

氮杂麦角林类衍生物及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2021 年 2 月 1 日的中国专利申请 2021101382499 和 2021 年 9 月 29 日的中国专利申请 2021111530798 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种氮杂麦角林类衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

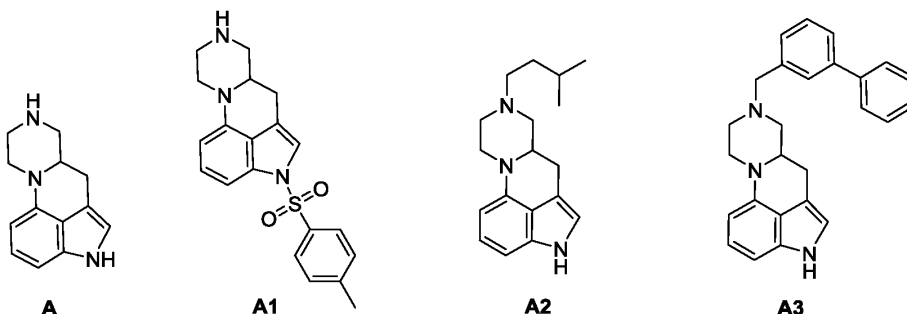
多巴胺能信号通路与人类的运动、行为、情绪、记忆等多种生理功能相关，是近几十年来神经生物学研究的焦点之一。多巴胺能信号通路的功能异常被认为是帕金森氏症、精神分裂症等多种疾病的发病原因。多巴胺能信号通路由神经递质多巴胺、多巴胺受体、以及与多巴胺受体相关联的下游信号分子组成。多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体（GPCR）超家族，是最为重要的中枢神经系统（CNS）药物靶标之一。多巴胺受体有五种亚型（D1-5），其中 D1、D5 为 D1 类受体，主要与 G_s 蛋白偶联，激活后升高细胞内 cAMP 水平；D2、D3、D4 为 D2 类受体，主要与 G_i 蛋白偶联，激活后降低细胞内 cAMP 水平。不同的多巴胺受体在中枢神经系统具有不同的表达水平和分布，发挥不同的生理功能（Martel 与 McArthur, Front Pharmacol 2020, 11: 1003）。

多巴胺受体的五种亚型中，对于 D2 受体的研究最为广泛和深入。临床在用药物如普拉克索（Pramipexole）、罗匹尼罗（Ropinirole）、罗替戈汀（Rotigotine）等，主要用于帕金森氏症和多动腿综合征的治疗，这些药物主要通过激活多巴胺 D2 受体发挥治疗作用，但对 D3 等其它多巴胺受体也有活性。抗精神分裂症药物如氟哌啶醇、奥氮平等主要通过拮抗 D2 受体发挥治疗作用，而最新一代的药物如阿立哌唑（aripiprazole）、卡利拉嗪（cariprazine）则为多巴胺 D2 受体的部分激动剂（Frankel 与 Schwartz, Ther Adv Psychopharmacol 2017, 7(1): 29-41）。

多巴胺 D2 受体与其它多巴胺受体，以及 5-羟色胺（5-HT）受体等其它单胺类 GPCR，在结构上均具有一定程度的同源性。这种同源性导致绝大多数的药物不具有靶点选择性。上述靶向多巴胺 D2 受体的大多数抗精神分裂症药物，对 5-HT 受体例如 5-HT_{2A} 受体，均具有一定程度的亲和力，部分药物对于 5-HT_{2A} 受体的亲和力甚至强于其对于 D2 受体的亲和力。D2 受体和 5-HT_{2A} 受体的双重作用，是这些药物的共同特征。2018 年，美国 FDA 批准上市的药物 Pimavanserin，是 5-HT_{2A} 受体的选择性反向激动剂（Sahli 与 Tarazi, Expert Opin Drug Discov 2018, 13(1): 103-110）；2019 年美国 FDA 批准上市的 Lumateperone 对 5-HT_{2A} 受体的亲和力也比 D2 受体高 60 倍左右（Blair, Drugs, 2020, 80(4), 417-423）。然而，对 D2 受体具有高选择性的药物却很少见诸文献报道（Fan 与 Tan 等人, Nat Comm, 2020, 11, 1074）。

Krogsgaard-Larsen 等人报导了一种氮杂麦角林骨架的化合物 A，其衍生物 A1 具有 5-HT₆ 受体的结合活性，衍生物 A2 具有多巴胺 D2 受体的激动活性，A3 具有多巴胺 D2 受体的部分激动活性

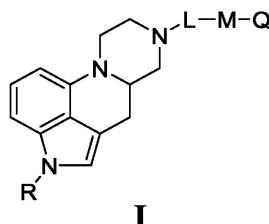
(Krogsgaard-Larsen 等, J. Med. Chem. 2014, 57, 5823–5828; WO2011088836; WO2011088838)。这些化合物的靶点选择性、动物体内活性和其它成药性未见报导。



发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有的对多巴胺 D2 受体具亲和力、激动活性或者选择性的化合物种类较少,为此,本发明提供了一种氮杂麦角林类衍生物及其制备方法和应用。本发明的化合物对多巴胺 D2 受体具有良好的亲和力、激动活性或者选择性。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物:



其中, L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基、C₂₋₁₀ 亚烯基、C₂₋₁₀ 亚炔基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-;

M 为-O-、-NH-、-CH₂-、-(CH-OH)-或-C(=O)-;

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²; 所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种,个数为 1 个、2 个或 3 个;所述的被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种,个数为 1 个、2 个或 3 个;

Q¹⁻¹ 独立地为卤素或 C₁₋₄ 烷基;

Q¹⁻² 独立地为 C₁₋₄ 烷基、氧代或羟基;

R¹ 和 R² 独立地为-NR¹⁻¹R¹⁻²、3-6 元杂环烷基、C₆₋₁₈ 芳基、被 1 个或多个 R¹⁻³ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基或被 1 个或多个 R¹⁻⁴ 取代的 5-10 元杂芳基;所述的 3-6 元杂环烷基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种,个数为 1 个、2 个或 3 个;所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种,个数为 1 个、2 个或 3 个;所述的被 1 个或多个 R¹⁻⁴ 取代的 5-10 元杂芳基中的杂原子

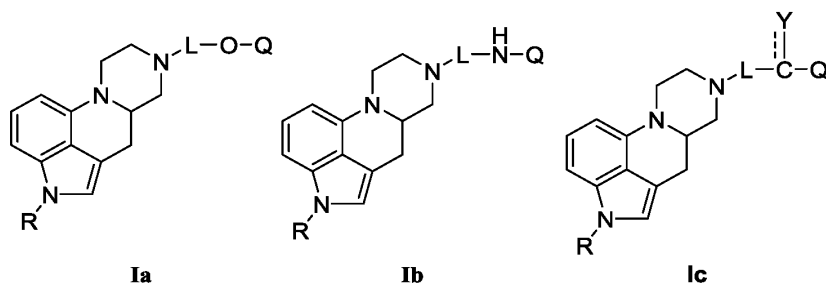
为 N、S 或 O 中的一种或多种，个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 C_{1-4} 烷基；

R 为氢或 C_{1-4} 烷基。

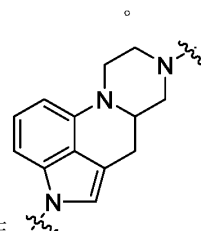
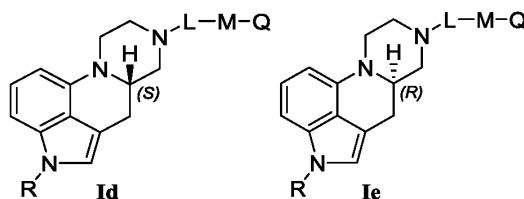
在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物中，某些基团的定义可如下所述，其余基团的定义如本发明任一方案所述，以下简称为“在某一优选技术方案中”。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物：

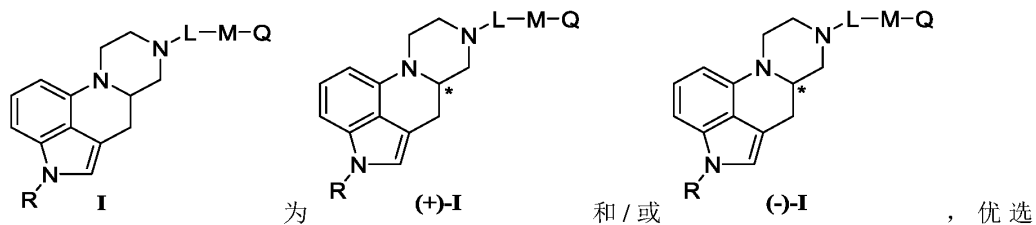


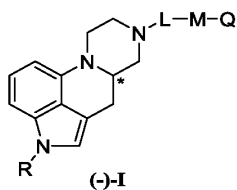
式 Ic 中，“ --- ”表示双键或单键；Y 为氢、羟基或氧。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Id 和/或 Ie 所示的化合物，优选如式 Id 所示的化合物：



在某一优选技术方案中，当所述的如式 I 所示的化合物仅在  中具有一个手性中心时，





，其中，“*”标记的碳原子为手性碳原子；(+)表示右旋的化合物，(-)表示左

旋的化合物。

在某一优选技术方案中，

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基、C₂₋₁₀ 亚烯基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

当 M 为-(CH-OH)-或-C(=O)-时，R 为氢。

在某一优选技术方案中，

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

M 为-O-、-NH-或-CH₂-；

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²。

在某一优选技术方案中，

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

M 为-O-、-NH-或-CH₂-；

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²；

当 M 为-O-时，Q¹⁻² 为 C₁₋₄ 烷基或羟基；

当所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 O 时，所述的 5-10 元杂芳基中杂原子的个数为 1 个。

在某一优选技术方案中，

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

M 为-O-、-NH-或-CH₂-；

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²；

当 L 为-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时，所述的-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-中的 C₁₋₆ 亚烷基为亚乙基。

在某一优选技术方案中，

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

M 为-O-或-NH-；

Q 为-C(=O)R¹ 或被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基；

R¹ 为-NR¹⁻¹R¹⁻²。

在某一优选技术方案中，L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基；

M 为-O-；

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基。

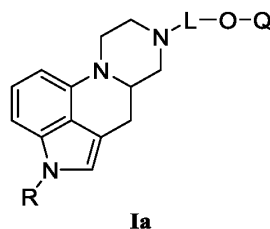
在某一优选技术方案中，L 为-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-；

M 为-NH-；

Q 为 $-C(=O)R^1$;

R^1 为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$ 。

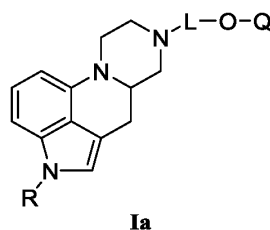
在某一优选技术方案中, 所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ia 所示:



L 为 C_{1-10} 亚烷基或 C_{2-10} 亚烯基;

Q 为 5-10 元杂芳基、或、被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基。

在某一优选技术方案中, 所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ia 所示:

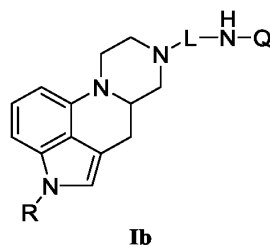


L 为 C_{1-10} 亚烷基或 C_{2-10} 亚烯基;

Q 为被 1 个或多个 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基、5-10 元杂芳基、或、被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基;

Q^{1-1} 为卤素。

在某一优选技术方案中, 所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ib 所示:

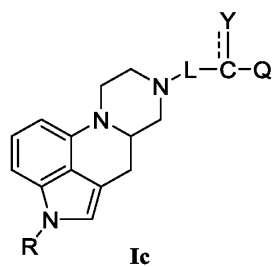


L 为 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 亚环烷基-;

Q 为 $-C(=O)R^1$ 或 $-S(=O)_2R^2$;

R^1 和 R^2 独立地为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$ 、3-6 元杂环烷基、 C_{6-18} 芳基或 5-10 元杂芳基。

在某一优选技术方案中, 所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic 所示:



“”表示双键或单键；

Y 为氢、羟基或氧；

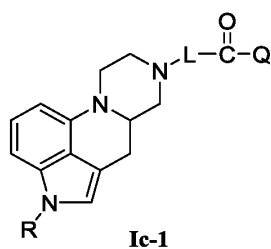
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基；

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基、或、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基；

Q¹⁻¹ 为卤素；

Q¹⁻² 独立地为 C₁₋₄ 烷基或氧代。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-1 所示：



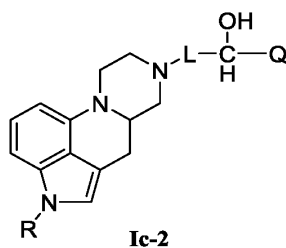
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基；

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基；

Q¹⁻¹ 为卤素；

R 为氢。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-2 所示：



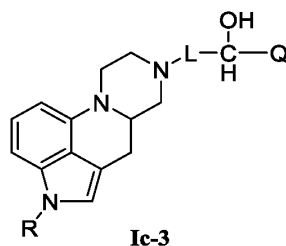
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基；

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基；

Q¹⁻¹ 为卤素；

R 为氢。

在某一优选技术方案中,所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-3 所示:



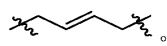
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基;

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基;

Q¹⁻¹ 为 C₁₋₄ 烷基或氧代;

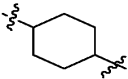
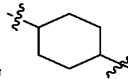
R 为氢。

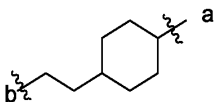
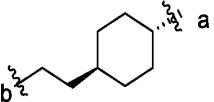
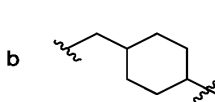
在某一优选技术方案中,当 L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基时,所述的 C₁₋₁₀ 亚烷基为 C₁₋₄ 亚烷基(例如亚甲基、亚乙基()、亚正丙基()、亚异丙基()、亚正丁基()、亚异丁基())或亚叔丁基()),优选亚正丙基或亚正丁基,更优选为亚正丁基。

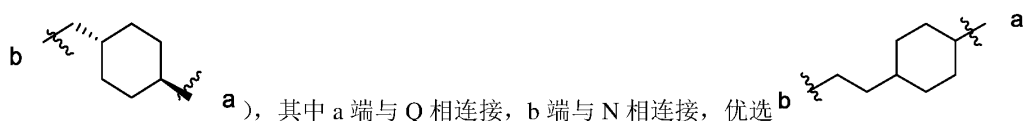
在某一优选技术方案中,当 L 为 C₂₋₁₀ 亚烯基,所述的 C₂₋₁₀ 亚烯基为 C₂₋₄ 亚烯基时,优选为 。

在某一优选技术方案中,当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时,所述的 C₁₋₆ 亚烷基与 N 相连接,所述的 C₃₋₆ 亚环烷基与 Q 相连接。

在某一优选技术方案中,当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时,所述的 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基中 C₁₋₆ 亚烷基为亚甲基、亚乙基()、亚正丙基()、亚异丙基()、亚正丁基()、亚异丁基())或亚叔丁基()),优选亚甲基或亚乙基,更优选为亚乙基。

在某一优选技术方案中,当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时,所述的 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基中 C₃₋₆ 亚环烷基为亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基(例如 , 优选为 )。

在某一优选技术方案中,当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时,所述的 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基 - 为  (例如 ) 或  (例如 ))。



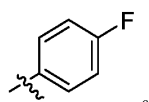
在某一优选技术方案中, 当 Q 为 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 C₆₋₁₈ 芳基为 C₆₋₁₄ 的芳基 (例如苯基、萘基、蒽基或菲基), 进一步可以为苯基。

在某一优选技术方案中, 当 Q 为 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 C₆₋₁₈ 芳基为 C₆₋₁₄ 的芳基 (例如苯基、萘基、蒽基或菲基), 进一步可以为苯基。

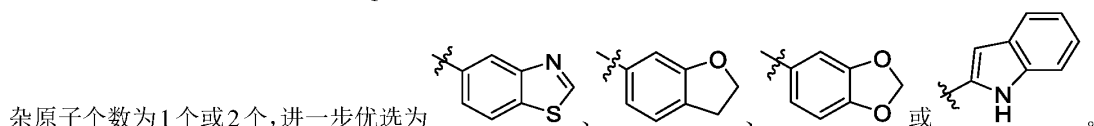
在某一优选技术方案中, 当 Q 为 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 Q¹⁻¹ 为 1 个或 2 个。当 Q¹⁻¹ 为多个时, Q¹⁻¹ 可相同或不同, 例如不同。

在某一优选技术方案中, 当 Q¹⁻¹ 为卤素时, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F。

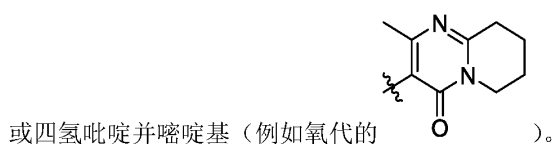
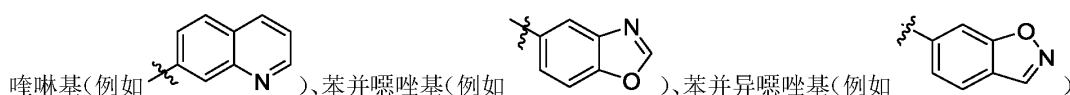
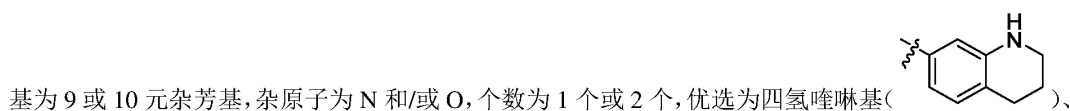
在某一优选技术方案中, 当 Q 为 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基为



在某一优选技术方案中, 当 Q 为 5-10 元杂芳基时, 所述的 5-10 元杂芳基为 9 或 10 元杂芳基,



在某一优选技术方案中, 当 Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基时, 所述的 5-10 元杂芳

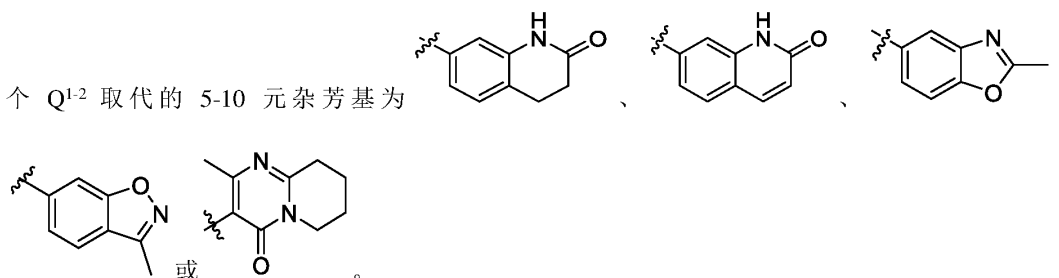


在某一优选技术方案中, 当 Q 为 Q¹⁻² 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 Q¹⁻² 为 1 个或 2 个。当所述的 Q¹⁻² 为多个时, 所述的 Q¹⁻² 相同或不同, 例如不同。

在某一优选技术方案中, 当 Q¹⁻² 为 C₁₋₄ 烷基时, 所述的 C₁₋₄ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 优选为甲基。

在某一优选技术方案中, 当 Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基时, 所述的被 1 个或多

个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基为



在某一优选技术方案中，当 R^1 和 R^2 独立地为 3-6 元杂环烷基时，所述的 3-6 元杂环烷基为哌啶

基(例如 ) 或吡咯烷基(例如 )，优选为吡咯烷基。

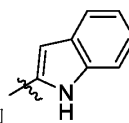
在某一优选技术方案中,当 R^1 为 3-6 元杂环烷基时,所述的 3-6 元杂环烷基通过杂原子与羰基相连接。

在某一优选技术方案中, 当 R^1 和 R^2 独立地为 C_{6-18} 芳基时, 所述的 C_{6-18} 芳基为 C_{6-14} 的芳基 (例如苯基、萘基、蒽基或菲基), 进一步可以为苯基。

在某一优选技术方案中, 当 R^1 和 R^2 独立地为被 1 个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{6-18} 芳基时, 所述的 C_{6-18} 芳基为 C_{6-14} 的芳基 (例如苯基、萘基、蒽基或菲基), 进一步可以为苯基。

在某一优选技术方案中，当 R¹ 和 R² 独立地为 5-10 元杂芳基时，所述的 5-10 元杂芳基为 9 或 10

元杂芳基，杂原子为 N，个数为 1 个或 2 个，优选为吡啶基（例如 ）。



在某一优选技术方案中,当 R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 C_{1-4} 烷基时,所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,优选为甲基。

在某一优选技术方案中, 当 R 为 C₁₋₄ 烷基时, 所述的 C₁₋₄ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 优选为甲基。

在某一优选技术方案中，L为C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基或-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆亚环烷基。

在某一优选技术方案中，L为C₁₋₁₀亚烷基或-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆亚环烷基。

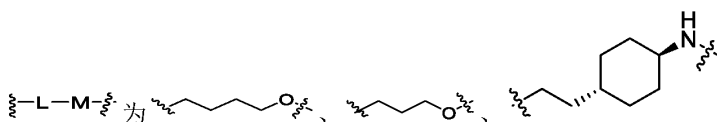
在某一优选技术方案中，M 为-O-、-NH-或-CH₂-。

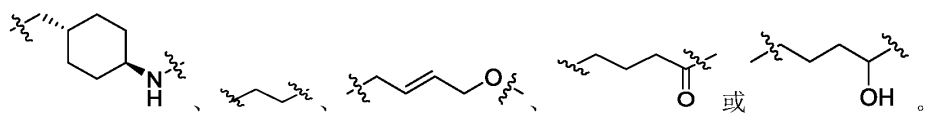
在某一优选技术方案中，Q¹⁻¹为卤素。

在某一优选技术方案中, R^1 为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$ 、3-6 元杂环烷基、 C_{6-18} 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$ 、3-6 元杂环烷基或 C_{6-18} 芳基。

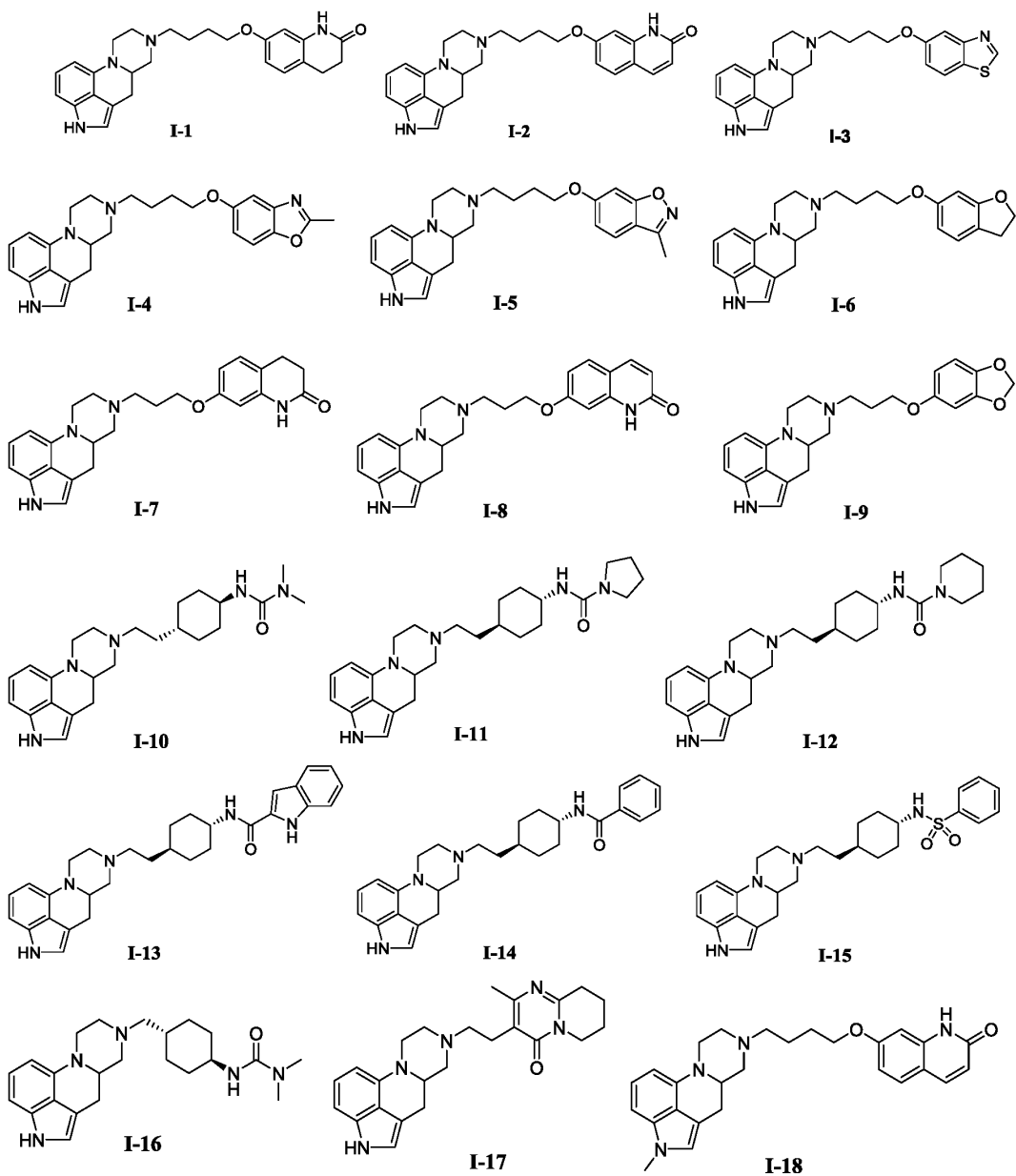
在某一优选技术方案中，R 为氢。

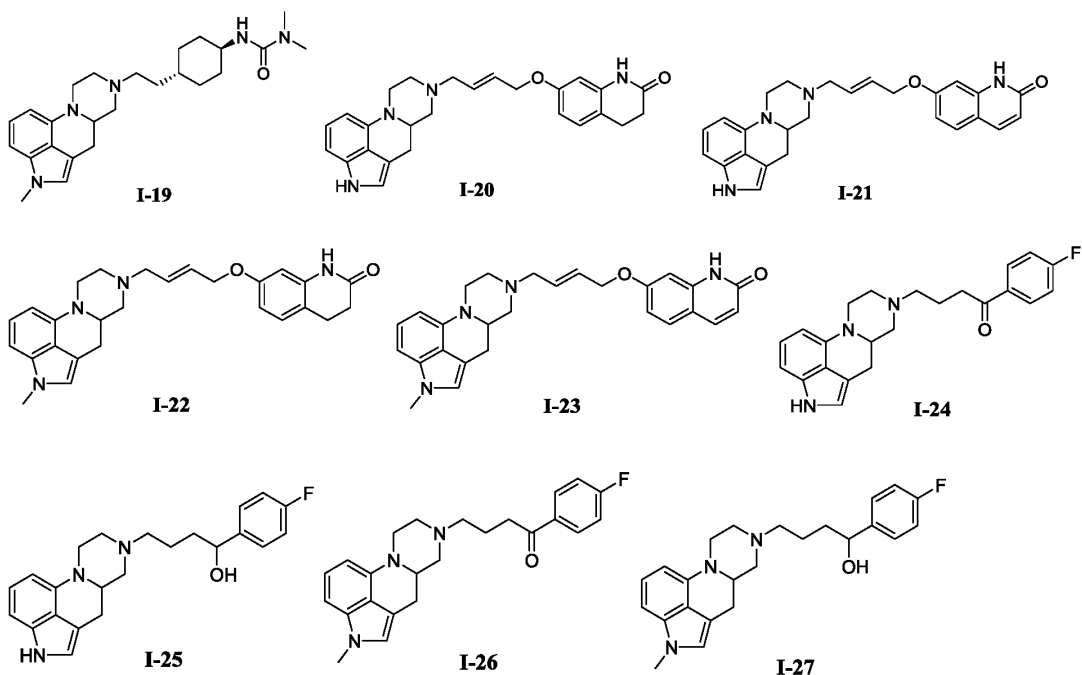
在某一优选技术方案中, $\sim\text{L-M}\sim$ 为



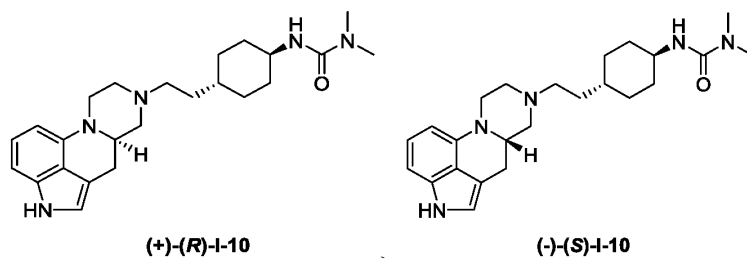


在某一优选技术方案中,所述的如式 I 所示的化合物任选如下任一化合物:



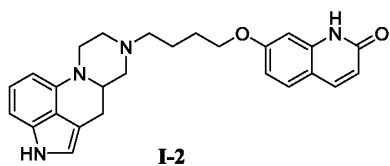


在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物任选如下任一化合物：

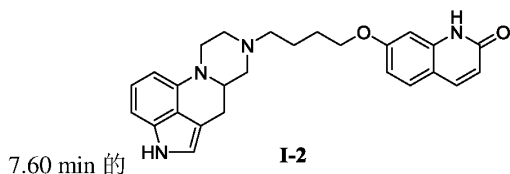


在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物任选如下任一化合物：

“旋光值为 +50.33° 和 / 或在如下手性制备条件下保留时间为 5.805 min 的



”或“旋光值为 -45.00° 和 / 或在上述手性制备条件下保留时间为

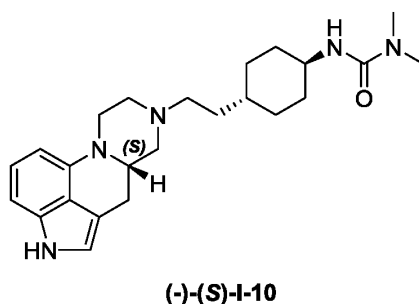


7.60 min 的

”；

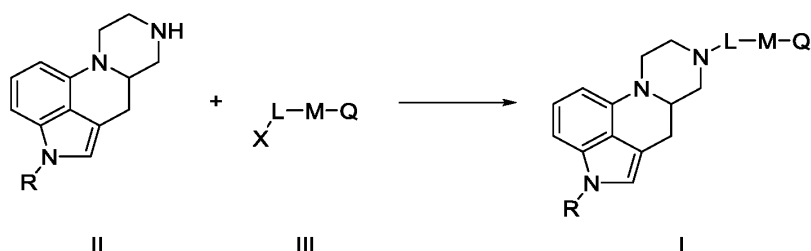
所述的手性制备条件：色谱柱：手性柱 CHIRALCELOD，柱体积：5.0 cmx 25 cm，10 μm 填料；
流动相：MeOH/二乙胺= 100/0.1；流速：30 mL/min；波长：UV 214 nm；温度：38℃。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如下化合物：



本发明还提供一种上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物的制备方法，其包括以下步骤：

在碱性试剂存在下，将如式 II 所示的化合物与如式 III 所示的化合物在溶剂中进行如下所示的烷基化反应，得到如式 I 所示的化合物：



其中，X 为卤素；L、M、Q 和 R 的定义均同前所述。

所述的烷基化反应的条件和操作可为本领域此类反应常规的条件和操作，本发明特别优选以下条件：

所述的碱性试剂例如为 K_2CO_3 （例如碱性试剂与式 II 化合物的摩尔比为 6:1）。

所述的溶剂例如为四氢呋喃和二甲亚砜（例如二者体积比为 3:1）。

所述的烷基化反应的温度例如为 $60^\circ C$ 。

本发明还提供一种上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物的制备方法，其包括以下步骤：

在碱性试剂存在下，将如式 II 所示的化合物与如式 III 所示的化合物在

本发明还提供了一种药物组合物，其包括上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物和药用辅料。

本发明还提供了一种物质 A 在制备多巴胺 D2 受体激动剂的应用，所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述的药物组合物。

本发明还提供了一种物质 A 在制备用于治疗 and/或预防与多巴胺 D2 受体相关疾病的药物中的应用；所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述的药物组合物。

所述的与多巴胺 D2 受体相关疾病指神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代

谢性疾病中的一种或多种，例如帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

本发明还提供了一种物质 **A** 在制备用于治疗 and/或预防疾病 **M** 的药物中的应用；所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述的药物组合物；所述的疾病 **M** 为神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种。

所述的应用中，所述的疾病 **M** 优选为帕金森氏症、阿尔茨海默症或痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

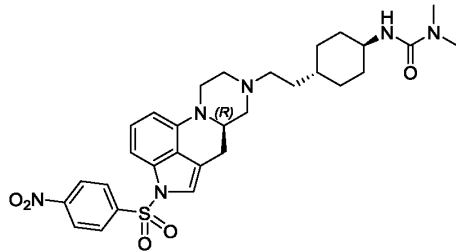
本发明还提供了一种预防或治疗与多巴胺 D2 受体相关疾病的方法，其包括给予受试者治疗有效量的物质 **A**，所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述的药物组合物。

所述的与多巴胺 D2 受体相关疾病指神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种，例如帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

本发明还提供了一种预防或治疗疾病 **M** 的方法，其包括给予受试者治疗有效量的物质 **A**，所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述的药物组合物；所述的疾病 **M** 为神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种。

所述的方法中，所述的疾病 **M** 优选为帕金森氏症、阿尔茨海默症或痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

本发明还提供一种如式 pNs-(+)-I-10 所示的晶体，其晶系属于三斜晶系，P1 空间群，晶胞参数为 $a=9.315\text{\AA}$ ， $b=6.564\text{\AA}$ ， $c=23.792\text{\AA}$ ， $\alpha=90.15^\circ$ ， $\beta=99.368^\circ$ ， $\gamma=90.25^\circ$ ；



如无特别说明，本发明所用术语具有如下含义：

本文中，所用的取代基前面可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。此外，通过“从左到右”或“从上到下”书写习惯书写的常规化学式来描述取代基，举例而言，“-C₁₆亚烷基-C_{3,6}亚环烷基”表示 C₁₆亚烷基与母体中的 N 通过单键相连。

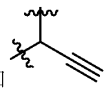
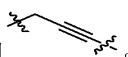
术语“化合物”和“药学上可接受的盐”如存在互变异构体，则可以以单一的互变异构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

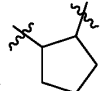
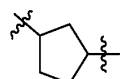
术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 $C_1 \sim C_{10}$ ）的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

术语“亚烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链的饱和脂族烃基的二价基团。两个价可集中在同一个原子上，例如亚甲基（ $-\text{CH}_2-$ ）、亚乙基（ $-\text{CHCH}_3$ ），两个价还可以分别连在两个原子上，例如 1,2-亚乙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）。

术语“亚烯基”是指具有指定的碳原子数（例如 $C_2 \sim C_{10}$ ）的、含有一个或多个双键的直链或支链的脂族烃基的二价基团。两个价可集中在同一个原子上，例如 $-\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$ ，两个价还可以分别连在两个原子上，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 。

术语“亚炔基”是指具有指定的碳原子数（例如 $C_2 \sim C_{10}$ ）的、含有一个或多个叁键的直链或支链的脂族烃基的二价基团。两个价可集中在同一个原子上，例如 ，两个价还可以分别连在两个原子上，例如 。

术语“环烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 $C_3 \sim C_6$ ）的、仅由碳原子组成的、饱和的单环状基团。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

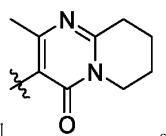
术语“亚环烷基”是指饱和的环状亚烷基的二价基团，举例而言：亚环戊基（例如 、或亚环己基等）。

术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如 5~10 元）的、指定杂原子数（例如 1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的环状基团，其为单环、桥环或螺环，且每一个环均为饱和的。杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基等。

术语“芳基”是指具有指定的碳原子数（例如 $C_6 \sim C_{10}$ ）的、仅由碳原子组成的环状基团，其为单环或多环，且至少一个环具有芳香性（符合休克尔规则）。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。芳基包括但不限于苯基、萘基等。

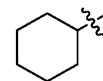
术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如 5~10 元）的、指定杂原子数（例如 1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的环状基团，其为单环或多环，且至少一个环具有芳香性（符合休克尔规则）。杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他

片段连接。杂芳基包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶



基、嘧啶基、吡唑基等。杂芳基还例如

基团末端的“-”是指该基团通过该位点与分子中的其他片段连接。例如， $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ 是指乙酰基。



结构片段中的“”是指该结构片段通过该位点与分子中的其他片段连接。例如，是指环己基。

术语“多个”是指2个、3个、4个或5个。

当任意变量（例如基团 R^{1-1} ）在化合物的定义中多次出现时，它们的定义互相独立、互不影响。例如，被3个 R^{1-1} 取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基是指 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基会被3个 R^{1-1} 取代，3个 R^{1-1} 的定义互相独立的、互不影响。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患者使用）酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物的游离形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、铋盐、铵盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物的游离形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐等。具体参见 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (P. Heinrich Stahl, 2002)。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结晶后形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患者使用）酸或碱、溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质，其中，药学上可接受的盐与上文术语“药学上可接受的盐”的含义相同，溶剂为化学计量的或非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于盐酸盐一水合物。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。具体参见中华人民共和国药典（2020年版）或 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C Rowe, 2009)。

术语“治疗”是指下述任一情形：（1）缓解疾病的一种或多种生物学表现；（2）干扰引发疾病的生物级联中的一个或多个点；（3）减缓疾病的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指降低发生疾病的风险。

术语“患者”是指已经或即将接受治疗的任何动物，优选哺乳动物，最优选人类。哺乳动物包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人类等。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物具有良好的对多巴胺 D2 受体的亲和力、激动活性或选择性。

附图说明

图 1 为 pNs-(+)-I-10 所示的化合物的晶体的 X-单晶衍射图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

材料和方法

1、细胞培养

人肾上皮细胞 293T 培养在含有 10%胎牛血清（FBS）的 DMEM 培养液中，培养皿置于 37℃，5% CO₂ 条件下进行培养。待细胞贴满培养皿后，用移液枪吸走培养液，加入 1 mL 磷酸盐缓冲液（pH 7.4）缓慢清洗去除多余的血清，后加入 800 μL 0.25%胰酶，将细胞置于恒温箱中消化 2 min，取出细胞于显微镜下观察，细胞变圆并在皿底自由游动，加入 2 mL 含有 10%血清的培养液终止消化，用 1 mL 枪轻轻吹打细胞使之分散成为单细胞，最后按照实验需要继续传代培养或者进一步实验。

2、细胞转染

转染前一天，直径 10 厘米的培养皿中充满的 293T 细胞以 1：4 分到 6 厘米培养皿中进行传代。20 小时后，待细胞密度达到 50%-70%时，准备转染。取 500 μL 150 mM 氯化钠于干净 EP 管中，向其中加入适量质粒，同时，转染试剂 PEI 以质粒的 4 倍量加入到其中，充分混匀。室温孵育 20 分钟。500 μL 转染溶液悬空滴加到培养皿中，轻轻摇动使之混匀。

3、含有特定多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分制备

直径 10 厘米的培养皿以 10 ng 多巴胺 D₂ 受体和 40 μL PEI 进行转染，48 小时后，从细胞房拿出 10 厘米培养皿，其中培养的细胞已表达多巴胺 D₂ 受体。用真空泵吸掉培养液，每孔加入 3 mL 裂解液（50 mM Tris 盐酸缓冲液，pH 7.4），将细胞置于 4℃ 冷库，静置 10 分钟。待细胞脱落后，将其转移到 15 mL 离心管中，4℃ 离心机 1500 rpm 离心 5 分钟，弃上清。将细胞沉淀转移到组织匀浆器中，再向其中加入 3 mL 裂解液，充分研磨至细胞破碎。然后，将细胞悬液等分至多个 EP 管中，4℃ 离心机 12000 rpm 离心 5 min，弃上清。沉淀即为含有多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分，-80℃ 保存。

4、放射性配体受体结合实验

对瞬时表达多巴胺 D₂ 受体的 293T 膜组分进行配体受体结合实验。首先，向含有多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分加入标准结合缓冲液（50 mM HEPES, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA, pH 7.4），用电动组织匀浆器将细胞膜破碎重悬。96 孔板每孔加入 30 μL 膜蛋白悬液。然后，96 孔板从左到右

依次加入 30 μL 不同药物, 保证药物终浓度由下到上依次为 10^{-5}M 、 10^{-6}M 、 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 0M , 每种处理两个重复。紧接着, 96 孔板每孔加入 30 μL [^3H] -N-Methylspiperone, 室温避光孵育 2 小时。利用 Whatman GF/C 滤膜和真空泵去除未结合的同位素, 后利用 MicroBeta 同位素液闪仪检测结合受体的同位素。

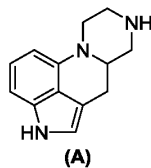
5、基于生物发光共振能量转移 (BRET) 的 G 蛋白 $\text{G}\alpha\text{i1-}\gamma 9$ 解离实验

为了检测多巴胺 D_2 受体介导的下游 G 蛋白信号通路, 6 厘米培养皿以 1 μg 多巴胺 D_2 受体、1 μg 融合海藻荧光素酶的 $\text{G}\alpha\text{i1}$ ($\text{G}\alpha\text{i1-Rluc}$)、1 μg $\text{G}\beta_3$ 、1 μg 融合绿色荧光蛋白的 $\text{G}\gamma_9$ ($\text{G}\gamma_9\text{-GFP}$) 和 16 μL 转染试剂 PEI 进行转染。第二天, 利用 0.25% 胰酶消化长满的细胞, 以一个长满细胞的 6 厘米培养皿细胞量铺一个 96 孔板, 每孔 100 μL 培养液。第三天, 加药检测。从细胞房中拿出 96 孔板去除培养液, 每孔加入 40 μL 缓冲液 (1X HBSS, 20 mM HEPES, pH 7.4) 含底物腔肠素 400a ($7.5\text{ }\mu\text{M}$), 紧接着从左到右依次加入 20 μL 不同的药物, 保证药物终浓度由下到上梯度递减, 每种处理两个重复。利用 LB940 Mithras plate reader (Berthold Technologies) 检测 395 纳米和 510 纳米读值, 以 510 纳米值和 395 纳米值的比值作为最终值。

6、基于生物发光共振能量转移 (BRET) 的 β -arrestin2 招募实验

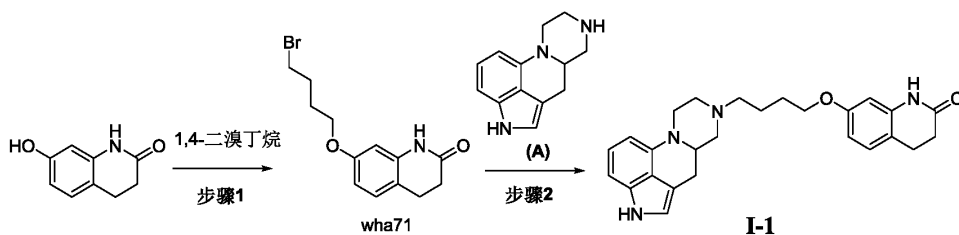
为了检测多巴胺 D_2 受体介导的下游 β -arrestin2 信号通路, 6 厘米培养皿以 500 μg 融合海藻荧光素酶的多巴胺 D_2 受体 ($\text{D}_2\text{-Rluc}$)、500 μg G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2)、2500 μg 融合绿色荧光蛋白的 β -arrestin2 (GFP2-ARRB2) 和 14 μL 转染试剂 PEI 进行转染。第二天, 消化长满的细胞, 以一个长满细胞的 6 厘米培养皿细胞量铺一个 96 孔板, 每孔 100 μL 培养液。第三天, 加药检测。从细胞房中拿出 96 孔板去除培养液, 每孔加入 40 μL 缓冲液 (1X HBSS, 20 mM HEPES, pH 7.4) 含底物腔肠素 400a ($7.5\text{ }\mu\text{M}$), 紧接着从左到右依次加入 20 μL 不同的药物, 保证药物终浓度由下到上梯度递减, 每种处理两个重复。利用 LB940 Mithras plate reader (Berthold Technologies) 检测 395 纳米和 510 纳米读值, 以 510 纳米值和 395 纳米值的比值作为最终值。

原料 (A) (6,6a,7,8,9,10-六氢-4H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉) 的制备



参照文献 (Krogsgaard-Larsen 等, J. Med. Chem. 2014, 57, 5823–5828) 方法进行制备。棕色固体。
 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.82 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (t, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J = 12.4, 3.2\text{ Hz}$, 2H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 15.2, 3.7\text{ Hz}$, 1H), 2.83–2.79 (m, 3H).

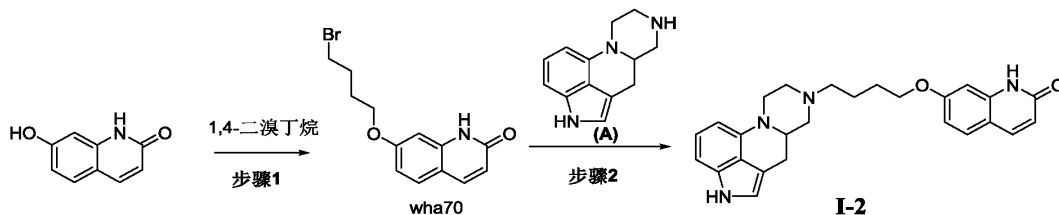
实施例 1: 7-(4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-1)



步骤 1: 往圆底烧瓶中依次加入 7-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (1.5 g, 9.19 mmol), 1,4-二溴丁烷 (5.92 g, 27.6 mmol), K_2CO_3 (1.9 g, 13.7 mmol) 和溶剂 DMF (20 mL), 反应体系在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 残余物用快速柱层析纯化 (洗脱剂为含 20-50% 乙酸乙酯的乙酸乙酯/石油醚混合物), 得到中间体 wha71 (1.75 g, 64%), 白色固体。 1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.74 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{17}BrNO_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 298.0437; 实测值: 298.0432 和 300.0412。

步骤 2: 圆底烧瓶中依次加入中间体 A (50 mg, 0.23 mmol), 中间体 wha71 (82 mg, 0.28 mmol) 和 K_2CO_3 (0.2 g, 1.38 mmol), 然后加入溶剂 THF (3 mL) 和 DMSO (1 mL)。反应体系在 60 °C 下加热搅拌 16 小时。反应结束后, 除去溶剂, 并用快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 得化合物 I-1 (90 mg, 91%), 灰白色固体。 1H NMR (800 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 10.51 (s, 1H), 9.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H); ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 170.40, 157.75, 140.00, 139.26, 134.17, 128.46, 123.05, 117.70, 116.56, 115.74, 107.57, 106.08, 103.24, 101.80, 98.96, 66.72, 55.71, 55.00, 53.69, 50.62, 43.43, 30.79, 26.26, 25.87, 24.03, 20.32. HR-MS (ES, m/z): $C_{26}H_{31}N_4O_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 431.2442; 实测值: 431.2440。

实施例 2: 7-(4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-2)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“7-羟基-喹啉-2(1H)-酮”和 1,4-二溴丁烷为原料进行烷基化反应, 制备中间体 wha70 (1.06 g, 38%), 白色固体。 1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.79 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{15}BrNO_2^+ [M+H]^+$,

计算值: 296.0281; 实测值: 296.0220。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 wha70 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物 I-2 (60 mg, 61%), 制备 HPLC 纯化: $t_R = 18.5$ min (20-80% MeOH/H₂O), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代甲醇) δ 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 3H), 6.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.79 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 4H), 3.19 (dd, J = 15.2, 3.9 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 15.0, 9.5 Hz, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 2H); ¹³C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 162.35, 160.31, 140.68, 140.08, 139.97, 134.18, 129.32, 123.06, 118.61, 117.70, 116.57, 113.46, 110.81, 106.06, 103.25, 98.97, 98.73, 67.01, 55.65, 54.95, 53.67, 50.59, 43.41, 26.25, 25.76, 20.25; HR-MS (ESI, m/z): C₂₆H₂₉N₄O₂⁺ [M+H]⁺, 计算值: 429.2285; 实测值: 429.2281。

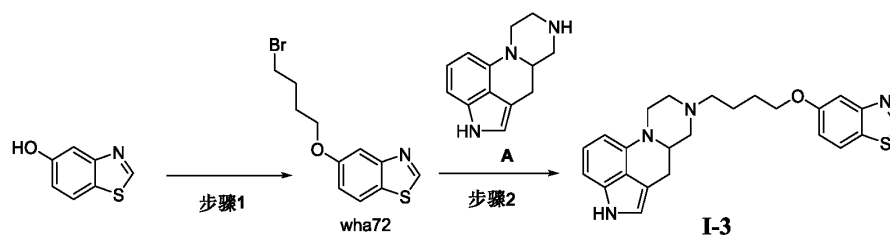
化合物 I-2 手性拆分。

手性分析条件: 手性柱大赛璐 CHIRALCEL OD-H(ODH0CD-TC013) (大赛璐), 柱体积: 0.46 cm (直径) x 15 cm (柱长) (5 μ m 填料); 流动相: MeOH/二乙胺 = 100/0.1 (V/V); 流速: 1.0 mL/min; 波长: UV 214 nm; 温度: 35 °C; HPLC 仪器: Shimadzu LC-20AD。peak1(前峰) $t_R = 5.805$ min; peak2(后峰): $t_R = 7.548$ min。

手性制备条件: 手性柱 CHIRALCEL OD (大赛璐), 柱体积: 5.0 cm (直径) x 25 cm (柱长) (10 μ m 填料); 流动相: MeOH/二乙胺 = 100/0.1 (V/V); 流速: 30 mL/min; 波长: UV 214 nm; 温度: 38 °C。

拆分制备: 消旋体化合物 I-2 (0.103 g)。peak1 (前峰) $t_R = 5.830$ min, 得到 0.048 g, > 98% ee; 旋光值 $[\alpha]_D^{25} = +50.33^\circ$ (c = 0.1, MeOH), > 98% ee (化合物为三氟乙酸盐)。peak2(后峰) $t_R = 7.60$ min, 得到 0.042 g, > 98% ee; 旋光值 $[\alpha]_D^{25} = -45.00^\circ$ (c = 0.1, MeOH), > 98% ee (化合物为三氟乙酸盐)。

实施例 3: 5-(4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡啶[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)苯并[d]噻唑(化合物 I-3)

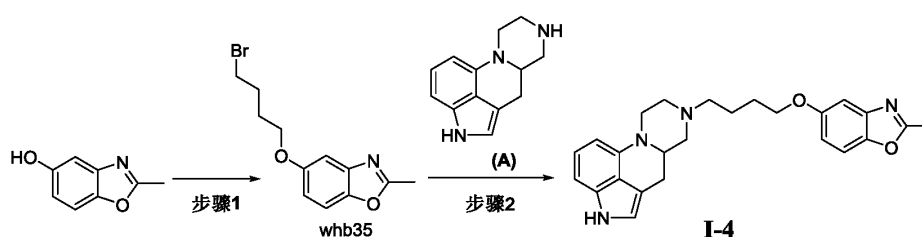


步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“5-羟基-苯并[d]噻唑”和 1,4-二溴丁烷为原料制备中间体 wha72 (1.23 g, 65%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H)。HR-MS (ESI, m/z): C₁₁H₁₃BrNOS⁺ [M+H]⁺, 计算值: 285.9896; 实测值: 285.9894 和 287.9875。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 wha72 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物

物 I-3 (30 mg, 51%), 黄色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代甲醇) δ 9.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 15.2, 3.6 Hz, 1H), 2.86 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.76 (m, 1H), 2.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.34 (m, 1H), 2.12 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 158.55, 155.05, 154.79, 142.34, 134.44, 125.59, 124.18, 122.15, 118.18, 116.59, 115.04, 109.55, 106.60, 102.06, 99.12, 68.28, 60.25, 58.35, 56.28, 53.13, 46.38, 27.63, 27.36, 23.60. HR-MS (ESI, m/z): C₂₄H₂₇N₄OS⁺ [M+H]⁺, 计算值: 419.1900; 实测值: 419.1901。

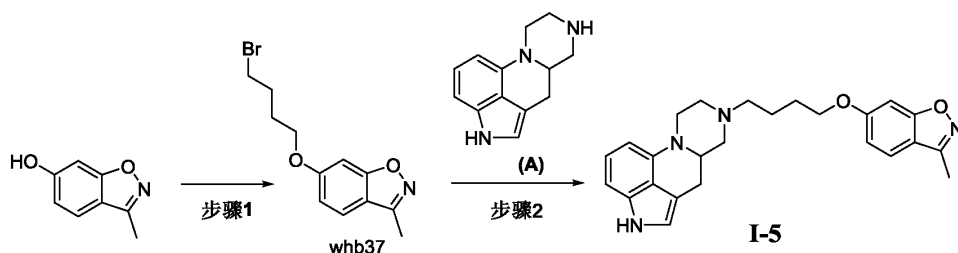
实施例 4: 5-(4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)-2-甲基苯并[d]噻唑 (化合物 I-4)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“2-甲基-5-羟基-苯并[d]噻唑”和 1,4-二溴丁烷为原料制备中间体 whb35 (0.15 g, 31%), 浅黄色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 164.83, 156.41, 145.75, 142.33, 113.34, 110.45, 103.63, 68.18, 67.83, 33.58, 29.64, 28.06, 14.75. HR-MS (ESI, m/z): C₁₂H₁₅BrNO₂⁺ [M+H]⁺, 计算值: 284.0281; 实测值: 284.0280 和 286.0281。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 whb35 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物 I-4 (41mg, 43%), 灰白色固体。¹H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 7.90 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 13.8, 11.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.14 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 164.76, 156.53, 145.69, 142.42, 134.44, 124.15, 118.17, 115.10, 113.33, 110.39, 109.40, 103.68, 102.12, 99.14, 68.64, 60.00, 58.31, 56.13, 52.96, 46.24, 29.82, 27.69, 27.43, 23.45, 14.73. HR-MS (ESI, m/z): C₂₅H₂₉N₄O₂⁺ [M+H]⁺, 计算值: 417.2285; 实测值: 417.2289。

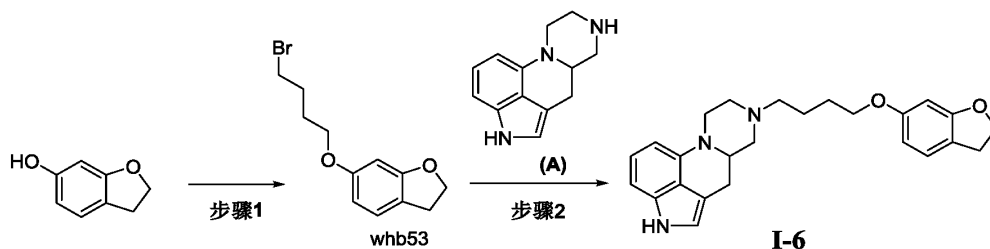
实施例 5: 6-(4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)-3-甲基苯并[d]异噻唑 (化合物 I-5)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“3-甲基-6-羟基-苯并[d]异噻唑”和 1,4-二溴丁烷为原料制备中间体 whb37 (0.16 g, 42%), 浅黄色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H)。¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 162.98, 157.05, 151.85, 135.32, 119.44, 112.62, 96.17, 67.79, 33.52, 29.57, 28.00, 14.58。HR-MS (ESI, m/z): $C_{12}H_{15}BrNO_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 284.0281; 实测值: 284.0261 和 286.0241。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 whb37 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物 I-5 (58 mg, 60%), 灰白色固体。¹H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.09 – 3.06 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 15.4, 10.9$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.11 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H)。¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 162.87, 157.17, 151.85, 142.22, 135.21, 134.41, 124.09, 119.37, 118.15, 115.09, 112.65, 109.35, 102.12, 99.07, 96.13, 68.58, 60.10, 58.25, 56.19, 53.01, 46.28, 27.69, 27.34, 23.43, 14.53。HR-MS (ESI, m/z): $C_{25}H_{29}N_4O_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 417.2285; 实测值: 417.2290。

实施例 6: 8-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-6-基)氧基)丁基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-4H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉 (化合物 I-6)

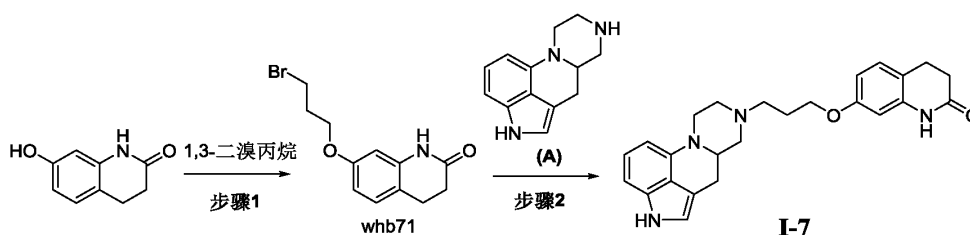


步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃”和 1,4-二溴丁烷为原料制备中间体 whb53 (0.29 g, 81%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.39 – 6.35 (m, 2H), 4.57 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H)。¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 161.44, 159.64, 124.93, 119.03, 106.53, 96.87, 72.16, 67.24, 33.65, 29.64, 29.22, 28.14。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 wha53 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合

物 I-6 (30 mg, 32%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.82 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.40 – 6.37 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 15.3, 10.8$ Hz, 1H), 2.51 – 2.46 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.85 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 161.41, 159.77, 134.44, 124.90, 124.18, 118.85, 118.17, 115.09, 109.46, 106.60, 102.11, 99.16, 96.90, 72.13, 68.06, 59.98, 58.30, 56.12, 52.95, 46.23, 29.21, 27.69, 27.40, 23.40. HR-MS (ESI, m/z): $C_{25}H_{30}N_3O_2^+$ [M+H]⁺, 计算值: 404.2333; 实测值: 404.2330。

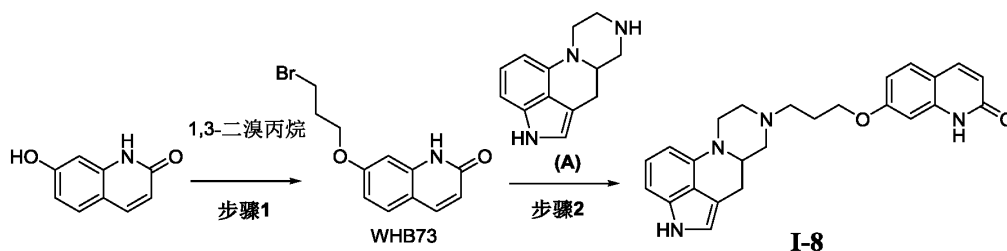
实施例 7: 7-(3-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丙氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-7)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“7-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮”和 1,3-二溴丙烷为原料制备中间体 whb71 (2.85 g, 81%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 8.94 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.31 – 2.28 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{12}H_{15}BrNO_2^+$ [M+H]⁺, 实测值: 284.0281, 计算值: 284.0273 和 286.0255。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 whb71 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物 I-7 (60 mg, 63%), 灰白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 3.02 – 2.93 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.83 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 10.56$ Hz, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 170.31, 157.88, 141.95, 139.21, 134.02, 128.42, 122.97, 117.86, 115.56, 107.66, 102.07, 101.69, 98.01, 65.86, 59.55, 56.06, 54.40, 52.51, 45.91, 30.76, 27.09, 26.17, 24.00. HR-MS (ESI, m/z): $C_{25}H_{29}N_4O_2^+$ [M+H]⁺, 计算值: 417.2285; 实测值: 417.2284。

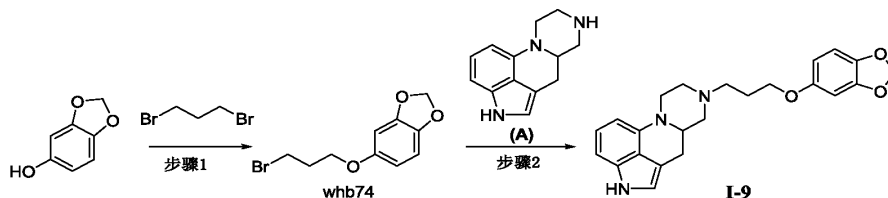
实施例 8: 7-(3-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丙氧基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-8)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以“7-羟基-喹啉-2 (1H) -酮”和 1,3-二溴丙烷为原料制备中间体 whb73 (1.36 g, 39%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 12.45 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0 and 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.34 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{12}H_{13}BrNO_2^+$ [M+H]⁺, 计算值: 282.0124; 实测值: 282.0128 和 284.0109。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 whb73 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得到化合物 I-8 (0.10 g, 51%), 白色固体。¹H NMR (600 MHz, 氘代甲醇) δ 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.48 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 3.42 – 3.38 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 3H), 2.92 (dd, J = 15.3, 9.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 162.32, 160.03, 140.63, 140.05, 134.16, 129.37, 123.05, 118.78, 117.70, 116.56, 113.60, 110.58, 106.08, 103.23, 98.90, 65.09, 53.78, 53.50, 50.77, 48.62, 43.51, 26.29, 23.44. HR-MS (ESI, m/z): $C_{25}H_{27}N_4O_2^+$ [M+H]⁺, 计算值: 415.2129; 实测值: 415.2129。

实施例 9: 8-(3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-4H-吡啶[1,2-a]吡咯并[4,3,2-de]喹啉 (化合物 I-9)

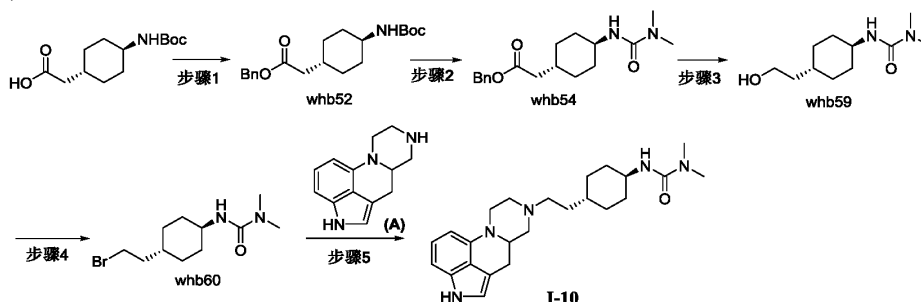


步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以芝麻酚 (CAS#533-31-3) 和 1,3-二溴丙烷为原料, 制备得到中间体 whb74 (1.67 g, 45%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 – 2.26 (m, 2H)。

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 whb74 和原料 (A) 进行烷基化反应, 制备得到化合物 I-9 (20 mg, 22%), 灰白色固体。¹H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 7.87 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.30 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.08 – 3.07 (m, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 15.3, 11.0 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 10.8

Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 2H). ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 154.09, 147.91, 141.95, 141.01, 134.01, 122.96, 117.85, 115.54, 108.02, 107.65, 105.72, 102.05, 100.92, 97.99, 97.82, 66.64, 59.54, 56.05, 54.40, 52.50, 45.91, 27.09, 26.22. HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 392.1969; 实测值: 392.1970。

实施例 10: 3-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己烷基)-1,1-二甲基脲 (化合物 I-10)



步骤 1: 圆底烧瓶中加入 2-(4-(叔丁氧羰基)氨基)反式环己基乙酸 (2.0 g, 7.77 mmol), 溶剂 DMF (15 mL), 然后依次加入 Cs_2CO_3 (7.6 g, 23.3 mmol) 和溴化苄 BnBr (5.32 g, 11.7 mmol), 室温下搅拌过夜。反应结束后过滤, 滤液浓缩后残余物柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-20% 甲醇的二氯甲烷), 得到目标化合物 whb52 (2.36 g, 收率 87%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.14 – 1.04 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$, 计算值: 370.1989; 实测值: 370.1989 (M+Na)。

步骤 2: 将上一步 whb52 (0.16 g, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 室温下搅拌 3 小时。减压浓缩, 残余物溶于 THF (5 mL), 然后依次加入 Et_3N (1 mL) 和二甲基氨基甲酰氯 (54 mg, 0.5 mmol)。反应体系在室温下搅拌过夜。反应结束后, 除去溶剂, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-20% 甲醇的二氯甲烷), 得到目标化合物 whb54 (0.78 g, 83%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 3H), 1.17 – 1.09 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, 氘代氯仿) δ 172.80, 157.86, 136.07, 128.59, 128.23, 128.19, 66.12, 49.49, 41.47, 36.19, 34.23, 33.69, 31.76. HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 319.2016; 实测值: 319.2201。

步骤 3: 将 whb54 (0.78 g, 2.45 mmol) 溶于 THF (20 mL), 氩气 (Ar) 保护下降温至 -10°C 。然后加入 DIBAL-H (14.7 mL, 1M)。然后反应体系 0°C 下继续搅拌 5 小时。反应结束后, 用饱和酒石酸钠钾溶液 (5 mL) 淬灭。除去溶剂后, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-20% 甲醇的二氯甲烷) 得到 whb59 (0.50 g, 收率 95%), 白色固体。 ^1H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 4.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.49 – 1.46 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 215.1754; 实测值: 215.1983。

步骤 4: 将 whb59 (0.65 g, 3.04 mmol) 和 CBr_4 (1.5 g, 4.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中,

冰水浴冷却搅拌。加入 PPh_3 (1.2 g, 4.56 mmol), 然后移至室温搅拌 4 小时。减压蒸除溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化 (流动相为含 0-3% 甲醇的二氯甲烷), 得 whb60 (0.25 g, 38%), 白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (800 MHz, 氘代氯仿) δ 4.16–4.00 (m, 1H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.03 (d, $J = 10.0$, Hz, 2H), 1.80–1.74 (m, 4H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.14–1.03 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 277.0910; 实测值: 277.0924 和 279.0925。

步骤 5: 实验方法同实施例 1 步骤 2, 以 whb60 和原料 (A) 进行烷基化反应, 制备得到化合物 I-10 (0.18 g, 95%), 灰白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.93 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.7$, 2.7 Hz, 1H), 3.61–3.56 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 15.2$, 3.7 Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.84–2.78 (m, 1H), 2.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.81–1.75 (m, 2H), 1.49–1.46 (m, 2H), 1.29–1.24 (m, 1H), 1.14–1.04 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (201 MHz, 氘代氯仿) δ 157.97, 142.19, 134.40, 123.92, 118.14, 115.13, 109.19, 102.14, 98.90, 65.92, 60.19, 56.70, 56.18, 53.11, 49.93, 46.26, 40.99, 36.22, 35.70, 34.05, 33.80, 32.14, 27.70, 15.34. HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 410.2914, 实测值: 410.2914。

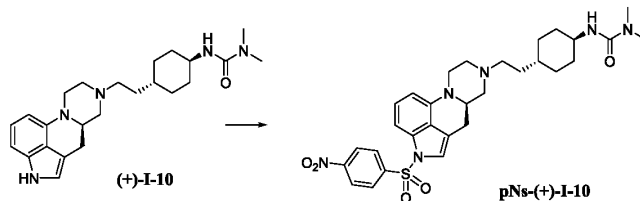
化合物 I-10 的手性拆分

手性分析条件: 手性柱 CHIRALPAK IG (大赛璐), 柱体积: 0.46 cm (直径) x 15 cm (柱长) (5 μm 粒径填料); 流动相: 甲醇/乙腈/二乙胺 = 80/20/0.1 (V/V/V); 流速: 1.0 mL/min; 波长: UV 210 nm; 温度: 25 $^\circ\text{C}$; HPLC 仪器: Shimadzu LC-2010 BJ. peak1(前峰) $t_R = 3.113$ min; peak2(后峰): $t_R = 4.622$ min。

手性制备条件: 手性柱 CHIRALPAK IG (大赛璐), 柱体积: 2.5 cm (直径) x 25 cm (柱长) (10 μm 粒径填料); 流动相: 甲醇/乙腈/二乙胺 = 80/20/0.1 (V/V/V); 流速: 1.0 mL/min; 波长: UV 210 nm; 温度: 25 $^\circ\text{C}$; HPLC 仪器: Shimadzu LC-2010 BJ. peak1(前峰) $t_R = 3.113$ min; peak2(后峰): $t_R = 4.622$ min。

手性拆分: 消旋体化合物 I-10 (1.20 g), (-)-I-10 为前峰(peak1), $t_R = 3.057$ min, 得到 0.566 g, > 99% ee, 旋光 $[\alpha]_D^{25} = -56.67^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); (+)-I-10 为后峰(peak2), $t_R = 4.512$ min, 得到 0.599 g, > 99% ee, 旋光 $[\alpha]_D^{25} = +50.33^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)。

合成 pNs-(+)-I-10 并确定其手性构型:



步骤: 将 (+)-I-10 (23 mg, 0.056 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 然后依次加入叔丁醇钾 (13 mg, 0.116 mmol) 和对硝基苯磺酰氯 (14 mg, 0.063 mmol), 反应液在室温下搅拌一小时。反应结束后, 加入水, 然后用二氯甲烷溶剂萃取三次, 合并有机相并浓缩。浓缩得到的粗产物用快速硅胶柱层析纯化

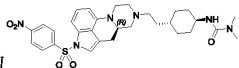
(洗脱剂为 0-10%甲醇/二氯甲烷)得到橙黄色固体 pNs-(+)-I-10 (20mg, 产率 60%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 8.27 – 8.23 (m, 2H), 8.05 – 8.01 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 2 H), 2.90-2.88 (m, 7H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.13 – 1.03 (m, 4H). HR-MS (ESI, *m/z*): C₃₀H₃₉N₆O₅S⁺[M+H]⁺, 计算值: 595.2697; 实测值: 595.2663。旋光值 [α]_D²⁵ = +47.67° (*c* = 0.1, CDCl₃)。

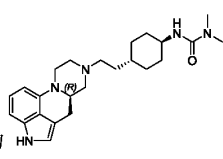
如式 pNs-(+)-I-10 所示的化合物的单晶制备

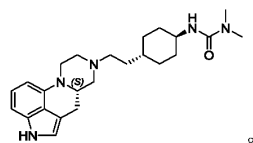
通过挥发法培养单晶: 称取 10 mg 化合物 pNs-(+)-I-10 产物于 1 mL 氯仿中, 再加入 10 mL 石油醚。将试管放置在室温下缓慢挥发结晶, 即可。

检测方法 X-射线单晶衍射

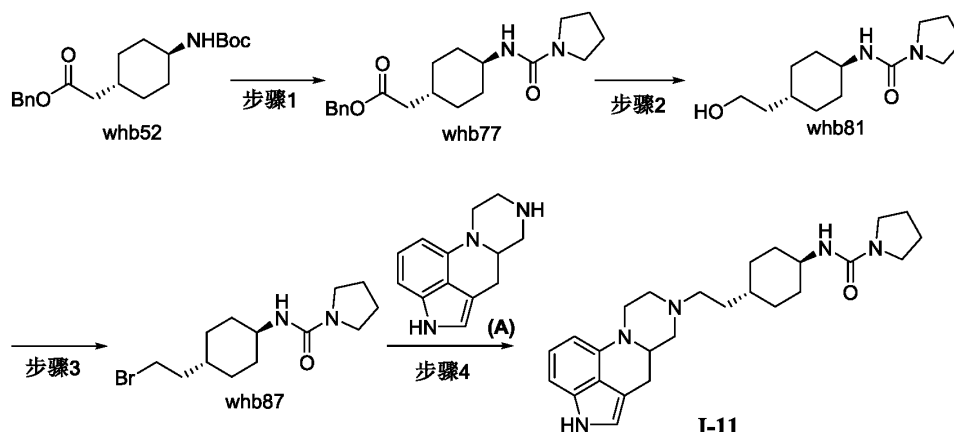
经检测, 式 pNs-(+)-I-10 所示的化合物的晶系属于三斜晶系, P1 空间群, 晶胞参数为 *a*=9.315Å, *b*=6.564Å, *c*=23.792Å, α =90.15°, β =99.368°, γ =90.25°, 晶胞内不对称单位数 *Z* 为 2; 其 X-射线单晶衍射如图 1 所示。

由 X-射线单晶衍射的表征结果可以确定化合物 pNs-(+)-I-10 的构型为  , 从

而可以推导出(+)-I-10 化合物的构型为  。相应地, (-)-I-10 化合物的构型为



实施例 11: N-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己基)四氢吡咯-1-甲酰胺 (化合物 I-11)



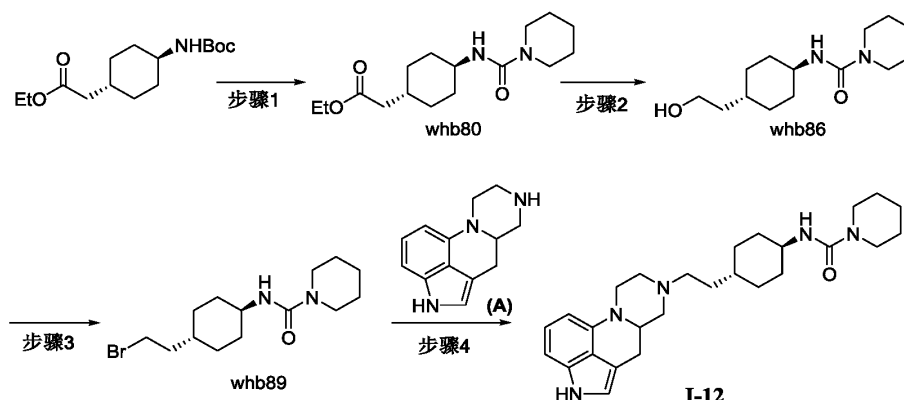
步骤 1: 以 whb52 为原料, 仿照实施例 10 步骤 2 的方法, 以“四氢吡咯-1-甲酰氯”替换“二甲基氨基甲酰氯”, 可制备得到中间体 whb77 (0.54g, 87%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.95 (br, 1H), 3.61–3.56 (m, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 4H), 2.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 4H), 1.65–1.59 (m, 2H), 1.17 – 1.07 (m, 4H)。

步骤 2: 仿照实施例 10 步骤 3 的方法, 将 whb77 转化为 whb81 (0.36 g, 96%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 3.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.34 – 3.32 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 4H), 1.82 – 1.77 (m, 2H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.40 – 1.36 (m, 1H), 1.15 – 1.05 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{25}N_2O_2^+$ [$M+H$]⁺, 计算值: 241.1911; 实测值: 241.1945。

步骤 3: 仿照实施例 10 步骤 4 的方法, 将中间体 whb81 转化为 whb87 (0.34 g, 收率 76%), 白色固体。¹H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 4H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.17 – 1.02 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{24}BrN_2O^+$ [$M+H$]⁺, 计算值: 303.1067; 实测值: 303.1073 和 305.1080。

步骤 4: 仿照实施例 10 步骤 5 的方法, 将 whb87 与原料(A)进行烷基化反应, 得到目标化合物 I-11 (50 mg, 50%), 灰白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 4H), 3.22 (t, J = 10.24 Hz, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 15.3, 3.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 15.3, 10.9 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.10 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 3H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 4H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 156.13, 141.91, 134.14, 123.77, 117.87, 114.85, 114.83, 109.04, 101.83, 98.74, 98.72, 59.86, 56.45, 55.87, 52.82, 49.30, 45.97, 45.29, 35.45, 33.93, 33.52, 31.91, 27.42, 25.37. HR-MS (ESI, m/z): $C_{26}H_{38}N_5O^+$ [$M+H$]⁺, 计算值: 436.3071; 实测值: 436.3072。

实施例 12: N-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己基)哌啶-1-甲酰胺 (化合物 I-12)



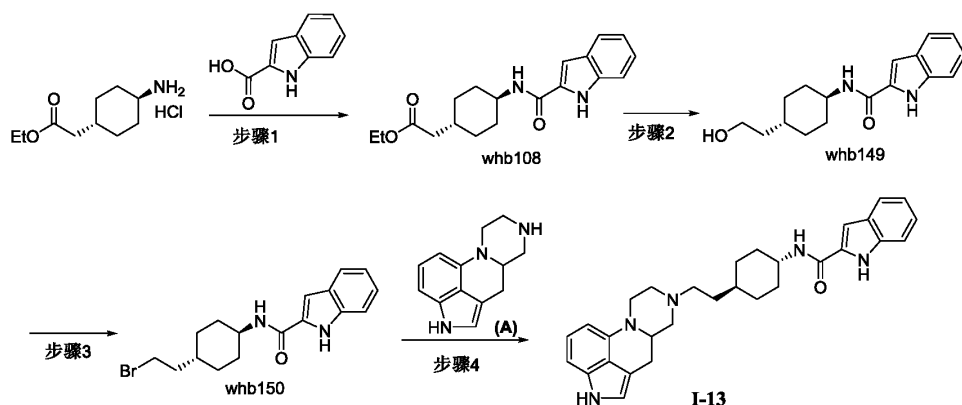
步骤 1: 仿照实施例 10 步骤 2 的方法, 以“哌啶-1-甲酰氯”替换“二甲基氨基甲酰氯”, 可制备得到中间体 whb80, 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 4H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.53 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 – 1.08 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 297.2173; 实测值: 297.2373。

步骤 2: 仿照实施例 11 步骤 3 的方法, 将 whb80 转化为 whb86, 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 4.27 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 4H), 2.02 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.59–1.53 (m, 6H), 1.48 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40 – 1.36 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 255.2067; 实测值: 255.2057。

步骤 3: 仿照实施例 10 步骤 4 的方法, 将中间体 whb86 转化为 whb89 (收率 80%), 白色固体。 ^1H NMR (600 MHz, 氘代氯仿) δ 4.25 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 – 3.27 (m, 4H), 2.04 – 2.02 (m, 2H), 1.78 – 1.75 (m, 4H), 1.62 – 1.50 (m, 5H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 4H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 317.1223; 实测值: 317.1260 和 319.1141。

步骤 4: 仿照实施例 10 步骤 5 的方法, 将 whb89 与原料(A)进行烷基化反应, 得到目标化合物 I-12 (62 mg, 98%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.91 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.29 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.22 (s, 1H), 3.07 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 15.2, 3.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 15.3, 11.0 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 5H), 1.49 – 1.46 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 156.97, 141.98, 134.13, 123.79, 117.86, 114.77, 109.13, 101.78, 98.74, 65.67, 59.95, 56.46, 55.91, 52.87, 49.61, 49.50, 46.01, 44.66, 40.82, 35.49, 33.77, 33.60, 31.90, 27.43, 25.39, 24.25. HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 450.3227; 实测值: 450.3227。

实施例 13: N-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己基)-1H-吡啶-2-甲酰胺 (化合物 I-13)



步骤 1: 圆底烧瓶中加入将 2-(4-氨基反式环己基) 乙酸甲酯 (0.19 g, 1.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 然后加入 HATU (0.505 g, 1.33 mmol), DIPEA (1 mL) 和 1H-吡啶-2-羧酸 (0.214 g, 1.33 mmol), 反应体系在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 40-50% 乙酸乙酯的石油醚), 得中间体 whb108 (0.30 g, 90%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 9.41 (d, J = 62.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 33.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.83 – 1.79 (m, 1H), 1.31 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 – 1.17 (q, J = 12.8 Hz, 2H). HR-MS (ESI, m/z): C₁₉H₂₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺, 计算值: 329.1860; 实测值: 329.1795。

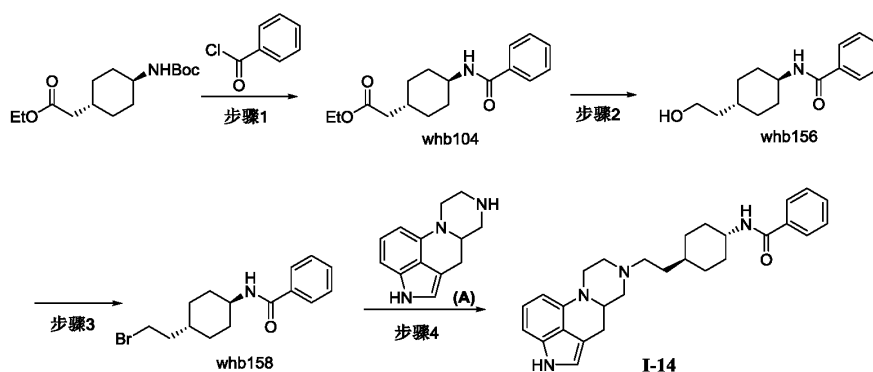
步骤 2: 仿照实施例 10 步骤 3 中所述方法, 将中间体 whb108 还原得到中间体 whb149 (80 mg, 47%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 9.23 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.51 (m, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): C₁₇H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺, 计算值: 287.1754; 实测值: 287.1752。

步骤 3: 仿照实施例 10 步骤 4 的方法, 将醇类中间体 whb149 转化为溴代物 whb150 (0.11 g, 45%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 9.31 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.81 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): C₁₇H₂₂BrN₂O⁺ [M+H]⁺, 计算值: 349.0910; 实测值: 349.0901 和 351.0884。

步骤 4: 仿照实施例 10 步骤 5 的方法, 将 whb150 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得化合物 I-13 (33 mg, 收率 30%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 9.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J =

8.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.08 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 15.2, 3.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 3H), 1.87 (d, J = 11.96 Hz, 2H), 1.52 – 1.50 (m, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H). ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 160.22, 141.98, 136.35, 134.02, 132.02, 127.10, 123.11, 122.97, 121.39, 119.61, 117.86, 115.54, 112.26, 107.69, 102.46, 102.05, 98.00, 59.62, 56.07, 55.75, 52.55, 48.21, 45.92, 34.90, 33.46, 32.35, 31.74, 27.12. HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 482.2914; 实测值: 482.2918。

实施例 14: N-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己基)苯甲酰胺 (化合物 I-14)



步骤 1: 以“2-(4-((叔丁氧羰基氨基反式环己基)乙酸乙酯)”为原料, 仿照实施例 10 步骤 2 的方法, 以“苯甲酰氯”替换“二甲基氨基甲酰氯”, 得到中间体 whb104 (0.20 g, 收率 69%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.95 – 5.91 (br, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 5H), 1.21 – 1.16 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 290.1751; 实测值: 290.1748 和 312.1526 ($\text{M}+23\text{Na}$)。

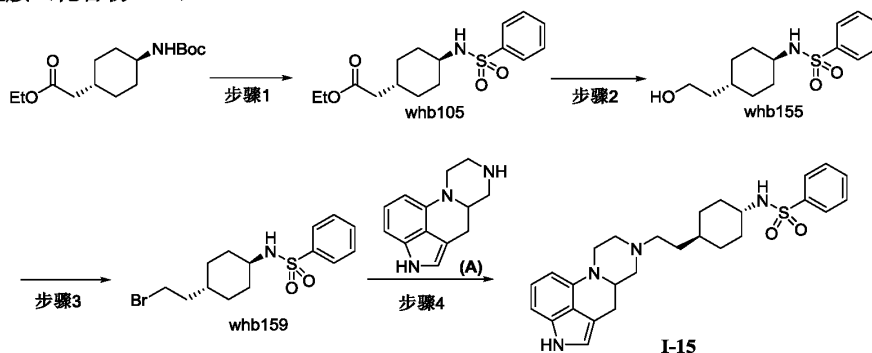
步骤 2: 仿照实施例 10 步骤 3 中所述方法, 将中间体 whb104 还原得到中间体 whb156 (0.11 g, 收率 65%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 5.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 248.1645; 实测值: 248.1772。

步骤 3: 仿照实施例 10 步骤 4 的方法, 将醇类中间体 whb156 转化为溴代物 whb158 (78 mg, 57%), 白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.79 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.27 – 1.22 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 310.0801; 实测值: 310.0792 和 312.0772。

步骤 4: 仿照实施例 10 步骤 5 的方法, 将 whb158 与原料 (A) 进行烷基化反应, 得目标化合物

I-14 (30 mg, 收率 32%), 黄色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.84 (s, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.08 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 15.3, 11.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (s, 2H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 4H). ¹³C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 165.87, 142.44, 135.36, 134.48, 131.38, 128.59, 127.71, 123.43, 118.32, 116.02, 108.13, 102.53, 98.47, 56.51, 56.20, 53.01, 49.04, 46.36, 40.91, 35.37, 33.88, 32.65, 32.23, 27.58. HR-MS (ESI, m/z): C₂₈H₃₅N₄O⁺ [M+H]⁺, 计算值: 443.2805; 实测值: 443.2807。

实施例 15: N-(4-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)环己基)苯基磺酰胺 (化合物 I-15)



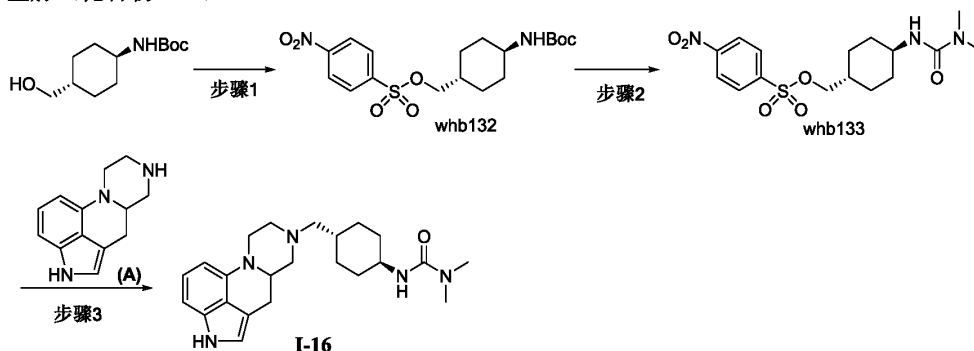
步骤 1: 以“2-(4-((叔丁氧羰基氨基反式环己基)乙酸乙酯))”为原料, 仿照实施例 10 步骤 2 的方法, 以“苯磺酰氯”替换“二甲基氨基甲酰氯”, 得到中间体 whb105 (0.30 g, 收率 89%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (br, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.1 – 3.07 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.65 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.00 – 0.96 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): [C₁₆H₂₃NO₄S+Na]⁺ [M+Na]⁺, 计算值: 348.1240; 实测值: 348.1245。

步骤 2: 仿照实施例 10 步骤 3 中所述方法, 将中间体 whb105 还原得到中间体 whb155 (0.22 g, 87%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 4.34 (s, NH, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): C₁₄H₂₂NO₃S⁺ [M+H]⁺, 计算值: 284.1315; 实测值: 284.1332。

步骤 3: 仿照实施例 10 步骤 4 的方法, 将醇类中间体 whb155 转化为溴代物 whb159 (0.10 g, 37%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 4.38 (br, 1H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 4H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.19 – 1.12 (m, 2H), 0.96 – 0.86 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): C₁₄H₂₁BrNO₂S⁺ [M+H]⁺, 计算值: 346.0471; 实测值: 346.0457 和 348.0435。

步骤4: 仿照实施例10步骤5的方法, 将 whb159 与原料(A)进行烷基化反应, 得目标化合物 I-15 (40 mg, 98%), 淡黄色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.90–7.86 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.80–3.77 (s, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 3.12–3.08 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 15.3, 10.6 Hz, 1H), 2.43–2.36 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.08–2.04 (s, 1H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.45–1.39 (m, 2H), 1.23–1.19 (m, 1H), 1.17–1.09 (m, 2H), 0.99–0.92 (m, 2H)。¹³C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 142.12, 141.61, 141.59, 134.37, 132.46, 129.10, 126.89, 123.98, 118.12, 115.15, 109.17, 102.19, 99.00, 60.04, 56.50, 56.09, 53.20, 52.98, 46.17, 40.89, 35.08, 33.88, 33.48, 31.90, 27.65。HR-MS (ESI, m/z): C₂₇H₃₅N₄O₂S⁺ [M+H]⁺, 计算值: 479.2475; 实测值: 479.2487。

实施例16: 3-(4-((4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)甲基)反式环己基)-1,1-二甲基脲 (化合物 I-16)

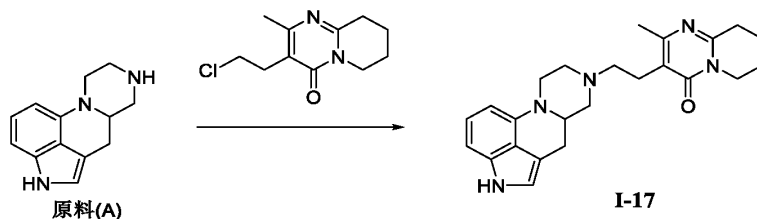


步骤1: (4-(羟甲基)反式环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.23 g, 1 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 然后依次加入三乙胺 (1 mL) 和 4-硝基苯磺酰氯 (0.27 g, 1.2 mmol), 反应体系在室温下搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-10% 甲醇的二氯甲烷), 得到中间体 whb132 (0.12 g, 29%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 8.43–8.38 (m, 2H), 8.12–8.08 (m, 2H), 3.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42–3.29 (m, 1H), 2.06–2.00 (m, 2H), 1.78–1.76 (m, 2H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.17–1.07 (m, 4H)。HR-MS (ESI, m/z): C₁₈H₂₆N₂O₇SNa⁺ [M+Na]⁺, 计算值: 437.1358; 实测值: 437.1323。

步骤2: 将中间体 whb132 (0.12 g, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 减压浓缩, 残余物溶于四氢呋喃 (5 mL), 然后加入三乙胺 (2 mL) 和二甲基氨基甲酰氯 (37 mg, 0.35 mmol), 反应体系在室温下搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 10-20% 甲醇的二氯甲烷), 得到中间体 whb133 (30 mg, 27%), 白色固体。¹H NMR (800 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.48–8.43 (m, 2H), 8.21–8.17 (m, 2H), 5.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.66–1.60 (m, 2H), 1.57–1.51 (m, 1H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.97–0.92 (m, 2H)。HR-MS (ESI, m/z): C₁₆H₂₄N₃O₆S⁺ [M+H]⁺, 计算值: 386.1380; 实测值: 386.1391。

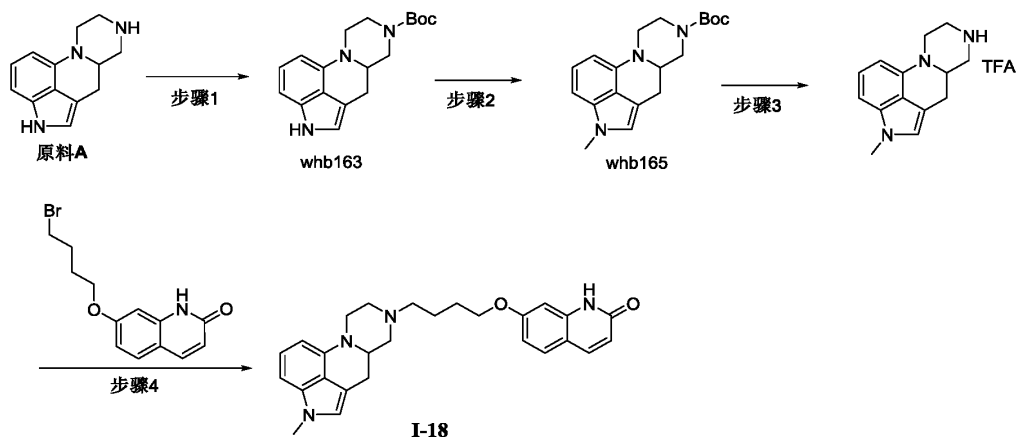
步骤 3: 圆底烧瓶中加入原料 (A) (50 mg, 0.23 mmol), 中间体 whb133 (30 mg, 0.078 mmol) 和 K_2CO_3 (127 mg, 0.92 mmol), 然后加入溶剂四氢呋喃 (3 mL) 和二甲亚砜 (1 mL)。反应体系在 $60^\circ C$ 加热搅拌 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-10% 甲醇的二氯甲烷), 得到化合物 I-16 (12 mg, 13%), 灰白色固体。 1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.92 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.80 (dd, $J = 15.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 2.03 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 157.94, 142.25, 134.37, 123.81, 118.13, 115.09, 109.13, 102.07, 98.78, 65.01, 60.65, 56.13, 53.38, 50.10, 46.23, 40.93, 36.19, 34.49, 33.83, 30.61, 27.62。HR-MS (ESI, m/z): $C_{23}H_{34}N_5O^+$ $[M+H]^+$, 计算值: 396.2758; 实测值: 396.2755。

实施例 17: 3-(2-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (化合物 I-17)



仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将原料 (A) 与 “3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮” (cas#63234-80-0, 商业购买) 进行烷基化反应, 制备得到化合物 I-17, 墨绿色固体。进一步用制备 HPLC 纯化 (流动相为 20-80% MeOH/ H_2O), $t_R = 16$ min, 得 10 mg (产率 10%)。 1H NMR (800 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 10.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 15.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H), 1.48 – 1.43 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 161.57, 158.89, 157.56, 139.89, 134.14, 123.03, 117.65, 116.57, 114.91, 105.99, 103.20, 98.97, 54.84, 53.65, 50.49, 43.45, 42.42, 30.65, 26.26, 21.14, 21.12, 20.79, 20.76, 18.35。HR-MS (ESI, m/z): $C_{24}H_{30}N_5O^+$ $[M+H]^+$, 计算值: 404.2445; 实测值: 404.2444。

实施例 18: 7-(4-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-18)



步骤 1: 圆底烧瓶中加入原料 (A) (0.20 g, 0.94 mmol), 三乙胺 (0.4 g, 3.76 mmol), DMAP (12 mg, 0.094 mmol) 及溶剂 DMF (5 mL), 然后加入 Boc_2O (0.23 g, 1.03 mmol), 室温下搅拌 12 小时。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂是含 0-10% 甲醇的二氯甲烷), 得到中间体 whb163 (0.22 g, 75%), 灰白色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.94 – 2.72 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 314.1863; 实测值: 314.1862。

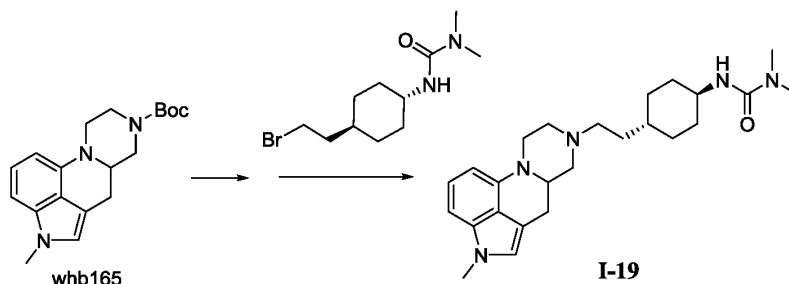
步骤 2: 圆底烧瓶中加入中间体 whb163 (0.21 g, 0.67 mmol) 和叔丁醇钾 (0.091 g, 0.81 mmol) 及 DMF (8 mL), 搅拌 30 分钟。加入碘甲烷 (0.19 g, 1.34 mmol), 继续在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 往反应体系中加入水 (3 mL) 淬灭反应, 有固体析出, 过滤得到中间体 whb165 粗品 (0.18 g, 82%), 黄色固体, 直接用于下一步。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代氯仿) δ 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.82 – 3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 328.2020; 实测值: 328.1990。

步骤 3: 将中间体 whb165 (50 mg) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入 TFA (1 mL), 室温下搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得粗品, 直接用于下一步。

步骤 4: 步骤 3 中所得粗产物溶于四氢呋喃 THF (3 mL), 然后加入 DMSO (1.5 mL), K_2CO_3 (0.12 g, 0.87 mmol) 和实施例 2 中所述中间体 wha70 (49 mg, 0.17 mmol), 60°C 下加热搅拌 16 小时。减压蒸除溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 0-10% 甲醇的二氯甲烷), 得到目标化合物 I-18 (30 mg, 45%), 淡黄色固体。 ^1H NMR (800 MHz, 氘代甲醇) δ 7.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.21 – 3.16 (s, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.94 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.81 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (201 MHz, 氘代氯仿) δ 165.14, 161.51, 142.23, 141.00, 140.50, 135.48, 129.14,

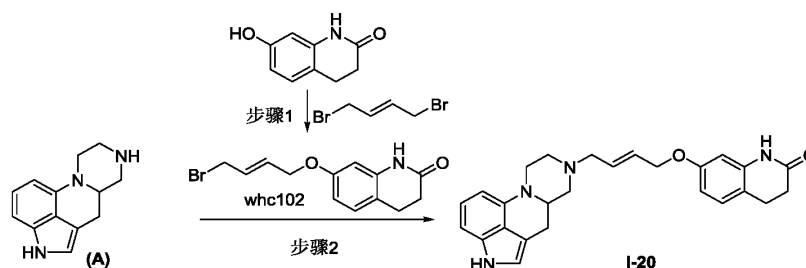
123.76, 119.86, 118.39, 117.98, 114.32, 112.78, 108.19, 100.42, 99.15, 98.64, 68.23, 60.01, 58.27, 56.31, 53.00, 46.31, 32.96, 27.67, 27.28, 23.39. HR-MS (ESI, m/z): $C_{27}H_{31}N_4O_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 443.2442; 实测值: 443.2445。

实施例 19: 1,1-二甲基-3-(4-(2-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)乙基)反式环己基)脲 (化合物 I-19)



采用与实施例 17 相似的方法, 以 whb165 先脱除 Boc 保护基, 再与中间体 whb60 进行烷基化反应, 得目标化合物 I-19 (50 mg, 79%), 淡黄色固体。进一步用 HPLC 纯化 (流动相为 20-80% MeOH/H₂O), $t_R = 19.5$ min, 得 40 mg。¹H NMR (800 MHz, 氘代甲醇) δ 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 3H), 3.15 – 3.12 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 13.32$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.84 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.16 – 1.10 (m, 2H)。¹³C NMR (201 MHz, 氘代甲醇) δ 159.12, 139.54, 135.63, 123.24, 120.54, 118.09, 105.75, 101.38, 99.12, 55.68, 55.45, 54.33, 50.96, 49.78, 43.76, 35.04, 34.70, 32.64, 31.54, 31.52, 30.33, 26.24. HR-MS (ESI, m/z): $C_{25}H_{38}N_5O^+ [M+H]^+$, 计算值: 424.3071; 实测值: 424.3089。

实施例 20: (E)-7-((4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-2-丁烯-1-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-20)

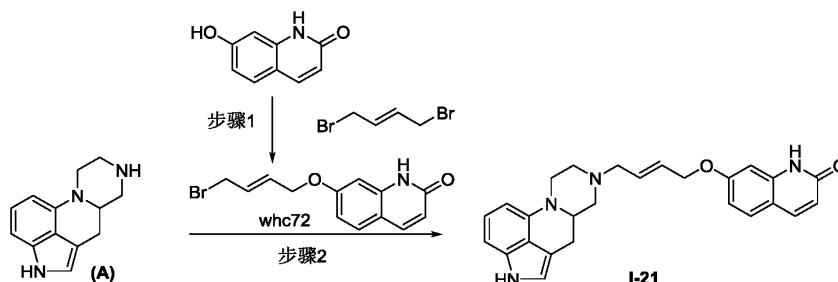


步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以 7-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮和(E)-1,4-二溴-2-丁烯为原料进行烷基化反应, 制备中间体 whc102 (0.82g, 45%), 黄色固体。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.07 (dt, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H), 5.97 (dt, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62

(t, $J = 7.5$ Hz, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{15}BrNO_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 296.0281; 实测值: 296.0294 和 298.0277.

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 A 与 whc102 进行烷基化反应, 得到化合物 I-20 (40mg, 33%), 淡黄色固体。HR-MS (ESI, m/z): $C_{26}H_{29}N_4O_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 429.2285; 实测值: 429.2288.

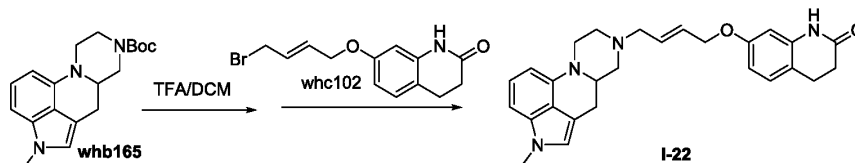
实施例 21: (E)-7-((4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基) -2-丁烯-1-基)氧基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-21)



步骤 1: 仿照实施例 1 步骤 1 的方法, 以 7-羟基-喹啉-2(1H)-酮和(E)-1,4-二溴-2-丁烯为原料进行烷基化反应, 制备中间体 whc72 (0.25g, 14%), 黄色固体。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 6.59 – 6.47 (m, 1H), 6.14 (dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H), 6.01 (dt, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{13}BrNO_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 294.0124; 实测值: 294.0124 和 296.0106.

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 A 与 whc72 进行烷基化反应, 得到化合物 I-21 (50mg, 51%), 灰白色固体。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.03 – 5.98 (m, 1H), 5.95 – 5.91 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.22 – 3.20 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 15.1, 3.7$ Hz, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.12 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{26}H_{27}N_4O_2^+ [M+H]^+$, 计算值: 427.2129; 实测值: 427.2129.

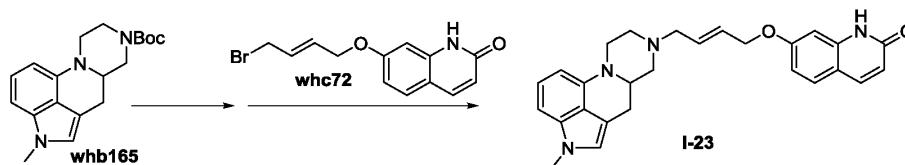
实施例 22: (E)-7-((4-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基) -2-丁烯-1-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-22)



仿照实施例 18 步骤 3 的方法, 将中间体 whb165 脱除 Boc 保护基, 再与中间体 whc102 进行烷基化反应, 得目标化合物 I-22 (90mg, 30%), 棕色泡沫状固体。 1H NMR (800 MHz, MeOD) δ 7.09 – 7.04

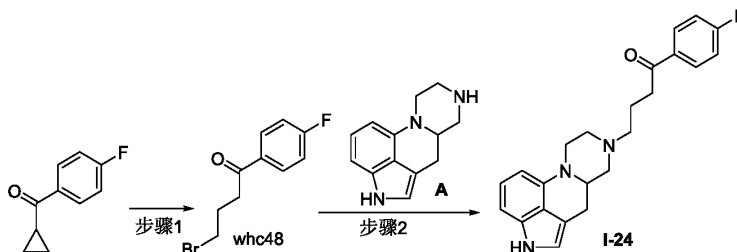
(m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.26 – 6.22 (m, 1H), 5.97 – 5.93 (m, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.13 – 3.09 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{27}H_{31}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$, 计算值: 443.2442; 实测值: 443.2442.

实施例 23: (E)-7-((4-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-2-丁烯-1-基)氧基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 I-23)



仿照实施例 18 步骤 3 的方法, 将中间体 whb165 脱除 Boc 保护基, 再与中间体 whc72 进行烷基化反应, 得目标化合物 I-23 (23 mg, 20%), 棕黄色固体。 1H NMR (800 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.94 – 5.90 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.94 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 1H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{27}H_{29}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$, 计算值: 441.2285; 实测值: 441.2286.

实施例 24: 1-(4-氟苯)-4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-1-丁酮 (化合物 I-24)

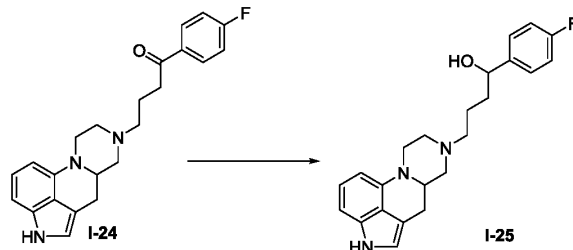


步骤 1: 圆底烧瓶中加入环丙烷基(4-氟苯)甲酮 (0.5 g, 3 mmol) 和氢溴酸水溶液 (3 mL), 反应体系在 80 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 冷却, 加水, 加 DCM 萃取三次。合并有机相, 减压浓缩, 得到粗产物 whc48 (0.73 g, 98%) 黄色液体。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H).

步骤 2: 仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将中间体 A 与 whc48 进行烷基化反应, 得到化合物 I-24 (0.3g, 57%), 淡黄色固体。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 4H), 2.96 (dd, $J = 15.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $C_{23}H_{25}FN_3O^+$ $[M+H]^+$, 计算

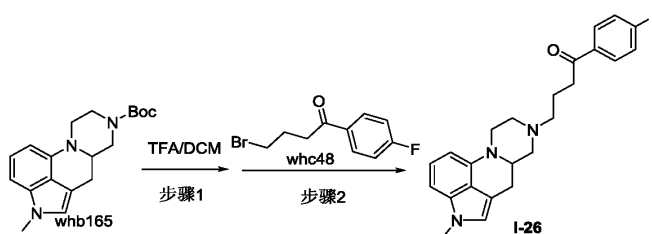
值: 378.1976; 实测值: 378.1976。

实施例 25: 1-(4-氟苯)-4-(4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-1-丁醇 (化合物 I-25)



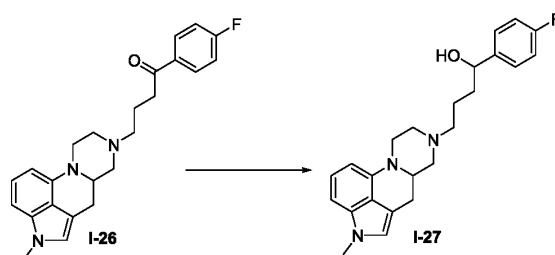
将 **I-24** (50 mg, 0.13 mmol) 溶于甲醇 (5mL), 然后加入 NaBH_4 (7.6 mg, 0.19 mmol), 反应体系在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水淬灭反应并减压浓缩, 残余物用快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 20-30% 甲醇的二氯甲烷), 得到 **I-25** (30 mg, 61%), 灰白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.69 (td, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 3H), 2.83 – 2.79 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.72 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 380.2133; 实测值: 380.2133。

实施例 26: 1-(4-氟苯)-4-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-1-丁酮 (化合物 I-26)



仿照实施例 18 步骤 3 的方法, 将中间体 **whb165** 脱除 Boc 保护基, 再与中间体 **whc48** 进行烷基化反应, 得目标化合物 **I-26** (20 mg, 15%), 淡黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (800 MHz, DMSO) δ 8.04 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 – 3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.04 – 3.00 (m, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 2H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 392.2133; 实测值: 393.2133。

实施例 27: 1-(4-氟苯)-4-(4-甲基-4,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪[1,2-a]吡咯[4,3,2-de]喹啉-8-基)-1-丁醇 (化合物 I-27)



将 **I-26** (63 mg, 0.16 mmol) 溶于甲醇 (8 mL), 然后加入 NaBH_4 (9 mg, 0.24 mmol), 反应体系在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水淬灭反应并减压浓缩, 残余物用快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为含 20-30% 甲醇的二氯甲烷), 得到 **I-27** (10 mg, 16%), 淡黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (800 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.59 – 6.55 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.70 – 4.67 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 3 H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.52 – 2.48 (m, 2H), 2.43 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 1H), 1.77 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.68 (m, 1H). HR-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 394.2289; 实测值: 394.2297。

测试例 1: 本发明化合物对于多巴胺 D₂ 受体的亲和力测试

本发明化合物对于多巴胺 D₂ 受体的亲和力采用放射性配体竞争性实验的方法进行测定。第一步, 制备含有特定多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分。10 cm 培养皿以 10 ng 多巴胺 D₂ 受体和 40 μL PEI 进行转染, 48 小时后, 从细胞房拿出 10 厘米培养皿, 其中培养细胞已表达多巴胺 D₂ 受体。用真空泵吸掉培液, 每孔加入 3 mL 裂解液, 将细胞置于 4°C 冷库, 静置 10 分钟。待细胞脱落后, 将其转移到 15 mL 离心管中, 4°C 离心机 1500 rpm 离心 5 分钟, 弃上清。将细胞沉淀转移到组织匀浆器中, 再向其中加入 3 mL 裂解液, 充分研磨至细胞破碎。然后, 将细胞悬液等分至多个 EP 管中, 4°C 离心机 12000 rpm 离心 5 min, 弃上清。沉淀即为含有多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分。第二步, 对瞬时表达多巴胺 D₂ 受体的 293T 膜组分进行配体受体结合实验。首先, 向含有多巴胺 D₂ 受体的细胞膜组分加入标准结合缓冲液, 用电动组织匀浆器将细胞膜破碎重悬。96 孔板每孔加入 30 μL 膜蛋白悬液。然后, 96 孔板从左到右依次加入 30 μL 不同药物, 保证药物终浓度由下到上依次为 10^{-5}M 、 10^{-6}M 、 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、0 M, 每种处理两个重复。紧接着, 96 孔板每孔加入 30 μL [^3H]-Methylspiperone。室温避光孵育 2 小时。检测。机器读值反应膜上结合 [^3H]-Methylspiperone 的量, 进一步数据处理后得到不同化合物对多巴胺 D₂ 受体的亲和力 K_i 值。

结果如表 1 所示。结果表明, 化合物 I-1 到化合物 I-27 对多巴胺 D₂ 受体均有一定的亲和活性, 可见本发明的化合物对多巴胺 D₂ 受体均有一定的亲和活性。

表 1

化合物	亲和力 K_i ($\text{p}K_i \pm \text{SEM}$)
I-1	33.65 nM (7.47 $\pm$ 0.16)
I-2	9.03 nM (8.04 $\pm$ 0.12)
(+)-I-2	8.87 nM (8.05 $\pm$ 0.05)

(-)-I-2	1.75 nM (8.76±0.13)
I-3	49.58 nM (7.30±0.20)
I-4	30.34 nM (7.52±0.08)
I-5	37.07 nM (7.43±0.09)
I-6	51.56 nM (7.29±0.10)
I-7	402.71 nM (6.40±0.12)
I-8	0.49 nM (9.31±0.15)
I-9	751.97 nM (6.12±0.10)
I-10	50.64 nM (7.30±0.08)
(-)-I-10	22.44 nM (7.65±0.08)
(+)-I-10	1135.01 nM (5.95±0.17)
I-11	22.23 nM (7.65±0.06)
I-12	27.14 nM (7.57±0.03)
I-13	16.31 nM (7.79±0.07)
I-14	40.71 nM (7.39±0.05)
I-15	77.45 nM (7.11±0.12)
I-16	1992.20 nM (5.70±0.14)
I-17	55.75 nM (7.25±0.12)
I-18	60.95 nM (7.22±0.02)
I-19	52.68 nM (7.28±0.15)
I-20	70.9 nM
I-21	33.2 nM
I-22	176 nM
I-23	100.5 nM
I-24	32.4 nM
I-25	10.8 nM
I-26	1352 nM
I-27	383.1 nM
阿立哌唑	5.95 nM (8.23 ± 0.08)

备注：数据使用 [^3H] -Methylspiperone (0.3-0.5 nM) 作为放射性配体的竞争结合实验的平均 K_i ($\text{pK}_i \pm \text{SEM}$)。其中，化合物 I-1 至 19 所有数据均为三次独立测定的 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ($n = 3$ 次独立实验)；化合物 I-20 至 27 采用单次测定的。

测试例 2：化合物对于多巴胺 D₂ 受体的功能活性测试

为了检测多巴胺 D₂ 受体介导的下游 G 蛋白信号通路，第一天，6 厘米培养皿以 1 μg 多巴胺 D₂

受体、1 μg 含有 C 端海藻荧光素酶的 $\text{G}\alpha_{i1}$ ($\text{G}\alpha_{i1}\text{-Rluc}$)、1 μg $\text{G}\beta_3$ 、1 μg 含有 C 端绿色荧光蛋白的 $\text{G}\gamma_9$ ($\text{G}\gamma_9\text{-GFP}$) 和 16 μL PEI 进行转染。同时, 为了检测多巴胺 D_2 受体介导的下游 $\beta\text{-arrestin2}$ 信号通路, 第一天, 6 厘米培养皿以 500 μg 含有 C 端海藻荧光素酶的多巴胺 D_2 受体 ($\text{D}_2\text{-Rluc}$)、500 μg G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2)、2500 μg 含有 N 端绿色荧光蛋白的 $\beta\text{-arrestin2}$ (GFP2-ARRB2) 和 14 μL PEI 进行转染。第二天, 消化长满的细胞, 以一个长满细胞的 6 厘米培养皿细胞量铺一个 96 孔板, 每孔 100 μL 培养液。第三天, 加药检测。从细胞房中拿出 96 孔板去除培养液, 每孔加入 40 μL 底物腔肠素 400a (终浓度 5 μM), 紧接着从左到右依次加入 20 μL 不同的药物, 保证药物终浓度由下到上梯度递减, 每种处理两个重复, 最后, 上机检测。机器读值反应胞内 $\beta\text{-arrestin2}$ 上膜情况以及 G 蛋白三聚体解离情况, 前者表征多巴胺 D_2 受体下游 $\beta\text{-arrestin2}$ 信号通路激活程度后者表征多巴胺 D_2 受体下游 G 蛋白信号通路激活程度, 由此, 各种化合物对多巴胺 D_2 受体的激动作用可被揭示。结果如表 2 所示。

结果表明, 化合物 I-1 到化合物 I-25 对多巴胺 D_2 受体均有一定的激动活性。

表 2

化合物	G α_{i1} BRET	$\beta\text{-arrestin2}$ BRET
	EC_{50} ($\text{Emax}\% \pm \text{SEM}$) ($\text{pEC}_{50} \pm \text{SEM}$)	EC_{50} ($\text{Emax}\% \pm \text{SEM}$) ($\text{pEC}_{50} \pm \text{SEM}$)
I-1	16.21 nM ($100 \pm 2\%$) (7.79 ± 0.03)	56.23 nM ($100 \pm 2\%$) (7.25 ± 0.05)
I-2	14.79 nM ($101 \pm 2\%$) (7.83 ± 0.03)	48.98 nM ($103 \pm 2\%$) (7.31 ± 0.04)
(+)-I-2	1 nM ($95 \pm 2\%$) (9.07 ± 0.01)	16 nM ($89 \pm 5\%$) (7.80 ± 0.05)
(-)-I-2	3 nM ($91 \pm 3\%$) (8.56 ± 0.06)	18 nM ($76 \pm 2\%$) (7.74 ± 0.08)
I-3	43.65 nM ($92 \pm 2\%$) (7.36 ± 0.03)	64.57 nM ($93 \pm 1\%$) (7.19 ± 0.03)
I-4	6.68 nM ($80 \pm 2\%$) (8.18 ± 0.15)	71.01 nM ($66 \pm 2\%$) (7.15 ± 0.13)
I-5	7.44 nM ($83 \pm 1\%$) (8.13 ± 0.07)	53.99 nM ($61 \pm 1\%$) (7.27 ± 0.06)
I-6	6.64 nM ($86 \pm 3\%$) (8.18 ± 0.08)	61.61 nM ($61 \pm 2\%$) (7.21 ± 0.09)
I-7	138.04 nM ($104 \pm 1\%$) (6.86 ± 0.02)	275.42 nM ($97 \pm 1\%$) (6.56 ± 0.10)
I-8	38.90 nM ($94 \pm 1\%$) (7.41 ± 0.01)	109.65 nM ($98 \pm 1\%$) (6.96 ± 0.11)
I-9	165.96 nM ($92 \pm 1\%$) (6.78 ± 0.04)	147.91 nM ($96 \pm 1\%$) (6.83 ± 0.12)
I-10	3.89 nM ($80 \pm 7\%$) (8.41 ± 0.21)	6.61 nM ($84 \pm 1\%$) (8.18 ± 0.20)
(-)-I-10	1.38 nM ($78 \pm 1\%$) (8.86 ± 0.01)	2.75 nM ($89 \pm 1\%$) (8.56 ± 0.06)
(+)-I-10	9.55 nM ($86 \pm 1\%$) (8.02 ± 0.02)	5.25 nM ($90 \pm 1\%$) (8.28 ± 0.06)
I-11	9.33 nM ($91 \pm 1\%$) (8.03 ± 0.01)	11.22 nM ($87 \pm 2\%$) (7.95 ± 0.05)
I-12	17.38 nM ($92 \pm 1\%$) (7.76 ± 0.03)	20.42 nM ($89 \pm 3\%$) (7.69 ± 0.08)
I-13	6.74 nM ($92 \pm 3\%$) (8.17 ± 0.08)	145.80 nM ($48 \pm 8\%$) (6.84 ± 0.12)
I-14	1.67 nM ($72 \pm 3\%$) (8.78 ± 0.08)	27.71 nM ($41 \pm 2\%$) (7.56 ± 0.17)
I-15	2.65 nM ($94 \pm 2\%$) (8.58 ± 0.02)	31.55 nM ($80 \pm 2\%$) (7.50 ± 0.05)
I-16	58.88 nM ($84 \pm 1\%$) (7.23 ± 0.01)	40.74 nM ($90 \pm 1\%$) (7.39 ± 0.04)

I-17	32.65 nM (61 ± 2%) (7.49 ± 0.03)	201.84 nM (38 ± 3%) (6.70 ± 0.03)
I-18	11.0 nM (77 ± 4%) (7.96 ± 0.02)	110 nM (50 ± 2%) (6.96 ± 0.11)
I-19	4.0 nM (71 ± 5%) (8.38 ± 0.15)	29 nM (34 ± 4%) (7.54 ± 0.05)
I-20	10.19 nM (74%)	98.22 nM (88%)
I-21	7.71 nM (77%)	61.90 nM (90%)
I-22	38.05 nM (41%)	91.61 nM (32%)
I-23	54.77 nM (38%)	294.40 nM (36%)
I-24	11.41 nM (38%)	10.43 nM (26%)
I-25	7.48 nM (29%)	9.60 nM (30%)
I-26	7621 nM (拮抗活性)	无活性
I-27	1204 nM (拮抗活性)	1540 nM (拮抗活性)
阿立哌唑	426.58 (60 ± 1%) (6.37 ± 0.05)	309.03 (58 ± 3%) (6.51 ± 0.10)

备注：化合物 I-1 至 19 所有数据均为三次独立测定的 mean±SEM (n = 3 次独立实验)；化合物 I-20 至 27 采用单次测定的。¹EC₅₀ 是在实验中给出半数最大反应的化合物浓度。²括号 E_{max}% 表示化合物在实验中产生的最大反应强度 (E_{max}) 相对于内源性配体多巴胺的百分比。

实施例 3：本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体的亲和力测试

本发明化合物对于 5-HT_{2A} 受体的亲和力采用放射性配体竞争性实验的方法进行测定。第一步，制备含有特定 5-HT_{2A} 受体的细胞膜组分。10 cm 培养皿以 10 ng 5-HT_{2A} 受体和 40 μL PEI 进行转染，48 小时后，从细胞房拿出 10 厘米培养皿，其中培养的细胞已表达 5-HT_{2A} 受体。用真空泵吸掉培液，每孔加入 3 mL 裂解液，将细胞置于 4℃ 冷库，静置 10 分钟。待细胞脱落后，将其转移到 15 mL 离心管中，4℃ 离心机 1500 rpm 离心 5 分钟，弃上清。将细胞沉淀转移到组织匀浆器中，再向其中加入 3 mL 裂解液，充分研磨至细胞破碎。然后，将细胞悬液等分至多个 EP 管中，4℃ 离心机 12000 rpm 离心 5 min，弃上清。沉淀即为含有 5-HT_{2A} 受体的细胞膜组分。第二步，对瞬时表达 5-HT_{2A} 受体的 293T 膜组分进行配体受体结合实验。首先，向含有 5-HT_{2A} 受体的细胞膜组分加入标准结合缓冲液，用电动组织匀浆器将细胞膜破碎重悬。96 孔板每孔加入 30 μL 膜蛋白悬液。然后，96 孔板从左到右依次加入 30 μL 不同药物，保证药物终浓度由下到上依次为 10⁻⁵ M、10⁻⁶ M、10⁻⁷ M、10⁻⁸ M、10⁻⁹ M、0 M，每种处理两个重复。紧接着，96 孔板每孔加入 30 μL [³H]-ketanserin。室温避光孵育 2 小时。检测。机器读值反应膜上结合 [³H]-ketanserin 的量，进一步数据处理后得到不同化合物对 5-HT_{2A} 受体的亲和力 K_i 值。结果如表 3 所示。

表 3

化合物	K _i , nM (pK _i ± SEM)
I-1	3639.15 (5.44 ± 0.02)

I-2	906.78 (6.04 ± 0.01)
I-10	2371.37 (5.63 ± 0.04)
(-)-I-10	2627.24 (5.58 ± 0.09)
(+)-I-10	2480.28 (5.61 ± 0.09)
阿立哌唑	42.17 (7.38 ± 0.03)

表 3 结果表明, 化合物 I-1, I-2, I-10, (-)-I-10 和(+)-I-10 对 5-HT_{2A} 受体的亲和力很弱。对比表 1 的数据, 化合物 I-1, I-2, (-)-I-10 对 5-HT_{2A} 受体的结合选择性大于 100 倍, 可见本发明的化合物对多巴胺 D₂ 受体具有很好的选择性。

测试例 3: 本发明化合物的小鼠药代动力学性质测试

1. 化合物(-)-I-10 经灌胃、腹腔注射和静脉注射单次给予 C57 雄性小鼠的药代动力学性质测试

(1) 实验目的

化合物(-)-I-10在C57雄性小鼠体内单剂量给药后, 于不同时间点采集血样, LC-MS/MS测定小鼠血浆中化合物的浓度并计算相关药代参数, 考察化合物在小鼠体内药代动力学情况。

(2) 实验设计

雄性 C57 小鼠 27 只, 由苏州昭衍实验动物有限责任公司提供, 按下表 4 进行实验。

表 4

组别	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	(-)-I-10	1.0	0.2	5.0	血浆	IP	5%DMSO+ 95%生理盐 水
G2	(-)-I-10	5.0	0.5	10.0	血浆	PO	
G3	(-)-I-10	1.0	0.2	5.0	血浆	IV	

(3) 样品采集

每只动物每次通过眼眶取 0.030 mL 血液, EDTA-K2 抗凝, 采集时间点为: 给予受试物后 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24h。血液样本采集后置于冰上, 并于 30 分钟之内离心分离血浆 (离心条件: 5000 转/分钟, 10 分钟, 4℃)。分析前存放于-80℃。

(4) 数据处理

数据采集及控制系统软件为 Analyst1.5.1 软件 (Applied Biosystem)。图谱样品峰积分方式为自动积分; 采用样品峰面积和内标峰面积的比值作为指标, 和样品的浓度进行回归。回归方式: 线性回归, 权重系数为 1/X²。药代动力学参数用 WinNonlin Professional v6.3 (Pharsight, USA) 用非房室模型分析处理。C_{max} 为实测的最大血药浓度, 血药浓度-时间曲线下面积 AUC(0→t)由梯形法计算得到, T_{max} 为给药后血药浓度达峰时间。实验数据用“均数±标准差” (Mean ± ICR, n ≥ 3) 或“均数” (Mean, n = 2)

表示。

(5) 实验结果

化合物(-)-I-10 的药代动力学结果如下表所示。由此可见，该化合物在 C57 雄性小鼠中具有良好的药代动力学性质。具体见表 5。

表 5

药动学参数		静脉注射	腹腔注射	口服给药
给药剂量	mg · kg ⁻¹	1	1	5
末端消除速率 K _{el}	h ⁻¹	0.805	0.886	0.604
末端消除半衰期 t _{1/2}	h	0.861	0.782	1.15
达峰时间 t _{max}	h	-	0.0833	0.0833
药峰浓度 C _{max}	ng · mL ⁻¹	-	271	558
药时曲线下面积 AUC _{0-t}	h · ng · mL ⁻¹	211	172	591
药时曲线下面积 AUC _{0-inf}	h · ng · mL ⁻¹	215	175	596
清除率 CL	mL/min/kg	77.6	-	-
平均驻留时间 MRT _{PO}	h	1.04	0.770	1.49
表观分布容积 V _{dss}	L/kg	4.86	-	-
生物利用度 F	%	-	81.4	55.9

备注：“-”表示不适用。

2. 化合物(-)-I-10 经灌胃、腹腔注射和静脉注射单次给予 C57 雄性小鼠的脑透过率测试

采用与药代动力学实验一致的方法，分别在 0.5 和 2.0 小时每只动物通过眼眶取 0.030 mL 血液，EDTA-K2 抗凝，血液样本采集后置于冰上，并于 30 分钟之内离心分离血浆（离心条件：5000 转/分钟，10 分钟，4℃），分析前存放于-80℃。动物放血安乐死后取脑组织样品，用 50%甲醇按照体重 1:3 匀浆（m/v = 1:3），匀浆液分析前存放于-80℃。以 LC/MS/MS 方法分析血浆和脑组织中的药物浓度并进行比较。化合物(-)-I-10 在 0.5 和 2.0 小时血浆和脑组织药物浓度及比值如表 6 所示。

表 6

	静脉注射 1 mg/kg	腹腔注射 1 mg/kg	口服给药 5 mg/kg
0.5 小时脑药物浓度(ng/mL)	219±21	193±13	346±217
0.5 小时血浆药物浓度(ng/mL)	133 ± 19	124±15	231±153
0.5 小时脑/血浓度比	1.65	1.56	1.50
2.0 h 小时脑药物浓度(ng/mL)	77.0±7.0	42.7±4.0	169±23
2.0 小时血浆药物浓度(ng/mL)	24.9 ± 5.0	13.8±2.7	95±16
2.0 小时脑/血浓度比	3.09	3.10	1.78

测试例 4：化合物对于精神分裂症样动物行为学模型的药效测试

1.空场运动能力测试

实验方法：实验动物为 C57B6 雄鼠，每组 n=8。此模型以 C57B6 小鼠为实验动物，通过急性注射 NMDA 拮抗剂 MK801，诱导小鼠在空场环境中产生运动机能亢进的行为表征建模，用以检测不同化合物对 MK801 诱导的运动机能亢进表型的抑制效果。所有小鼠行为实验在小鼠的光照期进行，实验通过摄像头全程记录并通过行为学跟踪软件进行自动跟踪及进行数据统计。化合物通过腹腔注射给药，注射完成后，小鼠立刻进入空场并开始记录运动轨迹，30 分钟后，小鼠通过腹腔注射接受 0.2mg/kg 的 MK801，并在给药后立刻回到空场继续记录 120 分钟的运动轨迹。小鼠的累计移动距离按照每五分钟为一个数据采样点进行统计。数据统计使用 Student-t-test 进行, p<0.05 为*, p<0.01 为**, p<0.001 为***, p<0.0001 为****。不同剂量(-)-I-10 与 MK801 (0.2mg/kg) 联合作用下小鼠 0-45 分钟内的总移动距离见表 7。

空场运动能力检测结果表明，化合物(-)-I-10 在 0.4/0.1/0.025 mg/kg 下能够显著抑制 MK801 所诱导的小鼠运动能力提升。

表 7

给药条件	生理盐水	MK801 (0.2mg/kg)				
	生理盐水	生理盐水	(-)-I-10 0.4 mg/kg	(-)-I-10 0.1 mg/kg	(-)-I-10 0.025 mg/kg	(-)-I-10 0.00625 mg/kg
45 分钟移动距离（厘米）	3180 ± 406.4	13335 ± 930	2644 ± 294.2	3833 ± 272.7	8643 ± 668.3	11626 ± 1820

2. 动物“抑郁样”行为测试

实验动物为 C57B6 雄鼠，每组 n=8。首先通过对 C57B6 小鼠进行 5 小时束缚，诱导小鼠产生抑郁相关的行为表征，进而通过悬尾以及强制游泳实验检测化合物对其“抑郁样”行为的影响。具体实验流程如下，首先使用尾静脉注射用小鼠固定器对小鼠进行束缚，束缚过程中在确保对小鼠造成最小疼痛的条件下，限制小鼠的一切行为能力。束缚开始前及结束后小鼠通过腹腔注射分别给药一次。束缚结束后小鼠回到饲养笼内恢复 30 分钟。30 分钟后，不同组的小鼠分别进行悬尾或强制游泳对其“抑郁样”行为进行检测。

悬尾实验：小鼠尾尖通过胶布固定在铁架台的悬杆上，小鼠保持悬挂姿势 6 分钟。前 2 分钟为适应期，不进行数据采集，后 4 分钟内对小鼠的间断性不动行为进行时间记录。此不动状态的时间长度用以衡量小鼠的行为绝望成度。数据统计使用 Student-t-test 进行, p<0.05 为*, p<0.01 为**, p<0.001 为***, p<0.0001 为****。

强制游泳实验：小鼠放置于一个盛满水的 5L 玻璃烧杯内，水面高度为 15cm，小鼠需要在烧杯中持续游泳 6 分钟。前两分钟为适应期，不进行数据采集。后四分钟内对小鼠的间断性不动行为进行时间记录，小鼠的不动行为定义为：小鼠被动漂浮在水面上不进行移动，并且仅存在维持漂浮所需的微

小局部运动。此不动状态的时间长度用以衡量小鼠的行为绝望成度。数据统计使用 Student-t-test 进行， $p<0.05$ 为*， $p<0.01$ 为**， $p<0.001$ 为***， $p<0.0001$ 为****。拘束与非拘束小鼠悬尾巴实验及强制游泳实验统计数据的结果如表 8 所示。

“抑郁样”行为检测结果表明，化合物(-)-I-10 在 0.4 mg/kg 和 0.1 mg/kg 下能够显著抑制束缚所诱导“抑郁样”行为的产生。

表 8

处理条件		非拘束	拘束五小时				
		生理盐水	生理盐水	(-)-I-10 0.4 mg/kg	(-)-I-10 0.1 mg/kg	(-)-I-10 0.025 mg/kg	(-)-I-10 0.00625 mg/kg
不动时间 (秒)	悬尾实验	74.81 ± 11.00	125.4 ± 8.083	72.66± 6.486	90.31 ± 10.26	101.8 ± 10.85	132.6 ± 5.708
	强制游泳 实验	25.40 ± 6.387	81.62 ± 3.242	22.40± 5.272	42.76 ± 6.698	56.59 ± 9.965	76.09 ± 5.943

3. 新旧物体认知

实验动物为 C57B6 雄鼠，每组 n=8。首先连续七天，每天两次对小鼠进行 0.3mg/kg 的 MK801 腹腔注射进行认知障碍的造模，对照小鼠腹腔注射含有等量 DMSO 的生理盐水。随后小鼠在饲养笼内进行七天的回复。回复期满后，对小鼠进行新旧物体识别实验用以检测化合物对小鼠认知能力的影响。

新旧物体认知实验：实验在微光环境下进行，在实验开始前小鼠提前放置在实验场地内，在微光环境下进行一小时环境适应。环境适应结束后，小鼠通过腹腔注射进行给药。给药后 30 分钟，小鼠被放入一个预先放置好两个相同物体的空场内（空场直径 40 厘米）。小鼠在空场内进行 10 分钟的自由探索，随后从空场移除回到饲养笼内。经过一小时的间隔后，小鼠重新回到空场内，在空场内的相同位置上，预先放置了一个旧物体以及一个新物体。小鼠在空场内再次进行 10 分钟的自由探索。小鼠对于新旧物体的识别时间被分别记录并计算识别指标。识别指标的计算方法为，（新物体探索时间-旧物体探索时间）/（新物体探索时间+旧物体探索时间）。小鼠对物体的探索被定义为，面朝物体的嗅闻，攀爬，以及直接接触。数据统计使用 Student-t-test 进行， $p<0.05$ 为*， $p<0.01$ 为**， $p<0.001$ 为***， $p<0.0001$ 为****。新旧物体识别指标统计数据结果如表 9 所示。

新旧物体识别结果表明，化合物 (-) -I-10 在 0.1 mg/kg 和 0.025 mg/kg 下能够显著改善 MK801 所诱导的小鼠认知能力障碍。

表 9

给药条件	生理盐水	MK801 (0.3mg/kg) 7 天 14 针注射；7 天回复造模
------	------	-------------------------------------

	生理盐水	生理盐水	(-)-I-10 0.1 mg/kg	(-)-I-10 0.025 mg/kg	(-)-I-10 0.00625 mg/kg
识别指标 (DI)	0.3032 ± 0.04355	0.08611 ± 0.01956	0.2789 ± 0.04036	0.3320 ± 0.06367	0.05971 ± 0.03658

4. Morris 水迷宫

实验动物为 C57B6 雄鼠，每组 n=8。首先连续十天，每天两次对小鼠进行 0.2mg/kg 的 MK801 腹腔注射进行认知障碍的造模，对照小鼠腹腔注射含有等量 DMSO 的生理盐水，随后对小鼠进行 Morris 水迷宫实验。

实验设置：实验在一个直径为 130 厘米的蓝色圆形蓄水池中进行。水池中注满约 30 厘米深的纯净水。水池被十字分割为 4 块扇形区域，逃生平台（直径 6 厘米）处于其中一个扇形区域中央，并隐藏于水面下 0.5cm。小鼠入水位置固定在另外三个扇形区域的边缘。入水点位置与平台直线距离基本保持一致。

获得性训练：实验开始前 30 分钟，小鼠通过腹腔注射给药。实验开始后，将小鼠头朝水池壁放入水中，放置位置随机取东西南三个起始位置之一，水下隐藏平台位于北方象限。记录小鼠找到水下平台时间，如果 1 分钟内未找到平台，则引导小鼠至平台，让小鼠在平台上停留 30 秒。随后从另一起点开始重复以上步骤 2 次。每只动物每天训练三次，连续训练 5 天。

探查训练：最后一次获得性训练结束后的第二天，将平台撤除，开始 60 秒的探查训练。将动物由原先平台象限的对侧放入水中。记录动物穿越原平台位置的次数，以此作为空间记忆的检测指标。数据统计使用 Student-t-test 进行，p<0.05 为*，p<0.01 为**，p<0.001 为***，p<0.0001 为****。水迷宫获得性训练，每日平台探索时长结果如表 10 所示。

Morris 水迷宫结果表明，化合物 (-)-I-10 在 0.1 mg/kg 下能够显著改善 MK801 所诱导的小鼠空间认知能力障碍；化合物 (-)-I-10 在 0.1 mg/kg 和 0.025 mg/kg 下能够显著改善 MK801 所诱导的小鼠记忆能力障碍。

表 10

给药条件		生理盐水	MK801 (0.2mg/kg) 10 天 20 针注射造模			
		生理盐水	生理盐水	(-)-I-10 0.1 mg/kg	(-)-I-10 0.025 mg/kg	(-)-I-10 0.00625 mg/kg
平台探索 时长 (秒)	第一天	162.9±	160.3±	146.2±	161.2±	173.0±
		9.672	6.917	9.984	9.932	5.086
	第二天	130.3 ±	151.7±	128.5±	154.0±	145.3±
		15.86	10.57	16.33	11.34	14.15
	第三天	95.23 ±	128.3±	88.38±	96.66±	108.1±
		18.99	11.41	11.66	20.94	18.03

	第四天	70.60 ± 13.36	116.7± 19.28	68.62± 10.98	96.66± 19.27	87.77± 13.59
	第五天	48.16 ± 6.160	109.5± 18.62	62.86± 12.34	92.23± 12.25	97.94± 14.27
给药条件	生理盐水	MK801 (0.2mg/kg) 10 天 20 针注射造模				
	生理盐水	生理盐水	(-)-I-10 0.1 mg/kg	(-)-I-10 0.025 mg/kg	(-)-I-10 0.00625 mg/kg	
平台区域 穿越次数	6.600 ± 0.4989	1.900 ± 0.3480	5.800 ± 0.7860	4.500 ± 0.4282	2.600 ± 0.3712	

5. 僵直行为测试

实验方法：实验动物为 C57B6 雄鼠，每组 n=8。首先对小鼠注射不同的化合物，一定时间后（30 分钟或 60 分钟），通过将小鼠的前肢放置在一根位于高处的玻璃悬杆上（离地约 5 厘米），让小鼠处于一种直立的非自然状态。随后检测小鼠维持这一状态不动的时间，以此时间长短来检测药物对小鼠产生的僵直效果。不同药物注射 30 及 60 分钟后，小鼠僵直行为检测结果如表 11 所示。

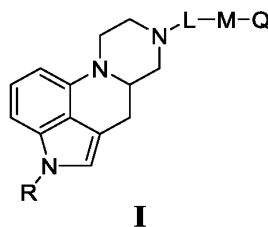
僵直行为测试表明，化合物 (-) -I-10 在 10 mg/kg 下对于小鼠无僵直诱导效应。

表 11

给药后时间（分钟）	僵直时间（秒）	
	氟哌啶醇 (10mg/kg)	(-)-I-10 (10mg/kg)
30 分钟	61.05 ±3.239	2.194±0.2524
60 分钟	53.19 ±2.443	2.165±0.3256

权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物:



其中, L 为 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚烯基、 C_{2-10} 亚炔基或 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 亚环烷基-;

M 为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH-OH)-$ 或 $-C(=O)-$;

Q 为 C_{6-18} 芳基、被 1 个或多个 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(=O)R^1$ 或 $-S(=O)_2R^2$; 所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种, 个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述的被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种, 个数为 1 个、2 个或 3 个;

Q^{1-1} 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

Q^{1-2} 独立地为 C_{1-4} 烷基、氧代或羟基;

R^1 和 R^2 独立地为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$ 、3-6 元杂环烷基、 C_{6-18} 芳基、被 1 个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{6-18} 芳基、5-10 元杂芳基或被 1 个或多个 R^{1-4} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述的 3-6 元杂环烷基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种, 个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种, 个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述的被 1 个或多个 R^{1-4} 取代的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、S 或 O 中的一种或多种, 个数为 1 个、2 个或 3 个;

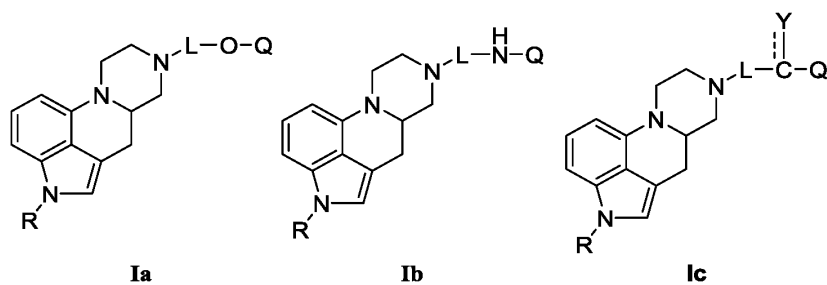
R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 C_{1-4} 烷基;

R 为氢或 C_{1-4} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物为如下任一情形所述:

情形 1:

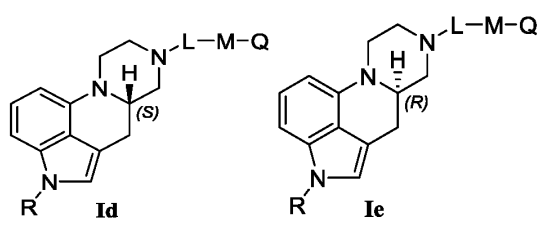
所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物:



式 Ic 中，“ $\text{—}\text{C}(=\text{Y})\text{—}$ ”表示双键或单键；Y 为氢、羟基或氧；

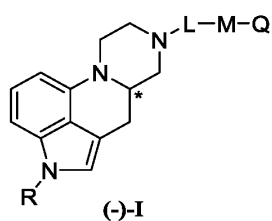
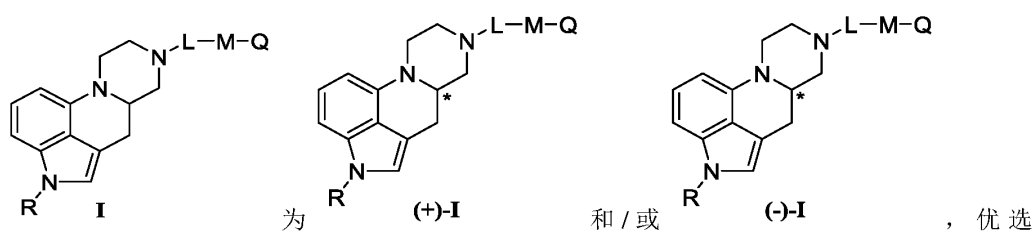
情形 2:

所述的如式 I 所示的化合物为如式 Id 和/或 Ie 所示的化合物，优选如式 Id 所示的化合物；



情形 3:

当所述的如式 I 所示的化合物仅在 中具有一个手性中心时，



3. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一方案：

方案 1:

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-;

M 为-O-、-NH-或-CH₂-;

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²;

方案 2:

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-;

M 为-O-、-NH-或-CH₂-;

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²;

当 M 为-O-时, Q¹⁻² 为 C₁₋₄ 烷基或羟基;

当所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子为 O 时, 所述的 5-10 元杂芳基中杂原子的个数为 1 个;

方案 3:

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-;

M 为-O-、-NH-或-CH₂-;

Q 为 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、-C(=O)R¹ 或-S(=O)₂R²;

当 L 为-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时, 所述的-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-中的 C₁₋₆ 亚烷基为亚乙基;

方案 4:

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-;

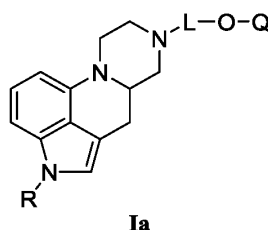
M 为-O-或-NH-;

Q 为-C(=O)R¹ 或被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基;

R¹ 为-NR¹⁻¹R¹⁻²;

方案 5:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ia 所示:



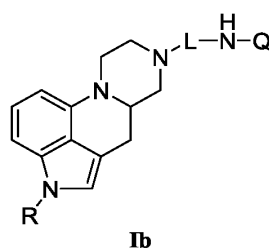
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基或 C₂₋₁₀ 亚烯基;

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基;

Q¹⁻¹ 为卤素;

方案 6:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ib 所示:



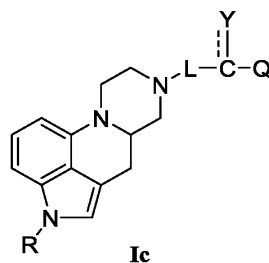
L 为 -C_{1-6} 亚烷基- -C_{3-6} 亚环烷基-;

Q 为 -C(=O)R^1 或 $\text{-S(=O)}_2\text{R}^2$;

R^1 和 R^2 独立地为 $\text{-NR}^{1-1}\text{R}^{1-2}$ 、3-6 元杂环烷基、 C_{6-18} 芳基或 5-10 元杂芳基;

方案 7:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic 所示:



“ = ”表示双键或单键;

Y 为氢、羟基或氧;

L 为 C_{1-10} 亚烷基;

Q 为被 1 个或多个 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基、或、被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基;

Q^{1-1} 为卤素;

Q^{1-2} 独立地为 C_{1-4} 烷基或氧代;

方案 8:

L 为 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚烯基或 -C_{1-6} 亚烷基- -C_{3-6} 亚环烷基-;

当 M 为 -(CH-OH)- 或 -C(=O)- 时, R 为氢;

方案 9:

L 为 C_{1-10} 亚烷基;

M 为 -O- ;

Q 为被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳;

方案 10:

L 为 -C_{1-6} 亚烷基- -C_{3-6} 亚环烷基-;

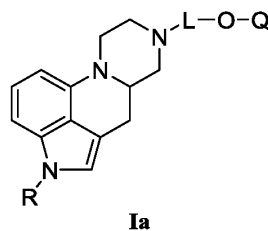
M 为 -NH- ;

Q 为 -C(=O)R^1 ;

R^1 为 $-NR^{1-1}R^{1-2}$;

方案 11:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ia 所示:

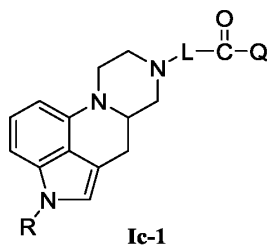


L 为 C_{1-10} 亚烷基或 C_{2-10} 亚烯基;

Q 为 5-10 元杂芳基、或、被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基;

方案 12:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-1 所示:



L 为 C_{1-10} 亚烷基;

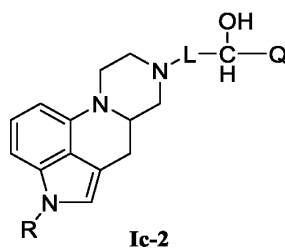
Q 为被 1 个或多个 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基;

Q^{1-1} 为卤素;

R 为氢;

方案 13:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-2 所示:



L 为 C_{1-10} 亚烷基;

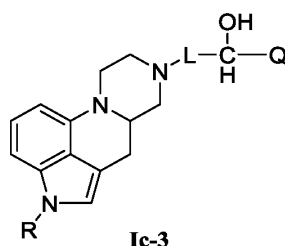
Q 为被 1 个或多个 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基;

Q^{1-1} 为卤素;

R 为氢;

方案 14:

所述的如式 I 所示的分子结构为如式 Ic-3 所示:

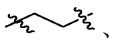
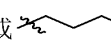
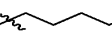


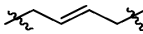
L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基;

Q 为被 1 个或多个 Q¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基;

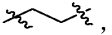
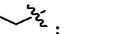
Q¹⁻¹ 为 C₁₋₄ 烷基或氧代;

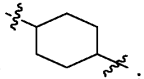
R 为氢。

4. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 当 L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基时, 所述的 C₁₋₁₀ 亚烷基为亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基或亚叔丁基, 优选 、 或 , 更优选为 ;

和/或, 当 L 为 C₂₋₁₀ 亚烯基时, 所述的 C₂₋₁₀ 亚烯基为 C₂₋₄ 亚烯基, 优选为 ;

和/或, 当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时, 所述的 C₁₋₆ 亚烷基与 N 相连接, 所述的 C₃₋₆ 亚环烷基与 Q 相连接;

和/或, 当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时, 所述的 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基中 C₁₋₆ 亚烷基为亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基或亚叔丁基, 优选亚甲基或 , 更优选为 ;

和/或, 当 L 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基-时, 所述的 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基中 C₃₋₆ 亚环烷基为亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基, 优选为 ;

和/或, 当 Q 为 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 C₆₋₁₈ 芳基为苯基、萘基、蒽基或菲基, 优选为苯基;

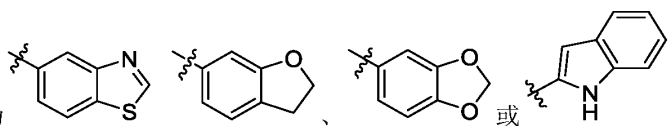
和/或, 当 Q 为 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 C₆₋₁₈ 芳基为苯基、萘基、蒽基或菲基, 优选为苯基;

和/或, 当 Q 为 Q¹⁻¹ 取代的 C₆₋₁₈ 芳基时, 所述的 Q¹⁻¹ 为 1 个或 2 个;

和/或, 当 Q¹⁻¹ 为卤素时, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F;

和/或, 当 Q 为 5-10 元杂芳基时, 所述的 5-10 元杂芳基为 9 或 10 元杂芳基, 杂原子个数为 1 个

或 2 个, 进一步优选为



和/或, 当 Q 为被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基时, 所述的 5-10 元杂芳基为 9 或 10 元杂芳基, 杂原子为 N 和/或 O, 个数为 1 个或 2 个, 优选为四氢喹啉基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基或四氢吡啶并嘧啶基;

和/或, 当 Q 为 Q^{1-2} 取代的 C_{6-18} 芳基时, 所述的 Q^{1-2} 为 1 个或 2 个;

和/或, 当 Q^{1-2} 为 C_{1-4} 烷基时, 所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 优选为甲基;

和/或, 当 R^1 和 R^2 独立地为 3-6 元杂环烷基时, 所述的 3-6 元杂环烷基为哌啶基或吡咯烷基, 优选为吡咯烷基;

和/或, 当 R^1 为 3-6 元杂环烷基时, 所述的 3-6 元杂环烷基通过杂原子与羰基相连接;

和/或, 当 R^1 和 R^2 独立地为 C_{6-18} 芳基时, 所述的 C_{6-18} 芳基为苯基、萘基、蒽基或菲基, 优选为苯基;

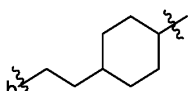
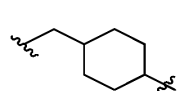
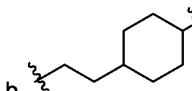
和/或, 当 R^1 和 R^2 独立地为被 1 个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{6-18} 芳基时, 所述的 C_{6-18} 芳基为苯基、萘基、蒽基或菲基, 优选为苯基;

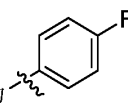
和/或, 当 R^1 和 R^2 独立地为 5-10 元杂芳基时, 所述的 5-10 元杂芳基为 9 或 10 元杂芳基, 杂原子为 N, 个数为 1 个或 2 个, 优选为吡啶基;

和/或, 当 R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 C_{1-4} 烷基时, 所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 优选为甲基;

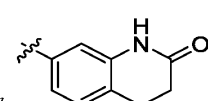
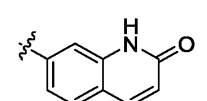
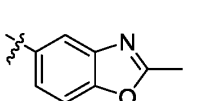
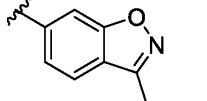
和/或, 当 R 为 C_{1-4} 烷基时, 所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 优选为甲基。

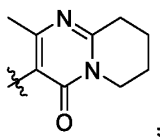
5. 如权利要求 4 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 当 L 为 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 亚环烷基-时, 所述的 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 亚环

烷基-为  或  , 优选  , 其中 a 端与 Q 相连接, b 端与 N 相连接;

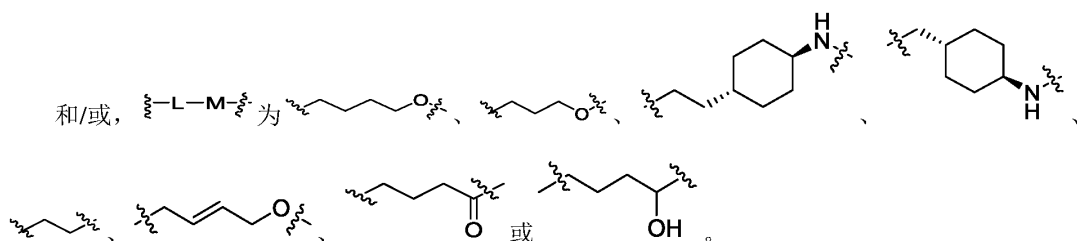
和/或, 当 Q 为 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基时, 所述的 Q^{1-1} 取代的 C_{6-18} 芳基为  ;

和/或, 当 Q 为被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基时, 所述的被 1 个或多个 Q^{1-2} 取代的 5-10

元杂芳基为  、  、  、  、 或



和/或，当 R¹ 为 3-6 元杂环烷基时，所述的 3-6 元杂环烷基为 或 ；



6. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基、C₂₋₁₀ 亚烯基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基, 优选为 C₁₋₁₀ 亚烷基或-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 亚环烷基;

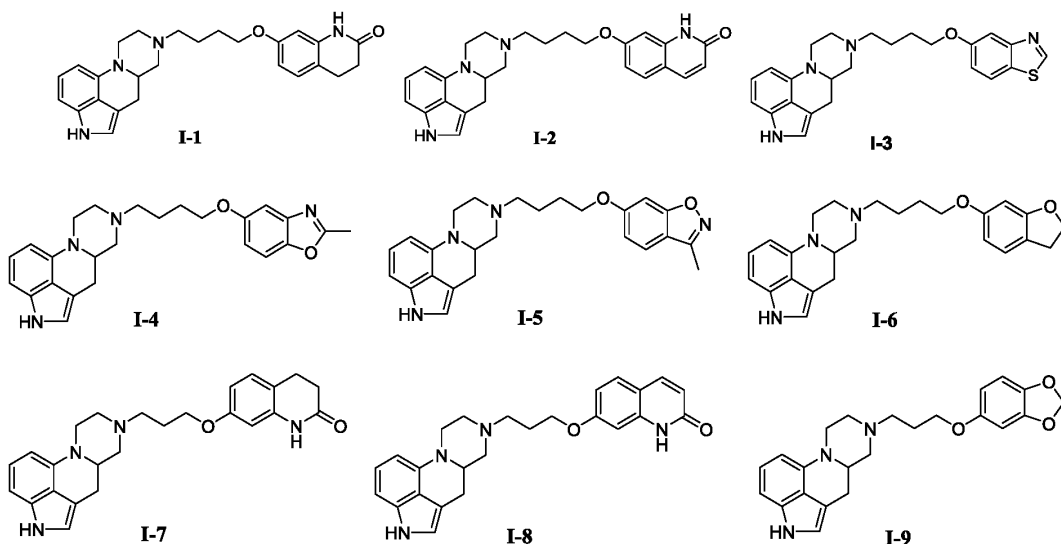
和/或, M 为-O-、-NH-或-CH₂-;

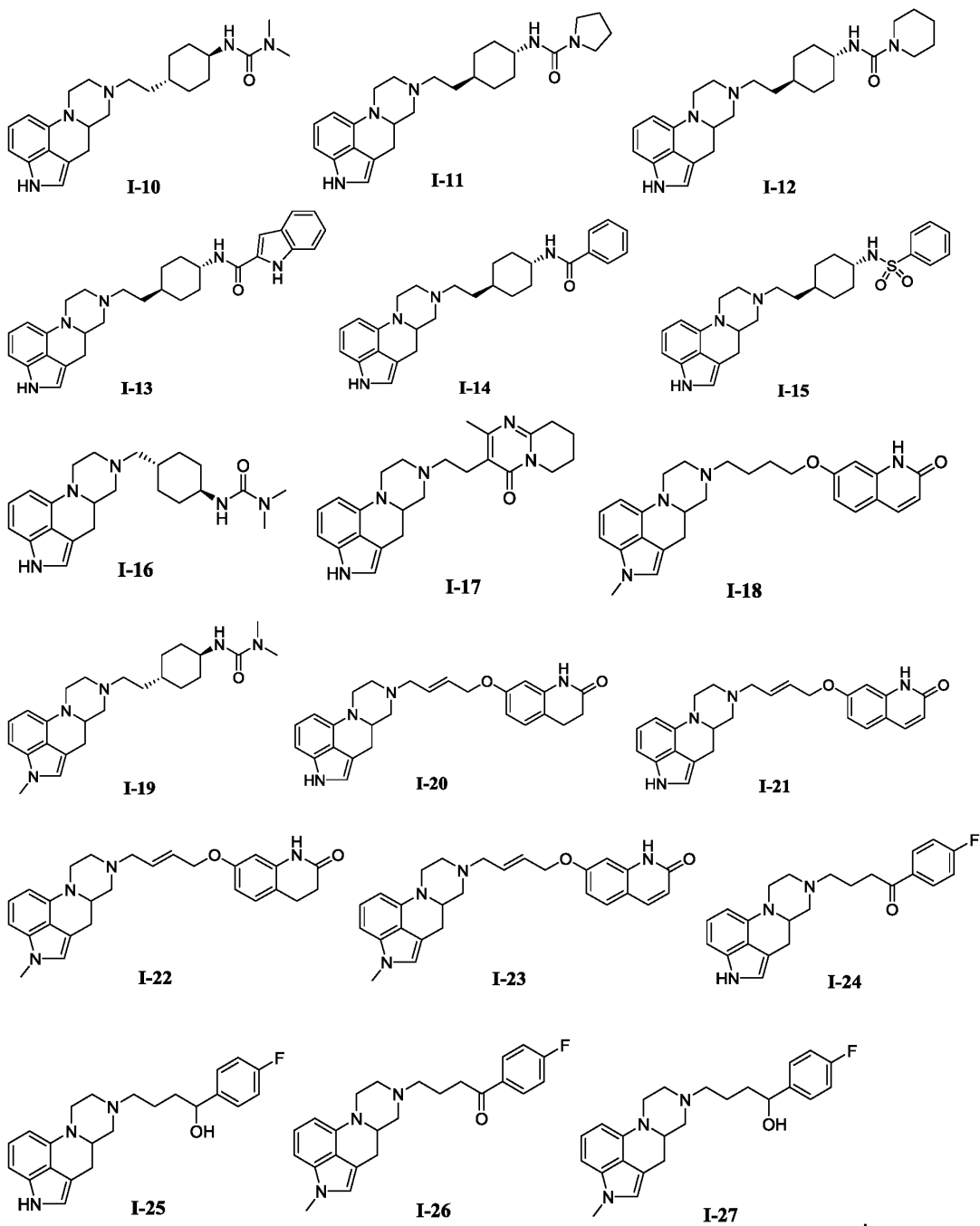
和/或, Q^{1-1} 为卤素;

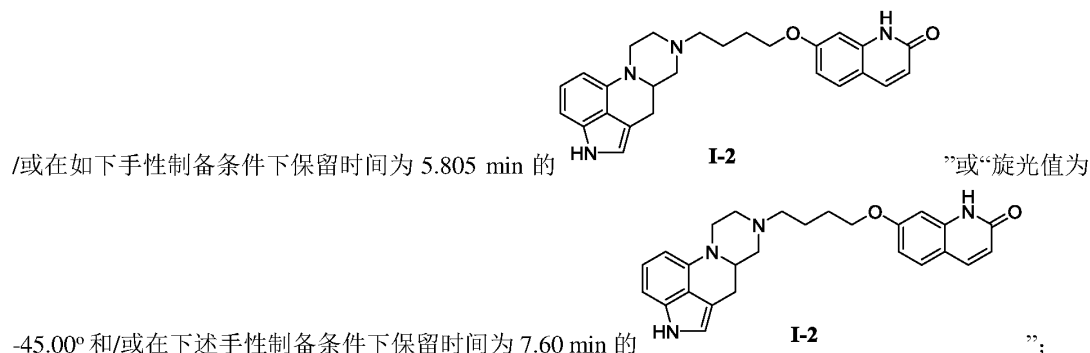
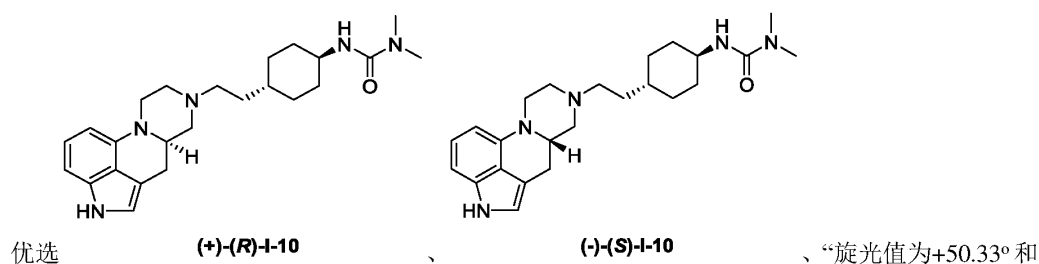
和/或, R¹为-NR¹⁻¹R¹⁻²、3-6元杂环烷基、C₆₋₁₈芳基或5-10元杂芳基, 优选为-NR¹⁻¹R¹⁻²、3-6元杂环烷基或C₆₋₁₈芳基;

和/或, R 为氢。

7. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物为如下任一化合物:

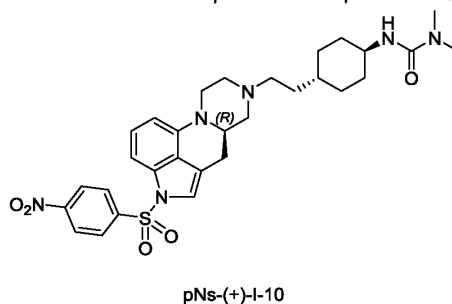






所述的手性制备条件：色谱柱：手性柱 CHIRALCELOD，柱体积：5.0 cmx 25 cm，10 μ m 填料；
 流动相：MeOH/二乙胺= 100/0.1；流速：30 mL/min；波长：UV 214 nm；温度：38℃。

8. 一种如式 pNs-(+)-I-10 所示的晶体，其特征在于，其晶系属于三斜晶系，P1 空间群，晶胞参数为 $a=9.315\text{\AA}$ ， $b=6.564\text{\AA}$ ， $c=23.792\text{\AA}$ ， $\alpha=90.15^\circ$ ， $\beta=99.368^\circ$ ， $\gamma=90.25^\circ$ ；



9. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1-7 中的任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 8 所述的如式 pNs-(+)-I-10 所示的晶体、和药用辅料。

10. 一种物质 A 的应用；所述的应用为用于制备多巴胺 D2 受体激动剂、用于治疗 and/或预防与多巴胺 D2 受体相关疾病的药物或用于治疗 and/或预防疾病 M 的药物中的应用；

所述的疾病 M 为神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种；

所述的物质 A 为如权利要求 1-7 中的任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物、如权利要求 8 所述的如式 pNs-(+)-I-10 所示的晶体或如权利要求 9 所述的药物组合物。

11. 一种预防或治疗与多巴胺 D2 受体相关疾病或疾病 **M** 的方法，其包括给予受试者治疗有效量的物质 **A**；

所述的疾病 **M** 为神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种；

所述的物质 **A** 为如权利要求 1-7 中的任一项所述的如式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物、如权利要求 8 所述的如式 pNs-(+)-**I**-10 所示的晶体或如权利要求 9 所述的药物组合物；

所述的方法中，所述的疾病 **M** 优选为帕金森氏症、阿尔茨海默症或痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。