

發明專利說明書 200410910

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91137130

※IPC分類：A61K31/41

※申請日期：91.12.24

C07D215/38
A61K31/41

壹、發明名稱

(中文) 新穎之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物

(英文) NOVEL PYRIDO [2,1-a] ISOQUINOLINE DERIVATIVES

貳、發明人 (共 5 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 盧卡 克勞迪歐 歌比

(英文) LUCA CLAUDIO GOBBI

住居所地址：(中文) 瑞士歐伯威爾市羅赫哈街 14 號

(英文) ROHRHAGSTRASSE 14, CH-4104 OBERWIL,

SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士 (英文) SWITZERLAND

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

(英文) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

住居所或營業所地址：(中文) 瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

(英文) 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070

BASLE, SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士 (英文) SWITZERLAND

代表人：(中文) 1. 菲杜林 克勞士納 2. 丹尼斯 史崔柏

(英文) 1. FRIDOLIN KLAUSNER 2. DENISE STREBEL

發明人 2

姓名：(中文) 湯瑪斯 盧伯斯

(英文) THOMAS LUEBBERS

住居所地址：(中文) 德國洛拉奇市塔威區 10A 號

(英文) TALWEG 10A, D-79540 LOERRACH, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 3

姓名：(中文) 帕崔利歐 瑪泰

(英文) PATRIZIO MATTEI

住居所地址：(中文) 瑞士瑞翰市朵黎威區 33 號

(英文) DOERNLIWEG 33, CH-4125 RIEHEN, SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士

(英文) SWITZERLAND

發明人 4

姓名：(中文) 羅伯特 納奎仁

(英文) ROBERT NARQUIZIAN

住居所地址：(中文) 法國巴登翰市葛瑞路 9 號

(英文) 9 RUE DE LA GARE, F-68870 BARTENHEIM,
FRANCE

國籍：(中文) 法國

(英文) FRANCE

發明人 5

姓名：(中文) 皮爾 查爾斯 威斯

(英文) PIERRE CHARLES WYSS

住居所地址：(中文) 瑞士索威市后法克區 15 號

(英文) IM HOFACKER 15, CH-4106 THERWIL,
SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士

(英文) SWITZERLAND

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 歐州專利機構；2001年12月27日；01130882.2

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐州專利機構；2001年12月27日；01130882.2

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

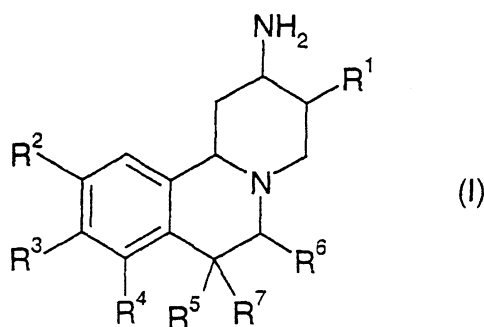
(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【技術領域】

本發明有關一種新穎之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物，其製造方法及其作為醫藥之用途。尤其，本發明有關式(I)之化合物：



其中

R^1 為低碳烷基、芳基、雜芳基或經環烷基、芳基或雜芳基取代之低碳烷基；

R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烯基，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況經低碳烷氧羰基、芳基或雜環基取代；

R^5 為氫、氟、低碳烷基或芳基；

R^6 為氫、低碳烷基或羥基-低碳烷基，或

R^5 及 R^6 與其所鍵結之碳原子一起形成 5 或 6 員飽和碳環；

R^7 為氫、氟或低碳烷基；

及其醫藥上可接受鹽。

【先前技術】

酵素二肽基肽酶 IV (EC.3.4.14.5，於下列縮寫為 DPP-IV) 涉及數種激素活性之調節作用。尤其 DPP-IV 為有效及快速降解之

高血糖糖原質分解因子，如肽 1 (GLP-1)，其為胰島素產生及分泌之最強效刺激物之一。抑制 DPP-IV 可增強內生性 GLP-1 之效果，及引起較高之血漿胰島素濃度。於患有受損之葡萄糖耐受性及 2 型糖尿病之病患中，較高之血漿胰島素濃度將緩和危險之高血糖症且據此降低組織損害之危險。結果，DPP-IV 抑制劑已提示為治療受損之葡萄糖耐受性及 2 型糖尿病之藥物候選物 (如 Vilhauer, WO 98/19998)。未揭示任何醫藥用途，Buzas 等人於 Lab. Chim. Org. V, Fac. Sci., Orleans, Fr. Chim. Ther. (1992), 7(5), 404-7 描述下列實例 41 及 42 化合物之合成。

【發明內容】

本申請人已發現一種可非常有效地降低血漿葡萄糖量之新穎 DPP-IV 抑制劑。因此，本發明化合物可用以治療及/或預防糖尿病，尤其是非胰島素依賴型之糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性，以及其中正常受 DPP-IV 去活化之肽作用擴大而可獲得治療效益之其他病況。意外地，本發明化合物以可用以治療及/或預防腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群。再者，本發明化合物可用作為利尿劑及用於治療及/或預防高血壓。非預期地，與本技藝已知之其他 DPP-IV 抑制劑相較，本發明化合物展現改良之治療及藥理性質，如藥效性及生物利用性。

【實施方式】

除非另有說明，否則下列定義係用以說明及定義用以描述本發明之各名詞之意義及範圍。

本說明書中，“低碳”係用以代表由 1 至 6 個，較好 1 至 4 個

碳原子所構成之基。

“鹵素”代表氟、氯、溴及碘，較好為氯。

“烷基”當單獨或與其他基組合使用時，代表含1至20個碳原子，較好1至16個碳原子，更好1至10個碳原子之分支或直鏈單價飽和脂族烴基。

“低碳-烷基”當單獨或與其他基組合使用時，代表含1至6個碳原子，較好1至4個碳原子之分支或直鏈單價烷基。此名詞又可舉例之基如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、2-乙基丁基等。

“環烷基”代表含3至6個碳原子之單價碳環基。此名詞又可舉例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基，以環丙基較佳。

“烷氧基”代表 $R'-O-$ 基，其中 R' 為烷基。“低碳-烷氧基”代表 $R'-O-$ 基，其中 R' 為低碳烷基。低碳-烷氧基實例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基及己氧基，以甲氧基較佳。

“低碳烷氧羰基”代表 $R'-O-C(O)-$ 基，其中 R' 為低碳烷基。

“雜環基”代表5-或6-員芳族或飽和N-雜環狀基，其可視情況又含有氮或氧原子，如咪唑基、吡唑基、噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，較好為吡啶基、噻唑基或嗎啉基。此雜環可視情況獨立經低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、氰基、疊氮基、胺基、二-低碳烷基胺基或羥基予以單-、二-或三-取代。較佳

之取代基為低碳烷基，以甲基較佳。

“芳基”代表芳族單價單-或多碳環基，如苯基或萘基，較好為苯基，其可視情況經低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、氰基、疊氮基、胺基、二-低碳烷基胺基或羥基予以單-、二-或三-取代。

“雜芳基”代表含1至3個，較好1或2個獨立選自氮、硫及氧之雜原子(以氮較佳)之5-或6-員不飽和芳族單價環狀基。雜芳基實例為吡咯基、吡啶基及嘧啶基，以吡咯基及吡啶基較佳。該雜芳基可獨立經鹵素、胺基、全氟-低碳烷基、低碳烷基或低碳烷氧基予以單-、二-或三-取代。“醫藥上可接受鹽”包含式(I)化合物與無機或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、水楊酸、對-甲苯磺酸等之鹽，其對活有機體不具毒性。較佳鹽為甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽及甲烷磺酸鹽，以鹽酸鹽特佳。

一具體例中，本發明有關上述定義之式(I)化合物，其中 R^1 為低碳烷基、芳基或經環烷基或芳基取代之低碳烷基； R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烯基，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況經低碳烷氧羰基、芳基或雜環基取代； R^5 及 R^6 各獨立為氫、低碳烷基、芳基或與其所鍵結之碳原子一起形成5-或6-員飽和碳環；及其醫藥上可接受鹽。

另一具體例中，本發明有關上述定義之式(I)化合物，其

中 R^1 為低碳烷基、苯基或環烷基-低碳烷基； R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、羥基、低碳烷氧基，或經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷氧基。 R^2 、 R^3 及 R^4 中之較佳芳基為苯基或經二-低碳烷基胺基或氰基取代之苯基。 R^2 、 R^3 及 R^4 中之較佳之雜環基為嗎啉基、吡啶基、噻唑基或經低碳烷基取代之噻唑基。 R^2 、 R^3 及 R^4 中之較佳低碳烷氧羰基為乙氧羰基甲氧基。

另一較佳具體例中，本發明有關上述定義之式 (I) 化合物，其中 R^1 為低碳烷基、苯基、經低碳烷基或經低碳烷氧基取代之苯基；或 R^1 為雜芳基如吡咯基及吡啶基，或環烷基-低碳烷基； R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、羥基、低碳烷氧基，或經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷氧基； R^5 為氫、低碳烷基或經低碳烷基、低碳烷氧基或鹵素單-或二-取代之苯基； R^6 為氫、低碳烷基或羥基-低碳烷基；或 R^5 與 R^6 與其所鍵結之碳原子一起形成 5-或 6-員飽和碳環；及 R^7 為氫或低碳烷基。

一具體例中， R^1 基為低碳烷基或經環烷基較好經環丙基取代之低碳烷基。 R^1 之較佳低碳烷基為正丙基、正丁基、異丁基、3-甲基丁基及 2-乙基丁基，最佳為正丙基、正丁基及 3-甲基丁基。較佳之經環烷基取代之低碳烷基為環丙基甲基。

另一具體例中， R^1 為芳基，較好為苯基。芳基 R^1 可經獨立低碳烷基、低碳烷氧基或羥基單-、二-或三-取代，較好經低碳烷基或低碳烷氧基取代。較好芳基 R^1 為未經取代。

又另一具體例中， R^1 為選自吡啶基、嘧啶基及吡咯基之雜芳基。較佳之雜芳基 R^1 為吡啶基或吡咯基。該雜芳基 R^1 可獨立經低碳烷基、低碳烷氧基或羥基單-、二-或三-取代，較好經低碳烷基或低碳烷氧基取代。較好雜芳基 R^1 為未經取代。

最佳之 R^1 為低碳烷基，較好為正丁基或未取代之苯基。

一較佳具體例中， R^2 基為低碳烷基，較好為甲氧基、氫或羥基。最佳之 R^2 基為甲氧基。

另一較佳具體例中， R^3 基為低碳烷基(以甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基及異丁氧基較佳)、氫、羥基；或經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷氧基(較好為甲氧基或乙氧基)。 R^3 之較佳之芳基取代基為未經取代之苯基或經二-低碳烷基胺基(以二甲胺基較佳)或氰基單取代之苯基。 R^3 中最佳之芳基取代基為未經取代之苯基。

更佳之 R^3 基為低碳烷氧基(較好為甲氧基)、氫或羥基。最佳之 R^3 基為甲氧基或羥基，以甲氧基特佳。

另一較佳具體例中， R^4 基為低碳烷氧基(較佳為甲氧基)、氫或羥基。最佳之 R^4 基為氫。

一具體例中， R^5 為氫、低碳烷基(以甲基較佳)或芳基。較佳之芳基 R^5 為未經取代之苯基或獨立經低碳烷基、低碳烷氧基或鹵素單-、二-或三-取代之苯基。最佳之芳基 R^5 為未經取代之苯基。

另一具體例中， R^6 為氫、低碳烷基(以甲基較佳)或羥基-低碳烷基(以2-羥基乙基較佳)。較好， R^6 為氫。

又較佳具體例中， R^5 及 R^6 為氫或其所鍵結之碳原子一起形成6員飽和碳環。

一具體例中， R^7 為氫，另一具體例中， R^7 為低碳烷基，較好為甲基。

式(I)之化合物代表本發明較佳具體例及式(I)化合物之醫藥上可接受鹽獨立亦代表本發明較佳具體例。

式(I)之較佳化合物係選自下列所成之群組：

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -丙基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -(3-甲基丁基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-3 β -環丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -丙基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-2 β -胺基-3 β -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-9-醇鹽酸鹽(1:2)，

消旋-2 α -胺基-3 β -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶

并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -2 β - 胺基 -3 β - 丁基 -10- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶
并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇 ,

消旋 -2 α - 胺基 -3 β - 丁基 -10- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶
并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇 , 及

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并
[2,1-a] 異喹啉 -2- 基胺 ,

及其醫藥上可接受鹽。

式 (I) 之又較佳式 (I) 化合物係選自下列所成之群組 :

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 吡咯 -1- 基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶
并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺 ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡
啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺 ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b α - 六氫 -2H- 吡
啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺 ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - (3,4- 二甲氧基苯基) -1,3,4,6,7,11b β - 六
氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - (3,4- 二甲氧基苯基) -1,3,4,6,7,11b β - 六
氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - (3- 甲氧基苯基) -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -
2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - (3- 甲氧基苯基) -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -
2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 吡啶基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并

(9)

[2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -吡啶基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并

[2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) ,

消旋 -4-(2 β -胺基 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -7 β -基) 苯酚 ,

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -6-甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -7 β -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -7 α -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -7 β -(3,4-二甲氧基苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -7,7-二甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -7,7-二甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺 ,

消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺 ,

消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 α -基胺 ,

消旋 -3 β -丁基 -7 α -(3,4-二甲氧基苯基) -9,10-二甲氧基 -6 α -甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺 ,

消旋 -7 β 丁基 -11,12-二甲氧基 -13b-甲基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b-十

氮 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

(6S)-(2-胺基 -3-丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b-六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -6-基) 甲醇，

消旋 -4-(2 β -胺基 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -7-基) 苯酚鹽酸鹽，

消旋 -4-(2 β -胺基 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -7 β -基) 苯酚鹽酸鹽，

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -6-甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺鹽酸鹽，

消旋 -3 β -丁基 -7 β -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋 -3 β -丁基 -7 α -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -

2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 α -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9 α ,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9 α ,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-6 α -甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基胺鹽酸鹽，

及其醫藥上可接受鹽。

(12)

式 (I) 之又較佳式 (I) 化合物係選自下列所成之群組：

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲基丁基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺，

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -2 α -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -9-醇鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -2 α -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -9-醇，及

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺，

及其醫藥上可接受鹽。

式 (I) 之特佳式 (I) 化合物係選自下列所成之群組：

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異

喹啉-2 α -基胺，

9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 β -基胺，

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 β -基胺，及

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 α -基胺，

及其醫藥上可接受鹽。

式(I)之最佳式(I)化合物係選自下列所成之群組：

9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 α -基胺，

9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 β -基胺，

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 β -基胺，及

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 α -基胺，

及其醫藥上可接受鹽。

式(I)化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可存在有光學純的對映異構物或消旋物。本發明包含所有該等型態。

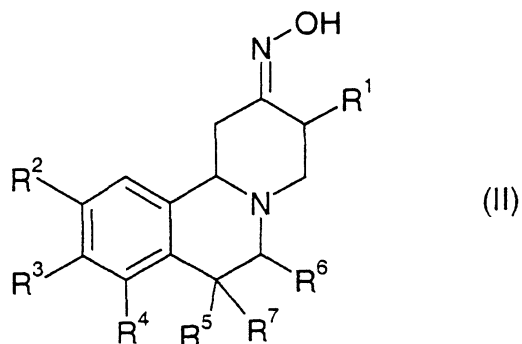
需了解本發明之式(I)化合物可在官能基衍生化而獲得在體內可轉化回原化合物之衍生物。

本發明又有關一種製造上述定義之式(I)化合物之方法，該

方法包括使式(II)之肱還原：

(14)

發明說明續頁



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義，

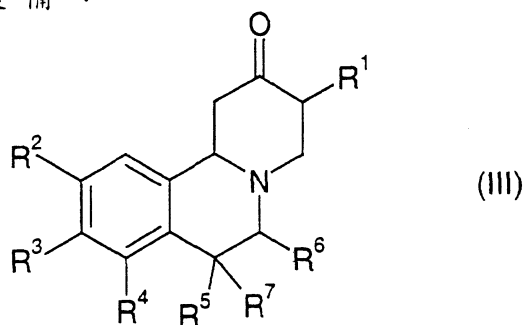
接著視情況轉化成其醫藥上可接受鹽。

上述式 (I) 之氫化反應可依據本技藝已知方法進行。例如反應可在觸媒如阮尼鎳、鉑或鈀存在下在惰性溶劑如乙醇中，在約 20°C 至 80°C 之溫度進行。

式 II 化合物之羥基可成保護態，例如苄基醚。此保護基可依據本技藝已知方法移除，如在苄基醚之例中藉催化性氫化移除。

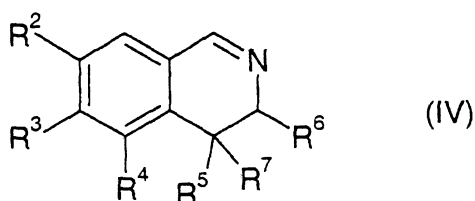
式 II 之肱為本技藝已知或可藉本技藝已知方法或類似方法自式 III 之酮起始而製備。

式 (III) 化合物之製備：



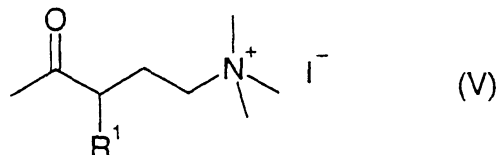
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義，

可藉式 (IV) 化合物：

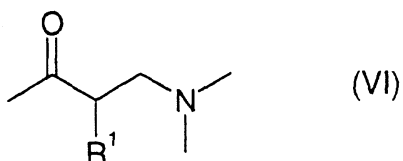


(15)

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義，
與式 (V) 化合物反應：

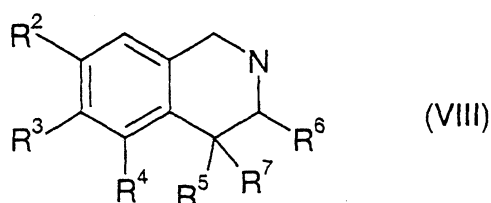


其中 R^1 如前述定義，
或與式 (VI) 化合物反應：

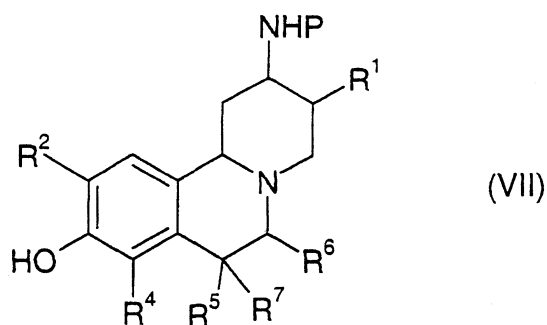


其中 R^1 如前述定義。

式 (IV) 化合物為本技藝已知或可藉使式 (VIII) 化合物依據本技藝已知方法或類似方法氧化而製備：



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義，
此外，式 (VII) 化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義，及 P 代表胺基保護基；
可與下式之醇：

R-OH

其中 R 為經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷基；

在三苯膦及偶氮二羧酸二-第三丁酯存在下反應，接著去保護。

此外，其中 R^1 為芳基或雜芳基之式 (III) 化合物可藉其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如前述定義及 R^1 為氫 ($R^1=H$) 之式 (III) 化合物分別與下式之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物：

R-X

其中 R 為芳基或雜芳基及 X 為氯、溴、碘或三氟甲烷磺酸根；在鈰觸媒如乙酸鈰或肆-三苯膦鈰錯合物、配位體如三-第三丁基膦或其他膦及鹼如第三丁醇鈉存在下，再惰性溶劑如四氫呋喃中，在 20 至 100°C 之適度溫度反應而製備（類似 J.M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S.L. Buchwald, 美國化學協會期刊, 2000, 122, 1360-1370 及 M. Kawatsura 及 J.F. Hartwig 之美國化學協會期刊, 1999, 121, 1473-1478 所述方法）。

較佳之胺基保護基為第三丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Z) 及 9-芴基甲氧基羰基 (Fmoc)，以第三丁氧羰基 (Boc) 特佳。去保護可藉本技藝已知方法進行。

本發明又有關上述定義之式 (I) 化合物，係依據上述方法製備者。

如上所述，本發明式 (I) 化合物可作為供治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病之醫藥，該疾病如糖尿病尤其是非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰

瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，較好為非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性。再者，本發明化合物可作為利尿劑或用以治療及/或預防高血壓。

本發明因此亦有關一種醫藥組合物，包括上述定義之化合物及醫藥上可接受載體及/或佐劑。

再者，本發明有關上述定義之化合物作為治療活性物質之用途，尤其作為治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病之治療活性物質之用途，該疾病例如糖尿病尤其是非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，較好為用以治療及/或預防非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性之治療活性物質。再者，本發明有關上述定義之化合物作為利尿劑或用以治療及/或預防高血壓之治療活性物質之用途。

另一具體例中，本發明有關一種治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病之方法，該疾病如糖尿病尤其是非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，較好用以治療及/或預防非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性，該方法包括對人類或動物投予上述定義之化合物。再者，本發明有關一種上述定義之治療及/或預防之方法，其中該疾病為高血壓或其中利尿劑具有治療效果者。

本發明又有關上述定義之化合物用於治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病之應用，該疾病如糖尿病尤其是非胰島

素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，較好用以治療及/或預防非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性。再者，本發明有關上述之用途，其中該疾病為高血壓或作為利尿劑之應用者。

此外，本發明有關上述定義之化合物用以製備供治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病之醫藥應用，該疾病如糖尿病尤其是非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，較好用以治療及/或預防非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性。該醫藥包括上述定義之化合物。再者，本發明有關上述之應用，其中該疾病為高血壓或作為利尿劑之應用者。

上述定義之方法及用途中，下列疾病為較佳具體例：糖尿病尤其是非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、肥胖症及/或代謝徵候群，較好為非胰島素依賴型糖尿病及/或受損之葡萄糖耐受性。

式(I)化合物可藉下述方法、藉實例所述方法或類似方法製造。個別反應步驟之適當反應條件為本技藝者所悉知。起始物可藉商業獲得或可藉類似下述方法或實例所述方法或類似方法製造。

進行下列試驗以測定式I化合物之活性。

DPP-IV 抑制劑之活性係以衍生自人類血漿鬱血之天然人類 DPP-IV 或以重組人類 DPP-IV 測試。收集得自不同捐贈者之

人類檸檬酸鹽血漿，經 0.2 微米膜在殺菌條件下過濾及 1 毫升份數急速冷凍及使用前儲存在 -120°C 。於色度計 DPP-IV 分析中，使用 5 至 10 微升人類血漿作為酵素源，及在螢光計分析中，使用 1.0 微升人類血漿作為酵素源，總分析體積為 100 微升。對 N-端及轉膜區域限制之胺基酸 31-766 之人類 DPP-IV 之 cDNA 選殖入巴斯德畢氏酵母 (*pichia pastoris*) 中。人類 DPP-IV 予以表現及使用習知管柱層析法包含尺寸排除法及陰離子與陽離子層析法自培養基純化。考馬斯蘭 (Coomassie blue) SDS-PAGE 之最終酵素製劑純度為 $>95\%$ 。在色度計 DPP-IV 分析中，使用 20 奈克 rec-h DPP-IV 及在螢光計分析中使用 2 奈克 rec-h DPP-IV 作為酵素源，總分析體積為 100 微升。

螢光計分析中，使用 Ala-Pro-7-胺基酸-4-三氟甲基香豆滿 (Calbiochem 編號 125510) 作為受質。20 mM 原料溶液於 10% DMF/ H_2O 中使用前儲存在 -20°C 。IC₅₀ 測定中，使用 50 μM 之最終受質濃度。測定動力參數如 K_m 、 $V_{\max}$ 、 K_i 之分析中，受質濃度在 10 μM 及 500 μM 間變化。

在色度計分析中，使用 H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) 作為受質。10 mM 原料溶液於 10% MeOH/ H_2O 中使用前儲存在 -20°C 。IC₅₀ 測定中，使用 200 μM 之最終受質濃度。測定動力參數如 K_m 、 $V_{\max}$ 、 K_i 之分析中，受質濃度在 100 μM 及 2000 μM 間變化。

螢光係在 Perkin Elmer 發光光度計 LS 50B 中在 400 奈米之激發波長及 505 奈米之發射波長每 15 秒連續偵測共偵測 10 至 30 分鐘。藉最佳套入線性回歸法計算最初速率常數。

自色度計受質釋出之 pNA 吸收度於 Packard SpectraCount 中在

405 奈米每 2 分鐘連續偵測共 30 至 120 分鐘，藉最佳套入線性回歸法計算最初速率常數。

DPP-IV 活性分析係在 96 洞盤中在 37°C 於總分析體積 100 微升下進行。分析緩衝液含有 50 mM Tris/HCl pH 7.8 其含有 0.1 毫克/毫升 BSA 及 100 mM NaCl。測試化合物溶於 100% DMSO 中，於 10% DMSO/H₂O 中稀釋至所需濃度。分析中最終 DMSO 濃度為 1% (v/v)。此濃度時，酵素因 DMSO 之去活化為 <5%。化合物以 (在 37°C 培育 10 分鐘) 或不以酵素預培育。酵素反應以施加受質接著立即混合而起始。

藉至少 5 個不同化合物濃度之 DPP-IV 抑制作用之非線性最佳套入回歸法計算化合物之 IC₅₀ 測試。以至少 5 個不同受質濃度及至少 5 個不同測試化合物濃度計算酵素反應之動力參數。

本發明較佳化合物展現之 IC₅₀ 值為 1 nM 至 10 μ M，較好 1-100 nM，如下表所示。

實例	IC ₅₀ [μ M]
5	0.57
17	0.14
20	0.52
36	0.16
39	0.62
43b	0.34
44	0.22

式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受鹽可作為醫藥，如呈經

腸道、非經腸道或局部投藥之醫藥製劑態。其可以錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液劑型經口投藥，以栓劑劑型經直腸投藥，以注射溶液或灌注溶液非經腸道投藥，或以軟膏劑、乳霜劑或油劑局部投藥。以口服投藥較佳。

醫藥製劑之製造可依本技藝悉知方式進行，使所述式 I 化合物及/或其醫藥上可接受鹽、視情況與其他治療價值之物質與適當非毒性惰性治療可相容之固體或液體載體物質及若需要之一般醫藥佐劑一起製成投藥劑型。

適當載體物質不僅可為無機載體物質亦可為有機載體物質。因此可使用例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽作為錠劑、包衣錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之載體。軟明膠膠囊之適當載體為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇(視活性成分性質而定，在軟明膠膠囊之例中通常不需要載體)。製造溶液及糖漿之適當載體為例如水、多元醇、蔗糖、轉逆糖等。注射溶液之適當載體物質為例如水、醇、多元醇、甘油及植物油。栓劑之適當載體為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。局部製劑之適當載體物質為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體鏈烷、液體脂肪醇、硬脂醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

一般之安定劑、保存劑、濕潤及乳化劑、濃度改良劑、味道改良劑、改變滲透壓之鹽、緩衝物質、溶解劑、著色劑及遮蔽劑及抗氧化劑可列入醫藥佐劑之考量。

式 I 化合物之劑量，視欲控制之疾病、病患年齡及個體狀況及投藥模式而定，可在廣範圍內變化，且當然於各特定例中對個別需求加以調整。就成人而言，劑量可考慮自每天約 1 至約 1000 毫克，較好約 1 至 100 毫克之間。視疾病嚴重性及藥效輪廓之精確性而定，該化合物可以一或數次日劑量單元投藥，如 1 至 3 次劑量單元。

該醫藥製劑宜含有約 1-500 毫克，較好 1-100 毫克之式 I 化合物。

下列實例用以更詳細說明本發明。然而其並不以任何方式限制其範圍。

實例

縮寫：

MS=質譜，ISP=離子噴霧(陽離子)相當於ESI(電噴霧，陽離子)，b.p.=沸點，m.p.=熔點，aq.=水溶液，r.t.=室溫。

實例 1

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a]異喹啉 -2 β -基胺及消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a]異喹啉 -2 α -基胺

(i) 6.8 克 3,4-二氫 -6,7-二甲氧基異喹啉之 70 毫升乙醇溶液以 11.4 克 (2-乙醯基己基)三甲基銨碘化物處理及加熱回流 1.5 小時。反應混合物冷卻及以 6.8 克氫氧化鉀之 70 毫升水處理。蒸發乙醇及水溶液以 80 毫升二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水及蒸發。固體紅色殘留物藉層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯 4:1)純化及自異丙醚結晶。獲得 7.0

克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，m.p. = 117°C。

(ii) 5.5克羥基胺鹽酸鹽之50毫升水及20毫升乙醇溶液以7.27毫升1 N氫氧化鈉溶液鹼化(pH 9)及添加3.35克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮之50毫升乙醇溶液。反應混合物在45°C攪拌45分鐘，濃縮一半接著冷卻至0°C。過濾沉澱產物及以乙醇/水(1:1)洗滌，隨後以水洗滌。獲得3.26克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮肟，m.p. = 143-145°C。

(iii) 1.5克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮肟之40毫升乙醇及40毫升水之懸浮液以1.25克鎳-鋁合金處理及滴加4.935毫升32%氫氧化鈉水溶液。混合物在室溫攪拌1小時，接著過濾及以乙醇/水(1:1)洗滌。濾液以二氯甲烷萃取2次及合併之有機溶液以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鈉脫水及蒸發。固體殘留物藉層析(矽膠，二氯甲烷-甲醇/25%氫氧化銨(0-16%))純化。獲得(a) 0.38克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺及(b) 0.45克消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺。

實例 2-18

類似實例 1 製備下列化合物：

2. 消旋-9,10-二甲氧基-3 β -丙基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺。

3. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -丙基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺。
4. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲基丁基) -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺。
5. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲基丁基) -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺。
6. 消旋 -3 β -(2-乙基丁基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
7. 消旋 -3 β -(2-乙基丁基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
8. 消旋 -3 β -環丙基甲基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺。
9. 消旋 -3 β -環丙基甲基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺。
10. 消旋 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
11. 消旋 -3 β -丁基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺油狀物，MS (ISP) 359.2 (M+H)⁺。
12. 消旋 -3 β -丁基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺油狀物，MS (ISP) 359.2 (M+H)⁺。
13. 消旋 -3 β -丁基 -8,9-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺樹脂，MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺。
14. 消旋 -3 β -丁基 -8,9-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺樹脂，MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺。

15. 消旋 -2 β -胺基 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -10-醇油狀物，MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺。
16. 消旋 -2 α -胺基 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -10-醇油狀物，MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺。
17. 消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺固體，MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺。
18. 消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 α -基胺固體，MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺。

實例 1-18 中所描述之加成物 (式 II 及 III 化合物，前面並未描述) 可依據下列程序或類似方法製備。

肱衍生物 (式 II 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肱所用之程序製備下列化合物：

消旋 -9,10-二甲氧基 -3- β -(3-甲基丁基) -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肱，MS (ISP) 347.4 (M+H)⁺。

消旋 -3 β -(2-乙基丁基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肱，MS (ISP) 361.3 (M+H)⁺。

消旋 -3 β -環丙基甲基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肱，m.p. = 156-158°C。

消旋 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11 β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肱，m.p. = 155-159°C。

消旋 -7 β -丁基 -1,3,4,6,7,13 β -六氫 -吡啶并 [1,2-a] 異喹啉 -2-酮肱，m.p. = 140-144°C。

消旋 -3 β - 丁基 -8,9- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮 肟， m.p. = 148-150°C。

消旋 -3 β - 丁基 -10- 羥基 -9- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮 肟， m.p. = 118-120°C。

消旋 -7- 丁基 -11,12- 二甲氧基 -1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b- 十氫 -吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8- 酮 肟， m.p. = 122-125°C。

酮衍生物 (式 III 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮所用之程序製備下列化合物：

消旋 -3 β - 丁基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮， m.p. = 95°C。

消旋 -3 β - 丁基 -8,9- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮， m.p. = 89-91°C。

消旋 -3 β - 丁基 -10- 羥基 -9- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮， m.p. = 136°C。

消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β - 十氫 -1H- 吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8- 酮， m.p. = 157°C。

消旋 -3 β - 環丙基甲基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮。

於 3 克 3,4- 二氫 -6,7- 二甲氧基異喹啉之 10 毫升乙醇溶液中添加 2.45 克 3-[(二甲胺基)甲基]-4-環丙基-2-丁酮且混合物在室溫攪拌 18 小時。濾除固體，以水洗滌及自己烷再結晶。獲得 2.6 克消旋 -3 β - 環丙基甲基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -

六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，m.p.=99-101°C。

上述所用加成物消旋-3-環丙基甲基-4-二甲胺基-丁烷-2-酮(式VI化合物)可藉下述程序或類似程序製備。

(i) 36.2克3-氧代丁酸乙酯在室溫攪拌下滴加至7克鈉之160毫升乙醇溶液中。隨後，添加45.1克(溴甲基)環丙烷及混合物回流加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫接著倒入500毫升水中及以乙醚萃取3次。以無水硫酸鈉脫水後，蒸發溶劑及蒸餾殘留物。獲得38.9克2-乙醯基環丙基丙酸乙酯，b.p.=35-36°C/0.3毫巴。

(ii) 3.9克氫氧化鉀之30毫升水溶液在室溫添加至11.6克2-乙醯基環丙基丙酸乙酯之溶液中。在室溫攪拌4小時後，混合物以約5.2毫升濃鹽酸中和及隨後添加5.16克二甲基胺鹽酸鹽及4.82毫升36.5%甲醛溶液。隨後在一小時內攪拌下在室溫添加5.24毫升濃鹽酸及混合物在相同溫度攪拌18小時及以乙醚萃取2次。以無水硫酸鈉脫水後，蒸發溶劑。殘留物藉層析(矽膠，二氯甲烷-甲醇/25%氫氧化銨(0-10%))純化隨後蒸餾(Kugelrohr)。獲得2.9克消旋-3-環丙基甲基-4-二甲胺基-丁烷-2-酮，b.p.=95°C/11毫巴。

實例 19

於380毫克消旋-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2β-基胺之40毫升乙醇溶液中添加2毫升鹽酸之乙醇飽和溶液。混合物在室溫攪拌1小時及濾除固體。獲得381毫克消旋-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2β-基胺鹽酸鹽(1:2)，MS (ISP) 319.5

(M+H)⁺。

實例 20-42

類似實例 19 製備下列化合物：

20. 消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺。
21. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -丙基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=282-288°C，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺。
22. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -丙基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=270-275°C，MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺。
23. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲基丁基) -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺。
24. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲基丁基) -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 333.4 (M+H)⁺。
25. 消旋 -3 β -(2-乙基丁基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
26. 消旋 -3 β -(2-乙基丁基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 347.4 (M+H)⁺。
27. 消旋 -3 β -環丙基甲基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡

(29)

啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2β- 基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺。

28. 消旋 -3β- 環丙基甲基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2α- 基胺鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=197-210°C，MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺。

29. 消旋 -3β- 丁基 -9- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2α- 基胺鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=197-210°C，MS (ISP) 289.3 (M+H)⁺。

30. 消旋 -3β- 丁基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2β- 基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 259.3 (M+H)⁺。

31. 消旋 -3β- 丁基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2α- 基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 259.2 (M+H)⁺。

32. 消旋 -3β- 丁基 -8,9- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2β- 基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，m.p.=116-120°C，MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺。

33. 消旋 -3β- 丁基 -8,9- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -2α- 基胺鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=260-265°C，MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺。

34. 消旋 -2β- 胺基 -3β- 丁基 -9- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -10- 醇鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=295-299°C，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺。

35. 消旋 -2α- 胺基 -3β- 丁基 -9- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氫 -2H- 吡啉并 [2,1-a] 異喹啉 -10- 醇鹽酸鹽 (1:2)，m.p.=322-324°C，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺。

36. 消旋 -7β- 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ- 十氫 -1H- 吡

- 啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) , m.p.= 225-233 $^{\circ}$ C , MS (ISP) 373.4 (M+H) $^{+}$ 。
37. 消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) , m.p.= 215-222 $^{\circ}$ C , MS (ISP) 373.5 (M+H) $^{+}$ 。
38. 消旋 -2 β -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -9-醇鹽酸鹽 (1:2) , m.p.= 230-237 $^{\circ}$ C , MS (ISP) 305.5 (M+H) $^{+}$ 。
39. 消旋 -2 $\alpha\alpha$ -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -9-醇鹽酸鹽 (1:2) , m.p.= 230-250 $^{\circ}$ C , MS (ISP) 305.5 (M+H) $^{+}$ 。
40. 消旋 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) , MS (ISP) 289.3 (M+H) $^{+}$ 。
41. 消旋 -3 β -異丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2) , MS (ISP) 319.4 (M+H) $^{+}$ 。
42. 消旋 -3 β -異丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) , MS (ISP) 319.4 (M+H) $^{+}$ 。

實例 43

500 毫克消旋 -9-苄氧基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肟之 60 毫升乙醇溶液以 1 克鎳 - 鋁合金處理及在室溫充分攪拌 18 小時。濾除觸媒，以乙醇 / 水 (1:1) 洗滌及蒸發濾液。殘留物藉層析 (矽膠，二氯甲烷 - 甲醇 / 25% 氫氧化銨 (0-12%)) 純化。獲得 (a) 0.08 克消旋 -2 β -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -

9-醇固體，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺及 (b) 0.24 克消旋 -2 α -胺基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -9-醇固體，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺。

實例 43 所用之加成物可藉實例 1 所述製備消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肟及消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮之類似方式製備：

消旋 -9-苄氧基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肟，m.p.=148-149°C。

消旋 -9-苄氧基 -3 β -丁基 -10-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮，m.p.=118-119°C。

實例 44 及 45

類似實例 1 製備下列化合物：

44. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺，MS (ISP) 339.4 (M+H)⁺。

45. 消旋 -2 α -胺基 -3 β -丁基 -9-甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -8-醇樹脂，MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺。

上述未述及之實例 44 及 45 所用之加成物 (式 II 及 III 化合物) 可依據下述程序或類似方法製備。

肟衍生物 (式 II 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮肟所用之程序製備下列化合物：

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -苯基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -吡啶并 [2,1-a]

(32)

異喹啉-2-酮肟，m.p.=232-234°C。

酮衍生物(式 III 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮所用之程序製備下列化合物：

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，m.p.=232-234°C。

3 β -丁基-8-羥基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，m.p.=232-234°C。

實例 46

4.82 克消旋-3 β -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺與 23 毫升 48% HBr 水溶液之混合物回流攪拌 7 小時。混合物冷卻至 0°C 及添加 20% NH₄OH 溶液達 pH=9 接著添加 NaCl 直至飽和。產物以二氯甲烷萃取，合併之有機層脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發溶劑獲得 4.80 克消旋-2 α -胺基-3 β -丁基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-9-醇固體，MS (ISP) 275.4 (M+H)⁺。

實例 47

消旋-3 β -丁基-9-苯乙氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)

(i) 於 4.50 克消旋-2 α -胺基-3 β -丁基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-9-醇之 36 毫升無水 DMF 溶液中添加 Et₃N (12.78 毫升) 及二碳酸二-第三丁酯 (4.44 克)。攪拌 3 小時後，添加水 (180 毫升) 及產物以乙醚萃取 3 次。合併之有機層經脫水

(Na₂SO₄)及蒸發溶劑，獲得粗產物，其藉層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯 3:1 至純乙酸乙酯)純化，獲得 3.92 克固體之消旋-(3β-丁基-9-羥基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基)胺基甲酸第三丁酯，m.p.=105°C。

(ii) 製備 100 毫克消旋-(3β-丁基-9-羥基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基)胺基甲酸第三丁酯、苯乙醇(35 微升)及在聚苯乙烯上之三苯膦(222 毫克，約 3 毫莫耳三苯膦/克樹脂)於二氯甲烷(2.6 毫升)之混合物及添加偶氮二羧酸二-第三丁酯。混合物搖晃 18 小時，接著濾除聚合物及以二氯甲烷洗滌及添加三氟乙酸(2 毫升)。攪拌 2 小時後藉添加飽和 Na₂CO₃ 水溶物中和酸。有機層經脫水(MgSO₄)及蒸發溶劑。產物自 1.5 M HCl 溶液於乙酸乙酯中沉澱單離其鹽酸鹽。獲得 83 毫升固體之消旋-3β-丁基-9-苯乙氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基胺鹽酸鹽(1:2)，MS (ISP) 379.3 (M+H)⁺。

實例 48-59

類似實例 47 製備下列化合物：

48. 消旋-3β-丁基-9-乙氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基胺鹽酸鹽(1:2)固體，MS (ISP) 303.4 (M+H)⁺。
49. 消旋-3β-丁基-9-丙氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基胺鹽酸鹽(1:2)固體，MS (ISP) 317.4 (M+H)⁺。
50. 消旋-9-丁氧基-3β-丁基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2α-基胺鹽酸鹽之固體，MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺。
51. 消旋-3β-丁基-9-異丁氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]

- 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺。
52. 消旋-9-苄氧基-3 β -丁基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 365.4 (M+H)⁺。
53. 消旋-3 β -丁基-9-[2-(4-二甲胺基苯基)乙氧基]-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 422.5 (M+H)⁺。
54. 消旋-4-[2-(2 α -胺基-3 β -丁基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-9-基氧基)乙基]苄腈鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 404.6 (M+H)⁺。
55. 消旋-3 β -丁基-9-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 400.6 (M+H)⁺。
56. 消旋-3 β -丁基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 366.4 (M+H)⁺。
57. 消旋-3 β -丁基-9-(吡啶-2-基甲氧基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 366.3 (M+H)⁺。
58. 消旋-(2 α -胺基-3 β -丁基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-9-基氧基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 361.4 (M+H)⁺。
59. 消旋-3 β -丁基-9-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2) 固體，MS (ISP) 388.4 (M+H)⁺。

實例 60

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -吡咯 -1-基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺

(i) 2-胺基 -9,10-二甲氧基 -1,6,7,11b-四氫 -4H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -3-羧酸乙酯

3-(1-乙氧基羰基甲基 -6,7-二甲氧基 -3,4-二氫 -1H-異喹啉 -2-基) 丙酸乙酯 (Helv. Chim. Acta 1958, 41, 119; 17.1 克, 45.0 毫莫耳) 之環己烷 (340 毫升) 溶液以乙醇鈉 (9.67 克, 135 毫莫耳) 處理及於油浴中加熱, 反應期間形成之乙醇藉蒸餾移除歷時 30 分鐘, 同時添加更多環己烷以維持反應體積恆定。冷卻後, 反應混合物以乙酸中和及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷/水 1:1 中及以濃氫氧化銨溶液調整至 pH 10。分離有機層, 脫水 (MgSO₄) 及蒸發。殘留物溶於甲醇 (270 毫升) 及添加乙酸銨 (42.3 克, 548 毫莫耳)。在 rt 攪拌 90 分鐘後, 反應混合物蒸發及殘留物分配於二氯甲烷及 1 M 氫氧化鈉水溶液間。有機層經脫水 (MgSO₄), 蒸發及層析 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97.5:2.5:0.25) 獲得標題化合物 (9.90 克, 66%)。淡黃色固體, MS (ISP) 333.2 (M+H)⁺。

(ii) 消旋 -3 α -第三丁氧羰基胺基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -羧酸乙酯

三氟乙酸 (18 毫升) 在 0°C 下添加至 2-胺基 -9,10-二甲氧基 -1,6,7,11b-四氫 -4H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -3-羧酸乙酯 (1.00 克, 3.01 毫莫耳) 之四氫呋喃 (9 毫升) 溶液中, 接著 30 分鐘後, 均質溶液以硼氫化鈉 (237 毫克, 6.02 毫莫耳) 處理及再攪拌 45 分

鐘。反應混合物倒入 2 M 氫氧化鈉中及以二氯甲烷萃取。有機層脫水 (MgSO_4) 及蒸發。殘留物溶於二氯甲烷 (10 毫升)，添加二碳酸二-第三丁酯 (711 毫克，319 毫莫耳)。溶液在 r.t. 攪拌 16 小時接著蒸發。殘留物層析 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5:2.5:0.25) 獲得標題化合物 (1.14 克，87%)。淡黃色固體，MS (ISP) 435.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

(iii) 消旋-(2 α -第三丁氧羰基胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3 β -基)胺基甲酸苄酯

消旋-3 α -第三丁氧羰基胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -羧酸乙酯 (1.00 克，2.30 毫莫耳) 之四氫呋喃 (10 毫升) 溶液以 1 M 氫氧化鈉水溶液 (2.30 毫升，2.30 毫莫耳) 處理及所得混合物在 r.t. 攪拌。16 小時後，又添加 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.23 毫升，0.23 毫莫耳)，並繼續攪拌 4 小時。接著蒸發溶劑，殘留物於甲苯 (50 毫升) 中懸浮 2 次及濃縮共沸移除殘留水。殘留物懸浮於甲苯 (20 毫升) 中及以二苯基磷鹽疊氮化物 (669 毫克，2.30 毫莫耳) 及三乙胺 (234 毫克，2.30 毫莫耳) 處理。反應混合物在 rt 攪拌 30 分鐘，接著在 80°C 加熱 45 分鐘，接著添加苄基醇 (374 毫克，3.47 毫莫耳) 及反應混合物在 100°C 加熱 72 小時。冷卻及分配於二氯甲烷及水之間後，殘留物層析 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) 獲得標題化合物 (278 毫克，24%)。白色固體，MS (ISP) 512.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

(iv) 消旋-(3 β -胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基)胺基甲酸第三丁酯

消旋-(2 α -第三丁氧羰基胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-

(37)

2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3 β -基)胺基甲酸苄酯(275毫克, 0.538毫莫耳)之乙酸(10毫升)溶液在 r.t. 及大氣壓下在鈀(10%於活性碳上, 15毫克)存在下氫化。30分鐘後, 蒸發溶劑, 殘留物以甲苯(20毫升)處理, 及懸浮液濃縮及殘留物真空乾燥獲得標題化合物(247毫克, 約85%純度), 其直接用於下一步驟。淡黃色固體, MS (ISP) 378.4 (M+H)⁺。

(v) 消旋-(9,10-二甲氧基-3 β -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基)胺基甲酸第三丁酯

2,5-二甲氧基四氫呋喃(41毫克, 0.30毫莫耳)添加至消旋-(3 β -胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基)胺基甲酸第三丁酯(120毫克, 0.27毫莫耳/85%純度)之乙酸(1.2毫升, 21毫莫耳)及吡啶(0.76毫升, 9.5毫莫耳)。均質溶液在100°C加熱105分鐘, 接著蒸發, 及殘留物層析(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯梯度), 獲得標題化合物(87毫克, 75%)。白色固體, MS (ISP) 428.3 (M+H)⁺。

(vi) 消旋-9,10-二甲氧基-3 β -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺

消旋-(9,10-二甲氧基-3 β -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基)胺基甲酸第三丁酯(86毫克, 0.20毫莫耳)溶於氯化氫溶液(4 M於二噁烷, 1毫升), 在 r.t. 攪拌1小時及蒸發。殘留物經層析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0.25)獲得標題化合物(58毫克, 88%)。白色固體, MS (ISP) 328.3 (M+H)⁺。

實例 61 及 62

類似實例 1 製備下列化合物：

61. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺之黃色粉末，MS (ISP) 353.3 (M+H)⁺。

62. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺之黃色粉末，MS (ISP) 353.3 (M+H)⁺。

上述未述及之實例 61 及 62 所用之加成物 (式 II、III 及 VI 化合物) 可依據下述程序或類似方法製備。

肪衍生物 (式 II 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮肪所用之程序製備下列化合物：

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮肪為黃色粉末，MS (ISP) 367.2 (M+H)⁺。

酮衍生物 (式 III 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮所用之程序製備下列化合物：

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 對 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮之灰白色粉末，MS (ISP) 352.3 (M+H)⁺。

碘化銨衍生物 (式 V 化合物)

4- 甲基苯基丙酮 (3.01 克)、仲甲醛 (0.489 克) 及二甲基胺鹽酸鹽 (1.49 克) 之 MeOH (2 毫升) 混合物回流加熱 3 小時。反應混合物以 20 毫升水稀釋及產物以乙醚萃取 2 次。添加 1 M NaOH 水溶液後，水層以乙醚萃取 2 次。合併之有機層脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發溶劑獲得 4- 二甲胺基 -3- 對 - 甲苯基 - 丁烷 -2- 酮 (式 VI

化合物)為黃色液體，MS (ISP) 206.2 (M+H)⁺。4-二甲胺基-3-對-甲苯基-丁烷-2-酮溶於AcOEt(17毫升)及添加碘甲烷(1.46克)。1小時後，過濾收集所形成之固體，以AcOEt洗滌及真空乾燥。獲得2.61克灰白色固體之碘化三甲基-(3-氧代-2-對-甲苯基-丁基)銨，MS (ISP) 220.3 (M+H)⁺。

實例 63 及 64

(i) 21.5毫克乙酸鈹、276毫克第三丁醇鈉及23毫克三-第三丁基膦置入反應瓶中，經蒸發及饋入氫氣3次。在氫氣中添加2毫升四氫呋喃。於此溶液中添加溶於1毫升四氫呋喃之177毫克4-溴二甲苯及250毫克消旋-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962))。反應在室溫及氫氣中攪拌隔夜。粗反應以乙醚稀釋，以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉脫水，過濾及蒸發溶劑。殘留物藉管柱層析(矽膠，乙醚)純化，獲得92.0毫克消旋-9,10-二甲氧基-3 β -(3,4-二甲基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮之淡黃色固體。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.16-6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93-3.71 (m, 8H, 2 MeO + 2 H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.17-2.6 (m, 7H), 2.4-2.2 (m, 6H), 2 Ar-CH₃)。MS (ISP): 366.2 (M+H)⁺。

(ii) 於86毫克消旋-9,10-二甲氧基-3 β -(3,4-二甲基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮之4毫升乙醇黃色懸浮液中添加21.2毫克乙酸鈉及18.0毫克羥基胺鹽酸鹽。反應混合物在室溫攪拌4小時。添加4毫升水及150毫克鎳-鋁合金。滴加0.7毫升32%氫氧化鈉水溶液。混合物在室

溫攪拌隔夜，過濾及溶液以二氯甲烷萃取3次。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發溶劑。殘留物藉層析(矽膠，二氯甲烷/甲醇/飽和氨水溶液=97/3/0.3)純化。獲得兩種產物。其分別溶於二氯甲烷中及添加飽和乙醚鹽酸溶液直至固體沉澱。

63. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3,4-二甲基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)

獲得 14.4 毫克淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中先溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.17-6.95 (m, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H, MeO), 3.84 (s, 3 H, MeO), 3.6-2.2 (m, 17 H), 2.0-1.8 (m, 1 H)。MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺。

64. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3,4-二甲基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)

獲得 39.5 毫克淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中第二溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.15-6.99 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.83 (s, 3 H, MeO), 3.4-2.9 (m, 5 H), 2.7-2.2 (m, 12 H)。MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺。

實例 65-68

類似實例 63 及 64 獲得下列化合物：

65. 消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)

獲得淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中先溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.29-7.24 (m, 1 H), 6.84-6.74 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.94-3.82 (m, 10 H, 3 MeO + 1 H), 3.60-2.36 (m, 10 H), 2.00-1.95 (m, 1 H)。MS (ISP): 369.3 (M+H)⁺。

66. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β -(3- 甲氧基 苯基)-1,3,4,6,7,11b β - 六 氫 - 2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2 α -基 胺 鹽 酸 鹽 (1:2)

獲得淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中先溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.30-7.24 (m, 1 H), 6.89-6.79 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85-3.82 (m, 6 H, 2 MeO), 3.82 (m, 4 H, 1 MeO + 1 H), 3.4-2.2 (m, 11 H)。MS (ISP): 369.3 (M+H)⁺。

67. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β -吡 啶 基 -1,3,4,6,7,11b β - 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2 β -基 胺 鹽 酸 鹽 (1:2)

獲得淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中先溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.60-8.57 (m, 1 H), 7.68-7.63 (m, 1 H), 7.27-7.15 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85-3.84 (m, 7 H, 2 MeO), 3.8-3.0 (m, 7H), 2.8-2.6 (m, 1 H), 2.45-2.39 (m, 1 H), 2-1.92 (m, 1 H)。MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺。

68. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β -吡 啶 基 -1,3,4,6,7,11b β - 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2 α -基 胺 鹽 酸 鹽 (1:2)

獲得淡黃色固體之標題化合物。此產物在層析中先溶離出。¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.63-8.61 (m, 1 H), 7.68-7.62 (m, 1 H), 7.26-7.16 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.87-3.80 (m, 7 H), 3.5-2.5 (m, 11 H)。MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺。

類似上述實例 63 及 64 中製備消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 $\beta\beta$ -(3,4- 二 甲 基 苯 基)-1,3,4,6,7,11b β - 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2- 酮 之程序製備下列化合物：

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β -(3- 甲氧基 苯基)-1,3,4,6,7,11b β - 六 氫 - 2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2- 酮，為淡黃色固體。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.43-6.56 (m, 5 H), 3.95-3.72 (m, 11 H, 3 MeO + 2 H), 3.45-3.40 (m, 1 H), 3.2-2.6

(m, 8 H)。MS (ISP): 368.3 (M+H)⁺。

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -吡啶 -2-基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-酮，為橘色固體。¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.38-8.35 (m, 1 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.07-6.96 (m, 2 H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1 H), 3.93-3.75 (m, 8 H, 2 MeO + 2 H), 3.65-3.60 (m, 1 H), 3.40-3.26 (m, 7 H)。MS (ISP): 339.3 (M+H)⁺。

實例 69-81

類似實例 1 製備下列化合物：

69. 消旋 -4-(2 β -胺基 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -7 β -基) 苯酚，MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺。

70. 消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -6-甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺，MS (ISP) 333.4(M+H)⁺。

71. 消旋 -3 β -丁基 -7 β -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，MS (ISP) 429.6(M+H)⁺。

72. 消旋 -3 β -丁基 -7 α -(4-氯苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，MS (ISP) 429.6(M+H)⁺。

73. 消旋 -3 β -丁基 -7 β -(3,4-二甲氧基苯基) -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺。

74. 消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -7,7-二甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，MS (ISP) 347.5(M+H)⁺。

75. 消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -7,7-二甲基 -1,3,4,6,7,11b β -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，MS (ISP) 347.5(M+H)⁺。

76. 消旋 -7 β -丁基 -11,12-二甲氧基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫 -1H-吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β -基胺，MS (ISP) 373.5(M+H)⁺。

(43)

發明說明續頁

77. 消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β - 十氫 -1H- 吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 α - 基胺，MS (ISP) 373.5(M+H)⁺。
78. 消旋 -3 β - 丁基 -7 α -(3,4- 二甲氧基苯基)-9,10- 二甲氧基 -6 α - 甲基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺，MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺。
79. 消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -13b- 甲基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b- 十氫 -1H- 吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β - 基胺，MS (ISP) 387.4 (M+H)⁺。
80. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 α - 苯基 -1,3,4,6,7,11b α - 六氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺，MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺。
81. 消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 α - 苯基 -1,3,4,6,7,11b α - 六氫 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β - 基胺，MS (ISP) 339.4 (M+H)⁺。

肪衍生物 (式 II 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮肪所用之程序製備下列化合物：

消旋 -3 α - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -7 α -(4- 甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b α - 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮肪，MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺。

消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β - 十氫 -1H- 吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8- 酮肪，MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺。

消旋 -3- 丁基 -7-(3,4- 二甲氧基苯基)-9,10- 二甲氧基 -6- 甲基 -1,3,4,6,7,11b- 六氫 -吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2- 酮肪，MS (ISP) 483.5 (M+H)⁺。

酮衍生物 (式 III 化合物)

類似於上述實例 1 之製備消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -

1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮所用之程序製備下列化合物：

消旋-3 β -丁基-7 β -(4-羥基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 410.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 332.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-7 β -(4-氯苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 438.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 454.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 424.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 346.5 (M+H)⁺。

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-十氫-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮，MS (ISP) 372.5 (M+H)⁺。

消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-6 α -甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，MS (ISP) 467.5 (M+H)⁺。

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b-十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮，MS (ISP) 386.5 (M+H)⁺。

二氫異喹啉(式IV化合物)之合成

類似 N. Sotomayor, E. Dominguez 及 E. Lete; 四面體; 51; 12721 (1995) 之方法。

消旋 -6,7-二甲氧基 -4,4-二甲基 -3,4-二氫異喹啉

1.0 克 1,2,3,4-四氫 -6,7-二甲氧基 -4,4-二甲基異喹啉之 100 毫升乙醇溶液以 2.3 克碘及 0.49 克乙酸鈉處理及回流加熱 1 小時。反應混合物冷卻下來及添加 30 毫升 10% 硫代硫酸鈉溶液。混合物接著以水稀釋及以二氯甲烷 (2x100 毫升) 萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及真空濃縮。發泡殘留物藉層析 (SiO_2 ，二氯甲烷 -10% 氨之甲醇，0-12%) 純化，獲得黃色油之標題化合物 (0.72 克)，MS (ISP) 220.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。消旋 -4-(4-氯苯基) -6,7-二甲氧基 -3,4-二氫異喹啉，MS (ISP) 302.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

消旋 -4-(3,4-二甲氧基苯基) -6,7-二甲氧基 -3,4-二氫異喹啉，MS (ISP) 328.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

消旋 -6,7-二甲氧基 -4-(4-甲氧基苯基) -3,4-二氫異喹啉，MS (ISP) 298.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

消旋 -4 α -(3,4-二甲氧基苯基) -6,7-二甲氧基 -3 α -甲基 -3,4-二氫異喹啉，MS (ISP) 342.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

消旋 -8,9-二甲氧基 -10b-甲基 -1,2,3,4,4a,10b-六氫菲啶，MS (ISP) 250.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 82-85

自對應之對映純態酮依類似實例 1 般獲得下列對映純的胺。

82. 9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，MS (ISP) 339.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

83. 9,10-二甲氧基 -3 α -苯基 -1,3,4,6,7,11b α -六氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異

(46)

喹啉-2 β -基胺，MS(ISP) 339.3 (M+H)⁺。

84.9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 β -基胺，MS(ISP) 339.3 (M+H)⁺。

85.9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異

喹啉-2 α -基胺，MS(ISP) 339.3 (M+H)⁺。

酮衍生物(式 III 化合物)

使用 Chiracel OD (20 微米，25 公分 x 5 公分) 以庚烷/EtOH/DEA (80/20/0.01 在 80 毫升/分鐘) 溶離而對掌性分離對應之消旋混合物消旋-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮，獲得(-/反式)-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮 $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ (c 0.28, CHCl₃, $\lambda = 436$ nm) 及(+/-反式)-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮 $[\alpha]_D^{20} = +44.8$ (c 0.28, CHCl₃, $\lambda = 436$ nm)。

實例 86

自(6S)-3-丁基-6-羥基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮依類似實例 1 之方法，獲得(6S)-2-胺基-3-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-6-基)甲醇。

(6S)-3-丁基-6-羥基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮

(i) 1.4 克 (S)-6,7-二甲氧基-3-第三丁基二甲氧基矽烷氧基甲基-3,4-二氫異喹啉 (Y. Haraguchi, Kozima, S. Yamaguchi, R. 不對稱四面體 1996, 7, 443) 之 8.5 毫升甲醇溶液以 1.37 克碘化(2-乙醯基己

(47)

基)三甲基銨處理及回流加熱4小時。隨後又添加0.7克碘化(2-乙醯基己基)三甲基銨及反應混合物回流再攪拌20小時。反應混合物冷卻及以0.76克氫氧化鉀之70毫升水溶液處理。蒸發乙醇及水溶液以15毫升二氯甲烷萃取3次。

合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水及蒸發。殘留物藉層析(矽膠, 己烷/乙酸乙酯 0-100%)純化, 獲得1.95克非對映異構物之(6S)-3-丁基-3-羥基-6-第三丁基二甲氧基矽烷氧基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮, MS (ISP) 462.5 (M+H)⁺。

(ii) 於0.40克(6S)-3-丁基-3-羥基-6-第三丁基二甲氧基矽烷氧基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮之13毫升THF溶液中, 在0°C緩慢添加1.78毫升氟化四丁基銨(1 M於THF中)。反應混合物攪拌2小時溫度維持在0-5°C之間。反應混合物倒入冰水(49毫升)中, 接著以30毫升乙酸乙酯萃取2次。有機萃取液以無水硫酸鈉脫水及真空濃縮。殘留物接著層析(矽膠, 己烷/乙酸乙酯 0-70%)純化, 獲得0.30克(6S)-3-丁基-6-羥基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮, MS (ISP) 348.3 (M+H)⁺。

實例 87-102

類似實例 19 製備下列化合物：

87.消旋-4-(2β-胺基-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-7-基)苯酚鹽酸鹽, MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺。

88.消旋-4-(2β-胺基-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氫-

2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-7 β -基)苯酚鹽酸鹽，MS (ISP) 411.4 (M+H)⁺。

89. 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 333.4(M+H)⁺。

90. 消旋-3 β -丁基-7 β -(4-氯苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 429.6 (M+H)⁺。

91. 消旋-3 β -丁基-7 α -(4-氯苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 429.6 (M+H)⁺。

92. 消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺。

93. 消旋-3 α -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺。

94. 消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺。

95. 消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺。

96. 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，MS (ISP) 425.5 (M+H)⁺。

97. 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-1,3,4,6,7,11b β -

- 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2β- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 425.5 (M+H)⁺。
- 98.消 旋 -3β- 丁 基 -9,10- 二 甲 氧 基 -7,7- 二 甲 基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2α- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
- 99.消 旋 -3β- 丁 基 -9,10- 二 甲 氧 基 -7,7- 二 甲 基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2β- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺。
- 100.消 旋 -7β- 丁 基 -11,12- 二 甲 氧 基 -2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9α,13bβ- 十 氫 -1H-吡 啶 并 [1,2-f] 菲 啶 -8β- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺。
- 101.消 旋 -7β- 丁 基 -11,12- 二 甲 氧 基 -2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9α,13bβ- 十 氫 -1H-吡 啶 并 [1,2-f] 菲 啶 -8α- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺。
- 102.消 旋 -3β- 丁 基 -7α-(3,4- 二 甲 氧 基 苯 基)-9,10- 二 甲 氧 基 -6α- 甲 基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六 氫 -2H-吡 啶 并 [2,1-a] 異 喹 啉 -2α- 基 胺 鹽 酸 鹽 ， MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺。

藥 物 實 例

實 例 A

依 習 知 方 式 製 造 含 下 列 成 分 之 膜 包 衣 錠 劑 ：

<u>成 分</u>	<u>每 錠</u>	
核 心 ：		
式 (I) 化 合 物	10.0 毫 克	200.0 毫 克
微 晶 纖 維 素	23.5 毫 克	43.5 毫 克
含 水 乳 糖	60.0 毫 克	70.0 毫 克
Povidone K30	12.5 毫 克	15.0 毫 克
澱 粉 乙 醇 酸 鈉	12.5 毫 克	17.0 毫 克
硬 脂 酸 鎂	1.5 毫 克	4.5 毫 克

(核 心 重)	120.0 毫 克	350.0 毫 克
膜 包 衣 :		
羥 丙 基 甲 基 纖 維 素	3.5 毫 克	7.0 毫 克
聚 乙 二 醇 6000	0.8 毫 克	1.6 毫 克
滑 石	1.3 毫 克	2.6 毫 克
氧 化 鐵 (黃 色)	0.8 毫 克	1.6 毫 克
二 氧 化 鈦	0.8 毫 克	1.6 毫 克

活 性 成 分 予 以 過 篩 及 與 微 晶 纖 維 素 混 合 及 混 合 物 以 聚 乙 烯 吡 咯 啉 酮 之 水 溶 液 造 粒 。 顆 粒 與 澱 粉 乙 醇 酸 鈉 及 硬 脂 酸 鎂 混 合 及 壓 縮 獲 得 分 別 為 120 或 350 毫 克 之 核 心 。 該 核 心 以 上 述 膜 包 衣 之 水 溶 液 / 懸 浮 液 包 衣 。

實 例 B

依 習 知 方 式 製 造 含 下 列 成 分 之 膠 囊 :

<u>成 分</u>	<u>每 膠 囊</u>
式 (I) 化 合 物	25.0 毫 克
乳 糖	150.0 毫 克
玉 米 澱 粉	20.0 毫 克
滑 石	5.0 毫 克

成 分 予 以 過 篩 及 混 合 並 填 入 2 號 膠 囊 中 。

實 例 C

注 射 溶 液 可 含 有 下 列 組 成 :

式 (I) 化 合 物	3.0 毫 克
聚 乙 二 醇 400	150.0 毫 克
乙 酸	適 量 至 pH 5.0

注射溶液用水

添加至 1.0 毫升

活性成分溶於聚乙二醇 400 及注射用水 (部分) 之混合物中。藉乙酸調整 pH 至 5.0。藉添加餘量之水調整體積為 1.0 毫升。過濾溶液，使用適當方式填入安瓿中並殺菌。

實例 D

依習知方式製造含下列成分之軟明膠膠囊：

膠囊內容物

式 (I) 化合物	5.0 毫克
-----------	--------

黃色蠟	8.0 毫克
-----	--------

氫化大豆油	8.0 毫克
-------	--------

部分氫化植物油	34.0 毫克
---------	---------

大豆油	110.0 毫克
-----	----------

膠囊內容物重	165.0 毫克
--------	----------

明膠膠囊

明膠	75.0 毫克
----	---------

甘油 85%	32.0 毫克
--------	---------

Karion 83	8.0 毫克 (乾物質)
-----------	--------------

二氧化鈦	0.4 毫克
------	--------

黃色氧化鐵	1.1 毫克
-------	--------

活性成分溶於其他成分之溫熔融物中且混合物填入適當大小之軟明膠膠囊中。填入之軟明膠膠囊依據一般程序處理。

實例 E

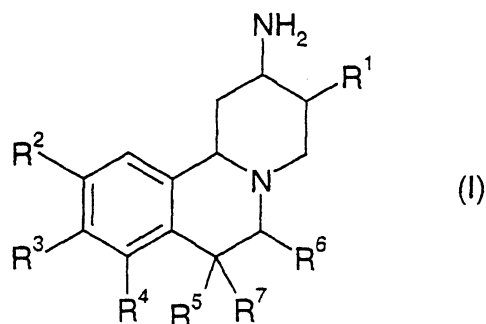
依習知方式製造下列成分之藥囊：

式 (I) 化 合 物	50.0 毫 克
乳 糖 ， 細 粉	1015.0 毫 克
微 晶 纖 維 素 (AVICEL PH 102)	1400.0 毫 克
羧 甲 基 纖 維 素 鈉	14.0 毫 克
聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮 K30	10.0 毫 克
硬 脂 酸 鎂	10.0 毫 克
矯 味 添 加 劑	1.0 毫 克

活 性 成 分 與 乳 糖 、 微 晶 纖 維 素 及 羧 甲 基 纖 維 素 鈉 混 合 及
以 聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮 與 水 之 混 合 物 造 粒 。 顆 粒 與 硬 脂 酸 鎂
及 矯 味 添 加 劑 混 合 並 填 入 藥 囊 中 。

肆、中文發明摘要

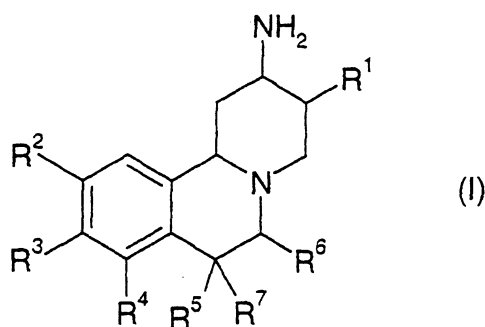
本發明有關式 (I) 之化合物及其醫藥上可接受鹽：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如說明書之敘述及申請專利範圍所定義。該化合物可用於治療及/或預防與 DPP-IV 有關之疾病，如糖尿病，尤其是非胰島素依賴型糖尿病及受損之葡萄糖耐受性。

伍、英文發明摘要

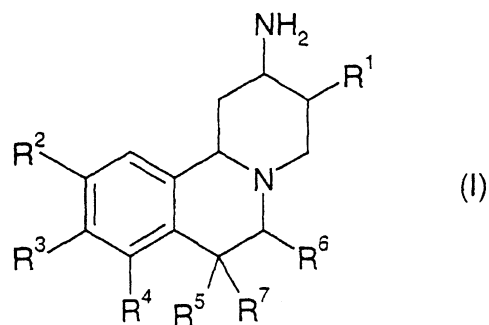
The present invention relates to compounds of formula (I)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV, such as diabetes, particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, and impaired glucose tolerance.

拾、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，



其中

R^1 為低碳烷基、芳基、雜芳基或經環烷基、芳基或雜芳基取代之低碳烷基；

R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烯基，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況經低碳烷氧羰基、芳基或雜環基取代；

R^5 為氫、氟、低碳烷基或芳基；

R^6 為氫、低碳烷基或羥基-低碳烷基，或

R^5 及 R^6 與其所鍵結之碳原子一起形成 5 或 6 員飽和碳環；

R^7 為氫、氟或低碳烷基；

及其醫藥上可接受鹽；但消旋-3 β -異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽及消旋-3 β -異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽除外。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為低碳烷基、芳基或經環烷基或芳基取代之低碳烷基； R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烯基，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況經

低碳烷氧羰基、芳基或雜環基取代； R^5 及 R^6 各獨立為氫、低碳烷基、芳基或與其所鍵結之碳原子一起形成5-或6-員飽和碳環。

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^1 為低碳烷基、苯基或環烷基-低碳烷基。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^1 基為低碳烷基或經環烷基取代之低碳烷基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 係選自吡咯基及吡啶基之雜芳基。
6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫、羥基、低碳烷氧基；或經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷氧基。
7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為苯基或經二-低碳烷基胺基或氰基取代之苯基。
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其中 R^2 為低碳烷氧基。
9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，其中 R^3 為低碳烷基、氫、羥基；或經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷氧基。
10. 如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物，其中 R^3 為低碳烷基、氫、羥基。
11. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物，其中 R^4 為低碳烷基、氫、羥基。

12. 如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物，其中R⁵與R⁶為氫，或與其所鍵結之碳原子一起形成6-員飽和碳環。

13. 如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，係選自下列群組：

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -丙基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -(3-甲基丁基)-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-3 β -環丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-9,10-二甲氧基-3 β -丙基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺鹽酸鹽(1:2)，

消旋-2 β -胺基-3 β -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-9-醇鹽酸鹽(1:2)，

消旋-2 α -胺基-3 β -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-9-醇鹽酸鹽(1:2)，

消旋-2 β -胺基-3 β -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶

并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇，

消旋 -2 α - 胺基 -3 β - 丁基 -10- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶

并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇，及

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并

[2,1-a] 異喹啉 -2- 基胺。

14. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，係選自下列群組：

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - (3- 甲基丁基) -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H-

吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺，

消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β - 十氫 -1H-

吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β - 基胺，

消旋 -3 β - 丁基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并

[2,1-a] 異喹啉 -2 α - 基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -7 β - 丁基 -11,12- 二甲氧基 -2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β - 十氫 -1H-

吡啶并 [1,2-f] 菲啶 -8 β - 基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -2 α - 胺基 -3 β - 丁基 -10- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶

并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -2 β - 胺基 -3 β - 丁基 -10- 甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶

并 [2,1-a] 異喹啉 -9- 醇，及

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 苯基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H- 吡啶并

[2,1-a] 異喹啉 -2- 基胺。

15. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，係選自下列群組：

消旋 -9,10- 二甲氧基 -3 β - 吡咯 -1- 基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氫 -2H-

吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -對 -甲 苯 基 -1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -2H-

吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -對 -甲 苯 基 -1,3,4,6,7,11b α -六 氫 -2H-

吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3,4-二甲氧基 苯 基)-1,3,4,6,7,11b β -

六 氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3,4-二甲氧基 苯 基)-1,3,4,6,7,11b β -

六 氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲氧基 苯 基)-1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -

2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -(3-甲氧基 苯 基)-1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -

2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -吡啶基 -1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -2H-吡

啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 β -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -9,10-二甲氧基 -3 β -吡啶基 -1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -2H-吡

啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺鹽酸鹽 (1:2)，

消旋 -4-(2 β -胺基 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -

2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -7 β -基) 苯 酚，

消旋 -3 β -丁基 -9,10-二甲氧基 -6-甲 基 -1,3,4,6,7,11b β -六 氫 -

2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2-基胺，

消旋 -3 β -丁基 -7 β -(4-氯 苯 基)-9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -

六 氫 -2H-吡啶并 [2,1-a] 異喹啉 -2 α -基胺，

消旋 -3 β -丁基 -7 α -(4-氯 苯 基)-9,10-二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β -

六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 α -基胺，

消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-6 α -甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基胺，

消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b-十氫-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺，

消旋-9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

消旋-9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺，

9,10-二甲氧基-3 α -苯基-1,3,4,6,7,11b α -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺，

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]

異喹啉-2 β -基胺，

9,10-二甲氧基-3 β -苯基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]

異喹啉-2 α -基胺，

(6S)-(2-胺基-3-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-6-基)甲醇，

消旋-4-(2 β -胺基-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-7-基)苯酚鹽酸鹽，

消旋-4-(2 β -胺基-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-7 β -基)苯酚鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 β -(4-氯苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 α -(4-氯苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 α -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-7 β -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，

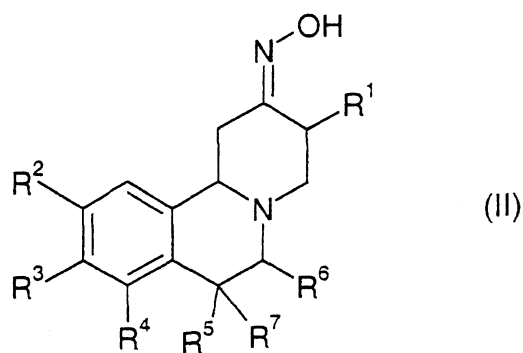
消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，

消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-

1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，
 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7 β -(4-甲氧基苯基)-
 1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，
 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -
 六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 α -基胺鹽酸鹽，
 消旋-3 β -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b β -
 六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2 β -基胺鹽酸鹽，
 消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫-
 1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 β -基胺鹽酸鹽，
 消旋-7 β -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -十氫-
 1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 α -基胺鹽酸鹽，及
 消旋-3 β -丁基-7 α -(3,4-二甲氧基苯基)-9,10-二甲氧基-6 α -
 甲基-1,3,4,6,7,11b β -六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基胺鹽酸
 鹽。

16. 一種製備如申請專利範圍第1至15項中任一項之式(I)
 化合物之方法，該方法包括：

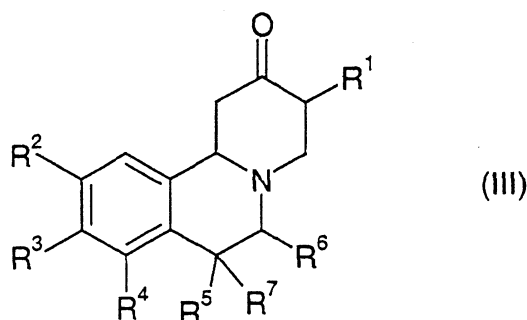
(a) 使式(II)之肟還原：



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及 R⁷如申請專利範圍第1
 項所定義；

接著視情況轉化成其醫藥上可接受性鹽或

(b) 使式 (VII) 化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如申請專利範圍第 1 項所定義及 P 為胺基保護基；

與下式之醇反應：



其中 R 為經芳基、雜環基或低碳烷氧羰基取代之低碳烷基；

在三苯膦及偶氮二羧酸二-第三丁酯存在下反應，接著去保護。

17. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，係以如申請專利範圍第 16 項之方法製得者。
18. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物及醫藥上可接受載體及/或佐劑。
19. 一種其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如申請專利範圍第 1 項定義之式 (I) 化合物及醫藥上可接受鹽，係作為治療活性物質。
20. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，係作為治療活性物質。

21. 如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物，係作為用以治療及/或預防與DPP-IV有關之疾病之治療活性物質。
22. 一種治療及/或預防與DPP-IV有關之疾病之方法，該疾病如糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、高血壓、利尿劑具有有益效果之疾病、肥胖症及/或代謝徵候群，該方法包括對人類或動物投予如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物。
23. 如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物用於治療及/或預防與DPP-IV有關之疾病之應用。
24. 如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物用於治療及/或預防糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、高血壓、利尿劑具有有益效果之疾病、肥胖症及/或代謝徵候群之應用。
25. 如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物用以製備供治療及/或預防與DPP-IV有關之疾病之醫藥應用。
26. 如申請專利範圍第1至15項中任一項之化合物用以製備供治療及/或預防糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏疾病、高血壓、其中利尿劑具有有益效果之疾病、肥胖症及/或代謝徵候群之醫藥應用。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

