(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119707810 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202411885868.4
(22)申请日 2020.05.19
(30)优先权数据
PA201900605 2019.05.21 DK
(62)分案原申请数据
202080031106.1 2020.05.19
(71)申请人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比
(72)发明人 M•约尔根森 E•阿希 M•祖尔 K.G.詹森 A•皮施尔 B•邦-安德森
(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
(51)Int.Cl.
C07D 221/08(2006.01)
A61K 31/473(2006.01)
A61P 25/12(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)

权利要求书1页 说明书36页 附图1页

(54)发明名称

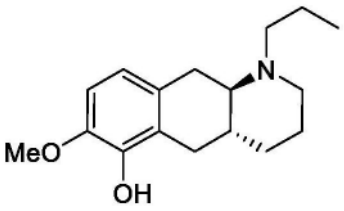
用于治疗帕金森病的新儿茶酚胺前药

(57)摘要

本发明提供了用于治疗神经退行性疾病和障碍的作为儿茶酚胺的前药。本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物,以及使用本发明化合物制备治疗神经退行性或神经精神性疾病和障碍,特别是帕金森病的用途。

CN 119707810 A

1.如下式所示的化合物或其药学上可接受的盐：



。

2.一种药物组合物,其包含治疗有效量的以下化合物或其药学上可接受的盐：

(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；

(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；

(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇；

以及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

3.根据权利要求2所述的药物组合物,其中,所述化合物选自：

(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；

(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇；

或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求2所述的药物组合物,其中,所述药物组合物是固体口服剂型。

5.根据权利要求3所述的药物组合物,其中,所述药物组合物是固体口服剂型。

6.选自以下的化合物或其药学上可接受的盐用于制造药剂的用途：

(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；

(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；

(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇；

该药剂用于治疗神经退行性疾病或障碍,包括帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,包括精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾。

7.根据权利要求6所述的用途,其中所述药剂用于治疗帕金森病。

8.根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物选自：

(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；(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇；

或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求7所述的用途,其中所述化合物选自：

(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；(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇；

或其药学上可接受的盐。

用于治疗帕金森病的新儿茶酚胺前药

[0001] 本申请是申请号202080031106.1、申请日为2020年5月19日、发明名称为“用于治疗帕金森病的新儿茶酚胺前药”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了为多巴胺激动剂(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇的磷酸酯、膦酰氧基甲基衍生物和醚衍生物前药的化合物,及其在帕金森病和/或其他病症(对其而言用多巴胺激动剂治疗是治疗有益的),如但不限于下肢不宁综合征、亨廷顿病和阿尔茨海默病;以及还有神经精神性疾病和障碍,如但不限于精神分裂症、注意缺陷多动障碍和药物成瘾的治疗中的用途。本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物。

背景技术

[0003] 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)。

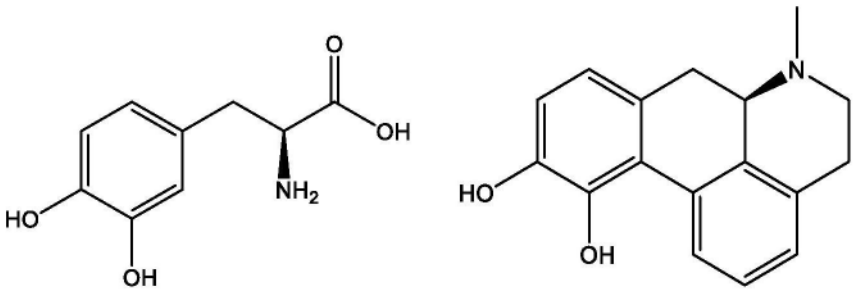
[0004] 帕金森病病理生理学的关键标志是黑质致密部中色素多巴胺能神经元的损失,这些神经元向纹状体和其他脑区提供多巴胺能神经支配。此类进行性神经变性导致多巴胺纹状体水平的降低,这最终导致基底核回路的一系列变化,最终导致帕金森病的四种主要运动特征的发生。纹状体中多巴胺的主要靶由等待定位投射的选择性表达D1或D2受体的中型多棘γ-氨基丁酸能神经元(MSN)组成。投射到外侧苍白球(也称为纹状体-苍白球‘间接通路’)的γ-氨基丁酸能MSN表达D2受体(MSN-2);而投射到黑质致密部和外侧苍白球(也称为纹状体-黑质‘直接通路’)的γ-氨基丁酸能MSN表达D1受体(MSN-1)。由于神经元损失的多巴胺的耗减,导致两条通路的不平衡活性,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)。

[0005] 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激动剂仅逆转间接通路障

碍)。

[0006] 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。

[0007]



L-DOPA 阿朴吗啡

[0008] 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,CNSDrugs[CNS药物](2013),27:259-272)。

[0009] 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口服生物利用度或不具有口服生物利用度,如阿朴吗啡就是这样。尽管是以非口服递送(典型地是经由泵的间断皮下施用或白天连续肠胃外输注),但是临床上在PD治疗中使用阿朴吗啡。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。

[0010] 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相关联的已知问题是,与预测在人类中转化至母体化合物相关联的困难。

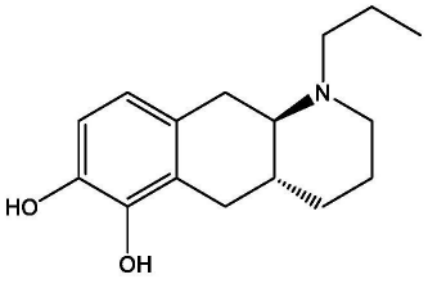
[0011] 在文献中已经报道了儿茶酚胺的不同酯类前药,如用于十二指肠递送的肠溶包衣的N-丙基-去甲阿朴啡(NPA)和阿朴吗啡的单新戊酰酯(参见例如WO 02/100377)以及D1样激动剂阿屈利特(A-86929的二乙酰基前药)(Giardina和Williams;CNSDrug Reviews[CNS药物综述](2001),第7卷(3):305-316)。在人类中,在口服给药后,阿屈利特经历广泛的肝脏首过代谢,并且作为结果,具有低的口服生物利用度(大约4%)。在PD患者中,静脉内(IV)阿屈利特具有与L-DOPA可比较的抗帕金森功效(Giardina和Williams;CNSDrug Reviews[CNS药物综述](2001),第7卷(3):305-316)。

[0012] 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,或为二缩醛基衍生物。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。

[0013] 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WO 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。

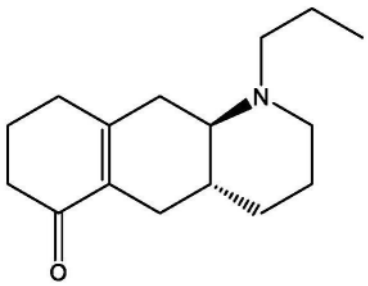
[0014] 描述为以下化合物(I)的化合物(4aR,10aR)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇披露于WO 2009/026934中。反式异构体先前披露于Liu等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志](2006),49:1494-1498以及然后Liu等人,Bioorganic Med.Chem.[生物有机化学与医药化学](2008),16:3438-3444中,其包括表明该化合物在大鼠中具有低口服生物利用度的药理学数据。外消旋体首次披露于Cannon等人,J.Heterocyclic Chem.[杂环化学杂志](1980);17:1633-1636中。

[0015] 

(I)

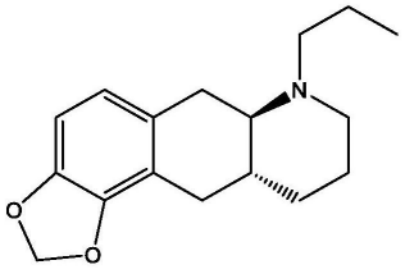
[0016] 化合物(I)是具有混合的D1和D2活性的多巴胺受体激动剂。本领域已知化合物(I)的三种前药衍生物。

[0017] 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)。

[0018] 

(Ia)

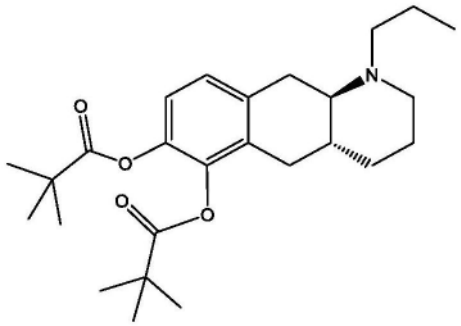
[0019] WO 2009/026934和WO 2009/026935披露了化合物(I)的两种类型的前药衍生物,包括(6aR,10aR)-7-丙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':5,6]苯并[1,2-g]喹啉,具有以下式(Ib)的亚甲二氧基(MDO)衍生物:

[0020] 

(Ib)

[0021] 已经在WO 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(WO 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。

[0022] 在WO 2009/026934和WO 2009/026935中披露的化合物(I)的其他前药是具有以下所示的式(Ic)的常规酯类前药:

[0023] 

(Ic)

[0024] 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。

[0025] 对于各种包含儿茶酚部分的化合物,先前已提出并探索了磷酸酯衍生物作为前药原理。EP 0167204披露了L-DOPA的口服吸收可以通过一个羟酚基的磷酸化来改善。这通过显示被麻醉的狗的肾血流量增加来证明。US 3132171披露了L-DOPA的二磷酸酯衍生化提供了水溶性且稳定的组合物,该组合物在大鼠肠外施用时转化为L-DOPA。US 5073547披露了单磷酸化的L-DOPA酯,并表明这些通过口服途径(基于腹膜内给药)提供高的生物利用度,这被认为是由化合物的外周脱羧减少引起的。

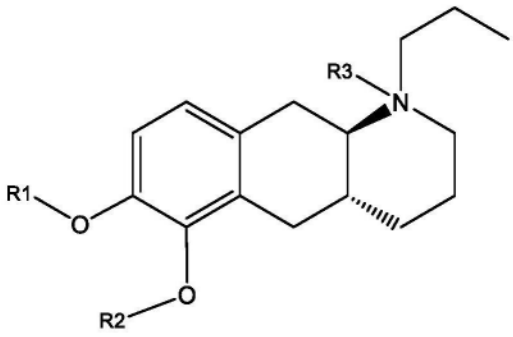
[0026] 最近,WO 2016/065019中披露了卡比多巴和左旋多巴的磷酸酯和双磷酸酯衍生物,其目的是提高这些化合物的水溶性。左旋多巴和卡比多巴的血浆浓度曲线表明卡比多巴和左旋多巴的磷酸酯衍生物的在静脉内和皮下施用后转化。

[0027] 胺的膦酰氧基甲基衍生化被认为是与儿茶酚胺不同的胺类化合物的前药原理。

[0028] WO 2004/052841中已经提出了用苄基或小烷基掩蔽卡比多巴衍生物的儿茶酚羟基以改善肠道吸收,但未证明此类化合物的前药潜力。

发明内容

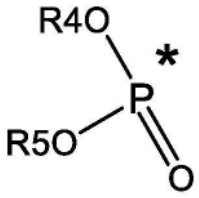
[0029] 本发明涉及用于治疗帕金森病的新化合物。更具体地,本发明涉及化合物(4aR,10aR)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇(化合物(I))的新前药衍生物。已经证明,本发明的化合物特别可用于化合物(I)的口服递送。在第一方面,本发明提供了根据式(Id)的化合物

[0030] 

(Id)

[0031] 其中R1、R2和R3是根据以下a)或b):

[0032] a)R1和R2各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苄基和以下取代基(i),并且R3不存在,

[0033] 

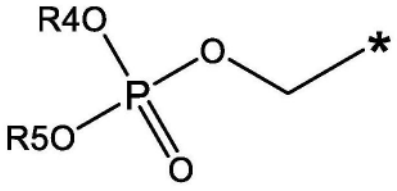
(i)

[0034] 其中*指示附接点,

[0035] 前提是R1和R2不能都是H;

[0036] 或者

[0037] b)R1和R2都是H,并且R3是以下取代基(ii),

[0038] 

(ii)

[0039] 其中*指示附接点;

[0040] 并且其中R4和R5各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苯基、苄基、C_3-C_6环烷基和被C_3-C_6环烷基取代的甲基;

[0041] 或其药学上可接受的盐。

[0042] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包含根据式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0043] 本发明的另一方面涉及根据式(Id)的化合物,其用作药剂。

[0044] 本发明的另一方面涉及根据式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗

神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾。

[0045] 本发明的另一方面涉及用于治疗以下疾病或障碍的方法:神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾;该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的具有式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0046] 本发明的另一方面涉及根据式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐在制造药剂中的用途,该药剂用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾的用途。

[0047] 定义

[0048] 附接点

[0049] 在本发明的上下文中,应理解,在取代基(i)上附接点处的碳原子在(i)的异头位处。类似地,在取代基(ii)上附接点处的碳原子在(ii)的异头位处。

[0050] 本发明的化合物

[0051] 对本发明所涵盖的化合物的提及包括本发明的化合物的游离物质(例如游离碱或两性离子),本发明的化合物的药学上可接受的盐,如酸加成盐或碱加成盐,以及本发明的化合物及其药学上可接受的盐的多晶型和无定形形式。此外,本发明的化合物及其药学上可接受的盐能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。本发明涵盖了溶剂化和未溶剂化形式二者。

[0052] 药学上可接受的盐

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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。

[0056] 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。

[0057] 前药

[0058] 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-正丙基-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”被理解为是,在施用后,在体内转化为化合物(4aR,10aR)-1-正丙基-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。

[0059] 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,化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)之一或本发明的化合物中的任一种的“母体化合物”被理解为是具有式(I)的化合物。

[0060] 取代基

[0061] 在本发明上下文中,可用“-”(划线)或“至”互换地指示给定的范围,例如术语“C_1-C_6烷基”等同于“C_1至C_6烷基”。

[0062] 术语“烷基”是指具有从1至6个碳原子(包括端值)的直链(即,非支链的)或支链的饱和烃。此类基团的实例包括但不限于,甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基以及正己基。

[0063] 如本文所用的术语“环烷基”是指含有全碳原子作为环成员和0个双键的饱和环体系。环烷基可以是单环环烷基(例如环丙基)。环烷基的代表性实例包括但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0064] 药物代谢动力学定义和缩写

[0065] 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本发明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}(从给药时间且直至给药后24小时的曲线下面积)和“24小时时暴露”是如给药后24小时测量的具有式(I)的化合物的血浆浓度。

[0066] 治疗有效量

[0067] 在本发明上下文中,术语本发明的化合物的“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。应理解的是,确定适当剂量可以使用常规实验通过构建值矩阵并且测试矩阵中的不同点来实现,这全部在受过培训的医师的普通技术范围内。

[0068] 在本发明的上下文中,本发明的化合物的“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。

[0069] 治疗(Treatment和treating)

[0070] 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。

[0071] 用于治疗的病症

[0072] 本发明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)。

[0073] 治疗适应症包括各种中枢神经系统障碍,其特征在于运动和/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的障碍。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。

[0074] 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有改善。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。

[0075] 下肢不宁综合征(RLS)和周期性肢体运动障碍(PLMD)是替代性的在临床上用多巴胺激动剂治疗的适应症。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本发明的化合物的替代性的适应症。

[0076] 本发明涵盖了本发明的化合物用于治疗以上列出的疾病和障碍的用途。

[0077] 组合

[0078] 在本发明的一个实施例中,具有式(Id)的化合物作为唯一活性化合物用作独立治疗(stand-alone treatment)。在本发明的另一个实施例中,具有式(Id)的化合物可以与可用于神经退行性疾病或障碍,如帕金森病的治疗中的其他药剂组合使用。如本文中在本发明的方法(包括组合施用治疗有效量的具有式(Id)的化合物和另一种化合物,该化合物可用于治疗神经退行性疾病或障碍)的上下文中使用的术语“组合使用”、“与……组合”以及“……的组合”等旨在意指同时或者顺序地(以任何顺序)与所述其他化合物一起施用具有式(Id)的化合物。

[0079] 这两种化合物可以同时施用或者在这两种化合物的施用之间有时间间隔。这两种化合物可以作为同一药物制剂或组合物的一部分、或在单独的药物制剂或组合物中施用。这两种化合物可以在同一天或不同天施用。它们可以通过同一途径施用,例如像通过口服施用、皮下注射、通过经皮施用、通过储库(depot)型、通过肌内注射或静脉内注射;或者通过不同途径施用,其中一种化合物例如口服施用或通过储库放置,并且例如注射另一种化合物。这两种化合物可以通过相同给药方案或间隔施用,如每天、每周、或每月一次或两次;或通过不同给药方案施用,例如其中每天一次施用一种化合物,并且每天或每周或每月两次施用另一种化合物。

[0080] 在一些情况下,当用具有式(Id)的化合物开始治疗时,待治疗的患者可能已经用可用于治疗神经退行性疾病或障碍的一种或多种其他化合物进行治疗。在其他情况下,当用可用于治疗神经退行性疾病或障碍的一种或多种其他化合物开始治疗时,患者可能已经用具有式(Id)的化合物进行治疗。在其他情况下,用具有式(Id)的化合物的治疗和用可用于治疗神经退行性疾病或障碍的一种或多种其他化合物的治疗同时开始。

[0081] 用于组合治疗的化合物

[0082] 在本发明的上下文中,待与具有式(Id)的化合物组合使用的化合物可以选自例如

L-DOPA,屈昔多巴,foliglurax,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,以及抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑。

[0083] 除了小分子,用于组合的化合物还可以包括在神经退行性疾病或障碍的治疗中,新兴的生物制剂方法,例如像靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体。

[0084] 施用途径

[0085] 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径。

[0086] 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。

[0087] 药物制剂和赋形剂

[0088] 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、载体和辅助剂。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 剂量

[0099] 在一个实施方案中,以每天从约0.0001mg/kg体重至约5mg/kg体重的量施用本发明的化合物。特别地,每日剂量可以在每天0.001mg/kg体重至约2mg/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。

[0100] 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

[0101] 图1:本发明化合物转化为化合物(Id)的图示。

[0102] 实线箭头:在体外和体内得到证明的转化。虚线箭头:在体外得到证明的转化。

[0103] 图2:根据实例3,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。

[0104] 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(9);●:化合物(8);X:化合物(3)和▲:化合物(2)。

具体实施方式

[0105] 本发明的诸位发明人已经鉴定了新化合物,它们是为双重D1/D2激动剂的(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)]的前药(参见例如WO 2009/026934)。

[0106] 本发明的化合物是化合物(I)的磷酸酯和膦酰氧基甲基衍生物以及醚衍生物。

[0107] 发现在Wistar大鼠中口服给药本发明的代表性化合物提供了化合物(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。

[0108] 对于所有化合物,通过分子量将剂量校正为等于300μg/kg的化合物(Ib)的剂量(对应于287μg/kg的化合物(I))。

[0109] 已经观察到,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血浆浓度。在人类中,此类高峰值浓度可能与多巴胺能药的副作用(例如像恶心、呕吐和轻度头疼)相关联。相比之下,对于本发明的化合物,观察到较慢的吸收速率,伴随化合物(I)的持续暴露,避免了快速峰值浓度。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(Ia)和(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本发明的化合物,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,并且确认本发明的化合物的口服生物利用度是高度不可预测的。在表4中列出了在Wistar大鼠中用于PK研究的PK参数,并且在图2中描绘了PK曲线。在体内评估的所有化合物均显示转化为化合物(I)。

[0110] 磷酸酯和膦酰氧基甲基衍生物是本发明的优选实施例。

[0111] 如实例1中所述,还通过在人类血浆和/或人类肝细胞中孵育评估了本发明化合物向具有式(Id)的化合物的生物转化。对于母体化合物(I)本身,在血浆测定中观察到短半衰期,这可能解释了为什么化合物(I)的出现在一些情况下难以检测或仅以非常少量检测到,因为化合物(I)可能在它形成的同时被代谢。对于化合物(6),没有观察到化合物(I)的出现,但由于形成了化合物(8),所以可以预期化合物(6)通过化合物(8)转化为化合物(I)。

[0112] 对于本发明的化合物,在体外或既在体外又在体外评价转化率,参见下表1和图1。

[0113] 表1:本发明化合物的体外和体内转化

[0114]

	在人类血浆中孵育	在人类肝细胞中孵育	口服给药后的体内PK研究(大鼠)
	观察到的代谢物		
化合物 (9)	化合物 (I)	nt*	化合物 (I)
化合物 (8)	化合物 (I)	nt*	化合物 (I)

[0115]

	在人类血浆中孵育	在人类肝细胞中孵育	口服给药后的体内 PK 研究（大鼠）
	观察到的代谢物		
化合物 (6)	化合物 (8)	nt*	nt*
化合物 (2)	化合物 (I)	化合物 (I)	化合物 (I)
化合物 (3)	nd*	化合物 (I)	化合物 (I)

[0116] *nt:未测试;nd:未检测出的

[0117] 因此,总之,本发明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。

[0118] 最后,与化合物(Ib)关联的重要问题是,该化合物是5-HT2B受体的激动剂。因为5-HT2B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外得到优点是这些化合物不是5-HT2B激动剂,参见实例2和表3。

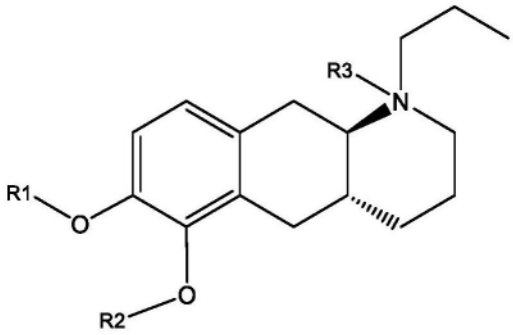
[0119] 本发明的化合物可用于治疗神经退行性疾病和障碍,如帕金森病和/或其他病症(对其而言用多巴胺激动剂治疗是治疗有益的)。适合口服施用的化合物具有提供帕金森病的新治疗范式的潜力。

[0120] 在本发明的一个实施例中,这些化合物用于用作神经退行性疾病或障碍的独立治疗。在本发明的另一个实施例中,这些化合物与用于治疗PD的其他药剂组合使用,这些药剂是如选自由以下组成的组的化合物:L-DOPA,屈昔多巴,foliglurax,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑;或与靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体组合使用。

[0121] 本发明的实施例

[0122] 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,等等:

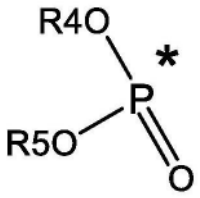
[0123] E1.一种根据式(Id)的化合物

[0124] 

(Id)

[0125] 其中R1、R2和R3是根据以下a)或b)：

[0126] a)R1和R2各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苄基和以下取代基(i)，并且R3不存在，

[0127] 

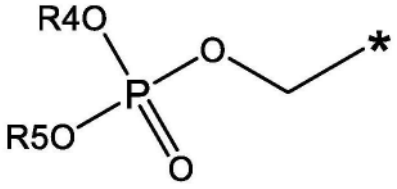
(i)

[0128] 并且其中*指示附接点，

[0129] 前提是R1和R2不能都是H；

[0130] 或者

[0131] b)R1和R2都是H，并且R3是以下取代基(ii)，N是带正电荷的，

[0132] 

(ii)

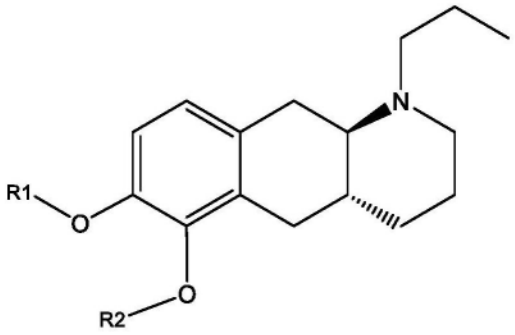
[0133] 并且其中*指示附接点；

[0134] 并且其中

[0135] R4和R5各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苯基、苄基、C_3-C_6环烷基和被C_3-C_6环烷基取代的甲基；

[0136] 或其药学上可接受的盐。

[0137] E2.根据实施例E1所述的化合物，其中该化合物是具有式(Ie)的化合物，

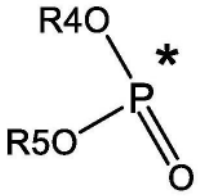
[0138] 

(Ie)

[0139] 其中

[0140] R1和R2各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i)；

[0141] 前提是R1和R2不能都是H；

[0142] 

(i)

[0143] 其中*指示附接点;并且其中

[0144] R4和R5各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、苯基、苄基、C_3-C_6环烷基和被C_3-C_6环烷基取代的甲基；

[0145] 或其药学上可接受的盐。

[0146] E3.根据实施例E1-E2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0147] R1是取代基(i)。

[0148] E4.根据实施例E1-E3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0149] R1是取代基(i);并且

[0150] R2选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i)。

[0151] E5.根据实施例E1-E4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0152] R1选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i);并且

[0153] R2是取代基(i)。

[0154] E6.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0155] R1是H并且R2是取代基(i)并且R3不存在。

[0156] E7.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0157] R1是取代基(i)并且R2是H并且R3不存在。

[0158] E8.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0159] R1和R2均由取代基(i)表示,并且R3不存在。

[0160] E9.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0161] R1和R2均是H;并且

[0162] R3是取代基(ii)。

[0163] E10.根据实施例E1和E5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0164] R1是苄基。

[0165] E11.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0166] R1是苄基并且R2选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i)。

[0167] E12.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0168] R1是苄基;并且R2选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i);并且R3不存在。

[0169] E13.根据实施例E1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0170] R1是苄基;并且R2选自H、C_1-C_6烷基、苄基和取代基(i);并且R3不存在。

[0171] E14.根据实施例E1-E13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0172] R4和R5独立地选自H、C_1-C_6烷基、苯基和苄基。

[0173] E15.根据实施例E1-E14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0174] R4和R5独立地选自H和苄基。

[0175] E16.根据实施例E1-E15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0176] R4和R5选自H、C_1-C_6烷基、苯基和苄基;

[0177] 并且R4和R5中的至少一个是H。

[0178] E17.根据实施例E1-E16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0179] R4和R5均是H。

[0180] E18.根据实施例E1-E16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0181] R4和R5中的至少一个是苄基。

[0182] E19.根据实施例E1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:

[0183] 化合物1):(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;

[0184] 化合物(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-醇;

[0185] 化合物(3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇;

[0186] 化合物(4):苄基((4aR,10aR)-6-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基)磷酸氢酯;

[0187] 化合物(5):苄基((4aR,10aR)-7-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)磷酸氢酯;

[0188] 化合物(6):(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸二氢酯);

[0189] 化合物(7):苄基((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)磷酸氢酯;

[0190] 化合物(8):(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸二氢酯;以及

[0191] 化合物(9):((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯;

[0192] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0193] E20.根据实施例E1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:

[0194] 化合物(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-醇;

[0195] 化合物(3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇;

[0196] 化合物(6):(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸二氢酯);

[0197] 化合物(8):(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸二氢酯;以及

[0198] 化合物(9):((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯;

[0199] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0200] E21.根据实施例E1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:

[0201] 化合物(6):(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸二氢酯);

[0202] 化合物(8):(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸二氢酯;以及

[0203] 化合物(9):((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯;

[0204] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0205] E22.根据实施例E1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:

[0206] 化合物(6):(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸二氢酯);以及

[0207] 化合物(8):(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸二氢酯;

[0208] 或这些化合物中任一种的钠盐。

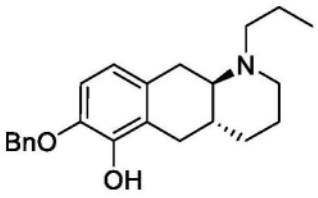
[0209] E23.根据实施例E1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:

[0210] 化合物(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-醇;

[0211] 化合物(3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇;

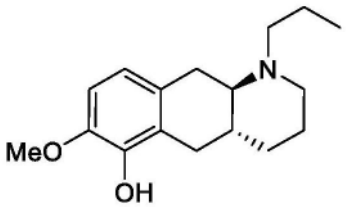
[0212] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0213] E24.一种具有下式的化合物

[0214] 

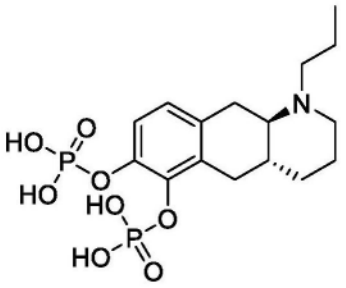
[0215] 或其药学上可接受的盐。

[0216] E25.一种具有下式的化合物

[0217] 

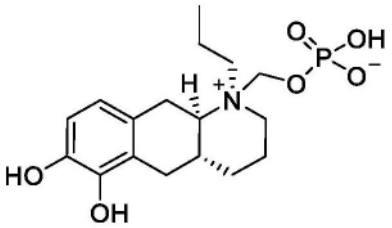
[0218] 或其药学上可接受的盐。

[0219] E26.一种具有下式的化合物

[0220] 

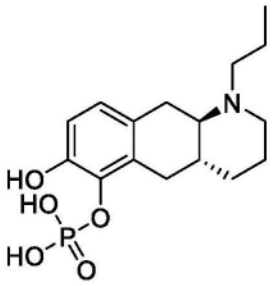
[0221] 或其药学上可接受的盐。

[0222] E27.一种具有下式的化合物

[0223] 

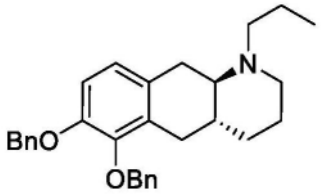
[0224] 或其药学上可接受的盐。

[0225] E28.一种具有下式的化合物

[0226] 

[0227] 或其药学上可接受的盐。

[0228] E29.一种具有下式的化合物

[0229] 

[0230] 或其药学上可接受的盐。

[0231] E30.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0232] E31.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药

剂。

[0233] E32.根据实施例E31所述的用作药剂的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药剂是口服药剂,如用于口服施用的片剂或胶囊。

[0234] E33.一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0235] E34.根据实施例E33所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服施用。

[0236] E35.根据实施例E33-E34中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是口服药物组合物。

[0237] E36.根据实施例E33-E35中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是固体口服剂型。

[0238] E37.根据实施例E33-E36中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是用于口服施用的片剂或胶囊。

[0239] E38.根据实施例E33-E37中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含可用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病的另一种药剂。

[0240] E39.根据实施例E33-E38中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含选自由以下组成的组的化合物:L-DOPA,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑;或靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体。

[0241] E40.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾。

[0242] E41.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于根据实施例E40所述的治疗中,其中所述神经退行性疾病或障碍是帕金森病。

[0243] E42.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于根据实施例E40-E41中任一项所述的治疗中,其中所述化合物待与可用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病的另一种药剂组合使用。

[0244] E43.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于根据实施例E40-E42中任一项所述的治疗中,其中所述化合物待与选自由以下组成的组的化合物组合使用:L-DOPA,屈昔多巴,foliglurax,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑;或与靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体组合使用。

[0245] E44.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于根据实施例E40-E43中任一项所述的治疗中,其中所述治疗是通过口服施用所述化合物来进行的。

[0246] E45.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于根

据实施例E40-E44中任一项所述的治疗中,其中所述化合物包含在口服药物组合物中,如用于口服施用的片剂或胶囊。

[0247] E46.一种用于治疗以下疾病或障碍的方法:神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾;该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0248] E47.根据实施例E46所述的方法,其中所述神经退行性疾病或障碍是帕金森病。

[0249] E48.根据实施例E46-E47中任一项所述的方法,其中所述根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与可用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病的另一种药剂组合使用。

[0250] E49.根据实施例E46-E48中任一项所述的方法,其中所述根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与选自由以下组成的组的化合物组合使用:L-DOPA,屈昔多巴,foliglurax,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑;或与靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体组合使用。

[0251] E50.根据实施例E46-E49中任一项所述的方法,其中所述施用是通过口服途径来进行的。

[0252] E51.根据实施例E46-E50中任一项所述的方法,其中所述根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐包含在口服药物组合物中,如用于口服施用的片剂或胶囊。

[0253] E52.根据实施例E1-E29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造药剂的用途,该药剂用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病、亨廷顿病、下肢不宁综合征或阿尔茨海默病;或用于治疗神经精神性疾病或障碍,如精神分裂症、注意缺陷多动障碍或药物成瘾。

[0254] E53.根据实施例E52所述的用途,其中所述神经退行性疾病或障碍是帕金森病。

[0255] E54.根据实施例E52-E53中任一项所述的用途,其中所述药剂与可用于治疗神经退行性疾病或障碍,如帕金森病的另一种药剂组合使用。

[0256] E55.根据实施例E52-E54中任一项所述的用途,其中所述药剂与选自由以下组成的组的化合物组合使用:L-DOPA,屈昔多巴,foliglurax,MAO-B抑制剂,如司来吉兰或雷沙吉兰,COMT抑制剂,如恩他卡朋或托卡朋,腺苷2a拮抗剂,如伊曲茶碱,抗谷氨酸剂,如金刚胺或美金刚,乙酰胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明、多奈哌齐或加兰他敏,抗精神病剂,如喹硫平、氯氮平、利培酮、匹莫范色林、奥氮平、氟哌啶醇、阿立哌唑或依匹哌唑;或与靶向α-突触核蛋白、τ蛋白或A-β蛋白的抗体组合使用。

[0257] E56.根据实施例E52-E55中任一项所述的用途,其中所述药剂是口服药剂,如用于口服施用的片剂或胶囊。

[0258] 在本发明的上下文中,应理解,在取代基(ii)(实施例E1中描绘)上附接点处的碳原子在(ii)的异头位处。

[0259] 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)。

[0260] 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。

[0261] 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)。

[0262] 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。

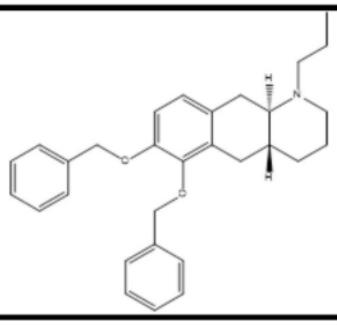
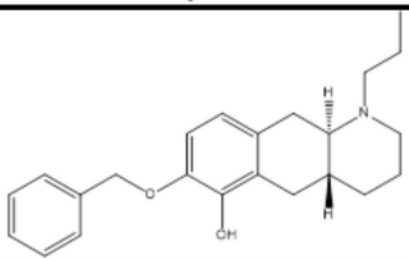
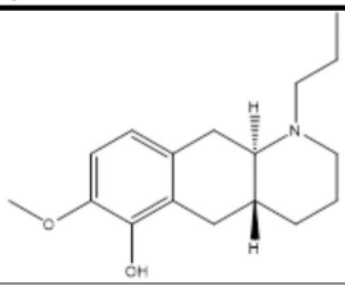
[0263] 应理解的是,本文提到的本发明的多个方面、实施例、实施方式以及特征可以单独地或以任何组合要求保护。

[0264] 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。

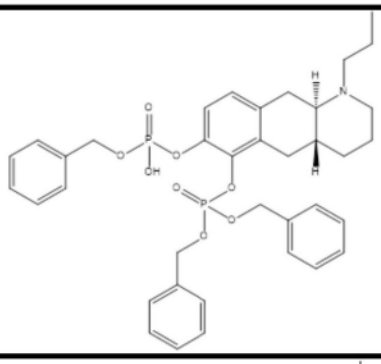
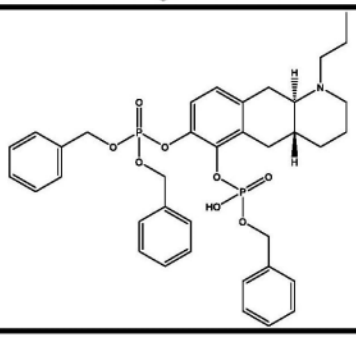
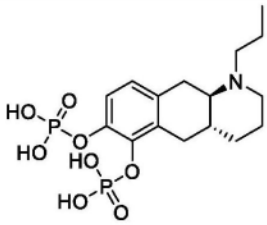
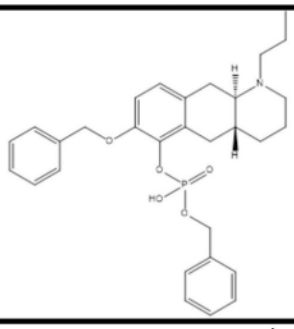
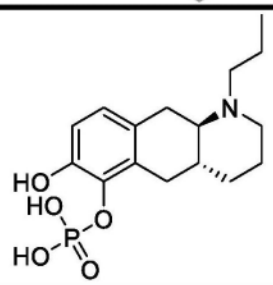
[0265] 本发明的化合物

[0266] 表2:本发明的示例性化合物

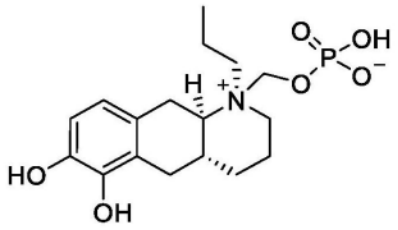
[0267]

实例	化合物	结构
化合物(1)	(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	
化合物(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-醇	
化合物(3)	(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇	

[0268]

实例	化合物	结构
化合物(4)	苄基((4aR,10aR)-6-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基)磷酸氢酯	
化合物(5)	苄基((4aR,10aR)-7-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)磷酸氢酯	
化合物(6)	(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸二氢酯)	
化合物(7)	苄基((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)磷酸氢酯	
化合物(8)	(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸二氢酯	

[0269]

实例	化合物	结构
化合物(9)	((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯;	
化合物(9) 续	替代名称：（在任一邻苯二酚O原子上带有负电荷）：(1S,4aR,10aR)-7-羟基-1-((膦酰氧基)甲基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-6-醇盐（olate）；或者(1S,4aR,10aR)-6-羟基-1-((膦酰氧基)甲基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-7-醇盐；	

[0270] 实验部分

[0271] 本发明的化合物的制备

[0272] 具有式(Id)的化合物可以通过以下描述的方法以及有机化学领域已知的合成方法或本领域普通技术人员熟悉的修改来制备。在本文中使用的起始材料是可商购的或可以通过本领域已知的常规方法,如在标准参考书籍(如“Compendium of Organic Synthetic Methods[有机合成方法纲要],I-XII卷”(威利国际科学公司(Wiley-Interscience)出版))中描述的那些方法来制备。优选的方法包括但不限于以下所描述的那些。

[0273] 这些方案是可用于合成本发明的化合物的方法的代表。它们不旨在以任何方式约束本发明的范围。

[0274] LC-MS方法

[0275] 使用以下鉴定的方法获得分析型LC-MS数据。

[0276] 方法25:MS:离子源:(APPI),温度450℃ OR/RNG 20/200V OR/RNG 5/100V

[0277] 质量:100-1000amu

[0278] HPLC:柱:dC-18 4.6x 30mm 3μm Atlantis(沃特世公司(Waters))

[0279] 柱温:40℃,梯度,具有离子对的反相

[0280] 溶剂A:100% H2O 0.05% TFA

[0281] 溶剂B:95% ACN 5% H2O 0.035% TFA

[0282] 流量:3.3ml/min,注射体积:15µl

[0283] 梯度:在2.4min内2% B至100% B,2% B 0.4min,总运行时间:2.8min,UV:254nm。

[0284] ELSD:玻璃管:21℃,蒸发室:40℃,压力:2.3巴。

[0285] 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。

[0286] LC-条件:柱是Acquity UPLC BEH C18 1.7µm;2.1x 50mm,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。

[0287] 梯度:

[0288]

0.00 min	10% B
1.00 min	100% B
1.01 min	10% B
1.15 min	10% B

[0289] 总运行时间:1.15分钟

[0290] 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。

[0291] LC-条件:柱是Acquity UPLC HSS T3 1.8µm;2.1x 50mm,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。

[0292] 梯度:

[0293] 0.00min 2% B

[0294] 1.00min 100% B

[0295] 1.15min 2% B

[0296] 总运行时间:1.15分钟

[0297] 方法0-30HPLC-AB(安捷伦公司(Agilent)XDB):

[0298]

仪器:	Agilent 1260 & MS 6120
MS 模式:	正离子
MS 范围:	100-1000
MS 粉碎器	70V
干燥气流	12 L/min
雾化器压力	40 psig
干燥气体温度	350°C
毛细管电压	2500 V

[0299] 0-30HPLC-AB-条件:柱是安捷伦公司XDB-C18 4.6*50mm柱(1.8µm颗粒),在40℃下以0.6mL/min的由水+0.037%三氟乙酸(A)和乙腈+0.018%三氟乙酸(B)组成的二元梯度操

作。

[0300] 梯度:

[0301] 0.01-2.00min 0-30% B

[0302] 2.00-4.00min 30% B

[0303] 4.00-4.01min 0%-0% B

[0304] 总运行时间:4.00分钟

[0305] 方法AB01(Agilent 1200&6120):

仪器:	Agilent 1200 & MS 6120
MS 模式:	正离子
MS 范围:	100-1000
MS 粉碎器	70V
干燥气流	12 L/min
雾化器压力	40 psig
干燥气体温度	350°C
毛细管电压	3500 V

[0306] [0307]

[0308] LC-条件:柱是Luna-C18(2)2.0*50mm,5μm,在40℃下以0.8ml/min的由水+0.037%三氟乙酸(A)和乙腈+0.018%三氟乙酸(B)组成的二元梯度操作。

[0309] 梯度:

[0310]

0.00 min	1% B
0.01-0.40 min	1% B
0.40-3.40 min	1%-90% B
3.40-3.85 min	90%-100% B
3.85-3.86 min	100%-1% B
3.86-4.50 min	1% B

[0311] 总运行时间:4.50分钟

[0312] 化合物的缩写列表

[0313] BnCl:苄基氯

[0314] CCl_4:四氯化碳

[0315] DIPEA:二异丙基乙胺

[0316] DMAP:4-二甲氨基吡啶

[0317] DMF:二甲基甲酰胺

[0318] EtOAc:乙酸乙酯

[0319] NaH:氢化钠

[0320] MeCN:乙腈

[0321] MeI:甲基碘

[0322] MeOH:甲醇

[0323] MOM-Cl:氯甲基甲醚

[0324] Pd/C:钯碳

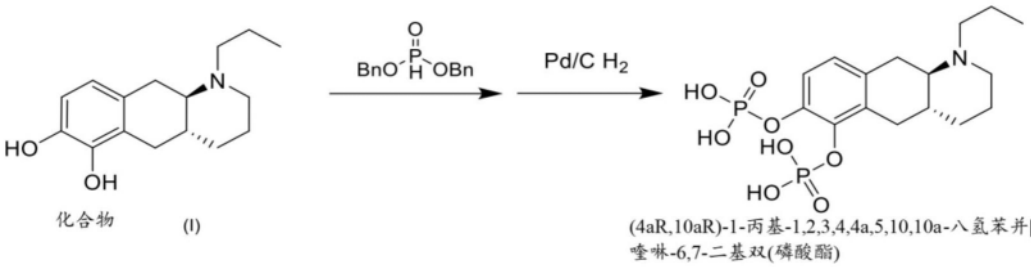
[0325] THF:四氢呋喃

[0326] $TMSCH_2N_2$:三甲基甲硅烷基重氮甲烷

[0327] TMSI:三甲基碘硅烷

[0328] 本发明化合物的制备-通用方法

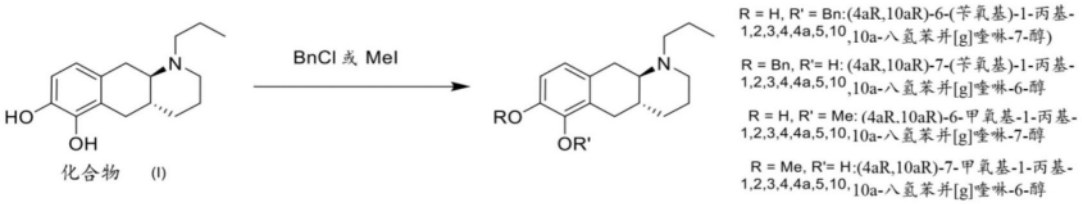
[0329] (4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐[化合物(I)](其可以例如如WO 2009/026934中披露的制备)是用于合成本发明化合物的底物。

[0330] 

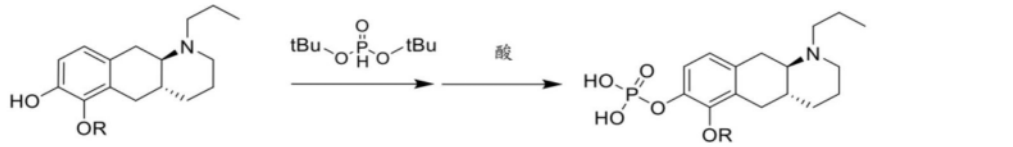
[0331] 在邻苯二酚羟基上具有两个磷酸部分的前药可以由(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐通过与膦酸二苄酯和合适的碱(像K_2CO_3或DIPEA,但不限于此)反应,随后进行整体脱保护来制备,如针对(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸酯)所述的。以类似的方式,可以将两种单苄基化的邻苯二酚衍生物转化为相应的单磷酸酯,如针对(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸酯所述的。

[0332] 

[0333] 用BnCl和碱(如三乙胺或K_2CO_3,但不限于此)处理化合物(I)将提供(4aR,10aR)-6-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇和(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-醇的混合物;可以将这些区域异构体分离。使用MeI代替BnCl将提供相应的甲基醚混合物,可以将其分离。

[0334] 

[0335] 本文提供了至(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-醇和(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇的选择性途径。

[0336] 

R = Bn:(4aR,10aR)-6-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇)

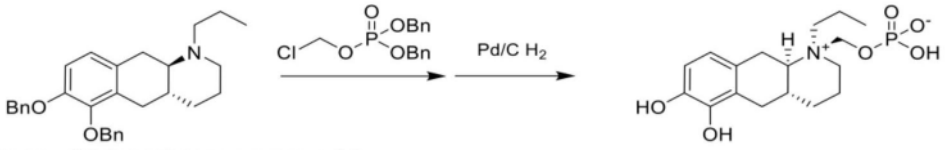
R = Me:(4aR,10aR)-6-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇

R = Bn: (4aR,10aR)-6-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基磷酸酯

R = Me:(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸酯

[0337] 使用这四种化合物作为底物用于与膦酸二苄酯或磷酸二叔丁酯和合适的碱(像K_2CO_3或DIPEA,但不限于此)反应,随后如通过氢解或酸处理进行整体脱保护将得到混合前药,像如以上所示的(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸酯和(4aR,10aR)-6-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基磷酸酯。

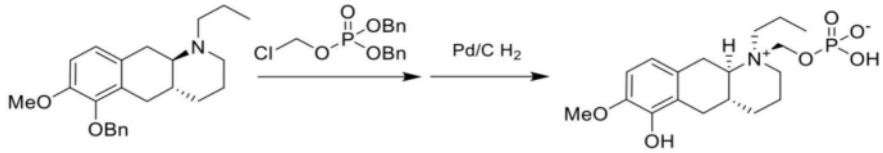
[0338] 可以制备其中磷酸经由连接基附接至N原子的前药,如针对((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯所述的。

[0339] 

(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

((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

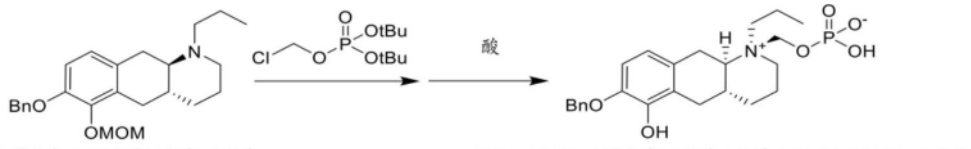
[0340] 混合的O-键合的和N-键合的前药可以使用与上述类似的化学过程来制备,以得到化合物像((1S,4aR,10aR)-6-羟基-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯。

[0341] 

(4aR,10aR)-6-(苄氧基)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉

((1S,4aR,10aR)-6-羟基-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

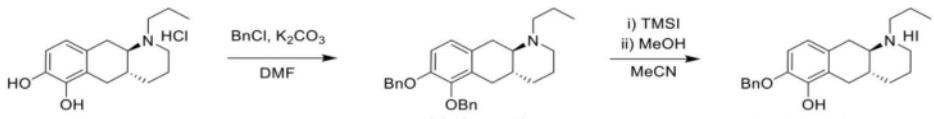
[0342] 使用替代保护基团策略,可以制备混合的N-键合的磷酸酯和O-苄基前药像((1S,4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯。

[0343] 

(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉

((1S,4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

[0344] 本发明的示例性化合物

[0345] 

(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐

(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

(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-醇氢碘酸盐

[0346] 化合物(1):(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

[0347] 将(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐(10.75g)和K_2CO_3(17.5g)添加到烧瓶中,将其在真空下脱气并用N_2吹扫,之后添加DMF(107mL)和苄基氯(8.55mL)并将混合物在室温下搅拌18小时、然后在100℃下搅拌5小时、并在室温下搅拌19小时。添加K_2CO_3(7.48g)和苄基氯(6.29mL),并将混合物在100℃下搅拌5小时。冷却至室温后,将混合物在水(500mL)与庚烷(250mL)之间分配。将水相用庚烷(3x 100mL)洗涤,并将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物(14.6g)。

[0348] 化合物(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-醇氢碘酸盐

[0349] 将(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(11.9g)添加到烧瓶中,将其蒸发并用N_2吹扫,之后添加MeCN(180mL)。将混合物搅拌直至均匀,之后添加三甲基碘硅烷(10.0mL)并将混合物在N_2下在室温下搅拌2小时。添加MeOH(5.5mL)并将混合物搅拌1小时。添加乙酸异丙酯/庚烷(10/150mL)并将混合物冷却至0℃并搅拌1小时。收集固体,用乙酸异丙酯/庚烷(3/47mL)洗涤,并干燥,得到标题化合物(7.6g)。

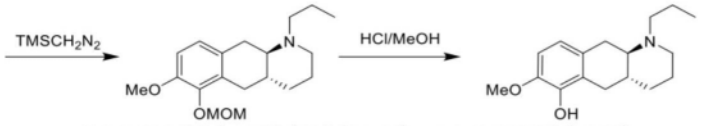
[0350] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ10.42(bs,1H),7.43-7.33(m,4H),7.26(d,J=1.0Hz,1H),6.78(d,J=8.3Hz,1H),6.58(d,J=8.3Hz,1H),5.72(s,1H),5.08(s,2H),3.71(dd,J=11.70,15.0Hz,1H),3.58(d,J=11.70,1H),3.25-3.11(m,4H),2.94-2.86(m,1H),2.77-2.57(m,2H),2.26(dd,J=11.70Hz,17.0Hz1H),2.19(d,J=13.80,1H),2.01-1.92(m,2H),1.80-1.69(m,1H),1.56-1.53(m,1H),1.39(qd,J=3.60Hz,13.30Hz,1H),1.06(t,J=7.2Hz,3H)。

[0351] LCMS(方法550),保留时间=0.55分钟,$[M+H]^+$=352.5m/z。

[0352]



(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-醇氢碘酸盐 (4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉 (4aR,10aR)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇



(4aR,10aR)-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉 (4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇

[0353] 化合物(3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇

[0354] 步骤1

[0355] (A1):(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉

[0356] 在0℃下在N_2下向(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-醇氢碘酸盐(20g)在DMF(400mL)中的混合物中缓慢添加NaH(4.17g,60%分散体)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,之后在0℃下滴加MOMCl(3.5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,之后将其倒入水(400mL)中并搅拌20分钟,并然后用EtOAc(300mL×3)萃取。将

合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在浓缩以得到标题化合物(20g)。

[0357] 步骤2

[0358] (A2):(4aR,10aR)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇

[0359] 在N_2下向(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉(20g)在MeOH(140mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,30g)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫。在室温下在H_2(50psi)下将混合物搅拌12小时,之后将催化剂滤出。将滤液浓缩,以得到标题化合物(15.4g)。

[0360] 步骤3

[0361] (A3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉

[0362] 在室温下在0.5小时内向(4aR,10aR)-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-醇(15g)在MeOH(150mL)中的溶液中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(在醚中2M,246mL)。将混合物浓缩,以得到标题化合物(15g)。

[0363] 步骤4

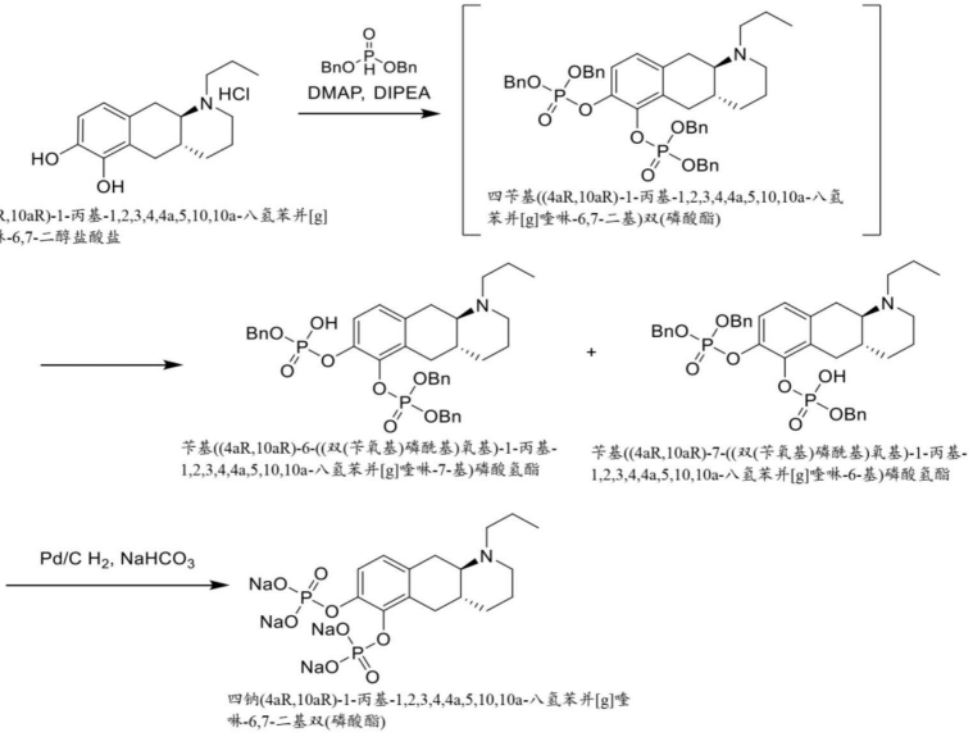
[0364] 化合物(3):(4aR,10aR)-7-甲氧基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇

[0365] 将(4aR,10aR)-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉(15g)在MeOH(150mL)中的4M HCl中的溶液在室温下搅拌1小时,之后将其浓缩。将残余物溶解在水(100mL)中并将水层用$NaHCO_3$碱化至pH 7-8。将水层用EtOAc(100mL和50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在浓缩以得到标题化合物(7g)。

[0366] LCMS(方法25),保留时间=0.95min,94.0%纯度,$[M+H]^+$=276.1m/z。

[0367] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.70(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),5.71(brs,1H),3.86(s,3H),3.07-3.18(m,2H),3.01(dd,J=5.2,17.6Hz,1H),2.72-2.89(m,2H),2.58-2.68(m,1H),2.29-2.44(m,2H),2.24(dd,J=12.0,17.6Hz,1H),1.97(d,J=13.2Hz,1H),1.70-1.92(m,3H),1.54-1.63(m,2H),1.10-1.23(m,1H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)。

[0368]



[0369] 化合物(4):苄基((4aR,10aR)-6-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基)磷酸氢酯和/或苄基((4aR,10aR)-7-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)磷酸氢酯[化合物(5)]

[0370] 将(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐(1g)和DMAP(117mg)添加到烧瓶中,并且在真空下脱气并用Ar吹扫,之后添加CCl_4(3mL)。将反应混合物冷却至0℃,之后添加MeCN(15mL)、DIPEA(6.66mL)、和磷酸二苄酯(5.02g)。将混合物在0℃下搅拌2小时,之后将其在KH_2PO_4水溶液(0.5M,50mL)与EtOAc(20mL,30mL)之间分配。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用岛津公司的LC20AP仪器(Phenomenex Luna C18 250*50mm,10μm颗粒柱,其在室温下以80mL/min的水+0.1% TFA(A)和MeCN(B)的梯度:0-20分钟20% B至50% B;20.1-25分钟100% B;25.1-30分钟20% B操作)纯化。获得粗四苄基((4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基)双(磷酸酯)(1.6g)。将粗品通过制备型HPLC使用岛津公司的LC20AP仪器(Phenomenex Luna C18 250*50mm,10μm颗粒柱,其在室温下以80mL/min的水+0.1% TFA(A)和MeCN(B)的梯度:0-20分钟20% B至50% B;20.1-25分钟100% B;25.1-30分钟20% B操作)再纯化以得到一种或多种标题化合物(0.4g)。

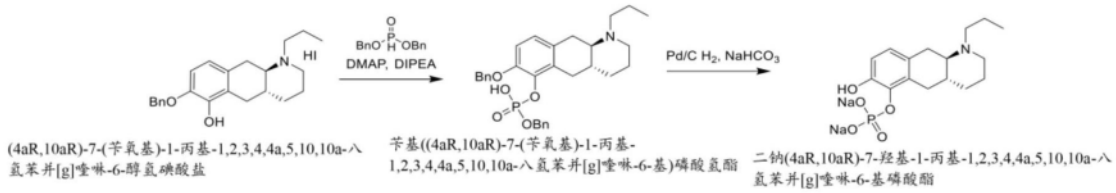
[0371] 化合物(6):四钠(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二基双(磷酸酯)

[0372] 在N_2下向Pd/C(0.2g,50%(w/w))在THF(20mL)和水(5mL)中的混合物中添加苄基((4aR,10aR)-6-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-7-基)磷酸氢酯和/或苄基((4aR,10aR)-7-((双(苄氧基)磷酰基)氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基)磷酸氢酯(0.4g)以及$NaHCO_3$(91mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫。在室温下在H_2(50psi)下将混合物搅拌12小时,之后将催化剂滤

出。将滤液浓缩,以得到标题化合物(0.22g)。

[0373] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),3.55(d,J=12.0Hz,1H),3.39(d,J=15.2Hz,1H),3.23-3.32(m,3H),3.11-3.14(m,2H),2.83(m,1H),2.48(m,1H),1.81-2.08(m,5H),1.69-1.71(m,1H),1.40-1.43(m,1H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)。

[0374] QC-LCMS(方法0-30HPLC-AB),保留时间=2.74分钟,$[M+H]^+$=422.1m/z。

[0375] 

[0376] 化合物(7):苄基((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)磷酸氢酯

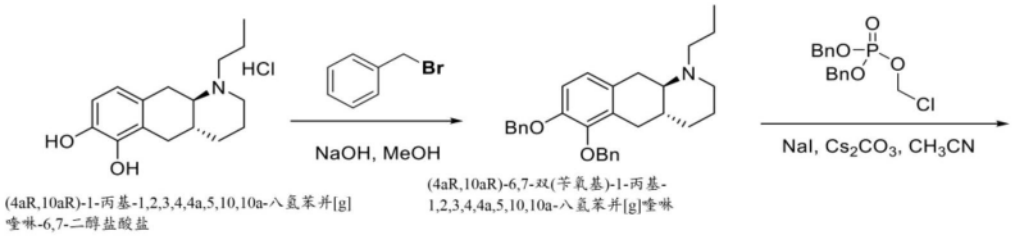
[0377] 向烘箱干燥的微波烧瓶中添加(4aR,10aR)-7-(苄氧基)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-醇氢碘酸盐(2g)和DMAP(174mg)。将烧瓶在真空下脱气并用氩气吹扫,之后添加MeCN(30mL)。将反应混合物冷却至0℃,之后添加CCl_4(6mL)、DIPEA(9.91mL)、和磷酸二苄酯(7.46g)。将混合物在0℃下搅拌2小时,之后将其在KH_2PO_4水溶液(0.5M,50mL)与EtOAc(20mL和30mL)之间分配。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用岛津公司的LC20AP仪器(运行1:Phenomenex Luna C18 250*50mm,10μm颗粒柱,其在室温下以80mL/min的水+0.1% TFA(A)和MeCN(B)的梯度:0-20分钟25% B至55% B;20.1-25分钟100% B;25.1-30分钟25%B操作。运行2:Phenomenex Luna C18 250*40mm,10μm颗粒柱,其在室温下以60mL/min的水+0.1%TFA(A)和MeCN(B)的梯度:0-10分钟35% B至55% B;10.1-12分钟100% B;12.1-15分钟35% B操作)纯化两次以得到标题化合物(0.2g)。

[0378] 化合物(8):二钠(4aR,10aR)-7-羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6-基磷酸酯

[0379] 在N_2下向Pd/C(0.1g,50%(w/w))在H_2O(2mL)和THF(10mL)中的混合物中添加苄基((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)磷酸氢酯(0.2g)和$NaHCO_3$(59mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫。在室温下在H_2(50psi)下将混合物搅拌36小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液浓缩以得到标题化合物(120mg)。

[0380] QC-LCMS(方法AB01),保留时间=1.87min,$[M+H]^+$=342.1m/z。

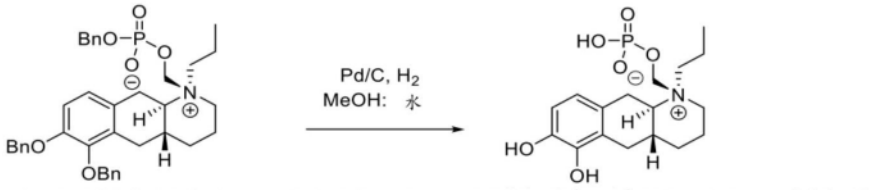
[0381] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.53(d,J=8.8Hz,1H),6.42(d,J=8.0Hz,1H),2.93-3.06(m,2H),2.89(d,J=10.8Hz,1H),2.61-2.73(m,1H),2.22-2.40(m,2H),2.12(t,J=14.0Hz,2H),1.95-2.02(m,1H),1.80(d,J=12.8Hz,1H),1.31-1.60(m,4H),1.20-1.25(m,1H),0.99-1.08(m,1H),0.84(t,J=7.2Hz,3H)。



(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐

(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

[0382]



苄基(((1S,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-1-鎓-1-基)甲基)磷酸酯

((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

[0383] 化合物(9)((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

[0384] 步骤1:(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

[0385] 向配备有磁力搅拌棒的真空干燥的100mL圆底烧瓶中添加(4aR,10aR)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-6,7-二醇盐酸盐(0.8g)。将烧瓶用隔膜密封并排空并用氩气回填(此程序重复3次)。添加脱气甲醇(80mL),随后添加苄基溴(1.60mL)和NaOH(1.07g)。将混合物在氩气氛下在室温下搅拌10分钟,然后加热至60℃并再搅拌90分钟。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩,然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。分离各相,并将EtOAc相用水和盐水(2×50mL)洗涤,并将合并的水相用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的EtOAc相经Na_2SO_4干燥、过滤并通过combiflash纯化以得到标题化合物(623mg)。

[0386] LCMS(方法450):保留时间=0.73分钟;$[M+H]^+$=442.3m/z。

[0387] 步骤2:苄基(((1S,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-1-鎓-1-基)甲基)磷酸酯

[0388] 将(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(200mg)、二苄基氯甲基磷酸酯(296mg)、NaI(272mg,1.812mmol)和碳酸铯(443mg,1.36mmol)溶解在无水乙腈(5.0mL)中,并将所得溶液在氩气氛下在40℃下搅拌90分钟。将反应混合物用EtOAc(50mL)、水(25mL)和盐水(25mL)稀释,并分离两相。将EtOAc相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤。用EtOAc(2x 25mL)萃取水相并且浓缩合并的EtOAc相。由乙醚研磨残余物产生固体,将其收集并通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(80mg)。

[0389] LCMS(方法551):RT=0.89分钟;$[M+H]^+$=642.7m/z。

[0390] 步骤3:((1S,4aR,10aR)-6,7-二羟基-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉-1-鎓-1-基)甲基磷酸氢酯

[0391] 在室温、5巴下并且以1.0mL/min的流速使苄基(((1S,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-1-鎓-1-基)甲基)磷酸酯(78mg)在20mL甲醇和2mL水中的溶液通过H-Cube(10% Pd/C)。获得标题化合物(32mg)。

[0392] ^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ6.66(d,J=8.0Hz,1H),6.49(d,J=8.0Hz,1H),5.28(s,

1H),5.03(s,1H),3.78(d,J＝12.5Hz,1H),3.69-3.59(m,2H),3.51-3.41(m,1H),3.41-3.34(m,1H),3.16(dd,J＝16.9,5.0Hz,2H),2.99(t,J＝13.6Hz,1H),2.34(dd,J＝17.4,10.5Hz,1H),2.30-2.15(m,2H),2.12(d,J＝13.4Hz,1H),1.98-1.78(m,3H),1.52-1.41(m,1H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0393] 通过NMR ROESY相关性证明了非对映化学。

[0394] QC-LCMS(方法551):保留时间＝0.35分钟;$[M+H]^+$＝372.4m/z。

[0395] 本发明化合物的体外和体内表征

[0396] 实例1:化合物在人类血浆和肝细胞中的转化

[0397] 实例1a:本发明化合物在人类血浆中的转化

[0398] 将冷冻的人类血浆解冻,并然后以3200x g离心5分钟以去除碎片。然后测量上清液的pH值并通过添加1％磷酸或1N氢氧化钠调节至7.4±0.1。将2μL给药溶液(对于测试化合物为50μM并且对于阳性对照为100μM(溴丙胺太林))与98μL空白血浆混合,以获得1μM测试化合物和2μM阳性对照的最终浓度。在37℃下在水浴中,将混合物孵育,并从孵育物中在0、0.5、1、2、4和6小时的预定时间点处取出样品(一式两份)。在每个相应的时间点处添加10μL抑制剂和20μL抗坏血酸以及2μL甲酸(20％),并然后添加400μL“终止液”(在50％ ACN/MeOH中的200ng/mL甲苯磺丁脲加200ng/mL拉贝洛尔)以沉淀蛋白质。将物质充分混合,并此后以4,000rpm离心20分钟。然后将等份上清液(50μL)从每个孔转移到样品板中,并与100μL超纯水混合。将板以800rpm摇动约10分钟,之后经受LC-MS/MS分析。

[0399] 实例1b:本发明化合物在人类肝细胞中的转化

[0400] 在96孔板中以1μM化合物浓度进行孵育,一式两份。肝细胞细胞浓度是0.5×106个细胞/mL,用于在5％ CO_2 95％相对湿度的培养箱中在37℃下的最终孵育。在不存在细胞的情况下,在0分钟和60分钟时添加培养基对照样品。在最终孵育中,总有机物浓度是≤1％(DMSO≤0.1％)。对照(7-乙氧基香豆素和7-羟基香豆素)以3μM平行孵育。将2μL给药溶液(对于测试化合物为50μM并且对于阳性对照为100μM)与98μL的100mM PBS混合,以获得1μM测试化合物和2μM阳性对照的最终浓度。在37℃下在水浴中,将混合物孵育,并从孵育物中在0、0.5、1、2、4和6小时的预定时间点处取出样品(一式两份)。向每个样品中添加10μL抑制剂和20μL抗坏血酸以及2μL甲酸(20％),随后添加400μL终止液(在50％ ACN/MeOH中的200ng/mL甲苯磺丁脲加200ng/mL拉贝洛尔)。将物质充分混合,并此后以4,000rpm离心20分钟。将来自每个孔的等份上清液(50μL)转移到样品板中,并与100μL超纯水混合。将板以800rpm摇动约10分钟,之后经受LC-MS/MS分析。

[0401] 用于分析血浆和肝细胞孵育样品的仪器装备:

[0402] 质谱仪(LC-MS/MS)岛津公司的LC 20-AD岛津公司的UHPLC API 4000。分析柱ACQUITY UPLC®BEH Phenyl 1.7μm 2.1×50mm。流动相A:在水中的0.1％甲酸。流动相B:在乙腈中的0.1％甲酸。经2.0分钟,梯度从95/5％运行至5/95。流速0.7mL/min。测试项目和添加的分析标准品(拉贝洛尔或甲苯磺丁脲)的MRM监测(多重反应监测)。

[0403] 实例2:5-HT2B激动剂活性和结合测定

[0404] 5-HT2B激动剂活性测定

[0405] 通过欧陆/西海珀公司(Eurofins/Cerep)(法国)使用HTRF检测方法,测量对肌醇-磷酸(IP1)生产的化合物作用,进行在人类5-HT2B受体的化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、化合

物(2)、化合物(3)、化合物(6)、化合物(8)、和化合物(9)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1μM 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(用铕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1μM 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。

[0406] 5-HT2B结合测定

[0407] 在欧陆/西海珀公司(Eurofins/Cerep)(法国),在放射配体结合测定中,确定化合物对人类5-HT2B受体亲合力的评估。在室温下,在包含50mM Tris-HCl(pH 7.4)、5mM $MgCl_2$、10μM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](±)DOI(1-(4-碘-2,5-二甲氧基苯基)丙-2-胺)一起孵育60分钟。在1μM(±)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%聚乙烯亚胺(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(Microscint 0,Packard公司)对放射性进行计数。将结果表达为对照放射配体特异性结合的百分比抑制。标准参考化合物为(±)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}。

[0408] 表3.根据实例2获得的本发明化合物的体外活性

[0409]

	化合物	5-HT2B EC_{50} (nM) /Emax
母体化合物	(I)	2900 nM/50%
现有技术的前药	(Ia)	> 6000 nM, 58%@30 μM
	(Ib)	3.8nM/79%
	(Ic)	-5%@10 μM
本发明的化合物	化合物 (2)	30% @10 μM
	化合物 (3)	27% @10 μM
	化合物 (6)	4% @10 μM
	化合物 (8)	0% @1 μM
	化合物 (9)	-1% @10 μM

[0410] *指示结合亲合力(在指示的浓度下,对照的%抑制,特异性结合)。

[0411] 实例3:大鼠中的PK实验

[0412] 对于所有实验,从尾巴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40μL 100mM D-葡糖二酸1,4内酯组成的稳定溶液的K_3EDTA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。

[0413] 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。

[0414] 用于来自给药化合物(Ia)的化合物(I)的分析的仪器装备:

[0415] 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 100x 2.1mm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)。

[0416] 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、自动控制的、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300μg/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。

[0417] 用于来自给药化合物(Ib)的化合物(I)的分析的仪器装备:

[0418] 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 100x 2.1mm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。

[0419] 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、自动控制的、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300μg/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。

[0420] 用于来自给药化合物(Ic)、化合物(2)、化合物(3)、化合物(8)、和化合物(9)的化合物(I)的分析的仪器装备

[0421] 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 100x 2.1mm,1.7μm。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。

[0422] 针对化合物(Ic)、化合物(2)、化合物(3)、化合物(8)和化合物(9)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、自动控制的、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。通过灌胃法口服对雄性Han Wistar大鼠进行测试化合物的单次口服灌胃施用给药。给予大鼠494μg/kg(Ic)、392μg/kg化合物(8)、426μg/kg化合物(9)、359μg/kg化合物(3)和551μg/kg化合物(2)。在给药后第1天的以下时间点:0.25、0.5、1、2、4、8和24小时,收集来自3只雄性动物的血液样品。

[0423] 表4.根据实例3,在将0.300mg/kg(Ia)、0.300mg/kg(Ib)、551μg/kg化合物(2)、359μg/kg化合物(3)、392μg/kg化合物(8)和426μg/kg化合物(9)和口服给药至Wistar大鼠后,(4aR,10aR)-1-正丙基-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

[0424]

	化合物	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} (pg*h/mL)	24小时时暴露 (pg/mL)
现有技术的前药	(Ia)	1.0	3160	13600	48 ± 26
	(Ib)	1.0	4990	31000	147 ± 28
	(Ic)	1.0	14	104	N/A
本发明的化合物	化合物 (2)	24	380	5590	380 ± 230
	化合物 (3)	8	77	1380	39 ± 10
	化合物 (8)	0.08	830	8740	526 ± 176
	化合物 (9)	1	667	8870	466 ± 61

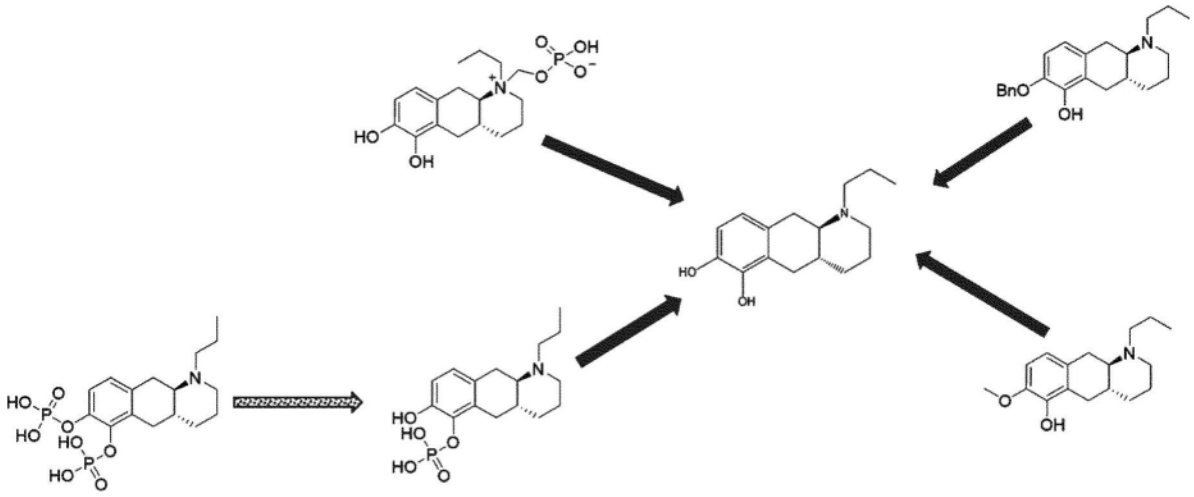


图1

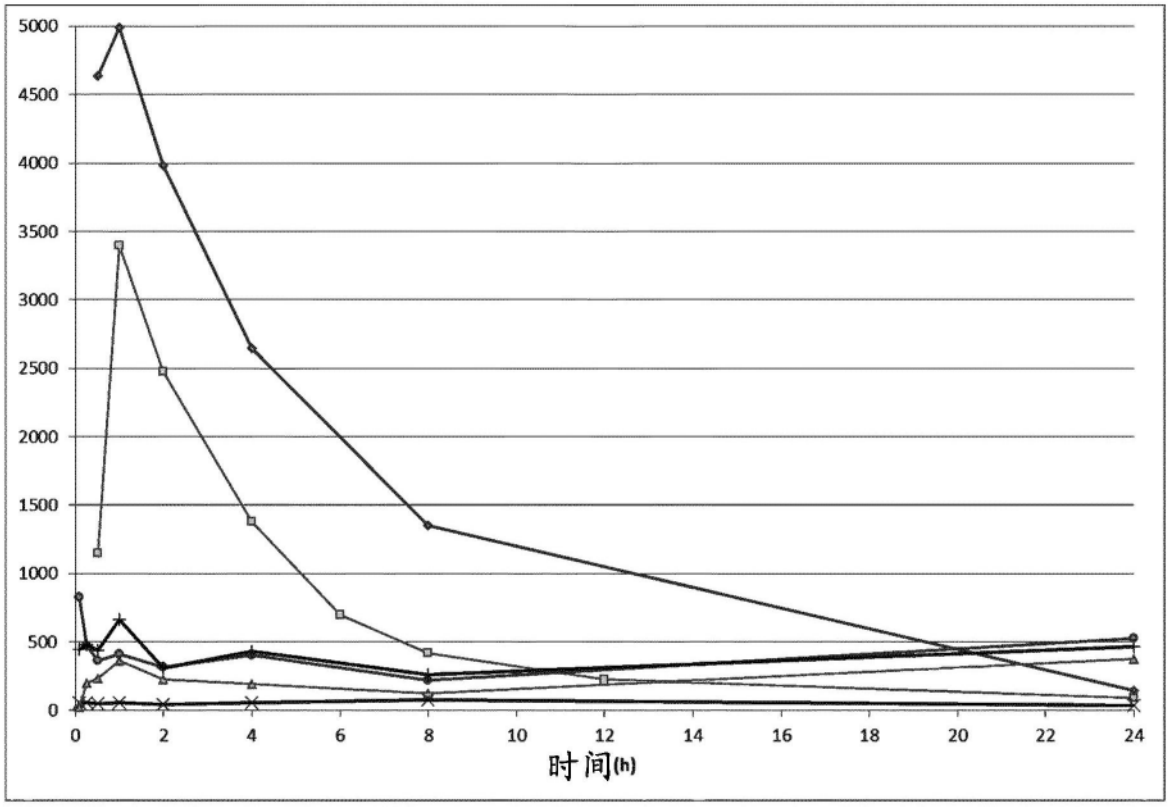

5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(h)

图2