



100083 北京市海淀区王庄路1号清华同方科技大厦B座25层 中科专利商标代理有限责任公司 王旭	发文日 2007年5月11日
申请号: 200480017358X	
申请人: 霍夫曼-拉罗奇有限公司	
发明名称: 作为 DPP-IV 抑制剂的吡啶并‘2,1-A-异喹啉衍生物	

第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

1. 应申请人提出的实审请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行审查。
2. 申请人要求以在:
 - EP 专利局的申请日 2003 年 06 月 20 日为优先权日,
 - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日,
 - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日。
3. 申请人于 年 月 日和 年 月 日以及 年 月 日提交了修改文件。
 经审查, 申请人于 年 月 日提交的 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定。
4. 审查是针对原始提交的国际申请的中文译文进行的。
 - 审查是针对下述申请文件进行的:
 - 说明书 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
 -
 - 权利要求 第 项, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 19 条规定所提交的修改文件的中文文本;
 - 第 项, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
-
- 附图 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
- 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
- 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。



本通知书引用下述对比文件(其编号在今后的审查过程中继续沿用):

编号 文件号或名称 公开日期(或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不予授予专利权的范围。
- 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 18 条的规定。

关于权利要求书:

- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求 19-21 属于专利法第 25 条规定的不予授予专利权的范围。
- 权利要求 16, 23 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求 24 不符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。
- 权利要求 2-3, 14-15, 18 不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- 权利要求 5-13 不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

- 申请人应按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。
- 申请人应在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

7. 申请人应注意下述事项:

- (1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的肆个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请将被视为撤回。
- (2) 申请人对其申请的修改应符合专利法第 33 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。
- (3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。
- (4) 未经预约, 申请人和 / 或代理人不得前来国家知识产权局专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 2 页, 并附有下述附件:

引用的对比文件的复印件共 份 页。



第一次审查意见通知书正文

申请号：200480017358X

本申请涉及一种所述结构的化合物及其制备方法和应用。经审查，现提出如下的审查意见。

权利要求24所要求保护的内容，不是对产品、方法或者其改进所提出的新的技术方案，因此不符合中国专利法实施细则第2条第1款规定。

权利要求19—21所要求保护的内容，是治疗和/或预防疾病的方法，属于中国专利法第25条第1款第（三）规定的内容，因此对其不授予专利权。

权利要求2—3中，对R⁵、R⁶未作定义，造成权利要求保护范围不清楚，不符合中国专利法实施细则第20条第1款规定。

权利要求5—13引用在先的多项从属权利要求，因此不符合中国专利法实施细则第23条第2款规定。

权利要求14中，“适当的”属于模糊用语，造成权利要求保护范围不清楚，不符合中国专利法实施细则第20条第1款规定。如果申请人对此不能提出具有说服力相反理由，建议根据说明书第10页第5—10行内容对此进行具体限定。

权利要求15涉及用制备方法技术特征进一步描述所要求保护的化合物；权利要求18涉及用用途技术特征进一步描述所要求保护的化合物。由于其所要求保护的化合物与其所引用权利要求所述的化合物实质上相同，从而造成权利要求不简明，因此权利要求15、18不符合中国专利法实施细则第20条第1款规定。

权利要求16要求保护药物组合物，属于非限定型权利要求。由于说明书中仅记载了所述组合物的一种性能或用途，即用于治疗 and/或预防与DPP-IV有关的疾病，本领域技术人员根据说明书记载不能预见或推测该组合物的其它性能和应用领域，因此，这种非限定型权利要求得不到说明书支持，不符合中国专利法第26条第4款规定。建议申请人将权利要求17并入权利要求16中以克服前述缺陷。

权利要求23涉及所述化合物的用途，由于说明书中仅仅记载所述化合物的DPP-IV抑制剂活性，没有提供所述化合物能用于治疗 and/或预防所列举的疾病的药理或临床定性或定量实验数据，对本领域技术人员来说，根据本申请文件的记载，并不能预见或直接推导如下结论：本发明化合物表现出所述的DPP-IV抑制剂活性，即

能够用于临床以治疗或预防所列举的疾病,尤其是肥胖、炎性肠炎、局限性回肠炎、高血压、溃疡性结肠炎、代谢综合症等疾病。因此,权利要求23不符合中国专利法第26条第4款规定。

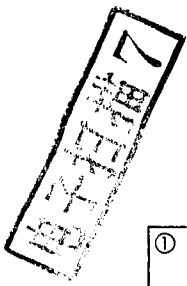
鉴于此,本申请按照目前文本是不能被批准授权的。在本通知书指定答复期限内,针对上述审查意见,如果申请人不能提出具有说服力的相反理由,同时也没有对申请文件作必要的修改来克服以上缺陷,本申请将被依法驳回。



审查员:王景华

代码:8213

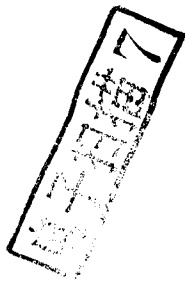
意见陈述书

PA057293



① 专 利 申 请	申请号或专利号 200480017358. X	申请日 2004年6月11日
	发明创造名称 作为 DPP-IV 抑制剂的吡啶并 ^{2,1-A} -异喹啉衍生物	 04817358X
当事人	<input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人姓名或名称 (代表) <input type="checkbox"/> 撤消专利权请求人姓名或名称 (代表) <input type="checkbox"/>	霍夫曼-拉罗奇有限公司
②	对专利局 <u>2007年5月11日</u> 作出的上述 <input checked="" type="checkbox"/> 专利申请 的 <input type="checkbox"/> 专 利 <u>第一次审查意见</u> 通知书, 陈述意见如下:	
详见附件 如有疑问, 请与我公司代理人联系: 联系人: 王旭 电 话: 82378686-6031 谢谢合作!		
③	附件清单: 权利要求书替换页 6 页, 替换页一式两份共 12 页, 参考附件 5 份 32 页, 修改对照页 1 份共 5 页。	
④ 申请人或代理机构签章	⑤ 专利局处理意见	
 2007年9月25日	 年 月 日	

13 5/02 6/24



意见陈述书

尊敬的审查员：

- 5 首先，申请人十分感谢审查员以高度负责的精神对本申请所作的认真审查，并感谢审查员为此所付出的辛勤劳动。

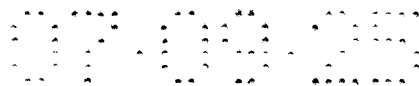
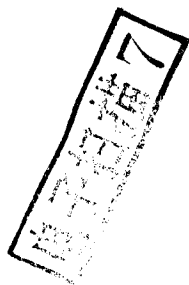
 本意见陈述是针对您 2007 年 5 月 11 日发出的第一次审查意见通知书的答复。按照审查员的要求，申请人对权利要求进行了修改，随此意见陈
10 述书附上新修改的一套权利要求书（权利要求 1-17），并针对审查意见逐一地给出说明和理由。

对申请文件的修改：

1. 删除了权利要求 24。
- 15 2. 删除了权利要求 19-21。
3. 对权利要求 2 和 3 中的 R⁵ 和 R⁶ 作了定义，详细参见修改对照页。
4. 对权利要求的引用关系作了修改，详细参见修改对照页。
5. 删除了权利要求 14 中的“适当的”，并具体限定了氨基保护基，详细参见修改对照页。
- 20 6. 删除了权利要求 15 和 18。
7. 将权利要求 17 并入权利要求 16，并删除原权利要求 17。

意见陈述

- 25 1. 修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。
 如上所述，申请人按照审查员的要求删除了原权利要求 24。修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。
2. 修改后的权利要求 1-17 符合专利法第 25 条第 1.3 款的规定。
- 30 如上所述，申请人按照审查员的要求删除了原权利要求 19-21。修改



后的权利要求 1-17 不涉及疾病的治疗方法，符合专利法第 25 条第 1.3 款的规定。

3. 修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 20 条第 1 款的规定。

5 如上所述，申请人完全按照审查员的要求对权利要求 2 和 3 中的 R⁵ 和 R⁶ 作了定义，；删除了权利要求 15 和 18；删除了权利要求 14 中的“适当的”，并具体限定了氨基保护基。修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 20 条第 1 款的规定。

10 4. 修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 23 条第 2 款的规定。

如上所述，申请人完全按照审查员的要求对权利要求的引用关系作了修改。修改后的权利要求 1-17 符合专利法实施细则第 23 条第 2 款的规定。

5. 修改后的权利要求 1-17 符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

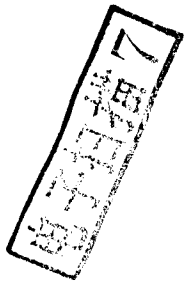
15 如上所述，申请人将权利要求 17 并入权利要求 16，并删除原权利要求 17。

对于权利要求 23，申请人认为本领域技术人员根据说明书的记载，再结合现有技术知识，完全能够推导出本发明的化合物能够用于治疗权利要求 23 中所限定的疾病，具体理由如下：

20 现有技术中已知具有 DPP-IV 抑制活性的化合物能够用于治疗糖尿病，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-细胞保护等疾病。现有技术中的证据如下所列：

25 糖尿病，非胰岛素依赖型糖尿病，葡萄糖耐量减低：

DPP-IV 抑制与 II 型糖尿病治疗的关系可以参见本申请的说明书以及其中引用的专利文献。进一步的证据可以参见附件 1-3。附件 1 (Deacon C.F. 和 Holst J.J., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002, 294, 1-4) 确认了 DPP-IV 抑制是有希望用于治疗糖尿病的方法。附件 2
30 (Wiedeman P.E.和 Trevillyan J.M., *Drug Discovery Today* 2005,2, 143-149)



报道了 DPP-IV 抑制剂能够有效治疗 II 型糖尿病。附件 3 (Merck's News Item) 公开了 Merck 公司的用于治疗 II 型糖尿病的药物 sitagliptin phosphate (Januvia, DPP-IV 抑制剂) 已经通过欧盟的批准。

5 炎性肠病, 溃疡性结肠炎, 局限性回肠炎:

DPP-IV 造成高血糖素类肽(GLP-1 和 GLP-2)的酶失活, DPP-IV 抑制可以用于提高天然血糖素类肽的生理活性和治疗作用。附件 4 (D. Drucker, *Gastroenterology* 2002, 122, 531-544) 描述了 GLP-2 对肠疾病 (如肠病, 溃疡性结肠炎) 具有有益的作用。这些作用已经在 teduglutide (抑制 DPP-IV 的 GLP-2 类似物) 的临床实验中确认, 并在最近公布 (参见附件 5: M. Ferrone 和 J.S. Scolapio, *The Annals of Pharmacotherapy* 2006, 40, 1105-1109)。

高血压, 利尿剂:

15 美国专利 US 2002/0006899 A1 要求保护一种通过给药 DPP-IV 抑制剂降低血压的方法, 并证实了 DPP-IV 抑制剂异亮氨酰噻唑烷的慢性治疗对大鼠血压的影响。Aronson 等, 美国专利 US 2002/0037829 A1 也涉及使用 DPP-IV 抑制剂用于治疗高血压和用作利尿剂。

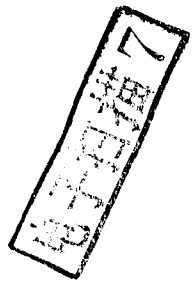
20 肥胖, 代谢综合征

附件 4 (D. Drucker, *Gastroenterology* 2002, 122, 531-544) 描述了 GLP-1 的给药减少食物摄取。由于 DPP-IV 抑制提高了天然 GLP-1 的生理活性, 因此 DPP-IV 抑制剂可以减少食物摄取和体重, 可以用于治疗肥胖和代谢综合征。

25

综上所述, 现有技术中已知具有 DPP-IV 抑制活性的化合物能够用于治疗上述这些疾病。本领域技术人员根据说明书的记载, 再结合现有技术的知识, 完全能够推导出本发明的化合物能够用于治疗权利要求 23 中所限定的疾病, 实现本发明的目的。

30 综上所述, 修改后的权利要求 1-17 能够得到说明书的支持, 符合专



07.09.2007

利法第 26 条第 4 款的规定。

综上所述，申请人相信修改后的申请文件已完全解决了审查员所指出的有关问题，完全符合专利法及其实施细则的有关规定。敬请审查员在考虑了上述的修改和陈述后，能尽快批准本申请为发明专利。如审查员有不同意见，申请人愿意积极配合审查员的工作，恳请审查员：

- 1) 电话联系申请人的代理人—王旭（代理人电话：82378686-6031）；
或者
- 2) 再发一次审查意见通知书；或者
- 10 3) 给一次会晤的机会。

参考附件：

- 1： Deacon C.F. 和 Holst J.J., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002, 294, 1-4
- 15 2： Wiedeman P.E.和 Trevillyan J.M., *Drug Discovery Today* 2005,2, 143-149
- 3： Merck's News Item
- 4： D. Drucker, *Gastroenterology* 2002, 122, 531-544
- 5： M. Ferrone 和 J.S. Scolapio, *The Annals of Pharmacotherapy* 2006, 40, 1105-1109

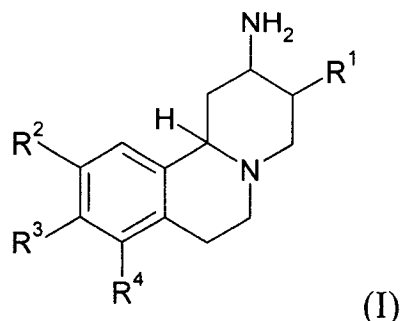
原于扫描7

07.00.20

PA057293

权利要求书

1. 式(I)的化合物及其药用盐



5 其中

R^1 是 $-C(O)-N(R^5)R^6$ 或 $-N(R^5)R^6$;

R^2 , R^3 和 R^4 各自独立地为氢, 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任选地被低级烷氧羰基, 芳基或杂环基取代;

10 R^5 是氢, 低级烷基, 卤代低级烷基或环烷基;

R^6 是低级烷基磺酰基, 卤代低级烷基磺酰基, 环烷基磺酰基, 低级烷基羰基, 卤代低级烷基羰基, 环烷基羰基; 或

15 R^5 和 R^6 与它们连接的氮原子一起形成 4-、5-、6-或 7-元饱和或不饱和杂环, 该杂环任选地含有另外的选自氮、氧和硫的杂原子, 所述杂环任选地、独立地被低级烷基、卤代低级烷基、氧代、二氧代和/或氰基一-、二-或三-取代。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-C(O)-N(R^5)R^6$, 其中 R^5 和 R^6 如权利要求 1 中所定义。

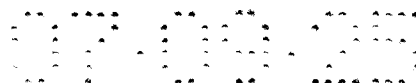
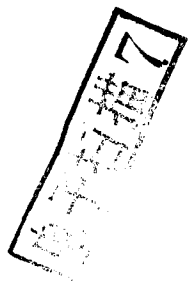
20 3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-N(R^5)R^6$, 其中 R^5 和 R^6 如权利要求 1 中所定义。

4. 权利要求 1-3 中任何一项所述的化合物, 其中 R^2 , R^3 和 R^4 各自独立地为氢, 羟基或低级烷氧基。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是低级烷氧基。

6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 是低级烷氧基。

25 7. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是氢。



PA057293

8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 是氢, 低级烷基或卤代低级烷基。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 是低级烷基磺酰基, 低级烷基羰基或环烷基羰基。

10. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们连接的氮原子一起形成 4-、5-、6-或 7-元饱和或不饱和杂环, 该杂环任选地含有硫原子或氧原子作为环中另外的杂原子, 所述杂环任选地、独立地被低级烷基、卤代低级烷基、氧代、二氧代和/或氰基一-或二-取代。

11. 权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 与它们连接的氮原子一起是吡咯烷, 吡咯烷-2-酮, 4-甲基-吡咯烷-2-酮, 4-乙基-吡咯烷-2-酮, 3-甲基-吡咯烷-2-酮, 5-甲基-吡咯烷-2-酮, 4-氟-甲基-吡咯烷-2-酮, 吡咯烷-2-脞, 哌啶, 哌啶-2-酮, 4-甲基-哌啶-2-酮, 5-甲基-哌啶-2-酮, 5,6-二氢-1H-吡啶-2-酮, 噻唑烷-3-基, 1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基, 1,1-二氧代[1,2]噻嗪烷-2-基, 氮杂环丁烷, 氮杂环庚烷-2-酮, 噁唑烷-2-酮, 5-甲基-噁唑烷-2-酮, 5-氟甲基-噁唑烷-2-酮, 或[1,3]噁嗪烷-2-酮。

12. 权利要求 1 所述的化合物, 其选自由下列各项组成的组:

(RS,RS,RS)-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-吡咯烷-1-基-甲酮,

(RS,RS,RS)-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-噻唑烷-3-基-甲酮,

(RS,RS,RS)-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-氮杂环丁烷-1-基-甲酮,

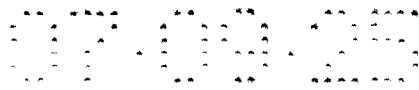
(SS)-1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-脞,

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

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

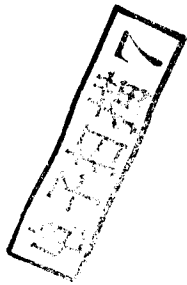
(+)-(R,R,R)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-哌啶-2-酮,

1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并



PA057293

- [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-哌啶-2-酮,
 (RS,RS,RS)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-吡咯烷-2-酮,
 1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 5 [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-乙基-吡咯烷-2-酮,
 (RS,RS,RS)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-5,6-二氢-1H-吡啶-2-酮,
 10 1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-氮杂环庚烷-2-酮,
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-二氧化-1,2-噻唑烷-2-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,
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-二氧化[1,2]噻嗪烷-2-基)-9,10-二甲氧基
 15 -1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基胺,
 (S,S,S)-3-(1,1-二氧化-[1,2]噻嗪烷-2-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,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
 并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 20 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 (R)-1-((S,S,S)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 (S)-1-((R,R,R)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
 25 [2,1-a]异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 (S,S,S,S)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]
 异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 (R,R,R,R)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]
 异喹啉-3-基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮,
 30 1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并



PA057293

[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-甲基-哌啶-2-酮,

5 [2,1-a]异喹啉-3-基)-丙酰胺,
(RS,RS,RS)-N-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并

[2,1-a]异喹啉-3-基)-丁酰胺,

环丙烷羧酸((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六
氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-酰胺,

10 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

15 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

(R)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

3-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
[2,1-a]异喹啉-3-基)-噁唑烷-2-酮,

20 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-[1,3]噁嗪烷-2-酮,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-甲基-吡咯烷-2-酮,

25 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-氟甲基-噁唑烷-2-酮,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-3-甲基-吡咯烷-2-酮,

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-甲基-噁唑烷-2-酮,

30 及其药用盐。

13. 权利要求 1 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

(RS,RS,RS)-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-噻唑烷-3-基-甲酮，

(-)-(S,S,S)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
5 [2,1-a]异喹啉-3-基)-哌啶-2-酮，

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

(RS,RS,RS)-1-(2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
[2,1-a]异喹啉-3-基)-5,6-二氢-1H-吡啶-2-酮，

10 (S,S,S)-3-(1,1-二氧化-[1,2]噻嗪烷-2-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，

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

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

1-((RS,RS,RS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并
[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-甲基-哌啶-2-酮，

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮，

20 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮，

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶
并[2,1-a]异喹啉-3-基)-5-甲基-噁唑烷-2-酮，

及其药用盐。

25 14. 一种制备如权利要求 1-13 中任何一项所定义的式(I)化合物的方
法，该方法包含将式 A 的化合物转化为式(I)的化合物，

