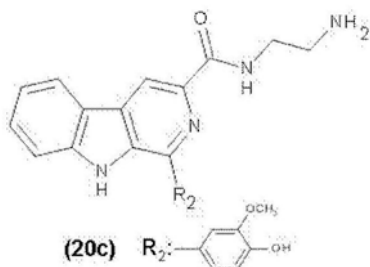
2.8当量)。将混合物回流。20小时之后的HPLC显示少量的原材料化合物18c,所以加入更多的硫(0.7当量)。4小时之后的HPLC显示完全转化。将反应用冰水浴冷却3小时。获得淡黄色固体,过滤并用石油醚洗涤。获得产物19c (IFC-1102-89S1),为黄色固体:170mg;HPLC-MS 92%;产率:69%。

[0232]



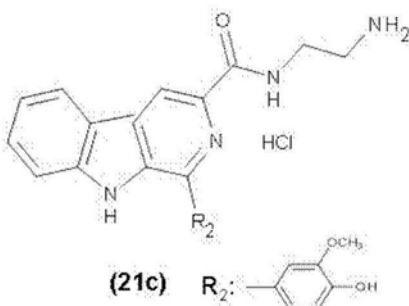
[0233] 将化合物19c (155mg;0.44mmol) 溶解在乙二胺(1.6mL;54当量)中并在室温搅拌16小时。HPLC-MS证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物20c (IFC-1102-93游离碱),为浅褐色固体:160mg;HPLC-MS98%;产率:(97%)。

[0234]

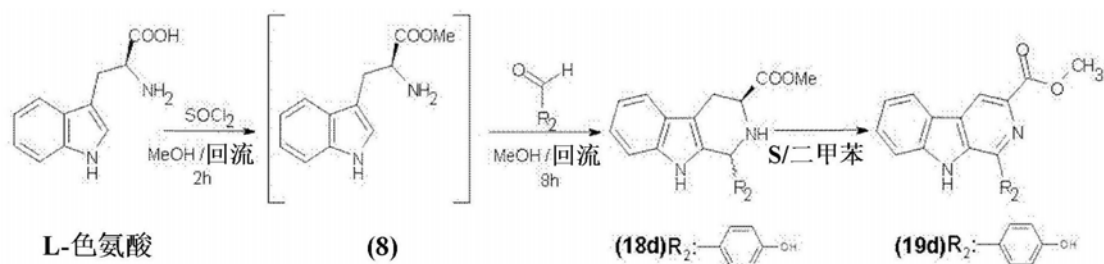


[0235] 将化合物20c (150mg;0.40mmol) 溶解在乙醇(5mL)中并逐滴加入EtOH(2mL)中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。获得产物,为黄色固体21c (IFC-1102-93):133mg;HPLC-MS97%。产率:72%。(IFC-1102-93)。将该化合物以两批交付。

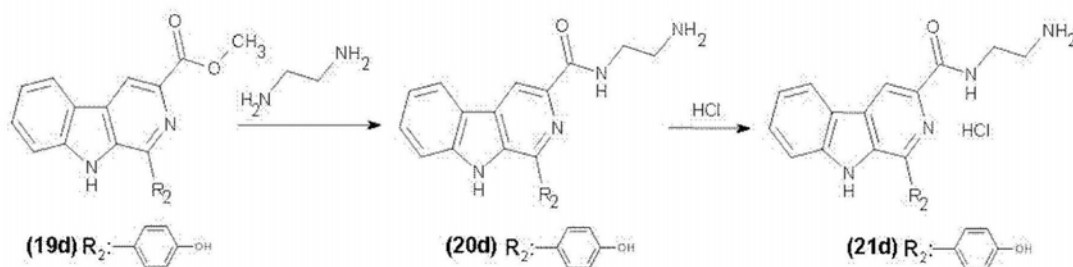
[0236]



[0237] 实施例13:化合物21d (IFC-1102-94)的合成方法:

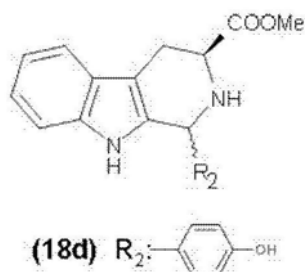


[0238]



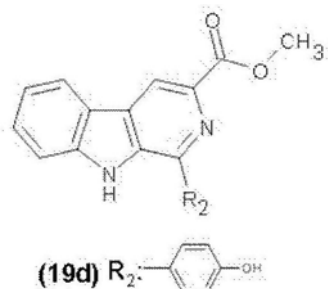
[0239] 向L-色氨酸(3g;14.69mmol)在MeOH(30mL)中的悬浮液在0℃逐滴加入亚硫酰氯(1.3mL;17.9mmol)。观察全部溶液。将混合物回流(80℃)。2小时之后的HPLC-MS显示至甲酯的完全转化。在加热溶液上逐份加入醛(1.97g;16.13mmol)。28小时之后的HPLC-MS显示完全转化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和NaHCO₃直至pH=8。形成白色固体。将其过滤并用水洗涤。获得棕色固体:3.45g(HPLC:90%)。将该固体通过硅胶色谱柱(SiO₂己烷/丙酮30%)提纯,获得1.08g的18d(IFC-1102-85CF1)(HPLC-MS 99%);产率:23%。

[0240]



[0241] 向化合物18d(500mg;1.55mmol)在二甲苯(混合物;25mL)中的溶液加入硫(140mg;4.34mmol)。将混合物回流。64小时之后的HPLC显示完全转化。将反应冷却至0℃过夜。获得淡黄色固体,过滤并用石油醚洗涤。获得化合物19d(IFC-1102-91S1),为黄色固体:170mg;HPLC-MS96%;产率:82%。熔点:260-261℃

[0242]

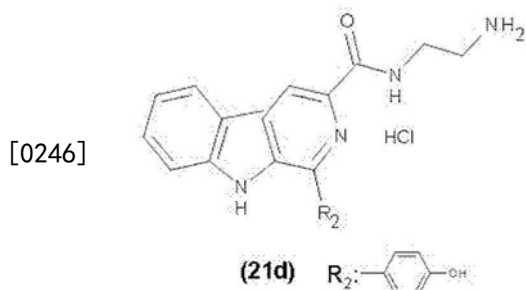


[0243] 将化合物19d(372mg;1.17mmol)溶解在乙二胺(3.1mL;46.8mmol)中并在室温搅拌

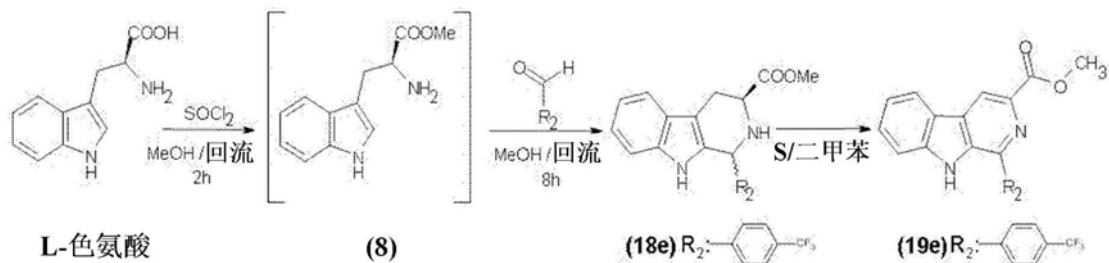
过夜。HPLC-MS证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物20d (IFC-1102-94游离碱), 为浅褐色固体: 417mg; HPLC-MS 94%; 产率: (定量)。熔点: 238-239°C



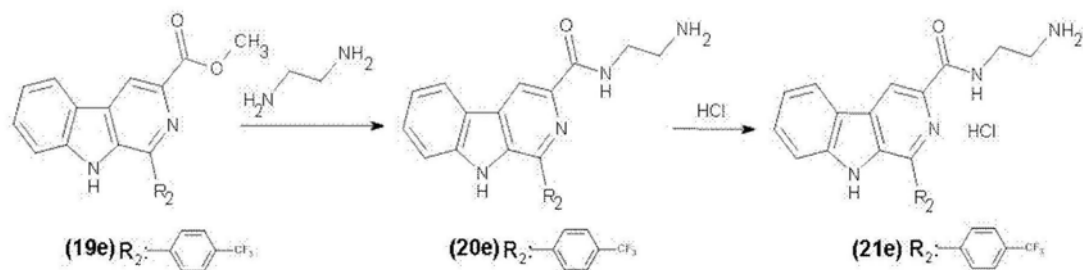
[0245] 将化合物20d (400mg; 1.15mmol) 溶解在乙醇 (5mL) 中并逐滴加入EtOH (5mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。将固体用乙醇洗涤并在烘箱中在45°C干燥。获得产物, 为黄色固体21d (IFC-1102-94): 309mg; HPLC-MS 98%。产率: 70%。熔点: 301-303°C。将该化合物以两批交付。



[0247] 实施例14: 化合物21e (IFC-1102-96) 的合成方法:

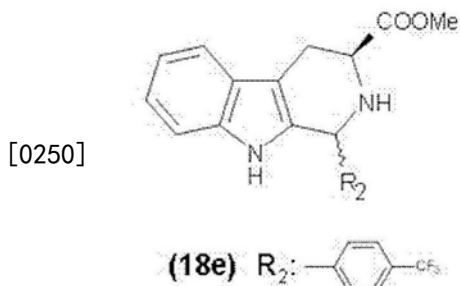


[0248]

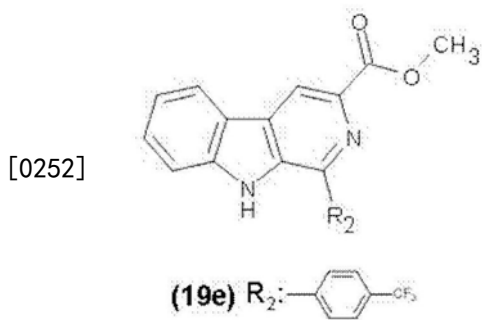


[0249] 将L-色氨酸 (2.62g, 12.84毫摩) 悬浮在MeOH (5.47mL) 中并在0°C冷却。逐滴加入SOCl₂ (1.14mL, 15.52毫摩) 并将反应混合物加热至回流2h。LC-MS (液相色谱-质谱法) 不显示原材料。加入4-(三氟甲基)-苯甲醛 (2.03mL, 11.89毫摩) 并将反应混合物在回流搅拌6h。在检查反应完成之后, 将其蒸发至干。将残留物溶解在水 (27mL) 中并用NaHCO₃饱和溶液

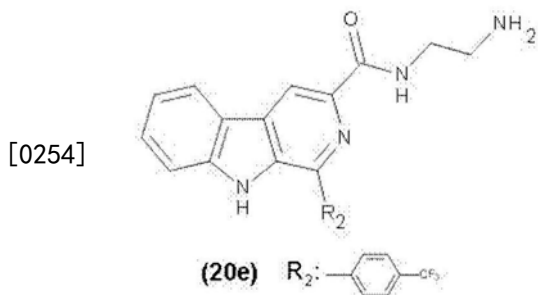
(17.28mL)中和并用EtOAc (3x 54mL) 洗涤。使相分离并将有机层蒸发至干。将粗产物通过快速色谱使用己烷/EtOAc5:1至1:1作为洗脱剂提纯。获得化合物18e (AST-1112-83) (2.18g, 产率:45.4%), 为明亮棕色固体。Lc-MS=95.6%。



[0251] 将化合物18e (2.18g, 5.82毫摩) 悬浮在二甲苯 (81mL) 的混合物中并加入S (0.465g, 14.55毫摩)。将混合物回流过夜。LC-MS未显示原材料。将反应混合物冷却至4℃并将固体过滤并用石油醚 (10mL) 洗涤。获得化合物19e (AST-1112-84) (1.4g, 产率65%), 为棕色固体。LC-MS=98.5%。

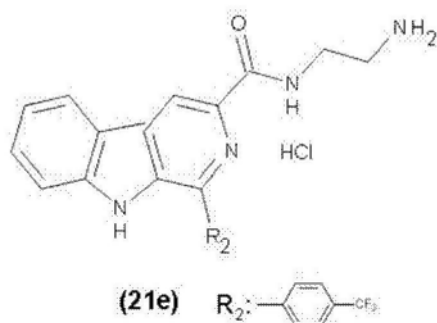


[0253] 将化合物19e (1.0g; 2.7mmol) 溶解在乙二胺 (7.2mL; 40当量) 中并在室温搅拌16小时。HPLC-MS证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物20e (IFC-1102-96), 为浅褐色固体: 1.07g; HPLC-MS 98%。产率: 99%。

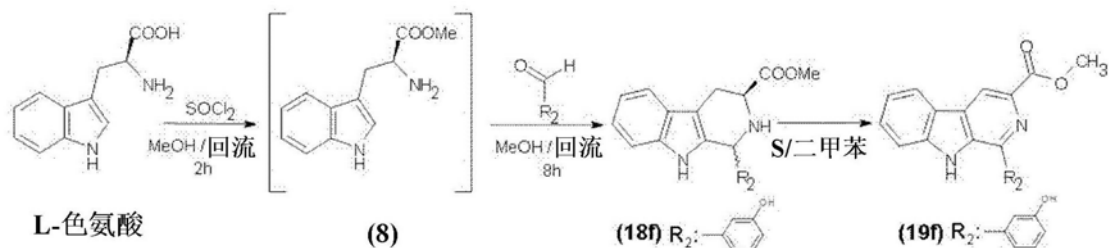


[0255] 将化合物20e (513mg; 1.28mmol) 溶解在乙醇 (13mL) 中并逐滴加入EtOH (5mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。获得产物21e (IFC-1102-96), 为黄色固体: 465mg; HPLC-MS98%。产率: 84%。熔点: 283-284℃。

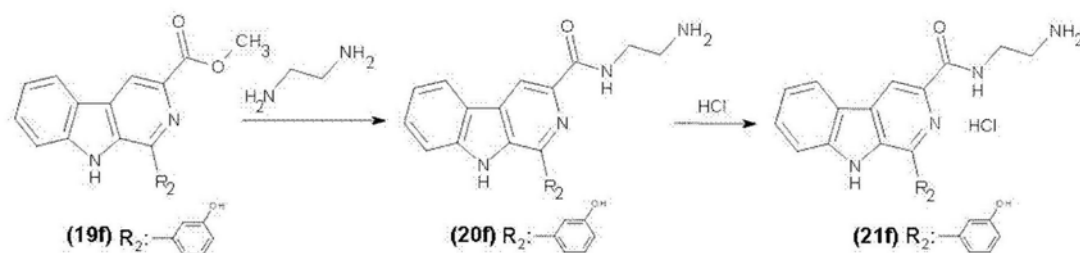
[0256]



[0257] 实施例15:化合物21f (IFC-1201-06) 的合成方法:

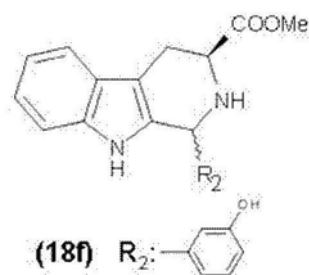


[0258]



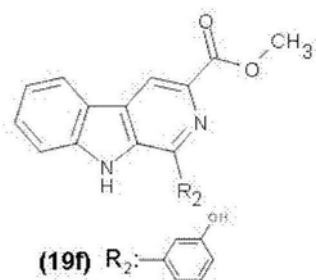
[0259] 将L-色氨酸 (2.00g, 9.88毫摩尔) 悬浮在MeOH (20mL) 中并在0℃冷却。逐滴加入SOCl₂ (0.87mL, 12毫摩尔) 并将反应混合物加热至回流2h。LC-MS未显示原材料。加入3-羟基苯甲醛 (1.31g, 10毫摩尔) 并将反应混合物在回流搅拌过夜。在检查反应完成之后, 将其蒸发至干。将残留物溶解在水 (27mL) 中并用NaHCO₃饱和溶液 (17.28mL) 中和。形成棕色固体并过滤。将该固体通过快速色谱使用己烷/丙酮7:3至1:1作为洗脱剂提纯。获得化合物18f (IFC-1102-90CF1) (945mg, 产率: 30%), 为明亮棕色固体。Lc-MS=98%

[0260]



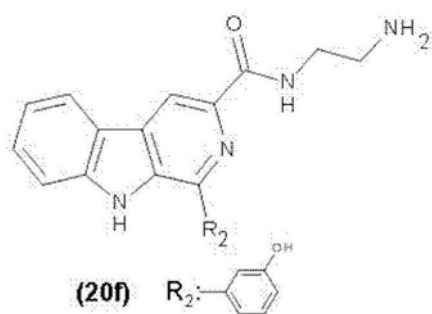
[0261] 将化合物18f (445mg, 1.38毫摩尔) 悬浮在二甲苯 (25mL) 的混合物中并加入S (133mg, 4.15毫摩尔)。将混合物回流44小时。Lc-MS未显示原材料。将反应混合物冷却至4℃并将固体过滤并用石油醚 (10mL) 洗涤。获得化合物19f (IFC-1201-02S1) (263mg, 产率 60%), 为棕色固体。Lc-MS=90%。

[0262]



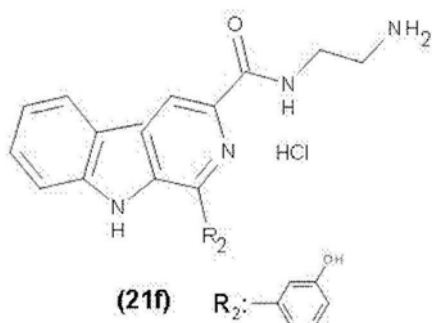
[0263] 将化合物19f (263mg; 0.82mmol) 溶解在乙二胺 (2.6mL; 39mmol) 中并在室温搅拌16小时。HPLC-MS证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物20f (IFC-1201-06), 为浅褐色固体: 196.8mg; HPLC-MS 91%。产率: 75%。

[0264]

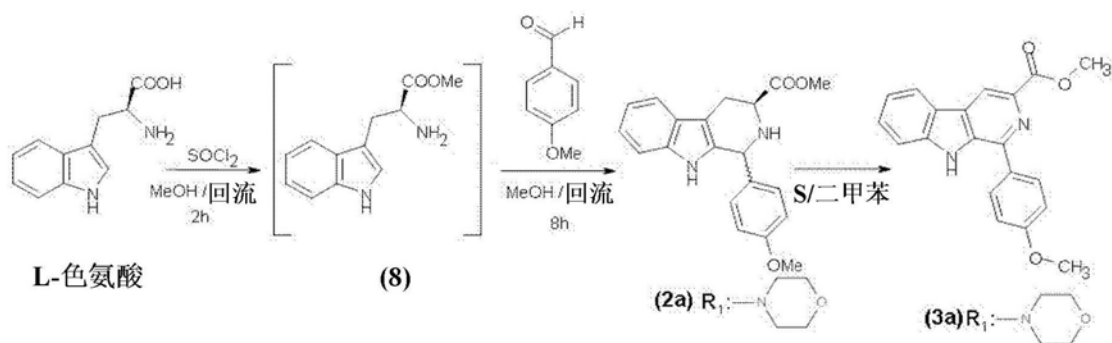


[0265] 将化合物20f (196mg; 0.61mmol) 溶解在乙醇 (4mL) 中并逐滴加入EtOH (1.5mL) 中的HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌2小时并过滤。获得产物21f (IFC-1201-06), 为黄色固体: 108mg; HPLC-MS 96%。产率: 52%。

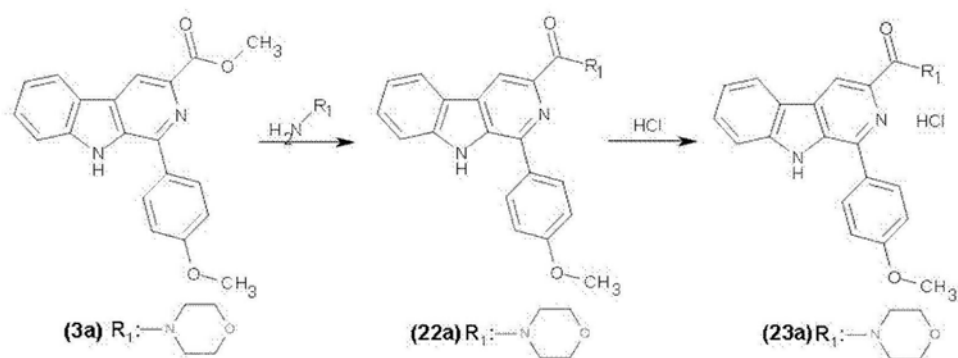
[0266]



[0267] 实施例16: 化合物23a (JHG-1117-24) 的合成方法:

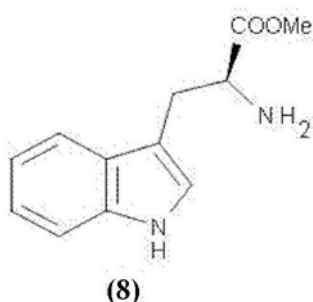


[0268]



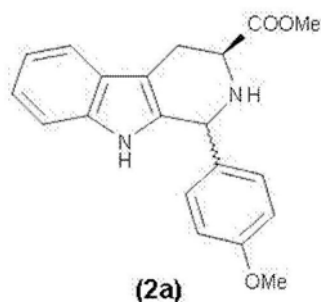
[0269] 将L-色氨酸(20g, 0.098mol) 悬浮在甲醇(100mL) 中。将该悬浮液在0℃冷却并逐滴加入SOCl₂(8.75mL, 0.12mol)。之后, 将反应混合物加热至回流2.5小时。在该段时间过程中, 将原材料完全溶解并且溶液为暗橙色。在2小时之后, 将等分试样浓缩至干燥并通过HPLC-MS (99%的化合物6 (IQT-11-37)) 和¹H-NMR分析, 检查原材料是否消失。

[0270]



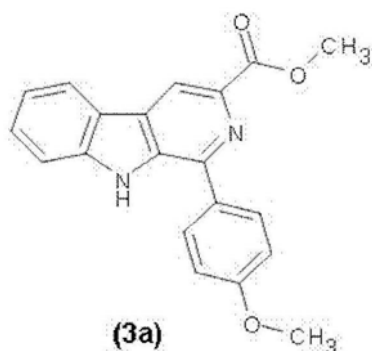
[0271] 在预先制备的溶液中加入对-茴香醛(32, 5mL, 0.28mol), 并且将该混合物回流15小时。在该段时间之后, 通过HPLC-MS检查反应。原材料消失。将反应混合物浓缩至干燥。将残留物溶解在H₂O(250mL) 中并用NaHCO₃饱和溶液(≈100mL) 中和直至pH~7。将该溶液用乙酸乙酯(3x400mL) 萃取。将有机层用H₂O(2x 400mL) 和NaCl饱和溶液(2x 200mL) 洗涤。将有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩至干燥以获得30g的化合物2a (IQT-11-37) (产率: 91%) 的粗产物(HPLC-MS (纯度): 94% 两种非对映异构体的混合物。在下一个步骤中在不进一步提纯的情况下使用该粗产物。

[0272]



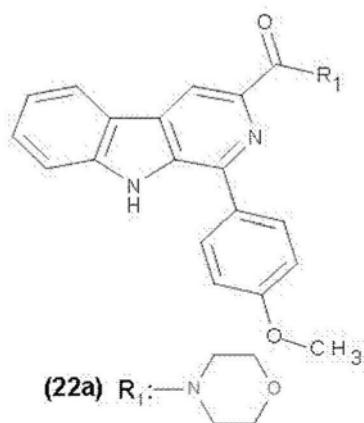
[0273] 将化合物2 (29.22g, 0.087mol) 悬浮在二甲苯 (1080mL) 的混合物中并加入S (13.9g, 0.43mol)。将混合物回流22小时。TLC和LC-MS: 未观察到SM。在该段时间之后, 将反应在3℃冷却并在搅拌下保持过夜。将棕色固体过滤并用石油醚洗涤。通过HPLC-MS (94% 3a 和3% 二甲苯) 和¹H-NMR检查显示没有纯化合物3a。将棕色固体 (21.5g) 通过快速色谱在硅胶 (DCM→DCM-AcOEt 9:1) 中提纯以获得纯化合物3a (IQT-11-37) (15.1g; 产率: 52%)

[0274]



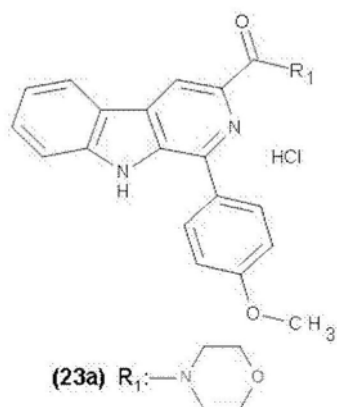
[0275] 向化合物3a (400mg, 1.20mmol) 在EtOH (4ml) 中的悬浮液在室温加入吗啉 (0.5ml; 6mmol)。将原材料溶解并将混合物加热至回流。在43h之后, LC-MS显示没有SM (42%的化合物22a)。将混合物冷却至室温并加入水 (15ml)。将混合物搅拌30分钟并过滤。将所获得的奶油色固体 (260mg) 通过柱色谱在硅胶 (己烷:AcOEt 1:1) 中提纯以给出纯化合物22a (JHG-1117-11-CF1) (140mg; LC-MS: 100%; 产率: 30%)。

[0276]

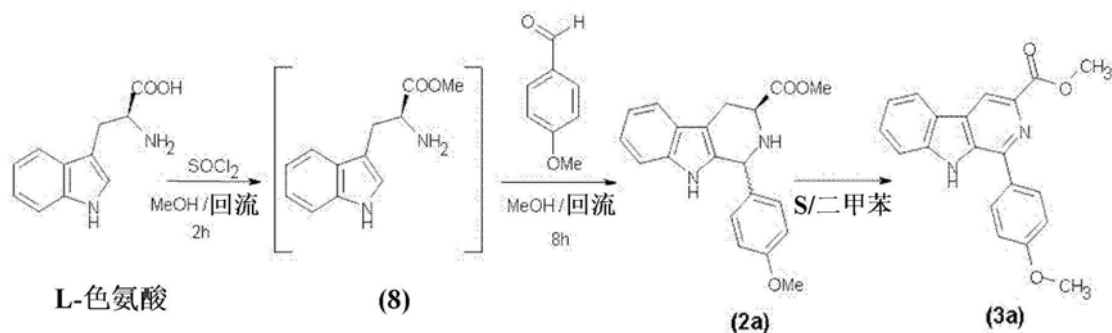


[0277] 将化合物22a (136mg; 0.340mmol) 用HCl (g) 在EtOH (13.6ml; 17.0mmol) 中的1.25M溶液处理并搅拌过夜。将所沉淀的浅黄色固体过滤并用冷EtOH洗涤以获得纯化合物23a (JHG-1117-24) (130mg; LC-MS: 99%; 产率: 83%)。将118mg分两批交付。

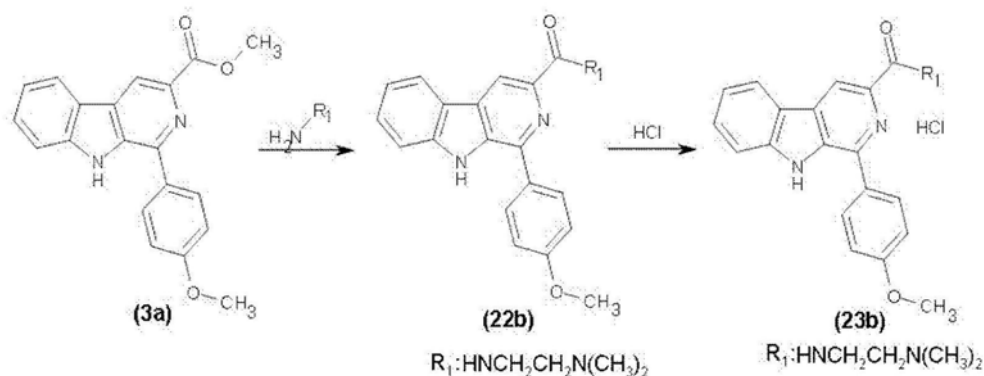
[0278]



[0279] 实施例17: 化合物23b (JHG-1117-24) 的合成方法:



[0280]



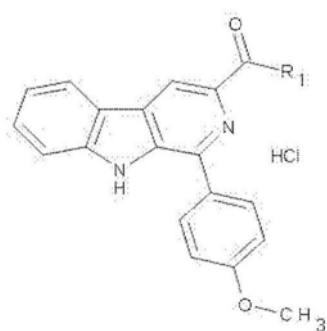
[0281] 将化合物3a (0.60g, 1.80mmol) (参见实施例16) 溶解于N,N-二甲基乙二胺 (8.2mL, 75.1mmol) 中并且在室温搅拌过夜。15小时之后的TLC显示原材料残留。将混合物在50℃加热并且在另外4小时之后, 反应完成。将混合物浓缩至干燥以移除过量的二甲基乙二胺。将粗产物在水中研磨并过滤以获得490mg的棕色固体, 将其通过快速色谱在硅胶 (丙酮→丙酮:EtOH 9:1) 中提纯。获得纯化合物22b (JHG-1117-5-CF1), 为浅黄色固体 (240mg; LC-MS: 100%; 产率: 34%)。

[0282]

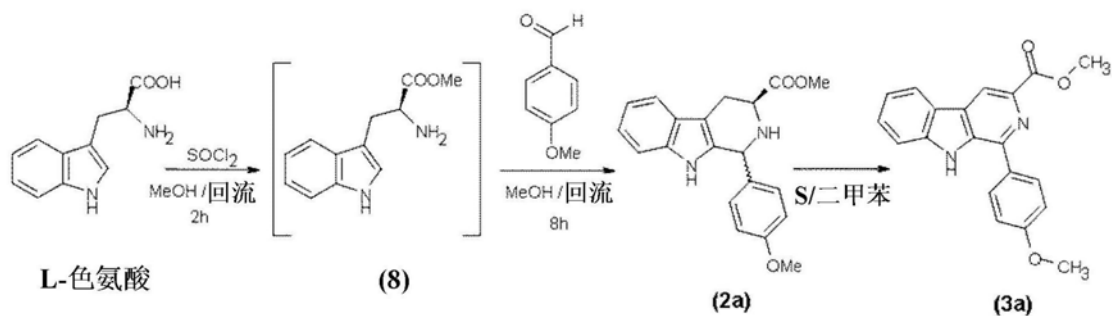
(22b) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

[0283] 将化合物22b (240mg; 0.618mmol) 用1.25M的HCl (g) 在EtOH (24.7ml; 30.9mmol) 中的溶液处理。将所形成的橙色溶液在室温搅拌15小时。将溶剂移除并将所得到的微红色油用iPrOH研磨2小时。将所获得的固体过滤并用MTBE洗涤以给出纯化合物23b (JHG-1117-26) (170mg; LC-MS: 100%; 产率: 65%)。交付120mg (两批)。

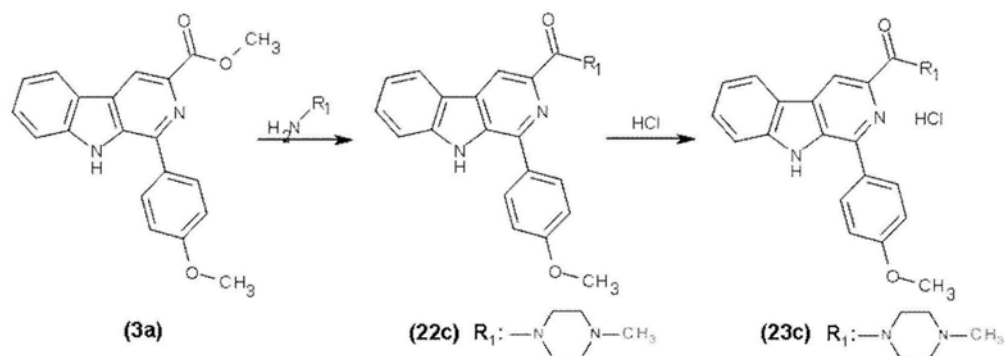
[0284]

(23b) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

[0285] 实施例18: 化合物23c (JHG-1117-28) 的合成方法:



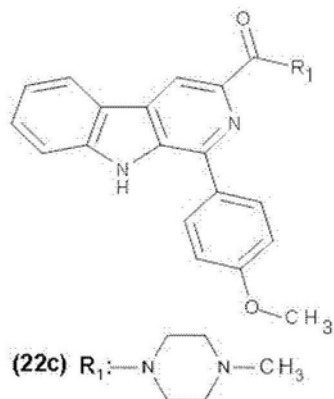
[0286]



[0287] 向化合物3a (参见实施例16) (400mg, 1.20mmol) 在EtOH (4ml) 中的悬浮液在室温加

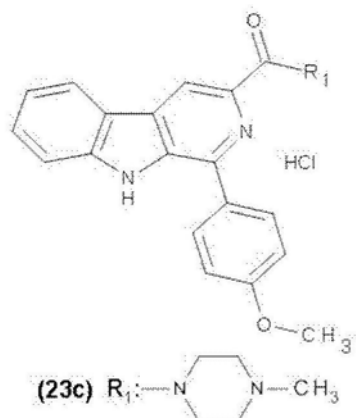
入N-甲基哌嗪 (5.4ml; 48.7mmol)。将原材料溶解并加热黄色溶液至回流。在137h之后, LC-MS显示无SM (27%的化合物22c)。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的黑色油沉淀在水 (10ml) 中并将所获得的明亮棕色固体过滤, 用水洗涤并干燥。将该固体 (330mg; 49%的22c, 通过LC-MS测得) 通过快速色谱在硅胶 (丙酮→丙酮:EtOH10:1) 中提纯, 以获得纯化化合物22c (JHG-1117-10-CF1) (147mg; LC-MS: 96%; 产率: 30%)。

[0288]

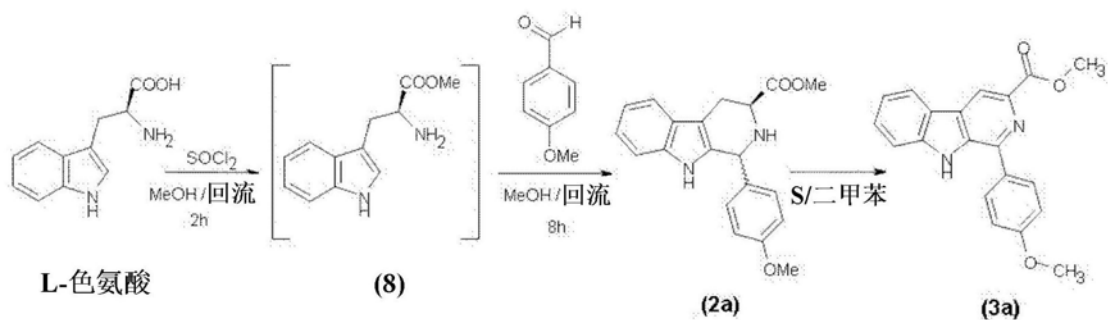


[0289] 将化合物22c (136mg; 0.340mmol) 用HCl (g) 在EtOH中的1.25M溶液 (13.6ml; 17.0mmol) 处理并搅拌过夜。将所沉淀的浅黄色固体过滤并用冷EtOH洗涤以获得纯化化合物23c (JHG-1117-28) (148mg; LC-MS: 97%; 产率: 99%)。交付132mg (两批)。

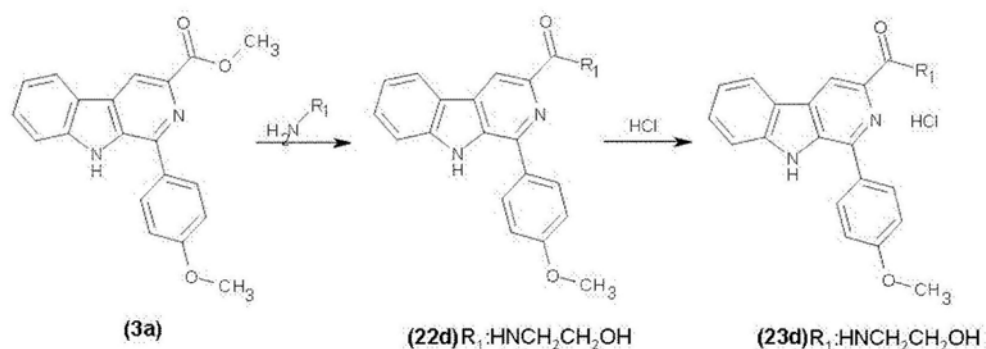
[0290]



[0291] 实施例19: 化合物23d (JHG-1117-30S) 的合成方法:

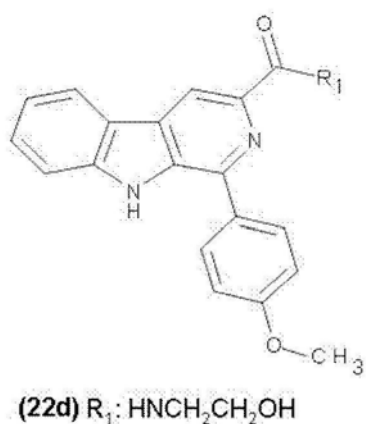


[0292]



[0293] 将化合物3a (参见实施例16) (0.50g, 1.50mmol) 和2-氨基乙醇 (2.7ml, 45mmol) 的混合物加热至100℃并搅拌5小时。TLC显示无原材料。将混合物冷却至室温并加入水 (20ml)。在10分钟之后, 将所沉淀的白色固体过滤并在真空中干燥以获得化合物22d (JHG-1117-30S) (500mg; LC-MS: 99%; 产率: 92%)。

[0294]

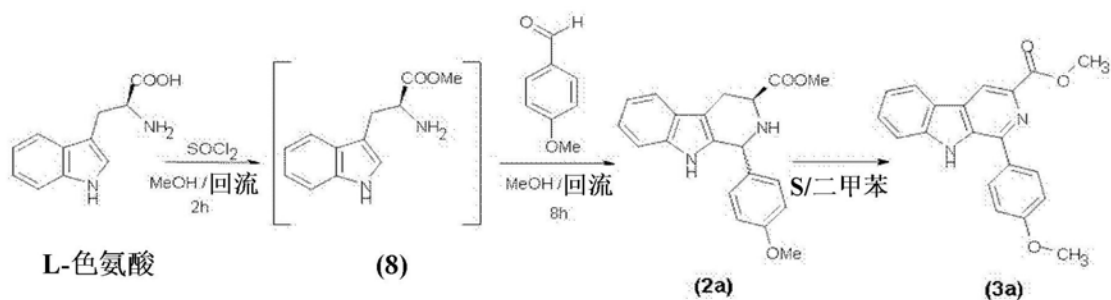


[0295] 将化合物22d (370mg; 1.02mmol) 在HCl (g) 在EtOH中的1.25M溶液 (24.6ml; 30.72mmol) 中的悬浮液搅拌5小时。在该段时间之后, 原材料通过TLC证实消失。将化合物23d (JHG-1117-41) 的沉淀固体过滤并在真空中干燥过夜 (330mg; LC-MS: 100%; 产率: 81%)。交付126mg (两批)。

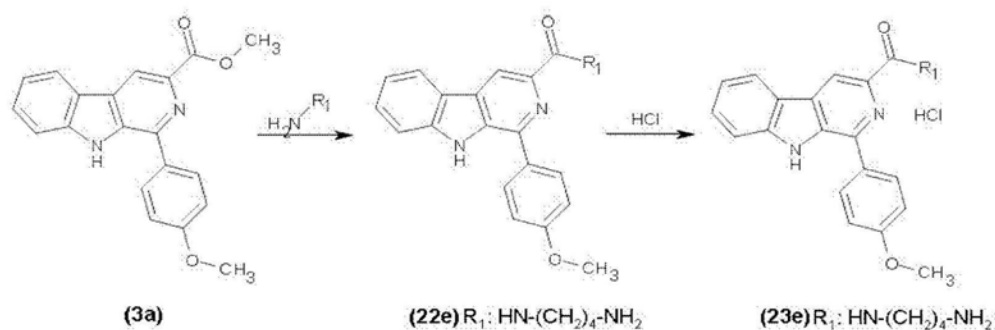
[0296]

(23d) R_1 : $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

[0297] 实施例20:化合物23e (JHG-1117-8)的合成方法:

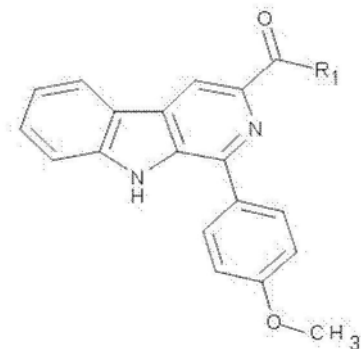


[0298]

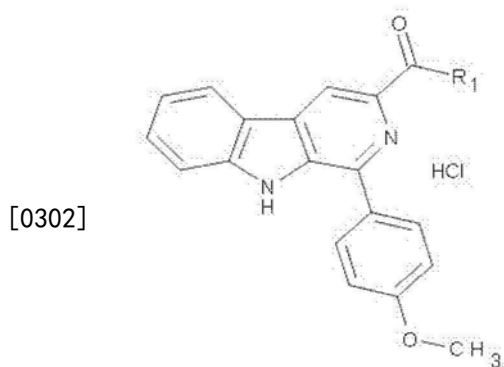


[0299] 向化合物3a (参见实施例16) (0.50g, 1.50mmol) 在DCM (5ml) 中的溶液加入1,4-二氨基丁烷 (2.65g, 30mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。22小时之后的TLC显示无原材料残留。加入水 (15ml) 并使相分离。将有机层用水 (8x 30ml) 和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将所获得的黄色油 (700mg) 通过柱色谱在硅胶 ((丙酮→丙酮:EtOH 9:1) 中提纯并且之后, 用MTBE处理并浓缩至干燥 (将该处理重复两次), 给出化合物22e (JHG-1117-8), 为淡绿色固体 (420mg; LC-MS: 97%; 产率: 72%)。

[0300]

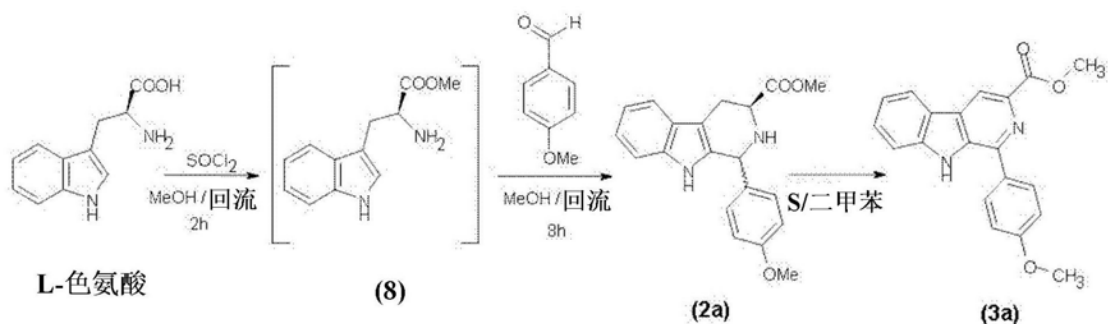
(22e) R_1 : $\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$

[0301] 将化合物22e (390mg; 1.00mmol) 溶解在HCl (g) 在EtOH (35ml; 43.7mmol) 中的1.25M 溶液中。将混合物在室温搅拌15小时。将溶剂移除并将所得到的微红色油用iPrOH研磨2小时, 过滤并用混合物iPrOH-MTBE1:1洗涤以获得淡棕色固体 (LC-MS: 87%的23e)。将该固体悬浮在热iPrOH (15ml) 中并搅拌3小时。将温热悬浮液过滤并干燥以获得纯化合物23e (JHG-1117-27-S2), 为浅褐色固体 (160mg; LC-MS: 97%; 产率: 38%)。交付124mg的化合物23e (两批)。

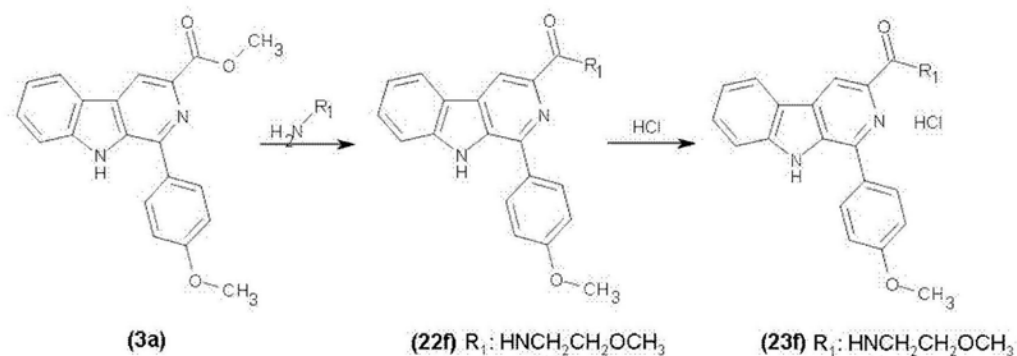


(23e) R_1 : $\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$

[0303] 实施例21. 化合物23f (IFC-1201-09) 的合成方法:

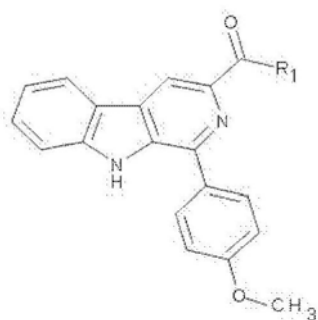


[0304]



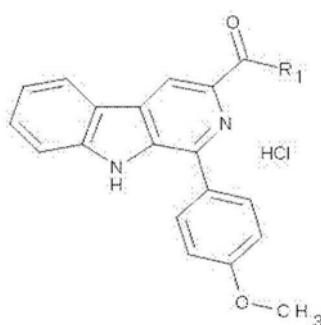
[0305] 将化合物3a (通过实施例16中公开的方法获得) (1.0gg, 3.0mmol) 溶解在2-甲氧基乙胺 (6, 7ml, 78mmol) 中并将混合物在室温搅拌3天。在该段时间之后, 形成白色固体。将该固体过滤并用水洗涤并在烘箱中在45℃干燥。获得616mg的化合物22f (IFC-1201-09游离碱) (LC-MS: 98%; 产率: 55%)。熔点: 200-201℃。

[0306]

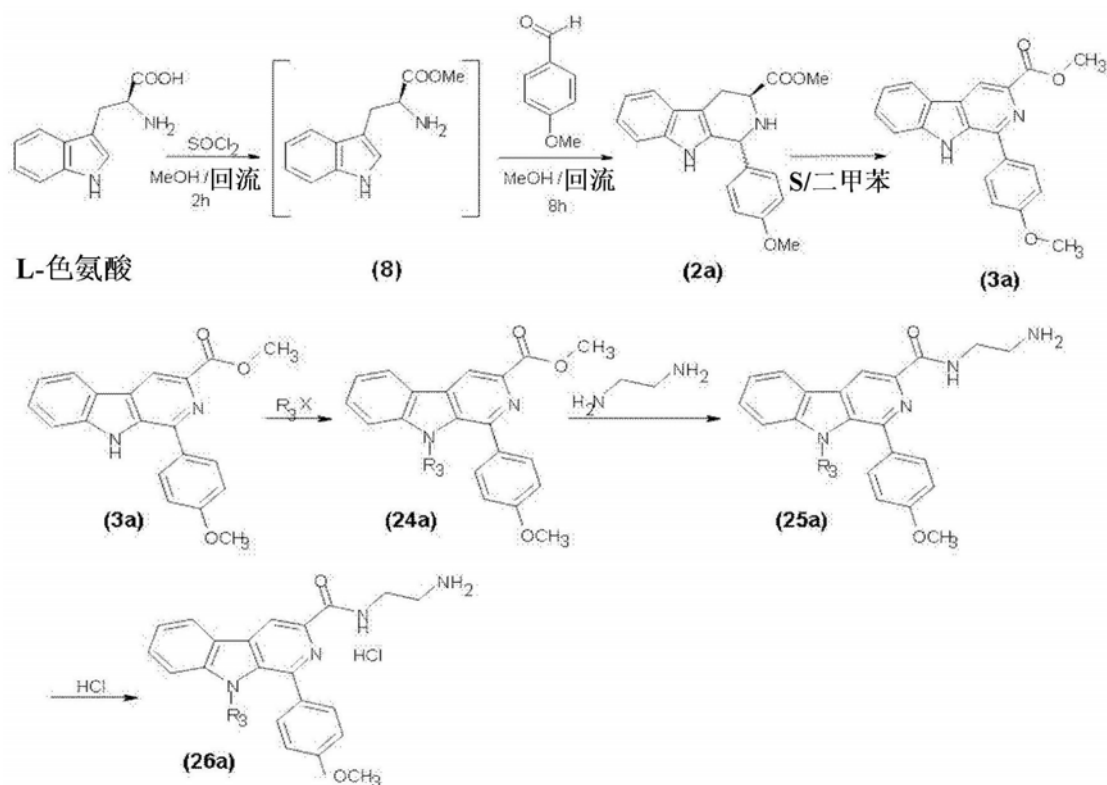
(22f) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

[0307] 将化合物22f (362mg; 0.93mmol) 溶解在乙醇 (9mL) 中并加入HCl (g) 在EtOH (3.5ml) 中的1.25M溶液。将混合物在室温搅拌4小时。形成黄色固体, 过滤并用EtOH洗涤以获得300.7mg的黄色固体 (产率: 75%, LC-MS: 87% 23f)。交付 (IFC-1201-09) (两批)。熔点: 109-110°C

[0308]

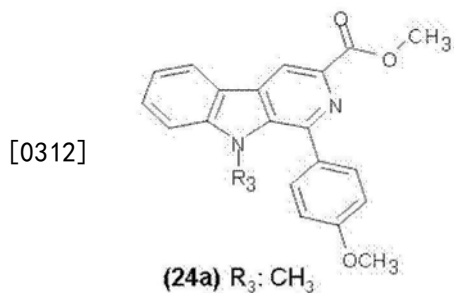
(23f) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

[0309] 实施例22: 化合物26a (JHG-1117-29) 的合成方法:



[0310]

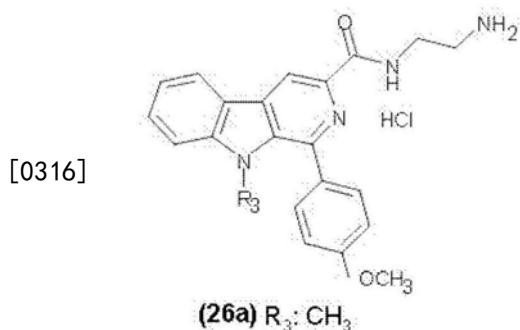
[0311] 向化合物3a (参见实施例15) (300mg, 0.9mmol) 在无水DMF (5ml) 中的溶液在N₂下在室温加入NaH在矿物油 (55mg, 1.35mmol) 中的60%分散液 (混合物变为红色溶液)。将混合物搅拌10分钟并逐滴加入MeI (0.17ml; 2.7mmol)。将反应混合物在该温度搅拌过夜。LC-MS显示无原材料。加入水 (25ml) 和AcOEt (25ml) 并使相分离。将有机层用H₂O (2x) 和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将所得到的黄色油 (370mg) 通过快速色谱在硅胶 (己烷-AcOEt 2:1→1:1) 中提纯以给出化合物24a (JHG-1117-14-CF1), 为浅黄色固体 (260mg; LC-MS: 100%; 产率: 84%)。



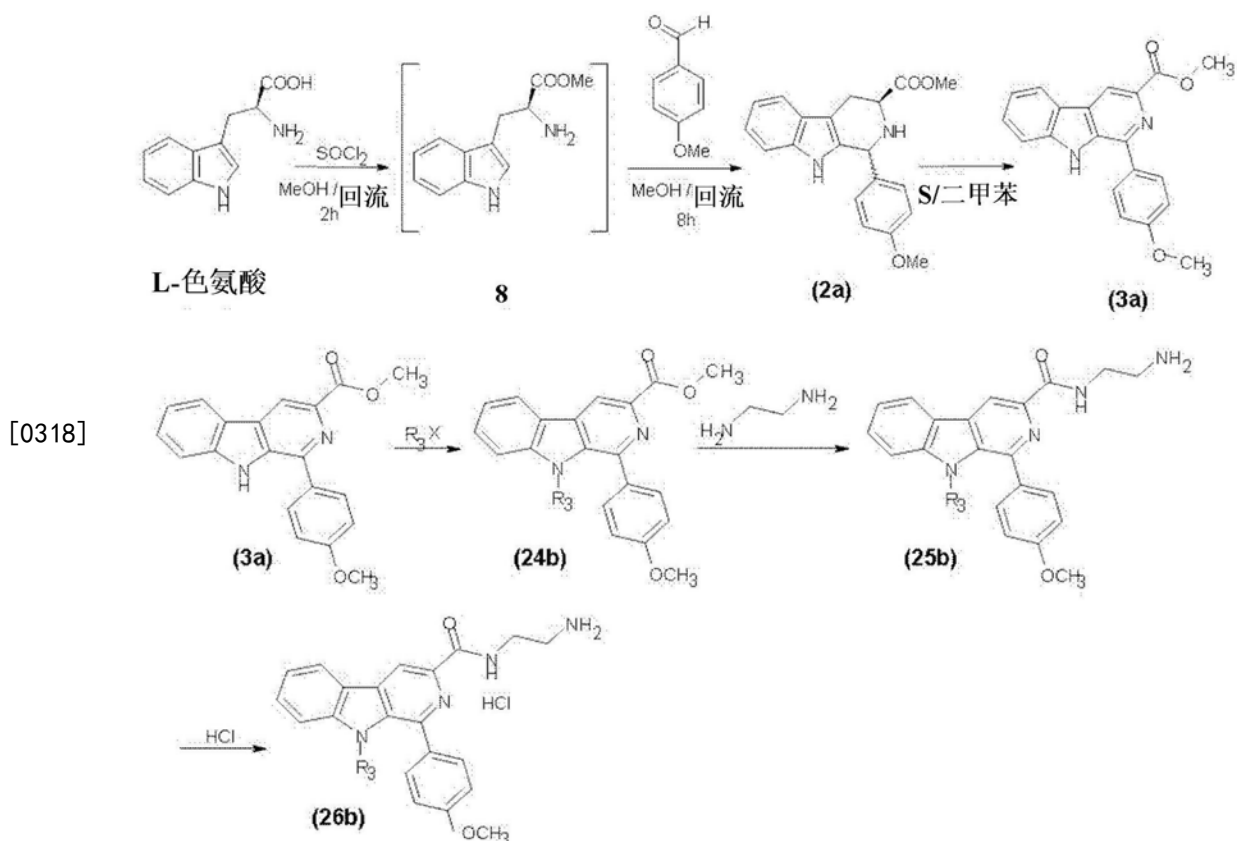
[0313] 向化合物24a (0.50g, 1.50mmol) 在DCM (3ml) 中的溶液加入乙二胺 (2ml; 30mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。15小时之后的TLC显示无原材料残留。加入水 (10ml) 并将DCM蒸发。将所沉淀的乳状固体过滤并用水洗涤数次 (3x 10ml) 以便除去过量的乙二胺。获得纯化化合物25a (JHG-1117-19-S), 为浅褐色固体 (270mg; LC-MS: 98%; 产率: 96%)。



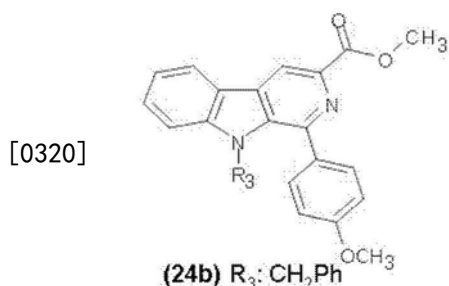
[0315] 将化合物25a (260mg; 0.694mmol) 在室温用HCl (g) 在EtOH (18ml; 22.5mmol) 中的1.25M溶液处理并且初始溶液在搅拌5分钟之后变为悬浮液。在该温度15小时之后, 将混合物过滤, 用更多冷EtOH洗涤并在真空中干燥过夜 (285mg; LC-MS: 98%; 产率: 定量)。交付132mg的化合物26a (JHG-1117-29) (两批)。



[0317] 实施例23: 化合物26b (JHG-1117-43) 的合成方法:



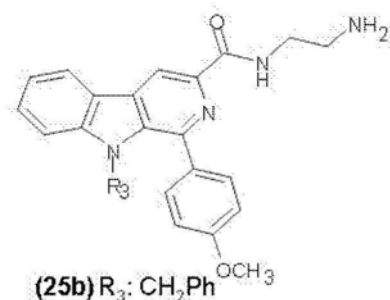
[0319] 向化合物3a(参见实施例16)(500mg, 1.5mmol)在无水DMF(10ml)中的溶液在N₂下在室温加入矿物油(90mg, 2.25mmol)中的NaH 60%分散液(混合物变为红色溶液)。将混合物搅拌10分钟并逐滴加入苄溴(0.72ml; 6.02mmol)。将反应混合物在该温度搅拌4.5小时。TLC显示无原材料。加入水(50ml)和AcOEt(20ml)并使相分离。将有机层用H₂O(3x)、饱和NH₄Cl溶液和盐水洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并浓缩至干燥。所得到的固体(1.5g)用丙酮研磨以获得白色固体(210mg; LC-MS: 99%; JHG-1117-31-S)。将滤液浓缩(900mg)并通过快速色谱在硅胶(己烷-AcOEt 4:1→3:1)中提纯以给出另外的白色固体(280mg; LC-MS: 100%; JHG-1117-31-CF1)。将两种固体合并以获得化合物24b(JHG-1117-31) 490mg(产率: 77%)。



[0321] CH₂Ph: 苄基

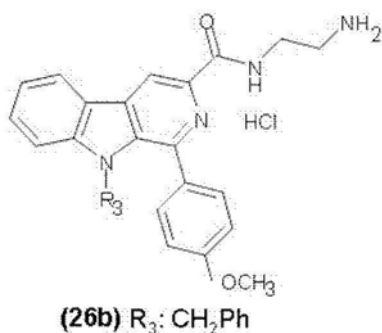
[0322] 向化合物24b(450mg, 1.066mmol)在DCM(7ml)中的溶液加入乙二胺(2ml; 30mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。15小时之后的TLC显示无原材料残留。加入水(15ml)并将DCM蒸发。将悬浮在水中的橙色固体研磨直至形成固体。过滤、用水洗涤并干燥该固体给出纯化化合物25b(JHG-1117-37-S2)(404mg; LC-MS: 99%; 产率: 84%)。

[0323]



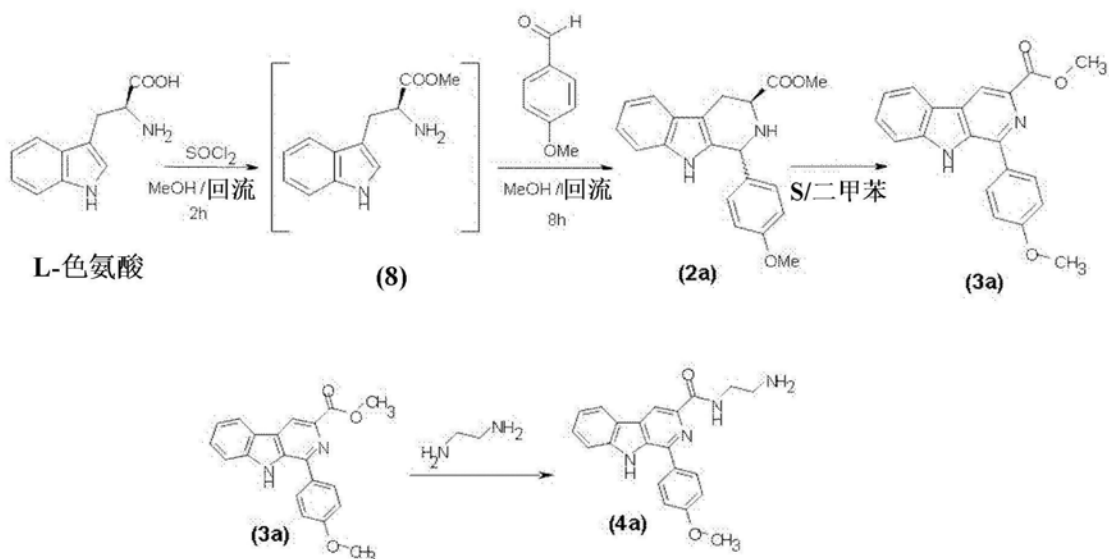
[0324] 将化合物25b (400mg; 0.889mmol) 在室温用HCl (g) 在EtOH (21.3ml; 26.67mmol) 中的1.25M溶液处理并且初始溶液在搅拌5分钟之后变为悬浮液。在该温度2小时之后, 将混合物过滤, 用更冷的EtOH洗涤并在真空中干燥过夜 (230mg; LC-MS: 100%; 产率: 53%)。交付127mg (JHG-1117-43) (两批)。

[0325]



[0326] 实施例24: 化合物4a (IFC-1102-48S) 的备选合成方法:

[0327]



[0328] 为获得化合物8, 将L-色氨酸 (50g, 0.24mol) 悬浮在甲醇 (100mL) 中。将该悬浮液在0℃冷却并逐滴加入 SOCl_2 (21.5mL, 0.29mol)。之后, 将反应混合物加热至回流2小时。在该段时间中, 将原材料完全溶解并且溶液变暗。在2小时之后, 将等份试样浓缩至干燥并通过HPLC-MS和 $^1\text{H-NMR}$ 分析, 检查获得化合物6a并且原材料消失。

[0329] 为获得化合物2a, 首先将茴香醛 (32.5mL, 0.28mol) 加入至预先制备的溶液, 并且将该混合物回流8小时。在该段时间之后, 通过HPLC-MS检查反应。原材料消失。将反应混合物浓缩至干燥。将残留物溶解在 H_2O (500mL) 中并用 NaHCO_3 饱和溶液 ($\approx 320\text{mL}$) 中和。将该溶

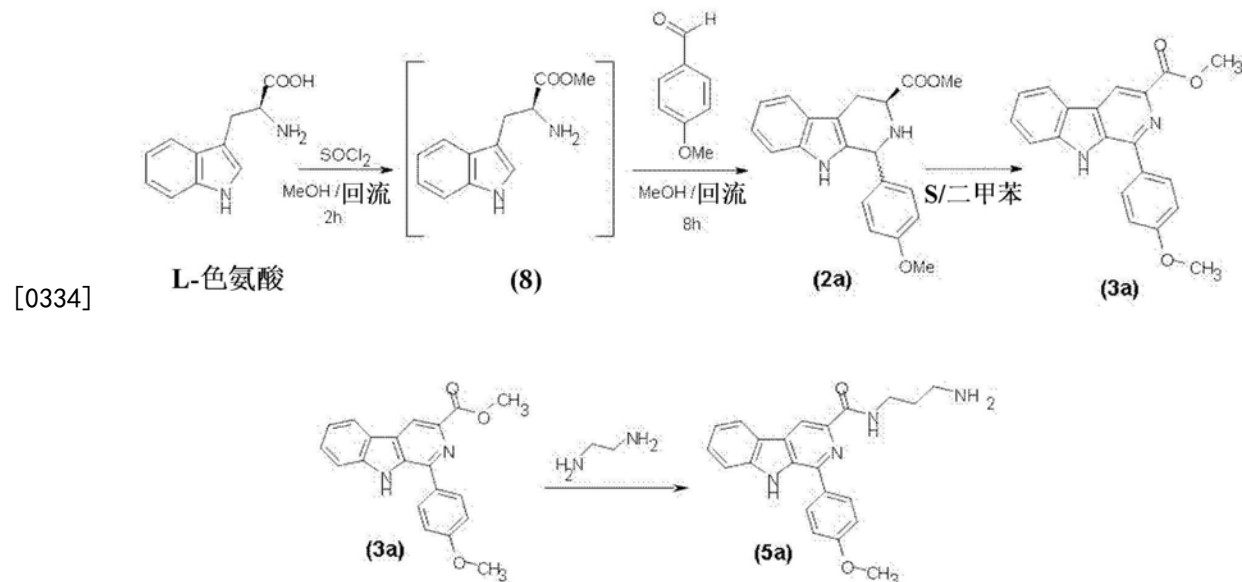
液用乙酸乙酯 (3x 1L) 萃取。将有机层用H₂O (2x 1L) 和NaCl饱和溶液 (2x 500mL) 洗涤。将有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩至干燥以获得82.9g的粗产物 (HPLC-MS (纯度): 76% 两种非对映异构体的混合物)。将该粗产物通过快速色谱在SiO₂中提纯 (洗脱剂: 己烷/EtOAc 3: 1→EtOAc)。在这种情况下 (不是必须的), 我们分离两种非对映异构体以分析它们。之后, 将这些合并以制备化合物3a。获得54.88g (产率: 67%) 的非对映异构体的混合物, 具有高于90%的纯度。

[0330] 为获得化合物3a, 将预先获得的化合物2 (50, 0g, 0, 148mol) 悬浮在二甲苯 (1800mL) 的混合物中, 并加入S (23, 68g, 0, 74mol)。将混合物回流22小时。在该段时间之后, 将反应在4℃冷却并保持搅拌过夜。获得浅棕色固体。将该固体用石油醚洗涤并通过HPLC-MS和¹H-NMR检查。获得39.11g (产率: 79%) 的化合物3a。

[0331] 最终, 为获得化合物4a, 将预先获得的化合物3a (5, 6g, 0, 017mol) 悬浮在乙二胺 (51mL, 0, 73mol) 中并将该溶液在室温搅拌过夜。通过TLC检查反应。将反应混合物浓缩至干燥以移除过量的乙二胺。获得7.4g的化合物4a。将该化合物在甲醇 (90mL) 中重结晶并保持冷过夜。将所获得的固体过滤。最终, 通过本文公开的方法以98.6%的纯度获得4.8g (产率: 78%) 的化合物4a (IFC-1102-48S)。

[0332] 为获得化合物4a盐酸盐 (4a HCl), 将化合物4a (0.1g, 0.27mmol) 在室温用HCl (g) 在EtOH (0.43mL, 0.54mmol) 中的1.25M溶液处理并且初始溶液在搅拌5小时之后变为悬浮液。形成白色固体 (57mg的化合物4a HCl)。将其过滤并用冷EtOH洗涤。为确认所获得的化合物4a HCl是单盐酸盐还是二盐酸盐, 需要进行元素分析例如: HPCL, LC-MS等。所获得化合物在水中可溶。通过NMR证实结构。

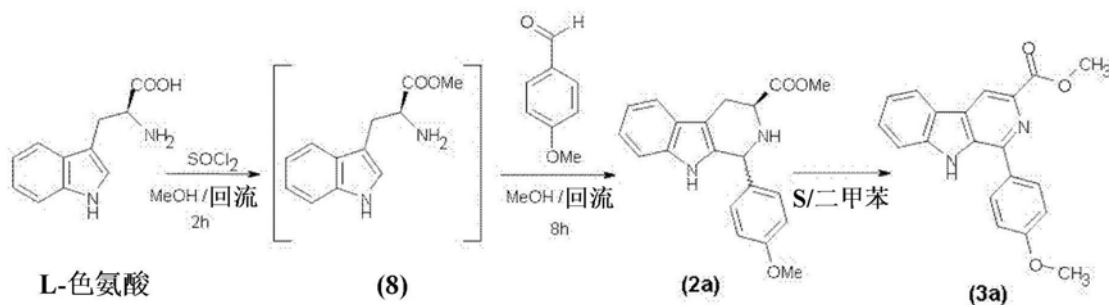
[0333] 实施例25: 化合物5a (IFC-1102-57S) 的备选合成方法:



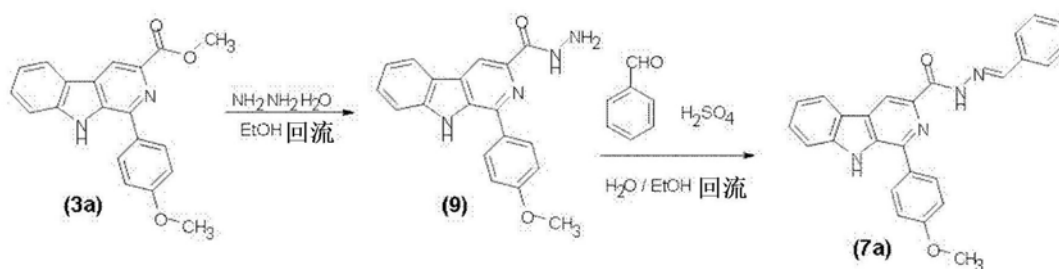
[0335] 将化合物3a (6.0g; 18mmol) (通过实施例24中公开的方法获得) 溶解在1,3-二胺丙烷 (60mL; 40当量) 中并在室温搅拌过夜。在16小时之后, HPLC-MS显示完全转化。将过量的二胺在旋转蒸发器中移除。获得棕色固体。将该固体用丙酮研磨2小时并且之后过滤, 获得白色固体, 对应于化合物5a (HPLC-MS (纯度): 98%)。该固体的¹H-NMR显示二胺的残留, 所以需要将其用更多水洗涤。将固体过滤并在真空烘箱中在40℃干燥。将固体再次用丙酮洗涤, 过

滤并干燥。获得5.42g (产率:80%)的化合物5a,为白色固体 (纯度HPLC-MS:99%)。

[0336] 实施例26:化合物7a (PGP-11048SR1)的备选合成方法:



[0337]



[0338] 将化合物3a (13g;39.15mmol) (通过实施例24中公开的方法获得) 悬浮在乙醇 (500mL) 中并在室温加入胍单水合物 (20mL;626.4mmol)。将反应混合物回流29小时。在该段时间之后,将反应冷却并将粗产物过滤。将所获得的固体用EtOH (70mL) 洗涤并干燥以获得12.2g (产率:94%)的化合物9 (纯度HPLC-MS:93%),为白色固体。

[0339] 方法A:

[0340] 将化合物9 (12g;36.14mmol) 在室温悬浮在H₂O (360mL) 和H₂SO₄ (0.6mL;0.011mmol) 中。将反应混合物回流30分钟 (T^a_{ext}:100℃。未观察到完全溶液化)。之后,在40分钟的过程中缓慢加入苯甲醛 (5.5mL;54.21mmol) 在EtOH (360mL) 中的溶液。将反应回流20小时。将粗产物冷却至0℃并用NaHCO₃ (10%) pH~7) 中和。将粗产物过滤并干燥。将所获得的固体在MeOH (15.9g在1.85L的MeOH中) 中重结晶获得10.5g的化合物7a (纯度HPLC-MS:99%;产率:69%),为白色固体。

[0341] 方法B:

[0342] 将化合物9 (400mg;1.2mmol) 悬浮在EtOH (12mL) 中并加热至回流。缓慢加入EtOH (12mL) 中的苯甲醛 (0.18mL;1.8mmol) (当加入完成时,溶液化完全)。将反应回流18小时。将粗产物浓缩,获得固体 (700mg)。将该固体在MeOH (700mg,在70mL的MeOH中) 中重结晶,获得418mg的化合物7a (纯度HPLC-MS:99%;产率:83%),为白色固体。

[0343] 实施例27:实验动物中的临床前研究。3- (碳酰胍基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰胍衍生物 (化合物7a或ANIS-BZ) 在血糖正常的大鼠中进行的口服葡萄糖耐受性测试中的效果。

[0344] 采用由Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium提供的雄性Wistar大鼠。直至实验进行之前,使动物自由获得食物和水。将室温保持在22±2℃并且光/暗循环为12小时。

[0345] 全部过程已提交动物实验伦理学委员会 (the Animal Experimentation Ethics

Committee)。

[0346] 葡萄糖耐受性测试是用于糖尿病或葡萄糖不耐受性的诊断的基准方法 (5)。

[0347] 对不同的大鼠组用3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)以剂量:0.5、1或5mg/kg或载体(对照)口服治疗,每天一次,持续3天。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍(用于降低葡萄糖血清水平的基准药品),口服,每天一次,持续3天。口服葡萄糖耐受性测试通过给药葡萄糖溶液(2g/kg体重)进行。在零时间(口服给药之前)和在葡萄糖过量之后的60分钟测定血糖。

[0348] 图1A显示在第一天,用3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)以5mg/kg剂量口服治疗当与对照组比较时降低接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达60倍。

[0349] 图1B显示在3天之后,用3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)以5mg/kg剂量口服治疗,当与对照组比较时减少接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平减少但剂量高达60倍。

[0350] 图2显示在用3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-碳酰肼(化合物7a或ANIS-BZ)口服治疗3天之后,仅1和5mg/kg剂量当与对照组比较时统计学显著地减少接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达60倍。

[0351] 实施例28:实验动物中的临床前研究。N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)在血糖正常的大鼠中进行的口服葡萄糖耐受性测试中的效果。

[0352] 对不同的大鼠组用N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)以剂量:0.5、1或5mg/kg或载体口服治疗,每天一次持续3天。类似地,类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量口服接受二甲双胍3天每天一次。口服葡萄糖耐受性测试在给药葡萄糖溶液(2g/kg体重)下完成。在零时间(口服给药之前)和在葡萄糖过量之后的60分钟测定血糖。

[0353] 图3A显示在第一天,用N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)以5mg/kg剂量口服治疗,当与对照组比较时减少接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达60倍。

[0354] 图3B显示在3天之后,用N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)以5mg/kg剂量的口服治疗,当与对照组比较时减少接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达60倍。

[0355] 图4显示在用N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咔啉-3-甲酰胺(化合物4a或ANIS-NH2)口服治疗3天之后,仅1和5mg/kg剂量当与对照组比较时统计学显著地减少接受口服葡萄糖过量的动物的血糖水平。类似地,用二甲双胍口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达60倍。

[0356] 实施例29:实验动物中的临床前研究。化合物4a(IFC-1102-48S)、5a(IFC-1102-57S)和7a(PGP-11048SR1)对在SHR高血压大鼠中进行的血液收缩压测试的效果。

[0357] 雄性自发高血压大鼠(SHR)由Charles River Laboratories(USA)提供。直至进行

实验之前,使动物自由获得食物和水。将室温保持在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0358] 对不同的大鼠组每天一次用第一个4天过程中5mg/kg化合物4a或5a或6a,下一个4天的过程中10mg/kg并且直至治疗期间结束15mg/kg或载体(对照)在相同的天数内口服治疗。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍(MET)(用于降低葡萄糖血清水平的基准药品),口服,从第1天至治疗结束。药品给药之后12小时通过胆固醇氧化酶/过氧化酶方法(BioSystems S.A,Barcelona,Spain)测量三次血浆胆固醇水平。血液样品通过股静脉穿刺获得。选择该方法是因为其非侵入特性,使得能够在整个治疗过程中用相同的大鼠进行每天测量。

[0359] 本发明中公开的化合物4a、5a并且较低程度地化合物7a在不同的时间和治疗剂量对血液收缩压显示SHR大鼠抑制效果。该效果在5-15mg/kg大于二甲双胍在300mg/kg的效果。用化合物4a ($p<0.001$)、5a ($p<0.001$) 和7a ($p<0.05$) 治疗的大鼠与载体-对照组比较统计学显著地将血液收缩压降低5-7%。

[0360] 实施例30:实验动物中的临床前研究。化合物4a (IFC-1102-48S)、5a (IFC-1102-57S) 和7a (PGP-11048SR1) 对在SHR高血压大鼠中进行的血浆胆固醇水平测试的效果。

[0361] 雄性SHR由Charles River Laboratories (USA) 提供。直至进行实验,使动物自由获得食物和水。将室温保持在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0362] 对不同的大鼠组每天一次用在第一个4天的过程中5mg/kg的化合物4a或5a或6a,下一个4天10mg/kg并且直至治疗期间结束15mg/kg或用载体(对照)在相同的天数内口服治疗。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍(MET)(用于降低葡萄糖血清水平的基准药品),口服,从第1天至治疗结束。在药品给药之后4小时对温暖的,受约束的,有意识的大鼠通过尾套囊法用计算机化示波系统记录器(Nyprem system645,Cibertec)测量血压三次。选择该方法是因为其非侵入特性,使得能够在整个治疗过程中用相同的大鼠进行每天测量。

[0363] 本发明中公开的化合物4a、5a和7a显示,在SHR大鼠中,在治疗(15mg/Kg)的25天的血浆胆固醇水平抑制与二甲双胍(300mg/Kg)类似(图5),虽然后者在高的多的浓度产生效果(20倍更高)。该结果指示所述化合物是成为治疗高胆固醇血症或代谢综合征的药物的候选者。对血浆胆固醇水平的效果对于化合物5a和7a更显著(图5)。

[0364] 实施例31:实验动物中的临床前研究。化合物4a (IFC-1102-48S) 对在SHR高血压大鼠中进行的血浆甘油三酯水平测试的效果。

[0365] 雄SHR由Charles River Laboratories (USA) 提供。直至进行实验,使动物自由获得食物和水。将室温保持在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0366] 对不同的大鼠组每天一次用第一个4天过程中5mg/kg的化合物4a,下一个4天的过程中10mg/kg并且直至治疗期间结束15mg/kg或载体(对照)在相同的天数内口服治疗。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍(MET)(用于降低葡萄糖血清水平的基准药品),口服,从第1天至治疗结束。药品给药之后12小时通过甘油磷酸酯氧化酶/过氧化酶方法(BioSystems S.A,Barcelona,Spain)测量三次血浆甘油三酯水平。血液样品通过股静脉

穿刺获得。选择该方法是因为其非侵入特性,使得能够在整个治疗过程中用相同的大鼠进行每天测量。

[0367] 如图6中所示,本发明中公开的化合物4a显示,在SHR大鼠中统计学显著的 ($p < 0.05$),在治疗25天的血浆甘油三酯水平的抑制 (5-15mg/Kg)。

[0368] 实施例32:实验动物中的临床前研究。化合物5a (IFC-1102-57S) 对SHR高血压大鼠的体重的效果。

[0369] 雄性SHR由Charles River Laboratories (USA) 提供。直至进行实验,使动物自由获得食物和水。将室温保持在 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0370] 对不同的大鼠组每天一次用第一个4天过程中5mg/kg的化合物5a,下一个4天的过程中10mg/kg并且直至治疗期间结束15mg/kg或载体(对照)在相同的天数内口服治疗。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍(MET) (用于降低葡萄糖血清水平的基准药品),口服,从第1天至治疗结束。将大鼠在CHYO MK2000B精密重量室内称重。

[0371] 化合物5a与对照未治疗的大鼠 ($p < 0.05$) 比较在降低SHR体重上显示统计学显著的效果。

[0372] 实施例33:实验动物中的临床前研究。化合物4a (IFC-1102-48S) 对在SHR高血压大鼠中进行的血液葡萄糖水平测试的效果。

[0373] 雄性SHR由Charles River Laboratories (USA) 提供。直至进行实验,使动物自由获得食物和水。在葡萄糖测定之前12h移除食品。将室温保持在 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0374] 对不同的大鼠组每天一次用第一个4天过程中5mg/kg的化合物4a,下一个4天的过程中10mg/kg并且直至治疗期间结束15mg/kg或载体(对照)在相同的天数内口服治疗。类似地,另一个大鼠组以300mg/kg剂量接受二甲双胍,口服,从第1天至治疗结束。借助于GLUCOCARD™ G测量计,GT-1810在药品给药之后12小时测量血液葡萄糖水平三次。将结果与二甲双胍在与该化合物相同剂量下的效果比较。血液样品通过股静脉穿刺获得。选择该方法是因为其非侵入特性,使得能够在整个治疗过程中用相同的大鼠进行每天测量。

[0375] 化合物4a在4-15天的治疗期间之后5至15mg/kg的剂量的范围内与载体-对照组比较显示5-7%的统计学显著的 ($p < 0.01$) 血液葡萄糖降低。二甲双胍(23天内300mg/kg)对血液葡萄糖水平具有稍微更大的效果,尽管剂量比测试化合物的剂量大得多。虽然SHR不是研究血糖的最佳模型,所获得的结果在其他糖尿病的动物模型中预先获得的那些类似,并且暗示本文公开的测试化合物对调节血糖水平具有正效果。

[0376] 实施例34:化合物4a (IFC-1102-48S)、5a (IFC-1102-57S) 和7a (PGP-11048SR1) 在黑腹果蝇 (Drosophila melanogaster) (Oregon-R株) 模型中的毒理学研究。

[0377] 该研究的目的是测试和比较化合物5a、6a和7a对黑腹果蝇 (Drosophila melanogaster) (Oregon-R) 中幼虫至成虫发育能力和发育时间的潜在毒性效果。这些研究具有相关的预测作用,目标是预测在用动物,优选哺乳动物的临床前研究中可能发生的不利毒理学效果。此外,所提供的数据是高度定量的。

[0378] 研究程序由欧盟的动物福利指南和巴利阿里群岛大学动物研究学术委员会

(Institutional Committee for Animal Research of the University of the Balearic Islands) (西班牙) 检查并核准。

[0379] 黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) (Oregon-R) 由巴利阿里群岛大学 (the University of the Balearic Islands) (西班牙) 获得。在治疗过程中使幼虫可以随意获取食物。对幼虫用补充有合适剂量的所测试的化合物的标准食品喂养。每个化合物以1、10、100、1000和2000 $\mu\text{g/ml}$ 溶解在标准食品中测试。

[0380] 将黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) (Oregon-R株) 通过串联传输保持在含有30ml的酵母介质 (水、琼脂、盐、糖和无活性酵母) 的150ml瓶中, 在表面上补充有杀真菌剂 (甲基-4-羟基苯甲酸酯)、抗菌剂 (丙酸) 和活性酵母粉, 在25 $^{\circ}\text{C}$ 和65%湿度, 日-夜循环。将蝇成虫从串联传输系统转移至具有新鲜食品的瓶中24h。将5天龄的成虫放在含有琼脂、水、乙酸和乙醇的混合物的卵收集器件 (层) 上, 在其上具有一滴活性酵母。每2小时, 更换层玻璃, 以这种方式, 一个玻璃的卵具有相似的年龄, 其中具有最大2h的区别。将多层玻璃在培养皿中保持在25 $^{\circ}\text{C}$ 至少22h直至幼虫孵化。在立体显微镜下用柳叶刀拾取五十只幼虫并接种至具有5ml食品的10x2em小瓶中。小瓶以1、10和100 $\mu\text{g/ml}$ 补充有4a、5a和7a。作为正对照, 我们以350 $\mu\text{g/ml}$ 使用乙酸铜 (有毒)。

[0381] 每天数出由每个小瓶出现的成虫蝇的数目直至培养物耗尽。所研究的参数是幼虫至成虫发育能力 (V) 和发育时间。

[0382] 发育能力表达为 $V = NA/NL$, 其中NL是幼虫的输入数 (在我们的情况下是25) 并且NA是由这些NL幼虫出现的成虫的输出数。以天计通过式 $DT = \sum Nidi / \sum Ni$ 测量发育时间, 其中Ni是在将幼虫放置在介质中之后的日子出现的蝇的数目。

[0383] 数据表示为由包括三个所给出的蝇的数目的小瓶的3次独立实验的平均值 \pm SEM值。

[0384] 对照幼虫的V和DT分别为大约85%和12天。结果显示幼虫至成虫发育能力和发育时间不受在测试浓度下的4a、5a和7a化合物影响 (表6、7和8)。这些结果显示这些4a、5a和7a化合物以所测试的剂量的潜在安全性特性, 虽然, 至少对于化合物5a和7a, 安全性特性可能达到高达2000 $\mu\text{g/mL}$ 的剂量。

[0385] 表6. 化合物4a (IFC-1102-48S) 在黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的幼虫至成虫发育能力和发育时间上的效果。

[0386]	化合物 4a ($\mu\text{g/ml}$)	幼虫至成虫发育能力 (%形成的成虫蝇)	幼虫至成虫发育天数
	0	85.46 ± 2.5	11.90 ± 0.2
	1	86.19 ± 2.2	10.96 ± 0.2
	10	79.96 ± 3.9	10.37 ± 0.6
	100	85.91 ± 1.9	10.70 ± 0.1
	乙酸铜(350 $\mu\text{g/ml}$)	0	不适用

[0387] 表7. 化合物5a (IFC-1102-57S) 在黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的幼虫至成虫发育能力和发育时间上的效果。

[0388]	化合物 5a ($\mu\text{g/ml}$)	幼虫至成虫发育能力 (%形成的成虫蝇)	幼虫至成虫发育天数
	0	85.46 ± 2.2	$11.90 \pm 0,2$
	1	86.91 ± 6.2	$12.96 \pm 0,6$
	10	93.48 ± 3.0	$12.12 \pm 0,2$
	100	80.74 ± 4.6	$11.81 \pm 0,5$
	乙酸铜(350 $\mu\text{g/ml}$)	0	不适用

[0389] 表8. 化合物7a (PGP-11048SR1) 在黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的幼虫至成虫发育能力和发育时间上的效果。

[0390]	化合物 7a ($\mu\text{g/ml}$)	幼虫至成虫发育能力 (%形成的成虫蝇)	幼虫至成虫发育天数
	0	85.46 ± 2.5	$11.90 \pm 0,2$
	1	92.23 ± 3.0	$11,03 \pm 0,2$
	10	$92,32 \pm 2.6$	$10,51 \pm 1,6$
	100	99.51 ± 4.9	$11,52 \pm 0,4$
	乙酸铜(350 $\mu\text{g/ml}$)	0	不适用

[0391] 实施例35: 化合物4a (IFC-1102-48S)、5a (IFC-1102-57S) 和7a (PGP-11048SR1) 在小鼠模型中的毒理学研究。

[0392] 使用雌性瑞士小鼠 (Swiss mice) (20-30g) 进行实验, 其居住在12-h光-暗循环下, 具有受控的湿度 (60-80%) 和温度 ($22 \pm 1^\circ\text{C}$)。使食品和水由小鼠自由获得。

[0393] 对雌性小鼠 ($n=6$) 用单一剂量的4a、5a和7a口服 (2000mg/kg) 给药用于急性毒性症状的观察直至14天。在治疗之后, 观察动物第一小时, 之后每小时直至6h, 并且随后每天观察直至14天。观察包括行为和毒性症状的表现, 并且根据经济合作发展组织的指南 (the Guidelines of the Organization for Economic Cooperation and Development) (OECD, 2008) 进行。

[0394] 将所有化合物溶解在无菌盐水中并通过口服管饲法基于重量给药至小鼠, 例如20g接受20 μL 。

[0395] 将数据表达为实验的平均值 \pm S.E.M.。通过单向差异分析 (ANOVA) 确定统计学显著性, 之后或者通过Newman-Keuls测试。 $p < 0.05$ 被认为是统计学显著的。作图并使用 GraphPad Prism version 5.00for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 进行统计学分析。

[0396] 在观察14天之后, 4a、5a或7a化合物在小鼠中的口服 (2000mg/kg) 给药没有产生的死亡或任何行为紊乱。

[0397] 实施例36: 化合物23b或21a在血糖正常的大鼠中进行的口服葡萄糖耐受性测试中的效果。

[0398] 采用由Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium提供的雄性Wistar大鼠(200-300g)。直至进行实验,使动物能够自由获取食物和水。将室温保持在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$,具有受控的湿度(60-80%),并且光/暗循环为12小时。

[0399] 全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0400] 如Al-Awaki等(6)所描述的评价葡萄糖耐受性测试。

[0401] 将大鼠任意分为六组,每组四个动物,其是仅接受盐水的溶液的对照组、化合物23b组(10mg/kg)、化合物21a组(10mg/kg)和二甲双胍300mg/kg组。每天口服进行相应治疗持续五天。

[0402] 在第1、3和5天,在测试之前将不同组的大鼠禁食过夜(至少12h),但是随意地给予水。通过根据Al-Awadi等(6)给药葡萄糖溶液(2g/kg体重)进行口服葡萄糖耐受性测试。在由尾静脉在-30分钟(刚好在口服提取物给药之前)、时间0(在葡萄糖过量之前)和葡萄糖过量之后60分钟收集的血液样品中测定血糖。通过葡萄糖氧化酶法(7)使用商业试剂盒(Accuchek-performa (Roche))根据厂商的指示测量血清葡萄糖浓度。

[0403] 动物接受每天以单一剂量口服10mg/kg的剂量的化合物23b或21a,在第三天存在由化合物23b和21a导致的葡萄糖水平上的显著的减少(图7)。类似地,用二甲双胍的口服治疗导致血糖水平的减少,但剂量高达30倍(图7)。在第五天,仅化合物23b和二甲双胍(但高达30倍的剂量)相对于对照组降低葡萄糖水平。

[0404] 实施例37:化合物21b、21e、23e、23a、23d或26b在血糖正常的大鼠中进行的口服葡萄糖耐受性测试中的效果。

[0405] 采用由Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium提供的雄性Wistar大鼠(200-300g)。直至进行实验,使动物自由获得食物和水。将室温保持在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$,具有受控的湿度(60-80%),并且光/暗循环为12小时。全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0406] 如Al-Awaki等(6)所描述的评价葡萄糖耐受性测试。

[0407] 将化合物21b、23a和23d首先稀释在20 μl 的乙醇中并且之后稀释在980 μl 的盐水中。将化合物21e、23e和26b溶解在无菌盐水中并且通过口服管饲基于重量给药至大鼠,例如200g接受200 μL 。

[0408] 将54只大鼠随机分为五至八个动物的七组,其是仅接受载体的溶液的对照组($n=8$)、化合物21b组($n=5$) (10mg/kg)、化合物21e组($n=5$) (10mg/kg)、化合物23e组($n=5$) (10mg/kg)、化合物23a组($n=5$) (10mg/kg)、化合物23d组($n=5$) (10mg/kg)、化合物26b组($n=5$) (10mg/kg)和二甲双胍($n=6$) 300mg/kg组。每天口服进行相应治疗持续五天。

[0409] 在第1、3和5天,在测试之前将不同组的大鼠禁食过夜(至少12h),但是随意地给予水。通过根据Al-Awadi等(6)给药葡萄糖溶液(2g/kg体重)进行口服葡萄糖耐受性测试。在由尾静脉在-30分钟(刚好在口服提取物给药之前)、时间0(在葡萄糖过量之前)和葡萄糖过量之后60分钟收集的血液样品中测定血糖。通过葡萄糖氧化酶法(7)使用商业试剂盒(Accuchek-performa (Roche))根据厂商的指示测量血清葡萄糖浓度。

[0410] 动物接受每天以单一剂量口服10mg/kg的剂量的化合物21b、21e、23e、23d或26b。在第一天,存在由化合物21e、23e和23a,以及正对照二甲双胍,但剂量高达30倍导致的显著

的葡萄糖水平上的减少。在第三天存在由化合物21e和23e和正对照二甲双胍导致的显著的葡萄糖水平减少。在第五天,化合物21b、21e、23e、23d或26b和二甲双胍(但剂量高达30倍)与对照组比较减少葡萄糖水平(图8)。

[0411] 参考文献

[0412] 1.-Molina P,Fresneda PM,Garcia-Zafra S,Almendros P.Tetrahedron Letters1994,35,8851.

[0413] 2.-Moty A,Sakai S,Aimi N,Takayama H,Kitajima M,Shorbagi A,Ahmed AN,Omar NM.European Journal Medicinal Chemistry 1997,32,1009.

[0414] 3.-Grundy SM.Drug therapy of the metabolic syndrome:minimizing the emerging crisis in polypharmacy.Nat Rev Drug Discov.20065(4):295-309.

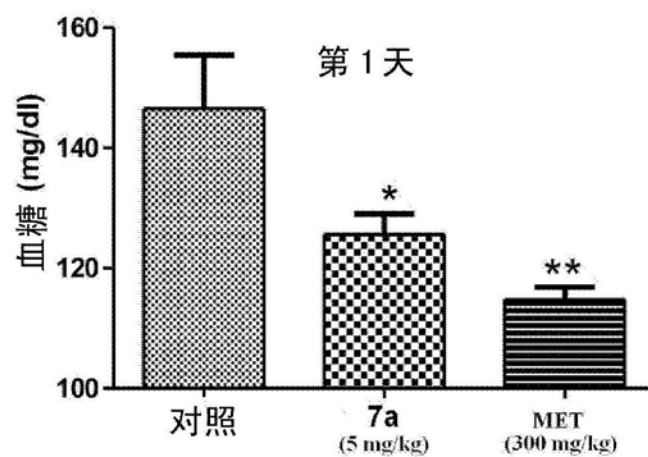
[0415] 4.-Crunkhorn(2011).Metabolic disease:Birch bark compound combats metabolic syndrome.Nature Reviews Drug Discovery 10,175.

[0416] 5.-Gross JL,Silveiro SP,Camargo JL,Reichelt AJ,Azevedo MJ.Diabetes Melito:Diagnóstico, **Classificação e Avaliação** do Controle **Glicêmico**.Arq Bras Endocrinol Metab 46(1)2002.

[0417] 6.-Al-Awadi FM,Khattar MA,Gumaa KA:On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract.Diabetologia.1985Jul;28(7):432-4.

[0418] 7.-Trinder P.:Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-careinogenic chromogen.J Clin Pathol.1969Mar;22(2):158-61.

A



B

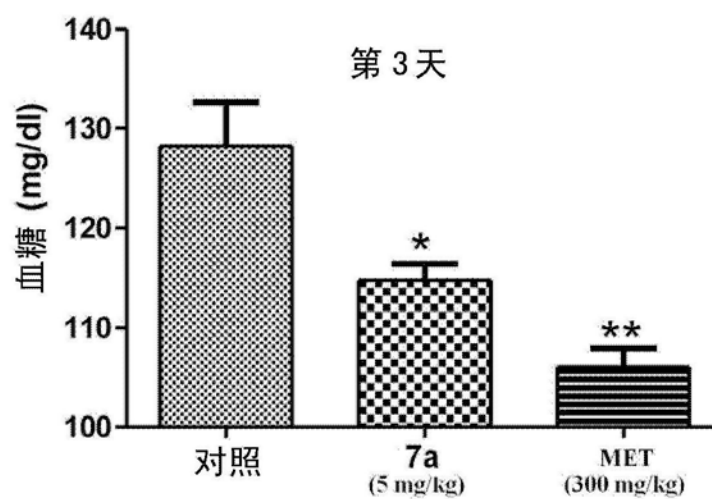


图1

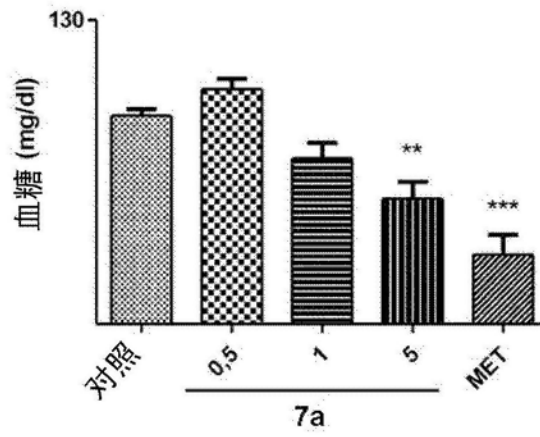
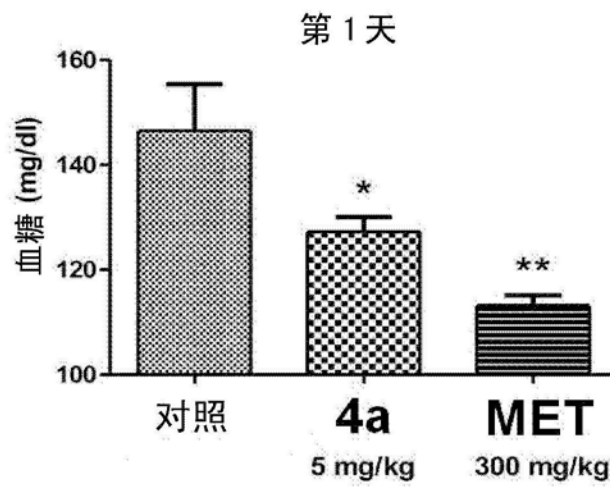


图2

A



B

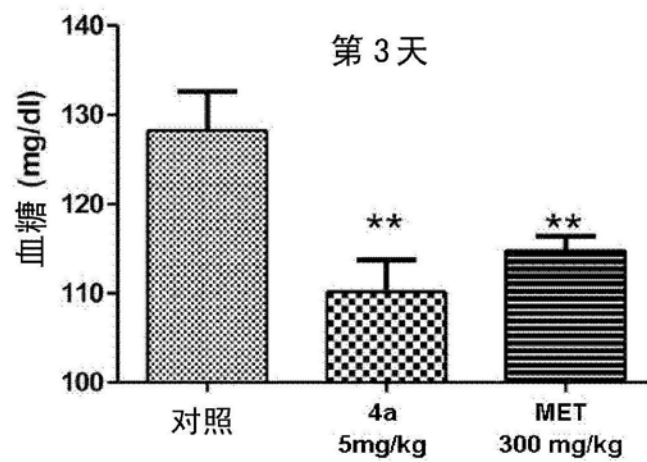


图3

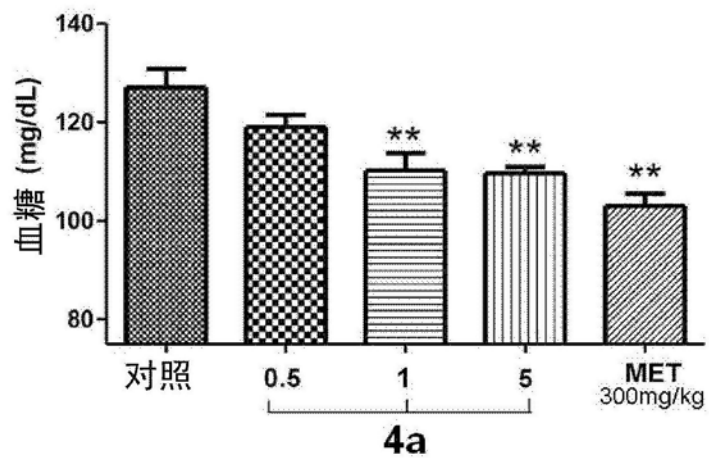


图4

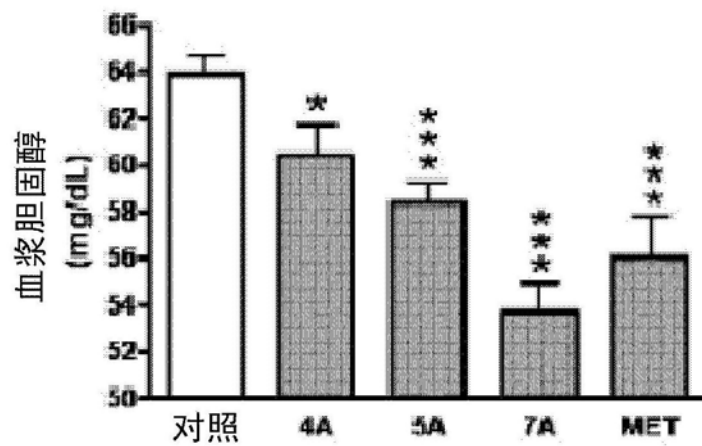


图5

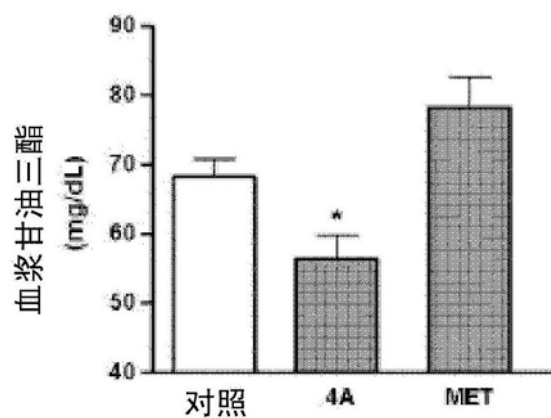


图6

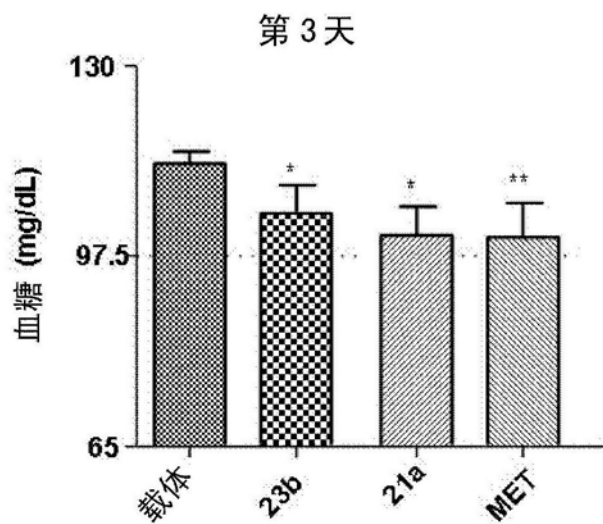


图7

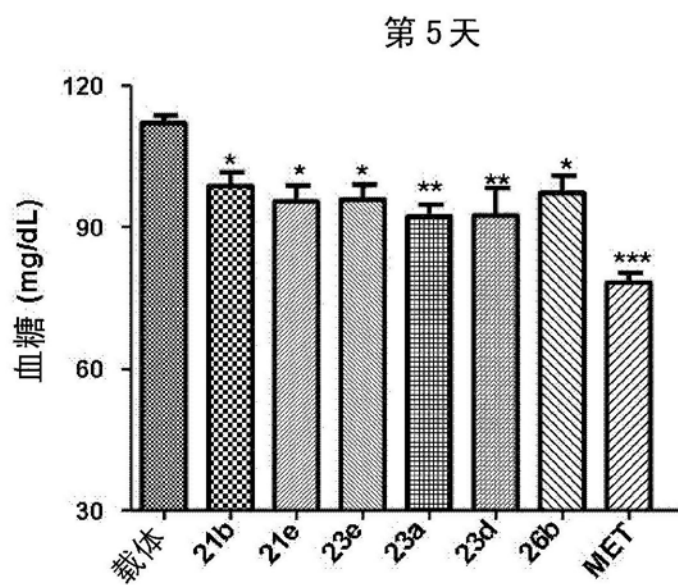


图8