



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106977518 B

(45)授权公告日 2019.10.29

(21)申请号 201710128523.8
 (22)申请日 2017.03.06
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 106977518 A
 (43)申请公布日 2017.07.25
 (73)专利权人 中山大学
 地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路135号
 (72)发明人 罗海彬 吴一诺 吴旭年 黄雅丹 周倩
 (74)专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102
 代理人 陈卫
 (51)Int.Cl.
 C07D 487/04(2006.01)
 A61P 39/06(2006.01)
 (56)对比文件
 CN 102260266 A,2011.11.30,实施例十、十一.
 CN 102786525 A,2012.11.21,实施例1-94.
 CN 104240830 A,2015.04.22,权利要求1,说明书第55页制备实施例.

CN 104557938 A,2015.04.29,权利要求2,实施例2,4,6,8-11.
 US 2016083400 A1,2016.03.24,实施例1,86,97.
 Manna Huang et al..Structural Asymmetry of Phosphodiesterase-9A and a Unique Pocket for Selective Binding of a Potent Enantiomeric Inhibitor.《Molecular pharmacology》.2015,第88卷第836-845页,第837页Scheme 1,第839页Table 2.
 Yong-xian Shao et al..Discovery of a Phosphodiesterase 9A Inhibitor as a Potential Hypoglycemic Agent.《Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第57卷第10304-10313页,第10306页Table 1.
 Tao Su.Discovery of novel PDE9 inhibitors capable of inhibiting Aβ aggregation as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease.《Scientific Reports》.2016,第6卷第1-14页,第3页Figure 2,第2页results,第4-6页table 1.

审查员 吴永英

权利要求书1页 说明书13页

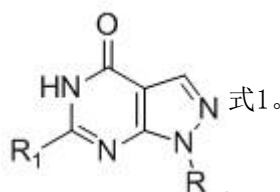
(54)发明名称

一种N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物及制备方法与应用

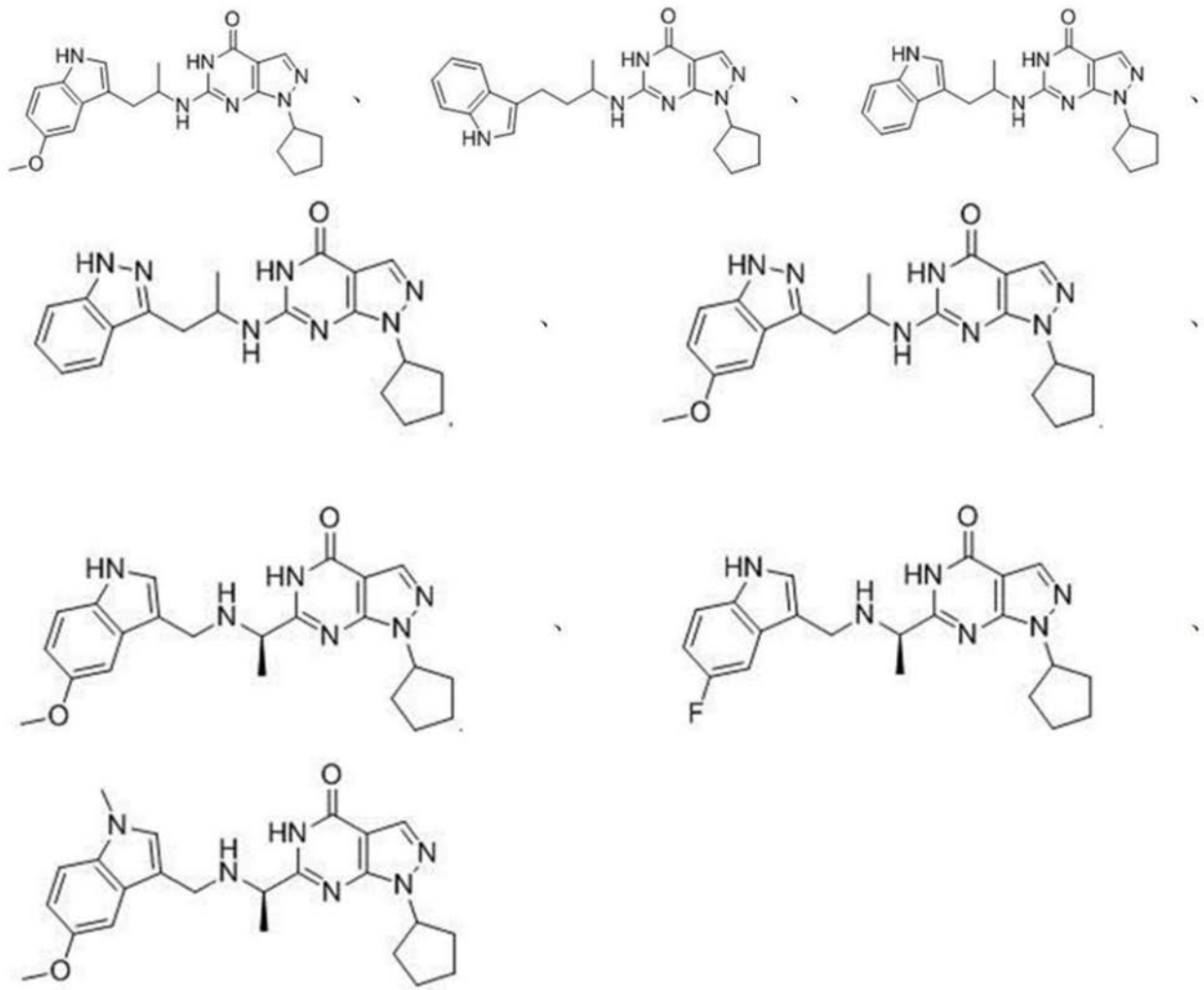
(57)摘要

本发明公开了一类N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物的制备方法与应用。所述化合物具有式1所示结构,其中,R为环状或非环状的脂肪烷基、杂环基、含酰基基团、含羟基基团、含巯基基团;R₁为甲氧基、卤素、三氟甲基、乙氧基、乙酰基、氰基、硝基、N,N-二甲基、氯甲基、苄氧基、取代或非取代氨基、取代胍基、取代或非取代磷酸基、取代或非取代磺酸基、长链脂肪烷基、长链脂肪胺基;当R为环戊基时,R₁不是取代或非取代氨基。本发明是一类结构新颖的化合物,而且该类

化合物对磷酸二酯酶9型具有良好的抑制作用,同时具备抗氧化活性,可作为磷酸二酯酶9型抑制剂应用于阿尔茨海默病的治疗。



1. 一种N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,其特征在于,具有式4所示结构:



一种N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物及制备方法与 应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一类磷酸二酯酶9型抑制剂,具体涉及一类新型的N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物的合成及应用。

背景技术

[0002] 环腺苷酸和环鸟苷酸(cAMP/cGMP)是细胞内重要的第二信使,参与调节体内多种生理过程,如肌和平滑肌的收缩,血小板凝聚,细胞凋亡和生长控制等。磷酸二酯酶(PDEs)是体内唯一能降解cAMP和cGMP的一类超级酶家族,在细胞活动中起着重要的作用。PDE9A是迄今为止报道的对cGMP特异性最高的PDE。PDE9A选择性抑制剂在治疗胰岛素抵抗综合症、心血管疾病、1型和2型糖尿病、衰老以及神经退行性等疾病方面,具有很大的潜在价值。

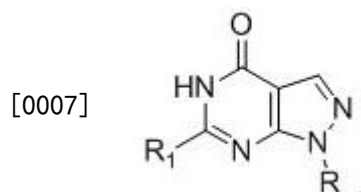
[0003] 拜耳BAY73-6691是第一个报道的PDE9中等选择性抑制剂,目前正在临床前研究阶段。研究显示它能够增强啮齿动物的学习和记忆能力。海马突触传递长时程增强(long-term potentiation, LTP)是公认的学习记忆形成模型。早期LTP不依赖新的蛋白合成,主要和短期记忆有关;后期LTP依赖新的蛋白合成,是持久记忆的主要机制。近期研究证明,目前常用的AChE抑制剂多奈哌齐只能增强早期LTP,而PDE9抑制剂BAY73-6691则能使早期LTP及后期LTP都增强,甚至可使早期LTP转为后期LTP(*Molecular neurobiology*, 2010, 41(2-3): 129-137.),这表明,PDE9抑制剂能更有效持久地增强学习记忆,比AChE抑制剂有更好的治疗AD的前景。此外,辉瑞公司PDE9抑制剂PF-04447943已经完成II期临床试验,正在评估临床效果,其临床适应症为AD。因此,PDE9已经成为治疗AD的一个潜在的重要靶点,具有良好的前景。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种结构新颖的N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,而且该类化合物对磷酸二酯酶9型具有良好的抑制作用,同时具备抗氧化活性。

[0005] 为了实现上述目的,本发明是通过如下技术方案实现的:

[0006] 一种N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,具有式1所示结构:



[0008] 式1

[0009] 其中,R为环状或非环状的脂肪烷基、杂环基、含酰基基团、含羟基基团、含巯基基团;R₁为甲氧基、卤素、三氟甲基、乙氧基、乙酰基、氰基、硝基、N,N-二甲基、氯甲基、苄氧基、取代或非取代氨基、取代胍基、取代或非取代磷酸基、取代或非取代磺酸基、长链脂肪烷基、长链脂肪胺基;当R为环戊基时,R₁不是取代或非取代氨基。

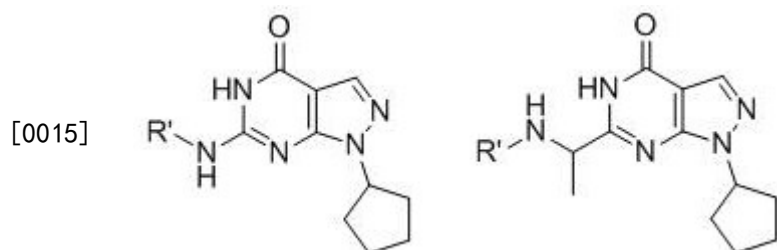
[0010] 优选地,R为环状或非环状的脂肪烷基、杂环基;R₁为末端芳环或杂环取代的长链脂肪烷基、末端芳环或杂环取代的长链脂肪胺基。

[0011] 优选地,R₁为末端被杂环取代的长链脂肪烷基或长链脂肪胺基;所述杂环为含取代基团的吡啶、含取代基团的吡唑、含取代基团的苯并咪唑、含取代基团的苯并噻唑中的一种。

[0012] 更优选地,R₁为末端被杂环取代的长链脂肪胺基。

[0013] 优选地,R为环戊基或四氢呋喃基,更优选地,R为环戊基。

[0014] 所述的N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,优选地,具有式2, 3所示结构:



[0016] 式2

式3

[0017] 其中R' 是含取代基团的吡啶、含取代基团的吡唑、含取代基团的苯并咪唑、含取代基团的苯并噻唑中的一种;优选地,R' 是含取代基团的吡啶、含取代基团的吡唑中的一种。

[0018] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0019] 本发明一种N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,结构新颖,而且该类化合物对磷酸二酯酶9型具有良好的抑制作用,同时具备抗氧化活性。

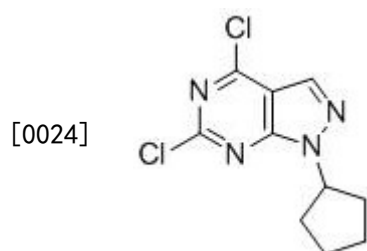
具体实施方式

[0020] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步解释说明,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明范围的限制,但凡采用等同替换或等效变换的形式所获得的技术方案,均应包括在本发明权利要求的保护范围之内。

[0021] 以下实施例和对比例中,所用原料均为市售商品。

[0022] 实施例1

[0023] 中间体M-1的合成



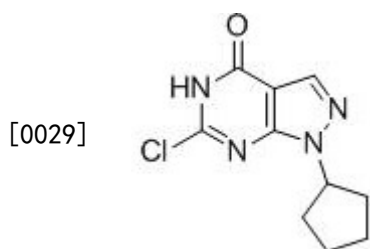
[0025] M-1结构式

[0026] 将2,4,6-三氯吡啶甲醛(424 mg, 2.0 mmol), 异戊基胍盐酸盐(300 mg, 2.2 mmol), 三乙胺(404 mg, 4.0 mmol)溶于乙醇(40 mL)中。混合物在-78°C反应2小时后,升到室温并继续反应8小时。旋干溶剂,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,过柱纯化得白色固体(373 mg, 73%)。

[0027] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 2.25-2.07

(m, 4H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H)。

[0028] 化合物M-2的合成



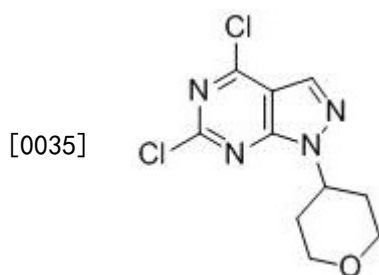
[0030] M-2结构式

[0031] 将中间体M-1 (257 mg, 1 mmol) 加入到20 mL 1 mol/L NaOH水溶液中, 混合物在60摄氏度条件下搅拌一小时。反应完毕后, 用冰醋酸调节pH为5-6, 析出白色固体, 抽滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 (410 mg, 80%)。

[0032] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 5.15 (p, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.20-2.04 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.72 (ddd, $J=11.2, 7.8, 3.2$ Hz, 2H)。

[0033] 实施例2

[0034] 中间体M-3的合成

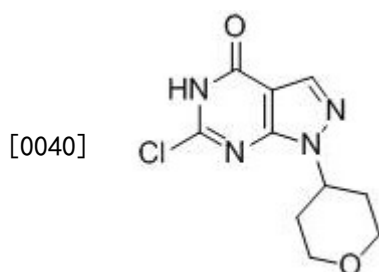


[0036] M-3结构式

[0037] 合成方法如实施例1中间体M-1, 2,4,6-三氯吡啶甲醛 (424 mg, 2.0 mmol), 四氢吡喃-4-胍盐酸盐 (334 mg, 2.2 mmol), 三乙胺 (404 mg, 4.0 mmol), 过柱纯化得白色固体 (180 mg, 66 %)。

[0038] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 5.14 - 4.89 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 2H), 3.63 (td, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.48 - 2.25 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H)。

[0039] 化合物M-4的合成



[0041] M-4结构式

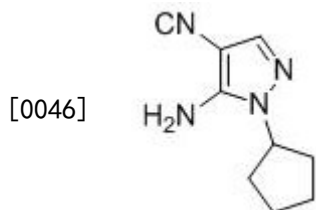
[0042] 合成方法如实施例2化合物M-2, 中间体M-1 (273 mg, 1 mmol) 加入到20 mL 1 mol/L NaOH, 抽滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 (209 mg, 82%)。

[0043] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.19-4.15

(m, 2H), 3.66–3.59 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 1.99–1.92 (m, 2H)。

[0044] 实施例3

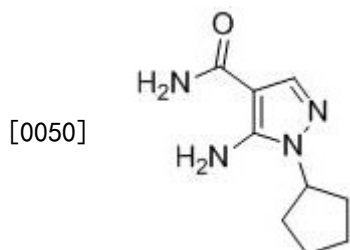
[0045] 中间体M-5的合成



[0047] M-5结构式

[0048] 将异戊基胍盐酸盐(300 mg, 2.2 mmol)溶于2 mL乙醇中, 0°C下缓慢加入三乙胺(707 mg, 7 mmol), 反应2 h后向混合物中滴加乙氧基亚甲基丙二腈(244 mg, 2 mmol)的乙醇溶液, 室温下反应3 h后, 继续回流加热3 h。监测反应结束后, 向反应体系中缓慢滴加水直至出现棕色固体, 抽滤后水洗三次, 乙醚: 正己烷(1:1)洗三次, 得棕色固体(299 mg, 85%)。

[0049] 中间体M-6的合成

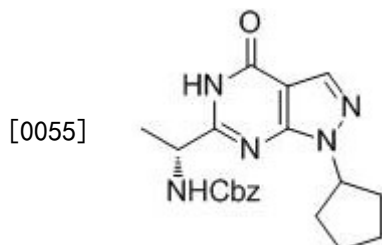


[0051] M-6结构式

[0052] 将中间体M-5(352 mg, 2 mmol)溶于10 mL乙醇中, 加入过氧化氢溶液(1 mL)及氨水(3 mL)溶液, 室温下反应1 h。反应结束后, 加入饱和硫代硫酸钠, 旋蒸除去乙醇后出现橙色固体, 真空抽滤, 水洗三次, 得白色固体(333 mg, 86%)。

[0053] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.57–4.45 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.00–1.87 (m, 2H), 1.87–1.72 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.73 (d, $J = 0.8$ Hz), 148.24 (t, $J = 4.9$ Hz), 136.27, 96.17 (d, $J = 2.9$ Hz), 55.30 (d, $J = 1.5$ Hz), 30.65, 23.48。

[0054] 中间体M-7的合成

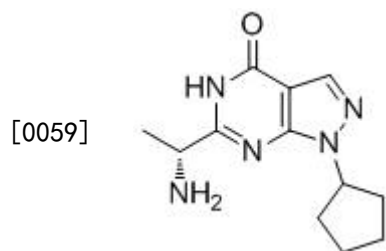


[0056] M-7结构式

[0057] 将中间体M-6(194 mg, 1 mmol), (R)-乙基-2-(苄氧基羰基)氨基丙酸(1.0 g, 4 mmol)溶于无水四氢呋喃中, 加入60%氢化钠(160 mg, 4 mmol), 室温下过夜。反应结束后, 加

水淬灭反应,乙酸乙酯萃取三次,过硅胶柱纯化,得微黄色油状液体(160 mg,42%)。

[0058] 中间体M-8的合成

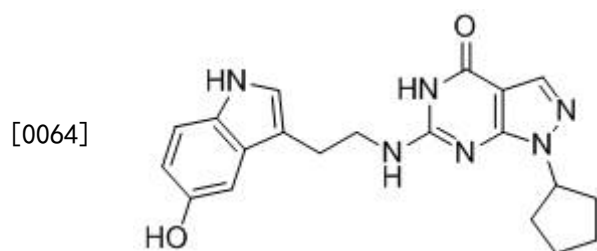


[0060] M-8结构式

[0061] 将化合物M-7(381 mg,1 mmol)溶于适量甲醇中,加入10%钨碳催化剂(38 mg, 10%),氢气条件下反应48 h。反应结束后,抽滤除去钨碳,旋蒸溶剂,过柱纯化得白色固体(128 mg,52%)。

[0062] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 5.22 -5.08 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.20 -2.03 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.65, 158.53, 152.48, 134.49, 104.72, 57.81, 49.70, 32.44, 32.32, 24.75, 23.15。

[0063] 化合物LWXN-1的合成



[0065] LWXN-1结构式

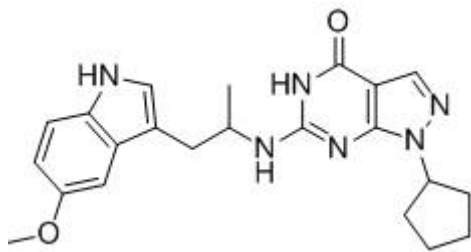
[0066] 将实施例1中化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol)溶于异丙醇(3 mL)中,加入5-羟基色胺盐酸盐(51 mg, 0.24 mmol),三乙胺(40 mg, 0.40 mmol),90°C回流过夜。反应结束后,冷却至室温,减压旋蒸除去溶剂,过柱纯化得白色固体(51 mg, 67.4%)。

[0067] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 160.01, 154.46, 153.28, 149.81, 133.93, 131.80, 128.10, 123.09, 111.28, 111.00, 110.79, 102.23, 99.40, 57.38, 41.04, 31.41, 24.89, 24.29。 HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 379.1877, found 379.1884。

[0068] 实施例4

[0069] 化合物LWXN-2的合成

[0070]



[0071] LWXN-2结构式

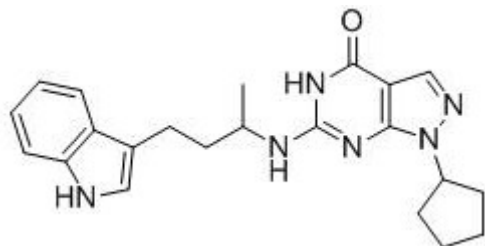
[0072] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol),异丙醇(3 mL),5-甲氧基-2-甲基色胺(49 mg, 0.24 mmol),三乙胺(40 mg, 0.40 mmol),过柱纯化得白色固体(53 mg, 66%)。

[0073] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.70 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (qd, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 2H), 2.12 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.29, 154.66, 153.89, 152.40, 133.94, 131.49, 128.32, 123.85, 111.70, 111.65, 111.58, 101.44, 99.64, 57.43, 55.91, 46.94, 32.07, 31.95, 24.86, 20.34. HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ 407.2190, found 407.2197。

[0074] 实施例5

[0075] 化合物LWXN-3的合成

[0076]



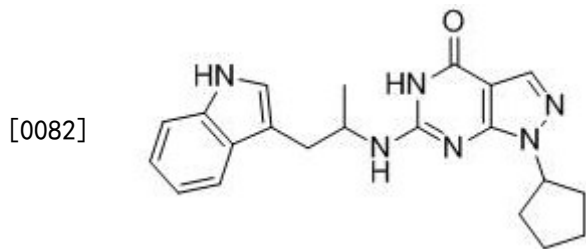
[0077] LWXN-3结构式

[0078] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol),异丙醇(3 mL),4-(1H-吡啶-3-基)丁烷-2-胺(47 mg, 0.24 mmol),三乙胺(40 mg, 0.4 mmol),过柱纯化得白色固体(40 mg, 50%)。

[0079] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.99 (dt, $J = 20.7, 7.1$ Hz, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 159.98, 154.39, 152.68, 136.79, 133.87, 127.32, 121.39, 120.78, 117.95, 117.84, 114.29, 110.79, 99.41, 57.62, 46.36, 36.87, 31.35, 31.26, 24.30, 21.33, 19.48. HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ 391.2241, found 391.2248。

[0080] 实施例6

[0081] 化合物LWXN-4的合成



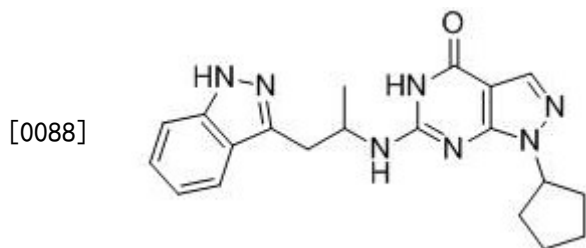
[0083] LWXN-4结构式

[0084] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol),异丙醇(3 mL),2-甲基色胺(43 mg, 0.24 mmol),三乙胺(40 mg, 0.4 mmol),过柱纯化得白色固体(40 mg, 52.0%)。

[0085] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.97 (dt, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR(101 MHz, Acetone) δ 157.95, 154.18, 152.75, 136.83, 133.73, 128.04, 123.43, 121.25, 118.72, 118.46, 111.57, 111.36, 100.08, 57.09, 47.18, 31.97, 31.80, 31.78, 24.49, 24.48, 19.37. HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 377.2084, found 377.2074。

[0086] 实施例7

[0087] 化合物LWXN-5的合成



[0089] LWXN-5结构式

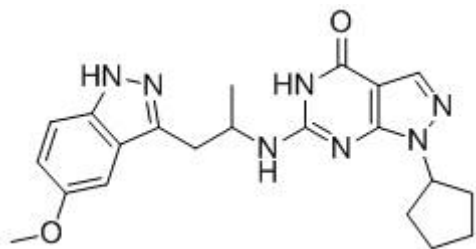
[0090] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol),异丙醇(3 mL),1-(1H-吡唑-3-基)丙烷-2-胺(42 mg, 0.36 mmol),三乙胺(40 mg, 0.4 mmol),过柱纯化得白色固体(45 mg, 60%)。

[0091] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR(101 MHz, MeOD) δ 159.84, 154.20, 152.57, 142.99, 141.20, 133.91, 126.46, 122.14, 119.83, 119.68, 109.85, 99.38, 57.29, 46.58, 33.29, 31.40, 31.23, 24.18, 24.15, 19.08。HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 378.2037, found 378.2026。

[0092] 实施例8

[0093] 化合物LWXN-6的合成

[0094]



[0095] LWXN-6结构式

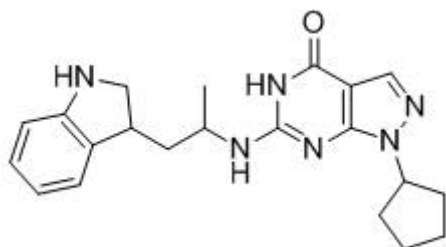
[0096] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.20 mmol),异丙醇(3 mL),1-(5-甲氧基-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-胺(48 mg, 0.36 mmol),三乙胺(40 mg, 0.40 mmol),过柱纯化得白色固体(56 mg, 46%)。

[0097] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (dt, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 15.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.91 (ddd, $J = 11.4, 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 159.75, 154.46, 154.22, 152.52, 142.10, 137.08, 133.83, 122.53, 118.53, 110.79, 99.39, 99.04, 57.36, 54.69, 46.51, 32.77, 31.43, 31.24, 24.21, 24.18, 19.20。HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ 408.2142, found 408.2132。

[0098] 实施例9

[0099] 化合物LWXN-7的合成

[0100]



[0101] LWXN-7结构式

[0102] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1,化合物M-2(48 mg, 0.2 mmol),异丙醇(3 mL),1-(二氢吡唑-3-基)丙烷-2-胺(42 mg, 0.55 mmol),三乙胺(40 mg, 0.4 mmol),过柱纯化得白色固体(34 mg, 47%)。

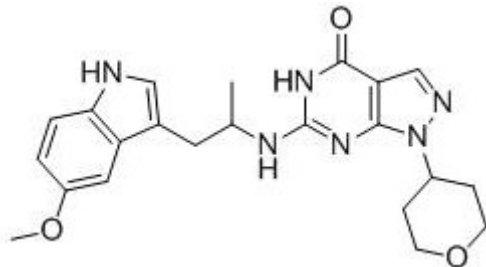
[0103] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 41.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.72 (dt, $J = 14.1, 8.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 13.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 8.9, 7.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 162.35, 156.85, 156.81, 155.27, 155.16, 153.70, 153.65, 136.44, 136.42, 135.57, 135.47, 129.63, 129.56, 126.18, 125.67, 121.29, 121.11, 112.73, 112.67, 101.97, 101.88, 60.10, 59.80, 55.84, 55.68, 47.68, 47.38, 43.99,

43.71, 41.80, 41.64, 33.96, 33.95, 33.84, 33.70, 26.82, 26.80, 26.74, 26.71, 22.58, 22.43。HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{21}H_{26}N_6O$ 379.2241, found 379.2232。

[0104] 实施例10

[0105] 化合物LWXN-8的合成

[0106]



[0107] LWXN-8结构式

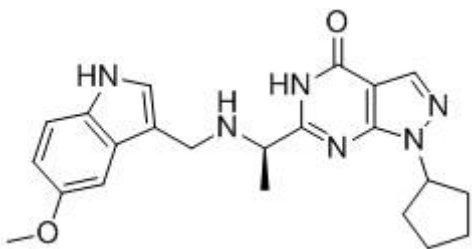
[0108] 合成方法如实施例3化合物LWXN-1, 6-氯-1-四氢吡喃基吡唑并[3,4-d]嘧啶酮(48 mg, 0.20 mmol), 异丙醇(3 mL), 5-甲氧基-2-甲基色胺(49 mg, 0.24 mmol), 三乙胺(40 mg, 0.40 mmol), 过柱纯化得白色固体(42 mg, 50%)。

[0109] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz, 2H), 3.00 (ddd, $J = 33.7, 14.3, 6.2$ Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 160.47, 154.24, 153.50, 152.82, 134.05, 132.01, 128.26, 123.79, 111.41, 110.67, 110.61, 100.58, 99.99, 66.62, 66.60, 54.85, 53.12, 31.56, 31.53, 19.10。HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{22}H_{26}N_6O_3$ 423.2139, found 423.2147。

[0110] 实施例11

[0111] 化合物LWXN-9的合成

[0112]



[0113] LWXN-9结构式

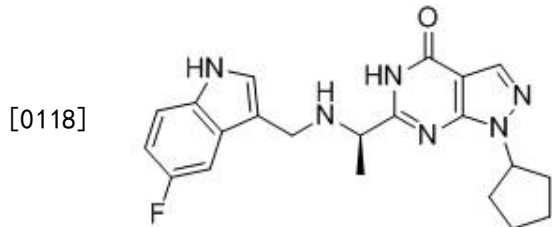
[0114] 将中间体M-8(48 mg, 0.20 mmol), 5-甲氧基吲哚-3-甲醛(32 mg, 0.20 mmol), 无水醋酸钠(44 mg, 0.54 mmol)溶于异丙醇(5 mL)中, 加入氰基硼氢化钠(23 mg, 0.36 mmol)后于室温下搅拌16 h。减压旋蒸除去溶剂, 用乙酸乙酯溶解残余物, 依次用饱和的碳酸氢钠溶液、饱和的氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化得白色固体(47 mg, 63%)。

[0115] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.17 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.92 (m, 6H), 2.11 (td, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 4H),

1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (m, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.89, 157.90, 154.44, 152.52, 134.61, 131.45, 127.07, 123.62, 113.43, 112.81, 112.13, 105.07, 100.20, 57.75, 56.40, 55.99, 43.54, 32.47, 32.41, 24.77, 21.70。HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆N₆O₂ 407.2190, found 407.2180。

[0116] 实施例12

[0117] 化合物LWXN-10的合成



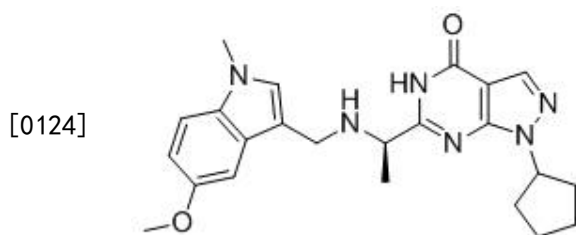
[0119] LWXN-10结构式

[0120] 合成方法如实施例11化合物LWXN-9, 中间体M-8 (48 mg, 0.20 mmol), 5-氟吲哚-3-甲醛 (31 mg, 0.2 mmol), 无水醋酸钠 (44 mg, 0.54 mmol), 异丙醇 (3 mL), 氰基硼氢化钠 (23 mg, 0.36 mmol), 分离纯化得白色产物 (39 mg, 49%)。

[0121] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 2.12 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.78, 158.11, 152.41, 134.51, 132.80, 124.68, 112.06, 111.97, 110.95, 110.69, 103.56, 103.32, 57.83, 56.57, 43.26, 32.44, 32.36, 24.74, 21.63。HRMS (ESI-TOF) m/z [M-H]⁻ calcd for C₂₁H₂₃FN₆O 393.1845, found 393.1836。

[0122] 实施例13

[0123] 化合物LWXN-11的合成



[0125] LWXN-11结构式

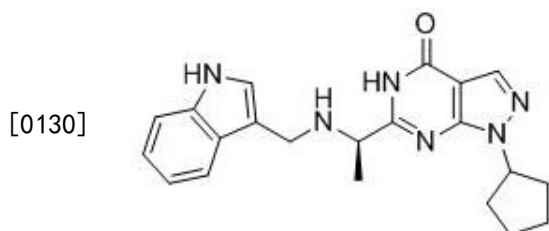
[0126] 合成方法如实施例11化合物LWXN-9, 中间体M-8 (48 mg, 0.20 mmol), N-甲基-5-甲氧基吲哚-3-甲醛 (38 mg, 0.2 mmol), 无水醋酸钠 (44 mg, 0.54 mmol), 异丙醇 (3 mL), 氰基硼氢化钠 (23 mg, 0.36 mmol), 分离纯化得白色产物 (55 mg, 65%)。

[0127] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.90 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.95, 157.90, 154.21, 134.53, 132.50, 128.24, 127.46, 112.27, 111.50, 110.24, 105.01, 100.41, 57.77, 56.18, 55.79, 43.35, 32.82, 32.45, 32.38, 29.68, 24.75, 21.61。HRMS

(ESI-TOF) m/z $[M-H]^-$ calcd for $C_{23}H_{28}N_6O_2$ 419.2201, found 419.2205.

[0128] 实施例14

[0129] 化合物LWXN-12的合成



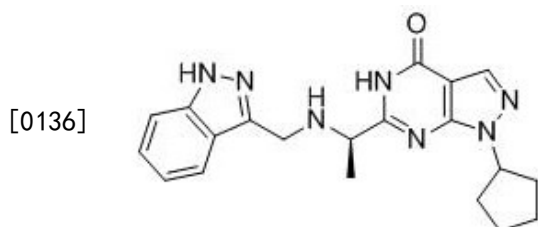
[0131] LWXN-12结构式

[0132] 合成方法如实施例11化合物LWXN-9, 中间体M-8 (48 mg, 0.20 mmol), 3-吡啶甲醛 (29 mg, 0.20 mmol), 无水醋酸钠 (44 mg, 0.54 mmol), 异丙醇 (3 mL), 氰基硼氢化钠 (23 mg, 0.36 mmol), 分离纯化得白色产物 (15 mg, 19.3%)。

[0133] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 2.11 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161.90, 158.07, 152.48, 134.55, 126.65, 122.90, 122.43, 119.89, 118.43, 113.65, 111.36, 105.02, 99.98, 57.81, 56.46, 43.42, 32.47, 32.36, 24.75, 21.62. HRMS (ESI-TOF) m/z $[M-H]^-$ calcd for $C_{21}H_{24}N_6O$ 375.1939, found 375.1934.

[0134] 实施例15

[0135] 化合物LWXN-13的合成



[0137] LWXN-13结构式

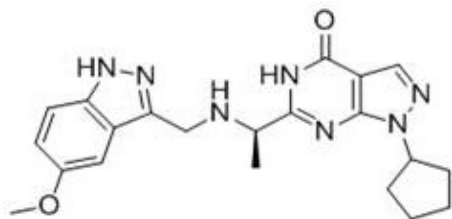
[0138] 合成方法如实施例11化合物LWXN-9, 中间体M-8 (48 mg, 0.20 mmol), 1H-吡啶-3-甲醛 (30 mg, 0.20 mmol), 无水醋酸钠 (44 mg, 0.54 mmol), 异丙醇 (3 mL), 氰基硼氢化钠 (23 mg, 0.36 mmol), 分离纯化得白色产物 (32 mg, 41%)。

[0139] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.62 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.57, 158.90, 151.56, 144.48, 140.71, 134.02, 126.79, 121.11, 120.58, 119.38, 110.28, 103.91, 58.26, 57.60, 44.46, 32.54, 32.27, 24.79, 21.66. HRMS (ESI-TOF) m/z $[M-H]^-$ calcd for $C_{20}H_{23}N_7O$ 376.1891, found 376.1886.

[0140] 实施例16

[0141] 化合物LWXN-14的合成

[0142]



[0143] LWXN-14结构式

[0144] 合成方法如实施例11化合物LWXN-9,中间体M-8(48 mg, 0.20 mmol),5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲醛(35 mg, 0.20 mmol),无水醋酸钠(44 mg, 0.54 mmol),异丙醇(3 mL),氰基硼氢化钠(23 mg, 0.36 mmol),分离纯化得白色产物(40 mg,49%)。

[0145] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.99 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 14.6, 3.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ 162.45, 158.92, 154.50, 151.79, 143.50, 136.67, 134.09, 121.58, 119.05, 111.26, 104.25, 98.56, 57.67, 57.15, 55.57, 44.51, 32.40, 32.14, 24.71, 21.69. HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ 406.1997, found 406.1989.

[0146] 测定了本发明中化合物LWXN系列对磷酸二酯酶9型重组蛋白的抑制活性(测试方法参考SCIENTIFIC REPORTS,2016年,第6期,第21826页,DOI:10.1038/srep21826), IC_{50} 值为抑制率达到50%时的抑制剂浓度。同时,本发明还测定了所有化合物的抗氧化活性ORAC值。结果如下表1:

[0147] 表1 LWXN系列化合物对磷酸二酯酶9型重组蛋白的抑制活性

[0148]

化合物	100 nM	10 nM	1 nM	ORAC*
LWXN-1	52.08%	15.74%	6.91%	2.00±0.27
LWXN-2	98.98%	83.81%	31.43%	0.32±0.06
LWXN-3	83.06%	66.87%	20.23%	0.33±0.002
LWXN-4	77.60%	67.56%	21.19%	0.37±0.04
LWXN-5	81.59%	69.79%	16.88%	0.17±0.004
LWXN-6	69.41%	64.62%	12.41%	0.22±0.12
LWXN-7	67.39%	58.68%	29.48%	0.66±0.04
LWXN-8	72.31%	15.18%	0.27%	2.60±0.05
LWXN-9	68.24%	54.00%	—	1.61±0.11
LWXN-10	75.65%	61.36%	17.78%	0.88±0.08
LWXN-11	68.76%	54.54%	22.77%	1.09±0.02
LWXN-12	55.92%	45.68%	—	0.60±0.06
LWXN-13	47.39%	34.25%	—	0.15±0.03
LWXN-14	28.43%	24.56%	—	0.24±0.02

[0149] *褪黑素的ORAC测量值为 1.85 ± 0.04 。

[0150] 由上述结果可看出,本发明的化合物对PDE9具有良好的抑制活性,抗氧化性质与褪黑素相当,因而本发明化合物在作为PDE9抑制剂方面具有广阔的应用空间。