



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202043221 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109100516

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D417/04 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/08 中國大陸

201910016146.8

(71)申請人：大陸商南京藥捷安康生物科技有限公司 (中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：萬 中暉 (US)；吳笛 (CN)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 86 頁

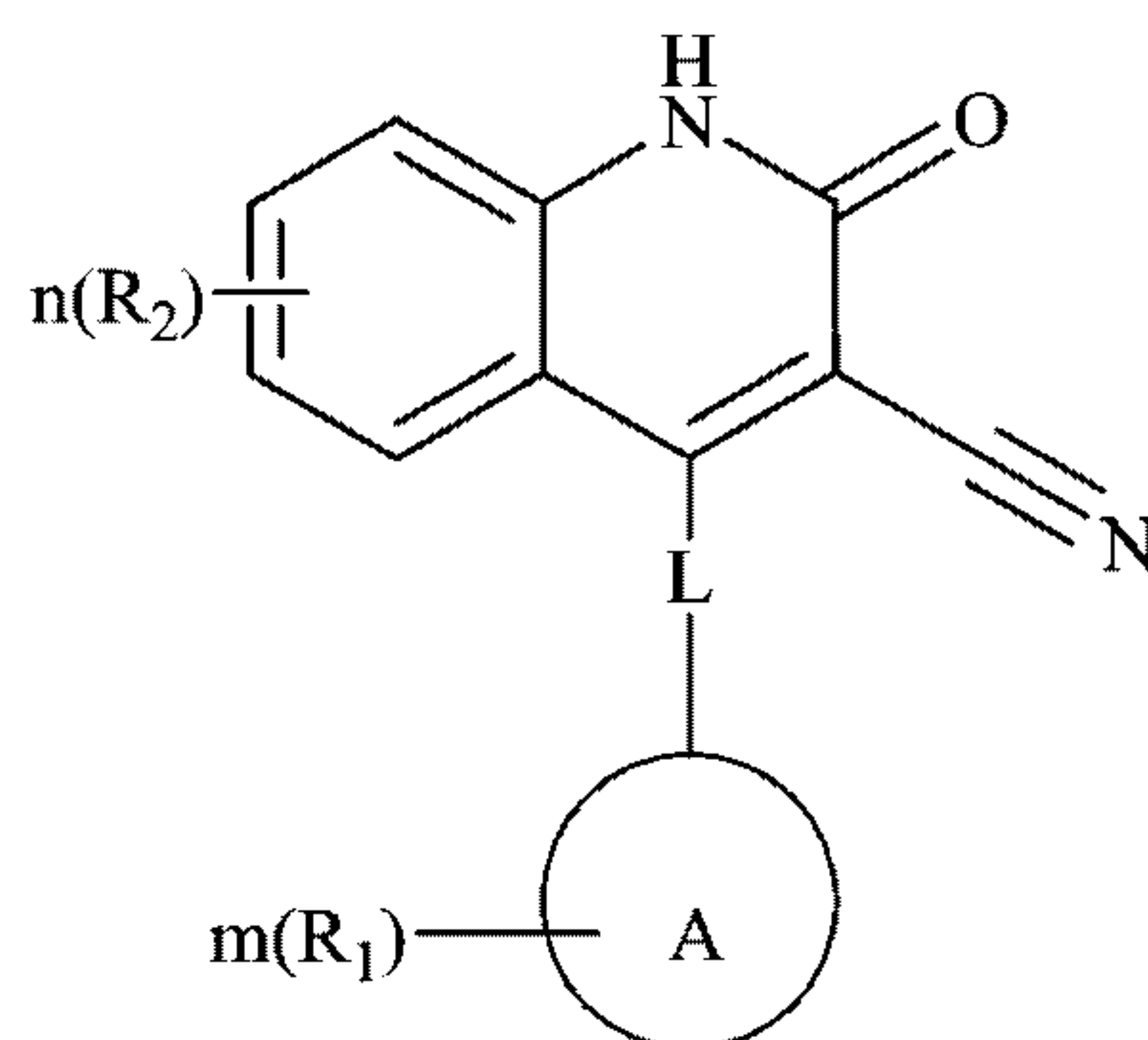
(54)名稱

PDE9 抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明屬於醫藥技術領域，具體涉及式 (I) 所示的 PDE9 抑制劑化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，本發明還涉及這些化合物的藥物製劑、藥物組合物及其應用。R₁、R₂、環 A、L、m 和 n 如說明書中所定義。本發明化合物可用於製備治療或者預防由 PDE9 介導的相關疾病的藥物。特徵化學式：

式 (I)



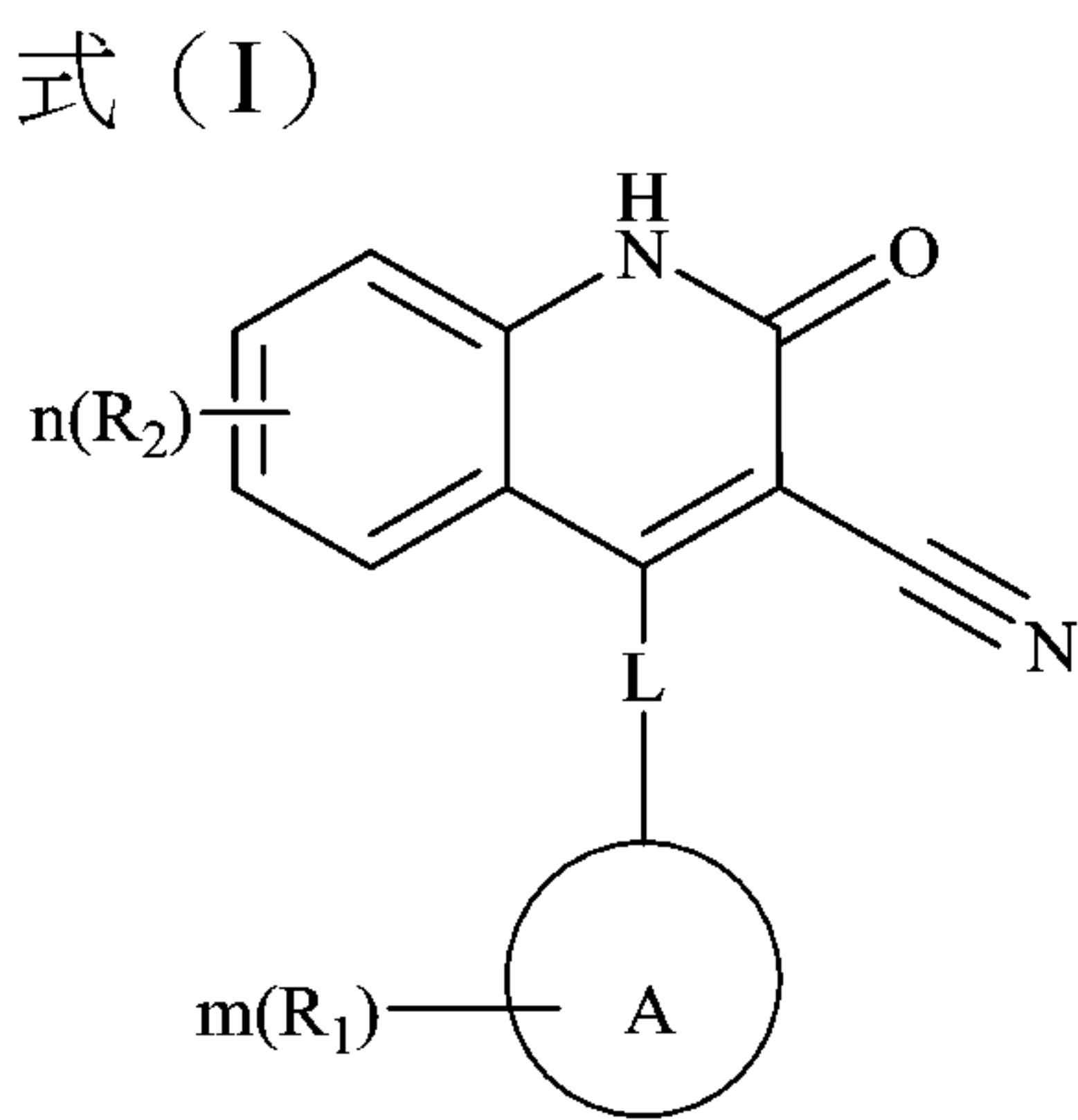
202043221

【發明摘要】

【中文發明名稱】 PDE9抑制劑及其用途

【中文】本發明屬於醫藥技術領域，具體涉及式（I）所示的PDE9抑制劑化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，本發明還涉及這些化合物的藥物製劑、藥物組合物及其應用。R₁、R₂、環A、L、m和n如說明書中所定義。本發明化合物可用於製備治療或者預防由PDE9介導的相關疾病的藥物。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 PDE9抑制劑及其用途

【技術領域】

【0001】本發明屬於醫藥技術領域，涉及式（I）所示的磷酸二酯酶9抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、異構體及其應用。

【先前技術】

【0002】磷酸二酯酶（phosphodiesterase, PDEs）是一類蛋白酶，能選擇性的降解體內重要的第二信使cGMP（環磷酸鳥苷）和cAMP（環磷酸腺苷），從而參與體內重要的生理過程。依據基因的序列同源性和對cGMP或cAMP的選擇性，PDEs可分為（PDE1~PDE11）11個成員。其中，PDE9A是PDE家族中的重要一員，其廣泛表達於睪丸、大腦、小腸、骨肌、心臟、肺、胸腺和胰臟。隨著近幾年的研究深入，已有多篇文獻報導和臨床資料證明，PDE9A抑制劑用於治療由於中樞神經系統紊亂導致的認知損害方面的疾病，比如老年癡呆症和精神分裂症、大腦的神經變性過程疾病。

【0003】cAMP和cGMP這兩種核苷酸是重要的第二信使，在細胞信號傳導過程中起著核心作用；它們主要活化蛋白激酶：由cAMP啟動的稱作蛋白激酶A（PKA），由cGMP啟動的稱作蛋白激酶G（PKG）。被啟動的PKA和PKG可以磷酸化許多細胞效應蛋白，比如離子通道、G-蛋白耦聯受體、結構蛋白、傳導因數。因此，cAMP和cGMP藉由這種方式可能控制許多器官中的大多數生理過程。同時，cAMP和cGMP也可以直接作用於效應蛋白，

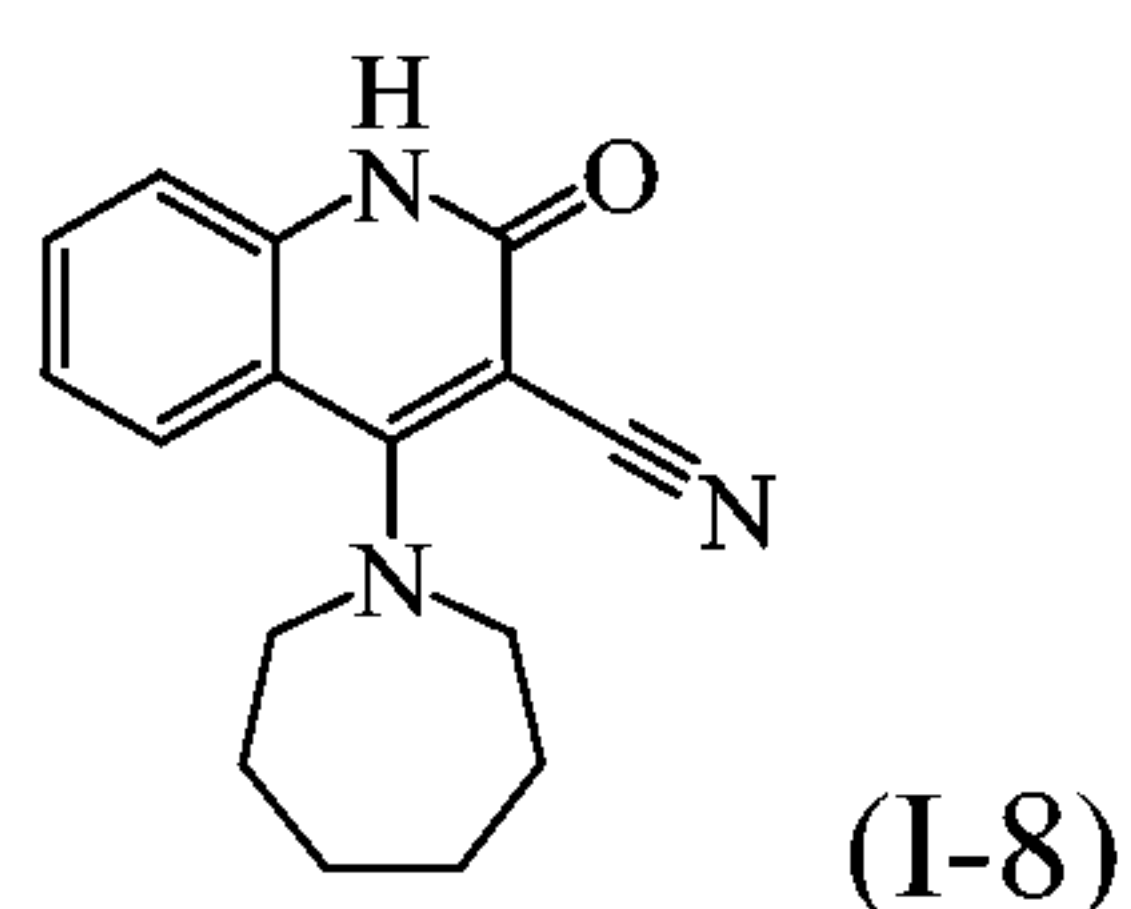
從而起到上述相同的作用。眾所周知，cGMP可以直接作用於離子受體，從而影響細胞中的離子濃度。磷酸二酯酶（PDEs）水解環狀單磷酸酯cAMP和cGMP，將其轉化為失活的單磷酸酯AMP和GMP。

【0004】人類的PDE9最早在1998年被複製和測序，是迄今為止報導的對cGMP選擇性最高的PDE。PDE9與cGMP的結合常數（ K_m ）為170 nM，而對cAMP的結合常數值高達230000 nM，選擇性超過1000倍。和PDE2A及PDE5A比較，由於PDE9沒有cGMP的結合區域，因此PDE9的催化活性並不會被cGMP增強，所以PDE9抑制劑可能提高基線cGMP濃度。

【0005】傳統的PDE抑制劑不能抑制人類PDE9，因此，藥物IBMX、dipyridamole、SKF94120、rolipram和vinpocetine對PDE9沒有抑制活性或者很低。

【0006】目前市場上沒有PDE9抑制劑藥物，只有一些正在處於臨床研發階段的抑制劑，例如Pfizer公司的PF-04447943（WO2008139293A1，實施例111）和BI公司的BI-409306（WO2009121919 A1，Exp.51）兩類PDE9抑制劑，目前兩個化合物正處於I期和II期臨床階段。

【0007】另外，Merck也在專利WO2017019723A1、WO2017019726A1和WO2017019724A1中報導了一些具有PDE9抑制作用的化合物。如專利WO2017019723A1中的化合物I-8，其結構如下：

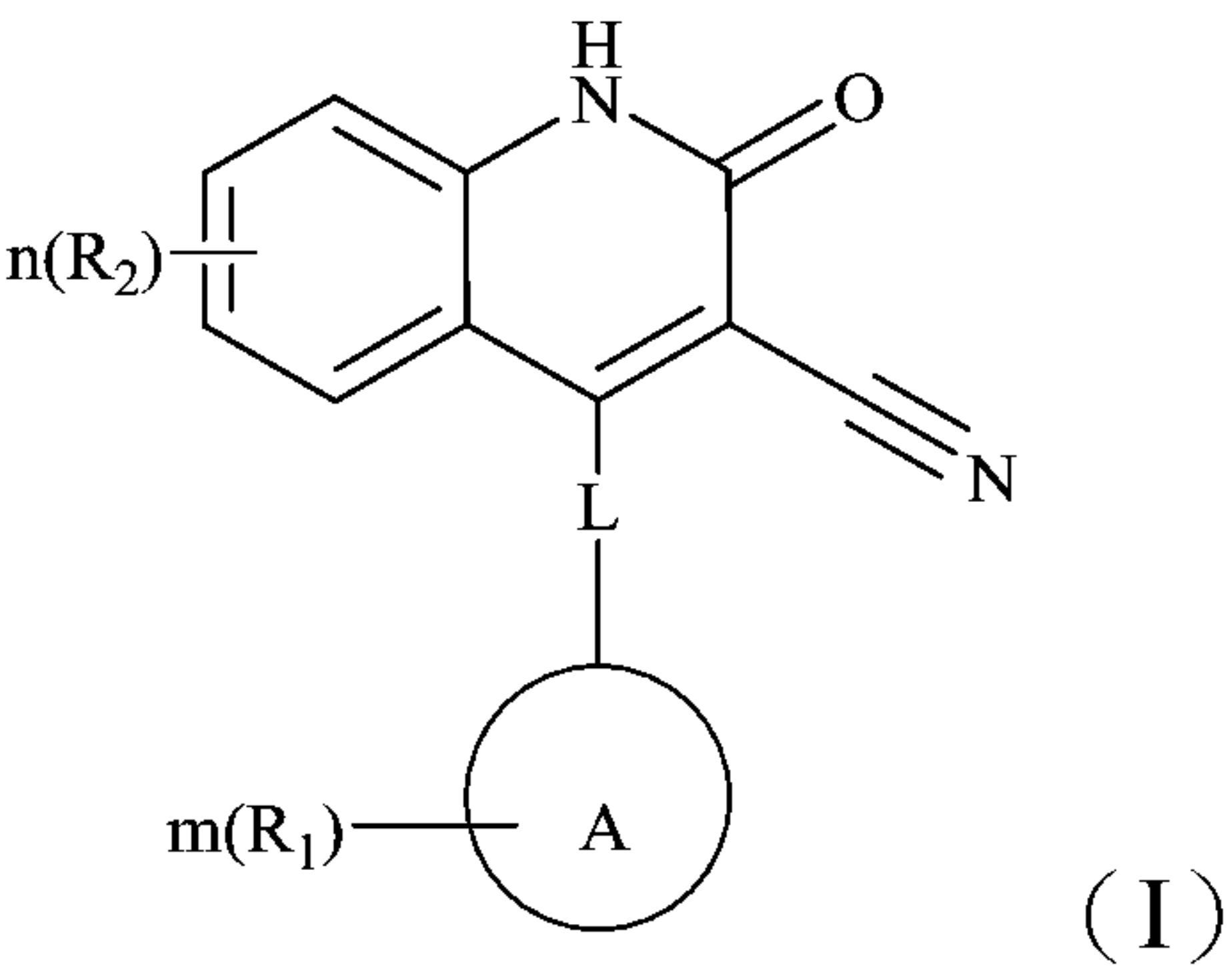


【發明內容】

【0008】本發明的一個目的是提供一類用作PDE9蛋白酶抑制劑的化合物，或其藥學上可接受的鹽、異構體，本發明化合物具有良好的PDE9蛋白酶抑制活性、選擇性和成藥性（如較高的肝微粒體穩定性），能夠治療或者預防由PDE9介導的相關疾病，可在中樞神經系統紊亂導致的認知損害方面的疾病的治療方面發揮重要的作用。

【0009】本發明的技術方案如下：

通式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體：



每個R₂分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元雜環基、C₁₋₆烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基、芳基、5-6元雜芳基、4-6元雜環基羰基和5-6元雜芳基-氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元雜環基、C₁₋₆烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基、芳基、5-6元雜芳基、4-6元雜環基羰基和5-6元雜芳基-氧基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、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、 C_{1-6} 烷基磺醯氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-8} 炔基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任選被取代基取代的4-6元雜環基、未被取代或任選被取代基取代的雜芳基的基團取代；

上述任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的雜芳基的取代基選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

L為鍵、 $-NH-(CH_2)_t-$ ，t為0、1、2或3；

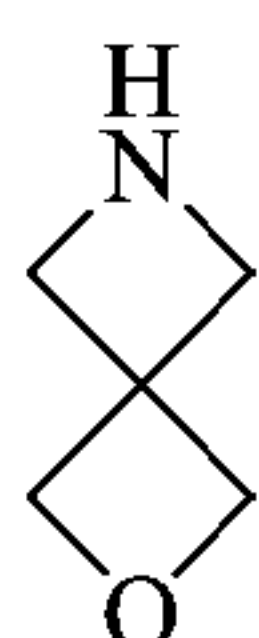
環A為3-8元單雜環基、6-12元橋雜環基、6-12元螺雜環基、6-12元並雜環基、芳基、5-10元雜芳基、3-12元環烷基、3-12元環烯基，其中該雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)，該5-10元雜芳基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合；

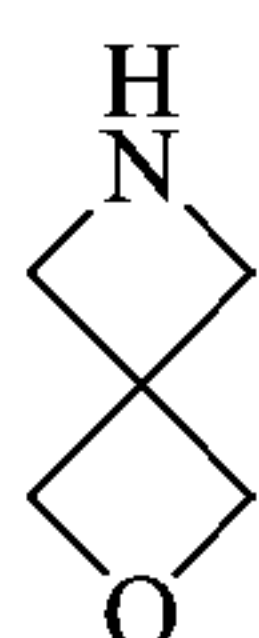
每個R₁分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基和5-10元雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基和5-10元雜芳基未被取代或任選被選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺醯氨基的基團取代；

m和n分別獨立地為0、1、2或3；

當環A為3-8元單雜環基時，R₂不為氫；

當環A為苯基時，L不為鍵；



當環A為  時， R_2 不為氫。

【0010】本發明的一些實施方式涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個 R_2 分別獨立地選自氫、氨基、羧基、氰基、鹵素、 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_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中該 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_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代和任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、 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} 烷羰氧基、 C_{3-6} 環烷基、未被取代和任選被 C_{1-6} 烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；

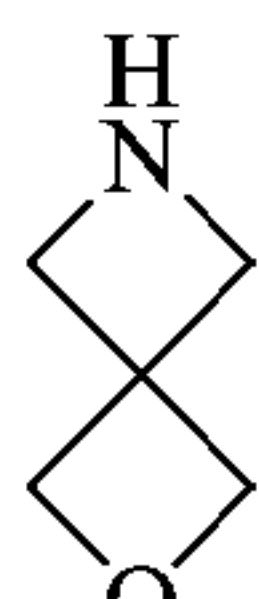
環A為3-8元單雜環基、6-12元橋雜環基、6-12元螺雜環基、6-12元並雜環基、苯基、5-10元雜芳基，該雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；

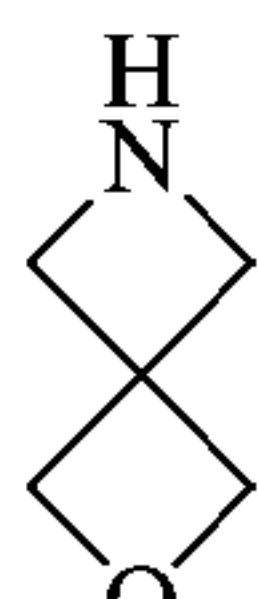
每個 R_1 分別獨立地選自氫、羥基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和5-6元雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和5-6元雜芳基未被取代或被羥基取代；

m和n分別獨立地為0、1、2；

當環A為3-8元單雜環基時， R_2 不為氫；

當環A為苯基時，L不為鍵；



當環A為  時， R_2 不為氫。

【0011】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個 R_2 分別獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨羰基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基的基團取代；

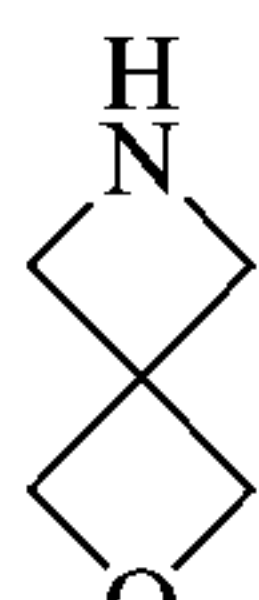
L為鍵；

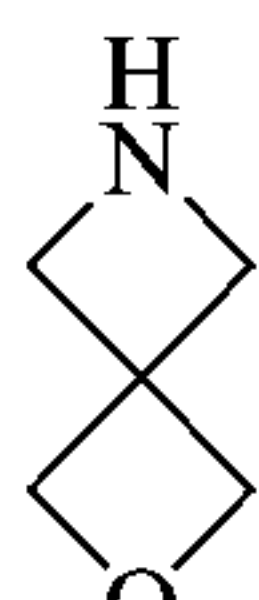
環A為3-8元單雜環基、6-12元螺雜環基，其中該元雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；

每個 R_1 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

m和n分別獨立地為0、1、2或3；

當環A為3-8元單雜環基時， R_2 不為氫；



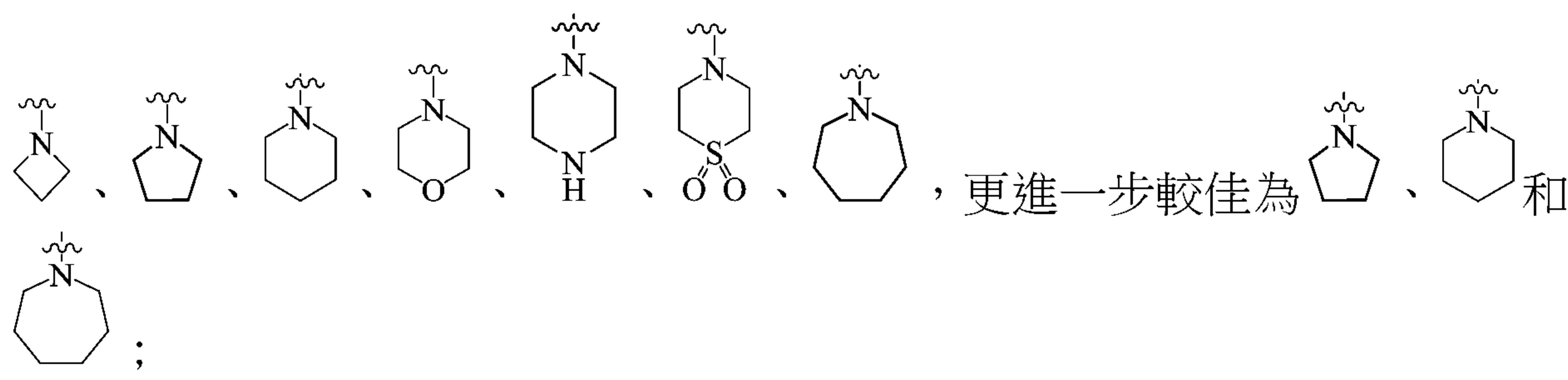
當環A為  時， R_2 不為氫。

【0012】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

L為鍵；

環A為4-7元單雜環基，該4-7元單雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或兩種的組合，且至少含有一個N，環A藉由N原子與L相連接，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；

較佳地，環A 為4-7元含氮飽和單雜環基，進一步較佳為：



每個R₂分別獨立地選自鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、嗎啉基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷羰基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨羰基和氨基羰基，其中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、嗎啉基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷羰基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、未被取代或任選被C₁₋₄烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

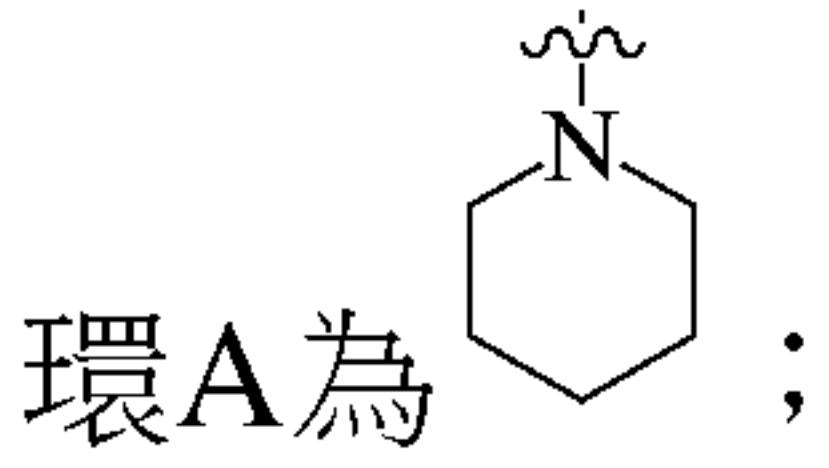
每個R₁分別獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基，基中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基未被取代或被羥基取代；

m和n分別獨立地為0、1或2。

【0013】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個R₂分別獨立地選自鹵素、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，其中該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選被一至複數獨立選自羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、環丙基和未被取代或任選被C₁₋₄烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；



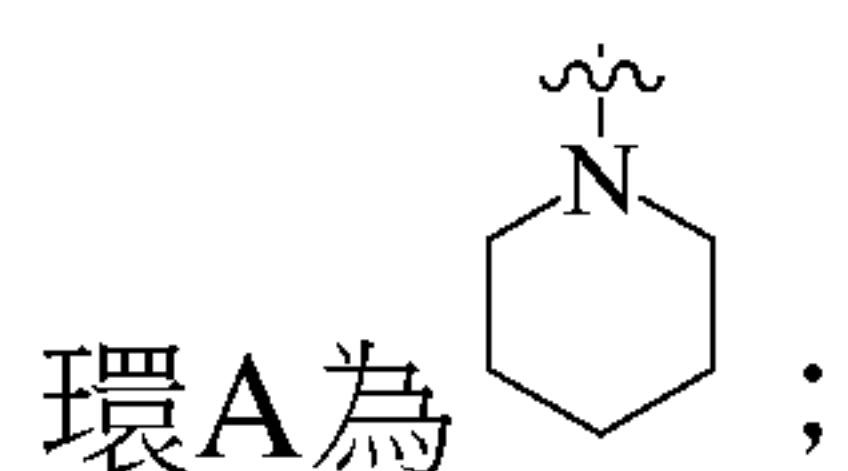
每個 R_1 分別獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

m 和 n 分別獨立地為0、1或2。

【0014】本發明的一些實施方式涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個 R_2 分別獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基羰基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、 C_{1-4} 烷氧基、環丙基的基團取代；

L為鍵；



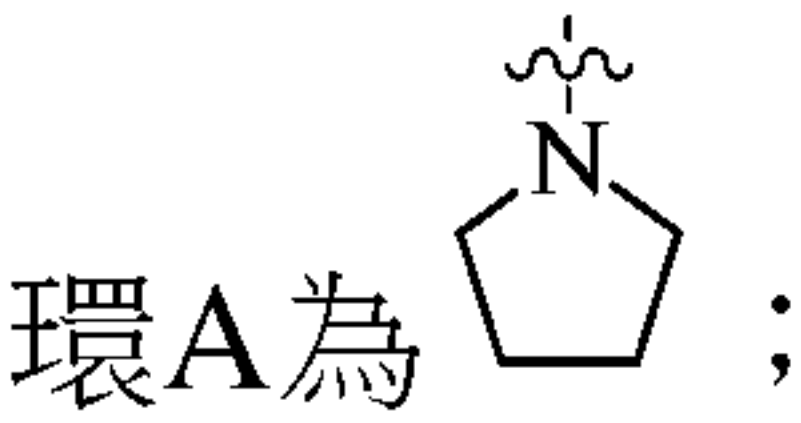
每個 R_1 分別獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

m 和 n 分別獨立地為0、1或2。

【0015】本發明的一些實施方式涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個 R_2 分別獨立地選自氨基、羧基、氰基、鹵素、 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_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基，其中該 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_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、 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} 烷羰氧基、 C_{3-6} 環烷基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；



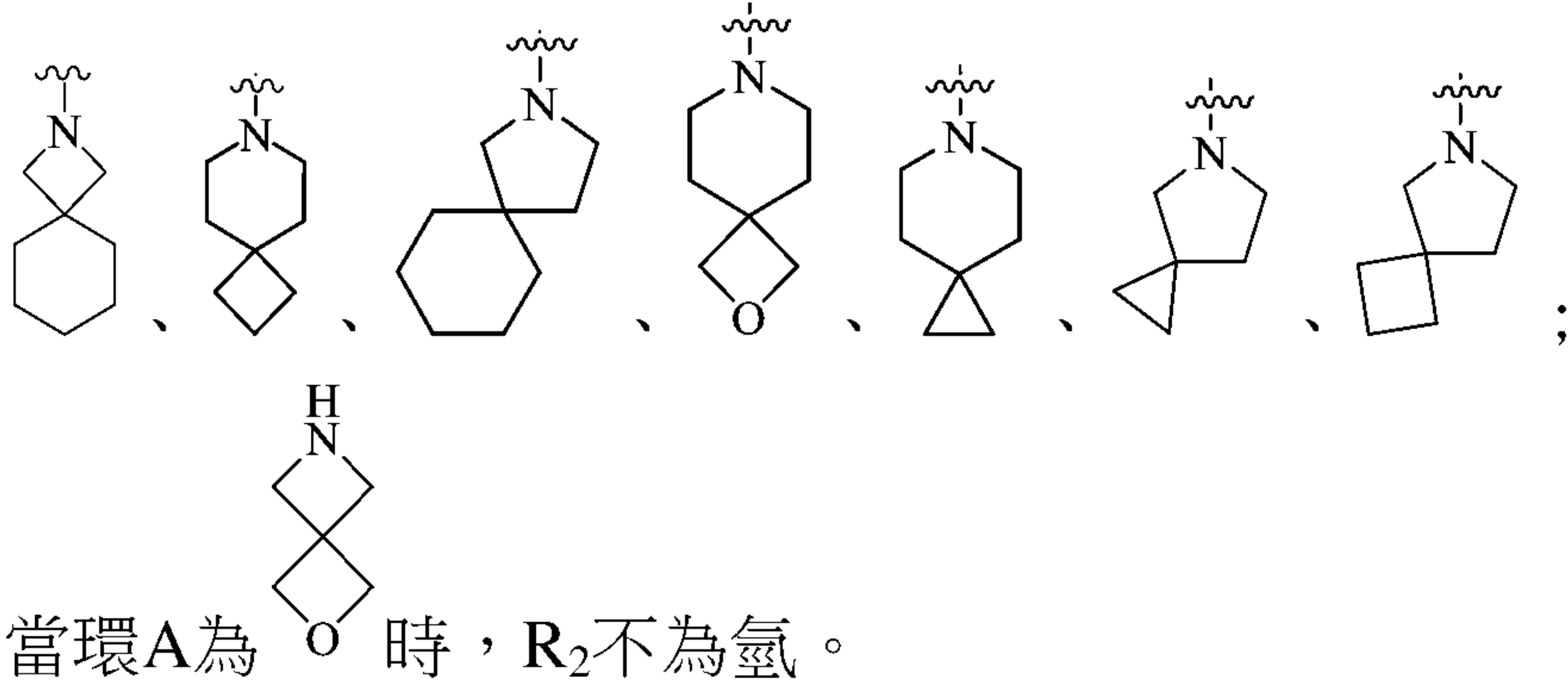
每個R₁分別獨立地選自吡唑基、噻唑基和三唑基。

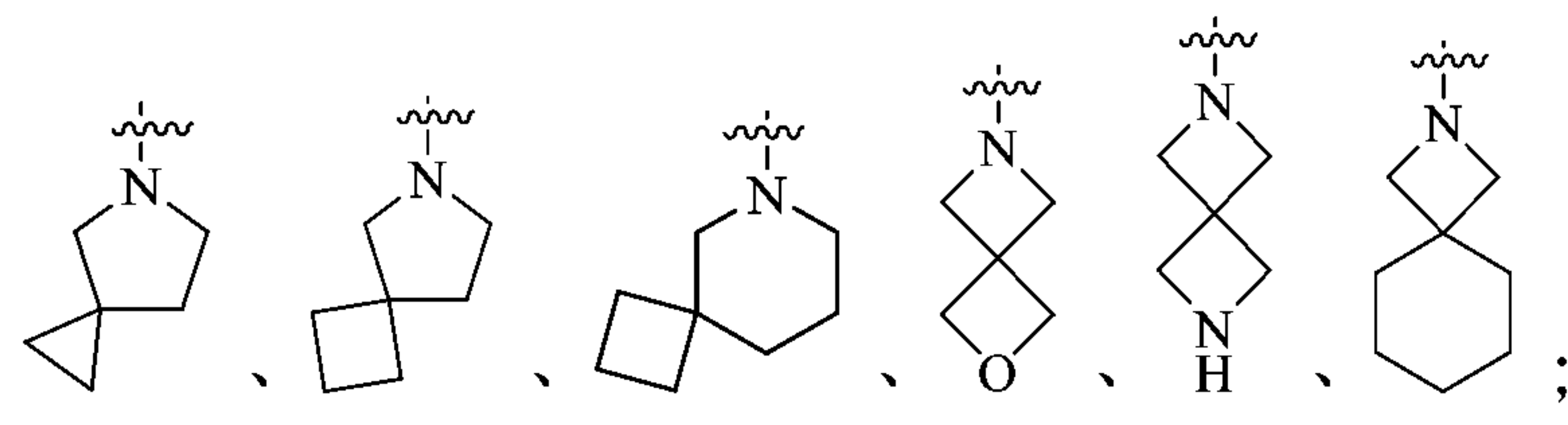
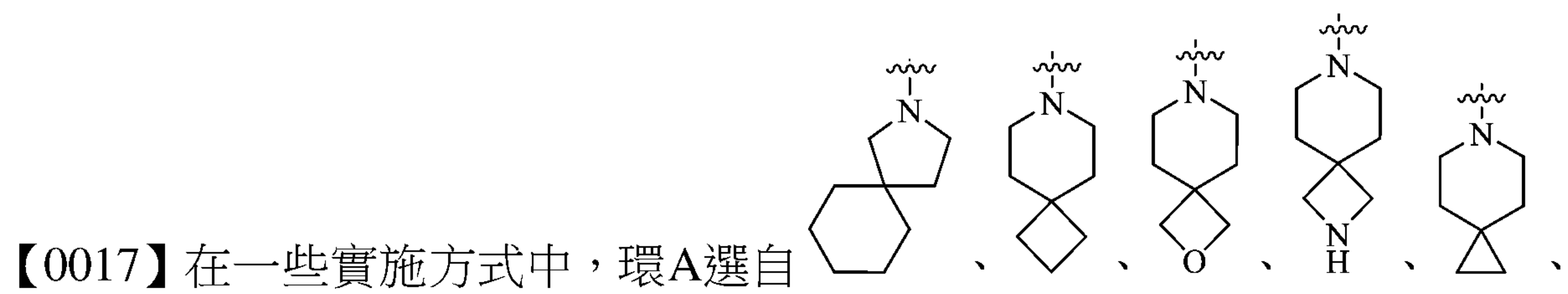
【0016】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

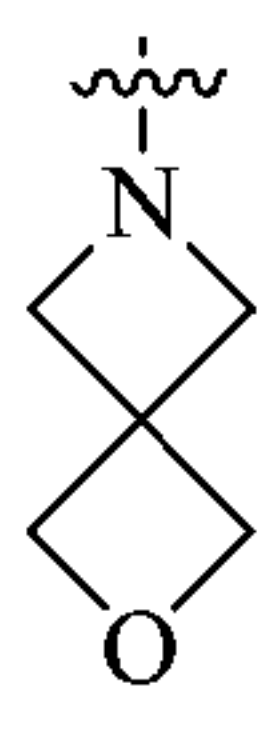
其中，L為鍵；

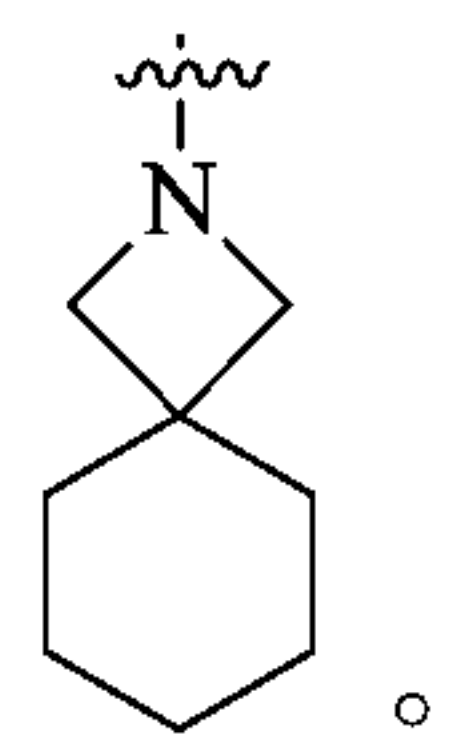
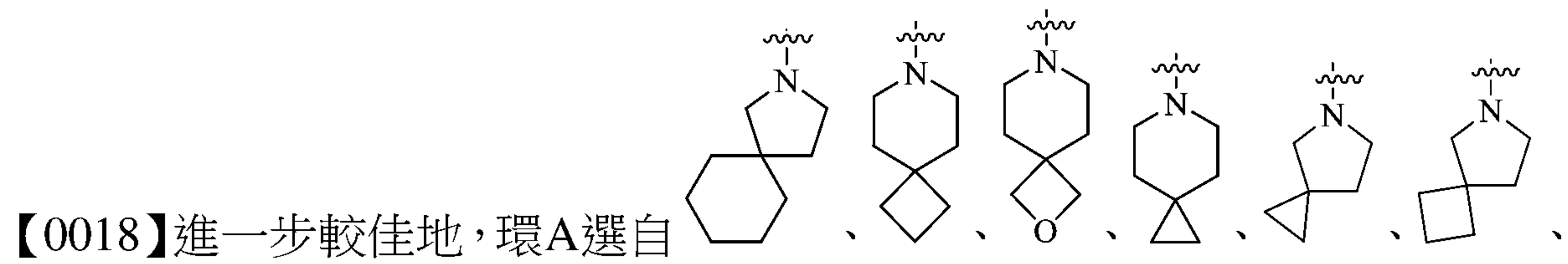
每個R₂分別獨立地選自氫、氨基、氰基、鹵素、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呱嗪基、C₂₋₆烯基和環丙基，基中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呱嗪基、C₂₋₆烯基和環丙基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、環丙基和C₁₋₄烷羰氧基的基團取代；

環A為7-12元螺雜環基，該螺雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或兩種的組合，且至少含有一個N，環A藉由N原子與L相連接，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；較佳地，7-12元螺雜環基為7-12元含氮飽和螺雜環基；更佳地，7-12元含氮飽和螺雜環基選自如下基團：





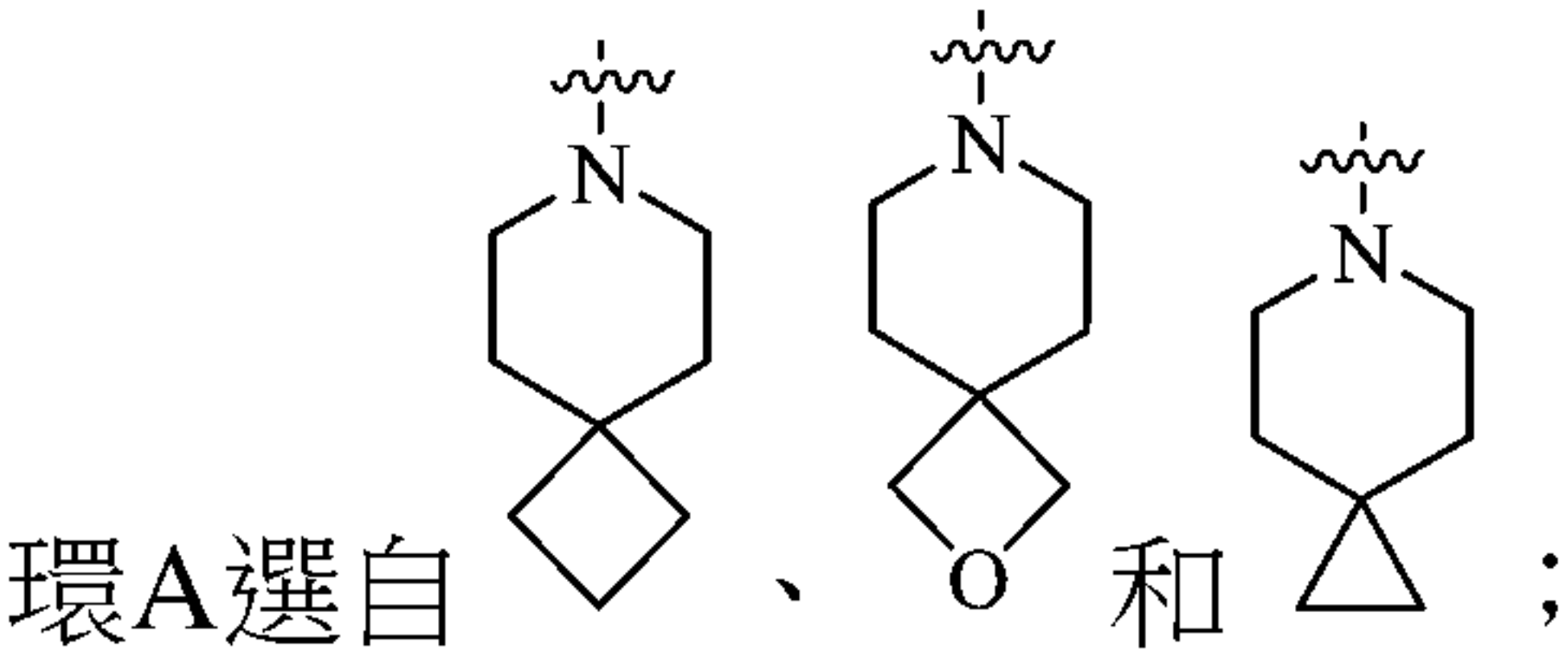
當環A為  時，R₂不為氫。



【0019】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個R₂分別獨立地選自氫、氰基、氨基、鹵素、羧基、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烷氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呋嗪基，其中該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烷氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呋嗪基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、環丙基、C₁₋₄烷羰氧基的基團取代；

L為鍵；

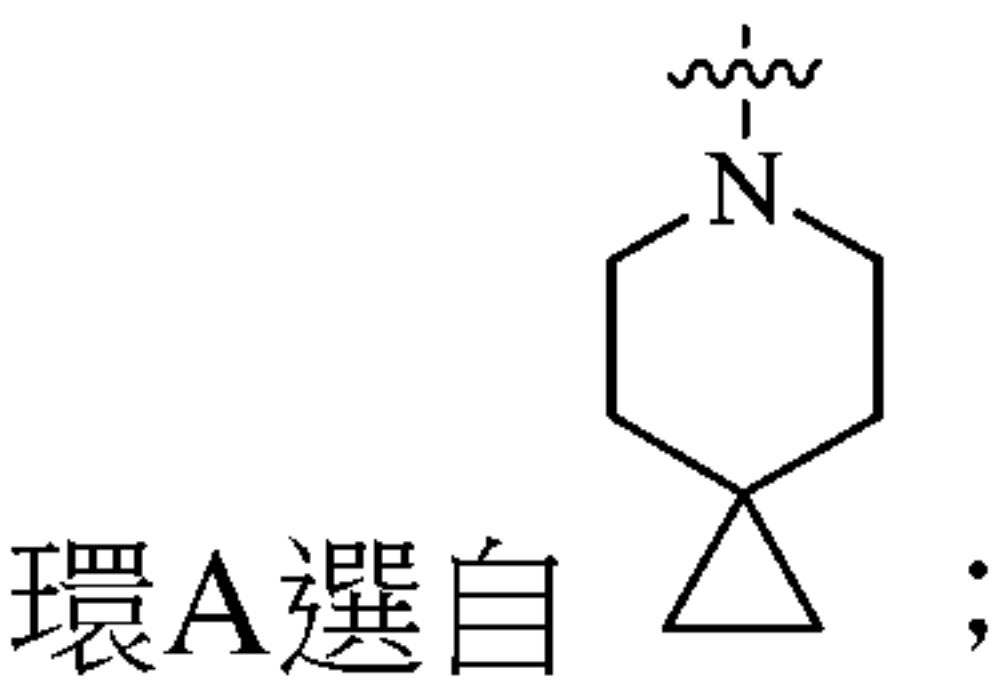


m和n分別獨立地為0、1或2。

【0020】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

R₂選自C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨羰基；

L為鍵；



m為0；

n為0、1或2。

【0021】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

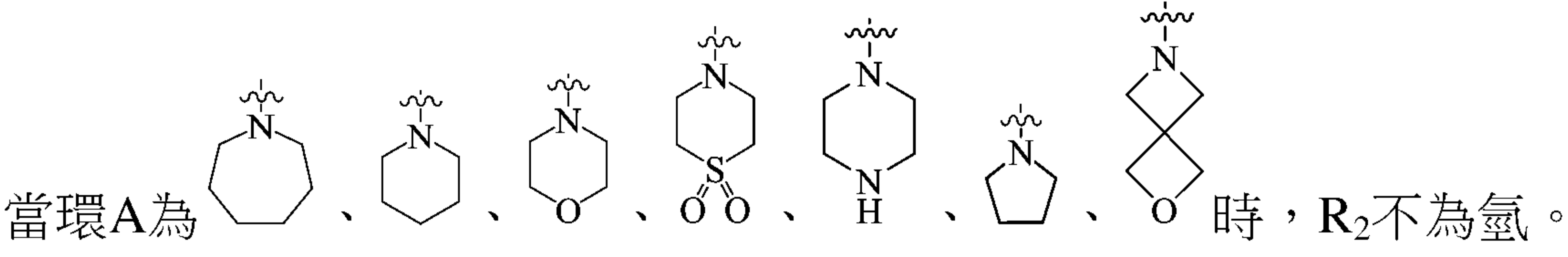
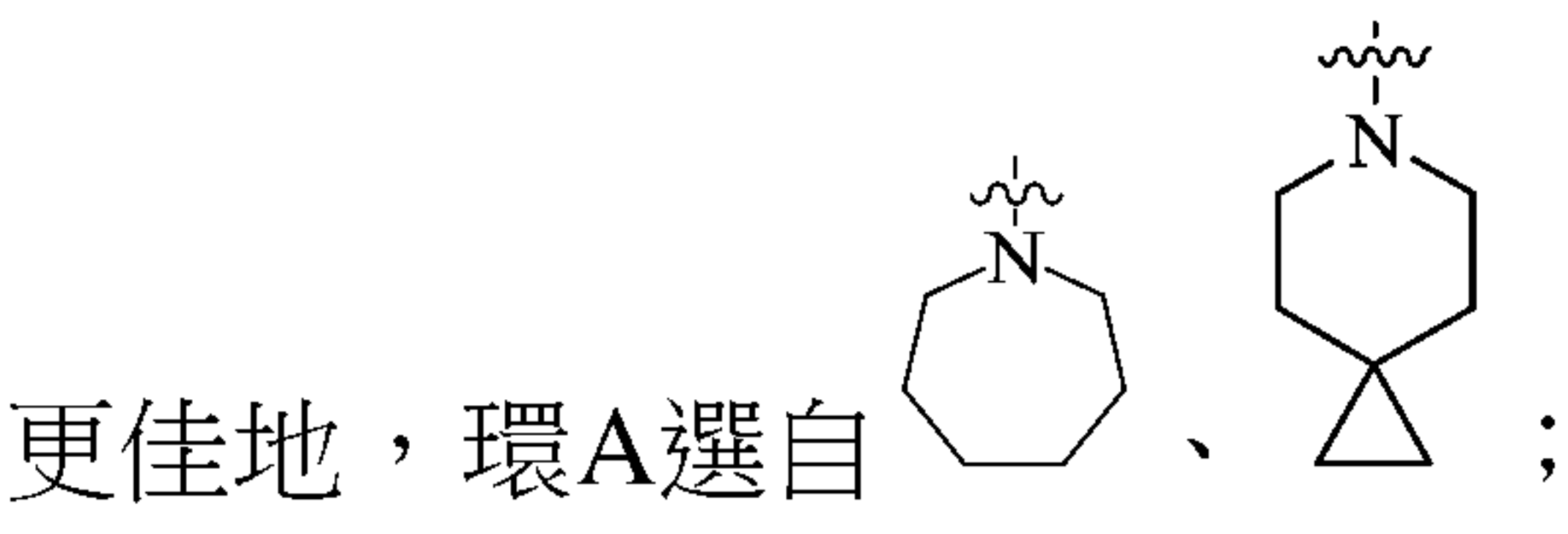
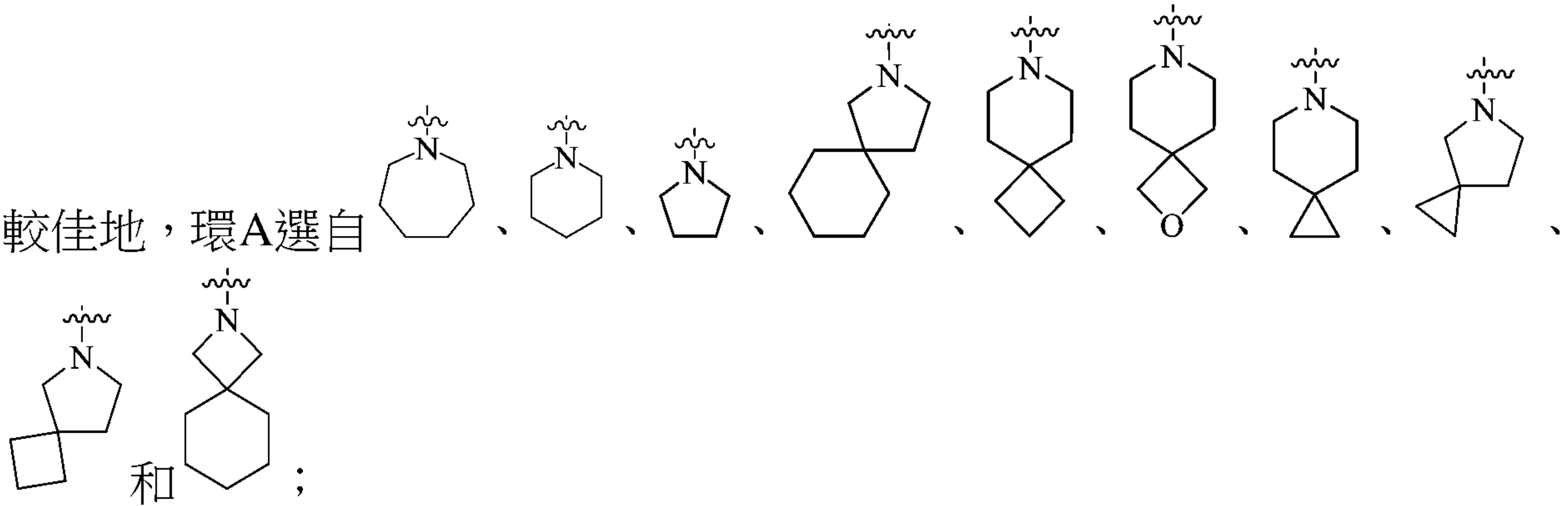
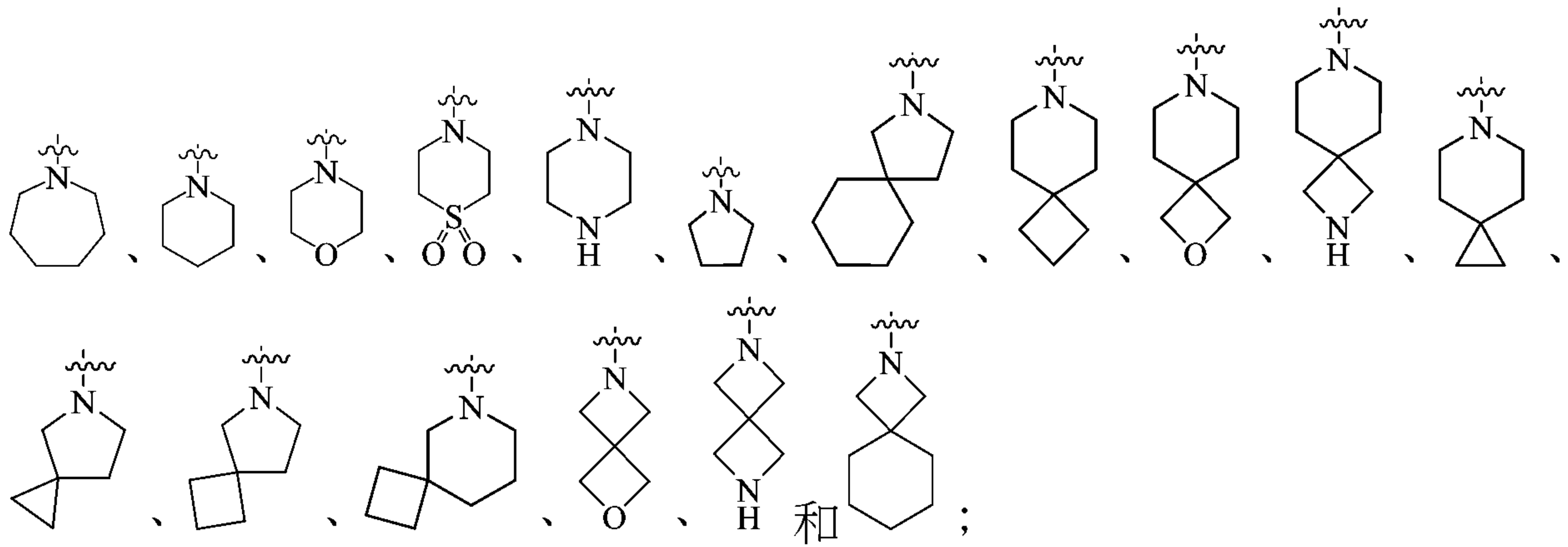
R₂選自氫、氨基、氰基、鹵素、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷羰基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基硫基、氨基羰基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基和哌嗪基，其中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷羰基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基硫基、氨基羰基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基和哌嗪基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、環丙基、C₁₋₄烷羰氧基、未被取代或任選被C₁₋₆烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；

每個R₁分別獨立地選自氫、羥基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基，基中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基未被取代或被羥基取代；

m為0、1或2；

環A選自如下基團：



【0022】本發明的一些實施方式涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

L為-NH-(CH₂)_t-或鍵，t為0、1或2；

環A為芳基，較佳苯基、萘基；

R_2 選自氫、氨基、羧基、氰基、鹵素、 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_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基，其中該 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_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、 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} 烷羰氧基、 C_{3-6} 環烷基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

每個 R_1 分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基未被取代或任選被選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基團取代；

m 為0、1或2；

當環A為苯基時，L不為鍵。

【0023】本發明的一些實施方式涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

L為鍵；

R_2 選自氫、氨基、羧基、氰基、鹵素、 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_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基，其中該 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_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、4-6元含氮雜環基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 氨基羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷羰氧基、C₃₋₆環烷基和未被取代或被C₁₋₆烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；

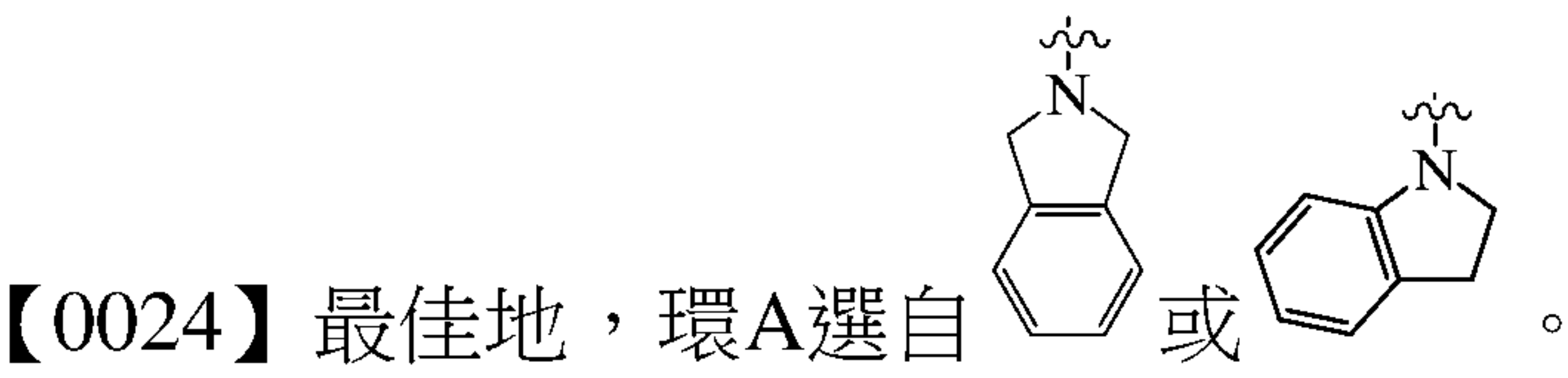
環A為6-12元並雜環基，該6-12元並雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合；

每個R₁獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基和5-6元雜芳基，取代基取代的該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基和5-6元雜芳基未被取代或任選被選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基的基團取代；

m為0、1、2；

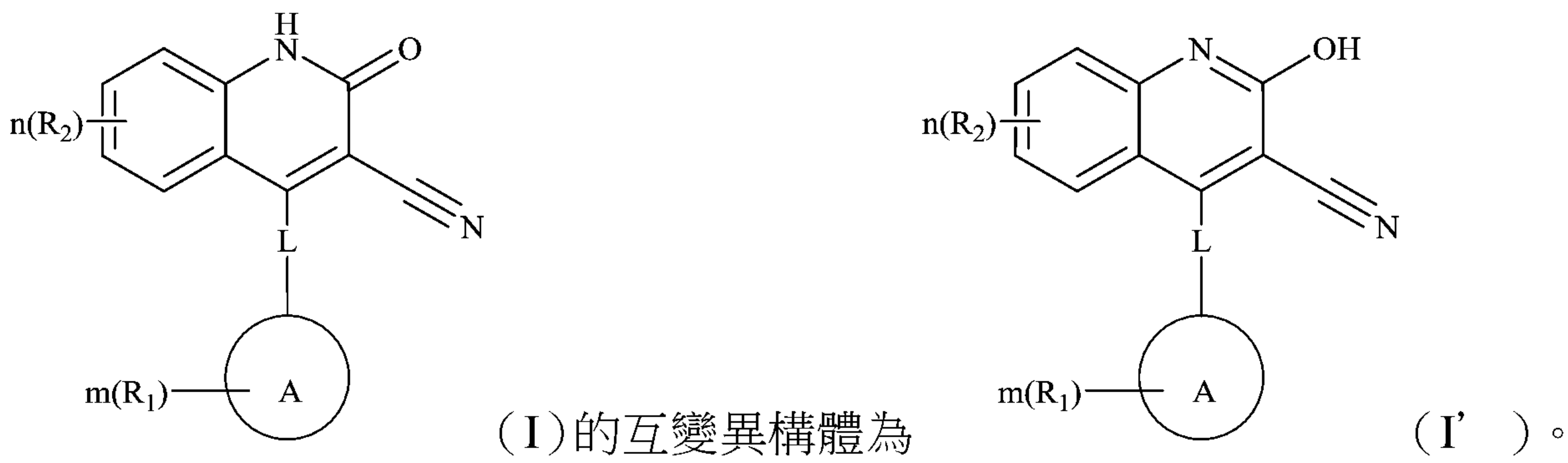
較佳地，環A為9-10元並雜環基。

更佳地，環A為9-10元含氮並雜環基。

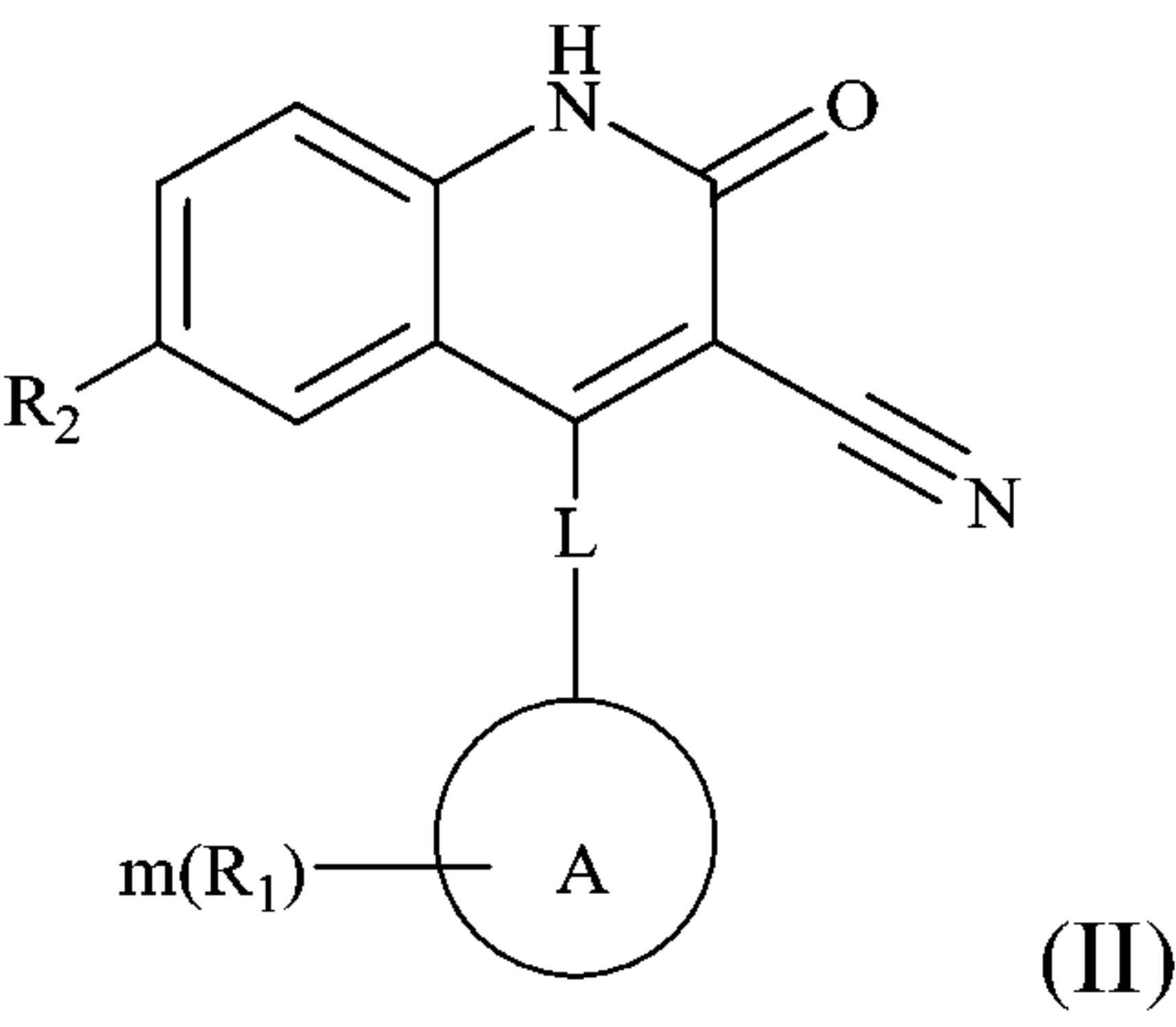


【0025】本發明的一個實施方式，通式（I）所示的化合物的異構體是指立體異構體和互變異構體。

【0026】本發明的一個實施方式，通式（I）所示的化合物具有通式（I'）所示的互變異構體



【0027】上述本發明的任一實施方式中，涉及式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，具有通式（II）所示結構，

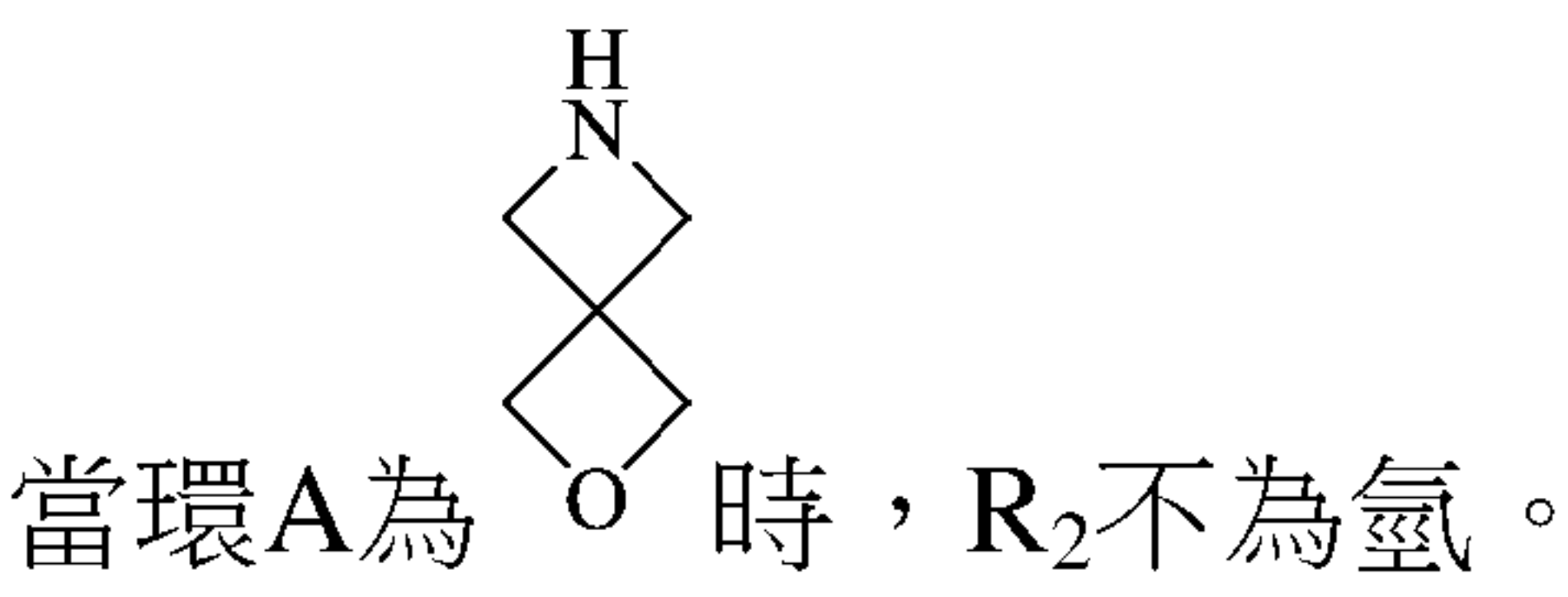


其中， R_1 、 R_2 、L、環A和m如上所述；

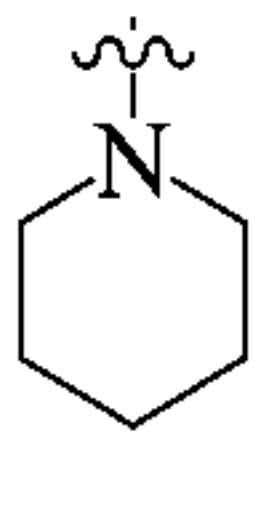
條件是：

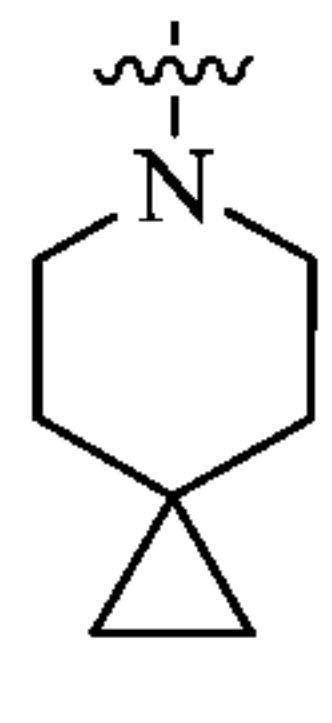
當環A為3-8元單雜環基時， R_2 不為氫；

當環A為苯基時，L不為鍵；



【0028】對於上述本發明的式（I）或（II）所示的化合物或其藥學上可接

受的鹽、異構體，在一些實施方式中，環A選自 ；在一些實施方式中，

環A選自 ；在一些實施方式中， $n(R_2)$ 位於式（I）中喹啉環的6位上，

如同在式（II）中的 R_2 的位置，且 $n=1$ ；在一些實施方式中， R_2 為鹵素， C_{1-4}

烷氨基羰基，任選被一至複數獨立選自羥基或 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，或

任選被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基。在一些實施方式中， R_2 為溴、甲基、

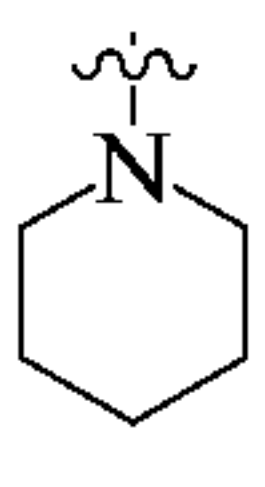
乙基、丙基、異丙基、被羥基取代的異丙基、甲基氨基羰基、或被羥基和

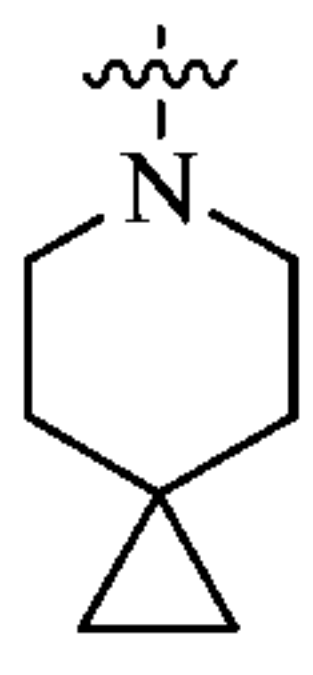
環丙基取代的甲基（或乙基、或丙基，或丁基）、或被甲氧基取代的乙氧

基。在一些實施方式中， $m(R_1)$ 位於環A被L取代位點的對位；在一些實施

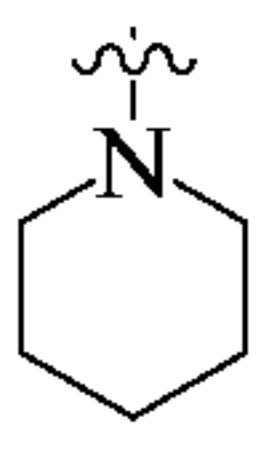
方式中， R_1 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；在一些實施方式中， $m=2$ ；在一些實施方式中， $m=0$ 。

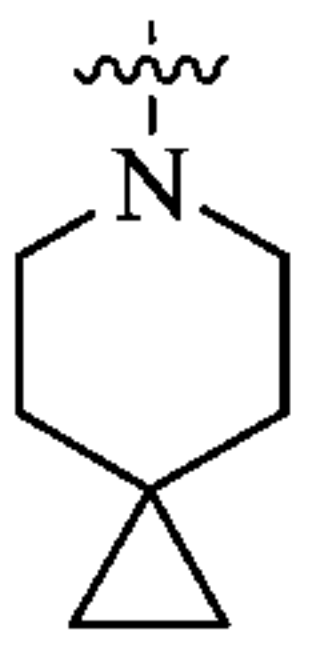
【0029】對於上述本發明的式（I）或（II）所示的化合物或其藥學上可接

受的鹽、異構體，在一些實施方式中，環A選自， $m(R_1)$ 位於環A被L取代位點的對位， R_1 為 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基， $m=2$ ； $n(R_2)$ 為鹵素， C_{1-4} 烷氨基羰基，任選被一至複數獨立選自羥基或 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，或任選被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基，且其中 $n=1$ 。在一些實施方式中，環A選自

， m 為0； $n(R_2)$ 為鹵素， C_{1-4} 烷氨基羰基，任選被一至複數獨立選自羥基或 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，或任選被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基，且其中 $n=1$ 。

【0030】對於上述本發明的式（I）或（II）所示的化合物或其藥學上可接

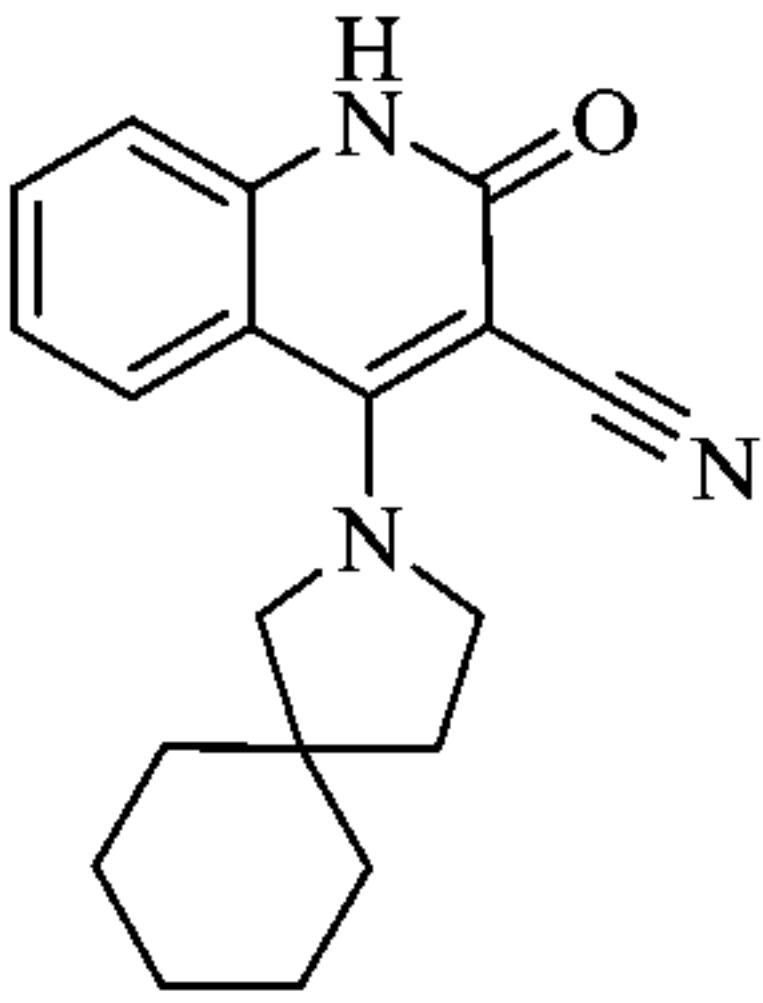
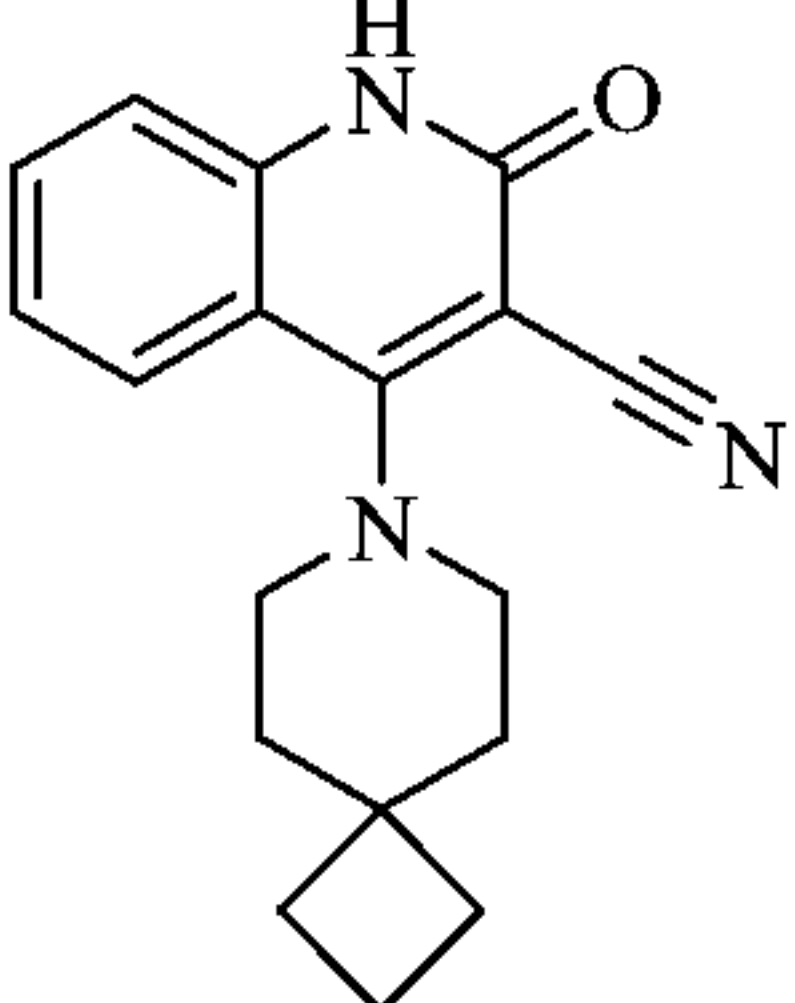
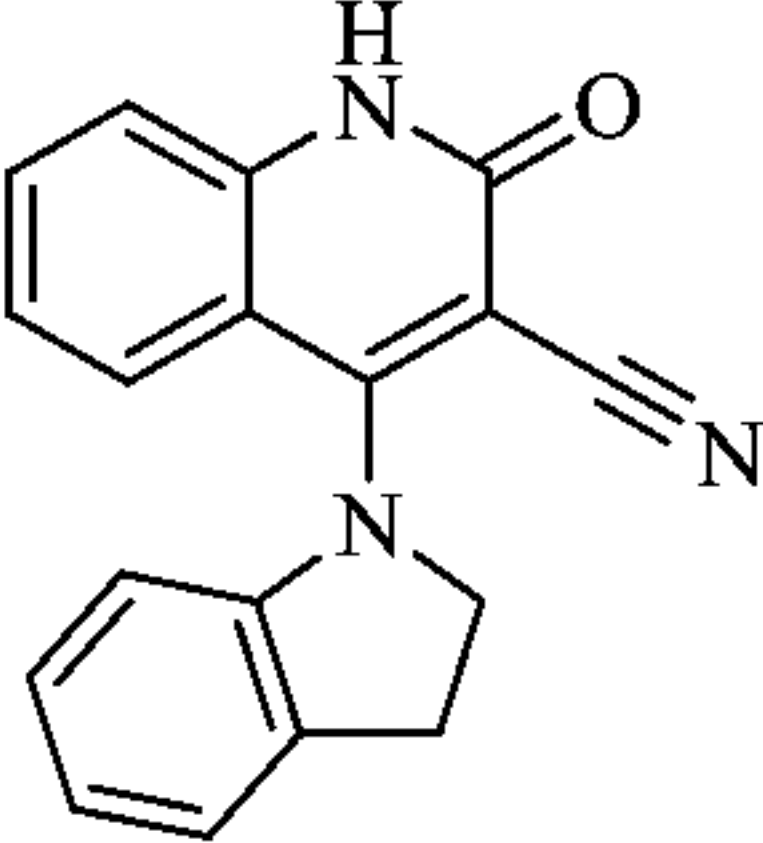
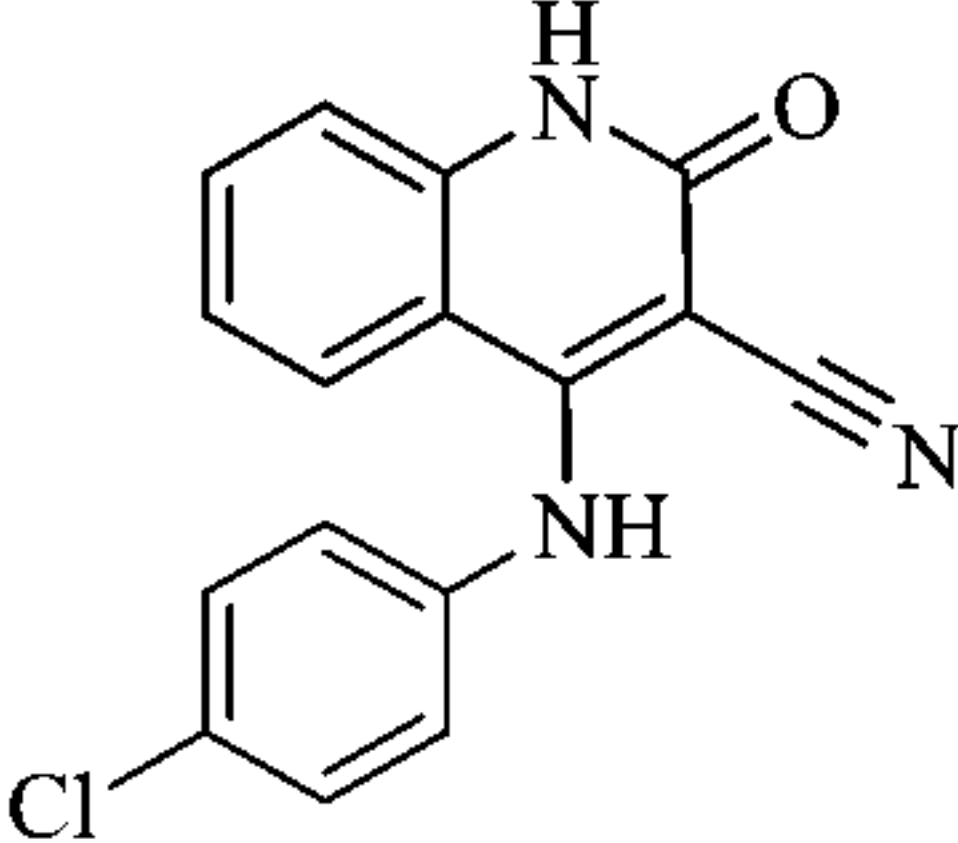
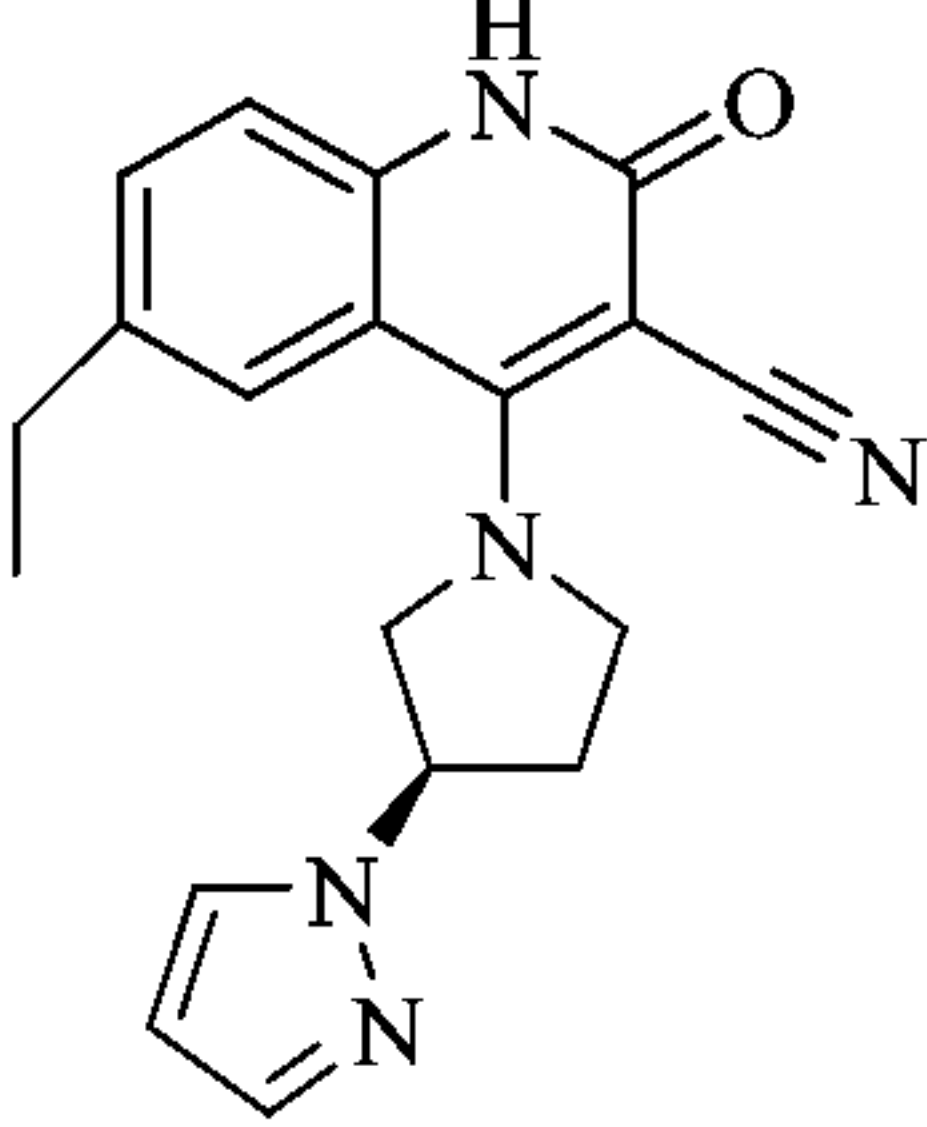
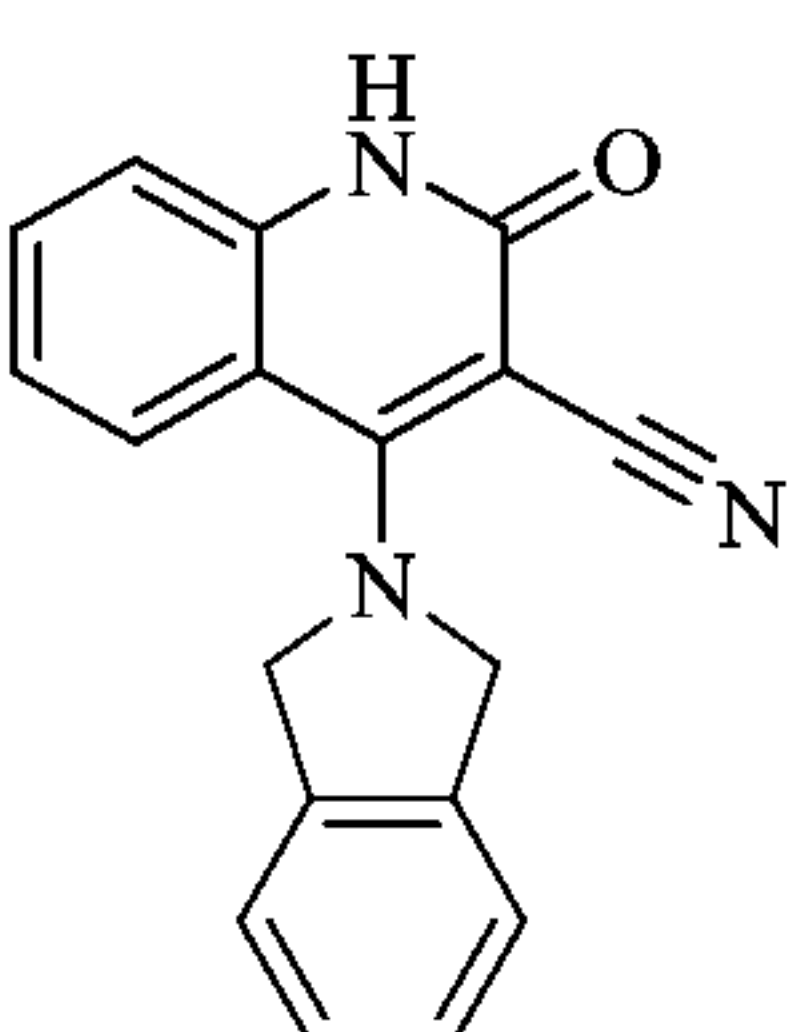
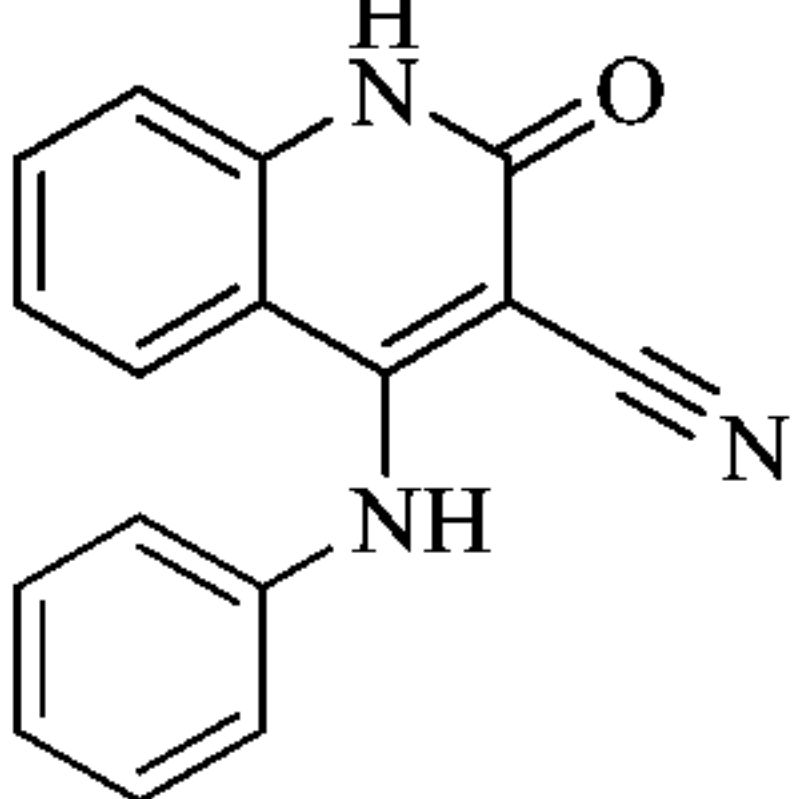
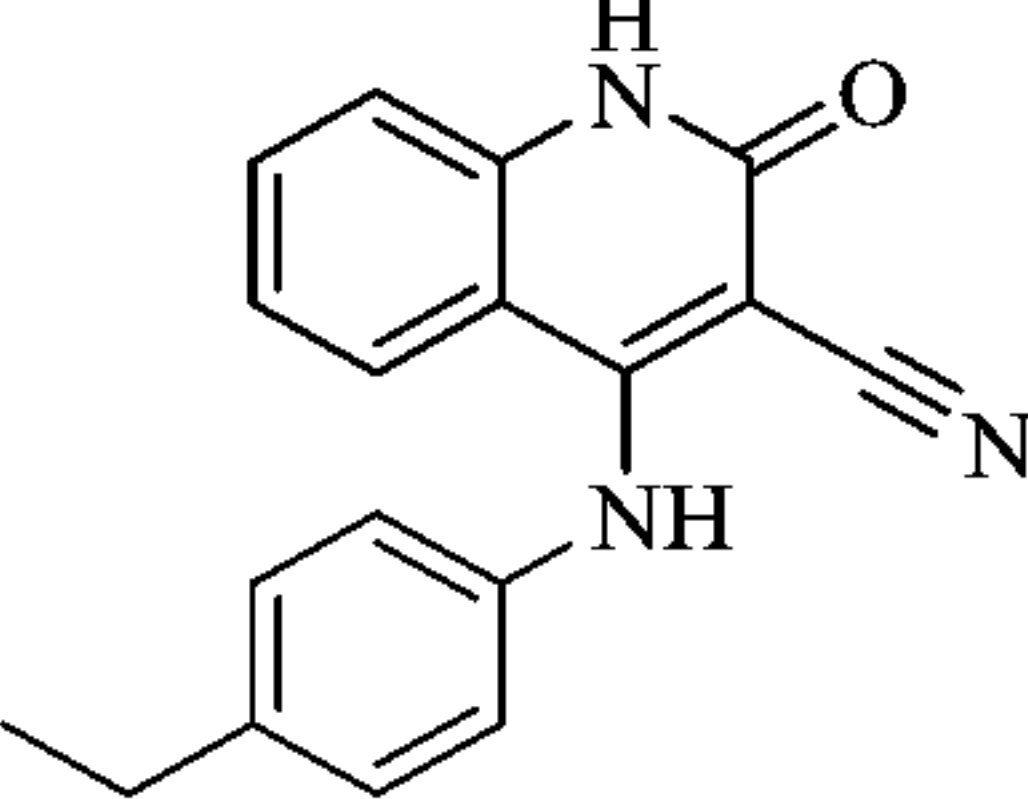
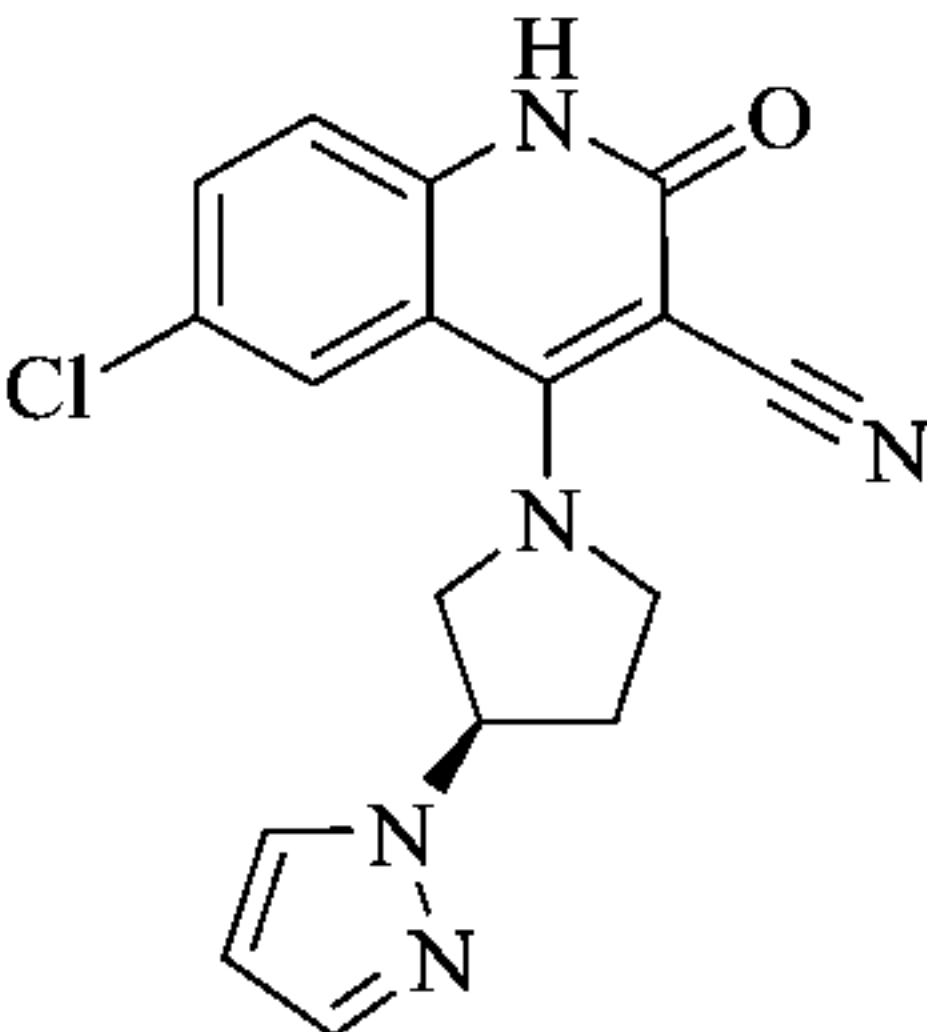
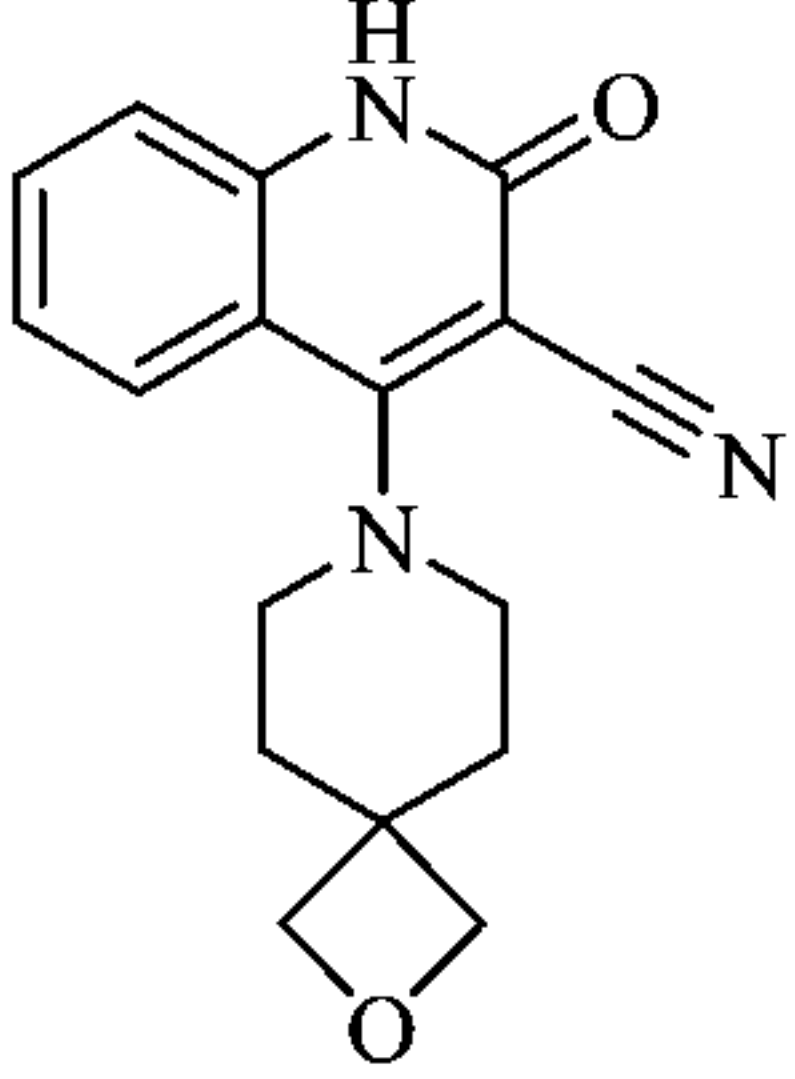
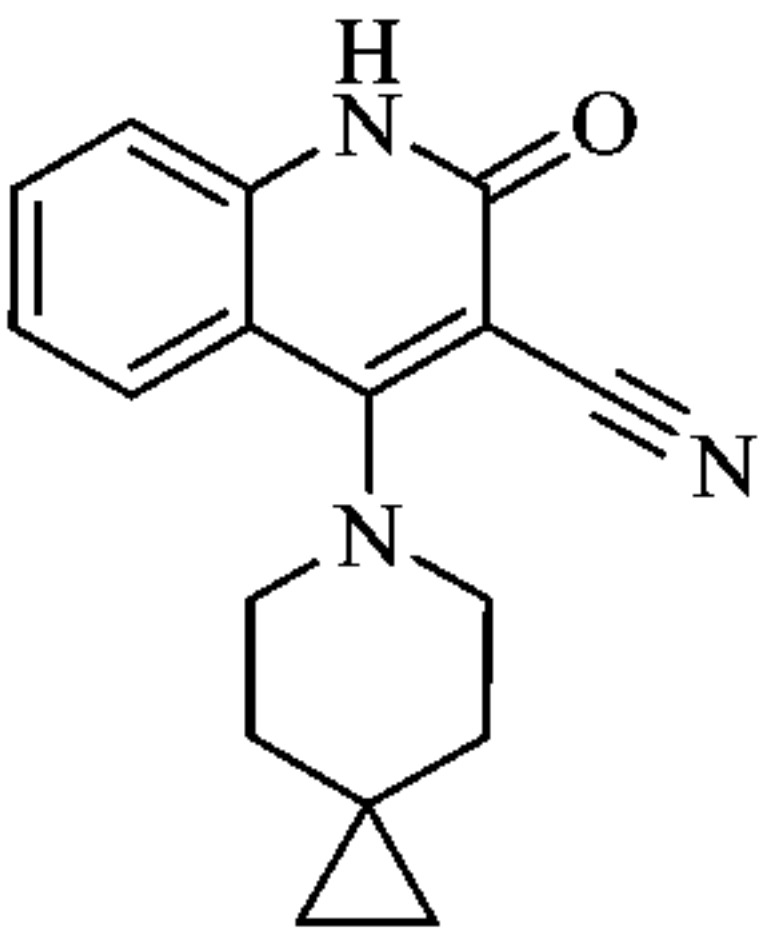
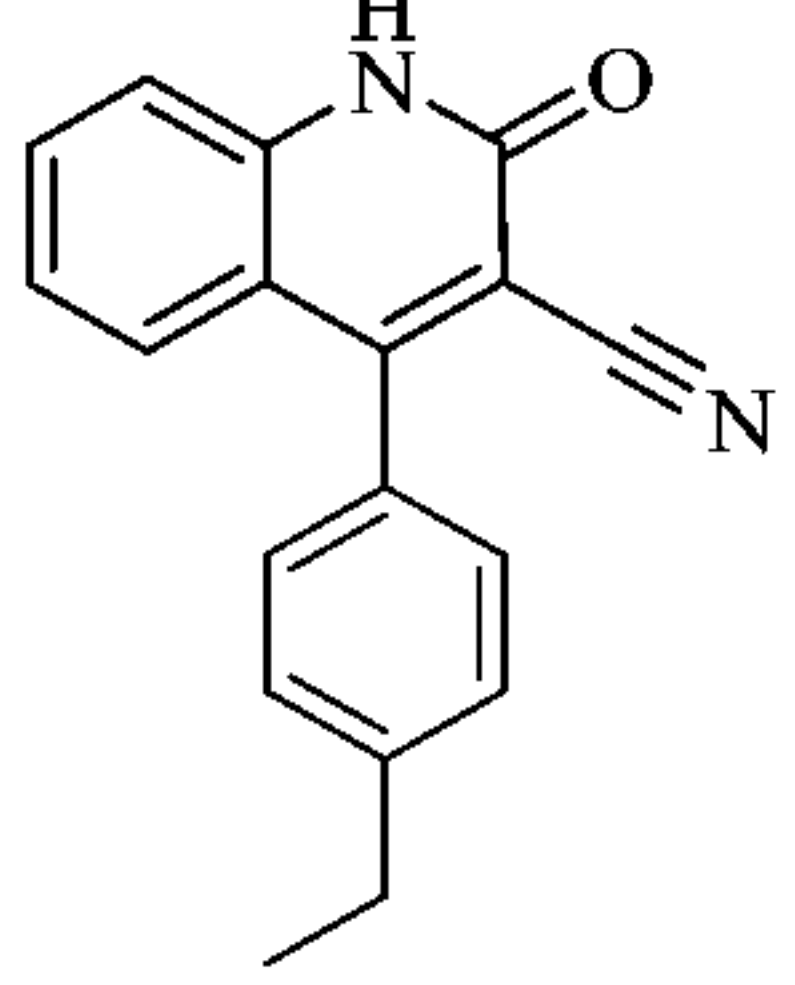
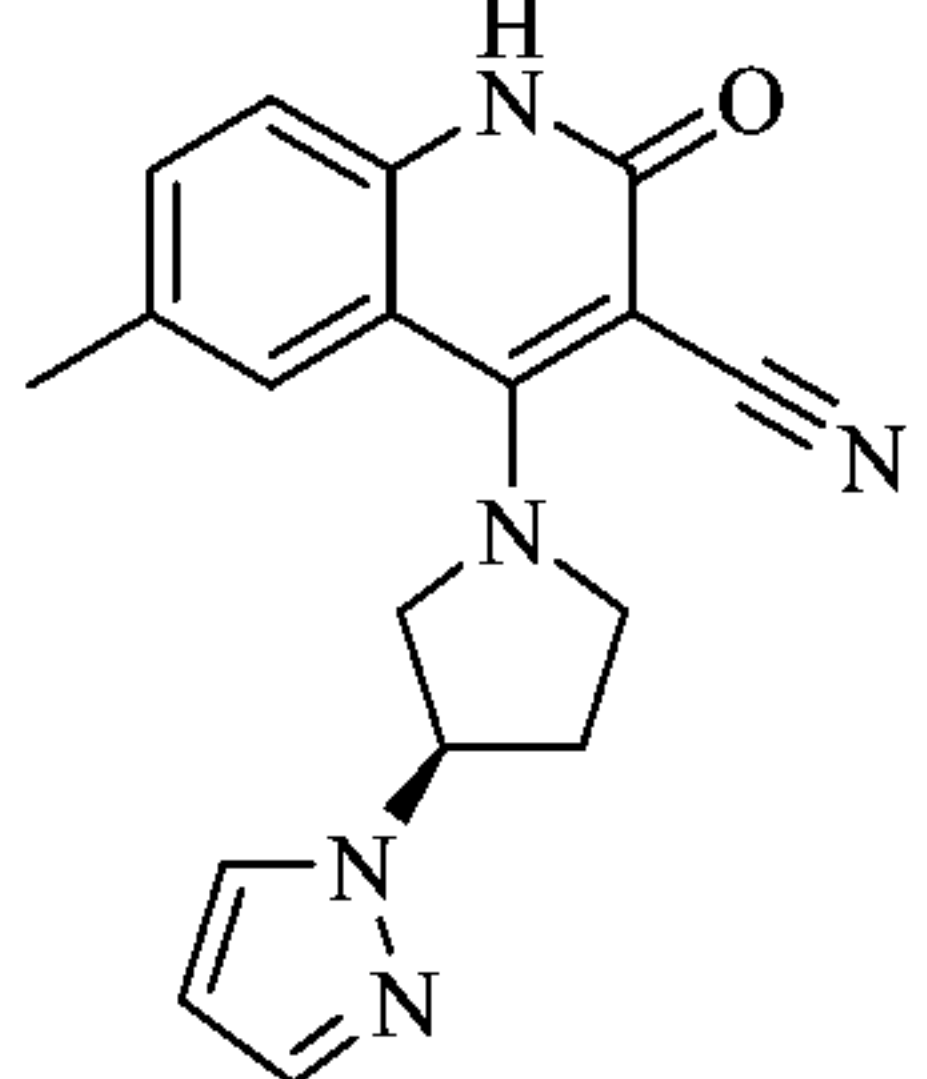
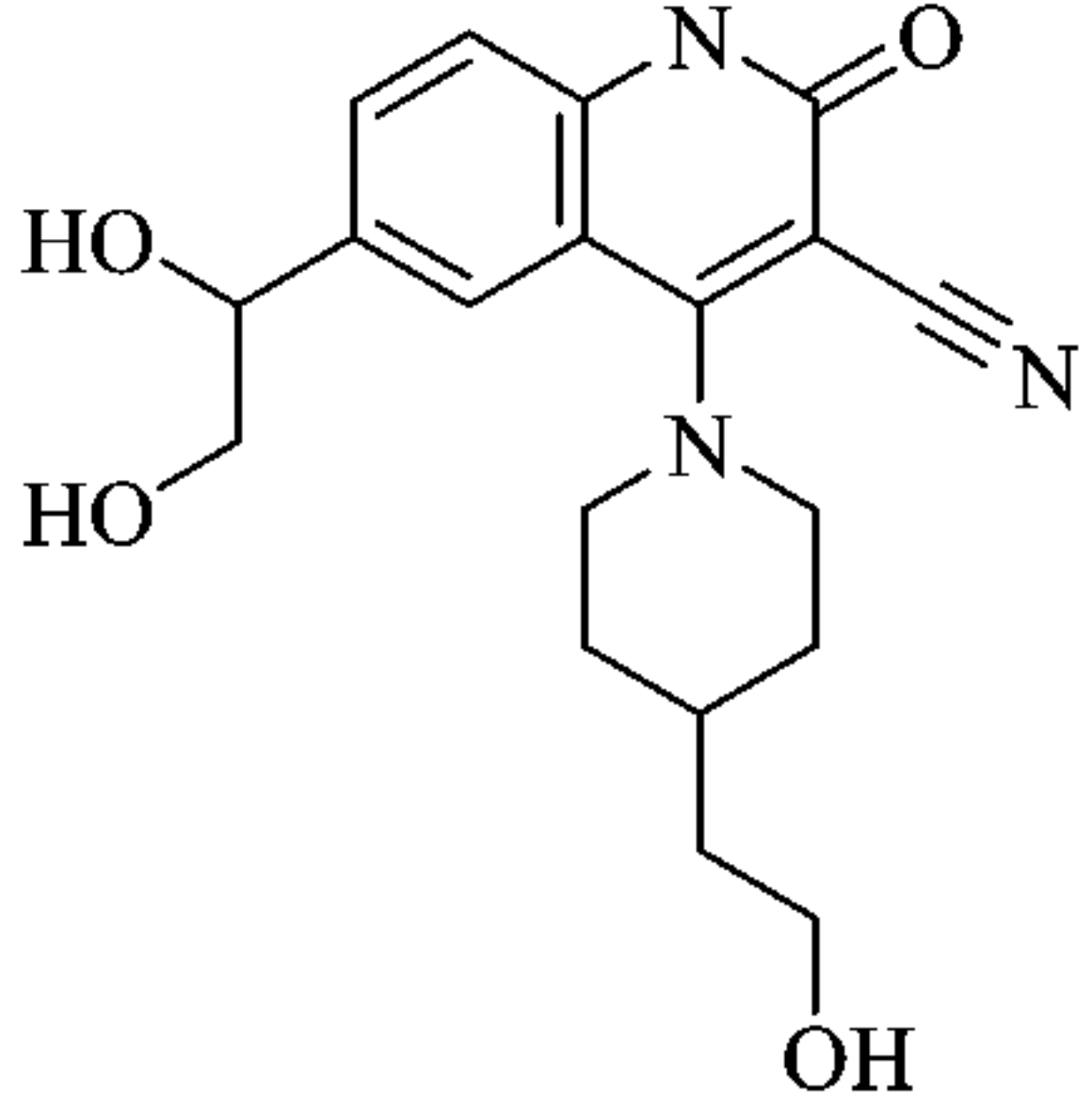
受的鹽、異構體，在一些實施方式中，環A選自， $m(R_1)$ 位於環A被L取代位點的對位， R_1 為 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基， $m=2$ ； $n(R_2)$ 為溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、被羥基取代的異丙基、甲基氨基羰基、或被羥基和環丙基取代的甲基（或乙基、或丙基，或丁基）、或被甲氧基取代的乙氧基。在

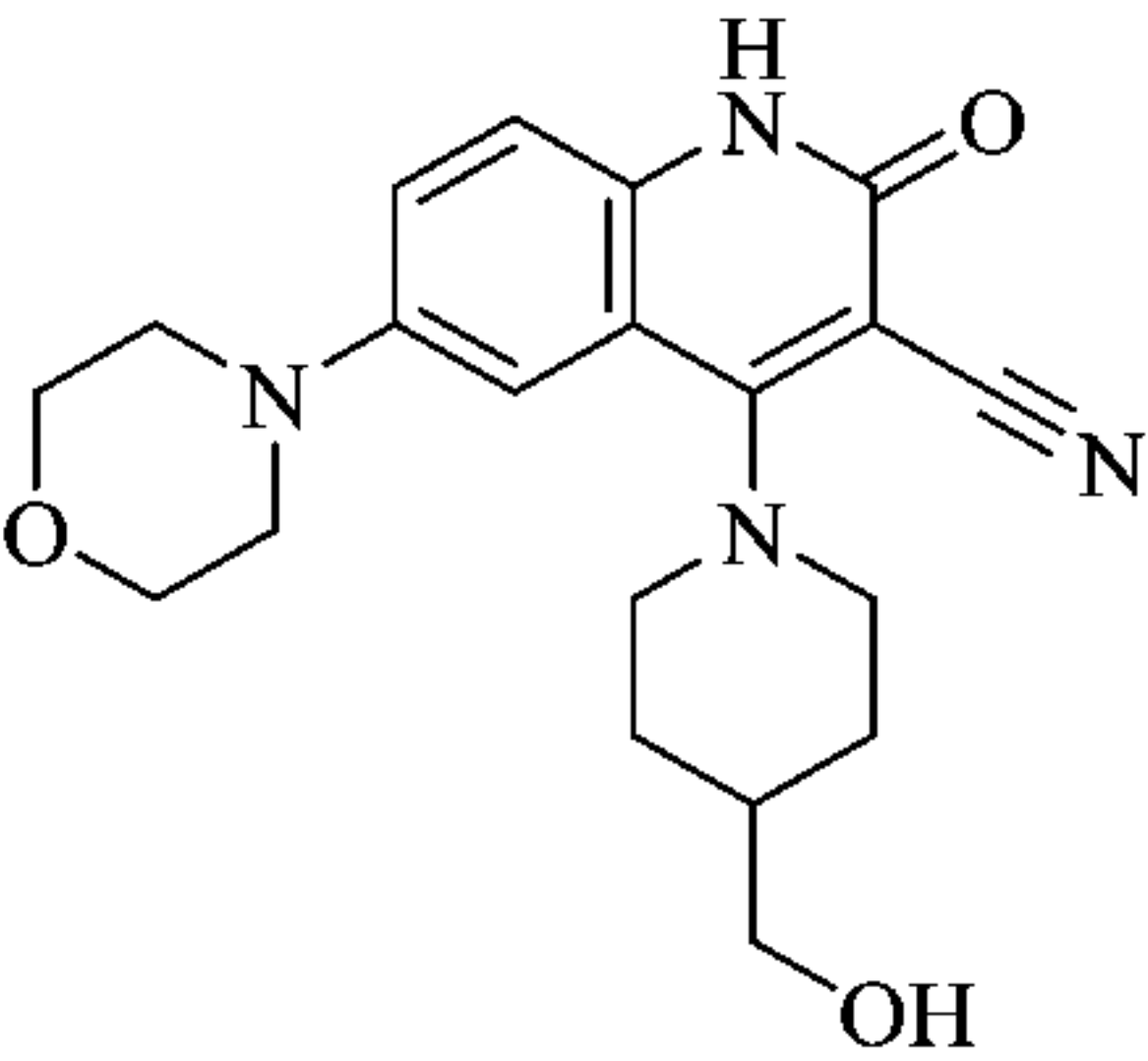
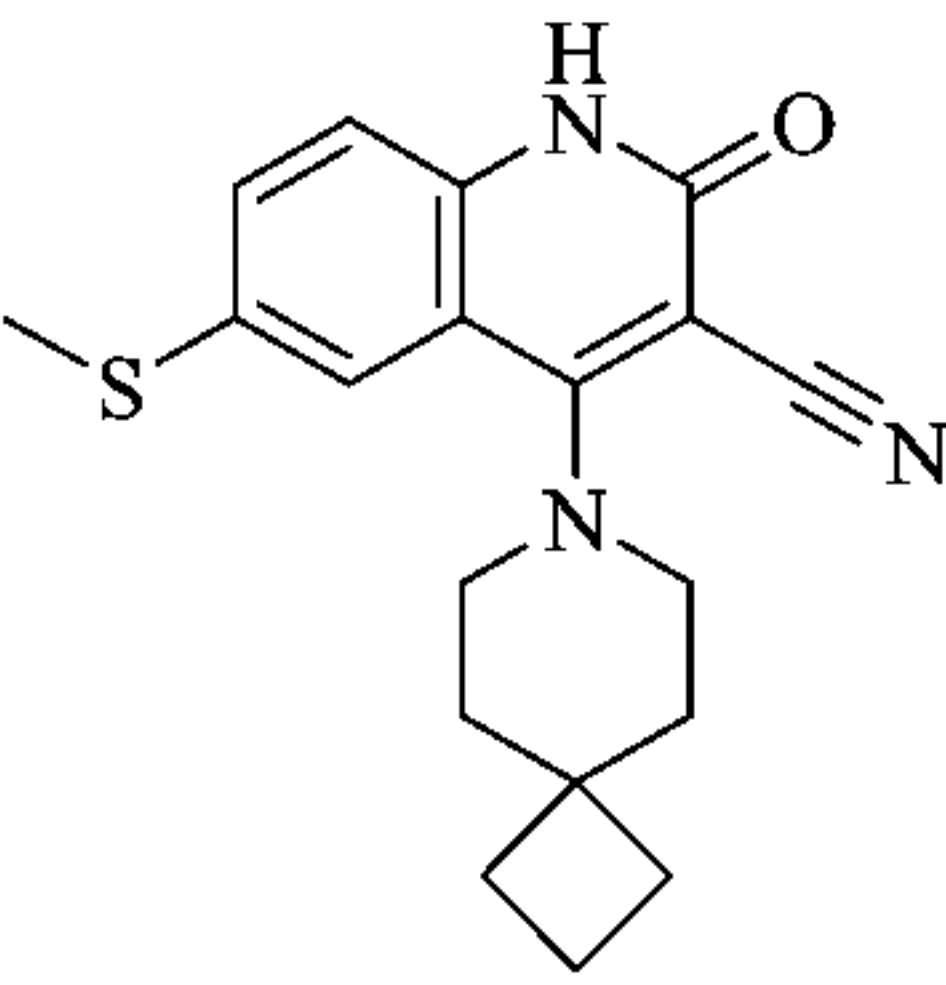
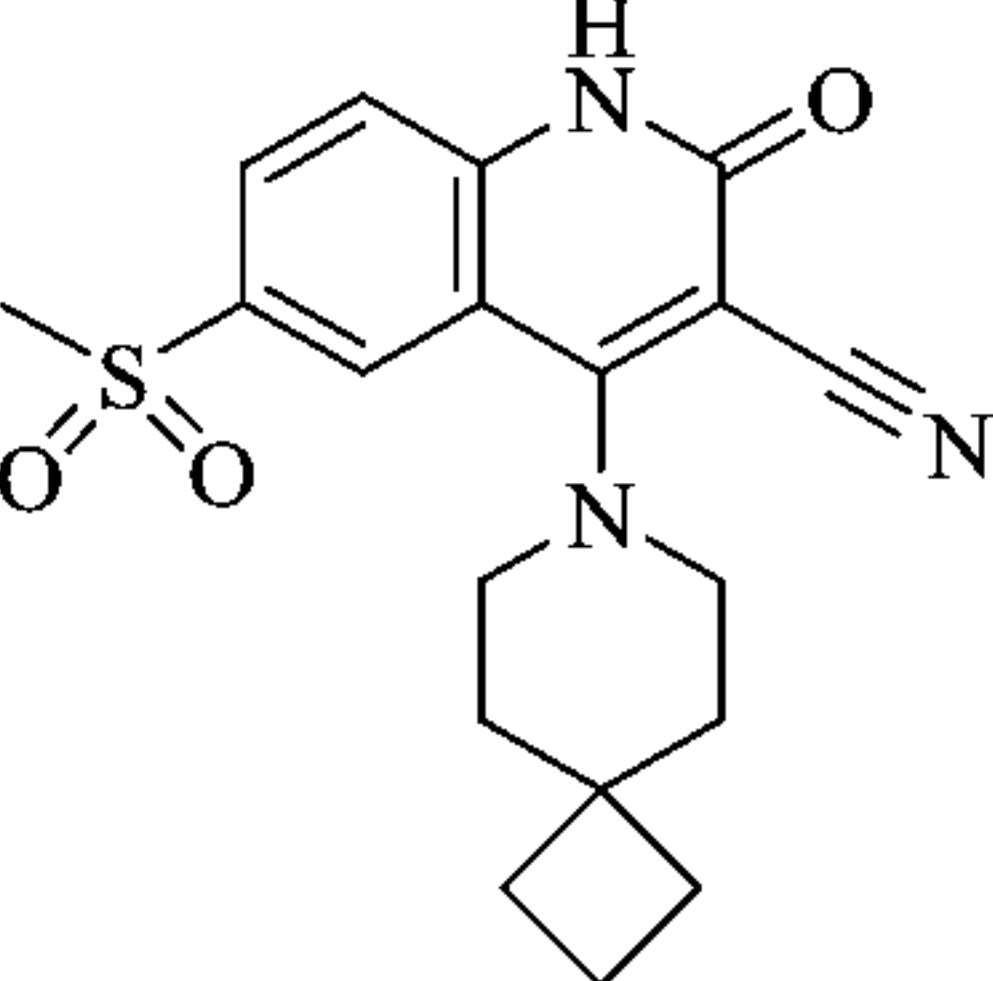
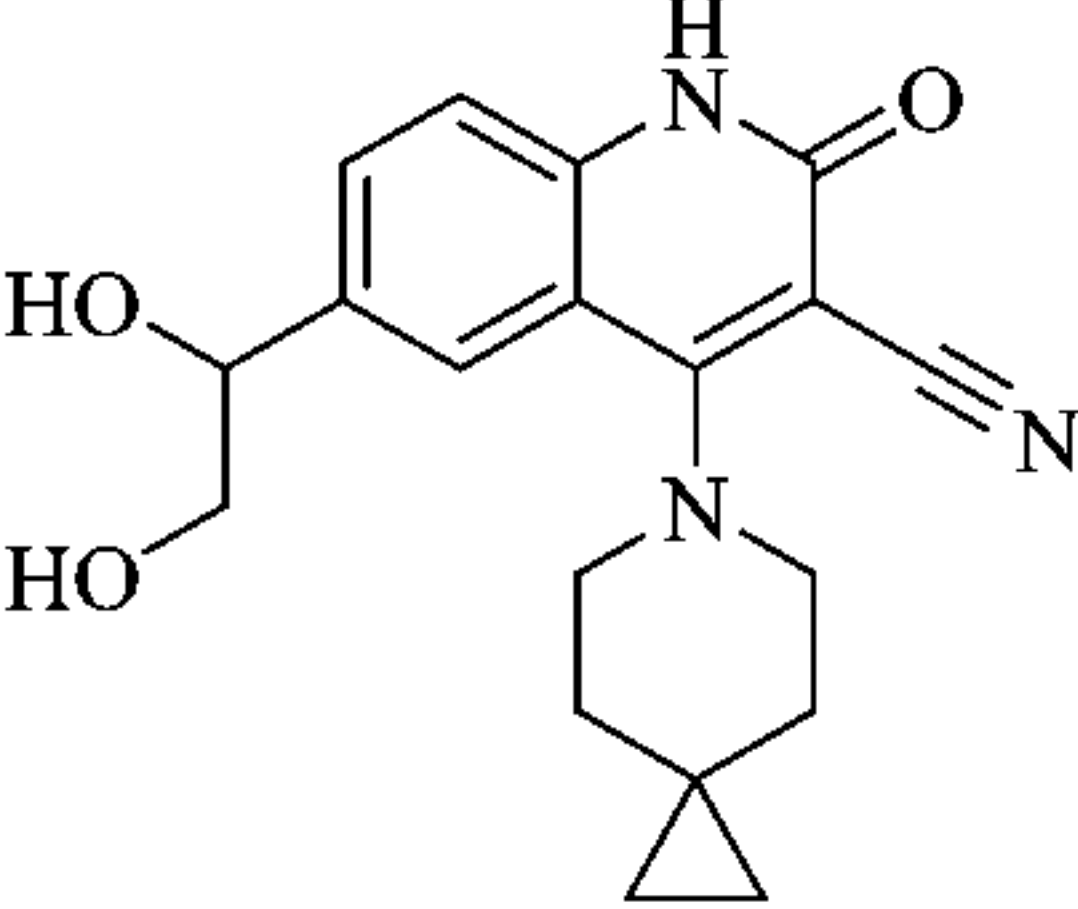
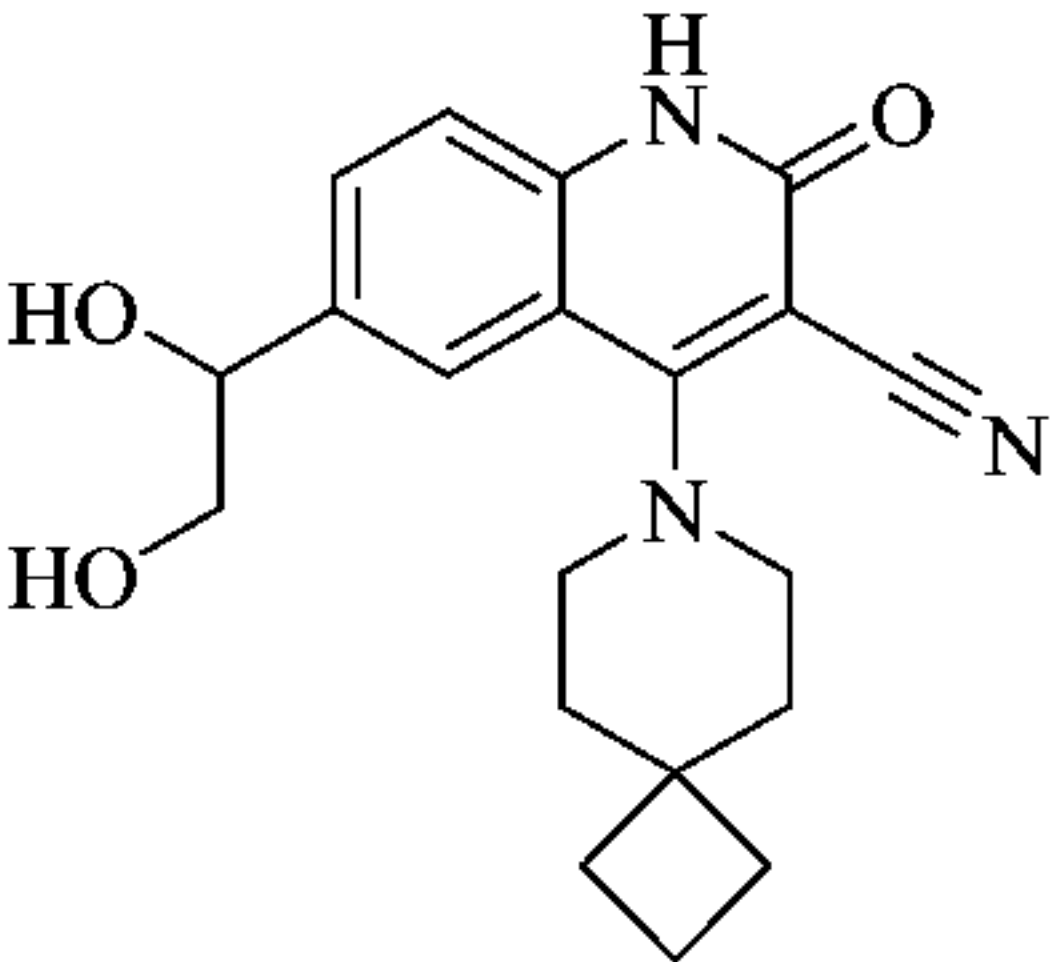
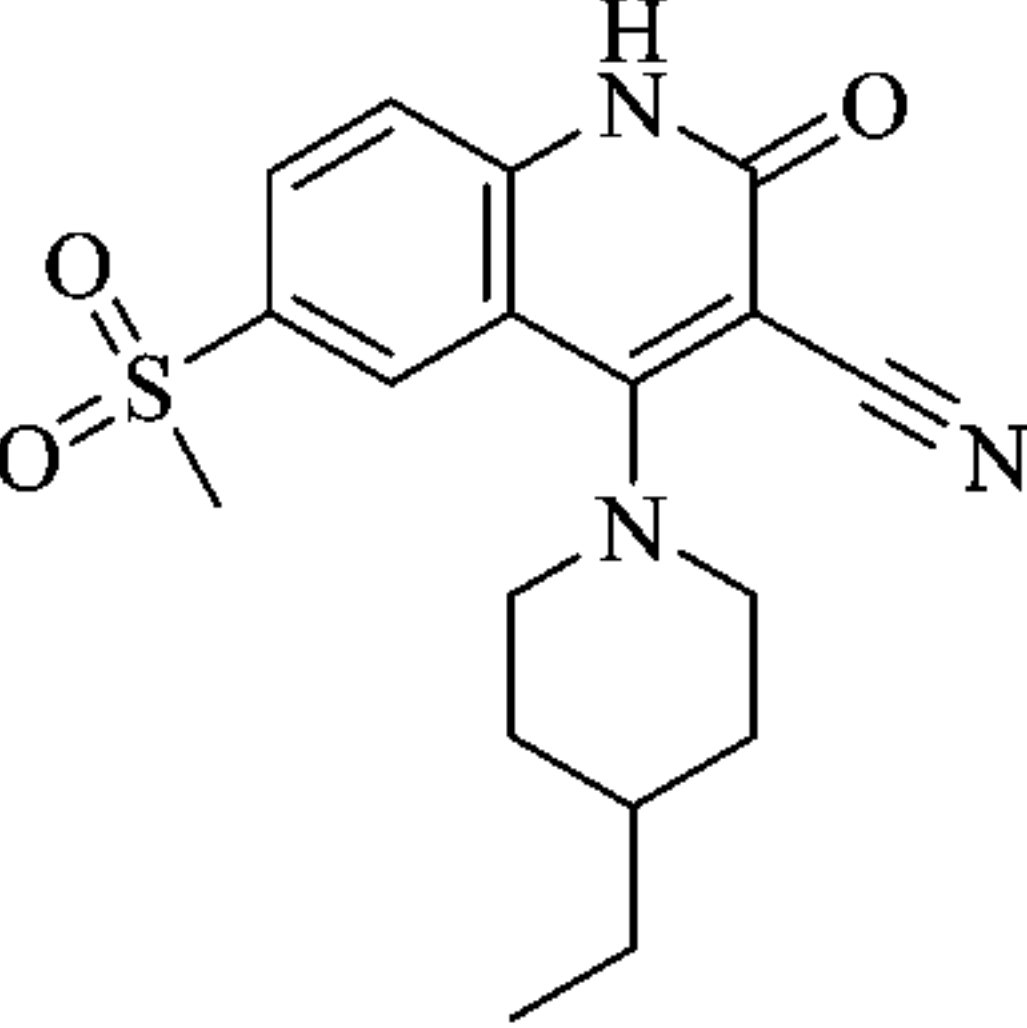
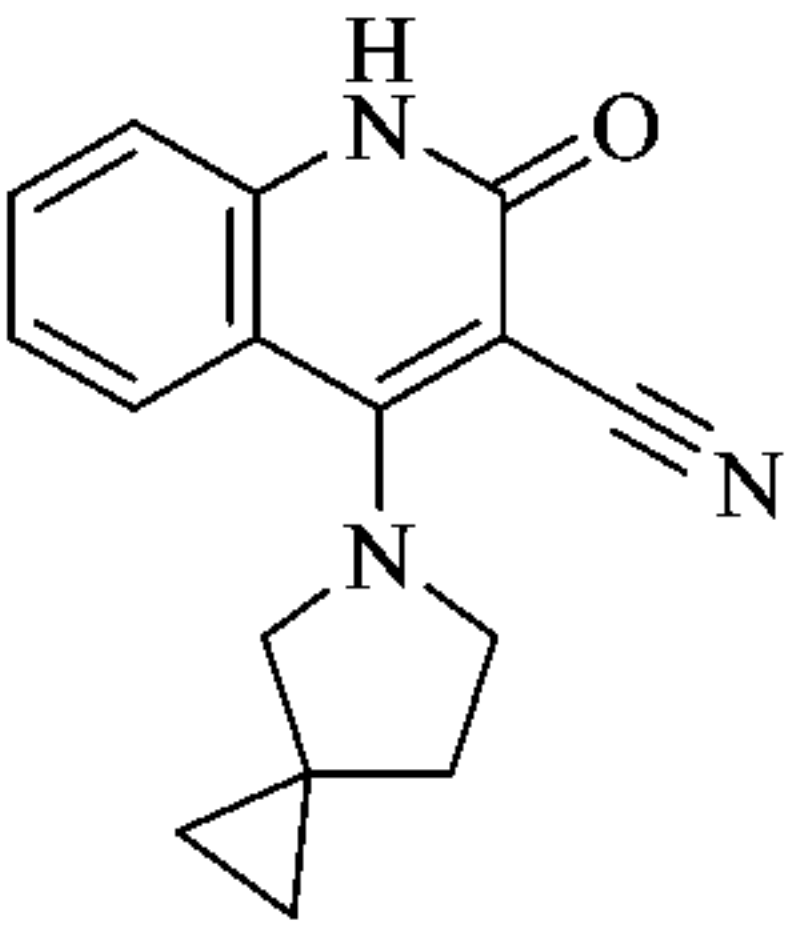
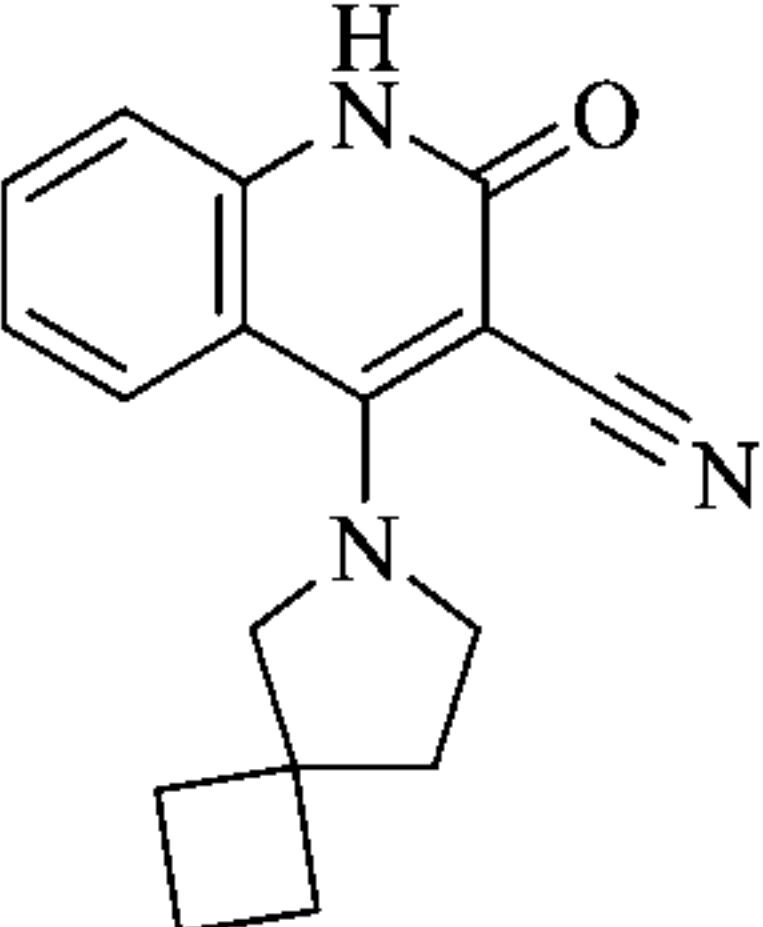
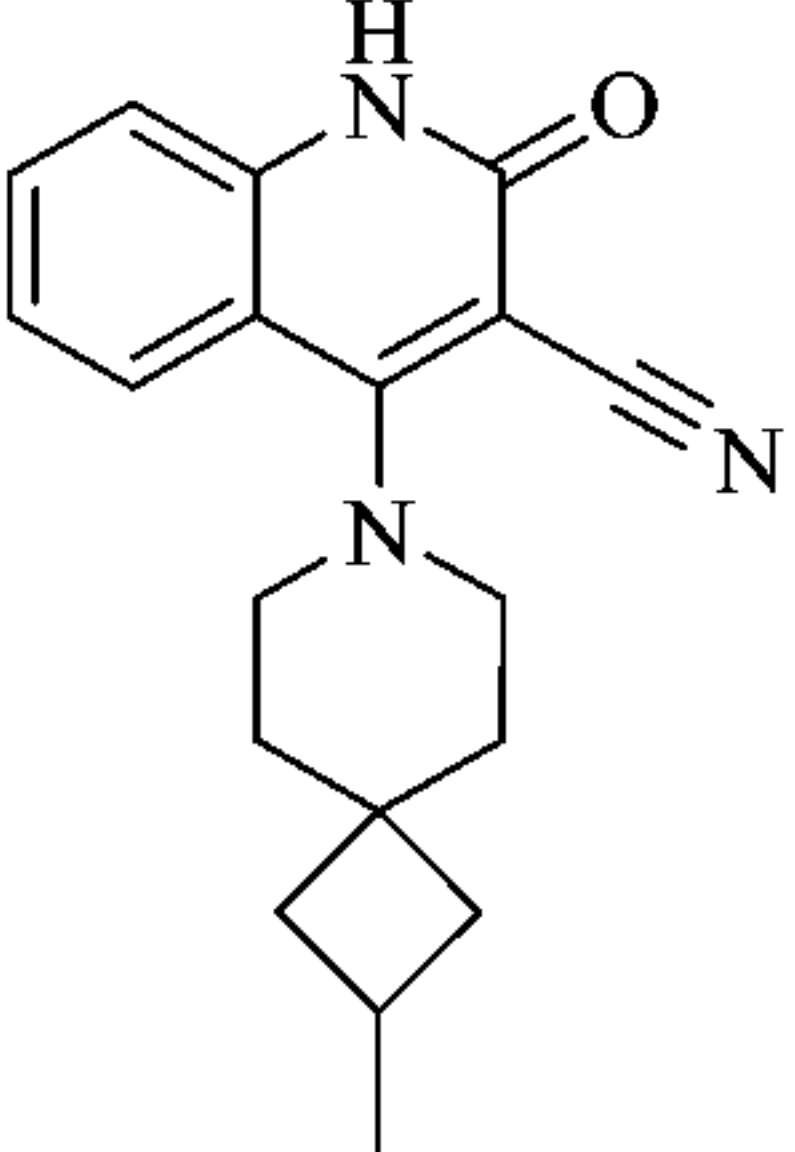
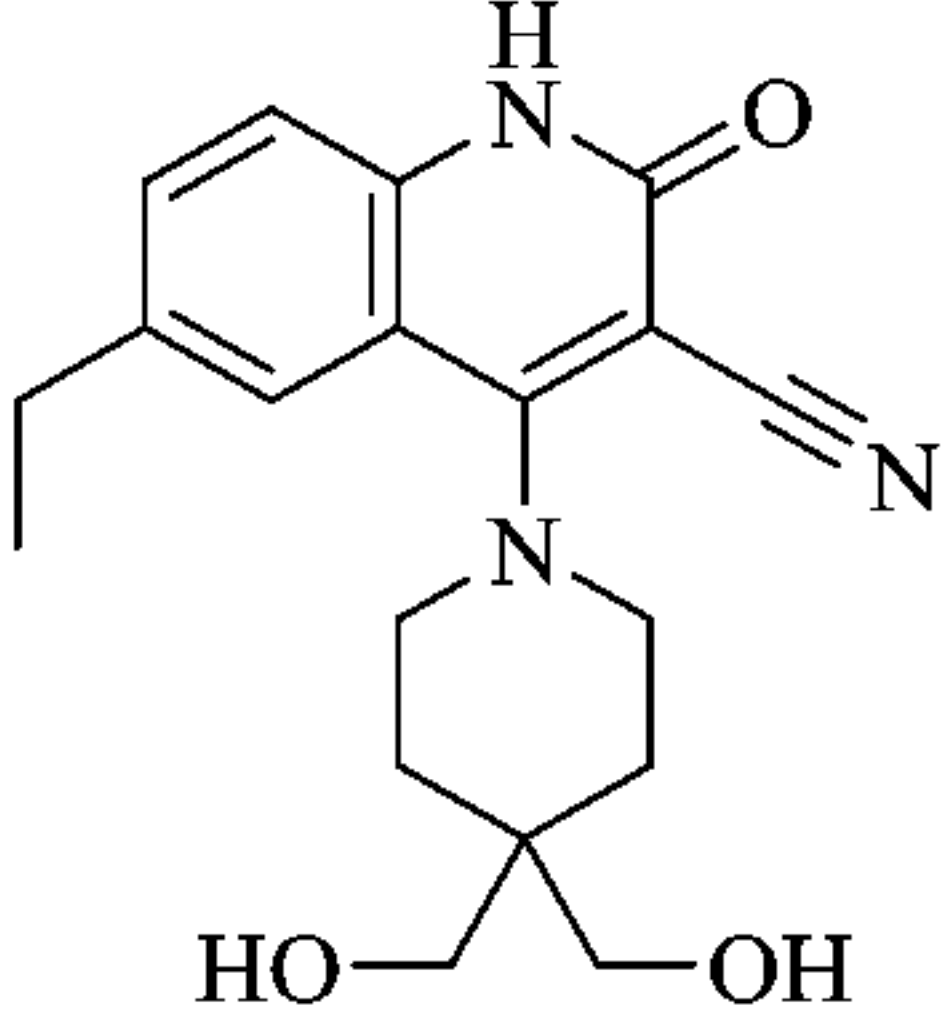
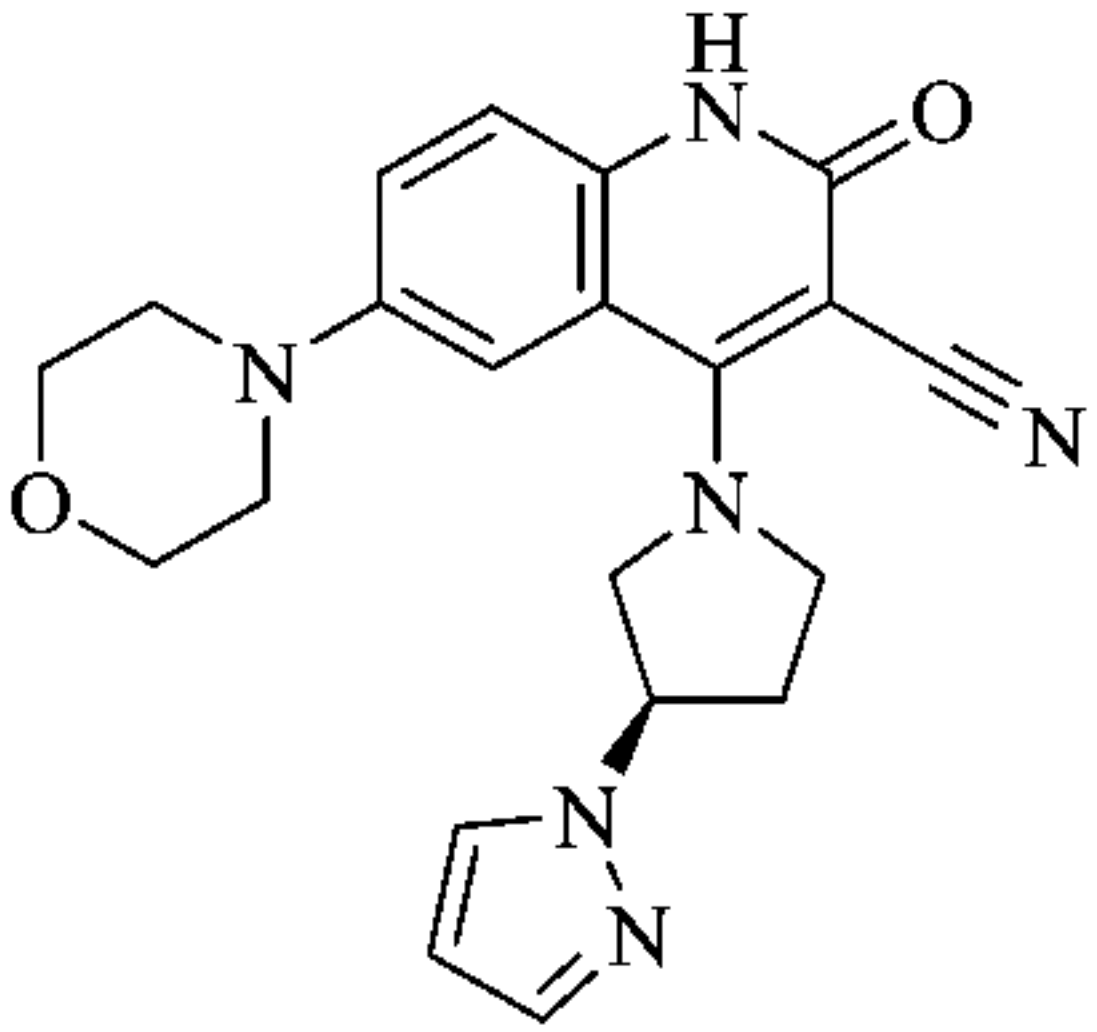
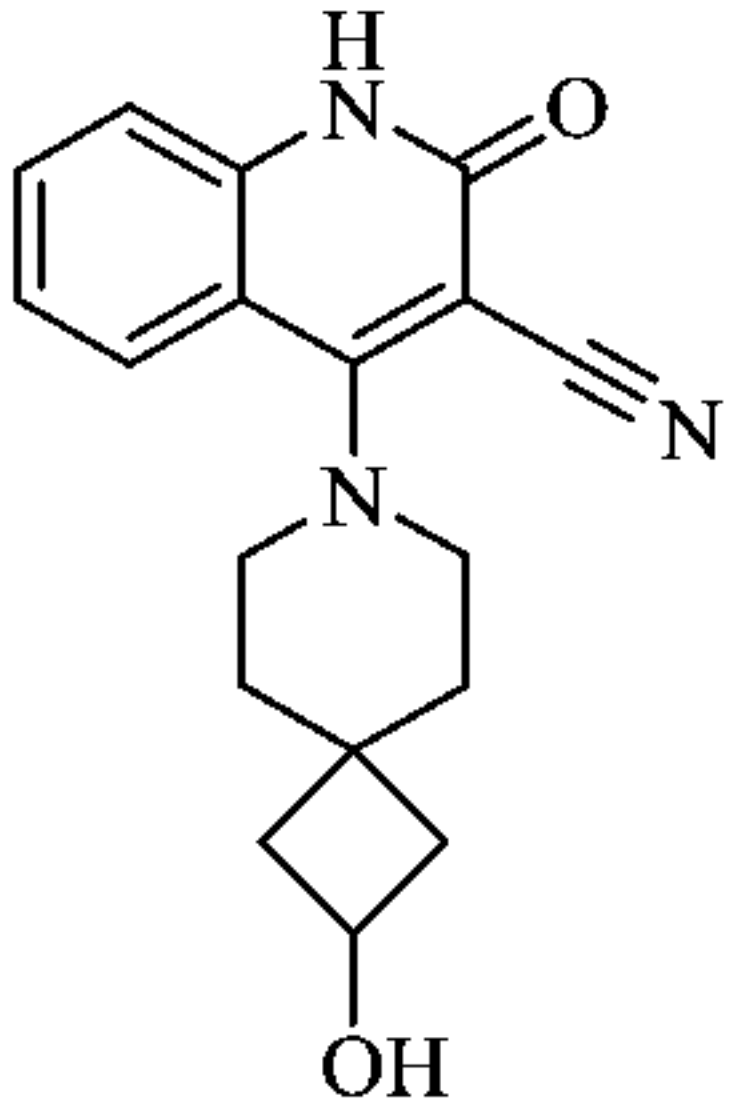
一些實施方式中，環A選自， m 為0； $n(R_2)$ 為溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、被羥基取代的異丙基、甲基氨基羰基、或被羥基和環丙基取代的甲基（或乙基、或丙基，或丁基）、或被甲氧基取代的乙氧基。

【0031】在本發明的一種實施方式中，如前述式（I）或（II）所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、異構體見表1：

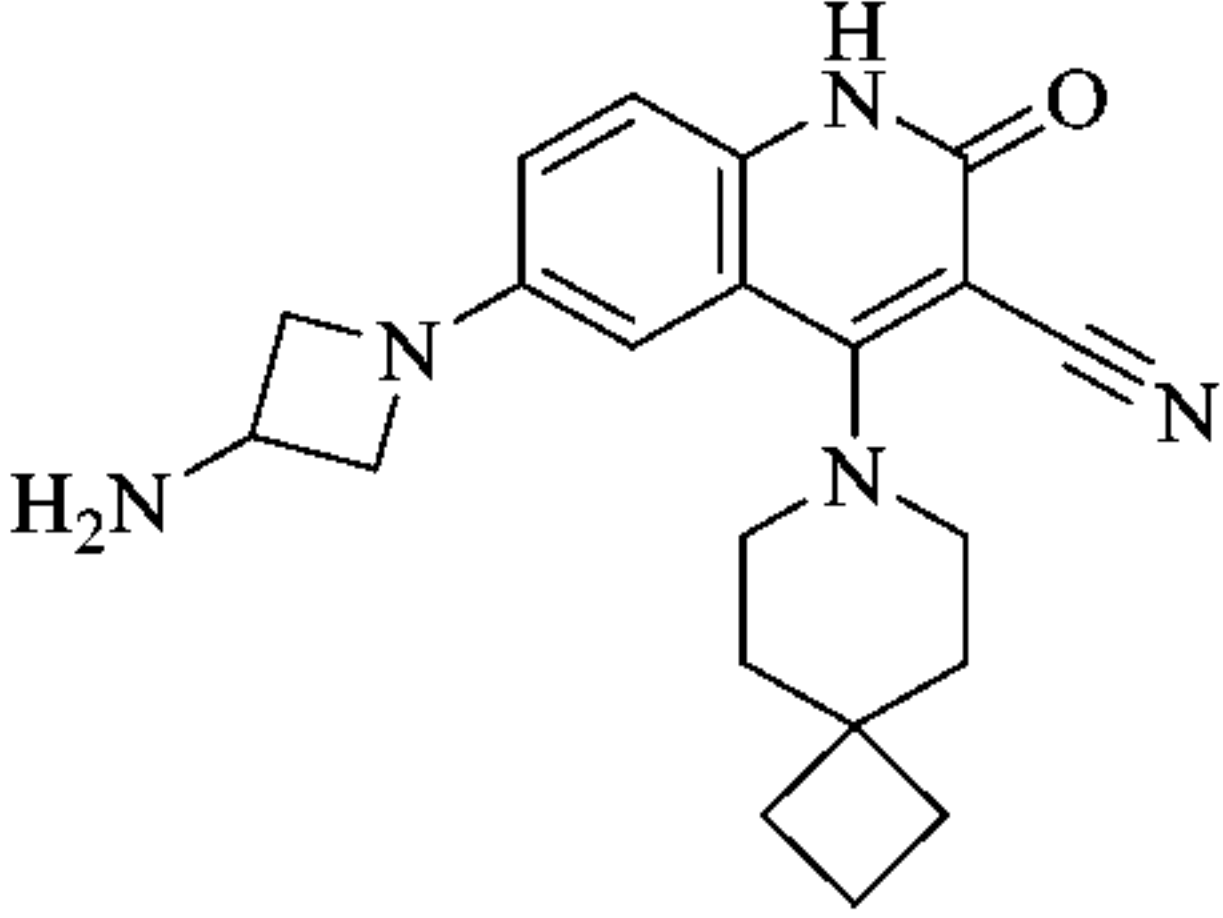
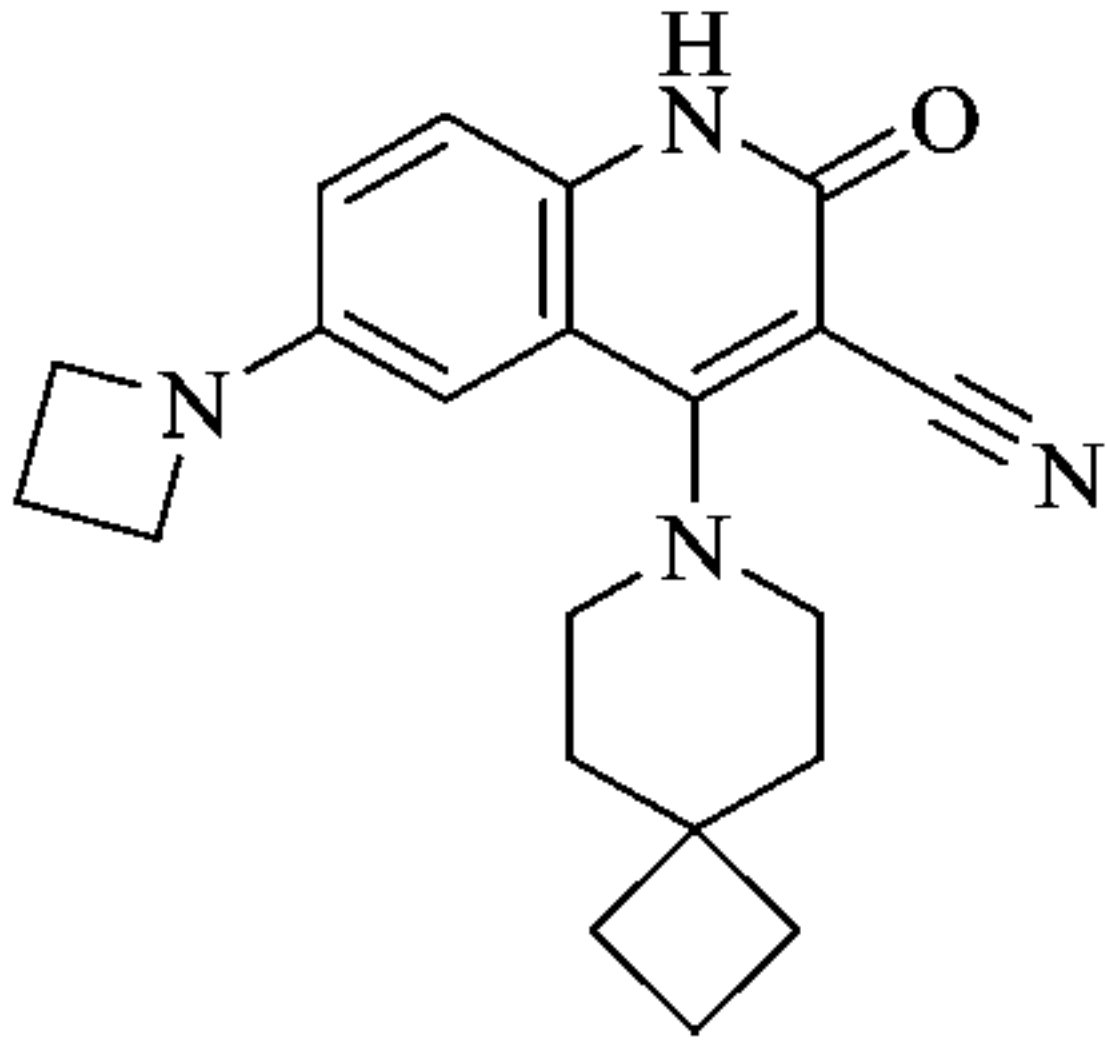
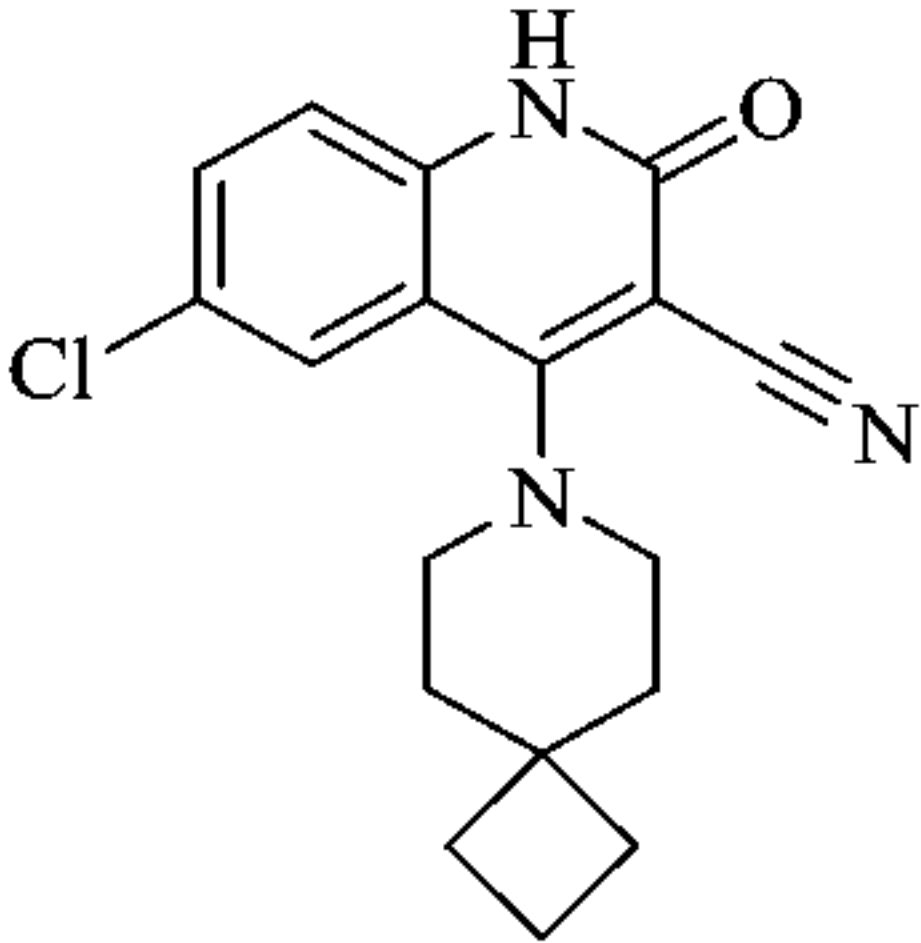
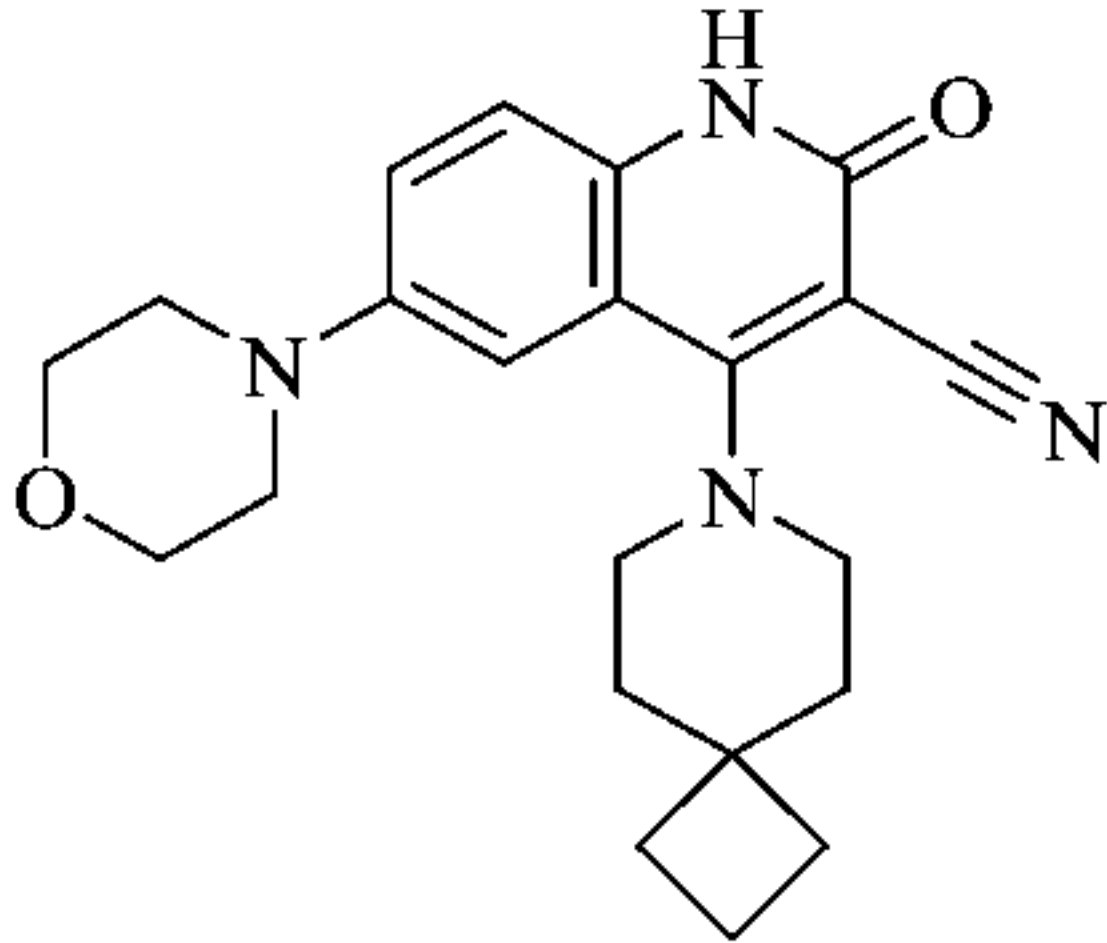
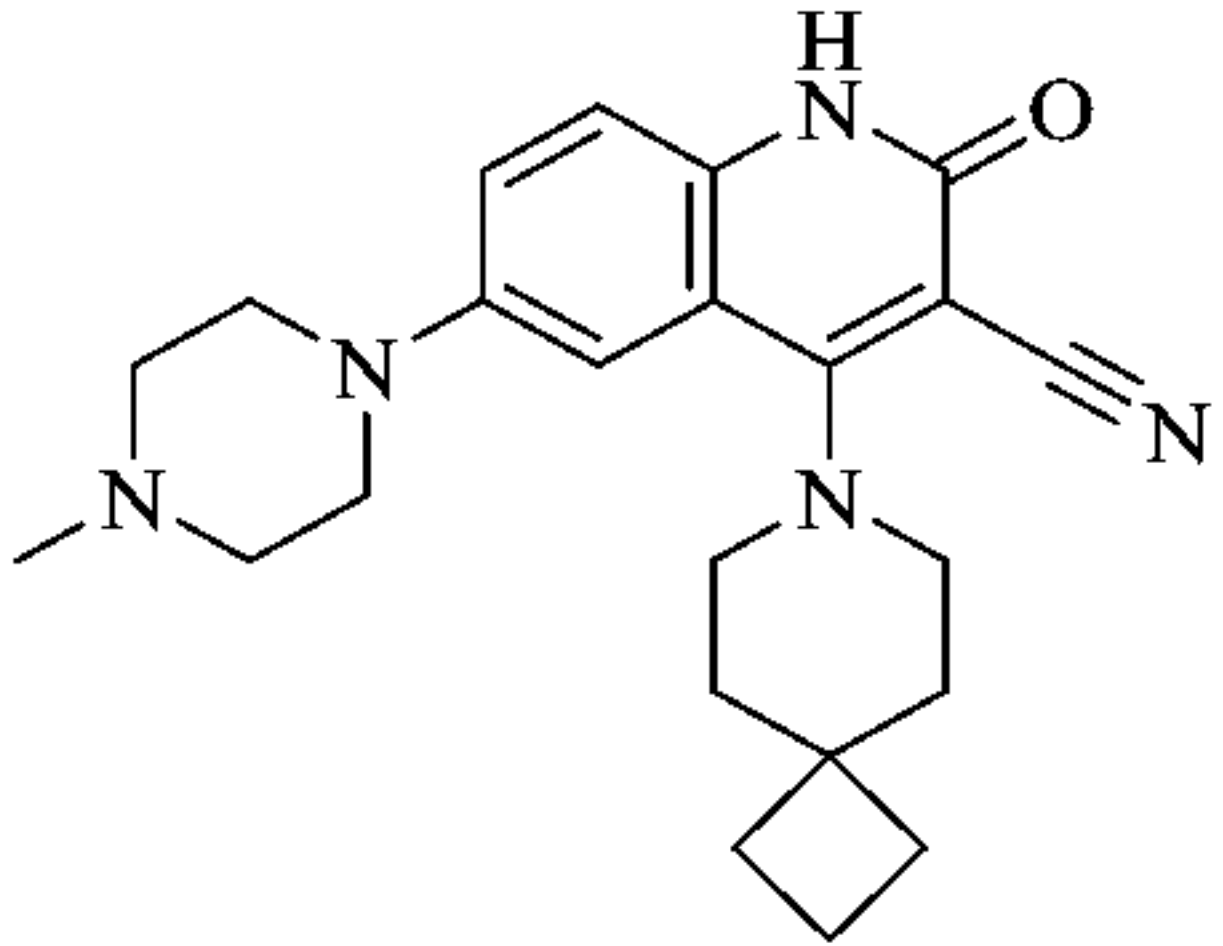
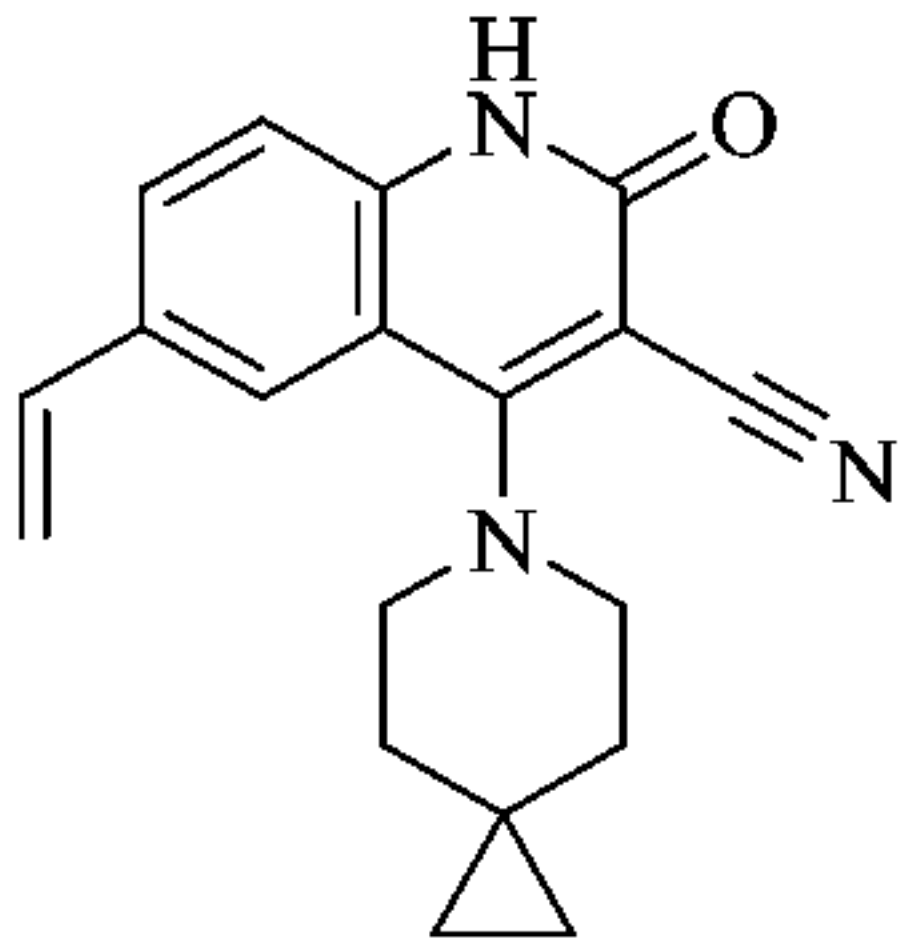
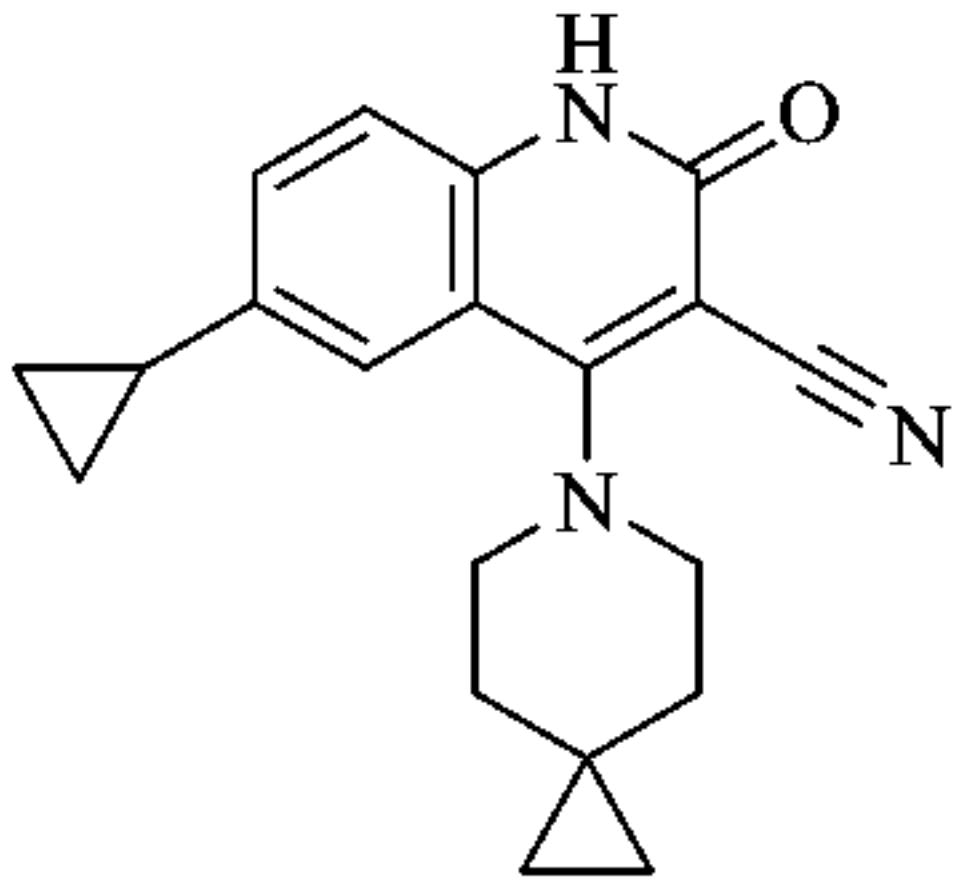
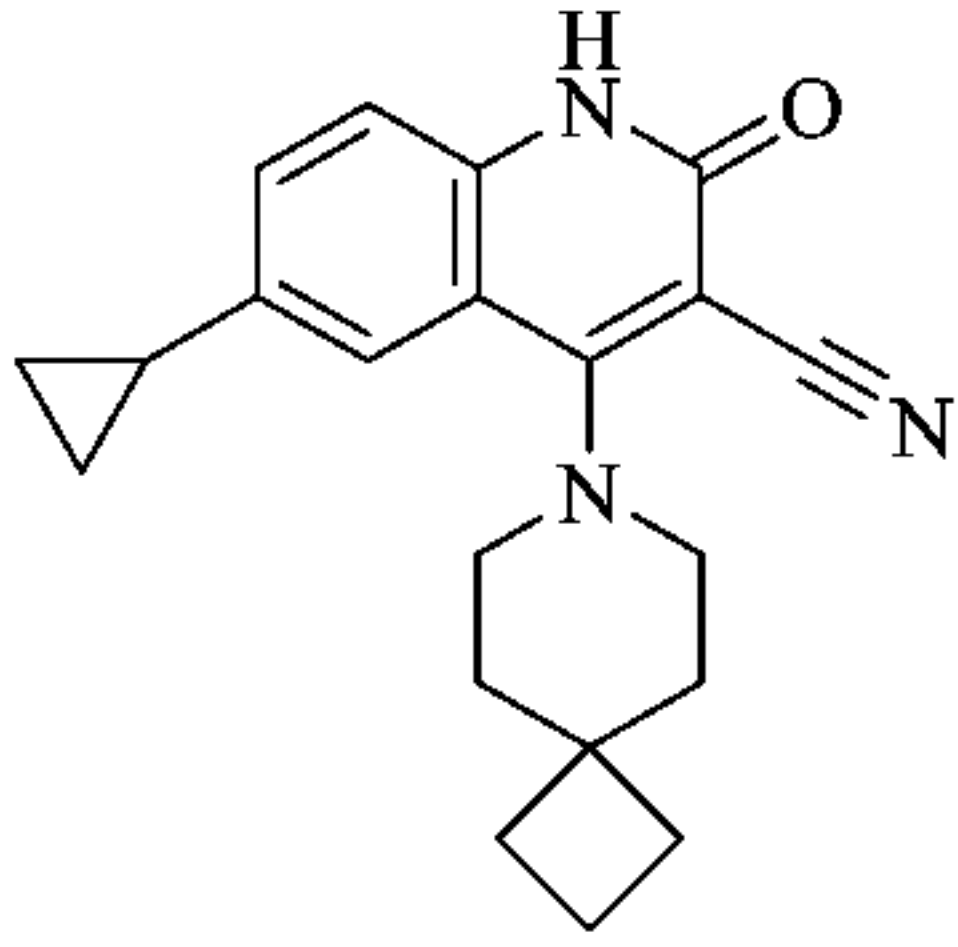
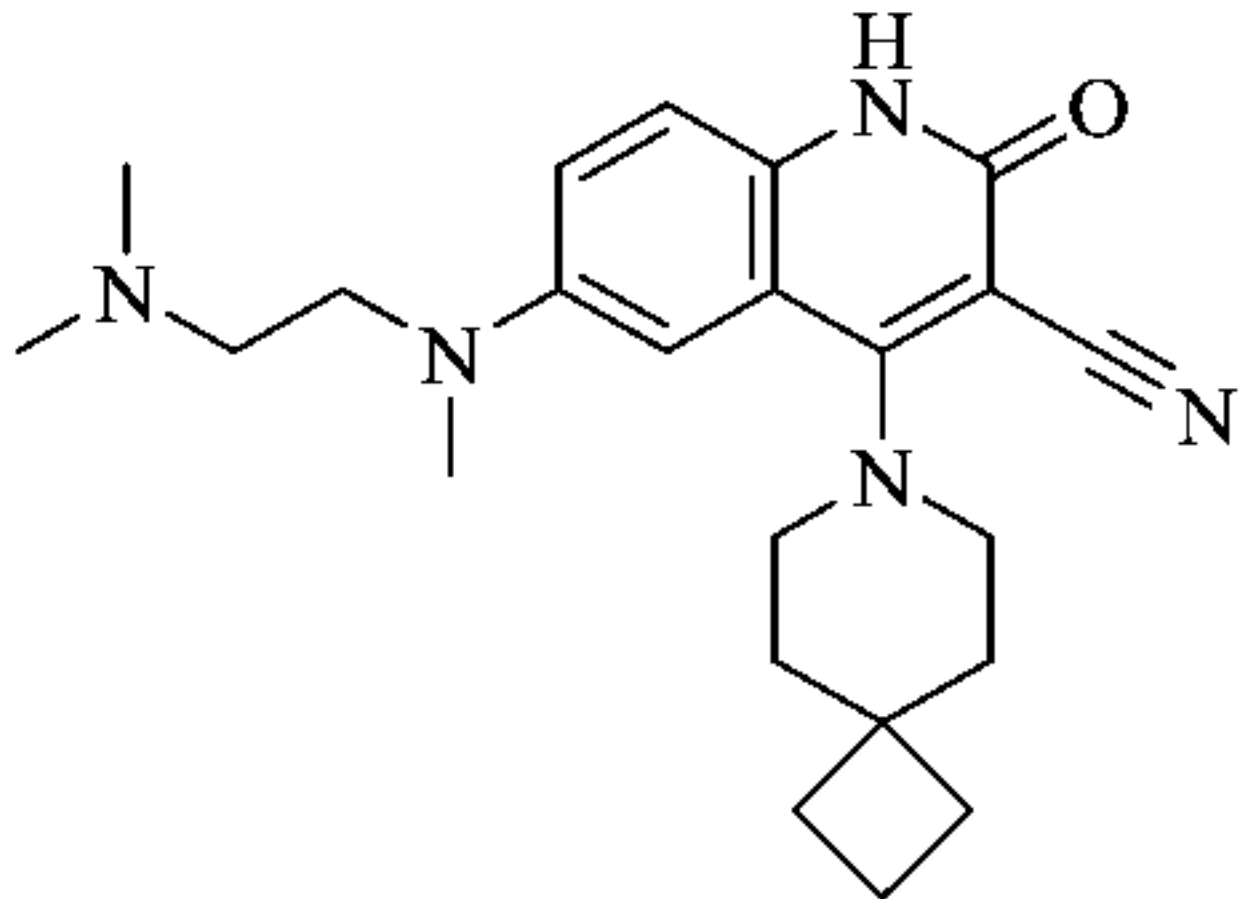
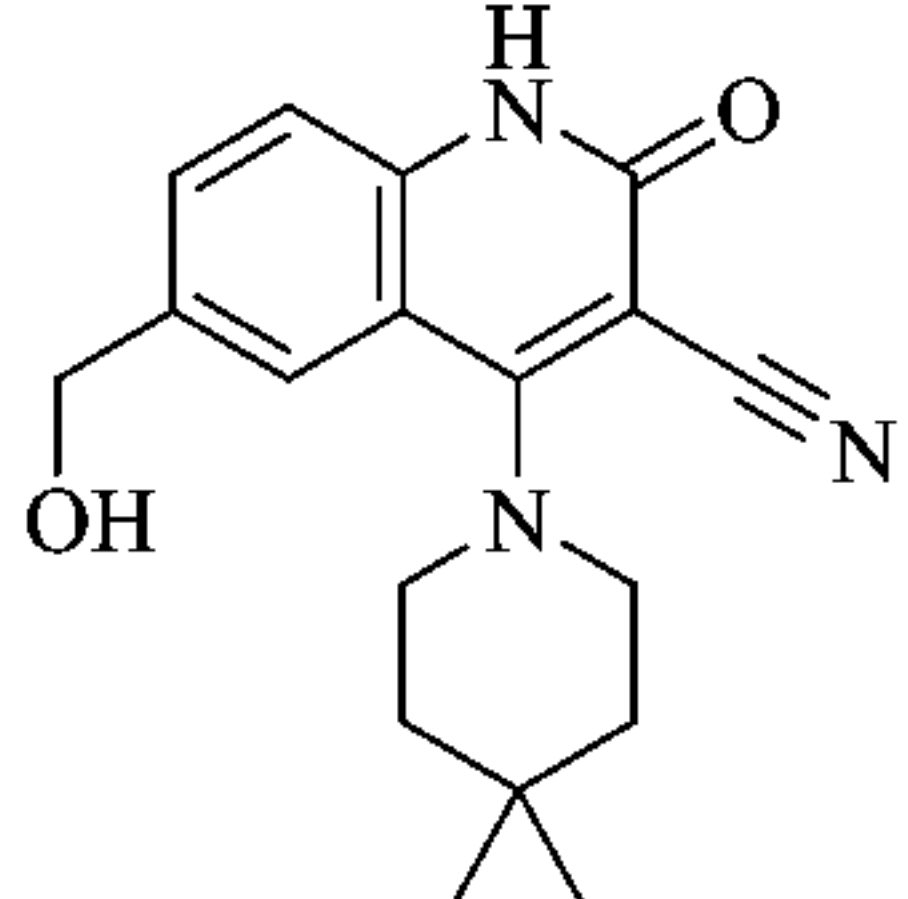
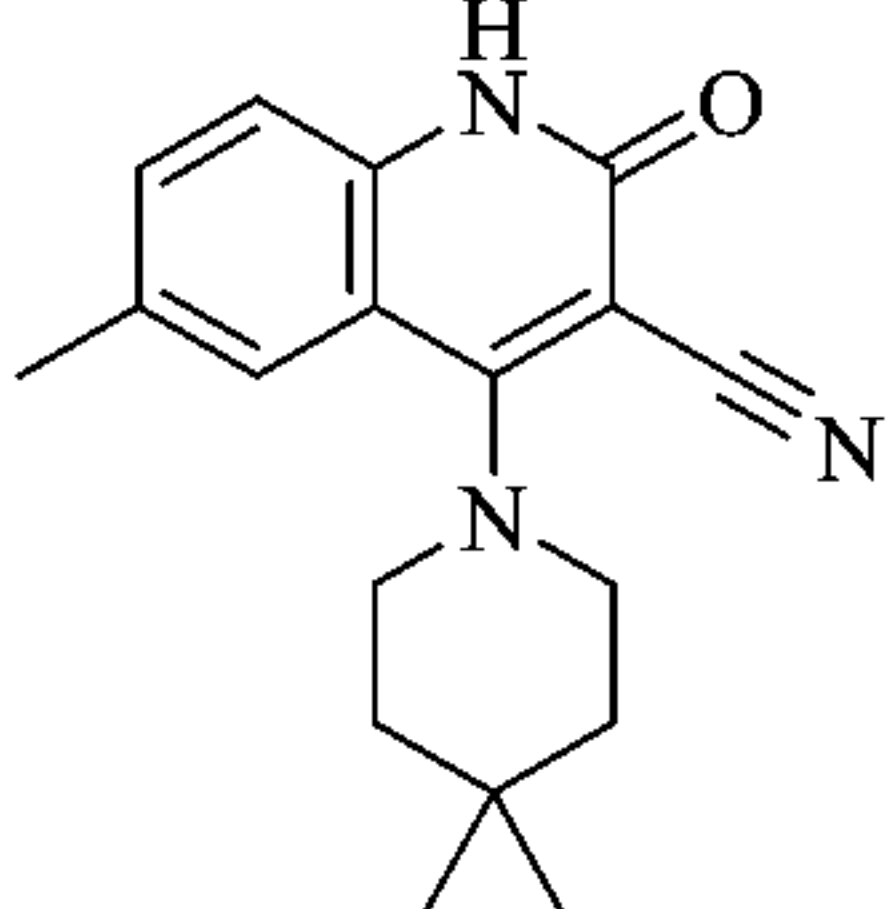
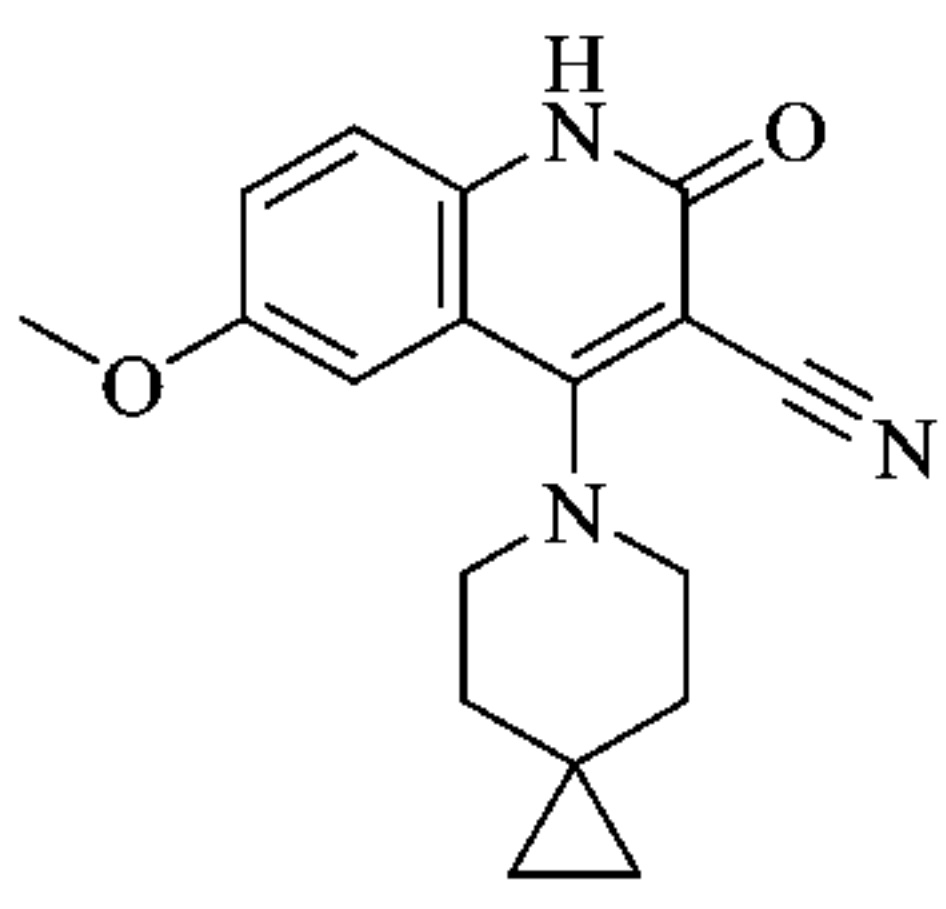
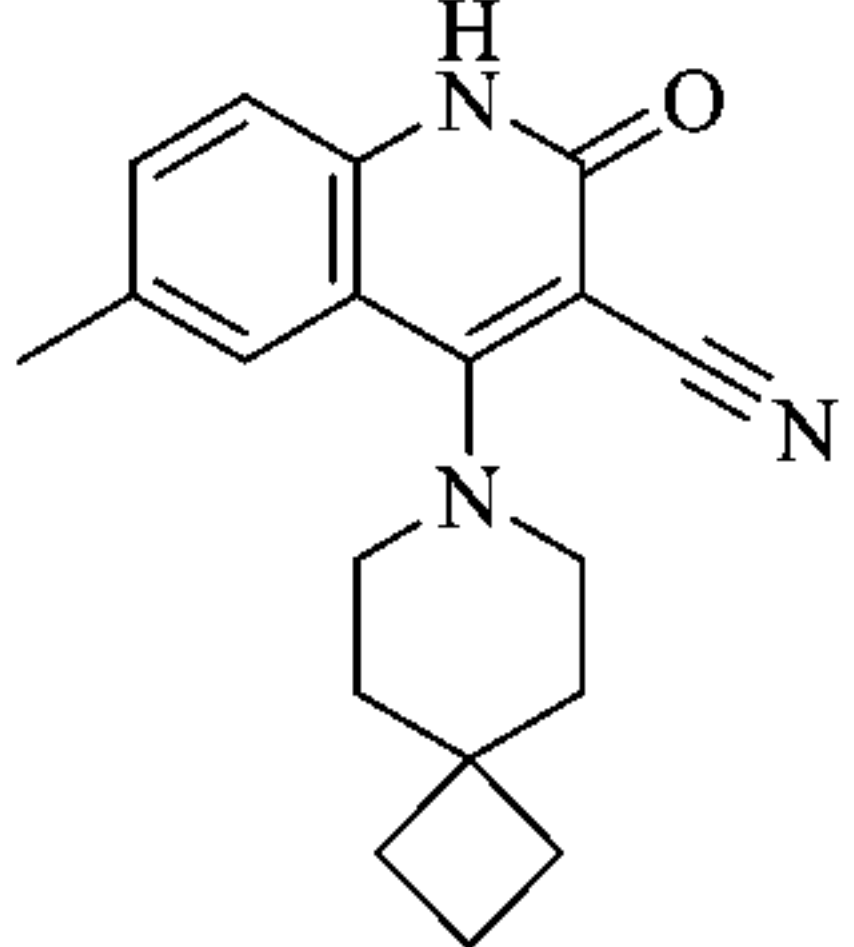
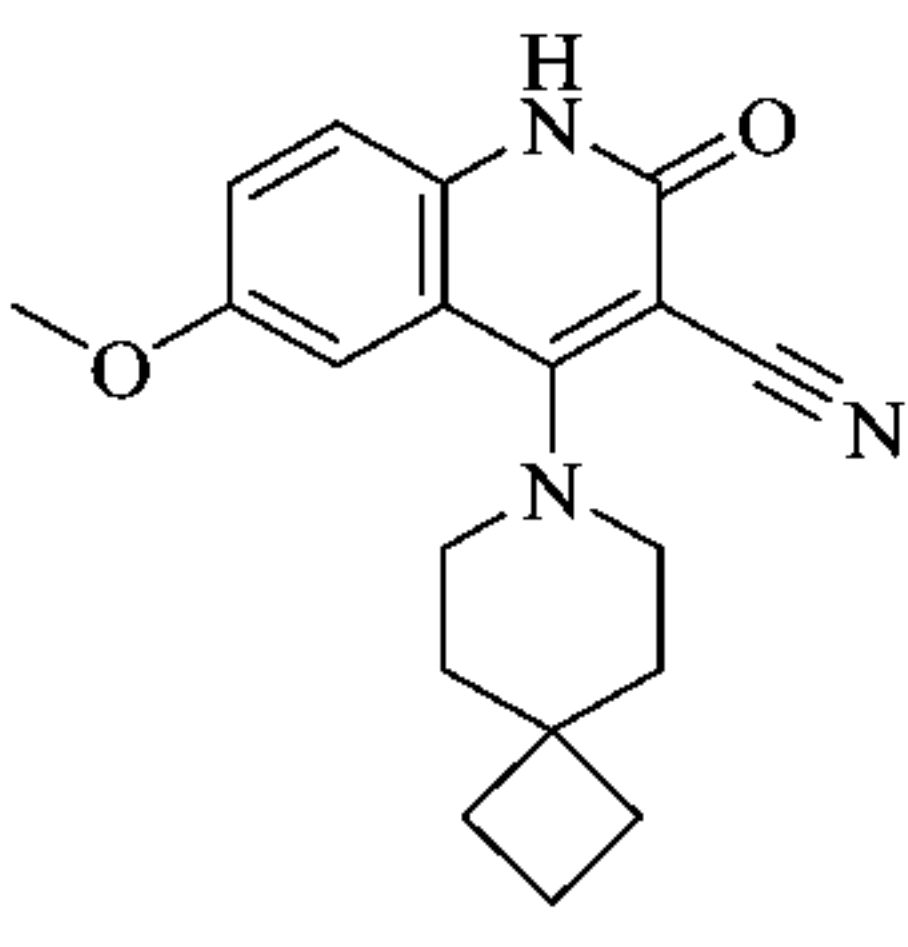
序號	結構	序號	結構
----	----	----	----

序號	結構	序號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

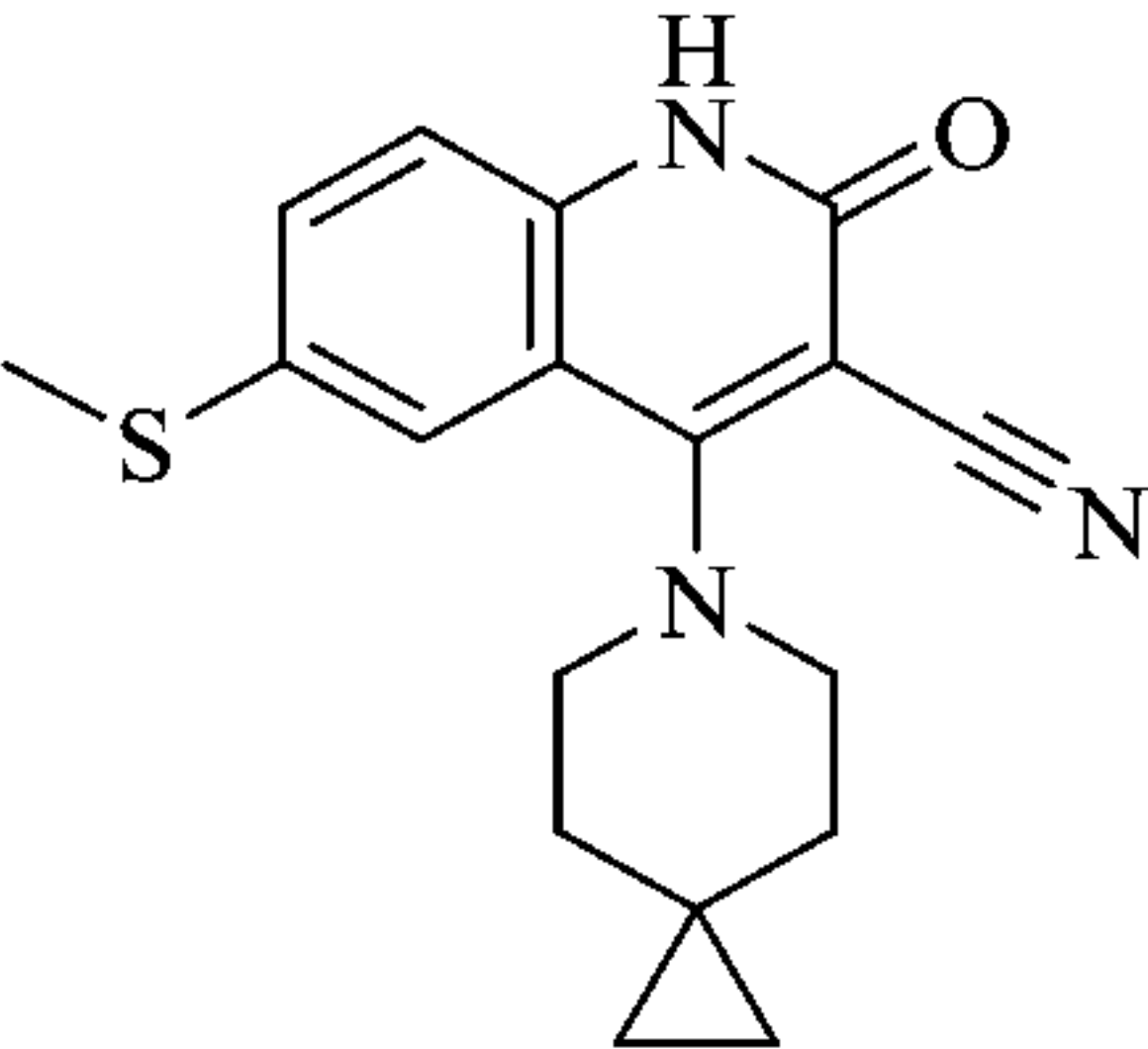
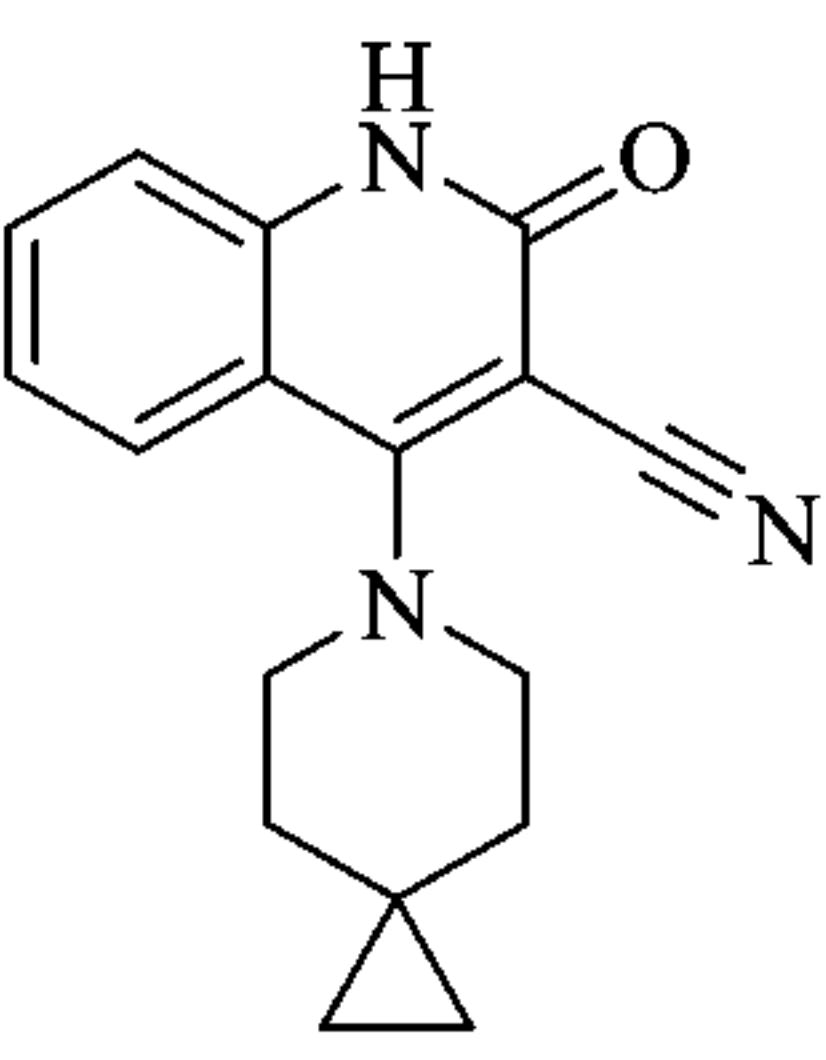
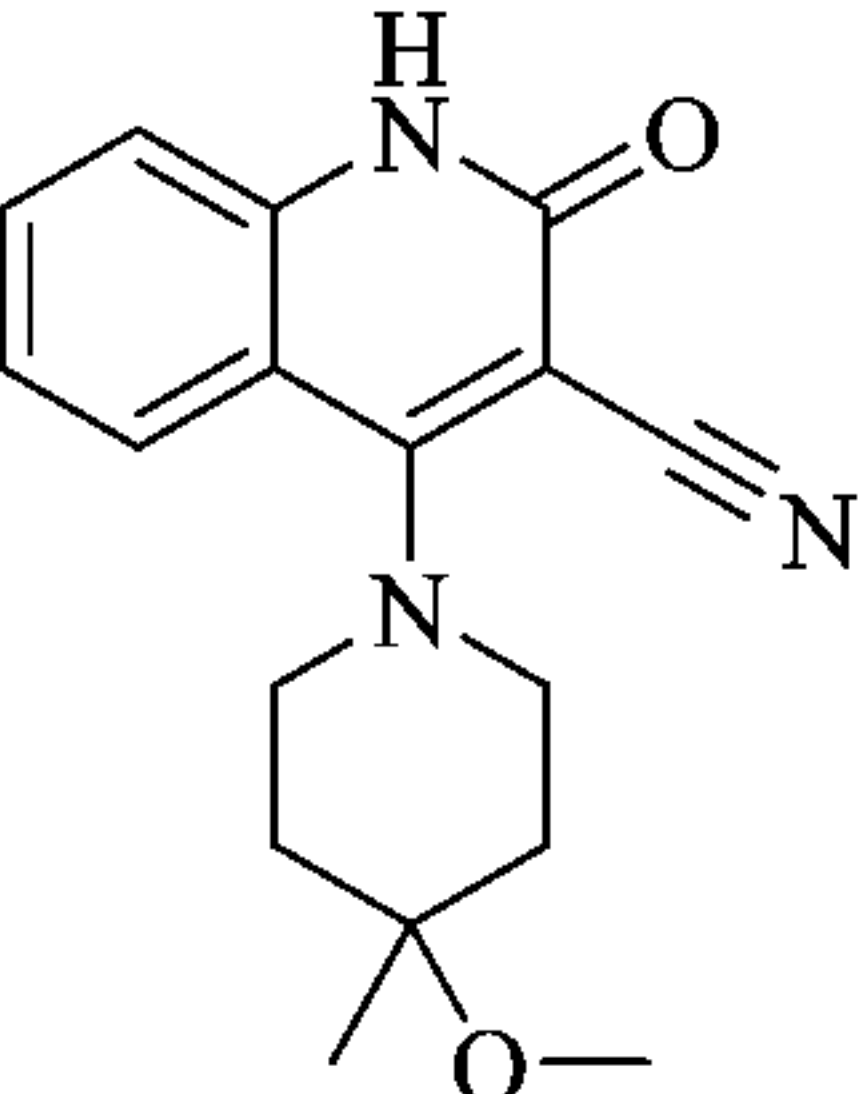
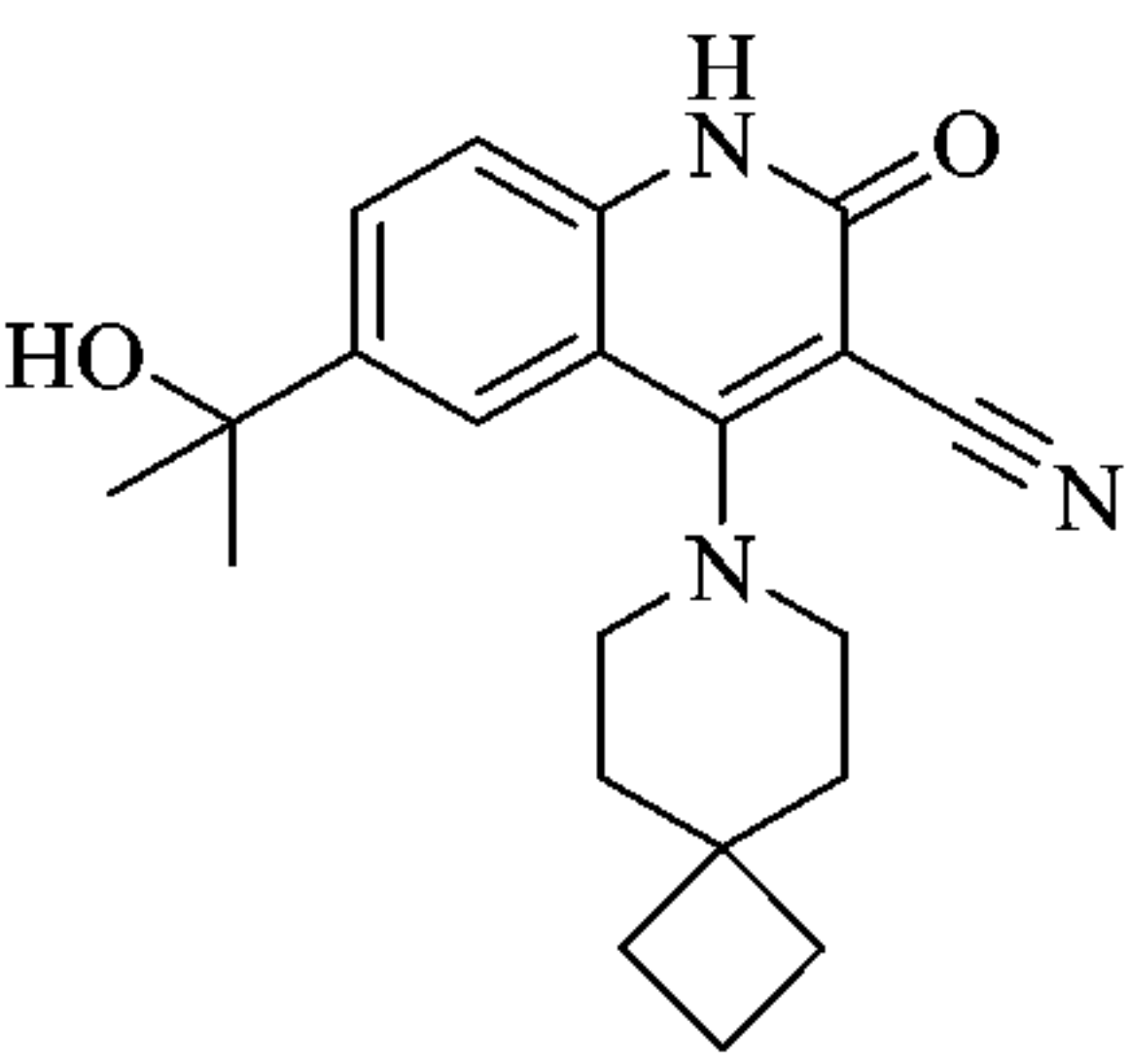
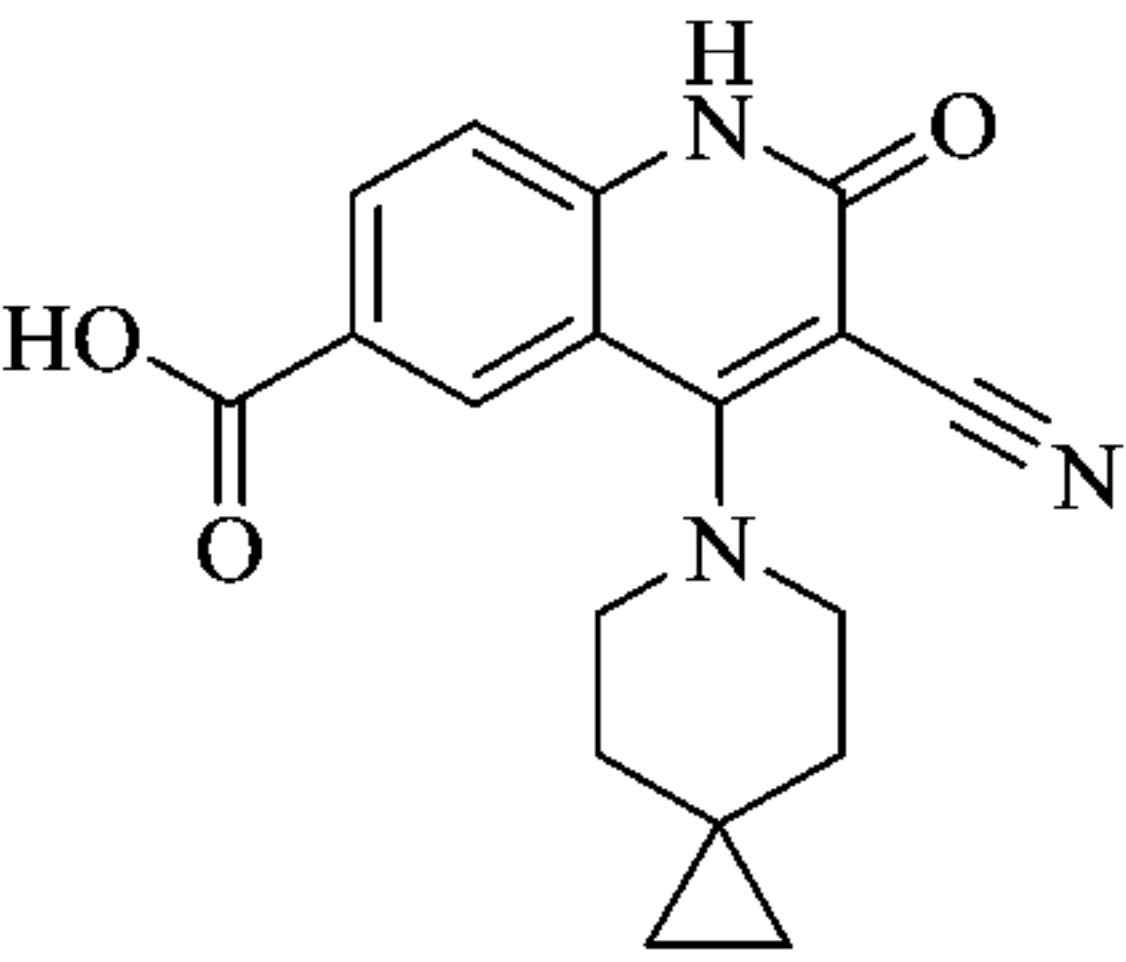
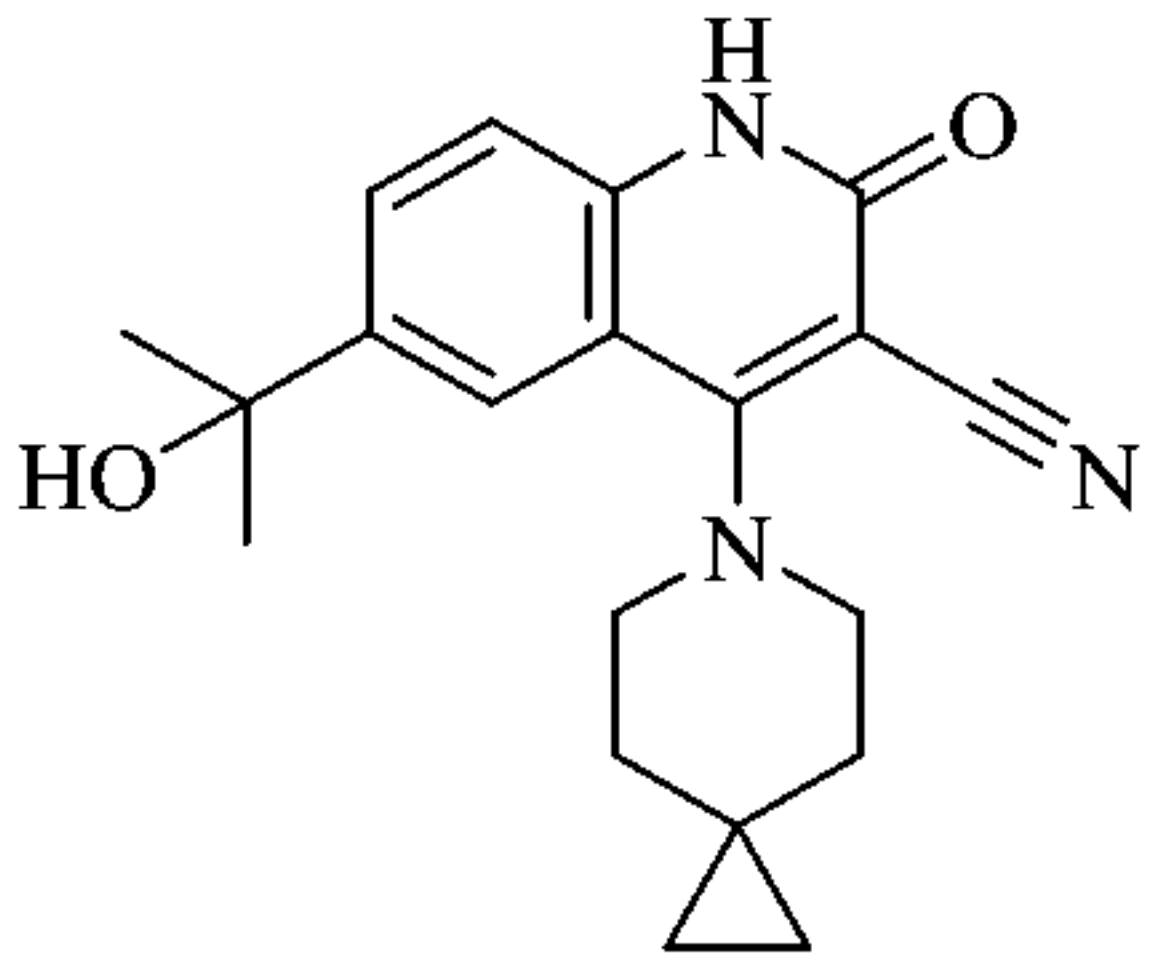
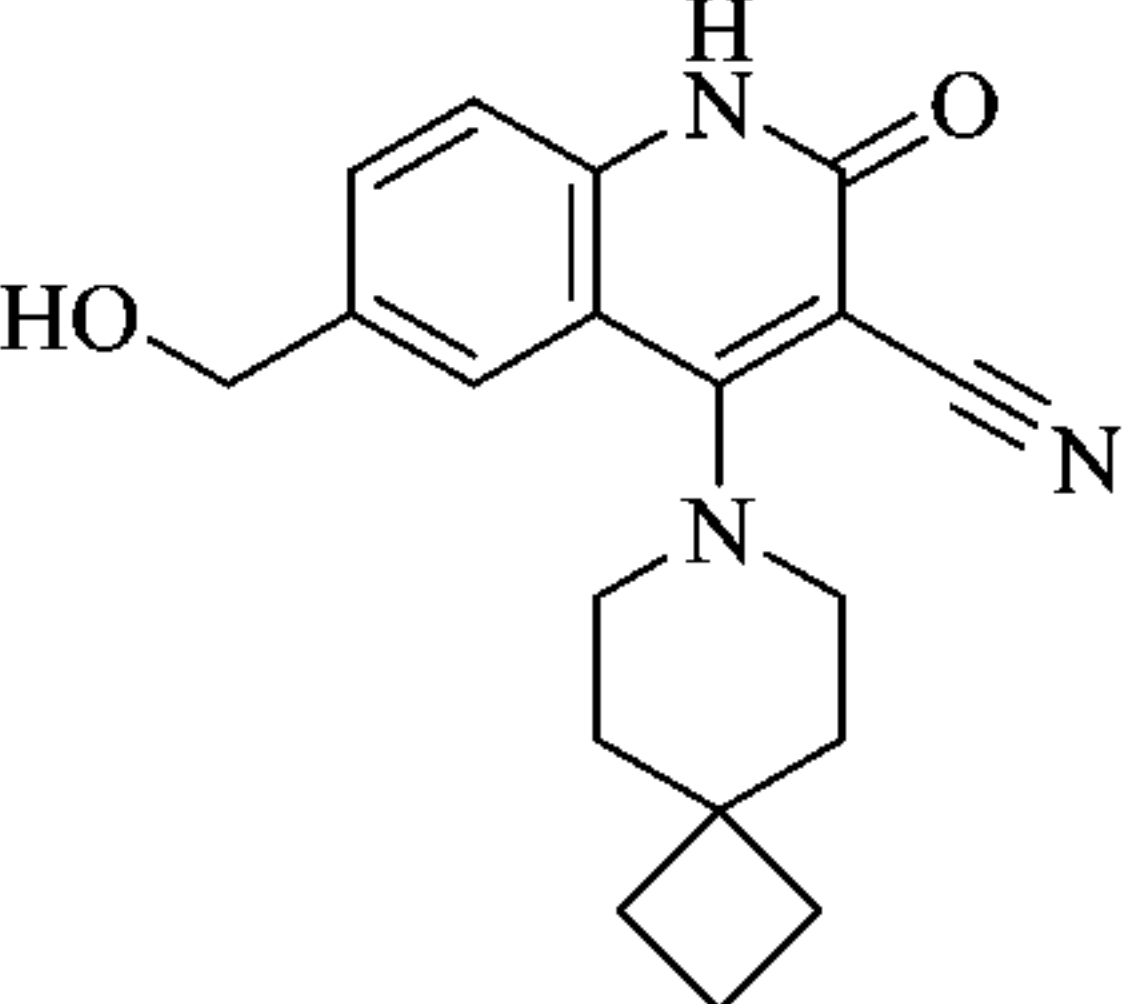
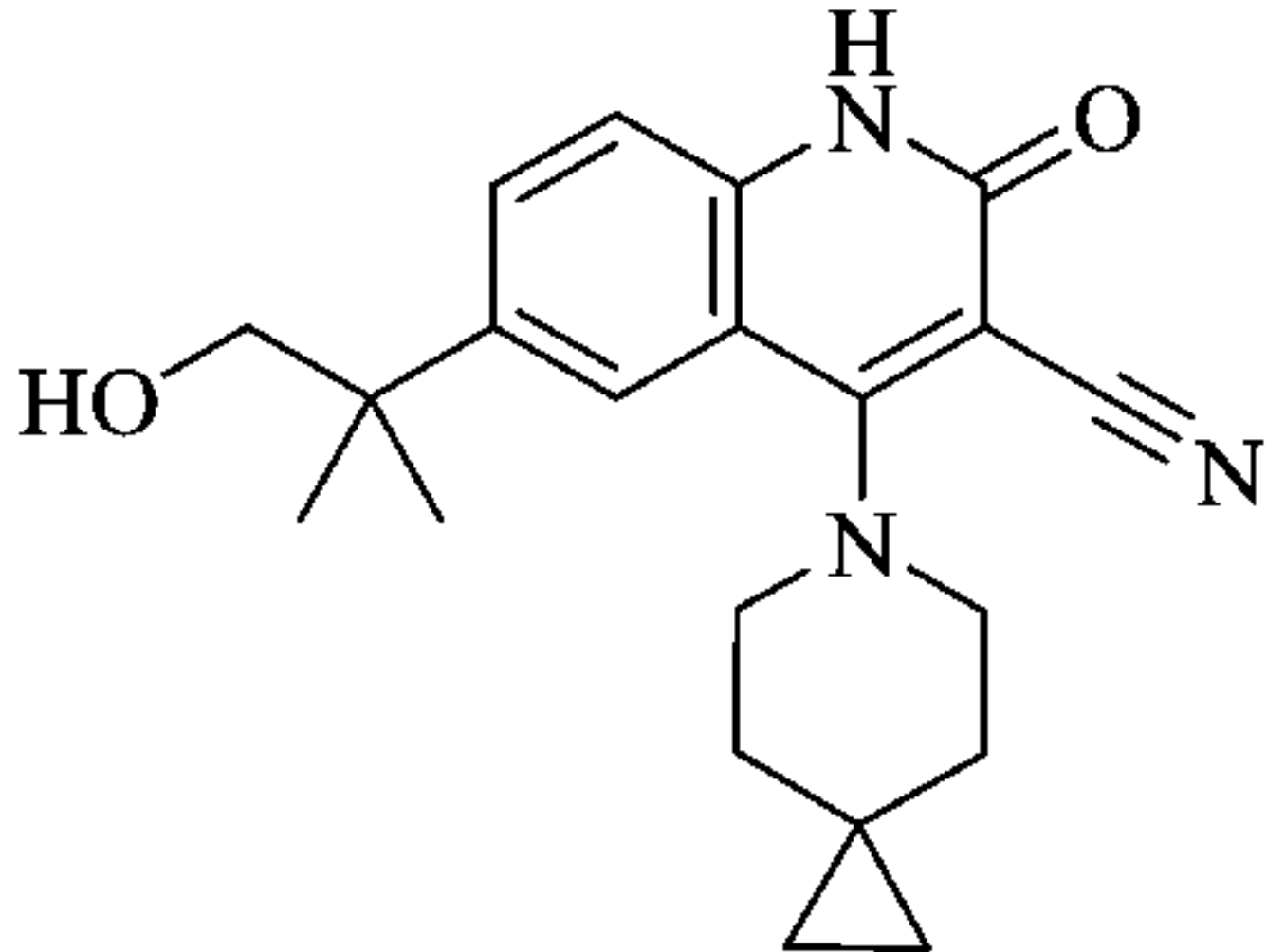
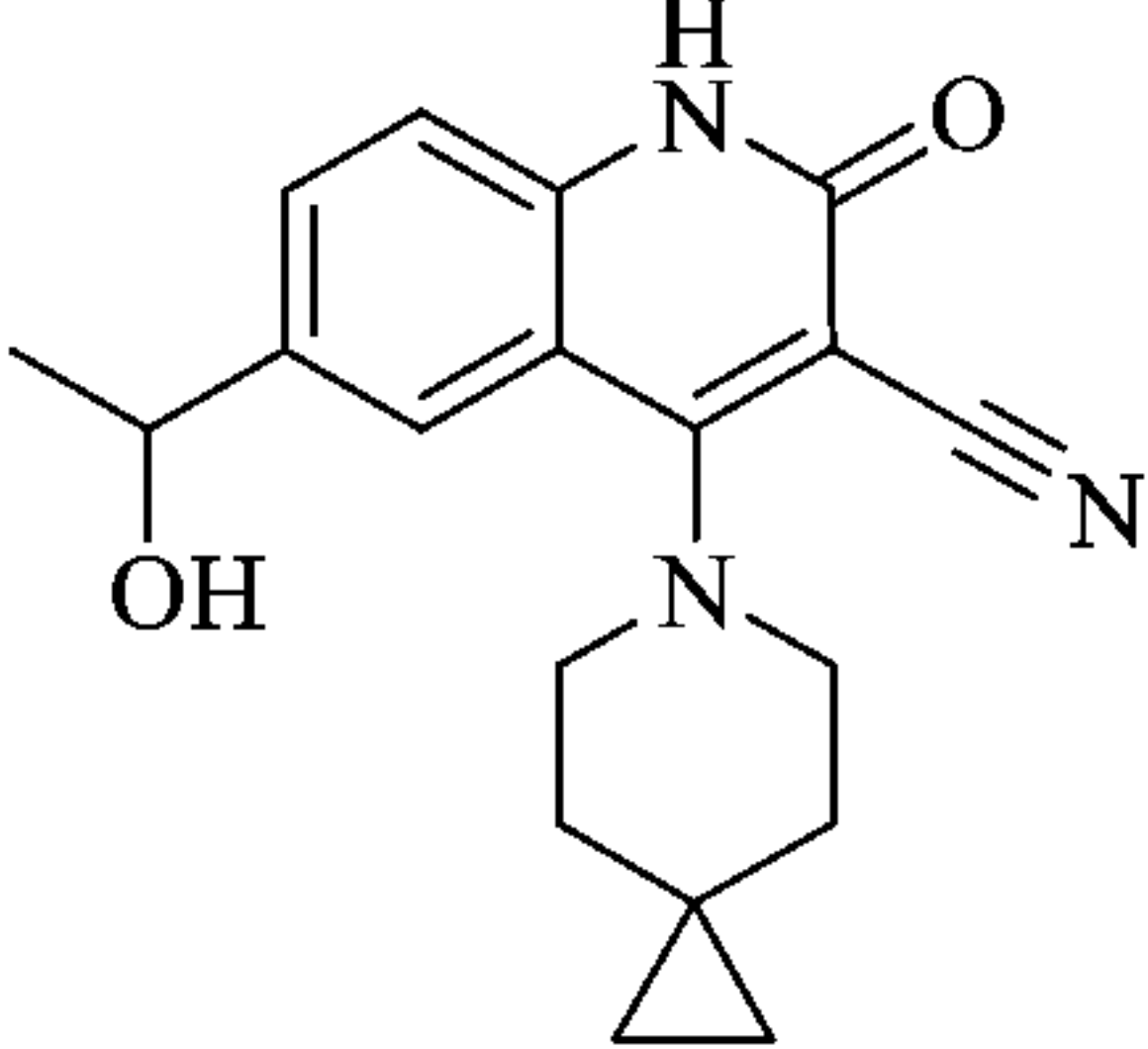
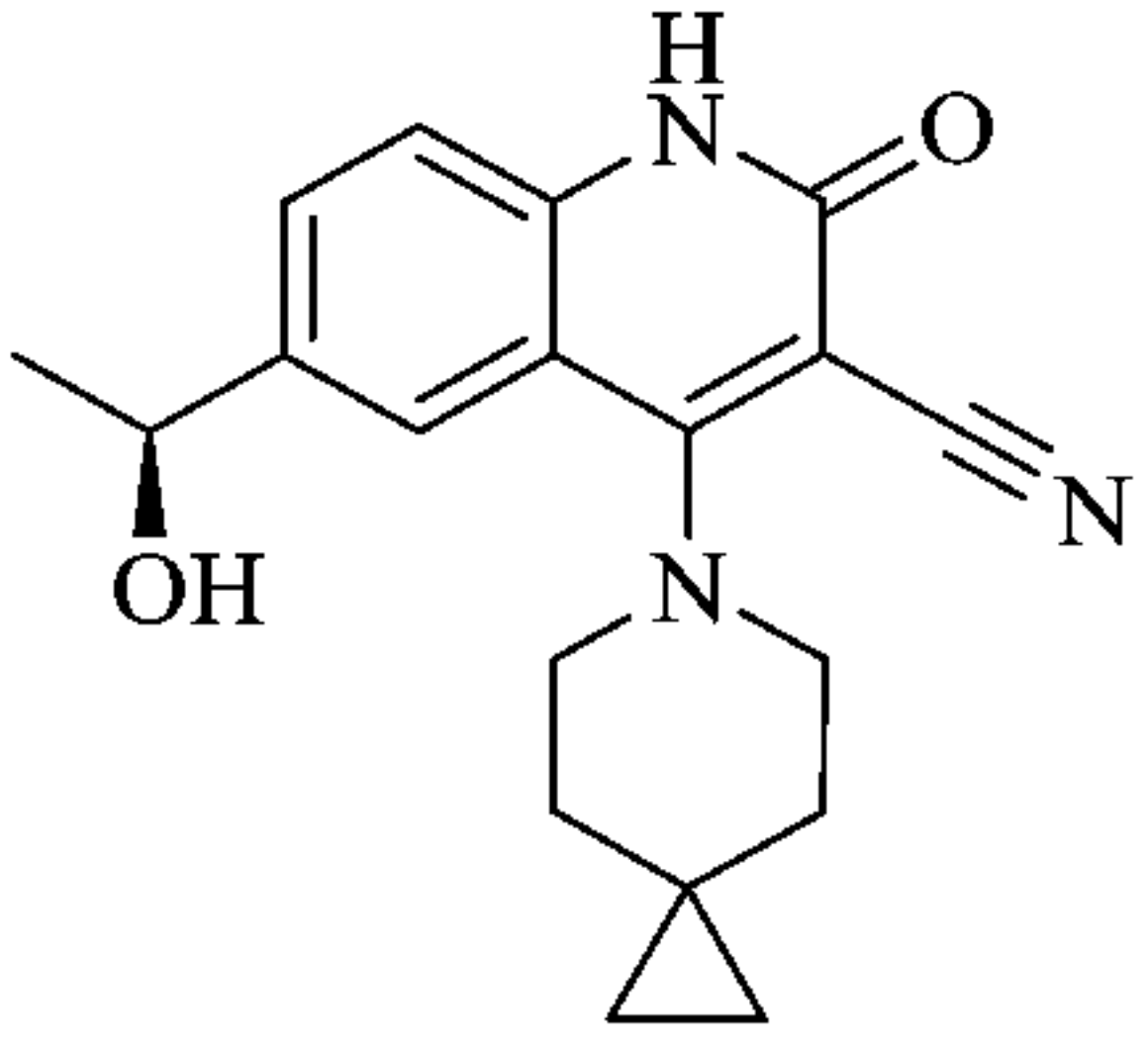
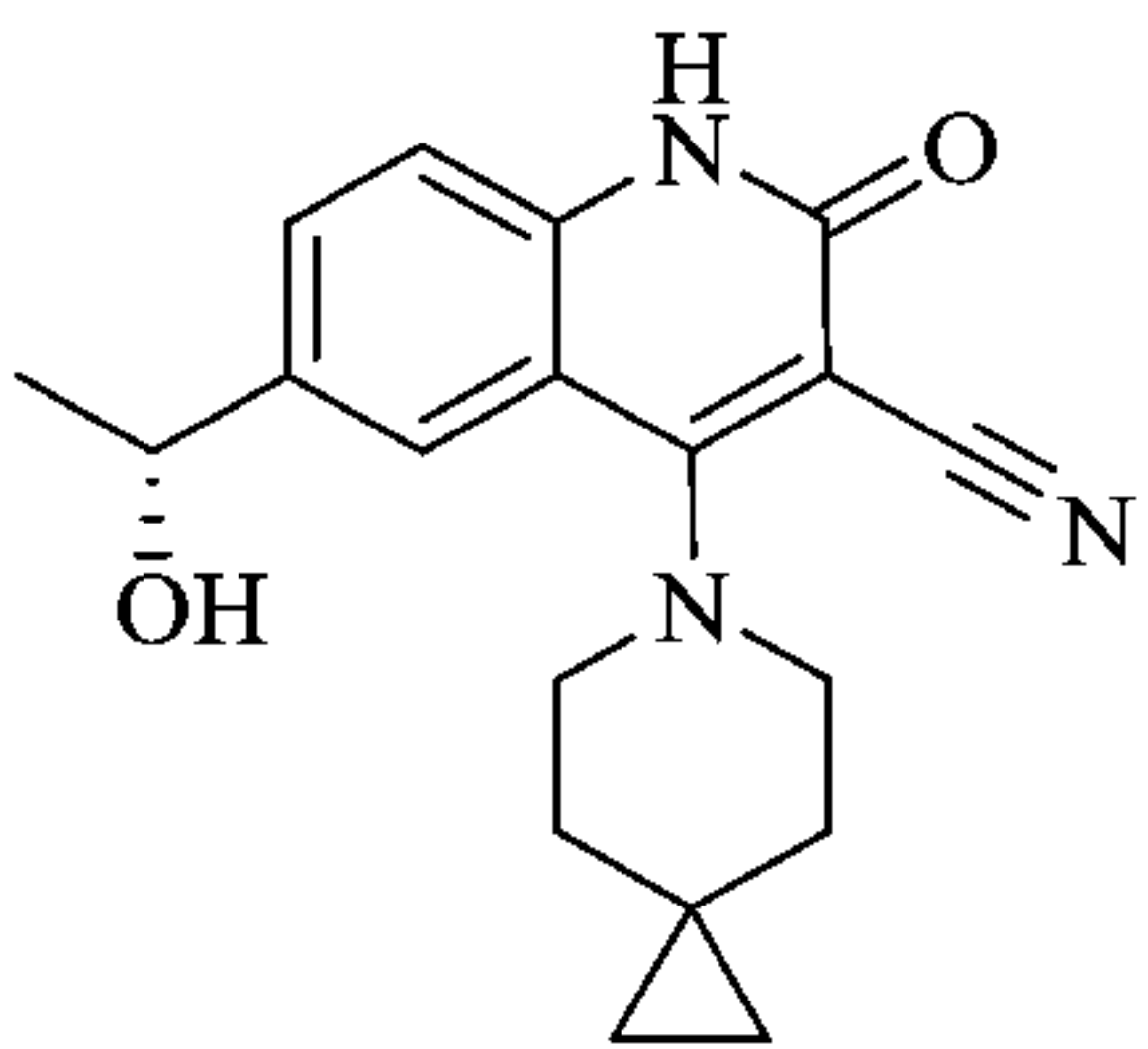
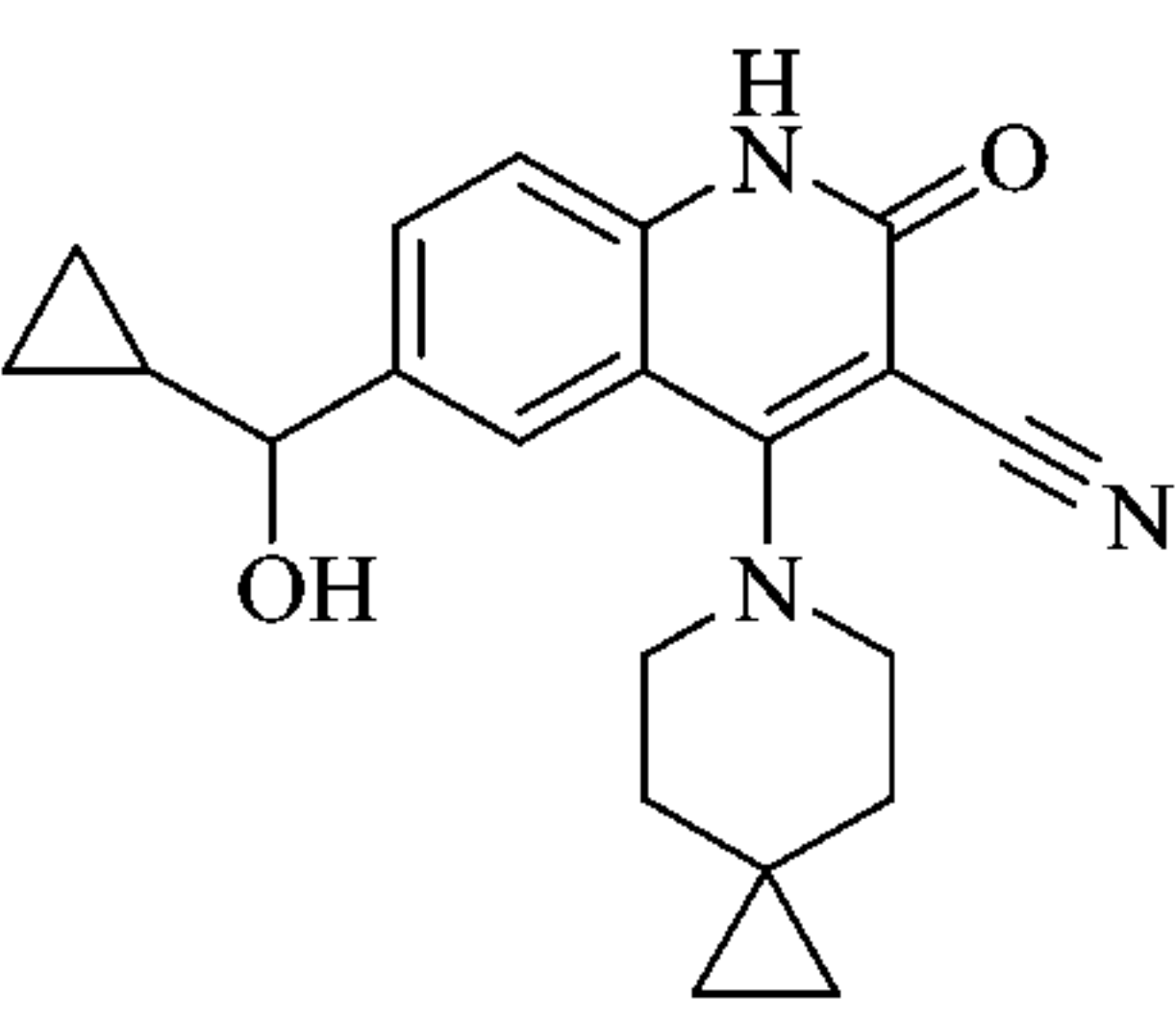
序號	結構	序號	結構
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

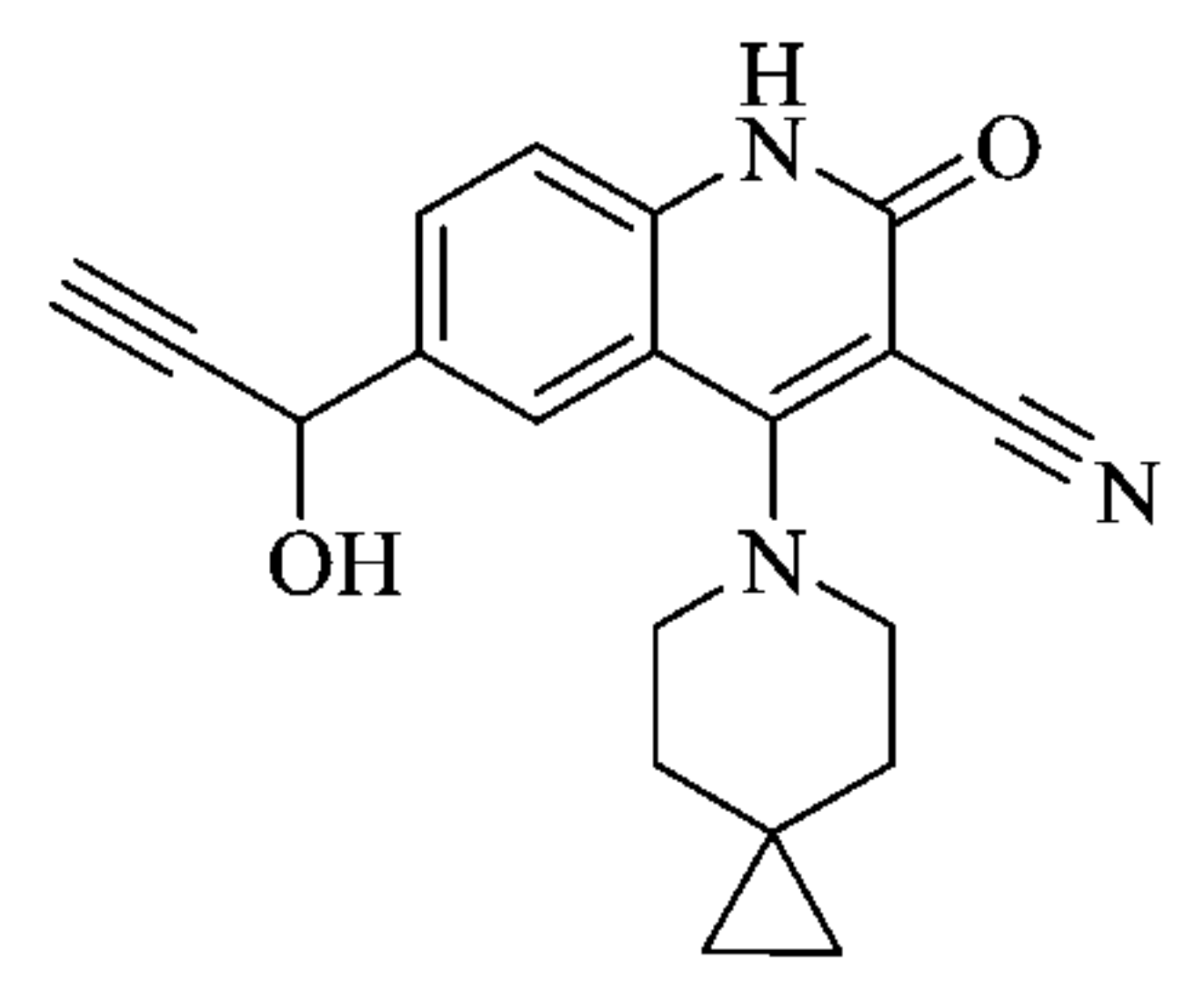
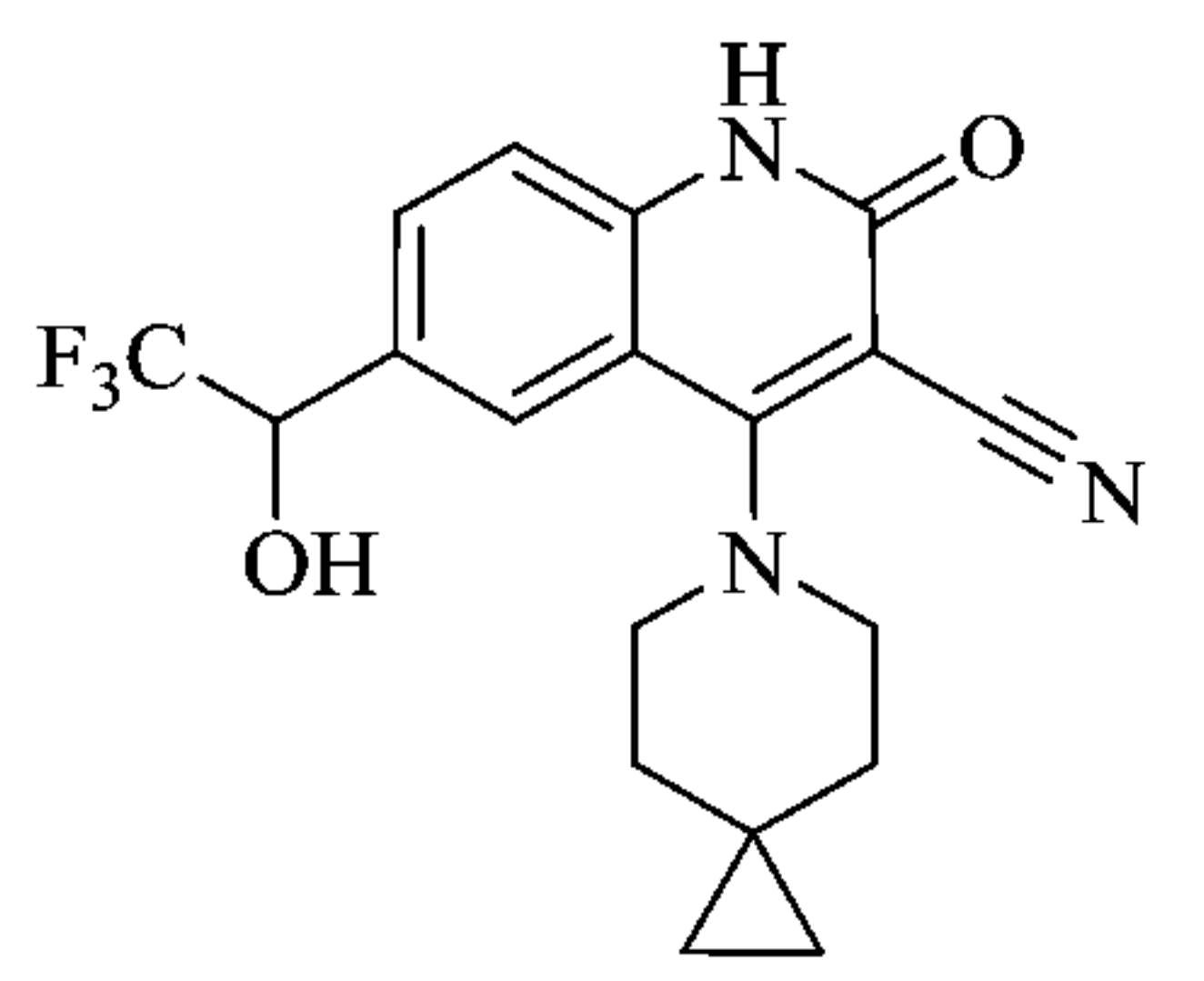
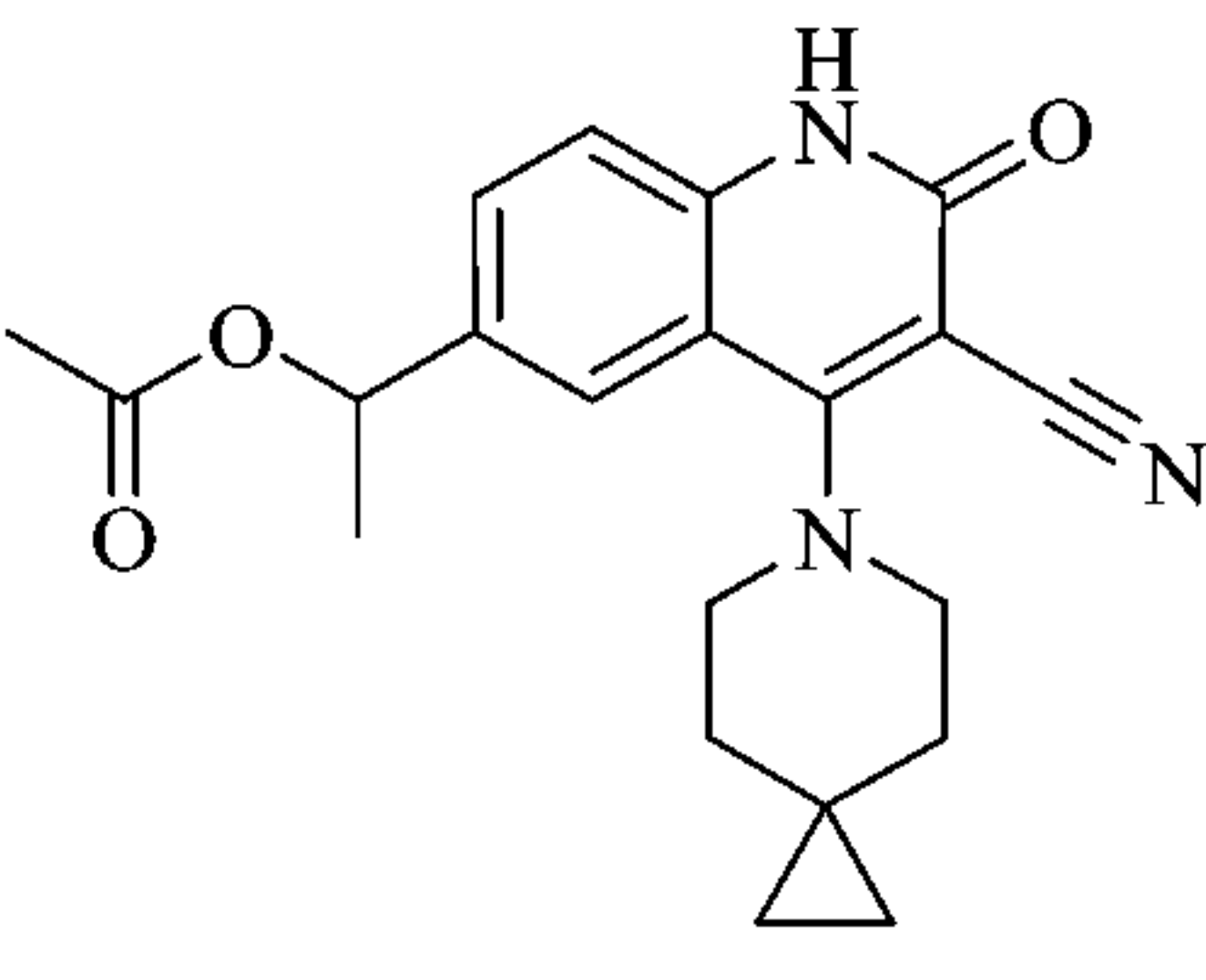
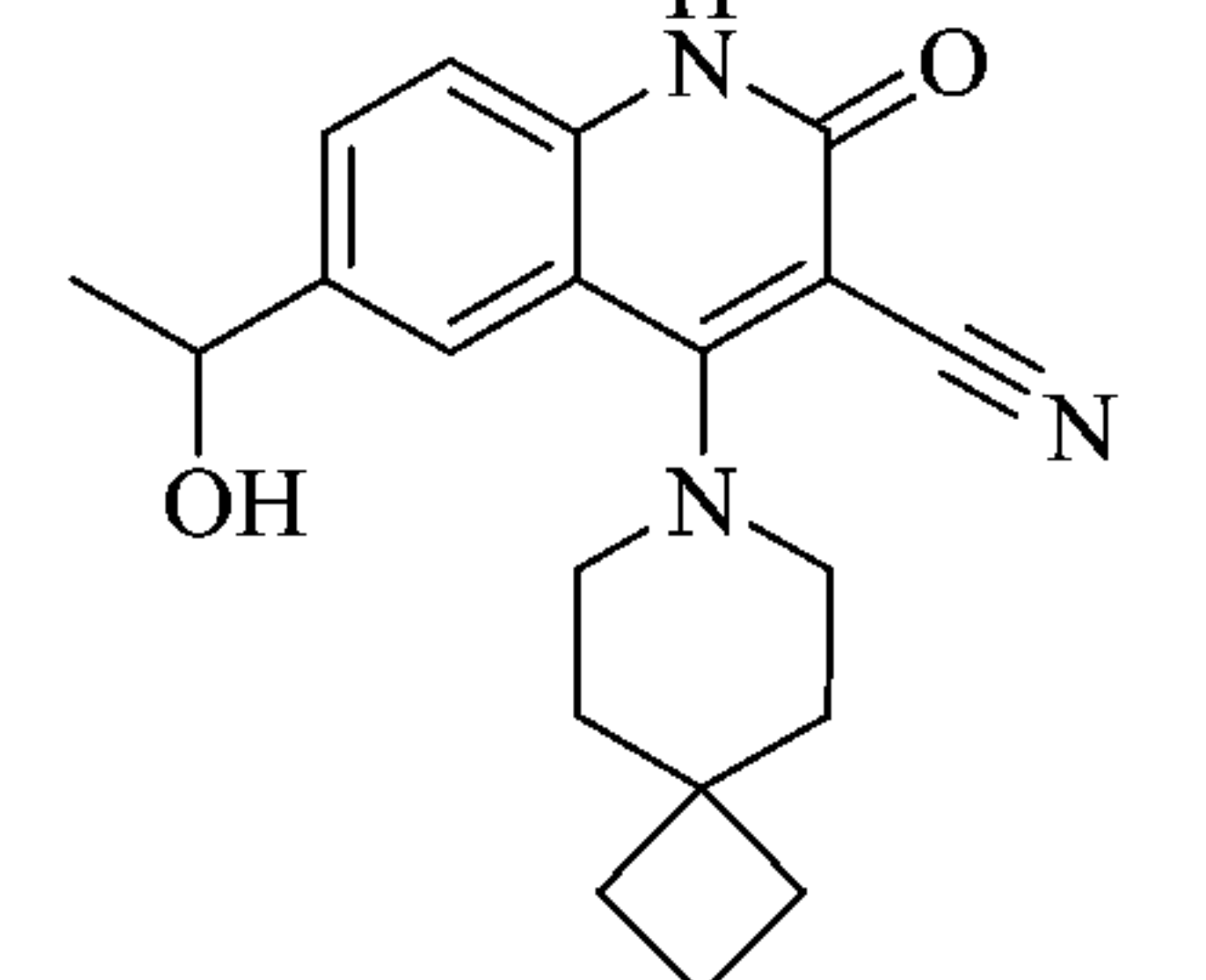
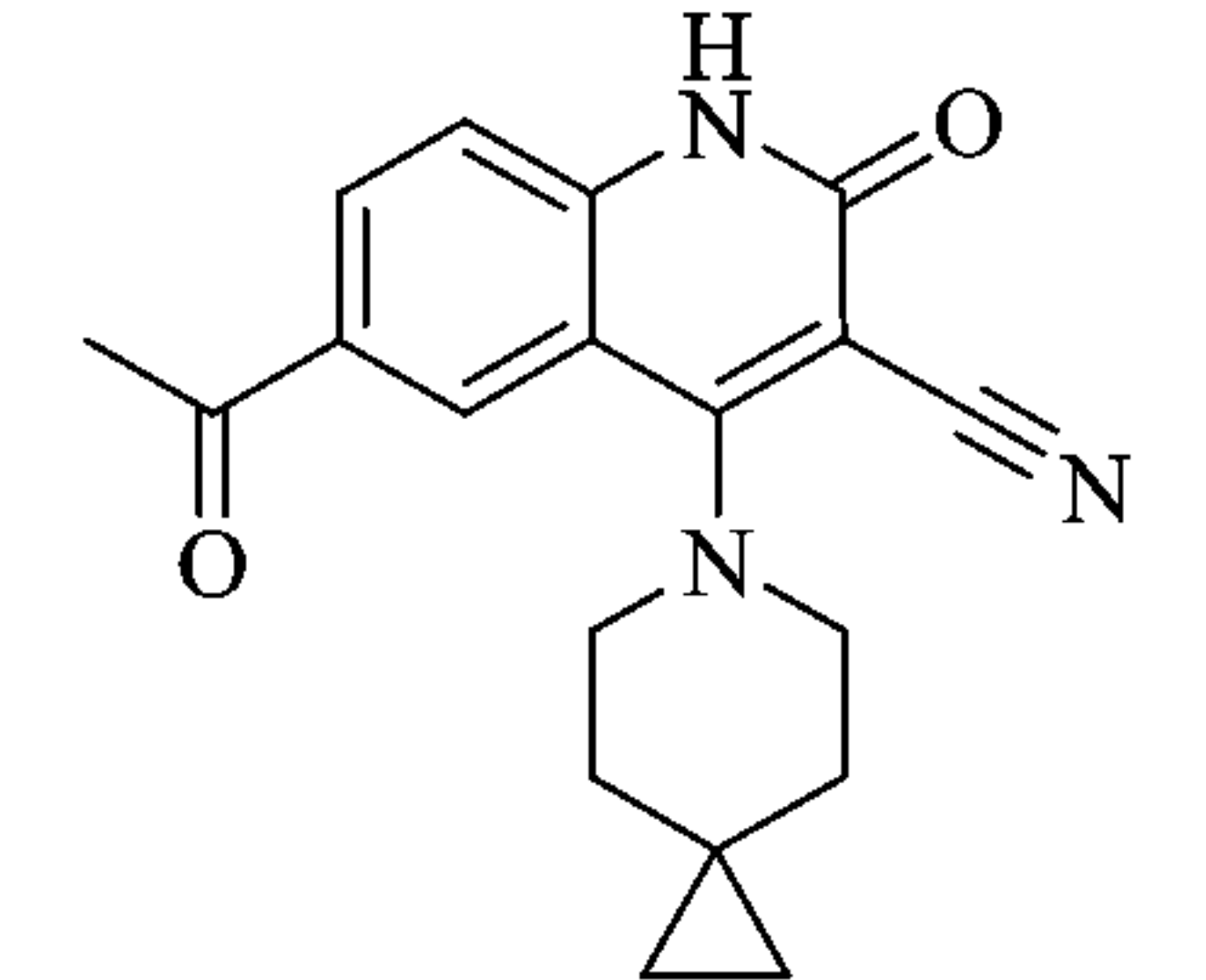
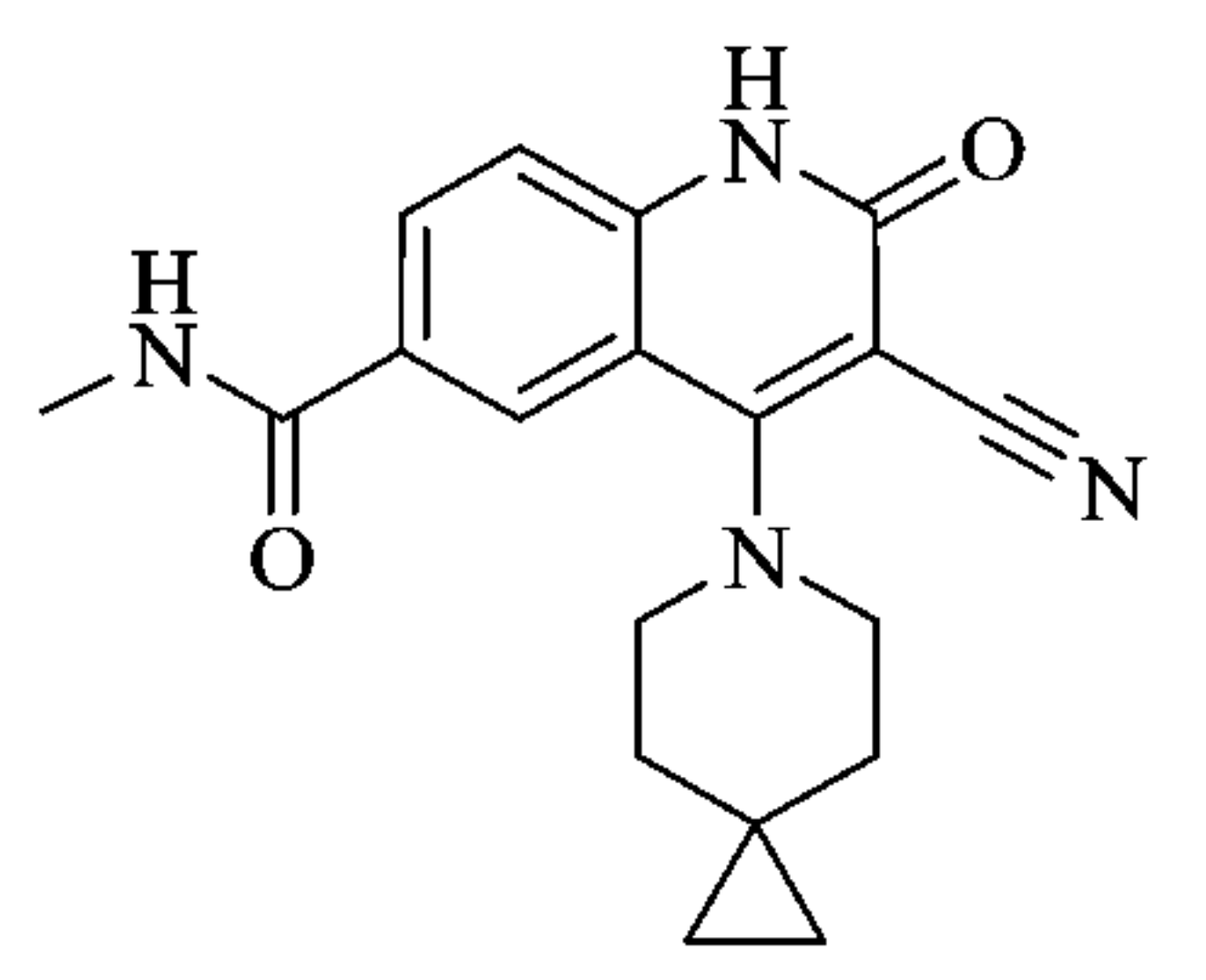
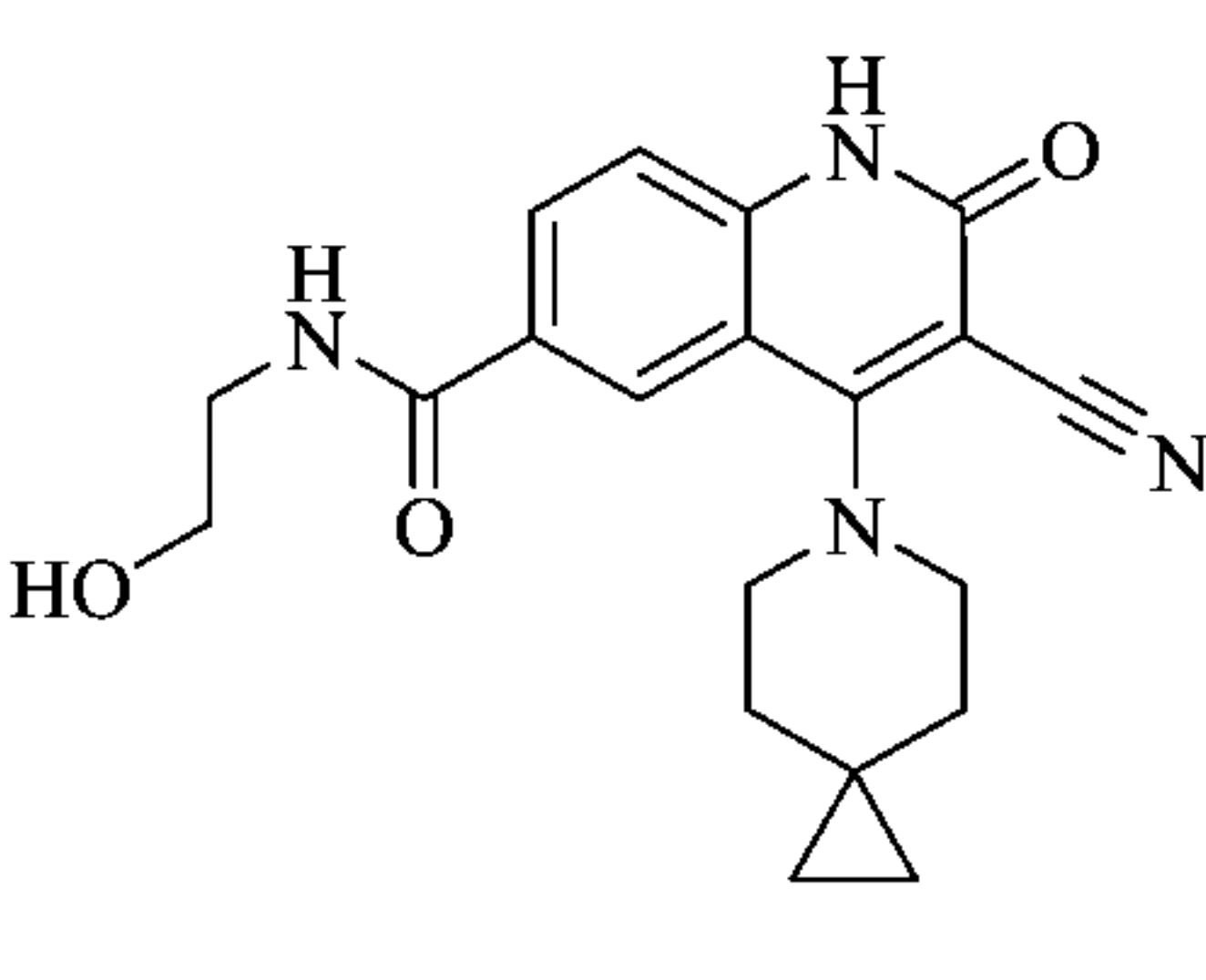
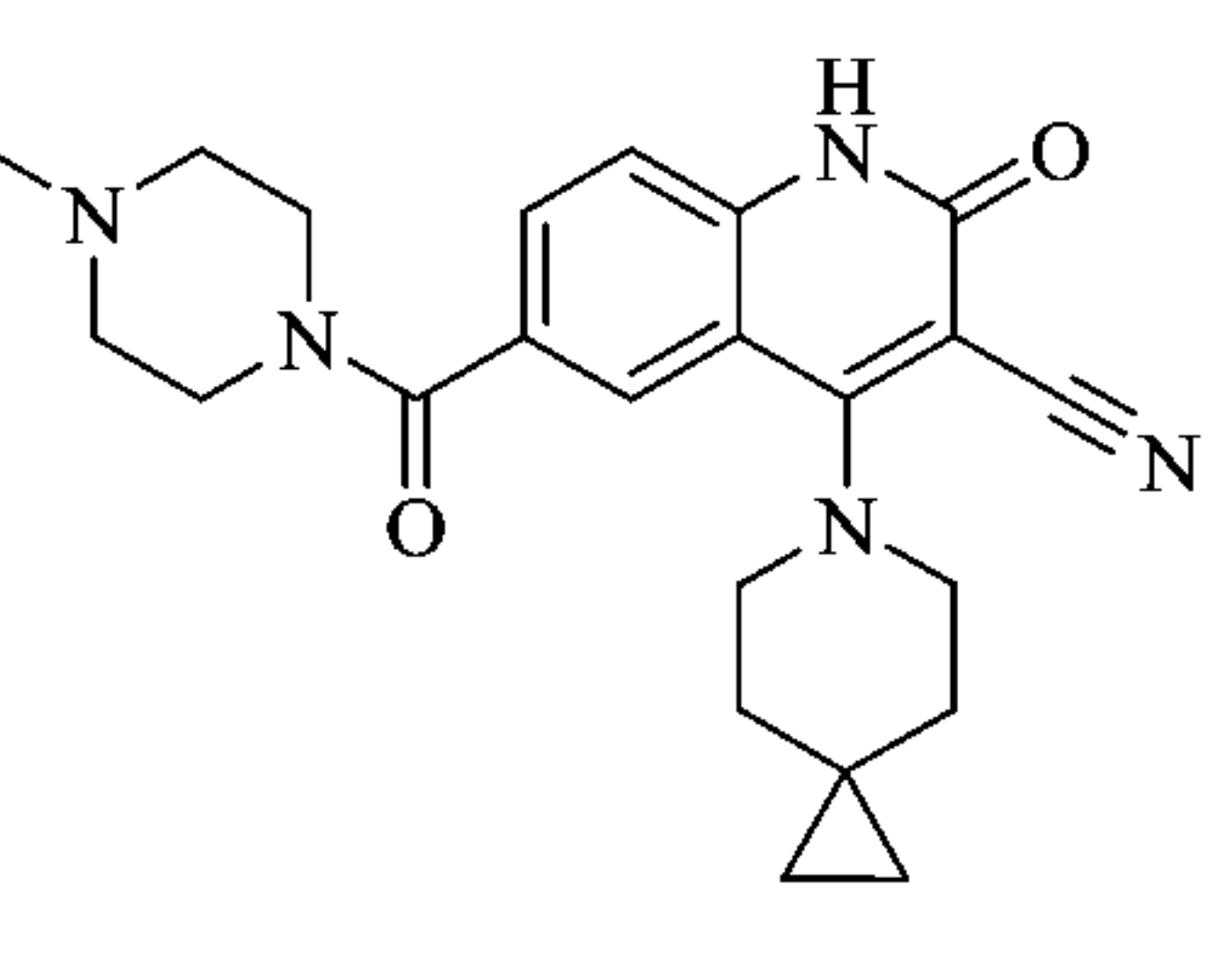
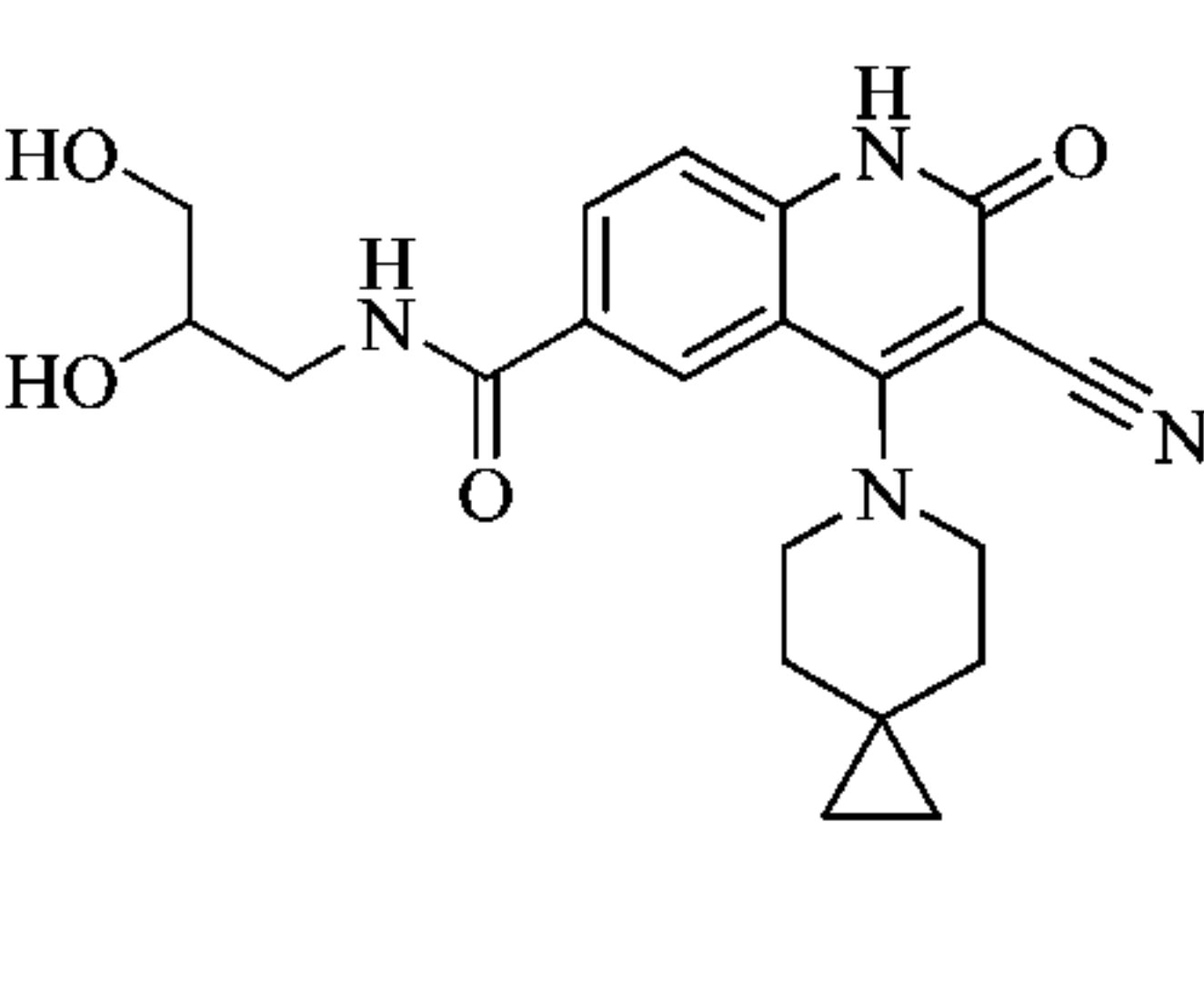
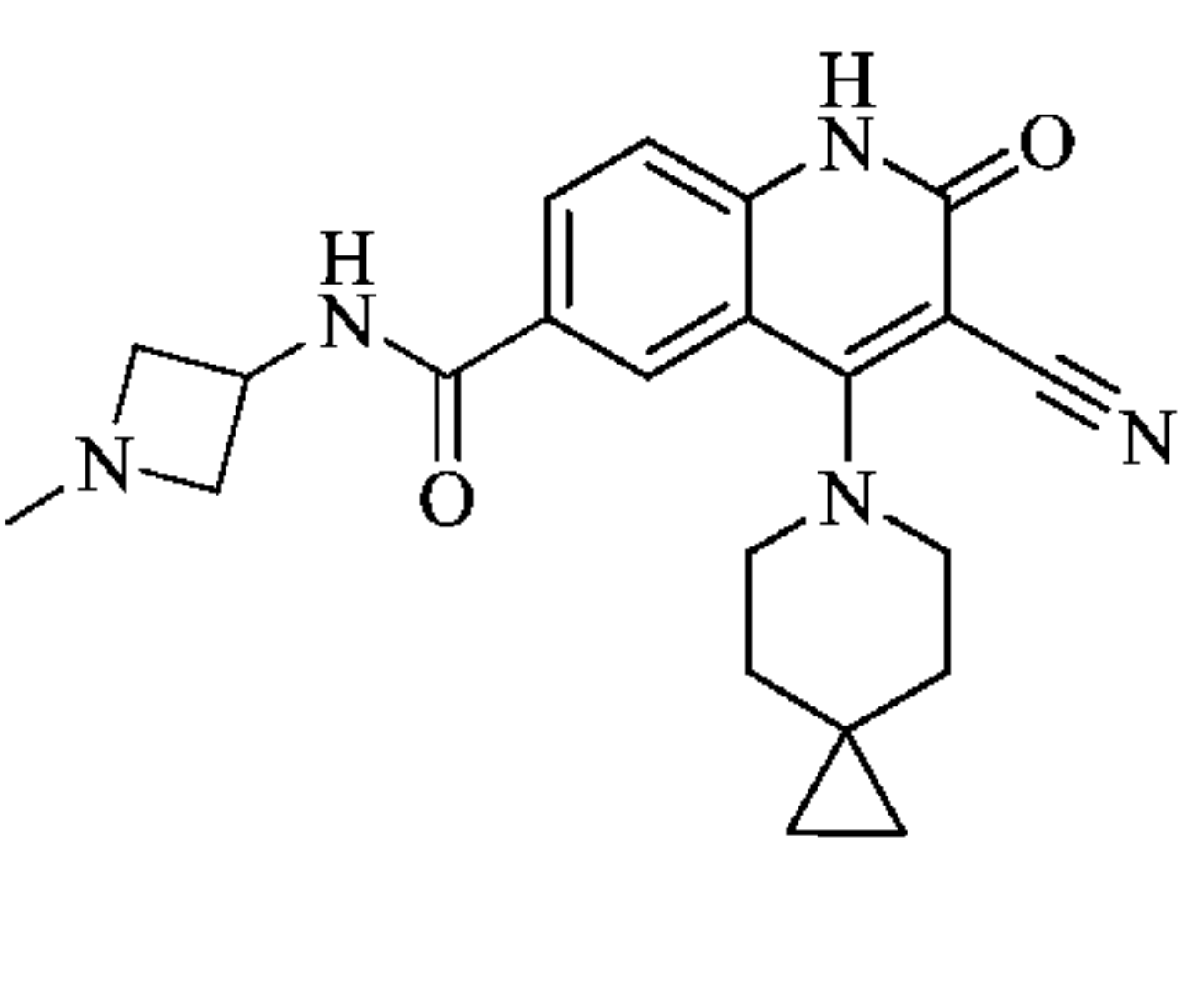
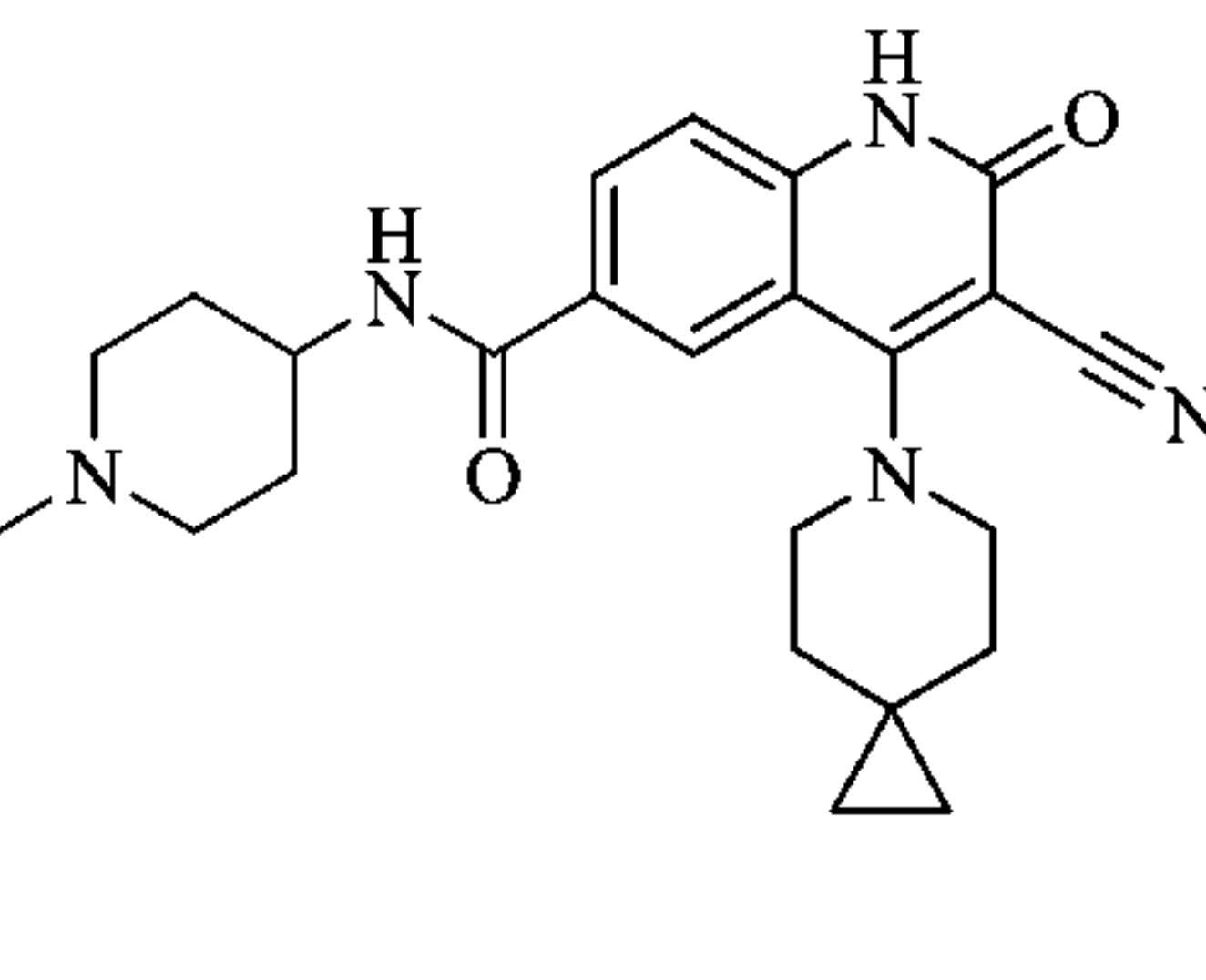
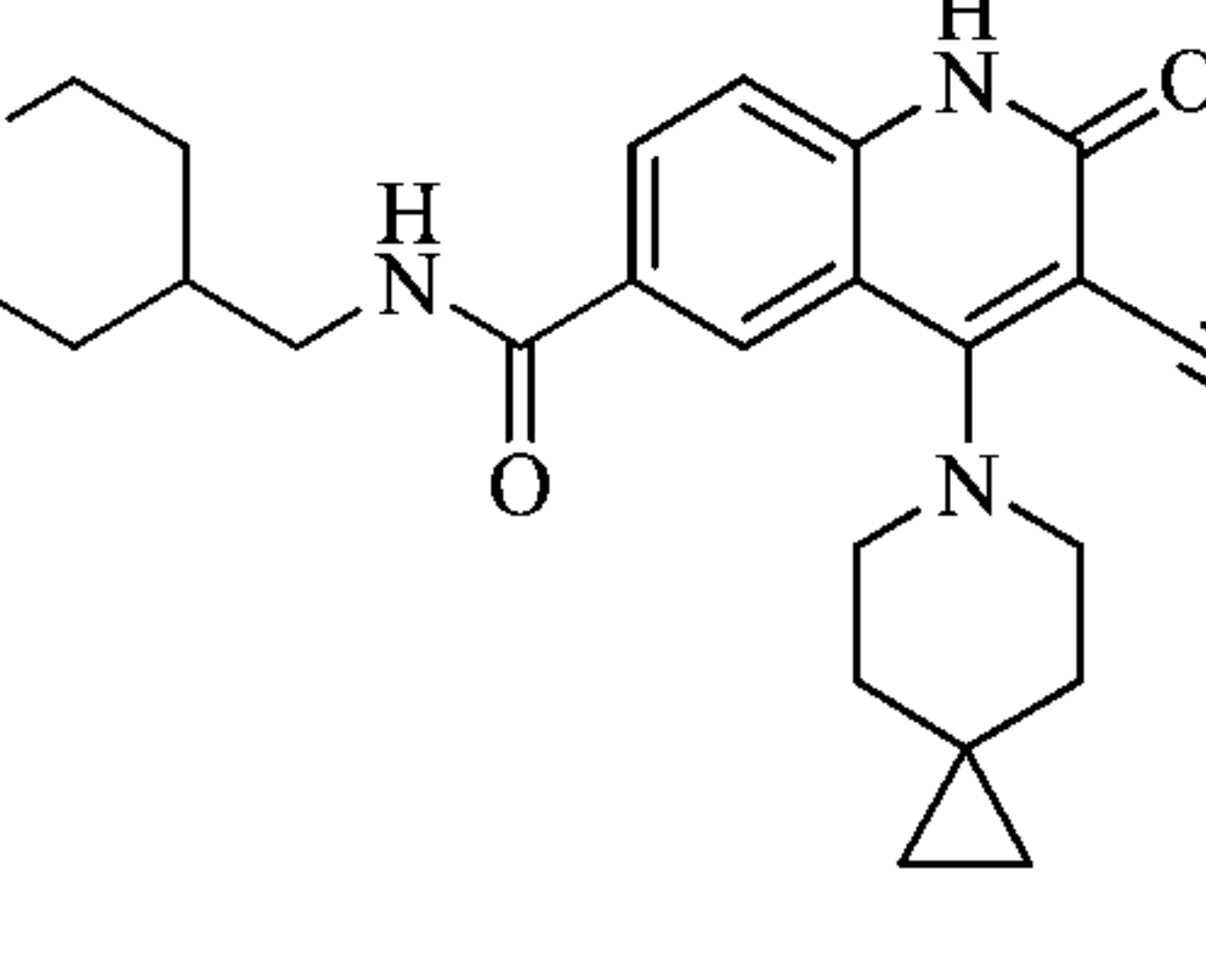
序號	結構	序號	結構
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

序號	結構	序號	結構
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

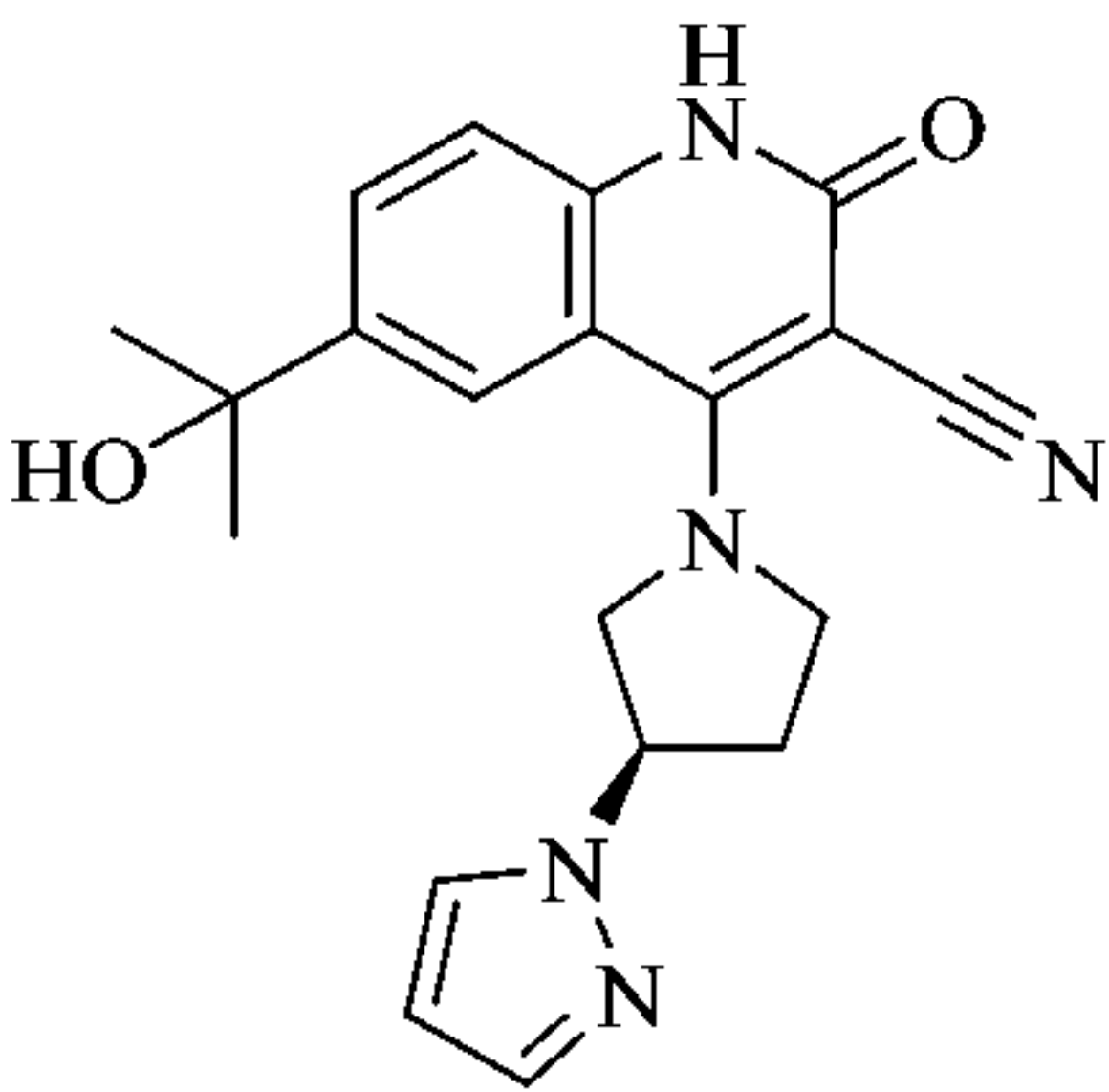
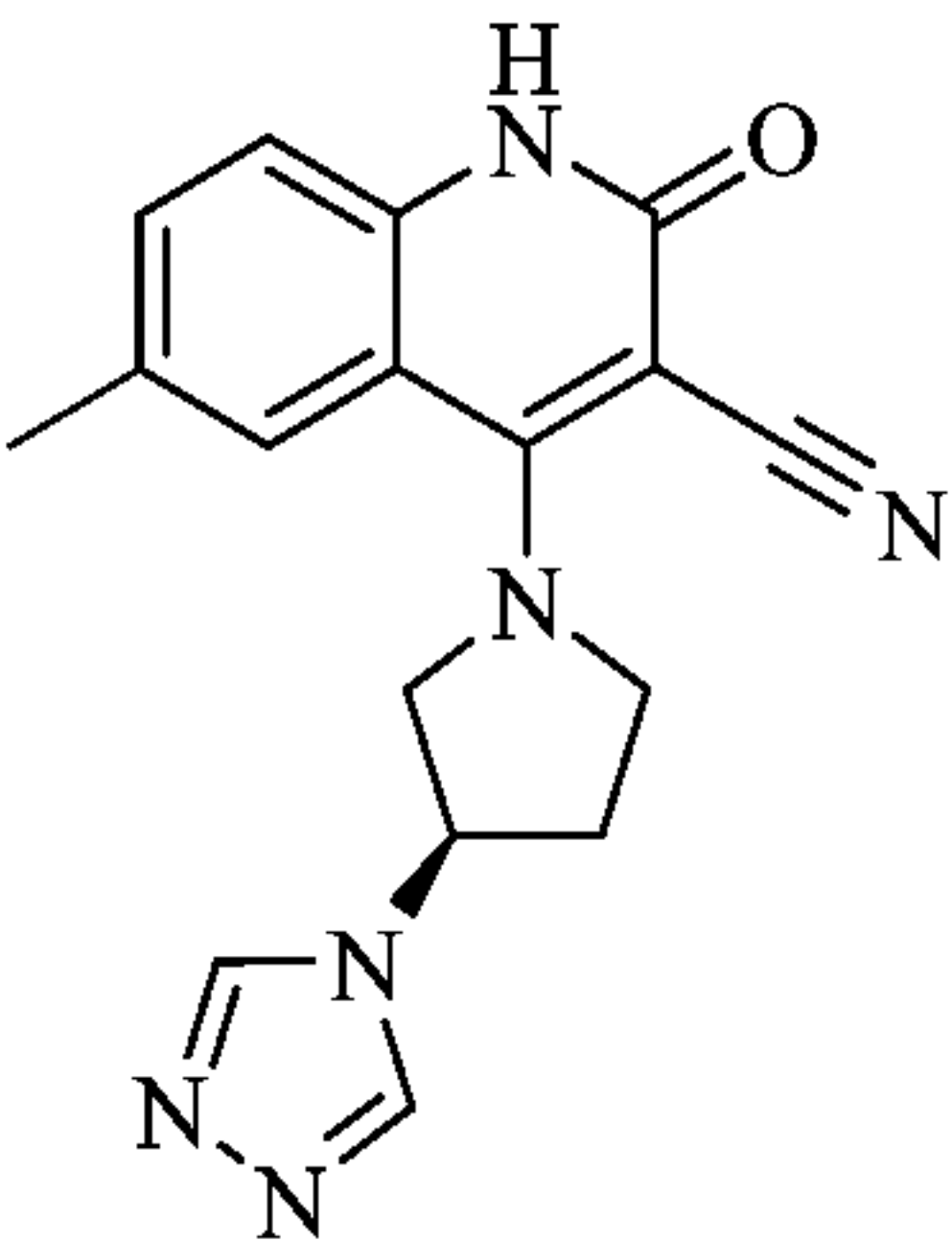
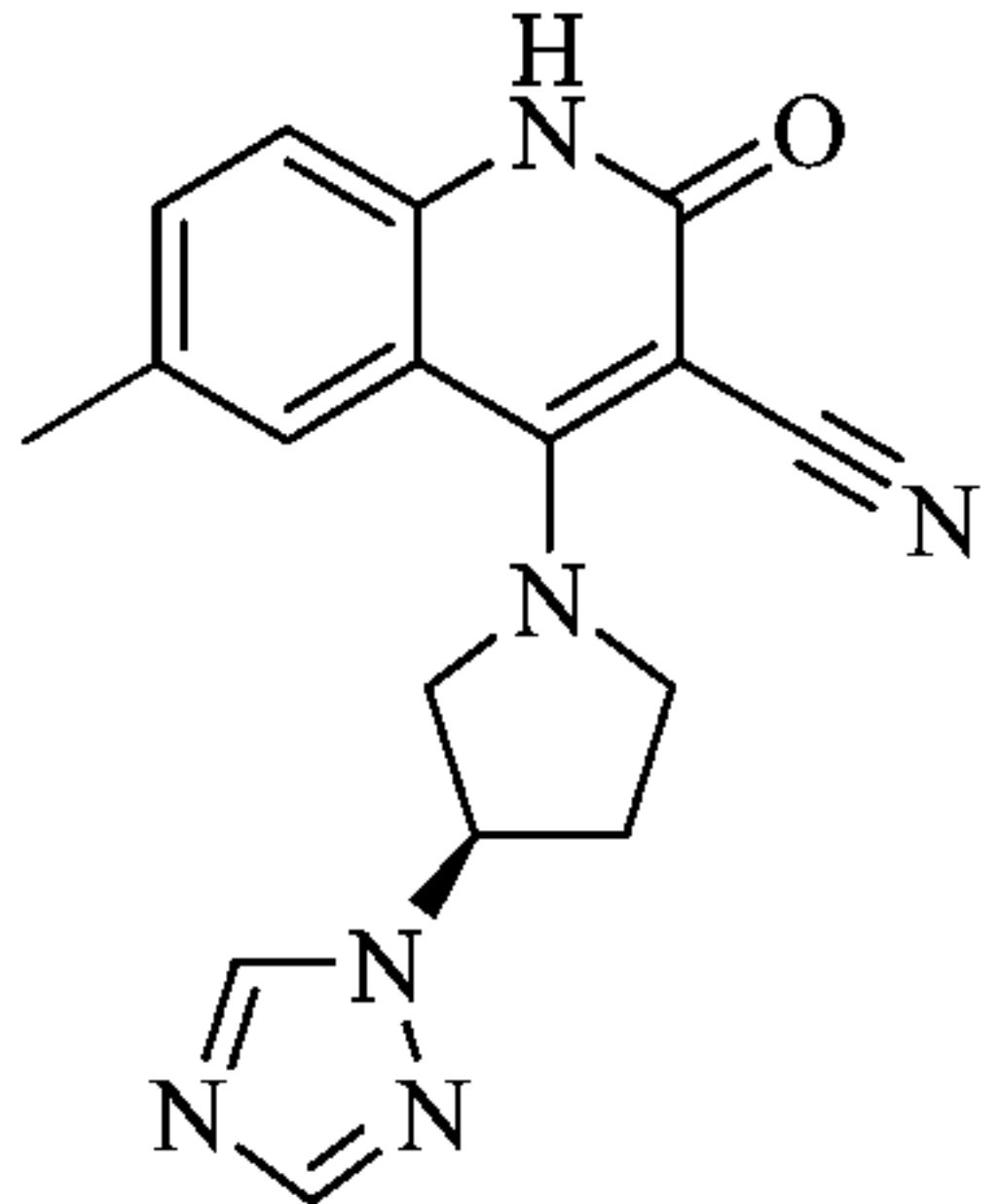
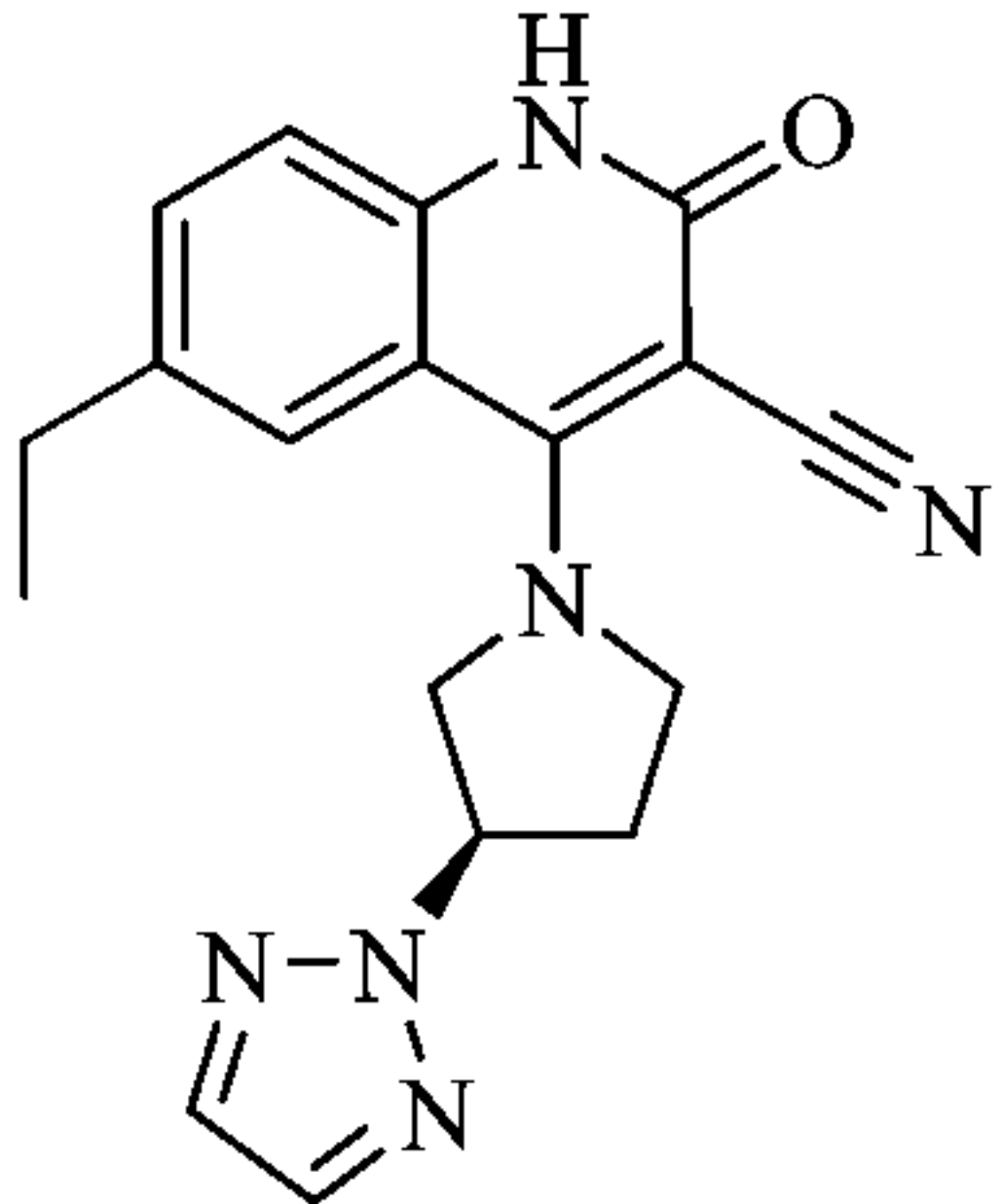
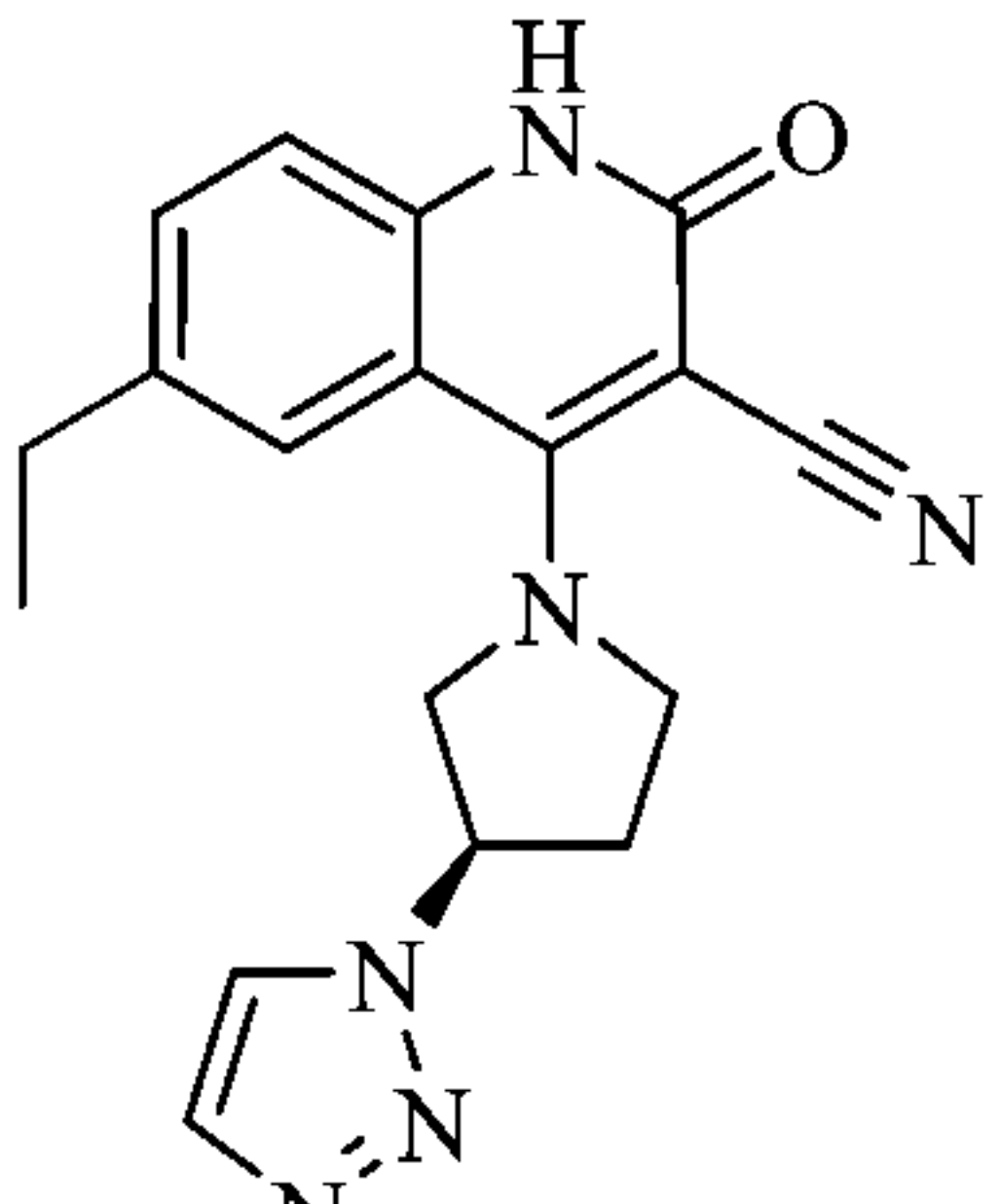
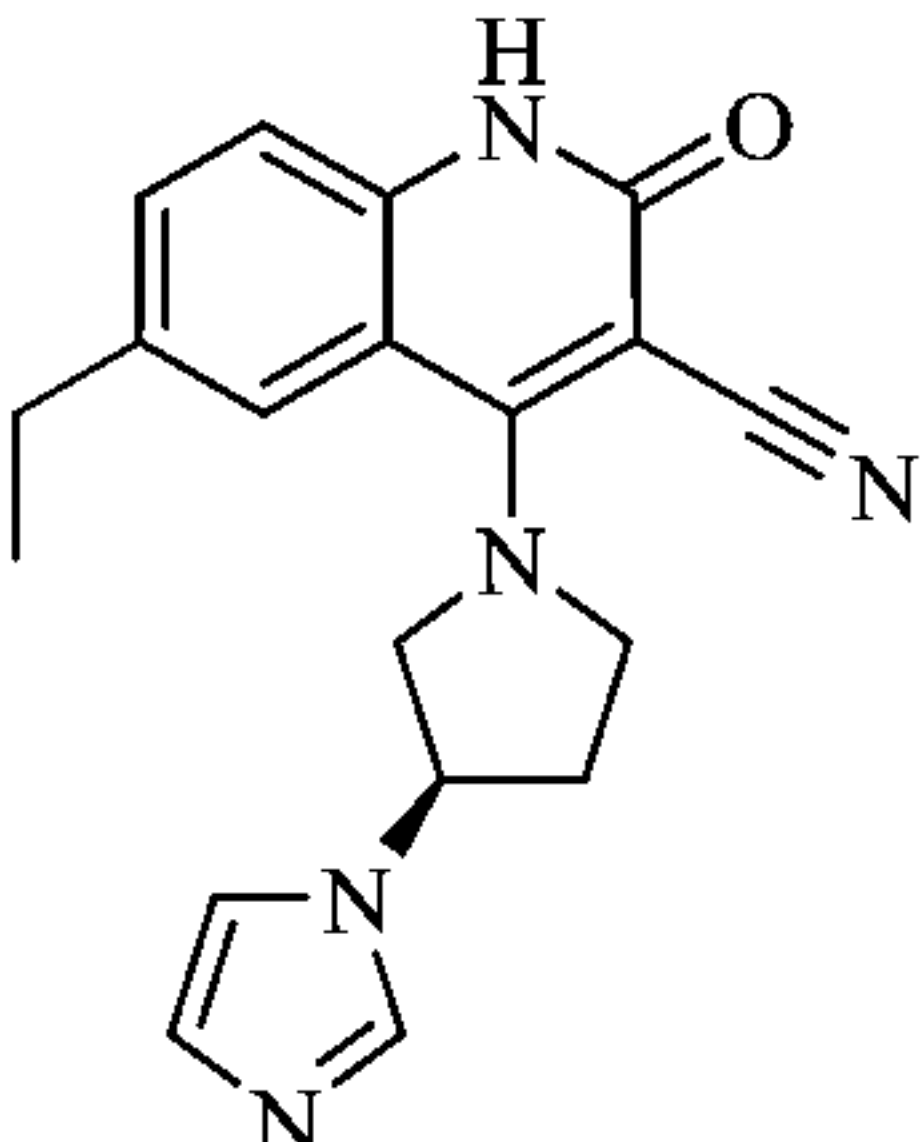
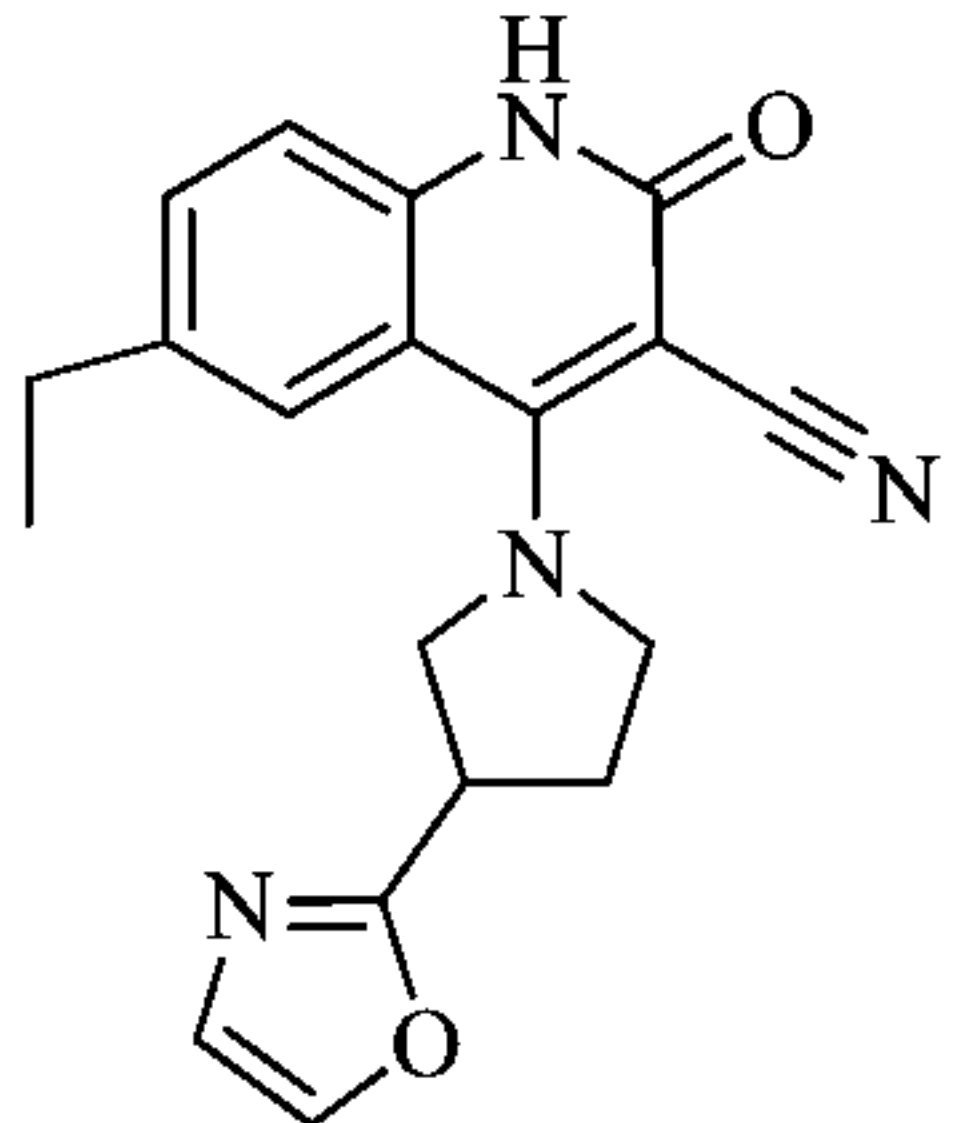
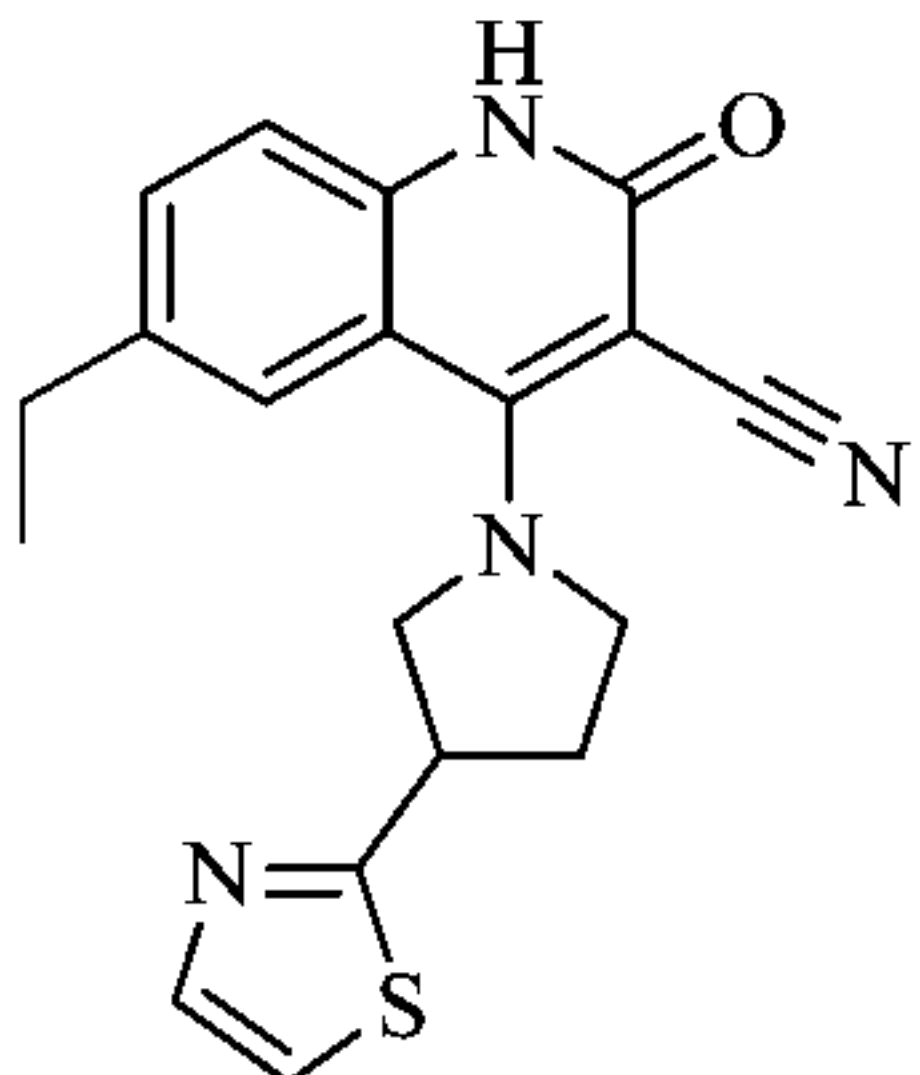
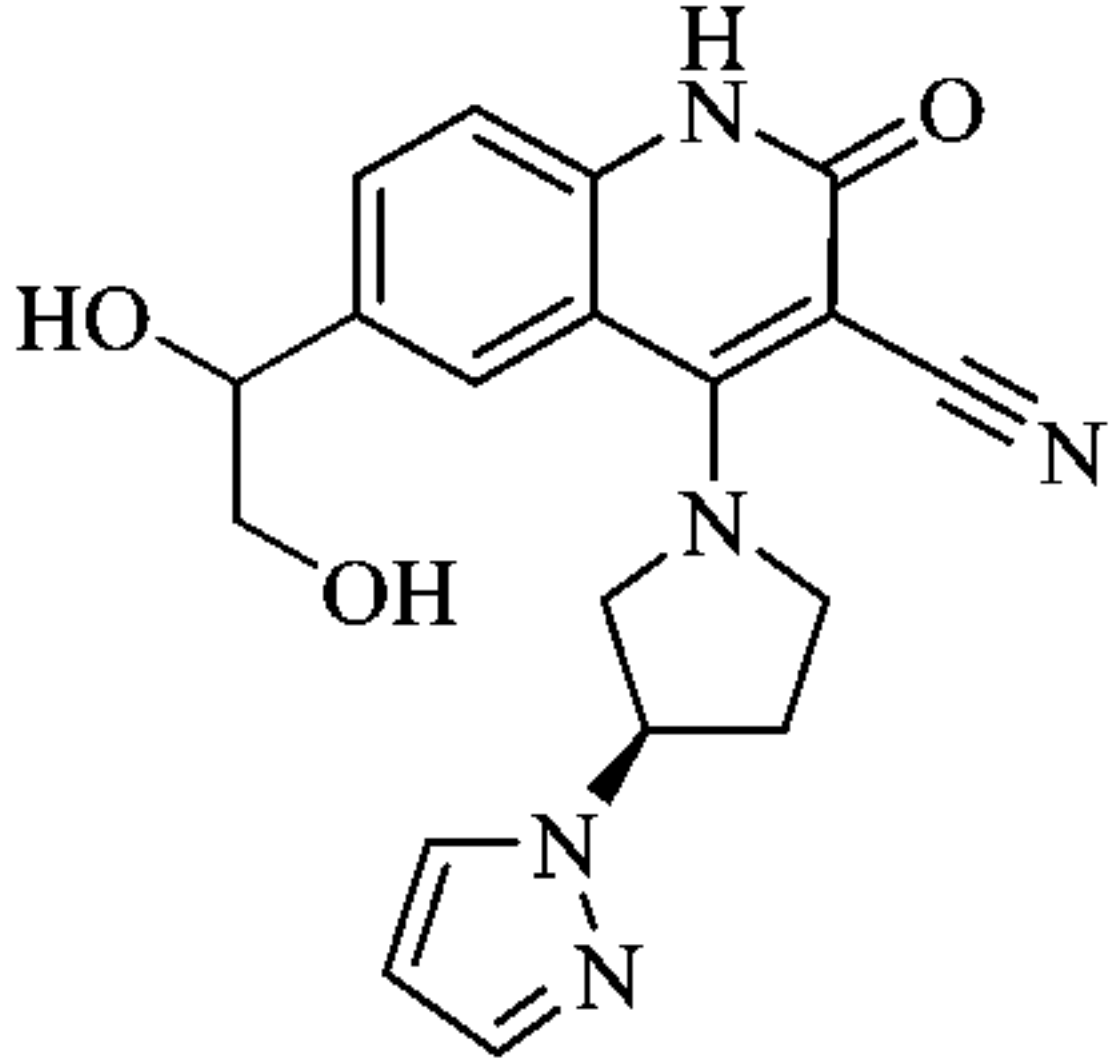
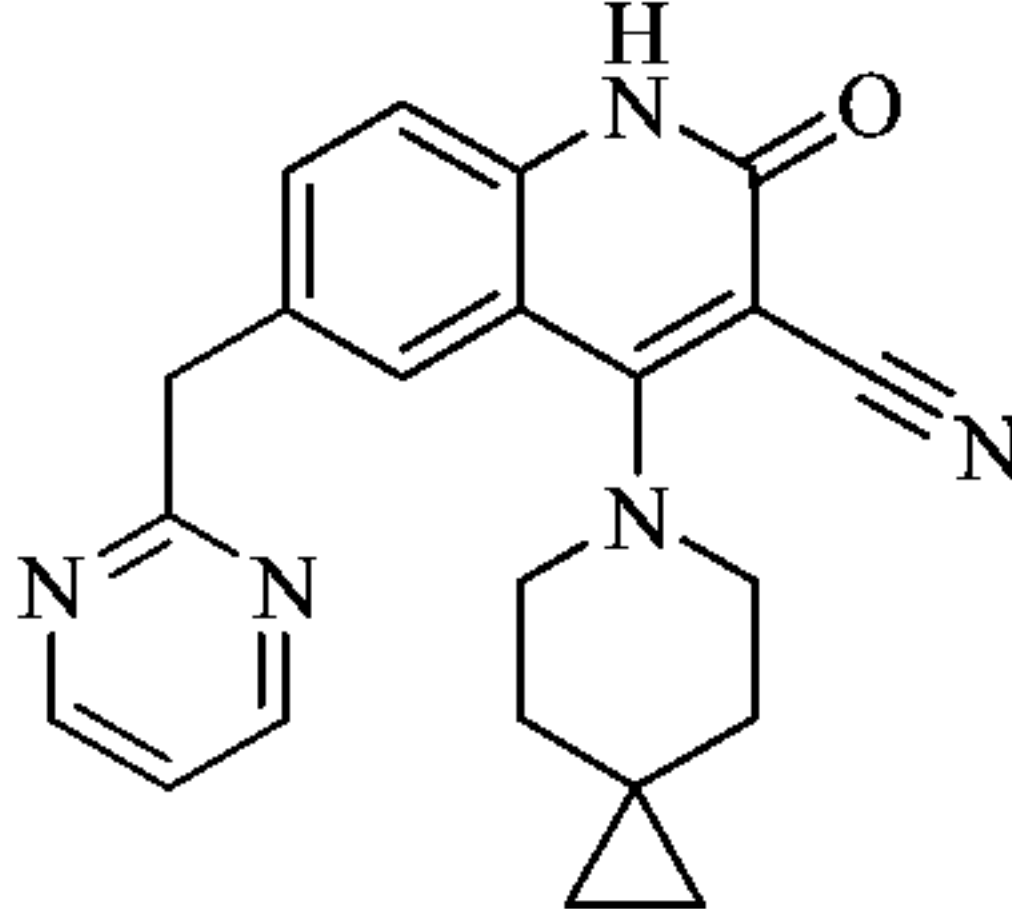
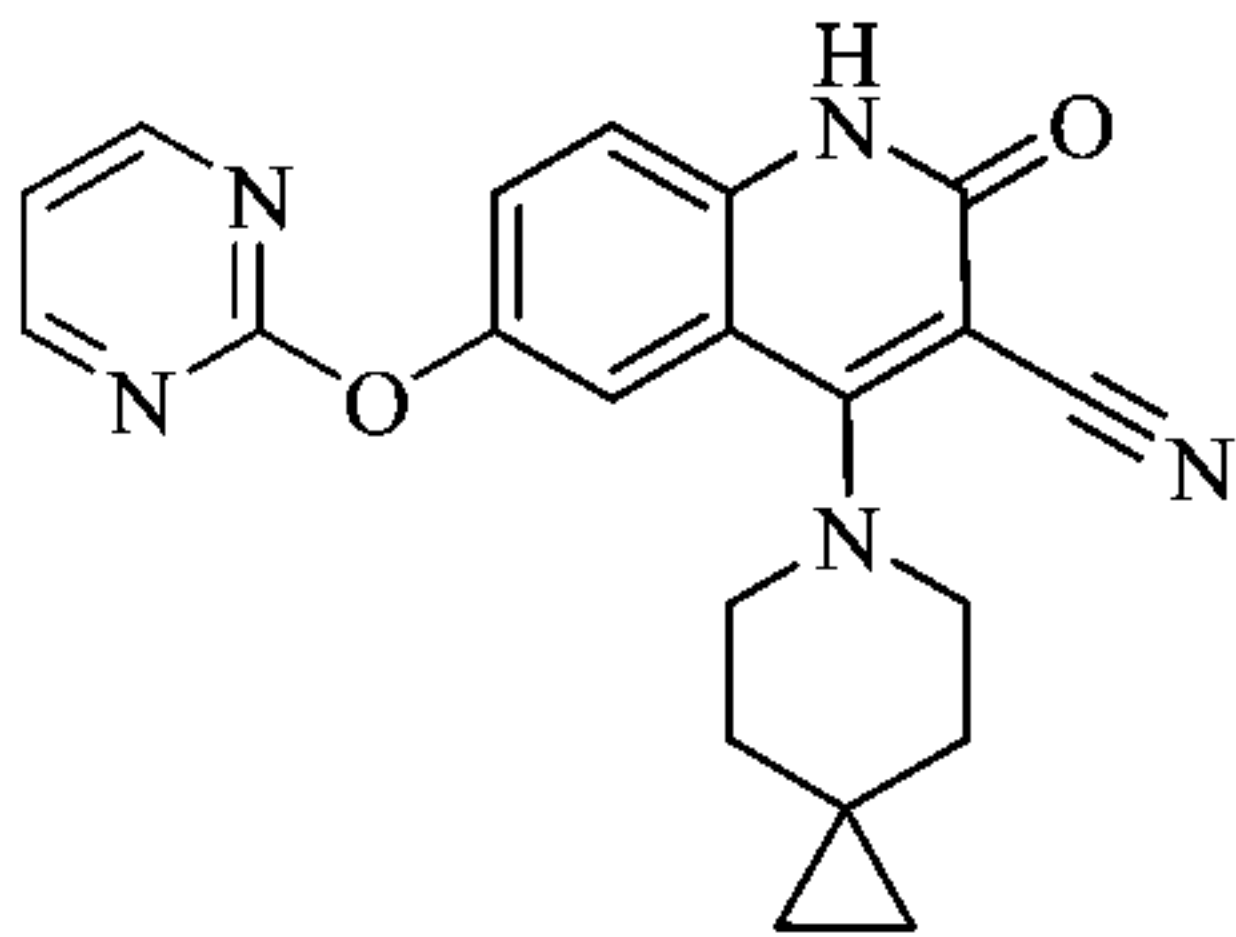
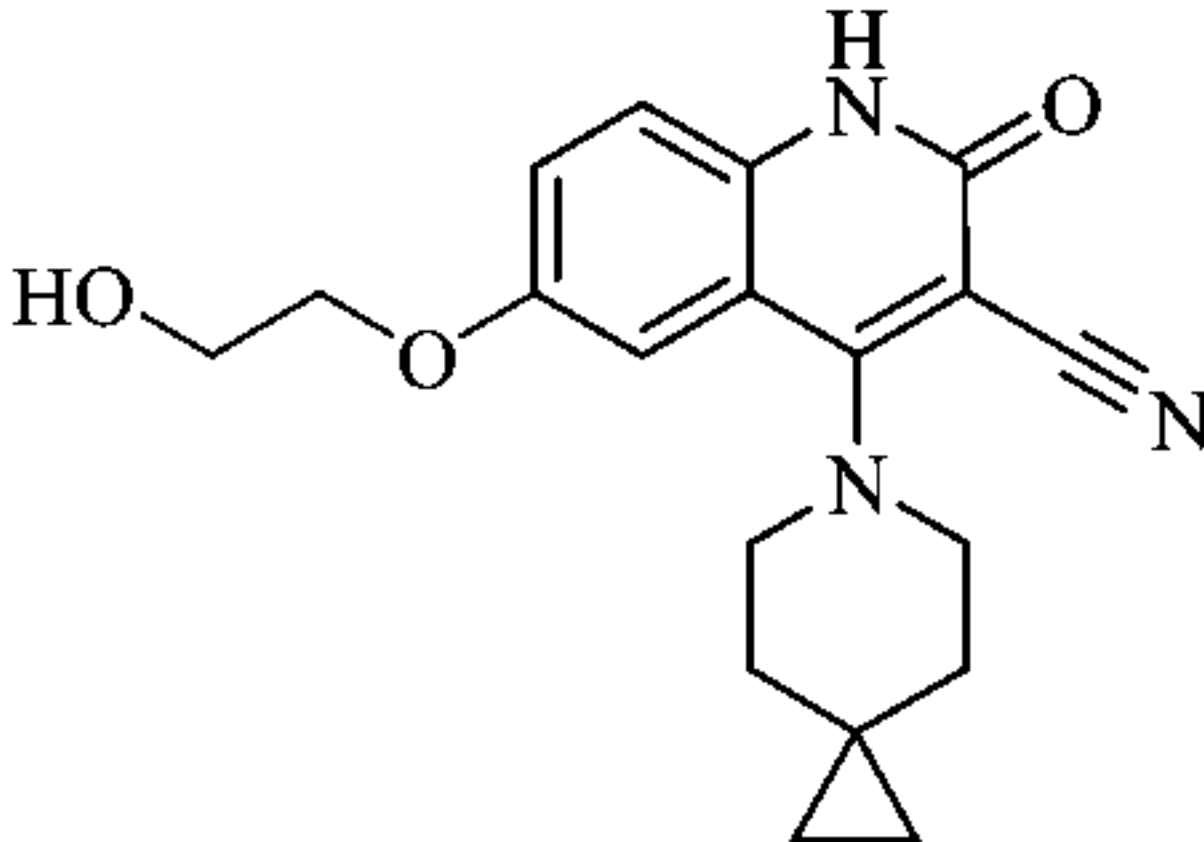
序號	結構	序號	結構
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

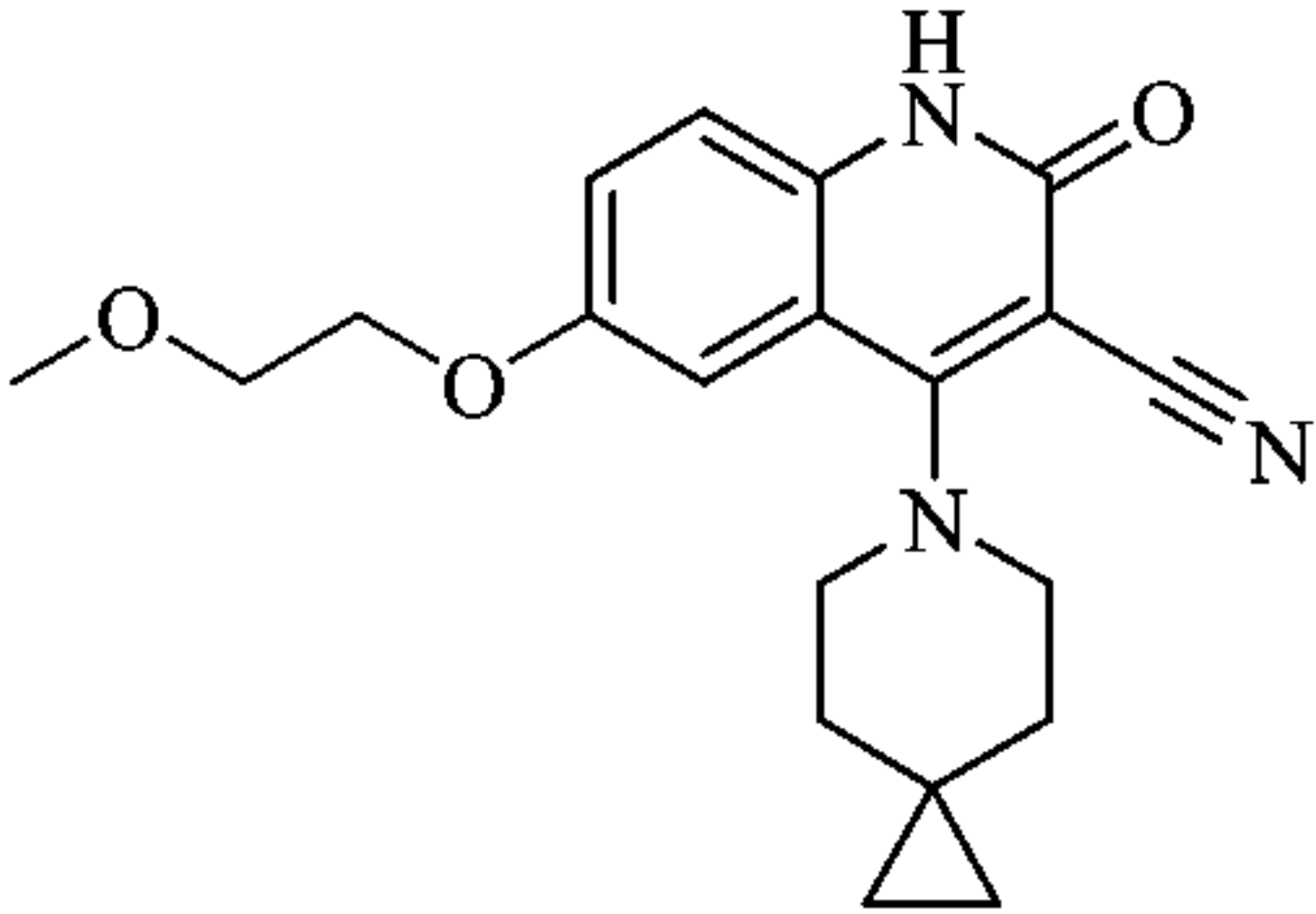
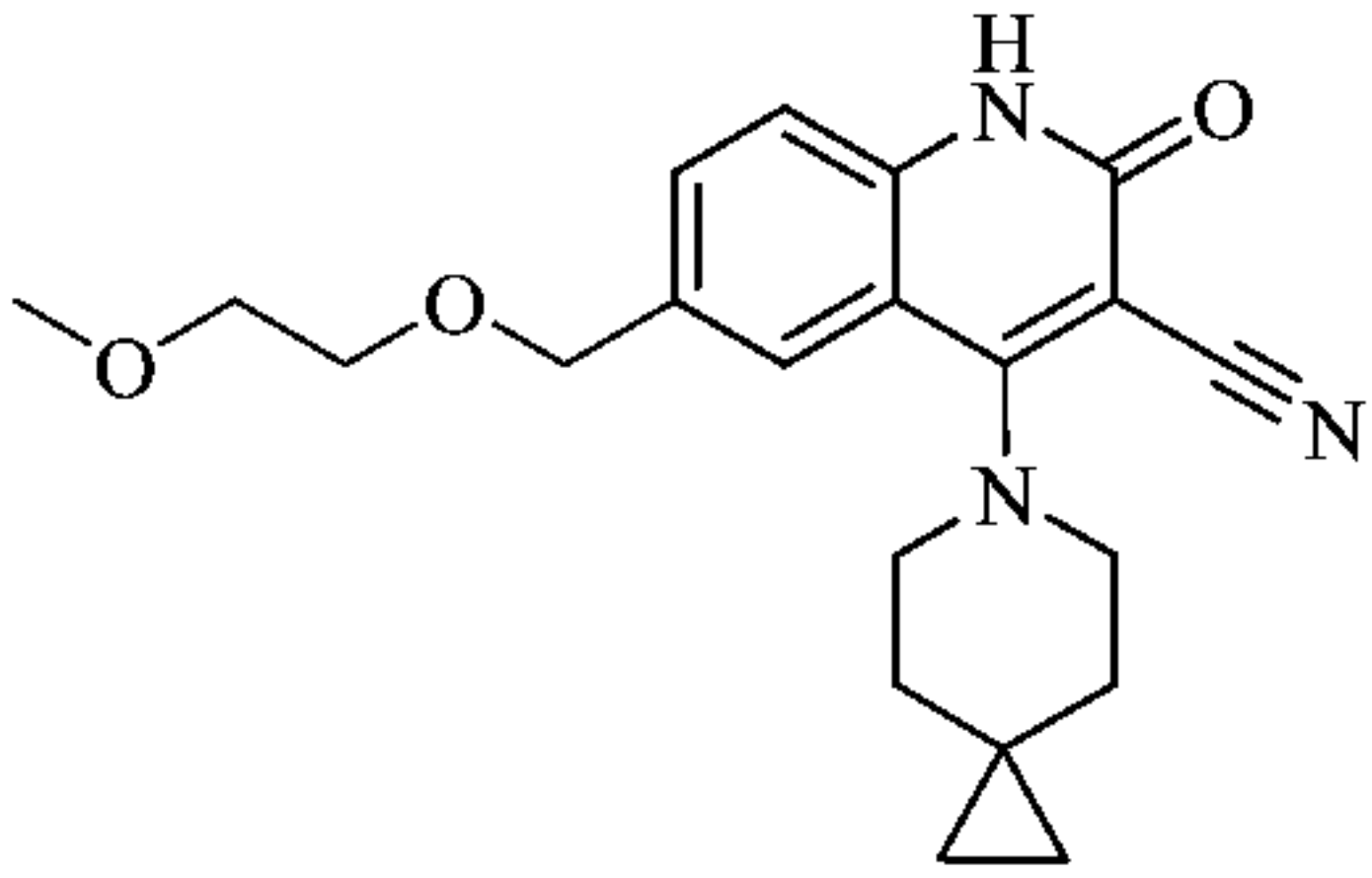
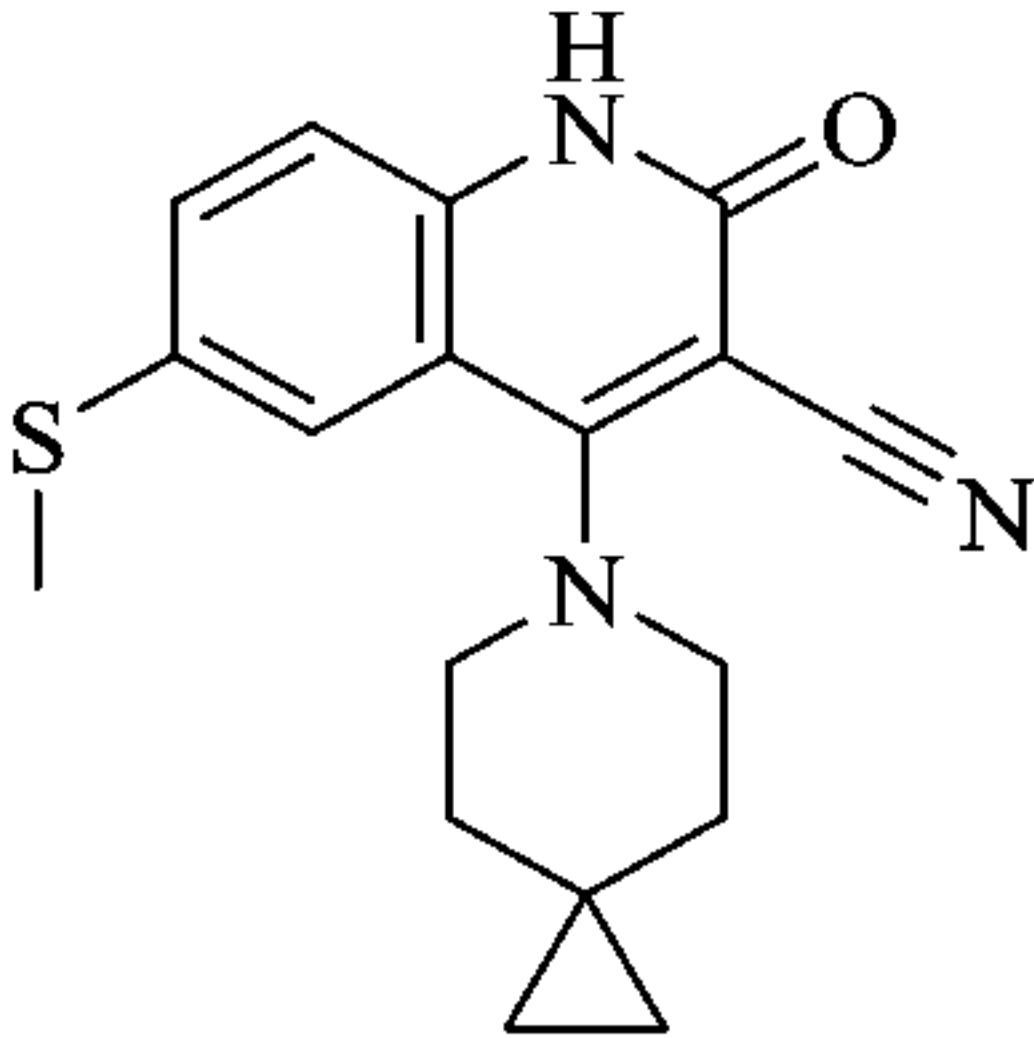
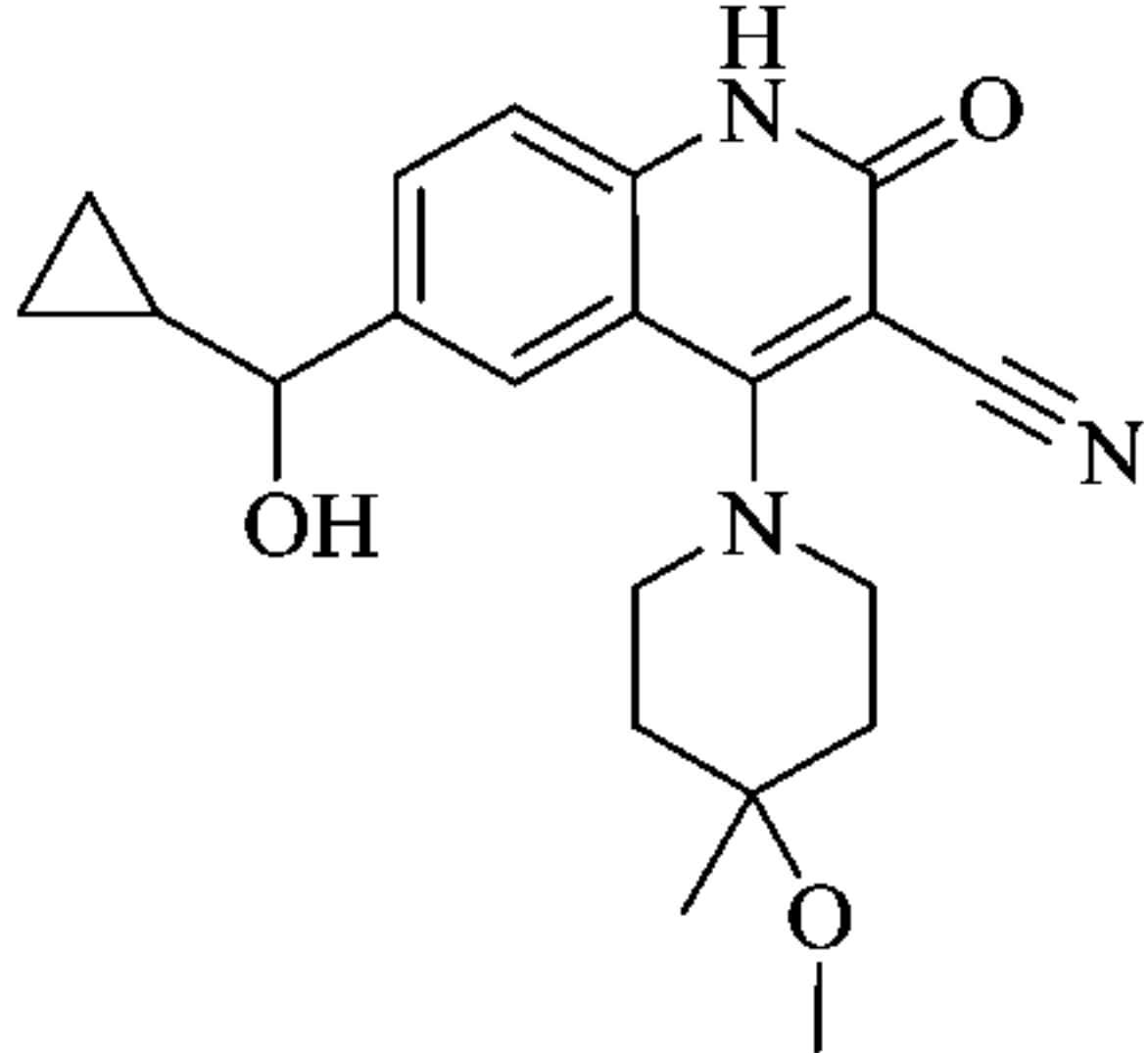
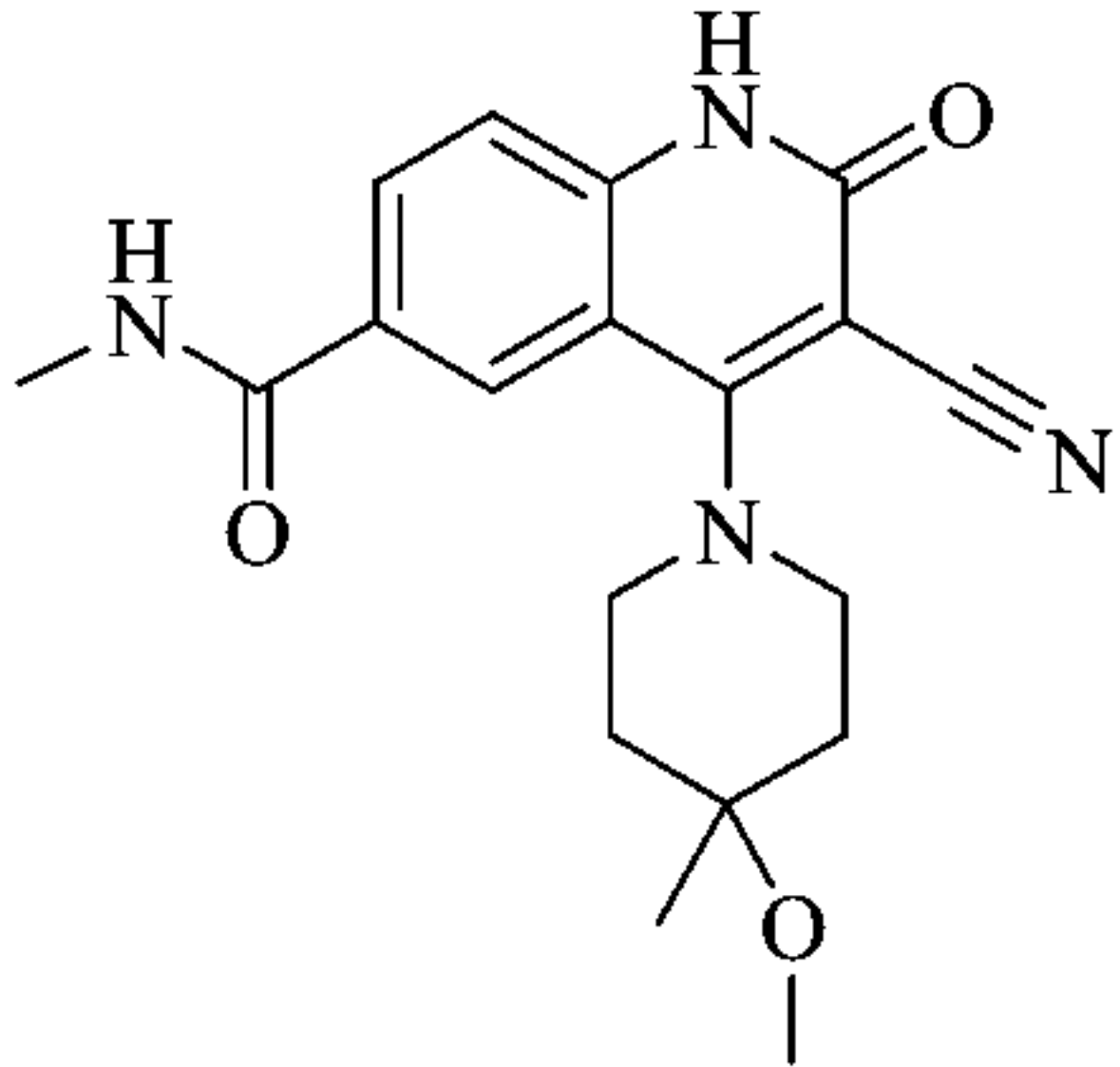
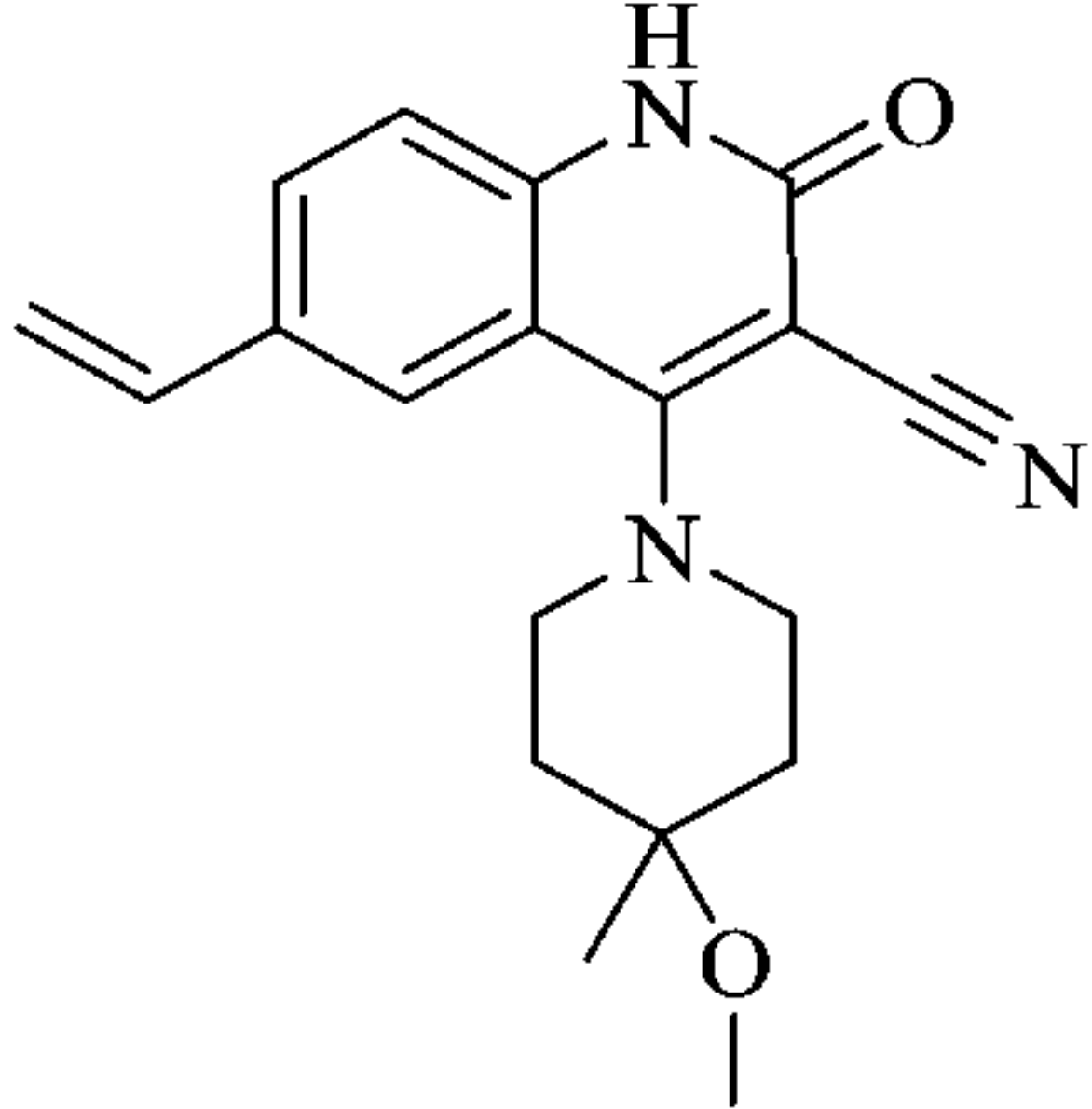
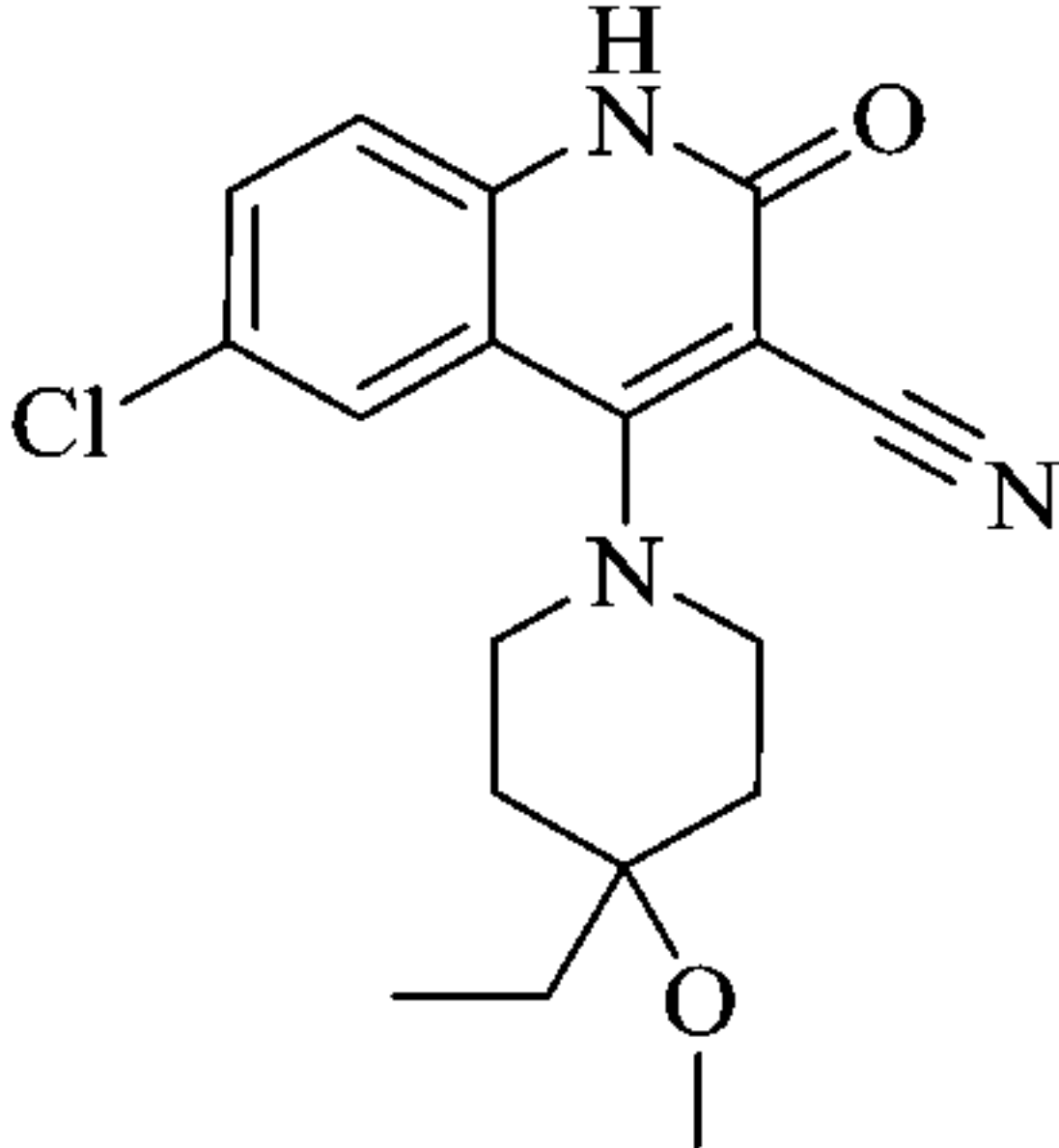
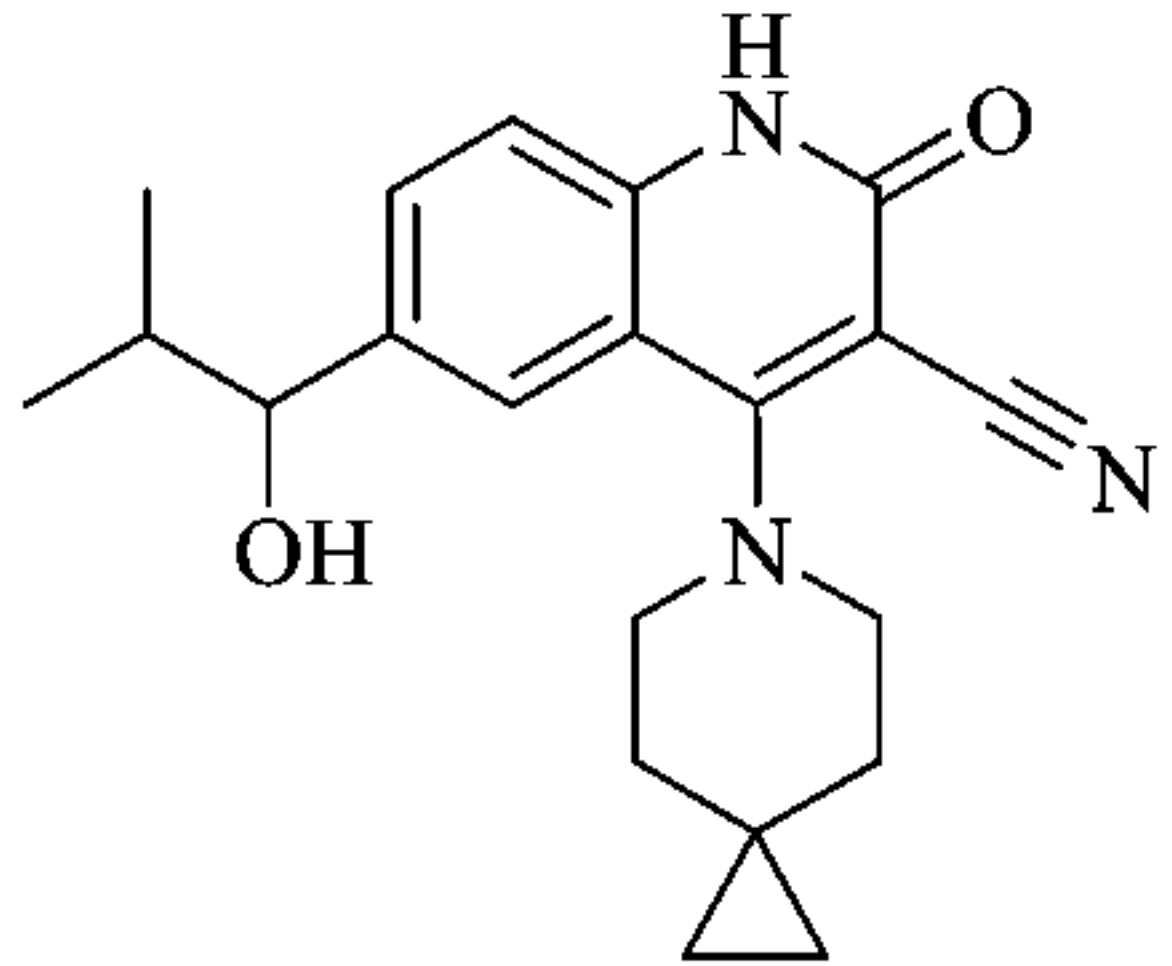
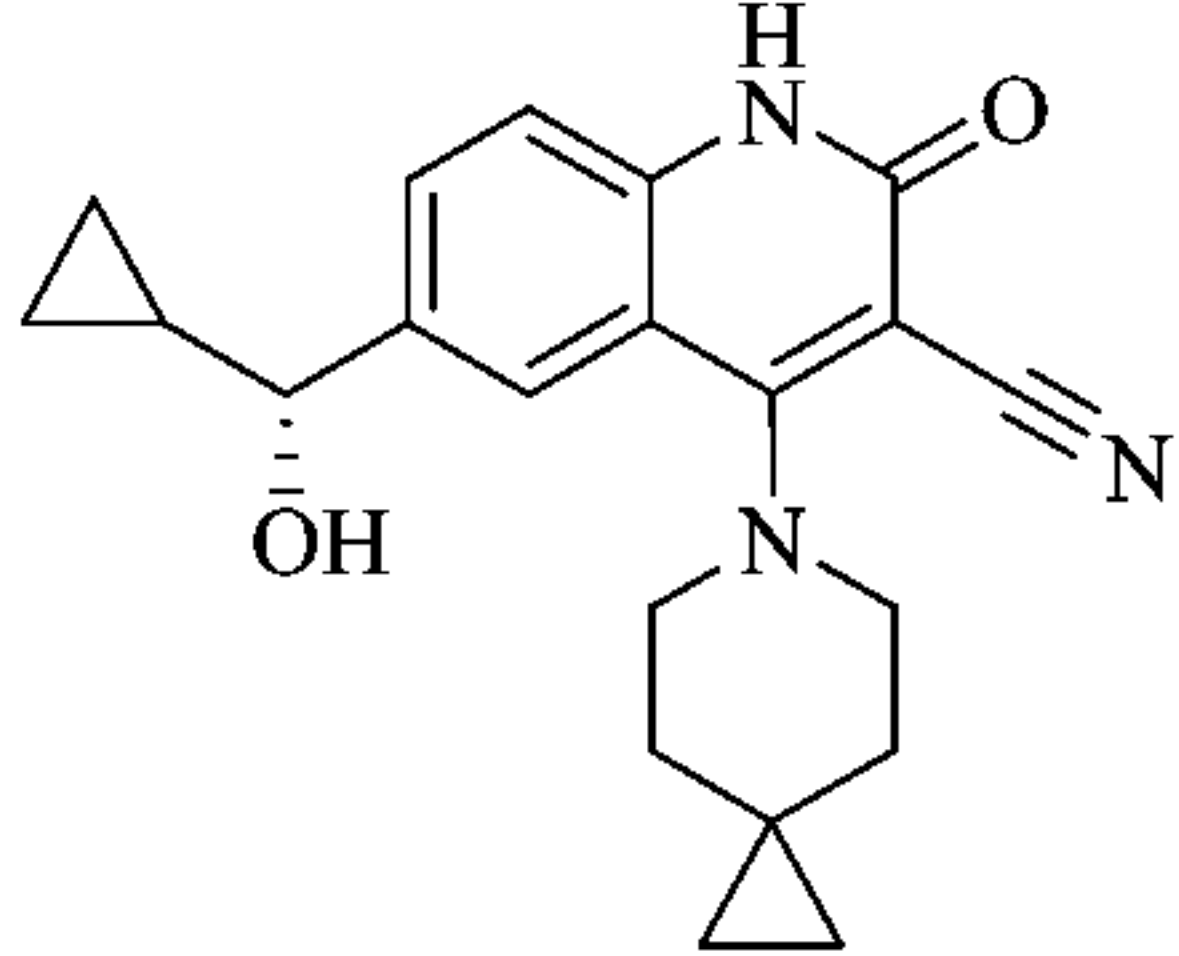
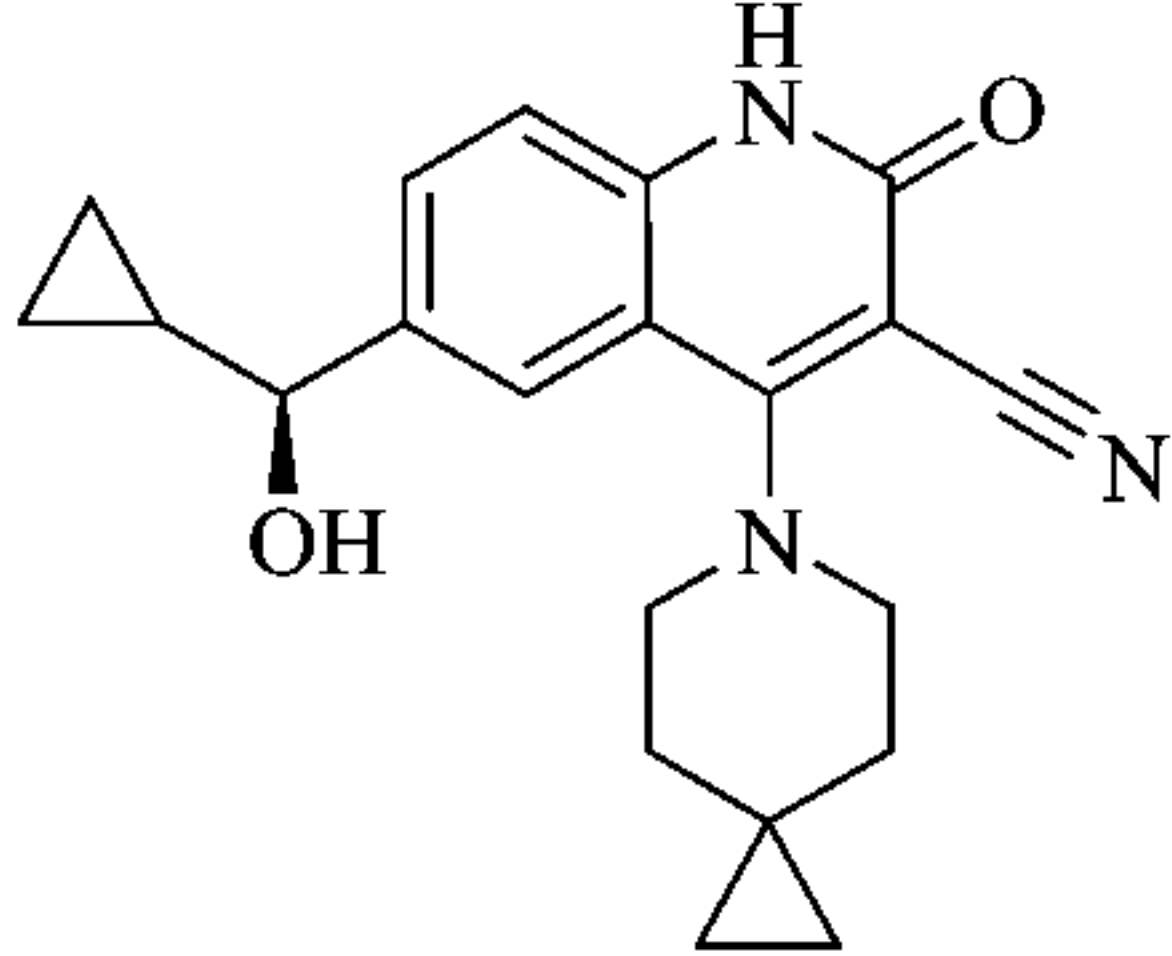
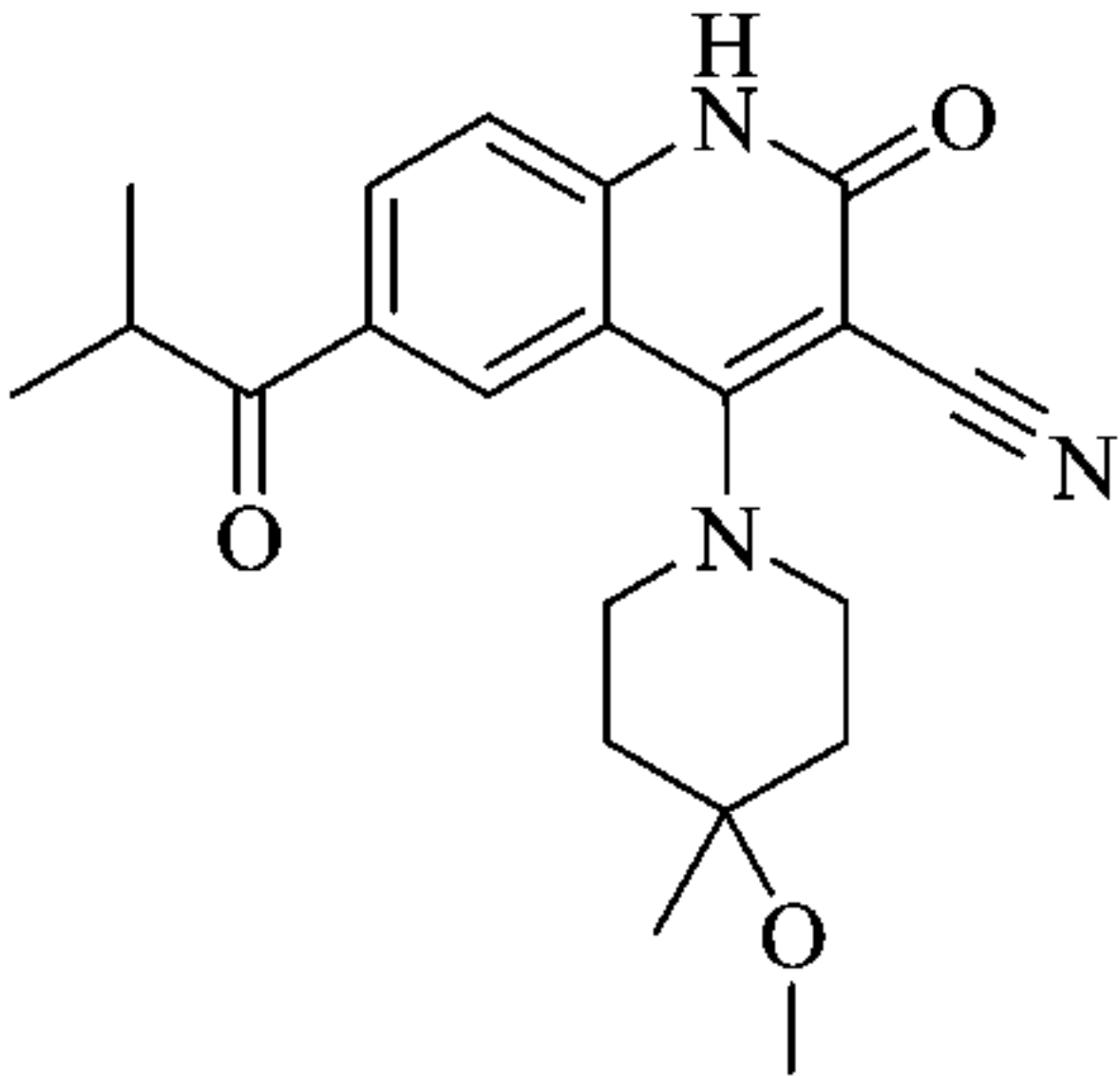
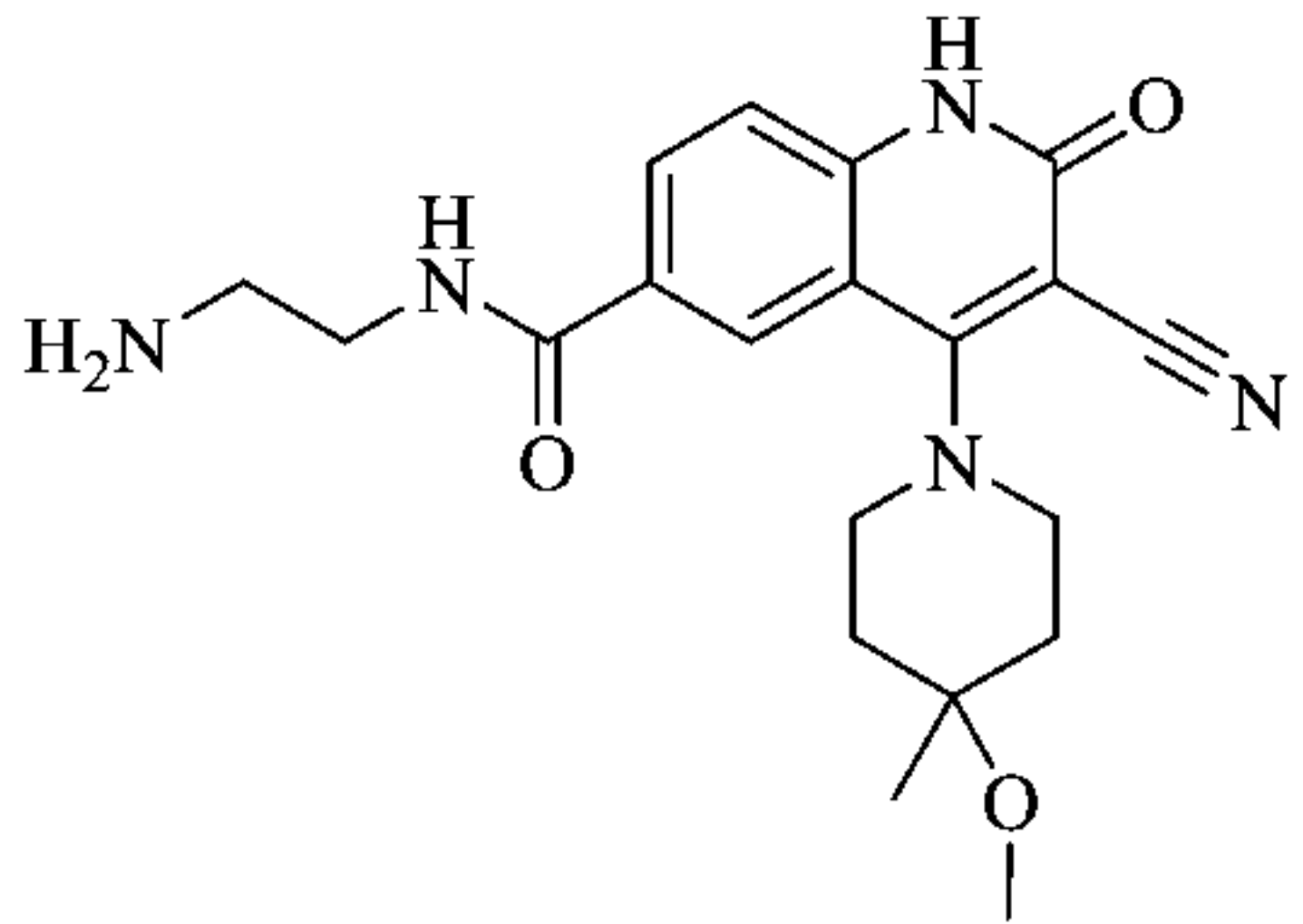
序號	結構	序號	結構
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

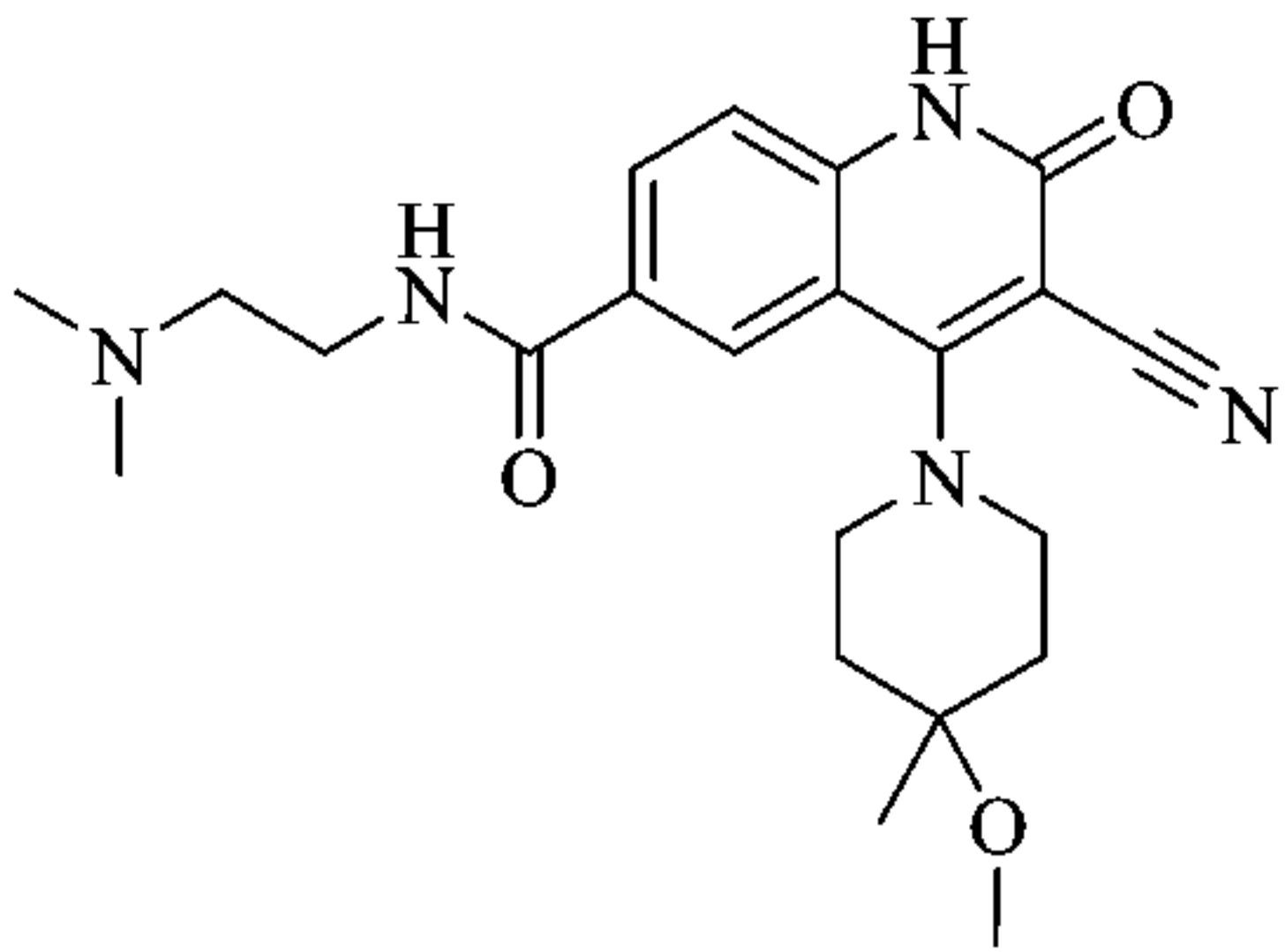
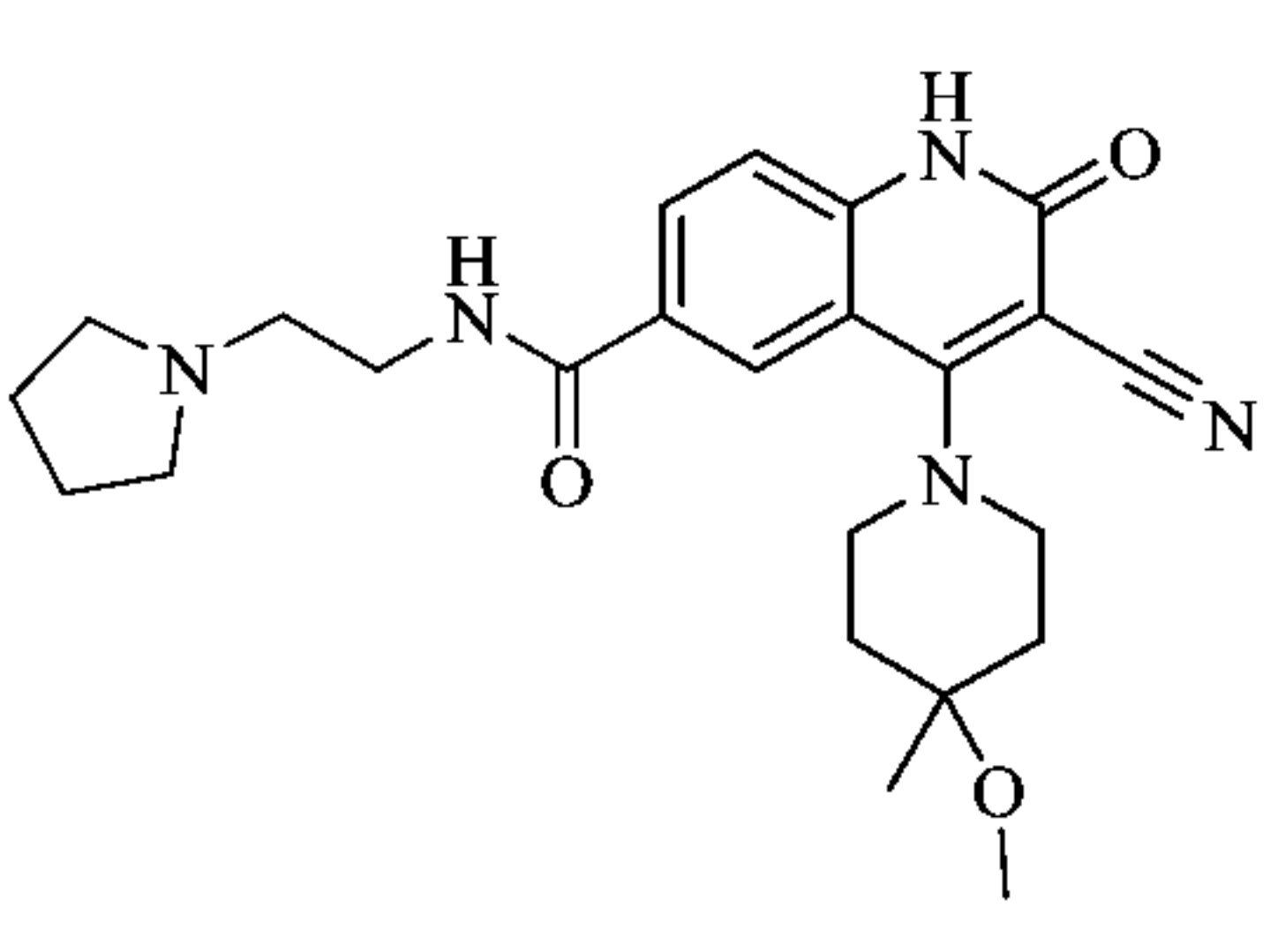
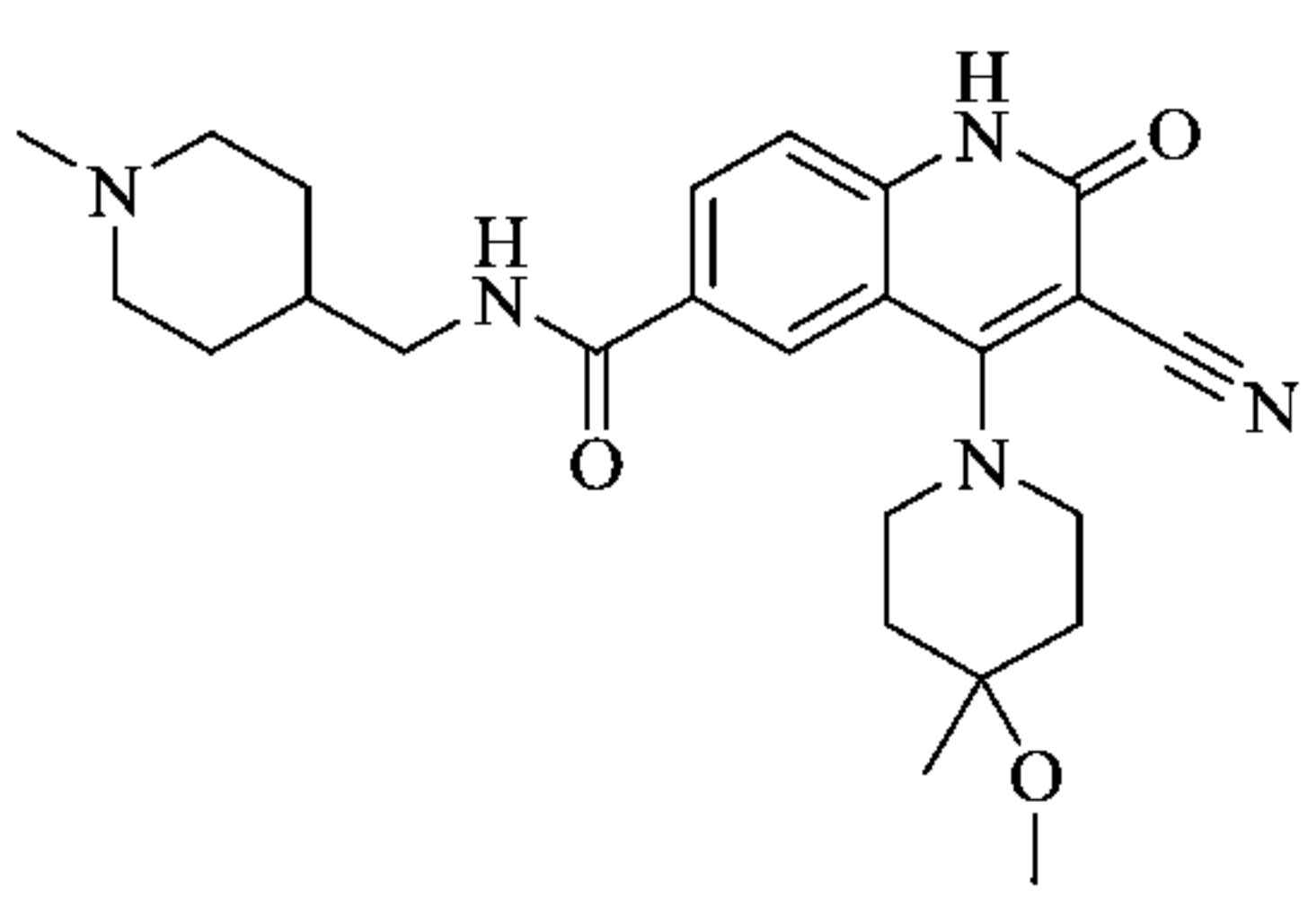
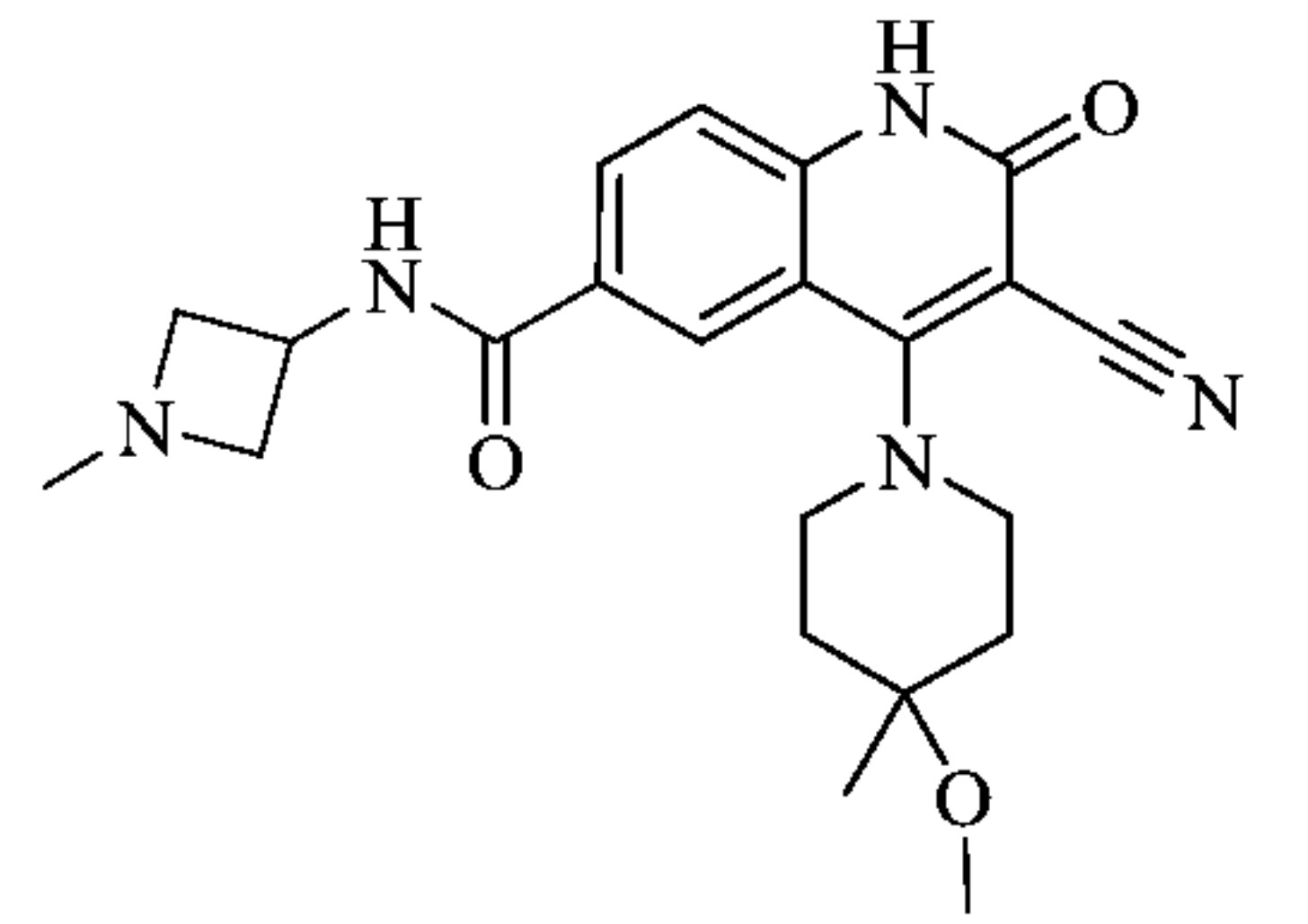
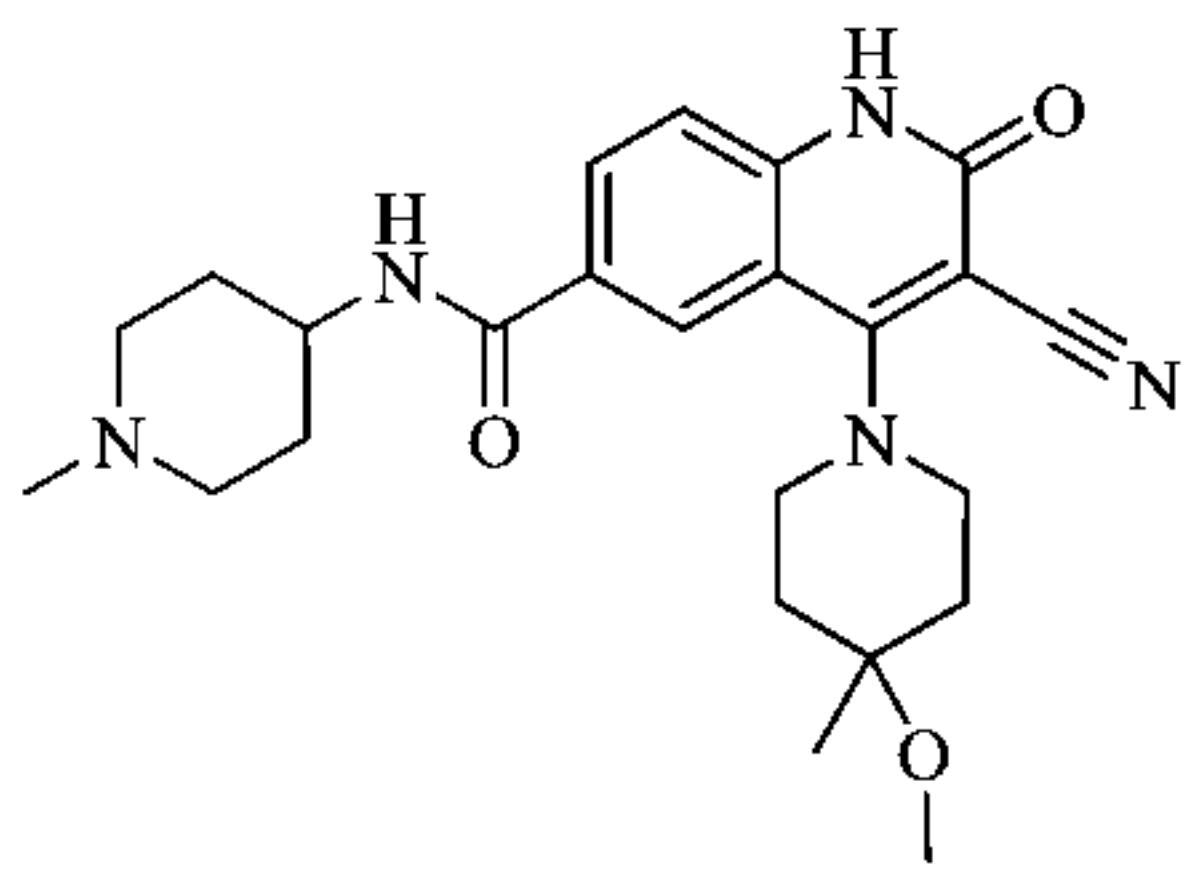
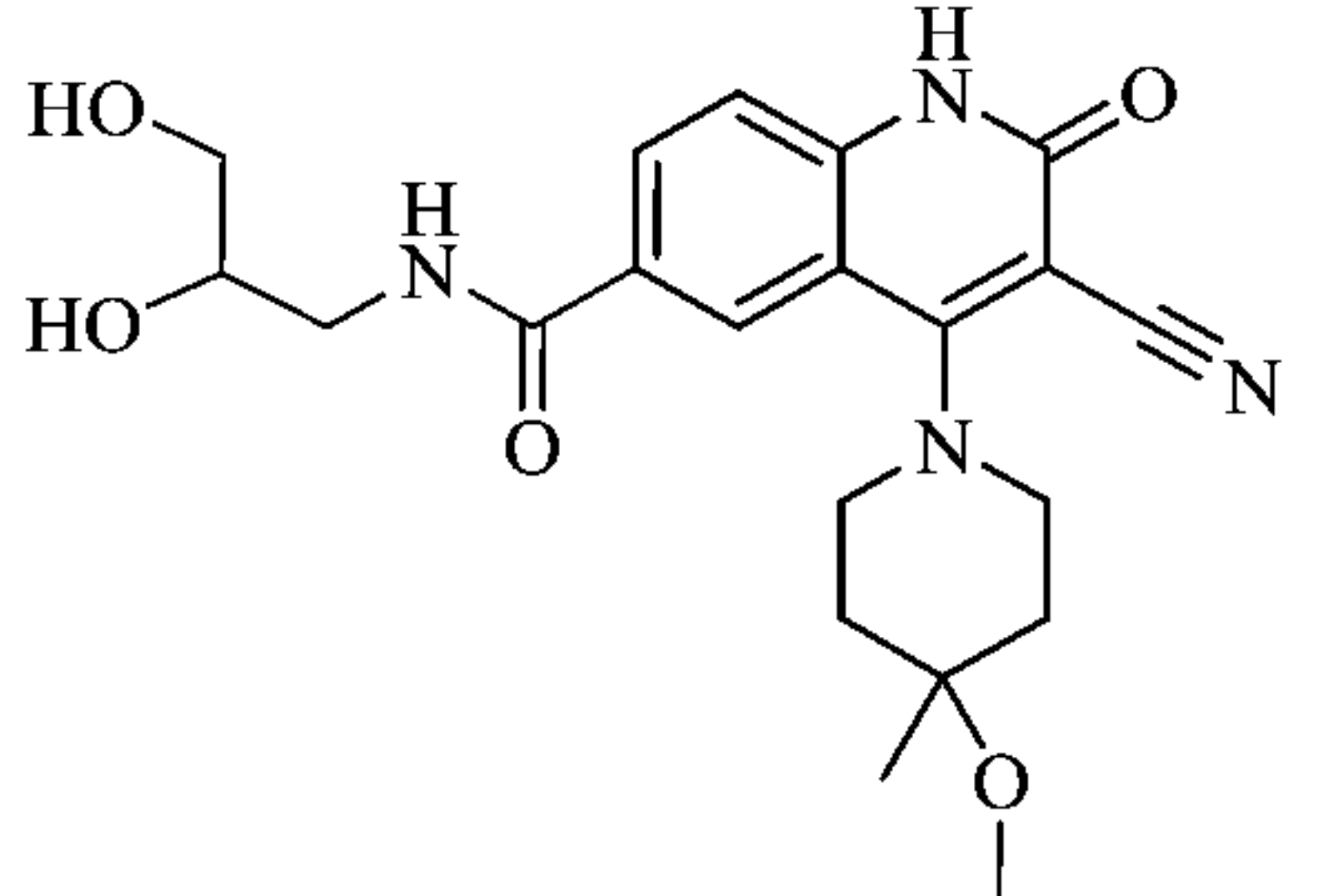
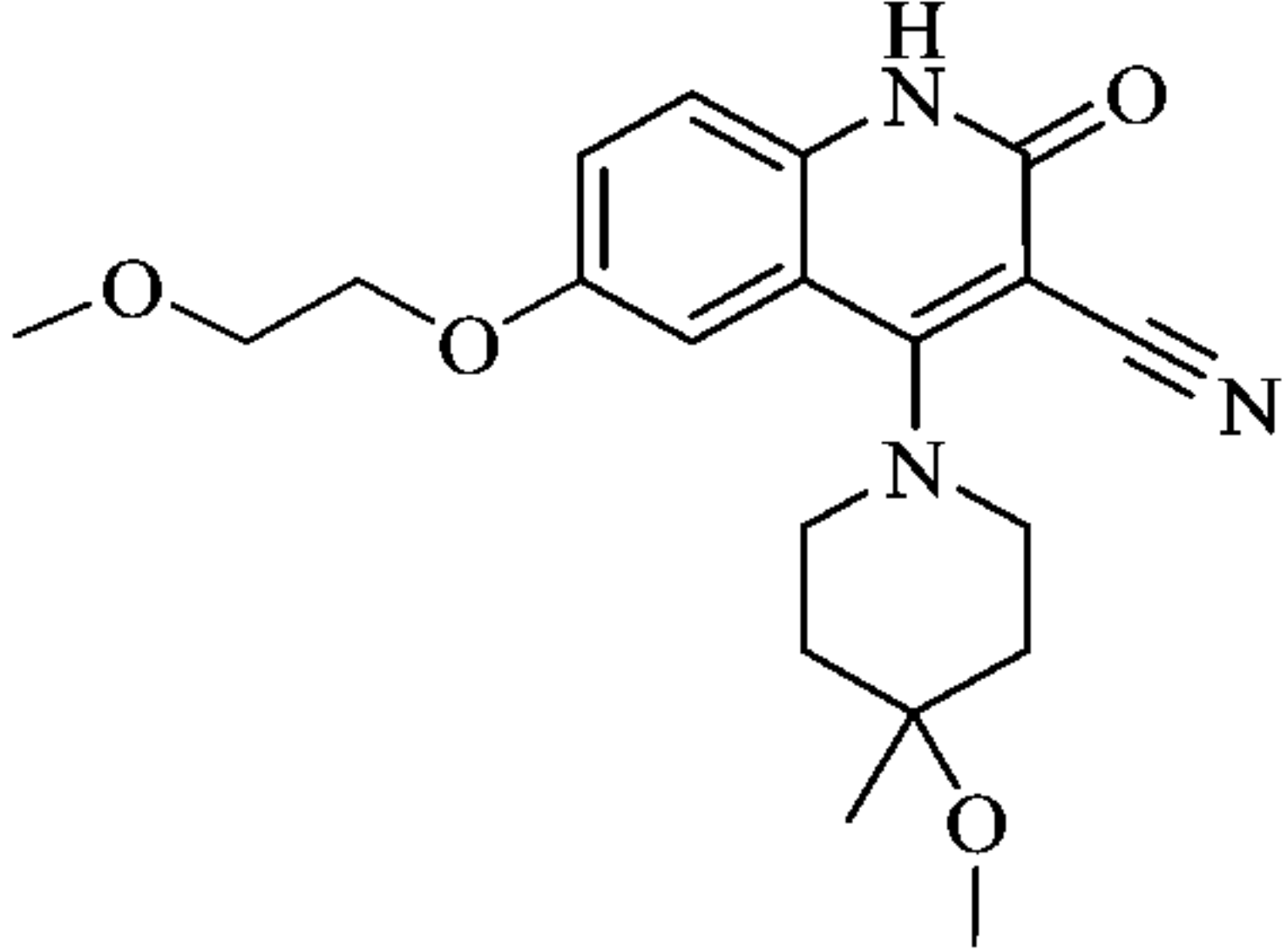
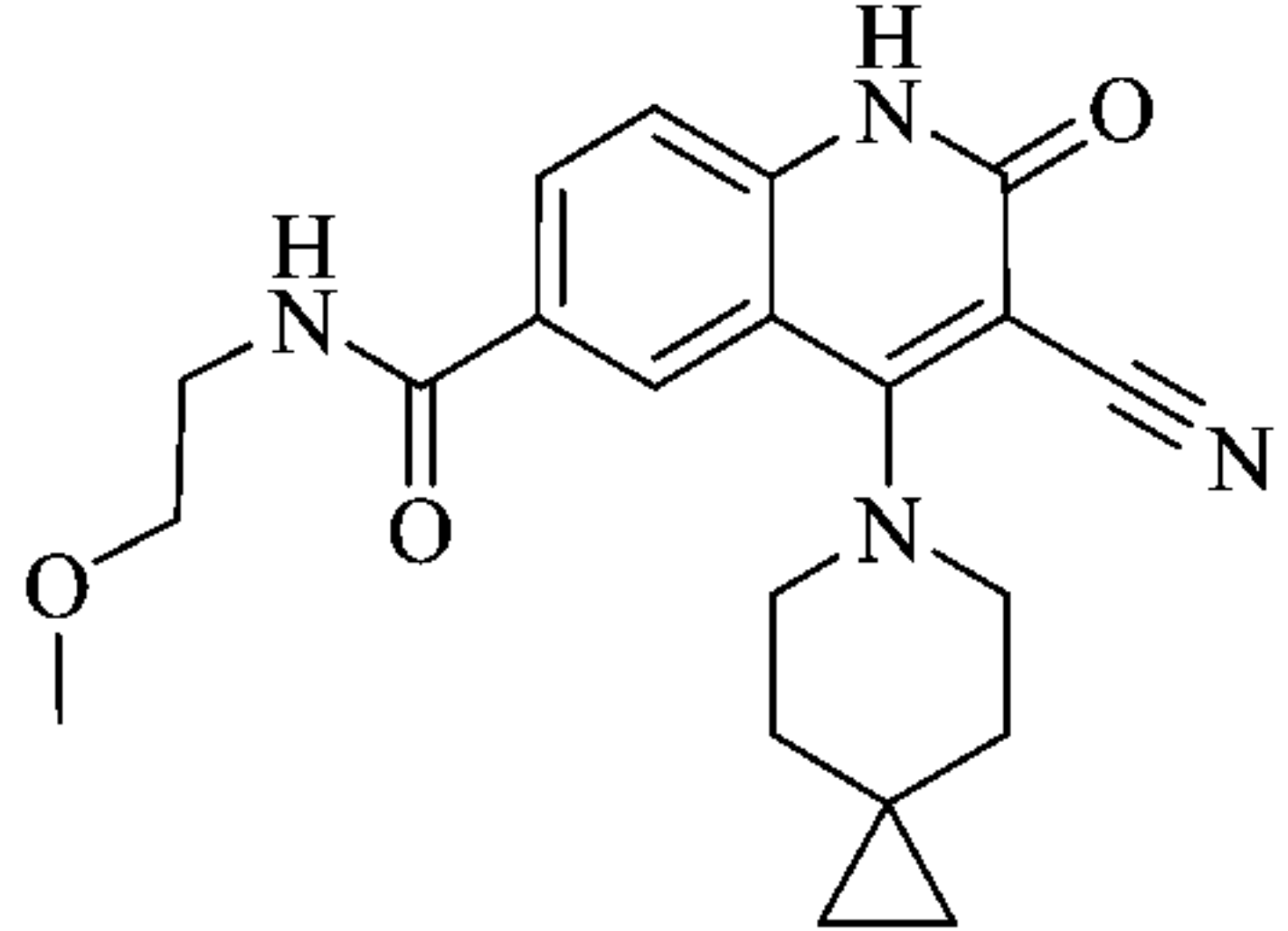
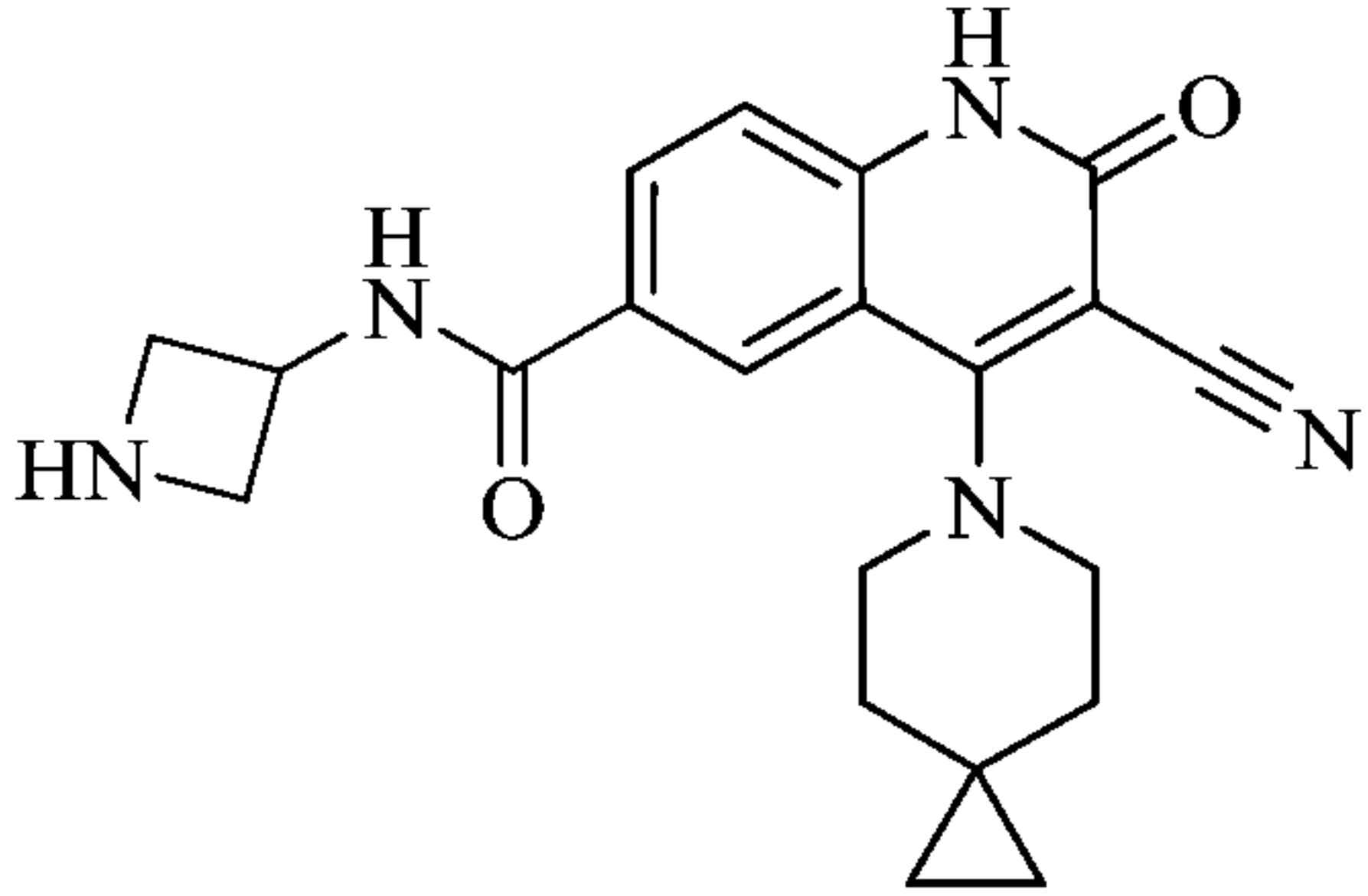
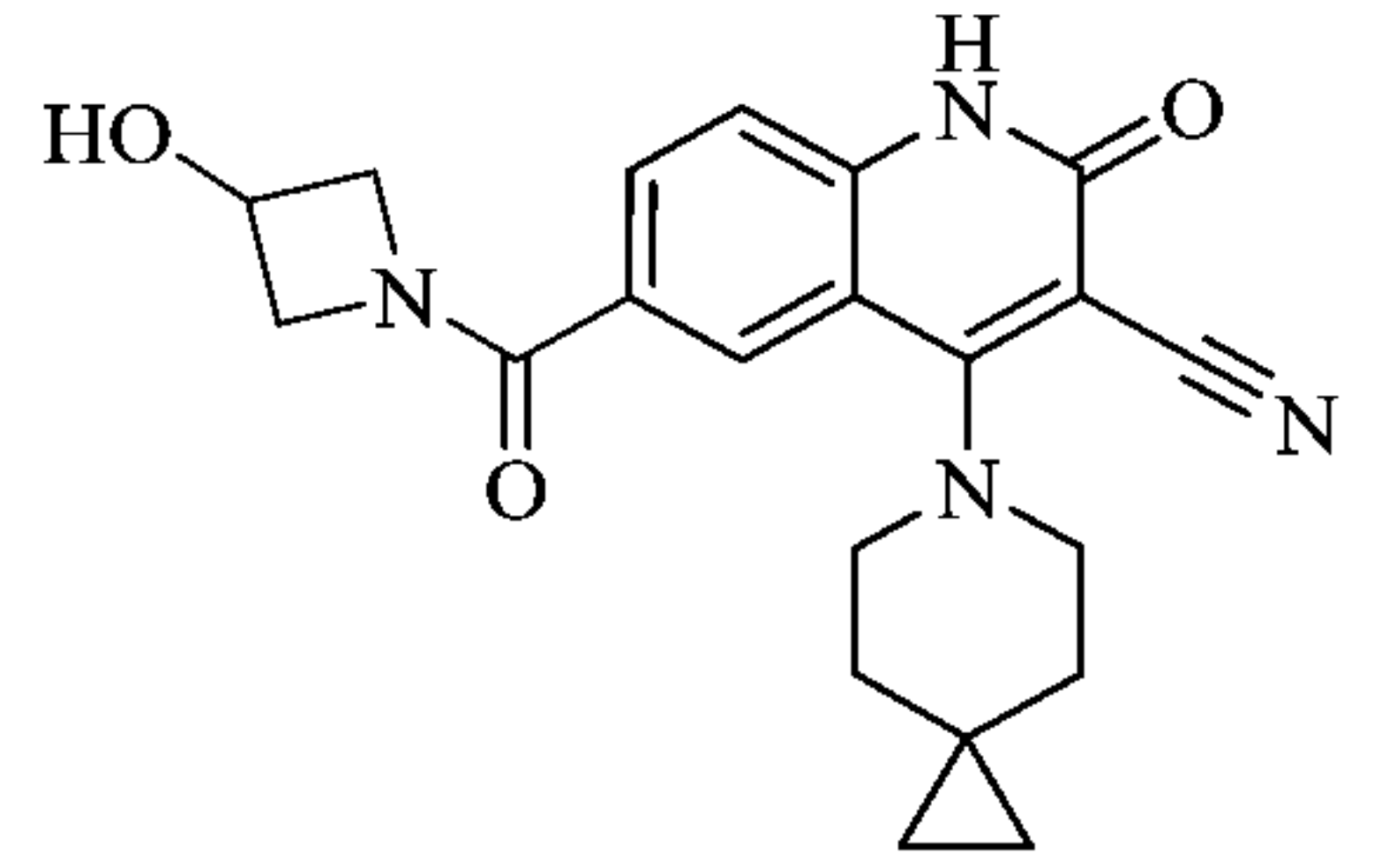
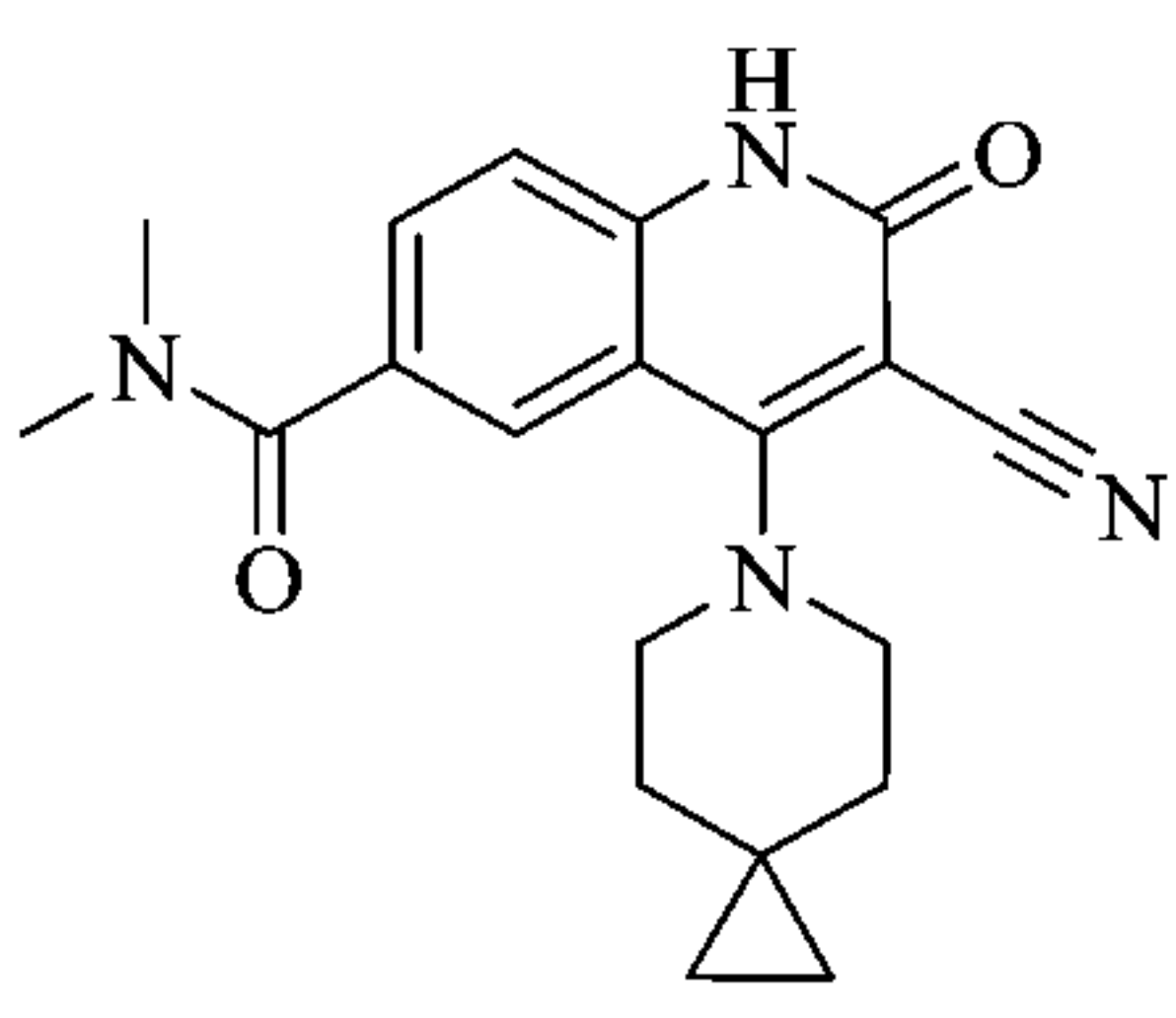
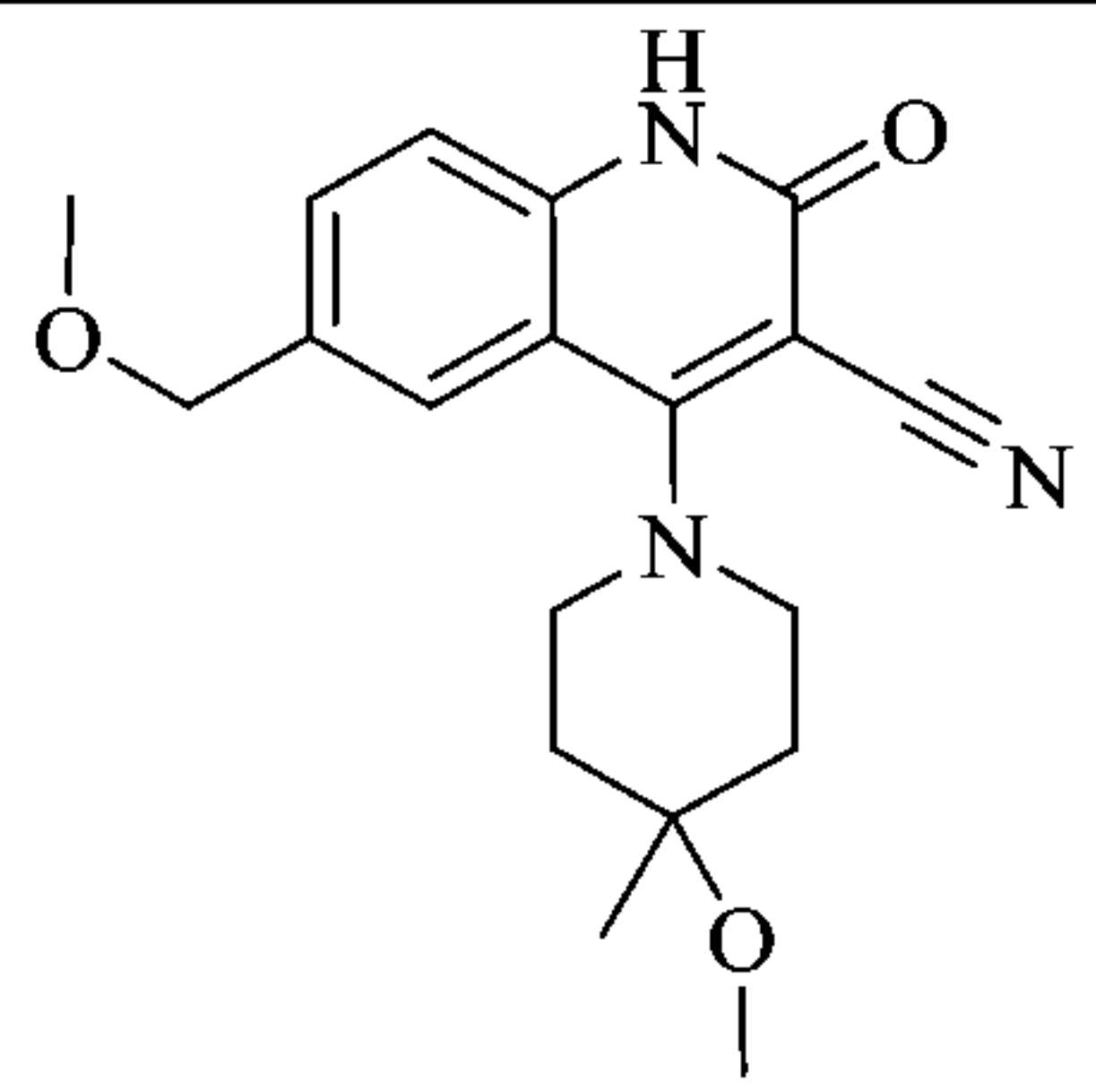
序號	結構	序號	結構
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

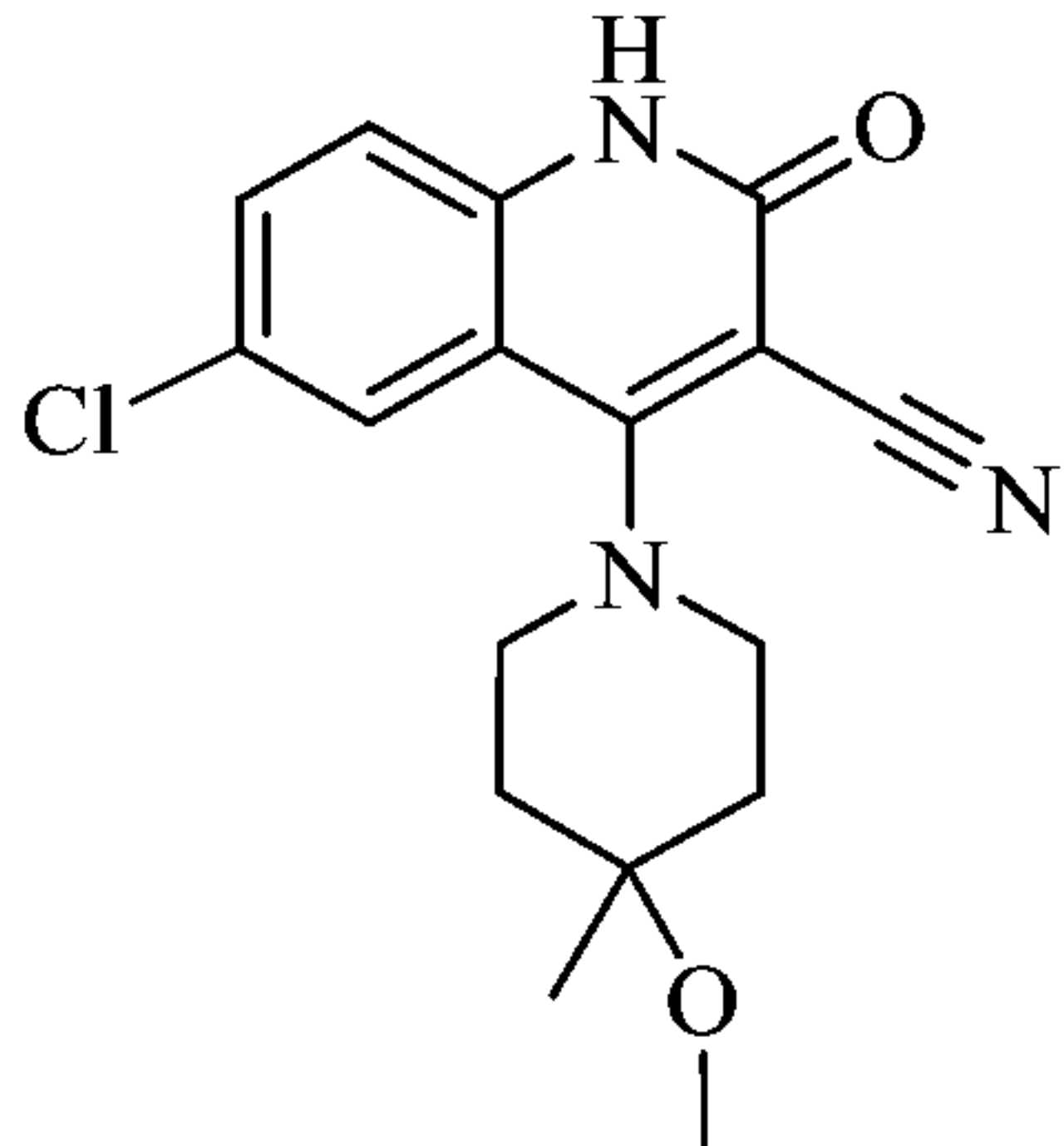
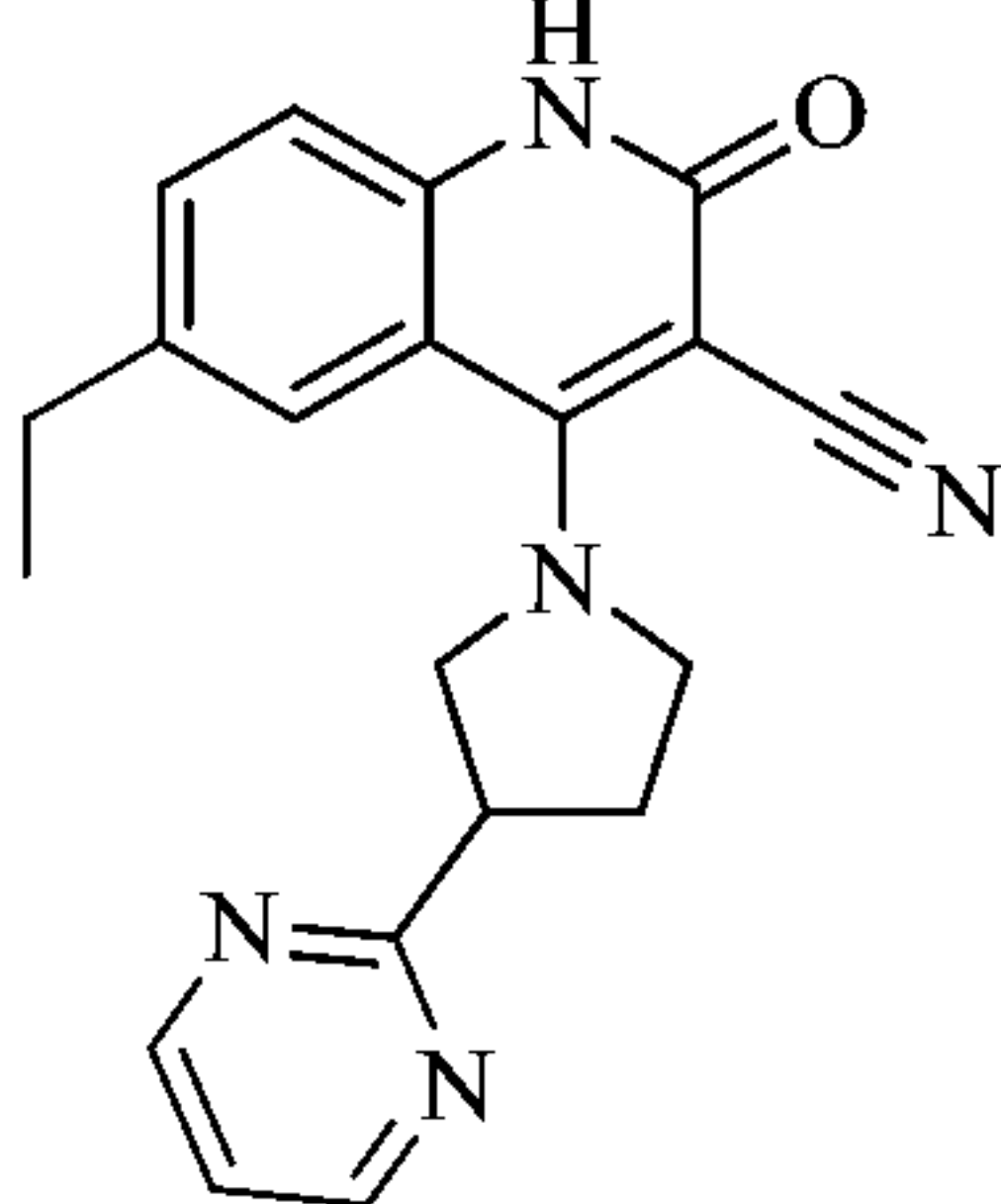
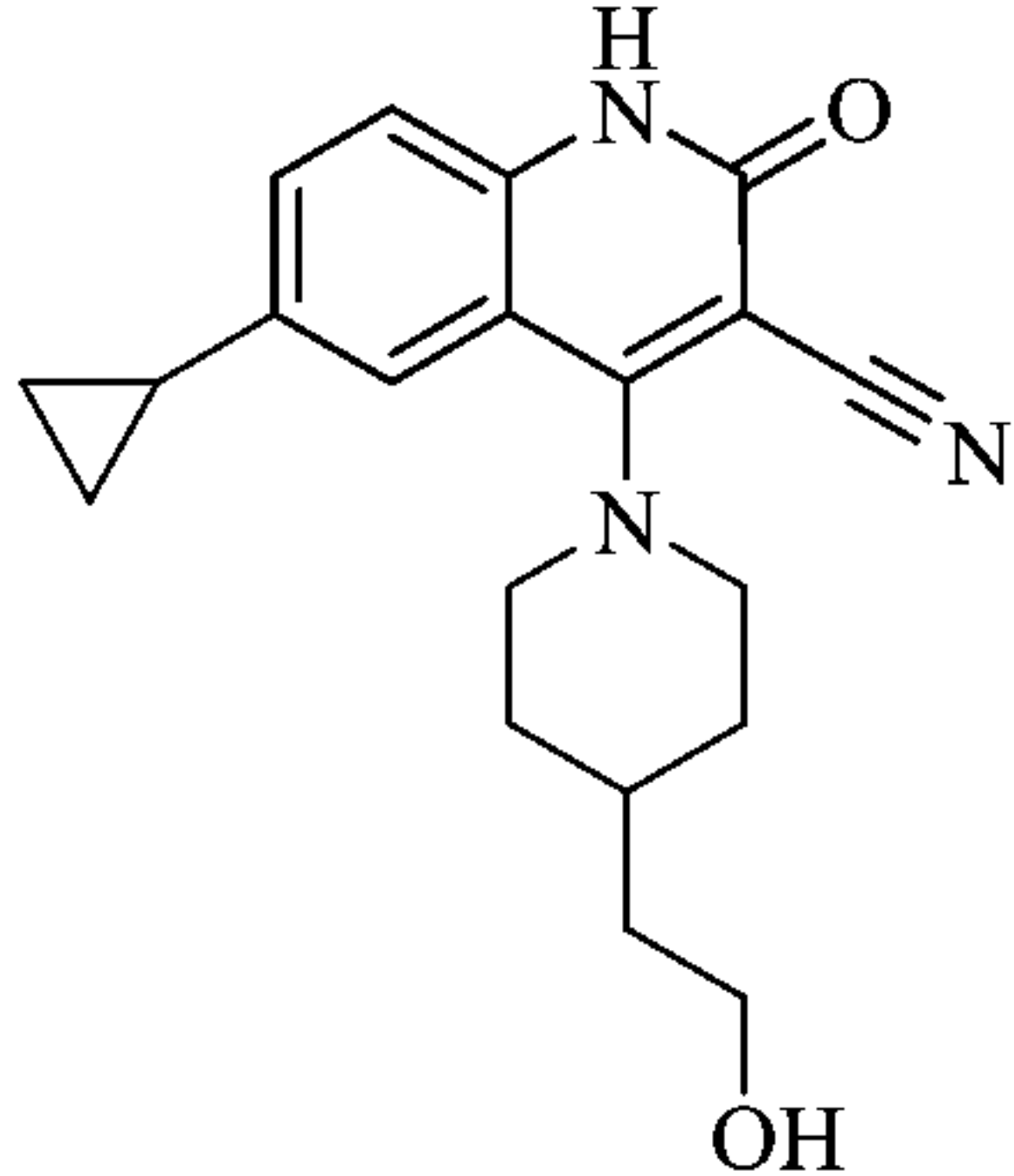
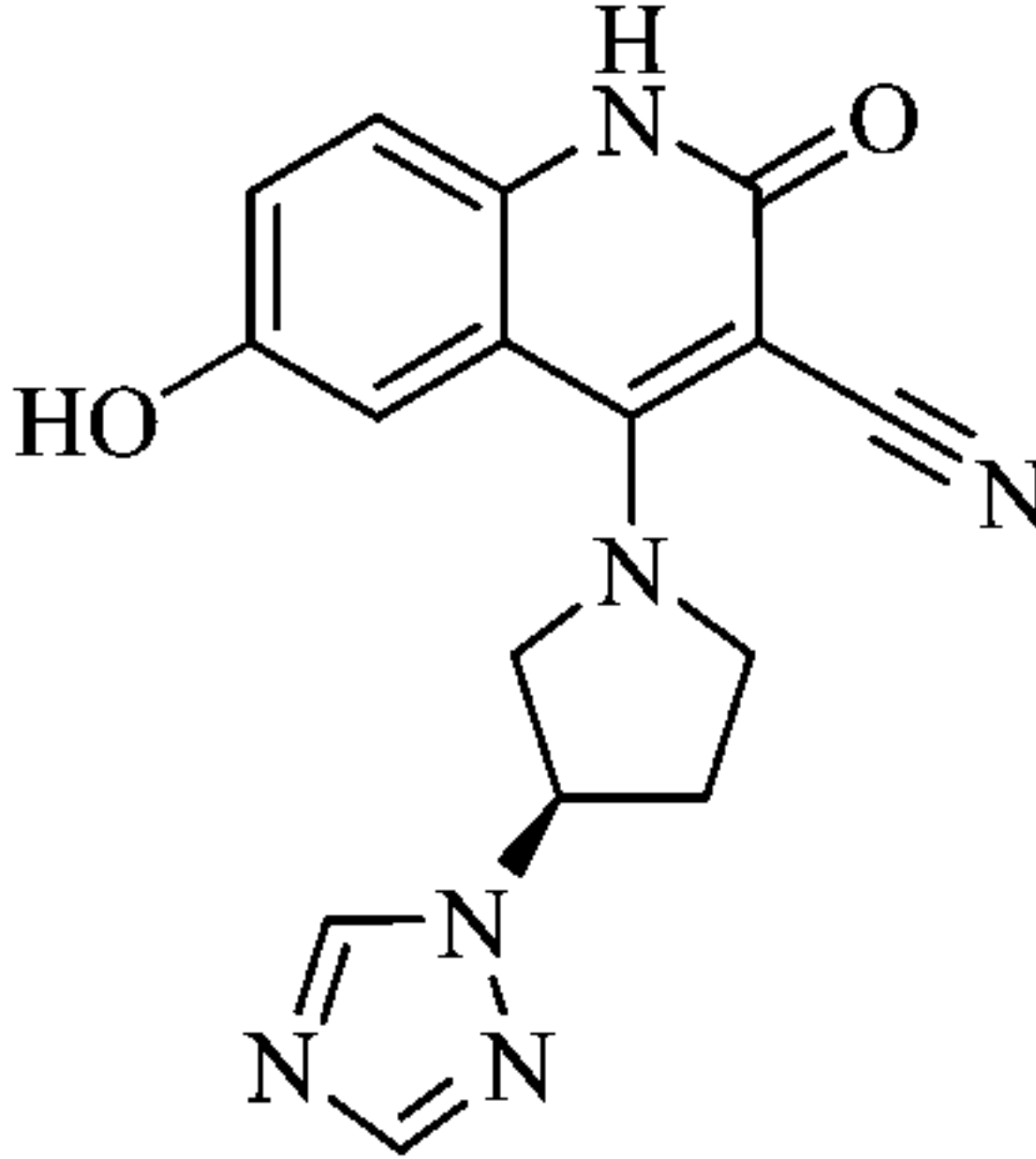
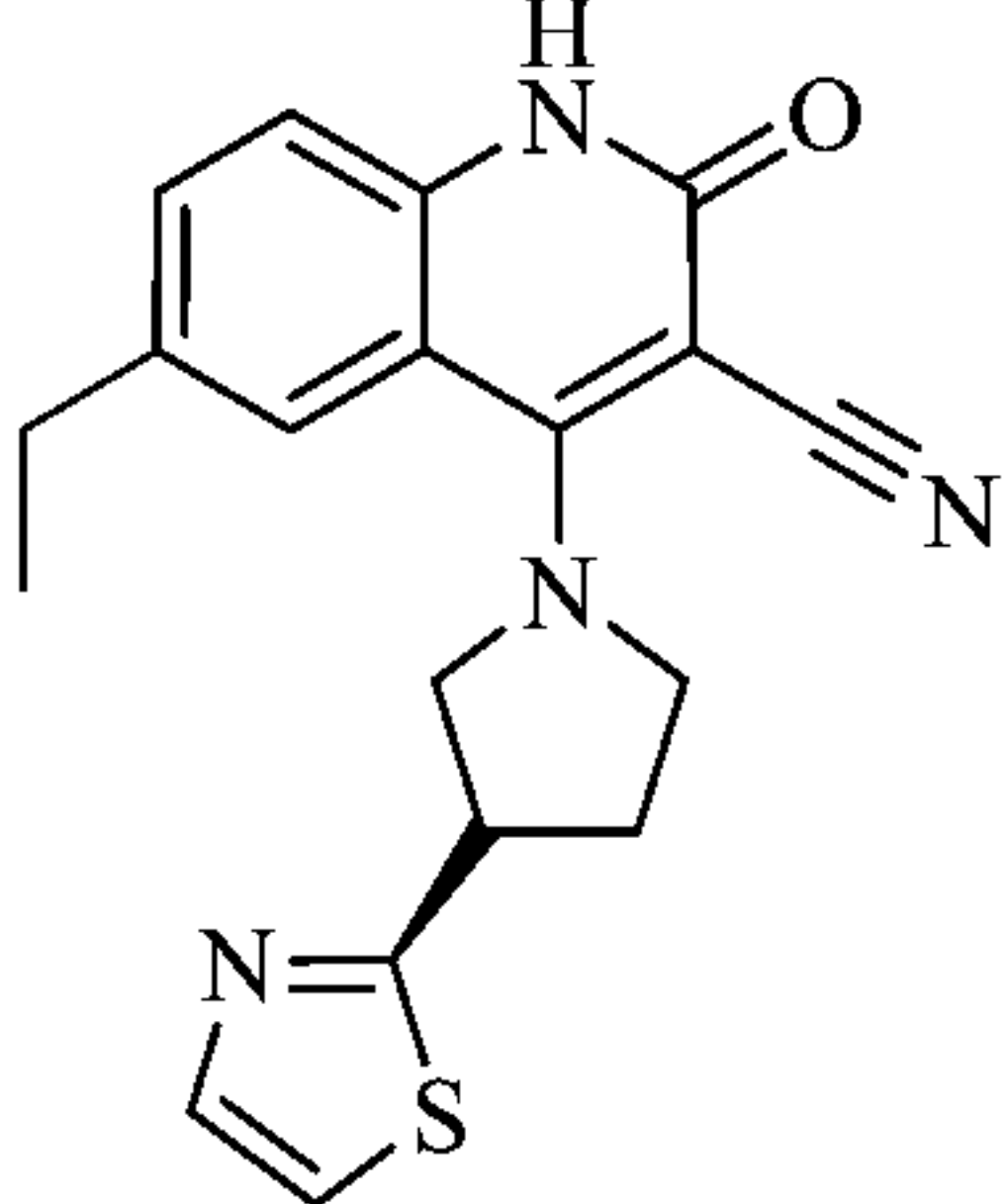
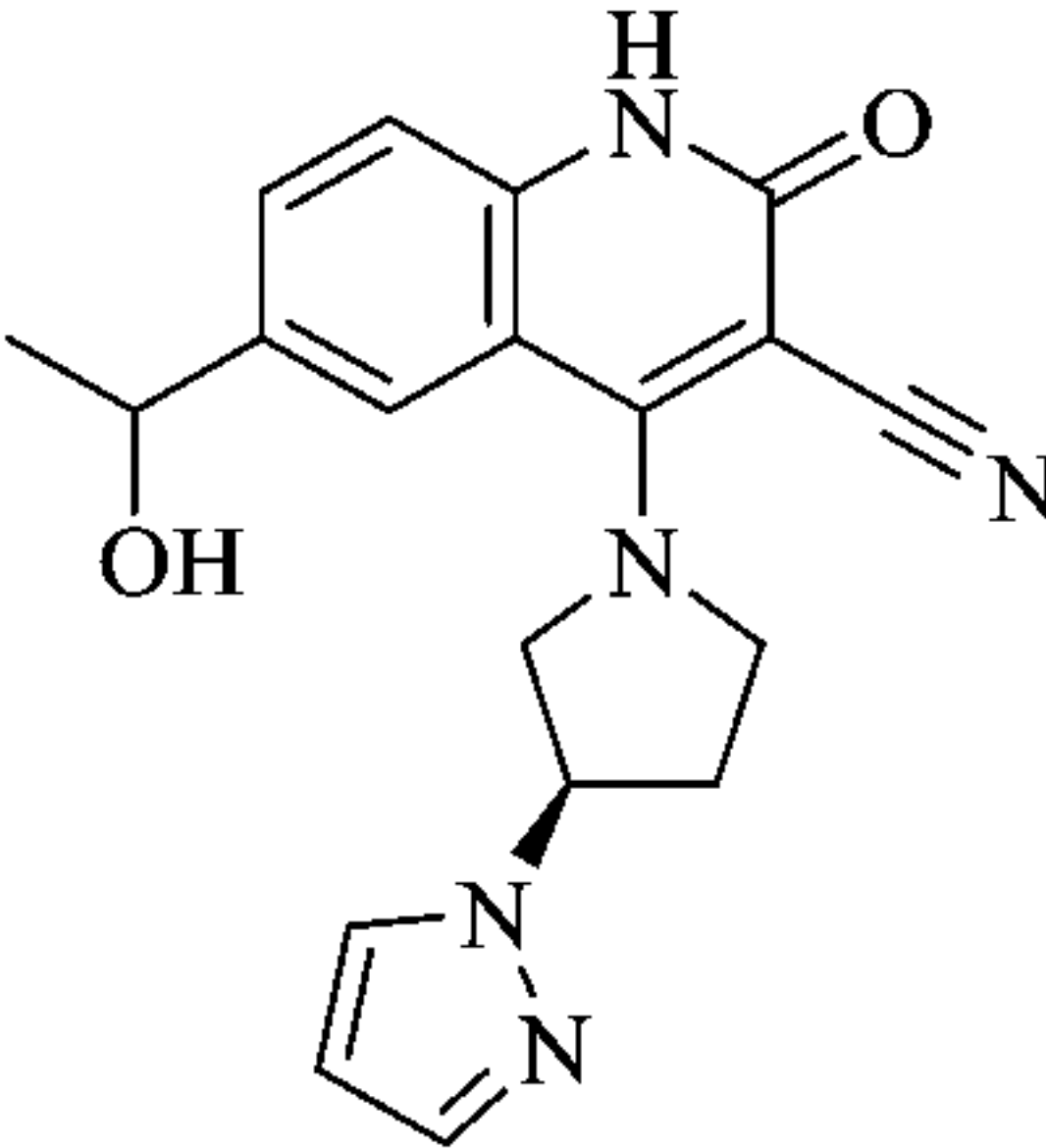
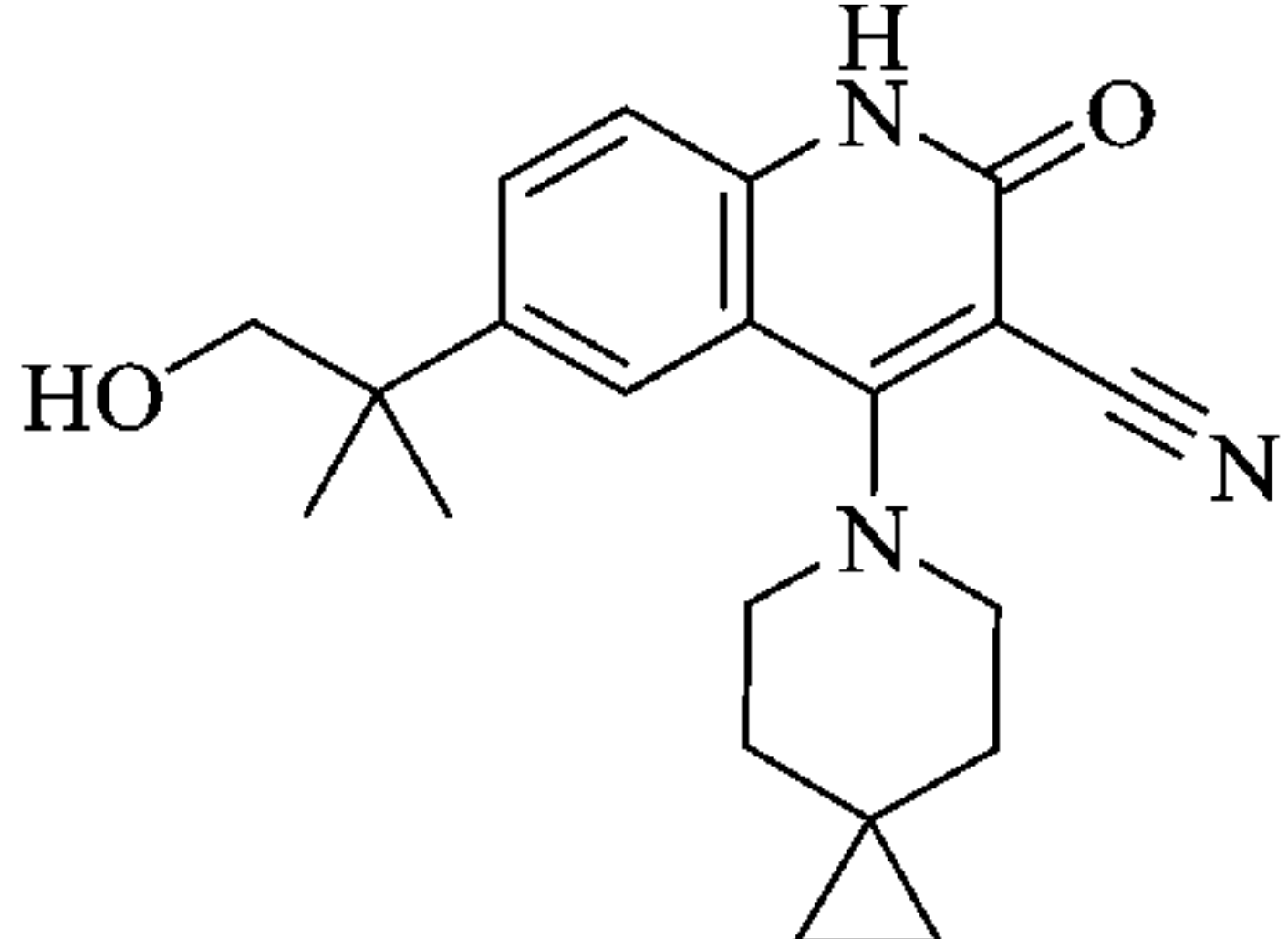
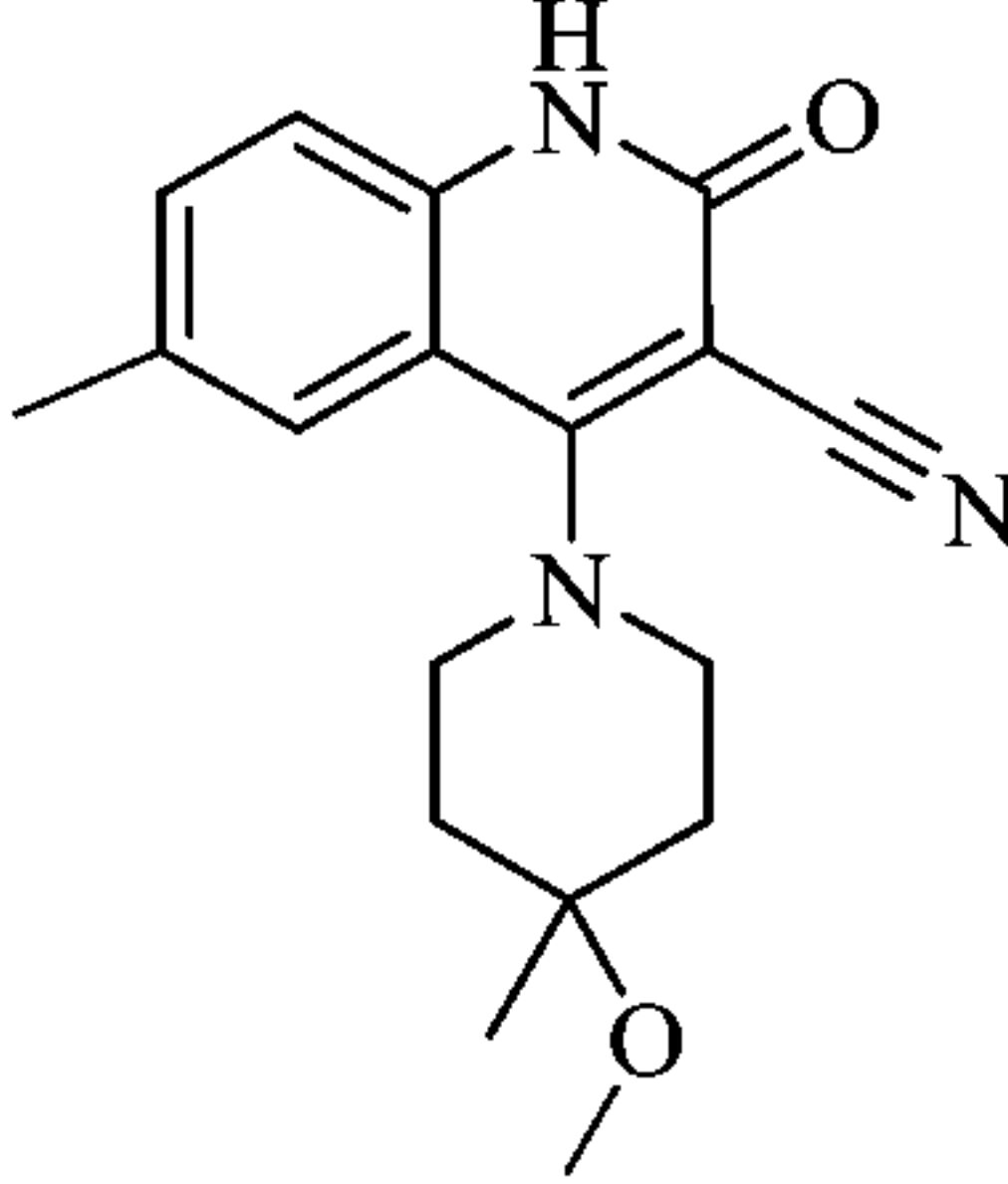
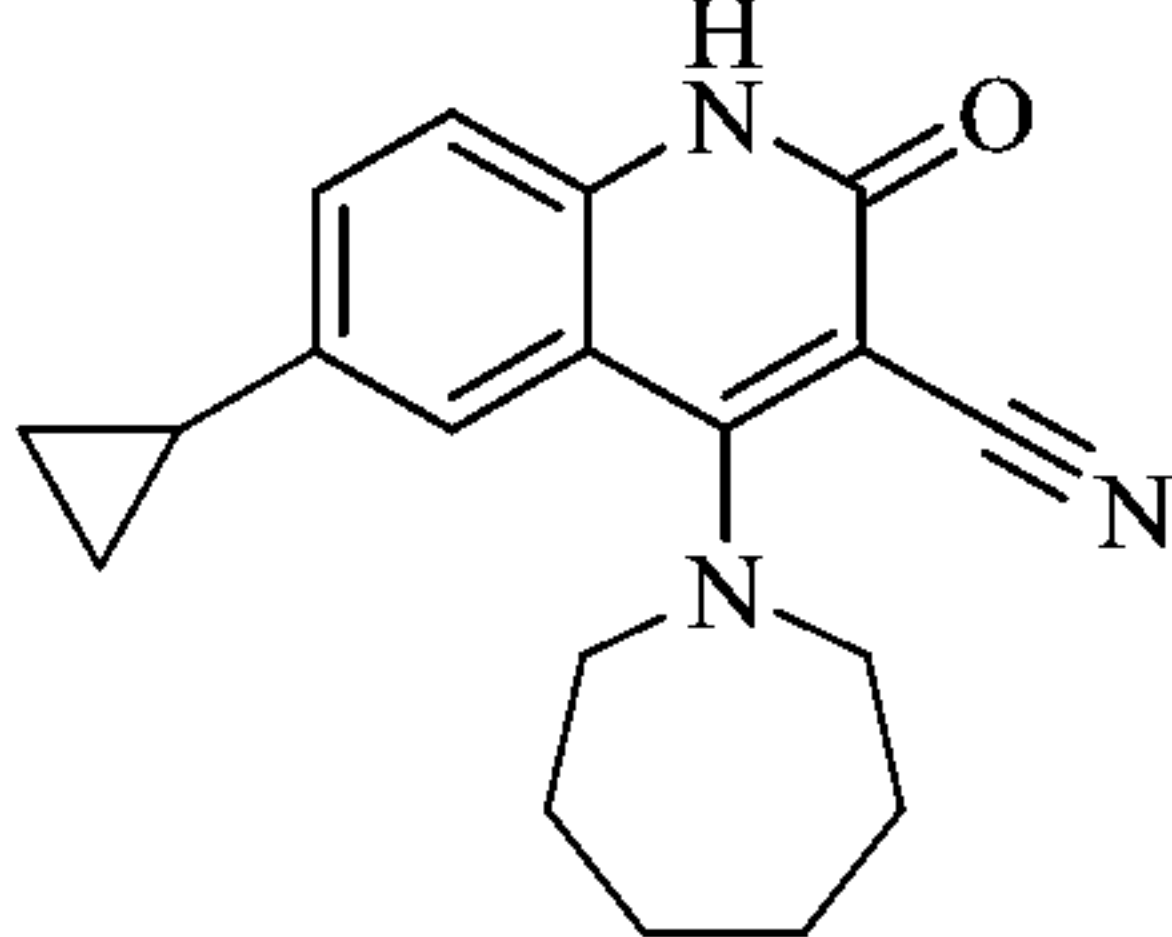
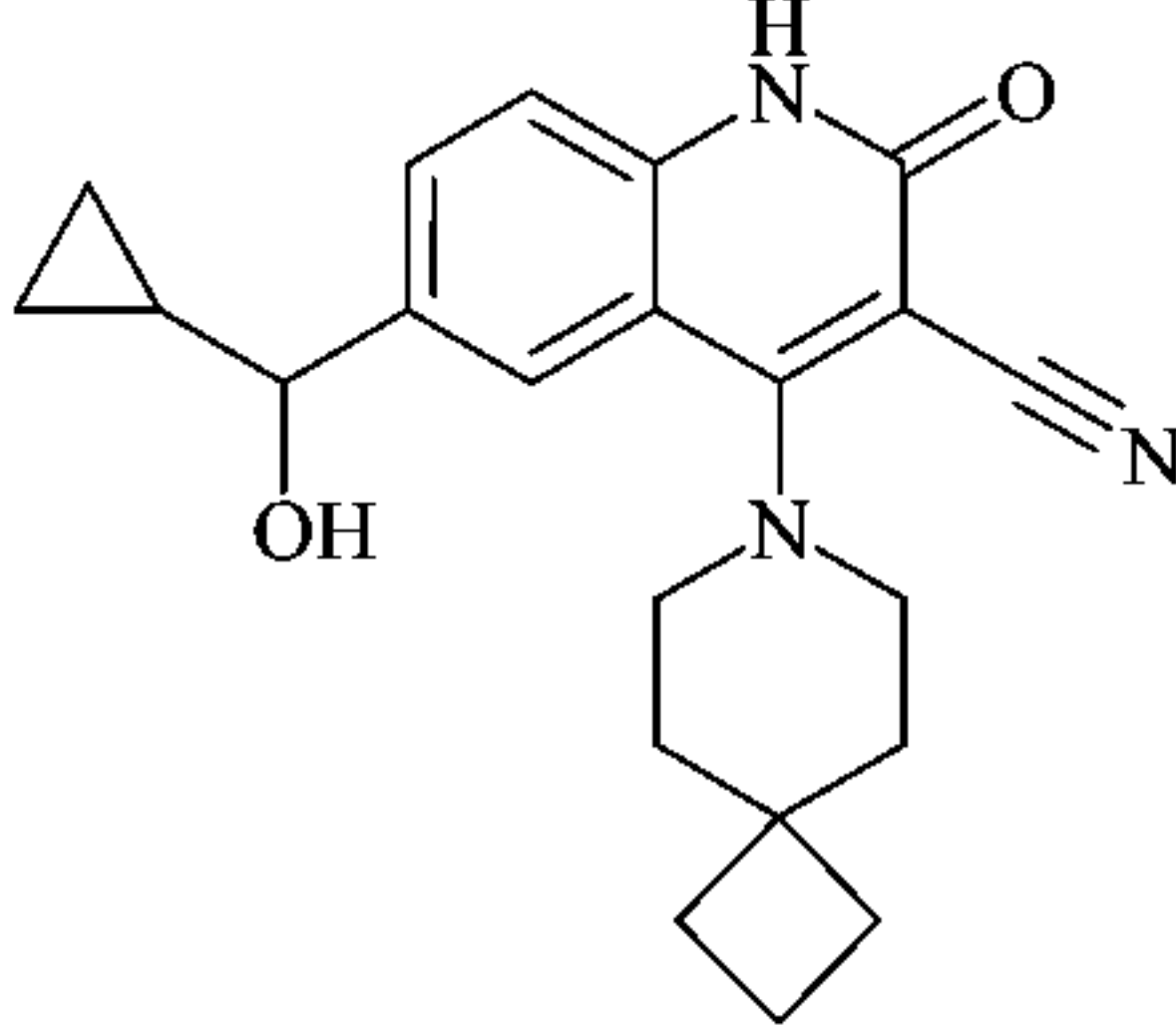
序號	結構	序號	結構
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

序號	結構	序號	結構
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

序號	結構	序號	結構
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

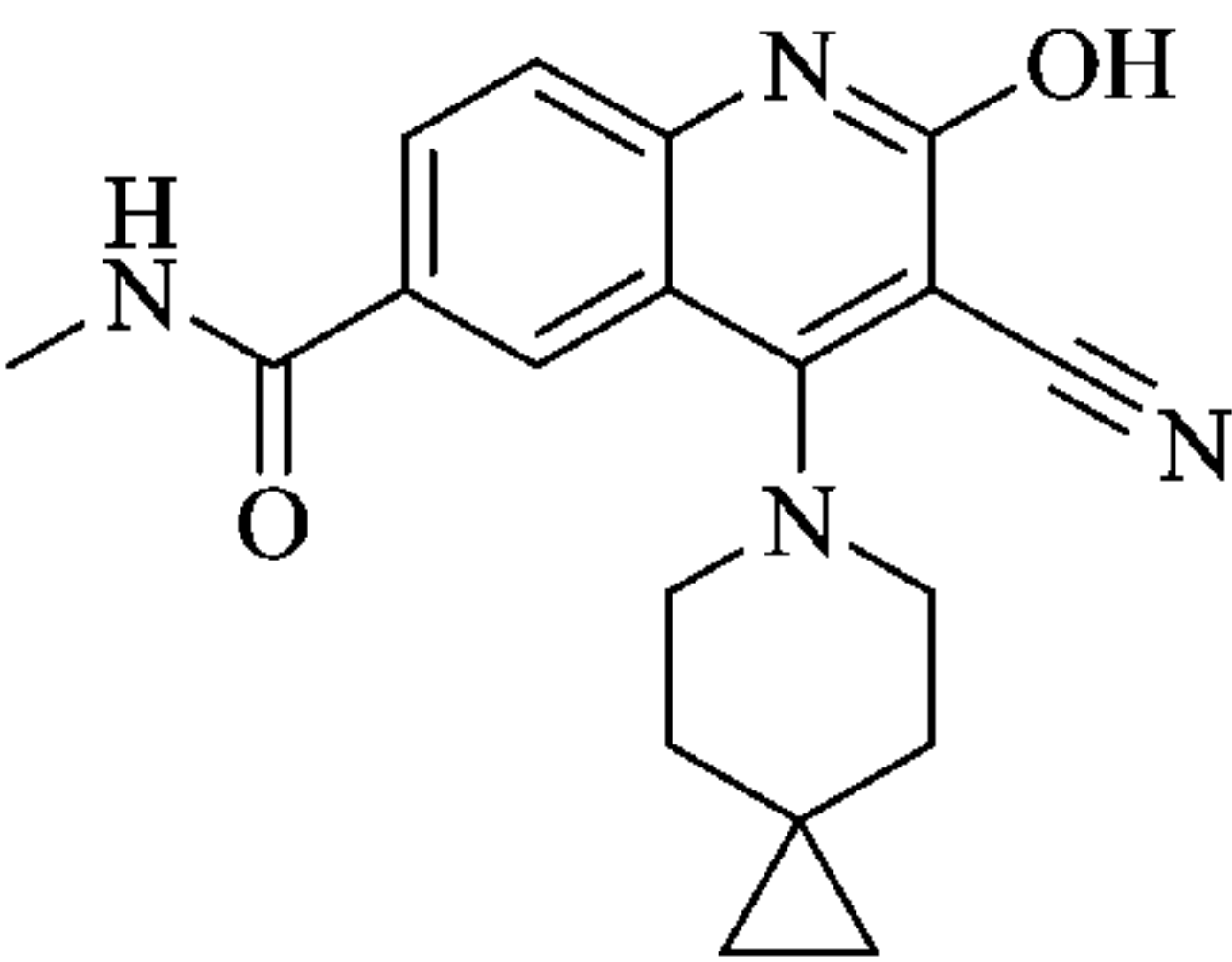
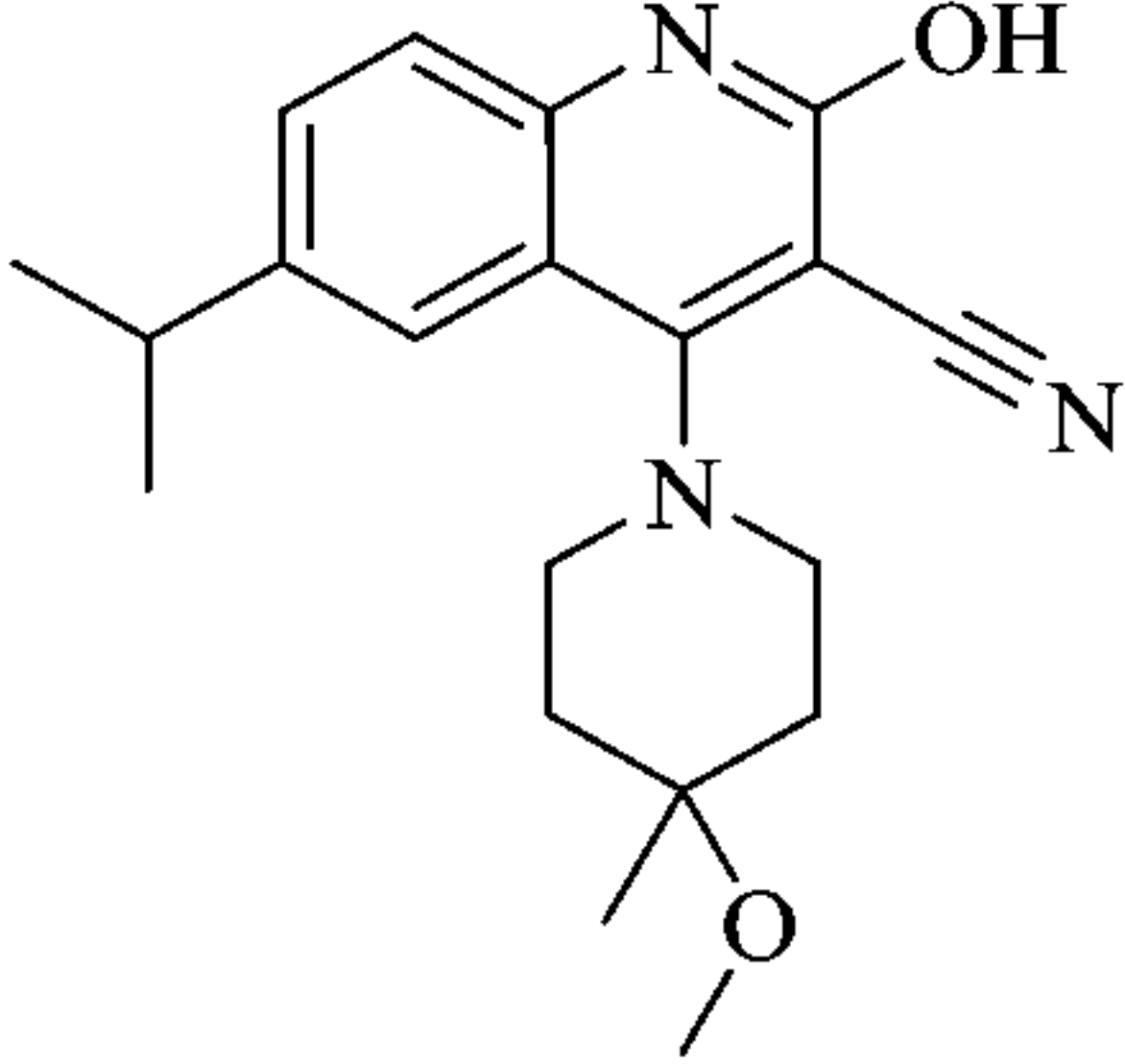
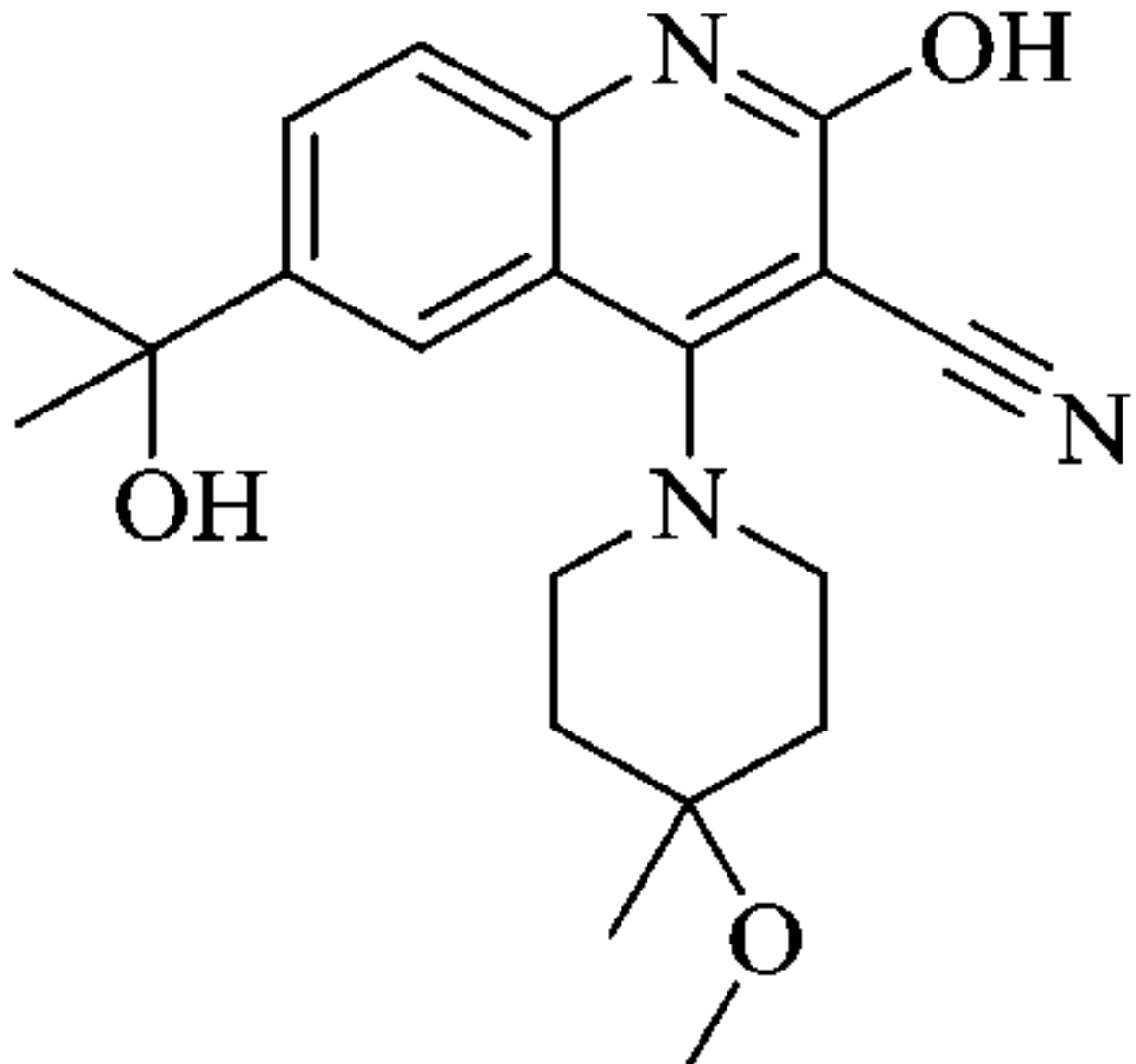
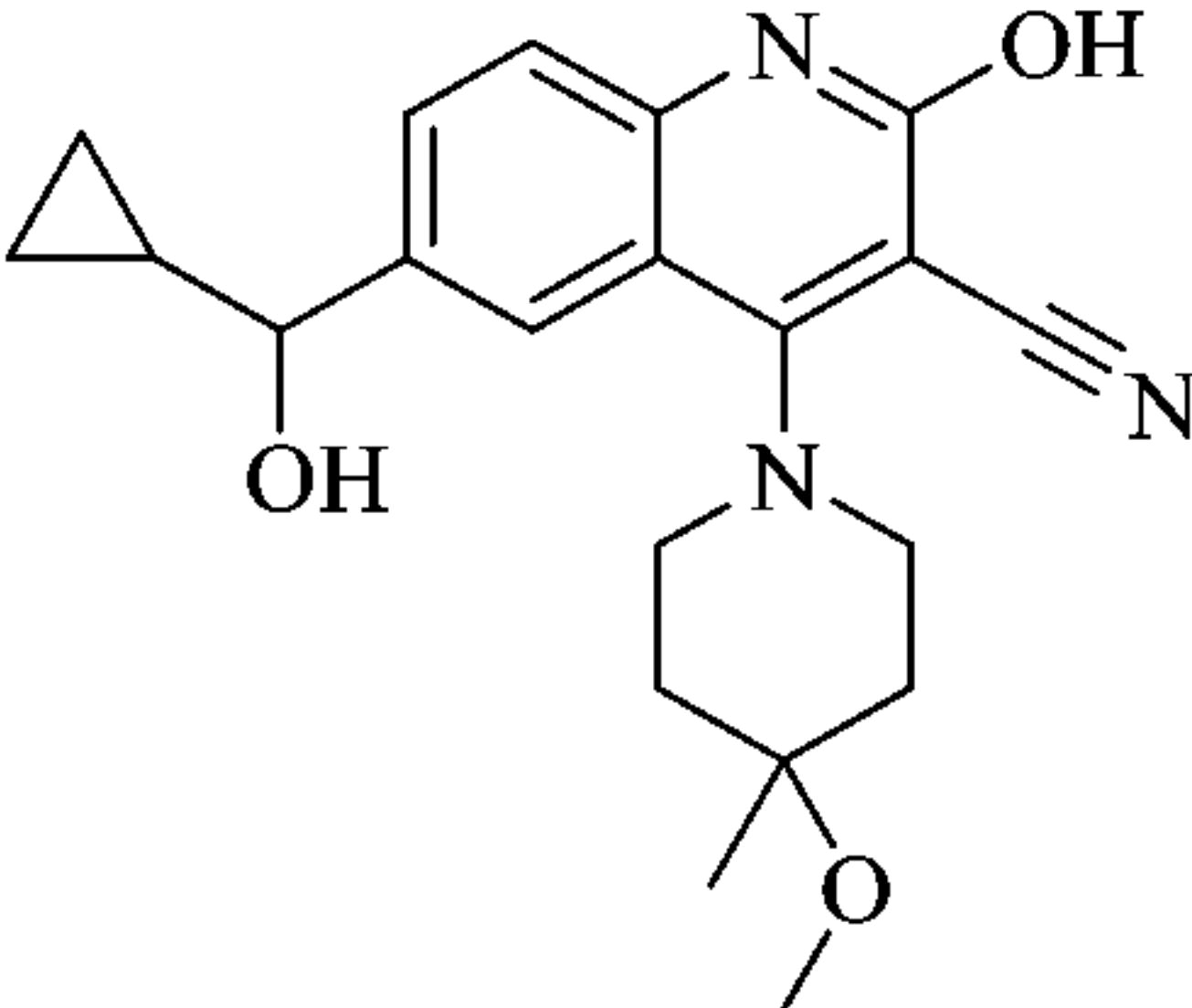
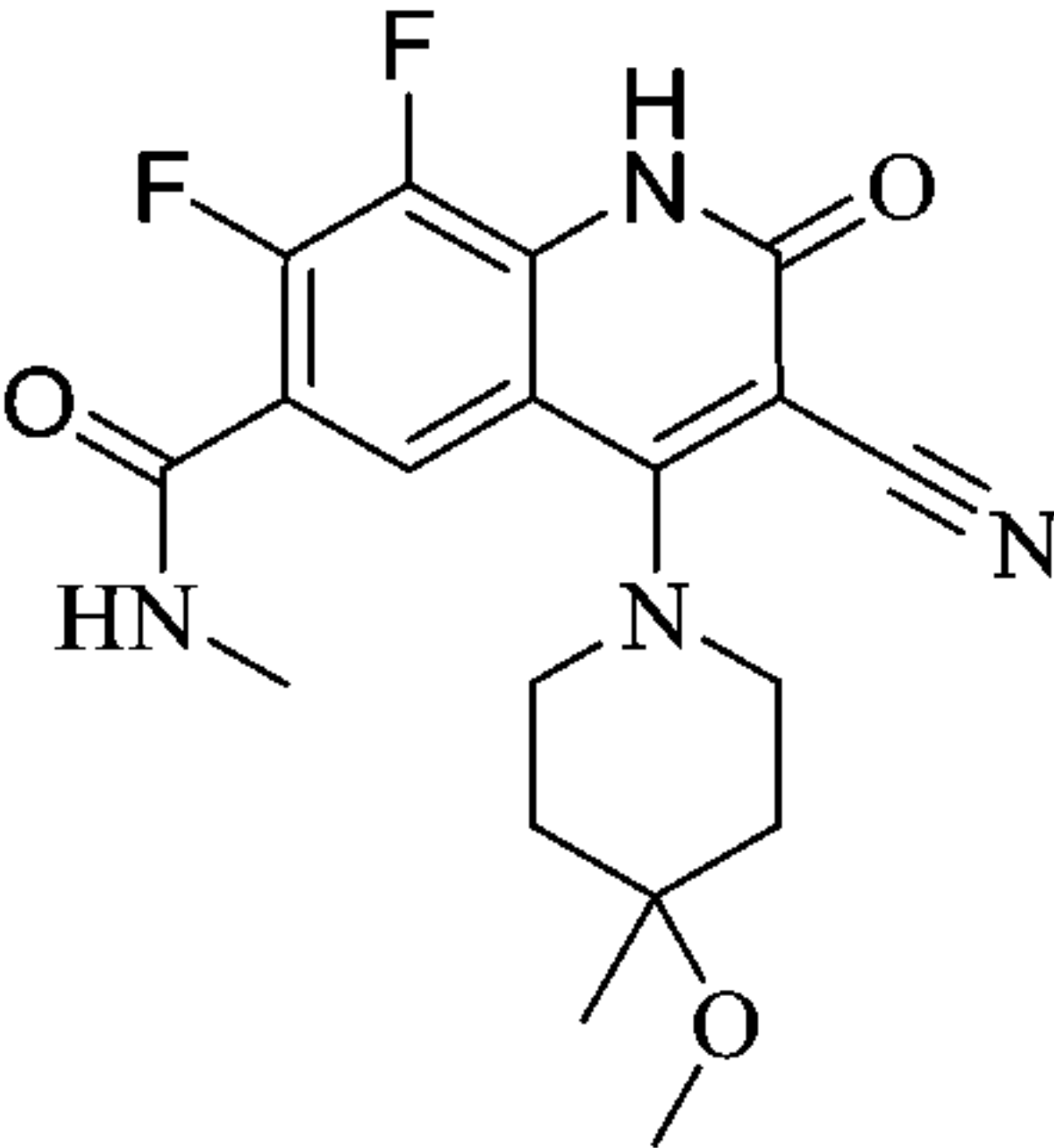
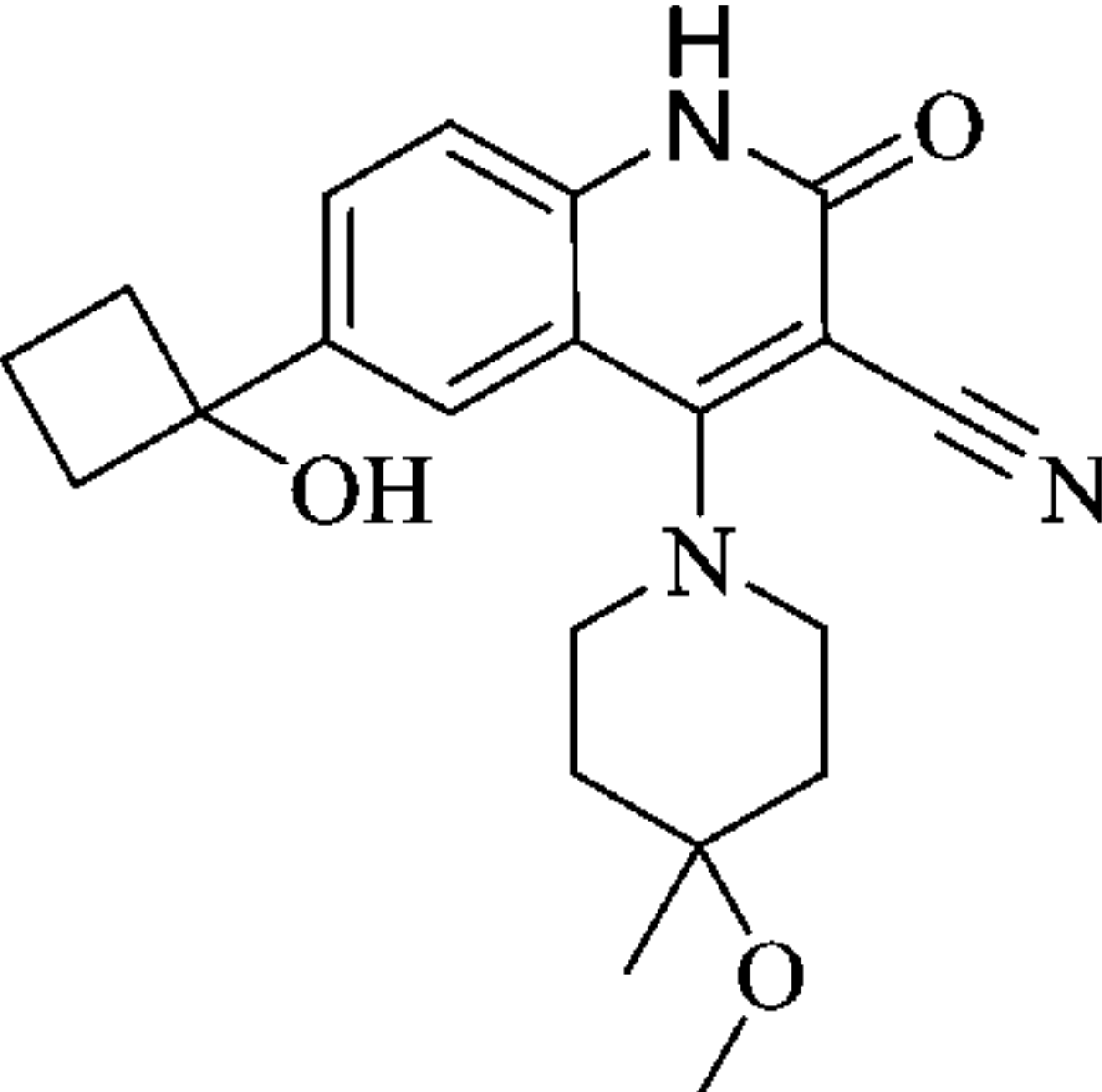
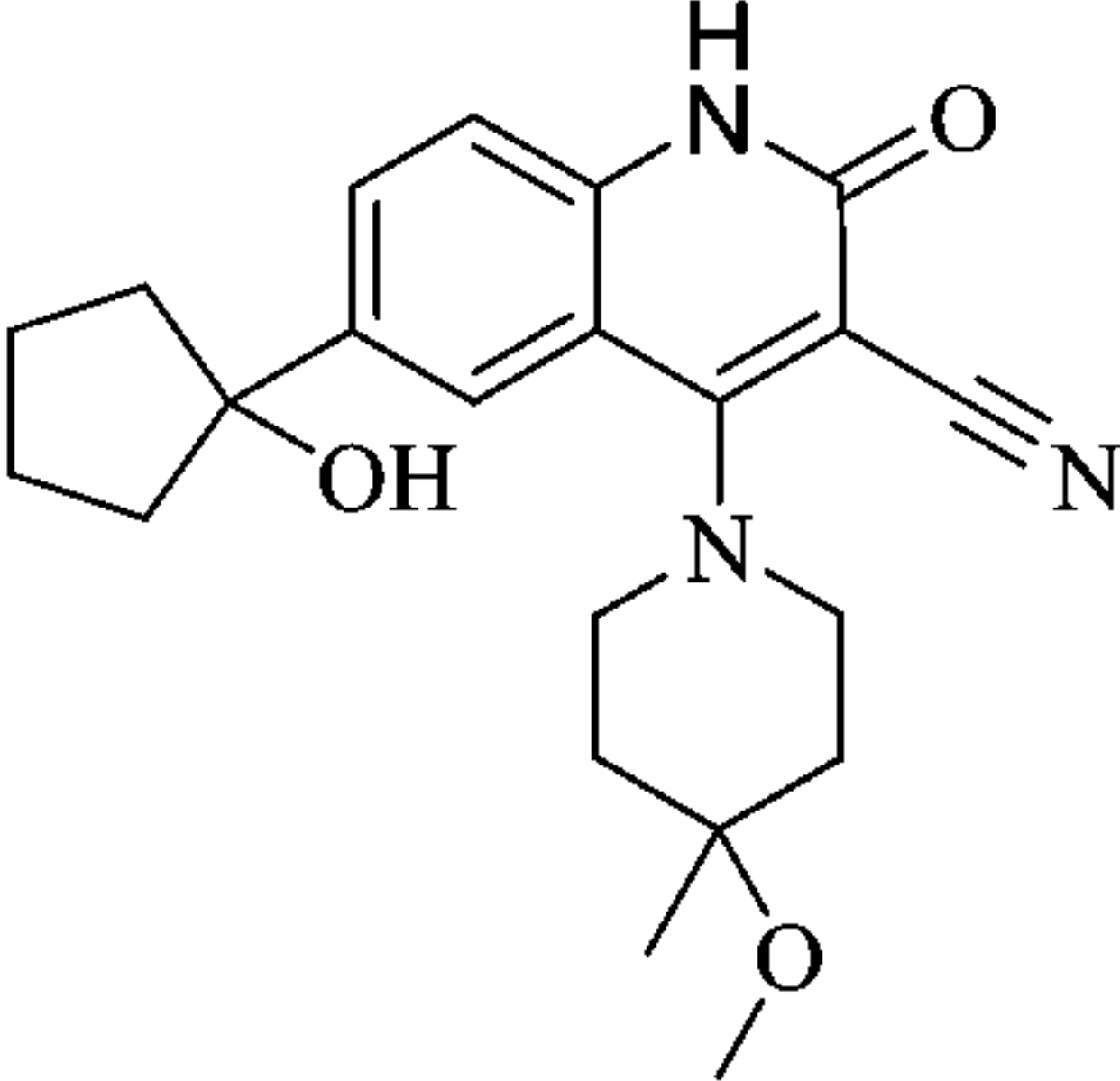
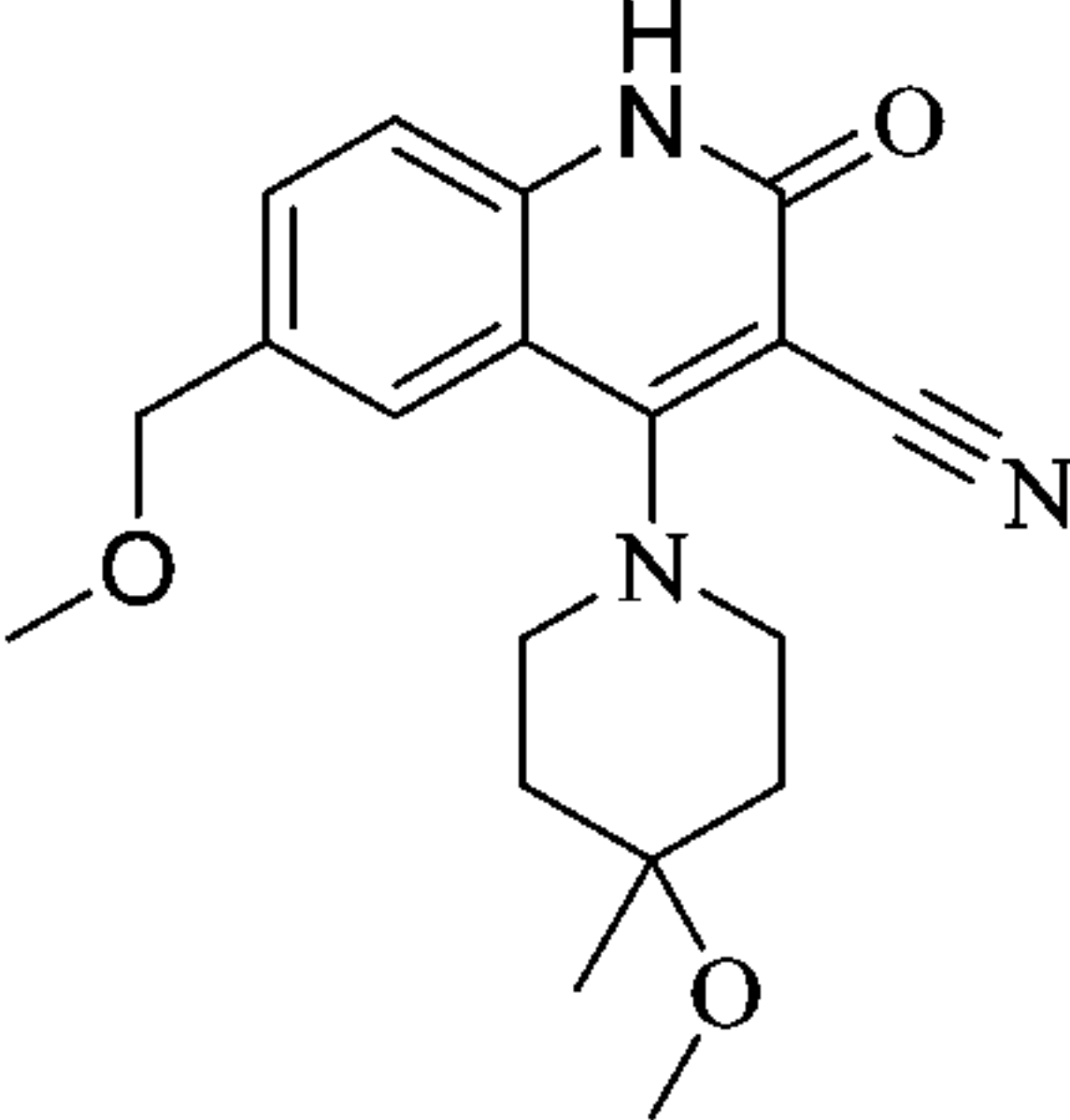
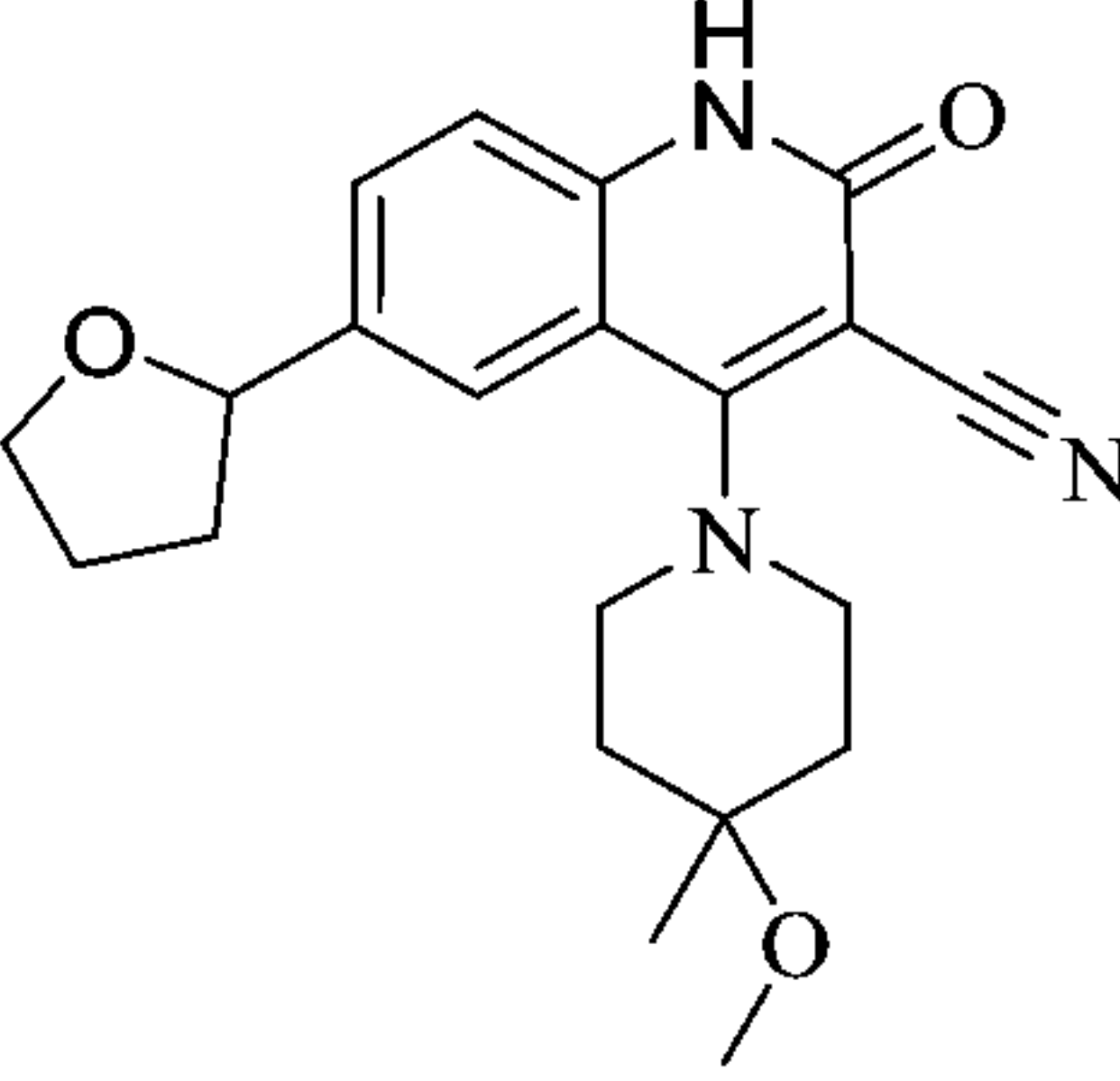
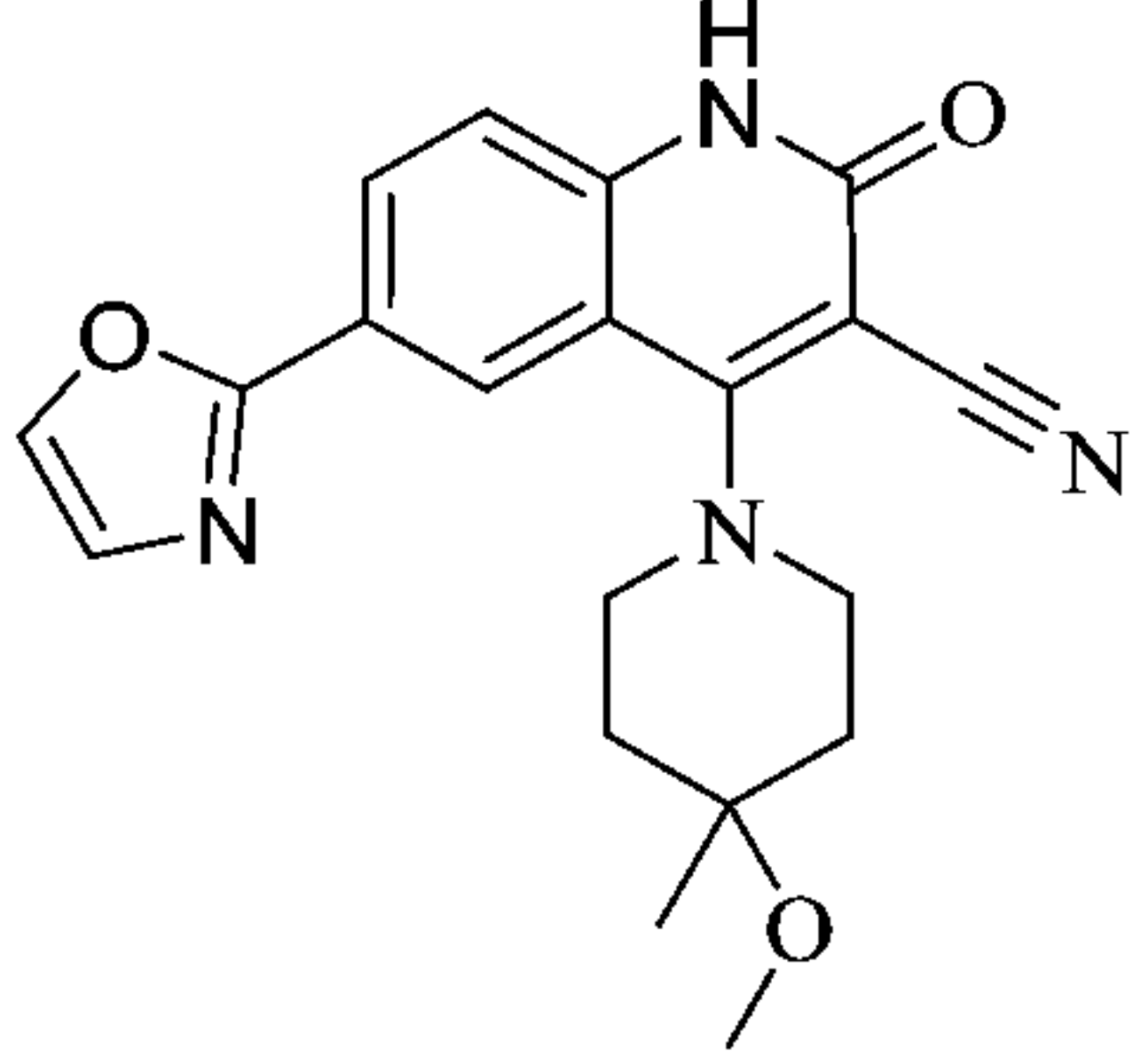
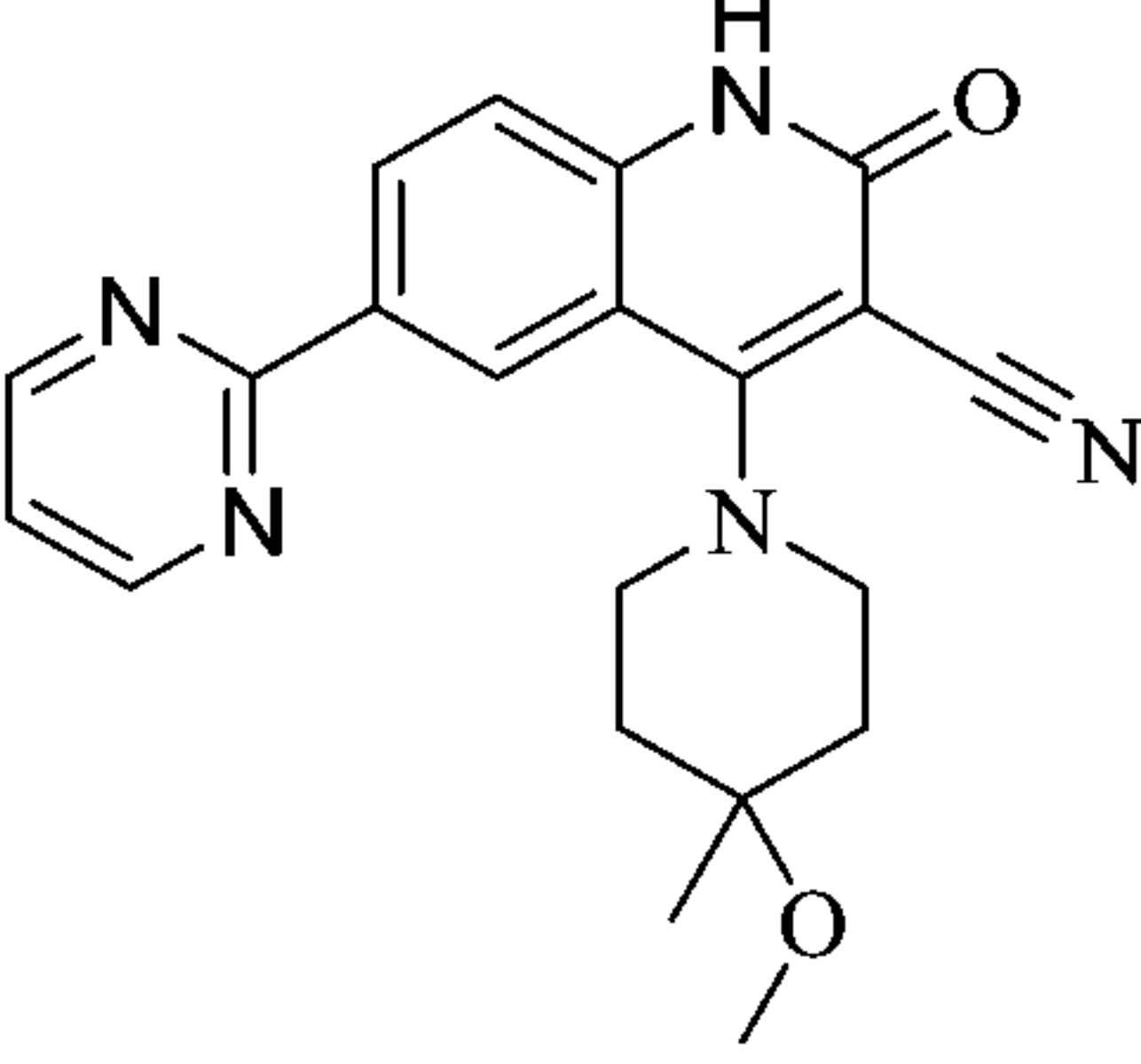
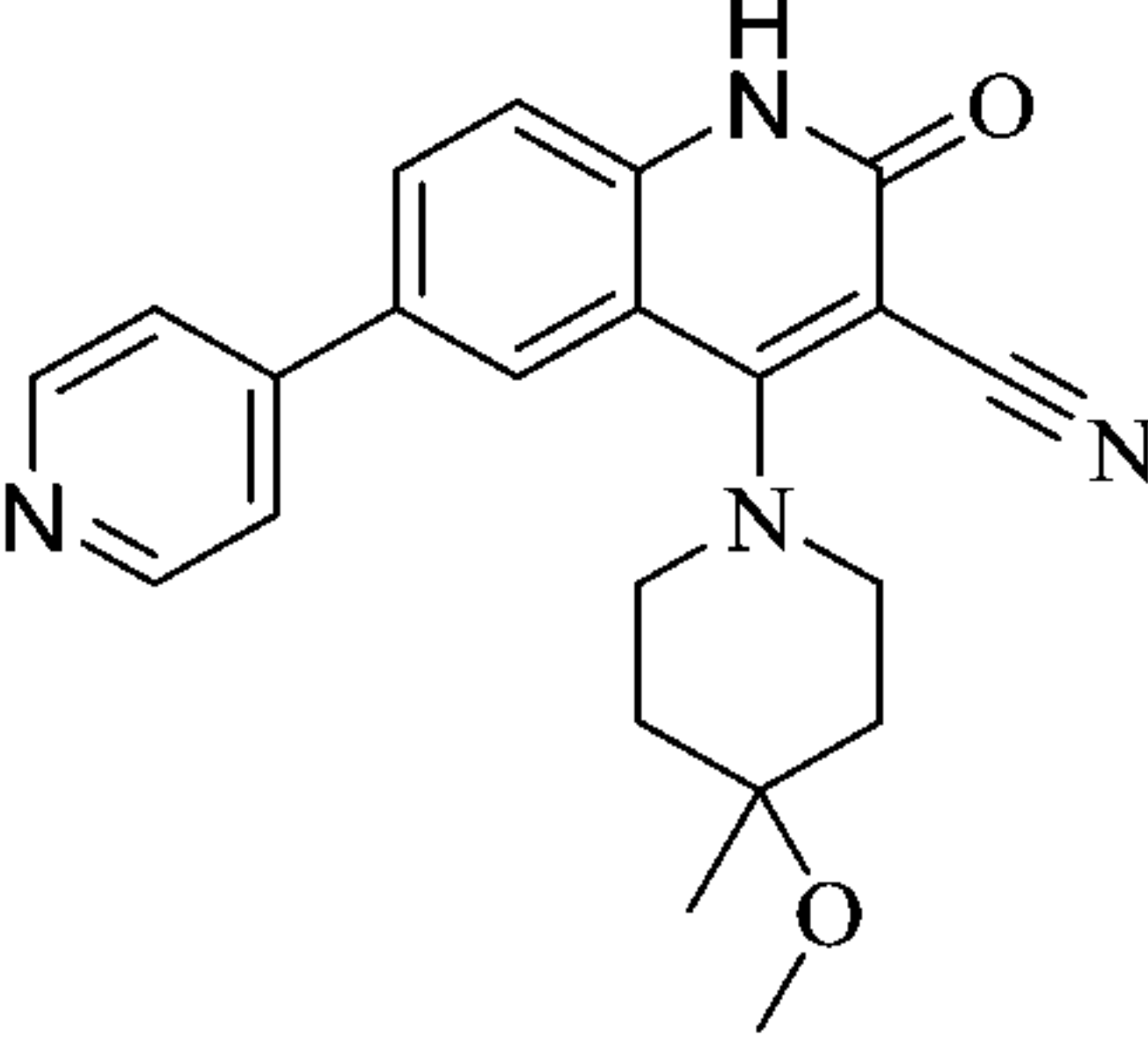
序號	結構	序號	結構
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

序號	結構	序號	結構
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

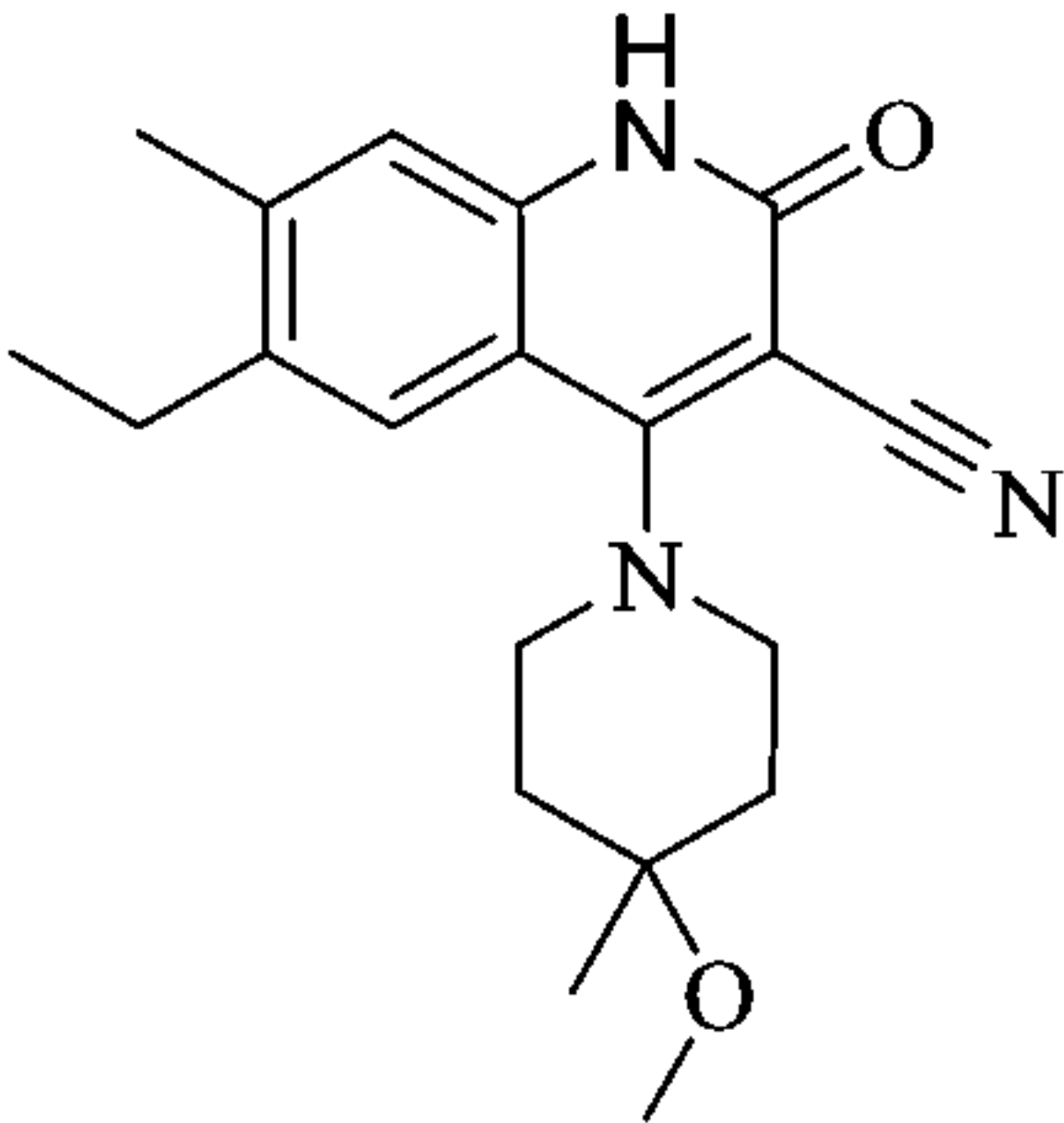
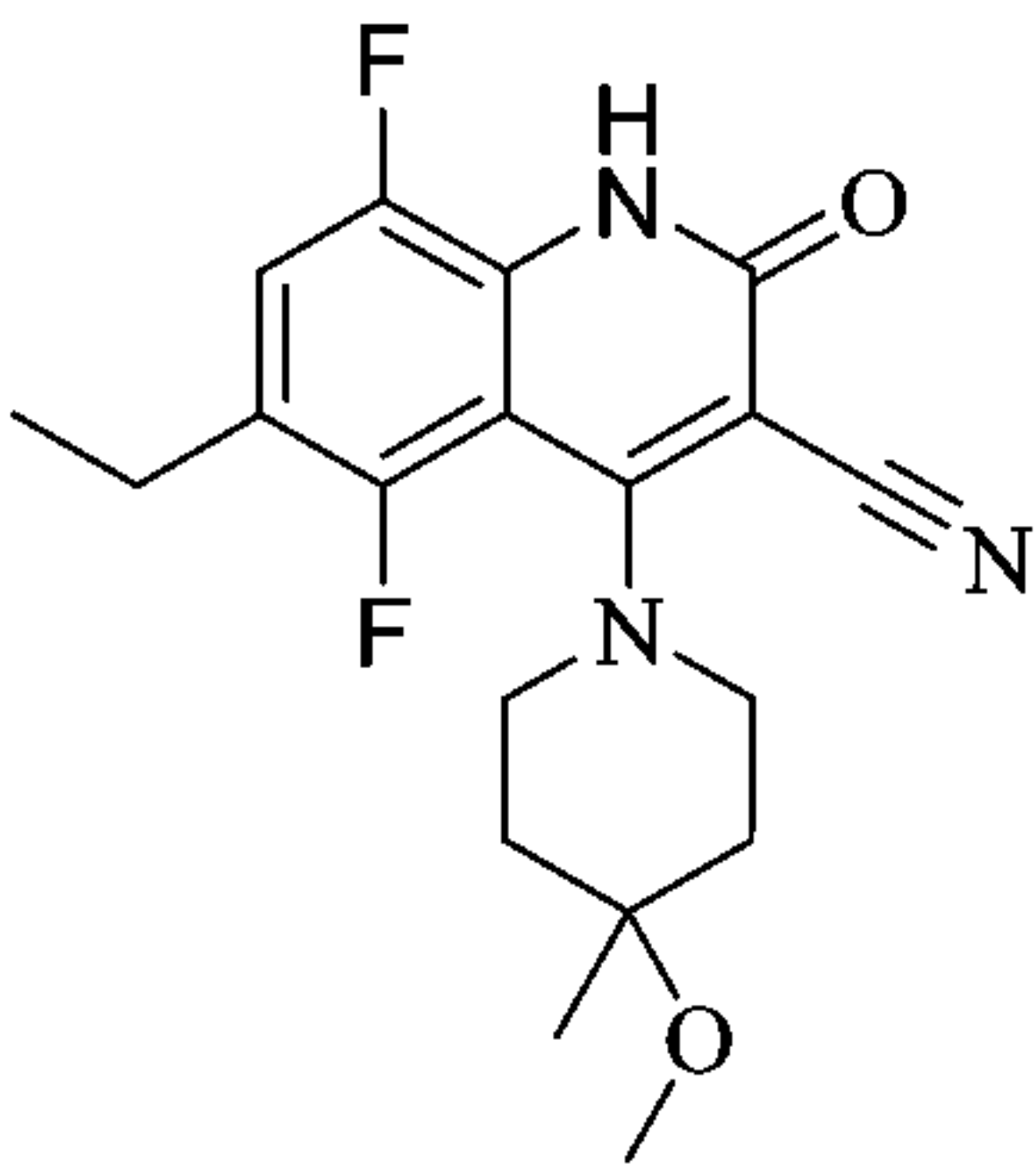
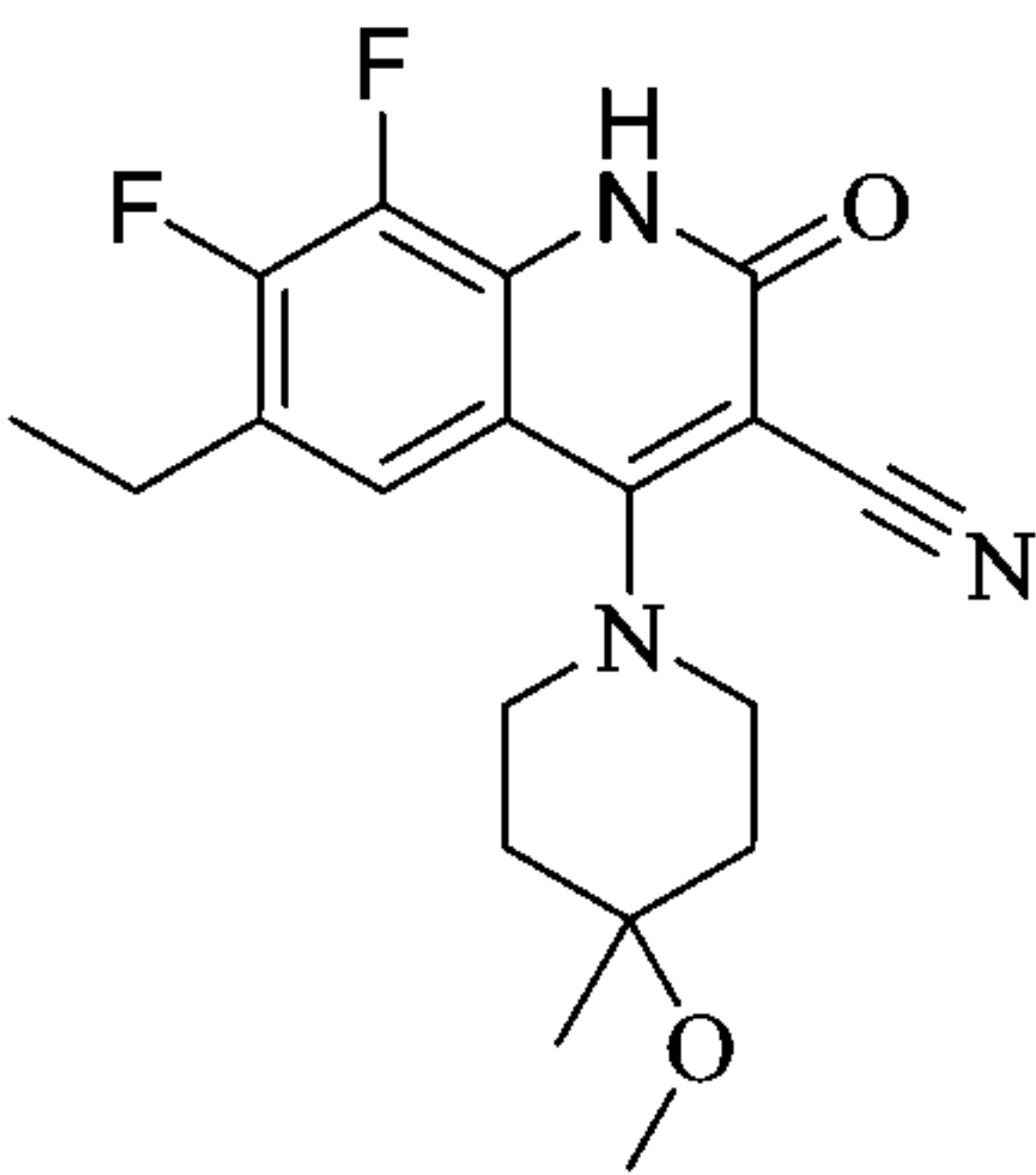
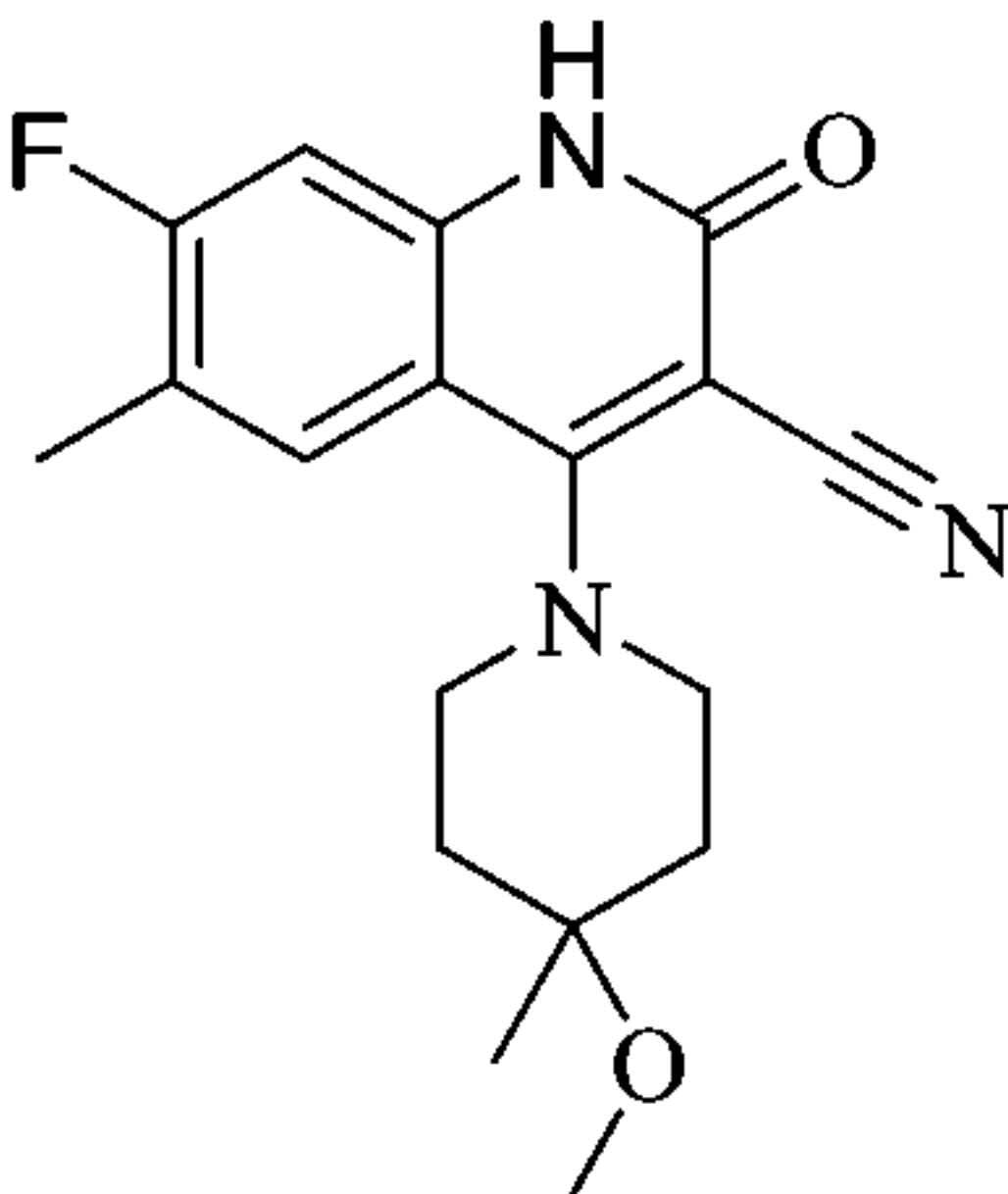
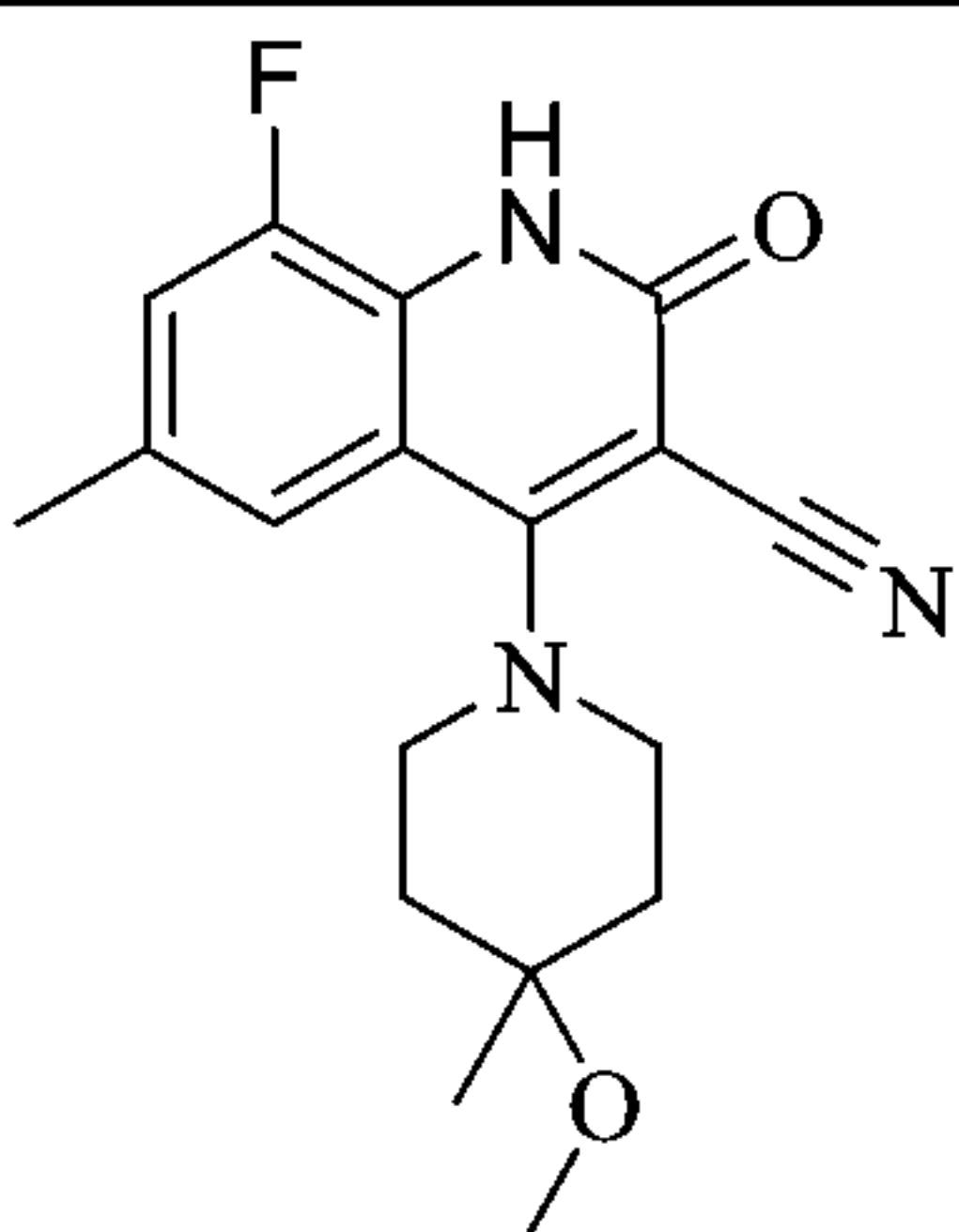
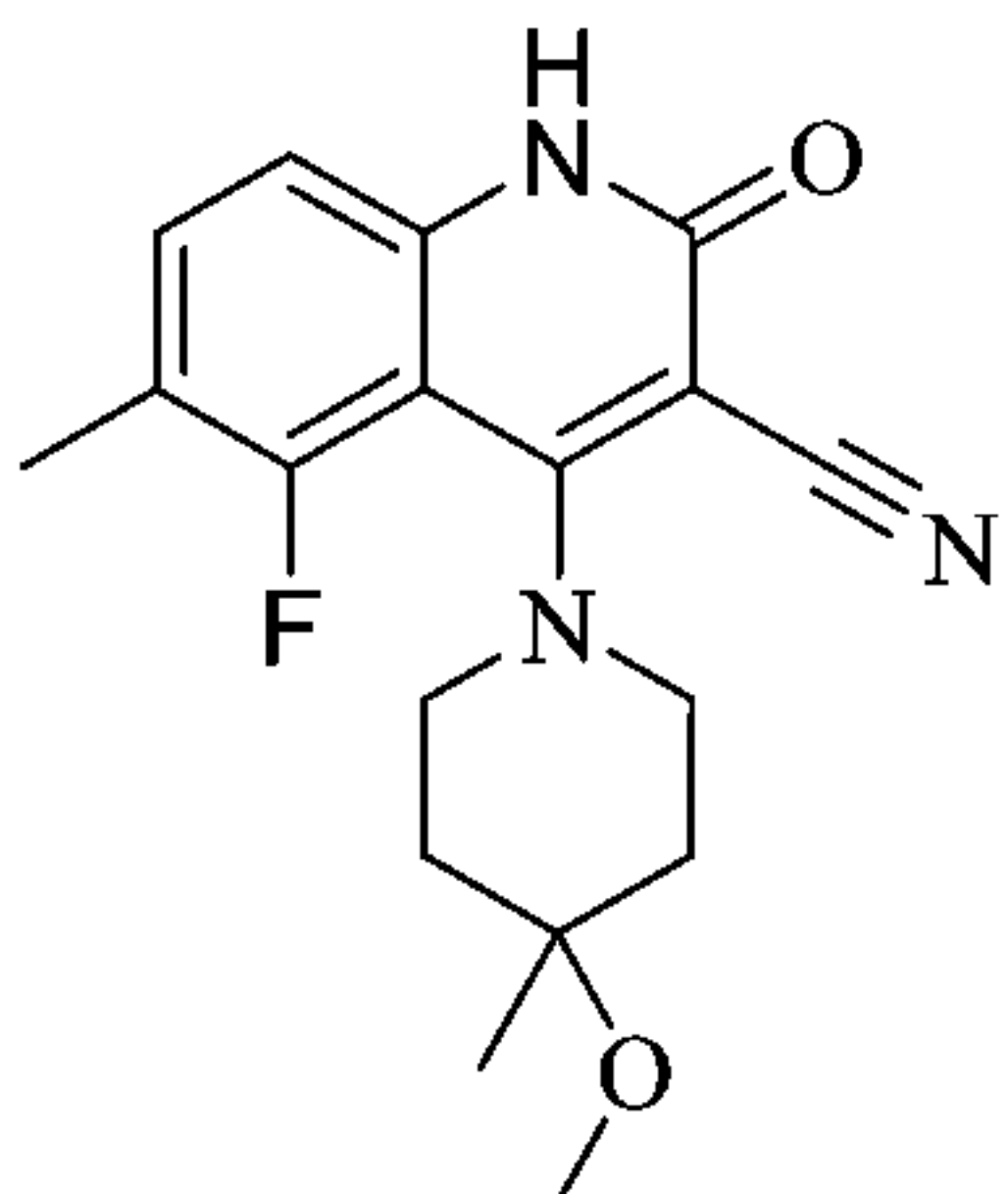
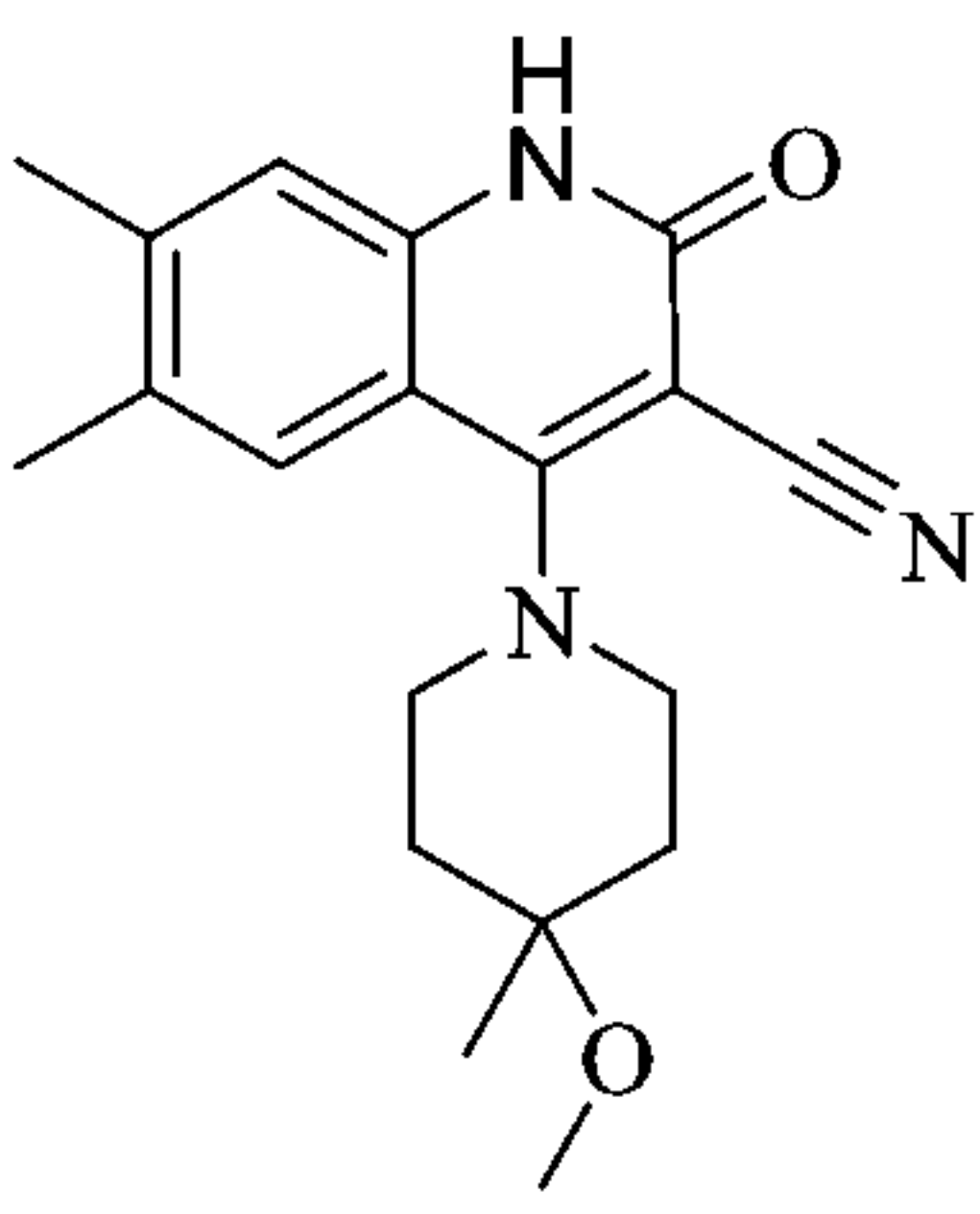
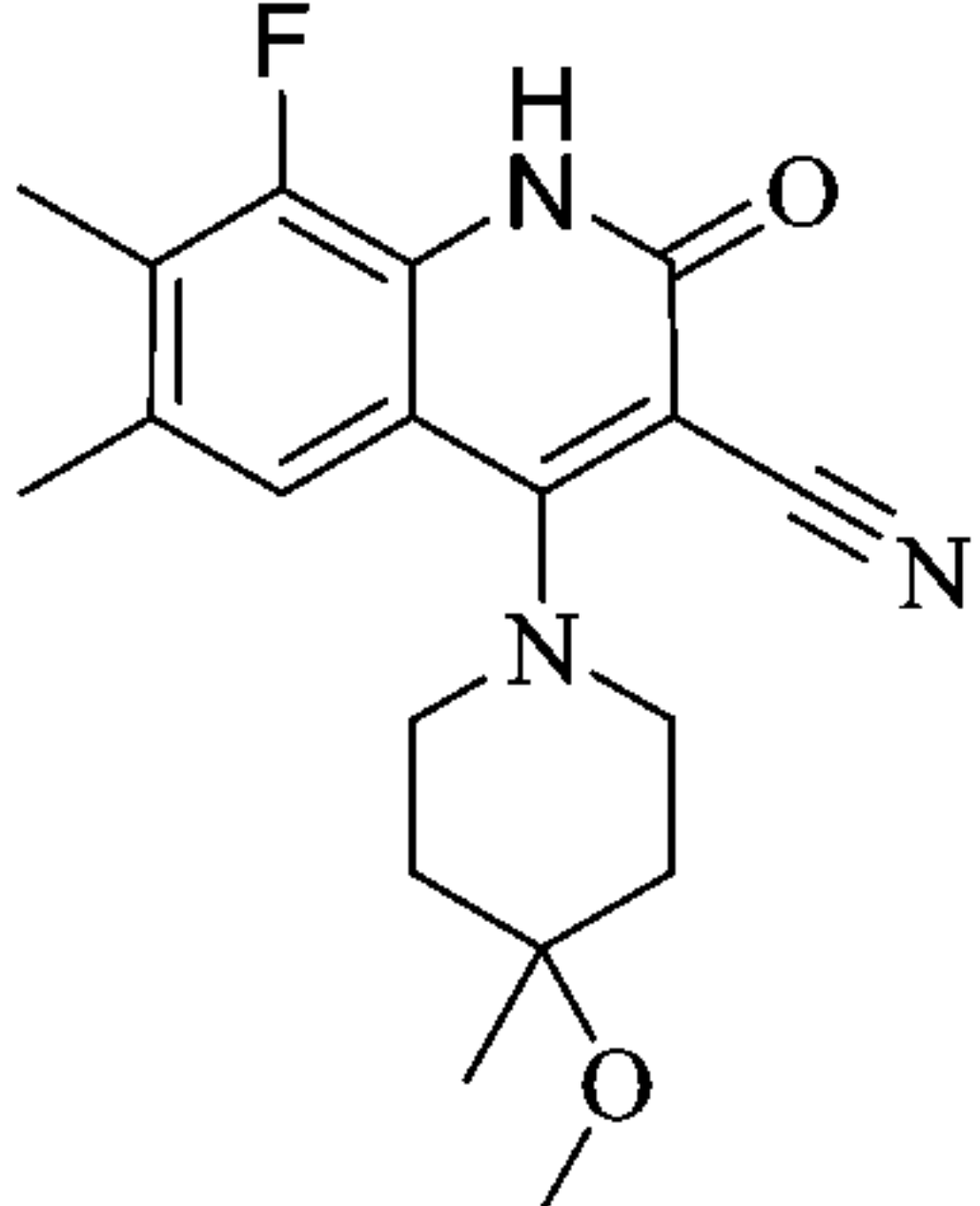
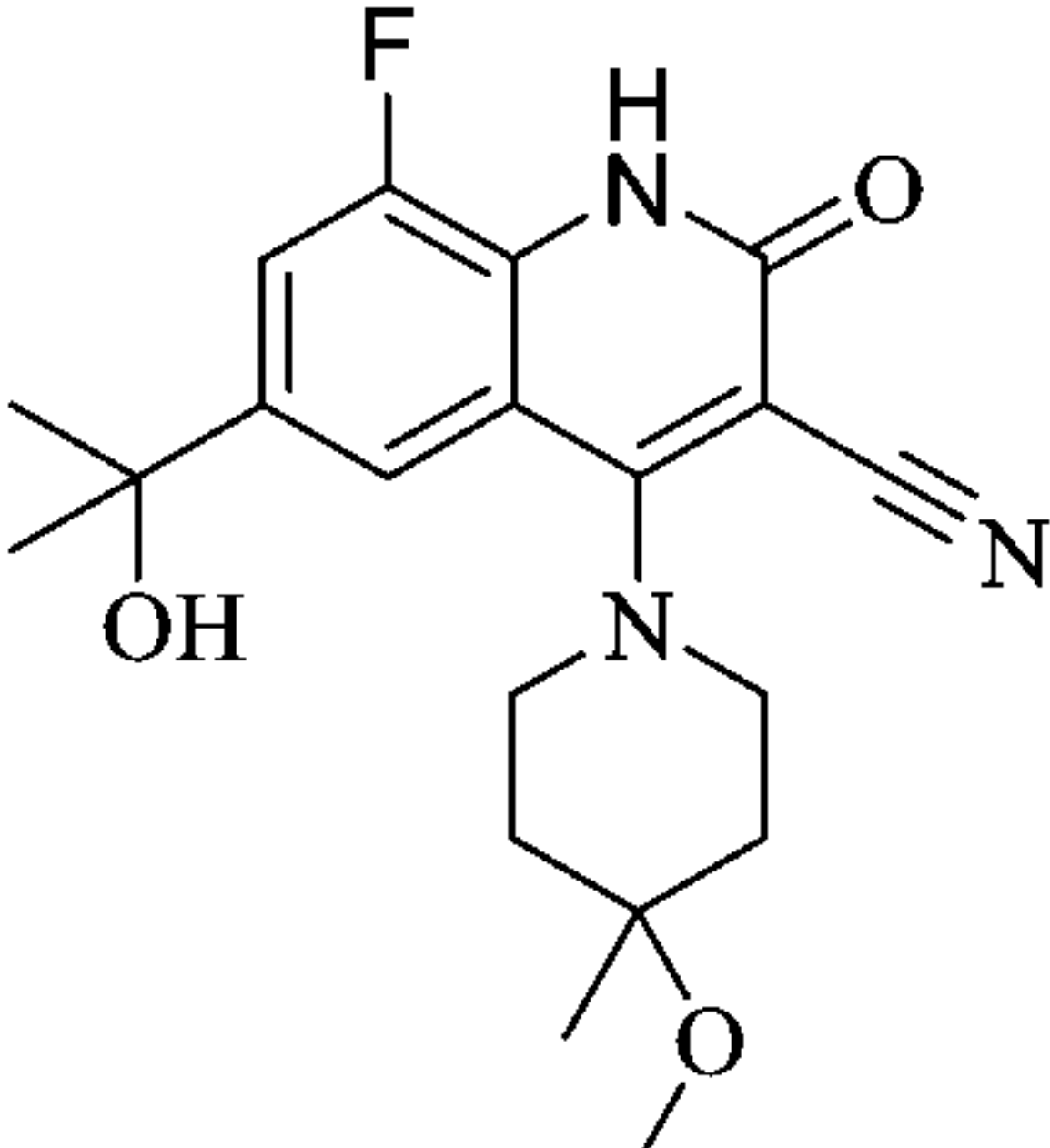
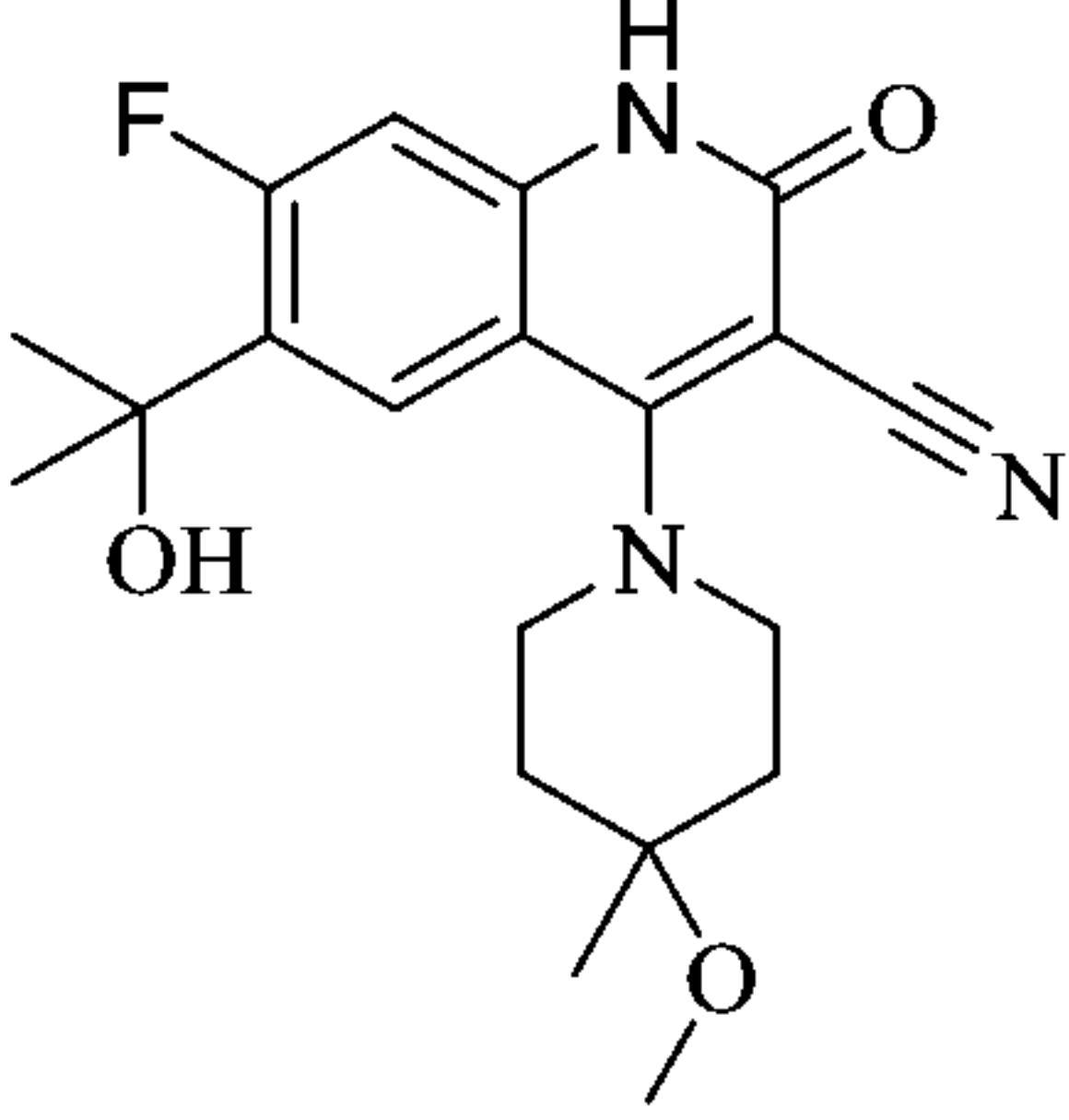
序號	結構	序號	結構
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

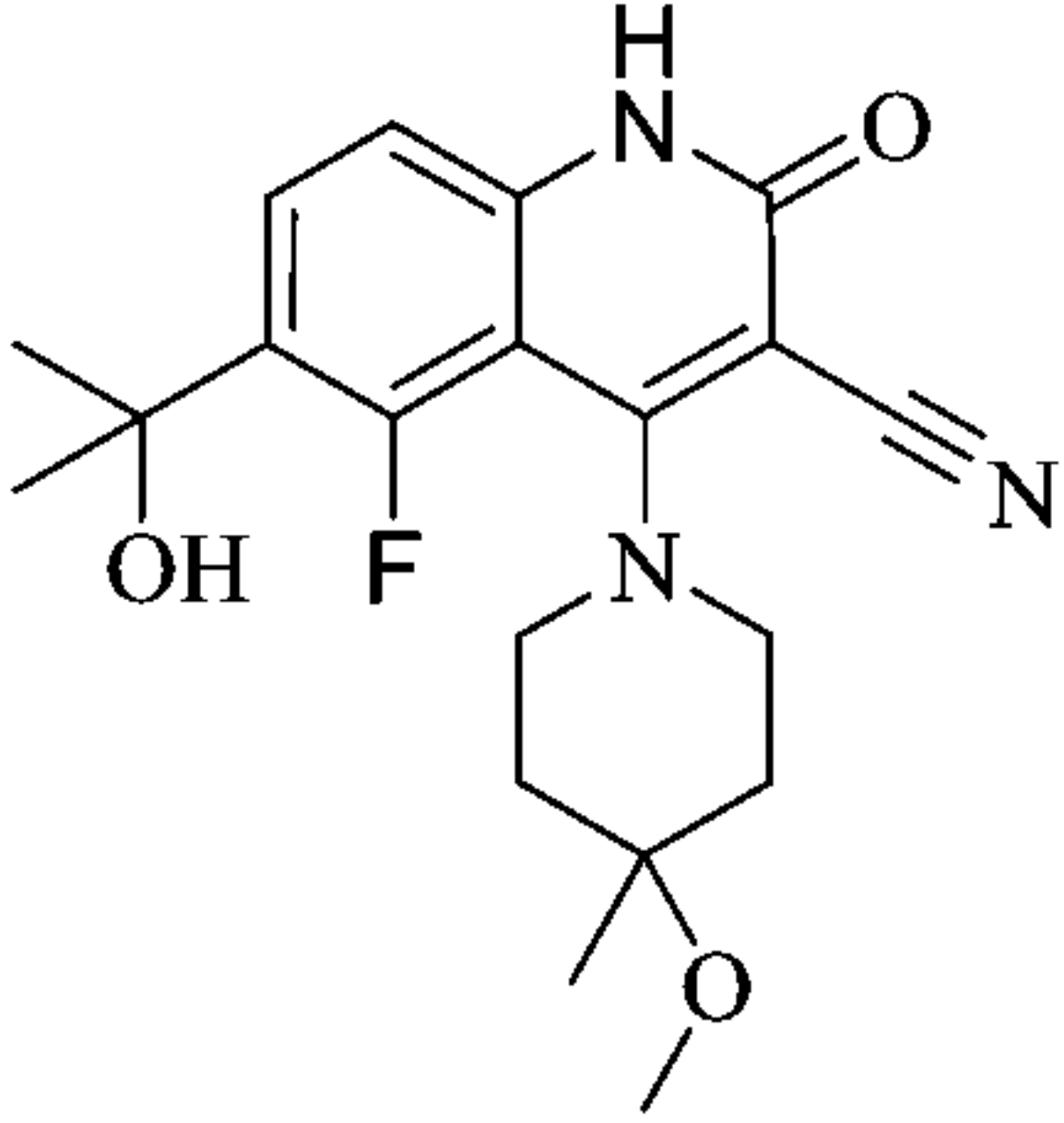
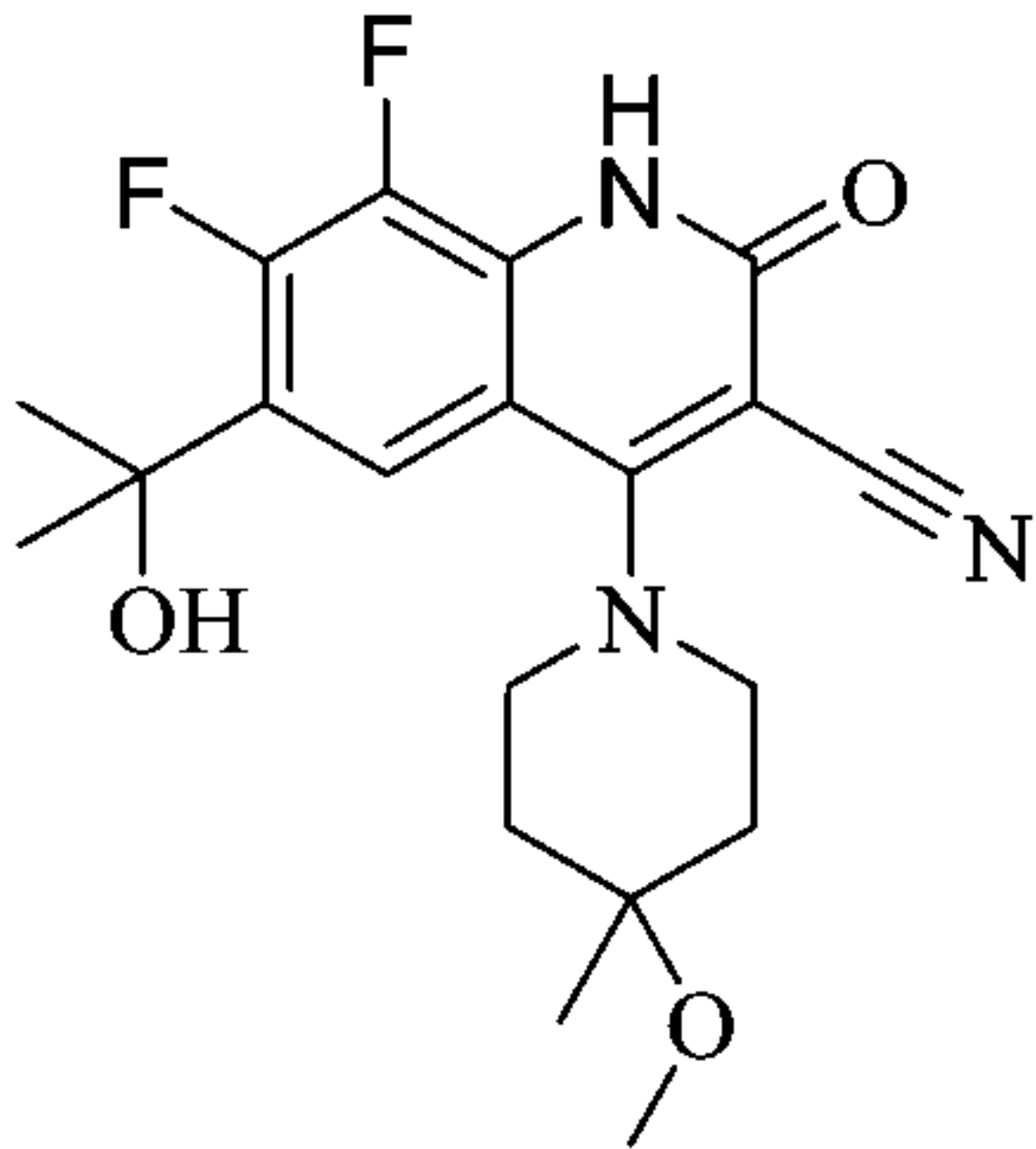
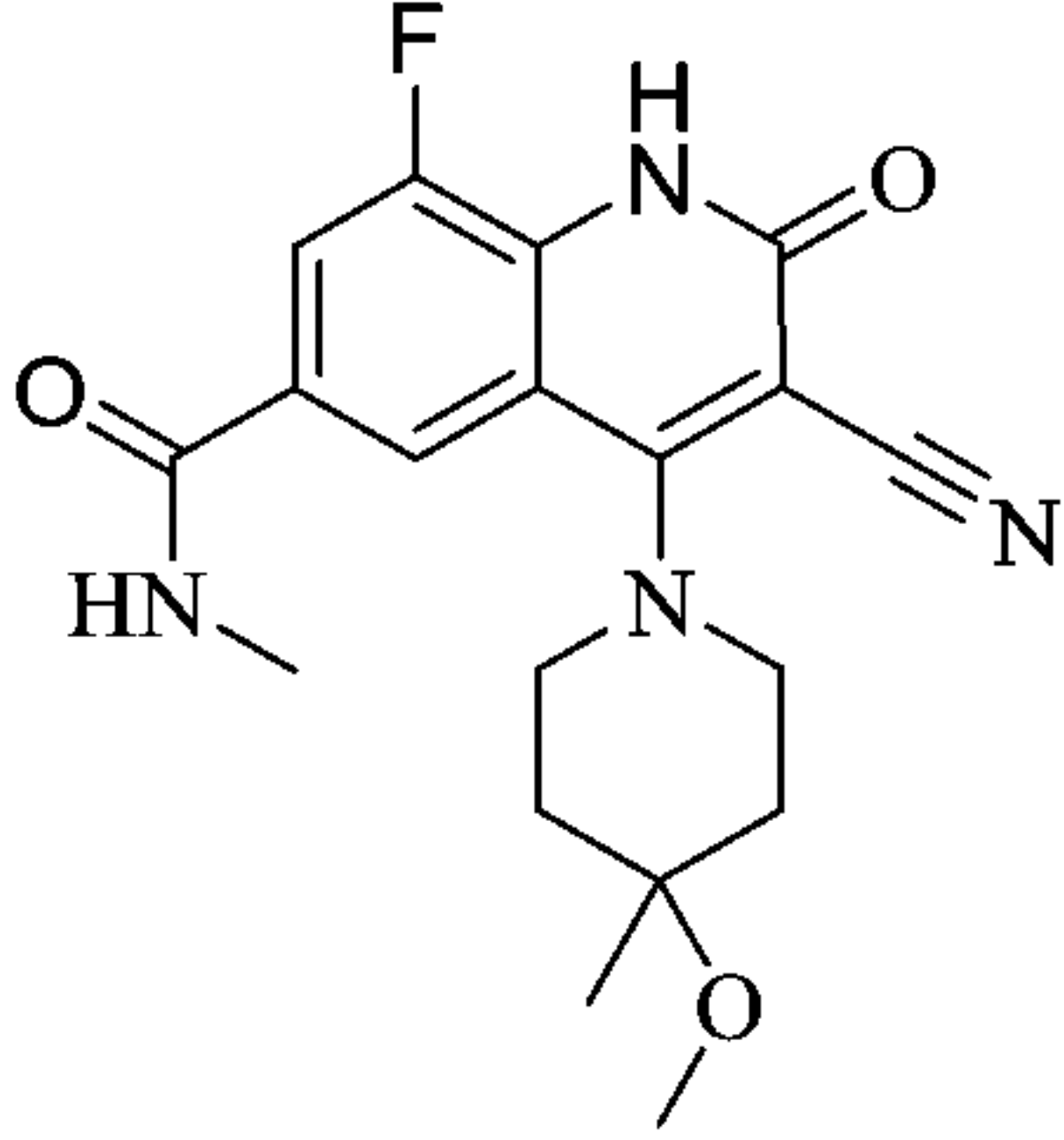
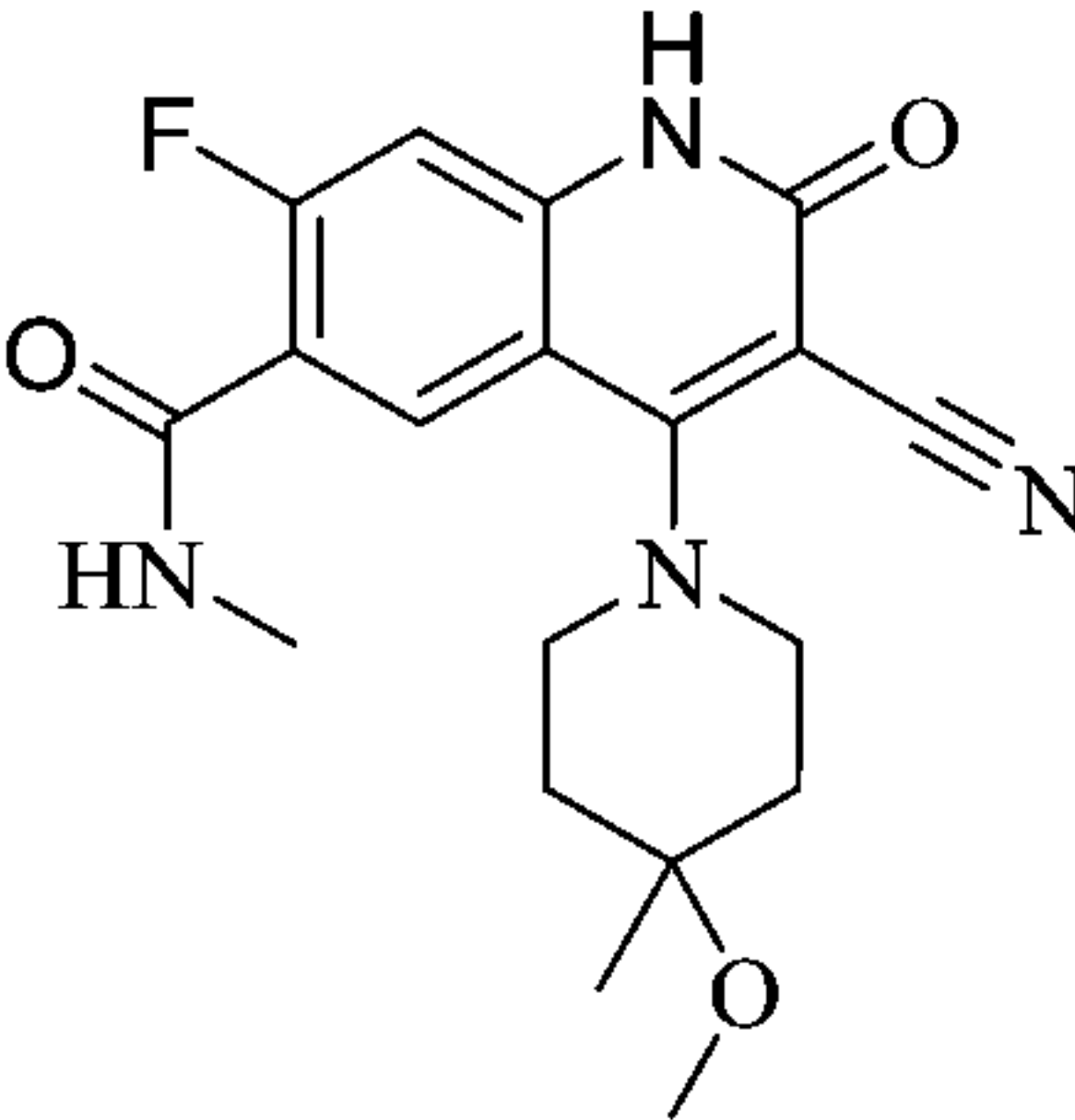
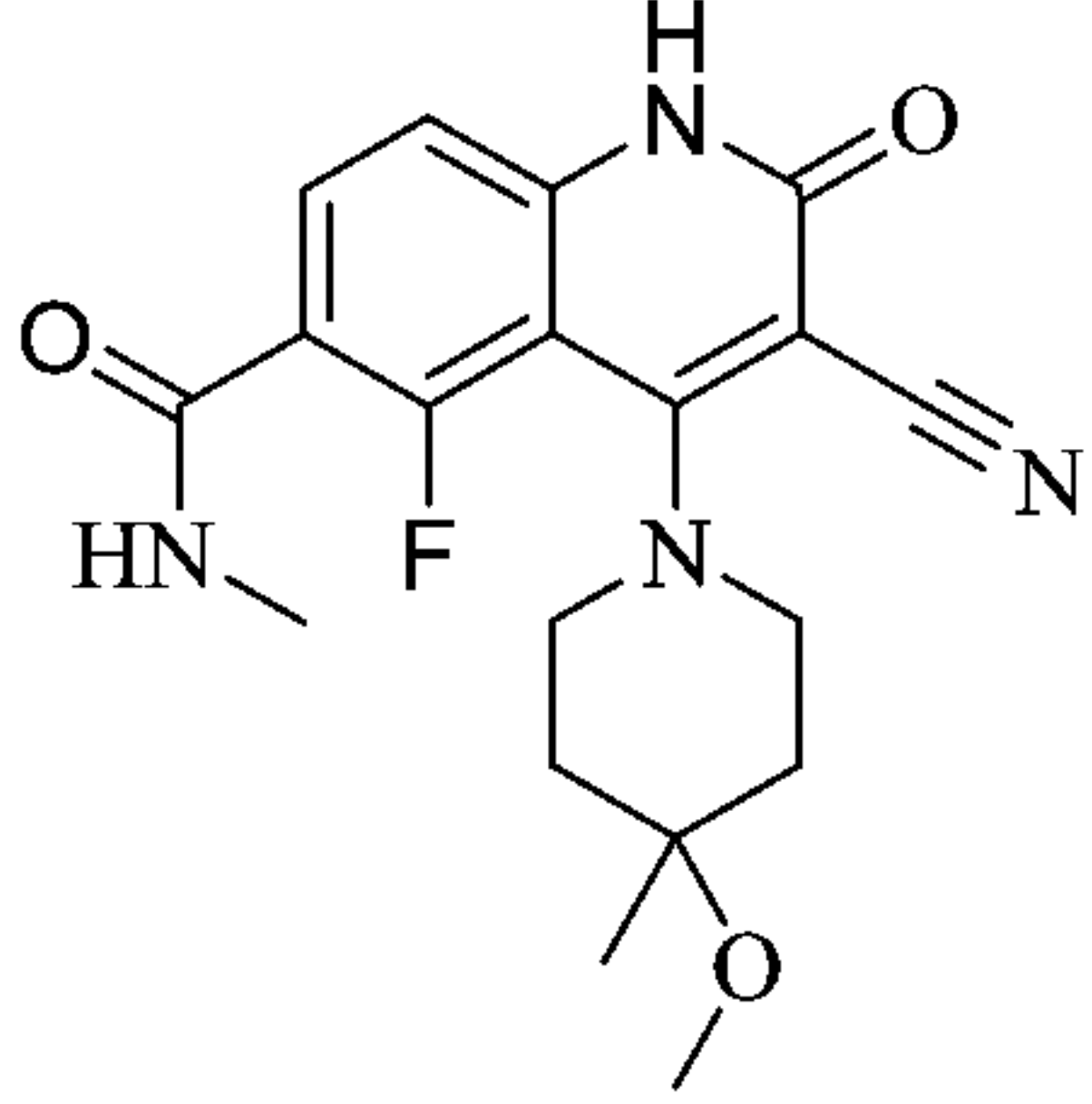
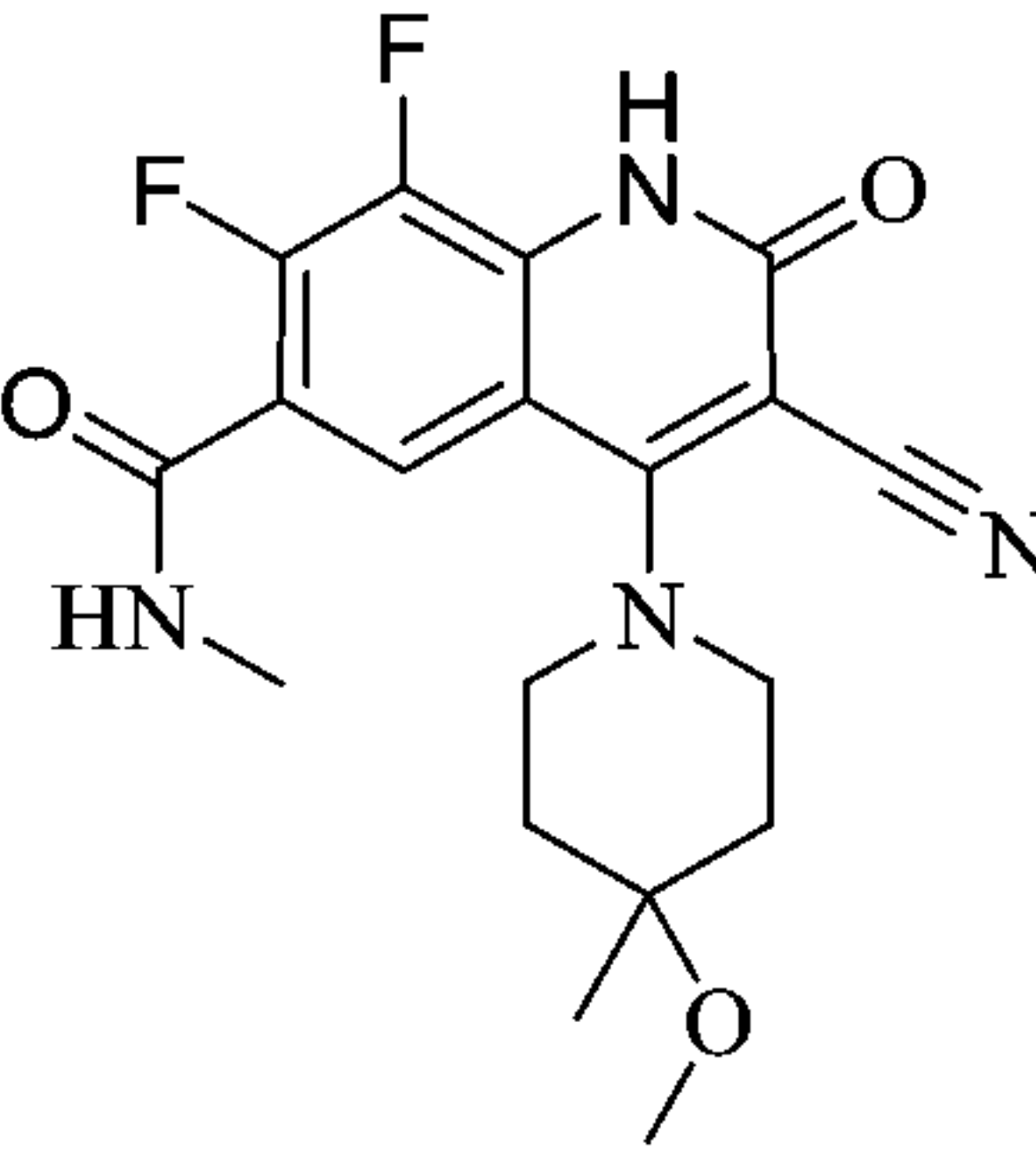
序號	結構	序號	結構
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

序號	結構	序號	結構
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

序號	結構	序號	結構
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

序號	結構	序號	結構
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

序號	結構	序號	結構
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

序號	結構	序號	結構
217		218	
219		220	
221		222	

【0032】本發明還提供了含有前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，及一種或多種第二治療活性劑的藥物組合物。

【0033】在本發明的一種具體實施方式中，該組合物可以是將“治療有效量”的前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，與一種或多種第二治療活性劑採用聯合給藥的方式使用，例如先後給藥，同時給藥，或將本發明提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體與第二治療活性劑做成複方製劑給藥。

【0034】該第二治療活性劑為乙醯膽鹼酯酶抑制劑、澱粉樣蛋白-β（或其片段）、澱粉樣蛋白-β（或其片段）的抗體、澱粉樣蛋白的降低或抑制試劑、α-腎上腺素受體拮抗劑、β-腎上腺素受體阻斷劑、抗膽鹼能藥、抗驚厥藥、安定藥、鈣通道阻斷劑、兒茶酚-O轉甲基酶抑制劑、中樞神經系統

刺激劑、皮質類固醇、多巴胺受體激動劑、多巴胺受體拮抗劑、多巴胺再攝入抑制劑、 γ -氨基丁酸受體激動劑、免疫調節劑、免疫抑制劑、干擾素、左旋多巴、N-甲基-D天冬氨酸受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑、毒蕈鹼受體激動劑、煙鹼受體激動劑、神經保護藥物、降腎上腺素(去甲腎上腺素)再攝入抑制劑、其他PDE9抑制劑、其他磷酸二酯酶(PDE)抑制劑、 β -分泌酶抑制劑、 γ -分泌酶抑制劑、血清素(5-羥色胺) $1A(5-HT_{1A})$ 受體拮抗劑、血清素(5-羥色胺) $6(5-HT_6)$ 受體拮抗劑、血清素(5-HT)再攝入抑制劑和營養因數。

【0035】該“其他PDE9抑制劑”和“其他磷酸二酯酶(PDE)抑制劑”是指經證實對PDE9或PDE有活性的在研或者上市藥物。

【0036】本發明還提供了含有前述式(I)或式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體的藥物製劑。

【0037】在發明的一些實施方式中，藥物製劑可以包含一種或多種藥用載體。

【0038】本發明所述的藥用載體可以是一種或多種適合於人使用的固體或液體填料或凝膠物質。該藥用載體較佳具有足夠的純度和足夠低的毒性，並且與本發明提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體具有相容性且不明顯減低其藥效。例如，藥用載體可以填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、水性溶劑或非水性溶劑等。

【0039】本發明所述的藥物製劑，可以製成藥學上可接受的任意劑型，以任何合適的給藥方式，例如藉由口服、腸胃外、直腸或經肺給藥等方式施用於需要這種治療的患者或受試者。用於口服給藥時，可以製成片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等。用於腸胃外給藥時，可以製成注射液、注射用無菌粉末等。

【0040】本發明還提供了前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體、前述的藥物製劑或前述的藥物組合物在製備治療或者預防由PDE9介導的相關疾病的藥物中的用途；具體地，該PDE9介導的相關疾病為由中樞神經系統紊亂導致的認知損害；更為具體地，該認知損害包括：知覺、注意力、記憶力及學習損害；包括但不限於老年癡呆症、精神分裂症、年齡相關性記憶喪失、血管性癡呆、顱腦外傷、中風、中風後發生的癡呆、外傷後癡呆、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿爾茨海默病、路易體癡呆、額葉變性癡呆、皮質基底節變性癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨廷頓病、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癡呆、HIV癡呆、精神分裂症、科爾薩科夫精神病或與抑鬱症或雙相情感障礙。

【0041】本發明還提供了前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體、前述的藥物製劑或前述的藥物組合物在治療或者預防疾病中的用途。

【0042】本發明還提供了前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體、前述的藥物製劑或前述的藥物組合物在治療或者預防由PDE9介導的相關疾病中的用途；具體地，該PDE9介導的相關疾病為由中樞神經系統紊亂導致的認知損害；更為具體地，該認知損害包括：知覺、注意力、記憶力及學習損害；包括但不限於老年癡呆症、精神分裂症、年齡相關性記憶喪失、血管性癡呆、顱腦外傷、中風、中風後發生的癡呆、外傷後癡呆、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿茲海默症、路易體癡呆、額葉變性癡呆、皮質基底節變性癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨廷頓病、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癡呆、HIV癡呆、精神分裂症、科爾薩科夫精神病或與抑鬱症或雙相情感障礙。

【0043】本發明還提供了一種治療或預防疾病的方法，該方法包括向有需要的患者給藥治療有效量的前述式（I）或式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體、前述的藥物製劑或前述的藥物組合物；該疾病為PDE9介導的相關疾病；具體地，該PDE9介導的相關疾病為由中樞神經系統紊亂導致的認知損害；更為具體地，該認知損害包括：知覺、注意力、記憶力及學習損害；包括但不限於老年癡呆症、精神分裂症、年齡相關性記憶喪失、血管性癡呆、顱腦外傷、中風、中風後發生的癡呆、外傷後癡呆、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿爾茨海默病、路易體癡呆、額葉變性癡呆、皮質基底節變性癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨廷頓病、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癡呆、HIV癡呆、精神分裂症、科爾薩科夫精神病或與抑鬱症或雙相情感障礙。

【實施方式】

【0044】本發明所述的“鹵素”是指氟、氯、溴、碘等，較佳氟、氯。

【0045】本發明所述的“鹵代”是指取代基中的任一氫原子可被一個或複數相同或不同的鹵素原子取代。“鹵素”如前文所定義。

【0046】本發明所述的“C₁₋₆烷基”指含有1-6個碳原子的烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的烷基，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、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。該“C₁₋₄烷基”指含有1-4個碳原子的上述實例。

【0047】本發明所述的“C₂₋₈烯基”指含有碳碳雙鍵的2~8個碳原子的烯烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈或環狀的烯烴基，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。

【0048】本發明所述的“C₂₋₈炔基”指含有碳碳三鍵的2~8個碳原子的炔烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的炔烴基，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。

【0049】本發明所述的“C₁₋₆烷氧基”是指前文所定義的“C₁₋₆烷基”藉由氧原子與母體分子連接的基團，即“C₁₋₆烷基-O-”基團，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、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個碳原子的上述實例，即“C₁₋₄烷基-O-”基團。

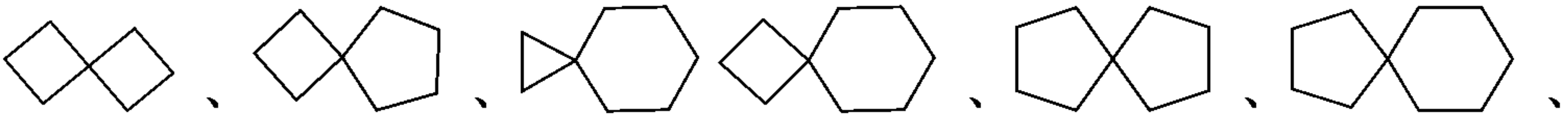
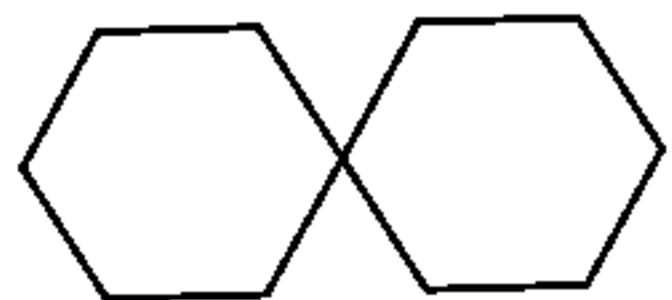
【0050】本發明所述的“C₁₋₆烷基氨基”、“(C₁₋₆烷基)₂氨基”、“C₁₋₆烷基羰基氨基”、“C₁₋₆烷基磺醯氨基”、“C₁₋₆烷基氨基羰基”、“(C₁₋₆烷基)₂氨基-羰基”、“C₁₋₆烷氧基-羰基”、“C₁₋₆烷基磺醯基”、“C₁₋₆烷基硫基”、“C₁₋₆烷基羰基”、分別指C₁₋₆烷基-NH-、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)N-、C₁₋₆烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-NH₂-、C₁₋₆烷基-NH-C(O)-、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)N-C(O)-、C₁₋₆烷基-O-C(O)-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基-S-、C₁₋₆烷基-C(O)-；該“C₁₋₆烷基”如前文所定義，較佳為“C₁₋₄烷基”。

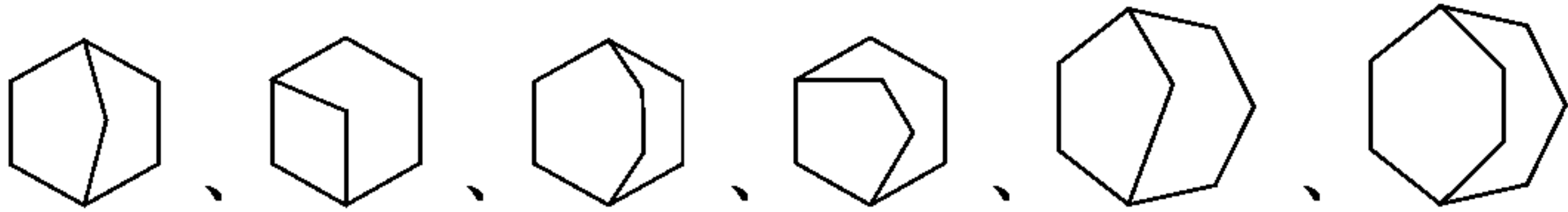
【0051】本發明所述的“稠環”是指由兩個或兩個以上環狀結構以並、螺、橋的连接方式所形成的多環系結構。所述的並環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個相鄰的環原子(即共用一個鍵)所形成的稠環結構。所述

的橋環是指有兩個或兩個以上環裝結構彼此共用兩個非相鄰的環原子所形成的稠環結構。所述的螺環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此共用一個環原子所形成的稠環結構。

【0052】本發明所述的“3-12元環烯基”，在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環（包括以並、螺、橋的形式稠合）的情形，例如3-8元單環烯、7-11元螺環烯、7-11元並環烯、6-11元橋環烯等。

【0053】本發明所述的環烷基包括可能形成的所有單環、稠環（包括以並、螺、橋的形式稠合）的情形；例如“3-12元環烷基”，可以是單環、雙環、或者多環環烷基系統(也稱為稠環系統)。在不特別指明的情況下，單環系統是含3-8個碳原子的環烴基基團。3-8元環烷基實例包括但不限於：環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、環辛烷基等。稠環環烷基包括並環環烷基、橋環環烷基、螺環環烷基。並環環烷基可以為6-11元並環環烷基、7-10元並環環烷基，其代表性例子包括但不限於雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷和雙環[4.2.1]壬烷。所述的螺環基可以為7-12元螺環基、7-11元螺環基，其實例包

括但不限於：、。所述的橋環基可以為6-11元橋環基、7-10元橋環基，其實例包

括但不限於：。

【0054】本發明所述的“雜環基”是指3-12元的至少一個環碳原子被選自O、S、N的雜原子替代的非芳香性的環狀基團，較佳1-3個雜原子，同時包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

【0055】“3-12元雜環基”，是指單環雜環基、雙環雜環基系統或多環雜環基系統(也稱為稠環系統)，包括飽和、部分飽和的雜環基，但不包括芳環。在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環（包括以並、螺、橋的形式稠合）、飽和、部分飽和的情形。

【0056】單雜環基可以為3-8元雜環基、3-8元飽和雜環基、3-6元雜環基、4-7元雜環基、5-7元雜環基、5-6元雜環基、5-6元含氧雜環基、3-8元含氮雜環基、5-6元含氮雜環基、5-6元飽和雜環基等。“3-8”元飽和雜環基，其實例包括但不限於氮雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯烷基、四氫噻吩基、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、四氫-2H-吡喃基、四氫-2H-噻喃基、呋啉基、呋嗪基、嗎啉基、1,4-二氧雜環己烷基、1,4-氧硫雜環己烷基；“3-8”元部分飽和雜環基，其實例包括但不限於4,5-二氫異噁唑基、4,5-二氫噁唑基、2,5-二氫噁唑基、2,3-二氫噁唑基、3,4-二氫-2H-吡咯基、2,3-二氫-1H-吡咯基、2,5-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-吡唑基、4,5-二氫-3H-吡唑基、4,5-二氫噻唑基、2,5-二氫噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氫吡啶基、1,2-異噁嗪基、1,4-異噁嗪基或6H-1,3-噁嗪基等。稠雜環包括並雜環基、螺雜環基、橋雜環基，可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。稠雜環基是稠合到苯環、5-6元的

單環環烷基、5-6元單環環烯基、5-6元單環雜環基或5-6元單環雜芳基的5-6元單環雜環基環。所述的並雜環基可以為6-12元並環基、7-10元並環基、6-10元並環基、6-12元飽和並環基，代表性實例包括但不限於：3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、八氫吡咯並[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯並[3,4-b]吡咯基、八氫吡咯並[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶基、2,3-二氫苯並呋喃-2-基、2,3-二氫苯並呋喃-3-基、二氫呋喃-1-基、二氫呋喃-2-基、二氫呋喃-3-基、2,3-二氫苯並噻吩-2基、八氫-1H-呋喃基、八氫苯並呋喃基。所述的螺雜環基可以為6-12元螺雜環基、7-11元螺雜環基、6-12元飽

[illegible]

【0057】所述的橋雜環基可以為6-12元橋雜環基、7-11元橋雜環基、6-12

元飽和橋環基，其實例包括但不限於：















【0058】本發明該“芳基”，是指含有6-14個碳原子的環狀芳香性基團，包括，苯基、萘、菲等。

【0059】本發明所述的雜芳基，包括可能形成的所有單環、稠環、全部芳香、部分芳香的情形。例如“5-10元雜芳基”是指至少一個環碳原子被選自O、S、N的雜原子替代的芳香性的環狀基團，較佳1-3個雜原子，同時包括碳原子、硫原子被氧代的情況，例如碳原子被C(O)替代，硫原子被S(O)、S(O)₂替代。雜芳基包括單雜芳基和稠雜芳基，在不特別指明的情況下，單雜芳基可以為5-7元雜芳基、5-6元雜芳基，其實例包括但不僅限於呋喃基、咪唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、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。在某些實施例中，稠雜芳基是指單環雜芳環稠合到苯基、環烯基、雜芳基、環烷基、雜環基所形成的基團，稠雜芳基可以為8-12元並雜芳基、9-10元並雜芳基，例子包括但不限於苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並噻二唑基、苯並噻唑基、噌啉基、5,6-二氫喹啉-2-基、5,6-二氫異喹啉-1-基、呋喃並吡啶基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、異喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉-4-基、5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基、噻吩並吡啶基、4,5,6,7-四氫並[c][1,2,5]噁二唑基和6,7-二氫並[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

【0060】本發明所述的“藥學上可接受的鹽”是指可藥用的酸和鹼的加成鹽或其溶劑化物。這樣的可藥用鹽包括諸如以下的酸的鹽：鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、

酒石酸、馬來酸、氫碘酸、鏈烷酸(諸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n是0~4))等。鹼的鹽：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽等。本領域技術人員知曉多種無毒的可藥用加成鹽。

【0061】本發明所述的“異構體”是指立體異構體和互變異構體。

【0062】立體異構體是指當化合物存在不對稱碳原子時，會產生對映異構體；當化合物存在碳碳雙鍵或環狀結構時，會產生順反異構體；所有式(I)化合物的對映異構體、非對映異構體、消旋異構體、順反異構體、幾何異構體、差向異構體及其混合物，均包括在本發明範圍中。

【0063】“互變異構體”是指因分子中某一原子在兩個位置迅速移動而產生的官能團異構體，互變異構體是一種特殊的官能團異構體。如含有 $\alpha\text{-H}$

的羰基化合物的互變異構，具體如
$$\begin{array}{c} \text{T}_1 \backslash \\ \text{N}-\text{C}-\text{T}_2 \\ | \quad || \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{T}_1 \backslash \\ \text{N}=\text{C}-\text{T}_2 \\ \quad | \\ \quad \text{OH} \end{array} ,$$

$$\begin{array}{c} \text{T}_1 \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{T}_2 \\ | \quad || \\ \text{T} \quad \text{O} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{T}_1 \backslash \\ \text{C}=\text{C}-\text{T}_2 \\ | \quad | \\ \text{T} \quad \text{OH} \end{array} .$$
 如其他質子遷移互變異構，具體如酚-酮互變異構、亞硝基-肟互變異構、亞胺-烯胺互變異構。

【0064】T、T1、T2分別獨立地為任意符合化合物成鍵規律的基團。

【0065】本發明化合物含有內醯胺結構，存在
$$\begin{array}{c} \text{T}_1 \backslash \\ \text{N}-\text{C}-\text{T}_2 \\ | \quad || \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{T}_1 \backslash \\ \text{N}=\text{C}-\text{T}_2 \\ \quad | \\ \quad \text{OH} \end{array} \text{ 互變異構，當提到本發明化合物時，意味著該化合物的互變異構體也同時提及。}$$

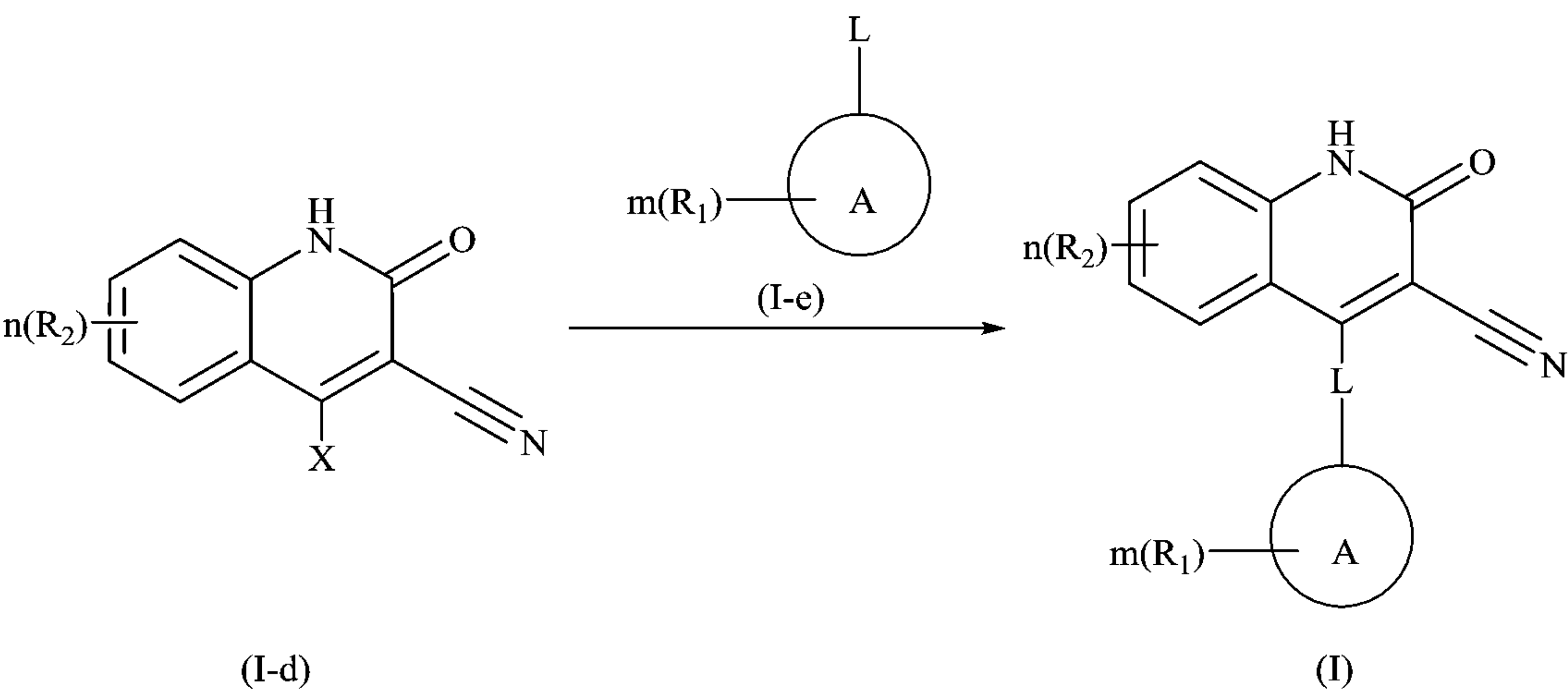
【0066】本發明所述的“治療有效量”是指當給藥到患者時至少能夠減輕患者病症的症狀的前述化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體、組合物或藥物製劑的量。包含“治療有效量”的實際量會根據多種情況而變化，多種情況包括但不限於所治療的特定病症、病症的嚴重程度、患者的體格和健康

狀況以及給藥途徑。熟練的醫療從業者可容易地使用醫療領域中已知的方法確定合適的量。

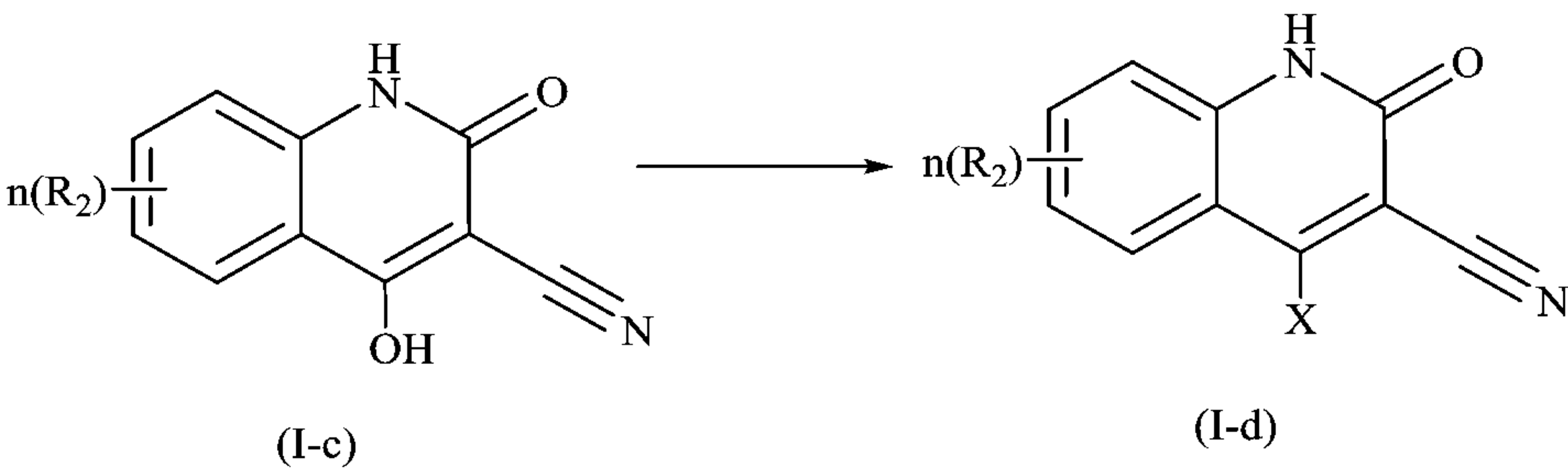
化合物製備

【0067】藉由標準化學方法在內的多種方法，可以製備本發明的化合物。除非另外指出，否則任何前面定義的變數將繼續具有前面定義的含義。示例性的一般合成方法闡述在下述方案中，並且可以很容易的改進以製備本發明的其它化合物。在實施例部分中製備本發明的具體化合物。

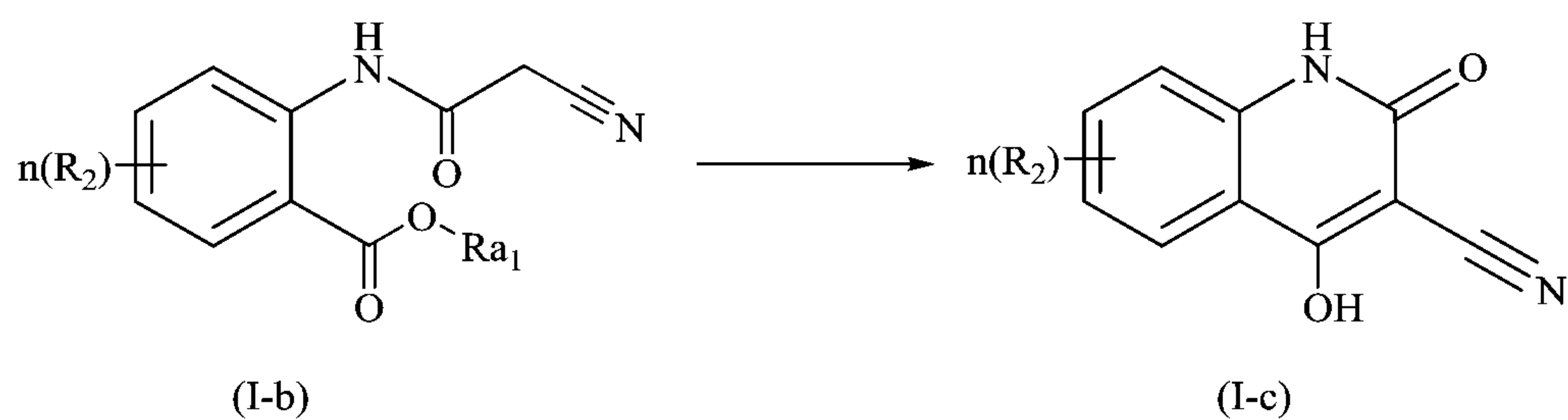
【0068】在一些實施方式中，式(I)的化合物可以藉由式(I-d)的化合物與式(I-e)的化合物藉由金屬催化的偶聯或芳香親核取代等反應來製備，如下：



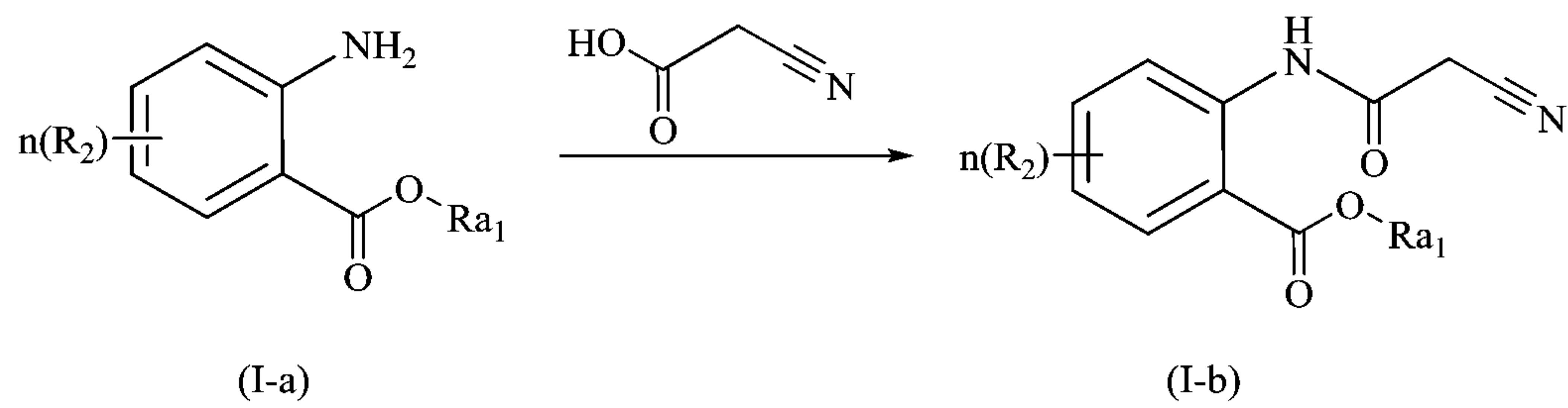
在一些實施方式中，式(I-d)的化合物可以藉由式(I-c)的化合物與鹵代試劑、取代或未取代的磺醯氯或磺酸酐的作用來製備，如下：



在一些實施方式中，式(I-c)的化合物可以藉由式(I-b)的化合物在合適的鹼的作用下，關環來製備，如下：

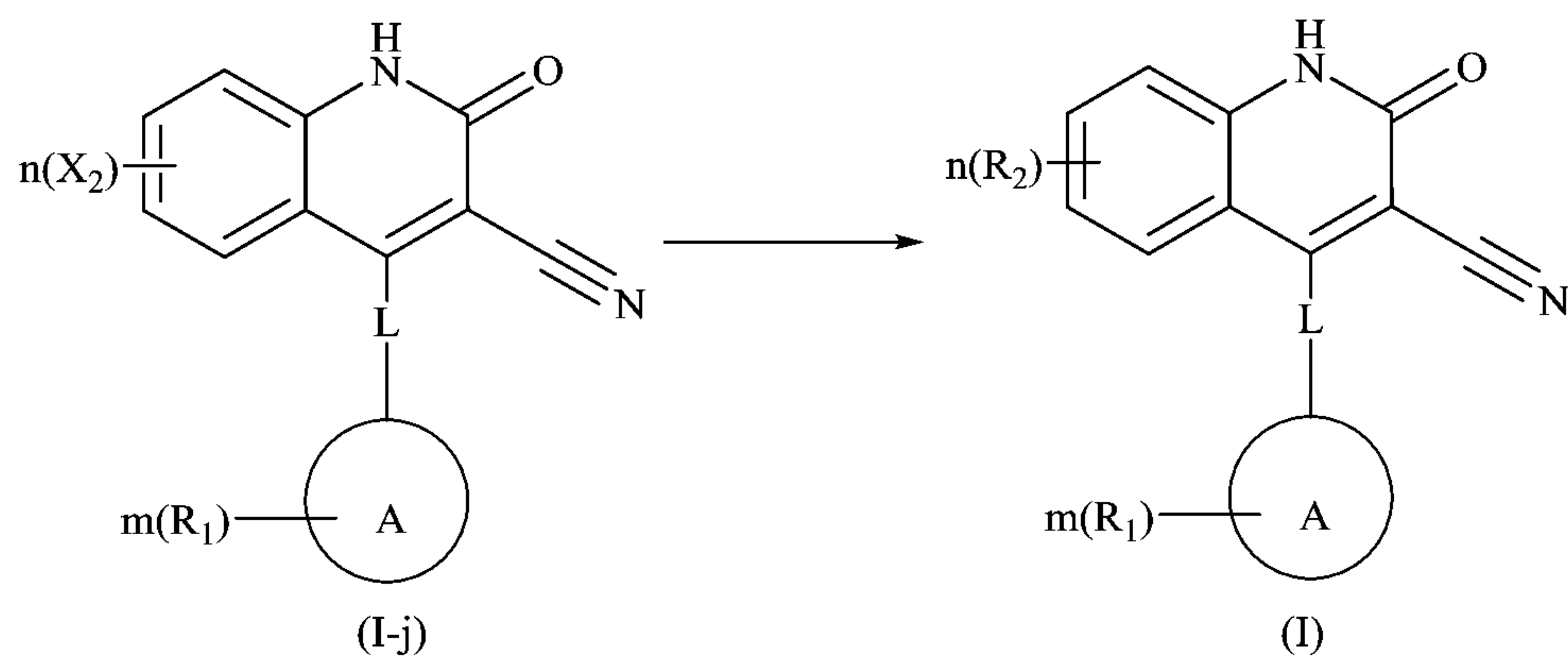


在一些實施方式中，式(I-b)的化合物可以藉由式(I-a)的化合物與氰基乙酸在合適的肽偶聯劑作用下反應來製備，如下：

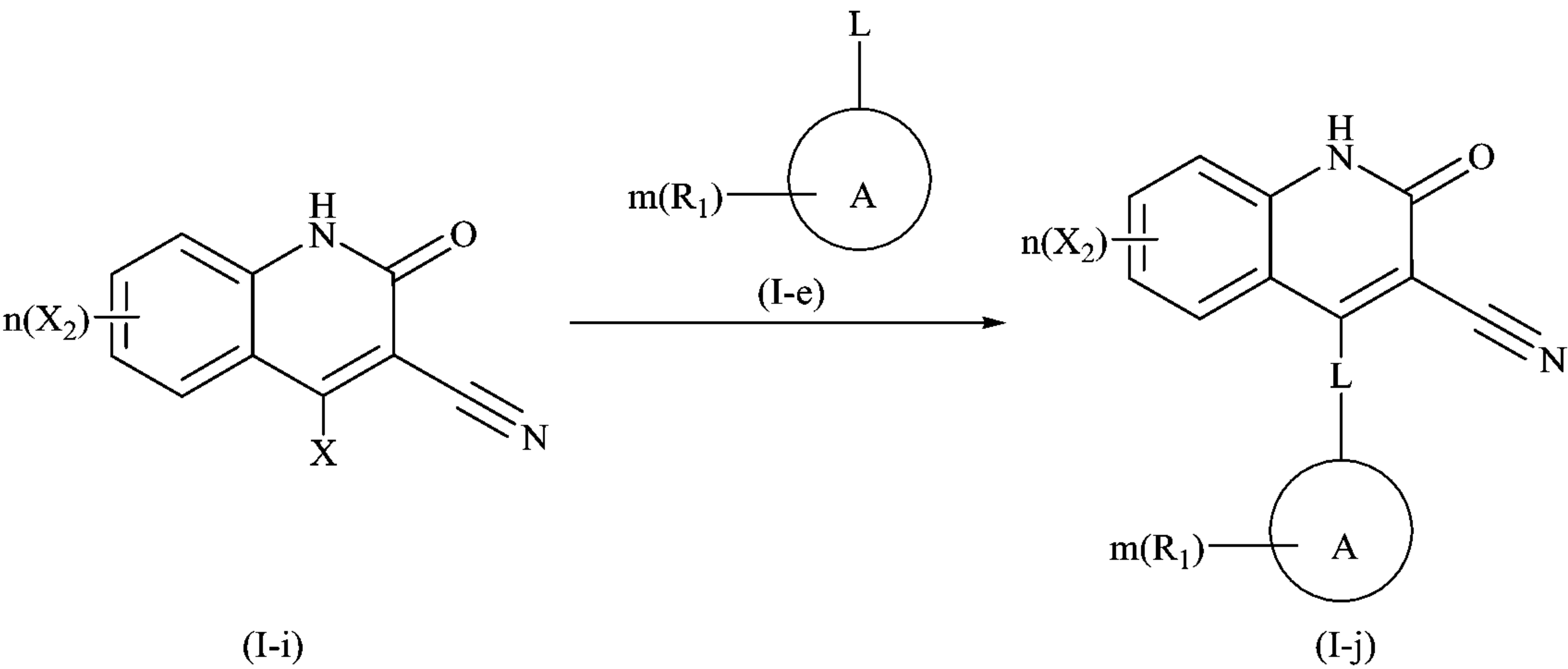


【0069】上述實施方式中， R_1 、 R_2 、 A 、 L 、 m 和 n 如上文中所定義， R_{a1} 選自氫或 C_{1-6} 烷基， X 選自鹵素、取代或未取代苯磺酸酯、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。

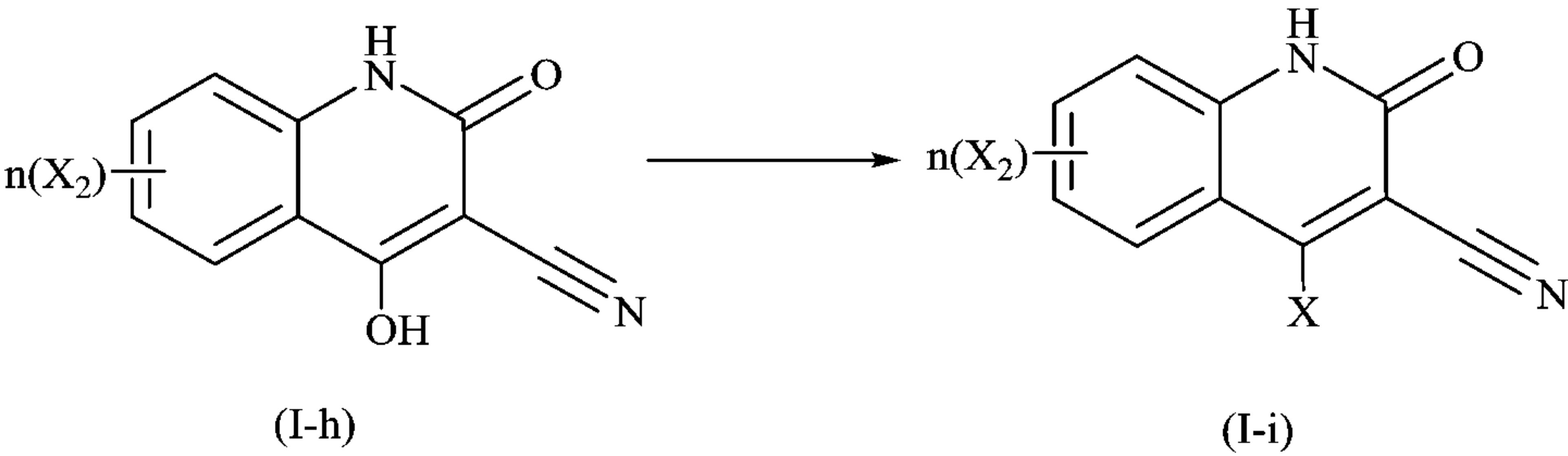
【0070】在一些實施方式中，式(I)的化合物可以藉由式(I-j)的化合物與合適的含有 R_2 基團的試劑藉由金屬催化的偶聯反應，或者式(I-j)的化合物與合適的試劑藉由金屬催化的偶聯反應後，再經過一步或多步常規的化學反應轉化（如氧化、還原、加成、取代、氫化、氯代、氨化等）製備得到，如下：



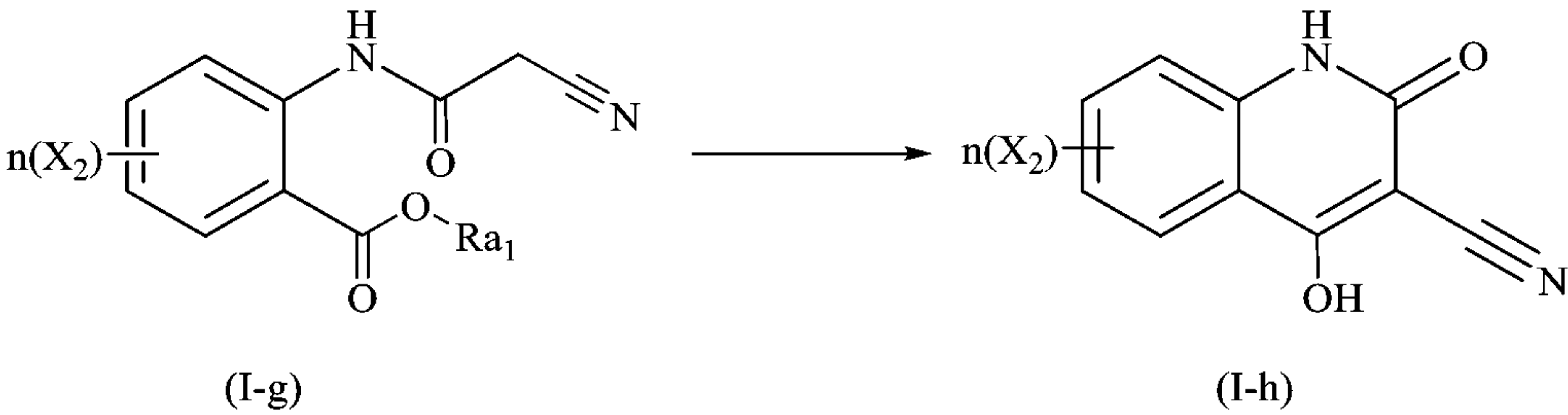
在一些實施方式中，(I-j)的化合物可以藉由式(I-i)的化合物與式(I-e)的化合物藉由芳香親核取代等反應來製備，如下：



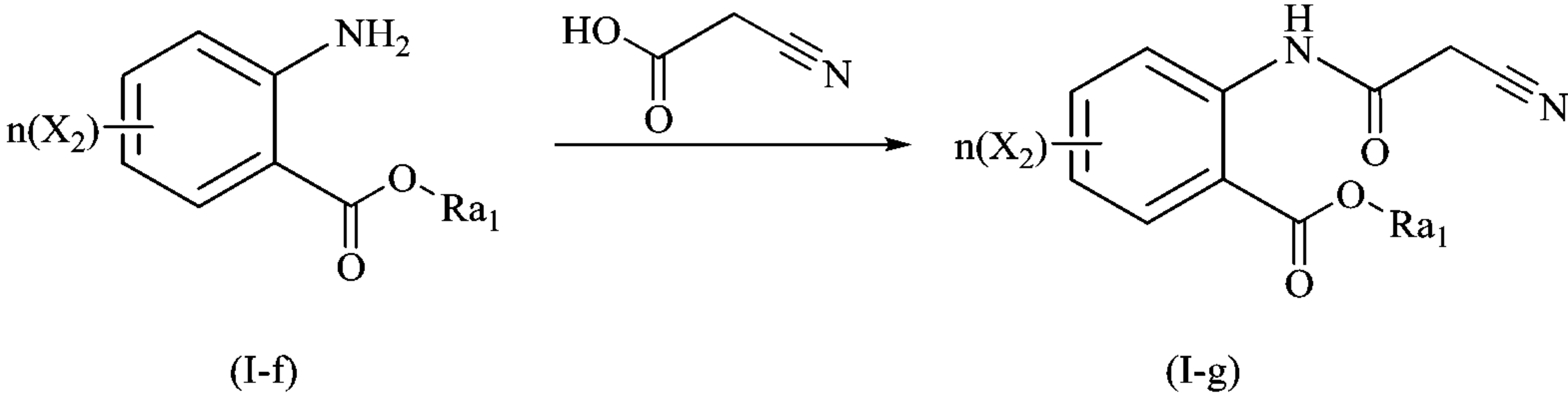
在一些實施方式中，式（I-i）的化合物可以藉由式（I-h）的化合物與鹵代試劑、取代或未取代的磺醯氯或磺酸酐的作用來製備，如下：



在一些實施方式中，式（I-h）的化合物可以藉由式（I-g）的化合物在合適的鹼的作用下，關環來製備，如下：



在一些實施方式中，式（I-g）的化合物可以藉由式（I-f）的化合物與氰基乙酸在合適的肽偶聯劑作用下反應來製備，如下：



上述實施方式中，R₁、R₂、A、L、m、n、Ra₁和X如上文中所定義，X₂選自溴或碘。

【0071】鹵代試劑，是指用於鹵化反應的試劑，包括但不限於N-溴代琥珀醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、N-碘代丁二醯亞胺、二溴海因、三溴化磷、三氯化磷、氯化亞砷、三氯氧磷、五氯化磷或三溴氧磷。

【0072】合適的鹼，是指包括有機鹼和無機鹼。其中，有機鹼包括但不限於叔丁醇鈉、叔丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、LiHMDS、N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、二異丙基胺基鋰等。無機鹼包括但不限於氫化鈉，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鎂、氫氧化鈣等。

【0073】取代或未取代的磺醯氯是指 $\text{Ra}_2\text{-SO}_2\text{Cl}$ 。

【0074】取代或未取代的磺酸酐是指 $(\text{Ra}_2\text{-SO}_2)_2\text{-O}$ 。

【0075】其中， Ra_2 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、取代或未取代的芳基等。

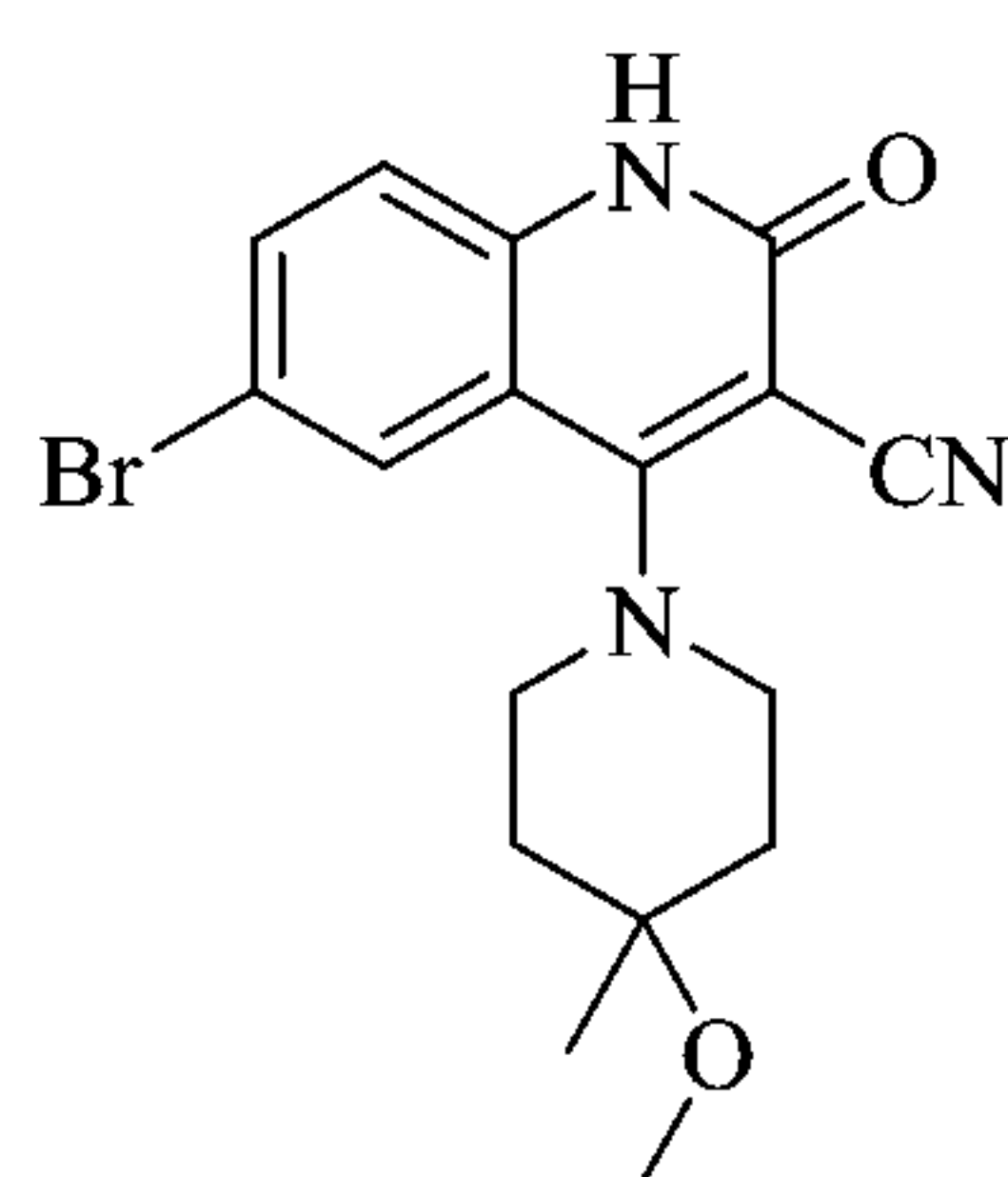
【0076】肽偶聯劑，是指能夠活化羧酸與胺形成醯胺的試劑，包括但不限於1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽，2-(7-氮雜苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯，O-苯並三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯，N,N'-羰基二咪唑，苯並三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎢六氟磷酸鹽，丙基磷酸酐，碳化二亞胺等。

具體實施方式

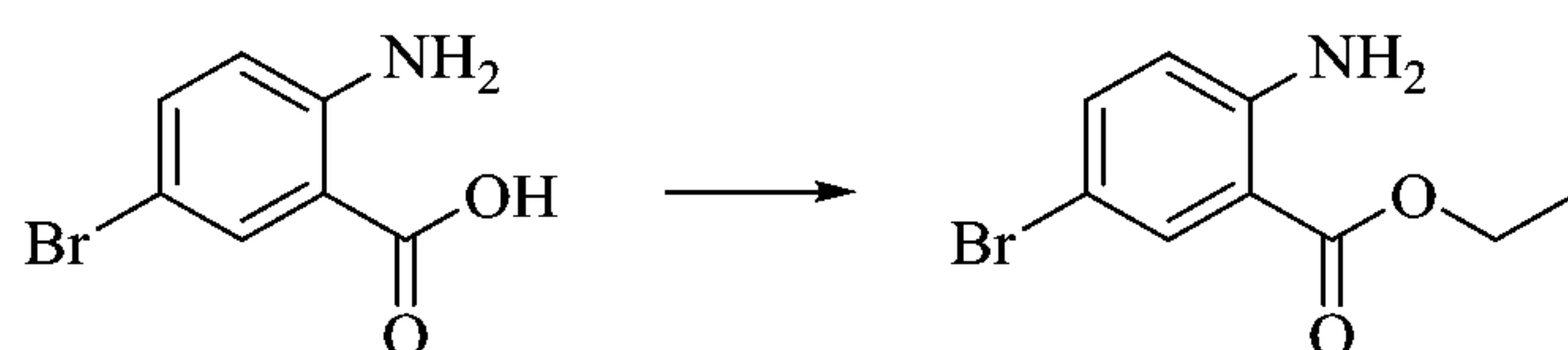
【0077】本文中使用的縮寫：

“DCM”是指二氯甲烷；“DMF”是指N，N-二甲基甲醯胺；“DIPEA”是指N，N-二異丙基乙胺；“PE”是指石油醚；“EA”是指乙酸乙酯；“EDCI”是指碳化二亞胺；“HATU”是指2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；“THF”是指四氫呋喃。

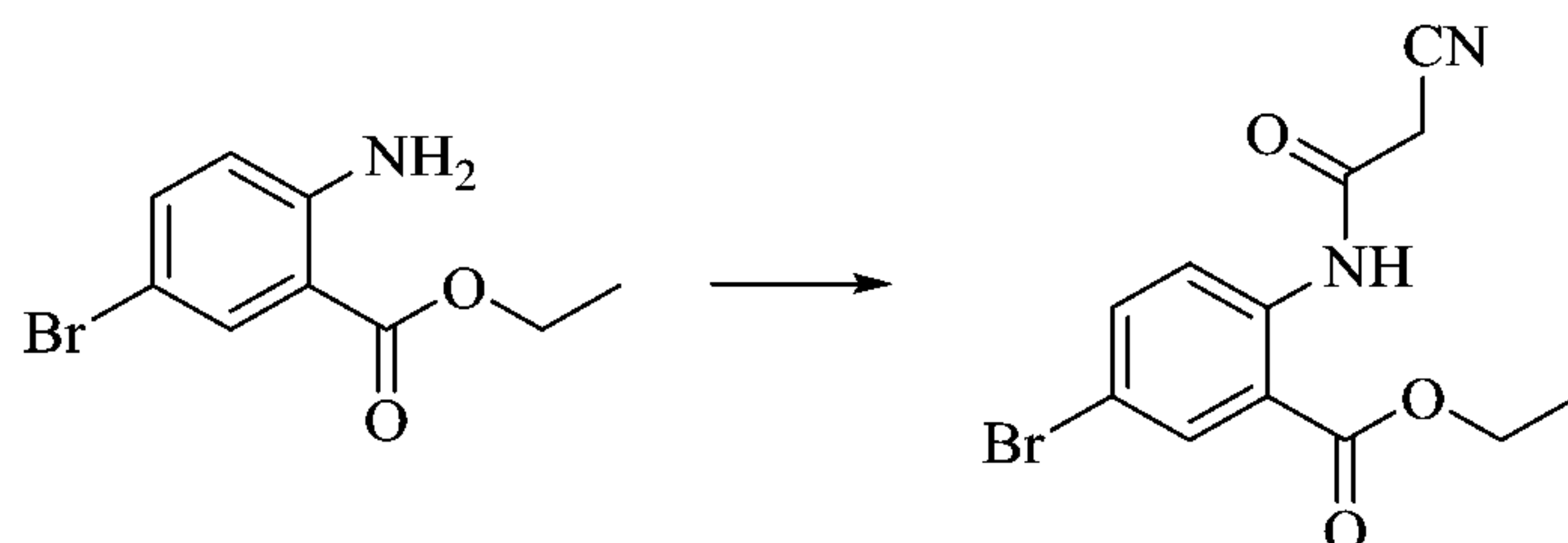
【0078】實施例1: 6-溴-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成（化合物180）



(化合物180)

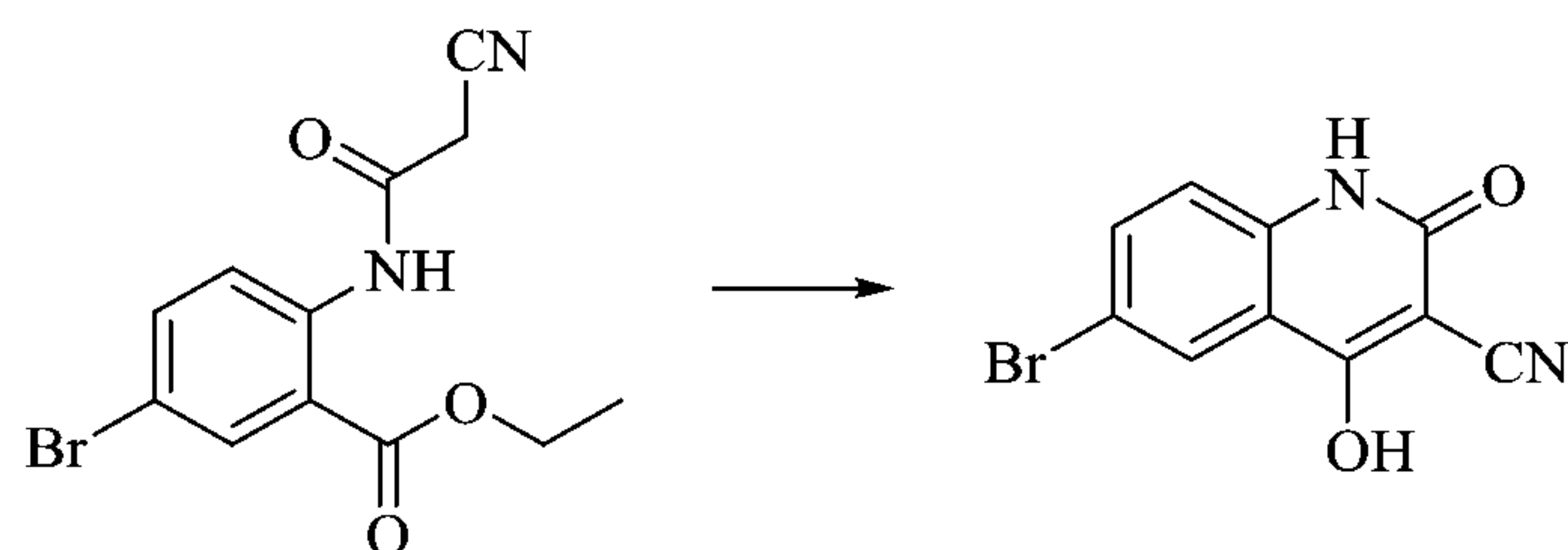
【0079】 步驟1：2-氨基-5-溴苯甲酸乙酯的合成

將中間體2-氨基-5-溴苯甲酸(50 g, 0.231 mol, 1.0eq)和濃硫酸(20 mL)溶解在無水乙醇(500 mL)中，80℃反應96h，LC-MS監測反應完全，減壓濃縮，加入乙酸乙酯(200 mL)，在0℃下加入飽和碳酸鉀水溶液調節pH值至10，分液，水相用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品用PE:EA(100:1, 200 mL)打漿，抽濾，濾餅烘乾得到產品(37 g,收率: 65 %)。

【0080】 步驟2：5-溴-2-(2-氰基乙醯胺基)苯甲酸乙酯的合成

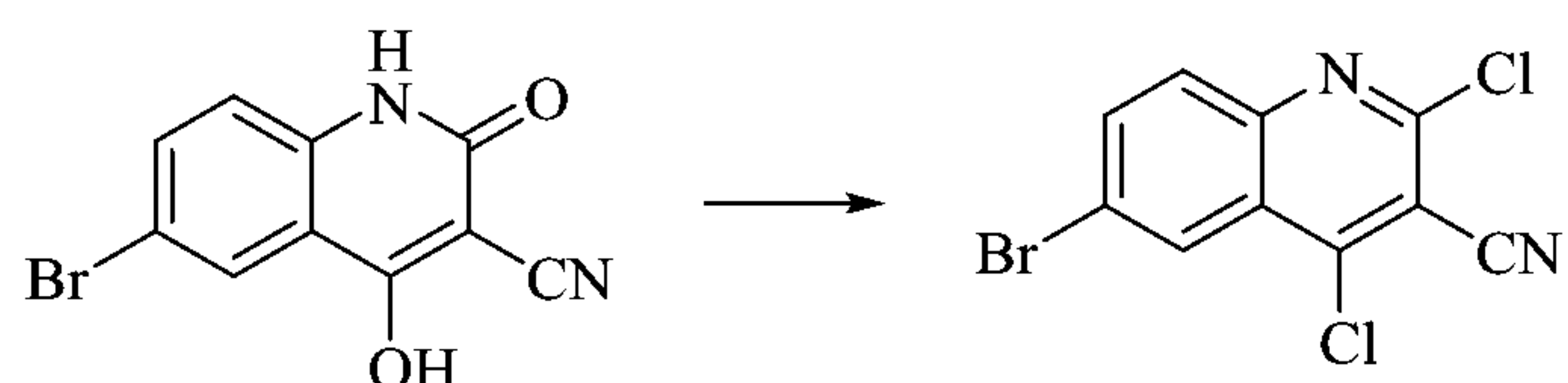
將中間體2-氨基-5-溴苯甲酸乙酯(37 g, 0.151 mol, 1.0eq)和氰基乙酸(15.5 g, 0.182 mol, 1.2eq)溶解在DCM(400 mL)中，冷卻至0℃，分批加入EDCI(43.4 g, 0.227 mol, 1.5eq)，反應50min，TLC監測反應完全，加入水(300 mL)，攪拌30min，抽濾，濾餅收集，用水(300 mL)淋洗，濾液分液，水相用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品用PE:EA(20:1, 50 mL)打漿，抽濾，兩批濾餅烘乾得到產品(45.2 g,收率: 96 %)。

【0081】步驟3：6-溴-4-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



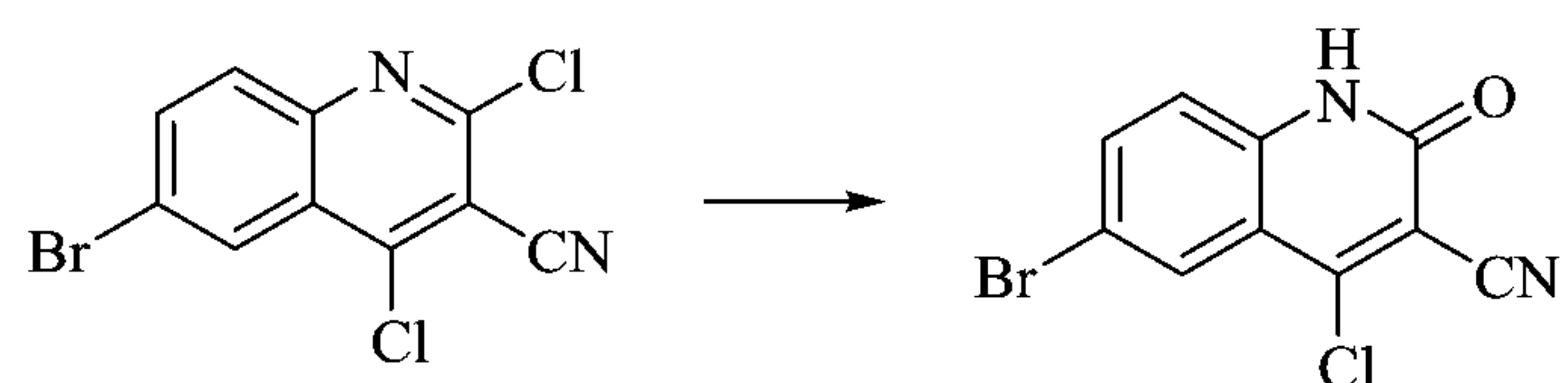
將中間體5-溴-2-(2-氰基乙醯胺基)苯甲酸乙酯(45.2 g, 0.145 mol, 1.0 eq)溶於乙醇(600 mL)，在冰浴下加入乙醇鈉(29.58 mg, 0.435 mol, 1.5 eq)，反應30min，TLC檢測反應完全。減壓濃縮，加入水(500 mL)，用濃鹽酸調pH值至2，有白色固體析出，過濾，濾餅烘乾得到產品(38.4 g,收率:100%)。

【0082】步驟4：6-溴-2,4-二氯喹啉-3-甲腈的合成：



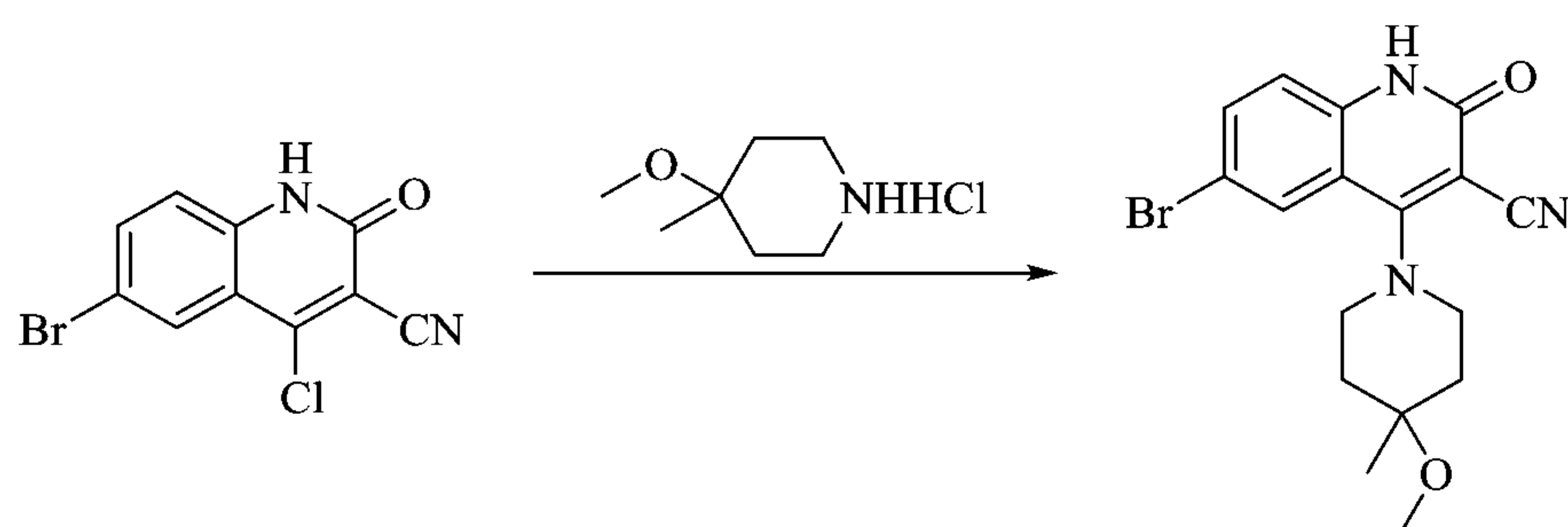
將中間體6-溴-4-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(38.4 g, 0.145mol, 1.0eq)溶於乙腈(200 mL)，加入三氯氧磷(77.8 g, 0.507 mol, 3.5eq)，90℃反應3h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮得到粗品，按理論量用於下步反應。

【0083】步驟5：6-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成：



將中間體6-溴-2,4-二氯喹啉-3-甲腈(43.7 g, 0.145mol, 1.0eq)溶於三氟乙酸(300 mL)和水(80 mL)的混合溶劑中，升溫90℃反應2.5h，TLC檢測反應完全，將反應液滴入冰水(1 L)中，攪拌20min，抽濾，濾餅烘乾得產品(37.5 g，收率:91%)。

【0084】步驟6：6-溴-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成：

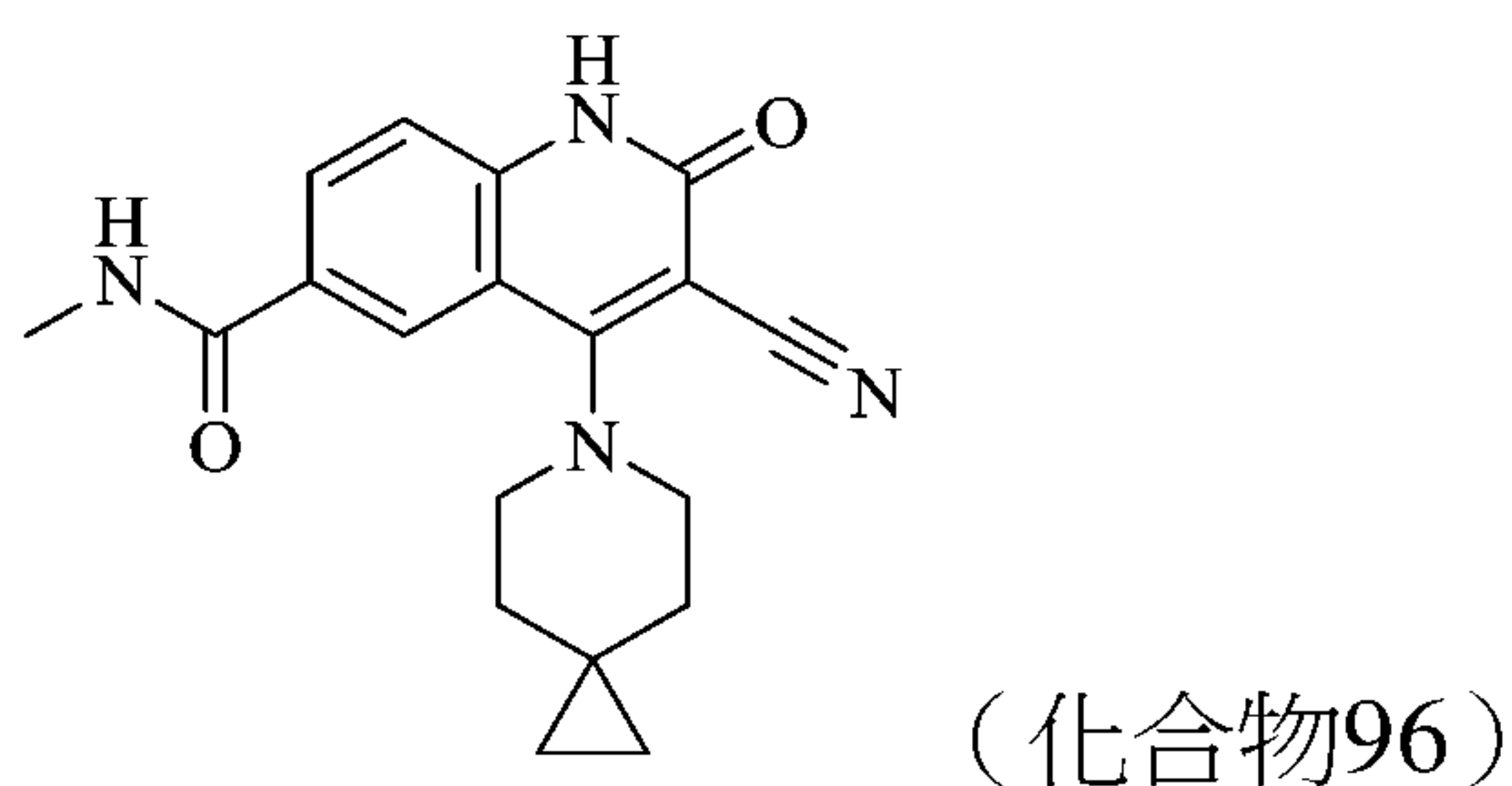


將中間體6-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(30 g, 0.106 mol, 1.0eq)、4-甲氧基-4-甲基哌啶鹽酸鹽(19.28 g, 0.116 mol, 1.1eq)和DIPEA(41.12 g, 0.318 mol, 3.0eq)溶於DMF(150 mL)，80℃反應1h，LC-MS檢測反應完全，將反應液滴入冰水(750 mL)中，攪拌30min，抽濾，濾餅烘乾得產品(30 g, 收率: 75%)。

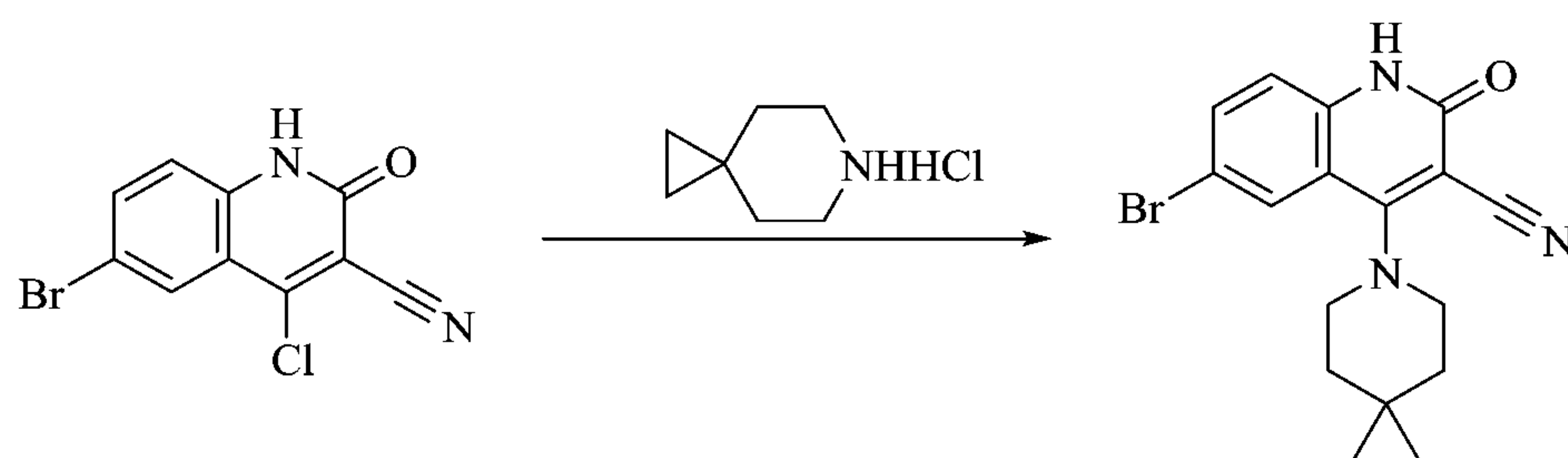
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.91(s,1H),7.79-7.80(s,1H),7.73-7.76(m,1H),7.23-7.25(s,1H),3.55-3.58(d,2H),3.50-3.52(m,2H),3.18(s,3H),1.88-1.91(d,2H),1.72-1.79(m,2H),1.22(s,3H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 分子量:376.25 LC-MS(Pos, m/z)=376.06[M+H] $^+$.

【0085】實施例2：3-氰基-N-甲基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲醯胺的合成（化合物96）

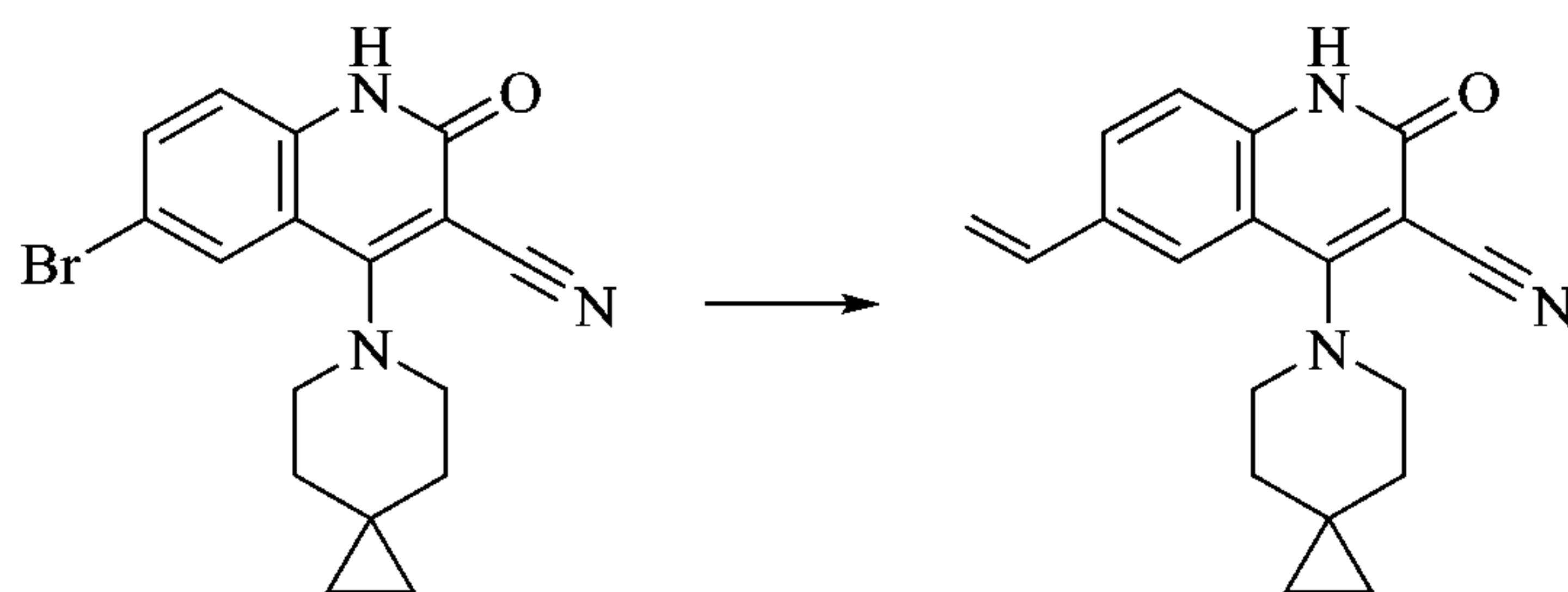


【0086】步驟1：6-溴-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



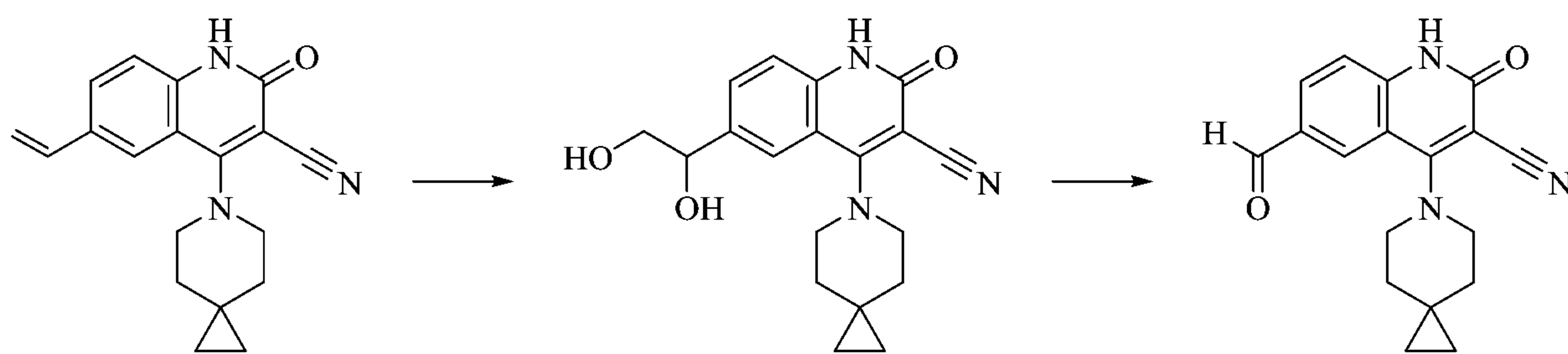
將實施例1步驟5產物6-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(7.0 g, 24.69 mmol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(35 mL)，加入DIPEA(12.7 g, 98.76 mmol, 4.0 eq)和6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(5.1 g, 34.56 mmol, 1.4 eq)，加畢，升溫至80℃反應1h，LC-MS檢測無原料，將反應液降至室溫，倒入冰水(175 mL)中，析出固體，抽濾，濾餅用石油醚淋洗，烘乾得到產品(7.2 g, 收率: 81.8%)。

【0087】步驟2: 2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙烯基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



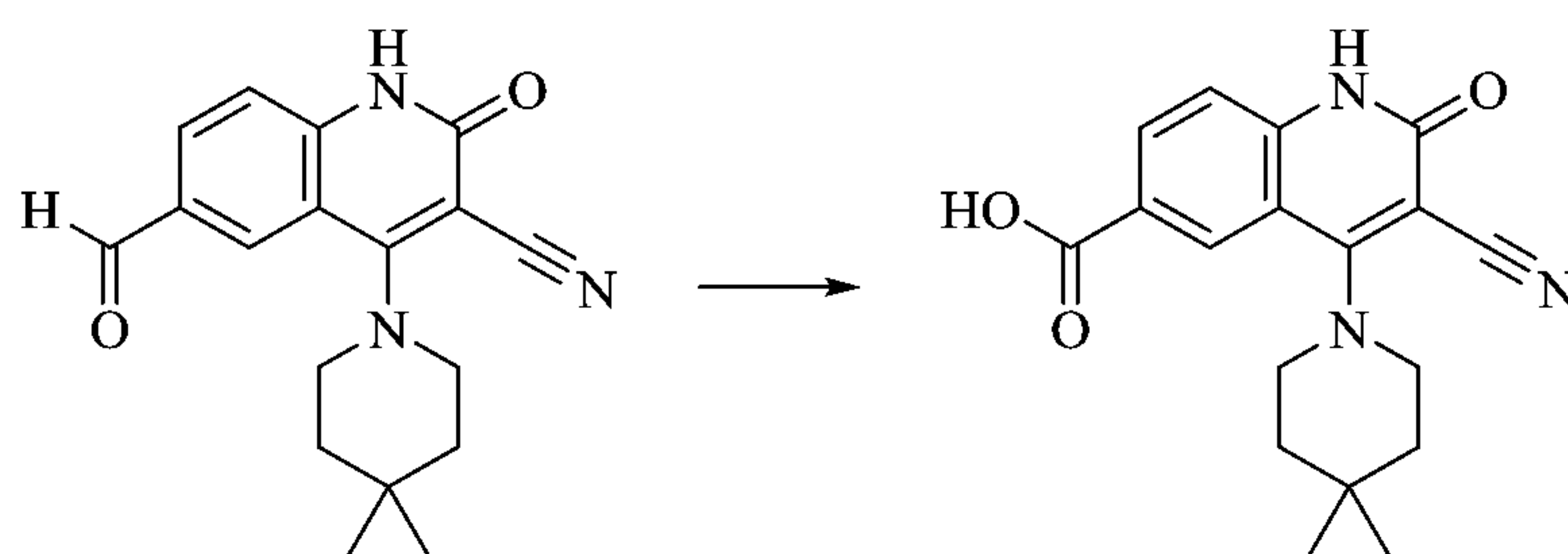
將中間體6-溴-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(7.2 g, 20 mmol, 1.0 eq)、乙烯基氟硼酸鉀(4.0 g, 30 mmol, 1.5 eq)和碳酸鉀(19.5 g, 60 mmol, 3.0 eq)溶於1,4-二氧六環(200 mL)和水(40 mL)的混合溶劑中，氮氣置換三次，加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(1.5 g, 2 mmol, 0.1 eq)，氮氣置換三次，升溫至100℃反應18h。LC-MS檢測無原料，降溫至60℃，過濾，濾餅用乙酸乙酯淋洗，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，有機相合併，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品用甲基叔丁基醚打漿，過濾，濾餅烘乾得到產品(5.8g, 收率: 95%)。

【0088】步驟3: 6-甲醯基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



將中間體2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙炔基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(2.8 g, 9.17 mmol, 1.0 eq)溶於叔丁醇(60 mL)和水(60 mL)的混合溶劑中，加甲磺醯胺(872.1 mg, 9.17 mmol, 1.0 eq)和AD-mix-β(33.6 g)，氮氣保護下室溫攪拌反應68h。TLC顯示無原料，加高碘酸鈉(3.9 g, 18.34 mmol, 2.0 eq)、四氫呋喃(10 mL)和水(10 mL)，加畢，室溫攪拌7h，LC-MS檢測有原料剩餘，補加高碘酸鈉(3.9 g, 18.34 mmol, 2.0 eq)、四氫呋喃(10 mL)和水(10 mL)，加畢，室溫攪拌16h，LC-MS檢測無原料，過濾，濾餅用二氯甲烷(100 mL)打漿，分液，有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾餅用二氯甲烷淋洗，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(MeOH:DCM=1:100)純化得到產品(754mg, 收率: 26.9%)。

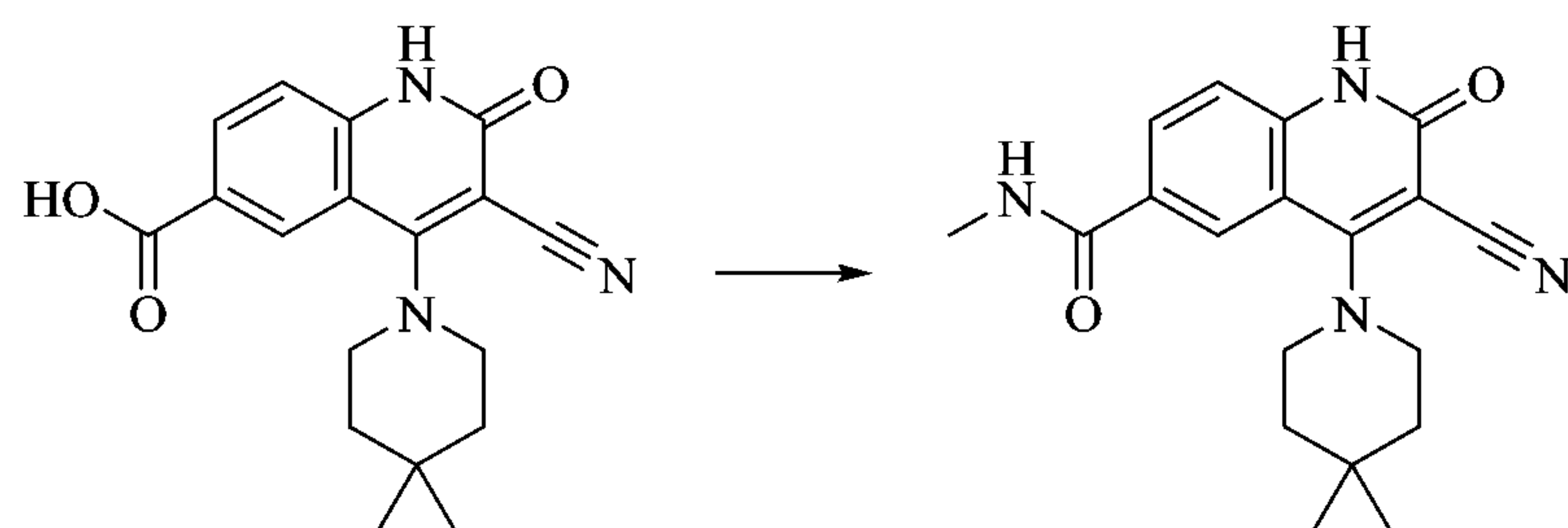
【0089】步驟4: 3-氰基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-6-羧酸的合成



將中間體6-甲醯基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(754 mg, 2.45 mmol, 1.0 eq)溶於甲酸(5 mL)中，降溫至-5~0℃，滴加(30%)雙氧水(1.4 g, 12.26 mmol, 5.0 eq)，加畢，保溫-5~0℃反應16h，加水(50 mL)，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，有機相合併，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(MeOH:DCM=1:40)純化，所得產品溶於水(20

mL)中，用2 mol/L鹽酸調pH=6，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，水相凍乾得到產品(183 mg, 收率: 23%)。

【0090】步驟5:3-氰基-*N*-甲基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲醯胺的合成

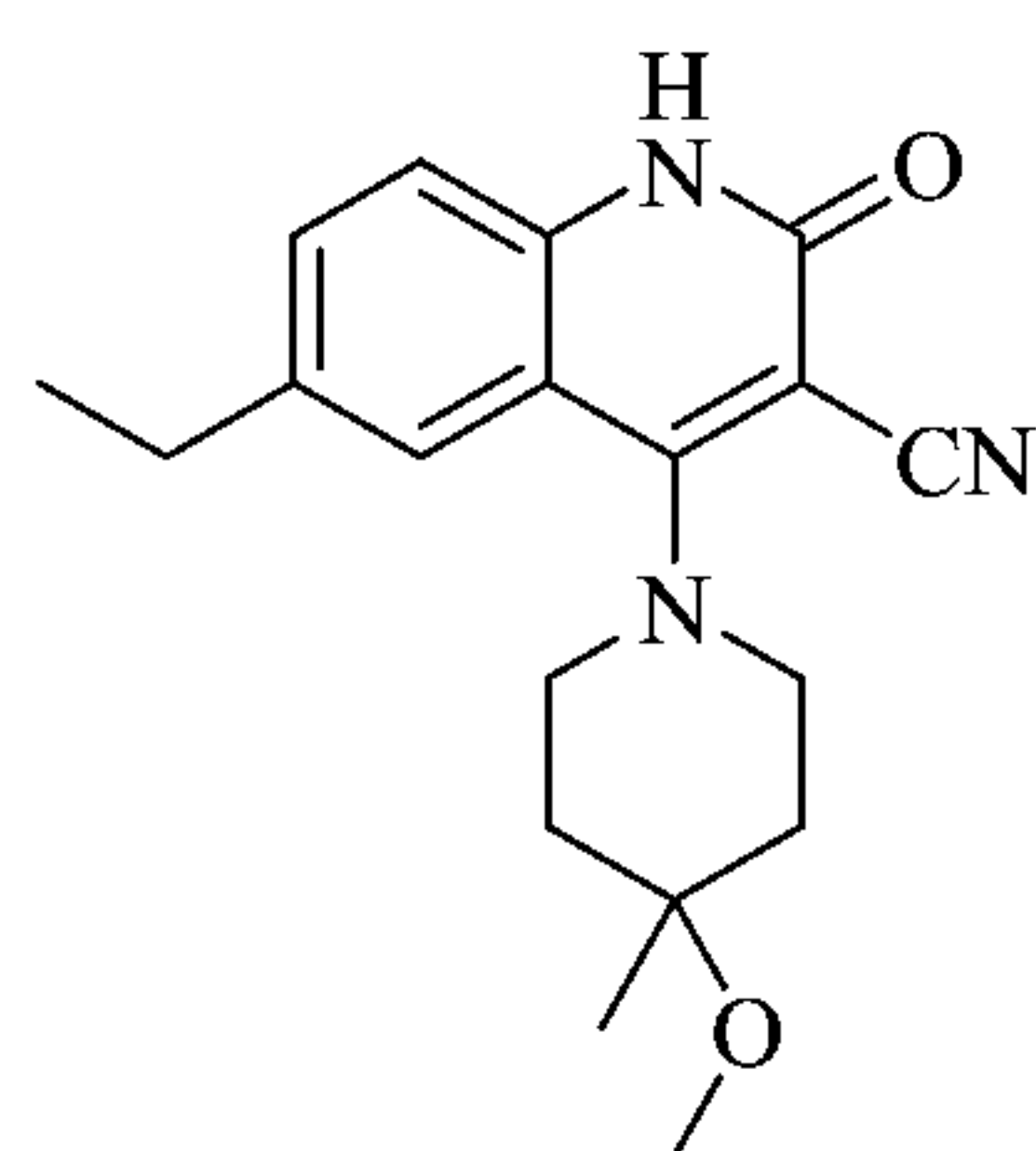


將中間體3-氰基-2-氧代-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氫喹啉-6-羧酸(170 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(2 mL)，加DIPEA(339 mg, 2.63 mmol, 5.0 eq)，氮氣保護下，冰水降溫至0℃，加HATU(400 mg, 1.05 mmol, 2.0 eq)，室溫反應1h，加甲胺鹽酸鹽(70.8 mg, 1.05 mmol, 2.0 eq)，室溫反應1h，LC-MS檢測無原料，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，水洗(50 mL×2)，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層色譜純化得到產品(27 mg, 收率: 15.2%)。

¹HNMR(400MHz,DMSO-*d*₆)δ(ppm):11.98(s,1H),8.54-8.53(m,1H),8.30-8.29(s,1H),8.02-7.99(d,1H),7.31-7.29(d,1H),3.65-3.62(m,4H),2.81-2.80(s,3H),1.64-1.63(m,4H),0.45(m,4H).

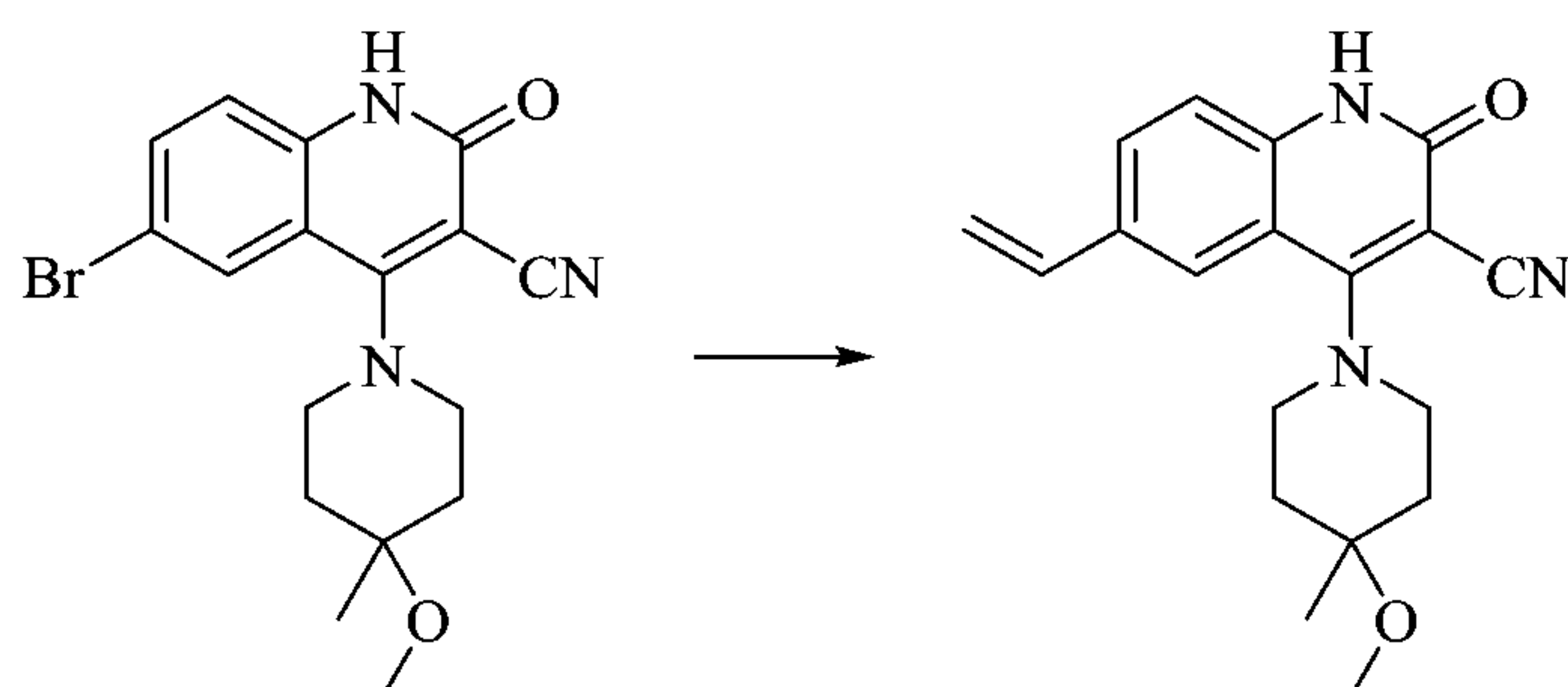
分子式: C₁₉H₂₀N₄O₂分子量:336.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=337.4[M+H]⁺.

【0091】實施例3: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成(化合物107)



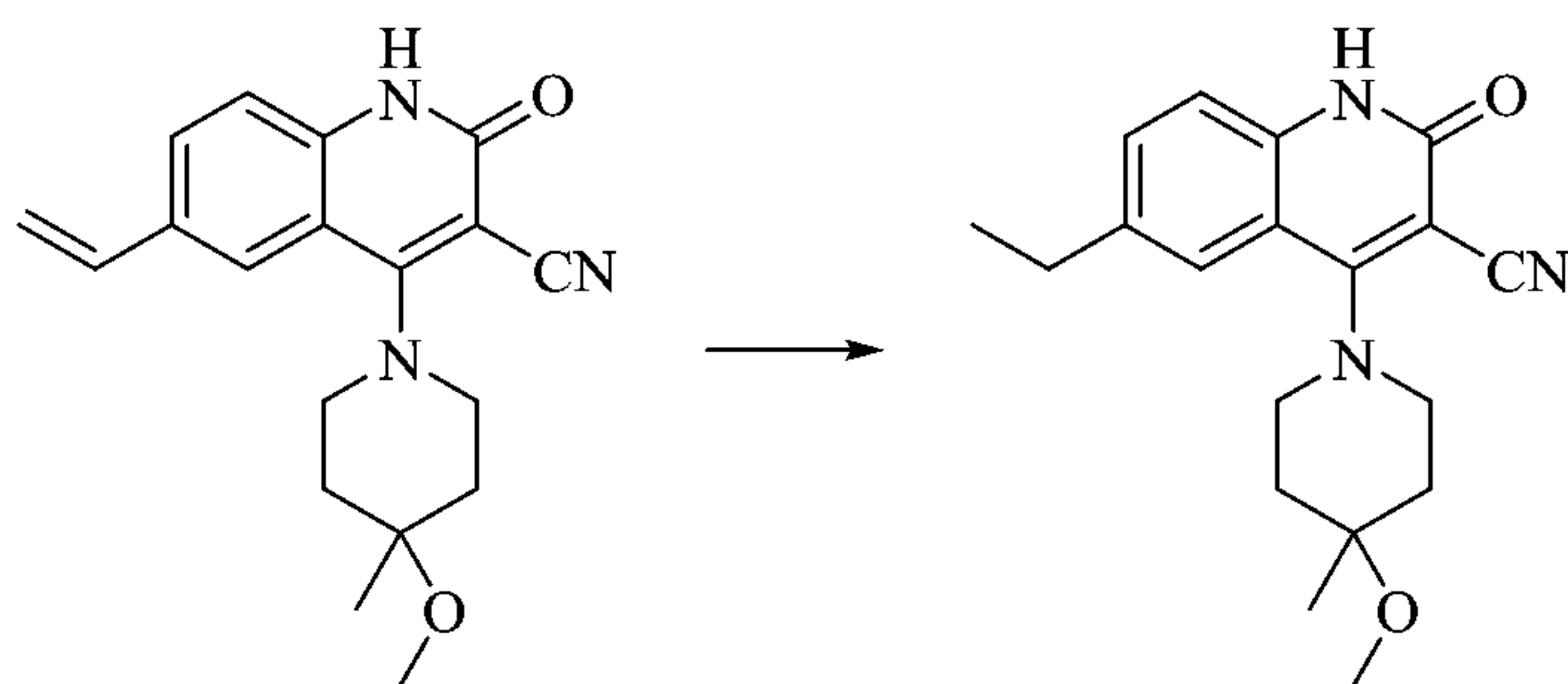
(化合物107)

【0092】步驟1：4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



將實施例1步驟6產物6-溴-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(20 g, 0.053 mol, 1.0 eq)溶於1,4-二氧六環(300 mL)和水(80 mL)的混合溶劑中，加入三氟(乙烯基)硼酸鉀(10.68 g, 0.08 mmol, 1.5 eq)、碳酸銨(51.8 g, 0.159 mol, 3.0 eq)氮氣置換後，再加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(3.886 mg, 5.3 mmol, 0.1 eq)，氮氣保護下100℃反應3小時，LC-MS檢測反應完全，分液，水相用二氯甲烷(200 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=60:1)純化得到產品(14.3 g, 收率: 83%)。

【0093】步驟2：6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



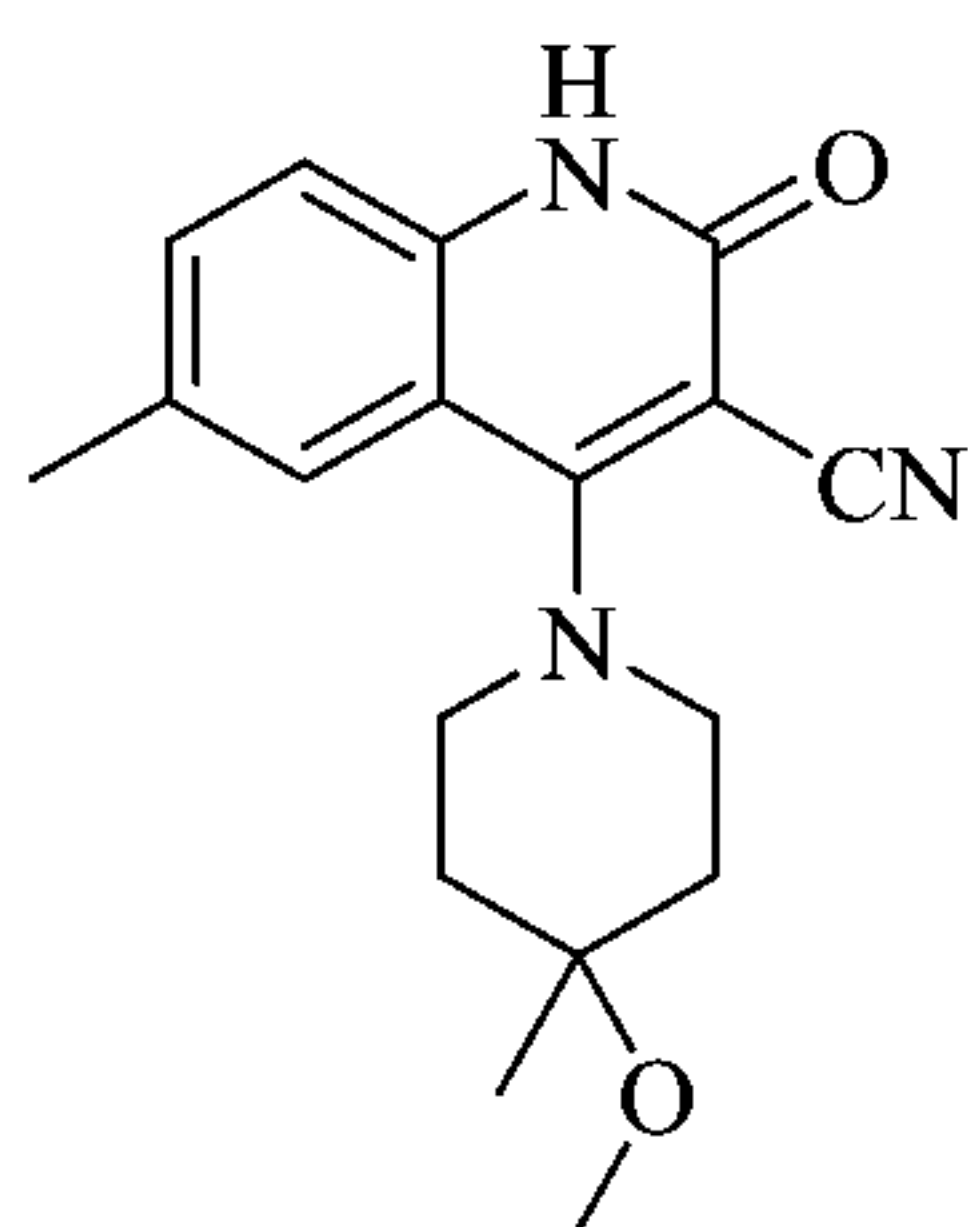
將中間體4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(300 mg, 0.92 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(5 mL)，加入Pd/C(30 mg)，氫氣置換三次，氫氣條件下反應2小時，LC-MS檢測反應完全，抽濾，濾液減壓濃縮得到產品(126 mg,收率: 42%)。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.71(s,1H),7.50(s,1H),7.45-7.47(m,1H),7.21-7.23(d,1H),

3.5-3.61(m,4H),3.18(s,3H),2.64-2.70(m,2H),1.88-1.92(d,2H),1.74-1.81(m,2H),1.22(s,6H).

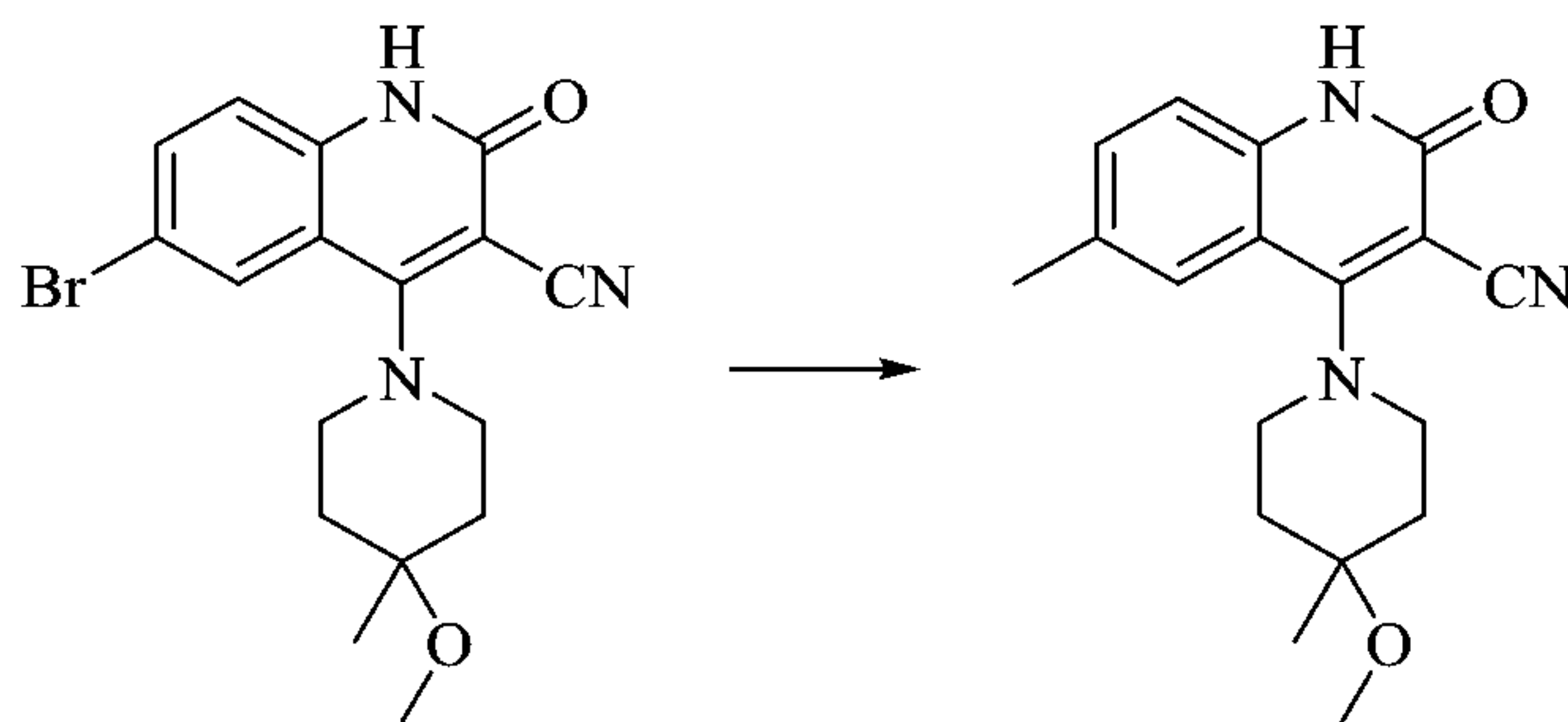
分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 分子量:325.41 LC-MS(Pos, m/z)=326.18[M+H] $^+$.

【0094】實施例4: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成(化合物158)



(化合物158)

【0095】步驟1:4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



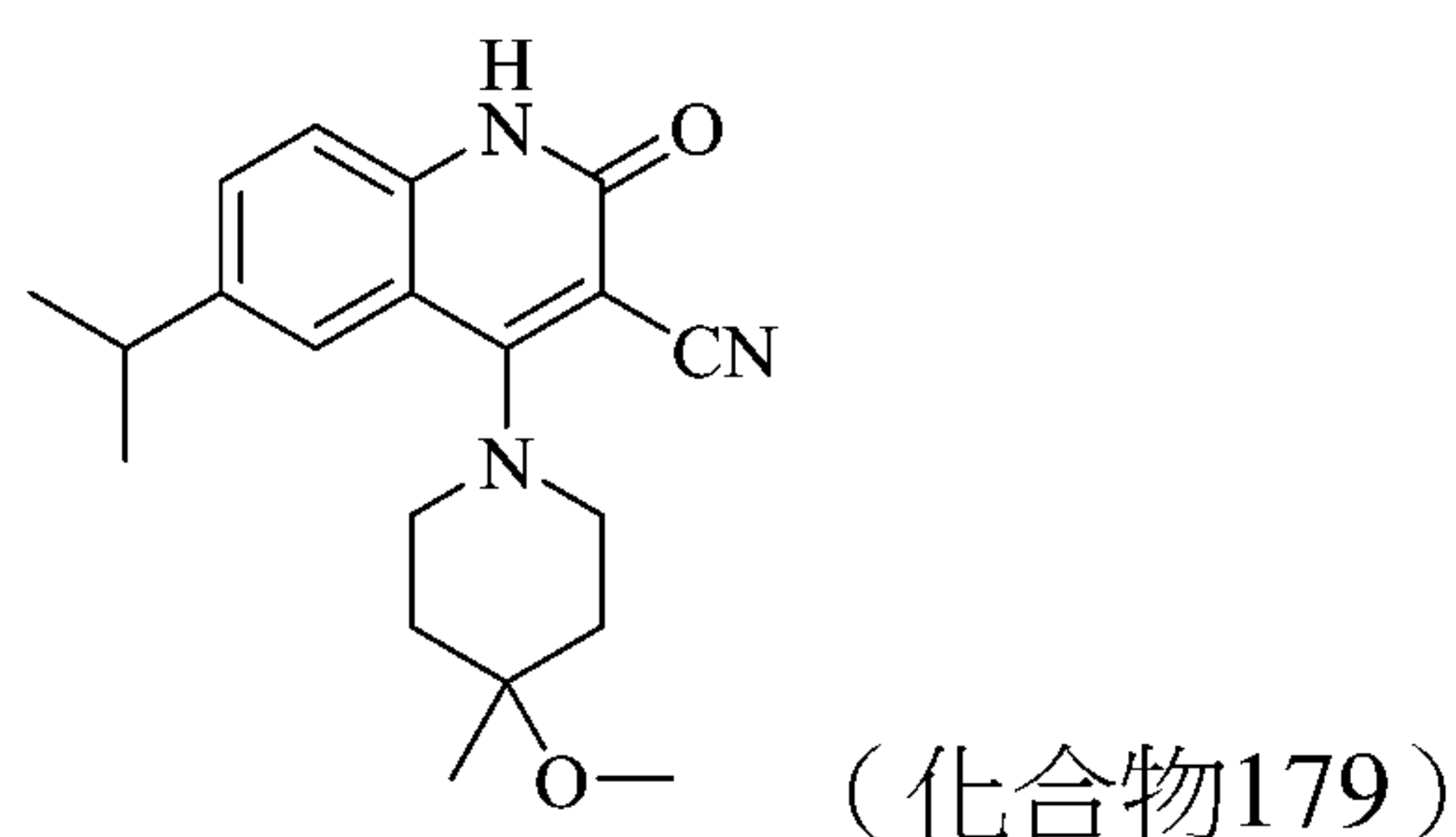
將實施例1步驟6產物6-溴-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(500 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq)溶於1,4-二氧六環(5 mL)和水(1 mL)的混合溶劑中，加入碳酸鉍(1.3 g, 3.98 mol, 3.0 eq)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂

鐵]二氯化鈮(97 mg, 0.133 mmol, 0.1 eq)，氮氣置換後，加入三甲基環三硼氧烷(50%THF溶液, 1.33 g, 5.31 mmol, 4.0 eq)、氮氣保護下100°C反應12小時，LC-MS檢測反應完全，分液，水相用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備HPLC純化(0.1%氨水:甲醇=1:4)得到產品(66 mg, 收率: 15%)。

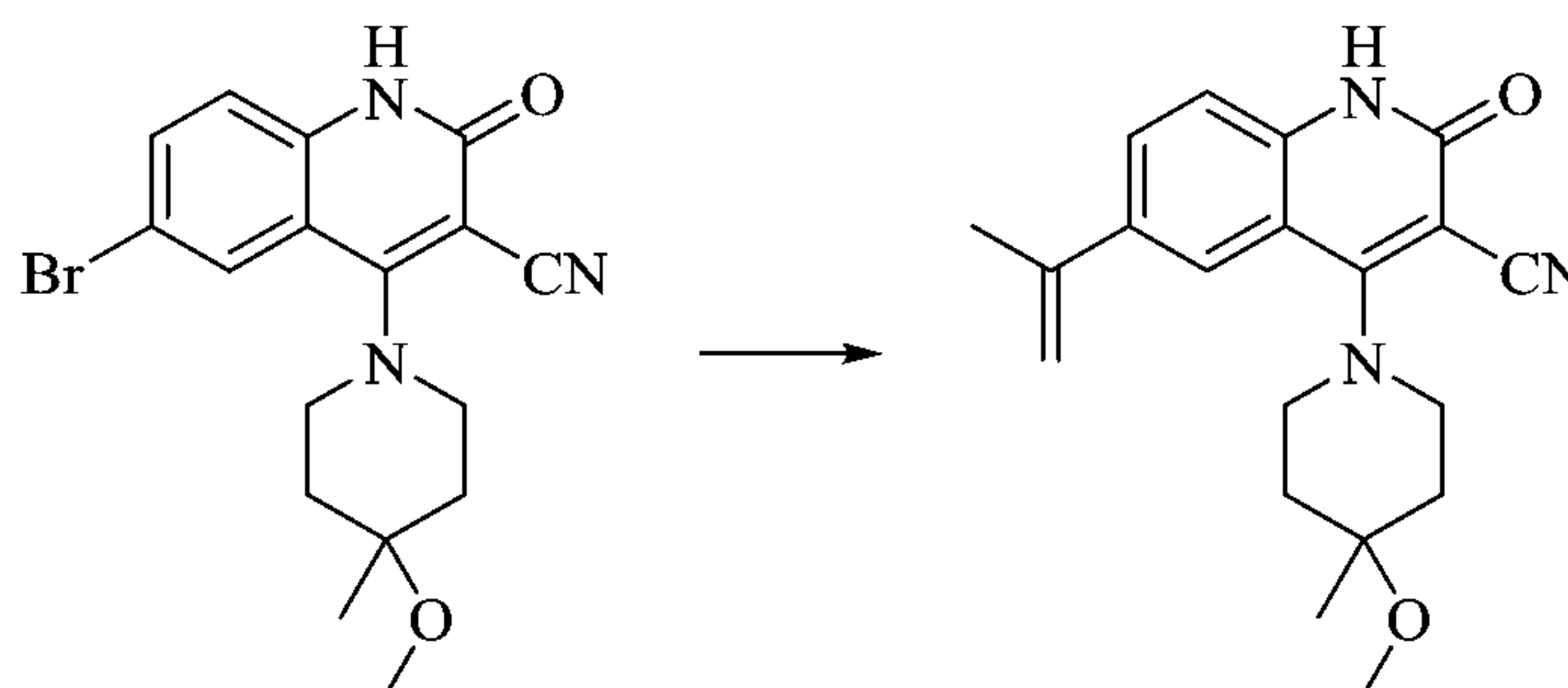
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.40-7.50(d, 2H), 7.19-7.21(d, 1H), 3.53-3.57(m, 4H), 3.18(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.78-1.91(m, 4H), 1.22 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 分子量: 311.39 LC-MS(Pos, m/z)=312.16[M+H] $^+$.

【0096】實施例5: 6-異丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成(化合物179)



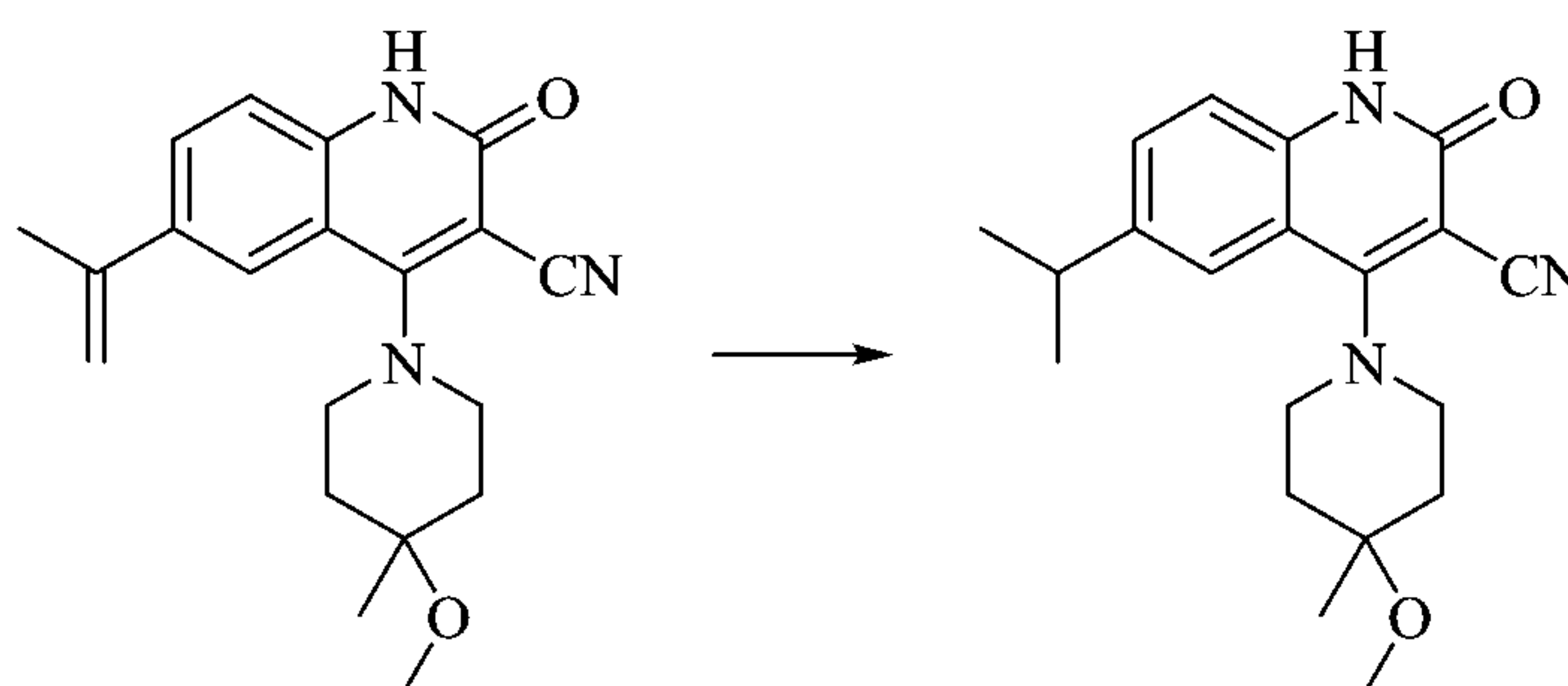
【0097】步驟1: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈合成



將實施例1步驟6產物6-溴-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(500 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq)溶於1,4-二氧六環(5 mL)和 H_2O (1 mL)的混合溶劑中，加入三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸鉀(295 mg, 2.0 mmol, 1.5 eq)、碳酸銨(1.3 g, 4.0 mmol, 3.0 eq)氮氣置換再加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]

二氯化鈣(97 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq)，氮氣條件下100℃反應12小時，LC-MS檢測反應完全。加入水(10 mL)，二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經柱層析(DCM:MeOH=60:1)純化得到產品(400 mg,收率: 89%)。

【0098】步驟2：6-異丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成

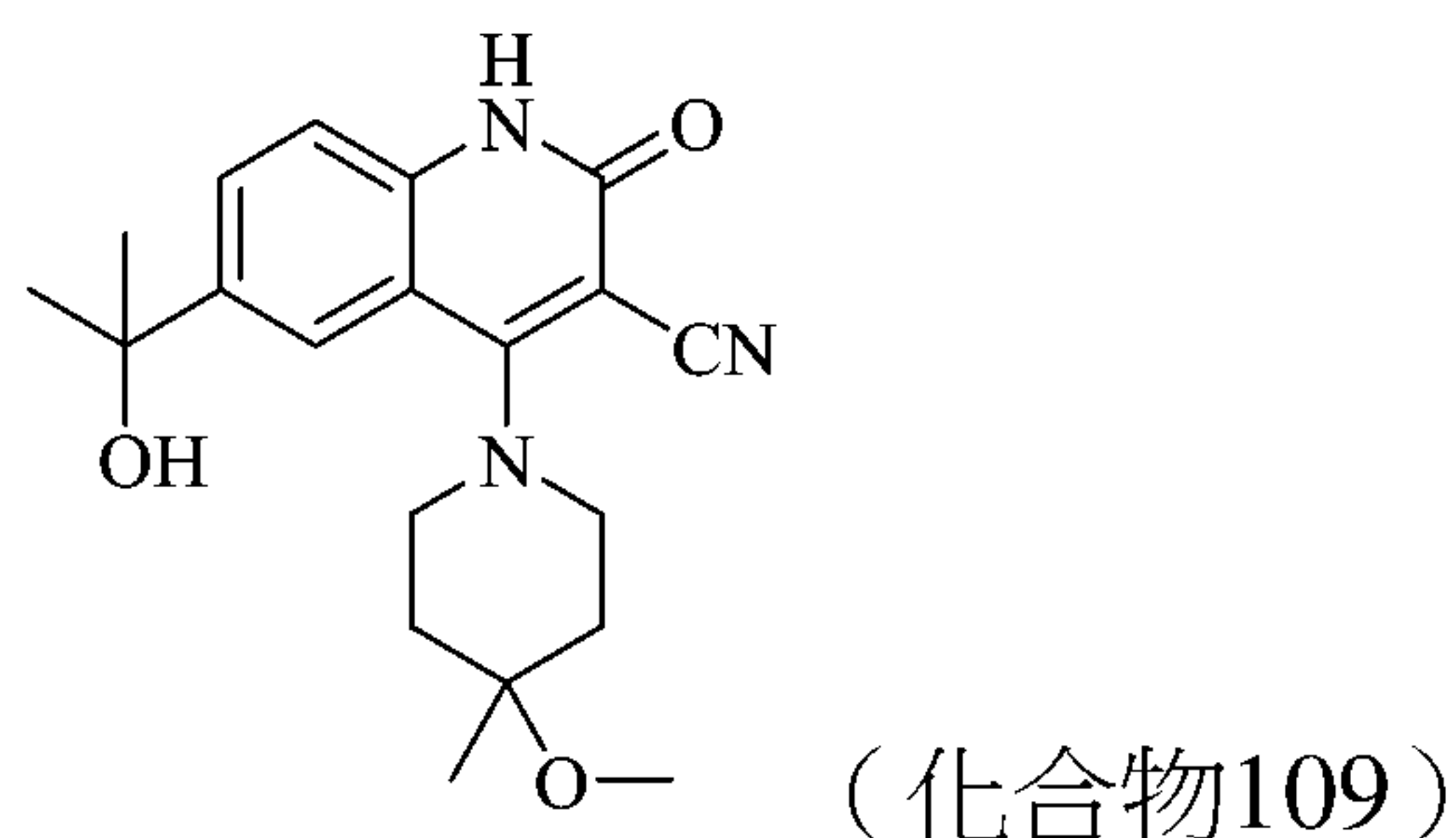


將中間體4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(400 mg, 1.18 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(5 mL)，加入Pd/C(40 mg)，氮氣條件下反應12小時，LC-MS檢測反應完全，抽濾，減壓濃縮，粗品用甲基叔丁醚打漿得到產品(300 mg,收率: 75%)。

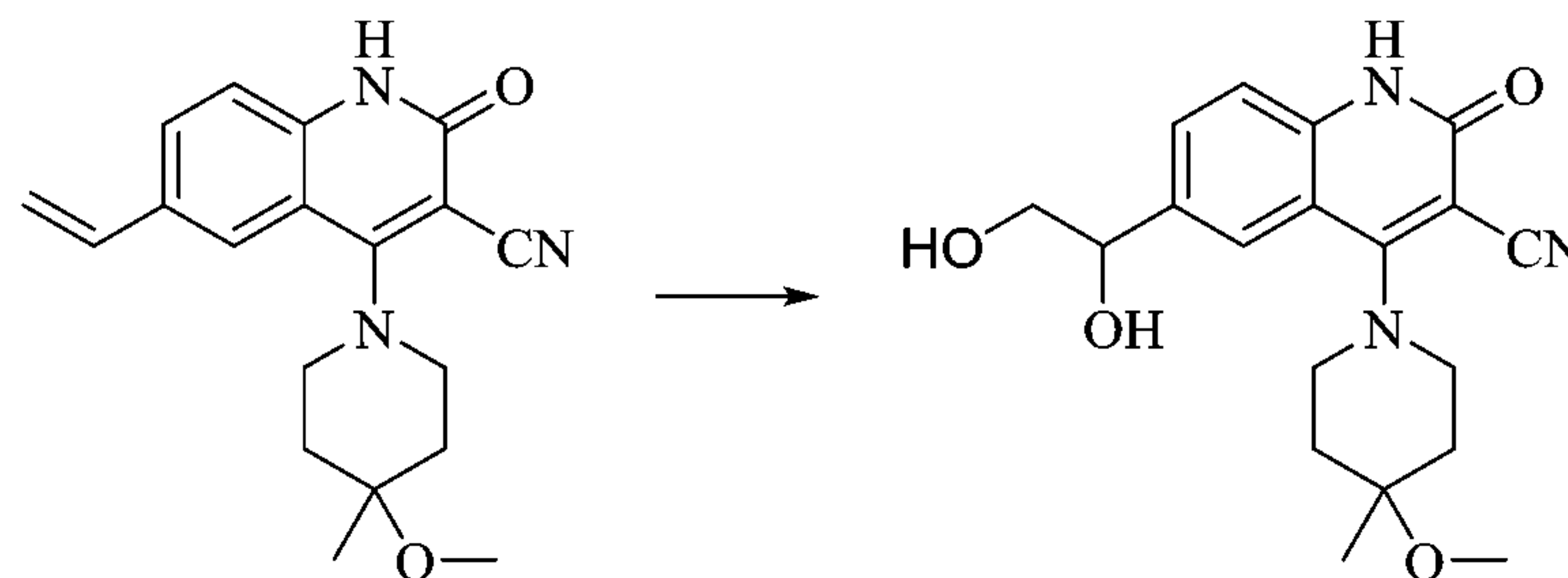
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.68(s,1H),7.50-7.51(d,2H),7.24-7.24(d,1H),3.51-3.61(m,4H),3.18(s,3H),2.95-2.97(m,1H),1.89-1.93(d,2H),1.75-1.80(m,2H),1.22-1.23(m,9H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 分子量:339.44 LC-MS(Pos, m/z)=340.19[M+H] $^+$.

【0099】實施例6：6-(2-羥基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈合成（化合物109）

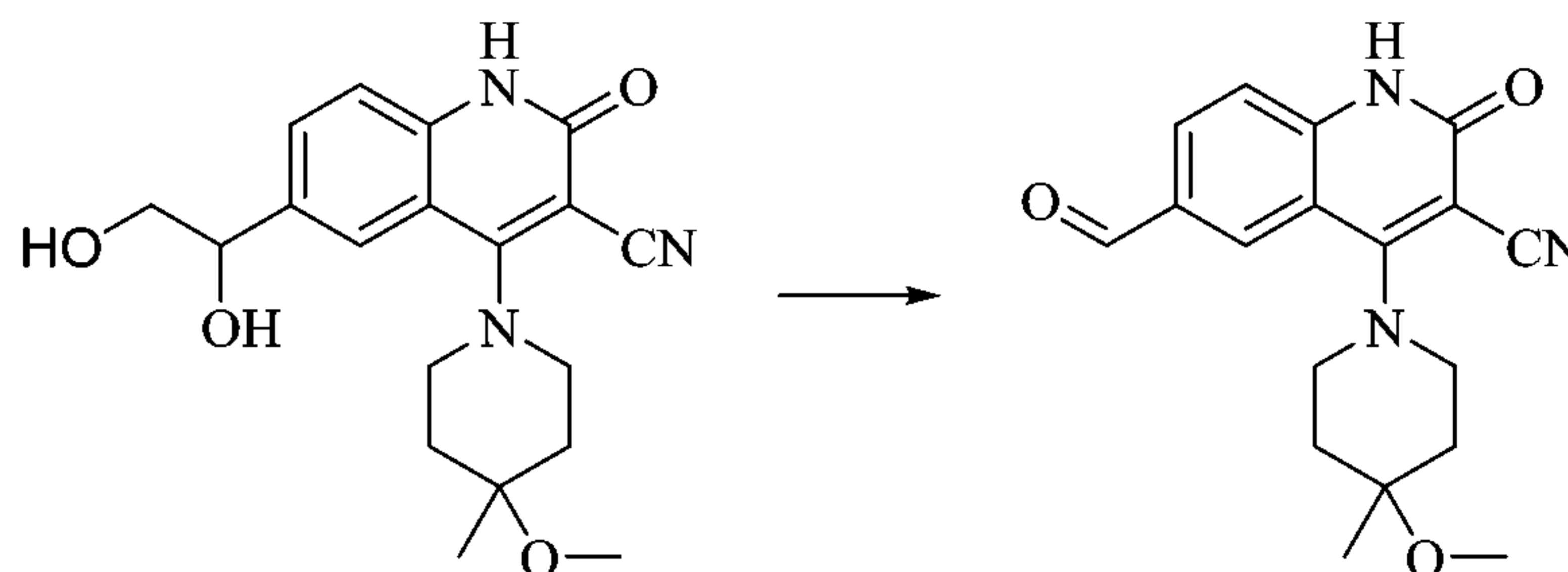


【0100】步驟1：6-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



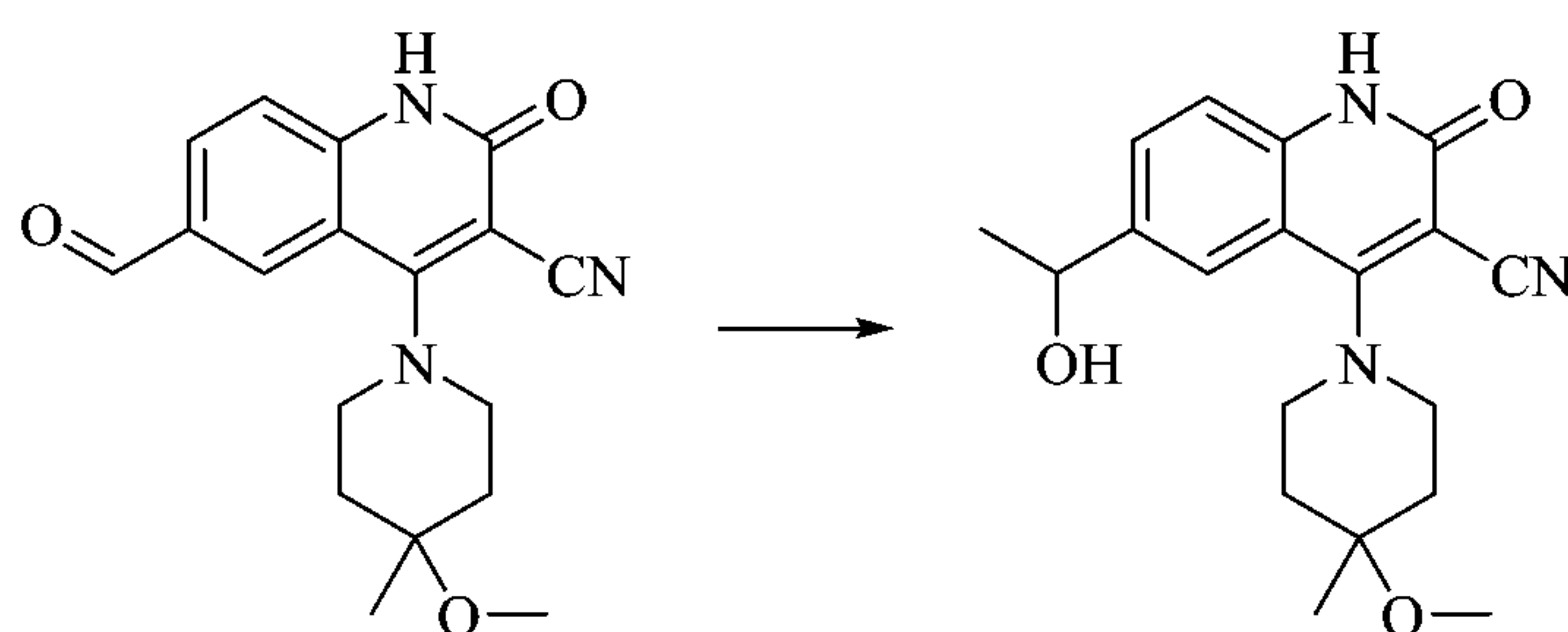
將實施例3步驟1產物4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(14 g, 0.043 mol, 1.0 eq)溶於叔丁醇(280 mL)和水(280 mL)的混合溶劑中，加入甲磺醯胺(4.11 g, 0.043 mol, 1.0 eq) AD-mix(168 g)，常溫反應12個小時，LC-MS檢測反應完全，不做處理直接用於下步反應。

【0101】步驟2：6-甲醯基-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



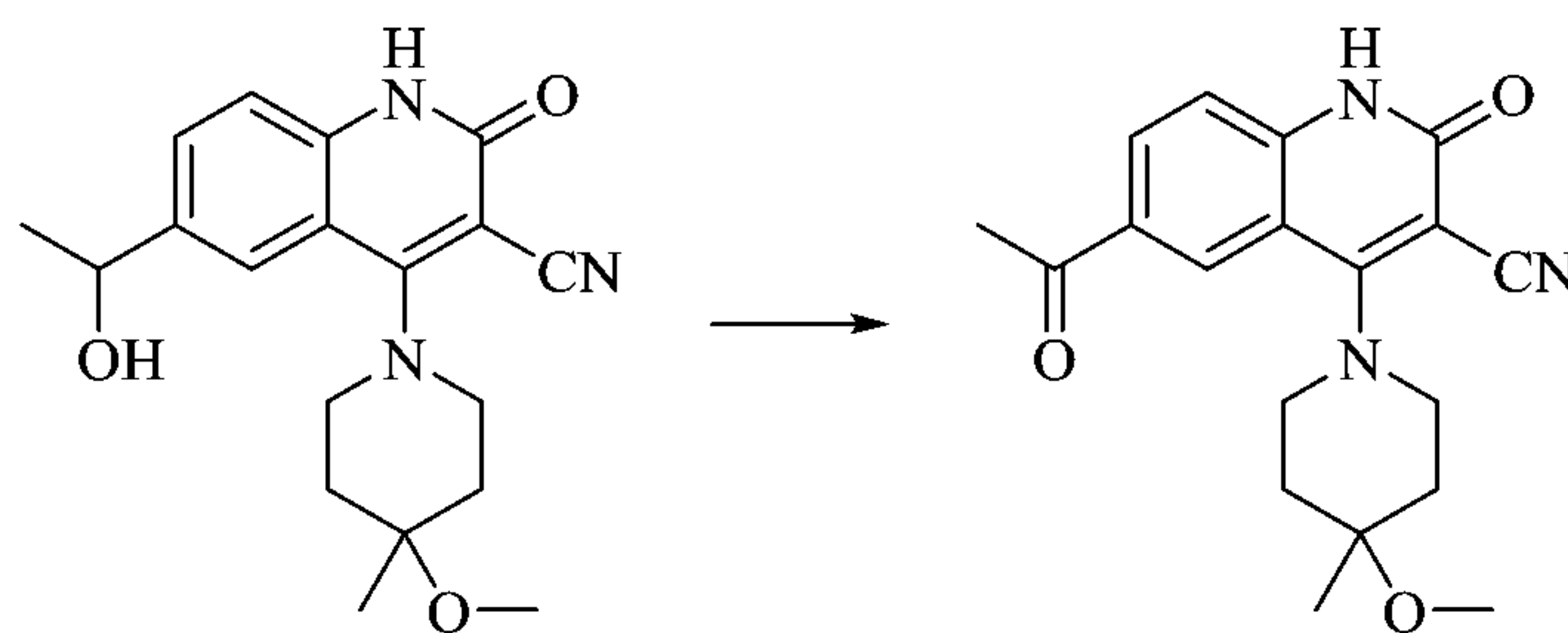
在上步反應瓶中加入四氫呋喃(200 mL)，加入高碘酸鈉(36.9 g, 0.17 mol, 4.0 eq)，反應24個小時，LC-MS檢測反應完全。加入二氯甲烷(200 mL)，攪拌30min，過濾，分液，水相用二氯甲烷(200 mL×2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1)純化得到產物(5.9 g, 兩步收率: 42%)。

【0102】步驟3：6-(1-羥乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



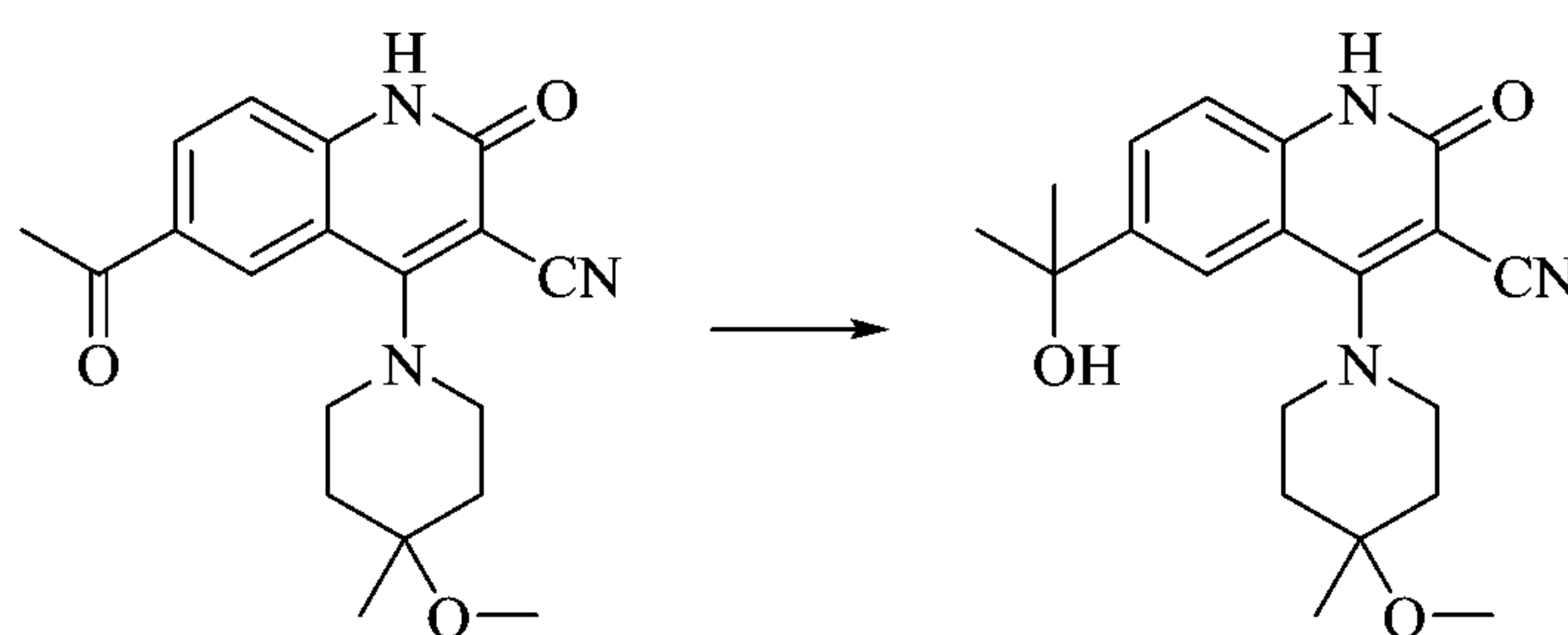
將中間體6-甲醯基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(4 g, 12.3 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(40 mL)，降溫至-30℃，加入甲基氯化鎂(12.4 mL, 36.9 mmol, 3.0 eq)，反應5小時，LC-MS檢測反應完全，加入水(40 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=50:1)純化得到產品(2.28 g, 收率: 54%)。

【0103】步驟4：6-乙醯基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



將中間體6-(1-羥乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(2.2 g, 6.44 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(40 mL)，降溫至0℃，加入戴斯-馬丁氧化劑(5.47 g, 12.88 mmol, 2.0 eq)，反應3小時，LC-MS檢測反應完全。抽濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=80:1)純化得到產品(1.9 g, 收率: 87%)。

【0104】步驟5：6-(2-羥基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成

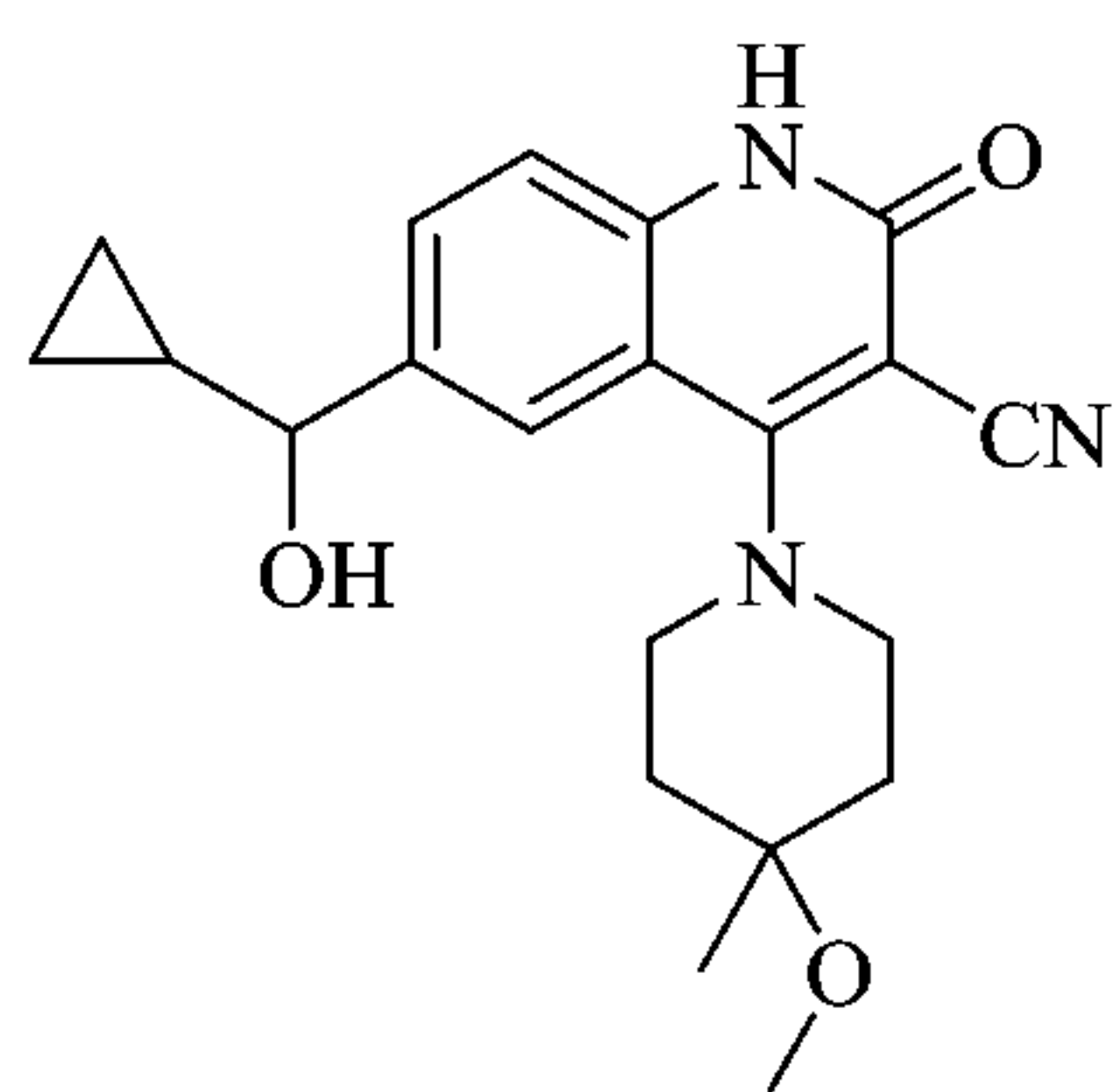


將中間體6-乙醯基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(1.9 g, 5.6 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(40 mL)，降溫在-30℃，滴加甲基溴化鎂(5.6 mL, 16.8 mmol, 3.0eq)，反應3小時，LC-MS檢測反應完全。加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=60:1)純化得產品(1.52 g, 收率: 76%)。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.69(s,1H),7.85-7.86(d,1H),7.65-7.68(m,1H),7.22-7.24(d,1H),5.16(s,1H),3.53-3.62(m,4H),3.19(s,3H),1.90-1.94(d,2H),1.73-1.80(m,2H),1.45(s,6H),1.23(s,3H).

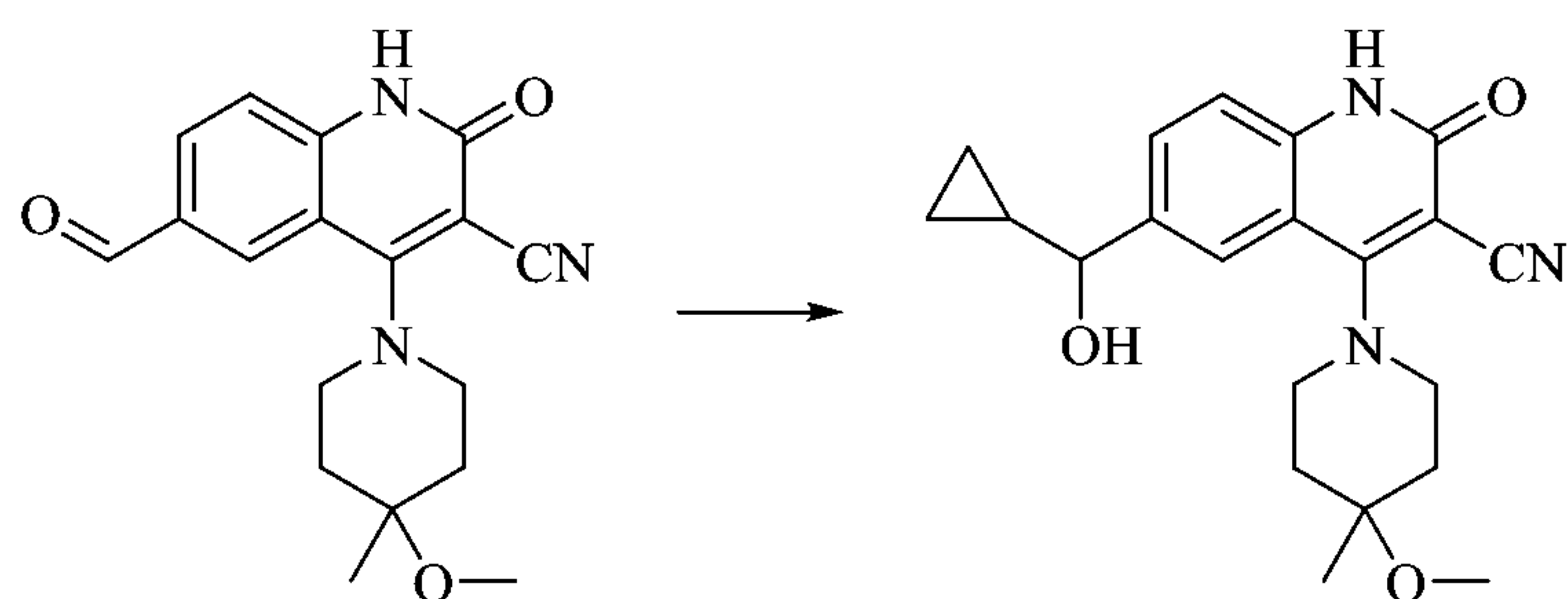
分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 分子量:355.44 LC-MS(Pos, m/z)=356.19[M+H] $^+$.

【0105】實施例7: 6-(環丙基(羥基)甲基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈合成 (化合物130)



(化合物130)

【0106】步驟1: 6-(環丙基(羥基)甲基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成

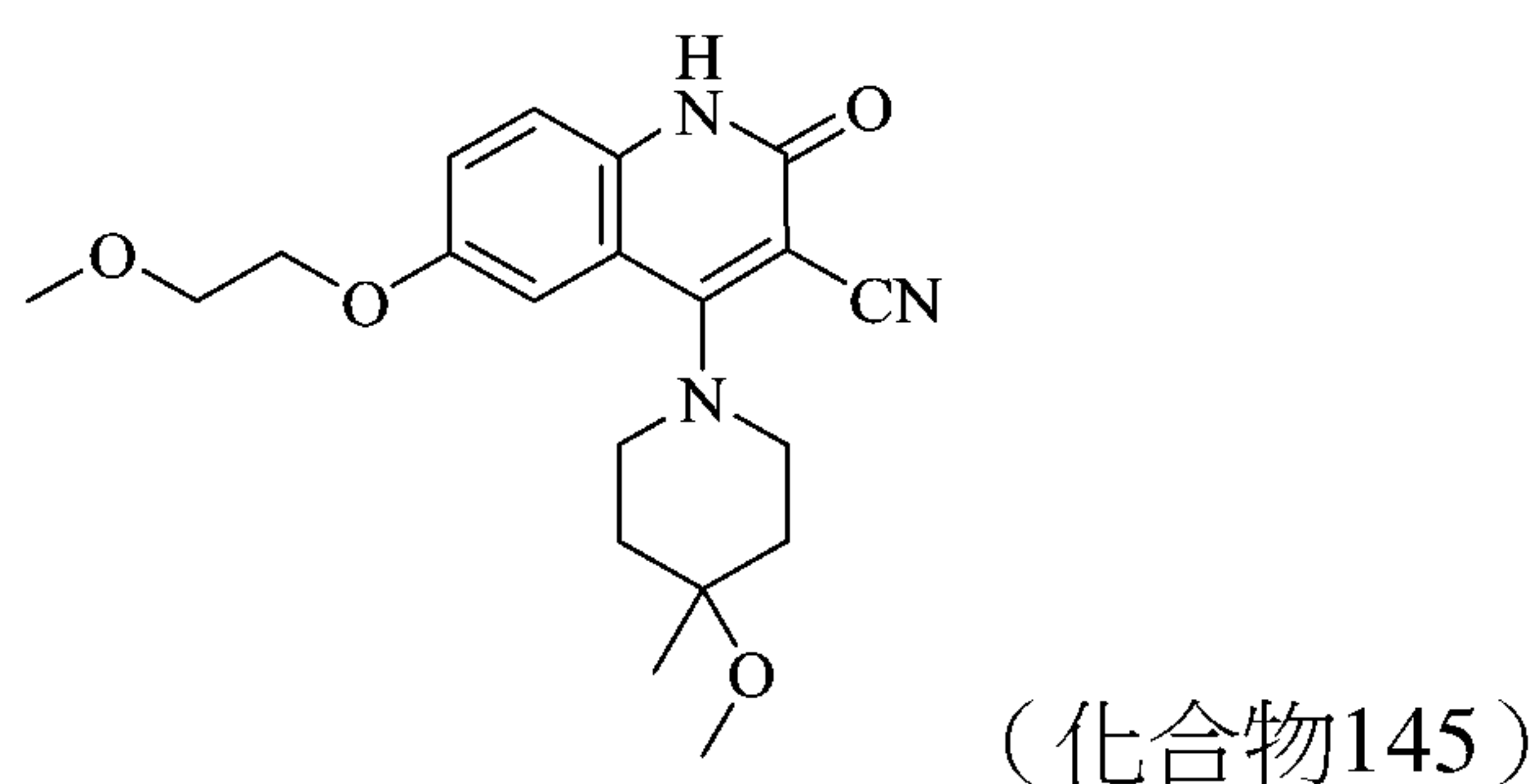


將實施例6步驟2產物6-甲醯基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(500 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(10 mL)，-30℃下滴加環丙基溴化鎂(2.3 mL, 2.3 mmol, 1.5eq)，反應3小時，LC-MS檢測反應完全。加入水(10 mL)，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品先經矽膠柱層析(DCM:MeOH=50:1)純化，再用甲基叔丁基醚(10 mL)打漿得產品(300 mg,收率: 53%)。

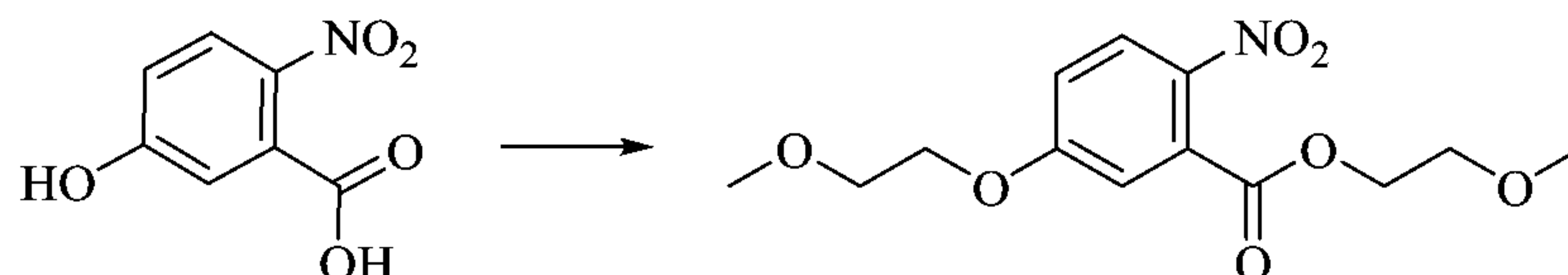
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.71(s,1H),7.74(s,1H),7.60-7.63(d,1H),7.24-7.26(m,1H),5.27-5.28(d,1H),4.04-4.06(m,1H),3.55-3.57(m,4H),3.19(s,3H),1.89-1.92(d,2H),1.75-1.79(d,2H),1.23(s,3H),1.01-1.05(s,1H),0.45-0.48(d,4H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 分子量:367.45 LC-MS(Pos, m/z)=368.19[M+H] $^+$.

【0107】實施例 8: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成 (化合物145)

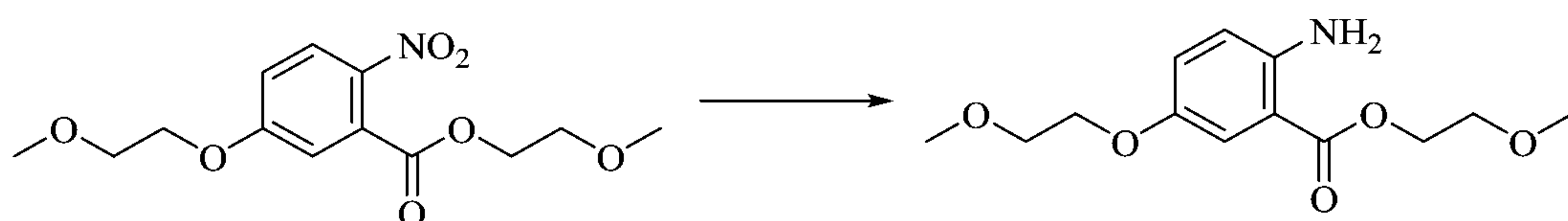


【0108】步驟1: 2-甲氧基乙基5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸酯的合成



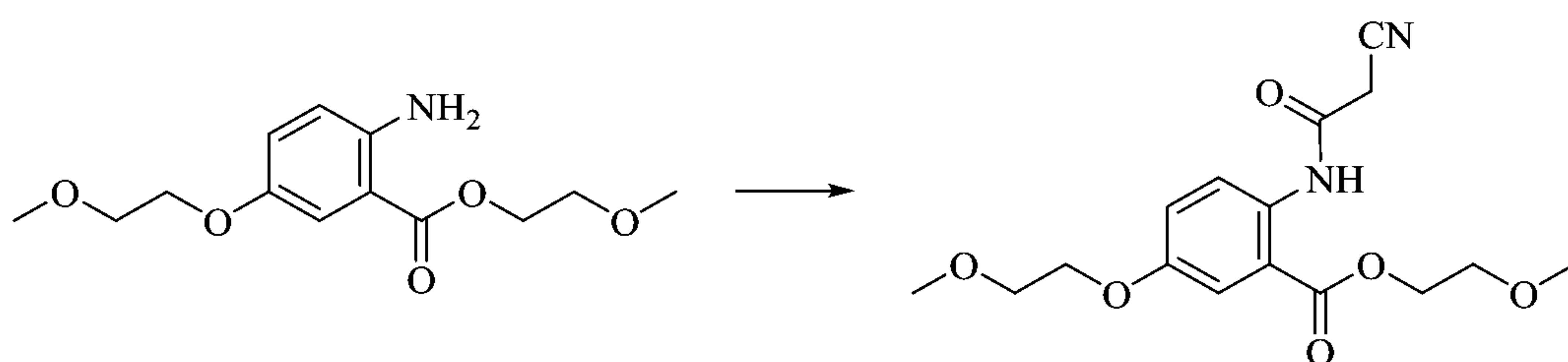
將原料5-羥基-2-硝基苯甲酸(5.0 g, 27.31 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(50 mL)，加入無水碳酸鉀(15 g, 109.21 mmol, 4.0 eq)和1-溴-2-甲氧基乙烷(11.4 g, 82.02 mmol, 3 eq)，60°C反應23小時，LC-MS檢測反應完全。降至室溫，加入水(200 mL)，用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，有機相合併，用水(100 mL×2)洗滌，分液，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到產品(4.0 g, 收率: 49%)。

【0109】步驟2: 2-甲氧基乙基2-氨基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸酯的合成



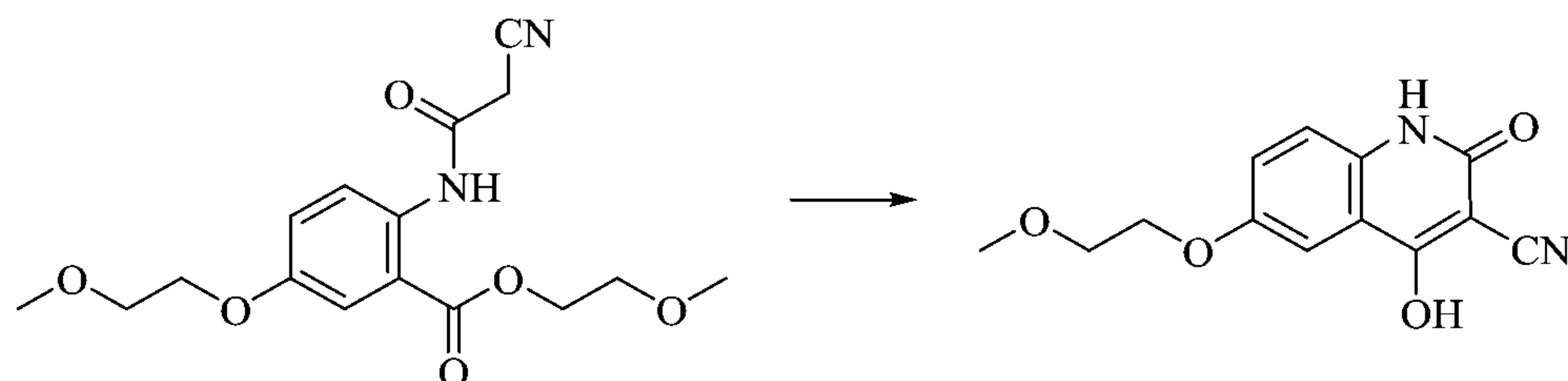
將中間體2-甲氧基乙基5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸酯(4.0 g, 13.36 mmol, 1.0 eq)溶於無水甲醇(100 mL)，加入(10%)鈀碳(1 g)，氫氣置換三次，室溫反應20h，LC-MS檢測反應完全，過濾，濾餅用甲醇淋洗，濾液減壓濃縮得到產品(5 g粗品)，按理論量投入下一步。

【0110】步驟3: 2-甲氧基乙基2-(2-氰基乙醯氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸酯的合成



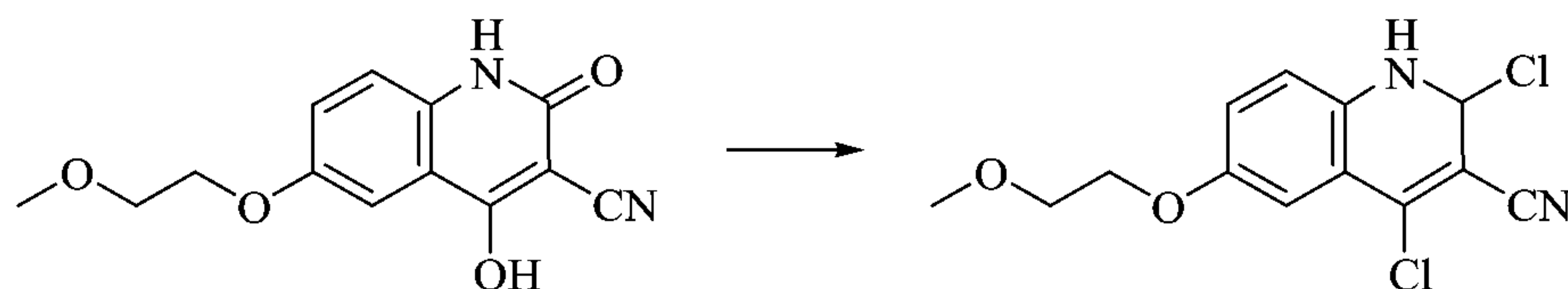
將中間體2-甲氧基乙基2-氨基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸酯(5 g粗品, 13.36 mmol)溶於二氯甲烷(60 mL)，加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(3.8 g, 20 mmol, 1.5 eq)和氰基乙酸(1.36g, 16 mmol, 1.2 eq)，加畢，室溫攪拌1h。TLC顯示無原料，加二氯甲烷(100 mL)，用水(50 mL×2)洗滌，分液，有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產品(4.78 g粗品)，按理論量投入下一步。

【0111】步驟4: 4-羥基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



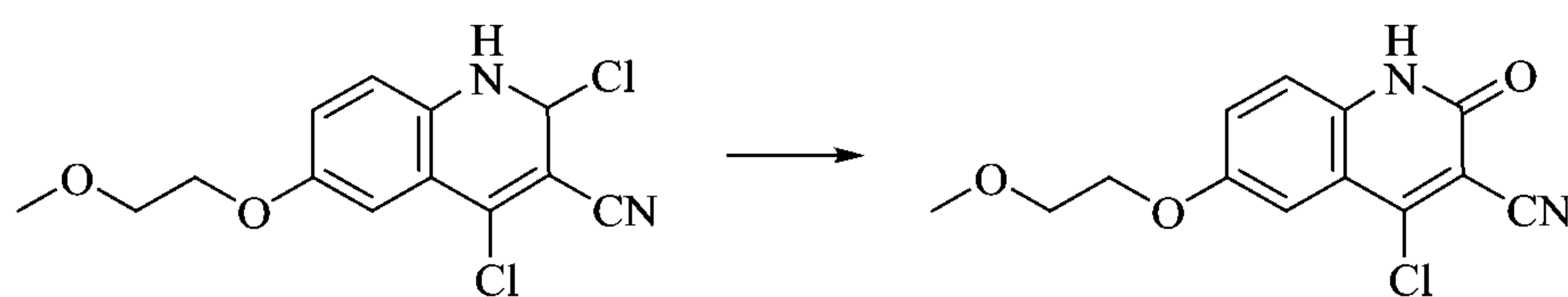
將中間體2-甲氧基乙基2-(2-氰基乙醯氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸酯(4.5 g, 13.36 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(150 mL)，加熱至50℃溶解，加入乙醇鈉(2.7 g, 40.08 mmol, 3.0 eq)，50℃攪拌1h。TLC顯示無原料，減壓濃縮，加水(50 mL)，用濃鹽酸調節pH=2，析出固體，過濾，濾餅依次用水和丙酮淋洗，烘乾得到產品(3.2g, 三步收率: 92.2%)。

【0112】步驟5: 2,4-二氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



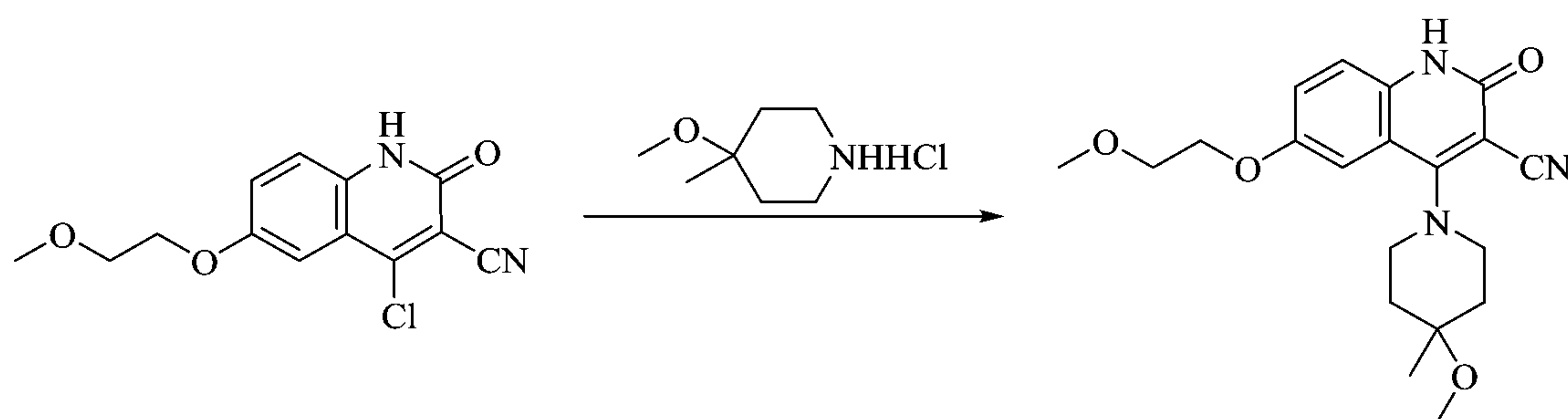
將中間體4-羥基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(3.2 g, 12.30 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙腈(150 mL)，加五氯化磷(5.1 g, 24.60 mmol, 2.0 eq)和三氯氧磷(6.6 g, 43.05 mmol, 3.5 eq)，加畢，升溫至80℃反應3h。LC-MS檢測少量原料剩餘，降至室溫，倒入冰水(200 mL)中，攪拌10min，析出黃色固體，過濾，濾餅用水淋洗得到產品(5.4 g粗品)，按理論量投入下一步。

【0113】步驟6: 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



將中間體2,4-二氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(3.6 g, 12.30 mmol, 1.0 eq)溶於三氟乙酸(36 mL)和水(9 mL)的混合溶劑中，加熱至90°C反應4h，然後室溫攪拌14h。將反應液倒入水(100 mL)中，析出黃色固體，過濾，濾餅依次用水和丙酮淋洗，濾餅烘乾得到產物(2.39 g, 收率: 69.8%)。

【0114】步驟7: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈的合成



將中間體4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(500 mg, 1.79 mmol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)，加DIPEA(926.8 mg, 7.18 mmol, 4.0 eq)和4-甲氧基-4-甲基哌啶鹽酸鹽(415.1 mg, 2.51 mmol, 1.4 eq)，加畢，升溫至80°C反應1h，LC-MS檢測無原料剩餘，將反應液降至室溫，倒入冰水(50 mL)中，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，用水(50 mL×2)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到淡黃色固體，加入乙酸乙酯(2 mL)和甲基叔丁基醚(8 mL)的混合溶劑中，50°C打漿0.5h，趁熱抽濾，濾餅烘乾得到產品(369.3 mg, 收率: 55.5%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.70(s, 1H), 7.31-7.28(d, 1H), 7.25-7.23(d, 1H), 7.11-7.10(s, 1H), 4.17-4.14(m, 2H), 3.70-3.68(m, 2H), 3.60-3.50(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.18(s, 3H), 1.92-1.86(m, 2H), 1.81-1.75(m, 2H), 1.22(s, 3H).

分子式: C₂₀H₂₅N₃O₄ 分子量: 371.44 LC-MS(Pos, *m/z*)=372.17[M+H]⁺.

【0115】根據下述實驗例，可以更好地理解本發明。然而，本領域的技術人員容易理解，實驗例所描述的內容僅用於說明本發明，而不應當也不會限制申請專利範圍中所詳細描述的本發明。

實驗例1：PDE9酶學評價方法

【0116】測試物：本發明化合物，由本發明相應的實施例所製備。

【0117】一、實驗材料及儀器

PDE9A2 酶 (BPS, Cat. No. 60090)

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

二、試驗步驟

準備化合物：用 DMSO 將化合物配製成 10mM 化合物儲存液長期儲存，以 DMSO 100 倍稀釋得到 100μM 化合物工作母液，再以 DMSO 將化合物工作母液 3 倍稀釋，共得到 8-10 個濃度梯度的化合物稀釋母液（100×）。

加藥孵育：使用極微量液體移液系統 Echo 移取化合物稀釋母液至 384 孔板中；每個化合物孔加入 200nL 化合物稀釋母液以及 10μL PDE9A2 酶液，1000rpm離心 1min 後，室溫孵育 15min。隨後加入 10μL 底物混合液，1000rpm離心 1min 後，室溫振盪孵育 30min。最後，加入終止液終止反應體系，室溫振盪孵育 60min。最大讀值孔（Max）中，以溶劑代替化合物；最小讀值孔（Min）中，以溶劑代替化合物以及酶液。

檢測：使用酶標儀檢測 480nm/535nm 處螢光讀值（F）。

計算：抑制率按照如下公式計算，使用GraphPad Prism5.0擬合IC₅₀：

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

三、試驗結果如下表2所示：

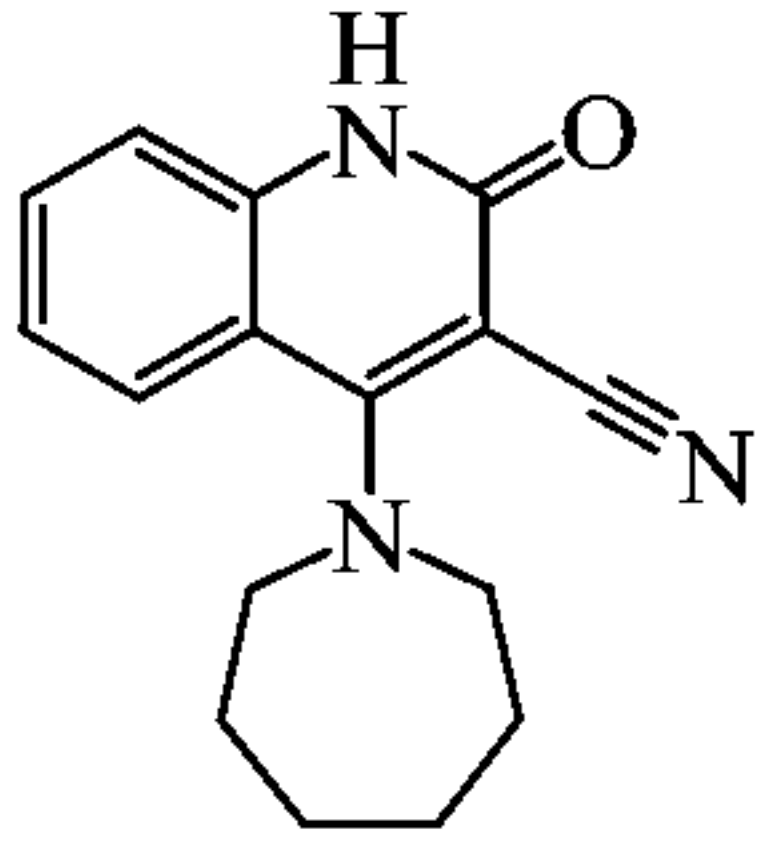
表2	
測試物	PDE9A2 IC ₅₀ （nM）

化合物96	5
化合物107	8
化合物109	15
化合物130	2
化合物145	12
化合物158	12
化合物179	18
化合物180	8

本發明化合物具有非常好的PDE9酶學抑制活性，具有潛在的臨床應用價值。

實驗例2 本發明化合物的肝微粒體穩定性評價

【0118】測試物：本發明化合物和國際專利申請WO2017019723A1的化合物I-8（參照WO2017019723A1中合成實施例製備），其結構式如下：



I-8

【0119】溫孵體系的構成：

需要加入的物質	初始濃度	所占比例(%)	最終濃度
磷酸緩衝液	100 mM	50	50 mM
MgCl ₂	20 mM	5	1 mM
肝微粒體	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要補加的水	-	22.5	-
化合物	10 μM	10	1 μM
β-NADPH	10 mM	10	1 mM

【0120】化合物配製：

精確秤取適量化合物，用DMSO溶解配成5.0 mM儲備液。將5.0 mM的儲備液，用DMSO稀釋成1.0 mM，最後用水稀釋成10 μM的化合物工作溶液，待用（反應體系中DMSO含量為0.1%，v/v）。

【0121】試驗步驟：

- (1). 從-80℃冰箱中取出肝微粒體（20 mg蛋白/mL），置於37℃水浴恆溫振盪器上預溫孵3 min，融化待用。
- (2). 按照上面“實驗溫孵體系的構成”比例，製備溫孵體系混合溶液（不含化合物和β-NADPH），置於37℃水浴恆溫振盪器上預孵育2 min。
- (3). 對照組（不含β-NADPH）：分別取30 μL水和30 μL化合物工作溶液（10 μM）加入到240 μL 步驟（2）該溫孵體系混合液中，渦旋30s，混勻，反應總體積300 μL，平行樣2份。放入到37℃水浴恆溫振盪器中進行孵育，並開始計時，取樣時間點為0 min和60 min。
- (4). 樣品組：分別取70 μL β-NADPH溶液（10 mM）和70 μL化合物工作溶液（10 μM）加入560 μL 步驟（2）該混合溶液中，反應總體積700 μL，渦旋30s，混勻，平行樣2份。放入到37℃水浴恆溫振盪器中進行孵育，並開始計時，取樣時間點為計時後0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。
- (5). 渦旋3 min後，4000 rpm離心10 min。
- (6). 取上清液50 μL加入150 μL水，渦旋混勻，LC/MS/MS進樣分析。

【0122】資料分析：

用下列一級動力學公式計算半衰期（ $t_{1/2}$ ）和清除率（Cl）：

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k$$

$$Cl_{int} = V_d * k$$

$$V_d = 1 / \text{肝微粒體中蛋白含量}$$

注：k 為化合物剩餘量的對數與時間作圖的斜率， V_d 為表觀分佈容積， C_0 為 0 h 藥物濃度。

【0123】結果：

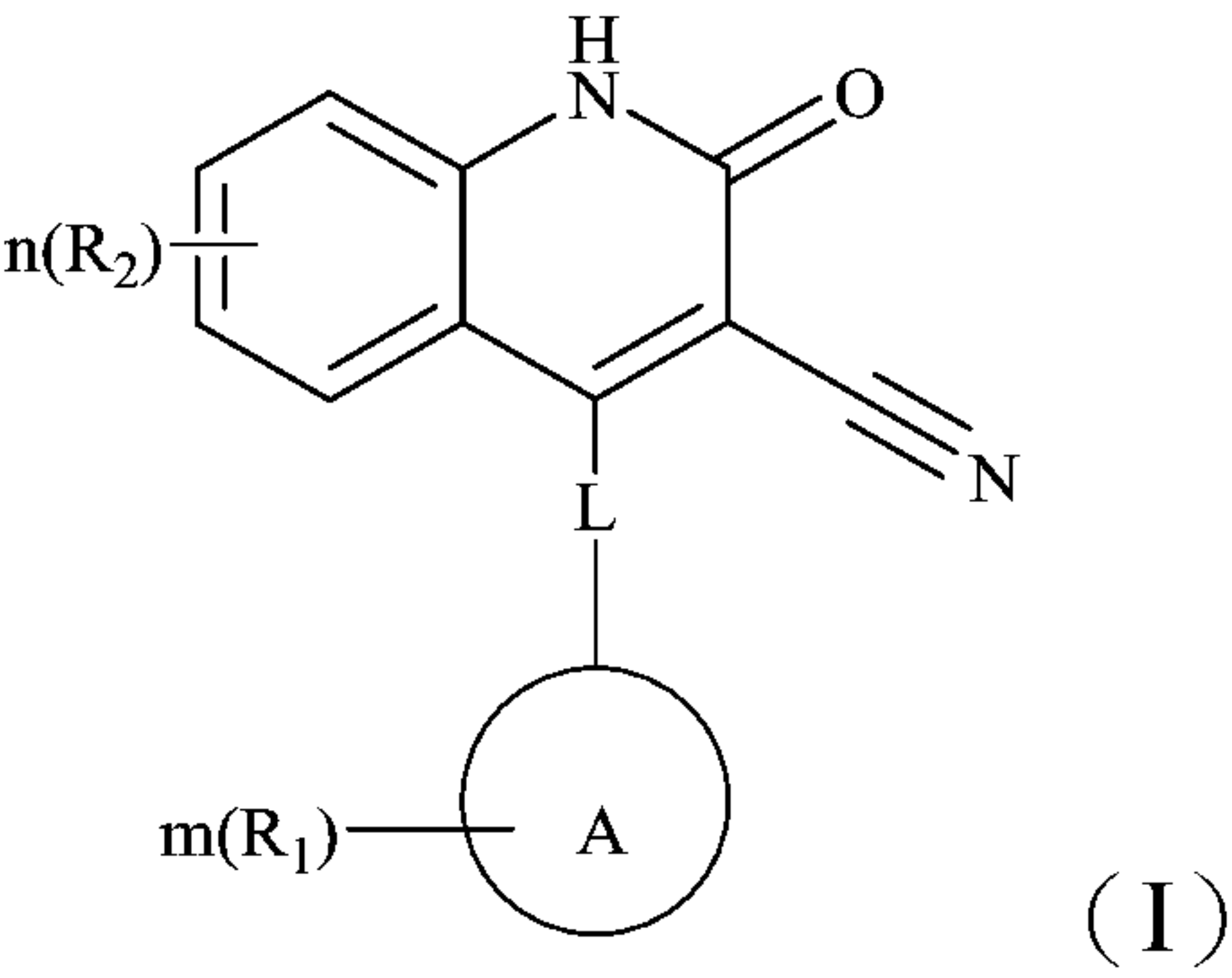
本發明化合物的大鼠肝微粒體穩定性實驗

	CL_{int} (mL/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)
化合物 I-8	0.0292	47.5
化合物 96	0.0072	193
化合物 109	0.0030	462
化合物 130	0.0082	169
化合物 145	0.0108	128
化合物 180	0.0242	57.3

從上述結果可以看出本發明化合物較先前技術化合物在大鼠肝微粒體有較低的清除率。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 通式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體：



每個R₂分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元雜環基、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、芳基、5-6元雜芳基、4-6元雜環基羰基和5-6元雜芳基-氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元雜環基、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、芳基、5-6元雜芳基、4-6元雜環基羰基和5-6元雜芳基-氧基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、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、C₁₋₆烷基磺醯氨基、C₁₋₆烷羰氧基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₈炔基、鹵代C₁₋₆烷基、C₂₋₈烯基、鹵代C₁₋₆烷氧基、未被取代或任選被取代基取代的4-6元雜環基和未被取代或任選被取代基取代的雜芳基的基團取代；

上述任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的雜芳基的取代基選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基；

L為鍵、-NH-(CH₂)_t-，t為0、1、2或3；

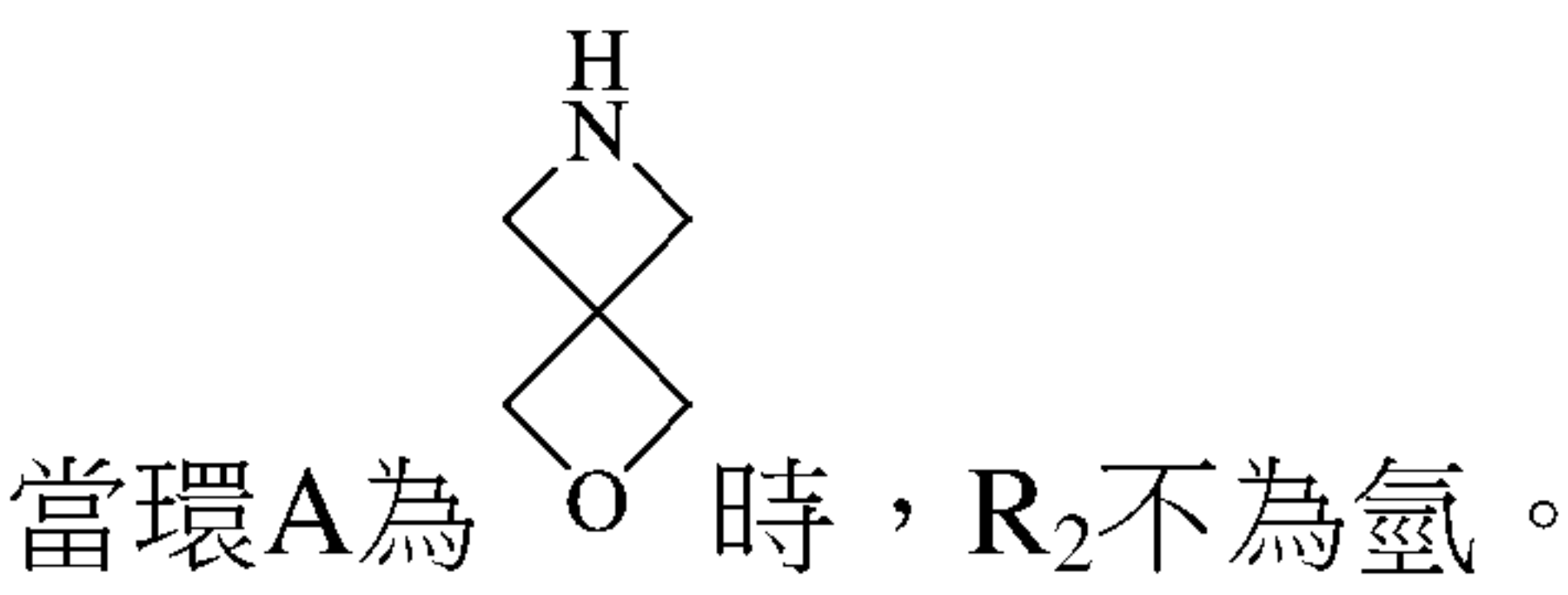
環A為3-8元單雜環基、6-12元橋雜環基、6-12元螺雜環基、6-12元並雜環基、芳基、5-10元雜芳基、3-12元環烷基、3-12元環烯基，其中該雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)，該5-10元雜芳基的雜原子選自O、S、N中的一種或其任意組合；

每個R₁分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基和5-10元雜芳基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基和5-10元雜芳基未被取代或任選被選自羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、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烷基磺醯氨基的基團取代；

m和n分別獨立地為0、1、2或3；

當環A為3-8元單雜環基時，R₂不為氫；

當環A為苯基時，L不為鍵；



【請求項2】 如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

每個R₂分別獨立地選自氫、氨基、羧基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺

鹽基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元含氮雜環基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷
氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基和氨基羰基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆
烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺鹽基、C₁₋₆烷
基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元含氮雜環基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氨羰基、(C₁₋₆
烷基)₂氨羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨
基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、
C₁₋₆烷羰氧基、C₃₋₆環烷基和未被取代或被C₁₋₆烷基取代的4-6元雜環基的基
團取代；

L為鍵、-NH-(CH₂)_t-，t為0、1、2或3；

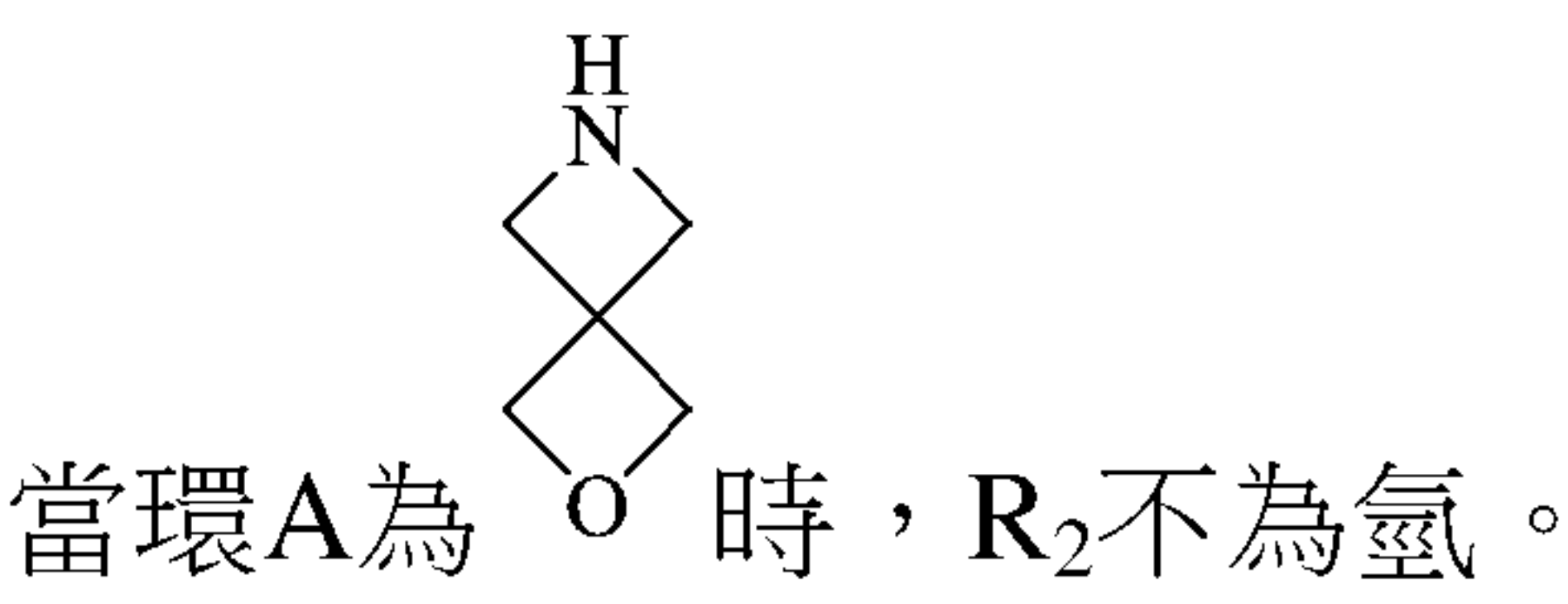
環A為3-8元單雜環基、6-12元橋雜環基、6-12元螺雜環基、6-12元並雜
環基、苯基、5-10元雜芳基，該雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或
其任意組合，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為
C(O)；

每個R₁分別獨立地選自氫、羥基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基
和5-6元雜芳基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和5-6元雜芳基未被取代或被
羥基取代；

m和n分別獨立地為0、1或2；

當環A為3-8元單雜環基時，R₂不為氫；

當環A為苯基時，L不為鍵；

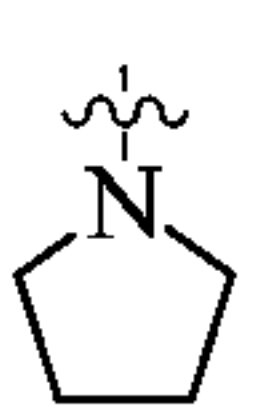
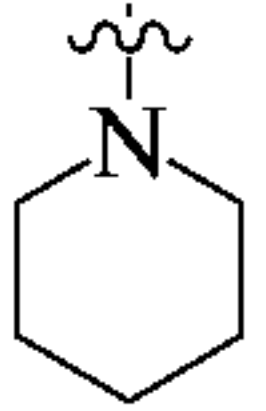
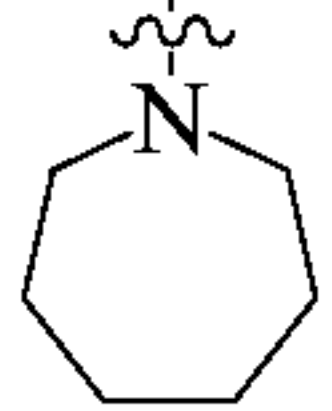


【請求項3】 如請求項2所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，
其中，

每個 R_2 分別獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、嗎啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、嗎啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基、未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；

環A為4-7元單雜環基，該4-7元單雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或兩種的組合，且至少含有一個N，環A藉由N原子與L相連接，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；

較佳地，環A選自 、 和  ；

每個 R_1 分別獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基未被取代或被羥基取代；

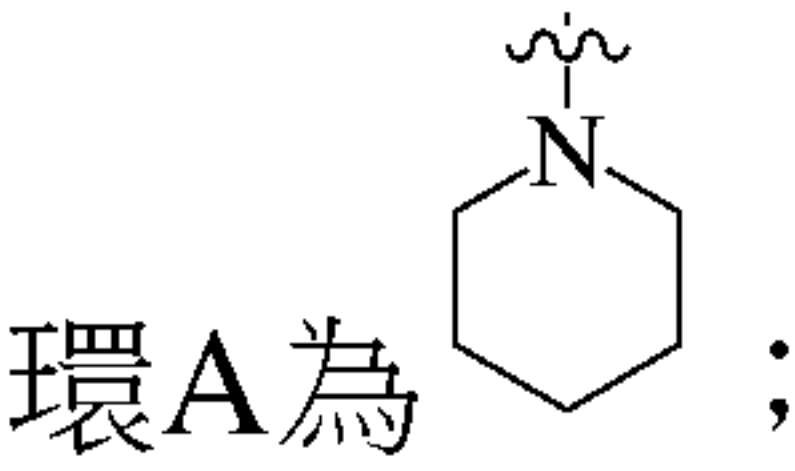
m和n分別獨立為0、1或2。

【請求項4】 如請求項3所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

其中，

每個 R_2 分別獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、環丙基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基和未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；



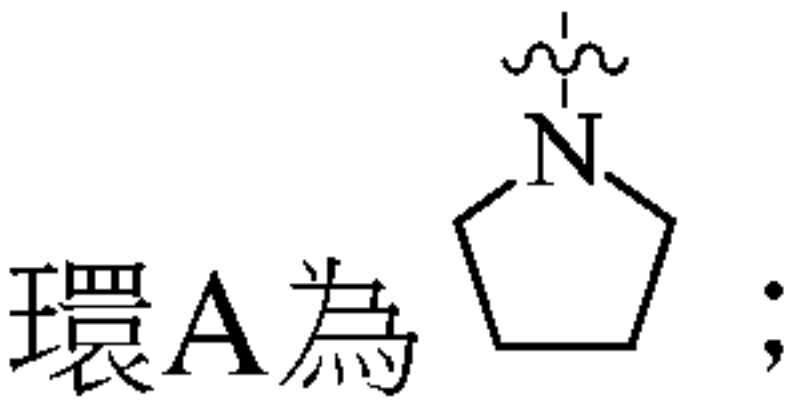
每個R₁分別獨立地選自氫、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基；

m和n分別獨立地為0、1或2。

【請求項5】 如請求項2所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，
其中，

每個R₂分別獨立地選自氨基、羧基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元含氮雜環基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基和氨基羰基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、C₃₋₆環烷基、4-6元含氮雜環基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氨羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨羰基和氨基羰基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、氰基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷羰氧基、C₃₋₆環烷基和未被取代或被C₁₋₆烷基取代的4-6元雜環基的基團取代；

L為鍵；



每個R₁分別獨立地選自吡唑基、噻唑基和三唑基。

【請求項6】 如請求項1或請求項2所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

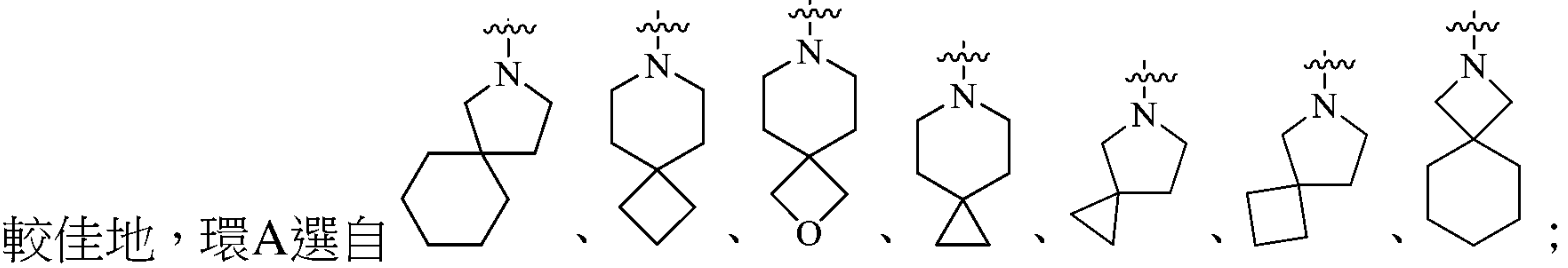
其中，

每個R₂分別獨立地選自氫、氨基、氰基、鹵素、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氨羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、氮雜環丁烷基、

嗎啉基、呋嗪基、C₂₋₆烯基和環丙基，基中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氨基羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨基羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呋嗪基、C₂₋₆烯基和環丙基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、環丙基和C₁₋₄烷羰氧基的基團取代；

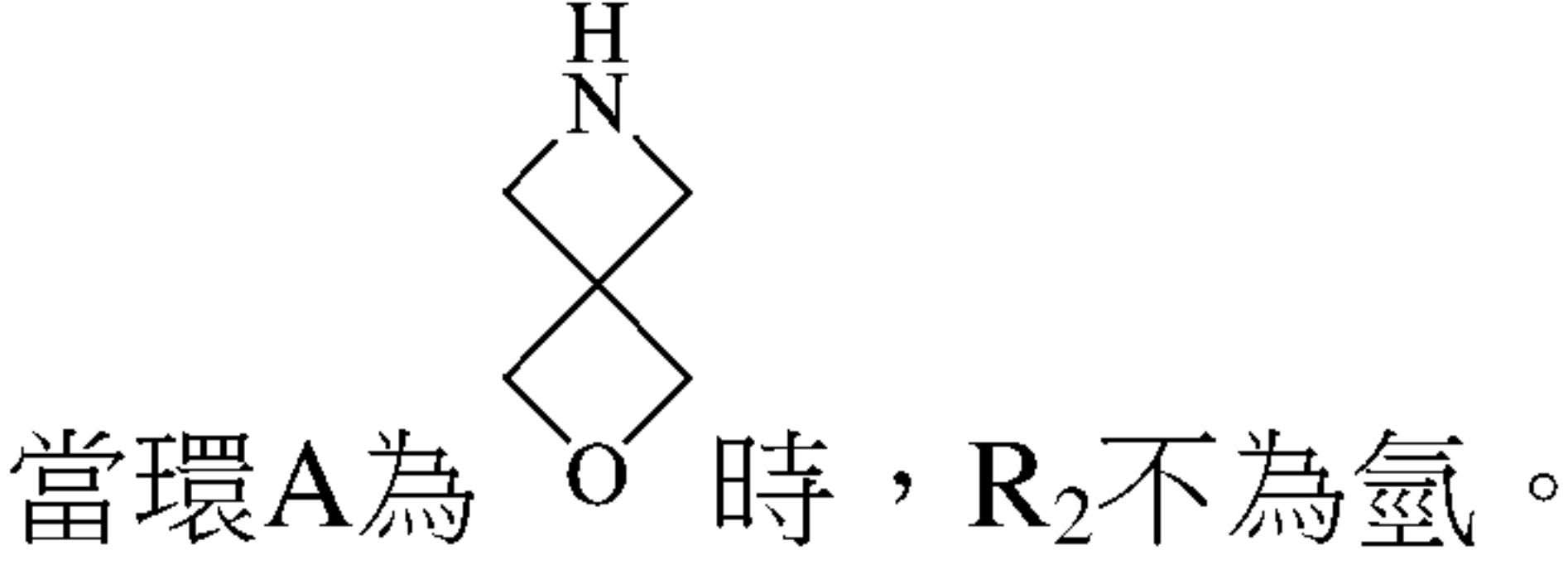
L為鍵；

環A為7-12元螺雜環基，該螺雜環基的雜原子選自O、S、N中的一種或兩種的組合，且至少含有一個N，環A藉由N原子與L相連接，S原子可任選被氧化為S(O)或S(O)₂，C原子可任選被氧化為C(O)；



每個R₁分別獨立地選自氫、氰基、鹵素、羥基、及未被取代或被羥基取代的C₁₋₄烷基；

m和n分別獨立地為0、1或2；

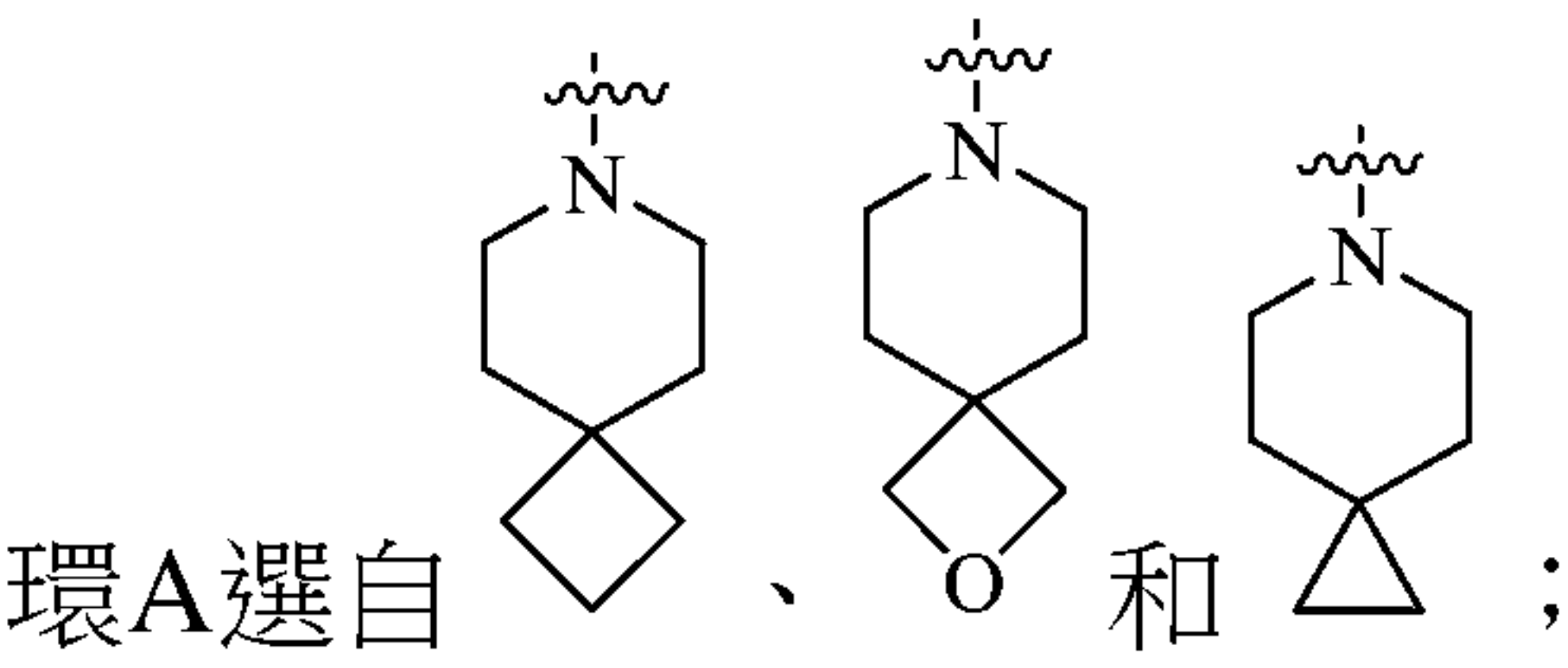


【請求項7】 如請求項6所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，其中，

每個R₂分別獨立地選自氫、氰基、氨基、鹵素、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、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烷基磺醯基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呋嗪基，其中該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基氨基

基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷氨羰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺醯基、環丙基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、呱嗪基未被取代或任選被一至複數獨立選自羥基、氨基、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、環丙基、C₁₋₄烷羰氧基的基團取代；

L為鍵；

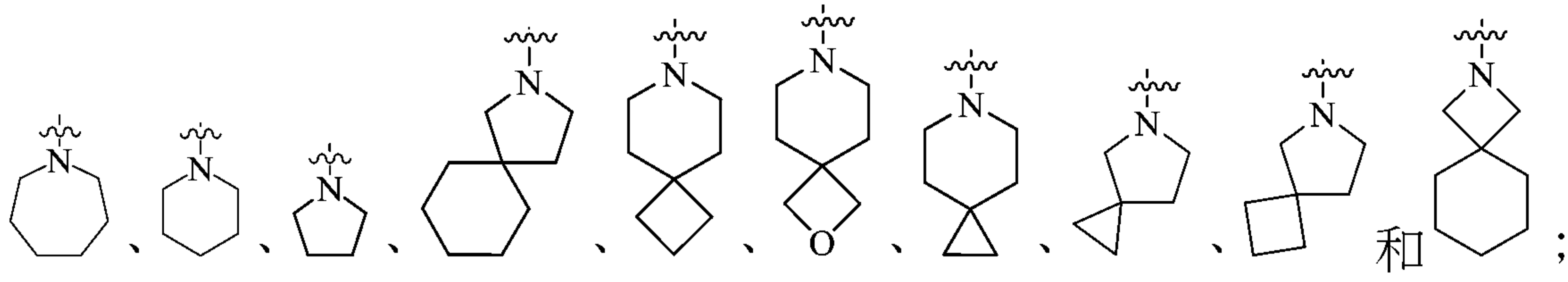


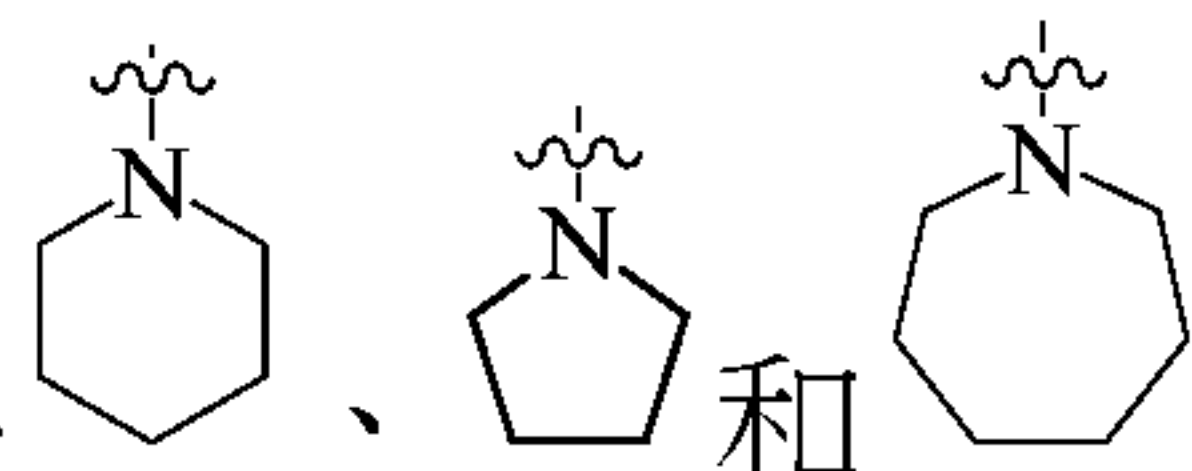
m和n分別獨立地為0、1或2。

【請求項8】 如請求項1或請求項2所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，

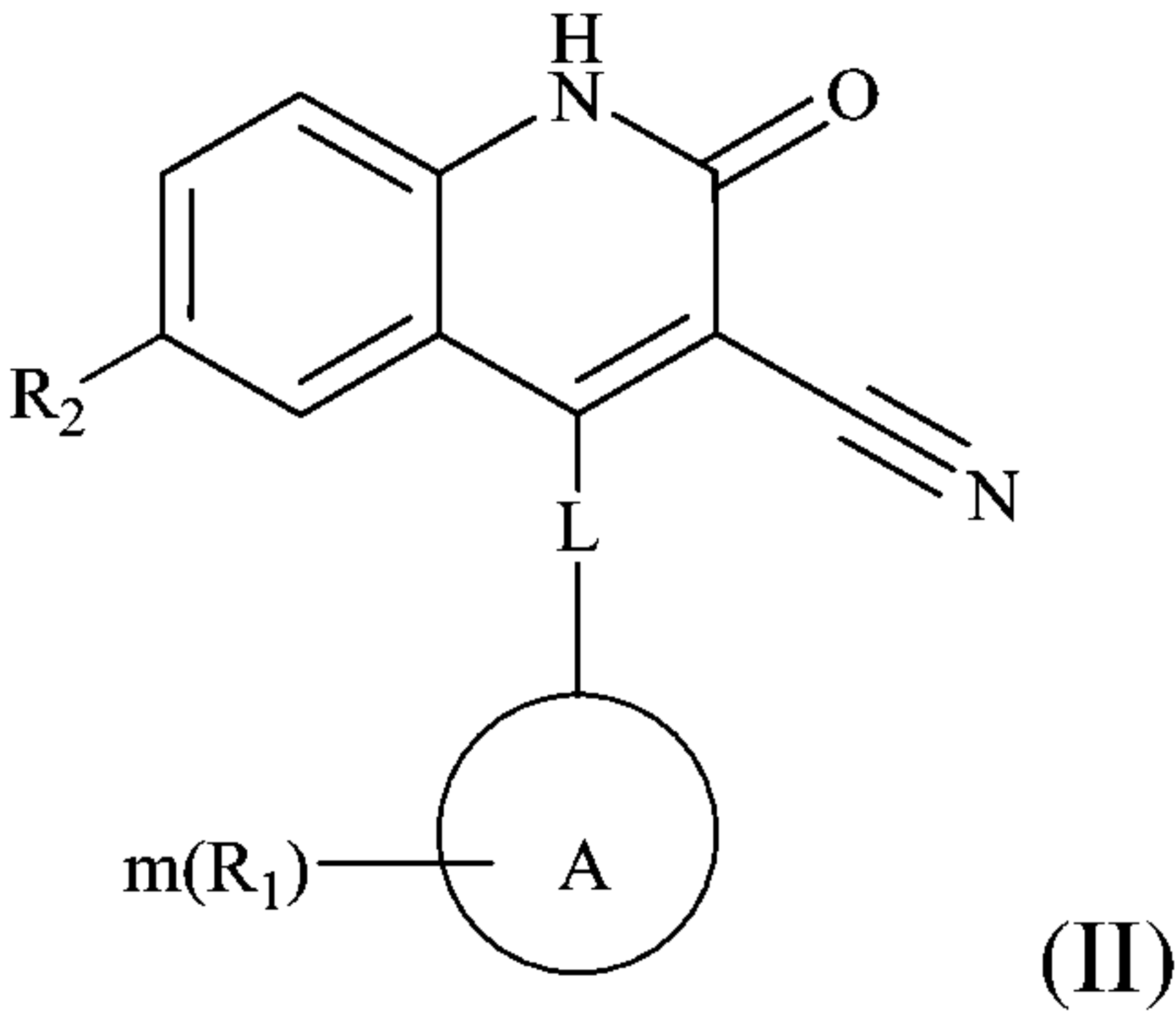
其中，L為鍵；

環A選自如下基團：



當環A為  時，R₂不為氫。

【請求項9】 如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，其中通式（I）具有通式（II）所示結構，



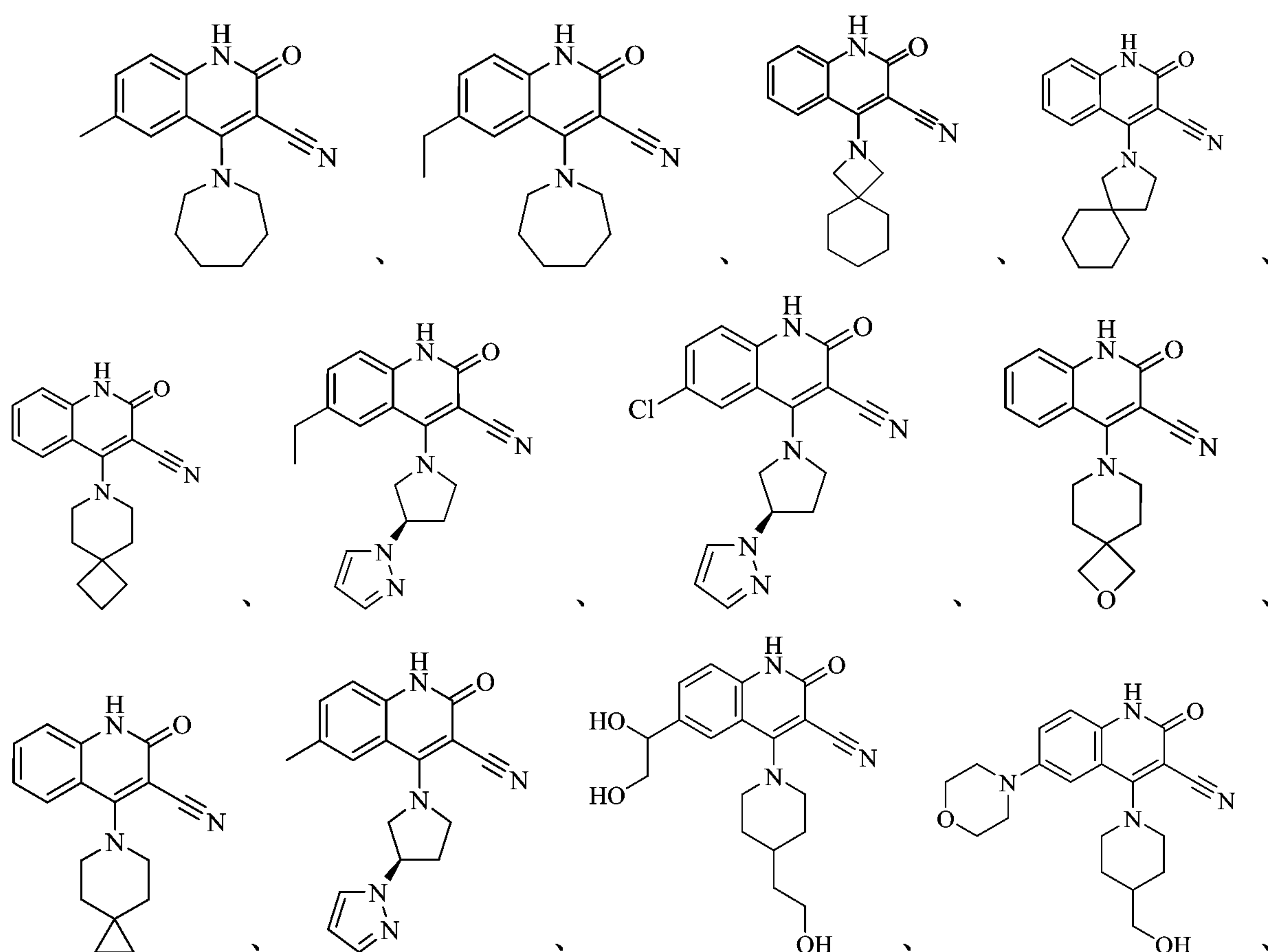
其中， R_1 、 R_2 、L、環A和m如請求項1所述。

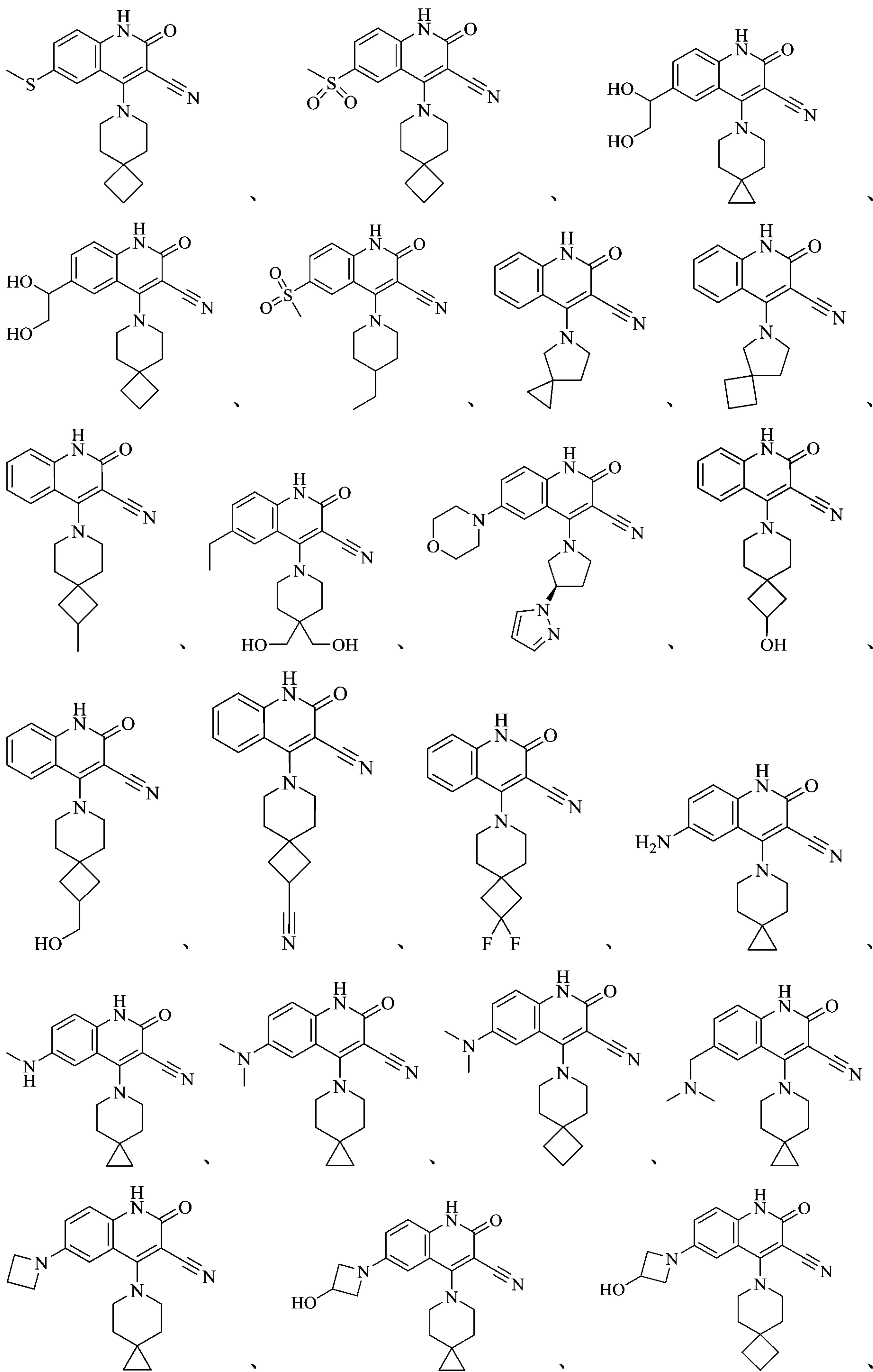
【請求項10】 如請求項9所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，其中 R_2 為鹵素， C_{1-4} 烷氨基羰基，任選被一至複數獨立選自羥基或 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，或任選被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

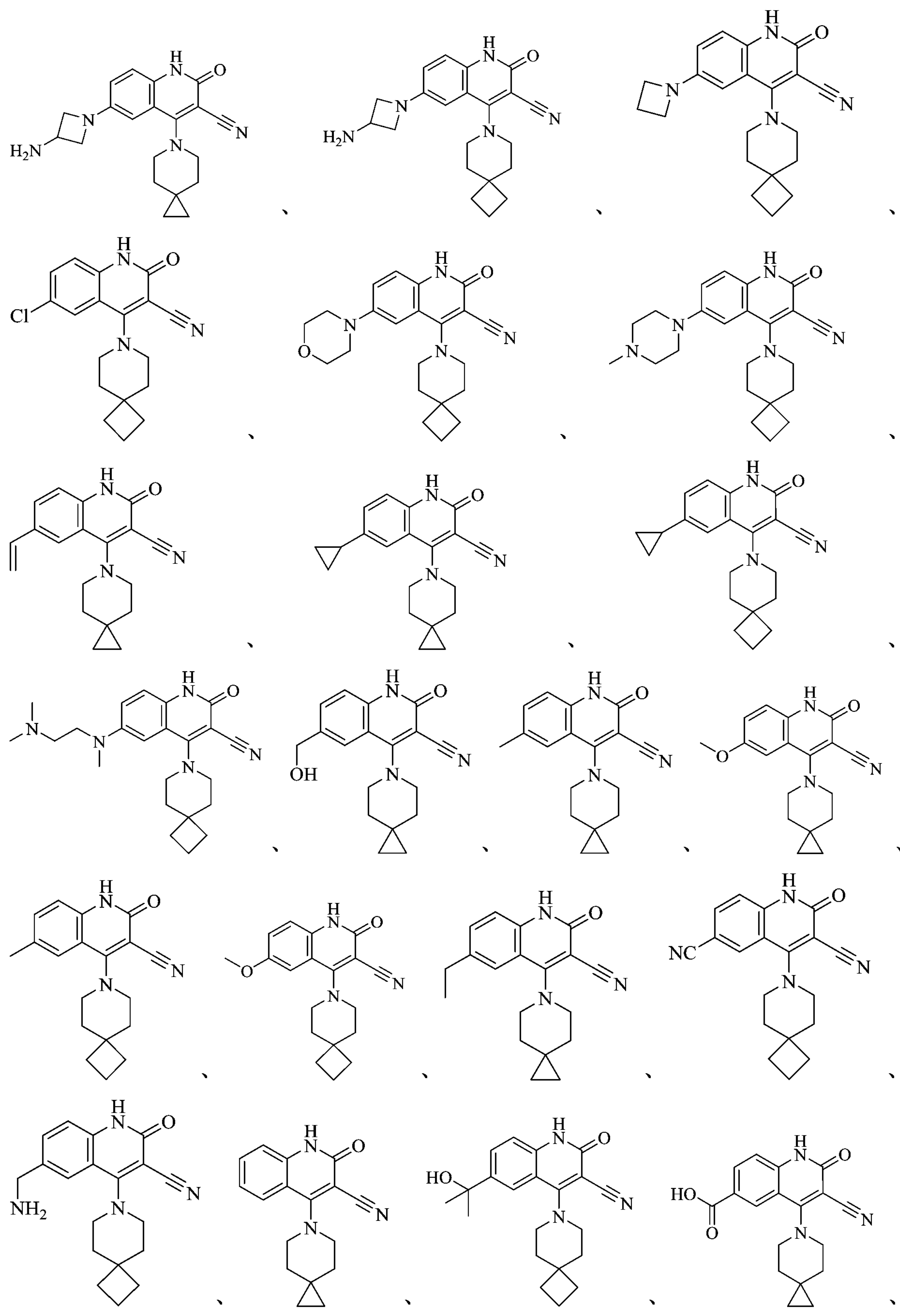
【請求項11】 如請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，其中， R_2 為溴，甲基，乙基，丙基，異丙基，被羥基取代的異丙基，甲基氨基羰基，或被羥基和環丙基取代的甲基、乙基、丙基或丁基，被甲氧基取代的乙氧基。

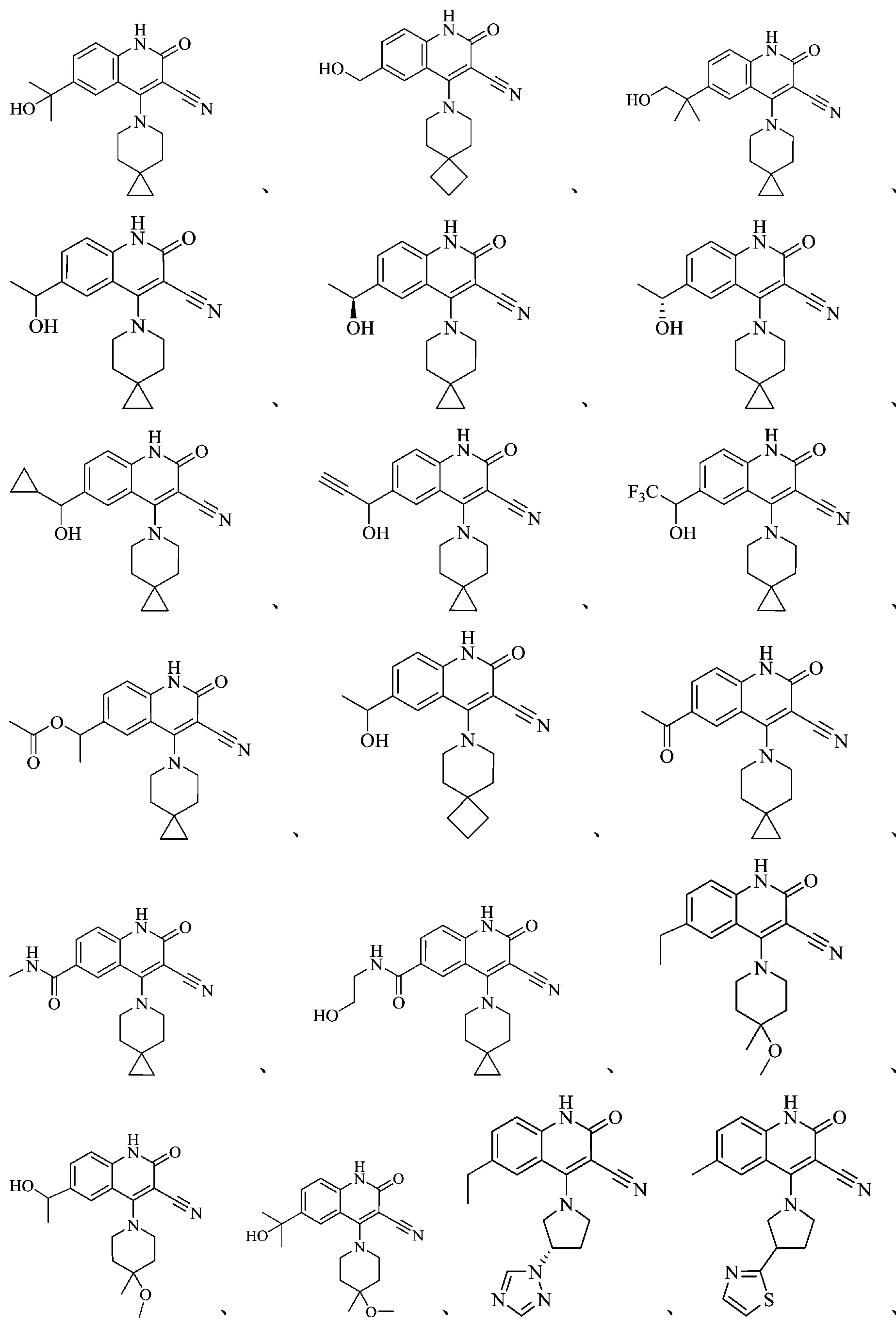
【請求項12】 如請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，其中，m(R_1)位於環A被L取代位點的對位， R_1 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，且m=2。

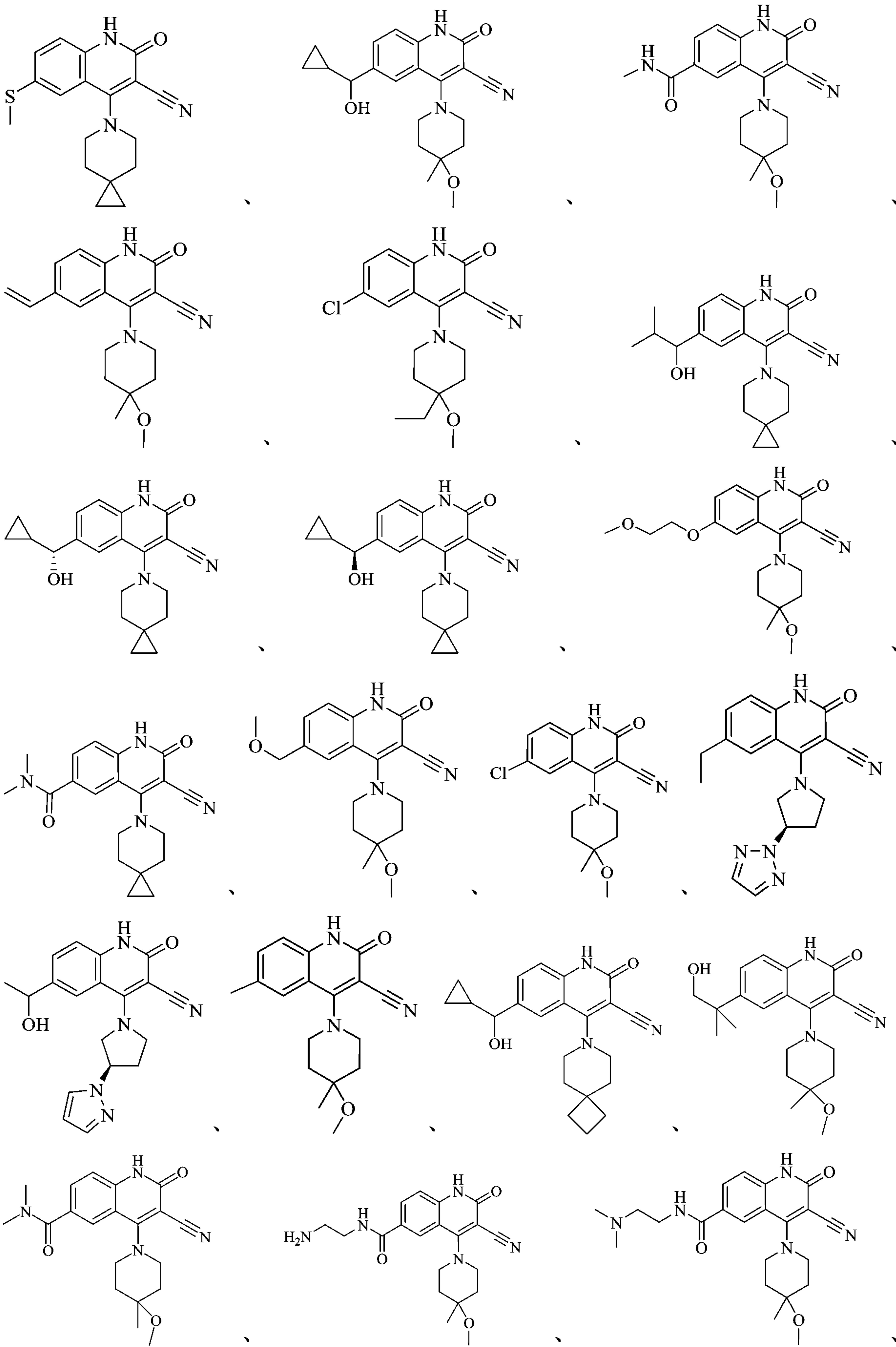
【請求項13】 如請求項1至請求項2中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，選自如下結構的化合物：

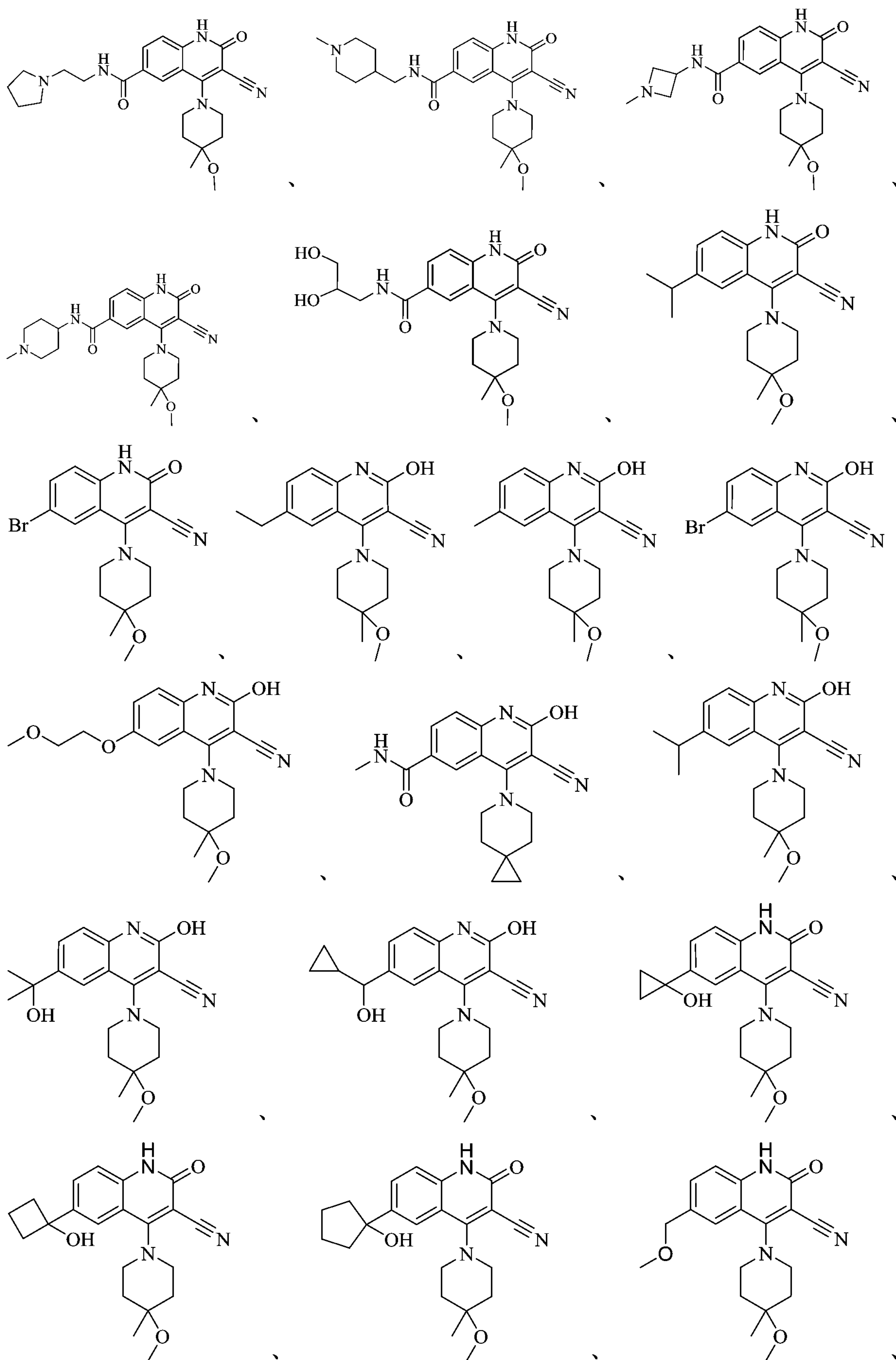


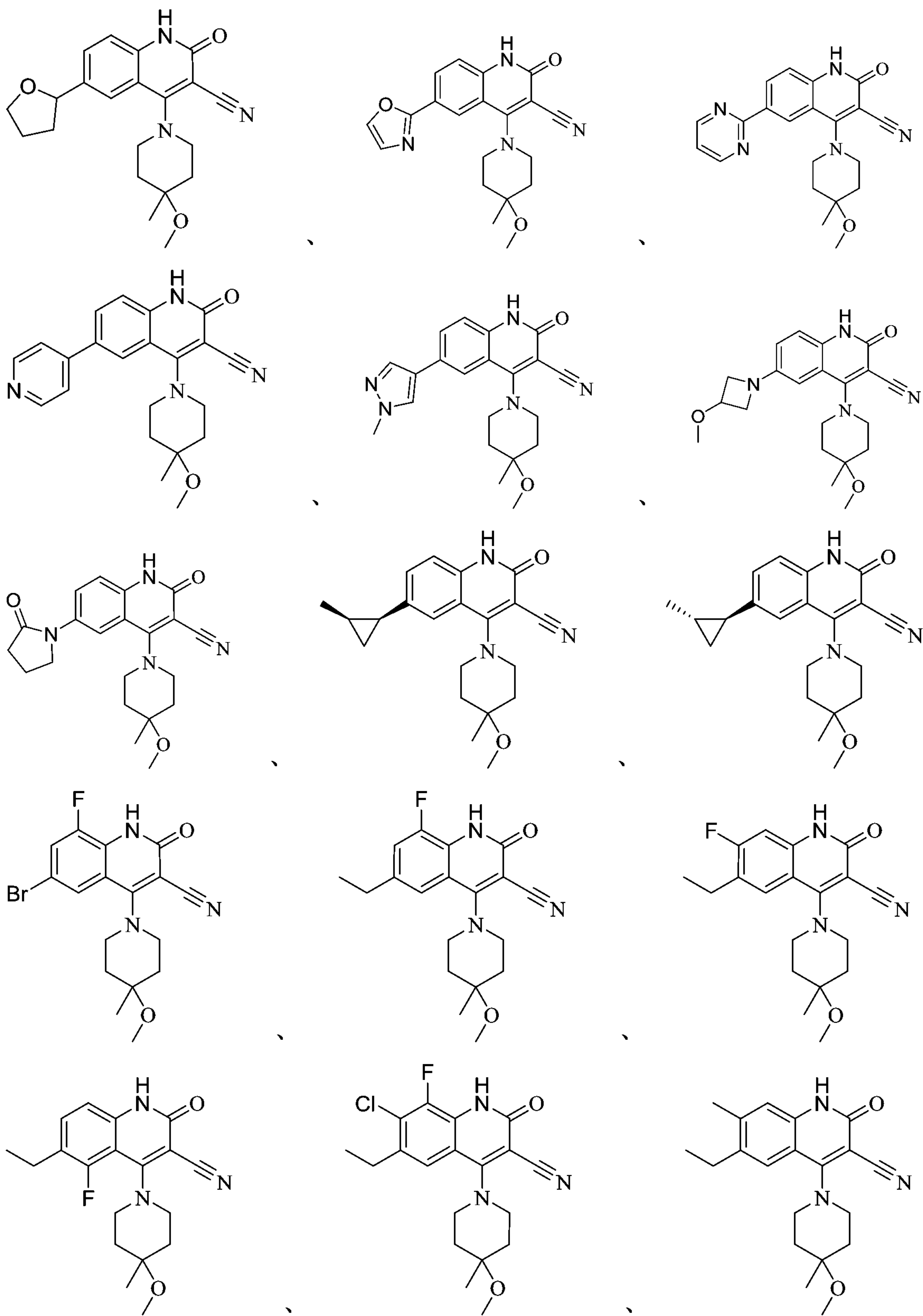


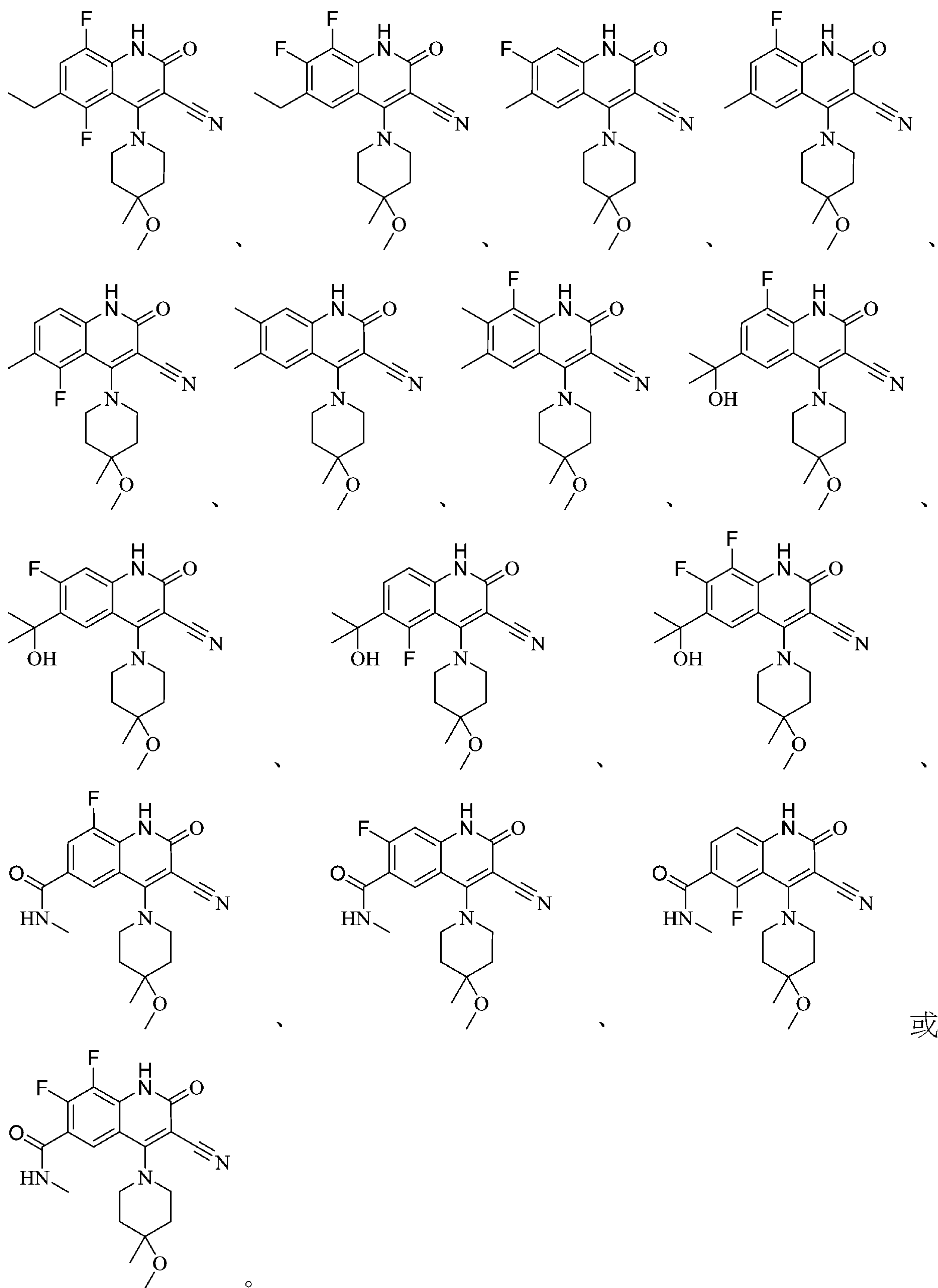












或

【請求項14】 含有請求項1至請求項13中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體，及一種或多種第二治療活性劑的藥物組合物，所述的第二治療活性劑為乙醯膽鹼酯酶抑制劑、澱粉樣蛋白-β（或其片段）、澱粉樣蛋白

- β (或其片段) 的抗體、澱粉樣蛋白的降低或抑制試劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑、 β -腎上腺素受體阻斷劑、抗膽鹼能藥、抗驚厥藥、安定藥、鈣通道阻斷劑、兒茶酚-*O*轉甲基酶抑制劑、中樞神經系統刺激劑、皮質類固醇、多巴胺受體激動劑、多巴胺受體拮抗劑、多巴胺再攝入抑制劑、 γ -氨基丁酸受體激動劑、免疫調節劑、免疫抑制劑、干擾素、左旋多巴、*N*-甲基-*D*天冬氨酸受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑、毒蕈鹼受體激動劑、煙鹼受體激動劑、神經保護藥物、降腎上腺素(去甲腎上腺素)再攝入抑制劑、其他PDE9抑制劑、其他磷酸二酯酶抑制劑、 β -分泌酶抑制劑、 γ -分泌酶抑制劑、血清素(5-羥色胺) $1A(5-HT_{1A})$ 受體拮抗劑、血清素(5-羥色胺) $6(5-HT_6)$ 受體拮抗劑、血清素(5-HT)再攝入抑制劑和營養因數。

【請求項15】 含有請求項1至請求項13中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體的藥物製劑，該藥物製劑包含一種或多種藥用載體。

【請求項16】 如請求項1至請求項13中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、異構體或請求項14所述的藥物組合物或請求項15所述的藥物製劑在製備治療或者預防由PDE9介導的相關疾病的藥物中的用途。