



(21) 申请号 202080029161.7

(22) 申请日 2020.05.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113748112 A

(43) 申请公布日 2021.12.03

(30) 优先权数据
PA201900599 2019.05.20 DK (续)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/063909 2020.05.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/234271 EN 2020.11.26

(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 M·祖尔 F·D·泰克尔森
T·G·弗里希德

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

专利代理师 吴小瑛 于磊

(51) Int.Cl.

C07D 405/12 (2006.01) (续)

(56) 对比文件

Liu Danyang等.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》/A novel synthesis and pharmacological evaluation of a potential dopamine D1/D2 agonist: 1-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenzo[g]quinoline-6,7-dio.2007,第16卷(第6期),第3439页Scheme 2. (续)

审查员 李正

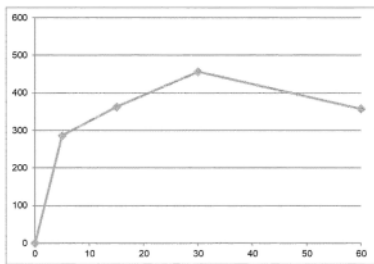
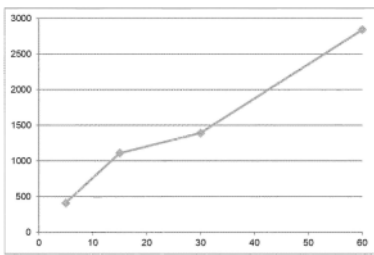
权利要求书2页 说明书50页 附图7页

(54) 发明名称

用于制造 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4AR,10AR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4A,5,10,10A-八氢苯并[G]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于制造具有下式 (Id) 的 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸及其盐的方法。具有式 (Id) 的化合物是儿茶酚胺的前药,其用于治疗神经退行性疾病和障碍,如帕金森病。本发明还涉及所述方法的新中 (续)



[接上页]

(30) 优先权数据

PA201900636 2019.05.24 DK

(51) Int. Cl.

C07D 455/06 (2006.01)

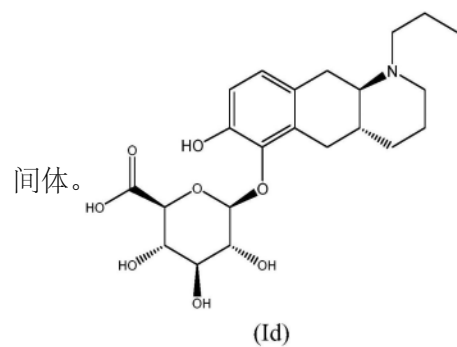
A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

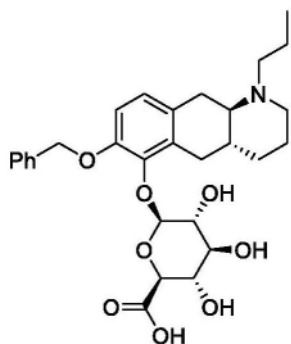
(56) 对比文件

Malmquist Jonas等.《Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals》/The synthesis of tritiated (R)-2-methoxy-N-n-propyl-norapomorphine (MNPA).2007,第50卷(第13期),第1212页Scheme 1.

(57) 摘要



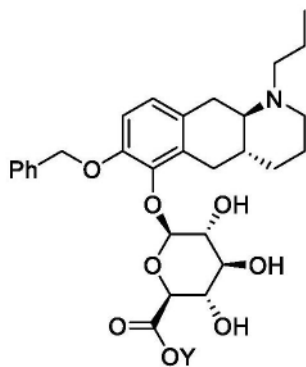
1. 一种具有下式A5的化合物:



(A5)

或其盐。

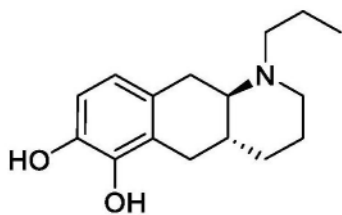
2. 根据权利要求1所述的化合物,其呈以下所描绘的碱金属盐的形式



(A5-Y)

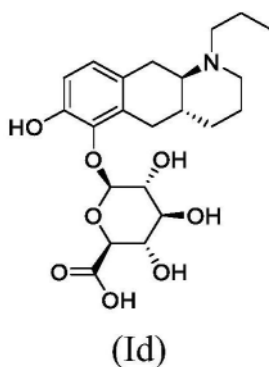
其中Y选自由以下组成的组:Li、Na和K。

3. 一种用于从具有下式的化合物(I)



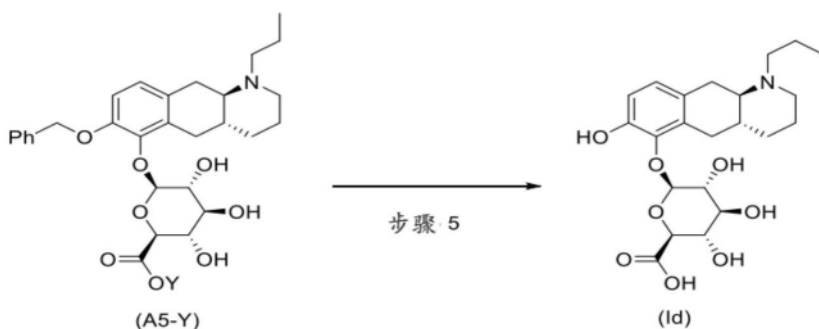
(I)

制备具有下式的化合物(I_d)的方法,



该方法包括以下步骤:

5) 根据以下反应方案使化合物 (A5-Y) 脱苄基以获得化合物 (Id)



其中Y选自Li、Na和K。

4. 根据权利要求3所述的方法, 其中Y是K。

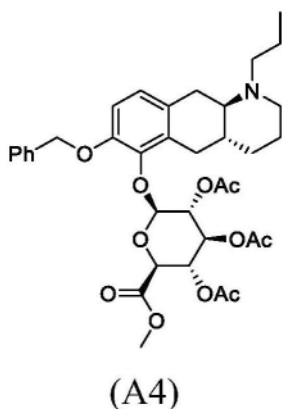
5. 根据权利要求3-4任一项所述的方法, 其中所述脱苄基通过在水中的氢化而进行。

6. 根据权利要求3-5任一项所述的方法, 其中所述脱苄基是通过在水中在钯碳 (Pd/C) 和氢气的存在下氢化而进行。

7. 根据权利要求3-6任一项所述的方法, 其中所述化合物 (Id) 通过过滤分离并用酸中和。

8. 根据权利要求3-7任一项所述的方法, 其中所述化合物 (Id) 通过过滤分离并用酸中和, 从而得到呈七水合物的化合物 (Id)。

9. 一种具有下式 (A4) 的化合物:



或其盐。

用于制造(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4AR,
10AR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4A,5,10,10A-八氢苯并[g]
喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于制造用于治疗神经退行性疾病和障碍如帕金森病的化合物(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸的方法。本发明还涉及所述方法的新中间体。

背景技术

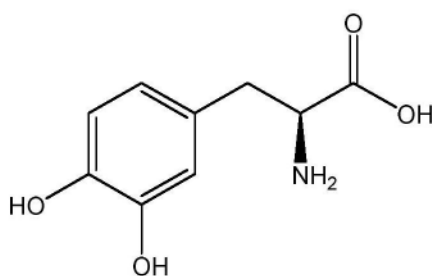
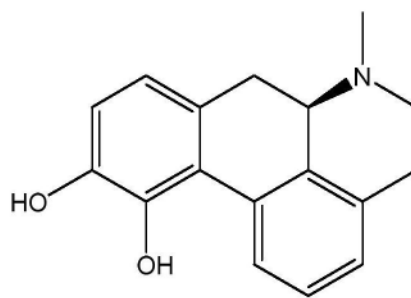
[0002] 帕金森病(PD)是随着年龄变得越来越普遍的常见神经退行性障碍,并且影响世界上估计七百万到一千万的人口。帕金森病是多方面的疾病,其特征在于运动症状和非运动症状二者。运动症状包括静止性震颤(颤动)、运动过慢/运动不能(运动的缓慢和困难)、肌僵直、姿势不稳定和步态障碍;而非运动症状包括神经精神性障碍(例如抑郁、精神病症状、焦虑、情感冷漠、轻度认知损害和痴呆)以及自主神经功能障碍和睡眠障碍(Poewe等人,Nature Review[自然评论],(2017)第3卷条目17013:1-21)。

[0003] 帕金森病病理生理学的关键标志是黑质致密部中色素多巴胺能神经元的损失,这些神经元提供多巴胺能神经支配至纹状体和其他脑区。此类进行性神经变性导致多巴胺纹状体水平的降低,这最终导致基底核回路的一系列变化,最终导致帕金森病的四种主要运动特征的发生。纹状体中多巴胺的主要靶由等待定位投射的选择性表达D1或D2受体的中型多棘 γ -氨基丁酸能神经元(MSN)组成。投射到外侧苍白球(也称为纹状体-苍白球‘间接通路’)的 γ -氨基丁酸能MSN表达D2受体(MSN-2);而投射到黑质致密部和外侧苍白球(也称为纹状体-黑质‘直接通路’)的 γ -氨基丁酸能MSN表达D1受体(MSN-1)。由于神经元损失的多巴胺的耗减,导致两条途径的不平衡活性,从而导致丘脑和皮质输出活性的显著减少,以及最终的运动障碍(Gerfen等人,Science[科学](1990)250:1429-32;DeLong,(1990)Trends in Neuroscience[神经科学趋势]13:281-5;Alexander et Crutcher,(1990)Trends in Neuroscience[神经科学趋势]13:266-71;以及对于综述,Poewe等人,Nature Review[自然评论](2017)第3卷条目17013:1-21)。

[0004] 可供用于患有帕金森病的患者的、并且目标在于控制运动症状的最有效治疗策略主要是间接和直接的多巴胺激动剂。经典标准和黄金标准治疗方案包括L-3,4-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)(其在大脑中脱羧基形成多巴胺)的慢性口服摄入。其他方法在于施用多巴胺受体激动剂(如阿朴吗啡(阿朴吗啡对D1和D2受体亚型都起作用),或主要针对D2受体亚型的普拉克索、罗匹尼罗等)。使用L-DOPA和阿朴吗啡获得的最佳运动缓解是由于它们激活D1和D2受体亚型二者,并且整体重新平衡间接-直接通路(即同时D2激动剂仅逆转间接途径障碍)。

[0005] L-DOPA和阿朴吗啡具有以下描绘的结构,目前是临床应用中最有效的PD药物。

[0006]

*L-DOPA*

阿朴吗啡

[0007] L-DOPA是多巴胺的前药,并且在运动帕金森病的治疗方面仍是最有效的药物。然而,在治疗若干年(即蜜月期)后,由于疾病的固有进展(多巴胺能神经元的持续损失)以及L-DOPA的差的药物代谢动力学(PK)曲线,出现并发症。那些并发症包括:1)运动障碍,这是在药物的最佳“持续时间效果”期间发生的异常不随意运动;以及2)波动,在此期间L-DOPA正效应消失,并且症状重新出现或恶化(Sprenger和Poewe,CNS Drugs [CNS药物] (2013), 27:259-272)。直接多巴胺受体激动剂能够激活位于中型多棘神经元MSN-1和MSN-2上的多巴胺自身受体以及突触后多巴胺受体。阿朴吗啡属于一类具有1,2-二羟基苯(儿茶酚)部分的多巴胺激动剂。当与苯乙胺基序结合时,儿茶酚胺通常具有低的或不具有口服生物利用度,如阿朴吗啡就是这样。临床上在PD治疗中使用阿朴吗啡,即便以非口服递送(典型地是由泵的间断皮下施用或白天连续肠胃外输注)。对于阿朴吗啡,动物研究已经显示,经皮递送或植入物可以提供可能形式的施用。然而,当在猴子中研究阿朴吗啡从植入物的递送时(Bibbiani等人,Chase Experimental Neurology [实验神经学] (2005), 192:73-78),发现在多数情况下,必须用免疫抑制剂地塞米松治疗动物,从而防止在植入手术后的局部刺激和其他并发症。已经广泛开发了用于PD中的阿朴吗啡治疗的替代性递送策略,如吸入和舌下制剂(参见例如Grosset等人,Acta Neurol Scand. [斯堪的纳维亚神经病学学报] (2013), 128:166-171和Hauser等人,Movement Disorders [运动障碍] (2016), 第32卷(9): 1367-1372)。然而,这些努力仍未在临床应用中用于治疗PD。

[0008] 儿茶酚胺的非口服制剂的替代性方案涉及使用掩蔽游离儿茶酚羟基的前药来使得能够口服施用。然而,与用于临床应用的前药的开发关联的已知问题是,在人类中,与预测转化至母体化合物关联的困难。

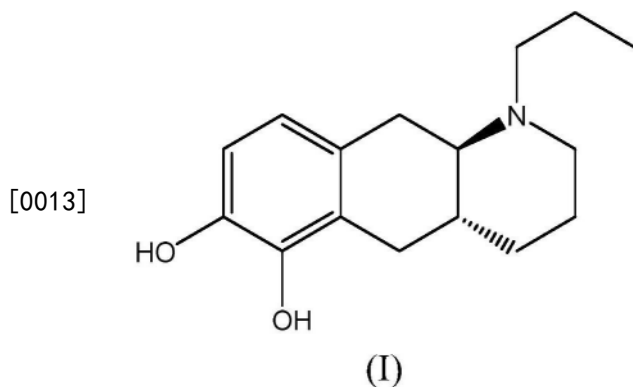
[0009] 在文献中已经报道了儿茶酚胺的不同酯类前药,如用于十二指肠递送的肠溶包衣的N-丙基-去甲阿朴啡(NPA)和阿朴吗啡的单新戊酰酯(参见例如WO 02/100377)以及D1样激动剂阿屈利特(A-86929的二乙酰基前药)(Giardina和Williams;CNS Drug Reviews [CNS药物综述] (2001), 第7卷(3):305-316)。在人类中,在口服给药后,阿屈利特经历广泛的肝脏首过代谢,并且作为结果,具有低的口服生物利用度(大约4%)。在PD患者中,静脉内(IV)阿屈利特具有与L-DOPA可比较的抗帕金森功效(Giardina和Williams;CNS Drug Reviews [CNS药物综述] (2001), 第7卷(3):305-316)。

[0010] 除了儿茶酚胺的酯类前药,替代性前药方法涉及将两个儿茶酚羟基掩蔽为相应的亚甲二氧基衍生物或二缩醛基衍生物,为衍生自除了甲醛的其他醛的缩醛,或为衍生自不同酮类的缩酮。例如已经在Campbell等人,Neuropharmacology [神经药理学] (1982); 21 (10):953-961和US 4543256、WO 2009/026934以及WO 2009/026935中描述了这一前药原

理。

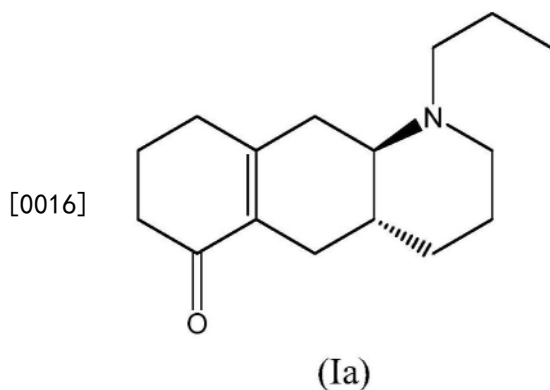
[0011] 对于儿茶酚胺前药,仍另一个建议的方法是形成烯酮衍生物,如在例如W0 2001/078713和Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444中建议的。对于儿茶酚胺前药的另外的实例,参见例如Sozio等人,Exp.Opin.Drug Disc.[关于药物发现的专家意见](2012);7(5):385-406。

[0012] 描述为以下化合物(I)的化合物(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇披露于W0 2009/026934中。反式异构体先前披露于Liu等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志](2006),49:1494-1498以及然后Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444中,其包括表明该化合物在大鼠中具有低口服生物利用度的药理学数据。外消旋体首次披露于Cannon等人,J.Heterocyclic Chem.[杂环化学杂志](1980);17:1633-1636中。



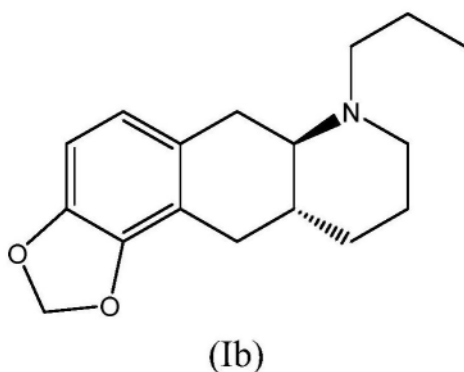
[0014] 化合物(I)是具有混合的D1和D2活性的多巴胺受体激动剂。本领域已知化合物(I)的一些前药衍生物。

[0015] Liu等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志](2006),49:1494-1498和Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444披露了以下描述的具有式(Ia)的烯酮衍生物,显示该烯酮衍生物在大鼠中被转化为活性化合物(I)。



[0017] W0 2009/026934和W0 2009/026935披露了化合物(I)的两个类型的前药衍生物,包括具有以下式(Ib)的化合物:

[0018]

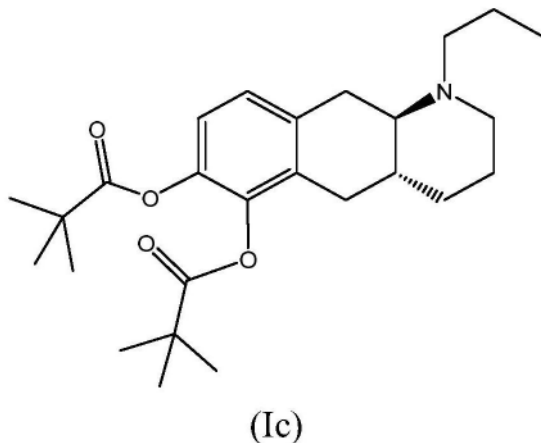


(Ib)

[0019] 已经在W0 2010/097092中证明,在大鼠和人类肝细胞中,化合物(Ib)转化为化合物(I)。此外,已经在关于帕金森病的不同动物模型中,测试了化合物(Ia)和(Ib)以及活性“母体化合物”(I)的体内药理学(W0 2010/097092)。发现化合物(I)以及化合物(Ia)和(Ib)二者是有效的,表明化合物(Ia)和(Ib)在体内转化为化合物(I)。已经报道所有三种化合物具有与针对L-dopa和阿朴吗啡所观察到的相比,更长的作用的持续时间。

[0020] 在W0 2009/026934和W0 2009/026935中披露的化合物(I)的其他前药是具有式(Ic)的常规酯类前药:

[0021]



(Ic)

[0022] 尽管对本领域存在长期的兴趣,但是关于开发用于治疗PD的高效的、良好耐受的并且口服活性的药物,显然仍存在未满足的需求。可以提供连续多巴胺能刺激的、给出稳定PK曲线的混合的D1/D2激动剂的前药衍生物,可以满足此类未满足的需求。

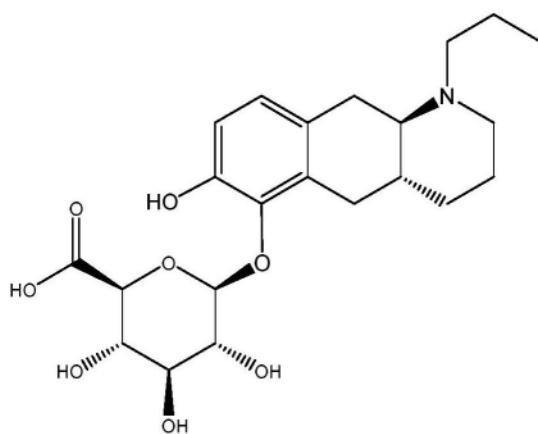
[0023] 因此,还需要一种用于制造此类药物的方法,特别是适合大规模生产并产生高产率的具有式(Id)的化合物的方法。

发明内容

[0024] 出乎意料地,已经观察到(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(化合物(Id))的口服给药提供了化合物(I)在血浆中的全身暴露,表明所述化合物作为化合物(I)的口服活性前药的有用性。本文的实例9和10证明在化合物(Id)给药后,化合物(I)的有利的体外和体内作用。

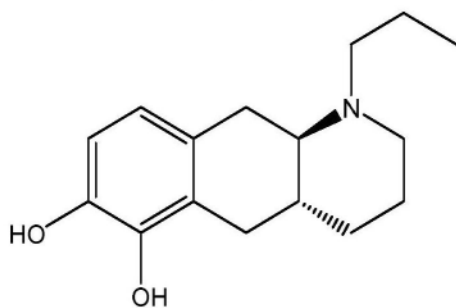
[0025] 本发明涉及从具有下式(I)的化合物(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇制造具有下式(Id)的(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-

((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸的新颖方法



[0026]

(Id)

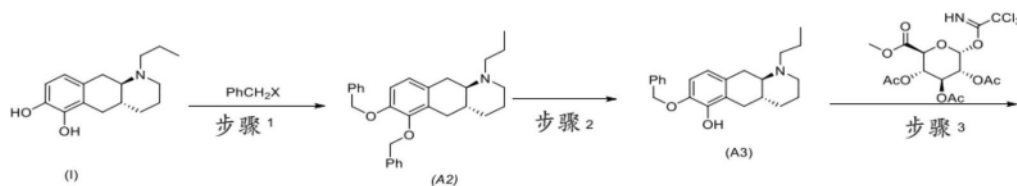


(I)。

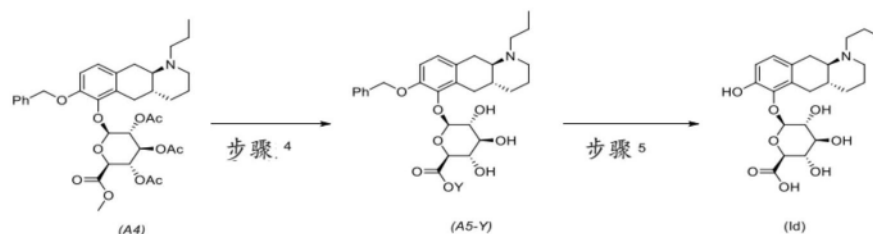
[0027] 该方法涉及化合物(I)的苄基化以引入使得选择性偶联成葡萄糖酸偶联物的保护基团。

[0028] 从化合物(I)开始的整个方法在以下方案1中简要说明。

[0029] 方案1:整个方法的概述



[0030]



[0031] X选自由以下组成的组:C1、Br和I。

[0032] Y是碱金属,其优选地选自由以下组成的组:Li、Na和K。

[0033] 在本发明的具体实施例中,X是C1。

[0034] 在本发明的具体实施例中,Y是K(钾)。

[0035] 单独方面涉及方法步骤1)、2)、3)、4)和5)。

[0036] 本发明的其他单独方面涉及该方法的新中间体。因此,本发明的另外方面分别提供化合物(A2)、(A3)、(A4)和(A5)及其盐,这些是在用于制造化合物(Id)的方法中有用的中间体。

[0037] 如本发明提供的整个方法以及每个单独的方法步骤和中间体可用于化合物(Id)的大规模生产,并且可以在不使用柱色谱法的情况下或在最小化使用柱色谱法时应用。避免柱色谱法是有利的,因为它有利于化合物(Id)的大规模生产。

[0038] 定义

[0039] 化合物的提及

[0040] 化合物(I)、化合物(Id)、(A2)、(A3)、(A4)和(A5)的提及包括溶液中的化合物和化合物的固体形式,其包括所述化合物的游离物质(两性离子),所述化合物的盐,如酸加成盐或碱加成盐,以及本发明化合物及其盐的多晶型和无定形形式。此外,所述化合物及其盐可以潜在地以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。在实施例中,化合物(Id)的盐是药学上可接受的盐。

[0041] 有时,对于化合物例如像(A3-HI)(其表示(A3)的HI盐)或(A5-Y)(其表示(A5)的碱金属盐,如钾盐)表示具体的盐形式。

[0042] 药学上可接受的盐:

[0043] 在本发明上下文中,药学上可接受的盐旨在指示无毒的,即生理上可接受的盐。

[0044] 术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐,它们是在母体分子中的氮原子上形成有无机酸和/或有机酸的盐。所述酸可以选自例如盐酸、氢溴酸、磷酸、亚硝酸、硫酸、苯甲酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、富马酸、谷氨酸、焦谷氨酸、水杨酸、龙胆酸、糖精、以及磺酸,如甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、萘-2-磺酸、2-羟基乙磺酸和苯磺酸。

[0045] 术语药学上可接受的盐还包括药学上可接受的碱加成盐,它们是在具有式(Id)的化合物的酸基团上,与无机碱和/或有机碱形成的盐。所述碱可以选自例如氢氧化锌,以及碱金属碱,如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾,以及碱土金属碱,如氢氧化钙和氢氧化镁,以及有机碱,如胆碱、二乙胺、三甲胺和三乙胺。

[0046] 形成药学上可接受的盐的有用的酸和碱的另外实例可以例如在Stahl和Wermuth(编辑)“Handbook of Pharmaceutical salts.Properties,selection,and use[药用盐手册:特性,选择和使用]”,Wiley-VCH(威利-VCH出版社),2008中找到。

[0047] 化合物(I)、(A2)、(A3)、(A4)和(A5)可用作制备化合物(Id)的中间体。因此,中间体的盐形式不限于其药学上可接受的盐。尽管如此,化合物(I)、(A2)、(A3)、(A4)和(A5)的药学上可接受的盐也可以有利地用于制造化合物(Id)和化合物(Ib)。因此,在本发明的实施例中,化合物(I)、(A2)、(A3)、(A4)、(A5)和化合物(Id)的盐是药学上可接受的盐。

[0048] 前药

[0049] 在本发明上下文中,术语“前药”或“前药衍生物”指示在施用至活的受试者,如哺乳动物,优选地人类后,在体内转化为药理学上活性的部分的化合物。该转化优选地发生在哺乳动物体内,如在小鼠、大鼠、狗、小型猪、兔、猴和/或人类体内。在本发明上下文中,“化合物(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇的前药”,或

“具有式 (I) 的化合物的前药”, 或“化合物 (I) 的前药”被理解是, 在施用后, 在体内转化为化合物 (4aR, 10aR) -1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇的化合物。所述施用可以是通过本领域已知的药物组合物的常规施用途径, 优选地通过口服施用。

[0050] 在本发明上下文中, 术语“母体化合物”和“母体分子”指示在相应前药的转化后获得的药理学上活性的部分。例如, 具有式 (Id) 的化合物的“母体化合物”被理解是具有式 (I) 的化合物。

[0051] 药物代谢动力学定义和缩写

[0052] 如本文使用的, “PK曲线”是“药物代谢动力学曲线”的缩写。本文所述的药物代谢动力学曲线和药物代谢动力学参数是基于在具有式 (Id) 的化合物的口服给药后, 使用非房室模型获得的针对具有式 (I) 的化合物的血浆浓度-时间数据。缩写的PK参数是: $C_{\max}$ (最大浓度); $t_{\max}$ (达到 $C_{\max}$ 的时间); $t_{1/2}$ (半衰期); AUC 0-24 (从给药时间且给药后24小时的曲线下面积) 和“24小时暴露”是给药后24小时测量的浓度。

[0053] 治疗有效量:

[0054] 在本发明上下文中, 术语化合物的“治疗有效量”意指在包括施用所述化合物的治疗性干预中足以缓解、阻滞、部分阻滞、除去或延迟给定疾病及其并发症的临床表现的量。将足以实现此目的的量定义为“治疗有效量”。用于各目的有效量将取决于例如疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重及一般状态。

[0055] 在本发明的上下文中, 具有式 (Id) 的化合物的“治疗有效量”指示本发明的所述化合物的量, 在施用本发明的所述化合物 (优选地通过口服途径) 至哺乳动物 (优选地人类) 时, 该量能够提供足以缓解、阻滞、部分阻滞、除去或延迟给定疾病及其并发症的临床表现的化合物 (I) 的量。

[0056] 治疗 (Treatment和treating):

[0057] 在本发明上下文中, “治疗 (treatment或treating)”旨在指示出于缓解、阻滞、部分阻滞、除去疾病的临床表现或延迟其进展的目的而管理并且护理患者。待治疗的患者优选是哺乳动物, 特别是人类。

[0058] 用于治疗病症:

[0059] 通过本发明的方法制备的化合物旨在用于治疗神经退行性疾病和障碍, 如帕金森病和/或其他病症 (对其而言用多巴胺激动剂治疗是治疗有益的)。

[0060] 治疗适应症包括各种中枢神经系统障碍, 其特征是运动和/或非运动障碍, 并且对此, 潜在的病理生理学的一部分是纹状体介导的回路障碍。此类功能障碍可以见于神经退行性疾病, 例如但不限于帕金森病 (PD)、下肢不宁综合征、亨廷顿病和阿尔茨海默病, 还有神经精神性疾病, 例如但不限于精神分裂症、注意缺陷多动障碍和药物成瘾。

[0061] 除了神经退行性疾病和障碍, 其他病症 (其中多巴胺能转换的增加可能有益) 在心智功能, 包括认知的不同方面改善。在抑郁患者中, 它还会具有正效应, 并且它还可以作为食欲抑制剂用于治疗肥胖症, 以及用于治疗药物成瘾。它可以改善轻度脑机能障碍 (MBD)、昏睡病、注意缺陷多动障碍以及潜在地, 精神分裂症的阴性症状、阳性症状以及认知症状。

[0062] 下肢不宁综合征 (RLS) 和周期性肢体运动障碍 (PLMD) 是替代性的适应症, 它们临床上用多巴胺激动剂治疗。此外, 阳萎、勃起功能障碍、SSRI诱导的性功能障碍、卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 和某些垂体肿瘤 (催乳素瘤) 也可能通过用多巴胺激动剂治疗而改善。多巴

胺参与了心血管系统和肾系统的调控,并且因此肾衰竭和高血压可以被认为是针对具有式(Id)的化合物的替代性的适应症。

[0063] 本发明涵盖了通过本发明的方法获得的具有式(Id)的化合物用于治疗以上列出的疾病和障碍的用途。

[0064] 施用途

[0065] 包含具有式(Id)的化合物(作为唯一活性化合物或与另一种活性化合物组合)的药物组合物可以被具体配制用于通过任何适合途径施用,如口服、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经肺、经皮和肠胃外(例如皮下、肌内和静脉内)途径。在本发明的上下文中,口服途径是优选的施用途。

[0066] 应当理解,该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0067] 药物制剂和赋形剂

[0068] 在下文中,术语“赋形剂”或“药物上可接受的赋形剂”是指药物赋形剂,包括但不限于载体、填充剂、稀释剂、抗粘附剂、粘合剂、包衣、着色剂、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、溶剂、运载体和辅助剂。

[0069] 本发明还提供了包含具有式(Id)的化合物(如在本文实验部分中所披露的化合物之一)的药物组合物。本发明还提供了用于制造包含具有式(Id)的化合物的药物组合物的方法。根据本发明所述的药物组合物可以用药学上可接受的赋形剂根据常规技术进行配制,这些常规技术如披露于以下的那些:Remington, The Science and Practice of Pharmacy[药学科学与实践],第22版(2013),编辑Allen, Loyd V., Jr.

[0070] 优选地,包含本发明的化合物的药物组合物是用于口服施用的药物组合物。用于口服施用的药物组合物包括固体口服剂型,如片剂、胶囊、粉剂以及颗粒剂;和液体口服剂型,如溶液、乳液、悬浮液和糖浆以及待溶解或悬浮在适当液体中的粉剂和颗粒剂。

[0071] 固体口服剂型可以呈现为离散单位(例如,片剂或硬胶囊或者软胶囊),各自含有预定量的活性成分以及优选地一种或多种合适的赋形剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,固体剂型可以被制备为具有包衣,如肠溶衣,或者它们可以被配制以提供活性成分的修饰释放,如延迟释放或延长释放。适当时,固体剂型可以是在唾液中崩解的剂型,例如像口腔分散片剂。

[0072] 适用于固体口服制剂的赋形剂的实例包括但不限于:微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、甘露醇、聚维酮、交联羧甲纤维素钠、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、果胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。类似地,固体制剂可以包含本领域已知的用于延迟或延长释放制剂的赋形剂,如单硬脂酸甘油酯或羟丙甲纤维素。如果将固体材料用于口服施用,则制剂可以例如通过将活性成分与固体赋形剂混合并且随后在常规压片机中压缩混合物来制备;或可以例如将该制剂以例如粉剂、丸剂或微型片剂形式置于硬胶囊中。固体赋形剂的量将广泛变化,但将典型地在从约25mg至约1g/剂量单位的范围内。

[0073] 液体口服剂型可以呈现为例如酏剂、糖浆、口服滴剂或充液胶囊。液体口服剂型还可以呈现为粉剂,用于在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液。适用于液体口服制剂的赋形剂的实例包括但不限于乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆、山梨醇、聚山梨醇酯、甘油单酯和甘油二酯、环糊精、椰子油、棕榈油和水。液体口服剂型可以例如通过将活性成分

溶解或悬浮在水性或非水性液体中或通过将活性成分掺入水包油或油包水液体乳液中来制备。

[0074] 可以将另外的赋形剂(如,着色剂、调味剂和防腐剂等)用于固体和液体口服制剂中。

[0075] 用于肠胃外施用的药物组合物包括:用于注射或输注的无菌水性及非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,用于注射或输注的浓缩物以及待在使用之前在用于注射或输注的无菌溶液或分散液中重构的无菌粉剂。适用于肠胃外制剂的赋形剂的实例包括但不限于水、椰子油、棕榈油和环糊精溶液。必要时应该适当缓冲水性制剂,并且用足够的盐水或葡萄糖使其等张。

[0076] 其他类型的药物组合物包括栓剂、吸入剂、乳膏剂、凝胶剂、皮肤贴剂、植入物和用于经颊或舌下施用的制剂。

[0077] 必要条件是用于任何药物制剂的赋形剂符合预期的施用途径并且与活性成分相容。

[0078] 剂量:

[0079] 在一个实施例中,以每天从约0.0001mg/kg体重至约5mg/kg体重的量施用通过本发明的方法制备的化合物(Id)。特别地,每日剂量可以在每天0.001mg/kg体重至约1mg/kg体重的范围内。精确剂量将取决于施用频率及模式,待治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况,待治疗的病症、任何待治疗的伴随疾病的性质及严重程度,所希望的治疗效果以及本领域的技术人员已知的其他因素。

[0080] 针对成人的典型口服剂量将在以下范围内:0.01-100mg/天的本发明的化合物,如0.05-50mg/天,如0.1-10mg/天或0.1-5mg/天。方便地,本发明的化合物是以单位剂型施用,该单位剂型以如下的量包含所述化合物:约0.01至50mg,如0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg或多达50mg的本发明化合物。

附图说明

[0081] 图1:根据实例9,在口服给药后,获得的Wistar大鼠中的PK曲线。曲线是基于对于每种化合物,来自3个受试者的平均血浆浓度。

[0082] X轴:时间(小时);Y轴:在以下化合物•的给药后,获得的化合物(I)的血浆浓度(pg/mL):化合物(Ia);▲:化合物(Ib);◆:化合物(Id)。

[0083] 图2和图3:在用运载体(H_2O ,口服)、或化合物(Id)(10、30、100或300 μ g/kg,口服)治疗后,并且与标准照护(SoC)治疗相比,自发活动时间曲线(图2)和总行进距离(图3):阿朴吗啡(AP0,3mg/kg,皮下),普拉克索(PPX,0.3mg/kg,皮下)。在测试舱中,60-min习惯化期后,在t=60分钟时对动物给药,并且此后监测活动持续350分钟。通过使用具有Dunn多重比较检验的秩和检验(Kruskal-Wallis test),评估数据,生成<0.0001的总体P值。

[0084] 图2:X轴:时间(min);Y轴:行进距离(cm) $\pm$ SEM/5-分钟-箱子。

[0085] 图3:Y轴:总行进距离(cm) $\pm$ SEM。指示了事后比较的显著性水平(相对于运载体组):*<0.05,**<0.01,***<0.001,****<0.0001。

[0086] 图4和图5:化合物(Id)和化合物(I)的血浆浓度与化合物(Id)(100 μ g/kg,口服)诱导的过动症之间的关系(图4)和血浆阿朴吗啡浓度与阿朴吗啡(3mg/kg,皮下)诱导的过动

症之间的相应关系(图5)。

[0087] X轴时间(min);Y轴左:行进距离(cm)±SEM/5-分钟-箱子;Y-轴右侧(图4):化合物(I)的血浆浓度(pg/mL);Y轴右侧(图5):阿朴吗啡的血浆浓度(pg/mL)。

[0088] □:行进距离(cm)●血浆浓度。

[0089] 图6:在大鼠(6a)和人类(6b)肝细胞中化合物(Id)至化合物(I)的转化。

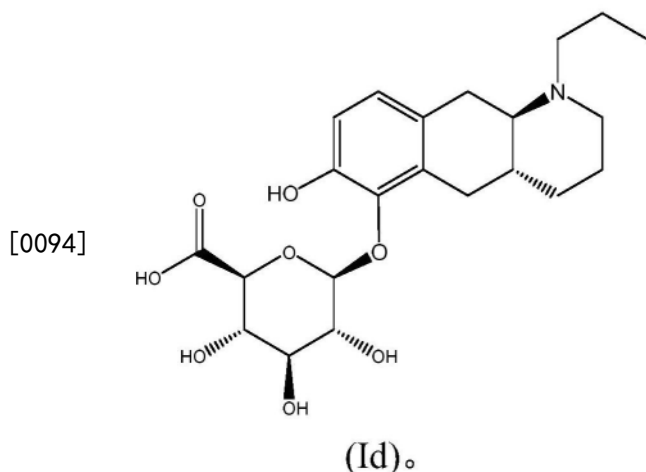
[0090] X轴时间(min);Y轴:化合物(I)的浓度(pg/mL)。

[0091] 图7:化合物(Id)在大鼠(7a)和人类(7b)全血中的转化。

[0092] X轴时间(min);Y轴:化合物(I)的浓度(pg/mL)。

具体实施方式

[0093] 本发明涉及一种用于制造具有下式(Id)的化合物(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸及其盐的方法



[0095] 具有式(Id)的化合物是(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇[化合物(I)](它是具有表2中列出的体外数据的双重D1/D2激动剂)的前药。

[0096] 本发明的诸位发明人已经观察到化合物(I)在大鼠和人类肝细胞中偶联成包括化合物(Id)的硫酸酯和葡萄糖苷酸衍生物。已经显示在体内通过偶联和解偶联,这些偶联物转化为化合物(I)。

[0097] 通常已知,葡萄糖苷酸和硫酸酯衍生物在肠内是不稳定的。这些衍生物形成为高极性并且可溶的代谢物,从而促进化合物从身体消除,并且因此是容易排出的。例如,胆管插管大鼠中,葡萄糖苷酸和硫酸酯衍生物通常发现于胆汁中,而其解偶联物(即母体化合物)发现于粪便中。在肠内,葡萄糖苷酸和硫酸酯偶联物转化回母体化合物,然后有时该母体化合物随后被重新吸收,称为肠肝再循环过程。如前所述,苯乙基儿茶酚胺(如阿朴吗啡)的口服给药,已经普遍证明,由于低生物利用度,是不成功的。同样,化合物(I)的口服生物利用度低(Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444)。出于这种考虑,并且考虑了葡萄糖苷酸和硫酸酯偶联物在胃肠道内的不稳定性,预期了化合物(I)的葡萄糖苷酸和硫酸酯偶联物的口服给药可以用于实现该化合物的充足血浆暴露。

[0098] 对于视黄酸(Goswami等人,J.Nutritional Biochem.[营养生物化学期刊](2003)

14:703-709), 以及对于吗啡 (Stain-Textier等人, Drug Metab. and Disposition [药物代谢与处置] (1998) 26 (5):383-387), 已经开发了将葡萄糖苷酸衍生物应用为用于口服递送的前药的原理。两个研究显示, 在衍生物的口服给药后, 母体化合物的低暴露水平。另一项研究表明, 使用布地奈德- β -D-葡萄糖苷酸作为前药用于将布地奈德局部递送至大肠, 从而治疗溃疡性结肠炎, 是基于前药自身从肠道系统的差的吸收 (Nolen等人, J. Pharm. Sci. [药物科学杂志] (1995), 84 (6):677-681)。

[0099] 然而, 出人意料地, 已经观察到在大鼠和小型猪中被鉴定为化合物 (I) 的代谢物的化合物 (Id) 的口服给药提供血浆中化合物 (I) 的全身暴露, 表明所述化合物作为化合物 (I) 的口服活性前药的有用性。

[0100] 图1中显示, 根据实例9, 源自将化合物 (Ia) 和 (Ib) 以及化合物 (Id) 口服给药至 Wistar 大鼠所得的化合物 (I) 的血浆曲线。对于所有化合物, 用等于 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 的化合物 (Ib) 的剂量 (对应于 $287\mu\text{g}/\text{kg}$ 的化合物 (I)) 的分子量, 校正剂量。本发明的诸位发明人已经发现, 将化合物 (Ia) 和 (Ib) 口服给药至 Wistar 大鼠, 导致化合物 (I) 的早的并且高的峰值浓度。在人类中, 此类高峰值浓度可能与多巴胺能药副作用关联, 例如像恶心、呕吐和轻度头疼。相比之下, 化合物 (Id) 的给药导致较慢的吸收速率, 避免了伴随化合物 (I) 在血浆中的持续暴露的快速峰值浓度。因此, 在 Wistar 大鼠中, 化合物 (I) 的血浆暴露维持持续24小时, 尽管与化合物 (Ib) 的给药后获得的AUC相比, 化合物 (I) 的获得的AUC通常更低。然而, 因为预期驱动副作用的化合物 (I) 的峰浓度更低, 所以可以施用更高剂量的化合物 (Id), 从而潜在地, 与从给药化合物 (Ia) 和 (Ib) 可实现的结果相比, 实现更高总体血浆浓度的化合物 (I)。当研究化合物 (Ic) 的PK特性时, 本发明的诸位发明人发现, 化合物 (I) 的血浆浓度极低, 致使化合物 (Ic) 不适合作为化合物 (I) 的前药用于口服施用, 并且确认出具有式 (Id) 的化合物所证明的口服生物利用度是高度不可预测的。在表3中列出了在 Wistar 大鼠中, 用于PK研究的PK参数。

[0101] 还通过在小型猪中口服给药化合物 (Id) 后观察到化合物 (Id) 在体内转化为化合物 (I)。

[0102] 实例6的实验支持了在人类中化合物 (Id) 的生物转化, 在该实例中表明在大鼠和人类肝细胞中以及在大鼠和人类血液中, 具有式 (I) 的化合物的转化 (图6和7)。

[0103] 因此, 总之, 具有式 (Id) 的化合物可用作化合物 (I) 的口服活性前药, 并且已经在 大鼠中观察到, 提供了PK曲线, 该PK曲线避免了针对已知前药 (Ia) 和 (Ib) 观察到的峰值 C_{max} , 并且提供了与化合物 (Ic) 相比, 化合物 (I) 的显著更高的AUC。

[0104] 已经根据实例10, 在大鼠自发活动测定中, 进一步探索了化合物 (Id)。该测定证明, 在口服施用化合物 (Id) 后获得的多巴胺能效果, 参见图2、3和4。事实是, 具有式 (Id) 的化合物没有体外多巴胺能活性 (参见实例9和表3), 进一步表明在大鼠自发活动测定中化合物 (Id) 的作用是通过将化合物 (Id) 转化为化合物 (I) 获得的。

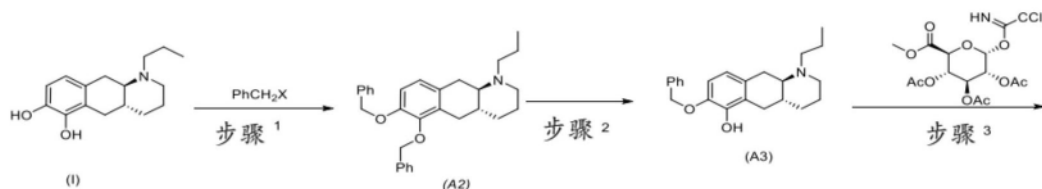
[0105] 最后, 与现有技术化合物 (Ib) 关联的重要问题是, 该化合物是5-HT_{2B}受体的激动剂。因为5-HT_{2B}受体激动剂已经关系到长期暴露后, 心脏瓣膜疾病 (VHD) 的发病机制, 所以此类化合物并不适合用于治疗慢性疾病 (Rothman等人, Circulation [循环] (2000), 102:2836-2841; 以及Cavero和Guillon, J. Pharmacol. Toxicol. Methods [药理学和毒理学方法杂志] (2014), 69:150-161)。因此, 本发明的化合物的另一个优点是这些化合物不是5-HT_{2B}

激动剂,参见实例8和表2。

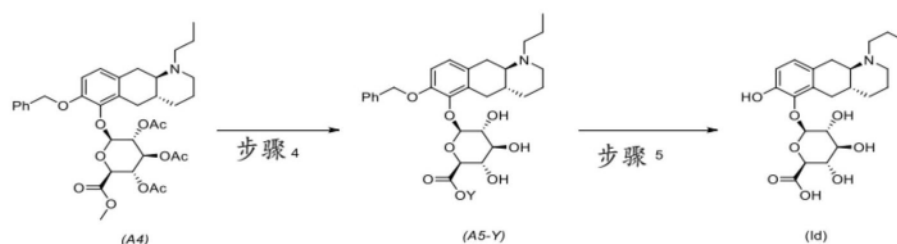
[0106] 具有式 (Id) 的化合物可用于治疗神经退行性疾病和障碍,如帕金森病和/或其他病症(对其而言用多巴胺激动剂治疗是治疗有益的)。适合口服施用的化合物具有提供帕金森病的新治疗范式的潜力。

[0107] 本发明提供了化合物 (Id) 的可扩展合成,该合成可以避免柱色谱纯化,同时提供高纯度的化合物 (Id)。从化合物 (I) 开始的整个方法在以下方案2中简要说明。

[0108] 方案2:整个方法



[0109]



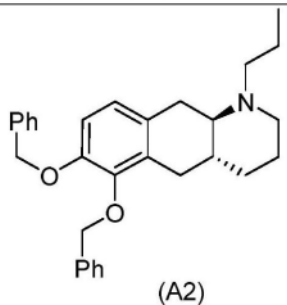
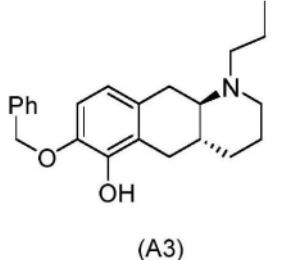
[0110] X选自由以下组成的组:Cl、Br和I。

[0111] Y是碱金属,其优选地选自由以下组成的组:Li、Na和K。

[0112] WO 2009/026934中披露了用于制备待用于步骤1)中的化合物 (I) 的方法。

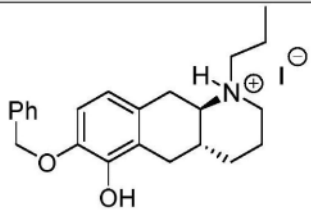
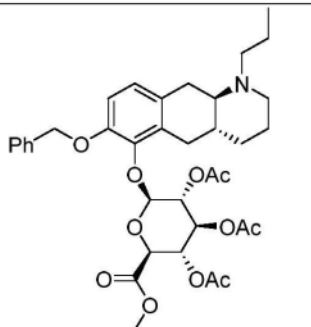
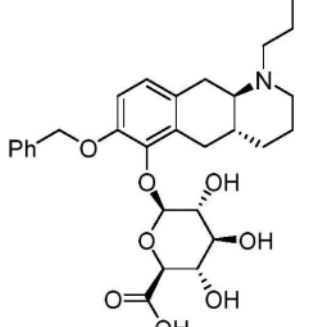
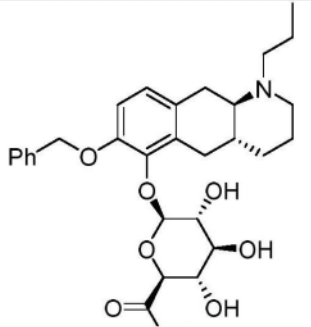
[0113] 下表1提供了化合物 (A2)、(A3)、(A4) 和 (A5) 的概述,这些是具有以下相应化合物名称的中间体。

[0114] 表1:中间体概述

简称	化学名称	结构图
(A2)	(4aR,10aR)-6,7-双(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉;	
(A3)	(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇	

[0115]

[0116]

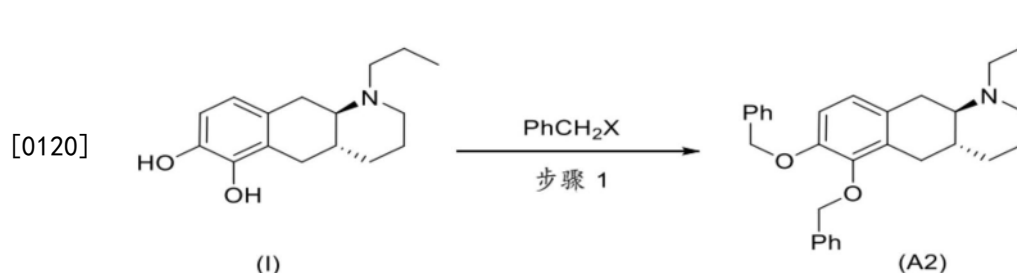
简称	化学名称	结构图
(A3-HI)	化合物 (A3) 的氢碘酸盐	 (A3-HI)
(A4)	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((4aR,10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯	 (A4)
(A5)	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((4aR,10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸	 (A5)
(A5-Y)	化合物 (A5) 的碱金属盐	 (A5-Y)

[0117] 反应物 (2S,3S,4S,5R,6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (用于步骤3) 可以购自西格玛奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich) (CAS号:92420-89-8)。

[0118] 步骤1

[0119] 在步骤1)中,本发明的诸位发明人发现化合物(I)出乎意料地可以与苄基卤化物

例如像苄基氯或苄基溴进行二苄基化反应,得到化合物(A2),而不会对叔胺部分的季铵化造成显著损失。报告了3-烷基取代的儿茶酚的二苄基化的实例,其中没有吸电子基团直接附接至儿茶酚的芳族环上,同时没有报告其中未保护胺的另外结构存在的实例。Loev,B等人(JACS[美国化学会志],1956,78,第6095-6097页),Imai,K.等人(RSC Adv.[英国皇家化学学会进展],2017,7,17968-17979),Mandell,L.等人(J.Org.Chem.[有机化学杂志],1982,47,731-734),Loozen,B.等人(Recueil des Travaux Chimiques des Pays Bas,1982,101,298-310),Montanari,S.等人(US5747513,1998,A),以及Shimada,X.等人(Chemical and Pharmaceutical Bulletin[化学与药学通报],1986,34,179-187)报告了使用在DMF、丙酮或EtOH中的苄基溴以碳酸钾作为碱进行二苄基化,使用硅胶柱色谱法纯化产物。



[0121] X选自Cl、Br和I

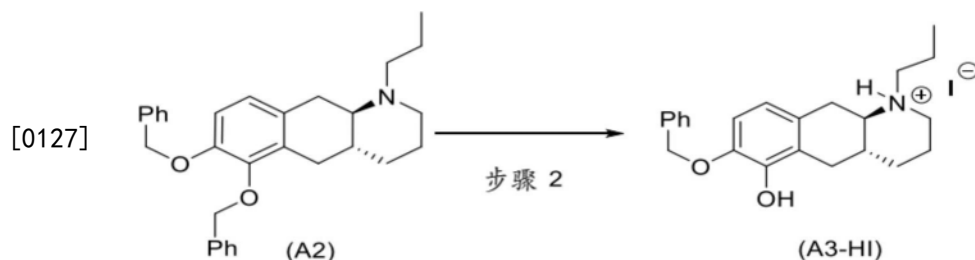
[0122] 该反应在优选地选自乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)或甲基异丁基酮(MIBK)的有机溶剂中在碱,优选地无机碱例如像氢氧化钠或氢氧化钾(NaOH或KOH)或碳酸钾(K₂CO₃)的存在下发生。

[0123] 步骤2

[0124] 步骤2)是选择性脱保护,并且报告了仅几个3-取代二苄基化儿茶酚的选择性单脱苄基的实例。Hitoshi,T等人(Chem Pharm Bull[化学与药学通报],1986,628)报告了使用在苯中的三氟乙酸(TFA,86:7比率的区域异构体,86%产率)或三氯化铝(AlCl₃,85:7比率的区域异构体,85%产率)以及在硝基苯(80%产率,一种区域异构体)或二硫化碳(78%产率,一种区域异构体)中的三溴化铝(AlBr₃)的选择性脱苄基。由于致癌和毒理学特性,不建议大规模使用溶剂如苯、硝基苯和二硫化碳。由于环境问题,三氟乙酸的使用是最佳的,并且三氯化铝和三溴化铝二者都需要在中性或碱性pH下进行水处理,这对(A3)的稳定性和分离不利。Montanari,S.等人(US 5,747,513)报告了使用在二氯甲烷中的三甲基碘硅烷(TMSI)并使用硅胶柱色谱法纯化粗产物。在分离和纯化中使用硅胶柱色谱法限制了该过程的可扩展性。本发明描述了可扩展过程,其中可以在未保护的胺存在下以高选择性(>99:1)实现单脱苄基。

[0125] 在优选的实施例中,(A3)的HI盐作为稳定固体直接分离。化合物(A3)的HI盐作为固体的分离允许高产率,从而避免使用硅胶柱色谱法的繁琐纯化。

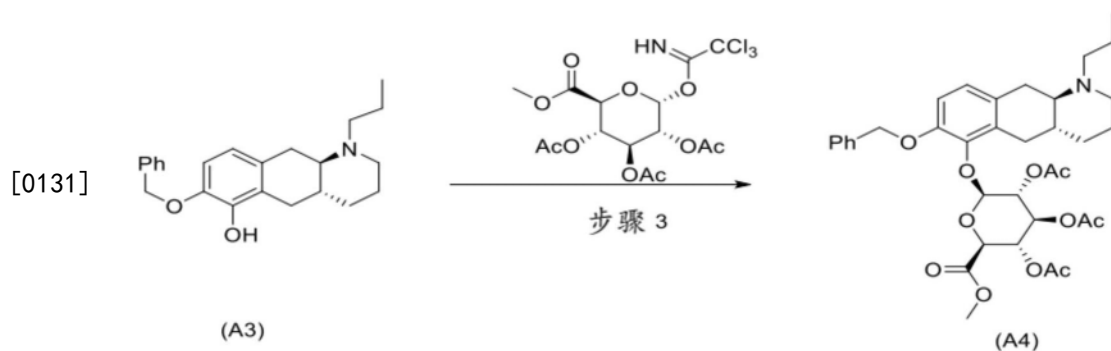
[0126] 总之,步骤2提供了由脱苄基剂如三甲基碘硅烷介导的化合物(A2)的可扩展性和选择性单脱苄基,从而选择性地产生高产率的化合物(A3),其可以作为氢碘酸盐(A3-HI)分离。



[0128] 该反应优选地在氮气氛下在有机溶剂例如像乙腈 (MeCN)、二氯甲烷或氯仿 (CHCl_3) 中进行。该化合物直接以高纯度作为氢碘酸盐获得,无需使用柱色谱法。

[0129] 步骤3

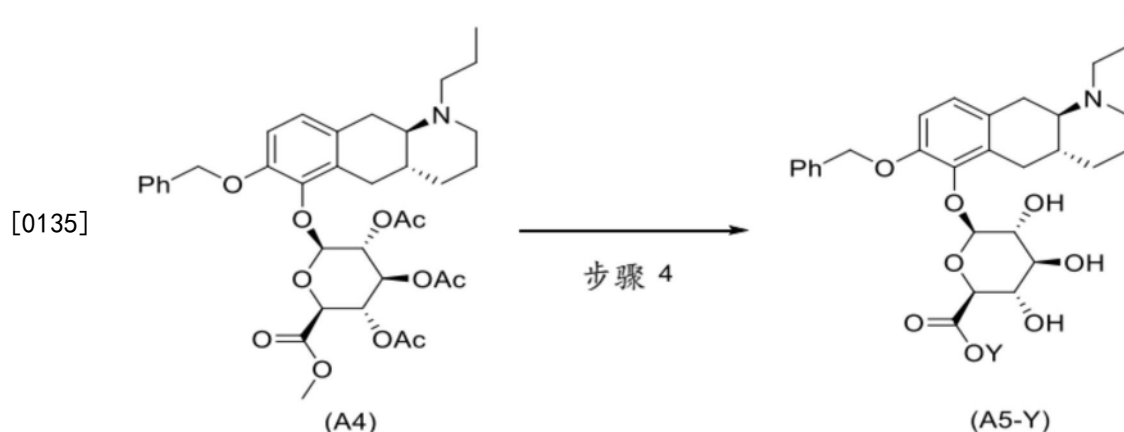
[0130] 在步骤3)中,化合物 (A3) 与 (2S,3S,4S,5R,6R) -2- (甲氧基羰基) -6- (2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯在有机溶剂 (例如像二氯甲烷或 (三氟甲基) 苯) 中,通过质子酸 (如三氟甲磺酸) 或路易斯酸和质子酸的组合 (如三氟化硼乙醚和氢碘酸盐) 促进而偶联以获得化合物 (A4)。



[0132] 另外的挑战是在不使用柱色谱法的情况下除去过量的糖残留物。可以通过将产物萃取到pH在1-5之间,如2-4之间,如2.5-3.5之间,如2.7-3.2之间,如约3的溶液中来避免柱色谱法。最佳pH条件可以通过例如将产物萃取到pKa在2-4之间,如2.5-3.5之间,如2.7-3.2之间,如约3的酸溶液,例如像柠檬酸溶液中来获得。由此可以除去糖残留物,并随后通过pH中和的溶液化合物 (A4) 可以分离。

[0133] 步骤4

[0134] 在步骤4)中,化合物 (A4) 直接进一步进行糖部分的脱保护,随后沉淀化合物 (A5) 的盐,如碱金属盐,优选钾盐。

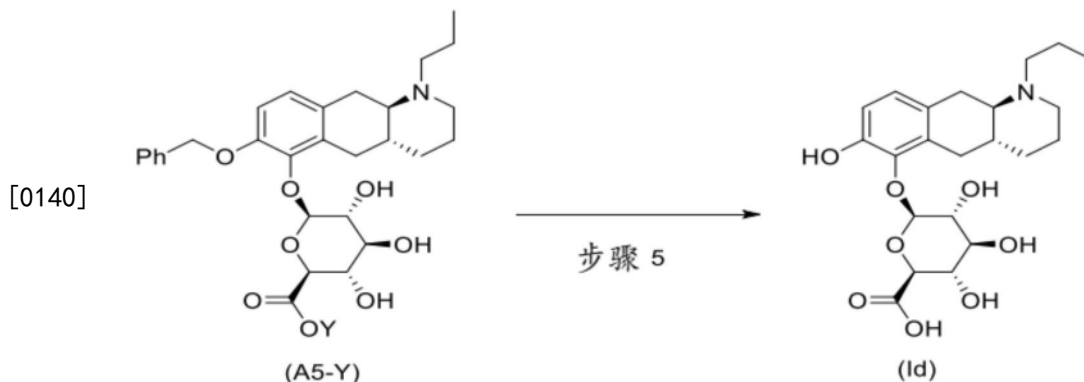


[0136] Y是碱金属,其优选地选自Li、Na和K。

[0137] 本发明的诸位发明人发现,通过将化合物以钾盐形式从水溶液中沉淀,化合物可以通过过滤分离并以高纯度获得。葡萄糖醛酸偶联物典型地极易溶于水(Stachulski, A.V. 等人 Nat. Prod. Rep. [天然产物报告], 2013, 30, 806-848), 因此出人意料地, A5 以钾盐直接从水中沉淀, 从而在没有使用反相色谱法的情况下以高纯度分离 A5。

[0138] 步骤5

[0139] 在步骤5) 中, 化合物 (A5-Y) 被脱苄基以得到化合物 (Id)。

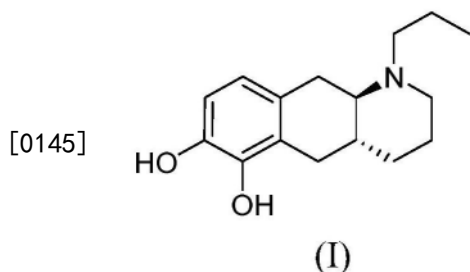


[0141] 脱苄基可以通过在水中例如在 Pd/C 和氢气存在下氢化来进行。最终产物可通过过滤分离并用酸例如像 HCl 中和, 从而得到呈七水合物的化合物 (Id)。

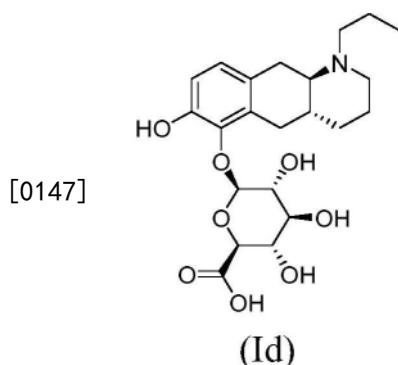
[0142] 本发明的实施例

[0143] 在下文中, 披露了本发明的实施例。第一实施例表示为 E1, 第二实施例表示为 E2, 依此类推。

[0144] E1. 一种用于从具有下式的化合物 (I) 或其盐



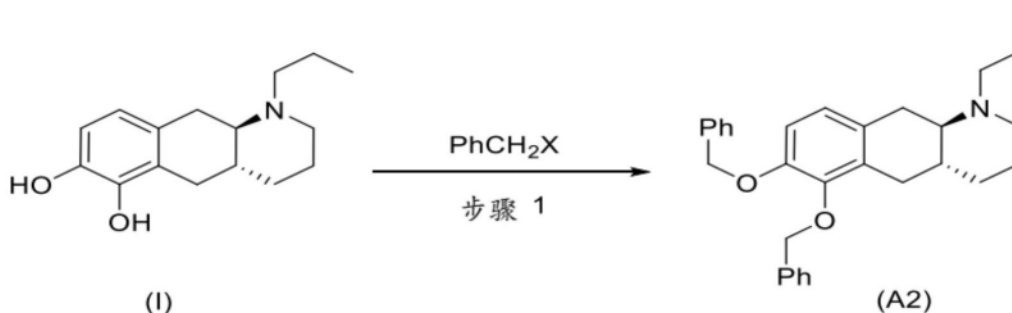
[0146] 制备具有下式的化合物 (Id) 或其药学上可接受的盐



[0148] 的方法, 该方法包括以下步骤:

[0149] 1) 根据以下反应方案使化合物 (I) 或其盐与苄基卤化物反应以获得化合物 (A2)

[0150]

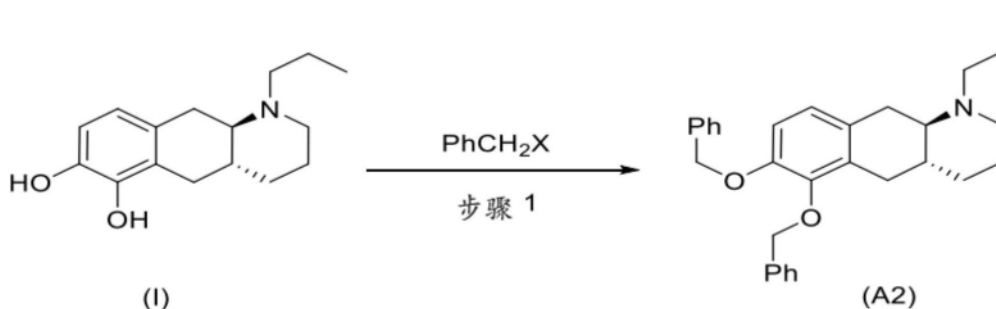


[0151] 其中X选自Cl、Br和I。

[0152] E2. 一种用于制造具有下式 (A2) 的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:

[0153] 1) 根据以下反应方案使化合物 (I) 或其盐与苄基卤化物反应以获得化合物 (A2)

[0154]



[0155] 其中X选自Cl、Br和I。

[0156] E3. 根据实施例1-2中任一项所述的方法, 其中,

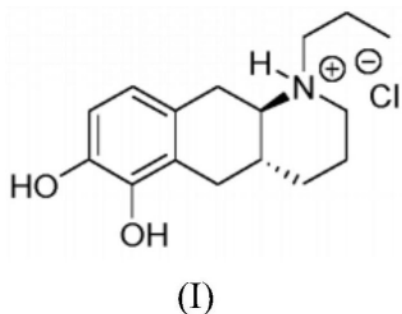
[0157] a) 所述苄基卤化物是苄基氯并且X是Cl; 或者

[0158] b) 所述苄基卤化物是苄基溴并且X是Br。

[0159] E4. 根据实施例1-3中任一项所述的方法, 其中所述反应在有机溶剂例如像乙腈 (MeCN)、二甲基甲酰胺 (DMF) 或甲基异丁基酮 (MIBK) 中; 并且在碱例如像氢氧化钠或氢氧化钾 (NaOH或KOH) 或碳酸钾 (K_2CO_3) 的存在下进行。

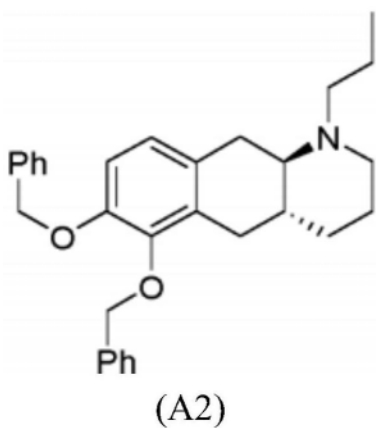
[0160] E5. 根据实施例1-4中任一项所述的方法, 其中化合物 (I) 呈如下所示的HCl盐形式

[0161]



[0162] E6. 一种具有下式 (A2) 的化合物:

[0163]

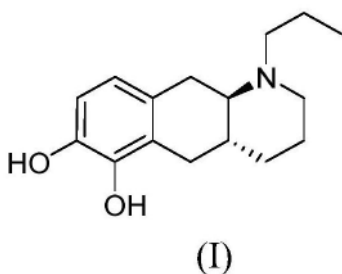


[0164] 或其盐。

[0165] E7. 根据实施例E6所述的化合物在用于制造具有式 (Id) 化合物的方法中的用途。

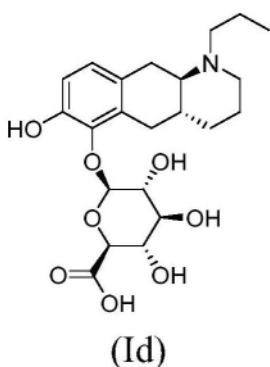
[0166] E8. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

[0167]



[0168] 制备具有下式的化合物 (Id)

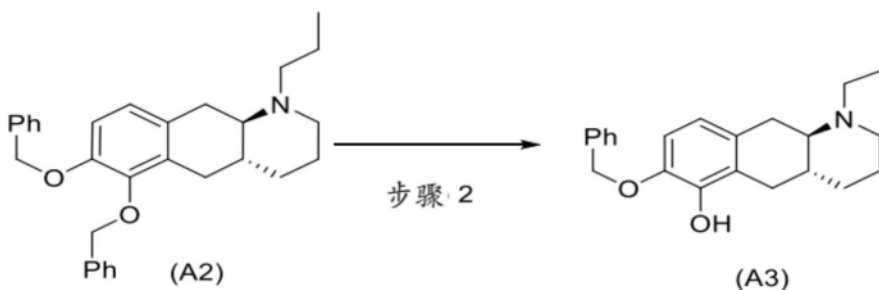
[0169]



[0170] 的方法, 该方法包括以下步骤:

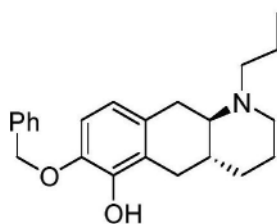
[0171] 2) 根据以下反应方案使化合物 (A2) 进行二苄基化反应以获得化合物 (A3) 或其盐

[0172]



[0173] E9. 一种具有下式A3的化合物:

[0174]



(A3)

[0175] 或其盐。

[0176] E10. 根据实施例8所述的方法, 其中该二苄基化反应包括以下步骤:

[0177] I) 使三甲基碘硅烷与化合物 (A2) 反应形成混合物;

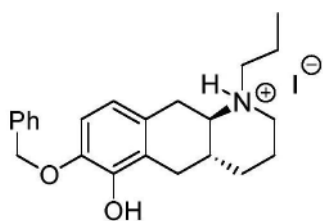
[0178] II) 将醇添加到由步骤I) 获得的所述混合物中以获得化合物 (A3) 或其盐;

[0179] III) 任选地分离化合物 (A3) 或其盐。

[0180] E11. 根据实施例10所述的方法, 其中步骤II) 中添加到所述混合物中的该醇是 MeOH 或正庚醇。

[0181] E12. 根据实施例10至11中所述的方法, 其中化合物 (A3) 以氢碘酸盐 (A3-HI) 的形式获得。

[0182]

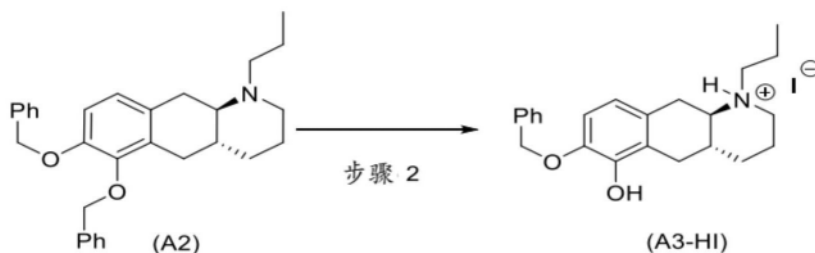


(A3-HI)。

[0183] E13. 一种用于制造具有下式 (A3-HI) 的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:

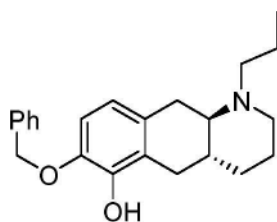
[0184] 2) 使化合物 (A2) 与三甲基碘硅烷反应以获得化合物 (A3-HI)

[0185]

[0186] E14. 根据实施例8-13中任一项所述的方法, 其中所述反应在氮气氛下在有机溶剂例如像乙腈 (MeCN)、二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃) 中进行。

[0187] E15. 一种具有下式A3的化合物:

[0188]

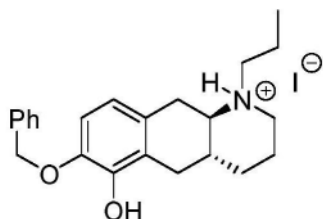


(A3)

[0189] 或其盐。

[0190] E16. 根据实施例15所述的化合物,其呈以下所描绘的氢碘酸盐形式

[0191]

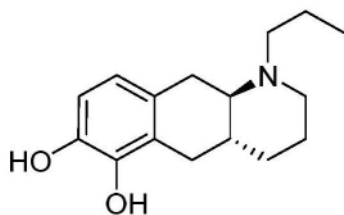


(A3-HI)。

[0192] E17. 根据实施例15-16中任一项所述的化合物在用于制造化合物 (Id) 的方法中的用途。

[0193] E18. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

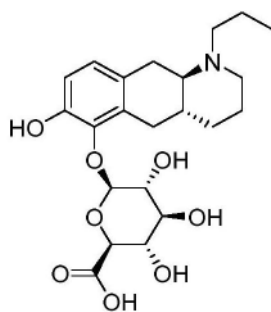
[0194]



(I)

[0195] 制备具有下式的化合物 (Id)

[0196]

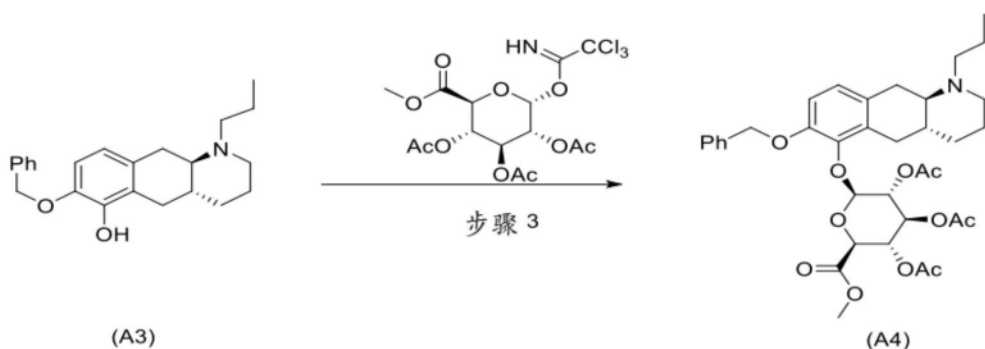


(Id)

[0197] 的方法,该方法包括以下步骤:

[0198] 3) 根据以下反应方案使化合物 (A3)、或其盐与 (2S,3S,4S,5R,6R) -2- (甲氧基羰基) -6- (2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯反应以获得化合物 (A4)

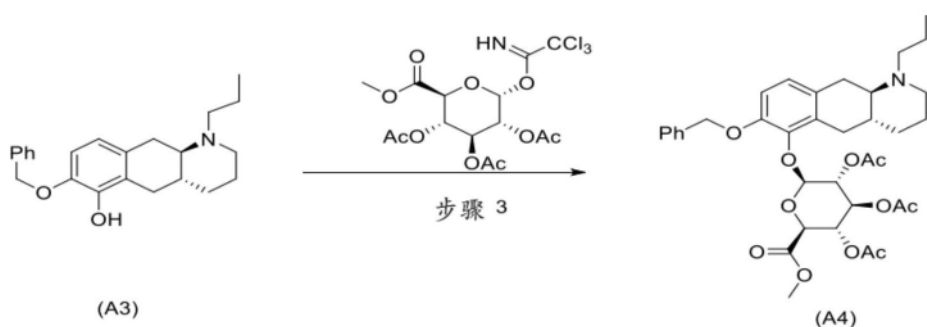
[0199]



[0200] E19. 一种用于制造具有下式 (A4) 的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:

[0201] 3) 根据以下反应方案使化合物 (A3)、或其盐与 (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2- (甲氧基羰基) - 6- (2, 2, 2-三氯-1-亚氨基乙氧基) 四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三基三乙酸酯反应以获得化合物 (A4)

[0202]



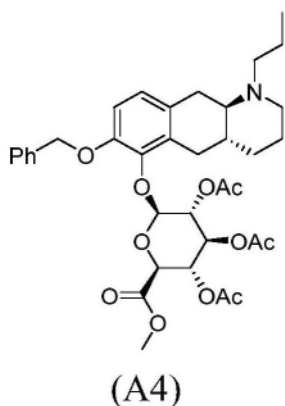
[0203] E20. 根据实施例18-19中任一项所述的方法, 其中所述反应在有机溶剂例如像二氯甲烷或(三氟甲基)苯中在质子酸如三氟甲磺酸或路易斯酸和质子酸的组合例如像三氟化硼乙醚和氢碘酸盐的存在下进行。

[0204] E21. 根据实施例18-20中任一项所述的方法, 该方法进一步包括将粗化合物 (A4) 萃取到pH在1-5之间、如在2-4之间、如在2.5-3.5之间、如在2.7-3.2之间、如约3的溶液中; 并随后分离化合物 (A4)。

[0205] E22. 根据实施例18-20中任一项所述的方法, 该方法进一步包括将该粗化合物 (A4) 萃取到pKa在2-4之间、如在2.5-3.5之间、如在2.7-3.2之间、如约3的酸溶液; 例如像柠檬酸溶液中; 并随后分离化合物 (A4)。

[0206] E23. 一种具有下式 (A4) 的化合物:

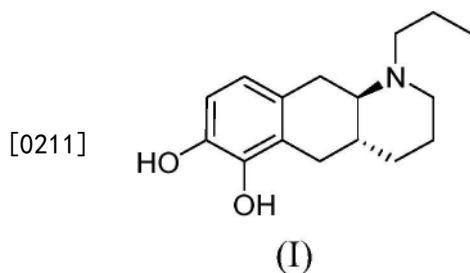
[0207]



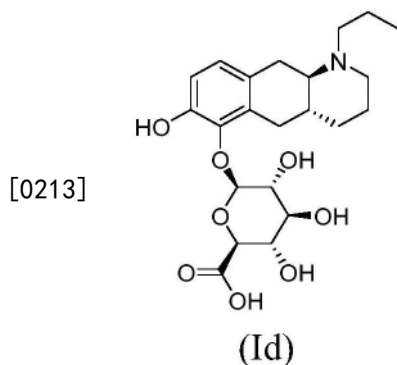
[0208] 或其盐。

[0209] E24. 根据实施例23所述的化合物在用于制造化合物 (Id) 的方法中的用途。

[0210] E25. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

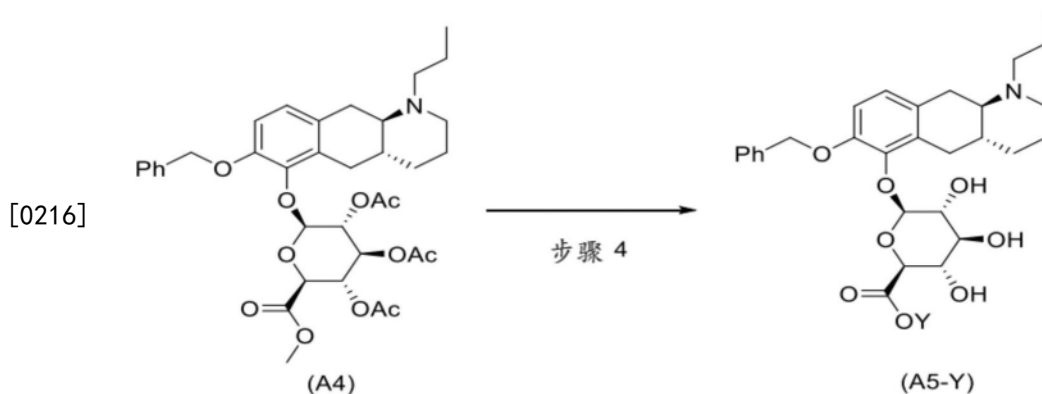


[0212] 制备具有下式的化合物 (Id)



[0214] 的方法,该方法包括以下步骤:

[0215] 4) 根据以下反应方案使化合物 (A4) 或其盐与碱金属氢氧化物反应以获得 (A5-Y)

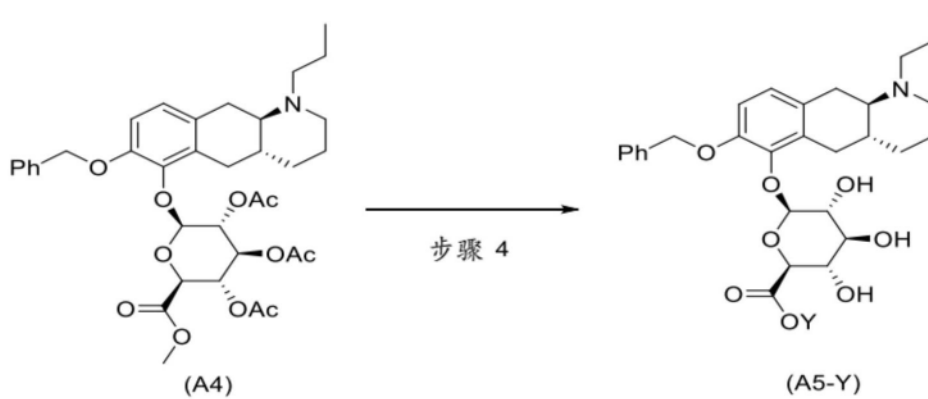


[0217] 其中Y选自Li、Na和K。

[0218] E26. 一种用于制造根据下式 (A5-Y) 的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0219] 4) 根据以下反应方案使化合物 (A4) 或其盐与碱金属氢氧化物反应以获得 (A5-Y)

[0220]



[0221] 其中Y选自Li、Na和K。

[0222] E27. 根据实施例25-26中任一项所述的方法, 其中

[0223] a) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化锂, 并且Y是Li; 或者

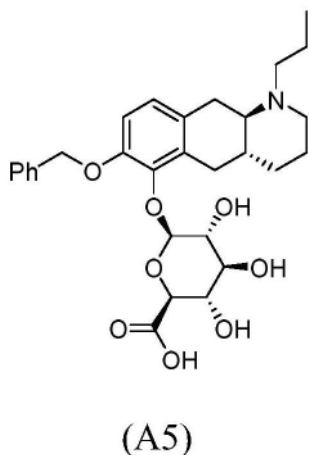
[0224] b) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠, 并且Y是Na; 或者

[0225] c) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化钾, 并且Y是K。

[0226] E28. 根据实施例25-27中任一项所述的方法, 其中化合物 (A5-Y) 通过从水溶液中沉淀来分离。

[0227] E29. 一种具有下式A5的化合物:

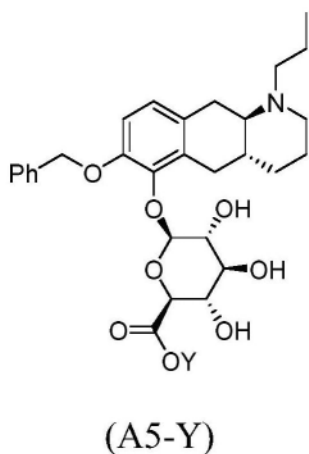
[0228]



[0229] 或其盐。

[0230] E30. 根据实施例29所述的化合物, 其呈以下所描绘的碱金属盐形式

[0231]

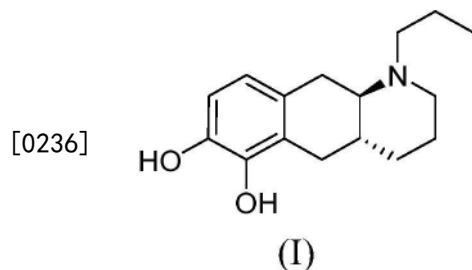


[0232] 其中Y选自Li、Na和K。

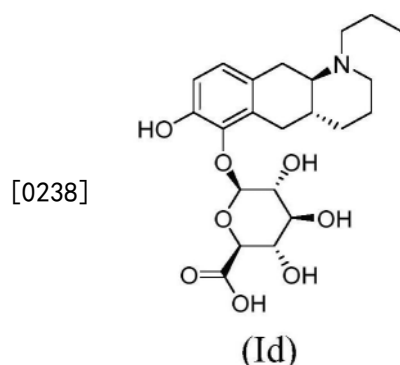
[0233] E31.根据实施例30所述的化合物,其中Y是K。

[0234] E32.根据实施例29-31中任一项所述的化合物在用于制造化合物(Id)的方法中的用途

[0235] E33.一种用于从具有下式的化合物(I)

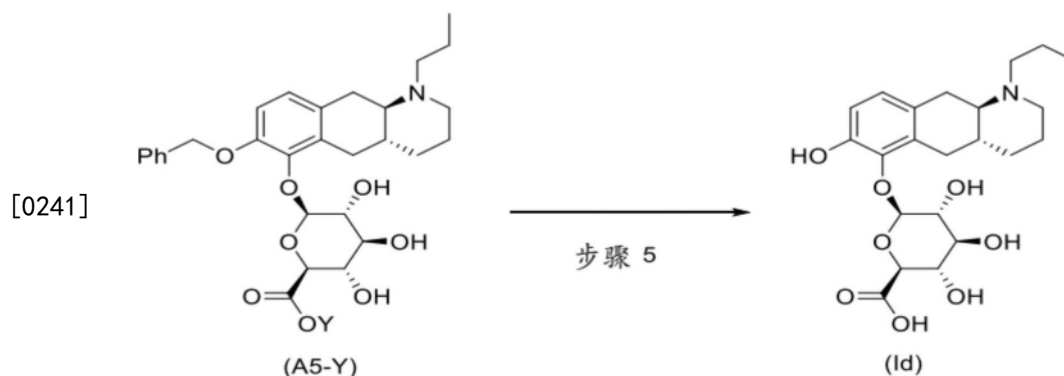


[0237] 制备具有下式的化合物(Id)



[0239] 的方法,该方法包括以下步骤:

[0240] 5) 根据以下反应方案使化合物(A5-Y)脱苄基以获得化合物(Id)



[0242] E34.根据实施例33所述的方法,其中所述脱苄基通过在水中例如在Pd/C和在约2巴下的氢气的存在下氢化来进行。

[0243] E35.根据实施例33-34中任一项所述的方法,其中化合物(Id)通过过滤分离并用酸例如像HCl中和,从而得到呈七水合物的化合物(Id)。

[0244] E36.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括

[0245] 根据实施例1和3-5中任一项所述的步骤1);随后

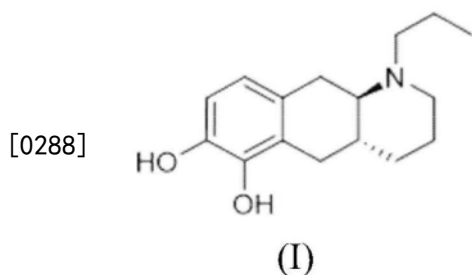
[0246] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2)。

[0247] E37.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括

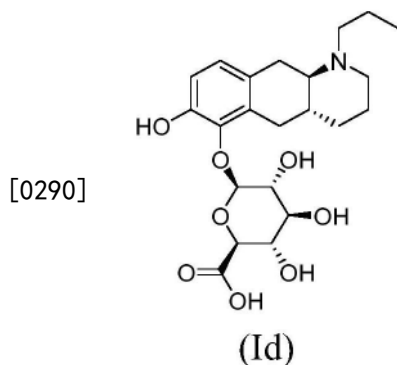
- [0248] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0249] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3)。
- [0250] E38.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0251] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0252] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4)。
- [0253] E39.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0254] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4);随后
- [0255] 根据实施例33-35中任一项所述的步骤5)。
- [0256] E40.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0257] 根据实施例1和3-5中任一项所述的步骤1);随后
- [0258] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0259] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3)。
- [0260] E41.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0261] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0262] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0263] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4)。
- [0264] E42.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0265] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0266] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4);随后
- [0267] 根据实施例33-35中任一项所述的步骤5)。
- [0268] E43.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0269] 根据实施例1和3-5中任一项所述的步骤1);随后
- [0270] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0271] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0272] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4)。
- [0273] E44.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0274] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0275] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0276] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4);随后
- [0277] 根据实施例33-35中任一项所述的步骤5)。
- [0278] E45.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括
- [0279] 根据实施例1和3-5中任一项所述的步骤1);随后
- [0280] 根据实施例8至12和14中任一项所述的步骤2);随后
- [0281] 根据实施例18和20-22中任一项所述的步骤3);随后
- [0282] 根据实施例25和27-28中任一项所述的步骤4);随后
- [0283] 根据实施例33-35中任一项所述的步骤5)。
- [0284] E46. (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸七水合物。
- [0285] 项目

[0286] 以下项目进一步用于描述本发明及其实施例。

[0287] 项目1.一种用于从具有下式的化合物(I)或其盐

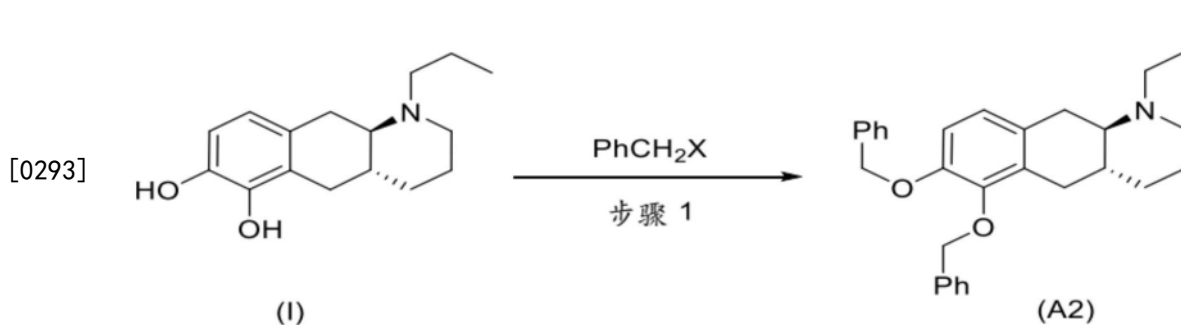


[0289] 制备具有下式的化合物(Id)或其药学上可接受的盐的方法,



[0291] 该方法包括以下步骤:

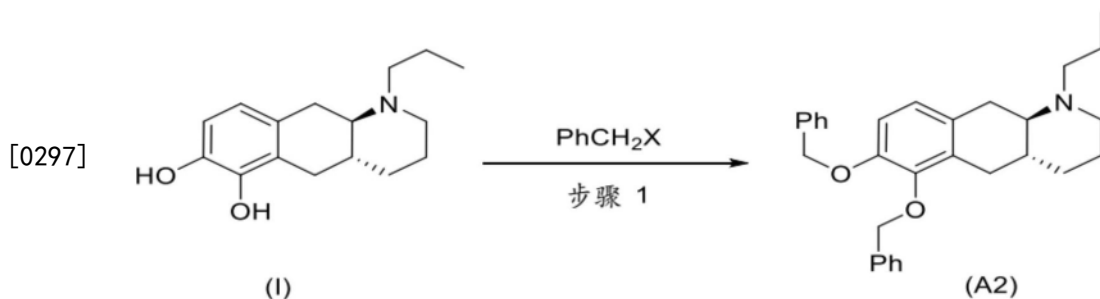
[0292] 1) 根据以下反应方案使化合物(I)或其盐与苄基卤化物反应以获得化合物(A2)



[0294] 其中X选自由以下组成的组:Cl、Br和I。

[0295] 项目2.一种用于制备具有下式(A2)的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0296] 1) 根据以下反应方案使化合物(I)或其盐与苄基卤化物反应以获得化合物(A2)



[0298] 其中X选自由以下组成的组:Cl、Br和I。

[0299] 项目3.根据项目1-2中任一项所述的方法,其中

[0300] a) 所述苄基卤化物是苄基氯并且X是Cl;或者

[0301] b) 所述苄基卤化物是苄基溴并且X是Br。

[0302] 项目4. 根据项目1-3中任一项所述的方法, 其中所述苄基卤化物是苄基氯并且X是Cl。

[0303] 项目5. 根据项目1-4中任一项所述的方法, 其中所述反应在有机溶剂中并在碱的存在下进行。

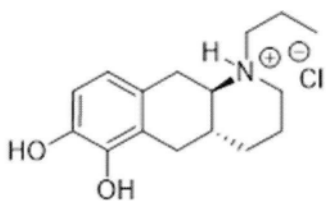
[0304] 项目6. 根据项目1-5中任一项所述的方法, 其中所述反应在选自乙腈 (MeCN) 或二甲基甲酰胺 (DMF) 和甲基异丁基酮 (MIBK) 组成的组的有机溶剂中进行。

[0305] 项目7. 根据项目1-6中任一项所述的方法, 其中所述反应在选自氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化钾 (KOH) 和碳酸钾 (K_2CO_3) 组成的组的碱的存在下进行。

[0306] 项目8. 根据项目1-7中任一项所述的方法, 其中所述反应在有机溶剂例如像乙腈 (MeCN)、二甲基甲酰胺 (DMF) 或甲基异丁基酮 (MIBK) 中; 并且在碱例如像氢氧化钠或氢氧化钾 (NaOH或KOH) 或碳酸钾 (K_2CO_3) 的存在下进行。

[0307] 项目9. 根据项目1-8任一项所述的方法, 其中所述有机溶剂是甲基异丁基酮 (MIBK), 并且所述碱是碳酸钾 (K_2CO_3)。

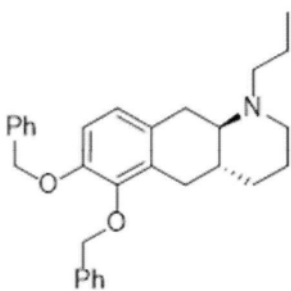
[0308] 项目10. 根据项目1-9中任一项所述的方法, 其中化合物 (I) 呈如下所示的HCl盐形式



[0309]

(I)。

[0310] 项目11. 一种具有下式 (A2) 的化合物:



[0311]

(A2)

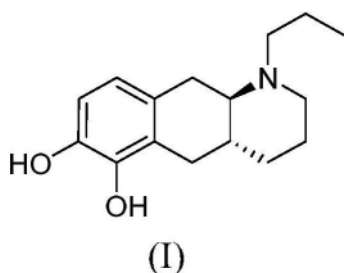
[0312] 或其盐。

[0313] 项目12. 一种化合物 (A2), 其是如通过根据项目2-10中任一项所述的方法获得的。

[0314] 项目13. 根据项目11所述的化合物在用于制造该具有式 (Id) 化合物的方法中的用途。

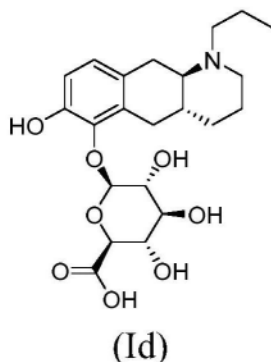
[0315] 项目14. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

[0316]



[0317] 制备具有下式的化合物 (Id) 的方法,

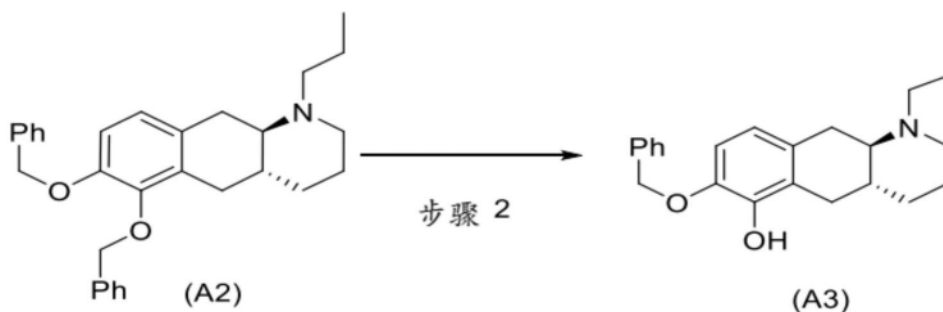
[0318]



[0319] 该方法包括以下步骤:

[0320] 2) 根据以下反应方案使化合物 (A2) 进行脱苄基反应以获得化合物 (A3) 或其盐

[0321]



[0322] 项目15. 根据项目14所述的方法, 其中该脱苄基反应包括以下步骤:

[0323] I) 使三甲基碘硅烷与化合物 (A2) 反应形成混合物;

[0324] II) 将醇添加到由步骤I) 获得的所述混合物中以获得化合物 (A3) 或其盐;

[0325] III) 任选地分离化合物 (A3) 或其盐。

[0326] 项目16. 根据项目15所述的方法, 其中步骤I) 在选自由乙腈 (MeCN)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 和氯仿 (CHCl_3) 组成的组的有机溶剂中进行。

[0327] 项目17. 根据项目15-16中任一项所述的方法, 其中步骤I) 在有机溶剂如乙腈 (MeCN) 中进行。

[0328] 项目18. 根据项目15-17中任一项所述的方法, 其中步骤I) 在氮气氛下进行。

[0329] 项目19. 根据项目15-18中任一项所述的方法, 其中在步骤I) 中的所述反应在氮气氛下在有机溶剂例如像乙腈 (MeCN)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3) 中进行。

[0330] 项目20. 根据项目15-19中任一项所述的方法, 其中步骤II) 中的添加到所述混合物中的该醇选自由以下组成的组: MeOH、正庚醇、和乙醇。

[0331] 项目21. 根据项目15-20中任一项所述的方法, 其中步骤II) 中的添加到所述混合

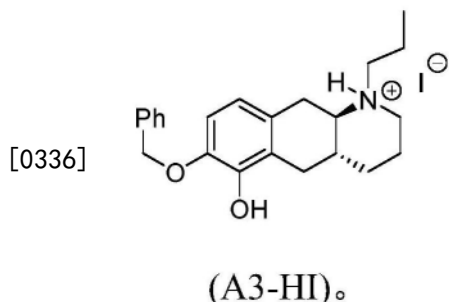
物中的该醇是MeOH或正庚醇。

[0332] 项目22.根据项目15-21中任一项所述的方法,其中步骤II)中的添加到所述混合物中的该醇是乙醇。

[0333] 项目23.根据项目15-22中任一项所述的方法,其中将乙酸异丙酯添加到步骤II)中获得的该化合物(A3)中。

[0334] 项目24.根据项目15-23中任一项所述的方法,该方法包括步骤III),其中分离化合物(A3)或其盐。

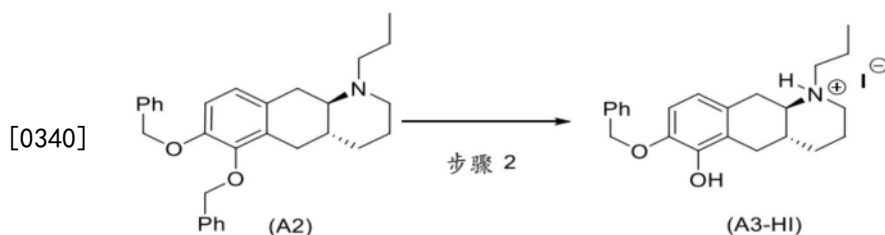
[0335] 项目25.根据项目15-24中任一项所述的方法,其中化合物(A3)以如下式所示的氢碘酸盐(A3-HI)的形式获得



[0337] 项目26.一种用于制备具有式(A3)的化合物的方法,该方法包括如项目14-24中所定义的步骤。

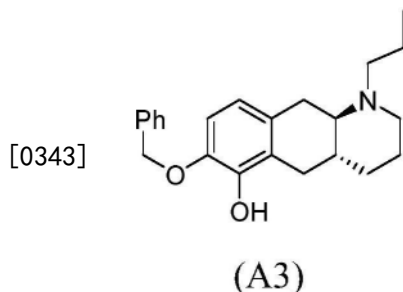
[0338] 项目27.一种用于制备具有下式(A3-HI)的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0339] 2) 使化合物(A2)与三甲基碘硅烷反应以获得化合物(A3-HI)



[0341] 项目28.根据项目27所述的方法,该方法包括如项目14-25中任一项所定义的一个或多个步骤。

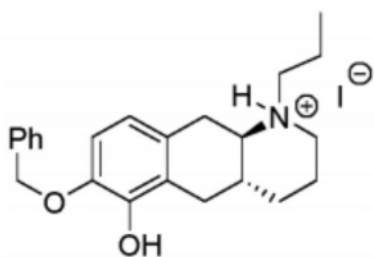
[0342] 项目29.一种具有下式(A3)的化合物:



[0344] 或其盐。

[0345] 项目30.根据项目28所述的化合物,其中所述化合物是具有下式(A3-HI)的氢碘酸盐

[0346]



(A3-HI)。

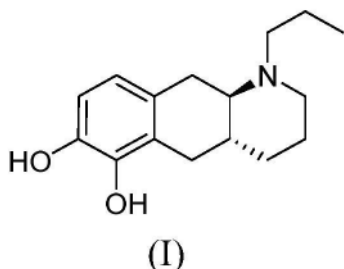
[0347] 项目31.一种化合物(A3),其是如通过根据项目14-24中任一项所述的方法获得的。

[0348] 项目32.一种化合物(A3-HI),其是如通过根据项目14-25中任一项所述的方法获得的。

[0349] 项目33.根据项目29-32中任一项所述的化合物在用于制备化合物(Id)的方法中的用途。

[0350] 项目34.一种用于从具有下式的化合物(I)

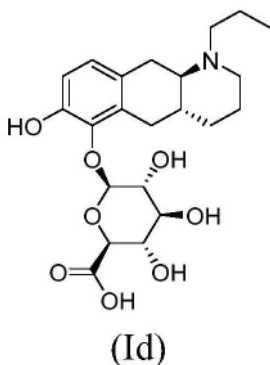
[0351]



(I)

[0352] 制备具有下式的化合物(Id)的方法,

[0353]

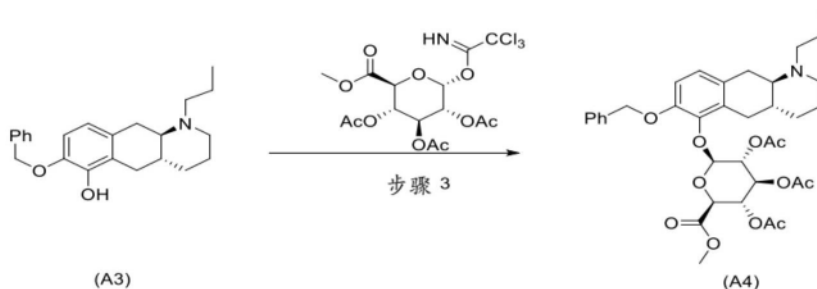


(Id)

[0354] 该方法包括以下步骤:

[0355] 3) 根据以下反应方案使化合物(A3)或其盐与(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯反应以获得化合物(A4)

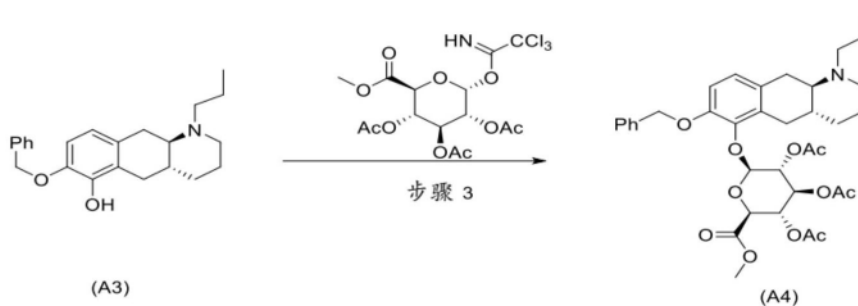
[0356]



[0357] 项目35.一种用于制备具有下式 (A4) 的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0358] 3) 根据以下反应方案使化合物 (A3) 或其盐与 (2S,3S,4S,5R,6R) - 2 - (甲氧基羰基) - 6 - (2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯反应以获得化合物 (A4)

[0359]



[0360] 项目36.根据项目34-35中任一项所述的方法,其中步骤3中的所述反应在有机溶剂例如像二氯甲烷或(三氟甲基)苯中在质子酸如三氟甲磺酸或路易斯酸和质子酸的组合例如像三氟化硼乙醚和氢碘酸盐的存在下进行。

[0361] 项目37.根据项目34-36中任一项所述的方法,其中,所述有机溶剂是(三氟甲基)苯。

[0362] 项目38.根据项目34-37中任一项所述的方法,其中步骤3中的所述反应在三氟化硼乙醚的存在下进行。

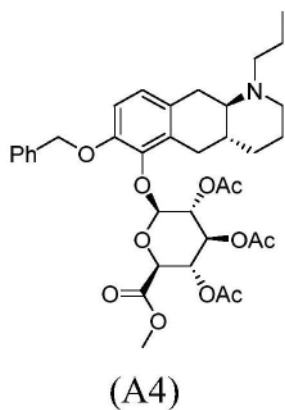
[0363] 项目39.根据项目34-38中任一项所述的方法,其中步骤3中的所述反应在三氟甲磺酸的存在下进行。

[0364] 项目40.根据项目34-39中任一项所述的方法,该方法进一步包括另外的后续步骤:将粗化合物 (A4) 萃取到pH在1-5之间、如在2-4之间、如在2.5-3.5之间、如在2.7-3.2之间、如约3的溶液中;并随后分离化合物 (A4)。

[0365] 项目41.根据项目34-40中任一项所述的方法,该方法进一步包括另外的后续步骤:将该粗化合物 (A4) 萃取到pKa在2-4之间、如在2.5-3.5之间、如在2.7-3.2之间、如约3的酸溶液;例如像柠檬酸溶液中;并随后分离化合物 (A4)。

[0366] 项目42.一种具有下式 (A4) 的化合物:

[0367]



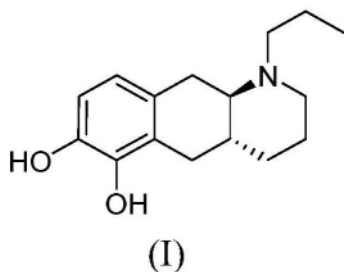
[0368] 或其盐。

[0369] 项目43. 一种化合物 (A4) 或其盐, 其是如通过根据项目35至41中任一项所述的方法获得的。

[0370] 项目44. 根据项目42所述的化合物在用于制备化合物 (Id) 的方法中的用途。

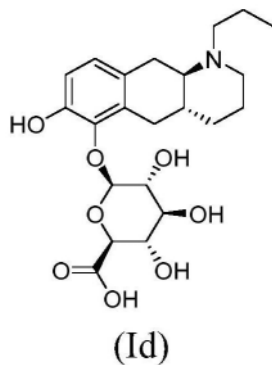
[0371] 项目45. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

[0372]



[0373] 制备具有下式的化合物 (Id) 的方法,

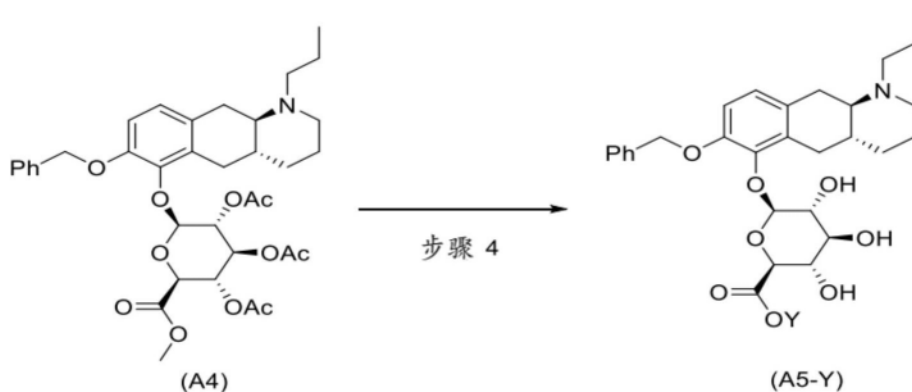
[0374]



[0375] 该方法包括以下步骤:

[0376] 4) 根据以下反应方案使化合物 (A4) 或其盐与碱金属氢氧化物反应以获得 (A5-Y)

[0377]

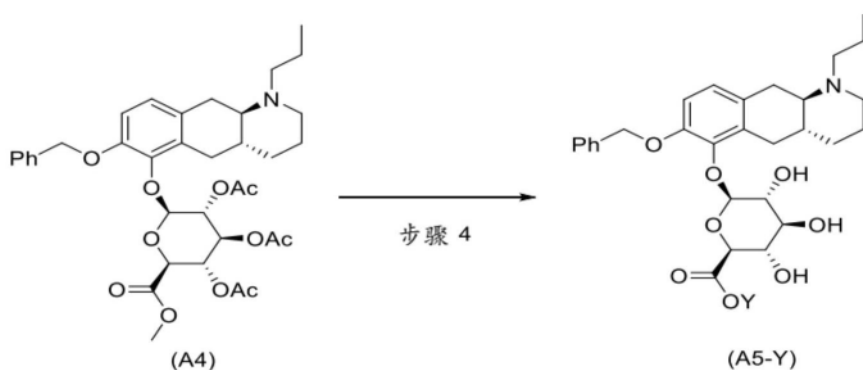


[0378] 其中Y选自Li、Na和K。

[0379] 项目46. 一种用于制备根据下式 (A5-Y) 的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:

[0380] 4) 根据以下反应方案使化合物 (A4) 或其盐与碱金属氢氧化物反应以获得 (A5-Y)

[0381]



[0382] 其中Y选自Li、Na和K。

[0383] 项目47. 根据项目45-46中任一项所述的方法, 其中

[0384] a) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化锂, 并且Y是Li; 或者

[0385] b) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠, 并且Y是Na; 或者

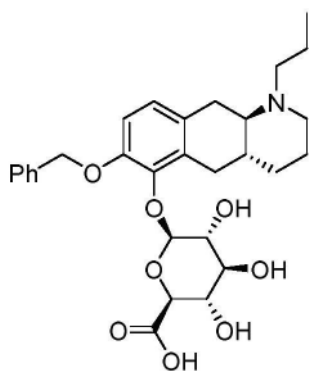
[0386] c) 所述碱金属氢氧化物是氢氧化钾, 并且Y是K。

[0387] 项目48. 根据项目45-47中任一项所述的方法, 其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钾并且Y是K。

[0388] 项目49. 根据项目45-58中任一项所述的方法, 其中化合物 (A5-Y) 通过从水溶液中沉淀来分离。

[0389] 项目50. 一种具有下式A5的化合物:

[0390]

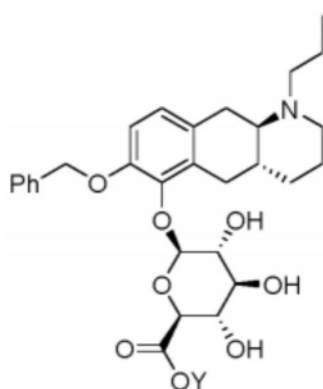


(A5)

[0391] 或其盐。

[0392] 项目51. 根据项目50所述的化合物, 其呈以下所描绘的碱金属盐形式

[0393]



(A5-Y)

[0394] 其中Y选自由以下组成的组: Li、Na和K。

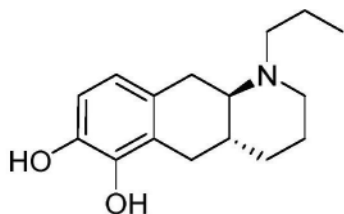
[0395] 项目52. 根据项目51所述的化合物, 其中Y是K。

[0396] 项目53. 一种化合物 (A5) 或其盐, 其是如通过根据项目45-49中任一项所述的方法获得的。

[0397] 项目54. 根据项目50-51中任一项所述的化合物在用于制备化合物 (Id) 的方法中的用途。

[0398] 项目55. 一种用于从具有下式的化合物 (I)

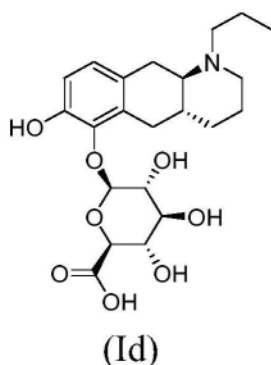
[0399]



(I)

[0400] 制备具有下式的化合物 (Id) 的方法,

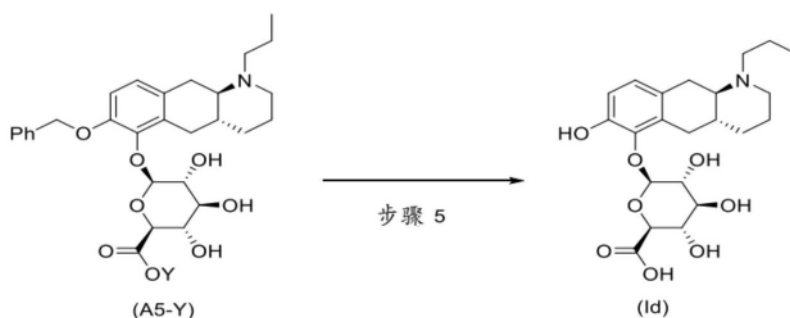
[0401]



[0402] 该方法包括以下步骤:

[0403] 5) 根据以下反应方案使化合物 (A5-Y) 脱苄基以获得化合物 (Id)

[0404]



[0405] 项目56.根据项目55所述的方法,其中所述脱苄基通过在水中例如在钯碳 (Pd/C) 和在约2巴下的氢气的存在下氢化来进行。

[0406] 项目57.根据项目55-56中任一项所述的方法,其中化合物 (Id) 通过过滤分离并用酸例如像HCl中和,从而得到呈七水合物的化合物 (Id)。

[0407] 项目58.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0408] 根据项目1和3-10中任一项所述的步骤1);随后

[0409] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2)。

[0410] 项目59.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0411] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后

[0412] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3)。

[0413] 项目60.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0414] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后

[0415] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4)。

[0416] 项目61.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0417] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4);随后

[0418] 根据项目55-57中任一项所述的步骤5)。

[0419] 项目62.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0420] 根据项目1和3-10中任一项所述的步骤1);随后

[0421] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后

[0422] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3)。

[0423] 项目63.一种用于从化合物 (I) 制备化合物 (Id) 的方法,该方法包括:

[0424] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后

- [0425] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后
- [0426] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4)。
- [0427] 项目64.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括:
- [0428] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后
- [0429] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4);随后
- [0430] 根据项目55-57中任一项所述的步骤5)。
- [0431] 项目65.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括:
- [0432] 根据项目1和3-5中任一项所述的步骤1);随后
- [0433] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后
- [0434] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后
- [0435] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4)。
- [0436] 项目66.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括:
- [0437] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后
- [0438] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后
- [0439] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4);随后
- [0440] 根据项目55-57中任一项所述的步骤5)。
- [0441] 项目67.一种用于从化合物(I)制备化合物(Id)的方法,该方法包括:
- [0442] 根据项目1和3-5中任一项所述的步骤1);随后
- [0443] 根据项目14-25中任一项所述的步骤2);随后
- [0444] 根据项目34和36-41中任一项所述的步骤3);随后
- [0445] 根据项目45和47-49中任一项所述的步骤4);随后
- [0446] 根据项目55-57中任一项所述的步骤5)。
- [0447] 项目68.一种(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸七水合物。
- [0448] 项目69.一种(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(((4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)氧基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸七水合物,其是如通过根据项目55-57中任一项所述的方法获得的。
- [0449] 本文所引用的所有文献(包括出版物、专利申请和专利)均通过引用以其全文特此并入,并且引用的程度如同每个文献被单独地并且明确地指示通过引用并入并且以其全文在此阐述(至法律允许的最大程度)。
- [0450] 标题和副标题在本文中仅为方便而使用,并且不应以任何方式被解释为限制本发明。
- [0451] 除非另外陈述或与上下文明显矛盾,否则在此使用涉及一种或多种要素的术语如“包括(comprising)”、“具有(having)”、“含有(including)”或“包含(containing)”的本发明的任何一方面或多方面的描述,旨在提供对“由那一种或多种特定要素组成”、“基本上由那一种或多种特定要素组成”或“基本上包含那一种或多种特定要素”的本发明的类似一方面或多方面的支持(例如,除非另外陈述或与上下文明显矛盾,否则在此所述的包含特定要素的组合物应理解为也描述由那个要素组成的组合物)。
- [0452] 除非另外指示,否则在本说明书中使用的任何及所有实例或示例性语言(包括“例

如”(for instance、for example、e.g.)、“如”(such as)及“照此(as such)”均仅意欲更好地阐明本发明,并且不会对发明的范围造成限制。

[0453] 应理解的是,本文提到的本发明的不同方面、实施例、项目、实施方式以及特征可以单独地或以任何组合要求保护。

[0454] 如适用的法律所允许,本发明包括随附在此的权利要求书中所述的主题的所有修改及等效物。

[0455] 实验部分

[0456] 具有式 (Id) 的化合物和中间体的制备

[0457] NMR方法

[0458] QNMR (600MHz) :

- 1) 弛豫延时 40 秒
- 2) 采集时间 3.76 秒
- 3) 时域 64k
- [0459] 4) 大小 32k
- 5) 空扫描 4
- 6) 扫描 8
- 7) 脉冲 30 度

[0460] LC-MS方法

[0461] 使用以下鉴定的方法获得分析型LC-MS数据。

[0462] 方法550:在Waters Aquity UPLC-MS上运行LC-MS,其由以下组成:包括柱管理器的Waters Aquity、二元溶剂管理器、样品组织器、PDA检测器(在254nm下操作)、ELS检测器以及配备有以正离子模式操作的APPI源的TQ-MS。

[0463] LC-条件:柱是Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m;2.1x50mm,在60℃下以1.2ml/min的由水+0.05%三氟乙酸(A)和乙腈/水(95:5)+0.05%三氟乙酸组成的二元梯度操作。

[0464] 梯度(线性) :

- | | |
|-----------------|--------|
| 0.00 min | 10% B |
| 1.00 min | 100% B |
| [0465] 1.01 min | 10% B |
| 1.15 min | 10% B |

[0466] 总运行时间:1.15分钟

[0467] 方法551:在Waters Aquity UPLC-MS上运行LC-MS,其由以下组成:包括柱管理器的Waters Aquity、二元溶剂管理器、样品组织器、PDA检测器(在254nm下操作)、ELS检测器以及配备有以正离子模式操作的APPI源的TQ-MS。

[0468] LC-条件:柱是Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m;2.1x50mm,在60℃下以1.2ml/min的由水+0.05%三氟乙酸(A)和乙腈/水(95:5)+0.05%三氟乙酸组成的二元梯度操作。

[0469] 梯度(线性) :

[0470] 0.00min 2%B

[0471] 1.00min 100%B

[0472] 1.15min 2%B

[0473] 总运行时间:1.15分钟

[0474] 方法555:在Waters Aquity UPLC-MS上运行LC-MS,其由以下组成:包括柱管理器的Waters Aquity、二元溶剂管理器、样品组织器、PDA检测器(在254nm下操作)、ELS检测器以及配备有以正离子模式操作的APPI源的TQ-MS。

[0475] LC-条件:柱是Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m;2.1x150mm,在60°C下以0.6ml/min的由水+0.05%三氟乙酸(A)和乙腈/水(95:5)+0.05%三氟乙酸组成的二元梯度操作。

[0476] 梯度(线性):

[0477] 0.00min 10%B

[0478] 3.00min 100%B

[0479] 3.60min 10%B

[0480] 总运行时间:3.6分钟

[0481] 实例1:化合物(A2)的制备(步骤1)

[0482] 实例1a:

[0483] 在具有磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入化合物(I)的HCl盐(775mg, 2.60mmol)和K₂CO₃(1260mg, 9.12mmol)。然后,将塞子置于颈部,并将烧瓶蒸发并用氮气回填,随后引入干燥乙腈(7.8mL)。随后,添加苄基氯(682mg, 620 μ l, 5.39mmol)并将混合物温热至50°C持续18小时,之后将其冷却至室温并添加Et₃N(263mg, 363 μ l, 2.60mmol)并将混合物在室温下再搅拌1小时。然后,将混合物用庚烷(5mL)和水(5mL)稀释(观察到三相-顶部为庚烷,中间为乙腈,并且底部为水),并将庚烷/乙腈相用水(3x5mL)萃取(用水萃取一次后,如所预期的,乙腈相进入水相)。将合并的水相用庚烷(3x5mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤并浓缩。从LC-MS观察到在水相中仅存在三苄基化副产物,并且从分离的固体的LC-MS观察到仅存在产物。浓缩后,获得浆状物/油状物,其在真空下静置后固化过夜。这得到呈固体的粗化合物(A2)(992mg)。

[0484] LCMS(方法550):保留时间(RT)=0.73分钟, [M+H]⁺=442.6m/z。

[0485] 实例1b:

[0486] 在具有磁力搅拌棒的单颈1L圆底烧瓶中装入化合物(I)的HCl盐(10.75g, 36.1mmol)和K₂CO₃(17.5g, 126mmol)。将烧瓶蒸发并用氮气回填,随后引入干燥DMF(107mL)。随后,添加苄基氯(9.41g, 8.55mL, 74.3mmol)并将混合物在室温下搅拌18小时,然后温热至100°C持续5小时,并然后冷却至室温并再搅拌19小时。随后,添加另外的K₂CO₃(7.48g, 54.1mmol)和苄基氯(6.85g, 6.29mL, 54.1mmol)并将混合物在100°C下搅拌5小时。然后,将混合物冷却至室温并添加水(500mL)和庚烷(250mL)。将水相用庚烷(3x100mL)洗涤,并将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到橙棕色浆状物,将其真空下静置后固化。将粗产物(化合物(A2))(14.6g)直接用于下一步骤。

[0487] LCMS(方法550):RT=0.73分钟, [M+H]⁺=442.6m/z。

[0488] 实例1c:

[0489] 在15L反应器中装入化合物(I)的HCl盐(600g, 2015mmol)、K₂CO₃(974g, 7047mmol)、

苜基氯 (487ml, 536g, 4234mmol) 和MIBK (4.8L)。建立氮气氛。将反应悬浮液加热至105℃持续17小时,之后冷却至室温。添加另外的苜基氯 (25ml, 28g, 221mmol) 并将反应混合物在105℃下再加热另外18小时,之后冷却至室温。将冷水 (4.8L) 添加到反应混合物中并将混合物搅拌30分钟。丢弃底部水相。添加3M柠檬酸 (3L) 并将混合物充分搅拌45分钟。将各相分离。将底部柠檬酸水相用Me-THF (1.2L) 和庚烷 (2.4L) 的混合物洗涤。将缓慢分离的粘性柠檬酸水相再装入空的15L反应器中并添加Me-THF (3L)。在20℃-38℃下温度速率可控地添加25%氨水 (3L) 至pH 10-11。添加庚烷 (4.5L) 并在搅拌15分钟后分离各相。将有机相用水 (3L) 洗涤,并然后在减压/50℃下浓缩至大约1L。添加乙腈 (1L) 并将混合物在减压/50℃下再次浓缩至大约0.9L。添加乙腈 (2.5L) 并将溶液中的粗产物 (化合物A2, 大约800g) 直接用于下一步骤。

[0490] 实例2:化合物 (A3-HI) 的制备 (步骤2)

[0491] 实例2a:

[0492] 在1L单颈圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒和化合物 (A2) (11.54g, 26.1mmol)。然后,将橡皮塞置于烧瓶中,并将烧瓶蒸发并用氮气回填3次。随后,添加干燥乙腈 (115mL) 并搅拌混合物直至所有起始材料溶解。然后,添加TMS-I (13.23g, 9.00mL, 66.1mmol) 并将混合物在室温下在氮气下搅拌17小时,其中在添加后观察到沉淀。随后,添加正庚醇 (15.18g, 18.55mL, 131mmol) 并将混合物搅拌45分钟,其中使TMS封端的产物脱甲硅烷基化。在添加正庚醇期间,固体溶解,并在1-2分钟后形成新的固体。随后,添加1:15 (v/v) 乙酸异丙酯/庚烷 (160mL) 并将混合物冷却 (冰浴) 并搅拌60min。滤出沉淀物并用1:15 (v/v) 乙酸异丙酯/庚烷 (50mL) 洗涤滤饼。将固体在真空烘箱中在40℃下干燥21小时,得到粗化合物 (A3-HI) (10.14g)。

[0493] 实例2b:

[0494] 在1L单颈圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒和化合物 (A2) (11.9g, 26.8mmol)。然后,将橡皮塞置于烧瓶中,并将烧瓶蒸发并用氮气回填3次。随后,添加干燥MeCN (180mL) 并搅拌混合物直至所有起始材料溶解,然后添加TMS-I (14.7g, 10.0mL, 73.4mmol) 并将混合物在室温下在氮气下搅拌2小时,其中形成沉淀物。然后,添加MeOH (5.5mL) 并将混合物搅拌1小时。在MeOH的添加期间,固体溶解并形成新的固体。随后,添加1:15 (v/v) 乙酸异丙酯/庚烷 (160mL) 并将混合物冷却 (冰浴) 并搅拌60分钟。将沉淀物滤出并用1:15 (v/v) 乙酸异丙酯/庚烷 (1x50mL) 洗涤。将固体在真空烘箱中在40℃下干燥,得到化合物 (A3-HI) (7.6g)。

[0495] LCMS (方法550): RT=0.55分钟, $[M+H]^+ = 352.5m/z$ 。

[0496] 1H NMR (600MHz, 氯仿- d_3) δ 10.42 (bs, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 6.78 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 6.58 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.71 (dd, $J=15.1, 11.3Hz$, 1H), 3.58 (ddt, $J=10.3, 4.0, 2.0$, 1H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (qt, $J=13.6, 3.8Hz$, 1H), 2.61 (qdd, $J=11.5, 5.5, 3.9Hz$, 1H), 2.26 (dd, $J=11.70Hz, 17.0Hz$, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.75 (tdd, $J=12.5, 7.4, 5.5Hz$, 1H), 1.39 (qd, $J=13.5, 11.7, 3.9Hz$, 1H), 1.06 (t, $J=7.3Hz$, 3H)。

[0497] 实例2c:

[0498] 在15L反应器中装入粗化合物A2的乙腈溶液 (来自实例1c) (2821g溶液, 大约800g 化合物A2, 1810mmol)。将溶液加热至回流,并将溶剂蒸馏出至大约0.9L的最终体积。添加乙

腈(6L)并将溶液加热至30℃。在5分钟内将新鲜制备的三甲基碘硅烷(661ml, 929g, 4640mmol)在乙酸异丙酯(1100ml)中的混合物添加到反应混合物中。将反应混合物在30℃-32℃下搅拌3.5小时,并然后冷却至25℃并搅拌过夜。对反应混合物取样用于HPLC分析。在25℃下,通过添加乙醇(650ml)淬灭反应混合物,这很快产生澄清溶液,但随后产物沉淀。在28℃下将浆料搅拌2小时,并然后添加乙酸异丙酯(7L)。将浆料在28℃下搅拌1小时,并然后缓慢冷却过夜至室温。将浆料冷却至15℃并搅拌2小时,随后过滤。将滤饼用乙腈/乙酸异丙酯的混合物(1:2, 3L)以及然后乙酸异丙酯(1L)洗涤。将固体在真空烘箱中在40℃下干燥3天,这得到化合物(A3-HI)(632g)。

[0499] 从氢碘酸盐释放(4aR, 10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇的游离碱形式

[0500] 在250mL圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒、化合物(A3-HI)(6.00g, 12.52mmol)和 K_2CO_3 (1.82g, 13.14mmol),随后引入异丙醇(46.8g, 60.0ml, 779mmol),这得到浆料。将浆料搅拌30分钟,之后添加5%盐水(40mL)。将浆料在室温下再搅拌30分钟,之后将两相浆料倒入分液漏斗中。然后,添加乙酸异丙酯(60mL),并振摇分液漏斗,并分离两相,并用加热枪加热有机相以便溶解所有产物。然后,将有机相用5%盐水(10ml)洗涤(每次洗涤后用加热枪再加热有机相)并浓缩成固体(粗品4.86g)。将粗产物在真空烘箱中干燥18h,这得到呈固体的化合物(A3)(4.78g)。将粗产物按原样使用。

[0501] 1H NMR(600MHz, 氯仿- d_3) δ 7.40(m, 4H), 7.36(m, 1H), 6.75(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.60(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.14(dd, $J=15.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.02(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.98(dd, $J=17.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.76(ddd, $J=13.2, 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.65(t, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.53(td, $J=12.9, 12.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.31(td, $J=11.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.23(dd, $J=17.3, 11.6$ Hz, 2H), 1.95(m, 1H), 1.72(m, 3H), 1.54(qdd, $J=13.8, 11.4, 6.2$ Hz, 2H), 1.15(m, 1H), 0.90(t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

[0502] 实例3:化合物(A4)的制备(步骤3)

[0503] 实例3a:

[0504] 将化合物(A3-HI)(6.20g, 12.9mmol)和(2S, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(24.8g, 51.7mmol)悬浮在(三氟甲基)苯(112mL)中,并冷却至2℃。然后在氮气氛下添加三氟化硼乙醚(2.29g, 2.05ml, 16.2mmol)并将混合物在2℃下搅拌20分钟,然后温热至25℃并在氮气下搅拌过夜。在总共21小时后,将混合物冷却至5℃并通过添加三乙胺(6.22g, 8.6mL, 61.4mmol)和甲醇(15.5mL)淬灭,移除冷却浴并将混合物搅拌1小时10分钟,然后添加水(90mL)。将有机相用水(2×65 mL)洗涤,并将合并的水相用(三氟甲基)苯(25mL)萃取。将合并的有机相用浓柠檬酸水溶液(82mL, 262mmol, 3.18摩尔)萃取并将混合物搅拌20分钟。将有机相用另外的浓柠檬酸水溶液(61.0mL, 194mmol, 3.18摩尔)萃取。将THF/正庚烷(2:1, 50mL)添加到柠檬酸相中,并将混合物冷却至5℃并在高速搅拌(>500 rpm)和温度 <16 ℃下用氨水(125ml, 0.166mol, 25%)缓慢中和,直到pH=7.8。将水相用另外的THF/正庚烷(2:1, 50mL)萃取,并将合并的有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空蒸发至干燥,得到粗化合物(A4)(10.6g)。

[0505] LC-MS(方法555):RT=2.18分钟, $[M+H]^+=668.4m/z$ 。

[0506] 实例3b:

[0507] 由(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇的游离碱制备

[0508] 在氮气下将干燥的化合物(A3)(2.00g,5.69mmol)和(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(6.81g,14.23mmol)在(三氟甲基)苯(36mL)中的悬浮液冷却至0℃。随后,滴加三氟甲磺酸(1.281g,0.758mL,8.54mmol),其中浆料快速溶解,随后10分钟后形成新的沉淀物。将混合物在氮气下在0℃下搅拌1h。LC-MS指示起始材料在1h后完全转化。随后,添加Et₃N(2.61g,3.60mL,25.8mmol)和MeOH(3.96g,5.00mL,124mmol)并移除冰浴。将混合物在室温下搅拌30分钟。然后,添加水(28mL)并分离两相。将有机相用水(28mL)洗涤,并将合并的水相用(三氟甲基)苯(12mL)萃取。向合并的有机相中添加3.18M柠檬酸(26.0mL,83mmol,3.18M)并将混合物搅拌25分钟。分离两相并另外用3.18M柠檬酸(12mL,38.2mmol,3.18摩尔)萃取有机相。然后,将乙酸异丙酯(26mL)添加到水相中并将溶液在冰上冷却。随后,在1.5小时内添加25%氨(0.388g,0.493mL,5.69mmol,25%)直至达到pH 7.5。分离两相并用乙酸异丙酯(26mL)萃取水相。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩成棕色泡沫状物,将其在真空下静置过夜(粗品:5.00g)。这得到粗化合物(A4)(5.00g)。将粗产物直接用于实例4b。

[0509] LC-MS(方法555):RT=2.18分钟,[M+H]⁺=668.3m/z。

[0510] 实例4:化合物(A5-K)的制备(步骤4)

[0511] 实例4a:

[0512] 将化合物(A4)(10.6g,8.68mmol,54.5%(w/w))溶解在THF(45.5mL)/正庚烷(4.5mL)中并添加H₂O(50mL)。将混合物冷却至6℃并添加氢氧化钾水溶液(9.52g,6.52mL,78mmol,46%)并在2.5小时的时间段内将混合物缓慢温热至室温。添加正庚烷(10mL)从而导致相分离。弃掉有机层。将水相用THF:正庚烷(25mL,4:1)洗涤,并然后在42℃下真空浓缩(除去THF),从而导致沉淀。将混合物在0℃下搅拌20分钟,然后过滤得到固体,将其在真空烘箱中干燥3小时得到化合物(A5-K)(4.8g)。

[0513] LC-MS(方法550):RT=0.41分钟,[M+H]⁺=528.4m/z。

[0514] ¹H NMR(600MHz,氧化氘) δ7.42-7.26(m,5H),6.89(d,J=8.5Hz,1H),6.82(d,J=8.5Hz,1H),5.04(d,J=2.8Hz,2H),4.91-4.88(m,1H),3.53-3.45(m,4H),3.42-3.32(m,1H),3.31-3.17(m,3H),3.11(td,J=11.3,5.3Hz,1H),3.05-2.93(m,2H),2.69(dd,J=15.7,11.0Hz,1H),2.26(dd,J=17.6,11.7Hz,1H),1.93(t,J=14.2Hz,2H),1.85-1.66(m,3H),1.61(tt,J=12.5,6.3Hz,1H),1.30(dd,J=17.6,8.1Hz,1H),0.90(td,J=7.4,1.5Hz,3H)。

[0515] 实例4b:

[0516] 将从实例3b中获得的粗化合物(A4)(5.0g,3.62mmol,QNMR纯度48.4%)悬浮在THF(12mL)、水(12mL)中。添加正庚烷(0.813g,1.189mL,8.12mmol)并将溶液冷却至0℃。随后,在2分钟内添加KOH(2.21g,1.52mL,18.12mmol,46%溶液),并将混合物在1℃下搅拌4小时。LC-MS未指示完全转化,并因此添加更多KOH(2.91g,2.0mL,23.87mmol,46%溶液)并将混合物再搅拌2小时,其中所有起始材料都被消耗掉。将混合物转移至分液漏斗并添加正庚烷(12mL)从而导致相分离。将两相分离。将水相用4:1THF(5mL)/正庚烷(1.2mL)洗涤,并然后将棕色水相真空浓缩(以除去任何THF)。将混合物在室温下搅拌3天并观察到沉淀物,之后

将混合物冷却至0℃并静置45分钟。然后,将沉淀物滤出,得到白色固体,将其在真空烘箱中在40℃下干燥过夜,得到呈白色固体的化合物(A5-K)(1.98g)。

[0517] LC-MS(方法555):RT=1.54分钟,[M+H]⁺=528.3m/z。

[0518] ¹H NMR(600MHz,氧化氘) δ7.47-7.36(m,5H),6.88(d,J=8.6Hz,1H),6.83(d,J=8.5Hz,1H),5.13(m,2H),5.01(d,J=7.9Hz,1H),3.59(m,1H),3.54(m,1H),3.47(td,J=9.2,0.7Hz,1H),3.42(dd,J=9.8,0.7Hz,1H),3.23(dd,J=17.6,4.8Hz,1H),3.13(dd,J=16.2,5.1Hz,1H),2.98(d,J=11.5Hz,1H),2.69(ddd,J=13.1,11.4,5.1Hz,1H),2.49(dd,J=16.0,11.1Hz,1H),2.42(ddd,J=13.1,11.3,5.0Hz,1H),2.28(td,J=12.2,2.8Hz,1H),2.17(m,2H),1.91(m,1H),1.71(m,1H),1.60(m,1H),1.50(m,2H),1.43(m,1H),1.08(qd,J=13.0,4.0Hz,1H),0.85(t,J=7.3Hz,3H)。

[0519] 实例4c:

[0520] 将化合物(A3-HI)(360g,751mmol)和(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(1440g,3008mmol)悬浮在(三氟甲基)苯(5760mL)中并冷却至2℃。然后在氮气氛下在25分钟内添加三氟化硼乙醚(133g,116mL,940mmol)在(三氟甲基)苯(720mL)中的混合物。将混合物在2℃下搅拌60分钟,然后温热至22℃并搅拌2小时。将反应混合物温热至27℃,在氮气下搅拌过夜。在22℃-27℃下总共23小时后,将反应混合物冷却至2℃并通过添加第一三乙胺(453g,624mL,4477mmol)并然后在15分钟后添加甲醇(494g,624mL,15410mmol)淬灭。将所得澄清溶液温热至21℃并搅拌3.5小时。添加水(4300mL)并将混合物搅拌30分钟。使混合物在25℃下分离过夜。将有机相用水(2.5L)洗涤。向有机相中添加3M柠檬酸水溶液(3.6L)并将混合物搅拌25分钟。向混合物中添加THF(1440mL)和庚烷(1440mL)并将混合物搅拌10分钟。保留柠檬酸水相。向有机相中添加3M柠檬酸水溶液(2.4L)并将混合物搅拌10分钟。弃掉有机层。向合并的柠檬酸水相中添加THF(1080mL)和庚烷(1080mL)并将混合物搅拌10分钟。弃掉有机层。向柠檬酸水相中添加THF(2900mL)和庚烷(720mL),并将混合物冷却至5℃。在3小时内,缓慢添加25%氨水(4.7L)至pH为9-9.5,保持温度低于18℃。分离各相并将水相用THF(1140mL)和庚烷(360mL)的混合物再萃取。将合并的有机相用水(2.2L)和25%氨水(360mL)的混合物洗涤,然后用5%NaCl(2x1.8L)洗涤两次。将各相分离。向有机相中添加THF(5.4L)和水(1.8L),并将混合物冷却至3℃。在2分钟内,将12MKOH(424mL)和水(1.8L)的混合物添加冷反应混合物中。将反应混合物在3℃-5℃下搅拌1小时,并然后在1.2小时内温热至23℃,并在23℃下搅拌过夜。将庚烷(1.8L)添加到反应混合物中并继续搅拌10分钟。弃掉有机层。将水相用THF(1440mL)和庚烷(360mL)的混合物洗涤。弃掉有机层。将水相加热至50℃并进行真空蒸馏以除去残留的THF。将水相(4L)冷却至20℃并搅拌过夜。将所得产物悬浮液冷却至2℃并过滤。将滤饼用冷水(2x720mL)洗涤两次。将产物在50℃下真空干燥过夜,并分离化合物(A5-K)(273g)。

[0521] 实例5:化合物(Id)的制备(步骤5)

[0522] 实例5a(没有接种):

[0523] 将化合物(A5)(0.59g,1.1mmol)溶解在MeOH:水(2:1,12mL)中并添加活性炭(0.8g)并将混合物搅拌20分钟,然后通过助滤剂塞过滤,并用MeOH:水(2:1,4.5mL)洗涤固体。将合并的滤液置于Asynth高压釜中,并添加Pd/C(0.30g,0.054mmol,1.9%),并在40℃

下搅拌混合物,用氮气(3次)填充,然后用氢气(3次,6巴)填充。在1小时30分钟后,将混合物用氮气填充3次,然后通过助滤剂塞过滤,并将固体用MeOH/水(2:1,15mL)洗涤。将滤液蒸发至干燥。将固体溶解在水(2mL)中并搅拌过夜,然后过滤得到化合物(Id)(0.29g)。

[0524] LC-MS(方法551),RT=0.39分钟,[M+H]⁺=438.3m/z。

[0525] ¹H NMR(600MHz,氧化氘) δ6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.77(d,J=8.4Hz,1H),4.76(d,J=7.5Hz,2H),3.59-3.55(m,2H),3.54-3.46(m,3H),3.38-3.28(m,2H),3.28-3.19(m,2H),3.20-3.01(m,2H),2.74(dd,J=15.0,11.5Hz,1H),2.30(dd,J=17.5,11.5Hz,1H),2.00-1.92(m,2H),1.88-1.69(m,2H),1.69-1.58(m,1H),1.33(dq,J=13.5,4.0Hz,1H),0.92(t,J=7.3Hz,3H)。

[0526] 实例5b(进行接种):

[0527] 将化合物(A5-K)(4.8g,8.5mmol)和Pd/C庄信万丰公司(Johnson-Matthey)5R39(0.349g,0.064mmol,1.94%Pd(w/w))悬浮在H₂O(48mL)中并置于高压釜中,用氮气填充三次,然后用氢气(2巴)填充三次并将混合物在40℃下搅拌1.5小时。将混合物用氮气回填并通过塞过滤到100mL圆底烧瓶中。用水(2x1.5mL)冲洗固体并在室温下使用HCl水溶液(2.1ml,8.5mmol,4M)将合并的水相的pH调节(从pH=10)至pH=6.2并在40℃下添加化合物(Id)的晶种并发生沉淀。将混合物搅拌2小时,然后冷却至2℃。将混合物过滤并在过滤器上抽吸干燥过夜,得到呈七水合物的化合物(Id)(3.90g,6.92mmol,82%,基于QNMR的>99%纯度)。

[0528] LC-MS(方法551),RT=0.38分钟,[M+H]⁺=438.3m/z。

[0529] ¹H NMR(600MHz,氧化氘,用作内标的马来酸) δ6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),4.82(d,J=2.8Hz,2H),3.83(d,J=9.7Hz,1H),3.61-3.54(m,2H),3.54-3.48(m,2H),3.34(dd,J=15.5,5.0Hz,1H),3.28(dd,J=17.5,5.0Hz,1H),3.25-3.18(m,2H),3.01-3.08(m,2H),2.73(dd,J=15.5,11.5Hz,1H),2.29(dd,J=17.5,11.5Hz,1H),1.99-1.90(m,2H),1.89-1.69(m,3H),1.70-1.58(m,1H),1.33(dq,J=13.5,4.0Hz,1H),0.91(t,J=7.3Hz,3H)。

[0530] 实例6:化合物(Id)的体外和体内表征

[0531] 实例6a:在大鼠和人类肝细胞中,具有式(Id)的化合物的转化

[0532] 将化合物(Id)以1μg/mL与悬浮在具有HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)的DMEM(杜氏改良培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))(在pH 7.4下)中的来自人类或大鼠的肝细胞一起孵育。孵育下的细胞浓度为1x10⁶个活细胞/mL。在37℃下,在玻璃管中进行孵育,其中总孵育体积3.5mL,并且对于每个测试项目,进行双份孵育。将3.5mL的肝细胞悬浮液在设置为37℃的水浴中平衡10分钟,之后通过添加3.5μL的在DMSO(二甲亚砜)中的测试项目的储备溶液,并且轻轻反转这些管,开始孵育。孵育中的最终溶剂浓度为0.1%DMSO。在确保肝细胞悬浮液的均匀性后,在0.25、5、15、30和60分钟的预定时间点,从孵育取出600μL的样品。将取出的体积添加至1mL Nunc cryo管中,这些管在包含0.5M柠檬酸中的60μL的冰冷抗坏血酸(100mg/mL)和30μL的冰冷100mM葡萄糖二酸1.4内酯的湿冰上。混合这些管,并且添加35μL的冰冷20%甲酸的溶液。充分混合这些管,并且储存在-80℃下,等待分析。用于分析来自给药化合物(Id)的(I)的分析方法和仪器装备为:以下实例9和10中,在“用于来自给药化合物(Ic)和(Id)的化合物(I)的分析的仪器装备”部分中描述之一。

[0533] 图7显示了在大鼠和人类肝细胞二者中,化合物(I)从(Id)的时间依赖性转化。

[0534] 实例6b:在新鲜大鼠和人类血液中,具有式(Id)的化合物的转化

[0535] 在37℃下在掺有1μg/mL的(Id)中新鲜血液中显示在人类血液(平均3个供体)中和大鼠血液(平均45个供体)中(Id)转化为(I)。(I)在分离的血浆中在0、5、15、30和60分钟时测量。分析方法和仪器装备为:以下实例9和10中,在“用于来自给药化合物(Ic)和(Id)的化合物(I)的分析的仪器装备”部分中描述。

[0536] 图8示出在大鼠和人类血液二者中,化合物(I)从(Id)的时间依赖性转化。

[0537] 实例7:多巴胺激动剂活性

[0538] 多巴胺D1受体激动作用

[0539] 使用由辉源生物科技有限公司(HD Biosciences(中国))开发的实验方案,使用来自CisBio公司的HTRF cAMP,测量多巴胺D1受体激动作用。简言之,该测定是均相时间分辨-荧光共振能量转移(HTRF)测定,测量在细胞产生的天然cAMP和用XL-665标记的cAMP之间的竞争性免疫测定中,细胞的cAMP产生。穴状化合物标记的抗cAMP抗体将示踪物可视化。根据来自制造商的说明书进行该测定。

[0540] 将测试化合物添加至微孔板(384规格)的孔中。按1000个细胞/孔,平铺表达人类D1受体的HEK-293细胞,并且在室温表孵育30分钟。将cAMP-d2示踪物添加至孔中,随后添加抗cAMP抗体-穴状化合物制剂,并且在室温下,在黑暗中,孵育1小时。通过用337nm激光(“TRF光度单位”)激发供体,测量HTRF cAMP,并且随后(延迟时间100微秒)测量经200微秒的时间窗口(具有重复/100次闪烁之间的2000微秒时间窗口),在615nm和665nm下的穴状化合物和d2发射。在Envision酶标仪(珀金埃尔默股份有限公司(PerkinElmer))上进行HTRF测量。将HTRF信号计算为在665nm处相对于615nm处的发射比。使用具有DMSO溶剂或30μM多巴胺的对照孔,将针对测试化合物的HTRF比读数标准化为0%和100%刺激。使用S形剂量-应答(可变斜率),使用Xlfit 4(IDBS,吉尔福德,萨里,英国,型号205),通过非线性回归估算测试化合物效价(EC₅₀)。

[0541] $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[0542] 其中y是针对给定的测试化合物浓度的标准化的HTRF比测量值,x是测试化合物的浓度,A是在起始化合物稀释处估算的效力,并且B是最大效力。C是EC₅₀值并且D是Hill斜率系数。EC₅₀估算获得自独立的实验并计算对数平均值。

[0543] 多巴胺D2受体激动作用

[0544] 使用由辉源生物科技有限公司(HD Biosciences(中国))开发的实验方案,使用钙动员测定,测量多巴胺D2受体激动作用。简言之,在透明底的基质胶涂覆的384孔板中,按15000个细胞/孔的密度,平铺表达人类D2受体的HEK293/G15细胞,并且在37℃下,在5%CO₂存在下,生长24小时。与钙感光荧光染料(Fluo8)一起孵育细胞,在37℃下,在黑暗中,孵育60-90分钟。按在具有Ca²⁺和Mg²⁺的1xHBSS缓冲液中的3倍浓溶液,制备测试化合物。在FLIPR(Molecular Devices公司)上,将化合物从化合物板添加至细胞板后,立即记录钙流动信号。将荧光数据标准化,从而产生分别对无刺激(缓冲液)和全刺激(1μM的多巴胺)的0%和100%刺激的应答。使用S形剂量-应答(可变斜率),使用Xlfit 4(IDBS,吉尔福德,萨里,英国,型号205),通过非线性回归估算测试化合物效价(EC₅₀)。

[0545] $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[0546] 其中 y 是针对给定的测试化合物浓度的标准化的比测量值, x 是测试化合物的浓度, A 是在起始化合物稀释处估算的效力,并且 B 是最大效力。 C 是 EC_{50} 值并且 D 是Hill斜率系数。 EC_{50} 估算获得自独立的实验并计算对数平均值。

[0547] 实例8:5-HT2B激动剂活性和结合测定

[0548] 5-HT2B激动剂活性测定

[0549] 通过欧陆/西海珀公司(Eurofins/Cerep)(法国)使用HTRF检测方法,测量化合物对肌醇-磷酸(IP1)生产的影响,进行化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、和(Id)对人类5-HT2B受体的激动剂活性的评估。简言之,在转染的CHO细胞中,表达人类5-HT2B受体。将细胞悬浮在包含10mM Hepes/NaOH(pH 7.4)、4.2mM KCl、146mM NaCl、1mM $CaCl_2$ 、0.5mM $MgCl_2$ 、5.5mM葡萄糖和50mM LiCl的缓冲液中,然后按4100个细胞/孔的密度分配在微孔板中,并且在缓冲液(基底对照)、测试化合物或参考激动剂存在下,在37℃下孵育30分钟。对于刺激的对照测量,单独的测定孔包含1 μ M 5-HT。在孵育后,将细胞裂解并且添加荧光受体(氟苯D2-标记的IP1)和荧光供体(用钽穴状化合物标记的抗IP1抗体)。在室温下60分钟后,在 λ (Ex)337nm以及 λ (Em)620和665nm下,使用酶标仪(Rubystar,BMG)测量荧光转移。通过将在665nm下测量的信号除以在620nm下测量的信号(比率),确定IP1浓度。将结果表达为响应1 μ M 5-HT的对照的百分比。标准参考激动剂为5-HT,在每个实验中,在若干浓度下对其进行测试,从而产生浓度-反应曲线,如以上对多巴胺功能测定进行的描述,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[0550] 5-HT2B结合测定

[0551] 在欧陆/西海珀公司(Eurofins/Cerep)(法国)上,在放射配基结合测定中,确定化合物对人类5-HT2B受体亲和力的评估。在室温下,在包含50mM Tris-HCl(pH 7.4)、5mM $MgCl_2$ 、10 μ M帕吉林和0.1%抗坏血酸的缓冲液中,在不存在或存在测试化合物的情况下,将制备自表达人类5HT2B受体的CHO细胞的膜匀浆与0.2nM[125I]($\pm$)DOI(1-(4-碘-2,5-二甲氧基苯基)丙-2-胺)一起孵育60分钟。在1 μ M($\pm$)DOI存在下,确定非特异性结合。在孵育后,使用96个样品细胞收集器(Unifilter,Packard公司),在真空下,通过用0.3%聚乙亚胺(PEI)预浸渍的玻璃纤维滤器(GF/B,Packard公司)快速过滤样品,并且用冰冷50mM Tris-HCl冲洗若干次。干燥滤器并且在闪烁计数器中(Topcount,Packard公司),使用闪烁混合液(Microscint0,Packard公司)对放射性进行计数。将结果表达为对照放射配基特异性结合的百分比抑制。标准参考化合物为($\pm$)DOI,在每个实验中,在若干浓度下对其进行测试,从而获得竞争曲线,从该曲线计算其 IC_{50} 。

[0552] 表2:根据实例7和8,获得的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的化合物的体外活性

		化合物	D1 EC ₅₀ (nM) /Emax	D2 EC ₅₀ (nM) /Emax	5-HT _{2B} EC ₅₀ (nM) /Emax
[0553]	母体化合物	(I)	3.3/99%	1.3/91%	2900 nM/50%
	现有技术的前药	(Ia)	> 1000	> 1000	> 6000 nM, 58%@30 μM
		(Ib)	> 1000	46nM/100%	3.8nM/79%
		(Ic)	nd	nd	-5%@10 μM
	通过本发明获得的化合物	(Id)	2700/98%	1100/92%	-25%@10 μM*

[0554] *指示结合亲和力(在指示的浓度下,对照的%抑制,特异性结合)

[0555] nd:未确定

[0556] 实例9:大鼠中的PK实验

[0557] 对于所有实验,从尾静脉或舌下静脉抽取大约0.68mL的血液样品,并且放入已经预冷并且准备有由水中的80μL抗坏血酸和40μL100mM D-葡萄糖二酸1,4内酯组成的稳定溶液的K₃EDTA管中。这些管轻轻反转6-8次,从而确保充分混合,并且然后放置在湿冰中。将收集管放置在湿冰中长达30分钟,直至离心。一旦从湿冰上移开,立即开始离心。离心结束后立即将样品放回湿冰上。将130μL血浆的三个子样品转移至包含6.5μL预冷的甲酸(20%)的三个适当标记的cryo管(在使用前,这些管预先掺混并且冷冻储存)中的每一个中。立即替换管盖,并且通过轻轻反转6-8次,充分混合血浆溶液。在取样后60分钟内,在标称的-70℃下,冷冻储存样品。离心条件在3000G下,在4℃下,持续10分钟。在收集后,将血浆放置在水-冰上。最终储存在大约-70℃下。

[0558] 通过固相萃取或直接蛋白质沉淀随后UPLC-MS/MS,分析血浆样品。以正离子模式使用电喷射的MS检测,其中监测化合物(I)的特定质核转变,使用内标校正反应。使用标准软件,使用适当的非区划技术,分析浓度-时间数据,从而获得衍生的PK参数的估算。

[0559] 用于来自给药化合物(Ia)的化合物(I)的分析的仪器装备:

[0560] 质谱仪(LC-MS/MS)沃特世公司的Acquity-Sciex API 5000。分析柱沃特世公司的BEH UPLC Phenyl 100x2.1mm柱,1.7μm粒度。流动相A:20mM甲酸铵(水性)+0.5%甲酸。流动相B:乙腈。经6.1分钟,梯度从95%/5%运行至2/98。流速0.5mL/min。测试项目和添加的分析标准品的MRM监测(多重反应监测)。

[0561] 给药和血液取样:由德国苏茨菲尔德查尔斯河实验室(Charles River Laboratories,Sulzfeld,Germany)提供Han Wistar大鼠。维持12小时的人工的、自控的、光暗循环。大鼠接受来自Brogaarden公司(Altromin 1324粒料)的标准实验室饮食。大鼠已经不受限制地接受该饮食。在研究期间(4周毒性研究),大鼠每天一次通过灌胃法口服接受

(Ia) 的给药。从给予300 μ g/kg (Ia) 的大鼠, 在给药后第29天: 0.5、1、2、4、6、8、12和24小时的以下时间点, 收集来自3只雄性卫星动物的血液样品。

[0562] 用于来自给药化合物 (Ib) 的化合物 (I) 的分析的仪器装备:

[0563] 质谱仪 (LC-MS/MS) 沃特世公司的Acquity-Sciex API 5000。分析柱沃特世公司的BEH UPLC Phenyl 100x2.1mm柱, 1.7 μ m粒度。流动相A: 20mM甲酸铵 (水性)+0.5%甲酸。流动相B: 乙腈。经6.1分钟, 梯度从95%/5%运行至2/98。流速0.5mL/min。测试项目和添加的分析标准品的MRM监测。

[0564] 给药和血液取样: 由英国查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories, UK) 提供Han Wistar大鼠。维持12小时的人工的、自控的、光暗循环。大鼠接受标准实验室饮食 (Teklad2014C饮食)。大鼠已经不受限制地接受该饮食。在研究期间 (26周毒性研究), 大鼠每天一次通过灌胃法口服接受 (Ib) 的给药。从给予300 μ g/kg (Ib) 的大鼠, 在给药后第182天: 0.5、1、2、4、8和24小时的以下时间点, 收集来自3只雄性卫星动物的血液样品。

[0565] 用于来自给药化合物 (Ic) 和 (Id) 的化合物 (I) 的分析的仪器装备

[0566] 质谱仪 (LC-MS/MS) 沃特世公司的Acquity-沃特世公司的Xevo TQ-S。分析柱Acquity BEH C18 100x2.1mm, 1.7 μ m。流动相A: 20mM NH_4 -甲酸盐+0.2%甲酸。流动相B: 乙腈+0.2%甲酸。经11.0分钟, 梯度从95%/5%运行至5%/95%。流速0.3mL/min。测试项目和添加的分析标准品的MRM监测。

[0567] 针对化合物 (Id) 的给药和血液取样: 由德国Wiga GmbH查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories, Wiga GmbH, Germany) 提供Han Wistar大鼠。维持12小时的人工的、自控的、光暗循环。大鼠接受来自Brogaarden公司 (Altromin 1324粒料) 的标准实验室饮食。大鼠已经不受限制地接受该饮食。通过灌胃法口服对雄性Han Wistar大鼠进行化合物 (Id) 的单次口服灌胃施用给药。给予大鼠633 μ g/kg化合物 (Id), 在给药后第1天的以下时间点: 1、2、4、6、8和24小时, 收集来自3只雄性动物的血液样品。

[0568] 针对化合物 (Ic) 的给药和血液取样: 由英国Envigo公司提供Han Wistar大鼠。维持12小时的人工的、自控的、光暗循环。大鼠接受标准实验室饮食Teklad2014C。大鼠已经不受限制地接受该饮食。分别对雄性Han Wistar大鼠进行 (Ic) 的单次口服灌胃施用给药。给予大鼠494 μ g/kg (Ic)。在给药后第1天的以下时间点: 1、2、4、6、8和24小时, 收集来自3只雄性动物的血液样品。

[0569] 用于阿朴吗啡的分析的仪器装备:

[0570] 质谱仪 (UPCLC-MS/MS) 沃特世公司的Acquity I类-沃特世公司的Xevo TQ-S。分析柱Acquity HSS T3 C18 50x2.1mm, 1.8 μ m。流动相A: 10mM NH_4 -甲酸盐0.2%甲酸: 乙腈 (95:5)。流动相B: 10mM NH_4 -甲酸盐0.2%甲酸: 乙腈 (5:95)。经2.40分钟, 梯度从95%/5%运行至5%/95%。流速0.3mL/min。测试项目和添加的分析标准品的MRM检测。

[0571] 针对阿朴吗啡的给药和血液取样:

[0572] 用于研究的动物如实例9中所述。此外, 对大鼠皮下施用单剂量的阿朴吗啡。从施用3000 μ g/kg (阿朴吗啡) 的大鼠, 在给药后SC施用第1天的以下时间点: 0.25、0.5、1、1.5、2、3、5和7小时, 收集来自3只雄性动物的血液样品。

[0573] 表3: 根据实例9, 在将0.300mg/kg化合物 (Ia)、0.300mg/kg化合物 (Ib)、0.633mg/kg的化合物 (Id) 的TFA盐和494 μ g/kg化合物 (Ic) 口服给药至Wistar大鼠后, 用于 (4aR,

10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇(化合物(I))的PK参数

[0574]

	化合物	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg*h/mL)	t _{1/2} (h)	24 h 暴露 (pg/mL)
现有技术的前药	(Ia)	1.0	3160	13600	4.09	48 ± 26
	(Ib)	0.5	4990	31000	N/A	147 ± 28
	(Ic)	1.0	14	104	N/A	N/A
通过本发明获得的化合物	(Id)	4.0	1350	15500	6.8	208 ± 89

[0575] 实例10:大鼠过动症测定中化合物(Id)/化合物(I)的PK/PD

[0576] 动物

[0577] 总计,将206只雄性CD大鼠(查尔斯河,德国),重200-250克(到达时为165-190克),用于本研究。将动物容纳在标准温度(22±1℃下)并且在光控环境(从上午7至下午8光照),其中随意接受食物和水。根据查尔斯河探索研究服务芬兰有限公司(Charles River Discovery Research Services Finland Ltd)的标准操作程序,并且根据芬兰的国家动物实验委员会(Eläinkoelautakunta,ELLA),进行以下描述的实验。

[0578] 自发活动测试,开放场地

[0579] 测试装置是方形有机玻璃-场地(测量40×40×40cm),其中用活动监测器(Med.Associates公司)记录大鼠的活动路径。在测试期开始之前,让大鼠习惯其测试笼持续60分钟。在熟习结束时,用化合物或运载体处理动物,并且将动物放回开放场地设备中。测量的主要测试参数为行走距离(按5分钟时段记录)。在接受初治后,测量的总时间为360分钟。该研究的总随访时间为420分钟,包括60分钟的熟习。

[0580] 结果

[0581] 在大鼠自发活动测定中评估化合物(Id)的口服施用,并且然后将此功能读数关联化合物(I)的血浆浓度。在此测定中,还伴随地测试了阿朴吗啡和普拉克索,作为比较对象(即在帕金森病领域,已知的标准照护(SoC)),并且针对阿朴吗啡分析血浆浓度。

[0582] 如图3所示,化合物(Id)(10至300μg/kg,口服)增加了自发活动,其中作用在施用后大约2小时开始(约180分钟的时间点),并且持续直至记录结束(在415分钟时间点)。相比之下,由阿朴吗啡(3mg/kg,皮下)诱导的过动症是立即的,但是短持续,因为作用在施用后1.5小时消失(在150分钟时间点)。普拉克索(0.3mg/kg,皮下)也诱导了活动增加,但是其作用在施用后约1小时出现,并且在2.5小时后消失(在270分钟时间点)。如在图2中所见的总行进距离证明,对于化合物(Id)和测试的两种比较对象二者,显著增加的活动,并且此作用是预期来自多巴胺激动剂的作用。

[0583] 与自发活动评估平行,在6个不同时间点(对于用化合物(Id)处理的动物,给药后1.5、2、3、4、5和7小时),从卫星动物抽取血浆样品。药物代谢动力学分析证明,化合物(Id)

(100 μ g/kg,口服)的行为作用与化合物(I)的血浆浓度(见图4)相关,这证明化合物(Id)的行为作用由化合物(I),而不是化合物(Id)自身驱动。阿朴吗啡(在给药后1.25、1.5、2、3、5和7小时)的相应暴露分析导致了阿朴吗啡的血浆浓度和过动行为之间的关联(参见图5)。

[0584] 参考清单

[0585] US 4543256

[0586] WO 2001/078713

[0587] WO 02/100377

[0588] WO 2009/026934

[0589] WO 2009/026935

[0590] WO 2010/097092

[0591] WO 2019101917

[0592] Alexander et Crutcher, (1990) Trends in Neuroscience[神经科学趋势]13: 266-71

[0593] Bibbiani等人,Chase Experimental Neurology[实验神经学](2005),192:73-78

[0594] Campbell等人,Neuropharmacology[神经药理学](1982)21(10):953-961

[0595] Cannon等人,J.Heterocyclic Chem.[杂环化学杂志](1980)17:1633-1636

[0596] Cavero and Guillon,J.Pharmacol.Toxicol.Methods[药理学和毒理学方法杂志](2014),69:150-161

[0597] Delong, (1990) Trends in Neuroscience[神经科学趋势]13:281-5

[0598] Gerfen等人,Science[科学](1990)250:1429-32

[0599] Giardina和Williams;CNS Drug Reviews[CNS药物综述](2001),第7卷(3):305-316

[0600] Goswami等人,J.Nutritional Biochem.[营养生物化学期刊](2003)14:703-709

[0601] Grosset等人,Acta Neurol Scand.[斯堪的纳维亚神经病学学报](2013),128: 166-171

[0602] Hauser等人,Movement Disorders[运动障碍](2016),第32卷(9):1367-1372

[0603] Hitoshi,T等人(Chem Pharm Bull[化学与药学通报],1986,628)

[0604] Imai,K.等人(RSC Adv.[英国皇家化学学会进展],2017,7,17968-17979)

[0605] Liu等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志](2006),49:1494-1498

[0606] Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444

[0607] Loev,B等人(JACS[美国化学会志],1956,78,第6095-6097页)

[0608] Loozen,B.等人(Recueil des Travaux Chimiques des Pays Bas,1982,101, 298-310),和

[0609] Mandell,L.等人(J.Org.Chem.[有机化学杂志],1982,47,731-734)

[0610] Montanari,S.等人(US5747513,1998,A),

[0611] Nolen等人,J.Pharm Sci.[药物科学杂志](1995),84(6):677-681

[0612] Poewe等人,Nature Review[自然评论],(2017)第3卷条目17013:1-21

[0613] Remington,“The Science and Practice of Pharmacy[药学科学与实践]”,第22

版(2013),由Allen,Loyd V.,Jr

[0614] Rothman等人编,Circulation[循环](2000),102:2836-2841

[0615] Shimada,X.等人(Chemical and Pharmaceutical Bulletin[化学与药学通报]),1986,34,179-187

[0616] Sprenger和Poewe,CNS Drugs[CNS药物](2013),27:259-272

[0617] Sozio等人,Exp.Opin.Drug Disc.[关于药物发现的专家意见](2012);7(5):385-406

[0618] Stachulski,A.V.等人Nat.Prod.Rep.[天然产物报告],2013,30,806-848

[0619] Stain-Textier等人,Drug Metab.and Disposition[药物代谢与处置](1998)26(5):383-387

[0620] Stahl和Wermuth(编辑)“Handbook of Pharmaceutical salts.Properties,selection,and use[药用盐手册:特性、选择和使用]”,Wiley-VCH(威利-VCH出版社),2008

[0621] Wiley-Interscience[威利-Interscience出版社](出版商):Compendium of Organic Synthetic Methods[有机合成方法纲要],第I-XII卷

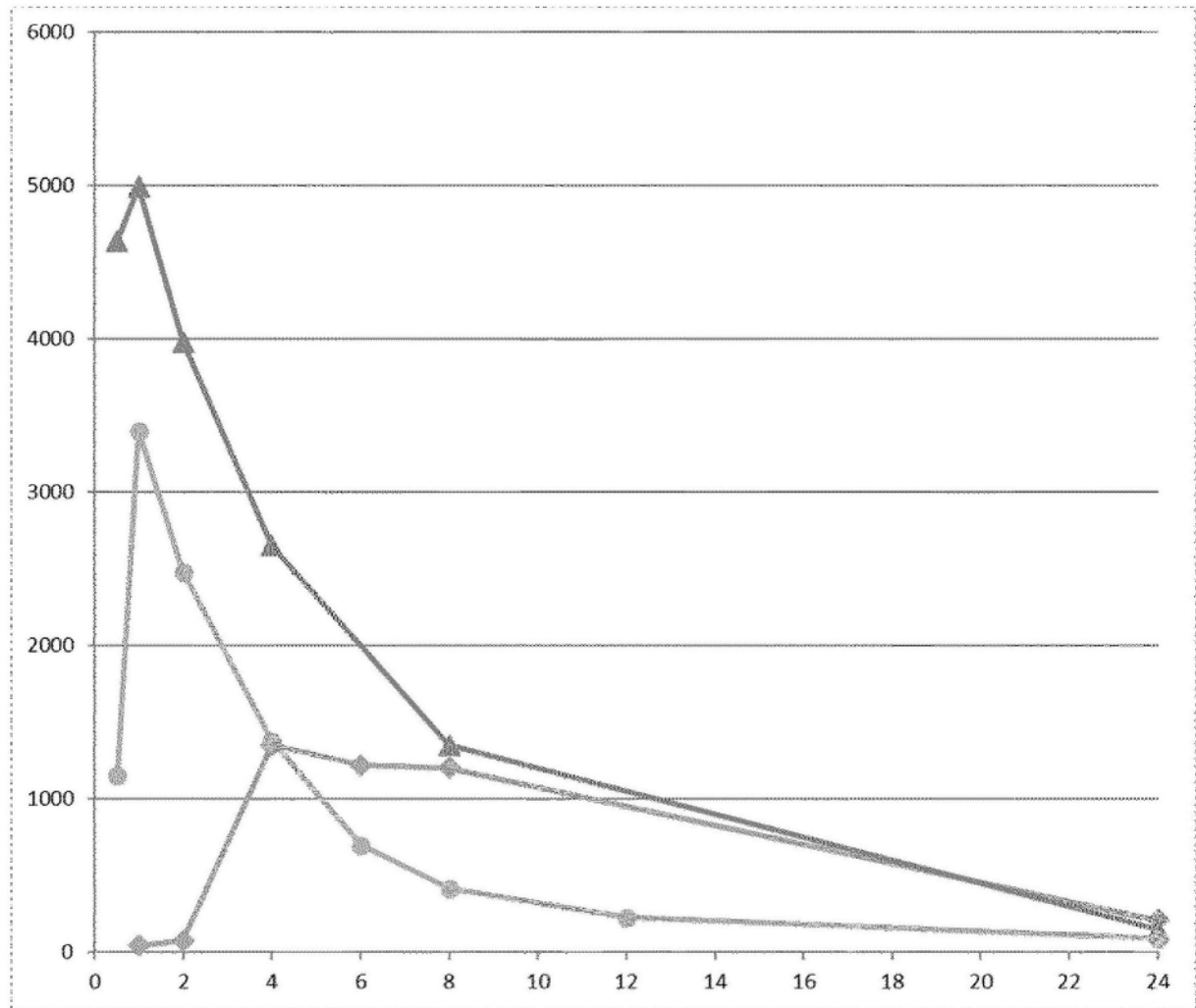


图1

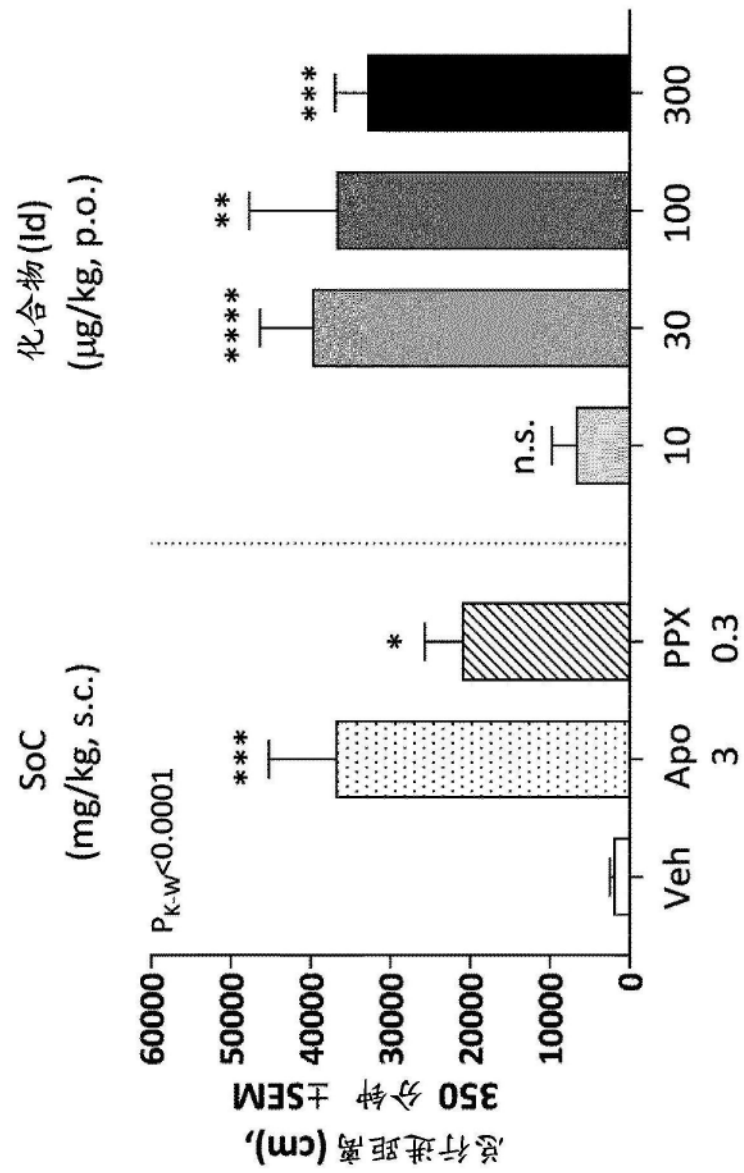


图2

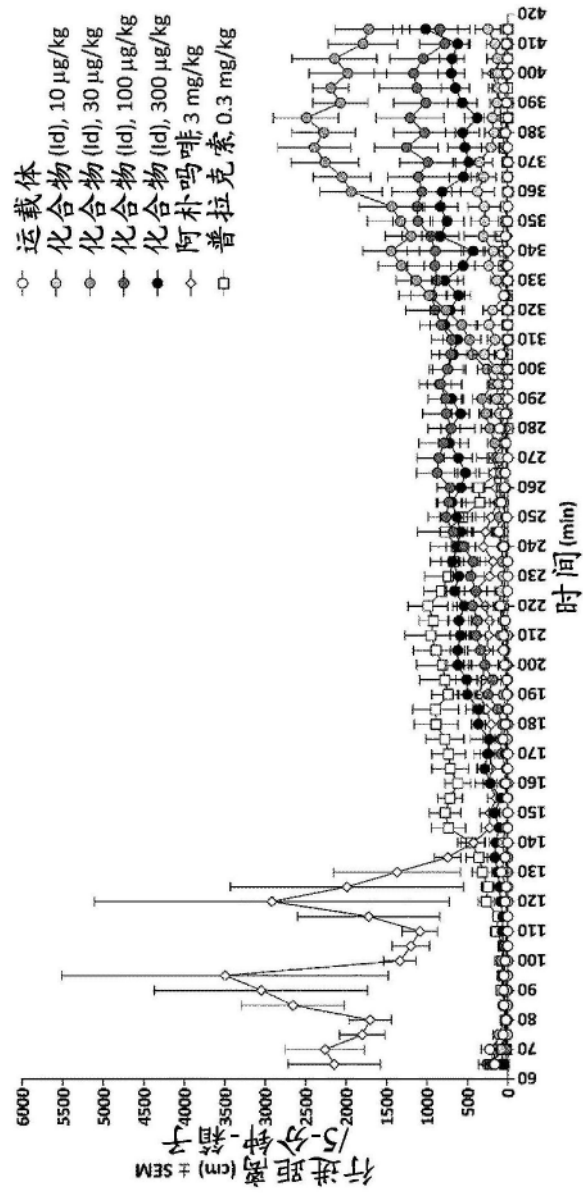


图3

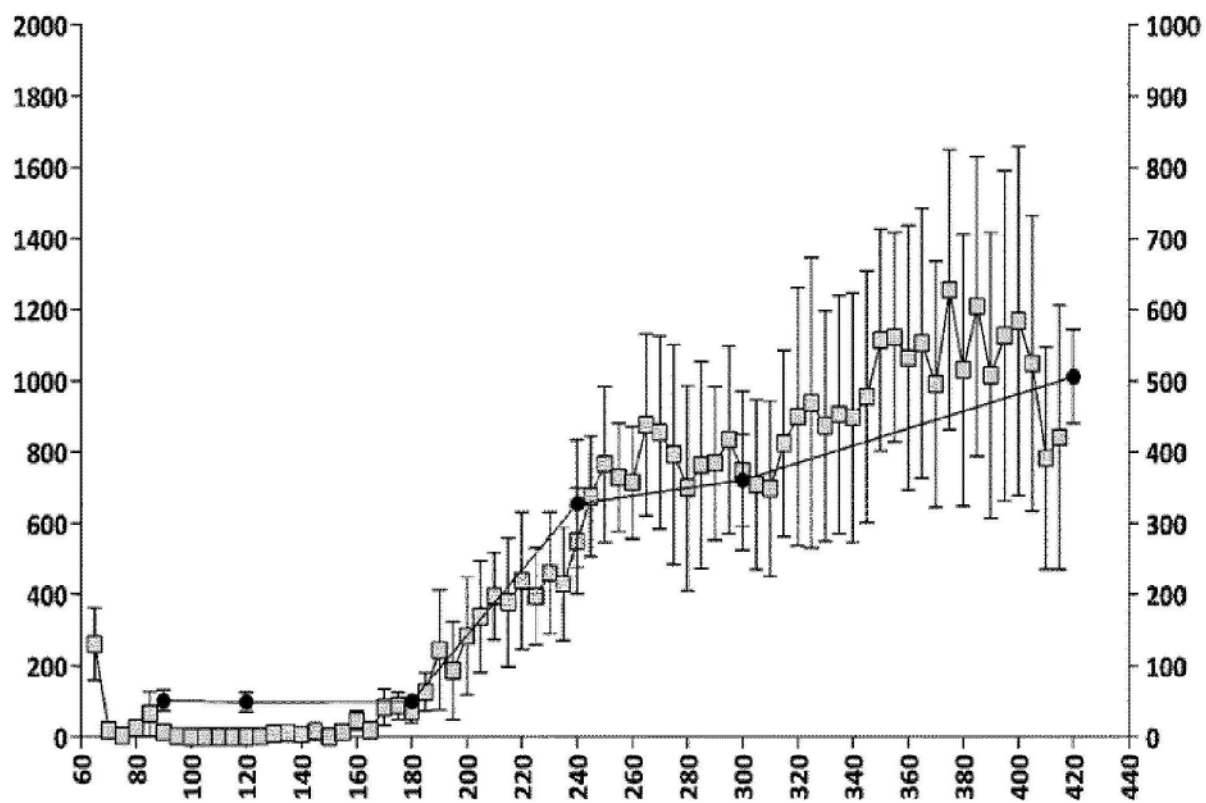


图4

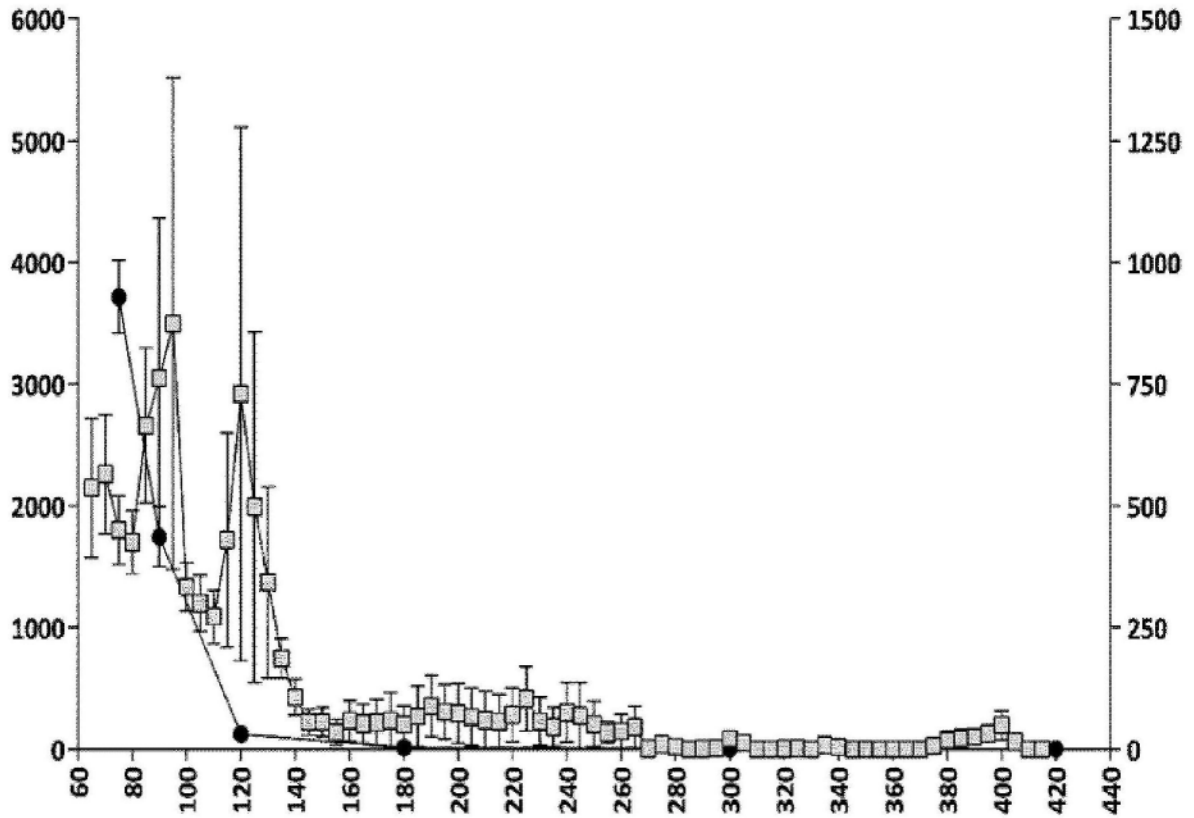


图5

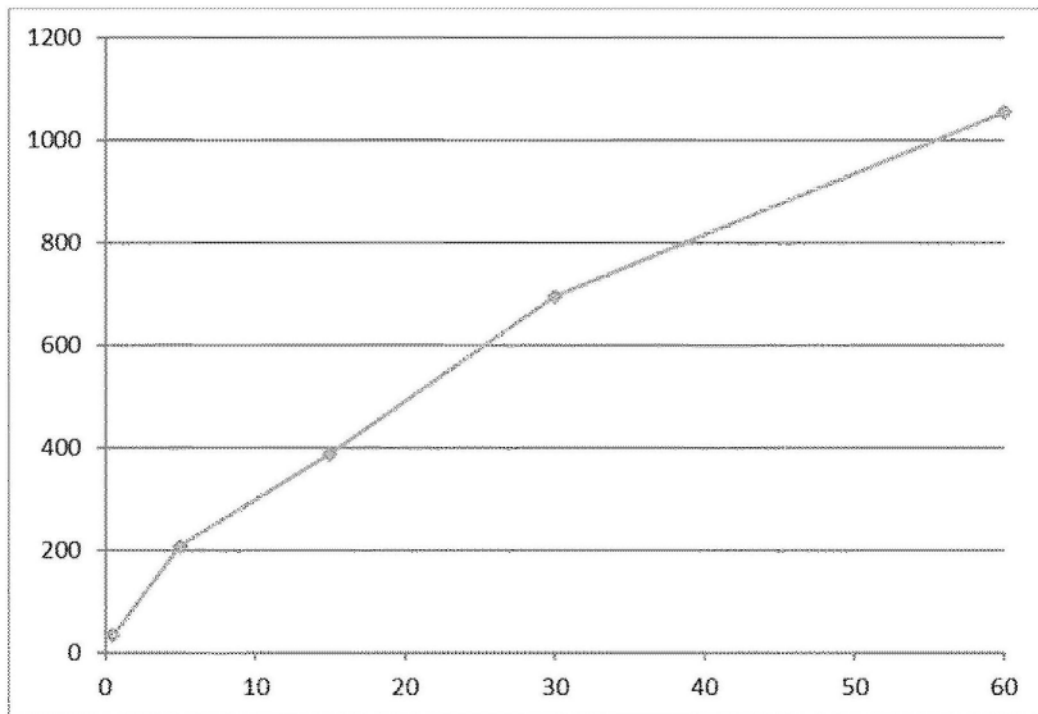


图6a

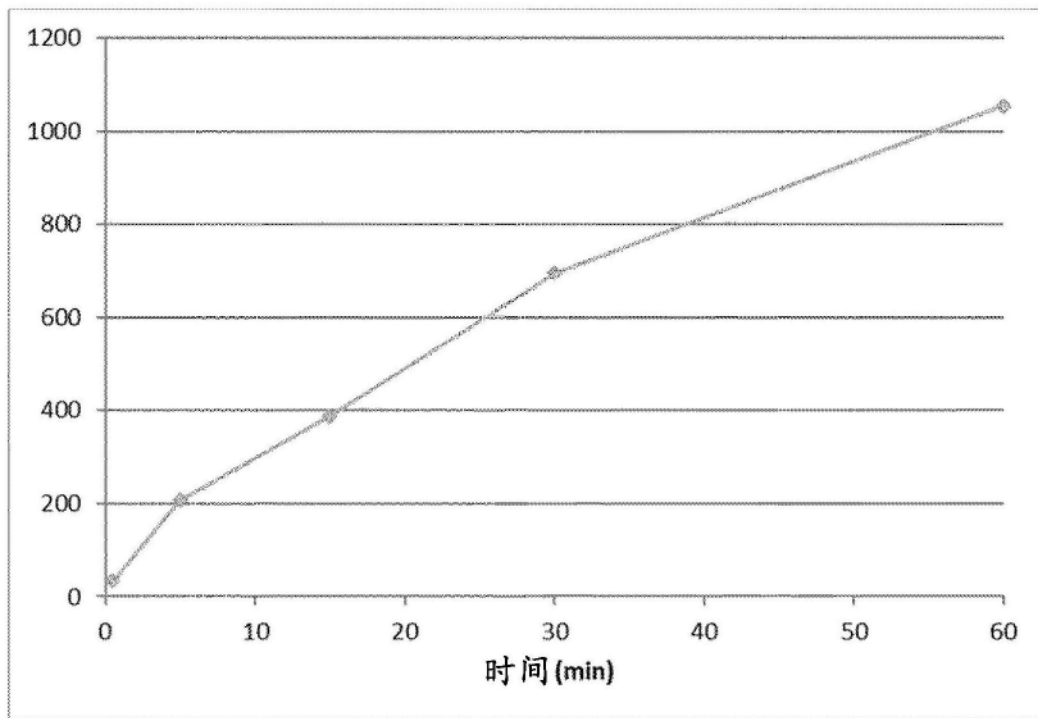


图6b

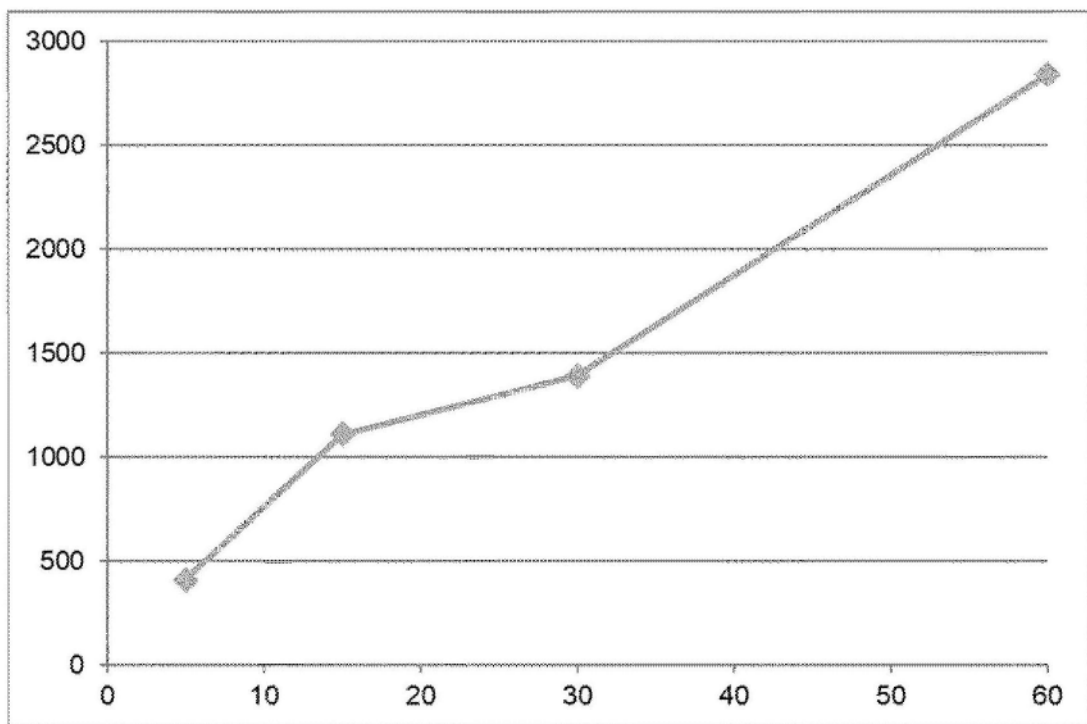


图7a

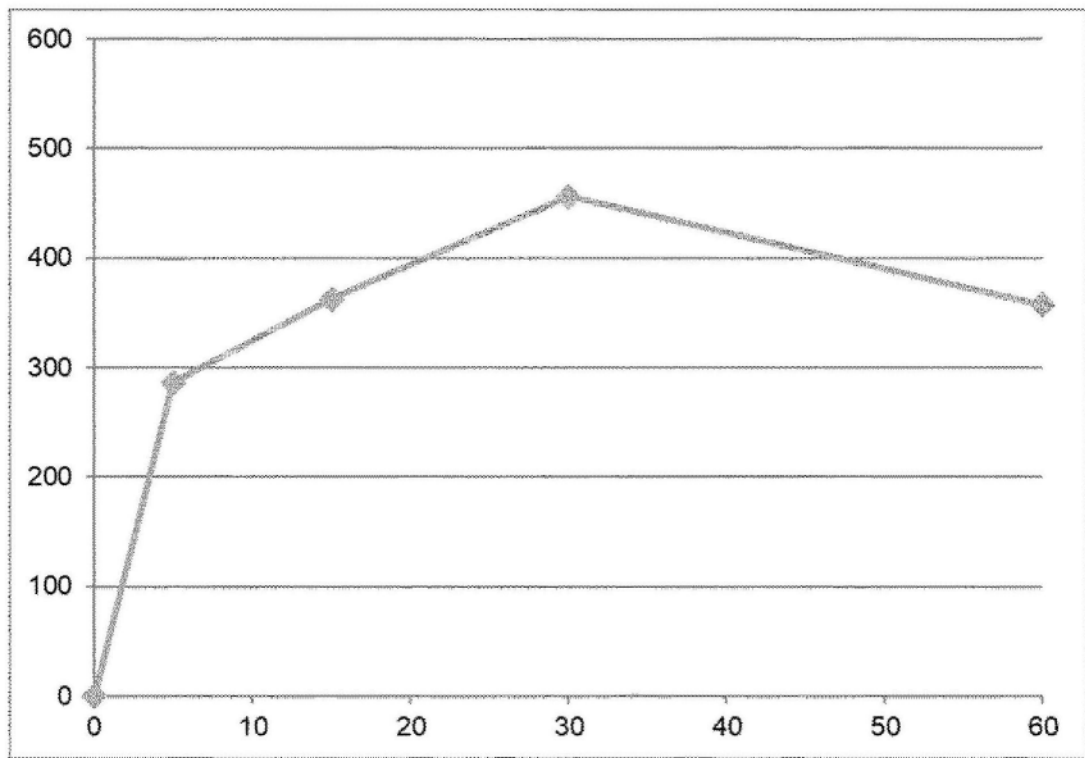


图7b