10- 氮杂异麦角林骨架化合物的新制备方法

李瑞鹏，谢建树，夏广新 *

（上海医药集团股份有限公司中央研究院，创新免疫治疗全国重点实验室，上海 201203）

摘要：该文报道新型 10- 氮杂异麦角林骨架化合物，6,6a,7,8,9,10- 六氢 -4*H*- 吡嗪并［1,2-*a*］吡咯并［4,3,2-*de*］喹啉（**1**）的新制备方法。以 4- 氨基吲哚（**10**）为起始原料，与二（2- 氯乙基）胺盐酸盐（**11**）进行双 *N*- 烷基化关环制得 4- 哌嗪 -1- 基 -1*H*- 吲哚（**12**）。**12** 不经分离，一锅法与氯甲酸苄酯反应进行 *N*- 酰化保护，制得 4-（1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**5**）。**5** 在 DMF/$POCl_3$ 存在下经 Vilsmeier-Haack 反应制得 4-（3- 甲酰基 -1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**6**）。**6** 与对甲苯磺酰氯反应，制得 4-（3- 甲酰基 -1- 对甲苯磺酰基 -1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**7**）。采用一锅法先将 **7** 与对甲苯磺酰肼缩合制得 4-［1- 对甲苯磺酰基 -3-［（2- 对甲苯磺酰肼亚基）甲基］-1*H*- 吲哚 -4- 基］哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**8**），然后通过卡宾插入碳 - 氢反应，分子内关环制得双保护的 4- 对甲苯磺酰基 -6,6a,7,8,9,10- 六氢 -8*H*- 吡嗪并［1,2-*a*］吡咯并［4,3,2-*de*］喹啉 -8- 羧酸苄酯（**9**）。最后，**9** 在碱性条件下脱除保护基，经乙醇结晶纯化制得目标产物 **1**，HPLC 纯度 99.57%，总收率 8.1%（以 **10** 计）。优化后的路线不再需要特种设备及贵金属催化，工艺稳定，产品质量得到进一步提高，适合实验室规模制备，已提供多批次百克级合格产品。

关键词：10- 氮杂异麦角林；骨架化合物；合成；工艺优化

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)03-0297-06

引用：李瑞鹏, 谢建树, 夏广新. 10-氮杂异麦角林骨架化合物的新制备方法[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 297-302.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.006

A Novel Synthetic Method of 10-Aza-isoergoline Scaffold Compound

LI Ruipeng, XIE Jianshu, XIA Guangxin*

(*State Key Lab. of Innovative Immunotherapy, Central Research Institute, Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: A novel synthetic method of 10-aza-isoergoline scaffold compound, named 6,6a,7,8,9,10-hexahydro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline(**1**), was reported in this paper. Commercially available 4-aminoindole(**10**) as starting material was subjected to *N*-dialkylated cyclization with *bis*(2-chloroethyl)amine hydrochloride(**11**) to get 4-piperazin-1-yl-1*H*-indole(**12**), followed by telescoped acylation with CbzCl in one-pot to provide benzyl 4-(1*H*-indol-4-yl)piperazine-1-carboxylate(**5**), which via Vilsmeier-Haack reaction in the presence of DMF/$POCl_3$ to give benzyl 4-(3-formyl-1*H*-indol-4-yl)piperazine-1-carboxylate(**6**), and then sulfonylated with *p*-toluenesulfonyl chloride to furnish benzyl 4-(3-formyl-1-*p*-toluenesulfonyl-1*H*-indol-4-yl)piperazine-1-carboxylate(**7**). Compound **7** was condensed with *p*-tosylhydrazide to prepare benzyl 4-[1-tosyl-3-[(2-tosylhydrazineylidene)methyl]-1*H*-indol-4-yl]piperazine-1-carboxylate(**8**), then immediately telescoped intramolecular cyclization via C-H insertion of Carbene in one-pot to prepare benzyl 4-tosyl-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-8*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline-8-carboxylate(**9**). After that, compound **9** deprotected via base and recrystallized from ethanol to afford **1** with an HPLC purity of 99.57% and an overall yield of 8.1%(based on **10**). The improved route avoided special equipment and precious metal catalyst, further improved the process stability and product quality, so this process was extraordinarily suitable for lab-scale preparation and already provided a sufficient hectogram-scale of qualified products.

Key Words: 10-aza-isoergoline; scaffold compound; synthesis; process optimization

6,6a,7,8,9,10- 六氢 -4*H*- 吡嗪并［1,2-*a*］吡咯并［4,3,2-*de*］喹啉（**1**），是国外研究人员开发的一种新型 10- 氮杂异麦角林（10-aza-isoergoline）骨架化合物[1-3]。由于在麦角林四环体系中引入一个额外的 10 位氮原子，使得吲哚部分的电子密度增加，同时也增加了极性表面积，降低了脂溶性和碱性，改善了物理化学性质[3]。作为代谢和化学性质稳定的重要骨架结构，**1** 衍生物已成为多种药理学靶点的配体化合物[1-9]，包括作用于治疗精神神经疾病（如帕金森病、抑郁症等）的 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）受体的配体化合物[1,4,7]、多巴胺受体的配体化合物[5-9]等（图 1）。

经查阅，仅文献[3,7]报道了一条毫克级 **1** 的合成路线（图 2）。

以 4- 溴吲哚（**2**）为起始原料，与对甲苯磺酰氯（*p*-toluenesulfonyl chloride，*p*-TsCl）经磺酰化反应，得 1- 对甲苯磺酰基 -4- 溴 -1*H*- 吲哚（**3**）。**3** 经钯催化的 Buchwald-Hartwig 偶联反应在吲哚 4 位上引入哌嗪，得 4-（1- 对甲苯磺酰基 -1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**4**）。**4** 在超声条件下经镁和甲醇选择性脱除对甲苯磺酰基（*p*-toluenesulfonyl，*p*-Ts）保护基，得 4-（1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**5**）。**5** 在 DMF/ 三氯氧磷条件下经 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应，得 3- 甲酰化的吲哚衍生物，即 4-（3- 甲酰基 -1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**6**）。**6** 再经 *p*-TsCl 保护，得 4-（3- 甲酰基 -1- 对甲苯磺酰基 -1*H*- 吲哚 -4- 基）哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**7**）。化合物 **7** 与对甲苯磺酰肼经超声反应，得 4-［1- 对甲苯磺酰基 -3-［（2- 对甲苯磺酰肼亚基）甲基］-1*H*- 吲哚 -4- 基］哌嗪 -1- 羧酸苄酯（**8**）。**8** 在微波辐射条件下，进行卡宾直接插入碳 - 氢的分子内关环反应，得 4- 对甲苯磺酰基 -6,6a,7,8,9,10- 六氢 -8*H*- 吡嗪并［1,2-*a*］吡咯并［4,3,2-*de*］喹啉 -8- 羧酸苄酯（**9**）。其中，由 **8** 制备 **9** 是合成的难点，反应机制如图 3 所示[3,10]。**9** 经微波反应，脱去苄氧羰基（benzyloxycarbonyl，Cbz）和 *p*-Ts 2 个保护基，得目标产物 **1**。总收率 9%。

上述路线放大至百克级规模存在以下问题。

①随着投料规模的扩大，**1** 的总收率明显低于文献[3,7]报道的约 9%，仅为约 2%，生产成本较高。

②前 3 步反应中有 2 步反应是烦琐的上保护基和脱保护基，降低了原子经济性，增加了操作单元。

③第 2 步反应是密闭反应，需严格的无水无氧条件，且有明显的放大效应，Buchwald-Hartwig 反应随着规模变大，收率和纯度均明显下降，百克级反应的收率仅为约 40%。另外，昂贵的钯催化剂和配体也增加了物料成本。

④第 3、第 6 步的超声反应，以及第 7、第 8 步的微波反应，需要特种设备。这制约了 **1** 的产量，是短期内亟待解决的主要问题。例如第 3 步反应（由 **4** 制备 **5**），尽管尝试采用其他条件去选择性脱除 *p*-Ts 保护基，但镁和甲醇的超声反应仍是最佳选择，较难替代。

本文在前期工作的基础上，参考文献[10-13]，对 **1** 的合成工艺进行优化，重新设计了图 4 所示的合成路线。

以 4- 氨基吲哚（**10**）为起始物料，与二（2- 氯乙基）胺盐酸盐（**11**）进行 *N*- 双烷基化反应，关环得到 4- 哌嗪 -1- 基 -1*H*- 吲哚（**12**）。鉴于化合物 **12** 的稳定性不佳，不经分离便使之与氯甲酸苄酯（benzyl chloroformate，Cbz-Cl）进行 *N*- 酰化保护反应，高效制得 **5**。**5** 与三氯氧磷和 DMF 进行 Vilsmeier-Haack 反应，在 3 位引入甲酰基制得 **6**。**6** 与 *p*-TsCl 进行磺酰化反应，制得 **7**。**7** 与对甲苯磺酰肼于氯苯中温和地进行缩合反应，制得 **8**，然后不经分离在氢化钠碱性条件下回流，便可一锅法制得双保护的 **9**。最后，**9** 在氢氧化钾碱性条件下加热，同时脱除 2 个保护基，再经过乙醇重结晶纯化，制得目标产物 **1**，HPLC 纯度可达 99.57%。

优化后的路线有以下 3 点优势。

①以 **10** 为起始物料制备 **5** 更方便，相较原路线减少了 1 步反应和 2 次后处理操作，避免了钯催化的偶联反应、保护反应和超声脱保护反应。第 1 步

收稿日期：2025-05-25
基金项目：上海市科技计划项目（23S11902300）
作者简介：李瑞鹏，高级工程师，从事创新药的合成工艺研究。
通信作者：夏广新，正高级工程师，从事药物化学的研究。

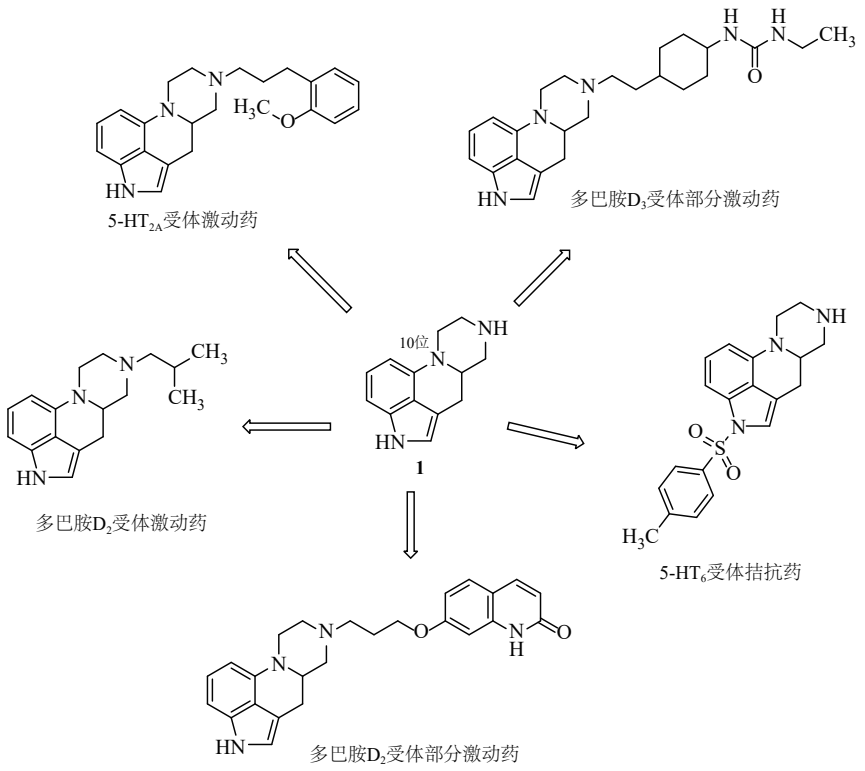


图 1　1 的活性衍生物

Fig.1　Active Derivatives of **1**

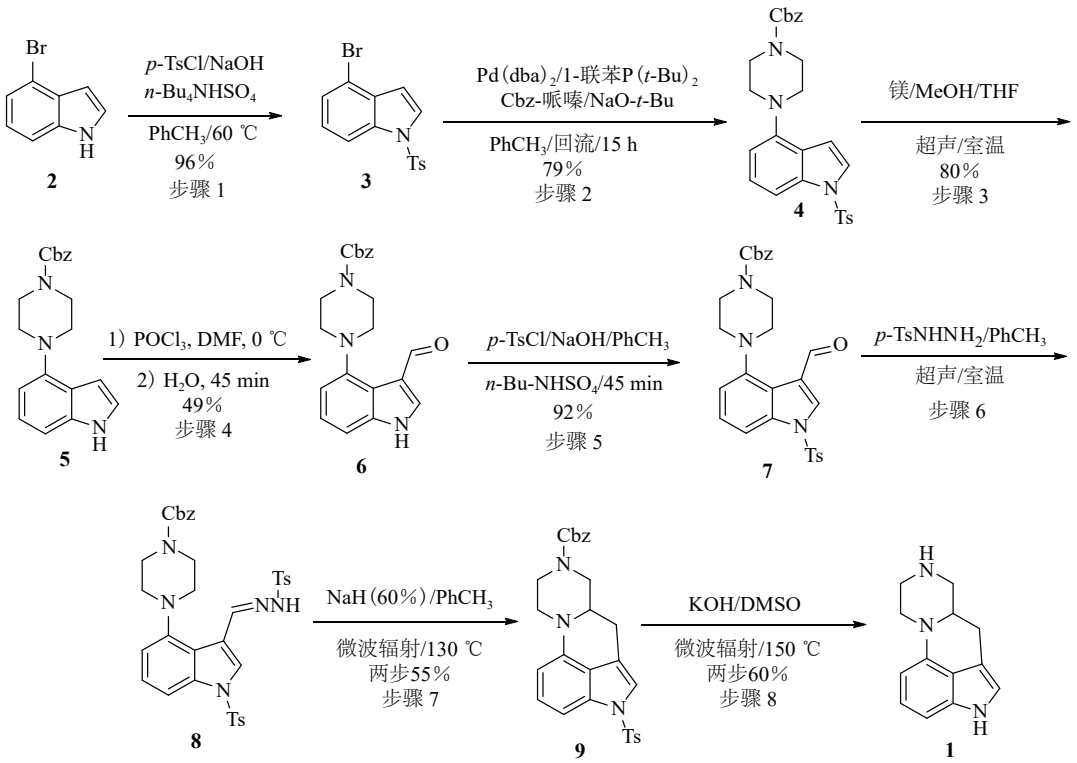


图 2　1 的文献合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1** in the Literature

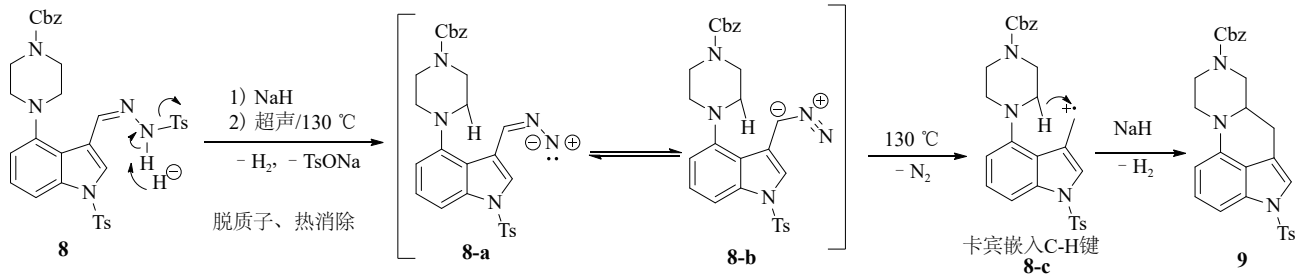


图 3　8 制备 9 的可能反应机制

Fig.3　Proposed Reaction Mechanism for the Synthesis of **9** from **8**

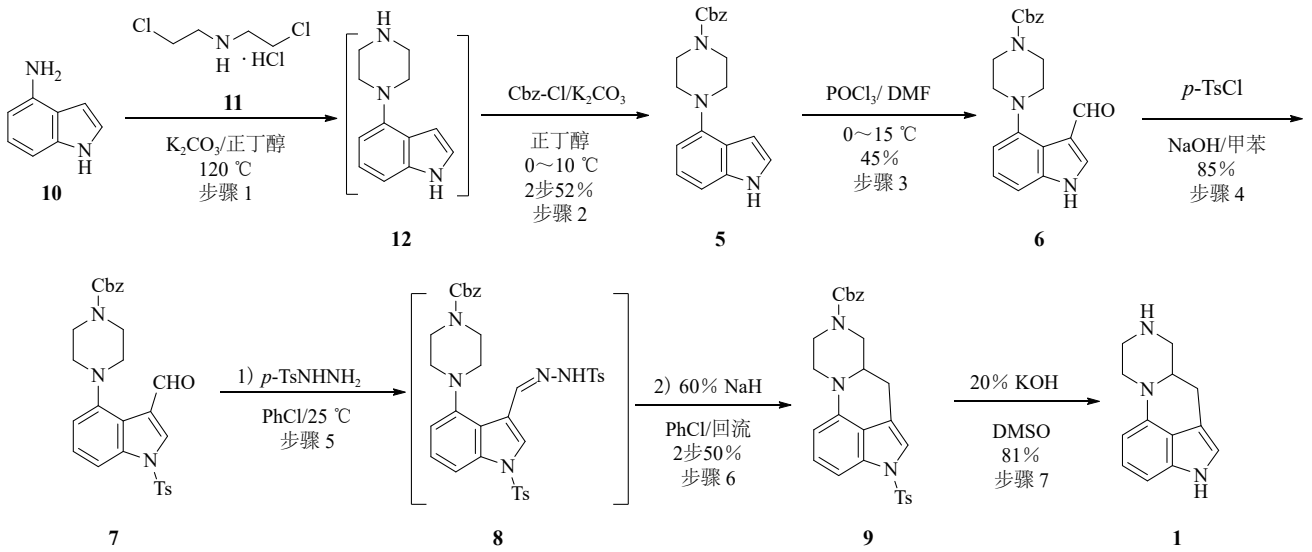


图 4　1 的新制备路线

Fig.4　Novel Synthetic Route of **1**

反应（由 **10** 制备 **12**），文献 [11] 用异丙醇为溶剂，但试验中发现该反应在较低的回流温度下难以完全进行，放大至百克级时需要几天，而选用高沸点的正丁醇为溶剂可解决这个问题。第 2 步反应（由 **12** 制备 **5**），用正丁醇和碳酸钾完成 Cbz 的保护。本研究直接将 Cbz-Cl 加入第 1 步所得反应液中，一锅法完成烷基化反应和保护反应，简化了操作，且成功放大到 500 g，两步收率 52%。

②第 6 步反应（由 **8** 制备 **9**），选用氯苯为溶剂，加热回流下可在 10 h 完成反应，杂质谱更干净。同时，第 5 步反应（由 **7** 制备 **8**）也可用氯苯为溶剂，并通过增加反应时间来避免超声反应。由此实现了一锅法完成 2 步反应，成功放大到百克规模，且收率由按文献 [7] 方法制备时的约 45%增加到 50%。

③第 7 步反应（由 **9** 制备 **1**），在碱性条件下脱除 Cbz 和 *p*-Ts 这 2 个保护基制备 **1**。研究表明，将体系加热到 80 ～ 90 ℃可使反应完全，从而规避原路线的微波反应。此外，**1** 的有效纯化方法未见报道，乙醇是目前探索出的较好结晶溶剂，可将 **1** 的 HPLC 纯度由约 93% [7] 提高到 99%以上。

综上所述，优化后的 **1** 合成工艺路线，无需特种设备及贵金属催化，进一步提高了工艺稳定性和产品质量。现已在实验室成功生产了多个批次的百克级合格产品，总收率 >8%（以 **10** 计），纯度 >99%。

实验部分

4-(1*H*-吲哚-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(5)

将正丁醇(7.5 L)加至装有机械搅拌的20 L反应釜中，再加入**10**(500 g，3.78 mol)、**11**(1 012 g，5.67 mol)和碳酸钾(1 304 g，9.45 mol)，升至120 ℃，保温搅拌反应16 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和甲醇(体积比 20 ∶ 1)]跟踪反应。反应液冷却到0～10 ℃，缓慢加入Cbz-Cl(773.8 g，4.54 mol，安徽泽升科技股份有限公司)，保温搅拌8 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和正庚烷(体积比 1 ∶ 1)]跟踪反应。反应液减压浓缩，向剩余物中加入乙酸乙酯(10.0 L)和水(7.5 L)，搅拌10 min，静置分层，有机相依次用水(1 L×2)和饱和氯化钠水溶液(2 L)洗涤，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩得**5**粗品(784 g)。粗品经快速硅胶柱色谱[洗脱剂 正庚烷和乙酸乙酯(体积比5 ∶ 1)]分离，得灰白色泡沫状固体**5**(662.3 g，52%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.22(s, 1H), 7.33 ～ 7.39(m, 5H), 7.17(t, *J*=4 Hz, 1H), 7.09 ～ 7.11(m, 2H), 6.57 ～ 6.59(m, *J*=8 Hz, 1H), 6.53 ～ 6.54(1H, m), 5.18(2H, s), 3.74 ～ 3.77(m, 4H), 3.21(s, 4H)。ESI-MS(*m*/*z*): 336.16[M+H]$^+$。

4-(3-甲酰基-1*H*-吲哚-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)

将**5**(600 g，1.79 mol)加至装有机械搅拌的20 L反应釜中，再加入DMF(6 L)，开启搅拌，氮气保护下降至0～15 ℃，滴加三氯氧磷(548.6 g，3.58 mol)，滴毕，保温搅拌2 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和正庚烷(体积比 1 ∶ 1)]跟踪反应。将反应液缓慢倒入冰水(3 L)中，室温搅拌30 min，再加入乙酸乙酯(6 L)和饱和碳酸钠水溶液(3 L)，搅拌10 min，静置分层，水相用乙酸乙酯(6 L)萃取，有机相合并后依次用水(6 L)和饱和氯化钠水溶液(6 L)洗涤，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩至干，剩余物经柱色谱(洗脱剂同化合物**5**)分离，得淡黄色泡沫状固体**6**(293.2 g，45%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.25(s, 1H), 10.31(s, 1H), 8.12(d, *J*=4 Hz, 1H), 7.32 ～ 7.39(m, 5H), 7.14 ～ 7.24(m, 2H), 6.88(d, *J*=8 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.62(4H, s), 3.00(4H, s)。ESI-MS(*m*/*z*): 364.16[M+H]$^+$。

4-(3-甲酰基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吲哚-4-基)-哌嗪-1-羧酸苄酯(7)

将**6**(290 g, 0.80 mol)加至装有机械搅拌的20 L反应釜中，再加入甲苯(5.8 L)、水(2.9 L)和苄基三乙基氯化铵(14.5 g，0.06 mol)，搅拌，再依次加入28%氢氧化钠水溶液(2.9 L)和*p*-TsCl(160.1 g，0.84 mol)，室温剧烈搅拌5 h，TLC(展开剂同化合物**6**)跟踪反应，向反应液中加入乙酸乙酯(500 mL)和水(500 mL)，静置分层，有机相依次用水(5 L)和饱和氯化钠水溶液(5 L)洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得淡棕色泡沫状固体**7**(351 g，85%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 10.48(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.09(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.74 ～ 7.77(d, *J*=12 Hz, 1H), 7.49 ～ 7.51(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.35 ～ 7.44(m, 6H), 7.13 ～ 7.15(m, 1H), 5.16(s, 2H), 3.64(s, 4H), 2.99(s, 4H), 2.40(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 518.17[M+H]$^+$。

4-对甲苯磺酰基-6,6a,7,8,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉-8-羧酸苄酯(9)

将氯苯(3.5 L)、**7**(350 g，0.676 mol)和对甲基苯磺酰肼(151.1 g，0.81 mol)加至装有机械搅拌、温度计和回流冷凝管的10 L反应釜中，剧烈搅拌至溶清，在氮气保护下室温搅拌6 h，随后将60%氢化钠固体(59.5 g，1.49 mol)分批加至反应液中，加热至134 ℃回流，搅拌反应10 h，TLC(展开剂同化合物**6**)跟踪反应。反应液冷却至室温，缓慢加水(3.5 L)，搅拌后静置分层，水相用氯苯(3.5 L)再次萃取，有机相合并后依次用水(3.5 L)和饱和氯化钠水溶液(3.5 L)洗涤，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂 正庚烷和乙酸乙酯(体积比2 ∶ 1)]分离，得灰白色泡沫状固体**9**(170.9 g，50%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.75(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.27 ～ 7.32(6H, m), 7.11 ～ 7.20(m, 4H), 6.51(d, *J*=8 Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.03 ～ 4.10(m, 2H), 3.74 ～ 3.77(m, 1H), 2.80 ～ 2.99(m, 4H), 2.44～2.59(2H, m), 2.25(3H, s)。ESI-MS(*m*/*z*): 502.27[M+H]$^+$。

6,6a,7,8,9,10- 六氢 -4*H*- 吡嗪并［1,2-*a*］吡咯并［4,3,2-*de*］喹啉（1）

将 DMSO（1 360 mL）和 **9**（170 g，0.339 mol）加至装有机械搅拌、温度计和回流冷凝管的 5 L 四口反应瓶中，搅拌，溶清，再加入 20% 氢氧化钾水溶液（680 mL，2.42 mol），加热至 80 ～ 90 ℃，在氮气保护下保温搅拌 2 h。将反应液缓慢倒入水（3.5 L）中，用 DCM（1.5 L×3）萃取，有机相合并后依次用水（1.5 L）和饱和氯化钠水溶液（1.5 L）洗涤，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩得到深灰色固体 **1** 粗品，用乙醇（850 mL）重结晶，得灰色固体 **1**（58.3 g，81%）。mp 256.5 ～ 258.8 ℃。纯度 99.57%［HPLC 面积归一化法：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸氢二铵水溶液和乙腈（体积比 95 ∶ 5），B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 95%；5—25 min，A 95%—15%；25—30 min，A 15%；30—30.1 min，A 15%—95%；30.1—35 min，A 95%）；柱温 40 ℃；检测波长 210 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.50（s, 1H）, 6.87 ～ 6.91（m, 1H）, 6.78（m, 1H）, 6.69 ～ 6.71（d, *J*=8 Hz, 1H）, 6.18 ～ 6.20（d, *J*=8 Hz, 1H）, 3.64 ～ 3.67（m, *J*=12 Hz, 1H）, 3.02 ～ 3.18（4H, m）, 2.78 ～ 2.91（3H, m）, 2.51（2H, s）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 140.77, 134.64, 123.52, 118.12, 116.87, 106.68, 103.58, 99.27, 53.77, 47.59, 43.54, 42.84, 26.79。ESI-MS（*m*/*z*）: 214.19［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ RICHTER H G F, ADAMS D R, BENARDEAU A, *et al*. Synthesis and biological evaluation of novel hexahydropyrido［3',2':4,5］pyrrolo［1,2-*a*］pyrazines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(5): 1207-1211.

［2］ GUANDALINI L, MARTINI E, MARTELLI C, *et al*. Rigid analogs of DMPP as probes for the nicotinic receptors［J］. *Farmaco*, 2005, **60**(2): 99-104.

［3］ KROGSGAAD-LARSEN N, BEGTRUP M, FRYDENVANG K, *et al*. Syntheses of aza-analogous iso-ergoline scaffolds using carbene mediated C-H insertion［J］. *Tetrahedron*, 2010, **66**(47): 9297-9303.

［4］ 山东绿叶制药有限公司. 杂环稠合 γ- 咔啉类化合物、药物组合物、其制备方法和应用：中国，119707971A［P］. 2025-03-28.

［5］ Shanghai Pharmaceuticals Holding Co. Aza-ergoline derivative, pharmaceutical composition and use thereof: WO, 2025031459A1［P］. 2025-02-13.

［6］ CHEN Z, FAN L, WANG H, *et al*. Structure-based design of a novel third-generation antipsychotic drug lead with potential antidepressant properties［J］. *Nature neuroscience*, 2022, **25**(1): 39-49.

［7］ KROGSGAAD-LARSEN N, JENSEN A A, SCHRODER T J, *et al*. Novel aza-analogous ergoline derived scaffolds as potent serotonin 5-HT_6 and dopamine D_2 receptor ligands［J］. *J Med Chem*, 2014, **57**(13): 5823-5828.

［8］ CHENG J, WANG S, WANG H, *et al*. Aza-ergoline derivative as well as preparation method and application thereof: US, 2024124456A1［P］. 2024-04-18.

［9］ PETERS S, SPITELLER P. Mycenarubins A and B, red pyrroloquinoline alkaloids from the mushroom *Mycena rosea*［J］. *J Nat Prod*, 2007, **70**(8): 1274-1277.

［10］ KROGSGAAD-LARSEN N, BEGTRUP M, HERTH M M, *et al*. Novel, versatile three-step synthesis of 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino［1,2-*a*］indoles by intramolecular Carbene-mediated C-H insertion［J］. *Synthesis*, 2010, **2010**(24): 4287-4299.

［11］ Sunshine Lake Pharma Co., Ltd. Aromatic heterocyclic derivatives and pharmaceutical applications thereof: WO, 2016004882A1［P］. 2016-01-14.

［12］ ANGLIN J, ZAVAREH R B, SANDER P N, *et al*. Discovery and optimization of aspartate aminotransferase 1 inhibitors to target redox balance in pancreatic ductal adenocarcinoma［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, **28**(16): 2675-2678.

［13］ LI R P, LIU Z R, CHEN L, *et al*. Enantioselective phase-transfer catalyzed alkylation of 1-methyl-7-methoxy-2-tetralone: an effective route to dezocine［J］. *Beilstein J Org Chem*, 2018, **14**: 1421-1427.