

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813797.3

[51] Int. Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 5 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1254476C

[22] 申请日 2002.5.16 [21] 申请号 02813797.3

[30] 优先权

[32] 2001.5.16 [33] FR [31] 0106444

[86] 国际申请 PCT/FR2002/001653 2002.5.16

[87] 国际公布 WO2002/092598 法 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.9

[71] 专利权人 马契夫公司

地址 法国米涅 - 欧克桑斯

[72] 发明人 J-B·富尔蒂兰 M·富尔蒂兰

O·卡拉姆 F·祖尼诺

J-C·雅克西 J-P·塔法尼

审查员 孙 燕

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

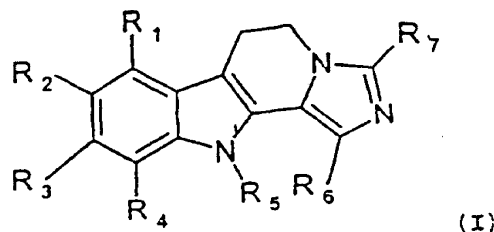
权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

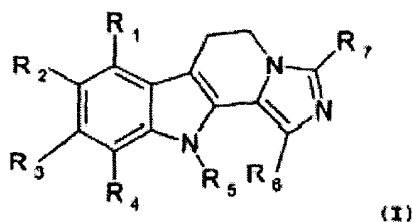
二氢咪唑并 [5,1-a] - β - 咪啉衍生物, 其制备方法和作为药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及具有通式 (I) 的二氢咪唑并 [5,1-a] - β - 咪啉化合物, 其中具体地: 相同或不同的 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 和 R_7 彼此独立地表示氢、卤素原子、烷基、羟基、烷氧基、三卤代烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳烷基、羧基、烷基羰氧基、酰基、芳氧基或芳基烷氧基; R_5 表示氢原子、烷基或芳烷基; 和它们的异构体以及它们与药用酸的加成盐。本发明的化合物用作药物, 特别是催眠药。



1. 具有通式(I)的二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉化合物:



5 其中:

R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 , 它们可以相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子、线性或支化 C_1 - C_6 烷基、羟基、线性或支化 C_1 - C_6 烷氧基、线性或支化三卤代 C_1 - C_6 烷基、线性或支化三卤代 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、氨基、线性或支化 C_1 - C_6 烷基氨基、线性或支化二 C_1 - C_6 烷基氨基、芳基、线性或支化芳基 C_1 - C_6 烷基、羧基、线性或支化 C_1 - C_6 烷基羧基、线性或支化 C_1 - C_6 酰基、芳氧基或线性或支化芳基 C_1 - C_6 烷氧基;

R_5 表示氢原子、线性或支化 C_1 - C_6 烷基或线性或支化芳基 C_1 - C_6 烷基; 和

15 R_6 和 R_7 , 它们可以相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子、线性或支化 C_1 - C_6 烷基、羟基、线性或支化 C_1 - C_6 烷氧基、线性或支化三卤代 C_1 - C_6 烷基、线性或支化三卤代 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、氨基、线性或支化 C_1 - C_6 烷基氨基、线性或支化二 C_1 - C_6 烷基氨基、芳基、线性或支化芳基 C_1 - C_6 烷基、羧基、线性或支化 C_1 - C_6 烷基羧基、线性或支化 C_1 - C_6 酰基、芳氧基、或线性或支化芳基 C_1 - C_6 烷氧基;

然而如下通式 I 的化合物除外: 其中 R_1 - R_6 表示氢原子和 R_7 表示 CH_3 基团或苯基;

它们的异构体和它们与药用酸的加成盐。

25 2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于:

R_1 , R_3 和 R_4 表示氢原子;

R_6 和 R_7 独立地表示氢、线性或支化 C_1 - C_6 烷基或芳基; 和

根据第一次审查意见修改的权利要求书

R_5 表示氢原子、或线性或支化 C_1 - C_6 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中所述 R_6 和 R_7 独立地表示苯基。

5

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其特征在于：

R_2 表示氢原子、卤素原子、线性或支化 C_1 - C_6 烷基、羟基或线性或支化 C_1 - C_6 烷氧基。

10

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中所述卤素原子为氟、氯或溴。

6. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其特征在于它们选自如下的化合物：

15

3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

8-甲氧基-3-甲基-1-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

20

8-甲氧基-3-异丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

8-甲氧基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

8-甲氧基-11-甲基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

8-甲氧基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

8-羟基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

25

8-羟基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

8-氯-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

8-甲氧基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、

11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

30

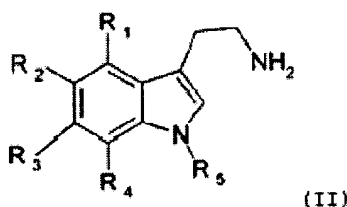
8-氯-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

8-氯-3-甲基-11-乙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

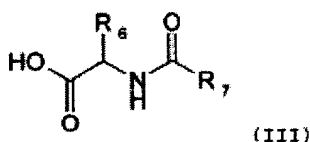
根据第一次审查意见修改的权利要求书

- 3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 3,8,11-三甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 11-乙基-3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 5 8-溴-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-溴-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯。

- 10 7. 一种制备权利要求 1-6 之一所述的通式(I)化合物的方法, 其特征在于在肽偶合合成条件下, 将通式(II)的化合物

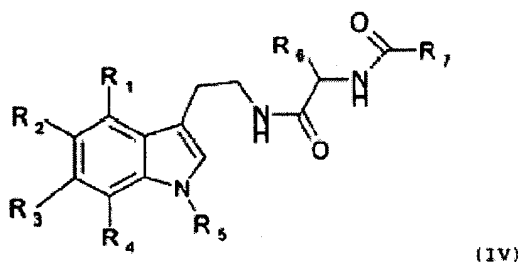


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 具有在通式(I)中给出的意义, 与通式(III)的化合物反应:



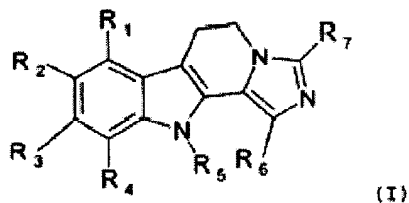
15

其中 R_6 和 R_7 如通式(I)所定义, 以生产通式(IV)的化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 具有以上确定的意义, 在氯氧化磷存在下, 在溶剂中处理通式(IV)的化合物以生产通式(I)的化合物

根据第一次审查意见修改的权利要求书



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 具有以上确定的意义, 如果适当药用酸将通式(I)的化合物转变成它们的加成盐。

5 8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中所述溶剂为甲苯。

9. 药物组合物, 其包括作为活性成分的, 至少一种权利要求 1-6 之一所述的通式(I)的化合物或一种它与药用酸的加成盐, 它们与一种或多种非毒性和药用赋形剂或惰性载体结合。

10

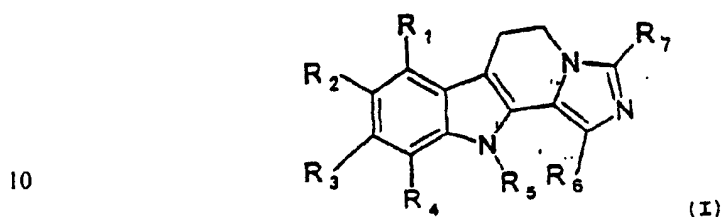
10. 根据权利要求 1-6 之一所述的化合物在制备药物中的用途。

11. 根据权利要求 1-6 之一所述的化合物在制备催眠药物中的用途。

15

二氢咪唑并[5,1-a]- β -咔啉衍生物，其制备方法和作为药物的用途

5 物：本发明涉及具有通式(I)的二氢咪唑并[5,1-a]- β -咔啉的新颖衍生物：



其中：

15- R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 , 它们可以相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子、线性或支化(C_1 - C_6)烷基、羟基、线性或支化(C_1 - C_6)烷氧基、线性或支化三卤代(C_1 - C_6)烷基、线性或支化三卤代(C_1 - C_6)烷氧基、硝基、氰基、氨基、线性或支化(C_1 - C_6)烷基氨基、线性或支化二(C_1 - C_6)烷基氨基、芳基、线性或支化芳基(C_1 - C_6)烷基、羧基、线性或支化(C_1 - C_6)烷基羧基、线性或支化(C_1 - C_6)酰基、芳氧基或线性或支化芳基(C_1 - C_6)烷氧基；

20 R_5 表示氢原子、线性或支化(C_1 - C_6)烷基或线性或支化芳基(C_1 - C_6)烷基；和

25 R_6 和 R_7 , 它们可以相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子、线性或支化(C_1 - C_6)烷基、羟基、线性或支化(C_1 - C_6)烷氧基、线性或支化三卤代(C_1 - C_6)烷基、线性或支化三卤代(C_1 - C_6)烷氧基、氰基、氨基、线性或支化(C_1 - C_6)烷基氨基、线性或支化二(C_1 - C_6)烷基氨基、芳基、线性或支化芳基(C_1 - C_6)烷基、羧基、线性或支化(C_1 - C_6)烷基羧基、线性或支化(C_1 - C_6)酰基、芳氧基、或线性或支化芳基(C_1 - C_6)烷氧基；它们的异构体和它们与药用酸的加成盐。

30 在本说明书中, 术语“芳基”表示苯基、萘基、四氢萘基、二氢萘

基、茛基或 2,3-二氢化茛基,每个该基团非必要地以相同或不同的方式,由一个或多个如下基团取代:卤素原子、羟基、氰基、硝基、线性或支化(C₁-C₆)烷基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基、氨基、线性或支化(C₁-C₆)烷基氨基、线性或支化二(C₁-C₆)烷基氨基、芳氧基、线性或支化芳基
5 (C₁-C₆)烷氧基、线性或支化(C₁-C₆)三卤代烷基、线性或支化(C₁-C₆)酰基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基羰基、线性或支化(C₁-C₆)烷基氨基羰基或氧代基团。

在有利的变化中,本发明的优选化合物是那些化合物,其中:

R₁, R₃ 和 R₄ 表示氢原子;
10 R₆ 和 R₇ 独立地表示氢原子、线性或支化(C₁-C₆)烷基或芳基; 和 R₅ 表示氢原子、或线性或支化(C₁-C₆)烷基。

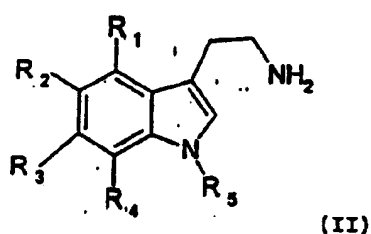
根据本发明优选的取代基 R₂ 是氢原子、卤素原子(氟、氯或溴)、线性或支化(C₁-C₆)烷基、羟基和线性或支化(C₁-C₆)烷氧基。

本发明的优选化合物是:

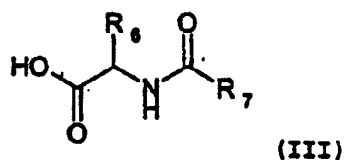
15 3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
8-甲氧基-3-甲基-1-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
20 8-甲氧基-3-异丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
8-甲氧基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
8-甲氧基-11-甲基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-羟基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
25 8-羟基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-氯-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-甲氧基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉、
11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
30 8-氯-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
8-氯-3-甲基-11-乙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、

3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 3,8,11-三甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 11-乙基-3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 5 8-溴-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-氟-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯、
 8-溴-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯。

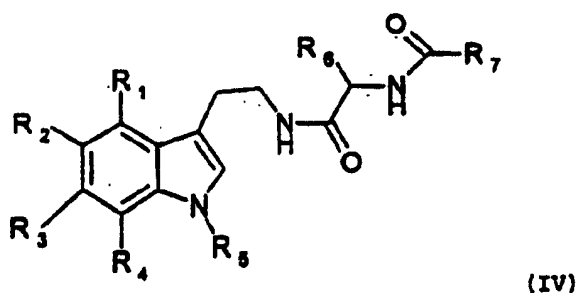
本发明也涉及一种制备通式(I)化合物的方法，其特征在于其使用的
 10 的开始产物是通式(II)的化合物：



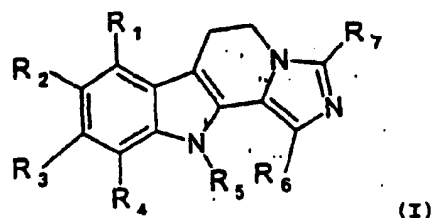
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 具有在通式(I)中给出的意义，在肽偶合
 合成条件下，将该通式(II)的化合物与通式(III)的化合物反应：



25 其中 R_6 和 R_7 如通式(I)所定义，以生产通式(IV)的化合物：



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 具有以上确定的意义, 在氯氧化磷存在下, 在溶剂如甲苯中处理通式(IV)的化合物以生产通式(I)的化合物



10 其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 具有以上确定的意义, 通式(I)的化合物一起形成本发明的化合物, 如果适当由药用酸将本发明的化合物转变成它们的加成盐。

15 通式(II)和(III)的化合物是市售化合物, 或使用有机合成的已知方法获得。

本发明也涉及药物组合物, 该组合物包括作为活性成分的, 至少一种通式(I)的化合物、它与药用酸的加成盐, 它们单独使用或与一种或多种非毒性和药用赋形剂或惰性载体结合使用。

20 可以引用的本发明的更特定药物组合物是那些适于口服、肠胃外(静脉、肌内或皮下)、经皮或透皮、鼻内、直肠、经舌、眼内或呼吸道给药, 和特别作为简单或糖衣片剂、舌下片剂、囊剂、胶剂(gelules)、锭剂、栓剂、乳油、膏剂、皮肤凝胶、可注射或可饮用制剂、气溶胶、或滴眼剂或滴鼻剂。

如下实施例说明本发明而不以任何方式它限制它的范围。

25 二氢咪唑并[5,1- α]- β -咪啉衍生物已经在现有技术中描述为如下物质合成的中间体:

$R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$ 和 $R_7=CH_3$: Kanaoke Y, Sato E, Yonemitsu O, Tetrahedron, 1968, 24, 2591-2594。

30 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$ 和 $R_7=Ph$: Elliott, J. Org. Chem., 1962, 3302-3305。

清楚地, 那些衍生物仅描述为合成中的中间体并且不具有已知的治疗活性。它们仅在药物上下文中属于本发明的范围, 特别是作为催

眠药。

使用的开始产物和/或试剂是已知的产物或使用已知方法制备。

使用通常的分光光度技术(红外、NMR、质谱)确定实施例和合成阶段中描述的化合物的结构。

- 5 为说明本发明的主题，以下给出通式 I 衍生物的一些实施例，其中 $R_1=R_3=R_4=H$ ：

10

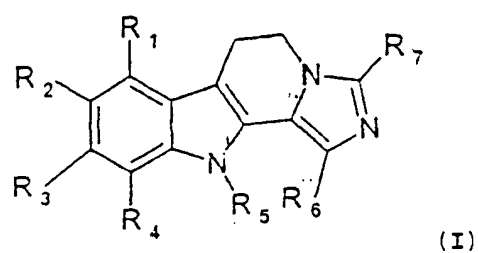


表 I

实施例	R ₂	R ₅	R ₆	R ₇
实施例 1	H	CH ₃	H	CH ₃
实施例 2	CH ₃ O	H	H	CH ₃
实施例 3	CH ₃ O	H	H	H
实施例 4	CH ₃ O	H	Ph	CH ₃
实施例 5	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃
实施例 6	CH ₃ O	H	H	CH(CH ₃) ₂
实施例 7	CH ₃ O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
实施例 8	CH ₃ O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
实施例 9	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃
实施例 10	OH	CH ₃	H	CH ₃
实施例 11	OH	H	H	CH ₃
实施例 12	H	H	H	CH ₃
实施例 13	Cl	H	H	CH ₃
实施例 14	CH ₃ O	H	H	Ph
实施例 15	H	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
实施例 16	Cl	CH ₃	H	CH ₃
实施例 17	Cl	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
实施例 18	CH ₃	H	H	CH ₃
实施例 19	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
实施例 20	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
实施例 21	F	H	H	CH ₃
实施例 22	Br	H	H	CH ₃
实施例 23	F	CH ₃	H	CH ₃
实施例 24	F	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
实施例 25	Br	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃

实施例 1: 3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯**操作模式 A: 2-乙酰基氨基-N-[2-(1H-咪唑-3-基)-乙基]乙酰胺**

将二苯基磷酰基叠氮化物(5.8ml, 27.5mmol)和三乙胺(3.85ml, 27.5ml)连续加入到色胺(4.32g, 27mmol)和 N-乙酰基甘氨酸(3.3g, 28mmol)在 DMF(100ml)中的混合物中, 该混合物冷却到 0℃。将该混合物在氮气下在环境温度下搅拌 12h, 然后在减压下除去溶剂。将获得的残余物在硅胶上进行快速色谱 (flash chromatographed) 以生产期望的产物 (m=5.5g, 21mmol), 得到 78%的收率。

10 操作模式 B: 2-乙酰基氨基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-乙基]乙酰胺

在 DMF(20ml)中, 将在油中 60%下的 NaH(0.35g, 8.75mmol)和卤代烷(CH₃I, 0.55ml, 8.83mmol)加入到在操作模式 A 中获得的酰胺 (2g, 8.23mmol) 中。在减压下除去溶剂之前, 将它在环境温度下搅拌 12 小时。在硅胶上的快速色谱之后获得期望的产物(1.02g, 3.96mmol), 得到 48%的收率。

操作模式 C: 3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在甲苯中 (V=50ml), 将来自操作模式 B 的酰胺(1.02g, 3.96mmol)加热到回流。在 30min 内加入在甲苯(15ml)中的 POCl₃(10ml)。在减压下浓缩反应混合物和在乙醇(5ml)中吸收残余物, 然后加入 NaOH(20%, 50ml)。将它搅拌 30min, 然后通过过滤回收形成的固体。在硅胶上由快速色谱精制产物, 获得期望的产物(280mg, 1.26mmol, 收率=32%)。

为获得溶于乙醇的 3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯, 加入甲磺酸(1 当量)和通过沉淀获得相应的甲磺酸酯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.72 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.24 (s, 2H), 7.48 (m, 2H).

MS (m/z) 237 (100); 221; 195; 181.

实施例 2: 8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.40 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 3.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); 3.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); 6.78 (m, 2H); 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H).

10 实施例 3: 8-甲氧基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-甲酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

15 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.2 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 6.79 (dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz, 1H); 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.50 (s, 1H).

MS (m/z) 239 (100); 196; 168; 140.

20

实施例 4: 8-甲氧基-3-甲基-1-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-乙酰基-2-苯基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 2H); 3.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H), 4.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.8 (dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz, 1H); 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.74 (m, 2H); 8.30 (s, 1H).

30 MS (m/z) 329 (100); 286; 165; 143.

实施例 5: 1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-乙酰基-2-乙基甘氨酸作

为底物，遵循实施例 1 的过程，获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.30 (t, 7Hz, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.80 (q, 7Hz, 2H); 3.11 (t, J = 7 Hz, 2H); 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, J = 7 Hz, 2H); 6.83 (dd, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H); 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 8.71 (broad s, 1H).
MS (m/z) 281 (100); 266; 250; 233.

10 实施例 6: 8-甲氧基-3-异丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1-α]-β-咔啉

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-异丁酰基甘氨酸作为底物，遵循实施例 1 的过程，获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃:CD₃OD/90:10): 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 3.04 (m, 4H); 3.86 (s, 3H); 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 6.79 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.22 (d, J = 8.76 Hz, 1H); 10.30 (s, 1H).
MS (m/z) 281 (100); 266; 196; 133

20 实施例 7: 8-甲氧基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1-α]-β-咔啉

在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和 N-丁酰基甘氨酸作为底物，遵循实施例 1 的过程，获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.00 (t, 7.5 Hz, 3H); 1.76 (m, 2H); 2.70 (t, 7.5 Hz, 2H); 3.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 6.81 (dd, J = 2.7 and 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 10.38 (broad s, 1H).
MS (m/z) 281 M⁺; 269; 252 (100); 209.

30

实施例 8: 8-甲氧基-11-甲基-3-丙基-5,6-二氢咪唑并[5,1-α]-β-咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间，使用 5-甲氧基色胺和 N-丁酰基甘氨酸作为底

物，遵循实施例 1 的过程。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 1.06 (t, 7.5 Hz, 3H); 1.83 (m, 2H); 2.75 (t, 7.5 Hz, 2H); 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 6.86 (dd, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H).
MS (m/z) 295 (100); 266; 223; 133.

10 实施例 9: 8-甲氧基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间，使用 5-甲氧基色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物，遵循实施例 1 的过程。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.44 (s, 3H); 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.85 (s, 3H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 6.86 (dd, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H); 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H).
MS (m/z) 267 (100); 251; 235; 224.

20

实施例 10: 8-羟基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在-78℃下，将 8-甲氧基-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉 (实施例 9, m=300mg, 1mmol) 溶于无水二氯甲烷。加入 BBr_3 (V=8ml) 和采用搅拌和在氮气气氛下，允许温度在 12 小时内返回到环境温度。加入 (2M) NaHCO_3 溶液(15ml)。在淬析之后，从二氯甲烷沉淀产物并回收期望的产物(m=150mg, 0.6mmol, 收率=50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.45 (s, 3H); 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 3.84 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H); 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H).
MS (m/z) 253 (100); 224; 211; 126.

30

实施例 11: 8-羟基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在-78℃下, 将 8-甲氧基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉(实施例 2, m=350mg, 1.4mmol)溶于无水二氯甲烷。加入 BBr₃(V=8ml)和采用搅拌和在氮气气氛下, 允许温度在 12 小时内返回到环境温度。加入
5 (2M)NaHCO₃ 溶液(15ml)。在淬析之后, 从二氯甲烷沉淀产物并回收期望的产物(m=200mg, 0.83mmol, 收率=59%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃:CD₃OD/90:10): 2.67 (s, 3H);
3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H);
6.78 (dd, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz,
10 1H); 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

实施例 12: 3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.53 (s, 3H); 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 3.99 (t, 6.8 Hz, 2H); 7.04 (m, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.44 (d, 1H)。
MS (m/z) 223 (100); 208; 181; 154。

实施例 13: 8-氯-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-氯色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃:CD₃OD/90:10): 2.72 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 4.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 7.12 (dd, J = 2 and 8.7 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H); 7.52 (s, 1H)。
MS (m/z) 257 (100); 242; 221; 215。

实施例 14: 8-甲氧基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉

30 在操作模式 A 期间使用 5-甲氧基色胺和马尿酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): 2.87 (s, 3H); 3.16 (t,

$J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 3.82 (s, 3H), 4.45 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 6.77 (dd, $J = 2.4$ and 9.6 Hz , 1H); 7.05 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.31 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H); 7.52 (m, 3H); 7.75 (m, 2H); 8.02 (s, 1H).

5 MS (m/z) 315 (100); 272; 211; 168.

实施例 15: 11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 用于操作模式 B 的烷基化剂是溴乙烷。

10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.33 (t, 7.1 Hz, 3H); 2.76 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.25 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H); 4.24 (m, 4H); 7.12 (t, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.49 (d+1s, 2H).

实施例 16: 8-氯-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

15 在操作模式 A 期间使用 5-氯色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.60 (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 3.16 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 4.20 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 7.12 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H); 7.25 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.6 (s, 1H).

20 MS (m/z): 271 (100); 235; 193; 167.

实施例 17: 8-氯-3-甲基-11-乙基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

25 在操作模式 A 期间使用 5-氯色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。用于操作模式 B 的烷基化剂是溴乙烷。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.39 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 3H); 2.70 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.2 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H); 4.3 (m, 4H); 7.2 (dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz , 1H); 7.35 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H); 7.53 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H); 7.6 (s, 1H).

30 MS (m/z): 285 (100); 270; 249; 180.

实施例 18: 3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-甲基色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.43 (s, 3H);
5 2.61 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.14 (t, $J = 7$ Hz, 2H);
4.08 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 7.05 (d, 8.6 Hz, 1H); 7.28 (s,
1H); 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 7.51 (s, 1H).
 MS (m/z) 237 (50); 129; 73; 55 (100).

10 实施例 19: 3,8,11-三甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-甲基色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.40 (s, 3H); 2.70 (s,
3H); 2.75 (s, 3H); 3.2 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 3.75 (s,
15 3H); 4.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz,
1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.50 (s,
1H).
 MS (m/z) 251 (100); 235; 203.

20 实施例 20: 11-乙基-3,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-甲基色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。用于操作模式 B 的烷基化剂是溴乙烷。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{CD}/90:10$): 1.32 (t, $J =$
7.2 Hz, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 2.78 (s, 3H);
25 3.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 4.19 (m, 4H); 7.08 (d, $J =$
8.4 Hz, 1H); 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.29 (s, 1H);
7.45 (s, 1H).
 MS (m/z): 265 (100); 250; 236; 223.

30 实施例 21: 8-氟-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-氟色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.60 (s, 3H);

2.75 (s, 3H); 3.09 (t, J = 7 Hz, 2H); 4.10 (t, J = 7 Hz, 2H); 6.87 (dt, J = 2.4 and 9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4 and 9 Hz, 1H); 7.26 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H); 7.50 (s, 1H).

5 MS (m/z) 241 (100); 226; 199; 172.

实施例 22: 8-溴-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-溴色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程, 获得的酰胺直接用于操作模式 C 的环化反应。

10 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.68 (s, 3H); 2.86 (s, 3H); 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.61 (s, 1H).

MS (m/z) 301/302 (100); 286; 259; 234.

15

实施例 23: 8-氟-3,11-二甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-氟色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。

20 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 2.78 (s, 3H); 2.83 (s, 3H); 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 4.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 7.07 (dt, J = 2.4 and 9 Hz, 1H); 7.22 (dd, J = 2.4 and 9 Hz, 1H); 7.32 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H); 7.66 (s, 1H).

MS (m/z) 255 (100); 213; 185; 128.

25 实施例 24: 8-氟-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磺酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-氟色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。用于操作模式 B 的烷基化剂是溴乙烷。

30 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$): 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 2.70 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 4.2 (m, 4H); 6.97 (dt, J = 2.4 and 9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4 and 9 Hz, 1H); 7.23 (dd, J = 4 and 9 Hz, 1H); 7.65 (s, 1H).

MS (m/z): 269 (100); 254; 227; 199.

实施例 25: 8-溴-11-乙基-3-甲基-5,6-二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉甲磷酸酯

在操作模式 A 期间使用 5-溴色胺和 N-乙酰基甘氨酸作为底物, 遵循实施例 1 的过程。用于操作模式 B 的烷基化剂是溴乙烷。

5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃:CD₃OD/90:10): 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H); 2.70 (s, 3H); 2.75 (s, 3H); 3.18 (t, J = 7 Hz, 2H); 3.59 (s, 3H); 4.20 (m, 4H); 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.30 (dd, J = 1.8 and 8.7 Hz, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H).
10 MS (m/z): 329/330 (100); 316; 300; 273.

在小鸡中测试本发明的二氢咪唑并[5,1- α]- β -咔啉衍生物, 特别是形式是甲基磷酸酯, (可溶)的那些, 和以单一剂量将在小鸡中呈活性的某些化合物给予两种性别的六只小猎犬, 用于至少 4 小时持续时间的多导睡眠描记法研究。

用于小鸡的试验方案

在 25±2°C 的调节温度下, 使来自 Couvoir Gauguet, 44 Le Pin 的 JA657 小鸡在至少 6 天内习惯于采用 12 小时日光和 12 小时黑暗的光亮和黑暗的交替过程。随意向它们喂食和在 3 个个体的组中, 在动物饲养所中, 将它们在测试化合物下放置, 在测试天的个体平均重量为 100±10g。在此物种的该年龄, 没有有效的脑膜(血-脑)屏障。将测试产品在溶液中或在含水悬浮液(1 滴 Tween 80 每 ml)中, 以 3 个剂量(1、3 和 10mg/kg)肌肉(IM)注入, 每个剂量注射到 3 只小鸡的两个批次, 在 90 分钟内观察小鸡。对于每个测试系列(18 个动物饲养所), 至少一个批次的阴性对照小鸡接收与注射剂相同体积(0.2ml IM)的水。

在 90 分钟观察期间, 通过呈现完全喂养槽每 15 分钟强烈刺激小鸡, 和从以下 5 个状态每 5 分钟给出评级, 相应于在该期间内的警觉状态:

30 运动, 警觉地坐, 嗜睡, 熟睡, 睡眠样状态。研究的参数是在注射和第一阶段睡眠之间到迟钝经过的时间(TA), 第一次睡眠的持续时间(TS)和以分钟表达和表达为期间的 a%(Sed)的, 在期间内的总镇静状

态时间(Tsed)。

为比较在不同日期进行的测试结果，记录与测试对照物比较的第一次睡眠持续时间 TS 的延长。

5 结果

在相同年龄的未测试小鸡中，在该天期间觉醒-睡眠循环持续 20-30 分钟。因此，显现出的是从 1mg 的剂量，至少 11 种化合物(在 20 种中)诱导非常显著的运动活性降低，如由大于 20 分钟的第一次睡眠时间 TS 所示。

10 在更高的剂量下，对于 3 和 10mg/kg，在此类别中测试产品的数目变化到 18/20 和 20/20。

对于大多数测试化合物存在清楚的正面剂量-效应关系，当增加剂量时出现麻木起始的降低。

15 在 90 分钟内，对于从 1mg/kg 剂量的 2 种化合物，在 3mg/kg 下对于 4 种化合物和在 10mg/kg 下对于 12 种化合物，与使用安慰剂观察的那些比较，镇静状态时间差异大于 52 分钟。

表 II (剂量: 1 mg/kg)

化合物	TA	TS	Tsed	Sed	TS (mins)
	Mins	Mins	Mins	%	安慰剂 差异
实施例 1	7	56.5	64.5	71.7	56
实施例 2*	16	3	25	27.8	3
实施例 3*	10	40	66.51	73.9	36
实施例 4*	16.5	38	53.01	58.9	34
实施例 5*	20.5	33	52.47	58.3	29
实施例 6*	11	56.5	65.97	73.3	52.5
实施例 7*	16.5	16	46	41.4	16
实施例 8	16	21.5	38	42.2	21
实施例 9	22	3	24.5	27.2	2.8
实施例 10	15	5	38	42.2	4.7
实施例 11	40	0	26.5	29.4	-0.3
实施例 12	10	39.5	46.5	51.7	39
实施例 13	16.5	33.5	52	57.8	33
实施例 14*	7	35.5	62.865	63.5	32
实施例 15	12.5	12	21.5	23.9	21
实施例 16	11.5	15	37	41	14.7
实施例 17	12	12	37	41.1	11.7
实施例 18	5	32.5	62.5	69.4	24
实施例 19	4	17.5	44.5	49.4	11
实施例 20	2	65.5	72	80	57

* 以游离碱的形式

表 III (剂量: 3 mg/kg)

化合物	TA	TS	Tsed	Sed	TS (mins)
	Mins	Mins	Mins	%	安慰剂 差异
实施例 1	4.5	78.5	78.5	87.2	78
实施例 2*	8.5	41	62.5	69.4	41
实施例 3*	7	66.5	71.0	78.9	62.5
实施例 4*	14	22.5	65.5	72.8	18.5
实施例 5*	14.5	53	69.0	76.7	49
实施例 6*	12.5	72.5	72.5	80.6	68.5
实施例 7*	16.5	27	45.5	41	27
实施例 8	8.5	33	54	60	32.7
实施例 9	17.5	13.5	26.5	29.4	13
实施例 10	30	1	11	12.2	0.7
实施例 11	15	7	34.5	38.3	6.7
实施例 12	3.5	42	57.5	63.9	41.7
实施例 13	9.5	73	73	81.1	73
实施例 14*	15	34	61.2	68	31.5
实施例 15	7	29.5	40.5	45	29
实施例 16	13.5	20.5	30.5	33.9	20
实施例 17	7.5	23.5	30	33.3	23
实施例 18	4.5	30.5	57.5	63.9	22.5
实施例 19	3.5	46.5	56.5	62.8	38.5
实施例 20	1.5	51.5	71.5	79.4	43.5

* 以游离碱的形式

表 IV (剂量: 10 mg/kg)

化合物	TA	TS	Tsed	Sed	TS (mins)
	Mins	Mins	Mins	t	安慰剂 差异
实施例 1	1	86	87	96.7	85.7
实施例 2*	7	83	83	92.2	83
实施例 3*	6.5	77.5	78.0	86.7	73.5
实施例 4*	8.5	81.5	81.5	90.6	76.5
实施例 5*	13.5	40.5	56.5	62.8	36.5
实施例 6*	12.5	72.5	74.0	82.2	68.5
实施例 7*	12.5	38.5	53.5	48.2	38.5
实施例 8	5.5	41	68.5	76.1	40.7
实施例 9	16.5	15.5	38.5	42.8	15
实施例 10	11.5	12.5	27	30	12
实施例 11	6	9.5	18.5	20.6	9
实施例 12	1	89	89	98.9	88.7
实施例 13	4	86	86	95.6	85.7
实施例 14*	7	28	63	70	25.5
实施例 15	1	70	72	80	69.7
实施例 16	7.5	31	52.5	58.3	52
实施例 17	5	43.5	60.5	67.2	43
实施例 18	7.5	76	81.5	90.6	68
实施例 19	3.5	60	67.5	75.0	52
实施例 20	1.5	87.5	87.5	97.2	81.5

* 以游离碱的形式

用于狗的试验方案

针对来自系列产品的三种产品每一种，对来自在 Harlan, 03 Gannat 的合格繁殖养狗场的 6 只两种性别，成年狗，使用外科手术向它们植入用于探测持续时间的不锈钢电极，该电极通过窦与额骨接触，面向 encephalus 的运动源区域，进行多导睡眠描记法测试。在别处描述了由 Tafani,Valin 等人采用的 Nishino 等人的方法。它包括记录眼睛运动的两个痕迹，一个用于肌肉运动的痕迹(在颈背肌肉中的同心电极)和两个脑电图(EEG)痕迹。在给予包含 0、16 或 48mg 测试产物的 00 胶剂(即肝重量 0, 1 和 3mg/kg 的均值)之后，使用 Nicollet Schwarzer 多种波动描写器等(DELTAMED 相干性 2 和 3,MEI Galileo NT)记录数字 EEG 痕迹。

在对监测笼，1m²，80cm 高不锈钢 SHOR-LINE 类型笼的一周环境适应之后，在两天内，上午或下午，一天两次监测每只狗 4 小时。对于每只狗，监测同时开始。在开始监测之前 30 分钟分发膳食。

对于每个连续 30 秒期间，多导睡眠描记法痕迹可在至少 4 个阶段之间区分：醒着，嗜睡，慢睡眠和睡眠倒错。对于每只狗，每 2 小时期间内记录每个第一次非警觉发作表现的潜伏期和每个阶段的持续时间。比较均值允许研究测试产品对睡眠微结构的效应。

结果：
潜伏期：表 V-VII：

表 V

剂量	嗜睡 分钟	慢波睡眠(SWS) 分钟	睡眠倒错(REM) 分钟
安慰剂 1+2	70±6	98±20	137±4
实施例 2(1mg)	40±14.7	44±16.3	114±53
实施例 2(3mg)	37±6.7	45±5.4	63±21.1

表 VI

剂量	嗜睡 分钟	慢波睡眠 (SWS) 分钟	睡眠倒错 (REM) 分钟
安慰剂 1	69 ± 58	79 ± 60	100 ± 62
实施例 13 (1 mg)	25 ± 11.6	32 ± 11.5	63 ± 28.2
安慰剂 2	40 ± 13.1	50 ± 23.8	62 ± 22.4
实施例 13 (3 mg)	27 ± 9.1	35 ± 11	56 ± 19.5

表 VII

剂量	嗜睡 分钟	慢波睡眠 (SWS) 分钟	睡眠倒错 (REM) 分钟
安慰剂 1	71 ± 39.8	102 ± 71.8	125 ± 66.9
实施例 1 (1 mg)	47 ± 19.1	52 ± 24.8	101 ± 80.3
安慰剂 2	44 ± 20.4	61 ± 27.6	87 ± 30.2
实施例 1 (3 mg)	21 ± 7.1	27 ± 8.0	50 ± 22.2

三种测试产品显示第一次嗜睡潜伏期的清楚降低，对于实施例 1 的产物，它在 3mg/kg 剂量中更清楚。与总体测试产物相比，第一次慢睡眠发作(特征为 EEG 痕迹上的峰形)的潜伏期为一半。

三种化合物诱导正面催眠效应。

5 在每个警觉状态下经过的时间：表 VIII-X。

表 VIII

剂量	警觉 分钟	嗜睡 分钟	SWS 分钟	REM 分钟
安慰剂 1+2	147±35.5	25±10.3	59±21.9	8.5±5.4
实施例 2(1mg)	136±40.3	31±4.6	59±20.5	13.5±10.6
实施例 2(3mg)	123±30.5	36±15.4	60±26.9	20±9.5

表 IX

剂量	警觉 分钟	嗜睡 分钟	SWS 分钟	REM 分钟
安慰剂 1	156 ± 38.5	26 ± 11.3	39 ± 23.9	19 ± 11.4
实施例 13 (1 mg)	135 ± 44.3	24 ± 2.6	57 ± 26.5	21 ± 13.6
安慰剂 2	140 ± 27.9	32 ± 7.3	47 ± 19.9	21 ± 10
实施例 13 (3 mg)	122 ± 36.5	31 ± 7	61 ± 24.9	26 ± 13.5

表 X

剂量	警觉 分钟	嗜睡 分钟	SWS 分钟	REM 分钟
安慰剂 1	154 ± 35.2	30 ± 16.0	45 ± 19.4	11 ± 8.5
安慰剂 1 (1 mg)	139 ± 69.1	27 ± 10.4	51 ± 42.3	23 ± 19.1
安慰剂 2	134 ± 36.5	35 ± 21.4	50 ± 34.8	20 ± 10.8
安慰剂 1 (3 mg)	106 ± 34.7	40 ± 10.9	65 ± 30.2	29 ± 13.7

在四小时监测内，对于三种化合物观察到降低警觉时间的倾向，特别是对于 3mg/kg 的剂量。基本由慢睡眠和睡眠倒错阶段的增加完成警觉的此降低。

观察到的效应更清楚地在前两个小时期间表现，特别是对于
5 1mg/kg 的剂量，它相应于产物除去动力学。

三种化合物显示催眠性能。

与已知化合物形成对照，既没有嗜睡百分比的变化也没有在非警觉时间中睡眠倒错的变化。

本发明的咪唑并吡啶并吲哚衍生物都对至少两种动物的中枢神经
10 系统显示药理活性。它们降低警觉，加速睡眠的开始(正面催眠效应)。在小鸡和狗中，有警觉活性的降低。在此后者的物种中，没有睡眠超微结构的改进。因此，它们用作药物，特别是催眠剂。