(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

更正本

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2025 年 2 月 13 日 (13.02.2025)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2025/031459 A9

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/110706

(22) 国际申请日: 2024 年 8 月 8 日 (08.08.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310992843.3 2023年8月8日 (08.08.2023) CN

(71) 申请人: 上海医药集团股份有限公司 **(SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。

(72) 发明人: 李瑞鹏 **(LI, Ruipeng)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 弓雪莲 **(GONG, Xuelian)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 夏广新 **(XIA, Guangxin)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 李艳玲 **(LI, Yanling)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 王亚洲 **(WANG, Yazhou)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 田萧萧 **(TIAN, Xiaoxiao)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 高婧 **(GAO, Jing)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 巩万春 **(GONG, Wanchun)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。 谢建树 **(XIE, Jianshu)**; 中国上海市浦东新区张江路92号 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 **(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE)**; 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦29楼02室 200032 (CN)。

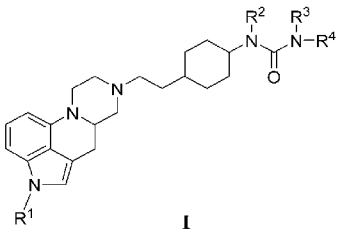
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

(54) Title: AZA-ERGOLINE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种氮杂麦角林类衍生物、其药物组合物和其应用



I

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are an aza-ergoline derivative, a pharmaceutical composition thereof and the use thereof. Provided in the present invention is a compound as shown in formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or a solvate of the pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of the present invention has good affinity and agonistic activity to dopamine receptor D2 or D3.

(57) 摘要: 本发明公开了一种氮杂麦角林类衍生物、其药物组合物和其应用。本发明提供了一种如式I所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。本发明的化合物对多巴胺D2受体或D3受体具有良好的亲和力和激动活性。

WO 2025/031459 A9

[见续页]

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(48) 更正本的公布日:
2025 年 6 月 5 日 (05.06.2025)

(15) 更正内容:
见 2025 年 6 月 5 日 (05.06.2025) 公布的公告

一种氮杂麦角林类衍生物、其药物组合物和其应用

本申请要求申请日为 2023/8/8 的中国专利申请 2023109928433 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种氮杂麦角林类衍生物、其药物组合物和其应用。

背景技术

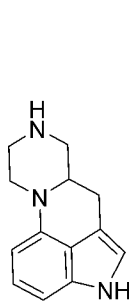
多巴胺能信号通路与人类的运动、行为、情绪、记忆等多种生理功能相关，是近几十年来神经生物学研究的焦点之一。多巴胺能信号通路的功能异常被认为是帕金森氏症、精神分裂症等多种疾病的发病原因。多巴胺能信号通路由神经递质多巴胺、多巴胺受体、以及与多巴胺受体相关联的下游信号分子组成。多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体（GPCR）超家族，是最为重要的中枢神经系统（CNS）药物靶标之一。多巴胺受体有五种亚型（$D_{1\text{-}5}$），其中 D_1、D_5 为 D_1 类受体，主要与 G_s 蛋白偶联，激活后升高细胞内 cAMP 水平；D_2、D_3、D_4 为 D_2 类受体，主要与 G_i 蛋白偶联，激活后降低细胞内 cAMP 水平。不同的多巴胺受体在中枢神经系统具有不同的表达水平和分布，发挥不同的生理功能（Martel 与 McArthur，Front Pharmacol 2020, 11: 1003）。

多巴胺受体的五种亚型中，对于 D_2 受体的研究最为广泛和深入。临床在用药物如普拉克索（Pramipexole）、罗匹尼罗（Ropinirole）、罗替戈汀（Rotigotine）等，主要用于帕金森氏症和多动腿综合征的治疗，这些药物主要通过激活多巴胺 D_2 受体发挥治疗作用，但对 D_3 等其它多巴胺受体也有活性。抗精神分裂症药物如氟哌啶醇、奥氮平等主要通过拮抗 D_2 受体发挥治疗作用，而最新一代的药物如阿立哌唑（aripiprazole）、卡利拉嗪（cariprazine）则为多巴胺 D_2 受体的部分激动剂（Frankel 与 Schwartz，Ther Adv Psychopharmacol 2017, 7(1): 29-41）。

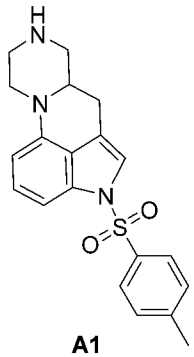
多巴胺 D_2 受体与其它多巴胺受体，以及 5-羟色胺（5-HT）受体等其它单胺类 GPCR，在结构上均具有一定程度的同源性。这种同源性导致绝大多数的药物不具有靶点选择性。上述靶向多巴胺 D_2 受体的大多数抗精神分裂症药物，对 5-HT 受体例如 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体，均具有一定程度的亲和力，部分药物对于 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体的亲和力甚至强于其对于 D_2 受体的亲和力。D_2 受体和 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体的双重作用，是这些药物的共同特征。2018 年，美国 FDA 批准上市的药物 Pimavanserin，是 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体的选择性反向激动剂（Sahli 与 Tarazi，Expert Opin Drug Discov 2018, 13(1): 103-110）；2019 年美国 FDA 批准上市的 Lumateperone 对 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体的亲和力也比 D_2 受体高 60 倍左右（Blair, Drugs, 2020, 80(4), 417-423）。然而，对 D_2 受体具有高选择性的药物却很少见诸文献报道（Fan 与 Tan 等人，Nat Comm, 2020, 11, 1074）。

Krogsgaard-Larsen 等人报导了一种氮杂麦角林骨架的化合物 A，其衍生物 A1 具有 $5\text{-}HT_6$ 受体的结合活性，衍生物 A2 具有多巴胺 D_2 受体的激动活性，A3 具有多巴胺 D_2 受体的部分激动活性（Krogsgaard-Larsen 等，J. Med. Chem. 2014, 57, 5823−5828；WO2011088836；WO2011088838）。这些

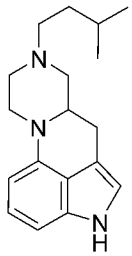
化合物的靶点选择性、动物体内活性和其它成药性未见报导。



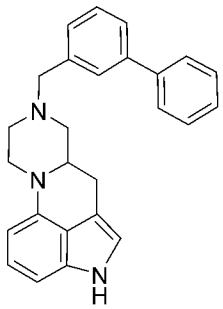
A



A1

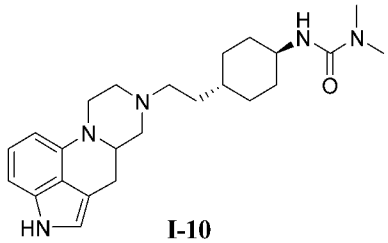


A2



A3

CN114835709A 公开了结构式如下 I-10 等一系列氮杂麦角林类衍生物：



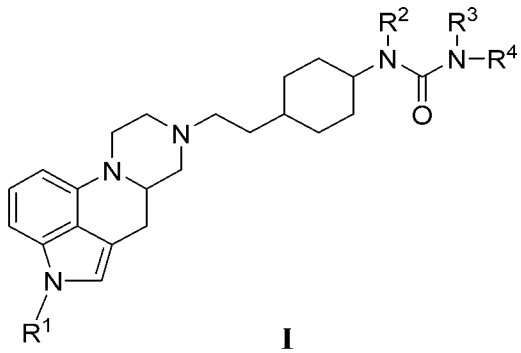
I-10

CN114835709A 中，I-10 等化合物对多巴胺 D_2 受体具有良好的亲和力、激动活性或者选择性，开发活性更高的化合物仍然是研发人员持续追求的目标。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有的对多巴胺 D_2 受体具亲和力、激动活性的化合物种类较少，为此，本发明提供了一种氮杂麦角林类衍生物、其药物组合物和其应用。本发明的化合物对多巴胺 D_2 受体或 D_3 受体具有良好的亲和力和激动活性。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物：



I

其中，

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基；

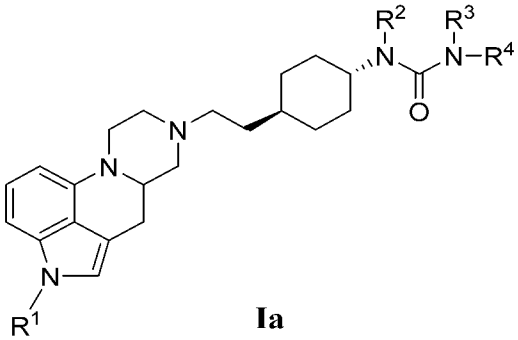
R^3 和 R^4 满足以下情形（1）或情形（2）：

情形（1）：R^3 为氢；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基；

情形（2）：R^3 为 C_{2-6} 烷基；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物中，某些基团的定义可如下所述，其余基团的定义如本发明任一方案所述，以下简称为“在某一优选技术方案中”。

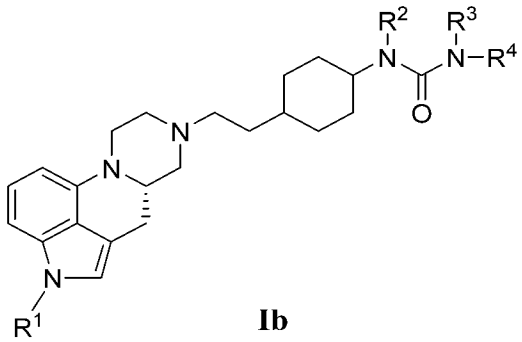
在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 所示的化合物：



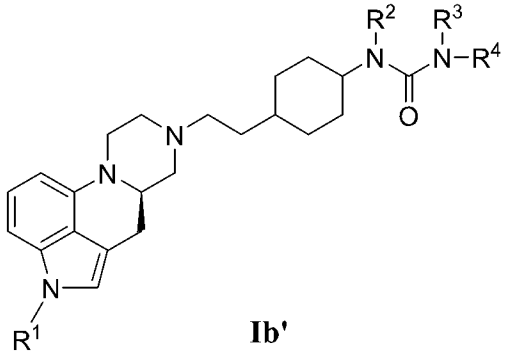
Ia

。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ib 或 Ib’所示的化合物，优选为如式 Ib 所示的化合物；



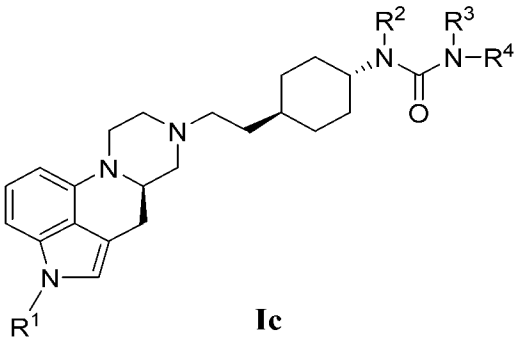
Ib



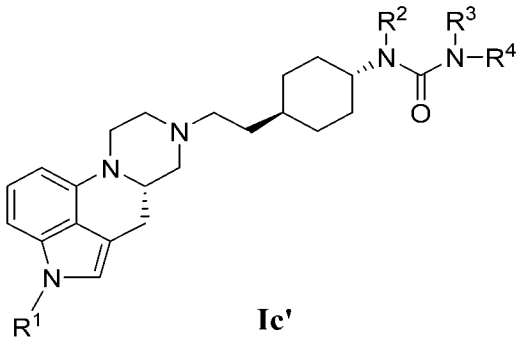
Ib'

。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ic 或 Ic’所示的化合物，优选为如式 Ic 所示的化合物；



Ic



Ic'

。

在某一优选技术方案中，R^1 中，所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一优选技术方案中，R^2 中，所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一优选技术方案中，情形（1）和（2）中，所述 R^4 中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，情形（2）中，所述 R^3 中的 C_{2-6} 烷基为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如乙基。

在某一优选技术方案中，R^1 为氢。

在某一优选技术方案中，R^2 为氢。

在某一优选技术方案中，情形（1）中，R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，情形（1）中，R^3 为氢，R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，情形（2）中，R^3 为乙基。

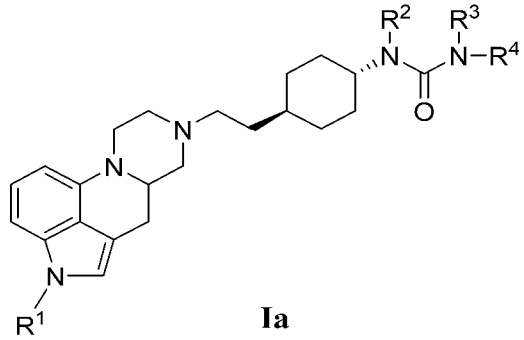
在某一优选技术方案中，情形（2）中，R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，情形（2）中，R^3 为乙基；R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，R^3 为氢；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基；例如 R^3 为氢；R^4 为 C_{1-6} 烷基。

在某一优选技术方案中，R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为氢；R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 所示的化合物：



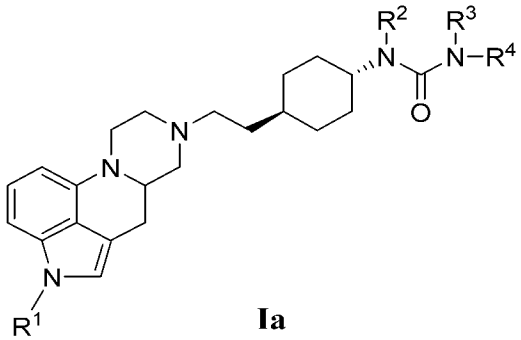
Ia

R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为氢；R^4 为氢、甲基或乙基。

在某一优选技术方案中，R^3 为 C_{2-6} 烷基；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一优选技术方案中，R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为乙基；R^4 为氢、甲基或乙基。

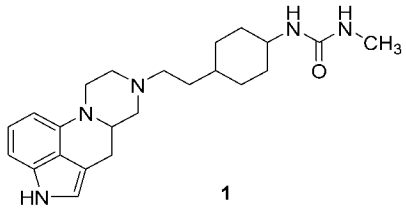
在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 所示的化合物：

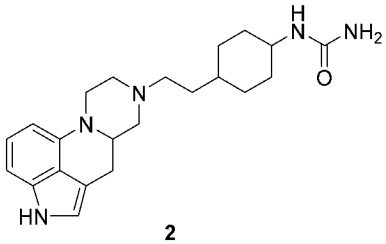


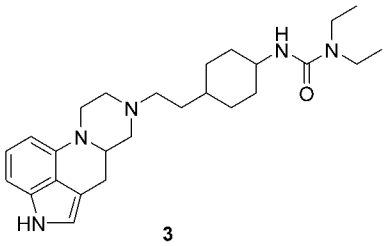
Ia

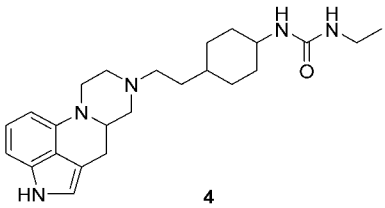
R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为乙基；R^4 为氢、甲基或乙基。

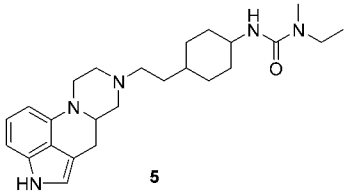
在某一优选技术方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一化合物：


1

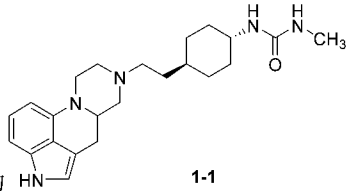

2


3

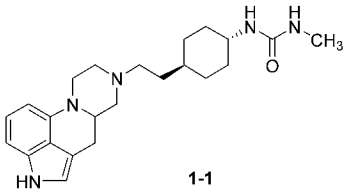

4

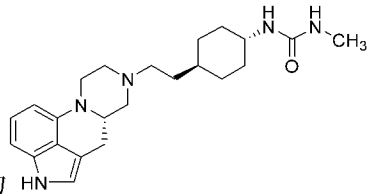
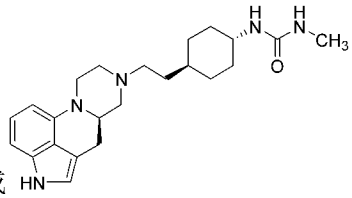

5

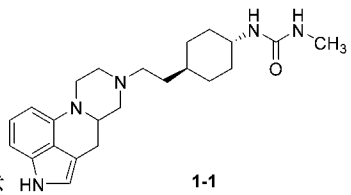
。


1-1

在某一优选技术方案中，所述如式 1 所示的化合物为 ；较佳地，所述

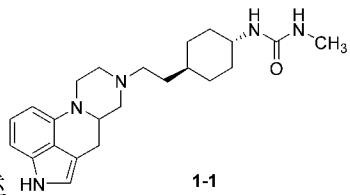

1-1

为  或  。


1-1

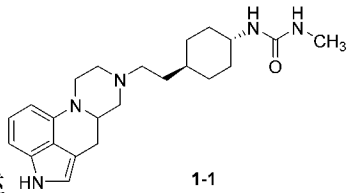
在某一优选技术方案中，所述 为在下述条件下保留时间在前的化合物；

所述条件为：填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；


1-1

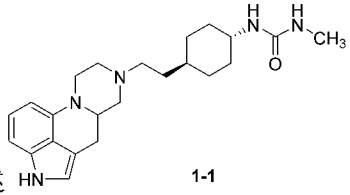
较佳地；所述 为在下述条件下保留时间为 3.044min 的化合物；

所述条件为：色谱柱为 CHIRALPAKIG，2.5cm*25cm*10μm；流动相：甲醇 / 乙腈 / 二乙胺＝80/20/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；检测波长：UV210nm；柱温：25°C；HPLC 仪器：ShimadzuLC-2010B；



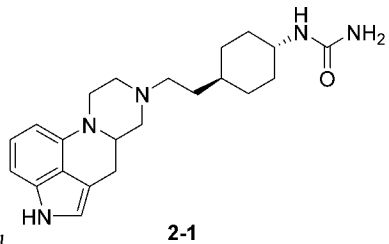
或，所述 1-1 为在下述条件下保留时间为 8.46min 的化合物；

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

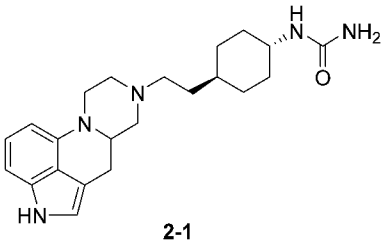


在某一优选技术方案中，所述 1-1 为旋光值为负数的化合物；较佳地，为在下述测试条件下旋光值为-60.20°化合物；

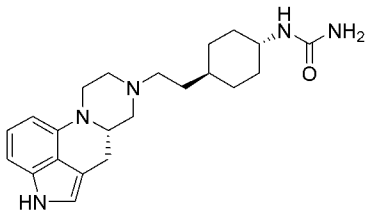
所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。



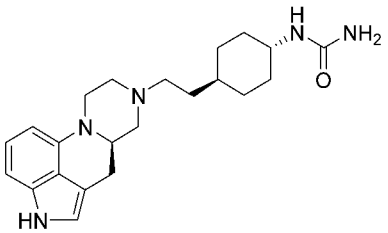
在某一优选技术方案中，所述如式 2 所示的化合物为 2-1 ；较佳地，所述



2-1 为

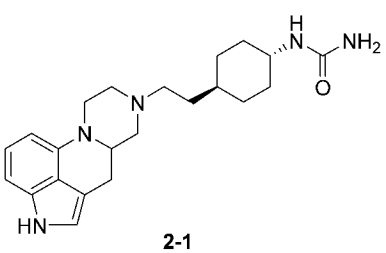


或



。

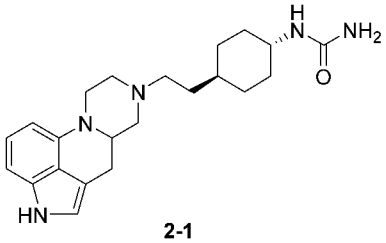
在某一优选技术方案中，所述



2-1 为在下述条件下保留时间在前的化

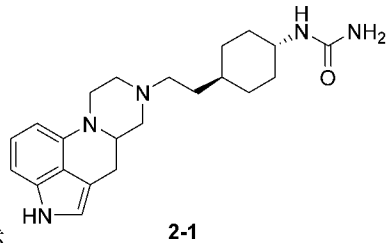
合物；

所述条件为：填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；



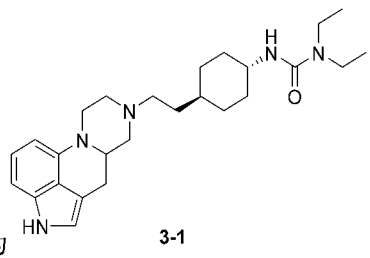
较佳地，所述 **2-1** 为在下述条件下保留时间为 17.43 min 的化合物，

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

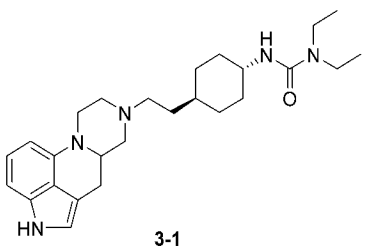


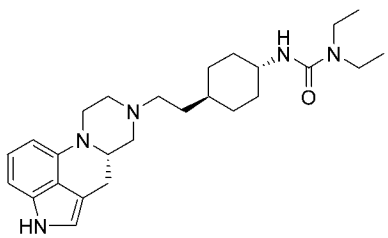
在某一优选技术方案中，所述 **2-1** 为旋光值为负数的化合物；较佳地，为在下述测试条件下旋光值为- 60.00 °化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。

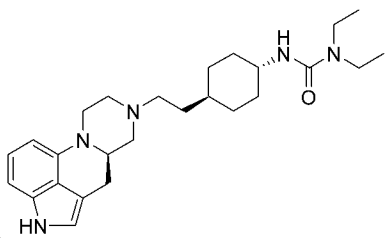


在某一优选技术方案中，所述如式 3 所示的化合物为 **3-1** ；较佳地，所述 **3-1** 为

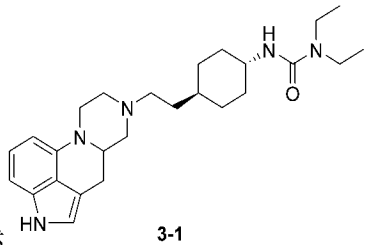


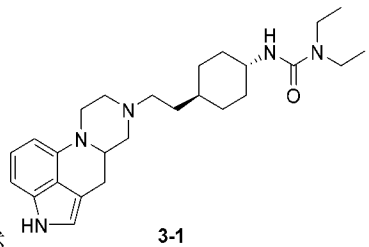


或

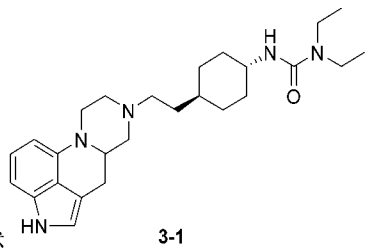


。

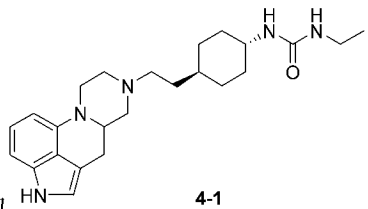
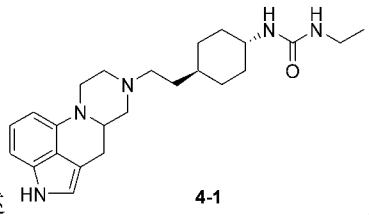
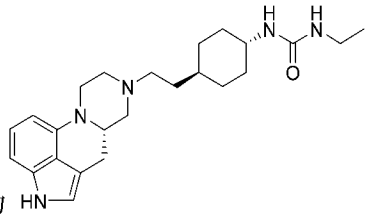
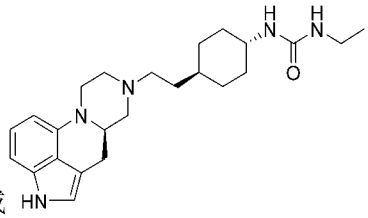
在某一优选技术方案中，所述  3-1 为在下述条件下保留时间在前的化合物；所述条件为：色谱柱为填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；

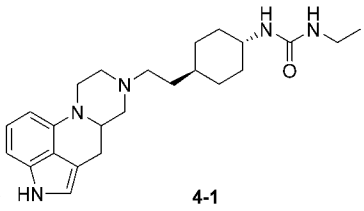
较佳地，所述  3-1 为在下述条件下保留时间为 8.06 min 的化合物，

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

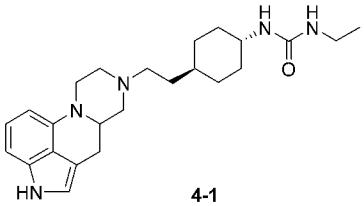
在某一优选技术方案中，所述  3-1 为旋光值为负数的化合物；较佳地，为在下述测试条件下旋光值为-52.43°的化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。

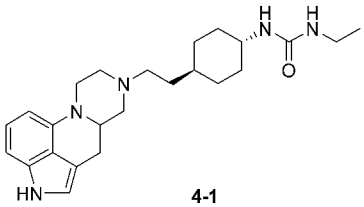
在某一优选技术方案中，所述如式 4 所示的化合物为  4-1 ；较佳地，所述  4-1 为  或  。

在某一优选技术方案中，所述  4-1 为在下述条件下保留时间在前的化合物；

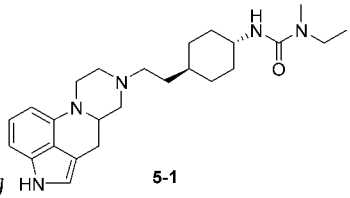
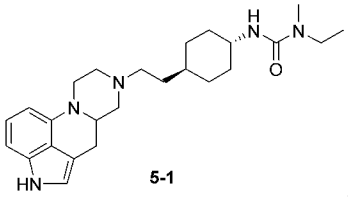
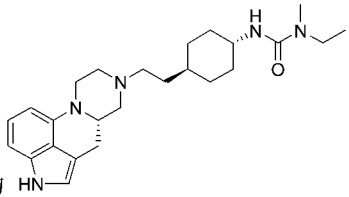
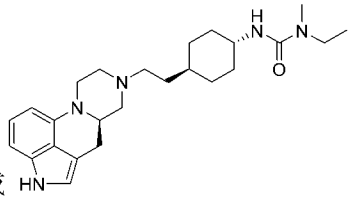
所述条件为：填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；

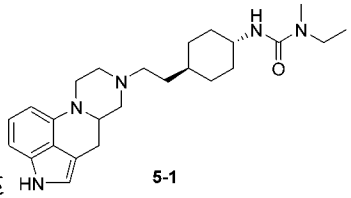
较佳地，所述  4-1 为在下述条件下保留时间为 7.08min 的化合物，

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC， 0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

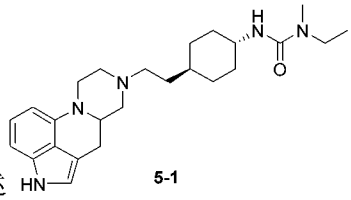
在某一优选技术方案中，所述  4-1 为旋光值为负数的化合物；较佳地，为在下述测试条件下旋光值为-60.40 °的化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：MeOH；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。

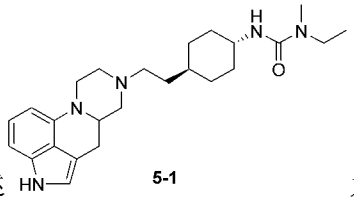
在某一优选技术方案中，所述如式 5 所示的化合物为  5-1 ；较佳地，所述  5-1 为  或  。

在某一优选技术方案中，所述  5-1 为在下述条件下保留时间在前的化合物；

所述条件为：填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；

较佳地，所述  5-1 为在下述条件下保留时间为 8.70min 的化合物，

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

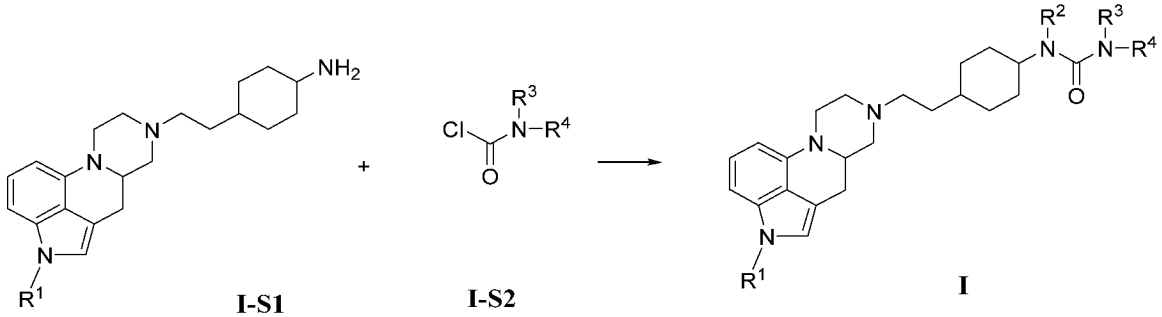
在某一优选技术方案中，所述  5-1 为旋光值为负数的化合物；较佳地，为在下述测试条件下旋光值为- 57.43° 的化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：MeOH；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括物质 A 和药用辅料，所述物质 A 为本发明任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物的制备方法，其为以下方法 1 或方法 2：

方法 1 包括以下步骤：在溶剂中，在碱存在下，将如式 I-S1 所示化合物和如式 I-S2 所示化合物进行如下式所示的反应，得到所述式 I 所示的化合物；

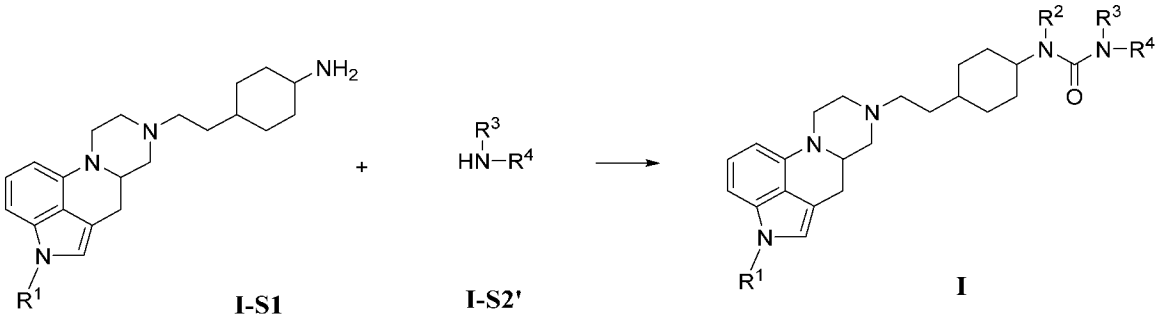


I-S1 I-S2 I

R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如本发明任一项中所述；且 R^3 和 R^4 不同时为 H；

方法 2 包括以下步骤：在溶剂中，在碱和酰胺缩合试剂存在下，将如式 I-S1 所示化合物和如式 I-

S2'所示化合物进行如下式所示的反应，得到所述式 I 所示的化合物；



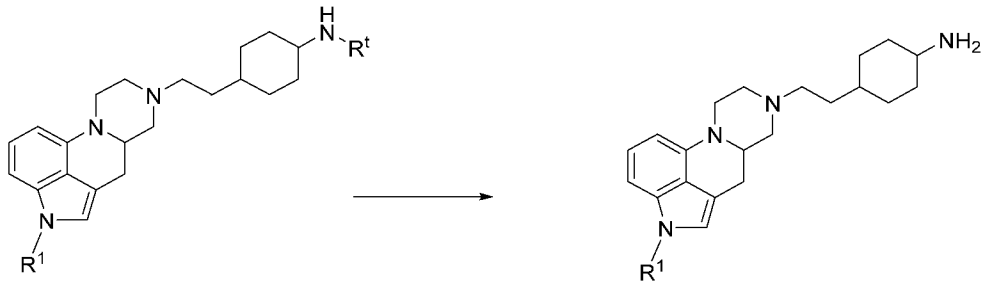
I-S1 I-S2' I

R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如本发明任一项中所述。

方法 1 中，所述反应的操作和条件为本领域此类反应常规的操作和条件，在某一优选技术方案中，所述溶剂可为 N,N 二甲基甲酰胺；所述碱可为三乙胺；所述碱与所述式 I-S1 所示化合物的摩尔比可为 5：1，所述式 I-S2 所示化合物和所述式 I-S1 所示化合物的摩尔比可为 3：1；所述反应的温度可为室温，所述式 I 所示的化合物可为化合物 1。

方法 2 中，所述反应的操作和条件为本领域此类反应常规的操作和条件，在某一优选技术方案中，所述溶剂可为 N,N 二甲基甲酰胺；所述碱可为三乙胺；所述碱与所述式 I-S1 所示化合物的摩尔比可为 5：1，所述酰胺缩合试剂可为 N,N-碳酰二咪唑（CDI），所述酰胺缩合试剂和所述式 I-S1 所示化合物的摩尔比可为 2：1，所述式 I-S2'所示化合物和所述式 I-S1 所示化合物的摩尔比可为 2：1；所述反应的温度可为室温，所述式 I 所示的化合物可为化合物 2、3、4 或 5。

在某一优选技术方案中，所述式 I 所示的化合物的制备方法还包括如式 I-S1 所示化合物的制备方法，其包括以下步骤：在溶剂中，在脱保护试剂存在下，如式 I-S1-1 所示化合物进行如下式所示的脱保护反应，得到所述式 I-S1 所示化合物，

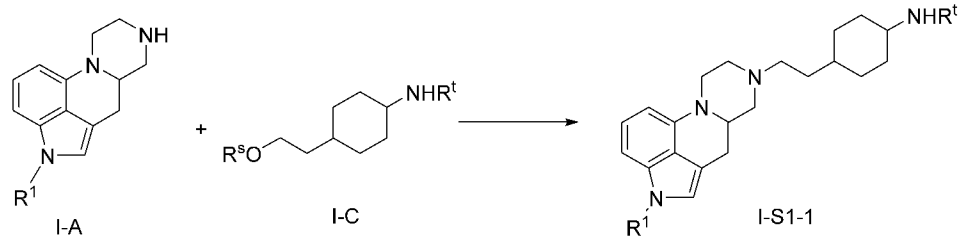


I-S1-1 I-S1

其中，R^t 为胺基保护基，例如叔丁氧羰基（-Boc）。

所述脱保护反应的操作和条件为本领域此类反应常规的操作和条件，在某一优选技术方案中，所述溶剂可为甲醇；所述脱保护试剂可为氯化氢；所述氯化氢与所述式 I-S1-1 所示化合物的摩尔比可为 14：1；所述反应的温度可为所述溶剂的回流温度；较佳地，所述氯化氢和甲醇以氯化氢甲醇溶液（例如氯化氢的摩尔浓度为 4mol/L）形式参与所述脱保护反应。

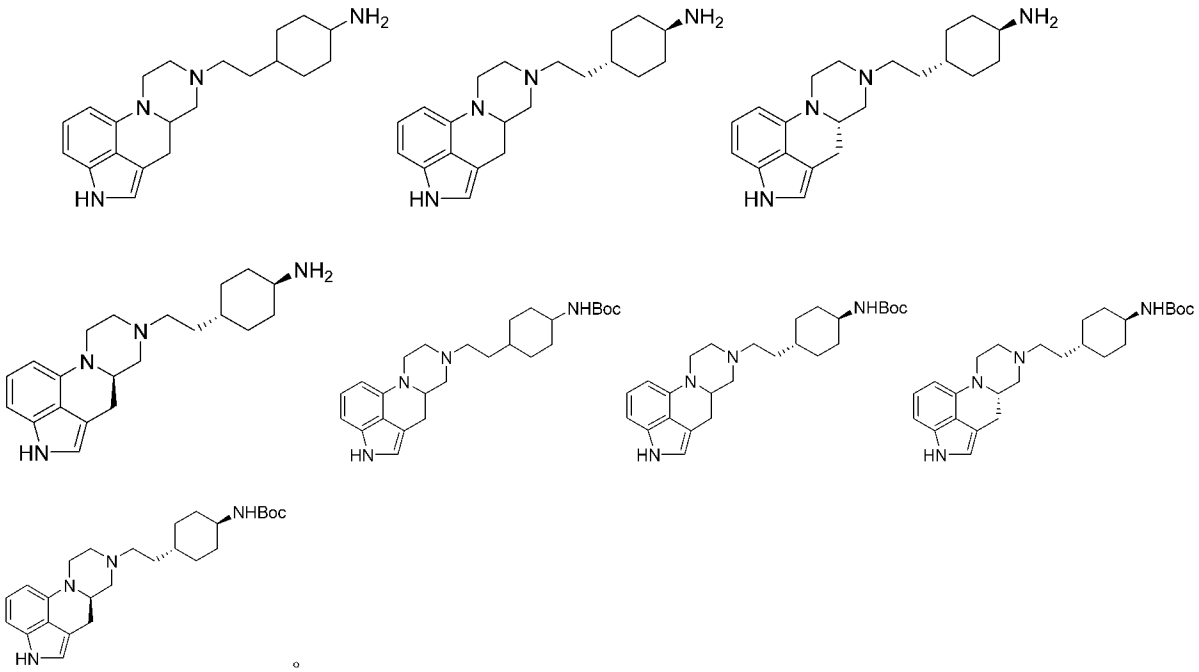
在某一优选技术方案中，所述式 I-S1 所示的化合物的制备方法还包括如式 I-S1-1 所示化合物的制备方法，其包括以下步骤：在溶剂中，在碱存在下，将如式 I-A 所示化合物和如式 I-C 所示化合物进行如下式所示的反应，得到所述式 I-S1-1 所示化合物，



其中，R^t为胺基保护基，例如叔丁氧羰基（-Boc）；R^s为羟基保护基，例如对甲苯磺酰基（-Ts）。

所述反应的操作和条件为本领域此类反应常规的操作和条件，在某一优选技术方案中，所述溶剂可为四氢呋喃和二甲基亚砜的混合溶剂，例如四氢呋喃和二甲基亚砜的体积比为 4:1；所述碱可为碳酸钾；所述碱与所述式 I-A 所示化合物的摩尔比可为 4：1，所述式 I-C 所示化合物和所述式 I-A 所示化合物的摩尔比可为 2：1；所述反应的温度可为 60°C。

本发明提供了一种（制备式 I 所示的化合物的中间体）化合物，所述化合物为以下任一化合物：



。

本发明还提供了一种上述的物质 A 或上述的药物组合物在制备多巴胺 D_2 受体激动剂或 D_3 受体激动剂中的应用。

在某一优选技术方案中，所述多巴胺 D_2 受体为多巴胺 D_2L 受体和/或多巴胺 D_2S 受体，例如多巴胺 D_2L 受体。

本发明还提供了一种上述的物质 A 或上述的药物组合物在制备治疗和/或预防与多巴胺 D_2 受体或 D_3 受体相关疾病的药物中的应用。

所述与多巴胺 D_2 受体相关疾病可选自神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种，例如帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

本发明还提供了一种上述的物质 A 或上述的药物组合物在制备治疗和/或预防疾病的药物中的应

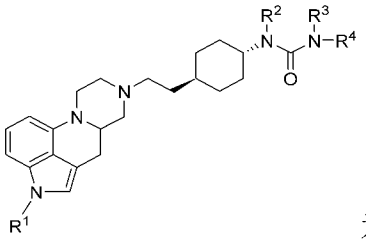
用；所述的疾病可选自神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种。

所述的应用中，所述的疾病优选为帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

如无特别说明，本发明所用术语具有如下含义：

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在立体异构体，可以以单一的立体异构体或它们的混合物（例如外消旋体）的形式存在。术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体。这些立体异构体可以通过原料引入或手性分离法分离、纯化及富集的方式进行手性拆分获得。术语“单一的立体异构体”是指本发明化合物的一种立体异构体相对于该化合物的所有立体异构体的质量含量不低于95%。

本发明中术语“顺反异构体”系由环己烷的碳原子的单键不能自由旋转而引起。例如



为反式异构体。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_{1-6} 或 C_{2-6}）的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基等。

当任意变量在化合物的定义中多次出现时，它们的定义互相独立、互不影响。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患者使用）酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物的游离形式接触的方式获得碱加成盐。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物的游离形式接触的方式获得酸加成盐。具体参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, 2002)。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂结晶后形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患者使用）酸或碱、溶剂结合形成的物质，其中，药学上可接受的盐与上文术语“药学上可接受的盐”的含义相同，溶剂为化学计量的或非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于盐酸盐一水合物。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2015 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗”是指下述任一情形：（1）缓解疾病的一种或多种生物学表现；（2）干扰引发疾病的生物级联中的一个或多个点；（3）减缓疾病的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指降低发生疾病的风险。

术语“患者”是指已经或即将接受治疗的任何动物，优选哺乳动物，最优选人类。哺乳动物包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人类等。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物对多巴胺 D_2 受体或 D_3 受体具有良好的亲和力和激动活性。

附图说明

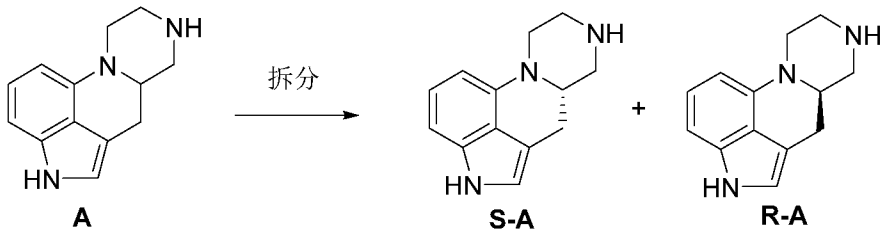
图 1 为化合物 S-A 的立体结构椭球图。

图 2 为化合物 R-A 的立体结构椭球图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

制备例 1：化合物 A 的手性拆分



A S-A R-A

手性分析条件：手性柱 Daicel Chiralpak IG-3，柱体积：0.46cm（直径）x10cm（柱长）（3μm 粒径填料）；流动相：A 是超临界流体 CO_2，B 是 MeOH(含 0.1%异丙胺)；梯度：流动相 B 的体积百分数为 10%条件下洗脱 0.2min，然后在 2.2min 内，流动相 B 的体积百分数从 10% 增加至 50%，流动相 B 的体积百分数为 50%条件下继续洗脱 1min, 最后在 0.6min 内，流动相 B 的体积百分数从减少至 10%；流速：3.4 ml/min；波长：UV210nm；温度：35°C；压力 2000psi；HPLC 仪器：Waters Acquity UPC^2]。peakl（前峰）t_R=2.55min; peak2（后峰）：t_R=2.83min。

手性制备条件：手性柱 Daicel Chiralpak IG，柱体积：5cm（直径）x25cm（柱长）（10μm 粒径填料）；流动相：A 是超临界流体 CO_2 ，B 是 MeOH (含 0.1%NH_3H_2O)；梯度：B%=50%无梯度洗脱；流速：200 g /min；波长：UV210nm；温度：40°C；压力 100bar；HPLC 仪器：Waters SFC350 preparative SFC]。peakl（前峰）t_R=2.55min; peak2（后峰）：t_R=2.83min。

样品制备：化合物 A 溶于四氢呋喃和甲醇（3：1，V/V）形成溶液，进行 SFC 拆分，分离后液体在 35℃真空旋转蒸干，制得样品。消旋体化合物 A（40 g），S-A 为前峰(peak1)，）t_R=2.55min ，得到 15 g，＞98% ee。^{1}H NMR (400 MHz, 氘代 DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.57 –

2.51(m, 3H).

R-A 为后峰(peak2)，t_R=2.83min，得到 14 g，＞98% ee。^{1}H NMR (400 MHz, 氘代 DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.57 – 2.50(m, 3H).

S-A 手性构型的确认：

如式 S-A 所示的化合物的单晶制备

通过挥发法培养单晶：称取 10 mg 化合物 S-A 产物于 10 mL 二氯甲烷中，再加入 1mL 甲醇。将试管放置在室温下缓慢挥发结晶，即可。

检测方法：**X**-射线单晶衍射

仪器信息：

仪器	型号	品牌
单晶 X 射线衍射仪	SMART APEX-II	Bruker

测试条件：CuK α 辐射，φ/ω 扫描

经检测，采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，该晶体属正交晶系，空间群为 P212121，晶胞参数：a= 8.2125(2)Å，b= 9.9555(3)Å，c= 13.2800(4)Å；α = β = γ = 90.00°；晶胞体积 V= 1085.77(5)Å3，晶胞内不对称单位数 Z=4。使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类，使用几何计算法得到氢原子位置，最终可靠因子 R1=0.0393， wR2=0.1105，S=1.103。最终确定不对称单位的化学计量式为 C13H15N3，计算分子量为 213.28，计算晶体密度为 1.305g/cm3。

结果表明：晶态下分子排列属于第一类空间群，样品应具有旋光活性，Flack 系数 0.1(5)，可确定晶体中化合物绝对构型如图 1 所示。晶态下分子间以范德华力和氢键维系其在空间的稳定排列。

R-A 手性构型的确认：

如式 R-A 所示的化合物的单晶制备

通过挥发法培养单晶：称取 10 mg 化合物 R-A 产物于 10 mL 二氯甲烷中，再加入 1mL 甲醇。将试管放置在室温下缓慢挥发结晶，即可。

检测方法：**X**-射线单晶衍射

仪器信息：

仪器	型号	生产单位
单晶 X 射线衍射仪	Bruker D8 Venture	Bruker

测试条件：CuK α 辐射，φ/ω 扫描

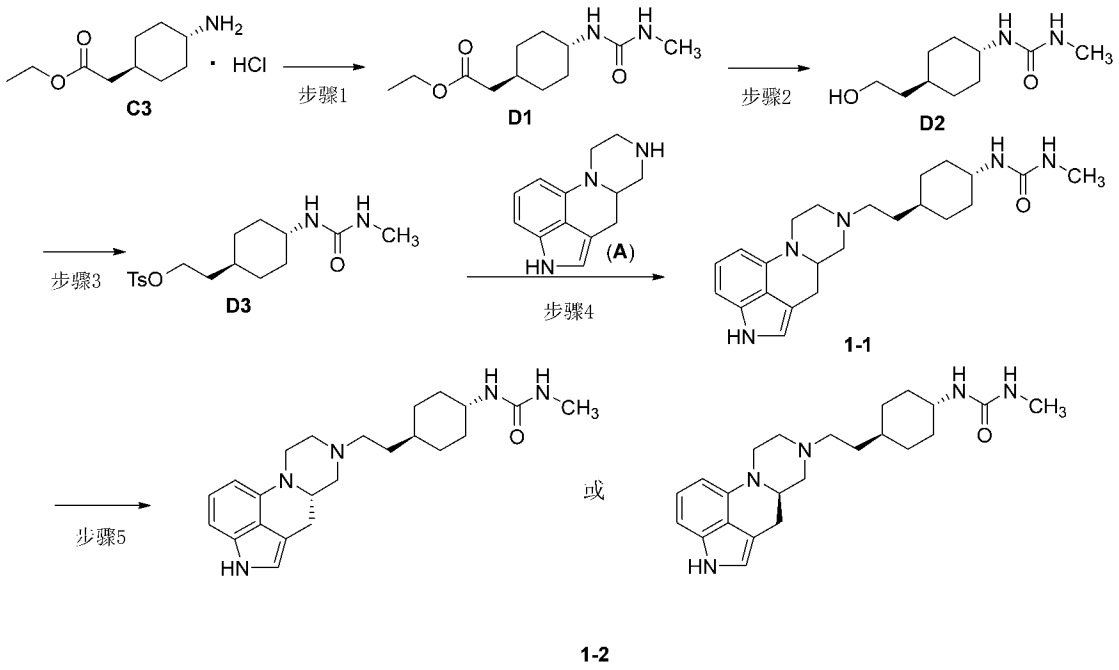
采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，该晶体属正交晶系，空间群为 P212121，晶胞参数：a= 8.0889(2)Å，b= 9.9215(2)Å，c=13.2808(3)Å；α = β = γ = 90.00°；晶胞体积 V= 1065.84(4)Å3，晶胞内不对称单位数 Z= 4。使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类，使用几何计算法得到氢原子位置，最终可靠因子 R1=0.0409，wR2=0.1140，S=1.063。最终确定不对称单位的化学计量式为 C13H15N3，计算分子量为 213.28，计算晶体密度为 1.329g/cm3。

结果表明：晶态下分子排列属于第一类空间群，样品应具有旋光活性，Flack 系数-0.1(5),可确定

晶体中化合物绝对构型如图 2 所示。晶态下分子间以范德华力和氢键维系其在空间的稳定排列。

实施例 1：化合物 1-2 制备

方法 1：化合物 1-2 的合成路线如下：



步骤 1：反应瓶中加入反式-2-(4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 C3 (2.00g, 9.0mmol)，溶剂二氯甲烷(20ml)以及三乙胺(3.10g，30.6mmol)，然后在 0-5℃加入甲氨基甲酰氯(1.26g, 13.5mmol)，氮气保护，室温搅拌 8h。反应结束后，反应液用水(20ml)、饱和食盐水(20ml)依次洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液蒸干后用甲基叔丁基醚(15ml)打浆，得到目标化合物 D1 (1.69g，收率 77.5%)，白色固体。

^{1}H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 4.09 (q, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.28 (d, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.15-1.08 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, 氘代氯仿） δ 173.97，157.92，61.17，53.48，40.50，33.17，29.72，14.20.

步骤 2：反应瓶中加入 D1 (0.50g, 2.06mmol)，溶剂四氢呋喃 (5 ml)，开启搅拌，然后加入硼氢化钠(0.63g, 16.5mmol)，加热到回流，搅拌 1 小时。随后冷到室温，慢慢滴入甲醇(1ml)，回流 16h。反应结束加入水(1ml)淬灭反应，再加入 0.5ml 盐酸，搅拌 1 小时。抽滤，滤饼用 4ml 二氯甲烷洗涤，滤液分液，水层用 2ml 二氯甲烷提取两次，无水硫酸钠干燥，蒸干得到目标产物 D2 (0.364g,收率 88.1%)，白色固体。

^{1}H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 3.54 (t, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.50-1.45 (q, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, 氘代氯仿） δ 157.77, 60.66, 50.84, 39.72, 33.99, 33.54, 31.98, 27.11.

步骤 3：反应瓶中加入 D2 (0.35g，1.75mmol)，溶剂二氯甲烷 (3.5ml)，再加入三乙胺(0.53g, 5.24mmol)，冷到 0-5℃ 后加入对甲苯磺酰氯(0.48g, 1.75mmol)，室温搅拌 12h，反应结束后，反应液用水(3.5ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，用甲基叔丁基醚(3.5ml)打浆 12h，抽滤，真空干燥，得到目标产物 D3 (0.52g, 83.5%)，白色固体。

^{1}H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 7.78 (d, J=12Hz, 2H), 7.38 (d, J=12Hz, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.53 (t, 1H) 2.45 (s, 3H), 1.96(d, 2H), 1.67 (d, 2H) ,1.54(q, 2H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.09-0.91 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, 氘代氯仿） δ 157.75, 147.73, 133.16, 130.82, 127.88, 70.10, 50.68, 35.49, 33.13, 32.93, 30.42, 27.13, 21.63.

步骤 4：反应瓶中依次加入中间体 A (100mg, 0.47 mmol)，中间体 D3 (220mg, 0.61 mmol)和 K_2CO_3(0.19g, 1.41 mmol)，然后加入溶剂 THF(6mL)和 DMSO(2ml)。反应体系在 60°C 下加热搅拌 16 小时。反应结束后，除去溶剂，并用快速硅胶柱层析纯化（洗脱剂为 0-10%甲醇 / 二氯甲烷）得化合物 1-1(170mg, 92%)，类白色固体。

步骤 5：化合物 1-2 制备

手性制备条件：手性柱 CHIRALPAKIG（大赛璐），柱体积：2.5cm（直径）x25cm（柱长）（10μm 粒径填料）；流动相：甲醇 / 乙腈 / 二乙胺＝80/20/0.1(V /V /V)；流速：1.0mL/min；波长：UV210nm；柱温：25°C；HPLC 仪器：ShimadzuLC-2010B。

peakl（前峰）t=3.044min 为化合物 1-2；得到 72mg，>98% ee。

手性分析及旋光度测定：手性柱 CHIRALPAK IC（大赛璐），柱体积：0.46cm（直径）*25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：正己烷（Hexane）/EtOH/二乙醇胺（DEA）=40/60/0.1（V/V/V）；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

主峰（前锋）t=8.46 min 为化合物 1-2，旋光值$[a]^0_{25}$=-60.20°；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇（MeOH)。

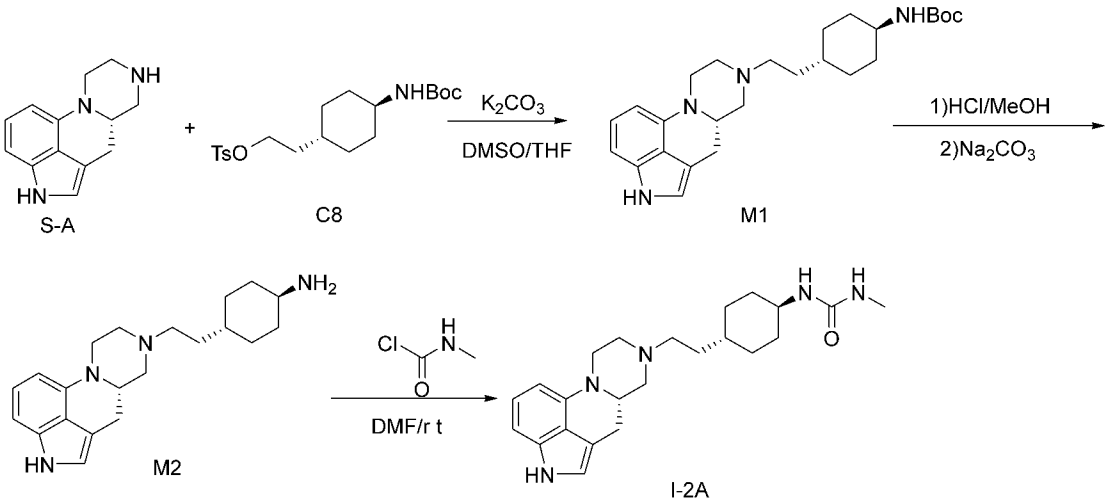
^{1}H NMR(400MHz, 氘代氯仿) δ 7.91 (s, 1H),7.29 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.82 (d, J=12Hz, 1H), 6.74 (s,1H), 6.35 (d, J=12Hz, 1H), 4.24 (d, J=6Hz, 1H), 4.14(d, J = 12Hz, 1H), 3.82 (d, J=18Hz, 1H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.24-3.19(m, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 2.44(m, 2H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.52-1.46(m, 2H), 1.28(s, 1H), 1.16-1.05 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, 氘代氯仿)δ 158.18, 142.23, 134.33, 124.05, 118.06, 114.91, 109.44, 101.93, 60.21, 56.61, 56.16, 53.10, 49.69, 46.25, 35.56, 33.91, 33.82, 32.03,27.63, 27.26.

$C_{24}H_{29}D_6N_5O^+$[M+H]+, 计算值：395.5510，实测值：395.6168.

方法 2：化合物 1-2A 或 1-2B 的制备

化合物 1-2A 的合成路线如下：



步骤 1：反应瓶中依次加入中间体 S-A (10g, 46.89 mmol)，中间体 C8 (37.30g, 93.77mmol)和 K_2CO_3(25.88g, 187.5mmol)，然后加入溶剂 THF(80mL)和 DMSO(20ml)。反应体系在 60°C 下加热搅拌 16 小时。反应结束后，除去溶剂，并用快速硅胶柱层析纯化（洗脱剂为 0-10％甲醇 / 二氯甲烷）得化合物 M1(12.3g, 60%)，灰色泡沫状固体，＞98% ee（手性柱 Daicel Chiralpak IC，柱体积：0.46cm（直径）x25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：己烷：乙醇：二乙胺=50:50:0.1；运行时间：15 分钟；流速：1ml/min；检测波长：UV230nm；柱温：25° C；进样体积：10 微升）。

旋光值$[a]^0_{25}$=-49.80°(c=0.1，甲醇)；(仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus

测定温度：25℃，样品浓度：1mg/ml，选择波长：589nm，稀释溶剂：MeOH)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 6.89 (t, J=8Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.20 (d, J=8Hz, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.14 -2.91 (m, 5H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.96-1.91 (m,1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.93 (t, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 3H).

步骤 2：反应瓶中加入 M1 (10g, 22.83mmol)，4mol/L 的氯化氢甲醇溶液 (80 ml)，开启搅拌，加热到回流，搅拌 5 小时。随后冷到室温，抽滤。滤饼用碳酸钠水溶液游离。抽滤，滤饼用 40ml 水洗涤，50℃真空干燥，得到目标产物 M2 (6.80g,收率 88.1%)，灰绿色固体，＞98% ee（手性柱 Daicel Chiralpak IC，柱体积：0.46cm（直径）x25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：己烷：乙醇：二乙胺=40:60:0.1；运行时间：20 分钟；流速：1ml/min；检测波长：UV230nm；柱温：25° C；进样体积：5 微升）。

旋光值$[a]^0_{25}$=-67.00°(c=0.1，甲醇)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 8H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.13 (td, 1H), 1.93 (t, 1H), 1.73 (dd, 4H), 1.37 (dd, 2H), 1.05 – 0.88 (m, 4H).

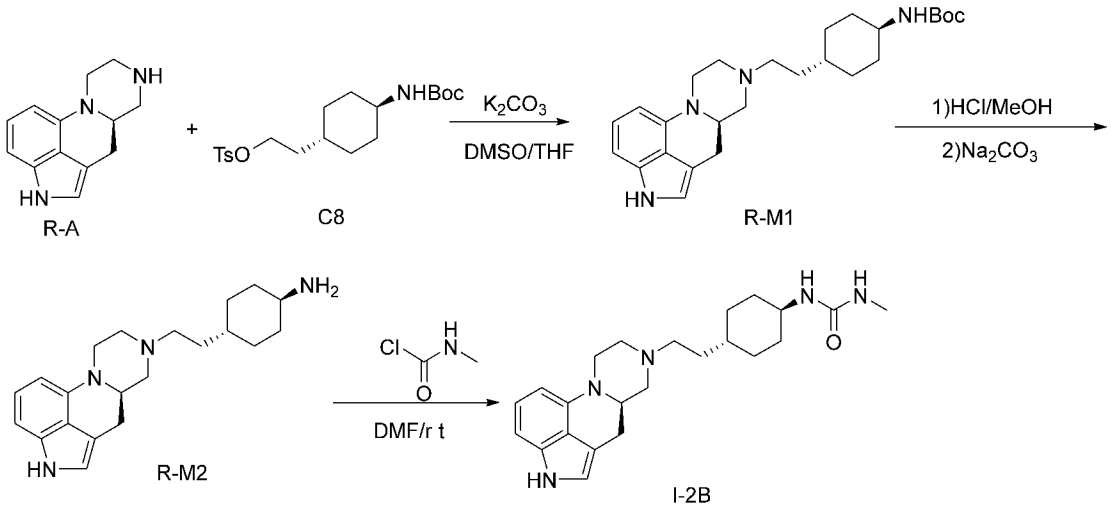
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 142.45, 134.45, 123.39, 118.30, 115.95, 108.13, 102.46, 98.39, 60.15, 56.54, 56.30, 53.04, 50.83, 46.40, 36.03, 35.44, 34.00, 32.12, 27.58.

步骤 3：反应瓶中加入 M2 (1.0g, 2.96mmol)，溶剂 DMF (10ml)，再加入三乙胺(1.50g, 14.80mmol)，冷到 0-5°C 后加入对 N-甲基甲酰氯(0.83g, 8.88mmol)，室温搅拌 12h，反应结束后，反应液加水(50ml)析晶，并用快速硅胶柱层析纯化（洗脱剂为 0-10％甲醇 / 二氯甲烷）得化合物 1-2A (0.818g, 70%)，灰

色固体粉末，＞98% ee（手性 HPLC 方法同 M2）。旋光值$[a]^{0}_{25}$=-60.20°(c=0.1，甲醇)。

经检测，在方法 1 中的手性分析条件下，方法 1 中化合物 1-2 的保留时间与方法 2 中制得的化合物 1-2A 的保留时间与一致；且方法 1 中保留时间为 t=8.46 min 的化合物与方法 2 中制得的化合物 1-2A 的旋光值、^{1}H NMR、^{13}C NMR 数据一致，可以确定方法 1 中保留时间为 t=8.46 min 的化合物为 1-2A。

化合物 1-2B 的合成路线如下：



仿照中化合物 1-2A 的方法，起始物料换成 R-A，与 c8 制得 R-M1，经脱 Boc 保护基制得 R-M2，再与 N-甲基甲酰氯反应，得到化合物 1-2B，类白色固体，＞98% ee（同 1-2 的 HPLC 分析方法）。

旋光值$[a]^{0}_{25}$=+58.90°(c=0.1，甲醇)。

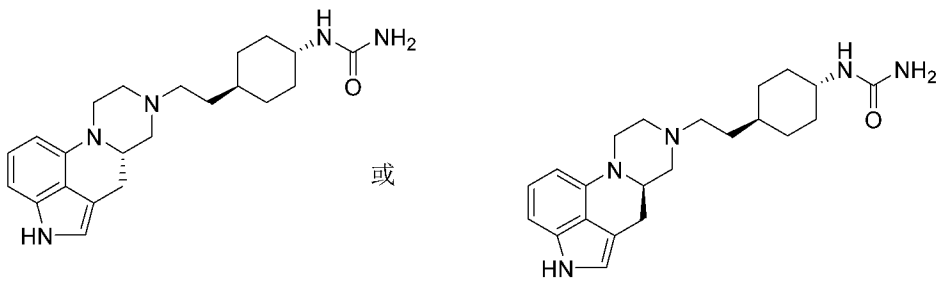
^{1}H NMR(400MHz, 氘代氯仿) δ 7.93 (s, 1H),7.29 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.82 (d, J=12Hz, 1H), 6.74 (s,1H), 6.34 (d, J=12Hz, 1H), 4.25 (d, J=6Hz, 1H), 4.14(d, J = 12Hz, 1H), 3.82 (d, J=18Hz, 1H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.23-3.21(m, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 2.45(m, 2H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.52-1.46(m, 2H), 1.28(s, 1H), 1.16-1.04 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, 氘代氯仿)δ 158.18, 142.25, 134.33, 124.05, 118.06, 114.93, 109.45, 101.93, 60.21, 56.61, 56.16, 53.10, 49.69, 46.25, 35.56, 33.91, 33.82, 32.03,27.63, 27.26.

C24H29D6N5O+[M+H]+, 计算值：395.5510，实测值：395.6165.

实施例 2

方法 1：化合物 2-2 的制备



2-2

制备方法参照实施例 1。

手性分析及旋光度测定：手性柱 CHIRALPAK IC（大赛璐），柱体积：0.46cm（直径）*25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：正己烷（Hexane）/EtOH/二乙醇胺（DEA）=40/60/0.1（V/V/V）；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

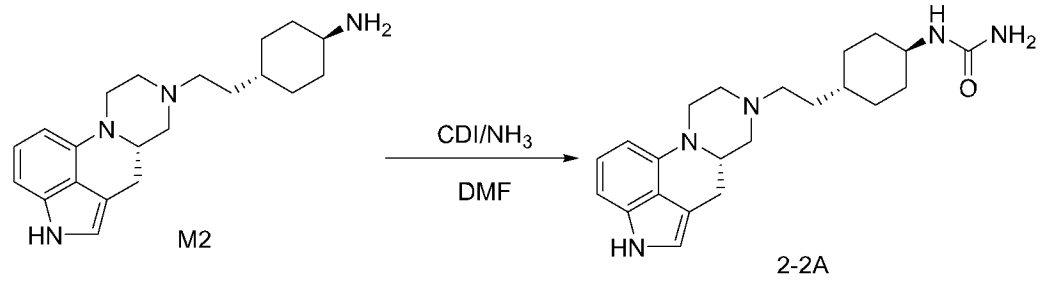
主峰（前峰）t=17.43 min 为 2-2，旋光值$[a]^{0}_{25}$=- 60.00 °；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇（MeOH)。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.51(s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.20 (d, J=8Hz, 1H), 5.77 (d, J=8Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.71 (d, J=8Hz, 1H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.25(s, 2H), 1.09-0.92 (m, 4H).

^{13}C NMR (400MHz, DMSO-d6）δ 158.46, 142.48, 134.47, 123.42, 118.32, 115.98, 108.17, 102.48, 98.42, 60.14, 56.57, 56.28, 53.06, 48.85, 46.43, 35.35, 33.95, 33.75, 32.25, 32.22, 27.60, 22.57, 14.42.

$C_{24}H_{31}N_5O^{+}$[M+H]+, 计算值：381.5240，实测值：381.5233.

方法 2：化合物 2-2A 的合成路线如下：



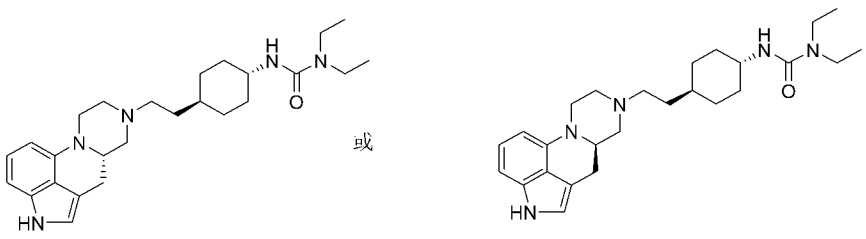
反应瓶中加入仿照制备例 1 制得的 M2 (1.0g，2.96mmol)，溶剂 DMF (10ml)，再加入三乙胺(1.50g, 14.80mmol)，冷到 0-5℃ 后加入 CDI(0.96g, 5.92mmol)，室温搅拌 1h，随后加入氨水(0.4ml, 2eq)，室温搅拌 4h，反应结束后，反应液加水(50ml)析晶，并用快速硅胶柱层析纯化（洗脱剂为 0-10％甲醇 / 二氯甲烷）得化合物 2-2 (0.677g, 60%)，灰色固体粉末，＞98% ee。

旋光值$[a]^{0}_{25}$=- 60.00 °(c=0.1，甲醇)。

经检测，在方法 1 中的手性分析条件下，方法 1 中化合物 2-2 的保留时间与方法 2 中制得的化合物 2-2A 的保留时间与一致；且方法 1 中保留时间为 t=17.43 min 的化合物与方法 2 中制得的化合物 2-2A 的旋光值、^{1}H NMR、^{13}C NMR 数据一致，可以确定方法 1 中保留时间为 t=17.43 min 的化合物为 2-2A。

实施例 3

方法 1：化合物 3-2 的制备



3-2

制备方法参照实施例 1。

手性分析及旋光度测试：手性柱 CHIRALPAK IC（大赛璐），柱体积：0.46cm（直径）*25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：正己烷（Hexane）/EtOH/二乙醇胺（DEA）=40/60/0.1（V/V/V）；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

主峰（前峰）t＝8.06 min 为 3-2，旋光值$[a]^{0}_{25}$=-52.43°；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇（MeOH)。

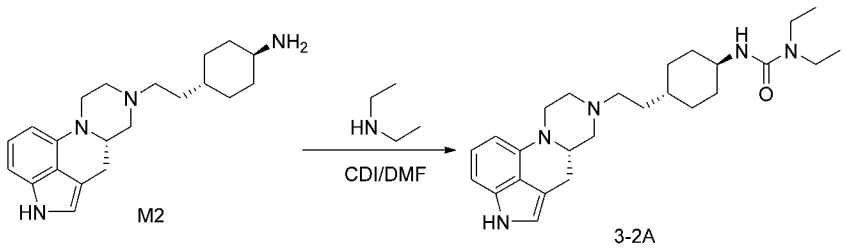
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.51(s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.20 (d, J=8Hz, 1H), 5.72 (d, J=8Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12Hz, 1H), 3.41-3.28 (m, 4H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H),2.19-2.14 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.41-1.37 (s, 2H), 1.25-1.21 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 8H).

^{13}C NMR (400MHz, DMSO-d6）δ 156.58, 142.46, 134.48, 123.42, 118.33, 115.98, 108.16, 102.49, 98.43, 60.14, 56.56, 56.23, 53.06, 49.76, 46.42, 35.49, 34.01, 33.48, 32.55, 32.50, 27.60, 14.31.

$C_{26}H_{39}N_5O^{+}$[M+H]+, 计算值：437.6320，实测值：437.7128.

方法 2：

化合物 3-2A 的制备



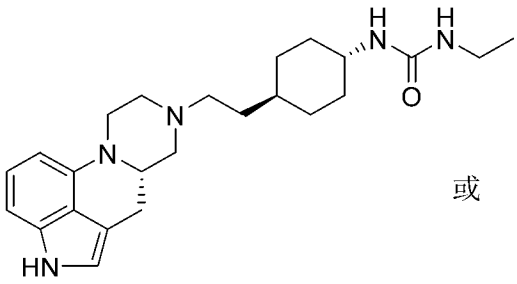
M2 3-2A

仿照化合物 2-2A 的方法，将 M2 与 CDI 和二乙胺进行反应，得到化合物 3-2（0.84g, 收率 65%），白色固体，＞98% ee。旋光值$[a]^{0}_{25}$=-52.43° (c=0.1，甲醇)。

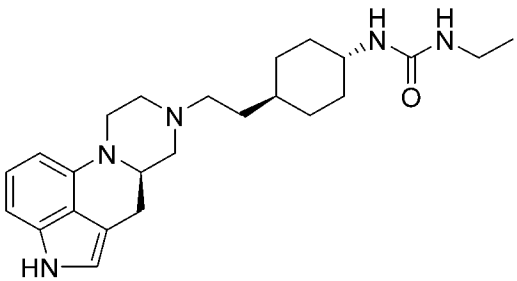
经检测，在方法 1 中的手性分析条件下，方法 1 中化合物 3-2 的保留时间与方法 2 中制得的化合物 3-2A 的保留时间与一致；且方法 1 中保留时间为 t=8.06 min 的化合物与方法 2 中制得的化合物 3-2A 的旋光值、^{1}H NMR、^{13}C NMR 数据一致，可以确定方法 1 中保留时间为 t=8.06 min 的化合物为 3-2A。

实施例 4

方法 1：化合物 4-2 的制备



或



4-2

制备方法参照实施例 1。

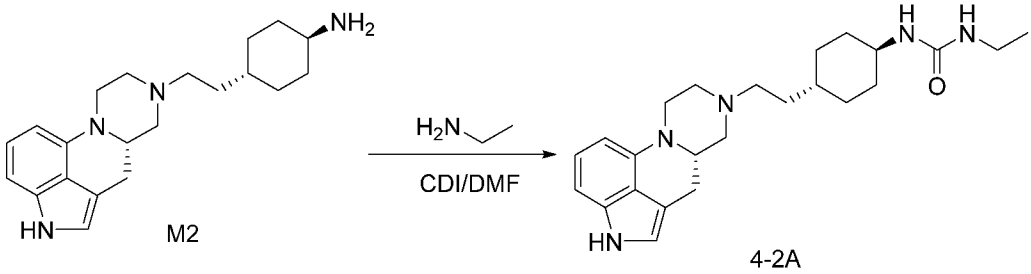
手性分析及旋光度测试：手性柱 CHIRALPAK IC（大赛璐），柱体积：0.46cm（直径）*25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：正己烷（Hexane）/EtOH/二乙醇胺（DEA）=40/60/0.1（V/V/V）；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；温度：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

主峰（前峰）t = 7.08 min 为 4-2，旋光值$[a]^{0}_{25}$=-60.40 °；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇（MeOH）。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.49 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.20 (d, J=8Hz, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 3.72 (d, J = 12Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.02-2.96 (m, 6H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H),2.18-2.15 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.42-1.36 (s, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.09-0.95 (m, 7H).

^{13}C NMR (400MHz, DMSO-d6)δ 157.78, 142.47, 134.47, 123.42, 118.32, 115.99, 108.16, 102.48, 98.43, 60.13, 56.56, 56.27, 53.05, 48.88, 46.42, 35.35, 34.41, 33.92, 33.82, 32.24, 27.59, 16.19.

$C_{24}H_{35}N_5O^+$[M+H]+, 计算值：409.5780，实测值：409.5769.

方法 2：化合物 4-2A 的制备



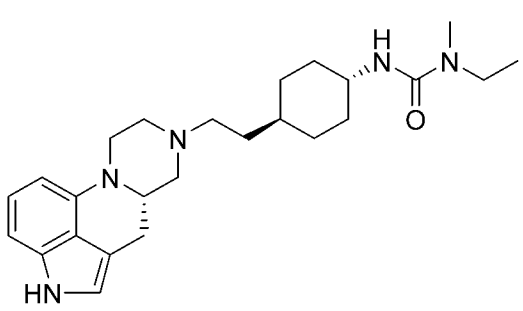
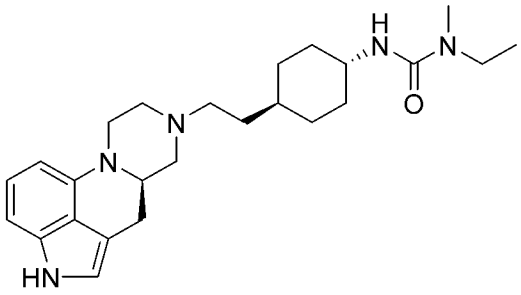
M2　　4-2A

仿照化合物 2-2A 的制备的方法，将 M2 与 CDI 和乙胺进行反应，得到化合物 4-2（0.76g, 收率 63%），白色固体，＞98% ee。旋光值$[a]^{0}_{25}$=-60.40 ° (c=0.1，甲醇)。

经检测，在方法 1 中的手性分析条件下，方法 1 中化合物 4-2 的保留时间与方法 2 中制得的化合物 4-2A 的保留时间与一致；且方法 1 中保留时间为 t=7.08 min 的化合物与方法 2 中制得的化合物 4-2A 的旋光值、^{1}H NMR、^{13}C NMR 数据一致，可以确定方法 1 中保留时间为 t=7.08 min 的化合物为 4-2A。

实施例 5

方法 1：化合物 5-2 的制备


或


5-2

制备方法参照实施例 1。

手性分析及旋光度测试：手性柱 CHIRALPAK IC（大赛璐），柱体积：0.46cm（直径）*25cm（柱长）（5μm 粒径填料）；流动相：正己烷（Hexane）/EtOH/二乙醇胺（DEA）=40/60/0.1（V/V/V）；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

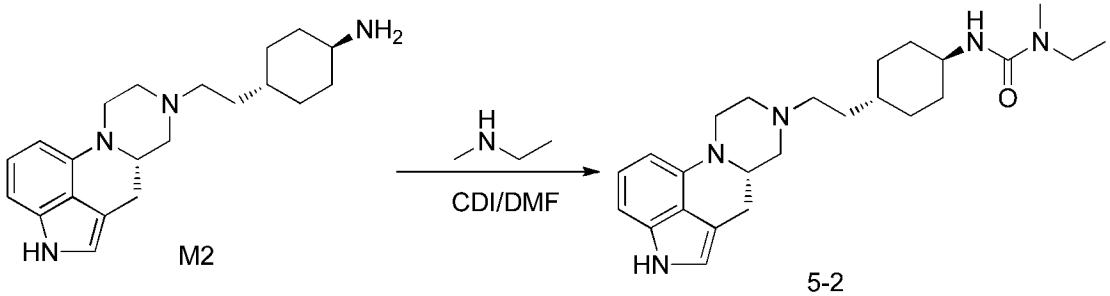
主峰（前峰）t = 8.70 min 为 5-2，旋光值$[a]^{0}_{25}$=- 57.43°（仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：MeOH)。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.20 (d, J=8Hz, 1H), 5.78 (d, J=8Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.42-1.37 (s, 2H), 1.25-1.19 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 5H).

^{13}C NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 157.32, 142.47, 134.48, 123.42, 118.32, 115.99, 108.16, 102.48, 98.42, 60.14, 56.57, 56.27, 53.05, 49.84, 46.42, 42.75, 35.49, 34.01, 33.65, 33.47, 32.47, 27.59, 13.12.

$C_{25}H_{37}N_5O^+$[M+H]+, 计算值：423.6050，实测值：423.6162.

方法 2 化合物 5-2A 的制备



仿照实施例 2 的方法，将 M2 与 CDI 和甲乙胺进行反应，得到化合物 4-2（0.74g, 收率 59%），白色固体，＞98% ee。旋光值$[a]_0^{25}$=- 57.43°（c=0.1，甲醇)。

经检测，在方法 1 中的手性分析条件下，方法 1 中化合物 5-2 的保留时间与方法 2 中制得的化合物 5-2A 的保留时间与一致；且方法 1 中保留时间为 t=8.70 min 的化合物与方法 2 中制得的化合物 5-2A 的旋光值、^{1}H NMR、^{13}C NMR 数据一致，可以确定方法 1 中保留时间为 t=8.70 min 的化合物为 5-2A。

下述效果实施例 1 中的化合物 1-2 为实施例 1 中手性分析条件下保留时间为 t = 8.46 min 的化合

物；化合物 5-2 为实施例 5 中手性分析条件下保留时间为 t= 8.70min 的化合物；化合物(-)-I-10 根据专利申请 CN114835709A 中实施例 10 制备所得。

效果实施例 1

D_2L 基因、Gα15 基因和 D_3 基因均可通过常用的生物数据库（例如 NCBI，National Center for Biotechnology Information，美国国家生物技术信息中心）检索得到。

质粒和 CHO 细胞为本领域常规。

1. 反应体系：100 μL 细胞膜，1 μL 待测化合物，100 μL 对应同位素。

D_2L 和 D_3 高表达细胞的构建和细胞膜提取均由上海药明康德新药开发有限公司前期完成。过表达细胞株的构建方法如下：

1)质粒构建：将 D_2L 基因（NM_000795）和 Gα15 基因（NM_002068）共插入载体质粒 pcDNA3.1；将 D_3 基因（NM_000796.3）插入载体质粒 pcDNA3.1。

2）将载体质粒使用脂质体转染法转染入 CHO 细胞。

3）使用筛选抗生素筛选转染成功的细胞。

4）对抗生素筛选获得的细胞进行单克隆筛选。

5）使用 FLIPR（D_2L）或 cAMP（D_3）方法对筛选出的单克隆细胞进行验证，获得成功表达 D_2L 和 D_3 的细胞系。

6）对 D_2L 和 D_3 细胞系进行大批量扩增，提取细胞膜备用。

受体亲和力试验具体步骤如下：

1）细胞膜配制：用 Assay buffer（50 mM Tris-HCl, pH7.4）稀释 D_2L、D_3 细胞膜，细胞膜配置终浓度如下表：

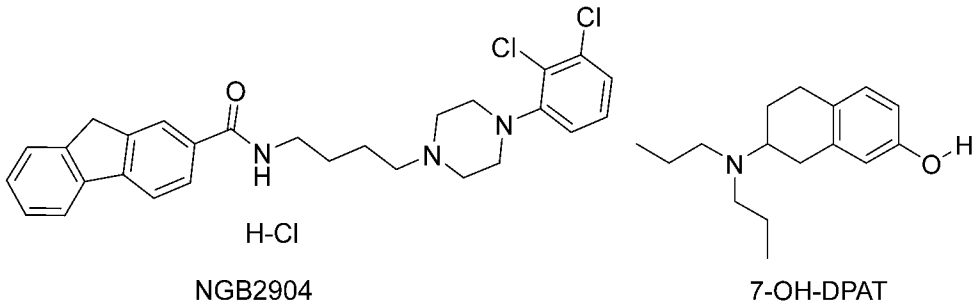
靶点	工作浓度（μg/well）
D_2L	20
D_3	4

2）同位素配制：用 Assay buffer 稀释相应同位素，最终实验体系同位素浓度如下:

靶点	同位素	工作浓度（nM）	货号	生产厂家
D_2L	[^{3}H]-7-OH-DPAT	1	PE-NET1169250UC	PerkinElmer
D_3	[^{3}H]-Methylspiperone	0.25	PE-NET856250UC	PerkinElmer

3）阳性化合物及待测化合物稀释：待测 2 个化合物用 DMSO 进行 10 个点 4 倍连续稀释，阳性化合物用 DMSO 进行 10 个点 4 倍连续稀释，转移 1 μL 稀释好的阳性化合物和待测化合物到实验板中指定位置。对于 D2L 受体，化合物 1-2 起始浓度为 1000 nM，化合物 5-2 起始浓度为 10000 nM，化合物(-)-I-10 起始浓度为 1000 nM，阳性化合物 7-OH-DPAT（Sigma，H8653）起始浓度为 1 μM；对于 D_3 受体，1-2 起始浓度为 1000 nM，化合物 5-2 起始浓度为 10000 nM，(-)-I-10 起始浓度为 10000 nM，阳性化合物 NGB2904（Sigma，SML0066）起始浓度为 0.1 μM；转移 1 μL 的非特异性结合化合物到实验板中作为非特异性结合孔 Low control（LC），转移 1 μL 的 DMSO 到实验板中作为总结合孔

High control（HC）。



NGB2904 7-OH-DPAT

2. 试验步骤：

1）根据实验化合物排布，向反应板中每孔加入 100 μL 配制好的细胞膜。

2）按照实验化合物排布，向反应板中加入 100 μL 配制好的同位素。

3）用封板膜将反应板密封，然后置于室温摇床孵育 1 小时。同时将 GF/C 过滤板用 50 μL 0.3% PEI 浸板液浸泡，浸泡时间至少 0.5 小时。

4）反应板孵育完毕后用细胞收集器将反应液收集到 GF/C 过滤板上，用 wash buffer 洗 4 次，50 ℃烘箱干燥 1 小时。

5）把干燥好的 GF/C 过滤板底部封膜，每孔加入 50 μL MicroScint-O 闪烁液，并密封。

6）使用 Microbeta2 读数。

7）结果分析：用 Excel 计算样品的抑制活性%=（1-（样品孔信号-Low control 信号）/（High control 信号-Low control 信号））×100%。用 GraphPad Prism 5.0 中的“log (inhibitor) vs. response -- Variable slope”模型进行拟合，计算出 IC50。

8）按以上实验操作步骤进行共 3 次独立重复检测。

3：本发明化合物对 D_3 和 D_2L 受体的亲和力测试

结果如下表所示:

化合物	亲和力 Ki, nM	
	D_3	D_2L
1-2	0.52	0.20
5-2	2.23	0.49
(-)-I-10	3.26	0.66

结果表明，本申请的化合物对多巴胺D_3 受体和 D_2L 受体均有更强的亲和活性。

效果实施例 2

D_2L 受体、D_2R 受体均可通过常用的生物数据库（例如 NCBI，National Center for Biotechnology Information，美国国家生物技术信息中心）检索得到。

质粒和 HEK 293T 细胞为本领域常规。

1. 反应体系：

第一天，6 厘米培养皿以 1 μg 多巴胺 D_2L 或 D_2R 受体、1 μg 含有 C 端海藻荧光素酶的 $G\alpha_{i1}$（$G\alpha_{i1}$）、1 μg $G_{\beta3}$、1 μg 含有 C 端绿色荧光蛋白的 $G\gamma_9$（$G\gamma_9$）和 16 μL PEI 进行转染。

第二天，消化长满的细胞，以一个长满细胞的 6 厘米培养皿细胞量铺一个 96 孔板，每孔 100 μL 培液。

第三天，加药检测。从细胞房中拿出 96 孔板去除培液，每孔加入 40 μL 底物腔肠素 400a（终浓度 5 μM），紧接着从左到右依次加入 20 μL 不同的药物，保证药物终浓度由下到上梯度递减，每种处理两个重复，最后，上机检测，测定各种化合物对多巴胺 D_2 受体的激动作用。

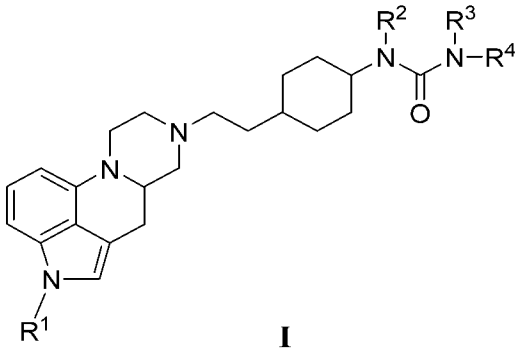
2. 本发明化合物对 D_2L、D_2S 的细胞功能学参数

D_2S	多巴胺	1-2A	(-)-I-10
EC_{50}, nM	22.47	2.41	6.63
D_2L	多巴胺	1-2A	(-)-I-10
EC_{50}, nM	19.87	1.64	5.70

结果表明，本申请的化合物对多巴胺 D_2S 和 D_2L 受体均有更强的激动活性。

权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物：



I

其中，

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^3 和 R^4 满足以下情形（1）或情形（2）：

情形（1）：R^3 为氢；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基；

情形（2）：R^3 为 C_{2-6} 烷基；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

（1）R^1 中，所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基；

（2）R^2 中，所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基；

（3）情形（1）和（2）中，所述 R^4 中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基或乙基；和

（4）情形（2）中，所述 R^3 中的 C_{2-6} 烷基为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如乙基。

3. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

（1）R^1 为氢；

（2）R^2 为氢；

（3）情形（1）中，R^4 为氢、甲基或乙基；

（4）情形（2）中，R^3 为乙基；和

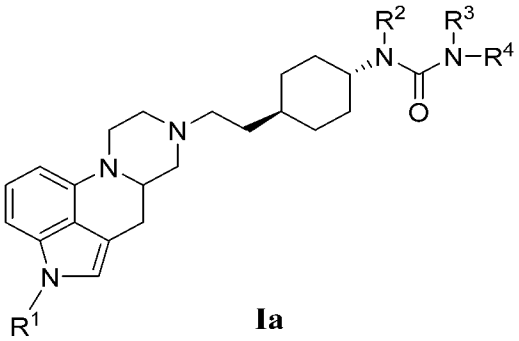
（5）情形（2）中，R^4 为氢、甲基或乙基。

4. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其为以下的方案 I 或方案 II：

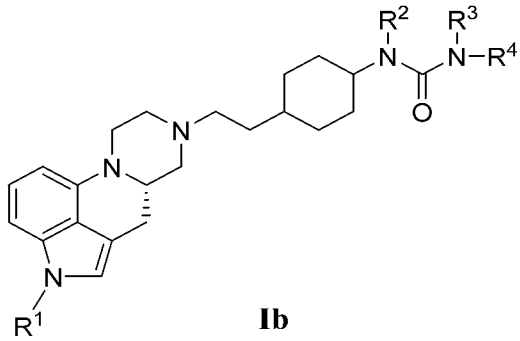
方案 I：R^3 为氢；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基；

方案 II：R^3 为 C_{2-6} 烷基；R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基。

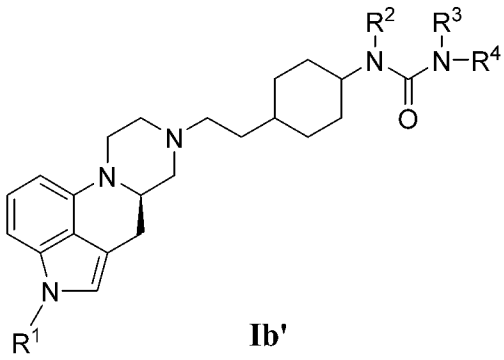
5. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia、Ib 或 Ib'所示的化合物：



Ia ；

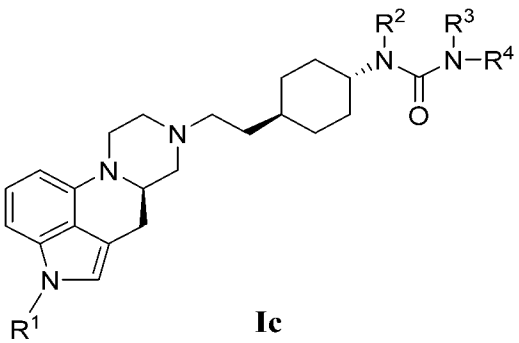


Ib ；

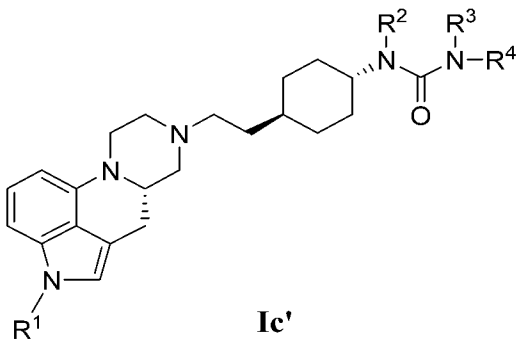


Ib' ；

较佳地；所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ic 或 Ic'所示的化合物，



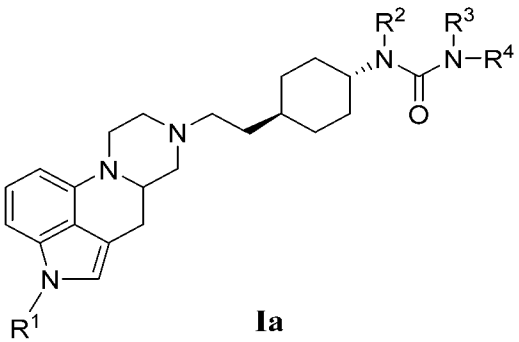
Ic



Ic' 。

6. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其为以下的方案 1 或方案 2：

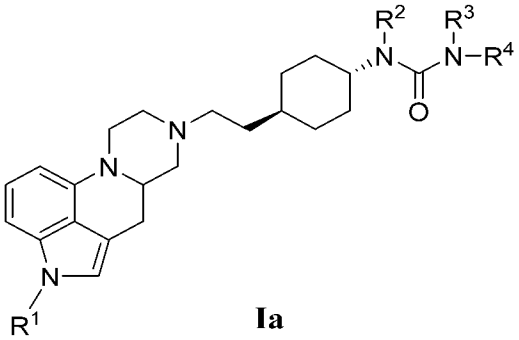
方案 1：所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 所示的化合物：



Ia

R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为氢；R^4 为氢、甲基或乙基；

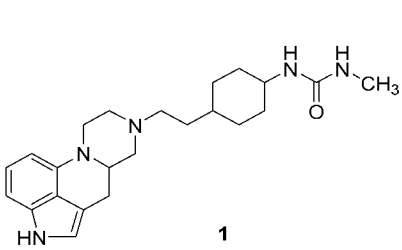
方案 2：所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 所示的化合物：



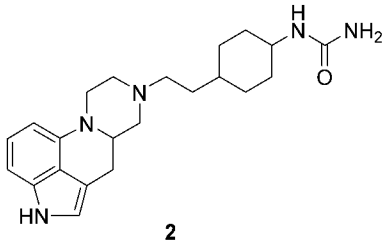
Ia

R^1 为氢；R^2 为氢；R^3 为乙基；R^4 为氢、甲基或乙基。

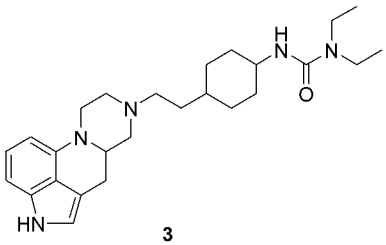
7. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为以下任一化合物：



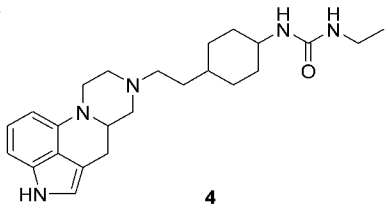
1



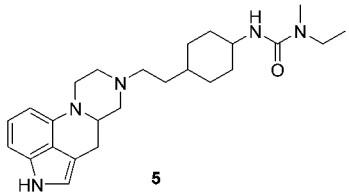
2



3

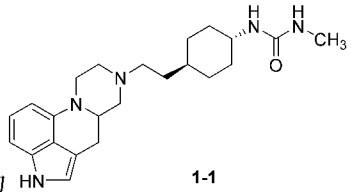
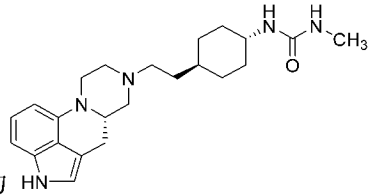


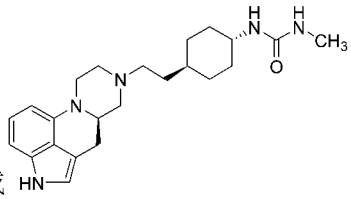
4

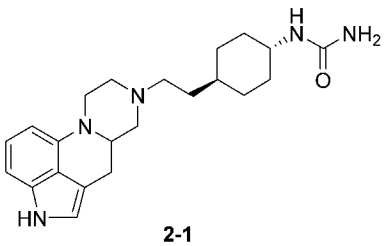


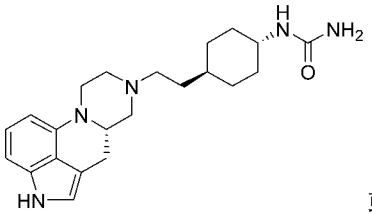
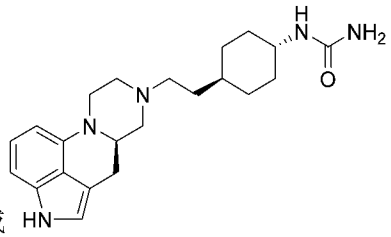
5 ；

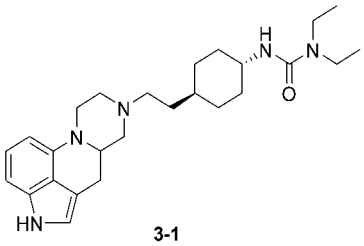
较佳地，

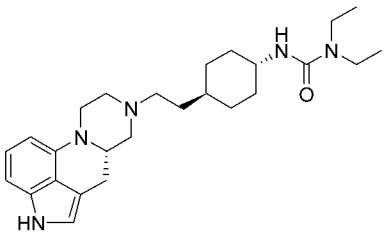
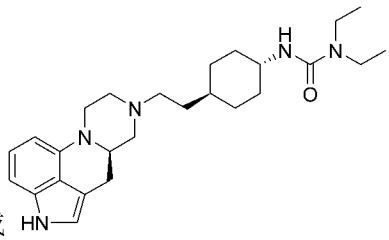
所述如式 1 所示的化合物为  1-1 ；例如为 

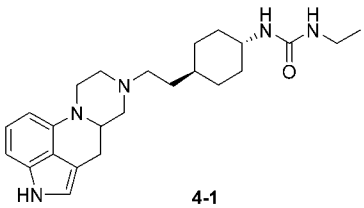
或  ；

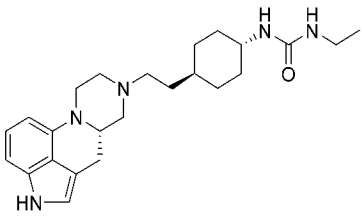
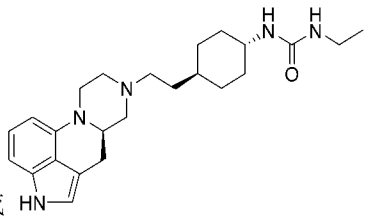
或，所述如式 2 所示的化合物为  2-1 ；例如为

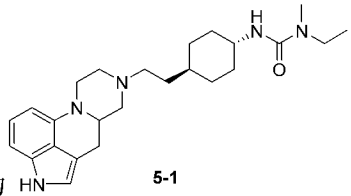
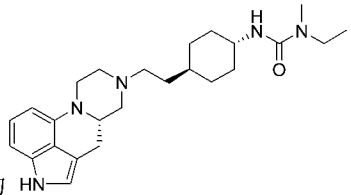
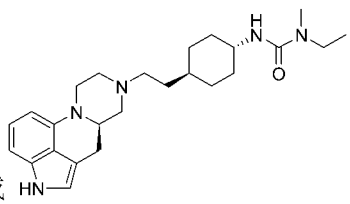

或

；

或，所述如式 3 所示的化合物为

3-1
；例如为

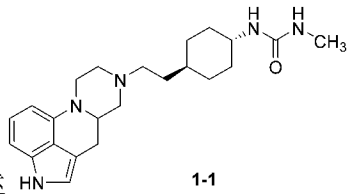
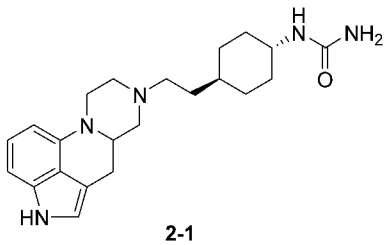
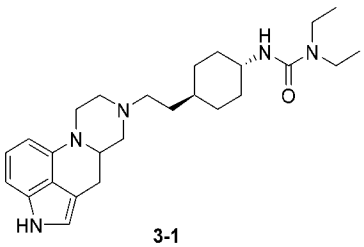
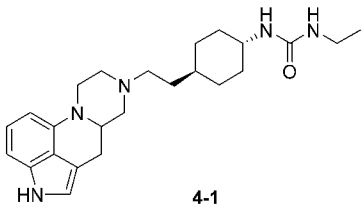
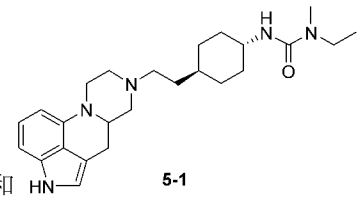

或

；

或，所述如式 4 所示的化合物为

4-1
；例如为


或

；

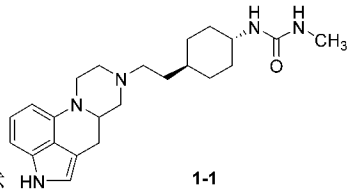
或，所述如式 5 所示的化合物为

5-1
；例如为

或

。

8. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接

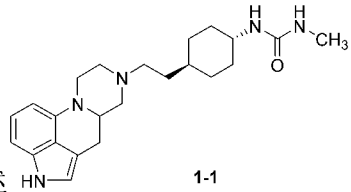
受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述  1-1 、 2-1 、 3-1 、 4-1 和  5-1 独立地为在下述条件下保留时间在前的化合物；

所述条件为：填料为硅胶表面键合有直链淀粉-三（3-氯-5-甲基氨基甲酸酯）或硅胶表面键合有纤维素-三（3,5-二氯苯基氨基甲酸酯）的色谱柱；流动相包括醇类溶剂（例如甲醇）和腈类溶剂（例如乙腈）；或者流动相包括烷烃类溶剂（例如环己烷）和醇类溶剂（例如甲醇）；

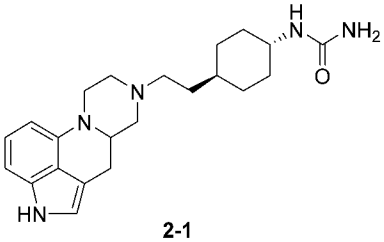
较佳地：

所述  1-1 为在下述条件下保留时间为 3.044min 的化合物；

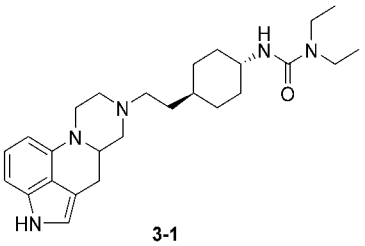
所述条件为：色谱柱为 CHIRALPAKIG，2.5cm*25cm*10μm；流动相：甲醇 / 乙腈 / 二乙胺＝80/20/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；检测波长：UV210nm；柱温：25°C；HPLC 仪器：ShimadzuLC-2010B；

或，所述  1-1 为在下述条件下保留时间为 8.46min 的化合物；

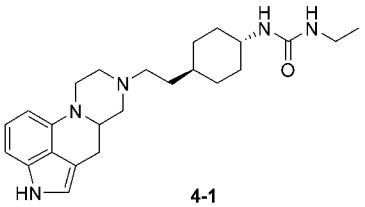
所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25°C；HPLC 仪器：Agilent 1260；

或，所述  2-1 为在下述条件下保留时间为 17.43 min 的化合物，

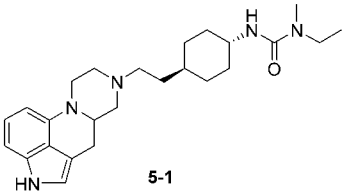
所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260；

或，所述  3-1 为在下述条件下保留时间为 8.06 min 的化合物，

所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260；

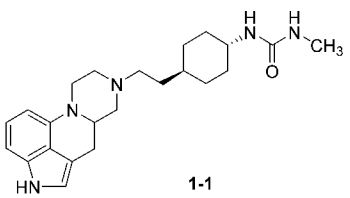
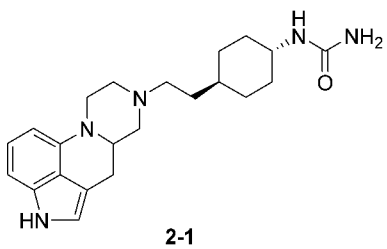
或，所述  4-1 为在下述条件下保留时间为 7.08min 的化合物，

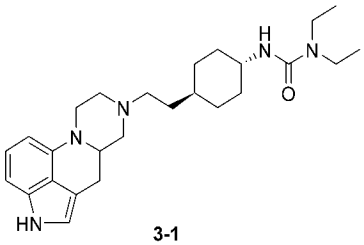
所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC， 0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260；

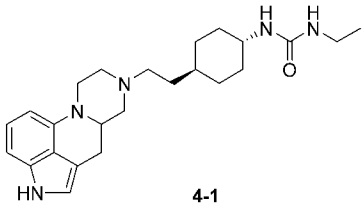
或，所述  5-1 为在下述条件下保留时间为 8.70min 的化合物，

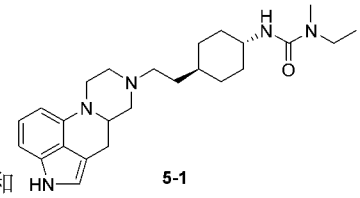
所述条件为：色谱柱 CHIRALPAK IC，0.46cm*25cm*5μm；流动相：正己烷/乙醇/二乙醇胺=40/60/0.1，所述比例为体积比；流速：1.0mL/min；波长：UV230nm；柱温：25℃；HPLC 仪器：Agilent 1260。

9. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

所 述  1-1 、  2-1 、

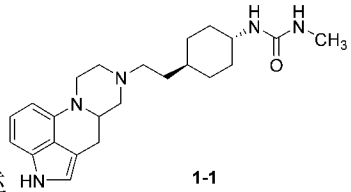

3-1

、
4-1

和
5-1

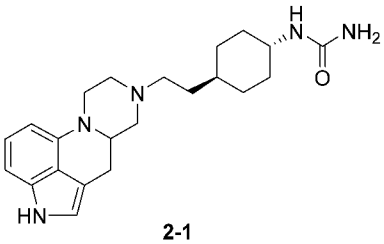
独立地为旋光值为负数的化合物；

较佳地：

所述
1-1

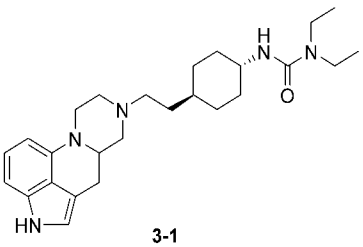
为在下述测试条件下旋光值为-60.20°化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；

或，所述
2-1

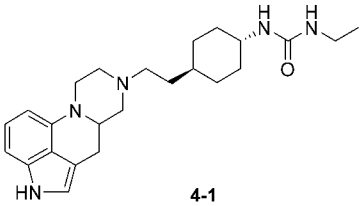
为在下述测试条件下旋光值为- 60.00 °化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；

或，所述
3-1

为在下述测试条件下旋光值为-52.43°的化合物；

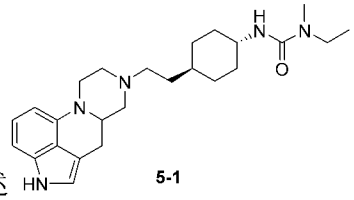
所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：甲醇；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；

或，所述
4-1

为在下述测试条件下旋光值为-60.40 °的化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：MeOH；

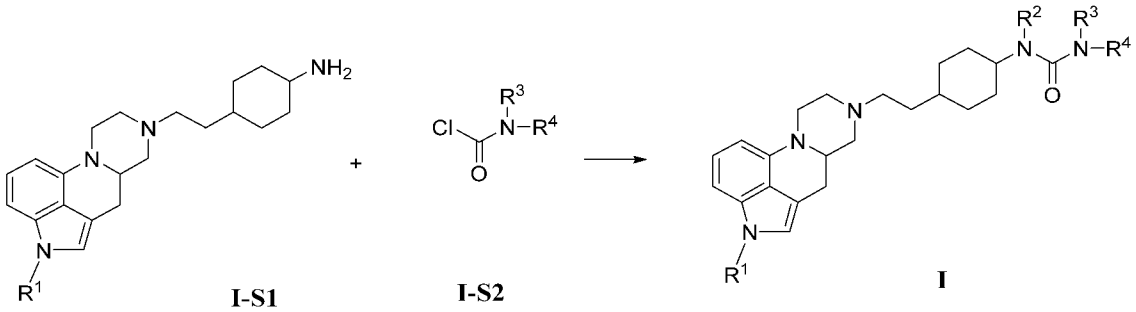
仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus；

或，所述  5-1 为在下述测试条件下旋光值为- 57.43° 的化合物；

所述测试条件为：测定温度：20℃；样品浓度：1mg/ml；选择波长：589nm；稀释溶剂：MeOH；仪器：自动旋光仪 Rudolph V Plus。

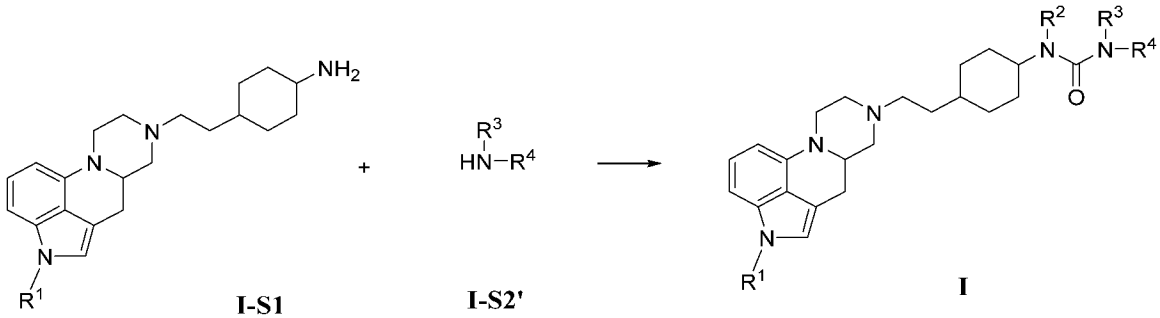
10. 一种式 I 所示的化合物的制备方法，其为以下方法 1 或方法 2：

方法 1 包括以下步骤：在溶剂中，在碱存在下，将如式 I-S1 所示化合物和如式 I-S2 所示化合物进行如下式所示的反应，得到所述式 I 所示的化合物；



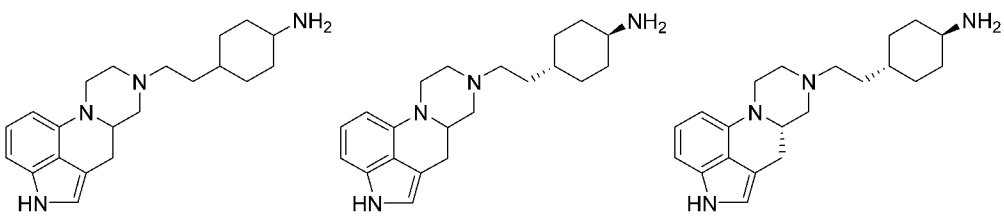
R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如权利要求 1-9 中任一项所述；且 R^3 和 R^4 不同时为 H；

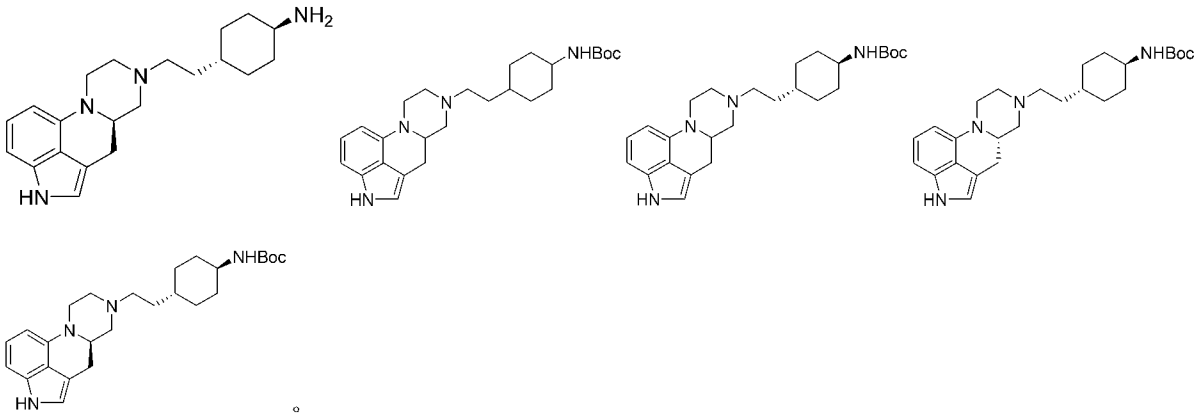
方法 2 包括以下步骤：在溶剂中，在碱和酰胺缩合试剂存在下，将如式 I-S1 所示化合物和如式 I-S2'所示化合物进行如下式所示的反应，得到所述式 I 所示的化合物；



R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如权利要求 1-9 中任一项所述。

11. 一种化合物，所述化合物为以下任一化合物：





。

12. 一种药物组合物，其包括物质 A 和药用辅料，所述物质 A 为如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

13. 一种物质 A 或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备多巴胺 D2 受体激动剂或 D3 受体激动剂中的应用；所述物质 A 为如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述多巴胺 D2 受体可为多巴胺 D2L 受体和/或多巴胺 D2S 受体，例如多巴胺 D2L 受体。

14. 一种物质 A 或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防与多巴胺 D2 受体或 D3 受体相关疾病的药物中的应用，所述物质 A 为如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述与多巴胺 D2 受体相关疾病可选自神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种，例如帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

15. 一种物质 A 或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防疾病的药物中的应用；所述物质 A 为如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的疾病选自神经退行性疾病、精神异常类疾病和与精神异常类相关的代谢性疾病中的一种或多种；

所述的疾病可为帕金森氏症、阿尔茨海默症、痴呆症、精神分裂症、双向情感障碍、抑郁症、多动症、不安腿综合症、亨廷顿舞蹈症、男性勃起障碍、泌乳素瘤或毒品成瘾。

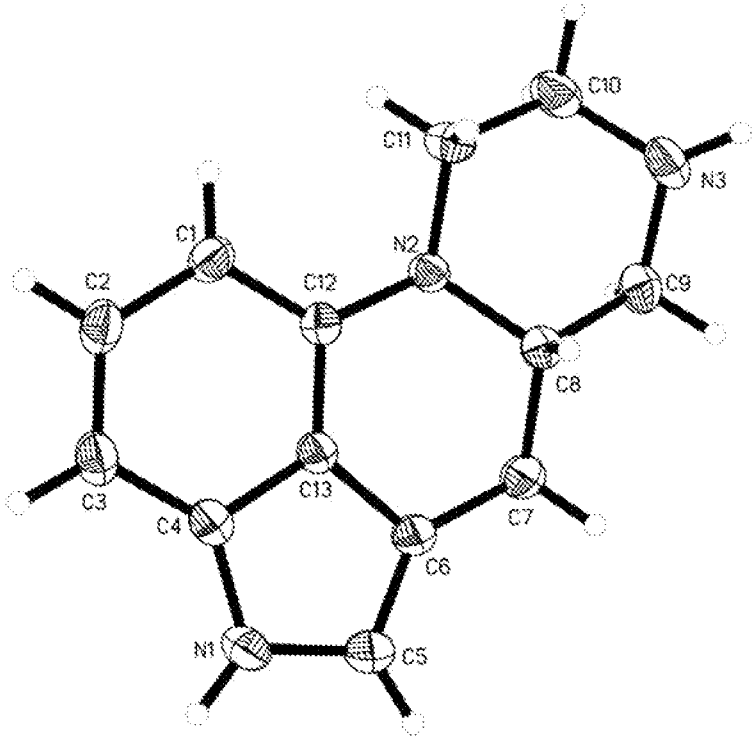

C10
C11
N3
C1
N2
C2
C12
C9
C8
C3
C13
C7
C4
C6
N1
C5

图 1

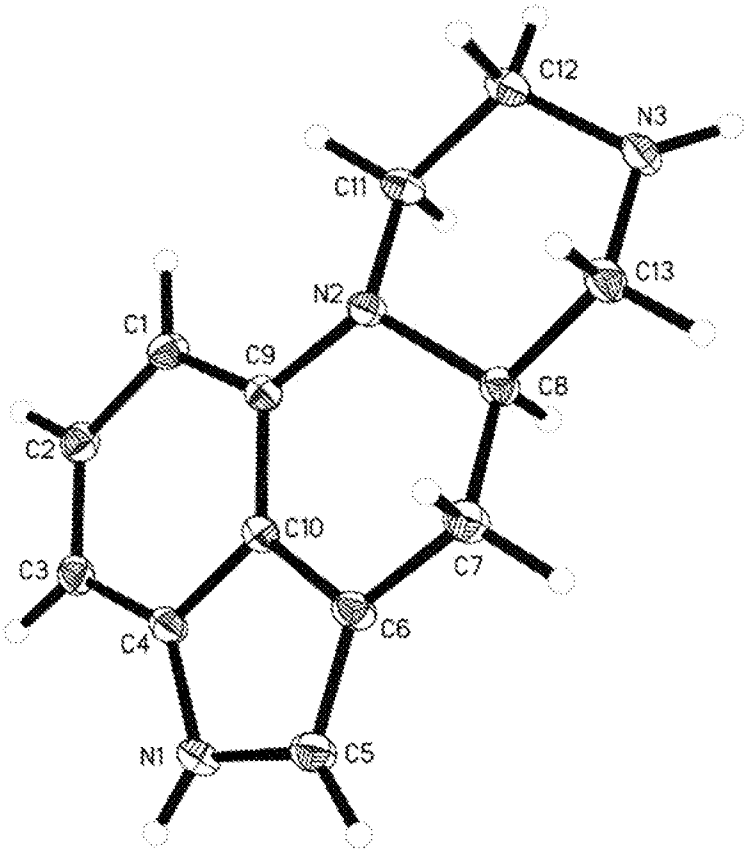

C12
N3
C11
C13
N2
C1
C9
C8
C2
C10
C7
C3
C6
C4
N1
C5

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/110706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/16(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 15/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/519(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)

IPC: C07D, A61P, A61K

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)

CNTXT, ENTXTC, CNKI, ENTXT, DWPI, ISI_Web of Science, STN(REG, CAPLUS): 上海医药集团股份有限公司; 氮杂麦角林; 多巴胺D2; 受体; 神经退行性疾病; 精神异常类疾病; 代谢性疾病; SHANGHAI PHARM CO LTD.; azaergoline; dopamine D2; receptor; neurodegenerative diseases, mental disorders; metabolic diseases; 结构式检索, 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	CN 114835709 A (SHANGHAITECH UNIVERSITY et al.) 02 August 2022 (2022-08-02) claims 1-10, and description, paragraphs 149-150, and embodiment 10	1-9, 12-15
Y	CN 114835709 A (SHANGHAITECH UNIVERSITY et al.) 02 August 2022 (2022-08-02) claims 1-10, and description, paragraphs 149-150, and embodiment 10	10-11
Y	CHEN, Jianyong et al. "Design of Novel Hexahydropyrazinoquinolines as Potent and Selective Dopamine D3 Receptor Ligands with Improved Solubility" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* No. 16, 14 November 2005 (2005-11-14), 443–446 page 444	10-11
A	CN 115772175 A (CENTER FOR EXCELLENCE IN MOLECULAR CELL SCIENCE, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 10 March 2023 (2023-03-10) claims 1-13	1-15

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 2024	**15 October 2024**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/110706

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 114835709 A	02 August 2022	None	
CN 115772175 A	10 March 2023	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/110706

A. 主题的分类

C07D 471/16(2006.01)i；C07D 519/00(2006.01)i；A61P 25/00(2006.01)i；A61P 15/10(2006.01)i； A61P 35/00(2006.01)i；A61P 3/00(2006.01)i；A61K 31/4985(2006.01)i； A61K 31/519(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)

IPC: C07D, A61P, A61K

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）)

CNTXT, ENTXTC, CNKI, ENTXT, DWPI, ISI_Web of Science,STN(REG,CAPLUS) 上海医药集团股份有限公司;氮杂麦角林;多巴胺D2;受体;神经退行性疾病;精神异常类疾病; 代谢性疾病;SHANGHAI PHARM CO LTD.; azaergoline; do-pamine D2;receptor; neurodegenerative diseases, mental disorders; metabolic diseases;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	CN 114835709 A (上海科技大学 等) 2022年8月2日 (2022 - 08 - 02) 权利要求1-10，说明书第149-150段、实施例10	1-9、12-15
Y	CN 114835709 A (上海科技大学 等) 2022年8月2日 (2022 - 08 - 02) 权利要求1-10，说明书第149-150段、实施例10	10-11
Y	Jianyong Chen et al. "Design of novel hexahydropyrazinoquinolines as potent and selective do-pamine D3 receptor ligands with improved solubility" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第16期，2005年11月14日 (2005 - 11 - 14)，443 - 446 第444页	10-11
A	CN 115772175 A (中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 等) 2023年3月10日 (2023 - 03 - 10) 权利要求1-13	1-15

☐ 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

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"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
2024年10月8日	2024年10月15日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	范鑫鑫 电话号码 (+86) 010-53962149

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/110706

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)
CN 114835709 A	2022年8月2日	无	
CN 115772175 A	2023年3月10日	无	