



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103596949 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201280026176. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 03. 28

C07D 471/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 8/49 (2006. 01)

61/468, 163 2011. 03. 28 US

A23L 1/29 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 3/00 (2006. 01)

2013. 11. 28

A61P 3/04 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 3/10 (2006. 01)

PCT/EP2012/055570 2012. 03. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/130912 EN 2012. 10. 04

(71) 申请人 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 王铁军

权利要求书4页 说明书63页 附图4页

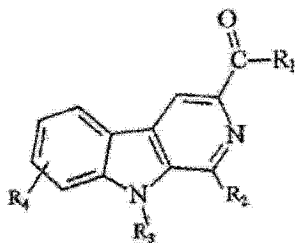
(54) 发明名称

用于代谢综合征的治疗的化合物

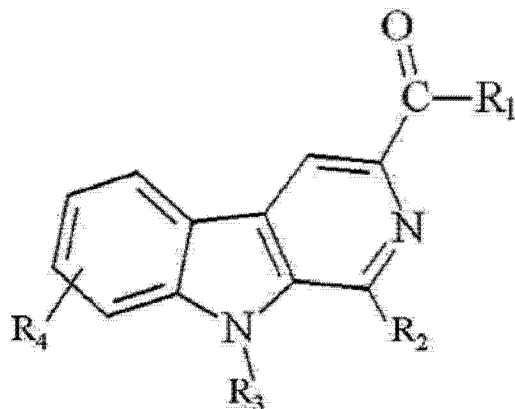
(57) 摘要

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. 通式 I 的化合物及其任何药品、化妆品或食品级可接受盐：



其中,独立地,

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;

R_2 可以选自:苯环或杂环;

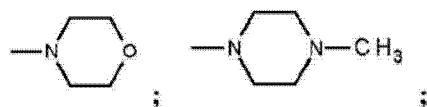
R_3 可以选自:H;选自1至5个碳的直链或支链烷基中的烃基;或苄基;

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。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,独立地,

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之间的值;
 $\text{NH}=\text{N}-\text{CH}-$ 苯基 $-\text{R}_7$;

并且 R_1 当为环状胺时选自:



R_1 当为氨基烷基醇基时是 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; 并且当为氨基烷基醚基时是 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

R_2 当为取代苯环时选自:

并且当为杂环时是

R_3 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;

并且 R_4 当是卤素时是氟;

R_5 可以选自:H;烷氧基;卤素;羟基;或卤素-烷基;

R_6 可以选自:烷基,羟基或烷氧基部分;

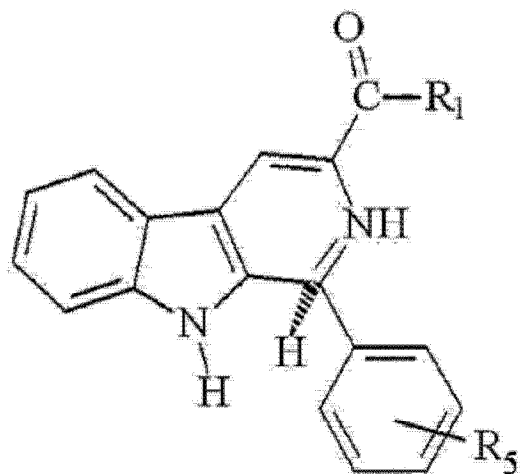
R_7 可以选自:H或 NO_2 ;

R_8 可以选自:H;羟基;烷氧基。

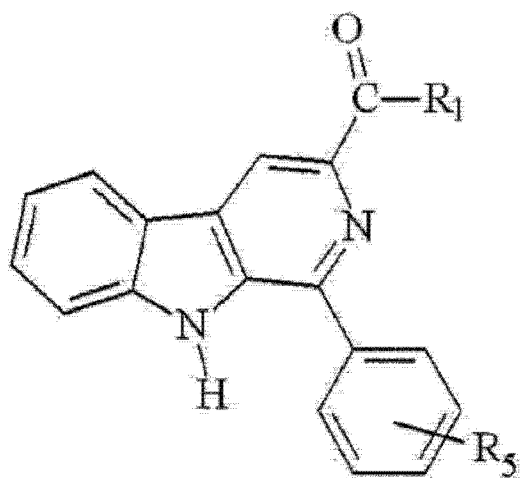
3. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R_5 可以选自:甲氧基;氯、OH或三氟甲基,优选地,当 R_5 是H时, R_8 是OH并且当 R_5 是OH时, R_8 是 OCH_3 。

4. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R_6 选自:OH、乙基或甲氧基。

5. 根据在前权利要求中的任一项所述的化合物,所述化合物具有式 II 或 III:



式II



式III

其中,独立地,

R_1 可以选自:OH; $p\text{-OCH}_3$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, n 为 0 至 3 之间的值;或 NH-N=CH- 苯基 -R_6 ;

R_5 可以选自: OCH_3 或 H;

R_7 可以选自: H 或 $p\text{-NO}_2$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物,其中,当 R_1 是基团 OH 时, R_5 选自 H 或 $p\text{-OCH}_3$ 。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的化合物,所述化合物具有式 II,所述式 II 选自其中 R_1 是基团 OH 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 1a;或选自其中 R_1 是基团 OH 并且 R_5 是 H 的式 1b。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物,其中,当 R_1 是基团 OCH_3 时, R_5 选自 H 或 $p\text{-OCH}_3$ 。

9. 根据权利要求 5 或 8 所述的化合物,所述化合物具有式 II,所述式 II 选自其中 R_1 是基团 OCH_3 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 2a;选自其中 R_1 是基团 OCH_3 并且 R_5 是 H 的式 2b;或所述化合物具有式 III,所述式 III 选自其中 R_1 是基团 OCH_3 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 3a 或选自其中 R_1 是基团 OCH_3 并且 R_5 是 H 的式 3b。

10. 根据权利要求 5 所述的化合物,其中,当 R_1 是基团 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, n 的值 = 2 或 3 时, R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 。

11. 根据权利要求 5 或 10 所述的化合物,所述化合物具有式 III,所述式 III 选自其中 R_1 是 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 4a;或选自其中 R_1 是 $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 5a。

12. 根据权利要求 5 所述的化合物,其中,在式 III 中,当 R_1 是基团 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, n 的值 $=0$ 时, R_5 选自 H 或 $p\text{-OCH}_3$ 。

13. 根据权利要求 5 或 12 所述的化合物,所述化合物具有式 III,所述式 III 选自其中 R_1 是 NHNH_2 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 6a;或选自其中 R_1 是 NHNH_2 并且 R_5 是 H 的式 6b。

14. 根据权利要求 5 所述的化合物,其中,在式 III 中,当 R_1 是基团 $\text{NH}=\text{CH}-$ 苯基时, R_5 是 $p\text{-OCH}_3$, 并且当 R_1 是被基团 $p\text{-NO}_2$ 取代的基团 $\text{NH}=\text{CH}-$ 苯基时, R_5 是 H 。

15. 根据权利要求 5 或 14 所述的化合物,所述化合物具有式 III,所述式 III 选自其中 R_1 是基团 $\text{NH}=\text{CH}-$ 苯基并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的式 7a;或选自其中 R_1 是基团 $\text{NH}=\text{CH}-$ 苯基 $-p\text{-NO}_2$ 并且 R_5 是 H 的式 7b。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物,所述化合物选自:4a、5a、7a、17a、17b、17c、21a、21b、21c、21d、21e、21f、23a、23b、23c、23d、23e、23f、26a 或 26b。

17. 权利要求 1-16 的化合物的合成中的中间体化合物,所述中间体化合物选自: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。

18. 药物组合物,所述药物组合物至少包含根据权利要求 1-17 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。

19. 化妆品组合物,所述化妆品组合物至少包含根据权利要求 1-17 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。

20. 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 1-17 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。

21. 权利要求 1-17 所述的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用作药物。

22. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物用于制备药物的用途。

23. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,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。

24. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在糖尿病的治疗或预防中使用。

25. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物用于制备药物的用途,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。

26. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

27. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在高血压的治疗或预防中使用。

28. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

29. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在高脂血症的治疗或预防中使用。

30. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

31. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在高胆固醇血症的治疗或预防中使用。

32. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

33. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在高甘油三酯血症的治疗或预防中使用。

34. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

35. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述的组合物,其用于在肥胖或超重的治疗或预防中使用。

36. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 18 所述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。

37. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 19 所述的组合物,其用作尤其是用于减轻肥胖或超重的化妆品。

38. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 19 所述的组合物用于制备化妆品的用途,所述化妆品尤其是用于减轻肥胖或超重。

39. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 20 所述的组合物,其用作食品功能添加剂或保健食品,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。

40. 权利要求 1-17 的化合物或权利要求 20 所述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。

用于代谢综合征的治疗的化合物

发明领域

[0001] 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。

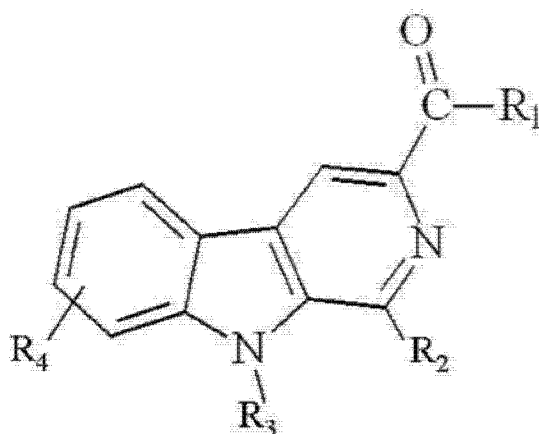
[0002] 发明背景

[0003] 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。

发明内容

[0004] 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:

[0005]



[0006] 其中,独立地,

[0007] 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;

[0008] R_2 可以选自:苯环或杂环;

[0009] 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;

[0010] 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。

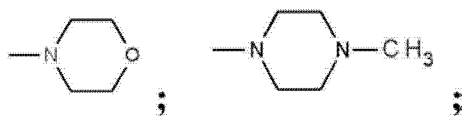
[0011] 优选的根据通式 I 的化合物是以下这样的那些:独立地,

[0012] 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;

NH-N=CH- 苯基 -R₇ ;

[0013] 并且 R₁ 当为环状胺时选自 :

[0014]



[0015] R₁ 当是氨基烷基醇基时为 HNCH₂CH₂OH ; 并且当是氨基烷基醚基时为 HNCH₂CH₂OCH₃

[0016] R₂, 当是取代苯环时选自 :

[0017] 以及当是杂环时是

[0018] R₃ 当是选自 1 至 5 个碳的直链烷基中的烃基时, 是甲基 ;

[0019] R₄ 当是选自 1 至 5 个碳的直链烷基中的烃基时, 是甲基 ; R₄ 当是烷氧基时是基团甲氧基 ;

[0020] 并且 R₄ 当是卤素时是氟 ;

[0021] R₅ 可以选自 :H ; 烷氧基 ; 卤素 ; 羟基 ; 或卤素 - 烷基 ;

[0022] R₆ 可以选自 : 烷基, 羟基或烷氧基部分 ;

[0023] R₇ 可以选自 :H 或 NO₂ ;

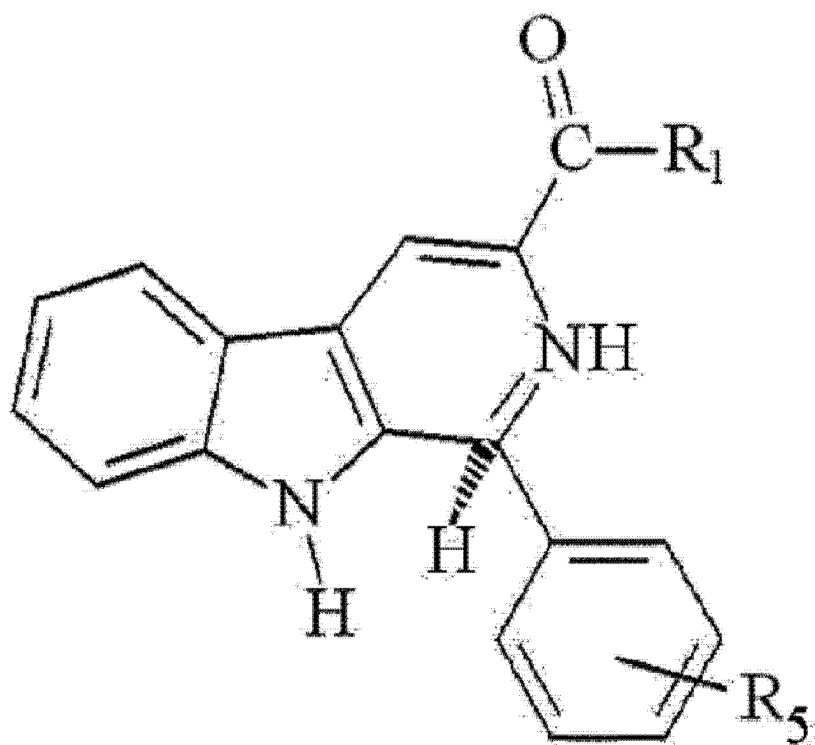
[0024] R₈ 可以选自 :H ; 羟基 ; 烷氧基 ;

[0025] 优选的化合物是其中, R₅ 可以选自 : 甲氧基 ; 氯、OH 或三氟甲基, 优选地当 R₅ 是 H 时, R₈ 是 OH 并且当 R₅ 是 OH, R₈ 是 OCH₃ 的那些。

[0026] 优选的化合物是其中 R₆ 选自 :OH、乙基或甲氧基的那些。

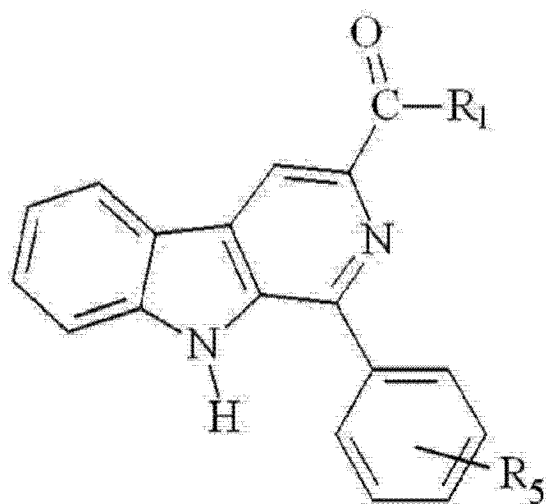
[0027] 另外优选的化合物是具有式 II 或 III 的一类

[0028]



式 II

[0029]



式 III

[0030] 其中,独立地,

[0031] R_1 可以选自 :OH、 $p\text{-OCH}_3$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, n 是值 0 至 3 ;或 NH-N=CH- 苯基 $-R_6$;[0032] R_5 可以选自 : OCH_3 或 H ;[0033] R_7 可以选自 :H 或 $p\text{-NO}_2$ [0034] 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 $p\text{-OCH}_3$ 的那些。[0035] 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 $p\text{-OCH}_3$; 或选自式 1b, 其中 R_1 是基团 OH 并且 R_5 是 H。

[0036] 同样, 优选的化合物是其中当 R_1 是基团 OCH_3 时, R_5 选自 H 或 $p\text{-OCH}_3$ 的那些。

[0037] 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 OCH_3 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$; 选自式 2b, 其中 R_1 是基团 OCH_3 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 OCH_3 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$, 或选自式 3b, 其中 R_1 是基团 OCH_3 并且 R_5 是 H。

[0038] 同样, 优选的化合物是其中当 R_1 是基团 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, n 的值 = 2 或 3 时, R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 的那些。

[0039] 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 R_1 是 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$; 或者选自式 5a, 其中 R_1 是 $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 。

[0040] 根据本发明的更优选的化合物是具有式 III 的一类, 其中, 当 R_1 是基团 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, 值 $n=0$ 时, R_5 选自 H 或 $p\text{-OCH}_3$ 。

[0041] 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 R_1 是 NHNH_2 并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$; 或选自式 6b, 其中 R_1 是 NHNH_2 并且 R_5 是 H。

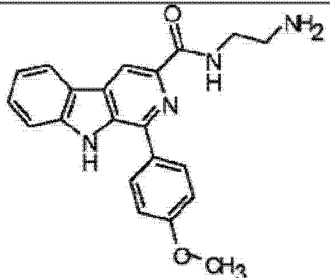
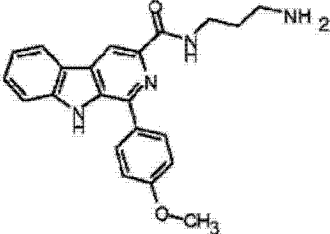
[0042] 更具体地, 优选的化合物是其中在式 III 中当 R_1 是基团 NH-N=CH- 苯基时, R_5 是 $p\text{-OCH}_3$ 并且当 R_1 是由基团 $p\text{-NO}_2$ 取代的基团 NH-N=CH- 苯基时, R_5 是 H 的那些。

[0043] 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 R_1 是基团 NH-N=CH- 苯基并且 R_5 是 $p\text{-OCH}_3$; 或选自式 7b, 其中 R_1 是基团 NH-N=CH- 苯基 $p\text{-NO}_2$ 并且 R_5 是 H。

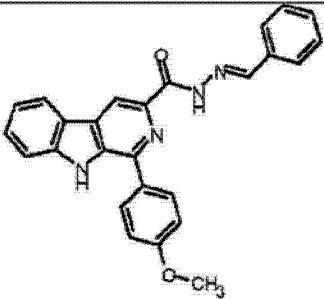
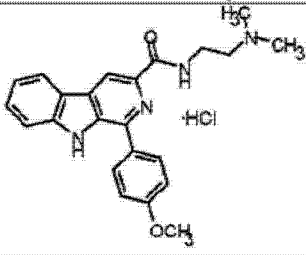
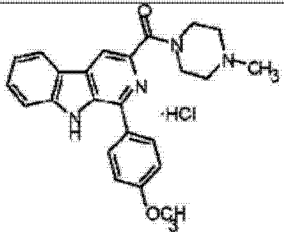
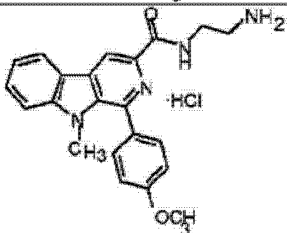
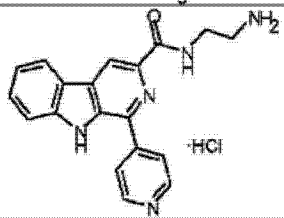
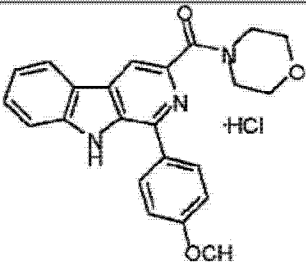
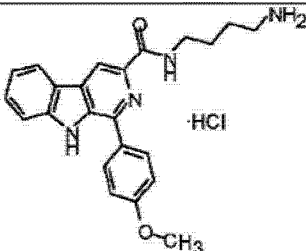
[0044] 根据本发明的再最优选的化合物选自如表 1 中所示的化合物: 4a、5a、7a、17a、17b、17c、21a、21b、21c、21d、21e、21f、23a、23b、23c、23d、23e、23f、26a 或 26b。

[0045] 表 1.

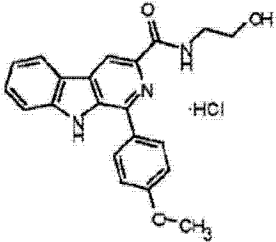
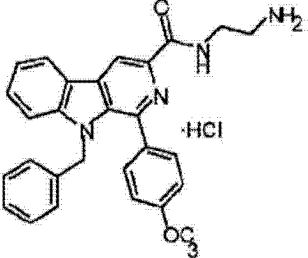
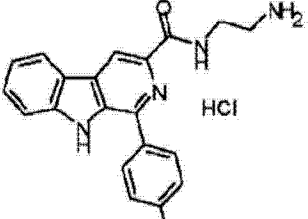
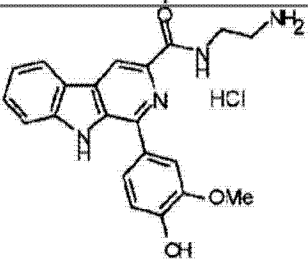
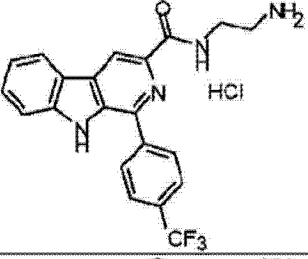
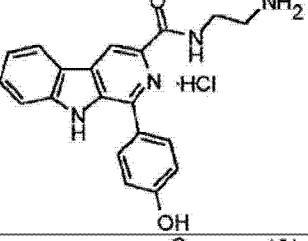
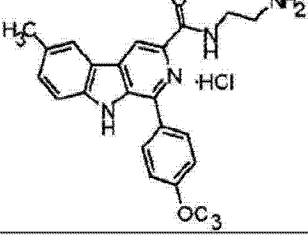
[0046]

化合物	结构	名称
IFC-110248S (ANIS-NH2 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

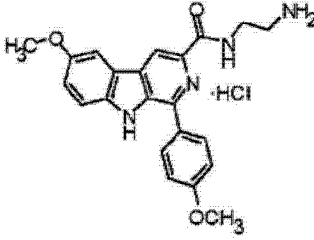
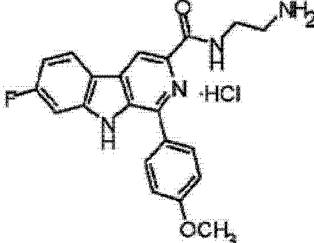
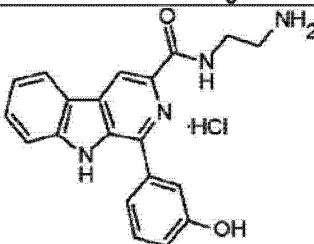
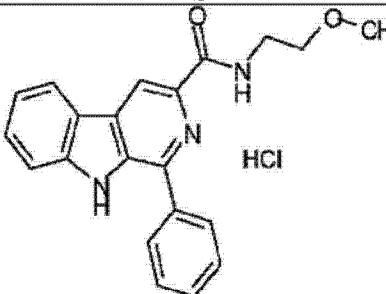
[0047]

IFC-1201-04 (ANIS-BZ 或 7a)		3-(碳酰肼基-N'-苯基取代)-1-苯并取代-β-吡啶-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]呋喃-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]呋喃-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]呋喃-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]呋喃-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]呋喃-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]呋喃-3-甲酰胺盐酸盐

[0048]

JHG-1117-41 (23d)		N-(2-羟乙基)-1-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-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]呋啉-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]呋啉-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]呋啉-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]呋啉-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]呋啉-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]呋啉-3-甲酰胺盐酸盐

[0049]

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]呋喃-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]呋喃-3-甲酰胺盐酸盐
IFC-1201-06 (20f)		N-(2-氨基乙基)-1-(3-羟基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-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]呋喃-3-甲酰胺盐酸盐

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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,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。

[0065] 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。

[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。

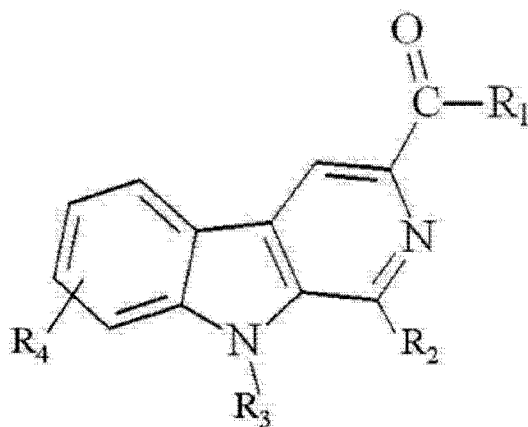
[0067] 本发明还包括由如前述公开的通式 I、II 或 III 覆盖的任意化合物,或包含其的任意功能食品添加剂或保健食品组合物,其用于作为食品功能添加剂或保健食品尤其是用于预防或用于减轻与以下各项相关的症状使用: 糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重,或用于在制备食品功能添加剂或保健食品中使用,所述食品功能添加剂或保健食品尤其是用于预防或用于减轻与以下各项相关的症状: 糖尿病、高血糖水平、高血压、高血胆固醇水平、高血甘油三酯水平、肥胖或超重。

[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。

[0069] 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。

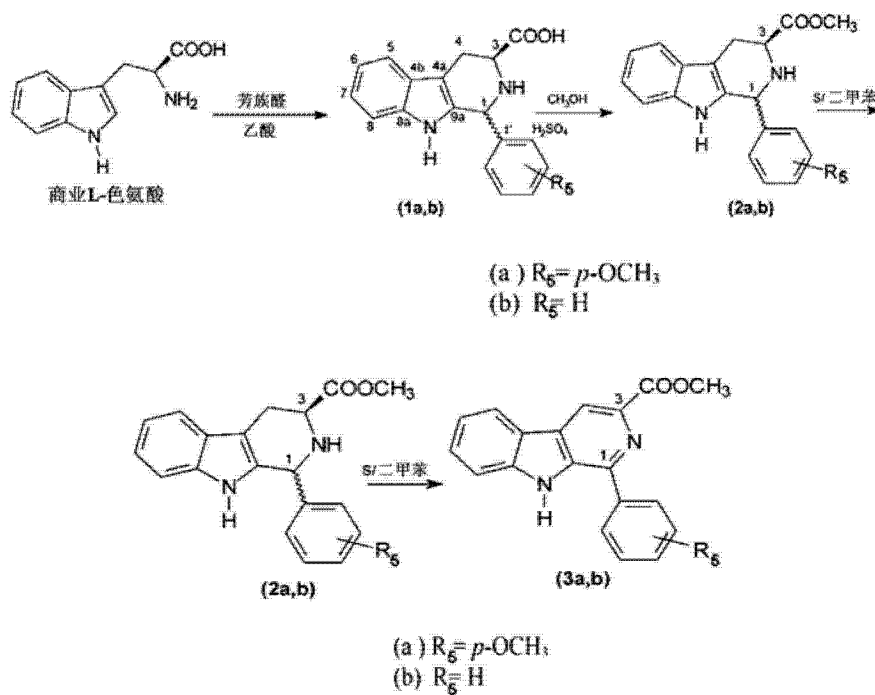
[0070] 特别是,已经公开了式 I 的化合物及其任何药品、化妆品或食品可接受盐的合成方法:

[0071]



[0072] 其中,独立地,

- [0073] 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；
- [0074] R_2 可以选自：苯环或杂环；
- [0075] 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；
- [0076] 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：
- [0077] 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；
- [0078] 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；
- [0079] 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；
- [0080] 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；
- [0081] 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；
- [0082] 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。
- [0083] 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：
- [0084] 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；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；
- [0085] 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：
- [0086] 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。
- [0087] 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。
- [0088] 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。
- [0089] 化合物合成：
- [0090] A. α - β -咔啉衍生物合成的方案 I：
- [0091]

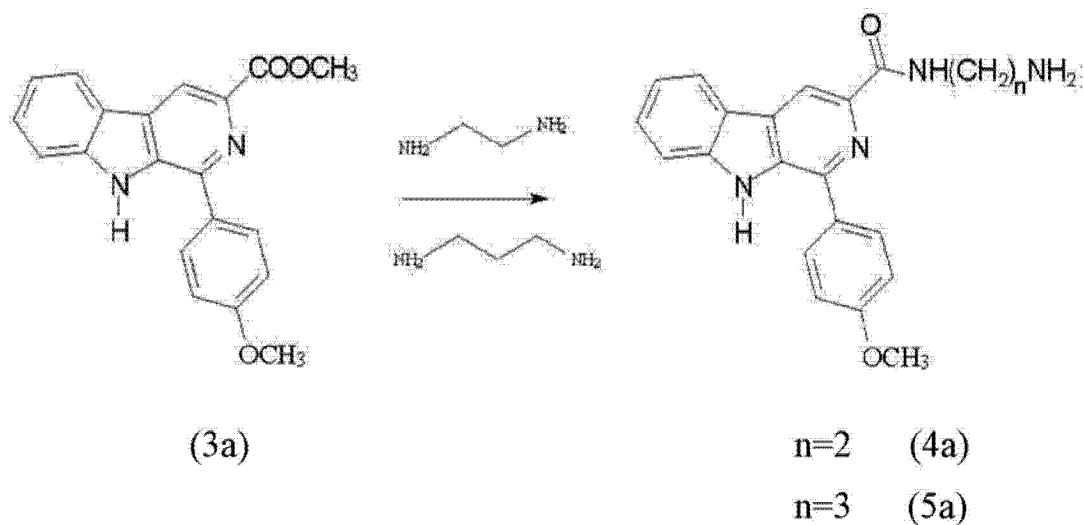


[0092] S: 硫; S / 二甲苯

[0093] 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)。

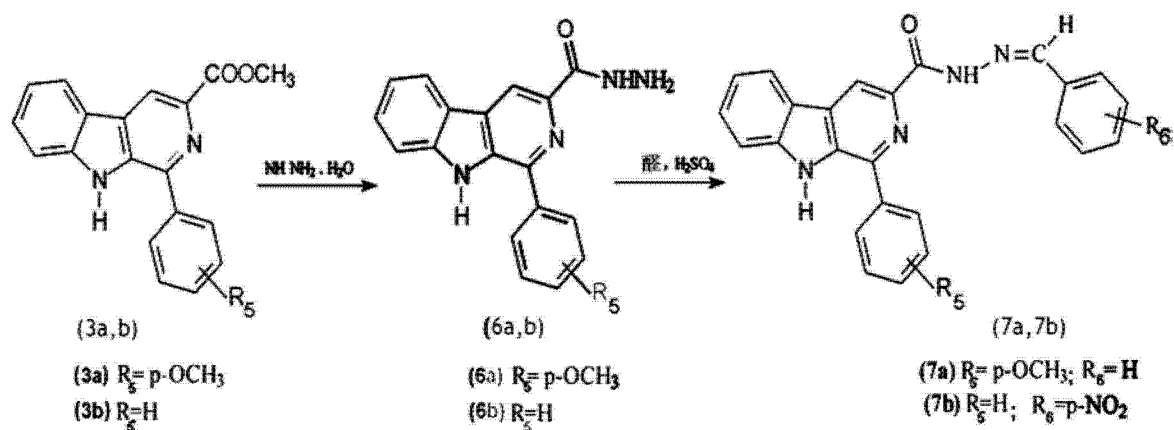
[0094] B. - 甲酰胺衍生物合成的方案 II:

[0095]



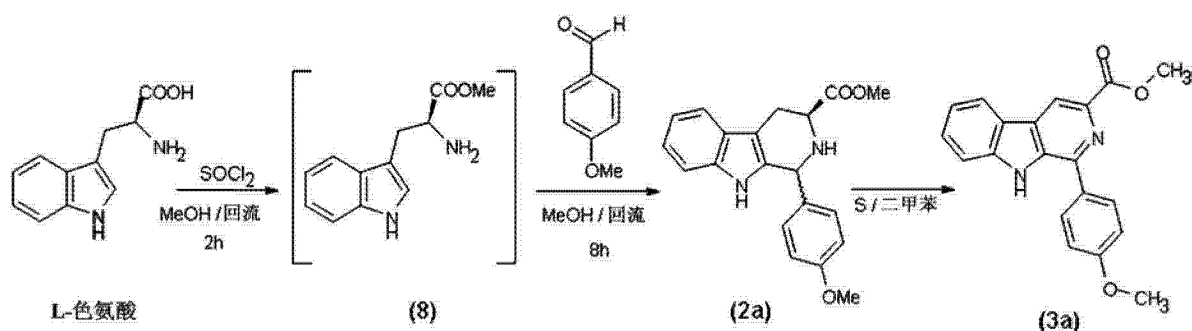
[0096] C. - 碳酰肼衍生物合成的方案 III:

[0097]



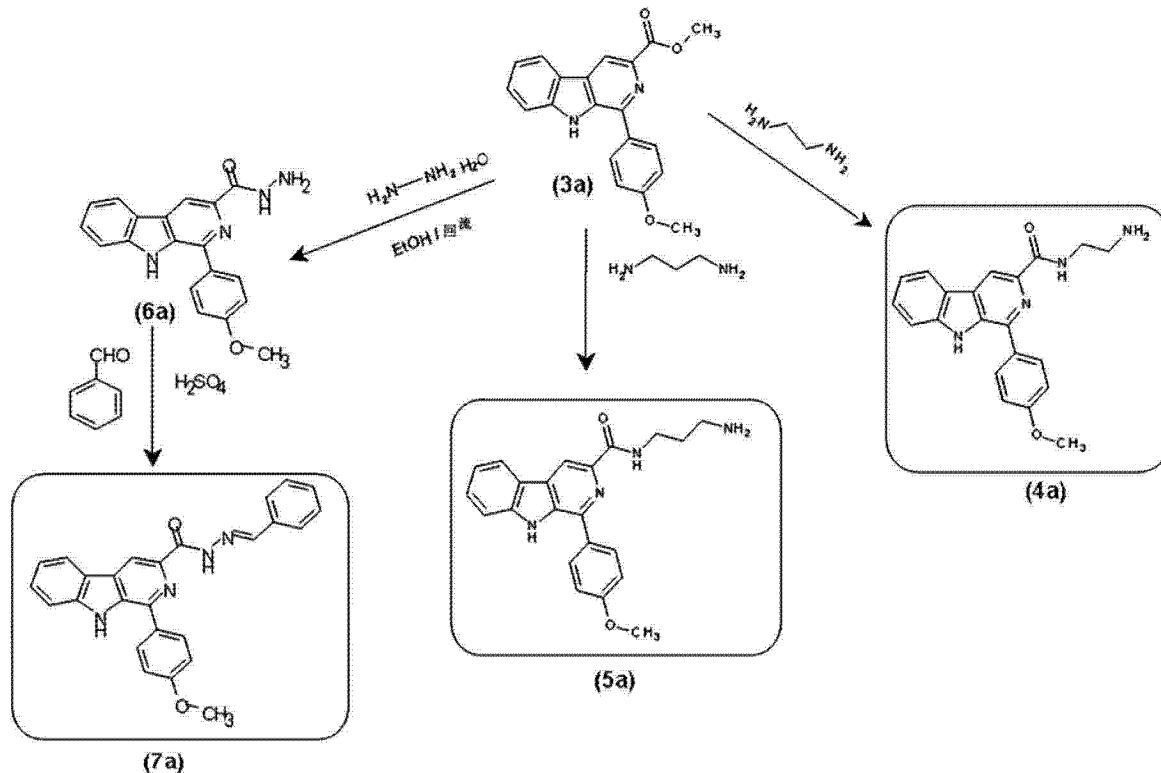
[0098] D. - 化合物 4a、5a 和 7a 的备选合成方案 IV :

[0099]



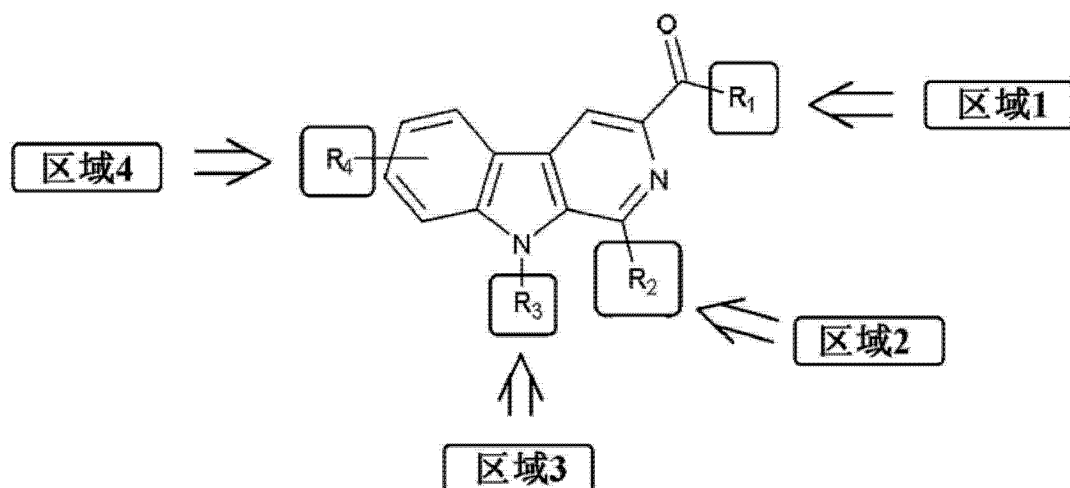
[0100] MeOH : 甲醇 ; S : 硫 ;

[0101]



[0102] 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 :

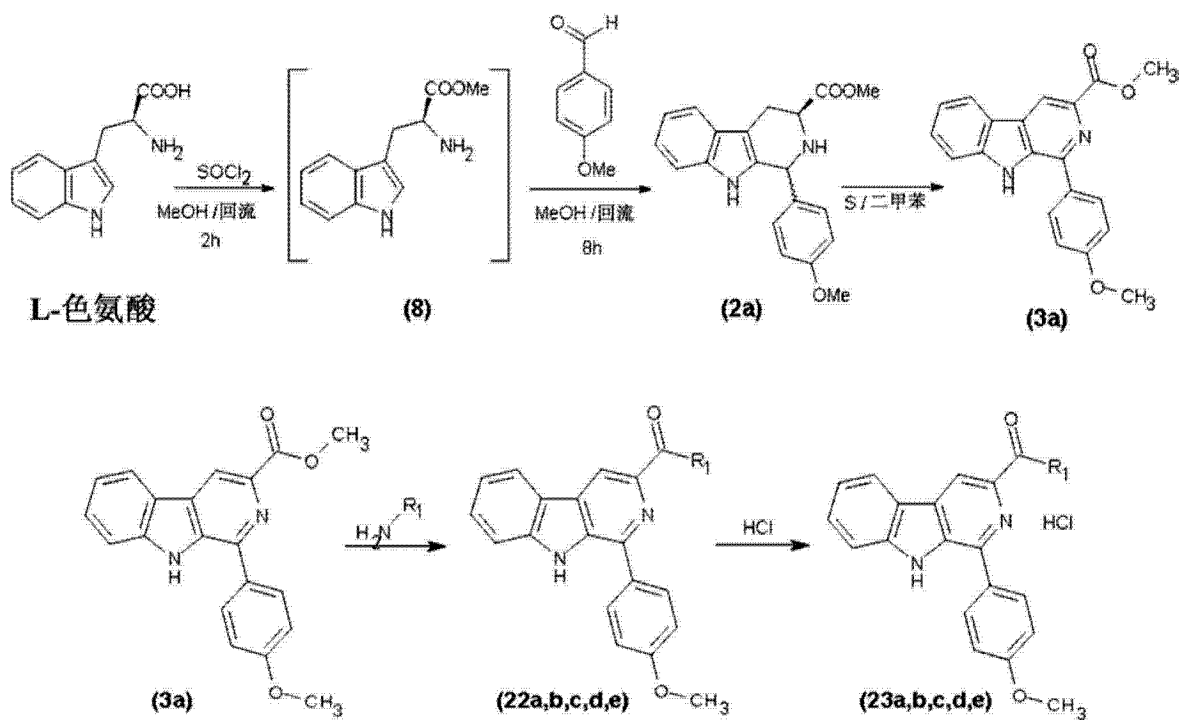
[0103]



[0104] E1 :区域 1 (R_1) 中的变化

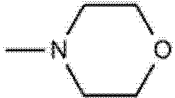
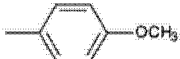
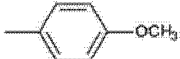
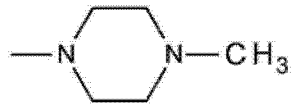
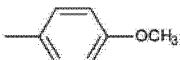
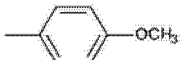
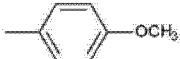
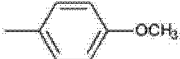
[0105] 区域 1 中的变化通过在最后一步中用不同的胺反应获得。该合成表示在方案 VI 中：

[0106]



[0107] 表 2. 区域 1 (R_1) 中的变化

[0108]

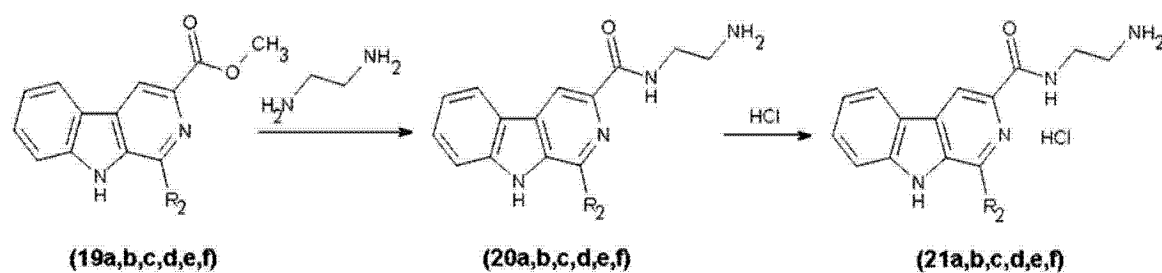
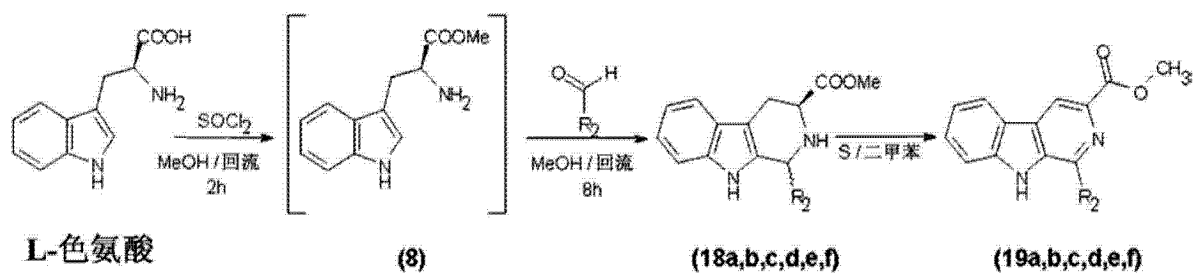
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23a (JHG-1117-24)	 4-吗啉基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23b (JHG-1117-26)	HNCH₂CH₂N(CH₃)₂ N-(2-二甲基氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23c (JHG-1117-28)	 4-甲基哌嗪-1-基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23d (JHG-1117-41)	HNCH₂CH₂OH N-2-羟乙基	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23e (JHG-1117-27S2)	HN-(CH₂)₄-NH₂ N-(4-氨基丁基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H
23f (IFC-1201-09)	HNCH₂CH₂OCH₃ N-(2-甲氧基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	H

[0109]

[0110] E2 :区域 2 (R₂) 中的变化

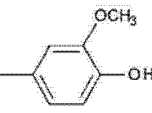
[0111] L- 色氨酸甲酯与不同的醛之间的反应给出具有不同的 R₂ 的化合物。该合成表示在方案 VII 中：

[0112]

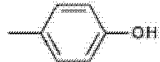
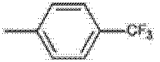
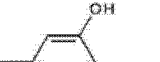


[0113] 表 3. 区域 2 (R_2) 中的变化

[0114]

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

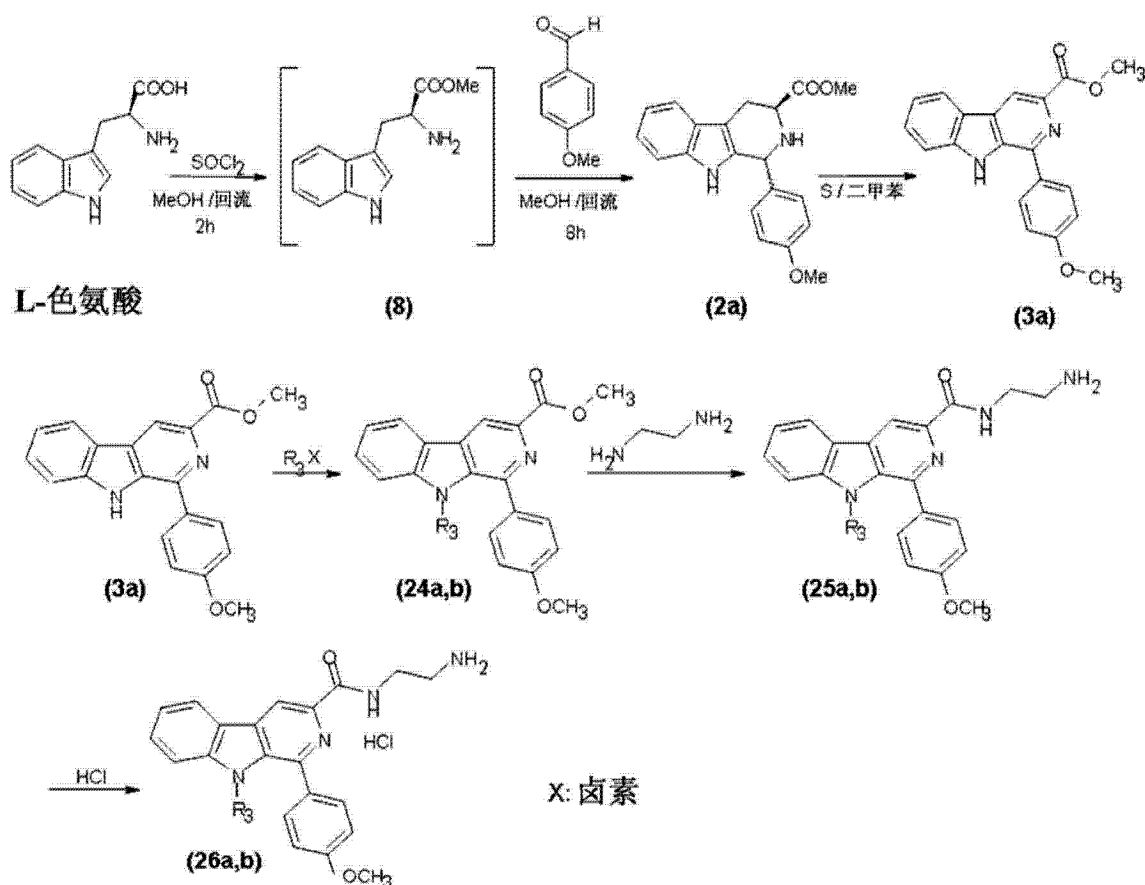
[0115]

(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

[0116] E3:区域 3(R₃) 中的变化

[0117] 按照方案 VIII 中指出的合成方法获得区域 3 中的变化:

[0118]

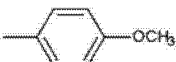


[0119] 表 4. 区域 3(R₃) 中的变化

[0120]

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
26a	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂		CH ₃	H

[0121]

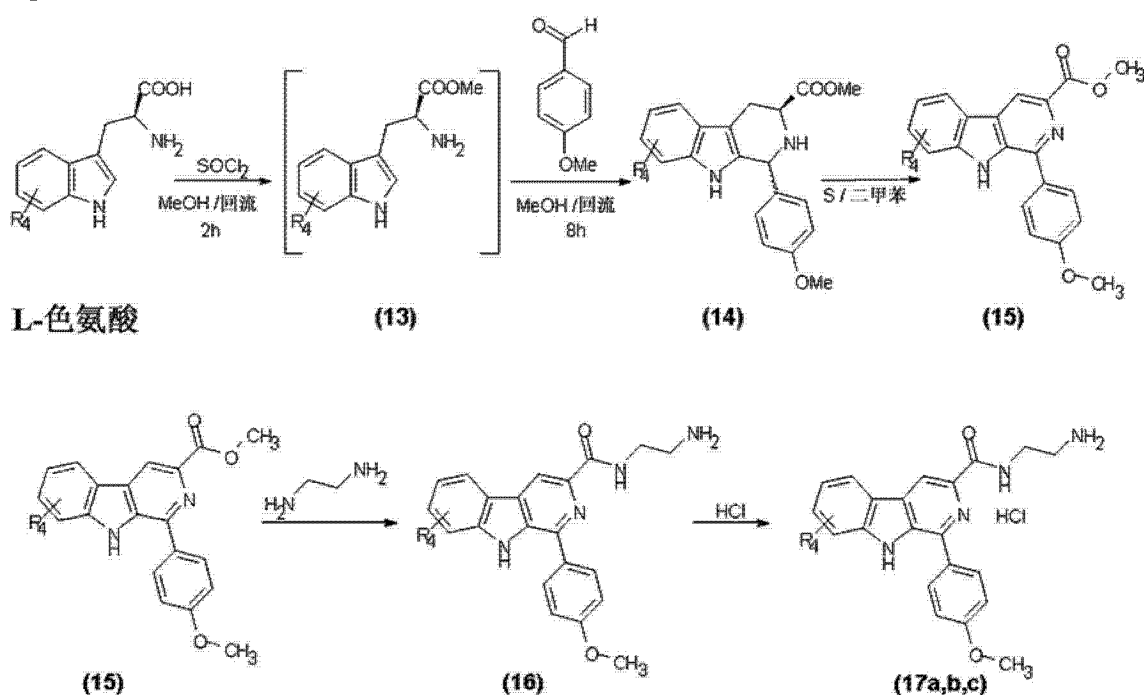
(JHG-1117-29)	N-(2-氨基乙基)	 N-(2-氨基乙基)	甲基	
26b (JHG-1117-43)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 N-(2-氨基乙基)	CH ₂ Ph 苄基	H

[0122] CH₂Ph : 苄基

[0123] E4. 区域 4(R₄) 中的变化

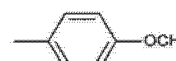
[0124] 为获得具有不同的 R₄ 的化合物, 需要使用数种色氨酸作为原材料。合成在方案 IX 中示例:

[0125]



[0126] 表 5. 区域 4(R₄) 中的变化

[0127]

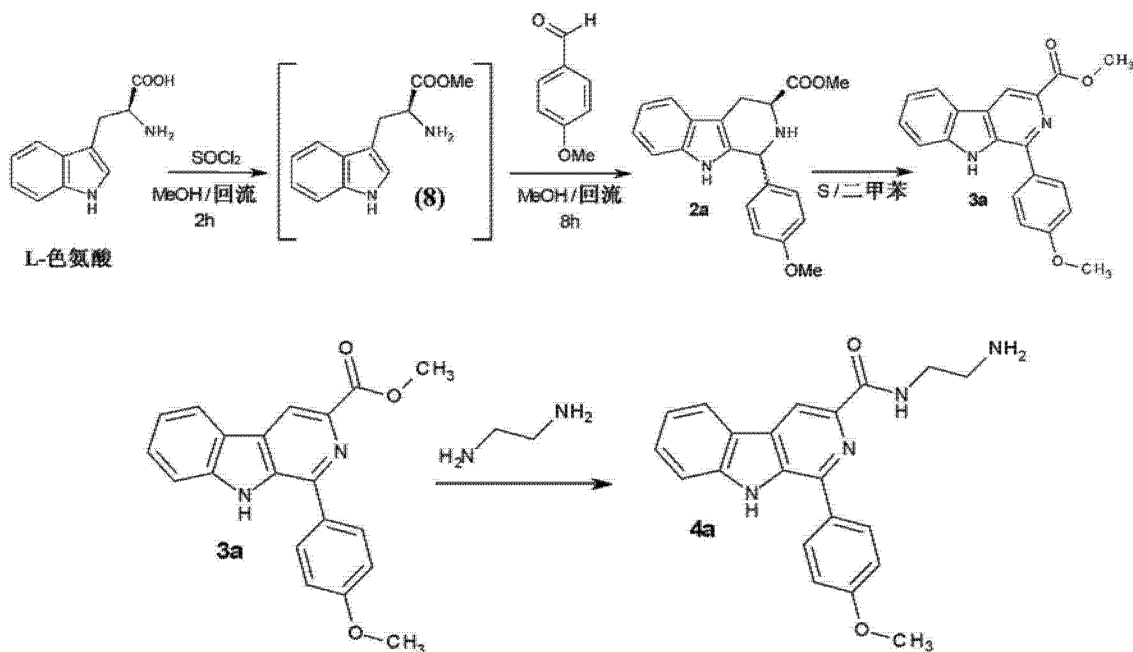
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17a (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	CH ₃ 甲基
17b (IFC-1201-05)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-氨基乙基)	 1-(4-甲氧基苯基)	H	F 氟

[0128]

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
----------------------	---	---	---	-------------------------------

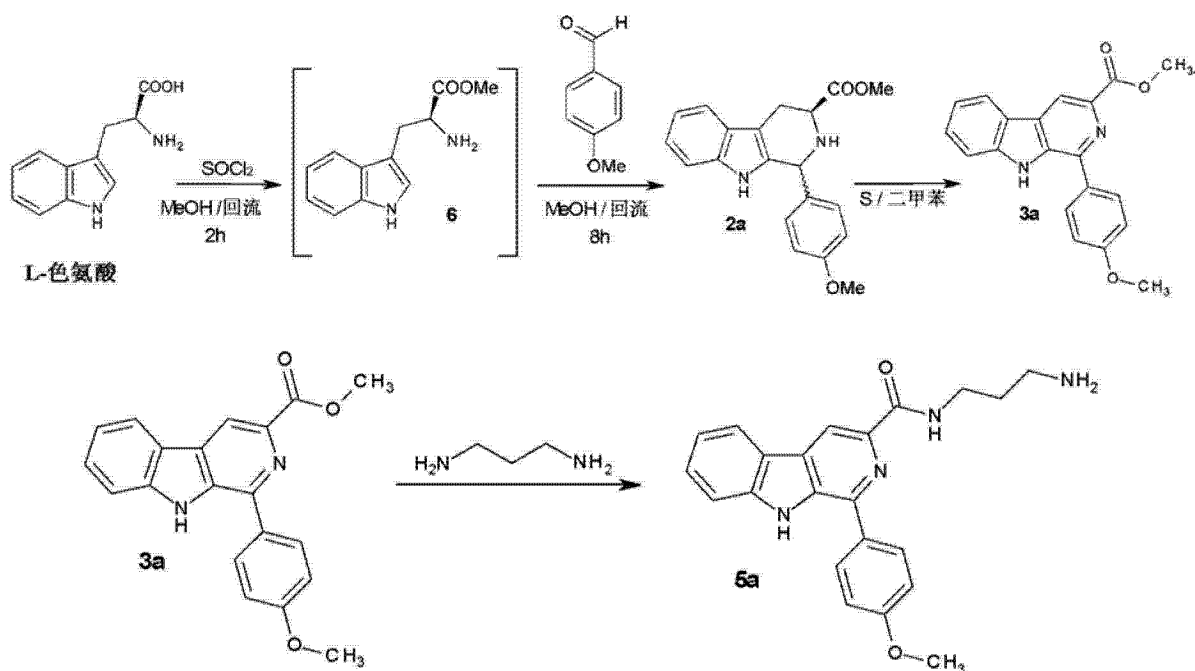
[0129] F. - 化合物 4a (IFC-110248S) 的备选合成方案 X :

[0130]



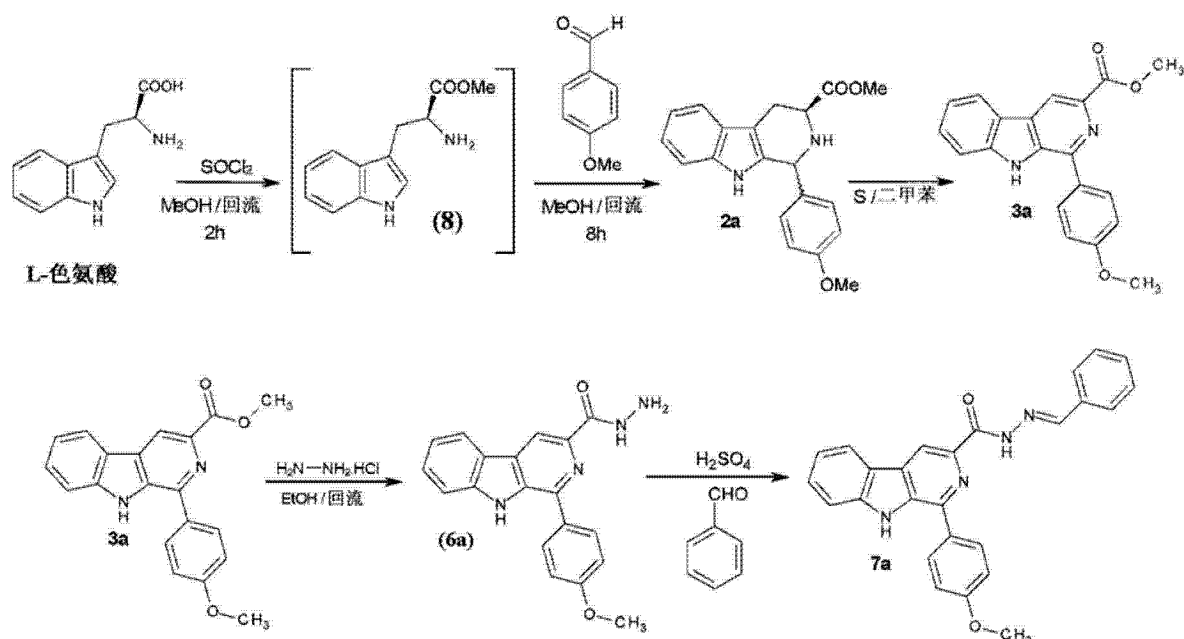
[0131] G. - 化合物 5a 的备选合成方案 XI :

[0132]



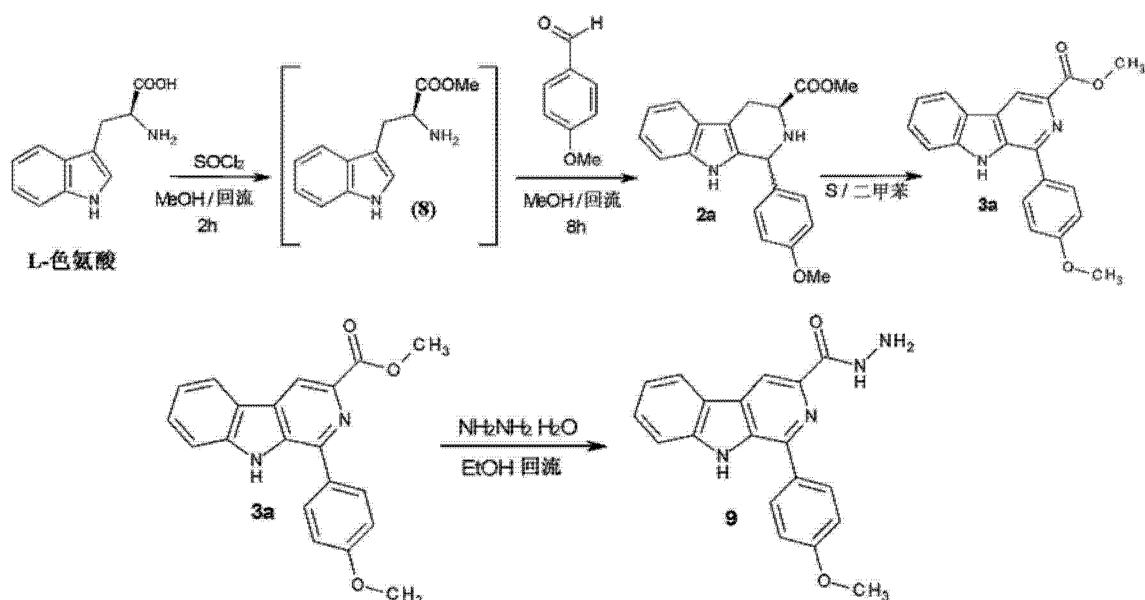
[0133] H. - 化合物 7a 的备选合成方案 XII :

[0134]



[0135] H-化合物 9 的备选合成方案 XIII:

[0136]



[0137] 附图简述

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 图 4: N(-乙胺)-1-苯并取代的- β -吡啶-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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[0145] 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。(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)。

[0146] 定义

[0147] 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 $> 30\text{kg} / \text{m}^2$)和以下中的两种以上:1) 甘油三酯 $> 150\text{mg} / \text{dL}$; 2) 男性高密度脂蛋白(HDL) $< 40\text{mg} / \text{dL}$, 女性 $< 50\text{mg} / \text{dL}$,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 $> 100\text{mg} / \text{dL}$ 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。

[0148] 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。

[0149] 根据本发明，如本文所使用的术语“高脂血症或高脂蛋白血，或高脂血症”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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

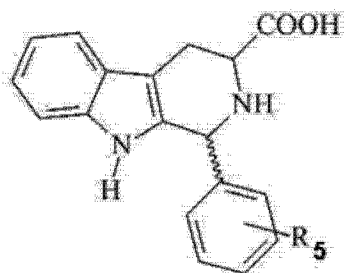
[0154] 根据本发明，术语“保健食品或保健性食品”是指可以是食品或食品的一部分并且提供医学或健康益处的任何物质，包括疾病的预防和治疗。

[0155] 详述

[0156] 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。

[0157] 实施例 1：1- 苯并取代的 - 四氢 - β - 咪啉 -3- 甲酸衍生物（化合物 1a 和 1b）的合成方法：

[0158]



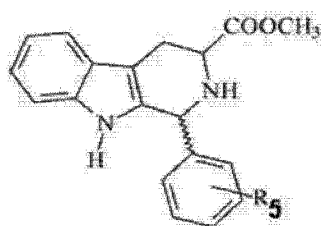
(1a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$ (p=“对”位)

(1b) $R_5 = H$

[0159] 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。

[0160] 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:

[0161]



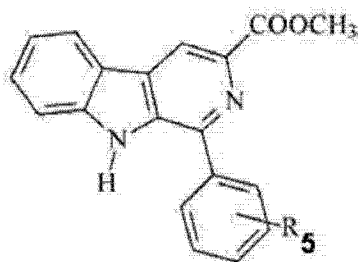
(2a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(2b) $R_5 = H$

[0162] 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。

[0163] 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:

[0164]



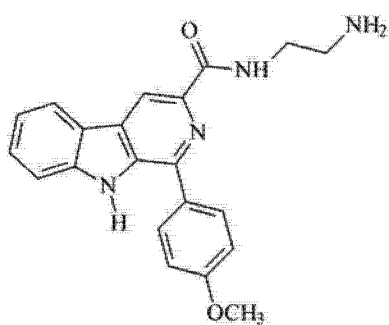
(3a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(3b) $R_5 = H$

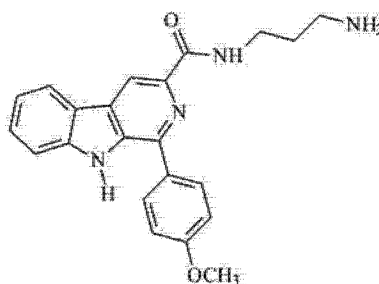
[0165] 向 2.0mmol 的四氢- β -咔啉-3-甲酸甲酯(化合物 2a 或 2b) 在二甲苯(25ml) 中的溶液加入 2.5 当量硫。将溶液保持回流并搅拌 12 小时并且之后,在 0℃ 搅拌 3 小时。将所形成的沉淀在 Büchner 漏斗中过滤并用石油醚洗涤。获得产物 (3a 和 3b), 具有 70 至 73% 的范围内的产率。

[0166] **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:

[0167]



4a



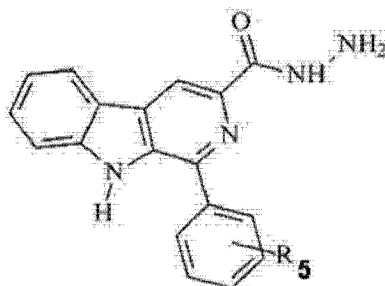
5a

[0168] 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。

[0169] 通过将 $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} 1:1$ 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。

[0170] **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:

[0171]



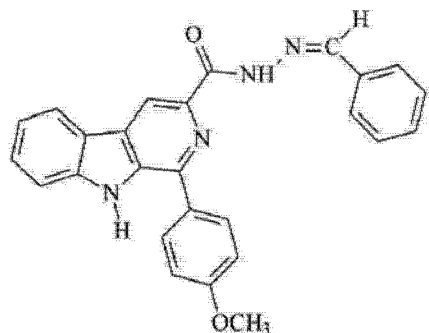
(6a) $R_7 = p\text{-OCH}_3$

(6b) $R_7 = \text{H}$

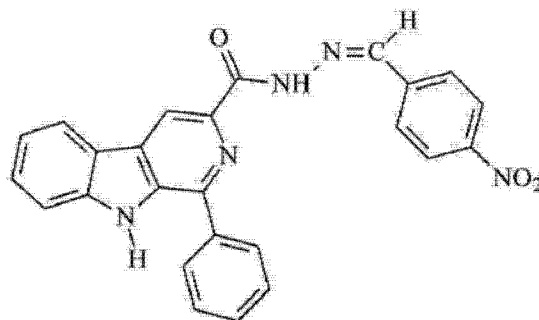
[0172] 向 (3a) 或 (3b) 化合物 (2.97mmol) 在乙醇 (40ml) 中的溶液加入 48.2mmol 的水合肼。将反应混合物保持回流 72 小时。将所形成的沉淀在 Büchner 漏斗中过滤并用乙醇洗涤。获得产物 6a 和 6b, 产率在 72 至 76% 的范围内。

[0173] **实施例 6**: 3-(碳酰肼基 -n'- 苯基取代的)-1- 苯并取代的 -β- 咪啉 -3- 碳酰肼 (化合物 7a 和 7b) 的合成方法:

[0174]



7a

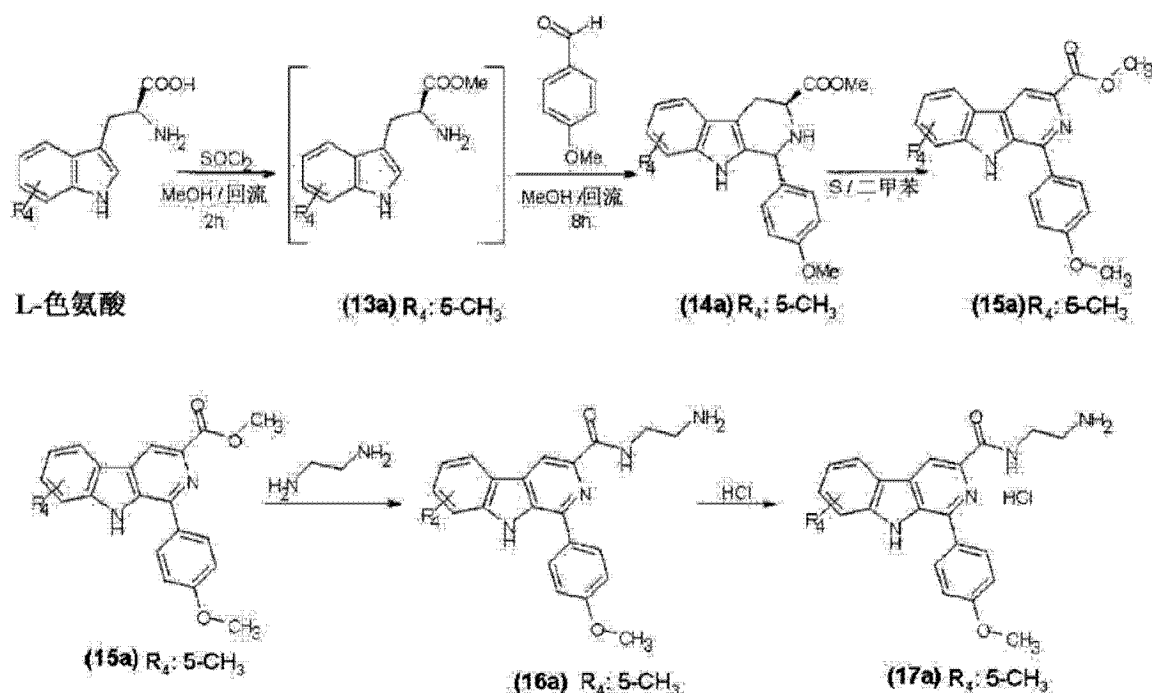


7b

[0175] 向 N- 肼基 -β- 咪啉 (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°C 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 的对 - 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。

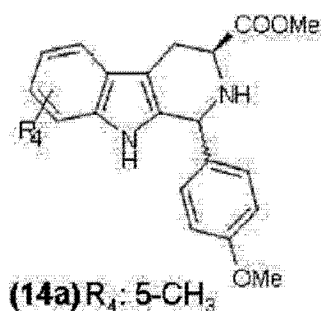
[0176] **实施例 7**: 化合物 17a (IFC-1201-04) 的合成方法:

[0177]



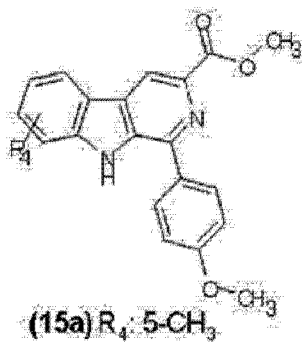
[0178] 向 5-甲基-DL-色氨酸 (1g ; 4.58mmol) 在 MeOH (10mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入亚硫酸氯 (0.4mL ; 5.49mmol)。将混合物回流 (80℃)。HPLC-MS 在 4 小时之后, 在加热的溶液 (613mg ; 5.03mmol.) 中逐份加入对-茴香醛。10 小时之后的 HPLC-MS 显示两个非对映异构体。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水 (50mL) 中。加入 DCM (20mL) 并加入饱和 NaHCO₃ 直至 pH=7。使层分离并将水相用 DCM 萃取。将有机层用 H₂O 和盐水洗涤。使层分离并将有机层在 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)

[0179]



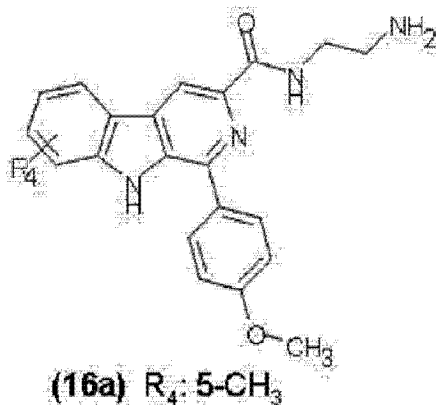
[0180] 向化合物 14a (820mg ; 2.37mmol) 在二甲苯 (混合物 ; 40mL) 中的溶液加入硫 (229mg ; 7.11mmol)。将混合物回流。20 小时之后 HPLC 显示完全转化。将反应冷却并搅拌 2 小时。将所形成的固体过滤。将该固体用石油醚洗涤。获得 597g 的化合物 15a。产率: 73%, HPLC-MS : 98%。(IFC-1201-03S1) 熔点 (熔点): 285-286℃。

[0181]



[0182] 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℃

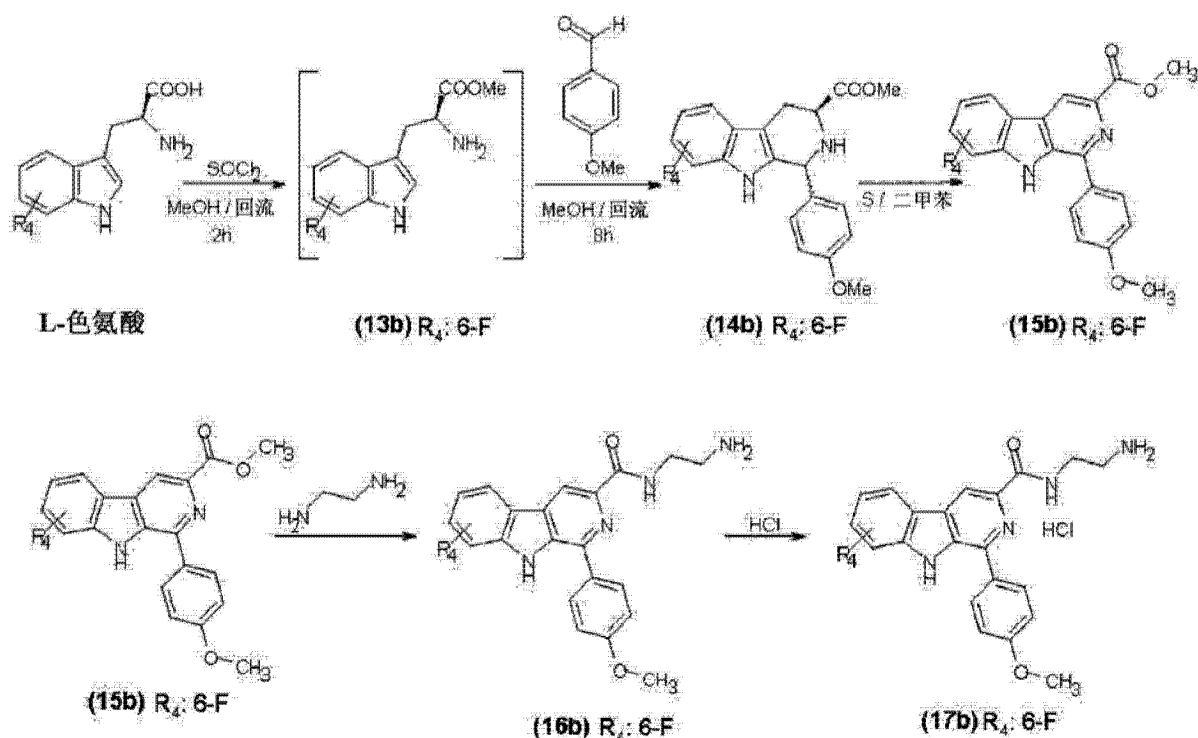
[0183]



[0184] 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℃。

[0185] 实施例 8: 化合物 17b (IFC-1201-05) 的合成方法 :

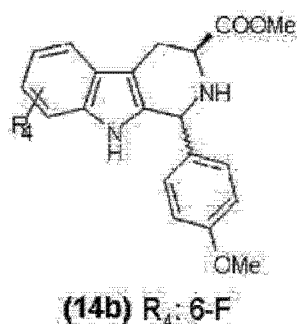
[0186]



[0187] 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%)。

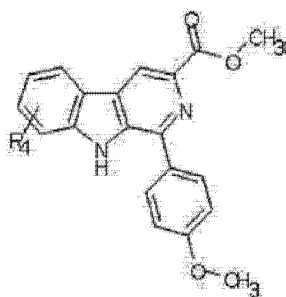
[0188] 将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物在水 (50mL) 与 DCM (20mL) 之间分配, 并且加入饱和 NaHCO₃ 直至 pH=7。使层分离并将水相用 DCM (2x20mL) 萃取。将有机层用 H₂O 和盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残留物 (1.9g) 通过快速色谱 (SiO₂, 己烷 / AcOEt 2 : 1 → 1 : 2) 提纯, 获得 870mg 的化合物非对映异构体 (14b 或 JHG-1117-50CF2) 的混合物。产率 : 36%。HPLC-MS : 91%。

[0189]



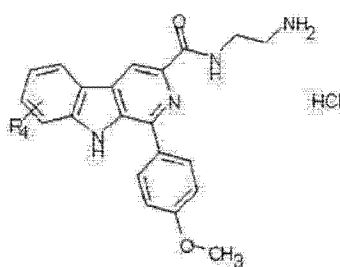
[0190] 向化合物 14b (860mg ; 2.43mmol) 在二甲苯 (混合物 ; 31mL) 中的溶液加入硫 (390mg ; 12.14mmol)。将混合物剧烈地回流。16 小时之后的 HPLC 显示完全转化。将反应在冰箱中冷却过夜。将所形成的固体过滤并用石油醚 (2x20mL) 洗涤, 以获得 620mg 的所需化合物 15b (JHG-1117-54S)。产率 : 73%, HPLC-MS : 100%。熔点 : 275-276℃

[0191]

**(15b)** R₄: 6-F

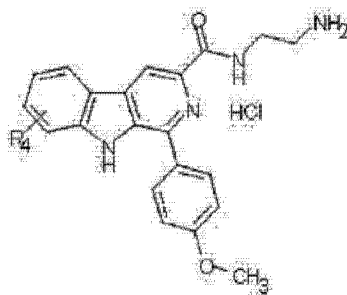
[0192] 将化合物 15b (580mg ;16.57mmol) 溶解在乙二胺 (4.4mL ;66.29mmol) 中, 并将混合物在室温搅拌 16 小时。TLC 显示完全转化。将混合物浓缩至干燥并将残留物在用水 (25ml) 搅拌的情况下研磨过夜。将白色固体过滤并干燥以给出 550mg (HPLC-MS97%; 产率: 88%) 的化合物 16b (JHG-1117-57T)。熔点: 186-187°C。

[0193]

**(16b)** R₄: 6-F

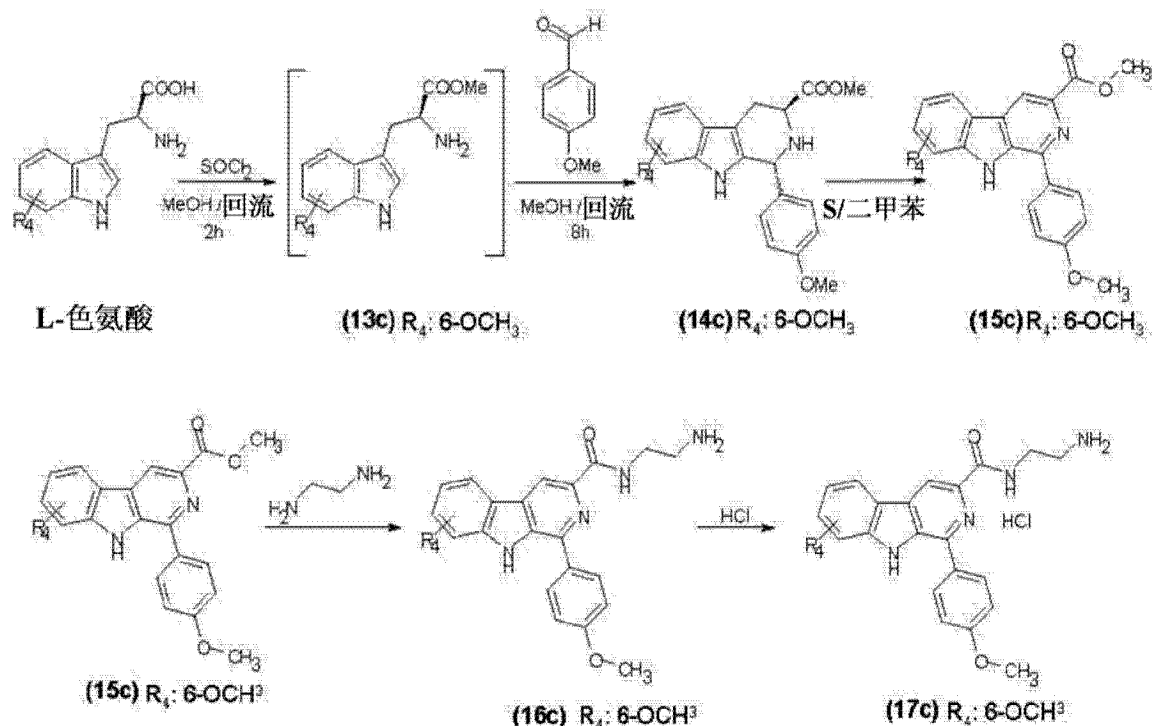
[0194] 最终, 将化合物 16b (510mg ;1.35mmol) 溶解在乙醇 (13mL) 中, 并加入 EtOH (5mL) 中的 HCl 11.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 3 小时并过滤。产物作为黄色固体 17b (IFC-1201-05) 获得: 528mg ;HPLC-MS99%。产率: 97%。熔点: 249-250°C。

[0195]

**(17b)** R₄: 6-F

[0196] 实施例 9: 化合物 17c (IFC-1201-07) 的合成方法:

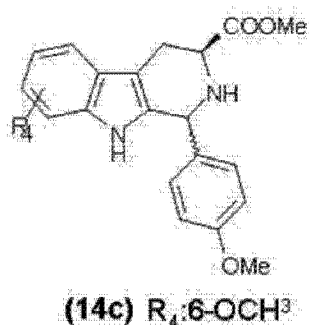
[0197]



[0198] 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%)。

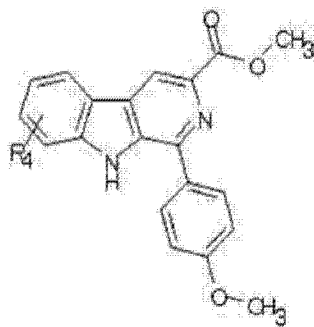
[0199] 将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水 (50mL) 中。加入 DCM (20mL) 并加入饱和 NaHCO₃ 直至 pH=7。使层分离并将水相用 DCM 萃取。将合并的有机层用 H₂O 和盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残留物 (1.85g) 通过快速色谱 (SiO₂, 己烷 / AcOEt 3:1) 提纯, 获得 226mg 的化合物 14c (JHG-1117-49CF1) 的非对映异构体的混合物。产率: 15%。HPLC-MS: 95%。获得另一种未识别的杂质 (800mg), 很可能归因于降解。

[0200]



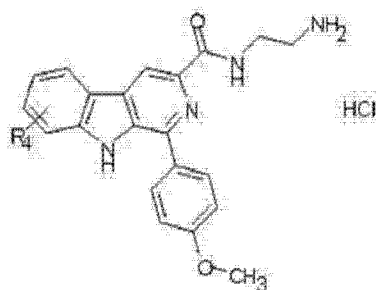
[0201] 向化合物 14c (180mg ; 0.49mmol) 在二甲苯 (混合物 ; 7mL) 中的溶液加入硫 (80mg ; 2.46mmol)。将混合物回流。16 小时之后的 HPLC 显示完全转化。将反应冷却并加入 MTBE。将溶液储存在冰箱中 2 小时。将所形成的固体过滤并用石油醚洗涤以获得 140mg 的所需化合物。将滤液浓缩并通过快速色谱 (SiO₂, DCM → DCM / AcOEt 9:1) 提纯, 以获得另外的 14mg 的化合物 15c (JHG-1117-56S)。两种固体结合给出 154mg。产率: 87%, HPLC-MS: 97%。

[0202]

**(15c) R₄:6-OCH₃**

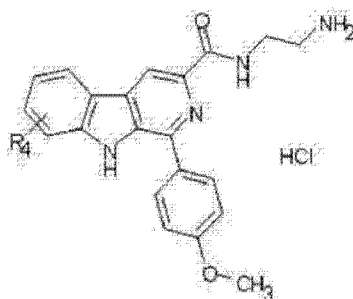
[0203] 将化合物 15c (155mg ; 0.428mmol) 溶解在乙二胺 (1.1mL ; 17.12mmol) 中并将混合物在室温搅拌 16 小时。TLC 显示完全转化。将混合物浓缩至干燥与在加入 H₂O 和 EtOH 的情况下共同蒸发以便除去痕量的残留乙二胺。获得化合物 16c (IFC-1201-07 游离碱) : 190mg (HPLC-MS97%)。

[0204]

**(16c) R₄:6-OCH₃**

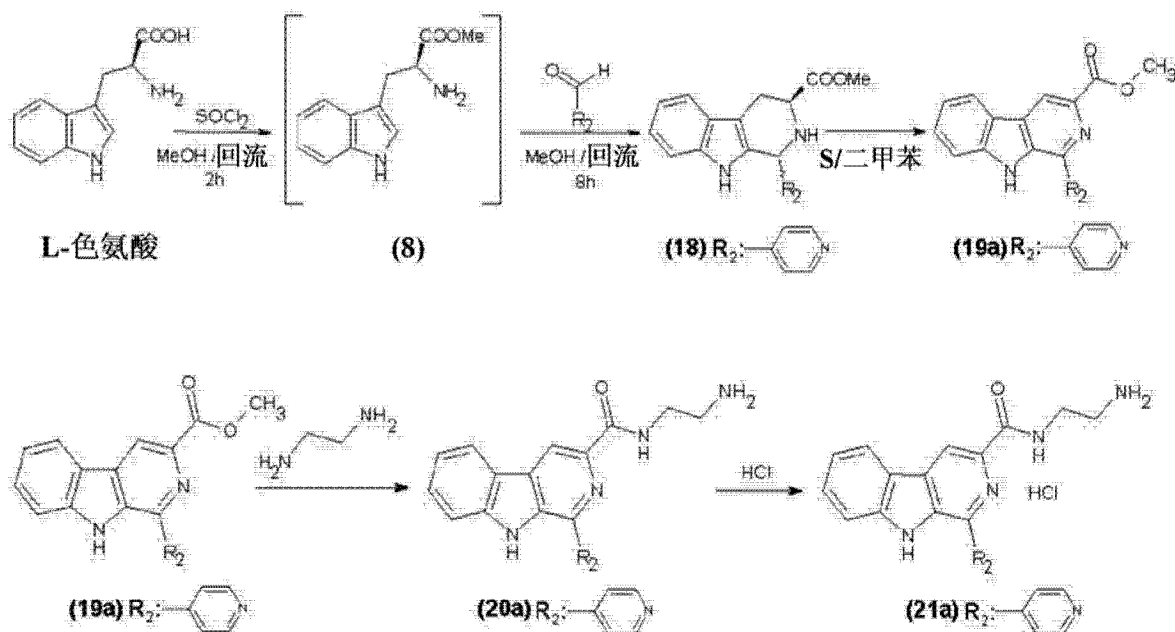
[0205] 最终, 将化合物 16c (190mg ; 0.428mmol) 溶解在乙醇 (4.2mL) 中并加入 EtOH (1.6mL) 中的 HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 3 小时并过滤。获得产物, 为黄色固体 17c (IFC-1201-07) : 160mg ; HPLC-MS96%。产率 : 90% (IFC-1201-07) 熔点 : 215-216°C。

[0206]

**(17c) R₄:6-OCH₃**

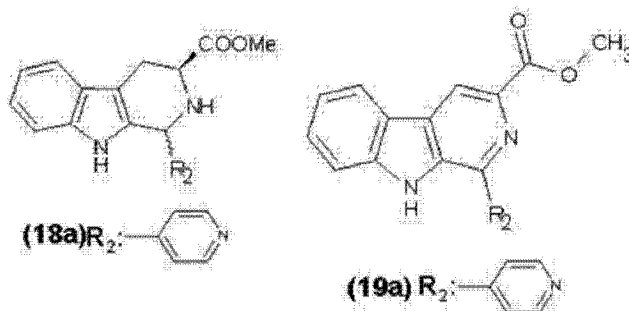
[0207] 实施例 10 : 化合物 21a (IFC-1102-79) 的合成方法 :

[0208]



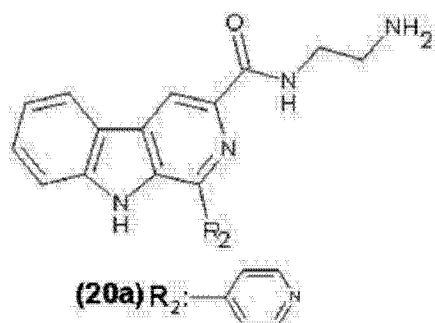
[0209] 向 L-色氨酸 (700mg ;3.42mmol) 在 MeOH(7mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入亚硫酸氯 (0.3mL ;1.2 当量)。观察全部溶液。将混合物回流 (80℃)。在 2 小时之后 HPLC-MS (液相色谱-质谱法) 显示至甲酯的完全转化。在加热溶液 (403mg ;1.1 当量) 中逐份加入醛。将混合物回流另外 9 小时。观察到黄色固体,其使得无法搅拌。将固体过滤并用 MeOH 洗涤。获得黄色固体 :390mg。HPLC-MS 数据指示它对应于盐酸盐形式的化合物 19a (94% ; M=303)。NMR (核磁共振) 光谱证实该结构。将固体溶解至水中并加入饱和 NaHCO_3 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-MS99% ;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 NaHCO_3 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。

[0210]



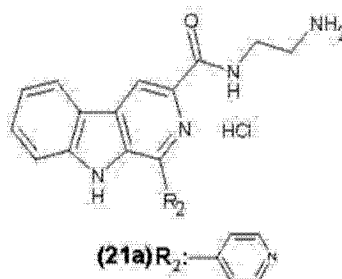
[0211] 将化合物 19a (180mg ;0.59mmol) 溶解在乙二胺 (1.6mL ;40.6 当量) 中并将混合物在室温搅拌 16 小时。TLC (薄层色谱) 显示完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得浅褐色固体 :191.5mg ;HPLC-MS96% 产物 20a (IFC-1102-79 游离碱) ;产率 :98%。

[0212]



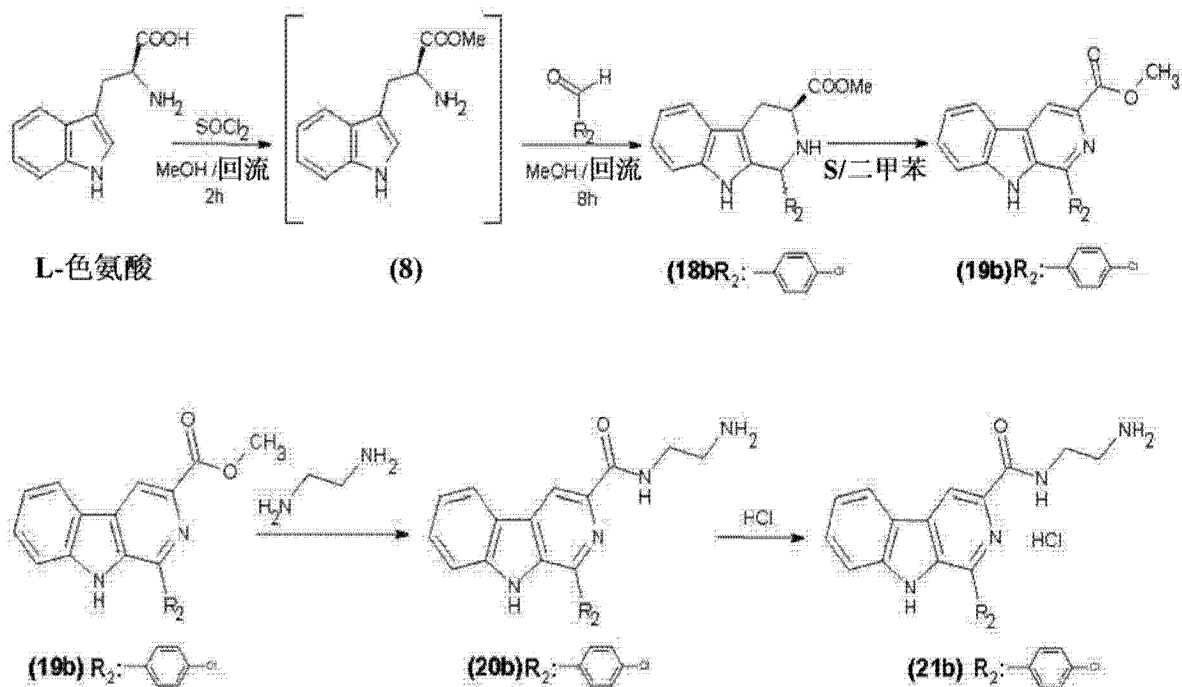
[0213] 最终,将化合物 20a(188mg) 溶解在乙醇 (5mL) 中并且逐滴加入乙醇 (2.3mL) 中的 HCl1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。获得产物,为黄色固体 21a(IFC-1102-79):197mg;HPLC-MS99%。产率:95%。将该化合物分两批交付。

[0214]



[0215] 实施例 11:化合物 21b(IFC-1102-92) 的合成方法:

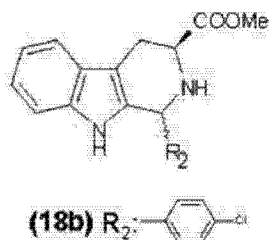
[0216]



[0217] 向 L-色氨酸 (1g;4.89mmol) 在 MeOH(10mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入亚硫酰氯 (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

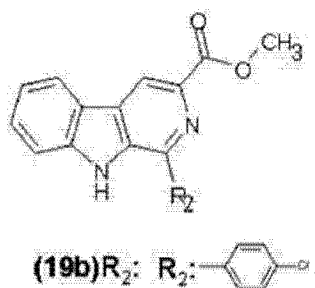
任何具有 30% 的亚胺的演化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和 NaHCO_3 直至 $\text{pH}=8$ 。形成白色固体。将其用 DCM 萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥并浓缩。获得白色固体:1.65g (HPLC 显示产物 18b 和亚胺)。将该固体通过快速色谱提纯以获得 440mg 的 18b (IFC-1102-82-C2F2) (HPLC-MS96%) ;产率:28%。

[0218]



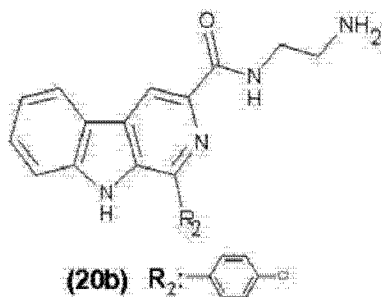
[0219] 向化合物 18b (250mg ;0.73mmol) 在二甲苯 (混合物;12mL) 中的溶液加入硫 (64mg ;2.7 当量)。将混合物回流。20 小时之后的 HPLC 显示少量的原材料 18b,所以加入更多的硫 (0.7 当量)。4 小时之后的 HPLC 显示完全转化。将反应用冰水浴冷却 3 小时。获得浅红色固体,过滤并用石油醚洗涤。获得产物 19b (IFC-1102-88S1),为棕色固体:189mg ;HPLC-MS99% ;产率:77%。

[0220]



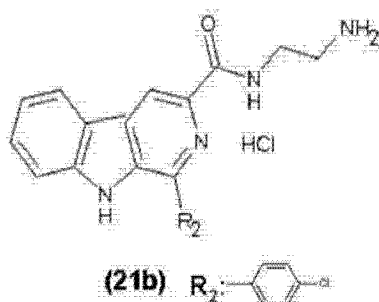
[0221] 将化合物 19b (169mg ;0.50mmol) 溶解在乙二胺 (1.6mL ;48 当量) 中并在室温搅拌 16 小时。TLC 证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物 20b,为浅褐色固体:174mg ;HPLC-MS98%。RMN 显示少量的乙二胺,所以将其用水洗涤、过滤并干燥。获得纯产物 20b (IFC-1102-92 游离碱):155mg ;产率:(77%)。

[0222]



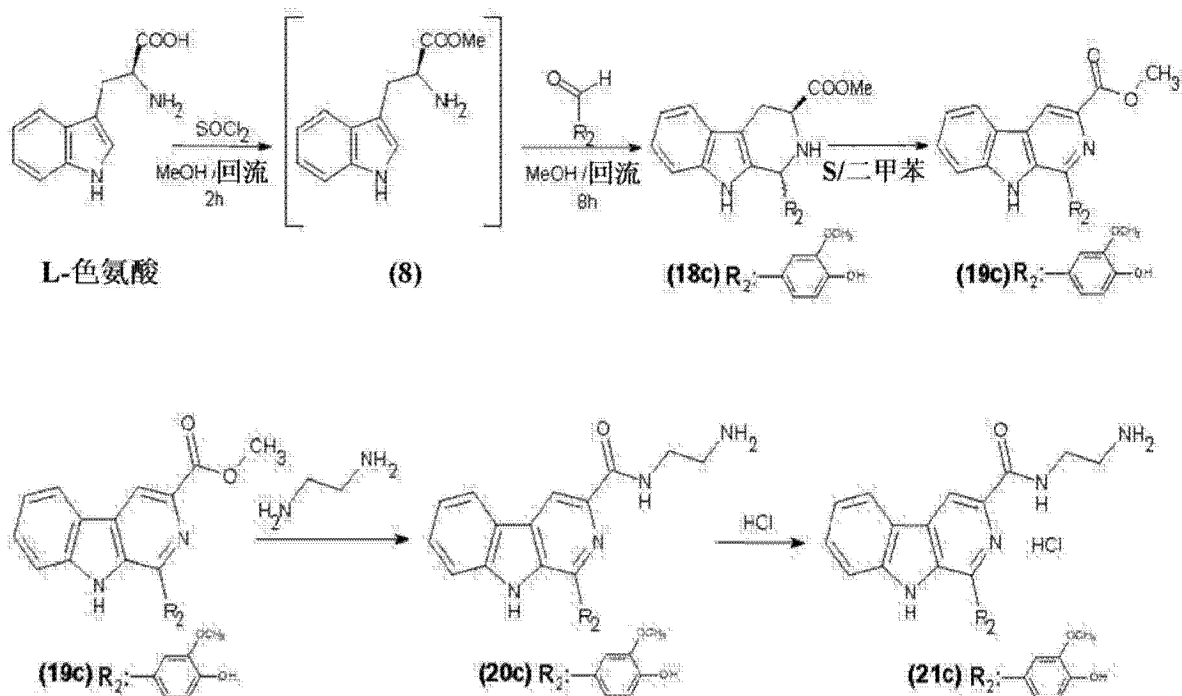
[0223] 将化合物 20b (155mg ;0.42mmol) 溶解在乙醇 (5mL) 中并逐滴加入 EtOH (2mL) 中的 HCl11.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。获得产物,为黄色固体 21b (IFC-1102-92):125mg ;HPLC-MS98%。产率:74%。将该化合物以两批交付。

[0224]



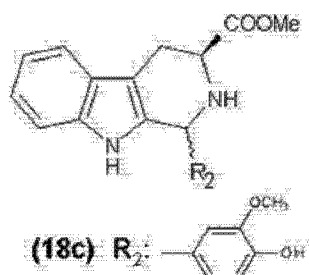
[0225] 实施例 12: 化合物 21c (IFC-1102-93) 的合成方法:

[0226]



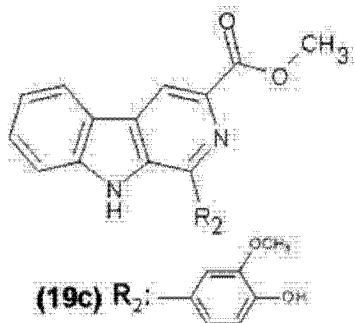
[0227] 向 L-色氨酸 (1g; 4.89mmol) 在 MeOH (10mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入亚硫酸氯 (0.43mL; 1.2 当量)。观察全部溶液。将混合物回流 (80℃)。2 小时之后的 HPLC-MS 显示至甲酯的完全转化。将醛在加热的溶液内逐份加入 (818mg; 1.1 当量)。10 小时之后的 HPLC-MS 显示具有所需的质量的 3 个峰。它们中的两个对应于 18c 的非对映异构体并且另一个似乎是中间体亚胺。将混合物回流另外 8 小时以便完成反应。8 小时之后的 HPLC 显示具有 12% 的亚胺的很小演化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和 NaHCO_3 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-MS99%); 产率: 47%。

[0228]



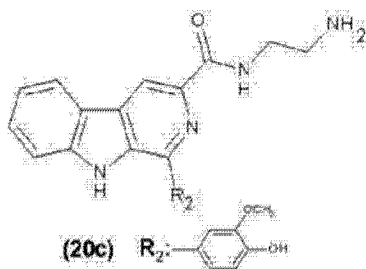
[0229] 向化合物 18c (250mg ;0.71mmol) 在二甲苯 (混合物 ;12mL) 中的溶液加入硫 (64mg ;2.8 当量)。将混合物回流。20 小时之后的 HPLC 显示少量的原材料化合物 18c, 所以加入更多的硫 (0.7 当量)。4 小时之后的 HPLC 显示完全转化。将反应用冰水浴冷却 3 小时。获得淡黄色固体, 过滤并用石油醚洗涤。获得产物 19c (IFC-1102-89S1), 为黄色固体 : 170mg ;HPLC-MS92% ;产率 :69%。

[0230]



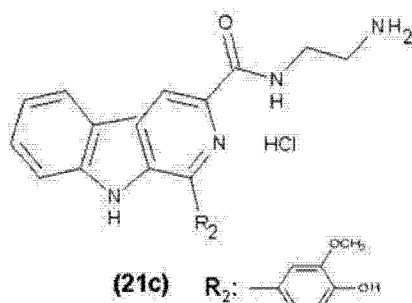
[0231] 将化合物 19c (155mg ;0.44mmol) 溶解在乙二胺 (1.6mL ;54 当量) 中并在室温搅拌 16 小时。HPLC-MS 证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物 20c (IFC-1102-93 游离碱), 为浅褐色固体 :160mg ;HPLC-MS98% ;产率 : (97%)。

[0232]



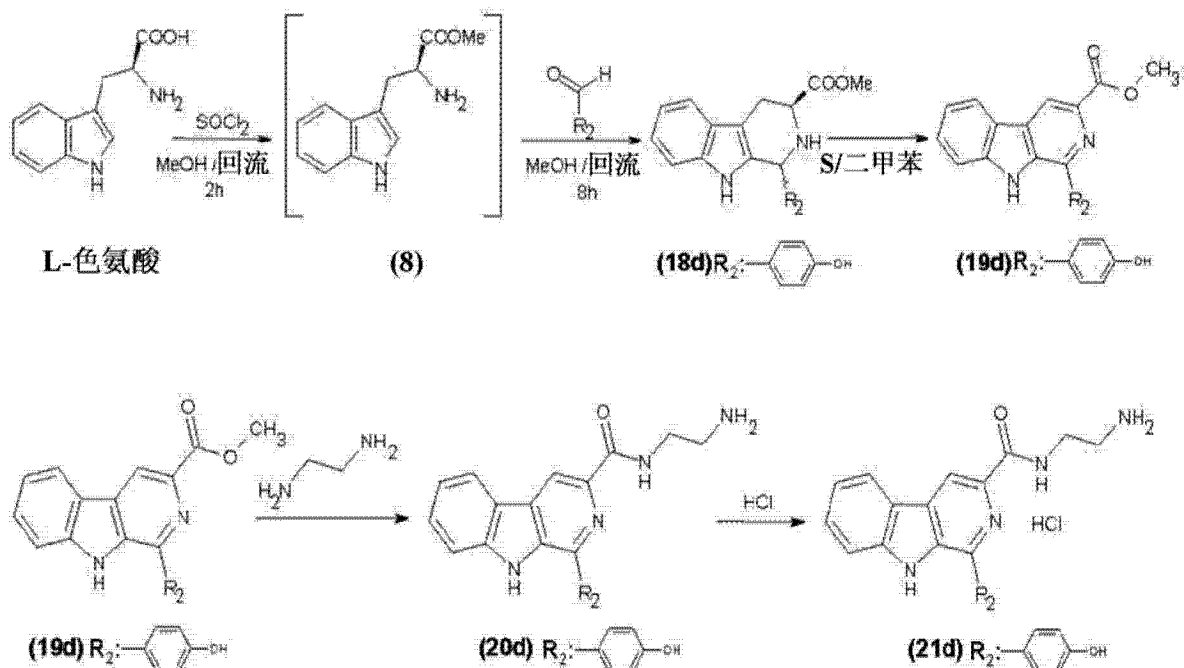
[0233] 将化合物 20c (150mg ;0.40mmol) 溶解在乙醇 (5mL) 中并逐滴加入 EtOH(2mL) 中的 HCl1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。获得产物, 为黄色固体 21c (IFC-1102-93) :133mg ;HPLC-MS97%。产率 :72%。(IFC-1102-93)。将该化合物以两批交付。

[0234]



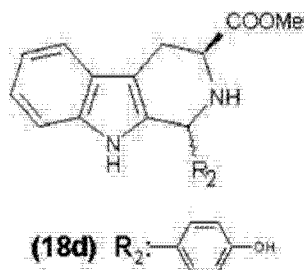
[0235] 实施例 13: 化合物 21d (IFC-1102-94) 的合成方法 :

[0236]



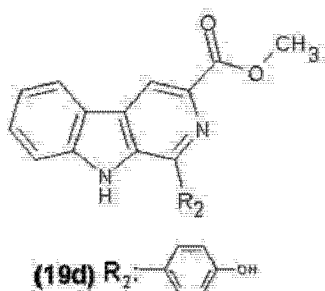
[0237] 向 L-色氨酸 (3g ;14.69mmol) 在 MeOH(30mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入亚硫酸酐 (1.3mL ;17.9mmol)。观察全部溶液。将混合物回流 (80℃)。2 小时之后的 HPLC-MS 显示至甲酯的完全转化。在加热溶液上逐份加入醛 (1.97g ;16.13mmol)。28 小时之后的 HPLC-MS 显示完全转化。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的粗产物溶解在水中并加入饱和 NaHCO_3 直至 pH=8。形成白色固体。将其过滤并用水洗涤。获得棕色固体：3.45g (HPLC :90%)。将该固体通过硅胶色谱柱 (SiO₂ 己烷 / 丙酮 30%) 提纯, 获得 1.08g 的 18d (IFC-1102-85CF1) (HPLC-MS99%) ;产率 :23%。

[0238]



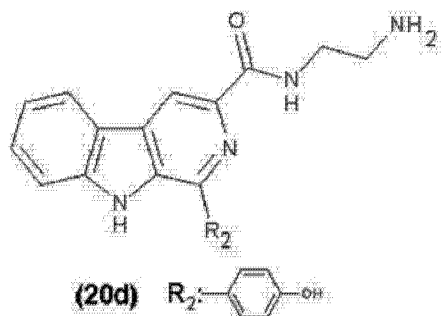
[0239] 向化合物 18d (500mg ;1.55mmol) 在二甲苯 (混合物 ;25mL) 中的溶液加入硫 (140mg ;4.34mmol)。将混合物回流。64 小时之后的 HPLC 显示完全转化。将反应冷却至 0℃ 过夜。获得淡黄色固体, 过滤并用石油醚洗涤。获得化合物 19d (IFC-1102-91S1), 为黄色固体 :170mg ;HPLC-MS96% ;产率 :82%。熔点 :260-261℃

[0240]



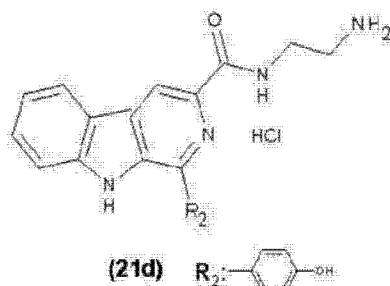
[0241] 将化合物 19d (372mg ;1.17mmol) 溶解在乙二胺 (3.1mL ;46.8mmol) 中并在室温搅拌过夜。HPLC-MS 证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物 20d (IFC-1102-94 游离碱), 为浅褐色固体 :417mg ;HPLC-MS94% ;产率 : (定量)。熔点 :238-239℃

[0242]



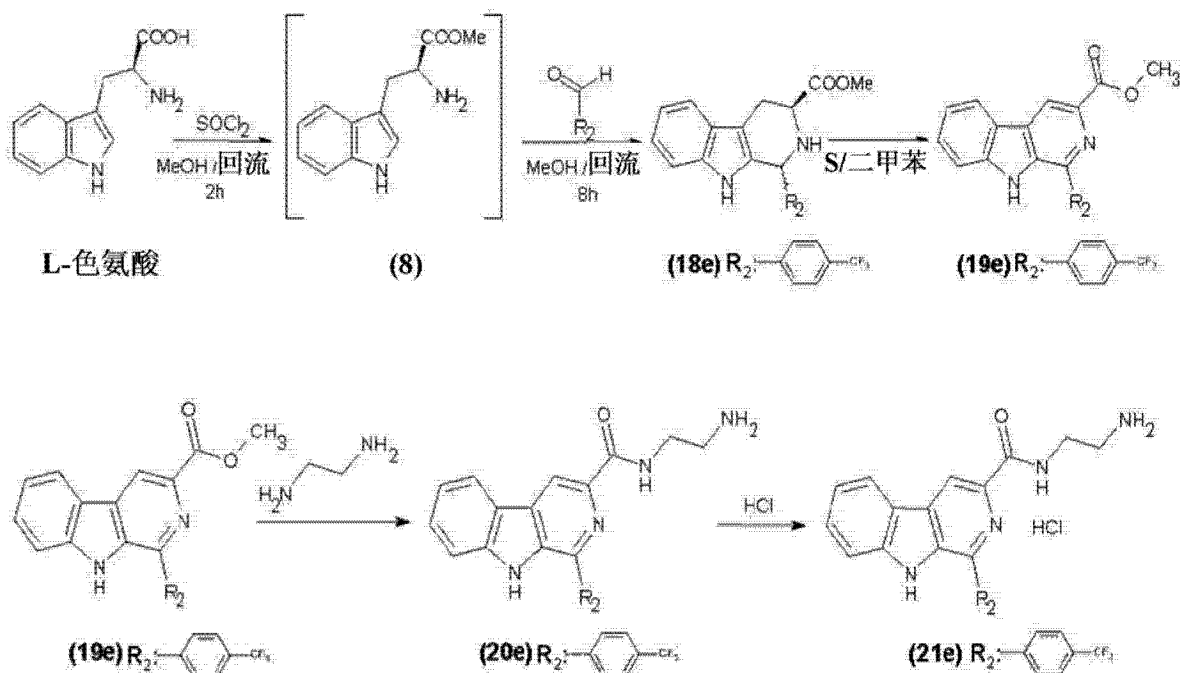
[0243] 将化合物 20d (400mg ;1.15mmol) 溶解在乙醇 (5mL) 中并逐滴加入 EtOH (5mL) 中的 HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。将固体用乙醇洗涤并在烘箱中在 45℃ 干燥。获得产物, 为黄色固体 21d (IFC-1102-94) :309mg ;HPLC-MS98%。产率 : 70%。熔点 :301-303℃。将该化合物以两批交付。

[0244]



[0245] 实施例 14: 化合物 21e (IFC-1102-96) 的合成方法:

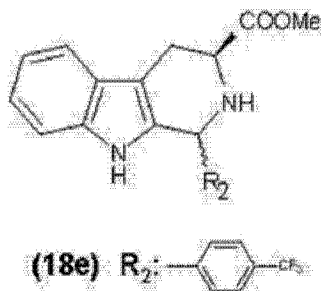
[0246]



[0247] 将 L-色氨酸 (2.62g, 12.84 毫摩) 悬浮在 MeOH (5.47mL) 中并在 0℃ 冷却。逐滴

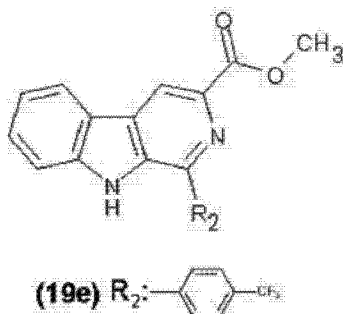
加入 SOCl_2 (1.14mL, 15.52 毫摩) 并将反应混合物加热至回流 2h。LC-MS (液相色谱-质谱法) 不显示原材料。加入 4-(三氟甲基)-苯甲醛 (2.03mL, 11.89 毫摩) 并将反应混合物在回流搅拌 6h。在检查反应完成之后, 将其蒸发至干。将残留物溶解在水 (27mL) 中并用 NaHCO_3 饱和溶液 (17.28mL) 中和并用 EtOAc (3x54mL) 洗涤。使相分离并将有机层蒸发至干。将粗产物通过快速色谱使用己烷 / EtOAc 5:1 至 1:1 作为洗脱剂提纯。获得化合物 18e (AST-1112-83) (2.18g, 产率: 45.4%), 为明亮棕色固体。Lc-MS=95.6%。

[0248]



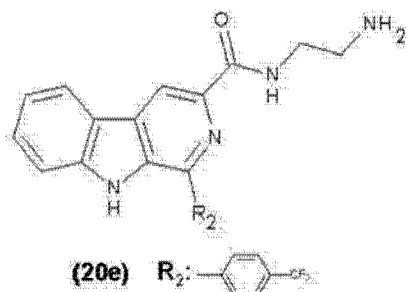
[0249] 将化合物 18e (2.18g, 5.82 毫摩) 悬浮在二甲苯 (81mL) 的混合物中并加入 S (0.465g, 14.55 毫摩)。将混合物回流过夜。LC-MS 未显示原材料。将反应混合物冷却至 4°C 并将固体过滤并用石油醚 (10mL) 洗涤。获得化合物 19e (AST-1112-84) (1.4g, 产率 65%), 为棕色固体。LC-MS=98.5%。

[0250]



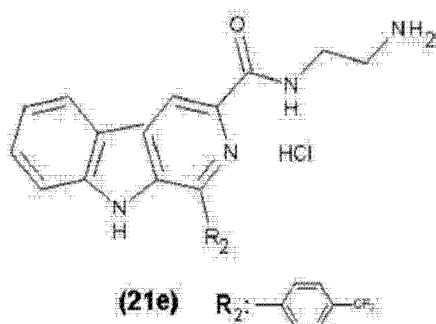
[0251] 将化合物 19e (1.0g ; 2.7mmol) 溶解在乙二胺 (7.2mL ; 40 当量) 中并在室温搅拌 16 小时。HPLC-MS 证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物 20e (IFC-1102-96), 为浅褐色固体 : 1.07g ; HPLC-MS 98%。产率 : 99%。

[0252]



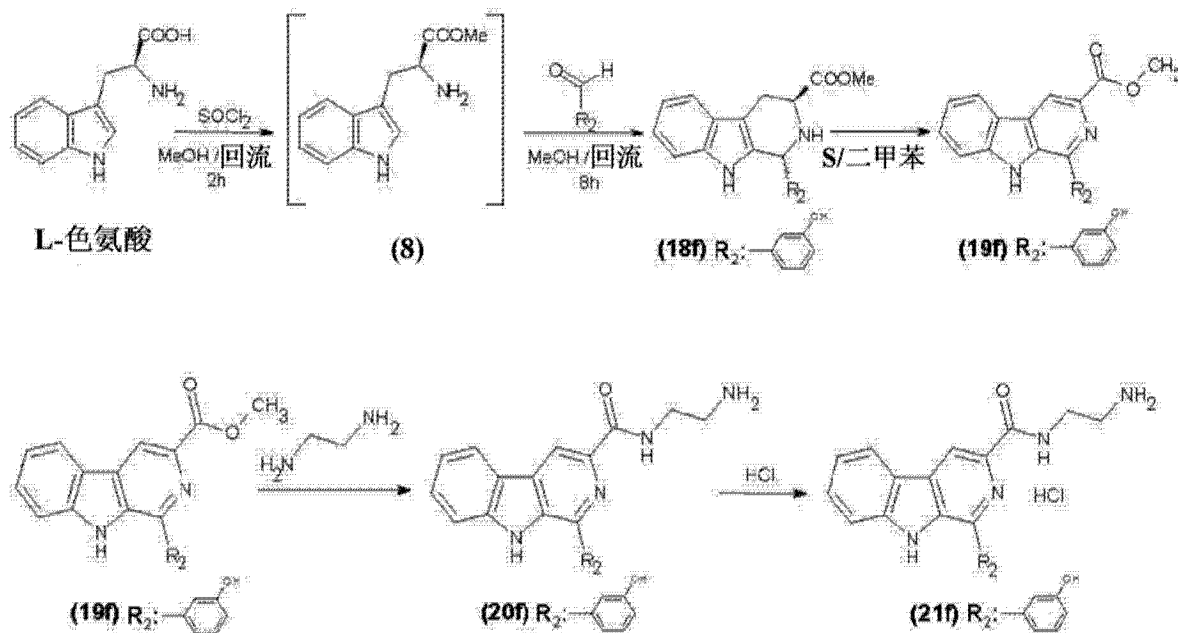
[0253] 将化合物 20e (513mg ; 1.28mmol) 溶解在乙醇 (13mL) 中并逐滴加入 EtOH (5mL) 中的 HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。获得产物 21e (IFC-1102-96), 为黄色固体 : 465mg ; HPLC-MS 98%。产率 : 84%。熔点 : 283-284°C。

[0254]



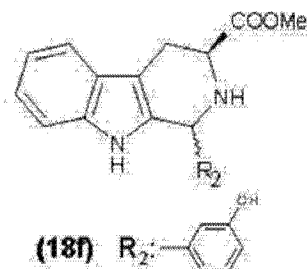
[0255] 实施例 15: 化合物 21f (IFC-1201-06) 的合成方法:

[0256]



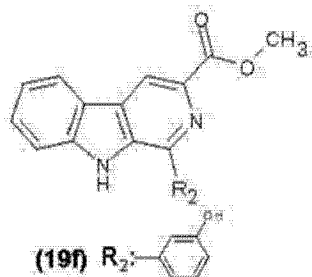
[0257] 将 L-色氨酸 (2.00g, 9.88 毫摩尔) 悬浮在 MeOH (20mL) 中并在 0°C 冷却。逐滴加入 SOCl_2 (0.87mL, 12 毫摩尔) 并将反应混合物加热至回流 2h。LC-MS 未显示原材料。加入 3-羟基苯甲醛 (1.31g, 10 毫摩尔) 并将反应混合物在回流搅拌过夜。在检查反应完成之后, 将其蒸发至干。将残留物溶解在水 (27mL) 中并用 NaHCO_3 饱和溶液 (17.28mL) 中和。形成棕色固体并过滤。将该固体通过快速色谱使用己烷 / 丙酮 7 : 3 至 1 : 1 作为洗脱剂提纯。获得化合物 18f (IFC-1102-90CF1) (945mg, 产率 : 30%), 为明亮棕色固体。Lc-MS = 98%

[0258]



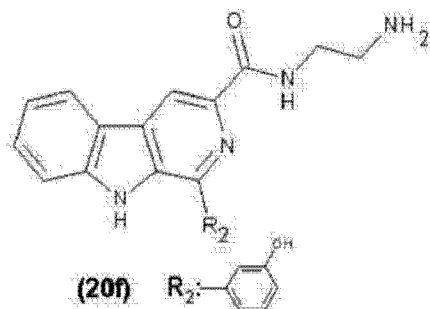
[0259] 将化合物 18f (445mg, 1.38 毫摩尔) 悬浮在二甲苯 (25mL) 的混合物中并加入 S (133mg, 4.15 毫摩尔)。将混合物回流 44 小时。Lc-MS 未显示原材料。将反应混合物冷却至 4°C 并将固体过滤并用石油醚 (10mL) 洗涤。获得化合物 19f (IFC-1201-02S1) (263mg, 产率 60%), 为棕色固体。Lc-MS=90%。

[0260]



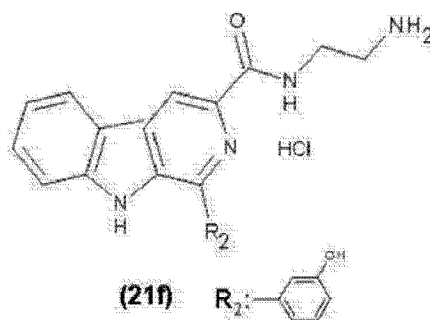
[0261] 将化合物 19f (263mg ;0.82mmol) 溶解在乙二胺 (2.6mL ;39mmol) 中并在室温搅拌 16 小时。HPLC-MS 证实完全转化。将混合物浓缩至干燥。获得产物 20f (IFC-1201-06), 为浅褐色固体 :196.8mg ;HPLC-MS91%。产率 :75%。

[0262]



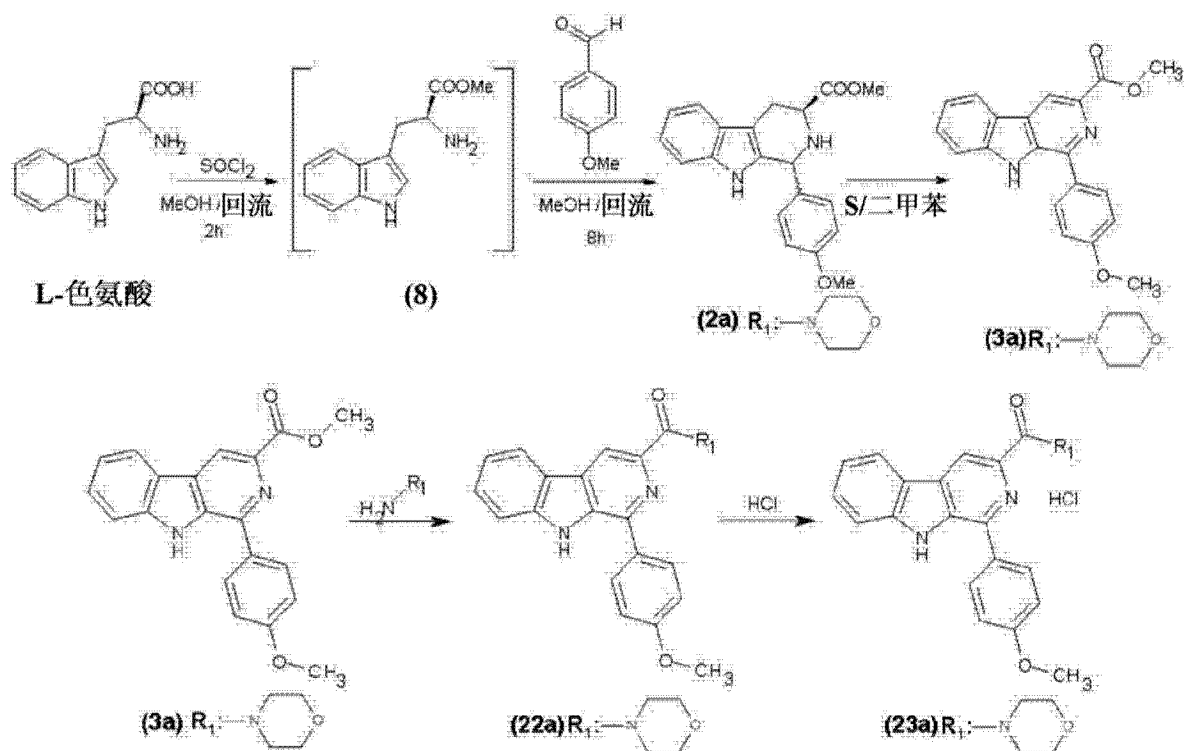
[0263] 将化合物 20f (196mg ;0.61mmol) 溶解在乙醇 (4mL) 中并逐滴加入 EtOH (1.5mL) 中的 HCl 1.25M。形成黄色固体。将悬浮液在室温搅拌 2 小时并过滤。获得产物 21f (IFC-1201-06), 为黄色固体 :108mg ;HPLC-MS96%。产率 :52%。

[0264]



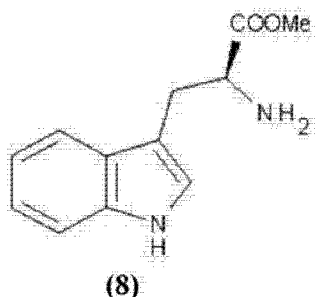
[0265] 实施例 16: 化合物 23a (JHG-1117-24) 的合成方法:

[0266]



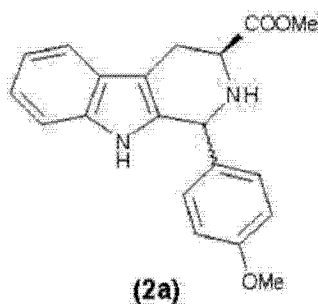
[0267] 将 L-色氨酸 (20g, 0.098mol) 悬浮在甲醇 (100mL) 中。将该悬浮液在 0℃ 冷却并逐滴加入 SOCl₂ (8.75mL, 0.12mol)。之后, 将反应混合物加热至回流 2.5 小时。在该段时间过程中, 将原材料完全溶解并且溶液为暗橙色。在 2 小时之后, 将等分试样浓缩至干燥并通过 HPLC-MS (99% 的化合物 6 (IQT-11-37)) 和 ¹H-NMR 分析, 检查原材料是否消失。

[0268]



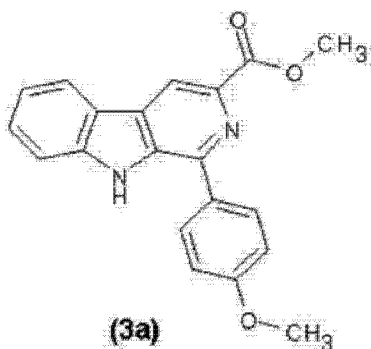
[0269] 在预先制备的溶液中加入对-茴香醛 (32, 5mL, 0.28mol), 并且将该混合物回流 15 小时。在该段时间之后, 通过 HPLC-MS 检查反应。原材料消失。将反应混合物浓缩至干燥。将残留物溶解在 H₂O (250mL) 中并用 NaHCO₃ 饱和溶液 (≈ 100mL) 中和直至 pH ~ 7。将该溶液用乙酸乙酯 (3x400mL) 萃取。将有机层用 H₂O (2x400mL) 和 NaCl 饱和溶液 (2x200mL) 洗涤。将有机层在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并浓缩至干燥以获得 30g 的化合物 2a (IQT-11-37) (产率: 91%) 的粗产物 (HPLC-MS (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。

[0270]



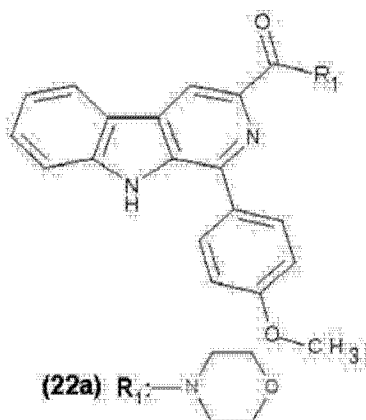
[0271] 将化合物 2 (29.22g, 0.087mol) 悬浮在二甲苯 (1080mL) 的混合物中并加入 S (13.9g, 0.43mol)。将混合物回流 22 小时。TLC 和 LC-MS: 未观察到 SM。在该段时间之后, 将反应在 3℃ 冷却并在搅拌下保持过夜。将棕色固体过滤并用石油醚洗涤。通过 HPLC-MS (94% 3a 和 3% 二甲苯) 和 ¹H-NMR 检查显示没有纯化合物 3a。将棕色固体 (21.5g) 通过快速色谱在硅胶 (DCM → DCM-AcOEt 9:1) 中提纯以获得纯化合物 3a (IQT-11-37) (15.1g; 产率: 52%)

[0272]



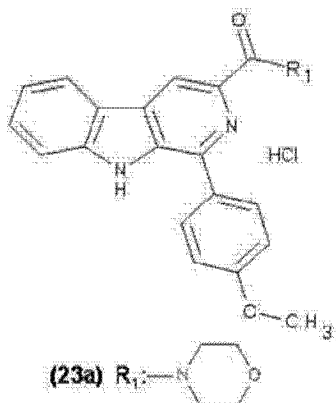
[0273] 向化合物 3a (400mg, 1.20mmol) 在 EtOH (4ml) 中的悬浮液在室温加入吗啉 (0.5ml; 6mmol)。将原材料溶解并将混合物加热至回流。在 43h 之后, LC-MS 显示没有 SM (42% 的化合物 22a)。将混合物冷却至室温并加入水 (15ml)。将混合物搅拌 30 分钟并过滤。将所获得的奶油色固体 (260mg) 通过柱色谱在硅胶 (己烷:AcOEt 1:1) 中提纯以给出纯化合物 22a (JHG-1117-11-CF1) (140mg; LC-MS: 100%; 产率: 30%)。

[0274]



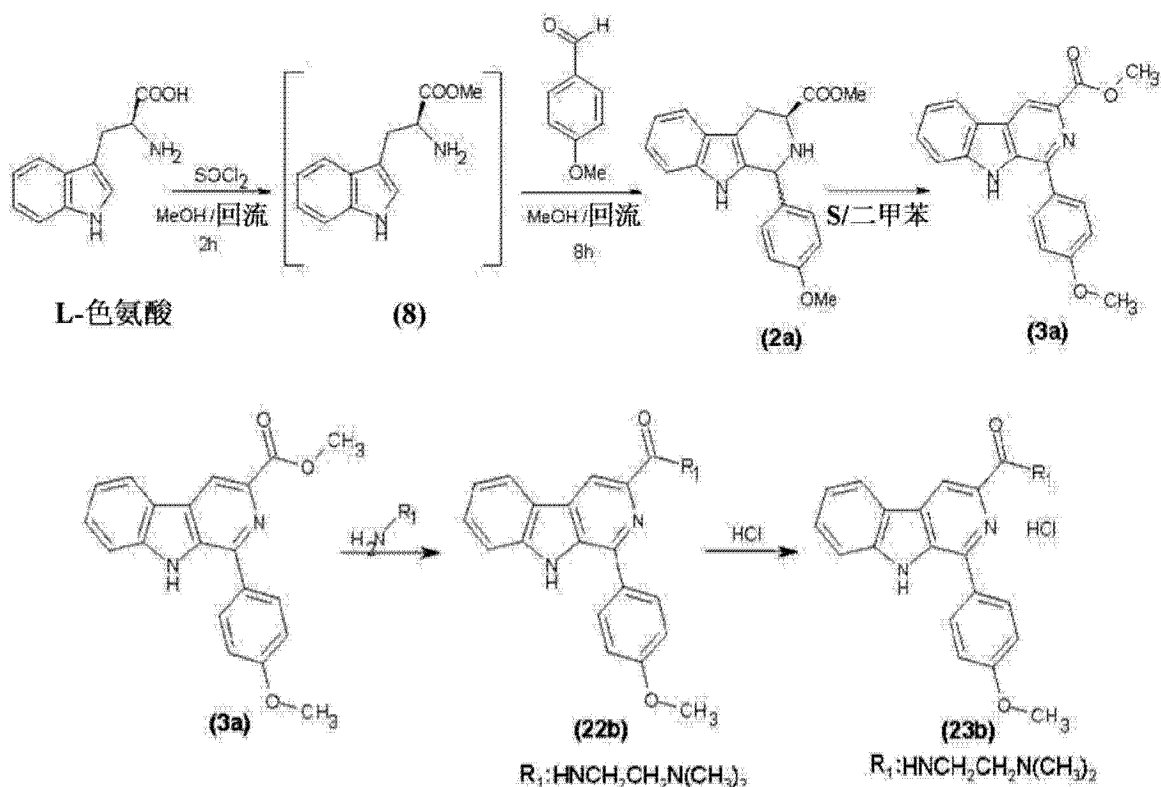
[0275] 将化合物 22a (136mg; 0.340mmol) 用 HCl (g) 在 EtOH (13.6ml; 17.0mmol) 中的 1.25M 溶液处理并搅拌过夜。将所沉淀的浅黄色固体过滤并用冷 EtOH 洗涤以获得纯化合物 23a (JHG-1117-24) (130mg; LC-MS: 99%; 产率: 83%)。将 118mg 分两批交付。

[0276]



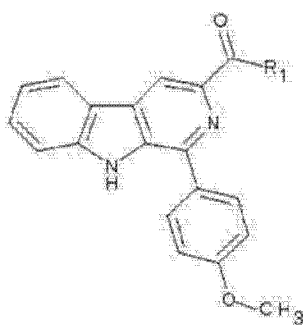
[0277] 实施例 17: 化合物 23b (JHG-1117-24) 的合成方法:

[0278]



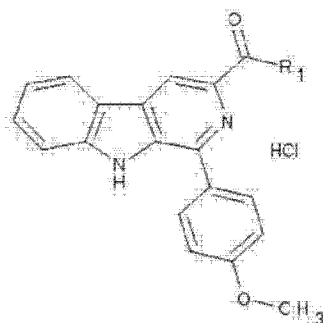
[0279] 将化合物 3a (0.60g, 1.80mmol) (参见实施例 16) 溶解于 N, N-二甲基乙二胺 (8.2mL, 75.1mmol) 中并且在室温搅拌过夜。15 小时之后的 TLC 显示原材料残留。将混合物在 50℃ 加热并且在另外 4 小时之后, 反应完成。将混合物浓缩至干燥以移除过量的二甲基乙二胺。将粗产物在水中研磨并过滤以获得 490mg 的棕色固体, 将其通过快速色谱在硅胶 (丙酮→丙酮:EtOH 9:1) 中提纯。获得纯化合物 22b (JHG-1117-5-CF1), 为浅黄色固体 (240mg; LC-MS: 100%; 产率: 34%)。

[0280]

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

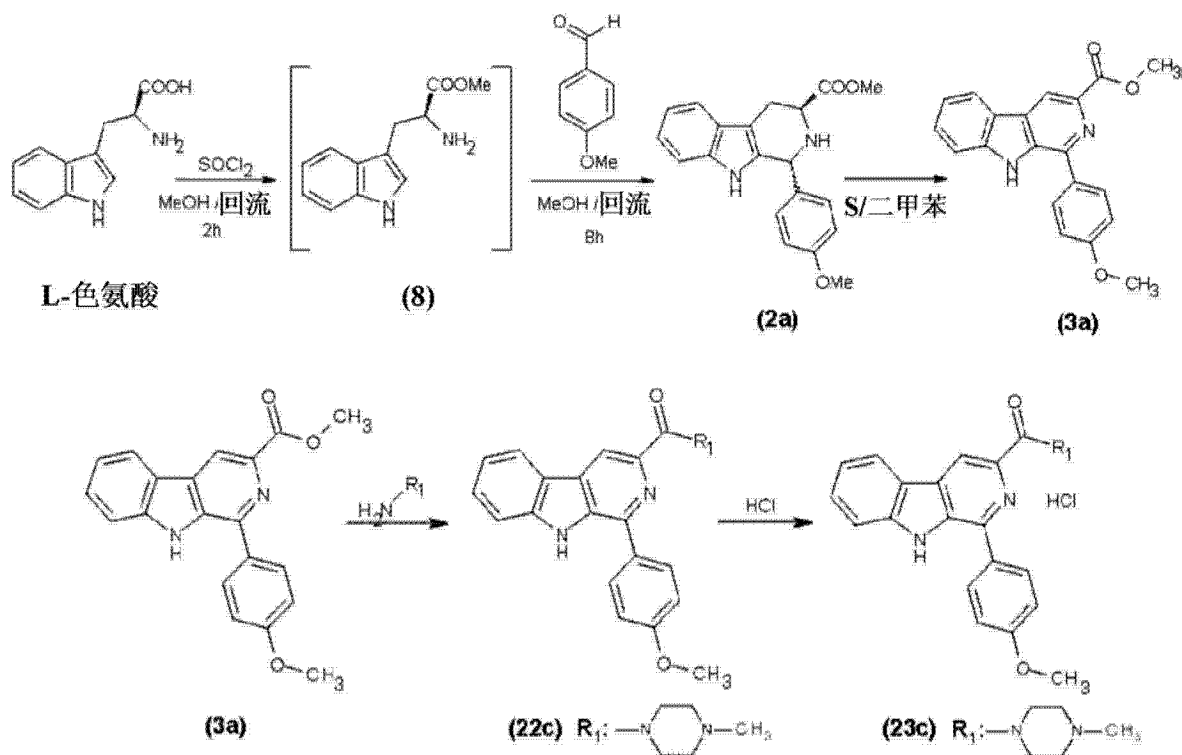
[0281] 将化合物 22b (240mg ; 0.618mmol) 用 1.25M 的 HCl (g) 在 EtOH (24.7ml ; 30.9mmol) 中的溶液处理。将所形成的橙色溶液在室温搅拌 15 小时。将溶剂移除并将所得到的微红色油用 iPrOH 研磨 2 小时。将所获得的固体过滤并用 MTBE 洗涤以给出纯化合物 23b (JHG-1117-26) (170mg ; LC-MS : 100% ; 产率 : 65%)。交付 120mg (两批)。

[0282]

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

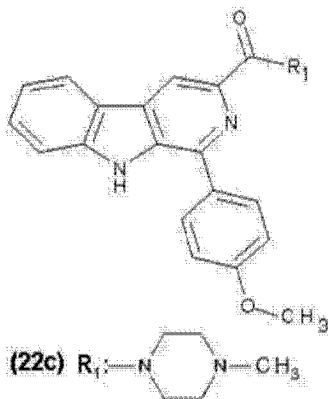
[0283] 实施例 18 : 化合物 23c (JHG-1117-28) 的合成方法 :

[0284]



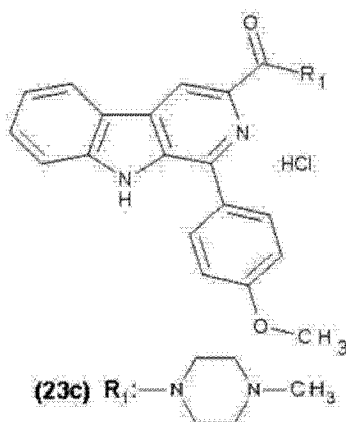
[0285] 向化合物 3a (参见实施例 16) (400mg, 1.20mmol) 在 EtOH (4ml) 中的悬浮液在室温加入 N-甲基哌嗪 (5.4ml ; 48.7mmol)。将原材料溶解并加热黄色溶液至回流。在 137h 之后, LC-MS 显示无 SM (27% 的化合物 22c)。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将所得到的黑色油沉淀在水 (10ml) 中并将所获得的明亮棕色固体过滤, 用水洗涤并干燥。将该固体 (330mg ; 49% 的 22c, 通过 LC-MS 测得) 通过快速色谱在硅胶 (丙酮→丙酮:EtOH 10 : 1) 中提纯, 以获得纯化合物 22c (JHG-1117-10-CF1) (147mg ; LC-MS : 96% ; 产率 : 30%)。

[0286]



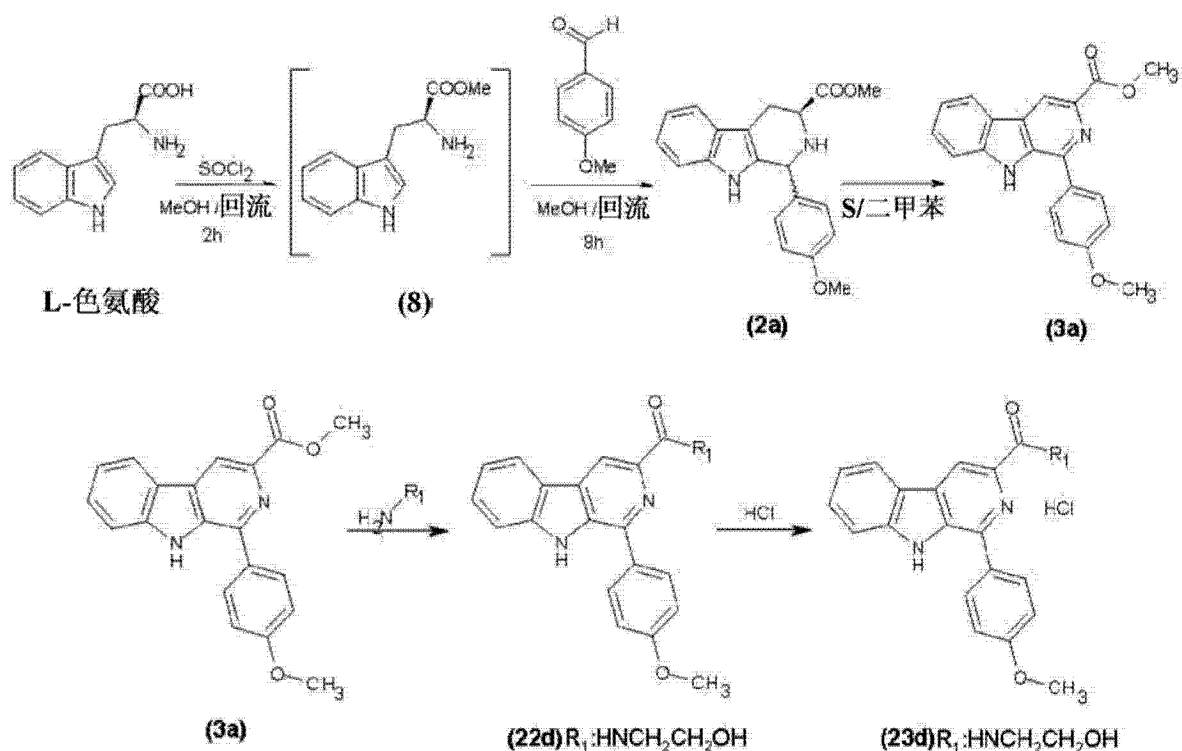
[0287] 将化合物 22c (136mg ; 0.340mmol) 用 HCl (g) 在 EtOH 中的 1.25M 溶液 (13.6ml ; 17.0mmol) 处理并搅拌过夜。将所沉淀的浅黄色固体过滤并用冷 EtOH 洗涤以获得纯化合物 23c (JHG-1117-28) (148mg ; LC-MS : 97% ; 产率 : 99%)。交付 132mg (两批)。

[0288]



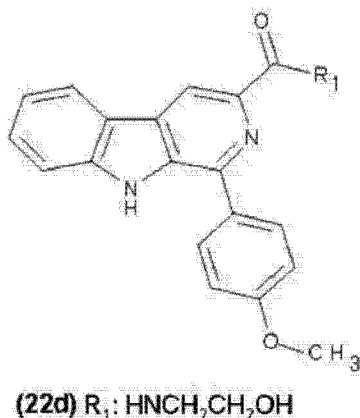
[0289] 实施例 19 : 化合物 23d (JHG-1117-30S) 的合成方法 :

[0290]



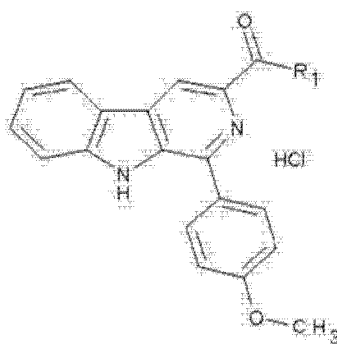
[0291] 将化合物 3a (参见实施例 16) (0.50g, 1.50mmol) 和 2-氨基乙醇 (2.7ml, 45mmol) 的混合物加热至 100℃ 并搅拌 5 小时。TLC 显示无原材料。将混合物冷却至室温并加入水 (20ml)。在 10 分钟之后, 将所沉淀的白色固体过滤并在真空中干燥以获得化合物 22d (JHG-1117-30S) (500mg; LC-MS : 99% ; 产率 : 92%)。

[0292]



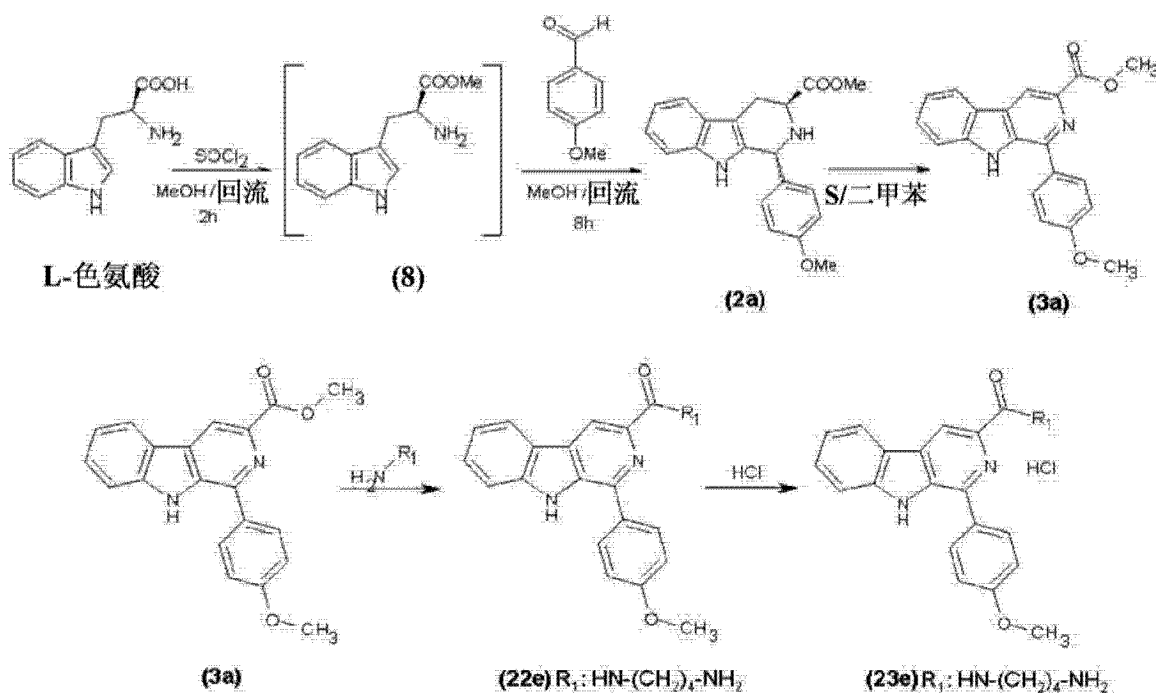
[0293] 将化合物 22d (370mg ; 1.02mmol) 在 HCl(g) 在 EtOH 中的 1.25M 溶液 (24.6ml ; 30.72mmol) 中的悬浮液搅拌 5 小时。在该段时间之后, 原材料通过 TLC 证实消失。将化合物 23d (JHG-1117-41) 的沉淀固体过滤并在真空中干燥过夜 (330mg ; LC-MS : 100% ; 产率 : 81%)。交付 126mg (两批)。

[0294]

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

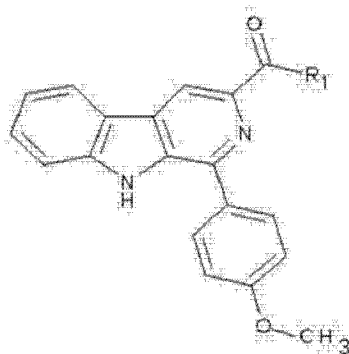
[0295] 实施例 20 : 化合物 23e (JHG-1117-8) 的合成方法 :

[0296]



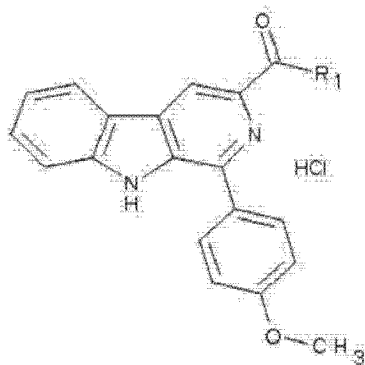
[0297] 向化合物 3a (参见实施例 16) (0.50g, 1.50mmol) 在 DCM (5ml) 中的溶液加入 1,4-二氨基丁烷 (2.65g, 30mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。22 小时之后的 TLC 显示无原材料残留。加入水 (15ml) 并使相分离。将有机层用水 (8x30ml) 和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将所获得的黄色油 (700mg) 通过柱色谱在硅胶 ((丙酮→丙酮: EtOH 9:1) 中提纯并且之后, 用 MTBE 处理并浓缩至干燥 (将该处理重复两次), 给出化合物 22e (JHG-1117-8), 为淡绿色固体 (420mg; LC-MS: 97%; 产率: 72%)。

[0298]

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

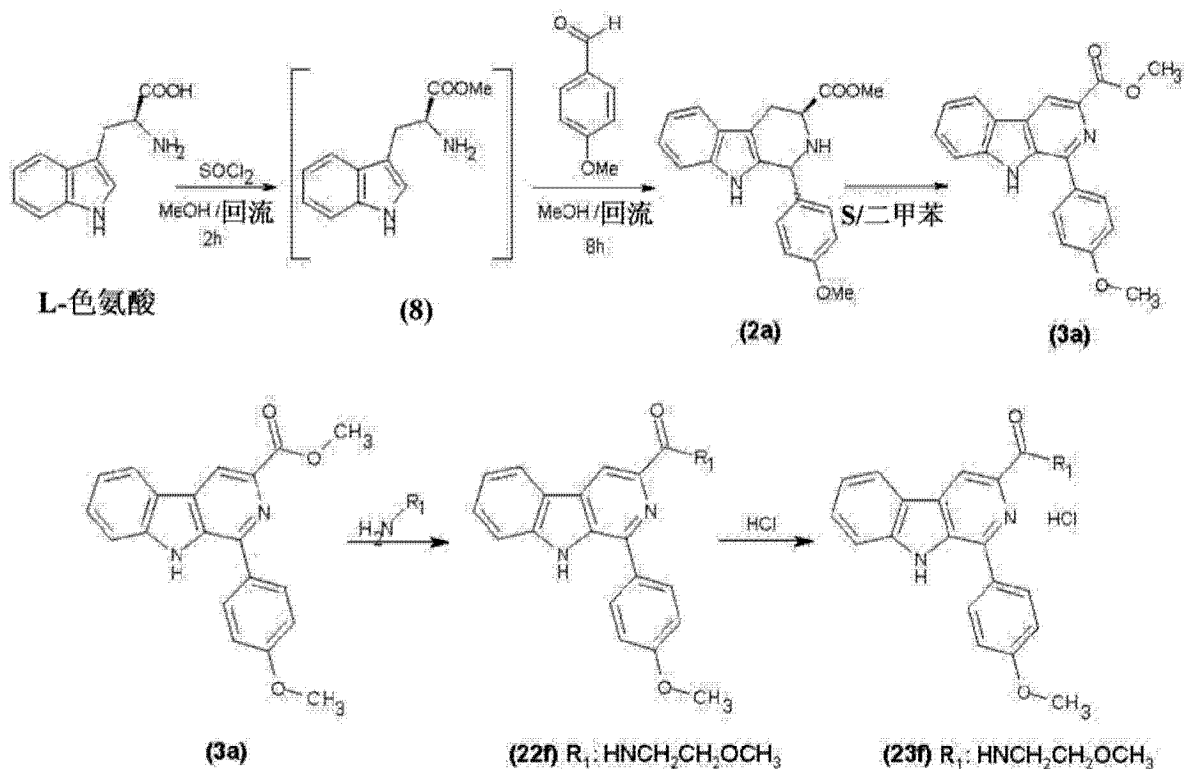
[0299] 将化合物 22e (390mg ;1.00mmol) 溶解在 HCl (g) 在 EtOH (35ml ;43.7mmol) 中的 1.25M 溶液中。将混合物在室温搅拌 15 小时。将溶剂移除并将所得到的微红色油用 iPrOH 研磨 2 小时,过滤并用混合物 iPrOH-MTBE 1:1 洗涤以获得淡棕色固体 (LC-MS :87% 的 23e)。将该固体悬浮在热 iPrOH (15ml) 中并搅拌 3 小时。将温热悬浮液过滤并干燥以获得纯化合物 23e (JHG-1117-27-S2), 为浅褐色固体 (160mg ;LC-MS :97%;产率 :38%)。交付 124mg 的化合物 23e (两批)。

[0300]

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

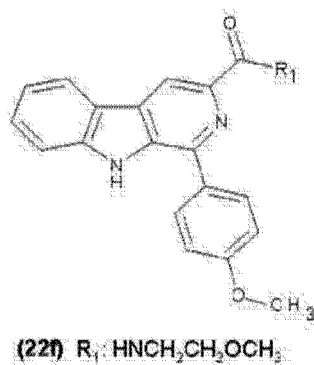
[0301] 实施例 21. 化合物 23f ((IFC-1201-09) 的合成方法:

[0302]



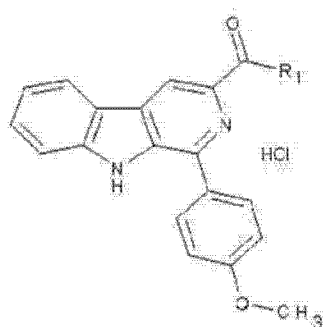
[0303] 将化合物 3a (通过实施例 16 中公开的方法获得) (1.0g, 3.0mmol) 溶解在 2-甲氧基乙胺 (6.7ml, 78mmol) 中并将混合物在室温搅拌 3 天。在该段时间之后, 形成白色固体。将该固体过滤并用水洗涤并在烘箱中在 45°C 干燥。获得 616mg 的化合物 22f (IFC-1201-09 游离碱) (LC-MS :98% ;产率 :55%)。熔点 :200-201°C。

[0304]



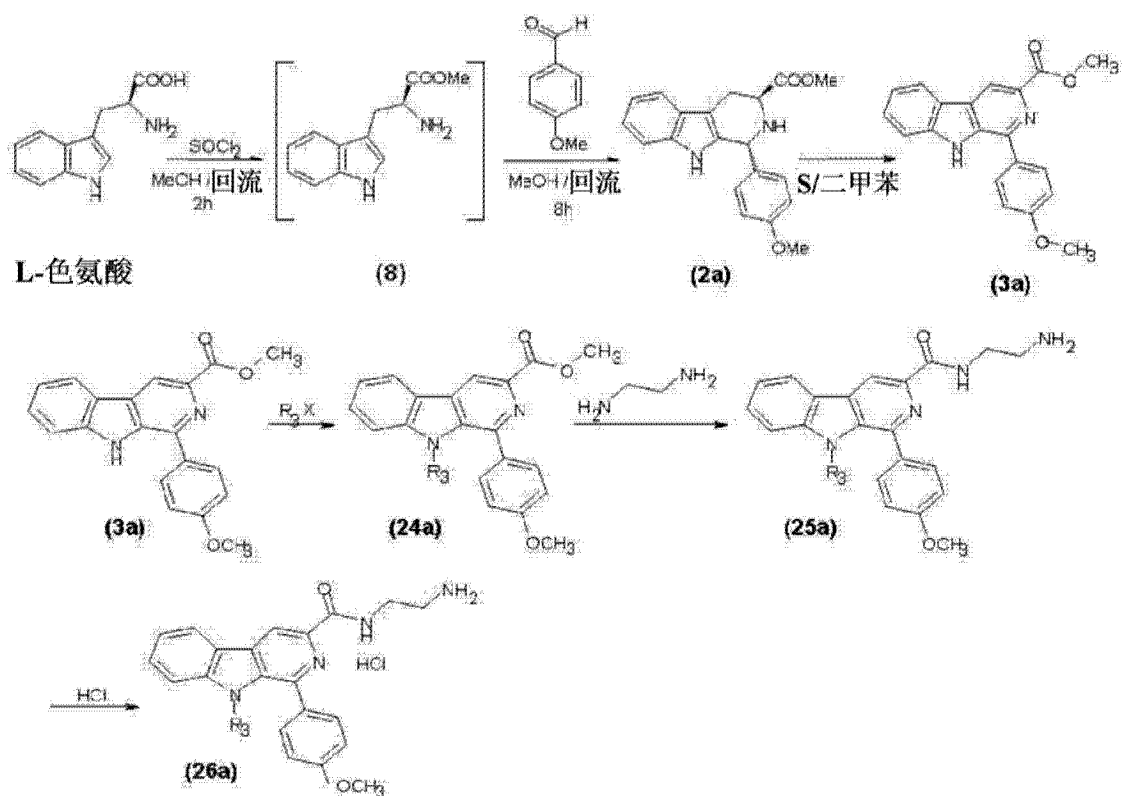
[0305] 将化合物 22f (362mg ;0.93mmol) 溶解在乙醇 (9mL) 中并加入 HCl(g) 在 EtOH (3.5ml) 中的 1.25M 溶液。将混合物在室温搅拌 4 小时。形成黄色固体, 过滤并用 EtOH 洗涤以获得 300.7mg 的黄色固体 (产率 :75%, LC-MS :87% 23f)。交付 (IFC-1201-09) (两批)。熔点 :109-110°C

[0306]



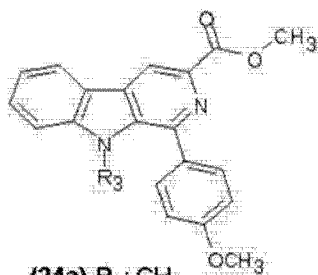
[0307] 实施例 22 : 化合物 26a (JHG-1117-29) 的合成方法 :

[0308]



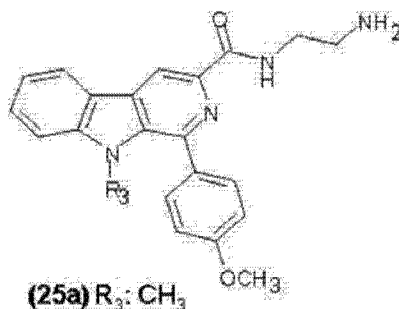
[0309] 向化合物 3a (参见实施例 15) (300mg, 0.9mmol) 在无水 DMF (5ml) 中的溶液在 N₂ 下在室温加入 NaH 在矿物油 (55mg, 1.35mmol) 中的 60% 分散液 (混合物变为红色溶液)。将混合物搅拌 10 分钟并逐滴加入 MeI (0.17ml; 2.7mmol)。将反应混合物在该温度搅拌过夜。LC-MS 显示无原材料。加入水 (25ml) 和 AcOEt (25ml) 并使相分离。将有机层用 H₂O (2x) 和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将所得到的黄色油 (370mg) 通过快速色谱在硅胶 (己烷-AcOEt 2:1 → 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%)。

[0310]



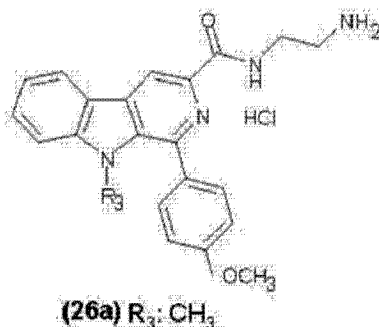
[0311] 向化合物 24a (0.50g, 1.50mmol) 在 DCM (3ml) 中的溶液加入乙二胺 (2ml ; 30mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。15 小时之后的 TLC 显示无原材料残留。加入水 (10ml) 并将 DCM 蒸发。将所沉淀的乳状固体过滤并用水洗涤数次 (3x10ml) 以便除去过量的乙二胺。获得纯化化合物 25a (JHG-1117-19-S), 为浅褐色固体 (270mg ; LC-MS : 98% ; 产率 : 96%)。

[0312]



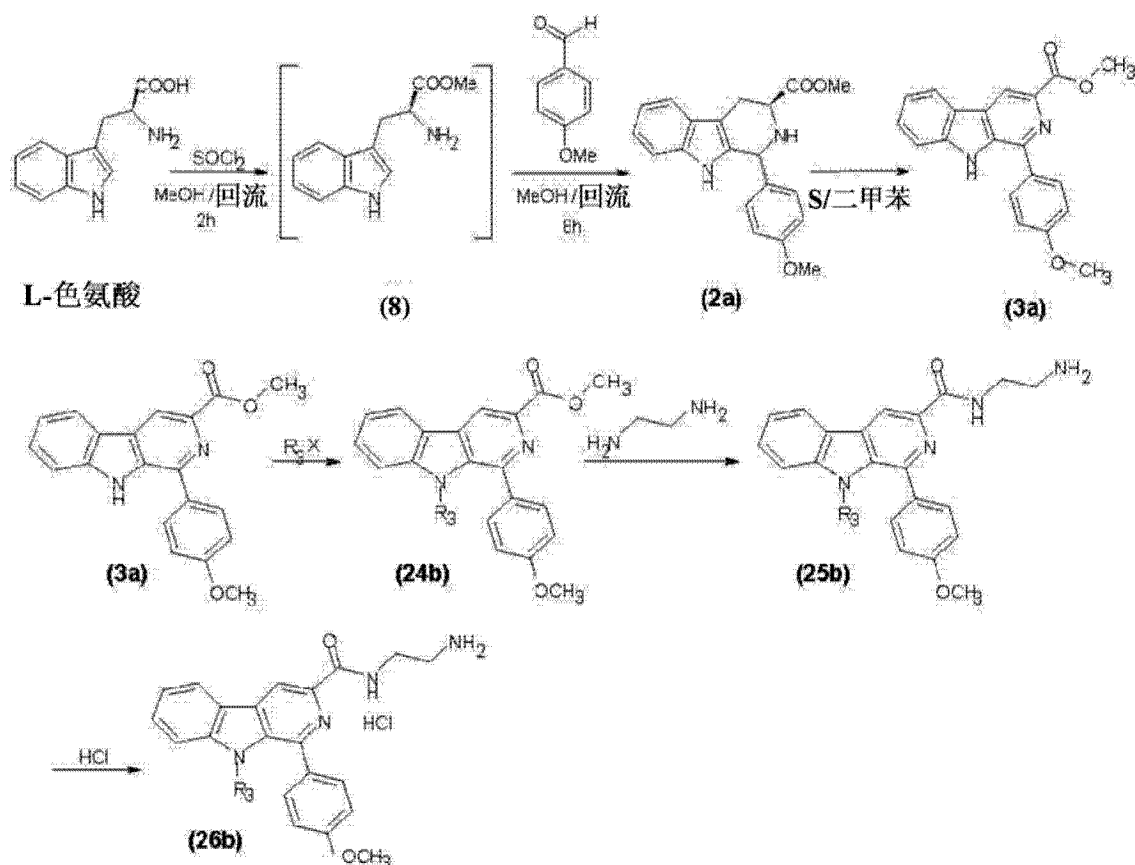
[0313] 将化合物 25a (260mg ; 0.694mmol) 在室温用 HCl (g) 在 EtOH (18ml ; 22.5mmol) 中的 1.25M 溶液处理并且初始溶液在搅拌 5 分钟之后变为悬浮液。在该温度 15 小时之后, 将混合物过滤, 用更多冷 EtOH 洗涤并在真空中干燥过夜 (285mg ; LC-MS : 98% ; 产率 : 定量)。交付 132mg 的化合物 26a (JHG-1117-29) (两批)。

[0314]



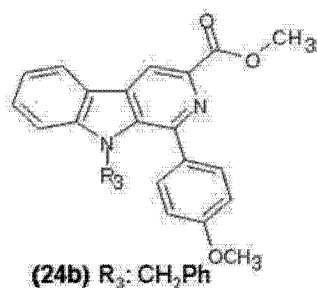
[0315] 实施例 23: 化合物 26b (JHG-1117-43) 的合成方法:

[0316]



[0317] 向化合物 3a (参见实施例 16) (500mg, 1.5mmol) 在无水 DMF (10ml) 中的溶液在 N_2 下在室温加入矿物油 (90mg, 2.25mmol) 中的 NaH60% 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 H_2O (3x)、饱和 NH_4Cl 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 $\rightarrow$ 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%)。

[0318]

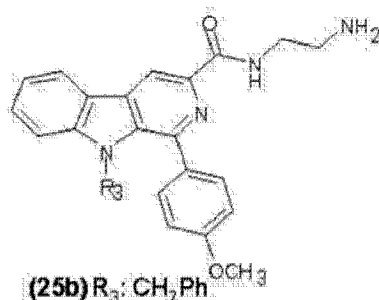


CH_2Ph : 苄基

[0319] 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

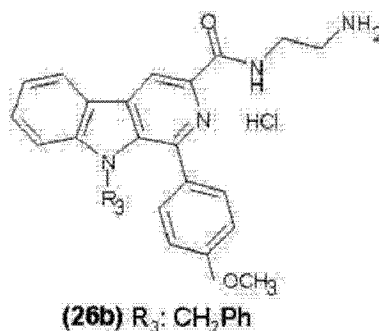
体给出纯化化合物 25b (JHG-1117-37-S2) (404mg ;LC-MS :99% ;产率 :84%)。

[0320]



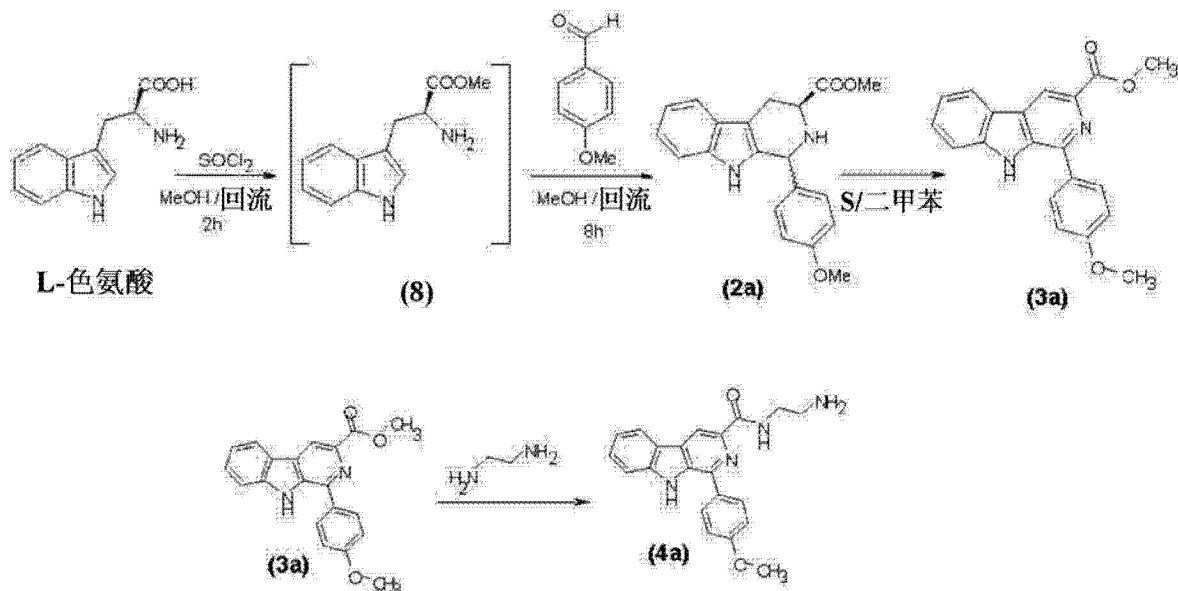
[0321] 将化合物 25b (400mg ;0.889mmol) 在室温用 HCl (g) 在 EtOH (21.3ml ;26.67mmol) 中的 1.25M 溶液处理并且初始溶液在搅拌 5 分钟之后变为悬浮液。在该温度 2 小时之后,将混合物过滤,用更冷的 EtOH 洗涤并在真空中干燥过夜 (230mg ;LC-MS :100%;产率 :53%)。交付 127mg (JHG-1117-43) (两批)。

[0322]



[0323] 实施例 24:化合物 4a (IFC-1102-48S) 的备选合成方法:

[0324]



[0325] 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。

[0326] 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 H₂O (500mL) 中并用 NaHCO₃ 饱和溶液 (≈ 320mL) 中和。将该溶液用乙酸乙酯 (3x1L) 萃取。将有机层用 H₂O (2x1L) 和 NaCl 饱和溶液 (2x500mL) 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。

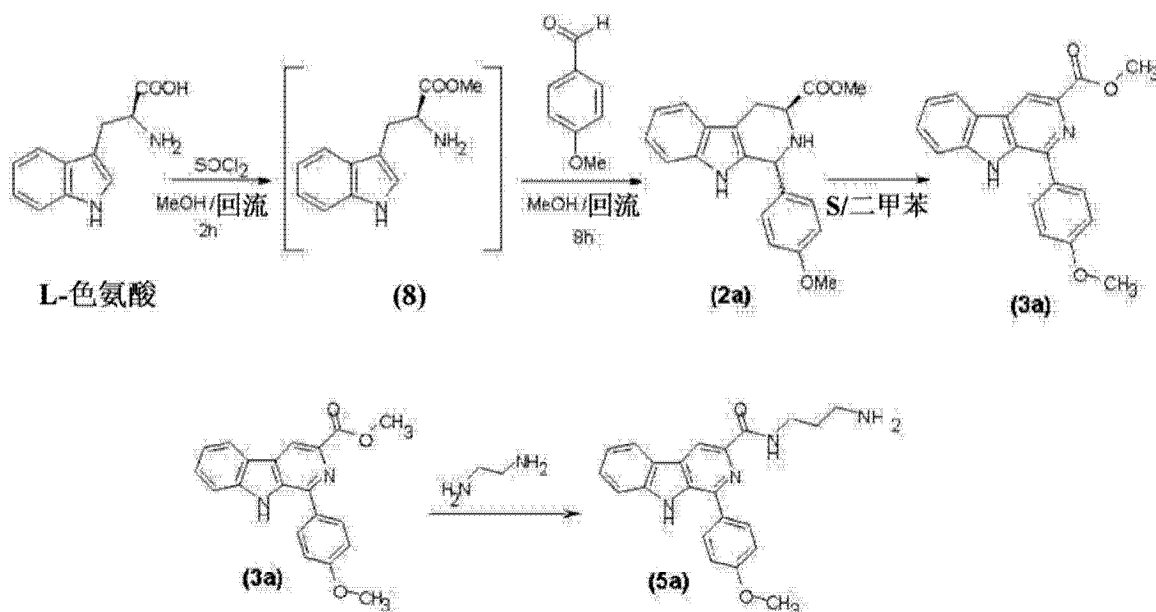
[0327] 为获得化合物 3a, 将预先获得的化合物 2 (50, 0g, 0.148mol) 悬浮在二甲苯 (1800mL) 的混合物中, 并加入 S (23, 68g, 0.74mol)。将混合物回流 22 小时。在该段时间之后, 将反应在 4°C 冷却并保持搅拌过夜。获得浅棕色固体。将该固体用石油醚洗涤并通过 HPLC-MS 和 ¹H-NMR 检查。获得 39.11g (产率: 79%) 的化合物 3a。

[0328] 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)。

[0329] 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 4aHCl)。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: ¹HPLC, LC-MS 等。所获得化合物在水中可溶。通过 NMR 证实结构。

[0330] 实施例 25: 化合物 5a (IFC-1102-57S) 的备选合成方法:

[0331]

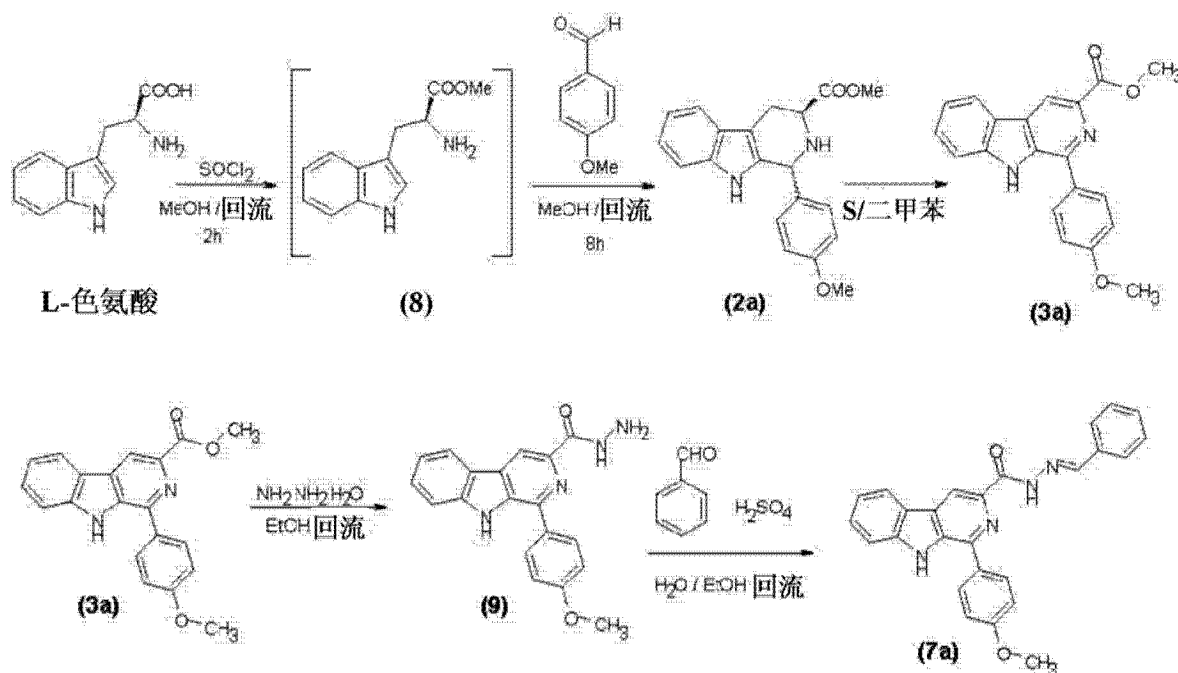


[0332] 将化合物 3a (6.0g ; 18mmol) (通过实施例 24 中公开的方法获得) 溶解在 1,3-二

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%)。

[0333] 实施例 26: 化合物 7a(PGP-11048SR1) 的备选合成方法:

[0334]



[0335] 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) 中并在室温加入胼单水合物 (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。

[0336] 方法 A:

[0337] 将化合物 9(12g ;36.14mmol) 在室温悬浮在 H_2O (360mL) 和 H_2SO_4 (0.6ml ; 0.011mmol) 中。将反应混合物回流 30 分钟 (T^{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 NaHCO_3 (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。

[0338] 方法 B:

[0339] 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。

[0340] 实施例 27: 实验动物中的临床前研究。3-(碳酸胼基 -N'- 苯基取代的)-1- 苯并

取代的-β-咪啉-3-碳酰肼衍生物(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。

[0341] 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。

[0342] 全部过程已提交动物实验伦理学委员会(the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0343] 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)。

[0344] 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-咪啉-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。

[0345] 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-咪啉-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。

[0346] 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-咪啉-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。

[0347] 图 2 显示在用 3-(碳酰肼基-N'-苯基取代的)-1-苯并取代的-β-咪啉-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。

[0348] **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-咪啉-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。

[0349] 对不同的大鼠组用 N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咪啉-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。

[0350] 图 3A 显示在第一天,用 N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咪啉-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。

[0351] 图 3B 显示在 3 天之后,用 N(-乙胺)-1-苯并取代的-β-咪啉-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。

[0352] 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。

[0353] **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。

[0354] 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 $^{\circ}$ 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)。

[0355] 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。

[0356] 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%。

[0357] **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。

[0358] 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 $^{\circ}$ 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)。

[0359] 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。

[0360] 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)。

[0361] **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。

[0362] 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)。

[0363] 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。

[0364] 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)。

[0365] **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。

[0366] 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)。

[0367] 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。

[0368] 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。

[0369] **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。

[0370] 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)。

[0371] 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。

[0372] 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。

[0373] **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。

[0374] 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物学效果。此外,所提供的数据是高度定量的。

[0375] 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。

[0376] 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 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 溶解在标准食品中测试。

[0377] 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°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°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 10x2cm 小瓶中。小瓶以 1、10 和 100 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 补充有 4a、5a 和 7a。作为正对照,我们以 350 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 使用乙酸铜 (有毒)。

[0378] 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。

[0379] 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 $DT = \sum N_{idi} / \sum N_i$ 测量发育时间,其中 N_i 是在将幼虫放置在介质中之后的日子出现的蝇的数目。

[0380] 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。

[0381] 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 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的剂量。

[0382] 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。

[0383]

化合物 4a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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 $\mu\text{g} / \text{ml}$)	0	不适用

[0384] 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。

[0385]

化合物 5a ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	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 ± 0.2
1	86.91 ± 6.2	12.96 ± 0.6
10	93.48 ± 3.0	12.12 ± 0.2
100	80.74 ± 4.6	11.81 ± 0.5
乙酸铜(350 $\mu\text{g} / \text{ml}$)	0	不适用

[0386] 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。

[0387]

化合物 7a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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	92.23 ± 3.0	11.03 ± 0.2
10	92.32 ± 2.6	10.51 ± 1.6
100	99.51 ± 4.9	11.52 ± 0.4
乙酸铜(350 $\mu\text{g} / \text{ml}$)	0	不适用

[0388] 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。

[0389] 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。

[0390] 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。

[0391] 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 。

[0392] 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 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 进行统计学分析。

[0393] 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。

[0394] 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。

[0395] 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。

[0396] 全部过程已提交动物实验伦理学委员会 (the Animal Experimentation Ethics Committee)。

[0397] 如 Al-Awaki 等 (6) 所描述的评价葡萄糖耐受性测试。

[0398] 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。

[0399] 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。

[0400] 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 11)。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。

[0401] 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。

[0402] 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)。

[0403] 如 Al-Awaki 等 (6) 所描述的评价葡萄糖耐受性测试。

[0404] 将化合物 21b、23a 和 23d 首先稀释在 $20 \mu\text{L}$ 的乙醇中并且之后稀释在 $980 \mu\text{L}$ 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 $200 \mu\text{L}$ 。

[0405] 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 ($n=5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$)、化合物 21e 组 ($n=5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$)、化合物 23e 组 ($n = 5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$)、化合物 23a 组 ($n = 5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$)、化合物 23d 组 ($n=5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$)、化合物 26b 组 ($n=5$) ($10\text{mg} / \text{kg}$) 和二甲双胍 ($n=6$) $300\text{mg} / \text{kg}$ 组。每天口服进行相应治疗持续五天。

[0406] 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 ($2\text{g} / \text{kg}$ 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 (Accucheck-performa (Roche)) 根据厂商的指示测量血清葡萄糖浓度。

[0407] 动物接受每天以单一剂量口服 $10\text{mg} / \text{kg}$ 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)。

[0408] 参考文献

[0409] 1. -Molina P, Fresneda PM, Garcia-Zafra S, Almendros P. Tetrahedron Letters 1994, 35, 8851.

[0410] 2. -Moty A, Sakai S, Aimi N, Takayama H, Kitajima M, Shorbagi A, Ahmed AN, Omar NM. European Journal Medicinal Chemistry 1997, 32, 1009.

[0411] 3. -Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(4):295-309.

[0412] 4. -Crunkhorn (2011). Metabolic disease: Birch bark compound combats metabolic syndrome. Nature Reviews Drug Discovery 10, 175.

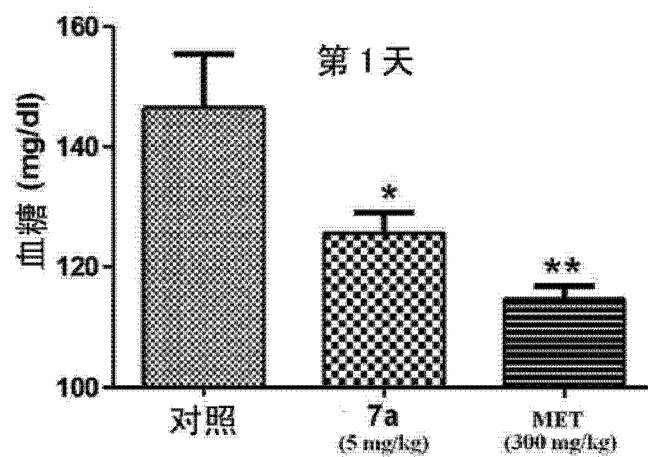
[0413] 5. -Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, **Classificação e Avaliação** do Controle **Glicêmico**. Arq Bras Endocrinol Metab 46(1) 2002.

[0414] 6. -Al-Awadi FM, Khattar MA, Gumaa KA: On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. Diabetologia. 1985 Jul; 28(7):432-4.

[0415] 7. -Trinder P.: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. J Clin

Pathol. 1969Mar ;22(2) :158-61.

A



B

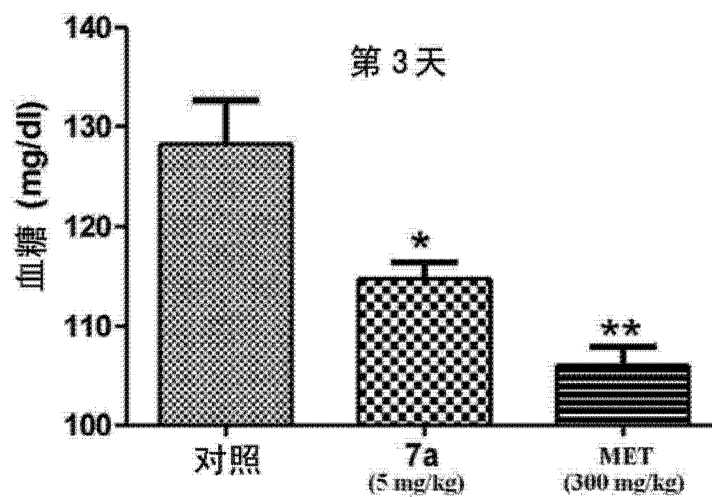


图 1

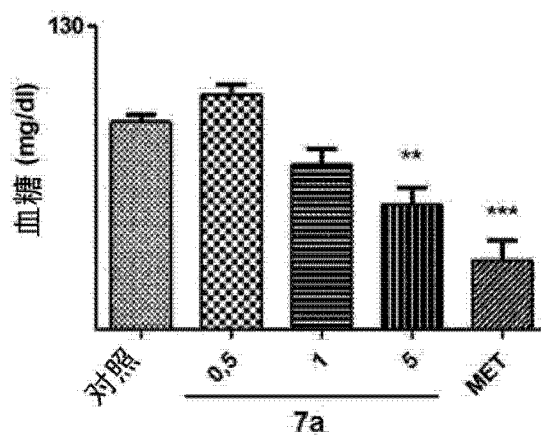
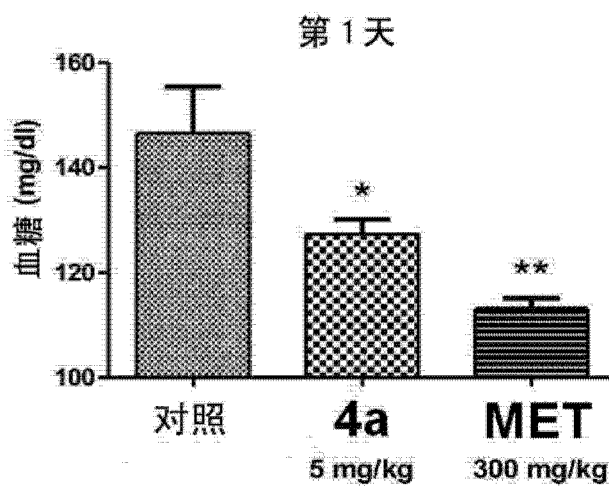


图 2

A



B

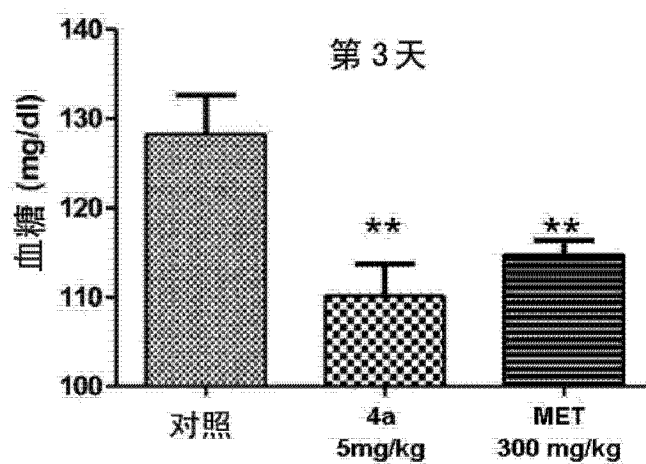


图 3

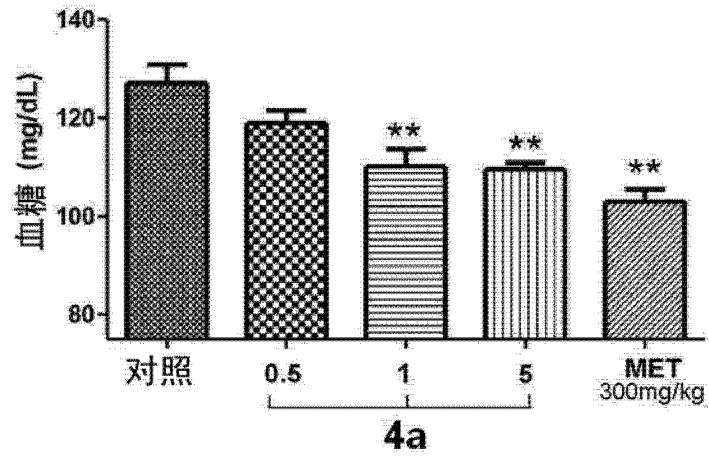


图 4

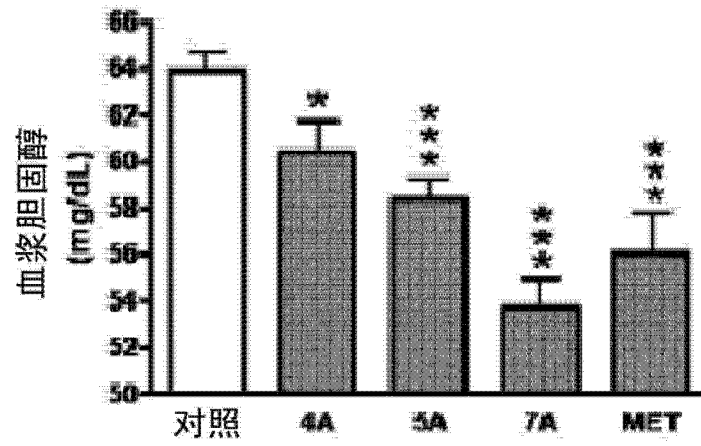


图 5

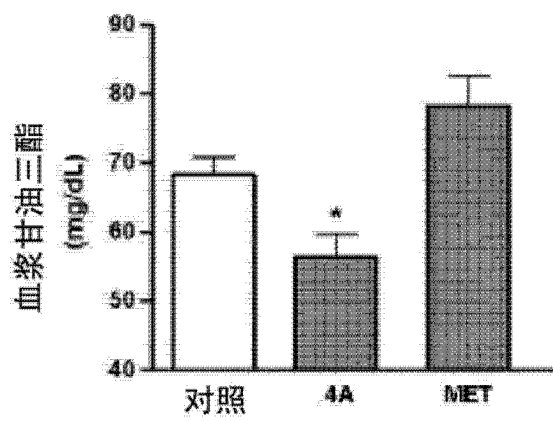


图 6

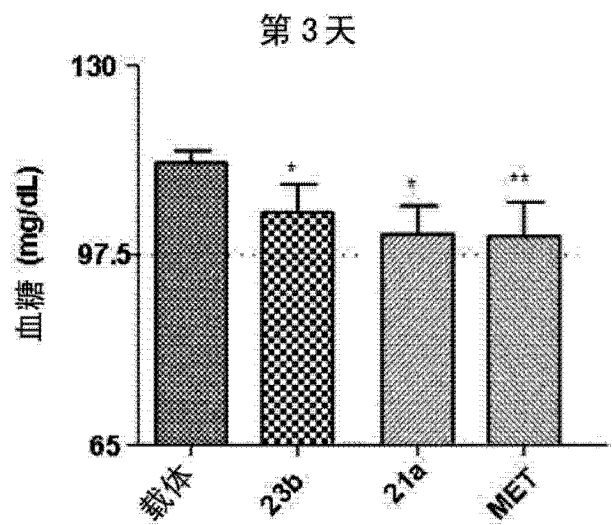


图 7

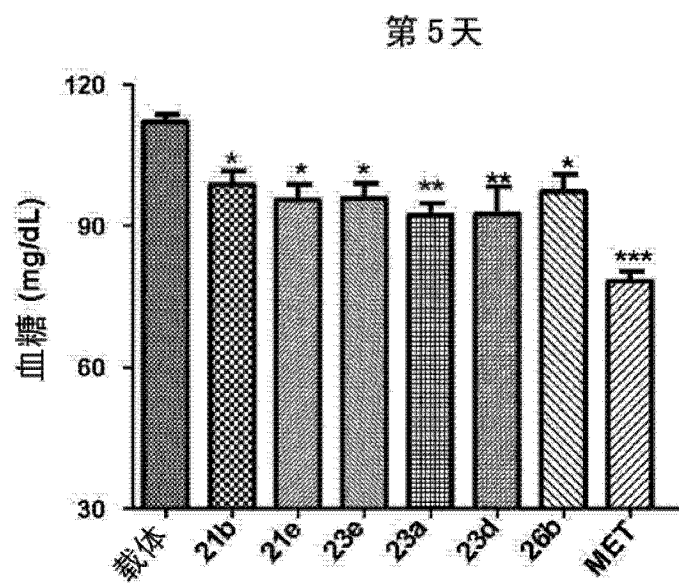


图 8