

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D209/16
A61K 31/40 C07D209/34
C07D401/12 C07C233/31

[21] 申请号 96196943.1

[43]公开日 1998年10月14日

[11] 公开号 CN 1196049A

[22]申请日 96.8.7

[30]优先权

[32]95.8.8 [33]FR[31]95/09611

[86]国际申请 PCT/FR96/01260 96.8.7

[87]国际公布 WO97/06140 法 97.2.20

[85]进入国家阶段日期 98.3.13

[71]申请人 西玛夫公司

地址 法国米格尼-奥克桑塞斯

共同申请人 贝赞依斯柯维斯柯实验室公司

[72]发明人 J·B·福逊尔兰 M·福逊尔兰

J·C·扎克奎希 M·P·约安尼塔德

B·维奥里尤

O·卡拉姆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

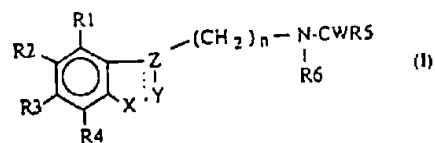
代理人 王 杰

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 褪黑激素的酰化衍生物及其作为药物的类似物

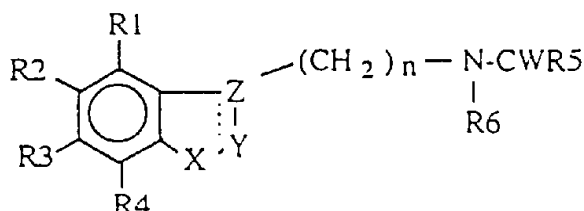
[57]摘要

本发明涉及如说明书所定义的通式 I 的衍生物, 本发明还涉及它们的制备方法和医疗用途、特别是在治疗与褪黑激素障碍有关的疾病方面的用途, 以及含有它们的药物组合物和化妆品组合物。



权 利 要 求 书

1. 通式 I 的衍生物, 它们的外消旋体、它们纯净的对映体或其各种比例的混合物, 以及它们的治疗可接受的盐,



其中,

W 表示氧或硫原子或基团 $=NR_{12}$, R_{12} 是氢原子或低级烷基、芳基、低级芳烷基或环烷基基团,

X 表示结构式为 $N-R_7$ 或 $-CR_{13}=CR_{14}-$ 或 $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$ 的二价基团,

$Y---Z$ 表示结构式为 $CR_8=C$ 、 $CW-CR_{19}$ 的三价基团, W 具有与上述相同的定义或是 $CR_{20}R_{21}-CR_{19}$,

或

$X-Y---Z$ 表示 $-CR_{15}R_{16}-CR_{22}=CR_{23}-CR_{19}$ 或

$-CR_{15}R_{16}-CW-CR_{24}R_{25}-CR_{19}$ 或

$-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-CW-CR_{19}$

W 具有与上述相同的定义,

n 表示 1-4 的整数, 优选为 2,

R_1-R_6 , $R_{15}-R_{21}$, R_{24} 和 R_{25} 彼此独立地表示氢原子、羟基或低级烷基、环烷基、低级烷氧基、芳氧基、低级芳烷氧基、(低级)烷硫基、芳硫基、(低级)芳烷硫基、卤素或硝基或不饱和脂肪族的、低级链烯基、低级炔基、低级烷基、芳基或芳烷基链, 它们均可被一个或多个羟基、一个或多个卤素视具体情况而定取代, 低级全卤代烷基、氨基、(低级)烷基氨基、(低级)二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基、 $CV-R_{11}$ 或 $QCVR_{11}$ 形式的基团, 其中 V 表示氧或硫原子或亚

氨基= $\text{N}-\text{R}_{12}$, R_{11} 是 R_1 定义中的一种,

Q 表示氧或硫原子, 条件是 R_{15} 和 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 、 R_{20} 和 R_{21} 、 R_{24} 和 R_{25} 不能同时为羟基或氨基, 或一个羟基和一个氨基、一个羟基和一个卤素、或一个羟基和一个烷氧基,

R_7 是 R_1 定义中的一种, 所不同的是不能为羟基, 但可以表示基团 SOR_{26} , R_{26} 是烷基或低级卤代烷基, 尤其是 CF_3 ,

R_{13} 和 R_{14} 彼此独立地表示 R_1 定义中的一种, 但当 $\text{Y}-\text{Z}$ 表示 $\text{CR}_{20}\text{R}_{21}-\text{CR}_{19}$ 时, 它们不能是氨基、(低级)烷基氨基、羟基、芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基,

R_{22} 和 R_{23} 彼此独立地表示 R_1 定义中的一种, 但当 $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 是 $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-\text{CR}_{22}=\text{CR}_{23}-\text{CR}_{19}$ 时, 它们不能是羟基、氨基、(低级)烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基,

R_8 是 R_1 定义中的一种, 此外还可以表示卤原子(氯、溴、碘或氟), 或基团 $\text{Q}-\text{CV}-\text{R}_{11}$, 其中 Q、V 和 R_{11} 如上所定义, 或

R_5 和 R_6 一起形成结构式为 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CW}-$ 的环的一部分, m 是 2-3 的整数, W 如上所定义, 条件是 R_1 、 R_6 、 R_7 或 R_8 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 中至少有一个表示(低级)烷基羰基或(低级)烷基硫代羰基。

2. 根据权利要求 1 的衍生物, 其特征在于取代基 R_2 或 R_3 中至少有一个不是氢原子, 并优选为羟基或低级烷氧基, 特别是甲氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的衍生物, 其特征在于 R_1 和 R_4 表示氢原子。

4. 根据权利要求 1 - 3 中任一项的衍生物, 其特征在于 R_5 是低级烷基, 优选甲基、乙基或全氟甲基、全氟乙基或全氟丙基, 更优选全氟乙基。

5. 根据权利要求 1 - 4 中任一项的衍生物, 其特征在于 X 表示二价基团 $\text{N}-\text{R}_7$ 并且 R_7 表示(低级)烷基羰基。

6. 根据权利要求 1 - 5 中任一项的衍生物, 其特征在于 $\text{Y}-\text{Z}$ 优选为结构式为 $\text{CR}_8=\text{C}$ 的二价基团并且 R_8 表示氢原子或(低级)烷基羰基。

7. 根据权利要求1的衍生物,选自以下化合物:

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(1)

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(2)

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]丙酰胺(3)

N-[2-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(4)

N-[2-(2-乙酰基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(5)

N-[2-(1-乙酰基-2-氧-5-甲氧基-2,3-二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(6)

N-[2-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]戊二酰亚胺(7)

N-[2-(2-环己基羰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(8)

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(9)

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(10)

N-[2-(5-甲氧基-2-氧-2,3-二氢吡啶-3-基)乙基]戊二酰亚胺(11)

N-[2-(6-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(12)

N-[2-(6-乙酰基-1-乙酯基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(13)

N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(14)

N-[2-(2-乙酰基-6-乙基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(15)

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(16)

N-[2-(1-乙酰基-6-氯-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(17)

N-[2-(1-苄氧羰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(18)

N-[2-(1-三氟甲磺酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(19)

N-[2-(6-(1-乙酰基-3-(N,N-二乙酰基-2-氨基乙基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(20)

N-[2-(2-乙酰基-7-甲氧基萘-1-基)乙基]乙酰胺(21)

N-[2-(乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(22)。

8. 权利要求1-6中任一项的衍生物作为药品的医疗用途。

9. 药物组合物,其特征在于含有权利要求1-7中任一项的衍生物和至少一种可药用赋性剂。

10. 化妆品组合物,其特征在于含有权利要求1-6中任一项的衍生物。

说明书

褪黑激素的酰化衍生物 及其作为药物的类似物

本发明涉及新的褪黑激素能激动剂衍生物，其制备方法及其用作药品的用途。

褪黑激素，N-乙酰基-5-甲氧基色胺，是由 Lerner 等分离出的一种松果体激素（美国化学会志，80, 1958, 2587），许多研究均以其为主题，研究它的昼夜节律活性（对睡眠节律的活性）、对产生睾酮的影响、对下丘脑的活性以及在精神障碍中的活性。

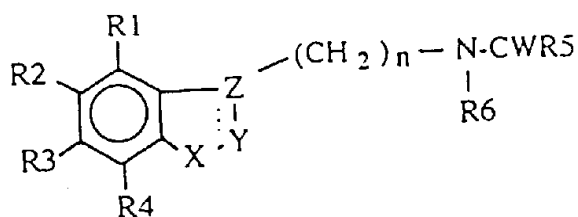
具体地，曾设想将褪黑激素及其类似物用于治疗抑郁症和精神障碍，特别是紧张、焦虑、抑郁、失眠、精神分裂、精神病和癫痫，并且还用于治疗与旅行有关的睡眠障碍（“高速时滞反应”）、中枢神经系统的神经变性疾病如帕金森氏病或老年性痴呆，用于治疗癌症，或作为避孕剂或止痛剂。

但是，在体内直接使用褪黑激素的结果并不十分令人满意，当口服给药时，肝脏的首过效应消除了 90% 以上的活性成分。

已有多种褪黑激素类似物的记载，这些类似物表明了两种研究途径，一种涉及褪黑激素的取代基（WO-A-89/01474, US-A-5283343, US-A-5093352 或 WO-A-93/11761），另一种则涉及芳环，即用萘基代替吲哚基（FR-A-2658818, FR-A-2689124）。

本专利申请提出一个开发具有改善活性的褪黑激素类似物的新途径。

因此，本发明涉及通式 I 的新衍生物，它们的外消旋体、它们纯净的对映体或其各种比例的混合物，以及它们的治疗可接受的盐，



其中，



- W 表示氧或硫原子或基团 $=NR_{12}$, R_{12} 是氢原子或低级烷基、芳基、低级芳烷基或环烷基基团,
- X 表示结构式为 $N-R_7$ 或 $-CR_{13}=CR_{14}-$ 或 $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$ 的二价基团,
- Y---Z 表示结构式为 $CR_8=C$ 、 $CW-CR_{19}$ 的三价基团, W 具有与上述相同的定义或是 $CR_{20}R_{21}-CR_{19}$,
- X-Y---Z 表示 $-CR_{15}R_{16}-CR_{22}=CR_{23}-CR_{19}$ 或 $-CR_{15}R_{16}-CW-CR_{24}R_{25}-CR_{19}$ 或 $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-CW-CR_{19}$ W 具有与上述相同的定义,
- n 表示 1-4 的整数, 优选为 2,
- R_1-R_6 , $R_{15}-R_{21}$, R_{24} 和 R_{25} 彼此独立地表示氢原子、羟基或低级烷基、环烷基、低级烷氧基、芳氧基、低级芳烷氧基、(低级)烷硫基、芳硫基、(低级)芳烷硫基、卤素或硝基或不饱和脂肪族链、低级链烯基、低级炔基、低级烷基、芳基或芳烷基链, 它们均可被一个或多个羟基、一个或多个卤素视具体情况而定取代, 低级全卤代烷基、氨基、(低级)烷基氨基、(低级)二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基、 $CV-R_{11}$ 或 $QCVR_{11}$ 形式的基团, 其中 V 表示氧或硫原子或亚氨基 $=N-R_{12}$, R_{11} 是 R_1 定义中的一种,
- Q 表示氧或硫原子, 条件是 R_{15} 和 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 、 R_{20} 和 R_{21} 、 R_{24} 和 R_{25} 不能同时为羟基或氨基, 或一个羟基和一个氨基、一个羟基和一个卤素、或一个羟基和一个烷氧基,
- R_7 是 R_1 定义中的一种, 所不同的是不能为羟基, 但可以表示基团 SO_2R_{26} , R_{26} 是烷基或低级卤代烷基, 尤其是 CF_3 ,
- R_{13} 和 R_{14} 彼此独立地表示 R_1 定义中的一种, 但当 Y---Z 表示 $CR_{20}R_{21}-CR_{19}$ 时, 它们不能是氨基、(低级)烷基氨基、羟基、芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基,

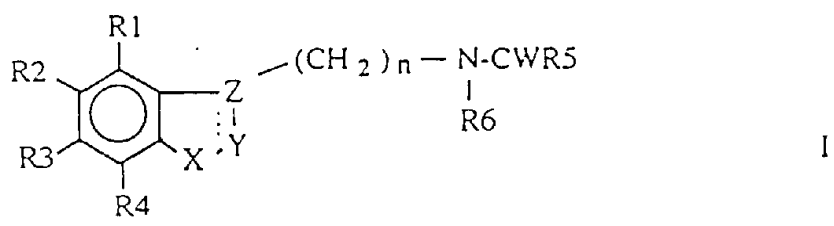


R_{22} 和 R_{23} 彼此独立地表示 R_1 定义中的一种, 但当 $X-Y\text{---}Z$ 是 $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-\text{CR}_{22}=\text{CR}_{23}-\text{CR}_{19}$ 时, 它们不能是羟基、氨基、(低级)烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基或芳基烷基氨基,

R_8 是 R_1 定义中的一种, 此外还可以表示卤原子(氯、溴、碘或氟), 或基团 $Q\text{-CV-R}_{11}$, 其中 Q 、 V 和 R_{11} 如上所定义, 或

R_5 和 R_6 一起形成结构式为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CW-}$ 的环的一部分, m 是 2-3 的整数, W 如上所定义, 条件是 R_1 、 R_6 、 R_7 或 R_8 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 中至少有一个表示(低级)烷基羰基或(低级)烷基硫代羰基。

本发明还涉及通式 I 的新衍生物, 它们的外消旋体、它们纯净的对映体或其各种比例的混合物, 以及它们的治疗可接受的盐,



其中,

- W 表示氧或硫原子,
- X 表示结构式为 $N\text{-R}_7$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的二价基团,
- $Y\text{---}Z$ 表示结构式为 $\text{CR}_8=\text{C}$ 、 CO-CH 或 CS-CH 的二价基团,
- n 表示 1-4 的整数, 优选为 2,
- R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立地表示氢原子、羟基或低级烷基、低级烷氧基、芳氧基、低级芳烷氧基、卤素或硝基,
- R_5 表示氢原子或低级烷基、芳基或低级芳烷基, 它们均可被一个或多个卤素视具体情况而定取代, 低级全卤代烷基、氨基、(低级)烷基氨基或(低级)二烷基氨基或低级烷氧基,
- R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地表示氢原子、低级烷基、芳基或低级芳烷基或 CV-R_{11} 形式的基团, 其中 V 表示氧或硫原子, R_{11} 是氢原

子或低级烷基、芳基、低级芳烷基或环烷基、被一个或多个卤素取代的烷基，如果 V 是氧原子，R₁₁ 还可以表示低级烷氧基、低级烷硫基、氨基、(低级)烷基氨基、(低级)二烷基氨基，或

R₈ 也可以表示卤原子(氯、溴、碘或氟)、基团 Q-CV-R₁₁，其中 Q 表示氧或硫原子，V 和 R₁₁ 如上所定义，或

R₅ 和 R₆ 一起形成结构式为-(CH₂)_m-CW-的环的一部分，m 是 2-3 的整数，W 如上所定义，条件是 R₆、R₇ 或 R₈ 中至少有一个表示(低级)烷基羰基或(低级)烷基硫代羰基。

低级烷基、烷氧基或全卤代烷基通常应理解为是指其烷基部分含有 1-6 个碳原子的基团。

它们优选为直链或支链 C₁-C₄ 烷基部分，更具体地讲是选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

术语环烷基指视具体情况而定取代的 C₃-C₆ 环。

术语芳基通常指芳基和杂芳基，特别是选自苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或萘基的芳基。

该芳基还可被一个或多个取代基取代，所述取代基尤其是选自以上所定义的低级烷基、低级烷氧基或卤素。

术语低级芳烷基应理解为是指以上所定义的低级烷基和芳基的组合形式。优选视具体情况而定取代的苜基。

卤素优选选自氟、氯、溴或碘原子。

全卤代基团优选为全氟代基团。

当本发明的衍生物含有至少一个 R 或 S 构型的不对称碳原子时，本发明还涉及通式 I 的衍生物的外消旋体，它们的纯净对映体或其各种比例的混合物。

本发明衍生物的治疗可接受的盐是本领域常用的有机或无机盐，特别是盐酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐，以及溶剂化物如通式 I 化合物的水合物或半水合物。

本发明特别涉及其中 W 表示氧原子并且 n=2 的通式 I 的衍生物。



优选在取代基 R_2 或 R_3 中至少有一个不是氢原子并优选表示羟基或低级烷氧基，特别是甲氧基。

R_1 、 R_4 和 R_6 优选表示氢原子。

在优选的本发明衍生物中， R_5 有利地为低级烷基，优选甲基、乙基、正丙基或全氟甲基、全氟乙基或全氟丙基，更优选全氟乙基。

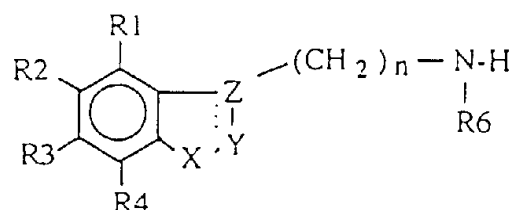
有利地 X 表示二价基团 $N-R_7$ 并且 R_7 表示(低级)烷基羰基。

同样， $-Y-Z-$ 优选为结构式 $CR_8=C$ 的二价基团并且 R_8 表示氢原子或(低级)烷基羰基。

当 R_5 和 R_6 一起形成结构式为 $-(CH_2)_m-CW-$ 的环的一部分时，羰基或硫代羰基 $-CW-$ 直接与氮相连，并且该部分的基团 $(CH_2)_n$ 与基团 $-CW-R_5$ 的羰基或硫代羰基相连。

本发明还涉及以上所定义的通式 I 衍生物的制备方法。

本发明的衍生物可以通过将相应的通式 II 的胺



II

X 、 Y 、 Z 、 n 、 R_1-R_4 和 R_6 如上所定义，根据制备酰胺的常规技术与适宜的酰化剂反应，从而用相应的卤化物或酸酐、或如肽合成中所采用的，视具体情况而定地用偶联剂活化相应的酸而引入基团

$-CW-R_5$,

W 表示氧原子并且 R_5 如上所定义。

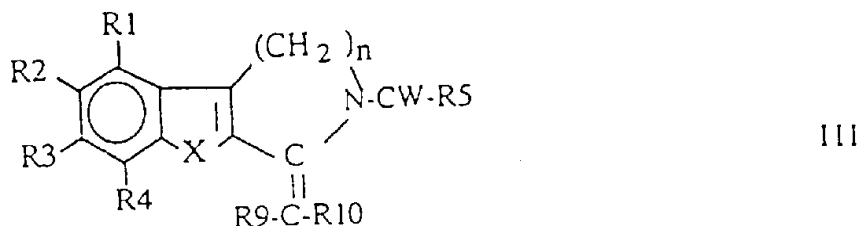
其中 R_5 和 R_6 一起形成结构式为 $-(CH_2)_n-CW-$ 的环的一部分并且 W 表示氧原子的衍生物，优选通过将其中 R_6 表示氢原子的通式 II 的衍生物用适宜的酰化剂酰化，从而引入基团 $-CW-(CH_2)_n-CW-O-$ 烷基， W 表示氧原子并且 n 如上所定义，然后将形成的酰胺通过适宜的反应环化，例如在痕量对甲苯磺酸的存在下在二甲苯中进行酸催化来制备。

通过用标准的硫化试剂如五硫化磷或 Lawesson 试剂处理，可将其中 W 表示氧原子的式 I 化合物转变为其中 W 表示硫原子的式 I 化合物。

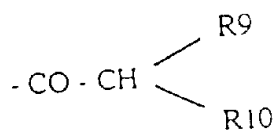
其中 $Y-Z$ 表示二价基团 $R_8-C=C$ 并且 R_8 表示(低级)烷基羰基的衍生



物，还可以通过水解其通式 III 的环状前体进行制备，



其中 X、n 和 R₁-R₅ 如上所定义，R₉ 和 R₁₀ 表示氢原子或低级烷基，或 R₉ 和 R₁₀ 一起形成环烷基以得到其中 R₆ 表示氢原子、R₈ 表示如下基团的相应的式 I 衍生物。



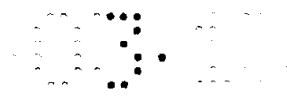
然后可将以上得到的衍生物进行转化，以得到其中 R₆ 不是氢的新的通式 I 的衍生物。

通过阅读以下实施例，可以理解本发明衍生物的其他特征及其制备方法。

原料

通式 II 和 III 的相应原料可通过商业途径得到，或根据下述方法制得：

- 5-甲氧基色胺：
-Supniewski 等，CA，55, 15458(1961).
- 褪黑激素：
-Szmuskovics 等，有机化学杂志，25, 857(1960)，
-Chem. and Eng. News, 45, 40(1967).
- 5-羟色胺和褪黑激素的茶类似物：
-Andrieux J., Anker D., Mentzer C., Chim. Ther., 57(1966),
-Yous S., Andrieux J., Howell H.E., Morgan P.J., Renard P., Pfeiffer B., Lesieur D., Guardiola-Lemaitre B., 药物化学杂志，35, 1484(1992).
- N-[2-(5-甲氧基-2-氧-2,3-二氢吲哚-3-基)乙基]-乙酰胺：
-Szabo-Pusztay K., Szabo，合成，276(1979).



实施例 1:

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(1)

在 50ml 圆底烧瓶中, 将褪黑激素(126mg)溶于四氢呋喃(10ml), 然后加入氢氧化钠(200mg)并将该混合物保持回流(10 分钟)。冷却(0 °C)后, 加入乙酰氯并将混合物搅拌过夜(室温)。过滤并稀释(乙酸乙酯)后, 将有机相用水洗涤, 然后在硅胶板上分离。主要得到 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(1), 还同时得到副产物 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(10)(参见实施例 10)。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-N}\beta$); 2.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-N}\alpha$); 2.87 (t, 2H, CH_2); 3.56 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.84 (s, 3H, CH_3O); 6.05 (宽 s, 1H, NH); 6.91 (d, 1H, H-6); 6.96 和 7.19 (2s, 2H, H-4 和 H-2); 8.24 (d, 1H, H-7);
MS (m/z): 274 (M^\oplus), 215, 173, 160 (100).

元素分析:	计算值	274.1317
	实测值	274.1320

实施例 2:

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(2)

方法 a

在 25ml 圆底烧瓶中, 将 1-亚甲基-2-乙酰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢- β -吡啶(100mg)溶于酸性溶液(HCl, 0.1M, 10ml)中, 然后将混合物在 60 °C 加热 1 小时。滤出沉淀并用乙醚洗涤。由此得到 N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(2)。

方法 b

0 °C 下, 向 N-[2-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(4)(35mg)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入 Meerwein 试剂(0.15mmol, 0.15ml)。将该混合物在室温下放置 12 小时。将溶液过滤。得到红色沉淀。将沉淀溶于甲醇(1ml)。反应 15 分钟后, 蒸除甲醇并用乙酸乙酯进行萃取。由此得到 N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(2), 产率=75%。

$^1\text{H NMR}$: cdCl_3 : 1.90 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-N}\beta$); 3.29 (t, 2H,



醚为洗脱剂)。依次洗脱得到如下物质:

N-[2-(5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]二乙酰胺(4)(180mg, 40%产率)。

$^1\text{H NMR}$: DMSO D_6 : 2.30 (s, 6H, 2(CH₃CO)); 2.93 (t, 2H, CH₂); 3.81 (s, 3H, CH₃O); 3.89 (t, 2H, CH₂-N); 6.76 (d, 1H, H-6); 7.02 和 7.07 (2s, 2H, H-2 和 H-4); 7.22 (d, 1H, H-7); 10.48 (宽 s, 1H, NH);
MS (m/z): 274 (M⁺), 173 (100), 160, 145, 77.

元素分析:

计算值 274.1317

实测值 274.1320

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]二乙酰胺(9),

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]二乙酰胺(10)。

实施例 5:

N-[2-(2-乙酰基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(5)

用 1-亚甲基-2-乙酰基-1,2,3,4-四氢- β -咪啉为原料重复实施例 2 的方法。

$^1\text{H NMR}$: CDCl₃: 1.88 (t, 3H, CH₃CO); 2.58 (s, 3H, 咪唑 2 位上的 CH₃CO); 3.27 (t, 2H, 咪唑 3 位上的 CH₂); 3.53 (t, 2H, CH₂-N); 6.68 (宽 s, 1H, NHCO); 7.08 (t, 1H, H-7); 7.32 (m, 2H, H-5 和 6); 7.61 (d, 1H, H-4); 10 (宽 s, 1H, 咪唑 NH);
MS (m/z): 244 (M⁺), 185 (100), 172, 158, 130.

实施例 6:

N-[2-(1-乙酰基-2-氧-5-甲氧基-2,3-二氢咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(6)

搅拌下, 将乙酸酐(0.5ml)加入 N-[2-(5-甲氧基-2-氧-2,3-二氢咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(120mg)的苯(5ml)溶液中。将混合物在苯中加热回流 1 小时。蒸除溶剂并将粗产物在硅胶板上分离。由此得到 N-[2-(1-乙酰基-2-氧-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(6)。

$^1\text{H NMR}$: CD₃COOD₃: 1.84 (s, 3H, CH₃CO-N β); 2.30 和 2.94 (2m, 2H, CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃CO-N α); 3.25 和

3.47 (2m, 2H, CH₂-N); 3.76 (t, 1H, H-3); 3.80 (s, 3H, CH₃O); 6.57 (d, 1H, H-6); 7.09 (s, 1H, H-4); 8.03 (d, 1H, H-7); 7.22 (宽 s, 1H, NH).

实施例 7:

N-[2-(5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]戊二酰亚胺(7)

将 5-甲氧基色胺(420mg)和戊二酸二乙酯(460mg)的混合物在 175 °C 加热 18 小时。经柱分离(乙酸乙酯为洗脱剂)得到相应的酯酰胺。

用痕量的对甲苯磺酸在二甲苯中处理后者并用 Dean-Stark 装置除去形成的乙醇。回流 9 小时后在硅胶板上进行分离得到 N-[2-(5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]戊二酰亚胺(7)。

¹H NMR: CDCl₃: 1.88 (m, 2H, 2CO 的 βCH₂): 2.62 (t, 4H, CO 的 αCH₂); 2.93 (t, 2H, 吲哚 3 位上的 CH₂); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (t, 2H, CH₂-NCO); 6.87 (dd, 1H, H-6); 7.03 (s, 1H, H-4); 7.20 (d, 1H, H-7); 8.0 (宽 s, 1H, 吲哚 N-H).
质谱 (m/z): 286 (M⁺), 173 (100), 160.

元素分析: 计算值 286.1317
实测值 286.1310

实施例 8:

N-[2-(2-环己基羧基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]乙酰胺(8)

重复实施例 2 的方法, 得到 N-[2-(2-环己基羧基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]乙酰胺(8)。

¹H NMR: CDCl₃: 1.30-1.80(复杂的多重峰, 10H, 环己基); 1.91(s, 3H, NCOCH₃); 3.30(t, 2H, 吲哚 3 位上的 CH₂); 3.59(t, 2H, CH₂-NCO); 3.81(s, 3H, OCH₃); 6.72(宽 s, NHCO); 6.98(d, 1H, H-6); 7.01(s, 1H, H-4); 7.27(d, 1H, H-7); 9.75(宽 s, 1H, 吲哚 N-H).

质谱(m/z): 342(M⁺), 283(100), 268, 188.

实施例 9:

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]二乙酰胺(9)

N-[2-(2-乙酰基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]二乙酰胺(9)是实施例 4 方法 B 中褪黑激素酰化反应的副产物, 通过闪式色谱分离得到。

¹H NMR: CDCl₃: 2.39 (s, 3H, CH₃CO-Nβ); 2.58 (s, 6H,

CH₃CO-N α); 3.35 (t, 2H, CH₂-Ar); 3.90 (s, 3H, CH₃O);
3.90 (t, 2H, CH₂-N β); 6.98 (dd, 1H, H-6); 7.12 (d,
1H, H-4); 7.29 (d, 1H, H-7); 8.85 (宽 s, 1H, NH).

实施例 10:

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]二乙酰胺(10)

¹H NMR: CDCl₃: 2.39 (s, 3H, CH₃CO-N β); 2.58 (s, 6H,
CH₃CO-N α); 2.94 (t, 2H, CH₂); 3.89 (s, 3H, CH₃O);
3.93 (t, 2H, CH₂-N); 6.95 (dd, 1H, H-6); 7.13 (d,
1H, H-4); 7.22 (s, 1H, H-2); 8.3 (d, 1H, H-5);
MS (m/z): 316 (M⁺), 215, 173 (100), 160.

实施例 11:

N-[2-(5-甲氧基-2-氧-2,3-二氢吲哚-3-基)乙基]戊二酰亚胺(11)

在圆底烧瓶中, 将 145mg N-[2-(5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]戊二酰亚胺溶于 DMSO(30 μ l)并于搅拌下加入浓盐酸(72 μ l)。将混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用 NH₃ 中和, 然后用乙酸乙酯提取。在硅胶板上分离后, 得到 N-[2-(5-甲氧基-2-氧-2,3-二氢吲哚-3-基)乙基]戊二酰亚胺。

¹H NMR: CDCl₃: 1.82, (m, 2H, 2CO 的 β CH₂); 2.18
(2m, 2H, CH₂), 2.52 (t, 4H, CO 的 α CH₂); 3.47
和 3.85 (2m, 2H, CH₂-N); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.09
(t, 1H, H-3); 6.97 (m, 2H, H-6, H-7); 6.91 (s, 1H,
H-4).

实施例 12:

N-[2-(6-乙酰基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]乙酰胺(12)

通过将 N-[2-(6-乙酰基-1-乙酯基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]乙酰胺在氢氧化钾醇溶液中碱性水解来制备 N-[2-(6-乙酰基-5-甲氧基吲哚-3-基)乙基]乙酰胺。

¹H NMR: CDCl₃: 1.89, (s, 3H), 2.61 (s, 3H); 2.88 (t,
2H); 3.43 (q, 2H); 3.90 (s, 3H); 6.25 (宽 s, 1H);
6.95 (s, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.76 (s, 1H);
MS (m/z): 274 (M⁺), 215, 202(100)

实施例 13:

N-[2-(6-乙酰基-1-乙酯基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(13)

合成的第一步是将褪黑激素用氯甲酸乙酯在氢氧化钠和四丁基硫酸氢铵的存在下进行乙酯基化。将得到的产物用乙酰氯在氯化铝存在下于二氯乙烷中乙酰化，水解后得到 N-[2-(6-乙酰基-1-乙酯基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.48, (s, 3H, CH_3 氨基甲酸酯), 1.98 (s, 3H, CH_3 酰基); 2.64 (s, 3H, CH_3 甲基酮); 2.89 (t, 2H, CH_2 -咪唑); 3.58 (t, 2H, CH_2 -N); 3.95 (s, 3H, CH_3O); 4.47 (q, 2H, CH_2 氨基甲酸酯); 5.88 (宽 s, 1H, N-H); 6.99 (s, 1H, H-4); 7.45 (s, 1H, H-2); 8.4 (s, 1H, H-7).

MS (m/z): 346 (M^+), 287 (100), 272, 202

实施例 14:

N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(14)

在圆底烧瓶(25ml)中, 将 1-亚甲基-2-乙酰基-9-乙酯基-6-甲氧基- β -咔啉(100mg)溶于酸性溶液(HCl, 0.1M, 10ml), 然后将混合物在 60 °C 加热 1 小时。滤出沉淀并用乙醚洗涤。由此得到 N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.45 (t, 3H); 1.92 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.84 (t, 2H); 3.49 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.47 (q, 2H); 7.0-7.06 (m, 3H); 7.92 (d, 1H);

MS (m/z): 346 (M^+), 287, 215, 202(100)

实施例 15:

N-[2-(2-乙酰基-6-乙基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺(15)

在圆底烧瓶(25ml)中, 将 1-亚甲基-2-乙酰基-7-乙基-6-甲氧基- β -咔啉(100mg)溶于酸性溶液(HCl, 0.1M, 10ml), 然后将混合物在 60 °C 加热 1 小时。滤出沉淀并用乙醚洗涤。由此得到 N-[2-(2-乙酰基-6-乙基-5-甲氧基咪唑-3-基)乙基]乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.22 (t, 3H); 1.91 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.72 (q, 2H); 3.27 (t, 2H, CH_2); 3.52 (t, 2H); 3.86 (s, 3H); 6.97 (宽 t, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.31 (s, 1H);
MS (m/z): 302 ($\text{M}^{\cdot+}$), 243 (100), 259, 230, 216

实施例 16:

N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(16)

向冷却至 0 °C 的褪黑激素(1mmol)的三氟乙酸(2ml)溶液中滴加甲硼烷(2 当量, 1M 在 THF 中的溶液)。将混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后滴加水(1.5ml), 并将反应液在室温下搅拌 1 小时。然后将混合物用 2N 氢氧化钾溶液调至 pH=10, 然后用二氯甲烷提取。将粗产物在闪式硅胶柱上分离(25/75/5, 丙酮/二氯甲烷/甲醇), 得到 110mg N-[2-(5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺, 然后将该产物用乙酸酐在吡啶中乙酰化得到 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.65 (m, 1H); 1.93 (s, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 3.31 (m, 3H); 3.63 (m, 1H); 3.68 (s, 3H); 4.11 (2m, 1H); 6.49 (宽 s, 1H); 6.66 (m, 2H); 8.02 (d, 1H)
MS (m/z): 276 ($\text{M}^{\cdot+}$), 272, 204, 174, 160, 148(100)

实施例 17:

N-[2-(1-乙酰基-6-氯-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(17)

向 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(0.29mmol)的乙腈(1.5ml)溶液中加入二(三氟乙酰氧基碘苯)(PIFA 1.2 当量), 然后将该反应液在室温下搅拌 1 分钟。随后加入饱和氯化钠溶液(0.5ml), 15 分钟后, 用二氯甲烷(10ml)稀释混合物并用硫酸镁干燥。将蒸发后得到的粗产物在闪式硅胶柱上色谱分离(5/95 甲醇/二氯甲烷)得到 N-[2-(1-乙酰基-6-氯-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(70mg)。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.65 (m, 1H); 1.91 (s, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 3.31 (m, 3H); 3.63 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 4.11 (2m, 1H); 6.28 (宽 s, 1H); 6.75 (s, 1H); 8.15 (d, 1H)

实施例 18:

N-[2-(1-苄氧羰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(18)

通过合成 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺所述的方法制备 N-[2-(5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。通过将 N-[2-(5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺与氯甲酸乙酯在二氯甲烷中于 0 °C 并且存在三乙胺的条件下反应制备中间体 N-[2-(1-苄氧羰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。最后用乙酸酐在回流的甲苯中最后酰化 24 小时, 得到 N-[2-(1-苄氧羰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.96 and 2.11 (2m, 2H); 2.32 (s, 6H); 3.28 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.74-3.80 (m, 2H); 4.13 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 6.72 (m, 2H); 7.35 and 7.8 (m, 6H)

$^{13}\text{C (DEPT)}$: 26.1 (CH_3); 33.7 (CH_2); 37.4 (CH); 42.1 (CH_2); 52.8 (CH_2); 55.3 (CH_3); 66.6 (CH_2); 110.3 (CH); 112.4 (CH); 115.1 (CH); 127.9 (CH); 128.0 (CH); 128.6 (CH); 134.4 (C); 135.7 (C); 136.2 (C); 155.6 (C); 170.0 (CO); 172.6 (CO)

实施例 19:

N-[2-(1-三氟甲磺酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(19)

通过合成 N-[2-(1-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺所述的方法制备 N-[2-(5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。通过将 N-[2-(5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺与三氟甲磺酸酐在二氯甲烷中于-78 °C 并且存在三乙胺的条件下反应来制备中间体 N-[2-(1-三氟甲磺酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。最后用乙酸酐在回流的甲苯中酰化 24 小时, 得到 N-[2-(1-三氟甲磺酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 2.01 (m, 2H); 2.41 (s, 6H); 3.42 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.86 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.36 (t, 1H); 6.79 (m, 2H); 7.33 (d, 1H)

实施例 20:

N-[2-(6-(1-乙酰基-3-(N,N-二乙酰基-2-氨基乙基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺(20)

该产物根据 Laronze 等所述的方法(Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 133 卷, 39-50 页)制备, 随后根据制备 N-[2-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]二乙酰胺所述的方法进行酰化。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 2.03 (s, 3H); 2.37 (s, 12H); 2.45 (m, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.0 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.78 (m, 4H); 4.00 (s, 3H); 5.59 (s, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.70 (dd, 1H); 6.88 (s, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.37 (宽 s, 1H)
MS (m/z): 590 (M^+), 345, 215, 173(100)

实施例 21:

N-[2-(2-乙酰基-7-甲氧基萘-1-基)乙基]乙酰胺(21)

N-[2-(2-乙酰基-7-甲氧基萘-1-基)乙基]乙酰胺通过酸水解 6-甲氧基-1-亚甲基-2-乙酰基-2-氮杂-1,2,3,4-四氢菲得到, 后者根据 Jacquesy 等所述的方法(PCT 专利/Fr 95/01179)制备。

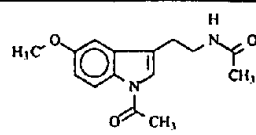
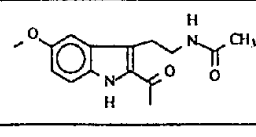
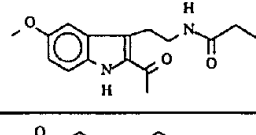
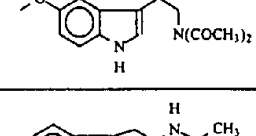
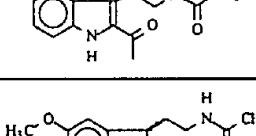
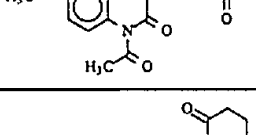
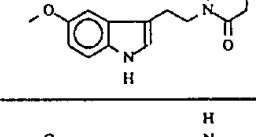
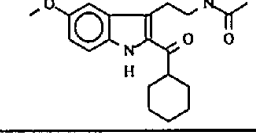
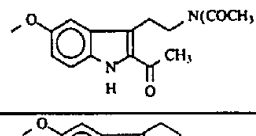
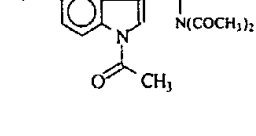
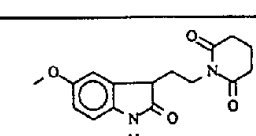
$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.91 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 3.35 (t, 2H) 3.66 (q, 2H); 4.03 (s, 3H); 6.86 (宽 s, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.7 (m, 3H)

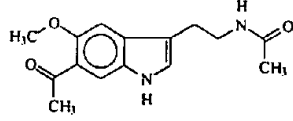
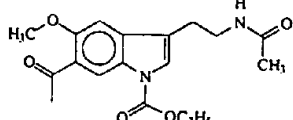
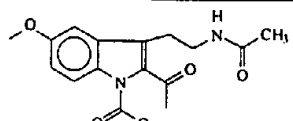
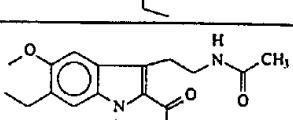
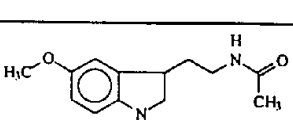
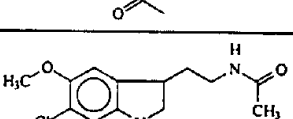
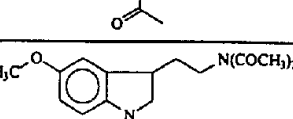
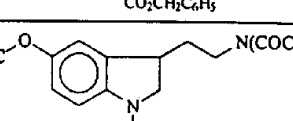
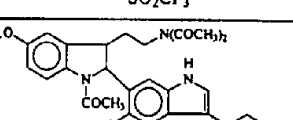
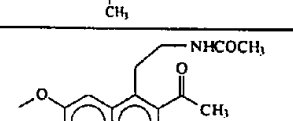
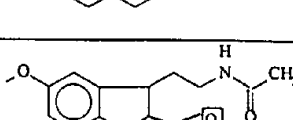
实施例 22:

N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(22)

在圆底烧瓶(25ml)中, 将产物 N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺(100mg)溶于乙醇(10ml), 加入 100mgPd(OH)₂ 并将混合物在常压的氢气下搅拌 12 小时。过滤得到 N-[2-(1-乙酯基-2-乙酰基-5-甲氧基二氢吡啶-3-基)乙基]乙酰胺。

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 : 1.27 (broad s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.92 (m, 7H); 3.45 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.30 (宽 s, 2H); 4.83 (d, 1H); 6 (宽 s, NH); 6.77 (m, 2H); 7.79 (宽 s, 1H).

实施例	名称	结构式	实验式 摩尔质量
1	1AcMela		$C_{15}H_{18}N_2O_3$ 274.31
2	2AcMela		$C_{15}H_{18}N_2O_3$ 274.31
3	2aAcMela		$C_{16}H_{20}N_2O_3$ 288.34
4	MELA3		$C_{15}H_{18}N_2O_3$ 274.31
5	2Ac-TRYP		$C_{14}H_{16}N_2O_2$ 244.29
6	1AC- 2OXOMELA		$C_{15}H_{18}N_2O_4$ 290.31
7	MELA3G		$C_{16}H_{18}N_2O_3$ 286.33
8	2cyAcMELA		$C_{20}H_{26}N_2O_3$ 342.43
9	2Ac-MELA3		$C_{17}H_{20}N_2O_4$ 316.35
10	1Ac-MELA3		$C_{17}H_{20}N_2O_4$ 316.35
11	2- OXOMELA3G		$C_{16}H_{18}N_2O_4$ 302.32

12	6AcMela		$C_{15}H_{18}N_2O_3$ 274,31
13	CBACMELA		$C_{18}H_{22}N_2O_5$ 346,38
14	CB2AcMela		$C_{18}H_{22}N_2O_5$ 346,38
15	6Et2AcMela		$C_{17}H_{22}N_2O_3$ 302,37
16	1AcDHMela		$C_{15}H_{20}N_2O_3$ 276,33
17	6Cl1AcDHMela		$C_{15}H_{19}N_2O_3Cl$ 310,78
18	CBDHMela3		$C_{23}H_{26}N_2O_5$ 410,46
19	TFDHMela3		$C_{16}H_{19}N_2O_5SF_3$ 408,39
20	6DMela3		$C_{32}H_{38}N_4O_7$ 590,67
21	2-AcNaph2		$C_{17}H_{19}NO_3$ 285,34
22	C2AcDHMela		$C_{18}H_{24}N_2O_5$ 348,39

生物学活性

用 JA657 品系的 10 至 15 日龄小鸡比较以上制备的本发明衍生物(其试验结果见下表 I)和两个参照物质, 安定和褪黑激素的催眠和镇静效果。对动物进行交替照明, 12 小时黑暗(8:00pm-8:00am), 12 小时光照(8:00am-8:00pm)。饲养小鸡的第一周室温为 25 °C, 第二周以后为 22 °C。白天, 用置于鸡舍地面上方 30cm 的 100W 灯泡提供照明。在试验过程中, 小鸡的活重在 95g 和 155g 之间改变。试验从下午 2:00 开始。将小鸡分 3 组置于相同的 30cm × 50cm × 30cm 的鸡舍内。将试验产物溶于水-乙醇溶液(乙醇/蒸馏水混合物 50/50 v/v), 以 0.2ml 乙醇溶液/100g 活重的比例肌肉内(IM)注射到胸大肌内。试验物质(本发明的新化合物和参照物质)的给药剂量是等摩尔的(2 μ M/100g 活重)。安慰剂为 0.2ml 乙醇/蒸馏水混合物(aa)。由于使用乙醇作为溶剂, 事先将其效果与生理盐水(0.9%的 NaCl 溶液)或蒸馏水的效果进行了比较。

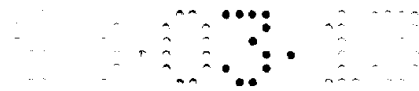
使用时通过连续稀释精确称重的储备液来即时制备试验产物的含水乙醇溶液, 所述储备液是通过向 20 μ M 产物中加入 1 ml 纯净乙醇, 超声搅拌, 然后用 1 ml 注射剂用蒸馏水加至 2 ml 制得的。表 I 列出了以 0.2 ml 乙醇/蒸馏水混合物溶液的形式肌肉内注射 2 μ mol 试验产物/100 g 活重后得到的结果。对于每只小鸡, 根据实际活重将注射体积调整至 0.2 ml/100 g 活重。

所要观察的参数是 2 小时(等于该龄小鸡的 6 个理论上的清醒-睡眠周期)内小鸡的运动能力和清醒状态。用录像机拍摄 120 分钟。

5 个清醒阶段的定义是:

- 阶段 1: 活跃清醒;
- 阶段 2: 俯卧, 头部紧张, 眼睁开;
- 阶段 3: 轻度睡眠, 困倦, 眼闭合但偶尔睁开, 刺激不会改变其不动的姿势;
- 阶段 4: 深度俯卧睡眠: 颈部松弛, 特征性的姿势是头部藏在翅膀下或向后垂;
- 阶段 5: 直立睡眠: 眼闭合, 不动, 头下垂(紧张状态)。

这 5 个阶段大致对应于对该种动物进行脑电描记轨迹试验所定义的清



醒和睡眠阶段。其对应结果如下:

- 深度俯卧睡眠: 阶段 4 = “慢波睡眠” (SWS)
- 直立睡眠: “睡眠样状态 I” (SLSI)

阶段 3, 困倦可对应于假睡眠期, 例如头部有运动。

由受过训练的观察者对小鸡进行观察, 并在动物清醒后连续录像观察至少 1 小时。

以有规则的间隔用两种刺激来确定小鸡行为的观察结果:

- 通过敲打鸡舍玻璃上的塑料物体而引起的噪音, 接近于鸡啄玻璃引起的噪音, 相当于中等刺激。这在每个观察期均进行(即每隔 5 分钟);
- 拿出装满常用食物的金属喂食容器, 在鸡舍内放 2 分钟。这是很强的刺激, 可引起视觉、听觉和嗅觉的反应。每隔 15 分钟进行一次, 也就是说每次试验至少 6 次。

将出现有意识的寻找和食用食物或饮料的故意行为定义为清醒。

将轻度睡眠期(阶段 3)、深度睡眠期(阶段 4)和直立睡眠期(阶段 5)的总持续时间定义为睡眠时间(ST)。镇静时间对应于在 120 分钟观察期内的各活跃清醒期的总时间。

入睡时间(FAT)等于(1 分钟内)从活跃清醒状态(阶段 1)进入非清醒状态(阶段 3、4 和 5)所需的时间。

在下列表 I 中报道了试验产物对 10-至 15 日龄小鸡昼夜活动的催眠和镇静作用, 对所述小鸡从出生到第 6 天进行持续光照, 然后进行 12 小时白天(8:00 am-8:00 pm)和 12 小时黑夜(8:00 pm-8.00 am)的交替光照。

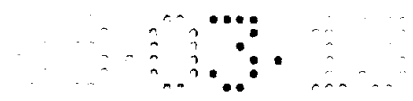
每一系列的试验均从 2:00 pm 开始。对于各试验产物, 以 3 只动物为一批进行数次试验, 所列的每个数值均是一个或多个 3 只动物组的平均值。

测得以下数值:

- FAT: 入睡时间等于从活跃清醒状态进入非清醒状态所需的时间;
- ST: 睡眠时间等于从入睡到清醒的睡眠期所持续的时间;
- 镇静时间: 在 120 分钟观察期内的各活跃清醒期的总时间。

表 IV

化合物	剂量 ($\mu\text{M}/100 \text{ g}$)	FAT (分)	ST (分)	镇静作用时间 (分)
-----	---------------------------------------	------------	-----------	---------------



<u>1</u>	2	5 - 8	55 - 85	80 - 95
<u>2</u>	2	4 - 5	49 - 92	89 - 97
<u>4</u>	2	6 - 7	55 - 97	-95 - 102
<u>6</u>	2	5 - 10	70 - 75	75 - 90
<u>9</u>	2	NA - 15	0 - 30	37 - 60
<u>16</u>	2	13 - 15	20 - 45	38 - 73
<u>20</u>	2	4 - 5	25 - 68	40 - 68
<u>21</u>	2	5 - 7	70 - 75	75 - 87
褪黑激素	2	NA	0	65 - 105
安定	2	2 - 5	81 - 100	95 - 115
安慰剂	0	NA	0	30 - 65

NA = 不能用，动物保持清醒。

所得结果表明，本发明衍生物的催眠效果优于对照物质(褪黑激素)而与安定相当。

因此，本发明的衍生物对于治疗与褪黑激素活性障碍有关的疾病特别有利。

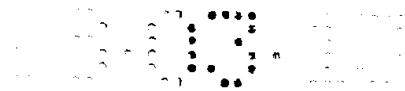
因此，本发明涉及以上所定义的通式 I 衍生物的医疗用途，特别是用于治疗抑郁和精神障碍，尤其是紧张、焦虑、抑郁、失眠、精神分裂、精神病和癫痫，并且还用于治疗与旅行有关的睡眠障碍(“高速时滞反应”)、中枢神经系统的神经变性疾病如帕金森氏病或老年性痴呆，用于治疗癌症，或作为避孕剂或止痛剂。

本发明的褪黑激素能类似物还可用于治疗良性的前列腺增生、皮肤癌、皮肤病如牛皮癣和痤疮、霉菌病和青光眼、以及用于增强免疫力。

它们还可用于预防更年期综合症、经前期综合征、衰老的影响以及新生儿猝死综合征。

它们还可用作兽药来调节反刍动物的生育。

因此，本发明还涉及用于对通式 I 的衍生物进行给药的药物组合物，特别是通过口服、胃肠外或直肠途径给药的组合物，所述组合物呈胶囊、片剂、明胶胶囊、可饮用的溶液、注射液的形式，包括延迟释放的形式和用于将有效成分经皮给药的缓释敷料，鼻喷雾剂、或局部用药制剂(霜剂、



乳液等), 所述组合物含有本发明通式 I 的衍生物和至少一种可药用赋性剂。

最好将本发明药物组合物配制成通过单次“摄入”给药来释放有效成分的剂型。

对于口服给药, 有效的单位剂量为 $0.1\mu\text{g}$ - 500mg 。

对于静脉内给药, 有效的单位剂量为 $0.1\mu\text{g}$ - 100mg 。

本发明的褪黑激素类似物还可用于化妆品, 特别是用于防止皮肤衰老, 此外还可用于防止脱发。

因此, 本发明还涉及含有本发明通式 I 衍生物的化妆品组合物。

本发明的化妆品组合物以适于其局部应用的方式配制, 特别是油膏、霜剂、乳液、软膏、洗剂等的形式。