



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110627795 A

(43)申请公布日 2019.12.31

(21)申请号 201810978615.X *A61P 9/10*(2006.01)
(22)申请日 2018.08.27 *A61P 25/14*(2006.01)
(66)本国优先权数据 *A61P 31/18*(2006.01)
201810644441.3 2018.06.21 CN *A61P 25/24*(2006.01)

(71)申请人 南京药捷安康生物科技有限公司
地址 210032 江苏省南京市南京高新技术
开发区星火路10号鼎业百泰生物大楼
E座202室

(72)发明人 吴永谦 李琳

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)

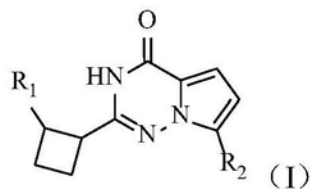
权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

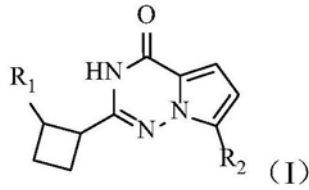
磷酸二酯酶抑制剂及其用途

(57)摘要

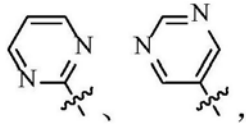
本发明属于医药技术领域,具体涉及式(I)所示的磷酸二酯酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,本发明还涉及这些化合物的药物制剂、药物组合物及其应用。 R_1 、 R_2 如说明书中所定义。本发明化合物可用于制备治疗或者预防由PDE9激酶介导的相关疾病的药物。



1. 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体:



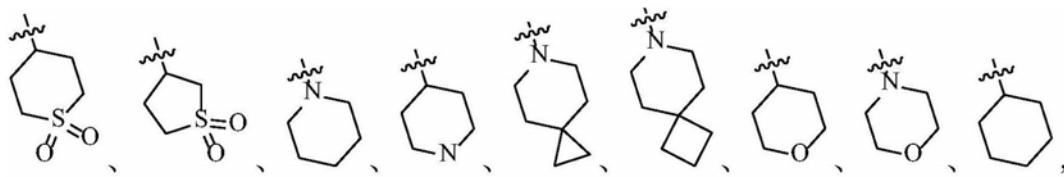
其中, R1 选自任选被一至多个 Ra 取代的如下基团:



Ra 为氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧

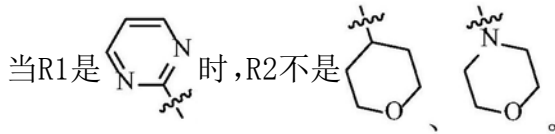
基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基;

R2 选自任选被一至多个 Rb 取代的如下基团:

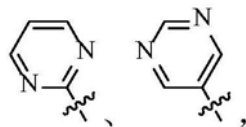
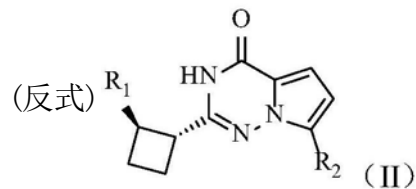


Rb 为氢、

羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基;



2. 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 具有通式 (II) 所述的结构,



Ra 为氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧

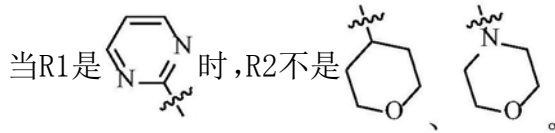
基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基;

R2 选自任选被一至多个 Rb 取代的如下基团:



Rb 为氢、

羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基;

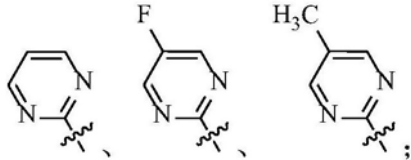


3. 如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

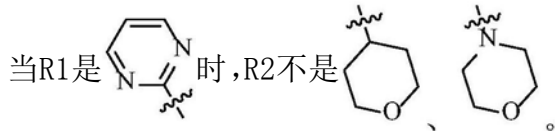
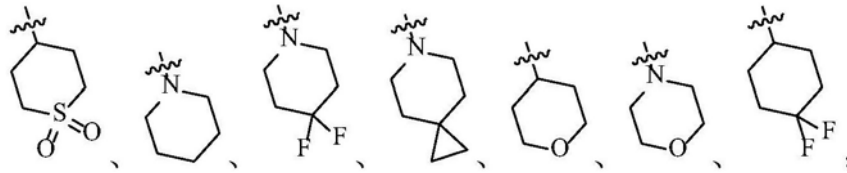
Ra为氢、羟基、氨基、硝基、氟原子、氯原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基;

Rb为氢、羟基、氨基、硝基、氟原子、氯原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基。

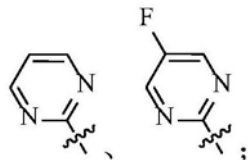
4. 如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中, R1选自如下基团:



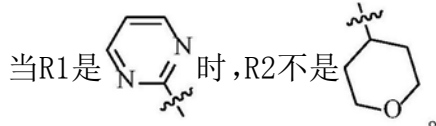
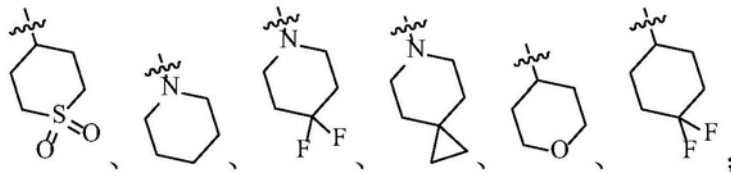
R2选自如下基团:



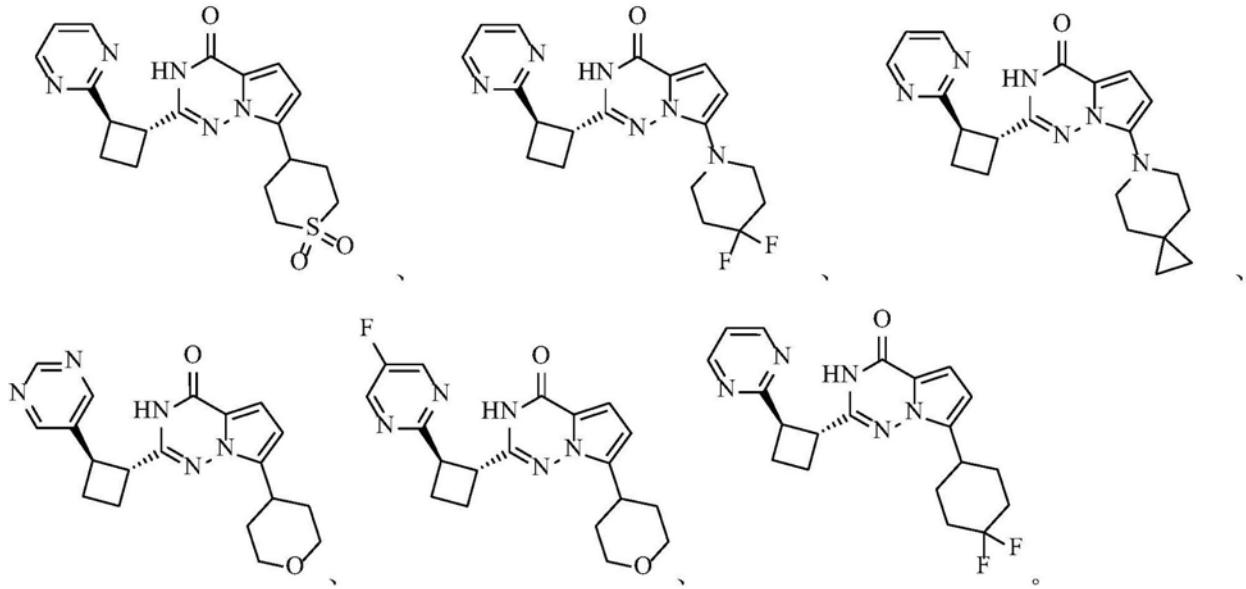
5. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中, R1选自如下基团:



R2选自如下基团:



6. 如权利要求1-5任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 选自如下结构的化合物:



7. 含有权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物组合物。

8. 含有权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物制剂,其特征在于包含一种或多种药用载体。

9. 权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或权利要求7所述的药物组合物或权利要求8所述的药物制剂在制备治疗或者预防由PDE9激酶介导的相关疾病的药物中的用途。

10. 如权利要求9所述的用途,所述PDE9激酶介导的疾病为由中枢神经系统紊乱导致的认知疾病,为老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病、抑郁症或双相情感障碍。

磷酸二酯酶抑制剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及式(I)所示的磷酸二酯酶抑制剂,或其药学上可接受的盐、立体异构体及其应用。

背景技术

[0002] 磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDEs)是一类蛋白酶,能选择性的降解体内重要的第二信使cGMP(环磷酸鸟苷)和cAMP(环磷酸腺苷),从而参与体内重要的生理过程。依据基因的序列同源性和对cGMP或cAMP的选择性,PDEs可分为(PDE1~PDE11)11个成员。其中,PDE9A是PDE家族中的重要一员,其广泛表达于睾丸、大脑、小肠、骨肌、心脏、肺、胸腺和胰脏。随着近几年的研究深入,已有多篇文献报道和临床数据证明,PDE9A抑制剂用于治疗由于中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病,比如老年痴呆症和精神分裂症、大脑的神经变性过程疾病。另外,其在心血管障碍类疾病(如充血性心力衰竭,冠状动脉疾病、镰刀型血液病)等方向的应用,也越来越受到广泛关注。PDE9靶标甚至被作为心衰的新型“标记物”。

[0003] cAMP和cGMP这两种核苷酸是重要的第二信使,在细胞信号传导过程中起着核心作用;它们主要活化蛋白激酶:由cAMP激活的称作蛋白激酶A(PKA),由cGMP激活的称作蛋白激酶G(PKG)。被激活的PKA和PKG可以磷酸化许多细胞效应蛋白,比如离子通道、G-蛋白耦联受体、结构蛋白、传导因子。因此,cAMP和cGMP通过这种方式可能控制许多器官中的大多数生理过程。同时,cAMP和cGMP也可以直接作用于效应蛋白,从而起到上述相同的作用。众所周知,cGMP可以直接作用于离子受体,从而影响细胞中的离子浓度。磷酸二酯酶(PDEs)水解环状单磷酸酯cAMP和cGMP,将其转化为失活的单磷酸酯AMP和GMP。

[0004] 人类的PDE9A最早在1998年被克隆和测序,是迄今为止报道的对cGMP选择性最高的PDE。PDE9A与cGMP的结合常数(K_m)为170nM,而对cAMP的结合常数值高达230000nM,选择性超过1000倍。和PDE2A及PDE5A比较,由于PDE9A没有cGMP的结合区域,因此PDE9A的催化活性并不会被cGMP增强,所以PDE9A抑制剂可能提高基线cGMP浓度。

[0005] 传统的PDE抑制剂不能抑制人类PDE9A,因此,药物IBMX、dipyridamole、SKF94120、rolipram和vinpocetine对PDE9A没有抑制活性或者很低。

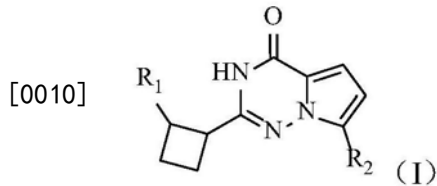
[0006] 目前市场上没有PDE9A抑制剂药物,只有一些正在处于临床研发阶段的抑制剂,例如Pfizer公司的PF-04447943和BI公司的BI-409306两类PDE9A抑制剂,目前两个化合物正处于I期和II期临床阶段。

发明内容

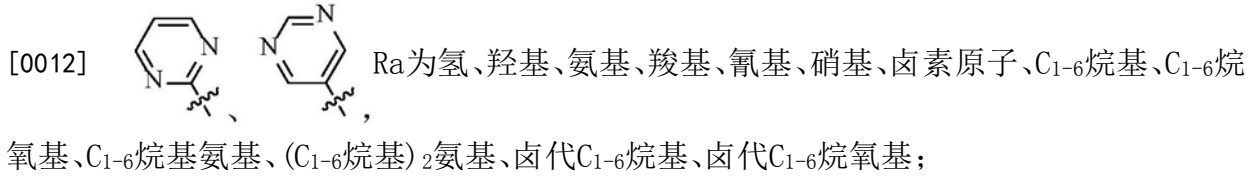
[0007] 发明的一个目的是提供一类PDE9A激酶抑制剂,本发明化合物具有良好的PDE9A激酶抑制活性和成药性,可在中枢神经系统紊乱导致的疾病方面发挥重要的作用。

[0008] 本发明采用的技术方案如下:

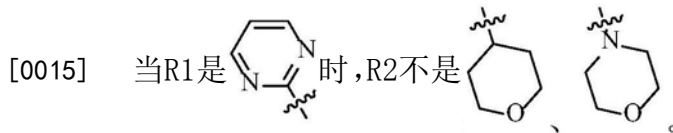
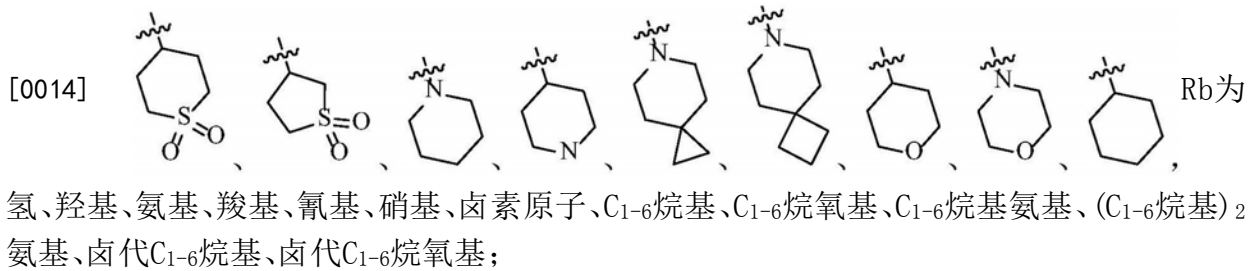
[0009] 通式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体:



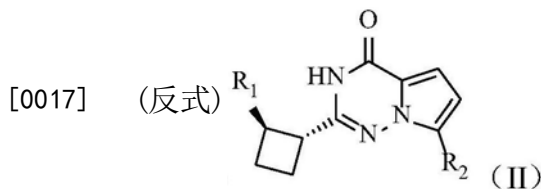
[0011] 其中,R1选自任选被一至多个Ra取代的如下基团:



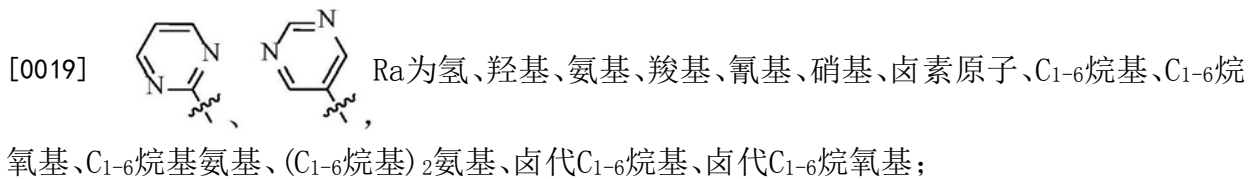
[0013] R2选自任选被一至多个Rb取代的如下基团:



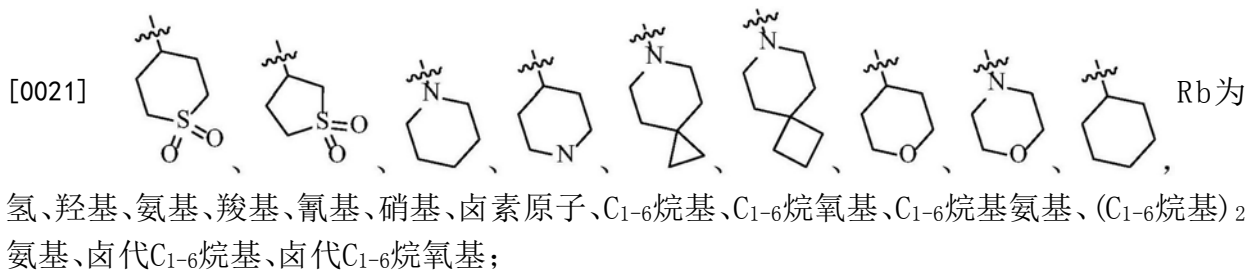
[0016] 在另一实施方式中,式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,具有通式(II)所述的结构,

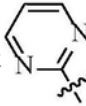

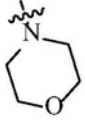


[0018] 其中,R1选自任选被一至多个Ra取代的如下基团:



[0020] R2选自任选被一至多个Rb取代的如下基团:



[0022] 当R1是  时, R2不是 、。

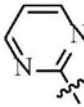
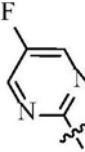
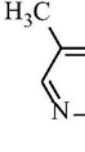
[0023] 在另一实施方式中, 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

[0024] Ra为氢、羟基、氨基、硝基、氟原子、氯原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基;

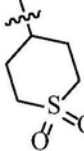


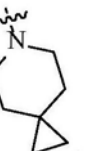


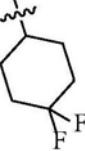
[0025] Rb为氢、羟基、氨基、硝基、氟原子、氯原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基。

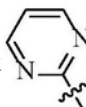


[0026] 在另一实施方式中, 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

[0027] 其中, R1选自如下基团:

[0028] 、、;

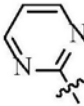
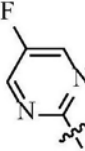
[0029] R2选自如下基团:

[0030] 、、、、、、;

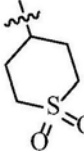





[0031] 当R1是  时, R2不是 、。

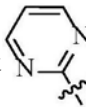
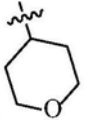
[0032] 在另一实施方式中, 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

[0033] 其中, R1选自如下基团:

[0034] 、;

[0035] R2选自如下基团:

[0036] 、、、、、;

[0037] 当R1是  时, R2不是 。

[0038] 在另一实施方式中, 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 所述化合物为:

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	

[0039]

[0040] 本发明还要求保护本发明任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物组合物,可以任选含有一种或多种药用载体,制成药学上可接受的任一药物制剂。

[0041] 本发明还要求保护本发明任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物制剂,其特征在于包含一种或多种药用载体。

[0042] 本发明所述的药用载体可以是一种或多种适合于人使用的固体或液体填料或凝胶物质。所述药用载体优选具有足够的纯度和足够低的毒性,并且与本发明活性成分具有相容性且不明显减低活性成分的药效。例如,药用载体可以填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、水性溶剂或非水性溶剂等。

[0043] 本发明所述的药物制剂,可以制成药学上可接受的任意剂型,以任何合适的给药方式,例如通过口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时,可以制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等。用于肠胃外给药时,可以制成注射液、注射用无菌粉末等。

[0044] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,或药物组合物,或药物制剂用于治疗或者预防由PDE9A激酶介导的相关疾病,优选中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病。其中认知损害方面的疾病是指与知觉、注意力、认知、学习或记忆的疾病或病症有关的认知损害,包括老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍有关的认知损害。

[0045] 发明详述

[0046] 本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴、碘等,优选氟原子,氯原子。

[0047] 本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。“卤素”如前文所定义。

[0048] 本发明所述的“C₁₋₆烷基”指含有1-6个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄烷基”指含有1-4个碳原子的上述实例。

[0049] 本发明所述的“C₁₋₆烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团,即“C₁₋₆烷基-0-”基团,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄烷氧基”指含有1-4个碳原子的上述实例,即“C₁₋₄烷基-0-”基团。

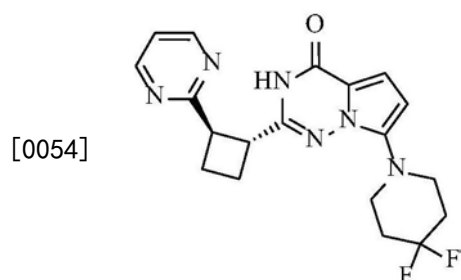
[0050] 发明所述的“C₁₋₆烷基氨基”、“(C₁₋₆烷基)₂氨基”分别指C₁₋₆烷基-NH-、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)N-;所述“C₁₋₆烷基”如前文所定义,优选为“C₁₋₄烷基”。

[0051] 本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐或其溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐:盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中n是0~4))等。碱的盐:钠盐、钾盐、钙盐、铵盐等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

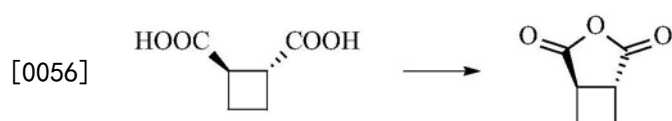
[0052] 本发明式(I)化合物的“立体异构体”是指当式(I)化合物存在不对称碳原子时,会产生对映异构体;当化合物存在碳碳双键或环状结构时,会产生顺反异构体;当化合物存在酮或肟时,会产生互变异构体,所有式(I)化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物,均包括在本发明范围中。

具体实施方式

[0053] 实施例1 7-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((反式)-2-(咪啶-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(化合物2)的合成



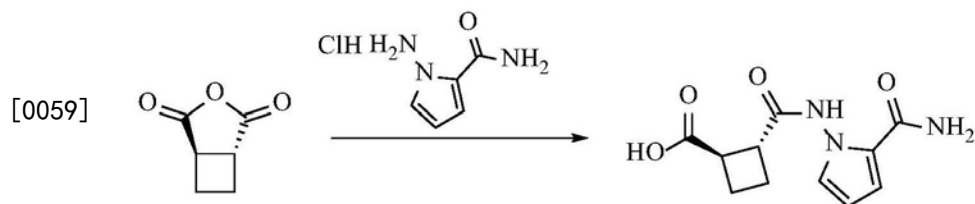
[0055] 步骤1: (反式)-3-氧杂二环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮的合成



[0057] 将(反式)-环丁烷-1,2-二羧酸(10g, 69.4mmol, 1.0eq)溶于乙酸酐(100mL),回流

18h。反应液浓缩得油状产物(10.6g粗品)。

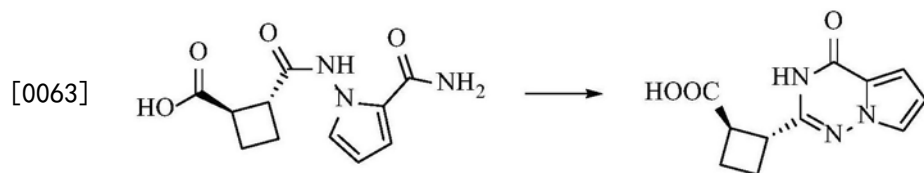
[0058] 步骤2: (反式)-2-((2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基)环丁烷-1-羧酸的合成



[0060] 将(反式)-3-氧杂二环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(3g粗品)溶于四氢呋喃(20mL)和二氯甲烷(20mL)中,加入1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐(2.7g,17.0mol,1.0eq)和三乙胺(1.9g,18.8mmol,1.1eq),室温搅拌过夜。反应液浓缩得产物(3.0g粗品)。

[0061] 分子式: $C_{11}H_{13}N_3O_4$ 分子量:251.24 LC-MS (Pos, m/z) = 252.16 [M+H]⁺。

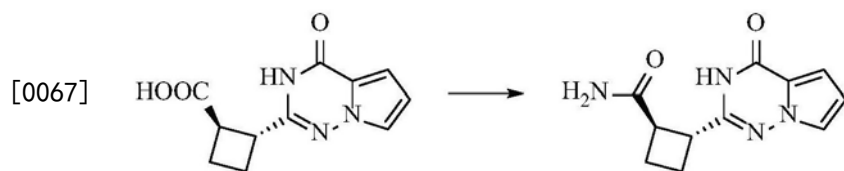
[0062] 步骤3: (反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-羧酸的合成



[0064] 将(反式)-2-((2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基)环丁烷-1-羧酸(2.7g粗品)溶于乙醇(12mL),加入氢氧化钾水溶液(质量分数24%,12mL),回流搅拌过夜。反应液浓缩,调节pH值至6,过滤得产物(3.2g粗品)。

[0065] 分子式: $C_{11}H_{11}N_3O_3$ 分子量:233.23 LC-MS (Pos, m/z) = 234.09 [M+H]⁺。

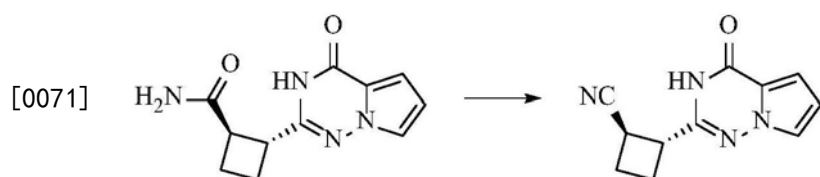
[0066] 步骤4: (反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲酰胺的合成



[0068] 将(反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-羧酸(3.0g粗品,1.0eq)溶于无水四氢呋喃(120mL),冰浴下加入N,N'-羰基二咪唑,常温搅拌2h。加入氨水(23mL),继续搅拌半小时,浓缩除去四氢呋喃,加入乙酸乙酯(200mL)和水(6mL),分液,有机相浓缩,用甲基叔丁基醚(20mL)和乙酸乙酯(4mL)打浆,过滤,滤饼干燥得产物(2.3g粗品)。

[0069] 分子式: $C_{11}H_{12}N_4O_2$ 分子量:232.24 LC-MS (Pos, m/z) = 232.52 [M+H]⁺。

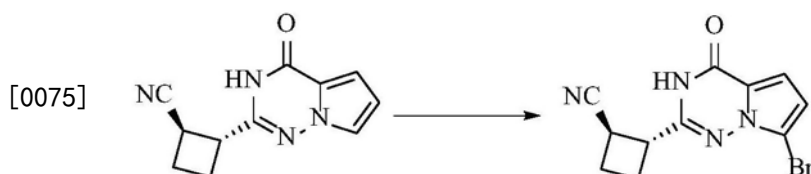
[0070] 步骤5: (反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-腈的合成



[0072] 将(反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲酰胺(2.3g粗品)和三乙胺(4.0g,40.0mmol,4.0eq)溶于无水四氢呋喃(60mL),冰浴下加入三氟乙酸酐(4.2g,19.8mmol,2.0eq),常温搅拌1h。减压浓缩,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,浓缩,粗品用甲基叔丁基醚(20mL)和乙酸乙酯(4mL)打浆,过滤,滤饼烘干得到产物(1.6g,粗品)。

[0073] 分子式: $C_{11}H_{10}N_4O$ 分子量:214.23 LC-MS (Pos,m/z) = 215.23 [M+H]⁺。

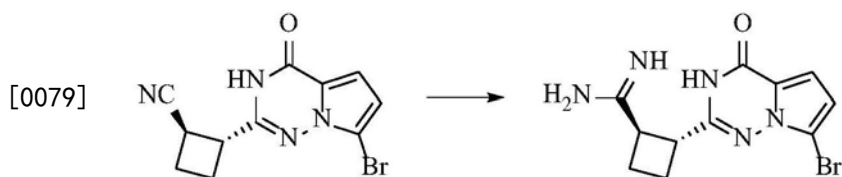
[0074] 步骤6:(反式)-2-(7-溴-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲腈的合成



[0076] (反式)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-腈(1.6g粗品,1.0eq)溶于无水四氢呋喃(30mL)和无水二氯甲烷(60mL)中,加入三氟乙酸(15mL),冰浴下加入N-溴代丁二酰亚胺(1.33g,7.5mmol,1.0eq),常温搅拌1h。低温减压浓缩,粗品用甲基叔丁基醚(10mL)和乙酸乙酯(2mL)打浆,过滤得到产物(1.7g粗品)。

[0077] 分子式: $C_{11}H_9BrN_4O$ 分子量:292.00 LC-MS (Pos,m/z) = 293.15 [M+H]⁺。

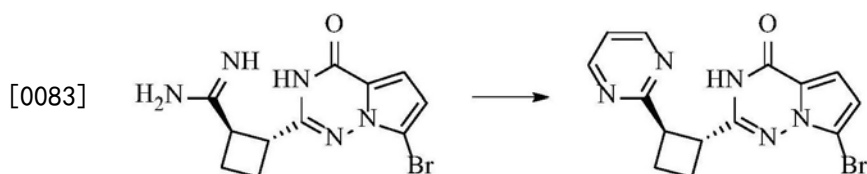
[0078] 步骤7:(反式)-2-(7-溴-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒的合成



[0080] 在圆底烧瓶中加入三氯甲烷(9mL)和乙醇(9mL),冷却至0℃,加入乙酰氯(7.3g,93.0mmol,30.0eq),搅拌30分钟,加入(反式)-2-(7-溴-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒(900mg粗品,1.0eq),常温搅拌8h。反应液冷却至0℃,缓慢加入氨甲醇溶液(20mL,2mmol/L),室温搅拌过夜。减压浓缩,得到产物(4g粗品)。

[0081] 分子式: $C_{11}H_{12}BrN_5O$ 分子量:310.16 LC-MS (Pos,m/z) = 310.45 [M+H]⁺。

[0082] 步骤8:7-溴-2-((反式)-2-(咪啉-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成



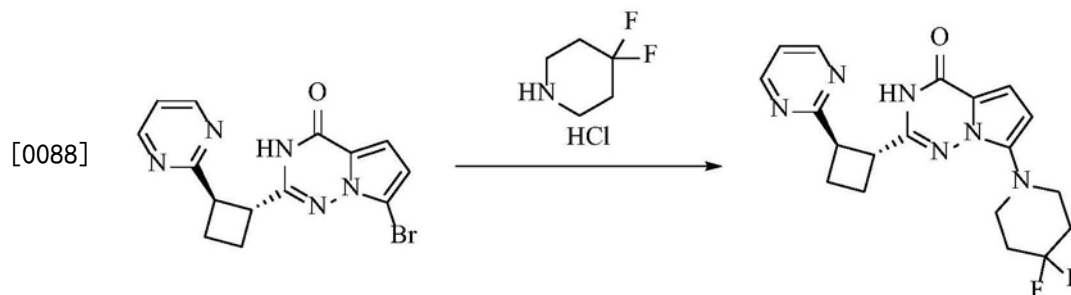
[0084] 将(反式)-2-(7-溴-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒(400mg粗品)溶于1,1,3,3-四甲氧基丙烷(3mL)和甲苯(3mL),回流反应20小时。反应液浓缩,加入水,二氯甲烷(20×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=70:1)得产品(60mg)。

[0085] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.82 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.92Hz, 2H), 7.31-7.35

(m, 1H), 6.97 (d, J=4.48Hz, 1H), 6.70 (d, J=4.48Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 2.21-2.40 (m, 4H).

[0086] 分子式: $C_{14}H_{12}BrN_5O$ 分子量: 346.19 LC-MS (Pos, m/z) = 346.35 [M+H]⁺.

[0087] 步骤9: 7-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((反式)-2-(咪啶-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成

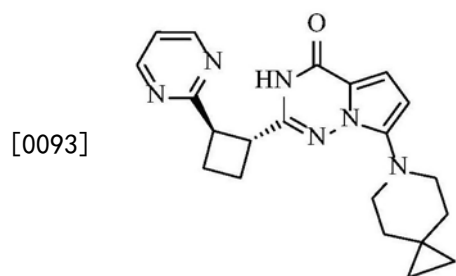


[0089] 将7-溴-2-((反式)-2-(咪啶-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(40mg, 0.11mmol, 1.0eq), 4,4-二氟哌啶盐酸盐(104mg, 0.66mmol, 6eq)溶于叔丁醇(3mL), 氮气保护下加入叔丁醇钠(112mg, 1.10mmol, 10.0eq)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(12mg, 0.02mmol, 0.2eq)和三(二亚苄基丙酮)二钯(12mg, 0.001mmol, 0.1eq), 60℃下微波反应1h。反应液浓缩, 加入水(5mL)和二氯甲烷(20mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1), 得产物(14.52mg, 产率36.3%)。

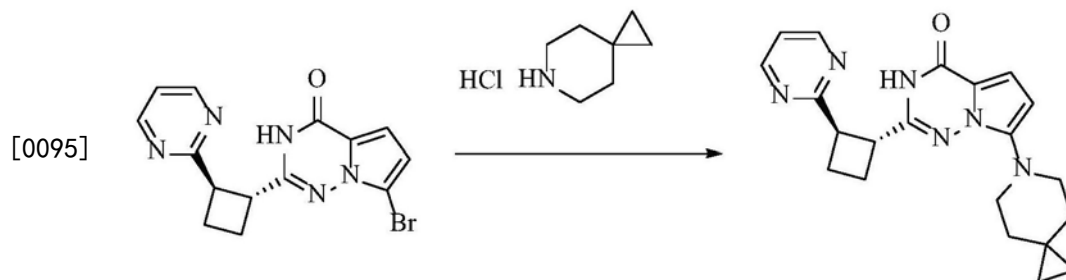
[0090] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.36 (s, 1H), 8.79 (d, J=4.88Hz, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.77 (d, J=4.40Hz, 1H), 6.02 (d, J=4.44Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.26-2.30 (d, J=5.64Hz, 4H), 2.00-2.16 (m, 4H).

[0091] 分子式: $C_{19}H_{20}F_2N_6O$ 分子量: 386.17 LC-MS (Pos, m/z) = 387.35 [M+H]⁺.

[0092] 实施例2 2-((反式)-2-(咪啶-2-基)环丁基)-7-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(化合物3)的合成



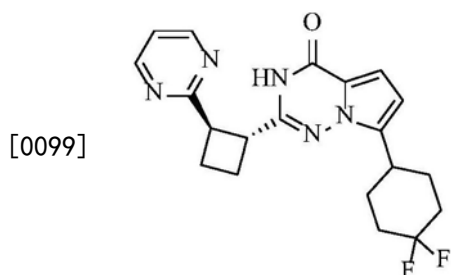
[0094] 步骤1: 2-((反式)-2-(咪啶-2-基)环丁基)-7-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成



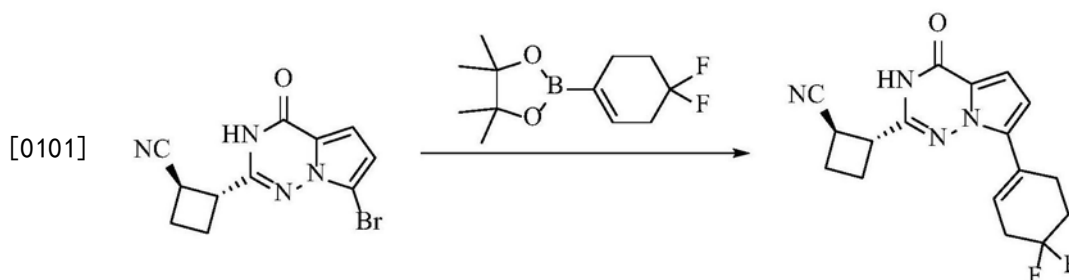
[0096] 将7-溴-2-((反式)-2-(咪啉-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(40mg, 0.11mmol, 1.0eq), 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(104mg, 0.66mmol, 6.0eq)溶于叔丁醇(3mL), 氮气保护下加入叔丁醇钠(112mg, 1.10mmol, 10.0eq)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(12mg, 0.02mmol, 0.2eq)和三(二亚苄基丙酮)二钼(12mg, 0.01mmol, 0.1eq), 60℃下微波反应1h。反应液浓缩, 加入水(5mL)和二氯甲烷(20mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1)得白色固体状产物(14.86mg, 产率34.1%)。

[0097] 分子式: $C_{19}H_{20}F_2N_6O$ 分子量: 376.46 LC-MS (Pos, m/z) = 377.2[M+H]⁺.

[0098] 实施例3: 7-(4,4-二氟环己烷)-2-((反式)-2-(咪啉-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(化合物6)的合成

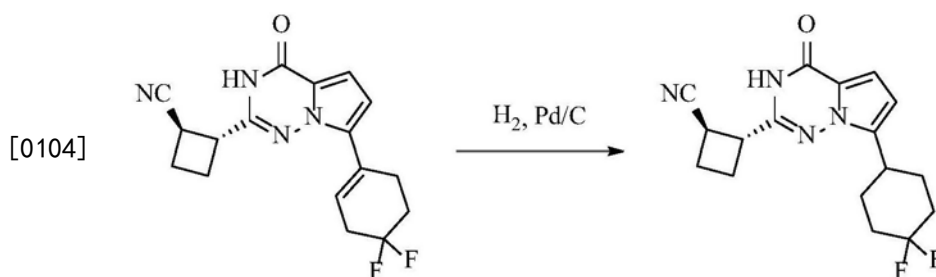


[0100] 步骤1: (反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷-1-烯-1-基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲腈的合成



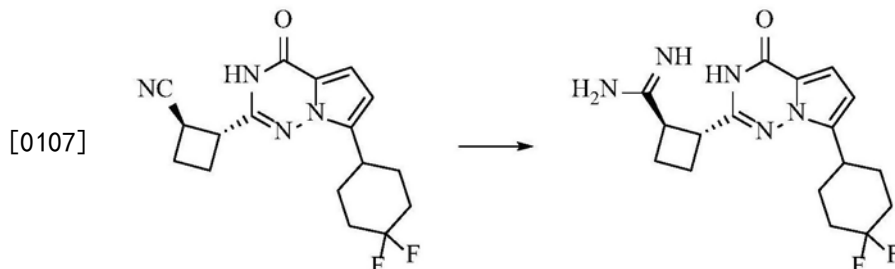
[0102] 将(反式)-2-(7-溴-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲腈(730mg, 2.5mmol, 1.0eq)和2-(4,4-二氟环己烷-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(1.2g, 5.0mmol, 2.0eq)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(3.5mL), 加入碳酸钾(1.0g, 7.5mmol, 3eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(183mg, 0.25mmol, 0.1eq), 氮气保护下回流过夜。反应完毕, 浓缩, 加入乙酸乙酯(200mL), 用水洗(40mL×3), 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=60:1)得产品(400mg, 产率: 48.4%)。

[0103] 步骤2: (反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲腈的合成



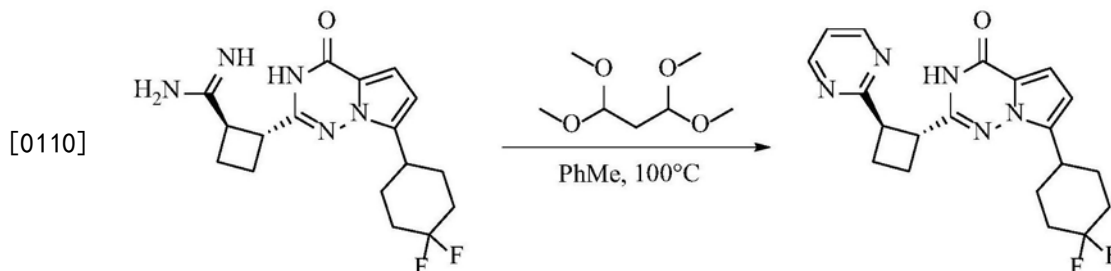
[0105] 将(反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲腈(400mg, 1.2mmol, 1.0eq)溶解于甲醇(10mL),加入钯炭(40mg),氢气置换三次,45℃下搅拌4h。反应完全,反应液冷却,用硅藻土过滤,滤液浓缩得产品(400mg粗品)。

[0106] 步骤3:(反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒的合成



[0108] 将氯仿(4.5mL)和乙醇(4.5mL)加入单口瓶中,冰浴下加入乙酰氯(2.9g, 36.0mmol, 30.0eq),0℃搅拌30分钟,冰浴下加入(反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒(400mg粗品),常温搅拌8h,浓缩,加入氨甲醇溶液(8mL),室温搅拌18h,反应完毕,浓缩得产品(250mg,两步产率:59.7%)。

[0109] 步骤4:7-(4,4-二氟环己烷)-2-((反式)-2-(咪啉-2-基)环丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成



[0111] 将(反式)-2-(7-(4,4-二氟环己烷)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丁烷-1-甲脒(50mg, 0.14mmol, 1.0eq)溶于甲苯(3mL)中,加入1,1,3,3-四甲氧基丙烷(3mL),100℃搅拌24h,反应完毕,反应液浓缩,加入乙酸乙酯(40mL),用水洗(10mL×3),有机相干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1)得产品(32mg,产率:59.3%)。

[0112] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.55 (s, 1H), 8.79 (d, $J=4.88\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 6.79 (d, $J=4.32\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=4.32\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 4H), 1.91-2.19 (m, 6H), 1.51-1.91 (m, 2H).

[0113] 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 分子量:385.17 LC-MS (Pos, m/z) = 386.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0114] 其他化合物的制备可以参考上述方法制备获得。

[0115] 根据下述实验例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例所描述的内容仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0116] 实验例1:PDE9酶学评价方法

[0117] 测试物:本发明化合物,由本发明相应的实施例所制备。

[0118] 一、实验材料及仪器

[0119] PDE9A2酶 (BPS, Cat.No.60090)

[0120] FAM-cGMP (Molecular Devices, Cat.No.R7508)

[0121] 扎普司特 (Sigma, Cat.No.Z0878)

[0122] 1M DTT (Sigma, Cat.No.D0632-10g)

[0123] 384孔板 (Perkin Elmer, Cat.No.6007279)

[0124] 二、试验步骤

[0125] 准备化合物:用DMSO将化合物配制成10mM化合物储存液长期储存,以DMSO 100倍稀释得到100 μ M化合物工作母液,再以DMSO将化合物3倍稀释,共得到8-10个浓度梯度的化合物稀释母液(100 \times)。

[0126] 加药孵育:使用极微量液体移液系统Echo在每孔加取200nL化合物稀释母液以及10 μ L PDE9A2酶液,1000rpm离心1min后,室温孵育15min。随后加入10 μ L底物混合液,1000rpm离心1min后,室温振荡孵育30min。最后,加入终止液终止反应体系,室温振荡孵育60min。最大读值孔(Max)中,以溶剂代替化合物;最小读值孔(Min)中,以溶剂代替化合物以及酶液。

[0127] 检测:使用酶标仪检测480nm/535nm处荧光读值(F)。

[0128] 计算:抑制率按照如下公式计算,使用GraphPad Prism5.0拟合IC₅₀:

$$[0129] \quad \text{抑制率(\%)} = \frac{F_{\text{Max}} - F_{\text{化合物}}}{F_{\text{Max}} - F_{\text{Min}}} \times 100\%$$

[0130] 三、试验结果

[0131]

测试物	IC ₅₀ (nm)
化合物6	28

[0132] 本发明化合物具有非常好的PDE9酶学抑制活性,IC₅₀大约在0~100nm,具有潜在的临床应用价值。