

磷酸二酯酶抑制剂的用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及通式(I)所示的磷酸二酯酶9(PDE9)抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途。

背景技术

心力衰竭(Heart Failure, 简称心衰)是一种临床综合征,其特征是由于心脏结构和/或功能异常,引起静息或负荷时心输出量减少和/或心内压力增高,从而导致的病理生理状态,例如呼吸困难、踝部水肿和疲乏,也可伴有体征,例如颈静脉压升高、肺部啰音和外周水肿等。根据左心室射血分数(LVEF)的测量、利钠肽水平及心脏功能异常等指标,分为射血分数保留的心衰(HFpEF, LVEF>50%)、射血分数中间值的心衰(HFmrEF, LVEF在40%-49%)和射血分数降低的心衰(HFrEF, LVEF<40%)。根据心衰时间过程或严重程度等,又分为急性心衰、慢性心衰、失代偿性心衰、前心衰阶段、前临床心衰阶段、临床心衰阶段、难治性终末期心衰阶段;纽约心脏协会(NYHA)心功能分级I级、II级、III级、IV级的心衰等。心衰的发病与异常负荷(高血压、瓣膜和心肌结构缺陷、心包和心内膜心肌病变、高输出量状态、容量负荷过重、肺部疾病)、心肌病变(缺血性心脏病、毒性损伤、免疫介导的和炎症损害、心肌浸润性病变、内分泌代谢性疾病、遗传或应激导致心肌病变等)、心律失常(心动过速、心动过缓)有关,而感染、贫血、妊娠、分娩、心律紊乱、肺栓塞、糖尿病、服用抑制心脏的药物会加重心衰。在发达国家,心衰的发病率约为成年人群的1-2%,在年龄大于70周岁的人群中,升高到10%以上。在年龄55岁时的心衰终生风险,男性为33%,女性为28%。

经研究,神经内分泌系统的激活所导致的心肌重构(如心肌肥厚、心脏扩大、心脏壁变薄等)是引起心衰发生和发展的关键因素。心肌重构最初可以对心功能产生部分代偿,但随着心肌重构的加剧,心功能逐渐由代偿向失代偿转变,导致出现更明显的症状和体征。因此如何预防或逆转心脏重构成为慢性心衰的主要治疗目标之一。(中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004)

目前对于心衰的治疗,大部分是通过药物缓解疾病病症,而无法明显改善心脏功能,同时现有治疗药物多具有一定的副作用。同时许多现有治疗未能改善HFpEF患者的预后,也未降低病死率。而HFpEF型心衰占总心衰人数的50%左右。

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(cyclic guanosine monophosphate, 环磷酸鸟苷)和cAMP(环磷酸腺苷),从而参与代谢、神经传递、细胞生长和分化等生理过程。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,PDE9是PDE家族中的重要一员,其广泛表达于睾丸、大脑、小肠、骨骼肌、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,PDE9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。

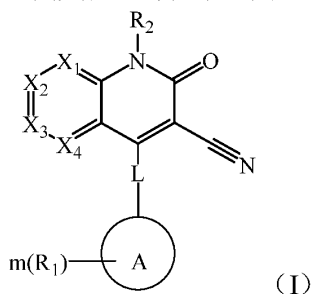
经文献调研发现,在心肌细胞中,cGMP的升高可激活蛋白激酶G(PKG),而该蛋白可起到心肌保护的作用,因此该通路是心衰治疗时的一个重要信号通路。而PDE9可选择性水解cGMP,从而降低了PKG的心肌保护作用。同时,心衰时PDE9表达量显著升高,尤其是HFpEF,因此心肌保护能力大大减弱。因此,抑制心衰患者中的PDE9可以起到心脏保护。本发明人对PDE9的生物功能进一步的研究,旨在探索其在治疗心衰领域中的作用。

发明内容

本发明研究了 PDE9 抑制剂在心衰领域的用途, 研究发现, 本发明的 PDE9 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物对于心衰的治疗 有显著的作用。因此, 本发明的目的是, 提供 PDE9 抑制剂在治疗心衰方面的新用途。

本发明采用的技术方案如下:

通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途,



其中, X_1, X_2, X_3, X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{array}{c} \diagup N^+ \rightarrow \bar{O} \\ || \end{array}$;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O)

或 $S(O)_2$, C 原子可任选被氧化为 C(O), N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{array}{c} \diagup N^+ \rightarrow \bar{O} \\ || \end{array}$, 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代;

m 为 0、1、2 或 3;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_4 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 。

在另一实施方式中, 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途,

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

其中,

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰基、未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

环 A 为 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂;

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代;

m 为 0、1 或 2;

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

在一个实施方案中, A 为 3-12 元杂环基, 优选为 4-7 元杂环基。

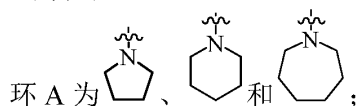
在一个实施方案中, A 为 3-12 元杂环基, 优选为 7-12 元螺杂环基。

在另一实施方式中, 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途,

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、环丙基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基和未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键;



每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

m 为 0、1 或 2。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

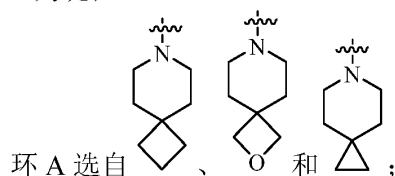
在另一实施方式中, 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、环丙基、C₁₋₄ 烷羰氧基的基团取代；

L 为键；



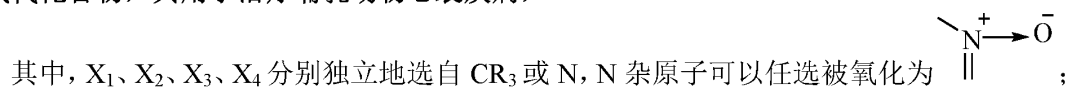
环 A 选自 、 和 ；

m 为 0。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其用于治疗哺乳动物心衰疾病，



其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，N 杂原子可以任选被氧化为 $\text{N}^+ \rightarrow \text{O}^-$ ；

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、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、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基，其中所述 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 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰氨基、C₁₋₆ 烷羰氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 炔基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

L 为键、-NH-(CH₂)_t，t 为 0、1、2 或 3；

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基，其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O)

或 S(O)₂，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 杂原子可以任选被氧化为 $\text{N}^+ \rightarrow \text{O}^-$ ，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、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、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 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、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基和 C₁₋₆ 烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在一个实施方案中，X₁、X₂、X₄ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

在一个实施方案中，X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃。

在另一实施方式中，通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其用于治疗哺乳动物心衰疾病，

其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃；

其中，

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、氘、氨基、氰基、卤素、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、环丙基、C₁₋₄ 烷羰基、未被取代或被 C₁₋₄ 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

环 A 为 3-12 元杂环基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1 或 2；

R₂ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 4-7 元杂环基。

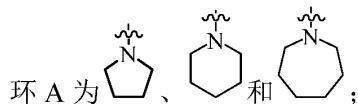
在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 7-12 元螺杂环基。

在另一实施方式中，通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其用于治疗哺乳动物心衰疾病，

其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃；

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、环丙基、C₁₋₄ 烷氨羰基和氨基羰基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、环丙基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基和未被取代或被 C₁₋₄ 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；



每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

m 为 0、1 或 2。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

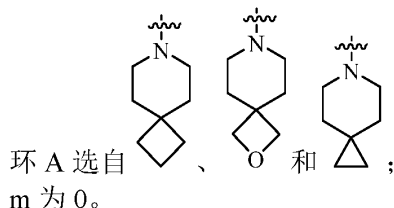
在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

在另一实施方式中，通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其用于治疗哺乳动物心衰疾病，

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

L 为键;



在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

治疗哺乳动物心衰疾病的方法, 其包括对患者或受试者施用通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物,

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, N 杂原子可以任选被氧化为 ;
 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O)

或 S(O)₂, C 原子可任选被氧化为 C(O), N 杂原子可以任选被氧化为 , 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元

环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基和 C₁₋₆ 烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在一个实施方案中，X₁、X₂、X₄ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

在一个实施方案中，X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃。

在另一实施方式中，治疗哺乳动物心衰疾病的方法，其包括对患者或受试者施用通式(I)所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃；其中，

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、氘、氨基、氰基、卤素、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、环丙基、C₁₋₄ 烷羰基、未被取代或被 C₁₋₄ 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

环 A 为 3-12 元杂环基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1 或 2；

R₂ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

在一个实施方案中，X₁、X₂ 分别独立地为 CH，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 N。

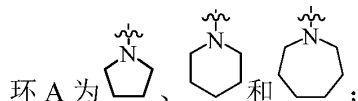
在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 4-7 元杂环基。

在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 7-12 元螺杂环基。

在另一实施方式中，治疗哺乳动物心衰疾病的方法，其包括对患者或受试者施用通式(I)所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃；

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、环丙基、C₁₋₄ 烷氨基羰基和氨基羰基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、环丙基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基和未被取代或被 C₁₋₄ 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；



每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

m 为 0、1 或 2。

在一个实施方案中，X₁、X₄ 分别独立地为 CH，X₂ 为 N，X₃ 为 CR₃。

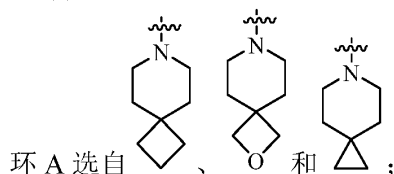
在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

在另一实施方式中, 治疗哺乳动物心衰疾病的方法, 其包括对患者或受试者施用通式(I)所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物,

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

L 为键;



m 为 0。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

一种药物组合物, 其包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物, 用于治疗哺乳动物心衰疾病。

一个药盒, 包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物和 (b) 使用所述化合物及其药学上可接受的盐或其异构体或其氘代化合物用于治疗哺乳动物心衰疾病药物的说明书。

在涉及药物组合物和药盒的实施方案中, 通式 (I) 中:

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, N 杂原子可以任选被氧化为 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O)

或 S(O)₂, C 原子可任选被氧化为 C(O), N 杂原子可以任选被氧化为 , 所述 5-10 元

杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中， X_1 、 X_2 、 X_4 分别独立地为 CH， X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中， X_1 、 X_4 分别独立地为 CH， X_2 为 N， X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中， X_1 、 X_2 分别独立地为 CH， X_3 为 CR_3 ， X_4 为 N。

在一个实施方案中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 。

在另一实施方式中，本发明涉及一种药物组合物，其包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，用于治疗哺乳动物心衰疾病。

在另一实施方式中，一个药盒，包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物和 (b) 使用所述化合物及其药学上可接受的盐或其异构体或其氘代化合物用于治疗哺乳动物心衰疾病药物的说明书。

在涉及药物组合物和药盒的实施方案中，通式 (I) 中：

其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ；

其中，

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰基、未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

环 A 为 3-12 元杂环基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1 或 2；

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中， X_1 、 X_4 分别独立地为 CH， X_2 为 N， X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中， X_1 、 X_2 分别独立地为 CH， X_3 为 CR_3 ， X_4 为 N。

在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 4-7 元杂环基。

在一个实施方案中，A 为 3-12 元杂环基，优选为 7-12 元螺杂环基。

在另一实施方式中，本发明涉及一种药物组合物，其包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物，用于治疗哺乳动物心衰疾病。

在另一实施方式中，一个药盒，包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制

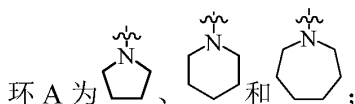
剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物和 (b) 使用所述化合物及其药学上可接受的盐或其异构体或其氘代化合物用于治疗哺乳动物心衰疾病药物的说明书。

在涉及药物组合物和药盒的实施方案中, 通式 (I) 中:

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、环丙基、 C_{1-4} 烷氨基羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基和未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键;



环 A 为 、 和 ;

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

m 为 0、1 或 2。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

在另一实施方式中, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物, 用于治疗哺乳动物心衰疾病。

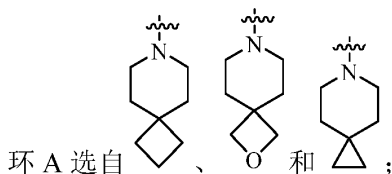
在另一实施方式中, 一个药盒, 包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物和 (b) 使用所述化合物及其药学上可接受的盐或其异构体或其氘代化合物用于治疗哺乳动物心衰疾病药物的说明书。

在涉及药物组合物和药盒的实施方案中, 通式 (I) 中:

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

L 为键;



环 A 选自 、 和 ;

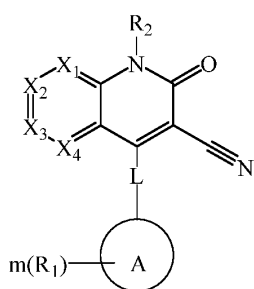
m 为 0。

在一个实施方案中, X_1 、 X_4 分别独立地为 CH, X_2 为 N, X_3 为 CR_3 。

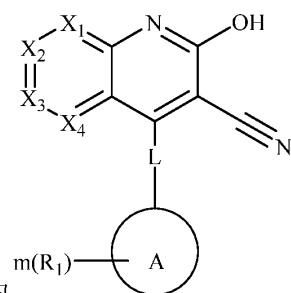
在一个实施方案中, X_1 、 X_2 分别独立地为 CH, X_3 为 CR_3 , X_4 为 N。

在另一种实施方式中, 所述的异构体是指立体异构体和互变异构体。

本发明的一个实施方式, 通式 (I) 所示的结构 R_2 为氢时, 具有通式 (I') 所示的互变异构体



(I) 的互变异构体为



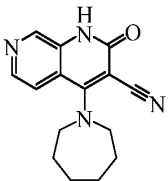
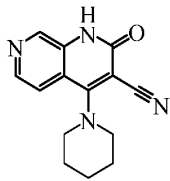
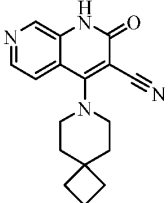
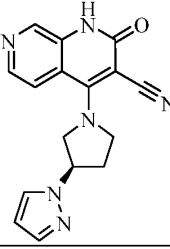
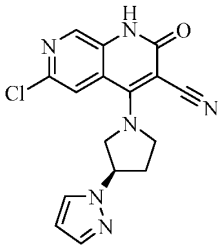
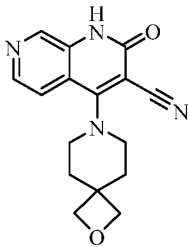
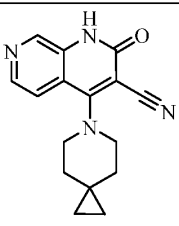
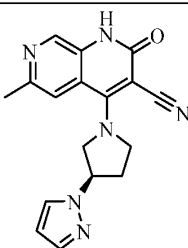
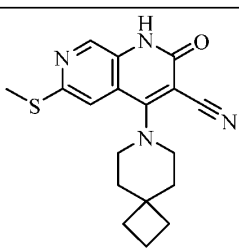
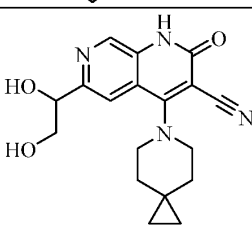
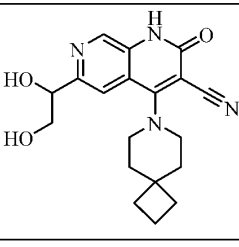
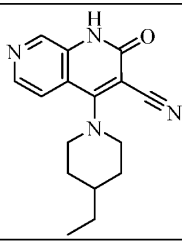
(I')。

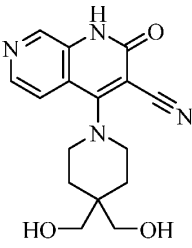
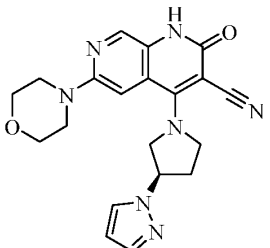
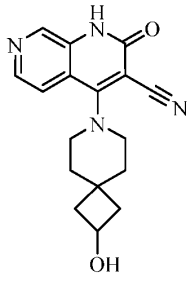
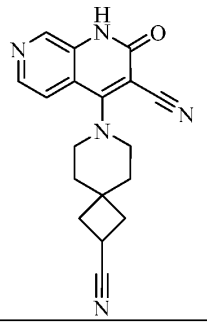
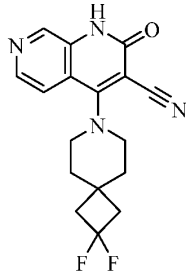
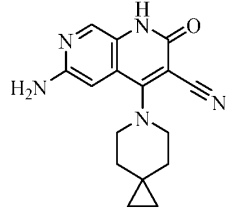
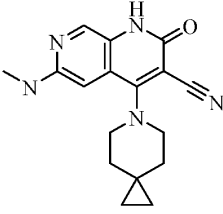
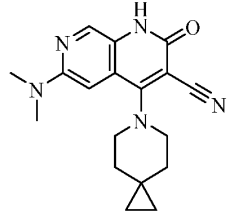
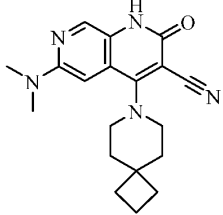
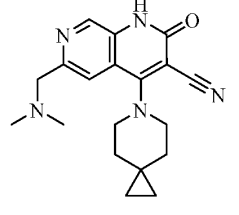
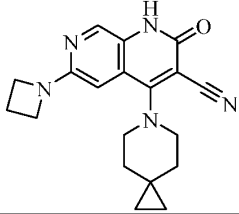
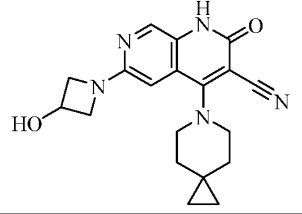
在本发明的一种实施方式中，通式 (I) 所示的化合物的氘代化合物，其结构上的氢原子可任意被一至多个氘原子所氘代。

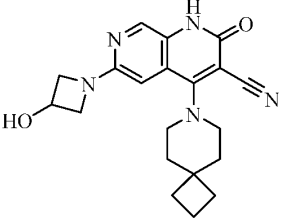
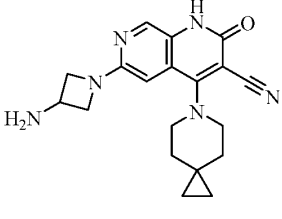
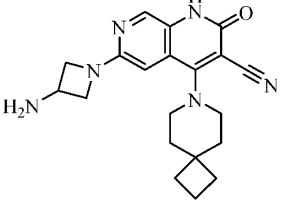
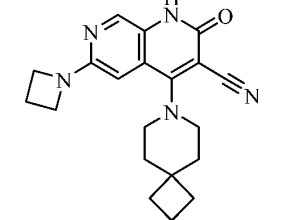
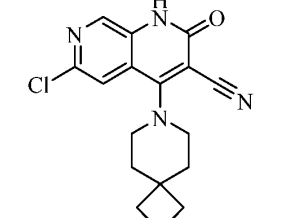
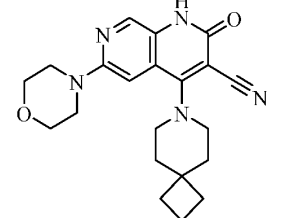
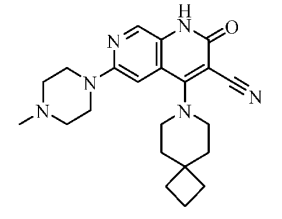
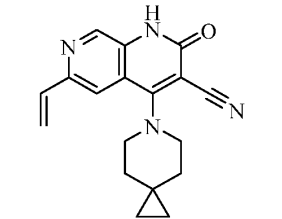
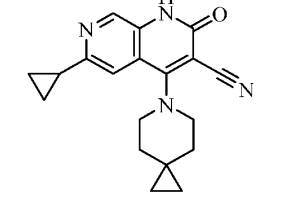
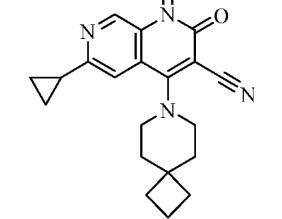
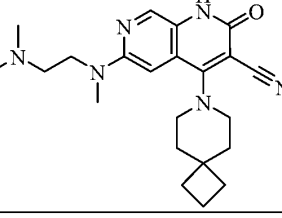
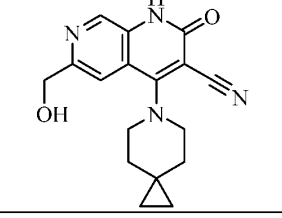
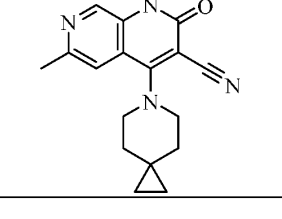
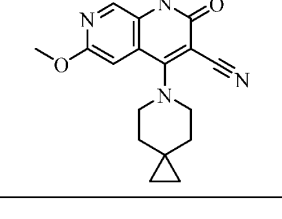
在另一实施方式中，所述的哺乳动物是人类和动物类。

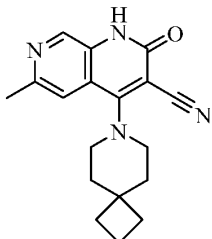
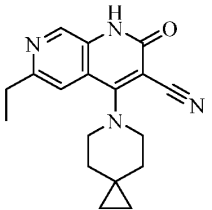
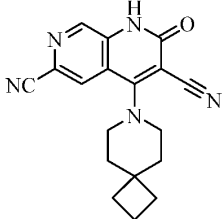
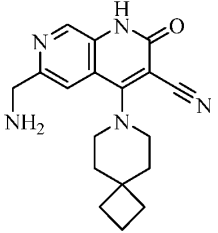
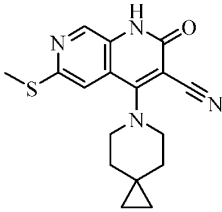
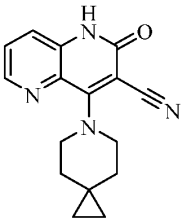
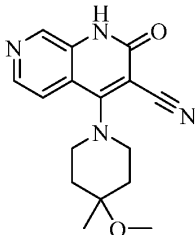
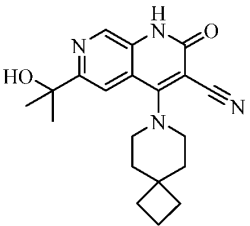
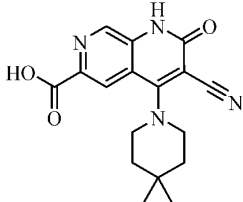
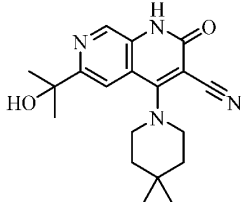
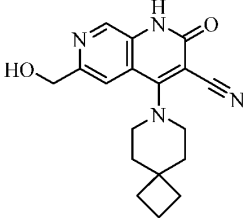
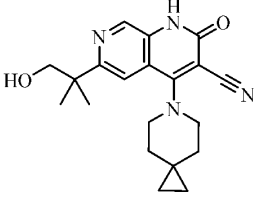
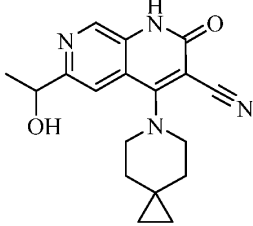
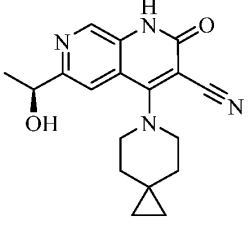
在本发明的一种实施方式中，本发明所述通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物选自表 1 所示结构。

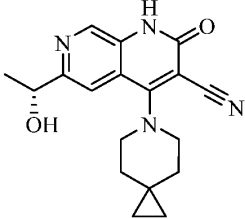
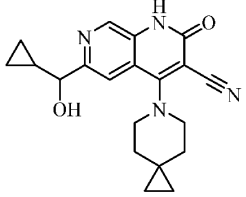
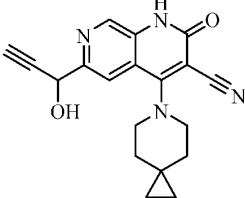
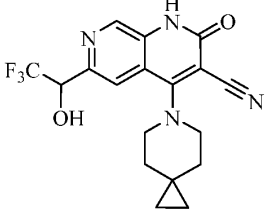
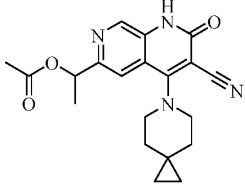
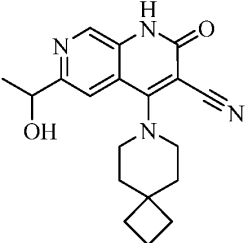
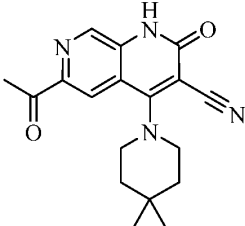
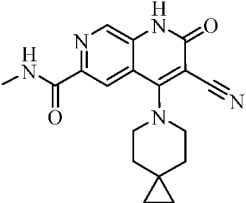
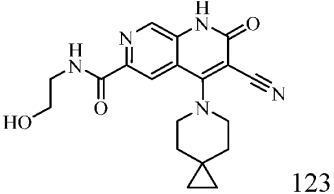
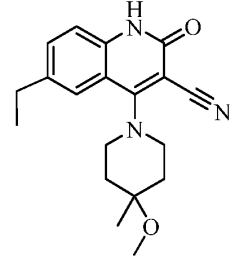
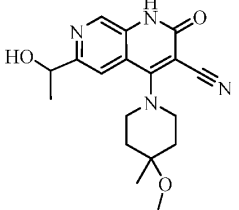
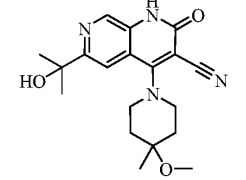
表 1

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

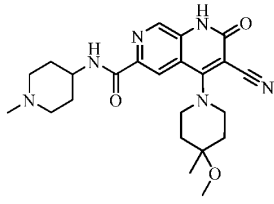
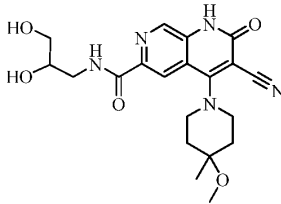
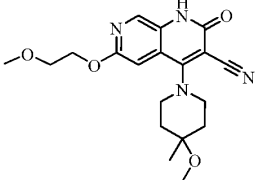
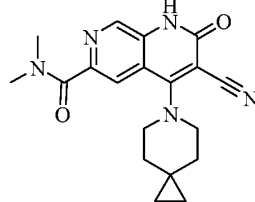
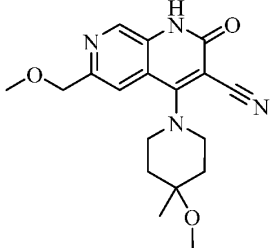
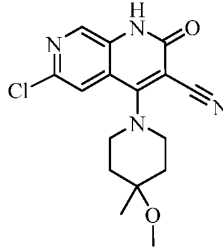
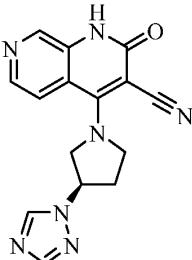
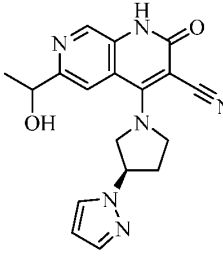
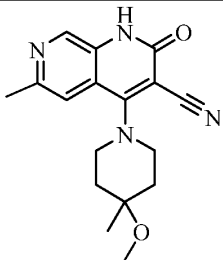
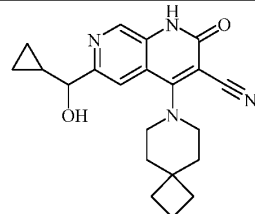
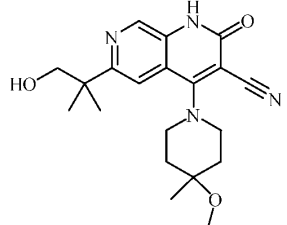
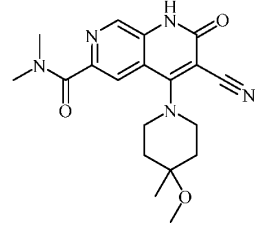
序号	结构	序号	结构
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

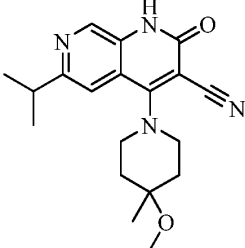
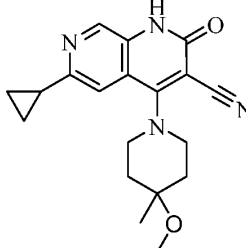
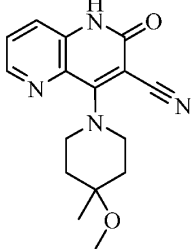
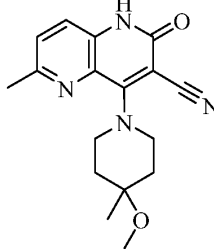
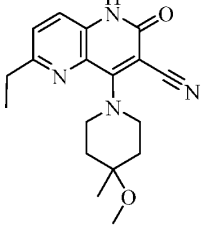
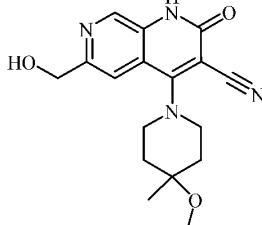
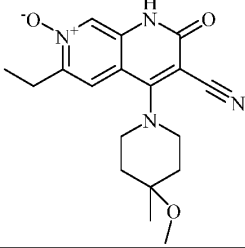
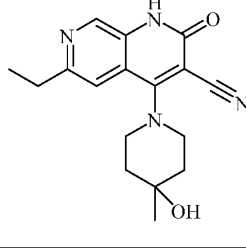
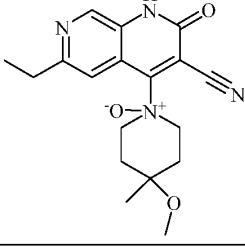
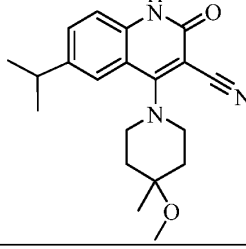
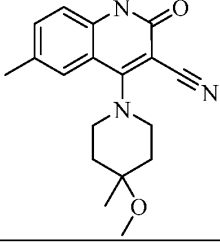
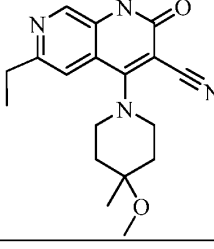
序号	结构	序号	结构
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

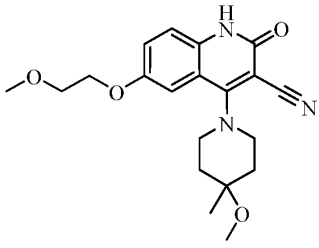
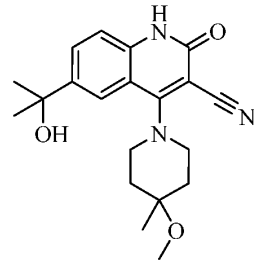
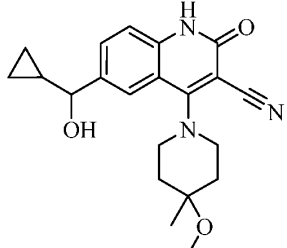
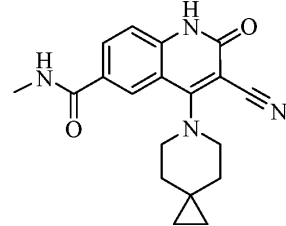
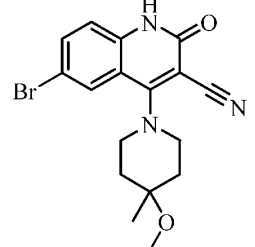
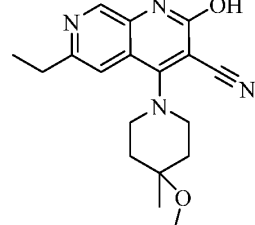
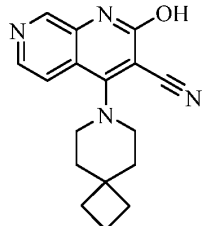
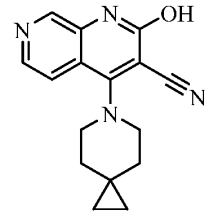
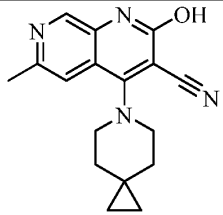
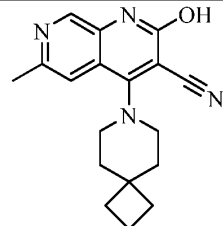
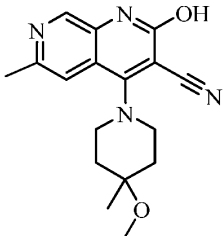
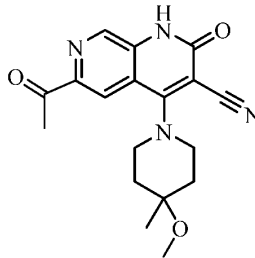
序号	结构	序号	结构
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

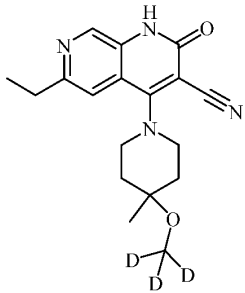
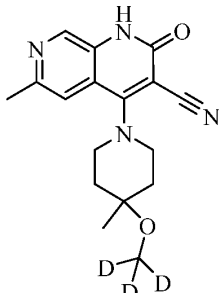
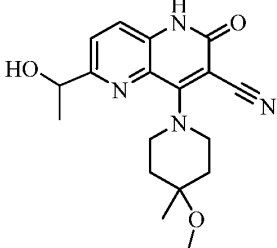
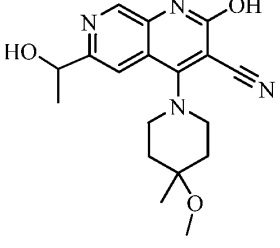
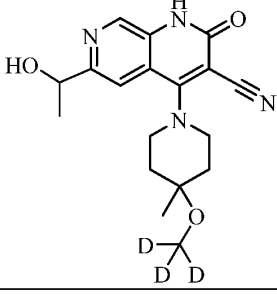
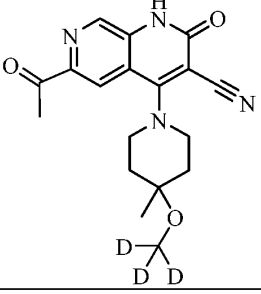
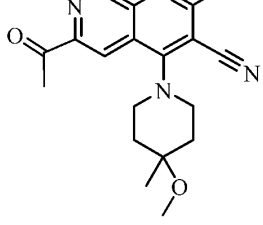
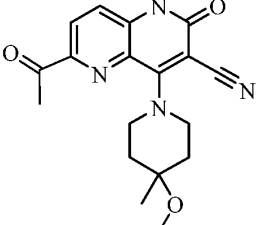
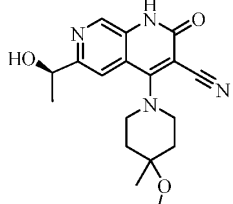
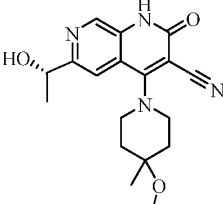
序号	结构	序号	结构
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61	 123	62	
63		64	

序号	结构	序号	结构
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

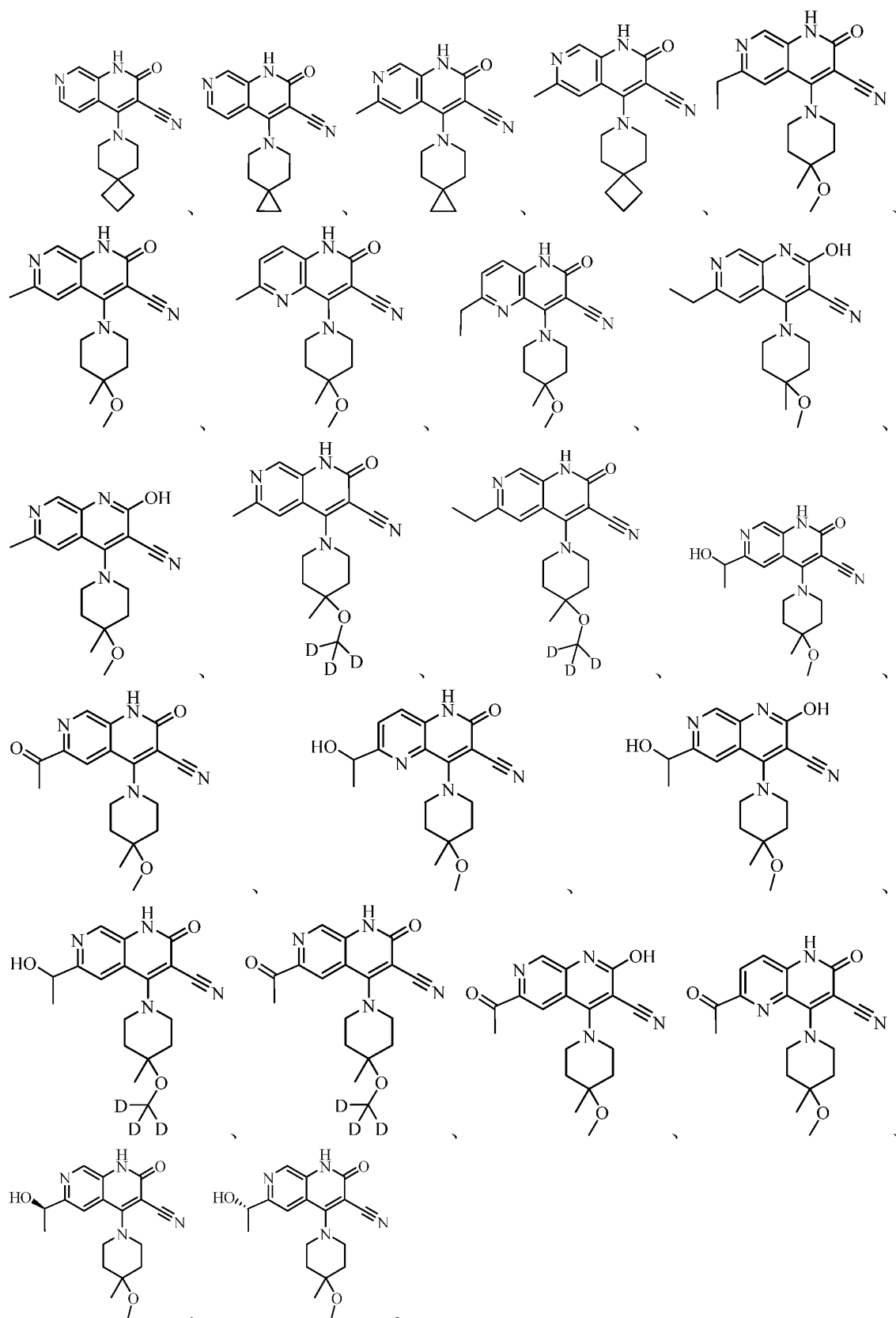
序号	结构	序号	结构
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

序号	结构	序号	结构
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

序号	结构	序号	结构
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

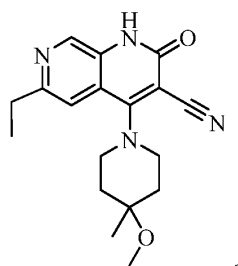
序号	结构	序号	结构
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

在本发明的一种实施方式中, 本发明所述通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物选自以下结构:



在本发明的一种实施方式中，本发明所述通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐、异

构体和氩代化合物选自以下结构:



所述哺乳动物心衰，是指该哺乳动物正在经历或曾经患有心力衰竭，或该哺乳动物为心衰的易感型哺乳动物。而所述心力衰竭的类型及病因为本发明中说提及的任何一种或几种。

在本发明的另一种实施方式中，所述心衰疾病为不同分类依据下的各种心衰，包括但不限于左心衰竭、右心衰竭、全心衰竭；急性心衰、慢性心衰、失代偿性心衰；收缩性和舒张性心力衰竭；前心衰阶段、前临床心衰阶段、临床心衰阶段、难治性终末期心衰阶段；纽约心脏协会（NYHA）心功能分级 I 级、II 级、III 级、IV 级的心衰等；左心室射血分数降低型心衰、左心室射血分数中间值心衰、左心室射血分数保留型心衰。

在本发明的另一种实施方式中，所述心衰疾病选自但不限于缺血性心脏病导致的心衰、毒性损害导致的心衰、免疫介导的和炎症损害导致的心衰、浸润性病变导致的心衰、代谢紊乱导致的心衰、遗传异常导致的心衰、异常负荷导致的心衰、心律失常导致的心衰。

在本发明的另一种实施方式中，所述心衰疾病为缺血性心脏病导致的心衰。

在本发明的另一种实施方式中，所述心衰疾病选自收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭。

所述的收缩性心力衰竭包括但不限于具备至少一个以下特征：心肌收缩功能减退；左心室射血分数降低；心室或心脏收缩及/或舒张末期容积增加；检测显示有心肌纤维化；心室壁先变厚再变薄（如肥厚型心肌病扩张期）等特征。

所述的舒张性心力衰竭包括但不限于具备至少一个以下特征：心肌舒张功能减退；左心室射血分数降低；左心室射血分数保留；左心室射血分数中间值；心脏质量增加或心脏肥厚；心肌细胞紊乱或无序排列等特征。

在本发明的另一种实施方式中，通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氩代化合物通过抑制 PDE9 活性，提高环磷酸鸟苷酸的水平，起到治疗心衰的作用效果。

在本发明的另一种实施方式中，通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氩代化合物通过改善心衰患者或受试者的心脏功能，逆转心衰患者或受试者的心肌重构，起到治疗心衰的作用效果。

在本发明的另一种实施方式中，所述治疗心衰疾病的药物还包括第二种或多种治疗剂。

在本发明的另一种实施方式中，所述治疗心衰疾病的药物可以与药用载体制成药学上可接受的任意药物制剂。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辅料。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。

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、透皮、直肠、经鼻、经肺、植入、局部等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、乳剂、混悬剂等。用于肠胃外给药时，可以制成注射液、注射用无菌粉末、凝胶剂、栓剂等。

在本发明的另一种实施方式中，药物制剂优选为单位剂量形式。在该形式中，制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。可以将单位剂量形式包装成含有离散量的制剂的包装，诸如包装的片剂、胶囊剂或在小瓶或安瓿中的粉剂。

药物的施用剂量取决于各种因素，包括患者的年龄、体重和状态以及给药途径。施用的精确剂量基于治疗医生的判断确定。用于施用活性化合物的通常剂量可以是例如每天约 1mg 至大约 1000 mg，大约 5mg 至大约 1000mg/天。期望的剂量还取决于采用的具体化合物、疾病的严重程度、施用途径、患者的体重和健康状况以及治疗医生的判断。或许某些情况下剂量或超过给出的剂量范围，但有数据支持剂量的选择即可。

在本发明的另一种实施方式中，所述的药物通过口服、肠胃外、透皮、直肠、经鼻、经肺、植入、局部给药方式施用于需要治疗的患者或受试者。

附图说明

图 1 化合物 102 对人 PDE9A2 和利钠肽蛋白受体 1 (NPR1) 双转染的 HEK293T 细胞内 cGMP 含量的上调作用

图 2 化合物 102 对心钠素刺激的新生大鼠原代心肌细胞中 cGMP 的影响

图 3 化合物对心衰大鼠左心室射血分数的影响

图 4 化合物对心衰大鼠短轴缩短率的影响

图 5 化合物对心衰大鼠左心室收缩容积的影响

图 6 化合物对心衰大鼠左心室舒张容积的影响

图 7 化合物对心衰大鼠 HR 的影响

图 8 各组大鼠心肌梗死边缘区纤维化染色

发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴、碘等，优选氟，氯。

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。

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。

本发明所述的“C₂₋₈ 烯基”指含有碳碳双键的 2~8 个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链或环状的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基。

本发明所述的“C₂₋₈ 炔基”指含有碳碳叁键的 2~8 个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

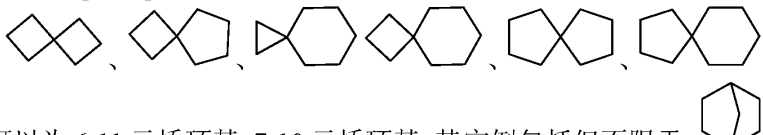
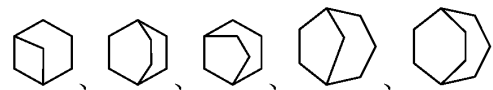
本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆ 烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团，即“C₁₋₆ 烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄ 烷氧基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C₁₋₄ 烷基-O-”基团。

发明所述的“C₁₋₆ 烷基氨基”、“(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基”、“C₁₋₆ 烷基羰基氨基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰氨基”、“C₁₋₆ 烷基氨基羰基”、“(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基-羰基”、“C₁₋₆ 烷氧基-羰基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰基”、“C₁₋₆ 烷基羰基”、分别指 C₁₋₆ 烷基-NH-、(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)N-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-NH₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-、(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)N-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-O-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-；所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，优选为“C₁₋₄ 烷基”。

本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。所述的桥环是指有两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

本发明所述的“3-12 元环烯基”，在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形，例如 3-8 元单环烯、7-11 元螺环烯、7-11 元并环烯、6-11 元桥环烯等。

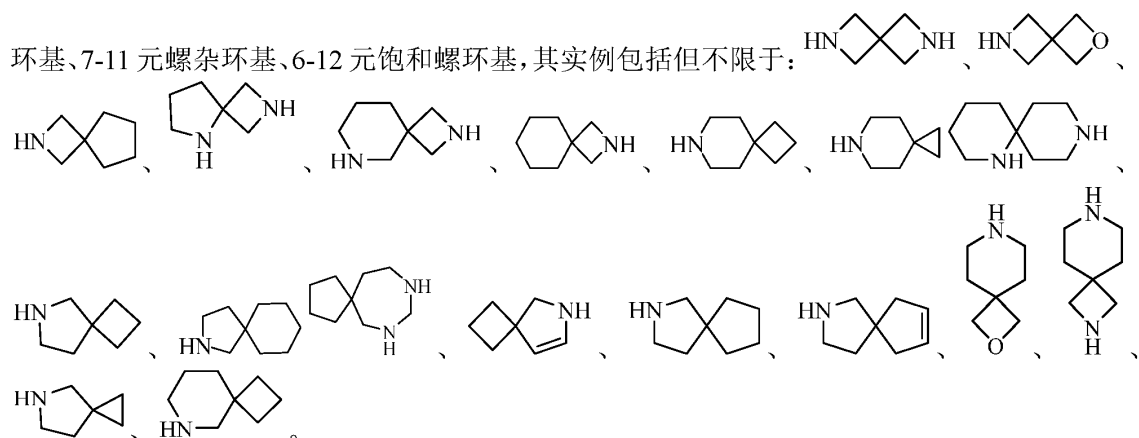
本发明所述的环烷基包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形；例如“3-12 元环烷基”，可以是单环、双环、或者多环环烷基系统(也称为稠环系统)。在不特别指明的情况下，单环系统是含 3-8 个碳原子的环烷基基团。3-8 元环烷基实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基等。稠环环烷基包括并环环烷基、桥环环烷基、螺环环烷基。并环环烷基可以为 6-11 元并环环烷基、7-10 元并环环烷基，其的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。所述的螺环基可以为 7-12 元螺环基、7-11 元螺

环基，其实例包括但不限于：、、。所述的桥环基可以为 6-11 元桥环基、7-10 元桥环基，其实例包括但不限于：。

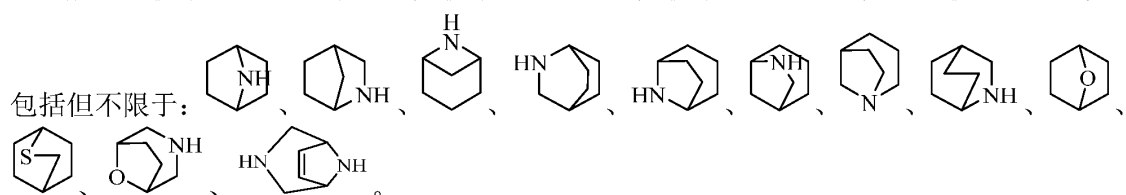
本发明所述的“杂环基”是指 3-12 元的至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的非芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

“3-12 元杂环基”，是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统(也称为稠环系统)，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)、饱和、部分饱和的情形。

单杂环基可以为 3-8 元杂环基、3-8 元饱和杂环基、3-6 元杂环基、4-7 元元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、3-8 元含氮杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基等。“3-8”元饱和杂环基，其实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基；“3-8”元部分饱和杂环基，其实例包括但不限于 4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。稠杂环基是稠合到苯环、5-6 元的单环环烷基、5-6 元单环环烯基、5-6 元单环杂环基或 5-6 元单环杂芳基的 5-6 元单环杂环基环。所述的并杂环基可以为 6-12 元并环基、7-10 元并环基、6-10 元并环基、6-12 元饱和并环基，代表性实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2 基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。所述的螺杂环基可以为 6-12 元螺杂



所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基、7-11 元桥杂环基、6-12 元饱和桥环基,其实例



本发明所述“芳基”,是指含有 6-14 个碳原子的环状芳香性基团,包括,苯基、萘、菲等。

本发明所述的杂芳基,包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。

例如“5-10 元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的环状基团,优选 1-3 个杂原子,同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况,例如碳原子被 C(O)替代,

硫原子被 S(O)、S(O)₂ 替代,氮原子 ($\text{N} \parallel$) 可被 $\text{N}^+ \parallel \text{O}^-$ 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基,在不特别指明的情况下,单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基,其实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。在某些实施例中,稠杂芳基是指单环杂芳环稠合到苯基、环烯基、杂芳基、环烷基、杂环基所形成的基团,稠杂芳基可以为 8-12 元并杂芳基、9-10 元并杂芳基,例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

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、甲苯磺酸、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。

本发明所述“异构体”是指立体异构体和互变异构体。

立体异构体是指当化合物存在不对称原子时,会产生对映异构体;当化合物存在双键或环状结构时,会产生顺反异构体;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、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。

“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体,互变异构体是一种特殊的官能团异构体。如含有 α-H 的羰基化合物的互变异构,具体如

$$T_1-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}-\text{C}-T_2 \rightleftharpoons T_1-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-T_2, \quad \text{H}-\overset{\text{T}_1}{\underset{\text{T}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-T_2 \rightleftharpoons T_1-\overset{\text{C}}{\underset{\text{T}}{\text{C}}}=\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-T_2$$
 如其他质子迁移互变异构，具体如酚-酮互变异构、亚硝基-肟互变异构、亚胺-烯胺互变异构。

T、T1、T2 分别独立地为任意符合化合物成键规律的基团。

本发明化合物含有内酰胺结构，存在

$$T_1-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}-\text{C}-T_2 \rightleftharpoons T_1-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-T_2$$
 互变异构，当提到本发明化合物时，意味着该化合物的互变异构体也同时提及。本发明合成实施例合成得到任意一种互变异构体的类型，意味着同时得到另一种互变异构构型，其能迅速地相互转换，且处于动态平衡中。

本发明所述的“C 原子”可被 C(O)替代；“S 原子”可被 S(O)、S(O)₂ 替代。

本发明所述的“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。

本发明所述的“哺乳动物”是指脊椎动物亚门下哺乳纲的一类用肺呼吸空气的温血脊椎动物，其通过乳腺分泌乳汁来给幼体哺乳，其可分为人类和动物类。动物类的哺乳动物的实例包括但不限于虎、豹、狼、鹿、长颈鹿、貂、猴、猩猩、獭、狐、树懒、熊、无尾熊、北极熊、象、麝牛、犀牛、海牛、狮子、小熊猫、熊猫、疣猪、羚羊、考拉、豺、穿山甲、食蚁兽、水獭、海豚、海象、海豹、鲸鱼、鸭嘴兽、刺猬、袋鼠、河马、鼬、獾、狸、马、牛、羊、骡、驴、狗、鼠、猫、兔。

本发明的优异效果

本发明的 PDE9 抑制剂化合物，通过抑制 PDE9 酶的活性，有效抑制 cGMP 的降解，升高 cGMP 水平，进而激活蛋白激酶 G (PKG)，从而起到治疗心衰的作用效果。研究表明，本发明化合物能有效作用于 PDE9 酶，升高心肌细胞 cGMP 含量，有效改善动物模型上心脏功能，逆转心肌重构，起到治疗心衰的作用效果。

临床上对于非急性疑似心衰患者，主要根据患者临床病史、表现症状、体格检查、心电图检测、利钠肽水平及超声心动图来排除或确诊心衰，尤其是超声心动图可提供心室容量、心舒张功能、室壁厚度、瓣膜功能和肺动脉高压的即时信息，因此被广泛用于疑似心衰患者的检测。临床上对于急性心衰患者的初步诊断也会应用超声心动图来进一步证实病症。

在动物模型上，动物心衰时常表现为活动减少，精神不振，饮食减少，呼吸加快，皮毛疏松，紫绀，腹水，下肢水肿，肝瘀血肿大等，评价指标为通过心电图、超声心动图、心导管检查，心肌活检病理分析等手段，测定左心室末期容积(EDV/ESV)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左心室搏出功(SW)、每搏输出量(SV)、自左心室压力变化速率(±dp/dtmax)、心排出量(CO)、左心室射血分数(LVEF)、左心室质量/容量比值等。常用的模型为压力超负荷型 HF 模型、容量超负荷型 HF 模型、心肌收缩力减弱型 HF 模型、体外 HF 模型、基因工程 HF 模型。其中心肌梗死所导致的心衰模型属于心肌收缩力减弱心衰模型，同时该动物模型与临床心肌梗死所致心衰患者的相似度较高，且该类患者在心衰群体中具有一定的代表性。

以下结合实施例对本发明进行阐述；然而，这些实施例并不意味着以任何的方式限制本发明的范围。

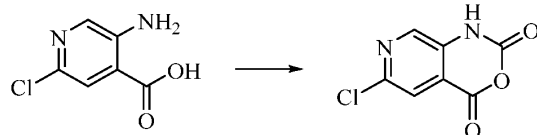
具体实施方式

本文中使用的缩写，“DMF”是指二甲基甲酰胺；“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺；“EA”是指乙酸乙酯；“PE”是指石油醚；“THF”是指四氢呋喃；“DCM”是指二氯甲烷；“HATU”是指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯；“AD-mix-β”是指含有 0.0016 摩尔的(DHQD)2PHAL(氢化奎尼定 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚)、0.4988 摩尔的碳酸钾粉末、0.4988 摩尔的铁氰化钾和 0.0007 摩尔的二水合铁酸钾混合物；“EDCI”是指 1-(3-二甲氨基丙基)-3-

乙基碳二亚胺盐酸盐;“NBS”是指 N-溴代琥珀酰亚胺;“AIBN”是指偶氮二异丁腈;“TEA”是指三乙胺。

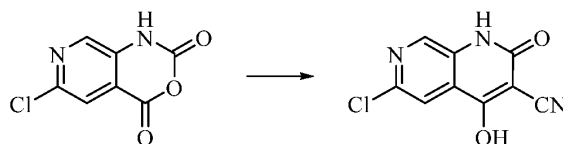
制备例 1: 中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

步骤 1: 6-氯-2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



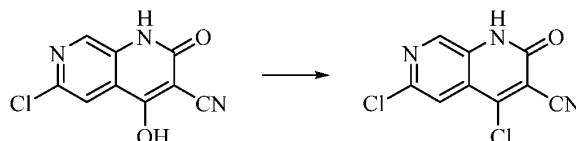
将 5-氨基-2-氯异烟酸(30 g, 0.1738 mol, 1.0eq), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(300 mL)中, 0℃下分批加入 *N,N'*-羰基二咪唑(48 g, 0.2955 mol, 1.7eq), 缓慢升至室温过夜。LC-MS 显示反应完全, 冷却至室温, 不经处理直接进行下一步。

步骤 2: 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



向上述反应液中加入三乙胺(35.182 g, 0.3478 mol, 2eq)和氰乙酸乙酯(19.665 g, 0.1738 mol), 150℃反应 3h, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入水(200mL), 用盐酸(1 mol/L)调节 pH 值至 1, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 滤饼用 EA 洗涤两次, 40℃烘干得浅砖红色固体状产物(25.655 g, 产率: 66%)。

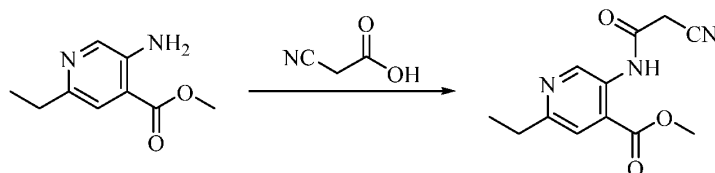
步骤 3: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 0.0226 mol, 1eq)和三氯氧磷(15 mL)加入反应瓶, 将反应瓶放入已经加热至 100℃的油浴中, 反应约 6 min, 固体开始慢慢溶解, 颜色由淡黄色开始加慢慢加深。TLC 检测反应完全, 冷却至室温, 向瓶中加入适量 DCM, 倒入冰水(100 mL)中, 搅拌 10min, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚洗, 抽干, 40℃真空干燥得淡黄色固体状产品。分五批投料, 共投料 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 25.655g(0.1157mol)得到产品 19.486g(产率: 70.1%)。

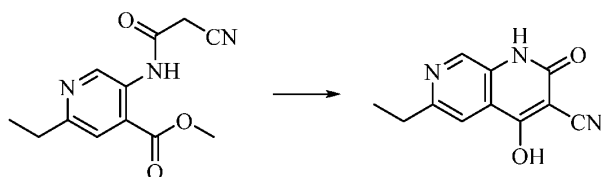
制备例 2: 中间体 6-乙基-4 氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈和 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

步骤 1: 6-乙基-3-(氰基乙酰胺基)-1-吡啶-4-甲酸甲酯的合成



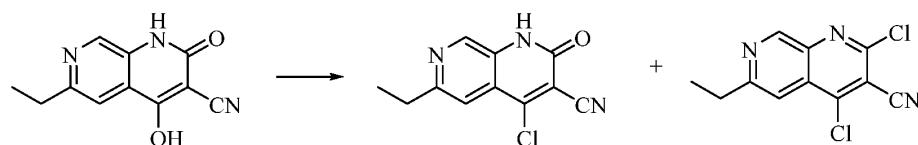
将中间体 6-乙基-3-氨基-1-吡啶-4-甲酸甲酯(131 g, 727.13 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(1.31 L), 在冰浴条件下加入氰基乙酸(74.22 g, 872.56 mmol, 1.2 eq), 分批加入 EDCI(209.07 g, 1090.70 mmol, 1.5eq), 25℃反应 2 小时, LC-MS 检测反应完全。向反应液中加入 H₂O(1.5 L), 分液, 有机相用 H₂O(2×800 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚(500 mL)打浆得到产品(165 g, 收率: 91.78%)。

步骤 2: 6-乙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-乙基-3-(氰基乙酰胺基)-1-吡啶-4-甲酸甲酯(165 g, 667.34 mmol, 1.0 eq)溶于乙醇(1.65 L)中, 冰浴条件下分批加入乙醇钠(136.24 g, 2002.62 mmol, 3.0 eq), 加完 25℃反应 2 小时, LC-MS 检测反应完全。浓缩, 加 H₂O(1.5 L), 在冰浴条件下用浓盐酸调 pH 值至 4 以下, 析出大量淡黄色固体, 抽滤, 滤饼干燥得到产品(138 g, 收率: 96.09%)。

步骤 3: 6-乙基-4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈和 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

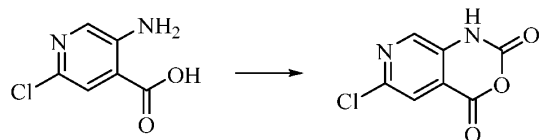


将中间体 6-乙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(605 g, 2.81 mol, 1.0 eq)溶于乙腈(3 L), 冰浴下加入三氯氧磷(1723 g, 11.24 mol, 4.0 eq), 100℃反应 2 小时。将反应液降温, 浓缩, 加入乙腈分散(1 L), 倒入冰水中, 用饱和氢氧化钠溶液调 pH 值至 5-6 左右, 有大量黄色固体析出, 抽滤, 烘干得粗品, 粗品用正庚烷/乙酸乙酯(3 L/0.6 L)打浆, 抽滤得到 6-乙基-4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(510 g, 收率: 78%)。

滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得到 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 g, 收率: 7%)。

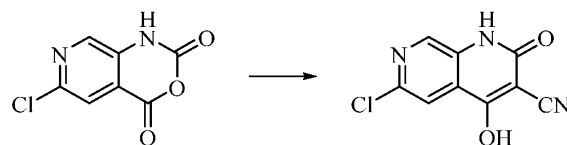
实施例 1: 6-异丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 91)

步骤 1: 6-氯-2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



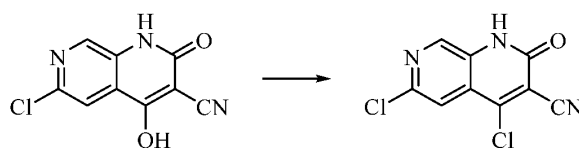
将 5-氨基-2-氯异烟酸(30 g, 0.1738 mol, 1.0eq), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(300 mL)中, 0℃下分批加入 *N,N'*-羰基二咪唑(48 g, 0.2955 mol, 1.7eq), 缓慢升至室温过夜。LC-MS 显示反应完全, 冷却至室温, 不经处理直接进行下一步。

步骤 2: 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



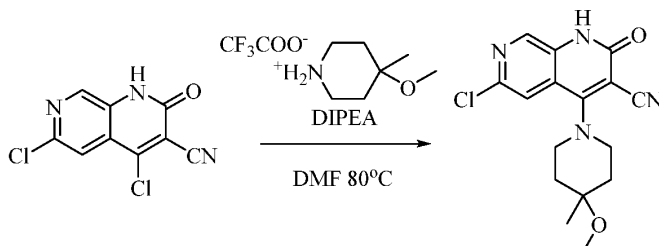
向上述反应液中加入三乙胺(35.182 g, 0.3478 mol, 2eq)和氰乙酸乙酯(19.665 g, 0.1738 mol), 150℃反应 3h, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入水(200mL), 用盐酸(1 mol/L)调节 pH 值至 1, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 滤饼用 EA 洗涤两次, 40℃烘干得浅砖红色固体状产物(25.655 g, 产率: 66%)。

步骤 3: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



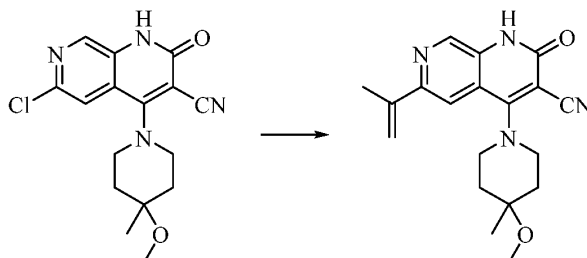
将 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 0.0226 mol, 1eq)和三氯氧磷(15 mL)加入反应瓶, 将反应瓶放入已经加热至 100℃的油浴中, 反应约 6 min, 固体开始慢慢溶解, 颜色由淡黄色开始加慢慢加深。TLC 检测反应完全, 冷却至室温, 向瓶中加入适量 DCM, 倒入冰水(100 mL)中, 搅拌 10min, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚洗, 抽干, 40℃真空干燥得淡黄色固体状产品。分五批投料, 共投料 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 25.655g(0.1157mol)得到产品 19.486g(产率: 70.1%)。

步骤 4: 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



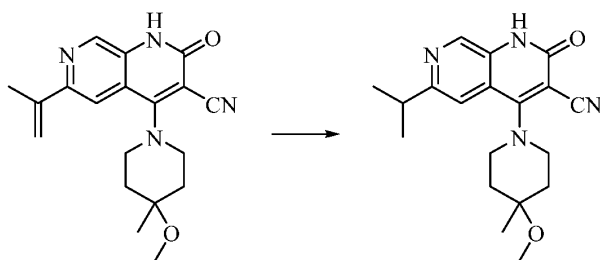
将中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL), 加入 DIPEA(6.45 g, 50mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16mmol, 1.1 eq), 80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水洗(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

步骤 5: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500mg, 1.5mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O(1 mL)中, 加入三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(668 mg, 4.5 mmol, 3.0 eq)和碳酸铯(1.466 g, 4.5 mmol, 3.0 eq), 氮气保护下加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(110 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq), 100℃反应 12 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1)得到产品(390mg, 收率: 76.9%)。

步骤 6: 6-异丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 91

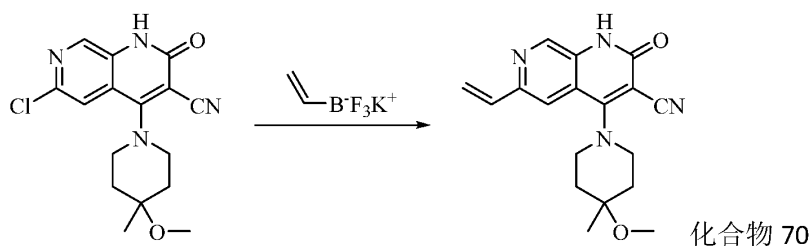
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(390 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL), 加入 Pd/C(100 mg), 氢气条件下反应 12 小时, LC-MS 检测反应完全。抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品用甲基叔丁醚打浆, 抽滤, 粗品再经制备薄层层析分离(DCM:MeOH=15:1)得到产品(100 mg, 收率: 25.6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.82(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.38(s, 1H), 3.60-3.61(m, 4H), 3.19(s, 3H), 3.06-3.13 (m, 1H), 1.90-1.93(m, 2H), 1.75-1.82(d, 2H), 1.26(s, 9H)。

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 340.43

LC-MS(Pos, m/z)=341.19[M+H] $^+$ 。

实施例 2: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 70)



将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(20.1 g, 60.40 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(600 mL)和 H_2O (150 mL), 加入三氟(乙烯基)硼酸钾(12.14 g, 90.6 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(58 g, 181.2 mmol, 3.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(4.4 g, 6.04 mmol, 1.0 eq), 氮气保护下 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 8 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(20 mL), 二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到产品(14.63 g, 收率: 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.03 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.77-1.93 (m, 4H), 1.21 (s, 3H)。

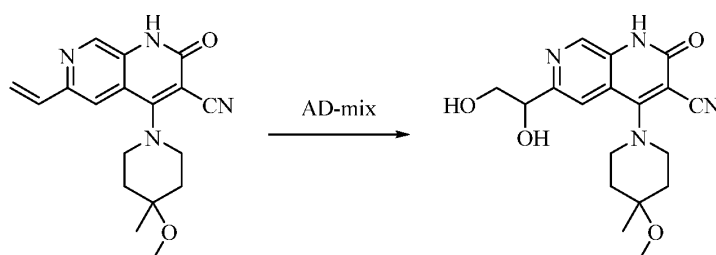
分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

分子量: 324.38

LC-MS (Pos, m/z) = 325.16[M+H] $^+$ 。

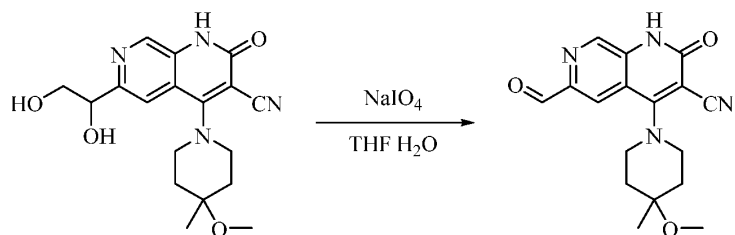
实施例 3: 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 63)

步骤 1: 6-(1,2-二羟基乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



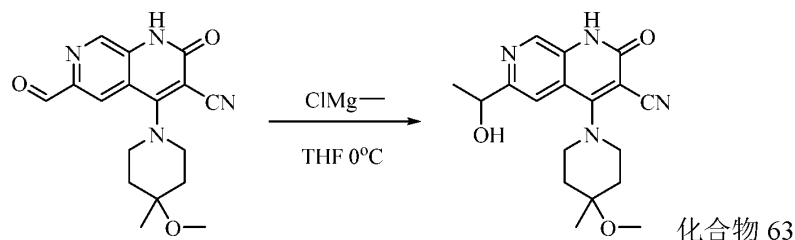
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)溶于叔丁醇(10 mL)和水(10 mL), 加入甲磺酰胺(147 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)和 AD-mix-β(6.0 g), 常温反应 12 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到产品(552 mg, 收率: 100%)。

步骤 2: 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-(1,2-二羟基乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(552 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(2 mL),加入高碘酸钠(650 mg, 3.084 mmol, 2.0 eq),反应 4 个小时,LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL),乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=60:1)得到黄色固体状产品(160 g, 两步收率: 32%)。

步骤 3: 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(160 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(5 mL),在 0°C 下滴加甲基氯化镁(1 mL),反应 1 小时,LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL),乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=40:1)得到产品(108 mg, 收率: 64%)。

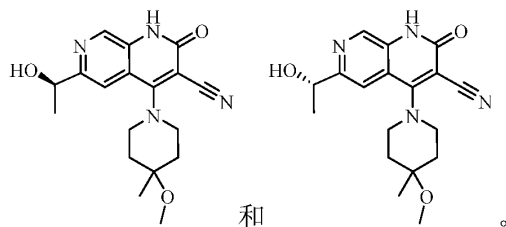
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48-5.49 (d, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.38-1.40 (d, 3H), 1.23 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$

分子量: 342.40

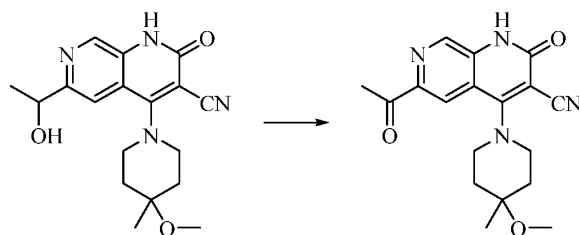
LC-MS(Pos, m/z)=343.17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

取 0.3925g 化合物 63 用甲醇溶解为浓度为 2mg/ml 的溶液,采用 Shimadzu LC-20AD 制备液相进行对映异构体分离,分离条件如下:分别收集 6 分钟及 12 分钟相应组分得到的化合物。6 分钟相应组分得到的化合物是化合物 A,12 分钟相应组分得到化合物 B。旋转蒸出去溶剂,分别得到化合物 A 0.1814g 和化合物 B 0.1984g。化合物 A 和 B 为对映异构体,二者的结构如下,当化合物 A 为其中一个结构时,化合物 B 为另外一个:



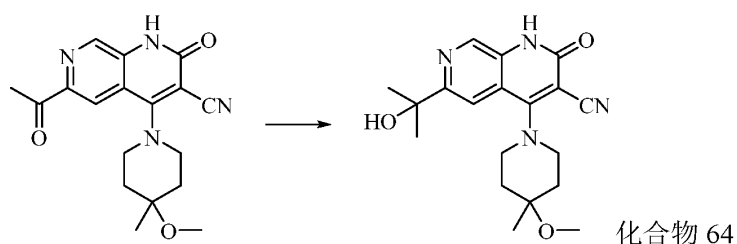
实施例 4: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 64)

步骤 1: 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(187 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)溶解在干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 降温至 0~5℃, 加入戴斯-马丁氧化剂(463.5 mg, 1.10 mmol, 2.0 eq), 加完自然升至室温反应 2 h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:50)纯化得到产品(185.8 mg, 收率: 100%)。

步骤 2: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

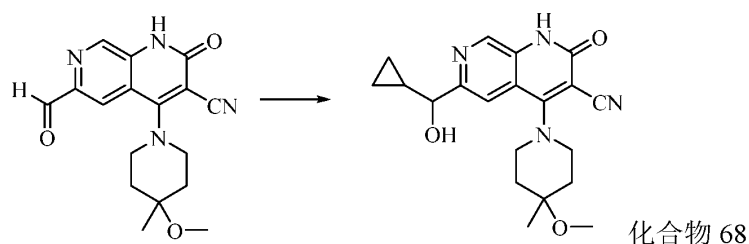


将中间体 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(185.8 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 降温至 -10~0℃, 氮气保护下滴加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 加完自然升至室温搅拌过夜, TCL 检测有大量原料剩余, 补加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 反应 3 h, 再补加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 反应 2 h。降温至 0~10℃, 用乙酸调 pH=5~6, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:70)纯化得到产品(63.9 mg, 收率: 32.8%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.23 (s, 3H)。

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 分子量: 356.43 LC-MS (Pos, m/z) = 357.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5: 6-(环丙基(羟基)甲基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 68)



将中间体 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下, 降温至 -10℃, 滴加 1 mol/L 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(4.6 mL, 4.60 mmol, 3eq), 加完 0℃ 反应 3 h, LC-MS 检测有 20%原料剩余, 再补加 1 mol/L 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(3 mL, 3 mmol, 2eq), 反应 2~3 h。LC-MS 检测还有 10%原料, 滴加乙酸至 pH=5~6 左右, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:40)纯化得到产品(225.7 mg, 收率: 40.0%)。

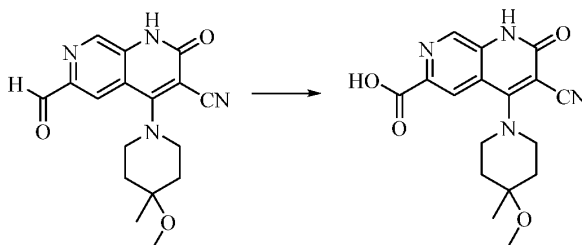
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.23 (s,

3H), 1.23 (s, 1H), 0.42 (m, 4H).

分子式: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ 分子量: 368.44 LC-MS(Pos, m/z) = 369.40 $[M+H]^+$.

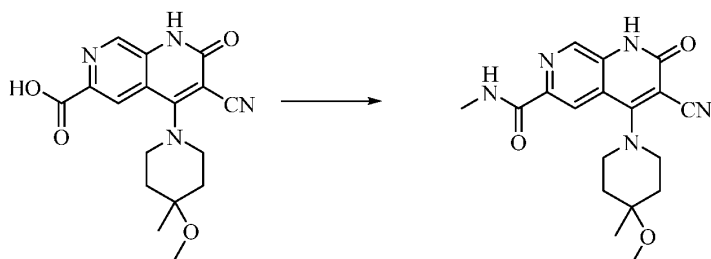
实施例 6: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 69)

步骤 1: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸的合成



将中间体 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (681 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq) 溶解在甲酸 (5 mL) 中, 降温 $-5 \sim 0^\circ\text{C}$, 加入 30% 双氧水 (1.32 mL, 10.44 mmol, 5 eq), 加完 0°C 反应 12h, 再补加 30% 双氧水 (1.32 mL, 10.44 mmol, 5 eq), 室温反应 2-3h。TLC 监测反应完全, 将反应液倒入甲基叔丁基醚 (50 mL) 溶液中, 析出淡黄色固体, 过滤, 滤饼干燥得到产品 (300 mg, 收率: 42.0%)。

步骤 2: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成



化合物 69

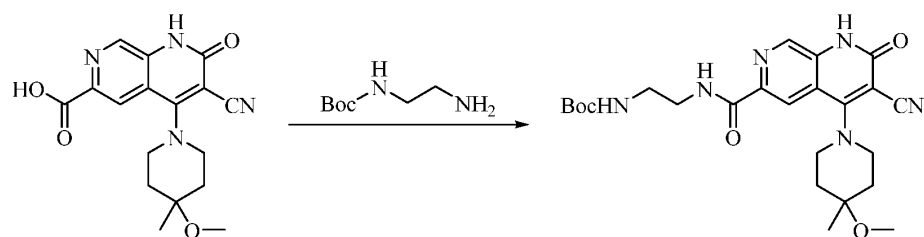
将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (300 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq) 溶于无水 N,N -二甲基乙酰胺 (3 mL) 中, 加入 DIPEA (565.8 mg, 4.38 mmol, 5.0 eq), 加毕, 降温至 0°C , 加入 HATU (499.7 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 再加入甲胺盐酸盐 (118.2 mg, 1.75 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 h, 析出固体, TLC 监测反应完全, 加水 (50 mL), 搅拌 5 min, 过滤, 滤饼用水淋洗, 加入到乙酸乙酯 (10 mL) 中加热回流 1 h, 趁热过滤, 滤饼干燥得到产品 (199 mg, 收率: 63.8%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 8.74-8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.84-2.83 (d, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $C_{18}H_{21}N_5O_3$ 分子量: 355.40 LC-MS(Pos, m/z) = 356.26 $[M+H]^+$.

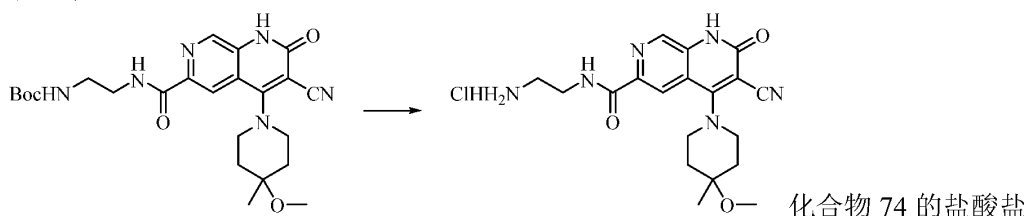
实施例 7: N-(2-氨基乙基)-3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 74) 盐酸盐的合成

步骤 1: (2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(376 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(281 mg, 1.76 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=30:1)纯化得到产品(220 mg, 收率: 78.3%)。

步骤 2: *N*-(2-氨基乙基)-3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺盐酸盐的合成

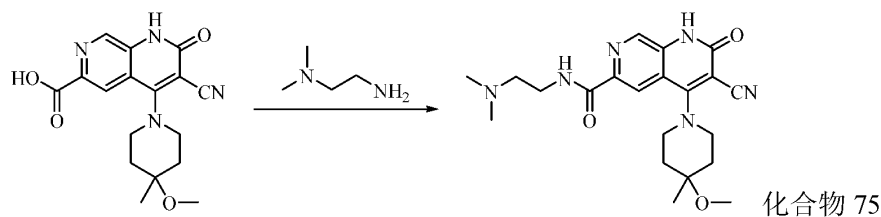


将中间体(2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(220 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(3 mL), 加入氯化氢乙醇溶液(25%, 2 mL), 常温反应 2 h, TLC 检测反应完全。有固体析出, 过滤, 滤饼干燥得到产品(150 mg, 收率: 79 %)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.28 (s, 1H), 9.01-9.03 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 1.94-1.97 (d, 2H), 1.73-1.80 (d, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: C₁₉H₂₄N₆O₃ 分子量: 384.44 LC-MS (Pos, m/z) = 385.19[M+H]⁺.

实施例 8: 3-氰基-*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 75)

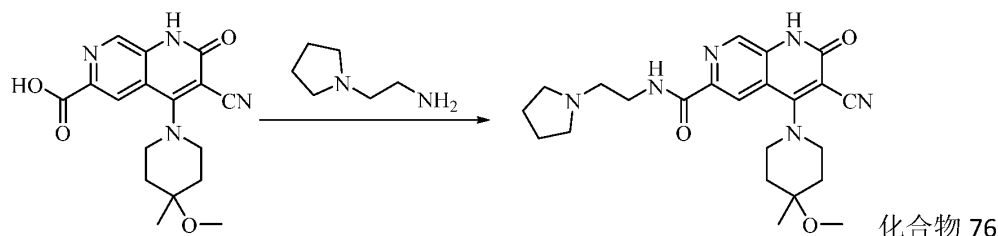


将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(226 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入 *N,N*-二甲基乙二胺(103 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到产品(86 mg, 收率: 36 %)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.20 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.62-3.64 (d, 4H), 3.50-3.51 (d, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.94-1.97 (d, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

分子式: $C_{21}H_{28}N_6O_3$ 分子量: 412.49 LC-MS (Pos, m/z) = 413.22[M+H]⁺.

实施例 9: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-*N*-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺的合成 (化合物 76)

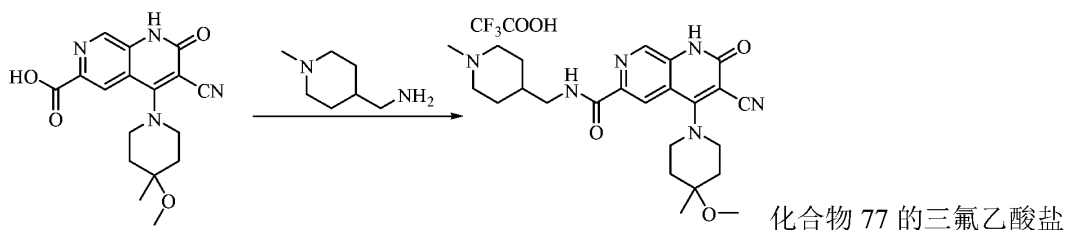


将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(226 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入 2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺(134 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到产品(106 mg, 收率: 41%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.26 (s, 1H), 9.08-9.11 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.63-3.64 (d, 8H), 3.06-3.20 (m, 6H), 1.73-1.98 (m, 9H), 1.25 (s, 3H).

分子式: $C_{23}H_{30}N_6O_3$ 分子量: 438.53 LC-MS (Pos, m/z) = 439.24[M+H]⁺.

实施例 10: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N*-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 77) 三氟乙酸盐的合成

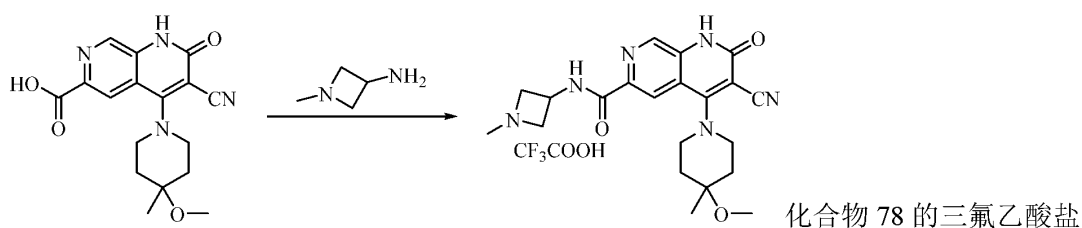


将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)中, 加入 DIPEA(226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq)和 HATU(333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(150 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 h, LC-MS 监测仍有原料剩余, 补加(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(150 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 继续反应 2 h, 经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液: 乙腈=70:30)得到产品(68.8 mg, 收率: 20.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.22 (s, 1H), 9.00-8.99 (s, 1H), 8.95-8.94 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.75-2.74 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $C_{24}H_{32}N_6O_3$ 分子量: 452.56 LC-MS (Pos, m/z) = 453.45[M+H]⁺.

实施例 11: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N*-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 78) 三氟乙酸盐的合成



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)中,加入 DIPEA(226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq)和 HATU(333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入 1-甲基氮杂环丁烷-3-胺(100.6 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 12 h, 粗品经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈=70:30)得到产品(113.13 mg, 收率: 37.1%)。

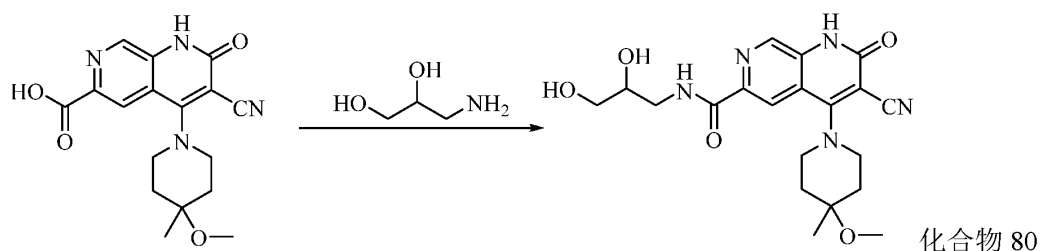
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 9.59-9.53 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$

分子量: 410.48

LC-MS (Pos, m/z) = 411.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 12: 3-氰基-*N*-(2,3-二羟基丙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 80)



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)中,加入 DIPEA(226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq)和 HATU(333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入 3-氨基丙烷-1,2-二醇(106.4 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 12h, 粗品经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈=70:30), 冻干得到产品(93.79 mg), 将样品溶于水, 用碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 用正丁醇萃取(20mL $\times$ 5), 有机相浓缩得产品(47.2 mg, 产率: 19.4%)。

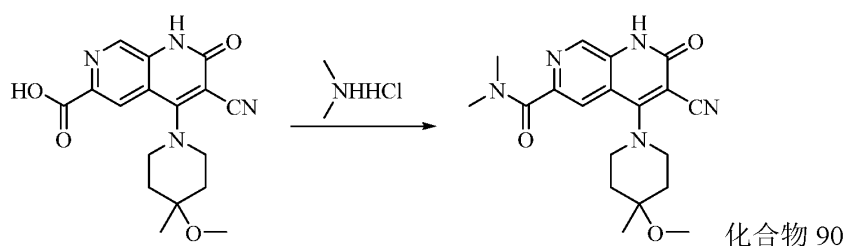
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.42-8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 6H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$

分子量: 415.45

LC-MS (Neg, m/z) = 414.34 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 13: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 90)



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(376 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 加入二甲胺盐酸盐(95 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到产品(120 mg, 收率: 55 %)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.03-3.05 (d, 6H), 1.90-1.93 (d, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

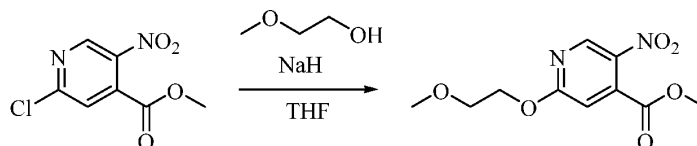
分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$

分子量: 369.18

LC-MS (Pos, m/z) = 370.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

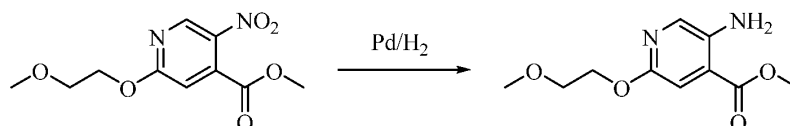
实施例 14: 4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 81)

步骤 1: 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基异烟酸甲酯的合成



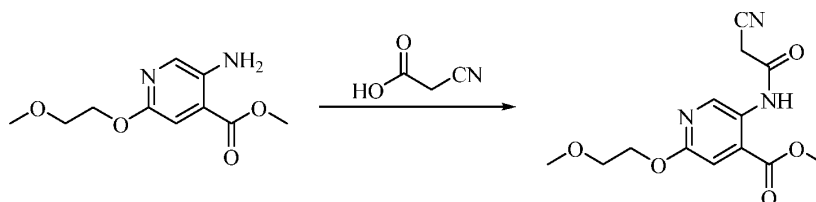
将原料乙二醇单甲醚(3.5 g, 46.17 mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 降温至 0℃, 加入氢化钠(3.7 g, 92.34 mmol, 2.0 eq), 反应 1 小时后, 加入 2-氯-5-硝基异烟酸甲酯(10.0 g, 46.17 mmol, 1.0 eq)。TLC(PE: EA = 5: 1)检测反应完全, 反应液倒入冰水(100 mL)中淬灭, 水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 5: 1)得淡黄色油状产物(1.8 g, 收率: 15%)。

步骤 2: 5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯的合成



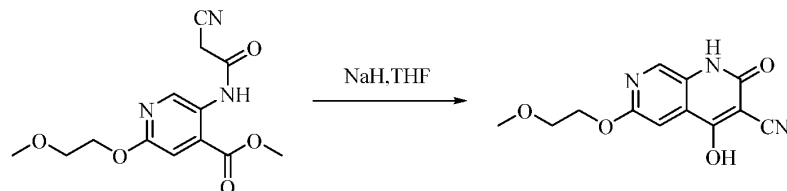
将中间体 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基异烟酸甲酯(1.8 g, 7.02 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 10%钯碳(500 mg), 通入氢气室温反应过夜。TLC(PE: EA = 3: 1)检测反应完全, 反应液过滤浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 5: 1)得淡黄色固体状产物(1.2 g, 收率: 75%)。

步骤 3: 5-(2-氰基乙酰氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯的合成



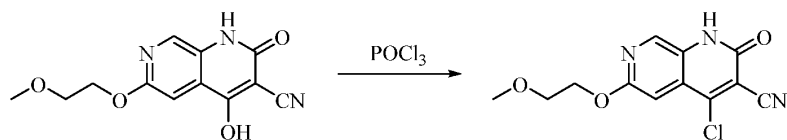
将中间体 5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯(1.2 g, 5.3 mmol, 1.0 eq)和氰基乙酸(901 mg, 10.6 mmol, 2.0 eq)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 EDCI(3.04 g, 15.9 mmol, 3.0 eq), 室温反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(30 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚打浆后得淡黄色固体状产物(1.2 g, 收率: 77%)。

步骤 4: 4-羟基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



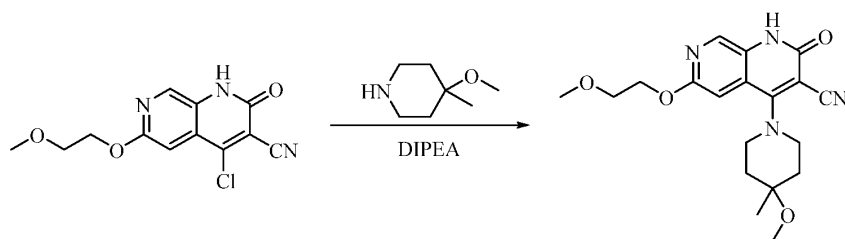
将中间体 5-(2-氰基乙酰氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯(1.2 g, 4.09 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入氢化钠(327 mg, 8.18 mmol, 2.0 eq), 升温至 80℃反应 4 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液降温至 0℃左右, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调节 pH 值至 2, 析出固体, 过滤, 滤饼 50℃常压干燥后得黄色固体状产物(800 mg, 收率: 75%)。

步骤 5: 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4-羟基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(800 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq) 溶于三氯氧磷(8 mL)中, 升温至 100℃反应一个小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(20 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚打浆后得淡黄色固体状产物(180 mg, 收率: 21%)。

步骤 6: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



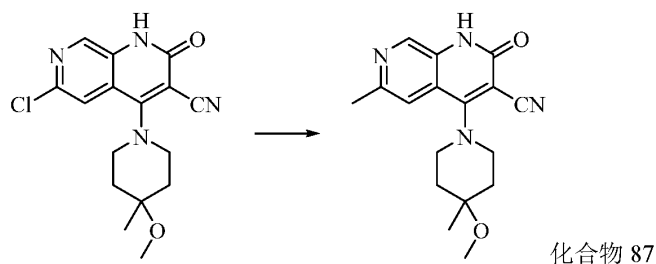
化合物 81

将中间体 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(180 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(332 mg, 2.58 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶(110 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq), 升至 80℃反应两个小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(20 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL×3)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(DCM: MeOH = 15: 1)纯化得淡黄色油状产物(60 mg, 收率: 25%)。

¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。

分子式: C₁₉H₂₄N₄O₄ 分子量: 372.43 LC-MS(Pos, *m/z*)=373.3[M+H]⁺

实施例 15: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 87)



化合物 87

将 中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.3 g, 3.91 mmol, 1.0 eq)、碳酸铯(3.8 g, 11.73 mmol, 3.0 eq)和三甲基环三硼氧烷(50%THF 溶液, 3.9 g, 15.62 mmol, 4.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 加毕, 氮气置换三次, 在加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(286 mg, 0.39 mmol, 0.1 eq), 加毕, 氮气置换三次, 加热回流 12h, TLC 检测还有原料, 再补加三甲基环三硼氧烷(50%THF 溶液, 3.9g, 15.62 mmol, 4.0 eq)和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(286 mg, 0.39 mmol, 0.1 eq), 继续回流 4h, TLC 检测无原料, 降至室温, 加水(50 mL)和二氯甲烷(100 mL), 搅拌 5min, 析出固体, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 分液, 水相用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:50)纯化得产品(309.9 mg, 收率:

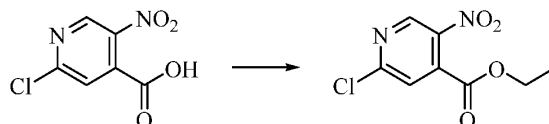
25.4%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 312.37 LC-MS(Pos, m/z)=313.25[M+H] $^+$.

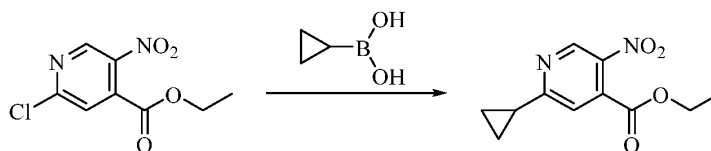
实施例 16: 6-环丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 92)

步骤 1: 2-氯-5-硝基异烟酸乙酯的合成



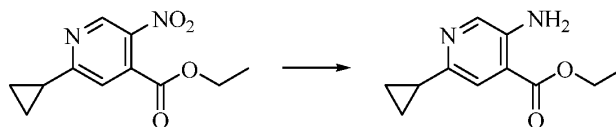
将 2-氯-5-硝基异烟酸(20.0 g, 98.74 mmol, 1.0 eq)溶于原甲酸三乙酯(43.9 g, 296.20 mmol, 3.0 eq), 120℃反应 3h, TLC 检测无原料, 减压浓缩, 得到黄色油状液体, 加石油醚(150 mL), 搅拌 12h, 过滤, 滤饼室温烘干得到产品(11.0 g, 收率: 51.6%)。

步骤 2: 2-环丙基-5-硝基异烟酸乙酯的合成



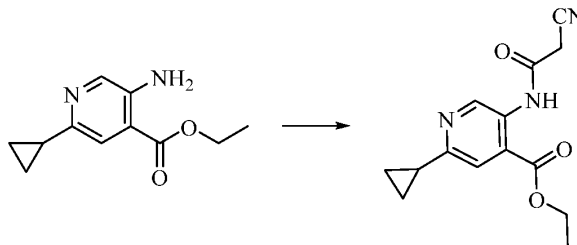
将 2-氯-5-硝基异烟酸乙酯(11.0 g, 47.70 mmol, 1.0 eq)、环丙基硼酸(10.2g, 119.25 mmol, 2.5 eq)和磷酸钾(35.4 g, 166.95 mmol, 3.5 eq)溶于水(27.5 mL)和甲苯(275 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下加三苯基膦(2.5 g, 9.54 mmol, 0.2 eq)和醋酸钯(1.1 g, 4.77 mmol, 0.1 eq), 氮气置换三次, 回流反应 24h, TLC 检测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30)纯化得到产品(6.18 g, 收率: 55%)。

步骤 3: 5-氨基-2-环丙基异烟酸乙酯的合成



将中间体 2-环丙基-5-硝基异烟酸乙酯(6.18 g, 26.16 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(60 mL), 加入铁粉(5.86 g, 104.64 mmol, 4.0 eq), 升温至回流, 滴加乙酸(9.4 g, 156.96 mmol, 6.0 eq), 回流反应 3h, TLC 检测反应完全, 向反应液中加入乙酸乙酯(100 mL), 趁热过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 滤液减压浓缩, 加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 冰水浴降温, 加碳酸氢钠固体调 pH 值至 8 左右, 分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产品(4.77 g, 收率: 90%)。

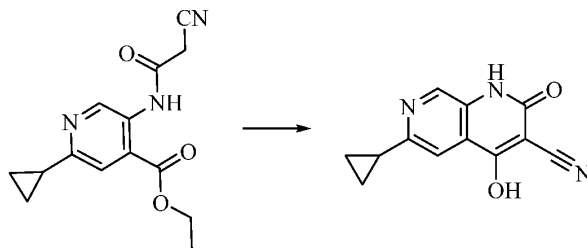
步骤 4: 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-环丙基异烟酸乙酯的合成



将中间体 5-氨基-2-环丙基异烟酸乙酯(4.77 g, 23.13 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(60 mL), 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.7 g, 46.25 mmol, 2.0 eq)和氰基乙酸(3 g,

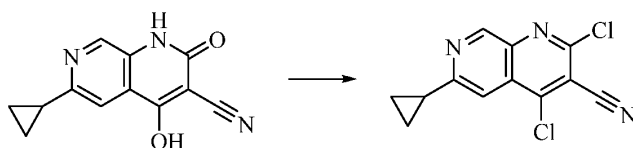
34.69 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 16 h。TLC 监测无原料, 加二氯甲烷(40 mL), 用水(50 mL×2)洗涤, 有机相用饱和碳酸钠水溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产品(5.6 g, 收率: 100%), 按理论量投入下一步。

步骤 4: 6-环丙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



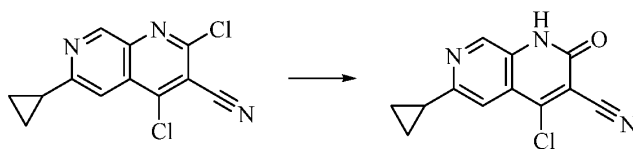
将中间体 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-环丙基异烟酸乙酯(5.6 g, 20.51 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(100 mL), 搅拌 10 min, 加乙醇钠(4.7 g, 69.39 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 1 h。TLC 检测有原料剩余, 补加乙醇钠(4.7 g, 69.39 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测无原料, 减压浓缩, 加水(200 mL), 用甲基叔丁基醚(100 mL×2)萃取, 水相冰水降温, 用浓盐酸调 pH 值至 1~2, 析出固体, 过滤, 滤饼用水淋洗, 滤饼烘干得到产品(3.95 g, 收率: 84.84%)。

步骤 5: 2,4-二氯-6-环丙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



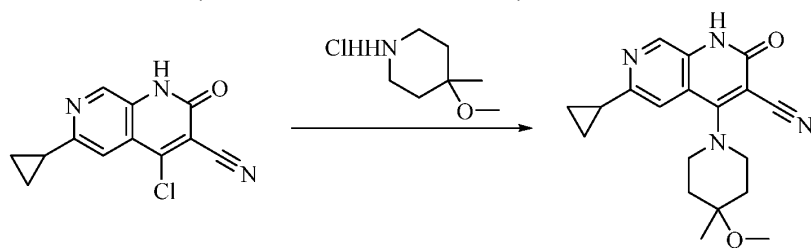
将中间体 6-环丙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1 g, 4.4 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙腈(15 mL), 加三氯氧磷(1.35 g, 8.8 mmol, 2.0 eq), 升温至 80℃ 反应 1 h。TLC 检测剩余大部分原料, 补加三氯氧磷(1.35 g, 8.8 mmol, 2.0 eq), 加热至 90℃, LC-MS 检测反应完全, 降至室温, 减压浓缩, 加乙腈(10 mL), 冰水降温, 用氢氧化钠溶液调 pH 值至 8~9, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼用水淋洗得到产品(1.5 g 粗品), 按理论量投入下一步。

步骤 6: 4-氯-6-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 2,4-二氯-6-环丙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.16 g 粗品, 4.40 mmol, 1.0 eq)溶于三氟乙酸(10 mL)和水(2.5 mL)的混合溶剂中, 加热至 60℃ 反应 18 h, 降温 0℃, 加水(20 mL), 用氢氧化钠固体调 pH 值至 8~9, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼用水淋洗, 烘干, 加乙酸乙酯(10 mL), 加热至 60℃ 搅拌 1 h, 趁热过滤, 滤饼烘干得到产品(660 mg, 两步收率: 61%)。

步骤 7: 2-氯-6-环丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 92

将中间体 4-氯-6-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq)

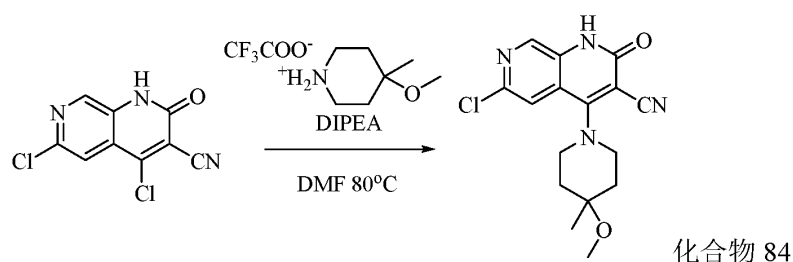
溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL), 加 DIPEA(420.5 mg, 3.26 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(188.8 mg, 1.14 mmol, 1.4 eq), 升温至 80℃反应 1h, TLC 检测无原料, 将反应液降至室温, 倒入冰水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用水(50 mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用甲基叔丁基醚(5 mL)打浆 1h, 抽滤, 滤饼烘干得到产品(182 mg, 收率: 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11.85 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.61-3.60 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 338.17 LC-MS(Pos, m/z)=339.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 102)

步骤 1: 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

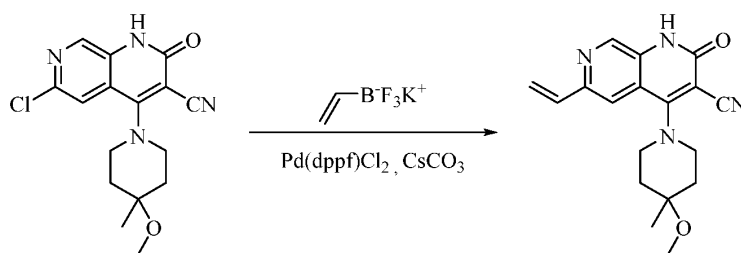


将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL), 加入 DIPEA(6.45 g, 50 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16 mmol, 1.1 eq), 80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水洗(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

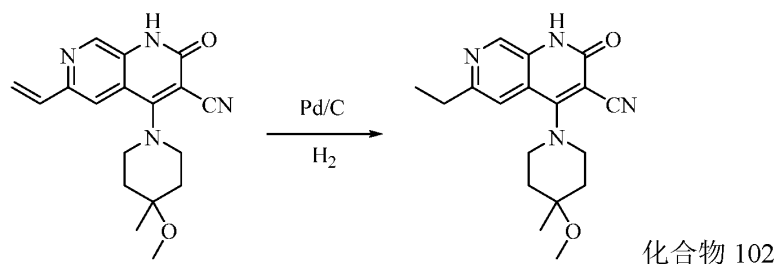
分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ 分子量: 332.79 LC-MS (Pos, m/z) = 333.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.7 g 粗品, 8.11 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和 H_2O (5 mL), 加入乙烯基三氟硼酸钾(1.63 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(3.965 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(297 mg, 0.41 mmol, 0.05 eq), 氮气保护下 100℃反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(20 mL), 二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=70:1$)纯化得到黄色固体状产品(1.15 g, 收率: 43%)。

步骤 3: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (5 mL), 加入 Pd/C (100 mg), 氢气置换三次, 氢气氛围下反应 1 小时, LC-MS 检测反应完全。抽滤, 滤液减压浓缩得到产品 (120 mg, 收率: 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 6H)。

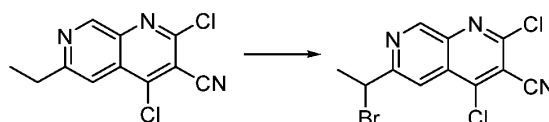
分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

分子量: 326.40

LC-MS(Pos, m/z) = 327.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

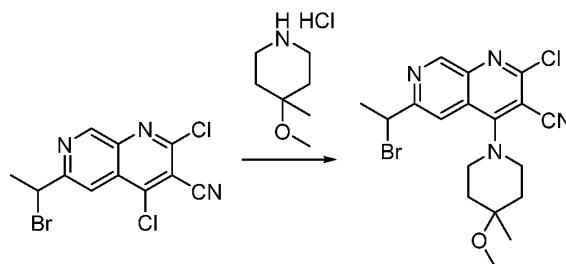
实施例 18: 6-乙酰基-2-羟基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 114 的互变异构体)

步骤 1: 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



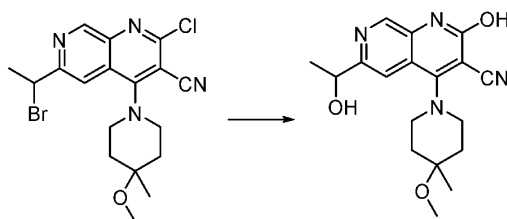
在 1 L 单口瓶中加入四氯化碳 (600.00 mL), 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (30.00 g, 119.00 mmol, 1 eq), NBS (42.36 g, 238.00 mmol, 2eq) 和 AIBN (15.00 g)。90℃ 反应 2 小时。LC-MS 显示反应完全。将反应液降温至 10-15℃, 抽滤, 滤液浓缩至干, 用 PE 和 EA 重结晶得到产品 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 35 g。

步骤 2: 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



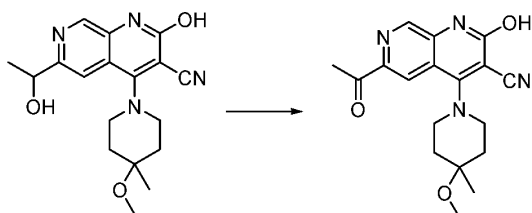
在 1 L 单口瓶中, 加入乙醇 (400.00 mL), 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (20.00 g, 60.40 mmol, 1eq), 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐 (11.00 g, 66.44 mmol, 1.1 eq) 和三乙胺 (13.45 g, 132.88 mmol, 2.2 eq)。90℃ 反应 2 小时。LC-MS 显示反应完全, 将反应液降温至室温, 减压浓缩至干, 加入 400 mL 水搅拌 1 小时, 抽滤, 滤饼用乙醇重结晶, 得到产品 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 20 g。

步骤 3: 2-羟基-6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



在 250 mL 单口瓶中加入乙酸(60.00 mL), 水(30.00 mL), 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(15.00 g), 100℃反应 6 小时, LC-MS 显示反应完全。降温至室温, 反应液减压浓缩至干。加入 100 mL 水, 调 pH=7-8, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得到粗品。粗品先用 EA 热打浆, 再用乙醇重结晶, 得到产品 2-羟基-6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 6 g。

步骤 4: 6-乙酰基-2-羟基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 114 的互变异构体

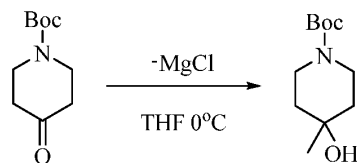
在 250 mL 单口瓶中, 加入 DCM(90.00 mL), 2-羟基-6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(4.50 g, 13.15 mmol, 1 eq), 戴斯-马丁氧化剂(6.14 g, 1.1 eq, 14.47 mmol), 室温搅拌 2 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入 60 mL 水, 30 mL 饱和硫代硫酸钠溶液, 搅拌 1 小时, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 得粗品, 经柱层析纯化, 得到产品 6-乙酰基-2-羟基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 0.7 g。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 12.33(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.19(s, 1H), 3.62-3.64(d, 4H), 3.20(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.92-1.96(m, 2H), 1.76-1.78(m, 2H), 1.24(s, 3H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$, 分子量: 340.38, LC-MS(Pos, m/z)=341.21 [$\text{M}+\text{H}^+$].

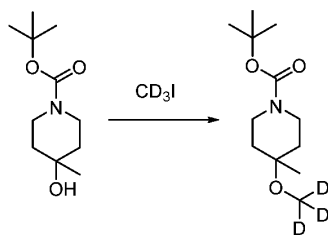
实施例 19: 6-乙基-2-羟基-4-(4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 115 的互变异构体)

步骤 1: 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



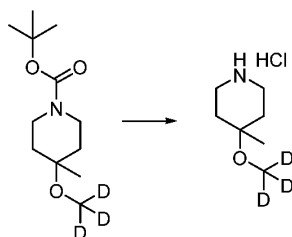
将原料 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0 g, 25 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(25 mL), 氮气保护 0℃下加入甲基氯化镁试剂(9 mL, 27 mmol, 1.1 eq)。反应 2 小时后 TLC 检测反应完全, 加入稀盐酸调节 pH=4, 再加入水(30 mL), 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)纯化得产品(5.2 g, 收率: 96%)。

步骤 2: 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



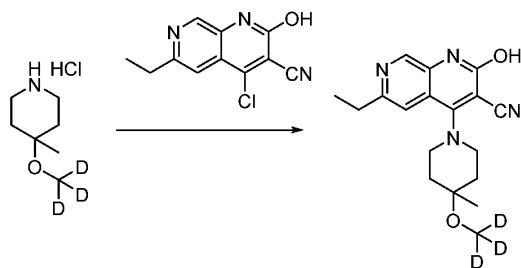
在 100 mL 单口瓶中, 氮气置换, 加入 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.70 g, 12.55 mmol, 1 eq), THF(27.00 mL), 分批加入氢化钠(60%, 0.76 g, 1.5 eq), 室温反应 0.5 小时。滴加 CD_3I (4.00 g, 27.62 mmol, 2.2 eq), 加完后 30°C 反应过夜。TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩至干, 加入 100 mL EA, 分液, 有机相水洗后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 得到产品 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.3g)。

步骤 3: 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶盐酸盐的合成



在 500 mL 单口瓶中氮气置换, 加入 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.30 g), 加入氯化氢乙醇(8.60 mL)和乙醇(8.60 mL)。 30°C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液减压浓缩至干, 加入 30 mL EA 搅拌 0.5 小时, 抽滤, 得到产品 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶盐酸盐 1.20 g。

步骤 4: 6-乙基-2-羟基-4-(4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 115 的互变异构体

在 100 mL 单口瓶中加入 4-氯-6-乙基-2-羟基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.50 g, 6.47 mmol, 1 eq), 4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶盐酸盐(1.20 g, 7.12 mmol 1.1 eq), 乙醇(15.00 mL), TEA(1.44 g, 14.23 mmol, 2.2 eq), 90°C 反应 1 小时, LC-MS 显示反应完全。降温, 反应液减压浓缩至干。加入 50 mL 水, 搅拌 0.5 小时, 抽滤, 得到粗品。粗品经乙醇重结晶, 得到产品 6-乙基-2-羟基-4-(4-(甲氧基- d_3)-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.03)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 11.91(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.60-3.61(d, 4H), 2.78-2.84(q, 2H), 1.89-1.92(m, 2H), 1.77-1.82(m, 2H), 1.26(s, 6H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{D}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 分子量: 329.42, LC-MS(Pos, m/z)=330.21 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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, 实验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。

实验例一: PDE9 酶学评价方法

测试物：本发明化合物，由本发明相应的实施例所制备。

一、实验材料及仪器

PDE9A2酶 (BPS, Cat. No. 60090)

384孔板 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279)

二、试验步骤

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100μM化合物工作母液，再以DMSO将化合物工作母液3倍稀释，共得到8-10个浓度梯度的化合物稀释母液（100×）。

加药孵育：使用极微量液体移液系统Echo移取化合物稀释母液至384孔板中；每个化合物孔加入200nL化合物稀释母液以及10μL PDE9A2酶液，1000rpm离心1min后，室温孵育15min。随后加入10μL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。

检测：使用酶标仪检测480nm/535nm处荧光读值（F）。

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

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

三、试验结果如下表2所示：

表2

测试物	PDE9A2 IC ₅₀ (nM)
化合物63	4
化合物 64	38
化合物 68	3
化合物 69	11
化合物 70	24
化合物 74	14
化合物 75	69
化合物 76	61
化合物 77	52
化合物 78	85
化合物 80	25
化合物 81	31
化合物 84	38
化合物 87	9
化合物 90	20
化合物 91	50
化合物 92	25
化合物 102	15
化合物 114	48
化合物 115	19

化合物 A	61
化合物 B	3

由表2可知，本发明化合物具有非常好的PDE9酶学抑制活性，具有潜在的临床应用价值。

实验例二 本发明化合物对瞬转 HEK293T 细胞 cGMP 含量影响的测试

测试物：本发明中的化合物 102，其结构参见本文表 1 中序号 102 化合物的结构。

缩略词：

- FBS 胎牛血清
- ANF 心房利钠因子，心钠素
- B₀ 最大结合
- cGMP 3,5-环磷酸鸟苷
- ELISA 酶联免疫吸附试验
- NPR1 Natriuretic peptide receptor 1，利钠肽蛋白受体 1
- NSB 非特异性结合
- PDE9 Phosphodiesterase 9，磷酸二酯酶 9
- WB Western Blotting，免疫印迹法
- TA 总活力
- GAPDH 甘油醛-3-磷酸脱氢酶

材料及仪器

实验仪器及耗材

名称	来源
cGMP ELISA 试剂盒（Cyclic GMP ELISA Kit）	Cayman
PolyFect 转染试剂（PolyFect Transfection Reagent）	QIAGEN
心钠素（Atrial natriuretic factor（1-28））（大鼠）	TOCRIS
DYKDDDK（Flag）（Rabbit）	CST
GAPDH（Rabbit）	CST
曝光仪	Tanon
多功能酶标仪	PerkinElmer

质粒

名称	种属	来源
NPR1	人源	金斯瑞
PDE9	人源	金斯瑞

细胞株

细胞名：人胚肾细胞 HEK293T

试验方法：

1. 细胞铺板和转染

1.1 细胞铺板

HEK293T 细胞铺于 6 孔板中， 2×10^6 细胞/孔，培养 6 h，使细胞贴壁。

1.2 转染

更换各孔培养基为 1.5 mL DMEM 全培养基；

转染孔：向每 100 μ L 不含 FBS 的 DMEM 饥饿培养基，加入 0.333 μ g 的 NPR1 和 0.333 μ g 的 PDE9 质粒吹打，再加入 20 μ L PolyFect 转染试剂吹打混匀，静置 10 min 后，加入 600 μ L DMEM 全培养基吹打、混匀，吸取 700 μ L 缓慢滴加入孔中，培养 18 h。各转染孔的方法同上。

不转染孔：不转染的孔加入等体积的 DMEM 全培养基（700 μ L DMEM 全培养基）。

2. 给药刺激

取化合物在 DMSO 中的 50 mM 母液，用全培养基稀释为 3 mM、1 mM、333 μ M、111 μ M、37 μ M、和 12 μ M 的梯度浓度的一系列化合物溶液（100 $\times$ 工作液）。将转染过的培养板中的培养基换为 1 mL DMEM 全培养基后，每孔加入 10 μ L 不同浓度的上述 100 $\times$ 工作液溶液得到终浓度为 30 μ M、10 μ M、3.33 μ M、1.11 μ M、0.37 μ M 和 0.12 μ M 的梯度浓度的一系列化合物溶液，置于培养箱中孵育 30min 后，每孔加入 3 μ L 326 μ M 的 ANF，使其终浓度为 1 μ M，再与药物共孵育 30 min。

3. cGMP 含量检测(参照 cGMP ELISA 试剂盒说明书操作)

1.1 细胞收集

各孔吸取培养基，用 PBS 洗一次细胞，加入 250 μ L 的 0.5 M 高氯酸，用细胞刮刀收集细胞，转移至 1.5 mL 离心管中。涡旋混匀后在 4 $^{\circ}$ C、6000 g 离心 20 min。取上清 200 μ L 用 4 M 的 KOH 调节 pH 至中性。

另取一个非转染孔和一个转染孔细胞，加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液，收集细胞，用于转染验证的 WB 试验。

1.2 cGMP 含量测定

配制 30-0.23 pmol/mL 浓度范围（2 倍梯度稀释）的 cGMP 标准品后，按下表加样，4 $^{\circ}$ C 孵育 18 h。

试剂名称 样品名称	ELISA 缓冲液	标准品/样品	Tracer	Antiserum
NSB	100 μ L	—	50 μ L	—
B ₀	50 μ L	—	50 μ L	50 μ L
标准品/样品	—	50 μ L	50 μ L	50 μ L

充分洗板 5 次后，各孔加入 200 μ L 的 Ellman's Reagent，封板、避光震荡、显色 60 min 后，检测在 412nm 处的吸光度值。

1.3 cGMP 含量测定

首先，扣除非特异性结合（各孔读值减去 NSB 孔读值），然后计算 B/B₀，即样品或标准的结合与最大结合的比值，按照如下公式进行转换，然后将得到的 logit（B/B₀）与 lg（化合物浓度）进行线性回归，得到标准曲线。

$$\text{logit} \left(B/B_0 \right) = \ln \left[B/B_0 / (1 - B/B_0) \right]$$

将样品的 B/B₀ 值转换为 logit（B/B₀）值，根据标准曲线计算出样品中 cGMP 的含量。

2. 利用蛋白免疫印迹法（WB）对转染的验证

使用蛋白免疫印迹法方法检测质粒 Flag 标签蛋白的表达，表达则表示转染成功。试验结果如图 1 所示。

在图 1 中，左上角图示为通过蛋白免疫印迹法对转染进行验证。符号 N 表示未转染的 HEK293T 细胞；以及 T 表示 hNPR 和 hPDE9A 共转染的 HEK293T 细胞。

如图 1 所示，在共转染人源 NPR1 和 PDE9 的 HEK293T 构建细胞内，ANF 可显著诱导胞内 cGMP 的表达，本发明化合物在细胞水平上通过抑制 PDE9，可显著提高 ANF 介导的 cGMP 水平，在治疗心衰方面具有较好的应用潜力。

实验例三 本发明化合物对 RNCM 中 cGMP 含量影响的测试

测试物：本发明中的化合物 102，其结构参见本文表 1 中序号 102 化合物的结构。

缩略词表

- ANF 心房利钠因子，心钠素
- cGMP 3,5-环磷酸鸟苷
- ELISA 酶联免疫吸附试验
- RNCM 新生大鼠原代心肌细胞

试剂耗材：

1. 实验仪器及试剂

名称	来源
cGMP ELISA 试剂盒（Cyclic GMP ELISA Kit）	Cayman
心钠素（Atrial natriuretic factor（1-28））（大鼠）	TOCRIS
多功能酶标仪	PerkinElmer
明胶	阿拉丁
诺考达唑	Sigma
L-谷氨酰胺	阿拉丁
低糖 DMEM	BI
M199 培养基	BI
胎牛血清	Gibco
马血清	Gibco

双抗	BI
II 型胶原酶	Worthington
恒温震荡仪	常州朗越

2. SD 新生大鼠原代心肌细胞的制备试剂准备

- 2.1.1 1%明胶溶液
1%明胶用于培养乳鼠原代心肌细胞时包被培养皿。称取 1 g 明胶，溶解于 100 mL 去离子水中，使用时稀释至 0.2%浓度后使用；
- 2.1.2 有丝分裂抑制剂
取 10 mM 诺考达唑 DMSO 母液，用 DMSO 稀释为 1 mM，得到 20000×溶液，使用时用培养基稀释至终浓度为 1×；
- 2.1.3 L-谷氨酰胺
取 L-谷氨酰胺 2.92 g，溶解于 100 mL 去离子水中，得到 200 mM 溶液；
- 2.1.4 乳鼠原代心肌细胞培养液
取低糖 DMEM 培养基 150 mL，M199 培养基 50 mL，Gibco 胎牛血清 10 mL，马血清 20 mL，L-谷氨酰胺 2 mL，双抗 2.34 mL，配置完成后过滤；
- 2.1.5 10×ADS 缓冲液
称取 NaCl 6.8 g，Na₂HPO₄·2H₂O 120 mg，KCl 400 mg，MgSO₄·7H₂O 197 mg，Glucose 1 g，Hepes 4.8 g，加入 90 mL 去离子水溶解，调节 pH 至 7.4，然后定容至 100 mL 备用，使用时稀释为 1×。
- 2.2 乳鼠原代心肌细胞的培养及提取
 - 2.2.1 取 SD 大鼠的新生乳鼠（2-5 天）心脏，置于预冷的 1×ADS 缓冲液中；
 - 2.2.2 先剪去心房，再剥离心脏外的血管组织，最后轻轻将心室切开后剪几下；
 - 2.2.3 取 1.5 ml EP 管加入 900 μL 1×ADS 缓冲液，然后将 3-5 个乳鼠心室加入 EP 管中，再加入 10 μL 100× II 型胶原酶；
 - 2.2.4 恒温震荡仪 37℃、1100rpm 消化 15 min，取消消化液后加入 1 mL 心肌细胞培养液；
 - 2.2.5 中和后 1500 g 离心 5 min，弃上清加入 2 mL 心肌细胞培养液；
 - 2.2.6 再次重复震荡消化、离心两次，得到 6 mL 的原代心肌细胞悬液（共消化三次）；
 - 2.2.7 将 6 mL 原代心肌细胞悬液转移至 50 mL 离心管中，再加入细胞培养液混匀，平均每 10 个乳鼠心脏有 10 mL 细胞培养液；
 - 2.2.8 将 10 mL 原代心肌细胞悬液加入到培养皿中，放细胞培养箱中正常培养；
 - 2.2.9 45 min 后小心取细胞培养液加入到新培养皿中，正常培养；
 - 2.2.10 45 min 后小心取细胞培养液，1500 g 离心 5 min 得到原代心肌细胞；
 - 2.2.11 用 0.2%明胶包被培养板，置培养箱中至少放置 30 min；
 - 2.2.12 重悬后用台盼蓝染色法计数，6 孔板中每孔加入 1×10⁶ 个细胞，并按 1: 20000 加入有丝分裂抑制剂诺考达唑；
 - 2.2.13 铺板于用 0.2%明胶包被 30 min 后的培养板，培养 3 h 后再换成正常心肌细胞培养液；
 - 2.2.14 第二天观察细胞可发现原代心肌细胞呈现有节律的跳动，备用于后续检测。

试验方法：

1. 含化合物的培养板的准备
取化合物在 DMSO 中的 50 mM 母液，先用 DMSO 稀释为 30 mM、10 mM、3.3 mM、1.1 mM 和 0.37 mM 的一系列梯度浓度化合物溶液，再用培养基稀释为 3 mM、1 mM、333 μM、111 μM 和 37 μM 的一系列梯度浓度化合物溶液（100×工作液）。
2. 实验步骤
按上述方法，提取 SD 新生大鼠原代心肌细胞（RNCM），铺于 6 孔板中。待 RNCM

贴壁伸展并搏动后，饥饿 24h。给药前更换为新鲜全培养基，1 mL/孔，每孔加入不同浓度化合物 100×工作液 10 μL 得到终浓度为 30 μM、10 μM、3.33 μM、1.11 μM 和 0.37 μM 的梯度浓度的一系列化合物溶液。给药孵育 30min 后，加入 ANF，使终浓度为 1 μM，继续共孵育 30 min 后，收集各孔细胞。

3. cGMP 含量检测(参照 cGMP ELISA 试剂盒说明书操作)

3.1 细胞收集

各孔吸取培养基，用 PBS 洗一次细胞，加入 250 μL 的 0.5 M 高氯酸，用细胞刮刀收集细胞，转移至 1.5 mL 离心管中。涡旋混匀后在 4℃ 6000 g 离心 20 min。取上清 200 μL 用 4 M 的 KOH 调节 pH 至中性。

另取一个非转染孔和一个转染孔细胞，加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液，收集细胞，用于转染验证的 WB 试验。

3.2 cGMP 含量测定

配制 30-0.23 pmol/mL 浓度范围（2 倍梯度稀释）的 cGMP 标品后，按下表加样，4 ℃ 孵育 18 h。

试剂名称 样品名称	ELISA 缓冲液	标准品/样品	Tracer	Antiserum
NSB	100 μL	—	50 μL	—
B ₀	50 μL	—	50 μL	50 μL
标准品/样品	—	50 μL	50 μL	50 μL

充分洗板 5 次后，各孔加入 200 μL 的 Ellman’s Reagent，封板避光震荡显色 60 min 后，检测 412nm 处吸光度值。

3.3 cGMP 含量测定

首先扣除非特异性结合（各孔读值减去 NSB 孔读值），然后计算 B/B₀，即样品或标准品的结合与最大结合的比值，按照如下公式进行转换，然后将得到的 logit（B/B₀）与 lg（化合物浓度）进行线性回归，得到标准曲线。

$$\text{logit} \left(\frac{B}{B_0} \right) = \ln \left[\frac{B/B_0}{1 - B/B_0} \right]$$

将样品的 B/B₀ 值转换为 logit（B/B₀）值，根据标准曲线计算出样品中 cGMP 的含量。

测试结果如图 2 所示：

如图 2 所示，ANF 可显著诱导新生大鼠原代心肌细胞内 cGMP 的表达，本发明化合物在大鼠原代心肌细胞内通过抑制 PDE9，提高 cGMP 水平。这说明本发明化合物具有升高心肌 cGMP 的能力，在治疗心衰方面具有较好的临床应用潜力。

实验例四：冠状动脉结扎诱导的大鼠心衰模型

本文中，使用的缩写，“bid”是指每天给药两次；“LVEF”是指左心室射血分数；“EDV”是指左心室舒张末期容积；“ESV”是指左心室收缩末期容积；“DMSO”是指二甲基亚砜；“MC”是指甲基纤维素；“p.o”是指口服给药；“mpk”是指毫克/千克；“SD”是指斯普拉格-杜勒鼠。“S.E.M”是指标准误差。“PEG400”是指聚乙二醇 400；“captisol”是磺丁基倍他环糊精钠。“FS”是左室短轴缩短率；“HR”是心率。

仪器

- 小动物呼吸机
- Powerlab 8/35 信号采集处理系统；
- Millar 导管
- Vevo 小动物超声成像系统

分析天平;

测试药物

化合物 102, 给药剂量 30mg/kg, 给药溶媒 5%DMSO+10%PEG400+85% (20%Captisol+0.5%MC in water)

实验动物

Sprague Dawley 大鼠 (SD 大鼠), 雄性, 造模时体重 220g 左右。

实验方法

手术前腹腔注射戊巴比妥钠注射液麻醉动物, 腹腔注射阿托品祛痰。大鼠麻醉后仰位固定, 呼吸机辅助呼吸, 在第三和第四肋骨间开胸, 使用 5-0 带线缝合针结扎冠状动脉左前降支。结扎完成后关闭胸腔, 缝合皮肤, 放入保温毯恢复。假手术组(Sham 组)也进行相同手术操作, 只是不进行丝线结扎操作。术后肌肉注射美洛昔康止痛以及腹腔注射硫酸庆大霉素注射液抗感染, 腹腔注射利多卡因, 预防室颤。动物术后恢复一周后, 将模型大鼠分为模型组和治疗药物组 (化合物 102 组), 分别灌胃给药溶媒和化合物 102, 每天两次, 连续四周。实验期间, 观察动物生活状态, 对异常状况进行记录以评估化合物安全性; 给药 28 天, 末次药后第二天, 腹腔注射戊巴比妥钠麻醉动物, 进行超声心动图检测和血流动力学检测, 评价化合物对心脏收缩功能及心室容量的影响。结束后进行终点处理, 取心脏进行取材收集, 以便后续进行 cGMP 及蛋白表达的相关研究。

动物术后恢复一周后, 使用异氟烷麻醉大鼠, Vevo 小动物超声成像系统检查模型大鼠左心室功能, 以 LVEF%降低 30%即为模型成功。除假手术组外, 根据 LVEF%和体重随机分为 2 组, 每组动物数及给药方式如下表:

组号	分组	动物数	给药剂量	给药方式	给药时间
1	假手术组 (Sham)	10	-	p.o bid	造模后一周开始, 持续四周
2	模型组 (Model)	12	-	p.o bid	造模后一周开始, 持续四周
3	化合物 102 组	12	30 mpk	p.o bid	造模后一周开始, 持续四周

实验终点大鼠处死后取梗死心脏组织用 4% 甲醛固定, 经脱水、石蜡包埋、切片, 使用天狼猩红染色显微镜下观察胶原沉积状况, 使用徕卡 aperio 数字切片扫描系统进行扫描分析。

检测指标

主要评价指标为 LVEF%(左室射血分数)、FS (左室短轴缩短率)、ESV (左心室收缩末期容积)、EDV (左心室舒张末期容积)、心率 (HR)。实验终点统计心肌梗死边缘区 (Pro-infarction zone) 天狼猩红比例来评价胶原沉积状况。

数据统计

数据使用 Mean±S.E.M 表示, Graphpad Prism 5.0 进行统计作图。用 T-检验进行统计学分析。P<0.05 表示差异有统计学意义。

研究结果

大鼠 30mpk , bid, 连续给药 28 天后大鼠状态良好, 与假手术组相比未见体重异常, 提示化合物安全性较佳。

从图 3—4 可以看出, 模型组大鼠的 LVEF 和 FS 分别为 36.0±1.86%和 18.3±1.03%, 显著低于假手术组的 72.2±1.40%和 43.0±1.29%, 统计学差异显著 (P<0.001)。从图 5—6 可以看出, 与假手术组大鼠相比, 模型组大鼠心脏 EDV 和 ESV 均明显升高, 有显著的统计学差异 (P<0.001)。因此模型组左心室收缩功能显著降低, 心肌重构变化显著, 提示模型造模成功。化合物 102 对心衰大鼠 LVEF 及 FS 的降低有改善作用, 且与模型组比较具有显著性统计学差异 (P<0.001)。同时, 化合物 102 对心衰造成的心脏 EDV 和 ESV 增大有显著改善作用 (P<0.05, P<0.01)。因此化合物可显著改善心衰大鼠的收缩功能及心肌重构。

从图 7 可以看出, 与假手术组大鼠相比, 模型组及化合物给药组未观察到心率的变化。

表 3 化合物对心衰大鼠心肌纤维化的影响 (Mean±S.E.M)

组别	剂量	数量	梗死边缘区胶原沉积 百分比 (%)
假手术	-	10	0.121±0.017
模型组	-	12	28.9±1.35***
化合物 102	30mpk	12	21.5±1.23###

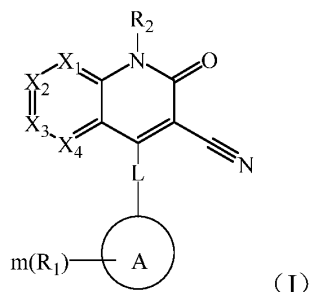
***P<0.001 vs 假手术, ###P<0.001 vs 模型组, t-检验

与图 8 和表 3 可知, 假手术组胶原沉积百分比为 0.121±0.017%, 而模型组大鼠左心室心肌梗死边缘区的胶原沉积百分比为 28.9±1.35%, 显著高于假手术组, 统计学差异极显著 (P<0.001)。由此可知, 模型组心肌梗死后引起梗死区域及边缘区的胶原沉积从而发生心肌纤维化 (Cardiac fibrosis)。与模型组比较, 化合物 102 可以显著降低梗死边缘区胶原沉积 (P<0.001), 有效改善心衰模型导致的心肌纤维化。

结论: 综上所述, 化合物 102 可以改善心衰大鼠的心脏功能, 逆转大鼠心衰后导致的心肌重构, 降低梗死边缘区域纤维化, 具有优秀的治疗心衰的临床应用潜力。

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物在制备治疗哺乳动物心衰疾病的药物中的用途,



其中, X_1, X_2, X_3, X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{array}{c} \diagup \\ N^+ \\ || \\ \diagdown \end{array} \rightarrow \bar{O}$;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O)

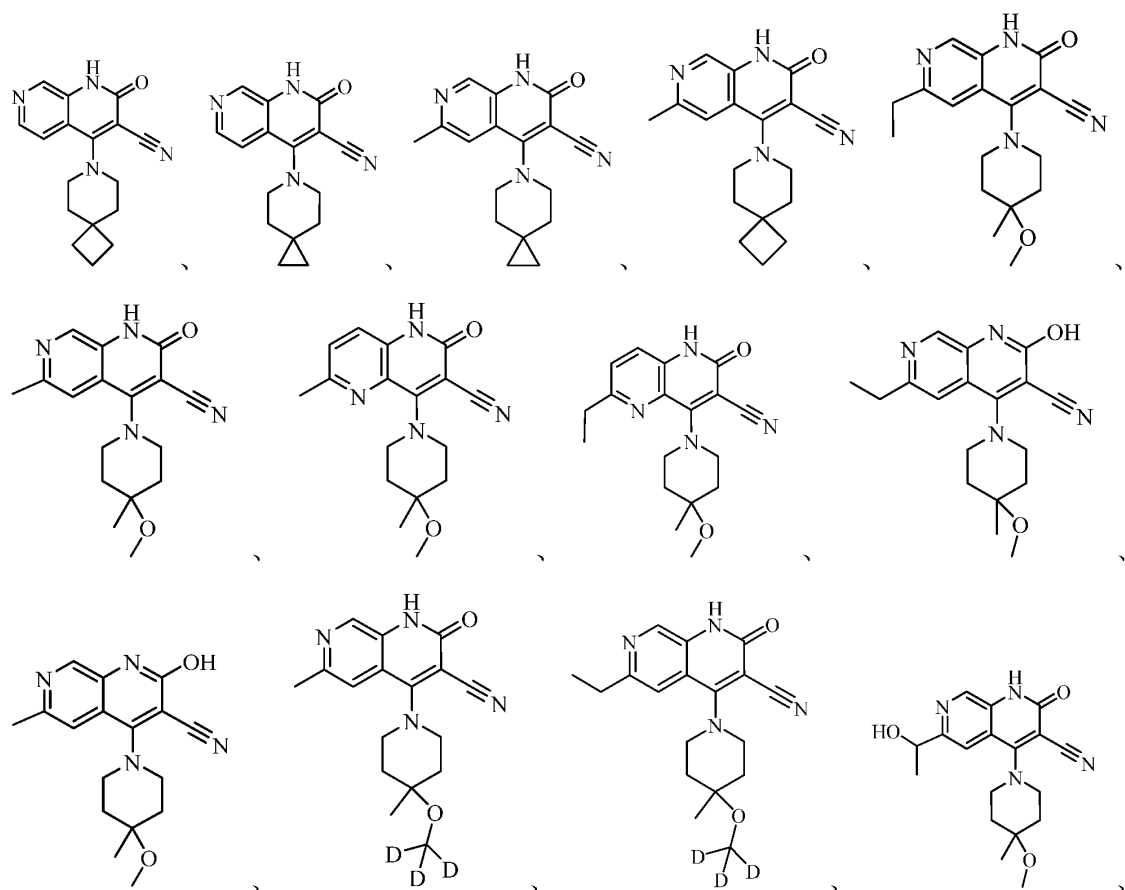
或 S(O)₂, C 原子可任选被氧化为 C(O), N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{array}{c} \diagup \\ N^+ \\ || \\ \diagdown \end{array} \rightarrow \bar{O}$, 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

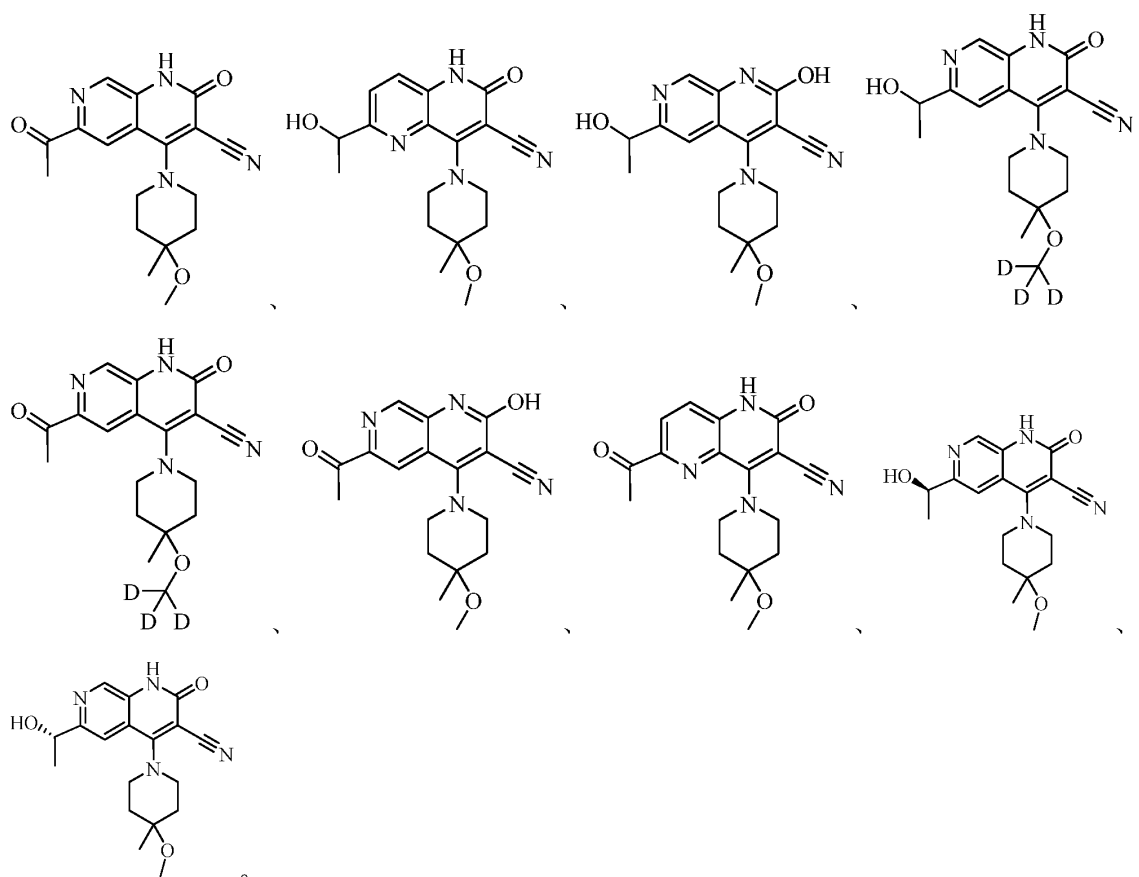
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物选自以下结构：





3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述的治疗心衰疾病的药物还包括第二种或多种治疗剂。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述治疗心衰疾病的药物可以与药用载体制成药学上可接受的任意药物制剂。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述的药物通过口服、肠胃外、透皮、直肠、经鼻、经肺、植入、局部给药方式施用于需要治疗的患者或受试者。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述心衰疾病为不同分类依据下的各种心衰, 包括左心衰竭、右心衰竭、全心衰竭; 急性心衰、慢性心衰、失代偿性心衰; 收缩性和舒张性心力衰竭; 前心衰阶段、前临床心衰阶段、临床心衰阶段、难治性终末期心衰阶段; 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 I 级、II 级、III 级、IV 级的心衰; 左心室射血分数降低型心衰、左心室射血分数中间值心衰、左心室射血分数保留型心衰。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述心衰疾病选自缺血性心脏病导致的心衰、毒性损害导致的心衰、免疫介导的和炎症损害导致的心衰、浸润性病变导致的心衰、代谢紊乱导致的心衰、遗传异常导致的心衰、异常负荷导致的心衰、心律失常导致的心衰。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述心衰疾病选自收缩性心力衰竭和舒

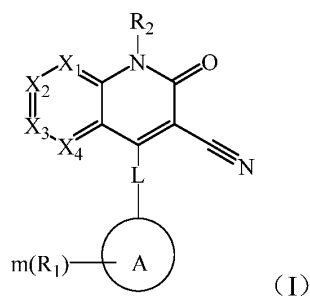
张性心力衰竭。

9. 如权利要求 1 所述的用途, 所述的哺乳动物是人类和动物类。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物通过抑制 PDE9 活性, 提高环磷酸鸟苷酸的水平, 起到治疗心衰的作用效果。

11. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物通过改善心衰患者或受试者的心脏功能, 逆转心衰患者或受试者的心肌重构, 起到治疗心衰的作用效果。

12. 一个药盒, 包含 (a) 通式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 (PDE9) 抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、异构体和氘代化合物和 (b) 使用所述化合物或其药学上可接受的盐或其异构体或其氘代化合物用于治疗哺乳动物心衰疾病的说明书:



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{matrix} \diagup & N^+ & \diagdown \\ & || & \\ & O^- & \end{matrix}$;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、

氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基；

L 为键、-NH-(CH₂)_t-, t 为 0、1、2 或 3；

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基，其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O)

或 S(O)₂，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 杂原子可以任选被氧化为 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \parallel \end{array} \rightarrow \bar{\text{O}}$ ，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、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、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 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、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基和 C₁₋₆烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R₂ 选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、卤代 C₁₋₆烷基。