

说明书

含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物、制备方法和用途
技术领域

本发明涉及一种含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物、制备方法和用途。

背景技术

依托咪酯，是一种上市已久的静脉全身麻醉药物，该药物的起效时间快，维持时间短，是一种比较理想的静脉全身麻醉药物。同时其还具有心血管稳定性十分出色的独特药理特点，对麻醉中机体循环的抑制在目前临床上使用的全身麻醉药中最小，因而特别适合心功能不全的手术患者（J.F.Cotton, *Anesthesiology* 2009; 111: 240）。依托咪酯的麻醉作用机制目前已经明确，主要通过与其中枢的抑制性受体 $GABA_A$ 结合，使该受体对抑制性神经递质 $GABA$ 更加敏感，从而产生麻醉作用。但深入的研究发现，依托咪酯对机体的皮质激素合成也具有抑制作用，特别是长时间的连续输注对皮质激素的抑制更加明显（S.S.Husain, *Journal of medicinal chemistry* 2006; 49: 4818-4825）。由于皮质激素的自身合成是机体抗炎的重要因素，因此这一缺点对术后病人的恢复不利，而且这种不利影响已逐渐被临床研究证实，导致了依托咪酯的使用率随这种认识的加深而逐渐降低，因为医务人员不希望使用了依托咪酯的病人在术后恢复中面临感染增加的危险。

依托咪酯对皮质激素的抑制主要通过抑制 $11-\beta$ 羟化酶的活性来实现，该酶是皮质激素合成的关键酶。依托咪酯的这种副作用与药物分子中的咪唑结构有关，咪唑环中的一个 N 原子能够与 $11-\beta$ 羟化酶中的拓扑铁原子形成络合，从而加强了药物分子与酶分子的结合，从而达到抑制 $11-\beta$ 羟化酶的作用，而且其与 $11-\beta$ 羟化酶的结合能力比其与 $GABA_A$ 受体的结合能力强 100 倍，这就为设计没有或具有较弱 $11-\beta$ 羟化酶结合能力的咪唑类衍生物带来了挑战（Zolte IM, *J Med Chem* 2008; 51: 2244-53）。依托咪酯主要在肝脏代谢，随着药物代谢研究的进行，人们已绘制了依托咪酯的疗效与副作用的时间 / 效应曲线（Stuart A.Forman, *Anesthesiology* 2011; 114(3): 695-707），该曲线表明，单次注射 3 mg/kg 的依托咪酯后，其麻醉效应的血浆最低起效浓度为 110 ng/ml，药物在血浆中维持在这一浓度之上的时间只有 8 min；而依托咪酯对皮质激素合成抑制的最低起效浓度为 8 ng/ml，药物在血浆中维持在这一浓度之上的时间长达 8 h。这即表明，对患者给予麻醉剂量的依托咪酯，在麻醉效应快速消失后对皮质激素合成的抑制还将存在较长时间。

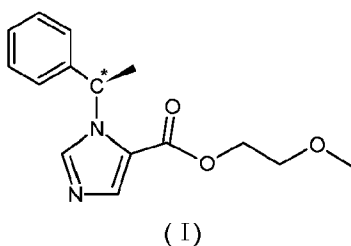
因此，在能够保留该药物的药理活性前提下，获得不会产生明显皮质激

素合成抑制的咪唑类全身麻醉药物，可降低咪唑类全身麻醉药物的副作用，从而使这类药物的应用范围更加广泛，是十分有意义的。

发明内容

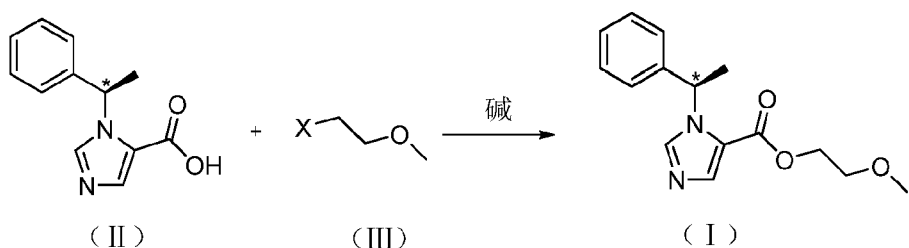
鉴于上述情况，本发明提供了一种含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物，并进一步提供了该化合物的制备方法及其用途，可以满意地实现上述的目的。

本发明含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物，包括该手性化合物其药学中可接受的盐类化合物。所说的 N-取代咪唑羧酸酯化合物的结构如式 (I) 所示，其中的手性 C* 构型为 R 型：



所说 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物的药学中可接受的盐类化合物，可包括如盐酸盐、氢溴酸盐、三氟醋酸盐等药学中常用的盐类化合物。

本发明上述化合物，可以由其混旋化合物经光学拆分后得到，也可以直接制备得到。其基本制备方法，可以采用在极性非质子溶剂和碱性条件下，以式 (II) 的 N-取代咪唑羧酸手性化合物与式 (III) 的卤化物经取代反应后得到式 (I) 目标化合物，式中的手性 C* 构型为 R 型，X 为卤元素。反应过程如下：



在上述制备方法的基础上，还可以单独或以任意结合方式采用的优选方式包括：

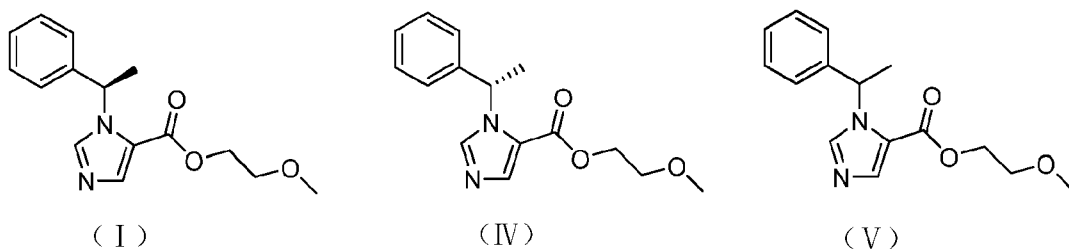
所说的卤元素 X 优选为 Br 或 Cl；

所说的反应溶剂优选为 DMF；

所说的碱优选为包括碱金属的氢氧化物或碳酸盐在内的无机碱。

由于式 (I) 化合物结构中具有可成盐的碱性 N 原子，因此由上述制备得到的、或经其它途径得到的该式 (I) 化合物，与药学中可接受的酸根结合后，即可得到相应的盐类化合物。

动物实验表明,本发明上述式(I)结构的N-取代咪唑羧酸酯类化合物及其盐均能够产生快速、可逆的镇静催眠和/或麻醉等药理作用,单次给药维持时间比依托咪酯的麻醉效应更短效,苏醒质量更好,并且能显著减轻对肾上腺皮质激素的抑制,恢复迅速而彻底。与之相比,式(I)化合物的对应S型光学异构体(IV)以及相应的消旋体(V)在效价,安全范围方面均明显不如本发明的上述式(I)的R型化合物(包括所说其药用盐)。因此,本发明上述的N-取代咪唑羧酸酯类手性化合物或其药学中可接受的盐类化合物,在用于制备作为经静脉或静脉外途径对动物或人产生镇静催眠和/或麻醉作用的中枢抑制性药物中,具有显著的优势、价值和应用前景。



以下结合由附图所示实施例的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更,均应包括在本发明的范围内。

附图说明

图1是实施例1产物(式(I)化合物)的ee值检测图谱。

图2是实施例3产物(式(IV)化合物)的ee值检测图谱。

图3是实施例4产物(式(V)化合物)的ee值检测图谱。

具体实施方式

实施例1

本发明式(I)化合物的制备:将式(II)化合物(CAS: 56649-48-0) (216 mg, 1 mmol)、式(III)化合物(CAS: 6482-24-2) (278 mg, 2 mmol)与无水碳酸钾(564 mg, 3 mmol)混合于15 mL N,N-二甲基甲酰胺,混合物于50℃搅拌反应过夜。次日将反应液冲入100 mL冷水中得澄清溶液,使用乙酸乙酯萃取3次(每次50 mL),合并有机层,用无水硫酸钠干燥过夜,过滤得滤液,减压蒸干溶剂得油状粗品,经硅胶柱纯化(展开剂:环己烷/乙酸乙酯=3/2)得无色油状物150 mg,产率54%。

1) 核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

¹H-NMR (400MHz CDCl₃) δ: 1.862 (3H, d, J=7.2Hz), 3.393 (3H, s), 3.645 (3H, t, J=4.8Hz), 4.318~4.405 (2H, m), 6.348 (1H, q, J=7.2 Hz), 7.176~7.359 (m, 5H), 7.742 (s, 1H), 7.827 (s, 1H).

^{13}C -NMR (100MHz CDCl_3) δ : 22.30, 55.48, 59.15, 63.53, 70.48, 122.39, 126.36, 128.08, 128.93, 138.63, 140.02, 141.20, 160.26.

2) 质谱: 质谱仪: 美国ABI 公司API3000 LC-MS/MS, 电离方式: ESI。

(M+H).HRMS: for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ +H, calcd 275.1396, found 275.1396.

3) 旋光值: 将式 (I) 化合物配制成浓度为1 g/100 mL的乙醇溶液, 使用Polarimeter 341旋光仪测定其旋光值, $[\alpha]_D^{20}=+71.9^\circ$ 。

4) ee值: 将式 (I) 化合物配置成浓度为1 mg/mL的甲醇溶液, 稀释100倍进样。使用手性AD柱经高效液相色谱检测, 紫外检测器波长: 254 nm检测, 流动相: 20%异丙醇-正己烷, 流速: 1 mL/min。经测定, 化合物 (I) 的光学纯度达100% (如图1所示)。

实施例 2

本发明式 (I) 化合物的制备: 将式 (II) 化合物 (CAS: 56649-48-0) (216 mg, 1 mmol)、式 (III) 化合物 (CAS: 627-42-9) (188 mg, 2 mmol) 与无水碳酸钾 (564 mg, 3 mmol) 混合于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺, 混合物于 50°C 搅拌反应过夜。次日将反应液冲入 100 mL 冷水中得澄清溶液, 使用乙酸乙酯萃取 3 次 (每次 50 mL), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤得滤液, 减压蒸干溶剂得油状粗品, 经硅胶柱纯化 (展开剂: 环己烷/乙酸乙酯=3/2) 得无色油状物 120 mg, 产率 43%。

实施例 3

S 型光学对应体化合物 (IV) 的制备:

将 S-(-)-1-(1-苯乙基)-1-氢-咪唑-5-甲酸 (CAS: 56649-49-1) 216 mg, 1 mmol)、式 (III) 化合物 (CAS: 627-42-9) (188 mg, 2 mmol) 与无水碳酸钾 (564 mg, 3 mmol) 混合于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺, 混合物于 50°C 搅拌反应过夜。次日将反应液冲入 100 mL 冷水中得澄清溶液, 使用乙酸乙酯萃取 3 次 (每次 50 mL), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤得滤液, 减压蒸干溶剂得油状粗品, 经硅胶柱纯化 (展开剂: 环己烷/乙酸乙酯=3/2) 得无色油状物 170 mg, 产率 61.2%。

1) 核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

^1H -NMR (400MHz CDCl_3) δ : 1.859 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.392 (3H, s), 3.644 (3H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.301~4.412 (2H, m), 6.342 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.172~7.355 (m, 5H), 7.728 (s, 1H), 7.822 (s, 1H).

2) 旋光值: 将式 (IV) 化合物配制成浓度为1 g/100 mL的乙醇溶液, 使用Polarimeter 341旋光仪测定其旋光值, 为 $[\alpha]_D^{20}= -69.3^\circ$ 。

3) ee值: 将式(IV)化合物配置成浓度为1 mg/mL的甲醇溶液, 稀释100倍进样。使用手性AD柱经高效液相色谱检测, 紫外检测器波长: 254 nm检测, 流动相: 20%异丙醇—正己烷, 流速: 1 mL/min。经测定, 化合物(IV)的光学纯度达99% (如图2所示)。

实施例 4

对应的消旋体化合物(V)的制备:

将(±)-1-(1-苯乙基)-1-氢-咪唑-5-甲酸(CAS: 7036-56-8) 216 mg, 1 mmol)、式(III)化合物(CAS: 627-42-9) (188 mg, 2 mmol) 与无水碳酸钾(564 mg, 3 mmol)混合于15 mL N,N-二甲基甲酰胺, 混合物于50℃搅拌反应过夜。次日将反应液冲入100 mL冷水中得澄清溶液, 使用乙酸乙酯萃取3次(每次50 mL), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤得滤液, 减压蒸干溶剂得油状粗品, 经硅胶柱纯化(展开剂: 环己烷/乙酸乙酯=3/2)得无色油状物177 mg, 产率63.7%。

1) 核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 1.839 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.384 (3H, s), 3.619 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.284~4.388 (2H, m), 6.325 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.151~7.344 (m, 5H), 7.749 (s, 1H), 7.806 (s, 1H).

2) ee值: 将式(V)化合物配置成浓度为1 mg/mL的甲醇溶液, 稀释100倍进样。使用手性AD柱经高效液相色谱检测, 紫外检测器波长: 254 nm, 流动相: 20%异丙醇—正己烷, 流速: 1 mL/min。经测定, 化合物(V)是R与S两种构型的等比混合物, 即消旋体。

实施例 5

将2 g 实施例1的产物溶于50 mL无水乙醚中, 冰浴下通入过量HCl气体, 析出大量白色沉淀, 过滤后干燥得白色粉末1.97 g, 即式(I)化合物的盐酸盐。核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

^1H NMR (300MHz D_2O) δ : 1.833 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.378 (3H, s), 3.614 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.281~4.392 (2H, m), 6.321 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.333~7.452 (m, 5H), 8.001 (s, 1H), 9.908 (s, 1H).

实施例 6

将2 g 实施例1的产物溶于50 mL无水乙醚中, 冰浴下滴加10%的HBr醋酸溶液, 析出大量白色沉淀, 过滤后干燥得白色粉末2.12 g, 即式(I)化合物的氢溴酸盐。核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

^1H NMR (300MHz D_2O) δ : 1.821 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.358 (3H, s), 3.611 (2H,

t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.282~4.398 (2H, m), 6.319 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.343~7.467 (m, 5H), 8.000 (s, 1H), 9.907 (s, 1H).

实施例 7 (三氟醋酸盐实施例)

将 2 g 实施例 1 的产物溶于 50 mL 无水乙醚中, 冰浴下滴加等摩尔的三氟醋酸, 析出大量白色沉淀, 过滤后干燥得白色粉末 1.87 g, 即式 (I) 化合物的三氟醋酸盐。核磁: 仪器: BRUKER, TMS 为内标。

^1H NMR (300MHz D_2O) δ : 1.842 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.367 (3H, s), 3.609 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.271~4.382 (2H, m), 6.331 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.312~7.432 (m, 5H), 8.011 (s, 1H), 9.928 (s, 1H).

实施例 8

以体重 250~300 g 的雄性 SD 大鼠为实验动物, 采用序贯法测定半数有效量 (ED_{50})。三种化合物均使用 DMSO 作为溶剂溶解, 依托咪酯使用市售制剂 (B BRAUN, Etomidate-Lipuro®, 20 mg/10 ml), 起始剂量均为 1 mg/kg, 剂量变化比例为 0.8, 测定式 (I)、(IV)、(V) 三种化合物和依托咪酯的 ED_{50} 。以大鼠翻正反射消失时间大于 30 s 作为药物产生麻醉效应的阳性指标, 反射未消失则视为无效, 试验结果产生 4 个交叉后计算 ED_{50} 值。结果显示三种化合物和依托咪酯的 ED_{50} 分别为 2.10 mg/kg、7.46 mg/kg、10.38 mg/kg 和 1.14 mg/kg。随后使用这三种化合物和依托咪酯各自的 2ED_{50} 作为等效剂量经尾静脉给药, 测定四组 (式 (I)、(IV)、(V) 三种化合物和依托咪酯, 每组 10 只) 在大鼠的初步药效。试验结果显示式 (I) 和依托咪酯给药后立即起效, 式 (IV)、(V) 的起效时间略慢为 1-2 min, 维持时间式 (I) 和依托咪酯为 5-6 min, 式 (IV)、(V) 为 10-20 min。但是, 式 (IV)、(V) 在试验期间不良反应的种类和发生率明显增加。DMSO 没有药理效应, 也未观察到不良反应的发生。三种化合物和依托咪酯的麻醉起效时间、维持时间及不良反应的种类和发生率见表 1。

表 1 三种化合物和依托咪酯的麻醉起效时间、维持时间和不良反应种类及发生率

化合物	起效时间 * (min)	维持时间 [#] (min)	苏醒时间 [▲] (min)	不良反应种类及发生率 (%)
DMSO	—	—	—	0
依托咪酯	立即起效	6.1 ± 1.3	4.5 ± 1.2	肌肉震颤 (7/10), 70%
化合物 I	立即起效	5.8 ± 0.9	4.8 ± 1.3	肌肉震颤 (7/10), 70%
化合物 IV	2.2 ± 0.8	20.3 ± 4.6	21.4 ± 2.3	肌肉震颤 (10/10), 100%; 呕吐 (7/10), 70%; 肛门括约肌松弛 (5/10), 50%; 后肢僵直 (5/10), 50%; 四肢抽搐 (7/10), 70%; 呛咳 (6/10), 60%
化合物 V	1.0 ± 0.6	10.8 ± 3.5	15.1 ± 2.6	肌肉震颤 (6/10), 60%; 呕吐 (5/10), 50%; 肛门括约肌松弛 (2/10), 20%; 后肢僵直 (2/10), 20%; 四肢抽搐 (5/10), 50%; 呛咳 (4/10), 40%

注：—：无药理效应；

*：起效时间是指给药结束至试验动物出现翻正反射的时间，不包含 30 s 的给药时间；

#：维持时间是指翻正反射消失至试验动物翻正反射恢复的时间。

▲：苏醒时间是指翻正反射恢复至试验动物完全恢复的时间。

上述动物实验结果表明，本发明 R 型的式 (I) 化合物与依托咪酯一样表现出良好的镇静催眠和全身麻醉效果，而其 S 型对映异构体式 (IV) 化合物和消旋体式 (V) 化合物则表现出效价降低、起效时间延长、维持时间延长、不良反应种类和发生率明显增加。

实施例 9

以体重 250~300 g 的雄性 SD 大鼠为实验动物，采用序贯法测定半数有效量 (ED₅₀)。三种化合物的盐酸盐均使用生理盐水作为溶剂溶解，依托咪酯仍使用市售制剂 (B BRAUN, Etomidate-Lipuro®, 20 mg/10 ml)，起始剂量均为 1 mg/kg，剂量变化比例仍为 0.8，测定式 (I) 的盐酸盐、式 (I) 的氢溴酸盐、式 (I) 的三氟醋酸盐和依托咪酯的 ED₅₀。以大鼠翻正反射消失时间大于 30 s 作为药物产生麻醉效应的阳性指标，反射未消失则视为无效，试验结果产生 4 个交叉后计算 ED₅₀ 值。结果显示式 (I) 化合物的三种盐和依托咪酯的 ED₅₀ 分别为 2.58 mg/kg、3.09 mg/kg、3.61 mg/kg 和 1.06 mg/kg。随后使用式 (I) 化合物的这三种盐和依托咪酯各自的 2ED₅₀ 作为等效剂量经尾静脉给药，测定四组 (式 (I) 的盐酸盐、式 (I) 的氢溴酸盐、式 (I) 的三氟醋酸盐和依托咪酯，每组 10 只) 在大鼠的初步药效。试验结果显示式 (I) 的盐酸盐、式 (I) 的氢溴酸盐、式 (I) 的三氟醋酸盐和依托咪酯给药后均能立即起效，其维持时间分别为 5-7 min、5-6 min、4-7 min 和 4-8

min。苏醒时间也均在 5-10 min。在试验期间不良反应的种类和发生率各组之间没有明显差异。DMSO 没有药理效应，也未观察到不良反应的发生。三种盐和依托咪酯的麻醉起效时间、维持时间及不良反应的种类和发生率见表 2。

表 2 三种化合物盐酸盐和依托咪酯的麻醉起效时间、维持时间和不良反应种类及发生率

化合物	起效时间* (min)	维持时间# (min)	苏醒时间▲ (min)	不良反应种类及发生率 (%)
DMSO	—	—	—	0
依托咪酯	立即起效	5.9±1.5	5.1±1.3	肌肉震颤 (6/10), 60%
化合物 I 的盐酸盐	立即起效	5.8±0.7	5.6±1.8	肌肉震颤 (6/10), 60%
化合物 I 的氢溴酸盐	立即起效	4.6±1.1	5.8±1.2	肌肉震颤 (5/10), 50%
化合物 I 的三氟醋酸盐	立即起效	3.6±1.3	8.2±3.3	肌肉震颤 (5/10), 50%

注：—：无药理效应；

*：起效时间是指给药结束至试验动物出现翻正反射的时间，不包含 30 s 的给药时间；

#：维持时间是指翻正反射消失至试验动物翻正反射恢复的时间。

▲：苏醒时间是指翻正反射恢复至试验动物完全恢复的时间。

上述动物实验结果表明，本发明 R 型的式 (I) 化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、三氟醋酸盐与依托咪酯一样能表现出良好的镇静催眠和全身麻醉效果。

实施例 10

选用雄性 Beagle 犬 (10±2 kg) 作为受试动物，通过 ELISA 试剂盒以及酶标仪读数器对给药后的 Beagle 犬血清中皮质酮、皮质醇含量进行测定。20 只 Beagle 犬随机分为五组，每组 4 只，分别给予地塞米松 (0.01 mg/kg) 后将动物体内肾上腺皮质水平降至基线水平，将此时皮质醇与皮质酮水平作为基础值 (Baseline)。随后给予等效剂量 (2ED₅₀) 的 (I) 化合物 (2.88 mg/kg)、(IV) 化合物 (5.66 mg/kg) 和 (V) 化合物 (4.12 mg/kg) 和阳性对照药物依托咪酯 Etomidate-Lipuro® (0.8 mg/kg) 以及等体积溶媒 DMSO。10 min 后给予 ACTH (促肾上腺皮质激素) 刺激，促使动物体内的皮质水平提高，于给予 ACTH 后 1 h 测定动物体内的两种皮质激素浓度，计算皮质水平峰值与基础值之比，即得到皮质激素被提高的倍数，倍数越大说明药物对皮质激素的抑制越轻。依托咪酯、式 (I)、(IV)、(V) 化合物及 DMSO 给药后经 ACTH 刺激后皮质激素提高的倍数见表 3。

表 3 三种化合物给药后经 ACTH 刺激后的皮质激素提高情况

化合物	皮质醇提高倍数	皮质酮提高倍数
DMSO	40.25±33.02	33.79±12.4
依托咪酯	2.12±0.56	2.53±0.65
化合物 (I)	19.88±19.8	11.46±4.30
化合物 (IV)	3.32±2.36	1.19±0.87
化合物 (V)	5.17±2.28	3.18±1.15

上述实验显示：依托咪酯能够严重抑制肾上腺皮质激素的自身合成，使得受试动物的皮质水平不能被 ACTH 刺激而提高；而式 (I) 化合物组的动物虽然经 ACTH 刺激后皮质激素的提高不如空白组，但已经明显高于阳性药物依托咪酯组。因此，式 (I) 化合物对皮质激素的抑制较之对照药物依托咪酯已经明显降低。式 (I) 化合物与式 (IV)、(V) 化合物相比，对肾上腺皮质激素的抑制效应也明显降低。

实施例 11

选用雄性 Beagle 犬 (10±2 kg) 作为受试动物，通过 ELISA 试剂盒以及酶标仪读数器对给药后的 Beagle 犬血清中皮质酮、皮质醇含量进行测定。20 只 Beagle 犬随机分为五组，每组 4 只，分别给予地塞米松 (0.01 mg/kg) 后将动物体内肾上腺皮质水平降至基线水平，将此时皮质醇与皮质酮水平作为基础值 (Baseline)。随后给予等效剂量 (2ED₅₀) 的式 (I) 化合物的盐酸盐 (3.62 mg/kg)、氢溴酸盐 (3.86 mg/kg)、三氟醋酸盐 (4.66 mg/kg) 和阳性对照药物依托咪酯 Etomidate-Lipuro® (0.9 mg/kg) 以及等体积溶媒 DMSO。10 min 后给予 ACTH (促肾上腺皮质激素) 刺激，促使动物体内的皮质水平提高，于给予 ACTH 后 1 h 测定动物体内的两种皮质激素浓度，计算皮质水平峰值与基础值之比，即得到皮质激素被提高的倍数，倍数越大说明药物对皮质激素的抑制越轻。依托咪酯、式 (I) 化合物的三种盐及 DMSO 给药后经 ACTH 刺激后皮质激素提高的倍数见表 4。

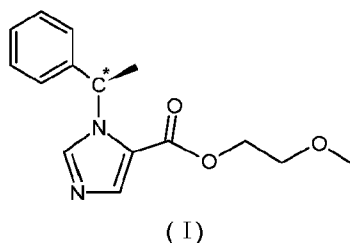
表4 式(I)化合物的三种盐给药后经 ACTH 刺激后的皮质激素提高情况

化合物	皮质醇提高倍数	皮质酮提高倍数
DMSO	41.26±28.64	30.24±10.38
依托咪酯	2.46±0.87	2.80±0.76
化合物(I)的盐酸盐	25.36±14.77	18.14±5.66
化合物(I)的氢溴酸盐	29.14±11.86	12.36±6.65
化合物(I)的三氟醋酸盐	26.14±13.89	13.64±4.22

上述实验显示：依托咪酯仍能够严重抑制肾上腺皮质激素的自身合成，使得受试动物的皮质水平不能被 ACTH 刺激而提高；而式(I)化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、三氟醋酸盐组的动物虽然经 ACTH 刺激后皮质激素的提高不如空白组，但已经明显高于阳性药物依托咪酯组。因此，式(I)化合物的盐对皮质激素的抑制效应较之对照药物依托咪酯已经明显降低。

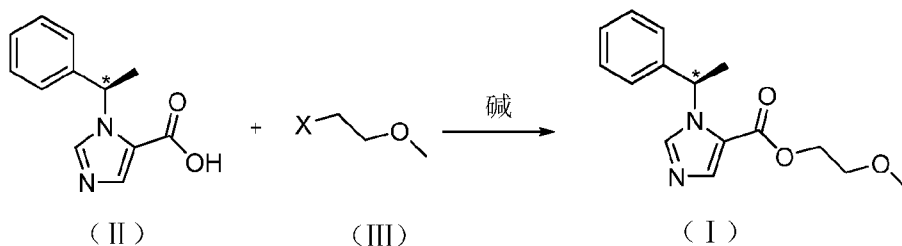
权 利 要 求 书

1. 含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物或其药学中可接受的盐类化合物, 所说的 N-取代咪唑羧酸酯化合物的结构如式 (I) 所示, 其中的手性 C* 构型为 R 型:



2. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征是所说的药学中可接受的盐类化合物包括盐酸盐、氢溴酸盐、三氟醋酸盐等。

3. 权利要求 1 所述化合物的制备方法, 其特征是在极性非质子溶剂和碱性条件下, 以式 (II) 的 N-取代咪唑羧酸手性化合物与式 (III) 的卤化物经下列取代反应后得到式 (I) 目标化合物, 式中的手性 C* 构型为 R 型, X 为卤元素, 反应过程如下:



4. 权利要求 3 的制备方法, 其特征是所说的卤元素 X 为 Br 或 Cl。

5. 权利要求 3 的制备方法, 其特征是所说的反应溶剂为 DMF。

6. 权利要求 3 的制备方法, 其特征是所说的碱为包括碱金属的氢氧化物或碳酸盐在内的无机碱。

7. 权利要求 1 或 2 所述含有醚侧链的 N-取代咪唑羧酸酯手性化合物的药学中可接受盐类化合物的制备方法, 其特征是由式 (I) 化合物与药学中可接受的酸根结合后可得到相应的盐类化合物。

8. 权利要求 1 所述的 N-取代咪唑羧酸酯类手性化合物或其药学中可接受的盐类化合物在制备作为经静脉或静脉外途径对动物或人产生镇静催眠和/或麻醉作用的中枢抑制性药物中的应用。