(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101090901 B
(45)授权公告日 2010.12.15

(21)申请号 200480017355.6
(22)申请日 2004.06.11
(30)优先权数据
03013405.0 2003.06.20 EP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2005.12.20
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2004/006336 2004.06.11
(87)PCT申请的公布数据
WO2005/000846 EN 2005.01.06
(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 M·伯林格 B·库恩 T·吕贝斯
P·马太 R·纳尔基齐昂
H·P·韦塞尔
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 程金山
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61P 5/50(2006.01)
(56)对比文件
US 6172081 B1, 全文.
US 4550114 A,1985.10.29, 全文.
CN 1639162 A,2005.07.13, 权利要求1、16、18、25-26及说明书第3页第14-22行.
审查员 刘杰

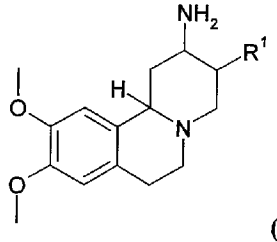
权利要求书 5 页 说明书 33 页

(54)发明名称

作为DPP-IV抑制剂的六氢吡啶并异喹啉类

(57)摘要

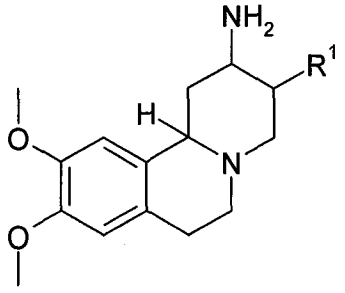
本发明涉及式(I)化合物及其药用盐,其中R^1如说明书和权利要求中所定义。上述化合物可用于治疗和/或预防与DPP-IV有关的疾病,如糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,以及葡萄糖耐量减低。



(I)

CN 101090901 B

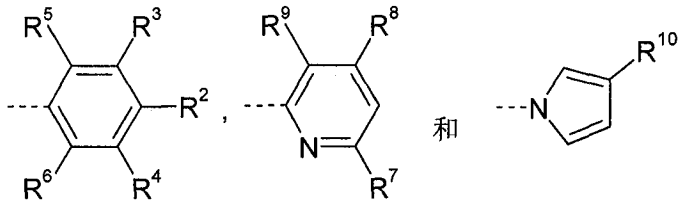
1. 式 (I) 化合物及其药用盐：



(I)

其中

R^1 选自：



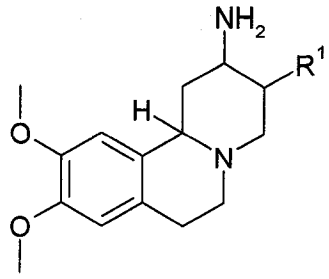
R^2 是氢或 C_1-C_6 烷氧基；

R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6 烷基)、卤素或 C_3-C_6 环烷基；条件是 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 不都是氢；

R^7、R^8 和 R^9 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 (C_1-C_6 烷基)；条件是 R^7、R^8 和 R^9 不都是氢；

R^{10} 是 C_1-C_6 烷基或卤代 (C_1-C_6 烷基)。

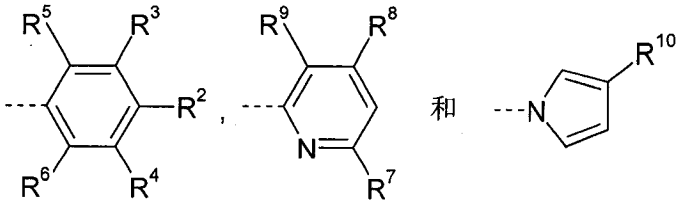
2. 根据权利要求 1 的具有式 (I) 的化合物及其药用盐，



(I)

其中

R^1 选自：



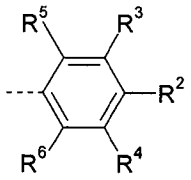
R^2 是氢或 C_1-C_6 烷氧基；

R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6 烷基)、卤素或 C_3-C_6 环烷基；条件是 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 不都是氢；

R^7、R^8 和 R^9 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；

R^{10} 是 C_1-C_6 烷基或卤代 (C_1-C_6 烷基)。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 是



并且 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 如权利要求 1 或 2 所定义。

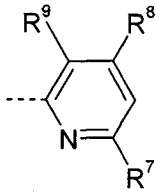
4. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^2、R^4、R^5 和 R^6 都是氢，并且 R^3 是 C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6 烷基)、卤素或 C_3-C_6 环烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 R^2、R^4、R^5 和 R^6 都是氢，并且 R^3 是 C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6 烷基) 或卤素。

6. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^2、R^4 和 R^5 都是氢，并且 R^3 和 R^6 各自独立地为 C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6 烷基)、卤素或 C_3-C_6 环烷基。

7. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^2、R^4 和 R^5 都是氢，并且 R^3 和 R^6 各自独立地为 C_1-C_6 烷基或卤素。

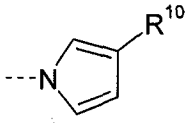
8. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 是



并且 R^7、R^8 和 R^9 如权利要求 1 或 2 所定义。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 R^7 和 R^9 是氢，并且 R^8 是 C_1-C_6 烷基或者 C_1-C_6 烷氧基。

10. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 是



并且 R^{10} 如权利要求 1 或 2 所定义。

11. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，该化合物选自：

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 基胺盐酸盐，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β - 基胺，

9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α - 基胺，

9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异

喹啉 -2(S)- 基胺，

9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

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

9,10- 二甲氧基 -3(R)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

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

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

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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，

外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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，

外消旋 -3β-(4- 乙基 - 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，

外消旋 -3β-(4- 乙基 - 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，

外消旋 -3β-(2,5- 二甲基 - 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，

外消旋 -3β-(3- 环丙基 - 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，

外消旋-3β-(6-甲氧基-吡啶-2-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,

外消旋-3β-(2,5-二甲基-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,

外消旋-3β-(3-异丙基-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,

外消旋-3β-(3-环丙基-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,

外消旋-3β-(3-氟甲基-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,

外消旋-3β-(3-氟甲基-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,

外消旋-3β-(4-甲氧基-2-甲基-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,

外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(3-甲基-吡咯-1-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺,

外消旋-3β-(3-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-2β-基胺盐酸盐,

外消旋-3β-(3-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,

外消旋-3β-(4-氟甲基-吡啶-2-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,

外消旋-3β-(4-氟甲基-吡啶-2-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,

及其药用盐。

12. 根据权利要求1或2的化合物,该化合物选自:

9,10-二甲氧基-3(R)-间-甲苯基-1,3,4,6,7,11b(R)-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(S)-基胺,

9,10-二甲氧基-3(S)-间-甲苯基-1,3,4,6,7,11b(S)-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(S)-基胺,

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

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

外消旋-3β-(4-乙基-吡啶-2-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,

外消旋-3β-(4-乙基-吡啶-2-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,

外消旋-3β-(2,5-二甲基-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，

外消旋 -3β-(2,5- 二甲基 - 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，

外消旋 -3β-(3- 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 -2β- 基胺盐酸盐，

外消旋 -3β-(3- 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，

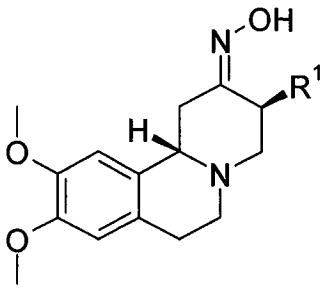
外消旋 -3β-(3- 氟甲基 - 苯基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

外消旋 -3β-(3- 氟甲基 - 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，

外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡咯 -1- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

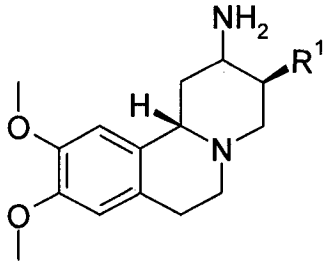
及其药用盐。

13. 一种用于制备如权利要求 1 到 12 中任何一项定义的式 (I) 化合物的方法，该方法包括将下式化合物 ：



其中 R^1 如权利要求 1 或 2 中所定义 ；

转化成式 (I) 化合物



(I)

其中 R^1 如权利要求 1 或 2 中所定义。

14. 药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1 到 12 中任何一项的化合物以及药用载体和 / 或辅剂。

15. 根据权利要求 1 到 12 中任何一项的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病。

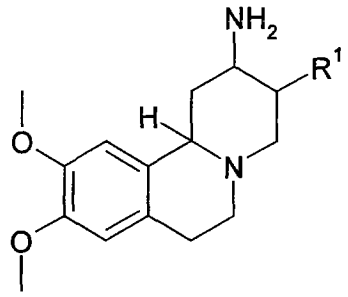
16. 根据权利要求 1 到 12 中任何一项的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和 / 或预防糖尿病，非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，高血压，其中利尿剂具有有益效果的疾病，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β- 细胞保护。

作为 DPP-IV 抑制剂的六氢吡啶并异喹啉类

[0001] 本发明涉及新型的吡啶并 [2,1-a] 异喹啉衍生物，它们的制备以及它们作为药物的应用。

[0002] 具体而言，本发明涉及式 (I) 化合物：

[0003]

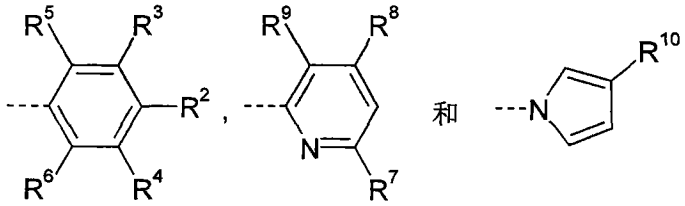


(I)

[0004] 其中

[0005] R^1 选自：

[0006]



[0007] R^2 是氢或低级烷氧基；

[0008] R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、低级烷基、卤代低级烷基、卤素或环烷基；条件是 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 不都是氢；

[0009] R^7、R^8 和 R^9 各自独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、低级羟烷基或卤代低级烷基；条件是 R^7、R^8 和 R^9 不都是氢；

[0010] R^{10} 是低级烷基或卤代低级烷基；

[0011] 及其药用盐。

[0012] 酶二肽酰肽酶 IV(EC.3.4.14.5，以下简写为 DPP-IV) 参与几种激素活性的调节。具体而言，DPP-IV 有效并且快速地降解胰高血糖素样肽 1(GLP-1)，胰高血糖素样肽 1 是胰岛素生产和分泌的最有效的刺激剂之一。抑制 DPP-IV 将加强内源性 GLP-1 的作用，并且导致更高的血浆胰岛素浓度。在遭受葡萄糖耐量减低 (impaired glucose tolerance) 和 II 型糖尿病折磨的患者中，较高的血浆胰岛素浓度将缓和危险的高血糖，因而降低组织损伤的风险。因此，有人提出 DPP-IV 抑制剂作为治疗葡萄糖耐量减低和 II 型糖尿病的候选药物 (例如 Villhauer，WO98/19998)。其它相关现有技术可以在 WO 99/38501、DE 19616486、DE 19834591、WO 01/40180、WO01/55105、US 6110949、WO 00/34241 和 US6011155 中找到。

[0013] 我们发现了非常有效地降低血浆葡萄糖水平的新型 DPP-IV 抑制剂。因此，本发明的化合物可用于治疗和 / 或预防糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，和 / 或葡萄糖耐量减低，以及其中通常被 DPP-IV 钝化的肽的作用的放大产生治疗益处的其它病症。令人惊

奇的是，本发明的化合物还可用于治疗和 / 或预防肥胖、炎性肠病、溃疡性结肠炎 (Colitis Ulcerosa)、局限性回肠炎 (Morbus Crohn) 和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护。而且，本发明的化合物可用作利尿剂并且可用于治疗和 / 或预防高血压。出乎意料的是，本发明的化合物与本领域已知的其它 DPP-IV 抑制剂相比表现出改善的治疗和药理学性质，例如在药代动力学和生物利用度方面。

[0014] 除非另外指出，阐明如下定义用于举例说明和限定用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0015] 在本说明书中，使用术语“低级”表示由 1 到 6 个、优选 1 到 4 个碳原子组成的基团。

[0016] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘，其中优选氟和氯。最优选的卤素是氯。

[0017] 单独的或者和其它基团联用的术语“烷基”是指支链或直链一价饱和脂族烃基，该烃基含有 1 到 20 个碳原子，优选 1 到 16 个碳原子，更优选 1 到 10 个碳原子。单独的或者和其它基团联用的术语“低级烷基”是指 1 到 6 个碳原子的、优选 1 到 4 个碳原子的支链或直链一价饱和烷基。该术语进一步示例为诸如甲基、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- 乙基丁基等的基团。优选的低级烷基是甲基和乙基，特别优选甲基。

[0018] 术语“卤代低级烷基”是指低级烷基，其中低级烷基的至少一个氢被卤素原子取代，其中所述卤素原子优选为氟或氯，最优选为氟。优选的卤代低级烷基为三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和氯甲基，特别优选氟甲基。

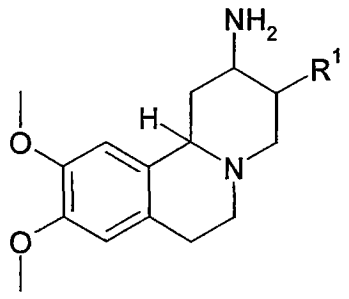
[0019] 术语“烷氧基”是指 R′ -O- 基团，其中 R′ 是烷基。术语“低级烷氧基”是指 R′ -O- 基团，其中 R′ 是低级烷基。低级烷氧基的实例为，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基，特别优选甲氧基。

[0020] 术语“环烷基”是指 3 到 6 个、优选 3 到 5 个碳原子的一价碳环基团。该术语进一步示例为诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基的基团，其中优选环丙基。

[0021] 术语“药用盐”包括式 (I) 化合物和对活生物体而言非毒性的无机或有机酸的盐，所述的无机或有机酸如盐酸、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。优选的和酸形成的盐为甲酸盐、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。

[0022] 在一个实施方案中，本发明涉及具有式 (I) 的化合物 ：

[0023]

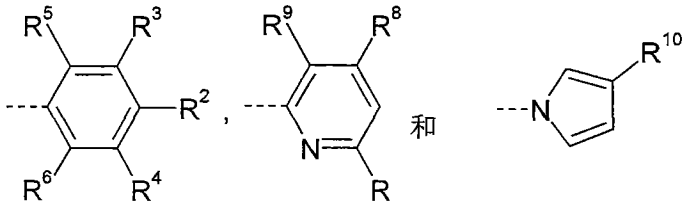


(I)

[0024] 其中

[0025] R^1 选自 ：

[0026]



[0027] R^2 是氢或低级烷氧基；

[0028] R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、低级烷基、卤代低级烷基、卤素或环烷基；条件是 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 不都是氢；

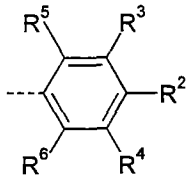
[0029] R^7、R^8 和 R^9 各自独立地为氢、低级烷基或低级烷氧基；条件是 R^7、R^8 和 R^9 不都是氢；

[0030] R^{10} 是低级烷基或卤代低级烷基；

[0031] 及其药用盐。

[0032] 在一个实施方案中，R^1 是

[0033]



[0034] 其中 R^2 是氢或低级烷氧基，并且 R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、低级烷基、卤代低级烷基、卤素或环烷基；条件是 R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 不都是氢。

[0035] 优选的低级烷氧基残基 R^2 是甲氧基。

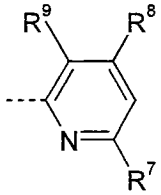
[0036] R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的优选低级烷基残基是甲基、乙基和异丙基，特别优选甲基。R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的优选卤代低级烷基残基是氟甲基。R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的优选卤素残基是氯。R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的优选环烷基残基是环丙基。

[0037] 在一个优选实施方案中，R^2、R^4、R^5 和 R^6 都是氢，并且 R^3 是低级烷基、卤代低级烷基、卤素或环烷基，其中特别优选诸如甲基或乙基的低级烷基，诸如氟甲基的卤代低级烷基，或者诸如氯的卤素。

[0038] 在另一优选实施方案中，R^2、R^4 和 R^5 都是氢，并且 R^3 和 R^6 各自独立地为低级烷基、卤代低级烷基、卤素或环烷基，其中特别优选诸如甲基的低级烷基，或者诸如氯的卤素。

[0039] 在本发明的另一实施方案中，R^1 是

[0040]



[0041] 其中 R^7、R^8 和 R^9 各自独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、低级羟烷基或卤代低级烷基；条件是 R^7、R^8 和 R^9 不都是氢。

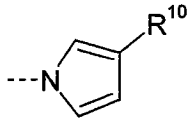
[0042] R^7、R^8 和 R^9 中的优选低级烷基残基是甲基和乙基，特别优选甲基。R^7、R^8 和 R^9 中的优选低级烷氧基残基是甲氧基。

[0043] 在优选实施方案中，R^7 和 R^9 是氢，并且 R^8 是诸如甲基或乙基的低级烷基，或者诸如甲氧基的低级烷氧基。

[0044] 在更加优选的实施方案中，R^7 和 R^9 是氢，并且 R^8 是诸如羟甲基的低级羟烷基，或者诸如氟甲基的卤代低级烷基。

[0045] 在本发明的还有的另一实施方案中，R^1 是

[0046]



[0047] 其中 R^{10} 是低级烷基或卤代低级烷基。

[0048] 优选的低级烷基残基 R^{10} 是甲基和乙基，特别优选甲基。优选的卤代低级烷基残基 R^{10} 是氟甲基。

[0049] 优选的通式 (I) 化合物选自：

[0050] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 基胺盐酸盐，

[0051] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

[0052] 9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0053] 9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

[0054] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

[0055] 9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0056] 9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

[0057] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

[0058] 9,10- 二甲氧基 -3(S)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0059] 9,10- 二甲氧基 -3(R)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺，

[0060] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

[0061] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

[0062] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

[0063] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺，

[0064] 外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(4-甲基-吡啶-2-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2β-基胺,

[0065] 9,10-二甲氧基-3(R)-(4-甲基-吡啶-2-基)-1,3,4,6,7,11b(R)-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(S)-基胺,

[0066] 9,10-二甲氧基-3(S)-(4-甲基-吡啶-2-基)-1,3,4,6,7,11b(S)-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(R)-基胺,

[0067] 外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(3-甲基-吡啶-2-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺,

[0068] 外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(3-甲基-吡啶-2-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2β-基胺,

[0069] 外消旋-3β-(4-乙基-吡啶-2-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,

[0070] 外消旋-3β-(4-乙基-吡啶-2-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,

[0071] 外消旋-3β-(4-乙基-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,

[0072] 外消旋-3β-(4-乙基-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,

[0073] 外消旋-3β-(2,5-二甲基-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,

[0074] 外消旋-3β-(3-环丙基-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,

[0075] 外消旋-3β-(6-甲氧基-吡啶-2-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,

[0076] 外消旋-3β-(2,5-二甲基-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,

[0077] 外消旋-3β-(3-异丙基-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,

[0078] 外消旋-3β-(3-环丙基-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,

[0079] 外消旋-3β-(3-氟甲基-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,

[0080] 外消旋-3β-(3-氟甲基-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,

[0081] 外消旋-3β-(4-甲氧基-2-甲基-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,

[0082] 外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(3-甲基-吡咯-1-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺,

[0083] 外消旋-3β-(3-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 -2β- 基胺盐酸盐，

[0084] 外消旋 -3β-(3- 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，

[0085] 外消旋 -[2-(2α- 氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3β- 基)- 吡啶 -4- 基]- 甲醇，

[0086] 外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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，

[0087] 外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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，

[0088] 及其药用盐。

[0089] 特别优选的通式 (I) 化合物选自 ：

[0090] 9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0091] 9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0092] 9,10- 二甲氧基 -3(S)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0093] 9,10- 二甲氧基 -3(R)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺，

[0094] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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，

[0095] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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，

[0096] 外消旋 -3β-(2,5- 二甲基 - 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，

[0097] 外消旋 -3β-(2,5- 二甲基 - 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，

[0098] 外消旋 -3β-(3- 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 -2β- 基胺盐酸盐，

[0099] 外消旋 -3β-(3- 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，

[0100] 外消旋 -3β-(3- 氟甲基 - 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，

[0101] 外消旋 -3β-(3- 氟甲基 - 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，

[0102] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡咯 -1- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺，

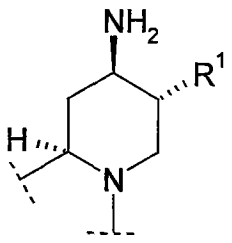
[0103] 及其药用盐。

[0104] 式 I 的化合物具有三个或更多不对称碳原子，并且可以如以下形式存在 ：旋光纯

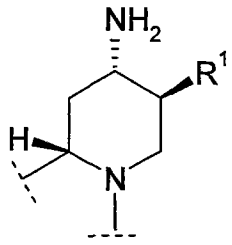
的对映体，非对映体的混合物，外消旋物，或非对映异构体外消旋物的混合物。本发明包含所有这些形式。

[0105] 在优选实施方案中，R^1 与吡啶并 [2,1a] 异喹啉骨架 11b 位上的氢处于顺式构型，而吡啶并 [2,1a] 异喹啉骨架 2 位的氨基处于反式构型，即

[0106]



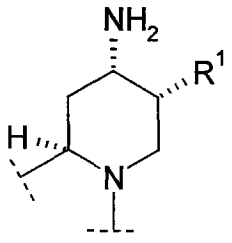
或



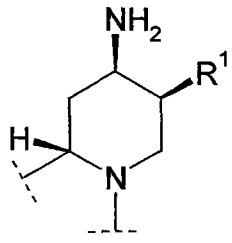
。

[0107] 在另一优选实施方案中，R^1、吡啶并 [2,1a] 异喹啉骨架 2 位的氨基以及 11b 位的氢都处于顺式构型，即

[0108]



或



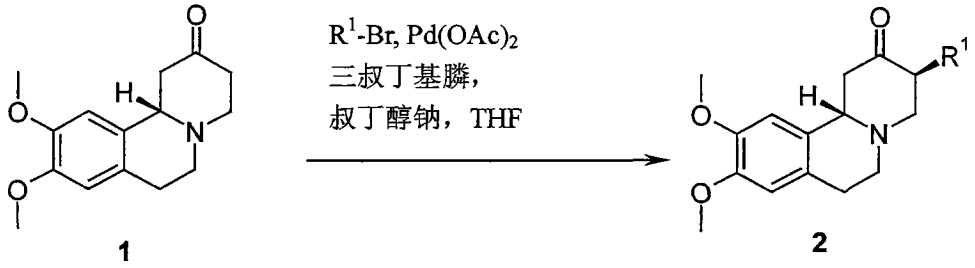
。

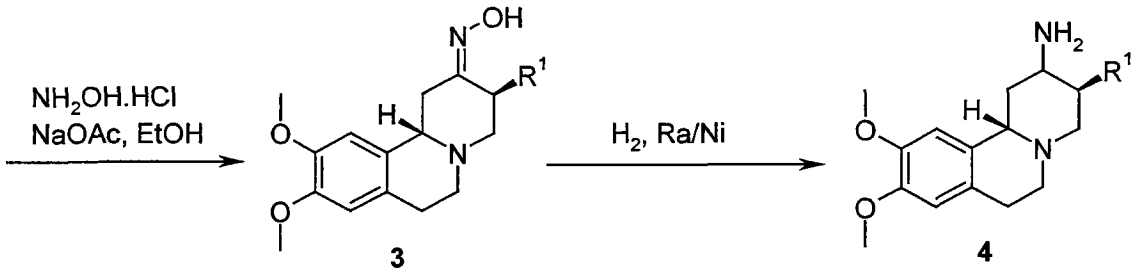
[0109] 应当理解，可以将本发明的通式 (I) 化合物在官能团处衍生，以得到在体内能够转化回母体化合物的衍生物。

[0110] 本发明还涉及制备式 I 化合物的方法。可以如下面方案 1 和 2 所示制备本发明化合物：

[0111] 方案 1

[0112]





[0113] 3-苯基和3-吡啶基衍生物4的合成略述于方案1中，并且可以使用酮1作为原料，酮1是本领域公知的化合物[Chem. Ber. 95,2132(1962)]。1和芳基卤的反应导致金属-介导反应，并且在合适的条件下（碱，除氧）得到芳基-和杂芳基酮3。优选的金属试剂是钯催化剂。

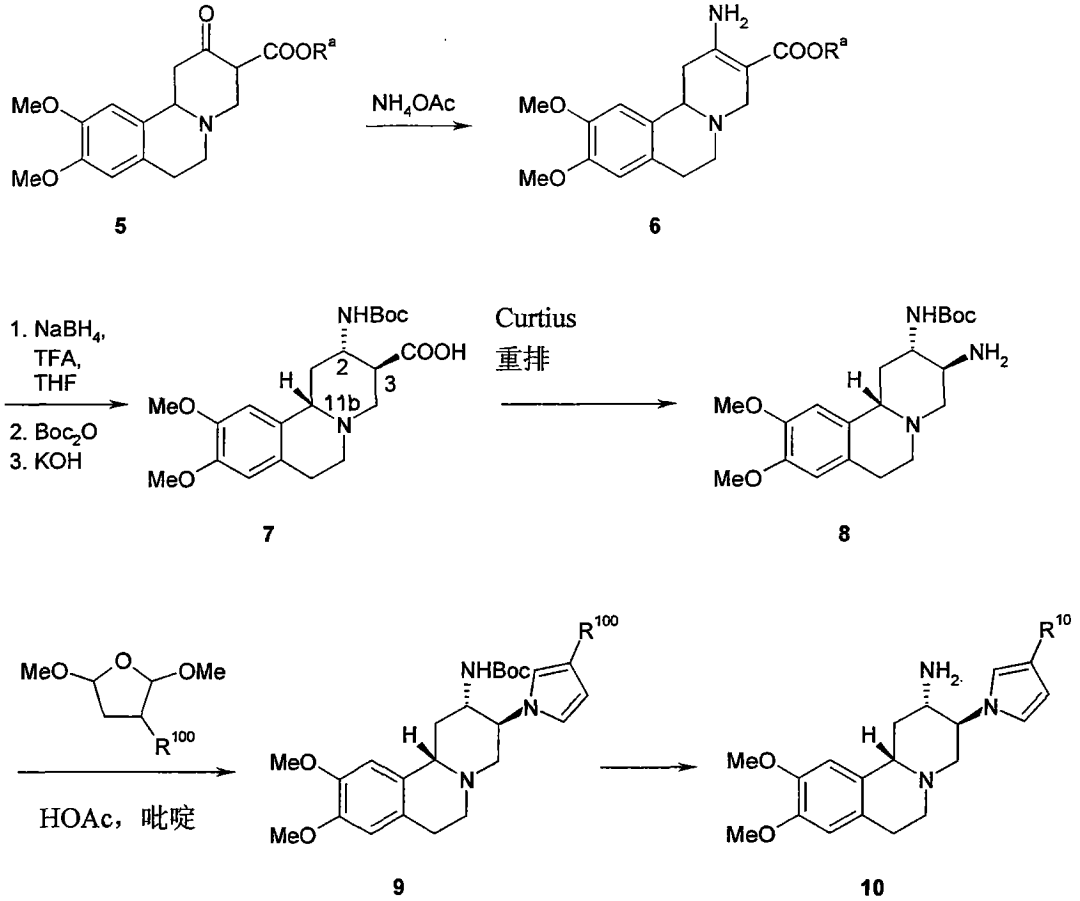
[0114] 然后通过已知的方法将酮转化成氨基。一种可能性是使用羟胺盐酸盐和乙酸钠，在诸如乙醇的溶剂中，将酮基转化成式3的肟。可以通过例如催化氢化将肟转化成最终的化合物4。

[0115] 2α，3β，11bβ 异构体通常是主要产物，通过色谱法很容易将它们从其它立体异构体中分离出来。

[0116] 手性组分中对映体混合物的分离可以通过手性相色谱法来实现。

[0117] 方案2

[0118]



[0119] R^a = 甲基或乙基；R^{100} = R^{10} 或 C(O)-R^{101}，其中 R^{101} = H、低级烷基或卤代低级烷基。

[0120] 方案2略述了吡咯-1-基衍生物10的合成，该合成开始于 β-酮酯5(R^a = 甲基或乙基)，本领域公知的一种化合物(Helv. Chim. Acta 1958,41,119)。5和乙酸铵在诸如甲醇的溶剂中反应，得到 β-烯氨基-酯6，将该化合物还原，优选用硼氢化钠/三氟乙酸还原，得到相应的 β-氨基-酯。然后将氨基转化成氨基甲酸叔丁酯，并且使用碱，优选氢氧化钾或氢氧化钠，在水/四氢呋喃混合物中，将酯基水解，得到酸7。7的2α，3β，11bβ 异构体是主要产物，通过例如结晶，容易从其它可能的非对映异构体中分离出来。

[0121] 通过Curtius重排反应将酸7转化成胺8。该转化的优选方案是两步次序，其中

首先将所述酸和二苯基磷酰基叠氮化物、碱（例如三乙胺）和 2-（三甲代甲硅烷基）- 乙醇的混合物在诸如甲苯的溶剂中，在约 70-110℃的温度下加热。然后用氟化物，例如氟化四丁基铵，在 THF 中，约 50℃下，将氨基甲酸 2-（三甲代甲硅烷基）- 乙酯中间体去保护 (Tetrahedron Lett. 1984,25,3515)。

[0122] 胺 8 和适当取代的 2,5- 二甲氧基四氢呋喃在乙酸 / 吡啶中的反应 (J. Org. Chem. 1998,63,6715) 在约 100℃得到 9，使用本领域已知的方法将 9 转化成最终的式 10 化合物。

[0123] 本发明还涉及按照如上定义的方法制备的如上定义的式 (I) 化合物。

[0124] 如上所述，本发明式 (I) 的化合物可以用作治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病的药物，所述与 DPP-IV 有关的疾病如糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，优选非胰岛素依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低。另外本发明的化合物可以用作利尿剂或者用于治疗和 / 或预防高血压。

[0125] 本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和 / 或辅剂的药物组合物。

[0126] 另外，本发明涉及如上定义的化合物，其用作治疗活性物质，特别是作为治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病的治疗活性物质，所述疾病如糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，优选用作治疗和 / 或预防非胰岛素依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低的治疗活性物质。另外，本发明涉及如上定义的化合物，其用作利尿剂或者用于治疗和 / 或预防高血压的治疗活性物质。

[0127] 在另一实施方案中，本发明涉及治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病的方法，所述疾病如糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，优选用于治疗和 / 或预防非胰岛素依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低的方法，该方法包含向人或动物施用如上定义的化合物。另外，本发明涉及如上定义的治疗和 / 或预防的方法，其中所述疾病是高血压或其中利尿剂具有有益效果的疾病。

[0128] 本发明另外涉及如上定义的化合物在治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病中的应用，所述疾病如糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，优选在治疗和 / 或预防非胰岛素依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低中的应用。另外，本发明涉及如上定义的应用，其中所述疾病是高血压或作为利尿剂的应用。

[0129] 另外，本发明涉及如上定义的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和 / 或预防与 DPP-IV 有关的疾病，所述疾病如糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，炎性肠病，溃疡性结肠炎，局限性回肠炎，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，所述药物优选用于治疗和 / 或预防非胰岛素依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低。这些药物包含如上定义的化合物。另外，本发明涉及如上定义的应用，其中所述疾病是高血压，或在制备利尿剂中的应用。

[0130] 关于如上定义的方法和应用，下列疾病涉及优选实施方案 :糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低，肥胖，和 / 或代谢综合征或 β - 细胞保护，优选非胰岛素

依赖型糖尿病和 / 或葡萄糖耐量减低。

[0131] 式 (I) 化合物可以通过以下提供的方法，或者通过在实施例中提供的方法或者通过类似方法制备。对于单个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员所公知的。原材料可商购或者可以通过类似于以下或实施例中提供的方法的方法或通过本领域已知的方法制备。

[0132] 进行下列检测以便测定式 I 化合物的活性。

[0133] DPP-IV 抑制剂活性是用源自人血浆库的天然人 DPP-IV 或者用重组人 DPP-IV 测试的。将来自不同捐献者的人柠檬酸血浆集中，在无菌条件下通过 0.2 微米膜过滤，并且将 1ml 的等分试样激冻，在 -120℃下储存直至使用。在 100μl 的总试验体积中，在比色 DPP-IV 测定中使用 5 到 10μl 人血浆，在荧光测定中使用 1.0μl 人血浆作为酶源。将限于 N- 端和跨膜结构域的氨基酸 31- 到 766 的人 DPP-IV 序列的 cDNA，克隆到 Pichia pastoris 中。表达人 DPP-IV，并且使用常规的柱色谱，包括尺寸排阻以及阴离子和阳离子色谱，将其从培养基中纯化出来。最终的酶制剂的考马斯蓝 SDS-PAGE 纯度＞ 95％。在比色 DPP-IV 试验中使用 20ng 重组人 DPP-IV，在荧光试验中使用 2ng 重组人 DPP-IV 作为酶源，总试验体积为 100μl。

[0134] 在荧光试验中，使用 Ala-Pro-7- 酰氨基 -4- 三氟甲基香豆素 (CalbiochemNo 125510) 作为底物。将 20mM 的 10％ DMF/H_2O 中的储液在 -20℃下储存直至使用。在 IC_{50} 测定中，使用 50μM 的最终底物浓度。在测定动力学参数如 K_m、V_{max}、K_i 的试验中，底物浓度在 10μM 和 500μM 之间变化。

[0135] 在比色试验中，使用 H-Ala-Pro-pNA. • HCl(Bachem L-1115) 作为底物。将 10mM 的 10％ MeOH/H_2O 中的储液在 -20℃下储存直至使用。在 IC_{50} 测定中，使用 200μM 的最终底物浓度。在测定动力学参数如 K_m、V_{max}、K_i 的试验中，底物浓度在 100μM 和 2000μM 之间变化。

[0136] 使用 Perkin Elmer Luminescence Spectrometer LS 50B，在 400nm 激发波长和 505nm 发射波长下，每 15 秒测量一次荧光，连续测量 10-30 分钟。通过最佳拟合线性回归计算初速常数。

[0137] 用 Packard SpectraCount 在 405nm 处检测从比色底物释放的 pNA 的吸光度，每 2 分钟检测一次，共检测 30 到 120 分钟。通过最佳拟合线性回归计算初速常数。

[0138] DPP-IV 活性试验是在 96 孔板上，37℃下，在 100μl 的总试验体积中进行的。试验缓冲液由含 0.1mg/ml BSA 的 pH 7.8 的 50mM Tris/HCl 和 100mM NaCl 组成。将测试化合物溶解在 100％ DMSO 中，用 10％ DMSO/H_2O 稀释到所需浓度。试验中的最终 DMSO 浓度为 1％ (v/v)。在此浓度下，DMSO 对酶的灭活＜ 5％。将化合物和酶预温育 (37℃下 10 分钟) 或者不进行预温育。加入底物，随后立即混和，开始酶反应。

[0139] 测试化合物 IC_{50} 是通过对至少 5 个不同化合物浓度的 DPP-IV 抑制进行非线性最佳拟合回归而计算确定的。酶反应的动力学参数是用至少 5 个不同的底物浓度和至少 5 个不同的测试化合物浓度计算的。

[0140] 如下表所示，本发明化合物表现出的 IC_{50} 值为 0.1nM 到 10μM，更优选为 0.1-100nM。

[0141]

实施例	IC_{50}[μM]
2	0.029
9	0.0115
30	0.005
33	0.0054
35	0.0042

[0142] 式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐可用作药物，例如以药物制剂形式用于经肠的、肠胃外或局部给药。它们可以这样给药，例如经口给药，其形式如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或悬浮剂；直肠给药，如以栓剂形式；肠胃外给药，如以注射液或输液形式；或者局部给药，如以软膏剂、乳膏剂或油剂形式。优选口服给药。

[0143] 药物制剂的制备可以是用本领域技术人员熟悉的方式进行的，将所述的式 I 化合物和 / 或它们的药用盐任选和其它有治疗价值的物质组合，连同合适的、非毒性的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体材料以及如果需要，与普通的药物辅剂一起制成盖仑给药形式。

[0144] 合适的载体材料不仅有无机载体材料，而且有有机载体材料。因此，可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为，例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇（但是，根据活性成分的性质，软明胶胶囊可能不需要载体）。制备溶液或糖浆的合适载体材料为，例如水、多元醇、蔗糖，转化糖等。注射液的合适载体材料为，例如水，醇类，多元醇，甘油和植物油。栓剂的合适载体材料为，例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇类、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0145] 可考虑使用常用的稳定剂、防腐剂、湿润和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂以及掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅剂。

[0146] 根据所要控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及给药方式，式 I 化合物的剂量可以在宽的限度内变化，当然，在每个具体病例中将和个体需求相适合。对于成年患者，可考虑的日剂量为约 1 到 1000mg，特别是约 1 到 100mg。根据疾病的严重性和精确的药物动力学曲线，可以将化合物以 1 个或几个日剂量单位，例如以 1 到 3 剂量单位给药。

[0147] 药物制剂通常包含约 1-500mg、优选 1-100mg 的式 I 化合物。

[0148] 如下实施例用于更详细地说明本发明。然而，它们不是以任何方式限制本发明的范围。

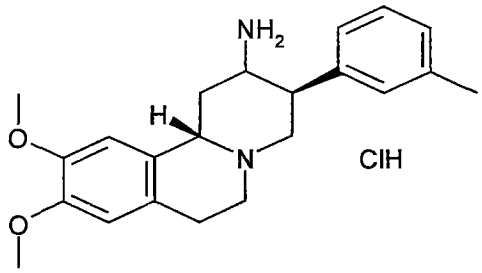
[0149] 实施例：

[0150] 实施例 1

[0151] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并

[2,1-a] 异喹啉 -2- 基胺盐酸盐

[0152]



[0153] a) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a]- 异喹啉 -2- 酮

[0154] 在氩气下，将乙酸钯 (21mg,0.01mmol)、叔丁醇钠 (276mg,2.87mmol) 和三叔丁基膦 (23mg,0.115mmol) 溶解在四氢呋喃 (2mL) 中。在氩气流下顺序加入 3- 溴甲苯 (164mg,0.957mmol) 和外消旋 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 苯并 [a] 喹嗪 -2- 酮 (250mg,0.957mmol)，并且在在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用水稀释并且用乙醚萃取三次。将合并的有机层用水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并且真空浓缩，得到粗产物。将粗产物用硅胶 (乙醚) 进行色谱纯化，得到 139mg(0.39mmol,41％) 的外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮浅黄色固体。

[0155] MS(ISP) :343.3$(M+H)^+$.

[0156] ^1H NMR($CDCl_3$) : δ = 7.29-7.24(m,1H),6.99-6.73(m,2H),6.62(s,1H),6.59(s,1H),3.96-3.92(m,1H),3.89-3.80(m,6H,2 个甲氧基),3.76-3.72(m,1H),3.43-3.38(m,1H),3.19-3.93(m,5H),2.79-2.64(m,3H),2.32(s,3H,Ar-CH_3)。

[0157] b) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a]- 异喹啉 -2- 基胺盐酸盐

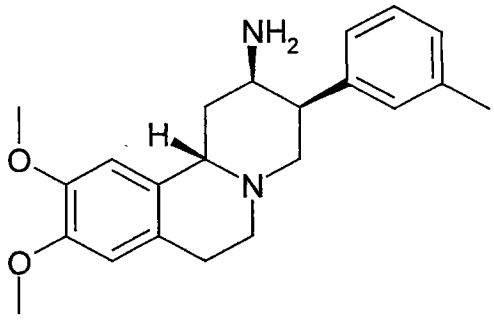
[0158] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮 (62mg)、NaOAc(16mg) 和羟胺盐酸盐 (14mg) 溶解在乙醇 (2mL) 中，并且在室温下搅拌 3 小时。加入水 (2mL) 和 Ni-Al 合金 (100mg)。向该悬浮液中滴加 32％的 NaOH 水溶液 (0.35mL)。放出氢气并且反应混合物变温热。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入相同量的碱和 Ni-Al 合金，并且将反应物在室温下再搅拌 3 小时。将反应混合物过滤，并且将溶液用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经过硅胶色谱 (CH_2Cl_2/MeOH/25％的 NH_4OH 水 100/5/1) 得到顺式 - 和反式 - 非对映异构体的混合物。将该胺溶解在二氯甲烷中，并且加入 HCl 的乙醚溶液。蒸发溶剂，剩下橙色固体产物 (46mg,67％)。

[0159] MS(ISP) :353.3$(M+H)^+$。

[0160] 实施例 2

[0161] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β - 基胺

[0162]



[0163] a) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮

[0164] 在 80℃下将乙酸钯 (1.72g)、叔丁醇钠 (22.01g) 和外消旋 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 苯并 [a] 喹嗪 -2- 酮 (20.0g)[D.Beke,C.Szantay,Chem.Ber.95,2132(1962)] 的混合物在高真空下蒸发,并且充氩气 3 到 5 次。在氩气下,于室温加入脱气四氢呋喃 (220mL)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟,并且用注射器将三叔丁基膦 (1.86g) 和 3- 溴甲苯 (13.75g) 同时加入。在氩气下将反应混合物在 20-25℃搅拌 4 小时。将粗反应产物倒在冰 / 水 (1L) 上,滤出沉淀物。滤液用叔丁基甲基醚萃取 2 次。浓缩有机相,将残余物和上面获得的沉淀物合并,并且溶解在二氯甲烷中,用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并过滤。蒸发溶剂。将残余物用柱色谱 (硅胶,325g) 纯化,使用 1 ： 1 的二氯甲烷 / 乙酸乙酯作为洗脱液,得到外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮 (11.9g) 浅黄色固体。

[0165] MS(ISP) ：352.4(M+H)$^+$。

[0166] b) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮肟

[0167] 向外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮 (26.95g) 在乙醇 (500mL) 的悬浮液中加入羟胺盐酸盐 (5.82g) 和乙酸钠 (6.92g)。将反应混合物在室温下搅拌 4.5 小时,加入冷水 (1.5L)。滤出沉淀物,将滤饼用冷水洗涤,并且用 P_2O_5 在高真空下干燥过夜,得到外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮肟 (26.48g) 无色固体。

[0168] MS(ISP) ：367.4(M+H)$^+$。

[0169] c) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β - 基胺

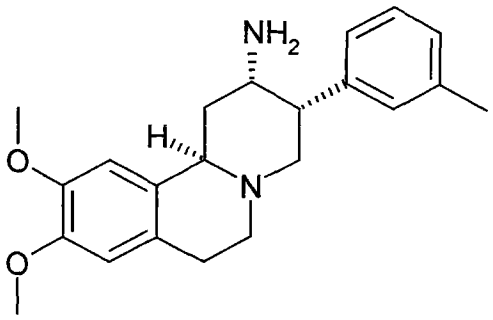
[0170] 向外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β - 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮肟 (30.2g) 的 1 ： 1 乙醇 / 二噁烷 (2400mL) 溶液中加入湿 Ra/Ni(150g)。将反应混合物蒸发并充氢气,借助注射器加入浓 NH_4OH(45mL),并且开始氢化反应。在 1.1 巴和室温下 4.5 小时后,用精细滤器过滤反应混合物 (小心！),用乙醇洗涤催化剂,浓缩滤液。将残余物用硅胶色谱纯化,使用氯甲烷 / 甲醇 / 浓氨水 95 ： 5 ： 0.5 和 90 ： 10 ： 0.9 作为洗脱液,获得黄色粉末状的标题化合物 (3.0g)。该产物在色谱过程中第一个被洗脱出来。

[0171] MS(ISP) ：353.4(M+H)$^+$。

[0172] 实施例 3

[0173] 9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a]- 异喹啉 -2(S)- 基胺

[0174]



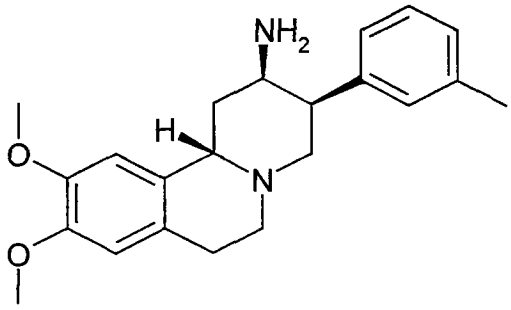
[0175] 通过 ChiralpakAD 柱，用 15％乙醇 / 庚烷作为洗脱液，将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺（实施例 2）分离，获得标题化合物。保留时间为 115 分钟。

[0176] MS(ISP)：353.3$(M+H)^+$，$[\alpha]_D$+156° (c 0.558，氯仿）。

[0177] 实施例 4

[0178] 9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺

[0179]



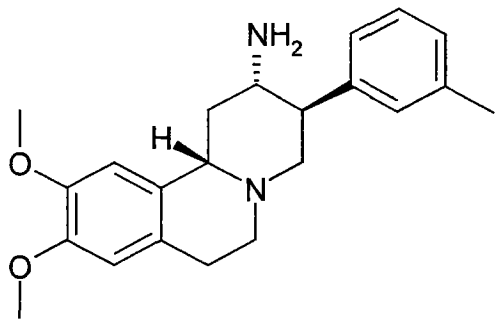
[0180] 通过 ChiralpakAD 柱，用 15％乙醇 / 庚烷作为洗脱液，将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺（实施例 2），获得标题化合物。保留时间为 159 分钟。

[0181] MS(ISP)：353.3$(M+H)^+$，$[\alpha]_D$-154° (c 0.523，氯仿）。

[0182] 实施例 5

[0183] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺

[0184]



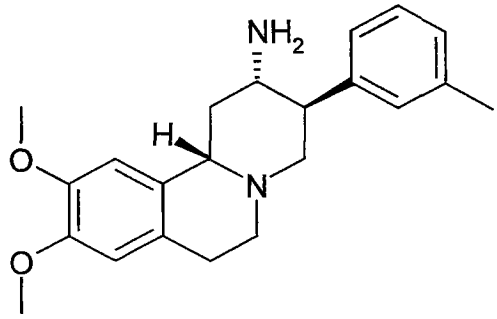
[0185] 在实施例 2 所述的最后的色谱中，获得作为第二种化合物洗脱出来的产物(20.2g)，浅黄色晶体。

[0186] MS(ISP)：353.4$(M+H)^+$。

[0187] 实施例 6

[0188] 9,10- 二甲氧基 -3(S)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺

[0189]



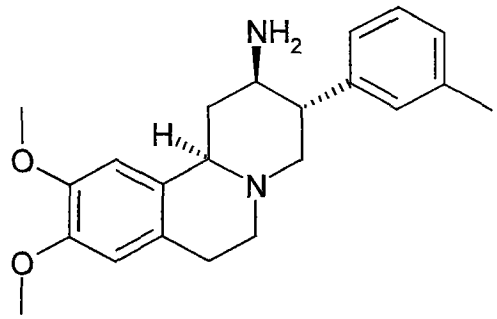
[0190] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺（实施例 5）通过 Chiralpak AD 柱分离，用 20％异丙醇 / 庚烷作为洗脱液，获得标题化合物。保留时间为 270 分钟。

[0191] MS(ISP)：353.4$(M+H)^+$，$[\alpha]_D$-57° (c 0.345，氯仿)。

[0192] 实施例 7

[0193] 9,10- 二甲氧基 -3(R)- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺

[0194]



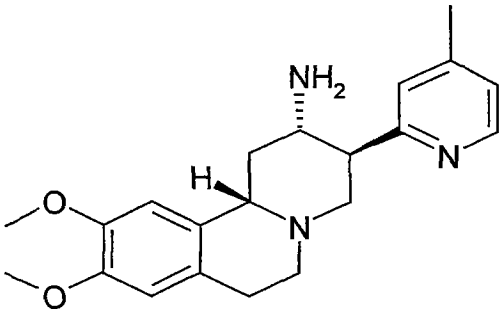
[0195] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β- 间 - 甲苯基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺（实施例 5）通过 Chiralpak AD 柱分离，用 20％异丙醇 / 庚烷作为洗脱液，获得标题化合物。保留时间为 158 分钟。

[0196] MS(ISP)：353.4$(M+H)^+$，$[\alpha]_D$+57° (c 0.545，氯仿)。

[0197] 实施例 8

[0198] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺

[0199]



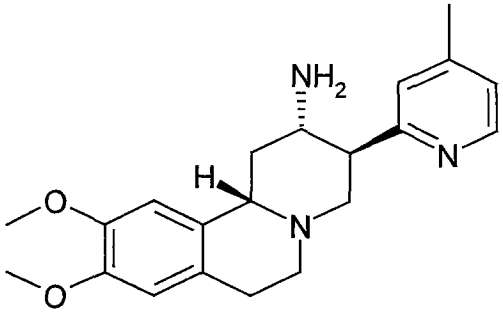
[0200] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得橙红色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱（比较实施例 15）。

[0201] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$。

[0202] 实施例 9

[0203] 9,10- 二甲氧基 -3(S)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺

[0204]



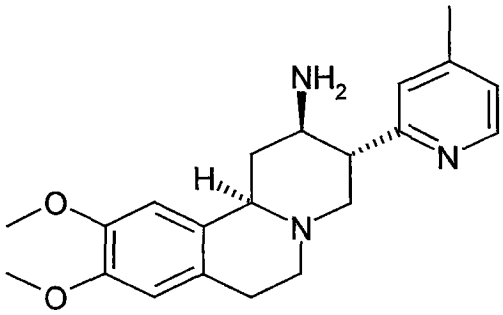
[0205] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺（实施例 8）通过 Chiralpak AD 柱分离，用 20% 异丙醇 / 庚烷作为洗脱液，获得标题化合物。保留时间为 350 分钟。

[0206] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$，$[\alpha]_D$-67.5° (c 0.527，氯仿)。

[0207] 实施例 10

[0208] 9,10- 二甲氧基 -3(R)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺

[0209]



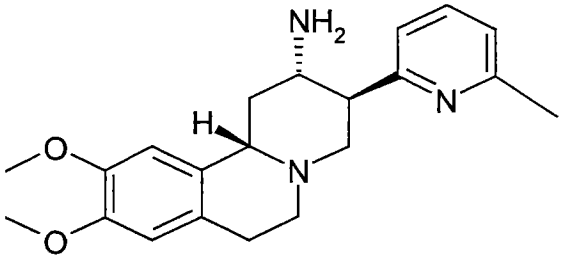
[0210] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺（实施例 8）通过 Chiralpak AD 柱分离，用 20% 异丙醇 / 庚烷作为洗脱液，获得标题化合物。保留时间为 200 分钟。

[0211] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$，$[\alpha]_D$+68.8° (c 0.520，氯仿)。

[0212] 实施例 11

[0213] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺

[0214]



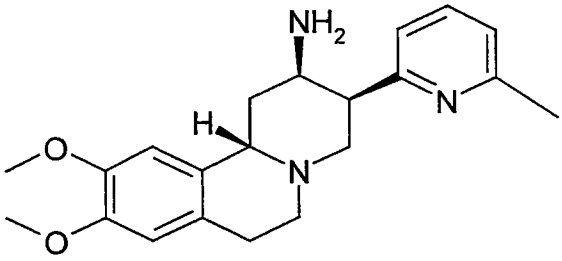
[0215] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得黄色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱 (比较实施例 12)。

[0216] MS(ISP) :354.4(M+H)$^+$。

[0217] 实施例 12

[0218] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺

[0219]



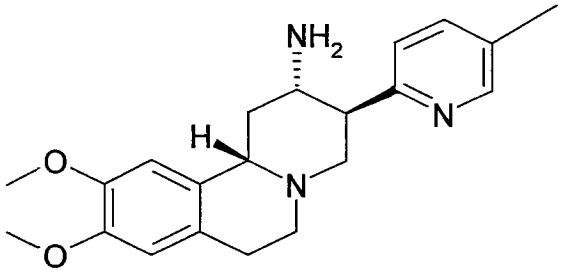
[0220] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得黄色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱 (比较实施例 11)。

[0221] MS(ISP) :354.4(M+H)$^+$。

[0222] 实施例 13

[0223] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺

[0224]



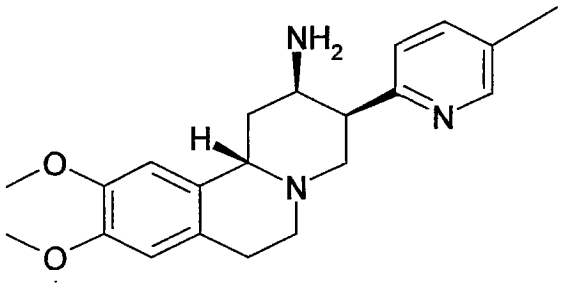
[0225] 类似于实施例 2 制备标题化合物。其作为灰白色粉末获得。该产物在色谱过程中第二个被洗脱 (比较实施例 14)。

[0226] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$。

[0227] 实施例 14

[0228] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(5- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺

[0229]



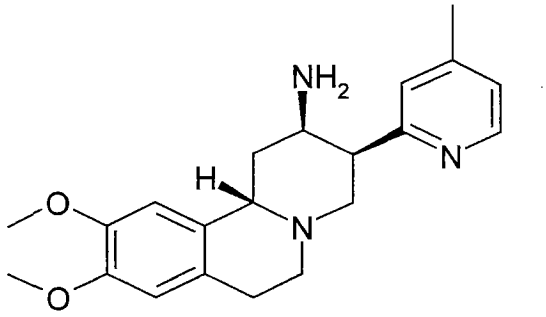
[0230] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱 (比较实施例 13)。

[0231] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$。

[0232] 实施例 15

[0233] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺

[0234]



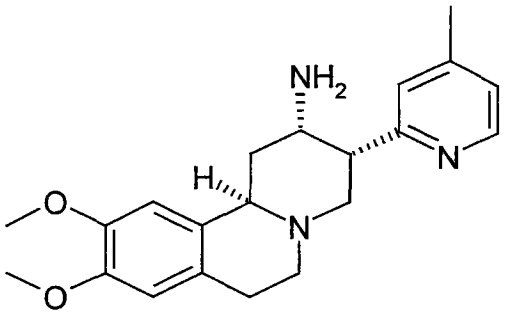
[0235] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得橙色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱 (比较实施例 8)。

[0236] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$。

[0237] 实施例 16

[0238] 9,10- 二甲氧基 -3(R)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(R)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(S)- 基胺

[0239]



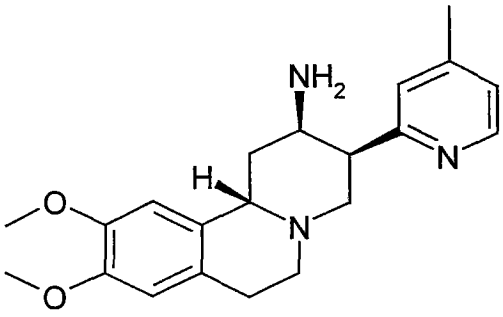
[0240] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺 (实施例 15) 通过 Chiralpak AD 柱分离,用 20% 乙醇 / 庚烷作为洗脱液,获得标题化合物。保留时间为 200 分钟。

[0241] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$, [α]$_D$+129° (c 0.511,氯仿)。

[0242] 实施例 17

[0243] 9,10- 二甲氧基 -3(S)-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11b(S)- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2(R)- 基胺

[0244]



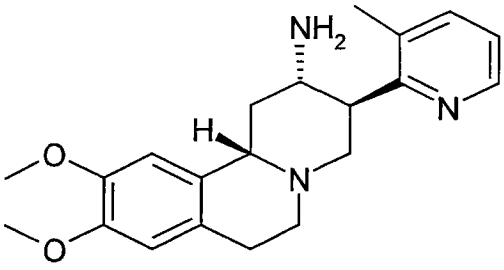
[0245] 将外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺 (实施例 15) 通过 Chiralpak AD 柱分离,用 20% 乙醇 / 庚烷作为洗脱液,获得标题化合物。保留时间为 159 分钟。

[0246] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$, [α]$_D$-127° (c 0.597,氯仿)。

[0247] 实施例 18

[0248] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺 .

[0249]



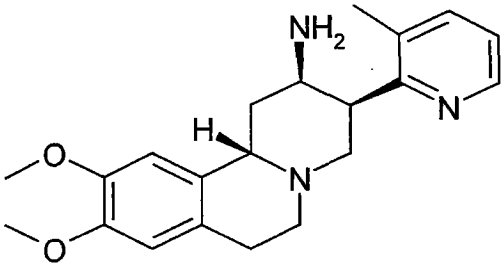
[0250] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱 (比较实施例 19)。

[0251] MS(ISP) :354.3(M+H)$^+$。

[0252] 实施例 19

[0253] 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2β- 基胺

[0254]



[0255] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个

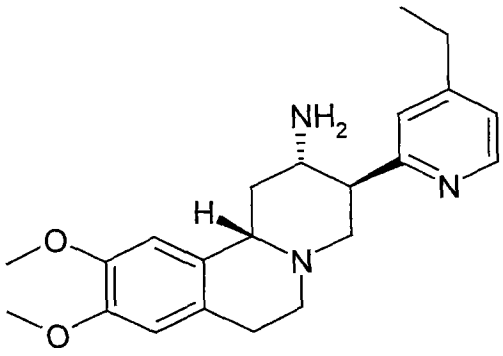
被洗脱（比较实施例 18）。

[0256] MS(ISP)：354.3(M+H)$^+$。

[0257] 实施例 20

[0258] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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

[0259]



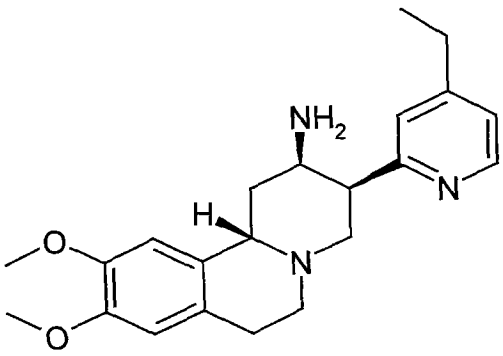
[0260] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱（比较实施例 21）。

[0261] MS(ISP)：368.1(M+H)$^+$。

[0262] 实施例 21

[0263] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 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

[0264]



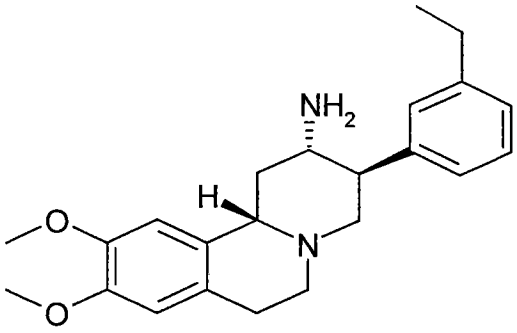
[0265] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱（比较实施例 20）。

[0266] MS(ISP)：368.1(M+H)$^+$。

[0267] 实施例 22

[0268] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 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

[0269]



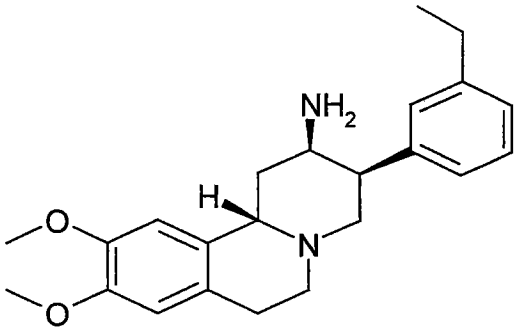
[0270] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱（比较实施例 23）。

[0271] MS(ISP)：367.4$(M+H)^+$。

[0272] 实施例 23

[0273] 外消旋 -3β-(4- 乙基 - 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

[0274]



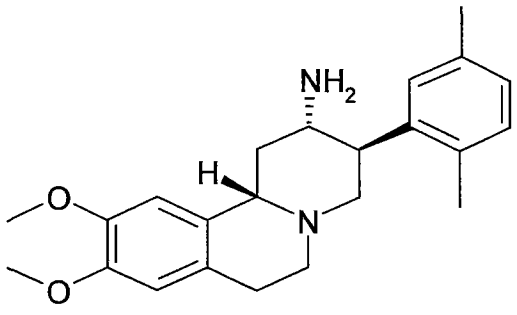
[0275] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱（比较实施例 22）。

[0276] MS(ISP)：367.4$(M+H)^+$。

[0277] 实施例 24

[0278] 外消旋 -3β-(2,5- 二甲基 - 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

[0279]



[0280] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱（比较实施例 27）。

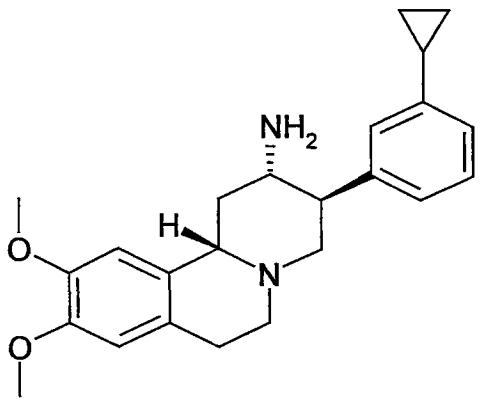
[0281] MS(ISP)：367.4$(M+H)^+$。

[0282] 实施例 25

[0283] 外消旋 -3β-(3- 环丙基 - 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

[0284]



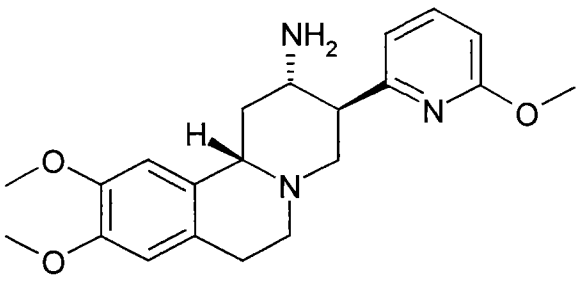
[0285] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱 (比较实施例 29)。

[0286] MS(ISP) :379.3(M+H)$^+$。

[0287] 实施例 26

[0288] 外消旋 -3β -(6- 甲氧基 - 吡啶 -2- 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

[0289]



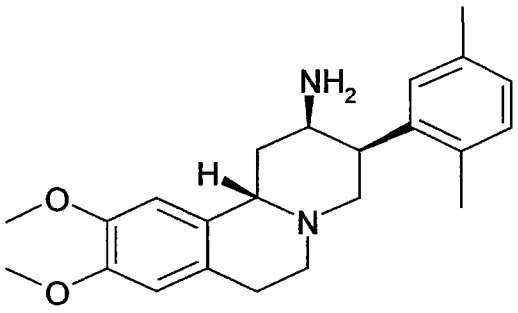
[0290] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。

[0291] MS(ISP) :370.4(M+H)$^+$。

[0292] 实施例 27

[0293] 外消旋 -3β -(2,5- 二甲基 - 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

[0294]



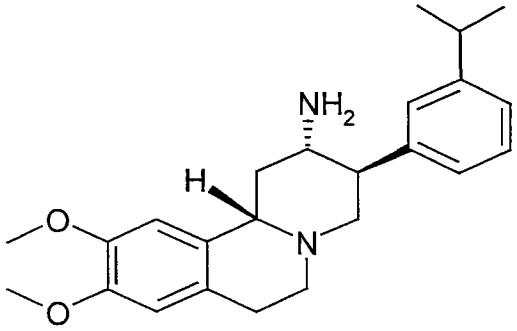
[0295] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱 (比较实施例 24)。

[0296] MS(ISP) :367.3(M+H)$^+$。

[0297] 实施例 28

[0298] 外消旋 -3β-(3- 异丙基 - 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

[0299]



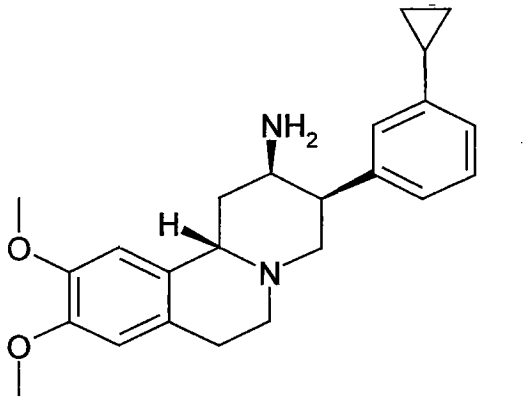
[0300] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。

[0301] MS(ISP) :381.4(M+H)$^+$。

[0302] 实施例 29

[0303] 外消旋 -3β-(3- 环丙基 - 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

[0304]



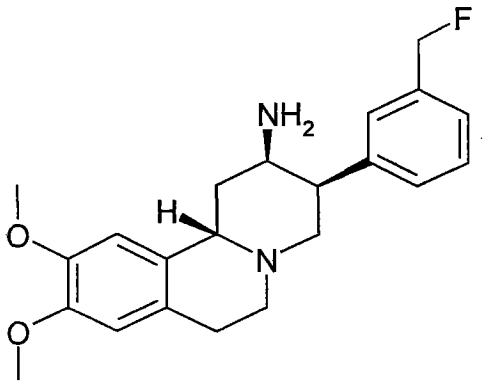
[0305] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱 (比较实施例 25)。

[0306] MS(ISP) :379.4(M+H)$^+$。

[0307] 实施例 30

[0308] 外消旋 -3β-(3- 氟甲基 - 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

[0309]



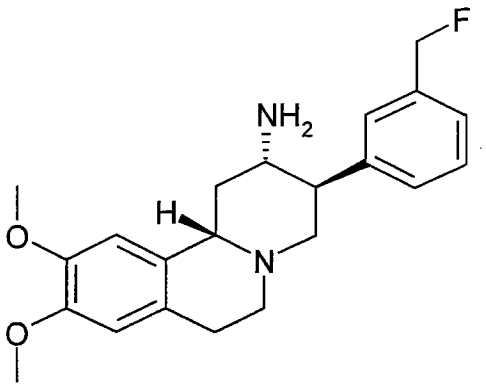
[0310] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第一个被洗脱（比较实施例 31）。

[0311] MS(ISP)：371.4$(M+H)^+$。

[0312] 实施例 31

[0313] 外消旋-3β-(3-氟甲基-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

[0314]



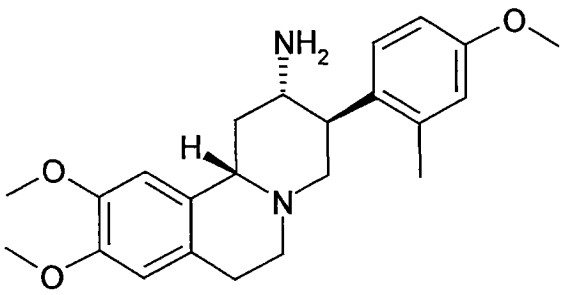
[0315] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。该产物在色谱过程中第二个被洗脱（比较实施例 30）。

[0316] MS(ISP)：371.3$(M+H)^+$。

[0317] 实施例 32

[0318] 外消旋-3β-(4-甲氧基-2-甲基-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

[0319]



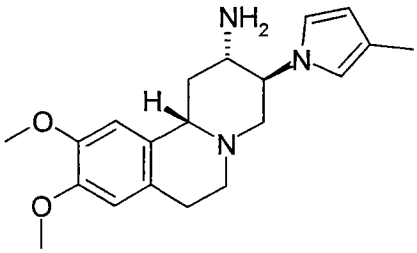
[0320] 类似于实施例 2 制备标题化合物。获得灰白色粉末。

[0321] MS(ISP)：383.4$(M+H)^+$。

[0322] 实施例 33

[0323] 外消旋-9,10-二甲氧基-3β-(3-甲基-吡咯-1-基)-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基胺

[0324]



[0325] a)2-氨基-9,10-二甲氧基-1,6,7,11b-四氢-4H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯

[0326] 将9,10-二甲氧基-2-氧代-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(Helv.Chim.Acta 1958,41,119;4.00g,12.0mmol)和乙酸铵(13.9g,180mmol)在甲醇中的混合物在室温下搅拌5h。在溶剂蒸发后,将残余物在二氯甲烷和1M氢氧化钠水溶液之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$),用庚烷研磨,得到标题化合物(3.71g,93%),灰白色固体,MS(ISP)333.2$(M+H)^+$。

[0327] b)外消旋-2α-叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3β-羧酸乙酯

[0328] 在0℃下将三氟乙酸(120mL)加入到2-氨基-9,10-二甲氧基-1,6,7,11b-四氢-4H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(6.90g,20.8mmol)的四氢呋喃(60mL)溶液中,30分钟后,将均匀溶液用硼氢化钠(1.64g,41.5mmol)处理,并且再搅拌40分钟。将反应混合物真空浓缩,残余物在2M氢氧化钠水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并且蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(80mL)中,并且在室温下加入二碳酸二叔丁酯(4.98g,22.8mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。将溶液在室温下搅拌过夜,浓缩,并且将残余物在庚烷中研磨,得到标题化合物(7.44g,83%)。浅黄色固体,MS(ISP)435.4$(M+H)^+$。

[0329] c)外消旋-2α-叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3β-羧酸

[0330] 将氢氧化钾(86%,4.47g,68.5mmol)加入到外消旋-2α-叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3β-羧酸乙酯(7.44g,17.1mmol)在四氢呋喃(70mL)和水(70mL)中的悬浮液中。加热回流5h后,将混合物真空浓缩。将残余物置于1M磷酸钾缓冲液(pH 6.85)和二氯甲烷中,并且加入乙醇,直至获得澄清的两相混合物。分离有机层,用盐水洗涤并且蒸发,得到标题化合物(6.91g,99%)。浅黄色固体,MS(ISN)405.3$(M-H)^-$。

[0331] d)外消旋-(2α-叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3β-基)-氨基甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯

[0332] 将外消旋-2α-叔丁氧羰基氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3β-羧酸(6.91g,17.0mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物(7.40g,25.6mmol)、三乙胺(1.72g,17.0mmol)、2-(三甲代甲硅烷基)-乙醇(30.2g,256mmol)和甲苯(40mL)的混合物在温和的氮气流下于80℃加热48h。然后将反应混合物真

空浓缩，残余物用色谱纯化（SiO_2，CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH80 ： 1 ： 0.2），将产物级分在 1 ： 1 的己烷 / 乙酸乙酯中研磨，得到标题化合物（5.22g，59％）。白色固体，MS(ISP)522.4(M+H)$^+$。

[0333] e) 外消旋 -(3β- 氨基 -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)- 氨基甲酸叔丁酯

[0334] 将外消旋 -(2α- 叔丁氧羰基氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3β- 基)- 氨基甲酸 2- 三甲基硅烷基 - 乙酯（5.22g，10.0mmol）在氟化四丁基铵溶液（1M 的 THF 溶液，42mL，42mmol）中的悬浮液在 50℃下加热 90 分钟。将得到的溶液真空浓缩并且用色谱纯化（CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 95 ： 5 ： 0.25），得到标题化合物（3.59g，95％）。浅黄色固体，MS(ISP)378.4(M+H)$^+$。

[0335] f) 外消旋 -[3β-(3- 甲酰基 - 吡咯 -1- 基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 α-2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基]- 氨基甲酸叔丁酯

[0336] 将 2,5- 二甲氧基四氢呋喃 -3- 甲醛（73mg，0.41mmol）加入到外消旋 -(3β- 氨基 -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)- 氨基甲酸叔丁酯（140mg，0.37mmol）的乙酸（1.7mL，29mmol）和吡啶（1.05mL，13mmol）溶液中。将均匀溶液在 100℃下加热 90 分钟，然后蒸发，残余物经色谱纯化（SiO_2，庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱），得到标题化合物（75mg，44％）。白色固体，MS(ISP)456.3(M+H)$^+$。

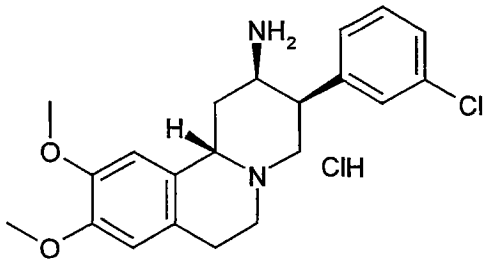
[0337] g) 外消旋 -9,10- 二甲氧基 -3β-(3- 甲基 - 吡咯 -1- 基)-1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2α- 基胺

[0338] 将外消旋 -[3β-(3- 甲酰基 - 吡咯 -1- 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]- 氨基甲酸叔丁酯（75mg，0.17mmol）溶解在冷却到 0℃的三氟乙酸（1mL）中，用三乙基硅烷（55mg，0.46mmol）处理，在 0℃下搅拌 1h，并且真空蒸发。残余物用色谱纯化（SiO_2，CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH95 ： 5 ： 0.25），得到标题化合物（48mg，85％）。白色固体，MS(ISP)342.2(M+H)$^+$。

[0339] 实施例 34

[0340] 外消旋 -3β-(3- 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 -2β- 基胺盐酸盐

[0341]



[0342] a) 外消旋 -3β-(3- 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 -2- 酮

[0343] 如实施例 1a) 所述，使用 1,3- 二氯 - 苯获得浅黄色固体的酮（40mg，11％）。

[0344] MS(ISP) ：372.2(M+H)$^+$。

[0345] ^{1}H NMR($CDCl_3$) ：δ ＝ 7.38-7.06(m,4H),6.64(s,1H),6.59-6.58(m,1H),4-3.7(m,8H),3.5-3.35(m,1H),3.2-2.6(m,7H)。

[0346] b) 外消旋 -3β-(3- 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 -2 β - 基胺盐酸盐

[0347] 将外消旋 -3 β -(3- 氯 - 苯基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮 (60mg,0.16mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 和二氯甲烷 (5mL) 中。加入乙酸铵 (248mg,3.2mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠 (13mg,0.2mmol)。在室温下搅拌 1 小时后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空干燥。将残余物用硅胶色谱纯化 (CH_2Cl_2/MeOH/25% NH_3 水 = 97/3/0.5),得到产物,该产物作为非对映异构体之一第一个被洗脱。将其溶解在乙醚中,并且加入 HCl 乙醚溶液。蒸发溶剂,剩下浅黄色固体产物 (22mg,33%)。

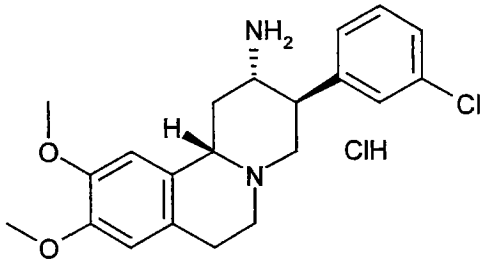
[0348] MS(ISP) :372.3(M+H)$^+$。

[0349] ^{1}H NMR($CDCl_3$) : δ = 7.4-7.10(m,4H),6.69(s,1H),6.62(s,1H),3.9-3.7(m,6H),3.6-2.35(m,10H),2-1.9(m,1H)。ISP-MS :m/z = 373.3(M+H)。

[0350] 实施例 35

[0351] 外消旋 -3 β -(3- 氯 - 苯基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2 α - 基胺盐酸盐

[0352]



[0353] 在实施例 1b) 所述的最后的色谱中获得作为第二种化合物洗脱的产物。将该产物溶解在乙醚中,并且加入 1N HCl 的乙醚溶液。蒸发溶剂,剩下浅黄色固体产物 (26mg)。

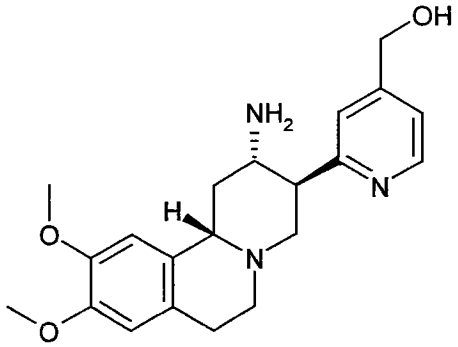
[0354] MS(ISP) :373.3(M+H)$^+$。

[0355] ^{1}H NMR($CDCl_3$) : δ = 7.31-7.15(m,4H),6.73(s,1H),6.60(s,1H),3.9-3.8(m,7H),3.4-2.2(m,9H)。

[0356] 实施例 36

[0357] 外消旋 -[2-(2 α - 氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11b β - 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3 β - 基)- 吡啶 -4- 基]- 甲醇

[0358]



[0359] a)2- 溴 -4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶

[0360] 在 0-5℃下,向 2- 溴 -4-(羟甲基) 吡啶 (Lancaster,[CAS 118289-16-0])(7.3g)

和咪唑 (2.65g) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中滴加叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (5.85g) 的二氯甲烷溶液 (20mL)，历时 15 分钟。将反应混合物在 0-5℃下搅拌 3h，倒在冰 / 水上，并且用二氯甲烷萃取。将有机相用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，硫酸镁干燥并浓缩。通过硅胶 (200g) 过滤粗化合物，用二氯甲烷洗脱。将含有产物的级分蒸发至干，获得 2- 溴 -4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶 (10.3g) 无色液体。

[0361] MS(ISP) :302.0,304.1(M+H)$^+$。

[0362] b) 外消旋 -3β-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶 -2- 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

[0363] 在 80℃下，将乙酸钯 (0.84g)、叔丁醇钠 (9.8g) 和外消旋 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 苯并 [a] 喹嗪 -2- 酮 (8.90g)[D.Beke,C.Szantay,Chem.Ber.95,2132(1962)] 的混合物在高真空下蒸发，并且冲洗氩气 3 到 5 次。在氩气下于室温加入脱气四氢呋喃 (200mL)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟，用注射器同时加入三叔丁基膦 (0.76g) 和 2- 溴 -4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶 (10.3g)。在氩气下，将反应混合物于 20-25℃搅拌 18 小时。将粗反应产物倒在冰 / 水 (1L) 上，用 2N 盐酸中和，并且用叔丁基甲基醚萃取。将有机相用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。将残余物用柱色谱 (硅胶，400g) 纯化，使用 1 ： 1 的环己烷 / 乙酸乙酯作为洗脱液，得到外消旋 -3β-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶 -2- 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 (6.9g) 黄色泡沫。

[0364] MS(ISP) :483.4(M+H)$^+$。

[0365] c) 外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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

[0366] 向外消旋 -3β-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)- 吡啶 -2- 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 (6.85g) 的四氢呋喃 (340mL) 溶液中加入三水合氟化四丁基铵 (11.2g)。将反应混合物在室温下搅拌 2h 并浓缩。向残余物中加入水 / 冰，并且用二氯甲烷萃取。将有机相用水和盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。将残余物用硅胶色谱纯化，使用二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵作为洗脱液，获得外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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 (4.6g) 黄色无定形粉末。

[0367] MS(ISP) :369.1(M+H)$^+$。

[0368] d) 外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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- 酮肟

[0369] 用类似于实施例 2b 的方法制备该化合物，从外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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 (4.6g)、羟胺盐酸盐 (0.954g) 和乙酸钠 (1.12g) 的乙醇 (140mL) 溶液开始，获得外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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- 酮肟 (4.67g) 浅黄色晶体。

[0370] MS(ISP) :384.3(M+H)$^+$。

[0371] e) 外消旋 -[2-(2α- 氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3β- 基)- 吡啶 -4- 基]- 甲醇

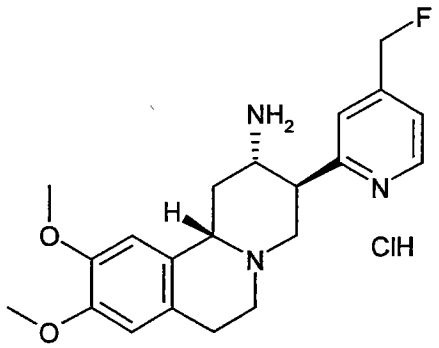
[0372] 用类似于实施例 2c 的方法制备该化合物，从外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 - 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 酮肟 (4.60g) 开始，在使用二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵的硅胶色谱后，获得外消旋 -[2-(2α- 氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3β- 基)- 吡啶 -4- 基]- 甲醇 (2.16g) 浅黄色固体。

[0373] MS(ISP) :370.3(M+H)$^+$。

[0374] 实施例 37

[0375] 外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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

[0376]



[0377] a)[外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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]- 氨基甲酸叔丁酯

[0378] 向外消旋 -[2-(2α- 氨基 -9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,11bβ- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -3β- 基)- 吡啶 -4- 基]- 甲醇 (2.15g) 的二氯甲烷 (215mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (1.27g)。将反应混合物回流 2h，浓缩，并且将残余物用硅胶色谱纯化，使用二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵作为洗脱液，获得 [外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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]- 氨基甲酸叔丁酯 (2.35g) 浅黄色固体。

[0379] MS(ISP) :470.3(M+H)$^+$。

[0380] b)[外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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]- 氨基甲酸叔丁酯

[0381] 在 0℃下向 [外消旋 -3β-(4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 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]- 氨基甲酸叔丁酯 (0.5g) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液加入二乙基氨基三氟化硫 (0.515g)。将反应混合物在 0-5℃下搅拌 2h，用冰 / 碳酸氢盐猝灭，并且用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗涤，硫酸镁干燥并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (50g) 纯化，以二氯甲烷 /2、4 和 8％的甲醇作为洗脱液，获得 [外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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]- 氨基甲酸叔丁酯 (0.15g) 黄色泡沫。

[0382] MS(ISP) :472.4(M+H)$^+$。

[0383] c) 外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 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

[0384] 向 [外消旋 -3β-(4- 氟甲基 - 吡啶 -2- 基)-9,10- 二甲氧基 -1,3,4,6,7,

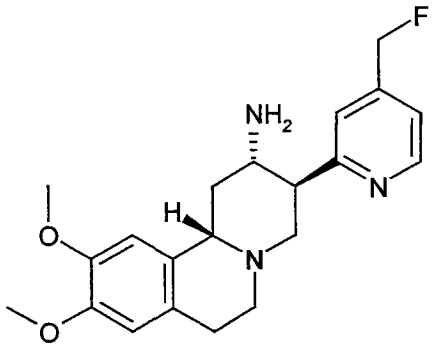
11bβ-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2α-基]-氨基甲酸叔丁酯(0.095g)的二噁烷(5.0mL)溶液加入4摩尔HCl/二噁烷(5.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且加入乙醚(75mL)以沉淀盐酸盐。将晶体过滤,用乙醚洗涤并且干燥,获得标题化合物(0.065g)浅黄色固体。

[0385] MS(ISP):372.1$(M+H)^+$。

[0386] 实施例38

[0387] 外消旋-3β-(4-氟甲基-吡啶-2-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

[0388]



[0389] 将外消旋-3β-(4-氟甲基-吡啶-2-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(0.040g)的1:1甲醇/水(5mL)溶液通过碱性离子交换树脂(IRA-400)过滤,使用相同的溶剂作为洗脱液。合并产物级分,并且蒸发至干,获得标题化合物(0.025g)橙色泡沫。

[0390] MS(ISP):372.1$(M+H)^+$。

[0391] 盖仑制剂实施例

[0392] 实施例A

[0393] 可以用常规方式制备含有如下成分的薄膜包衣片剂:

[0394]

成分	每片	
核：		
式(I)化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
乳糖水合物	60.0mg	70.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.5mg	15.0mg
淀粉羟乙酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核重)	120.0mg	350.0mg
薄膜包衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇 6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁(黄色)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

[0395] 将活性成分过筛并和微晶纤维素混合，用聚乙烯吡咯烷酮水溶液将混合物造粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合并挤压，得到分别重 120 或 350mg 的核。将该核用上述薄膜包衣的水溶液 / 悬浮液涂覆。

[0396] 实施例 B

[0397] 可以用常规方式制备含有如下成分的胶囊剂：

[0398]

成分	每个胶囊
式(I)化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

[0399] 将所述组分过筛并混合，然后装入 2 号胶囊中。

[0400] 实施例 C

[0401] 注射液可以具有如下组成：

[0402]

成分

式(I)化合物	3.0mg
聚乙二醇 400	150.0mg
乙酸	适量至 pH 5.0
注射液用水	加至 1.0ml

[0403] 将活性成分溶解在聚乙二醇 400 和注射用水（部分）的混合物中。用乙酸将 pH 调到 5.0。加入余量的水将体积调到 1.0ml。使用适当过量的该溶液，将其过滤，装入小瓶中并灭菌。

[0404] 实施例 D

[0405] 可以用常规方式制备含有如下成分的软明胶胶囊：

[0406]

成分

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

[0407] 将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中，将混合物装入合适大小的软明胶胶囊中。将填充后的软明胶胶囊按照通常的程序进行处理。

[0408] 实施例 E

[0409] 可以用常规方式制备含有如下成分的小药囊：

[0410]

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

[0411] 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合，并用聚乙烯吡咯烷酮和水的混合液将其制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混合，并装入小药囊中。