

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/35 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480041861.9

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964713A

[22] 申请日 2004. 12. 22

[21] 申请号 200480041861.9

[30] 优先权

[32] 2003. 12. 23 [33] US [31] 60/532,248

[86] 国际申请 PCT/US2004/043145 2004. 12. 22

[87] 国际公布 WO2005/062894 英 2005. 7. 14

[85] 进入国家阶段日期 2006. 8. 18

[71] 申请人 达法尔摩公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 P·B·费尔南德斯

R·B·迈尔马 D·E·尼科尔斯

R·N·波斯尔思韦特

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 程 伟

权利要求书 8 页 说明书 75 页 附图 5 页

[54] 发明名称

多巴胺 - 受体结合化合物的共同使用

[57] 摘要

描述了治疗具有神经疾病、精神疾病和精神心理疾病的患者的方法，其包括给患者使用有效量的部分的或完全的多巴胺 D₁受体激动剂，和给患者使用有效量的多巴胺 D₂受体拮抗剂。还介绍了包含多巴胺 D₁受体激动剂和多巴胺 D₂受体拮抗剂的药物组合物。可以给患者使用在相同的或者不同的一种或多种组合物中的 D₁多巴胺受体激动剂和 D₂多巴胺受体拮抗剂。

1、一种药物组合物，其包含多巴胺D₁受体激动剂；多巴胺D₂受体拮抗剂；和药物可接受载体、稀释剂、赋形剂或其组合，其中有效量的多巴胺D₁受体激动剂和有效量的多巴胺D₂受体拮抗剂能分别治疗患有或具有神经疾病、精神疾病或者精神心理疾病风险的患者。

2、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂是一种化合物，其选自六氢苯基菲啶、六氢噻吩菲啶、phenylbenzazepines、色烯异喹啉、萘异喹啉、其类似物或衍生物、其药剂学上可接受的盐或其组合。

3、根据权利要求1所述的药物组合物，其中神经疾病、精神疾病或者精神心理疾病选自综合失调症、综合失调症型障碍、情感分裂障碍、认知障碍、记忆力障碍、孤独症、阿尔兹海默病、痴呆、两极障碍、结合有精神病经历的抑郁或其它包括精神病的障碍。

4、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂是完全激动剂。

5、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂针对多巴胺 D₁ 受体亚型具有选择性。

6、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂在多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型都表现出活性。

7、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂对多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型大约平等选择。

8、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂在多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型都表现出活性，并且多巴胺 D₁ 受体激动剂对多巴胺 D₁ 受体亚型表现出更大的活性。

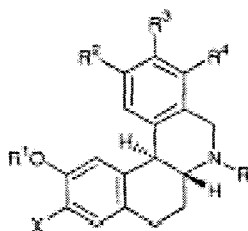
9、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的结合。

10、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的功能活性。

11、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的激动活性。

12、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂在多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的拮抗活性。

13、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺受体激动剂是如分子式所示的化合物



其中

R 是氢或 C₁-C₄ 烷基；

R¹ 是氢、酰基、苯甲酰、三甲基乙酰、任意取代的苯基保护基团；

X 是氢、氟、氯、溴、碘；或者 X 是具有分子式-OR⁵的基团，其中 R⁵ 是氢、C₁-C₄ 烷基、酰基、苯甲酰、三甲基乙酰、任意取代的苯基保护基团；或者基团 R¹ 和 R⁵ 结合在一起以形成具有分子式-CH₂-或-(CH₂)₂-结构的二价基；和

R²、R³和 R⁴彼此独立的选自氢、C₁-C₄ 烷基、苯基、氟、氯、溴、碘、-OR⁶ 基团，其中 R⁶ 是氢、酰基、苯甲酰、三甲基乙酰、或任意取代的苯基保护基团；

或其药物学上可接受盐。

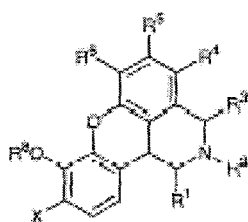
- 14、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中该化合物是外消旋的。
- 15、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R^2 、 R^3 和 R^4 基团中的至少一个不是氢。
- 16、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是氢或甲基； R^1 是氢；X 是氢、溴、或-OR²，以及 R^2 是氢。
- 17、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是甲基；以及 X 是溴。
- 18、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是甲基；以及 X 是氢。
- 19、权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R^2 、 R^3 和 R^4 基团中的至少一个是甲基。
- 20、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 X 是羟基。
- 21、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是氢。
- 22、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是 C₁-C₄ 烷基。
- 23、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是甲基。
- 24、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是 *n*-丙基。
- 25、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 是氢； R^2 是甲基； R^3 和 R^4 都是氢； R^1 是氢；以及 X 是羟基。
- 26、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 和 R^1 都是氢；X 是羟基； R^3 是甲基；以及 R^2 和 R^4 都是氢。
- 27、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中 R 和 R^1 都是氢；X 是羟

基； R^4 是甲基；以及 R^2 和 R^3 都是氢。

28、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中化合物是 DAR-110。

29、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中该化合物的半衰期在从大约 30 分钟到大约 3 小时的范围内。

30、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中多巴胺受体激动剂是分子式所示的化合物



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 都分别独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯烃；

R^4 、 R^5 和 R^6 都分别独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、苯基、卤素、或具有分子式-OR的基团，其中R是氢、酰基、苯甲酰、三甲基乙酰、或者任意取代的苯基保护基团；

R^8 是氢、 C_1 - C_4 烷基、酰基或任意取代的苯基保护基团；

X是氢或卤素；或X是具有分子式-OR⁹的基团，其中 R^9 是氢、 C_1 - C_4 烷基、酰基或任意取代的苯基保护基团；或者当X是具有分子式-OR⁹的基团的时候， R^8 和 R^9 结合在一起以形成具有分子式-CH₂-的二价基团；

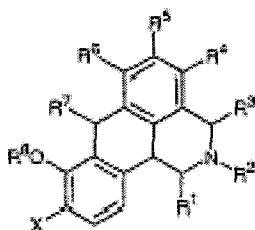
或其药物学上可接受盐。

31、根据权利要求 30 所述的药物组合物，其中化合物是外消旋的。

32、根据权利要求 30 所述的药物组合物，其中化合物具有(+)构型的光学活性。

33、根据权利要求 30 所述的药物组合物，其中 R^4 、 R^5 和 R^6 基团中的至少一个不是氢。

34、根据权利要求1所述的药物组合物，其中多巴胺受体激动剂是分子式所示的化合物



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 都分别独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯烃；

R^4 、 R^5 和 R^6 都分别独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、苯基、卤素、或具有分子式-OR的基团，其中R是氢、酰基、苯甲酰、三甲基乙酰、或者任意取代的苯基保护基团；

R^7 选自氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯烃、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基硫代基；

R^8 是氢、 C_1 - C_4 烷基、酰基或任意取代的苯基保护基团；和

X是氢、氟、氯、溴或碘；

和它们的药物学上可接受盐。

35、根据权利要求22所述的药物组合物，其中化合物是外消旋的。

36、根据权利要求22所述的药物组合物，其中化合物具有(+)构型的光学活性。

37、根据权利要求22所述的药物组合物，其中 R^4 、 R^5 和 R^6 基团中的至少一个不是氢。

38、根据权利要求1-38任一所述的药物组合物，其中多巴胺 D_2 受体拮抗剂是安定药剂。

39、根据权利要求1-38任一所述的药物组合物，其中多巴胺 D_2 受体拮抗剂是非典型安定药剂。

40、根据权利要求 1 所述的药物组合物，进一步包含一种或多种类胆碱功能剂、类胆碱功能激动剂、乙酰胆碱酯米美、乙酰胆碱酯酶抑制剂或其组合。

41、一种治疗患有或者具有神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病风险的患者的方法，所述方法包含给患者使用有效量的权利要求 1 至 38 任一所述的组合物的步骤。

42、一种治疗患有或者具有神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病风险的患者的方法，所述方法包含如下步骤：

给患者使用有效量的完全多巴胺 D₁ 受体激动剂，其中该激动剂选自六氢苯基菲啶、六氢噻吩基菲啶、苯基苯并二氮杂、色烯异喹啉、萘异喹啉、或其药物学上可接受的盐、或其组合；和

给患者使用有效量的多巴胺受体 D₂ 拮抗剂；

其中同时使用激动剂和拮抗剂。

43、根据权利要求 41 所述的方法，其中同时使用激动剂和拮抗剂。

44、根据权利要求 41 所述的方法，其中以单一剂型使用激动剂和拮抗剂。

45、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中神经疾病、精神疾病或精神心理疾病选自综合失调症、认知障碍、记忆障碍、孤独症、阿尔兹海默病、痴呆或它们的结合。

46、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂是完全激动剂。

47、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂针对多巴胺 D₁ 受体亚型具有选择性。

48、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂对

多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型都表现出活性。

49、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂对多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型大约平等选择。

50、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂对多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体亚型都表现出活性，并且多巴胺 D₁ 受体激动剂对多巴胺 D₁ 受体亚型表现出更大的活性。

51、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的结合。

52、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的功能活性。

53、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的激动剂活性。

54、根据权利要求 41 所述的药物组合物，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对多巴胺 D₁ 受体不表现出显著的拮抗剂活性。

55、根据权利要求 41 至 53 任一所述的方法，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂是安定药剂。

56、根据权利要求 41 至 53 任一所述的方法，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂是非典型安定药剂。

57、根据权利要求 41 至 53 任一所述的方法，其中多巴胺 D₂ 受体拮抗剂对治疗综合失调症有效。

58、根据权利要求 41 至 53 任一所述的方法，其中使用在同一个组合物中的 D₁ 多巴胺受体激动剂和 D₂ 多巴胺受体拮抗剂。

59、根据权利要求 41 至 53 任一的方法，其中使用在不同组合物中的 D₁ 多巴胺受体激动剂和 D₂ 多巴胺受体拮抗剂。

60、根据权利要求 41 至 53 任一所述的方法，其中 D₁ 多巴胺受体激动剂是完全 D₁ 多巴胺受体激动剂。

61、一种治疗易患有或具有神经疾病、精神疾病或精神心理疾病的患者的方法，所述方法包括步骤：

给患者使用有效量的多巴胺 D₁ 受体激动剂；和给患者使用有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂；

其中同时使用多巴胺 D₁ 受体激动剂和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。

62、根据权利要求 28 所述的方法，其中多巴胺 D₁ 受体激动剂是完全激动剂，其选自六氢苯基菲啶、六氢噻吩菲啶、色烯异喹啉、萘异喹啉、或其类似物或衍生物、或其药物学上可接受的盐、或其组合。

多巴胺-受体结合化合物的共同使用

相关申请的交叉参考

本申请享有 2003 年 12 月 23 日申请的美国临时专利申请序列号 no. 60/532,248 的优先权。

技术领域

本发明涉及治疗患有神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病患者的方法和组合物。尤其是，本发明涉及通过给患者共同使用具有不同多巴胺受体活性的化合物以治疗患有神经疾病、精神(psychotic)疾病和/或精神心理(psychiatric)疾病患者的方法。

发明背景

现在一般公认至少有两种多巴胺受体的药理亚型 (D_1 和 D_2 受体亚型)，每一个都有几种分子形式组成。 D_1 受体优先识别苯基四氢苯并吡啶因(phenyltetrahydrobenzazepines)并且一般导致酰苷酸环化酶的刺激，而 D_2 受体识别丁酰苯类和苯甲酰胺类并且经常对腺苷酸环化酶结合显示阴性，或者与这种酶根本没有任何结合。现在已知至少五种多巴胺受体基因编码 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、和 D_5 受体异型或者亚型。但是传统的多巴胺亚型的分类保持使用包括 D_{1A} 和 D_{1B} 受体亚型的 D_1 型分类，而 D_2 型分类包括 D_2 、 D_{2L} 、 D_{2S} 、 D_3 和 D_4 受体或者亚型。多巴胺 D_1 受体的激动剂刺激被认为是激活腺苷酸转移环化酶而形成环状 AMP(cAMP)，紧接着是细胞内蛋白质的磷酸化。认为多巴胺 D_2 受体的激动剂刺激降低 cAMP 的形成。激动剂对两种受体亚分类都具有临床作用。但是，还在进行大量的工作以充分理解与多巴胺激动剂和每个受体亚型的相互作用有关的生理现象。

多巴胺受体激动剂具有治疗作用是有许多原因的。例如，已经假设 D_2 多巴胺受体亚型的过量刺激可能与综合失调相关。另外，一般认为多巴胺能活性在中枢神经系统的过多或者缺少可能导致高血压、嗜

睡症、和其它行为的、神经学上、精神学、心理和动作的失调，包括帕金森氏病。

例如，综合失调是精神病中最普通和最衰弱的。当前的评估暗示综合失调的流行占人口的 0.5 至 1% 之间。

患有综合失调和其它神经和精神失调，如精神、两极障碍、焦虑状态和与精神病情节相结合的沮丧的患者可能有“阳性的”症状，包括错觉幻觉削弱感知功能和兴奋，以及“阴性”症状，包括情绪无感应性记忆削弱和削弱感知功能。患有这些精神迹象和症状的患者可以用落入典型的安定药物和非典型的安定药物常规分类的药物来治疗。典型的安定药剂包括吩噻嗪、丁酰苯类和其它非吩噻嗪类药如洛沙平(loxapine)和吗茛酮(molindone)。非典型安定剂包括氯氮平类药物，如氯氮平、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)等，以及其它几种，包括利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)和氨磺必利(amisulpiride)。而典型和非典型安定类药都是对于治疗这里描述的神经失调阳性症状，患者在安定剂的伴随下可能不能从阴性症状中完全摆脱出来。另外，最近的研究暗示目前治疗综合失调阳性症状的安定药可能在一些情况下恶化或者推动阴性症状的发作。

已经开发了多巴胺激动剂用于治疗帕金森氏病从而避免左旋多巴治疗的一些限制，因为左旋多巴治疗不总是成功的治疗，例如对于确定的晚期失调者。另外，通过直接对突触后的多巴胺受体作用，选择性的多巴胺激动剂连通了退化的突触前神经元。此外，这些药物不能依赖左旋多巴所需要的相同转化酶活性，避免纹状体多巴脱羧酶水平降低相关事件的发生。另外，激动剂有潜在的比左旋多巴更长的半衰期，也能设计与多巴胺受体预定分组特异性结合。

但是，已经显示使用 D_2 受体拮抗剂反调节 D_1 受体。这种反向调节显示对引起或者增加记忆和认知并发症有全面效应。在一定的安定药物慢性治疗后，已经在前额和颞的皮层中发现了 D_1 和/或 D_5 受体 mRNAs 的反向调节，但不是在非人类的灵长类纹状体上。

另外，大量的报告已经证实完全 D_1 激动剂可能导致 D_1 受体脱敏反应甚至反向调节多巴胺 D_1 受体表达。局部 D_1 激动剂可能导致脱敏反应但是一般不导致受体表达的反向调节。另外，也显示出使用 D_2 受

体拮抗剂引起的记忆或者认证并发症发作之后，短期使用 D₁ 受体激动剂减轻这些记忆或者认知并发症的症状。

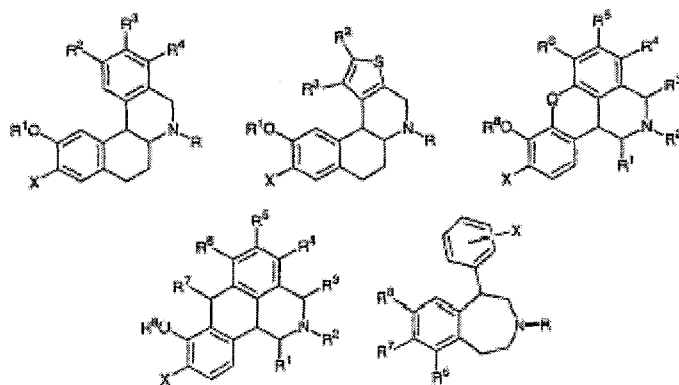
发明概述

这里所描述的发明通常涉及通过使用大量这种多巴胺受体活性化化合物或者组合物以治疗神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病的化合物、组合物和方法。

这里描述的治疗神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病的方法和组合物中所用的化合物包括局部和/或完全的多巴胺 D₁ 受体激动剂，和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。同时期或同时地共同使用局部和/或完全的多巴胺 D₁ 受体激动剂和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。依照这里所描述的方法和组合物，有效量的局部和/或完全的 D₁ 受体激动剂可以与有效量的 D₂ 受体拮抗剂一起对患有神经失调的患者联合用药以降低神经疾病、精神疾病和/或精神心理疾病的症状。例证性的，为了降低例如综合失调症的失调的阳性和阴性症状，多巴胺 D₂ 受体拮抗剂用于降低主要症状，多巴胺 D₁ 受体激动剂被使用来降低阴性症状。局部和/或完全的多巴胺 D₁ 受体激动剂和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂可以在相同的或者不同的组合物中给患有精神性失调的患者使用。这表示同时共同使用可以以一个单元或者整体剂量形式提供，其包括局部和/或完全的多巴胺 D₁ 受体激动剂，和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。

在此所用的，术语“D₁ 受体”指的是一个和每个 D₁ 和 D₁ 型受体，单独或者不同的结合，包括人类的 D₁ 和 D₅ 受体，大鼠上发现的 D_{1A} 和 D_{1B} 受体，和其它 D₁ 型受体。同样地，术语“D₂ 受体”指的是一个和每个 D₂ 和 D₂ 型受体，单独或者不同的结合，包括哺乳动物中发现的 D₂、D_{2L}、D_{2S}、D₃ 和 D₄ 受体。

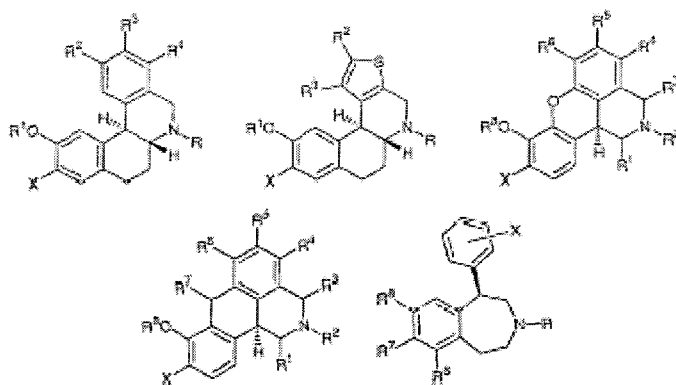
在一个例证性的具体体现中，多巴胺激动剂是选自下列的化合物：



其中, 基团 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、和 X 在此详细说明。

这表示前面所述的每一个化合物都有一个或者多个不对称碳原子或者手性中心, 每个可能都以光谱纯度形式制备或者分离, 或者在对映体或者非对映异构体的不同混合物中。前面所说的每一个单独的立体化学的纯的异构体是这里预期的。另外, 这些立体化学的纯的异构体的不同混合物也是预期的, 包括但不限于由一对异构体形成的外消旋混合物。

在另一个例证方面, 多巴胺激动剂是选自下列的化合物。



其中, 基团 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、和 X 在此详细说明, 化合物是所示的光谱纯度形式, 或者是所示的相关立体化学的外消旋混合物。

在另一个具体的实施方式中, 多巴胺 D_2 受体拮抗剂是一种安定药剂, 是从典型和非典型的安定药剂里例证性选择出来的。这表明非典型安定药一般与更少的急性锥体外束的症状有关, 尤其是肌张力异常, 以及与治疗有关的血清泌乳刺激素浓度的很少发生的和较小增长。一方面, 典型的安定药剂包括吩噻嗪和非吩噻嗪如洛沙平和吗茆酮等。

另一方面,非典型安定药包括氯氮平型药剂,以及其它的,包括阿立哌唑(aripiprazole)、利培酮(3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯异唑-3-基)哌啶]乙烷基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡哆-[1,2-a]嘧啶-4-酮)、amisulpiride,舍吲哚(sertindole)(1-[2-[4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-1-哌啶]乙基]咪唑啉-2-酮)等。吩噻嗪包括,但不仅限于氯丙嗪、羟哌氟丙嗪、美索达嗪(mesoridazine)、羟哌氯丙嗪、普鲁氯嗪、甲硫达嗪和三氟啦嗪。非吩噻嗪包括,但不仅限于弗哌丁苯、哌迷清和氨砒噻吨。其它氯氮平类药物包括,但不仅限于氯氮平(2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩[2,3-b][1,5]苯并二氮杂草),氯氮平(8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯[b,e][1,4]二氮杂草),喹硫平(5-[2-(4-二苯[b,f][1,4]硫氮杂卓-11-yl-1-哌嗪基)乙氧基]乙醇),齐拉西酮(5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-6-氯-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮)等。据了解其它典型和非典型安定药类可用在此处描述的方法和组合物中。典型和非典型安定药剂的多种组合可能用在此处描述的方法和组合物中。

在另外一个实施方式中,描述了一种药物组合物。组合物包括部分和/或完全的多巴胺 D₁ 受体激动剂、多巴胺 D₂ 受体拮抗剂、和药剂载体、赋形剂、稀释剂或者它们的结合。一方面, D₁ 受体激动剂是例证性的选自六氢苯菲啶、六氢噻吩菲啶、苯基苯并二氮杂(phenylbenzodiazepines)、色烯异喹啉、萘异喹啉或其药学上可以接受的盐的化合物,包括前面几种的结合。另一方面,药物组分是单位或者完整剂量形式。可以理解这样的单位或者完整剂量形式包括试剂盒或者其它形式,其可能需要在给患者用药前混合。

另一个例证性的实施方式,描述了一种治疗患有神经病、精神病、和/或精神失调的患者的方法。这种方法包括步骤:(a)给患者使用有效量的局部和/或完全的 D₁ 多巴胺受体激动剂,和(b)给患者使用有效量的 D₂ 多巴胺受体拮抗剂。在一个说明性例子中,多巴胺激动剂是一种选自如下的化合物:六氢苯基菲啶、六氢噻吩菲啶、苯基苯并二氮杂、色烯异喹啉、萘异喹啉、它们的类似物或衍生物或它们的药物可接受的盐,包括前面所述的几种结合。

另一个实施方式中,描述的方法其中给患者使用在同一组合物中

的 D₁ 多巴胺受体激动剂和 D₂ 多巴胺受体拮抗剂。在一种变化中，给患者使用在不同的组合物中的 D₁ 多巴胺受体激动剂和 D₂ 多巴胺受体拮抗剂。

在此所描述的方法的另一个实施方式中，D₁ 受体激动剂和/或 D₂ 受体拮抗剂两者或者其中之一间歇或者不连续使用。一方面，D₂ 受体激动剂连续或者比 D₁ 受体激动剂更加有规律地使用。在另一方面，D₁ 受体激动剂以不连续或者间歇方式使用，因此使用第一剂量后，但是允许通过干涉或者生物学、新陈代谢、排泄、酶、化学的、或者其它方法减少得到更低的第二剂量，其中较低的第二剂量是未充分达到标准的剂量，其没有能力全部程度的拮据 D₁ 多巴胺受体。另外一方面，D₁ 受体激动剂是一种半衰期低于 6 小时的化合物。

附图简述

图 1 说明了在实施例 1-5 中制备二羟西汀(dihydroxidine) 和其它六羟基苯[a] 菲啶化合物的化学转化: (a) 1. 苯基胺, H₂O ; 2. ArCOCl, Et₃N ; (b) hv; (c) BH₃·THF ; (d) H₂, 10% Pd/C ; (e) 48% HBr, 回流。

图 2 说明了在实施例 6-8 制备 dinoxyline 和其它色烯[4,3,2-*de*]异喹啉化合物的化学转化: (a) 1. NaH, THF ; 2. CH₃OCH₂Cl, 0°C 至室温; 82%; (b) 1. *n*-BuLi ; 2. -78°C 至室温; 76%; (c) KNO₃, H₂SO₄ ; 89% ; (d) Pd(Ph₃)₄, KOH, Bu₄N⁺Cl⁻, H₂O, DME, 回流; (e) TsOH-H₂O, MeOH; 98%; (f) DMF, K₂CO₃, 80°C; 86% ; (g) PtO₂, AcOH, HCl, H₂; 99%; (h) R-L, K₂CO₃, 丙酮; (i) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C 至室温; 72%。

图 3 说明了在实施例 9 中制备 2-甲基-2,3-二氢-4 (1*H*)-异喹啉酮的化学转化，由乙基甲苯甲酸盐合成地那普林和其它萘异喹啉的例证性的中间体: (a) NBS(N-溴代琥珀酰亚胺), 过氧化苯, CCl₄, 回流; (b) 肌氨酸乙酯 HCl, K₂CO₃, 丙酮; (c) 1. NaOEt, EtOH, 回流, 2. HCl, 回流。

图 4 说明了实施例 10 中详述的从取代的苯基胺制备地那普林和萘异喹啉的化学转化，如由 2, 3-二甲氧基-N,N'-二乙基苯基胺说明: (a) 1. *sec*-丁基锂, TMEDA, Et₂O, -78°C, 2. 化合物 20, 3. TsOH, 甲苯, 回流; (b) 1. 1-氯乙基氯甲酸酯, (CH₂Cl)₂, 2. CH₃OH; (c) TsCl, Et₃N; (d) H₂, Pd/C, HOAc; (e) BH₃-THF; (f) 浓缩 H₂SO₄, -40°C 至 -5°C; (g) Na/Hg, CH₃OH,

Na_2HPO_4 ; (h) BBr_3 , CH_2Cl_2 。

图 5 说明了从取代的苯和异喹啉制备地那普林和蔡异喹啉的替换合成, 以 1-溴-3, 4-亚甲基二苯酚为例说明, 其也可以用于制备光谱活性化合物: (a) $\text{Br}_2/\text{AlCl}_3$ /纯的; (b) 1. $n\text{-BuLi}$, 2. DMF ; (c) LDA ; (d) 将 32 加入至 33; (e) 在 HCl/THF 中的 NaBH_3CN ; (f) $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

发明详述

在此所描述的化合物、组合物和方法用于多巴胺受体结合化合物包括局部和/或完全多巴胺 D_1 受体激动剂和多巴胺 D_2 受体拮抗剂的共同使用。多巴胺 D_1 受体激动剂可能有生物活性, 范围从带有选择性 D_1 受体激动剂活性化合物至带有影响 D_1 和 D_2 多巴胺受体和它们不同亚型的潜在活性的化合物。根据在此描述的方法和组合物, 有效量的局部和/或完全 D_1 受体激动剂可以和有效量的 D_2 受体拮抗剂一起给患有神经失调的患者使用以降低神经失调的症状(如, 同时降低精神失调如综合失调症的阳性和阴性症状)。局部和/或完全 D_1 受体激动剂可以和 D_2 受体拮抗剂一起在同一或者不同的组合物或多种组合物中给患有神经失调的患者使用。

可以理解的是在此所描述的化合物、组合物和方法的某些变化中, 包括完全的多巴胺 D_1 激动剂, 而排除局部多巴胺 D_1 激动剂。对于一定的疾病状态, 或者疾病阶段, 局部多巴胺 D_1 激动剂可能不像完全多巴胺 D_1 激动剂一样有效。这种变化的例证, 分子式 I-IV 中化合物应用于这里所描述的化合物、组合物和方法中, 特别是分子式 I-IV 的这些例子是完全的多巴胺 D_1 受体激动剂。

可以用这里描述的方法和组合物治疗的例证性的神经失调包括如综合失调症、综合失调样的失调和分裂情感性失调的神经失调, 包括那些特征为生病期间产生抑郁情绪、两极障碍、抑郁与精神病结合和其它精神方面的失调。可以被治疗的综合失调的类型包括妄想狂型综合障碍、失调型综合障碍、紧张型综合障碍、未分化型综合障碍、剩余类型综合障碍综合失调样障碍、分裂情感性障碍、抑郁类型的分裂情感性失调和精神病特征的成年抑郁失调。典型地, 可以治疗的神经失调有两种“阳性”症状(如错觉、幻觉、感知功能的削弱、和兴奋)

和“阴性”症状（如情感的无反应）。

可以理解综合失调症的不同形式可以利用这里所描述的方法和组合物进行治疗。也说明这里所描述的精神病的情况包括综合失调症、综合失调样疾病、急性癫狂、分裂情感性失调、和伴有精神病特征的抑郁。这些情况的通称可以是多疾病状态。例证性的，疾病状态可以参考精神失调诊断和统计手册（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）的分类，第四版，美国精神病协会（DSM）出版。对于几种疾病状态 DSM 编码包括妄想性综合失调 295.30，失调型综合失调 295.10，紧张性综合失调 295.20，未分化型综合失调 295.90，剩余类型综合失调 295.60，综合失调样失调 295.40，分裂情感性失调 295.70，抑郁类型的分裂情感性失调和精神病特征的成年抑郁失调 296.24，296.34。也可以理解的是心理通常与其他疾病和条件相联系，或者由这种其他的条件引起的，包括带有神经学上的条件、内分泌条件、代谢条件、流动或者电解不平衡、肝或者肾疾病，和神经中枢系统包含的自身免疫失调，和一定物质的使用和滥用，包括但不限于可卡因、哌醋甲酯(methylphenidate)、地塞米松(dexamethasone)、安非他明和相关物质、大麻、迷幻剂、吸入剂、阿片（opioids）、苯环己哌啶、镇静剂、催眠药、和抗焦虑药。精神失调也可能伴随某些药物的停止服药而出现。这些药物包括，但是不限于，镇静剂、催眠药和抗焦虑药。用这里所描述的方法和组合物治疗的另一种疾病状态包括分裂型人格失调(schizotypal personality disorder)，一种综合失调症光谱失调(schizophrenia spectrum disorder)，其涉及遗传学、现象学和神经生物学，以及针对慢性综合失调症的药理学，并且具有了许多综合失调症的认知缺陷，尽管典型地具有更低的严重程度。

具有精神病症状和可以被治疗的抑郁症状的其它的失调包括经期前综合症、神经性食欲缺乏、滥用药物、头疼、和智力迟钝。另外，内分泌条件，代谢条件，流体和电解液的不均衡，肝脏和肾脏的疾病，以及包括中枢神经系统的自体免疫失调，其具有精神病症状和抑郁的症状，并可以用这里所介绍的方法和组合物治疗。

惊奇的发现同时期或者同时地一起使用 D_1 受体激动剂与 D_2 受体对抗物一起可以缓解或者治疗，或者减缓或者防止与神经疾病、精神

心理疾病、和/或精神疾病状态相关的症状的发作。一方面，这种症状包括记忆丧失、记忆障碍、认知失调和痴呆。

特别是，认识到 D_1 受体激动剂与 D_2 受体对抗物一起同时期或者同时地使用可以防止与治疗中仅仅使用 D_2 拮抗物有关的症状的发作，包括防止记忆和/或认知并发症的发作。进一步认识到，由于单独使用 D_2 拮抗剂有关的阴性症状发作后，尽管使用多巴胺 D_1 受体激动剂进行补救处理也可以是有利的，但是在某些方面，这种 D_1 受体激动剂活性周期以及伴随的症状的发作可能不能理想地在一开始就防止症状，其可以是有利的或者更为理想的。进一步认识到在某些情况下这种循环也可以破坏由这种补救处理措施获得的最大化的复原，产生了与原始水平相比更少的复原，当利用 D_1 活性或者记忆力和/或认知度评价进行检测的时候。

进一步认识到对于那些已经患有或者易于患有这些疾病状态的治疗者的治疗方法，当使用这里所述的同时地或者同时期的处理方法进行处理的时候，所述的疾病可以对按照这里所述的长期方案的方法所进行的处理做出相应并可以更容易地进行管理和/或调控。这种同时的或者同时期的处理方案可以除去对来自于 D_2 受体拮抗剂处理的副作用进行检测或评价的需要，以确定药物援救治疗开始的时间，从而通过与 D_1 受体激动剂一起处理来缓解这种副作用。可以得益于这里所描述的的同时的或者同时期的处理方案的说明性的疾病状态包括，但是不限于，综合失调症、痴呆、老年痴呆、早老痴呆、两极障碍、阿尔兹海默病(AD)、帕金森氏病(PD)、精神病、急性癫狂、轻微焦虑症、抑郁，包括与精神病情节、记忆力丧失、认知度丧失和功能失调结合的抑郁、注意缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺损障碍(ADD)、麻醉药或药物的滥用、性功能失调、孤独症、其他神经退化疾病、和其它起因于中枢神经系统(CNS)中多巴胺失调和功能失调的疾病状态。

进一步认识到中间神经元乙酰胆碱酯酶的释放可能恶化与 D_2 拮抗剂治疗相关的记忆和认识的并发症，尤其当这些释放发生在额叶皮层和与认识和记忆相关的大脑的其它区域。已经显示较低的乙酰胆碱水平可能导致或者恶化认识和记忆问题。

在另一个说明性的实施方式中，局部和/或完全的 D_1 多巴胺受体激

动剂可以是针对多巴胺 D₁ 受体亚型进行选择的, 如人类的 D₁ 或者 D₅ 受体亚型, 或者啮齿动物的 D_{1A} 或者 D_{1B} 受体亚型, 和类似受体亚型。在另一个说明性的实施方式中, 局部和/或完全的 D₁ 多巴胺受体激动剂可以在 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体亚型处展示活性。例如, 完全的 D₁ 多巴胺受体激动剂可以平等地选择 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体亚型, 或者相对于 D₂ 多巴胺受体亚型在 D₁ 上具有更高的活性。在另一个实施方式中, 局部和/或完全的 D₁ 多巴胺受体激动剂可以选择与特定组织相关的 D₁ 多巴胺受体或者受体亚型。在另一个实施方式中, 局部和/或完全的 D₁ 多巴胺受体激动剂可以选择能够展示与 D₁ 多巴胺受体激动剂的功能性选择的 D₁ 多巴胺受体或者受体亚型。

可以进一步理解的是对于受体选择包括在多巴胺受体处的功能性选择。这些功能性选择进一步区分在此所描述的化合物和组合物的活性, 从而允许治疗更多特别的预先决定的症状。例如, 针对特定多巴胺受体选择的化合物和组合物, 例如 D₁ 受体, 其可能展示选择性的第二层, 其中这些化合物和组合物在一种或者多种组织的多巴胺 D₁ 受体处显示功能活性, 但在其它组织处不显示活性。据报道这种功能性选择的例证是二羟西汀对于突触后神经元而不是突触前神经元的选择。在此其它功能性选择是期望的。

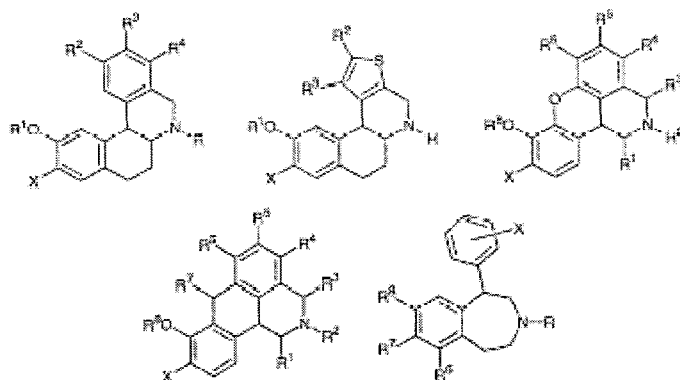
例如, 已报道二羟西汀, (±)-反-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢苯基 [α] 菲啶盐酸盐, 具有纳摩尔的亲合力, 并且其与 D₁ 受体的选择性是与 D₂ 受体选择性的约 12 倍至约 60 倍 (分别是 2.2 nM 和 183 nM)。啮齿动物和非人类的灵长类的药代动力学研究显示, 在静脉内 (iv) 皮下 (sc) 和口服 (po) 后可以测得显著的血液水平。这些研究也表明, 这种药可以从血浆内迅速清除。但是, 药效学的研究证明皮下途径的给药可以持续更长时间的活性, 与从二羟西汀的血浆半衰期所推测出的时间相比。

在此所描述的化合物、组合物和方法通过利用常规的动物模型来评价认知度, 如剂量, 给药途径的优化路线、机理形式等。例证性地, 动物模型包括在放射手臂迷宫法中基准记忆的评价 (Packard 等人, J. Neurosci. 9: 1465-72 (1989)); Packard 和 White, Behav. Neural. Biol. 53: 39-50 (1990)); Colombo 等人, Behav. Neurosci. 103: 1242-1250 (1989)),

活性(Kirby & Polgar, *Physiol. Psychol.* 2: 301-306 (1974)) 和被动回避(Packard & White, *Behav. Neurosci.* 105: 295-306 (1991)); Polgar 等人, *Physiol. Psychol.* 9: 354- 58 (1981)), 延迟反应行为(Arnsten 等人, *Psychopharmacol.* 116: 143- 51 (1994)), Morris 水迷宫法(Wishaw 等人, *Behav. Brain Res.* 24: 125-138 (1987)) 和 split-T 迷宫法 (Colombo 等人, (1989))。认识到具有 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 的黑质纹状体管道削弱了大量的学习任务, 包括逃避训练(Neill 等人, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2: 97-103 (1974)) 和 Morris 水迷宫法(Wishaw & Dunnett, *Behav. Brain. Res.* 18: 11-29 (1985); Archer 等人, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 357-64 (1988)), 每一种都可能用于评价这里化合物、组合物和方法。前面每一种的公开内容在这里作为参考引入。

在一个说明性例证中, 多巴胺激动剂是一种化合物, 其选自六氢苯并菲啶(hexahydrobenzophenanthridines)、六氢噻吩菲啶、苯基苯并二氮杂、色烯异喹啉、萘异喹啉、它们的类似物或衍生物或它们的药剂学中可接受的盐, 包括前述物的结合。

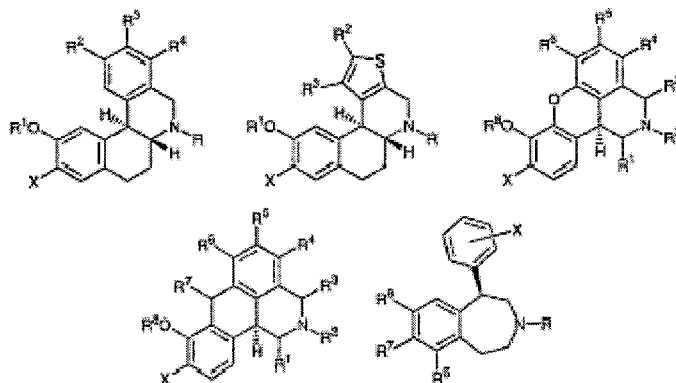
另一个例证性方面, 多巴胺激动剂是选自下列的化合物:



其中, 基团 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 X 如在此所定义。

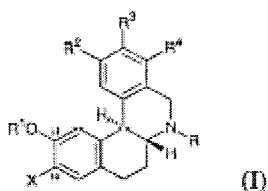
据了解前面所述的每个化合物有一个或者更多的不对称碳原子或者手性中心, 每一个都被制备或者分离成光谱纯度形式, 或者是对映异构体或者非对映异构体的不同混合物。每一个单独的前面所述的立体化学纯度的异构体在此是期望的。另外, 这种立体化学纯度异构体的不同混合物也是预期的, 包括但不限于从一对对映异构体中形成的外消旋混合物。

在另外一个例证性的方面，多巴胺激动剂是选自下列的化合物：



其中,基团 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 X 如在此所定义，并且化合物是所示的光谱纯度形式，或者是所示的相对于立体化学的外消旋混合物。

在一个实施方式中， D_1 多巴胺受体激动剂是六氢苯基[α]菲啶化合物。在此所描述的方法和化合物中用的六氢苯基[α]菲啶化合物包括，但不仅限于，分子式 I 的反-5,6, 6a,7,8,12b-六氢苯基[a]菲啶化合物：



和它们的药剂学上可接受的盐，其中 R 是氢或者 C_1 - C_4 烷基； R_1 是氢，酰基，如 C_1 - C_4 烷酰基(alkanoyl)、苯甲酰、三甲基乙酰等，或者任选取代的苯基或者苯氧基保护基团，如前体药物等； X 是氢、氟、氯、溴、碘或者分子式- OR^5 基团，其中 R^5 是氢、 C_1 - C_4 烷基、酰基，如 C_1 - C_4 烷酰基、苯甲酰、三甲基乙酰等，或者任选取代的苯基或者苯氧保护基团，条件是当 X 是分子式- OR^5 的基团，基团 R^1 和 R^5 可以任意结合在一起从而形成- CH_2 -或者- $(CH_2)_2$ -基团，这样代表亚甲基二氧基或者乙烯基二氧基功能团，连接了六氢苯基[α]菲啶环系统的 C-10 和 C-11 位置； R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、苯基、氟、氯、溴、碘、或基团- OR^6 其中 R^6 是氢、酰基、如 C_1 - C_4 烷酰基、苯甲酰、三甲基乙酰等，或者任选取代的苯基或者苯氧基保护基团、它们的药剂学上可接受的盐。最好分子式 I 中的化合物是手性的。

如这里所用的，术语“酰基”指通过羰基($C=O$)基团连接的任选取

代的烷基或者芳基，如任选取代的烷酰基、任选取代芳酰基或者芳氧基。例证性的酰基基团包括，但是不仅限于 C₁-C₄ 烷酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、戊酰基、甲基苯基、三氟乙酰基，anisyl 等。

在另一个实施方式中，分子式 I 中的 X 是分子式-OR⁵ 的基团，基团 R¹ 和 R⁵ 可以结合在一起形成分子式-CH₂-或者-(CH₂)₂-，因此代表亚甲基二氧或者乙烯基二氧功能团，连接六氢苯基[α]菲啶环系统的 C-10 和 C-11 位置。

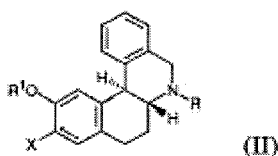
在另外一个实施方式中，R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个不是氢。据了解这里所用的苯氧基保护基团减小或者阻碍和它们所连接的氮的反应。另外，这里所用的苯氧基保护基团也可能用作前体药物等。可以理解分子式 I 中的化合物是手性的。进一步可以理解尽管描述的是单一的对映异构体，但是每一个对映异构体，或者每一个异构体的不同混合物也是预期的，当在这里所描述的方法和组合物中使用的时候。

根据这里所描述的方法和组合物，这里所用的“C₁-C₄ 烷酰基”是指包含一至四个通过氧原子连接的碳原子的支链或者直链烷基基团，包括，但不仅限于，甲氧基、乙氧基和 t-丁氧基。分子式 I 的化合物是利用与六氢苯基[α]菲啶化合物（参见图 1）的制备中的同样的化学制备步骤，在起始反应步骤中利用适当取代的安息香酸酰化试剂代替苯甲酰氯试剂来制备的。因而，例如，使用 4-甲基苯甲酰氯产生 2-甲基-六氢苯基[α]菲啶化合物。

分子式 I 化合物的另外一个实施方式，其中 X 是-OR⁵，R¹ 和 R⁵ 是不同的。一方面，R¹ 和 R⁵ 中的一个为氢或者乙酰基，R¹ 和 R⁵ 的另一个选自(C₃-C₂₀)烷酰基、卤-(C₃-C₂₀)烷酰基、(C₃-C₂₀)烯酰基(alkenoyl)，(C₄-C₇)环烷酰基、(C₃-C₆)-环烷基(C₂-C₁₆)烷酰基的，未被取代或者由 1 至 3 个取代基取代的芳酰基，其中取代基选自卤素、氰、三氟代甲烷磺酰基氧、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基，其随后可能依次被 1 至 3 个卤素原子、(C₂-C₁₆) 烷酰基所取代，烷酰基是未取代的或者在芳基部分被 1 至 3 个选自卤素、(C₁-C₃) 烷基和 (C₁-C₃) 的取代基取代，其随后依次被 1 至 3 个卤原子和杂芳基烷酰基所取代，烷酰基在杂芳基部分具有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子，以及在烷酰基部分具有 2 至 10 个碳原子并且其是没有取代的或者在杂芳基部分被 1 至 3 个选自

卤素、氰，三氟代甲基环酰氧、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基的取代基所取代，其随后依次被 1 至 3 个卤素原子，和他们的生理学上可接受的盐所取代。

在另外一个实施方式中，这里描述的方法和组合物所用到的 D₁ 多巴胺受体激动剂用具有分子式 II 结构的化合物代表：



其中 R、R¹ 和 X 如分子式 I 所定义，以及它们的药剂上可接受的盐。据了解分子式 II 中的化合物是手性的。可以进一步理解的是尽管描述的是单一的对映体，但是每一个对映体单独和/或每种对映体的不同混合物，包括外消旋混合物，也是预期的，并且可以用在这里描述的化合物、组合物和方法中。

这里所用到的术语“C₁-C₄ 烷基”指直链或者支链烷基基团，其包括一至四个碳原子，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、环丙基甲基等。化合物针对多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体的选择性受氮取代基团的性质影响。优选的多巴胺 D₁ 激动剂活性已经被强调了，其中分子式 I-II 中 R 是氢或者甲基。在本发明中用到的方法和组合物的分子式 II 中的一个化合物是反-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢苯基[α]菲啶盐酸盐，下文中命名为“二羟西汀”。

N-烷化可用于制备其中 R 不是氢的分子式 I-II 的化合物，并且可以用大量已知的方法进行，包括，但不限于，用醛和还原剂还原活化其中 R=H 的化合物，用烷基卤化物处理该化合物，在硼氢化钠的存在下用羧酸处理，或者还原后利用羧酸酐处理，例如，利用氢化锂铝或者利用硼烷作为还原剂。

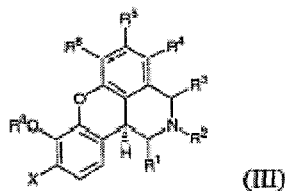
这里所描述的所有活性化合物在上面的分子式 I-II 所示的 C-11 位置带有一个氧原子。C-10 未取代、C-11 羟基化合物拥有多巴胺 D₁ 拮抗剂，或者弱的激动剂活性，取决于连接在氮原子上的烷基基团。这里更为潜在的多巴胺 D₁ 激动剂化合物的例证具有 10,11-二氧取代模式，尤其是 10,11-二羟基取代。但是，10,11-二氧取代不需要是羟基

的形式。伪装的羟基基团，或者前体药物（羟基保护）基团也可以使用。例如，10,11-羟基与，例如安息香酸或者新戊酸酯形成化合物（例如，酸酐）的酯化产生了 10,11-联苯或者二新戊酸酯，其可以用作前体药物，例如，它们在体内被水解产生生物活性的 10,11-二羟基化合物。可以使用多种生物学上可以接受的羧酸。此外，10,11-二氧环取代物可以是 10,11-亚甲基二氧基或者乙烯基二氧基基团的形式。在体内，身体的新陈代谢将切割这种连接以提供更为积极的 10,11-二羟基功能物。化合物的潜力和受体的选择性也受氮取代基的性质影响。

在此所描写的方法和化合物的另外一个实施方式中，C₂、C₃和/或者 C₄-取代的反-5,6,6a,7,8,12b-六氢苯基[α]菲啶可以用作 D₁多巴胺受体激动剂。这些化合物对多巴胺受体亚型变体的选择性取决于取代基团的性质和位置。在苯基菲啶环系统的 C₂、C₃和/或者 C₄位置的取代控制了多巴胺受体亚型的亲和力和伴随的受体选择性。因而，例如，与二羟西汀相比 2-甲基二羟西汀含有 D₁潜力和功效，而它对 D₁受体具有 5 倍提高的选择性。相反，化合物 3-甲基二羟西汀，尽管与甲基二羟西汀相比保留了 D₁潜力和功效，具有更大的 D₂潜力，使其有更小的选择性但是更能活化受体的两种类型。

分子式 II 的化合物的另外一个例子中，其中，X 是-OR⁵，R¹和 R⁵是不同的。一方面，R¹和 R⁵之一是氢或者乙酰基并且 R¹和 R⁵中的另一个选自 (C₃-C₂₀) 烷酰基、卤-(C₃-C₂₀)烷酰基、(C₃-C₂₀)烯酰基、(C₄-C₇)环烷酰基、(C₃-C₆)-环烷基(C₂-C₁₆)烷酰基、未取代的或者被 1 至 3 个取代基所取代的芳酰基，取代物选自卤素、氰、三氟甲基环酰氧基、(C₁-C₃)烷基或 (C₁-C₃)烷氧基，其随后依次被 1 至 3 个卤素原子和芳基 (C₂-C₁₆)烷酰基取代，其中酰基是未被取代的或者芳基部分被 1 至 3 个选自卤素、(C₁-C₃)烷基或 (C₁-C₃)烷氧基的取代基所取代，其随后可以依次被 1 至 3 个卤原子和杂芳基烷酰基所取代，烷酰基在杂芳基部分具有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子，以及在烷酰基部分具有 2 至 10 个碳原子并且其是没有取代的或者在杂芳基部分被 1 至 3 个选自卤素、氰、三氟代甲基环酰氧、(C₁-C₃)烷基或 (C₁-C₃)烷氧基的取代基所取代，其随后依次被 1 至 3 个卤素原子，和他们的生理学上可接受的盐所取代。

在另一个实施方式中，色烯[4,3,2-de]异喹啉化合物可以用作 D₁ 多巴胺受体激动剂与 D₂ 多巴胺受体拮抗剂在结合治疗方法中共同使用。可以在这里所描述的方法和组合物中使用的化合物的例证包括，但是不限于，具有分子式 III 的化合物：



其中 R¹、R² 和 R³ 分别独立的选自氢、C₁-C₄ 烷基或 C₂-C₄ 烯烃，R⁸ 是氢、C₁-C₄ 烷基、酰基、或任选取代的苯氧基保护基团，X 是氢、包括氟、氯、溴和碘的卤、或分子式-OR⁹ 的基团，其中 R⁹ 是氢、C₁-C₄ 烷基、酰基，或任选取代的苯氧基保护基团，以及 R⁴、R⁵ 和 R⁶ 分别独立的选自氢、C₁-C₄ 烷基、苯基、卤或-OR 基团，其中 R 是氢、和酰基，例如苯甲酰和三甲基乙酰等，或者任选取代的苯基保护基团，并且当 X 是 -OR⁹ 基团的时候，基团 R⁸ 和 R⁹ 基团可以结合在一起以形成分子式-CH₂-或-(CH₂)₂-的形式。这种化合物也包括它们的药物学上可接受的盐。

认为具有分子式 III 结构的化合物是手性的。进一步认为尽管描述的是单独的对映体，但是每一个对映体单独和/或者每一种对映体的不同混合物，包括外消旋混合物，也是预期的，并且可能被包含在这里所描述的化合物、组合物和方法中。

在这个实施方式中，在此所用的“C₂-C₄ 烯烷基”指的是支链或者直链的具有 2-4 个碳原子的烯烷基基团，例如丙烯基，2-丁烯基，3-丁烯基和乙烯基。

在另外一个实施方式中，其中用于这里描述的方法和组合物中的分子式 III 的化合物中，R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中至少一个是氢。在另一个实施方式中，R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中至少两个是氢。

这里所描述的方法和组合物所用的分子式 III 的一个化合物是 (±)-8,9-二羟基-1,2,3,11b-四氢铬 [4,3,2-de] 异喹啉氢溴酸盐(16a)，下文命名为“dinoxyline”。Dinoxyline 是由 2,3-二甲氧基苯基 (7) 和 4-溴代异喹啉 (10) 合成而得的，如图 2 所示。酚基团被保护成甲氧基甲基 (“MOM”) 衍生物 8，随后用丁基锂处理，然后用所示的取代硼酸

(borolane) 处理, 得到 borolane 衍生物 9。

如图 2 所示, 这种 borolane 衍生物然后应用在钯-催化剂的 Suzuki 类型中同由溴代异喹啉 (10) 制备的 5-硝基-4-溴代异喹啉 (11) 的交叉耦合反应中。得到的耦合产物 12 然后利用甲苯磺酸在甲醇中除去苯酚的 MOM 保护基团。这种硝基苯酚 13 利用碳酸钾在 DMF 中 80°C 处理导致硝基的丢失和闭环反应的发生, 提供了基础四元环铬合异喹啉核 14。催化氢化使含氮环还原产生了 15a。三溴化硼的使用切断了甲基醚的连接, 产生母体化合物 16a。

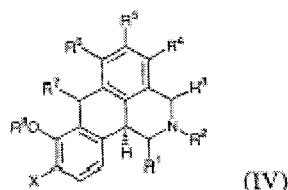
明显的是通过对异喹啉环的适当取代可以得到大量的取代化合物。在 14 或 15a 的氮原子上的取代, 然后通过还原很容易得到一系列在氮原子上被低烷基基团取代的化合物。同样地, 在硝基异喹啉 11 的 1、3、6、7 或 8 位上用烷基进行取代产生大量环取代化合物。另外, 14 上的 3 位也可以直接被大量的烷基基团取代。同样地, 图 2 中, 9 的 4-甲氧基团被氟、氯或者烷基基团取代产生具有不同 X₉ 变体的底物化合物。当基团出现在核上的时候, 它对于将 14 转化成 15a 的催化氢化条件来说是不稳定的, 还原可使用氰基硼氢化钠在较小酸性 pH 下完成。此外, 14 衍生物的 N-烷基季盐的形成, 也提供了容易被硼氢化钠还原的化合物, 产生了 15a 的衍生物。

图 2 也阐明了 N-取代的色烯异喹啉 15 和 16 的合成。化合物 15a 在标准条件下 N-烷基化以提供取代的衍生物。烷基化剂, 如 R-L, 其中 R 是甲基、乙基、丙基、烯丙基等, L 是合适的离去基团如卤素、甲基硫酸盐、或者硫酸衍生物, 用于提供相应的 N-烷基衍生物。然后在标准条件下除去化合物 15 的芳香甲基醚, 如用 BBr₃ 等处理。认为 N-烷基化后可以其它化学转化以提供这里所描述的取代衍生物。例如, 利用烯丙基卤烷基化后, 利用烯丙基双键的氢化提供相关的 N-丙基衍生物。

在分子式 III 的化合物的另一实施方式中, 这里 X 是 -OR⁹, R⁸ 和 R⁹ 是不同的。一方面, R⁸ 和 R⁹ 之一是氢或者乙酰基并且 R⁸ 和 R⁹ 中的另一个选自 (C₃-C₂₀) 烷酰基、卤-(C₃-C₂₀) 烷酰基、(C₃-C₂₀) 烯酰基、(C₄-C₇) 环烷酰基、(C₃-C₆)-环烷基(C₂-C₁₆) 烷酰基、未取代的或者被 1 至 3 个取代基所取代的芳酰基, 取代物选自卤素、氰、三氟甲基环酰氧基、

(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基, 其随后依次被 1 至 3 个卤素原子和芳基 (C₂-C₁₆) 烷酰基取代, 其中酰基是未被取代的或者芳基部分被 1 至 3 个选自卤素、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基的取代基所取代, 其随后可以依次被 1 至 3 个卤原子和杂芳基烷酰基所取代, 烷酰基在杂芳基部分具有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 以及在烷酰基部分具有 2 至 10 个碳原子并且其是没有取代的或者在杂芳基部分被 1 至 3 个选自卤素、氰, 三氟代甲基环酰氧, (C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基的取代基所取代, 其随后依次被 1 至 3 个卤素原子, 和他们的生理学上可接受的盐所取代。

在另一实施方式中, 四氢萘甲酰[1,2,3-*de*]异喹啉化合物用作 D₁ 多巴胺受体激动剂与 D₂ 多巴胺受体拮抗剂共同使用。在此所描述的方法和组合物所用到的例证性化合物包括, 但不仅限于分子式 IV 中的化合物:



和它们药剂学上可接受的盐, 其中 R¹、R²、和 R³ 分别独立地选自氢、C₁-C₄ 烷基或 C₂-C₄ 烯基; R⁴、R⁵ 和 R⁶ 分别独立的选自氢、C₁-C₄ 烷基、苯基、卤素或分子式-OR 基团, 其中 R 是氢、酰基, 如苯甲酰基、三甲基乙酰等, 或任选取代的苯基保护基团; R⁷ 选自氢、羟基、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基硫基; R⁸ 是氢、C₁-C₄ 烷基、酰基、或任选取代的苯基保护基团; 和 X 是氢、氟、氯、溴或碘。

认为具有分子式 IV 结构的化合物是手性的。进一步认为尽管描述的是单一的对映体, 但是每一个对映体单独和/或者每一个对映体的不同混合物, 包括外消旋化合物, 也是预期的, 并且可能包含在这里所描述的化合物, 组合物和方法中。

分子式 IV 的另一个实施方式中, X 是一个具有分子式-OR⁹ 的基团, 其中 R⁹ 是氢、C₁-C₄ 烷基、酰基, 或任选取代的苯基保护基团; 或 R⁸ 和 R⁹ 基团一起形成一个具有分子式-CH₂-或者-(CH₂)₂-的二价基团。

依照这里所描述的方法和组合物, 这里所用的术语“药剂学上可接受

的盐”是指使用有机或者无机酸形成的盐，其适合与人体组织和低等动物接触，没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等。适合形成具有胺功能的生物活性化合物的药剂可接受的盐在本领域内是公知的。盐的制备可以根据传统方法在本化合物分离和纯化的最后一步形成，或者通过分离的化合物的自由碱基形式与合适的形成盐的酸反应来制备。

依据这里所描述的方法和组合物，所用的术语“苯氧基保护基团”是指在酚基的氧原子上进行取代从而阻止合成过程中不需要的反应的发生和降解，之后可以被去除并且对分子上的其它功能基团没有影响。这些保护基团以及应用和除去方法在本领域内是公知的。它们包括醚类，如甲基、异丙基、*t*-丁基、环丙基甲基、环己基、烯丙醚等；烷氧基烷基醚如甲氧甲基或者甲氧乙氧甲基醚等；烷氧硫代烷基醚例如甲基硫代甲基醚；四氢吡喃基醚；芳基烷基醚如苯甲基，*o*-硝基苯甲基，*p*-甲氧基苯甲基，9-蒎基甲基，4-吡啶甲基醚等；三烷基甲硅烷基醚如三甲基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，*t*-丁基二甲基甲硅烷基，*t*-丁基二苯基甲硅烷基醚等；烷基和芳基醚如醋酸盐，丙酸盐，*n*-丁酸盐，异丁酸盐，三甲基乙酸盐，安息香酸盐等；碳酸盐如甲基，乙基，2,2,2-三氯乙基，2-三甲基甲硅烷基乙基，乙烯基，苯甲基等；氨基甲酸盐如甲基，异丁基，苯基，苯甲基，二甲基等。

根据这里所述的方法和组合物中使用的一个化合物，其作为 D_1 多巴胺受体激动剂与 D_2 多巴胺受体拮抗剂共同使用，是(±)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1*H*-蔡 - [1,2,3-*de*]-异喹啉(29)下文命名为“地那普林”。地那普林是从 2-甲基-2,3-二氢-4(1*H*)-异喹啉酮(20)根据在图 3 和图 4 描述的程序合成的。乙基 2-甲苯甲酸盐(17)同 NBS 的在过氧苯甲酰存在下的侧链溴化产生了化合物 18。肌氨酸乙酯与化合物 18 的烷基化提供化合物 19，它在 Dieckmann 浓缩后紧跟着是酸性水解下脱羧产生化合物 20。

如图 4 所示，2,3-二甲氧基-*N,N'*-二乙基苯甲酰胺(21)与仲-丁基锂/TMEDA 的邻位直接锂化在-78℃和醚中，然后锂化产物与化合物 20 浓缩，然后是用对甲苯磺酸在回流下处理产生中等产率的螺啉内酯 22。用 1-氯乙基氯甲酸酯对 22 进行 *N*-脱甲基化后，然后对中间体进行甲醇分解从而提供化合物 23，其用对甲苯磺酰氯和三乙胺处理得到化合

物 24。

合成化合物 24 的早期尝试直接通过 2-*p*-甲苯磺酰-2,3-二氢-4(1*H*)-异喹啉与锂化化合物 21 在 THF 或者醚中浓缩, 然后通过与酸的内酯化提供只有痕量 (<5%) 的化合物 24。2-*p*-甲苯磺酰-2,3-二氢-4(1*H*)-异喹啉在基本反应条件下的烯醇化是对产率较低的可能解释。

化合物 24 在冰醋酸中在碳中的 10% 钯存在下进行氢解得到化合物 25, 其利用乙硼烷还原得到中间体化合物 26。化合物 26 同浓缩的硫酸在低温下环化得到化合物 22。化合物 22 与 Na/Hg 在利用磷酸氢二钠缓进行缓冲的甲醇溶液中脱除 *N*-甲苯磺酰基得到化合物 28。最后, 化合物 28 利用三溴化硼处理达到甲醚的切开以产生为其氢溴酸盐的地那普林 (29)。

可选择的, 地那普林和与地那普林相关的化合物也可以根据 Sattelkau, Qandil, 和 Nichols 所描述的 "An efficient synthesis of the potent dopamine D1 agonist dinapsoline by construction and selective reduction of 2'-azadimethoxybenzanthrone," *Synthesis* 2:262-66 (2001) 的过程合成, 描述的全部内容在此作为参考文献引入。

在分子式 IV 的化合物的另一个实施方式中, 这里 X 是 -OR⁹, R⁸ 和 R⁹ 是不同的。一方面, R⁸ 和 R⁹ 之一是氢或者乙酰基并且 R⁸ 和 R⁹ 中的另一个选自 (C₃-C₂₀) 烷酰基、卤-(C₃-C₂₀) 烷酰基、(C₃-C₂₀) 烯酰基、(C₄-C₇) 环烷酰基、(C₃-C₆) 环烷基 (C₂-C₁₆) 烷酰基、未取代的或者被 1 至 3 个取代基取代的芳酰基, 其中取代基选自卤素、氰、三氟代甲烷磺酰基氧、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基, 其随后可能依次被 1 至 3 个卤素原子、芳基 (C₂-C₁₆) 烷酰基所取代, 其中芳基 (C₂-C₁₆) 烷酰基是未取代的, 或在芳基部分被 1 至 3 个取代基取代, 其中取代基选自卤素、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基, 其随后依次被 1 至 3 个卤原子和杂芳基烷酰基, 其在杂芳基部分具有一个至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 以及在烷酰基部分具有 2 至 10 个碳原子, 并且其是未取代的或者在杂芳基部分被 1 至 3 个取代基取代, 取代基选自卤素、氰、三氟代甲烷磺酰基氧、(C₁-C₃) 烷基或 (C₁-C₃) 烷氧基, 其随后可能被由 1 至 3 个卤素原子和其生理学上可接受的盐取代。

分子式 IV 的化合物的另一个实施方式中, 介绍了一种光学活性的

制备方法。

如图 5 所示, 化合物 35 可能由任选取代的异喹啉 30 制备, 它通常通过优先在 5 位上的亲电子取代作用得到 5-溴-异喹啉 31。这种溴化反应的举例证明是在 Lewis 酸催化剂的存在下, 如无水氯化铝, 或者可选择的在惰性有机溶剂中, 如亚甲基氯的存在下有条理地执行。5-溴-异喹啉 31 可以利用 *n*-丁基锂在合适的惰性有机溶剂如 THF 中, 在例证性地在低于大约-50°C, 或大约-80°C 的温度中被反金属化形成相应的 5-锂-异喹啉, 然后是烷基化, 或者任选的酰基化, 形成相应的 5-取代的异喹啉。与 DMF 酰基化, 然后是加温至室温和利用等量的无机酸中和, 得到 5-甲酸基-异喹啉 32。乙醛 32 与通过传统邻位-锂化方法从相应的取代的苯 33 制备的 4-溴-3-锂-1,2-(亚甲基二氧) 苯 34 反应, 得到 35。

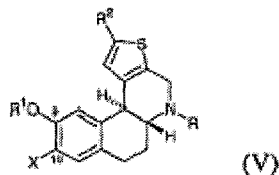
将 35 环化至相应的化合物 36 可以通过自由基引发的碳-碳键的形成开始, 或者通过大量的传统反应条件。碳-碳键反应例证性的为, 利用氢基来源例如氢化三烷基锡、氢化三芳基锡、三烷基硅烷、三芳基硅烷等, 和自由基引发剂, 如 2,2'-azobisisobutyronitrile、阳光、UV 光、受控电势阴极 (Pt) 等, 在质子源的存在下如无机酸, 如硫酸、盐酸等, 或者有机酸如乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等进行实施。例证性地, 36 是由氢化三丁基锡和 2,2'-azobisisobutyronitrile 在乙酸存在下处理而得到的。

化合物 36 通过氮杂环的选择性还原得到相应的四氢异喹啉 37。选择性环还原可以由许多不同的还原方法实现, 如氰硼氢化钠在 THF 的酸性介质中, 氢化物还原剂如 L-SELECTRIDE 或者 SUPERHYDRIDE, 在较高压力下催化氢化等。受保护的化合物 37 至二醇 38 的转化可利用在亚甲基氯中的三溴化硼和低温下, 如低于大约-60°C, 或者低于-80°C 的条件下完成。化合物 38 可能作为氢溴酸盐分离。相应的盐酸盐可能用三氯化硼制备。

化合物 38 的充分纯化的 (+)-异构体和 (-)-异构体通过羟基保护的化合物 37 手性分离来制备, 通过形成一个手性盐, 如化合物 37 的 (+)-二苯甲酰-D-酒石酸盐, 然后是这里所描述的去保护基团。

在另外一个实施方式中, 杂环稠化的菲啶化合物, 如噻吩[1,2- α]菲

啉等用作 D_1 多巴胺受体激动剂与 D_2 多巴胺受体拮抗剂在结合治疗中给神经性失调患者使用。这里所描述的方法和组合物中所用到的例证化合物包括,但不仅限于,具有分子式 V 的化合物:

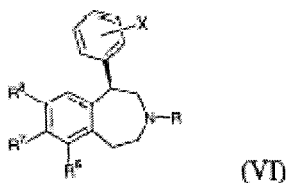


和它们的药剂学上可接受的盐; R 是氢或者 C_1 - C_4 烷基; R^1 是氢、酰基、如 C_1 - C_4 烷酰基, 苯甲酰基, 三甲基乙酰基等, 或者苯氧基保护基团; X 是氢、氟、氯、溴、碘、或者分子式- OR^3 的基团, 其中 R^3 是氢、烷基、酰基、或者苯氧基保护基团, 条件是当 X 是分子式- OR^3 基团时, 基团 R^1 和 R^3 可能一起形成- CH_2 -基团 或者- $(CH_2)_2$ - 基团, 因而为桥联 C-9 和 C-10 位置的亚甲基二氧或者亚乙基二氧功能团; R^2 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、苯基、氟、氯、溴、碘、或者基团- OR^4 , 其中 R^4 是氢、烷基、酰基或者苯氧基保护基团。

认为具有分子式 V 的化合物是手性的。进一步认为尽管描述的是单一的对映体, 但是每个对映体单独和/或者每个对映体的不同混合物, 包括外消旋混合物, 也是预期的, 并且包含在这里所描述的化合物、组合物和方法中。

分子式 V 的例证性化合物包括,但不仅限于, ABT 431 ($X = CH_3CO_2$, $R^1 = CH_3CO$, $R^2 = CH_3(CH_2)_2$, $R = H$) 和 A 86929 ($X = OH$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3(CH_2)_2$, $R = H$)。

在另外一个实施方式中, 基四氢苯并吡啶化合物可以用作 D_1 多巴胺受体激动剂与 D_2 多巴胺受体拮抗剂共同给药。这里所描述的方法与化合物所用的例证性化合物包括,但不仅限于拥有分子式 VI 的化合物。



其中 R 是氢、烷基、烯烃、任选取代的苯基、或者任选取代的苯甲酰基; R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基或酰氧基;

X 是氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基或者酰氧基。具有分子式 VI 的例证性化合物包括 SKF 38393 ($R^6 = H, R^7 = R^8 = OH, R = H, X = H$), SKF 82958 ($R^6 = Cl, R^7 = R^8 = OH, R = CH_2CH=CH_2, X = H$), SKF 81297 ($R^6 = Cl, R^7 = R^8 = OH, R = H, X = H$, 以及在 Eur. J. Pharmacol. 188: 335 (1990) 中描述的), 和 SCH 23390 ($R^6 = H, R^7 = Cl, R^8 = OH, R = CH_3, X = H$)。

认为具有分子式 V 结构的化合物是手性的。进一步认为尽管描述的是单一的对映体, 但是每个对映体单独和/或每个对映体的不同混合物, 包括外消旋混合物, 也是预期的, 并且包含在这里所描述的化合物、组合物和方法中。

可以理解可以包含在这里所描述的化合物、组合物和方法中的其它 D_1 受体激动剂, 包括但不限于 A 68930((1R, 3S)-1-氨基-5, 6-二羟基-3-苯基 isochroman 盐酸盐), A 77636((1R, 3S)-3-(1'-金刚烷)-1-氨基-3, 4-二氢-5,6-二羟基-1H-2-苯基吡喃), 等。A 77636 可以根据 DeNinno 等人, Eur. J. Pharmacol. 199: 209-19 (1991) 和/或 DeNinno 等人, J. Med. Chem. 34: 2561-69 (1991)所述的进行制备, 其所公开的内容在这里作为参考被完整的引入。

在另外一个实施方式中, 多巴胺 D_1 受体激动剂是基于预期的半衰期选择的。例如, 二羟西汀当静脉内给药时有一个较短的 30min 的半衰期, 当皮下给药时功能半衰期大约 3 小时。相比, 地那普林具有 3 小时的血液半衰期和大约 7-10 小时的功能活性。

按照这里所描述的方法和组合物, 可以使用的 D_2 多巴胺受体拮抗剂包括典型和非典型安定药家族。一方面, 典型安定药剂包括吩噻嗪和非吩噻嗪如洛沙平和吗茆酮等。另一方面, 非典型安定药剂包括氯氮平类药物和其它, 包括阿立哌唑, 利培酮, 氨磺必利, 舍吡啶等。吩噻嗪包括但不限于氯丙嗪, 氟非那嗪, 美索达嗪, 羟哌氯丙嗪, 氯吡嗪, 甲硫哒嗪和三氟啦嗪。非吩噻嗪包括, 但不限于氟哌丁苯, 哌迷清, 和氨磺噻吨。氯氮平类药物包括但不限于奥氮平, 氯氮平, 利培酮, 舍吡啶, 喹硫平, 和齐拉西酮。认为前面所述的典型和非典型安定药类的不同结合可用在这里所述的方法和组合物中。

其它任何安定药物, 包括任何典型或者非典型安定药物如醋奋乃静 (acetophenazine), 醋奋乃静马来酸盐, 三氟丙嗪, 氯普噻吨

(chlorprothixene), 阿仑替莫(alentemol)氢溴酸盐, 阿尔哌汀(alpertine), 阿扎哌隆(azaperone), 巴氮平(batelapine)马来酸盐, 苯哌利多(benperidol), 苕吡吡林(benzindopyrine)盐酸盐, brofoxine, 溴哌利多(bromperidol), 溴哌利多癸酸盐, 布他拉莫(butaclamol)盐酸盐, 布他哌嗪(butaperazine), 布他哌嗪马来酸盐, carphenazine maleate, 卡伏曲林(carvotroline)盐酸盐, 氯丙嗪盐酸盐, 桂哌林(cinperene), 辛曲胺(cintramide), 氯马克仑(clomacran)磷酸盐, 氯哌噻吨(clopenthixol), 氯哌莫齐(clopimozide), 氯哌帕生(clopipazan)甲酸盐, chloroperone 盐酸盐, 氯噻平(clothiapine), clothixamide maleate, 环丙奋乃静(cyclophenazine)盐酸盐, 氟哌利多(droperidol), 依他唑酯(etazolate)盐酸盐, 非尼米特(fenimide), 氟西吡啶(flucindole), 氟甲氮平(flumezapine), 氟奋乃静(fluphenazine)癸酸盐, 氟奋乃静(fluphenazine)庚酸盐, 氟奋乃静盐酸盐, 氟司哌隆(fluspiperone), 氟司必林(fluspirilene), 氟曲林(flutroline), 吉伏曲林(gevotroline)盐酸盐, 卤培米特(halopemide), 氟哌啶醇(haloperidol)癸酸盐, 伊潘立酮(iloperidone), 咪多林(imidoline)盐酸盐, 仑哌隆(lenperone), 马扎哌汀(mazapertine)琥珀酸盐, 美索达嗪besylate, 甲硫平(metiapine), 咪仑哌隆(milenperone), 米利哌汀(milipertine), 吗茛酮(molindone)盐酸盐, 萘拉诺(naranol)盐酸盐, 奈氟齐特(neflumozide)盐酸盐, 奥卡哌酮(ocaperidone), 奥哌咪酮(oxiperomide), 五氟利多(penfluridol), 喷硫平(pentiapine)马来酸盐, 哌氧平(pinoxepin)盐酸盐, 匹泮哌隆(pipamperone), 哌西他嗪(piperacetazine), 哌泊噻嗪(pipotiazine)棕榈酸盐, 匹喹酮(piquindone)盐酸盐, 丙氯拉嗪(prochlorperazine) edisylate, 丙氯拉嗪(prochlorperazine)马来酸盐, 丙嗪(promazine)盐酸盐, 瑞莫必利(remoxipride), 瑞莫必利盐酸盐, 林卡唑(rimcazole)盐酸盐, 氯氟哌醇(seperidol)盐酸盐, 司托哌隆(setoperone), 螺哌隆(spiperone), 甲硫吡嗪盐酸盐, 替沃噻吨(thiothixene)盐酸盐, thioperidone 盐酸盐, 替螺酮(tiospirone)盐酸盐, 三氟拉嗪盐酸盐, 三氟哌多(trifluperidol), 三氟丙嗪(triflupromazine)盐酸盐, 和齐拉西酮盐酸盐等, 也可以被使用。

奥氮平, 2-甲基-4- (4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩 [2,3-b] [1,5] 苯(并)二氮䓬 (benzodiazepine), 是已知的化合物已经在美国专利 5,229,382

中描述，在这里作为参考文献引入。氯氮平，8-氯-11- (4-甲基-1-哌嗪基)-5H-联苯 [b, e] [1, 4] 二氮杂草，已经在美国专利 3,539,573 中描述，在这里作为参考文献引入。利培酮，3- [2- [4- (6-氟-1, 2-苯基异唑-3-基) 哌啶] 乙基] -2-甲基-6,7, 8, 9-四氢-4H-吡哆- [1, 2- a] 嘧啶-4-酮，已经在美国专利 4,804,663 中描述，在这里作为参考文献引入。舍吡啶，1- [2- [4- [5-氯-1- (4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-1-哌啶] 乙基] 咪唑烷-2-酮已经在美国专利 4,710,500; 5,112,838 和 5,238,945 中描述，在这里作为参考文献引入。喹硫平，5-[2- (4-二苯基[b, f] [1,4] 硫氮杂卓-11-基-1-哌嗪基)乙氧基]乙醇，已经在美国专利 4,879,288 中描述，在这里作为参考文献被引入。齐拉西酮，5- [2- [4- (1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基] 乙基]-6-氯-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮，通常用作盐酸盐的一水化合物。该化合物已经在美国专利 4,831,031 和 5,312,925 中描述，在这里作为参考文献引入。

在另一个说明性的实施方式中，在这里描述了药物组合物。药物组合物包括一种或者多种多巴胺 D₁ 受体激动剂、一种或者多种多巴胺 D₂ 受体拮抗剂、和一种或者多种药剂上可以接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。一方面，多巴胺 D₁ 受体激动剂的量和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂的量对于治疗处于发展中的或者具有神经病、精神病和/或者精神失调风险中的患者是有效的。

如这里所用的，术语“有效量”是指可以预防、减少或者稳定患者的一种或多种疾病症状的化合物的量，其中这种患者处于发展中或者患有神经病、精神病和/或者精神失调的风险中。认为有效量可以永久或者暂时改善患者的情况。

认为与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂联合使用的多巴胺 D₁ 受体激动剂可改变它们对于多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体和受体亚型的选择性。在一些实施方式中，这些多巴胺受体激动剂对 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体都显示活性，并且对受体亚型可能变化。一个实施方式中，对于 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体亚型的活性大致相同。在另外一个实施方式中，在 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体亚型的活性的特点在于，与其它多巴胺受体亚型相比对这两种多巴胺受体亚型是有选择性的。在后一个的实施方式中，多巴胺受体激动剂在 D₁ 和 D₂ 多巴胺受体亚型处展示的活性是大致相同的或者不同的。

在例证性的化合物中，二羟西汀是 10 倍 $D_1:D_2$ 的选择性，以及地那普林是 5 倍 $D_1:D_2$ 的选择性，而 dinoxylone 对于两种受体亚型具有同等的亲和力。认为这些如分子式 I-IV 所描述的化合物的取代的类似物，可能每一个都对 D_1 和 D_2 多巴胺受体和/或者不同 D_1 和 D_2 多巴胺受体亚型有不同的选择性。

D_1 受体激动剂的典型剂量包括从大约 0.1 至大约 100mg/kg 的范围。认为取决于给药途径，可能使用不同的范围。例如，肠胃外给药包含从大约 0.1 至大约 10，或者从大约 0.3 至大约 3mg/kg 的剂量范围，以及口服包括从大约 0.1 至大约 100，或者从大约 0.3 至大约 30mg/kg 的剂量范围。二羟西汀和其它六氢苯基[a]菲啶化合物的说明性剂量包括每天 2mg/15min 或者 0.5mg/kg (进行静脉注射为每天 35 mg/15 min 或者 0.031 mg/kg/min)。二羟西汀和其它六氢苯基[a]菲啶化合物的其它例证性剂量包括通过皮下注射每天 5-20 mg/15 min。

还认为与多巴胺 D_1 受体激动剂联合使用的多巴胺 D_2 受体拮抗剂，可能在多巴胺 D_1 和 D_2 受体和受体亚型有不同的选择性。在一些实施方式中，这些多巴胺受体拮抗剂对 D_1 和 D_2 多巴胺受体展示活性，对于受体亚型可能有所不同。在一个实施方式中，在 D_1 和 D_2 多巴胺受体亚型的活性近于相同。在另外一个实施方式中，在 D_1 和 D_2 多巴胺受体亚型的活性的特点在于，与其它多巴胺受体亚型相比对这两种多巴胺受体亚型是有选择性的。在后一个的实施方式中，多巴胺受体拮抗剂在 D_1 和 D_2 多巴胺受体亚型处所展示的活性可能相同或者不同的。一方面，多巴胺 D_2 受体拮抗剂在多巴胺 D_1 受体处不表现显著的结合。另一方面，多巴胺受体 D_2 拮抗剂在多巴胺 D_1 受体处不显示显著的功能活性。另外一方面，多巴胺 D_2 受体拮抗剂在多巴胺 D_1 受体处不显示显著的激动活性。另外一方面，多巴胺 D_2 受体拮抗剂在多巴胺 D_1 受体处不显示显著的拮抗活性。

D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如奥氮平，处于从大约 0.25 至大约 50mg/天，大约 1 至大约 30mg/天，和大约 1 至大约 25mg/天的范围内。 D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如氯氮平，处于从大约 12.5 至大约 900mg/天，和大约 150 至大约 450mg/天的范围内。 D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如利培酮，处于从大约 0.25 至大约 16mg/天，和大约 2 至大约 8mg/天

的范围内。 D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如舍吲哚，处于从大约 0.0001 至大约 1mg/天的范围内。 D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如喹硫平，处于从大约 1 至大约 40mg/天，和大约 150 至大约 450mg/天的范围内。 D_2 受体拮抗剂的典型剂量，如齐拉西酮，处于从大约 5 至大约 500mg/天，和大约 50 至大约 100mg/天的范围内。认为这样每日剂量的摄取可以很方便的一天一次，或者分成两次或者更多次服药。

这里所描述的方法和组合物所用到的化合物可以按照传统药物剂量的形式进行配制，并且可以用在相同或不同的组合物中。根据这里所描述的组合物和方法“共同使用”是指可以在相同或不同的组合物中，或者以相同或不同剂量配方，或通过相同或者不同的给药途径以任何方式进行给药，其在体内同时提供了有效水平的活性组份。 D_1 多巴胺受体激动剂和 D_2 多巴胺受体拮抗剂的结合也可以用在上面描述的“共同使用”方式中。

这里不同的剂量形式是预期的，包括固体剂量形式如片剂，药丸，胶囊，囊片，舌下片剂，糖锭等，液体剂量形式如糖浆，西也剂，含服液等。

传统方法可用于制备此处所述的这种不同的剂量形式。例如，药剂组合物包括 D_1 受体激动剂或者 D_2 受体拮抗剂，其数量范围从大约 0.5 重量%至大约 50 重量%。可以理解活性成分重量百分比的选择与所选择的剂量形式有关。

例证性地，通过将化合物与合适的稀释剂混合来制备胶囊，并将适当的量填充到胶囊中，如凝胶胶囊。典型稀释剂包括惰性粉状物质如淀粉，来自于多种途径，粉状纤维素，包括晶体和微晶纤维素，糖，包括果糖、甘露醇和蔗糖，细粒面粉和其它类似可食用和可口的粉末。

例证性地，片剂通过直接压缩、润湿造粒、干燥造粒等过程制备。这些制剂典型地包括稀释剂、粘结剂、润滑剂、崩解剂等以及这里所述的化合物。典型的稀释剂包括，但不仅限于，不同类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸或者硫酸钙、无机盐如氯化钠、粉状糖、粉状纤维素衍生物、和其它。典型的片剂粘结剂是如淀粉、凝胶、如乳糖、果糖、葡萄糖的糖、聚乙二醇、乙基纤维素、蜡等粘结剂的物质。天然和/或者合成的胶体也可以包括在这里所描述的片剂形式之中，

包括阿拉伯树胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。

其它用于制备这里所描述形式的可选择成分包括润滑剂，如云母，硬酯酸镁和钙，硬酯酸和氢化植物油，片剂崩解剂，如淀粉，粘土，纤维素，褐藻胶，玉米和马铃薯淀粉，甲基纤维素，琼脂，斑脱土，木质纤维素，粉状天然海绵，阳离子交换树脂，褐藻酸，瓜尔胶，柑桔果酱，羧甲基纤维素，和十二烷基硫酸钠，以及在这里所描述的化合物进入胃后定时释放的肠衣，如醋酸纤维素邻苯二甲酸盐，多乙酸乙烯酯邻苯二甲酸盐，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸盐和羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸盐。

给药途径包括，但不仅限于，肠胃外给药如静脉内，肌肉内，皮下注射，皮下沉积，腹膜内等；经皮给药如透皮贴剂等；抽吸（pump）如灌输和留置泵等；鼻内给药包括气雾剂，肺部气雾剂等；口服如口服液体和悬浮液，片剂，药丸，胶囊等；口腔给药如舌下片剂和锭剂等；和阴道给药和栓剂。

在一个实施方式中，药物剂量形式配制成用于口服摄取，通过使用这些例如糖浆、喷雾或者其它液体剂量形式，gel-seal，或者胶囊或者囊片的剂量形式。糖浆的使用可以加香料或者不加香料，并且可以被表示为使用活性成分的水缓冲液作为基础，通过加入含热量或者无热量的甜味剂、香料油和药剂上可以接受的表面活性剂/分散剂来制成。其它液体剂量配方，包括液体溶液或者喷雾，其可以用相似的方法制备，以口腔、舌下、或者口服摄取的方式给药。

在一个实施方式中，使用口腔和舌下给药，并且包含使患者的口和咽黏膜液接触 D_1 激动剂和 D_2 拮抗剂，以药剂上可接受的液体剂量形式，如糖浆或者喷雾，或者以唾液可溶的剂量形式，其保持在患者的口中形成唾液溶液。唾液可溶的剂量形式是锭剂，片剂等。

在一个实施方式中，锭剂可以例如，利用领域内已知的技术制备以形成压缩的片剂，其中活性成分分散在可压缩固体载体中，与适当的片剂辅剂如润滑剂（例如硬脂酸镁）进行任意的结合，并被压缩成片剂。这种片剂形式的固体载体成分的组成可以是唾液可溶的固体，如冷水溶解的淀粉或者单糖或者二糖，因此锭剂很容易溶解在口中以释放出活性物质。上面所描述制剂的 pH 范围大约从 4 至大约 8.5。锭剂

也可以利用本领域已知的其它固体单一剂量制剂技术进行制备。

另外一个实施方式，使用片剂。片剂可以利用制备锭剂中所述的类似方式进行制备，或者通过领域内已知的形成压缩片剂如咀嚼维生素的其它方式进行制备。片剂可以通过直接压缩来制备，通过湿润造粒或者通过干燥造粒，并通常是将稀释剂，粘结剂，润滑剂和崩解剂以及活性成分结合在一起。典型的稀释剂包括，例如淀粉，乳糖，甘露醇，高岭土，磷酸或者硫酸钙，无机盐如氯化钠，粉状糖，微晶纤维素，羧甲基纤维素，和粉状纤维素衍生物。

典型的粘结剂包括淀粉，凝胶和糖，如乳糖、果糖、葡萄糖等，天然和合成胶体，包括阿拉伯树胶，藻酸盐，甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷等、聚乙二醇，乙基纤维素和蜡。典型的润滑剂包括滑石，硬脂酸镁和钙，硬脂酸和氢化植物油。典型片剂崩解剂包括淀粉，粘土，纤维素，褐藻胶和树胶，玉米和土豆粉，甲基纤维素，琼脂，斑脱土，木质纤维素，粉状天然海绵，阳离子交换树脂，褐藻酸，胍尔胶，柑桔果酱，羧甲基纤维素和月桂醇硫酸钠。片剂可以用作为香料和密封剂的糖所覆盖，或者片剂可以制成咀嚼片剂，通过在制作中利用如甘露醇的物质，根据本领域中已知的制作方法，或者按照已知的方法制备的作为迅速溶解的片剂型制剂。

用于口服摄取给药的固体剂量形式也包括这样的剂型如囊片，胶囊，和 gel-seals。这些固体剂型可以使用标准片剂技术和赋形剂来制备以提供包含活性成分的胶囊，囊片或 gel-seal。胶囊和囊片中经常用的稀释剂包括惰性粉状物质如许多种不同形式的淀粉，粉状纤维素，尤其是晶体和微晶纤维素，糖类如果糖、甘露醇和蔗糖，谷物面粉和类似的食用粉。按照本发明使用的任意固体剂型包括锭剂和片剂，可以是一种适于活性成分缓释的形式。

在另一个实施方式中，使用注射给药。注射给药可以通过注射液体剂型来完成，如通过注射溶解在药剂上可接受的缓冲液中的 D_1 激动剂和 D_2 拮抗剂溶液。这些注射给药可以是皮内的，皮下的，肌肉内的，腹膜内或者静脉内的。也可以使用在本领域内已知的透皮贴剂。

根据一个实施方式，提供的药物组合物包含有效量的活性成分，以及药剂上可接受的载体在其中。在这里所描述的方法和组合物中使用

的“药剂上可接受的载体”是与药剂中其它的组分相兼容的,并且对于患者是无害的。上面已经描述了适用于口服摄取或者口腔/鼻下给药的药物组合物的药剂上可接受的载体形式,其中给药方式包括锭剂,片剂,胶囊,囊片, gel-seal, 和液体剂型,包括糖浆,喷雾,和其它液体剂型。

按照本发明通过使用适用于液体剂型的药剂上可接受的载体,这种活性成分也适用于注射给药。因而活性成分可以以溶解在水缓冲液的方式给药,典型地包括稳定量(1-5%重量)的白蛋白或者血清。这样的液体溶液可以以澄清溶液或者悬浊液的形式使用。根据本发明注射给药的缓冲液的例子是磷酸盐缓冲液,其制备如下:

磷酸盐缓冲液(PBS)的浓缩溶液(20X)的制备是通过将下列试剂溶解在充足的水中以制备 1,000mL 的溶液:氯化钠, 160g; 氯化钾, 4.0g; 磷酸氢二钠, 23g; 磷酸二氢钾, 4.0g; 和随意的酚红粉末, 0.4g。溶液以 15 磅的压力高压灭菌 15min 并且在使用前加水稀释至单一浓度。

在另一个实施方式中,可以使用活性成分的气雾剂给药。传送到肺的气雾剂和干粉形式以及传输这些形式给患者通气道的心内空间的装置在美国专利 6,387,886 中有所描述,在这里作为参考文献引入,以及在 Zeng 等人, Int'l J.Phann., vol. 191: 131-140 和 Odumu 等人,Phami. Res., vol. 19: 1009-1012 中,尽管也可以使用任何其他领域内已知的形式或者传输装置。 D_1 多巴胺受体激动剂和 D_2 多巴胺受体拮抗剂可以以气溶胶或者干粉的形式稀释在,例如,水或者盐中,稀释溶液的 pH 值,例如在大约 5.5 至大约 7.0 之间。

在一个实施方式中溶液可以利用雾状气溶胶的形式进行输送,通过喷射,超声或者电子喷雾器进行喷雾,例如,可以产生具有大约 1 至大约 5 微米之间的粒径的气溶胶。在另外一个实施方式中,制剂可以通过干粉形式进行给药,其中传送的干粉可以部分是活性组分或者都是活性组分。在这个实施方式中,制剂可以通过使用干粉或者计量的药剂吸入器来给药,或者其他。粉末的平均直径范围从大约 1 至大约 5 微米,其通过介质研磨,喷射研磨,喷雾干燥,或者颗粒沉淀技术形成。

在这种方法和组合物中使用的 D₁ 激动剂和 D₂ 拮抗剂的剂量取决于许多因素，包括进行治疗的指示和患者的所有条件。例如，在一个实施方式中本化合物的有效量范围从大约 1.0ng/kg 至大约 15mg/kg 体重。在另一个实施方式中有效量从大约 50ng/kg 至大约 10mg/kg 体重。在另一个实施方式中有效量从大约 200ng/kg 至大约 5mg/kg 体重。在另一个实施方式中有效量从大约 300ng/kg 至大约 3mg/kg 体重。在另一个实施方式中有效量从 500ng/kg 至大约 1mg/kg 体重。在另一个实施方式中有效量从大约 1μg/kg 至大约 0.5mg/kg 体重。一般，使用本发明所述的化合物的疗法包括每天在这里所描述的方法和组合物中以多剂量或单剂量的形式提供从大约 10ng 至大约 1g 的化合物。有效量的化合物可以使用任意的疗法进行给药，例如一天两次，持续至少一天至大约二十一天。

这里所描述的药物组合物也可以包括另外的物质，其可以提高这里所描述的方法的有效性，包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂，AAD，AAAD 或儿茶酚-O-甲基转移酶（COMT）抑制剂。这种抑制剂可以与常规的左旋多巴疗法结合使用。

在另一个实施方式中，这里所描述的方法用于治疗不同阶段的疾病，其相应于使用 D₁ 受体激动剂和 D₂ 受体拮抗剂的联合疗法。在一个实施方式中，这里所描述的化合物和组合物，以及提供这种化合物和组合物的方法，用于所有阶段的疾病，例如帕金森氏病。在一个说明性的变体中，这里所描述的化合物和组合物，以及提供这种化合物和组合物的方法，用于治疗高级阶段的疾病例如帕金森氏病。帕金森氏症的早期阶段也可以用卡比多巴、左旋多巴、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、恩他卡朋(entacapone)、培高利特(pergolide)、阿波吗啡(apomorphine)和它们的结合进行治疗。它进一步表示与不同治疗策略结合使用的左旋多巴治疗的延迟注射是有利的。

实施例

下面的实施例被看作是在目前要求的方法和组合物中使用的化合物的说明性的例子，并且不能理解为将本发明限定为公开的化合物。按照要求的方法，所使用的其它的化合物包括那些公开在美国专利 Nos.

5,047,536; 5,420,134; 5,959,110; 6,413,977 和 6,147,072 中的化合物。在这里所有这些专利作为参考文献引入。认为对于例证的化合物的明显改变和修饰也属于这里所描述的化合物、组合物和方法的范围内。

关于这里所描述的试验步骤,除非另外说明,否则下面的步骤可以被使用到适用的地方。除去溶剂是通过在减压下旋转蒸发完成的。熔点是利用 Thomas-Hoover 熔点仪进行测定的并且是没有校正的。¹H NMR 光谱化学位移是相对于 TMS 值 (ppm) 报道的。IR 光谱是通过 KBr 小球或者通过液体膜来记录的。质谱是通过化学电离质谱 (CIMS) 获得的。当需要无水的条件时,使用前及时在 N₂ 条件下从苯酮钠羰游基中蒸馏出 THF,以及在使用前从五氧化磷中蒸馏出 1,2-二氯乙烷。

实施例 1. 二羟西汀 (Dihyrexidine) (6a)

2-(N-苄基-N-苯甲酰)-6,7-二甲氧-3,4-二氢-2-萘胺 (2-(N-Benzyl-N-benzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2-naphthylamine) (2a)。向含有 4.50g (21.8mmol) 6,7-二甲氧-β-四氢萘酮的 100mL 甲苯溶液中加入 2.46g (23mmol) 的苄胺。反应在带有连续除水的 N₂ 下进行回流加热过夜。反应物冷却,除去溶剂得到呈棕色油状的 N-苄基烯胺。

将残余物溶解到 80mL CH₂Cl₂ 中,并向其中加入 2.43g (24mmol) 的三乙胺,溶液在冰浴中冷却。随后将苯甲酰氯 (3.37g, 24mmol) 加入到 15mL 的 CH₂Cl₂ 中,并且随后将该溶液滴加到冷却搅拌的 N-苄基烯胺溶液中。在完全加入后将反应物升温到室温并且放置搅拌过夜。然后混合物用 2 X 50 mL 的 5% 的 HCl 水溶液、2 X 50 mL 的 1 N NaOH、饱和 NaCl 溶液连续冲洗,并随后用 MgSO₄ 进行干燥。过滤后,将过滤物进行浓缩。从二乙醚中结晶给出了 5.6g (64%) 的烯酰胺 (enamide) 2: mp 109-110°C; IR (KBr) 1620cm⁻¹; CIMS (异丁烷, M + 1) 400; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (m, 2, ArH), 7.33 (m, 8, ArH), 6.52 (s, 1, ArH), 6.38 (s, 1, ArH), 6.05 (s, 1, ArCH), 4.98 (s, 2, ArCH₂N), 3.80 (s, 3, OCH₃), 3.78 (s, 3, OCH₃), 2.47 (t, 2, CH₂, J = 8.1 Hz), 2.11 (t, 2, CH₂, J = 8.1 Hz)。

反-6-苄基-10, 11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并 [α] 菲啶-5-酮 (3a)。将 3.14g (7.85mmol) 6,7-二甲氧基烯酰胺 2 在 300mL THF

中的溶液引入到一种 Ace Glass 250mL 光化学反应器中。该溶液在照射的同时搅拌 5 小时,使用位于水冷、石英沉浸井中的 450 瓦 Hanovia 介质压力、石英、汞蒸汽灯照射。将溶液浓缩并从醚中结晶来提供 1.345 g (42.9%) 的 3a: mp 183-186°C; IR (KBr) 1655, 1640 cm^{-1} ; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 400; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (m, 1 ArH), 7.52 (m, 1, ArH), 7.46 (m, 2, ArH), 7.26 (m, 5, ArH), 6.92 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 5.35 (d, 1, ArCH_2N , $J=16.0$ Hz), 4.78 (d, 1, ArCH_2N , $J = 16.0$ Hz), 4.37 (d, 1, Ar_2CH , $J = 11.3$ Hz), 3.89 (s, 3, OCH_3), 3.88 (s, 3, OCH_3), 3.80 (m, 1 CHN), 2.67 (m, 2, ArCH_2), 2.25 (m, 1, CH_2CN), 1.75 (m, 1, CH_2CN)。

反-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (4a)。将 1.20g(3 mmol)的 3a 在 100mL 干燥的 THF 中的溶液,在冰盐浴中冷却并且通过注射器加入 6.0mL 1M 的 BH_3 。反应物加热回流过夜。滴加水 (10mL), 反应混合物在大气压下通过蒸馏进行浓缩。残余物利用 50mL 甲苯进行搅拌,加入 1.0mL 甲基磺酸,并且混合物在蒸汽浴中搅拌加热 1 小时。混合物利用 40mL 水进行稀释并且分离水层。利用水对甲苯进行多次萃取,并且将水层合并。利用浓缩氢氧化铵对水相进行碱化之后,将自由碱基形式萃取到 5 X 25 mL CH_2Cl_2 中。这种有机提取物利用饱和的 NaCl 进行冲洗,并且利用 MgSO_4 进行干燥。在过滤后,将有机溶液浓缩,将残余物提取到乙醇中,并且利用浓缩的 HCl 进行小心的酸化。利用乙醇共沸蒸馏进行几次干燥后,从乙醇中结晶提供了 0.97g (76.5%) 的 4a 的盐: mp 235-237°C; CIMS (NH_3 , $M + 1$) 386; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离碱) δ 7.37 (m, 9 ArH), 6.89 (s, 1, ArH), 6.74 (s, 1, ArH), 4.07 (d, 1, Ar_2CH , $J = 10.7$ (Hz), 3.90 (s, 3, OCH_3), 3.82 (m, 2, ArCH_2N), 3.79 (s, 3, OCH_3), 3.52 (d, 1 ArCH_2N , $J = 15.3$ Hz), 3.30 (d, 1, ArCH_2), $J = 13.1\text{Hz}$), 2.86 (m, 2, CHN, ArCH_2), 2.30 (m, 2, ArCH_2 , CH_2CN), 1.95 (m, 1, CH_2CN)。

反-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (5a)。0.201g (0.48 mmol) 的 6-苄基盐酸盐 4a 在 50mL 含有 50mg 10%Pd-C 催化剂的 95%乙醇中的溶液,在室温在 50psig H_2 下摇动 8 小时。通过过滤除去催化剂,将溶液浓缩干燥并且残余物从乙腈中重结晶以提供 0.119g (75%) 的晶体盐形式的 5a: mp 243-244 °C; CIMS (NH_3 , $M + 1$) 296; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离碱) δ 7.46 (d, 1, ArH, $J = 6.1$ Hz), 7.24 (m, 3,

ArH), 6.91 (s, 1, ArH), 6.74 (s, 1, ArH), 4.09 (s, 2, ArCH₂N), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.78 (m, 4, OCH₃, Ar₂CH), 2.87 (m, 3, CHN, ArCH₂), 2.17 (m, 1, CH₂CN), 1.61 (m, 2, NH, CH₂CN)。

反-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐(二羟西汀, 6a)。将 0.109g(0.33mmol)的 10, 11-二甲氧基盐 5a 在 1.5mL48%的 HBr 中的悬浮液, 进行回流加热, 在 N₂ 下, 持续 3 小时。反应混合物在高真空度的情况下进行浓缩干燥。将该原料溶解到水中并用 NaHCO₃ 中和到自由碱基形式, 同时使溶液在冰浴中进行冷却。将自由碱基形式提取到氯仿中, 干燥, 过滤, 并在真空下进行浓缩。残余物溶解到乙醇中并使用浓缩 HCl 进行小心的中和。在除去挥发物后, 盐作为溶剂化物从乙醇中结晶。这得到了 30mg (25.2%) 的 6, 其与化学计量为 1 分子的胺盐和 1.8 分子的 CH₃OH 溶解在一起, 是浅黄色晶体: mp195°C; CIMS (异丁烷, M + 1) 268; ¹H-NMR (DMSO, HBr 盐) δ9.40 (bs, 1, ⁺NH₂), 9.22 (bs, 1, ⁺NH₂), 8.76 (bs, 2, OH), 7.38 (m, 4, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 4.40 (s, 2, ArCH₂N⁺), 4.16 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.1 Hz), 3.00 (m, 1, CHN⁺), 2.75 (m, 2, ArCH₂), 2.17(m, 1, CH₂CN⁺), 1.90 (m, 1, CH₂CN⁺)。

实施例 2. 2-甲基二羟西汀 (Methyldihydroxidine) (6b)

2- (N-苄基-N-4-甲基苯甲酰) -6,7-二甲氧-3,4-二氢-2-萘胺 (2-(N-benzyl-N-4-methylbenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2-naphthylamine) (2b)。向 4.015g (19.5mmol) 6,7-二甲氧基-β-四氢萘酮的 100mL 甲苯溶液中加入 2.139g (1.025 当量) 的苄胺。反应物在带有连续除水的 N₂ 下进行回流加热过夜。反应物冷却, 除去溶剂得到呈棕色油状的 N-苄基烯胺。

4-甲基苯甲酰氯化物酰化基利用在 200mL 苯中悬浮 3.314g (24.3mmol) 4-甲基甲酸来制备。向这种溶液中加入 2.0 当量的 (4.25mL) 乙二酰氯, 利用一个压力-平衡滴加漏斗在 0°C 下进行滴加。催化的 DMF (2-3 滴) 加入到反应混合物中并除去冰浴条件。反应的进展使用红外光谱仪进行监控。除去溶剂然后将剩余的油保持在高真空度下过夜。

产生的 N-苄基烯胺剩余物溶解在 100mLCH₂Cl₂ 中, 并且在 0°C 向

这种溶液中加入 2.02g (19.96mmol) 的三乙胺。4-甲基苯甲酰氯化物 (3.087g, 19.96mmol) 溶解在 20mL CH_2Cl_2 中, 并且将该溶液滴加到冷的、搅拌的 N-苄基烯胺溶液中。将反应物升温到室温并且在 N_2 下搅拌过夜。反应混合物利用 2 X 30mL 5% 的 HCl 水溶液、2 X 30mL 饱和的碳酸氢钠溶液、和饱和的氯化钠溶液进行连续的冲洗, 并用 MgSO_4 进行干燥。过滤后, 将过滤物进行浓缩。从二乙醚中进行结晶得到 5.575g (69.3%) 的烯酰胺 2b: mp 96-98°C; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2, ArH), 7.46 (m, 3, ArH), 7.35 (m, 3, ArH), 7.20 (d, 2, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 6.45 (s, 1, ArH), 6.18 (s, 1, ArCH), 5.01 (s, 2, ArCH_2N), 3.80 (s, 3, OCH_3), 3.78 (s, 3, OCH_3), 2.53 (t, 2, ArCH_2), 2.37 (s, 3, ArCH_3), 2.16 (t, 2, CH_2)。

反-2-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶-5-酮(3b)。将 4.80g (11.62mmol) 6,7-二甲氧基烯酰胺 2b 在 500mL THF 中的溶液引入 Ace Glass 500mL 光化学反应器中。这种溶液在照射下搅拌 2 小时, 使用位于水冷、石英沉浸井中的 450 瓦 Hanovia 介质压力、石英、汞蒸汽灯进行照射。将溶液浓缩并且从二乙醚中进行结晶以提供 2.433g (50.7%) 的 10,11-二甲氧内酰胺 3b: mp 183-195°C; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (d, 1, ArH), 7.30 (s, 1, ArH), 7.23 (m, 6, ArH), 6.93 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 5.38 (d, 1, ArCH_2N), 5.30 (d, 1, ArCH_2N), 4.34 (d, 1, Ar_2CH , $J = 11.4 \text{ Hz}$), 3.89 (s, 3, OCH_3), 3.88 (s, 3, OCH_3), 3.76 (m, 1, CHN), 2.68 (m, 2, ArCH_2), 2.37 (s, 3, ArCH_3), 2.25 (m, 1, CH_2CN), 1.75 (m, 1, CH_2CN)。

反-2-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (4b)。将 1.349g (3.27mmol) 的内酰胺 3b 在 100mL 干燥 THF 中的溶液, 在冰盐浴中进行冷却并且通过注射器加入 4.0 当量的 (13.0mL) 1.0 摩尔 BH_3 。反应物在氮气下回流加热过夜。向反应混合物中滴加甲醇 (10mL) 并且保持回流 1 小时。除去溶剂。将残余物用甲醇和乙醇分别处理(chased)两次。残余物被放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。残余物被溶解在乙醇中并且利用浓缩 HCl 进行小心的酸化。除去挥发物并从乙醇中结晶出产品以提供 1.123g (78.9%) 的盐酸盐 4b: mp 220-223 °C; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 400; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离碱) δ 7.37 (d, 2, ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.26

(m, 1, ArH), 7.22 (s, 1, ArH), 7.02 (d, 1, ArH), 6.98 (d, 1, ArH), 6.89 (s, 1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 4.02 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.81 Hz), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.86 (d, 1, ArCH₂N), 3.82 (m, 1, ArCH₂N), 3.78 (s, 3, OCH₃), 3.50 (d, 1, ArCH₂N), 3.30 (d, 1, ArCH₂N), 2.87 (m, 1, ArCH₂), 2.82 (m, 1, CHN), 2.34 (m, 1, CH₂CN), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 1.93 (m, 1, CH₂CN)。

反-2-甲基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (5b)。将 0.760g (1.75mmol) 6-苄基衍生物 4b 在含有 150mg 的 10% Pd/C 催化剂的 100mL 95% 乙醇中的溶液, 在室温和 50psig H₂ 下摇动 8 小时。利用通过 Celite 的过滤除去催化剂, 将溶液浓缩干燥并且残余物从乙腈中重结晶以提供 0.520g (86.2%) 的 5b 结晶盐: mp 238-239°C; CIMS (异丁烷, M + 1) 310; ¹H-NMR (DMSO, HCl 盐) δ10.04 (s, 1, NH), 7.29 (d, 1, ArH), 7.16 (m, 2, ArH), 6.88 (s, 1, ArH), 6.84 (s, 1, ArH), 4.31 (s, 2, ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.8 Hz), 3.76 (s, 3, OCH₃), 3.70 (s, 3, OCH₃), 2.91 (m, 2, ArCH₂), 2.80 (m, 1, CHN), 2.49 (s, 3, ArCH₃), 2.30 (m, 1, CH₂CN), 2.09 (m, 1, CH₂CN)。

反-2-甲基-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (6b)。将 10,11-二甲氧-盐酸盐 5b (0.394g, 1.140mmol) 转化成它的自由碱基形式。自由碱基形式溶解到 35mL CH₂Cl₂ 中并且将溶液冷却到 -78°C。用注射器将 BBr₃ 的 1 摩尔溶液 (4.0 当量, 4.56mL) 缓慢加入。反应物在氮气下搅拌过夜并伴随着升温到室温。向反应混合物中加入甲醇 (7.0mL) 并且除去溶剂。残余物被放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。残余物溶解到水中, 并且仔细地首先利用碳酸氢钠最后利用氢氧化铵 (1-2 滴) 进行中和到它的自由碱基形式。自由碱基形式通过抽气过滤分离出并且利用冷水进行冲洗。过滤物利用二氯甲烷多次提取然后将有机提取物干燥、过滤、和浓缩。将滤饼和有机残余物合并, 溶解到乙醇中, 并仔细地利用浓缩 HCl 进行酸化。除去挥发物后, HCl 盐作为一种溶剂化物从甲醇中结晶出来产率为 0.185g (51%) 6b: mp 190°C(dec.); CIMS (异丁烷, M + 1) 282; ¹H-NMR (DMSO, HCl 盐) δ9.52 (s, 1, NH), 8.87 (d, 2, OH), 7.27 (d, 1, ArH), 7.20 (s, 1, ArH), 7.15 (d, 1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.32 (s, 2, ArCH₂N), 4.10 (d, 1, ArCH₂CH, J = 11.26 Hz), 2.90 (m, 1, CHN), 2.70 (m, 2, ArCH₂), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.13 (m, 1, CH₂CN), 1.88 (m, 1, CH₂CN)。

实施例 3. 3-甲基二羟西汀 (3-Methyldihydroxidine) (6c)

2- (N-苄基-N-3-甲基苯甲酰) -6,7-二甲氧-3,4-二氢-2-萘胺 (2c)。向 3.504g (17.0mmol) 的 6,7-二甲氧- β -四氢萘酮的 100mL 甲苯溶液中加入 1.870g (1.025 当量) 苄胺。反应物在带有连续除水的 N_2 下进行回流加热过夜。反应物冷却, 除去溶剂得到呈棕色油状的 N-苄基烯胺。

3-甲基苯甲酰氯化物酰化基利用在 100mL 苯中悬浮 3.016g (22.0mmol) 3-甲基甲酸来制备。向这种溶液中加入 2.0 当量的 (3.84mL) 乙二酰氯, 利用一个压力-平衡滴加漏斗在 0℃ 下进行滴加。催化的 DMF (2-3 滴) 加入到反应混合物中并除去冰浴条件。反应的进展使用红外光谱仪进行监控。除去溶剂然后将剩余的油保持在高真空度下过夜。

产生的 N-苄基烯胺剩余物溶解在 100mL CH_2Cl_2 中, 并且在 0℃ 向这种溶液中加入 1.763g (17.42mmol) 的三乙胺。3-甲基苯甲酰氯化物 (2.759g, 17.84mmol) 溶解在 20mL CH_2Cl_2 中并且将该溶液滴加到冷的、搅拌的 N-苄基烯胺溶液中。将反应物升温到室温并且在 N_2 下搅拌过夜。反应混合物利用 2 X 30mL 5% 的 HCl 水溶液、2 X 30mL 饱和的碳酸氢钠溶液、和饱和的氯化钠溶液进行连续的冲洗, 并用 $MgSO_4$ 进行干燥。过滤后, 将过滤物进行浓缩。从二乙醚中进行结晶得到 4.431g (63.1%) 的烯酰胺 2c: mp 96-97℃; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (s, 1, ArH), 7.26 (m, 3, ArH), 7.20 (m, 5, ArH), 6.50 (s, 1, ArH), 6.40 (s, 1, ArH), 6.05 (s, 1, ArCH), 4.95 (s, 2, $ArCH_2N$), 3.75 (s, 3, OCH_3), 3.74 (s, 3, OCH_3), 2.43 (t, 2, $ArCH_2$), 2.28 (s, 3, $ArCH_3$), 2.07 (t, 2, CH_2)。

反-3-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶-5-酮 (3c)。将 1.922g (4.65mmol) 6,7-二甲氧烯酰胺 2c 在 500mL THF 中的溶液引入到一种 Ace Glass 500mL 光化学反应器中。这种溶液在照射下搅拌 5 小时, 使用一种位于水冷、石英沉浸井中的 450 瓦 Hanovia 介质压力、石英、汞蒸汽灯照射。将溶液浓缩并且从二乙醚中进行结晶以提供 0.835g (43.4%) 的内酰胺 3c: mp 154-157℃; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1, ArH), 7.34 (d, 1, ArH), 7.17 (m, 6, ArH), 6.84 (s, 1, ArH), 6.54 (s, 1, ArH), 5.28 (d, 1, $ArCH_2N$), 4.66 (d,

1,ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.4 Hz), 3.78 (s, 3,OCH₃), 3.74 (s, 3, OCH₃), 3.61 (m,1, CHN), 2.59 (m, 2, ArCH₂), 2.34 (s, 3, ArCH₃), 2.15 (m, 1,CH₂CN), 1.63 (m, 1,CH₂CN)。

反-3-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐(4c)。将 0.773g (1.872mmol) 的内酰胺 3c 在 50mL 干燥 THF 中的溶液, 在冰盐浴中进行冷却并且通过注射器加入 4.0 当量的 (7.5mL) 1.0 摩尔 BH₃。反应物在 N₂ 下回流加热过夜。向反应混合物中滴加甲醇 (6mL) 并且保持回流 1 小时。除去溶剂。将残余物用甲醇和乙醇分别处理(chased)两次。残余物被放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。将残余物溶解在乙醇中并且利用浓缩 HCl 进行小心的酸化。除去挥发物并从乙醇中结晶出产品以提供 0.652g (80%) 的作为盐酸盐的 4c: mp 193-195 °C ; CIMS (异丁烷, M + 1) 400; ¹H-NMR(CDCl₃, 游离碱)δ 7.38 (d, 2,ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.28 (m, 2, ArH), 7.07 (d, 1, ArH), 6.90 (s, 1, ArH), 6.88 (s,1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 4.02 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.2 Hz), 3.90 (d, 1, ArCH₂N), 3.87 (s, 3,OCH₃), 3.82 (m, 1,ArCH₂N), 3.78 (s, 3,OCH₃), 3.48 (d, 1, ArCH₂N), 3.30 (d, 1, ArCH₂N), 2.88 (m, 1, ArCH₂), 2.82 (m, 1, CHN), 2.36 (m, 1, CH₂CN), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 1.95 (m, 1,CH₂CN)。

反-3-甲基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (5c)。将上述制备的 0.643g (1.47mmol) 6-苄基盐酸盐 4c 在含有 130mg10%Pd/C 催化剂的 100mL 95%乙醇溶液, 在室温和 50 psig H₂ 下摇动 8 小时。利用通过 Celite 的过滤除去催化剂后, 将溶液浓缩干燥并且残余物从乙腈中重结晶以提供 0.397g (78%) 的 5c 结晶盐: mp 254-256°C; CIMS (异丁烷, M + 1)310; ¹H-NMR (DMSO, HCl 盐) δ 10.01 (s, 1, NH), 7.36 (d,1, ArH), 7.09 (d, 1, ArH), 6.98 (s, 1,ArH), 6.92 (s, 1, ArH), 6.74 (s,1, ArH), 4.04 (s, 2, ArCH₂N), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.81 (s, 3, OCH₃), 3.76 (d, 1,Ar₂CH), 2.89 (m, 2, ArCH₂), 2.70 (m, 1, CHN), 2.36 (s, 3,ArCH₃), 2.16 (m, 1,CH₂CN), 1.70 (m, 1,CH₂CN)。

反-3-甲基-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (6c)。将 10,11-二甲氧-盐酸盐 5c (0.520g, 1.51mmol) 转化成它的自由碱基形式。将自由碱基形式溶解到 35mL 二氯甲烷中并且将溶液冷却到-78°C。用注射器将 BBr₃ 的 1 摩尔溶液 (4.0 当量, 6.52mL) 缓慢

的加入。反应物在 N_2 下搅拌过夜并伴随着升温到室温。向反应混合物中加入甲醇 (7.0mL) 并且除去溶剂。残余物被放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。残余物溶解到水中并且仔细地首先利用碳酸氢钠最后利用氢氧化铵 (1-2 滴) 进行中和到它的自由碱基形式。自由碱基形式通过抽气过滤分离出并且利用冷水进行冲洗。过滤物利用二氯甲烷多次提取然后将有机提取物干燥、过滤、和浓缩。将滤饼和有机残余物合并, 溶解到乙醇中, 并仔细地利用浓缩 HCl 进行酸化。除去挥发物后, HCl 盐作为一种溶剂化物从甲醇中结晶出来产率为 0.341g (71.3%) 6c: mp 190°C (dec.); CIMS (异丁烷, $M + 1$) 282; 1H -NMR (DMSO, HCl 盐) δ 9.55 (s, 1, NH), 8.85 (d, 2, OH), 7.30 (d, 1, ArH), 7.22 (s, 1, ArH), 7.20 (d, 1, ArH), 6.68 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.31 (s, 2, ArCH₂N), 4.09 (d, 1, ArCH₂CH, $J = 11.2$ Hz), 2.91 (m, 1, CHN), 2.72 (m, 2, ArCH₂), 2.35 (s, 3, ArCH₃), 2.16 (m, 1, CH₂CN), 1.85 (m, 1, CH₂CN)。

实施例 4. 4-甲基二羟西汀 (4-Methyldihydroxidine) (6d)

2- (N-苄基-N-2-甲基苯甲酰) -6,7-二甲氧-3,4-二氢-2-萘胺 (2d)。向 5.123g (24.8mmol) 的 6,7-二甲氧- β -四氢萘酮的 200mL 甲苯溶液中加入 2.929g (1.025 当量) 苄胺。反应物在带有连续除水的 N_2 下进行回流加热过夜。反应物冷却, 除去溶剂得到呈棕色油状的 N-苄基烯胺。

2-甲基苯甲酰氯化物酰化基利用在 100mL 苯中悬浮 4.750g (42.2mmol) 2-甲基甲酸来制备。向这种溶液中加入 2.0 当量 (7.37mL) 乙二酰氯, 利用一个压力-平衡滴加漏斗在 0°C 下进行滴加。催化的 DMF (2-3 滴) 加入到反应混合物中并除去冰浴条件。反应的进展使用红外光谱仪进行监控。除去溶剂然后将剩余的油保持在高真空度下过夜。

产生的 N-苄基烯胺剩余物溶解在 100mL CH_2Cl_2 中, 并且在 0°C 向这种溶液中加入 2.765g (1.1 当量) 的三乙胺。2-甲基苯甲酰氯化物 (4.226g, 27.3mmol) 溶解在 25mL CH_2Cl_2 中, 并且将该溶液滴加到冷的、搅拌的 N-苄基烯胺溶液中。将反应物升温到室温并且在 N_2 下搅拌过夜。反应混合物利用 2 X 30mL 5% 的 HCl 水溶液、2 X 30mL 饱和的碳酸氢钠溶液、和饱和的氯化钠溶液进行连续的冲洗, 并用 $MgSO_4$ 进行干燥。过滤后, 将过滤物进行浓缩。产生的油利用 chromatotron 仪

使用 5% 醚/二氯甲烷洗液流动相产生 3.950g (38.5%) 的 2d 油: CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.34 (d, 2, ArH), 7.30 (m, 2, ArH), 7.25 (d, 2, ArH), 7.14 (m, 2, ArH), 7.07 (m, 1, ArH), 6.47 (s, 1, ArH), 6.37 (s, 1, ArH), 6.04 (s, 1, ArCH), 4.96 (s, 2, ArCH₂N), 3.78 (s, 3, OCH₃), 3.77 (s, 3, OCH₃), 2.39 (s, 3, ArCH₃), 2.30 (t, 2, ArCH₂), 1.94 (t, 2, CH₂)。

反-4-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶-5-酮(3d)。将 2.641g (6.395mmol) 6,7-二甲基烯酰胺 2d 在 450mL THF 中的溶液引入到一种 Ace Glass 500mL 光化学反应器中。这种溶液在照射下搅拌 3 小时,使用一种位于水冷、石英沉浸井中的 450 瓦 Hanovia 介质压力、石英、汞蒸汽灯进行照射。将溶液浓缩并且从二乙醚中进行结晶以提供 0.368g (20%) 的 10,11-二甲氧内酰胺 3d: mp 175-176°C; CIMS (异丁烷, $M + 1$) 414; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.88 (m, 3, ArH), 7.65 (d, 1, ArH), 7.40 (m, 2, ArH), 7.21 (m, 2, ArH), 6.87 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 5.34 (d, 1, ArCH₂N), 4.72 (d, 1, ArCH₂N), 4.24 (d, 1, Ar₂CH, $J = 10.9$ Hz), 3.86 (s, 3, OCH₃), 3.85 (s, 3, OCH₃), 3.68 (m, 1, CHN), 2.73 (s, 3, ArCH₃), 2.64 (m, 2, ArCH₂); 2.20 (m, 1, CH₂CN), 1.72 (m, 1, CH₂CN)。

反-4-甲基-6-苄基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐(4d)。将 1.640g (3.97mmol) 的内酰胺 3d 在 100mL 干燥 THF 中的溶液在冰盐浴中进行冷却并且通过注射器加入 4.0 当量 (15.9mL) 1.0 摩尔 BH₃。反应物在 N₂ 下回流加热过夜。向反应混合物中滴加甲醇 (10mL) 并且保持回流 1 小时。除去溶剂。残余物分别用甲醇和乙醇处理两次。将残余物放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。将残余物溶解在乙醇中并且利用浓缩 HCl 进行仔细酸化。除去挥发物并从乙醇中结晶出产品以提供 1.288g (74.5%) 的作为盐酸盐的 4d: mp 232-235°C; CIMS (异丁烷, $M + 1$), 400; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{游离碱})\delta$ 7.38 (d, 2, ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.27 (d, 1, ArH), 7.24 (m, 1, ArH), 7.16 (m, 1, ArH), 7.06 (d, 1, ArH), 6.85 (s, 1, ArH), 6.71 (s, 1, ArH), 4.05 (d, 1, Ar₂CH, $J = 10.8$ Hz), 3.89 (d, 1, ArCH₂N), 3.87 (s, 3, OCH₃), 3.82 (m, 1, ArCH₂N), 3.76 (s, 3, OCH₃), 3.55 (d, 1, ArCH₂N), 3.31 (d, 1, ArCH₂N), 2.88 (m, 1, ArCH₂), 2.81 (m, 1, CHN), 2.34 (m, 1, CH₂CN), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 2.17 (s, 3, ArCH₃), 1.94 (m, 1, CH₂CN)。

反-4-甲基-10,11-二甲氧-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐

(5d)。将 0.401g (0.92mmol) 6-苄基盐酸盐 4d 在含有 10mg 10%Pd/C 催化剂的 100mL 95%乙醇中的溶液在室温和 50 psig H₂ 下摇动 8 小时。利用通过 Celite 的过滤除去催化剂后, 将溶液浓缩以干燥并且残余物从乙腈中重结晶以提供 0.287g (90.2%) 的 5d 结晶盐: mp 215-216°C; CIMS (异丁烷, M + 1) 310; ¹H-NMR (CDCl₃, 游离碱) δ 9.75 (s, 1, NH), 7.29 (d, 1, ArH), 7.28 (d, 1, ArH), 7.21 (m, 1, ArH), 6.86 (s, 1, ArH), 6.81 (s, 1, ArH), 4.35 (d, 1, ArCH₂N), 4.26 (d, 1, ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.17 Hz), 3.75 (s, 3, OCH₃), 3.65 (s, 3, OCH₃), 2.96 (m, 1, CHN), 2.83 (m, 2, ArCH₂), 2.30 (s, 3, ArCH₃), 2.21 (m, 1, CH₂CN), 1.93 (m, 1, CH₂CN)。

反-4-甲基-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (6d)。将 10,11-二甲氧-盐酸盐 5d (0.485g, 1.40mmol) 转化成它的自由碱基形式。自由碱基形式溶解到 35mL 二氯甲烷中并且将溶液冷却到-78°C。用注射器将 BBr₃ 的 1 摩尔溶液 (4.0 当量, 5.52mL) 缓慢加入。反应物在 N₂ 下搅拌过夜并伴随着升温到室温。向反应混合物中加入甲醇 (7.0mL) 并且除去溶剂。残余物被放置在高真空度下 (0.05mm Hg) 过夜。残余物溶解到水中并且仔细地首先利用碳酸氢钠最后利用氢氧化铵 (1-2 滴) 进行中和到它的自由碱基形式。自由碱基形式通过抽气过滤分离出, 并且利用冷水进行冲洗。过滤物利用二氯甲烷多次提取然后将有机提取物干燥、过滤、和浓缩。将滤饼和有机残余物合并, 溶解到乙醇中, 并仔细地利用浓缩 HCl 进行酸化。除去挥发物后, HCl 盐作为一种溶剂化物从甲醇中结晶出来产率为 0.364g (81.6%) 6d: mp 195°C(dec.); CIMS (异丁烷, M + 1) 282; ¹H-NMR (DMSO, HCl 盐) δ 9.55 (s, 1, NH), 8.85 (s, 1, OH), 8.80 (s, 1, OH), 7.28 (m, 2, ArH), 7.20 (d, 1, ArH), 6.65 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.32 (d, 1, ArCH₂N), 4.26 (d, 1, ArCH₂N), 4.13 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.63 Hz), 2.92 (m, 1, CHN), 2.75 (m, 1, ArCH₂), 2.68 (m, 1, ArCH₂), 2.29 (s, 3, ArCH₃), 2.17 (m, 1, CH₂CN), 1.87 (m, 1, CH₂CN)。

实施例 5.2-苄基二羟西汀 (2-Benzyl dihydrexidine) (6e)

反-2-苄基-10,11-二羟基-5,6,6a,7,8,12b-六氢化苯并[α]菲啶盐酸盐 (6e) 按照实施例 4 中所述的步骤进行制备, 除了用 2-苄基苯甲酰氯化物代替 4-甲基苯甲酰氯化物。

实施例 6. Dinoxyline (16a)

1,2-二甲氧-3-甲氧基甲氧基苯(8)。通过在氩气下在 0℃将 1000mL 干燥的 THF 加入到 7.06g (0.18mol) 氢化钠(矿物油中的 60%分散液)中来制备氢化钠的浆液。用注射器向这种浆液中添加 2,3-二甲氧苯酚(7) (23.64g, 0.153mol)。将得到的溶液升温到室温并且搅拌 2 小时。得到的黑色溶液冷却到 0℃并且用注射器缓慢的加入 13.2mL 的氯甲基甲基醚(14g, 0.173mol)。溶液可以达到室温并且再额外搅拌 8 小时。将得到的黄色混合物浓缩成油, 其溶解于 1000mL 二乙醚中。得到的溶液利用水(500mL)、2N NaOH(3 x 400 mL)进行冲洗, 干燥(MgSO₄), 过滤, 和浓缩。在 Kugelrohr 蒸馏后(90-100℃, 0.3atm), 得到了 24.6g (84%) 的呈清澈油状的 8: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (t, 1H, J = 8.7 Hz); 6.79 (dd, 1H, J = 7.2, 1.8 Hz); 6.62 (dd, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz); 5.21 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.51 (s, 3H); CIMS m/z 199(M+H⁺, 50%); 167(M+H⁺, CH₃OH, 100%); Anal. 计算值 C₁₀H₁₄O₄: C, 60.59; H, 7.12. 测定值(Found): C, 60.93; H, 7.16。

2-(3,4-二甲氧-2-甲氧基甲氧基苯基)-4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(dioxaborolane)(9)。MOM-保护的苯酚 8(10g, 0.0505mol) 溶解到 1000mL 干燥的二乙醚中并且冷却到-78℃。随后用注射器加入 n-丁基锂溶液(22.2mL, 2.5M)。除去冷却槽并且将溶液升温到室温。在室温搅拌溶液 2 小时后, 获得黄色沉淀。混合物冷却到-78℃, 并且用注射器加入 15mL 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.080 mol)。两小时后除去冷却槽。在室温下继续搅拌 4 小时。随后将混合物注入 300mL 水中并利用二乙醚多次提取(3 x 300 mL), 干燥(Na₂SO₄), 和浓缩成黄色油状的 9(12.37g, 76%) 其无需进一步纯化就可以使用: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 6.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 1.327 (s, 12H)。

4-溴-5-硝基异喹啉(11)。将硝酸钾(5.34g; 0.052mol)加入到 20mL 浓缩的硫酸中并且通过小心加热进行缓慢的溶解。将产生的溶液滴加到在 0℃下溶解到 40mL 相同的酸中的 4-溴异喹啉(10g, 0.048mol)

中。在除去冷却槽后，溶液在室温下搅拌 1 小时。随后将反应混合物注入到碎冰中（400g）并利用氢氧化铵制成碱性。得到的黄色沉淀通过过滤进行收集，并且过滤物利用二乙醚进行提取（3 x 500mL），干燥（ Na_2SO_4 ），并且浓缩得到与最初的沉淀的合并在一起的黄色固体。从甲醇中进行重结晶得到 12.1g（89%）的浅黄色的晶体的 11：mp 172-174 °C； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H) ; 8.87 (s, 1H); 8.21 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.2$ Hz); 7.96 (dd, 1 H, $J = 6.6, 1.2$ Hz); 7.73 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz); CIMS m/z 253 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); 255 ($\text{M}+\text{H}^++2$, 100%); Anal. 计算值 $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 42.72 ; H, 1.99 ; N, 11.07. 测定值: C, 42.59 ; H, 1.76 ; N, 10.87。

4-(3,4-二甲氧基-2-甲氧基甲氧基苯基)-5-硝基异喹啉（12）。将异喹啉 11（3.36g, 0.0143mol）、pinacol boronate ester 9(5.562 g, 0.0172 mol) 以及 1.0g(6 mol%)的 $(\text{Ph}_3)\text{Pd}$ 悬浮在 100mL 二甲氧基乙烷（DME）中。将氢氧化钾（3.6 g; 0.064 mol）和 0.46 g (10 mol%)的四丁基溴化铵溶解在 14.5 mL 水中并添加到 DME 混合物中。得到的悬浮物在氩气中除气 30 分钟并随后加热回流 4 小时。将得到的黑色溶液冷却到室温，注入到 500mL 的水中，并由二乙醚（3 x 500 mL）进行提取，干燥（ Na_2SO_4 ），和浓缩。产品随后用柱色谱进行纯化（硅胶, 50%乙酸乙酯-己烷）得到 5.29g(80.1%)的黄色晶体 12: mp 138-140°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H); 8.61 (s, 1H) ; 8.24 (dd, 1H, $J = 7.2, 0.9$ Hz); 8.0 (dd, 1H, $J = 6.3, 1.2$ Hz); 7.67 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.03 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz); 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); 4.86 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 4.70 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); 3.92 (s, 3H); 3.89 (s, 3 H); 2.613 (s, 3 H); CIMS: m/z 371($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); Anal. 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 61.62 ; H, 4.90 ; N, 7.56. 测定值: C, 61.66; H, 4.90; N, 7.56。

2,3-二甲氧基-6-(5-硝基异喹啉-4-基)苯酚（13）。通过轻微的加热将异喹啉 12（5.285 g, 0.014 mol）溶解到 200mL 甲醇中后，将 p-甲苯硫酸一水合物（8.15 g; 0.043 mol）分几部分加入。在室温下继续搅拌 4 小时。在反应完成后，溶液通过添加饱和重碳酸钠来调成碱性。产品随后利用 CH_2Cl_2 进行提取（3 x 250 mL），干燥（ Na_2SO_4 ），并且浓缩。得到的 13 为一种黄色的固体（4.65g; 98%），其直接用于下一步反应。

分析的样品是从甲醇中重结晶的: mp 170-174°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H, $J = 7.2, 0.9$ Hz); 7.99 (dd, 1H, $J = 6.3, 1.2$ Hz); 7.67 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz); 6.96 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz); 6.59 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz); 5.88 (bs, 1H); 3.94 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); CIMS m/z 327 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); Anal. 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.57; H, 4.32; N, 8.58; 测定值: C, 62.18; H, 4.38; N, 8.35。

8,9-二甲氧基色烯 [4,3,2-*de*]异喹啉(14)。苯酚 13 (4.65g, 0.014 mol) 溶解在 100mL 干燥的 DMF 中。溶液在氩气中脱气 30 分钟。碳酸钾 (5.80g, 0.042 mol) 作为一部分添加到黄色溶液中。在 80°C 加热 1 小时后, 混合物变成棕色低并且没有任何起始原料剩下。将溶液冷却到室温后, 添加 200mL 水。水层利用二氯甲烷进行提取(3 x 500 mL), 有机提取物利用水(3 x 500 mL)进行冲洗, 干燥(Na_2SO_4), 和浓缩。得到的异喹啉 14 为一种白色粉末 (3.65g; 92%) 并且无需纯化而直接用于下面的反应。分析样品是从乙酸乙酯:己烷中重结晶得到的: mp 195-196°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.87 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz); 7.62 (m, 3H); 7.32 (dd, 1H, $J = 6.0, 1.5$ Hz); 6.95 (d, $J = 9.6$ Hz); 3.88 (s, 3H); 3.82 (s, 3H). CIMS m/z 280 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)。

8,9-二甲氧基-1,2,3,11b-四氢色烯 [4,3, 2-*de*]异喹啉 (15a)。将铂 (IV) 氧化物 (200mg) 加入到含有 50mL 乙酸和异喹啉 14 (1 g; 3.5 mmol) 的溶液中。在添加 2.8mL 浓缩 HCl 后, 混合物在 Parr 氢化器中在 60 psi 摇动 24 小时。产生的绿色溶液通过 Celite 进行过滤以除去催化剂, 并且在减压的条件下, 乙酸的大部分也被除去。剩余的酸利用饱和的重碳酸钠溶液来中和, 利用二乙醚进行提取(3 x 250 mL), 干燥(Na_2SO_4), 和浓缩。产生的 14 为油状 (0.997g; 99%), 其无需进一步纯化就可以使用: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz); 7.00 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); 6.78 (m, 2H); 6.60 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 4.10 (s, 2H); 3.84 (m, 8H); 2.93 (t, 1H, $J = 12.9$ Hz)。

8,9-二羟基-1,2,3,11b-四氢色烯[4,3,2-*de*]异喹啉氢溴酸盐 (16a)。二羟基衍生物 15a (0.834g; 3.0mmol) 溶解在 50mL 无水二氯甲烷中。溶液冷却到-78°C 并且缓慢加入 15.0mL 的三溴化硼溶液 (1.0M 的二氯甲烷溶液)。溶液搅拌过夜, 并且反应物缓慢的升温到室温。溶液冷却到-78°C, 并且缓慢加入 50mL 的甲醇以终止反应。将溶液浓缩干燥。

加入甲醇并浓缩溶液。这一步骤重复三次。得到的棕色固体利用活性炭进行处理并从乙醇中进行重结晶得到 16a: mp 298-302°C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz); 7.13 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); 7.04 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); 4.37 (m, 2H); 4.20 (t, 3H, $J = 10$ Hz); Anal. 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50.87; H, 4.55; N, 3.82。测定值: C, 51.18; H, 4.31; N, 3.95。

实施例 7. N-烯丙基 dinoxyline (16b)

N-烯丙基-8,9-二甲氧基-1,2,3,11b-四氢色烯[4,3,2-*de*]异喹啉 (15b)。四氢异喹啉 15a (1.273 g; 4.5 mmol) 溶解在 150 mL 丙酮中。加入碳酸钾 (0.613 g; 4.5 mmol) 和 0.4 mL (4.6 mmol) 的溴化烯丙基。反应物在室温下搅拌 4 小时。随后通过过滤除去固体并且在过滤器上利用醚清洗多次。过滤物进行浓缩并且利用快速分离色谱技术进行纯化 (硅胶, 50% 乙酸乙酯-己烷) 得到 1.033 g (71%) 的黄色油状物 15b, 其无需进一步纯化就可以使用: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, 1H, $J = 9$ Hz); 7.04 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 6.83 (m, 2H); 6.65 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 5.98 (m, 1H); 5.27 (m, 2H); 4.10 (m, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.46 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 3.30 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 2.56 (t, 1H, $J = 12$ Hz)。

N-烯丙基-8,9-二羟基-1,2,3,11b-四氢色烯 [4,3,2-*de*]异喹啉 (16b)。N-丙烯胺 15b (0.625 g; 1.93 mmol) 溶解在 50 mL 二氯甲烷中。溶液冷却到 -78°C 并且缓慢加入 10.0 mL BBr_3 溶液 (1.0 M 的二氯甲烷溶液)。溶液搅拌过夜, 同时反应物缓慢升温到室温。在溶液冷却到 -78°C 后, 缓慢的加入 50 mL 的甲醇以终止反应。随后将反应物浓缩至干燥。加入甲醇并浓缩溶液。这一步骤重复 3 次。从乙醇中重结晶得到的棕色固体得到 0.68 g (61%) 的白色固体 16b: mp 251-253°C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 10.55 (s, 1H); 10.16 (s, 1H); 8.61 (t, 1H, $J = 9$ Hz); 8.42 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 8.31 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7.87 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7.82 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7.36 (q, 1H, $J = 9$ Hz); 6.89 (m, 2H); 6.85 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 5.58 (m, 3H); 5.28 (m, 2H); 3.76 (d, 1H, $J = 3$ Hz). HRCIMS m/z 计算值: 295.1208; 测定值: 295.1214。

实施例 8. N-丙烷基 dinoxyline (16c)

N-丙烷基 8,9-二甲氧-1,2,3,11b-四氢色烯 [4,3,2-*de*]异喹啉(15c)。N-丙烯胺 15b (1.033 g; 3.2 mmol) 溶解在 50mL 乙醇中。随后加入处于木炭(10% 干燥; 0.103 g)上的钯。混合物在 60psig H₂ 下在 Parr 氢化器上摇动 3 小时。TLC 后显示了没有更多的起始原料, 混合物通过 Celite 进行过滤并进行浓缩以得到 0.95g (91%) 的油状物 15c, 其无需进一步纯化就可以使用: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 6.84 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 6.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 4.07 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.71 (q, 1H, J = 5.1 Hz); 3.42 (d, 2H, J = 15.6 Hz); 2.62 (m, 2H); 2.471 (t, J = 10.5 Hz); 1.69 (h, 2H, J = 7.2 Hz); 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz); CIMS m/z 326(M+H⁺, 100%)。

N-丙烷基-8,9-二甲氧-1,2,3,11b-四氢色烯 [4,3,2-*de*]异喹啉 (16c)。N-丙烷基胺 15c (0.90 g; 2.8 mmol) 溶解在 200mL 二氯甲烷中并冷却到 -78°C。在一个单独的 250mL 圆底烧瓶中, 将 125mL 干燥的二氯甲烷冷却到 -78°C, 并且用注射器加入 1.4mL (14.8mmol) 的 BBr₃。使用套管将 BBr₃ 溶液转移到含有起始原料的烧瓶中。溶液搅拌过夜, 同时反应物缓慢的升温到室温。在将溶液冷却到 -78°C 后, 缓慢加入 50mL 甲醇以终止反应。随后将反应物浓缩以进行干燥。加入甲醇并浓缩溶液。这一过程重复 3 次。得到的茶色固体悬浮在热的异丙醇中。缓慢冷却到室温产生了细小的黄色沉淀。通过过滤收集固体得到 16c (0.660g; 63%): mp 259-264°C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, 1H, J = 9 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 12 Hz); 6.83 (d, 1H, J = 9 Hz); 6.55 (d, 1H, J = 9 Hz); 6.46 (d, 1H, J = 9 Hz); 4.45 (d, 1H, J = 15 Hz); 4.10 (m, 3H); 3.17 (q, 2H, J = 6 Hz); 3.04 (t, 1H, J = 9 Hz); 1.73 (q, 2H, J = 9 Hz); 0.90 (t, 3H, J = 6 Hz); Anal. 计算值 C₁₈H₂₀BrNO₃: C, 57.16; H, 5.33; N, 3.70. 测定值: C, 56.78; H, 5.26; N, 3.65。

实施例 9. 2-甲基-2,3-二氢-4-(1H)-异喹啉 ((20) 的制备

2-溴甲基苯甲酸乙酯 (18)。将乙烷基 2-甲苯甲酸盐 (17, 41.2g, 0.25 mole) 的四氯化碳 (200mL) 溶液在 0°C 滴加到搅拌的过氧化苯甲酰 (100 mg)、四氯化碳 (200 mL) 和 NBS (44.5g, 0.25 mole) 的混合物中。这种混合物在氮气下回流加热 3.5 小时, 并且冷却到室温过夜。通过过滤将沉淀的琥珀酰亚胺除去并且使用四氯化碳冲洗滤饼。合并

的过滤物连续地用 2N NaOH (100 mL) 和水 (2 x 100 mL) 进行冲洗, 并且利用无水 MgSO_4 对溶液进行干燥、过滤 (Celite) 和在真空下进行蒸发以产生油状物。在高真空度下进行干燥夜得到 60.5g (99%) 的化合物 18: 产品的 ^1H NMR 显示还存在 ca. 15% 的未反应的 17。这种混合物无需进一步的纯化就可以被用于下面的步骤: ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.96 (s, 1H, CH_2Br), 7.24 (m, 1H, ArH), 7.38 (m, 1H, ArH), 7.48 (m, 2H, ArH)。

N-(2-乙氧羰基)肌氨酸乙酯 (19)。在室温和 N_2 下向肌氨酸乙酯的盐酸盐 (32.2g, 0.21mole)、碳酸钾 (325 目, 86.9g, 0.63mole) 和丙酮 (800mL) 的混合物中, 加入化合物 18 (60.7g, ca. 0.21mole, 85:15 18/17) 的丙酮 (100mL) 溶液。混合物回流搅拌 2 小时然后在室温下放置 20 小时。通过过滤 (Celite) 将固体除去并用丙酮清洗残余物。合并过滤物并通过蒸发得到一种油状物。这种油状物溶解在 250mL 3N HCl 中并利用醚进行冲洗。利用 NaHCO_3 水溶液碱化水层, 并利用醚进行提取 (3 x 250 mL)。蒸发掉醚溶液得到一种油状物并通过对其进行真空蒸馏得到 45.33g(77%) 的化合物 19: bp 140-142 $^\circ\text{C}$ /0.5 mm Hg; bp 182-183 $^\circ\text{C}$ /10 mm Hg; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 2.35 (s, 3H, NCH_3), 3.27 (s, 2H, CH_2Ar), 4.00 (s, 2H, NCH_2), 4.14 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 7.28 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.42 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.52 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.74 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH)。

2-甲基-2,3-二氢-4 (1H) 异喹啉 (20)。在氮气下将新鲜切割的钠 (10.9g, 0.47g-原子) 添加到完全的乙醇 (100mL) 中并且将反应物加热回流。在金属钠消失后, 将化合物 19 (35.9 g, 0.128 mole) 的干燥甲苯 (160mL) 溶液缓慢添加到反应混合物中。随后将混合物加热回流并通过 Dean Stark trap 恒沸除去乙醇。在冷却后, 溶剂被减压蒸发。剩余的黄色半固体残余物溶解到水 (50 mL)、95%乙醇 (60 mL) 和浓缩 HCl (240 mL) 的混合物中, 并加热回流 26 小时。在冷却后, 混合物在真空下进行浓缩并利用固体 NaHCO_3 小心碱化。碱化的溶液利用醚进行提取, 干燥 (MgSO_4), 并蒸发得到一种油状物其通过蒸馏得到化合物 20 (17.11g, 83%): bp 130-132 $^\circ\text{C}$ /5 mm Hg; bp 81-83 $^\circ\text{C}$ /0.4 mm Hg;

mp(HCl 盐)250 °C; IR (纯的) 1694 (C=O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.31 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 7.22 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, ArH), 7.34 (t, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, ArH), 7.50 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, ArH), 8.02 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, ArH)。

实施例 10. 地那普林 (29)

2',3'-二氢-4,5-二甲氧-2'-甲基螺(spiro)[异苯并呋喃-3(3H),4' (1'H) - 异喹啉]-3-酮 (22)。在-78°C和氮气下向 2,3-二甲氧-N,N'-二乙基苯甲酰胺 (21, 14.94g, 63 mmol) 的醚 (1400mL) 溶液中, 继续滴加 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (TMEDA, 9.45mL, 63 mmol) 和仲丁基锂 (53.3 mL, 69 mmol, 1.3M 己烷溶液)。1 小时后, 将新蒸馏的化合物 20 (10.1g, 62.7mmol) 加入到异质(heterogenous)的混合物中。除去冷却槽并且反应混合物升温到室温, 放置 9 小时。随后加入饱和的 NH_4Cl 溶液(400 mL), 并且混合物搅拌 15 分钟。将醚层分离并且用二氯甲烷 (4 x 100 mL) 提取水层。将有机层合并, 干燥 (MgSO_4), 并蒸发得到一种棕色的油。将这种油溶解到甲苯中(500 mL), 并利用 3.0g p-甲苯硫酸加热回流 8 小时, 冷却并在真空下进行浓缩。残余物溶解到二氯甲烷中, 用稀释的 NaHCO_3 水溶液和水进行冲洗, 并随后进行干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发得到一种粘性残余物。利用乙酸乙酯/己烷(50: 50)进行研碎, 一种固体沉淀出来。从乙酸乙酯/己烷中重结晶得到 12.75g (63%) 化合物 22: mp 193-194 °C; IR (KBr) 1752 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H, NCH_3), 2.88 (d, 1H, $J=11.6\text{ Hz}$), 3.02 (d, 1H, $J = 11.7\text{ Hz}$), 3.76 (d, 1H, $J = 15.0\text{ Hz}$), 3.79 (d, 1H, $J = 15.1\text{ Hz}$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$, ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$, ArH), 7.11 (m, 3H, ArH), 7.22 (m, 1H, ArH); MS (CI) m/z 326 (100)。

2',3'-二氢-4,5-二甲氧基螺[异苯并呋喃-1 (3H), 4' (1'H)-异喹啉]-3-酮 (23)。在 0°C和氮气下将 1-氯甲酸氯乙酯 (5.1mL, 46.3mmol) 滴加到化合物 22(6.21g, 19.2mmol)的 100mL 1,2-二氯乙烷悬浮液中。混合物在 0°C搅拌 15 分钟, 随后加热回流 8 小时。将混合物冷却, 并减压浓缩。向混合物中加入 75mL 甲醇并将反应物加热回流过夜。冷却后, 溶剂被蒸发掉, 以获得几乎定量产量的化合物 23 的盐酸盐。它可以无需进一步纯化就用于下面的步骤: mp (HCl 盐)220-222 °C; mp (游离碱

基) 208-210°C; IR(CH₂Cl₂, 游离碱基) 1754cm⁻¹(C=O); ¹H NMR (CDCl₃, 游离碱基) δ 3.18 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 13.5Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂N), 6.67 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.12 (m, 2H, ArH), 7.19 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH); MS (CI)m/z 312 (100); HRCIMS 计算值 C₁₈H₁₇NO₄ : 312.1236 ; 测定值 312.1198 ; Anal.计算值 C₁₈H₁₇NO₄ : C, 69.44. 测定值: C, 68.01。

2',3'-二氢-4,5-二甲氧-2'-p-甲苯磺酰螺[异苯并呋喃-1(3H),4'(1'H)异喹啉]-3-酮(24)。在 0°C 和氮气下将三乙胺(7mL)滴加到 p-甲苯磺酰氯化物(3.6g, 18.9 mmole)、化合物 23(为 HCl 盐, 从 19.2 mmol 的化合物 22 得到)和和氯仿(100mL)的混合物中。添加完成后, 将冰浴除去并将反应混合物在室温下搅拌一小时。随后利用 100mL 冷的 0.1N HCl 进行酸化, 二氯甲烷进行提取 (2 x 100 mL), 将有机提取物干燥 (MgSO₄), 过滤, 和蒸发以获得一种粘稠液体其在 0°C 利用乙酸乙酯/己烷进行研碎得到一种固体。从乙酸乙酯/己烷中进行重结晶得到 8.74g (97%, 完全来自化合物 22) 化合物 24: mp 208-210°C; IR (KBr) 1767cm⁻¹(C=O); ¹H NMR (CDCl₃)δ 2.43 (s, 1H, CH₃), 3.22 (d, 1H, J = 11 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 11 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (d, 1H, J = 15 Hz), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (d, 1H, J = 15Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.7Hz, ArH), 7.16 (m, 3H, ArH), 7.26 (m, 1H, ArH), 7.38 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 7.72 (d, 2H, J = 8Hz, ArH); MS (CI) m/z 466 (100)。

3,4-二甲氧-6-[(2-p-甲苯磺酰-1,2,3,4-四氢异喹啉)-4-基]苯甲酸(25)。化合物 24 (2.56 g, 5.51 mmol) 的冰醋酸 (250mL) 溶液与在活性炭(6.30g)上的 10% 的钯在室温和 50 psig 下在 Parr 氢化器中振动 48 小时。通过过滤除去催化剂, 并蒸发掉溶剂以得到 2.55g (99%) 的化合物 25。从乙醇/水中重结晶得到分析样品: mp 182-184°C; IR (KBr) 1717cm⁻¹(COOH); ¹H NMR (DMSO-d₆)δ 2.35 (s, 3 H, CH₃), 3.12 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, J = 5, 11.5 Hz), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, Ar₂CH), 4.23 (s, 2H, ArCH₂N), 6.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.90 (m, 1H, ArH), 7.07 (t, 1H, J = 8 Hz, ArH), 7.14 (t, 1H, J = 6.5 Hz, ArH), 7.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.38 (d, 2H, J = 8Hz, ArH), 7.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz, ArH); MS (CI) m/z 468 (16), 450 (63), 296 (100);

HRCIMS 计算值 $C_{25}H_{25}NO_6S$: 468.1481; 测定值: 468.1467。

2-N-*p*-甲苯磺酰-4-(2-羟甲基-3,4-二甲氧基苯)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (26)。在 0°C 和 N_2 下向化合物 25 (1.4g, 2.99mmol) 的干燥 THF (30mL) 溶液中加入 1.0 M 硼烷-四氢呋喃 (8mL)。加完后混合物回流搅拌过夜。另外加入硼烷-四氢呋喃 (4mL) 并且搅拌继续持续 30 分钟。冷却后进行减压蒸馏, 小心添加甲醇 (30mL), 并在低压下将溶剂除去。这一过程重复 3 次以确保中间体硼烷混合物的甲醇分解作用。蒸发掉溶剂, 得到 1.10g (81%) 的化合物 26。分析样品利用快速分离色谱技术 (硅胶, EtOAc/己烷) 进行纯化, 接下来从乙酸乙酯/己烷中进行重结晶: mp 162-164°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.18 (dd, 1H, $J = 7.5, 11.9$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J = 4.5, 11.8$ Hz), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 4.57 (t, 1H, $J = 6$ Hz, $CHAr_2$), 4.71 (s, 2H, CH_2OH), 6.58 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 6.74 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 6.84 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.08 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.14 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, ArH), 7.27 (d, 2H, $J = 8$ Hz, ArH), 7.65 (d, 2H, $J = 8$ Hz, ArH); MS(CI) m/z 454(2.57), 436 (100)。

8,9-二甲氧-2-*p*-甲苯磺酰-2,3,7,11b-四氢-1H-蔡 [1,2,3-*de*] 异喹啉 (27)。在 -40°C 和氮气下以及剧烈机械搅拌下将粉末状的化合物 26 (427 mg, 0.98mmol) 分几次添加到 50mL 冷的浓硫酸 (50mL) 中。添加后, 在两小时内将反应混合物加热到 -5°C 并随后倒入碎冰 (450g), 并持续搅拌 1 小时。产品利用二氯甲烷 (2 x 150 mL) 进行提取, 利用水 (2 x 150 mL) 进行冲洗, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤和蒸发以获得一种油状物, 其利用醚在 0°C 进行研碎产生为白色固体的化合物 27 (353 mg, 82%), 其无需进一步的纯化。分析样品使用 50% EtOAc/己烷作为洗提液通过旋转离心色谱进行制备, 并随后从 EtOAc/己烷中进行重结晶: mp 204-206°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.80 (m, 1H, H-1a), 3.50 (dd, 1H, $J = 4.5, 17.5$ Hz, H-1b), 3.70 (dd, 1H, $J = 7, 14$ Hz, H-3a), 3.828 (s, 3H, OCH_3), 3.832 (s, 3H, OCH_3), 3.9 (m, 1H, H-11b), 4.31 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-7a), 4.74 (ddd, 1H, $J = 1.7, 6.0, 11.2$ Hz, H-7b), 4.76 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-3b), 6.77 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 6.87 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.13 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H-5), 7.18 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.33 (d, 2H $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.78 (d, 2H, $J = 8.2$

Hz, ArH); MS (CI) m/z 436(55), 198(86), 157(100); HRCIMS 计算值 $C_{25}H_{25}NO_4S$: 436.1583; 测定值: 436.1570。

8,9-二甲氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘 [1,2,3-de] 异喹啉 (28)。在氮气和室温下将化合物 27 (440mg, 1.01mmol)、干燥的甲醇 (10mL) 和磷酸氢二钠 (574mg, 4.04 mmol) 的混合物进行搅拌。向这种混合物中分三次加入 6.20g 6% 的 Na/Hg 并将反应物加热回流 2 小时。冷却后, 添加水 (200mL), 并利用醚对混合物进行提取 (3 x 200 mL)。将醚层合并, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤 (Celite), 和蒸发以得到一种油状物, 其在真空下进行固化。在旋转色谱(rotary chromatography)后得到 142mg(50%)的油状物化合物 28。这种油状物暴露于空气中很快变暗, 应立即使用。小部分的油状物利用乙醚(ethereal)HCl 进行处理, 并且从乙醇/醚中重结晶得到化合物 28 的盐酸盐: mp (HCl 盐) 190°C (dec.); 1H NMR ($CDCl_3$, 游离碱基) δ 3.13 (dd, 1H, J = 10.8, 12 Hz, H-1a), 3.50(dd, 1H, J = 3.4, 17.4 Hz, H-1b), 3.70(m, 1H, H-11b), 3.839(s, 3H, OCH_3), 3.842 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (dd, 1H, J = 6, 12 Hz, H-7a), 4.08 (s, 2H, H-3), 4.33 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H-7b), 6.78 (d, 1H, J = 8.24 Hz, ArH), 6.92 (m, 3H, ArH), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.18 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); MS (CI) m/z 282 (100); HRCIMS 计算值 $C_{18}H_{19}NO_2$: 282.1494; 测得值: 282.1497。

8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de]异喹啉 (29)。在-78°C向化合物 28 (25mg, 0.089mmol) 的二氯甲烷溶液中 (5mL) 加入三溴化硼 (0.04mL, 0.106g, 0.42mmol)。在-78°C和氮气下搅拌 2 小时后, 除去冷却槽并将反应混合物在室温下搅拌 5 小时。随后将其冷却到 -78°C 和小心加入甲醇 (2mL)。在室温下搅拌 15 分钟后, 将溶剂蒸发掉。加入更多的甲醇并且该步骤重复 3 次。得到的灰色固体从乙醇/乙酸乙酯中进行重结晶产生总量 12mg (41%) 化合物 29 的氢溴酸盐: mp 258°C (dec); 1H NMR (HBr 盐, CD_3OD) δ 3.43 (t, 1H, J = 12 Hz, H-1a), 3.48 (dd, 1H, J = 3.5, 18 Hz, H-1b), 4.04 (m, 1H, H-11b), 4.38 (dd, 2H, J = 5.5, 12 Hz, H-7), 4.44 (s, 2H, H-3), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.25 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); MS(CI) m/z 254 (100); HRCIMS 计算值 $C_{16}H_{15}NO_2$: 254.1181; 测得值: 254.1192。

实施例 11. (R)-(+)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de] 异喹啉

5-溴异喹啉。设备是装备有冷凝器、滴液漏斗和固定在硬的新月形特福龙聚四氟乙烯搅拌桨的搅拌器的 500mL 三颈烧瓶。向烧瓶中的异喹啉 (57.6 g, 447mmol) 加入 AlCl_3 (123g, 920 mmol)。将混合物加热到 75-85°C。使用滴液漏斗在 4 小时的时间内将溴 (48.0 g, 300 mmol) 加入。得到的混合物在 75°C 搅拌 1 小时。近于黑色的混合物倒入剧烈手动搅拌的碎冰中。冷的混合物利用氢氧化钠溶液 (10N) 进行处理以将所有的铝盐溶解为铝酸钠并且利用醚对油层进行提取。在利用 Na_2SO_4 进行干燥和浓缩后, 醚组分在大约 0.3 mm 进行蒸馏。在大约 125°C 的馏分中得到 (26% 的产率) 白色固体 (16.3 g, 78 mmol)。通过重结晶 (戊烷或己烷) 对产品进一步纯化: mp 80-81°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.11 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.60 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 153.0, 144.7, 134.3, 134.0, 129.3, 128.5, 128.0, 120.3, 和 118.6. Anal. 计算值 $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}$: C, 51.96; H, 2.91; N, 6.73. 测得值: C, 51.82; H, 2.91; N, 6.64。

5-异喹啉醛。在 -78°C 向 n-丁基锂 (19.3mL 的 2.5 M 己烷溶液中, 48 mmol) 与醚 (80mL) 和 THF (80mL) 的混合物中滴加 THF (10 mL) 中的溴化异喹啉溶液 (5.0g, 24 mmol)。反应混合物在 -78°C 和氩气下搅拌 30 分钟。紧接着按照 Pearson 等人在 *J. Heterocycl.Chem.*, Vol. 6 (2), pp. 243-245 (1969) 中描述的常规步骤进行, THF 中的 DMF (3.30g, 45 mmol) 溶液冷却到 -78°C 并快速添加到异喹啉基锂溶液中。混合物在 -78°C 搅拌 15 分钟。添加乙醇 (20mL) 并随后添加饱和 NH_4Cl 溶液。得到的悬浮物升温到室温。与醚提取层合并的有机层利用 Na_2SO_4 进行干燥。利用色谱 (SiO_2 H 型, 50% EtOAc 的己烷溶液) 和重结晶 (乙醇) 得到淡黄色的固体 (2.4 g, 15 mmol, 64% 产率): mp 114-116°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.69 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.45 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$); ^{13}C NMR (DM50-d_6) δ 194.23, 153.5, 146.2, 140.2, 135.2, 132.6, 130.2, 128.6, 127.5, 和 117.2. Anal. 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO} \cdot 0.05\text{H}_2\text{O}$: C, 75.99; H, 4.53; N, 8.86. 测得值: C,

75.98, H, 4.66 ; N, 8.68。

α -(5-溴-1, 3- benzodioxol-4- 基)-5-异喹啉甲醇。在-78℃向 4-溴-1,2-(甲基二氧基)苯 (3.01 g, 15 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液滴加 锂二异丙基胺 (10.6 mL 的 1.5 M 环己胺溶液, 16 mmol)。在-78℃和 氩气下将反应混合物搅拌 20 分钟。形成了褐色的溶液。滴加 5-异喹啉 甲醛 (1.90g, 12mmol) 的 THF (4mL) 溶液。得到的混合物在-78℃搅 拌 10 分钟, 并升温到室温。搅拌在室温下继续 30 分钟, 随后混合物 利用饱和的 NH_4Cl 溶液终止。产品利用 EtOAc 进行提取并在减压下除 去溶剂。残余物的色谱 (SiO_2 H 型, 35% EtOAc 的己烷溶液) 产生了标 题中的化合物, 其为一种黄色固体 (2.8 g, 7.8 mmol, 65% 产率): mp 173-175℃; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.66 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.58 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.28 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 153.1, 147.6, 147.0, 142.9, 136.9, 132.7, 128.9, 128.3, 127.3, 126.7, 125.6, 124.4, 116.3, 114.0, 109.3, 101.6, 和 69.0。 Anal. 计算 值 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 57.01; H, 3.38; N, 3.91。测得值: C, 57.04 ; H, 3.51; N, 3.89。

5-[(5-溴-1,3- benzodioxol-4-基)甲基]异喹啉。向二级醇 α -(5-溴-1, 3- benzodioxol-4-基)-5-异喹啉甲醇 (8.37 mmol) 的三氟乙酸 (100mL) 溶液中, 添加三乙基硅烷 (83.7mmol) 并且得到的溶液在 70-75℃下回 流一小时, 并在室温下搅拌过夜。在真空下将溶剂除去并将得到的残 余物溶解在乙酸乙酯中, 利用饱和的 NH_4Cl 进行冲洗并利用 Na_2SO_4 进行干燥, 过滤和浓缩。利用柱色谱进行纯化以得到标题中化合物的 三氟乙酸盐, 其为白色的结晶固体 (67%的产率): mp 138-140℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 6.59\text{Hz}$), 8.45 (d, 1H, $J = 6.62\text{Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J = 8.22\text{Hz}$), 7.77 (t, 1H, $J = 7.39\text{Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J = 7.29\text{Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J = 8.33\text{Hz}$), 6.71 (d, 1H, $J = 8.31\text{ Hz}$), 5.94 (s, 2H), 4.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 147.8, 147.7, 147.1, 137.2, 135.1, 134.7, 133.4, 130.3, 128.6, 128.3, 125.9, 120.7, 119.4, 116.3, 109.1, 101.2 和 31.7。 Anal. 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: C, 50.02; H, 2.87; Br, 17.51; N, 3.07。测得值: C, 49.91; H, 3.02; Br, 17.95; N, 3.04。

用于12H-苯[d, e] [1, 3] benzodioxol [4,5-h]异喹啉的方法A。将5-[(5-溴-1,3-benzodioxol-4-基)甲基]-异喹啉 (0.357g, 1.0mmol) 和 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.064 g, 0.39 mmol) 的苯 (10mL) 溶液冷却到 -78℃, 利用 N₂ 进行四次脱气并随后在氩气下加热到 80℃。在两小时中加入 10mL 脱气的苯中的三丁基锡氢化物 (1.14g, 3.9 mmol) 溶液。TFA (0.185 g, 1.6 mmol) 分四等份加入 (每半小时加入 1/4)。加入 TFA 后使反应混合物在氩气和 80℃下搅拌 6 小时。另外滴加三丁基锡氢化物 (0.228g, 0.80 mmol)。继续搅拌过夜 (16 小时)。一起加入另外的 azobisisobutyronitrile (0.064 g, 0.39 mmol) 和 TFA (0.093 g, 0.80 mmol)。也在两小时中加入 10mL 脱气的苯中的三丁基锡氢化物 (1.14g, 3.9 mmol) 溶液。更多的 TFA (0.185 g, 1.6 mmol) 分四等份加入 (每半小时加入 1/4)。继续搅拌 6 小时并滴加三丁基锡氢化物 (0.456g, 1.6 mmol)。反应混合物搅拌过夜 (16 小时)。在减压条件下将溶剂除去。将戊烷 (100mL) 加入到残余物中并将得到的混合物冷却到 -78℃。形成棕色的胶体并对其过滤。过滤物用 MeCN 进行提取。MeCN 层与棕色胶体进行合并。蒸发掉 MeCN 得到的半成品利用色谱 (SiO₂ H 型, 15% EtOAc 在己烷溶液中) 进行纯化。分离的化合物溶解到 CH₂Cl₂ 中并利用 HCl (1N) 进行提取。利用 10N 的 NaOH 将水层调节到 pH~10 并利用 CH₂Cl₂ 进行再次提取。有机层利用 Na₂SO₄ 进行干燥。蒸发掉溶剂产生标题中的化合物, 其为桔黄色的固体 (0.068 g, 0.26 mmol, 25% 产率): mp 194-197℃; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.12(s, 1H); 9.06(s, 1H), 7.93(d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.83(d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.73(dd, 1H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.66(t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.96(d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.14(s, 2H), 4.44(s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 150.6, 147.0, 145.2, 135.6, 130.6, 129.3, 129.1, 127.7, 127.5, 125.0, 123.6, 117.2, 116.1, 107.5, 101.6, 和 26.6。Anal. 计算值 C₁₇H₁₁NO₂·0.12CH₂Cl₂: C, 75.75; H, 4.17; N, 5.16。测得值: C, 75.75; H, 4.03; N, 4.83。

方法 B. 将 5-[(5-溴-1,3- benzodioxol-4-基)甲基]-异喹啉 (12.6g, 36.8mmol) 和 2, 2'- azobisisobutyronitrile (5.92 g, 36.0 mmol) 的苯 (1500mL) 溶液冷却到 -78℃, 利用氮气脱气/净化 4 次并随后在氩气下加热到 80℃。在 3 小时内将 30mL 脱气的苯中的三丁基锡氢化物

(39.9g, 137 mmol)溶液逐滴加入。在加入锡氢化物之前将乙酸(12.5g, 210mmol)整体加入。反应混合物在 80℃和氩气下搅拌 16 小时。加入过量的三乙胺来中和残余的乙酸成分。在减压的条件下除去溶剂。加入二氯甲烷(250mL)来溶解这种半固体, 接下来添加己烷使混合物恰好没有变混浊。将这种溶液注入硅胶短床中并且利用己烷进行冲洗, 除去三-*n*-丁基锡醋酸盐直到不能被 TLC 检测到。这种产品随后利用己烷和乙酸乙酯的混合物进行洗提以得到所需的标题中的化合物(6.1g, 23.4mmol, 63.5%产率), 其与方法 A.中制备的产品是相同的。

用于(±)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉的方法 A。向 12H-苯[d,e][1,3]苯并二氧[4,5-*h*]异喹啉(0.085g, 0.33 mmol)的 THF(43mL)溶液中加入 2N HCl(1.7mL, 3.4 mmol)从而形成橘黄色的沉淀。整体加入氰基硼氢化钠(0.274 g, 44 mmol)。得到的悬浮物在室温下搅拌 2 小时。加入 HCl (2N, 10mL)并继续搅拌 5 分钟。加入饱和的 NaHCO₃ (pH~7-8)。产生的混合物利用 EtOAc 进行提取, Na₂SO₄ 干燥并且在减压的条件下除去溶剂。残余物的色谱(SiO₂ H 型, 5%MeOH 在 CH₂Cl₂ 溶液中)产生了标题化合物, 其为黄色的胶体(0.066g, 0.25 mmol, 75%产率); ¹H NMR(CDCl₃)δ 7.15 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 6.9Hz), 6.83 (br, s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.01 (d, 1H, J = 1.4Hz), 5.91 (d, 1H, J = 1.4Hz), 4.40-4.00 (m, 5H), 3.55 (dd, 1H, J = 17.7, 3.0Hz), 3.10 (t, 1H, J = 12.0Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 146.1, 144.8, 136.0, 132.2, 130.4, 128.6, 127.1, 127.0, 124.5, 118.5, 116.2, 106.2, 101.2, 45.8, 35.1, 34.3, 和 28.9. Anal. 计算值 C₁₇H₁₅NO₂•0.52HCN•1.8H₂O: C, 67.49; H, 6.18; N, 6.83。测得值: C, 67.45; H, 5.96; N, 6.75。

方法 B.在适当的玻璃套中将 12H-苯[d,e][1,3]苯并二氧[4,5-*h*]异喹啉(11.26g)溶解到 500 mL 冰醋酸中, 其中玻璃套可以安装到 1-L Parr“弹性反应器”中。向这种暗琥珀色溶液中加入 480 mg PtO₂ 和磁力搅拌棒。在-78℃重复平常的净化步骤三次。最后将氢气以 140 PSI 的压力充入钢瓶中同时将内容物维持在-78℃。将这种反应器在两小时内升温到室温同时内部压力增加到 195 PSI。在室温下大约 4 小时后气体吸收更快。24 小时后, 内部压力降至 165 PSI, 表示粗略的化学剂量的氢气吸收。

在压力释放后将黑色悬浮物除去, 利用硅胶进行过滤, 利用乙酸进行冲洗, 并在减压条件下进行浓缩以得到大约 19 gm 粘性物质。半成品利用重碳酸钠溶液进行中和进而利用二氯甲烷进行提取得到 11.6gm 的标题化合物, 其 ^1H NMR 无法与上述方法 A. 制备的纯化物质进行区分。

(±)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉。将 BBr_3 (25.0mL 的 1 M CH_2Cl_2 溶液中, 25.0 mmol) 加入到如实施例 6 中制备的亚甲基二氧地那普林 (1.4 g, 5.3 mmol) 的 CH_2Cl_2 的冷却溶液 (-78°C) 中。在 -78°C 和氮气下将混合物搅拌 3 小时并随后在室温下过夜。在混合物冷却到 -78°C 后, 逐滴加入甲醇 (50 mL) 并在减压条件下除去溶剂。残余物溶解到甲醇中 (100mL) 并且溶液在氮气下回流 2 小时。在除去溶剂后, 通过残余物的色谱 (SiO_2 , 10% MeOH 在 CH_2Cl_2 溶液中) 得到标题化合物, 其为茶褐色固体 (1.65 g, 4.94 mmol, 93% 产率)。MS (ESI) m/z 254 (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (br, s, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$); 7.23 (t, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 143.8, 142.0, 136.9, 132.1, 127.6, 127.0, 126.6, 124.1, 123.7, 114.0, 112.7, 46.6, 44.0, 32.9, 和 28.5. Anal. 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 1.28\text{HBr} \cdot 0.59\text{H}_2\text{O}$: C, 52.34; H, 4.79; N, 3.82. 测得值: C, 52.29; H, 4.92; N, 4.14。

R-(+)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉。

步骤 A. (+)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉。将外消旋 (±)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉样品注入到制备好的装备有手性 OD 柱 (5cm x 50cm, 20 μ , Chiral Technologies, Inc.) 的 HPLC (Dynamax Rainin Model SD-1) 中, 流速为 50mL/min, 并在 $\lambda=220\text{ nm}$ 时使用 UV 检测器。使用一种类似的方法, 发现溶剂体系 (5% 乙醇/己烷, 0.1% TFA) 可以很好的分离对映体。在每次运行中可以向柱中注入 150 mg/5mL 乙醇。总共 425 mg 注入的 (±)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-*de*]异喹啉可以产生大约 200mg 的每种对映体。每种对映体产生的光学旋转为: 1st 峰 ($R_f = 19.6$ 分钟): $[\alpha]_D -88.9^\circ$ (c 0.03, CHCl_3); 第 2 峰 ($R_f = 23.6$ 分钟): $[\alpha]_D -90.3^\circ$ (c 0.03, CHCl_3)。

这两个对映体中的一个为了单晶 X-射线测定而衍生成为相应的 N-(p-甲苯磺胺)。由此可以得出分子式 VITB 的(-)-异构体在不对称中心具有(S)-构型。第二峰是所需的标题化合物。

步骤 B. R-(+)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de]异喹啉

使用与实施例 7 中所述的外消旋化合物相同的去保护步骤, 这些异构体中的每一个进行 BBr_3 去保护以得到地那普林 (DNS)的手性(+)和(-)-异构体。

	来自第一峰的 DNS	来自第二峰的 DNS
光学旋转 $[\alpha]_D$	-70.7°(c 0.03, MeOH)	+75.0°(c 0.03, MeOH)

R-(+)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de]异喹啉

步骤 A. (±)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H 萘[1,2,3-de]异喹啉。
外消旋(±)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H 萘[1,2,3-d 异喹啉的溶液 (3.0 gm, 11.3 mmol) 在 100mL 的 95%乙醇中室温下与温的(+)-联苯甲酰-D-酒石酸的 40mL 95%乙醇溶液混合。溶液在室温下保持 4 小时, 并且通过过滤然后真空烤箱 35℃干燥而收集得到 1.3gm 浅灰白色结晶 (熔点: 175-176℃, 35.7%)。对映体纯度通过上面实施例 8 所述的相同的手性 HPLC 条件测定: 盐是用 2M 的氢氧化钾溶液中和, 并且有机原料利用二氯甲烷萃取。有机层合并和减压浓缩得到白色固体, 其在注射入 HPLC 手性柱前再溶解在甲醇中。第二个峰与第一个峰的比率测定大于 40: 1。同样的分析也可以利用非天然的 D-酒石酸来完成。所需要的标题中的化合物的酒石酸盐的熔点是未校正的。
(R)-(+)-(+)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H 萘[1,2,3-de]异喹啉(+)-联苯甲酰-D-酒石酸盐: mp 175-176℃。(R)-(+)-(+)-8,9-亚甲基二氧-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de]异喹啉(+)-D-酒石酸盐: mp 186-188℃; $[\alpha]_{25} = +90.3^\circ$ 。

步骤 B. (R)-(+)-8,9-二羟基-2,3,7,11b-四氢-1H-萘[1,2,3-de] 异喹啉

游离碱基通过中和作用从酒石酸盐中再生得到。如实施例 7 中所述的去保护方法制备的地那普林的(+)-异构体与实施例 8 中得到的(+)-异构体相同。

配方实施例 1. 硬明胶胶囊

	mg/胶囊
化合物 6a	10mg
奥氮平	25
淀粉, 干燥的	150
硬脂酸镁	10
总计	210

配方实施例 2. 片剂

	mg/片剂
化合物 6b	10mg
奥氮平	10
纤维素, 微晶	275
二氧化硅, 烧结的	10
硬脂酸	5
总计	310

将这些成分混合并压缩以形成每片重 465mg 的片剂。

配方实施例 3. 气溶胶溶液

化合物 6c	1mg
利培酮	5mg
乙醇	25.75mg
推进物 22 (氯代二氟甲烷)	60.00mg
总计	100.75mg

活性化合物与乙醇进行混合并且将这种混合物加入到一部分的推进剂 22 中, 冷却到-30℃, 并转移到填充装置中。随后将所需量添加到不锈钢容器中并用剩余的推进剂进行稀释。随后将阀门单元安装到容器中。

配方实施例 4. 片剂

化合物 6d	10mg
舍吡啶	60mg
淀粉	30mg
微晶纤维素	20mg
聚乙烯吡咯烷酮	4mg(在 10%的水溶液中)
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
云母	1mg
总计	140mg

活性组分、淀粉和纤维素通过 No.45 目美国筛并充分混合。将得到的粉末与含有聚乙烯吡咯烷酮的溶液进行混合，并将这种混合物通过 No.14 目美国筛。如此制备的颗粒干燥到 50℃并通过 No.18 目美国筛。羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和云母，首先通过 No.60 目美国筛，随后加入到颗粒中，混合后，其在压片机上被压扁以产生每片重 170mg 的片剂。

配方实施例 5. 胶囊

化合物 6e	10mg
喹硫平	70mg
淀粉	39mg
微晶纤维素	39mg
硬脂酸镁	2mg
总计	140mg

将活性组分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过 No.45 目美国筛，并以 250mg 的量填充到硬质凝胶胶囊中。

配方实施例 6. 栓剂

化合物 16a	10mg
齐拉西酮	75mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg
总计	2,080mg

活性组分通过 No.60 目美国筛并悬浮在事先通过必需的轻微加热而溶解了的饱和脂肪酸甘油酯中。随后将这种混合物倒入常规的 2g 容量的栓剂模型中并进行冷却。

配方实施例 7. 悬浮液

化合物 16b	10mg
奥氮平	20mg
舍曲林	100mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
安息香酸溶液	0.10mg
香料	q.v.
色素	q.v.
纯净水	至总计 5ml

活性组分通过 No.45 目美国筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆进行混合以产生一种光滑的糊状。安息香酸溶液、香料和色素用一部分水进行稀释并在搅拌的条件下进行添加。随后加入足量的水以产生所需的体积。

配方实施例 8. 静脉内制剂

化合物 16c	1mg
奥氮平	20mg
等渗盐水	1000ml

方法实施例 1.

实施例 1、2、3、和 5 中所述的化合物与 D₁ 和 D₂ 受体之间亲和力使用具有分别被 ³H-SCH 23390 和 ³H-spiperone 标记的 D₁ 和 D₂ 受体的鼠 brain striatal 匀浆进行分析。得到的数据列在表 1 中。

表 1

化合物	D1 亲和力 ^(a)	D2 亲和力 ^(a)	D1:D2 选择性
6a	8	100	13
6b	14	650	46
6c	7	45	6
6e	290	185	0.6

(a) 以 nM 计的亲和力

方法实施例 2. 被动回避检测

鼠的被动回避

下面介绍的方案是使用东莨菪碱-诱发健忘症（为了回顾参见 Rush, Behav Neural Biol 50: 255-274,1988）的许多被动回避程序变体中的一个。这种程序通常用来确认药物，这种药物可以被用作治疗认知缺陷，特别是那些在 AD 中所观察到的。在这项试验中评价 D. sub.1 激动剂 DHX 的效果来证明这类药物治疗痴呆的潜力。

试验在标准的 2-部分具有黑色树脂玻璃侧面和格子地板的矩形被动躲避室(San Diego Instruments, San Diego, Calif.)中进行。这种室的光照部分利用位于该分隔间中的 20W 灯泡进行照明；除了光线渗透到连接每个室两个分隔间的开放部分外，这种室的黑暗部分被从光线中隔离。

在训练的日子中，8 只老鼠的组在训练前 30 分钟利用东莨菪碱(3.0 mg/kg, ip) 或介质物 (1.0ml/kg) 进行注射。东莨菪碱在这个实验中作为一种发狂剂。在训练前 10 分钟，每组老鼠接受了介质物或者 DHX 剂量的第二次注射。在这种预处理间隔的结尾，将每只老鼠单独地放置到光照间中面对两部分之间的开放部分。检测到的每只老鼠从光照部分迁移到黑暗部分的潜伏期最大为 300 秒；将在 300 秒内没有进入

黑暗部分的所有动物从测试组中排除。一旦动物完全进入了黑暗部分，一个 1.0 毫安培，3.0 秒的急促电击被传递到整个格子地板。这种动物在这 3.0 秒的时间段中被允许保持在黑暗部分中或者逃避到光照部分中。随后将每只老鼠立即返回到它自己的笼子中。

训练后 24 小时，所有的老鼠在相同的设备中保持这种作业（从而保持被动地处在光照部分中）进行测试。除了没有进行注射以及老鼠在进入黑暗部分后没有受到电击外，测试当天的程序与训练时的程序相同。在测试当天动物进入黑暗部分的潜伏期（避暗潜伏期）记录为最大为 600 秒。在单项试验中每个动物仅仅使用一次。

单通道变量分析（ANOVA）和 Newman-Keuls 两两对比用来确认针对由东莨菪碱产生的被动回避和由 DHX 引起的反作用的显著性缺陷；小于 0.05 的 p 值作为显著水平。

东莨菪碱（3.0 mg/kg）在获得被动回避作业中产生了严重的缺陷。0.3 mg/kg 剂量的 DHX 显著地改善了由东莨菪碱-引起的在避暗潜伏期方面的缺陷（图 1）。0.1 和 1.0 mg/kg 剂量的 DHX 也增加了避暗潜伏期，但是，这些增加在统计学上不显著。这些结果与从例如毒扁豆碱的药物中所获得结果相同，毒扁豆碱已经用于治疗 AD。这些结果也与多巴胺 D. sub.1 激动剂可以有效治疗痴呆的假设相一致。

二羟西汀在较窄的剂量范围内(0.1, 0.3,和 1.0 mg/kg ip)显著改进了由东莨菪碱引起的缺陷。二羟西汀产生了反向的 U-型剂量响应曲线，在这个步骤中是潜在的认知度提高剂的典型代表。这种认知性能的改进可能是由于 D₁ 多巴胺受体调节，其增加了乙酰胆碱的释放，这是由用于认知的大脑区域（例如，额叶皮层）的二羟西汀引起的。已经发现二羟西汀在使用体内微观分析在有意识的、自由移动的老鼠的中纹状体和额叶皮层中产生了乙酰胆碱释放的与剂量有关的增加。

方法实施例 3. MPTP-处理的猴子作为帕金森症的模型

底物和行为测试

对两只成年雄性食蟹猴(*Macaca fascicularis*)猴子（最初体重 4.7 和 5.7kg）和一只雌性 *Macaca nemistrina*（最初体重 5.0kg）进行训练以形成延迟的响应行为。首先，动物在延迟的响应下进行训练和测试，同

时坐在位于声音削弱修饰的 Wisconsin 常规测试设备中的控制椅上。这种猴子坐在透明的屏幕前，当其升高时，允许到达滑动盘中，其中包含具有同样滑动白色树脂玻璃盖的隐藏食物并作为一种刺激物，其可以用动物得到一定的奖励形式替代（例如，葡萄干）。在发现试验人员向井中投饵后训练猴子从一个食物井中获得葡萄干。左侧和右侧的井按照随机的、平衡的顺序进行投饵。在测试周中动物保持处在食物限制中并在食物缺乏的时候进行测试。

训练在没有修正（non-correction）步骤下完成，从 0 秒延迟开始持续到 5 秒延迟。训练动物直到表现出 90% 修正的 5 秒延迟或者更好持续至少 5 个连续工作日。每日的数据由 25 个试验组成。如果猴子形成了到没有投饵作为奖励的井中的响应选择，则将这种响应标记为“错误”。如果猴子没有能够在 30 秒试验内形成响应，则将其标记为“无响应”误差。

毒素给药

一旦动物以标准水平进行，则开始 MPTP 给药。MPTP-HCl（在缺盐条件下）静脉给药每周 2 至 3 次，并且通过脚链限制动物一条腿的行动来将其固定在限制椅中。训练猴子使得在向静脉血管中进行静脉注射期间，允许试验者抓住其一条腿而不挣扎。MPTP 给药的人员穿着一一次性外衣、橡胶手套和具有喷溅保护的面罩。随后进行毒素给药，使用过的注射器使用饱和的高锰酸钾进行填充（以氧化任何残留的 MPTP）、封盖、并作为危险废弃物丢弃。放置在动物笼子下的废物盘以及位于那些盘上的所有排泄物，在丢弃排泄物前利用高锰酸钾溶液进行喷洒。试验动物照顾人员应注意不要在笼子清洗期间产生气溶胶。

对于每种动物的 MPTP 给药量从研究开始的 0.05mg/kg 到 0.20 mg/kg。动物在 346 天、188 天和 341 天的不同剂量进度的时间段内接受的 MPTP 累计剂量为分别为 64.7 mg、23.9 mg 和 61.7 mg。给药总量的不同反映出了动物个体敏感性和对于毒素的响应的不同。尽管动物在不同的时间段内接受了总量不同的毒素，认知缺陷的本质在所有的动物中是相似的。

药物给药

动物在延迟响应中连续表现出至少 15%的行为缺陷后,收集药理学数据。这里所述的化合物和/或组合物通过溶解在含有 0.2%抗坏血酸的生理学盐水中或者通过皮下给药来进行测试。举例来说,这里所述的化合物和/或组合物以 0.3、0.6 和 0.9 mg/kg 的剂量使用,在合适的情况下将其作为基础(free base)。给药量的顺序是随机确定的。在每个动物中同一剂量测试至少两次。在某些实验中,这里所述的化合物和/或组合物与多巴胺 D₁ 受体拮抗剂共同给药,例如 SCH-23390 (0.0075 或 0.015 mg/kg)。在这种试验中,在使用此处所述的化合物和/或组合物之前 15 分钟给药 SCH-23390。

在化合物和/或组合物给药后 8 分钟开始延迟响应测试。在药物测试的日子里,对动物进行延迟响应行为测试、化合物和/或组合物(或盐)的给药,并对延迟响应行为进行再次测试。盐控制实验按照每三个测试周期进行一次。盐注射控制对于接受注射的影响和行为的可能改变,作为进行测试的结果每天进行两次。在任意的特定动物中进行最少 3 天的单独的化合物和/或组合物试验。只有该物质可以在任意特定的日子时满足 15%或更高的行为缺陷需要,才对该化合物和/或组合物进行测试周期。

数据分析

在二羟西汀给药后延迟响应行为与同一天给药前得到的相应对照行为进行对比。对每个测试周期列出正确响应的总数以及错误和“无响应”误差的数量。随后数据以平均($\pm$ 标准偏差)行为的形式表示。所有的动物进行它们各自的对照和数据分析,由变量分析和重复方法设计组成,利用两两比较(Bonferroni t 检验)。

方法实施例 4. ODHA 或利血平处理的猴子

这种化验用来评价认知功能,并且如 Arnsten 等人,在 Psychopharmacol. 116: 143-51 (1994)中所描述的;在这里引入该化验公开的内容作为参考。

方法实施例 5. 利用恒河短尾猴 D_{1A} 受体 (C-6-mD_{1A}) 转染的 C-6 神经胶质瘤细胞

细胞在含有 4,500mg/1 葡萄糖、L-谷氨酸盐、5%胎儿牛血清和 600 ng/ml G418 的 DMEM-H 培养基中生长。在目前的研究中,在未处理细胞中 mD_{1A} 受体结合位点的密度对于 C-6-mD_{1A} 细胞近似于 50 fmol/mg 蛋白。将细胞放置在 24-孔板上并允许汇合生长(通常 2-4 天),之后它们用于剂量-响应或脱敏研究。对于这种结合研究,75-cm² 的汇合孔烧瓶如下所述进行处理。所有的研究(功能和受体结合)使用第 2 段至第 20 段的细胞。将细胞保持在 37°C 以及 95% O₂ 和 5% CO₂ 的潮湿培养箱中。

方法实施例 6 剂量响应研究

激动剂内在活性通过选择刺激腺苷酸环化酶化合物的能力来测试,即通过整个细胞的 cAMP 积累量进行测试。细胞的汇合板与溶解在 DMEM-H 中的药物一起培养,其中添加了 20mM HEPES、0.1%抗坏血酸和 500μM IBMX (pH 7.2 ;介质 A)。每个孔的最终体积是 500μl。除了每种药物的剂量-响应曲线外,还对每个板的 cAMP 的基础水平和异丙(去甲)肾上腺素-刺激的 cAMP 积累量进行评价。每个条件在重复的孔中进行。37°C 培养 10 分钟后,细胞用介质进行简单冲洗,反应通过加入 500μl 的 0.1N HCl 来终止。细胞然后在 4°C 冷藏 5 至 10 分钟,对孔进行刮擦,里面的物质置入 1.7ml 离心管。在每个管中加入另外的 1ml 的 0.1N HCl,最终体积为 1.5ml/管。将管简单地搅动,并随后在 BHG HermLe Z 230 M 离心分离机中在 15,000 × g 下旋转 5 分钟以消除大的细胞团。每个样品的环 AMP 水平利用放射免疫测定进行确定。

方法实施例 7. 受体脱敏化验

汇合细胞板与测试药物一起培养,其中药物溶解在添加了 20 mM HEPES 和 0.1 %抗坏血酸维生素 C 的 DMEM-H 介质中(pH 7.2 ;介质 B)。细胞,最终体积为 500μl/孔,在脱敏阶段中保持在培养器内。在脱敏阶段的结尾,细胞利用 500μl 介质 B 在 37°C 冲洗 30 分钟,接着用 500μl 介质 A 简单冲洗。通过加入 500μl 0.1N HCl 来终止反应,将板

刮净并将内容物放置到 1.7ml 离心管中。简单搅动后,将这些管离心并随后利用 RIA 测定环 AMP 水平。在利用测试药物的每一个浓度培养前后对基础活性进行(也就是,不存在药物的情况下)测定。

方法实施例 8. cAMP 的放射免疫测定

利用 cAMP 乙酰化的 RIA 对每个样品中 cAMP 的浓度进行测定(改进如 Harper & Brooker 所述, J. Cyclic Nucleotide Res. 1: 207-218 (1975))。cAMP 的碘化按照 Patel and Linden, Anal. Biochem. 168: 417-420 (1988)中描述的进行。化验缓冲液是含有 0.1%叠氮化钠的醋酸钠缓冲液(pH 4.75)。cAMP 的标准曲线是在缓冲液中以 2 到 500 fmol/化验管的浓度进行制备的。为了改进化验灵敏性,所有的样品和标准利用 10 μ l 2:1 的三乙胺/醋酸酐溶液进行乙酰化。样品进行重复化验。每一化验含有 10 μ l 样品、100 μ l 缓冲液、100 μ l 初级抗体(绵羊,抗-cAMP, 1: 100,000 稀释利用 1%BSA 缓冲液)和 100 μ l [125 I]cAMP (50,000dpm/100 μ l 缓冲液);总化验体积为 300 μ l。搅动管并在 4 $^{\circ}$ C 过夜(接近 18 小时)。抗体约束放射性(Antibody-bound radioactivity)随后通过添加 10 μ l BioMag 兔、抗-山羊 IgG (改进的磁性, Cambridge MA) 进行分离,随后进行搅动并在 4 $^{\circ}$ C 培养 1 小时。向这些样品中添加 1ml 12%的聚乙二醇/50mM 醋酸钠缓冲液(pH 6.75),并且所有的管在 1700 $\times$ g 下离心 10 分钟。吸出上清液并且利用 LKB Wallac gamma 测量仪(Gaithersburg, MD)对获得的小球中的放射性进行测定。

方法实施例 9. 激动剂在 C-6-mD_{1A} 受体的结合力分析

在相同通道中的细胞摇瓶利用 5ml 低渗缓冲液(1mM HEPES, 2mM EGTA, pH 7.4)进行冲洗,并随后在 4 $^{\circ}$ C 利用 7ml 低渗缓冲液培养 5 至 10 分钟。随后用细胞刮将细胞从摇瓶底部刮下,收集在 50ml 管中并在 4 $^{\circ}$ C 在 28,000 $\times$ g 下离心 20 分钟。得到的小球再次悬浮在结合缓冲液中(50mM HEPES, pH 8.0),利用 Brinkmann Polytron 进行均质 5 到 10 秒,或者立即使用或者在 -80 $^{\circ}$ C 以 1ml 等份进行保存直到在结合化验中使用。等份包含大约 1mg/ml 蛋白,其用 BCA 蛋白测试剂(Pierce, Rockford, IL)进行测试。

竞争结合研究用来评价不同激动剂与 mD_{1A} 受体的结合力。膜利用化验缓冲液 A (50mM HEPES, 0.9%NaCl, pH 8.0) 进行稀释, 并且 100 μ l 的膜(近似 50 μ g)与 0.3nM [3 H] SCH23390(按照 Wyrick et al., J Labelled Compd.Radiopharm. 23: 685-692(1986) 所述的进行制备, 特定活性, 85 Ci/mmol, 其所公开的内容在这里引入作为参考)一起培养并增加竞争药物在化验缓冲液 B (50 mM HEPES, 0.9% NaCl, 0.001% BSA, pH 8.0) 中的浓度 (0.01nM-1 μ M)。化验缓冲液 A 中不加 BSA 从而精确确定样品中的蛋白水平。(BSA 在蛋白测定中用作标准样品。)非特异结合利用 5 μ M SCH 23390 进行测定, 因为这里没有 SCH 23390 在野生型细胞中的结合。试管在 500 μ l 的最后体积下进行三次。在 37 $^{\circ}$ C 培养 15 分钟后, 试管通过 Skatron 玻璃纤维过滤垫 (11734) 进行快速过滤并且使用 Skatron 微细胞收获器 (Skatron Instruments Inc., Sterling, VA) 利用 5ml 的冰冷冲洗缓冲液 (10 mM Tris, 0.9%NaCl, pH 7.4) 进行冲洗。将过滤物进行干燥, 并随后装入到闪烁管中 (Skatron Instruments Inc., Sterling, VA)。将 OptiPhase 'HiSafe' II scintillation cocktail(1 ml)加入每个管中。摇动 30 分钟后, 在 LKB Wallac 1219 Rackbeta 液体闪烁测量仪上测定每个样品的放射性。

方法实施例 10. 暴露于激动剂中对 D_1 受体表达水平的影响

在同一通道中的细胞摇瓶暴露于 7ml 的介质 B, 或者添加了 10 μ M 浓度的不同药物的介质 B 中 2 小时。细胞随后利用 7ml 介质 B 进行冲洗 (30min), 然后如上面所述的方法制备膜。饱和结合研究用来评价受体在受控和不敏感膜上的表达水平, 并且与竞争研究相似具有以下改进。将膜在化验缓冲液 A 中稀释, 并且 100 μ l 的膜 (接近 50 μ g) 与六倍浓度的 [3 H] SCH23390 (0.09-1.1 nM) 一起培养, 在化验缓冲液 B 中制备。利用 5 μ M SCH23390 对非特异结合进行测定。

方法实施例 11. 数据分析

对于剂量-响应研究, 计算出每个样品的数据, 并首先以 pmol cAMP 每克蛋白每分钟的形式进行表示。cAMP 的基线值从每种药物条件得到的 cAMP 总量中除去。为了将内部化验偏差最小化, 在每项化验中每

种药物的数据都是相对于通过 $100\mu\text{M}$ 多巴胺产生的刺激的百分比来进行表达的。通常的剂量-响应曲线是利用非线性衰退进行分析的，使用曲线拟合程序 Prism (Graphpad Inc., San Diego, CA) 中的 S 曲线运算法则。在所有的情况下，剩余物的分析都表现出非常适合， r 值大于 0.99。对于每一条曲线，程序给出的点预测了 EC_{50} 和最大化的刺激。对于脱敏研究，cAMP 也被最初表示为皮摩尔每分钟，并随后在每项化验中转换成多巴胺-引起的脱敏（多巴胺=100%）百分比。随后将这些数值平均化以得到所有研究的药物的脱敏水平。脱敏数据利用一步变量分析进行分析，随后进行 Dunnett's 检验。对于竞争结合研究，原始数据（表示为 dpm）利用 Prism 中的 S 剂量-响应模型通过非线性衰退进行分析。产生的软件预测了 IC_{50} 和 n_H 。利用双分子竞争作用的 Cheng-Prusoff 方程 IC_{50} 可以转变成表观 $K_{0.5}$ 。对于饱和研究，原始的数据（表示为 dpm）利用 Prism 中的一点矩形双曲线模型通过非线性衰退进行分析。产生的软件预测了每一曲线的 K_D 和 $B_{\max}$ 。将 $B_{\max}$ 预测转换成 fmol 每毫克蛋白，并随后转换成对照 $B_{\max}$ 的百分比。这些数值通过一步变量分析进行分析，并随后进行 Dunnett's 检验。

方法实施例 12. 针对综合失调型性格失调的人类临床治疗 进入标准和包括标准

所有的患者和对照都是医学上和神经学上健康的，目前没有对违禁物质或酒精的滥用，或者过去历史上没有对物质倚赖，并且至少两周没有服用精神性的药物或者任何系统药物治疗、处方或者非处方药物。患者进入该程序远离所有药物；或者可选择地 > 99% 的没有药物摄入。如果从治疗医师和患者来说他们很明显是临床无效的，则患者远离精神性药物，并且患者不离开精神抑制药。对象包括 18 至 60 岁的男性和女性。综合失调型性格障碍患者满足对于 SPD 的 DSM-IV 标准需求。患者过去可能已经满足了严重抑郁障碍 (major depressive disorder) 标准，但不是现在。它表明抑郁史可能是综合失调症和其它个性失调的伴随物并且没有发现抑郁病史影响了到目前为止的决定。

排除标准

患者目前或者终生不满足 DSM-IV 或 RDC 标准，其用于综合失调症或者任何综合失调症相关的精神失调或者两极失调。其它的 Axis I 失调是短暂的并且先于个性失调诊断，主要对正在进行的功能性损伤负责。具有神经并发症、身体疾病、低 IQ 和目光呆滞的患者被排除。

对照样针对 Axis I 和 II 失调的个人史和精神失调的家族史进行筛选。获得人口统计学特性并随后选择双亲社会经济地位基础相似的患者。

临床评价和诊断评价

针对 DSM-IV(SCID-I/P)的结构性临床会见用于评价 Axis I 诊断 (First 等人, 1996)。与 DSM-IV 个性失调-IV (SIDP-IV) 面谈的安排用于评价 DSM-IV 个性失调标准的标准，基于一个或两个主体水平上的心理学家对患者的面谈和第三个对于一个亲近于患者的被调查人的面谈。这种手段，其在 DSM 中已经进行了许多变动，通常对于 SPD 可靠性为 $K=0.73$ ，每一单独 SPD 标准具有.68 至.84 的范围。可以理解使用这种手段从对照组识别 SPD 的生物学研究可以支持它的有效性。

医学评价程序

在加入任何研究之前所有的患者和对照接受全面的医学评价，其包括用药史和体检，完整的血液检测，血液化学 (SMA-1)，VDRL，甲状腺功能检测，常规尿检，尿毒物学筛选，呼吸分析，EKG，ESR 和胸 X-射线。女性接受怀孕检查。将存在或者对严重药物史呈阳性的、或者有神经疾病或者任何心脏血管疾病的患者排除。

对于物质成瘾的排除标准

通过 SCID-P 面谈一个或者两个可靠评价人对所有的患者对于酒精和药物/使用/依赖进行筛选。将符合过去具有依赖或者目前成瘾的标准的患者排除在研究之外。

认知测验

认知测验包括注意力测量，其包括标准的视力和听力的连续行为能

力：工作记忆力的测试包括修改的 AX 版 CPT (AX-CPT) (Braver & Cohen, Prog. Brain Res. 121: 327-49 (1999))、N-刺激任务(back task) (Callicott 等人, Cereb. Cortex 10: 1078-92 (1998); Callicott 等人, Neuropsychopharmacology 18: 186-96 (2000))、视觉空间工作记忆的 DOT 检测 (Karrane 等人, Neuropsychopharmacology 22:14-18 (2000)) 和步调听力系统增加测试 (Paced Auditory Serial Addition Test), 其测试口头工作记忆 (Diehr 等人, Assessment 5: 375-87 (1998))。

二羟西汀 (6a) 的示例性方案

研究的患者处于计划的房间中, 其在看护人员的监控下每 15 分钟观测可能的副作用和重要迹象。二羟西汀或安慰剂在 10:00AM 在两个不同的实验日给药, 通过至少一天进行分开。二羟西汀以 0.2 mg/kg (不大于 20 mg) 的剂量进行皮下给药。认知度测试在 1:00PM 开始进行并持续接近一小时至一个半小时, 在这个时间在两个实验日中完成测试。15 SPD 和 15 常规对照主体进入这些测试中。主体是随机的, 在组中选出, 首先给予安慰剂或者活化优先条件。除了认知度测试, 利用 PANSS、CGI、SPQ、Beck 抑郁、和 Spielberger 焦虑评级得到症状的临床评价。

患者不进行药物治疗至少两周 (六周的氟比嗪) 并且从试验日前晚上的午夜以及认知度测试试验日当天都不吸烟。

数据分析计划

健康对照和 SPD 主体在认知度能力变量方面的差异通过多变量分析进行测量, 在两个组中比较安慰剂和药物日。用其它临床变量例如综合失调症标准的数量或 D_1 受体结合对分析进行校正, 按照适合的相

动力分析

在最初的 pergolide 试验中观察到很大范围的效果, 因此对于样品大小的足够的动力将可以在实验样品中探测到大的效果。

方法实施例 13. 使用 fMRI 来研究综合失调症患者由于认知度提高剂引起的大脑改变

该方法评定了认知度提高药物治疗添加到目前的安定药治疗中，是否可以改善工作记忆和内部观念产生的网络需求功能。认知损伤可能是综合失调症的主要特征并且可以预言职业和社会能力低下。口头流利作业（VFT）的图像研究表明在综合失调症中，不能复原左侧颞突和前突活性不足的结合反映了前额突触和颞突之间功能性不能连通，或者不正常的扣束脑回（cingulate gyrus）调节，例如前颞连通性。

在六个主体中连续测量到大脑活性对稳定的非典型安定药表现出 VFT，使用 BOLD fMRI。测量在基线进行并且在这些组随机以盲交叉设计接受了 12 周的多奈哌齐(Donepezil)（乙酰胆碱酯酶抑制剂）和安慰剂后再次进行测量。当与安慰剂进行比较和从基线扫描的时候，多奈哌齐的加入通过增加左侧、前突和扣带束的活性来提供功能正常化。这种研究为扣带束在综合失调症中调控认知度和神经元连通性方面的作用提供了支持。

方法实施例 14. 综合失调症患者大脑活性区域（血流和任务-特异性活性）的人类临床试验

该方法评价了是否单一剂量、例如 20mg 6a 的皮下注射（sc），与盐对照注射相比，（a）在综合失调症患者前额叶皮层中的静脉血流产生可监测的增加（通过注射充满 fMRI 进行对比检测），（b）在涉及工作记忆的区域产生神经系统活性的增加（通过 BOLD fMRI 进行检测），（c）很少的副作用是可以容忍的和/或（d）证明改善认知行为的潜力。

该方法包括对具有 SCID 诊断的综合失调症的 20 个成人(18-65 岁)的内部主体交叉设计。主体是服用稳定剂量安定药的门诊患者，其具有中等的维持负面症状水平。在筛选过程中允许访问主体分级和在几台进行神经心理学测试的计算机上接受训练和练习。在测试前的晚上确定主体。第二天早上在 8 am 将他们带到 3T MRI 扫描仪上，利用 IV's, s.c 和 hep 锁在位置上。他们整个早上进行静脉血流测量，接下来在 n-刺激模式(back)工作记忆任务过程中进行 BOLD fMRI 扫描。他们随后接受 20mg 这里所描述的 D₁ 受体激动剂，例如二羟西汀 6a，或者安慰

剂, 扫描 15 分钟。在随后的 45 分钟他们在运转的记忆任务期间进行间歇的灌注和 BOLD 活性 MRI 扫描。收集反应数据和血清水平。主体然后返回至医院进行观察。重复的 MRI 扫描在下午 6 点进行, 没有任何灌注。第二天早晨他们重复第一天的日程, 并且接受这里所描述的 D_1 受体激动剂或者安慰剂, 两种他们在第一天都没有接受。主体在第二天的下午 6 点扫描之后离开医院。后续安全面谈在离开后的 1 周、1 月、和 3 个月进行。

包括标准包括对综合失调症具有 DSM-IV 标准的主体, 综合失调症是通过 DSM-IV (SCID) 的结构临床会见来确定的, 并且具有一些症状, 不管所限定的处理方法: PANS 分数 >50 但是小于 90, 以及 PANS 否定分数至少为 4。患者年龄在 18 和 65 之间, 性别不限。患者固定剂量服用安定药物至少两周。患者不服用下面的精神类药物: 三环抗抑郁病药, 吩噻嗪, 氨磺噻吨, 氯氮平, 反副交感神经生理作用物或者刺激物至少两周。除了精神延迟同时可以进行 AxisII 诊断。

排除标准包括癫痫症或者发作失调、大规模大脑损伤、头骨中有金属、或者主要大脑外伤的历史等的既往历史; 证明最近 (2 周) 他们的精神或者紧张性精神症亚型的急性恶化的主体; 根据 DSM-IV 诊断为综合失调失调的主体; 诊断为物质依赖 (DSM-IV) 和主要抑郁失调 (Calgary 抑郁等级 >9) 的主体, 具有临床上显著心脏血管或脑血管疾病、不能控制的血压或不正常的 ECG 病史的主体; 具有肾脏或肝脏功能失调的主体; 怀孕的母亲或哺乳期的母亲; 吸烟每天超过 2 天的吸烟者; 具有幽闭恐怖症的主体或者其先前具有 MRI 扫描的问题; 以及对注射对照样产生敏感的主体。

主要研究端点

前额叶皮层血流。静止的前额叶皮层血流使用灌注 fMRI 技术在基线进行测定, 并间歇地在这里所述的 D_1 受体激动剂的使用时间后, 例如 20mg 的 6a 或安慰剂的扫描, 表达作为完全的数据, 以及从早晨基线的改变 (表达为百分数)。在当天内以及在比较日之间用来测试由于 D_1 受体激动剂引起的 rCBF 的潜在增加。

血流改变。在工作记忆任务 (n 刺激模式) 过程中使用 echoplanar

BOLD-fMRI 在特定的改进的 3.0 T MRI 扫描仪上测量相应的区域大脑血流 (rCBF)。

次要研究端点

为了表现 D₁ 受体激动剂对综合失调症患者的作用，评价了 n 刺激模式的反应时间和错误率、副作用的症状清单以及 BPRS 和 PANS 分数。

方法实施例 15. 二羟西汀在多巴胺受体的结合和活性

药物	老鼠纹状体 (nM)		克隆的受体 (nM)				
	D ₁ -型	D ₂ -型	D _{1A} C-6 (猴子)	D _{2L} C-6 (鼠)	D ₃ C-6 (鼠)	D ₄ CHO (鼠)	D ₅ HEK (人)
SCH23390	0.69	-	0.32	-	-	-	1.0
氯丙嗪	-	1.19	-	0.74	0.9	20	-
二羟西汀	5.5	24.4	2.2	183	18	13	16

在 40 个结合位点（除了 D₁ 位点）筛选二羟西汀的活性并发现在除了 D₂ 多巴胺受体 (IC₅₀=130nM) 和 α₂ 肾上腺素受体 (IC₅₀=ca. 230 nM) 外的所有位点是非活性的 (IC₅₀> 10 μM)。除了 D₁ 位点，二羟西汀表现为仅仅对皮层后 D₂ 多巴胺受体具有刺激。二羟西汀是有效的并且比多巴胺对腺苷酸环化酶的刺激更为有效接近 70 倍。这种效果被 D1 拮抗剂 SCH23390 所封闭，但不被 D₂5-HT₂、毒蕈碱或 α-或 β-肾上腺受体拮抗剂所封闭。二羟西汀显示了在鼠、猴子和人类大脑组织中刺激腺苷酸环化酶的完整作用。二羟西汀在释放多巴胺或者封闭它的再摄取方面是非活性的。

对猴子认知行为的作用

作为帕金森症患者，带有多巴胺神经元损伤的灵长类在履程序认知任务方面表现出差异。猴子前额叶皮层中多巴胺的消逝已经被报道存在认知缺陷，并且在无症状的 MPTP 处理的灵长类中。将 D₁ 拮抗剂

局部注射到猴子的前额叶皮层引起了误差并增加了执行任务的潜力，任务所需的记忆力引导扫视表明 D₁ 受体在灵长类前额叶皮层的记忆和预言功能中具有显著的作用。与这种解释相一致的是 Arnsten 等人的观察。局部 D₁ 激动剂 SKF38393 的给药改进了年老的和利血平处理的老鼠的空间工作记忆；完全的 D₁ 激动剂二羟西汀在年轻的完整的猴子中产生了改进。最近已发现二羟西汀改善了猴子的认知缺陷，其是通过慢性低剂量 MPTP 处理产生的。

方法实施例 16. 地那普林在多巴胺受体的结合和活性

药物	老鼠皮层 (nM)		克隆的受体 (nM)				
	D ₁ -型	D ₂ -型	D _{1A} C-6 (猴子)	D _{2L} C-6 (鼠)	D ₃ C-6 (鼠)	D ₄ CHO (鼠)	D ₅ HEK (人)
SCH23390	0.69	-	0.32	-	-	-	1.0
氯丙嗪	-	1.19	-	0.74	0.9	20	-
地那普林	5.93	31.3	6.1	59	10	60	5.0
SKF38393	20	-	8.6	-	-	-	80
quinpirole	>5000	28.8	-	221	4.5	-	-

地那普林在激活老鼠大脑皮层中的腺苷酸环化酶方面与多巴胺一样有效。另外，即使在受体储存减少的情况下地那普林也可以与多巴胺一样有效，指示了相同的内在活性。

地那普林在克隆的人类 D₁ 型受体上刺激腺苷酸环化酶 (AC) 方面还表现出完全的激动剂活性。与多巴胺相比，地那普林在 D₁ 和 D₅ 两个受体上同样有效果和更为有效。将多个实验的数据总结在下面的表中，表示地那普林没能在刺激 AC 的 D₁ 和 D₅ 受体之间进行区分：

地那普林有效的激活了 hD ₁ 和 hD ₅ 受体		
	EC ₅₀ (nM)±SEM	
测试配合基	D ₁	D ₂
多巴胺	486±157	114±186
地那普林	28±9	10±2

HEK 细胞中完成的研究表示至少 3 个单独的实验（表示为平均值 ±SEM）。

已经研究了地那普林与 D₂ 型受体的交互作用与许多不同信号系统的联系。最广泛使用的终端腺苷酸环化酶（AC），通过 D₁ 型受体刺激，而 D₂ 型受体抑制 cAMP 的合成。整体激动剂活性通过测试配合基与多巴胺或者主要典型 D₂ 激动剂 quinpirole 的活性比来测定。

研究地那普林通过 D_{2L} 和 D₄ 受体在 CHO 细胞的表达抑制 forskolin (FSK)-刺激的 AC 活性的能力。与作为主要典型 D₂ 激动剂 quinpirole 相比地那普林在同等程度上抑制了 AC。

结果显示完全的激动剂在 D_{2L} 受体处与 cAMP 的合成结合在一起。下面的表格概括了地那普林对于 D_{2L} 和 D₄ 受体的效应，显示地那普林是抑制 cAMP 合成在 CHO 细胞上表达 D_{2L} 和 D₄ 受体的完全激动剂。

地那普林有效的激活了 D _{2L} 和 D ₄ 受体		
	EC ₅₀ (nM)±SEM	
测试配基	D _{2L}	D ₄
多巴胺	-	1752±682
地那普林	81±21	60±18
quinpirole	3±1	-

至少进行 3 次独立的实验（表示为平均值 ±SEM）。

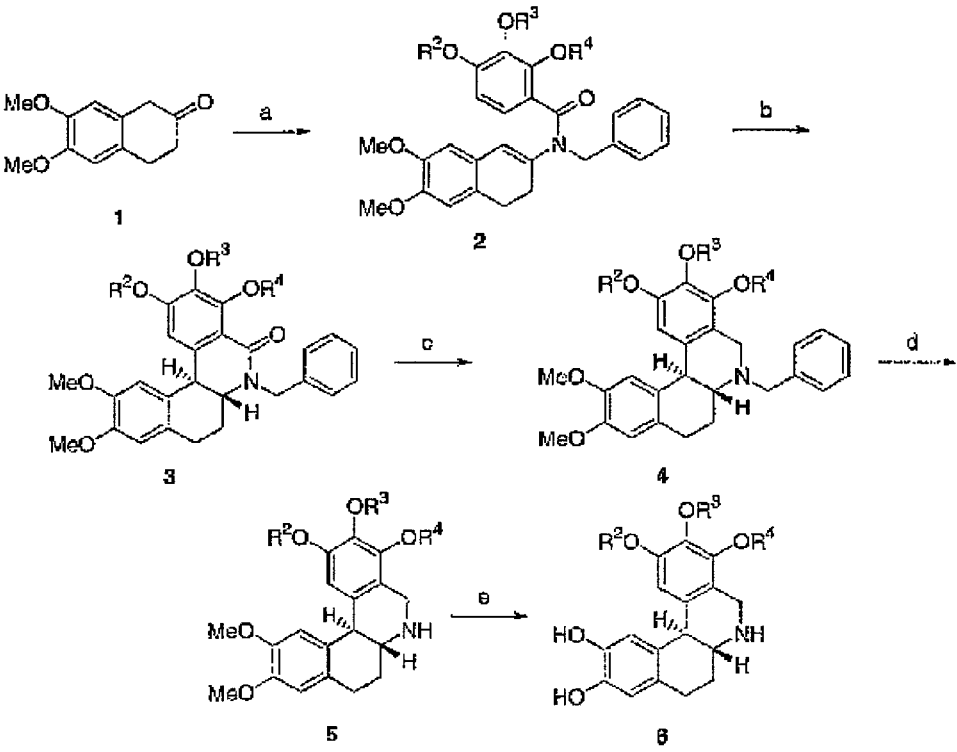


图 1

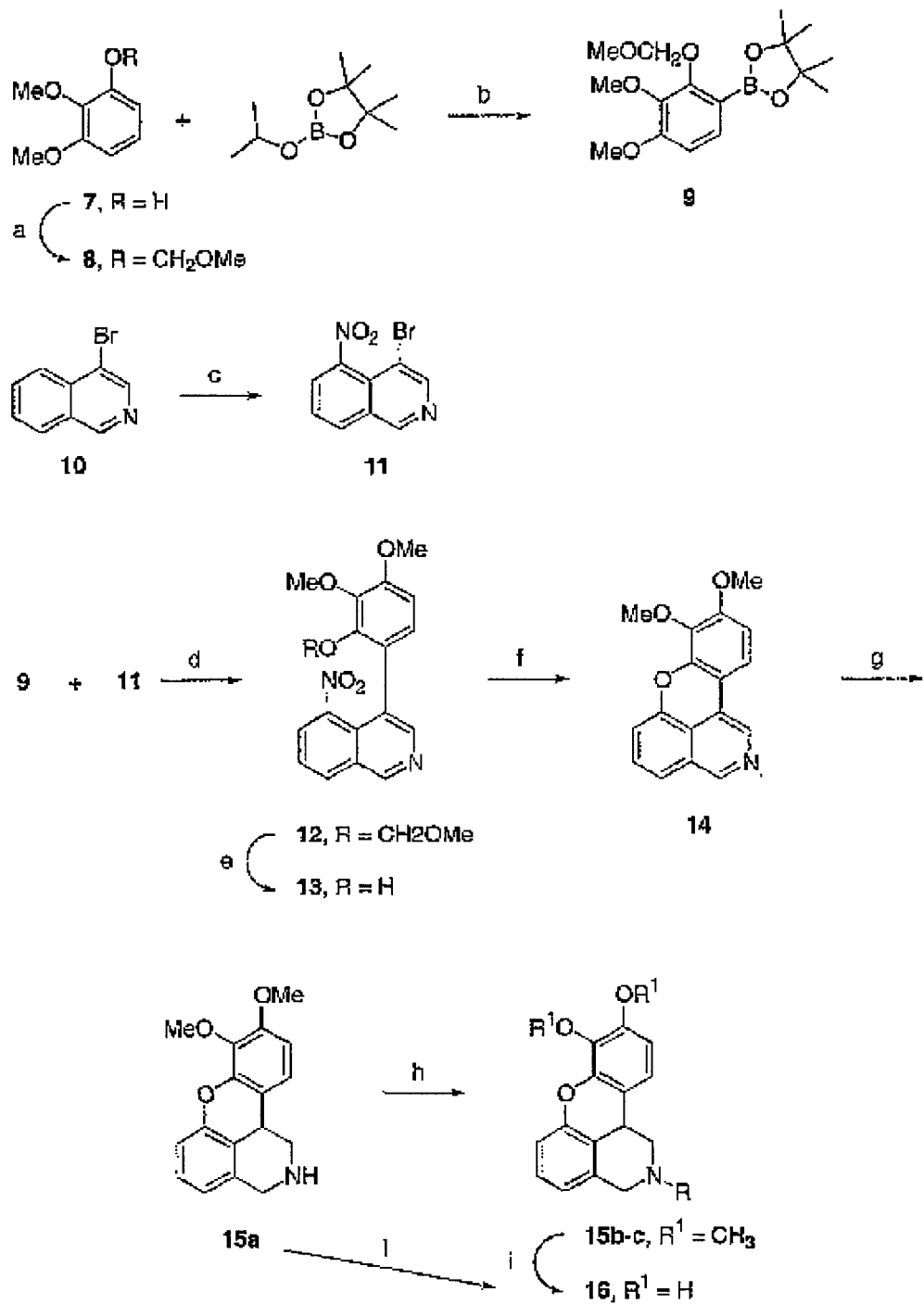


图 2

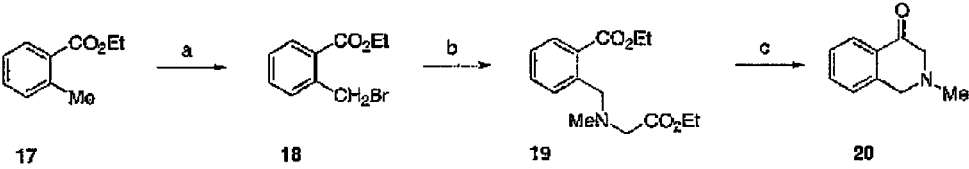


图 3

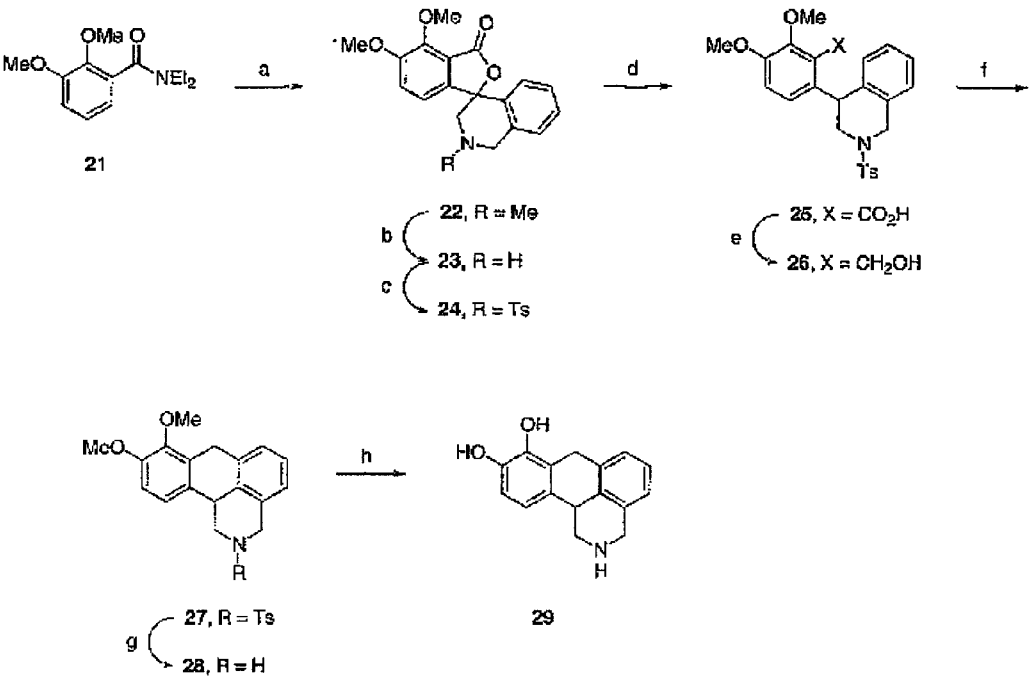


图 4

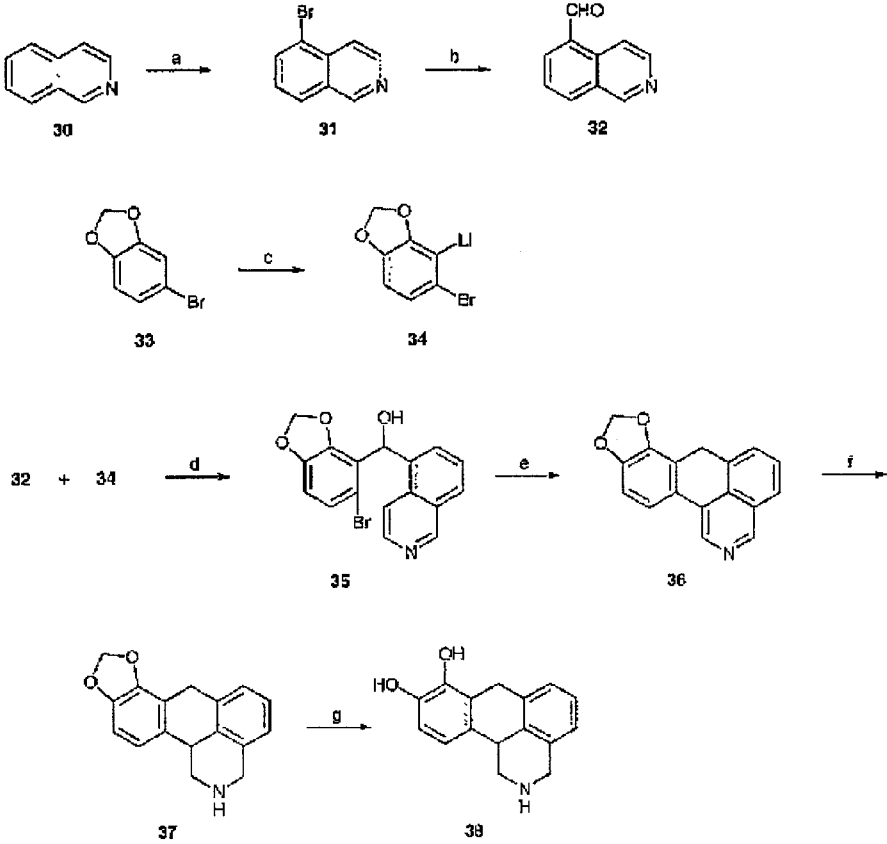


图 5