(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101842354 A
(43)申请公布日 2010.09.22

(21)申请号 200880113440.0

(22)申请日 2008.08.28

(30)优先权数据
PA200701250 2007.08.31 DK

(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.04.27

(86)PCT申请的申请数据
PCT/DK2008/050215 2008.08.28

(87)PCT申请的公布数据
WO2009/026935 EN 2009.03.05

(71)申请人 H. 隆德贝克有限公司
地址 丹麦哥本哈根

(72)发明人 M·约尔根森 B·邦-安德森
A·皮施尔 N·莫克 J·拉森
H·V·维克斯特伦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王伦伟 黄可峻

(51)Int.Cl.
C07D 209/60(2006.01)
C07D 221/08(2006.01)
A61K 31/4741(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 43 页 附图 1 页

(54)发明名称

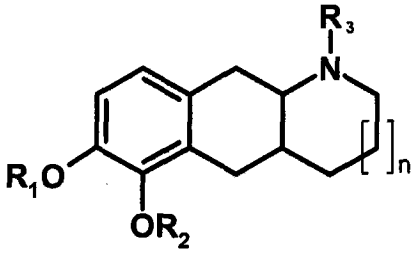
儿茶酚胺衍生物及其前药

(57)摘要

本发明涉及式 I 的新型儿茶酚胺衍生物，涉及它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

CN 101842354 A

1. 具有结构 I 的化合物



I

• 其中 n ＝ 0、1

• R_1 和 R_2 独立地选自氢、C_{1-6} 烷酰基、苯乙酰基或苯甲酰基，R_3 选自氢、甲基、乙基、正丙基、环 - 丙基、环 - 丁基、烯丙基、炔丙基、羟乙基、3- 氟丙基和 2- 氟乙基，

及其可药用酸加成盐，条件是该化合物不是下列外消旋物之一：

• 外消旋 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• 外消旋 -1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• 外消旋 -1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• 外消旋 -1- 正丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_3 选自氢、甲基、乙基、正丙基、烯丙基和炔丙基，如甲基和正丙基。

3. 根据前述权利要求任一项的化合物，其中 R_3 选自环 - 丙基、环 - 丁基和羟乙基。

4. 根据前述权利要求任一项的化合物，其中 n ＝ 0。

5. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物，其中 n ＝ 1。

6. 根据前述权利要求任一项的化合物，特征进一步在于其是基本纯的反式 - 非对映体。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物，其中 R_1 和 R_2 中的至少一个是乙酰基。

8. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物，其中 R_1 和 R_2 中的至少一个是新戊酰基。

9. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物，其中 R_1 和 R_2 中的至少一个是苯甲酰基或苯乙酰基。

10. 根据权利要求 1 的化合物，其中 n ＝ 1，特征进一步在于其是基本纯的 (4aR,10aR)- 对映异构体。

11. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物选自：

• 反式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

• 顺式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

• 反式 -1- 正丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

• 顺式 -1- 正丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

• (4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aS,10aS)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aS,10aS)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (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

• (4aS,10aS)-1- 正丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1-(2- 羟乙基)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 烯丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 丙 -2- 炔基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 环 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• (4aR,10aR)-1- 环 - 丁基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

• 乙酸 (4aR,10aR)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

• 乙酸 (4aS,10aS)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

•2,2- 二甲基丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

• 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯

• 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯

•2,2- 二甲基丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 正丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

或其可药用酸加成盐。

12. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R_1 和 R_2 都是氢，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，如甲基和正丙基。

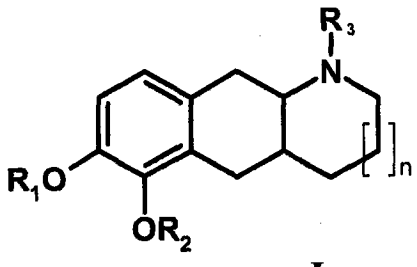
13. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R_1 和 R_2 是 C_{1-6} 烷酰基，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基。

14. 根据权利要求 6 的化合物，其中 n ＝ 0，R_1 和 R_2 都是氢，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基。

15. 根据权利要求 6 的化合物，其中 n ＝ 0，R_1 和 R_2 是 C_{1-6} 烷酰基，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基。

16. 如前述权利要求任一项所述的化合物作为药物的用途。

17. 包含治疗有效量的式 I 的化合物和一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂的药物组合物，所述式 I 的化合物具有下列结构：



I

• 其中 n = 0、1

• R_1 和 R_2 独立地选自氢、C_{1-6} 烷酰基、苯乙酰基或苯甲酰基，

• R_3 选自氢、甲基、乙基、正丙基、环 - 丙基、环 - 丁基、烯丙基、炔丙基、羟乙基、3- 氟丙基和 2- 氟乙基，

及其可药用酸加成盐。

18. 根据权利要求 17 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 都是氢，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，用于非口服给药。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物，用于经皮、鼻内、口腔、肌内、肠道外或皮下给药。

20. 根据权利要求 17-19 任一项的药物组合物，其中式 I 的化合物是基本纯的非对映体或基本纯的对映异构体。

21. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制备哺乳动物神经变性疾病的治疗药物的用途。

22. 权利要求 21 的化合物用于治疗哺乳动物的帕金森症或亨廷顿舞蹈症的用途。

23. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制备哺乳动物的精神病、阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压的治疗药物的用途。

24. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物的认知损伤的治疗药物的用途。

25. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物的下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD) 的治疗药物的用途。

26. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物的活动障碍、运动缺乏、运动障碍性疾病、步态障碍或意向震颤的治疗药物的用途。

27. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物运动障碍的治疗药物的用途。

28. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物的抑郁、双相障碍和焦虑的治疗药物的用途。

29. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物认知损伤的治疗药物的用途，所述认知损伤与选自精神分裂症、帕金森症、痴呆如 AIDS 痴呆、焦虑性障碍、年龄相关性记忆损伤、抑郁，包括重性抑郁，特别是在老年人中，阿尔茨海默氏症、注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 或创伤后应激障碍 (PTSD) 的障碍或疾病相关联。

30. 根据权利要求 21-29 任一项的用途，其中该哺乳动物是人类对象。

31. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗神经变性疾病。

32. 权利要求 31 的化合物，用于治疗哺乳动物的帕金森症或亨延顿舞蹈症。

33. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗哺乳动物的精神病、阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压。

34. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗哺乳动物的认知损伤。

35. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗哺乳动物的下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD)。

36. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗哺乳动物的活动

障碍、运动缺乏、运动障碍性疾病、步态障碍或意向震颤。

37. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗哺乳动物的运动障碍。

38. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗抑郁、双相障碍和焦虑。

39. 权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐，用于治疗认知损伤，所述认知损伤与选自精神分裂症、帕金森症、痴呆如 AIDS 痴呆、焦虑性障碍、年龄相关性记忆损伤、抑郁，包括重性抑郁，特别是在老年人中，阿尔茨海默氏症、注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 或创伤后应激障碍 (PTSD) 的障碍或疾病相关联。

40. 根据权利要求 31-39 的用于治疗的化合物，其中该哺乳动物是人类对象。

41. 治疗患有神经变性疾病，如帕金森症或亨廷顿舞蹈症的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

42. 治疗患有精神病、阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

43. 治疗患有认知损伤的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

44. 治疗患有下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD) 的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用加成盐。

45. 治疗患有活动障碍、运动缺乏、运动障碍性疾病、步态障碍或意向震颤的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

46. 治疗患有运动障碍的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

47. 治疗患有抑郁，如重性抑郁、双相障碍或焦虑的哺乳动物的方法，包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

48. 治疗患有认知损伤的哺乳动物的方法，所述认知损伤与选自精神分裂症、帕金森症、痴呆如 AIDS 痴呆、焦虑性障碍、年龄相关性记忆损伤、抑郁，包括重性抑郁，特别是在老年人中，阿尔茨海默氏症、注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 或创伤后应激障碍 (PTSD) 的障碍或疾病相关联，所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其可药用酸加成盐。

49. 根据权利要求 41-48 任一项的方法，其中该哺乳动物是人类对象。

儿茶酚胺衍生物及其前药

发明领域

[0001] 本发明涉及新型儿茶酚胺和儿茶酚胺衍生物，涉及它们的制备方法，含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。此外，本发明的化合物可用作 PET 配体。

背景技术

[0002] 神经变性疾病，如阿尔茨海默氏症和亨廷顿舞蹈症在老年人群中越来越盛行。通常在 50 至 80 岁之间发作的一种特定的神经变性疾病是帕金森症 (PD)。PD 是以颤抖以及行走、运动和协调困难为特征的脑障碍。

[0003] 多巴胺 (DA) 是化学神经递质，其被脑细胞用于传递脉冲以控制或调节外周肌肉运动。PD 被认为是由脑的黑质致密带中含 DA 的神经元的逐渐退化造成的。含 DA 的神经元的退化造成脑中 DA 量的减少。这种过程被认为扰乱神经细胞功能以致不能适当地传递脉冲，造成肌肉控制和功能的丧失。

[0004] 目前，PD 无法治愈 (cure)。治疗 (treatment) 通常旨在控制 PD 症状，主要通过用代谢成 DA 的 (左旋)-3,4- 二羟基苯丙氨酸 (L-DOPA) 替代 DA，或通过施用刺激 DA 受体的化学试剂。这些受体分成两大类，D1- 型和 D2- 型受体。前者分成 D1 和 D5 受体，而 D2 受体家族由 D2、D3 和 D4 受体构成。

[0005] 某些羟基化 (酚或儿茶酚) 苯乙胺 (原样或构成半刚性 / 刚性环体系的一部分) 已知至少在动物模型中具有多巴胺能活性。但是，它们的临床应用受限，因为它们具有口服生物利用率低或没有口服生物利用率，这最可能归因于它们的高首关 (first-pass) 代谢。但是，阿朴吗啡——其属于这类化合物，临床用于 PD 疗法，尽管是非口服给药 (通常间歇皮下给药或日间连续输液)。关于 PD 中阿朴吗啡疗法的替代给药方案，如鼻内和舌下配制剂，正在进行若干临床研究。但是，这些努力尚未产生供 PD 临床治疗使用的选项。

[0006] 直接 DA 受体激动剂能够激活 DA 自受体以及突触后 DA 受体。当例如阿朴吗啡以低剂量给药时，自受体激活效应看似占主导，而在较高剂量下，突触后受体激活的增强超过 DA 传递的衰减。低剂量的例如阿朴吗啡在人体中的抗精神病作用可能归因于自受体激活 [关于临床数据的论述，参见 :Tamminga ;J. Neurol. Trans., 109(3), 411(2002)]。

[0007] L-DOPA 是具有造成运动障碍性疾病 (dyskinetic disorder) 和其它响应波动的差 PK 特性的有效 PD 药 (多巴胺的前药)。选择性 D2- 激动剂 (例如普拉克索) 产生较少运动障碍性疾病，但在晚期 PD 中缺乏效力并最终需要用 L-DOPA 补充或替代。L-DOPA 和阿朴吗啡是目前最有效的 PD 药，它们既刺激 D1 受体，又刺激 D2 受体。

[0008] 如上所述，儿茶酚胺的差的口服生物利用率阻碍它们作为口服药的临床应用。相关的酚胺具有类似的差口服生物利用率，限制了它们在口服活性药物中的临床应用。但是，罗替戈汀——其属于这类化合物，最近作为基于经皮给药的新型 PD 药物引入。对阿朴吗啡而言，动物研究已经表明，经皮给药或经由植入剂给药可以提供可能的给药形式。但是，当在猴子中研究阿朴吗啡从植入剂给药时 [F. Bibbiani, L. C. Constantini, R. Patel, T. N. Chase Experimental Neurology 2005, 192, 73]，据发现，在多数情况下，动物必须用

免疫抑制剂地塞米松治疗以防止植入手术后的局部刺激和其它并发症。阿朴吗啡的经皮给药还与局部皮肤刺激和着色联系在一起。

[0009] 除 PD 外，可获益于多巴胺能周转提高的另一些疾病是用于预防运动过慢和抑郁以及用于改善心智功能（包括如上论述的各种认知方面）的老年病学。其可以在抑郁患者中具有积极作用，并且可作为食欲抑制剂用在肥胖症中。其可以改善轻微脑功能障碍 (MBD)、发作性睡病以及精神分裂症的潜在阴性、阳性和认知症状。下肢不宁综合征 (RLS) 和周期性肢体活动障碍 (PLMD) 是用 DA- 激动剂临床治疗的其它适应症。此外，阳萎和勃起功能障碍也可能通过用 DA- 激动剂治疗来获得改善。因此，女性和男性的性功能改善是 DA- 激动剂治疗的另一可能的适应症，因为可能可经由 DA- 受体激活实现勃起功能障碍（男性中的阳萎）的改善和例如绝经期女性中的性刺激（阴道润滑和阴蒂勃起的刺激）。在这方面，值得注意的是，阿朴吗啡在舌下给药时临床用于改善勃起功能障碍。L-DOPA 和 D2 激动剂普拉克索疗法在亨廷顿舞蹈症中的临床研究已显示出有前途的结果；因此亨廷顿舞蹈症的治疗是本发明的化合物的另一潜在用途。DA 参与心血管和肾脏系统的调节，因此，肾衰竭和高血压可以被视为本发明的化合物的备选适应症。

[0010] 儿茶酚胺的非口服配制剂的替代方案涉及前药的使用。与临床用的这类化合物的开发相关的问题是与预测在人体中向儿茶酚胺本身的转化相关的困难。在文献中已报道了儿茶酚胺的多种酯前药，如用于十二指肠给药的肠包衣 NPA 酯 [参见例如**Wikström,** Dijkstra, Cremers, Ivo ; WO 02100377] 和 D1- 样激动剂阿屈高莱 (Adrogolide)[ABT-431 ; DAS-431, A-86929 的二乙酰基前药]。阿屈高莱在口服后在人体中发生高的肝首关代谢，因此具有低口服利用率（大约 4％）。在 PD 患者中，静脉内 (IV) 阿屈高莱具有与 L-DOPA 相当的抗帕金森效力 [Giardina, Williams ; CNS Drug Reviews, 7, 305(2001)]。一种备选方法涉及以相应的亚甲基 - 二 - 氧基 (MDO) 缩醛形式、以衍生自除甲醛外的其它醛的缩醛形式或以衍生自各种酮的缩酮形式，“掩蔽”儿茶酚中的两个羟基。在 20 多年前，这种前药原理就已被报道用于阿朴啡 [Baldessarini, Ram, Neumeyer ; Neuroropharmacology, 21(10), 953(1982)]。在阿朴吗啡和相关化合物的这些潜在前药中，只有衍生自 N- 正丙基阿朴吗啡 (NPA) 和甲醛的那种在 PD 的动物模型中表现出显著效力。经过后来的～ 25 年，这些发现尚未得出基于 MDO 掩蔽的阿朴吗啡和相关化合物的 PD 药。

[0011] 尽管是本领域中的长期关注对象，但开发用于治疗 PD 的有效的、耐受良好且口服活性的药物仍明显是未满足的需要。产生连续多巴胺能刺激的混合的 D1 样 /D2 样激动剂可实现这类未满足的需要。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及新型儿茶酚胺衍生物，本发明人已发现其可以为神经变性疾病（如 PD 和亨廷顿舞蹈症）的目前商业疗法和为本文论述的其它适应症（如运动障碍性疾病、认知损伤和下肢不宁综合征 (RLS)）的疗法提供合适的替代方案，还涉及作为其体内可代谢前药的化合物。

[0014] 在数类患者中会出现认知损伤，例如精神分裂症患者、抑郁症患者或精神病患者、以及患有注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、帕金森症、轻度认知损伤 (MCI)、痴呆、焦虑、年龄相关性记忆损伤、阿尔茨海默氏症或创伤后应激障碍的患者、以及服用苯并二氮杂䓬 (benzodiazepines) 或三环抗抑郁药的患者，和除开帕金森症和阿尔茨海默氏症以外的神

经变性疾病范围内的其他患者。术语“认知损伤”是指注意力、学习、记忆和执行功能（对外部刺激的相关反应）中的困难。这些可以包括：注意缺陷、思维瓦解、思维迟缓、理解困难、注意力集中困难、解决问题能力的损伤、记忆力差、思维表达困难和/或思维、感觉和行为的整合困难、和不相关想法以及注意力和警惕性、言语学习和记忆、直观学习和记忆、处理速度和社会认知的衰退。

[0015] 本发明的目的是提供作为有力的多巴胺D1-样和D2-样激动剂并且可用于治疗神经和精神疾病的新型化合物。

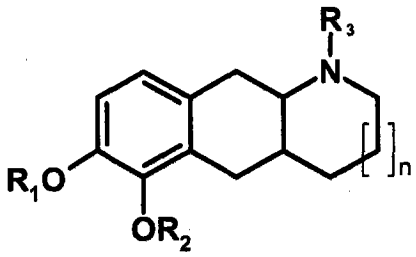
[0016] 本发明的另一目的是提供用于口服给药治疗PD和其它疾病或障碍的新型化合物，其有利地响应于提高的多巴胺能周转。

[0017] PET（正电子发射照相术）分析是PD诊断中的重要工具。本发明的一些化合物具有作为DA-受体成像研究用的PET配体或作为制备这类配体用的中间体的潜在用途，其可以例如用在受体定位研究中以及用于测定对DA受体具有亲合力的化合物的受体占有率(occupancy)。另一目的因此是提供放射性标记的本发明的化合物，其被视为有价值的PET配体。

[0018] 在阅读本说明书后，本发明的其它目的变得显而易见。

[0019] 相应地，在一个方面中，本发明涉及式I的化合物及其与可药用酸的加成盐：

[0020]



I

[0021] •其中n＝0、1

[0022] •R_1和R_2独立地选自氢、C_{1-6}烷酰基、苯乙酰基或苯甲酰基，或其中R_1和R_2稠合并形成亚甲基(CH_2)、羰基(C＝O)或草酰基(O＝C-C＝O)

[0023] •R_3选自氢、甲基、乙基、正丙基、环-丙基、环-丁基、烯丙基、炔丙基、羟乙基、3-氟丙基和2-氟乙基

[0024] 条件是该化合物不是下列外消旋物之一：

[0025] •外消旋-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇

[0026] •外消旋-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇

[0027] •外消旋-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇

[0028] •外消旋-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-6,7-二醇

[0029] 该C_{1-6}烷酰基是指含有1至6个碳原子的直链或支链烷酰基，其实例包括甲酰基、乙酰基、新戊酰基和类似物。

[0030] 在一个具体实施方案中，本发明涉及基本纯的单一对映异构体或单一非对映体形式的式I的化合物。

[0031] 在另一具体实施方案中，本发明涉及对映异构体混合物、非对映体混合物或基本纯的多晶型物形式的式I的化合物。

[0032] 在一个具体实施方案中，本发明涉及具有反式 - 稠环体系的式 I 的化合物。在另一实施方案中，本发明涉及具有顺式 - 稠环体系的式 I 的化合物。

[0033] 在一个实施方案中，本发明涉及 n = 0 的式 I 的化合物。在另一实施方案中，本发明涉及 n = 1 的式 I 的化合物。

[0034] 在本发明的独立的实施方案中，该化合物选自实验部分中公开的具体化合物之一。

[0035] 在一个具体实施方案中，本发明涉及其中 R_3 选自氢、甲基、乙基、正丙基、烯丙基和炔丙基的式 I 的化合物。在另一实施方案中，本发明涉及其中 R_3 选自环 - 丙基、环 - 丁基和羟乙基的式 I 的化合物。

[0036] 在一个具体实施方案中，本发明涉及其中 n = 1 并进一步以基本纯的 (4aR, 10aR)- 对映异构体为特征的式 I 的化合物。

[0037] 本发明还涉及其中 R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基的式 I 的化合物。

[0038] 本发明还涉及其中 R_1 和 R_2 稠合并形成亚甲基 (CH_2) 且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，如甲基和正丙基的式 I 的化合物。

[0039] 在本发明的独立的实施方案中，该化合物选自下列具体化合物之一：

[0040] 反式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

[0041] 顺式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

[0042] 反式 -1- 正丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

[0043] 顺式 -1- 正丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇

[0044] (4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0045] (4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0046] (4aR,10aR)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0047] (4aS,10aS)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0048] (4aR,10aR)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0049] (4aS,10aS)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0050] (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

[0051] (4aS,10aS)-1- 正丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0052] (4aR,10aR)-1-(2- 羟乙基)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0053] (4aR,10aR)-1- 烯丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0054] (4aR,10aR)-1- 丙 -2- 炔基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0055] (4aR,10aR)-1- 环 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0056] (4aR,10aR)-1- 环 - 丁基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0057] (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽

[0058] (6aR,10aR)-7- 甲基 -6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂环戊

[a] 蒽

[0059] (6aR,10aR)-7- 乙基 -6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽

[0060] (6aR,10aR)-7- 正丙基 -6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽

[0061] 乙酸 (4aR,10aR)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

[0062] 乙酸 (4aS,10aS)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

[0063] 2,2- 二甲基丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

[0064] 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯

[0065] 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯

[0066] 2,2- 二甲基丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 正丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯

[0067] 或它们的可药用酸加成盐。

[0068] 在另一方面中，本发明涉及放射性标记的式 I 的化合物及其在各种生物检验 (assay) 法，如 PET- 研究、体内结合研究和体外检验中的用途。

[0069] 在再一方面中，本发明提供了式 I 的化合物或其可药用酸加成盐作为药物的用途。

[0070] 游离碱或可药用酸加成盐形式或药物组合物形式的式 I 的化合物可以以任何合适的方式给药，例如口服、口腔、舌下、非口服或肠道外给药，且该化合物可以呈适用于此类给药的任何合适的形式，例如以片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液或分散体形式口服，以例如经皮贴膏形式非口服给药，或以注射用分散体或溶液形式肠道外给药。在一个实施方案中，式 I 的化合物以固体药物体，合适地以片剂或胶囊形式给药。

[0071] 式 I 的化合物与多种有机和无机酸形成可药用酸加成盐。这类盐也是本发明的一部分。

[0072] 式 I 的化合物的可药用酸加成盐由本领域公知的可药用酸形成。这类盐包括 Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19(1977) 中列出的可药用盐并且是技术人员已知的。用于形成这类盐的典型无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸 (hypophoshporicacid)、偏磷酸、焦磷酸和类似物。也可以使用衍生自有机酸的盐，所述有机酸例如脂族单和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸。这类可药用盐因此包括氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、乙酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻 - 乙酰氧基苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、α- 羟基丁酸盐、丁炔 -1,4- 二羧酸盐、己炔 -1,4- 二羧酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基

马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2- 羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘 -1- 磺酸盐、萘 -2- 磺酸盐、萘 -1,5- 磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐和类似物。

[0073] 固体药物制剂的制备方法也是本领域中公知的。因此可以通过将活性成分与普通佐剂、填料和稀释剂混合且随后在常规压片机中压制该混合物来制备片剂。佐剂、填料和稀释剂的实例包括微晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶和类似物。也可以使用任何其它佐剂或添加剂，如着色剂、香料、防腐剂等，只要它们与活性成分相容。

[0074] 特别地，可以通过与常规佐剂或稀释剂混合的式 I 的化合物的直接压制来制备本发明的片剂。或者，可以使用任选与常规佐剂或稀释剂混合的式 I 的化合物的湿颗粒或熔融颗粒压制片剂。

[0075] 式 I 的化合物的注射液可以通过将活性成分和可能的添加剂溶解在一部分注射用溶剂，优选无菌水中，将该溶液调节至所需体积，将该溶液灭菌并装在合适的安瓿或管瓶中来制备。可以加入本领域中常规使用的任何合适的添加剂，如张度剂 (tonicity agents)、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂等。或者，可以将例如游离碱形式的活性成分溶解在可消化或不可消化的油、它们的混合物或类似物中以制备能够长期释放活性成分的肌肉内长效配制剂。

[0076] 经皮应用，如经皮贴膏中所用的式 I 的化合物的药物配制剂可任选含有渗透活化剂以促进活性成分穿过皮肤。

[0077] 在另一方面中，本发明涉及包含治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐和一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂的药物组合物。

[0078] 在本发明的一个具体实施方案中，提供用于非口服给药，如经皮、鼻内、口腔、肌内或皮下给药的包含治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基。

[0079] 在再一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制备神经变性疾病（如帕金森症和亨廷顿舞蹈症）的治疗药物的用途。

[0080] 在再一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制备精神病、阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压的治疗药物的用途。

[0081] 在另一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物认知损伤的治疗药物的用途。

[0082] 在又一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制造下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD) 的治疗药物的用途。

[0083] 在一个不同方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制造哺乳动物的活动障碍 (movement disorder)、运动缺乏 (poverty of movement)、运动障碍性疾病 (dyskinetic disorder)、步态障碍或意向震颤的治疗药物的用途。

[0084] 在再一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于治疗神经变性疾病，如帕金森症和亨廷顿舞蹈症的用途。

[0085] 在再一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于治疗精神病、

阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压的用途。

[0086] 在另一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于治疗哺乳动物认知损伤的用途。

[0087] 在又一方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于治疗下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD) 的用途。

[0088] 在一个不同方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于治疗哺乳动物的活动障碍、运动缺乏、运动障碍性疾病、步态障碍或意向震颤的用途。

[0089] 在独立的方面中，本发明提供式 I 的化合物或其可药用酸加成盐用于制造意在口服或非口服给药的药物的用途。

[0090] 本发明还提供治疗神经变性疾病，如帕金森症和亨廷顿舞蹈症的哺乳动物患者的方法，包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐。

[0091] 在另一方面中，本发明还提供治疗患有精神病、阳萎、肾衰竭、心力衰竭或高血压的哺乳动物的方法，包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐。

[0092] 在再一方面中，本发明提供治疗患有认知损伤的哺乳动物的方法，包括向该哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐。

[0093] 本发明还涉及治疗患有下肢不宁综合征 (RLS) 或周期性肢体活动障碍 (PLMD) 的哺乳动物的方法，包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用加成盐。

[0094] 在另一方面中，本发明还涉及患有治疗活动障碍、运动缺乏、运动障碍性疾病、步态障碍或意向震颤的哺乳动物的方法，包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用酸加成盐。

[0095] 在本发明的一个具体实施方案中，该哺乳动物是人类对象。

[0096] 以作为游离碱形式的上式 (I) 的化合物的日剂量计算出的式 I 的化合物的治疗有效量合适地为 0.01 至 125 毫克 / 天，更合适地为 0.05 至 100 毫克 / 天，例如优选为 0.1 至 50 毫克 / 天。

[0097] 在一个具体实施方案中，式 I 的化合物的日剂量为 1 至 10 毫克 / 天。

[0098] 在另一实施方案中，式 I 的化合物的日剂量小于大约 1 毫克 / 天。

[0099] 在另一实施方案中，式 I 的化合物的日剂量为大约 0.1 毫克 / 天。

[0100] 在另一实施方案中，本发明提供包含 0.001 毫克至 125 毫克式 I 的化合物的口服配制剂。

[0101] 在另一实施方案中，本发明提供包含 0.001 毫克至 0.1 毫克式 I 的化合物的口服配制剂。

[0102] 在另一实施方案中，本发明提供包含 0.01 毫克至 1 毫克式 I 的化合物的口服配制剂。

[0103] 在另一实施方案中，本发明提供包含 0.1 毫克至 10 毫克式 I 的化合物的口服配制剂。

[0104] 附图

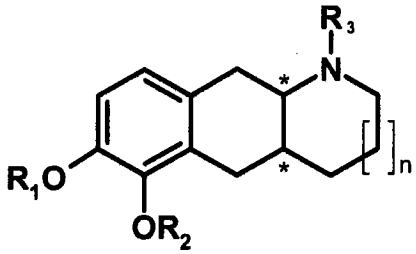
[0105] 图 1 :在 hD5- 转染的 CHO-Ga16 细胞中，在多巴胺作用下的胞内 Ca^{2+} 释放的浓度依赖性激活的剂量响应曲线。

[0106] 图 2 :实施例 2d2 的晶体结构。通过“重”溴原子的反常散射测定绝对构型。

[0107] 发明详述

[0108] 本发明的化合物含有两个手性中心（在下式中用 * 标注）

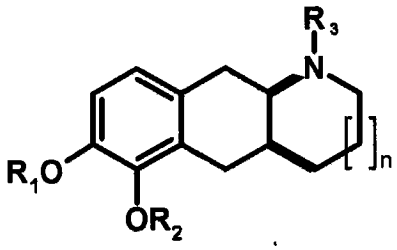
[0109]

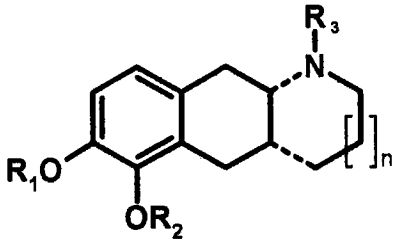


I

[0110] 本发明的化合物因此可以以两种不同的非对映形式存在——顺式 - 和反式 - 异构体，这两种形式都落在本发明的范围内。

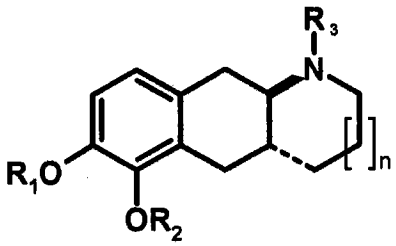
[0111]

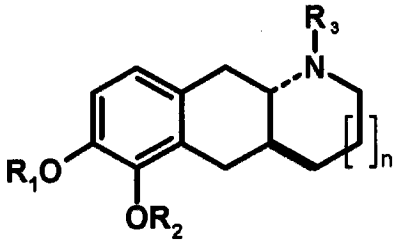




[0112] 式 I 化合物的顺式形式

[0113]

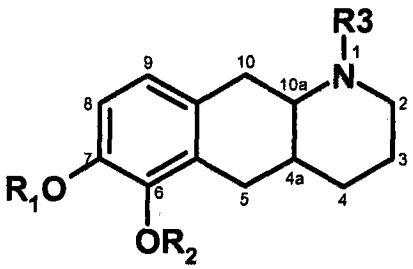


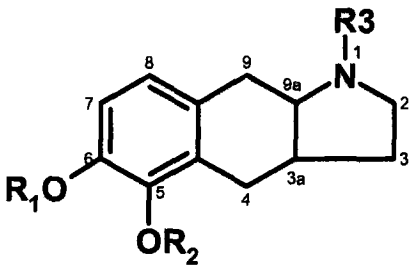


[0114] 式 I 化合物的反式形式

[0115] 本发明的化合物的环原子如下编号 :

[0116]





[0117] 式 I，n = 1 式 I，n = 0

[0118] 非对映形式进一步各包含两种对映异构体形式，这意味着式 I 的化合物大体上作为独立的 (R，R)、(R，S)、(S，S) 和 (S，R) 对映异构体存在。

[0119] 式 I 的化合物已经被发现表现得像口服活性的阿朴吗啡 - 类似物，这使它们可用于治疗帕金森症和其它疾病 / 障碍，这有利地响应提高的多巴胺能周转。

[0120] 本发明的一个具体实施方案涉及式 I 的化合物或其可药用加成盐在认知损伤状况中用于改善哺乳动物认知的用途，其中该状况与精神分裂症相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与帕金森症相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与痴呆，如 AIDS 痴呆相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与焦虑性障碍相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与年龄相关性记忆损伤相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与抑郁，包括重性抑郁（特别是在老年人中）相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与苯并二氮杂䓬的使用相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与三环抗抑郁药的使用相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与阿尔茨海默氏症相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 相关联。在本发明的另一实施方案中，该状况与创伤后应激障碍 (PTSD) 相关联。

[0121] 在进一步实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物或其可药用加成盐用于治疗哺乳动物运动障碍 (dyskinesia) 的用途。

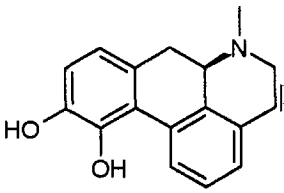
[0122] 在另一实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物或其可药用加成盐用于治疗患有抑郁，如重性抑郁、双相障碍或焦虑的哺乳动物的用途。

[0123] 根据本发明，在已通过本发明的方法以对映纯形式制成的未衍化的式 I 的儿茶酚胺 (R_1 和 R_2 = H) 的两种反式 - 对映异构体之间发现有意思的神经药理学差异。因此已经证明，(4aR,10aR) 对映异构体是有力的双重 D1/D2 激动剂，EC_{50} 值 < 200nM[参见实验部分关于所用体外检验法的描述]，而 (4aS,10aS) 对映异构体是弱得多的 D1 激动剂，并且仅表现出中等强度的 D2 激动。

[0124] 还已经测试了式 I 的化合物的一些 (4aR,10aR) 对映异构体的 D5 亲合力，并已经证实是非常有力的 D5 激动剂，EC_{50} 值 < 10nM。

[0125] 之前已经公开了式 I 的外消旋化合物，其中 n = 1，R_1 和 R_2 = 氢且 R_3 = 氢、甲基、乙基和正丙基 [参见例如 Cannon, Lee, Beres, Goldman ;J. Heterocycl. Chem., 17, 1633(1980)]，并论述了它们的多巴胺能活性 [参见例如 Bradbury, Costall, Naylor ; Neuropharmacology23(9), 1025(1984) ;Bradbury, Cannon, Costall, Naylor ;Eur. J. Pharmacol. 105(1-2), 33(1984)]。n = 1、R_1 和 R_2 = 氢且 R_3 = 乙基的式 I 的外消旋化合物已被报道既刺激 D1 受体，又刺激 D2 受体 [Itoh,Goldman,Kebabain ;Eur. J. Pharmacol., 108(1), 99(1985)]。但是，这些现有技术文献无一论述式 I 的化合物的对映有择性或体外 vs. 体内获得的不同选择性。

[0126] 如上所述，化合物阿朴吗啡目前临床用于 PD 疗法。阿朴吗啡是混合的 D1- 样 / D2- 样激动剂 :

[0127] 

阿朴吗啡

[0128] 当体外和体内测试本发明的化合物对 D1 和 D2 受体的作用时，它们的药理学属性

非常不同于阿朴吗啡（细节参见实验部分）。

[0129] 已经证实，当比较体外和体内测量时，未衍化的式 I 的儿茶酚胺（R_1 和 R_2 = H）的 D1/D2 选择率显著改变。在体外检验法中，这些化合物对 D2 受体比对 D1 受体明显更有力（通常以～ 100 的比率）。但是，体内比率移向 2-10 倍选择率。因此，明显的是，对于本发明的化合物，不能从体外数据外推至体内情况。

[0130] 如上所述，目前可得的信息支持如下假设，即 D1- 样激动剂（其对任一亚型或混合 D1/D5 激动剂是选择性的）在认知损伤，例如精神病、PD 和阿尔茨海默氏症 (AD) 和亨廷顿舞蹈症的治疗中具有重要用途。双重作用 D1/D2 激动剂，如式 I 的化合物的情况也正是如此。

[0131] 在一个具体实施方案中，本发明因此涉及式 I 的化合物的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 n = 1，R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 选自氢、甲基、乙基、正丙基、烯丙基和炔丙基。

[0132] 在另一实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 n = 1，R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 是正丙基。

[0133] 在另一实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 n = 1，R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 是甲基。

[0134] 在另一实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 n = 1。

[0135] 本发明还涉及要用作 PET 配体或用作其中间体的式 I 的化合物。可以使用放射性标记的前体，包括 ^{11}C- 标记的前体，如 [^{11}C] 甲基碘、[^{11}C] 三氟甲磺酸甲酯等引入所需放射性标记物。该化合物可以用 ^{3}H 或 ^{18}F 标记。在本发明的一个具体实施方案中，因此提供放射性标记的式 I 的化合物，其中放射性标记物选自 ^{11}C、^{3}H、^{18}F 或 ^{123}I。

[0136] R_1 和 R_2 都是氢的放射性标记的式 I 的化合物特别优选作为放射性配体。

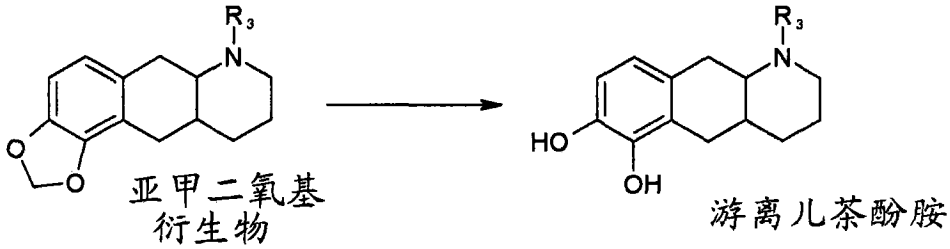
[0137] 在一个具体实施方案中，本发明涉及放射性标记的式 I 的化合物，其中 n = 1，R_1 和 R_2 都是氢且 R_3 是 3-(^{18}F)- 氟丙基或 2-(^{18}F)- 氟乙基。

[0138] 另一实施方案涉及式 I 的化合物的游离碱或其盐或其药物组合物以及如本文所述的用途，其中该式 I 的化合物具有至少 10％的反式 - 非对映体过量 (10％反式 - 非对映体过量是指在所述混合物中，反式 - 与顺式 - 非对映体的比率为 55 ： 45)、至少 25％、至少 50％、至少 70％、至少 80％、至少 90％、至少 95％、至少 97％，优选至少 98％非对映体。

[0139] 另一实施方案涉及式 I 的化合物的游离碱或其盐或其药物组合物以及如本文所述的用途，其中该式 I 的化合物具有至少 10％的对映异构体过量（例如对具有 (4aR,10aR) 构型的式 I 的化合物而言，10％对映异构体过量是指在所述混合物中，(4aR,10aR)- 与 (4aS,10aS)- 对映异构体之间的比率为 55 ： 45)、至少 25％、至少 50％、至少 70％、至少 80％、至少 90％、至少 95％、至少 97％，优选至少 98％对映异构体。

[0140] 在另一方面中，本发明包括式 I 的化合物，其中儿茶酚部分以亚甲二氧基 (MDO) 前药衍生物形式掩蔽，其可以体内裂解（最可能通过体内代谢裂解）产生活性儿茶酚胺（下面针对 n = 1 举例）：

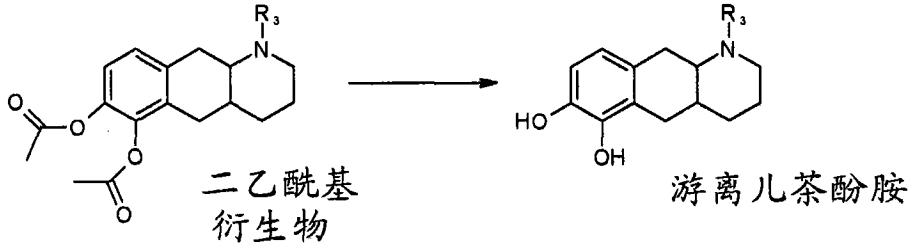
[0141]



[0142] 本发明因此还涉及 R_1 和 R_2 稠合并形成亚甲基 (CH_2) 的式 I 的化合物。

[0143] 在另一方面中，本发明还包括其中儿茶酚部分以二酯衍生物形式掩蔽的式 I 的这类化合物，其也可以体内裂解产生活性儿茶酚胺（下面针对 n = 1 且 R_1 和 R_2 = 乙酰基举例）：

[0144]



[0145] 本发明进一步包括式 I 的化合物的不对称二酯衍生物，其中 R_1 和 R_2 是两个不同的取代基。本发明还包括其中 R_1 和 R_2 稠合并形成羰基 (C = O) 的化合物，以致产生环二酯（碳酸酯）。

[0146] 本发明还涉及式 I 的化合物的基本纯的反式 - 非对映体，其中 n = 0，R_1 和 R_2 稠合并形成亚甲基 (CH_2)，且 R_3 选自氢和甲基、乙基、正丙基。

[0147] 本发明还涉及式 I 的化合物的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 n = 1，R_1 和 R_2 稠合并形成亚甲基 (CH_2)，且 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基。

[0148] 在独立实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，且 R_1 和 R_2 至少之一是 C_{1-6} 烷酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯甲酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯乙酰基。

[0149] 本发明还涉及式 I 的基本纯的反式 - 非对映体，其中 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，且 R_1 和 R_2 至少之一是 C_{1-6} 烷酰基，如新戊酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯甲酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯乙酰基。

[0150] 本发明还涉及式 I 的基本纯的 (4aR,10aR) 对映异构体，其中 R_3 选自氢、甲基、乙基和正丙基，且 R_1 和 R_2 至少之一是 C_{1-6} 烷酰基，如新戊酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯甲酰基，或 R_1 和 R_2 至少之一是苯乙酰基。

[0151] 在本文中，特别对于药物用途，要理解的是，在指定式 (I) 的化合物是基本对映异构体纯或非对映体纯时，该化合物是相对地立体化学纯的，对映异构体或非对映体过量优选为至少 60％、至少 70％，更优选至少 80％ (80％对映异构体过量是指所述混合物中例如 (4aR,10aR) 比 (4aS,10aS) 的比率为 90 ： 10)、至少 90％、至少 96％或优选至少 98％。

[0152] 实验部分

[0153] 一般方法

[0154] 在配有大气压光电离和 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统的 PESciex API 150EX 仪器上获得分析 LC-MS 数据。通过 UV(254 纳米）和 ELSD 迹线的积分，测定纯度。MS 仪器来自 PESciex(API)，配有 APPI- 源并以阳离子 (positive ion) 模式运行。UV 迹线中的停留时间 (RT) 以分钟表示。溶剂 A 由在水中的 0.05％ TFA 制成，而溶剂 B 由在乙腈中的 0.035％ TFA 和 5％水制成。使用几种不同方法：

[0155] 方法 14：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x30mm，3.5μm(Symmetry，Waters)。柱温：室温。梯度：离子配对下的反相。流速：2 毫升 / 分钟。注射体积：10 微升。梯度：10％ B 在 A 中经 4 分钟至 100％ B，然后 10％ B 在 A 中 1 分钟。总运行时间：5 分钟。

[0156] 方法 17：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x30mm，4μm(Phenomenex Synergi Hydro)。温度：室温。梯度：离子配对下的反相。流速：2 毫升 / 分钟。注射体积：10 微升。梯度：2％ B 在 A 中经 4 分钟至 100％ B，然后 10％ B 在 A 中 1 分钟。总运行时间：5 分钟。

[0157] 方法 25：API 150EX 和 Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC 系统。柱：dC-184.6x30mm，3μm(Atlantis，Waters)。柱温：40℃。梯度：离子配对下的反相。流速：3.3 毫升 / 分钟。注射体积：15 微升。梯度：2％ B 在 A 中经 2.4 分钟至 100％ B，然后 2％ B 在 A 中 0.4 分钟。总运行时间：2.8 分钟。

[0158] 方法 101：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x30mm，3.5μm(Symmetry，Waters)。柱温：60℃。梯度，离子配对下的反相。流速：3.3 毫升 / 分钟。注射体积：15 微升。梯度：10％ B 在 A 中经 2.4 分钟至 100％ B，然后 10％ B 在 A 中 0.4 分钟。总运行时间：2.8 分钟。

[0159] 方法 102：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：dC-184.6x30mm，3μm(Atlantis，Waters)。柱温：40℃。梯度，离子配对下的反相。流速：3.3 毫升 / 分钟。注射体积：15 微升。梯度：2％ B 在 A 中经 2.4 分钟至 100％ B，然后 2％ B 在 A 中 0.4 分钟。总运行时间：2.8 分钟。

[0160] 方法 111：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x30mm，3.5μm(Symmetry，Waters)。柱温：60℃。梯度，离子配对下的反相。流速：3.3 毫升 / 分钟。注射体积：10 微升 (1 微升注射到该柱上）。梯度：10％ B 在 A 中经 2.4 分钟至 100％ B，然后 10％ B 在 A 中 0.4 分钟。总运行时间：2.8 分钟。

[0161] 方法 314：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x 30mm，3.5μm(Symmetry，Waters)。柱温：室温。流速：2 毫升 / 分钟。注射体积：10 微升。梯度：10％ B 在 A 中，经 4 分钟，然后 100％ B 0.1 分钟，然后 10％ B 在 A 中 0.9 分钟。总运行时间：5.0 分钟。

[0162] 方法 23SUN：API 150EX 和 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系统。柱：C-184.6x30mm，3.5μm(Sunfire，Waters)。柱温：40℃。梯度，离子配对下的反相。流速：3.3 毫升 / 分钟。注射体积：15 微升。梯度：10％ B 在 A 中经 2.4 分钟至 100％ B，然后 10％ B 在 A 中 0.4 分钟。总运行时间：2.8 分钟。

[0163] 在带有大气压化学电离的相同仪器上进行制备 LC/MS- 提纯。柱：50X 20mm YMC ODS-A，5 微米粒度。方法：用 80％ A 至 100％ B 在 7 分钟内以 22.7 毫升 / 分钟的流速线性

梯度洗脱。通过分流 MS 检测法进行级分收集。

[0164] 使用标准 Parr 摇振器或来自 Argonaut 的 Endavour 仪器进行氢化反应。在所有情况下，使用低压 (1-5 巴氢压)。

[0165] 术语“硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷)”具有下列含义：通常将要提纯的化合物溶解在少量 DCM 中并加载到用硅胶预填充并使用 EtOAc 和庚烷的混合物以等度方式或以梯度 (如在庚烷中 0-100％ EtOAc) 洗脱的柱上。所用的加载硅胶的柱的一个实例是“ISOLUTE SPECOLUMNS”[例如 20 克来自 International sorbent technology 的 FLASHSi 70 毫升]。或者，使用硅胶进行典型的手工色谱提纯 [例如 Machery-Nagel 60M ;0.04-0.063mm, 230-400 筛目]，通过在由硅胶预涂布的铝板 [例如 Merck 60F254] 上进行的标准 TLC 分析识别化合物。通过用 UV 灯 (254 纳米) 照射或通过在钼酸铵 (6.25 克) 和硫酸铈 (IV)(2.5 克) 在 10％硫酸水溶液 (250 毫升) 中的溶液中浸渍后炭化 (char)，使化合物直观化。

[0166] 在密封的微波反应管瓶中进行微波加速的反应。在来自 PersonalChemistry 的 Smith Synthesizer 上进行实验。

[0167] 术语“冻干”是指使用来自 WWR International 的 Christ Aplha 2-4LSC 仪器冷冻干燥材料。

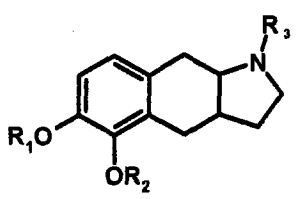
[0168] 术语“干燥 (Na_2SO_4)”和“干燥 (Mg_2SO_4)”分别是指通过添加干燥 Na_2SO_4 或 Mg_2SO_4 来从有机层中除去水，然后搅拌适当时间量以确保有效干燥过程。然后过滤除去固体，并通常将滤液真空浓缩 (见下文)。

[0169] 术语“真空浓缩”具有下列含义：使用标准旋转蒸发器在减压下从混合物中除去挥发物。术语“在 40℃真空干燥”是指使用连接到油泵上的加热至 40℃的标准真空炉。术语“真空干燥”是指将要干燥的材料在直接连接到油泵上的烧瓶中放置足以除去挥发性组分的时间的干燥方法。

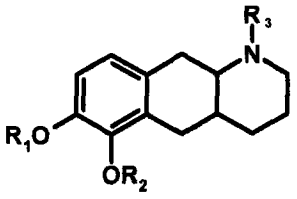
[0170] 如下进行 X- 射线晶体结构测定。使用 Cryostream 氮气冷却器系统，将化合物的晶体冷却至 120K。在带有 CCD 面积敏感检测器的 Siemens SMART Platform 衍射计上收集数据。通过直接方法解析结构并通过对照所有数据的 F^2 的全矩阵最小二乘方精制。可以在电子密度差图中发现该结构中的氢原子。各向异性地精制非氢原子。使用 O-H = 0.84、C-H = 0.99-1.00、N-H = 0.92-0.93 Å的 riding 模型，所有氢原子都在计算位置。对所有氢原子而言，热参数是固定的 [对附接的原子而言，U(H) = 1.2U]。该 Flack x- 参数在范围 0.0(1)-0.05(1) 内，表明该绝对结构是正确的。用于数据收集、数据简化和吸收的程序是 SMART，SAINT 和 SADABS[参见“SMART and SAINT，Area DetectorControl and Integration Software”，版本 5.054，Bruker Analytical X-RayInstruments Inc.，Madison，USA(1998)，Sheldrick“SADABS，Programfor Empirical Correction of Area Detector Data”版本 2.03，University of Göttingen，Germany(2001)]。程序 SHELXTL[参见 Sheldrick“SHELXTL，Structure Determination Programs”，版本 6.12，BrukerAnalytical X-Ray Instruments Inc.，Madison，USA(2001)] 用于解析结构和用于分子制图。

[0171] Markush(马库什) 结构 Ia 和 Ib 的一般合成方法

[0172]



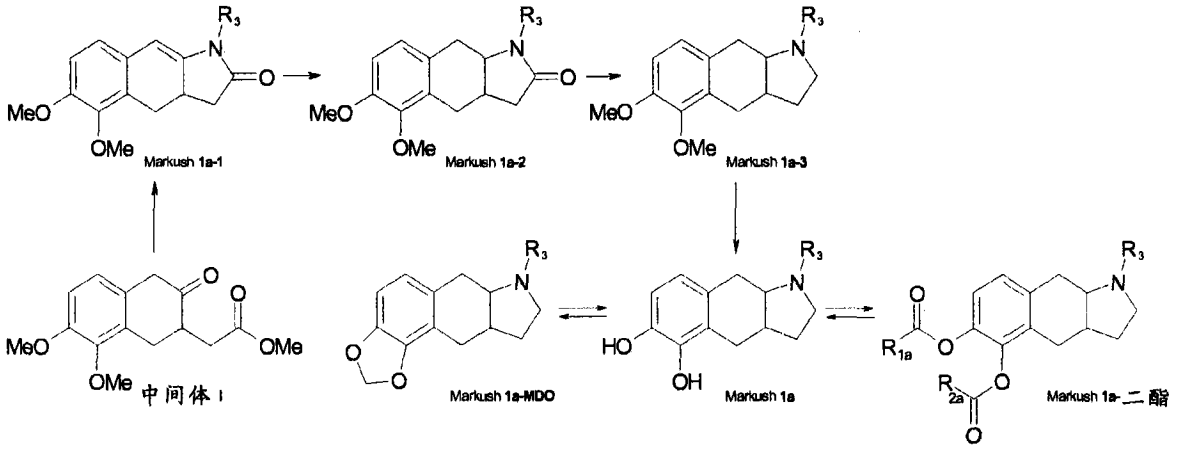
Markush Ia



Markush Ib

[0173] Markush 结构 Ia

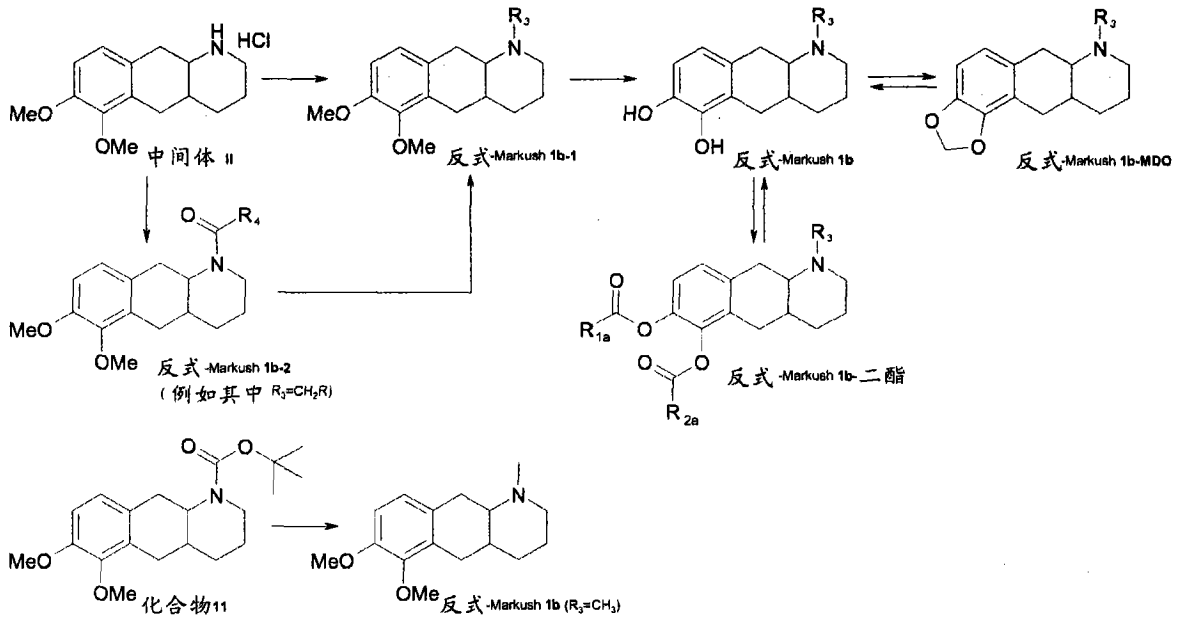
[0174]



[0175] 以中间体 I（本文描述了其合成）开始，在本文所述的用于由中间体 I 合成化合物 25 的条件下，与伯胺 R_3NH_2 的缩合产生 Markush1a-1。例如在本文用于合成化合物 13 和 14 的条件下，用 LAH 还原 Markush 1a-1 提供了 Markush 1a-2。在分离该顺式 / 反式混合物后，可以例如在本文所述用于实施例 1a1 的合成条件下用 48% HBr 或相关试剂处理任一非对映体以裂解甲氧基，从而提供 Markush 1a。Markush 1a 与 CH_2ClBr 或相关试剂例如在本文所述用于实施例 3b1 的合成条件下在碱存在下进一步反应产生 Markush 1a-MDO。所得 Markush 1a-MDO 可以通过用 BCl_3/（正 - 丁基）$_4NI$ 或相关试剂处理而转化回 Markush 1a。例如如本文所述用于实施例 4a1 的合成那样，可以通过在 TFA 中用适当的一种或多种酰基氯处理而将 Markush 1a 转化成 Markush 1a- 二酯，从而产生 Markush 1a- 二酯。可以将这种材料水解成 Markush 1a。

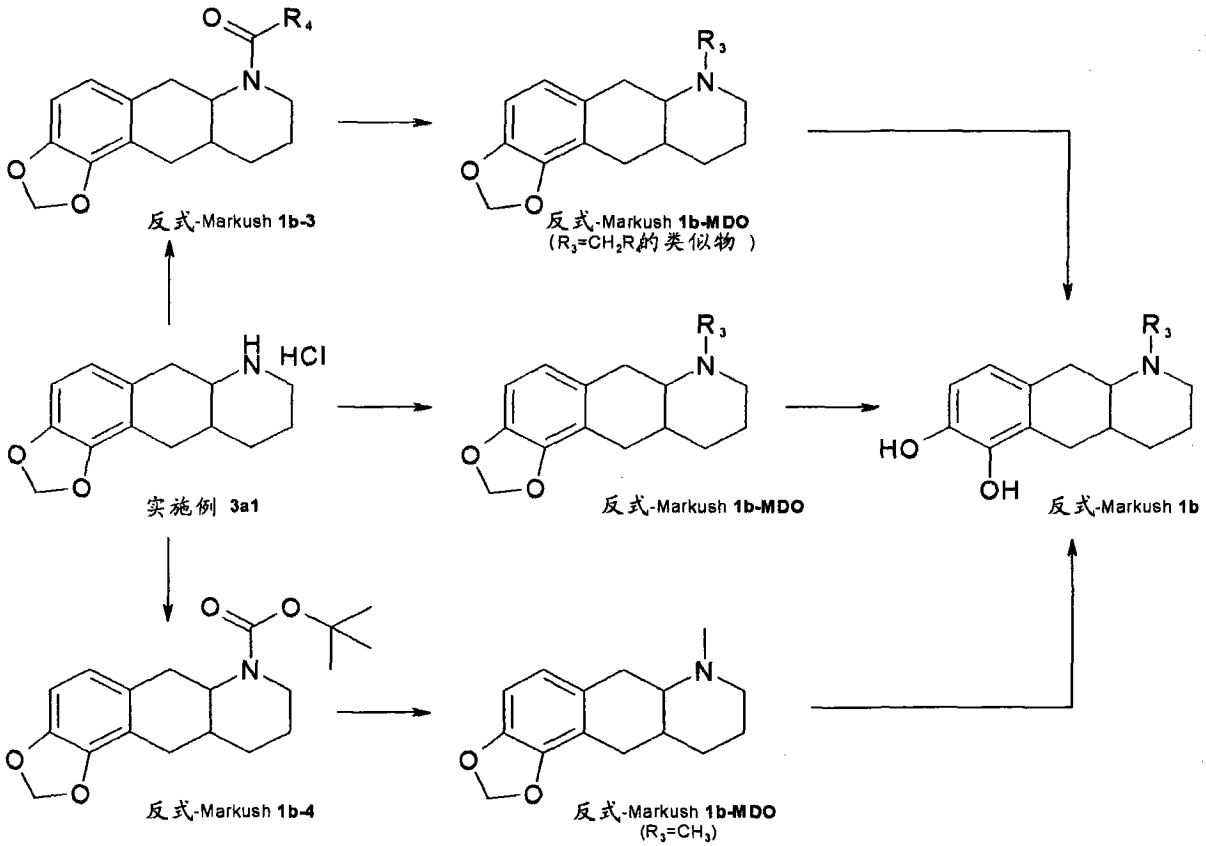
[0176] Markush 结构 Ib

[0177]



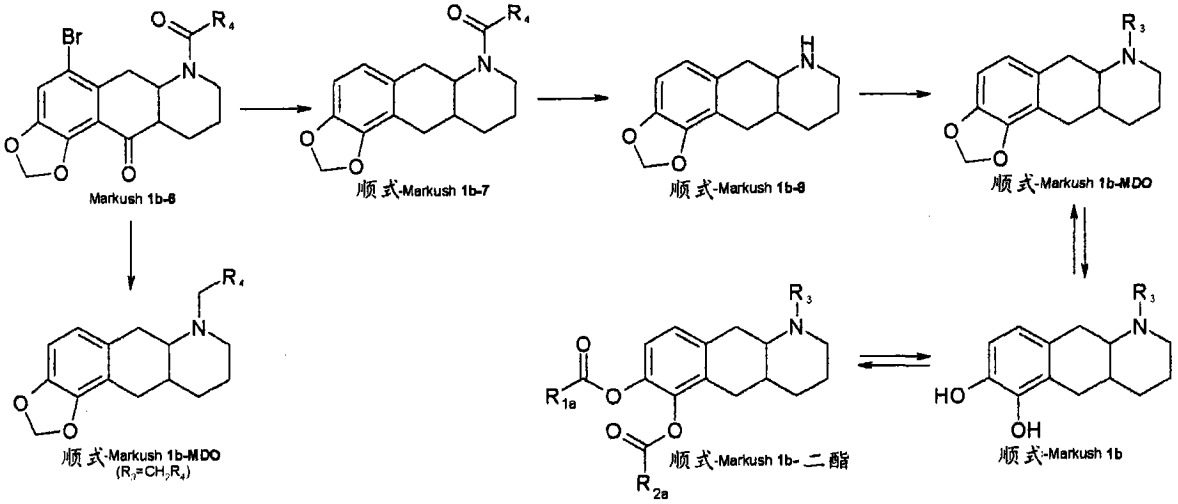
[0178] 以反式-构型的中间体 II（本文描述了其合成）（该对映异构体系列可以由其合成也描述在本文中的中间体 III 制备）开始，例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2f1 的条件下的直接 N-烷基化或例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2h1 的条件下的还原性胺化可用于获得反式 -Markush 1b-1。这种掩蔽的儿茶酚胺可以通过例如在本文所述用于实施例 2c1 的合成条件下用 48％ HBr 处理或通过在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2g1 的条件下与 BBr_3 反应来在标准条件下脱保护以产生反式 -Markush 1b。在碱存在下与 CH_2ClBr 或相关试剂的进一步反应可用于例如在本文所述用于实施例 3b1 的合成条件下产生反式 -Markush 1b-MDO。所得反式 -Markush1b-MDO 可以通过用 BCl_3/（正-丁基）$_4NI$ 或相关试剂处理而转化回反式 -Markush 1b。一种替代方案包括将中间体 II 酰化成反式 -Markush1b-2，其可以例如在本文所述用于合成实施例 2e1 的条件下，用 LAH 或相关试剂还原成反式 -Markush 1b-1，以产生目标反式 -Markush 1b 和反式 -Markush 1b-MDO 类似物（其中 R_3 可以被指定为 CH_2R）。例如如本文所述用于实施例 4a1 的合成那样，可以在 TFA 中用适当的一种或多种酰基氯处理反式 -Markush 1b 以制备反式 -Markush 1b-二酯。可以将这些二酯反式 -Markush 1b-二酯水解成母体儿茶酚胺反式 -Markush 1b。可以由化合物 11（其纯对映异构体化合物 11A 和化合物 11B 可用于制备光学产物）通过例如在本文所述用于实施例 2b1 的合成条件下用 LAH 或相关试剂处理来制备分子反式 -Markush 1b（其中 $R_3 = CH_3$）；随后所得反式 -Markush 1b-1 如上所述转化成反式 -Markush 1b、反式 -Markush 1b-MDO 或反式 -Markush 1b-二酯。

[0179]



[0180] 由反式 - 构型的实施例 3a1(本文描述了由中间体 II 合成它们)(该对映异构体系列可以由其合成也描述在本文中的中间体 III 制备)开始,例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2f1 的条件下的直接 N- 烷基化或例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2h1 的条件下的还原性胺化可用于获得反式 -Markush 1b-MDO。一种替代方案包括将实施例 3a1 酰化成反式 -Markush 1b-3,其可以例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2e1 的条件下用 LAH 或相关试剂还原成目标反式 -Markush 1b-MDO 类似物,其中 R_3 可以被指定为 CH_2R_4。此外,实施例 3a1 可以在本文报道用于合成化合物 8 的条件下 Boc- 保护以提供反式 -Markush 1b-4,其可以用 LAH 或相关试剂还原成目标反式 -Markush 1b-MDO 类似物,其中 $R_3 = CH_3$。对反式 -Markush 1b-MDO 而言,用例如 BCl_3/(正 - 丁基)$_4$NI 处理可用于产生反式 -Markush 1b。

[0181]

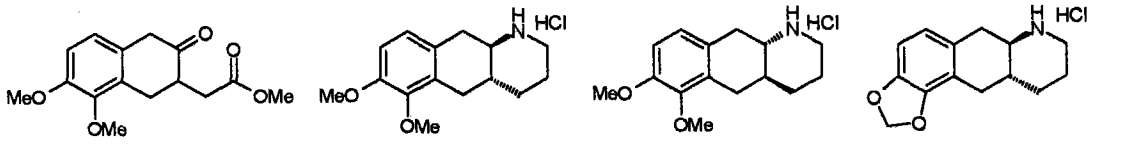


[0182] 由 Markush 1b-6(关于这类化合物的合成,参见本文关于化合物 25 的合成的描述)开始,用例如 Pd/C 和氢气的处理可用于获得顺式 -Markush 1b-7。该酰胺基团的裂解可提供顺式 -Markush 1b-8。例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2f1 的条件下的直接 N- 烷基化或例如在本文所述用于将中间体 II 转化成实施例 2h1 的条件下的还原性胺化可用于获得顺式 -Markush 1b-MDO。对于上述反式 - 系列,用例如 BCl_3/(正 - 丁基)$_4$NI 处理可用于产生顺式 -Markush 1b,其可以通过例如在本文所述用于实施例 3b1 的合成条件下在碱存在下与 CH_2ClBr 或相关试剂反应产生顺式 -Markush 1b-MDO 来转化回顺式 -Markush1b-MDO。例如如本文所述用于合成实施例 4a1 的那样,可以在 TFA 中用适当的一种或多种酰基氯处理顺式 -Markush 1b 材料以制备顺式 -Markush 1b- 二酯。可以将这些二酯水解成母体儿茶酚胺顺式 -Markush 1b。顺式 -Markush 1b-8 的还原可用于制备顺式 -Markush1b-MDO 类似物,其中 R_3 可以如本文所述被指定为 CH_2R_4。

[0183] 可用于制备本发明的化合物的有用中间体

[0184] 下列中间体可用于制备本发明的化合物 :

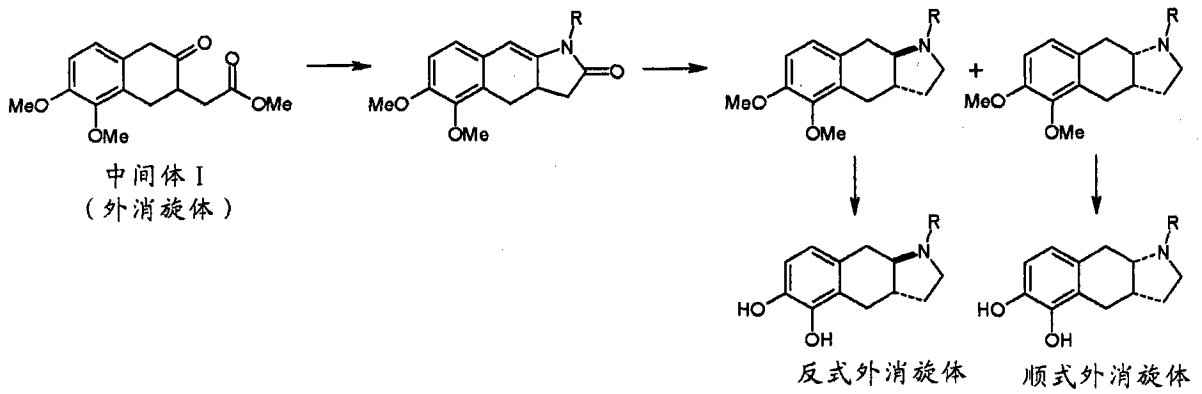
[0185]



[0186] 在下列段落中,在具体实施例之前列出用于制备中间体的一般合成方法。

[0187] 用于制备苯并 [f] 吲哚儿茶酚胺的一般程序

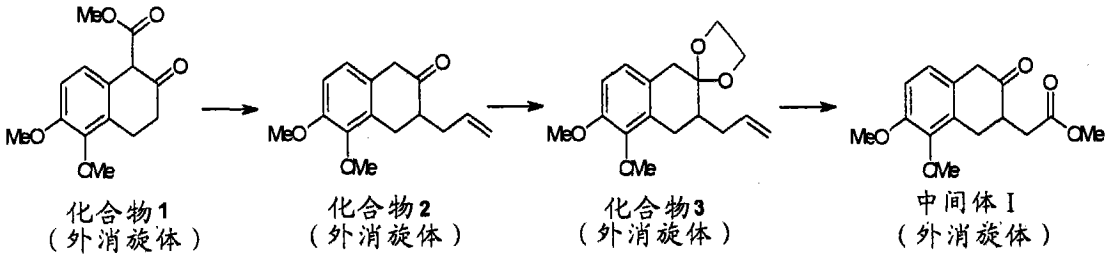
[0188]



[0189] 使中间体 I（本文描述了其合成）与伯胺反应，然后用铝烷，然后硼氢化钠还原所得烯胺-内酰胺。这产生顺式/反式受保护的苯并[f]吲哚儿茶酚胺的混合物。例如通过硅胶色谱法分离这些非对映体［关于密切相关的合成的实例，参见：Lin，Haadsma-Svensson，Phillips，Lahti，McCall，Piercey，Schreur，von Voigtlander，Smith，Chidester；J. Med. Chem.，36(8)，1069(1993)］。例如通过用 48% HBr 或用 BBr_3 处理，释放该掩蔽的儿茶酚胺。

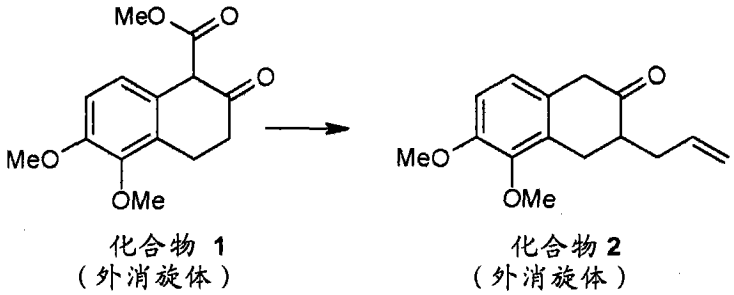
[0190] 中间体 I 的制备

[0191]



[0192] 外消旋 3-烯丙基-5,6-二甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮（化合物 2）

[0193]

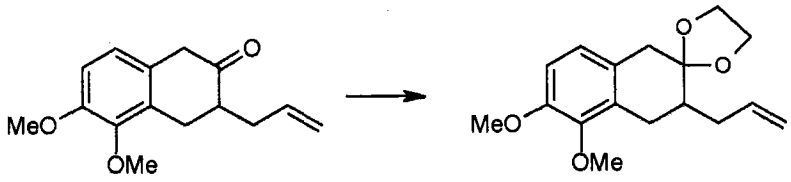


[0194] 将外消旋 5,6-二甲氧基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-萘-1-羧酸甲酯 (6.60 克)［化合物 1；如 Taber，Neubert，Rheingold；J. Am. Chem. Soc.，124(42)，12416(2002) 中所述制备］在 THF(25 毫升）中的溶液在 0℃逐滴添加到 LDA(27 毫升，在 THF/庚烷/乙基苯中 2M) 在 THF(125 毫升）中的溶液中。将该溶液在 0℃搅拌 1.5 小时。加入烯丙基溴 (3.44 毫升）并将该溶液在室温下搅拌过夜。加入 Et_2O(300 毫升）和 1M HCl(300 毫升）并分离各层。有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。将残油溶解在 DMSO(25 毫升）和水 (2.5 毫升）中，并加入 LiCl(1 克）。将该反应混合物在 150℃搅拌 0.5 小时，然后冷却至室温。加入 EtOAc(250 毫升）和水 (250 毫升）并分离各层。水层用 EtOAc(125 毫升）萃取。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱法 (EtOAc/

庚烷）提纯以产生 2.55 克白色固体状的化合物 2。

[0195] 外消旋 3′ -烯丙基 -5′ ,6′ -二甲氧基 -3′ ,4′ -二氢 -1′ H- 螺 [[1,3] 二氧戊环 -2,2′ -萘]（化合物 3）

[0196]



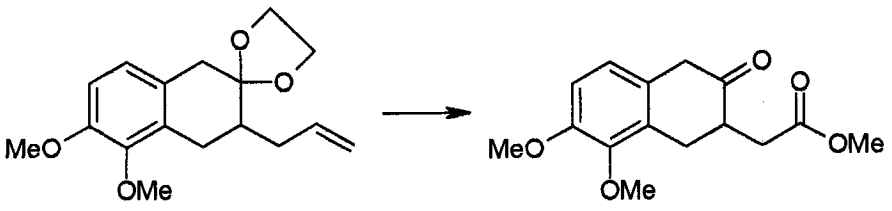
化合物 2
（外消旋体）

化合物 3
（外消旋体）

[0197] 将 $CH(OCH_3)_3$(4.53 毫升）、乙二醇 (5.68 毫升）和 PTSA(20 毫克）添加到化合物 2(2.55 克）在 DCM(45 毫升）中的搅拌溶液中。将该溶液在室温下搅拌 4.5 小时，然后通过添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (45 毫升）来猝灭。有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷）提纯以产生 2.52 克油状化合物 3。

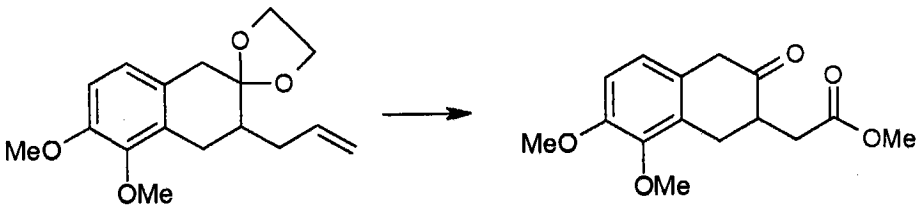
[0198] 外消旋 3- 烯丙基 -5,6- 二甲氧基 -3,4- 二氢 -1H- 萘 -2- 酮（中间体 I）

[0199]



化合物 3

中间体 I



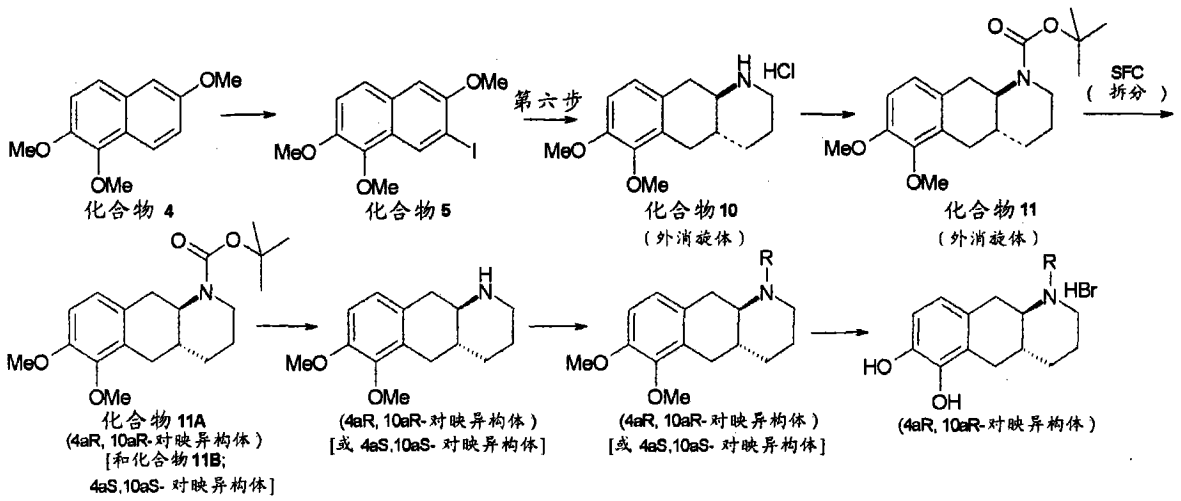
化合物 3
（外消旋体）

中间体 I
（外消旋体）

[0200] 将 $KMnO_4$(4.75 克）在室温下添加到 $NaIO_4$(98 克）在水 (1.7 升）中的搅拌溶液中。将该溶液搅拌 0.5 小时，此后加入 K_2CO_3(12.7 克）并将该溶液再搅拌 5 分钟。加入化合物 3(14.8 克）在叔丁醇 (500 毫升）中的溶液。将该溶液搅拌 3 小时，然后在冰 / 水浴上冷却。经 0.5 小时逐滴加入亚硫酸氢钠 (38-40％水溶液）。加入 DCM(1 升）并分离各层。水层用更多 DCM(0.4 升）萃取，合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以产生 11.3 克深色油。将该材料溶解在乙腈 (225 毫升）中并加入 AcCl(37 毫升）在 MeOH(190 毫升）中的溶液。将该溶液在室温下搅拌 5 分钟，然后在 4℃保持过夜，然后在室温下搅拌 2 小时。加入水 (45 毫升）并将该溶液搅拌 3 小时，此后将其真空浓缩。粗残留物通过硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷）提纯以产生 3.62 克油状中间体 I。

[0201] 用于制备苯并 [g] 喹啉儿茶酚胺的一般程序

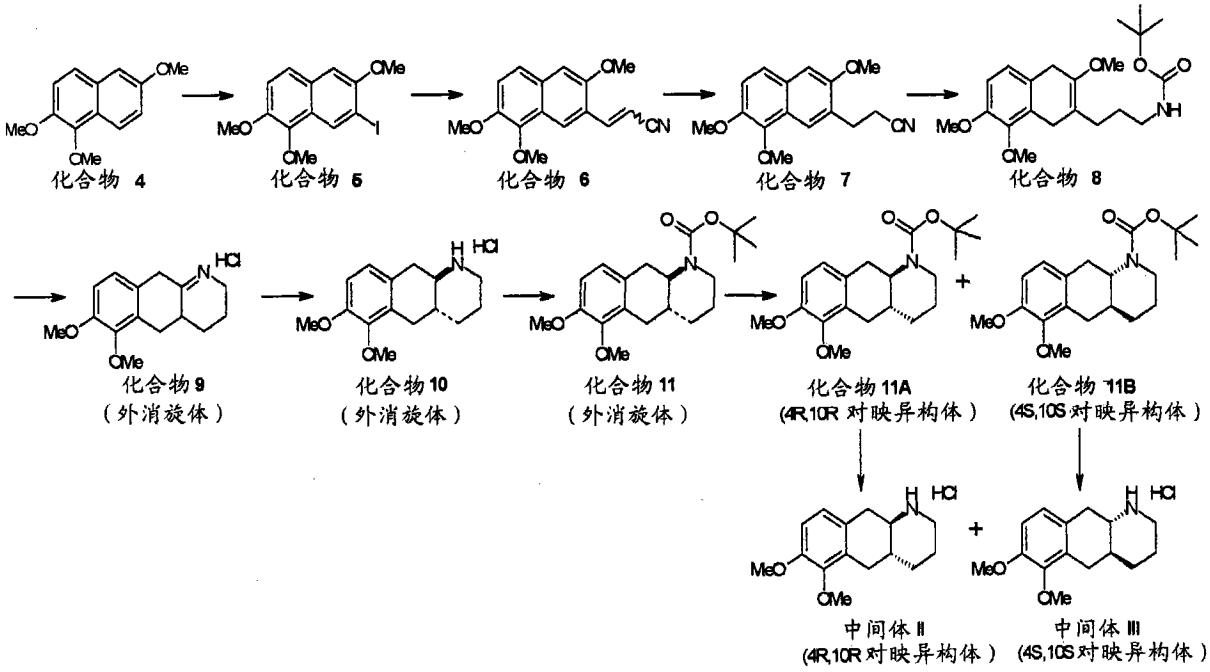
[0202]



[0203] 1,2,6- 三甲氧基萘 [其可以如 Taber, Neubert, Rheingold ;J. Am. Chem. Soc., 124(42),12416(2002) 中所述制备] 的特定选择性锂化，然后例如在本文所述用于合成化合物 5 的条件下用 I_2 处理，提供用于按照密切相关的化合物的文献程序与丙烯腈 Heck 偶联的底物 [Mellin,Hacksell ;Tetrahedron,43(22),5443(1987)]。在本文所述的另外 5 个步骤后，可以获得关键中间体 II。这种材料可以使用 SFC 以制备级拆分。然后将两种对映异构体脱保护，使用直接烷基化、还原性胺化或两步酰化 / 还原，将氮原子官能化。最后，在标准条件下通过用 48% HBr 或用 BBr_3 处理，释放该掩蔽的儿茶酚胺。

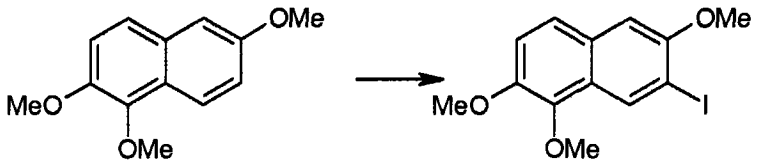
[0204] 中间体 II 和 III 的制备

[0205]



[0206] 7- 碘 -1,2,6- 三甲氧基 - 萘（化合物 5）

[0207]

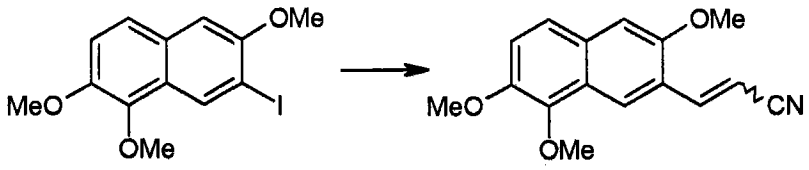


化合物 4 化合物 5

[0208] 在氩气下和在 -78℃向化合物 4(26.2 克 ;如 Taber, Neubert, Rheingold ;J. Am. Chem. Soc. ,124(42),12416(2002) 中所述制备) 在无水 THF(200 毫升) 中的搅拌溶液中,加入 s- 丁基锂 (在环己烷中 1.2M,110 毫升)。将该溶液在 -78℃搅拌 3 小时。经 10 分钟加入碘 (30.5 克) 在无水 THF(50 毫升) 中的溶液。然后将所得混合物在 -78℃再搅拌 10 分钟。通过加入饱和 NH_4Cl(100 毫升)、水 (240 毫升) 和 Et_2O(240 毫升),猝灭该反应混合物。有机层用 10% 亚硫酸钠水溶液 (100 毫升) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过馏出未反应的原材料,提纯该粗材料。残留物通过硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷) 进一步提纯以产生不纯的固体材料,其通过从 EtOAc/ 庚烷中沉淀来提纯,产生 11.46 克化合物 5。

[0209] (E/Z)-3-(3,7,8- 三甲氧基 - 萘 -2- 基)- 丙烯腈 (化合物 6)

[0210]

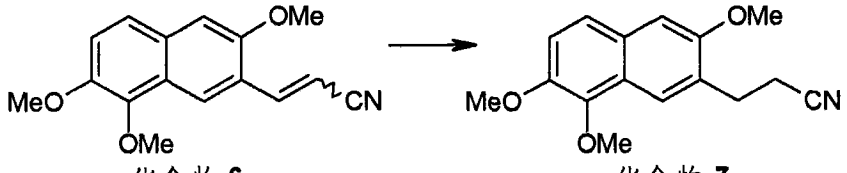


化合物 5 化合物 6

[0211] 在微波反应管瓶中向化合物 5(3.41 克) 在无水乙腈 (10.7 毫升) 中的悬浮液中加入丙烯腈 (1.19 毫升)、$Pd(OAc)_2$(73 毫克) 和三乙胺 (1.48 毫升)。密封该管瓶,将该混合物在微波辐射下在 145℃加热 40 分钟。这种程序再进行两次 (使用总共 10.23 克化合物 5)。合并粗制反应混合物并滤出催化剂,将滤液真空浓缩。使残留物在 Et_2O(300 毫升) 和 2M HCl(150 毫升) 之间分配。有机层用盐水洗涤 (100 毫升),干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。该粗制材料 (7.34 克) 通过硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷) 提纯以产生烯烃异构体混合物形式的 5.23 克化合物 6。

[0212] 3-(3,7,8- 三甲氧基 - 萘 -2- 基)- 丙腈 (化合物 7)

[0213]

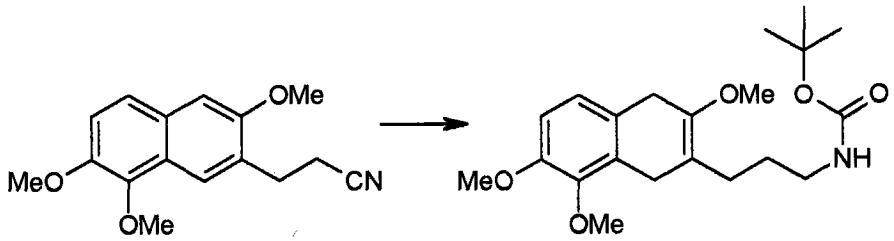


化合物 6 化合物 7

[0214] 将化合物 6(5.23 克) 溶解在 $CHCl_3$(15 毫升) 和 99% EtOH(100 毫升) 中。加入 10% Pd/C(0.8 克) 并使用 Parr 摇振器将该溶液在 3 巴氢压下氢化 45 分钟。滤出催化剂,并使滤液通过小块 (a small ploughof) 硅胶 (洗脱剂 :99% EtOH)。产量 :4.91 克白色固体状的化合物 7。

[0215] [3-(3,7,8- 三甲氧基 -1,4- 二氢 - 萘 -2- 基)- 丙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (化合物 8)

[0216]

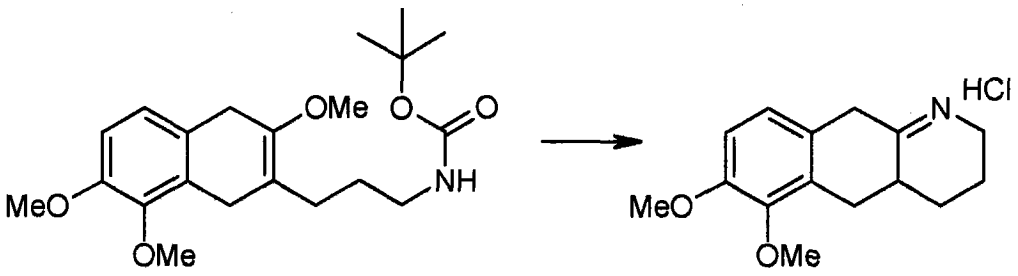


化合物 7 化合物 8

[0217] 将化合物 7(5.0 克）溶解在 99% EtOH(150 毫升）中并将该混合物在氮气氛下加热至回流。经 3 小时以小块 (small lump) 形式加入钠金属 (5 克）。将该混合物再回流 2 小时，然后将其在室温下搅拌 2 天。然后再将其加热至回流，加入更多钠金属 (3.68 克），并将该混合物回流过夜。在冰 / 水浴上冷却后，通过加入固体氯化铵 (20 克）和水 (25 毫升），猝灭该反应。过滤所得混合物，并将滤液真空浓缩。使残留物在二乙醚 (50 毫升）和水 (50 毫升）之间分配。水层用 37% HCl 中和并用二乙醚 (2x50 毫升）萃取。合并的有机萃取物用盐水 (50 毫升）洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以提供油。将这种材料溶解在 THF(50 毫升）中并在室温下用 Boc_2O(2.34 克）和 Et_3N(1.78 毫升）处理。6 天后，在真空中除去挥发物，残留物通过硅胶色谱法 (EtOAc/ 庚烷）提纯。这提供不纯的化合物 8(1.52 克）。

[0218] 外消旋 6,7- 二甲氧基 -2,3,4,4a,5,10- 六氢 - 苯并 [g] 喹啉盐酸盐（化合物 9)

[0219]

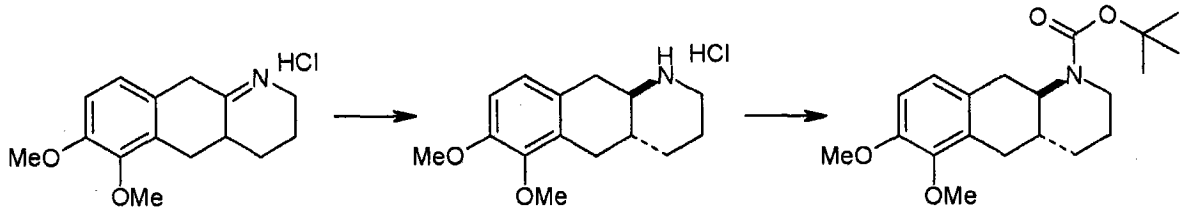


化合物 8 化合物 9（外消旋体）

[0220] 将化合物 8(1.52 克，来自前一步骤）溶解在 MeOH(20 毫升）中。加入 37% HCl(3.5 毫升），并将该混合物回流 4 小时。在真空中除去挥发物，使用甲苯以共沸地除去水。这提供黄色油形式的不纯化合物 9(0.89 克）。

[0221] 外消旋反式 -6,7- 二甲氧基 -3,4,4a,5,10,10a- 六氢 -2H- 苯并 [g] 喹啉 -1- 羧酸叔丁酯（化合物 11)

[0222]



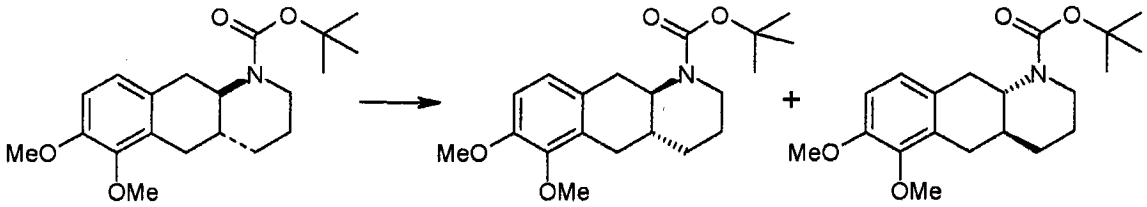
化合物 9（外消旋体） 化合物 10（外消旋体） 化合物 11（外消旋体）

[0223] 将化合物 9(0.89 克）溶解在 MeOH(10 毫升）中并加入 $NaCNBH_3$(0.19 克）。将该反应在室温下搅拌过夜。该粗制混合物在冰 / 水浴上冷却，此后用 Et_2O 中的 2M HCl(1 毫

升）猝灭。使该混合物在 Et_2O(50 毫升）、水（50 毫升）和 2M NaOH(10 毫升）之间分配。水层用二乙醚（3x50 毫升）萃取。将该合并的有机层干燥（$MgSO_4$）并真空浓缩以提供不纯的游离胺（化合物 10)。将该材料溶解在 THF(25 毫升）中并在室温下用 Boc_2O(0.68 克）和 Et_3N(0.86 毫升）处理 1 小时。将粗制混合物真空浓缩，残留物通过硅胶色谱法（EtOAc/ 庚烷）提纯以提供 1.18 克略微不纯的外消旋化合物 11。

[0224] 外消旋反式 -6,7- 二甲氧基 -3,4,4a,5,10,10a- 六氢 -2H- 苯并 [g] 喹啉 -1- 羧酸叔丁酯（化合物 11A 和 11B) 的对映异构体的 SFC 分离

[0225]

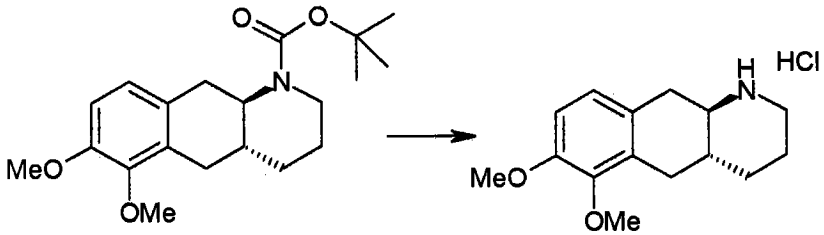


化合物 11（外消旋体） 化合物 11A (4R,10R 对映异构体） 化合物 11B (4S,10S 对映异构体）

[0226] 在配有 Chiralcel OD 21.2x 250mm 柱的 Berger SFC multigram II 仪器上使用手性 SFC 将化合物 11(19.7 克）拆分成其对映异构体。溶剂体系：CO_2/EtOH(85 ： 15)，方法：流速 50 毫升 / 分钟的恒定梯度。通过 UV 230nm 检测，进行级分收集。快洗脱对映异构体 (4aR,10aR 对映异构体；化合物 11A)：9.0 克白色固体。慢洗脱对映异构体 (4aS,10aS 对映异构体；化合物 11B)：8.1 克白色固体。

[0227] (4aR,10aR)-6,7- 二甲氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉盐酸盐（中间体 II)

[0228]

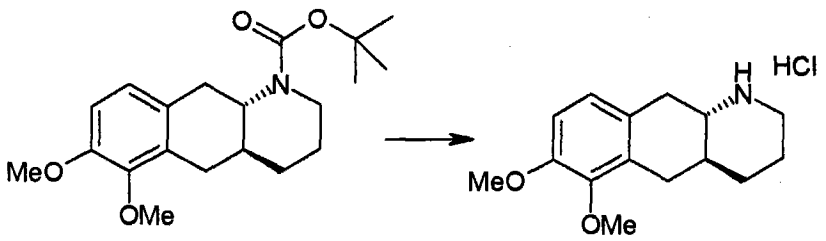


化合物 11A (4R, 10R 对映异构体） 中间体 II (4R, 10R 对映异构体）

[0229] 在室温下用 Et_2O 中的 5M HCl(7.5 毫升）处理溶解在 MeOH(15 毫升）中的化合物 11A(0.54 克）2 小时。将该混合物真空浓缩并将固体真空干燥以产生 0.44 克白色固体状的中间体 II。

[0230] (4aS,10aS)-6,7- 二甲氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉盐酸盐（中间体 III)

[0231]



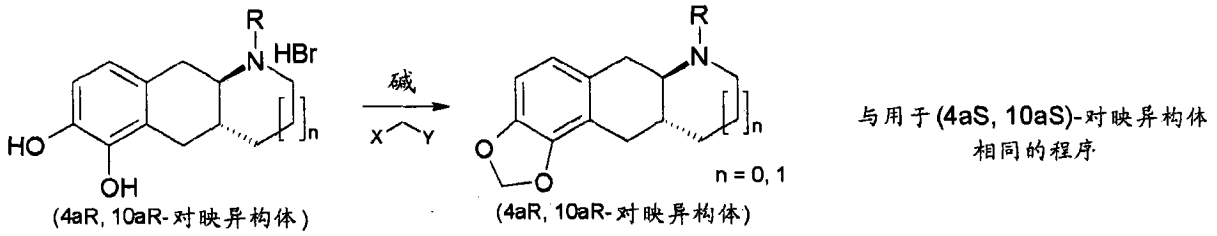
[0232] 使用对映异构体原材料(化合物 11B ;0.52 克)进行上文对中间体 II 所述的程序,以产生 0.38 克白色固体状的中间体 III。LC/MS(方法 14) :RT 1.31 分钟。

[0233] 中间体 II 和 III 的绝对构型的测定

[0234] 通过 X-射线结晶学测定实施例 2d2 的绝对构型,并可以明确测定中间体 II 和 III 和因此它们的衍生物的立体化学。

[0235] 用于制备 MDO- 儿茶酚胺的一般程序

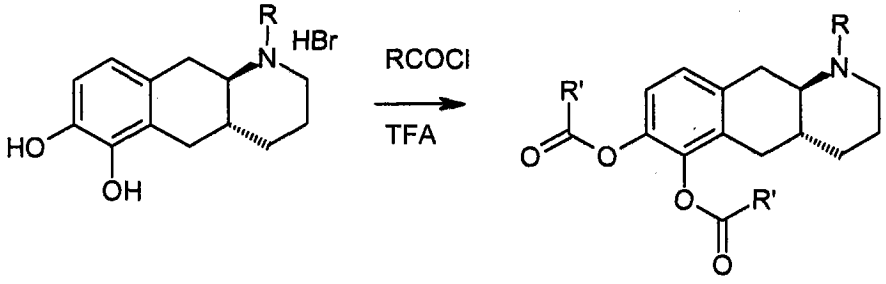
[0236]



[0237] 用 CH_2BrCl 或类似试剂在碱存在下处理儿茶酚胺氢溴化物以产生亚甲基 - 二氧基 (MDO) 儿茶酚胺 [关于这种转化的一般参考,参见例如 :Gensler, Samour ;J. Org. Chem., 18(1), 9, (1953) ;Cabiddu, Cadoni, De Montis, Fattuoni, Melis, Usai ;Tetrahedron, 59(24), 4383(2003) ;关于儿茶酚胺的参考,参见 :Ram, Neumeyer ;J. Org. Chem., 46(13), 2830(1981) ;Nichols, Brewster, Johnson, Oberlender, Riggs ;J. Med. Chem., 33(2), 703(1990)]。

[0238] 用于将儿茶酚胺转化成二酰基儿茶酚胺的一般程序

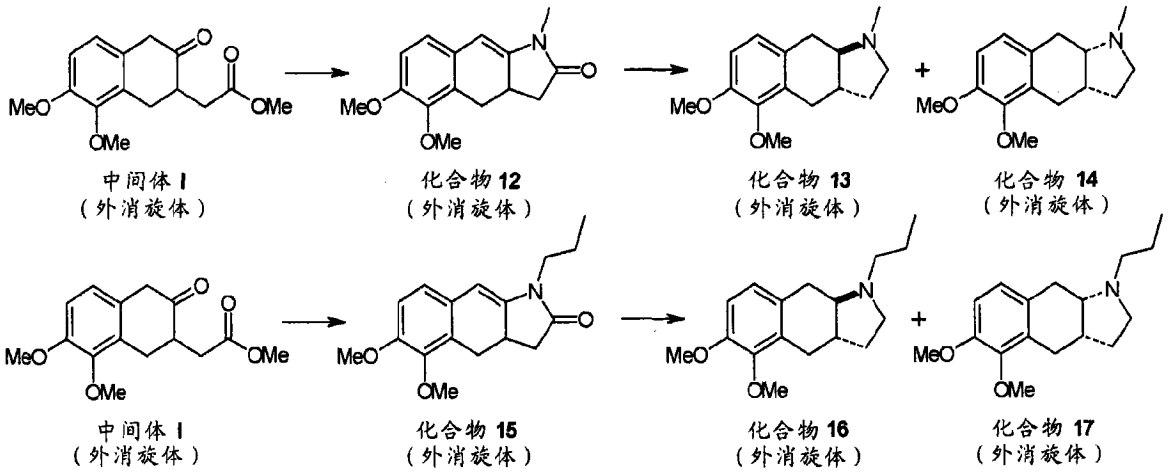
[0239]



[0240] 使用 TFA 作为溶剂,用酰基氯处理儿茶酚胺氢溴化物。通过氧化铝色谱法,提纯该粗制二酰基儿茶酚胺 [关于这种转化的参考,参见例如 :**Wikström**, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva ;WO02/14279A1, New aporphine esters and their use in therapy]。

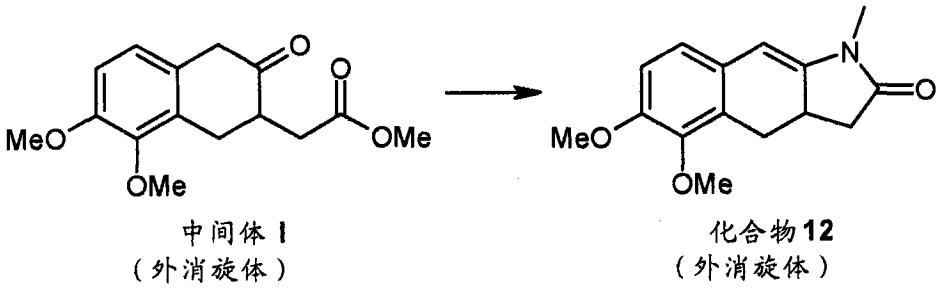
[0241] 化合物 12-17 的制备

[0242]



[0243] 外消旋 5,6- 二甲氧基 -1- 甲基 -1,3,3a,4- 四氢 - 苯并 [f] 吲哚 -2- 酮（化合物 12）

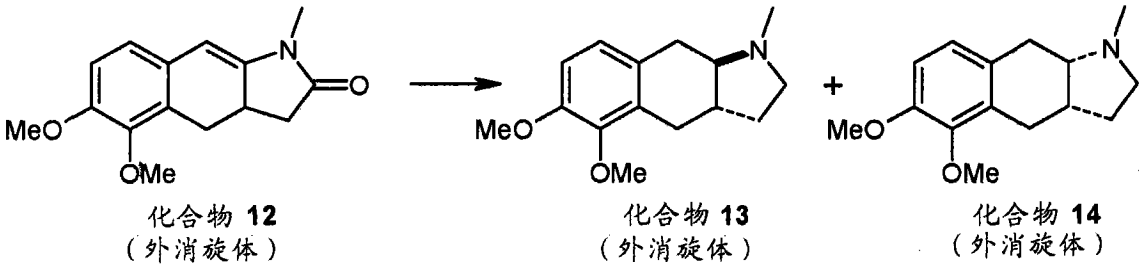
[0244]



[0245] 向在微波反应管瓶中的中间体 I(830 毫克）在甲苯（7 毫升）中的搅拌溶液中加入甲胺（0.75 毫升，在 EtOH 中 8M）和 AcOH(0.34 毫升）的溶液。密封该反应器，将该混合物在微波辐射下在 120℃加热 15 分钟。将该溶液真空浓缩并将残留物真空干燥。粗产物通过硅胶色谱法（EtOAc/ 庚烷）提纯。产量 :210 毫克油状化合物 12。

[0246] 5,6- 二甲氧基 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚的外消旋反式 - 和顺式 - 异构体（化合物 13 和 14）

[0247]

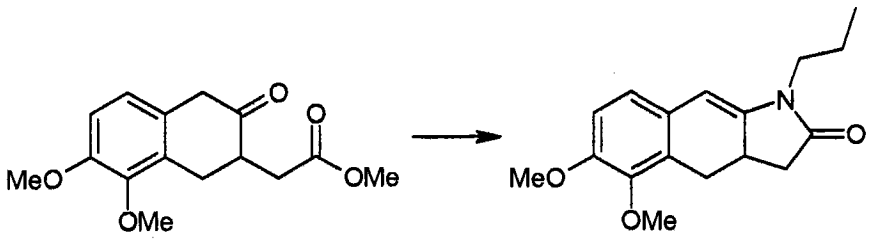


[0248] 在 0℃向 LAH 的搅拌溶液（3.9 毫升，在 THF 中 1M）中加入 $AlCl_3$(174 毫克）。使该混合物温热至室温，然后再冷却至 0℃。向该混合物中加入溶解在 THF(4 毫升）中的化合物 12(200 毫克），并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 0℃，然后通过加入湿 Na_2SO_4 来猝灭。滤出无机盐，并将滤液真空浓缩。将残留物溶解在 99% EtOH 中并加入 $NaBH_4$(146 毫克），将该溶液在室温下搅拌过夜。通过加入 2M HCl 水溶液（3 毫升），将反应混合物猝灭。通过真空浓缩，除去大部分挥发物，并用 Et_2O 萃取残留物。用更多稀 HCl 萃取有机层。合并的稀 HCl 层用 9M NaOH 碱化，然后用 Et_2O 萃取。有机层用盐水洗涤，干燥

(Na_2SO_4) 并真空浓缩。该粗制混合物通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc) 提纯。产量 :4 毫克油状化合物 13(慢洗脱异构体) 和 32 毫克油状化合物 14(快洗脱异构体)。

[0249] 外消旋 5,6- 二甲氧基 -1- 正 - 丙基 -1,3,3a,4- 四氢 - 苯并 [f] 吲哚 -2- 酮 (化合物 15)

[0250]



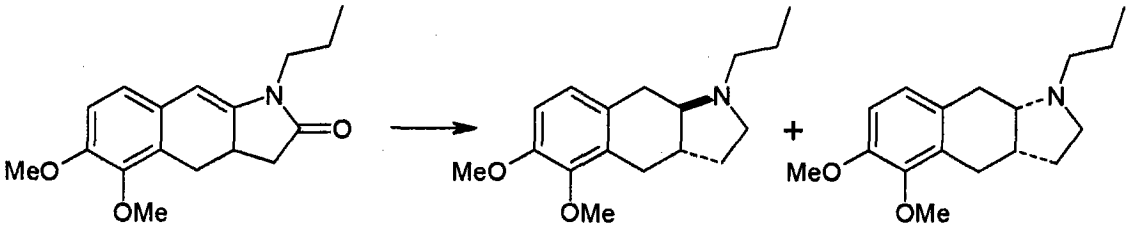
中间体 I
(外消旋体)

化合物 15
(外消旋体)

[0251] 由中间体 I(1.39 克) 根据对化合物 12 描述的程序使用正 - 丙胺代替甲胺进行制备。化合物 15 的产量 :0.69 克,油状。

[0252] 5,6- 二甲氧基 -1- 正 - 丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚的外消旋反式 - 和顺式 - 异构体 (化合物 16 和 17)

[0253]



化合物 15
(外消旋体)

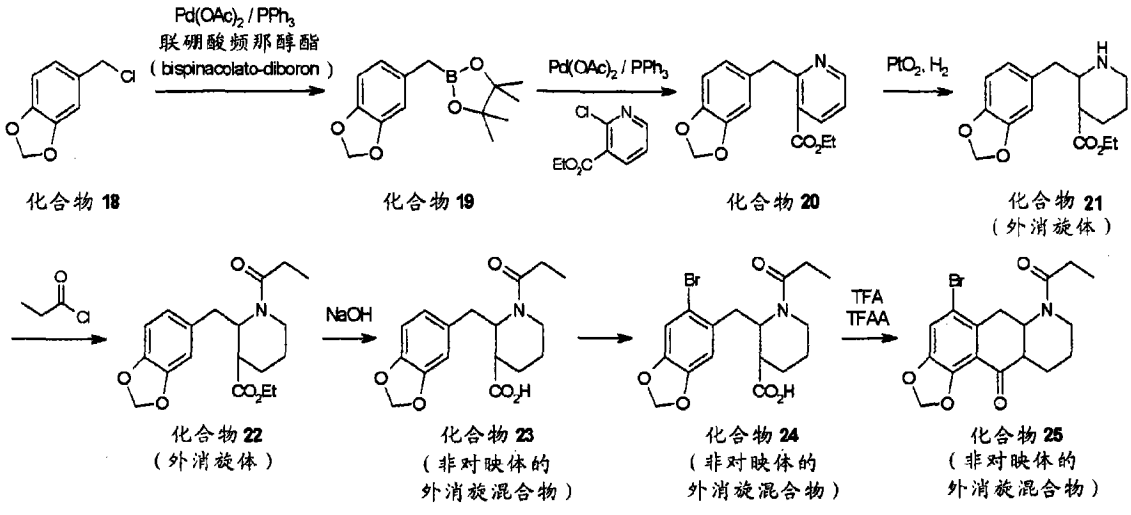
化合物 16
(外消旋体)

化合物 17
(外消旋体)

[0254] 以与化合物 13 和 14 类似的方式由化合物 15(400 毫克) 代替化合物 12 制备化合物 16 和 17。该粗制产物混合物通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc) 提纯。产量 :55 毫克油状化合物 16(慢洗脱异构体) 和 40 毫克油状化合物 17(快洗脱异构体)。

[0255] 化合物 25 的制备

[0256]



化合物 18

化合物 19

化合物 20

化合物 21
(外消旋体)

化合物 22
(外消旋体)

化合物 23
(非对映体的
外消旋混合物)

化合物 24
(非对映体的
外消旋混合物)

化合物 25
(非对映体的
外消旋混合物)

[0257] 5-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼烷 -2- 基甲基)- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 (化合物 19)

[0258] 在烧瓶中将 5- 氯甲基 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 (12.7 克 ;化合物 18)(其合成描述在文献中 [参见例如 Bourry, Akue-Gedu, Rigo, Henichart, Sanz, Couturier ; J.Heterocycl.Chem.,40,989(2003)]) 与联硼酸频那醇酯 (bispinacolato-diboron) (18.9 克)、磷酸钾 (47.4 克)、乙酸钯 (II)(0.17 克) 和三苯基膦 (0.59 克) 混合。加入 1,4- 二氧杂环己烷 (100 毫升),并将该混合物加热至回流过夜。过滤该粗制混合物,并用少量 EtOAc 洗涤滤饼。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤滤液,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将残留物溶解在 DCM 中并经硅胶过滤以提供油状化合物 19(14.4 克)。

[0259] 2- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 - 烟酸乙酯 (化合物 20)

[0260] 将化合物 19(31 克) 溶解在 DMF(300 毫升) 中。向该溶液中加入 2- 氯 - 烟酸乙酯 (11.6 毫升)、三苯基膦 (3.1 克)、乙酸钯 (II)(0.9 克) 和磷酸钾 (51 克)。将所得混合物加热至 80℃过夜。然后,加入 2- 氯 - 烟酸乙酯 (11.6 毫升),并将该混合物加热至 100℃～ 24 小时。将该粗制混合物冷却至室温,并滤出无机固体。使滤液在 EtOAc 和饱和 NH_4Cl 水溶液之间分配。用 1M HCl 水溶液萃取有机层。用 25％ NH_3 水溶液将水层碱化并用 EtOAc 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。残留物通过硅胶色谱法 (庚烷 /EtOAc) 提纯以产生油状的不纯化合物 20(4.5 克)。

[0261] 2- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 - 哌啶 -3- 羧酸乙酯 (化合物 21)

[0262] 将化合物 20(1.0 克) 溶解在 AcOH(3 毫升) 中并在 PtO_2 上在室温下氢化 (1 巴) 过夜。使用 C 盐滤出催化剂,并将滤液真空浓缩。使残留物在 2M NaOH 水溶液和 DCM 之间分配。将有机层干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以提供油状的化合物 21(0.85 克)。

[0263] 2- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -1- 丙酰基 - 哌啶 -3- 羧酸乙酯 (化合物 22)

[0264] 将化合物 21(0.84 克) 溶解在 DCM(10 毫升) 中,然后加入 DIPEA(1.0 毫升) 和丙酰氯 (0.3 毫升)。将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时,然后通过加入几滴 37％ HCl 水溶液和水来猝灭该反应。使粗制混合物在 DCM 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。将有机层干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以提供化合物 22(0.97 克)。

[0265] 2-(6- 溴 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基)-1- 丙酰基 - 哌啶 -3- 羧酸 (化合物 24)

[0266] 将化合物 22(0.87 克) 溶解在 THF(5 毫升) 中并用 2M NaOH 水溶液 (10 毫升) 在 60℃处理过夜。使用 2- 甲基 -THF 萃取该粗制混合物。有机层用 1M 柠檬酸水溶液搅拌,然后将其用 2- 甲基 THF 萃取,干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以产生固体状化合物 23。将这种材料溶解在 DMF(10 毫升) 中并在室温下用 NBS(0.44 克) 处理 2 小时。该粗制混合物用 MTBE 稀释并用 1M HCl 水溶液洗涤两次。将有机层干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以产生固体状的化合物 24(0.67 克)。

[0267] 5- 溴 -7- 丙酰基 -6a,7,8,9,10,10a- 六氢 -6H-1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽 -11- 酮 (化合物 25)

[0268] 将化合物 24(0.56 克) 悬浮在 TFAA(6 毫升) 中并加入 TFA(4 毫升)。将该混合物在 80℃搅拌 5 小时。用冰 /27％ NaOH 水溶液猝灭该反应,并将产物萃入 2- 甲基 -THF 中。

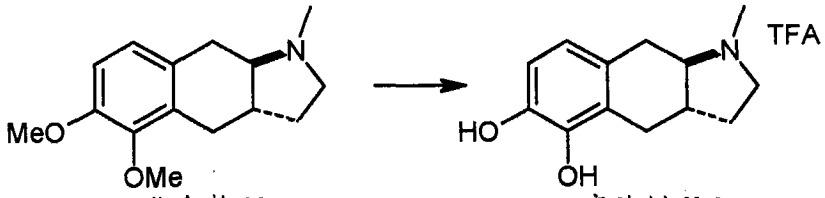
有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩以产生化合物 25(0.34 克)。

[0269] 本发明的化合物的制备

[0270] 通过下列非限制实施例进一步例证本文公开的本发明。

[0271] 1b1 外消旋反式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇三氟乙酸盐

[0272]



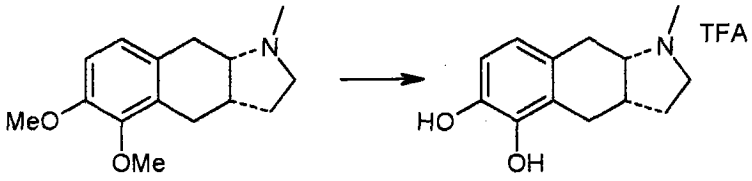
化合物 **13**
（外消旋体）

实施例 **1b1**
（外消旋体）

[0273] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将化合物 13(4 毫克) 悬浮在 48% HBr(1 毫升) 中并加热至 155℃ 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，并将残留物通过制备 LC/MS 提纯。产量 :6 毫克白色固体。LC/MS(方法 25) :RT 0.52 分钟，ELSD 94.1%，UV 82.9%。MH^+ : 220.3。

[0274] 1b2 外消旋顺式 -1- 甲基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇三氟乙酸盐

[0275]



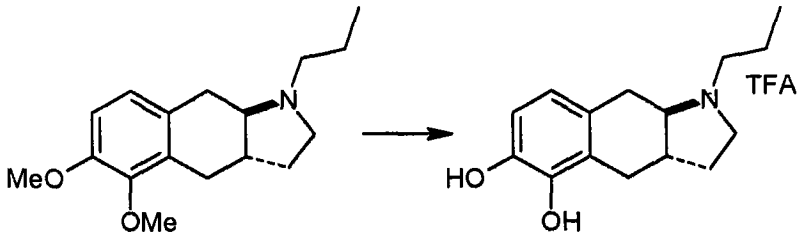
化合物 **14**
（外消旋体）

实施例 **1b2**
（外消旋体）

[0276] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将化合物 14(32 毫克) 悬浮在 48% HBr(1.5 毫升) 中并加热至 155℃ 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，并将残留物通过制备 LC/MS 提纯。产量 :23 毫克白色固体。LC/MS(方法 25) :RT 0.52 分钟，ELSD 93.5%，UV 92.7%。MH^+ :220.2。

[0277] 1d1 外消旋反式 -1- 正 - 丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇三氟乙酸盐

[0278]



化合物 **16**
（外消旋体）

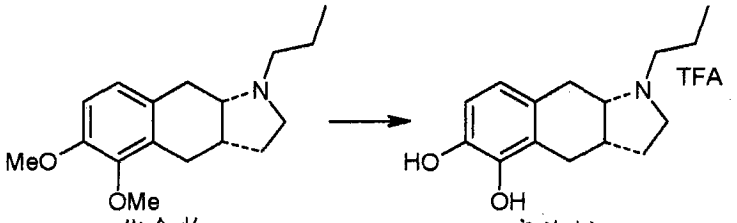
实施例 **1d1**
（外消旋体）

[0279] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将化合物 16(55 毫克) 悬浮在 48% HBr(2 毫

升）中并加热至 155℃ 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，并将残留物通过制备 LC/MS 提纯。产量 :30 毫克白色固体。LC/MS（方法 25）:RT 0.69 分钟，ELSD 99.7%，UV 97.9%。MH^+ :248.2。

[0280] 1d2 外消旋顺式 -1- 正 - 丙基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 苯并 [f] 吲哚 -5,6- 二醇三氟乙酸盐

[0281]

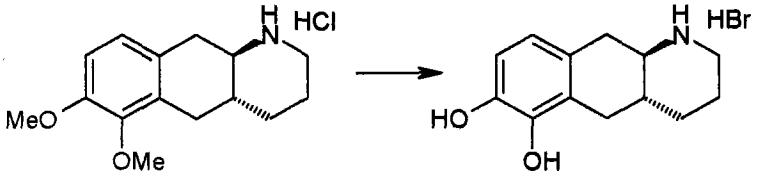


化合物 17（外消旋体） 实施例 1d2（外消旋体）

[0282] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将化合物 17(40 毫克）悬浮在 48% HBr(2 毫升）中并加热至 155℃ 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，并将残留物通过制备 LC/MS 提纯。产量 :8 毫克白色固体。LC/MS（方法 25）:RT 0.69 分钟，ELSD 99.1%，UV 97.8%。MH^+ :248.3。

[0283] 2a1(4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0284]

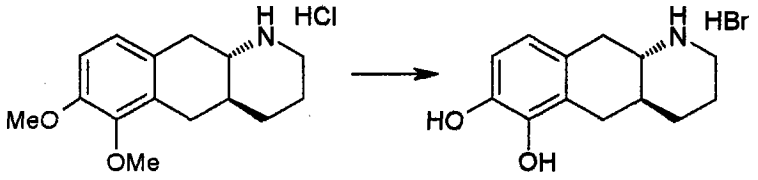


中间体 II (4aR,10aR 对映异构体） 实施例 2a1 (4aR,10aR 对映异构体）

[0285] 将中间体 II(19 毫克）置于微波反应管瓶中并加入 48% HBr。该管瓶用隔膜密封，并将混合物在微波辐射下在 160℃搅拌 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，并将残留物通过制备 LC/MS 提纯。实施例 2a1 的产量 :12.6 毫克白色固体。LC/MS（方法 17）:RT 1.48 分钟，ELSD 95.9%，UV 87.1%。MH^+ :220.1。

[0286] 2a2(4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0287]



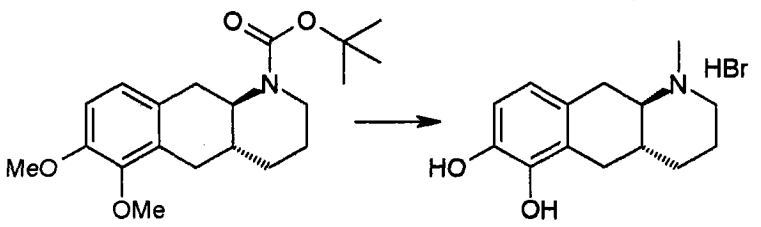
中间体 III (4aS,10aS 对映异构体） 实施例 2a2 (4aS,10aS 对映异构体）

[0288] 将中间体 III(16 毫克）置于微波反应管瓶中并加入 48% HBr(1 毫升）。将反应器密封，并将该混合物在微波辐射下在 170℃搅拌 1 小时。滤出沉淀产物并真空干燥。实施

例 2a2 的产量 :11 毫克固体。LC/MS(方法 17) :RT 1.27 分钟,ELSD 88%,UV 75.1%,MH^+ : 220.1。

[0289] 2b1(4aR,10aR)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0290]

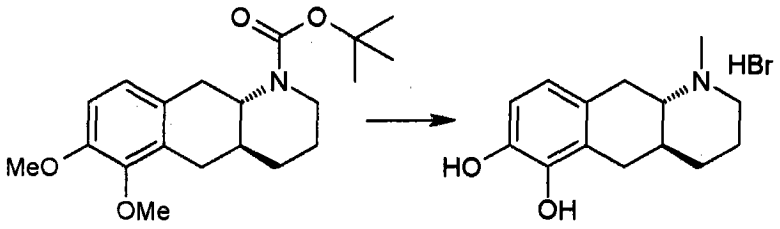


化合物 **11A** (4aR,10aR 对映异构体) 实施例 **2b1** (4aR,10aR 对映异构体)

[0291] 将化合物 11A(3x270 毫克) 添加到三个微波管瓶中,然后加入无水 THF(7.75 毫升) 和 LAH(在 THF 中 1.0M ;2.3 毫升)。密封该管瓶并加热至 90℃ 15 分钟。将这三份粗制混合物倒入冰 / 水 (30 毫升) 中,并将中间体萃入 Et_2O(3x50 毫升) 中。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。该残留物通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc) 提纯。将所得中间体悬浮在 48% HBr(4 毫升) 中并在微波条件下在 150℃处理 0.5 小时。分离出沉淀材料并在微波条件下在 85℃用 MeOH(10 毫升) 搅拌,过滤提供产物。实施例 2b1 的产量 :289 毫克固体。LC/MS(方法 25) :RT 0.54 分钟,ELSD 98.2%,UV 93.8%,MH^+ :234.1。

[0292] 2b2(4aS,10aS)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0293]

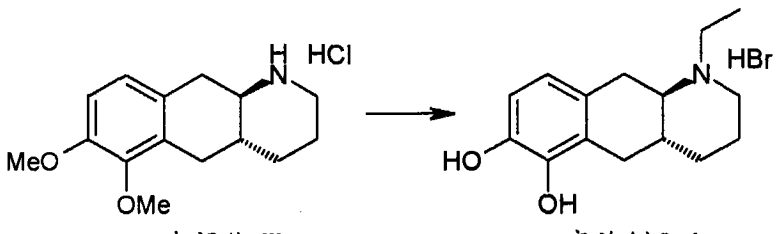


化合物 **11B** (4aS,10aS 对映异构体) 实施例 **2b2** (4aS,10aS 对映异构体)

[0294] 由化合物 11B(174 毫克) 开始进行对实施例 2b1 所述的程序。实施例 2b2 的产量 : 121 毫克固体。LC/MS(方法 17) :RT 1.35 分钟,ELSD 99.4%,UV 100%,MH^+ :234.0。

[0295] 2c1(4aR,10aR)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0296]

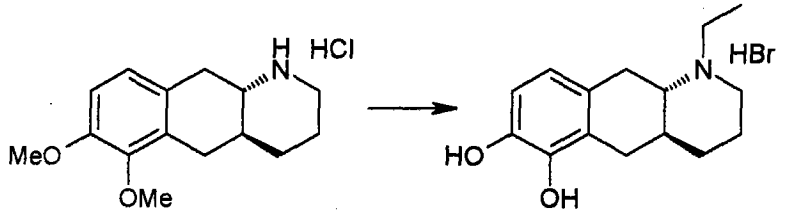


中间体 **III** (4aR,10aR 对映异构体) 实施例 **2c1** (4aR,10aR 对映异构体)

[0297] 在微波反应管瓶中，在室温下将 AcCl(0.13 克）和 Et_3N(0.34 克）添加到中间体 III(0.19 克）在 THF(4.4 毫升）中的悬浮液中。密封该管瓶，并将该混合物在微波辐射下在 110℃搅拌 5 分钟。在冰 / 水 - 浴上冷却该反应混合物并逐滴加入 LAH(2 毫升，在 THF 中 1M)。将所得透明溶液在微波辐射下在 80℃搅拌 10 分钟，然后倒入冰水 (20 毫升）中并用 Et_2O(2x 40 毫升）萃取。该合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。该粗制中间体通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc/Et_3N) 提纯以产生 78 毫克油。将这种材料置于微波反应管瓶中并加入 48% HBr(2 毫升）。密封该管瓶，并将该混合物在微波辐射下在 150℃搅拌 0.5 小时。将反应容器冷却至室温并沉淀出棕色固体。在微波反应管瓶中将该粗产物悬浮在 EtOH(1 毫升）中。将反应器密封，并将该混合物在微波辐射下在 90℃搅拌 5 分钟。将该管瓶在 4℃储存过夜，过滤分离出沉淀材料，并真空干燥。实施例 2c1 的产量 :51 毫克固体。LC/MS(方法 14) :RT 0.56 分钟，ELSD 98.6%，UV 97.6%，MH^+ :248.2。

[0298] 2c2(4aS,10aS)-1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0299]



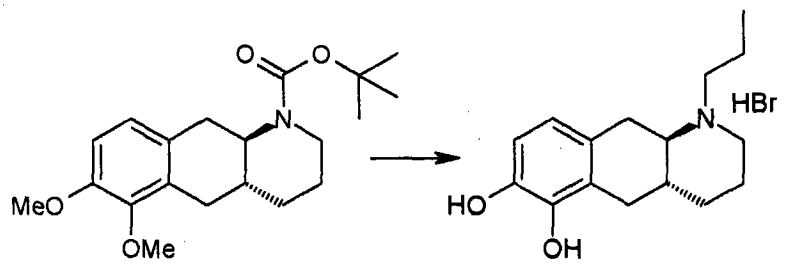
中间体 III
(4aS,10aS 对映异构体）

实施例 2c2
(4aS,10aS 对映异构体）

[0300] 使用对映异构体原材料中间体 III(284 毫克）进行对实施例 2c1 所述的程序。实施例 2c2 的产量 :122 毫克固体。LC/MS(方法 14) :RT 0.56 分钟，ELSD 98.9%，UV 97.4%，MH^+ :247.1。

[0301] 2d1(4aR,10aR)-1- 正 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0302]



化合物 11A
(4aR, 10aR 对映异构体）

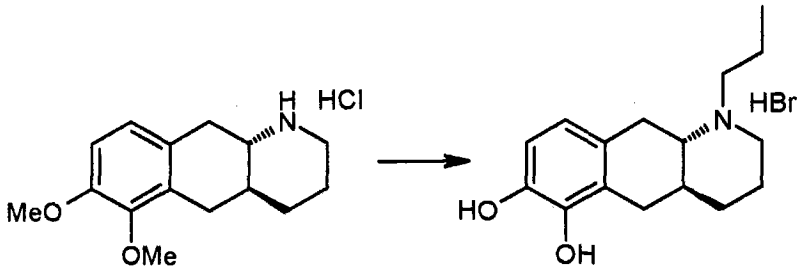
实施例 2d1
(4aR, 10aR 对映异构体）

[0303] 将化合物 11A(0.5 克）溶解在 99% EtOH(5 毫升）中并在室温下用 Et_2O 中的 2M HCl(4 毫升）处理过夜。将粗制混合物真空浓缩，使残留物在 EtOAc 和 10% NaOH 水溶液 (5 毫升）之间分配。水层用 EtOAc 萃取，合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，真空浓缩。将残留物溶解在 99% EtOH(5 毫升）中并在室温下用丙醛 (0.52 毫升）、$NaCNBH_3$(0.45 克）

和 AcOH(3 滴）处理过夜。使该粗制混合物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（12.5 毫升）、水（12.5 毫升）和 EtOAc(2x25 毫升）之间分配。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$）并真空浓缩。该残留物通过硅胶色谱法（MeOH/EtOAc）提纯。所得中间体在微波条件下在 150℃用 48% HBr(3 毫升）处理，然后将该粗制混合物在 4℃储存过夜。将沉淀的材料过滤分离并真空干燥。实施例 2d1 的产量：103 毫克固体。LC/MS（方法 25）：RT 0.77 分钟，ELSD 99.1%，UV 95.3%，MH^+：262.3。

[0304] 2d2(4aS,10aS)-1- 正 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0305]



化合物 **11B**
(4aS, 10aS 对映异构体）

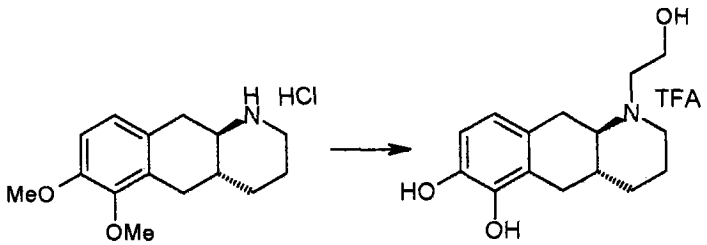
实施例 **2d2**
(4aS, 10aS 对映异构体）

[0306] 由化合物 11B(0.5 克）开始进行对实施例 2d1 所述的程序。实施例 2d2 的产量：70 毫克固体。LC/MS（方法 25）：RT 0.70 分钟，ELSD 99.0%，UV 94.1%，MH^+：262.1。

[0307] 将实施例 2d2 的小样品溶解在 MeOH 中并使其在室温下经 2 个月缓慢结晶。收集所形成的白色晶体并施以 X- 射线分析（参见图 2）。

[0308] 2e1(4aR,10aR)-1-(2- 羟乙基）-1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇三氟乙酸盐

[0309]



中间体 **II**
(4aR,10aR 对映异构体）

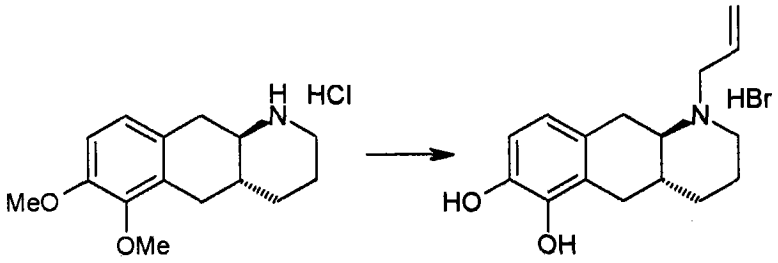
实施例 **2e1**
(4aR,10aR 对映异构体）

[0310] 在微波反应管瓶中，在室温下将 Et_3N(0.05 毫升）和甲氧基乙酰氯（4 滴）添加到中间体 II(28 毫克）在 THF(1.5 毫升）中的悬浮液中。密封该管瓶，并将该混合物在微波辐射下在 110℃搅拌 5 分钟。将反应混合物冷却至室温，逐滴加入 LAH(0.25 毫升，在 THF 中 1M)。将该粗制混合物在室温下储存过夜，然后倒入水（2 毫升）中并用 Et_2O(2x 5 毫升）萃取。该合并的有机萃取物通过硅胶色谱法（MeOH/EtOAc/Et_3N）提纯以产生 11 毫克油。将这种材料置于微波反应管瓶中并加入 48% HBr(0.5 毫升）。密封该管瓶，并将该混合物在微波辐射下在 150℃搅拌 0.5 小时。将粗制混合物真空浓缩，残留物通过制备 LC/MS 提纯。实施例 2e1 的产量：3.4 毫克油。LC/MS（方法 314）：RT 0.45 分钟，ELSD 99%，在 254 纳米

下极弱 UV- 信号，MH^+ :263.8。

[0311] 2f1(4aR,10aR)-1- 烯丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0312]

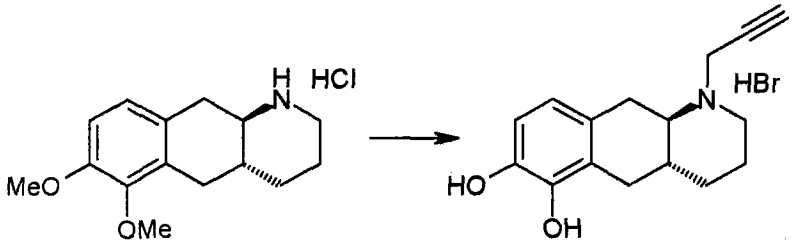


中间体 II (4aR, 10aR 对映异构体) 实施例 2f1 (4aR,10aR 对映异构体)

[0313] 在室温下将 K_2CO_3(0.17 克）和烯丙基溴 (0.09 毫升）添加到中间体 II(0.20 克）在 DMF(7 毫升）中的搅拌溶液中。将该悬浮液在室温下搅拌 1 小时，然后倒入水 (10 毫升）中并用 EtOAc(3x 15 毫升）萃取。该合并的有机萃取物用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。该粗制中间体通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc/Et_3N) 提纯。产量 :156 毫克透明油。将这种材料溶解在 DCM(3.5 毫升）中并在 -78℃逐滴加入 BBr_3(0.9 毫升，在 DCM 中 1M)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后在 -78℃通过缓慢添加 MeOH(10 毫升）来猝灭。将该反应混合物在室温下搅拌 5 分钟，此后加入 Et_2O(10 毫升）。将反应烧瓶在 4℃储存 1 小时，过滤分离出沉淀产物并真空干燥。实施例 2f1 的产量 :50 毫克白色固体。LC/MS(方法 25) :RT 0.72 分钟，ELSD 99.7%，UV 100%，MH^+ :260.3。

[0314] 2g1(4aR,10aR)-1- 丙 -2- 炔基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇

[0315]

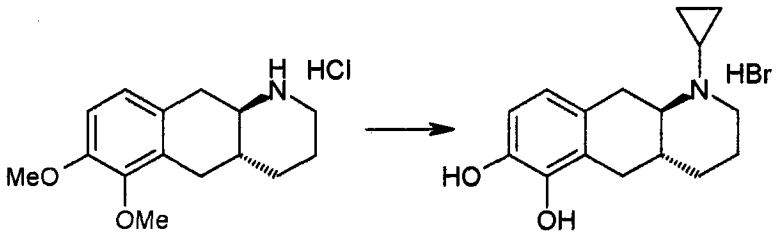


中间体 II (4aR,10aR 对映异构体) 实施例 2g1 (4aR,10aR 对映异构体)

[0316] 在室温下将 K_2CO_3(105 毫克）和炔丙基氯 (45 毫克）添加到中间体 II(142 毫克）在 DMF(5 毫升）中的搅拌溶液中。将该悬浮液在室温下搅拌过夜，然后倒入水 (20 毫升）中并用 EtOAc(2x 30 毫升）萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤两次，干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。该粗制中间体通过硅胶色谱法 (MeOH/EtOAc/Et_3N) 提纯以提供透明油。将这种材料溶解在 DCM(3 毫升）中并在 -78℃逐滴加入 BBr_3(0.8 毫升，在 DCM 中 1M)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后在 -78℃通过缓慢添加 MeOH(1.5 毫升）来猝灭。将该反应混合物在室温下搅拌 10 分钟，此后将其真空浓缩。粗产物通过从 MeOH/Et_2O 中沉淀来提纯。实施例 2g1 的产量 :25 毫克白色固体。LC/MS(方法 25) :RT 0.69 分钟，ELSD 99.3%，UV 100%，MH^+ :258.3。

[0317] 2h1(4aR,10aR)-1- 环 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0318]

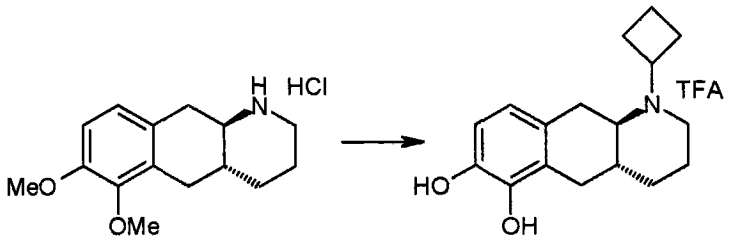


中间体 II (4aR,10aR 对映异构体) 实施例 2h1 (4aR,10aR 对映异构体)

[0319] 将 (1- 乙氧基环丙氧基) 三甲基硅烷 (1.05 毫升) 添加到中间体 II(250 毫克)、$NaCNBH_3$(276 毫克) 在 MeOH(2.5 毫升) 和 AcOH(0.5 毫升) 中的搅拌溶液中。该管瓶用隔膜关闭,并将混合物在 75℃搅拌 12 小时。过滤该粗制混合物,并将滤液真空浓缩。将该粗产物溶解在 EtOAc 中并通过硅胶色谱法 (EtOAc) 提纯以产生油。通过将其溶解在 EtOAc 中和用 0.5% HCl 萃取,进一步提纯这种材料。将水层碱化,然后用 EtOAc(2x 25 毫升) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将残留物悬浮在 48% HBr(1.5 毫升) 中并加热至 150℃ 45 分钟。过滤分离出沉淀材料并真空干燥。实施例 2h1 的产量 :91 毫克灰白色固体。LC/MS(方法 102) :RT 0.60 分钟, ELSD 99.2%, UV 96.5%, MH^+ :260.0。

[0320] 2i1(4aR,10aR)-1- 环丁基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6,7- 二醇氢溴化物

[0321]

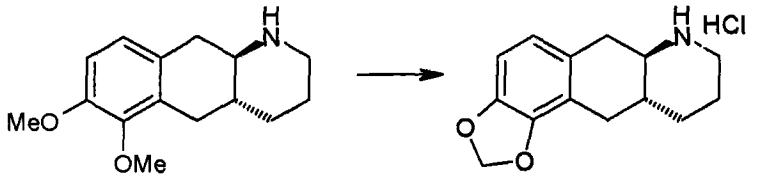


中间体 II (4aR, 10aR 对映异构体) 实施例 2i1 (4aR, 10aR 对映异构体)

[0322] 将中间体 II(250 毫克) 溶解在 1,2- 二氯乙烷中。加入 $NaCNBH_3$(280 毫克) 和环丁酮 (0.32 毫升) 并将该混合物在室温下搅拌过夜。然后加入更多 $NaCNBH_3$(60 毫克),并将该混合物在室温下搅拌过周末。用水猝灭该反应。水层用 1,2- 二氯乙烷萃取,合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。粗残留物通过硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH/Et_3N) 提纯以产生油 (160 毫克)。在密封管瓶中在微波辐射下将 122 毫克这种材料溶解在 48% HBr(3 毫升) 中并加热至 150℃ 15 分钟。过滤收集沉淀的材料,真空干燥。对残留物施以制备 LC/MS- 提纯。实施例 2i1 的产量 :13.3 毫克固体。LC/MS(方法 102) :RT 0.73 分钟, ELSD 100%, UV 76.4%, MH^+ :274.0。

[0323] 3a1(6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽盐酸盐

[0324]



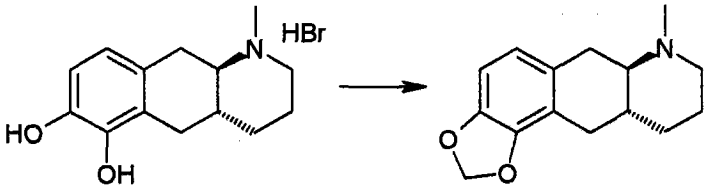
中间体 II
(4aR,10aR 对映异构体)

实施例 3a1
(6aR,10aR 对映异构体)

[0325] 在无水 DMF(20 毫升)中用苄基溴(0.36 毫升)和 K_2CO_3(472 毫克)处理中间体 II(567 毫克)0.75 小时。将该粗制混合物倒入水(20 毫升)中,并将中间体萃入 EtOAc(3x30 毫升)中。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。该残留物通过硅胶色谱法(EtOAc/庚烷)提纯以产生白色固体(234 毫克)。在微波条件下在 160℃用 48% HBr(6.5 毫升)处理 220 毫克这种材料 0.5 小时。将沉淀的中间体用 MeOH 洗涤并干燥产生白色固体(180 毫克)。在微波条件下在 110℃在 DMF(2 毫升)中用 Cs_2CO_3(326 毫克)、CH_2BrCl(49 微升)处理 160 毫克这种材料 0.5 小时。加入更多 Cs_2CO_3(300 毫克)和 CH_2BrCl(160 微升),并在微波条件下将该混合物加热至 120℃ 0.5 小时。该粗制混合物用 EtOAc(20 毫升)稀释和用盐水(2x20 毫升)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。该残留物通过硅胶色谱法(EtOAc/庚烷)提纯以产生固体(94 毫克)。在 MeOH(20 毫升)中用 10% Pd/C(～50 毫克)、5 滴 37% HCl 和氢气(3 巴)处理这种材料 2 小时。滤出催化剂,并将滤液真空浓缩。将所得固体真空干燥以产生白色固体状的实施例 3a1(79 毫克)。LC/MS(方法 25):rt 0.90 分钟,ELSD 99.8%,UV 95.6%。MH^+:232.1。

[0326] 3b1(6aR,10aR)-7-甲基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氢-1,3-二氧杂-7-氮杂环戊[a]蒽

[0327]



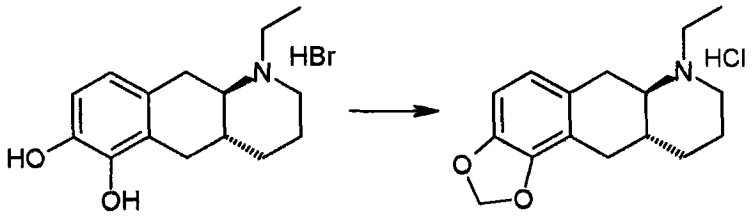
实施例 2b1
(4aR,10aR 对映异构体)

实施例 3b1
(6aR,10aR 对映异构体)

[0328] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将实施例 2b1(700 毫克)、Cs_2CO_3(1.7 克)、CH_2BrCl(0.22 毫升)和 DMF(5 毫升)加热至 110℃ 0.5 小时。通过使其经过硅胶柱塞(MeOH/DCM),提纯该粗制混合物。实施例 3b1 的产量:7 毫克固体。LC/MS(方法 23SUN):RT 0.62 分钟。ELSD 99.0%。UV 80.7%。MH^+:246.3。

[0329] 3c1(6aR,10aR)-7-乙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氢-1,3-二氧杂-7-氮杂-环戊[a]蒽盐酸盐

[0330]

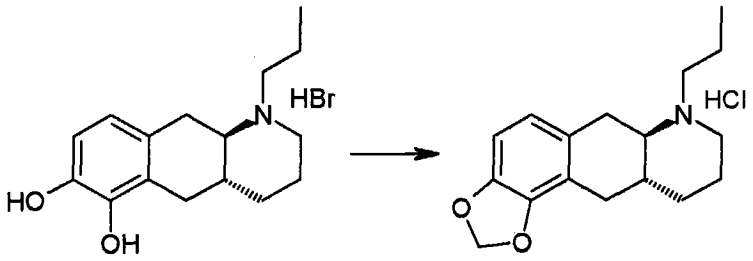


实施例 **2c1**
(4aR,10aR对映异构体)　　实施例 **3c1**
(6aR,10aR对映异构体)

[0331] 在密封微波反应管瓶中在微波辐射下将实施例 2c1(475 毫克)、Cs_2CO_3(1.2 克)、CH_2BrCl(0.15 毫升)和 DMF(5 毫升)加热至 110℃ 0.5 小时。通过使其经过硅胶柱塞 (MeOH/DCM),提纯该粗制混合物。将分离出的材料溶解在 MeOH 中,并加入在 Et_2O 中的 2MHCl,然后加入 Et_2O。过滤分离出沉淀产物并真空干燥。实施例 3c1 的产量 :15 毫克固体。LC/MS(方法 23).RT 0.87 分钟。ELSD 94.8%。UV 90.9%。MH^+ :260.0。

[0332] 3d1(6aR,10aR)-7- 正 - 丙基 -6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽盐酸盐

[0333]

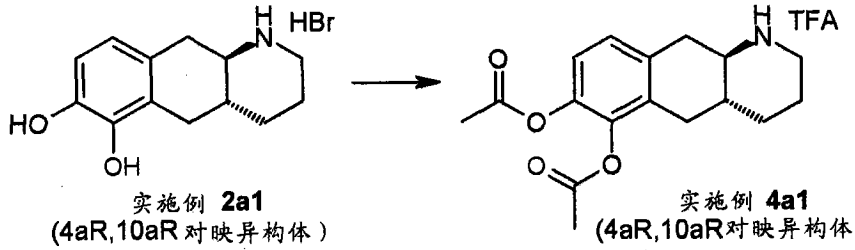


实施例 **2d1**
(4aR,10aR对映异构体)　　实施例 **3d1**
(6aR,10aR对映异构体)

[0334] 在氩气氛下将实施例 2d1(7.80 克)、Cs_2CO_3(18.6 克)、CH_2BrCl(2.2 毫升)和 DMF(180 毫升)加热至 100℃ 1 小时。将该粗制反应混合物添加到分液漏斗中并用冰 / 水 (300 毫升)稀释。所得混合物用 Et_2O(3x300 毫升)萃取。合并的有机层用盐水 (200 毫升)洗涤,干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。残留物通过硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH) 提纯以产生浅红色固体,将其溶解在 MeOH(25 毫升)中并通过添加在 Et_2O(20 毫升)和 Et_2O(100 毫升)中的 2M HCl 而以盐酸盐形式沉淀。过滤分离出沉淀产物并真空干燥。实施例 3d1 的产量 :5.1 克。LC/MS(方法 111) :RT 0.70 分钟。ELSD 100%。UV 97.0%。MH^+ :274.0。

[0335] 4a1 乙酸 (4aR,10aR)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯三氟乙酸盐

[0336]



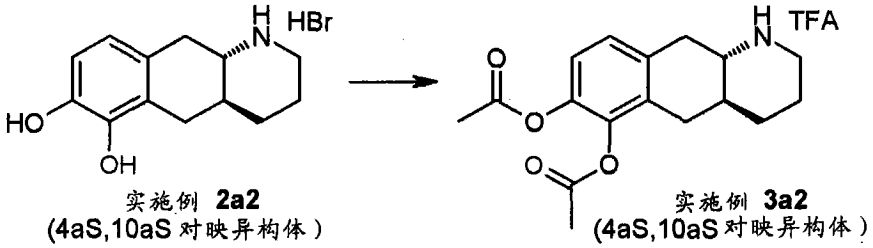
实施例 **2a1**
(4aR,10aR对映异构体)　　实施例 **4a1**
(4aR,10aR对映异构体)

[0337] 将 AcCl 添加到实施例 2a1(90 毫克)在 DCM(1 毫升)和 TFA(3 毫升)中的搅拌悬浮液中。将该溶液在室温下搅拌 2.5 小时,然后将其真空浓缩。对残留物施以制备 LC/

MS- 提纯。汇集含实施例 4a1 的级分，并通过真空浓缩除去乙腈。将残留的水溶液真空冻干。实施例 4a1 的产量：49 毫克白色固体。LC/MS（方法 14）：RT 1.33 分钟，ELSD 99.5%，UV 98.7%。MH^+：304.0。

[0338] 4a2 乙酸 (4aR,10aR)-7- 乙酰氧基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯三氟乙酸盐

[0339]



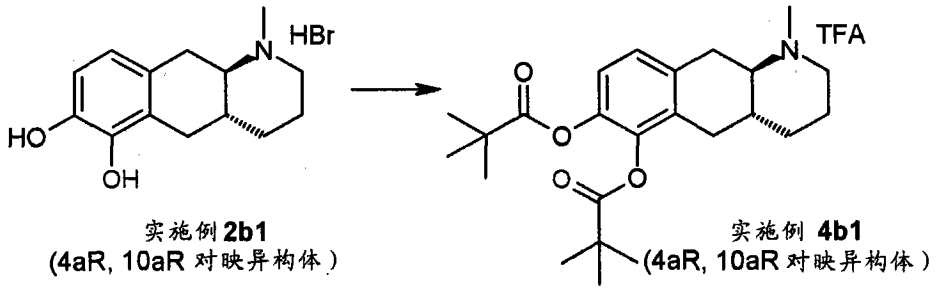
实施例 **2a2**
(4aS,10aS 对映异构体）

实施例 **3a2**
(4aS,10aS 对映异构体）

[0340] 由实施例 2a2(30 毫克）开始，进行对实施例 4a1 所述的程序。实施例 4a2 的产量：21 毫克白色固体。LC/MS（方法 14）：RT 1.33 分钟，ELSD 99.5%，UV 98.5。MH^+：304.0。

[0341] 4b1 2,2- 二甲基 - 丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯三氟乙酸盐

[0342]



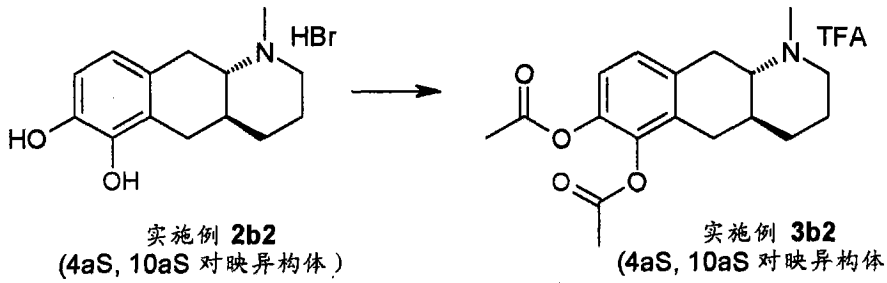
实施例 **2b1**
(4aR, 10aR 对映异构体）

实施例 **4b1**
(4aR, 10aR 对映异构体）

[0343] 在 0℃将 PivCl(0.064 毫升）添加到实施例 2b1(41 毫克）在 TFA(0.7 毫升）中的搅拌溶液中。将该溶液在 0℃搅拌 5 分钟，此后加入更多 PivCl(0.128 毫升）。将该溶液在室温下搅拌 2 小时，此后将其真空浓缩，并对残留物施以制备 LC/MS- 提纯。汇集含实施例 4b1 的级分，并通过真空浓缩除去乙腈，将含水残留物真空冻干以获得产物。实施例 4b1 的产量：7 毫克白色固体。LC/MS（方法 14）：RT 2.27 分钟，ELSD 99.6%，UV 77.6%。MH^+：401.2。

[0344] 4b2 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 甲基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯三氟乙酸盐

[0345]



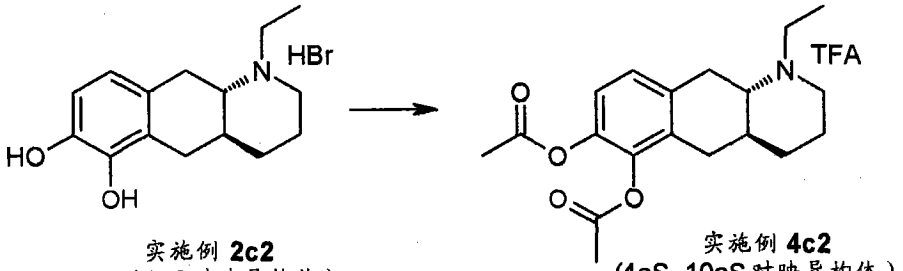
实施例 **2b2**
(4aS, 10aS 对映异构体）

实施例 **3b2**
(4aS, 10aS 对映异构体）

[0346] 在室温下用 TFA(0.5 毫升) 中的 AcCl(56 微升) 处理实施例 2b2(18 毫克) 约 1 小时。将该粗制混合物真空浓缩。残留物通过制备 LC/MS 提纯。汇集含实施例 4b2 的级分，并通过真空浓缩除去乙腈，将含水残留物真空冻干以获得产物。实施例 4b2 的产量 :6 毫克白色固体。LC/MS(方法 14) :RT 1.33 分钟，ELSD 99.8%，UV 93.7%。MH^+ :318.0。

[0347] 4c2 乙酸 (4aS,10aS)-6- 乙酰氧基 -1- 乙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基酯三氟乙酸盐

[0348]



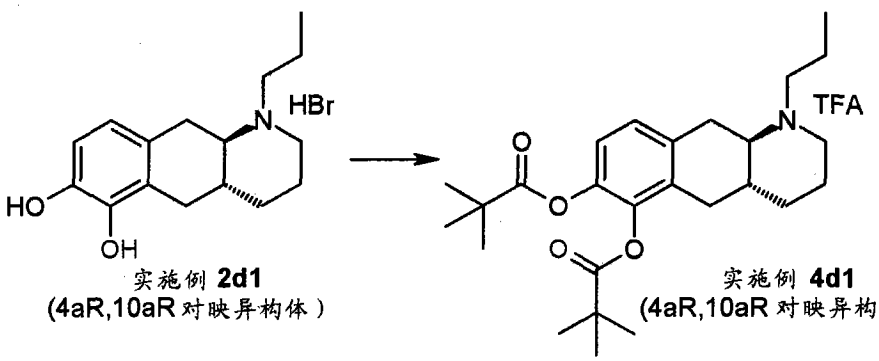
实施例 2c2
(4aS, 10aS 对映异构体)

实施例 4c2
(4aS, 10aS 对映异构体)

[0349] 如实施例 4b1 那样由实施例 2c2(32 毫克) 制备。实施例 4c2 的产量 :7 毫克固体。LC/MS(方法 14) :RT 1.41 分钟，ELSD 98.6%，UV 53.2%。MH^+ :332.2。

[0350] 4d12,2- 二甲基 - 丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2- 二甲基 - 丙酰氧基)-1- 正 - 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -6- 基酯三氟乙酸盐

[0351]



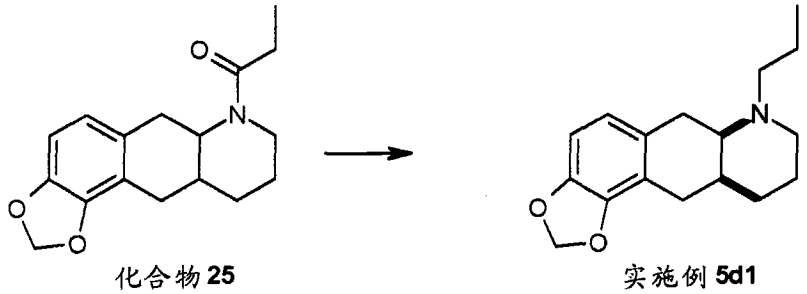
实施例 2d1
(4aR,10aR 对映异构体)

实施例 4d1
(4aR,10aR 对映异构体)

[0352] 由实施例 2d1(44 毫克) 开始，以与实施例 4b1 类似的方式制备实施例 4d1。实施例 4d1 的产量 :14 毫克白色固体。LC/MS(方法 14) :RT 2.45 分钟，ELSD 97.7%，UV 83.9%。MH^+ :430.2。

[0353] 5d1 外消旋顺式 -7- 丙基 -6,6a,7,8,9,10,10a,11- 八氢 -1,3- 二氧杂 -7- 氮杂 - 环戊 [a] 蒽

[0354]



化合物 25

实施例 5d1

[0355] 在 0℃将化合物 25(0.34 克溶解在 THF(5 毫升) 中) 添加到 LAH(0.3 克) 在 THF(5

毫升）中的悬浮液中。将该混合物搅拌 40 分钟，此后将其用冰 / 水猝灭并用 27％ NaOH 水溶液碱化。将产物萃入 2- 甲基 -THF 中。有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。将残留物溶解在 MeOH(3 毫升）中并用几毫克 5％ Pd/C，37％ HCl 水溶液 (10 滴）和氢气 (3 巴）在 50℃处理约 1 小时，并进一步在室温下 (1 巴氢压）处理过夜。第二天早上，追加几毫克 5％ Pd/C，并将该混合物在 50℃氢化 (3 巴）过夜（在总共四天内，该程序重复数次）。滤出催化剂，将滤液真空浓缩。使该残留物在 2M NaOH 水溶液和 DCM 之间分配。有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，用 Et_2O 中的 2M HCl 稀释并真空浓缩。将残留物溶解在 MeOH 中，并在 0℃用 Et_2O 中的 2M HCl 处理。过滤分离出沉淀产物。实施例 5d1 的产量 :53 毫克白色固体。LC/MS（方法 111）:RT 0.71 分钟，ELSD 100％，UV 61％。MH^+ :274.1。

[0356] 所用化学品的缩写和名单

[0357] 使用下列缩写。这段也与它们的商业来源一起略述所用化学品（不包括标准溶剂）。

[0358] AcCl ＝乙酰氯（例如 Aldrich 23,957-7）。ACh ＝乙酰胆碱。AcOH ＝乙酸。AD ＝阿尔茨海默氏症。ADME ＝吸收 - 分布 - 代谢 - 排泄。烯丙基溴（例如 Fluka 05870)$AlCl_3$ ＝氯化铝（例如 Aldrich29,471-3）。α_D ＝比旋光度。BBr_3 ＝三溴化硼（以 DCM 溶液形式使用 ;Aldrich 17,893-4）。Boc_2O ＝ Boc 酸酐 / 二碳酸二叔丁酯（例如 Aldrich19,913-3）。盐水＝氯化钠的饱和水溶液。BSA ＝牛血清蛋白。(s- 丁基）锂（以环己烷溶液形式使用 ;例如 Aldrich 19,559-6）。cAMP ＝环磷酸腺苷。C 盐＝助滤剂。CH_2BrCl ＝溴氯甲烷 (Aldrich 13,526-7）。CH_3I ＝甲基碘 / 碘甲烷（例如 Aldrich 28,956-6）。CHO 细胞＝中国仓鼠卵巢细胞。ClAcCl ＝氯乙酰氯（例如 Aldrich 10,449-3）。Cs_2CO_3 ＝碳酸铯 (Aldrich 441902)。CuI ＝碘化铜 (I)(Aldrich 215554)。环丁酮（例如 Aldrich C9,600-1）。环丙基甲基溴 /（溴甲基）环丙烷 (Aldrich 24,240-3)。DA ＝多巴胺。D1 ＝多巴胺 D1 受体。D2 ＝多巴胺 D2 受体。D3 ＝多巴胺 D3 受体。D4 ＝多巴胺 D4 受体。D5 ＝多巴胺 D5 受体。DCM ＝二氯甲烷。1,6- 二溴 -2- 萘酚（例如 AldrichD4,180-5）。DMF ＝二甲基甲酰胺。DMSO ＝二甲亚砜。L-DOPA ＝左旋 -3,4- 二羟基苯丙氨酸。DOPAC ＝ 3,4- 二羟基苯乙酸 (DA 代谢物）。EC_{50} ＝诱发基线和所研究化合物的最大响应之间的中值响应所需的浓度。ELSD ＝蒸发光散射检测。Et_3N ＝三乙胺。Et_2NH ＝二乙胺。EtOAc ＝乙酸乙酯。2- 氯 - 烟酸乙酯（例如 ABCR AV20359）。99％ EtOH ＝无水乙醇。乙基溴化镁（以 Et_2O 中的 3M 溶液形式使用 ;Aldrich18,987-1）。Et_2O ＝二乙醚。[(1- 乙氧基环丙基）- 氧基] 三甲基硅烷 (Aldrich 332739)。乙二醇＝ 1,2- 乙二醇。35％ H_2O_2 ＝过氧化氢的 35％水溶液（例如 Aldrich 34,988-7）。FLIPR ＝荧光成像板读取器。FSB ＝胎牛血清。h ＝小时。48％ HBr ＝溴化氢的 48％水溶液。18％ /37％ HCl ＝氯化氢的 18％ /37％水溶液。1M HCl/2M HCl ＝氯化氢的 1M/2M 水溶液（除非特别指明为 2M Et_2O 溶液，其可购得，例如 Aldrich 45,518-0）。HMPA ＝六甲基三氨基磷 (hexamethylphosphorous triamide)。HVA ＝高香草酸 (DA 代谢物）。i ＝异。IBMX ＝ 3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤。i.d. ＝内径。1- 碘丙烷（例如 Aldrich 17,188-3）。K_2CO_3 ＝碳酸钾（例如 Aldrich 20,961-9）。$KMnO_4$ ＝高锰酸钾（例如 Aldrich 39,912-4）。KO ＝敲除。LDA ＝二异丙氨基锂（以 THF/ 庚烷 / 乙基苯溶液的形式使用 ;Fluka 62491）。LC/MS ＝高性能液相色谱 / 质谱仪。LAH ＝氢化锂铝（以 1M THF 溶液形式使用 ;Aldrich

21,277-6)。LiCl ＝氯化锂（例如 Aldrich31,046-8)。L-Selectride ＝三 - 仲 - 丁基硼氢化锂（以 1M THF 溶液形式使用 ;Aldrich 17,849-7)。MDO ＝亚甲二氧基。MED ＝最小有效剂量。$MED_{奈莫必利}$＝奈莫必利存在下的最小有效剂量。MeOH ＝甲醇。甲氧基乙酰氯（例如 Aldrich M965-3)。min ＝分钟。MBD ＝轻微脑功能障碍。2- 甲基 -THF（例如 Aldrich 41,424-7)。MPTP ＝ 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶。MTBE ＝甲基叔丁基醚。n ＝正。$NaCNBH_3$ ＝氰基硼氢化钠 (Aldrich 15,615-9)。$Na_2S_2O_3$ ＝亚硫酸氢钠（以 38-40％水溶液形式使用 ;例如 Riedel13438)。NaH ＝氢化钠（以 60％分散体形式使用 ;Aldrich 45,291-2)。$NaIO_4$ ＝高碘酸钠（例如 Aldrich31,144-8)。1M/9M NaOH ＝氢氧化钠的 1M/9M 水溶液。NaOMe ＝甲醇钠（以在甲醇中的约 5M 溶液形式使用 ;例如 Aldrich 15,625-6)。NPA ＝ N- 正丙基阿扑吗啡。6-OHDA ＝ 6- 羟基多巴胺。PBS ＝磷酸盐缓冲盐水（含有 0.15M 氯化钠的 0.02M 磷酸钠缓冲液 ;pH 调节至 7.4)。PD ＝帕金森症。PFC ＝前额皮质。Pd/C ＝炭载钯（例如 Aldrich20,569-9)。$Pd(OAc)_2$ ＝乙酸钯 (II)(Alfa Aesar 010516)。胡椒基醇（例如 Aldrich P4,940-6)。PK ＝药物代谢动力学。PLMD ＝周期性肢体活动障碍。炔丙基氯（例如 Aldrich 14,399-5)。丙醛（例如 Aldrich 58,812-4)。PTSA ＝对甲苯磺酸水合物（例如 Aldrich40,288-5)。PivCl ＝新戊酰氯 / 三甲基乙酰氯（例如 Aldrich T7,260-5)。RLS ＝下肢不宁综合征。rt ＝室温。RT ＝停留时间。s ＝仲。sat.$NaHCO_3$ ＝饱和碳酸氢钠水溶液。sat.NH_4Cl ＝饱和氯化铵水溶液。SC ＝皮下。SFC ＝超临界快速色谱法。钠金属（例如 Aldrich28,205-7)。t ＝叔。TBAI ＝四正丁基碘化铵（例如 Aldrich 14,077-5)。TFA ＝三氟乙酸。TFAA ＝三氟乙酸酐。THF ＝四氢呋喃（在4Å分子筛上干燥过）。TLC ＝薄层色谱法。$CH(OCH_3)_3$ ＝原甲酸三甲酯（例如 Aldrich 30,547-2)。UV ＝紫外纯度（除非不同地说明，否则在 254nm 下）。

[0359] 药理学测试

[0360] D1cAMP 检验

[0361] 如下测量该化合物在稳定表达人重组 D1 受体的 CHO 细胞中刺激或抑制 D1 受体介导的 cAMP 形成的能力。将细胞在实验前 3 天以 11000 个细胞 / 孔的浓度接种在 96 孔板中。在实验当天，细胞在预加热的 G 缓冲剂 (1mM $MgCl_2$、0.9mM $CaCl_2$、1mM IBMX(3- 异 - 丁基 -1- 甲基黄嘌呤)，在 PBS（磷酸盐缓冲盐水）中）中洗涤一次，并通过添加 100 微升在 G 缓冲剂中稀释的 30nM A68930 和受试化合物的混合物（拮抗）或在 G 缓冲剂中稀释的受试化合物（激动）来引发该检验。

[0362] 细胞在 37℃培养 20 分钟，并通过添加 100 微升 S 缓冲剂 (0.1MHCl 和 0.1mM $CaCl_2$)，终止反应，将板在 4℃放置 1 小时。加入 68 微升 N 缓冲剂 (0.15M NaOH 和 60mM NaOAc)，并将板摇振 10 分钟。将 60 微升反应物转移到含 40 微升 60mM 乙酸钠 pH 6.2 的 cAMPFlashPlates(DuPont NEN) 中并加入 100 微升 IC 混合物 (50mM 乙酸钠 pH 6.2、0.1％叠氮化钠、12mM $CaCl_2$、1％ BSA（牛血清蛋白）和 0.15micro-Ci/mL ^{125}I-cAMP)。在 4℃培养 18 小时后，将板洗涤一次，并在 Wallac TriLux 计数器中计数。

[0363] D2cAMP 检验

[0364] 如下测量该化合物在由人 D2 受体转染的 CHO 细胞中刺激或抑制 D2 受体介导的 cAMP 形成的能力。将细胞在实验前 3 天以 8000 个细胞 / 孔的浓度接种在 96 孔板中。在实验当天，细胞在预加热的 G 缓冲剂 (1mM $MgCl_2$、0.9mM $CaCl_2$、1mM IBMX 在 PBS 中）中洗涤一

次，并通过添加 100 微升在 G 缓冲剂中的 1μM quinpirole、10microM 毛喉萜 (forskolin) 和受试化合物的混合物（拮抗）或在 G 缓冲剂中的 10μM 毛喉萜和受试化合物的混合物（激动）来引发该检验。

[0365] 细胞在 37℃培养 20 分钟，并通过添加 100 微升 S 缓冲剂 (0.1MHCl 和 0.1mM $CaCl_2$)，终止反应，将板在 4℃放置 1 小时。加入 68 微升 N 缓冲剂 (0.15M NaOH 和 60mM 乙酸钠)，并将板摇振 10 分钟。将 60 微升反应物转移到含 40 微升 60mM NaOAc pH 6.2 的 cAMPFlashPlates(DuPont NEN) 中并加入 100 微升 IC 混合物 (50mM NaOAcpH 6.2、0.1％叠氮化钠、12mM $CaCl_2$、1％ BSA 和 0.15micro-Ci/mL ^{125}I-cAMP)。在 4℃培养 18 小时后，将板洗涤一次，并在 Wallac TriLux 计数器中计数。

[0366] D5 检验

[0367] 在由 hD5- 转染的 CHO-Ga16 细胞中在多巴胺作用下的胞内 Ca^{2+} 释放的浓度依赖性激发。在细胞中加载 fluoro-4（一种钙指示剂染料）1 小时。通过 FLIPR（荧光成像板读取器）监测钙响应（荧光变化）2.5 分钟。对于各数据点，由一式两份的孔计算峰值响应 (EC_{50}) 的平均值并与药物浓度一起绘制（参见针对多巴胺的图 1）。

[0368] 通过将不同浓度添加到不同孔中，使用荧光成像板读取器 (FLIPR™)(Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 构造激动剂的浓度效应曲线。用 sigmoidal 剂量响应公式 $I = I_{max}/(1+(EC_{50}/[\text{激动剂}])^n)$ 拟合曲线，其中该 EC_{50} 值是产生最大活性半值的激动剂浓度，n 是 Hill 系数。使用 Graphpad Prism 4 软件 (San Diego, CA) 进行拟合。

[0369] D1/D2 解剖

[0370] 多巴胺激动剂可以对 D 1- 样受体、D2- 样受体或两者具有活性。我们已经使用了具有单侧 6-OHDA 损伤的大鼠中的旋转响应以评估化合物刺激这两种受体类型和诱发旋转的能力 [Ungerstedt, Arbuthnott ;Brain Res., 24, 485(1970) ; Setler, Sarau, Zirkle, Saunders ;Eur. J. Pharmacol., 50(4), 419(1978) ;Ungerstedt, Herrera-Marschitz, Jungnelius, **Ståhle,** Tossman, **Zetterström ;**“Advances in Dopamine Research”(Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, Oxford, 第 219 页 (1982)]。实验包括测定所研究化合物的诱发旋转的最小剂量 (MED)。一旦测定 MED，进行第二实验以测定该化合物克服奈莫必利阻断的 MED($MED_{\text{奈莫必利}}$)。奈莫必利是阻断 D2- 样受体的 D2- 样拮抗剂，因此任何观察到的旋转都取决于对 D1- 样受体的活性。最后，一旦 $MED_{\text{奈莫必利}}$ 已知，使用 $MED_{\text{奈莫必利}}$ 剂量进行第三实验并观察单独的 D1- 样拮抗剂 SCH23390、单独的 D2- 样拮抗剂奈莫必利的作用，并最后观察 SCH 23390 和奈莫必利的联合治疗的作用。该第三实验证实，该化合物单独作为拮抗剂对这两种受体的活性只能部分抑制由受试化合物诱发的旋转响应，而联合治疗完全阻断大鼠中的所有旋转 [Arnt, Hytell ;Psychopharmacology, 85(3), 346(1985) ;Sonsalla, Manzino, Heikkila ;J. Pharmacol Exp. Ther., 247(1), 180(1988)]。使用阿朴吗啡作为混合的 D1- 样 /D2- 样激动剂的原理验证 (proof-of-principle) 化合物，验证这种模型。

[0371] 优越性模型

[0372] 阿朴吗啡和 L-DOPA 在严重多巴胺耗竭的小鼠模型中能够逆转活动力不足。阿朴吗啡和 L-DOPA 都刺激 D1 和 D2- 样多巴胺受体。普拉克索（一种 D2- 样受体激动剂）在这种模型中无效。在此模型中测试本文所含的一些化合物，并表现出与阿朴吗啡和 L-DOPA 类

似的属性，即它们能够恢复小鼠的运动力。由此，这些化合物“优于”仅指向 D2- 样受体的其它化合物，如普拉克索。

[0373] 运动障碍模型

[0374] 使用文献中描述的动物模型研究本发明的一些化合物的运动障碍性属性 [Lundblad, Andersson, Winkler, Kirik, Wierup, Cenci ;Eur. J. Neurosci., 15(1), 120(2002)]。在该范例中，本发明的一些化合物在 drug- naïve 的动物中产生比 L-DOPA 或阿朴吗啡更少的运动障碍性疾病。与动物用药从 L-DOPA 换成普拉克索时观察到的相比，本发明的一些化合物更显著地降低 L-DOPA 诱导的运动障碍。

[0375] 方法 - 细胞培养

[0376] 使用改性 pEXJ 载体进行人 D5(hD5) 表达构建。表达混杂的人 Galpha16G 蛋白质 (CHO-Ga16) 的稳定细胞系购自 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。在 5% CO_2 中，在含有 10% FSB(胎 (foelal) 牛血清)、1% L- 谷氨酰胺和 1% 青霉素 / 链霉素 (P/S) 的 HAMS F-12 培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中在 37℃培养细胞。检验前 48 小时，使用 lipofectamine Plus 方法 (Invitrogen, Carlsbad, CA)，用 hD5 受体 DNA 瞬时转染 CHO-Ga16 细胞，并使其在无血清和 P/S 的培养基中生长 1 天。检验前 24 小时，将 hD5 转染的 CHO-Ga16 细胞以每孔 10,000 个细胞的密度接种到用聚 -D- 赖氨酸预处理的黑壁透明底 384 孔板 (Becton Dickinson, USA) 中。然后在 5% CO_2 中，在含有 1.5% FBS、1% L- 谷氨酰胺和 1% 青霉素 / 链霉素 (P/S) 的 HAMS F-12 细胞生长培养基中在 37℃培养细胞。

[0377] 方法 - 细胞内钙活动检验

[0378] 为了测量细胞内游离钙浓度 ($[Ca^{2+}]_i$)，将培养基换成新制成的加载缓冲剂。该加载缓冲剂含有 1X HBSS(Invitrogen)、20mM HEPES(Sigma)、0.1% BSA(Sigma)、1.5μM Fluoro-4-AM(Molecular Probes) 和 2.5mM 丙磺舒 (新制成)(Sigma)。将板在 37℃和 5% CO_2 下培养 1 小时，并用洗涤缓冲剂洗涤三次。该洗涤缓冲剂含有与不包括 Fluo-4-AM 的加载缓冲剂相同的组分。然后将细胞置于荧光成像板读取器 (FLIPR™, Molecular Devices) 中以监测添加各种化合物之前和之后的细胞荧光。

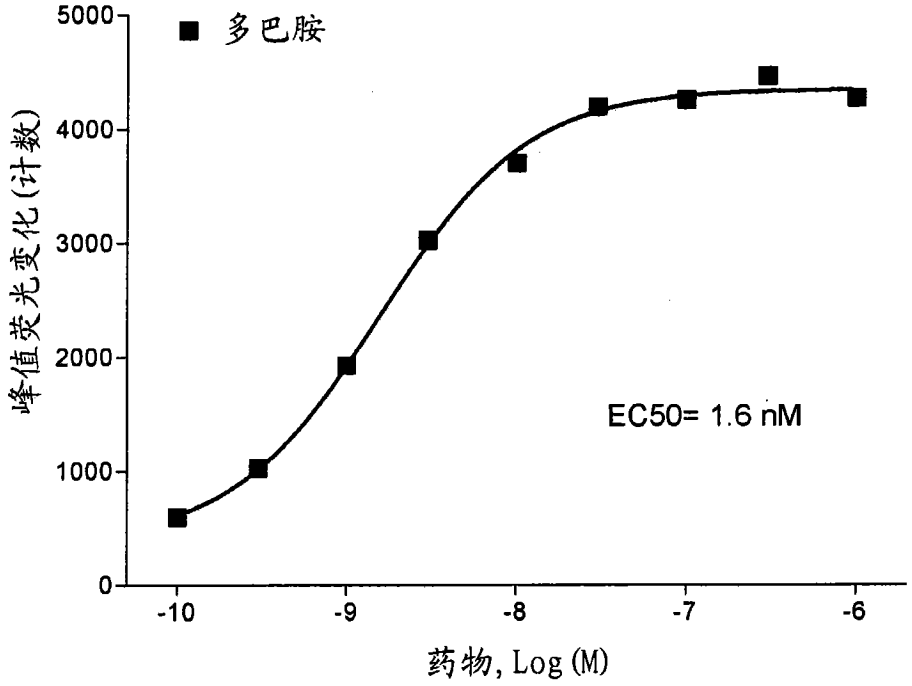
[0379] 将所研究的化合物在洗涤缓冲剂中稀释至 4X 最终浓度并等分到透明圆底板中。使用氩离子激光器在 488 纳米波长下激发染料，并使用标准 510-570 纳米发射检测信号 [Sullivan, Tucker, Dale ;MethodsMol. Biol., 114, 125(1999)]。通过将不同浓度添加到不同孔中，构造激动剂的浓度效应曲线。通过在添加药物后从峰值荧光中减去基值，测量相对荧光。然后收集数据并使用 FLIPR™ 软件和 GraphPad Prism 4 分析。

[0380] 检验化合物的拮抗剂活性——它们对激动剂配体引发的信号的抑制。细胞用递增浓度的化合物预培养，然后使用上述方法用激动剂激发。

[0381] 体外肝细胞检验

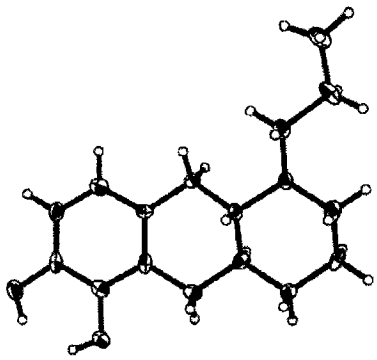
[0382] 冷藏保存的 (cryopreserved) 汇集雄性大鼠肝细胞 (SpragueDawley) 和来自 10 个供体 (男性和女性) 的汇集的人肝细胞购自 INVitro Technologies Inc., BA, USA。细胞在水浴中在 37℃解冻，计数活细胞并在 96 孔板中接种在总共 100 微升含 5mM Hepes 缓冲剂的 Dulbecco′ s modified Eagle 培养基 (高葡萄糖) 中，对大鼠和人肝细胞而言，各孔分别含有 250.000 和 500.000 个细胞 / 毫升。在 15 分钟预培养后开始培养并对大鼠而言在 0、5、15、30 和 60 分钟和对人肝细胞而言在 0、30、60、90 和 120 分钟时间点停止。通过

添加等体积的含 10％ 1M HCl 的冰冷乙腈，停止培养。在离心后，将 20 微升上清液注射在 HPLC 柱 Atlantis dC183micro-m，150x 2.1mm i.d.(Waters，MA，USA) 上。流动相具有下列组成 :A :5％乙腈，95％ H_2O，3.7ml/l 25％ NH_3 水溶液，1.8mL/L 甲酸。流动相 B :100％乙腈和 0.1％甲酸。流速为 0.3 毫升 / 分钟。梯度从 0％到 75％ B 运行 5 分钟至 20 分钟，使用 Q-TOFmicro 质谱仪 (Waters，MA，USA) 分析洗出物。通过精确质量测量和与合成的标样比较以产生一致的停留时间，证实产物 / 代谢物的形成。



多巴胺的剂量响应曲线

图 1



实施例2d2的晶体结构。通过“重”溴原子的反常散射测定绝对构型

图 2