

苯并间二氧杂环戊烯衍生物及其制备方法和用途

发明领域

本发明涉及一类新的苯并间二氧杂环戊烯衍生物，这类化合物具有乙酰胆碱酯酶抑制活性，可以用于治疗或者预防阿尔茨海默氏症（Alzheimer's disease）。本发明也涉及到这类化合物的制备方法。

发明背景

随着老年人口的迅速增长，患有阿尔茨海默氏症（Alzheimer's disease）的人数也随之急剧增加。阿尔茨海默氏症又被称为阿尔茨海默型痴呆（Alzheimer type dementia）或阿尔茨海默型老年痴呆（senile dementia of the Alzheimer type）。目前，虽然这种疾病在全球范围内的患病率仍然是未知的，但根据美国阿尔茨海默氏症协会（the Alzheimer's Association）的最新报告，2011年美国大约有540万人患有阿尔茨海默氏症，而到2050年，在美国患有该疾病的人数将增至约1350万左右。因此，研发药效更好且副作用更小的治疗这种疾病的新药实在是当务之急。

阿尔茨海默氏症是最常见的一种老年痴呆，它已经成为美国人的第六大死因，而且是65岁以及65岁以上的美国人的第五大死因。虽然科学家已经对这种疾病进行了广泛而深入的研究，但迄今为止，对造成该疾病的确切原因仍不清楚。阿尔茨海默氏症是一种渐进性的疾病，它不断杀死神经细胞，破坏大脑中的神经连接，致使大脑中的组织被破坏，从而导致患者逐渐失去记忆、意识和判断力，并造成患者出现情绪紊乱和行为障碍。

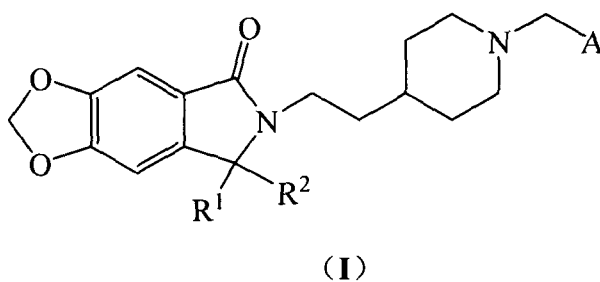
阿尔茨海默氏症是一种不可逆转的疾病，现在尚无任何药物可以预防这种疾病，也没有任何药物可以治愈这种疾病或者延缓这种疾病的进程。目前用于治疗该疾病的药物只能减轻或改善该疾病的症状。这些被美国FDA批准使用的药物共有5个，其中4个是乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase）抑制剂。乙酰胆碱（acetylcholine）是一种神经递质，是一种由神经释放的化学物质，如果大脑中产生乙酰胆碱的系统，即胆碱能系统遭到损坏，则会导致与阿尔茨海默氏症相关的记忆障碍；而乙酰胆碱酯酶的功能就是催化乙酰胆碱的水解，即分解乙酰胆碱。由于阿尔茨海默氏症伴随

着乙酰胆碱活性的衰减，因此抑制乙酰胆碱酯酶就是治疗这种疾病的途径之一。如前所述，目前在临床使用的 5 个治疗阿尔茨海默氏症的药物中，有 4 个是乙酰胆碱酯酶抑制剂，这些乙酰胆碱酯酶抑制剂包括多奈哌齐 (donepezil)、他克林 (tacrine)、卡巴拉汀 (rivastigmine) 和加兰他敏 (galantamine)，其中多奈哌齐 (Sugimoto et al. US4895841 and 5100901; Pathi et al. WO 2007077443; Parthasaradhi et al. WO 2005003092; Dubey et al. WO 2005076749; Gutman et al. WO 200009483; Sugimoto et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 481) 是治疗阿尔茨海默氏症的一线药物。然而，多奈哌齐和其它四个药物都只能改善病人的症状，而且就是这种只能改善症状的作用也是短暂的，仅能持续约 6-12 个月，并且病人对这些药物的响应率也只有 50% 左右 (Alzheimer's Association, 2011 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, 2011, 7(2), 208)。本发明提供一类新的乙酰胆碱酯酶抑制剂，这是一类新的苯并间二氧杂环戊烯衍生物，是比多奈哌齐更有效的且副作用更小的治疗阿尔茨海默氏症的药物。

发明内容

本发明的目的之一在于公开了一类新的乙酰胆碱酯酶抑制剂——苯并间二氧杂环戊烯衍生物或其药学上适用的盐。

本发明所述的化合物可用式 (I) 表示:



其中

R^1 和 R^2 独立地选自以下基团：氢、甲基或乙基； R^1 和 R^2 可以合起来为=O； R^1 和 R^2 也可以与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环；

A 选自以下基团：苯基、R³ 取代的苯基、吡啶基、R⁴ 取代的吡啶基、嘧啶基、R⁵ 取代的嘧啶基、吡咯基、R⁶ 取代的吡咯基、哒嗪基、R⁷ 取代的哒嗪基、吡唑基或 R⁸ 取代的吡唑基；

R^3 为 1~5 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^4 为 1~4 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^5 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^6 为 1~4 个取代基, 独立地选自以下基团: (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基或 (C_3-C_4) 环烷基;

R^7 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^8 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基或 (C_3-C_4) 环烷基;

或者其药学上可以接受的盐。

在另一种实施方案中, A 优选选自苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、 R^4 取代的吡啶基、嘧啶基或 R^5 取代的嘧啶基。

在另一种实施方案中, 其中上述 R^1 和 R^2 优选氢或甲基、 R^1 和 R^2 合起来为=O 或 R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环; 更优选的是 R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环。

在另一种实施方案中, 其中上述 A 优选苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、 R^4 取代的吡啶基、嘧啶基、 R^5 取代的嘧啶基、吡咯基、 R^6 取代的吡咯基、哒嗪基、 R^7 取代的哒嗪基、吡唑基、 R^8 取代的吡唑基; 其中 R^3 为 1~5 个取代基, 优选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^4 为 1~4 个取代基, 优选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^5 为 1~3 个取代基, 优选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^6 为 1~4 个取代基, 优选自 (C_1-C_3) 烷基; R^7 为 1~3 个取代基, 优选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^8 为 1~3 个取代基, 优选自 (C_1-C_3) 烷基。

在另一种实施方案中, 其中上述 A 更优选苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、 R^6 取代的吡咯基、哒嗪基或吡唑基; 其中 R^3 为 1~5 个取代基, 优选

自以下基团：卤素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、三氟甲基或氰基；R⁶为1~4个取代基，优选自(C₁-C₃)烷基。

最优选的是，A为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、嘧啶-2-基、吡咯-2-基、5-甲基吡咯-2-基、哒嗪-3-基或吡唑-5-基。

更具体地说，其中所述的化合物式(I)选自：

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮(I-1)；

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮(I-2)；

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮(I-3)；

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮(I-4)；

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-5)；

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-6)；

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-7)；

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-8)；

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-9)；

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-10)；

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-11)；

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮(I-12)；

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮

(I-13);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-14);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-15);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-16);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-17);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-18);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-19);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-20);

6-[2-[1-[(2-氯苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-21);

6-[2-[1-[(2-三氟甲基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-22);

6-[2-[1-[(2-甲基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-23);

6-[2-[1-[(2-氰基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-24);

6-[2-[1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-25);

6-[2-[1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-26);

6-[2-[1-[(3-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-27);

6-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-28);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-29);

6-[2-[1-(3-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-30);

6-[2-[1-(4-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-31);

6-[2-[1-(嘧啶-2-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-32);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (I-33);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (I-34);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (I-35);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-36);

6-[2-[1-(哒嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-37);

6-[2-[1-(哒嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-38);

6-[2-[1-(1H-吡咯-2-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-39);

6-[2-[1-[(5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-40);

6-[2-[1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-41);

或其药学上可接受的盐。

在上述化合物中, 优选化合物为:

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (**I-29**)

或其药学上可接受的盐。

在上述化合物中, 优选所述化合物为:

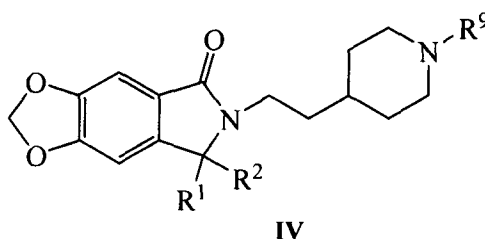
6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (**I-29**);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (**I-33**); 或者

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (**I-35**)。

本发明的另一方面还涉及制备式 (**I**) 化合物所使用的中间体式 **IV** 和式 **II** 化合物, 如下所示:

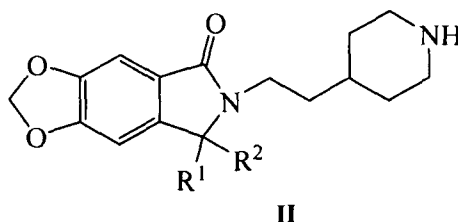
式 **IV** 表示的化合物:



其中

R^1 和 R^2 如上所定义; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc);

式 **II** 化合物, 或其盐:



其中, R^1 和 R^2 如上所定义。所述的盐是指与酸所形成的盐。其中, 优选所述

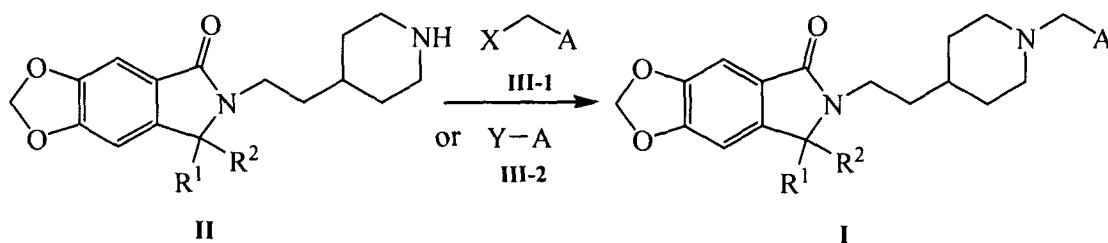
的酸选自盐酸、硫酸、三氟乙酸等。

本发明的第二方面公开了通式(I)化合物及其药物组合物在制备用于治疗或者预防与乙酰胆碱酯酶抑制剂相关的疾病的药物中的应用。

本发明的又一方面在于公开了通式(I)化合物在制备用于治疗阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)的药物中的应用。

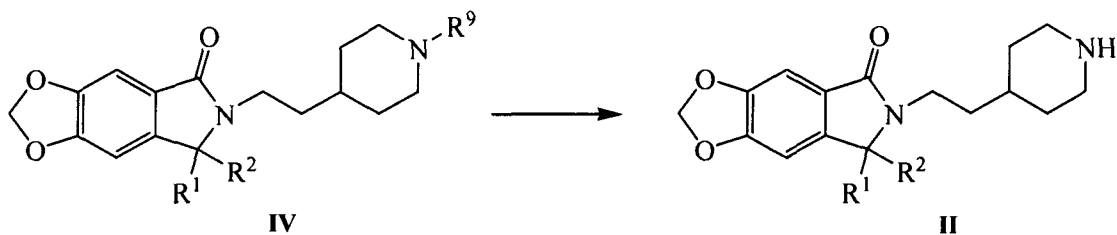
本发明的另一方面在于药物组合物,其中包括有效量的本发明化合物或者它们药学上可接受的盐。本发明药物组合物中还可以包含与式(I)化合物相容的药学上适用载体。式(I)化合物可以用一般的剂型给药,如口服剂型和注射剂型,包括胶囊剂、片剂、粉剂、扁囊剂、混悬液剂和溶液剂,优选以口服剂型给药,更优选以口服剂型中的片剂和胶囊剂给药。剂型和药用组合物可以用常用的药学上适用的赋形剂和添加剂以及常用的技术制得。所述药学上适用的赋形剂和添加剂包括无毒性的可配伍的填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、矫味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。

本发明的目的之二在于公开所述苯并间二氧杂环戊烯衍生物(式I)的制备方法。所述方法包括:将式II所示的化合物或其盐与式III-1或III-2所示的化合物反应得到:



其中, R^1 、 R^2 和 A 如上所定义; X 为卤素或羟基, Y 为甲酰基或烷氧羰基。当 X 为羟基时, A 为吡咯或取代吡咯, 反应在碱性条件下进行(醇钠、醇钾或者钠/醇); 当 Y 为烷氧羰基时, A 为吡咯或取代吡咯, 用钠/醇促进反应。

其中式 II 化合物或其盐可以通过以下方法制备得到, 所述方法包括: 脱除式 IV 所示的化合物的氨基保护基:

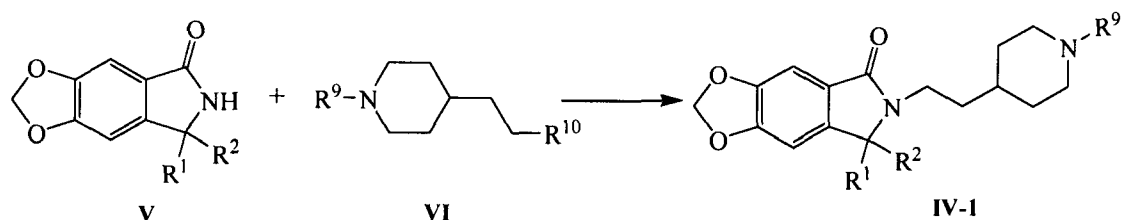


其中, R^1 和 R^2 如上所定义; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc)。

本发明还提供了化合物式 (I) 与酸成盐的方法: 即将化合物式 (I) 与相应的酸 (如盐酸、硫酸、磷酸等) 充分混合, 经过后处理, 得到相应的盐, 如制备化合物 I-33、化合物 I-34 和化合物 I-35。

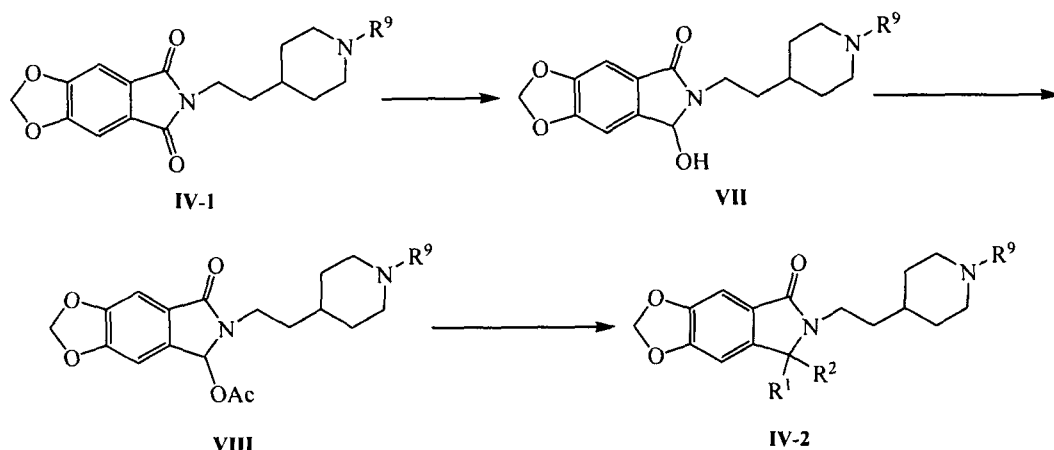
本发明的目的之三在于公开所涉及的中间体 (式 IV) 的制备方法

本发明的一方面在于提供了以化合物 V 为原料制备化合物式 (IV-1) 的方法 (如下反应式 1 所示)。该方法适用于式 (IV) 化合物中 R^1 和 R^2 合起来为 =O 时的情况。其中, R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc); R^{10} 为卤素或对甲苯磺酰氧基。



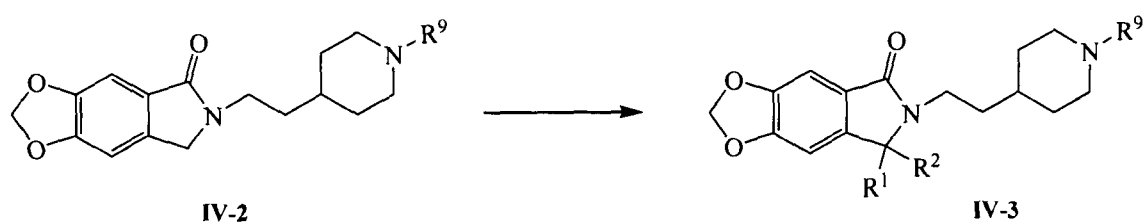
反应式 1

本发明的又一方面在于提供了以化合物 IV-1 为原料, 将式 IV-1 所示的化合物先还原成醇, 然后将形成的羟基转化成易离去的乙酰氧基, 最后通过催化氢解将乙酰氧基脱掉以得到化合物式 (IV-2) 的方法 (如下反应式 2 所示)。该方法适用于式 (IV) 化合物中 R^1 和 R^2 均为氢时的情况。其中, R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc)。



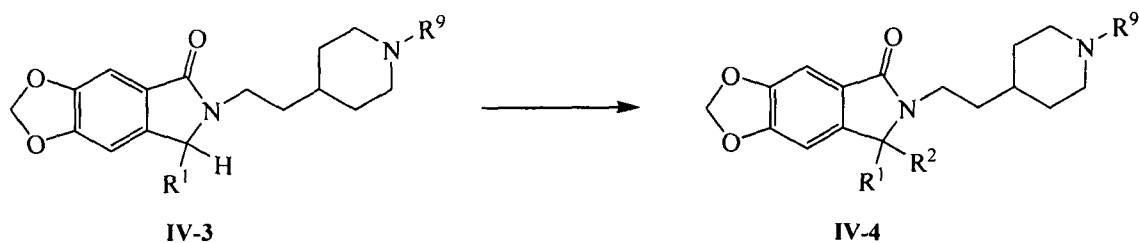
反应式 2

本发明的再一方面在于提供了以化合物 **IV-2** 为原料，将式 **IV-2** 所示化合物的苄位（即 5 元内酰胺的 CH_2 基团）单烷基化以得到化合物式（**IV-3**）的方法（如下反应式 3 所示）。该方法适用于式（**IV**）化合物中 R^1 为甲基或乙基， R^2 为氢时的情况。其中， R^9 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基（Boc）。



反应式 3

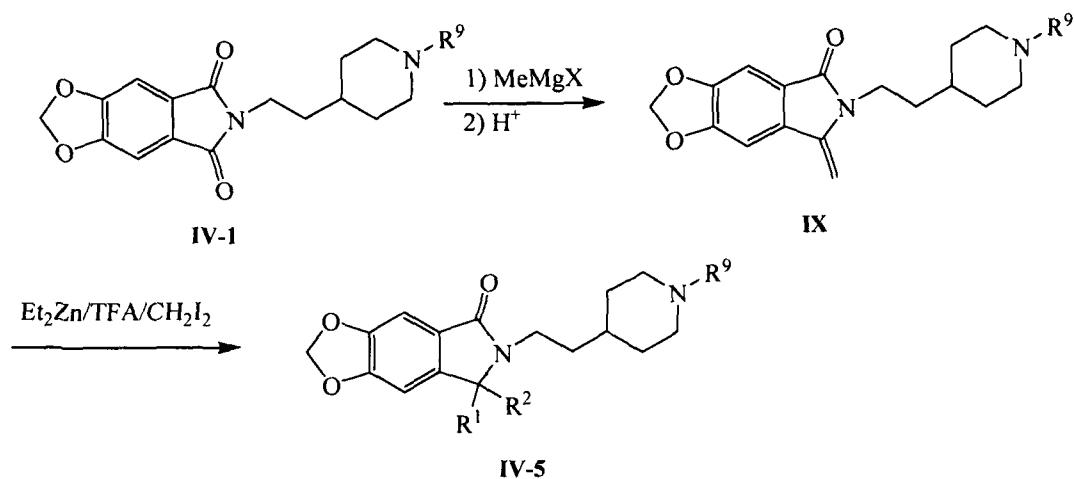
本发明的再一方面在于提供了以化合物 **IV-3** 为原料，将式 **IV-3** 所示化合物的苄位（即与 R^1 相连的碳原子）烷基化以得到化合物式（**IV-4**）的方法（如下反应式 4 所示）。该方法适用于式（**IV**）化合物中 R^1 和 R^2 为甲基或乙基时的情况。其中， R^9 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基（Boc）。



反应式 4

本发明的再一方面在于提供了以化合物 **IV-1** 为原料，将式 **IV-1** 所示的化合物先与甲基格氏试剂反应形成醇，然后醇在酸性条件下脱水成烯，最后将产生的碳碳

双键用 $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$ 转化成三元环以得到化合物式 (IV-5) 的方法 (如下反应式 5 所示)。该方法适用于式 (IV) 化合物中 R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环的情况。其中, R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc); X 为卤素。



反应式 5

如无特别定义, 本发明中所使用的术语具有本领域普遍所接受的含义, 进一步地, 本发明所使用的部分术语定义如下:

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“烷基”当作一基团时是指直链或者带有支链的饱和脂肪烃基团。(C₁-C₃) 烷基包括甲基、乙基、正丙基和 2-丙基。

“烯基”作为一基团时是指含有一个碳碳双键的脂肪烃基团, 可为直链也可以带有支链。(C₂-C₃) 烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基和烯丙基。

“环烷基”是指饱和的碳环。(C₃-C₄) 环烷基包括环丙基和环丁基。三元环具有与三元碳环相同的含义, 都是指环丙基环, 即 R^1 和 R^2 均为 CH_2 , 并且二者通过碳碳单键连接起来。

“烷氧基”是指 (烷基-O-) 的基团。其中, 烷基如上所定义。(C₁-C₃) 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

此外, 术语“药学上可接受的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。式 (I) 所表示的化合物药学上可接受的盐可以为与合适的酸形成的盐, 合适的酸包括无机酸和有机酸, 例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑

磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是盐酸、磷酸或硫酸。

我们已经发现，本发明所提供的化合物是高活性的乙酰胆碱酯酶抑制剂，具有显著的改善学习记忆的作用，能够用于治疗阿尔茨海默氏症（Alzheimer's disease）。

下面通过实施例进一步阐明本发明。实施例给出了式（I）所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明，下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。

在下列实例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度，除非另有指明，各种起始原料和试剂均来自市售。市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明。

玻璃器皿用烘箱干燥和/或加热干燥。反应用玻璃硅胶-60 F254 平板（0.25 mm）（TLC）上进行跟踪。分析性薄层层析并以适当的溶剂比例（v/v）加以展开。以TLC上起始物质耗尽时为反应终点。

¹H NMR 图谱是用 Bruker 仪器（400MHz）测定而得，化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标准（0.00ppm）。¹H NMR 的表示方法：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，m=多重峰，br=变宽的，dd=双重峰的双重峰。若提供偶合常数时，其单位为 Hz。

质谱是用 LC/MS 仪测定得到，离子化方式可为 ESI 或 APCI。

所有熔点均未经修正。

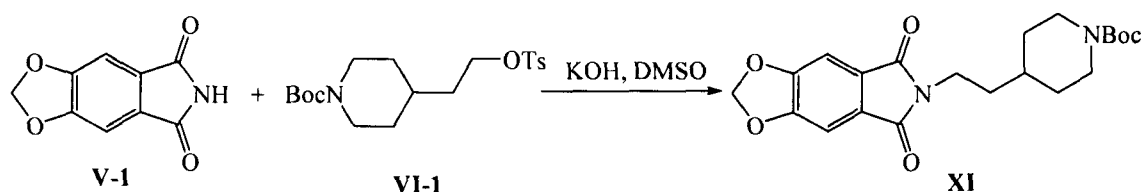
下面的实例仅仅是用来说明所发明的具体化合物的合成方法。但在合成方法上并没有任何限制。在下面未列出的化合物，也可以用与下面同样的合成路线与合成方法，选择适当的起始原材料、在有必要的地方稍加适当的常识性的反应条件调整即可加以制备。

附图说明

图 1 是大鼠口服给予盐酸多奈哌齐、I-33 和 I-35 后的血浆药物浓度—时间曲线（横坐标为时间，单位为 h；纵坐标为浓度，单位为 nmol/L）

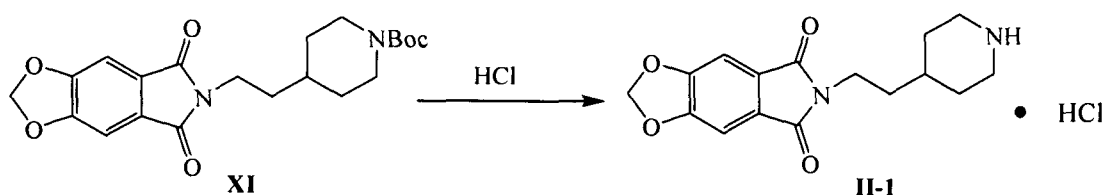
具体实施方案

实施例 1: 4-[2-(5,7-二氧代-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **XI**) 的制备



向 1 升反应瓶中, 加入 52 克 (0.27 摩尔) [1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (化合物 **V-1**, 参照文献 J. Am. Chem. Soc., **1951**, 73, 1371 和 J. Am. Chem. Soc., **1963**, 85, 473 的方法合成得到) 和 320 毫升二甲基亚砷, 搅拌, 加热至 60°C, 待固体完全溶解后加入 110 毫升溶有 23.4 克 (0.42 摩尔) 氢氧化钾的乙醇溶液, 搅拌 15 分钟, 再加入 160 毫升溶有 117 克 (0.31 摩尔) 4-[2-(对甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **VI-1**, 参照专利 WO 2007082731 的方法合成得到) 的二甲基亚砷溶液, 加完后于 60°C 反应 5 小时, 反应完全, 加入 500 ml 乙酸乙酯和 300 ml 水, 萃取, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得约 102.2 克粗品, 柱层析分离, 得 72 克化合物 **XI**, 收率 65.8%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.90-1.00 (m, 2 H), 1.36 (s, 10 H), 1.46 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 1.66 (d, 2 H, *J* = 11.9 Hz), 2.62 (br s, 2 H), 3.51 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 3.88 (d, 2 H, *J* = 11.5 Hz), 6.24 (s, 2 H), 7.32 (s, 2 H); MS (ESI): *m/z* 425 [M+Na]⁺.

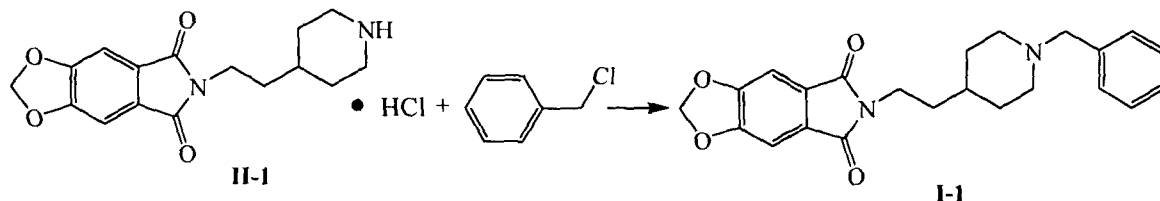
实施例 2: 6-[2-(4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮盐 (化合物 **II-1**) 的制备



向 500 毫升反应瓶中加入 20 克 (0.05 摩尔) 化合物 **XI**, 加入 400 毫升含 10% 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温反应 2 小时, 过滤, 洗涤, 烘干得到 15.5 克化合物 **II-1**, 收率 92.3%。¹H NMR (D₂O): δ 1.40-1.64 (m, 5 H), 2.02 (d, 2 H, *J* = 13.4 Hz), 2.96-3.03

(m, 2 H), 3.45-3.50 (m, 4 H), 6.12 (s, 2 H), 6.79 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 303 $[M-Cl]^+$ 。

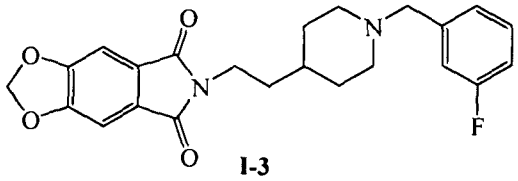
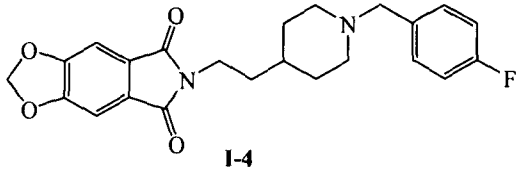
实施例 3: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (化合物 **I-1**) 的制备



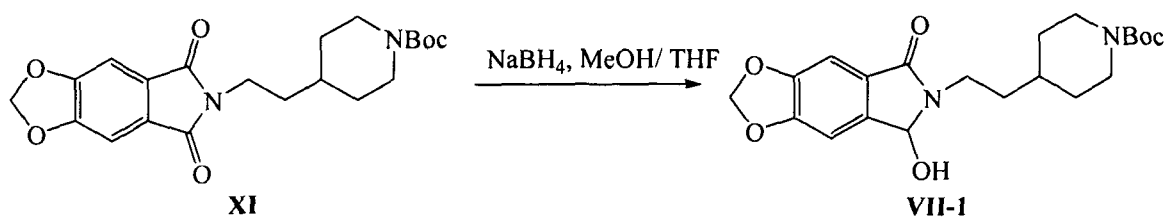
向反应瓶中加入 5 克 (0.015 摩尔) 化合物 **II-1**, 1.4 克 (0.01 摩尔) 碳酸钾, 100 毫升乙腈, 2.3 毫升 (0.02 摩尔) 氯化苄, 加热至 50°C 反应 3~4 小时, 反应完毕, 加入 200 毫升乙酸乙酯和 100 毫升水, 萃取, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离得 3.5 克化合物 **I-1**, 收率 60.4%。¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.08-1.17 (m, 3 H), 1.48 (q, 2 H, $J=6.6$ Hz), 1.67 (d, 2 H, $J=10.0$ Hz), 1.85 (t, 2 H, $J=10.8$ Hz), 2.75 (d, 2 H, $J=11.4$ Hz), 3.41 (s, 2 H), 3.53 (t, 2 H, $J=7.1$ Hz), 6.27 (s, 2 H), 7.22-7.32 (m, 5 H), 7.37 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 393 $[M+H]^+$ 。

以化合物 **II-1** 为原料, 选用合适的试剂, 按实施例 3 方法制备以下化合物:

实施例	结构	¹ H NMR (400MHz) 和 MS (m/z)
4	<p style="text-align: center;">I-2</p>	¹ H NMR(CDCl ₃): δ 1.24-1.32 (m, 3 H), 1.58 (q, 2 H, $J=7.5$ Hz), 1.75 (d, 2 H, $J=10.8$ Hz), 2.00 (t, 2 H, $J=11.0$ Hz), 2.89 (d, 2 H, $J=11.5$ Hz), 3.57 (s, 2 H), 3.64 (t, 2 H, $J=7.4$ Hz), 6.15 (s, 2 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.37 (t, 1 H, $J=7.1$ Hz); MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$ 。

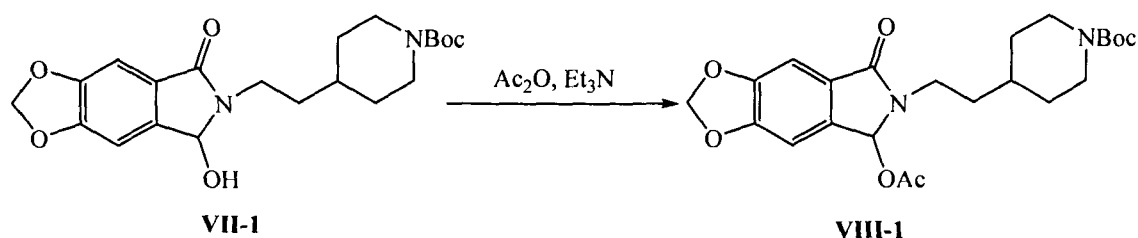
5	 <p style="text-align: center;">1-3</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.27-1.34 (m, 3 H), 1.57-1.62 (m, 2 H), 1.74 (d, 2 H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 1.93 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.84 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 3.46 (s, 2 H), 3.65 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.15 (s, 2 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.21-7.27 (m, 1 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 411 [M+H] ⁺ .
6	 <p style="text-align: center;">1-4</p>	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.08-1.20 (m, 3 H), 1.48 (q, 2 H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 1.67 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.2 Hz), 1.84 (t, 2 H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.74 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.39 (s, 2 H), 3.53 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.27 (s, 2 H), 7.09-7.14 (m, 2 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.37 (s, 2 H); MS(ESI): <i>m/z</i> 411 [M+H] ⁺ .

实施例 7: 4-[2-(5-羟基-7-氧代-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **VII-1**) 的制备



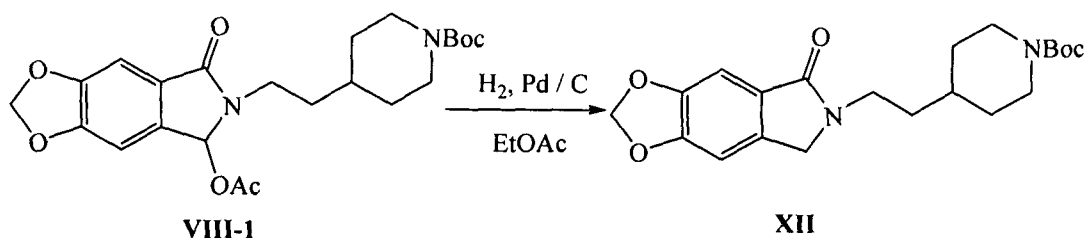
向反应瓶中加入 92 克 (0.23 摩尔) 化合物 **XI**, 250 毫升甲醇和 250 毫升四氢呋喃, 搅拌, 降温至 0~10°C, 加入 10 克 (0.26 摩尔) 硼氢化钠, 于 0~10°C 反应 20~30 分钟, 反应完毕, 加入 100 毫升水, 反应液减压浓缩 (温度 45°C) 至干, 浓缩残留物加入 500 毫升乙酸乙酯, 300 毫升水提取洗涤, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 浓缩至少量, 加入 300 毫升石油醚, 析出固体, 过滤, 石油醚洗涤滤饼, 烘干, 得到 64.7 克化合物 **VII-1**, 收率 70%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.95-1.04 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.51 (m, 2 H), 1.70 (dd, 2 H, *J* = 25.0, 12.4 Hz), 2.65 (br s, 2 H), 3.23-3.30 (m, 1 H), 3.54-3.61 (m, 1 H), 3.90 (d, 2 H, *J* = 10.0 Hz), 5.67 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 6.12 (s, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.08 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 427 [M+Na]⁺.

实施例 8: 4-[2-(5-乙酰氧基-7-氧代-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **VIII-1**) 的制备



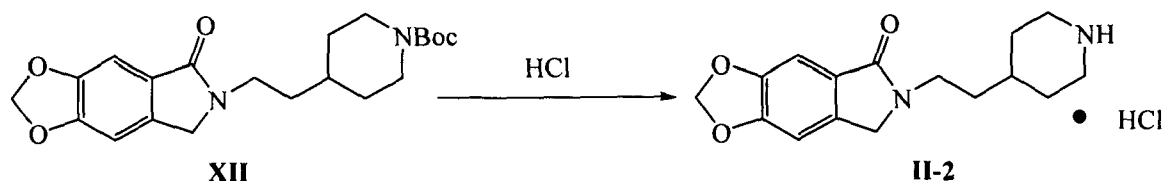
向 500 毫升反应瓶中, 加入 55 克 (0.136 摩尔) 化合物 **VII-1**, 385 毫升二氯甲烷, 43 毫升 (0.31 摩尔) 三乙胺, 1.8 克 (0.015 摩尔) 4-二甲氨基吡啶, 搅拌, 加入 31 毫升 (0.33 摩尔) 乙酸酐, 室温反应 1 小时, 加入 200 毫升水洗涤, 收集有机层, 加入硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 得约 79 克化合物 **VIII-1**, 未做进一步提纯, 直接用于下一步。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.94-1.02 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.67 (t, 2 H, *J* = 9.9 Hz), 2.14 (s, 3 H), 2.65 (br s, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.90 (d, 2 H, *J* = 10.6 Hz), 6.16 (d, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 6.18 (d, 1 H, *J* = 0.6 Hz), 6.90 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 469 [M+Na]⁺。

实施例 9: 4-[2-(7-氧代-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **XII**) 的制备



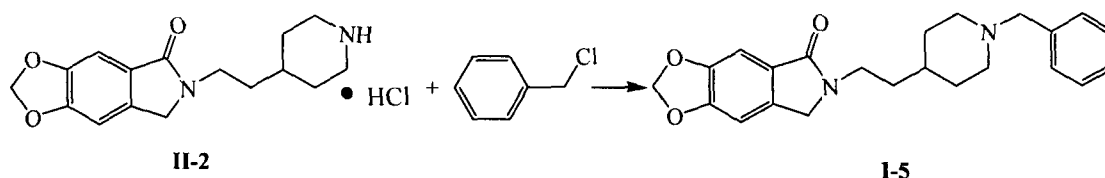
向反应瓶中加入 79 克化合物 **VIII-1** 和 400 毫升乙酸乙酯, 再加入 17 克含 50% 水的 5% 钯炭, 于 60°C 常压氢化 7~8 小时, 反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩至少量, 滴加石油醚, 冷却析出固体, 过滤, 得到 33 克化合物 **XII**, 收率 (按化合物 **VII-1** 计算) 约 62.5%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.94-1.04 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.69 (d, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 2.64 (br s, 2 H), 3.50 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 3.90 (d, 2 H, *J* = 11.3 Hz), 4.32 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 411 [M+Na]⁺。

实施例 10: 6-[2-(4-哌啶基)乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮盐
酸盐 (化合物 **II-2**) 的制备



向反应瓶中加入 15 克 (0.039 摩尔) 化合物 **XII**, 加入 300 毫升含 10% 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温反应 30 分钟, 反应完全, 减压浓缩至干, 用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶, 得到 10.5 克化合物 **II-2**, 收率 84.3%。¹H NMR (D₂O): δ 1.38-1.49 (m, 2 H), 1.59-1.61 (m, 3 H), 1.98 (d, 2 H, $J=13.5$ Hz), 2.91-2.98 (m, 2 H), 3.42 (d, 2 H, $J=12.8$ Hz), 3.49 (t, 2 H, $J=7.0$ Hz), 4.13 (s, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 289 [M-Cl]⁺。

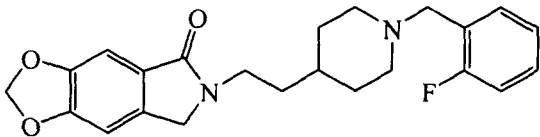
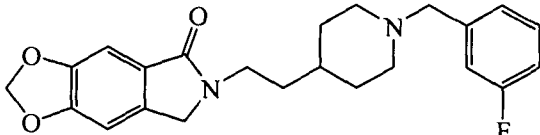
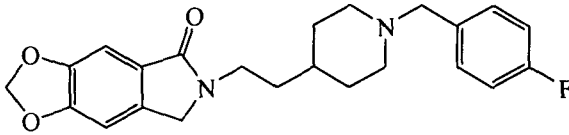
实施例 11: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (化合物 **I-5**) 的制备



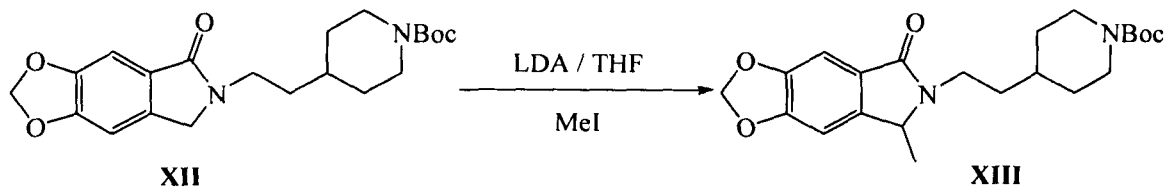
向反应瓶中加入 5 克 (0.015 摩尔) 化合物 **II-2**, 1.4 克 (0.01 摩尔) 碳酸钾, 100 毫升乙腈, 2.3 毫升 (0.02 摩尔) 氯化苄, 加热至 50°C 反应 3~4 小时, 反应完全, 加入 200 毫升乙酸乙酯和 100 毫升水, 萃取, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离得到 3.1 克化合物 **I-5**, 收率 53.4%。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26-1.36 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, $J=7.5$ Hz), 1.73 (d, 2 H, $J=9.2$ Hz), 1.93 (t, 2 H, $J=10.6$ Hz), 2.87 (d, 2 H, $J=11.2$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 3.60 (t, 2 H, $J=7.5$ Hz), 4.23 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.30 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 379 [M+H]⁺。

以化合物 **II-2** 为原料, 选用合适的试剂, 按实施例 11 方法制备以下化合物:

实施例	结构	¹ H NMR (400MHz)和 MS (m/z)
-----	----	---------------------------------------

12	 <p style="text-align: center;">1-6</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.29-1.34 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 1.74 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 1.99 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.2 Hz), 2.88 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 3.56 (s, 2 H), 3.59 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.22 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.00 (t, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.20-7.22 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.1 Hz); MS (ESI): <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺ .
13	 <p style="text-align: center;">1-7</p>	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 1.12-1.17 (m, 3 H), 1.50 (q, 2 H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 1.68 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 1.87 (t, 2 H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 2.75 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 3.43 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.31 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.03-7.12 (m, 5 H), 7.32-7.37 (m, 1 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺ .
14	 <p style="text-align: center;">1-8</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.26-1.32 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 1.72-1.74 (m, 2 H), 1.92 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 2.83 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.43 (s, 2 H), 3.60 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 4.23 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.96-7.00 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.24-7.27 (m, 2 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺ .

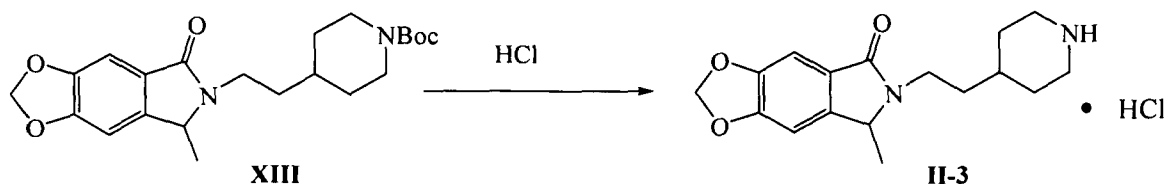
实施例 15: 4-[2-(5-甲基-7-氧代-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 XIII) 的制备



向反应瓶中加入 30 克 (0.077 摩尔) 化合物 **XII** 和 300 毫升四氢呋喃, 氮气保护, 降温至 $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$, 滴加 78 毫升 (0.16 摩尔, 2 摩尔/升) 的二异丙基氨基锂的

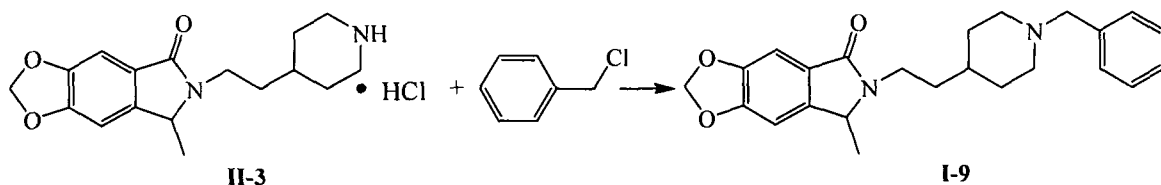
正庚烷溶液，滴加时间约为 30 分钟，滴完后，保温反应 30 分钟，滴加入 4.8 毫升（0.077 摩尔）碘甲烷，滴加完毕自然升至室温，反应 2 小时，加入 600 毫升乙酸乙酯和 300 毫升水，萃取，收集有机层，加入硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，柱层析分离，得到 14.5 克化合物 **XIII**，收率：46.7%。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.07-1.21 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz), 1.45 (s, 10 H), 1.55 (q, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 1.66-1.69 (m, 1 H), 1.80-1.83 (m, 1 H), 2.64-2.71 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.92-4.00 (m, 1 H), 4.06-4.09 (m, 2 H), 4.41 (q, 1 H, *J* = 6.7 Hz), 6.05 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 403 [M+H]⁺。

实施例 16: 5-甲基-6-[2-(4-哌啶基)乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮盐酸盐（化合物 **II-3**）的制备



向反应瓶中加入 5 克（0.012 摩尔）化合物 **XIII** 和 30 毫升乙醇，加入 100 毫升含 10%氯化氢的乙酸乙酯溶液，室温反应 1~1.5 小时，过滤，滤饼以乙酸乙酯洗涤，干燥，得到 3.4 克化合物 **II-3**，收率 81%。¹H NMR (D₂O): δ 1.24 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.44-1.58 (m, 5 H), 1.98 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H, *J* = 12.4 Hz), 3.64-3.72 (m, 1 H), 4.34 (q, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 5.94 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 303 [M+H]⁺。

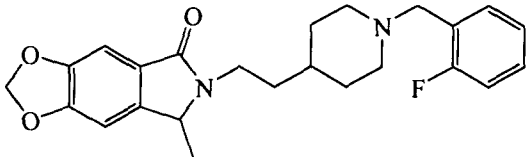
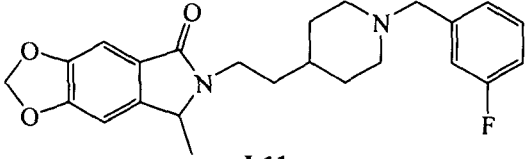
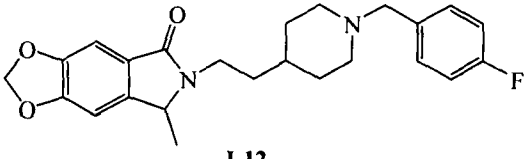
实施例 17: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮（化合物 **I-9**）的制备



向反应瓶中加入 2 克（0.006 摩尔）化合物 **II-3** 和 40 毫升乙腈，搅拌，加入 2.4 克（0.017 摩尔）碳酸钾，1.2 毫升（0.0087 摩尔）三乙胺，1.5 毫升（0.013 摩尔）氯化苄，升温至 50°C，反应 1.5 小时，反应完全，加入 200 毫升乙酸乙酯和 100 毫

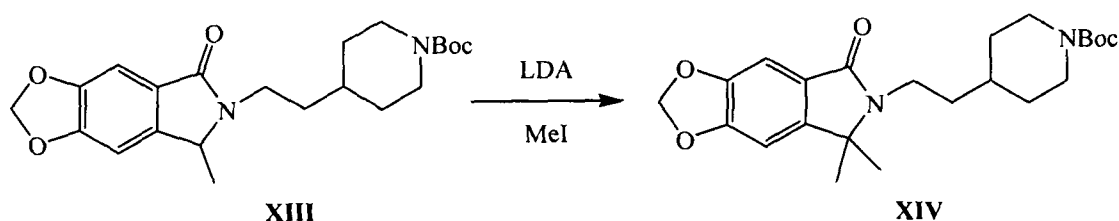
升水，萃取，收集有机层，硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，柱层析分离得到 1.1 克化合物 **I-9**，收率 47.4%。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.34-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J=6.7$ Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.86-1.89 (m, 1 H), 1.97-2.04 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H, $J=9.1$ Hz), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 4.46 (q, 1 H, $J=6.7$ Hz), 6.09 (s, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 393 [M+H]⁺.

以化合物 **II-3** 为原料，选用合适的试剂，按实施例 17 方法制备以下化合物：

实施例	结构	¹ H NMR (400MHz)和 MS (m/z)
18	 I-10	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.36-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J=6.7$ Hz), 1.58-1.63 (m, 2 H), 1.73-1.76 (m, 1 H), 1.87-1.89 (m, 1 H), 2.05-2.10 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.46 (q, 1 H, $J=6.6$ Hz), 6.10 (s, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.07 (t, 1 H, $J=9.1$ Hz), 7.16 (t, 1 H, $J=7.4$ Hz), 7.26-7.35 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H, $J=7.1$ Hz); MS (ESI): m/z 411 [M+H] ⁺ .
19	 I-11	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.34-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J=6.8$ Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.87-1.89 (m, 1 H), 1.99-2.04 (m, 2 H), 2.92 (t, 2 H, $J=8.9$ Hz), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 4.47 (q, 1 H, $J=6.7$ Hz), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.96-7.01 (m, 1 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 411 [M+H] ⁺ .
20	 I-12	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.32-1.40 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J=6.7$ Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.73-1.75 (m, 1 H), 1.86-1.88 (m, 1 H), 1.95-2.00 (m, 2 H), 2.90 (t, 2 H,

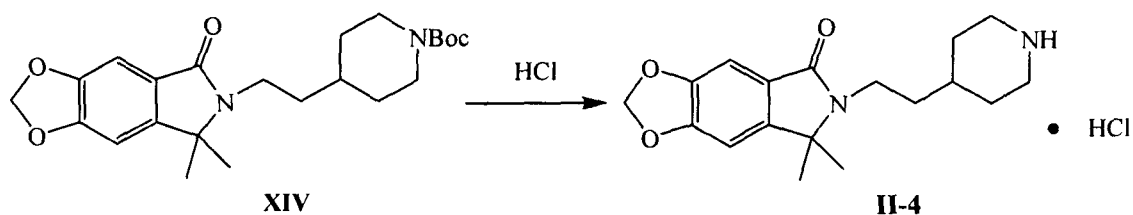
		$J = 8.2 \text{ Hz}$), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.47 (q, 1 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.02-7.06 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$.
--	--	---

实施例 21: 4-[2-(7,7-二甲基-5-氧代-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **XIV**) 的制备



向反应瓶中加入 10 克 (0.025 摩尔) 化合物 **XIII** 和 100 毫升四氢呋喃, 搅拌, 氮气保护, 降温至 $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$, 滴加 48 毫升 (0.096 摩尔, 2 摩尔/升) 的二异丙基氨基锂的正庚烷溶液, 滴加时间约为 30 分钟, 滴完后, 保温反应 30 分钟, 再滴加 1.6 毫升 (0.026 摩尔) 碘甲烷, 滴加完毕自然升至室温, 反应 1 小时, 反应完全后, 加入 300 毫升乙酸乙酯, 150 毫升水提取洗涤, 收集有机层, 加入硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析分离, 得到 5.6 克化合物 **XIV**, 收率 54.2%。MS (ESI): m/z 417 $[M+H]^+$ 。

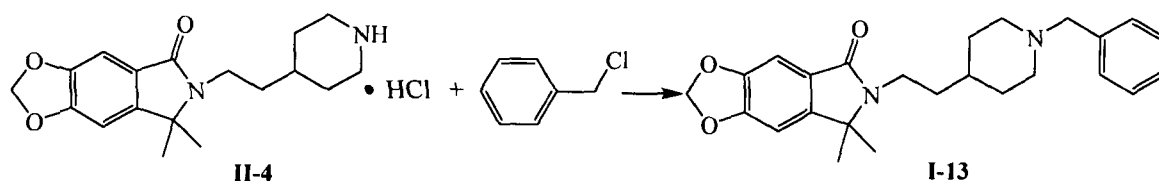
实施例 22: 7,7-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮盐酸盐 (化合物 **II-4**) 的制备



向反应瓶中加入 2 克 (0.0048 摩尔) 化合物 **XIV** 和 10 毫升乙醇, 再加入 50 毫升含 10% 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温反应 1~1.5 小时, 过滤, 滤饼以乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得到 1.2 克化合物 **II-4**, 收率 71%。 $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 1.27 (s, 6 H), 1.45

(m, 2 H), 1.56 (q, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 1.69 (br s, 1 H), 2.00 (d, 2 H, $J = 13.9$ Hz), 3.00 (t, 2 H, $J = 12.6$ Hz), 3.37 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.45 (d, 2 H, $J = 12.3$ Hz), 5.96 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 317 $[M-Cl]^+$.

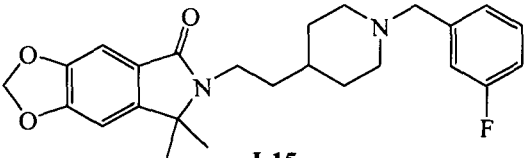
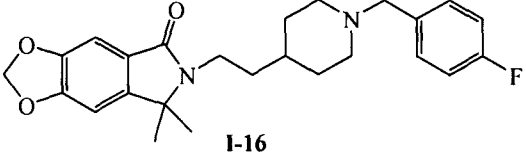
实施例 23: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (化合物 **I-13**) 的制备



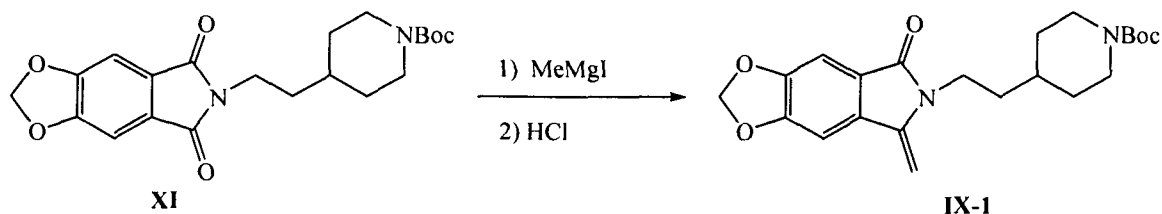
向反应瓶中加入 2.3 克 (0.0065 摩尔) 化合物 **II-4** 和 46 毫升乙腈, 搅拌, 加入 6 克 (0.043 摩尔) 碳酸钾, 1.3 毫升 (0.0094 摩尔) 三乙胺, 1.7 毫升 (0.015 摩尔) 氯化苄, 升温至 50°C , 反应 2~3 小时, 加入 200 毫升乙酸乙酯, 100 毫升水, 提取洗涤, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离得到 1.8 克化合物 **I-13**, 收率 67.7%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.18-1.23 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 1 H), 1.40 (s, 6 H), 1.50-1.56 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 1.89 (t, 2 H, $J = 10.4$ Hz), 2.77 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.35 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 407 $[M+H]^+$.

以化合物 **II-4** 为原料, 选用合适的试剂, 按实施例 23 方法制备以下化合物:

实施例	结构	^1H NMR (400MHz)和 MS (m/z)
24	 I-14	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.13-1.22 (m, 2 H), 1.23-1.28 (m, 1 H), 1.39 (s, 6 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, $J = 11.6$ Hz), 1.94 (t, 2 H, $J = 10.9$ Hz), 2.78 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.33 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.39 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz); MS (ESI): m/z 425 $[M+H]^+$.

25	 <p style="text-align: center;">I-15</p>	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.15-1.24 (m, 2 H), 1.25-1.31 (m, 1 H), 1.40 (s, 6 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.71 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 1.91 (t, 2 H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.77 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.35 (t, 2 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 3.45 (s, 2 H), 6.11 (s, 2 H), 7.03-7.14 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 425 [M+H] ⁺ .
26	 <p style="text-align: center;">I-16</p>	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.13-1.22 (m, 2 H), 1.25-1.29 (m, 1 H), 1.41 (s, 6 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 1.89 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.76 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.35 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 3.40 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H, <i>J</i> = 8.9 Hz), 7.25 (s, 1 H), 7.29-7.33 (m, 2 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 425 [M+H] ⁺ .

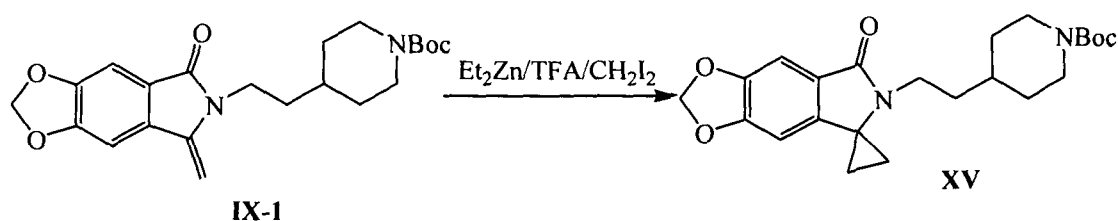
实施例 27: 4-[2-(5-亚甲基-7-氧代-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-*f*]异吲哚-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **IX-1**) 的制备



将 75 克 (0.19 摩尔) 化合物 **XI** 和 500 毫升四氢呋喃投于反应瓶中, 搅拌, 氮气保护, 冷却至 0~10°C, 将 400 毫升 1.2 N 甲基碘化镁/乙醚溶液缓慢加至反应瓶中, 反应 1 小时, 加入少量水至无气泡产生, 滴加浓盐酸, 调 PH 至酸性, 反应 15 分钟, 加入 500 ml 乙酸乙酯, 300 ml 水提取洗涤, 收集有机层, 加入硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩至少量, 滴加石油醚, 析出固体, 过滤, 烘干得到 47.6 克化合物 **IX-1**, 收率: 63.8%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.95-1.05 (m, 2 H), 1.38 (s, 10 H), 1.48 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 1.71 (d, 2 H, *J* = 12.2 Hz), 2.65 (br s, 2 H), 3.70 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 3.90 (d, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 4.95 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 7.15 (s, 1

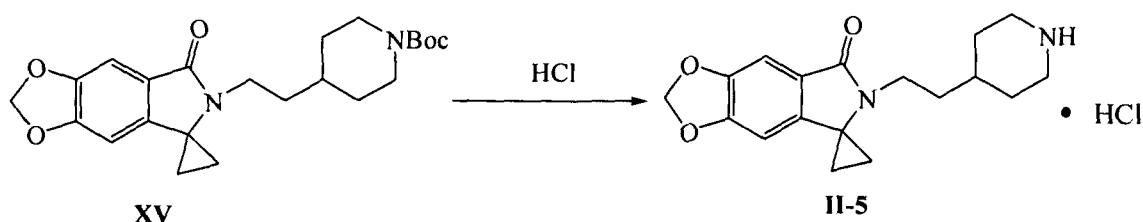
H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 423 $[M+Na]^+$.

实施例 28: 4-[2-(5-氧代螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **XV**) 的制备



在反应瓶中加入 300 毫升二氯甲烷和 300 毫升 (1N) 二乙基锌的己烷溶液, 氮气保护, 降温至 0~10°C, 搅拌, 滴加 200 毫升含 23.1 毫升 (0.31 摩尔) 三氟乙酸的二氯甲烷溶液, 滴加时间约 20 分钟, 滴完后反应 20 分钟, 滴加 200 毫升含 24 毫升 (0.3 摩尔) 二碘甲烷的二氯甲烷溶液, 滴完后反应 20 分钟, 再滴加 300 毫升含有 60 克 (0.15 摩尔) 化合物 **IX-1** 的二氯甲烷溶液, 滴完后升至 30°C 反应 3~4 小时, 反应完全, 加入 500 ml 水, 以 1 N 盐酸调至中性, 分层, 收集有机层, 加入硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干得化合物 **XV**, 直接投入下一步反应。¹H NMR (CDCl_3): δ 1.08-1.19 (m, 2 H), 1.28 (dd, 2 H, $J = 6.2, 7.4$ Hz), 1.45 (s, 9 H), 1.48-1.57 (m, 5 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 12.7$ Hz), 2.69 (t, 2 H, $J = 11.6$ Hz), 3.20 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 4.07 (d, 2 H, $J = 13.1$ Hz), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 437 $[M+Na]^+$.

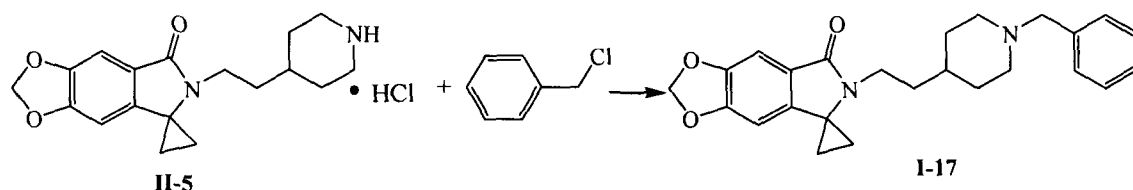
实施例 29: 6-[2-(4-哌啶)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (化合物 **II-5**) 的制备



向反应瓶中加入上步化合物 **XV** 的全量, 750 毫升乙醇, 加热至全溶, 加入 36 毫升浓盐酸, 保持 50~55°C 左右反应 5 小时, 减压浓缩至约余 200 ml, 滴加 900 ml 乙酸乙酯, 冷却过滤, 滤饼洗涤烘干, 得到 24.3 克化合物 **II-5**, 收率 (按化合物 **IX-1** 计算): 46.2%。¹H NMR (D_2O): δ 1.06 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 1.32-1.46 (m, 6 H),

1.60 (m, 1 H), 1.91 (d, 2 H, $J = 13.5$ Hz), 2.91-3.03 (m, 4 H), 3.39 (d, 2 H, $J = 12.8$ Hz), 5.90 (s, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 315 $[M-Cl]^+$.

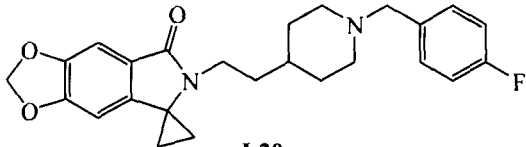
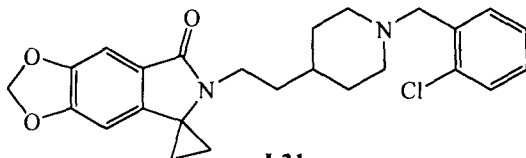
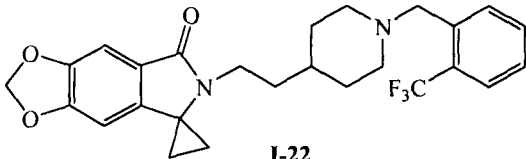
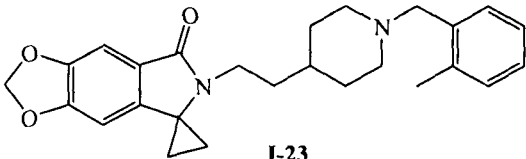
实施例 30: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-17**) 的制备

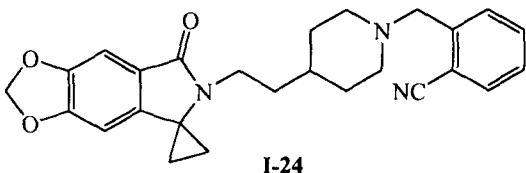
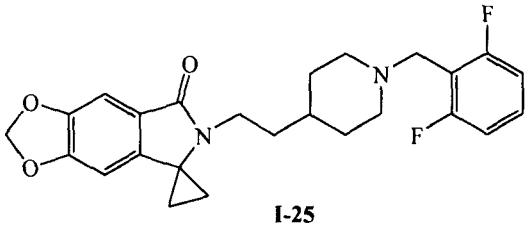
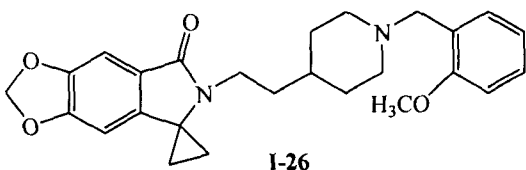
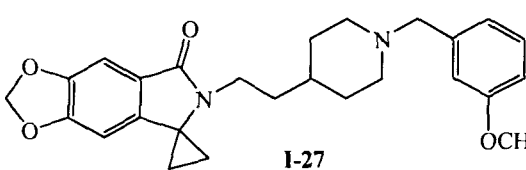


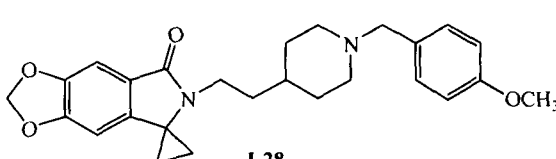
向反应瓶中加入 2 克 (0.006 摩尔) 化合物 **II-5**, 40 毫升乙腈, 搅拌, 加入 1.2 克 (0.008 摩尔) 碳酸钾, 1 毫升 (0.007 摩尔) 三乙胺, 2 毫升 (0.017 摩尔) 氯化苄, 升温至 60°C , 反应 2.5 小时, 反应完全, 加入 200 毫升乙酸乙酯, 100 毫升水, 萃取洗涤, 收集有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离得到 1.5 克化合物 **I-17**, 收率 65.2%。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24-1.33 (m, 5 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 9.6$ Hz), 1.96 (t, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 2.87 (d, 2 H, $J = 11.4$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.49 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.32 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 405 $[M+H]^+$.

以化合物 **II-5** 为原料, 选用合适的试剂, 按实施例 30 方法制备以下化合物:

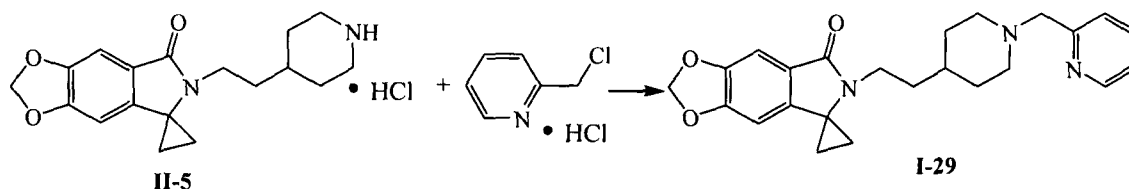
实施例	结构	^1H NMR (400MHz)和 MS (m/z)
31	 I-18	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23-1.31 (m, 5 H), 1.48-1.55 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 9.2$ Hz), 2.02 (t, 2 H, $J = 10.3$ Hz), 2.88 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.18 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 3.56 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$.
32	 I-19	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24-1.32 (m, 5 H), 1.49-1.56 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz), 1.95 (t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.83 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.19 (t, 2 H,

		$J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.45 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$.
33	 <p style="text-align: center;">1-20</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24-1.32 (m, 5 H), 1.49-1.56 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 10.2 \text{ Hz}$), 1.94 (t, 2 H, $J = 10.7 \text{ Hz}$), 2.84 (d, 2 H, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 3.18 (t, 2 H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 3.44 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.95-7.01 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$.
34	 <p style="text-align: center;">1-21</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26-1.36 (m, 5 H), 1.52-1.59 (m, 4 H), 1.75 (d, 2 H, $J = 9.9 \text{ Hz}$), 2.09 (t, 2 H, $J = 10.3 \text{ Hz}$), 2.91 (d, 2 H, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 3.21 (t, 2 H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 3.61 (s, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.1 \text{ Hz}$), 7.50 (d, 1 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); MS (ESI): m/z 439 $[M+H]^+$.
35	 <p style="text-align: center;">1-22</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24-1.34 (m, 5 H), 1.50-1.58 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 10.2 \text{ Hz}$), 2.04 (t, 2 H, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 2.83 (d, 2 H, $J = 11.3 \text{ Hz}$), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 3.62 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.30 (t, 1 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.50 (t, 1 H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.60 (d, 1 H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.80 (d, 1 H, $J = 7.7 \text{ Hz}$); MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$.
36	 <p style="text-align: center;">1-23</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26-1.37 (m, 5 H), 1.51-1.58 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, $J = 11.8 \text{ Hz}$), 1.99 (t, 2 H, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 2.37 (s, 3 H), 2.87 (d, 2 H, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 3.21 (t, 2 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.43 (s,

		2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 7.16 (s, 3 H), 7.26-7.29 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 419 $[M+H]^+$.
37	 <p style="text-align: center;">1-24</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25-1.33 (m, 5 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J=10.7$ Hz), 2.09 (t, 2 H, $J=10.8$ Hz), 2.85 (d, 2 H, $J=11.1$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J=7.8$ Hz), 3.67 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.52-7.55 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H, $J=7.7$ Hz); MS (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$.
38	 <p style="text-align: center;">1-25</p>	^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24-1.27 (m, 5 H), 1.49-1.51 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, $J=9.0$ Hz), 2.04 (t, 2 H, $J=10.4$ Hz), 2.91 (d, 2 H, $J=10.4$ Hz), 3.17 (t, 2 H, $J=7.8$ Hz), 3.68 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.87 (t, 2 H, $J=7.5$ Hz), 7.22 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 441 $[M+H]^+$.
39	 <p style="text-align: center;">1-26</p>	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.14-1.24 (m, 3 H), 1.33 (t, 2 H, $J=7.2$ Hz), 1.40 (q, 2 H, $J=6.5$ Hz), 1.57 (t, 2 H, $J=7.7$ Hz), 1.66 (d, 2 H, $J=11.2$ Hz), 1.86 (t, 2 H, $J=10.8$ Hz), 2.76 (d, 2 H, $J=11.1$ Hz), 3.13 (t, 2 H, $J=7.6$ Hz), 3.37 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.11 (s, 2 H), 6.79-6.81 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, $J=7.9$ Hz); MS (ESI): m/z 435 $[M+H]^+$.
40	 <p style="text-align: center;">1-27</p>	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12-1.20 (m, 3 H), 1.33 (t, 2 H, $J=6.4$ Hz), 1.40 (q, 2 H, $J=6.4$ Hz), 1.57 (t, 2 H, $J=7.7$ Hz), 1.66 (d, 2 H, $J=11.0$ Hz), 1.90 (t, 2 H, $J=10.4$ Hz), 2.78 (d, 2 H, $J=11.3$ Hz), 3.13 (t, 2 H,

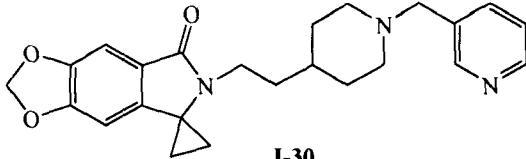
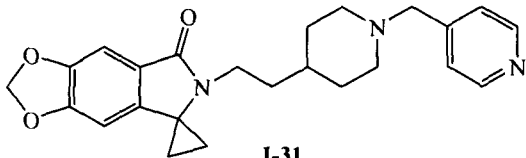
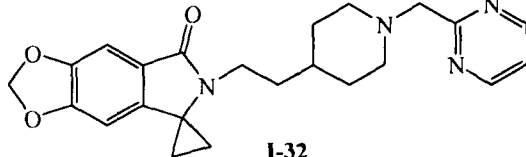
		$J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.41 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.91 (d, 1 H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.95 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.29 (d, 1 H, $J = 7.4 \text{ Hz}$); MS (ESI): m/z 435 $[M+H]^+$.
41	 <p style="text-align: center;">1-28</p>	^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.13-1.16 (m, 2 H), 1.23 (br s, 1 H), 1.39 (t, 2 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.38 (q, 2 H, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.57 (t, 2 H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.65 (d, 2 H, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 1.83 (t, 2 H, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 2.74 (d, 2 H, $J = 11.1 \text{ Hz}$), 3.12 (t, 2 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.34 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 6.86 (d, 2 H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.88 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); MS (ESI): m/z 435 $[M+H]^+$.

实施例 42: 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异呋喃-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-29**) 的制备

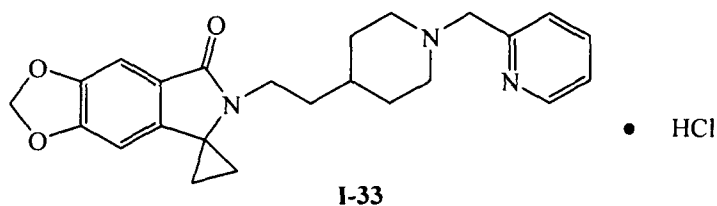


向反应瓶中加入 24.3 克 (0.069 摩尔) 化合物 **II-5**, 36.5 克 (0.26 摩尔) 碳酸钾, 243 毫升乙醇, 6.1 毫升 (0.044 摩尔) 三乙胺, 升温至 50°C 左右, 加入 31.5 克 (0.049 摩尔) 2-氯甲基吡啶盐酸盐, 保持 50°C 左右反应 5 小时, 反应完全, 加入 750 ml 水, 析出固体, 过滤, 滤饼水洗, 烘干得 17.8 g 化合物 **I-29**, 收率: 63.4%。
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (dd, 2 H, $J = 6.1, 7.6 \text{ Hz}$), 1.35 (br s, 3 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 2.08 (t, 2 H, $J = 10.4 \text{ Hz}$), 2.89 (d, 2 H, $J = 10.7 \text{ Hz}$), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 3.64 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, $J = 5.2, 6.7 \text{ Hz}$), 7.24 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.64 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.8 \text{ Hz}$), 8.55 (d, 1 H, $J = 4.2 \text{ Hz}$); MS (ESI): m/z 406 $[M+H]^+$.

以化合物 **II-5** 为原料, 选用合适的试剂, 按实施例 42 方法制备以下化合物:

实施例	结构	¹ H NMR (400MHz)和 MS (m/z)
43	 I-30	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.25-1.36 (m, 5 H), 1.50-1.56 (m, 4 H), 1.73 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 1.99 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 2.84 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 3.19 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 3.49 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.50 (d, 1 H, <i>J</i> = 4.7 Hz), 8.52 (s, 1 H); MS (ESI): <i>m/z</i> 406 [M+H] ⁺ .
44	 I-31	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.25-1.34 (m, 5 H), 1.50-1.57 (m, 4 H), 1.73 (d, 2 H, <i>J</i> = 9.9 Hz), 1.99 (t, 2 H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.82 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 3.19 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 3.47 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 8.53 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.0 Hz); MS (ESI): <i>m/z</i> 406 [M+H] ⁺ .
45	 I-32	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.27 (t, 2 H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.32-1.40 (m, 3 H), 1.43-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.12 (t, 2 H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.95 (d, 2 H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.19 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 3.79 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.19 (t, 1 H, <i>J</i> = 4.9 Hz), 7.24 (s, 1 H), 8.73 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.9 Hz); MS (ESI): <i>m/z</i> 407 [M+H] ⁺ .

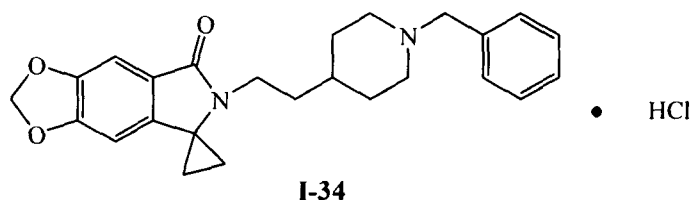
实施例 46: 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (化合物 I-33) 的制备



向反应瓶中加入 5 克 (0.012 摩尔) 化合物 I-29 和 25 毫升乙醇, 50°C 加热搅

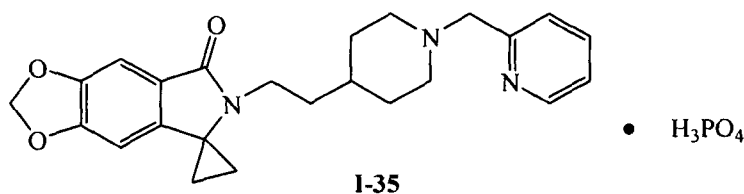
拌至全部溶解, 加入 1 毫升 (0.012 摩尔) 浓盐酸, 加入 1 g 活性炭脱色 20 分钟, 过滤, 将滤液冷却至室温, 滴加 50 ml 异丙醚, 析出固体, 搅拌 1 小时, 过滤, 少量异丙醚洗涤滤饼, 烘干得到 5 g 化合物 **I-33**, 收率: 91.7%。可用乙醇/异丙醚再次精制, 收率约 90%。¹H NMR (D₂O): δ 1.14 (t, 2 H, $J=7.0$ Hz), 1.38-1.70 (m, 7 H), 1.96 (d, 2 H, $J=13.3$ Hz), 2.99-3.14 (m, 4 H), 3.50 (d, 2 H, $J=11.0$ Hz), 4.37 (s, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, $J=5.6, 7.5$ Hz), 7.55 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 7.91 (td, 1 H, $J=7.8, 1.7$ Hz), 8.58 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz); MS (ESI): m/z 406 [M-Cl]⁺。

实施例 47: 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (化合物 **I-34**) 的制备



以 6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (化合物 **I-17**) 为原料按实施例 46 的方法制备化合物 **I-34**。¹H NMR (CDCl₃): ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (dd, 2 H, $J=6.2, 7.5$ Hz), 1.48-1.66 (m, 5 H), 1.95-2.10 (m, 4 H), 2.62 (ddd, 2 H, $J=4.6, 12.4, 22.2$ Hz), 3.25 (t, 2 H, $J=6.7$ Hz), 3.43 (d, 2 H, $J=11.3$ Hz), 4.11 (d, 2 H, $J=5.0$ Hz), 6.04 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.41-7.46 (m, 3 H), 7.62 (dd, 2 H, $J=2.3, 5.9$ Hz), 12.31 (br s, 1 H); MS (ESI): m/z 405 [M-Cl]⁺。

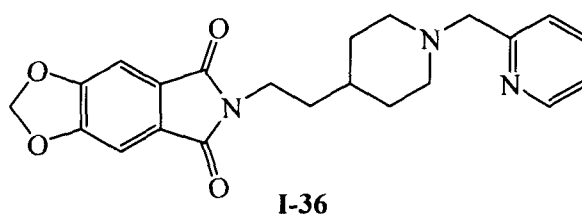
实施例 48: 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (化合物 **I-35**) 的制备



向反应瓶中加入 2 克 (0.0049 摩尔) 化合物 **I-29** 和 40 毫升乙醇, 60°C 加热搅拌至全部溶解, 加入 0.57 克 (0.0049 摩尔) 85% 磷酸, 搅拌析出固体, 滴加 40 毫

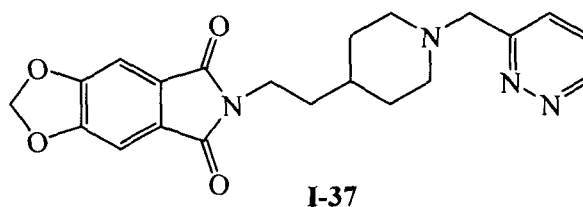
升乙酸乙酯，冷却至室温，搅拌 1 小时，过滤，少量乙酸乙酯洗涤滤饼，烘干得到 2.1 g 化合物 **I-35**，收率：84.7%。¹H NMR (D₂O): δ 1.10 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.33-1.64 (m, 7 H), 1.92 (d, 2 H, $J = 13.4$ Hz), 2.95-3.09 (m, 4 H), 3.46 (d, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 4.34 (s, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H, $J = 5.2, 7.4$ Hz), 7.53 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (td, 1 H, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 8.54 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz)。

实施例 49: 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (化合物 **I-36**) 的制备



以 6-[2-(4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮盐酸盐 (化合物 **II-1**) 和 2-氯甲基吡啶盐酸盐为原料，按实施例 3 方法制备化合物 **I-36**: ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.12-1.19 (m, 3 H), 1.48 (q, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 1.67 (d, 2 H, $J = 9.4$ Hz), 1.94 (t, 2 H, $J = 10.3$ Hz), 2.76 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.54 (m, 4 H), 6.27 (s, 2 H), 7.24 (dd, 1 H, $J = 6.8, 5.4$ Hz), 7.38 (s, 2 H), 7.42 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (td, 1 H, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 8.64 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz); m/z 394 [M+H]⁺。

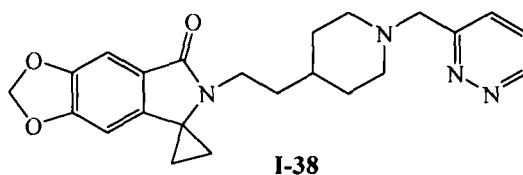
实施例 50: 6-[2-[1-(吡嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (化合物 **I-37**) 的制备



以 6-[2-(4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮盐酸盐 (化合物 **II-1**) 和 3-溴甲基吡嗪氢溴酸盐为原料，按实施例 3 方法制备化合物 **I-37**: ¹H

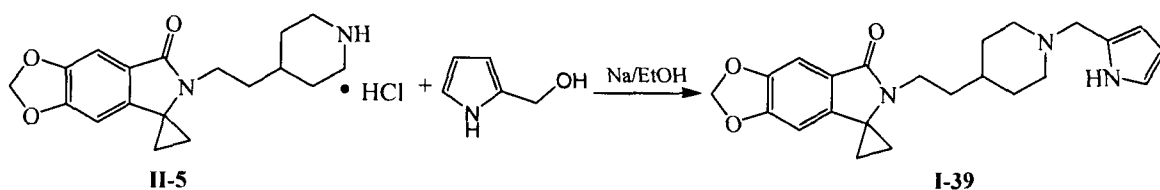
NMR(CDCl₃): δ 1.26-1.32 (m, 3 H), 1.58 (q, 2 H, $J=5.0$ Hz), 1.75 (d, 2 H, $J=8.9$ Hz), 2.12 (t, 2 H, $J=10.6$ Hz), 2.81 (d, 2 H, $J=11.1$ Hz), 3.65 (t, 2 H, $J=7.2$ Hz), 3.84 (s, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.45 (dd, 1 H, $J=8.4$, 4.9 Hz), 7.66 (dd, 1 H, $J=8.4$, 1.2 Hz), 9.07 (dd, 1 H, $J=4.8$, 1.6 Hz); m/z 395 [M+H]⁺.

实施例 51: 6-[2-[1-(吡嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-38**) 的制备



以 6-[2-(4-哌啶)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (化合物 **II-5**) 和 3-溴甲基吡嗪氢溴酸盐为原料, 按实施例 42 方法制备化合物 **I-38**: ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.25-1.37 (m, 5 H), 1.49-1.58 (m, 4 H), 1.73 (d, 2 H, $J=11.2$ Hz), 2.14 (t, 2 H, $J=10.7$ Hz), 2.82 (d, 2 H, $J=11.6$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J=7.8$ Hz), 3.85 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.46 (dd, 1 H, $J=8.4$, 4.9 Hz), 7.67 (d, 1 H, $J=8.0$ Hz), 9.08 (dd, 1 H, $J=4.8$, 1.4 Hz); m/z 407 [M+H]⁺.

实施例 52: 6-[2-[1-(1H-吡咯-2-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-39**) 的制备

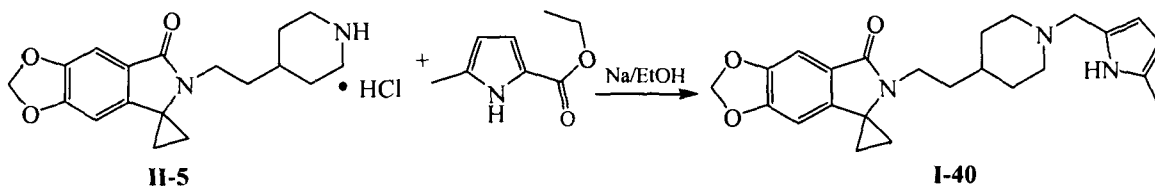


向反应瓶中加入 100 毫升无水乙醇, 1.4 克 (0.061 摩尔) 金属钠, 反应完全后加入 4.2 克 (0.043 摩尔) 1H-吡咯-2-基甲醇, 2.5 克 (0.0071 摩尔) 化合物 **II-5**, 加热回流 3 小时, 反应完全, 加入乙酸乙酯、水萃取洗涤, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离, 得到 1.5 克化合物 **I-39**. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.10-1.19 (m, 3 H), 1.33-1.40 (m, 4 H), 1.57 (t, 2 H, $J=6.6$ Hz), 1.64 (d, 2 H, $J=11.7$ Hz), 1.81 (t, 2 H, $J=11.1$ Hz), 2.74 (d, 2 H, $J=10.9$ Hz),

3.13 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.34 (s, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.10 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H): m/z 394 $[M+H]^+$.

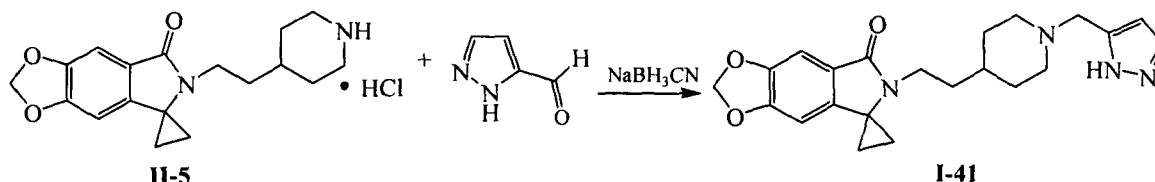
注: 1H-吡咯-2-基甲醇可由 1H-吡咯-2-甲醛经由硼氢化钠还原而制得。

实施例 53: 6-[2-[1-[(5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-40**) 的制备



向反应瓶中加入 300 毫升无水乙醇, 10 克 (0.029 摩尔) 化合物 **II-5**, 20 克 (0.13 摩尔) 5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 室温搅拌, 分批加入 30 克 (1.30 摩尔) 金属钠, 加完后升温至 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 反应 5~6 小时, 反应完全, 加入乙酸乙酯、水萃取洗涤, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析分离, 得到 2 克化合物 **I-40**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.08-1.22 (m, 3 H), 1.32-1.42 (m, 4H), 1.57 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 1.65 (d, 2 H, $J = 11.5$ Hz), 1.84 (t, 2 H, $J = 9.1$ Hz), 2.13 (s, 3 H), 2.78 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz), 3.13 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 3.31 (s, 2 H), 5.57 (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 10.35 (s, 1 H): m/z 408 $[M+H]^+$.

实施例 54: 6-[2-[1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 **I-41**) 的制备



向反应瓶中加入 10 克 (0.029 摩尔) 化合物 **II-5**, 3.4 克 (0.035 摩尔) 1H-吡唑-5-甲醛, 150 毫升无水甲醇, 搅拌, 加入 3.6 毫升 (0.063 摩尔) 乙酸, 搅拌 30 分钟, 加入 2.5 克 (0.040 摩尔) 氰基硼氢化钠, 于 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 反应 6 小时, 降至室

温, 加入 150 毫升水, 以氢氧化钠调反应液 PH 至 8~9, 继续滴加 300 毫升水, 析出白色固体, 过滤得到 8.1 克化合物 **I-41**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.09-1.21 (m, 3 H), 1.33 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 1.40 (q, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 1.57 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 1.65 (d, 2 H, *J* = 11.4 Hz), 1.89 (t, 2 H, *J* = 10.8 Hz), 2.77 (d, 2 H, *J* = 10.4 Hz), 3.12 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 3.45 (s, 2 H), 6.10 (s, 3 H), 6.88 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.56 (br s, 1 H), 12.58 (br s, 1 H): *m/z* 395 [M+H]⁺。

本发明化合物的药效学筛选, 按下列方式进行

一. 体外药效学筛选

本实验采用改良的 Ellman 法 (Alvin V. et al. JWS-USC-75-IX Improves Information Processing and Cognitive Function in Animal Models [J]. Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 2010, 336(3):751) 检测式 (I) 系列化合物对乙酰胆碱酯酶抑制作用, 以筛选出具有活性的 AChEIs, 通过式 (I) 系列化合物对酶抑制 IC₅₀ 值来评价活性。实验结果见表 1:

表 1 化合物 (I) 对乙酰胆碱酯酶抑制活性数据

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
DPH	94	I-21	653
I-1	86	I-22	>2000
I-2	80	I-23	959
I-3	269	I-24	>2000
I-4	167	I-25	249
I-5	502	I-26	>2000
I-6	483	I-27	>2000
I-7	486	I-28	>2000
I-8	658	I-29	903
I-9	601	I-30	>2000
I-10	239	I-31	>2000
I-11	889	I-32	>2000
I-12	>2000	I-33	950
I-13	>2000	I-34	197
I-14	>2000	I-35	601
I-15	>2000	I-36	161
I-16	>2000	I-37	905
I-17	202	I-38	>2000
I-18	154	I-39	>2000
I-19	376	I-40	>2000
I-20	706	I-41	990

体外药效筛选实验,以盐酸多奈哌齐(DPH)作为阳性药,结果显示化合物 I-1 和 I-2 在酶学水平上药效略好于阳性药; I-3、I-4、I-10、I-17、I-18、I-25、I-34、I-36 药效略差于阳性药; I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-11、I-19、I-20、I-21、I-23、I-29、I-33、I-35、I-37、I-41 次之; I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-22、I-24、I-26、I-27、I-28、I-30、I-31、I-32、I-38、I-39、I-40 活性较弱。

二. 体内药效学筛选

(一) 式(I)系列化合物对东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的改善

东莨菪碱是中枢 M 胆碱受体竞争性拮抗剂,可阻断 M1 和 M2 受体,造成记忆障碍,成为老年痴呆模型。以盐酸多奈哌齐(DPH)作为阳性药,对式(I)系列化合物进行药效筛选。给药 3-5 天后,动物进行 Morris 水迷宫行为测试。

实验材料:

- 1.实验动物: 雄性 c57 小鼠, 22 ± 2 g, 动物饲养于明暗交替(10 h/14 h)清洁级动物房内, 自由饮水进食, 适应性喂养一周后开始进行实验;
- 2.实验器材: Morris 水迷宫;
- 3.实验药物: 东莨菪碱, 盐酸多奈哌齐(DPH), 式(I)系列化合物

实验方法:

1.动物分组及给药方案:

动物按体重随机分组, 每组 15 只。分别为正常组、东莨菪碱组、盐酸多奈哌齐组(DPH)、式(I)系列化合物组, 每天灌胃给药(10 ml/kg), 正常组及模型组给予等体积的溶媒。

2. Morris 水迷宫实验

2.1 实验方法与步骤

Morris 水迷宫由圆形水池、图像自动采集和处理系统组成。动物入水后启动监测装置, 记录动物运动轨迹, 实验完毕自动分析报告相关参数。

Morris水迷圆柱形水池其内部被分为4个大小相等的象限, 在第I象限中央放置一平台, 此平台位置在整个行为学测试中保持不变。实验前一天放入适量水, 使平台没于水下1 cm。实验前加入食用白色素(2 g/L), 使水池内水成乳白色(实验期间水池内的水每天更换一次)。实验训练阶段连续进行5 d, 每天训练2次。训练时, 训练前30 min腹腔注射东莨菪碱(1 mg/kg), 将小鼠面向池壁从第III象限放入水池,

记录小鼠从入水到找到水下隐蔽平台并站立于其上所需时间，作为潜伏期，用秒(s)表示，小鼠找到平台后，让其在平台上站立10 s。若入水后60 s小鼠未能找到平台，则逃避潜伏期记为60 s，并将其轻轻从水中拖上平台，并停留10 s。

2.2 实验项目

1. 定位航行实验 (place navigation)：用于测量小鼠对水迷宫学习和记忆的获取能力。实验观察和记录小鼠寻找并爬上平台的路线图及所需时间，即记录其潜伏期。

2. 空间搜索实验 (spatial probe test)：用于测量小鼠学会寻找平台后，对平台空间位置记忆的保持能力。定位航行实验结束后，撤去平台，从同一个入水点放入水中，测其第一次到达原平台位置的时间、穿越原平台的次数。

2.3 脑组织生化指标测定：

行为学测试结束后，将小鼠断头处死，取大脑组织（在冰盘上操作），用预冷的生理盐水制成10%的组织匀浆，离心（3000 rpm，10 min），上清液按试剂盒进行丙二醛（MDA）测定。

实验结果：

(1) I-17、I-18和I-19对东莨菪碱所致老年痴呆模型小鼠的治疗作用

本实验分为正常组、东莨菪碱（1 mg/kg）组、盐酸多奈哌齐（DPH）（5 mg/kg）组、I-17（5 mg/kg）组、I-18（5 mg/kg）组和 I-19（5 mg/kg）组。Morris 水迷宫实验结果见表 2：

表2 I-17、I-18和I-19的Morris水迷宫实验结果($\bar{x} \pm SD$)							
Group	n	潜伏期 (s)					站台穿越数
		day1	day2	day3	day4	day5	
正常	15	59.0±3.7	57.0±8.6	52.0±12.1	44.5±9.7	47.7±16.9	1.8±3.2
模型	15	58.3±6.7	60±0	55.1±13.6	59.6±1.5	57.1±7.8	0.5±0.6
DPH	15	60±0	60±0	51.3±15.6	60±0	57.7±6.6	1.3±1.5*
I-17	15	56.8±8.6	60±0	48.7±15.7	56.7±8.1	47.2±13.4*	1.8±2.5*
I-18	15	60±0	60±0	53.1±10.4	56.9±8.2	56.8±8.6	0.5±0.6
I-19	15	60±0	60±0	55.2±11.8	57.3±10.4	53.9±12.4	0.8±1.4

*P<0.05，与模型组比较。

结果显示，与模型组相比，I-17显著减少动物上台潜伏期，同时提高动物穿越平台次数，可以改善东莨菪碱所致动物学习记忆障碍，好于盐酸多奈哌齐组。I-18和I-19可以减少动物上台潜伏期，同时提高动物穿越平台次数，有改善东莨菪碱所

致动物学习记忆障碍的作用。

(2) I-3和I-18对东莨菪碱所致老年痴呆模型小鼠的治疗作用

本实验分为正常组、东莨菪碱(1 mg/kg)组、盐酸多奈哌齐(DPH)(5 mg/kg)组、I-3(10 mg/kg)组、I-3(5 mg/kg)组、I-18(10 mg/kg)组和I-18(5 mg/kg)组。Morris水迷宫实验结果见表3:

表3 I-3和I-18的Morris水迷宫实验结果($\bar{x} \pm SD$)

Group	n	潜伏期(s)					站台穿越次数
		day1	day2	day3	day4	day5	
正常	15	55.3±9.0	49.3±12.4	35.1±11.1	18.6±14.6	22.7±14.0	3.1±1.8
模型	14	59.9±0.3	58.2±6.8	59.4±2.3	49.7±13.3	48.0±13.5	1.4±1.2
DPH	15	57.1±7.7	59.5±2.1	58.2±7.1	42.9±19.2	45.5±17.4	1.8±1.1
I-3 (10 mg/kg)	15	59.3±2.6	56.3±9.7	55.5±9.5	49.4±15.7	45.0±15.0	1.1±1.1
I-3 (5 mg/kg)	13	56.5±8.5	56.5±8.6	60±0	43.9±15.4	34.0±19.5*	1.9±1.5
I-18 (10 mg/kg)	14	56.0±9.9	52.4±12.4	60±0	48.8±15.4	49.2±15.9	1.5±1.2
I-18 (5 mg/kg)	15	55.0±10.3	55.9±9.0	60±0	51.8±15.6	35.6±15.4	1.5±1.7

*P<0.05, 与模型组比较

结果显示, 在Morris水迷宫实验中, 各组潜伏期均有随时间而下降的趋势, 其中I-3组比模型组下降明显, 接近或好于盐酸多奈哌齐组, 化合物I-3可能有改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的作用。

(3) I-14、I-15、I-23和I-29对东莨菪碱所致老年痴呆模型小鼠的治疗作用

本实验分为正常组、东莨菪碱(1 mg/kg)组、盐酸多奈哌齐(DPH)(5 mg/kg)组、I-14(5 mg/kg)组、I-15(5 mg/kg)组、I-23(5 mg/kg)和I-29(5 mg/kg)组。Morris水迷宫实验结果见表4, 生化检测结果见表5:

表4 I-14、I-15、I-23和I-29的Morris水迷宫实验结果($\bar{x} \pm SD$)

Group	n	潜伏期(s)					站台穿越次数
		day1	day2	day3	day4	day5	
正常	15	57.5±5.8	50.3±18.0	47.4±15.1	43.1±16.9	36.0±18.5	2.4±2.6
模型	15	59.7±1.2	57.5±6.9	56.8±8.4	53.5±12.2	55.6±12.5	0.8±0.9
DPH	15	60±0	59.6±1.4	57.0±8.0	57.2±7.5	53.7±11.5	1.6±1.7*
I-14	15	57.1±7.6	60±0	60±0	54.2±8.9	49.9±14.7	1.3±1.8
I-15	15	60±0	58.9±4.4	56.5±8.3	57.8±5.3	51.1±10.9	1.9±1.5*
I-23	13	57.8±5.4	57.7±7.1	55.5±8.8	43.9±14.1*	51.8±10.9	1.5±1.5*
I-29	15	59.3±2.7	54.6±12.5	48.0±15.8*	46.0±16.3	40.4±21.6*	1.5±1.4*

与模型组比较, *P<0.05.

表5 I-14、I-15、I-23和I-29化合物生化检测结果

组别	n	剂量 (mg/kg)	MDA (nmol/mgprot)
正常	15	—	7.85±2.3
模型	15	—	10.12±4.7
DPH	15	5	8.44±3.09
I-14	15	5	7.36±1.3*
I-15	15	5	7.41±2.1*
I-23	13	5	6.53±2.3*
I-29	15	5	6.66±1.75*

*P<0.05, 与模型组比较.

结果显示, 与模型组相比, 在 Morris 水迷宫实验中, 各组动物上台潜伏期都有随时间而下降的趋势, 穿越平台次数也较多, 其中 I-29 组好于盐酸多奈哌齐组或与之相当; 同时各组均可显著降低动物脑中 MDA 含量, 化合物 I-29 抗氧化作用的效果尤为显著, 可能有改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的作用。

(4) I-9 和 I-17 对东莨菪碱所致老年痴呆模型小鼠的治疗作用

本实验分为正常组、东莨菪碱 (1 mg/kg) 组、盐酸多奈哌齐 (DPH) (5 mg/kg) 组、I-9 (10 mg/kg) 组、I-9 (5 mg/kg) 组、I-17 (10 mg/kg) 组和 I-17 (5 mg/kg) 组。Morris 水迷宫实验结果见表 6:

表6 I-9 和 I-17 的 Morris 水迷宫实验结果($\bar{x} \pm SD$)

Group	n	潜伏期 (s)					站台穿越次数
		day1	day2	day3	day4	day5	
正常	15	55.7±6.2	45.0±18.8	44.6±15.0	35.9±16.8	28.0±16.6	2.60±2.10
模型	15	58.4±5.5	59.7±1.3	55.3±8.3	52.8±10.3	50.6±16.0	1.33±1.23
DPH	15	58.8±4.8	60±0	54.4±8.4	47.0±14.7	48.1±14.4	1.40±1.40
I-9 (10 mg/kg)	15	58.3±6.5	56.6±9.1	56.5±6.3	51.1±11.6	49.2±16.9	1.80±1.74
I-9 (5 mg/kg)	15	58.9±4.0	60±0	51.2±11.0	53.4±11.8	51.1±11.5	1.27±1.44
I-17(10 mg/kg)	15	59.9±0.3	58.1±6.2	51.1±12.0	42.1±15.5*	39.3±16.7*	2.60±1.96
I-17(5 mg/kg)	15	57.3±6.7	56.3±9.1	52.5±10.4	46.4±16.6	43.7±11.8	2.00±1.41

*P<0.05, 与模型组比较

结果显示, 与模型组相比, 在 Morris 水迷宫定位航行实验中, 各组动物上台潜伏期都有随时间而下降的趋势, 其中 I-17 (10 mg/kg) 组比盐酸多奈哌齐组效果好, 下降趋势明显; 在 Morris 水迷宫空间探索实验中, I-9 (10 mg/kg) 组、I-17 (10 mg/kg) 组和 I-17 (5 mg/kg) 组穿越平台的次数比盐酸多奈哌齐组多。在 Morris 水迷宫实验

中, 无论是上台潜伏期还是穿越平台次数, **I-17** (10 mg/kg) 组都比盐酸多奈哌齐组效果好。化合物 **I-17** 有改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的作用。

(二) 化合物 **I-29** 的盐酸盐 (**I-33**) 对侧脑室注射 A β 1-42 所致大鼠学习记忆障碍的改善

侧脑室注射 A β 1-42 后引起学习记忆障碍模型是最常用的评价化合物是否有改善学习记忆作用的动物模型。该动物模型显著破坏了动物的学习能力和记忆功能, 而且影响记忆的机制比较清楚, 结果易重复, 无明显非特异性作用。本研究采用 Morris 水迷宫实验和侧脑室注射 A β 1-42 引起的学习记忆障碍模型, 评价了 **I-33** 在不同浓度 (0.7 mg/Kg、3.5 mg/Kg、7 mg/Kg) 对大鼠学习记忆的改善作用。

实验材料与分组

1. 实验动物: SD, 雄性(220 $\pm$ 20g), 动物饲养于明暗交替 (12 h:12 h) 清洁级动物房中, 自由进食饮水。动物在动物房中适应环境3天后开始进行实验。A β 1-42按照说明书方法配制成2 μ g/ μ l。

2. 实验分组:

(1) 正常组: 侧脑室注射生理盐水

(2) 侧脑室注射 A β 1-42 模型组: 侧脑室注射 A β 1-42

(3) 盐酸多奈哌齐对照组: 盐酸多奈哌齐 (DPH) (3 mg/Kg) +侧脑室注射 A β 1-42

(4) **I-33** (低浓度组): **I-33** (0.7 mg/Kg) +侧脑室注射 A β 1-42

(5) **I-33** (中浓度组): **I-33** (3.5 mg/Kg) +侧脑室注射 A β 1-42

(6) **I-33** (高浓度组): **I-33** (7 mg/Kg) +侧脑室注射 A β 1-42

3. 实验仪器: 大鼠Morris水迷宫装置, 脑立体定位仪。

4. 实验试剂: A β 1-42, 盐酸多奈哌齐 (DPH), **I-33**。

实验方法:

将SD大鼠随机分成正常对照组、侧脑室注射A β 1-42模型组、阳性对照组 (盐酸多奈哌齐3 mg/Kg) 和待测药**I-33**组 (0.7 mg/kg、3.5 mg/Kg 和7 mg/kg组); 正常对照组侧脑室注射生理盐水5 μ l/只, 其余各组侧脑室注射A β 1-42 5 μ l/只。术后大鼠均恢复一周再进行后续实验。正常对照组及侧脑室注射A β 1-42模型组每天早上固定时间灌胃给予相应的溶剂; **I-33**组和盐酸多奈哌齐对照组分别按体重给与相应剂量的药物, 共给药8天。第5天开始进行水迷宫实验训练, 第9天进行正式水迷宫测

试。

实验结果：见表7

(1) 各组大鼠游泳速度没有明显统计学差异，说明大鼠的状态相同。

(2) 大鼠侧脑室注射 A β 1-42 (10 μ g/只) 后，第一次到达平台的时间(潜伏期)显著延长。盐酸多奈哌齐 (DPH) (3 mg/Kg) 可对抗 A β 1-42 的作用，明显缩短第一次到达平台的时间。所测试的 **I-33** 不同剂量均能显著缩短大鼠第一次到达平台的时间(潜伏期)。

(3) 大鼠侧脑室注射 A β 1-42 (10 μ g/只) 后，穿越平台的次数明显减少。盐酸多奈哌齐 (DPH) (3 mg/Kg) 可对抗 A β 1-42 的作用，明显增加穿越平台的次数。所测试的 **I-33** 不同剂量均能显著增加穿越平台的次数。

表 7 **I-33** 对侧脑室注射 A β 1-42 所致大鼠学习记忆障碍的改善 ($\bar{x} \pm SD$)

Group	游泳速度	第一次到达平台时间(潜伏期)	经过平台次数
正常	32.95 $\pm$ 1.56	20.03 $\pm$ 4.16*	3.23 $\pm$ 0.50*
A β 组	31.25 $\pm$ 2.00	50.10 $\pm$ 7.96	1.58 $\pm$ 0.36
DPH+A β 组	30.07 $\pm$ 2.48	23.94 $\pm$ 4.84*	3.22 $\pm$ 0.55*
I-33 低浓度+A β 组	27.27 $\pm$ 3.63	21.37 $\pm$ 3.64*	3.00 $\pm$ 0.33*
I-33 中浓度+A β 组	32.13 $\pm$ 2.06	18.10 $\pm$ 6.54*	3.40 $\pm$ 0.43*
I-33 高浓度+A β 组	34.07 $\pm$ 2.93	14.87 $\pm$ 3.62*	3.20 $\pm$ 0.36*

*P<0.05, 与 A β 组比较.

结果显示，在 Morris 水迷宫中，**I-33** 各剂量组均可以显著改善侧脑室注射 A β 1-42 所致大鼠学习记忆障碍，并有剂量依赖性。

急性毒性试验

参照《化学药物急性毒性试验技术指导原则》，将本发明具有代表性的化合物 **I-29** 的盐酸盐 (**I-33**) 和化合物 **I-17** 的盐酸盐 (**I-34**) 对小白鼠进行初步的急性毒性实验。

实验方法：

首先进行预试验，确定每个化合物正好 0%死亡率和 100%死亡率的浓度，然后开始正式试验。按体重将动物分组，在 0%~100%区间内，分别给予不同剂量的药物。给药体积：10 ml/kg。给药方式：分别为静脉注射或灌胃。

(一) 盐酸多奈哌齐的急毒试验

1. 静脉注射：将动物分成 6 组，每组 5 只；6 组所用的剂量分别为：4.00 mg/kg, 3.60 mg/kg, 3.24 mg/kg, 2.92 mg/kg, 2.62 mg/kg 和 2.36 mg/kg。每只尾静脉注射一次，观察 1W。

2. 灌胃：将动物分成 6 组，每组 5 只；6 组所用的剂量分别为：64.80 mg/kg, 58.32 mg/kg, 42.51 mg/kg, 38.27 mg/kg, 34.44 mg/kg 和 30.99 mg/kg。给药前禁食 12 h。每只灌胃一次，观察 1W。

(二) I-33 的急毒试验

1. 静脉注射：将动物分成 6 组，每组 5 只；6 组所用的剂量分别为：50.00 mg/kg, 40.00 mg/kg, 32.00 mg/kg, 25.60 mg/kg, 20.48 mg/kg 和 16.18 mg/kg。每只尾静脉注射一次，观察 1W。

2. 灌胃：将动物分成 6 组，每组 5 只；6 组所用的剂量分别为：500.00 mg/kg, 450.00 mg/kg, 295.25 mg/kg, 265.72 mg/kg, 239.15 mg/kg 和 215.23 mg/kg。给药前禁食 12 h。每只灌胃一次，观察 1W。

(三) I-34 的急毒试验

1. 静脉注射：将动物分成 5 组，每组 5 只；5 组所用的剂量分别为：25.60 mg/kg, 23.04 mg/kg, 20.25 mg/kg, 18.23 mg/kg 和 16.40 mg/kg。每只尾静脉注射一次，观察 1W。

2. 灌胃：将动物分成 5 组，每组 5 只；5 组所用的剂量分别为：300.00 mg/kg, 240.00 mg/kg, 192.00 mg/kg, 153.60 mg/kg 和 122.88 mg/kg。给药前禁食 12 h。每只灌胃一次，观察 1W。

观察指标：

观察动物给药后的毒性反应及死亡情况，统计死亡率，结果经 LD50 数据处理软件分析。

实验结果：见表 8。

表 8 I-33 和 I-34 的急性毒性实验结果

化合物	给药方式	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	半数致死量 LD50(mg/kg)	95%可信限 LD50 (mg/kg)
齐 盐 酸 多 奈 哌	静 脉 注 射	4.00	5	5	100	3.07	$3.02 \leq LD50 \leq 3.13$
		3.60	5	4	60		
		3.24	5	3	60		
		2.92	5	2	40		

		2.62	5	1	20		
		2.36	5	0	0		
	灌胃	64.80	5	5	100	42.52	$30.13 \leq LD50 \leq 60.00$
		58.32	5	4	80		
		42.51	5	3	60		
		38.27	5	2	40		
		34.44	5	1	40		
		30.99	5	0	0		
I-33	静脉注射	50.00	5	5	100	31.30	$8.77 \leq LD50 \leq 111.69$
		40.00	5	4	80		
		32.00	5	3	60		
		25.60	5	1	20		
		20.48	5	0	0		
		16.18	5	0	0		
	灌胃	500.00	5	5	100	303.13	$176.25 \leq LD50 \leq 521.34$
		450.00	5	4	80		
		295.25	5	3	60		
		265.72	5	2	40		
		239.15	5	1	0		
		215.23	5	0	0		
I-34	静脉注射	25.60	5	5	100	20.14	$8.06 \leq LD50 \leq 50.51$
		23.04	5	4	80		
		20.25	5	3	60		
		18.23	5	1	20		
		16.40	5	0	0		
	灌胃	300.00	5	5	100	171.20	$96.23 \leq LD50 \leq 304.59$
		240.00	5	4	80		
		192.00	5	3	60		
		153.60	5	2	40		
		122.88	5	0	0		

初步实验结果显示，**I-33** 的口服和静脉给药半数致死量分别为盐酸多奈哌齐的口服或静脉给药半数致死量的 8~10 倍，**I-34** 的口服和静脉给药半数致死量分别为盐酸多奈哌齐的口服或静脉给药半数致死量的 4~7 倍，**I-33** 和 **I-34** 均显示比盐酸多奈哌齐更小的毒性，有更好的安全性。

药代动力学研究

参照《临床前药代动力学研究指导原则》，我们又对本发明的代表性化合物 **I-29** 的盐酸盐 (**I-33**) 和其磷酸盐 (**I-35**) 进行了口服大鼠血浆药代动力学研究。

实验方法及结果：口服给予大鼠不同药物，分别是为盐酸多奈哌齐给药组、**I-35** 给药组和 **I-33** 给药组给药剂量为 5mg/kg，给药容积为 10mL/kg。分别在给药后 0.083, 0.167, 0.333, 0.666, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12, 24, 36, 48, 72 和 96h 经大鼠眼球后静脉丛采静脉血，每个时间点 6 只大鼠。在相应时间点取全血 0.3mL，肝素抗凝，4000rpm 离心 10min，分离血浆，取大鼠血浆样品 50 μ L，加入 100 μ L 的乙腈（含 0.1%的甲酸），涡流混合 1 min，离心（12000 rpm）10 min，取上清液，用液相质谱联用仪测定分析，记录峰面积，以此计算血药浓度，绘制药时曲线。同时用中国药理学学会 DAS 2.0 药动学软件自动拟合，其相关药动学参数见表 9 和图 1：

表 9 I-33 和 I-35 口服大鼠血浆药代动力学实验结果

参数	盐酸多奈哌齐 (5 mg/kg)	I-33 (5 mg/kg)	I-35 (5 mg/kg)
AUC(0-t)	1370.709 $\pm$ 311.367	4933.099 $\pm$ 1397.72	5165.211 $\pm$ 441.415
AUC(0- ∞)	1415.126 $\pm$ 337.151	4990.306 $\pm$ 1423.91	5222.684 $\pm$ 433.165
MRT(0-t)	2.734 $\pm$ 0.251	2.212 $\pm$ 0.389	2.343 $\pm$ 0.206
MRT(0- ∞)	3.119 $\pm$ 0.404	2.352 $\pm$ 0.373	2.483 $\pm$ 0.265
t _{1/2z}	2.473 $\pm$ 0.449	2.085 $\pm$ 0.392	1.965 $\pm$ 0.296
T _{max}	0.389 $\pm$ 0.136	0.305 $\pm$ 0.068	0.555 $\pm$ 0.172
C _{max}	638.5 $\pm$ 127.792	2463.333 $\pm$ 385.73	2111.667 $\pm$ 331.748

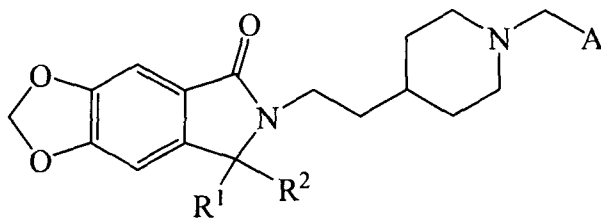
实验结果显示，与盐酸多奈哌齐相比，等剂量下，**I-33** 和 **I-35** 的吸收程度(AUC)和达峰浓度(C_{max})显著高于盐酸多奈哌齐的吸收程度(AUC)和达峰浓度(C_{max})。

综上所述，在本发明所提供的化合物中，**I-1**、**I-2**、**I-4** 和 **I-17** 或其盐酸盐 (**I-34**) 具有和多奈哌齐盐酸盐相当的乙酰胆碱酯酶抑制活性；而与盐酸多奈哌齐相比，**I-17** 和 **I-29** 或其盐酸盐 (**I-33**) 在 Morris 水迷宫实验中，表现出了更强的改善学习记忆的作用，展示了更好的体内药效；尤其引人注目的是 **I-29** 或其盐酸盐 (**I-33**)，虽然该化合物体外的乙酰胆碱酯酶抑制活性较弱，只有盐酸多奈哌齐的 10%左右，但却具有比盐酸多奈哌齐更好的体内药效，而且抗氧化的效果也比盐酸多奈哌齐更强，这说明 **I-29** 除了作用于乙酰胆碱酯酶以外，可能还通过别的途径也产生了改善学习记忆的作用；另一十分令人鼓舞的实验结果是：在对小白鼠进行的初步的急性毒性实验中，**I-29** 盐酸盐 (**I-33**) 所表现出来的毒性小到约为盐酸多奈哌齐毒性的十分之一，这就更使得该化合物具有巨大的使用潜力，而且可以大大减小病人由于现有药物的毒副作用所带来的痛苦。这预示着 **I-29** 无限美好的前景。

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。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 所表示的化合物, 或其药学上可接受的盐:



(I)

其中

R^1 和 R^2 独立地选自以下基团: 氢、甲基或乙基; R^1 和 R^2 可以合起来为=O;
 R^1 和 R^2 也可以与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环;

A 选自以下基团: 苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、 R^4 取代的吡啶基、嘧啶基、 R^5 取代的嘧啶基、吡咯基、 R^6 取代的吡咯基、哒嗪基、 R^7 取代的哒嗪基、吡嗪基或 R^8 取代的吡嗪基;

R^3 为 1~5 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^4 为 1~4 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^5 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^6 为 1~4 个取代基, 独立地选自以下基团: (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基或 (C_3-C_4) 环烷基;

R^7 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_3-C_4) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基;

R^8 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基或 (C_3-C_4) 环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, A 选自苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、 R^4 取代的吡啶基、嘧啶基或 R^5 取代的嘧啶基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, R^1 和 R^2 独立地选自氢或甲基; R^1 和 R^2 合起来为=O; R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环。

5. 如以上任一项权利要求所述的化合物, 其中, A 选自苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、 R^4 取代的吡啶基、嘧啶基、 R^5 取代的嘧啶基、吡咯基、 R^6 取代的吡咯基、哒嗪基、 R^7 取代的哒嗪基、吡唑基、 R^8 取代的吡唑基; 其中 R^3 为 1~5 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^4 为 1~4 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^5 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^6 为 1~4 个取代基, 独立地选自 (C_1-C_3) 烷基; R^7 为 1~3 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^8 为 1~3 个取代基, 独立地选自 (C_1-C_3) 烷基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中, A 选自苯基、 R^3 取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、 R^6 取代的吡咯基、哒嗪基、吡唑基; 其中 R^3 为 1~5 个取代基, 独立地选自以下基团: 卤素、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基或氰基; R^6 为 1~4 个取代基, 独立地选自 (C_1-C_3) 烷基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自苯基。

8. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自 R^3 取代的苯基, 优选 2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或 2, 6-二氟苯基。

9. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自吡啶基, 优选 2-吡啶基或 3-吡啶基。

10. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自嘧啶基, 优选嘧啶-2-基。

11. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自吡咯基, 优选吡咯-2-基。

12. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自 R^6 取代的吡咯基, 优选 5-甲基吡咯-2-基。

13. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自哒嗪基, 优选哒嗪-3-基。

14. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, A 选自吡唑基, 优选吡唑-5-基。

15. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述的化合物式 (I) 选自:

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-1);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-2);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-3);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-4);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-5);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-6);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-7);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-8);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-9);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-10);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-11);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-5-甲基-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7-酮 (I-12);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-13);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-14);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-15);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]-7,7-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5-酮 (I-16);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-17);

6-[2-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-18);

6-[2-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-19);

6-[2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-20);

6-[2-[1-[(2-氯苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-21);

6-[2-[1-[(2-三氟甲基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-22);

6-[2-[1-[(2-甲基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-23);

6-[2-[1-[(2-氰基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-24);

6-[2-[1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-25);

6-[2-[1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-26);

6-[2-[1-[(3-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-27);

6-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-28);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚

-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-29);

6-[2-[1-(3-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-30);

6-[2-[1-(4-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-31);

6-[2-[1-(嘧啶-2-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-32);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (I-33);

6-[2-(1-苄基-4-哌啶基)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (I-34);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (I-35);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-36);

6-[2-[1-(哒嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-5,7-二酮 (I-37);

6-[2-[1-(哒嗪-3-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-38);

6-[2-[1-(1H-吡咯-2-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-39);

6-[2-[1-[(5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-40);

6-[2-[1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-41);

或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中化合物为:

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (I-29)

或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中化合物为:

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (**I-29**);

6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐 (**I-33**); 或者

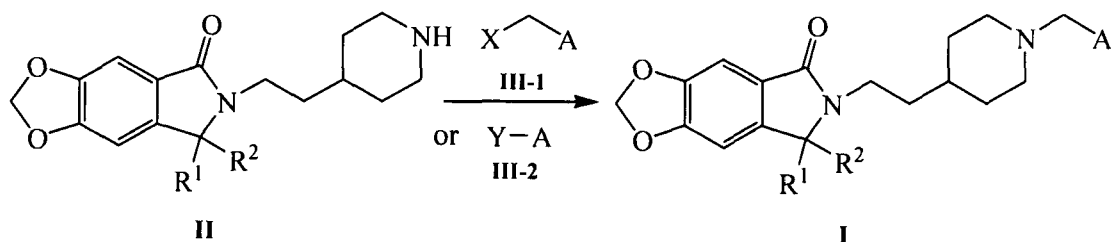
6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (**I-35**)。

18. 药物组合物, 其中包括有效剂量的权利要求 1~17 中任一项的式 (I) 化合物或者它们药学上可接受的盐。

19. 如权利要求 1~17 中任一项所述的化合物在制备用于治疗或者预防与乙酰胆碱酯酶抑制剂相关的疾病的药物中的应用。

20. 如权利要求 1~17 中任一项所述的化合物在制备用于治疗或者预防阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease) 的药物中的应用。

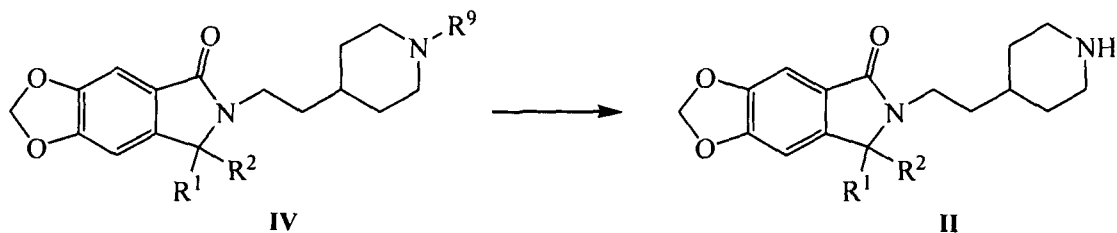
21. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括: 将式 II 所示的化合物或其盐与式 III-1 或 III-2 所示的化合物反应得到:



其中, R^1 、 R^2 、A 如权利要求 1 所定义, X 为卤素或羟基, Y 为甲酰基或烷氧羰基。

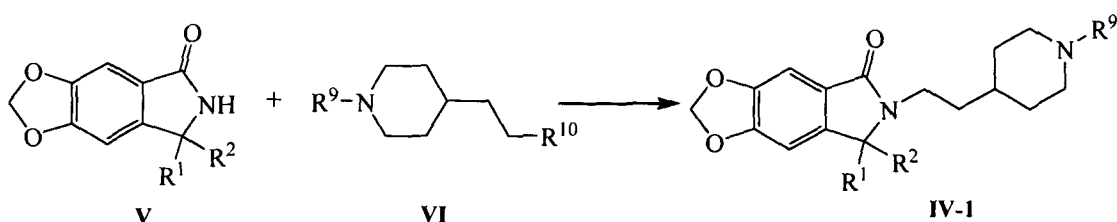
22. 如权利要求 21 所述的制备方法, 其中式 (II) 化合物或其盐通过以下方法进行制备, 包括: 脱除式 IV 所示的化合物的氨基保护基:

51



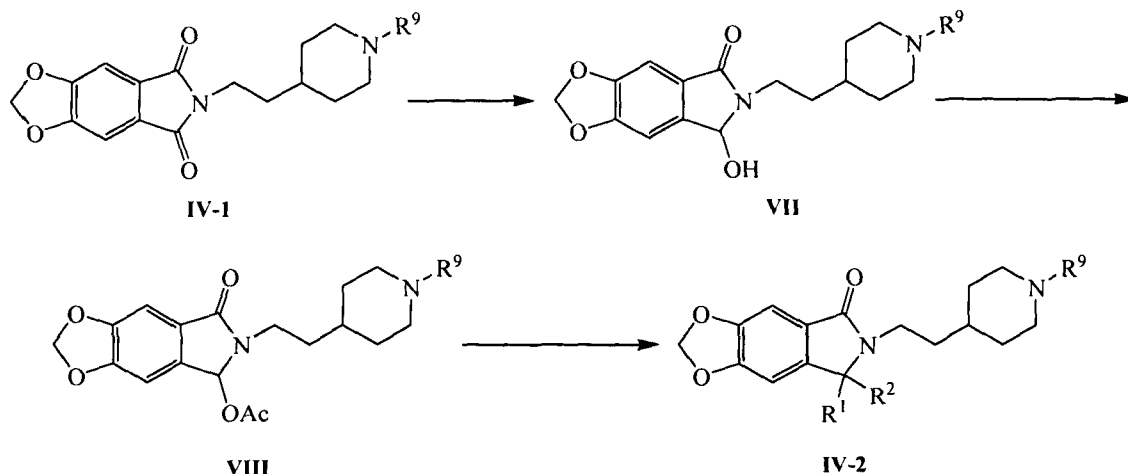
其中, R^1 和 R^2 如权利要求 1 所定义; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基(Boc)。

23. 如权利要求 22 所述的制备方法, 其中 R^1 和 R^2 合起来为=O 的式 IV 化合物, 即式 IV-1 化合物通过以下方法进行制备, 包括: 将式 V 所示的化合物与式 VI 所示的化合物反应得到:



其中, R^1 和 R^2 合起来为=O; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基(Boc); R^{10} 为卤素或对甲苯磺酰氧基。

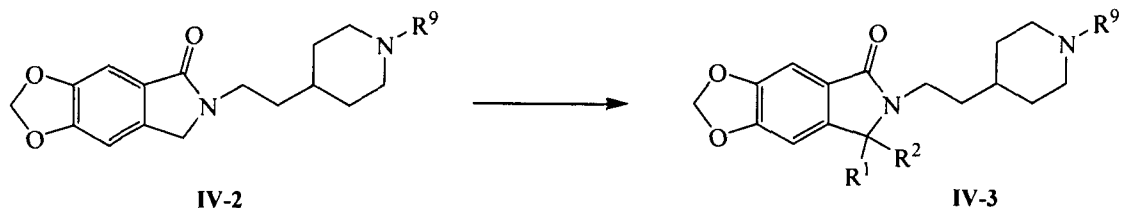
24. 如权利要求 22 所述的制备方法, 其中 R^1 和 R^2 均为氢的式 IV 化合物, 即 IV-2 化合物通过以下方法进行制备, 包括: 将式 IV-1 所示的化合物先还原成醇, 然后将形成的羟基转化成易离去的乙酰氧基, 最后通过催化氢解将乙酰氧基脱掉以得到:



其中, R^1 和 R^2 均为氢; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基(Boc)。

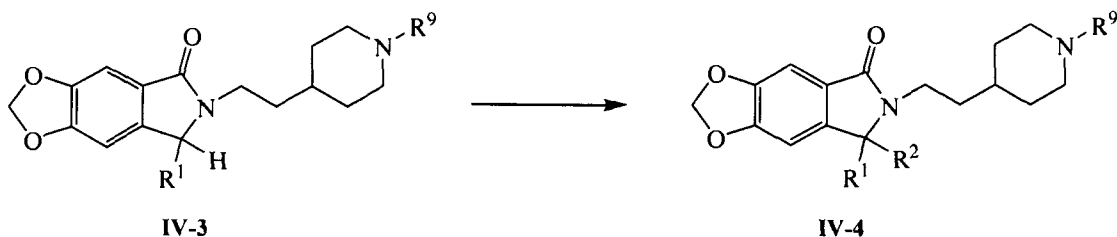
25. 如权利要求 22 所述的制备方法, 其中 R^1 为甲基或乙基并且 R^2 为氢的式 IV

化合物，即 **IV-3** 化合物通过以下方法进行制备，包括：对式 **IV-2** 所示化合物的 5 元内酰胺的亚甲基进行单烷基化以得到：



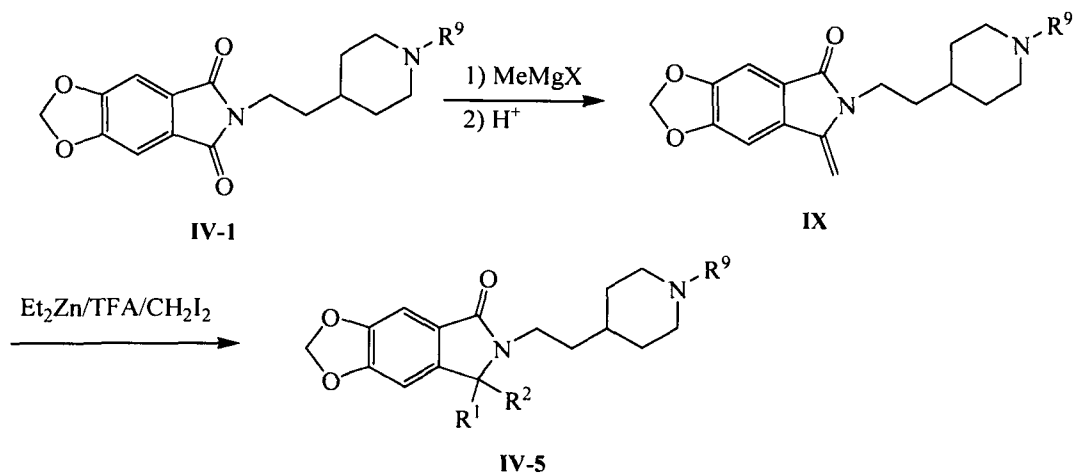
其中， R^1 为甲基或乙基； R^2 为氢； R^9 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)。

26. 如权利要求 22 所述的制备方法，其中 R^1 、 R^2 为甲基或乙基的式 **IV** 化合物，即 **IV-4** 化合物通过以下方法进行制备，包括：将式 **IV-3** 所示化合物的与 R^1 相连的碳原子进一步进行烷基化以得到：



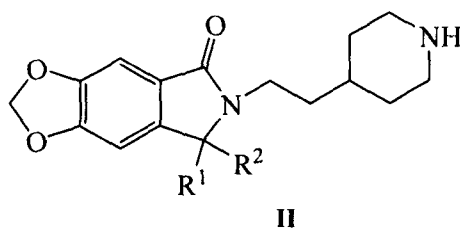
其中， R^1 、 R^2 为甲基或乙基； R^9 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)。

27. 如权利要求 22 所述的制备方法，其中 R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环的式 **IV** 化合物，即 **IV-5** 化合物通过以下方法进行制备，包括：将式 **IV-1** 所示的化合物先与甲基格氏试剂反应形成醇，然后醇在酸性条件下脱水成烯，最后将产生的碳碳双键用 $\text{Et}_2\text{Zn/TFA/CH}_2\text{I}_2$ 转化成三元环以得到：



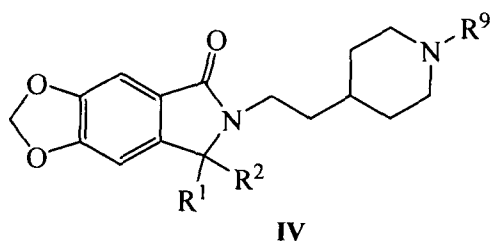
其中， R^1 和 R^2 与连接它们的碳原子一起环合起来形成三元碳环； R^9 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)；X 为卤素。

28. 式 II 化合物, 或其盐:



其中, R^1 和 R^2 如权利要求 1 所定义。

29. 式 IV 化合物:



其中, R^1 和 R^2 如权利要求 1 所定义; R^9 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基(Boc)。

30. 如权利要求 1~17 中任一项所述的化合物在治疗或者预防与乙酰胆碱酯酶抑制剂相关的疾病中的应用。

31. 如权利要求 1~17 中任一项所述的化合物在治疗或者预防阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)中的应用。