(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 2 月 9 日 (09.02.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/011608 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/110371

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 4 日 (04.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110897787.6 2021年8月5日 (05.08.2021) CN

(71) 申请人: 上海枢境生物科技有限公司 (SHUJING BIOPHARMA CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。 江苏恩华药业股份有限公司 (JIANGSU NHWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市经济开发区杨山路18号, Jiangsu 221000 (CN)。

(72) 发明人: 秦俊 (QIN, Jun); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。 翁扬扬 (WENG, Yangyang); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。 蔡津 (CAI, Jin); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。 万泽红 (WAN, Zehong); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

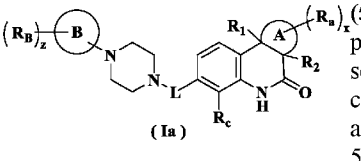
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** REGULATOR CONTAINING TRICYCLIC DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含三并环类衍生物调节剂、其制备方法和应用



(Ia)

(57) **Abstract:** The present application relates to a regulator containing a tricyclic derivative, a preparation method therefor and an application thereof, and in particular to a compound represented by general formula (Ia), a preparation method therefor and a pharmaceutical composition containing the compound, and an application thereof in the preparation of drugs for preventing and/or treating central nervous system diseases and/or peripheral diseases related to mammalian 5-hydroxytryptamine and/or dopamine and/or norepinephrine neurotransmitter transmission.

(57) 摘要: 涉及含三并环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。特别地，涉及通式(Ia)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物，及其在制备预防和/或治疗与哺乳动物5-羟色胺和/或多巴胺和/或去甲肾上腺素神经递质传递相关的中枢神经系统疾病和/或外周疾病药物中的应用。

WO 2023/011608 A1

含三并环类衍生物调节剂、其制备方法和应用

本申请要求申请日为2021/8/5的中国专利申请2021108977876的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，特别涉及含三并环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。

背景技术

精神分裂症是以认知力和情感深度分裂为特征的一种疾病，表现为最基本的人类行为受到影响，例如语言、思想、知觉和自我感知等。该疾病的症状所包含的范围较广，最常见的为精神方面的障碍，比如产生幻觉、妄想症和错觉等。全球范围内约有1%的人患精神分裂症，而在所有接受治疗的患者中只有5%最终能够得以完全康复。此外，由于精神分裂症通常会引发合并症，例如焦虑障碍、抑郁或精神性药物滥用等。

用于治疗精神分裂症的药物统称为抗精神分裂症药物。典型抗精神分裂症药物，即传统抗精神分裂症药物，是第一代抗精神分裂症药物，主要通过阻断多巴胺 D_2 受体发挥药理作用，包括氯丙嗪（chlorpromazine）、氟奋乃静（Fluphenazine）、氟哌丁苯（Haloperidol）、氨砜噻吨（Thiothixene）、三氟拉嗪（Stelazine）、奋乃静（Trilafon）和甲硫哒嗪（Mellaril）等。它们治疗精神分裂症阳性症状有突破性，但未能治疗阴性症状和认知障碍。典型抗精神分裂症药物一般有严重的锥体束外综合征（EPS）和迟发性运动障碍（TD）的副作用，并且对三分之一的精神分裂症病人无效。

20世纪90年代引入第二代抗精神分裂症药物，称为非典型抗精神分裂症药物，即新型抗精神分裂症药物，临床上常用的包括氯氮平（Clozapine）、利哌酮（Risperidone）、奥氮平（Olanzapine）、喹硫平（Quetiapine）和齐拉西酮（Ziprasidone）等，虽然它们各自的药理作用不完全一致，但却具有共同的药理特征，即对5-羟色胺（5-HT）受体（$5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_{2A}$、$5\text{-}HT_{2B}$、$5\text{-}HT_{2C}$）的亲和力远比对 D_2 受体的要高。其临床效果与第一代抗精神分裂症药物相比有更多优势，不但对阳性症状与传统抗精神分裂症药物同样有效，而且对阴性症状、认知缺陷症状有效，作用谱更广，且能明显降低引起EPS和TD的倾向，但是这些药物仍存在QTc间隙延长，高泌乳素血症，体重增加，心脏代谢异常和心血管副作用等不良反应。因此寻找能对精神分裂症阳性、阴性症状和认知障碍有效，而且副作用小的药物是现在研究的热点。

5-羟色胺系统在调节前额叶皮层（PFC）的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。PFC的锥体神经元和GABA中间神经元包含了几个具有特别高密度的5-羟色胺受体亚型 $5\text{-}HT_{1A}$ 和 $5\text{-}HT_{2A}$。最近得到证明PFC和NMDA受体通道是 $5\text{-}HT_{1AR}$ 的目标，这两个受体调节大脑皮层兴奋性神经元，从而影响认知功能。实际上，各种临床前数据表明 $5\text{-}HT_{1AR}$ 可能是发展抗精神分裂症药物新的治疗靶标。非典型抗精神分裂症药物（如clozapine）对 $5\text{-}HT_{1AR}$ 的高亲和力及其低的EPS

副作用均说明5-羟色胺系统在调节前额叶皮层（PFC）的功能中起着重要作用，包括情绪控制、认知行为和工作记忆。PFC的锥体神经元和GABA中间神经元包含了几个具有特别高密度的5-羟色胺受体亚型5-HT_{1A}和5-HT_{2A}。最近研究表明5-HT_{1A}激动剂与非典型抗精神分裂症药物治疗相关，能改善阴性症状和认知障碍。在应用非典型抗精神分裂症药物氯氮平治疗精神分裂症时，人们发现5-HT_{2A}在其中起着很重要的作用，涉及到感知、情绪调节以及运动控制的各个方面。阻断5-HT_{2A}受体可调节多巴胺的功能，从而起到改善精神分裂症阳性症状的作用。另外，5-HT_{2B}受体与心脏代谢异常，肺动脉高压、纤维化和瓣膜病等心血管异常密切相关，5-HT_{2C}受体与体重增加密切相关。

D_3受体在脑内的分布情况主要选择性分布于边缘系统，脑内有两条主要DA神经通路，一条是黑质纹状体通路调控运动功能，另一条是中脑腹侧被盖区伏隔核前额叶皮层DA通路与学习认知和情感活动密切相关，其功能紊乱将导致精神活动的异常，该DA通路也是脑内奖赏效应（reward effects）的主要通路，D_{3R}在两条DA神经通路中都有分布，并和其它DA受体亚型间存在着复杂相互作用，可能作为抗精神病药物治疗的一个目标。选择性D_3受体拮抗剂能改善帕金森病人服用左旋多巴胺引起的运动障碍。因此，寻找一个多受体结合副作用小的抗精神分裂症药物对临床治疗具有重要意义。

阿立哌唑是另一个在临床上广泛使用的非典型抗精神分裂症药物。其对D_2受体具有部分激动作用，对5-HT_{1A}受体具有激动作用，对5-HT_{2A}受体具有拮抗作用，其对5-羟色胺（5-HT）受体（5-HT_{1A}、5-HT_{2A}）的亲和力比对D_2受体要低。由于其独特的药理学机制，在临床上不仅对治疗精神分裂症的阳性症状有效，且能改善病人的阴性症状和认知障碍，且不引起锥体束外综合征、迟发性运动障碍等副作用。尽管阿立哌唑作为新一代的非典型抗精神分裂症药物在疗效上具有一些优势，但其在临床上依然存在许多的不良反应，有超过10%的患者会发生包括体重增加，头痛，头晕，静坐不能，失眠和胃肠道不适等不良反应，导致患者停药使病情反复。此外，虽然目前针对精神分裂症阴性症状（指存在正常情绪反应和其他思维过程的缺陷）的药物已经应用于临床，使部分患者的阴性症状得到改善，但总体而言效果有限，仍然有许多患者因阴性症状而无法痊愈和修复正常的社交功能，导致难以恢复正常的社会劳动。另外，认知障碍治疗也是目前精神分裂症治疗的一个重点，影响大多数精神分裂症患者的言语记忆、语义处理能力和注意力功能，而目前在研或上市的抗精神分裂症药物对认知功能的改善也非常有限。

目前的抗精神分裂药物除了上述问题，难治性精神分裂症的治疗依然处于困境之中。难治性精神分裂症指按照通用方法进行治疗而不能获得理想疗效的一类患者，该类患者已经经过了三种不同活性成分的抗精神分裂症药物治疗，足量足疗程但治疗反应不佳或者无法耐受抗精神分裂症药物的不良反应，或者即便得到充分的维持或预防治疗依然病情反复或恶化，因此抗难治性精神分裂症的药物一直是当下临床药物研究的难题，也是一直亟需攻克的方向。

目前，已经完成二期临床试验，三期临床试验正在筹备中的雷维瓦（Reviva）的RP5063，是一种非典型抗精神分裂症药物，通过调节多巴胺和血清素系统的功能起到抗精神分裂症的作用。它是D_2和D_3受体的部分激动剂，5-HT_{1A}受体的激动剂，5-HT_{2A}受体的拮抗剂，对5-HT_{2B}、5-HT_{2c}和5-HT_7则表现为拮抗效应。与典型抗精神分裂症药物相比，RP5063 作为一种多靶点受体调节剂对精神分裂

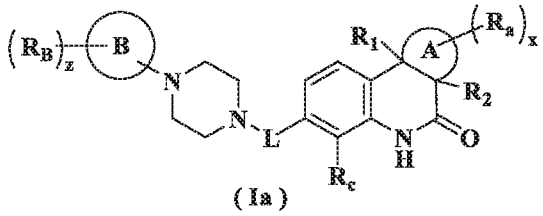
症的阳性症状、阴性症状和认知障碍均有一定的改善作用，同时还能降低一些不良反应发生的风险。

因此，迫切需要开发出具备良好且持续有效的阴性症状治疗效果，改善患者认知功能，能够有效治疗难治性精神分裂症，此外还需具备较低的药物不良反应（如椎体外系反应，迟发性运动障碍，高泌乳素血症，体重增加，恶心呕吐，心脏代谢异常，心血管异常等药物不良反应），且作用于多靶点的抗精神分裂症药物，以满足巨大的市场需求。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种含三并环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。

本发明的目的在于提供一种通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



(Ia)

其中：

L 为-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}NH(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}OC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}SC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH(CH_2)_{n2}$-或-$(CH_2)_{n1}NHC(O)(CH_2)_{n2}$-；

环 A 为 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环基；

R_a 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

环 B 为 C_{6-12} 芳基、5~12 元杂芳基、C_{6-12} 芳基并 C_{3-8} 环烷基、C_{6-12} 芳基并 4-8 元杂环基或 C_{6-12} 芳基并 5-10 元杂芳基；

R_B 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、氧代基、C(O)OR_{aa}、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_c 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

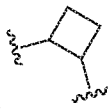
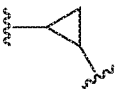
x 为 0~4 的整数；

z 为 0~5 的整数；且

n1 和 n2 各自独立地为 0~6 的整数。

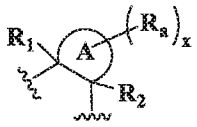
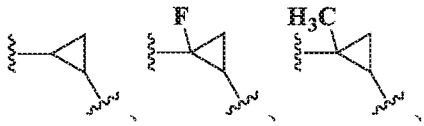
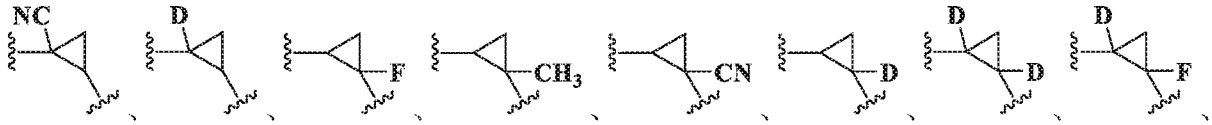
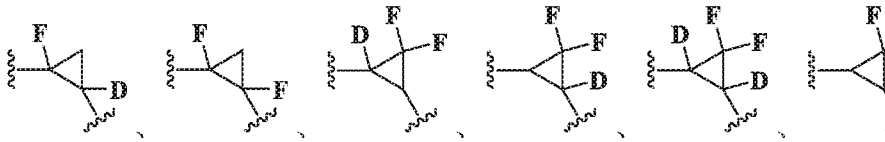
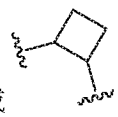
在本发明进一步优选的实施例中，L 为-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}OCH_2$-、-$(CH_2)_2O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S$-、

-$(CH_2)_{n1}SCH_2$-、-$(CH_2)_2S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NHCH_2$-、-$(CH_2)_{n1}NHC(O)CH_2$-或-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_{n2}$-，优选-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}S$-或-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-，更优选-$(CH_2)_{n1}O$-，进一步优选-$(CH_2)_3O$-、-$(CH_2)_4O$-或-$(CH_2)_5O$-（O端与苯环连接）。

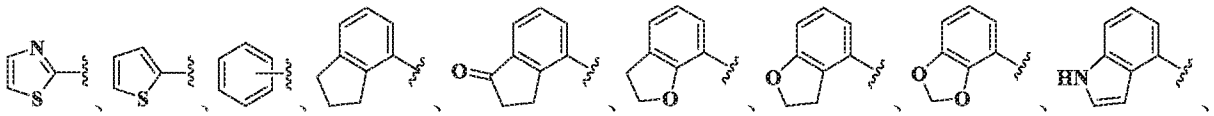
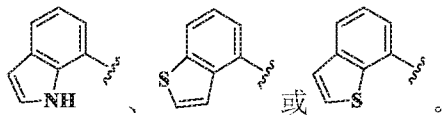
在本发明进一步优选的实施例中，环A为C_{3-6}环烷基，优选  或 。

在本发明进一步优选的实施例中，R_a为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴或C_{1-3}烷基，更优选氢、氘、氟或甲基，进一步优选氢、氘或氟。

在本发明进一步优选的实施例中，R_1和R_2各自独立地为氢、氘、卤素、氰基或C_{1-6}烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基或C_{1-3}烷基，更优选氢、氘、氟、氰基或甲基。

在本发明进一步优选的实施例中，  为如下基团： 、、或 。

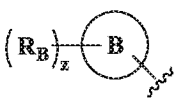
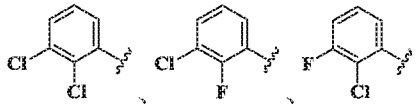
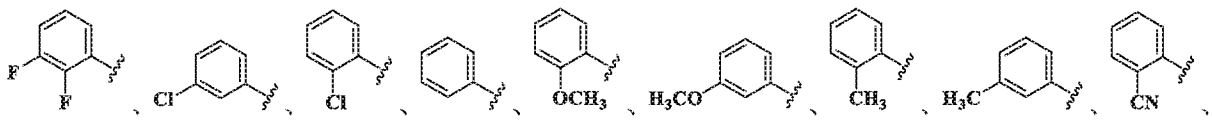
在本发明进一步优选的实施例中，环B为5~6元杂芳基、苯基、苯并C_{3-8}环烷基、苯并4-8元杂环基或苯并5-6元杂芳基，优选5~6元杂芳基、苯基、苯并C_{5-6}环烷基、苯并5-6元杂环基或苯并5-6元杂芳基，更优选如下基团：

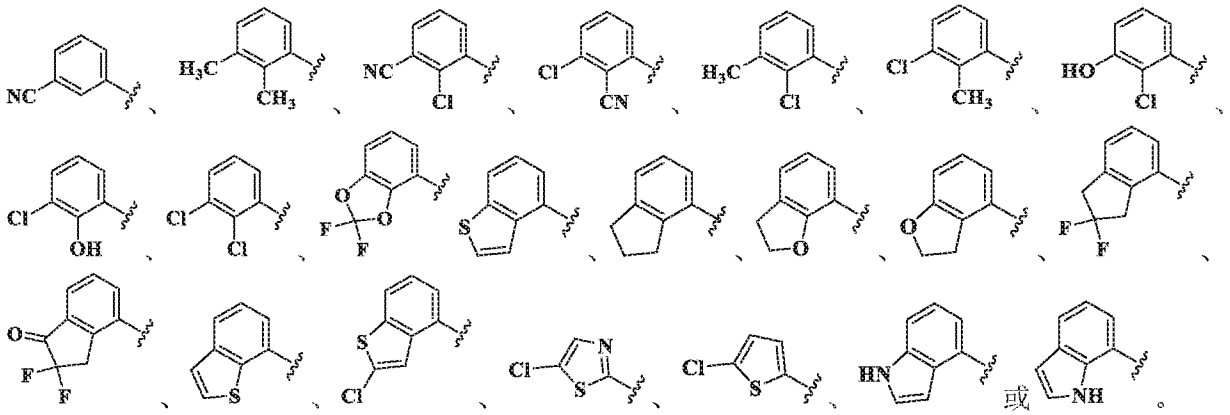
、或。

在本发明进一步优选的实施例中，R_B为氢、氘、卤素、氰基、羟基、氧代基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、氧代基、甲氧基或甲基，更优选氢、氟、氯、氰基、羟基、氧代基、甲氧基或甲基。

在本发明进一步优选的实施例中，R_c为氢、氘或卤素，优选氢、氘、氟、氯或溴；更优选氢或氟。

在本发明进一步优选的实施例中，R_{aa}和R_{bb}各自独立地选自氢、氘、C_{1-6}烷基或C_{1-6}氘代烷基，优选氢、氘、C_{1-3}烷基或C_{1-3}氘代烷基，更优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基。

在本发明进一步优选的实施例中，  为如下基团： 、

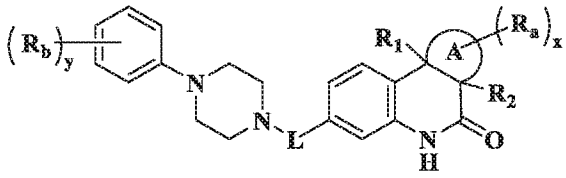


在本发明进一步优选的实施例中，z 为 0~3 的整数。

在本发明进一步优选的实施例中，n1 为 3~5 的整数，优选 4。

在本发明进一步优选的实施例中，n2 为 0。

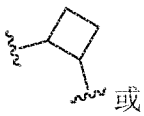
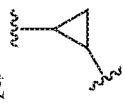
本发明还提供一种通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



（I）

其中：

L 为-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}NH(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}OC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}SC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH(CH_2)_{n2}$-或-$(CH_2)_{n1}NHC(O)(CH_2)_{n2}$-，优选-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}OCH_2$-、-$(CH_2)_2O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S$-、-$(CH_2)_{n1}SCH_2$-、-$(CH_2)_2S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NHCH_2$-、-$(CH_2)_{n1}NHC(O)CH_2$-或-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_{n2}$-，更优选-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}S$-或-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-，进一步优选-$(CH_2)_{n1}O$-，特别优选-$(CH_2)_3O$-、-$(CH_2)_4O$-或-$(CH_2)_5O$-（O 端与苯环连接）；

环 A 为 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环基，优选 C_{3-6} 环烷基，更优选  或 ；

R_a 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$，优选氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基，更优选氢、氘、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，进一步优选氢、氘、氟或甲基，特别优选氢、氘或氟；

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$，优选氢、氘、卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基，更优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基或 C_{1-3} 烷基，进一步优选氢、氘、氟、氰基或甲基；

R_b 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$，优选氢、氘、卤素、氰基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、

氘、氟、氯、溴、氰基、甲氧基或甲基，进一步优选氢、氟、氯、氰基、甲氧基或甲基；

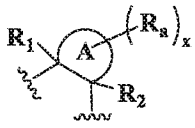
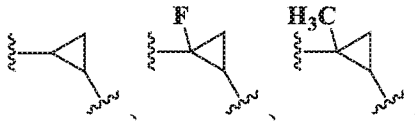
R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，优选氢、氘、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基，更优选氢、氘、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基，进一步优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；

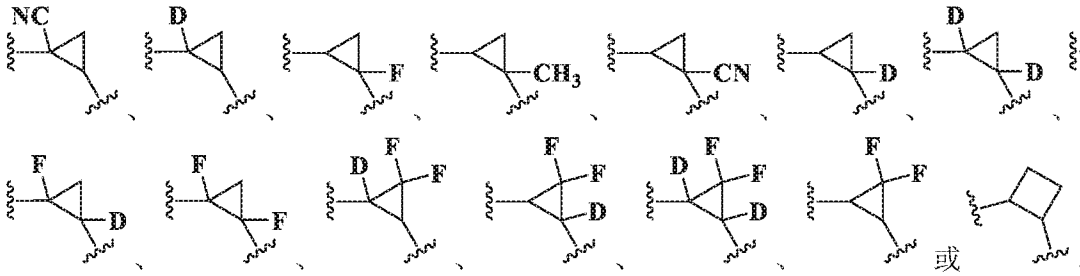
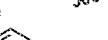
x 为 0~4 的整数；

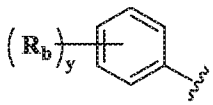
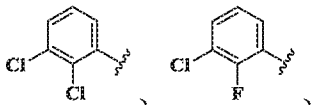
y 为 0~5 的整数，优选 0~2 的整数；且

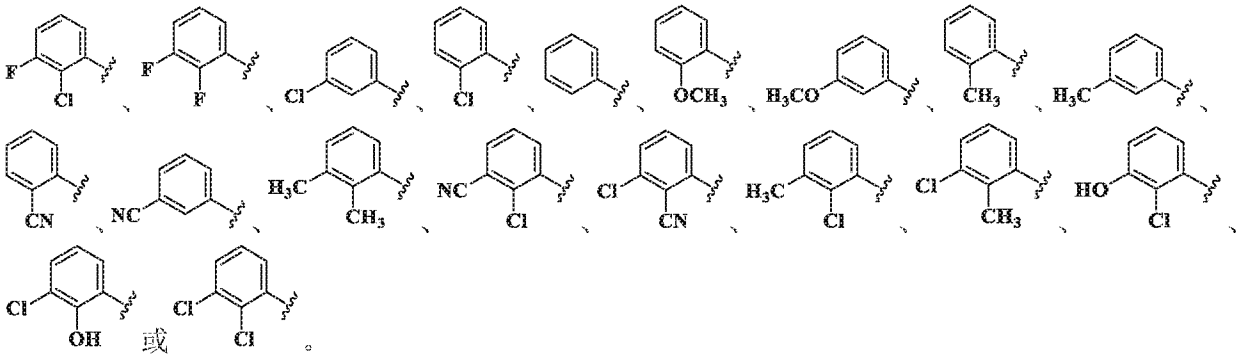
n1 和 n2 各自独立地为 0~6 的整数；n1 优选 3~5 的整数，更优选 4；n2 优选 0。

在本发明进一步优选的实施例中，R_b 为羟基。

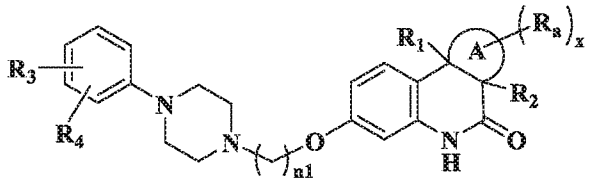
在本发明进一步优选的实施例中， 为如下基团：


或。

在本发明进一步优选的实施例中， 为如下基团：


或。

在本发明进一步优选的实施例中，通式（I）进一步如通式（II）所示：



（II）

其中：

R_3 和 R_4 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-C(O)OR_{aa}$、$-NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，

优选氢、氘、卤素、氰基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，

更优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲氧基或甲基，

进一步优选氢、氟、氯、氰基、甲氧基或甲基；

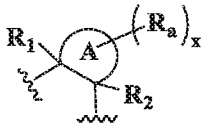
R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，

优选氢、氘、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基，

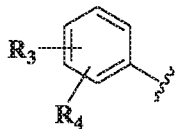
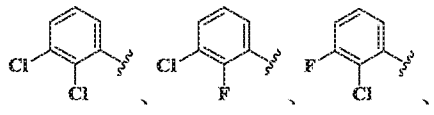
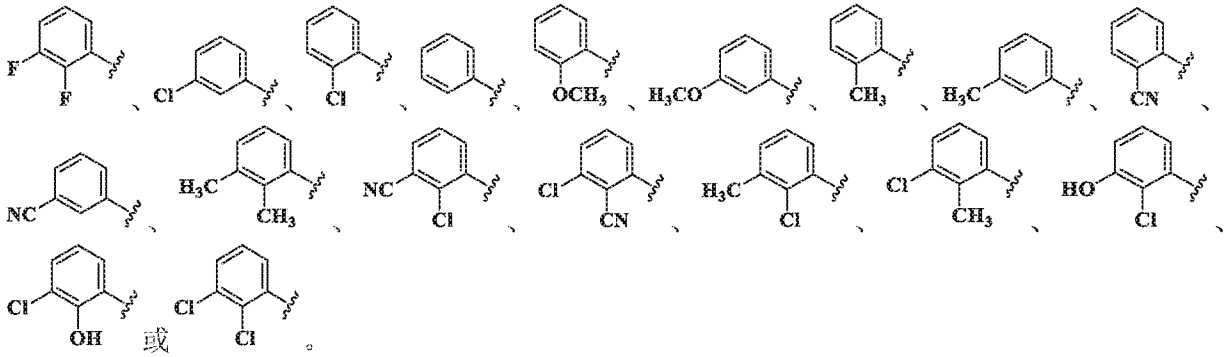
更优选氢、氘、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基，

进一步优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；且

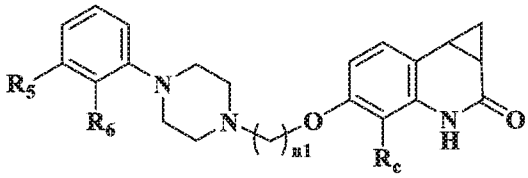
n1 为 2~6 的整数，优选 3~5 的整数，更优选 4；

环 A、R_1、R_2、R_a、x 和  的定义均同前所述。

在本发明进一步优选的实施例中，R_3 和 R_4 各自独立地为羟基。

在本发明进一步优选的实施例中，  为如下基团：  、  或 。

在本发明进一步优选的实施例中，通式（Ia）进一步如通式（III）所示：



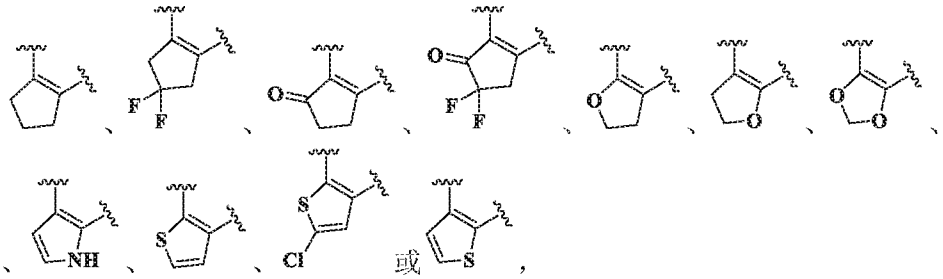
（III）

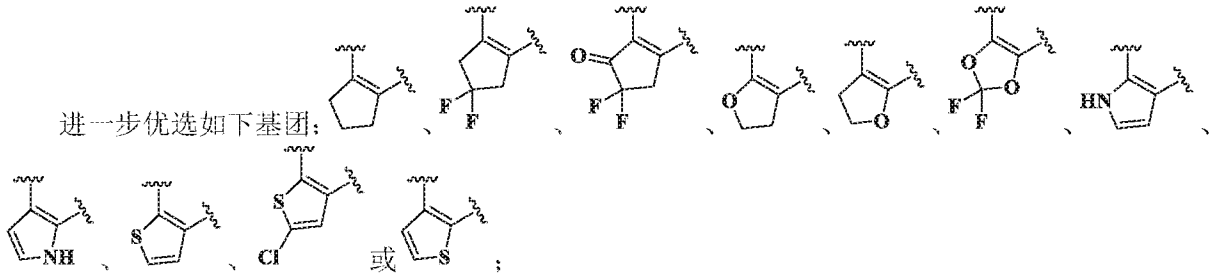
其中：

R_5 和 R_6 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲氧基或甲基，进一步优选氢、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基或甲基；

或者，R_5 和 R_6 与其连接的碳原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述的 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环基和 5-6 元杂芳基任选地可进一步被氢、氘、氧代基和卤素中的一个或多个取代基所取代，

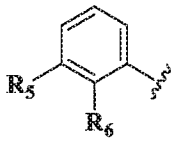
优选 C_{3-5} 环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述的 C_{3-5} 环烷基、5-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基任选地可进一步被氢、氘、氧代基、氟、氯和溴中的一个或多个取代基所取代，

更优选如下基团：

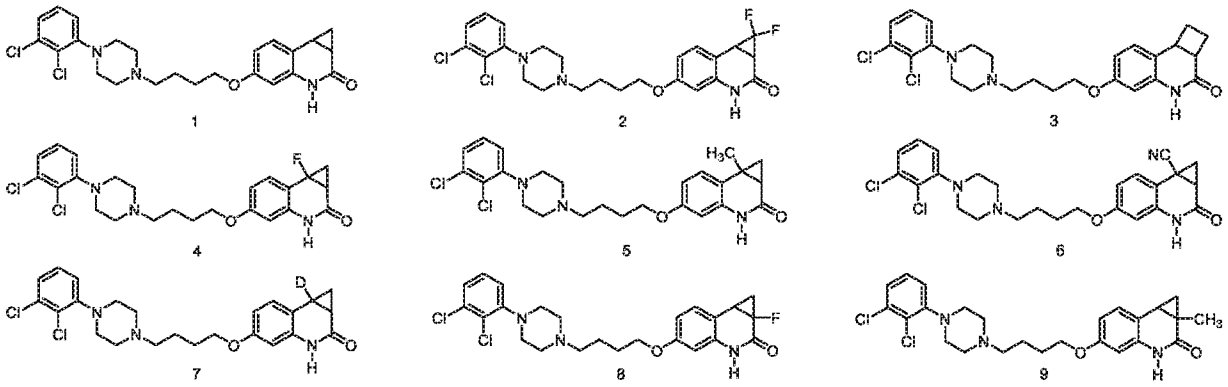
进一步优选如下基团：

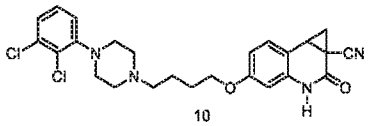
R_c 为氢、氘或卤素，优选氢、氘、氟、氯或溴；更优选氢或氟；

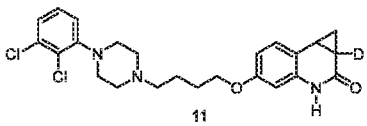
n1 为 2~6 的整数，优选 3~5 的整数，更优选 4。

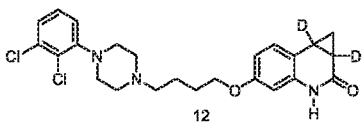
在本发明进一步优选的实施例中， 为如下基团：

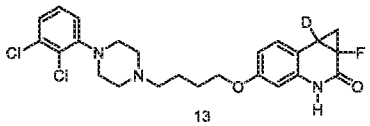
在本发明进一步优选的实施例中，所述的化合物为以下任一结构：

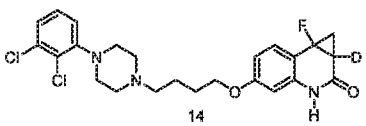


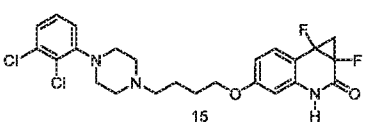

10

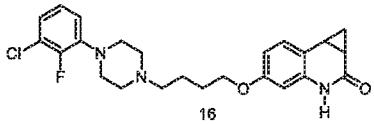

11

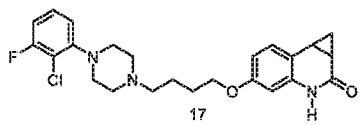

12

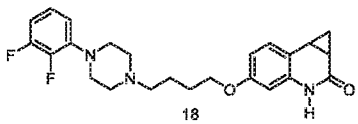

13

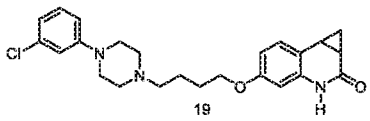

14

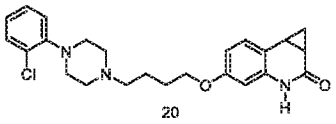

15

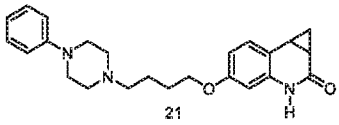

16

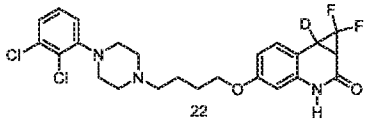

17

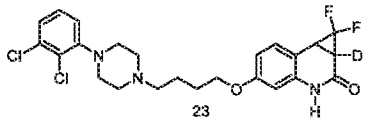

18

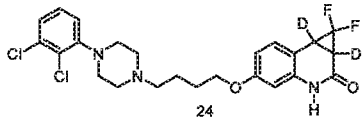

19

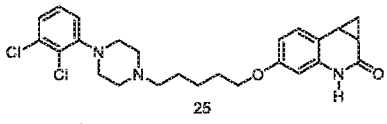

20

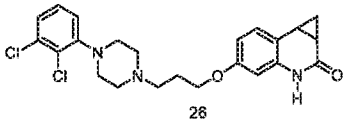

21

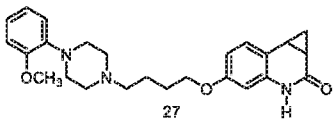

22

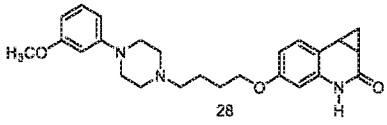

23

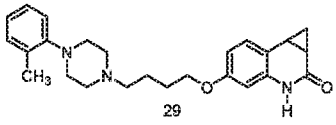

24

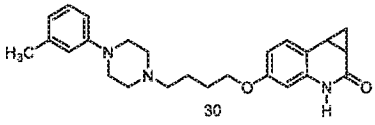

25

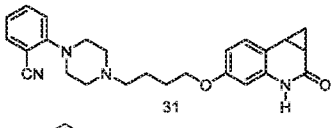

26

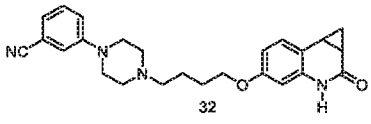

27

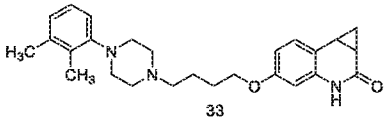

28

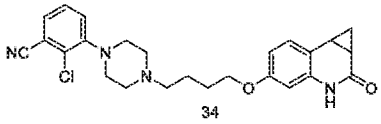

29

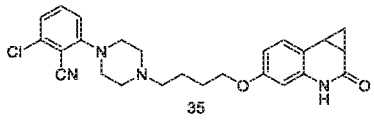

30

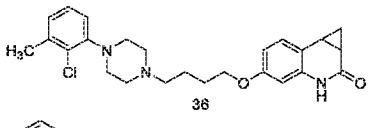

31

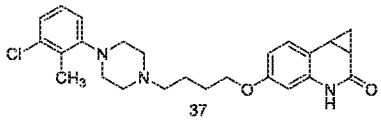

32

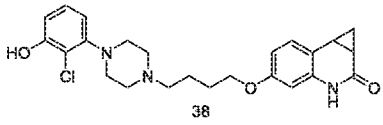

33

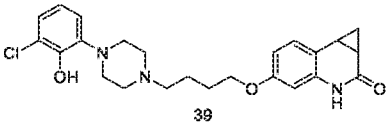

34

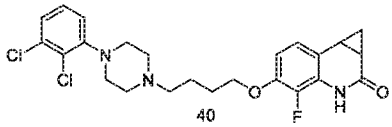

35

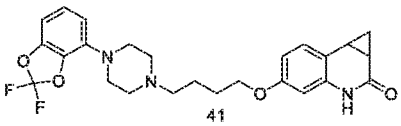

36

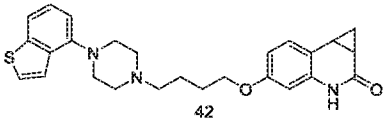

37

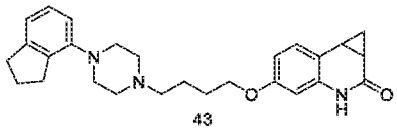

38

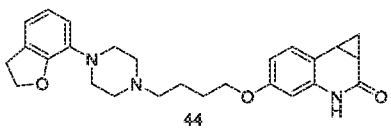

39

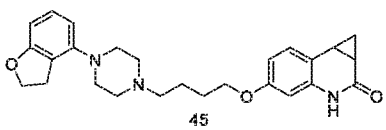

40

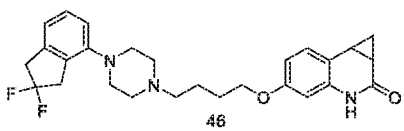

41

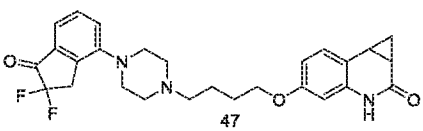

42

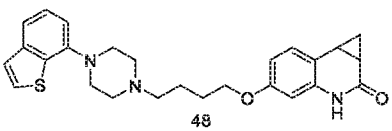

43

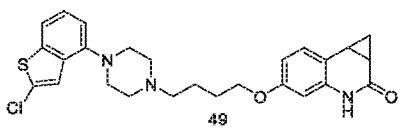

44


45


46

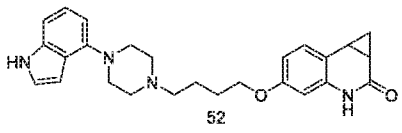

47


48

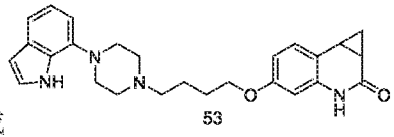

49

50

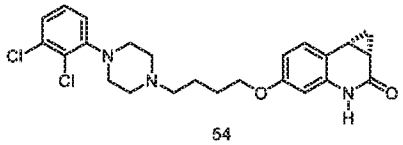
51

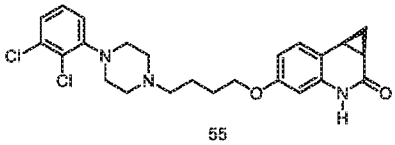

52

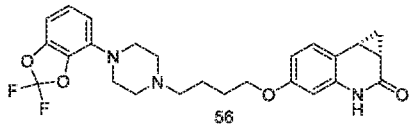
或

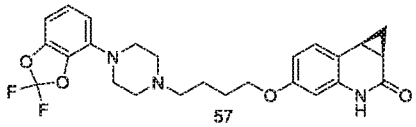

53

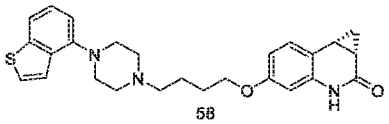
在本发明某一实施方案中，所述的化合物可为以下任一结构：

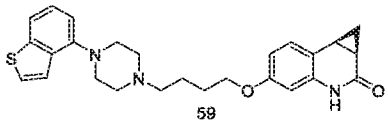

54

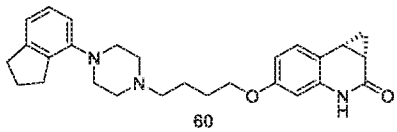

55

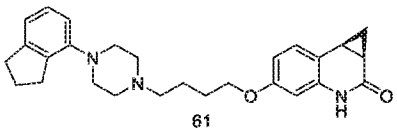

56

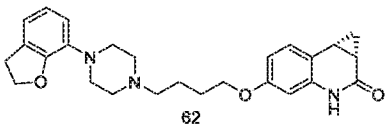

57

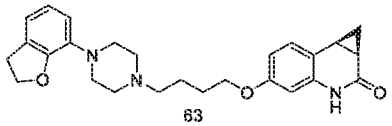

58

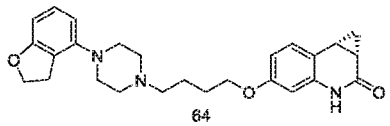

59

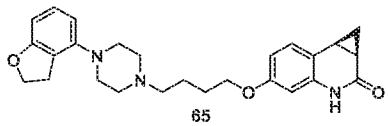

60

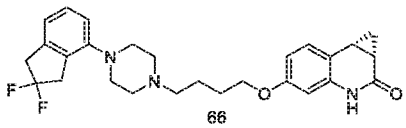

61


62

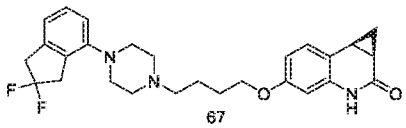

63


64


65

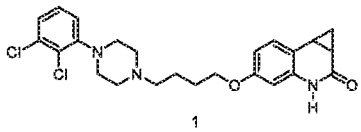

66

或


67

。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 1 在以下手性拆分条件下得到：


1

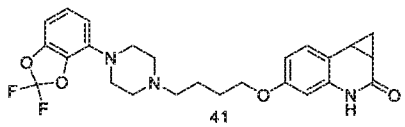
色谱柱：DAICEL CHIRALCEL OJ 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 2.38 min 或 3.01 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 41 在以下手性拆分条件下得到：


41

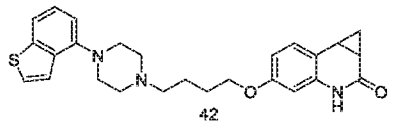
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 0.80 min 或 1.86 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 42 在以下手性拆分条件下的得到：


42

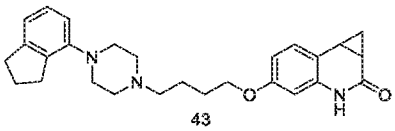
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 1.64 min 或 4.62 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 43 在以下手性拆分条件下得到：


43

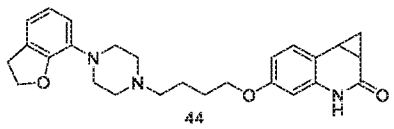
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 1.05 min 或 2.72 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 44 在以下手性拆分条件下得到：


44

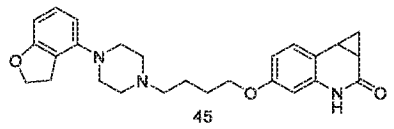
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 1.75 min 或 5.22 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 45 在以下手性拆分条件下得到：


45

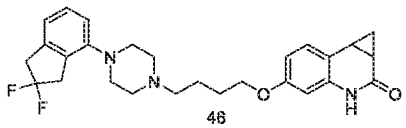
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 2.25 min 或 7.94 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

在本发明某一实施方案中，通式(Ia)所示的化合物可为化合物 46 在以下手性拆分条件下得到：


46

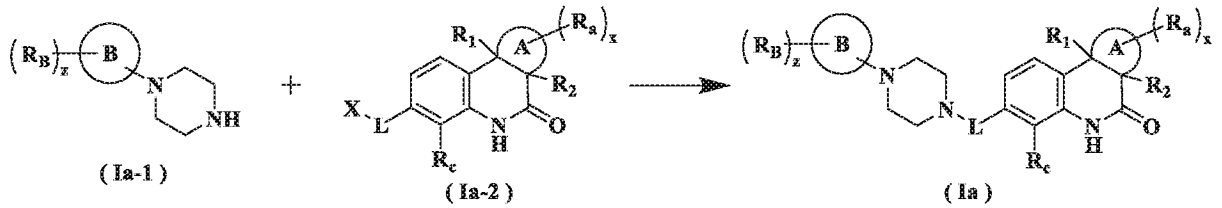
色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS 柱；

流动相：A：超临界 CO_2，B：甲醇（含 0.1%二甲胺）；

梯度：A(%V/V):B(%V/V)=60:40；流速：1.5 mL/min；检测波长：214 nm；

在保留时间为 1.24 min 或 4.02 min 收集得到所述的通式(Ia)所示的化合物。

本发明还进一步提供了一种制备通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，包括如下步骤：



（Ia-1） （Ia-2） （Ia）

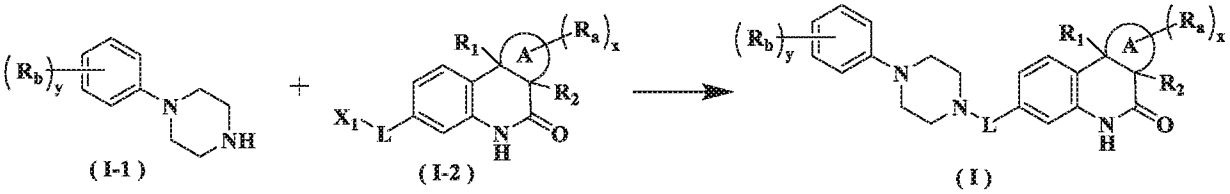
通过亲核取代反应或还原胺化反应，使通式化合物（Ia-1）与通式化合物（Ia-2）反应制备得到通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

X 为卤素，优选氟、氯、溴或碘，更优选溴；

环 A、环 B、L、R_1、R_2、R_a、R_B、R_c、x 和 z 如上所述。

本发明还进一步提供了一种制备通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，包括如下步骤：



（I-1） （I-2） （I）

通过亲核取代反应或还原胺化反应，使通式化合物（I-1）与通式化合物（I-2）反应制备得到通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

X_1 为卤素，优选氟、氯、溴或碘，更优选溴；

环 A、L、R_1、R_2、R_a、R_b、x 和 y 如上所述。

本发明进一步涉及一种药物组合物，其包含治疗有效剂量的任一所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明进一步涉及任一所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备药物中的应用。所述的药物选自 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素受体调节剂中的一种或多种。

本发明进一步涉及任一所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备预防和/或治疗与哺乳动物 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素中的一种或多种神经递质传递相关的中枢神经系统疾病和/或外周疾病药物中的应用。

本发明还涉及一种预防和/或治疗与哺乳动物 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素中的一种或多种神经递质传递相关的中枢神经系统疾病和/或外周疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效

剂量的任一所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

在一些实施方案中，本发明涉及的中枢神经系统疾病选自精神分裂症、癫痫、疼痛、抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、睡眠障碍、神经退行性疾病、亨廷顿舞蹈病、认知障碍、记忆缺陷、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、创伤后应激综合征、成瘾性疾病、戒断综合征、孤独症、唐氏综合症、注意力缺陷多动障碍、雷氏综合征、注意缺陷多动障碍、恐慌症、强迫症和睡眠障碍中的一种或多种；所述外周疾病为肺纤维化和/或肺动脉高压。

发明的详细说明

除非另有定义，本文所用所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。若存在矛盾，则以本申请提供的定义为准。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。本文引用的所有专利、已经公开的专利申请和出版物均通过引用并入到本文中。

本发明中，L 的连接顺序不做具体限定，本领域技术人员可依据对本发明化合物的理解而判断 L 的连接顺序，例如通式（Ia）所示的化合物或通式（I）所示的化合物中，L 为-$(CH_2)_4O$-时，O 端可与苯环相连，也可与哌嗪环相连。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。“烷基”可以具有 1-8 个碳原子，即“C_1-C_8 烷基”，例如 C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-2} 烷基、C_3 烷基、C_4 烷基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烷基。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等，或者它们的异构体。烷基可以是任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述烷基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选 3 至 8 个碳原子，进一步优选包含 3 至 6 个碳原子，最优选包含 3 至 5 个碳原子，或者，包含 5 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元。根据环与环之间共用的螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基或双螺环烷基，更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺杂环烷基。

术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全

碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选7至10元。根据组成环的数目分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环稠环烷基，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。

术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其中含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选7至10元。根据组成环的数目分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环桥环烷基，更优选为双环或三环桥环烷基。

如上所述的环烷基可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上。环烷基可以是任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述环烷基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“杂环基”指饱和或不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和$S(O)_m$（其中m是0~2的整数）的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中含1-4个杂原子；更优选包含3至6个环原子，其中含1-4个选自N、O和S的杂原子，或者，包含4至8个环原子，其中含1-4个选自N、O和S的杂原子；进一步优选含1-4个或1-2个选自N、O和S原子的3-6元杂环基，最优选包含1-4或1-2个N、O或S原子的5-6元杂环基。所述杂环基中的“杂”表示1-4个选自N、O和$S(O)_m$的杂原子，其中m是0~2的整数。

单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,3-二氧环戊基、2,2-二氟-1,3-二氧环戊基、环戊酮基、2,2-二氟环戊酮基、吖庚基、、、或等。多环杂环基的非限制性实例包括螺环、稠环和桥环的杂环基，其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或$S(O)_m$（其中m是0~2的整数）的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选7至10元。根据环与环之间共用的螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基或双螺杂环基，更优选为3元/6元、3元/5元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。所述螺杂环基中的“杂”表示1-4个选自N、O和$S(O)_m$的杂原子，其中m是0~2的整数。

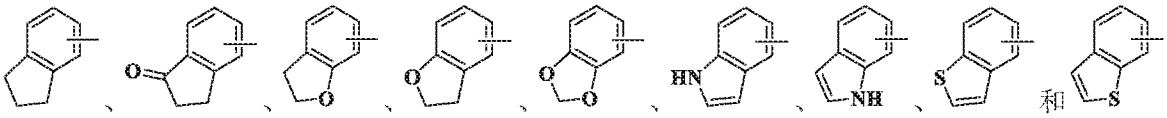
术语“稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环

杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$（其中 m 是 0~2 的整数）的杂原子，其余环原子为碳，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元。根据组成环的数目分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环稠杂环基，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。所述稠杂环基中的“杂”表示 1-4 个选自 N、O 和 $S(O)_m$ 的杂原子，其中 m 是 0~2 的整数。

术语“桥杂环基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$（其中 m 是 0~2 的整数）的杂原子，其余环原子为碳，其中含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元。根据组成环的数目分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环桥杂环基，更优选为双环或三环桥杂环基。所述桥杂环基中的“杂”表示 1-4 个选自 N、O 和 $S(O)_m$ 的杂原子，其中 m 是 0~2 的整数。

如上所述的杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上。杂环基可以是任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述杂环基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基或萘基，更优选苯基。所述的芳基可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，例如 C_{6-12} 芳基并 5-10 元杂芳基、C_{6-12} 芳基并 C_{3-8} 环烷基、C_{6-12} 芳基并 4-8 元杂环基，优选苯并 5-10 元杂芳基、苯并 C_{3-8} 环烷基或苯并 4-8 元杂环基，更优选苯并 C_{3-8} 环烷基、苯并 4-8 元杂环基或苯并 5-6 元杂芳基，进一步优选苯并 5-6 元杂芳基、苯并 C_{4-6} 环烷基或苯并 4-6 元杂环基，特别优选苯并 5-6 元杂芳基、苯并 C_{5-6} 环烷基和苯并 5-6 元杂环基。其非限制性实例包括：



等。

芳基可以是任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述芳基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮等。杂芳基优选 5 至 12 元，更优选 5 至 6 元，例如吡咯基、咪唑基、呋喃基、吡喃基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基等。所述的杂芳基包括如上所述的杂芳基环稠合于芳基、环烷基或杂环基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使

用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述杂芳基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。所述杂芳基中的“杂”表示1-4个选自N、O和S的杂原子。

术语“烷氧基”指-O-（烷基）或-O-(非取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以使任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述烷氧基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“烷硫基”指-S-（烷基）或-S-(非取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。烷硫基的非限制性实例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基等。烷硫基可以使任选取代或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、巯基、羟基、硝基、氨基、氰基、羧基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。当所述烷硫基被取代基取代时，所述取代基不再被进一步取代。

术语“卤”或“卤素”或“卤代”应理解为表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子，优选氟、氯、溴原子。

术语“氘代烷基”指被一个或多个氘取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“烯基”指链烯基，又称烯烃基，其中所述的烯烃可以进一步被其他相关基团取代。

术语“炔基”指（CH≡C-），其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代。

“羟基”指-OH。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“巯基”指-SH。

“羧基”指-C(O)OH。

“氧代基”指=O。

“DMB”指3,4-二甲氧基苄基。

“PMB”指对甲氧基苄基。

“Boc”指叔丁氧羰基。

“DMF”指N,N-二甲基甲酰胺。

“THF”指四氢呋喃。

“TFA”指三氟乙酸。

“DCM”指二氯甲烷。

“DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺。

“Pd_2dba_3”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Ruphos”指2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“*m*-CPBA”指间氯过氧苯甲酸。

“DAST”指二乙胺基三氟化硫。

“NCS”指N-氯代琥珀酰亚胺。

“^{n}BuLi”指正丁基锂。“^{t}BuONa”指叔丁醇钠。

“TfOH”指三氟甲磺酸。

“$P^{t}Bu_3 \cdot BF_4$”指三叔丁基膦四氟硼酸盐。

“Et_3SiH”指三乙基硅烷。

“*p*-TsOH”指对甲苯磺酸。

“TsCl”指对甲苯磺氯。

“Mg(dust)”指镁屑。

“anisole”指苯甲醚。

“1,4-dioxane”指1,4-二氧六环。

“toluene”指甲苯。

“pyridine”指吡啶。

“acetone”指丙酮。

“cyclohexyl alcohol”指环己醇。

“cyclohexane”指环己烷。

“selectfluor”指1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐。

“reflux”指回流。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。本领域技术人员应当理解，上述术语如“包括”涵盖“由…组成”的含义。

术语“一个（种）或多个（种）”或者类似的表述“至少一个（种）”可以表示例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个（种）或更多个（种）。

当公开了数值范围的下限和上限时，落入该范围中的任何数值和任何包括的范围都被具体公开。特别地，本文公开的值的每个取值范围应理解为表示涵盖于较宽范围中的每个数值和范围。

在本文中，“Z”和“-Z-”均表示为同一特定的基团，其可以互换使用。

本文所用的表述m-n指m至n的范围以及由其中的各个点值组成的亚范围以及各个点值。例如，

表述“C_2-C_8”或“C_{2-8}”涵盖2-8个碳原子的范围，并应理解为还涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如C_2-C_5、C_3-C_4、C_2-C_6、C_3-C_6、C_4-C_6、C_4-C_7、C_4-C_8等，以及C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8等。例如，表述“C_3-C_{10}”或“C_{3-10}”也应当以类似的方式理解，例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值，例如C_3-C_9、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_9等以及C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}等。又例如，表述“C_1-C_6”或“C_{1-6}”涵盖1-6个碳原子的范围，并应理解为还涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如C_2-C_5、C_3-C_4、C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5、C_1-C_6等，以及C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等。又例如，表述“三元至十元”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如三元至五元、三元至六元、三元至七元、三元至八元、四元至五元、四元至六元、四元至七元、四元至八元、五元至七元、五元至八元、六元至七元、六元至八元、九元至十元，等，以及三、四、五、六、七、八、九、十元，等。本文中其他类似的表述也应当以类似的方式理解。

本文所用的表述“X选自A、B或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，“任选（地）被烷基取代的环烷基”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括环烷基被烷基取代的情形和环烷基不被烷基取代的情形。

术语“取代”和“取代的”指所指定的原子上的一个或多个（例如一个、两个、三个或四个）氢被从所指出的基团的选择代替，条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。当描述某取代基不存在时，应当理解该取代基可以为一个或多个氢原子，前提是所述结构能使化合物达到稳定的状态。当描述基团中的每个碳原子可以任选地被杂原子代替时，条件是未超过基团中的所有原子在当前情况下的正常原子价，并且形成稳定的化合物。

如果取代基被描述为“任选地…被取代”，则取代基可以是未被取代的，或者可以是被取代的。如果某个原子或基团被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则该原子或基团上的一个或多个氢可被独立地选择的、任选的取代基替代。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被替代。除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代环中的任一成环原子。

当任何变量（例如R），以及带有标记的变量（例如R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7等）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每次出现时在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团被0、1、2、3或4个R取代基所取代，则所述基团可以任选地至多被四个R取代基所取代，并且每种情况下的每个R取代基的选项都是相互独立的。

术语“取代”表示化合物或基团上的一个或多个氢原子被其他原子或基团代替。条件是形成稳定的价态或化合物。表述“非取代”又可以理解为“未被取代”的。应当理解，取代基为氢时，这也可以表示对应的基团为“非取代”或者“未被取代”的。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。在某些实施方案中，优选化合物为那些显示更优生物活性的异构体化合物。本发明化合物已纯化的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物也均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

术语“药学上可接受”的物质指这样的物质，其在正常的医学判断范围内适用于与患者的组织接触而不会有不适当毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的利弊比，且能有效用于其目的用途。

术语“药学上可接受盐”指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

术语“药物组合物”指含有一种或多种本发明所述的化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学上/可药用的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些物质。“药学上可接受的载体”包括但不限于助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、稳定剂、溶剂或乳化剂。

术语“给药”或“给予”等指可以使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于口服或肠胃外(包括脑室内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内注射或输注)、局部、直肠给药等。特别是注射或口服。

如本文所用，术语“治疗”包括缓解、减轻或改善疾病或症状，预防其他症状，改善或预防症状的潜在代谢因素，抑制疾病或症状，例如，阻止疾病或症状发展，减轻疾病或症状，促进疾病或症状缓解，或使疾病或症状的病征停止，和延伸至包括预防。“治疗”还包括实现治疗性获益和/或预防性获益。治疗性获益是指根除或改善所治疗的病症。此外，治疗性获益通过根除或改善一个或多个与潜在疾病相关的生理病征达到，尽管患者可能仍患有潜在疾病，但可观察到患者疾病的改善。预防性获益是指，患者为预防某种疾病风险而使用组合物，或患者出现一个或多个疾病生理病症时服用，尽管尚未诊断此疾病。

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，其可以有效地治疗或预防目标紊乱、疾病或病症。术语“神经精神类疾病”是指神经类疾病与精神类疾病的总称，包含神经类疾病和/或精神类疾病。

针对药物、药物单元或活性成分而言，术语“有效量”、“治疗有效量”或“预防有效量”是指副作用可接受的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于个体的年

龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病（例如本文所述的疾病）的人个体（称为患者）或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物（例如鸟类、两栖动物、爬行动物）和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物（例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等）。

下述发明详述旨在举例说明非限制性实施方案，使本领域其它技术人员更充分地理解本发明的技术方案、其原理及其实际应用，以便本领域其它技术人员可以以许多形式修改和实施本发明，使其可最佳地适应特定用途的要求。

有益效果

在体外受体功能试验表明，本发明的化合物对多巴胺 D_2（D_{2L} 和 D_{2S}）受体具有激动作用，对 5-HT_{1A} 受体具有激动作用，而对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2B} 受体具有拮抗作用，具有治疗或预防神经精神类疾病、特别是具有抗精神分裂症的作用。

本发明的化合物对多巴胺 D_2（D_{2L} 和 D_{2S}）受体具有激动作用，不仅对精神分裂症阳性症状具有良好疗效，还可以降低锥体外系、高泌乳素和迟发性运动障碍等副作用；对 5-HT_{1A} 受体具有激动作用，能够改善阴性症状和认知障碍；对 5-HT_{2A} 受体具有拮抗作用，可通过直接或间接调节多巴胺的功能发挥抗精分的作用，即下调亢进的多巴胺活性，改善阳性症状。同时，本发明的化合物对 5-HT_{2B} 受体具有拮抗作用，可以降低由于 5-HT_{2B} 受体被激活导致的肺动脉高压、纤维化和瓣膜病等心血管副作用。

此外，本发明化合物还具有良好的药代动力学性质。

具体实施方式

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用于限制本发明的范围。此外应理解，在阅读了本发明讲授的内容之后，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。

实施例

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。如无特别指明，本文所用的比例或百分比按重量计。

本发明的化合物结构是通过核磁共振（NMR）或/和液质联用色谱（LC-MS）来确定的。

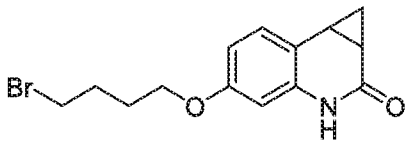
NMR 化学位移（δ）以百万分之一（ppm）的单位给出。NMR 的测定是用 AVANCE III600 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（d_6-DMSO），氘代甲醇（CD_3OD）和氘代氯仿（$CDCl_3$），内标为四甲基硅烷（TMS）。

液质联用色谱(LC-MS)的测定用日本岛津 LCMS2020 质谱仪。HPLC 的测定使用日本岛津 LC20A 液相色谱仪。

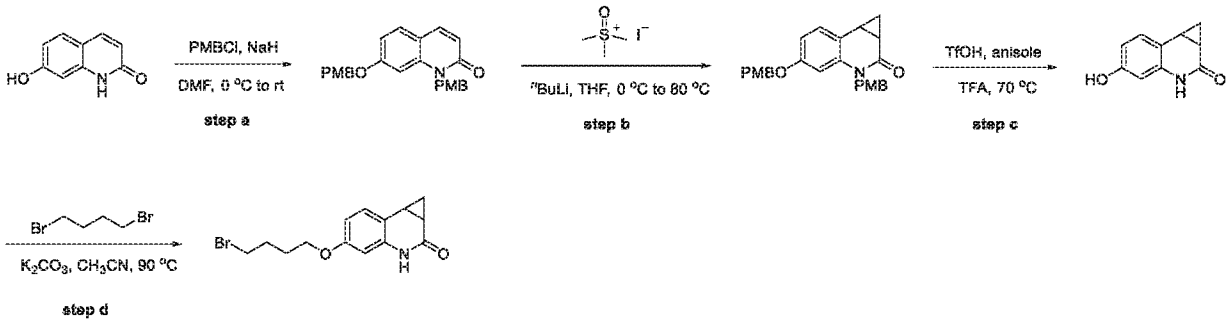
薄层层析硅胶板使用烟台江友硅胶板，TLC 采用的规格为 0.2mm±0.03mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5mm。

中间体的合成

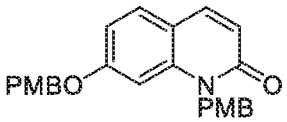
5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成路线：

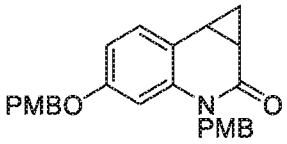


步骤 a: 1-(4-甲氧基苄基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)喹啉-2(1H)-酮的合成



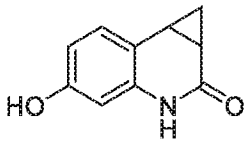
在 0 ℃下，向 7-羟基喹啉-2(1H)-酮(40.0 g, 248.2 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(800 mL)溶液中分批加入氢化钠(24.8 g, 620.5 mmol)，在此温度下反应 30 分钟后，缓慢滴加 4-甲氧基苄氯(97.2 g, 620.5 mmol)，随后将反应液升至室温过夜。反应结束后，将反应液倒入冰水中，大量固体析出，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取，有机相再分别用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，与滤饼合并，粗产物用(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)打浆纯化即可得到目标产物(85.0 g, 85% 产率)。

步骤 b: 3-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



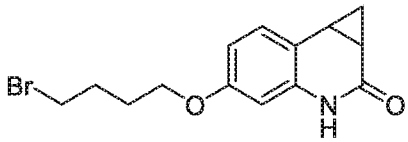
在 0 ℃下，向三甲基碘化亚砜(139.8 g, 635.2 mmol)的四氢呋喃(1200 mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(237.1 mL, 2.5 M 的正己烷溶液, 592.8 mmol)，在此温度下反应 30 分钟。随后加入 1-(4-甲氧基苄基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)喹啉-2(1H)-酮(85.0 g, 211.7 mmol)的四氢呋喃(200 mL)溶液，混合液在 80 ℃下反应 4 小时。反应结束后，将反应液倒入冰水中，大量固体析出，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取，有机相再用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，与滤饼合并，粗产物用乙酸乙酯打浆纯化即可得到目标产物(60 g, 68% 产率)。

步骤 c: 5-羟基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 3-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(6.0 g, 14.4 mmol)、三氟乙酸(60 mL)、苯甲醚(6 mL)和三氟甲磺酸(6 mL)，随后在 70 ℃下反应 2 小时。浓缩反应液后直接柱层析纯化粗产物(石油醚:乙酸乙酯 = 1:2)，即可得到目标产物 (2.5 g, 100% 产率)。

步骤 d: 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成

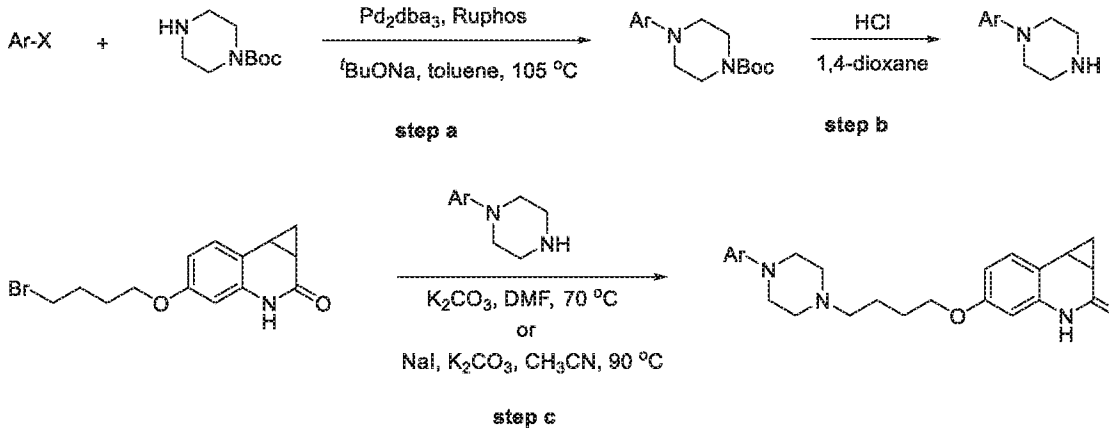


向反应瓶中分别加入 5-羟基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(2.5 g, 14.4 mmol)、1,4-二溴丁烷(9.4 g, 43.3 mmol)、碳酸钾(6.0 g, 43.3 mmol)和乙腈(60 mL)，混合液在 90 ℃下反应 3 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)纯化得到目标产物 (2.8 g, 63% 产率)。

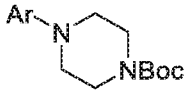
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.14 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49–2.44 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 2.07–2.01 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.65 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 309.9[M+H]$^+$。

本发明部分实施例化合物的通用合成方案：



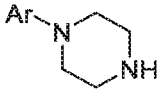
步骤 a: 4-芳基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的通用合成方法



在干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(5 mol%)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(20 mol%)、叔丁醇钠(1.5 当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5 当量)和相应的固态芳基卤代物(1.0 当量)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(0.1 M) (如果芳基卤代物是液态，则在加入甲苯后再把芳基卤代物加入到反应体系)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用

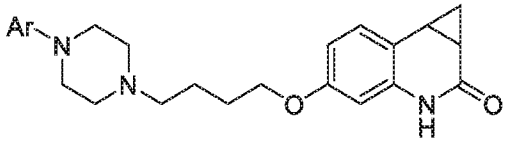
饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析纯化即可得到相应的目标产物。

步骤 b: 1-芳基哌嗪盐酸盐的通用合成方法



向反应瓶中分别加入 4-芳基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5 当量)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M)，混合液在室温下反应至原料消失。反应结束后，浓缩反应液得到相应的 1-芳基哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

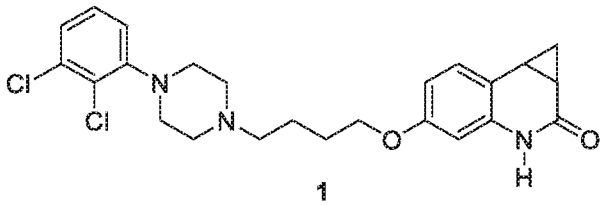
步骤 c: 5-(4-(4-芳基哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的通用合成方法



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(1.5 当量)、1-芳基哌嗪盐酸盐(1.0 当量)、碳酸钾(3.0 当量)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.1 M)，混合液在 70 ℃下反应至原料消失。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析纯化即可得到相应的目标产物。

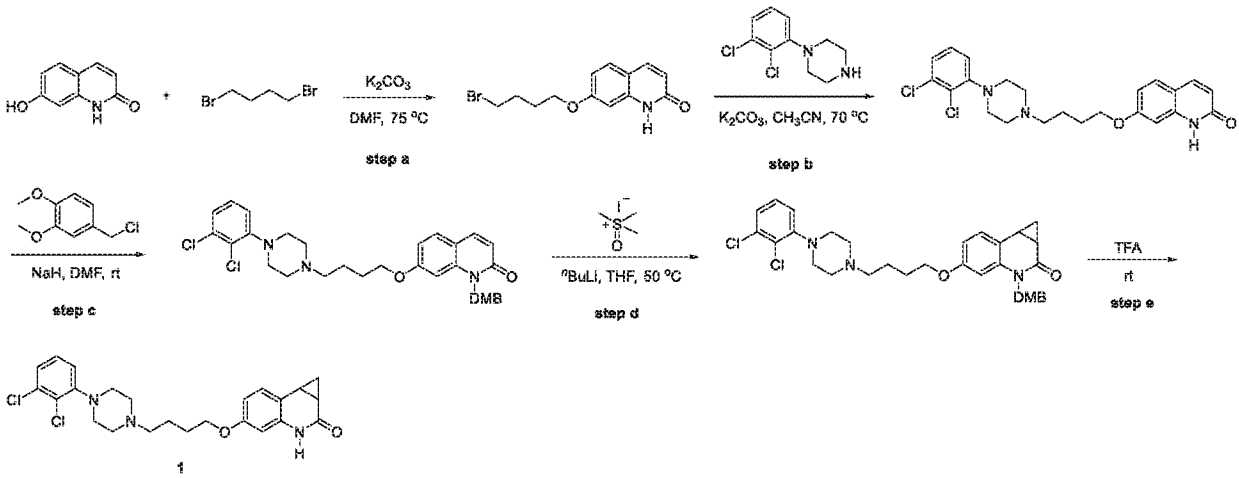
实施例 1

5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-3,7b-二氢-1H-环丙基[c]喹啉-2(1aH)-酮



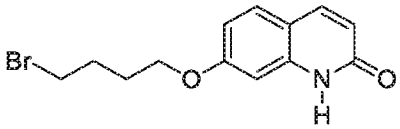
1

合成方案：



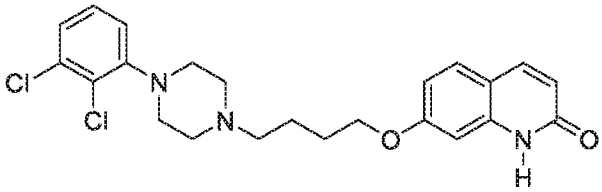
1

步骤 a: 7-(4-溴丁氧基)喹啉-2(1H)-酮的合成



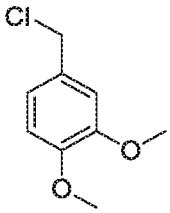
在反应瓶中先后加入 7-羟基喹啉-2(1H)-酮(8 g, 0.049 mol)、1,4-二溴丁烷(11.7 g, 0.054 mol)、碳酸钾(20.6 g, 0.162 mol)和 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)，混合液在 75 ℃下加热反应 16 小时。反应结束后，反应液用乙酸乙酯(300 mL)萃取，有机相用水洗(300 mL)，然后用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =3:7)纯化得到目标产物(4.8 g, 37% 产率)。

步骤 b: 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮的合成



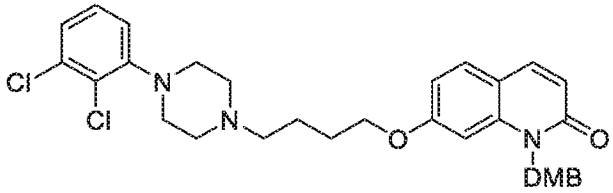
在反应瓶中分别加入 7-(4-溴丁氧基)喹啉-2(1H)-酮(4.8 g, 16.2 mmol)、1-(2,3-二氯苯基)哌嗪(3.7 g, 16.2 mmol)、碳酸钾(6.7 g, 48.6 mmol)和乙腈(100 mL)，混合液在 70 ℃下加热反应 16 小时。反应结束后，使反应液缓慢降温至室温，过滤得到滤饼，用水洗滤饼，然后干燥即可得到目标产物(3.0 g, 41% 产率)。

4-(氯甲基)-1,2-二甲氧基苯的制备



在 0℃下，向(3, 4-二甲氧基苯基)甲醇(1.68 g, 10.0 mmol)的乙醚(28 mL)溶液中加入吡啶(2 mL)和二氯亚砜(3 mL)。在此温度下，搅拌反应混合液 20 分钟。随后将反应液倒入冰水中(100 mL)，用乙醚(100 mL)萃取。有机相先后用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)、冰水(100 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，即可得到目标产物 (1.2 g, 65% 产率)。粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)喹啉-2(1H)-酮的合成

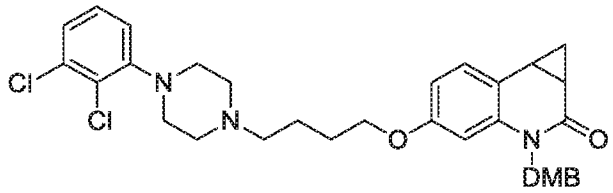


在室温下，向 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)喹啉-2(1H)-酮(1.2 g, 2.7 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液中加入氢化钠(2.5 g, 13.4 mmol)，随后将反应液降温至 0 ℃，反应 10 分钟后加入 4-(氯甲基)-1,2-二甲氧基苯(540 mg, 13.4 mmol)，随后将反应液升至室温反应 4 小时。反应结束后，将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(100 mL)中，用乙酸乙酯萃取，有机相再分别用水(3x400 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =20:1)纯化即可得

到目标产物(1.24 g, 81% 产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26–7.25 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76–6.72 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.15–2.14 (m, 2H), 1.88–1.85 (m, 2H)。

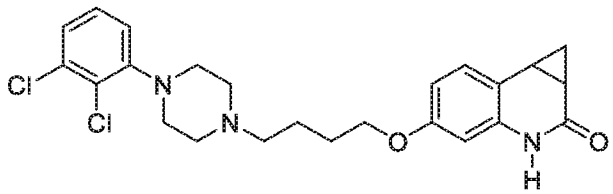
步骤 d: 5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-3,7b-二氢-1H-环丙[c]喹啉-2(1aH)-酮的合成



在 0 ℃下，向三甲基碘化亚砜(11.05 g, 50.0 mmol)的四氢呋喃(200 mL)溶液中加入正丁基锂(20 mL, 2.5 M, 50.0 mmol)，在此温度下反应 30 分钟。随后加入 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮(598 mg, 1.0 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液，混合液在 50 ℃下反应 12 小时。反应结束后，将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(100 mL)中，用乙酸乙酯萃取(300 mL)，有机相再分别用水(2x300 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =20:1)纯化即可得到目标产物(460 mg, 76% 产率)。

MS Found: 610.2[M+H]$^+$。

步骤 e: 5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-3,7b-二氢-1H-环丙[c]喹啉-2(1aH)-酮的合成



在反应瓶中分别加入 5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-3,7b-二氢-1H-环丙[c]喹啉-2(1aH)-酮(460 mg, 0.76 mmol)和三氟乙酸(4 mL)，室温下反应 4 小时。浓缩反应液后将其溶于二氯甲烷(100 mL)中，再分别用饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)和氢氧化钠水溶液(10 mL, 1 M)洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物用高效液相色谱柱纯化(二氯甲烷:甲醇 =20:1)，即可得到目标产物 (81 mg, 23% 产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 9.81 (brs, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (brs, 4H), 2.58–2.42 (m, 5H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 2H), 1.64–1.45 (m, 3H), 0.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

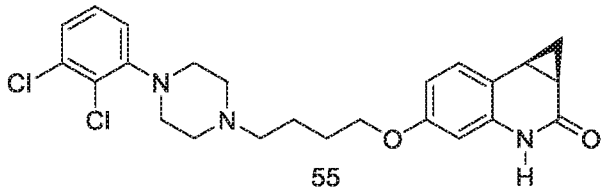
MS Found: 460.1[M+H]$^+$。

将实施例 1 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALCEL OJ column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波

长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
10.00	60	40

光学对映体 1（实施例 1-P1，化合物 55）：

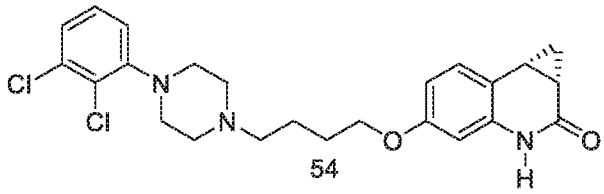


55

RT: 2.38 min; $[\alpha]D^{20}$ = -54.6 (c 0.20, MeOH); MS Found: 461.0$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.50–2.43 (m, 3H), 2.12–2.07 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.60–1.55 (m, 1H), 0.65 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

光学对映体 2（实施例 1-P2，化合物 54）：



54

RT: 3.01 min; $[\alpha]D^{20}$ = +60.9 (c 0.21, MeOH); MS Found: 461.4$[M+H]^+$。

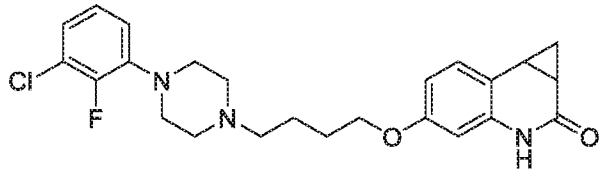
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H), 2.50–2.43 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.83–1.77 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.65 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 2~15

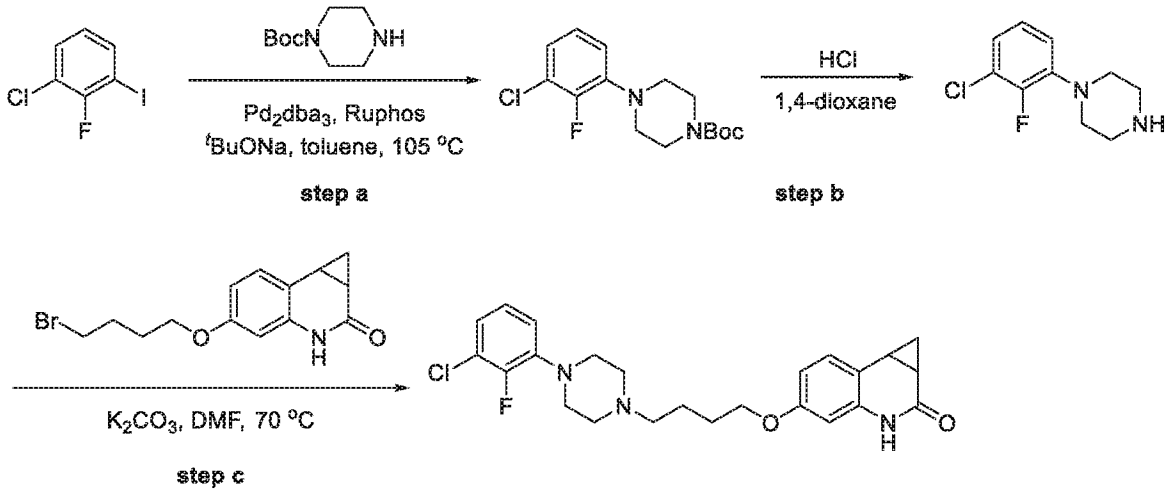
化合物 2~15 的合成路线参考实施例 1 化合物的合成路线。

实施例 16

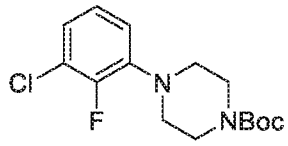
5-(4-(4-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

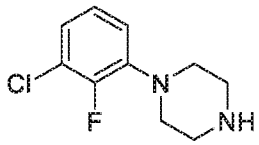


步骤 a: 4-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



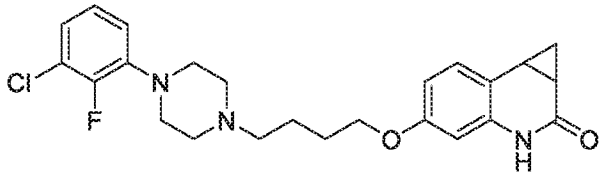
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-氯-2-氟-3-碘苯(767.7 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 4:5)纯化得到目标产物 (300 mg, 32% 产率)。

步骤 b: 1-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.96 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、1-(3-氯-2-氟苯基)哌嗪盐酸盐(125.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 8 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三

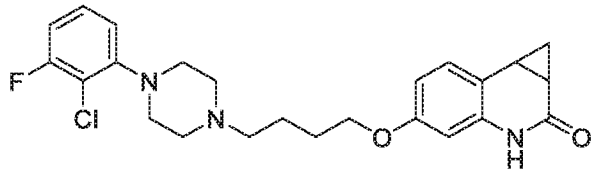
氟乙酸的水溶液 =1:3)纯化得到目标产物 (40 mg, 18% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.34–3.29 (m, 4H), 3.16 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.56–2.52 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

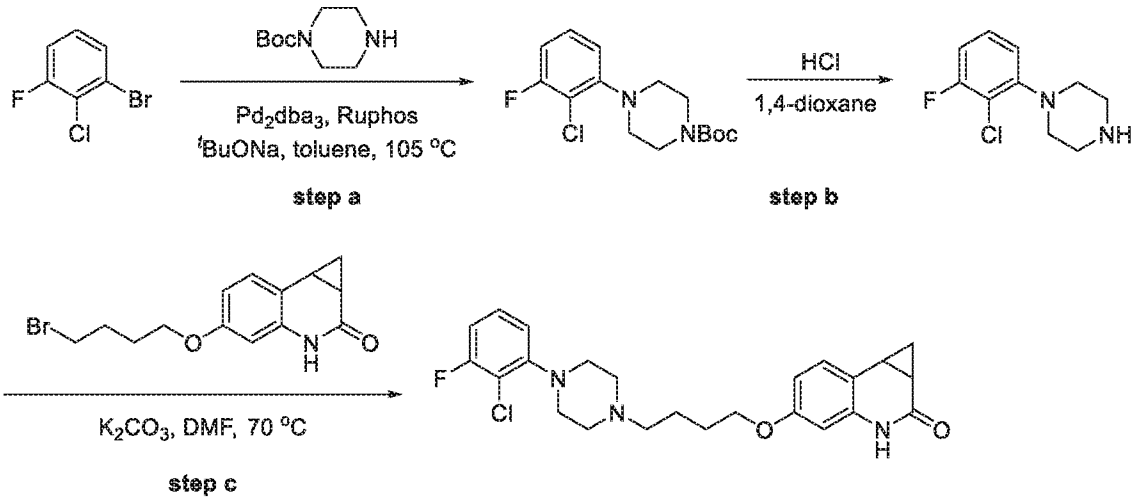
MS Found: 444.3[M+H]$^+$。

实施例 17

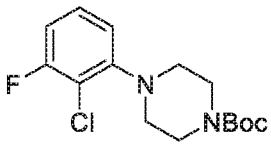
5-(4-(4-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

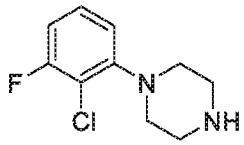


步骤 a: 4-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



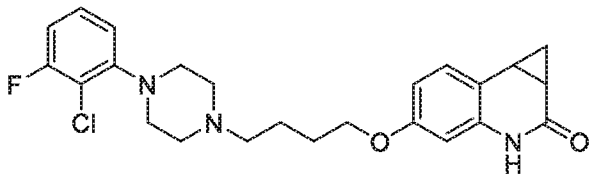
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-溴-2-氯-3-氟苯(623.7 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)纯化得到目标产物 (310 mg, 33% 产率)。

步骤 b: 1-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(310 mg, 0.99 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



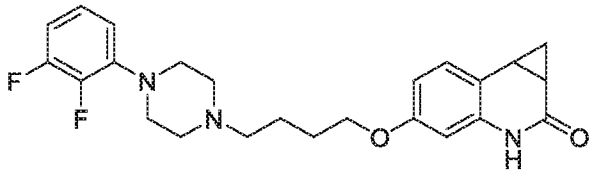
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、1-(2-氯-3-氟苯基)哌嗪盐酸盐(125.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (63 mg, 28% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.32 (td, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.35–3.31 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.55–2.52 (m, 1H), 2.06–2.02 (m, 1H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.64–1.61 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

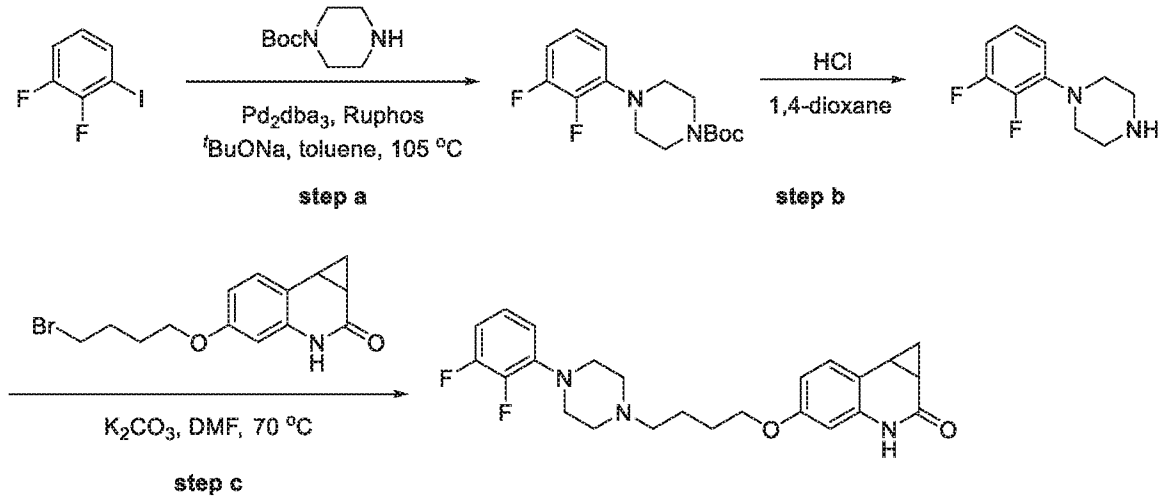
MS Found: 444.1[M+H]$^+$。

实施例 18

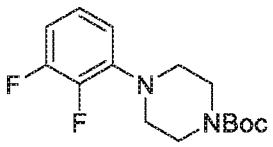
5-(4-(4-(2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

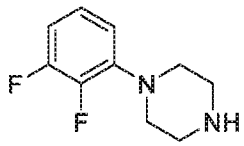


步骤 a: 4-(2,3-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



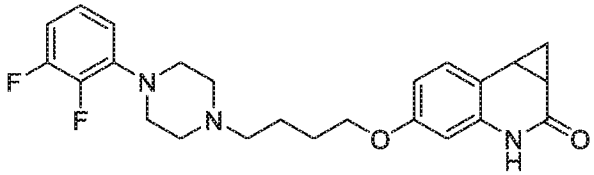
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1,2-二氟-3-碘苯(720 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (750 mg, 84% 产率)。

步骤 b: 1-(2,3-二氟苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,3-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.67 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,3-二氟苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、1-(2,3-二氟苯基)哌嗪盐酸盐(117.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 6 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙

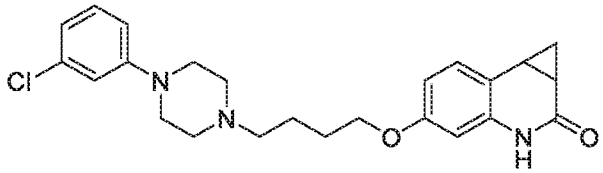
酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (26 mg, 12% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.34–3.29 (m, 4H), 3.17 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.56–2.52 (m, 1H), 2.06–2.03 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

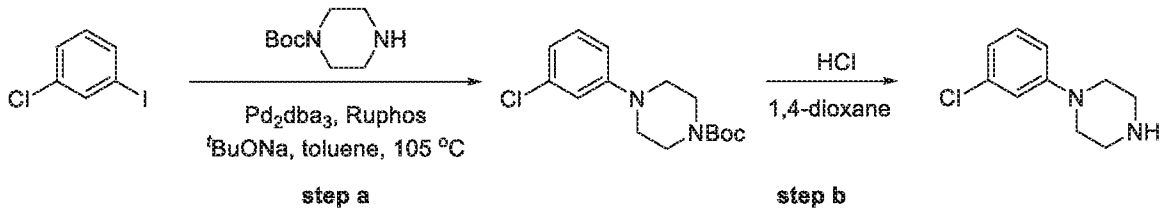
MS Found: 428.4[M+H]$^+$。

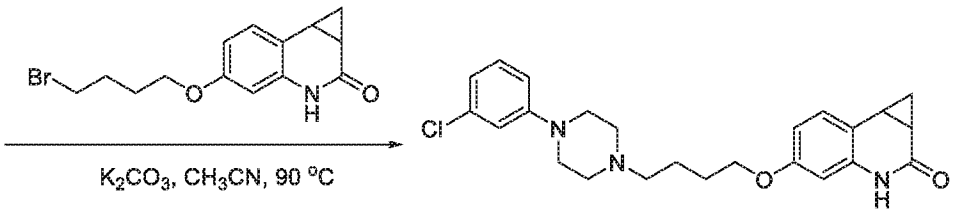
实施例 19

5-(4-(4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮

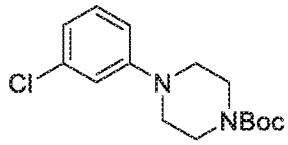


合成方案：



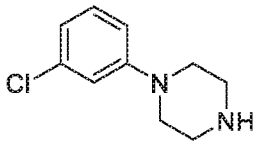


步骤 a: 4-(3-氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



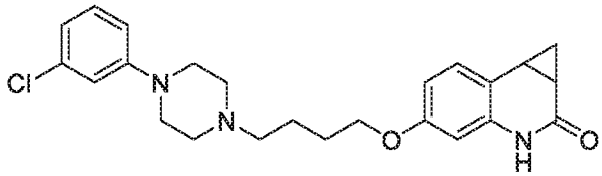
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-氯-3-碘苯(713.7 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (800 mg, 90% 产率)。

步骤 b: 1-(3-氯苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(3-氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.68 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(3-氯苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



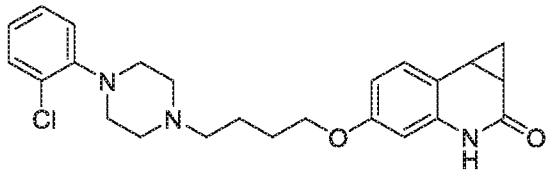
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(67.9 mg, 0.22 mmol)、1-(3-氯苯基)哌嗪盐酸盐(60.3 mg, 0.26 mmol)、碳酸钾(91.2 mg, 0.66 mmol)和乙腈(7 mL)，混合液在 90 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 =1:3)纯化得到目标产物 (38 mg, 41% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.27–7.24 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.31–3.11 (m, 6H), 2.56–2.52 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

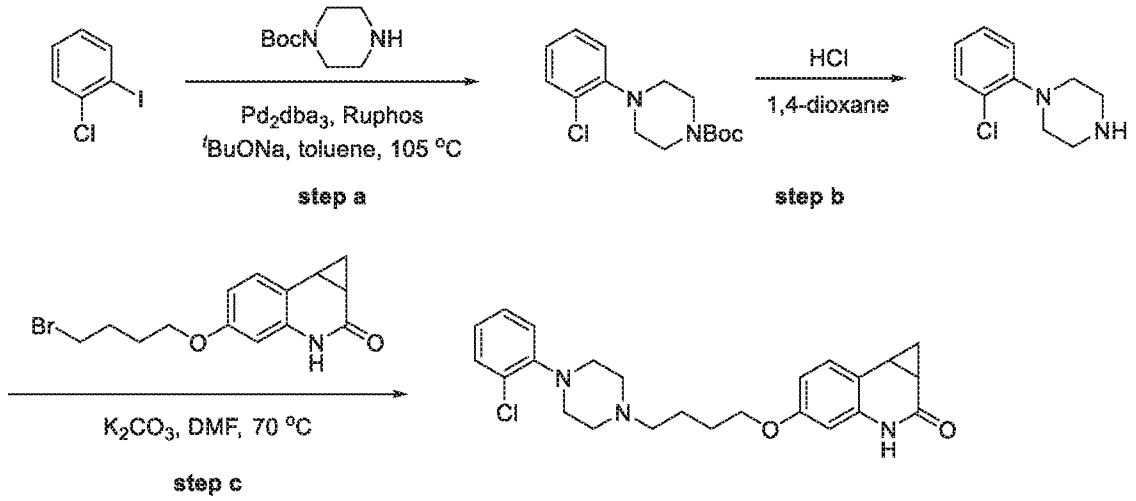
MS Found: 426.4[M+H]$^+$。

实施例 20

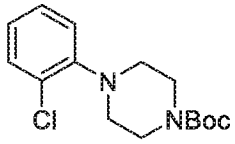
5-(4-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

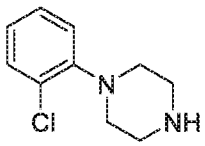


步骤 a: 4-(2-氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



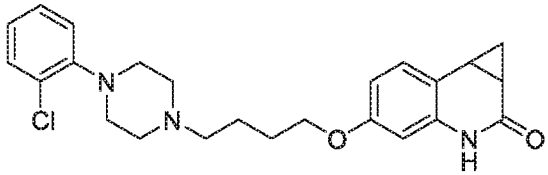
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-氯-2-碘苯(713.7 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (750 mg, 84% 产率)。

步骤 b: 1-(2-氯苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2-氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.68 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2-氯苯基)哌嗪盐酸盐，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(336.8 mg, 1.09 mmol)、1-(2-氯苯基)哌嗪盐酸盐(169.4 mg, 0.73 mmol)、碳酸钾(302.7 mg, 2.19 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)，混合液在 70 ℃下反应 5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙

酸的水溶液 =1:3)纯化得到目标产物 (25 mg, 8% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.41 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11–7.08 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.33–3.30 (m, 4H), 3.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.55–2.51 (m, 1H), 2.05–2.01 (m, 1H), 2.00–1.96 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 0.48 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

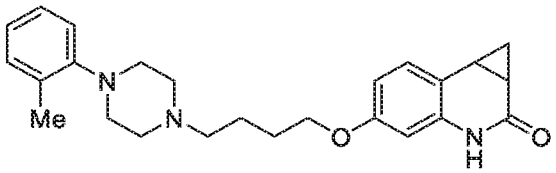
MS Found: 426.3$[M+H]^+$。

实施例 21~28

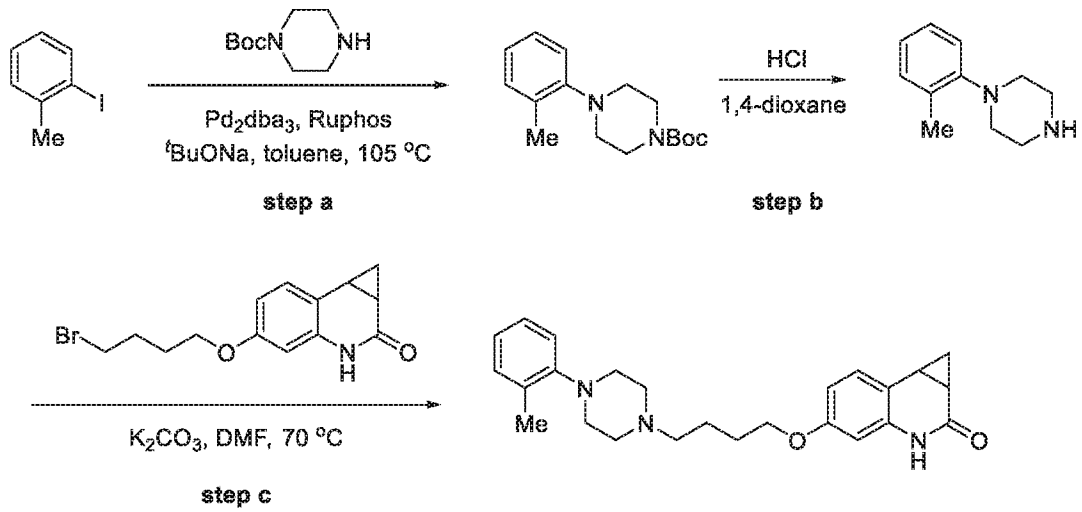
化合物 21~28 的合成路线参考实施例 1 化合物的合成路线。

实施例 29

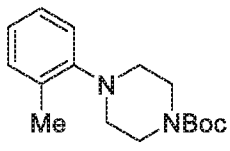
5-(4-(4-(邻甲苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

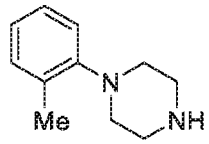


步骤 a: 4-(邻甲苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



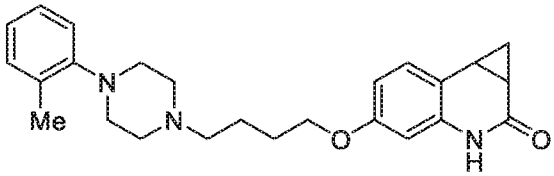
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-碘-2-甲苯(654.1 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)纯化得到目标产物 (550 mg, 66% 产率)。

步骤 b: 1-(邻甲苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(邻甲苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.72 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(邻甲苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(邻甲苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



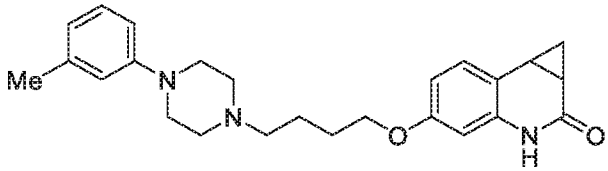
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(278.1 mg, 0.9 mmol)、1-(邻甲苯基)哌嗪盐酸盐(127.3 mg, 0.6 mmol)、碳酸钾(248.8 mg, 1.80 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，混合液在 70 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (39 mg, 16% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.31–3.25 (m, 6H), 3.08 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.55–2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06–2.02 (m, 1H), 2.01–1.96 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 0.48 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H)。

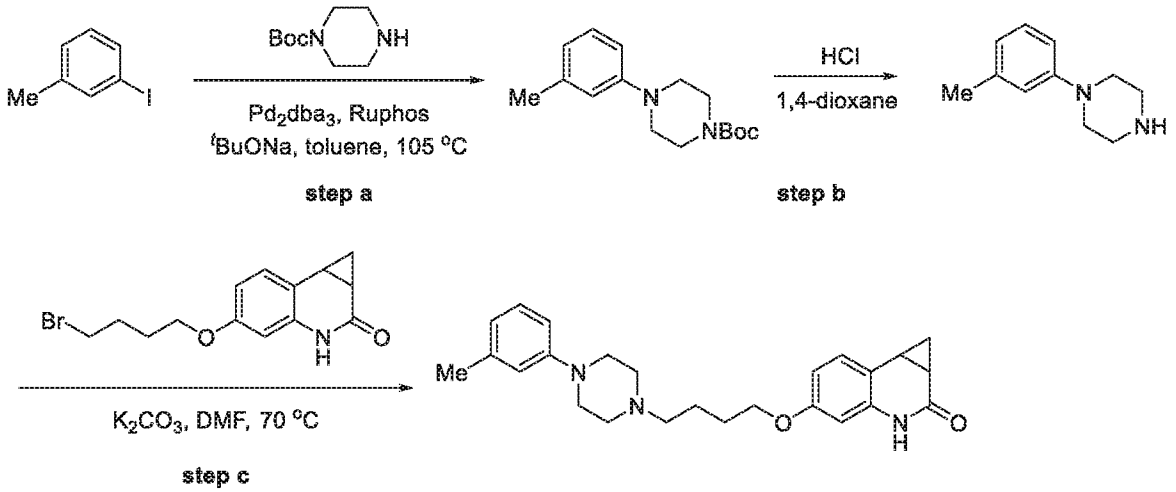
MS Found: 406.4[M+H]$^+$。

实施例 30

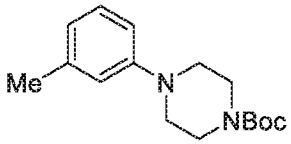
5-(4-(4-(间甲苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

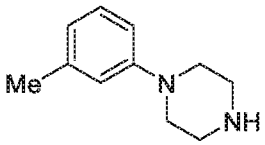


步骤 a: 4-(间甲苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



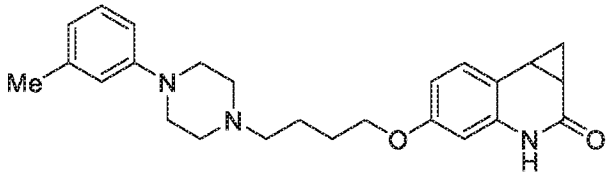
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-碘-3-甲苯(654.1 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (690 mg, 83% 产率)。

步骤 b: 1-(间甲苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(间甲苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.72 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(间甲苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(间甲苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(278.1 mg, 0.9 mmol)、1-(间甲苯基)哌嗪盐酸盐(127.3 mg, 0.6 mmol)、碳酸钾(248.8 mg, 1.8 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水

溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (36 mg, 15% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.27–3.18 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.52–2.48 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03–1.99 (m, 1H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.87–1.83 (m, 2H), 1.61–1.57 (m, 1H), 0.46 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

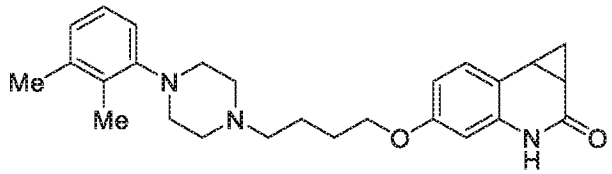
MS Found: 406.1[M+H]$^+$。

实施例 31~32

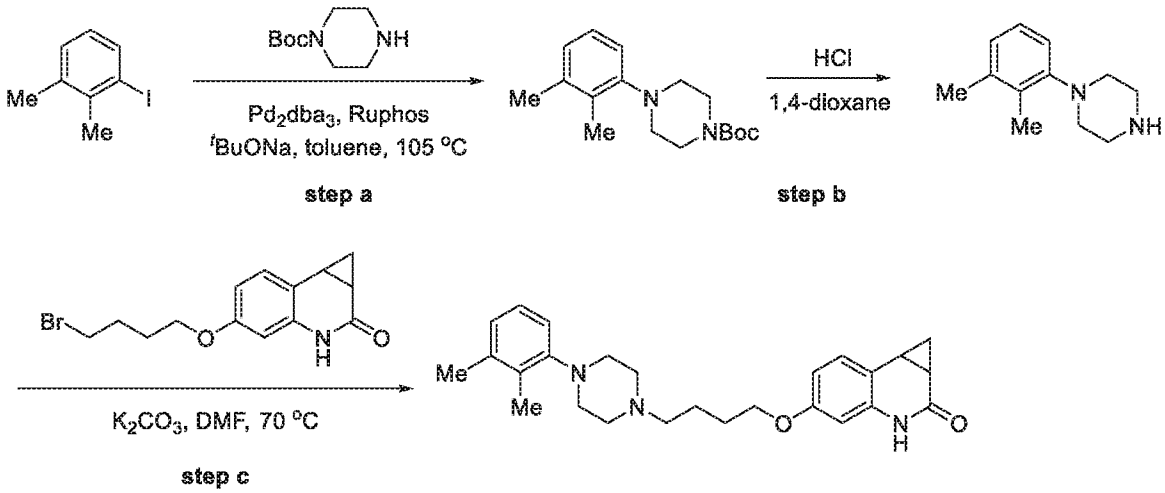
化合物 31~32 的合成路线参考实施例 16 化合物的合成路线。

实施例 33

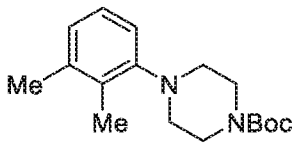
5-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

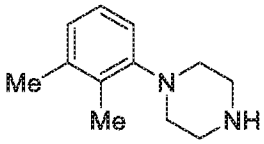


步骤 a: 4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



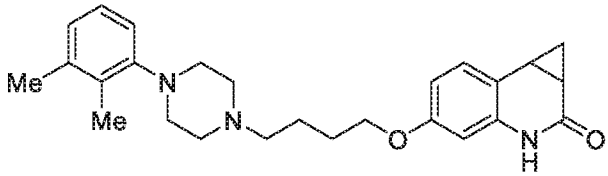
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(118.5 mg, 0.13 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(247.7 mg, 0.52 mmol)、叔丁醇钠(373.3 mg, 3.89 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(724.5 mg, 3.89 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(25 mL)和 1-碘-2,3-二甲苯(600 mg, 2.59 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (452 mg, 60% 产率)。

步骤 b: 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(452 mg, 1.56 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 15 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



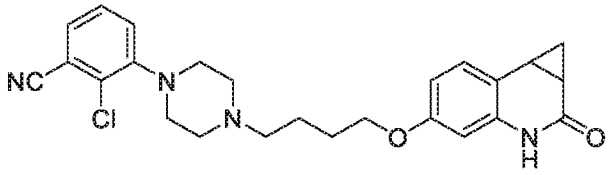
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(275.0 mg, 0.89 mmol)、1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪盐酸盐(133.4 mg, 0.59 mmol)、碳酸钾(244.6 mg, 1.77 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (44 mg, 18% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.33–3.28 (m, 4H), 3.21 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05–2.02 (m, 1H), 2.00–1.96 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 0.48 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

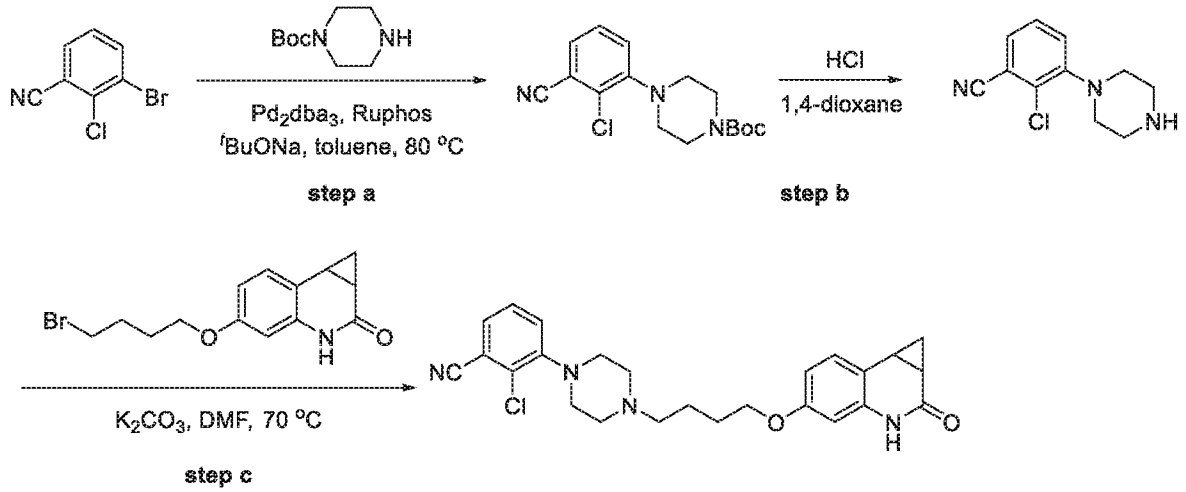
MS Found: 420.5$[M+H]^+$。

实施例 34

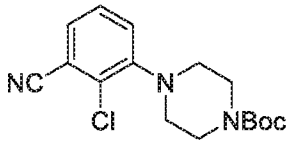
2-氯-3-(4-(4-((2-氧杂-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c]喹啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲腈



合成方案：

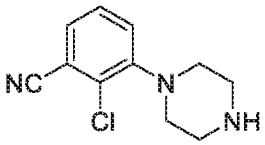


步骤 a: 4-(2-氯-3-氰基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



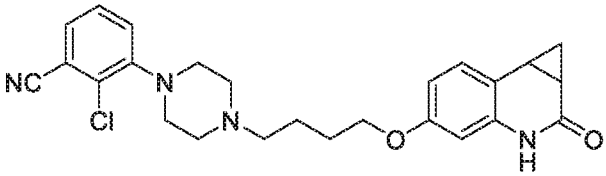
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 3-溴-2-氯苯腈(644.7 mg, 3 mmol)，混合液在 80 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 =3:5)纯化得到目标产物 (200 mg, 21% 产率)。

步骤 b: 2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2-氯-3-氰基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.62 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 6 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯甲腈盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 2-氯-3-(4-(4-((2-氧杂-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c]喹啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(222.5 mg, 0.72 mmol)、2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯甲腈盐酸盐(154.2 mg, 0.6 mmol)、碳酸钾(248.8 mg, 1.8 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 18 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙

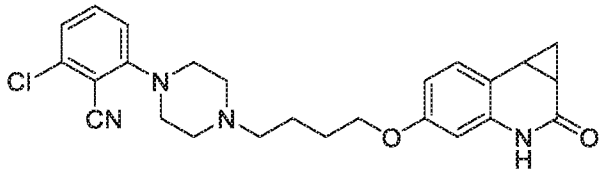
酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 =2:5)纯化得到目标产物 (70 mg, 26% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.56 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.37–3.31 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.56–2.52 (m, 1H), 2.06–2.04 (m, 1H), 2.02–1.98 (m, 2H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 1H), 0.50 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H) 。

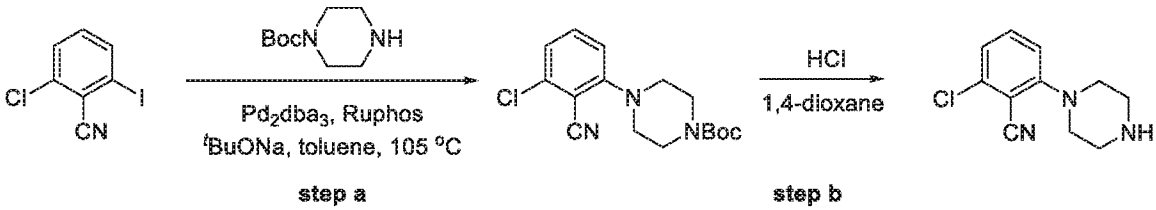
MS Found: 451.3$[M+H]^+$。

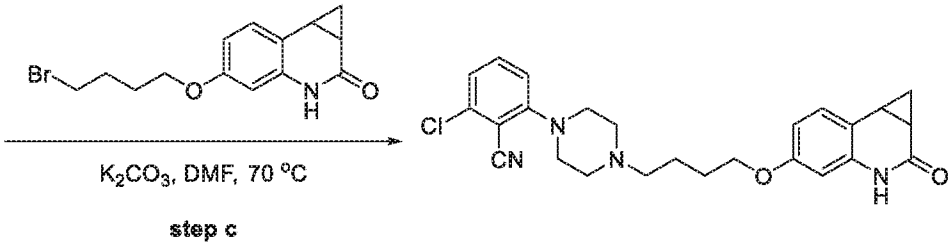
实施例 35

2-氯-6-(4-(4-((2-氧杂-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c]喹啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲腈

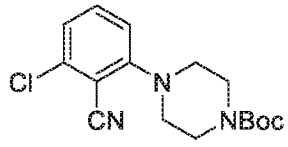


合成方案：



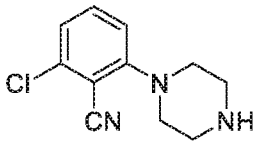


步骤 a: 4-(3-氯-2-氰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



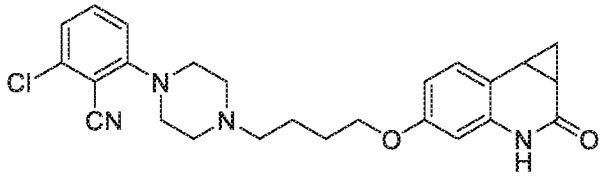
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(91.5 mg, 0.1 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(186.7 mg, 0.4 mmol)、叔丁醇钠(288.3 mg, 3 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(558.8 mg, 3 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(20 mL)和 2-氯-6-碘苯腈(525.8 mg, 2 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =5:1)纯化得到目标产物 (416 mg, 65% 产率)。

步骤 b: 2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



向反应瓶中分别加入 4-(3-氯-2-氰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(416 mg, 1.29 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯甲腈盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 2-氯-6-(4-(4-((2-氧杂-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c]喹啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



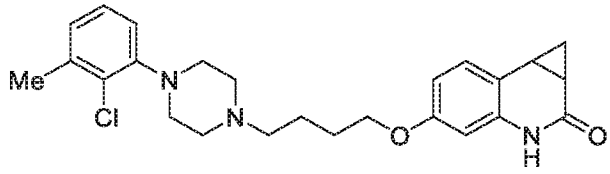
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯甲腈盐酸盐(128.5 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 2:5)纯化得到目标产物 (71 mg, 32% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 3.35–3.26 (m, 6H), 2.56–2.53 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.65–1.62 (m, 1H), 0.50 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

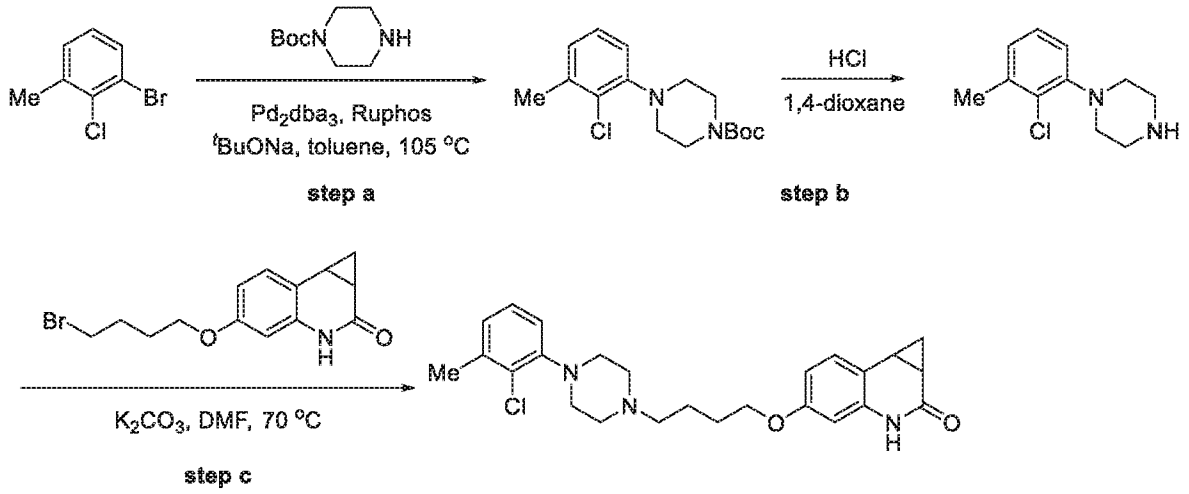
MS Found: 451.3[M+H]$^+$。

实施例 36

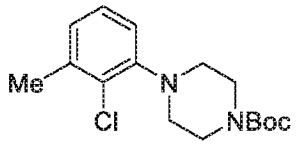
5-(4-(4-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基))-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

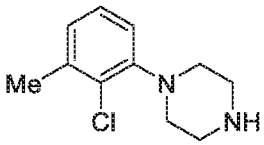


步骤 a: 4-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



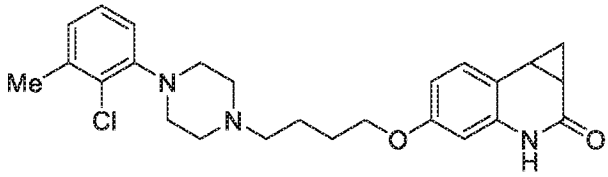
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-溴-2-氯-3-甲基苯(611.8 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (782 mg, 84% 产率)。

步骤 b: 1-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(782 mg, 2.52 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 20 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基))-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、1-(2-氯-3-甲基苯基)哌嗪盐酸盐(123.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 3 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰

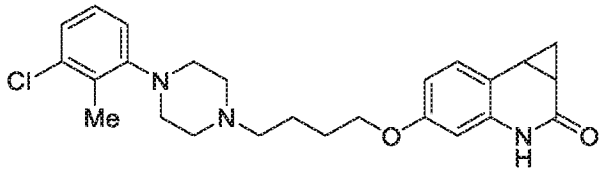
三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (84 mg, 38% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.36–3.32 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.57–2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08–2.05 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.67–1.63 (m, 1H), 0.51 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

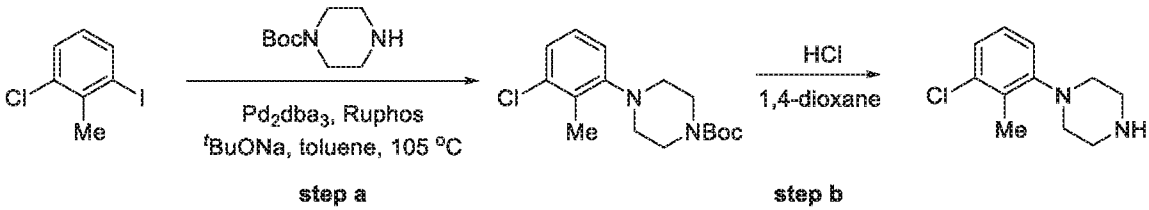
MS Found: 440.3[M+H]$^+$。

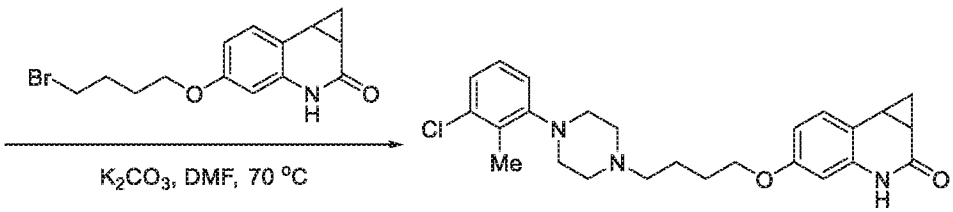
实施例 37

5-(4-(4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基))-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮

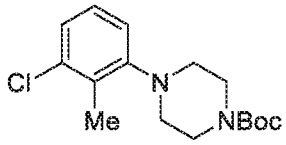


合成方案：



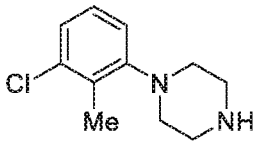


步骤 a: 4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



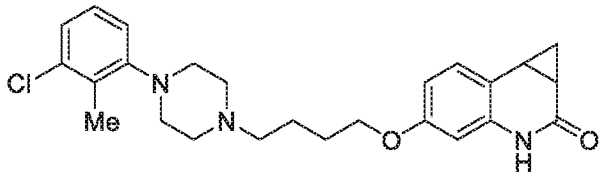
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 1-氯-3-碘-2-甲基苯(755.8 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 1.5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (642 mg, 69% 产率)。

步骤 b: 1-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(642 mg, 2.07 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 20 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基))-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



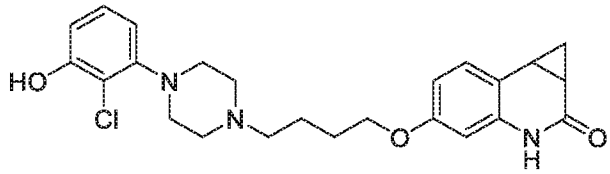
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(185.4 mg, 0.6 mmol)、1-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪盐酸盐(123.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 6 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (43 mg, 20% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18–7.16 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.34–3.26 (m, 6H), 3.09 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.55–2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.06–2.03 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.64–1.61 (m, 1H), 0.48 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

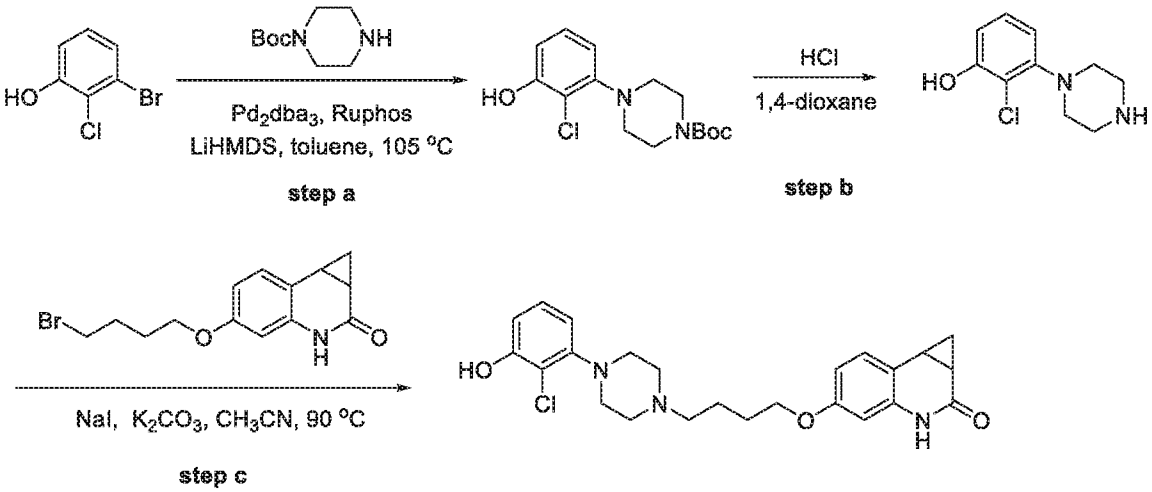
MS Found: 440.3[M+H]$^+$。

实施例 38

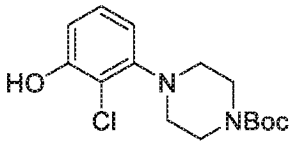
5-(4-(4-(2-氯-3-羟基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

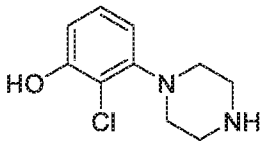


步骤 a: 4-(2-氯-3-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



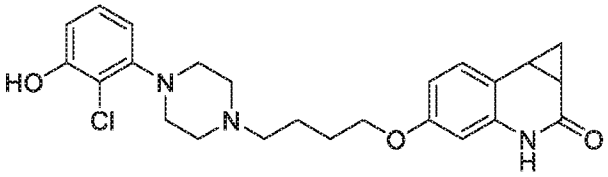
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(110 mg, 0.12 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(224 mg, 0.48 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(673.3 mg, 3.61 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(20 mL)、3-溴-2-氯苯酚(500 mg, 2.41 mmol)和双三甲基硅基胺基锂(4.8 mL, 1.0 M 的四氢呋喃溶液, 4.8 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 1 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)纯化得到目标产物 (200 mg, 27% 产率)。

步骤 b: 2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯酚的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2-氯-3-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.64 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 6 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯酚盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2-氯-3-羟基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(86.5 mg, 0.28 mmol)、碘化钠(89.9 mg, 0.6 mmol)和乙腈(9 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 2-氯-3-(哌嗪-1-基)苯酚盐酸盐(104.2 mg, 0.42 mmol)和碳酸钾(132.7 mg, 0.96 mmol)，混合液在 90 ℃下继续反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，

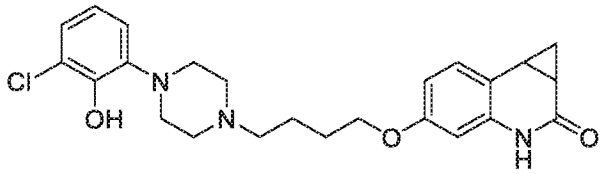
无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到目标产物 (72 mg, 58% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 8.03 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (brs, 4H), 2.76 (brs, 4H), 2.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 4H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

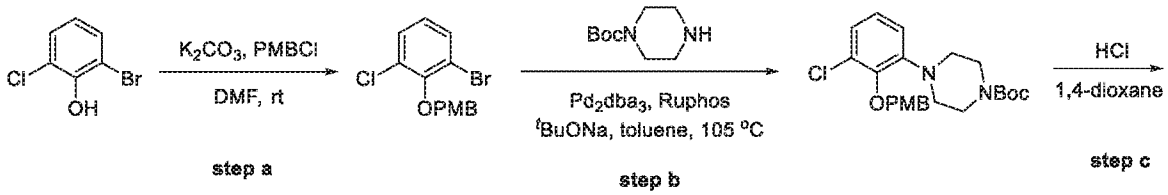
MS Found: 442.0[M+H]$^+$。

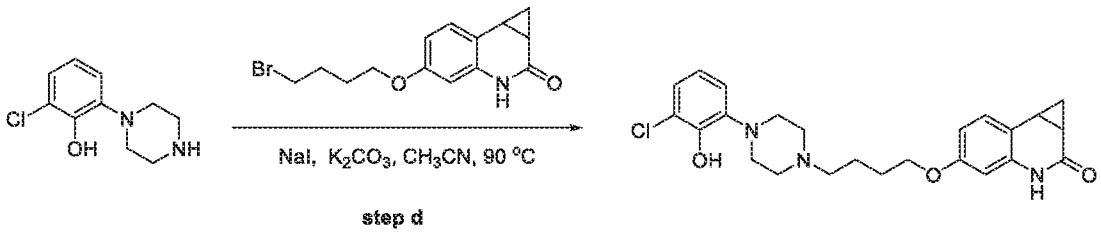
实施例 39

5-(4-(4-(3-氯-2-羟基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮

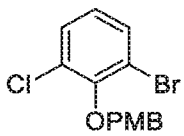


合成方案：



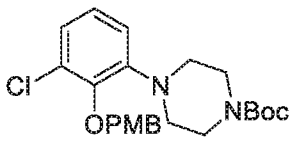


步骤 a: 1-溴-3-氯-2-((4-甲氧基苄基)氧基)苯的合成



向反应瓶中分别加入 2-溴-6-氯苯酚(500 mg, 2.41 mmol)、碳酸钾(449.7 mg, 3.62 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)和 4-甲氧基氯苄(0.49 mL, 3.62 mmol)，混合液在室温下反应过夜。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 100:1)纯化得到目标产物 (760 mg, 96% 产率)。

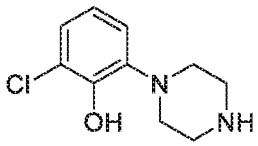
步骤 b: 4-(3-氯-2-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(69.9 mg, 0.08 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异

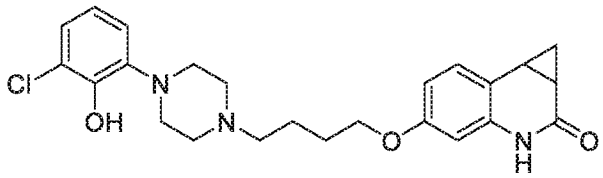
丙氧基-1,1'-联苯(142.8 mg, 0.31 mmol)、叔丁醇钠(220.5 mg, 2.30 mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(428.4 mg, 2.30 mmol)和 1-溴-3-氯-2-((4-甲氧基苄基)氧基)苯(500 mg, 1.53 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)，混合液在 105 ℃下反应 1 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (360 mg, 54% 产率)。

步骤 c: 2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯酚的合成



向反应瓶中分别加入 4-(3-氯-2-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(360 mg, 0.83 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 8 mL)，混合液在室温下反应过夜。反应结束后，浓缩反应液得到 2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯酚盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d: 5-(4-(4-(3-氯-2-羟基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



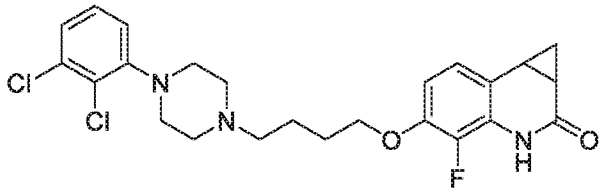
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(80.3 mg, 0.26 mmol)、碘化钠(77.9 mg, 0.52 mmol)和乙腈(8 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 2-氯-6-(哌嗪-1-基)苯酚(94.3 mg, 0.38 mmol)和碳酸钾(114.7 mg, 0.83 mmol)，混合液在 90 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到目标产物 (114 mg, 99% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 12.26 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.42--3.33 (m, 2H), 3.26--3.16 (m, 6H), 2.46--2.43 (m, 1H), 2.11--2.08 (m, 1H), 2.05--2.00 (m, 2H), 1.87--1.82 (m, 2H), 1.59--1.55 (m, 1H), 0.61 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

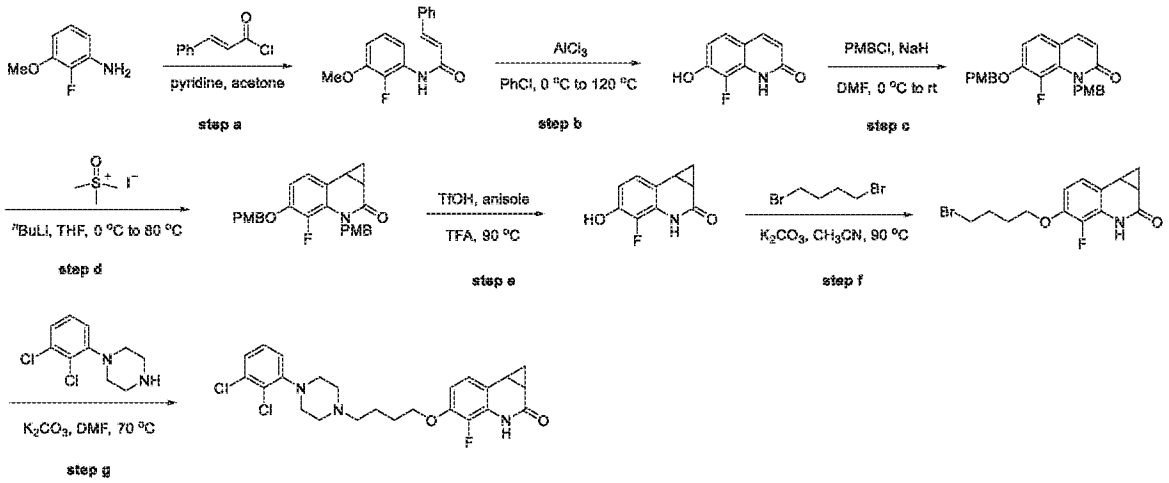
MS Found: 442.0[M+H]$^+$。

实施例 40

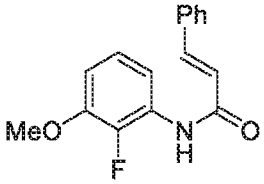
5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-4-氟-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

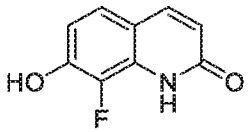


步骤 a: N-(2-氟-3-甲氧基苯基)肉桂酰胺的合成



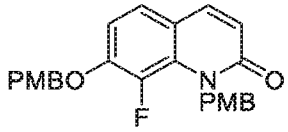
向反应瓶中分别加入 2-氟-3-甲氧基苯胺(500 mg, 3.54 mmol)和吡啶(0.43 mL, 5.31 mmol)，随后缓慢滴加肉桂酰氯(590 mg, 3.54 mmol)的丙酮(15 mL)溶液，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，将反应液倒入水中，大量固体析出，过滤，水洗滤饼，烘干即可得到目标产物 (900 mg, 94% 产率)。

步骤 b: 8-氟-7-羟基喹啉-2(1H)-酮的合成



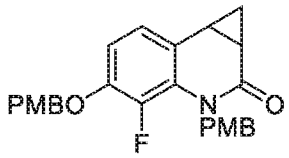
在 0 ℃下，向 N-(2-氟-3-甲氧基苯基)肉桂酰胺(600 mg, 2.21 mmol)的氯苯(12 mL)溶液中分批加入三氯化铝(1.47 g, 11.05 mmol)，随后在 120 ℃下反应 3 小时。反应结束后，将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚 =2:1)纯化得到目标产物 (100 mg, 25% 产率)。

步骤 c: 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)喹啉-2(1H)-酮的合成



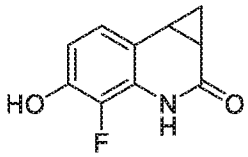
在 0 ℃下，向 8-氟-7-羟基喹啉-2(1H)-酮(100 mg, 0.56 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(6.0 mL)溶液中加入氢化钠(34 mg, 1.40 mmol)，在此温度下反应 30 分钟后，缓慢滴加 4-甲氧基苄氯(0.23 mL, 1.68 mmol)，随后将反应液升至室温反应 3 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相再分别用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =2:1)纯化得到目标产物(135 mg, 57% 产率)。

步骤 d: 4-氟-3-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



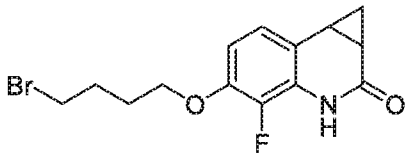
在 0 ℃下，向三甲基碘化亚砜(528 mg, 2.4 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(0.96 mL, 2.5 M 的正己烷溶液, 2.4 mmol)，在此温度下反应 30 分钟。随后加入 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)喹啉-2(1H)-酮(100 mg, 0.24 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液，混合液在 80 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相再用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =2:1)纯化得到目标产物(60 mg, 58% 产率)。

步骤 e: 4-氟-5-羟基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



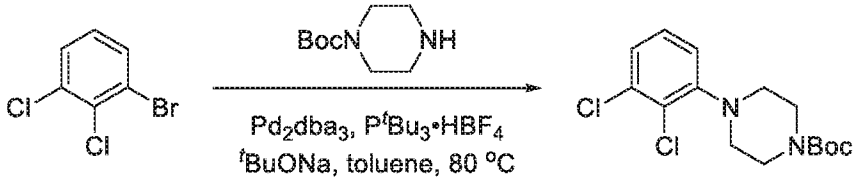
向反应瓶中分别加入 4-氟-3-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(59 mg, 0.14 mmol)、三氟乙酸(5 mL)、苯甲醚(0.5 mL)和三氟甲磺酸(0.5 mL)，随后在 90 ℃下反应 3 小时。浓缩反应液后直接柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 =1:2)，即可得到目标产物 (27 mg, 100% 产率)。

步骤 f: 5-(4-溴丁氧基)-4-氟-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-羟基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(135.2 mg, 0.7 mmol)、1,4-二溴丁烷(0.25 mL, 2.1 mmol)、碳酸钾(290.2 mg, 2.1 mmol)和乙腈(7 mL)，混合液在 90 ℃下反应 3 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)纯化得到目标产物 (70 mg, 31% 产率)。

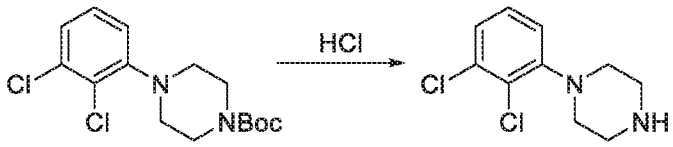
4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(201.3 mg, 0.22 mmol)、三叔丁基膦四氟硼酸盐(259.4 mg, 0.89 mmol)、叔丁醇钠(644.8 mg, 6.71 mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.25 g, 6.71 mmol)和 1-溴-2,3-二氯苯(1 g, 4.47 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(45 mL)，混合液在 80 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯

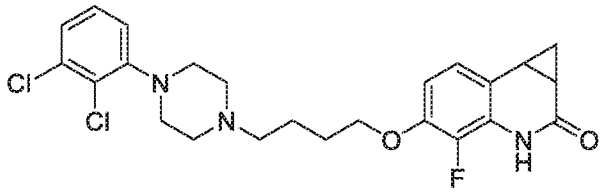
萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (500 mg, 34% 产率)

1-(2,3-二氯苯基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(330.1 mg, 1 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 g：5-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-4-氟-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



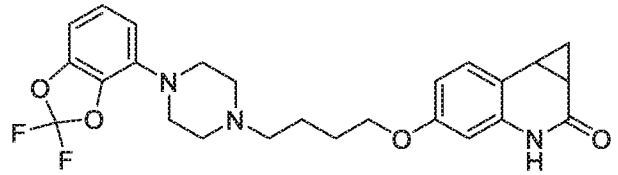
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-4-氟-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(68.9 mg, 0.21 mmol)、1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐(50.5 mg, 0.19 mmol)、碳酸钾(87.1 mg, 0.63 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)，混合液在 70 ℃下反应 6 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 2:5)纯化得到目标产物 (15 mg, 17% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.32–7.28 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.35–3.33 (m, 4H), 3.11 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.60–2.57 (m, 1H), 2.09–2.06 (m, 1H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.69–1.65 (m, 1H), 0.58 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

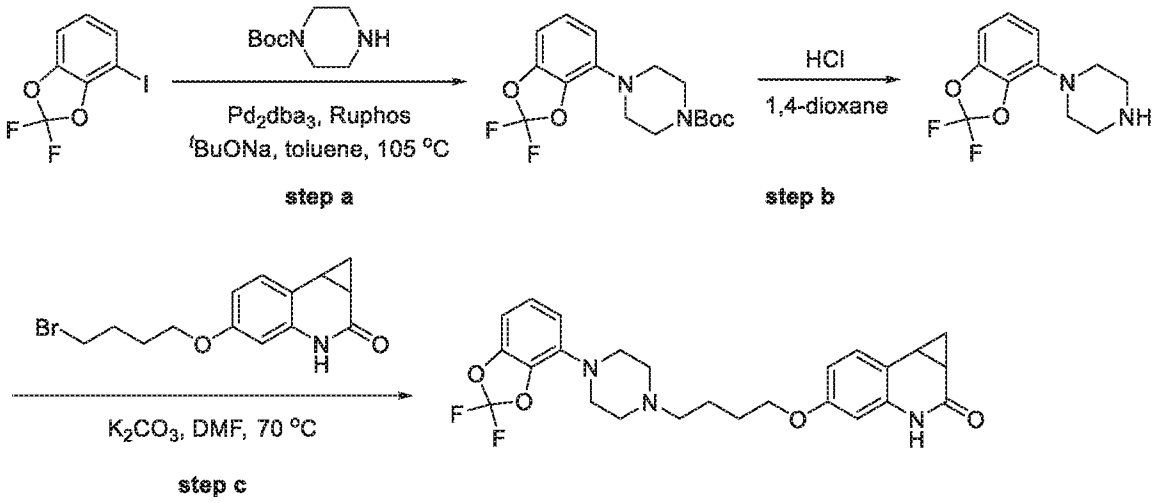
MS Found: 478.0$[M+H]^+$。

实施例 41

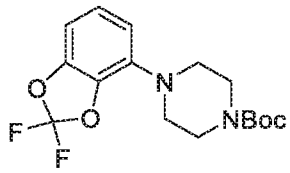
5-(4-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

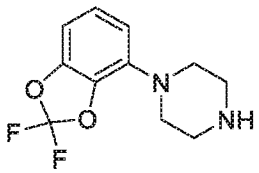


步骤 a: 4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



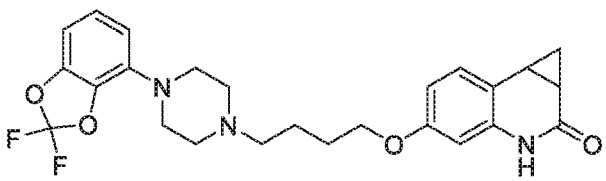
在干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(68.6 mg, 0.075 mmol)、2-二环已基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(139.9 mg, 0.3 mmol)、叔丁醇钠(216.2 mg, 2.25 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(419.1 mg, 2.25 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(15 mL)和 2,2-二氟-4-碘苯并[d][1,3]二氧戊环(425.9 mg, 1.5 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (462 mg, 90% 产率)。

步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.72 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 7 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(268.9 mg, 0.87 mmol)、1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌嗪盐酸盐(161.3 mg, 0.58 mmol)、碳酸钾(240.5 mg, 1.74 mmol)

和 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)，混合液在 70 ℃下反应 8 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (71 mg, 26% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.32–3.29 (m, 4H), 3.21 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.55–2.51 (m, 1H), 2.06–2.02 (m, 1H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 472.4$[M+H]^+$。

将实施例 41 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
8.00	60	40

光学对映体 1（实施例 41-P1）：

RT: 0.80 min; $[\alpha]D^{20}$ = +60.7 (c 0.102, MeOH); MS Found: 472.6$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.73–1.67 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

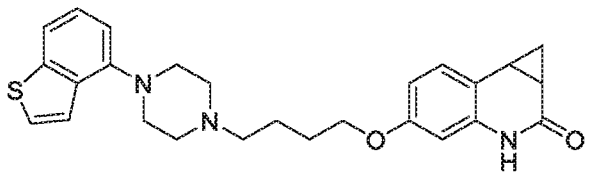
光学对映体 2（实施例 41-P2）：

RT: 1.86 min; $[\alpha]D^{20}$ = -60.6 (c 0.101, MeOH); MS Found: 472.5$[M+H]^+$。

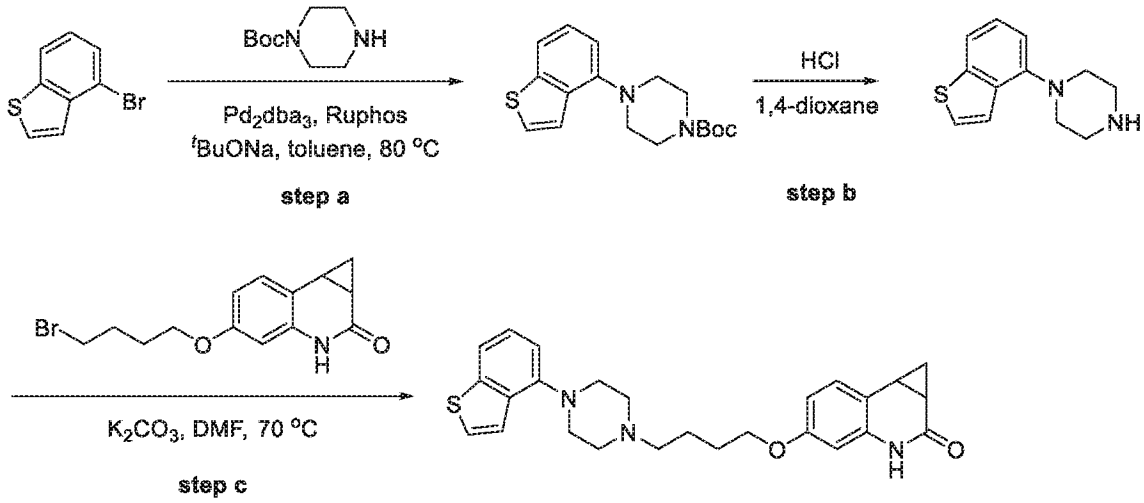
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 42

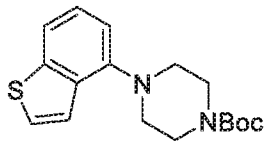
5-(4-(4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

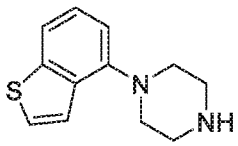


步骤 a: 4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



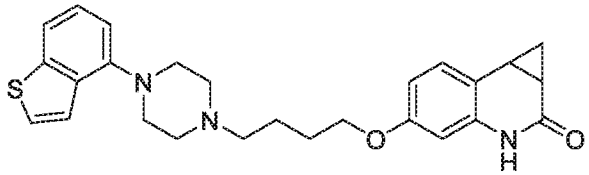
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 4-溴苯并[b]噻吩(635.8 mg, 3 mmol)，混合液在 80 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (850 mg, 89% 产率)。

步骤 b: 1-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400 mg, 1.26 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(231.8 mg, 0.75 mmol)、1-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪盐酸盐(127.0 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(207.3 mg, 1.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，混合液在 70 ℃下反应 5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经反相柱层析(乙腈:1‰

三氟乙酸的水溶液 = 1:3)纯化得到目标产物 (98 mg, 44% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.31–3.28 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.51–2.47 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 3H), 1.89–1.84 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.45 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 448.0$[M+H]^+$。

将实施例 42 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
8.00	60	40

光学对映体 1（实施例 42-P1）：

RT: 1.64 min; $[\alpha]D^{20}$ = +60.8 (c 0.102, MeOH); MS Found: 448.5$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (brs, 4H), 2.71 (brs, 4H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.87–1.80 (m, 2H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

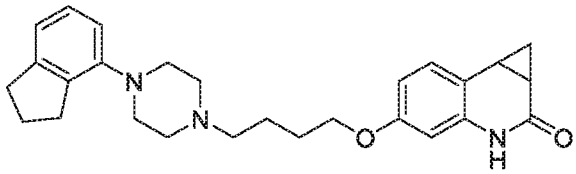
光学对映体 2（实施例 42-P2）：

RT: 4.62 min; $[\alpha]D^{20}$ = -60.8 (c 0.106, MeOH); MS Found: 448.5$[M+H]^+$。

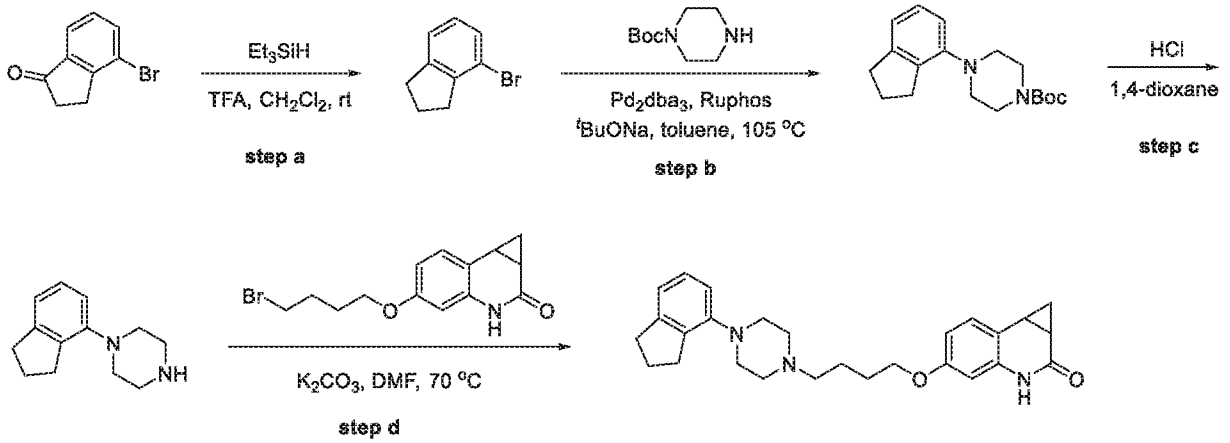
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (brs, 4H), 2.73 (brs, 4H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49–2.43 (m, 1H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.87–1.80 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 43

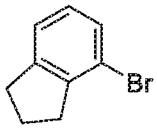
5-(4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

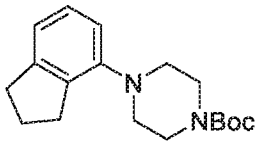


步骤 a：4-溴-2,3-二氢-1H-茚的合成



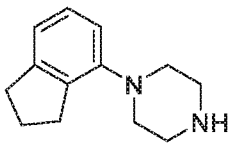
向 4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5 g, 23.7 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中缓慢滴加三氟乙酸(10.8 g, 94.8 mmol)，随后将反应液降温至 0 ℃，再缓慢滴加三乙基硅烷(8.3 g, 71.1 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液，随后将反应液恢复至室温，并在此温度下反应 72 小时。反应结束后，旋干反应液，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚)纯化得到目标产物 (1 g, 15% 产率)。

步骤 b：4-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(301.9 mg, 0.33 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(615.9 mg, 1.32 mmol)、叔丁醇钠(951.4 mg, 9.9 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.84 g, 9.9 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(50 mL)和 4-溴-2,3-二氢-1H-茚(1.3 g, 6.6 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (1.7 g, 85%产率)。

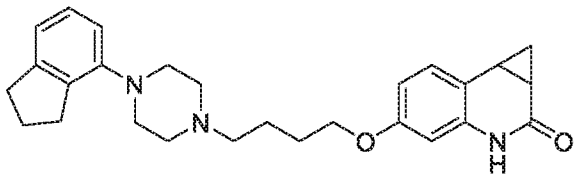
步骤 c：1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.7 g, 5.6 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 30 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d：5-(4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合

成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(1.85 g, 6 mmol)、1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪盐酸盐(1.19 g, 5 mmol)、碳酸钾(2.07 g, 15 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(70 mL)，混合液在 70 ℃下反应 5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:3)纯化得到目标产物 (1.2 g, 55% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 8.87 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.47–2.45 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 2H), 1.83–1.79 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.65 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 432.5[M+H]$^+$。

将实施例 43 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
8.00	60	40

光学对映体 1（实施例 43-P1）：

RT: 1.05 min; [α]D^{20} = +65.5 (c 0.103, MeOH); MS Found: 432.6[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.15–2.11 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.74–1.67 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

光学对映体 2（实施例 43-P2）：

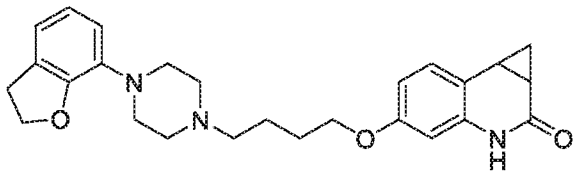
RT: 2.72 min; [α]D^{20} = -63.1 (c 0.110, MeOH); MS Found: 432.6[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.52–2.44 (m, 3H), 2.14–2.10 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.76–1.69 (m, 2H), 1.61–1.55 (m,

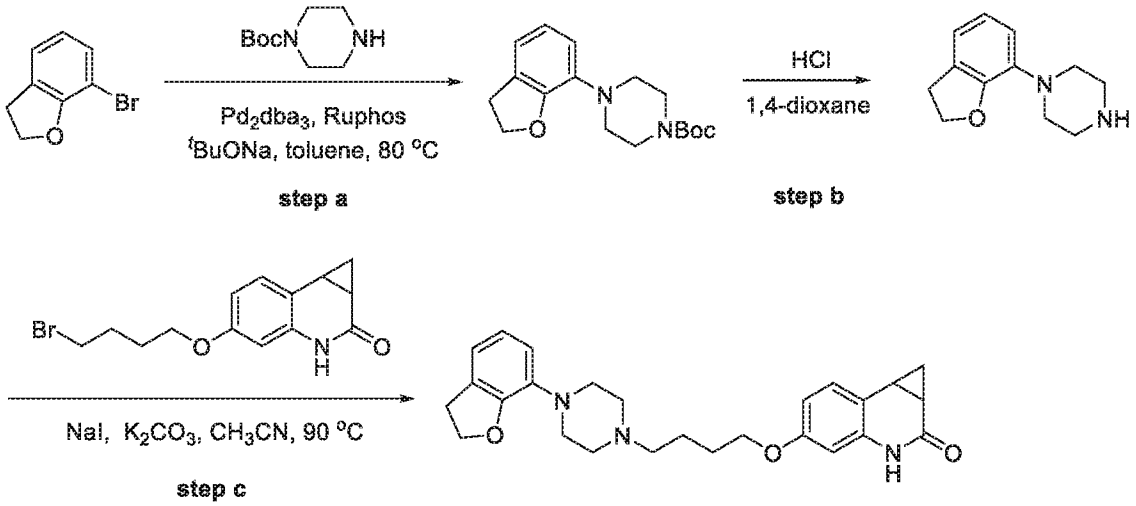
1H), 0.66 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 44

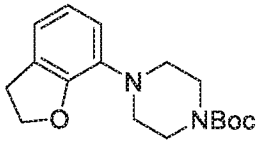
5-(4-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

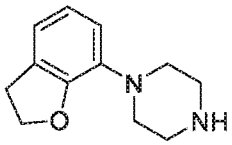


步骤 a：4-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(345 mg, 0.38 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(704.6 mg, 1.51 mmol)、叔丁醇钠(1.09 g, 11.31 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.11 g, 11.31 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(50 mL)和 7-溴-2,3-二氢苯并呋喃(1.5 g, 7.54 mmol)，混合液在 80 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (2.3 g, 100% 产率)。

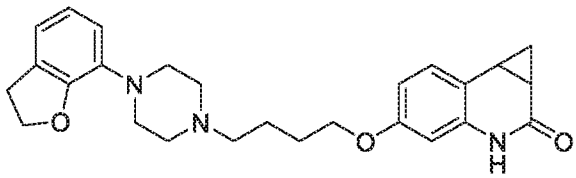
步骤 b：1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.7 g, 5.6 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 30 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c：5-(4-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的

合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(1.10 g, 3.55 mmol)、碘化钠(1.06 g, 7.10 mmol)和乙腈(30 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)哌嗪盐酸盐(938.9 mg, 3.91 mmol)和碳酸钾(1.08 g, 7.81 mmol)，混合液在 90 ℃下继续反应 4.5 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =20:1)纯化得到目标产物 (1.17 g, 76% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 8.38 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 6H), 2.70 (s, 4H), 2.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48–2.44 (m, 1H), 2.13–2.09 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.65 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 434.5[M+H]$^+$。

将实施例 44 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
8.00	60	40

光学对映体 1（实施例 44-P1）：

RT: 1.75 min; [α]D^{20} = +74.0 (c 0.088, $CHCl_3$); MS Found: 434.6[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.51–2.44 (m, 3H), 2.14–2.08 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.75–1.68 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

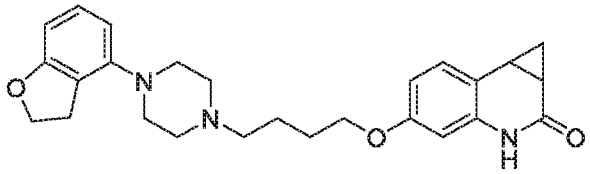
光学对映体 2（实施例 44-P2）：

RT: 5.22 min; [α]D^{20} = -72.3 (c 0.086, $CHCl_3$); MS Found: 434.6[M+H]$^+$。

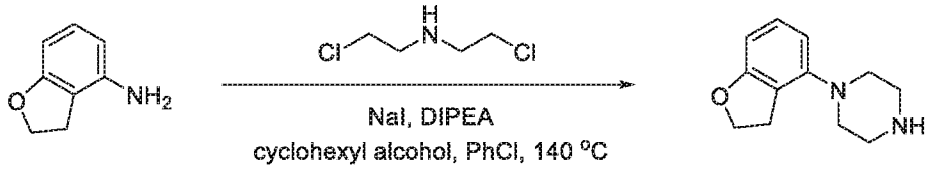
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 45

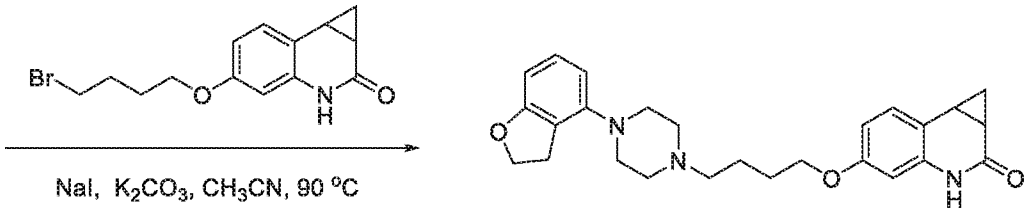
5-(4-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

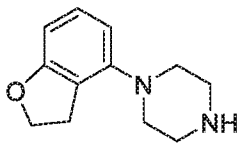


step a



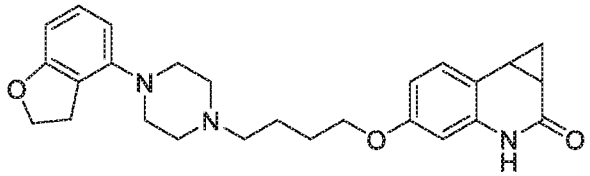
step b

步骤 a：1-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(1 g, 7.40 mmol)、氯苯(18 mL)、环己醇(0.8 mL)和 N,N-二异丙基乙胺(690 mg, 5.33 mmol)，反应液在室温下反应 10 分钟，再加入双(2-氯乙基)胺盐酸盐(1.31 g, 7.40 mmol)和碘化钠(352 mg, 2.35 mmol)，混合液在 140 ℃下反应 9 小时。反应结束后，旋干反应液，用二氯甲烷稀释粗产物，大量固体析出，过滤，滤饼分别用二氯甲烷和石油醚洗涤，烘干得到目标产物 (1.3 g, 73% 产率)。

步骤 b：5-(4-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(1 g, 3.21 mmol)、碘化钠(969.8 mg, 6.47 mmol)和乙腈(50 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 1-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)哌嗪盐酸盐(1.19 g, 4.94 mmol)和碳酸钾(982.7 mg, 7.11 mmol)，混合液在 90 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，

无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =20:1)纯化得到目标产物 (1.08 g, 78%产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.50–2.45 (m, 3H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.84–1.79 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 434.5[M+H]$^+$。

将实施例 45 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 °C；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
10.00	60	40

光学对映体 1（实施例 45-P1）：

RT: 2.25 min; [α]D^{20} = +67.2 (c 0.097, MeOH); MS Found: 434.6[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

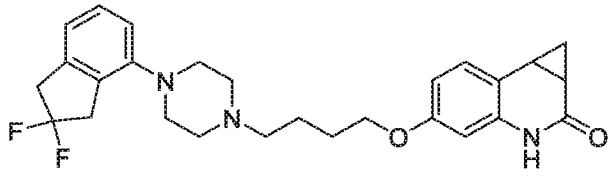
光学对映体 2（实施例 45-P2）：

RT: 7.94 min; [α]D^{20} = -65.7 (c 0.102, MeOH); MS Found: 434.6[M+H]$^+$。

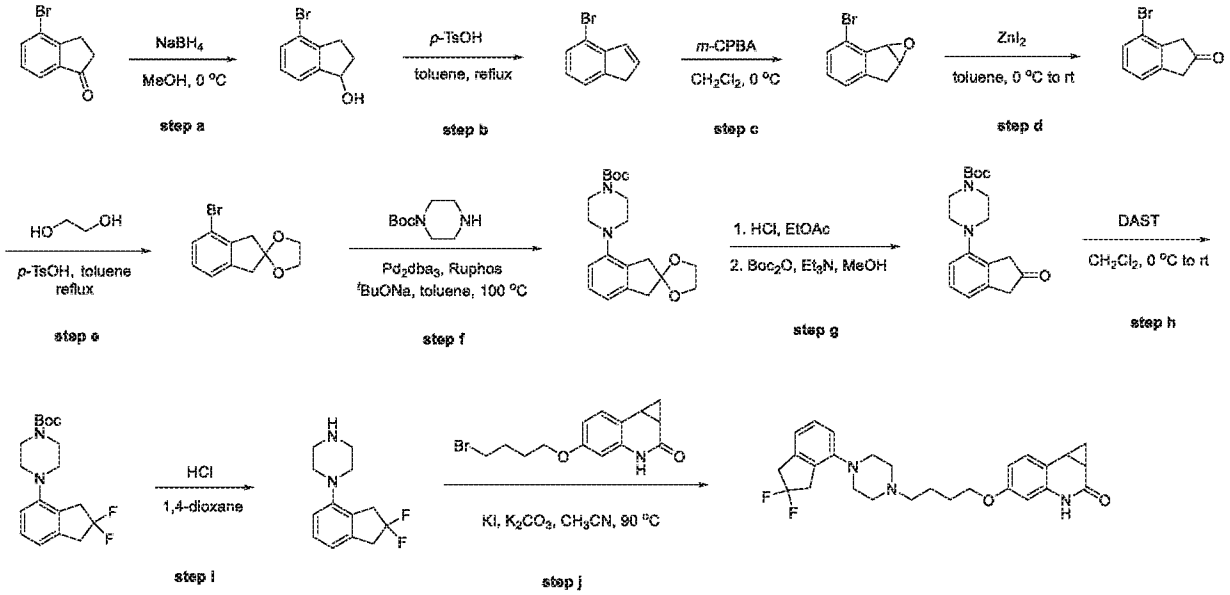
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.64 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.52–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.76–1.69 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 46

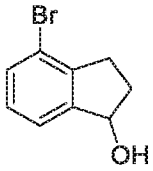
5-(4-(4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

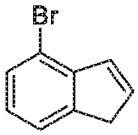


步骤 a: 4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇的合成



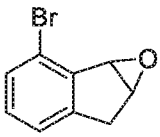
将 4-溴-1-茚酮(8.0 g, 37.9 mmol)加入甲醇(80 mL)中，在氮气氛围下冷却到 0 ℃后，分批加入硼氢化钠(1.4 g, 37.9 mmol)，并搅拌 1 小时。将反应液缓慢倒入冰稀盐酸中，析出固体。过滤，所得滤饼经水洗、干燥后得到目标产物 (7.4 g, 92% 产率)。

步骤 b: 4-溴-1H-茚的合成



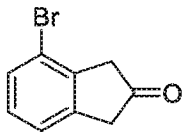
将 4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(7.4 g, 34.7 mmol)加入甲苯(50 mL)中，加入对甲苯磺酸(1.3 g, 6.9 mmol)，并回流搅拌 2 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，乙酸乙酯层经干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚)纯化得到目标产物 (5.8 g, 86% 产率)。

步骤 c: 2-溴-1a,6a-二氢-6H-茚诺[1,2-b]环氧乙烷的合成



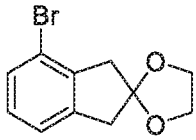
将 4-溴-1H-茚(5.8 g, 29.7 mmol)和碳酸氢钠(7.7 g, 44.6 mmol)依次加入到二氯甲烷(60 mL)中，氮气氛围下冷却到 0 ℃后，分批加入间氯过氧苯甲酸(3.8 g, 44.6 mmol)，并搅拌 12 小时。之后向反应液中加入饱和硫代硫酸钠水溶液，并搅拌半小时。分液得二氯甲烷层，经干燥、浓缩得到粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d: 4-溴-1,3-二氢-2H-茚-2-酮的合成



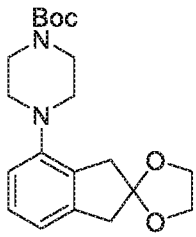
将碘化锌(8.7 g, 27.4 mmol)加入到无水甲苯(100 mL)中，氮气氛围下冷却到 0 ℃后，缓慢加入 2-溴-1a,6a-二氢-6H-茚诺[1,2-b]环氧乙烷的甲苯溶液(4.3 g 粗产物)，并搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)纯化得到目标产物 (2.2 g, 28% 产率)。

步骤 e: 4-溴-1,3-双氢螺[茚-2,2'-[1,3]二氧戊环]的合成



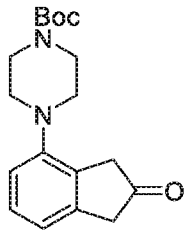
将 4-溴-1,3-二氢-2H-茚-2-酮(2.2 g, 10.4 mmol)、乙二醇(1.3 g, 20.8 mmol)和对甲苯磺酸(0.2 g, 1.0 mmol)依次加入到无水甲苯(20 mL)中，回流搅拌 2 小时，并用分水器除水。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，旋干得到的粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 f: 4-(1,3-双氢螺[茚-2,2'-[1,3]二氧戊环]-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



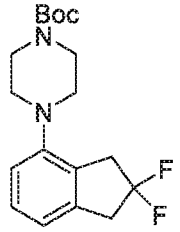
将 4-溴-1,3-双氢螺[茚-2,2'-[1,3]二氧戊环](2.3 g, crude)溶于甲苯(20 mL)中，依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.3 g, 12.5 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(0.96 g, 1.0 mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(0.97 g, 2.1 mmol)和叔丁醇钠(1.9 g, 20.0 mmol)，在 100 ℃氮气氛围下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (3.4 g, 91% 产率)。

步骤 g: 4-(2-酮-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



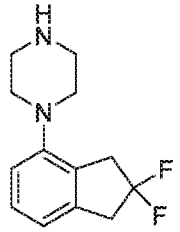
将 4-(1,3-双氢螺[茚-2,2'-[1,3]二氧戊环]-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.4 g, 9.4 mmol)加入到盐酸的乙酸乙酯(0.1 M, 20 mL)中，搅拌 2 小时。浓缩得到固体，并溶于甲醇(20 mL)中，加入二碳酸二叔丁酯(2.5 g, 11.3 mmol)，冰浴下缓慢加入三乙胺(1.9 g, 18.9 mmol)，并搅拌半小时。浓缩反应液，所得粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)纯化得到目标产物 (2.6 g, 87% 产率)。

步骤 h: 4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



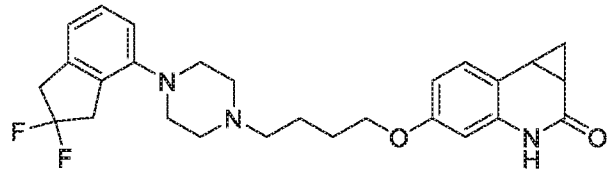
将 4-(2-酮-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.6 g, 8.2 mmol)加入到二氯甲烷(40 mL)中，氮气氛围下冷却到 0 ℃，缓慢滴加二乙胺基三氟化硫(6.6 g, 41.1 mmol)，并搅拌 12 小时。将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，并用二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (630 mg, 23% 产率)。

步骤 i: 4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪盐酸盐的合成



将 4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1 g, 3.2 mmol)加入到盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 15 mL)中，并搅拌 2 小时。浓缩得到 4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 j: 5-(4-(4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



将 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(1.1 g, 3.5 mmol)溶于无水乙腈(15 mL)中，加入碘化钾(524.6 mg, 3.5 mmol)，在 90 ℃下搅拌半小时。随后将碳酸钾(981.3 mg, 7.1 mmol)和 4-(2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪盐酸盐(780 mg, 3.4 mmol)分别加入到反应体系中，在 90 ℃下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)纯化得到目标产物 (1.1 g, 66% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO): δ 9.82 (s, 1H), 7.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 18.0 Hz, 4H), 3.34 (t, J = 17.4 Hz, 4H), 2.91 (brs, 4H), 2.48–2.43 (m, 1H), 2.43–2.37 (m, 2H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 2H), 1.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.53–1.48 (m, 1H), 0.43 (q, J = 5.4 Hz, 1H)。

MS Found: 468.3[M+H]$^+$。

将实施例 46 通过手性色谱柱拆分得到光学对映体 1 和光学对映体 2。液相色谱方法：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AS column；流动相 A：超临界 CO_2，流动相 B：甲醇(含 0.1%二甲胺)；检测波长：214 nm；流速：1.5 mL/min；柱温：35 ℃；背景柱压：1800 psi。流动相梯度：

时间(min)	A(%V/V)	B(%V/V)
0.00	60	40
10.00	60	40

光学对映体 1（实施例 46-P1）：

RT: 1.24 min; $[\alpha]D^{20}$ = +58.4 (c 0.106, MeOH); MS Found: 468.6[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (dt, *J* = 22.0, 14.4 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (brs, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.43 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

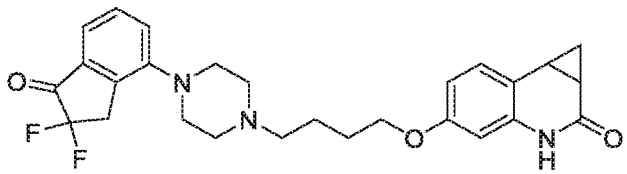
光学对映体 2（实施例 46-P2）：

RT: 4.02 min; $[\alpha]D^{20}$ = -60.1 (c 0.101, MeOH); MS Found: 468.6[M+H]$^+$。

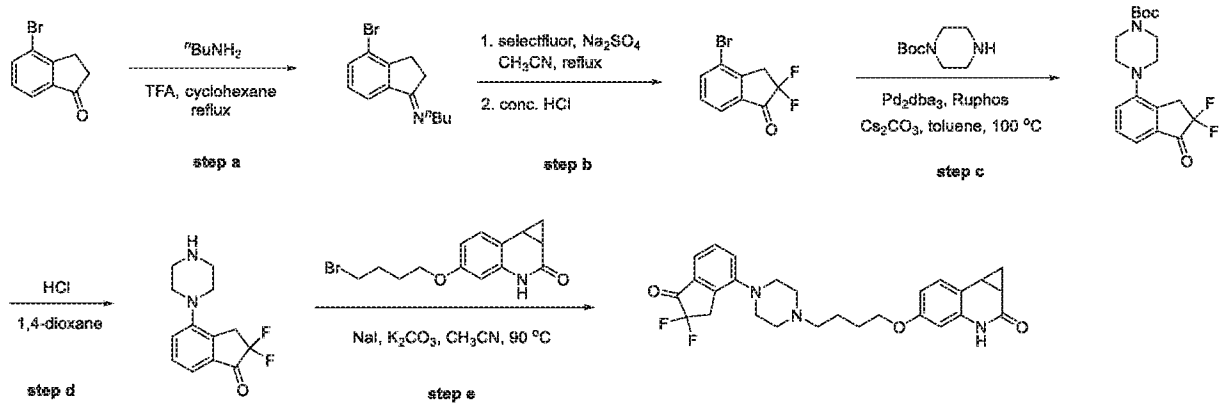
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (dt, *J* = 22.0, 14.4 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (brs, 4H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 47

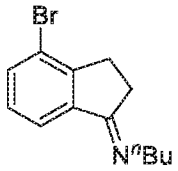
5-(4-(4-(2,2-二氟-1-酮-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



合成方案：

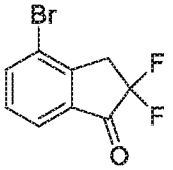


步骤 a: 4-溴-N-丁基-2,3-二氢-1H-茚-1-亚胺的合成



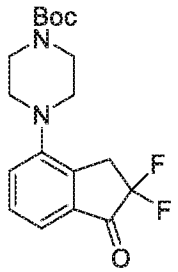
将 4-溴-1-茚酮(5.0 g, 23.7 mmol)和正丁胺(3.5 g, 47.4 mmol)溶入环己烷(50 mL)中，加入 5 滴三氟乙酸后将反应液回流 12 小时，并用分水器除水。待反应结束后，将反应液降温至室温，浓缩得到目标粗产物(6.8 g)，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 b: 4-溴-2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的合成



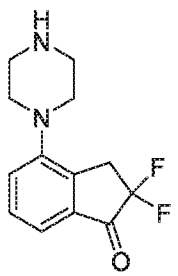
将 4-溴-N-丁基-2,3-二氢-1H-茚-1-亚胺(6.8 g)溶于超干乙腈(50 mL)中，依次加入无水硫酸钠(4.0 g, 28.4 mmol)和 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(18.4 g, 52.1 mmol)，并回流 4 小时。降至室温后，加入 1.5 mL 浓盐酸，并搅拌 1 小时。浓缩后粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)纯化得到目标产物 (3.2 g, 55% 产率)。

步骤 c: 4-(2,2-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



将 4-溴-2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(600 mg, 2.4 mmol)溶于甲苯(15 mL)中，依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(542 mg, 2.9 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(222 mg, 0.24 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(226 mg, 0.48 mmol)和无水碳酸铯(1.5 g, 4.8 mmol)，在氮气氛围下 100 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)纯化得到目标产物 (620 mg, 73% 产率)。

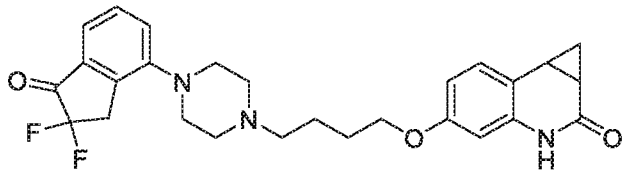
步骤 d: 2,2-二氟-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮盐酸盐的合成



将 4-(2,2-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.58 mmol)加入到盐酸的

1,4-二氧六环溶液中(0.1 M, 10 mL)，室温下搅拌 2 小时。浓缩得到的粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 e: 5-(4-(4-(2,2-二氟-1-酮-2,3-二氢-1H-茚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



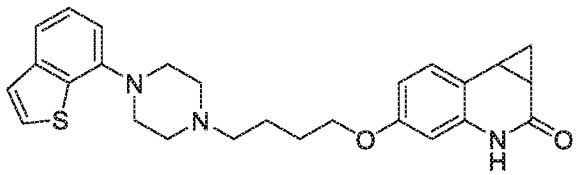
将 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(148.3 mg, 0.48 mmol)溶于无水乙腈(15 mL)中，加入碘化钠(71.9 mg, 0.48 mmol)，在 90 ℃下搅拌半小时。随后将碳酸钾(132.7 mg, 0.96 mmol)和 2,2-二氟-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮盐酸盐(138.3 mg, 0.48 mmol)加入到反应体系中，于 90 ℃下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =10:1)纯化得到目标产物(60 mg, 26%产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO): δ 9.83 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.53 (brs, 4H), 2.47–2.44 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95–1.92 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 2H), 1.52–1.49 (m, 1H), 0.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

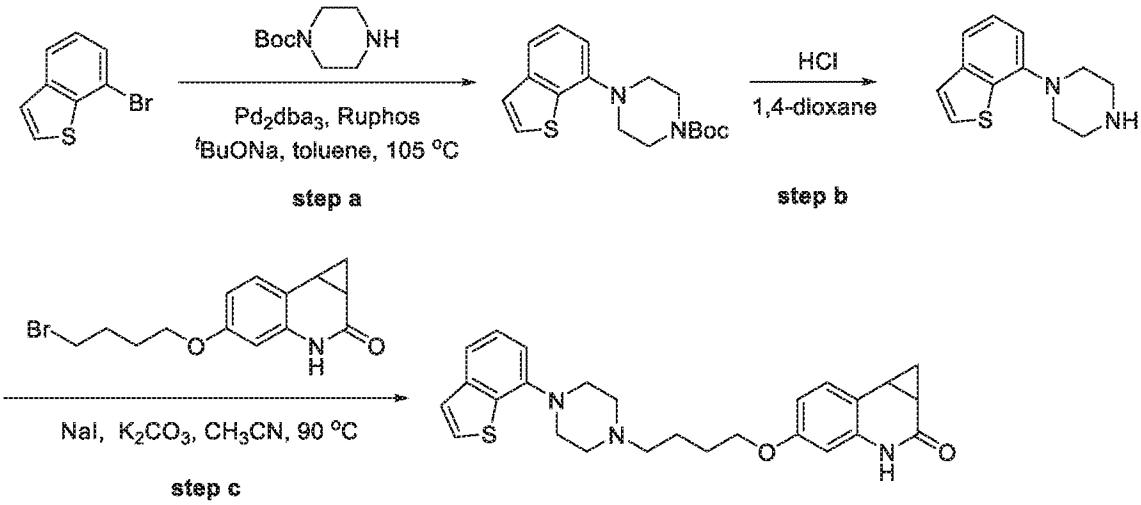
MS Found: 482.6[M+H]$^+$。

实施例 48

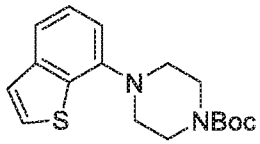
5-(4-(4-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

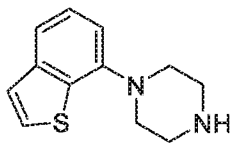


步骤 a: 4-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



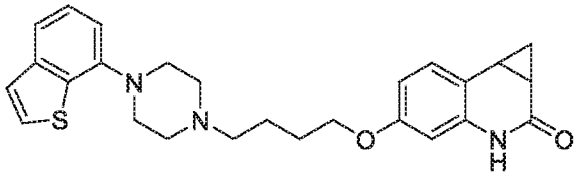
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 7-溴苯并[b]噻吩(635.8 mg, 3 mmol)，混合液在 105 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (900 mg, 94%产率)。

步骤 b: 1-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪的合成



向反应瓶中分别加入 4-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(250 mg, 0.79 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 10 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(98.9 mg, 0.32 mmol)、碘化钠(97.4 mg, 0.65 mmol)和乙腈(5 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 1-(苯并[b]噻吩-7-基)哌嗪盐酸盐(116.8 mg, 0.46 mmol)和碳酸钾(98.1 mg, 0.71 mmol)，混合液在 90 ℃下继续反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗

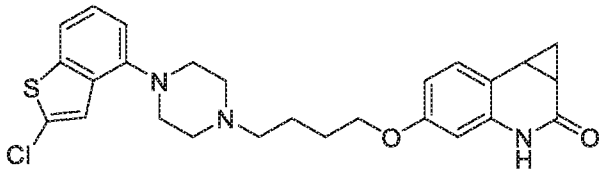
涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 =20:1)纯化得到目标产物 (100 mg, 70% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 8.02 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (brs, 4H), 2.75 (brs, 4H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 2H), 1.78–1.74 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 0.66 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

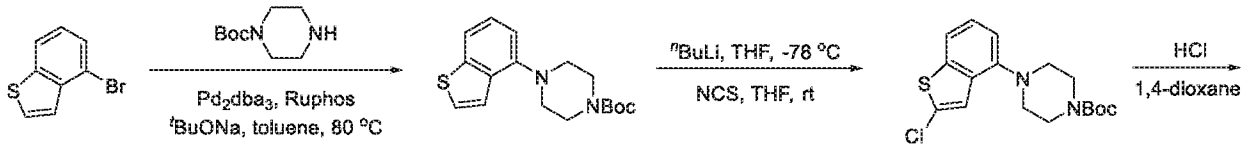
MS Found: 448.4[M+H]$^+$。

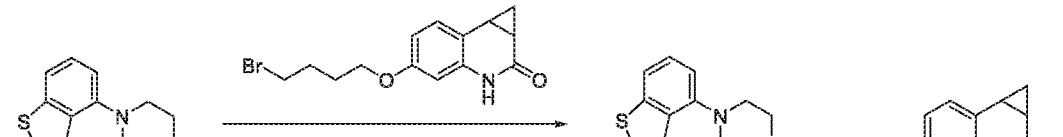
实施例 49

5-(4-(4-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮

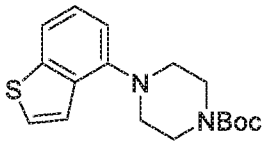


合成方案：



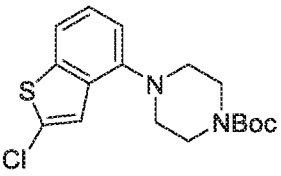


步骤 a: 4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



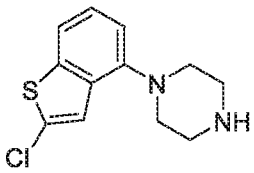
向干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(137.3 mg, 0.15 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(279.9 mg, 0.6 mmol)、叔丁醇钠(432.5 mg, 4.5 mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(838.1 mg, 4.5 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(30 mL)和 4-溴苯并[b]噻吩(635.8 mg, 3 mmol)，混合液在 80 ℃下反应 2 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (850 mg, 89% 产率)。

步骤 b: 4-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



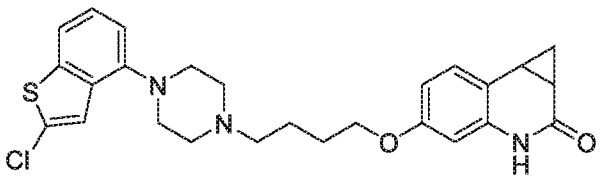
在-78 ℃下，向 4-(苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200.4 mg, 0.63 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(0.38 mL, 2.5 M 的正己烷溶液, 0.95 mmol)，在此温度下反应 3 小时。随后加入 N-氯代丁二酰亚胺(168.2 mg, 1.26 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液，随后将反应液升至室温并搅拌过夜。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (210 mg, 95%产率)。

步骤 c: 1-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪的合成



在反应瓶中分别加入 4-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(210 mg, 0.60 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 6 mL)，混合液在室温下反应 3 小时。反应结束后，浓缩反应液得到 1-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d: 5-(4-(4-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



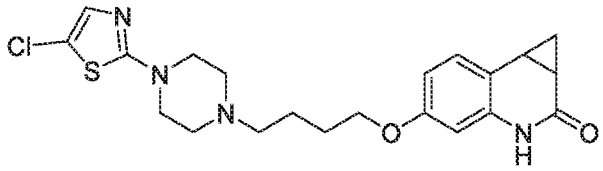
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(98.9 mg, 0.32 mmol)、碘化钠(97.4 mg, 0.65 mmol)和乙腈(5 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入 1-(2-氯苯并[b]噻吩-4-基)哌嗪盐酸盐(128.7 mg, 0.45 mmol)和碳酸钾(98.1 mg, 0.71 mmol)，混合液在 90 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚 =2:3)纯化得到目标产物 (127 mg, 83%产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, CDCl3): δ 7.98 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (brs, 4H), 2.70 (brs, 4H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.85–1.81 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.60–1.57 (m, 1H), 0.66 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

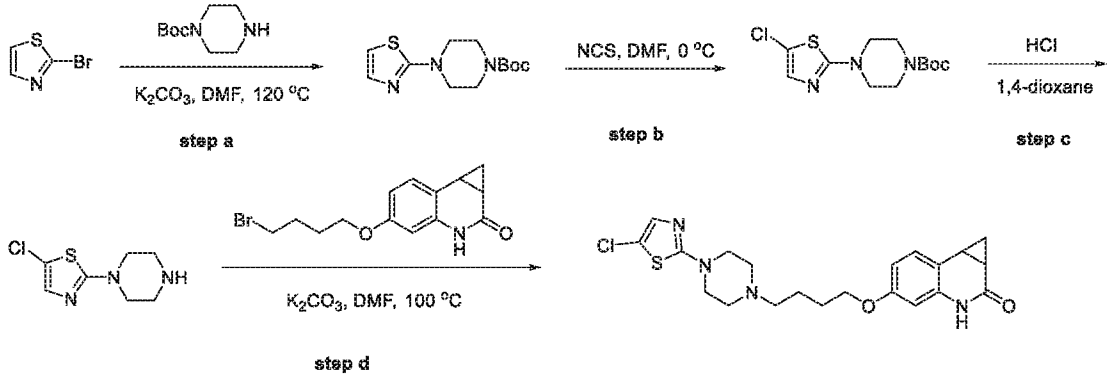
MS Found: 482.3[M+H]$^+$。

实施例 50

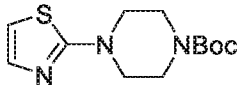
5-(4-(4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环氧[c]喹啉-2-酮



合成方案：

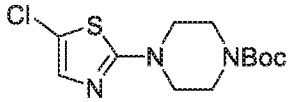


步骤 a: 4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



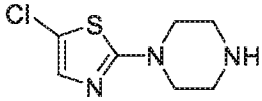
将 2-溴噻唑(2.0 g, 12.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.7 g, 14.6 mmol)和碳酸钾(3.4 g, 24.4 mmol)，在 120 ℃氮气氛围下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (0.7 g, 21% 产率)。

步骤 b: 4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



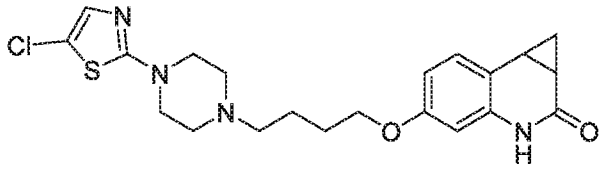
将 4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，在氮气氛围下冷却到 0 ℃，缓慢加入 N-氯代琥珀酰亚胺(247 mg, 1.9 mmol)，并搅拌 3 小时。将反应液倒入饱和食盐水溶液中，并用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)纯化得到目标产物 (240 mg, 43% 产率)。

步骤 c: 5-氯-2-(哌嗪-1-基)噻唑盐酸盐的合成



将 4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(240 mg, 0.8 mmol)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1 M, 5 mL)中，并搅拌 2 小时。经浓缩得到 5-氯-2-(哌嗪-1-基)噻唑盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d: 5-(4-(4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环氧[c]喹啉-2-酮的合成



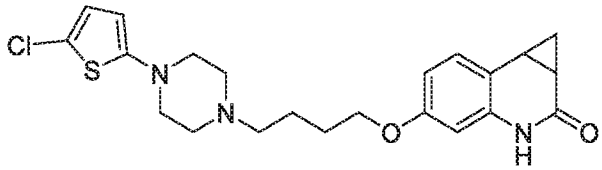
将 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(154.5 mg, 0.5 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，依次加入碳酸钾(179.9 mg, 1.3 mmol)和 5-氯-2-(哌嗪-1-基)噻唑盐酸盐(182.4 mg, 0.6 mmol)，反应液在 100 ℃下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇= 20:1)纯化得到目标产物 (40 mg, 29% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO): δ 9.83 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (brs, 4H), 2.47–2.44 (m, 5H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.72–1.68 (m, 2H), 1.59–1.54 (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 1H), 0.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

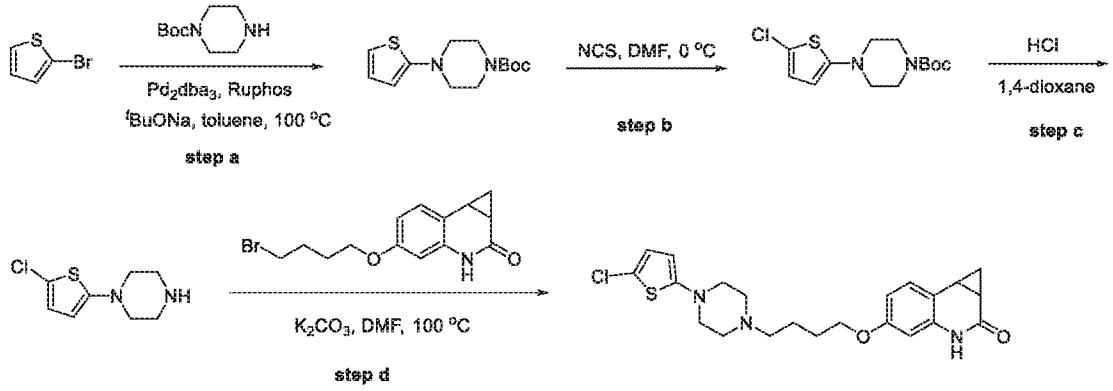
MS Found: 433.2[M+H]$^+$。

实施例 51

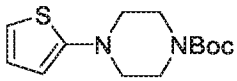
5-(4-(4-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环氧[c]喹啉-2-酮



合成方案：



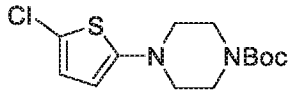
步骤 a: 4-(噻吩-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



将 2-溴噻吩(2.0 g, 12.3 mmol)溶于甲苯(20 mL)中，依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.7 g, 14.7 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(1.1 g, 1.2 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(1.2 g, 2.5 mmol)和叔丁醇钠(2.7 g, 24.5 mmol)，在 100 ℃氮气氛围下搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱

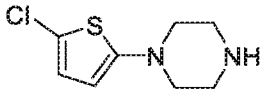
层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (400 mg, 12% 产率)。

步骤 b: 4-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



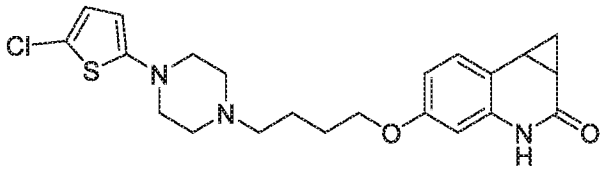
将 4-(噻吩-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400 mg, 1.5 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中，在氮气氛围下冷却到 0 ℃，缓慢加入 N-氯代琥珀酰亚胺(198 mg, 1.5 mmol)，并搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，并用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)纯化得到目标产物 (190 mg, 42% 产率)。

步骤 c: 1-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪盐酸盐的合成



将 4-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90 mg, 0.6 mmol)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.1M, 5 mL)中，并搅拌 2 小时。经浓缩得到 1-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪盐酸盐粗产物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 d: 5-(4-(4-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环氧[c]喹啉-2-酮的合成



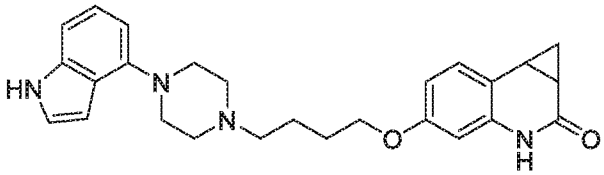
将 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(123.6 mg, 0.4 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，依次加入碳酸钾(179.7 mg, 1.3 mmol)和 1-(5-氯噻吩-2-基)哌嗪盐酸盐(165 mg, 0.5 mmol)，在 100 ℃下搅拌反应液 12 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)纯化得到目标产物 (30 mg, 24% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.48–2.45 (m, 3H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.82–1.79 (m, 2H), 1.73–1.71 (m, 2H), 1.61–1.57 (m, 1H), 0.67 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

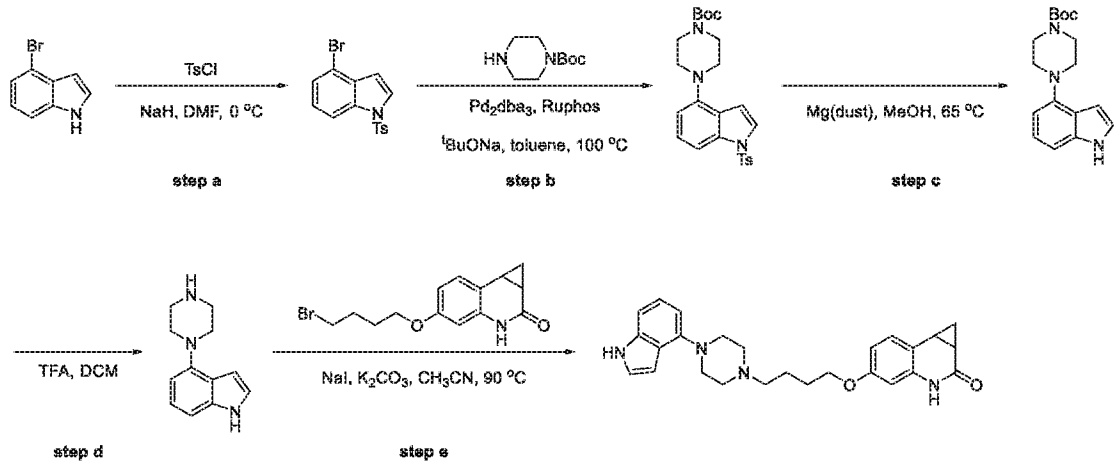
MS Found: 432.2[M+H]$^+$。

实施例 52

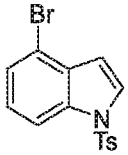
5-(4-(4-(1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮



合成方案：

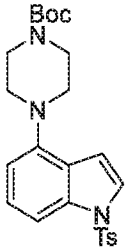


步骤 a: 4-溴-甲苯磺酰-1H-吲哚的合成



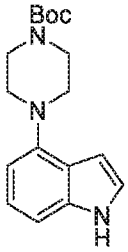
在 0 ℃下，向 4-溴-1-茚酮(5.0 g, 25.5 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中分批加入氢化钠(2.0 g, 51.0 mmol)，在此温度下反应 30 分钟后，分批加入对甲苯磺氯(5.3 g, 28.1 mmol)，随后将反应液升至室温搅拌 30 分钟。反应结束后，将反应液倒入冰水中，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)纯化得到目标产物 (7.0 g, 78% 产率)。

步骤 b: 4-(1-甲苯磺酰-1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



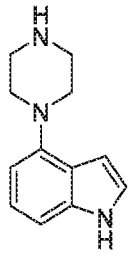
向 4-溴-甲苯磺酰-1H-吲哚(7.0 g, 20.0 mmol)的甲苯(50 mL)溶液中，分别加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.5 g, 24.0 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(916 mg, 1.0 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(932 mg, 2.0 mmol)和叔丁醇钠(3.8 g, 40.0 mmol)，混合液在氮气氛围下 100 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 =5:1)纯化得到目标产物 (4.5 g, 49% 产率)。

步骤 c: 4-(1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



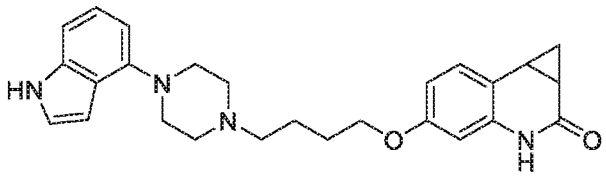
向 4-(1-甲苯磺酰-1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.5 g, 9.9 mmol)的甲醇(50 mL)溶液中加入镁屑(1.2 g, 49.4 mmol)，混合液回流 30 分钟。反应结束后，待反应液冷却到室温，经过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)纯化得到目标产物 (2.7 g, 93% 产率)。

步骤 d: 4-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚三氟乙酸盐的合成



向反应瓶中分别加入 4-(1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.49 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(2 mL)，混合液在室温下搅拌 2 小时，浓缩反应液得到的粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 e: 5-(4-(4-(1H-吲哚-4-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



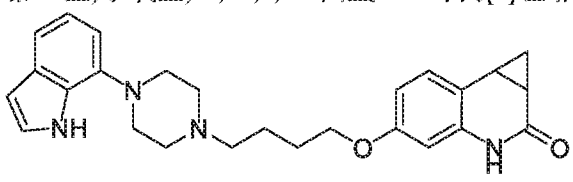
向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(206.0 mg, 0.66 mmol)、碘化钠(99.6 mg, 0.66 mmol)和乙腈(15 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入碳酸钾(275.1 mg, 1.99 mmol)和 4-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚三氟乙酸盐(133.6 mg, 0.66 mmol)，混合液在 90 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到目标产物 (30 mg, 10% 产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO): δ 11.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44–6.42 (m, 2H), 6.35 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.47–2.44 (m, 1H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95–1.92 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 1H), 0.44 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

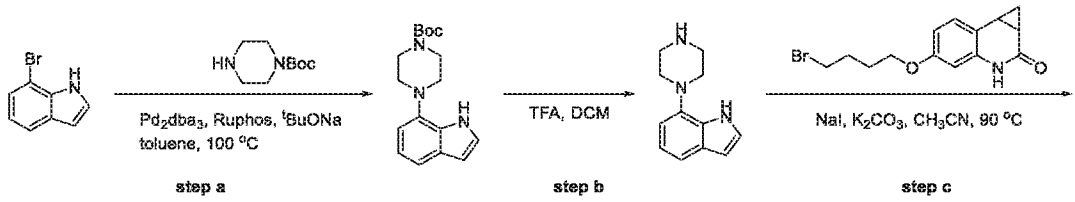
MS Found: 431.6[M+H]$^+$。

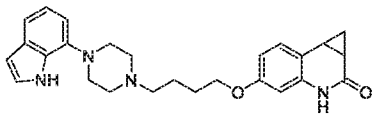
实施例 53

5-(4-(4-(1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成

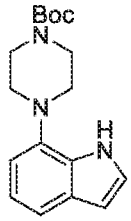


合成方案：



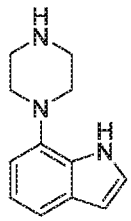


步骤 a: 4-(1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



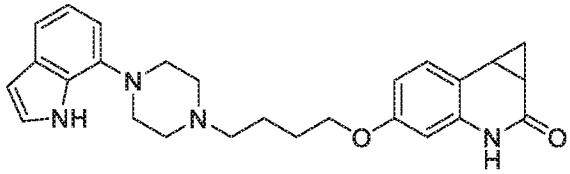
在干燥的反应瓶中分别加入三(二亚苄基丙酮)二钯(701.0 mg, 0.76 mmol)、2-二环已基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(713.2 mg, 1.53 mmol)、叔丁醇钠(1.5 g, 15.3 mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.7 g, 9.2 mmol)，随后将反应瓶在真空泵下抽换氮气三次，在氮气氛围下加入超干甲苯(20 mL)和 7-溴-1H-吲哚(1.5 g, 25.5 mmol)，混合液在 100 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)纯化得到目标产物 (420 mg, 18% 产率)。

步骤 b: 7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚三氟乙酸盐的合成



向反应瓶中分别加入 4-(1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.66 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(2 mL)，混合液在室温下搅拌 2 小时，浓缩反应液得到的粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 c: 5-(4-(4-(1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮的合成



向反应瓶中分别加入 5-(4-溴丁氧基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙[c]喹啉-2-酮(206.0 mg, 0.66 mmol)、碘化钠(99.6 mg, 0.66 mmol)和乙腈(15 mL)，混合液先在 90 ℃下反应 30 分钟。随后再加入碳酸钾(275.1 mg, 1.99 mmol)和 7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚三氟乙酸盐(133.6 mg, 0.66 mmol)，混合液在 90 ℃下反应 4 小时。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，

无水硫酸钠干燥后过滤浓缩，粗产物经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到目标产物 (35 mg, 12%产率)。

^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO): δ 11.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.44–6.42 (m, 2H), 6.35 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.47–2.44 (m, 1H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95–1.92 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 1H), 0.44 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

MS Found: 431.6[M+H]$^+$。

生物学测试评价

测试例 1、D_{2S} 受体 cAMP 激动剂测试方法

1.1 实验材料：

cAMP 检测试剂盒购自 Cisbio 公司；稳定表达 D_{2S} 受体的 HEK293 细胞株由上海枢境构建；Dopamine、Forskolin 和 IBMX 购自 Sigma 公司；ProxiPlate-384 孔板购自 PerkinElmer 公司；HBSS 购自 Thermo Fisher Scientific 公司。PerkinElmer Envision 2105 型多功能酶标仪、Tecan D300e 皮升级微量加液系统、Agilent Bravo 液体工作站、Countstar BioTech 细胞计数仪。

1.2 实验方法：

(1) 培养的细胞使用胰酶进行消化，终止消化后细胞悬液使用 HBSS 缓冲液洗涤，200×g 离心去除培养基，沉淀使用适量实验缓冲液重悬，取 20 μL 使用细胞计数仪计数，稀释到 0.6×10^6 个/mL。

(2) ProxiPlate-384 孔板中加入 5 μL 细胞悬液（每孔 3×10^3 个细胞）。

(3) 受试化合物在实验缓冲液中进行梯度稀释，使用 Bravo 转移 5 μL 到反应板中。阴性对照孔 5 μL 实验缓冲液，阳性对照孔 5 μL Dopamine（终浓度 1×10^{-7} M）。

(4) 室温孵育 15 分钟。

(5) 使用 Tecan D300e 皮升级微量加液系统向反应板中加入 25 nL 的 Forskolin（终浓度 5×10^{-7}M）。

(6) 室温孵育 45 分钟。

(7) 加入 10 μL 检测试剂到反应板中，室温避光孵育 1 小时。

(8) 使用 Envision 2105 型多功能酶标仪进行检测。激发光 340 nm，发射光 620 nm 和 665 nm。计算每个测试孔的 665 nm/620 nm 的比值。

激活率（Activity%）=（阴性对照比值-化合物比值）/（阴性对照比值-阳性对照比值）×100%

1.3 实验结果：如表 1 所示。

表 1 本发明化合物对 D_{2S} 受体的激动活性结果

实施例编号	D_{2S}	
	EC_{50} (nM)	Max Act%
实施例 1	0.97	114.9
实施例 1-P1	0.94	111.9

实施例 1-P2	1.49	113.8
实施例 38	0.88	92.4
实施例 41	0.92	115.0
实施例 41-P1	0.93	114.2
实施例 41-P2	0.96	113.4
实施例 42	0.95	106.0
实施例 42-P1	1.00	102.0
实施例 42-P2	0.93	99.2
实施例 43	0.92	134.9
实施例 43-P1	1.30	123.1
实施例 43-P2	0.92	125.3
实施例 44	0.93	91.0
实施例 44-P1	0.98	96.8
实施例 44-P2	0.92	89.1
实施例 45	0.93	105.6
实施例 45-P1	1.01	106.1
实施例 45-P2	0.89	111.5
实施例 46	0.93	114.3
实施例 46-P1	0.96	113.3
实施例 46-P2	0.93	110.2
实施例 47	0.97	102.9
实施例 48	0.89	114.8
实施例 49	0.99	112.6
实施例 51	0.76	111.1
Aripiprazole	0.92	108.8
RP5063	1.81	91.6

1.4 实验结论：

根据上述表 1 结果可知，本发明的化合物对多巴胺 D_{2S} 具有激动作用。

测试例 2、5-HT_{1A} 受体 cAMP 激动剂测试方法

2.1 实验材料：

cAMP 检测试剂盒购自 Cisbio 公司；稳定表达 5-HT_{1A} 受体的 HEK293 细胞株由上海柘境生物科技有限公司构建；Serotonin、Forskolin 和 IBMX 购自 Sigma 公司；ProxiPlate-384 孔板购自 PerkinElmer 公司；HBSS 购自 Thermo Fisher Scientific 公司。PerkinElmer Envision 2105 型多功能酶标仪、Tecan D300e 皮升级微量加液系统、Agilent Bravo 液体工作站、Countstar BioTech 细胞计数仪。

2.2 实验方法：

(1) 培养的细胞使用胰酶进行消化，终止消化后细胞悬液使用 HBSS 缓冲液洗涤，200×g 离心去除培养基，沉淀使用适量实验缓冲液重悬，取 20 μL 使用细胞计数仪计数，稀释到 0.4×10^6 个/mL。

(2) ProxiPlate-384 孔板中加入 5 μL 细胞悬液（每孔 2×10^3 个细胞）。

(3) 受试化合物在实验缓冲液中进行梯度稀释，使用 Bravo 转移 5 μL 到反应板中。阴性对照孔 5 μL 实验缓冲液，阳性对照孔 5 μL Serotonin（终浓度 10^{-6} M）。

(4) 室温孵育 15 分钟。

(5) 使用 Tecan D300e 皮升级微量加液系统向反应板中加入 25 nL 的 Forskolin（终浓度 2.5×10^{-7} M）。

(6) 室温孵育 45 分钟。

(7) 加入 10 μL 检测试剂到反应板中，室温避光孵育 1 小时。

(9) 使用 Envision 2105 型多功能酶标仪进行检测。激发光 340 nm，发射光 620 nm 和 665 nm。计算每个测试孔的 665 nm/620 nm 的比值。

激活率（Activity%）=（阴性对照比值-化合物比值）/（阴性对照比值-阳性对照比值）×100%

2.3 实验结果：如表 2 所示。

表 2 本发明化合物对 5-HT_{1A} 受体的激动活性结果

实施例编号	5-HT_{1A}	
	EC_{50} (nM)	Max Act%
实施例 1	1005	50.2
实施例 1-P1	1796	33.9
实施例 1-P2	1213	45.2
实施例 41	50.84	92.7
实施例 41-P1	36.49	99.0
实施例 41-P2	18.64	96.2
实施例 42	313.1	55.7
实施例 42-P1	143.1	62.9
实施例 42-P2	692.7	45.5
实施例 43	157.6	67.7
实施例 43-P1	194.1	68.3
实施例 43-P2	92.41	60.6
实施例 44	11.24	58.9
实施例 44-P1	12.73	49.5
实施例 44-P2	7.05	48.0
实施例 45	253.0	54.7
实施例 45-P1	243.0	56.4

实施例 45-P2	199.6	52.8
实施例 46	353.5	62.6
实施例 46-P1	344.7	67.7
实施例 46-P2	258.4	59.3
实施例 47	206.5	75.8
实施例 48	366.2	55.2
实施例 49	128.1	80.7
实施例 51	73.40	79.4
Aripiprazole	2417	43.8
RP5063	1881	31.6

2.4 实验结论：

根据上述表 2 结果可知，本发明的化合物对 5-HT_{1A} 受体具有激动作用。

测试例 3、5-HT_{2A} 受体钙流测试方法：

3.1 实验材料：

Fluo-4 钙流检测试剂盒购自 Invitrogen；稳定表达 5-HT_{2A} 受体的 CHO 细胞株购自 PerkinElmer；Serotonin 购自 Sigma 公司；Ketanserin 购自 Targetmol 公司；多聚赖氨酸包被的 384 孔板、384 孔化合物板购自 Greiner Bio-One 公司。Molecular Device FLIPR、Agilent Bravo 液体工作站、Countstar BioTech 细胞计数仪。

3.2 实验方法：

第一天：细胞铺板

(1) 取冻存的细胞在 37℃水浴锅中迅速解冻，细胞使用铺板培养基重悬，200×g 离心去除冻存液，沉淀使用适量铺板培养基重悬，取 20 μL 使用细胞计数仪计数，细胞密度稀释到 1×10^6 个/mL。

(2) 多聚赖氨酸包被的 384 孔板中加入 20 μL 细胞悬液（每孔 2×10^4 个细胞）。

(3) 细胞板在 37℃/5% CO_2 培养箱中培养 16-20 小时。

第二天：受试化合物检测

(1) 从培养箱中取出细胞板，100×g 离心去除培养基，先加入 20 μL 实验缓冲液，再加入 20 μL 2×荧光探针溶液，37℃孵育 50 分钟然后室温平衡 10 分钟。

(2) 激动剂阳性化合物 EC_{80} 测试：激动剂阳性化合物 Serotonin 在实验缓冲液中进行梯度稀释。将细胞板和激动剂阳性化合物板放置到 FLIPR 仪器内，运行检测程序，从激动剂化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，并读取荧光信号。使用 Screenworks 软件计算激动剂阳性化合物的 EC_{80}，并配制 6×EC_{80} 浓度备用。

(3) 受试化合物激动和拮抗活性测试：受试化合物在实验缓冲液中使用 Bravo 进行梯度稀释。将细胞板和受试化合物板放置到 FLIPR 仪器内，运行检测程序，从受试化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，阴性对照为 10 μL 实验缓冲液，阳性对照为 10 μL Serotonin（终浓度 10^{-5} M），读取荧光信号。

然后取出受试化合物板并放入 6×EC_{80} 浓度的激动剂阳性化合物板，从 6×EC_{80} 浓度的激动剂阳性化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，阴性对照为 10 μL 实验缓冲液，阳性对照为 10 μL Ketanserin（终浓度 10^{-5} M），读取荧光信号。

抑制率(Inhibition%）=(阴性对照读值-化合物读值)/(阴性对照读值-阳性对照读值)×100%

3.3 实验结果：如表 3 所示。

表 3 本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体的调节活性结果

实施例编号	5-HT_{2A}	
	IC_{50} (nM)	Max Inh%
实施例 1	730.9	98.4
实施例 1-P1	745.4	100.3
实施例 1-P2	736.9	100.3
实施例 38	4847	98.1
实施例 39	2931	94.2
实施例 41	3347	80.4
实施例 41-P1	2912	88.2
实施例 41-P2	3452	88.2
实施例 42	1687	100.6
实施例 42-P1	1955	100.5
实施例 42-P2	497.3	97.3
实施例 43	971.2	100.3
实施例 43-P1	853.0	100.7
实施例 43-P2	1128	96.6
实施例 44	260.2	99.7
实施例 44-P1	192.2	99.6
实施例 44-P2	289.5	99.7
实施例 45	460.0	100.1
实施例 45-P1	397.9	99.8
实施例 45-P2	411.5	100.0
实施例 46	2342	91.6
实施例 46-P1	910.1	96.4
实施例 46-P2	535.1	90.9
实施例 47	268.2	96.0
实施例 48	2406	100.5
实施例 49	7402	90.4

实施例 51	2526	99.8
实施例 52	1585	99.9
Aripiprazole	8543	86.0
RP5063	9126	67.6

3.4 实验结论：

根据上述表 3 结果可知，本发明的化合物对 5-HT_{2A} 受体具有拮抗作用。

测试例 4、5-HT_{2B} 受体钙流测试方法

4.1 实验材料：

Fluo-4 钙流检测试剂盒购自 Invitrogen；稳定表达 5-HT_{2B} 受体的 HEK293 细胞株购自金斯瑞；Serotonin 购自 Sigma 公司；Methiothepin 购自 Targetmol 公司；多聚赖氨酸包被的 384 孔板、384 孔化合物板购自 Greiner Bio-One 公司。Molecular Device FLIPR、Agilent Bravo 液体工作站、Countstar BioTech 细胞计数仪。

4.2 实验方法：

第一天：细胞铺板

(1) 培养的细胞使用胰酶进行消化，终止消化后细胞悬液取冻存的细胞在 37℃水浴锅中迅速解冻，细胞使用铺板培养基重悬，经 200×g 离心去除培养基冻存液，沉淀使用适量铺板培养基重悬，取 20 μL 使用细胞计数仪计数，细胞密度稀释到 1×10^6 个/mL。

(2) 多聚赖氨酸包被的 384 孔板中加入 20 μL 细胞悬液（每孔 2×10^4 个细胞）。

(3) 细胞板在 37℃/5% CO_2 培养箱中培养 16-20 小时。

第二天：受试化合物检测

(1) 从培养箱中取出细胞板，100×g 离心去除培养基，先加入 20 μL 实验缓冲液，再加入 20 μL 2×荧光探针溶液，37℃孵育 50 分钟然后室温平衡 10 分钟。

(2) 激动剂阳性化合物 EC_{80} 测试：激动剂阳性化合物 Serotonin 在实验缓冲液中进行梯度稀释。将细胞板和激动剂阳性化合物板放置到 FLIPR 仪器内，运行检测程序，从激动剂化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，并读取荧光信号。使用 Screenworks 软件计算激动剂阳性化合物的 EC_{80}，并配制 6×EC_{80} 浓度备用。

(3) 受试化合物拮抗活性测试：受试化合物在实验缓冲液中进行梯度稀释。将细胞板和受试化合物板放置到 FLIPR 仪器内，运行检测程序，从受试化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，然后从 6×EC_{80} 浓度的激动剂阳性化合物板中转移 10 μL 到细胞板中，阴性对照为 10 μL 实验缓冲液，阳性对照为 10 μL Methiothepin（终浓度 10^{-5} M），读取荧光信号。

抑制率(Inhibition%）=(阴性对照比读值-化合物比读值)/(阴性对照比读值-阳性对照比读值)×100%

4.3 实验结果：如表 4 所示。

表 4 本发明化合物对 5-HT_{2B} 受体的调节活性结果

实施例编号	**5-HT_{2B}**

	IC_{50} (nM)	Max Inh%
实施例 1	658.1	105.8

4.4 实验结论：

根据上述表 4 结果可知，本发明的化合物对 5-HT_{2B} 受体具有拮抗作用。

测试例 5、D_{2L} 受体 cAMP 激动剂测试方法

5.1 实验材料：

cAMP 检测试剂盒购自 Cisbio 公司；稳定表达 D_{2L} 受体的 HEK293 细胞株由上海枢境构建；Dopamine、Forskolin 和 IBMX 购自 Sigma 公司；ProxiPlate-384 孔板购自 PerkinElmer 公司；HBSS 购自 Thermo Fisher Scientific 公司。PerkinElmer Envision 2105 型多功能酶标仪、Tecan D300e 皮升级微量加液系统、Agilent Bravo 液体工作站、Countstar BioTech 细胞计数仪。

5.2 实验方法：

(1) 取冻存的细胞在 37℃水浴锅中解冻，细胞悬液使用 HBSS 缓冲液重悬，750 rpm 离心 5 分钟去除培养基，沉淀使用适量实验缓冲液重悬，取适量的细胞悬液稀释到 0.4×10^6 个/mL。

(2) ProxiPlate-384 孔板中加入 5 μL 细胞悬液（每孔 2×10^3 个细胞），1000 rpm 离心 1 分钟。

(3) 受试化合物在实验缓冲液中进行梯度稀释，使用 Bravo 转移 5 μL 到反应板中。阴性对照孔 5 μL 实验缓冲液，阳性对照孔 5 μL Dopamine（终浓度 1μM）。

(4) 室温孵育 15 分钟。

(5) 使用 Tecan D300e 皮升级微量加液系统向反应板中加入 25.1 nL 的 Forskolin（终浓度 0.5 μM）。

(6) 室温避光孵育 45 分钟。

(7) 加入 10 μL 检测试剂到反应板中，室温避光孵育 1 小时。

(8) 使用 Envision 2105 型多功能酶标仪进行检测。激发光 340 nm，发射光 620 nm 和 665 nm。计算每个测试孔的 665 nm/620 nm 的比值。

激活率（Activity%）=（阴性对照比值-化合物比值）/（阴性对照比值-阳性对照比值）×100%

5.3 实验结果：如表 5 所示。

表 5 本发明化合物对 D_{2L} 受体的激动活性结果

实施例编号	D_{2L}	
	EC_{50} (nM)	Max Act%
实施例 1	0.62	54.4
实施例 1-P1	1.07	47.7
实施例 1-P2	0.61	33.1
实施例 38	1.39	32.3
实施例 41	0.97	42.4
实施例 41-P1	0.78	46.7
实施例 41-P2	0.36	58.6

实施例 42	0.47	32.7
实施例 42-P1	0.99	29.6
实施例 42-P2	0.43	32.6
实施例 43	0.30	42.8
实施例 43-P1	0.90	37.9
实施例 43-P2	0.25	35.7
实施例 44	0.37	44.7
实施例 44-P1	0.26	45.9
实施例 44-P2	0.22	53.9
实施例 45	0.44	41.3
实施例 45-P1	2.12	28.0
实施例 45-P2	0.62	41.5
实施例 46	0.40	43.4
实施例 46-P1	0.49	42.2
实施例 46-P2	0.38	43.6
实施例 47	0.84	35.9
实施例 48	0.49	49.0
实施例 49	0.91	56.3
实施例 51	1.53	82.6
实施例 52	0.31	65.3
Aripiprazole	1.06	57.7
RP5063	3.40	40.6

5.4 实验结论：

根据上述表 5 结果可知，本发明的化合物对多巴胺 D_{2L} 具有激动作用。

测试例6、本发明化合物的小鼠药代动力学测试

6.1 试验目的：

对雄性 ICR 小鼠进行经口灌胃给药，测定本发明化合物在小鼠中的血药浓度，计算 PK 参数，对本发明化合物进行药代动力学评价。

6.2 试验材料：

（1）试验样品：本发明实施例化合物，自制。

（2）试验动物：ICR 小鼠，SPF 级，雄性，徐州医科大学。

（3）主要试验仪器：

名称	型号	生产厂家
AB 公司三重四级杆液质联用仪	Triple Quad 5500+ QTRAP	SCIEX

赛多利斯双量程天平	SECURA225D-ICN	赛多利斯科学仪器有限公司
台式高速冷冻离心机	Thermo 75009915	Thermo Scientific
RAININ 微量移液器	20/200/1000 μL	美国 RAININ® (瑞宁)公司
微孔板震荡器	88882006	Thermo Scientific
台式超声波清洗机	KQ5200DE	昆山市超声仪器有限公司
涡旋振荡器	Vortex genie 2	美国 Scientific Industries 公司
纯水仪	Milli-Q IQ7000	德国默克公司
精密电子天平	XSE105DU	METTLER TOLEDO

6.3 试验方案：

（1）给药信息：

药品配制：根据称量药物的重量，计算配制体积，先加入 5%的 DMSO，待药物充分溶解后，再加入 95%的 20% β-环糊精水溶液，充分混匀备用。

给药途径：经口灌胃给药。给药频率及期限：单次给药。

（2）试验方法：

将 ICR 小鼠按体重分层后随机分组，每组 9 只小鼠，试验前过夜禁食。分别经口灌胃给药并在 0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 和 24 小时（每只小鼠取 3 个时间点），于小鼠眼底静脉取血 50 μL 至含有抗凝剂肝素钠的样品管并置于湿冰中，4000 r·min^{-1} 离心 10 min，分离血浆，冷冻保存在 -80℃冰箱中待测。

6.4 试验结果与分析：

采用高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）测定血浆样品的浓度。化合物和内标的保留时间、色谱采集和色谱的积分采用软件 Analyst（AB SCIEX）进行处理，数据的统计采用软件 Watson LIMS（Thermo Fisher Scientific）或 Analyst（AB SCIEX）进行处理。采用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动学参数。具体结果如表 6 所示。

表 6 小鼠药代实验结果

实施例编号	**剂量 (mg/kg)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)**
实施例 1	5	10.8	510.7	7162.9
实施例 1-P1	5	34.3	341.3	13142.6
实施例 1-P2	5	10.8	429.7	7096.5
实施例 41	5	8.6	971.3	9974.8
实施例 41-P1	5	6.4	1593.3	12950.5
实施例 41-P2	5	15.9	701.3	13958.8
实施例 42	5	13.0	687.0	11254.7

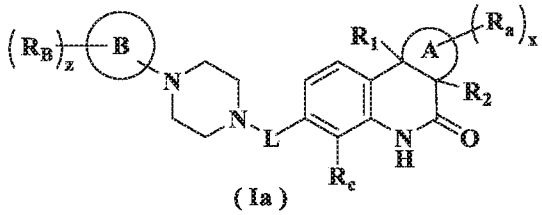
实施例 42-P1	5	4.1	1180.0	8000.6
实施例 42-P2	5	5.8	1296.7	11157.8
实施例 45	5	6.1	1160.0	9654.5
实施例 45-P1	5	3.2	773.7	4769.0
实施例 45-P2	5	3.0	660.0	4083.7
实施例 46	5	15.2	1197.7	17727.1
实施例 46-P1	5	2.9	1240.7	6287.5
实施例 46-P2	5	5.3	837.7	6094.3
实施例 49	3	10.5	420.0	4775.6
Aripiprazole	5	3.5	180.3	1037.8
RP5063	5	3.8	195.0	1557.5

6.5 试验结论：

从表中小鼠药代实验结果可以看出，本发明化合物给药后能迅速吸收，表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

权利要求

1. 一种通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



(Ia)

其中：

L 为-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}NH(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}OC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}SC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH(CH_2)_{n2}$-或-$(CH_2)_{n1}NHC(O)(CH_2)_{n2}$-；

环 A 为 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环基；

R_a 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

环 B 为 C_{6-12} 芳基、5~12 元杂芳基、C_{6-12} 芳基并 C_{3-8} 环烷基、C_{6-12} 芳基并 4-8 元杂环基或 C_{6-12} 芳基并 5-10 元杂芳基；

R_B 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、氧代基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_c 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-$C(O)OR_{aa}$、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

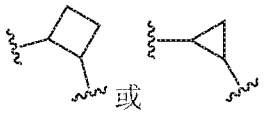
x 为 0~4 的整数；

z 为 0~5 的整数；且

n1 和 n2 各自独立地为 0~6 的整数。

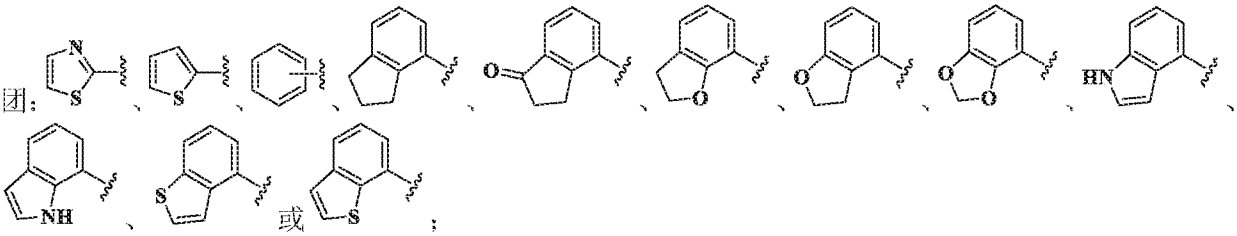
2. 根据权利要求 1 所述的通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，满足以下条件中的一种或多种：

（1）L 为-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}OCH_2$-、-$(CH_2)_2O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S$-、-$(CH_2)_{n1}SCH_2$-、-$(CH_2)_2S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NHCH_2$-、-$(CH_2)_{n1}NHC(O)CH_2$-或-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_{n2}$-，优选-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}S$-或-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-，更优选-$(CH_2)_{n1}O$-，进一步优选-$(CH_2)_3O$-、-$(CH_2)_4O$-或-$(CH_2)_5O$-；

（2）环 A 为 C_{3-6} 环烷基，优选  或 ；

（3）R_a 为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、氘、氟或甲基，进一步优选氢、氘或氟；

（4）R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、氘、氟、氰基或甲基；

（5）环 B 为 5~6 元杂芳基、苯基、苯并 C_{3-8} 环烷基、苯并 4-8 元杂环基或苯并 5-6 元杂芳基，优选 5~6 元杂芳基、苯基、苯并 C_{5-6} 环烷基、苯并 5-6 元杂环基或苯并 5-6 元杂芳基，更优选如下基团：；

（6）R_B 为氢、氘、卤素、氰基、羟基、氧代基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、氧代基、甲氧基或甲基，更优选氢、氟、氯、氰基、羟基、氧代基、甲氧基或甲基；

（7）R_c 为氢、氘或卤素，优选氢、氘、氟、氯或溴，更优选氢或氟；

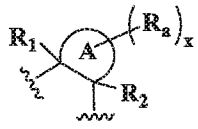
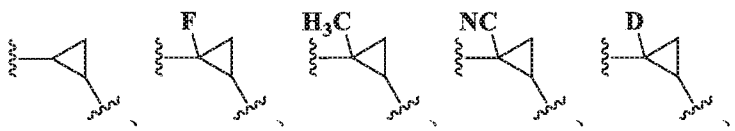
（8）R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基，优选氢、氘、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基，更优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；

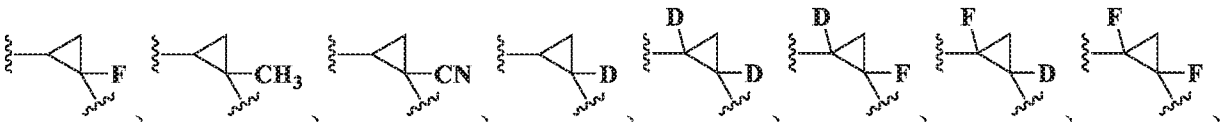
（9）z 为 0~3 的整数；

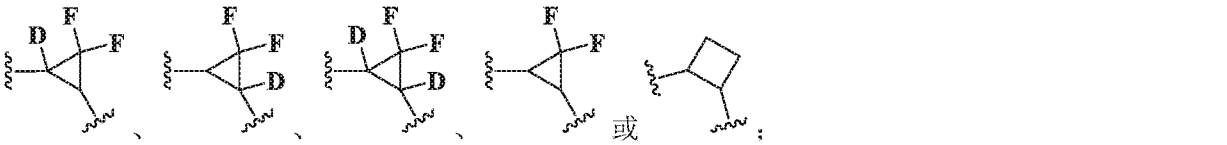
（10）n1 为 3~5 的整数，优选 4；

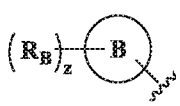
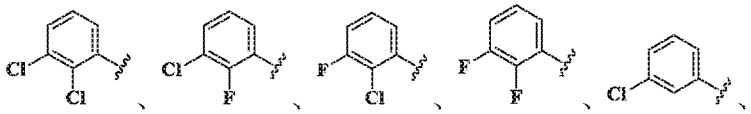
（11）n2 为 0。

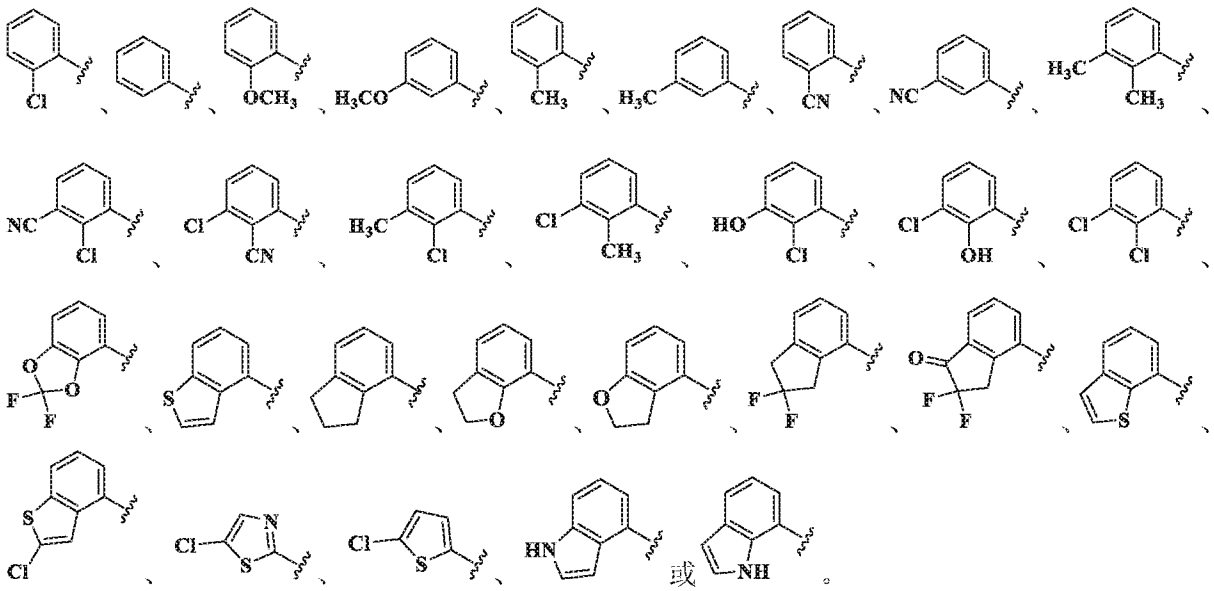
3. 根据权利要求 2 所述的通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，满足以下条件中的一种或多种：

（1）  为如下基团：

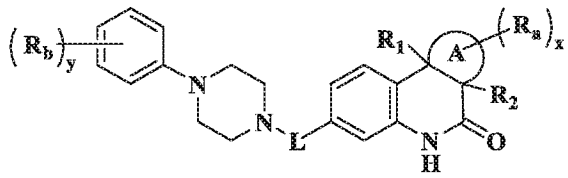




（2）  为如下基团：



4. 一种通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



（I）

其中：

L 为-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}NH(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}OC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}SC(O)(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH(CH_2)_{n2}$-或-$(CH_2)_{n1}NHC(O)(CH_2)_{n2}$-；

环 A 为 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环基；

R_a 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)OR_{aa}、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-C(O)$NR_{aa}R_{bb}$；

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)OR_{aa}、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-C(O)$NR_{aa}R_{bb}$；

R_b 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)OR_{aa}、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-C(O)$NR_{aa}R_{bb}$；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

x 为 0~4 的整数；

y 为 0~5 的整数；且

n1 和 n2 各自独立地为 0~6 的整数。

5. 根据权利要求 4 所述的通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足如下条件中的一种或多种：

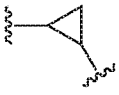
（1）L 为-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}OCH_2$-、-$(CH_2)_2O(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}S$-、-$(CH_2)_{n1}SCH_2$-、-$(CH_2)_2S(CH_2)_{n2}$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-、-$(CH_2)_{n1}C(O)NHCH_2$-、-$(CH_2)_{n1}NHC(O)CH_2$-或-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_{n2}$-，优选-$(CH_2)_{n1}O$-、-$(CH_2)_{n1}S$-或-$(CH_2)_{n1}C(O)NH$-，更优选-$(CH_2)_{n1}O$-，进一步优选-$(CH_2)_3O$-、-$(CH_2)_4O$-或-$(CH_2)_5O$-；

（2）R_a 为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、氘、氟或甲基，进一步优选氢、氘或氟；

（3）R_1 和 R_2 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、氘、氟、氰基或甲基；

（4）R_b 为氢、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲氧基或甲基，更优选氢、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基或甲基；

（5）R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基，优选氢、氘、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基，更优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；

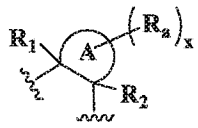
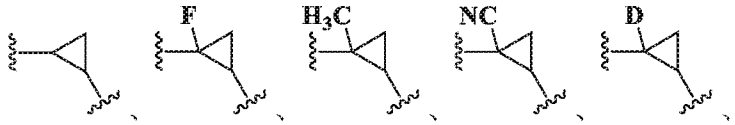
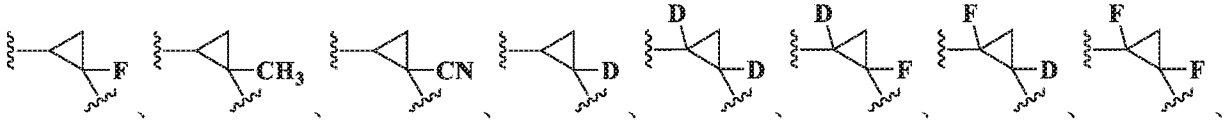
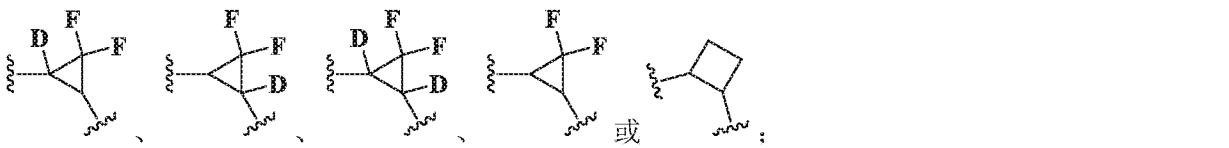
（6）环 A 为 C_{3-6} 环烷基，优选  或 ；

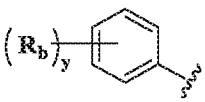
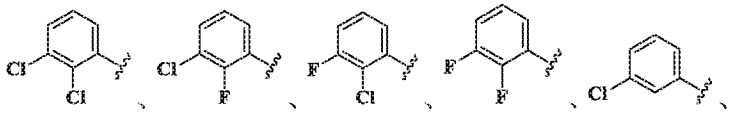
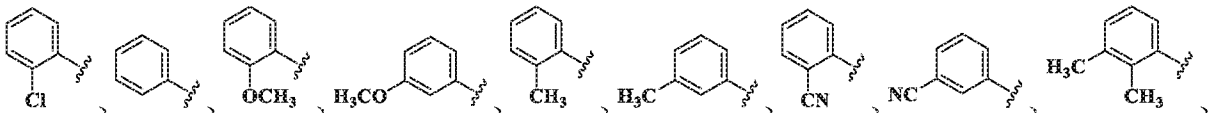
（7）y 为 0~2 的整数；

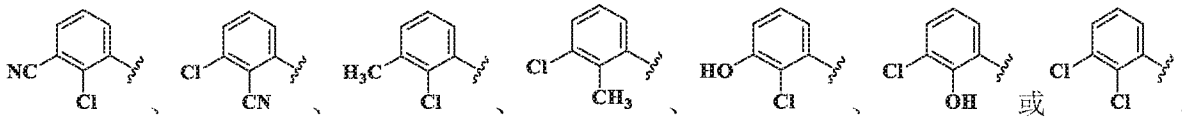
（8）n1 为 3~5 的整数，优选 4；

（9）n2 为 0。

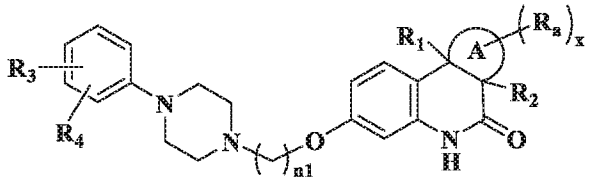
6. 根据权利要求 5 所述的通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足如下条件中的一种或多种：

（1）  为如下基团：、、 或 ；

（2）  为如下基团：、



7. 根据权利要求 4-6 任一项所述的通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式（I）进一步如通式（II）所示：



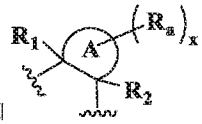
（II）

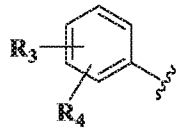
其中：

R_3 和 R_4 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)OR_{aa}、-$NR_{aa}R_{bb}$ 或-C(O)$NR_{aa}R_{bb}$，优选氢、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，更优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲氧基或甲基，进一步优选氢、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基或甲基；

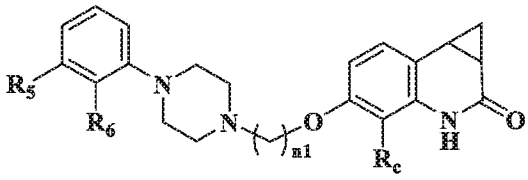
R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地为氢、氘、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，优选氢、氘、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基，更优选氢、氘、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基，进一步优选氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；且

n1 为 2~6 的整数，优选 3~5 的整数，更优选 4；

环 A、R_1、R_2、R_a、x 和  的定义如权利要求 4-6 任一项所述。

8. 根据权利要求 7 所述的通式（II）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于， 为如下基团：

9. 根据权利要求 1-3 任一项所述的通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式（Ia）进一步如通式（III）所示：



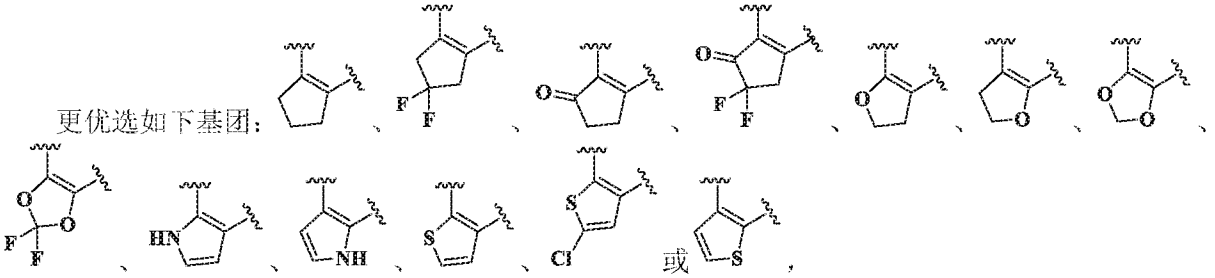
(III)

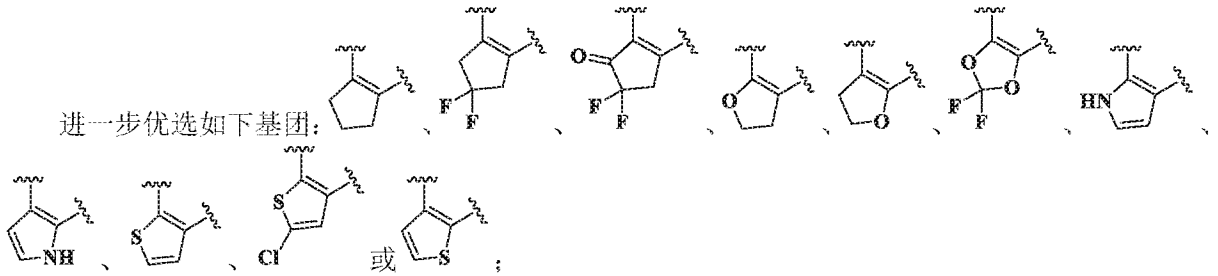
其中：

R_5 和 R_6 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，优选氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲氧基或甲基，更优选氢、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基或甲基；

或者，R_5 和 R_6 与其连接的碳原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述的 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环基和 5-6 元杂芳基任选地可进一步被氢、氘、氧代基和卤素中的一个或多个取代基所取代，

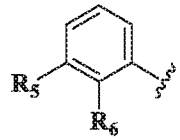
优选 C_{3-5} 环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述的 C_{3-5} 环烷基、5-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基任选地可进一步被氢、氘、氧代基、氟、氯和溴中的一个或多个取代基所取代，

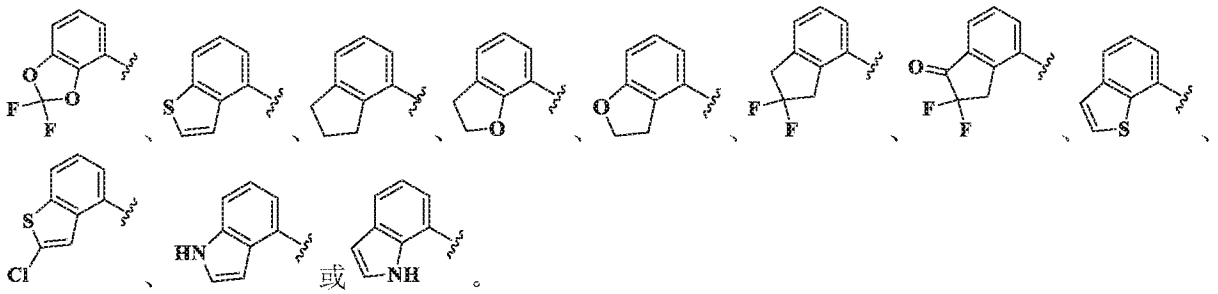
更优选如下基团：

进一步优选如下基团：

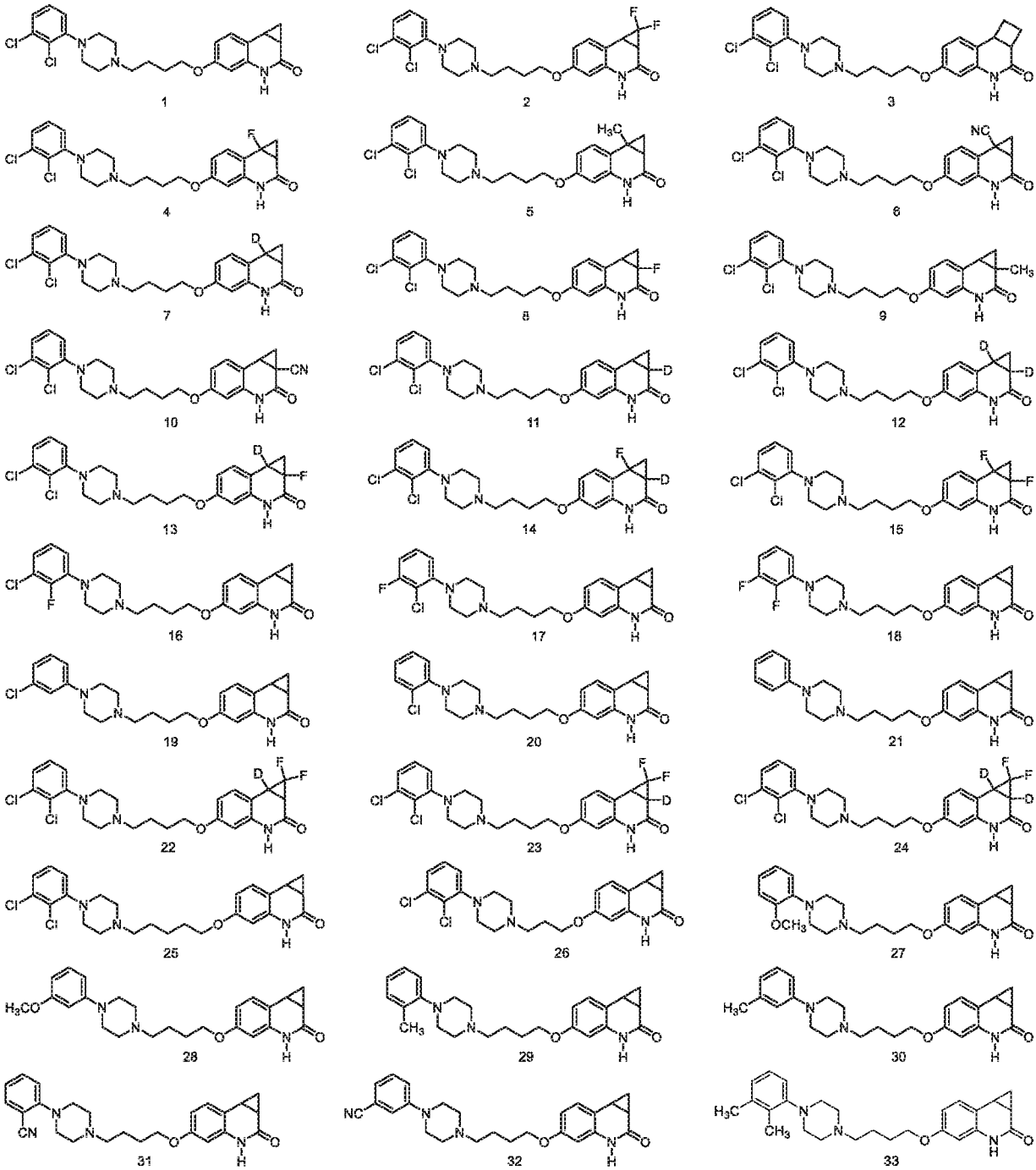
R_c 为氢、氘或卤素，优选氢、氘、氟、氯或溴；更优选氢或氟；

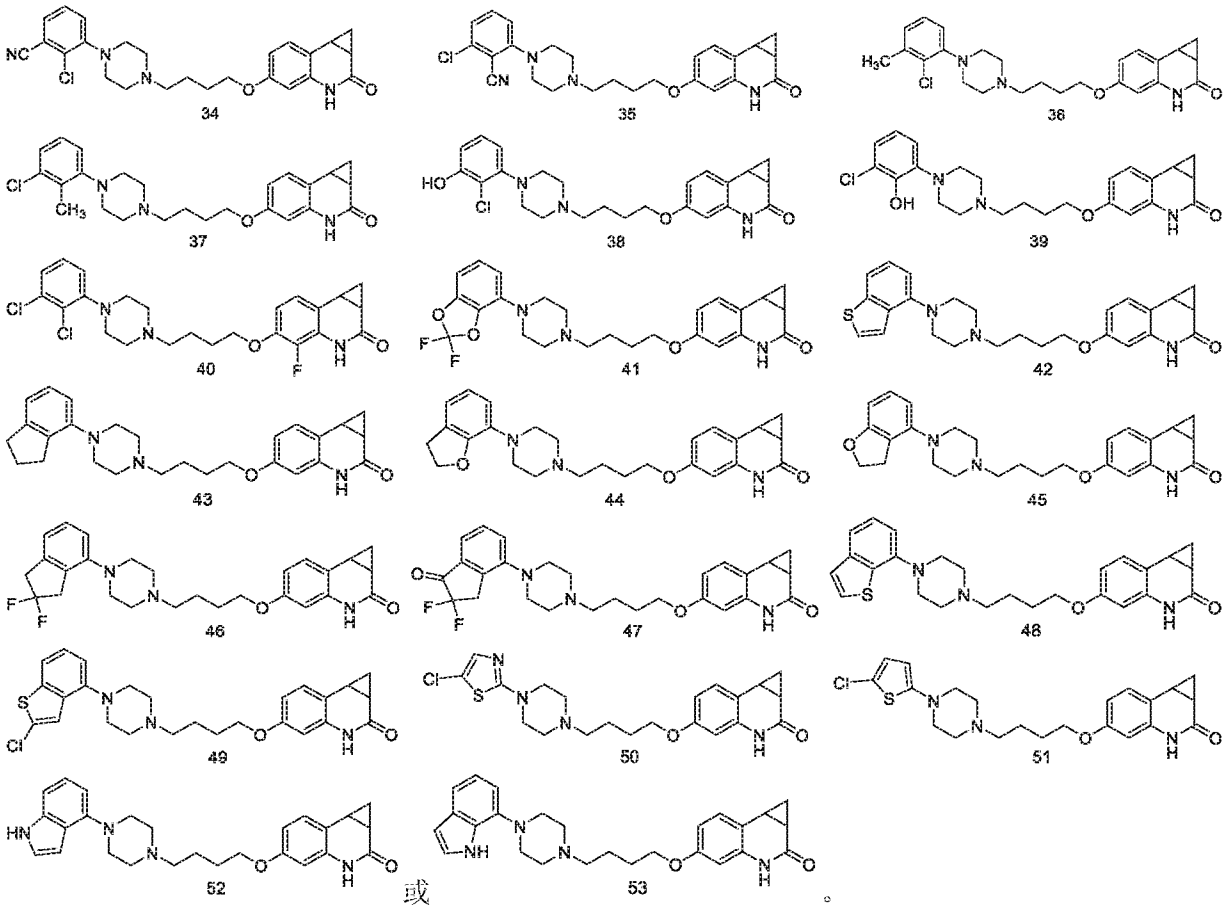
n1 为 2~6 的整数，优选 3~5 的整数，更优选 4。

10. 根据权利要求 9 所述的通式（III）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于， 为如下基团：



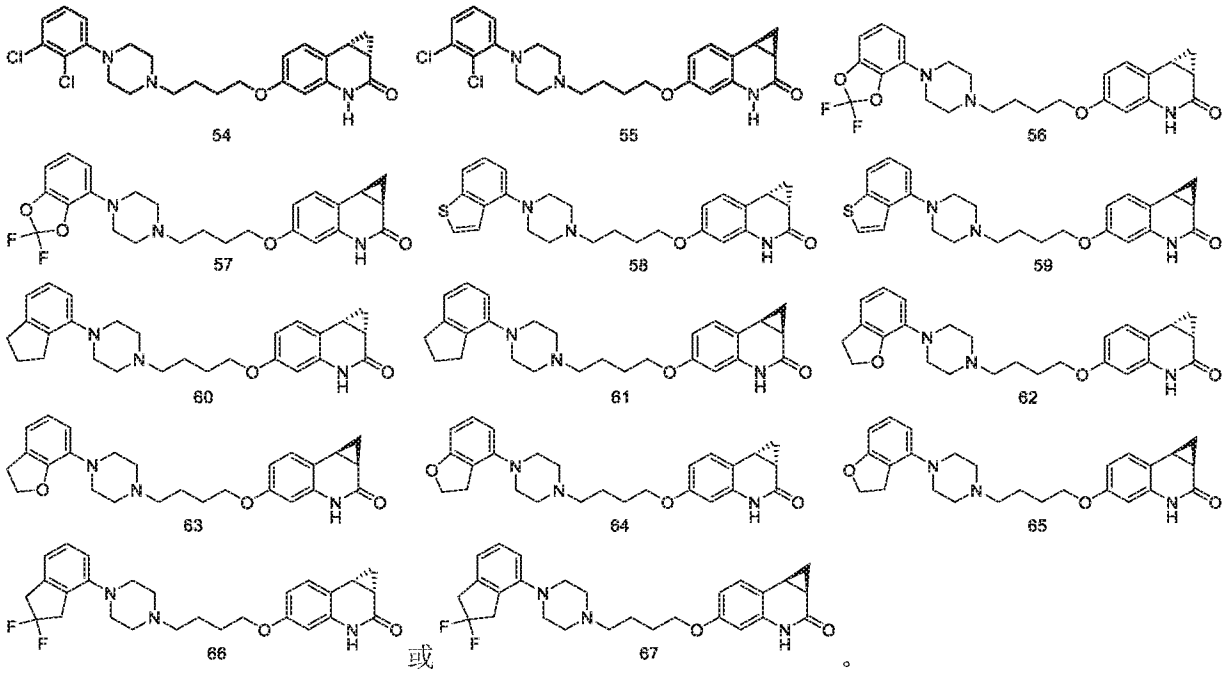
11. 根据权利要求 1~10 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物选自以下任一结构：





或 。

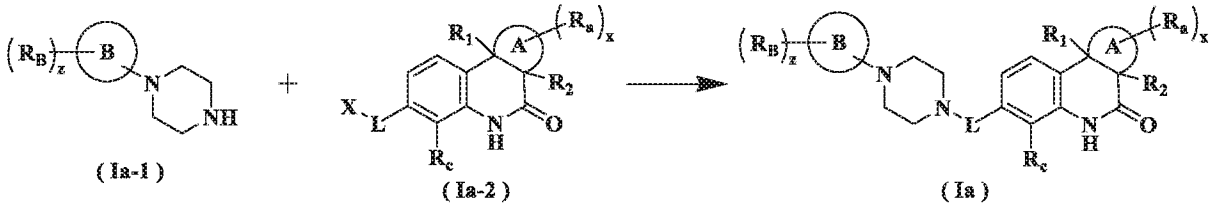
12. 根据权利要求 1~10 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物选自以下任一结构：



或 。

13. 一种制备如权利要求 1 所述的通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的

盐的方法，其特征在于，包括如下步骤：



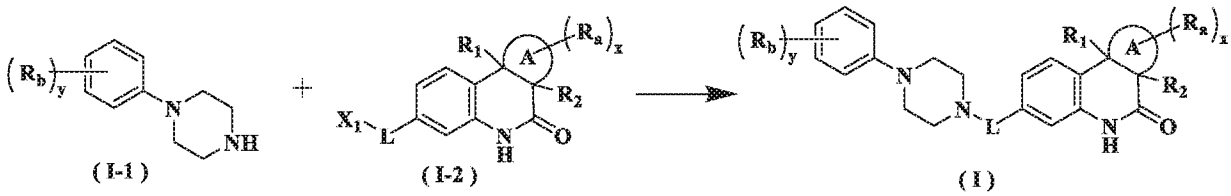
通过亲核取代反应或还原胺化反应，使通式化合物（Ia-1）与通式化合物（Ia-2）反应制备得到通式（Ia）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

X 为卤素，优选氟、氯、溴或碘，更优选溴；

环 A、环 B、L、R_1、R_2、R_a、R_B、R_c、x 和 z 如权利要求 1 所述。

14. 一种制备权利要求 4 所述的通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，包括如下步骤：



通过亲核取代反应或还原胺化反应，使通式化合物（I-1）与通式化合物（I-2）反应制备得到通式（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

X_1 为卤素，优选氟、氯、溴或碘，更优选溴；

环 A、L、R_1、R_2、R_a、R_b、x 和 y 如权利要求 4 所述。

15. 一种药物组合物，其包含治疗有效剂量的权利要求 1~12 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

16. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备药物中的应用；所述的药物选自 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素受体调节剂中的一种或多种。

17. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病和/或外周疾病药物中的应用；所述中枢神经系统疾病为与哺乳动物 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素中的一种或多种神经递质传递相关的中枢神经系统疾病；所述中枢神经系统疾病优选选自精神分裂症、癫痫、疼痛、抑郁症、焦虑症、

双相情感障碍、睡眠障碍、神经退行性疾病、亨廷顿舞蹈病、认知障碍、记忆缺陷、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、创伤后应激综合征、成瘾性疾病、戒断综合征、孤独症、唐氏综合症、注意力缺陷多动障碍、雷氏综合征、注意缺陷多动障碍、恐慌症、强迫症和睡眠障碍中的一种或多种；所述外周疾病优选选自肺纤维化和肺动脉高压中的一种或两种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/110371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN-REGISTRY, STN-MARPAT, STN-CAPLUS: 上海枢境, 江苏恩华, 精神分裂, 神经, 羟色胺, 多巴胺, 肾上腺素, 哌嗪, 哌啶酮, schizophrenia, nervous, serotonin, dopamine, +adrenalin+, piperazin+, piperidone, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04 August 2005 (2005-08-04) claims 1, 9-10, and 13-14, and embodiments 2 and 14	1-17
X	CN 102292338 A (VM PHARMA LLC) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-5, 22-23, and 27, and description, pages 27-30	1-6, 13-17
A	CN 1042537 A (OTSUKA PHARMA CO., LTD.) 30 May 1990 (1990-05-30) description, pages 12-13	1-17
A	US 4234584 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 18 November 1980 (1980-11-18) description, column 1	1-17
A	CN 107849040 A (JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 March 2018 (2018-03-27) claims 1 and 16	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 October 2022	**27 October 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/110371

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2005171101 A1	04 August 2005	CA 2480384 A1	02 October 2003
		AU PS137402 A0	09 May 2002
		EP 1487800 A1	22 December 2004
		WO 03080581 A1	02 October 2003
		JP 2005521698 A	21 July 2005
CN 102292338 A	21 December 2011	JP 2014218524 A	20 November 2014
		NZ 593937 A	30 May 2014
		JP 2012511054 A	17 May 2012
		RU 2016116516 A3	07 December 2018
		AU 2016200153 A1	04 February 2016
		JP 2016180005 A	13 October 2016
		AU 2009333537 A1	28 July 2011
		US 2014228331 A1	14 August 2014
		EP 2376495 A2	19 October 2011
		MX 2011006108 A	18 November 2011
		US 2018086777 A1	29 March 2018
		BR PI0922224 A2	02 August 2016
		WO 2010077680 A2	08 July 2010
		AU 2017248456 A1	02 November 2017
		US 2011301133 A1	08 December 2011
		RU 2011128013 A	20 January 2013
		CN 106336400 A	18 January 2017
		IN 5183DELNP2011 A	04 October 2013
		JP 2018002741 A	11 January 2018
		CA 2746220 A1	08 July 2010
		KR 20110114565 A	19 October 2011
		US 2015218188 A1	06 August 2015
CN 1042537 A	30 May 1990	US 5006528 A	09 April 1991
		DK 539789 D0	30 October 1989
		DE 122004000043 I1	03 February 2005
		KR 900006320 A	07 May 1990
		NL 300161 I1	01 December 2004
		EP 0367141 A2	09 May 1990
		ES 2084594 T3	16 May 1996
		DE 68925405 D1	22 February 1996
		MX 9202934 A	30 June 1992
		HK 1002706 A1	11 September 1998
US 4234584 A	18 November 1980	ES 481129 A1	16 November 1979
		EP 0005828 A1	12 December 1979
		ES 481126 A1	16 November 1979
		ES 481128 A1	16 November 1979
		AU 4776179 A	13 December 1979
		DE 2960178 D1	09 April 1981
CN 107849040 A	27 March 2018	RU 2017146130 A	16 July 2019
		PL 3312177 T3	02 November 2021
		DK 3312177 T3	05 July 2021
		AU 2016276806 A1	04 January 2018
		KR 20160144916 A	19 December 2016
		JP 2018521033 A	02 August 2018
		JP 2019163287 A	26 September 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/110371

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CL	2017003138	A1	15 June 2018
		ZA	201708663	B	24 April 2019
		PT	3312177	T	17 May 2021
		NZ	738187	A	29 March 2019
		PH	12017502228	A1	11 June 2018
		CA	2990277	A1	15 December 2016
		WO	2016200101	A2	15 December 2016
		MX	2017016013	A	20 April 2018
		ES	2870203	T3	26 October 2021
		US	2018162834	A1	14 June 2018
		EP	3312177	A2	25 April 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/110371

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI,CNPAT,WPI,EPODOC,STN-REGISTRY,STN-MARPAT,STN-CAPLUS,上海枢境，江苏恩华，精神分裂，神经，羟色胺，多巴胺，肾上腺素，哌嗪，哌啶酮，schizophrenia，nervous，serotonin，dopamine，+adrenalin+，piperazin+，piperidone，结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2005171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2005年8月4日 (2005-08-04) 权利要求1、9-10、13-14，实施例2、14	1-17
X	CN 102292338 A (VM制药有限公司) 2011年12月21日 (2011-12-21) 权利要求1-5、22-23、27，说明书第27-30页	1-6、13-17
A	CN 1042537 A (大塚制药株式会社) 1990年5月30日 (1990-05-30) 说明书第12-13页	1-17
A	US 4234584 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 1980年11月18日 (1980-11-18) 说明书第1栏	1-17
A	CN 107849040 A (第一药品株式会社) 2018年3月27日 (2018-03-27) 权利要求1、16	1-17

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年10月8日	2022年10月27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李磊 电话号码 86-(10)-53962154

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/110371

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
US 2005171101 A1	2005年8月4日	CA 2480384 A1	2003年10月2日
		AU PS137402 A0	2002年5月9日
		EP 1487800 A1	2004年12月22日
		WO 03080581 A1	2003年10月2日
		JP 2005521698 A	2005年7月21日
CN 102292338 A	2011年12月21日	JP 2014218524 A	2014年11月20日
		NZ 593937 A	2014年5月30日
		JP 2012511054 A	2012年5月17日
		RU 2016116516 A3	2018年12月7日
		AU 2016200153 A1	2016年2月4日
		JP 2016180005 A	2016年10月13日
		AU 2009333537 A1	2011年7月28日
		US 2014228331 A1	2014年8月14日
		EP 2376495 A2	2011年10月19日
		MX 2011006108 A	2011年11月18日
		US 2018086777 A1	2018年3月29日
		BR PI0922224 A2	2016年8月2日
		WO 2010077680 A2	2010年7月8日
		AU 2017248456 A1	2017年11月2日
		US 2011301133 A1	2011年12月8日
		RU 2011128013 A	2013年1月20日
		CN 106336400 A	2017年1月18日
		IN 5183DELNP2011 A	2013年10月4日
		JP 2018002741 A	2018年1月11日
		CA 2746220 A1	2010年7月8日
		KR 20110114565 A	2011年10月19日
		US 2015218188 A1	2015年8月6日
CN 1042537 A	1990年5月30日	US 5006528 A	1991年4月9日
		DK 539789 D0	1989年10月30日
		DE 122004000043 I1	2005年2月3日
		KR 900006320 A	1990年5月7日
		NL 300161 I1	2004年12月1日
		EP 0367141 A2	1990年5月9日
		ES 2084594 T3	1996年5月16日
		DE 68925405 D1	1996年2月22日
		MX 9202934 A	1992年6月30日
		HK 1002706 A1	1998年9月11日
US 4234584 A	1980年11月18日	ES 481129 A1	1979年11月16日
		EP 0005828 A1	1979年12月12日
		ES 481126 A1	1979年11月16日
		ES 481128 A1	1979年11月16日
		AU 4776179 A	1979年12月13日
		DE 2960178 D1	1981年4月9日
CN 107849040 A	2018年3月27日	RU 2017146130 A	2019年7月16日
		PL 3312177 T3	2021年11月2日
		DK 3312177 T3	2021年7月5日
		AU 2016276806 A1	2018年1月4日
		KR 20160144916 A	2016年12月19日
		JP 2018521033 A	2018年8月2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/110371

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		JP	2019163287	A	2019年9月26日
		CL	2017003138	A1	2018年6月15日
		ZA	201708663	B	2019年4月24日
		PT	3312177	T	2021年5月17日
		NZ	738187	A	2019年3月29日
		PH	12017502228	A1	2018年6月11日
		CA	2990277	A1	2016年12月15日
		WO	2016200101	A2	2016年12月15日
		MX	2017016013	A	2018年4月20日
		ES	2870203	T3	2021年10月26日
		US	2018162834	A1	2018年6月14日
		EP	3312177	A2	2018年4月25日