

苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物、其制备方法、药物组合物及其应用

技术领域

- 5 本发明涉及药物化学和化学治疗领域。具体而言，本发明涉及一类结构新颖的通式(I)所示的苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物以及衍生物，其制备方法、药物组合物及其在预防和治疗高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病药物中的应用。

背景技术

- 10 高脂血症是造成心血管疾病的主要危险因素,血脂水平过高,可直接引起一些严重危害人体健康的疾病,如动脉粥样硬化,冠心病等等。高脂血症的临床表现主要是脂质在真皮内沉积所引起的黄色瘤和脂质在血管内皮沉积所引起的动脉硬化。尽管高脂血症可引起黄色瘤,但其发生率并不很高;而动脉粥样硬化的发生和发展又是一种缓慢渐进的过程。因此在通常情况下,多数患者并无明显症状和异常体征。不少人是由于其他原因
15 进行血液生化检验时才发现有血浆脂蛋白水平升高。由心血管疾病造成的死亡占有所有死亡人数的四分之一,相当于每三分钟就有一人死于心血管疾病。

目前主要的降血脂类药物为他汀类药物。但是在临床使用过程中发现,大约有 20% 的患者都不能耐受他汀类药物的副作用,比如肌肉酸痛及健忘等。

- 近年来以 PCSK9 为代表的新的降脂靶点收到越来越多的关注,在研的 PCSK9 抑制剂研究也取得了令人瞩目的进展,有望上市成为新的革命性降脂药物。PCSK9 主要是受
20 转录因子胆固醇调节元件结合蛋白 2(Sterol Response Element Binding Protein-2, SREBP-2)的调节,以可溶性酶原的前体形式存在于肝细胞等的内质网中,经过自身催化水解,形成成熟的 PCSK9 并分泌至血浆。血浆 LDL-c 被肝细胞表面表达的 LDLR 摄取,内吞进入细胞,在溶酶体中降解。而 PCSK9 可与 LDL-c 竞争性结合 LDLR,介导 LDLR
25 的降解,引起血浆 LDL-c 水平升高。因此 PCSK9 对于维持体内胆固醇稳态发挥着关键的调节作用,抑制 PCSK9 可以显著降低体内 LDL-C 水平,上述发现引起了人们研发 PCSK9 抑制剂类药物的兴趣。

- 目前大约有 10 家制药公司在生产研发 PCSK9 抑制剂,包括赛诺菲、安进、诺华、辉瑞以及施贵宝等。其中,大约半数的 PCSK9 抑制剂属于单克隆抗体,并处于药物临
30 床研究的领先阶段。PCSK9 单克隆抗体作为降脂药物本身有诸多优势,如:对靶目标高度特异、半衰期更长、用药频率大大减低等。更重要的是,PCSK9 单克隆抗体在前期临床试验中展现出可喜结果。根据 2015 年美国脂质协会(NLA)临床血脂学年度总结报告,在国内医院调查 270 名高脂血症及冠心病患者,无论 PCSK9 是作为他汀类药物的辅助用药还是作为单一疗法用药都可快速、稳定地降低血浆 LDL-C 水平,270 病例中无一出现
35 明显不良反应,也不会出现像他汀药物耐受性引起不适或无效。PCSK9 单克隆抗体还可改善造成心血管风险的其他脂蛋白指标如非 HDL-C、载脂蛋白 B、脂蛋白 a 等,应考虑治疗范围逐步扩展的可能性,如治疗早发冠心病以及载脂蛋白 B、脂蛋白 a 水平升高,甚至可将人群扩大至糖尿病、代谢综合征患者。未来尤其适用于服用他汀不能达到降脂目标或不能耐受他汀的高危患者,以及家族性高胆固醇血症患者。单克隆抗体药物存在
40 以下两点问题:价格昂贵,如此高昂的价格,令患者望而却步一般不能口服,剂型单一,带来了问题,许多患者,尤其是无症状的高脂血症,是否能每 2 或 4 周长期接受皮下或

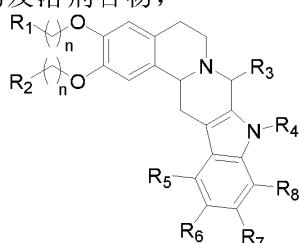
静脉注射治疗。然而,小分子 PCSK9 抑制剂的研发相对较少,开发获得结构新颖的 PCSK9 小分子抑制剂是目前降脂药物的研究热点。

发明内容

- 5 本发明提供了一类结构新颖的苯基[a]吡啶[2,3-g]并噻吩类化合物的合成及其用途,这类结构的化合物中的一部分表现出了预防和治疗高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病药物中的应用。本发明公开的化合物还能降低总胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯,并且增加肝 LDL 受体表达、抑制 PCSK9 表达以及活化 AMP 活化的蛋白激酶。

10

本发明的第一方面,提供了一种如式(I)所示的苯基[a]吡啶[2,3-g]并噻吩类化合物,或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,



- 15 通式(I) 其中, R_1 和 R_2 各自独立地选自下组: 氢、氘、氟、卤素、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、氨基、取代或未取代的 C1-C6 酰胺基、 $-SO_2R_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-OCOR_9$; 且所述的 R_1 和 R_2 不同时为氢;

- 20 或所述的 R_1 和 R_2 和相邻的 $-(CH_2)_n-O$ 以及 $C=C$ 共同构成取代或未取代的 5-7 元的杂环, 其中, 所述的杂环为全部饱和的杂环、部分不饱和的杂环或芳杂环;

- 25 R_3 、 R_4 各自独立地选自下组: 氢、氘、氟、卤素、胺基、羟基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、氨基、C1~C6 烷基胺基、取代或未取代的 C1-C6 酰胺基、 $-OSO_2R_9$ 、 $-CH_2OSO_2R_9$ 、 $-OCOR_9$;

- 30 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自下组: 氢、氘、氟、卤素、羟基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、氰基、硝基、羧基、巯基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NCOR_9R_{10}$ 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_9R_{10}$ 、 $-OSO_2R_9$ 、或 $-OCOR_9$;

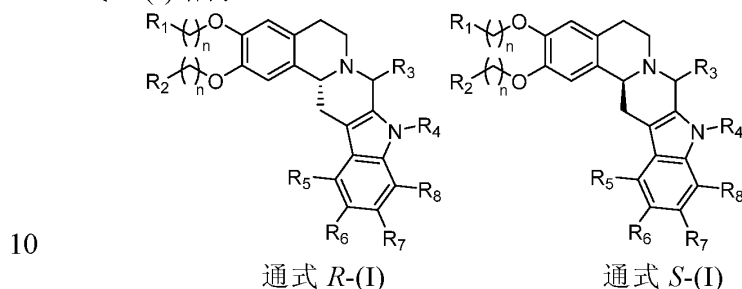
- 35 R_9 和 R_{10} 各自独立地为氢、氘、氟、卤素、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C6 的烷基、或未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C6~C10 芳基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C3 烷基-C6~C10 芳基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 5-7 元杂芳基;

且当 R_3 和 R_4 同时为氢时, R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_7 中至少一个为选自下组的基团: 取代的 C6~C10 芳基、取代的 5-7 元的杂环、 $-OSO_2R_9$;

- 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、未取代或由卤素或 C3~C6 环烷基取代的 C1~C6(优选为 C1-C4)烷基、C1~C4 烷氧基、C3-C6 环烷基、C1~C4 直链或支链烷基取代的胺基、羟基、氰基、硝基、氧原子(=O)、羟基-C1~C6 烷基、羧基、巯基、未取代或被 1-3 个卤素或羟基取代的 C6~C10 芳基、未取代或被卤素取代的 5-7 元杂环、未取代或被卤素取代的 C2-C6 酰基、C1-C6 羟烷基、-NR₉R₁₀、-NCOR₉R₁₀、-SO₂R₉、-OSO₂R₉、-SO₂NR₉R₁₀、-COOR₉、或-OCOR₉;

n 为 0 或 1。

在另一优选例中, 所述的苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物具有以下通式 R-(I)或通式 S-(I)结构:



- 在另一优选例中, 所述的 R₃ 为氢或取代或未取代的 C1~C6 烷基, 且所述的 R₄ 选自下组: 取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、-OSO₂R₉。

在另一优选例中, 所述的 R₄ 选自下组: 被选自下组的基团取代的 C1~C6 烷基: 羟基、-OCOR₉、-OSO₂R₉; 优选地, 所述的 R⁹ 为卤素(优选为 F)取代的苯基。

- 在另一优选例中, 所述的 R₄ 为氢, 且所述的 R₃ 选自下组: 取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基。

在另一优选例中, 所述的 R₃ 中, 所述的芳基为苯基, 且所述的杂环为 5 元杂芳环。

在另一优选例中, 所述的 R₃ 和 R₄ 为氢, 且

- 所述的 R₁ 和 R₂ 中至少有一个为选自下组的基团: 取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、-SO₂R₉; 或

所述的 R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 中至少有一个为选自下组的基团: 取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、-OSO₂R₉。

- 在另一优选例中, R₁ 和 R₂ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、取代或未取代的 C1~C6 烷基, 取代或未取代的 C6~C10 芳基;

或所述的 R₁ 和 R₂ 共同构成取代或未取代的 5-7 元的杂环, 其中, 所述的杂环为全部饱和的杂环、部分不饱和的杂环或芳杂环;

R₃ 选自下组: 氢、氘、氚、卤素、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 5-7 元的杂环;

- R₄ 为氢、氘、氚、卤素、取代或未取代的羟基-C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 亚烷基-C2-C6 氧基酰基、取代或未取代的 C1~C6 亚烷基-C2-C6 氧基(3-7 元碳环或杂环磺酰基);

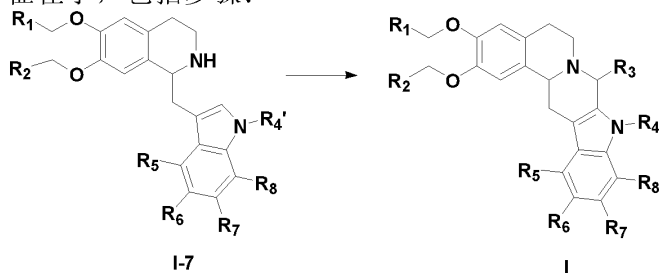
R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地为氢、氘、氟、卤素、取代或未取代的 C1-C12 烷基、取代或未取代的 C1-C12 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、由 C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 的烷基、由 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 的烷基、羟基、氰基、硝基、C1-C6 直链或支链的羟烷基、羧基、巯基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NCOR_9R_{10}$ 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_9R_{10}$ 、或 $-OCOR_9$ 。

5 在另一优选例中，所述的化合物选自表 1 中的化合物。

本发明的第二方面，提供了一种 PCSK9 抑制剂，所述的抑制剂包括如本发明第一方面所述的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物，以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物。

在另一优选例中，所述的抑制剂为体内抑制剂或体外抑制剂。

10 本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式(I)化合物的制备方法，其特征在于，包括步骤：

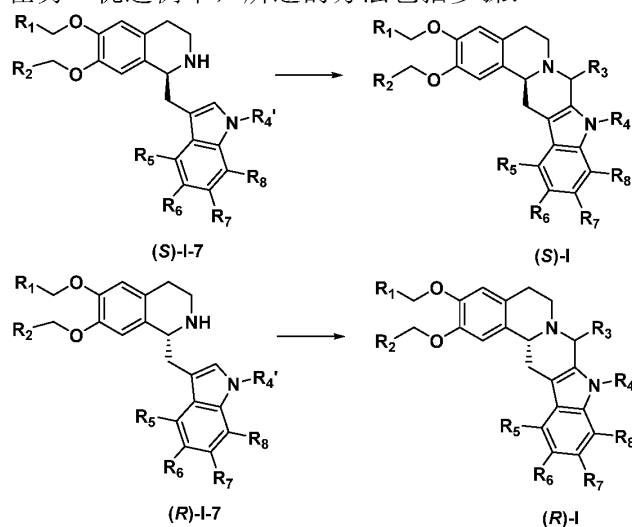


15 在惰性溶剂中，在甲酸存在下，用 R_3 -CHO 与式 I-7 化合物反应，得到所述的式 I 化合物；

其中， R_4' 定义同 R_4 ，且两者可相同或不同；

其余各基团的定义如本发明第一方面中所述。

在另一优选例中，所述的方法包括步骤：



20

本发明的第四方面，提供了一种药物组合物，包括：(A) 治疗有效量的如本发明第一方面所述的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物，以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物中的一种或多种；和(B) 药学上可接受的载体。

本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备：

(i) 治疗与前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 型(PCSK9)相关的疾病的药物，其中所述 PCSK9 相关的疾病包括预防和治疗高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病；

(ii) 降低总胆固醇、LDL-胆固醇，和/或甘油三酯的药物；

(iii) 增加肝 LDL 受体表达、抑制 PCSK9 表达，和/或活化 AMP 活化的蛋白激酶的

10

药物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

15 具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现，苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物能够被用作高效的 PCSK9 抑制剂，还能降低总胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯，并且增加肝 LDL 受体表达、活化 AMP 活化的蛋白激酶。且该类抑制剂对于 $\alpha 1A$ -AR 的拮抗活性相当微弱，因此可以用于高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、

20 动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病的预防和治疗。基于上述发现，发明人完成了本发明。

术语

在本文中，除特别说明之处，术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_{12} 烷基或环烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、氧原子(即=O)、未取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 C_1 - C_{12} 烷基胺基、 C_2 - C_6 酯基、 C_2 - C_6 酰基、 C_2 - C_6 酰胺基、硫代 C_1 - C_{12} 烷基、羧基、 C_5 - C_{12} 芳基或杂芳基、 C_5 - C_{12} 杂环基(含有 1-5 个，优选 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子)。

术语“ C_1 - C_{12} 烷基”指具有 1~12 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

30 术语“ C_1 - C_{12} 环烷基”指具有 1-12 个，优选为 3~12 个(即 C_{3-12})碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。

术语“ C_1 - C_{12} 烷氧基”指具有 1-12 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

35 术语“ C_1 - C_{12} 胺基(或烷基胺基)”指被胺基取代的 C_1 - C_{12} 烷基，例如具有“ C_1 - C_{12} 烷基-NH-”或“(烷基) $_2$ -N-(碳原子总数为 1-12)”、“ $-C_1$ - C_{12} 亚烷基-NH $_2$ ”、“烷基-N-亚烷基-(碳原子总数为 1-12)”、或“(烷基) $_2$ -N-亚烷基-(碳原子总数为 1-12)”结构的基团，例如 CH $_3$ NH-、C $_2$ H $_5$ NH-、C $_3$ H $_7$ NH-、(CH $_3$) $_2$ N-、-CH $_2$ NH $_2$ 、-C $_2$ H $_5$ NH $_2$ 、-C $_3$ H $_7$ NH $_2$ 、-C $_2$ H $_4$ N(CH $_3$) $_2$ ，或类似基团。其中， C_{1-12} 烷基的定义如前所述。

40 术语“ C_2 - C_6 酯基”指形如“具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基/环烷基/芳基/杂芳基-羧基-氧基-”结构的取代基，如乙酯基、丙酯基、丁酯基，或类似基团。

术语“ C_1 - C_6 酰胺基”指形如“具有 0-5 个碳原子的直链或支链烷基/环烷基/芳基/杂芳基-

羰基-胺基-”结构的取代基，如乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基，或类似基团。

术语“C₆-C₁₀芳基”指具有1-12个(优选为6-10个，即C₆₋₁₀)碳原子的芳基，例如苯基、萘基等，所述的芳基可以是取代或未取代的。

5 术语“C₁-C₁₂杂芳基”指具有1-12个碳原子和一个或多个(优选1-3个)选自O、S和/或N的杂原子的杂芳基，优选C₅-C₈杂芳基。所述的杂芳基可以是取代或未取代的。

术语“5-7元的杂环”指具有5-7元的环状饱和、部分不饱和或芳香性基团，其中，所述的杂环具有至少1个选自下组的环原子：O、S和/或N。

术语“5-7元的杂芳基”指具有5-7元的环状芳香性基团，其中，所述的杂环具有至少1个选自下组的环原子：O、S和/或N。

10 特别地，形如“C₁-C_n”的表述指基团具有1-n个碳原子，例如，“C₁-C₁₂”的表述指基团具有1个，2个，3个，4个，5个，6个，7个，8个，9个，10个，11个或12个碳原子；“C₆~C₁₀”指基团具有6个，7个，8个，9个或10个碳原子。

本发明中，术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良反应(如毒性、刺激和变态反应)，即有合理的效益/风险比的物质。

15 本发明中，术语“有效量”指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量，或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。因此，预先指定准确的有效量是没用的。然而，对于某给定的状况而言，可以用常规实验来确定该有效量，临床医师是能够判断出来的。

20 除非特别说明，本发明中，所有出现的化合物均意在包括所有可能的光学异构体，如单一手性的化合物，或各种不同手性化合物的混合物(即外消旋体)。本发明的所有化合物之中，各手性碳原子可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

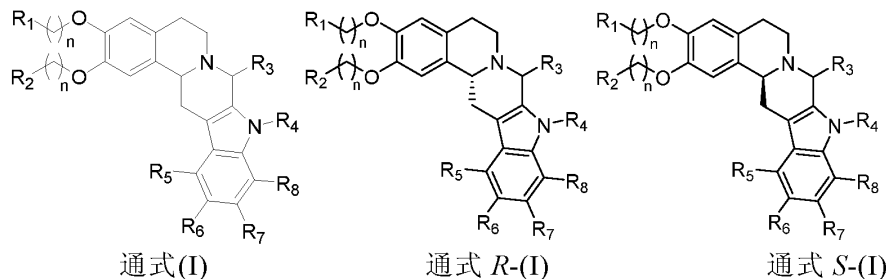
如本文所用，术语“本发明化合物”指式I所示的化合物。该术语还包括及式I化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

25 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸，苯磺酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

30

式(I)化合物

本发明提供了一种如下式(I)所示的化合物：

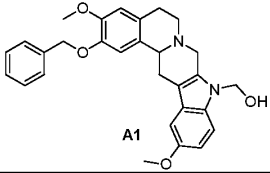
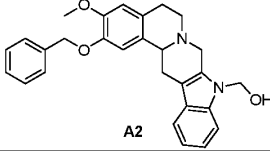
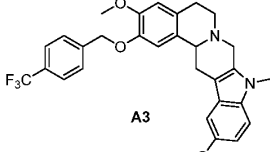
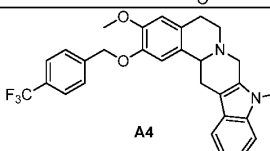
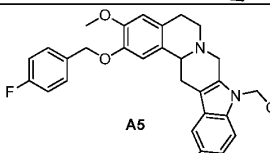
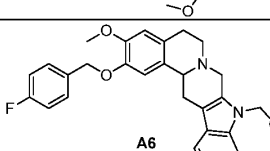
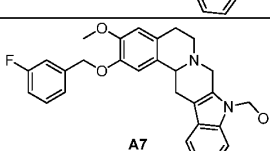
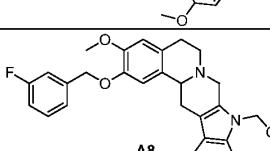
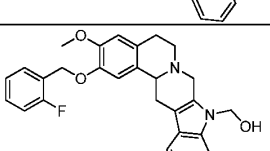


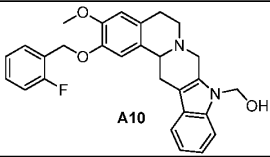
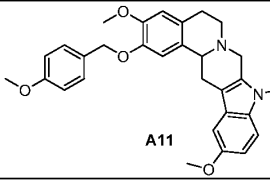
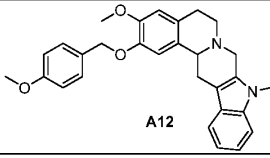
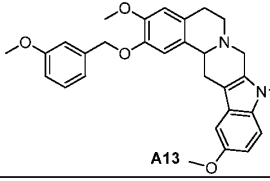
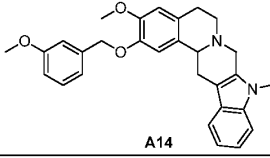
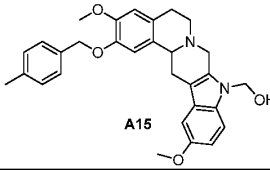
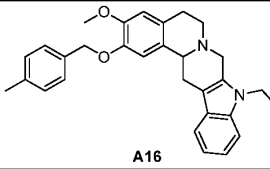
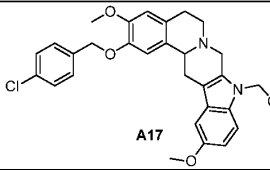
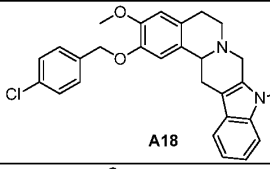
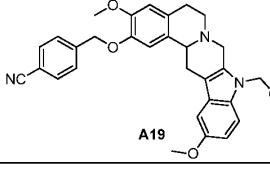
35 在另一优选例中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀和n各自独立地为具体实施例中所示的基团。

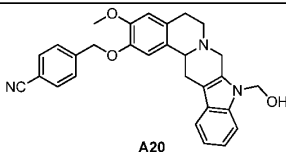
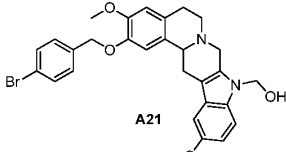
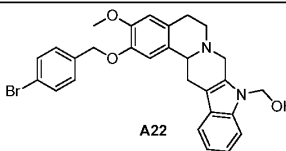
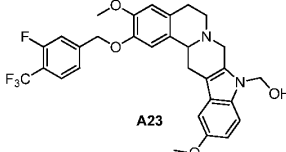
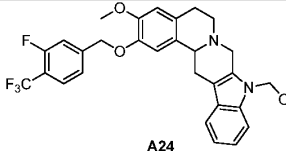
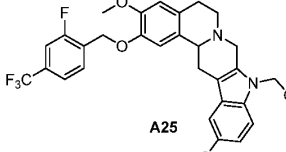
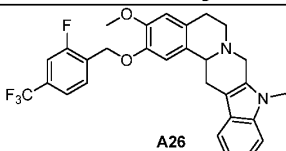
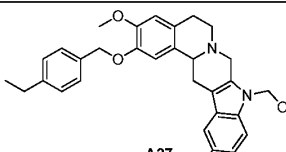
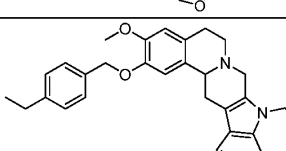
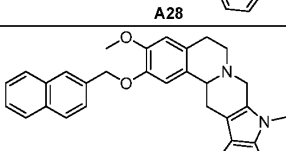
以及通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为R型或S型。

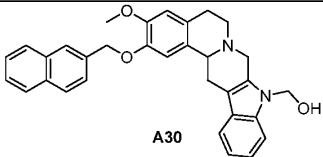
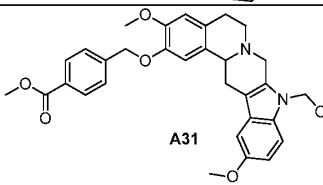
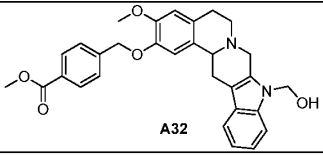
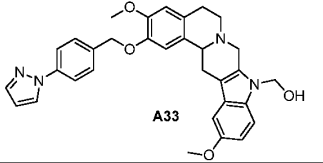
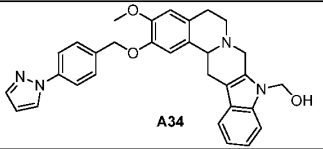
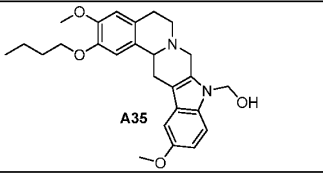
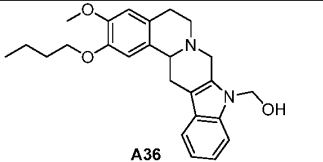
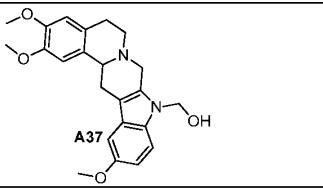
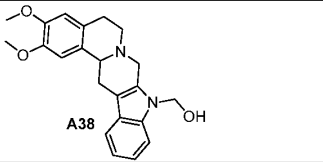
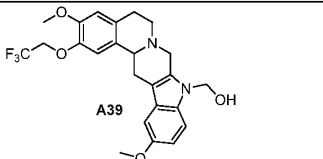
更为优选的是，本发明的苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物选自下列化合物中：

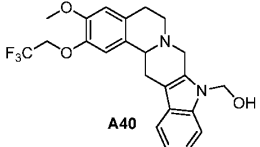
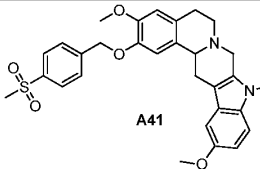
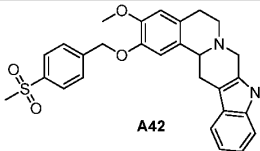
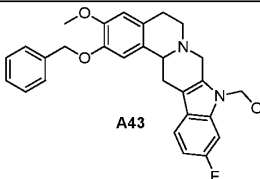
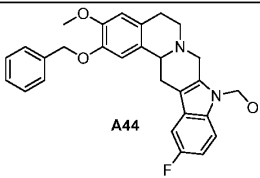
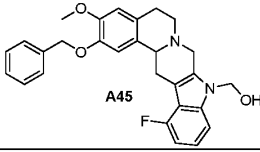
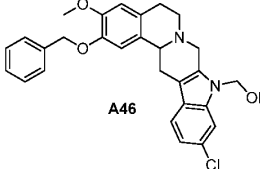
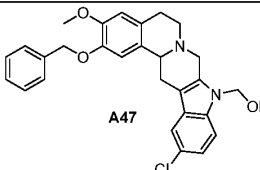
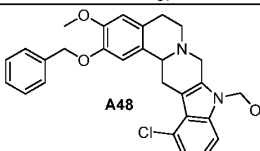
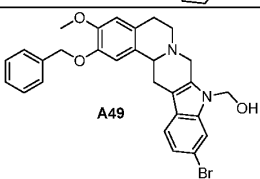
表 1

编号	中文名称	结构
A1	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A2	(2-(苄氧基)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A3	(3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A4	(3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A5	(2-((4-氟苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A6	(2-((4-氟苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A7	(2-((3-氟苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A8	(2-((3-氟苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A9	(2-((2-氟苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

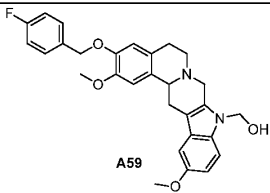
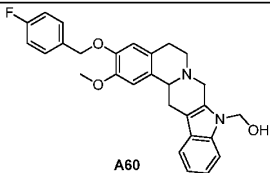
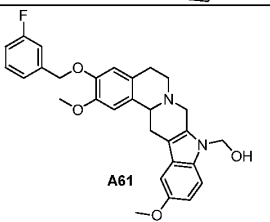
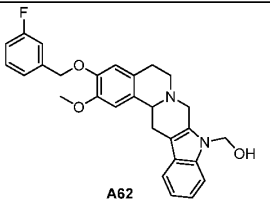
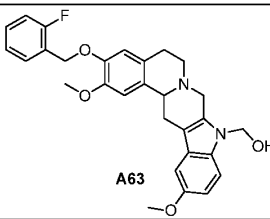
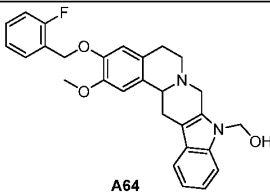
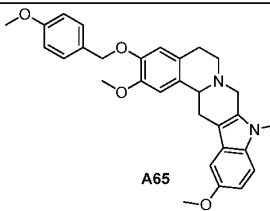
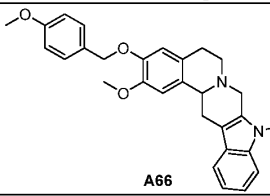
A10	(2-((2-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A11	(3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A12	(3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A13	(3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A14	(3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A15	(3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A16	(3-甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A17	(2-((4-氯苄基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A18	(2-((4-氯苄基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A19	4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	

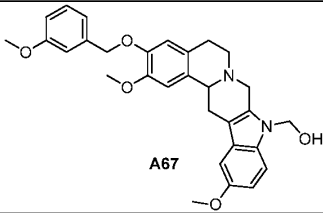
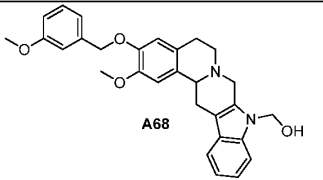
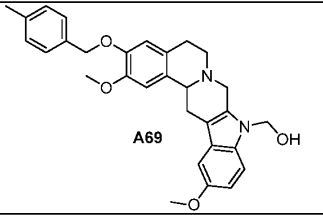
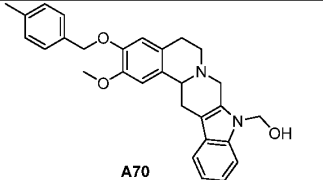
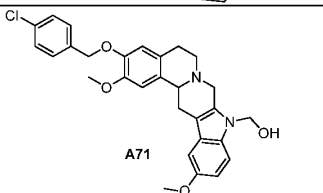
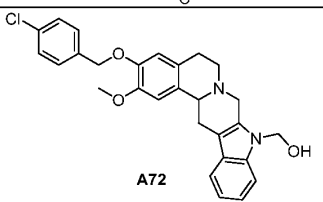
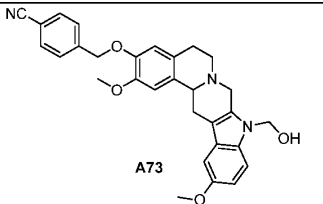
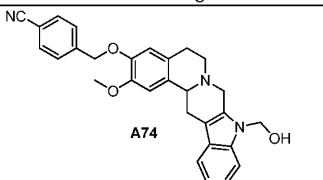
A20	4-(((9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	
A21	(2-((4-溴苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A22	(2-((4-溴苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A23	(2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A24	(2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A25	(2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A26	(2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A27	(3,12-二甲氧基-2-((4-乙基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A28	(3-甲氧基-2-((4-乙基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A29	(3,12-二甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

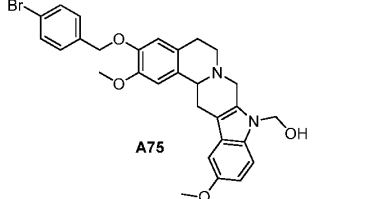
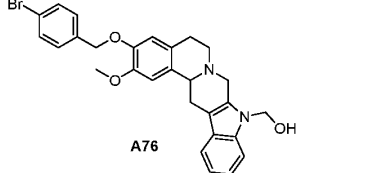
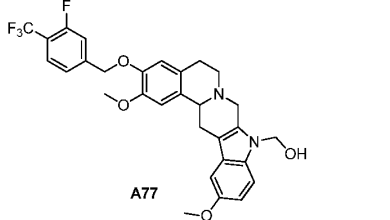
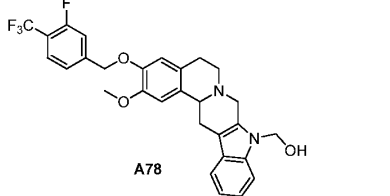
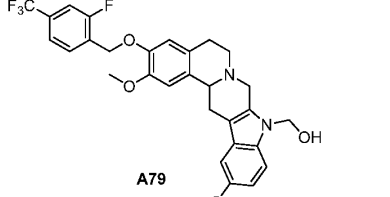
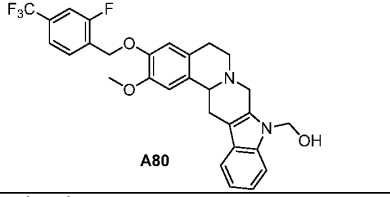
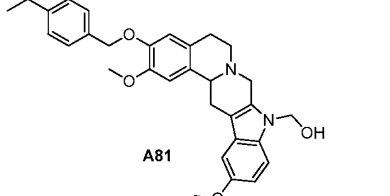
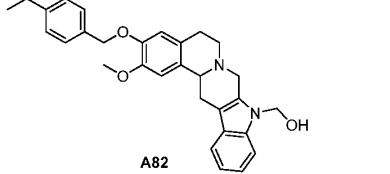
A30	(3-甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A31	4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
A32	4-(((9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
A33	(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A34	(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A35	(2-丁氧基-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A36	(2-丁氧基-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A37	(2,3,12-三甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A38	(2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A39	(3,12-二甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

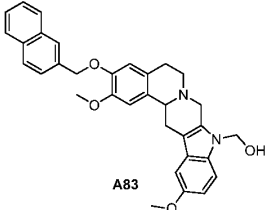
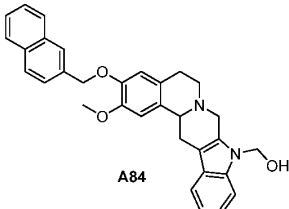
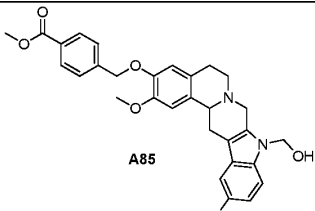
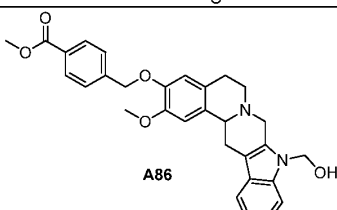
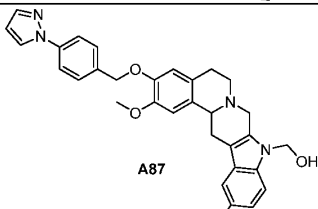
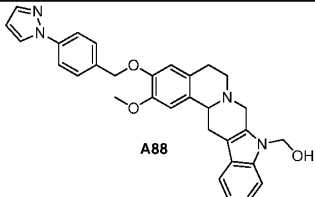
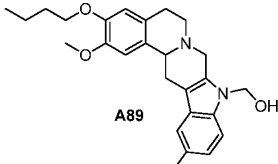
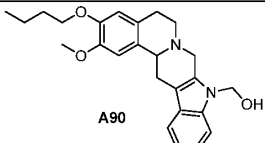
A40	(3-甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A41	(3,12-二甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A42	(3-甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A43	(2-(苄氧基)-11-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A44	(2-(苄氧基)-12-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A45	(2-(苄氧基)-13-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A46	(2-(苄氧基)-11-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A47	(2-(苄氧基)-12-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A48	(2-(苄氧基)-13-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A49	(2-(苄氧基)-11-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

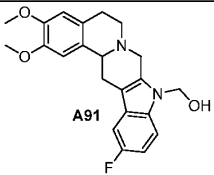
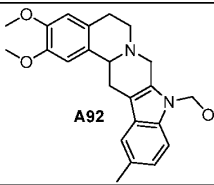
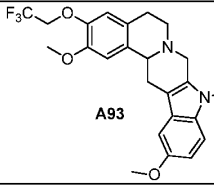
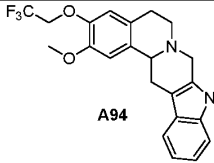
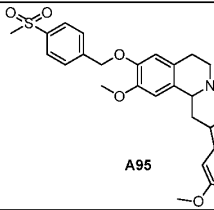
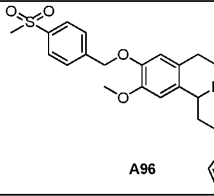
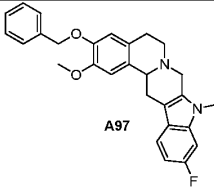
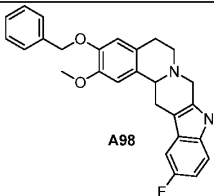
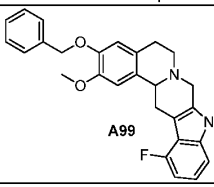
A50	(2-(苄氧基)-12-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A51	(2-(苄氧基)-13-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A52	2-(苄氧基)-9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚	
A53	(2-(苄氧基)-3-甲氧基-11-甲基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A54	(2-(苄氧基)-12-乙基-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A55	(3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A56	(3-(苄氧基)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A57	(2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A58	(2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

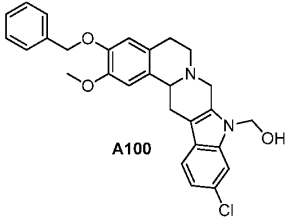
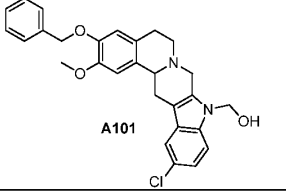
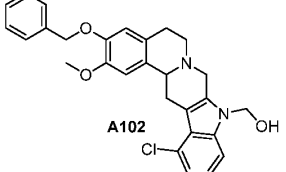
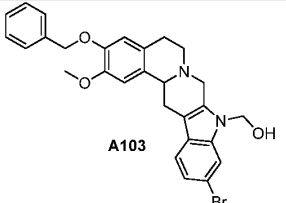
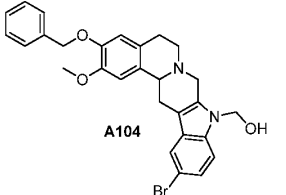
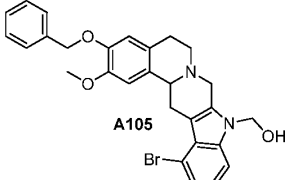
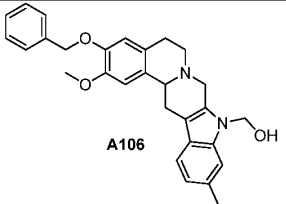
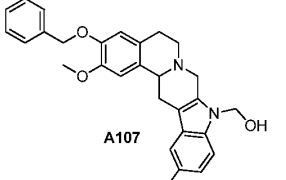
A59	(3-((4-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A60	(3-((4-氟苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A61	(3-((3-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A62	(3-((3-氟苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A63	(3-((2-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A64	(3-((2-氟苯基)氧代)-2-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A65	(2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A66	(2-甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

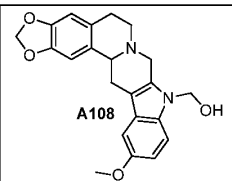
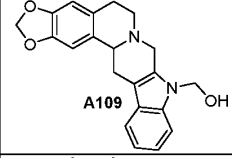
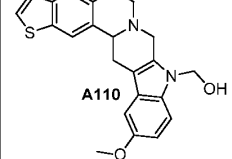
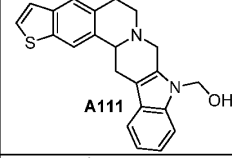
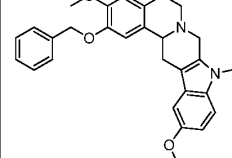
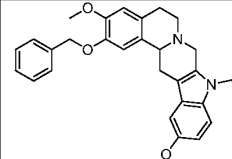
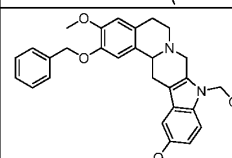
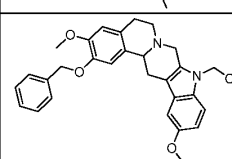
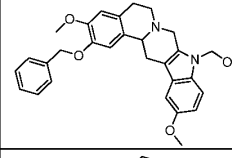
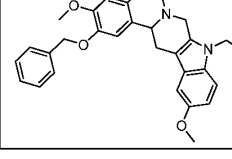
A67	(2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A68	(2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A69	(2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A70	(2-甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A71	(3-((4-氯苄基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A72	(3-((4-氯苄基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A73	4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	
A74	4-(((9-(羟甲基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	

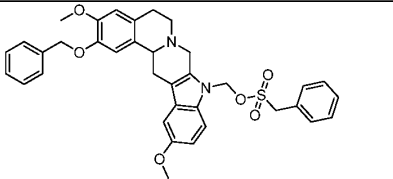
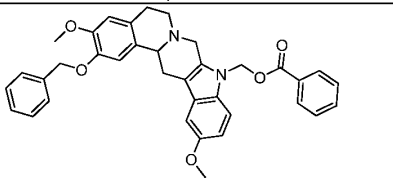
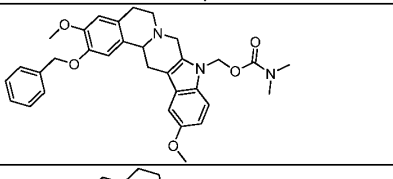
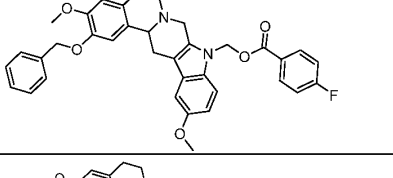
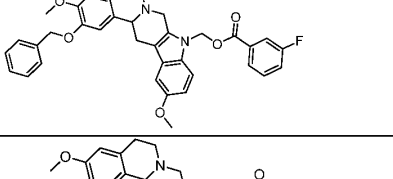
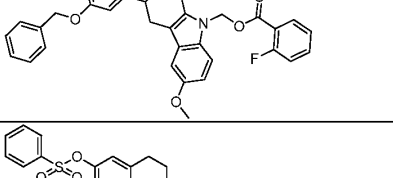
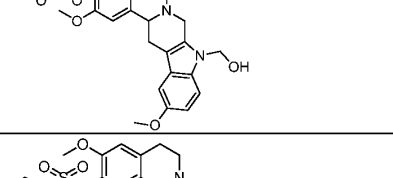
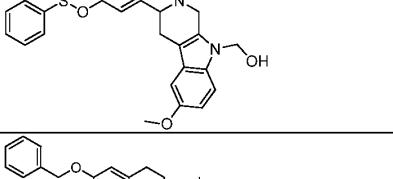
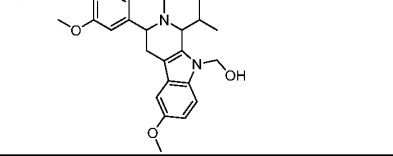
A75	(3-((4-溴苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A76	(3-((4-碘苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A77	(3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A78	(3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A79	(3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A80	(3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A81	(2,12-二甲氧基-3-((4-乙基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A82	(2-甲氧基-3-((4-乙基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

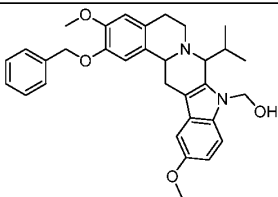
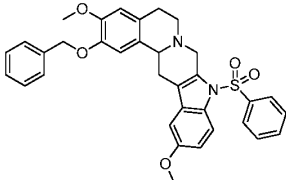
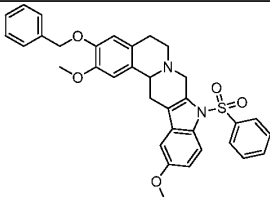
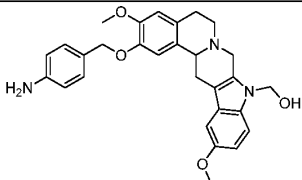
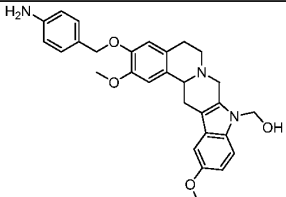
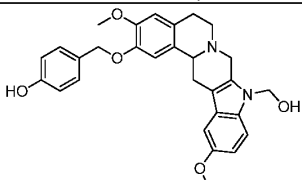
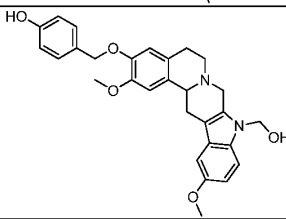
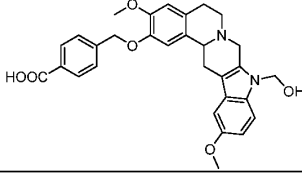
A83	(2,12-二甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A84	(2-甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A85	4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
A86	4-(((9-(羟甲基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
A87	(3-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A88	(3-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A89	(3-丁氧基-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A90	(3-丁氧基-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

A91	(12-氟-2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A92	(12-甲基-2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A93	(2,12-二甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A94	(2-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A95	(2,12-二甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A96	(2-甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A97	(3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A98	(3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A99	(3-(苄氧基)-13-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

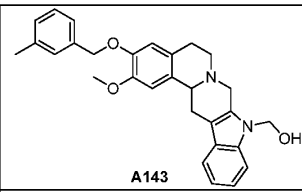
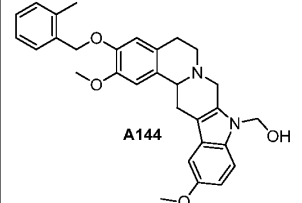
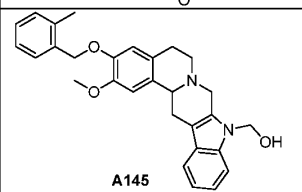
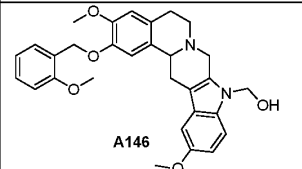
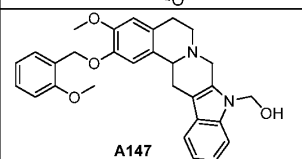
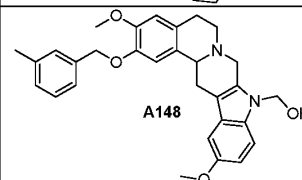
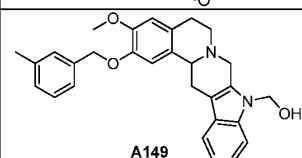
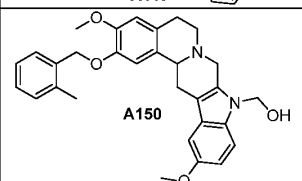
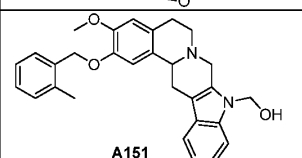
A100	(3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A101	(3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A102	(3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A103	(3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A104	(3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A105	(3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A106	(3-(苄氧基)-11-甲基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A107	(3-(苄氧基)-12-乙基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

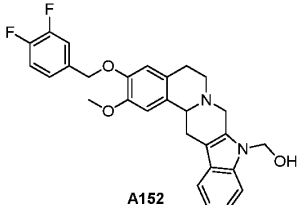
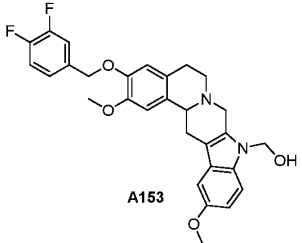
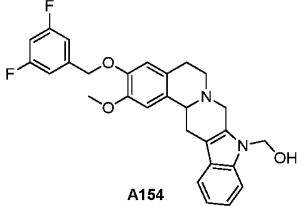
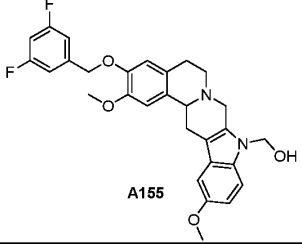
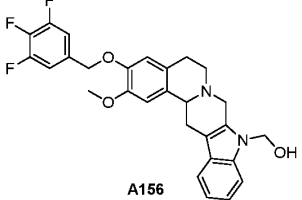
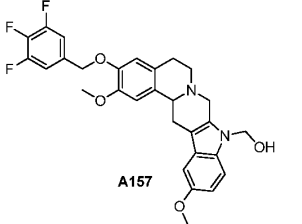
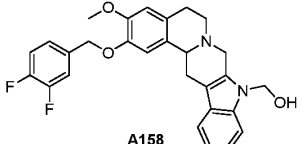
A108	(12-甲氧基-5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A109	(5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A110	(12-甲氧基-5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A111	(5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A112	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)乙酸甲酯	
A113	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)环己基磺酸甲酯	
A114	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苯磺酸甲酯	
A115	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)4-氟苯磺酸甲酯	
A116	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)3-氟苯磺酸甲酯	
A117	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢呋喃并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)2-氟苯磺酸甲酯	

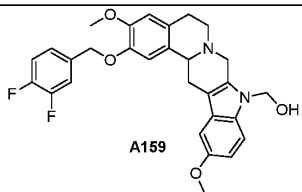
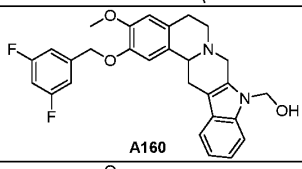
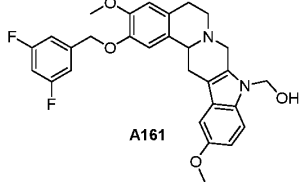
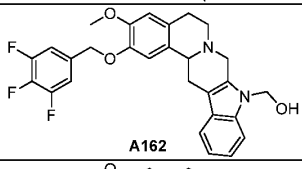
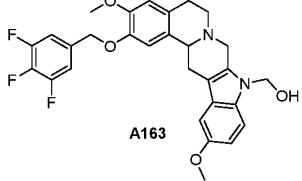
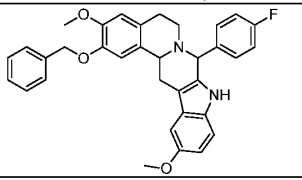
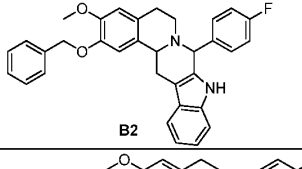
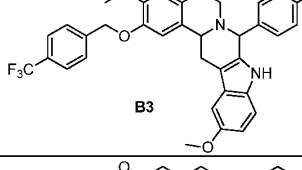
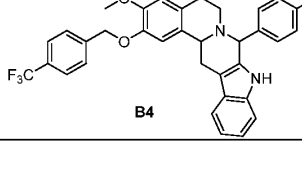
A118	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苄基磺酸甲酯	
A119	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苯甲酸甲酯	
A120	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)-N,N-二甲基甲酸甲酯	
A121	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)4-氟苯甲酸甲酯	
A122	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)3-氟苯甲酸甲酯	
A123	(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)2-氟苯甲酸甲酯	
A124	9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯	
A125	9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基苯磺酸酯	
A130	(3-(苄氧基)-8-异丙基-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

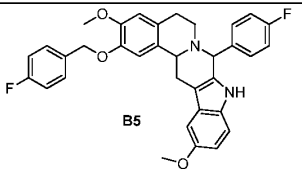
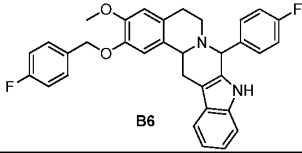
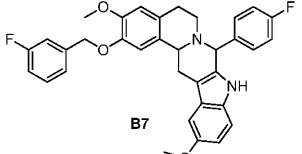
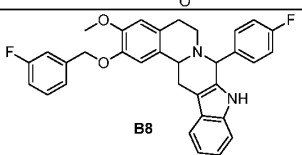
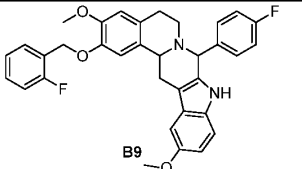
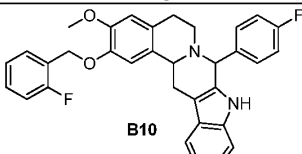
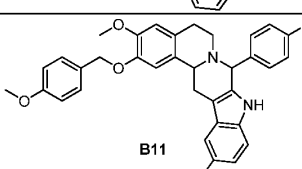
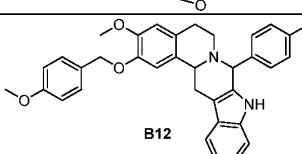
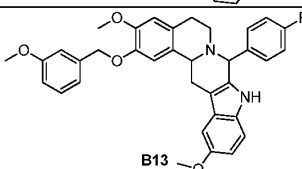
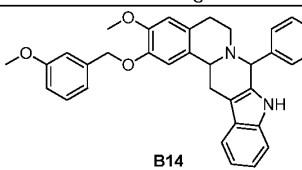
A131	(2-(苄氧基)-8-异丙基-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A132	2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-9-(苯磺酰)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
A133	3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-9-(苯磺酰)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
A134	(2-((4-氨基苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A135	(3-((4-氨基苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A136	4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯酚	
A137	4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯酚	
A138	4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸	

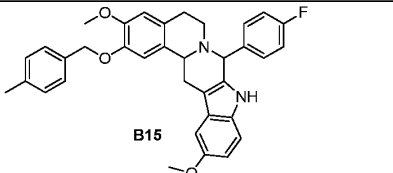
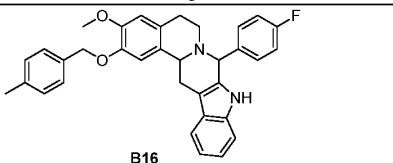
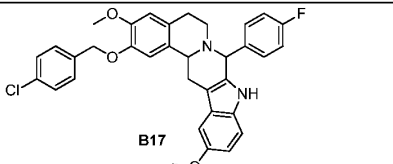
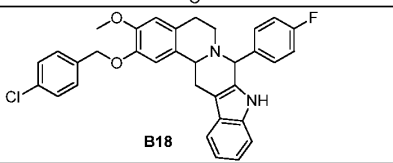
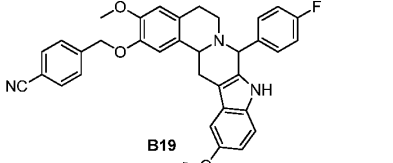
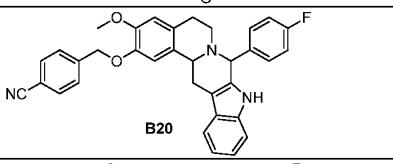
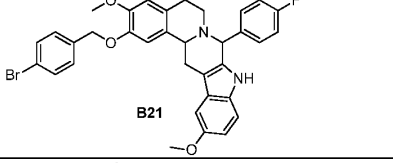
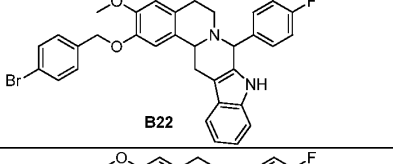
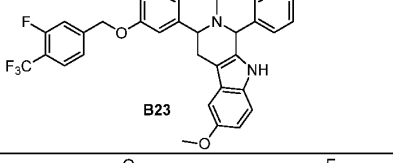
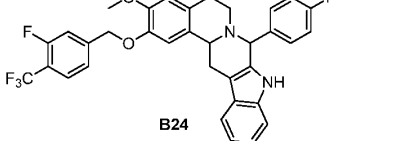
A139	4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸	
(S)-A55	S)-(3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,8,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(6H)-基)甲醇	
(R)-A55	R)-(3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,8,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(6H)-基)甲醇	
(S)-A1	S)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,8,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(6H)-基)甲醇	
(R)-A1	R)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,8,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(6H)-基)甲醇	
A140	(2,12-二甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A141	(2-甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A142	(2,12-二甲氧基-3-((3-甲基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

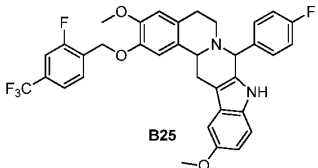
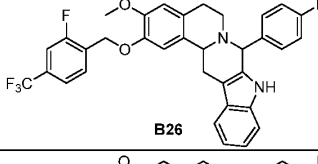
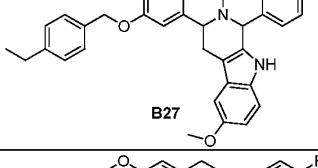
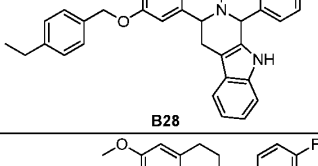
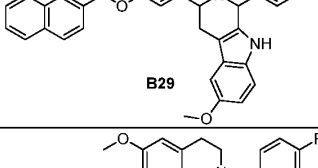
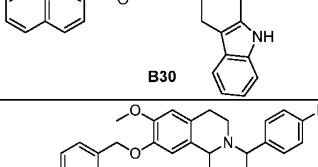
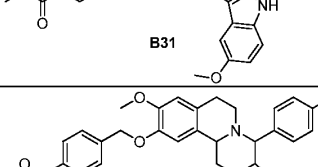
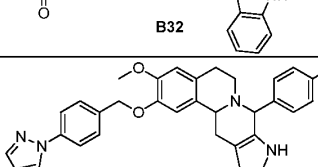
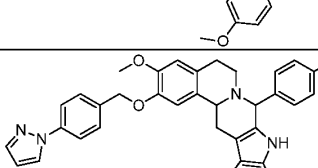
A143	(2-甲氧基-3-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A144	(2,12-二甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A145	(2-甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A146	(3,12-二甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A147	(3-甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A148	(3,12-二甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A149	(3-甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A150	(3,12-二甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A151	(3-甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

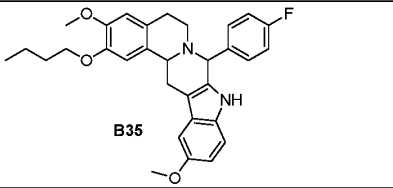
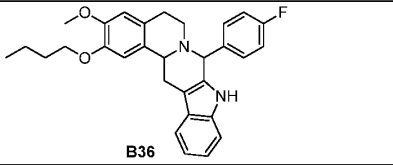
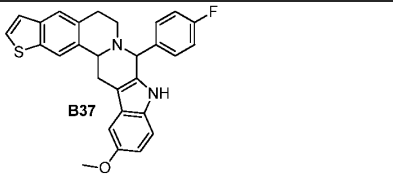
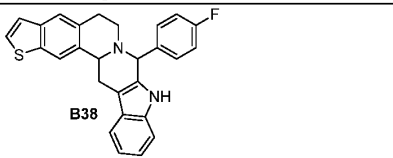
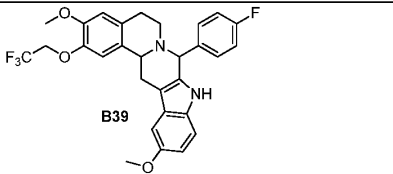
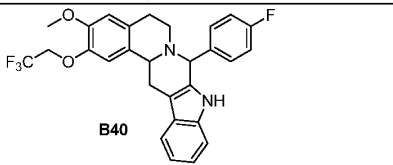
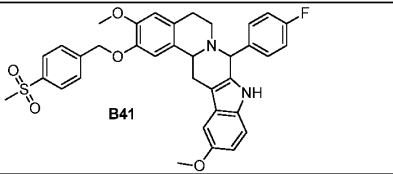
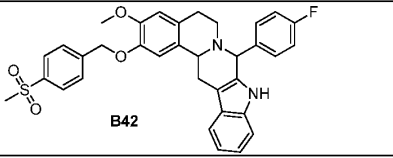
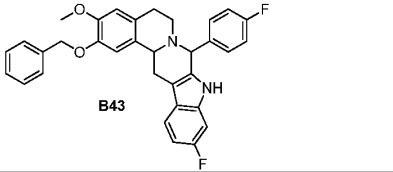
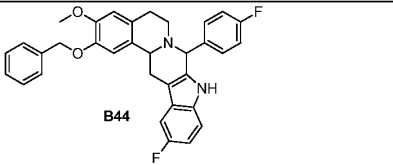
A152	(2-甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A153	(2,12-二甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A154	(2-甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A155	(2,12-二甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A156	(2-甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A157	(2,12-二甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A158	(3-甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	

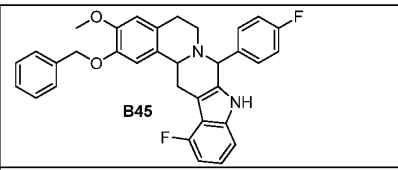
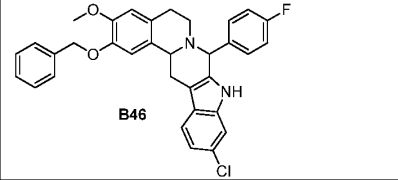
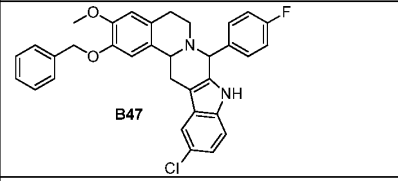
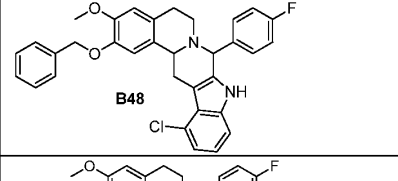
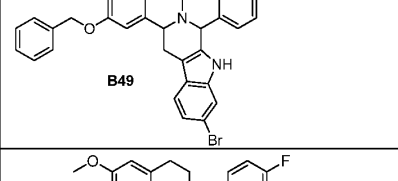
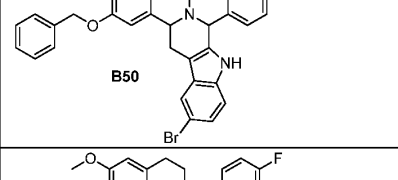
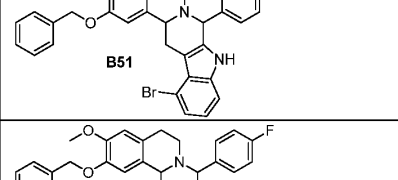
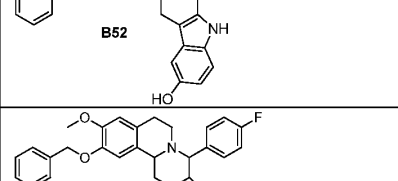
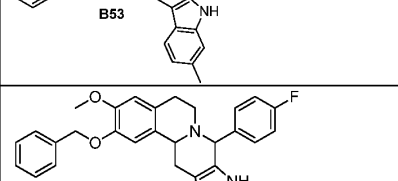
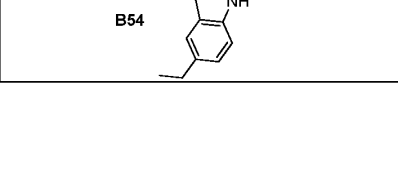
A159	(3,12-二甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A160	(3-甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A161	(3,12-二甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A162	(3-甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
A163	(3,12-二甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇	
B1	2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B2	2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B3	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B4	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

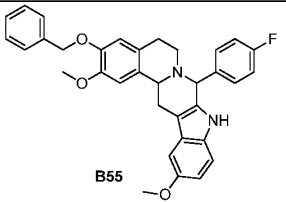
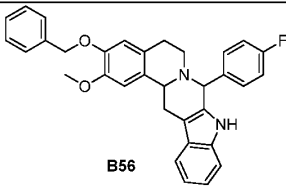
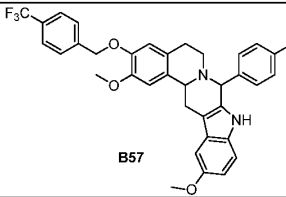
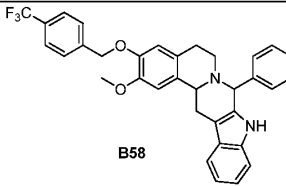
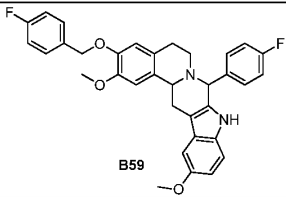
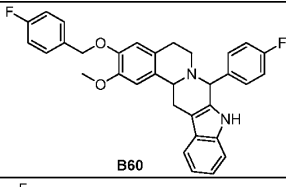
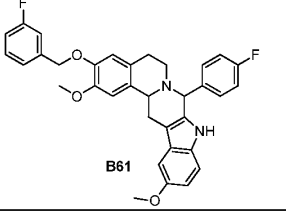
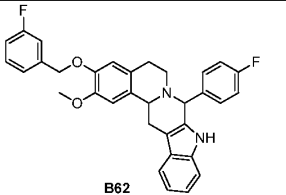
B5	2-((4-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B6	2-((4-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B7	2-((3-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B8	2-((3-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B9	2-((2-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B10	2-((2-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B11	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B12	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B13	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B14	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

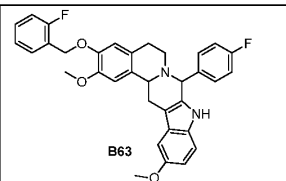
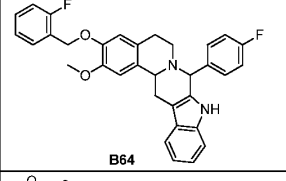
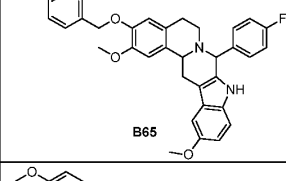
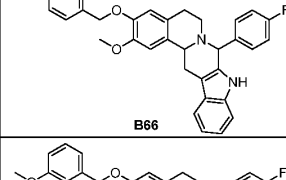
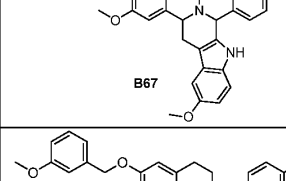
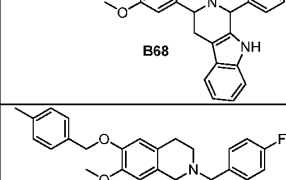
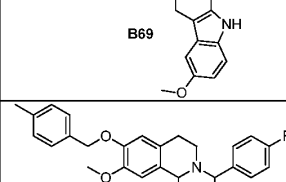
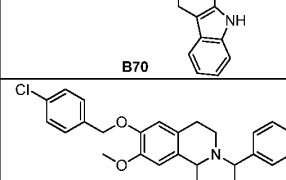
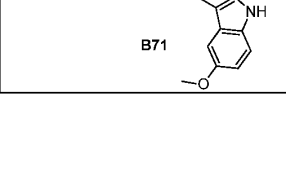
B15	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B16	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B17	2-((4-氯苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B18	2-((4-氯苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B19	4-(((8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	
B20	4-(((8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	
B21	2-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B22	2-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B23	2-(((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B24	2-(((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

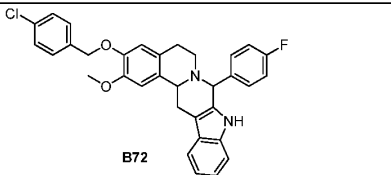
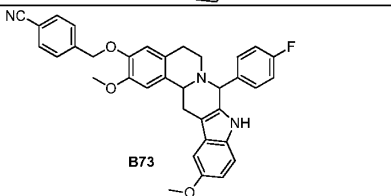
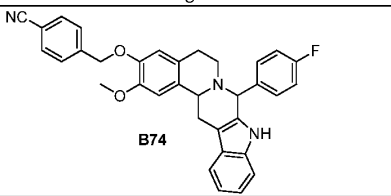
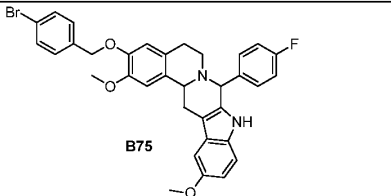
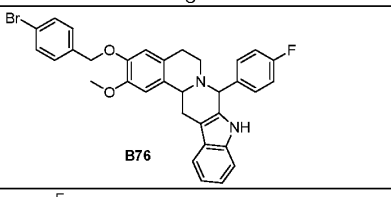
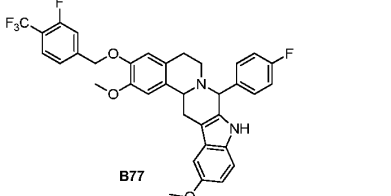
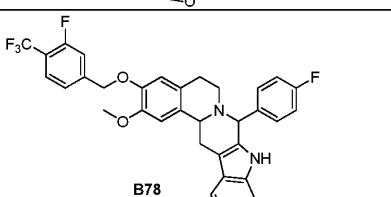
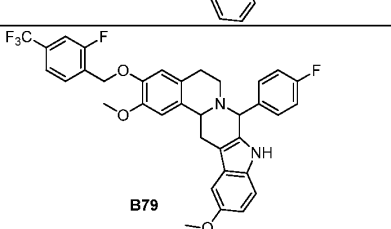
B25	2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B26	2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B27	2-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B28	2-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B29	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B30	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B31	4-(((8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
B32	4-(((8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
B33	2-(((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B34	2-(((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

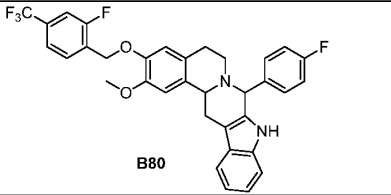
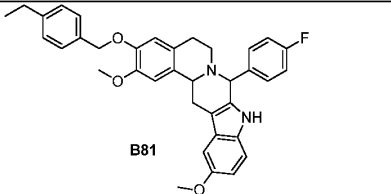
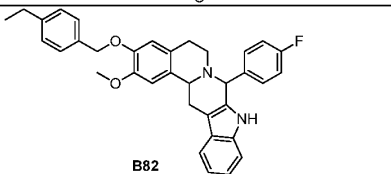
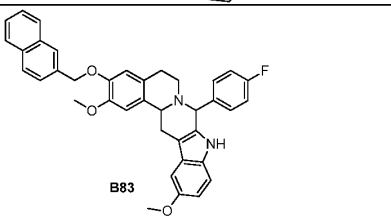
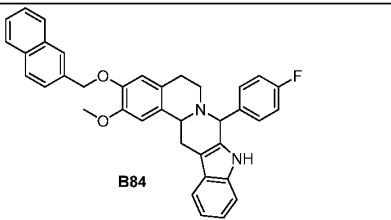
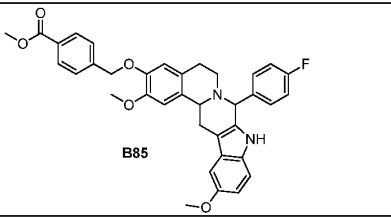
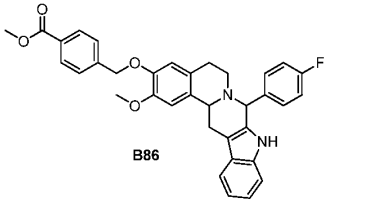
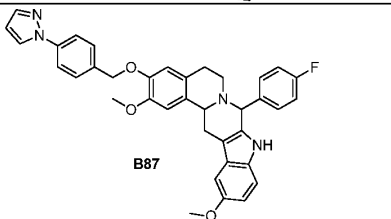
B35	2-丁氧基-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B36	2-丁氧基-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B37	8-(4-氟苯基)-12-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]噻吩并[3,2-g]异喹啉	
B38	8-(4-氟苯基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]噻吩并[3,2-g]异喹啉	
B39	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B40	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B41	8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B42	8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B43	2-(苄氧基)-11-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B44	2-(苄氧基)-12-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

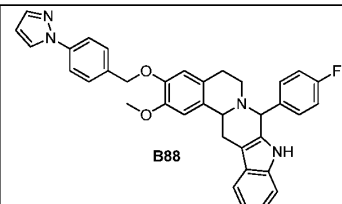
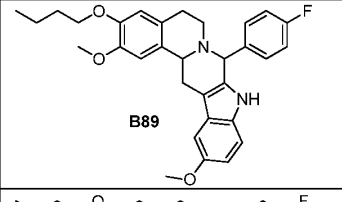
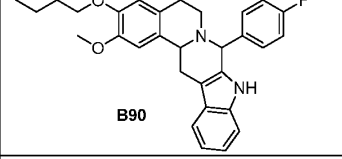
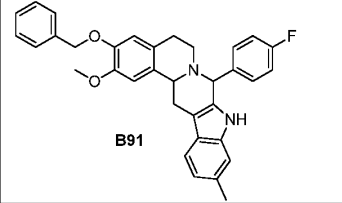
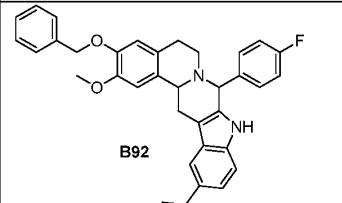
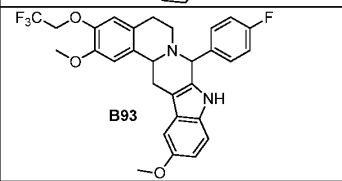
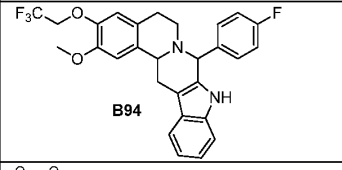
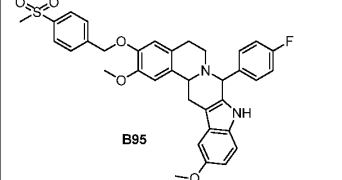
B45	2-(苄氧基)-13-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B46	2-(苄氧基)-11-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B47	2-(苄氧基)-12-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B48	2-(苄氧基)-13-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B49	2-(苄氧基)-11-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B50	2-(苄氧基)-12-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B51	2-(苄氧基)-13-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B52	2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚	
B53	2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B54	2-(苄氧基)-12-乙基-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

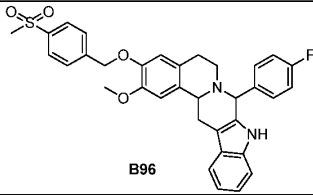
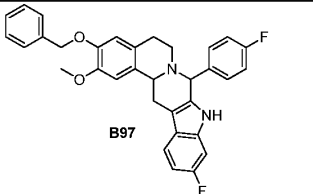
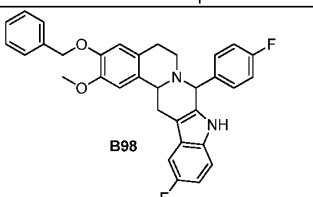
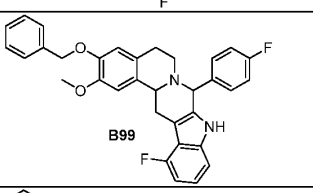
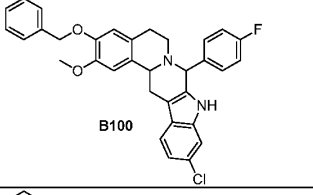
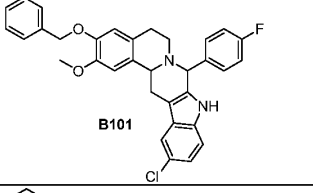
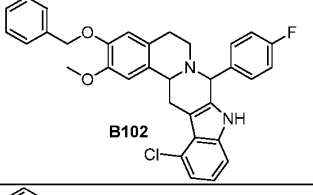
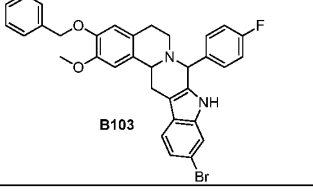
B55	3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B56	3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B57	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B58	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B59	3-((4-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B60	3-((4-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B61	3-((3-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B62	3-((3-氟苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

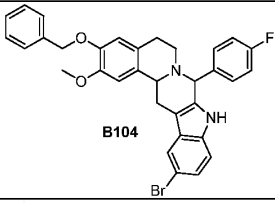
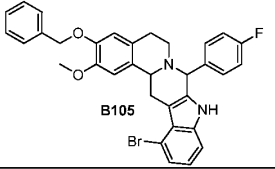
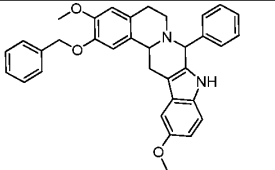
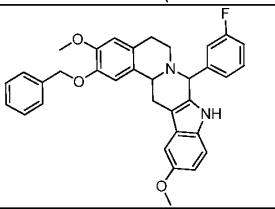
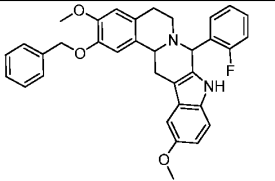
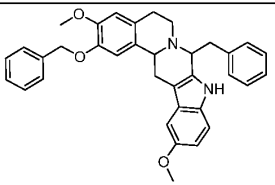
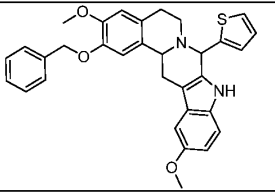
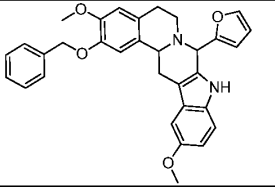
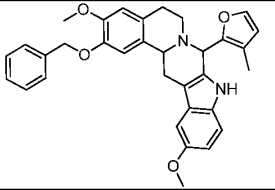
B63	3-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B64	3-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B65	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B66	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B67	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B68	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B69	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B70	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B71	3-((4-氯苄基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

B72	3-((4-氯苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B73	4-(((8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	
B74	4-(((8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	
B75	3-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B76	3-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B77	3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B78	3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B79	3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

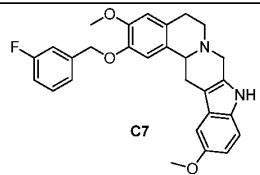
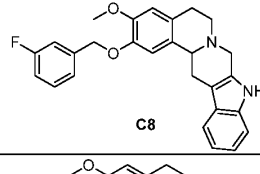
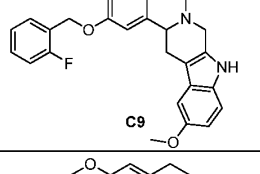
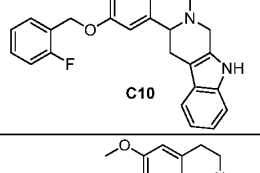
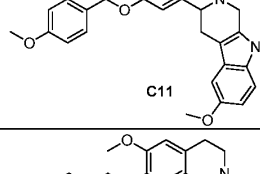
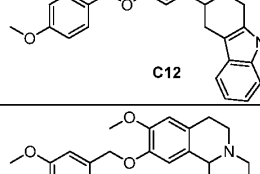
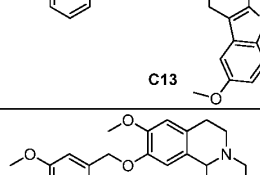
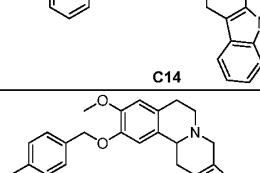
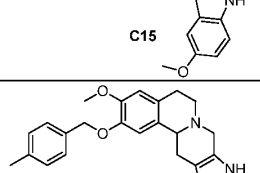
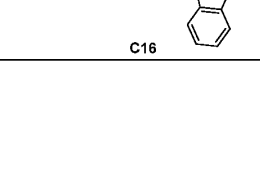
B80	3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B81	3-((4-乙基苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B82	3-((4-乙基苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B83	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B84	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B85	4-(((8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
B86	4-(((8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
B87	3-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

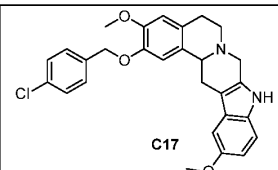
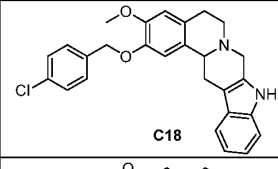
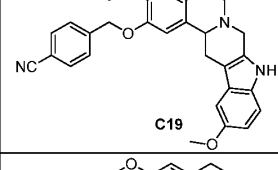
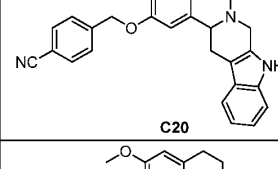
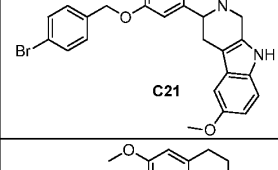
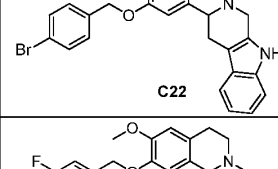
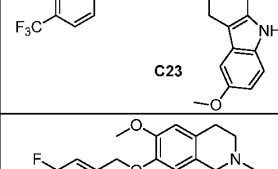
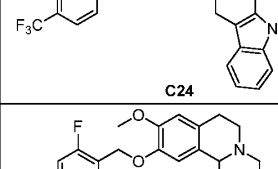
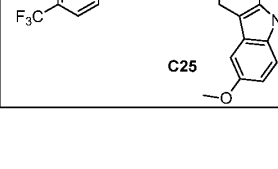
B88	3-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B89	3-丁氧基-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B90	3-丁氧基-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B91	3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B92	3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-12-乙基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B93	8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B94	8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B95	8-氟-2,12-二甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

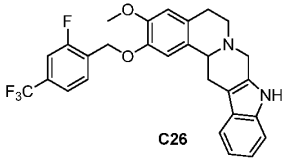
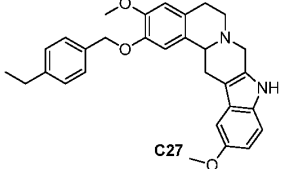
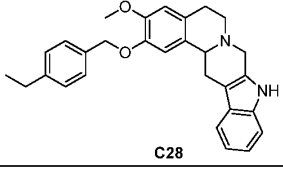
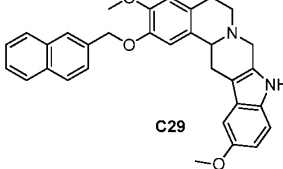
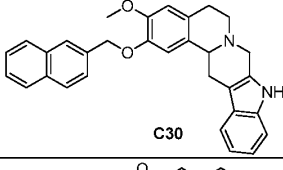
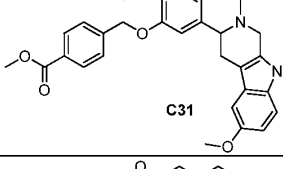
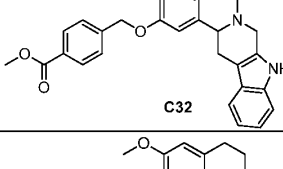
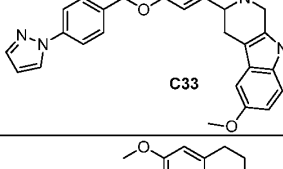
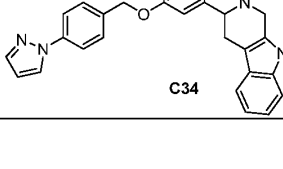
B96	8-氟-2-甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B97	3-(苄氧基)-11-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B98	3-(苄氧基)-12-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B99	3-(苄氧基)-13-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B100	3-(苄氧基)-11-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B101	3-(苄氧基)-12-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B102	3-(苄氧基)-13-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B103	3-(苄氧基)-11-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

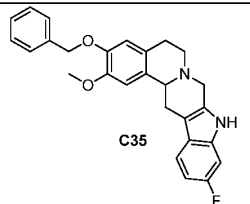
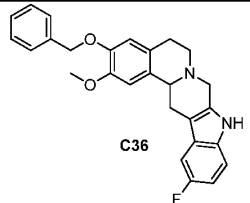
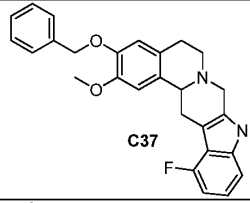
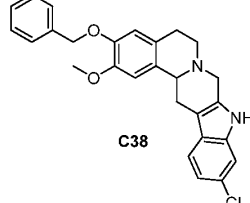
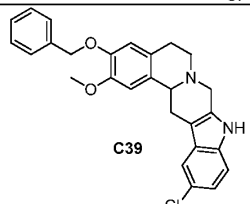
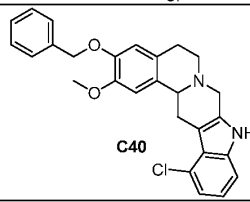
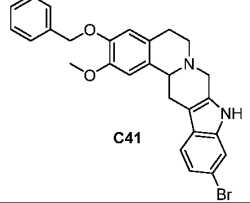
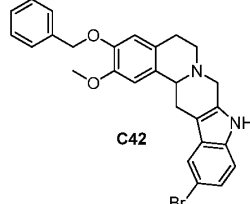
B104	3-(苄氧基)-12-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B105	3-(苄氧基)-13-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B106	2-(苄氧基)-8-苯基-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B107	2-(苄氧基)-8-(3-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B108	2-(苄氧基)-8-(2-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B109	2-(苄氧基)-8-苄基-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B110	2-(苄氧基)-8-噻吩-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B111	2-(苄氧基)-8-呋喃-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B112	2-(苄氧基)-8-(3-甲基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

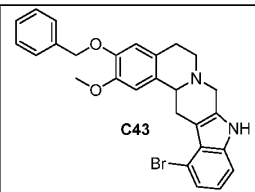
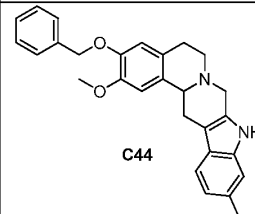
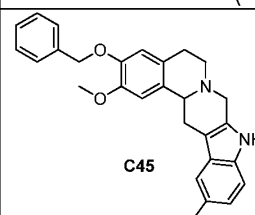
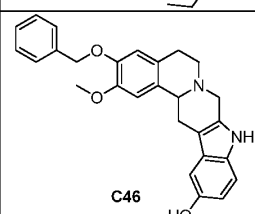
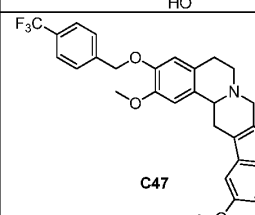
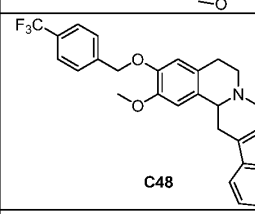
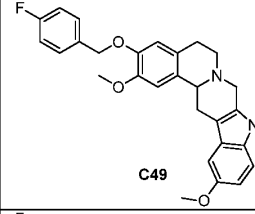
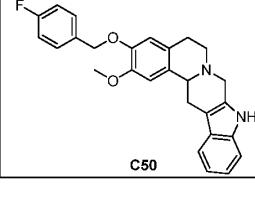
B113	2-(苄氧基)-8-(5-甲基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B114	2-(苄氧基)-8-(5-氰基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
B115	2-(苄氧基)-8-吡咯-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C1	2-((2,4-二(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C2	2-((2,4-二(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C3	3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C4	3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C5	2-((4-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C6	2-((4-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

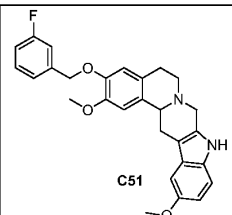
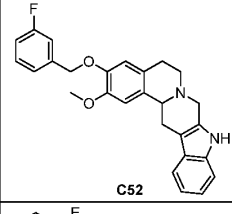
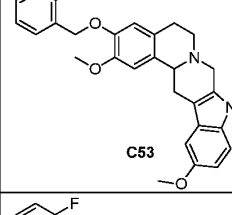
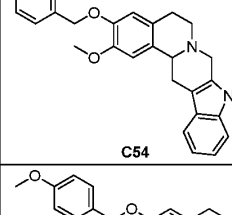
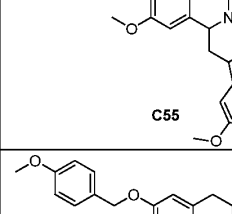
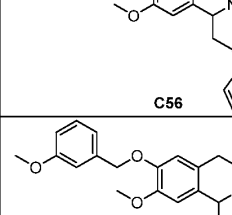
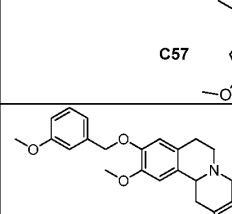
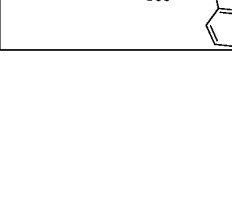
C7	2-((3-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C8	2-((3-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C9	2-((2-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C10	2-((2-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C11	3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C12	3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C13	3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C14	3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C15	3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C16	3-甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

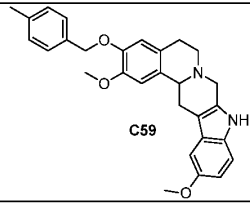
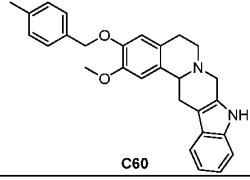
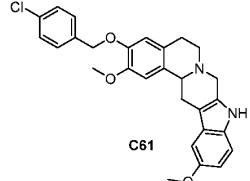
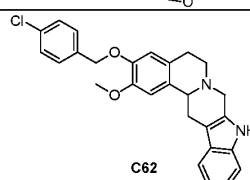
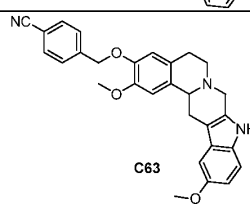
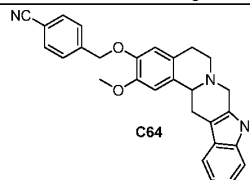
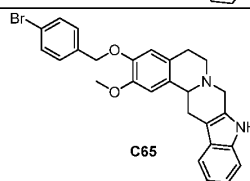
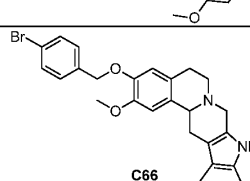
C17	2-((4-氯苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C18	2-((4-氯苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C19	4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	
C20	4-(((3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈	
C21	2-((4-溴苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C22	2-((4-溴苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C23	2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C24	2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C25	2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

C26	2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C27	2-((4-乙基苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C28	2-((4-乙基苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C29	3,12-二甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C30	3-甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C31	4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
C32	4-(((3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
C33	2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C34	2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

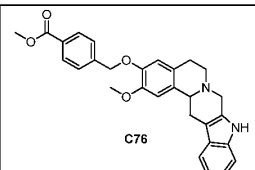
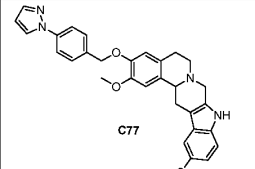
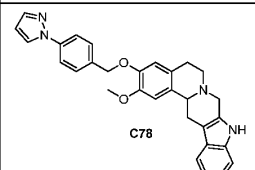
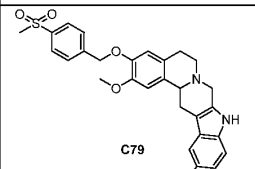
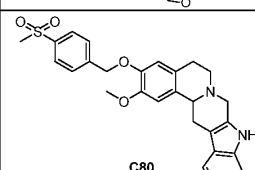
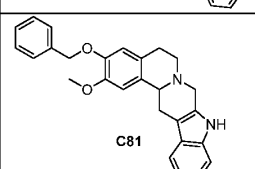
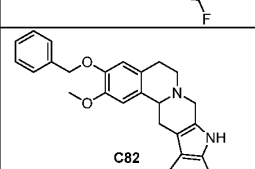
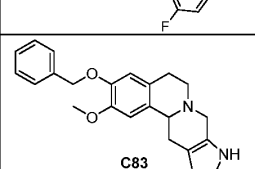
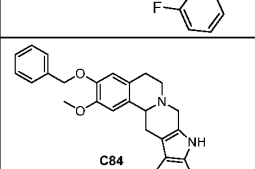
C35	3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C36	3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C37	3-(苄氧基)-13-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C38	3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C39	3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C40	3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C41	3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C42	3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

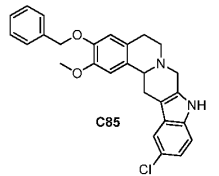
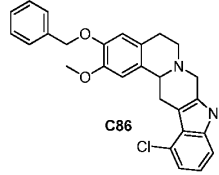
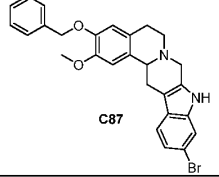
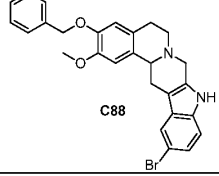
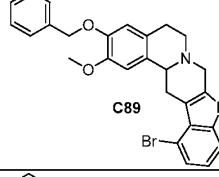
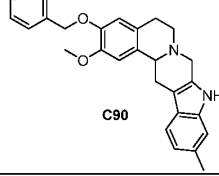
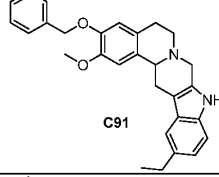
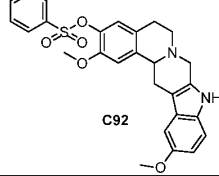
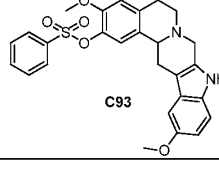
C43	3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C44	3-(苄氧基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C45	3-(苄氧基)-12-乙基-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C46	3-(苄氧基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚	
C47	2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C48	2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C49	3-((4-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C50	3-((4-氟苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

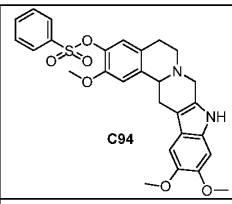
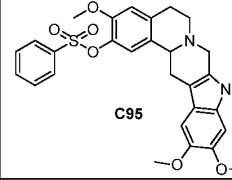
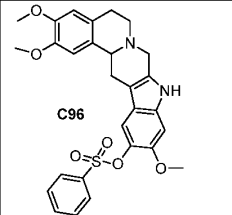
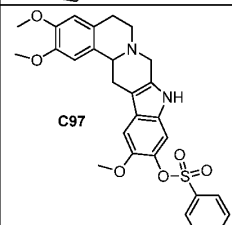
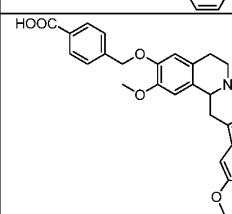
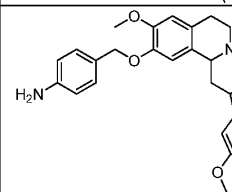
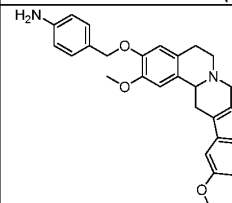
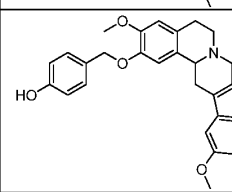
C51	3-((3-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C52	3-((3-氟苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C53	3-((2-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C54	3-((2-氟苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C55	2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C56	2-甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C57	2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C58	2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

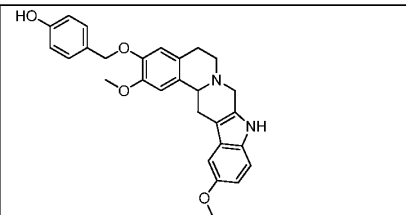
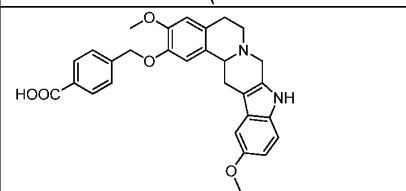
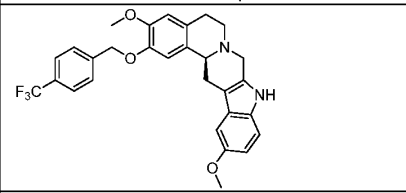
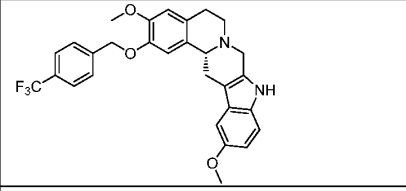
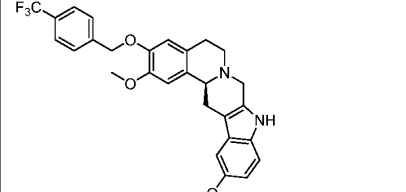
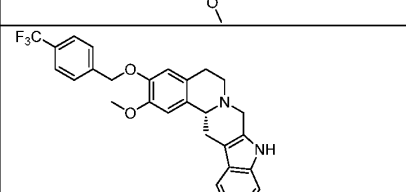
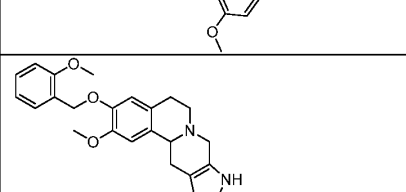
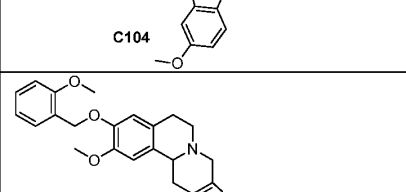
C59	2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C60	2-甲氧基-3-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C61	3-((4-氯苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C62	3-((4-氯苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C63	4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	
C64	4-(((2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈	
C65	3-((4-溴苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C66	3-((4-溴苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

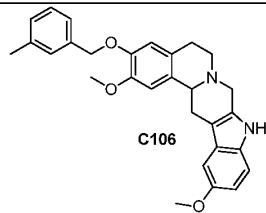
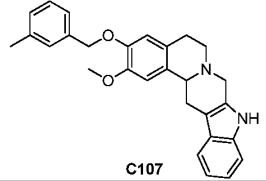
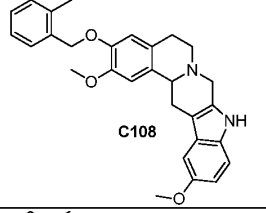
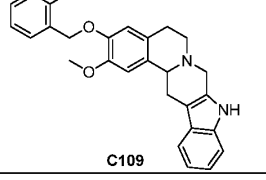
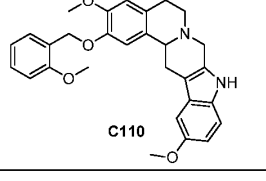
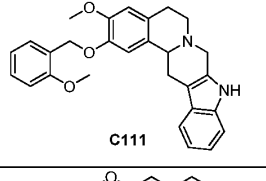
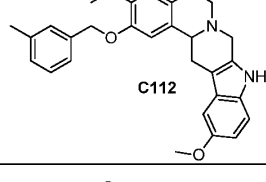
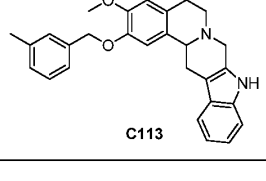
C67	3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C68	3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C69	3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C70	3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C71	3-((4-乙基苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C72	3-((4-乙基苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C73	2,12-二甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C74	2-甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C75	4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	

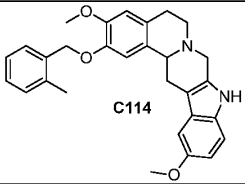
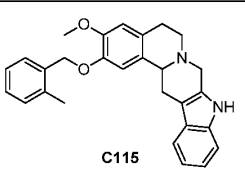
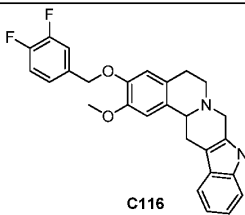
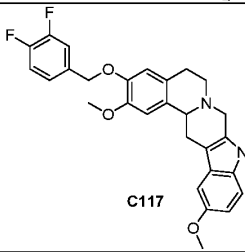
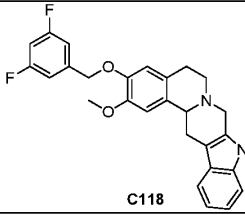
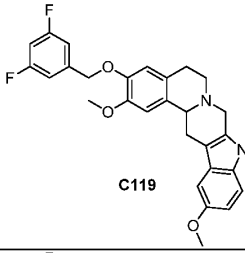
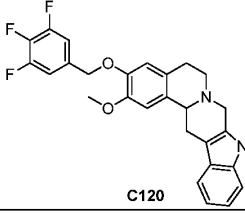
C76	4-(((2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯	
C77	3-(((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C78	3-(((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C79	2,12-二甲氧基-3-(((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C80	2-甲氧基-3-(((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C81	3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C82	3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C83	3-(苄氧基)-13-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C84	3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

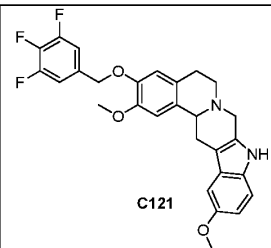
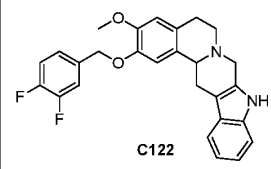
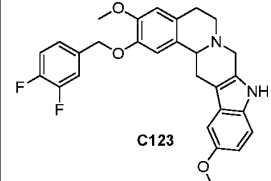
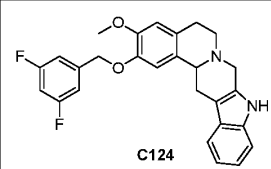
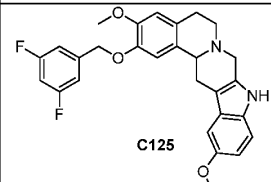
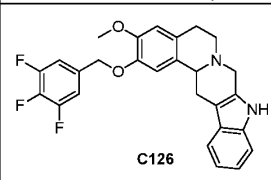
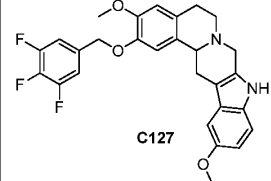
C85	3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C86	3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C87	3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C88	3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C89	3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C90	3-(苄氧基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C91	3-(苄氧基)-2-甲氧基-12-乙基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C92	2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯	
C93	3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基苯磺酸酯	

C94	2,11,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯	
C95	3,11,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基苯磺酸酯	
C96	2,3,11-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-基苯磺酸酯	
C97	2,3,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-11-基苯磺酸酯	
C98	4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸	
C99	4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯胺	
C100	4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯胺	
C101	4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯酚	

C102	4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯酚	
C103	4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸	
(S)-C3	S)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
(R)-C3	R)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
(S)-C47	S)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
(R)-C47	R)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C104	2,12-二甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C105	2-甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

C106	2,12-二甲氧基-3-((3-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C107	2-甲氧基-3-((3-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C108	2,12-二甲氧基-3-((2-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C109	2-甲氧基-3-((2-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C110	3,12-二甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C111	3-甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C112	3,12-二甲氧基-2-((3-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C113	3-甲氧基-2-((3-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

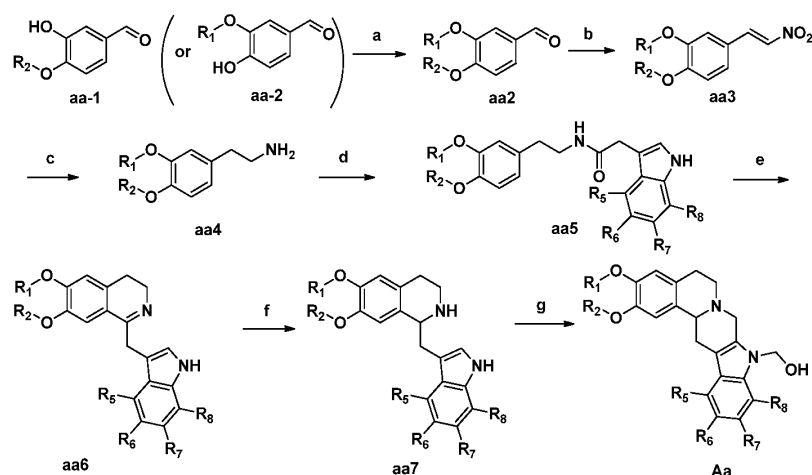
C114	3,12-二甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C115	3-甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C116	2-甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C117	2,12-二甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C118	2-甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C119	2,12-二甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C120	2-甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

C121	2,12-二甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C122	3-甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C123	3,12-二甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C124	3-甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C125	3,12-二甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C126	3-甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	
C127	3,12-二甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉	

式(I)化合物的制备

本发明提供了以下式 Aa, Bb 和 Cc 类化合物的制备方法, 该制备方法按照如下方案 1 和 2 进行。以下原料及试剂如无特殊说明, 均可通过商业途径购买。

5 方案 1:



方案一步骤 1-a: 将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 **1** 和 R₁X(R₁=苄基、烷基等)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾, 加完后于 65°C 搅拌 4-12 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化, 得化合物 **aa2**, 收率 70-90%。

步骤 1-b: 将化合物 **aa2** 溶于硝基甲烷中, 室温下加入乙酸铵和乙酸, 加完后, 于 80°C 搅拌 2-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 NaHCO₃ 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布氏漏斗减压抽滤, 得到的滤饼加入在异丙醇中, 再用布氏漏斗抽滤, 重复此操作两遍, 得到纯化的产物 **aa3**, 收率 80%-95%。

步骤 1-c: 将 LiAlH₄ 于冰水浴条件下溶于无水 THF 中, 然后滴加化合物 **aa3** 的四氢呋喃的溶液, 滴加完后, 待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后, 移到 65°C 油浴锅中, 搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭, 将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤, 收集滤液, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到淡黄色液体 **aa4**, 收率 30-70%。

步骤 1-d: 将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸溶于无水二氯甲烷中, 于室温条件下加入 HOBt、EDC 盐酸盐和三乙胺, 加完后, 于室温条件下搅拌 30 分钟后, 慢慢加入化合物 **aa4** 的二氯甲烷溶液, 搅拌 10-20 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 加入适量体积的水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到化合物 **aa5**, 收率 60-80%。

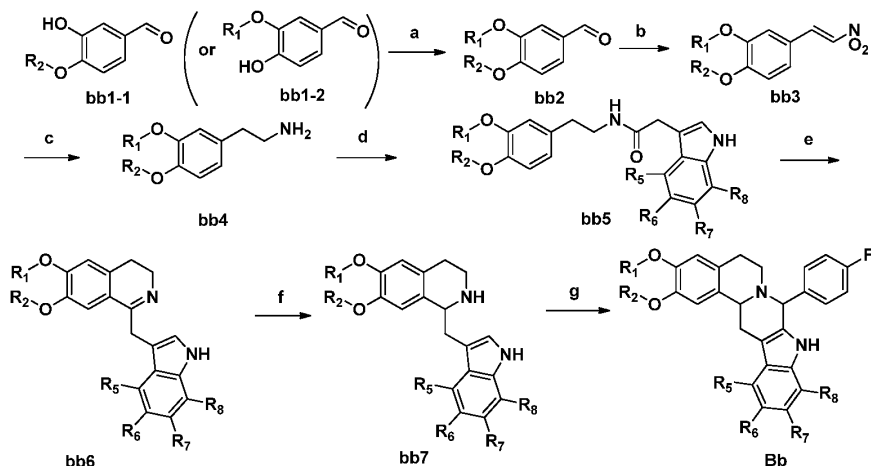
步骤 1-e: 将化合物 **aa5** 溶于无水 CH₃CN, 于室温条件下加入适量的 POCl₃, 加完后, 用氩气保护, 于 90°C 反应 1-2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩, 迅速将浓缩液倒入饱和 NaHCO₃ 的冰水浴溶液中, 快速搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浓缩物 **aa6** 无需纯化, 直接准备投下一步。

步骤 1-f: 将浓缩物 **aa6** 溶于无水甲醇中, 于冰水浴条件下分批加入硼氢化钠, 加完后, 于室温搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液浓缩, 将饱和的 NH₄Cl 溶液加入在得到的浓缩液中, 往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯, 摇匀混合液, 至澄清透明, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得泡沫状的固体 **aa7**, 收率 20-30%。

步骤 1-g: 将化合物 **aa7** 溶于无水乙腈中, 加入甲醛溶液和甲酸溶液(或 4-氟苯甲醛

和甲酸溶液), 加完后, 于 80°C 条件下搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到粉末状的固体 **Aa**, 收率 60-80%。

5 方案 2:



方案二步骤 2-a: 将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 **1** 和 R_1X (R_1 =苄基、烷基等)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾, 加完后于 65°C 搅拌 4-12 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化, 得化合物 **bb2**, 收率 70-90%。

步骤 2-b: 将化合物 **bb2** 溶于硝基甲烷中, 室温下加入乙酸铵和乙酸, 加完后, 于 80°C 搅拌 2-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 $NaHCO_3$ 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布氏漏斗减压抽滤, 得到的滤饼加入在异丙醇中, 再用布氏漏斗抽滤, 重复此操作两遍, 得到纯化的产物 **bb3**, 收率 80%-95%。

步骤 2-c: 将 $LiAlH_4$ 于冰水浴条件下溶于无水 THF 中, 然后滴加化合物 **bb3** 的四氢呋喃的溶液, 滴加完后, 待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后, 移到 65°C 油浴锅中, 搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭, 将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤, 收集滤液, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到淡黄色液体 **bb4**, 收率 30-70%。

步骤 2-d: 将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸溶于无水二氯甲烷中, 于室温条件下一次加入 HOBT、EDC 盐酸盐和三乙胺, 加完后, 于室温条件下搅拌 30 分钟后, 慢慢加入化合物 **bb4** 的二氯甲烷溶液, 搅拌 10-20 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 加入适量体积的水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到化合物 **bb5**, 收率 60-80%。

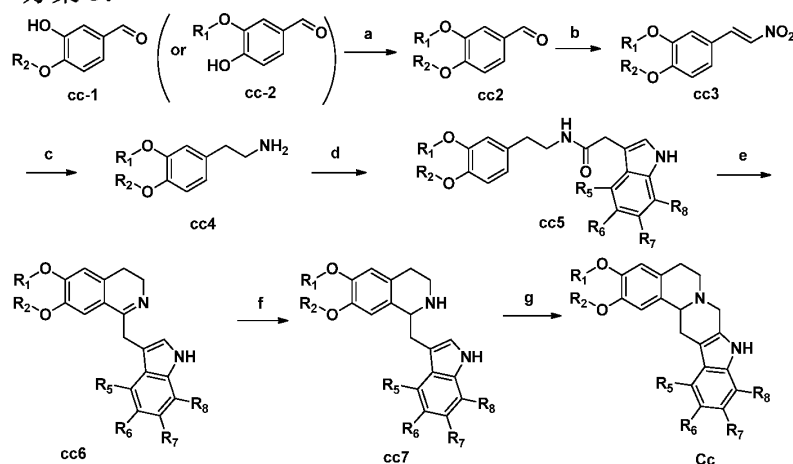
步骤 2-e: 将化合物 **bb5** 溶于无水 CH_3CN , 于室温条件下加入适量的 $POCl_3$, 加完后, 用氩气保护, 于 90°C 反应 1-2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩, 迅速将浓缩液倒入饱和 $NaHCO_3$ 的冰水浴溶液中, 快速搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浓缩物 **bb6** 无需纯化, 直接准备投下一步。

步骤 2-f: 将浓缩物 **bb6** 溶于无水甲醇中, 于冰水浴条件下分批加入硼氢化钠, 加完

后, 于室温搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液浓缩, 将饱和的 NH_4Cl 溶液加入在得到的浓缩液中, 往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯, 摇匀混合液, 至澄清透明, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得泡沫状的固体 **bb7**, 收率 20-30%。

- 5 **步骤 2-g:** 将化合物 **bb7** 溶于无水乙腈中, 加入 4-氟苯甲醛和甲酸溶液, 加完后, 于 80°C 条件下搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到粉末状的固体 **Bb**, 收率 60-80%。

10

方案 3:

- 15 **方案三步骤 3-a:** 将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 1 和 R_1X (R_1 =苄基、烷基等)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾, 加完后于 65°C 搅拌 4-12 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化, 得化合物 **cc2**, 收率 70-90%。

- 20 **步骤 3-b:** 将化合物 **aa2** 溶于硝基甲烷中, 室温下加入乙酸铵和乙酸, 加完后, 于 80°C 搅拌 2-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 NaHCO_3 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布氏漏斗减压抽滤, 得到的滤饼加入在异丙醇中, 再用布氏漏斗抽滤, 重复此操作两遍, 得到纯化的产物 **cc3**, 收率 80%-95%。

- 25 **步骤 3-c:** 将 LiAlH_4 于冰水浴条件下溶于无水 THF 中, 然后滴加化合物 **cc3** 的四氢呋喃的溶液, 滴加完后, 待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后, 移到 65°C 油浴锅中, 搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭, 将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤, 收集滤液, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到淡黄色液体 **cc4**, 收率 30-70%。

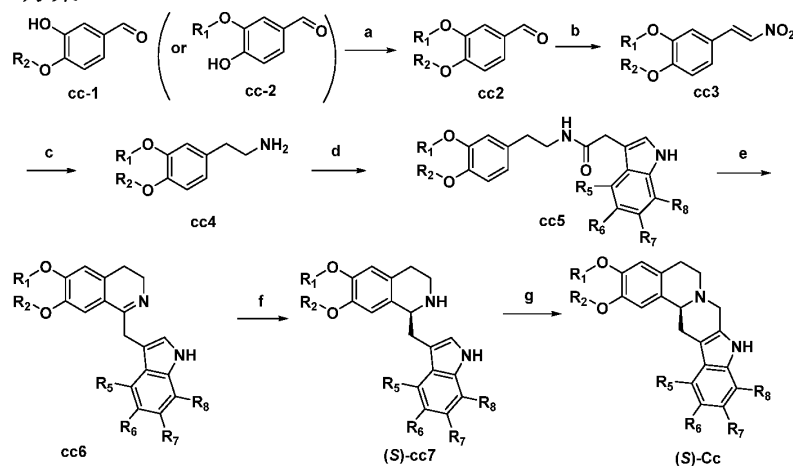
- 30 **步骤 3-d:** 将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸溶于无水二氯甲烷中, 于室温条件下一次加入 HOBT、EDC 盐酸盐和三乙胺, 加完后, 于室温条件下搅拌 30 分钟后, 慢慢加入化合物 **aa4** 的二氯甲烷溶液, 搅拌 10-20 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 加入适量体积的水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到化合物 **cc5**, 收率 60-80%。

步骤 3-e: 将化合物 **cc5** 溶于无水 CH_3CN , 于室温条件下加入适量的 POCl_3 , 加完后, 用氩气保护, 于 90°C 反应 1-2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩, 迅速将浓缩液倒入饱和 NaHCO_3 的冰水浴溶液中, 快速搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浓缩物 **cc6** 无需纯化, 直接准备投下一步。

步骤 3-f: 将浓缩物 **cc6** 溶于无水甲醇中, 于冰水浴条件下分批加入硼氢化钠, 加完后, 于室温搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液浓缩, 将饱和的 NH_4Cl 溶液加入在得到的浓缩液中, 往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯, 摇匀混合液, 至澄清透明, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得泡沫状的固体 **cc7**, 收率 20-30%。

步骤 3-g: 将化合物 **cc7** 溶于无水乙腈中, 加入等摩尔量的甲醛溶液和甲酸溶液(或 4-氟苯甲醛和甲酸溶液), 加完后, 于 80°C 条件下搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到粉末状的固体 **Cc**, 收率 60-70%。

方案 4:



方案三步骤 4-a: 将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 **1** 和 R_1X (R_1 =苄基、烷基等)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾, 加完后于 65°C 搅拌 4-12 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化, 得化合物 **cc2**, 收率 70-90%。

步骤 4-b: 将化合物 **aa2** 溶于硝基甲烷中, 室温下加入乙酸铵和乙酸, 加完后, 于 80°C 搅拌 2-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 NaHCO_3 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布氏漏斗减压抽滤, 得到的滤饼加入在异丙醇中, 再用布氏漏斗抽滤, 重复此操作两遍, 得到纯化的产物 **cc3**, 收率 80%-95%。

步骤 4-c: 将 LiAlH_4 于冰水浴条件下溶于无水 THF 中, 然后滴加化合物 **cc3** 的四氢呋喃的溶液, 滴加完后, 待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后, 移到 65°C 油浴锅中, 搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭, 将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤, 收集滤液, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到淡黄色液体 **cc4**, 收率 30-70%。

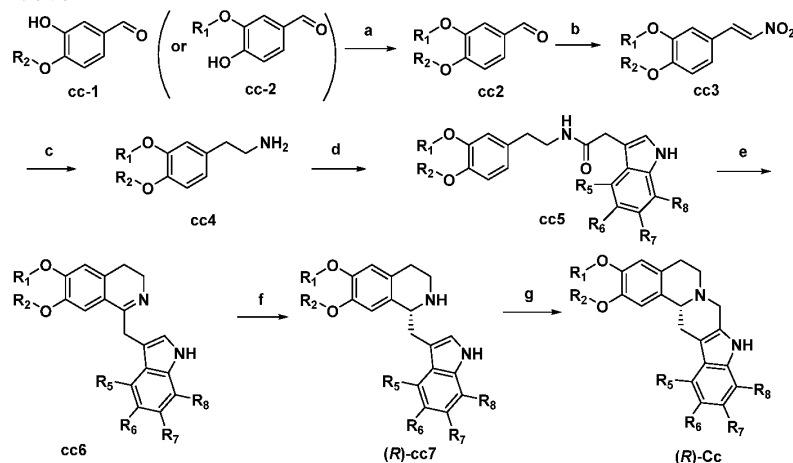
步骤 4-d: 将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸溶于无水二氯甲烷中, 于室温条件下一加入 HOBt、EDC 盐酸盐和三乙胺, 加完后, 于室温条件下搅拌 30 分钟后, 慢慢加入化合物 aa4 的二氯甲烷溶液, 搅拌 10-20 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 加入适量体积的水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到化合物 cc5, 收率 60-80%。

步骤 4-e: 将化合物 cc5 溶于无水 CH₃CN, 于室温条件下加入适量的 POCl₃, 加完后, 用氩气保护, 于 90°C 反应 1-2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩, 迅速将浓缩液倒入饱和 NaHCO₃ 的冰水浴溶液中, 快速搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浓缩物 cc6 无需纯化, 直接准备投下一步。

步骤 4-f: 将浓缩物 cc6 溶于无水 DMF 中, 加入催化量的(R)-型 Noyori 催化剂, 然后加入甲酸-三乙胺(按 9:1 比例混合)混合液, 加完后, 于室温搅拌 24 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液浓缩, 将饱和的 NaHCO₃ 溶液加入得到的浓缩液中调整溶液 pH 大于 7, 然后往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯, 摇匀混合液, 至澄清透明, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得泡沫状的固体(S)-cc7, 收率 50-60%。

步骤 4-g: 将化合物(S)-cc7 溶于无水乙腈中, 加入等摩尔量的甲醛溶液和甲酸溶液(或 4-氟苯甲醛和甲酸溶液), 加完后, 于 80°C 条件下搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化, 得到粉末状的固体(S)-Cc, 收率 60-70%。

方案 5:



方案三步骤 5-a: 将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 1 和 R₁X(R₁=苄基、烷基等)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾, 加完后于 65°C 搅拌 4-12 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化, 得化合物 cc2, 收率 70-90%。

步骤 5-b: 将化合物 aa2 溶于硝基甲烷中, 室温下加入乙酸铵和乙酸, 加完后, 于 80°C 搅拌 2-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 NaHCO₃ 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布

氏漏斗减压抽滤，得到的滤饼加入在异丙醇中，再用布氏漏斗抽滤，重复此操作两遍，得到纯化的产物 **cc3**，收率 80%-95%。

步骤 5-c: 将 LiAlH_4 于冰水浴条件下溶于无水 THF 中，然后滴加化合物 **cc3** 的四氢呋喃的溶液，滴加完后，待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后，移到 65°C 油浴锅中，搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后，反应冷却至室温，然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭，将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤，收集滤液，粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化，得到淡黄色液体 **cc4**，收率 30-70%。

步骤 5-d: 将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸溶于无水二氯甲烷中，于室温条件下一次加入 HOBT、EDC 盐酸盐和三乙胺，加完后，于室温条件下搅拌 30 分钟后，慢慢加入化合物 **aa4** 的二氯甲烷溶液，搅拌 10-20 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后，加入适量体积的水，用二氯甲烷萃取，合并有机层，饱和氯化钠溶液洗两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化，得到化合物 **cc5**，收率 60-80%。

步骤 5-e: 将化合物 **cc5** 溶于无水 CH_3CN ，于室温条件下加入适量的 POCl_3 ，加完后，用氩气保护，于 90°C 反应 1-2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后，直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩，迅速将浓缩液倒入饱和 NaHCO_3 的冰水浴溶液中，快速搅拌，然后用二氯甲烷萃取，合并有机层，饱和氯化钠溶液洗两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到浓缩物 **cc6** 无需纯化，直接准备投下一步。

步骤 5-f: 将浓缩物 **cc6** 溶于无水 DMF 中，加入催化量的(S)-型 Noyori 催化剂，然后加入甲酸-三乙胺(按 9:1 比例混合)混合液，加完后，于室温搅拌 24 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后，将反应液浓缩，将饱和的 NaHCO_3 溶液加入得到的浓缩液中调整溶液 pH 大于 7，然后往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯，摇匀混合液，至澄清透明，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和氯化钠溶液洗两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得泡沫状的固体(**R**)-**cc7**，收率 50-60%。

步骤 5-g: 将化合物(**R**)-**cc7** 溶于无水乙腈中，加入等摩尔量的甲醛溶液和甲酸溶液(或 4-氟苯甲醛和甲酸溶液)，加完后，于 80°C 条件下搅拌 4-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后，将反应液减压蒸馏浓缩，往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和氯化钠溶液洗两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化，得到粉末状的固体(**R**)-**Cc**，收率 60-70%。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的降脂活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 型(PCSK9)相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于预防和治疗高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病药物中的应用。本文公开的化合物还能降低总胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯，并且增加肝 LDL 受体表达、抑制 PCSK9 表达以及活化 AMP 活化的蛋白激酶等等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 5-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，

它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

- 10 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉
- 15 或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

- 20 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

- 25 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

- 30 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

- 35 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

- 40 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康

状况等因素, 这些都是熟练医师技能范围内的。

与现有技术相比, 本发明的主要优点包括:

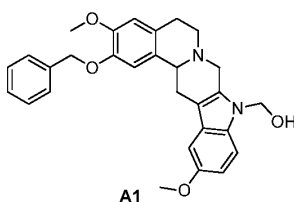
(1) 提供了一类结构新颖的苯基[a]吲哚[2,3-g]并喹啉类化合物以及衍生物, 其制备方法具有反应条件温和、原料丰富易得、操作及后处理简单、对应选择性好等优点。所述的化合物具有很好的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 型(PCSK9)抑制活性。

(2) 提供了一种具有 PCSK9 抑制剂, 该类抑制剂在高脂动物模型实验中体现出很强的体内降脂活性, 能够有效地降低 LDL-胆固醇、总胆固醇和甘油三酯的水平, 是一类潜在的降血脂药物, 可用于预防和治疗高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝变形、动脉粥样硬化、肥胖等代谢性疾病药物中的应用。本文公开的化合物还能降低总胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯, 并且增加肝 LDL 受体表达、抑制 PCSK9 表达以及活化 AMP 活化的蛋白激酶。

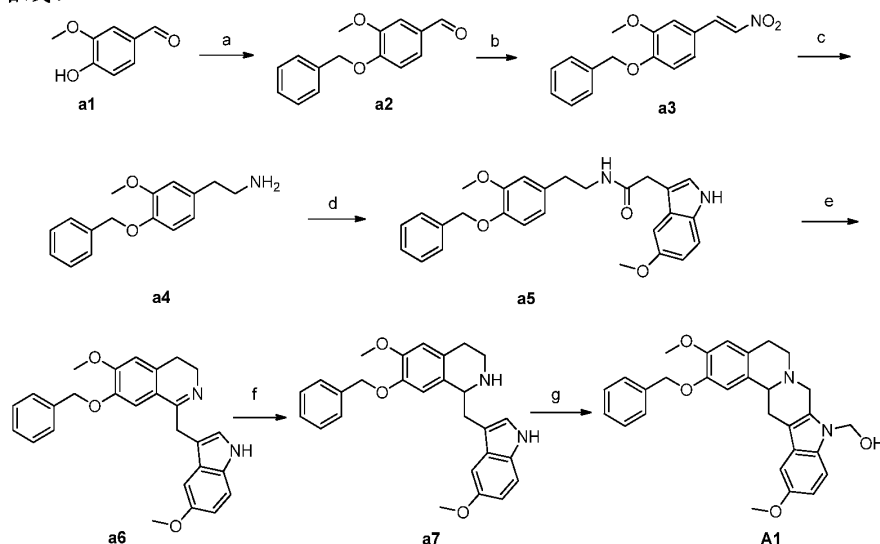
(3) 本发明的苯基[a]吲哚[2,3-g]并喹啉类化合物以及衍生物在动物体内具有良好的药代动力学特性。

下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

实施例 1 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A1)



合成路线:



3-甲氧基-4-苄氧基-苯甲醛 (a2)

将 3-甲氧基-4-羟基-苯甲醛 **a1-2** (20.00 g, 131.45 mmol)和溴苄(26.98 g, 157.74 mmol)溶于丙酮溶液中, 分两批加入碳酸钾(36.33 g, 262.90 mmol), 加完后于 65°C 搅拌 6 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液进行抽滤, 将滤液收集后通过减压蒸馏浓缩, 浓缩的粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=8/1)分离纯化, 得化合物 **a2** (26.32 g, 106.47 mmol), 收率 81%。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.61 (s, 1H), 7.47 – 7.18 (m, 8H), 5.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);

LRMS (ESI, *m/z*): 243 [M+H]⁺.

(E)-1-(苄氧基)-2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯(**a3**)

将化合物 **a2**(26.32 g, 106.47 mmol)溶于硝基甲烷(129.98 g, 2129.4 mmol)中, 室温下加入乙酸铵(16.41 g, 212.94 mmol)和乙酸(59.86 g, 997.82 mmol), 加完后, 于 80°C 搅拌 2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 通过减压蒸馏浓缩, 所得浓缩物, 倒入在饱和 NaHCO₃ 溶液中, 并且不断搅拌, 呈现出黄色的固体悬浮液, 将悬浮液用布氏漏斗减压抽滤, 得到的滤饼加入在异丙醇中, 再用布氏漏斗抽滤, 重复此操作两遍, 收集滤饼通过干燥处理得到纯化的产物 **a3** (27.34 g, 95.82 mmol), 收率 90%。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.16 – 8.14 (d, 1H), 7.98 – 7.96 (d, 1H), 7.47 – 6.94 (m, 8H), 5.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);

LRMS (ESI, *m/z*): 286 [M+H]⁺.

2-(4-(苄氧基)-3-甲氧苯基)乙胺 (**a4**)

将 LiAlH₄ (10.91 g, 287.46 mmol)于冰水浴条件下溶于无水 THF 中, 然后用分液漏斗滴加化合物 **a3** (27.34 g, 95.82 mmol)的四氢呋喃的溶液, 滴加完后, 待混合物在冰水浴条件下反应 1 小时后, 移到 60°C 油浴锅中, 搅拌 8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温冷却, 然后将混合物移至在冰水浴中进行淬灭, 当出现搅拌子搅不动的情况下, 往混合液中添加二氯甲烷, 如此反复操作, 直至完全淬灭为止。将淬灭后的混合液倒入在布氏漏斗中减压抽滤, 收集滤液, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离纯化, 得到淡黄色液体 **a4** (11.10 g, 43.12 mmol), 收率 45%。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.38 (m, 5H), 6.83 – 6.74 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 2H);

LRMS (ESI, *m/z*): 258 [M+H]⁺.

N-(4-(苄氧基)-3-甲氧苯乙基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙酰胺 (**a5**)

将 5-甲氧基-3-吡啶乙酸 (9.73 g, 47.43 mmol)加入在无水二氯甲烷中, 于室温条件下一次加入 HOBT(10.48 g, 77.62 mmol)、EDC 盐酸盐(12.35 g, 64.68 mmol)和三乙胺(8.73 g, 86.24 mmol), 加完后, 于室温条件下搅拌 30 分钟后, 慢慢加入化合物 **a4** (11.10 g, 43.12 mmol)的二氯甲烷溶液, 搅拌 18 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 加入适量体积的水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1)分离纯化, 得到化合物 **a5** (13.03 g, 29.32 mmol), 收率 68%。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.46 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 6.83 – 6.74 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 2H);

LRMS (ESI, *m/z*): 258 [M+H]⁺.

7-(苄氧基)-6-甲氧基-1-((5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉 (**a6**)

将化合物 **a5** (13.03 g, 29.32 mmol)溶于无水 CH₃CN, 于室温条件下加入 POCl₃ (26.97

g, 175.92 mmol), 加完后, 用氩气保护, 于 90°C 反应 1 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 直接将反应液通过减压蒸馏进行浓缩, 迅速将浓缩液倒入饱和 NaHCO₃ 的冰水浴溶液中, 快速搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浓缩物 **a6**, 浓缩物 **a6** 是个亚胺, 很不稳定无需纯化, 直接准备投下一步。

7-(苄氧基)-6-甲氧基-1-((5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (**a7**)

将浓缩物 **a6** 溶于无水甲醇中, 于冰水浴条件下分批加入 NaBH₄ (11.09 g, 293.20 mmol), 加完后, 于室温搅拌 6 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液浓缩, 将饱和的 NH₄Cl 溶液加入在得到的浓缩液中, 往混合溶液中加入适量的乙酸乙酯, 摇匀混合液, 至澄清透明, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离纯化, 得泡沫状的固体 **a7** (2.51 g, 5.86 mmol), 收率 20%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 7.60 – 7.19 (m, 6H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H);

LRMS (ESI, m/z): 429 [M+H]⁺.

(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (**A1**)

将化合物 **a7** (2.51 g, 5.86 mmol) 溶于无水乙腈中, 加入甲醛 (0.73 g, 23.44 mmol) 和甲酸 (0.035 g, 0.59 mmol), 加完后, 于 80°C 条件下搅拌 8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 往浓缩液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离纯化, 得到淡黄色粉末状的固体 **A1** (1.98 g, 4.16 mmol), 收率 71%。

实施例 A1 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (**A1**)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

实施例 A2 (2-(苄氧基)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (**A2**)

溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A2**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.37 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 441 [M+H]⁺.

实施例 A3 (3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A3)

4-三氟甲基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A3。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A4 (3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A4)

三氟甲基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A4。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A5 (2-((4-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A5)

4-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A5。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 11.5 Hz, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A6 (2-((4-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A6)

4-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A6。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A7 (2-((3-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A7)

3-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化

合物 A7。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A8 (2-((3-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A8)

3-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A8。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 22.2, 12.4 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 20.6, 13.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A9 (2-((2-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A9)

2-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A9。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A10 (2-((2-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A10)

2-氟溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A10。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A11 (3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A11)

4-甲氧基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A11。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.09 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, J = 15.0

Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

5 实施例 A12 (3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A12)

4-甲氧基溴苄、3-甲氧基-4 羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A12。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

15 实施例 A13 (3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A13)

3-甲氧基溴苄、3-甲氧基-4 羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A13。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

25 实施例 A14 (3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A14)

3-甲氧基溴苄、3-甲氧基-4 羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A14。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

35 实施例 A15 (3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A15)

4-甲基溴苄、3-甲氧基-4 羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A15。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, J

= 11.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

5 实施例 A16 (3-甲氧基-2-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A16)

4-甲基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A16。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$.

15 实施例 A17 (2-((4-氯苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A17)

4-氯溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A17。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 20 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 506 $[M+H]^+$.

25 实施例 A18 (2-((4-氯苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A18)

4-氯溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A18。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

30 实施例 A19 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (A19)

4-氰基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A19。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 40 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 496 $[M+H]^+$.

实施例 A20 4-(((9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并

[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (A20)

4-氟基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和3-吡啶乙酸按照方案1, 合成目标化合物 **A20**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 466 [M+H]⁺.

10 实施例 **A21 (2-((4-溴苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A21)**

4-溴溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案1, 合成目标化合物 **A21**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 549[M+H]⁺, 551[M+H]⁺.

20 实施例 **A22 (2-((4-溴苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A22)**

4-溴溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和3-吡啶乙酸按照方案1, 合成目标化合物 **A22**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519[M+H]⁺, 521[M+H]⁺.

30 实施例 **A23 (2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A23)**

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案1, 合成目标化合物 **A23**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺.

40 实施例 **A24 (2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A24)**

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和3-吡啶乙酸按照方案1, 合成目标化合物 **A24**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).
LRMS (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

实施例 A25 (2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A25)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A25。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).
LRMS (ESI, *m/z*): 557 [M+H]⁺.

实施例 A26 (2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A26)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A26。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).
LRMS (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

实施例 A27 (3,12-二甲氧基-2-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A27)

4-乙基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A27。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).
LRMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

实施例 A28 (3-甲氧基-2-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A28)

4-乙基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A28。
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H),

3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 469 $[M+H]^+$.

5 实施例 A29 (3,12-二甲氧基-2-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A29)

2-溴甲基蔡、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A29。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

15 实施例 A30 (3-甲氧基-2-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A30)

2-溴甲基蔡、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A30。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 491 $[M+H]^+$.

25 实施例 A31 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (A31)

4-溴甲基苯甲酸甲酯、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A31。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 529 $[M+H]^+$.

35 实施例 A32 4-(((9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (A32)

4-溴甲基苯甲酸甲酯、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A32。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 6H), 3.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 21.1, 13.3$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

实施例 A33 (2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A33)

1-4-(溴甲基)苯-1H-吡唑、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A33。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A34 (2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A34)

1-4-(溴甲基)苯-1H-吡唑、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A34。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 4H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A35 (2-丁氧基-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A35)

溴丁烷、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A35。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30 LRMS (ESI, m/z): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A36 (2-丁氧基-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A36)

溴丁烷、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A36。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40 LRMS (ESI, m/z): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A37 (2,3,12-三甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A37)

3,4-二甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A37。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.27 – 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.26 (dd, *J* = 31.9, 10.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 395 [M+H]⁺.

实施例 A38 (2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A38)

3,4-二甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A38。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.26 (dd, *J* = 31.9, 10.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

实施例 A39 (3,12-二甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A39)

2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A39。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 18.7, 8.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 463 [M+H]⁺.

实施例 A40 (3-甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A40)

2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A40。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 18.7, 8.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 433 [M+H]⁺.

实施例 A41 (3,12-二甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A41)

4-甲磺酰基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A41。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H),

3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 549 $[M+H]^+$.

5 实施例 A42 (3-甲氧基-2-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A42)

4-甲磺酰基溴苄、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A42。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$.

15 实施例 A43 (2-(苄氧基)-11-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A43)

6-氟-3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A42。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

25 实施例 A44 (2-(苄氧基)-12-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A44)

5-氟-3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A44。

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

35 实施例 A45 (2-(苄氧基)-13-氟-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A45)

4-氟-3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A45。

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

实施例 A46 (2-(苄氧基)-11-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A46)

6-氯-3-吲哚乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A46。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

10 实施例 A47 (2-(苄氧基)-12-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A47)

5-氯-3-吲哚乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A47。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

20 实施例 A48 (2-(苄氧基)-13-氯-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A48)

4-氯-3-吲哚乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A48。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

30 实施例 A49 (2-(苄氧基)-11-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A49)

6-溴-3-吲哚乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A49。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺, 521 [M+H]⁺.

40 实施例 A50 (2-(苄氧基)-12-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A50)

5-溴-3-吲哚乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A50。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz,

1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$, 521 $[M+H]^+$.

实施例 A51 (2-(苄氧基)-13-溴-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并

5 [2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A51)

4-溴-3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A51。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 10 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$, 521 $[M+H]^+$.

实施例 A52 2-(苄氧基)-9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚 (A52)

15 5-羟基-3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A52。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 20 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$.

实施例 A53 (2-(苄氧基)-3-甲氧基-11-甲基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A53)

25 6-甲基 3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A53。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 30 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$.

实施例 A54 (2-(苄氧基)-12-乙基-3-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A54)

35 5-乙基 3-吡啶乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A54。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 40 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 469 $[M+H]^+$.

实施例 A55 (3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A55)

溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物
5 A55。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 A56 (3-(苄氧基)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A56)

溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A56。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.37 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

实施例 A57 (2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A57)

4-三氟甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A57。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

实施例 A58 (2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A58)

4-三氟甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A58。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

40 LRMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

实施例 A59 (3-((4-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A59)

4-氟溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A59**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺.

实施例 **A60 (3-((4-氟苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A60)**

4-氟溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A60**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

实施例 **A61 (3-((3-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A61)**

3-氟溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A61**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺.

实施例 **A62 (3-((3-氟苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A62)**

3-氟溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A62**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 22.2, 12.4 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 20.6, 13.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

实施例 **A63 (3-((2-氟苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A63)**

2-氟溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A63**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18

(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$.

5 实施例 A64 (3-((2-氟苄基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A64)

2-氟苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A64。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

15 实施例 A65 (2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A65)

4-甲氧基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A65。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

25 实施例 A66 (2-甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A66)

4-甲氧基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A66。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

35 实施例 A67 (2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A67)

3-甲氧基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A67。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

实施例 A68 (2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A68)

3-甲氧基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A68。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 A69 (2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A69)

4-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A69。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

实施例 A70 (2-甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A70)

4-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A70。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$.

实施例 A71 (3-((4-氯苄基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A71)

4-氯溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A71。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 506 $[M+H]^+$.

实施例 A72 (3-((4-氯苄基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并

[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基甲醇 (A72)

4-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A72**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

实施例 A73 4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈 (A73)

4-氰基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A73**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 496 [M+H]⁺.

实施例 A74 4-(((9-(羟甲基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈 (A74)

4-氰基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A74**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

实施例 A75 (3-((4-溴苯基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A75)

4-溴溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A75**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 549[M+H]⁺, 551[M+H]⁺.

实施例 A76 (3-((4-溴苯基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A76)

4-溴溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A76**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.3

Hz, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519[M+H]⁺, 521[M+H]⁺.

- 5 实施例 A77 (3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A77)

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A77。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺.

- 15 实施例 A78 (3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A78)

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A78。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺.

- 25 实施例 A79 (3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A79)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A79。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺.

- 35 实施例 A80 (3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A80)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A80。

- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d,

$J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

5 实施例 A81 (2,12-二甲氧基-3-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A81)

4-乙基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A81。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.34 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

15 实施例 A82 (2-甲氧基-3-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A82)

4-乙基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A82。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.34 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 469 $[M+H]^+$.

25 实施例 A83 (2,12-二甲氧基-3-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A83)

2-溴甲基蔡、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A83。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

35 实施例 A84 (2-甲氧基-3-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A84)

2-溴甲基蔡、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A84。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 491 $[M+H]^+$.

实施例 A85 4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (A85)

4-溴甲基苯甲酸甲酯、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A85。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A86 4-(((9-(羟甲基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (A86)

4-溴甲基苯甲酸甲酯、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A86。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A87 (3-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A87)

1-4-(溴甲基)苯-1H-吡啶、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A87。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A88 (3-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A88)

1-4-(溴甲基)苯-1H-吡啶、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A88。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 4H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

40 LRMS (ESI, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A89 (3-丁氧基-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A89)

溴丁烷、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A89**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 437 [M+H]⁺.

10 实施例 **A90 (3-丁氧基-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A90)**

溴丁烷、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A90**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 407 [M+H]⁺.

20 实施例 **A91 (12-氟-2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A91)**

5-氟-3-吡啶乙酸和 3,4-二甲氧基苯甲醛按照方案 1, 合成目标化合物 **A91**。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.27 – 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 31.9, 10.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 383 [M+H]⁺.

实施例 **A92 (12-甲基-2,3-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A92)**

30 5-甲基-3-吡啶乙酸和 3,4-二甲氧基苯甲醛按照方案 1, 合成目标化合物 **A91**。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 31.9, 10.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 3H), 2.34 (s, 3H).

35 LRMS (ESI, m/z): 379 [M+H]⁺.

实施例 **A93 (2,12-二甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A93)**

2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A93**。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.48 –

3.42 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 463 $[M+H]^+$.

5 实施例 A94 (2-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A94)

2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A94。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 10 4.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

15 实施例 A95 (2,12-二甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A95)

4-甲磺酰基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A95。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, 20 $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 549 $[M+H]^+$.

25 实施例 A96 (2-甲氧基-3-((4-甲基苯基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A96)

4-甲磺酰基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A96。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 30 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$.

35 实施例 A97 (3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A97)

6-氟-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A97。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

实施例 A98 3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A98)

5-氟-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A98。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

实施例 A99 (3-(苄氧基)-13-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A99)

4-氟-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A45。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

20 实施例 A100 (3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A100)

6-氯-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A100。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 $[M+H]^+$.

30 实施例 A101 (3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A101)

5-氯-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A101。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 $[M+H]^+$.

实施例 A102 (3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A102)

40 4-氯-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A102。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18

(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 475 $[M+H]^+$.

5 实施例 A103 (3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A103)

6-溴-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A103。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$, 521 $[M+H]^+$.

15 实施例 A104 (3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A104)

5-溴-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A104。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$, 521 $[M+H]^+$.

20 实施例 A105 (3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A105)

4-溴-3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A105。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$, 521 $[M+H]^+$.

30 实施例 A106 (3-(苄氧基)-11-甲基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A106)

6-甲基 3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物

35 A106。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$.

实施例 A107 (3-(苄氧基)-12-乙基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A107)

5-乙基 3-吡啶乙酸、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 A107。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39–7.35 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 6.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.05 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A108 (12-甲氧基-5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A108)

胡椒醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A108。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, 7.9 Hz, 1H), 7.18–7.07 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 18.2, 10.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

- 20 LRMS (ESI, m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A109 (5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A109)

胡椒醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A109。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 2H), 7.18–7.07 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 18.2, 10.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 **实施例 A110 (12-甲氧基-5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A110)**

1-苯并噻吩-5-甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A110。

- 35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78–7.37 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.03–6.87 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 18.2, 10.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A111 (5,6,14,14a-四氢-[1,3]二噁唑并[4,5-g]吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A111)

- 40 1-苯并噻吩-5-甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A111。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78–7.37 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.03–6.87 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.2 Hz,

1H), 3.58 (dd, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 18.2, 10.6$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 361 $[M+H]^+$.

- 5 实施例 A112 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)乙酸甲酯(A112)

利用乙酸和 A1, 合成目标化合物 A112。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

- 15 实施例 A113 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)环己基磺酸甲酯(A113)

利用环己基磺酸和 A1, 合成目标化合物 A113。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.09-1.84 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.49-1.47 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 617 $[M+H]^+$.

- 25 实施例 A114 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苯磺酸甲酯(A114)

利用苯磺酸和 A1, 合成目标化合物 A114。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 – 7.68 (m, 5H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 611 $[M+H]^+$.

- 35 实施例 A115 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)4-氟苯磺酸甲酯(A115)

利用 4-氟苯磺酸和 A1, 合成目标化合物 A115。

- 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85-7.46 (m, 4H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 629 $[M+H]^+$.

- 实施例 A116 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)3-氟苯磺酸甲酯(A116)

利用 3-氟苯磺酸和 **A1**, 合成目标化合物 **A116**。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90-7.60 (m, 4H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 629 [M+H]⁺.

实施例 A117 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)2-氟苯磺酸甲酯(A117)

10 利用 2-氟苯磺酸和 **A1**, 合成目标化合物 **A117**。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11-7.45 (m, 4H), 7.85-7.46(m, 4H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94(m, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 629 [M+H]⁺.

实施例 A118 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苄基苯磺酸甲酯(A118)

利用苄基苯磺酸和 **A1**, 合成目标化合物 **A118**。

20 ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.39-7.26(m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67(s,2H),4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94(m, 1H), 2.65(d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 625 [M+H]⁺.

实施例 A119 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)苯甲酸甲酯(A119)

利用苯甲酸和 **A1**, 合成目标化合物 **A119**。

30 ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05-7.56 (m, 5H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67(s,2H),4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 575 [M+H]⁺.

实施例 A120 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)N,N-二甲基甲酸甲酯(A120)

利用 N,N-二甲基甲酸和 **A1**, 合成目标化合物 **A120**。

40 ¹HNMR(400 MHz, DMSO) δ 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H),7.51–7.35 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67(s,2H),4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s,

3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 542 $[M+H]^+$.

5 实施例 A121 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)4-氟苯甲酸甲酯(A121)

利用 4-氟苯甲酸和 A1, 合成目标化合物 A121。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03-7.35 (m, 4H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 593 $[M+H]^+$.

15 实施例 A122 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)3-氟苯甲酸甲酯(A122)

利用 3-氟苯甲酸和 A1, 合成目标化合物 A122。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H), 7.82-7.42 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 593 $[M+H]^+$.

25 实施例 A123 (2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)2-氟苯甲酸甲酯(A123)

利用 2-氟苯甲酸和 A1, 合成目标化合物 A123。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03-7.33 (m, 4H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.85-7.46 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 593 $[M+H]^+$.

35 实施例 A124 9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吲哚乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A124。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz,

1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

5 实施例 A125 9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A125。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.35 (m, 4H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

15 实施例 A126 (S)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A126)

苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A126。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

25 实施例 A127 (R)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A127)

苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A127。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

35 实施例 A128 (S)-(2-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A128)

苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A128。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 A129 (R)-(2-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A129)

苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A129。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 A130 (3-(苄氧基)-8-异丙基-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A130)

苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A130。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

LRMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

实施例 A131 (2-(苄氧基)-8-异丙基-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A131)

苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A131。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

LRMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

实施例 A132 2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-9-(苯磺酰)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (A132)

苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A132。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 581 $[M+H]^+$.

实施例 A133 3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-9-(苯磺酰)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (A133)

苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A133**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05–6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H),
5 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 581 [M+H]⁺.

实施例 A134 (2-((4-氨基苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A134)

10 对氨基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A134**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60
15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 486 [M+H]⁺.

实施例 A135 (3-((4-氨基苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (A135)

20 对氨基苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A135**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60
25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 486 [M+H]⁺.

实施例 A136 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯酚 (A136)

30 对羟基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A136**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2
35 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 487 [M+H]⁺.

实施例 A137 4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯酚 (A137)

40 对羟基苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A137**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 487 [M+H]⁺.

实施例 A138 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸 (A138)

对羧基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A138。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

实施例 A139 4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸 (A139)

对羧基苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A139。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

实施例 (S)-A55 S-(3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 ((S)-A55)

溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 (S)-A55。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

实施例 (R)-A55 R-(3-(苄氧基)-2,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 ((R)-A55)

溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 (R)-A55。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29

(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$

- 5 实施例 (S)-A1 (S)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (S)-A1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$

- 10 实施例 (R)-A1 (R)-(2-(苄氧基)-3,12-二甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (R)-A1)

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$

- 实施例 A140 (2,12-二甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A140)

2-甲氧基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A140。

25 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.86 – 3.84 (m, 3H), 3.84 – 3.73 (m, 8H), 3.67 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.00 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$

- 30 实施例 A141 (2-甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A141)

2-甲氧基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A141。

35 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.33 (s, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.70 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.08 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$

- 40 实施例 A142 (2,12-二甲氧基-3-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A142)

3-甲基苄基、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A142。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.08 – 6.93 (m, 17H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 3H), 6.64 (s, 3H), 6.26 (s, 3H), 6.11 – 6.07 (m, 6H), 5.01 – 4.97 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 9H), 3.82 – 3.78 (m, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.82 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 9H), 2.27 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.51 (s, 3H).

5 LRMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

实施例 A143 (2-甲氧基-3-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A143)

3-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A143。

10 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 14.7, 5.2 Hz, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.17 – 5.13 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.91 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

15 **实施例 A144 (2,12-二甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A144)**

2-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A144。

20 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.15 (d, J = 3.5 Hz, 53H), 7.10 (s, 25H), 7.00 (s, 2H), 7.00 – 6.84 (m, 105H), 6.77 (s, 26H), 6.50 (s, 26H), 6.11 – 6.07 (m, 52H), 5.22 – 5.18 (m, 52H), 4.29 (s, 25H), 3.96 – 3.80 (m, 107H), 3.80 – 3.76 (m, 79H), 3.52 (s, 27H), 3.12 (s, 26H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 52H), 2.76 (s, 21H), 2.72 (s, 29H), 2.60 (s, 20H), 2.34 – 2.30 (m, 78H), 1.11 (s, 26H).

LRMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

25 **实施例 A145 (2-甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A145)**

2-甲基溴苄、3-羟基-4 甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A145。

30 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 2H), 7.21 (d, J = 13.7 Hz, 5H), 7.13 (dd, J = 18.1, 14.5 Hz, 7H), 7.03 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.11 – 6.07 (m, 4H), 5.23 – 5.19 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.85 – 3.64 (m, 8H), 3.53 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 2.78 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.39 – 2.35 (m, 6H), 1.20 (s, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

35 **实施例 A146 (3,12-二甲氧基-2-((2-甲氧基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A146)**

2-甲氧基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A146。

40 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.22 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.24 – 5.20 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 6H), 3.83 – 3.60 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 1.18 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

实施例 A147 (3-甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A147)

2-甲氧基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A147。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.36 (s, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 9H), 6.96 – 6.82 (m, 12H), 6.75 (s, 3H), 6.64 (s, 3H), 6.11 – 6.07 (m, 6H), 5.24 – 5.20 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 3.87 – 3.73 (m, 21H), 3.55 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.79 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 2.70 (d, J = 5.0 Hz, 5H), 2.48 (s, 2H), 0.93 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

实施例 A148 (3,12-二甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A148)

3-甲基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A148。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.20 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.20 – 5.16 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.90 – 3.62 (m, 7H), 3.53 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 3H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

实施例 A149 (3-甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A149)

3-甲基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A149。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 3H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

实施例 A150 (3,12-二甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A150)

2-甲基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A150。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 4H), 6.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 3H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

实施例 A151 (3-甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A151)

2-甲基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A151。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 11.3, 8.2 Hz, 4H), 6.92 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.65 (m, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 3H), 1.17 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺. 实施例 A152 (2-甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A152)

3,4-二氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A152。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.87 – 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺.

实施例 A153 (2,12-二甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A153)

3,4-二氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A153。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.04 – 6.84 (m, 7H), 6.44 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.84 – 3.62 (m, 7H), 3.54 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.90 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.14 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

实施例 A154 (2-甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A154)

3,5-二氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A154。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.20 – 5.16 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.91 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺.

实施例 A155 (2,12-二甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A155)

3,5-二氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A155。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.04 – 6.87 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.81 – 6.66 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.25 – 5.21 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 7H), 3.54 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

实施例 A156 (2-甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A156)

3,4,5-三氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A156。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.21 – 5.17 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.66 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.92 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.19 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 495 [M+H]⁺.

实施例 A157 (2,12-二甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A157)

3,4,5-三氟溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A157**。

5 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 6.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 6.89 (s, 3H), 6.83 (s, 3H), 6.75 – 6.71 (m, 6H), 6.48 (s, 3H), 6.11 – 6.07 (m, 6H), 5.24 – 5.20 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 3.92 – 3.78 (m, 21H), 3.49 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 6H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **实施例 A158 (3-甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A158)**

3,4-二氟溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A158**。

15 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 4H), 7.23 (s, 4H), 7.12 (s, 4H), 7.07 – 6.97 (m, 16H), 6.89 (s, 5H), 6.63 (s, 4H), 6.11 – 6.07 (m, 8H), 5.22 – 5.18 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.85 – 3.65 (m, 16H), 3.53 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 5H), 2.68 (s, 2H), 1.20 (s, 4H).

LRMS (ESI, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A159 (3,12-二甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A159)

20 3,4-二氟溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A159**。

^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 7H), 3.61 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.13 (s, 1H).

25 LRMS (ESI, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A160 (3-甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A160)

3,5-二氟溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A160**。

30 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.35 (s, 36H), 7.23 (s, 36H), 7.13 (s, 36H), 6.89 (s, 65H), 6.79 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 120H), 6.65 (s, 38H), 6.11 – 6.07 (m, 72H), 5.23 – 5.19 (m, 72H), 4.29 (s, 35H), 3.95 – 3.62 (m, 150H), 3.74 – 3.62 (m, 2H), 3.52 (s, 38H), 3.10 (s, 36H), 2.92 (s, 27H), 2.79 (s, 29H), 2.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 76H), 2.66 (s, 37H), 1.19 (s, 36H).

LRMS (ESI, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 **实施例 A161 (3,12-二甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A161)**

3,5-二氟溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 **A161**。

40 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.14 (s, 90H), 6.96 (s, 91H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 184H), 6.85 – 6.76 (m, 189H), 6.74 (s, 88H), 6.32 (s, 90H), 6.11 – 6.07 (m, 180H), 5.25 – 5.21 (m, 180H), 4.29 (s, 87H), 3.86 (s, 9H), 4.10 – 3.67 (m, 654H), 3.60 (s, 94H), 3.22 (s, 78H), 2.89 (dd, $J = 15.0, 3.5$ Hz, 355H), 2.75 (s, 71H), 1.17 (s, 90H).

LRMS (ESI, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 A162 (3-甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A162)

3,4,5-三氟溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A162。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H),
5 6.83 – 6.78 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H),
3.86 – 3.82 (m, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.73 (s,
1H), 2.68 (s, 1H), 0.95 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 495 [M+H]⁺.

实施例 A163 (3,12-二甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并
10 [3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇(A163)

3,4,5-三氟溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 A163。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.07 (s, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 6.84 – 6.80 (m,
2H), 6.27 (s, 1H), 6.11 – 6.07 (m, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 7H),
3.54 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.68 (s, 1H),
15 1.20 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺.

实施例 B1 2-(苄氧基)-8-(4-氟苄基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并
[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B1)

利用 4-F 苯甲醛重复 A1, 合成目标化合物 B1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09
(m, 8H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H),
5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd,
 J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺.

实施例 B2 2-(苄氧基)-8-(4-氟苄基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡
25 啶并[2,1-a]异喹啉 (B2)

利用 4-F 苯甲醛重复 A2, 合成目标化合物 B2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09
(m, 9H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H),
30 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 15.5,
4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 505 [M+H]⁺.

实施例 B3 8-(4-氟苄基)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B3)

35 利用 4-F 苯甲醛重复 A3, 合成目标化合物 B3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09
(m, 7H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H),
5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd,
 J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

40 LRMS (ESI, m/z): 603 [M+H]⁺.

实施例 B4 8-(4-氟苄基)-3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢
吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B4)

利用 4-F 苯甲醛重复 A4, 合成目标化合物 **B4**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 8H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 573 [M+H]⁺.

实施例 **B5 2-((4-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B5)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A5, 合成目标化合物 **B5**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 553 [M+H]⁺.

实施例 **B6 2-((4-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B6)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A6, 合成目标化合物 **B6**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 523 [M+H]⁺.

实施例 **B7 2-((3-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B7)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A7, 合成目标化合物 **B7**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 553 [M+H]⁺.

实施例 **B8 2-((3-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B8)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A8, 合成目标化合物 **B8**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 523 [M+H]⁺.

实施例 **B9 2-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B9)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A9, 合成目标化合物 **B9**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

5 LRMS (ESI, m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 B10 2-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B10)

利用 4-F 苯甲醛重复 A10, 合成目标化合物 B10。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 实施例 B11 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B11)

利用 4-F 苯甲醛重复 A11, 合成目标化合物 B11。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 B12 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B12)

25 利用 4-F 苯甲醛重复 A12, 合成目标化合物 B12。

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 B13 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B13)

利用 4-F 苯甲醛重复 A13, 合成目标化合物 B13。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).

40 LRMS (ESI, m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 B14 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B14)

利用 4-F 苯甲醛重复 A14, 合成目标化合物 **B14**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

实施例 **B15 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B15)**

10 利用 4-F 苯甲醛重复 A15, 合成目标化合物 **B15**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 549 [M+H]⁺.

实施例 **B16 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B16)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A16, 合成目标化合物 **B16**。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

25 LRMS (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

实施例 **B17 2-((4-氯苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B17)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A17, 合成目标化合物 **B17**。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 570 [M+H]⁺.

35 实施例 **B18 2-((4-氯苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B18)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A18, 合成目标化合物 **B18**。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 540 [M+H]⁺.

实施例 B19 4-(((8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (B19)

利用 4-F 苯甲醛重复 A19, 合成目标化合物 B19。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

实施例 B20 4-(((8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (B20)

利用 4-F 苯甲醛重复 A20, 合成目标化合物 B20。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 530 [M+H]⁺.

实施例 B21 2-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B21)

利用 4-F 苯甲醛重复 A21, 合成目标化合物 B21。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 613 [M+H]⁺, 615 [M+H]⁺.

实施例 B22 2-((4-溴苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B22)

利用 4-F 苯甲醛重复 A22, 合成目标化合物 B22。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 583 [M+H]⁺, 585 [M+H]⁺.

实施例 B23 2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B23)

利用 4-F 苯甲醛重复 A23, 合成目标化合物 B23。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 621 [M+H]⁺.

实施例 B24 2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B24)

利用 4-F 苯甲醛重复 A24, 合成目标化合物 **B24**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 591 [M+H]⁺.

实施例 **B25 2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B25)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A25, 合成目标化合物 **B25**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 621 [M+H]⁺.

15 实施例 **B26 2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B26)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A26, 合成目标化合物 **B26**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 591 [M+H]⁺.

实施例 **B27 2-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B27)**

25 利用 4-F 苯甲醛重复 A27, 合成目标化合物 **B27**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 563 [M+H]⁺.

实施例 **B28 2-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B28)**

35 利用 4-F 苯甲醛重复 A28, 合成目标化合物 **B28**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

实施例 B29 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B29)

利用 4-F 苯甲醛重复 A29, 合成目标化合物 B29。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 10H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 585 [M+H]⁺.

10 实施例 B30 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B30)

利用 4-F 苯甲醛重复 A30, 合成目标化合物 B30。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 11H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 555 [M+H]⁺.

实施例 B31 4-(((8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (B31)

利用 4-F 苯甲醛重复 A31, 合成目标化合物 B31。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).

25 LRMS (ESI, m/z): 593 [M+H]⁺.

实施例 B32 4-(((8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (B32)

利用 4-F 苯甲醛重复 A32, 合成目标化合物 B32。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 563 [M+H]⁺.

35 实施例 B33 2-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B33)

利用 4-F 苯甲醛重复 A33, 合成目标化合物 B33。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 6H), 3.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 21.1, 13.3$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 601 $[M+H]^+$.

实施例 B34 2-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B34)

利用 4-F 苯甲醛重复 A34, 合成目标化合物 B34。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 21.1, 13.3$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$.

实施例 B35 2-丁氧基-8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B35)

利用 4-F 苯甲醛重复 A35, 合成目标化合物 B35。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.44 – 3.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

20 实施例 B36 2-丁氧基-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B36)

利用 4-F 苯甲醛重复 A36, 合成目标化合物 B36。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.44 – 3.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

30 实施例 B37 8-(4-氟苯基)-12-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]噻吩并[3,2-g]异喹啉 (B37)

利用 4-F 苯甲醛重复 A37, 合成目标化合物 B37。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.78 – 7.37 (m, 4H), 7.29 – 7.07 (m, 5H), 7.03 – 6.87 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 18.2, 10.6$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$.

实施例 B38 8-(4-氟苯基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]噻吩并[3,2-g]异喹啉 (B38)

利用 4-F 苯甲醛重复 A38, 合成目标化合物 B38。

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.78 – 7.37 (m, 4H), 7.29 – 7.07 (m, 5H), 7.03 – 6.87 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.58

(dd, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 18.2, 10.6$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 425 $[M+H]^+$.

5 实施例 B39 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B39)

利用 4-F 苯甲醛重复 A39, 合成目标化合物 B39。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

10 实施例 B40 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B40)

利用 4-F 苯甲醛重复 A40, 合成目标化合物 B40。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

20 实施例 B41 8-(4-氟苯基)-3,12-二甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B41)

利用 4-F 苯甲醛重复 A41, 合成目标化合物 B41。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.07 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 613 $[M+H]^+$.

30 实施例 B42 8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B42)

利用 4-F 苯甲醛重复 A42, 合成目标化合物 B42。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.07 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$.

40 实施例 B43 2-(苄氧基)-11-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B43)

利用 4-F 苯甲醛重复 A43, 合成目标化合物 B43。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H),

5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

5 实施例 B44 2-(苄氧基)-12-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B44)

利用 4-F 苯甲醛重复 A44, 合成目标化合物 B44。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

10 实施例 B45 2-(苄氧基)-13-氟-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B45)

利用 4-F 苯甲醛重复 A45, 合成目标化合物 B45。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

20 实施例 B46 2-(苄氧基)-11-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B46)

利用 4-F 苯甲醛重复 A46, 合成目标化合物 B46。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

30 实施例 B47 2-(苄氧基)-12-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B47)

利用 4-F 苯甲醛重复 A47, 合成目标化合物 B47。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

35 LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

实施例 B48 2-(苄氧基)-13-氯-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B48)

利用 4-F 苯甲醛重复 A48, 合成目标化合物 B48。

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

实施例 B49 2-(苄氧基)-11-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B49)

利用 4-F 苯甲醛重复 A49, 合成目标化合物 **B49**。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

- 10 **实施例 B50 2-(苄氧基)-12-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B50)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A50, 合成目标化合物 **B50**。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

实施例 B51 2-(苄氧基)-13-溴-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B51)

- 20 利用 4-F 苯甲醛重复 A51, 合成目标化合物 **B51**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

- 25 LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

实施例 B52 2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚 (B52)

利用 4-F 苯甲醛重复 A52, 合成目标化合物 **B52**。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

- 35 **实施例 B53 2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B53)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A53, 合成目标化合物 **B53**。

- 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 519 $[M+H]^+$.

实施例 B54 2-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-3-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B54)

利用 4-F 苯甲醛重复 A54, 合成目标化合物 B54。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H), 2.35 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 533 [M+H]⁺.

10 实施例 B55 3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B55)

利用 4-F 苯甲醛重复 A55, 合成目标化合物 B55。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 8H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 15 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺.

实施例 B56 3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B56)

20 利用 4-F 苯甲醛重复 A56, 合成目标化合物 B56。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

25 LRMS (ESI, m/z): 505 [M+H]⁺.

实施例 B57 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B57)

利用 4-F 苯甲醛重复 A57, 合成目标化合物 B57。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 30 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 603 [M+H]⁺.

35 实施例 B58 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B58)

利用 4-F 苯甲醛重复 A58, 合成目标化合物 B58。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 8H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 573 [M+H]⁺.

实施例 B59 3-((4-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B59)

利用 4-F 苯甲醛重复 A59, 合成目标化合物 B59。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺.

实施例 B60 3-((4-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B60)

利用 4-F 苯甲醛重复 A60, 合成目标化合物 B60。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 [M+H]⁺.

实施例 B61 3-((3-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B61)

利用 4-F 苯甲醛重复 A61, 合成目标化合物 B61。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺.

实施例 B62 3-((3-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B62)

利用 4-F 苯甲醛重复 A62, 合成目标化合物 B62。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 [M+H]⁺.

实施例 B63 3-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B63)

利用 4-F 苯甲醛重复 A63, 合成目标化合物 B63。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺.

实施例 B64 3-((2-氟苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B64)

利用 4-F 苯甲醛重复 A64, 合成目标化合物 **B64**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 523 [M+H]⁺.

实施例 **B65 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B65)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A65, 合成目标化合物 **B65**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 565 [M+H]⁺.

实施例 **B66 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B66)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A66, 合成目标化合物 **B66**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

实施例 **B67 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B67)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A67, 合成目标化合物 **B67**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 565 [M+H]⁺.

实施例 **B68 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B68)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A68, 合成目标化合物 **B68**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

实施例 **B69 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B69)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A69, 合成目标化合物 **B69**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 549 [M+H]⁺.

10 实施例 **B70 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B70)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A70, 合成目标化合物 **B70**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺.

20 实施例 **B71 3-((4-氯苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B71)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A71, 合成目标化合物 **B71**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺.

实施例 **B72 3-((4-氯苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B72)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A72, 合成目标化合物 **B72**。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 540 [M+H]⁺.

35 实施例 **B73 4-(((8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈 (B73)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A73, 合成目标化合物 **B73**。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺.

实施例 B74 4-(((8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈 (B74)

利用 4-F 苯甲醛重复 A74, 合成目标化合物 **B74**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 530 [M+H]⁺.

实施例 B75 3-((4-溴苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B75)

利用 4-F 苯甲醛重复 A75, 合成目标化合物 **B75**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 613 [M+H]⁺, 615 [M+H]⁺.

实施例 B76 3-((4-溴苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B76)

利用 4-F 苯甲醛重复 A76, 合成目标化合物 **B76**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 583 [M+H]⁺, 585 [M+H]⁺.

实施例 B77 3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B77)

利用 4-F 苯甲醛重复 A77, 合成目标化合物 **B77**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 621 [M+H]⁺.

实施例 B78 3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B78)

利用 4-F 苯甲醛重复 A78, 合成目标化合物 **B78**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 591 [M+H]⁺.

实施例 B79 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B79)

利用 4-F 苯甲醛重复 A79, 合成目标化合物 **B79**。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 621 [M+H]⁺.

实施例 **B80 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B80)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A80, 合成目标化合物 **B80**。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 591 [M+H]⁺.

- 15 实施例 **B81 3-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B81)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A81, 合成目标化合物 **B81**。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 563 [M+H]⁺.

- 25 实施例 **B82 3-((4-乙基苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B82)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A82, 合成目标化合物 **B82**。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

- 35 实施例 **B83 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B83)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A83, 合成目标化合物 **B83**。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 10H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

- 40 LRMS (ESI, *m/z*): 585 [M+H]⁺.

实施例 **B84 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-(萘-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B84)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A84, 合成目标化合物 **B84**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 11H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 15.5, 4.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 555 [M+H]⁺.

实施例 **B85 4-(((8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (B85)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A85, 合成目标化合物 **B85**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 593 [M+H]⁺.

实施例 **B86 4-(((8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (B86)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A86, 合成目标化合物 **B86**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 563 [M+H]⁺.

实施例 **B87 3-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B87)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A87, 合成目标化合物 **B87**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 601 [M+H]⁺.

实施例 **B88 3-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B88)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A88, 合成目标化合物 **B88**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 571 [M+H]⁺.

实施例 B89 3-丁氧基-8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B89)

利用 4-F 苯甲醛重复 A89, 合成目标化合物 B89。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.44 – 3.40 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 501 [M+H]⁺.

10 实施例 B90 3-丁氧基-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B90)

利用 4-F 苯甲醛重复 A90, 合成目标化合物 B90。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.44 – 3.40 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

20 实施例 B91 3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B91)

利用 4-F 苯甲醛重复 A91, 合成目标化合物 B91。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

30 实施例 B92 3-(苄氧基)-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-12-乙基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B92)

利用 4-F 苯甲醛重复 A92, 合成目标化合物 B92。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

40 实施例 B93 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B93)

利用 4-F 苯甲醛重复 A93, 合成目标化合物 B93。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m,

2H), 4.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

5 实施例 B94 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B94)

利用 4-F 苯甲醛重复 A94, 合成目标化合物 B94。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

10 实施例 B95 8-(4-氟苯基)-2,12-二甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B95)

利用 4-F 苯甲醛重复 A95, 合成目标化合物 B95。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.07 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 613 $[M+H]^+$.

实施例 B96 8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B96)

利用 4-F 苯甲醛重复 A96, 合成目标化合物 B96。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.07 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$.

30 实施例 B97 3-(苄氧基)-11-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B97)

利用 4-F 苯甲醛重复 A97, 合成目标化合物 B97。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

40 实施例 B98 3-(苄氧基)-12-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B98)

利用 4-F 苯甲醛重复 A98, 合成目标化合物 B98。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H),

5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

实施例 B99 3-(苄氧基)-13-氟-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

5 [3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B99)

利用 4-F 苯甲醛重复 A99, 合成目标化合物 B99。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

实施例 B100 3-(苄氧基)-11-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B100)

利用 4-F 苯甲醛重复 A100, 合成目标化合物 B100。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

20 实施例 B101 3-(苄氧基)-12-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B101)

利用 4-F 苯甲醛重复 A101, 合成目标化合物 B101。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 25 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

实施例 B102 3-(苄氧基)-13-氯-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B102)

30 利用 4-F 苯甲醛重复 A102, 合成目标化合物 B102。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

35 LRMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

实施例 B103 3-(苄氧基)-11-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B103)

利用 4-F 苯甲醛重复 A103, 合成目标化合物 B103。

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

实施例 B104 3-(苄氧基)-12-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B104)

利用 4-F 苯甲醛重复 A104, 合成目标化合物 **B104**。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

- 10 **实施例 B105 3-(苄氧基)-13-溴-8-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (B105)**

利用 4-F 苯甲醛重复 A105, 合成目标化合物 **B105**。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$, 585 $[M+H]^+$.

实施例 B106 2-(苄氧基)-8-苯基-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B106)

- 20 利用苯甲醛重复 B1, 合成目标化合物 **B106**。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.37-7.26(m,5H),7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

实施例 B107 2-(苄氧基)-8-(3-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B107)

利用 3-氟苯甲醛重复 B1, 合成目标化合物 **B107**。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.14-7.05(m,4H),7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

- 35 LRMS (ESI, m/z): 535 $[M+H]^+$.

实施例 B108 2-(苄氧基)-8-(2-氟苯基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B108)

利用 2-氟苯甲醛重复 B1, 合成目标化合物 **B108**。

- 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.48-7.10(m,4H),7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J =$

14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 535 $[M+H]^+$.

5 实施例 B109 2-(苄氧基)-8-苄基-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B109)

利用苯乙醛重复 B1, 合成目标化合物 B109。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.40-7.27(m,5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (t, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J =$ 10 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.00-2.75(d,2H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 531 $[M+H]^+$.

15 实施例 B110 2-(苄氧基)-8-噻吩-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B110)

利用噻吩甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B110。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.40-6.83(m,3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J =$ 20 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

25 实施例 B111 2-(苄氧基)-8-呋喃-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B111)

利用呋喃甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B111。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.65-6.26(m,3H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J =$ 30 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$.

35 实施例 B112 2-(苄氧基)-8-(3-甲基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B112)

利用 3-甲基呋喃甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B112。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.50-6.24(m,2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J =$ 40 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.93(s,3H).

LRMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$.

40 实施例 B113 2-(苄氧基)-8-(5-甲基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B113)

利用 5-甲基呋喃甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B113。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.14-6.02(m,2H),5.08 (s, 1H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H),

5 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H),2.30(s,3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 521 [M+H]⁺.

实施例 B114 2-(苄氧基)-8-(5-氰基呋喃)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B114)

利用 5-氰基呋喃甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B114。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.09-6.58(m,2H),7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

15 LRMS (ESI, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

实施例 B115 2-(苄氧基)-8-吡咯-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(B115)

利用吡咯甲醛重复 B1, 合成目标化合物 B115。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.69-5.72(m,3H),5.08 (s, 1H), 5.00(s,1H),4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 506 [M+H]⁺.

25 实施例 C1 2-((2,4-二(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C1)

溴苯和 3-甲氧基-4 羟基苯甲醛按照方案 3, 合成目标化合物 C1。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 577 [M+H]⁺.

35 实施例 C2 2-((2,4-二(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C2)

溴苯和 3-甲氧基-4 羟基苯甲醛按照方案 3, 合成目标化合物 C2。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 547 [M+H]⁺.

实施例 C3 3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C3)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H),
 5 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H),
 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* =
 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H),
 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

10 实施例 C4 3-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C4)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C4。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H),
 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H),
 15 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H),
 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4
 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 479 [M+H]⁺.

20 实施例 C5 2-((4-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C5)

4-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C5。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz,
 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3
 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55
 25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* =
 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

30 实施例 C6 2-((4-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C6)

4-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C6。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz,
 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3
 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55
 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* =
 35 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

实施例 C7 2-((3-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C7)

3-氟溴苄替换溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 C7。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d,
 40 *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H),
 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H),

3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

5 实施例 C8 2-((3-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C8)

3-氟溴苄替换溴苄按照方案 1, 合成目标化合物 C8。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 22.2, 12.4$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 20.6, 13.0$ Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

10 实施例 C9 2-((2-氟苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C9)

15 2-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C9。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

20 实施例 C10 2-((2-氟苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C10)

2-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C10。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

30 实施例 C11 3,12-二甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C11)

4-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C11。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

40 实施例 C12 3-甲氧基-2-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C12)

4-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C12。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

实施例 C13 3,12-二甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C13)

3-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C13。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

实施例 C14 (3-甲氧基-2-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (C14)

3-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C14。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

实施例 C15 3,12-二甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C15)

4-甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C15。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 455 [M+H]⁺.

实施例 C16 3-甲氧基-2-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C16)

4-甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C16。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

实施例 C17 2-((4-氯苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C17)

4-氯溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C17。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

10 实施例 C18 2-((4-氯苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C18)

4-氯溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C18。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 446 [M+H]⁺.

20 实施例 C19 4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (C19)

4-氰基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C19。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

30 实施例 C20 4-(((3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲腈 (C20)

4-氰基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C20。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 436 [M+H]⁺.

40 实施例 C21 2-((4-溴苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C21)

4-溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C21。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 519[M+H]⁺, 521[M+H]⁺.

5 实施例 C22 2-((4-溴苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C22)

4-溴溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C22。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489[M+H]⁺, 491[M+H]⁺.

10 实施例 C23 2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C23)

15 3-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C23。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺.

20 实施例 C24 2-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C24)

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C24。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺.

30 实施例 C25 2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C25)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C25。

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺.

40 实施例 C26 2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C26)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C26。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

5 LRMS (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

实施例 C27 2-((4-乙基苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C27)

4-乙基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C27。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 469 [M+H]⁺.

15 实施例 C28 2-((4-乙基苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C28)

4-乙基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C28。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

25 实施例 C29 3,12-二甲氧基-2-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C29)

2-溴甲基蔡替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C29。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 491 [M+H]⁺.

实施例 C30 3-甲氧基-2-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C30)

35 2-溴甲基蔡替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C30。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

40 LRMS (ESI, *m/z*): 461 [M+H]⁺.

实施例 C31 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (C31)

4-溴甲基苯甲酸甲酯替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 **C31**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H),
5 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

实施例 **C32 4-(((9-(羟甲基)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (C32)**

10 4-溴甲基苯甲酸甲酯替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 **C32**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

15 LRMS (ESI, *m/z*): 469 [M+H]⁺.

实施例 **C33 2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C33)**

1-64-(溴甲基)苯-1H-吡唑替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 **C33**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 507 [M+H]⁺.

25 实施例 **C34 2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-3-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C34)**

1-64-(溴甲基)苯-1H-吡唑替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 **C34**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 4H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

35 实施例 **C35 3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C35)**

6-氟-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C35**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H),
40 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

实施例 C36 3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C36)

5-氟-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C36**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

实施例 C37 3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C37)

4-氟-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C37**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

实施例 C38 3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C38)

6-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C38**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

实施例 C39 3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C39)

5-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C39**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

实施例 C40 (3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,14,14a-四氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9(8H)-基)甲醇 (C40)

4-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C40**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H),

3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

- 5 实施例 C41 3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C41)

6-溴-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C41。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$, 491 $[M+H]^+$.

- 15 实施例 C42 3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C42)

5-溴-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C42。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$, 491 $[M+H]^+$.

- 25 实施例 C43 3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C43)

4-溴-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C43。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$, 491 $[M+H]^+$.

- 35 实施例 C44 3-(苄氧基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C44)

6-甲基 3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C44。

- 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 425 $[M+H]^+$.

- 45 实施例 C45 3-(苄氧基)-12-乙基-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C45)

5-乙基 3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基吡啶乙酸按照方案 1, 合成目标化合物 C45。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

实施例 C46 3-(苄氧基)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-酚 (C46)

5-羟基-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C46。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

实施例 C47 2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C47)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C47。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71–7.53 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 1H), 7.31–7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79–6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

实施例 C48 2-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C48)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C48。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71–7.53 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 1H), 7.31–7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79–6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 479 [M+H]⁺.

实施例 C49 3-((4-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C49)

4-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C49。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.57–7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77–6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

实施例 C50 3-((4-氟苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C50)

4-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C50。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

10 实施例 C51 3-((3-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C51)

3-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C51。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

20 实施例 C52 3-((3-氟苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C52)

3-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C52。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 22.2, 12.4 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 20.6, 13.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

30 实施例 C53 3-((2-氟苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C53)

2-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C53。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

40 实施例 C54 3-((2-氟苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C54)

2-氟溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C54。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H),

3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

实施例 C55 (2,12-二甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并

5 [3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C55)

4-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C55。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 C56 (2-甲氧基-3-((4-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C56)

15 4-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C56。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

实施例 C57 2,12-二甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C57)

3-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C57。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

实施例 C58 (2-甲氧基-3-((3-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C58)

3-甲氧基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C58。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

40 实施例 C59 (2,12-二甲氧基-3-((4-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C59)

4-甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C59。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 455 [M+H]⁺.

实施例 C60 (2-甲氧基-3-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C60)

4-甲基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C60。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

实施例 C61 (3-((4-氯苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C61)

4-氯溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C61。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77–6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

实施例 C62 (3-((4-氯苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C62)

4-氯溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C62。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77–6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 446 [M+H]⁺.

实施例 C63 3-((4-氯苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C63)

4-氯基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C63。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67–7.49 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77–6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

实施例 C64 4-(((2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲腈 (C64)

4-氰基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C64。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H),
5 7.27 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 436 [M+H]⁺.

10 实施例 C65 (3-((4-溴苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C65)

4-溴溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C65。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3
15 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 519[M+H]⁺, 521[M+H]⁺.

20 实施例 C66 (3-((4-溴苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C66)

4-溴溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C66。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H),
7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz,
25 1H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489[M+H]⁺, 491[M+H]⁺.

实施例 C67 (3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C67)

30 3-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C67。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H),
3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H),
3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0
35 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

实施例 C68 (3-((3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C68)

3-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C68。

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H),

3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

5 实施例 C69 (3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢
吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C69)

2-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C69。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H),
10 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

实施例 C70 (3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶
并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C70)

15 2-氟-4-(三氟甲基)溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C70。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

实施例 C71 (2,12-二甲氧基-3-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并
[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C71)

4-乙基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C71。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 469 $[M+H]^+$.

30 实施例 C72 (2-甲氧基-3-((4-乙基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]
吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C72)

4-乙基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C72。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

40 实施例 C73 (2,12-二甲氧基-3-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶
并[2,1-a]异喹啉 (C73)

2-溴甲基蔡替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C73。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 491 [M+H]⁺.

实施例 C74 (2-甲氧基-3-(蔡-2-基甲氧基)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C74)

2-溴甲基蔡替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C74。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 461 [M+H]⁺.

实施例 C75 4-(((2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (C75)

4-溴甲基苯甲酸甲酯替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C75。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

实施例 C76 4-(((2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸酯 (C76)

4-溴甲基苯甲酸甲酯替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C76。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 469 [M+H]⁺.

实施例 C77 (3-((4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)氧代)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C77)

1-64-(溴甲基)苯-1H-吡啶替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C77。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 507 [M+H]⁺.

实施例 C78 (3-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧代)-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C78)

1-64-(溴甲基)苯-1H-吡唑替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C78。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 7.05 – 6.84 (m, 4H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.47 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

10 实施例 C79 2,12-二甲氧基-3-((4-(甲磺酰)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C79)

4-甲磺酰基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C79。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

20 实施例 C80 2-甲氧基-3-((4-甲基苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C80)

4-甲磺酰基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C80。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺.

30 实施例 C81 (3-(苄氧基)-11-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C81)

6-F-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C81。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

35 实施例 C82 3-(苄氧基)-12-氟-2-甲氧基-5,6,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C82)

5-F-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C82。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s,

3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

5 实施例 C83 (3-(苄氧基)-13-氟-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C83)

4-氟-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C82。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

10 实施例 C84 3-(苄氧基)-11-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C84)

6-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C84。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

实施例 C85 3-(苄氧基)-12-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C85)

5-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C85。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

30 实施例 C86 3-(苄氧基)-13-氯-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C86)

4-氯-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C86。

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

40 实施例 C87 3-(苄氧基)-11-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C87)

6-溴-3-吡啶乙酸替换 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C87。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺, 491 [M+H]⁺.

实施例 C88 3-(苄氧基)-12-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C88)

5-溴-3-吲哚乙酸替换 5-甲氧基-3-吲哚乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C88。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺, 491 [M+H]⁺.

实施例 C89 3-(苄氧基)-13-溴-2-甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C89)

4-溴-3-吲哚乙酸替换 5-甲氧基-3-吲哚乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C89。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 489 [M+H]⁺, 491 [M+H]⁺.

实施例 C90 3-(苄氧基)-2-甲氧基-11-甲基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C90)

6-甲基-3-吲哚乙酸替换 5-甲氧基-3-吲哚乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C90。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

实施例 C91 3-(苄氧基)-2-甲氧基-12-乙基-5,6,8,9,14,14a-六氢吲哚并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C91)

4-乙基溴苄替换溴苄按照方案 3, 合成目标化合物 C91。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

LRMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

实施例 C92 2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C92**。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

10 LRMS (ESI, m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C93 3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C93**。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

20 LRMS (ESI, m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C94 2,11,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5,6-二甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C94**。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C95 3,11,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基苯磺酸酯

苯磺酰氯、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5,6-二甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C95**。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

40 LRMS (ESI, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C96 2,3,11-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-12-基苯磺酸酯

3,4-二甲氧基苯甲醛、和 5-羟基-6-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C96。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 521 [M+H]⁺.

实施例 C97 2,11,12-三甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-11-基苯磺酸酯

3,4-二甲氧基苯甲醛、和 5-甲氧基-6-羟基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C97。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.86–7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.03–2.86 (m, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 521 [M+H]⁺.

实施例 C98 4-(((9-(羟甲基)-2,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氧代)甲基)苯甲酸 (C98)

对羧基苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C98。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.51–7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79–6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 485 [M+H]⁺.

实施例 C99 4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯胺 (C99)

对氨基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C99。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51–7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79–6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, *m/z*): 456 [M+H]⁺.

实施例 C100 4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯胺 (C100)

对氨基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C100。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C101 4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯酚 (C101)

对羟基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C101。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C102 4-(((3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯酚 (C101)

对羟基苄溴、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C102。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 C103 4-(((9-(羟甲基)-3,12-二甲氧基-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基)氧代)甲基)苯甲酸 (C103)

对羧基苄溴、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C103。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例(S)-C3 (S)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 ((S)-C3)

4-三氟甲基苄溴替换苄溴按照方案 4, 合成目标化合物(S)-C3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

5 实施例(R)-C3 (R)-3,12-二甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 ((R)-C3)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 5, 合成目标化合物(R)-C3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

10 实施例(S)-C47 (S)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 ((S)-C47)

15 4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 4, 合成目标化合物(S)-C47。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

20 实施例(R)-C47 (R)-2,12-二甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 ((R)-C47)

4-三氟甲基溴苄替换溴苄按照方案 5, 合成目标化合物(R)-C47。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H).

30 LRMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$ 实施例 C104 2,12-二甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C104)

2-甲氧基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C104。

35 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.92 – 3.66 (m, 10H), 3.52 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.58 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

40 实施例 C105 2-甲氧基-3-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C105)

2-甲氧基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C105。

- ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 8H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 8H), 7.03 (d, J = 13.5 Hz, 8H), 7.00 – 6.93 (m, 11H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 9H), 5.21 – 5.17 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.73 – 3.69 (m, 12H), 3.64 – 3.60 (m, 12H), 3.54 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 8H), 2.82 (s, 3H), 2.71 (s, 4H), 2.63 (s, 3H).
- 5 LRMS (ESI, m/z): 441 [M+H]⁺
实施例 C106 2,12-二甲氧基-3-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C106)
3-甲基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C106。
- 10 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 4.78 – 4.74 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 4H), 3.69 – 3.40 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.94 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 3H).
LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺
- 15 实施例 C107 2-甲氧基-3-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C107)
3-甲基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C107。
- 20 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.21 (dd, J = 18.1, 12.8 Hz, 12H), 7.11 – 6.99 (m, 15H), 6.91 (s, 4H), 6.83 (s, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 3.86 – 3.84 (m, 7H), 3.77 (s, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 2.74 (t, J = 2.0 Hz, 9H), 2.37 – 2.33 (m, 9H).
LRMS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺
- 25 实施例 C108 2,12-二甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C108)
2-甲基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C108。
- 30 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.12 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 5H), 6.99 – 6.78 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 7H), 3.54 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.90 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 3H).
LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺
- 35 实施例 C109 2-甲氧基-3-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C109)
2-甲基溴苄、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 C109。
- 40 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 19.3, 8.0 Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.20 – 5.16 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 3H).
LRMS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺
- 实施例 C110 3,12-二甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉(C110)

2-甲氧基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C110**。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.19 (d, J = 18.2 Hz, 8H), 7.11 (s, 4H), 7.09 – 6.90 (m, 16H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d, J = 39.4 Hz, 7H), 6.53 (s, 4H), 5.21 – 5.17 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.85 – 3.61 (m, 40H), 3.55 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.93 (d, J = 0.8 Hz, 8H), 2.83 (s, 3H),
5 2.70 (d, J = 19.5 Hz, 7H).

LRMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺

实施例 **C111** 3-甲氧基-2-((2-甲氧苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C111)

2-甲氧基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C111**。

10 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.25 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 – 6.82 (m, 4H), 5.24 – 5.20 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.66 (m, 7H), 3.55 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.71 (d, J = 14.1 Hz, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 441 [M+H]⁺

15 实施例 **C112** 3,12-二甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C112)

3-甲基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C112**。

20 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.20 (d, J = 5.4 Hz, 8H), 7.14 (d, J = 5.8 Hz, 8H), 7.09 – 6.95 (m, 12H), 6.92 (s, 4H), 6.79 (s, 4H), 6.52 (s, 4H), 5.20 – 5.16 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.85 – 3.61 (m, 28H), 3.55 (s, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (s, 5H), 2.67 (s, 2H), 2.37 – 2.33 (m, 12H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺

实施例 **C113** 3-甲氧基-2-((3-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C113)

25 3-甲基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C113**。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.18 (dt, J = 19.8, 10.6 Hz, 6H), 7.05 (t, J = 15.5 Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.20 – 5.16 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 3H).

30 LRMS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺

实施例 **C114** 3,12-二甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C114)

2-甲基溴苄、香草醛和 5-甲氧基-3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C114**。

35 ¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 4H), 6.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.76 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 3H).

LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺

40 实施例 **C115** 3-甲氧基-2-((2-甲基苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C115)

2-甲基溴苄、香草醛和 3-吡啶乙酸按照方案 3, 合成目标化合物 **C115**。

- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.27 – 7.10 (m, 21H), 7.06 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 6.92 (d, J = 17.8 Hz, 6H), 5.22 – 5.18 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 3.98 – 3.64 (m, 12H), 3.55 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 2.80 (s, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 9H).
- 5 LRMS (ESI, m/z): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C116 2-甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C116)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 130H), 7.15 (d, J = 13.8 Hz, 265H), 7.07 – 6.97 (m, 787H), 6.87 (s, 137H), 5.19 – 5.15 (m, 258H), 4.29 (s, 125H), 3.85 (s, 8H), 4.06 – 3.64 (m, 537H), 3.55 (s, 134H), 3.12 (s, 127H), 2.90 (d, J = 0.8 Hz, 258H), 2.78 (s, 98H), 2.71 (s, 132H), 2.65 (s, 101H).
- 10 LRMS (ESI, m/z): 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C117 2,12-二甲氧基-3-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C117)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.09 – 6.94 (m, 76H), 6.93 (s, 2H), 6.93 – 6.79 (m, 125H), 6.71 (s, 25H), 5.23 – 5.19 (m, 49H), 4.29 (s, 24H), 3.88 – 3.69 (m, 178H), 3.55 (s, 26H), 3.13 (s, 19H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 49H), 2.72 (d, J = 3.9 Hz, 47H), 2.60 (s, 19H).
- 15 LRMS (ESI, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C118 2-甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C118)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 4H), 7.17 (s, 4H), 7.13 (s, 4H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 8H), 6.92 – 6.79 (m, 14H), 6.73 (s, 5H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 – 5.20 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.84 – 3.64 (m, 16H), 3.53 (s, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (d, J = 0.8 Hz, 8H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 4H).
- 25 LRMS (ESI, m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C119 2,12-二甲氧基-3-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C119)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.08 – 6.99 (m, 12H), 6.87 (d, J = 33.0 Hz, 8H), 6.78 – 6.66 (m, 12H), 6.44 (s, 4H), 5.25 – 5.21 (m, 8H), 4.29 (s, 4H), 3.84 – 3.64 (m, 28H), 3.53 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (d, J = 0.8 Hz, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (d, J = 0.6 Hz, 6H).
- 30 LRMS (ESI, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C120 2-甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C120)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 21.8, 6.8 Hz, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.66 (s, 1H).
- 35 LRMS (ESI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 C121 2,12-二甲氧基-3-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C121)
- ^1H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 6.74 – 6.66 (m, 3H), 5.10 – 5.06 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 7H), 3.56 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.03 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H).
- 40

LRMS (ESI, m/z): 495 [M+H]⁺

实施例 C122 3-甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C122)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.23 (s, 9H), 7.17 (s, 9H), 7.08 – 6.96 (m, 65H), 6.88 (s, 10H), 5.24 – 5.20 (m, 18H), 4.29 (s, 9H), 3.85 (s, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 36H), 3.55 (s, 9H), 3.14 (s, 9H), 2.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 18H), 2.75 (d, *J* = 17.3 Hz, 17H), 2.66 (s, 7H).

LRMS (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺

实施例 C123 3,12-二甲氧基-2-((3,4-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C123)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.07 – 6.96 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.24 – 5.20 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 6H), 3.80 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H).

LRMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺

实施例 C124 3-甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C124)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 4.1, 0.9 Hz, 4H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.94 – 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 10.1 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺

实施例 C125 3,12-二甲氧基-2-((3,5-二氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C125)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.24 – 5.20 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 7H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺

实施例 C126 3-甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C126)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 3H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 465 [M+H]⁺

实施例 C127 3,12-二甲氧基-2-((3,4,5-三氟苄基)氧代)-5,6,8,9,14,14a-六氢吡啶并[3',2':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉 (C127)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform) δ 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 7H), 3.54 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 1H).

LRMS (ESI, m/z): 495 [M+H]⁺

生物实验实施例

实施例 1、体外降脂活性研究

(1) 实验方法

HepG2 细胞接种于 24 孔板, 在含 10%FBS 的 DMEM 中培养 24h 或 48h 后, 换至含

- 2%脱脂血清 DMEM 中, 培养 24h; 吸弃旧培养液, 换至新的含 2%脱脂血清 DMEM 中, 同时加入待测化合物(化合物的工作浓度为 5uM, 每份样品设 3 个平行孔), 孵育 24h; 吸弃旧培养液, 加入含 DiI-LDL(20ug/ml)DMEM(300ul/每 24 孔单孔), 孵育 3h; 吸弃含 DiI-LDL 的 DMEM, 用含 0.4%BSA 的 PBS 小心冲洗 2 次, PBS 冲洗 3 次, 以去除多余
- 5 DiI-LDL; 加入异丙醇(500ul/每 24 孔板单孔), 避光, 摇床 20min 后, 吸取上清 200ul 至黑色荧光板, 于激发光 520nm、发射光 578nm 处检测荧光强度(FLU);

实验结果计算: LDL 摄取率=(待测样品组 FLU 值/空白组 FLU 值)×100%。

(2) 实验结果

表 1、体外降脂活性

序号	编号	LDL 摄取率
1	A1	148.46%
2	A5	155.94%
3	A9	113.39%
4	A10	108.39%
5	A13	107.39%
6	A15	115.47%
7	A37	99.08%
8	A38	123.30%
9	A39	146.93%
10	A55	194.41%
11	A57	112.04%
12	A60	108.39%
13	A61	165.45%
13	A63	137.64%
14	A69	139.91%
15	A70	80.61%
16	A109	100.49%
17	(S)-A55	120.49%
18	(R)-A55	199.94%
19	(S)-A1	115.86%
20	(R)-A1	185.15%
21	A142	108.21%
22	A143	91.08%
23	B5	133.74%
24	B6	107.85%
25	B9	94.26%
26	B10	107.85%
27	B13	104.62%
28	B15	110.80%
29	B16	107.13%
30	B55	125.41%
31	B59	108.82%
32	B60	114.18%
33	B61	116.33%
34	C47	149.82%
35	C49	194.03%
36	C51	191.73%

37	C53	111.61%
38	C54	110.08%
39	C59	147.46%
35	C60	84.31%
36	(S)-C3	111.02%
37	(R)-C3	218.44%
38	(S)-C47	272.92%
39	(R)-C47	292.48%
40	C106	110.95%
41	C107	69.51%
42	CVI-LM001	79.31%
43	阳性对照	137.93%

实施例 2、细胞生物学活性的测试

(1)实验方法

将稳定表达 $\alpha 1A$ -肾上腺素受体($\alpha 1A$ -AR)和 G 蛋白 $G\alpha 16$ 的 HEK293 细胞接种于 96 孔平板中, 培养 24 小时后, 去除培养基, 每孔加入 40 μ L 含 2 μ M Fluo-4AM 的 Hank 平衡盐溶液(HBSS: 包含 5.4mM KCl, 0.3mM Na_2HPO_4 , 0.4mM KH_2PO_4 , 4.2mM $NaHCO_3$, 1.3mM $CaCl_2$, 0.5mM $MgCl_2$, 0.6mM $MgSO_4$, 137mM NaCl, 5.6mM D-葡萄糖和 250 μ M 磺吡酮, pH 7.4)于培养箱中孵育 45 分钟。吸弃染料, 加入 50 μ L 含待测化合物或者 1%DMSO(阴性对照)的 HBSS, 室温孵育 10 分钟, 然后用 Flex Station 3 微孔板检测仪读数。检测仪在指定时间点, 可自动将 25 μ L 激动剂苯肾上腺素(Phenylephrine, 终浓度 30nM)加入到反应体系中, 同时用 485nm 的光激发并于 525nm 波段检测细胞内钙离子浓度变化引起的染料荧光强度的变化。不同药物孵育后, 细胞对 $\alpha 1A$ -AR 激动剂苯肾上腺素(Phenylephrine)的反应率由以下公式计算: 反应率%=(D-B)/(S-B)*100%;其中 D 为用待测药物孵育后, 苯肾上腺素激起的信号峰值; B 为 10 μ M 阳性对照药 Tamsulosin(坦索罗辛)孵育后, 苯肾上腺素激起的信号峰值; S 为阴性对照 1%DMSO 孵育后, 苯肾上腺素激起的信号峰值。同一药物不同剂量的反应率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析, 得到剂量-反应曲线并测得 IC_{50} 值。每次实验均为 3 只 Beagle 犬的离体组织。

(2)实验结果

表 2、化合物对 $\alpha 1A$ -AR 的拮抗活性

序号	编号	$\alpha 1A$ -AR/ IC_{50} (nM)
1	A61	4531
2	A63	57730
3	A69	>>100000
4	B5	>>100000
5	B55	>>100000
6	C47	>>100000
7	C49	6583
8	C53	17540
9	C59	>>100000
10	阳性对照	2.141

对化合物研究了 $\alpha 1A$ -AR 拮抗剂的体外活性, 其中各个化合物对于 $\alpha 1A$ -AR 的拮抗

活性均较弱，且大部分化合物对 $\alpha 1A$ -AR 的拮抗活性均低于 10000nM(如 **A63**, **A69**, **B5**, **B55**, **C47**, **C49**, **C53**, **C59**)，而这些化合物对 PCSK9 有很强的活性调节作用(由表 1 可知)。同时该类化合物对 D_1 、 D_2 和 5-HT 无活性。

实施例 3、体内降脂活性研究

5 (1) 实验方法

叙利亚金黄地鼠(雄性, 80~100g)适应性饲养一周后, 所有地鼠均给予高脂饲料喂养, 两周后, 眼眶静脉丛采血, 分离血清, 检测血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)及低密度脂蛋白(LDL-C)的水平, 按血脂水平均匀分组, 共分为 7 组: 模型对照组、A1 灌胃给药组、A1 腹腔给药组、A5 灌胃给药组、A5 腹腔给药组、A55 灌胃给药组、A55 腹腔给药组、B5 灌胃给药组、B5 腹腔给药组, 各组动物继续给予高脂饲料。以 0.5% CMC-Na 配制化合物(7.5mg/ml), 灌胃给药组每天灌胃给药一次(给药剂量: 30mg/kg), 连续给药三周; 以含 5%DMSO、10%氢化蓖麻油的生理盐水配制化合物(7.5mg/ml), 腹腔给药组每天腹腔注射给药一次(给药剂量: 30mg/kg), 连续给药三周。每 10 天检测一次血脂水平和体重, 三周后处死动物, 取肝脏保存于-80℃冰箱。

15

(2) 实验结果

表 3、金黄地鼠体内降脂活性研究

化合物	给药方式	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C	体重(g)
		mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	
A1	口服	27.93	28.61	2.56	13.64	169.67
	腹腔	9.75	8.16	1.63	5.25	148.17
A5	口服	15.32	15.46	4.01	7.44	148.43
	腹腔	11.36	13.26	1.77	6.16	150.57
A55	口服	11.81	6.74	3.88	5.56	138.86
	腹腔	17.86	19.77	2.98	9.39	144.57
B5	口服	14.79	11.94	3.99	7.66	147.86
	腹腔	14.92	16.14	2.90	7.89	142.71
模型组		22.99	24.42	3.92	12.22	166.00

实验结果表明: 在高脂血症模型中, 化合物 A1、A5、A55 和 B5 能显著降低金黄地鼠血液中胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白(LDL-C)的含量。

20

表 4、金黄地鼠体内降脂活性研究

化合物	剂量	给药方式	TC mmol/L	TG mmol/L	LDL-C mmol/L
A61	30	口服	37.11±11.19	30.29±12.36	21.45±6.27
A61	100	口服	22.57±6.37	10.32±5.41	13.76±4.15
C3	30	口服	25.08±16.98	13.66±15.87	14.33±8.74
C3	100	口服	21.17±3.89	4.56±1.16	13.31±3.01
CVI-LM001	30	口服	30.78±11.5	23.2±13.2	18.44±6.25
CVI-LM001	100	口服	20.14±5.41	9.61±5.11	12.39±4
C9	30	口服	36.87±23.13	33.6±34	20.52±11.15
C47	30	口服	19.73±6.44	8.7±4.72	11.73±4.16
模型组			37.32±13.12	30.27±17.04	22.66±7.94

实施例 4：药物代谢动力学

(1)实验方法

5 A1 取血浆样品 10 μL 于离心管中，加入 100 μL 甲醇：乙腈(1: 1, v/v)，涡流 1 min，离心(14000 rpm)5 min，取上清液 50μL，与水等体积混合，涡流混匀后进样分析。A1 的线性范围为：口服给药 0.1 ~ 300 ng/mL；静脉注射 1 ~ 3000 ng/mL。

A55 取血浆样品 10 μL 于离心管中，加入 100 μL 甲醇：乙腈(1: 1, v/v)，涡流 1 min，离心(14000 rpm)5 min，取上清液 50μL，与水等体积混合，涡流混匀后进样分析。A55 的线性范围为：口服给药 0.1 ~ 300 ng/mL；静脉注射 0.3 ~ 3000 ng/mL。

10 (1) 实验结果

表 5、化合物 A1 和 A55 的大鼠药代动力学参数

Compound		T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{INF_obs}	CL _{obs}	MRT _{INF_obs}	Vss _{obs}	F%
		(h)	(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(mL/min/kg)	(h)	(mL/kg)	
A1	p.o.	*	6.00	159	776	--	--	--	--	20.3
	i.v.	2.58	0.083	1109	1910	1980	5051	3.3	16582	
A55	p.o.	0.71	4.00	62	334	335	--	4.8	--	6.2
	i.v.	1.88	0.083	2741	2716	2731	3662	1.7	6407	
C3	i.g	6.53	4	296.8	3963.9	4337.9	\	7.74	\	57.2
	i.p	18.5	\	\	3465.2	9362.4	1.07	15.3	28.6	
C47	i.g	38.2	4	251	9245	563535	\	56.1	\	31.0
	i.p	51.2	24	276	14914	1120348	\	66.4	\	

从上述的实验结果可以看出，本发明的苯基[a]吡啶[2,3-g]并喹啉类化合物以及衍生物毒性较低、溶解性好。

15 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

20