

并环哌啶类化合物及其制备方法和用途

本申请要求申请日为 2022/1/14 的中国专利申请 2022100417955 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种并环哌啶类化合物及其制备方法和用途。

背景技术

抑郁症是一种严重影响人类健康的精神类疾病，影响全球约 3 亿人，每年有数万抑郁症患者自杀。抑郁症以显著而持久的心境低落为主要特征，伴以兴趣丧失、睡眠障碍、自我评价过低等症状，严重者会出现自杀意念或自伤自杀行为。

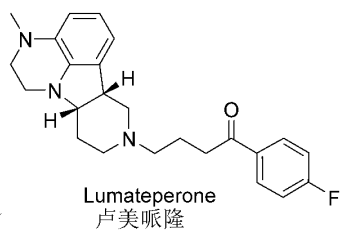
目前已知的抗抑郁症药物主要包括选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂（SSRI）、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂等几大类。SSRI 类药物临床应用较为广泛，主要包括舍曲林（sertraline）、艾司西酞普兰（escitalopram）、氟西汀（fluoxetine）、帕罗西汀（paroxetine）等。SSRI 类药物通过抑制中枢神经递质 5-羟色胺（5-HT）的重吸收，增加 5-HT 在突触间隙的浓度而发挥作用。尽管 SSRI 类药物的药效相比传统的三环类抗抑郁药物具有耐受性更好、安全性更高的优点，但这类药物仍然存在几个明显的缺点：（1）起效慢，服药数星期至数月才起效；（2）响应率低，超过三分之一患者无响应；（3）不良反应仍较为普遍，如恶心、体重增加、性功能障碍等。因此，迫切需要开发新型抗抑郁药物。

本世纪初，临床试验意外发现了医用麻醉剂氯胺酮（ketamine）的快速抗抑郁效果。单次使用一剂亚麻醉剂量的氯胺酮能在几小时内快速缓解抑郁症状。2019 年 3 月，美国 FDA 批准了 S 构型的氯胺酮（esketamine，艾氯胺酮）作为一种鼻腔喷雾剂，用于治疗难治性抑郁症患者（Swainson 等；Expert Rev Neurother, 2019, 19(10): 899-911）。在作用机制上，艾氯胺酮是一种非竞争性和亚型非选择性活动依赖性 N-甲基-D 天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂，通过拮抗 NMDA 功能发挥作用（Zhang 等；Nature, 2021, 596(7871): 301-305）。在抑郁症小鼠模型中，氯胺酮能够重塑许多之前曾存在、但在长期压力下消失了的突触。但是，氯胺酮作为抗抑郁药物会造成分离性幻觉等副作用，同时也有成瘾风险，临床应用会受到限制。

近期的研究还表明，迷幻剂（psychedelics）类药物在治疗抑郁症、焦虑症、药物成瘾、创伤后应激障碍（PTSD）等疾病方面存在巨大潜力（Nutt 等，Cell, 2020, 181(1):

24-28)。经典迷幻剂主要包括赛洛西宾 (psilocybin)、麦角酰二乙胺 (LSD)、N,N-二甲基色胺 (DMT)、伊博格碱 (ibogaine) 等。其中, 赛洛西宾在二期临床中表现了快速起效、持久缓解抑郁症的效果, 目前多项应用赛洛西宾快速治疗抑郁症的临床试验正在进行中。在作用机制上, 迷幻剂类药物通过激活 5-HT_{2A} 受体发挥作用, 但如何通过调节激动剂的强度和信号通路选择性发现不具致幻作用的抗抑郁药物仍不明确。

卢美哌隆 (Lumateperone) 是一个具有四并环哌啶母核骨架的化合物



(), 2019 年 12 月获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准, 用于治疗成人精神分裂症 (Blair, *Drugs*, 80(4): 417-423)。2021 年 12 月, 美国 FDA 批准了卢美哌隆一个新的适应症: 作为单药疗法、以及作为锂盐或丙戊酸盐的辅助疗法, 用于治疗成人患者以治疗与双相 I 型或 II 型障碍 (双相抑郁症) 相关抑郁发作 (Calabrese; *Am J Psychiatry*, 2021, 178(12): 1098-1106)。

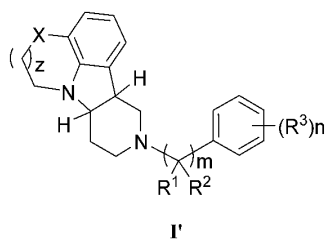
在作用机制上, 卢美哌隆是一种 5-HT_{2A} 受体强效拮抗剂 ($K_i = 0.54$ nM), 突触后 D₂ 受体拮抗剂 ($K_i = 32$ nM), 和 5-HT 转运体 (SERT) 抑制剂 ($K_i = 61$ nM) (Li 等; *J Med Chem* 2014, 57, 2670-2682)。作为抗抑郁药物, 卢美哌隆仅用于双相 I 型或 II 型障碍的相关抑郁发作, 病人响应率仅 51.1% (Calabrese 等, *Am J Psychiatry* 2021, 178: 12); 对于一般抑郁症病人和难治性抑郁症病人的效果尚未见报导。其抗抑郁的效果和作用机制类似于鲁拉西酮 (lurasidone)、喹硫平 (quetiapine) 和卡利拉嗪 (cariprazine) 等抗精神分裂症药物 (Calabrese 等, *Am J Psychiatry* 2021, 178: 12)。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中的抗抑郁药物种类有限或者致幻副作用的缺陷, 为此, 而提供了一种并环哌啶类化合物及其制备方法和用途。本发明的并环哌啶类化合物具有较佳的抑制抑郁症的作用, 进一步地还避免了致幻副作用。

本发明是通过如下的技术方案克服上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X 为 $\text{N}^{\text{R}^{\text{a}}}$ 、 $\text{C}^{\text{R}^{\text{b}}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 O 或 S ;

R^{a} 、 R^{b} 和 R^{c} 独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

R^1 和 R^2 独立地为氢、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

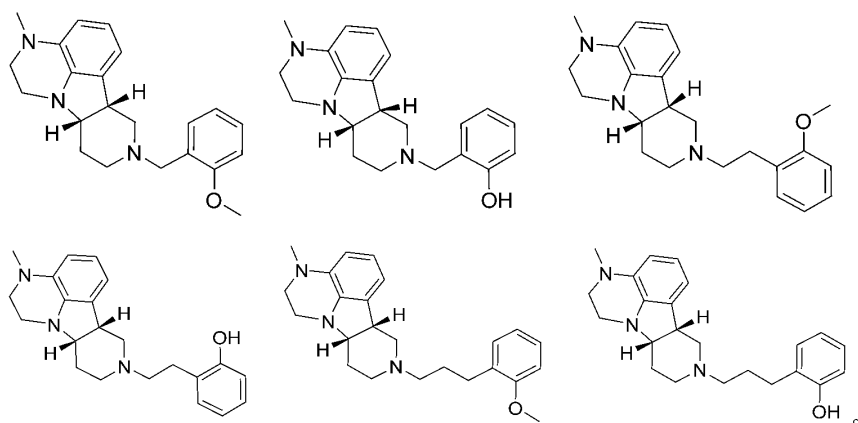
R^3 独立地为氢、卤素、羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氧烷基;

m 为 1、2 或 3;

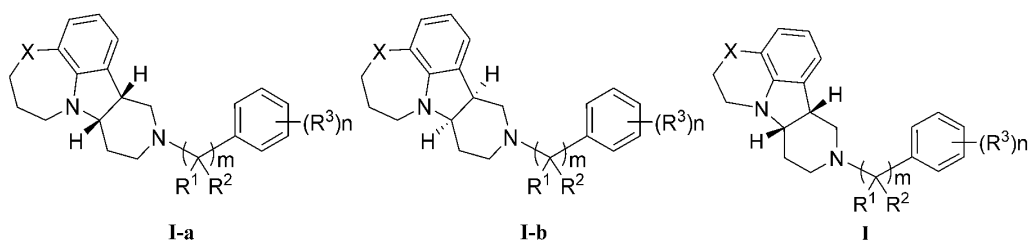
n 为 1、2 或 3;

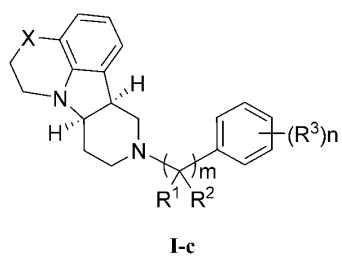
z 为 1 或 2。

在一实施方案中, 所述如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物不为



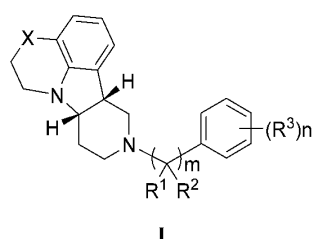
在一实施方案中, 所述如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物为如式 **I-a**、**I-b**、**I** 或 **I-c** 所示的并环哌啶类化合物:





其中, X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 和 n 的定义同前所述。

在一实施方案中，所述如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物为如式 **I** 所示的并环哌啶类化合物：



其中, X 为 、、 或 ;

R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

R¹ 和 R² 独立地为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R³独立地为氢、卤素、羟基或C₁-C₄氧烷基;

m 为 1、2 或 3;

n 为 1、2 或 3。

在一实施方案中，R^a、R^b和R^c中，所述的C₁-C₄烷基独立地优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在一实施方案中，R¹和R²中，所述的卤素独立地优选为F、Cl、Br或I。

在一实施方案中, R^1 和 R^2 中, 所述的 C_1 - C_4 烷基独立地优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一实施方案中，R³中，所述的卤素优选为F、Cl、Br或I。

在一实施方案中，R³中，所述的 C₁-C₄烷氧基优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在一实施方案中, R³ 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”,

其中邻位、对位或间位均是指 R^3 相对于式 I' 中的  $R^1 R^2$ 在苯环上的取代位置。

在一实施方案中, R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”,

其中邻位、对位或间位均是指 R^3 相对于式 I 中的  $R^1 R^2$ 在苯环上的取代位置。

在一实施方案中, X 为 , ,  或 .

在一实施方案中, X 为 , R^a 为 C_1 - C_4 烷基。

在一实施方案中, X 为 .

在一实施方案中, X 为 , R^b 和 R^c 独立地为氢。

在一实施方案中, X 为 .

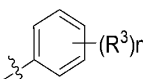
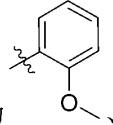
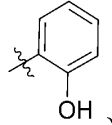
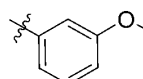
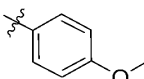
在一实施方案中, R^1 和 R^2 为氢。

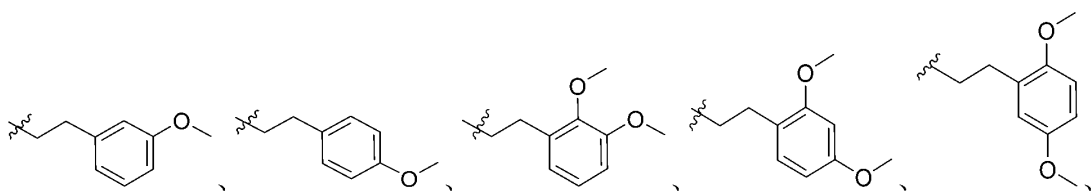
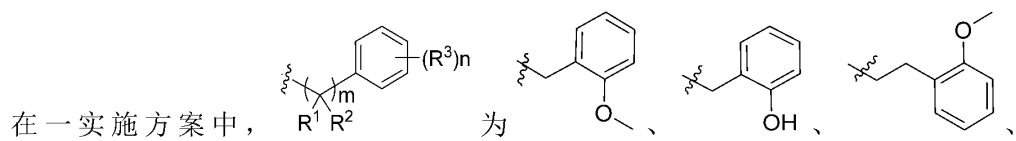
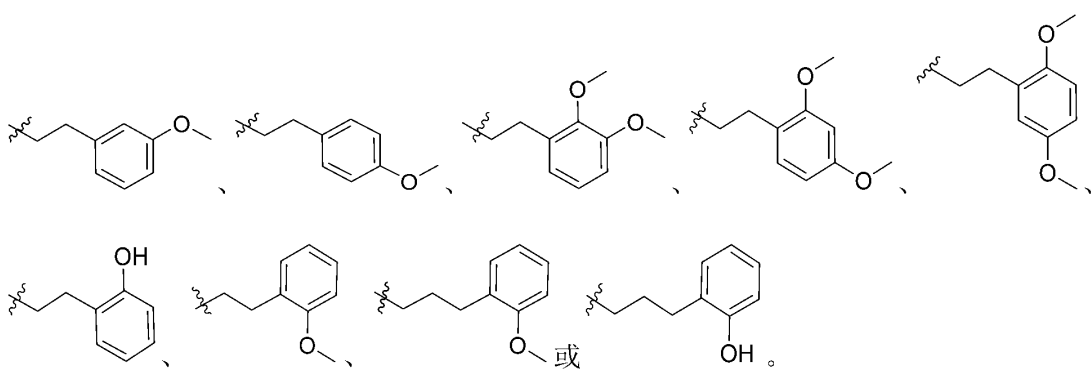
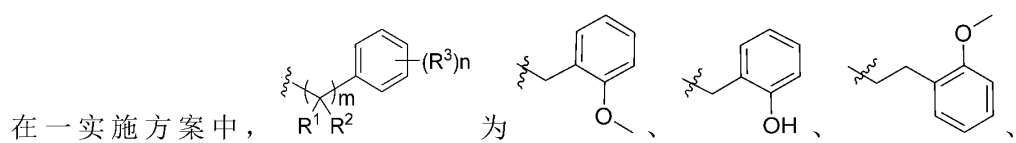
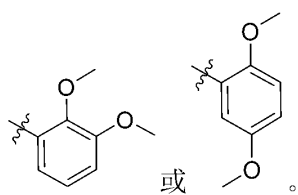
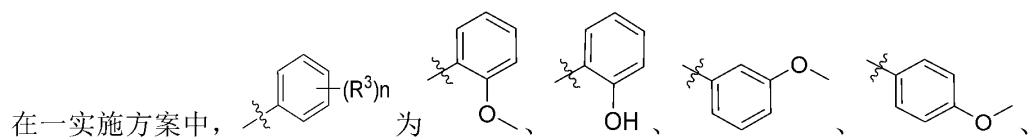
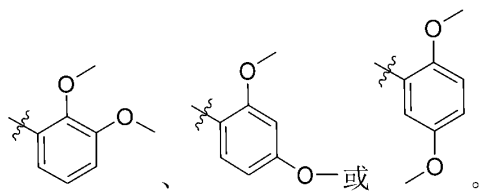
在一实施方案中, R^3 独立地为氢、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基。

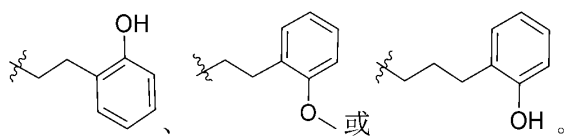
在一实施方案中, n 为 1 或 2。

在一实施方案中, X 为 , ,  或 .

在一实施方案中, $R^1 R^2$ 为 ,  或 .

在一实施方案中,  为 , , , .





在一实施方案中, X 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \sim N \sim \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^b \quad R^c \\ \diagdown \quad / \\ \sim C \sim \end{array}$ 、 $\sim O \sim$ 或 $\sim S \sim$;

R^a 为 C₁-C₄ 烷基;

R^b 和 R^c 独立地为氢;

R^1 和 R^2 为氢;

R^3 独立地为氢、羟基或 C₁-C₄ 氧烷基;

n 为 1 或 2;

z 为 1 或 2;

R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”。

在一实施方案中, X 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \sim N \sim \end{array}$;

R^a 为 C₁-C₄ 烷基;

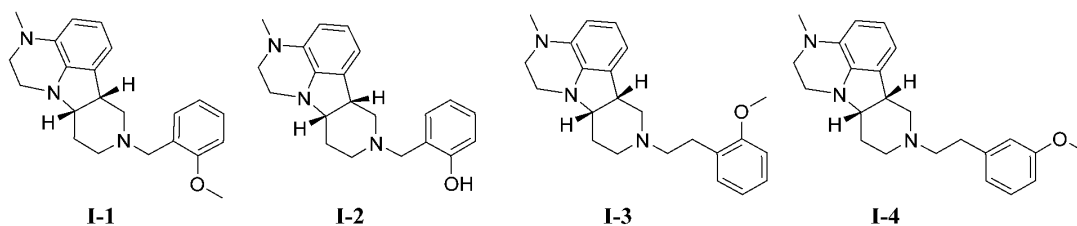
R^1 和 R^2 为氢;

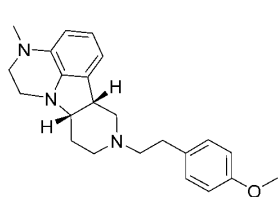
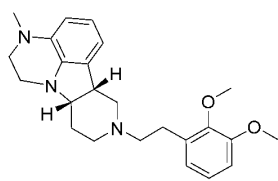
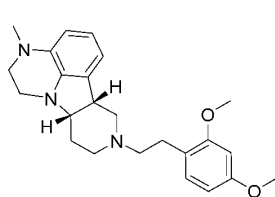
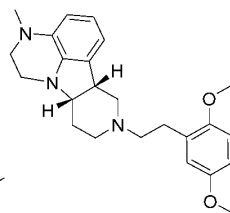
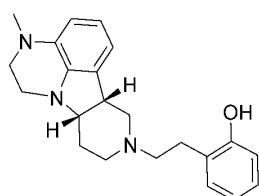
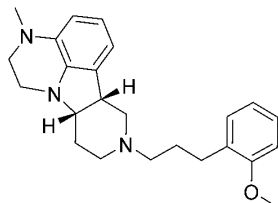
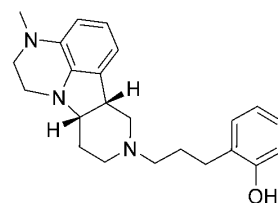
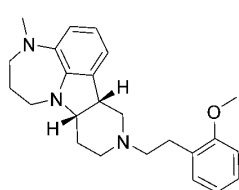
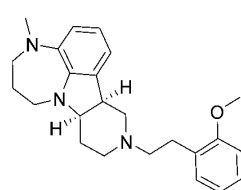
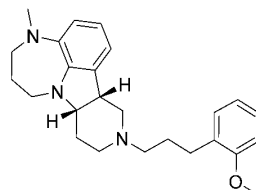
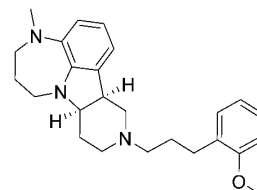
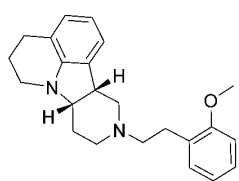
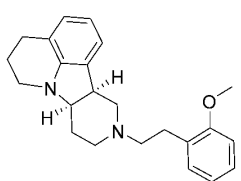
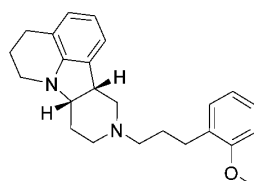
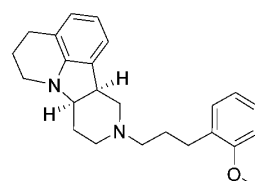
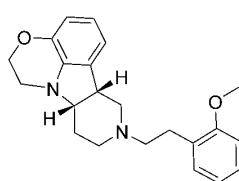
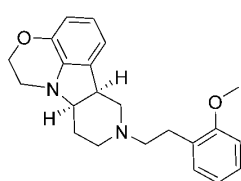
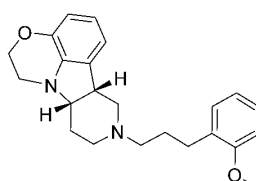
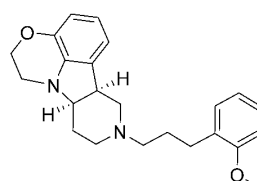
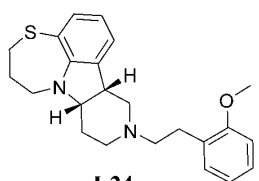
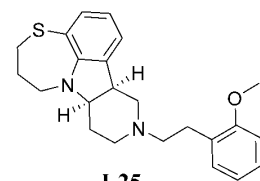
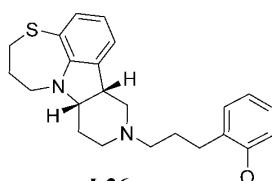
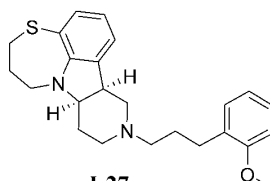
R^3 独立地为氢、羟基或 C₁-C₄ 氧烷基;

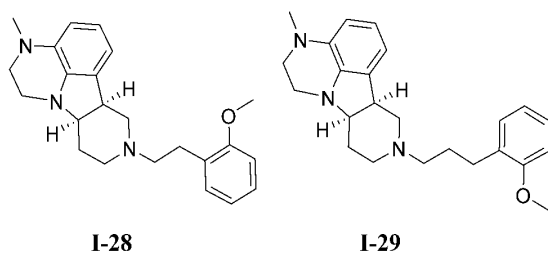
n 为 1 或 2;

R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”。

在一实施方案中, 所述的如式 I' 所述的并环哌啶类化合物为如下任一化合物:



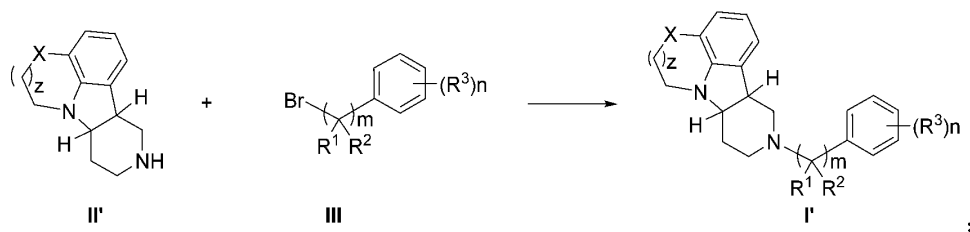
**I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27**



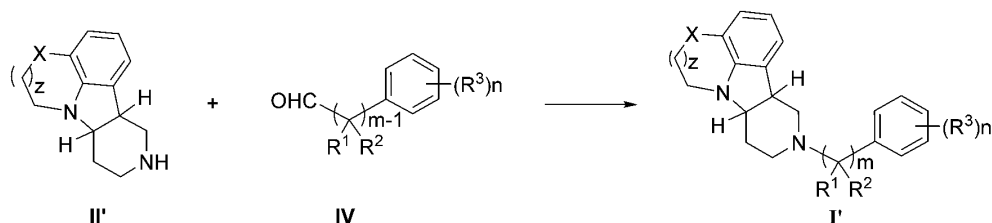
本发明还提供了上述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其包括方法 **1**、方法 **2** 或方法 **3**：

当 R^3 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 氧烷基时，所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 **1** 或方法 **2**；

方法 **1** 包括如下步骤：在碱存在下，将如式 **II'** 所示的化合物和如式 **III** 所示的化合物在溶剂中进行如下的取代反应，得到所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物；



方法 **2** 包括如下步骤：在还原剂存在下，将如式 **II'** 所示的化合物和如式 **IV** 所示的化合物在溶剂中进行如下的还原胺化反应，得到所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物；



当 R^3 独立地为羟基时，所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 **3**；

方法 **3** 包括如下步骤：在 BBr_3 存在下，将方法 **1** 或方法 **2** 中所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物在溶剂中进行反应，得到如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物（即 R^3 为羟基）；

方法 **1**、**2** 和 **3** 中 X 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 m 和 n 的定义均同前所述；

$m-1$ 是指比 m 少一个碳。

方法 **1** 中，所述的取代反应的条件和操作可以为本领域此类反应常规的条件和操作，本发明特别优选如下条件和操作：

所述的碱优选为有机碱,例如二异丙基乙基胺(DIPEA)。所述的碱与所述的如式 II' 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1:1。

所述的如式 III 所示的化合物与所述的如式 II' 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1.5:1。

所述的溶剂优选为极性非质子性有机溶剂, 例如二甲基亚砜(DMSO)。

所述的取代反应的温度优选为室温至 80°C, 更优选为 50-80°C, 例如 60°C。

方法 2 中, 所述的反应的条件和操作可以为本领域此类反应常规的条件和操作, 本发明特别优选如下条件和操作:

所述的溶剂优选为醇类溶剂, 例如甲醇。

所述的还原剂优选为硼烷类还原剂, 例如氰基硼氢化钠。

所述的还原胺化反应温度优选为 0-60°C, 例如室温。

方法 3 中, 所述的反应的条件和操作可以为本领域此类反应常规的条件和操作, 本发明特别优选如下条件和操作:

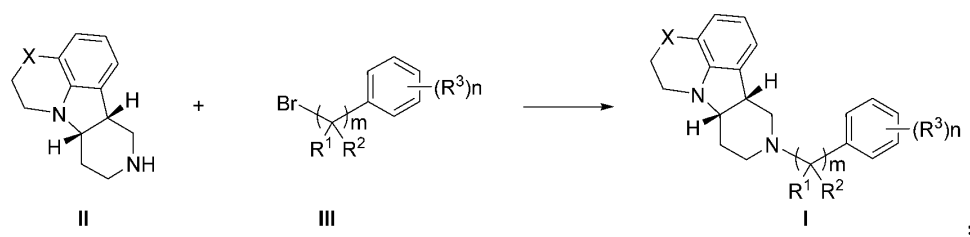
所述的溶剂优选为卤代烃类有机溶剂, 例如二氯甲烷。

所述的反应的温度优选为 -40°C 至 40°C; 更优选为 10-40°C, 例如室温。

本发明还提供了上述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法, 其包括方法 1 或方法 2:

当 R³ 独立地为氢、卤素或 C₁-C₄ 氧烷基时, 所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 1;

方法 1 包括如下步骤: 在碱存在下, 将如式 II 所示的化合物和如式 III 所示的化合物在溶剂中进行如下的取代反应, 得到所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物;



当 R³ 独立地为羟基时, 所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 2;

方法 2 包括如下步骤: 在 BBr₃ 存在下, 将方法 1 中所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物在溶剂中进行反应, 得到如式 I 所示的并环哌啶类化合物 (即 R³ 为羟基);

方法 1 和 2 中 X、R^a、R^b、R^c、R¹、R²、m 和 n 的定义均同前所述。

方法 1 中, 所述的取代反应的条件和操作可以为本领领域此类反应常规的条件和操作, 本发明特别优选如下条件和操作:

所述的碱优选为有机碱, 例如二异丙基乙基胺 (DIPEA)。所述的碱与所述的如式 II 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1:1。

所述的如式 III 所示的化合物与所述的如式 II 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1.5:1。

所述的溶剂优选为卤代烃类有机溶剂, 例如二氯甲烷。

所述的取代反应的温度优选为 50-80°C, 例如 60°C。

方法 2 中, 所述的反应的条件和操作可以为本领领域此类反应常规的条件和操作, 本发明特别优选如下条件和操作:

所述的溶剂优选为卤代烃类有机溶剂, 例如二氯甲烷。

所述的取代反应的温度优选为 10-40°C, 例如室温。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的辅料。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的辅料。

本发明还提供了一种物质 A 在制备 5-HT_{2A} 受体激动剂中的应用; 所述的物质 A 为所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。

所述的 5-HT_{2A} 受体激动剂优选为 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路激动剂, 例如 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂。

本发明还提供了一种物质 A 在制备 5-HT_{2A} 受体激动剂中的应用; 所述的物质 A 为所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。

所述的 5-HT_{2A} 受体激动剂优选为 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路激动剂, 例如 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂。

本发明还提供了一种物质 A 在制备的药物中的应用;

所述的物质 A 为含所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物;

所述的药物为用于治疗或预防与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病。

所述的与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病优选为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通

路和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路相关的疾病，优选为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路相关的疾病，例如抑郁症。

本发明还提供了一种物质 A 在制备的药物中的应用；

所述的物质 A 为含所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物；

所述的药物为用于治疗或预防与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病。

所述的与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病优选为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路相关的疾病，优选为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路相关的疾病，例如抑郁症。

本发明还提供了一种物质 A 在制备用于治疗或预防抑郁症的药物中的应用；所述的物质 A 为含所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。

本发明还提供了一种物质 A 在制备用于治疗或预防抑郁症的药物中的应用；所述的物质 A 为含所述的如式 I 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。

本发明还提供了一种治疗或预防抑郁症的方法，其包括向有此需要的受试者（例如人或小鼠）给予治疗有效量的物质 A；所述的物质 A 为所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。

本发明中，室温是指 10-30℃。过夜是指 8-15 小时。

本发明中，卤素优选氟、氯、溴或碘。

本发明中，烷基优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本发明中，烷氧基表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，烷氧基包含以上烷基和环烷基的定义。本发明中烷氧基优选 C₁-C₄ 烷氧基，更优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或叔丁氧基。

本发明中，“ns”表示无显著差异，“*”表示 P<0.05，“**”表示 P<0.01，“***”表示 P<0.001，“****”表示 P<0.0001。

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：本发明的并环哌啶化合物对抑郁症具有较佳的抑制作用，可以有效治疗抑郁症。进一步地，本发明的并环哌啶化合物在治疗抑郁症同时还避

免了致幻副作用。

附图说明

图 1 为生物测试实施例 5 中化合物 I-3 在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用图, 其中 “*” 表示 $P < 0.05$, “****” 表示 $P < 0.0001$ 。

图 2 为生物测试实施例 5 中化合物 I-3 在小鼠强制游泳实验中的抗抑郁作用图, 其中 “ns” 表示无显著差异, “****” 表示 $P < 0.0001$ 。

图 3 为生物测试实施例 5 中化合物 I-10 在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用图, 其中 “ns” 表示无显著差异, “****” 表示 $P < 0.0001$ 。

图 4 为生物测试实施例 5 中化合物 I-10 在小鼠强制游泳实验中的抗抑郁作用图, 其中 “ns” 表示无显著差异, “****” 表示 $P < 0.0001$ 。

图 5 为生物测试实施例 6 中化合物 I-3 在小鼠头部抽搐的响应图。

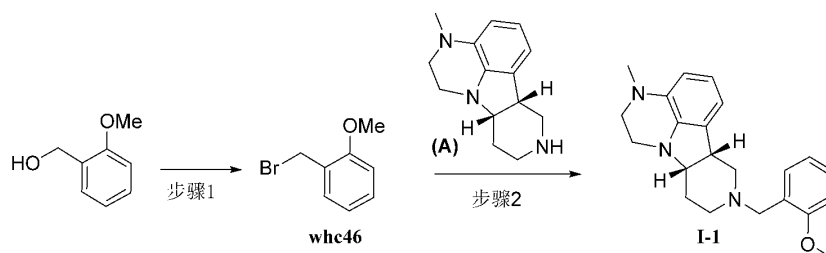
图 6 为生物测试实施例 6 中化合物 I-10 在小鼠头部抽搐的响应图。

图 7 为生物测试实施例 7 中化合物 I-23 小鼠头部抽搐的响应图。

图 8 为生物测试实施例 7 中化合物 I-23 单次注射后在 1 天后、7 天后和 14 天后在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用图, 其中 “ns” 表示无显著差异, “*” 表示 $P < 0.05$, “**” 表示 $P < 0.01$, “***” 表示 $P < 0.001$, “****” 表示 $P < 0.0001$ 。

具体实施方式

实施例 1: (6b*R*,10a*S*)-8-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-*de*]喹啉 (化合物 I-1) 的制备

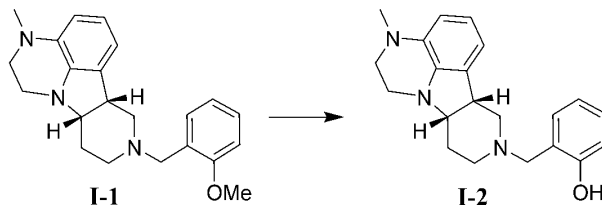


步骤 1: 圆底烧瓶中加入 2-甲氧基苯基甲醇 (0.54 g, 3.91 mmol), CBr_4 (1.94 g, 5.87 mmol), 溶剂二氯甲烷 (20 mL) 溶解, 置于冰水浴中, 加入 PPh_3 (1.54 g, 5.87 mmol)。反应体系在室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 减压除去溶剂, 用快速硅胶柱纯化 (洗脱剂为 10-30% 乙酸乙酯/石油醚) 得到无色油状物 **whc46** (0.75g, 产率 96%)。 $^1\text{H NMR}$ (800 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d,

$J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

步骤 2: 圆底烧瓶中加入原料 (A) ((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, CAS# 313368-85-3, 购自上海毕得医药科技)(100 mg, 0.44 mmol), **whc46** (130 mg, 0.66 mmol), 溶剂 DMSO (5 mL), 及二异丙基乙基胺 (DIPEA) (1 mL)。反应体系在 60 °C 下搅拌过夜。反应结束后加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 浓缩后用快速硅胶柱分离纯化(洗脱剂为 0-10% 甲醇/二氯甲烷)得到黄色固体 **I-1** (100 mg, 产率 65%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.80 – 3.78 (m, 5H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 3H), 3.10 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.27 – 2.23 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.99, 137.70, 135.08, 131.85, 129.43, 129.02, 128.88, 120.71, 120.65, 112.74, 110.69, 109.08, 63.97, 55.51, 55.48, 55.11, 50.49, 48.16, 44.39, 40.58, 37.46, 23.81. HR-MS (ESI) m/z C₂₂H₂₈N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 350.2227; 实测值: 350.2233.

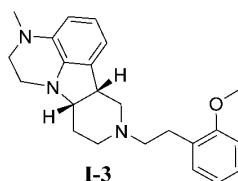
实施例 2: 2-(((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并-[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)甲基)苯酚 (化合物 **I-2**) 的制备



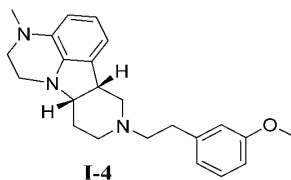
圆底烧瓶中加入 **I-1** (47 mg, 0.13 mmol), 无水二氯甲烷 (15mL), 氩气保护下冷却至 -78°C, 加入 BBr₃ (17% 乙醚溶液, 0.6 mL)。随后反应体系在室温条件下搅拌 3 小时。反应结束后, 在低温 (-30 °C) 下加入饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应, 除去溶剂后用快速硅胶柱纯化, 随后用制备液相色谱进一步分离纯化 (20-80% MeOH/H₂O, $t_R = 18.5$ min) 得黄色固体 **I-2** (40 mg, 32%)。¹H NMR (800 MHz, CD₃OD) δ 7.34 – 7.29 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 6.53 – 6.47 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.50 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H). HR-MS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₆N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 336.2070; 实测值: 336.2071.

实施例 3: (6bR,10aS)-8-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10, 10a-八氢-1H-吡啶并

[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉 (化合物 I-3) 的制备



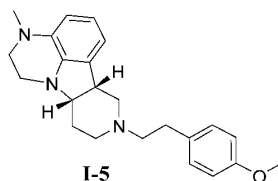
仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯 (CAS# 36449-75-9) 与原料(A)进行反应得化合物 **I-3** (220 mg, 90%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 11.7$, 6.5 Hz, 1H), 2.93 – 2.89 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.51, 137.87, 135.12, 130.39, 129.53, 127.85, 127.63, 120.59, 112.76, 110.38, 109.11, 64.31, 58.45, 55.61, 55.28, 50.64, 48.74, 44.44, 41.15, 37.55, 27.40, 24.37. HR-MS (ESI) m/z C₂₃H₃₀N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 364.2383; 实测值: 364.2386. 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ$ (c=0.1, CHCl₃)。

实施例 4: (6b*R*,10a*S*)-8-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10, 10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉 (化合物 I-4) 的制备

仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将 1-(2-溴乙基)-3-甲氧基苯 (CAS# 2146-61-4) 与原料(A)进行反应, 得化合物 **I-4** (80 mg, 84%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.32 (dt, $J = 10.1$, 2.9 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 10.0$, 3.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.78 – 2.74 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 159.70, 142.13, 138.03, 135.06, 130.04, 129.38, 121.16, 120.38, 114.54, 112.75, 111.37, 109.01, 64.58, 60.63, 56.30, 55.16, 50.71, 49.07, 44.41, 41.79, 37.61, 33.67, 25.06. HR-MS (ESI)

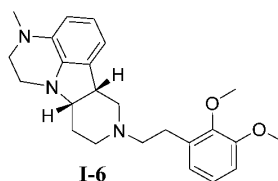
m/z $C_{23}H_{30}N_3O^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 364.2383; 实测值: 364.2385.

实施例5: (6bR,10aS)-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10, 10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉 (化合物I-5) 的制备



仿照实施例1步骤2的方法, 将1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯 (CAS# 14425-64-0) 与原料(A) 进行反应得化合物**I-5** (40mg, 42%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.84 – 6.81 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (td, J = 11.0, 10.5, 3.1 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (td, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.04 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.97, 138.03, 135.05, 132.52, 130.06, 129.64, 120.37, 113.89, 112.76, 109.00, 64.59, 61.02, 56.34, 55.28, 50.71, 49.09, 44.41, 41.78, 37.60, 32.71, 25.05. HR-MS (ESI) m/z $C_{23}H_{30}N_3O^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 364.2383; 实测值: 364.2388.

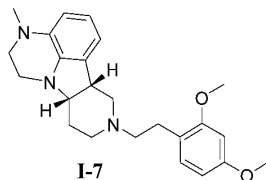
实施例6: (6bR,10aS)-8-(2,3-二甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉 (化合物I-6) 的制备



仿照实施例1步骤2的方法, 将1-(2-溴乙基)-2,3-二甲氧基苯 (CAS# 709027-29-2) 与原料(A) 进行反应得化合物**I-6** (130 mg, 75%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.75 (m, 2H), 6.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (td, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.22 (m, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 11.6, 6.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.97 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 152.80, 147.35, 138.07, 135.05, 134.21, 130.12, 123.88, 122.31, 120.34, 112.81, 110.53, 108.98, 64.63,

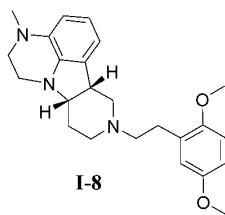
60.81, 59.76, 56.26, 55.73, 50.71, 48.98, 44.44, 41.78, 37.61, 27.62, 25.03. HR-MS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 394.2489; 实测值: 394.2489.

实施例 7: (6bR,10aS)-8-(2,4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉啉 (化合物 I-7) 的制备



仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将 1-(2-溴乙基)-2, 4-二甲氧基苯 (CAS# 37567-79-6) 与原料 (A) 进行反应得化合物 **I-7** (72 mg, 84%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 – 6.41 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.31 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.86 – 2.83 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.61 – 2.59 (m, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 1H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 160.33, 158.12, 137.07, 135.43, 131.05, 127.07, 121.49, 116.60, 112.53, 109.59, 104.43, 98.62, 62.94, 56.98, 55.37, 55.30, 53.37, 50.31, 47.85, 44.38, 38.77, 37.33, 24.75, 21.94. HR-MS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 394.2489; 实测值: 394.2498.

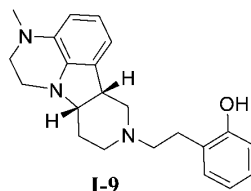
实施例 8: (6bR,10aS)-8-(2,5-二甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉啉 (化合物 I-8) 的制备



仿照实施例 1 步骤 2 的方法, 将 1-(2-溴乙基)-2, 5-二甲氧基苯 (CAS# 99187-42-5) 与原料 (A) 进行反应得化合物 **I-8** (50 mg, 13%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (td, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 3H), 3.08 – 3.03 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.85 – 2.81 (m, 4H), 2.66 – 2.64 (m, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 2.00 – 1.97 (m, 1H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 153.49,

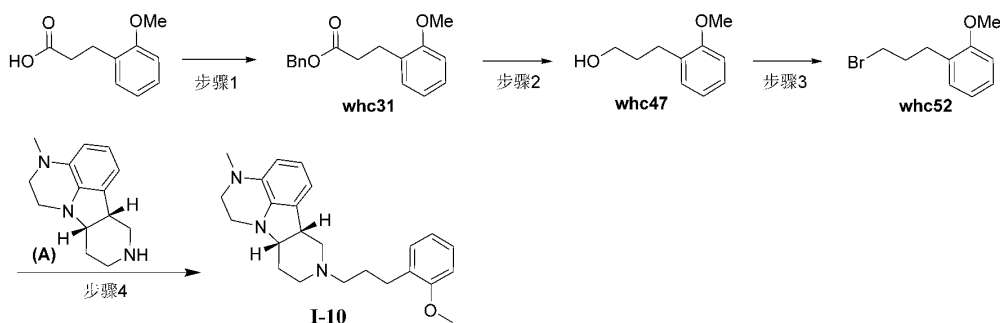
151.78, 137.92, 135.05, 129.76, 129.46, 120.43, 116.63, 112.74, 111.48, 111.32, 109.01, 64.40, 58.56, 55.92, 55.77, 55.68, 50.63, 48.75, 44.39, 41.35, 37.54, 27.70, 24.58. HR-MS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O_2^+ [M+H]^+$ 计算值: 394.2489; 实测值: 394.2489.

实施例 9: 2-(2-((6*bR*,10*aS*)-3-甲基-2,3,6*b*,9,10,10*a*-六氢-1*H*-吡啶并-[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉-8(7*H*)-基)乙基)苯酚 (化合物 **I-9) 的制备**



仿照实施例 2 的方法, 将 **I-3** 进行脱甲基反应得化合物 **I-9** (100 mg, 70%), 黄色固体。 1H NMR (800 MHz, CD_3OD) δ 6.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 1H), 3.24 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 3.10 (m, 2H), 2.98 – 2.96 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.77 – 2.76 (m, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 1H). ^{13}C NMR (201 MHz, CD_3OD) δ 157.45, 139.31, 136.51, 131.74, 130.77, 128.82, 128.79, 121.76, 120.44, 117.55, 114.08, 110.78, 65.79, 60.28, 57.16, 51.86, 49.93, 45.67, 42.65, 38.06, 31.08, 25.37. HR-MS (ESI) m/z $C_{22}H_{28}N_3O^+ [M+H]^+$ 计算值: 350.2227; 实测值: 350.2227.

实施例 10: (6*bR*,10*aS*)-8-(3-(2-甲氧基)丙基)-3-甲基-2,3,6*b*, 7,8,9,10,10*a*-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉 (化合物 **I-10) 的制备**



步骤 1: 圆底烧瓶中加入 3-(2-甲氧基苯基)丙酸 (2.0 g, 11.1 mmol), 溶剂 DMF (10 mL) 及 CS_2CO_3 (10.8 g, 33.3 mmol), 随后加入 BnBr (2.85 g, 16.7 mmol)。反应体系在室温下搅拌过夜。反应结束后, 除去溶剂并用快速硅胶柱 (洗脱剂为 20-30% 乙酸乙酯/石油醚) 分离纯化得无色油状物 **whc31** (2.8 g, 产率 97%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.34

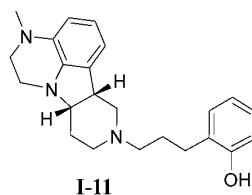
(m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H).

步骤2: 干燥的圆底烧瓶中加入 **whc31** (3-(2-甲氧基苯基)丙酸苄基酯, 1.0g, 3.7 mmol), 加入 THF (15mL) 溶解, 氩气保护并置于 -10 °C 低温反应器中搅拌。10min 后加入 DABAL-H (23 mL, 1M in hexane)。随后, 反应体系在 0 °C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 在低温 (-10 °C) 下用饱和酒石酸钠钾溶液 (5mL) 淬灭反应。除去溶剂后, 用快速硅胶柱分离纯化 (洗脱剂为 20-50% 乙酸乙酯/石油醚) 得到无色油状物 **whc47** (0.50 g, 产率 81%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H).

步骤3: 仿照实施例1步骤1的方法, 将 **whc47** 进行溴代反应, 得到化合物 **whc52** (0.62g, 产率 90%), 无色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 – 6.87 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 – 2.74 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H).

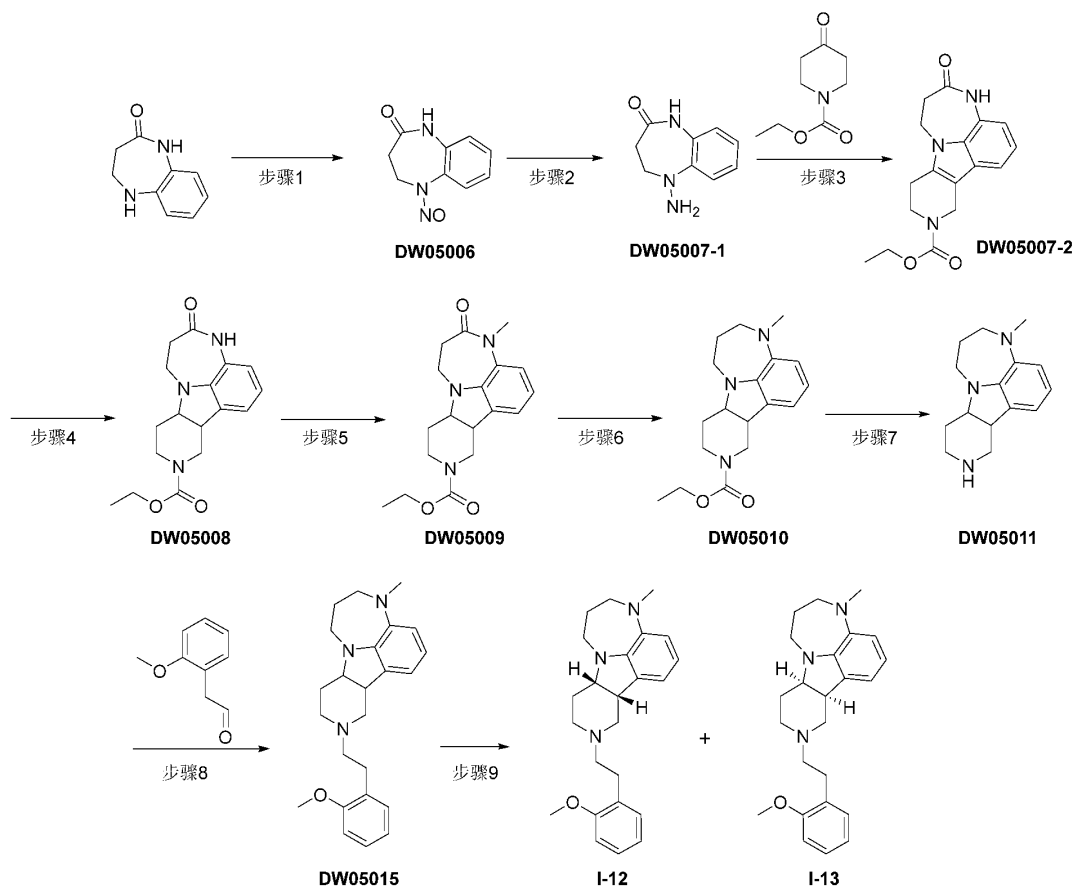
步骤4: 仿照实施例1步骤2的方法, 将 **whc52** (1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯) 与原料 (**A**) 进行反应得化合物 **I-10** (80 mg, 96%), 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CD₃OD) δ 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 – 3.53 (m, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.02, 137.25, 134.89, 129.50, 128.97, 128.28, 127.07, 120.46, 120.11, 112.22, 110.02, 108.89, 63.48, 57.39, 54.94, 54.52, 50.15, 48.05, 43.99, 39.96, 37.13, 27.50, 25.02, 23.11. HR-MS (ESI) m/z C₂₄H₃₂N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 378.2540; 实测值: 378.2547. 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$ (c=0.1, CHCl₃).

实施例11: 2-(3-((6b*R*,10a*S*)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉-8(7H)-基)丙基)苯酚 (化合物 **I-11**) 的制备



仿照实施例 2 的方法，将 **I-10** 脱甲基反应得化合物 **I-11** (20 mg, 34%)，灰色固体。¹H NMR (800 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62 – 6.58 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 2.06 (m, 3H). ¹³C NMR (201 MHz, CD₃OD) δ 153.62, 136.36, 133.00, 128.48, 126.02, 124.86, 119.73, 118.03, 113.29, 111.74, 109.11, 61.41, 55.44, 52.00, 49.00, 42.49, 37.94, 35.47, 27.55, 25.44, 22.75, 20.56, 18.11, 11.71. HR-MS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₃₀N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 364.2383; 实测值: 364.2386.

实施例 12、13: (**8aS**, **12aR**) -11- (2-甲氧基苯乙基) -4-甲基-4, 5, 6, 7, **8a**, **9**, **10**, **11**, **12**, **12a**-十氢-[1, 4]二氮杂卓[3, 2, 1-hi]吡啶并[4, 3-b]呋喃 (化合物 **I-12**) 与 (**8aR**, **12aS**) -11- (2-甲氧基苯乙基) -4-甲基-4, 5, 6, 7, **8a**, **9**, **10**, **11**, **12**, **12a**-十氢-[1, 4]二氮杂卓[3, 2, 1-hi]吡啶并[4, 3-b]呋喃 (化合物 **I-13**) 的制备



步骤 1: 圆底烧瓶中加入 1,3,4,5-四氢-2H-1,5-苯并二氮杂卓-2-酮 (1.6 g, 10 mmol), 加入醋酸: 水 (2: 1) 的混合溶液 (15mL) 搅拌溶解, 降温至 0℃。向反应液中缓慢滴加亚硝酸钠 (770 mg, 11 mmol) 水溶液 (5 mL)。滴加完毕后, 反应体系室温搅拌 2 小时。反应结束, 过滤得淡黄色固体 **DW05006** (1.7 g, 产率 89%)。¹H NMR (800 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 2H), 2.65 (dd, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 2H)。HRMS (ESI) *m/z* C₉H₁₀N₃O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值: 192.0768, 实测值: 192.0771。

步骤 2: 圆底烧瓶中加入 **DW05006** (0.96 g, 5 mmol), 加醋酸 (10mL) 室温搅拌溶解, 后置于冰浴环境下, 向反应体系中分批缓慢加入锌粉 (1.6 g, 25 mmol)。加毕, 反应体系室温搅拌 1 小时, 反应结束。

步骤 3: 滤除上步反应液中的不溶物, 向滤液中加入 N-乙氧羰基-4-哌啶酮 (0.75 mL, 5 mmol) 和 0.3mL 1N 盐酸水溶液, 并将反应体系加热至回流, 继续搅拌反应。2 小时后, 反应结束。将反应冷却至室温, 减压蒸馏除去大部分醋酸, 后缓慢加入冷的乙醇, 有固体析出。过滤得淡黄色固体 **DW05007-2** (685 mg, 产率 44%)。¹H NMR (800 MHz, DMSO-

δ 10.10 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 3H)。 HRMS (ESI) m/z $C_{17}H_{20}N_3O_3^+ [M+H]^+$ 计算值: 314.1499, 实测值: 314.1521。

步骤 4: 圆底烧瓶中加入 **DW05007-2** (626 mg, 2 mmol), 加入三氟乙酸 (10mL) 于 0°C 下搅拌溶解, 缓慢向反应液中分批缓慢加入氰基硼氢化钠 (151 mg, 2.4 mmol)。加毕, 反应体系于室温继续搅拌反应 1 小时。反应结束, 向反应体系中加入 10mL 水淬灭反应。减压蒸馏除去大部分三氟乙酸, 后用 2N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9.0。用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥有机相。浓缩有机相后过快速硅胶柱分离纯化 (洗脱剂为 0-50%石油醚/乙酸乙酯), 得白色固体 **DW05008** (441 mg, 产率 70%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.93 & 3.80 (1H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 3.24 – 3.21 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 HRMS (ESI) m/z $C_{17}H_{22}N_3O_3^+ [M+H]^+$ 计算值: 316.1656, 实测值: 316.1670。

步骤 5: 圆底烧瓶中加入 **DW05008** (315 mg, 1 mmol), 碘甲烷 (0.1 mL, 1.2 mmol) 加无水 N,N -二甲基甲酰胺 (10mL) 室温搅拌溶解。缓慢分批加入 60%氢化钠 (45 mg, 1.1 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 向反应体系中加入 10mL 水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥有机相。浓缩有机相后过快速硅胶柱分离纯化 (洗脱剂为 0-50%石油醚/乙酸乙酯), 得无色油状物 **DW05009** (300 mg, 产率 91%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 – 6.92 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.04 – 3.01 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 HRMS (ESI) m/z $C_{18}H_{24}N_3O_3^+ [M+H]^+$ 计算值: 330.1812, 实测值: 330.1833。

步骤 6: 圆底烧瓶中加入 **DW05009** (329 mg, 1 mmol), 加入无水四氢呋喃 (10mL) 溶解。将反应体系置于冰浴条件下, 滴加硼烷的四氢呋喃溶液 (1M, 2 mL)。加毕, 将反应体系加热回流 1 小时。反应结束, 反应体系冷却至室温, 加入 2N 盐酸水溶液 (1 mL), 继续加热回流搅拌。30 分钟后将反应体系置于室温, 加 4N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9.0。用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩有机相后过快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 0-40%石油醚/乙酸乙酯), 得无色油状物 **DW05010**

(300 mg, 产率 69%)。HRMS (ESI) m/z $C_{18}H_{26}N_3O_2^+ [M+H]^+$ 计算值: 316.2020, 实测值: 316.2031。

步骤 7: **DW05010** (315 mg, 1 mmol) 溶解于正丁醇 (10mL), 加入氢氧化钾 (672 mg, 12 mmol)。将体系加热至 120°C 回流搅拌 5 小时。反应结束, 冷却至室温。反应体系中加入 10mL 水, 并用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩有机相后过快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 0-10% 甲醇/二氯甲烷), 得淡黄色固体 **DW05011** (137 mg, 产率 56%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.14 (dt, $J = 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.94 (td, $J = 12.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.89 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.65 (td, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.6, 10.4$ Hz, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.80 (m, 1H)。HRMS (ESI) m/z $C_{15}H_{22}N_3^+ [M+H]^+$ 计算值: 244.1808, 实测值: 244.1813。

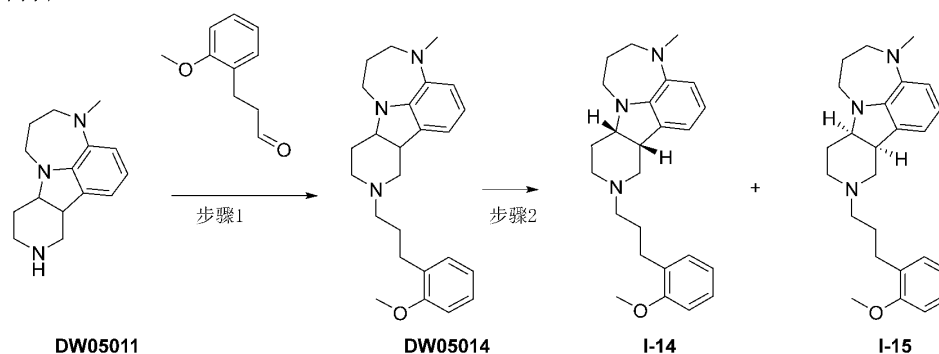
步骤 8: 圆底烧瓶中加入 **DW05011** (243 mg, 1 mmol), 4-甲氧基苯乙醛 (225 mg, 1.5 mmol), 加甲醇 (10mL) 溶解。分批缓慢加入氰基硼氢化钠 (94 mg, 1.5 mmol)。加毕, 继续室温搅拌过夜。反应结束, 加入 10mL 水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩有机相后过快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 0-10% 甲醇/二氯甲烷), 得淡黄油状物体 **DW05015** (302 mg, 产率 80%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (td, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 – 3.56 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 2.63 (td, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.36 – 2.34 (m, 1H), 2.29 – 2.26 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.19 – 2.17 (m, 1H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.87 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (201 MHz, $CDCl_3$) δ 157.44, 142.97, 140.15, 130.71, 128.66, 121.61, 121.00, 115.85, 115.56, 110.57, 62.71, 60.54, 57.60, 55.44, 55.12, 49.97, 48.66, 42.43, 39.25, 29.64, 26.55, 23.34。HRMS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O^+ [M+H]^+$ 计算值: 378.2540, 实测值: 378.2559。

手性分析条件: 仪器: UPCC (Waters); 手性柱: CHIRALPAK OD (Daicel); 柱体积: 4.6×100mm (5 μ m 粒径填料); 温度: 40°C; 流动相: $CO_2/MeOH$ [0.2% 氨的甲醇溶液 (7M)=70/30]; 流速: 3.0 mL/min; 检测波长: 214 nm。

手性制备条件: 仪器: SFC-150 (Waters); 手性柱: OD (Daicel); 柱体积: 20×250mm (10 μ m 粒径填料); 温度: 35°C; 流动相: $CO_2/MeOH$ [0.2% 氨的甲醇溶液 (7M)=60/40];

流速: 100.0 mL/min; 检测波长: 214 nm。制备得 **I-12** (HRMS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O^+ [M+H]^+$ 计算值: 378.2540, 实测值: 378.2538; e.e. 99.64%; 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ ($c=0.1$, $CHCl_3$), 与化合物 **I-3** 的旋光方向一致, 同为左旋, 手性构型一致) 和 **I-13** (HRMS (ESI) m/z $C_{24}H_{32}N_3O^+ [M+H]^+$ 计算值: 378.2540, 实测值: 378.2557; e.e. 99.44%; 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$ ($c=0.1$, $CHCl_3$), 与化合物 **I-3** 的旋光方向相反, 为右旋, 手性构型相反)。

实施例 14、15: (8aS, 12aR) -11- (3- (2-甲氧基苯基) 丙基) -4-甲基-4, 5, 6, 7, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a-十氢-[1, 4]二氮杂卓[3, 2, 1-hi]吡啶并[4, 3-b]呋啉 (化合物 **I-14**) 与 (8aR, 12aS) -11- (3- (2-甲氧基苯基) 丙基) -4-甲基-4, 5, 6, 7, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a-十氢-[1, 4]二氮杂卓[3, 2, 1-hi]吡啶并[4, 3-b]呋啉 (**I-15**) 的制备



步骤 1: 仿照实施例 12、13 中步骤 8 的方法, 将 4-甲氧基苯乙醛替换为 4-甲氧基苯丙醛, 得到淡黄色油状物 **DW05014** (278 mg, 产率 81%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.66 – 6.64 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 – 3.63 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 3H), 2.68 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.62 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.27 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.07 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 2.02 (m, 2H), 1.88 – 1.84 (m, 1H). ^{13}C NMR (201 MHz, $CDCl_3$) δ 157.32, 142.65, 140.14, 129.99, 127.92, 121.62, 120.62, 115.83, 115.36, 110.46, 62.24, 57.31, 55.34, 54.90, 54.56, 49.74, 48.30, 42.21, 38.64, 29.40, 27.59, 24.13, 22.76。HRMS (ESI) m/z $C_{25}H_{34}N_3O^+ [M+H]^+$ 计算值: 392.2696, 实测值: 392.2712。

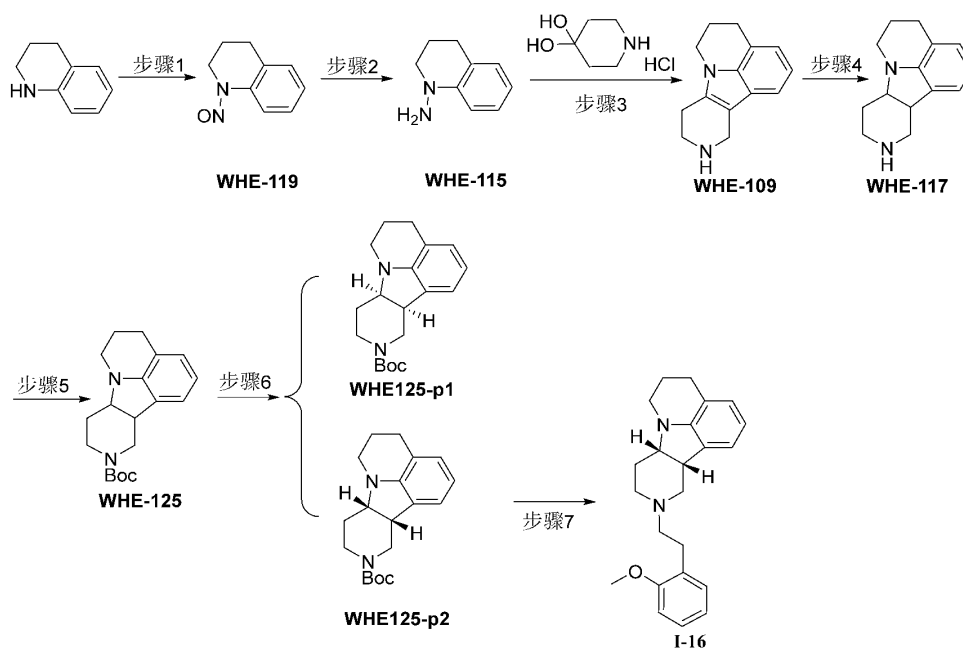
步骤 2: 将 **DW05014** 进行手性拆分。

手性分析方法: 仪器: UPCC (Waters); 手性柱: CHIRALPAK IG (Daicel); 柱体积:

4.6×100mm (5 μm 粒径填料); 温度: 40°C; 流动相: CO₂/MeOH[0.2%氨的甲醇溶液 (7M)=70/30]; 流速: 3.0 mL/min; 检测波长: 214 nm。

手性制备方法: 仪器: SFC-150 (Waters) 手性柱: IG (Daicel); 柱体积: 20×250mm (10 μm 粒径填料); 温度: 35°C; 流动相: CO₂/MeOH[0.2%氨的甲醇溶液(7M)=50/50]; 流速: 100.0 mL/min; 检测波长: 214 nm。制备得 **I-14** (HRMS (ESI) m/z C₂₅H₃₄N₃O⁺[M+H]⁺ 计算值: 392.2697, 实测值: 392.2712; e.e. 99.68%; 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -55^\circ$ (c=0.1, CHCl₃), 与化合物 **I-10** 的旋光方向一致, 同为左旋, 手性构型一致) 和 **I-15** (HRMS (ESI) m/z C₂₅H₃₄N₃O⁺[M+H]⁺ 计算值: 392.2696, 实测值: 392.2709; e.e. 100%; 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (c=0.1, CHCl₃), 与化合物 **I-10** 的旋光方向相反, 为右旋, 手性构型相反)。

实施例 16: (7aS,11aR)-10-(2-甲氧基苯乙基)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-八氢-4H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉 (化合物 **I-16) 的制备**



步骤 1: 四氢喹啉 (4 g, 30 mmol) 溶解于冰醋酸 (40 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 然后缓慢滴加 NaNO₂ (2.28 g, 33 mmol) 的水溶液 (5 mL), 混合物在室温下搅拌过夜。反应结束后, 减压除去溶剂, 浓缩物溶于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗一次。浓缩有机相, 快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 0-10% 乙酸乙酯/石油醚) 得橙黄色油状物 **WHE-119** (4.5 g, 收率 92%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 2.01 (p, $J =$

6.1 Hz, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_9H_{11}N_2O^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 163.0866, 实测值: 163.0873。

步骤 2: 氩气保护下, $LiAlH_4$ (485 mg, 12.8 mmol) 悬浮于无水 THF (25 mL) 中。冰水浴降温, 加入原料 **WHE-119** (1.3 g, 7.98 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液。反应在冰水浴条件下继续搅拌 30 分钟, 然后缓慢升至室温搅拌过夜。反应结束后, 用酒石酸钠钾溶液淬灭反应, 加水过滤。滤液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相。浓缩后快速硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为 10-30% 乙酸乙酯/石油醚) 得黄色固体 **WHE-115** (0.95 g, 收率 81%)。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_9H_{13}N_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 149.1073, 实测值: 149.1075。

步骤 3: **WHE-115** (620 mg, 4.19 mmol) 与 4,4-二羟基哌啶盐酸盐 (650 mg, 4.2 mmol) 溶于乙醇 (15 mL), 然后加入浓盐酸 (0.35 mL), 加热回流 3 小时。冷却反应液, 过滤得白色固体 **WHE-109** (0.75 g, 收率 84%)。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.25 – 2.213 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_{14}H_{17}N_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 213.1386, 实测值: 213.1386。

步骤 4: 圆底烧瓶中加入 **WHE-109** (1.35 g, 6.42 mmol), TFA (13 mL), 冰水浴冷却。然后缓慢分批加入 $NaBH_3CN$ (1.2 g, 19.3 mmol), 反应体系从冰水浴缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后, 加冰淬灭反应, 并用 NaOH 溶液调为碱性 ($pH=14$)。加水, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相。浓缩后得粗产物 **WHE-117** (1.3 g) 直接用于下一步。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.34 – 3.26 (m, 3H), 3.16 (td, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 3H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.19 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_{14}H_{19}N_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 215.1543, 实测值: 215.1546。

步骤 5: 粗产物 **WHE-117** (1.3 g, 6.42 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL), 加入 NaOH (500 mg, 12.8 mmol) 水溶液 (10 mL), 然后加入 Boc_2O (1.54 g, 7.06 mmol)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。反应结束后加水 (15 mL), 分出有机相, 用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相后浓缩。快速硅胶柱层析纯化得 **WHE-125** (1.8 g, 两步收率 89%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.13 – 4.01 & 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 2.97 & 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.69

– 2.55 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). HR-MS (ESI) m/z $C_{19}H_{27}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 315.2067, 实测值: 315.2067。

步骤 6: 化合物 **WHE-125** 的手性拆分, 得 **WHE-125-p1** 和 **WHE-125-p2**

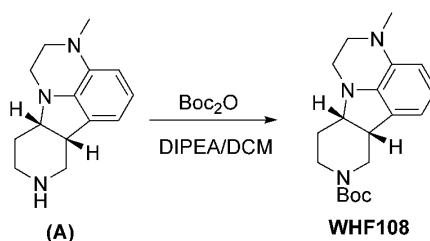
手性分析条件: 手性柱: OD-H (Daicel); 柱体积: 4.6x100 mm (5 μ m 粒径填料); 流动相: CO₂/异丙醇 [0.5%氨的甲醇溶液(7M)]=90/10; 流速: 3.0 mL/min; 波长: 214 nm; 温度: 40°C; HPLC 仪器: UPCC (Waters); Peak1 (前峰) t_R =1.672 min; peak2 (后峰) t_R =1.941 min.

手性制备条件: 手性柱: OD (Daicel); 柱体积: 20x250mm (10 μ m 粒径填料); 流动相: CO₂/异丙醇[0.5%氨的甲醇溶液(7M)]=85/15; 流速: 80 mL/min; 波长: 214 nm; 温度: 35 °C; HPLC 仪器: SFC-150 (Waters)。

WHE-125-P1: ¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.05 & 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 3.06 – 2.96 & 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). HR-MS (ESI) m/z $C_{19}H_{27}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 315.2067; 实测值: 315.2082. 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

WHE-125-p2: ¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 & 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 3.05 – 2.96 & 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). HR-MS (ESI) m/z $C_{19}H_{27}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 315.2067, 实测值: 315.2063。旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -115^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

化合物 **WHE-125-P1** 和 **WHE-125-p2** 的立体构型通过其旋光值与已知立体构型的原料 **A** 和 **WHF-108** 的旋光值对比得出:

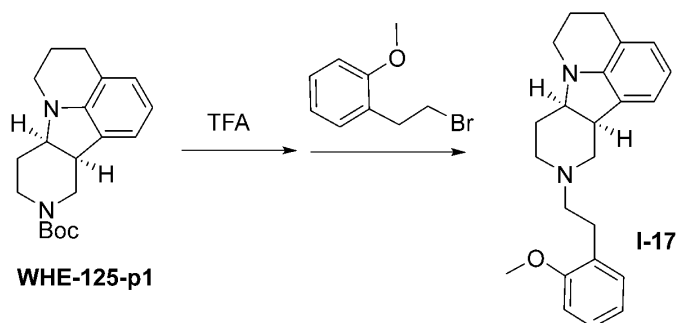


圆底烧瓶中加入 **A** (50 mg, 0.13 mmol), 溶于 DCM (3mL), 加入 Et₃N (1 mL), 然后加入 Boc₂O (57 mg, 0.26 mmol), 反应在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 减压除

去溶剂，用快速硅胶柱层析（洗脱剂为 0-30% 乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得无色油状物 **WHF108**（32 mg，收率 74%）。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.72-6.61 (m, 1H), 6.58 – 6.48 (m, 1H), 6.46 – 6.34 (m, 1H), 4.16 – 4.07 & 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.42 – 3.23 (m, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 5H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). HR-MS (ESI) *m/z* C₁₉H₂₇N₃O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值：329.2098；实测值：329.2098。旋光值：[α]_D²⁵ = –53 ° (c = 0.1, CHCl₃)；原料 **A** 的旋光值：[α]_D²⁵ = –165° (c = 0.1, CHCl₃)。

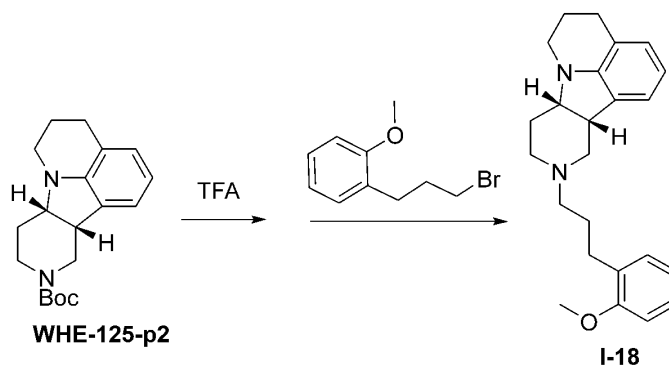
步骤 7：圆底烧瓶中加入 **WHE-125-p2**（120 mg，0.382 mmol），然后加入溶剂二氯甲烷（2 mL），TFA（1 mL），室温下搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂，残余物溶于 DMSO（3 mL），加入 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯（100 mg，0.465 mmol），然后加入二异丙基乙基胺（3 mL），反应体系在 60°C 加热条件下搅拌过夜（18 小时）。反应结束后，加水（50 mL），用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相并浓缩，残余物用快速硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂为 0-10% 乙酸乙酯/石油醚）得 **I-16**（70 mg，收率 53%），棕黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.03 – 3.01 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 3H), 2.42 (td, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.62, 149.80, 131.09, 130.41, 128.68, 127.47, 126.84, 121.07, 120.58, 120.56, 118.68, 110.38, 64.13, 58.90, 55.91, 55.34, 48.88, 44.67, 40.88, 27.91, 24.91, 24.26, 23.16. HR-MS (ESI) *m/z* C₂₃H₂₉N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值：349.2274，实测值：349.2276。旋光值：[α]_D²⁵ = –96 ° (c = 0.1, CHCl₃)。

实施例 17：(7aR,11aS)-10-(2-甲氧基苯乙基)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-八氢-4H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉（化合物 **I-17**）的制备



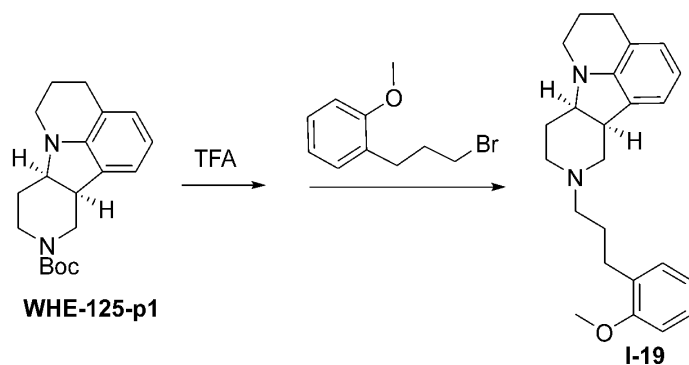
仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHE-125-p1** 脱 Boc 保护并与 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-17** (90 mg, 收率 82%), 棕黄色油状物。 ^1H NMR (800 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 3.00 – 2.96 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.73 – 2.71 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 3H), 2.37 (td, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 5H). ^{13}C NMR (201 MHz, CDCl_3) δ 157.62, 149.80, 131.17, 130.38, 128.79, 127.43, 126.80, 121.04, 120.54, 120.53, 118.63, 110.38, 64.16, 58.96, 56.00, 55.33, 48.91, 44.65, 40.94, 27.99, 24.98, 24.26, 23.15. HR-MS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 349.2274, 实测值: 349.2282. 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +104^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

实施例 18: 10-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-八氢-4H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉 (化合物 I-18) 的制备



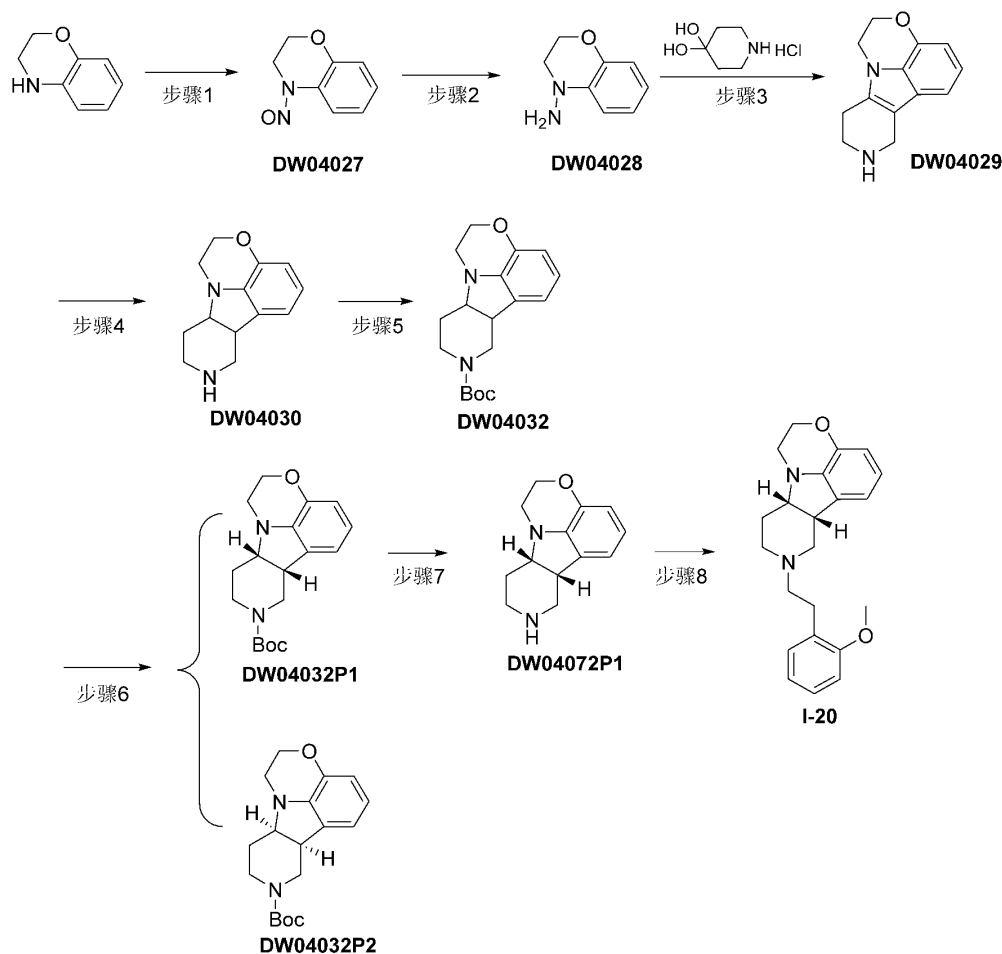
仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHE-125-p2** 脱 Boc 保护并与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-18** (50 mg, 收率 50%), 棕黄色油状物。 ^1H NMR (800 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.75–2.69 (m, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.56 (td, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.29 (td, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 3H), 1.87 – 1.83 (m, 2H). ^{13}C NMR (201 MHz, CDCl_3) δ 157.51, 149.75, 131.19, 130.68, 129.86, 127.07, 126.75, 120.95, 120.48, 120.41, 118.58, 110.25, 64.17, 58.69, 56.14, 55.30, 49.04, 44.59, 40.99, 28.35, 27.10, 25.03, 24.26, 23.15. HR-MS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 363.2431, 实测值: 363.2439. 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -108^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

实施例 19: (7aR,11aS)-10-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-八氢-4H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉 (化合物 I-19) 的制备



仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHE-125-p1** 脱 Boc 保护并与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-19** (48 mg, 收率 46%), 棕黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 – 6.77 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 3.12 – 3.09 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.45 (td, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 3H), 1.77 – 1.73 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z C₂₄H₃₁N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 363.2431, 实测值: 363.2438, 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +101^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

实施例 20: (6bR, 10aS) -8- (2-甲氧基苯乙基) -1, 2, 6b, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢-[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶并[4, 3-b]吡啶 (化合物 I-20) 的制备



步骤 1: 圆底烧瓶中加入苯并吗啉 (2.6 g, 20 mmol), 加四氢呋喃 (40mL) 溶解, 反应体系置于 0 °C 搅拌。向反应体系中缓慢滴加 3M 盐酸 (13 mL), 继续在 0°C 搅拌反应。1 小时后, 向反应瓶中滴加亚硝酸钠 (3.45 g, 50 mmol) 水溶液 (10 mL)。滴加完毕, 继续室温搅拌过夜。TLC 检测反应完全, 减压蒸馏除去大部分溶剂, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水清洗, 无水硫酸钠干燥有机相。浓缩有机相得粗品, 过快速硅胶柱纯化 (洗脱剂为 0-25% 乙酸乙酯/石油醚), 得黄色固体 **DW04027** (3.0 g, 产率: 91%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.08 – 4.04 (m, 2H)。HRMS (ESI) *m/z* C₈H₉N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值: 165.0659, 实测值: 165.0672。

步骤 2: 圆底烧瓶中加入 **DW04027** (1.6 g, 10 mmol), 加醋酸: 水 (1: 1) 的混合溶液 (20mL) 溶解, 并将反应体系置于 0-5°C 搅拌。缓慢分批加入锌粉 (2.6 g, 40 mmol), 加毕, 室温继续搅拌反应 1 小时。滤除锌粉, 滤液用 2N NaOH 调节 pH 至 9.0, 然后用乙

酸乙酯萃取三次，合并有机相并用饱和食盐水清洗，无水硫酸钠干燥有机相。浓缩有机相得粗品，过快速硅胶柱纯化（洗脱剂为 0-35% 乙酸乙酯/石油醚），得淡黄色固体 **DW04028**（1.2 g，产率 80%）。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 2H)。HRMS (ESI) *m/z* C₈H₁₁N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值：151.0866，实测值：151.0871。

步骤 3：圆底烧瓶中加入 **DW04028**（1.5 g，10 mmol），4,4-吡啶二醇盐酸盐（1.2 g，10 mmol），加乙醇（20 mL）溶解。向反应体系中缓慢滴加浓盐酸（1 mL），滴加完毕，将反应体系加热至 90 °C 回流搅拌 3 小时。反应液冷却至室温，过滤得灰白色固体 **DW04029**（1.6 g，产率 73%）。HRMS (ESI) *m/z* C₁₃H₁₅N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值：215.1179；实测值：215.1185。

步骤 4：圆底烧瓶中加入 **DW04029**（2.1 g，10 mmol），加三氟乙酸（20 mL）溶解，将反应体系置于 0 °C 搅拌。分批加入氰基硼氢化钠（1.89 g，30 mmol），后置于室温继续搅拌反应 2 小时。反应结束，减压蒸馏除去大部分三氟乙酸，用 2N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9.0，然后用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相并用饱和食盐水清洗，无水硫酸钠干燥有机相。浓缩有机相得粗品，过快速硅胶柱纯化（洗脱剂为 0-10% 甲醇/二氯甲烷），得黄色油状物 **DW04030**（1.2 g，产率 61%）。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.78 – 6.73 (m, 2H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 3.56 – 3.54 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.40 (m, 1H), 3.35 – 3.33 (m, 2H), 2.93 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.82 (td, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H)。HRMS (ESI) *m/z* C₁₃H₁₇N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值：217.1335，实测值：217.1351。

步骤 5：圆底烧瓶中加入 **DW04030**（2.1 g，10 mmol），二羰基二叔丁酯（2.2 g，10 mmol），加二氧六环（25 mL）室温搅拌溶解。然后加入 1N 氢氧化钠水溶液（10 mL），反应体系室温搅拌过夜。反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相并用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩有机相得粗品油状物 **DW04032**（3.0 g，产率 94%）。HRMS (ESI) *m/z* C₁₈H₂₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 计算值：317.1860，实测值：317.1871。

步骤 6：将 **DW04032** 进行手性柱拆分。

手性分析方法：仪器：Shimadzu；手性柱：OJ-H（Daicel）；柱体积：4.6×250 mm（5 μm 粒径填料）；温度：40 °C；流动相：正己烷(0.1% 二乙胺):乙醇(0.1% 二乙胺)= 70:30；流速：1.0 mL/min；检测波长：214 nm 和 254 nm。

手性制备方法：仪器：Gilson-281；手性柱：OJ（Daicel）；柱体积：20×250 mm（10 μm 粒径填料）；温度：35 °C；流动相：正己烷(0.1% 二乙胺):乙醇(0.1% 二乙胺)= 75:25；流

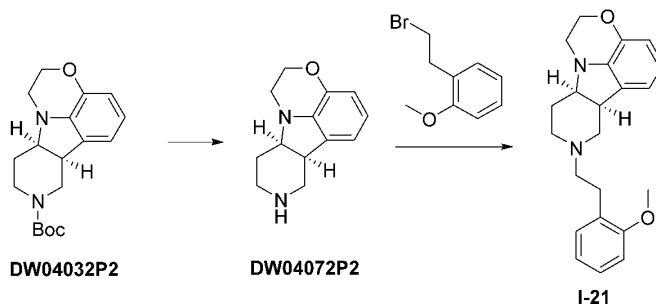
速: 40.0 mL/min; 检测波长: 214 nm。制备得 **DW04032P1** (e.e. 100%) 和 **DW04032P2** (e.e. 100%)。

步骤 7: 圆底烧瓶中加入 **DW04032P1** (310 mg, 1 mmol), 加二氯甲烷 (5mL) 室温搅拌溶解, 后加入三氟乙酸 (1 mL)。反应体系继续室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 向反应体系中加入 2N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 9.0, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤。浓缩有机相, 得粗品淡黄色固体 **DW04072P1** (208mg, 产率 96%)。

HRMS (ESI) m/z $C_{13}H_{17}N_2O^+ [M+H]^+$ 计算值: 217.1335, 实测值: 217.1343。

步骤 8: 仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将 **DW04072P1** 与 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得淡黄色油状物 **I-20** (80mg, 产率 49%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 2H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (dt, $J = 10.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.20 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 2H), 2.75 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.31 (td, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (201 MHz, $CDCl_3$) δ 157.60, 143.52, 138.01, 132.83, 130.35, 128.73, 127.42, 120.52, 120.36, 115.86, 113.21, 110.36, 66.85, 65.65, 60.48, 58.95, 55.91, 55.31, 48.93, 44.73, 41.58, 28.02. HRMS (ESI) m/z $C_{22}H_{27}N_2O_2^+ [M+H]^+$ 计算值: 351.2067 实测值: 351.2079。旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ ($c=0.1$, $CHCl_3$), 与化合物 **I-3** 的旋光方向一致, 同为左旋, 手性构型一致。

实施例 21: (6bS, 10aR) -8- (2-甲氧基苯乙基) -1, 2, 6b, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢-[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶并[4, 3-b]呋啉 (化合物 **I-21**) 的制备

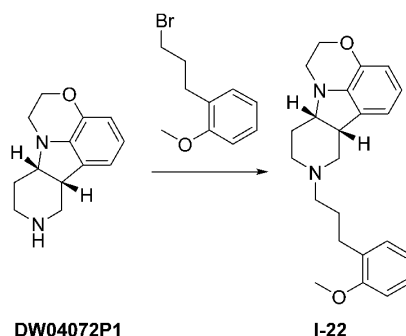


仿照实施例 20 中步骤 7 的方法, 以 **DW04032P2** 为原料, 制备 **DW04072P2** (淡黄色固体 180 mg, 产率 93%)。HRMS (ESI) m/z $C_{13}H_{17}N_2O^+ [M+H]^+$ 计算值: 217.1335, 实测值: 217.1348。

仿照实施例 20 中步骤 8 的方法, 将 **DW04072P2** 与 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯进行烷

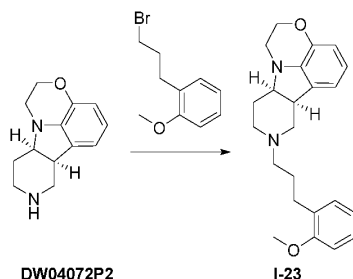
基化反应得淡黄色油状物 **I-21** (83 mg, 产率 51%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J=7.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.82–6.78 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.59–6.54 (m, 2H), 4.41–4.34 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dt, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.20–3.18 (m, 1H), 3.18–3.14 (m, 1H), 2.98–2.94 (m, 1H), 2.78 (dt, $J=11.2, 6.0$ Hz, 2H), 2.76–2.73 (m, 1H), 2.69–2.65 (m, 1H), 2.55–2.47 (m, 2H), 2.32 (td, $J=11.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.06 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.95–1.87 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.61, 143.53, 138.01, 132.80, 130.36, 128.69, 127.45, 120.53, 120.39, 115.88, 113.23, 110.37, 66.86, 65.64, 60.49, 58.92, 55.87, 55.32, 48.92, 44.75, 41.55, 28.01. HRMS (ESI) m/z C₂₂H₂₇N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值: 351.2067, 实测值: 351.2082。旋光值: $[\alpha]_D^{25}=+41^\circ$ (c=0.1, CHCl₃), 与 **I-3** 的旋光方向相反, 为右旋, 手性构型相反。

实施例 22: (6bR, 10aS) -8- (3- (2-甲氧基苯基) 丙基) -1, 2, 6b, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢-[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶并[4, 3-b]吡啶 (化合物 **I-22**) 的制备



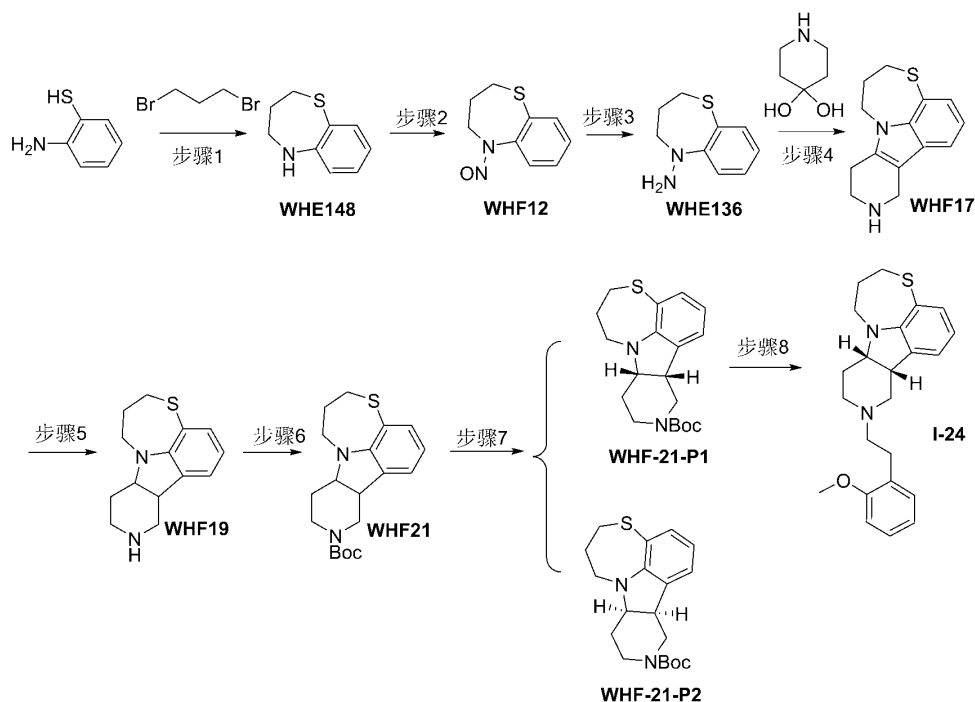
仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将 **DW04072P1** 与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得淡黄色油状物 **I-22** (105 mg, 产率 58%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.14–7.12 (m, 1H), 6.87 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.66–6.60 (m, 2H), 4.47–4.40 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (dt, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 3.24–3.20 (m, 1H), 2.96–2.94 (m, 1H), 2.76–2.73 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 2H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.31 (td, $J=11.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.07–2.02 (m, 2H), 2.01–1.96 (m, 1H), 1.95–1.94 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.52, 143.55, 137.96, 132.73, 130.54, 129.88, 127.15, 120.44, 120.42, 115.85, 113.26, 110.28, 66.86, 65.59, 60.34, 58.52, 55.82, 55.32, 48.90, 44.72, 41.43, 28.31, 26.89. HRMS (ESI) m/z C₂₃H₂₉N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值: 365.2224, 实测值: 365.2239。旋光值: $[\alpha]_D^{25}=-10^\circ$ (c=0.1, CHCl₃), 与化合物 **I-10** 的旋光方向一致, 同为左旋, 手性构型一致。

实施例 23: (6bS, 10aR) -8- (3- (2-甲氧基苯基) 丙基) -1, 2, 6b, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢-[1, 4]噻嗪并[2, 3, 4-HI]吡啶并[4, 3-b]呋喃 (化合物 I-23) 的制备



仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将 DW04072P2 与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得淡黄色油状物 I-23 (83 mg, 产率 51%)。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 18.3 Hz, 3H), 3.28 (dt, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.53, 143.58, 137.94, 130.42, 129.90, 127.20, 124.11, 120.49, 120.47, 115.89, 113.33, 110.31, 66.87, 65.53, 58.44, 55.34, 48.83, 44.74, 41.28, 31.57, 30.32, 29.85, 28.29. HRMS (ESI) *m/z* C₂₃H₂₉N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 计算值: 365.2224, 实测值: 365.2225。旋光值: [α]_D²⁵ = +49° (c=0.1, CHCl₃), 与化合物 I-10 的旋光方向相反, 为右旋, 手性构型相反。

实施例 24: (8aS,12aR)-11-(2-甲氧基苯乙基)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻唑并[2,3,4-hi]呋喃 (化合物 I-24) 的制备



步骤 1: 圆底烧瓶中加入 2-巯基苯胺 (2.5 g, 20 mmol), 1,3-二溴丙烷 (6.03 g, 30 mmol) 及 K_2CO_3 (8.28 g, 60 mmol), 氮气保护下加入溶剂 DMF (20 mL)。反应体系在 $65^\circ C$ 下加热搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂 DMF, 用快速硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂 0-20% 乙酸乙酯/石油醚) 得棕红色油状物 **WHE148** (1.41 g, 收率 50%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 6.82 – 6.80 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.86 – 2.83 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_9H_{12}NS^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 166.0685, 实测值: 166.0688。

步骤 2: 圆底烧瓶中将原料 **WHE-148** (1.59 g, 9.63 mmol) 溶于 HOAc/ H_2O (15 mL/5 mL) 中, 然后在冰水浴冷却条件下加入 $NaNO_2$ (797 mg, 11.6 mmol), 反应体系缓慢升至室温后搅拌过夜。反应结束后, 减压除去溶剂, 溶于乙酸乙酯, $NaHCO_3$ 饱和水溶液洗一次, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 浓缩后用快速硅胶柱层析分离纯化得棕黄色油状物 **WHF-12** (1.53 g, 82%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.16 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_9H_{11}N_2OS^+$ $[M+H]^+$ 计算值: 195.0587, 实测值: 195.0587。

步骤 3: 氮气保护下 $LiAlH_4$ (600 mg, 15.8 mmol) 悬浮于无水 THF (20 mL) 中。冰水浴冷却, 缓慢加入 **WHE-148** (1.53 g, 7.89 mmol) 的无水 THF (5 mL) 溶液。反应体

系在冰水浴条件下继续搅拌 30 分钟，然后在 50 °C 加热条件下搅拌过夜。反应结束后，反应液以冰水浴冷却，酒石酸钠钾水溶液淬灭反应，过滤，滤液加水，分出有机相，水相用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相。有机相浓缩后用快速硅胶柱层析分离纯化得橙黄色油状物 **WHE-136** (1.1 g, 收率 77%)。HR-MS (ESI) m/z $C_9H_{13}N_2S^+[M+H]^+$ 计算值: 181.0794, 实测值: 181.0794。

步骤 4: 将 **WHE-136** 溶于乙醇 (10 mL)，加入 4,4-二羟基哌啶盐酸盐 (1.85 g, 12.1 mmol)，盐酸 (0.6 mL)，反应体系加热回流过夜。反应结束后，减压除去乙醇，残余物加水，用乙酸乙酯萃取。合并有机相，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗一次，减压浓缩后用快速硅胶柱层析分离纯化得淡黄色固体 **WHF-19** (1.4 g, 收率 94%)。 1H NMR (800 MHz, MeOD) δ 7.24 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 3.10 (td, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z $C_{14}H_{17}N_2S^+[M+H]^+$ 计算值: 245.1107, 实测值: 245.1108。

步骤 5: 化合物 **WHF-17** (1.09 g, 6.05 mmol) 溶于三氟乙酸中，冰水浴冷却，然后 30 分钟内分批加入 $NaBH_3CN$ (1.1 g, 17.2 mmol)，然后反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。反应结束后，反应液中加入冰淬灭反应，用 $NaOH$ 水溶液调成碱性。乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，浓缩得粗产物棕黄色固体 **WHF-19** (1.5 g)，直接用于下一步。

步骤 6: 上一步粗产物化合物 **WHF-19** (1.5 g, 6.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，加入 Et_3N (2 mL)，然后加入 Boc_2O (2.6 g, 12.2 mmol)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。反应结束后，减压除去溶剂，用快速硅胶柱层析分离纯化得化合物 **WHF-21** (1.4g, 两步收率 67%)。 1H NMR (800 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.14 – 3.97 & 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.23 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.95 & 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). HR-MS (ESI) m/z $C_{19}H_{27}N_2O_2S^+[M+H]^+$ 计算值: 347.1788, 实测值: 347.1788。

步骤 7: 化合物 **WHF-21** 的手性拆分

手性分析条件: 手性柱: IG (Daicel); 柱体积: 4.6x100 mm (5 μm 粒径填料); 流动相: $CO_2/MeOH$ [0.2% 氨的甲醇溶液(7M)]=85/15; 流速: 3.0 mL/min; 波长: 214 nm; 温度: 40°C; HPLC 仪器: UPCC (Waters); Peak1 (前峰) $t_R=1.926min$; peak2 (后峰) $t_R=2.344min$ 。

手性制备条件：手性柱：IG（Daicel）；柱体积：20x250mm（10 μm 粒径填料）；流动相：CO₂/MeOH [0.2% 氨的甲醇溶液(7M)]=75/25；流速：100 mL/min；波长：214 nm；温度：35 °C；HPLC 仪器：SFC-150（Waters）。

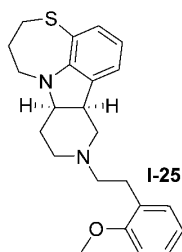
WHF-21-p1: ¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (s, 0.5H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 0.5H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 3.38 – 3.24 (m, 1H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1.5H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 0.5H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -143^{\circ}$ (c = 0.1, CHCl₃).

WHF-21-p2: ¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 0.5H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 0.5H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.39 – 3.16 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 3.03 – 3.00 (m, 0.5H), 2.94 – 2.90 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 0.5H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +135^{\circ}$ (c = 0.1, CHCl₃).

化合物 **WHF-21-p1** 与 **WHF-21-p2** 的立体构型通过其旋光值分别与已知立体构型的原料 **A** 和 **WHF-108** 的旋光值对比得出。

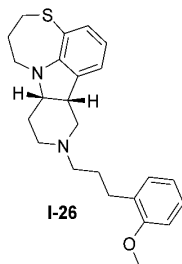
步骤 8：仿照实施例 16 步骤 7 的方法，将化合物 **WHF-21-p1** 脱 Boc 保护并与 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-24** (51 mg, 收率 59%)，橙黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.29 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.88 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.15 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 3H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.59, 152.31, 133.86, 130.37, 128.84, 128.66, 127.45, 121.31, 120.53, 119.79, 119.72, 110.37, 63.98, 58.96, 56.52, 55.33, 49.10, 47.22, 40.94, 32.03, 30.61, 28.04, 25.73. HR-MS (ESI) *m/z* C₂₃H₂₉N₂O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 381.1995, 实测值: 381.2013. 旋光值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -134^{\circ}$ (c = 0.1, CHCl₃).

实施例 25: (8aR,12aS)-11-(2-甲氧基苯乙基)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻唑并[2,3,4-hi]吡啶(化合物 I-25)的制备



仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHF-21-p2** 脱 Boc 保护并与 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-25** (62 mg, 收率 67%), 橙黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 3H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.60, 152.30, 133.85, 130.37, 128.85, 128.63, 127.46, 121.31, 120.54, 119.80, 119.73, 110.37, 63.98, 58.95, 56.50, 55.34, 49.10, 47.23, 40.93, 32.03, 30.61, 28.03, 25.72. HR-MS (ESI) *m/z* C₂₃H₂₉N₂OS⁺ [M+H]⁺ 计算值: 381.1995, 实测值: 381.1997。旋光值: [α]_D²⁵ = +142° (c = 0.1, CHCl₃)。

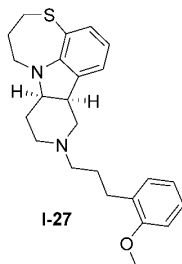
实施例 26: (8aS,12aR)-11-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻唑并[2,3,4-hi]吡啶(化合物 I-26) 的制备



仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHF-21-p1** 脱 Boc 保护并与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-26** (45 mg, 收率 50%), 橙黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.18 – 7.16 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 3H), 6.64 – 6.59 (m, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 4H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 3H), 1.84 – 1.80 (m, 2H). ¹³C

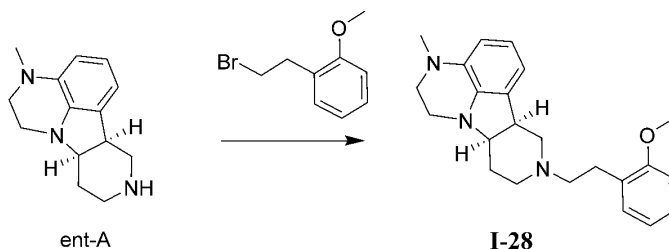
NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.51, 152.24, 133.72, 130.47, 129.92, 128.91, 127.18, 121.29, 120.45, 119.86, 119.77, 110.29, 63.95, 58.60, 56.42, 55.33, 49.11, 47.19, 40.79, 32.05, 30.61, 28.31, 26.92, 25.54. HR-MS (ESI) m/z C₂₄H₃₁N₂OS⁺ [M+H]⁺ 计算值: 395.2152, 实测值: 395.2152。旋光值: $[\alpha]_D^{25} = -121^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

实施例 27: (8aR,12aS)-11-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻唑并[2,3,4-hi]吡啶 (化合物 I-27) 的制备



仿照实施例 16 步骤 7 的方法, 将化合物 **WHF-21-p2** 脱 Boc 保护并与 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯进行烷基化反应得 **I-27** (87 mg, 收率 94%), 橙黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 – 3.53 (m, 1H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 3.19 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 1H), 2.81 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 3H), 1.83 – 1.79 (m, 2H). ¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃) δ 157.51, 152.24, 133.83, 130.56, 129.90, 128.84, 127.13, 121.25, 120.42, 119.78, 119.70, 110.27, 64.01, 58.65, 56.54, 55.32, 49.17, 47.15, 40.90, 32.04, 30.60, 28.33, 27.05, 25.67. HR-MS (ESI) m/z C₂₄H₃₁N₂OS⁺ [M+H]⁺ 计算值: 395.2152, 实测值: 395.2156。旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +130^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

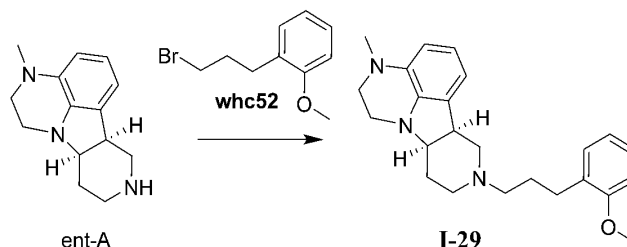
实施例 28: (6bS,10aR)-8-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉 (化合物 I-28) 的制备



仿照实施例 3 的方法, 以 ent-A (参照 J Med Chem 2014, 57, 2670–2682; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 767–770 所描述的方法进行制备) 和 1-(2-溴乙基)-

2-甲氧基苯 (CAS# 36449-75-9) 为原料, 可制备得到化合物 **I-28**。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 11.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.92 – 2.89 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.48 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H). HR-MS (ESI) m/z C₂₃H₃₀N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 364.2383; 实测值: 364.2390. 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

实施例 29: (6b*S*,10a*R*)-8-(3-(2-甲氧基)丙基)-3-甲基-2,3,6b, 7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉 (化合物 **I-29) 的制备**



仿照实施例 10 的方法, 以 ent-A (参照 J Med Chem 2014, 57, 2670–2682; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 767–770 所描述的方法进行制备) 和 **whc52** 为原料, 可制备得到化合物 **I-29**, 黄色油状物。¹H NMR (800 MHz, CD₃OD) δ 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 2H). HR-MS (ESI) m/z C₂₄H₃₂N₃O⁺ [M+H]⁺ 计算值: 378.2540; 实测值: 378.2545. 旋光值: $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)。

生物测试实施例 1: 本发明化合物对于 5-HT_{2A} 受体的亲和力测试

方法: 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。铺满 HEK-293T 细胞 (ATCC, CRL-11268) 的 10 cm 培养皿以 5-HT_{2A} 受体质粒 (10 ng) 和 PEI (40 μ L) 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]-LSD。室温避光孵育 2 小时。检测。机器读值反应膜上结合 [³H]-LSD 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：本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体的亲和力 K_i 值如表 1 所示。

表 1.

实施例化合物	K _i , μM
I-1	0.246
I-2	0.525
I-3	0.017
I-4	0.088
I-5	0.126
I-6	5.245
I-7	1.581
I-8	3.059
I-9	0.031
I-10	0.013
I-11	0.089
I-12	0.190
I-13	0.034
I-14	0.028
I-15	0.007

I-16	0.065
I-17	0.024
I-18	0.057
I-19	0.018
I-20	0.107
I-21	0.043
I-22	0.099
I-23	0.011
I-24	0.045
I-25	0.032
I-26	0.093
I-27	0.008
I-28	\
I-29	\

从表 1 可以看出, 本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体具有中等到高亲和力, 其中, 化合物 I-3, I-4, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26 和 I-27 对 5-HT_{2A} 受体的 K_i 值小于 0.1 μM。

生物测试实施例 2: 本发明化合物对于 5-HT_{2A} 受体的功能活性测试

方法: 为了检测 5-HT_{2A} 受体介导的下游 G 蛋白信号通路, 第一天, 铺满 HEK-293T 细胞 (ATCC, CRL-11268) 的 6 cm 培养皿以 1 μg 5-HT_{2A} 受体质粒、1 μg 含有 C 端海藻荧光素酶的 Gαq (Gαq-Rluc)、1 μg Gβ3、1 μg 含有 C 端绿色荧光蛋白的 Gγ9 (Gγ9-GFP) 和 16 μL PEI 进行转染。同时, 为了检测 5-HT_{2A} 受体介导的下游 β-arrestin2 信号通路, 第一天, 铺满 HEK-293T 细胞 (ATCC, CRL-11268) 的 6 cm 培养皿以 500 μg 含有 C 端海藻荧光素酶的 5-HT_{2A} 受体质粒(5-HT_{2A}-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 β-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 cm 培养皿细胞量铺一个 96 孔板, 每孔 100 μL 培液。第三天, 加药检测。从细胞房中拿出 96 孔板去除培液, 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 不同浓度的药物, 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 β-arrestin2 上膜情况以及 G 蛋白三聚体解离情况, 前者表征 5-HT_{2A} 受体下游 β-arrestin2 信号通路激活程度后者表征 5-HT_{2A} 受体下游 G 蛋白信号通路激活程度, 由此, 各种化合

物对 5-HT_{2A} 受体的激动作用可被表征。

结果：本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体的激动活性如表 2 所示（“NA”，无激动活性；“\”，无测试）。

表 2

实施例化合物	Gq 信号激动活性	β-arrestin2 信号激动活性
I-1	120.2 nM (67.0%)	173.8 nM (60.2%)
I-2	309.0 nM (65.3%)	229.1 nM (68.4%)
I-3	707.9 nM (20.2%)	173.8 nM (39.0%)
I-4	185.2 nM (13.7%)	213.7 nM (44.2%)
I-5	NA	683.7 nM (3.2%)
I-6	\	\
I-7	\	\
I-8	\	\
I-9	NA	75.86 nM (14.4%)
I-10	NA	204.2 nM (12.7%)
I-11	371.5 nM (9.7%)	229.1 nM (36.8%)
I-12	NA	NA
I-13	NA	181.1 nM (51.4%)
I-14	NA	NA
I-15	NA	97.24 nM (24.3%)
I-16	NA	NA
I-17	NA	718.9 nM (64.6%)
I-18	NA	NA
I-19	NA	561.7 nM (59.4%)
I-20	NA	NA
I-21	NA	582.5 nM (40.6%)
I-22	NA	NA
I-23	NA	226.6 nM (51.6%)
I-24	NA	NA
I-25	NA	988.0 nM (43.6%)

I-26	NA	NA
I-27	NA	878.4 nM (35.7%)
I-28	\	\
I-29	\	\

从表 2 可以看出, 本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体具有中等到较强的激动活性, 且化合物 I-9, I-10, I-13, I-15, I-17, I-19, I-21, I-23, I-25 和 I-27 对 5-HT_{2A} 受体介导的 β -arrestin2 招募具有选择性激活作用, 不激活 G 蛋白信号通路。

生物测试实施例 3: 化合物 I-3 和 I-10 对多巴胺 D₂ 受体的选择性测试

方法: 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。铺满 HEK-293T 细胞 (ATCC, CRL-11268) 的 10 cm 培养皿以 10 ng 多巴胺 D₂ 受体质粒和 40 μ L 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。用真空泵吸掉培液, 每孔加入 3 mL 裂解液, 将细胞置于 4 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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 μ L 膜蛋白悬液。然后, 96 孔板从左到右依次加入 30 μ L 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 μ L [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: 化合物 I-3 对多巴胺 D₂ 受体的亲和力为 K_i = 1.55 μ M, 化合物 I-10 对多巴胺 D₂ 受体的亲和力为 K_i = 1.86 μ M。因此, 化合物 I-3 和 I-10 对多巴胺受体的亲和力很弱。相比于卢美哌隆, 化合物 I-3 和 I-10 对 5-HT_{2A} 具有更好的选择性。

生物测试实施例 4: 化合物 I-10 和 I-23 的小鼠代谢性质测试

化合物 I-10 在雄性小鼠体内单剂量腹腔注射给药后, 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特征。

实验设计：60 只雄性 C57 小鼠（购自苏州昭衍实验动物有限责任公司）按体重随机分组，每组 3 只。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。腹腔注射给药，给药浓度为 1 mg/mL，溶媒为 10%DMSO+90%生理盐水。

样品采集：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 mL，置于 EDTAK2 离心管中并放置冰浴上。5000rpm，4℃ 离心 10 分钟，收集血浆。IP 采血和脑组织时间点：0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24h，每个时间点 3 只小鼠，分析检测前，所有血浆样品存于-80℃。

数据处理：血浆和脑组织药物浓度均使用 LC-MS（API4000QTRAP 三重四极杆串联质谱仪，电喷雾电离源（ESI））进行检测。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 ±SD, n ≥ 3)或“均数”(Mean, n = 2) 表示。

实验结果：化合物 **I-10** 和 **I-23** 的药代参数见下表 3（腹腔注射）：

表 3

药代参数		I-10 (10 mg/kg)			I-23 (5 mg/kg)		
		血浆	脑	脑/血比	血浆	脑	脑/血比
K _{el}	h ⁻¹	0.654	0.865	2.32	0.678	0.630	3.38
T _{1/2}	h	1.06	0.801		1.02	1.10	
t _{max}	h	0.083	0.500		0.50	0.50	
C _{max}	ng·mL ⁻¹ 或 ng·g ⁻¹	225	566		272	1417	
AUC _{0-t}	h·ng·mL ⁻¹ 或 ng·g ⁻¹	576	1335		537	1816	
AUC _{0-inf}	h·ng·mL ⁻¹ 或 ng·g ⁻¹	582	1346		540	1822	
AUMC _{0-t}	h·h·ng·mL ⁻¹ 或 ng·g ⁻¹	1169	1979		769	1645	
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·mL ⁻¹ 或 ng·g ⁻¹	1230	2054		794	1698	
MRT	h	2.11	1.53		1.47	0.932	

生物测试实施例 5：化合物 **I-3** 和 **I-10** 的抗抑郁活性测试

方法：急性束缚应激（ARS）经常被用来诱导小鼠的抑郁状态。强迫游泳试验（FST）和尾悬试验（TST）是目前最常用的推断“抑郁样”行为的模型。将 C57/bl6j 野生型小鼠（8 周以上，购自上海灵畅生物科技有限公司）用单个啮齿动物抑制装置固定 5 小时。小鼠

被限制所有的身体运动，但只造成最小的疼痛。在 ARS 实验期间，小鼠被剥夺了食物和水。在 5 小时的束缚后，一组独立的小鼠被释放，随后立即腹腔注射所测试的化合物。恢复 30 min 后，通过强迫游泳试验或悬尾试验评价小鼠的行为变化。对照组同时接受生理盐水注射，但不进行 ARS 步骤。强制游泳测试：对照组和 ARS 应激后的小鼠分别置于盛有 15 厘米深的水的玻璃烧杯中，温度为 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。所有小鼠被强迫游泳 6 分钟，并用摄像机记录。记录测试最后 4 分钟的静止时间。静止时间被定义为动物在水中漂浮而不挣扎，只做必要的动作以保持头部出水的时间；尾部悬挂试验：对照组和束缚应激后的小鼠分别用胶带粘住尾巴悬挂 6 分钟，并由摄像机记录下来。最后 4 分钟的静止时间由不知情的观察者手动计时和评估。

结果：化合物 I-3 在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用如图 1 所示。从图 1 可以看出，化合物 I-3 具有明显的抗抑郁作用。I-3 在强制游泳实验中的抗抑郁作用如图 2 所示。从图 2 可以看出，化合物 I-3 具有明显的抗抑郁作用；

化合物 I-10 在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用如图 3 所示。从图 3 可以看出，化合物 I-10 具有明显的抗抑郁作用。I-10 在强制游泳实验中的抗抑郁作用如图 4 所示。从图 4 可以看出，化合物 I-10 具有明显的抗抑郁作用。

生物测试实施例 6：化合物 I-3 和 I-10 的致幻作用测试

方法：基于磁信号检测小鼠头部抽搐响应以表征致幻作用。小鼠（品系 C57/BL6J，购自上海灵畅生物科技有限公司）用 2% 异氟烷麻醉。在头盖背面中心切除一小部分头皮。一个定制的小型钕磁铁(4 毫米×4 毫米×2 毫米)使用牙科树脂附着在头盖背面的中心。磁体 N-S 极点与植入体的背腹面平行。试验前允许小鼠进行 1 周的恢复。为了记录精确的头部运动，老鼠被放置在直径 12 厘米的玻璃烧杯中，周围环绕着 150 圈 30 号漆包铜线。线圈的输出信号由 PowerLab/4SP 仪器用 LabChart V8.1.16 软件记录。放大线圈电压，10kHz 低通滤波去除射频干扰，40kHz 采样。对于小鼠头部抽搐响应检测，LabChart 数据用 40-200 赫兹的数字带通滤波器进行处理，通过检索满足以下条件的正弦小波来判定小鼠头部抽搐响应：1，含有 2 个以上双极峰；2，振幅超过背景噪声水平；3，持续时间小于 120 毫秒。试验前 1 小时将小鼠转移到试验室适应。随后将小鼠转移到烧杯中 30 分钟，记录基线小鼠头部抽搐响应数值。基线记录后，立即给小鼠注射（腹腔）测试化合物，根据使用的化合物，进一步记录 1-2 小时。数值统计前 30 分钟。

结果：化合物 I-3 对小鼠头部抽搐的响应如图 5 所示。从图 5 可以看出，化合物 I-3 在图示两个剂量下不引起小鼠的致幻作用。

化合物 I-10 对小鼠头部抽搐的响应如图 6 所示。从图 6 可以看出，化合物 I-10 在图

示两个剂量下也不引起小鼠的致幻作用。

生物测试实施例 7：化合物 I-23 的抗抑郁与致幻作用测试

抗抑郁药效测试方法：对于雄性 C57BL/6 小鼠（8 周龄，购自上海灵畅生物科技有限公司），将皮质酮以 25 μ g/mL 的浓度溶解在小鼠饮水中。用饮水瓶给小鼠服用皮质酮溶液 21 天。小鼠被维持在 12 小时的光周期中。前两周每隔一天换新鲜含皮质酮的饮用水，最后一周每两天减半逐渐换成不含皮质酮的普通饮用水。皮质酮暴露 21 天后在小鼠中单次注射化合物 I-23，于 1 天，7 天和 14 天后三个时间段通过悬尾实验测试化合物 I-23 的抗抑郁活性。尾部悬挂试验：对照组和给药组的小鼠分别用胶带粘住尾巴悬挂 6 分钟，并由摄像机记录下来。最后 4 分钟的静止时间由不知情的观察者手动计时和评估。

致幻作用测试方法：参照生物测试实施例 6 的方法测试化合物 I-23 引起小鼠头部抽搐的效应。

结果：

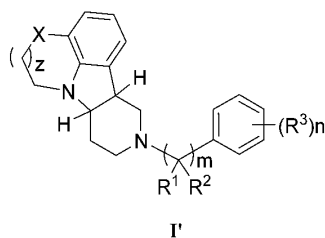
化合物 I-23 对小鼠头部抽搐的响应如图 7 所示。从图 7 可以看出，化合物 I-23 在图示两个剂量下均不引起小鼠的致幻作用。

化合物 I-23 在小鼠悬尾实验中的抗抑郁作用如图 8 所示。从图 8 可以看出，化合物 I-23 单次给药一天后具有明显的抗抑郁作用，并且单针注射 10 mg/kg 组的小鼠在 7 天后和 14 天后仍具有显著的抗抑郁作用。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐：



其中, X 为 $\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $\text{C}(\text{R}^b)(\text{R}^c)$ 、 O 或 S ;

R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

R^1 和 R^2 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基;

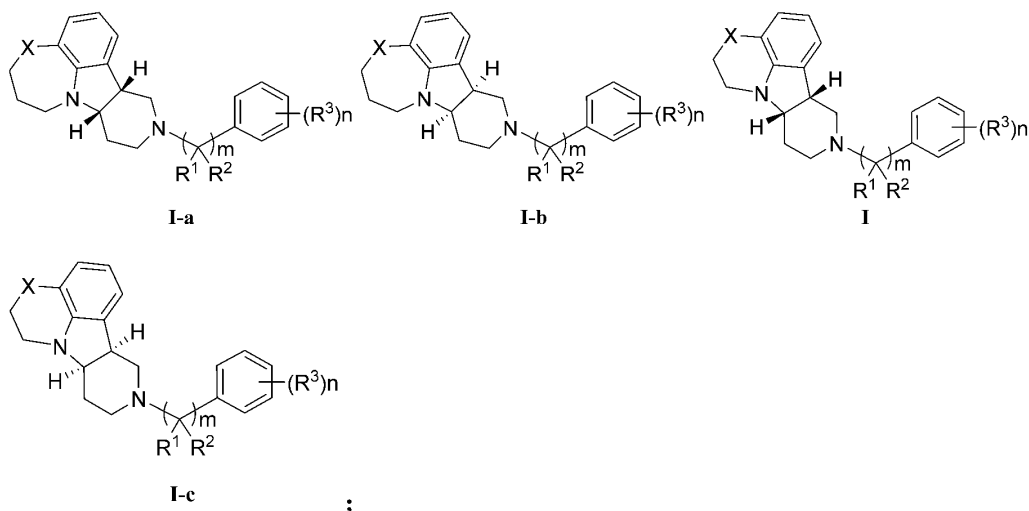
R^3 独立地为氢、卤素、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基;

m 为 1、2 或 3;

n 为 1、2 或 3;

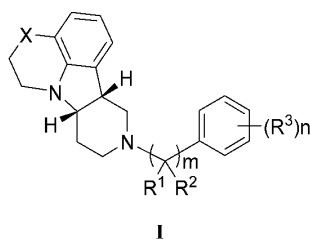
z 为 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物为如式 **I-a**、**I-b**、**I** 或 **I-c** 所示的并环哌啶类化合物:



其中, X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述;

例如, 所述如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物为如式 **I** 所示的并环哌啶类化合物,



其中, X 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N\text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^b \\ | \\ \text{---}C\text{---}R^c \end{array}$ 、 $\text{---}O\text{---}$ 或 $\text{---}S\text{---}$;

R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

R^1 和 R^2 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基;

R^3 独立地为氢、卤素、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基;

m 为 1、2 或 3;

n 为 1、2 或 3。

3. 如权利要求 1 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^a 、 R^b 和 R^c 中, 所述的 C_1 - C_4 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, R^1 和 R^2 中, 所述的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;

和/或, R^1 和 R^2 中, 所述的 C_1 - C_4 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, R^3 中, 所述的卤素独立为 F、Cl、Br 或 I;

和/或, R^3 中, 所述的 C_1 - C_4 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

和/或, R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”。

4. 如权利要求 1 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐,

其特征在于, X 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N\text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^b \\ | \\ \text{---}C\text{---}R^c \end{array}$ 、 $\text{---}O\text{---}$ 或 $\text{---}S\text{---}$; 例如 X 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N\text{---} \end{array}$;

和/或, R^a 为 C_1 - C_4 烷基;

和/或, R^b 和 R^c 独立地为氢;

和/或, R^1 和 R^2 为氢;

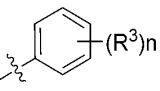
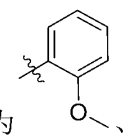
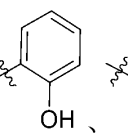
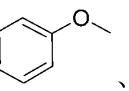
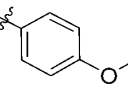
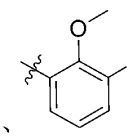
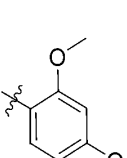
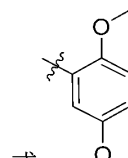
和/或, R^3 独立地为氢、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基;

和/或, n 为 1 或 2。

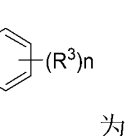
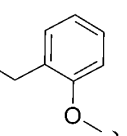
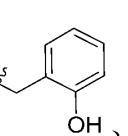
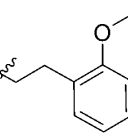
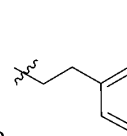
5. 如权利要求 1 所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐,

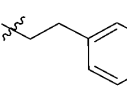
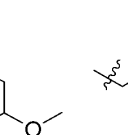
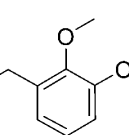
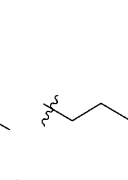
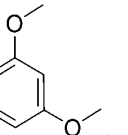
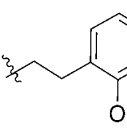
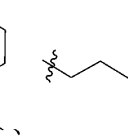
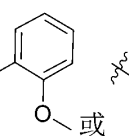
其特征在于, X 为 、、 或 ; 例如 X 为 ;

和/或,  为 、 或 ;

和/或,  为 、、、、、 或 。

6. 如权利要求 5 所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐,

其特征在于,  为 、、、、、

、、、、、、 或 。

7. 如权利要求 1 所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述如式 I' 所示的并环哌啶类化合物为如下任一方案:

方案一:

X 为 、、 或 ;

R^a 为 C_1 - C_4 烷基;

R^b 和 R^c 独立地为氢;

R^1 和 R^2 为氢;

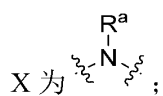
R^3 独立地为氢、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基;

n 为 1 或 2;

z 为 1 或 2;

R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”

方案二:



R^a 为 C_1 - C_4 烷基;

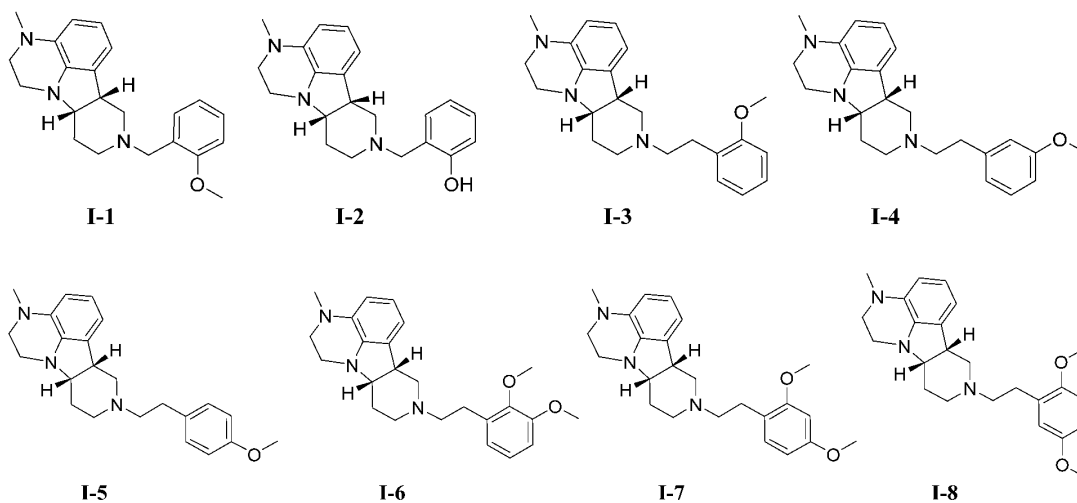
R^1 和 R^2 为氢;

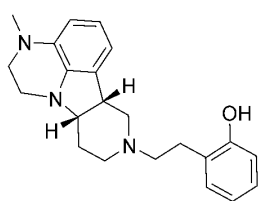
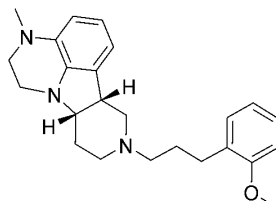
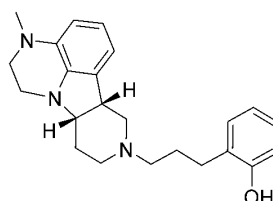
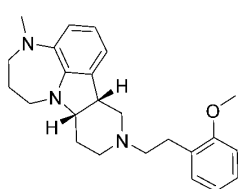
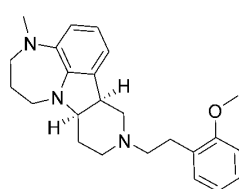
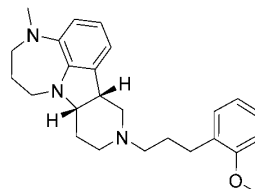
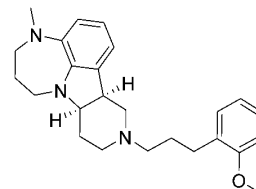
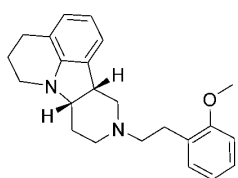
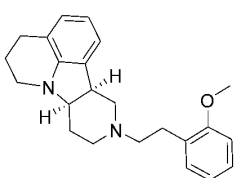
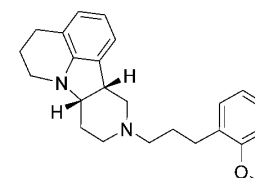
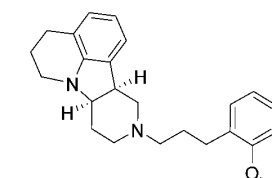
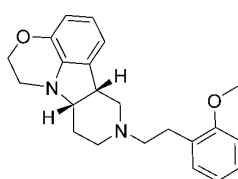
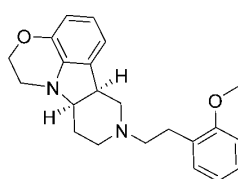
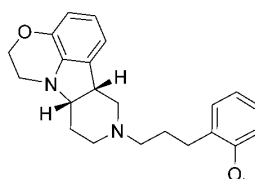
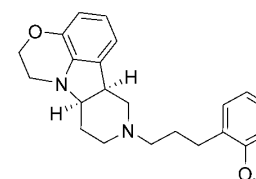
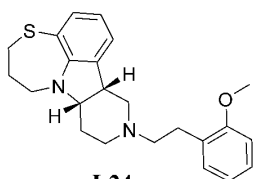
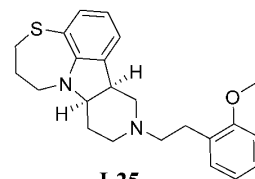
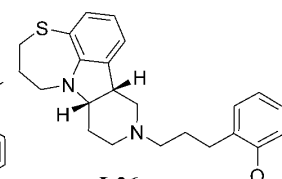
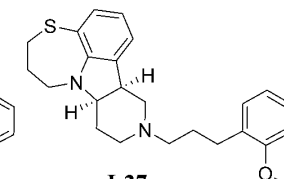
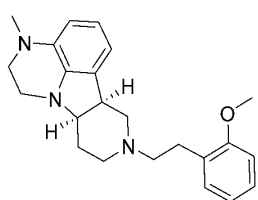
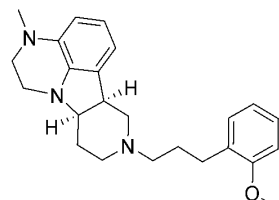
R^3 独立地为氢、羟基或 C_1 - C_4 氧烷基;

n 为 1 或 2;

R^3 在苯环上的取代位置为邻位、“邻位和对位”或“邻位和间位”。

8. 如权利要求 1 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的如式 **I'** 所述的并环哌啶类化合物为如下任一化合物:

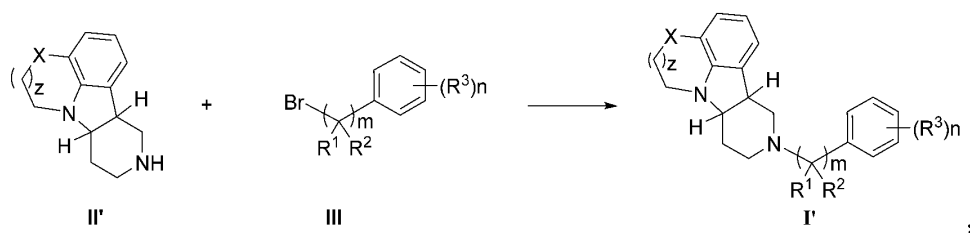


**I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29**

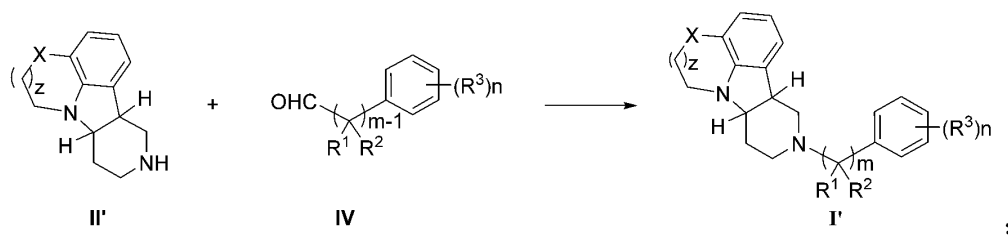
9. 一种如权利要求 1-8 中任一项所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法, 其包括方法 **1**、方法 **2** 或方法 **3**:

当 R^3 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 氧烷基时, 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 **1**;

方法 **1** 包括如下步骤: 在碱存在下, 将如式 **II'** 所示的化合物和如式 **III** 所示的化合物在溶剂中进行如下的取代反应, 得到所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物;



方法 **2** 包括如下步骤: 在还原剂存在下, 将如式 **II'** 所示的化合物和如式 **IV** 所示的化合物在溶剂中进行如下的还原胺化反应, 得到所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物;



当 R^3 独立地为羟基时, 所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物或其盐的制备方法为方法 **3**;

方法 **3** 包括如下步骤: 在 BBr_3 存在下, 将方法 **1** 或 **2** 中所述的如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物在溶剂中进行反应, 得到如式 **I'** 所示的并环哌啶类化合物 (即 R^3 为羟基);

方法 **1**、**2** 和 **3** 中 X、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、m 和 n 的定义如权利要求 1-8 中任一项所述;

优选的, 所述的制备方法满足如下条件:

方法 **1** 中, 所述的碱优选为有机碱, 例如二异丙基乙基胺;

和/或, 方法 **1** 中, 所述的碱与所述的如式 **II'** 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1:1;

和/或, 方法 **1** 中, 所述的如式 **III** 所示的化合物与所述的如式 **II'** 所示的化合物的摩尔比优选为 (1-3):1, 例如 1.5:1;

和/或, 方法 **1** 中, 所述的溶剂优选为极性非质子性有机溶剂, 例如二甲基亚砜;

和/或，方法 1 中，所述的取代反应的温度优选为室温至 80℃，更优选为 50-80℃，例如 60℃；

和/或，方法 2 中，所述的溶剂优选为醇类溶剂，例如甲醇；

和/或，方法 2 中，所述的还原剂优选为硼烷类还原剂，例如氰基硼氢化钠；

和/或，方法 2 中，所述的反应温度优选为 0-60℃，例如室温；

和/或，方法 3 中，所述的溶剂优选为卤代烃类有机溶剂，例如二氯甲烷；

和/或，方法 3 中，所述的反应的温度优选为-40℃至 40℃，更优选为 10-40℃，例如室温。

10. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-8 中任一项所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的辅料。

11. 一种物质 A 在制备 5-HT_{2A} 受体激动剂或药物中的应用；

所述的物质 A 为如权利要求 1-8 中任一项所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或如权利要求 10 所述的药物组合物；

所述的药物为用于治疗或预防与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病。

12. 如权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述的 5-HT_{2A} 受体激动剂为 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路激动剂，优选为 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路激动剂；

和/或，所述的与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路和/或 5-HT_{2A} 受体下游 Gq 蛋白激活信号通路相关的疾病，优选为与 5-HT_{2A} 受体下游 β -arrestin2 招募信号通路相关的疾病，例如抑郁症。

13. 一种物质 A 在制备用于治疗或预防抑郁症的药物中的应用，其特征在于，所述的物质 A 为如权利要求 1-8 中任一项所述的如式 I' 所示的并环哌啶类化合物、其药学上可接受的盐或如权利要求 10 所述的药物组合物。