

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97131506

※ 申請日期：97.8.19

※IPC 分類：

C07D 209/58 (2006.01)

C07D 221/08 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

兒茶酚胺衍生物和其前藥

CATECHOLAMINE DERIVATIVES AND PRODRUGS THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

H. 朗德貝克公司 / H. LUNDBECK A/S

代表人：(中文/英文)

拉爾斯 凱傑朗卡爾德 / KJERRUMGAARD, LARS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥，DK-2500 法比-哥本哈根，奧堤里雅維吉 9 號

Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DENMARK

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / DENMARK

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 莫頓 裘傑森 / JØRGENSEN, Morten

2. 班尼 邦-安德森 / BANG-ANDERSEN, Benny

3. 艾斯克 布斯基 / PÜSCHL, Ask

4. 尼爾斯 摩克 / MØRK, Niels

5. 珍妮佛 拉森 / LARSEN, Jennifer

國 籍：(中文/英文)

1.-4. 丹麥 / Denmark

5. 加拿大 / Canada

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

丹麥 、 2007.08.31 、 PA 2007 01250

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式 I 之新穎兒茶酚胺衍生物、其製備方法、含有其之醫藥組成物及其在治療中之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel catecholamine derivatives of Formula I, to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy.

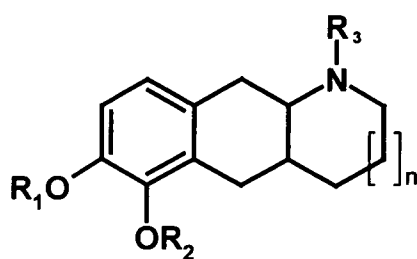
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

九、發明說明：

敘述

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎兒茶酚胺及兒茶酚胺衍生物、其製備方法、含有其之醫藥組成物及其在治療中之用途。此外，本發明之化合物可用作正電子發射斷層攝影術（positron emission tomography，PET）配體。

背景技藝

【先前技術】

神經退化性疾病（諸如阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）及亨廷頓氏症（Huntington's disease））在老年群體中變得愈加普遍。通常在 50 歲與 80 歲年齡之間發作的一種特殊神經退化性疾病為帕金森氏症（Parkinson's disease，PD）。PD 為一種大腦病症，其特徵在於震顫（tremor）及行走、運動和協調困難。

多巴胺（DA）為一種化學神經傳遞素（chemical neurotransmitter），腦細胞使用其傳遞脈衝來控制或調節周邊肌肉運動。咸信 PD 是由大腦的黑質緻密區（substantia nigra zona compacta）中含 DA 神經元之進行性衰退而引起。含 DA 神經元之退化使得大腦中 DA 量減少。認為該過程擾亂了神經細胞功能使得脈衝不能被正確傳遞，從而導致肌肉控制及功能喪失。

目前尚不能治癒 PD。治療通常旨在控制 PD 症狀，主要藉由以代謝為 DA 之（左旋）-3,4-二羥基苯丙胺酸

((levo)-3,4-dihydroxy phenylalanine, L-DOPA) 替代 DA , 或藉由投予刺激 DA 受體之化學藥劑。該等受體屬於兩大類, D1 型及 D2 型受體。前者又分為 D1 及 D5 受體, 而 D2 受體家族由 D2、D3 及 D4 受體組成。

已知某些羥基化 (酚或兒茶酚) 苯乙胺 (本身或形成半剛性/剛性環系統之部分) 至少在動物模型中具有多巴胺活性。然而, 其臨床應用有限, 因為其很可能由於高首過代謝作用 (first-pass metabolism) 而具有低口服生物可用性或無口服生物可用性。然而, 屬於該類化合物之阿撲嗎啡 (Apomorphine) 臨床上被用於 PD 治療, 儘管以非口服傳遞方式 (通常為間歇式皮下投藥或日間連續輸注) 。關於 PD 中阿撲嗎啡治療之替代性傳遞策略 (諸如鼻內及舌下調配物) 的若干臨床研究正在進行當中。然而, 該等工作尚未產生 PD 臨床治療之選擇。

直接 DA 受體促效劑能夠活化 DA 自身受體 (autoreceptor) 以及突觸後 DA 受體。當例如投予低劑量之阿撲嗎啡時, 自身受體刺激之效應似乎為主要的, 而在較高劑量下, 突觸後受體刺激增強超過 DA 傳遞之減少。低劑量 (例如) 阿撲嗎啡在人類中之精神抑制效應可能歸因於自身受體刺激 [對於臨床數據之討論, 參見: Tamminga; J. Neurol. Trans., 109 (3), 411 (2002)]。

L-DOPA 為一種有效 PD 藥物 (多巴胺之前藥), 其具有不良藥物動力學 (pharmacokinetic, PK) 概況, 引起運動困難症 (dyskinesia) 及其他反應波動。選擇性 D2-促效

劑（例如普拉克索（Pramipexole））產生較少的運動困難症，但在晚期 PD 中缺乏功效且最終需要以 L-DOPA 補充或替代。L-DOPA 及阿樸嗎啡為目前最有效之 PD 藥物，且其刺激 D1 與 D2 受體。

如先前所提及，兒茶酚胺之不良口服生物可用性阻礙其作為口服藥物之臨床應用。相關酚系胺具有類似不良口服生物可用性，限制其作為口服活性藥物之臨床應用。然而，近來提出了一種屬於此類化合物、基於經皮傳遞之新穎 PD 藥物，羅替戈汀（Rotigotine）。阿樸嗎啡的動物研究顯示經皮傳遞或經由植入可提供可能的投藥形式。然而，當在猴子中研究由植入傳遞阿朴嗎啡時[F. Bibbiani, L.C. Constantini, R. Patel, T.N. Chase *Experimental Neurology* 2005, 192, 73]，發現在大多數情況下，動物必須經免疫抑制劑地塞米松（Dexamethasone）處理以預防植入手術後的局部刺激及其他併發症。阿朴嗎啡經皮傳遞亦與局部皮膚刺激及色素沉著（coloration）相關。

除 PD 以外，多巴胺轉換（dopaminergic turnover）增加可能有利之其他疾病為老人病（geriatrics），用於預防運動徐緩（bradykinesia）及抑鬱症（depression）和提高心智功能（mental function），包括如以上所討論之認知之各種態樣。其在抑鬱症患者中具有積極效應，且可作為減食慾劑用於肥胖症。其可改善輕微腦功能失調（minimal brain dysfunction, MBD）、發作性睡病（narcolepsy）和潛在地精神分裂症之陰性、陽性以及認知症狀。腿不寧症

候群 (restless leg syndrome, RLS) 及週期性肢體運動障礙 (periodic limb movement disorder, PLMD) 為另外的適應症，其在臨床上以 DA-促效劑治療。此外，陽痿及勃起困難亦可能藉由以 DA-促效劑治療得以改善。因此，女性及男性之性功能改善為以 DA-促效劑治療之另一可能適應症，因為勃起困難 (男性陽痿) 及 (例如) 絕經女性中之性刺激 (刺激陰道潤滑及陰蒂勃起) 可潛在地經由 DA-受體刺激達成。在此情形下，應注意阿撲嗎啡在舌下給予時臨床上是用於改善勃起困難。L-DOPA 及 D2 促效劑普拉克索治療在亨廷頓氏症中的臨床研究已顯示有前景之結果；因此治療亨廷頓氏症為本發明之化合物的另一潛在應用。DA 與調節心血管及腎臟系統有關，且因此可認為腎衰竭及高血壓為本發明之化合物另外的適應症。

兒茶酚胺之非口服調配物替代物包括使用前藥。與開發該等化合物臨床應用相關之問題為與預測在人類中向兒茶酚胺本身之轉化相關之困難。文獻中已報導兒茶酚胺之各種酯前藥，諸如用於十二指腸傳遞之腸衣 NPA 酯 [例如參見，Wikström, Dijkstra, Cremers, Ivo; WO 02100377]，及 D1 樣促效劑阿屈利特 (Adrogolide) [ABT-431; DAS-431, A-86929 之二乙鹽基前藥]。阿屈利特在人類中口服給藥之後經歷高肝臟首過代謝作用，且因此具有低口服生物可用性 (約 4%)。在 PD 患者中，靜脈內 (IV) 阿屈利特具有與 L-DOPA 相當之抗帕金森氏症功效 [Giardina, Williams; CNS Drug Reviews, 7, 305 (2001)]。替代性方法包括將兒

茶酚中之兩個羥基「偽裝 (masking)」成相應亞甲基-二-氧基 (methylene-di-oxy, MDO) 縮醛，來源於不同於甲醛之其他醛之縮醛，或來源於各種酮之縮酮。20 多年前關於阿撲啡 (Aporphine) 報導了該前藥原理[Baldessarini, Ram, Neumeyer; *Neuroropharmacology*, 21 (10), 953 (1982)]。在阿撲嗎啡及相關化合物之該等潛在前藥中，僅來源於 N-正丙基阿撲嗎啡 (NPA) 及甲醛者在 PD 之動物模型中顯示顯著功效。隨後約 25 年，該等發現並未產生基於 MDO 偽裝阿撲嗎啡或相關化合物之 PD 藥物。

儘管該領域長期備受關注，但顯然仍存在對於開發治療 PD 之有效、良好耐受性及口服活性藥物的未滿足之需要。給予連續多巴胺刺激之混合之 D1-樣/D2-樣促效劑可實現該等未滿足之需要。

【發明內容】

發明概要

本發明係關於新穎兒茶酚胺衍生物，本發明之發明者發現該等新穎兒茶酚胺衍生物可提供當前銷售之神經退化性疾病（諸如 PD 及亨廷頓氏症）之治療劑及本文中所討論之其他適應症（諸如運動困難 (dyskinetic disorder)、認知障礙及腿不寧症候群 (RLS)）之治療劑的合適替代，且係關於作為其活體內可代謝前藥之化合物。

若干患者群體經歷認知障礙，該等患者群體例如為精神分裂症、抑鬱症或精神病患者，及患有注意力不足過動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、帕

金森氏症、輕度認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI)、癡呆、焦慮症 (anxiety)、年齡相關性記憶缺損 (age associated memory impairment)、阿茲海默氏症或創傷後壓力症 (post-traumatic stress disorder) 之患者，及服用苯并二氮呋 (benzodiazepine) 或三環抗抑鬱藥之患者，及除帕金森氏症及阿茲海默氏症之外的某一範圍內之神經退化性疾病患者。短語「認知障礙」係指注意力、學習、記憶及執行功能 (對外界刺激之相應反應) 之困難。其可包括：注意力不足，思維紊亂，思維緩慢，理解困難，注意力無法集中，問題解決障礙，記憶不好，表達思維困難及/或結合思維、感覺及行為困難，及不相關思維以及注意力及警惕性、語文學習及記憶、視覺學習及記憶、問題處理速度及社交認知消退。

本發明之目的在於提供新穎化合物，其為有效多巴胺 D1-樣與 D2-樣促效劑，且其可用於治療神經病及精神病。

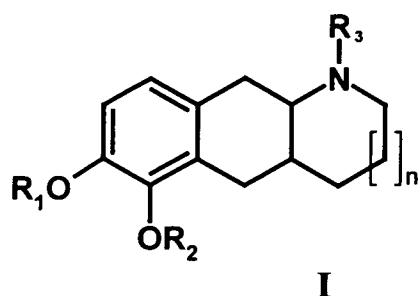
本發明之另一目的在於提供在治療對多巴胺轉換增加作出有利反應之 PD 及其他疾病或病症中口服投予之新穎化合物。

正電子發射斷層攝影術 (positron emission tomography, PET) 分析為診斷 PD 之一種重要手段。本發明之一些化合物具有作為用於 DA-受體成像研究之 PET 配體或製備該等配體之中間體的潛在用途，其可例如用於受體定位 (receptor localization) 研究以及用於受體佔有率 (receptor occupancy) 測定 (對於具有 DA 受體親和力之

化合物)。因此另一目的在於提供本發明之經放射性標記化合物，認為該等化合物為有用的 PET 配體。

本發明之其他目的將在閱讀本說明書之後顯而易見。

因此，在一態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



其中 $n=0、1$ ，

R_1 及 R_2 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷醯基、苯基乙醯基或苯甲醯基，或其中 R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基 (CH_2)、羰基 ($C=O$)，或草醯基 ($O=C-C=O$)，

R_3 係選自由氫、甲基、乙基、正丙基、環丙基、環丁基、烯丙基、炔丙基、羥基乙基、3-氟丙基及 2-氟乙基組成之群，

及其與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，其限制條件為該化合物不為以下外消旋體中之一者：

外消旋-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

外消旋-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

外消旋-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

外消旋-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇。

C₁₋₆ 烷鹼基意謂含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷鹼基，其實例包括甲鹼基、乙鹼基、特戊鹼基及其類似基團。

在一特定具體實例中，本發明係關於實質上純之單一對映異構體或單一非對映異構體形式之式 I 化合物。

在另一特定具體實例中，本發明係關於對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物或實質上純之多晶型物形式之式 I 化合物。

在一特定具體實例中，本發明係關於具有反式稠環系統之式 I 化合物。在另一具體實例中，本發明係關於具有順式稠環系統之式 I 化合物。

在一具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 $n=0$ 。在另一具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 $n=1$ 。

在本發明之獨立具體實例中，化合物選自實驗部分所揭示之特定化合物中之一者。

在一特定具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R₃ 係選自由氫、甲基、乙基、正丙基、烯丙基及炔丙基組成之群。在另一具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R₃ 選自由環丙基、環丁基及羥基乙基組成之群。

在一特定具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 $n=1$ ，且其另外特徵在於為實質上純之(4aR,10aR)-對映異構體。

本發明此外係關於式 I 化合物，其中 R_1 及 R_2 均為氫，且 R_3 係選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群。

本發明亦係關於式 I 化合物，其中 R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基 (CH_2)，且 R_3 係選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群，諸如甲基及正丙基。

在本發明之獨立具體實例中，化合物係選自以下特定化合物中之一者：

反-1-甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-5,6 二醇

順-1-甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-5,6 二醇

反-1-正丙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-5,6 二醇

順-1-正丙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-5,6 二醇

(4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aS,10aS)-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aS,10aS)-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹

啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]

喹啉-6,7 二醇

(4aS,10aS)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]

喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-(2-羥基乙基)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-
苯并[g]喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]

喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-丙-2-炔基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并
[g]喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-環丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]

喹啉-6,7 二醇

(4aR,10aR)-1-環丁基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]

喹啉-6,7 二醇

(6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮
雜-環戊[a]萸

(6aR,10aR)-7-甲基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧
雜-7-氮雜-環戊[a]萸

(6aR,10aR)-7-乙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧
雜-7-氮雜-環戊[a]萸

(6aR,10aR)-7-正丙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二
氧雜-7-氮雜-環戊[a]萸

乙酸(4aR,10aR)-7-乙醯氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-

苯并[g]喹啉-6-基酯

乙酸(4aS,10aS)-7-乙醯氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-

苯并[g]喹啉-6-基酯

2,2-二甲基丙酸(4aR,10aR)-7-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯

乙酸(4aS,10aS)-6-乙醯氧基-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-7-基酯

乙酸(4aS,10aS)-6-乙醯氧基-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-7-基酯

2,2-二甲基丙酸(4aR,10aR)-7-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯

或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明係關於經放射性標記之式 I 化合物及其在各種生物學檢定（諸如 PET 研究、活體內（*in vivo*）結合研究及活體外（*in vitro*）檢定）中之用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽作為藥劑之用途。

式 I 化合物（游離鹼形式或醫藥學上可接受之酸加成鹽形式或醫藥組成物形式）可以任何合適方式投予，例如口服、經頰、舌下、非口服或非經腸，且該化合物可以用於該投藥之任何合適形式存在，例如以錠劑、膠囊、粉劑、糖漿劑、溶液或分散液形式口服投予，以經皮貼片形式非口服投予，或以注射用分散液或溶液形式非經腸投予。在一具體實例中，式 I 化合物以固體醫藥實體（適當地為錠

劑或膠囊)之形式投予。

式 I 化合物與多種有機及無機酸形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。該等鹽亦為本發明之一部分。

式 I 化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽由此項技術中熟知之醫藥學上可接受之酸形成。該等鹽包括 Journal of Pharmaceutical Science, 66,2-19 (1977)中所列之醫藥學上可接受之鹽且為熟習此項技術者所已知。用於形成該等鹽之典型無機酸包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、低磷酸、偏磷酸、焦磷酸及其類似酸。亦可使用由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如為脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代烷酸、羥基烷酸及羥基烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸。因此該等醫藥學上可接受之鹽包括氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、異丁酸鹽、苯基丁酸鹽、 α -羥基丁酸鹽、丁炔-1,4-二羧酸鹽、己炔-1,4-二羧酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、乙醇酸鹽、庚酸鹽、馬尿酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、異菸鹼酸鹽、草酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、丙炔酸鹽、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、苯磺酸鹽、對溴苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、乙基磺酸鹽、2-羥

基乙基磺酸鹽、甲基磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1,5-磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、酒石酸鹽及其類似鹽。

製備固體醫藥製劑之方法亦為此項技術中所熟知。因此可藉由將活性成份與一般佐劑、填充劑及稀釋劑混合且隨後在便利之壓片機中壓製該混合物來製備錠劑。佐劑、填充劑及稀釋劑之實例包含微晶纖維素、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、膠及其類似物。亦可使用任何其他佐劑或添加劑（諸如著色劑、芳香劑、防腐劑等），其限制條件為其與活性成份相容。

詳言之，本發明之錠劑調配物可藉由直接壓製與習知佐劑或稀釋劑混合之式 I 化合物來製備。或者，可使用視情況與習知佐劑或稀釋劑混合之式 I 化合物濕顆粒或熔融顆粒來壓製錠劑。

可藉由將活性成份及可能之添加劑溶解於注射用溶劑（較佳無菌水）之一部分中，將該溶液調至所需體積，將溶液滅菌且填充於合適安瓿或小瓶中，來製備式 I 化合物之注射用溶液。可添加習知用於此項技術中之任何合適添加劑，諸如滲透劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑等。或者可將（例如）游離鹼形式之活性成份溶解於可消化或不可消化之油、其混合物或類似物中，以製備能夠長時段釋放活性成份之肌肉內積存調配物（intramuscular depot formulation）。

欲用於經皮應用之式 I 化合物醫藥調配物（諸如經皮貼片）可視情況含有滲透活化劑以促進活性成份穿過皮膚。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含治療有效量之式 I 化合物，或其醫藥學上可接受之酸加成鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

在本發明之一特定具體實例中，提供一種用於非口服投藥（諸如經皮、經鼻、經頰、肌肉內或皮下投藥）之醫藥組成物，其包含治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽，其中 R_1 及 R_2 均為氫且 R_3 選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備治療神經退化性病徵（諸如帕金森氏症及亨廷頓氏症）之藥劑的用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備治療精神病、陽痿、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之藥劑的用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備治療哺乳動物中認知障礙之藥劑的用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體運動障礙（PLMD）之藥劑的用途。

在一不同態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備治療哺乳動物中運動障礙 (movement disorder)、運動缺乏 (poverty of movement)、運動困難 (dyskinetic disorder)、步態異常 (gait disorder) 或意向性震顫 (intention tremor) 之藥劑的用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於治療神經退化性病徵 (諸如帕金森氏症及亨廷頓氏症) 之用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於治療精神病、陽痿、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於治療哺乳動物中認知障礙之用途。

在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於治療腿不寧症候群 (RLS) 或週期性肢體運動障礙 (PLMD) 之用途。

在一不同態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於治療哺乳動物中運動障礙、運動缺乏、運動困難、步態異常或意向性震顫之用途。

在獨立態樣中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽用於製備意欲用於口服投藥或非口服投藥之藥劑的用途。

本發明亦提供一種治療患有神經退化性病徵 (諸如帕金森氏症及亨廷頓氏症) 之哺乳動物之方法，其包含向哺

乳動物投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明亦提供一種治療患有精神病、陽痿、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有認知障礙之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

本發明亦係關於治療患有腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體運動障礙（PLMD）之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽。

在一獨立態樣中本發明亦關於一種治療患有運動障礙、運動缺乏、運動困難、步態異常或意向性震顫之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在本發明之一特定具體實例中，哺乳動物為人類個體。

以游離鹼形式之上述式（I）化合物之日劑量計算，式 I 化合物之治療有效量合適地在每日 0.01 mg 與 125 mg 之間，更合適地介於每日 0.05 mg 與 100 mg 之間，例如較佳介於每日 0.1 mg 與 50 mg 之間。

在一特定具體實例中，式 I 化合物之日劑量介於每日 1 mg 與 10 mg 之間。

在另一具體實例中，式 I 化合物之日劑量為每日小於約 1 mg。

在一獨立具體實例中，式 I 化合物之日劑量為每日約 0.1 mg。

在另一具體實例中，本發明提供一種口服調配物，其包含 0.001 mg 至 125 mg 之式 I 化合物。

在另一具體實例中，本發明提供一種口服調配物，其包含 0.001 mg 至 0.1 mg 之式 I 化合物。

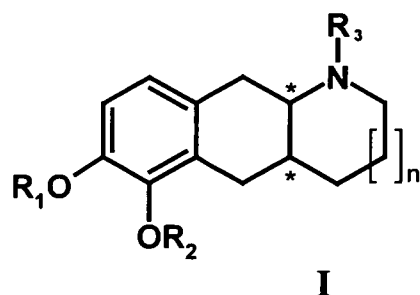
在另一具體實例中，本發明提供一種口服調配物，其包含 0.01 mg 至 0.1 mg 之式 I 化合物。

在另一具體實例中，本發明提供一種口服調配物，其包含 0.1 mg 至 10 mg 之式 I 化合物。

【實施方式】

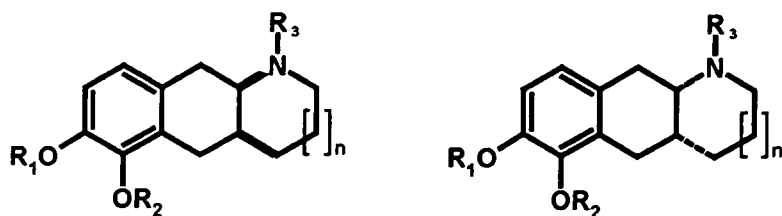
發明詳細描述

本發明之化合物含有兩個手性中心（在下式中以*表示）。

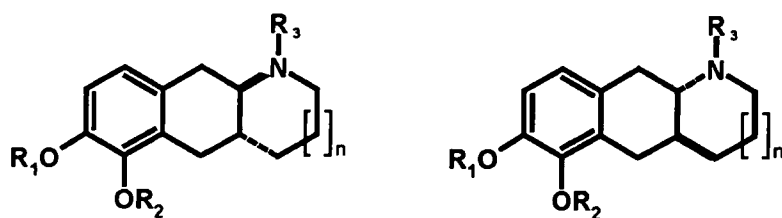


因此本發明之化合物可以兩種不同非對映異構形式，即順式異構體及反式異構體存在，該等形式均屬於本發明

之範疇。

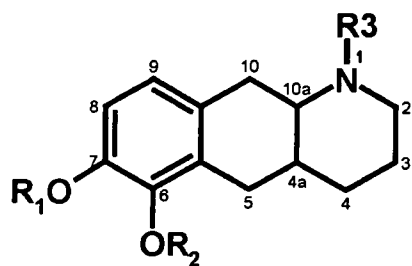


式I化合物之順式形式

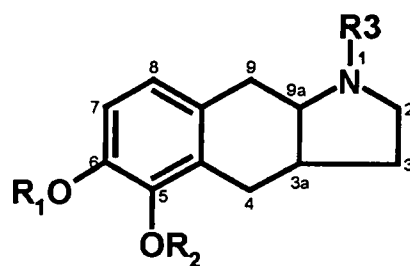


式I化合物之反式形式

本發明之化合物的環原子如下編號：



式 I, $n = 1$



式 I, $n = 0$

該等非對映異構形式另外各自包含兩種對映異構形式，此意謂式 I 化合物總共以 (R,R)、(R,S)、(S,S) 及 (S,R) 個別對映異構體形式存在。

已發現式 I 化合物之表現如同口服活性之阿撲嗎啡類似物，此使其對於治療對多巴胺轉換增加作出有利反應之

帕金森氏症及其他疾病/病症潛在有效。

本發明之一特定具體實例係關於式 I 化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽用於改善認知障礙病狀中之哺乳動物認知之用途，其中該病狀與精神分裂症相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與帕金森氏症相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與癡呆（諸如 AIDS 癡呆）相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與焦慮症相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與年齡相關性記憶缺損相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與抑鬱症相關，該抑鬱症包括重度抑鬱症（major depression），尤其在老年人中。在本發明之另一具體實例中，該病狀與使用苯并二氮呋相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與使用三環抗抑鬱藥相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與阿茲海默氏症相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與注意力不足過動症（ADHD）相關。在本發明之另一具體實例中，該病狀與創傷後壓力症（PTSD）相關。

在另一具體實例中，本發明係關於式 I 化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽用於治療哺乳動物中運動困難症（dyskinesias）之用途。

在另一具體實例中，本發明係關於式 I 化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽用於治療患有抑鬱症（諸如重度抑鬱症、雙極性病症（bipolar disorder）或焦慮症）之哺乳動物之用途。

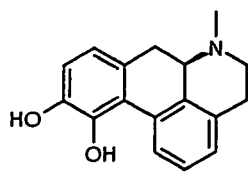
根據本發明，已發現未經衍生之式 I 兒茶酚胺（R₁ 及

$R_2=H$) 之兩種反式對映異構體之間存在值得關注之神經藥理學差異，該等兩種反式對映異構體藉由本發明之方法以對映異構純形式製備。由此證明(4aR,10aR)對映異構體為有效的雙重 D1/D2 促效劑，其中 EC_{50} 值 <200 nM [參見描述所用活體外檢定之實驗部分]，而(4aS,10aS)對映體為有效性低得多的 D1 促效劑且僅展示中等強度之 D2 促效作用。

此外測試了式 I 化合物之一些(4aR,10aR)對映異構體之 D5 親和力且證明為極有效之 D5 促效劑，其中 EC_{50} 值 <10 nM。

先前已揭示式 I 之外消旋化合物，其中 $n=1$ ， R_1 及 $R_2=$ 氫且 $R_3=$ 氫、甲基、乙基及正丙基[例如參見，Cannon, Lee, Beres, Goldman; J. Heterocycl. Chem., 17, 1633 (1980)]，且已討論其多巴胺活性[例如參見，Bradbury, Costall, Naylor; Neuropharmacology 23 (9), 1025 (1984); Bradbury, Cannon, Costall, Naylor; Eur. J. Pharmacol. 105 (1-2), 33 (1984)]。已報導式 I 之外消旋化合物（其中 $n=1$ ， R_1 及 $R_2=$ 氫且 $R_3=$ 乙基）刺激 D1 與 D2 受體[Itoh, Goldman, Kebabian; Eur. J. Pharmacol., 108 (1), 99 (1985)]。然而，該等先前技術文獻均未討論式 I 化合物之對映異構選擇性或活體外與活體內所獲得之不同選擇性。

如先前所提及，化合物阿撲嗎啡目前臨床上被用於 PD 治療。阿撲嗎啡為混合之 D1-樣/D2-樣促效劑：



阿模嗎啡

當活體外及活體內測試本發明之化合物對 D1 及 D2 受體之效應時，其藥理學概況與阿模嗎啡有著極大差異（細節參見實驗部分）。

已證明在對比活體外與活體內量測時，未經衍生之式 I 兒茶酚胺（ R_1 及 $R_2=H$ ）之 D1/D2 選擇性比率變化顯著。在活體外檢定中，與對 D1 受體相比，該等化合物對 D2 受體顯著較有效（通常比率為約 100）。然而，活體內比率朝 2-10 倍選擇性方向推移。因此，顯而易見，對於本發明之化合物不能由活體外數據進行活體內情形之外推。

如先前所提及，目前可獲得之資訊支持以下假設：D1-樣促效劑（選擇性任一亞型或混合之 D1/D5 促效劑）在治療認知障礙（例如精神病、PD 及阿茲海默氏症（AD）中，及亨廷頓氏症中）方面可具有重要應用。對於雙重作用 D1/D2 促效劑（諸如式 I 化合物）亦有可能為該情況。

因此在一特定具體實例中，本發明係關於實質上純之式 I 化合物之(4aR,10aR)對映異構體，其中 $n=1$ ， R_1 及 R_2 均為氫且 R_3 選自由氫、甲基、乙基、正丙基、烯丙基及炔丙基組成之群。

在另一具體實例中，本發明係關於實質上純之式 I 化合物之(4aR,10aR)對映異構體，其中 $n=1$ ， R_1 及 R_2 均為氫且 R_3 為正丙基。

在另一具體實例中，本發明係關於實質上純之式 I 化合物之(4aR,10aR)對映異構體，其中 $n=1$ ， R_1 及 R_2 均為氫且 R_3 為甲基。

在一獨立具體實例中，本發明係關於實質上純之式 I 化合物之(4aR,10aR)對映異構體，其中 $n=1$ 。

本發明亦係關於欲用於 PET 配體或其中間體之式 I 化合物。所需放射性標記可藉由使用放射性標記前驅物引入，該等放射性標記前驅物包括 ^{11}C -標記前驅物，諸如 $[^{11}\text{C}]$ 碘甲烷、 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯等。化合物亦可以 ^3H 、 ^{18}F 或 ^{123}I 標記。因此在本發明之一特定具體實例中，提供經放射性標記之式 I 化合物，其中放射性標記選自 ^{11}C 、 ^3H 、 ^{18}F 或 ^{123}I 。

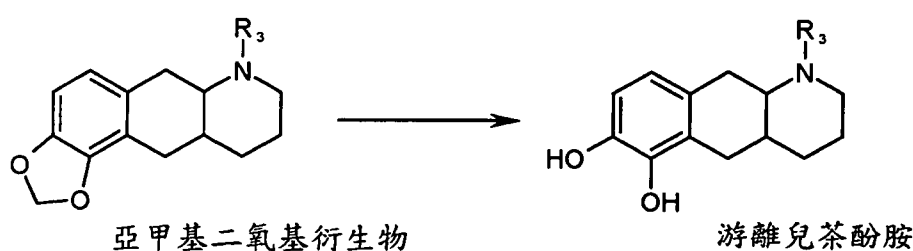
R_1 及 R_2 均為氫之經放射性標記之式 I 化合物為尤佳放射性配體 (radioligand)。

在一特定具體實例中，本發明係關於經放射性標記之式 I 化合物，其中 $n=1$ ， R_1 及 R_2 均為氫且 R_3 為 3- (^{18}F) -氟丙基或 2- (^{18}F) -氟乙基。

另一具體實例係關於式 I 化合物之游離鹼，或其鹽或其醫藥組成物，及如本文所述之用途，其中式 I 化合物具有至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%，較佳至少 98% 之反式非對映異構體過量 (10% 反式非對映異構體過量意謂在所討論之混合物中反式非對映異構體與順式非對映異構體之比率為 55:45)。

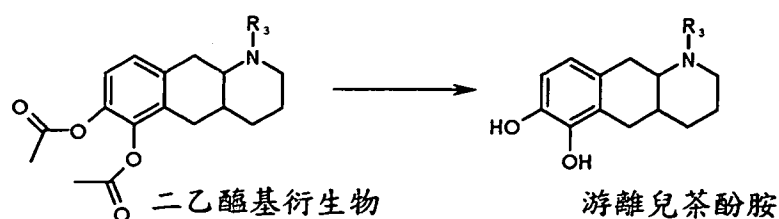
另一具體實例係關於式 I 化合物之游離鹼，或其鹽或其醫藥組成物，及如本文所述之用途，其中式 I 化合物具有至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%，較佳至少 98% 之對映異構體過量（例如，具有 (4aR,10aR) 構型之式 I 化合物之 10% 對映異構體過量意謂在所討論之混合物中 (4aR,10aR)-對映異構體與 (4aS,10aS)-對映異構體之間的比率為 55:45）。

在另一態樣中，本發明包含式 I 化合物，其中兒茶酚部分被偽裝為亞甲基二氧基（MDO）前藥衍生物，其可活體內裂解（很可能藉由活體內代謝達成）以產生活性兒茶酚胺（下文例示 $n=1$ 之情形）：



因此本發明亦係關於式 I 化合物，其中 R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基（ CH_2 ）。

在另一態樣中，本發明亦包含式 I 化合物，其中兒茶酚部分偽裝為二酯衍生物，其亦可活體內裂解以產生活性兒茶酚胺（下文例示 $n=1$ ，且 R_1 及 R_2 = 乙醯基之情形）：



本發明另外包含式 I 化合物之不對稱二酯衍生物，其中 R_1 及 R_2 為兩個不同取代基。本發明亦包含以下化合物，其中 R_1 及 R_2 經稠合形成羰基 ($C=O$) 而產生環狀二酯 (碳酸酯)。

此外本發明係關於實質上純之式 I 化合物之反式非對映異構體，其中 $n=0$ ， R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基 (CH_2)，且 R_3 選自由氫及甲基、乙基、正丙基組成之群。

本發明亦係關於實質上純之式 I 化合物之 (4aR,10aR) 對映異構體，其中 $n=1$ ， R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基 (CH_2)，且 R_3 選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群。

在獨立具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_3 選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群，且 R_1 及 R_2 中之至少一者為 C_{1-6} 烷醯基，或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯甲醯基，或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯基乙醯基。

本發明此外係關於實質上純之式 I 之反式非對映異構體，其中 R_3 選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群，且 R_1 及 R_2 中之至少一者為 C_{1-6} 烷醯基 (諸如特戊醯基)，或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯甲醯基，或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯基乙醯基。

本發明亦係關於實質上純之式 I 之 (4aR,10aR) 對映異

構體，其中 R_3 選自由氫、甲基、乙基及正丙基組成之群，且 R_1 及 R_2 中之至少一者為 C_{1-6} 烷醯基（諸如特戊醯基），或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯甲醯基，或 R_1 及 R_2 中之至少一者為苯基乙醯基。

在本發明之上下文中，尤其對於醫藥用途而言，應瞭解當指出式 (I) 之化合物為實質上對映異構或非對映異構純時，則該化合物為相對立體化學純，較佳地對映異構或非對映異構體過量為至少 60%、至少 70%，且更佳為至少 80%（80% 對映異構體過量意謂在所討論之混合物中（例如）(4aR,10aR) 與 (4aS,10aS) 之比率為 90:10），至少 90%，至少 96%，或較佳至少 98%。

實驗部分

通用方法

在配備有大氣壓力光電離之 PE Sciex API 150EX 儀器及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統上獲得分析 LC/MS 數據。藉由將 UV (254 nm) 及 ELSD 迹線積分求出純度。MS 儀器來自 PESciex (API)，其配備有 APPI 源且以陽離子模式運行。UV-迹線中之滯留時間 (RT) 以分鐘表示。溶劑 A 由於水中之 0.05% TFA 製成，而溶劑 B 由於乙腈中之 0.035% TFA 及 5% 水製成。使用若干不同方法：

方法 14：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6×30 mm，3.5 μ m (Symmetry, Waters)。管柱溫度：室溫。梯度：逆相，離子對。流速：2 mL/min。注射體積：10 μ L。梯度：於 A 中 10% B 經 4 min 至 100% B，

隨後於 A 中 10% B 1 min。總運行時間：5 min。

方法 17：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6×30 mm，4 μm (Phenomenex Synergi Hydro)。溫度：室溫。梯度：逆相，離子對。流速：2 mL/min。注射體積：10 μL。梯度：於 A 中 2% B 經 4 min 至 100% B，隨後於 A 中 10% B 1 min。總運行時間：5 min。

方法 25：API 150EX 及 Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6×30 mm，3 μm (Atlantis, Waters)。管柱溫度：40℃。梯度：逆相，離子對。流速：3.3 mL/min。注射體積：15 μL。梯度：於 A 中 2% B 經 2.4 min 至 100% B，隨後於 A 中 2% B 0.4 min。總運行時間：2.8 min。

方法 101：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6×30 mm，3.5 μm (Symmetry, Waters)。管柱溫度：60℃。梯度：逆相，離子對。流速：3.3 mL/min。注射體積：15 μL。梯度：於 A 中之 10% B 經 2.4 min 至 100% B，隨後於 A 中之 10% B 0.4 min。總運行時間：2.8 min。

方法 102：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：dC-18 4.6×30 mm，3 μm (Atlantis, Waters)。管柱溫度：40℃。梯度：逆相，離子對。流速：3.3 mL/min。注射體積：15 μL。梯度：於 A 中之 2% B 經 2.4 min 至 100% B，隨後於 A 中之 2% B 0.4 min。總運行時間：2.8 min。

方法 111：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6×30 mm，3.5 μm (Symmetry, Waters)。管柱溫度：60℃。梯度：逆相，離子對。流速：3.3 mL/min。

注射體積：10 μ L（注射 1 μ L 於管柱上）。梯度：於 A 中之 10% B 經 2.4 min 至 100% B，隨後於 A 中之 10% B 0.4 min。總運行時間：2.8 min。

方法 314：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6 $\times$ 30mm，3.5 μ m (Symmetry, Waters)。管柱溫度：室溫。流速：2 mL/min。注射體積：10 μ L。梯度：於 A 中之 10% B 經 4 min，隨後 100% B 0.1 min，隨後於 A 中之 10% B 0.9 min。總運行時間：5.0 min。

方法 23 SUN: API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6 $\times$ 30 mm，3.5 μ m (Sunfire, Waters)。管柱溫度：40 $^{\circ}$ C。梯度：逆相，離子對。流速：3.3 mL/min。注射體積：15 μ L。梯度：於 A 中之 10% B 經 2.4 min 至 100% B，隨後於 A 中之 10% B 0.4 min。總運行時間：2.8 min。

製備型 LC/MS 純化在具有大氣壓力化學電離之相同儀器上執行。管柱：具有 5 μ m 粒度之 50 $\times$ 20 mm YMC ODS-A。方法：以 80% A 在 7 min 內至 100% B 且以 22.7 mL/min 之流速進行線性梯度溶離。藉由分流 MS 偵測執行溶離份收集。

使用標準 Parr 震盪器或 Argonaut 之 Endavour 儀器執行氫化反應。在所有情況下，使用低壓（1-5 巴氫壓）。

術語「矽膠層析法（EtOAc/庚烷）」具有以下含義：通常將待純化化合物溶解於少量 DCM 中並裝載於預裝填矽膠之管柱上，且使用 EtOAc 及庚烷之混合物以等度（isocratic）方式或梯度方式（諸如於庚烷中之 0-100%

EtOAc) 溶離。所用裝載有矽膠之一管柱實例為「ISOLUTE SPE 管柱」[例如 International sorbent technology 之 20 g FLASH Si 70 ml]。或者，使用矽膠[例如 Machery-Nagel 60 M; 0.04-0.063 mm, 230-400 篩目]執行傳統手動層析純化，其中藉由在預塗矽膠之鋁板[例如 Merck 60 F₂₅₄]上執行之標準 TLC 分析鑑別化合物。藉由在浸漬於鉬酸銨 (6.25 g) 及硫酸銻 (IV) (2.5 g) 於 10% 硫酸水溶液 (250 mL) 中之溶液中之後使用 UV 燈 (254 nm) 使化合物發光或藉由碳化 (charring) 觀察化合物。

在密封微波反應器小瓶中執行微波加速反應。該等實驗在 Smith Synthesizer (Personal Chemistry) 上執行。

術語「冷凍乾燥」係指使用 Christ Alpha 2-4 LSC 儀器 (WWR International) 將物質冷凍乾燥。

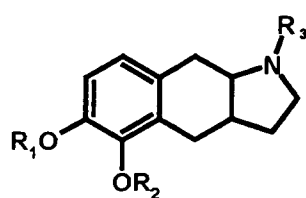
術語「乾燥 (Na₂SO₄)」及「乾燥 (Mg₂SO₄)」係指分別藉由添加乾 Na₂SO₄ 或 Mg₂SO₄，繼而攪拌適當時間以確保有效乾燥過程而自有機層移除水。隨後將固體藉由過濾移除，且通常將濾液在真空中濃縮 (參見下文)。

術語「在真空中濃縮」具有以下含義：在減壓下使用標準旋轉蒸發器將揮發物自混合物移除。術語「在真空中，在 40°C 下乾燥」係指使用與油泵連接之加熱至 40°C 之標準真空烘箱。術語「在真空中乾燥」係指一種乾燥製程，其中將待乾燥物質置於直接與油泵連接之燒瓶中足夠時段以移除揮發性組份。

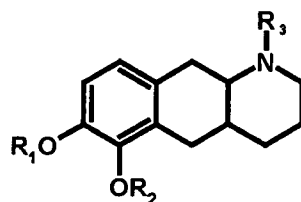
如下執行 X 射線晶體結構測定。使用 Cryostream 氮氣

冷卻器系統將化合物晶體冷卻至 120 K。使用 CCD 面積靈敏偵測器在 Siemens SMART Platform 繞射計上收集數據。藉由直接法解出結構且對所有數據之 F^2 進行全矩陣最小平方精化。結構中之氫原子可見於電子密度差值圖中。將非氫原子進行各向異性精化。使用跨騎模型 (riding model) 以 O-H=0.84、C-H=0.99-1.00、N-H=0.92-0.93 Å 使所有氫原子處於計算位置處。對於所有氫原子，將熱參數固定 [$U(H)=1.2\times$ 所連接原子之 U]。Flack x -參數介於 0.0(1)-0.05(1) 範圍內，表明絕對結構正確。用於數據收集、數據簡化及接收 (absorption) 之程式為 SMART、SAINT 及 SADABS[參看「SMART and SAINT, Area Detector Control and Integration Software」，第 5.054 版，Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (1998), Sheldrick「SADABS, Program for Empirical Correction of Area Detector Data」，第 2.03 版，University of Göttingen, Germany (2001)]。使用程式 SHELXTL[參看 Sheldrick「SHELXTL, Structure Determination Programs」，第 6.12 版，Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] 解出結構且用於分子圖解。

馬庫西 (Markush) 結構 Ia 及 Ib 之通用合成方法。

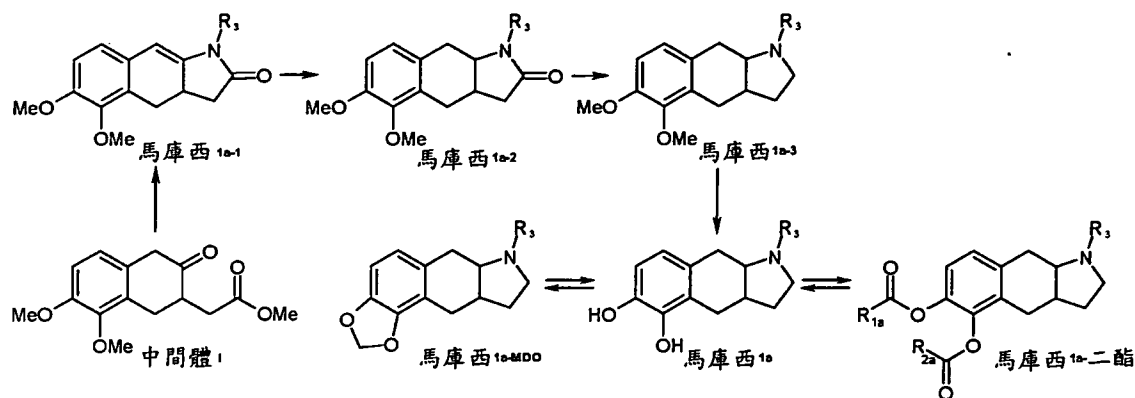


馬庫西 Ia



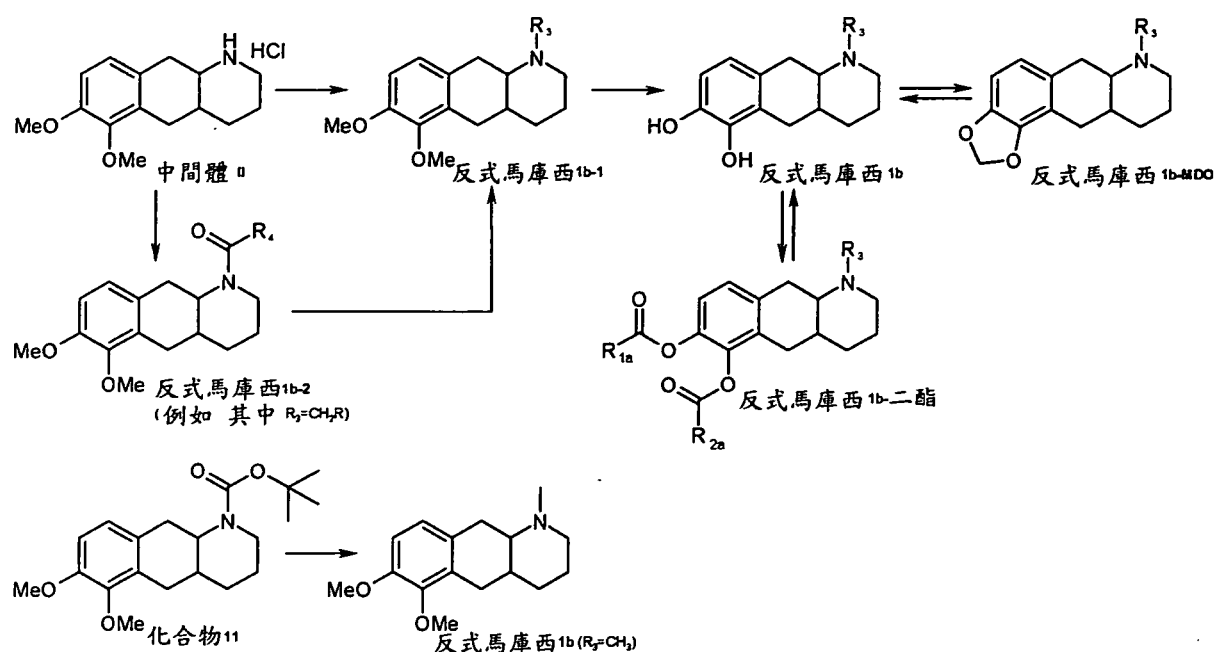
馬庫西 Ib

馬庫西結構 Ia



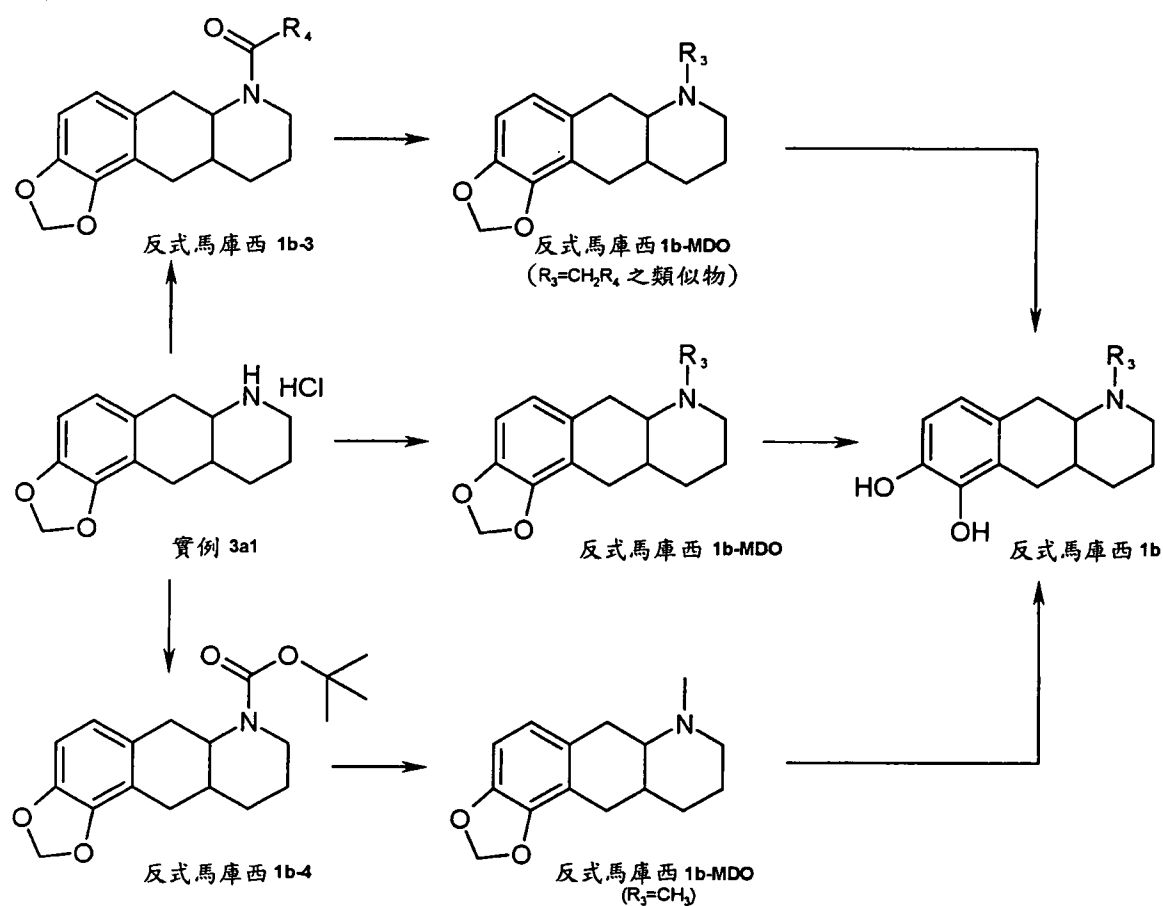
由中間體 I (其合成在本文中進行描述) 開始, 將其與一級胺 R_3NH_2 在本文中用於自中間體 I 合成化合物 25 之條件下縮合產生馬庫西 1a-1。以 LAH 例如在本文中用於合成化合物 13 及 14 之條件下還原馬庫西 1a-1 提供馬庫西 1a-2。分離順/反混合物之後, 可將非對映異構體以 48% HBr 或相關試劑例如在本文所述用於合成實例 1a1 之條件下處理以使甲氧基裂解而提供馬庫西 1a。進一步使馬庫西 1a 與 CH_2ClBr 或相關試劑在鹼存在下例如在本文所述用於合成實例 3b1 之條件下反應以產生馬庫西 1a-MDO。所得馬庫西 1a-MDO 可藉由以 $BCl_3/(正丁基)_4NI$ 或相關試劑處理轉變回馬庫西 1a。馬庫西 1a 可藉由以於 TFA 中之適當酸氯化物例如如本文用於合成實例 4a1 所述進行處理而轉化為馬庫西 1a-二酯。該物質可水解為馬庫西 1a。

馬庫西結構 Ib



可由反式構型之中間體 II (在本文中描述其合成, 其對映異構型可由中間體 III (本文中亦描述其合成) 製備) 開始, 利用例如在本文所述用於將中間體 II 轉化為實例 2f1 之條件下之直接 N-烷基化或例如在本文所述用於將中間體 II 轉化為實例 2h1 之條件下之還原胺化, 獲得反式馬庫西 1b-1。該經偽裝之兒茶酚胺可在標準條件下藉由例如在本文所述用於合成實例 2c1 之條件下以 48% HBr 處理或藉由例如在本文所述用於將中間體 II 轉化為實例 2g1 之條件下與 BBr_3 反應來去保護而產生反式馬庫西 1b。可例如在本文所述用於合成實例 3b1 之條件下在鹼存在下進一步與 CH_2ClBr 或相關試劑反應產生反式馬庫西 1b-MDO。所得反式馬庫西 1b-MDO 可藉由以 $\text{BCl}_3/(\text{正丁基})_4\text{NI}$ 或相關試劑處理轉變回反式馬庫西 1b。替代性策略包括將中間體 II 醯化為反式馬庫西 1b-2, 而反式馬庫西 1b-2 可以 LAH 或相關試劑例如在本文所述用於合成實例 2e1 之條件下還原

為反式馬庫西 1b-1 來獲得反式馬庫西 1b 及反式馬庫西 1b-MDO 類似物，其中 R_3 可定義為 CH_2R 。可使用以於 TFA 中之適當酸氯化物處理反式馬庫西 1b 例如如本文對於合成實例 4a1 所述來製備反式馬庫西 1b-二酯。該等二酯，反式馬庫西 1b-二酯，可水解為母體兒茶酚胺反式馬庫西 1b。分子反式馬庫西 1b (其中 $R_3=CH_3$) 可由化合物 11 (使用其純對映異構體，化合物 11A 及化合物 11B 可用於製備光學產物) 藉由以 LAH 或相關試劑例如在本文所述用於合成實例 2b1 之條件下處理製備；隨後將所得反式馬庫西 1b-1 如前述轉化為反式馬庫西 1b、反式馬庫西 1b-MDO 或反式馬庫西 1b-二酯。

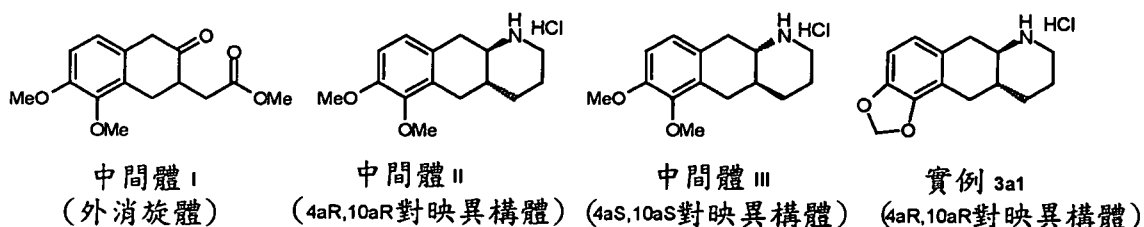


可由反式構型之實例 3a1 (在本文中描述其由中間體 II

理來獲得順式馬庫西 1b-7。鹽胺基裂解可提供順式馬庫西 1b-8。可使用例如在本文所述用於將中間體 II 轉化為實例 2f1 之條件下之直接 N-烷基化或例如在本文所述用於將中間體 II 轉化為實例 2h1 之條件下之還原胺化，獲得順式馬庫西 1b-MDO。如上述反式類型，可使用以例如 $\text{BCl}_3/(\text{正丁基})_4\text{NI}$ 處理產生順式馬庫西 1b，而順式馬庫西 1b 可藉由在鹼存在下與 CH_2ClBr 或相關試劑例如在本文所述用於合成實例 3b1 之條件下反應產生順式馬庫西 1b-MDO 來轉變回順式馬庫西 1b-MDO。可使用以於 TFA 中之適當酸氯化物處理順式馬庫西 1b 物質例如如本文對於合成實例 4a1 所述來製備順式馬庫西 1b-二酯。該等二酯可水解為母體兒茶酚胺順式馬庫西 1b。可使用順式馬庫西 1b-8 還原來製備順式馬庫西 1b-MDO 類似物，其中 R_3 可定義為 CH_2R_4 ，如本文所述。

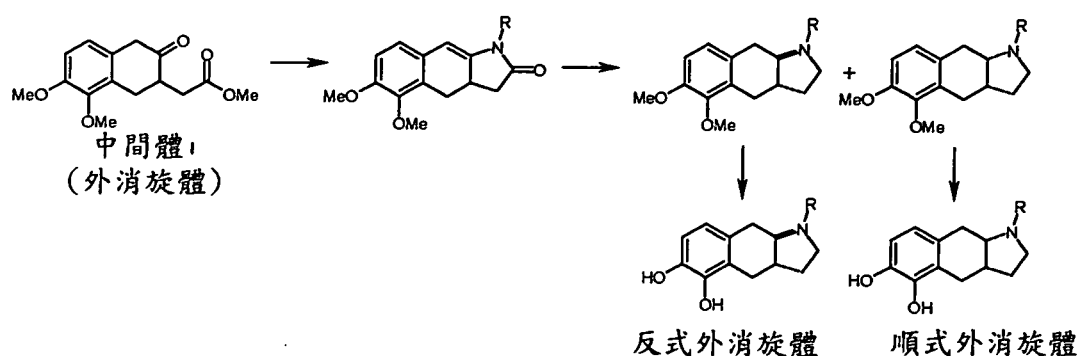
製備本發明之化合物的有用中間體

以下中間體適用於製備本發明之化合物：



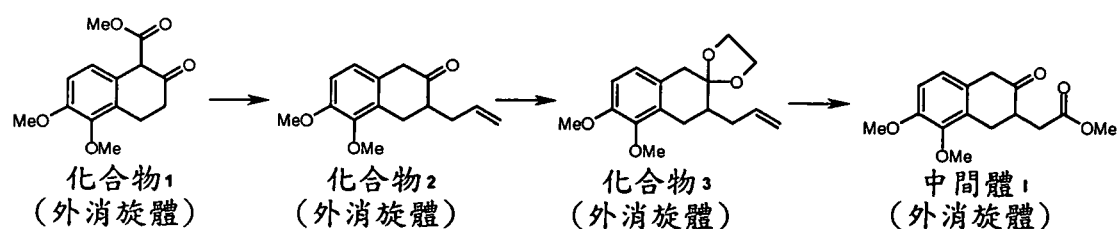
在以下部分中，將提供製備該等中間體之通用合成方法，接著為具體實例。

製備苯并[f]吡啶兒茶酚胺之通用程序

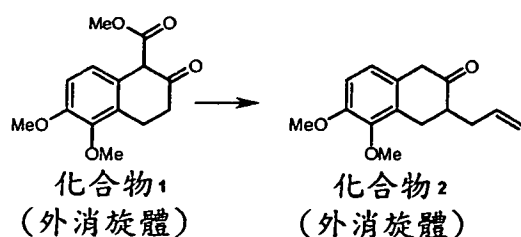


使中間體 I (本文描述其合成) 與一級胺反應且將所得烯胺-內醯胺藉由鋁烷 (alane) 接著氫硼化鈉還原。此舉產生順式/反式經保護之苯并[f]吲哚兒茶酚胺之混合物。將該等非對映異構體藉由例如矽膠層析法分離[對於密切相關之合成之實例，參見：Lin, Haadsma-Svensson, Phillips, Lahti, McCall, Piercey, Schreur, von Voigtlander, Smith, Chidester; J. Med. Chem., 36(8), 1069 (1993)]。將經偽裝之兒茶酚胺藉由例如以 48% HBr 或以 BBr₃ 處理釋放。

中間體 I 之製備

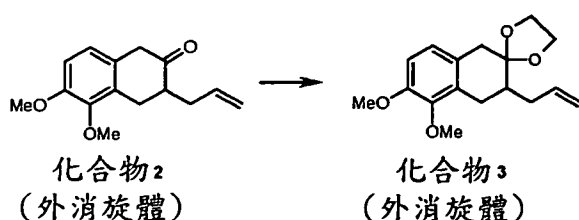


外消旋 3-烯丙基-5,6-二甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮
(化合物 2)



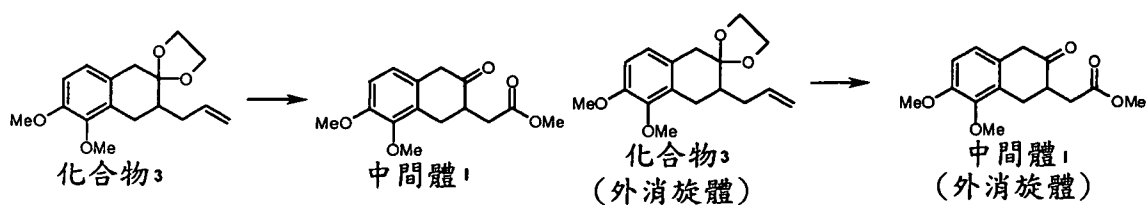
將外消旋 5,6-二甲氧基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-萘-1-甲酸甲酯 (6.60 g) [化合物 1; 如 Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124 (42), 12416 (2002) 中所述製備] 於 THF (25 mL) 中之溶液在 0°C 下逐滴添加至 LDA (27 mL, 於 THF/庚烷/乙基苯中 2M) 於 THF (125 mL) 中之溶液中。將溶液在 0°C 下攪拌 1.5 h。添加烯丙基溴 (3.44 mL) 且將溶液在室溫下攪拌隔夜。添加 Et₂O (300 mL) 及 1 M HCl (300 mL) 且使各層分離。將有機層以鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮。將殘餘之油溶解於 DMSO (25 mL) 及水 (2.5 mL) 中且添加 LiCl (1 g)。將反應混合物在 150°C 下攪拌 0.5 h 且隨後冷卻至室溫。添加 EtOAc (250 mL) 及水 (250 mL) 且使各層分離。將水層以 EtOAc (125 mL) 萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/庚烷) 純化粗產物以產生 2.55 g 白色固體狀之化合物 2。

外消旋 3'-烯丙基-5',6'-二甲氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-萘] (化合物 3)



將 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ (4.53 mL)、乙二醇 (5.68 mL) 及 PTSA (20 mg) 添加至化合物 2 (2.55 g) 於 DCM (45 mL) 中之攪拌溶液中。將溶液在室溫下攪拌 4.5 h，且隨後藉由添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (45 mL) 中止反應。將有機層以鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc /庚烷) 純化粗產物以產生 2.52 g 油狀物形式之化合物 3。

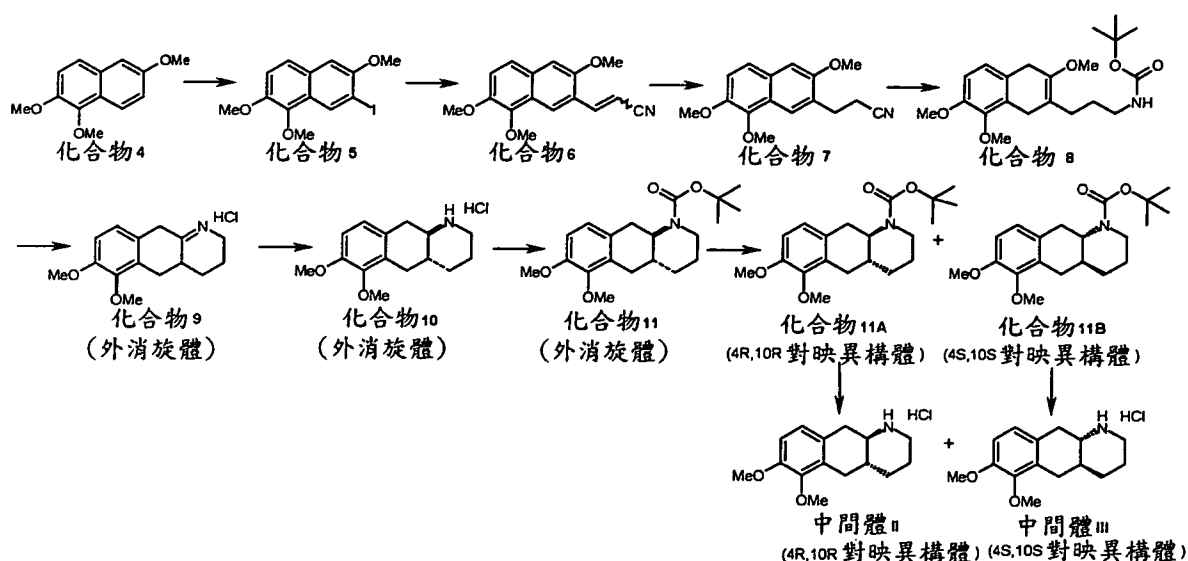
外消旋 3-烯丙基-5,6-二甲氧基-3,4-二氫-1H-萘-2-酮
(中間體 I)



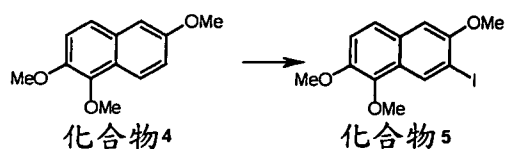
將 KMnO_4 (4.75 g) 在室溫下添加至 NaIO_4 (98 g) 於水 (1.7 L) 中之攪拌溶液中。將溶液攪拌 0.5 h，之後添加 K_2CO_3 (12.7 g) 且將溶液再攪拌 5 min。添加化合物 3 (14.8 g) 於第三丁醇 (500 mL) 中之溶液。將溶液攪拌 3 h 且隨後在冰/水浴上冷卻。經 0.5 h 逐滴添加亞硫酸氫鈉 (38-40% 水溶液)。添加 DCM (1 L) 且使各層分離。再以 DCM (0.4 L) 萃取水層，且將經組合之有機層以鹽水

基化、還原胺化或兩步式醯化/還原將氮原子官能化。最後，將經偽裝之兒茶酚胺藉由在標準條件下以 48% HBr 或以 BBr_3 處理釋放。

中間體 II 及 III 之製備



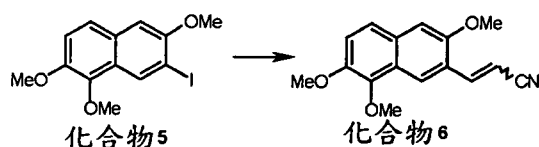
7-碘-1,2,6-三甲氧基-萘 (化合物 5)



在氫氣中在 -78°C 下向化合物 4 (26.2 g; 如 Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124 (42), 12416 (2002)中所述製備) 於無水 THF (200 mL) 中之攪拌溶液中緩慢添加第二丁基鋰 (於環己烷中 1.2 M, 110 mL)。將該溶液在 -78°C 下攪拌 3 h。經 10 min 添加碘 (30.5 g) 於無水 THF (50 mL) 中之溶液。隨後將所得混合物再在 -

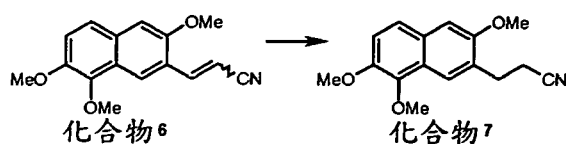
78℃下攪拌 10 min。將反應混合物藉由添加飽和 NH_4Cl (100 mL)、水 (240 mL) 及 Et_2O (240 mL) 中止反應。將有機層以 10% 亞硫酸鈉水溶液 (100 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由餾出未反應之原料純化粗物質。藉由矽膠層析法 (EtOAc /庚烷) 進一步純化殘餘物以產生不純固體物質，藉由自 EtOAc /庚烷沈澱純化，提供 11.46 g 化合物 5。

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



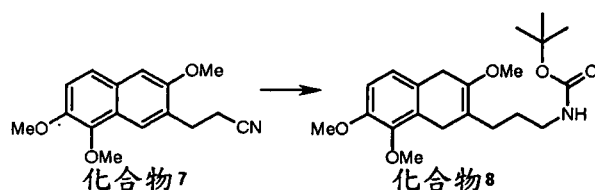
向微波反應器小瓶中化合物 5 (3.41 g) 於無水乙腈 (10.7 mL) 中之懸浮液中添加丙烯腈 (1.19 mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (73 mg) 及三乙基胺 (1.48 mL)。將小瓶密封，且將混合物在 145℃ 下在微波輻射下加熱 40 min。將該程序再進行兩次 (使用總共 10.23 g 化合物 5)。將粗反應混合物組合且將催化劑濾出，且將濾液在真空中濃縮。使殘餘物在 Et_2O (300 mL) 與 2 M HCl (150 mL) 之間分溶。將有機層以鹽水 (100 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc /庚烷) 純化粗物質 (7.34 g) 產生 5.23 g 烯烴異構體混合物形式之化合物 6。

3-(3,7,8-三甲氧基-萘-2-基)-丙腈 (化合物 7)



將化合物 6 (5.23 g) 溶解於 CHCl_3 (15 mL) 及 99% EtOH (100 mL) 中。添加 10% Pd/C (0.8 g) 且使用 Parr 震盪器將溶液在 3 巴之氫壓下氫化 45 min。將催化劑濾出，且使濾液通過小型矽膠填料 (溶離劑：99% EtOH)。產量：4.91 g 白色固體狀之化合物 7。

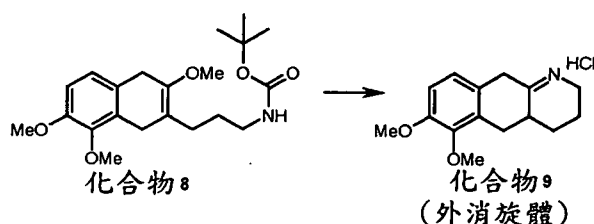
[3-(3,7,8-三甲氧基-1,4-二氫-萘-2-基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯 (化合物 8)



將化合物 7 (5.0 g) 溶解於 99% EtOH (150 mL) 中且將混合物在氮氣氣氛下加熱至回流。經 3 h 添加小塊狀之金屬鈉 (5 g)。將混合物再回流 2 h，隨後在室溫下攪拌 2 日。隨後再次加熱至回流，且再添加金屬鈉 (3.68 g)，且將混合物回流隔夜。於冰/水浴上冷卻之後，將反應藉由添加固體氯化銨 (20 g) 及水 (25 mL) 中止。將所得混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。使殘餘物在乙醚 (50 mL) 與水 (20 mL) 之間分溶。將水層以 37% HCl 中和且以乙醚 (2×50 mL) 萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水 (50 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮以提供油狀物。

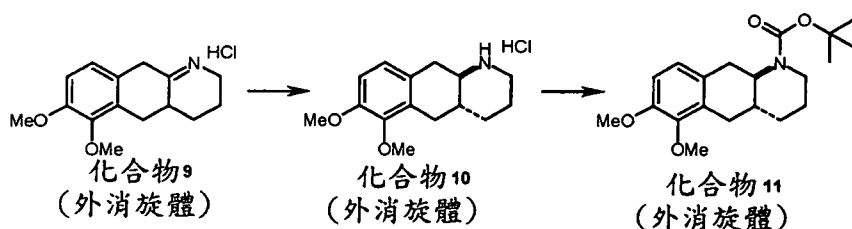
將該物質溶解於 THF (50 mL) 中且在室溫下以 Boc_2O (2.34 g) 及 Et_3N (1.78 mL) 處理。六日之後，在真空中移除揮發物且藉由矽膠層析法 (EtOAc /庚烷) 純化殘餘物。此舉提供不純化合物 8 (1.52 g) 。

外消旋 6,7-二甲氧基-2,3,4,4a,5,10-六氫-苯并[g]喹啉鹽酸鹽 (化合物 9)



將化合物 8 (1.52 g，來自先前步驟) 溶解於 MeOH (20 mL) 中。添加 37% HCl (3.5 mL)，且將混合物回流 4 h。將揮發物在真空中移除，使用甲苯共沸移除水。此舉提供黃色油狀物形式之不純化合物 9 (0.89 g)。

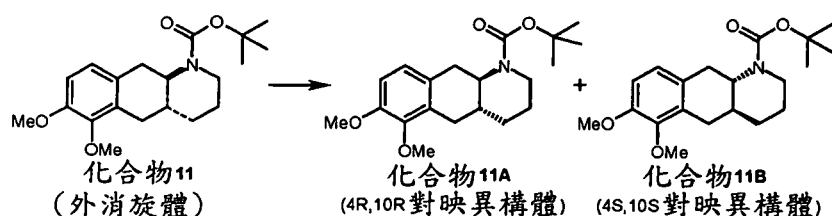
外消旋反-6,7-二甲氧基-3,4,4a,5,10,10a-六氫-2H-苯并[g]喹啉-1-甲酸第三丁酯 (化合物 11)



將化合物 9 (0.89 g) 溶解於 MeOH (10 mL) 中且添加 NaCNBH_3 (0.19 g)。將反應液在室溫下攪拌隔夜。將

粗混合物在冰/水浴上冷卻，隨後以於 Et_2O (1 mL) 中之 2 M HCl 中止反應。使混合物在 Et_2O (50 mL)、水 (50 mL) 與 2 M NaOH (10 mL) 之間分溶。將水層以乙醚 (3×50 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮以提供不純游離胺 (化合物 10)。將該物質溶解於 THF (25 mL) 中且在室溫下以 Boc_2O (0.68 g) 及 Et_3N (0.86 mL) 處理 1 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由矽膠層析法 (EtOAc /庚烷) 純化殘餘物以提供 1.18 g 略微不純之外消旋化合物 11。

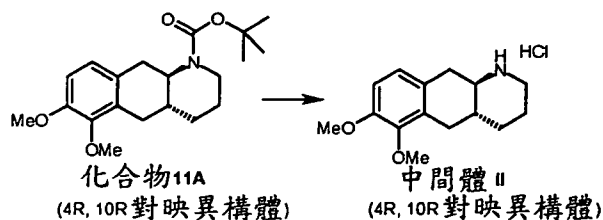
外消旋反-6,7-二甲氧基-3,4,4a,5,10,10a-六氫-2H-苯并[g]喹啉-1-甲酸第三丁酯之對映異構體 (化合物 11A 及 11B) 之 SFC-分離



使用手性 SFC 在配備有 Chiralcel OD 21.2×250 mm 管柱之 Berger SFC multigram II 儀器上將化合物 11 (19.7 g) 拆分為其對映異構體。溶劑系統： CO_2 /EtOH (85:15)，方法：等梯度，流速 50 mL/min。藉由 UV 230 nm 偵測執行溶離份收集。快速溶離的對映異構體 (4aR,10aR 對映異構體；化合物 11A)：9.0 g 白色固體。緩慢溶離的對映異構體 (4aS,10aS 對映異構體；化合物 11B)：8.1 g 白色固

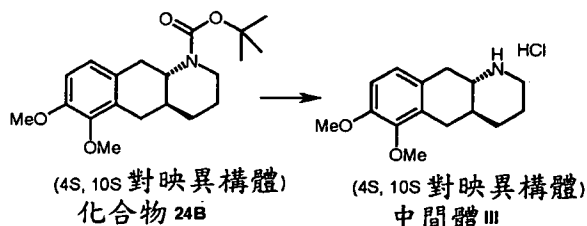
體。

(4aR,10aR)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉鹽酸鹽 (中間體 II)



將溶解於 MeOH (15 mL) 中之化合物 11A (0.54 g) 在室溫下以於 Et₂O (7.5 mL) 中之 5 M HCl 處理 2 h。將混合物在真空中濃縮且將固體在真空中乾燥以產生 0.44 g 白色固體狀之中間體 II。

(4aS,10aS)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉鹽酸鹽 (中間體 III)



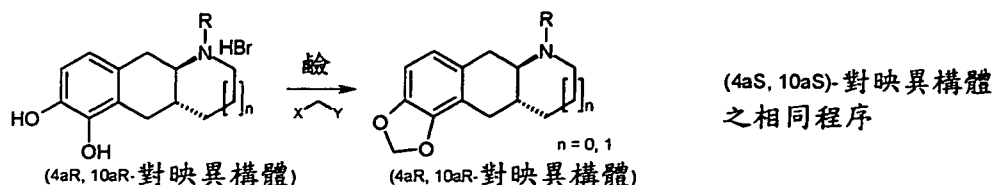
使用對映異構原料 (化合物 11B; 0.52 g) 按照以上對於中間體 II 所述之程序產生 0.38 g 白色固體狀之中間體 III。LC/MS (方法 14) : 室溫, 1.31 min。

中間體 II 及 III 之絕對構型測定

藉由 X 射線結晶學測定實例 2d2 之絕對構型且使得可

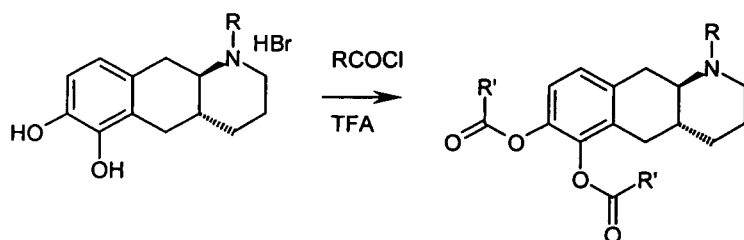
明確確定中間體 II 及 III 及由此其衍生物之立體化學。

製備 MDO-兒茶酚胺之通用程序



將兒茶酚胺氫溴酸鹽以 CH_2BrCl 或類似試劑在鹼存在下處理以產生亞甲基-二-氧基 (MDO) 兒茶酚胺[對於該轉化之通用參考文獻，參看例如：Gensler, Samour; J. Org. Chem., 18(1), 9, (1953); Cabiddu, Cadoni, De Montis, Fattuoni, Melis, Usai; Tetrahedron, 59(24), 4383 (2003); 對於兒茶酚胺之參考文獻，參見：Ram, Neumeyer; J. Org. Chem., 46(13), 2830 (1981); Nichols, Brewster, Johnson, Oberlender, Riggs; J. Med. Chem., 33(2), 703 (1990)]。

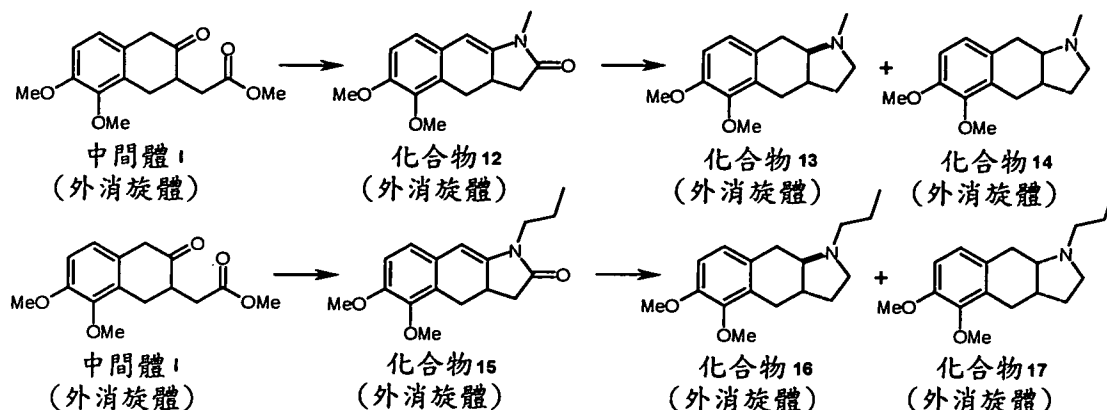
將兒茶酚胺轉化為二醯基兒茶酚胺之通用程序



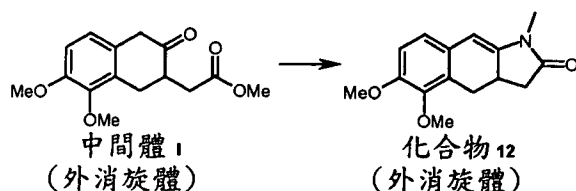
使用 TFA 作為溶劑以醯基氯處理兒茶酚胺氫溴酸鹽。藉由氧化鋁層析法純化粗二醯基兒茶酚胺[關於該轉化之參考文獻，參看例如：Wikström, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva; WO 02/14279 A1, New aporphine esters and

their use in therapy]。

化合物 12-17 之製備

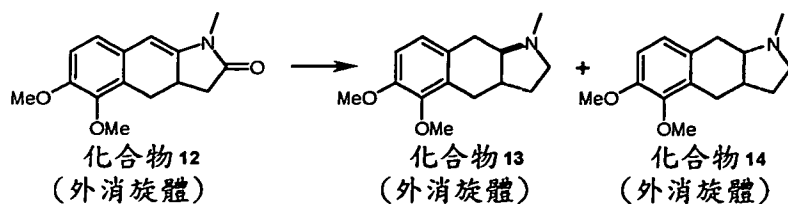


外消旋 5,6-二甲氧基-1-甲基-1,3,3a,4-四氫-苯并[f]吲
哚-2-酮 (化合物 12)



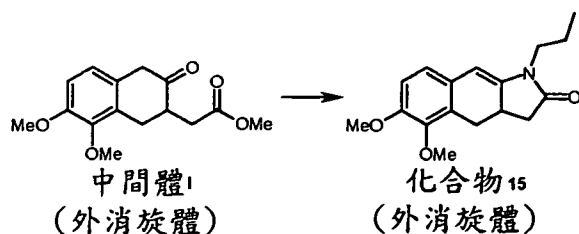
向微波反應器小瓶中中間體 I (830 mg) 於甲苯 (7 mL) 中之攪拌溶液中添加甲基胺 (0.75 mL, 於 EtOH 中 8 M) 之溶液且添加乙酸 (0.34 mL)。將反應器密封且將混合物在 120°C 下在微波輻射下加熱 15 min。將溶液在真空中濃縮且將殘餘物在真空中乾燥。藉由矽膠層析法 (EtOAc/庚烷) 純化粗產物。產量：210 mg 油狀物形式之化合物 12。

5,6-二甲氧基-1-甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吲哚之外消旋反式及順式異構體 (化合物 13 及 14)



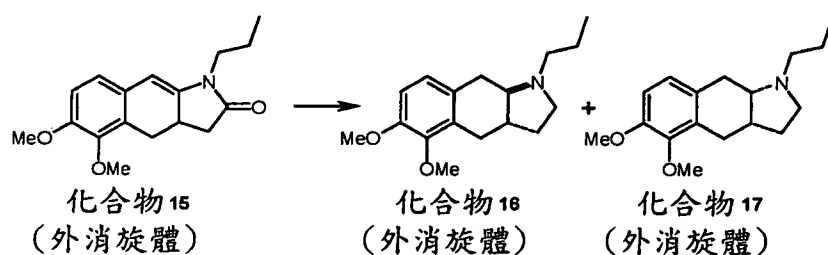
在 0℃ 下向 LAH (3.9 mL, 於 THF 中 1 M) 之攪拌溶液中添加 AlCl_3 (174 mg)。使混合物溫至室溫且隨後再次冷卻至 0℃。向該混合物中添加溶解於 THF (4 mL) 中之化合物 12 (200 mg) 且將該混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物冷卻至 0℃ 且隨後藉由添加濕 Na_2SO_4 中止反應。將無機鹽濾出, 且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 99% EtOH 中且添加 NaBH_4 (146 mg), 且將溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物藉由添加 2M HCl 水溶液 (3 mL) 中止反應。藉由在真空中濃縮移除大多數揮發物且以 Et_2O 萃取殘餘物。再以稀 HCl 萃取有機層。將經組合之稀 HCl 層以 9 M NaOH 鹼化且隨後以 Et_2O 萃取。將有機層以鹽水洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc) 純化粗混合物。產量: 4 mg 油狀物形式之化合物 13 (緩慢溶離的異構體) 及 32 mg 油狀物形式之化合物 14 (快速溶離的異構體)。

外消旋 5,6-二甲氧基-1-正丙基-1,3,3a,4-四氫-苯并[f]吲哚-2-酮 (化合物 15)



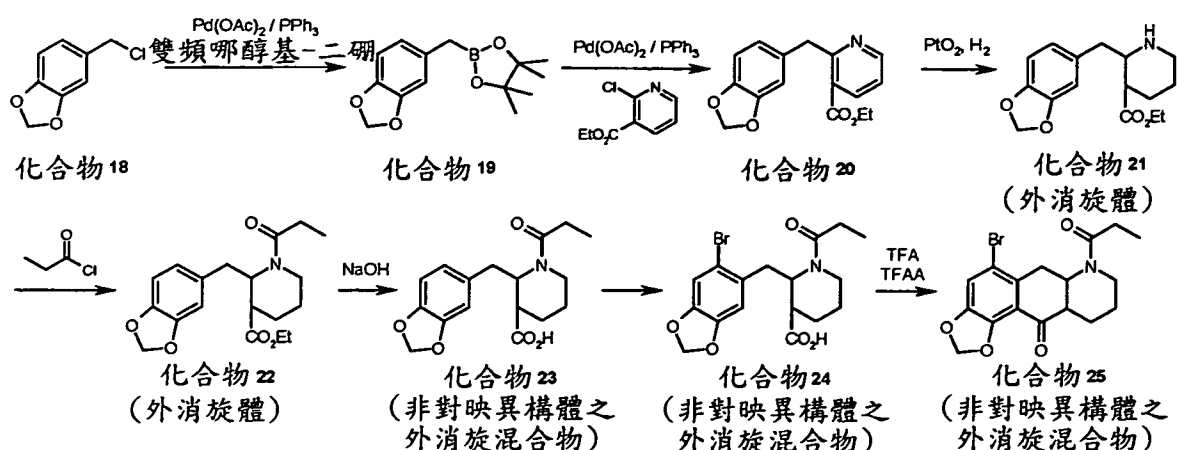
根據對於化合物 12 所述之程序使用正丙基胺代替甲基胺由中間體 I (1.39 g) 製備。化合物 15 之產量：0.69 g，呈固體狀。

5,6-二甲氧基-1-正丙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶之外消旋反式及順式異構體 (化合物 16 及 17)



以類似於化合物 13 及 14 之方式由化合物 15 (400 mg) 代替化合物 12 製備化合物 16 及 17。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc) 純化粗產物混合物。產量：55 mg 油狀物形式之化合物 16 (緩慢溶離的異構體) 及 40 mg 油狀物形式之化合物 17 (快速溶離的異構體)。

化合物 25 之製備



5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷-2-基甲基)- 苯并[1,3]二氧雜環戊烯 (化合物 19)

將 5-氯甲基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯 (12.7 g; 化合物 18) (文獻中描述其合成[參見例如 Bourry, Akue - Gedu, Rigo, Henichart, Sanz, Couturier; J. Heterocycl. Chem., 40, 989 (2003)]) 與雙頻哪醇基-二硼 (bispinacolato-diboron, 18.9 g)、磷酸鉀 (47.4 g)、乙酸鈮 (II) (0.17 g) 及三苯基膦 (0.59 g) 在燒瓶中混合。添加 1,4-二噁烷 (100 mL)，且將混合物加熱至回流隔夜。將粗混合物過濾，且將濾餅以少量 EtOAc 洗滌。將濾液以飽和 NaHCO₃ 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中且經由矽膠過濾以提供油狀物形式之化合物 19 (14.4 g)。

2-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基-菸鹼酸乙酯 (化合物 20)

將化合物 19 (31 g) 溶解於 DMF (300 mL) 中。向溶液中添加 2-氯-菸鹼酸乙酯 (11.6 mL)、三苯基膦 (3.1 g)、

乙酸鈣 (II) (0.9 g) 及磷酸鉀 (51 g)。將所得混合物加熱至 80°C 隔夜。隨後，再添加 2-氯-菸鹼酸乙酯 (11.6 mL) 且將混合物加熱至 100°C 歷時約 24 h。將粗混合物冷卻至室溫，且將無機固體濾出。使濾液在 EtOAc 與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分溶。將有機層以 1 M HCl 水溶液萃取。將水層以 25% NH_3 水溶液鹼化且以 EtOAc 萃取。將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (庚烷/EtOAc) 純化殘餘物以產生油狀物形式之不純化合物 20 (4.5 g)。

2-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基-哌啶-3-甲酸乙酯
(化合物 21)

將化合物 20 (1.0 g) 溶解於 AcOH (3 mL) 中且經 PtO_2 在室溫下氫化 (1 巴) 隔夜。使用矽藻土濾出催化劑且將濾液在真空中濃縮。使殘餘物在 2 M NaOH 水溶液與 DCM 之間分溶。將有機層乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮以提供油狀物形式之化合物 21 (0.85 g)。

2-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基-1-丙醯基-哌啶-3-甲酸乙酯 (化合物 22)

將化合物 21 (0.84 g) 溶解於 DCM (10 mL) 中隨後添加 DIPEA (1.0 mL) 及丙醯基氯 (0.3 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 h，隨後將反應液藉由添加數滴 37% HCl 水溶液及水中止反應。使粗混合物在 DCM 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間分溶。將有機層乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮以提供化合物 22 (0.97 g)。

2-(6-溴-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-1-丙醯基-哌啶-3-甲酸 (化合物 24)

將化合物 22 (0.87 g) 溶解於 THF (5 mL) 中且以 2 M NaOH 水溶液 (10 mL) 在 60°C 下處理隔夜。使用 2-甲基-THF 萃取粗混合物。將有機層以 1 M 檸檬酸水溶液攪拌，隨後將其以 2-甲基-THF 萃取，乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮以產生固體狀之化合物 23。將該物質溶解於 DMF (10 mL) 中且在室溫下以 NBS (0.44 g) 處理 2 h。將粗混合物以 MTBE 稀釋且以 1 M HCl 水溶液洗滌兩次。將有機層乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮以產生固體狀之化合物 24 (0.67 g)。

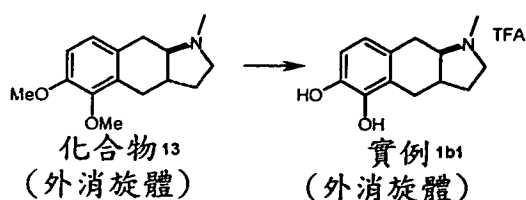
5-溴-7-丙醯基-6a,7,8,9,10,10a-六氫-6H-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘-11-酮 (化合物 25)

將化合物 24 (0.56 g) 懸浮於 TFAA (6 mL) 中且添加 TFA (4 mL)。將混合物在 80°C 下攪拌 5 h。將反應液以冰/27% NaOH 水溶液中止反應，且將產物萃取於 2-甲基-THF 中。將有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮以產生化合物 25 (0.34 g)。

本發明之化合物之製備

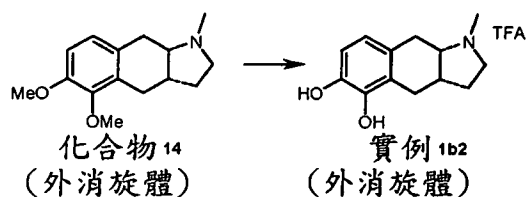
本文中所揭示之發明進一步藉由以下非限制性實施例來說明：

1b1 外消旋反-1-甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吲哚-5,6-二醇三氟乙酸鹽



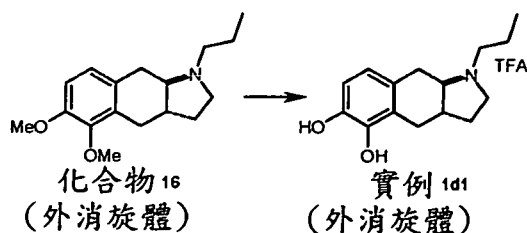
將化合物 13 (4 mg) 懸浮於 48% HBr (1 mL) 中，且在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 155°C 歷時 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。產量：6 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.52 min, ELSD 94.1%, UV 82.9%. MH^+ : 220.3。

1b2 外消旋順-1-甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]呟啉-5,6-二醇三氟乙酸鹽



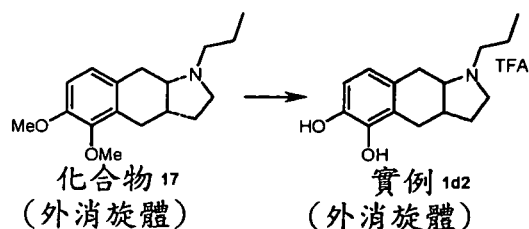
將化合物 14 (32 mg) 懸浮於 48% HBr (1.5 mL) 中，且在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 155°C 歷時 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮，且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。產量：23 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.52 min, ELSD 93.5%, UV 92.7%. MH^+ : 220.2。

1d1 外消旋反-1-正丙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]呟啉-5,6-二醇三氟乙酸鹽



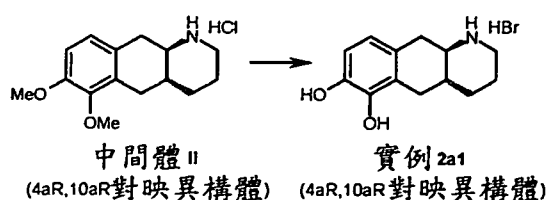
將化合物 16 (55 mg) 懸浮於 48% HBr (2 mL) 中且在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 155°C 歷時 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。產量：30 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.69 min, ELSD 99.7%, UV 97.9%. MH^+ : 248.2。

1d2 外消旋順-1-正丙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]喹啉-5,6-二醇三氟乙酸鹽



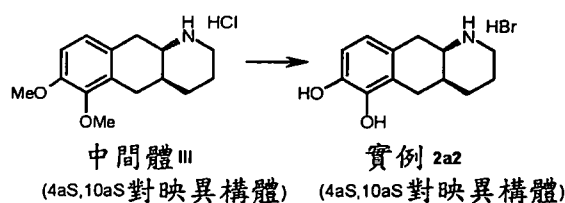
將化合物 17 (40 mg) 懸浮於 48% HBr (2 mL) 中且在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 155°C 歷時 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。產量：8 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.69 min, ELSD 99.1%, UV 97.8%. MH^+ : 248.3。

2a1 (4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽



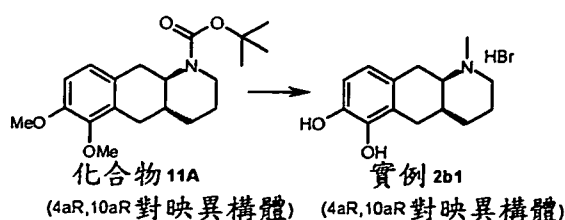
將中間體 II(19 mg)置於微波反應器小瓶中且添加 48% HBr。將小瓶以隔膜密封，且將混合物在 160℃下在微波輻射下攪拌 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。實例 2a1 之產量：12.6 mg 白色固體狀。LC/MS(方法 17)：RT 1.48 min, ELSD 95.9%, UV 87.1%。MH⁺: 220.1。

2a2 (4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇氫溴酸鹽



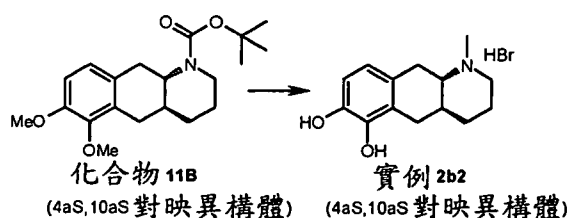
將中間體 III (16 mg) 置於微波反應器小瓶中且添加 48% HBr (1 mL)。將反應器密封，且將混合物在 170℃下在微波輻射下攪拌 1 h。將沈澱之產物濾出且在真空中乾燥。實例 2a2 之產量：11 mg 固體狀。LC/MS(方法 17)：RT 1.27 min, ELSD 88%, UV 75.1%, MH⁺: 220.1。

2b1 (4aR,10aR)-1- 甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇氫溴酸鹽



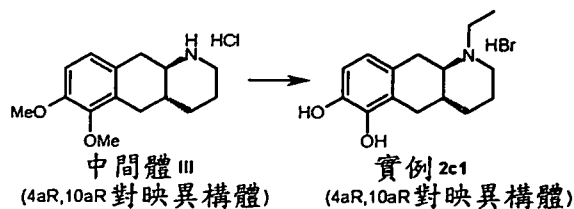
將化合物 11A (3×270 mg) 添加至三個微波小瓶中繼而添加無水 THF (7.75 mL) 及 LAH (於 THF 中 1.0 M; 2.3 mL)。將小瓶密封且加熱至 90°C 歷時 15 min。將三種粗混合物倒入冰/水 (30 mL) 中，且將中間體萃取於 Et₂O (3×50 mL) 中。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc) 純化殘餘物。將所獲得之中間體懸浮於 48% HBr (4 mL) 中且在 150°C 下在微波條件下處理 0.5 h。將沈澱物分離且與 MeOH (10 mL) 一起在 85°C 下在微波條件下攪拌，且過濾以提供產物。2b1 實例之產量：289 mg 固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.54 min, ELSD 98.2%, UV 93.8%, MH⁺: 234.1。

2b2 (4aS,10aS)-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽



按照對於實例 2b1 所述之程序，由化合物 11B (174 mg) 開始。實例 2b2 之產量：121 mg 固體狀。LC/MS (方法 17)：RT 1.35 min, ELSD 99.4%, UV 100%, MH⁺: 234.0。

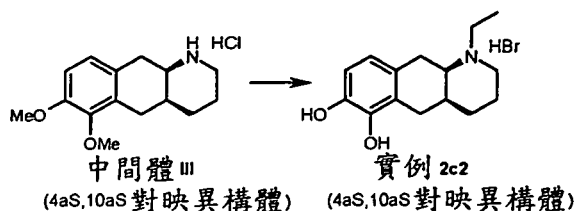
2c1 (4*aR*,10*aR*)-1-乙基-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-八氫-苯并
[*g*]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽



將 AcCl (0.13 g) 及 Et_3N (0.34 g) 添加至在室溫下於微波反應器小瓶中之中間體 III (0.19 g) 於 THF (4.4 mL) 中之懸浮液中。將小瓶密封且將混合物在 110°C 下在微波輻射下攪拌 5 min。將反應混合物在冰/水浴上冷卻且逐滴添加 LAH (2 mL, 於 THF 中 1 M)。將所得透明溶液在 80°C 下在微波輻射下攪拌 10 min 且隨後倒入冰-水 (20 mL) 中且以 Et_2O (2×40 mL) 萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$) 純化粗中間體以產生 78 mg 油狀物。

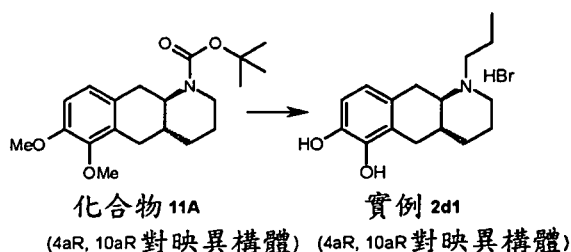
將該物質置於微波反應器小瓶中且添加 48% HBr (2 mL)。將小瓶密封, 且將混合物在 150°C 下在微波輻射下攪拌 0.5 h。將反應容器冷卻至室溫且使棕色固體沈澱。將粗產物懸浮於微波反應器小瓶中之 EtOH (1 mL) 中。將反應器密封, 且將混合物在 90°C 下在微波輻射下攪拌 5 min。將小瓶存放在 4°C 下隔夜, 且將沈澱物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 2*c1* 之產量: 51 mg 固體狀。LC/MS (方法 14): RT 0.56 min, ELSD 98.6%, UV 97.6%, MH^+ : 248.2。

**2c2 (4a*S*,10a*S*)-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并
[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽**



按照對於實例 2c1 所述之程序，使用對映異構原料中間體 III(284 mg)。實例 2c2 之產量：122 mg 固體狀。LC/MS (方法 14) : RT 0.56 min, ELSD 98.9%, UV 97.4%, MH^+ : 247.1。

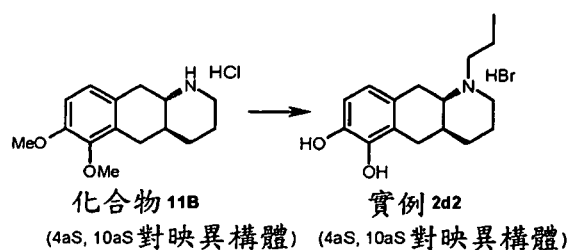
**2d1 (4a*R*,10a*R*)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯
并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽**



將化合物 11A (0.5 g) 溶解於 99% EtOH (5 mL) 中且在室溫下以於 Et₂O (4 mL) 中之 2 M HCl 處理隔夜。將粗混合物在真空中濃縮，且使殘餘物在 EtOAc 與 10% NaOH 水溶液 (5 mL) 之間分溶。將水層以 EtOAc 萃取，且將經組合之有機層以鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) ，在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 99% EtOH (5 mL) 中且在室溫下以

丙醛 (0.52 mL)、 NaCNBH_3 (0.45 g) 及 AcOH (3 滴) 處理隔夜。使粗混合物在 NaHCO_3 飽和水溶液 (12.5 mL)、水 (12.5 mL) 與 EtOAc (2×25 mL) 之間分溶。將經組合之有機層以鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc) 純化殘餘物。將所獲得之中間體在 150°C 下在微波條件下以 48% HBr (3 mL) 處理 1 h，隨後將粗混合物存放在 4°C 下隔夜。將沈澱物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 2d1 之產量：103 mg 固體狀。LC/MS(方法 25)：RT 0.77 min, ELSD 99.1%, UV 95.3%, MH^+ : 262.3。

2d2 (4*aS*, 10*aS*)-1-正丙基-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-八氫-苯并[*g*]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽

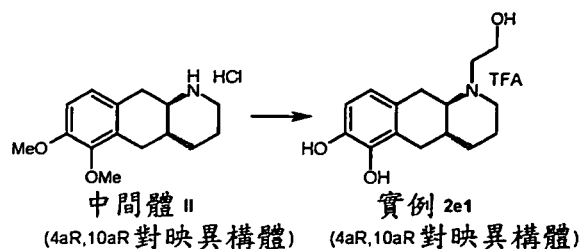


按照對於實例 2d1 所述之程序，由化合物 11B (0.5 g) 開始。實例 2d2 之產量：70 mg 固體狀。LC/MS(方法 25)：RT 0.70 min, ELSD 99.0%, UV 94.1%, MH^+ : 262.1。

將少量實例 2d2 之樣品溶解於 MeOH 中且使其在室溫下經 2 個月緩慢結晶。收集所形成之白色晶體且進行 X 射線分析 (參看圖 2)。

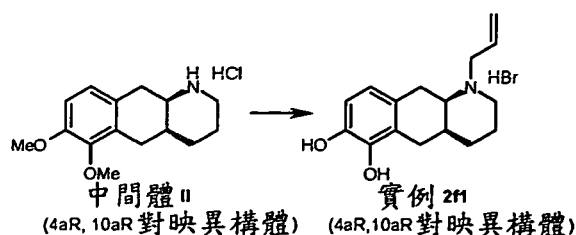
2e1 (4*aR*, 10*aR*)-1-(2-羥基-乙基)-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-

八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇三氟乙酸鹽



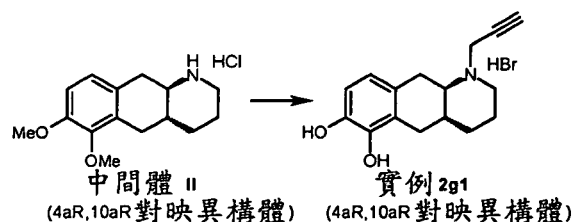
將 Et_3N (0.05 mL) 及甲氧基乙醯基氯 (4 滴) 添加至在室溫下於微波反應器小瓶中之中間體 II (28 mg) 於 THF (1.5 mL) 中之懸浮液中。將小瓶密封，且將混合物在 110°C 下在微波輻射下攪拌 5 min。將反應混合物冷卻至室溫且逐滴添加 LAH (0.25 mL，於 THF 中 1 M)。將粗混合物存放在室溫下隔夜且隨後倒入水 (2 mL) 中並以 Et_2O (2×5 mL) 萃取。藉由矽膠層析法 ($\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$) 純化經組合之有機萃取物以產生 11 mg 油狀物。將該物質置於微波反應器小瓶中且添加 48% HBr (0.5 mL)。將小瓶密封，且將混合物在 150°C 下在微波輻射下攪拌 0.5 h。將粗混合物在真空中濃縮且藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。實例 2e1 之產量：3.4 mg 油狀物形式。LC/MS (方法 314)：RT 0.45 min, ELSD 99%，在 254 nm 下 UV 信號極弱， MH^+ : 263.8。

2f1 (4aR,10aR)-1-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7 二醇氫溴酸鹽



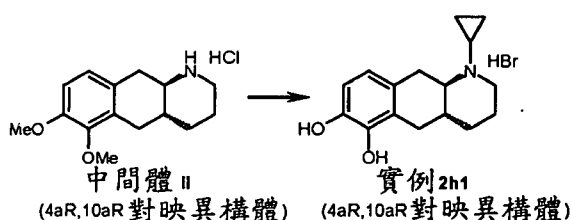
將 K_2CO_3 (0.17 g) 及烯丙基溴 (0.09 mL) 在室溫下添加至中間體 II (0.20 g) 於 DMF (7 mL) 中之攪拌溶液中。將懸浮液在室溫下攪拌 1 h，且隨後倒入水 (10 mL) 中且以 EtOAc (3×15 mL) 萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc/ Et_3N) 純化粗中間體。產量：156 mg 透明油狀物形式。將該物質溶解於 DCM (3.5 mL) 中且在 $-78^\circ C$ 下逐滴添加 BBr_3 (0.9 mL，於 DCM 中 1 M)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，且隨後在 $-78^\circ C$ 下藉由緩慢添加 MeOH (10 mL) 中止反應。將反應混合物在室溫下攪拌 5 min，之後添加 Et_2O (10 mL)。將反應燒瓶存放在 $4^\circ C$ 下 1 h，且將沈澱產物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 2f1 之產量：50 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.72 min, ELSD 99.7%, UV 100%, MH^+ : 260.3。

2g1 (4aR, 10aR)-1-丙-2-炔基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇



將 K_2CO_3 (105 mg) 及 炔丙基氯 (45 mg) 在室溫下添加至中間體 II (142 mg) 於 DMF (5 mL) 中之攪拌溶液中。將懸浮液在室溫下攪拌隔夜，且隨後倒入水 (20 mL) 中且以 EtOAc (2×30 mL) 萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌兩次，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/EtOAc/ Et_3N) 純化粗中間體以提供透明油狀物。將該物質溶解於 DCM (3 mL) 中且在 $-78^\circ C$ 下逐滴添加 BBr_3 (0.8 mL，於 DCM 中 1 M)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，且隨後在 $-78^\circ C$ 下藉由緩慢添加 MeOH (1.5 mL) 中止反應。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min，隨後將其在真空中濃縮。藉由自 MeOH/ Et_2O 沈澱純化粗產物。實例 2g1 之產量：25 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 25)：RT 0.69 min, ELSD 99.3%, UV 100%, MH^+ : 258.3。

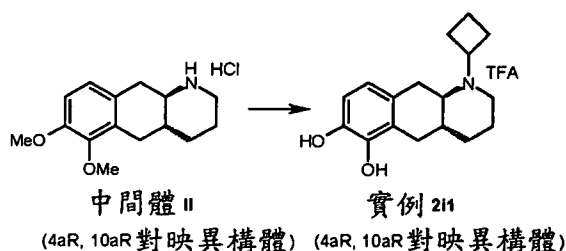
2h1 (4aR,10aR)-1-環丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽



將 (1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷 (1.05 mL) 添加至中間體 II (250 mg)、 $NaCNBH_3$ (276 mg) 於 MeOH (2.5 mL)

及 AcOH (0.5 mL) 中之攪拌溶液中。將小瓶以隔膜密封且將混合物在 75°C 下攪拌 12 h。過濾粗混合物，且在真空中濃縮濾液。將粗產物溶解於 EtOAc 中且藉由矽膠層析法 (EtOAc) 純化以提供油狀物。將該物質藉由溶解於 EtOAc 中且以 0.5% HCl 萃取進一步純化。將水層鹼化且隨後以 EtOAc (2×25 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於 48% HBr (1.5 mL) 中且於密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 150°C 歷時 45 min。將沈澱物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 2h1 之產量：91 mg 灰白色固體狀。LC/MS (方法 102)：RT 0.60 min, ELSD 99.2%, UV 96.5%, MH⁺: 260.0。

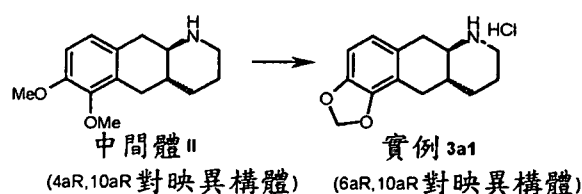
2i1 (4*aR*, 10*aR*)-1-環丁基-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-八氫-苯并[*g*]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽



將中間體 II (250 mg) 溶解於 1,2-二氯乙烷中。添加 NaCNBH₃ (280 mg) 及環丁酮 (0.32 mL) 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後再添加 NaCNBH₃ (60 mg) 且將混合物在室溫下攪拌整個週末。將反應液以水中止。將水層以 1,2-二氯乙烷萃取，且將經組合之有機層以鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法

(EtOAc/MeOH/Et₃N) 純化粗殘餘物以提供油狀物 (160 mg)。將 122 mg 該物質溶解於 48% HBr (3 mL) 中且在微波輻射下於密封小瓶中加熱至 150°C 歷時 15 min。將沈澱物藉由過濾收集，在真空中乾燥。將殘餘物進行製備型 LC/MS 純化。實例 2i1 之產量：13.3 mg 固體狀，LC/MS (方法 102)：RT 0.73 min, ELSD 100%, UV 76.4%, MH⁺: 274.0。

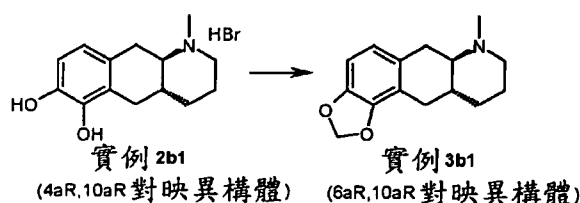
3a1 (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]蒽鹽酸鹽



將中間體 II (567 mg) 以無水 DMF (20 mL) 中之苯甲基溴 (0.36 mL) 及 K₂CO₃ (472 mg) 處理 0.75 h。將粗混合物倒入水 (20 mL) 中，且將中間體萃取於 EtOAc (3×30 mL) 中。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/庚烷) 純化殘餘物以產生白色固體 (234 mg)。將 220 mg 該物質在 160°C 下在微波條件下以 48% HBr (6.5 mL) 處理 0.5 h。將沈澱中間體以 MeOH 洗滌且乾燥以產生白色固體 (180 mg)。將 160 mg 該物質以 DMF (2 mL) 中之 Cs₂CO₃ (326 mg)、CH₂BrCl (49 μL) 在 110°C 下在微波條件下處理 0.5 h。再添加 Cs₂CO₃ (300 mg) 及 CH₂BrCl (160 μL) 且將混合物在微波條件下加熱至 120°C 歷時 0.5 h。將粗混

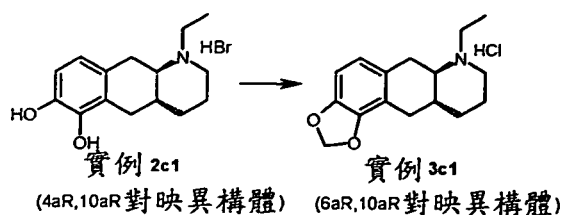
合物以 EtOAc (20 mL) 稀釋且以鹽水 (2×20 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/庚烷) 純化殘餘物以產生固體 (94 mg)。將該物質以 10% Pd/C (約 50 mg)、五滴 37% HCl 及氫氣 (3 巴) 在 MeOH (20 mL) 中處理 2 h。將催化劑濾出且將濾液在真空中濃縮。將所得固體在真空中乾燥以產生白色固體狀之實例 3a1 (79 mg)。LC/MS (方法 25) : rt 0.90 min, ELSD 99.8%, UV 95.6%. MH⁺: 232.1。

3b1 (6*aR*,10*aR*)-7-甲基-6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[*a*]蒽



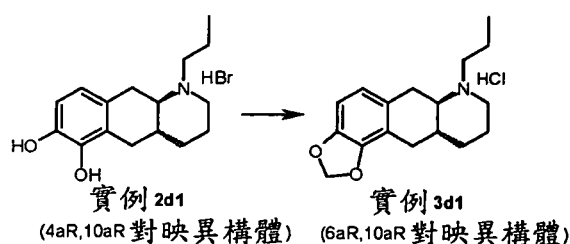
將實例 2b1 (700 mg)、Cs₂CO₃ (1.7 g)、CH₂BrCl (0.22 mL) 及 DMF (5 mL) 在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 110°C 歷時 0.5 h。將粗混合物藉由通過矽膠填料 (MeOH/DCM) 純化。實例 3b1 之產量：7 mg 固體狀。LC/MS (方法 23 SUN) : RT 0.62 min. ELSD 99.0%. UV 80.7%. MH⁺: 246.3。

3c1 (6*aR*,10*aR*)-7-乙基-6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[*a*]蒽鹽酸鹽



將實例 2c1 (475 mg)、 Cs_2CO_3 (1.2 g)、 CH_2BrCl (0.15 mL) 及 DMF (5 mL) 在密封微波反應器小瓶中在微波輻射下加熱至 110°C 歷時 0.5 h。將粗混合物藉由通過矽膠填料 (MeOH/DCM) 純化。將所分離之物質溶解於 MeOH 中且添加於 Et_2O 中之 2 M HCl 繼而添加 Et_2O 。將沈澱產物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 3c1 之產量：15 mg 固體狀。LC/MS (方法 23)：RT 0.87 min. ELSD 94.8%. UV 90.9%. MH^+ : 260.0。

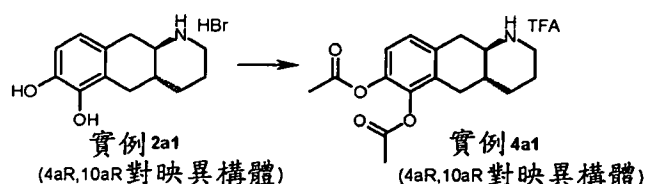
3d1 (6aR,10aR)-7-正丙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘鹽酸鹽



將實例 2d1 (7.80 g)、 Cs_2CO_3 (18.6 g)、 CH_2BrCl (2.2 mL) 及 DMF (180 mL) 在氫氣氣氛下加熱至 100°C 歷時 1 h。將粗反應混合物添加至分液漏斗中且以冰/水 (300 mL) 稀釋。將所得混合物以 Et_2O (3×300 mL) 萃取。將經組合之有機層以鹽水 (200 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO_4)

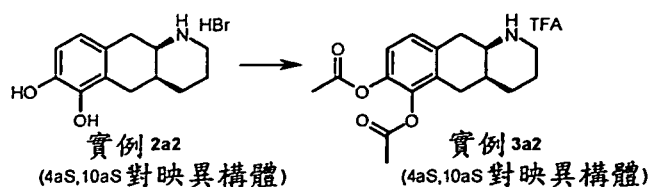
且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/MeOH) 純化殘餘物以提供淺紅色固體，將其溶解於 MeOH (25 mL) 中且藉由添加於 Et₂O (20 mL) 中之 2 M HCl 及 Et₂O (100 mL) 沈澱為鹽酸鹽。將沈澱產物藉由過濾分離且在真空中乾燥。實例 3d1 之產量：5.1 g。LC/MS (方法 111)：RT 0.70 min. ELSD 100%. UV 97.0%. MH⁺: 274.0。

4a1 乙酸 (4aR,10aR)-7-乙醯氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯三氟乙酸鹽



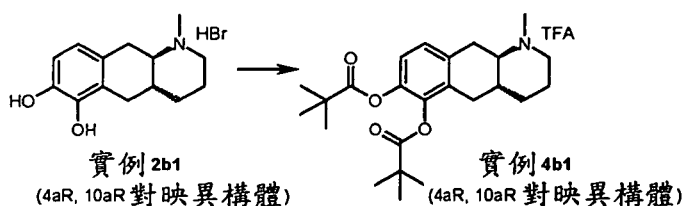
將 AcCl 添加至實例 2a1 (90 mg) 於 DCM (1 mL) 及 TFA (3 mL) 中之攪拌懸浮液中。將溶液在室溫下攪拌 2.5 h，隨後在真空中濃縮。將殘餘物進行製備型 LC/MS 純化。將含有實例 4a1 之溶離份混合且藉由在真空中濃縮將乙腈移除。將殘餘水溶液在真空中冷凍乾燥。實例 4a1 之產量：49 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.7%. MH⁺: 304.0。

4a2 乙酸 (4aR,10aR)-7-乙醯氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯三氟乙酸鹽



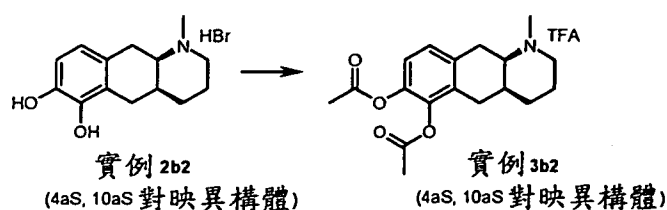
按照對於實例 4a1 所述之程序，由實例 2a2 (30 mg) 開始。實例 4a2 之產量：21 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.5. MH^+ : 304.0。

4b1 2,2-二甲基-丙酸(4aR,10aR)-7-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯三氟乙酸鹽



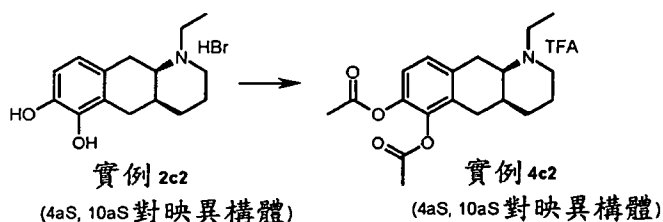
將 PivCl (0.064 mL) 在 0℃ 下添加至實例 2b1 (41 mg) 於 TFA (0.7 mL) 中之攪拌溶液中。將溶液在 0℃ 下攪拌 5 min，之後再添加 PivCl (0.128 mL)。將溶液在室溫下攪拌 2 h，隨後在真空中濃縮且將殘餘物進行製備型 LC/MS 純化。將含有實例 4b1 之溶離份混合，藉由在真空中濃縮移除乙腈，且將殘餘物水溶液在真空中冷凍乾燥以獲得產物。實例 4b1 之產量：7 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 2.27 min, ELSD 99.6%, UV 77.6%. MH^+ : 401.2。

4b2 乙酸(4aS,10aS)-6-乙醯氧基-1-甲基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-7-基酯三氟乙酸鹽



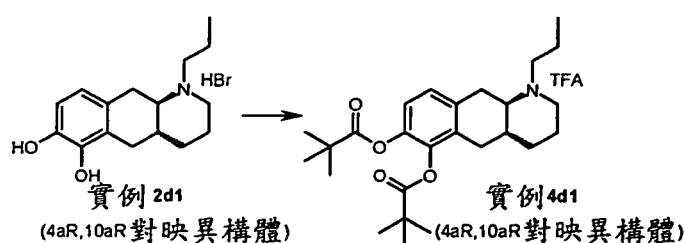
將實例 2b2 (18 mg) 在室溫下以於 TFA (0.5 mL) 中之 AcCl (56 μ L) 處理約 1 h。將粗混合物在真空中濃縮。藉由製備型 LC/MS 純化殘餘物。將含有實例 4b2 之溶離份混合，藉由在真空中濃縮移除乙腈，且將殘餘物水溶液在真空中冷凍乾燥以獲得產物。實例 4b2 之產量：6 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 1.33 min, ELSD 99.8%, UV 93.7%. MH^+ : 318.0。

4c2 乙酸 (4aS,10aS)-6-乙醯氧基-1-乙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-7-基酯三氟乙酸鹽



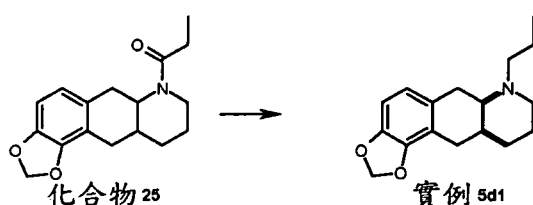
如實例 4b1 自實例 2c2 (32 mg) 製備。實例 4c2 之產量：7 mg 固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 1.41 min, ELSD 98.6%, UV 53.2%. MH^+ : 332.2。

4d1 2,2-二甲基-丙酸 (4aR,10aR)-7-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-1-正丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基酯三氟乙酸鹽



以類似於實例 4b1 之方式由實例 2d1 (44 mg) 開始製備實例 4d1。實例 4d1 之產量：14 mg 白色固體狀。LC/MS (方法 14)：RT 2.45 min, ELSD 97.7%, UV 83.9%. MH^+ : 430.2。

5d1 外消旋順-7-丙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘



將化合物 25 (溶解於 THF (5 mL) 中 0.34 g) 在 0°C 下添加至 LAH (0.3 g) 於 THF (5 mL) 中之懸浮液中。將混合物攪拌 40 min, 隨後以冰/水中止反應且以 27% NaOH 水溶液鹼化。將產物萃取於 2-甲基-THF 中。將有機層以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌, 乾燥 ($MgSO_4$) 且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (3 mL) 中且在 50°C 下以數毫克 5% Pd/C、37% HCl 水溶液 (10 滴) 及氫氣 (3 巴) 處理約 1 h 且再在室溫 (1 巴氫壓) 下隔夜。次日清晨, 再

添加數毫克 5% Pd/C，且將混合物在 50°C 下氫化（3 巴）隔夜（該程序經總共四日重複數次）。將催化劑濾出且將濾液在真空中濃縮。使殘餘物在 2 M NaOH 水溶液與 DCM 之間分溶。將有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，乾燥（MgSO₄）且以於 Et₂O 中之 2 M HCl 稀釋且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH 中，且在 0°C 下以於 Et₂O 中之 2 M HCl 處理。將沈澱產物藉由過濾分離。實例 5d1 之產量：53 mg 白色固體狀。LC/MS(方法 111): RT 0.71 min, ELSD 100%, UV 61%. MH⁺: 274.1。

所用縮寫及化學品清單

使用以下縮寫。本段落亦概述所用化學品以及其商業來源（不包括標準溶劑）。

AcCl=乙醯基氯（例如 Aldrich 23,957-7）。ACh=乙醯膽鹼。AcOH=乙酸。AD=阿茲海默氏症。ADME=吸收-分配-代謝-排泄。烯丙基溴（例如 Fluka 05870）。AlCl₃=氯化鋁（例如 Aldrich 29,471-3）。α_D=比旋光度。BBr₃=三溴化硼（以 DCM 溶液形式使用；Aldrich 17,893-4）。Boc₂O=Boc 酸酐/二碳酸二-第三丁酯（例如 Aldrich 19,913-3）。鹽水=飽和氯化鈉水溶液。BSA=牛血清白蛋白。（第二丁基）鋰（以環己烷溶液形式使用；例如 Aldrich 19,559-6）。cAMP=環腺苷單磷酸。矽藻土=助濾劑。CH₂BrCl=溴氯甲烷（Aldrich 13,526-7）。CH₃I=碘甲烷（例如 Aldrich 28,956-6）。CHO 細胞=中國倉鼠卵巢細胞。ClAcCl=氯乙醯基氯（例如 Aldrich 10,449-3）。Cs₂CO₃=碳酸銫（Aldrich 441902）。CuI=碘

化銅 (I) (Aldrich 215554) 。 環丁酮 (例如 Aldrich C9,600-1) 。 環丙基甲基溴 / (溴甲基)-環丙烷 (Aldrich 24,240-3) 。 DA=多巴胺。D1=多巴胺 D1 受體。D2=多巴胺 D2 受體。D3=多巴胺 D3 受體。D4=多巴胺 D4 受體。D5=多巴胺 D5 受體。DCM=二氯甲烷。1,6-二溴-2-萘酚 (例如 Aldrich D4,180-5) 。 DMF=二甲基甲醯胺。DMSO=二甲亞砜。L-DOPA=(左旋)-3,4-二羥基苯丙胺酸。DOPAC=3,4-二羥基苯基乙酸 (DA 代謝物) 。 EC_{50} 值=對於所討論之化合物誘導基線與最大反應之間的一半反應所需之濃度。ELSD=蒸發光散射偵測器。Et₃N=三乙基胺。Et₂NH=二乙基胺。EtOAc=乙酸乙酯。2-氯-菸鹼酸乙酯 (例如 ABCR AV20359) 。 99% EtOH=無水乙醇。溴化乙基鎂 (以於 Et₂O 中之 3 M 溶液形式使用 ; Aldrich 18,987-1) 。 Et₂O=乙醚。[(1-乙氧基環丙基)-氧基]三甲基矽烷 (Aldrich 332739) 。 乙二醇=1,2-乙二醇。35% H₂O₂=過氧化氫之 35% 水溶液 (例如 Aldrich 34,988-7) 。 FLIPR=螢光成像板讀取器。FSB=胎牛血清。h=小時。48% HBr=溴化氫之 48% 水溶液。18%/37% HCl=氯化氫之 18%/37% 水溶液。1 M HCl/2 M HCl=氯化氫之 1 M/2 M 水溶液 (除非特別說明, 否則為市售 2 M Et₂O 溶液形式, 例如 Aldrich 45,518-0) 。 HMPA=六甲基磷酸三胺 (hexamethylphosphorous triamide) 。 HVA=高香草酸 (homovanillic acid, DA 代謝物) 。 i=異。IBMX=3-異丁基-1-甲基黃嘌呤。i.d.=內徑。1-碘丙烷 (例如 Aldrich 17,188-3) 。 K₂CO₃=碳酸鉀 (例如 Aldrich 20,961-9) 。 KMnO₄=

高錳酸鉀 (例如 Aldrich 39,912-4)。KO=剔除 (knock-out)。
 LDA=二-異丙基胺基鋰 (以 THF/庚烷/乙基苯溶液形式使用; Fluka 62491)。LC/MS=高效液相層析/質譜儀。LAH=氫化鋰鋁 (以 1 M THF 溶液形式使用; Aldrich 21,277-6)。
 LiCl=氯化鋰 (例如 Aldrich 31,046-8)。L-Selectride=三-第二丁基硼氫化鋰 (以 1 M THF 溶液形式使用; Aldrich 17,849-7)。
 MDO=亞甲基-二-氧基。MED=最低有效劑量。MED_{奈莫必利}=在奈莫必利 (Nemonapride) 存在下之最低有效劑量。
 MeOH=甲醇。甲氧基乙醯基氯 (例如 Aldrich M965-3)。min=分鐘。MBD=輕微腦功能失調。2-甲基-THF (例如 Aldrich 41,424-7)。MPTP=1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶。
 MTBE=甲基第三丁基醚。n=正。NaCNBH₃=氰基硼氫化鈉 (Aldrich 15,615-9)。Na₂S₂O₃=亞硫酸氫鈉 (以 38-40% 水溶液形式使用; 例如 Riedel 13438)。NaH=氫化鈉 (以 60% 分散液形式使用; Aldrich 45,291-2)。
 NaIO₄=過碘酸鈉 (例如 Aldrich 31,144-8)。1 M/9 M NaOH=1 M/9 M 氫氧化鈉水溶液。NaOMe=甲氧化鈉 (以於甲醇中之約 5 M 溶液形式使用; 例如 Aldrich 15,625-6)。
 NPA=N-正丙基阿撲嗎啡。6-OHDA=6-羥基多巴胺。PBS=磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (0.02 M 磷酸鈉緩衝液與 0.15 M 氯化鈉, pH 值調節為 7.4)。
 PD=帕金森氏症。PFC=前額皮質。Pd/C=炭載鈀 (例如 Aldrich 20,569-9)。Pd(OAc)₂=乙酸鈀 (II) (Alfa Aesar 010516)。
 胡椒醇 (Piperonyl alcohol, 例如 Aldrich P4,940-6)。PK=藥物動力學。PLMD=週期性肢體運動障

凝。炔丙基氯（例如 Aldrich 14,399-5）。丙醛（例如 Aldrich 58,812-4）。PTSA=對甲苯磺酸水合物（例如 Aldrich 40,288-5）。PivCl=特戊醯基氯/三甲基乙醯基氯（例如 Aldrich T7,260-5）。RLS=腿不寧症候群。rt=室溫。RT=滯留時間。s=第二。飽和 NaHCO_3 =碳酸氫鈉飽和水溶液。飽和 NH_4Cl =氯化銨飽和水溶液。SC=皮下。SFC=超臨界急驟層析（supercritical flash chromatography）。金屬鈉（例如 Aldrich 28,205-7）。t=第三。TBAI=碘化四-正丁基銨（例如 Aldrich 14,077-5）。TFA=三氟乙酸。TFAA=三氟乙酸酐。THF=四氫呋喃（經 $4\text{\AA}$ 分子篩乾燥）。TLC=薄層層析。 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ =原甲酸三甲酯（例如 Aldrich 30,547-2）。UV=紫外線純度（除非有不同說明，否則在 254 nm 下）。

藥理學測試

D1 cAMP 檢定

如下量測化合物刺激或抑制穩定表現人類重組 D1 受體之 CHO 細胞中 D1 受體介導之 cAMP 形成之能力。在實驗之前 3 日，將細胞以每孔 11000 個細胞之濃度接種於 96 孔板中。在實驗之日，將細胞在經預熱 G 緩衝液（於 PBS（磷酸鹽緩衝生理食鹽水）中之 1 mM MgCl_2 、0.9 mM CaCl_2 、1 mM IBMX（3-異丁基-1-甲基黃嘌呤））中洗滌一次，且藉由添加 100 μL 30 nM A68930 與測試化合物於 G 緩衝液中稀釋之混合物（拮抗作用）或於 G 緩衝液中稀釋之測試化合物（促效作用）起始檢定。

將細胞在 37°C 下培育 20 分鐘，且藉由添加 100 μL S

緩衝液 (0.1 M HCl 及 0.1 mM CaCl_2) 中止反應且將板置於 4°C 下 1 h。添加 68 μL N 緩衝液 (0.15 M NaOH 及 60 mM NaOAc) 且將板震盪 10 分鐘。將 60 μL 反應液轉移至含有 40 μL 60 mM 乙酸鈉 (pH 6.2) 之 cAMP FlashPlate (DuPont NEN) 中, 且添加 100 μL IC 混合物 (50 mM 乙酸鈉 (pH 6.2)、0.1% 疊氮化鈉、12 mM CaCl_2 、1% BSA (牛血清白蛋白) 及 0.15 $\mu\text{Ci/mL}$ ^{125}I -cAMP)。在 4°C 下培育 18 h 之後, 將板洗滌一次且在 Wallac TriLux 計數器中計數。

D2 cAMP 檢定

如下量測化合物刺激或抑制以人類 D2 受體轉染之 CHO 細胞中 D2 受體介導之抑制 cAMP 形成之能力。在實驗之前 3 日, 將細胞以每孔 8000 個細胞之濃度接種於 96 孔板中。在實驗之日, 將細胞在經預熱之 G 緩衝液 (PBS 中之 1 mM MgCl_2 、0.9 mM CaCl_2 、1 mM IBMX) 中洗滌一次, 且藉由添加 100 μL 1 μM 喹吡羅 (quinpirole)、10 μM 弗斯可林 (forskolin) 及測試化合物於 G 緩衝液中之混合物 (拮抗作用) 或 10 μM 弗斯可林及測試化合物於 G 緩衝液中之混合物 (促效作用) 起始檢定。

將細胞在 37°C 下培育 20 分鐘, 且藉由添加 100 μL S 緩衝液 (0.1 M HCl 及 0.1 mM CaCl_2) 中止反應且將板置於 4°C 下 1 h。添加 68 μL N 緩衝液 (0.15 M NaOH 及 60 mM 乙酸鈉) 且將板震盪 10 分鐘。將 60 μL 反應液轉移至含有 40 μL 60 mM NaOAc (pH 6.2) 之 cAMP FlashPlate (DuPont NEN) 中, 且添加 100 μL IC 混合物 (50 mM NaOAc (pH

6.2)、0.1%疊氮化鈉、12 mM CaCl_2 、1% BSA 及 0.15 $\mu\text{Ci/mL}$ ^{125}I -cAMP)。在 4°C 下培育 18 h 之後，將板洗滌一次且在 Wallac TriLux 計數器中計數。

D5 檢定

在 hD5 轉染之 CHO-Ga16 細胞中藉由多巴胺濃度依賴性刺激細胞內 Ca^{2+} 釋放。使細胞負載氟-4（一種鈣指示劑染料）歷時 1 h。藉由 FLIPR（螢光成像板讀取器）監視鈣反應（螢光變化）2.5 min。對於各數據點自重複孔對峰值反應（ EC_{50} 值）取平均值且以藥物濃度繪圖（參看關於多巴胺之圖 1）。

藉由將不同濃度促效劑添加至不同孔中使用螢光成像板讀取器（FLIPR™）（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）建構促效劑之濃度效應曲線。將曲線以 S 形劑量反應方程式 $I = I_{\text{max}} / (1 + (\text{EC}_{50} / [\text{促效劑}])^n)$ 擬合，其中 EC_{50} 值為產生最大活化作用之一半的促效劑濃度，且 n 為希爾係數（Hill coefficient）。使用 Graphpad Prism 4 軟體（San Diego, CA）進行擬合。

D1/D2 剖檢（dissection）

多巴胺促效劑可對 D1-樣受體、D2-樣受體或兩者具有活性。吾人使用在患有單側 6-OHDA 病變之大鼠中的旋轉反應（rotation response）評估化合物刺激兩種受體類型及誘導旋轉之能力 [Ungerstedt, Arbuthnott; Brain Res., 24, 485 (1970); Setler, Sarau, Zirkle, Saunders; Eur. J. Pharmacol., 50(4), 419 (1978); Ungerstedt, Herrera-Marschitz, Jungnelius,

Stähle, Tossman, Zetterström ; 「Advances in Dopamine Research」 (Kohsaka 編), Pergamon Press, Oxford, 第 219 頁, (1982)]。實驗包含測定所討論之化合物誘導旋轉之最低有效劑量 (minimum effective dose, MED)。MED 確定之後, 執行第二實驗以確定化合物克服奈莫必利阻斷之 MED (MED_{奈莫必利})。奈莫必利為阻斷 D2-樣受體之 D2-樣拮抗劑, 因此任何觀察到之旋轉取決於對 D1-樣受體之活性。最後, MED_{奈莫必利} 已知之後, 使用 MED_{奈莫必利} 劑量進行第三實驗, 觀察僅 D1-樣拮抗劑 (SCH 23390)、僅 D2-樣拮抗劑 (奈莫必利) 之效應及最後以 SCH 23390 及奈莫必利組合治療之效應。該第三實驗證實該化合物對兩種受體之活性, 因為單獨的任一拮抗劑僅能部分抑制由測試化合物誘導之旋轉反應, 而組合治療完全阻斷大鼠中之所有旋轉 [Arnt, Hytell; Psychopharmacology, 85(3), 346 (1985); Sonsalla, Manzino, Heikkila; J. Pharmacol Exp. Ther., 247(1), 180 (1988)]。使用阿朴嗎啡作為混合之 D1-樣/D2-樣促效劑之原理驗證 (proof-of-principle) 化合物驗證該模型。

優勢模型

阿樸嗎啡及 L-DOPA 能夠逆轉多巴胺嚴重耗竭之小鼠模型中之運動性不足 (motility deficit)。阿樸嗎啡與 L-DOPA 均刺激 D1 及 D2-樣多巴胺受體。普拉克索 (一種 D2-樣受體促效劑), 在該模型中無效。在該模型中測試了本文中所包括之一些化合物, 且其在能夠使小鼠恢復運動力

(locomotion) 方面展現出類似於阿樸嗎啡及 L-DOPA 之概況。可見，該等化合物「優於」其他化合物（諸如僅靶向 D2-樣受體之普拉克索）。

運動困難症模型

使用文獻[Lundblad, Andersson, Winkler, Kirik, Wierup, Cenci; Eur. J. Neurosci., 15(1), 120 (2002)]中所述之動物模型研究本發明之一些化合物之運動困難概況。在該範例中，本發明之一些化合物與 L-DOPA 或阿樸嗎啡相比，在未曾接受藥物之動物（drug-naïve animal）中產生較少運動困難症。此外本發明之一些化合物減少由 L-DOPA 誘導之運動困難症顯著超過當動物由 L-DOPA 轉換為普拉克索時所觀察到者。

方法－細胞培養

使用經修飾 pEXJ 載體製備人類 D5 (hD5) 表現構築體。自 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 購得表現混雜 (promiscuous) 人類 Galpha16 G 蛋白質之穩定細胞株 (CHO-Ga16)。在 37°C 下，在 5% CO₂ 中，將細胞在含有 10% FBS (胎牛血清)、1% L-麩胺鹽胺及 1% 青黴素/鏈黴素 (P/S) 之 HAMS F-12 培養基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中培養。在檢定之前 48 h，使用 lipofectamine Plus 法 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 將 CHO-Ga16 細胞以 hD5 受體 DNA 瞬時轉染，且使其在無血清及 P/S 之培養基中生長 1 日。在檢定之前 24 h，將 hD5 轉染之 CHO-Ga16 細胞以每孔 10,000 個細胞之密度接種於以聚-D-離胺酸預處理之

黑壁透明底 384 孔板 (Becton Dickinson, USA) 中。隨後將細胞在 37°C 下，在 5% CO₂ 中培養於含有 1.5% FBS、1% L-麩胺醯胺及 1% 青黴素/鏈黴素 (P/S) 之 HAMS F-12 細胞生長培養基中。

方法一 細胞內鈣流動檢定 (Intracellular calcium mobilization assay)

為量測細胞內游離鈣濃度 ($[Ca^{2+}]_i$)，將培養基以新鮮製備之上樣緩衝液 (loading buffer) 替換。上樣緩衝液含有 1×HBSS (Invitrogen)、20 mM HEPES (Sigma)、0.1% BSA (Sigma)、1.5 μM 氟-4-AM (Molecular Probes) 及 2.5 mM 丙磺舒 (probenecid) (新鮮製備) (Sigma)。將板在 37°C 及 5% CO₂ 下培育 1 h 且以洗滌緩衝液洗滌三次。該洗滌緩衝液含有除氟-4-AM 之外與上樣緩衝液相同之組份。隨後將細胞置於螢光成像板讀取器 (FLIPR™, Molecular Devices) 中且在添加各種化合物前後監視細胞螢光。

將所關注之化合物在洗滌緩衝液中稀釋至 4×最終濃度且等分於透明圓底板中。將染料在 488 nm 波長下使用氬離子雷射激發且使用標準 510-570 nm 發射偵測信號 [Sullivan, Tucker, Dale; Methods Mol. Biol., 114, 125 (1999)]。藉由向不同孔添加不同濃度建構促效劑之濃度效應曲線。藉由自添加藥物之後的峰值螢光減去基本螢光來量測相對螢光。隨後使用 FLIPR™ 軟體及 GraphPad Prism 4 收集且分析數據。

針對化合物對由促效劑配體引發之信號的抑制檢定化

合物之拮抗劑活性。將細胞以增加濃度之化合物進行預培育，且隨後使用上述方法以促效劑刺激。

活體外肝細胞檢定

自 In Vitro Technologies Inc., BA, USA 購得冷凍保存之 (cryopreserved) 混合雄性大鼠肝細胞 (Sprague Dawley) 及來自 10 個供體 (男性及女性) 之混合人類肝細胞。將細胞在 37°C 下於水浴中解凍，進行活細胞計數且以總共 100 μ L 以含 5mM Hepes 緩衝液之 Dulbeccoo 改質 Eagle 培養基 (高葡萄糖) 接種於 96 孔板中，對於大鼠及人類肝細胞，各孔分別含有 250,000 及 500,000 個細胞/毫升。15 min 預培育之後開始培育，且對於大鼠肝細胞在 0、5、15、30 及 60 min 之時間點中止，而對於人類肝細胞在 0、30、60、90 及 120 min 之時間點中止。藉由添加含有 10% 1 M HCl 之等體積冰冷乙腈中止培育。離心之後，將 20 μ L 上清液注於 HPLC 管柱上 (Atlantis dC18 3 μ m, 內徑 150 $\times$ 2.1 mm, Waters, MA, USA)。移動相具有以下組成：A：5% 乙腈、95% H₂O、3.7 ml/l 25% NH₃ 水溶液、1.8 mL/L 甲酸。移動相 B：100% 乙腈及 0.1% 甲酸。流速為 0.3 ml/min。梯度自 0% B 至 75% B 自 5 min 至 20 min 運行且使用 Q-TOFmicro 質譜儀 (Waters, MA, USA) 分析溶離液。產物/代謝物之形成藉由精確質量量測及與產生一致滯留時間之合成標準對比而證實。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示多巴胺之劑量-反應曲線。

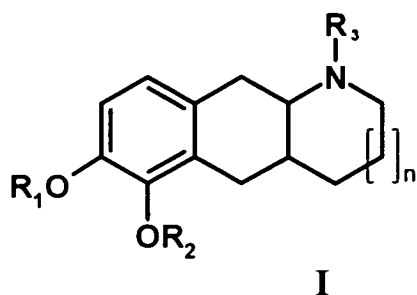
圖 2 顯示實例 2d2 之晶體結構，而絕對構型係藉由「重」
溴原子反常散射確定。

【主要元件符號說明】

無

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有以下結構 I：



其中 $n=0、1$

其中 R_1 及 R_2 經稠合形成亞甲基 (CH_2)；及

其中 R_3 係選自由氫、甲基、乙基、正丙基、環丙基、環丁基、烯丙基、炔丙基、羥基乙基、3-氟丙基及 2-氟乙基組成之群，

或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 係選自由氫、甲基、乙基、正丙基、烯丙基及炔丙基組成之群。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R_3 為甲基或正丙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 係選自由環丙基、環丁基及羥基乙基組成之群。

5. 如申請專利範圍第 1、2 或 4 項之化合物，其中 $n=0$ 。

6. 如申請專利範圍第 1、2 或 4 項之化合物，其中 $n=1$ 。

7. 如申請專利範圍第 1、2 或 4 項之化合物，其進一步特徵為實質上純之反式非對映異構體。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $n=1$ ，其進一

步特徵為實質上純之(6aR,10aR)-對映異構體。

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為(6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

10.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為(6aR,10aR)-7-甲基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

11.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為(6aR,10aR)-7-乙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為(6aR,10aR)-7-正-丙基-6,6a,7,8,9,10,10a,11-八氫-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊[a]萘或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

13.一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之結構 I 化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

14.一種如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽之用途，其係用於製備治療神經退化性病徵之藥劑。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物之用途，其係用於製備治療帕金森氏症 (Parkinson's disease) 或亨廷頓氏症 (Huntington's disease) 之藥劑。

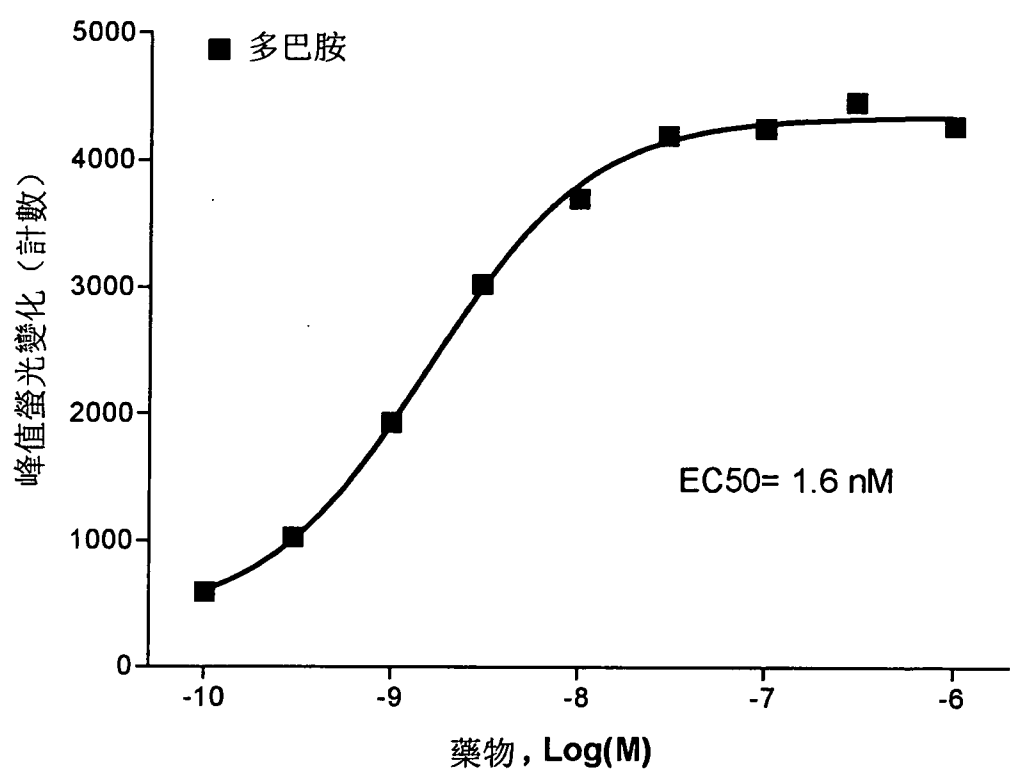
16.一種如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽之用途，其係用於製

備治療精神病、陽痿、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之藥劑。

十一、圖式：

如次頁

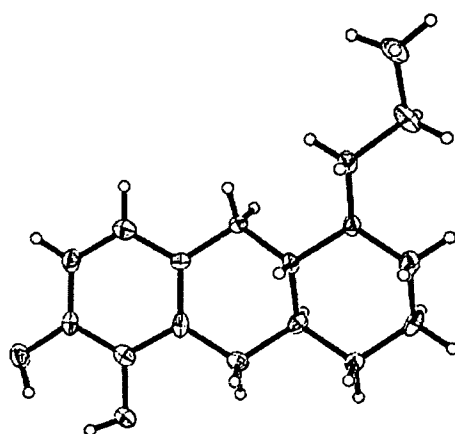
公告本



多巴胺之劑量-反應曲線

圖 1

二番換頁
昭和5年5月17日



⑦

圖 2