

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02826360. X

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1310915C

[22] 申请日 2002.12.20 [21] 申请号 02826360. X

[30] 优先权

[32] 2001.12.27 [33] EP [31] 01130882.2

[86] 国际申请 PCT/EP2002/014685 2002.12.20

[87] 国际公布 WO2003/055881 英 2003.7.10

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.28

[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 罗卡·克劳蒂安·戈比

托马斯·吕贝斯 帕特里奥·马太

罗伯特·纳尔基齐昂

皮尔·查尔斯·维斯

[56] 参考文献

JP11230910 1999.8.27

AMINO AND AMI DO TETRABENAZINE  
DERIVATIVES D J CANNEY ET AL, NUCL MED  
BIOL VOL, Vol. 4 1995

HYDROPHOBICITY OF THE TETRABENA-  
ZINE BINDINGSITE D SCHERMAN ET AL,  
MOL PHARMACOL, Vol. 33 No. 1 1988

PHOTOAFFINITY LABELING OF THE TER-  
FRABENAZINE BINDING SITES OF M F ISAM-  
BERT J P HENRY, BIOCHEMISTRY, Vol. 24  
No. 14 1985

STEREOCHEMISTRY OF EMETINE A R  
BATTERSBY ET AL, CHEM & IND LONDON  
1957

SYNTHESIS OF A BUZAS ET AL, CHIM  
THER, Vol. 7 No. 5 1972

审查员 林琳

权利要求书 9 页 说明书 42 页

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公  
司

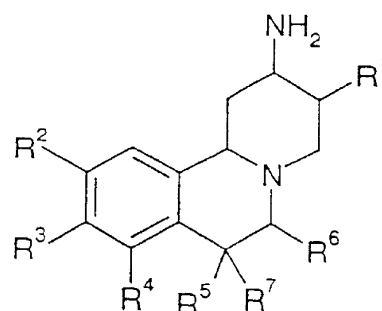
代理人 程金山

[54] 发明名称

作为 DPP-IV 抑制剂的吡啶并(2,1-a)异喹  
啉衍生物

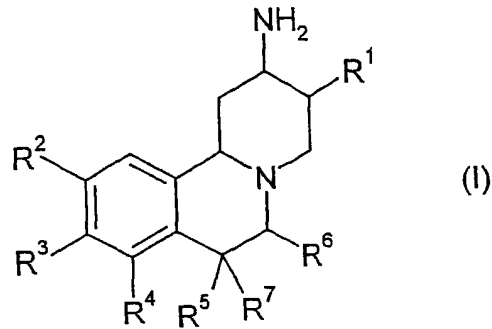
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物及其药物上可接  
受的盐,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>如本说明  
书和权利要求中所定义。这些化合物用于治疗  
和/或预防与 DPP-IV 相关的疾病,诸如糖尿病、特  
别是非胰岛素依赖性糖尿病和葡萄糖耐量降低。



(I)

1.通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐:



其中

R<sup>1</sup> 是 C1-C6 烷基、芳基、杂芳基或被 C3-C6 环烷基、芳基或杂芳基取代的 C1-C6 烷基;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、和 R<sup>4</sup> 各自独立为氢、卤素、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基或 C2-C6 链烯基, 其中 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基和 C2-C6 链烯基任选被 C1-C6 烷氧羰基、芳基或杂环基取代,

R<sup>5</sup> 是氢、氟、C1-C6 烷基或芳基;

R<sup>6</sup> 是氢、C1-C6 烷基或羟基-C1-C6 烷基; 或

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成 5 或 6 元饱和碳环;

R<sup>7</sup> 是氢、氟或 C1-C6 烷基;

其中

“芳基”为苯基, 其任选独立地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、氰基、叠氮基、氨基、二- C1-C6 烷氨基或羟基单取代、二取代或三取代

“杂芳基”为吡咯基或吡啶基, 这些杂芳基任选独立地被卤素、氨基、全氟- C1-C6 烷基、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基单取代、二取代或三取代;

“杂环基”为吡啶基, 噻唑基或吗啉代, 这些杂环任选独立地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、氰基、叠氮基、氨基、二- C1-C6 烷氨

基或羟基单取代、二取代或三取代；

但在通式(I)的化合物中不包括：

*rac*-3 $\beta$ -异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-3 $\beta$ -异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐；

3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺；

*rac*-3 $\beta$ -甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-3 $\beta$ -甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐； 和

3-乙基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是 C1-C6 烷基、芳基或被 C3-C6 环烷基或芳基取代的 C1-C6 烷基；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 各自独立为氢、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基或 C2-C6 链烯基，其中 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基和 C2-C6 链烯基任选被 C1-C6 烷氧羰基、芳基或杂环基取代；R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立为氢、C1-C6 烷基、芳基或与它们所连接的碳原子一起形成 5 或 6 元饱和碳环，其中“芳基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 或 2 中任意一项的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是 C1-C6 烷基、苯基或 C3-C6 环烷基-C1-C6 烷基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是 C1-C6 烷基或被 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是选自吡咯基和吡啶基的杂芳基残基。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为氢、羟基、C1-C6 烷氧基或被芳基、杂环基或 C1-C6 烷氧羰基取代的 C1-C6 烷氧基，其中“芳基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为被苯基或被二-C1-C6 烷氨基或氰基取代的苯基取代的 C1-C6 烷基。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^2$  是 C1-C6 烷氧基。

9. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^3$  是 C1-C6 烷氧基、氢、羟基或被芳基、杂环基或 C1-C6 烷氧羰基取代的 C1-C6 烷氧基，其中“芳基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

10. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^3$  是 C1-C6 烷氧基、氢或羟基。

11. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^4$  是 C1-C6 烷氧基、氢或羟基。

12. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^5$  和  $R^6$  为氢或与它们所连接的碳原子一起形成 6 元饱和碳环。

13. 权利要求 1 的化合物，选自下列化合物组成的组：

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺；

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇; 和

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺。

14. 权利要求 1 的化合物, 选自下列化合物组成的组:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇; 和

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺。

15. 权利要求 1 的化合物，选自下列化合物组成的组：

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐，

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7 $\beta$ -基)-苯酚；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[2,1-a]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a,13b-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

(6S)-(2-氨基-3-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-6-基)-甲醇;

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7-基)-苯酚盐酸盐;

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7 $\beta$ -基)-苯酚盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\alpha$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$  $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺盐酸盐;

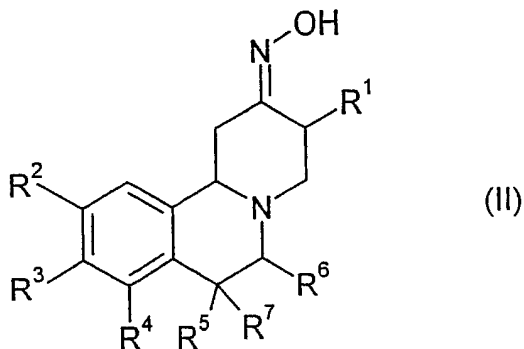
*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$  $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺盐酸盐; 和

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐。



16. 制备如权利要求 1—15 中任意一项所述的通式(I)化合物的方法，该方法包括下列步骤：

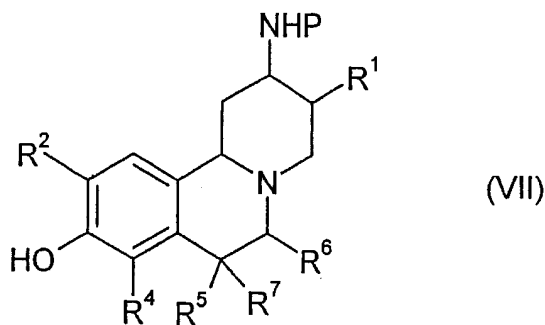
(a) 还原通式(II)的肟：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如权利要求 1 中所定义；

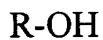
随后任选转化成其药物上可接受的盐；或

(b) 在有三苯膦和偶氮二甲酸二叔丁酯存在的情况下使通式(VII)的化合物与醇反应，其中通式(VII)化合物的结构式如下：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如权利要求 1 中所定义且 P 代表氨基保护基；

其中所述醇的结构式如下：



其中 R 是被芳基、杂环基或 C1-C6 烷氧羰基取代的 C1-C6 烷基；

随后脱保护，

其中“芳基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

17. 药物组合物，包括权利要求 1—15 中任意一项的化合物和药物上可接受的载体和/或辅剂。

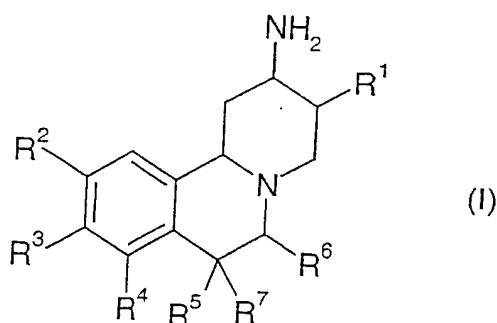
18. 权利要求 1—15 中任意一项的化合物在制备用于抑制 DPP-IV 活性的药物中的应用。

19. 权利要求 1—15 中任意一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、高血压、利尿药在其中具有有益作用的疾病、肥胖和/或代谢综合征的药物中的应用。

作为 DPP-IV 抑制剂的吡啶并(2,1-a)异喹啉衍生物

### 新吡啶并[2,1-a]异喹啉衍生物

本发明涉及新的吡啶并[2,1-a]异喹啉衍生物、其制备方法及其作为药物的应用。本发明特别涉及通式(I)的化合物及其药物上可接受的盐：



其中

$R^1$  是低级烷基、芳基、杂芳基或被环烷基、芳基或杂芳基取代的低级烷基；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基或低级链烯基，其中低级烷基、低级烷氧基和低级链烯基可以任选被低级烷氧羰基、芳基或杂环基取代。

$R^5$  是氢、氟、低级烷基或芳基；

$R^6$  是氢、低级烷基或羟基-低级烷基；或

$R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的碳原子一起形成 5 或 6 元饱和碳环；

$R^7$  是氢、氟或低级烷基。

二肽酰肽酶 IV(EC. 3.4. 14.5, 下文中缩写为 DPP-IV)参与调节几种激素的活性。DPP-IV 特别有效和快速降解胰高血糖素样肽 1(GLP-1)，而这种肽是胰岛素产生和分泌的最有效刺激剂之一。抑制 DPP-IV 可以强化内源 GLP-1 的作用并产生较高的血浆胰岛素浓度。在患有葡萄糖耐量降低(impaired glucose tolerance)和 2 型糖尿病的患者中，较高的血浆胰岛素浓

度可以缓解危险的血糖过多且由此减轻组织损害的危害。因此，已经建议将 DPP-IV 抑制剂作为治疗葡萄糖耐量降低和 2 型糖尿病的候选药物(例如 VilHauer, W098/19998)。Buzas 等在 Lab. Chim. Org. V, Fac. Sci., Orleans 在 Fr. Chim. Ther. (1992), 7 (5), 404-7 中描述了下面实施例 41 和 42 的化合物的合成方法，但没有公开任何医疗应用。

我们已经发现了极为有效地降低血糖水平的新 DPP-IV 抑制剂。因此，本发明的化合物用于治疗和/或预防糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低以及增强正常由 DPP-IV 失活的肽的作用产生治疗有益性的其它疾病。令人意外的是，本发明的化合物还可以用于治疗和/或预防肠疾病 (bowel disease)、溃疡性结肠炎(Colitis Ulcerosa)、克罗恩病(Morbus Crohn)、肥胖和/或代谢综合征。此外，本发明的化合物可以用作利尿药并用于治疗和/或预防高血压。出人意料的是，本发明的化合物与本领域中公知的其它 DPP-IV 抑制剂相比表现出改善的治疗和药理特性，诸如在药动学和生物利用度方面。

除非另有说明，列出下列定义是为了解释和定义用于在本文中用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

在本说明书中，术语"低级"用以指由 1—6 个、优选 1—4 个碳原子组成的基团。

术语"卤素"指的是氟、氯、溴和碘，优选指的是氯。

术语"烷基"，单独或与其它基团组合，指的是 1—20 个碳原子、优选 1—16 个碳原子、更优选 1—10 个碳原子的支链或直链的一价饱和脂族烃基。

术语"低级烷基"，单独或与其它基团组合，指的是 1—6 个碳原子、优选 1—4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步以诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、2-乙基丁基等为典型。

术语"环烷基"指的是 3—6 个碳原子的一价碳环基。该术语进一步以环丙基、环丁基、环戊基和环己基为典型，优选环丙基。

术语"烷氧基"指的是基团 R'-O-，其中 R'是烷基。术语"低级烷氧基"指的是基团 R'-O-，其中 R'是低级烷基。低级烷氧基的实例例如是甲氧基、

乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基，特别优选甲氧基。

术语"低级烷氧羰基"指的是基团  $R'-O-C(O)-$ ，其中  $R'$  是低级烷基。

术语"杂环基"指的是可以任选含有另一个氮原子或氧原子的 5-或 6-元芳香或饱和 N-杂环残基，诸如咪唑基、吡唑基、噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吗啉代、哌嗪子基、哌啶子基或吡咯烷子基，优选吡啶基、噻唑基或吗啉代。这类杂环可以任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、叠氮基、氨基、二-低级烷氨基或羟基单取代、二取代或三取代。优选的取代基是低级烷基，优选甲基。

术语"芳基"指的是芳香一价单碳环或多碳环基团，诸如苯基或萘基，优选苯基，它们可以任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、叠氮基、氨基、二-低级烷氨基或羟基单取代、二取代或三取代。

术语"杂芳基"指的是含有 1—3 个、优选 1 个或 2 个独立地选自氮、硫和氧、优选氮的杂原子的 5-或 6-元不饱和芳香一价环状基团。杂芳基残基的实例是吡咯基、吡啶基和嘧啶基，优选吡咯基和吡啶基。所述的杂芳基残基可以独立地被卤素、氨基、全氟-低级烷基、低级烷基或低级烷氧基单取代、二取代或三取代。术语"药物上可接受的盐"包括通式(I)化合物与对活生物体无毒性的无机酸或有机酸形成的盐，所述的无机酸或有机酸诸如有盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、水杨酸、对甲苯磺酸等。与酸形成的优选盐是甲酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和甲磺酸盐，特别优选盐酸盐。

本发明在一个实施方案中涉及如上所述的通式(I)的化合物及其药物上可接受的盐，其中  $R^1$  是低级烷基、芳基或被环烷基或芳基取代的低级烷基； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为氢、羟基、低级烷基、低级烷氧基或低级链烯基，其中低级烷基、低级烷氧基和低级链烯基可以任选被低级烷氧羰基、芳基或杂环基取代； $R^5$  和  $R^6$  各自独立为氢、低级烷基、芳基或与它们所连接的碳原子一起形成 5 或 6 元饱和碳环。

本发明在另一个实施方案中涉及如上所述的通式(I)的化合物，其中  $R^1$  是低级烷基、苯基或环烷基-低级烷基； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为氢、羟

基、低级烷氧基或被芳基、杂环基或低级烷氧羰基取代的低级烷氧基。优选  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  上的芳基残基是苯基或被二-低级烷氨基或氰基取代的苯基。优选  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  上的芳基残基是吗啉代、吡啶基、噻唑基或被低级烷基取代的噻唑基。优选  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  上的低级烷氧羰基残基是乙氧羰基甲氧基。

本发明在另一个实施方案中涉及如上所述的通式(I)的化合物，其中  $R^1$  是低级烷基、苯基、被低级烷基或低级烷氧基取代的苯基或  $R^1$  是杂芳基、诸如吡咯基和吡啶基或环烷基-低级烷基； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  各自独立为氢、羟基、低级烷氧基或被芳基、杂环基或低级烷氧羰基取代的低级烷氧基； $R^5$  是氢，低级烷基或苯基，其被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或二取代； $R^6$  是氢、低级烷基或羟基-低级烷基；或  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的碳原子一起形成 5 或 6 元饱和碳环；且  $R^7$  是氢或低级烷基。

在一个实施方案中，残基  $R^1$  是低级烷基或被环烷基、优选环丙基取代的低级烷基。优选低级烷基残基  $R^1$  是正丙基、正丁基、异丁基、3-甲基丁基和 2-乙基丁基，最优选正丙基、正丁基和 3-甲基丁基。优选被环烷基取代的低级烷基是环丙基甲基。

在另一个实施方案中， $R^1$  是芳基，优选苯基。芳基残基  $R^1$  可以独立地被低级烷基、低级烷氧基或羟基、优选被低级烷基或低级烷氧基单取代、二取代或三取代。优选芳基残基  $R^1$  未被取代。

在另一个实施方案中， $R^1$  是选自吡啶基、嘧啶基和吡咯基的杂芳基残基。优选的杂芳基残基  $R^1$  是吡啶基或吡咯基。所述的杂芳基残基  $R^1$  可以独立地被低级烷基、低级烷氧基或羟基、优选被低级烷基或低级烷氧基单取代、二取代或三取代。优选杂芳基残基  $R^1$  未被取代。

最优选  $R^1$  是低级烷基，优选正丁基或未被取代的苯基。

在一个优选的实施方案中，残基  $R^2$  是低级烷氧基，优选甲氧基、氢或羟基。最优选残基  $R^2$  是甲氧基。

在另一个优选的实施方案中，残基  $R^3$  是：低级烷氧基，优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基和异丁氧基；氢；羟基；或低级烷氧基，优选甲氧基或乙氧基，它们被芳基、杂环基或低级烷氧羰基取代。优选  $R^3$  上的芳基取代基是未被取代的苯基或被二-低级烷氨基、优选二甲氨基，或

氰基单取代的苯基。最优选  $R^3$  上的芳基取代基是未被取代的苯基。

更优选残基  $R^3$  是低级烷氧基，优选甲氧基，氢或羟基。最优选残基  $R^3$  是甲氧基或羟基，特别优选甲氧基。

在另一个优选的实施方案中，残基  $R^4$  是低级烷氧基，优选甲氧基、氢或羟基。最优选残基  $R^4$  是氢。

在一个实施方案中， $R^5$  是氢、低级烷基、优选甲基，或芳基。优选芳基残基  $R^5$  是未被取代的苯基或独立地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代、二取代或三取代的苯基。最优选芳基残基  $R^5$  是未被取代的苯基。

在另一个实施方案中， $R^6$  是氢、低级烷基、优选甲基，或羟基-低级烷基、优选 2-羟基-乙基。优选  $R^6$  是氢。

在另一个实施方案中， $R^5$  和  $R^6$  是氢或与它们所连接的碳原子一起形成 6 元饱和碳环。

在一个实施方案中， $R^7$  是氢；在另一个实施方案中， $R^7$  是低级烷基，优选甲基。

通式(I)的化合物代表本发明优选的实施方案且通式(I)化合物的药物上可接受的盐也分别代表本发明的优选实施方案。

一般通式(I)的优选化合物是选自下列化合物组成的组的那些化合物及其药物上可接受的盐：

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺；

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺；

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐 (chlorohydrate(1 : 2)) ；

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐；

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇; 和

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺。

一般通式(I)的其它优选化合物是选自下列化合物组成的组的那些化合物及其药物上可接受的盐:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐,



*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7 $\beta$ -基)-苯酚;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7- $\alpha$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a,13b-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

(6S)-(2-氨基-3-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-6-基)-甲醇;

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7-基)-苯酚盐酸盐;

*rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7 $\beta$ -基)-苯酚盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\alpha$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$  $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$  $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺盐酸盐;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐。

一般通式(I)的其它优选化合物是选自下列化合物组成的组的那些化合物及其药物上可接受的盐:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺;

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4 $\alpha$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐;

*rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇; 和

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺。

一般通式(I)的特别优选化合物是选自下列化合物组成的组的那些化合物及其药物上可接受的盐:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺; 和

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺。

一般通式(I)的最优选化合物是选自下列化合物组成的组的那些化合物及其药物上可接受的盐:

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺;

9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺; 和

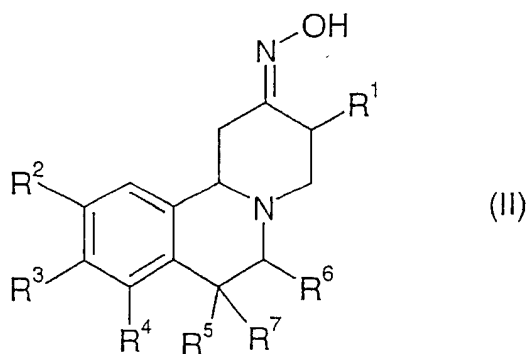
9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺。

通式(I)的化合物可以带有一个或多个不对称碳原子且可以以旋光纯对映体或作为外消旋物的形式存在。本发明包括所有这些形式。

可以理解的是可以在本发明一般通式(I)化合物的官能基上衍生而得到能够在体内转化回母体化合物的衍生物。

本发明还涉及如上所述的通式(I)化合物的制备方法,该方法包括下列步骤:

还原通式(II)的脞;



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义；

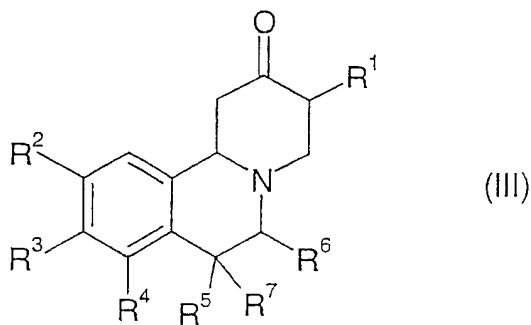
随后任选转化成其药物上可接受的盐。

可以按照本领域中公知的方法对上述通式 II 的脒进行氢化。例如，可以在约  $20^{\circ}\text{C}$ —约  $80^{\circ}\text{C}$  的温度下和有诸如阮内镍、铂或钯这样的催化剂存在的惰性溶剂、诸如乙醇中进行该反应。

通式 II 化合物上的羟基可以以被保护形式存在，例如作为苄基醚。可以按照本领域中公知的方法除去这类保护基，例如，就苄基醚的情况而言，通过催化氢化。

通式 II 的脒在本领域中是已知的或可以通过本领域中公知和作为典型的方法或与之类似的方法由通式 III 的酮类作为原料制备。

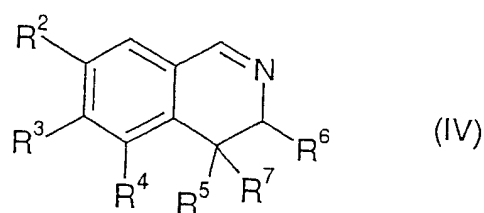
可以通过如下反应制备通式(III)的化合物：



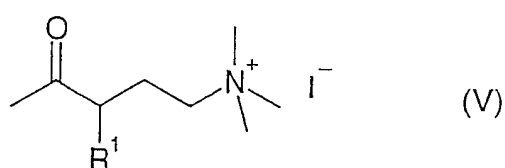
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义；

使通式(IV)的化合物与通式(V)的化合物或通式(VI)的化合物反应，

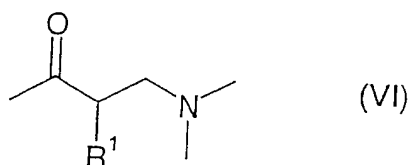
其中通式(IV)化合物的结构式如下：



其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义；  
其中通式(V)的结构式如下：

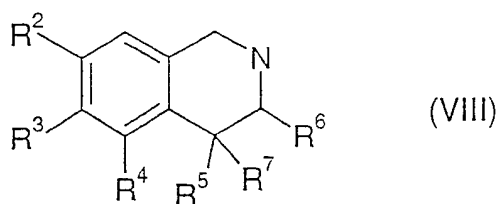


其中  $R^1$  如上述所定义；  
其中通式(VI)的结构式如下：



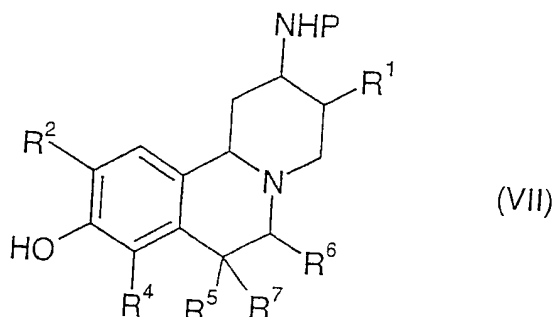
其中  $R^1$  如上述所定义。

通式(IV)化合物在本领域中是已知的或可以按照本领域中公知和作为典型的方法或与之类似的方法通过氧化通式(VIII)的化合物制备，其中通式 VIII 的结构式如下：

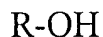


其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义。

另一方面，可以通过在有二苯膦和偶氮二甲酸二叔丁酯存在的情况下使通式(VII)的化合物与醇反应，其中通式(VII)化合物的结构式如下：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义且 P 代表氨基保护基；其中所述醇的结构式如下：



其中 R 是被芳基、杂环基或低级烷氧羰基取代的低级烷基；随后脱保护。

另一方面，可以通过使通式(III)的化合物、其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  如上述所定义且  $R^1$  是氢( $R^1=H$ )分别与芳基卤化物 杂芳基卤化物



反应来制备其中  $R^1$  是芳基或杂芳基的通式(III)的化合物，其中所述的其中 R 是芳基或杂芳基且 X 是氯离子、溴离子、碘离子或三氟甲磺酸根离子，该反应在 20—100℃ 的中等温度下和有钯催化剂、如乙酸钯或四-三苯膦钯复合物、配体、如三叔丁基膦或其它膦类以及碱、如叔丁醇钠存在的惰性溶剂、如四氢呋喃中进行(与 J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald. 在《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.)2000,122,1360-1370. 以及 M. Kawatsura 和 J. F. Hartwig 在《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 1999, 121, 1473-1478 中所述的方法类似)。

优选的氨基保护基是叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Z)和 9-芴基甲氧羰基(Fmoc)，特别优选叔丁氧羰基(Boc)。可以通过本领域中公知的方法进行脱保护。

本发明进一步涉及如上所述的通式(I)的化合物,按照如上所述的方法制备它们。

如上所述,本发明的通式(I)的化合物可以用作治疗和/或预防与DPP-IV 相关的疾病的药物,所述的疾病诸如有糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病(bowl disease)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖和/或代谢综合征,优选非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低。此外,本发明的化合物可以用作利尿剂或用于治疗 and/或预防高血压。

本发明由此还涉及包括如上述所定义的化合物和药物上可接受的载体和/或辅剂的药物组合物。

此外,本发明涉及作为治疗活性物质、特别是作为治疗和/或预防与DPP-IV 相关的疾病的治疗活性物质的应用,所述的疾病诸如有糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病(bowl disease)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖和/或代谢综合征;优选作为治疗和/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低的治疗活性物质的应用的如上述所定义的化合物。本发明进一步涉及作为利尿剂的应用或作为治疗和/或预防高血压的治疗活性物质的应用的 如上述所定义的化合物。

本发明在另一个实施方案中涉及治疗和/或预防与 DPP-IV 相关的疾病的方法,所述的疾病诸如有糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病(bowl disease)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖和/或代谢综合征;优选治疗和/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低的方法,该方法包括对人或动物给予如上述所定义的化合物的步骤。本发明进一步涉及如上述所定义的治疗和/或预防方法,其中所述的疾病是高血压或其中利尿剂具有有益作用。

本发明进一步涉及如上述所定义的化合物在治疗和/或预防与DPP-IV 相关的疾病中的应用,所述的疾病诸如有糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病(bowl disease)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖和/或代谢综合征;优选在治疗和/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低中的应用。本发明还涉及如上述所定义的应用或作为利尿剂的应用,其中所述的疾病是高血压。



此外，本发明涉及如上述所定义的化合物在制备用于治疗 and/或预防与 DPP-IV 相关的疾病的药物中的应用，所述的疾病诸如有糖尿病、特别是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量降低、肠疾病 (bowel disease)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖和/或代谢综合征；优选在制备用于治疗 and/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低的药物中的应用。这类药物包括如上述所定义的化合物。本发明还涉及如上述所定义的应用或在制备利尿剂中的应用，其中所述的疾病是高血压。

在如上述所定义的方法和应用中，下列疾病涉及优选的实施方案：糖尿病，特别是非胰岛素依赖性糖尿病；葡萄糖耐量降低；肥胖和/或代谢综合征，优选非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量降低。

可以通过下列给出的方法、通过实施例中给出的方法或通过类似方法制备通式(I)的化合物。各反应步骤中所用的适宜反应条件对本领域技术人员而言是公知的。原料是商购的或可以通过与下面给出的方法或实施例中的方法类似的方法或通过本领域中公知的方法制备。

进行下列试验以便测定通式 I 化合物的活性。

用来源于人血浆库的天然人 DPP-IV 或重组人 DPP-IV 测试 DPP-IV 抑制剂的活性。采集来自不同供体的人柠檬酸盐血浆、在无菌条件下通过 0.2 微米膜过滤并将 1 ml 等分部分骤冷且储存在 -120°C 下至使用为止。将 DPP-IV 显色试验中的 5-10  $\mu$ l 人血浆和荧光试验中的 1.0  $\mu$ l 人血浆、总计 100  $\mu$ l 试验体积用作酶源。将因 N-末端和跨膜结构域而限制的人 DPP-IV 的第 31-766 位氨基酸序列的 cDNA 克隆入巴斯德毕赤氏酵母。表达人 DPP-IV 并使用包括大小排阻以及阴离子和阳离子色谱法在内的常规柱色谱法从培养基中纯化。最终考马斯蓝 SDS-PAGE 的酶制品纯度 > 95%。将 DPP-IV 显色试验中的 20ng rec-h DPP-IV 和荧光试验中的 2 ng rec-h DPP-IV、总计 100  $\mu$ l 试验体积用作酶源。

在荧光试验中，将 Ala-Pro-7-酰氨基-4-三氟甲基香豆素(Calbiochem No 125510)用作底物。将 20 mM 溶于 10 %DMF/H<sub>2</sub>O 所得的储备溶液储存在 -20°C 下至使用为止。在 IC<sub>50</sub> 测定中，使用的最终底物浓度为 50  $\mu$ M。在测定如 K<sub>m</sub>、V<sub>max</sub>、K<sub>i</sub> 这样的动力学参数的试验中，底物浓度在 10  $\mu$ M - 500  $\mu$ M 之间改变。

在比色试验中，将 H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115)用作底物。将 10 mM 溶于 10%MeOH/H<sub>2</sub>O 所得的储备溶液储存在-20℃下至使用为止。在 IC<sub>50</sub> 测定中，使用的最终底物浓度为 200μM。在测定如 K<sub>m</sub>、V<sub>max</sub>、K<sub>i</sub> 这样的动力学参数的试验中，底物浓度在 100 μM—2000μM 之间改变。

用 Perkin Elmer 发光分光计 LS 50B 在 400 nm 的激发波长和 505 nm 的发射波长处检测荧光，每隔 15 秒检测一次，连续检测 10—30 分钟。通过最佳配合直线回归计算起始速率常数。

用 Packard Spectracount 在 405 nm 处检测从显色底物中释放的 pNA 的吸收，每隔 2 分钟检测一次，连续检测 30—120 分钟。通过最佳配合直线回归计算起始速率常数。

在 37℃下总试验体积为 100ul 的 96 孔平板上进行 DPP-IV 活性试验。试验缓冲液由含有 0.1 mg/ml BSA 和 100 mM NaCl 的 pH 7.8 的 50 mM Tris/HCl 组成。将测试化合物溶于 100 % DMSO、用 10% DMSO/H<sub>2</sub>O 稀释至所需浓度。本试验中最终的 DMSO 浓度为 1 % (v/v)。在该浓度下，DMSO 导致的酶失活 < 5%。将化合物与所述酶一起预保温(37℃下 10 分钟)且不与酶一起预保温。通过施用底物、随后即刻混合来启动酶反应。

通过对至少 5 个不同化合物浓度产生的 DPP-IV 抑制进行非直线最佳配合回归来计算测试化合物的 IC<sub>50</sub> 测定值。在至少 5 个不同底物浓度和至少 5 个不同测试化合物浓度下计算酶反应的动力学参数。

本发明的优选化合物表现出 1 nM—10uM、更优选 1—100 nM 的 IC<sub>50</sub> 值，正如下表中所示。

实施例	IC <sub>50</sub> [μM ]
5	0.57
17	0.14
20	0.52
36	0.16
39	0.62
43b	0.34
44	0.22

通式 I 的化合物和/或其药物上可接受的盐可以用作药物，例如肠内、非肠道或局部给药用药物制剂形式。例如，可以将它们通过口服、例如以片剂、包衣片、锭剂、硬胶囊和软胶囊、溶液、乳剂或混悬液形式给药；通过直肠、例如以栓剂形式给药；通过非肠道、例如以注射液或输液形式给药或通过局部、例如以软膏、霜剂或油的形式给药。优选口服给药。

可以按照任何本领域技术人员所熟知的方式、通过下列步骤来生产所述的药物制剂：将所述通式 I 的化合物和/或其药物上可接受的盐任选与其它有治疗价值的物质以及适宜的无毒性的惰性的治疗上相容的固体或液体载体物质一起混合成盖仑给药剂型，且如果需要，可以使用常用药物辅料。

适宜的载体物质不仅有无机载体物质，而且有有机载体物质。因此，例如，可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐用作片剂、包衣片、锭剂和硬胶囊的载体物质。用于软胶囊的适宜载体物质例如是植物油、蜡、脂肪和半固体和液体多元醇类(不过，根据活性组分的性质的不同，在软胶囊的情况中可以不需要载体)。用于生产溶液和糖浆剂的适宜载体物质例如是水、多元醇类、蔗糖、转化糖等。用于注射液的适宜载体物质例如是水、醇类、多元醇类、甘油和植物油。用于栓剂的适宜载体物质例如是天然或硬化油、蜡、脂肪和半固体或液体多元醇类。用于局部用制剂的适宜载体物质是甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇类、甾醇类、聚乙二醇类和纤维素衍生物。

将常用的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、增稠剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、加溶剂、着色剂和掩蔽剂以及抗氧化剂考虑为药物辅料。

通式 I 化合物的剂量可以在宽限内改变，这取决于所控制的疾病、患者的年龄和个体情况以及给药方式且当然应适合于每种具体情况中个体的需要。就成年患者而言，考虑的每日剂量约为 1—1000 mg，尤其是约 1—100 mg。根据疾病的严重程度和精确的药动力学分布的不同，可以将所述化合物以一个或几个每日剂量单位、例如 1—3 个剂量单位给药。

所述的药物制剂适宜含有约 1-500 mg、优选 1-100 mg 的通式 I 的化

合物。

下列实施例用于更具体地解释本发明。然而，它们并不以任何方式来限定本发明的范围。

### 实施例

缩写：

MS = 质谱法；ISP = 离子喷雾(阳离子)，相当于 ESI(电雾化，阳离子)；b. p. = 沸点；m. p. = 熔点；aq. = 水性的；r. t. = 室温。

#### 实施例 1

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺和 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺

(i)用 11.4 g 的碘化(2-乙酰基己基)三甲铵处理 6.8 g 3,4-二氢-6,7-二甲氧基-异喹啉溶于 70 ml 乙醇所得到的溶液并在回流状态下加热 1.5 小时。将该反应混合物冷却并用 6.8 g 氢氧化钾溶于 70ml 水所得到的溶液处理。蒸发乙醇并用 80 ml 二氯甲烷将该水溶液提取三次。用无水硫酸钠各自合并的有机溶液并蒸发。通过色谱法纯化固体红色残余物(硅胶，己烷/乙酸乙酯 4: 1)并使其从异丙醚中结晶。得到 7.0 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮，m. p. =117 $^{\circ}$ C。

(ii)用 7.27 ml N 氢氧化钠溶液使 5.5 g 羟基胺盐酸盐溶于 50 ml 水和 20 ml 乙醇所得到的溶液呈碱性(pH 9)并加入 3.35 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮溶于 50 ml 乙醇所得到的溶液。将该反应混合物在 45 $^{\circ}$ C 下搅拌 45 分钟、浓缩一半且然后冷却至 0 $^{\circ}$ C。过滤沉淀的产物并用乙醇/水(1:1)洗涤、随后用水洗涤。得到 3.26 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟，m. p. =143-145 $^{\circ}$ C。

(iii)用 1.25 g 镍-铝合金处理 1.5 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮溶于 40 ml 乙醇和 40ml 水所得到的混悬液并逐滴加入 4.935ml 32%氢氧化钠水溶液。在室温下将该混合物剧烈搅拌 4 小时, 然后过滤并用乙醇/水(1: 1)洗涤。用二氯甲烷将滤液提取两次并用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机溶液、用无水硫酸钠干燥并蒸发。通过色谱法纯化固体残余物(硅胶, 二氯甲烷-甲醇/25%氢氧化铵(0-16%))。得到: (a) 0.38 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 319.4 (M+H)<sup>+</sup> 和 (b) 0.45 g *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 319.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 2-18

按照与实施例 1 类似的方式制备下列化合物:

2. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 305.3 (M+H)<sup>+</sup>。

3. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 305.3 (M+H)<sup>+</sup>。

4. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 333.3 (M+H)<sup>+</sup>。

5. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 333.3 (M+H)<sup>+</sup>。

6. *rac*-3 $\beta$ -(2-乙基-丁基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

7. *rac*-3 $\beta$ -(2-乙基-丁基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

8. *rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 317.3 (M+H)<sup>+</sup>。

9. *rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 317.3 (M+H)<sup>+</sup>。

10. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

11. *rac*-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为油状物, MS (ISP) 359.2 (M+H)<sup>+</sup>。

12. *rac*-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为油状物, MS (ISP) 359.2(M+H)<sup>+</sup>。

13. *rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为树脂, MS (ISP) 319.5(M+H)<sup>+</sup>。

14. *rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 319.5(M+H)<sup>+</sup>。

15. *rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-10-醇, 为油状物, MS (ISP) 305.3 (M+H)<sup>+</sup>。

16. *rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-10-醇, MS (ISP) 305.3 (M+H)<sup>+</sup>。

17. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺, 为固体, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

18. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13 $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺, 为油状物, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

可以按照如下所述的步骤或与之类似的步骤制备之前尚未描述的实施例 1-18 中所用的离析物(通式 II 和 III 的化合物)。

#### 脲衍生物(通式 II 的化合物)

按照与用于制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-9,10-二甲氧基-3- $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲, MS (ISP): 347.4 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -(2-乙基-丁基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲, MS (ISP): 361.3 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]

异喹啉-2-酮肟, m. p. =156-158°C。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. = 155-159°C。

*rac*-7 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,13b $\beta$ -六氢-吡啶并[1,2-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. = 140-144°C。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. = 148-150°C。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-10-羟基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. = 118-120°C。

*rac*-7-丁基-11,12-二甲氧基-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-十氢-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮肟, m. p. = 122-125°C。

#### 酮衍生物(通式 III 的化合物)

按照与用于制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, m. p.=95°C。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, m. p.=89-91°C。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-10-羟基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, m. p. =136°C。

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮, m. p. =157°C。

*rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮

向 3 g 3,4-二氢-6,7-二甲氧基-异喹啉溶于 10 ml 乙醇所得到的溶液中加入 2.45 g 的 3-[(二甲氨基)甲基]-4-环丙基-2-丁酮所得到的溶液并将该混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤出固体、用水洗涤并从己烷中重结晶。

得到 2.6g *rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\alpha$ -酮, m. p. =99-101 $^{\circ}$ C。

可以通过下述步骤或与之类似的步骤制备上述所用的离析物 *rac*-3-环丙基甲基-4-二甲氨基-丁-2-酮(通式 VI 的化合物)。

(i) 在室温下搅拌的同时将 36.2 g 的 3-氧代-丁酸乙酯逐滴加入到 7 g 钠 160 ml 溶于乙醇所得到的溶液中。此后加入 45.1 g 的(溴甲基)-环丙烷并将该混合物在回流状态下加热 2 小时。该反应混合物冷却至室温, 然后将该体系倾倒在 500ml 水上并用乙醚提取三次。在用无水硫酸钠干燥后, 蒸发溶剂并蒸馏残余物。得到 38.9 g 的 2-乙酰基-环丙基丙酸乙酯, b. p. =35-36 $^{\circ}$ C/0.3mbar。

(ii) 在室温下将 3.9 g 氢氧化钾溶于 30 ml 水所得到的溶液加入到 11.6 g 2-乙酰基-环丙基丙酸乙酯所得到的溶液中。在室温下搅拌 4 小时后, 用约 5.2 ml 浓盐酸中和该混合物且随后加入 5.16 g 二甲胺-盐酸盐和 4.82 ml 的 36.5% 甲醛溶液。此后在室温下搅拌的同时在 1 小时内加入 5.24 ml 浓盐酸并在相同温度下将该混合物搅拌 18 小时且用乙醚提取两次。在用无水硫酸钠干燥后, 蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物(硅胶, 二氯甲烷-甲醇/25% 氢氧化铵(0-10%))且随后蒸馏(Kugelrohr)。得到 2.9 g 的 *rac*-3-环丙基甲基-4-二甲氨基-丁-2-酮, b.p. =95 $^{\circ}$ C/11mbar。

### 实施例 19

向 380 mg *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\beta$ -基胺溶于 40 ml 乙醇所得到的溶液中加入 2 ml 饱和盐酸的乙醇溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时并过滤出固体。得到 381mg *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, MS (ISP) 319.5 (M+H) $^{+}$ 。

### 实施例 20-42

按照与实施例 19 类似的方式制备下列化合物:

20. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, MS (ISP) 319.5(M+H) $^{+}$ 。



21. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, m. p. = 282-288 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 305.4 (M+H) $^{+}$ .
22. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -丙基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, m. p. =270-275 $^{\circ}$ C, 分解, MS (ISP) 305.3(M+H) $^{+}$ .
23. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 333.3 (M+H) $^{+}$ .
24. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲基-丁基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 333.4 (M+H) $^{+}$ .
25. *rac*-3 $\beta$ -(2-乙基-丁基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 347.5 (M+H) $^{+}$ .
26. *rac*-3 $\beta$ -(2-乙基-丁基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 347.4 (M+H) $^{+}$ .
27. *rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 317.3 (M+H) $^{+}$ .
28. *rac*-3 $\beta$ -环丙基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, m.p.=197-210 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 317.3 (M+H) $^{+}$ .
29. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, m.p.=197-210 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 289.3 (M+H) $^{+}$ .
30. *rac*-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 259.3 (M+H) $^{+}$ .
31. *rac*-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 259.2 (M+H) $^{+}$ .
32. *rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐, m.p.=116-120 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 319.5 (M+H) $^{+}$ .
33. *rac*-3 $\beta$ -丁基-8,9-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, m. p. =260-265 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 319.5 (M+H) $^{+}$ .
34. *rac*-2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-10-醇二盐酸盐, m. p. =295-299 $^{\circ}$ C, MS (ISP) 305.4 (M+H) $^{+}$ .
35. *rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并

[2,1-a]异喹啉-10-醇二盐酸盐, m. p. =322-324°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)<sup>+</sup>。

36. *rac*-7β-丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8β-基胺二盐酸盐, m. p. =225-233°C, MS (ISP) 373.4 (M+H)<sup>+</sup>。

37. *rac*-7β-丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8α-基胺二盐酸盐, m. p. =215-222°C, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

38. *rac*-2β-氨基-3β-丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐, m. p. =230-237°C, MS (ISP) 305.5 (M+H)<sup>+</sup>。

39. *rac*-2α-氨基-3β-丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇二盐酸盐, m. p. =230-250°C, MS (ISP) 305.5 (M+H)<sup>+</sup>。

40. *rac*-3β-丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2β-基胺二盐酸盐, MS (ISP) 289.3 (M+H)<sup>+</sup>。

41. *rac*-3β-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2β-基胺二盐酸盐, MS (ISP) 319.4 (M+H)<sup>+</sup>。

42. *rac*-3β-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺二盐酸盐, MS (ISP) 319.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 43

用 1 g 的镍-铝合金处理 500 mg *rac*-9-苄氧基-3β-丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮溶于 60ml 乙醇所得到的溶液并在室温下剧烈搅拌 18 小时。过滤出催化剂、用乙醇/水(1: 1)洗涤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物(硅胶, 二氯甲烷-甲醇/25%氢氧化铵(0-12%))。得到: (a) 0.08 g 的 *rac*-2β-氨基-3β-丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇, 为固体, MS (ISP) 305.4(M+H)<sup>+</sup>; 和 (b) 0.24 g 的 *rac*-2α-氨基-3β-丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇, 为固体, MS (ISP) 305.4 (M+H)<sup>+</sup>。

按照与制备如实施例 1 中所述 *rac*-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮和 *rac*-3β-丁基-9,10-二甲

氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的方式制备实施例 43 中所用的离析物:

*rac*-9-苄氧基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. =148-149 $^{\circ}$ C。

*rac*-9-苄氧基-3 $\beta$ -丁基-10-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, m. p. =118-119 $^{\circ}$ C。

#### 实施例 44 和 45

按照与实施例 1 类似的方式制备下列化合物:

44. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺, MS (ISP) 339.4 (M+H) $^{+}$ 。

45. *rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-8-醇, 为树脂, MS (ISP) 305.4 (M+H) $^{+}$ 。

可以按照下述步骤或与之类似的步骤制备上述尚未描述的实施例 44 和 45 中所用的离析物(通式 II 和 III 的化合物)。

#### 肟衍生物(通式 II 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, m. p. =232-234 $^{\circ}$ C。

#### 酮衍生物(通式 III 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, m. p. =232-234 $^{\circ}$ C。

3 $\beta$ -丁基-8-羟基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-

酮, m. p. =232-234°C。

#### 实施例 46

将 4.82 *grac*-3 $\beta$ -丁基-9-甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺溶于 23 ml 48 % HBr 水溶液所得到的混合物在回流状态下搅拌 7 小时。将该混合物冷却至 0°C 并加入 20% NH<sub>4</sub>OH 水溶液以达到 pH = 9, 随后加入 NaCl 至饱和。用二氯甲烷提取产物。干燥合并的有机层 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发溶剂至得到 4.80 g 的 *rac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇, 为固体, MS (ISP) 275.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 47

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9-苯乙氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐

(i) 向 4.50 *grac*-2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-醇溶于 36 ml 无水 DMF 所得到的溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (12.78 ml) 和二碳酸二叔丁酯(4.44 g)。在搅拌 3 小时后, 加入水(180 ml)并用 3 部分乙醚提取产物。干燥合并的有机层(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发溶剂至得到粗产物, 将其通过色谱法纯化(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 3: 1—纯乙酸乙酯)。得到 3.92 g 的 *rac*-(3 $\beta$ -丁基-9-羟基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯, 为固体, m. p. =105°C。

(ii) 在聚苯乙烯树脂上制备 100 mg 的 *rac*-(3 $\beta$ -丁基-9-羟基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯、苯乙醇(35 $\mu$ l)和三苯膦(222mg, ~3 mmol 三苯膦/g 树脂)溶于二氯甲烷(2.6 ml)所得到的混合物并加入偶氮二甲酸二叔丁酯。将该混合物振摇 18 小时, 然后过滤除去聚合物并用二氯甲烷洗涤且加入三氟乙酸(2 ml)。在搅拌 2 小时后, 通过添加饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中和所述酸。干燥有机层(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发溶剂。通过从 1.5 M HCl 所乙酸乙酯溶液中沉淀而将产物作为二盐酸盐分离。得到 83 mg 的 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-苯乙氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (IPS) 379.3(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 48-59

按照与实施例 47 类似的方式制备下列化合物:

48. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-乙氧基-1,3,4, 6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 303.4 (M+H)<sup>+</sup>。

49. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-丙氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS(ISP) 317.4 (M+H)<sup>+</sup>。

50. *rac*-9-丁氧基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 331.4 (M+H)<sup>+</sup>。

51. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-异丁氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS(ISP) 331.4 (M+H)<sup>+</sup>。

52. *rac*-9-苄氧基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 365.4(M+H)<sup>+</sup>。

53. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-[2-(4-二甲氨基-苯基)-乙氧基]-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS(ISP)422.5(M+H)<sup>+</sup>。

54. *rac*-4-[2-(2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基氧基)-乙基]-苄腈二盐酸盐, 为固体, MS(ISP) 404.6 (M+H)<sup>+</sup>。

55. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-[2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙氧基]-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 400.6 (M+H)<sup>+</sup>。

56. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 366.4 (M+H)<sup>+</sup>。

57. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-(吡啶-2-基甲氧基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺三盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 366.3 (M+H)<sup>+</sup>。

58. *rac*-(2 $\alpha$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基氧基)-乙酸乙酯二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 361.4 (M+H)<sup>+</sup>。

59. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐, 为固体, MS (ISP) 388.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 60

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺

(i) 2-氨基-9,10-二甲氧基-1,6,7,11 $\beta$ -四氢-4H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-甲酸乙酯

用乙酸钠(9.67 g, 135 mmol)处理 3-(1-乙氧羰基甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-丙酸乙酯(Helv. Chim. Acta 1958,41, 119; 17.1 g, 45.0 mmol)溶于环己烷(340 mL)所得到的溶液并在油浴上加热且通过蒸馏在 30 分钟内除去反应过程中形成的乙醇,同时再加入环己烷以保持反应体积恒定。冷却后,用乙酸中和该反应混合物并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷/水 1:1 并用浓氢氧化铵溶液调节至 pH 10。分离有机层、干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。将残余物溶于甲醇(270 mL)并加入乙酸铵(42.3 g,548 mmol)。在 r. t.下搅拌 90 分钟后,蒸发该反应混合物并使残余物分配在二氯甲烷与 1 M 氢氧化钠水溶液之间。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层、蒸发并进行色谱(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.5 : 2.5 : 0.25)而得到标题化合物(9.90 g, 66%)。淡黄色固体, MS (ISP) 333.2 (M+H)<sup>+</sup>。

(ii)*rac*-3 $\alpha$ -叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2 $\beta$ -甲酸乙酯

在 0°C 下将三氟乙酸(18 mL)加入到 2-氨基-9,10-二甲氧基-1,6,7,11 $\beta$ -四氢-4H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-甲酸乙酯(1.00 g, 3.01 mmol)溶于四氢呋喃(9 mL)所得到的溶液中,然后在 30 分钟后用硼氢化钠(237 mg, 6.02 mmol)处理该均匀溶液并再搅拌 45 分钟。将该反应混合物倾倒在 2 M 氢氧化钠水溶液上并用二氯甲烷提取。干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。将残余物溶于二氯甲烷(10 mL),加入二叔丁基-二碳酸酯(711 mg, 319 mmol),将该溶液在 r. t.下搅拌 16 小时,然后蒸发。对残余物进行色谱(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.5 : 2.5 : 0.25)而得到标题化合物(1.14 g, 87%)。淡黄色固体, MS (ISP) 435.4 (M+H)<sup>+</sup>。

(iii)*rac*-(2 $\alpha$ -叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11 $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3 $\beta$ -基)-氨基甲酸苄酯

用 1 M 氢氧化钠水溶液(2.30 mL, 2.30 mmol)处理 *rac*-2 $\alpha$ -叔丁氧羰基

氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3 $\beta$ -甲酸乙酯(1.00 g, 2.30 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)所得到的溶液并在 r. t.下搅拌所得混合物。16 小时后,再加入部分 1 M 氢氧化钠水溶液(0.23 mL, 0.23 mmol)并持续搅拌 4 小时。然后蒸发溶剂,将残余物悬浮于甲苯(50 mL)中两次并浓缩以便以共沸方式除去剩余的水。将残余物悬浮于甲苯(20 mL)中并用二苯基磷酰基氮化物(669 mg, 2.30 mmol)和三乙胺(234 mg, 2.30 mmol)处理。将该反应混合物在 r. t.下搅拌 30 分钟,然后在 80 $^{\circ}$ C下加热 45 分钟,随后加入苄醇(374 mg, 3.47 mmol)并将该反应混合物在 100 $^{\circ}$ C下加热 72 小时。在冷却并分配在二氯甲烷与水之间后,用盐水洗涤有机层、干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。对残余物进行色谱(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25)而得到标题化合物(278 mg, 24%)。白色固体, MS (ISP) 512.5(M+H)<sup>+</sup>。

(iv)*rac*-(3 $\beta$ -氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯

在 r. t.和大气压和有钯(10%活性炭, 15 mg)存在的情况下氢化 *rac*-(2 $\alpha$ -叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3 $\beta$ -基)-氨基甲酸苄酯(275 mg, 0.538 mmol)溶于乙酸(10 mL)所得到的溶液。30 分钟后,蒸发溶剂,用甲苯(20 mL)处理残余物,浓缩该混悬液并在真空中干燥残余物而得到标题化合物(247 mg, 纯度约 85%),将其直接用于下一步。淡黄色固体, MS (ISP) 378.4(M+H)<sup>+</sup>。

(v) *rac*-(9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯

将 2,5-二甲氧基四氢呋喃(41 mg, 0.30 mmol)加热到 *rac*-(3 $\beta$ -氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯(120 mg, 0.27 mmol/85%纯度)溶于乙酸(1.2 mL, 21 mmol)和吡啶(0.76 mL, 9.5 mmol)所得到的溶液中。将该均匀溶液在 100 $^{\circ}$ C下加热 105 分钟,然后蒸发并对残余物进行色谱(SiO<sub>2</sub>; 庚烷/乙酸乙酯梯度)而得到标题化合物(87 mg, 75%)。白色固体, MS (ISP) 428.3 (M+H)<sup>+</sup>。

(vi)*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺

将 *rac*-(9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡咯-1-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基)-氨基甲酸叔丁酯(86 mg, 0.20 mmol) 溶于氯化氢溶液(4 M 的二噁烷溶液, 1mL)、在 r. t.下搅拌 1 小时并蒸发。对残余物进行色谱(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25)而得到标题化合物(58 mg, 88%)。白色固体, MS (ISP) 328.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 61 和 62

按照与实施例 1 类似的方式制备下列化合物:

61. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, 为黄色粉末, MS (ISP) 353.3 (M+H)<sup>+</sup>。

62. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, 为淡黄色粉末, MS (ISP) 353.3 (M+H)<sup>+</sup>。

可以按照下述步骤或与之类似的步骤制备上述尚未描述的实施例 61 和 62 中所用的离析物(通式 II、III 和 VI 的化合物)。

#### 脲衍生物(通式 II 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲, 为淡黄色粉末, MS (ISP) 367.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 酮衍生物(通式 III 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -对甲苯基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, 为灰白色粉末, MS (ISP) 352.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 碘化铵衍生物(通式 V 的化合物)



将 4-甲基苯基丙酮(3.01 g)、低聚甲醛(0.489 g)和二甲胺盐酸盐(1.49 g)溶于 MeOH(2 ml)所得到的混合物在回流状态下搅拌 3 小时。用 20 ml 水稀释该反应混合物并用两部分乙醚提取产物。在加入 1 M NaOH 水溶液后,用两部分以上的乙醚提取水层。干燥合并的有机层( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并蒸发溶剂而得到 4-二甲氨基-3-对甲苯基-丁-2-酮(通式 VI 的化合物),为淡黄色液体, MS (ISP) 206.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。将 4-二甲氨基-3-对甲苯基-丁-2-酮溶于 AcOEt(17 ml)并加入碘甲烷(1.46)。1 小时后,通过过滤收集形成的固体、用 AcOEt 洗涤并在真空中干燥。得到 2.61 g 的三甲基-(3-氧代-2-对甲苯基-丁基)-碘化铵,为灰白色固体, MS (ISP) 220.3  $\text{M}^+$ 。

#### 实施例 63 和 64

(i) 将 21.5 mg 乙酸钨、276 mg 叔丁醇钠和 23 mg 三叔丁基膦放入烧瓶中,蒸发并给其中通三次氩气。在氩气环境中加入 2 ml 四氢呋喃。向该溶液中加入溶于 1 ml 四氢呋喃的 177 mg 4-溴二甲苯和 250 mg *rac*-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-苯并[a]喹啉-2-酮(D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95,2132 (1962))。将该反应体系在室温下的氩气环境中搅拌过夜。用乙醚稀释该粗反应体系、用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机层、过滤并蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化残余物(硅胶,乙醚)而得到 92.0 mg 的 *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.16-6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.93-3.71 (m, 8 H, 2 MeO + 2 H), 3.40-3.36 (m, 1 H), 3.17-2.6 (m, 7 H), 2.4-2.2 (m, 6 H, 2 Ar-CH<sub>3</sub>). MS (ISP): 366.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

(ii) 向 86mg *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2.1-a]异喹啉-2-酮溶于 4ml 乙醇所得到的黄色混悬液中加入 21.2 mg 乙酸钠和 18.0 mg 羟基胺盐酸盐。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入 4 ml 水和 150 mg 镍-铝合金。逐滴加入 0.7 ml 32% 氢氧化钠水溶液。将该混合物在室温下搅拌过夜、过滤并用二氯甲烷将该溶液提取三次。用硫酸钠干燥有机层并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物(硅胶,

二氯甲烷/甲醇/饱和氨水=97/3/0.3)。得到两种产物。将它们分别溶于二氯甲烷并加入饱和醚盐酸盐溶液至固体沉淀。

63. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐

得到 14.4 mg 标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中首先洗脱下该产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 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)<sup>+</sup>。

64. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐

得到 39.5 mg 标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中随后洗脱下的产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.15-6.99 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>。

### 实施例 65-68

按照与实施例 63 和 64 类似的方式制备下列化合物：

65. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐。

得到标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中首先洗脱下该产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.29-7.24 (m, 1 H), 6.84-6.74 (m, 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)<sup>+</sup>。

66. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐。

得到标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中随后洗脱下的产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 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)<sup>+</sup>。

67. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺二盐酸盐。

得到标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中首先洗脱下该产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 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, 2MeO), 3.8-3.0 (m, 7 H), 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)<sup>+</sup>。

68. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺二盐酸盐。

得到标题化合物，为淡黄色固体。在色谱过程中随后洗脱下的产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 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)<sup>+</sup>。

按照与用于制备上述实施例 63 和 64 中所述 *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3,4-二甲基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的步骤制备下列化合物：

得到 *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -(3-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮，为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =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)<sup>+</sup>。

得到 *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -吡啶-2-基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮，为橙色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 8.38-8.35 (m, 1 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.07-6.96 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 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)<sup>+</sup>。

#### 实施例 69-81

按照与实施例 1 类似的方式制备下列化合物：

69. *rac*-4-(2 $\beta$ -氨基-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7 $\beta$ -基)-苯酚，MS (ISP) 411.5 (M+H)<sup>+</sup>。

70. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺, MS (ISP) 333.4 (M+H)<sup>+</sup>。

71. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 429.6 (M+H)<sup>+</sup>。

72. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 429.6 (M+H)<sup>+</sup>。

73. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 455.6 (M+H)<sup>+</sup>。

74. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

75. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

76. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

77. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

78. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺, MS (ISP) 411.5 (M+H)<sup>+</sup>。

79. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a,13b-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 387.4 (M+H)<sup>+</sup>。

80. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 339.3 (M+H)<sup>+</sup>。

81. *rac*-9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 339.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 脲衍生物(通式 II 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮脲类似的步骤制备下列化

合物:

*rac*-3 $\alpha$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\alpha$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, MS (ISP) 439.5(M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9a $\alpha$ 13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮肟, MS (ISP) 439.5(M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-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-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮肟, MS (ISP) 483.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 酮衍生物(通式 III 的化合物)

按照与制备上述实施例 1 中所述 *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮类似的步骤制备下列化合物:

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-羟基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 410.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 332.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ 六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 438.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\beta$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 454.5(M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 424.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 346.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-7-丁基-11,12-二甲氧基-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-十氢-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮, MS (ISP) 372.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 467.5 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-13b-甲基-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b-十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8-酮, MS (ISP) 386.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 合成二氢异喹啉类(通式 IV 的化合物)

类似于 N. Sotomayor, E. Dominguez 和 E. Lete 在《四面体》(Tetrahedron);51;12721(1995)。

#### *rac*-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-3,4-二氢-异喹啉

用 2.3 g 碘和 0.49 g 乙酸钠处理 1.0g 1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-异喹啉溶于 100 ml 乙醇所得到的溶液并在回流状态下加热 1 小时。将该反应混合物冷却并加入 30ml 的 10%硫代硫酸钠溶液。然后用水稀释该混合物并用二氯甲烷(2 x 100 ml)提取。用盐水洗涤合并的有机提取物、用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过色谱法纯化泡沫状残余物(SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷-1%氨水的甲醇溶液, 0-12%)而得到标题化合物, 为淡黄色油状物(0.72 g), MS (ISP) 220.4 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-4-(4-氯-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-异喹啉, MS (ISP) 302.3 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-异喹啉, MS (ISP) 328.4 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氢-异喹啉, MS (ISP) 298.4 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-4 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-6,7-二甲氧基-3 $\alpha$ -甲基-3,4-二氢-异喹啉, MS (ISP) 342.3 (M+H)<sup>+</sup>。

*rac*-8,9-二甲氧基-10b-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-菲啶, MS (ISP) 250.4(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 82-85

按照与实施例 1 类似的方式由相应对映纯的酮类得到下列对映纯的胺类。

82. 9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 339.3 (M+H)<sup>+</sup>。

83. 9,10-二甲氧基-3 $\alpha$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹

啉-2 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 339.3 (M+H)<sup>+</sup>。

84. 9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺, MS (ISP) 339.3 (M+H)<sup>+</sup>。

85. 9,10-二甲氧基-3 $\beta$ -苯基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺, MS (ISP) 339.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 酮衍生物(通式 III 的化合物)

通过使用 Chiracel OD(20 m, 25 cm x 5 cm)对相应的外消旋混合物 *rac*-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮进行手性分离, 使用庚烷/EtOH/DEA (80/20/0.01, 以 80 ml/分钟)洗脱而得到(-/反式)-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4, 6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮( $[\alpha]_D^{20}=-46.3$  (c 0.28, CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda = 436$  nm))和(+/反式)-9,10-二甲氧基-3-苯基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮( $[\alpha]_D^{20}=+44.8$  (c 0.28, CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda = 436$  nm))。

### 实施例 86

按照与实施例 1 类似的方式由(6S)-3-丁基-6-羟甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮得到(6S)-(2-氨基-3-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-6-基)-甲醇。

(6S)-3-丁基-6-羟甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮

(i) 用 1.37 g 的碘化(2-乙酰基己基)三甲铵处理 1.4 g (S)-6,7-二甲氧基-3-叔丁基二甲氧基甲硅烷氧基甲基-3,4-二氢异喹啉(Y. Haraguchi, Kozima, S. Yamaguchi, R. 《不对称四面体》(Tetrahedron Asymmetry), 1996,7, 443)溶于 8.5 ml 甲醇所得到的溶液并在回流状态下加热 4 小时。此后再加入 0.7 g 碘化(2-乙酰基己基)三甲铵并将该反应混合物在回流状态下再搅拌 20 小时。将该反应混合物冷却并用 0.76 g 氢氧化钾溶于 70 ml 水随所得到的溶液处理。蒸发乙醇并用 15ml 的二氯甲烷将该水溶液提取三次。

用无水硫酸钠干燥合并的有机提取物并蒸发。通过色谱法纯化残余物(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 0-100%)而得到 1.95 g 的(6S)-3-丁基-3-羟基-6-叔丁

基二甲氧基甲硅烷氧基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, 为非对映体混合物, MS (ISP) 462.5 (M+H)<sup>+</sup>。

(ii) 在 0°C 下向 0.40 g (6S)-3-丁基-3-羟基-6-叔丁基二甲氧基-甲硅烷氧基甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮溶于 13 ml THF 所得到的溶液中缓慢加入 1.78 ml 氟化四丁基铵(1M 的 THF 溶液)。将该反应混合物搅拌 2 小时, 同时保持在 0-5°C 的温度下。将该反应混合物倾入冷却的水(49 ml)且然后用 30 ml 乙酸乙酯提取两次。用无水硫酸钠干燥有机提取物并在真空中浓缩。随后通过色谱法纯化残余物(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 0-70%)而得到 0.30 g 的(6S)-3-丁基-6-羟甲基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮, MS (ISP) 348.3(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 87-102

按照与实施例 19 类似的方式制备下列化合物:

87. *rac*-4-(2β-氨基-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7-基)-苯酚盐酸盐, MS (ISP) 411.5 (M+H)<sup>+</sup>。

88. *rac*-4-(2β-氨基-3β-丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-7β-基)-苯酚盐酸盐, MS (ISP) 411.4 (M+H)<sup>+</sup>。

89. *rac*-3β-丁基-9,10-二甲氧基-6-甲基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐, MS (ISP) 333.4 (M+H)<sup>+</sup>。

90. *rac*-3β-丁基-7β-(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺盐酸盐, MS (ISP) 429.6 (M+H)<sup>+</sup>。

91. *rac*-3β-丁基-7α-(4-氯-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺盐酸盐, MS (ISP) 429.6 (M+H)<sup>+</sup>。

92. *rac*-3β-丁基-7β-(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺盐酸盐, MS (ISP) 455.6 (M+H)<sup>+</sup>。

93. *rac*-3α-丁基-7β-(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2β-基胺盐酸盐, MS (ISP) 455.6 (M+H)<sup>+</sup>。

94. *rac*-3β-丁基-7β-(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基



-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 455.6 (M+H)<sup>+</sup>。

95. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 455.6 (M+H)<sup>+</sup>。

96. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 425.5 (M+H)<sup>+</sup>。

97. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7 $\beta$ -(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 425.5 (M+H)<sup>+</sup>。

98. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\alpha$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

99. *rac*-3 $\beta$ -丁基-9,10-二甲氧基-7,7-二甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2 $\beta$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 347.5 (M+H)<sup>+</sup>。

100. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\beta$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

101. *rac*-7 $\beta$ -丁基-11,12-二甲氧基-2,3,4,4a $\beta$ ,6,7,8,9,9 $\alpha$ ,13b $\beta$ -十氢-1H-吡啶并[1,2-f]菲啶-8 $\alpha$ -基胺盐酸盐, MS (ISP) 373.5 (M+H)<sup>+</sup>。

102. *rac*-3 $\beta$ -丁基-7 $\alpha$ -(3,4-二甲氧基-苯基)-9,10-二甲氧基-6 $\alpha$ -甲基-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺盐酸盐, MS (ISP) 411.5(M+H)<sup>+</sup>。

盖仑制剂实施例

## 实施例 A

可以按照常规方式制备含有如下组分的膜包衣片：

<u>组分</u>	<u>每片</u>	
片芯		
通式(I)的化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚维酮 K30	12.5 mg	15.0 mg
羟基乙酸淀粉钠	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
(片芯重)	120.0 mg	350.0 mg
膜包衣		
羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化铁(iron oxyde)	0.8 mg	1.6 mg
(黄)		
二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

将活性组分过筛并与微晶纤维素混合且用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液给该混合物制粒。将颗粒与羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合并分别压制成 120 或 350 mg 片芯。用上述膜包衣材料的水溶液/混悬液涂敷片芯。

## 实施例 B

可以按照常规方式制备含有如下组分的胶囊：

<u>组分</u>	<u>每粒胶囊</u>
通式(I)的化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

将所述成分过筛并混合且填充入 2 号胶囊。

### 实施例 C

注射液可以含有如下组成：

通式(I)的化合物	3.0 mg
聚乙二醇 400	150.0 mg
乙酸	足量加至 pH 5.0
注射溶液用水	加至 1.0 ml

将活性组分溶于聚乙二醇 400 和注射用水(部分)的混合物。用乙酸将 pH 调节至 5.0。通过添加余量的水将体积调节至 1.0 ml。将该溶液过滤、使用适宜的 overage 装入小瓶并灭菌。

### 实施例 D

可以按照常规方式制备含有如下组分的软胶囊：

胶囊内含物	
通式(I)的化合物	5.0 mg
黄蜡	8.0 mg
氢化大豆油	8.0 mg
部分氢化的植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
胶囊内含物重量	165.0 mg
胶囊	
明胶	75.0 mg
85%甘油	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (干物质)
二氧化钛	0.4 mg
铁黄	1.1 mg

将活性组分溶于其它组分的热熔化物中并将该混合物填充入适宜大小的软胶囊。按照常规步骤处理填充的软胶囊。

### 实施例 E

可以按照常规方式制备含有如下组分的小药囊：

通式(I)的化合物	50.0 mg
乳糖细粉	1015.0 mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纤维素钠	14.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	10.0 mg
硬脂酸镁	10.0 mg
矫味添加剂	1.0 mg

将活性组分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合并用聚乙烯吡咯烷酮溶于水所得到的混合物制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混合并填充入小药囊。