高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

苯并γ-吡喃酮类PDE10A抑制剂的设计、合成及初步生物活性评价

吴伟俊[1]，何家静[1]，吴俊鹏[1]，蓝坤燕[1]，吴　峥[1,2]
（1. 广西医科大学药学院，
2. 广西生物活性分子研究与评价重点实验室，南宁 530021）

摘要　基于对PDE10A蛋白结构及其现有抑制剂相互作用模式的综合分析，采用拼合原理，设计合成了10个全新的PDE10A抑制剂．活性测试结果显示，除化合物**A4**和**A5**外，其余化合物均表现出不同程度的抑制活性(半数抑制浓度IC_{50}=38.83~98.83 nmol/L)．对活性最佳的化合物**A1**，**A2**和**A9**进行了分子对接研究，发现均能嵌入PDE10A蛋白PHE729与ILE692/PHE696形成的疏水夹层中，其通过π-π堆积和氢键发挥抑制作用．ADMET预测结果显示，这3个化合物具有良好的肠道吸收性、低血脑屏障透过率及较低的毒性，具备进一步开发为先导化合物的潜力．

关键词　苯并γ-吡喃酮；PDE10A抑制剂；分子对接；ADMET预测
中图分类号　O626　　**文献标志码**　A　　doi：10.7503/cjcu20260158

Design，Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Chromone-based PDE10A Inhibitors

WU Weijun[1]，HE Jiajing[1]，WU Junpeng[1]，LAN Kunyan[1]，WU Zheng[1,2*]
（*1. College of Pharmacy*，*2. Guangxi Key Laboratory of Bioactive Molecules Research and Evaluation*，*Guangxi Medical University*，*Nanning* 530021，*China*）

Abstract　Based on the comprehensive analysis of the PDE10A protein structure and the interaction patterns of existing inhibitors，using the hybrid principle，ten new PDE10A inhibitors were designed and synthesized. The activity test results showed that except for compounds **A4** and **A5**，the remaining compounds all exhibited varying degrees of inhibitory activity(IC_{50}=38.83—98.83 nmol/L). The most active compounds **A1**，**A2**，and **A9** were selected for molecular docking，and it was found that they could all insert into the hydrophobic layer formed by PHE729 and ILE692/PHE696 in the PDE10A protein，exerting inhibitory effects through π-π stacking and hydrogen bonds. The ADMET prediction results indicated that these three compounds had good intestinal absorption properties，low blood-brain barrier permeability，and low toxicity，and had the potential to be further developed as lead compounds.

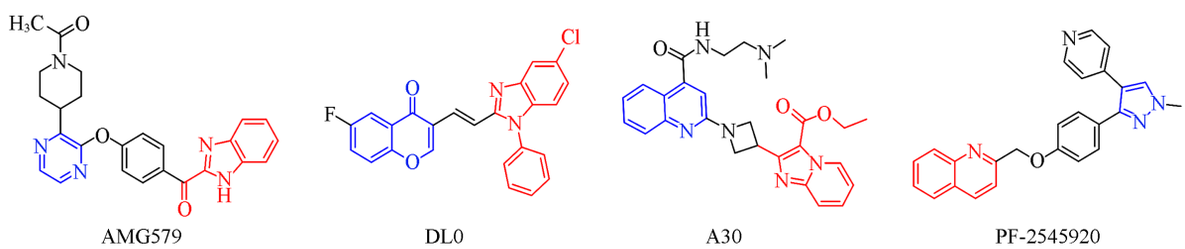
Keywords　Chromone；PDE10A inhibitor；Molecular docking；ADMET prediction

环核苷酸信号通路的失调与多种疾病密切相关，磷酸二酯酶(Phosphodiesterase，PDEs)作为该通路的关键调控酶，通过催化cAMP/cGMP水解调控下游信号，进而影响细胞增殖、分化、转化与凋亡[1~3]．其中，PDE10A因其独特的组织分布与双重底物特性，在神经精神疾病、肿瘤及心血管疾病领域中极具治疗潜力[4~7]．如，在精神分裂症中，PDE10A表达或功能的异常可能导致纹状体信号传导紊乱，加剧运动障碍或认知缺陷[8,9]．在亨廷顿病中，突变亨廷顿蛋白(mHTT)对PDE10A的早期选择性下调作用，被

收稿日期：2026-04-17. 网络首发日期：2026-07-12.
联系人简介：吴　峥，女，博士，副教授，主要从事药物设计、合成及生物评价方面的研究．E-mail：wuzheng@gxmu.edu.cn
基金项目：国家自然科学基金(批准号：82260671)资助．
Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.82260671).

认为是驱动代谢障碍、突触功能障碍及随后神经元易损性的重要上游事件[10]. 在肿瘤治疗方面，PDE10A在结直肠癌、胃癌及卵巢癌等表达水平显著升高，并通过激活Wnt/β-Catenin，PI3K/Akt和MAPK/ERK等经典致癌信号通路，促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移[11,12]，使其成为潜在的肿瘤治疗靶点. 在心血管疾病中，PDE10A参与调控腺苷A2A受体与多巴胺D2受体异源二聚体功能，其抑制剂可通过激活β-arrestin2依赖的信号通路抑制心脏肥大与纤维化[13].

研究表明，PDE10蛋白的主要功能区域包括疏水夹层、选择性口袋和溶剂区等，其中疏水夹层是识别cAMP和cGMP的腺苷或鸟苷环系统的关键区域[14]. PDE10抑制剂主要利用配体中的芳杂环结构与夹层区PHE729，PHE696/ILE692等关键氨基酸残基形成π-π堆积作用，实现配体与蛋白的高亲合力；选择性口袋所在的空腔较深，通常设计苯并咪唑、喹啉和咪唑并吡啶等能提供氢键给体的稠杂环深入空腔中，与TYR683和TYR693等关键氨基酸残基形成氢键作用，以提高PDE10抑制剂的选择性. 鉴于疏水夹层与选择性空腔之间的距离较近，一般选择双键、芳环或脂杂环等链长3.8~4.1 nm的刚性基团作为连接链，限制PDE10抑制剂的构象，以达到“锁匙匹配”的效果. 如，AMG579，DL0，A30和PF-2545920等PDE10A抑制剂(Scheme 1)均通过上述作用机制发挥抑制PDE10蛋白活性[15~18].



Scheme 1　PDE10 inhibitors of AMG579, DL0, A30 and PF-2545920

Blue: the fragment positioned within the hydrophobic clamp; red: the fragment anchored to the selective region.

色原酮作为天然黄酮类化合物的核心骨架，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和心血管保护等广泛生理活性[19~21]；苯并咪唑是临床药物中常见的分子砌块，具有广泛的药物活性，可增强化合物与靶点的特异性识别能力[22]. 色原酮和苯并咪唑均是PDE10抑制剂的活性片段，而乙烯基结构简单、分子量小且活性好. 本文以刚性的乙烯基为连接链，将色原酮与苯并咪唑2个活性片段进行拼合，并初步探讨了在色原酮和苯并咪唑上引入不同基团对PDE10抑制剂活性的影响. 本文设计合成了10个未见文献报道的目标化合物，并对其进行PDE10A酶活性评价. 结果表明，除化合物**A4**和**A5**外，其余化合物均表现出不同程度的PDE10A抑制活性. 然后，通过分子对接研究了目标化合物与PDE10A1蛋白的作用机制，采用ADMET Lab 3.0评估了目标化合物的类药性，确定化合物**A1**，**A2**和**A9**具备进一步开发为先导化合物的潜力.

1　实验部分

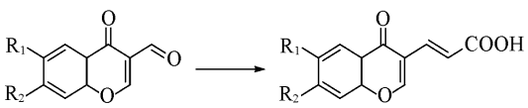
1.1　试剂与仪器

不同取代的色酮-3-甲醛、丙二酸、4-溴-3-硝基甲苯、苯胺、3-甲氧基苯胺、三(二亚苄基丙酮)二钯[$Pd_2(dba)_3$]、1,1′-联萘-2,2′-双二苯膦(BINAP)、碳酸铯、氯化亚锡、*O*-(7-氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*,*N*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(DIPEA)和三溴化硼，分析纯，上海泰坦科技股份有限公司；冰乙酸，分析纯，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；AMP-GLO试剂盒，普洛麦格(北京)生物技术有限公司.

Bruker-600型核磁共振波谱仪(NMR)，德国Bruker公司；Xevo G3 QTof型四级杆-飞行时间质谱(MS)，美国Waters-Micromass公司；X-5型精密显微熔点测定仪，北京中仪博腾科技有限公司；Echo 650型声波移液系统，美国Beckman Coulter公司；CLARIOstar型酶标仪，德国BMG LABTECH公司.

1.2 实验过程

1.2.1 中间体2a~2d的合成 中间体2a~2d的合成通式见Scheme 2. 将不同取代的色酮-3-甲醛(1.0 mmol)与丙二酸(208 mg, 2.0 mmol)溶解于吡啶(10 mL)中, 回流反应2 h. 反应结束后, 将混合物冷却至室温. 在冰浴下用浓盐酸调节pH至1.0, 继续搅拌30 min. 将析出的黄色固体抽滤后, 用1 mol/L盐酸洗涤(20 mL×3), 干燥后得到黄色或粉色固体化合物2a~2d, 产率76.5%~86.7%.



1a—1d 2a—2d

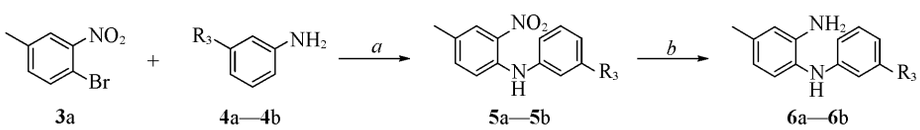
1a, **2**a: R_1=F, R_2=H; **1**b, **2**b: R_1=Cl, R_2=H; **1**c, **2**c: R_1=OCH_3, R_2=H; **1**d, **2**d: R_1=Cl, R_2=CH_3

Scheme 2 Synthetic route of the compounds 2a—2d

Reagents and conditions: pyridine, malonic acid, reflux.

1.2.2 中间体5a~5b的合成 向不取代苯胺(3.0 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中依次加入4-溴-3-硝基甲苯(1.0 mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(92 mg, 0.1 mmol)、2,2′-双(二苯膦基)-1,1′-联萘(23 mg, 0.15 mmol)和碳酸铯(650 mg, 2.0 mmol). 在氮气氛围下, 将混合物于100 ℃回流反应12 h. 待反应液冷却至室温, 过滤, 滤液经减压浓缩. 所得残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比50∶1)纯化, 得到红色油状化合物5a~5b. 产率86.6%~92.7%.

1.2.3 中间体6a~6b的合成 中间体6a~6b的合成通式见Scheme 3. 以化合物6a为例. 将化合物5a(3.0 mmol)与氯化亚锡二水合物(2.7g, 12.0 mmol)溶解于乙酸乙酯(50 mL)中, 加热回流2 h. 用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应. 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩. 所得残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比10∶1)纯化, 得到白色固体化合物6a, 产率78.5%. 采用相同方法合成中间体6b.



3a 4a—4b 5a—5b 6a—6b

4a: R_3=H
4b: R_3=OCH_3

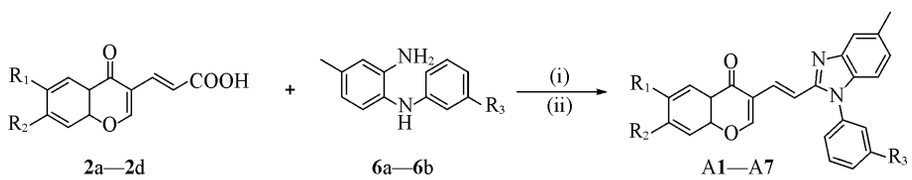
5a: R_3=H
5b: R_3=OCH_3

6a: R_3=H
6b: R_3=OCH_3

Scheme 3 Synthetic route of the compounds 6a—6b

Reagents and conditions: *a*. $Pd_2(dba)_3$, Cs_2CO_3, BINAP, PhMe, 100 ℃, 12 h; *b*. $SnCl_2·2H_2O$, ethyl acetate, reflux, 2 h.

1.2.4 目标化合物A1~A7的合成 目标化合物A1~A7的合成通式见Scheme 4. 向化合物2a(1.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入HATU(760 mg, 3.0 mmol)、DIPEA(516 mg, 4.0 mmol)和化合物6a(1.1 mmol), 于室温下搅拌反应12 h. 待反应结束后, 用二氯甲烷(100 mL×3)萃取反应混合物. 将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得粗产物直接用于下一步反应. 向上述残留物中加入乙酸(10 mL), 于90 ℃回流反应12 h. 反应结束后, 经旋转蒸发除去溶剂, 加入二



2a—2d 6a—6b A1—A7

2a: R_1=F, R_2=H
2b: R_1=Cl, R_2=H
2c: R_1=OCH_3, R_2=H
2d: R_1=Cl, R_2=CH_3

6a: R_3=H
6b: R_3=OCH_3

A**1**: R_1=F, R_2=H, R_3=H; A**2**: R_1=F, R_2=H, R_3=OCH_3;
A**3**: R_1=Cl, R_2=H, R_3=OCH_3; A**4**: R_1=Cl, R_2=CH_3, R_3=H;
A**5**: R_1=Cl, R_2=CH_3, R_3=OCH_3; A**6**: R_1=OCH_3, R_2=H, R_3=H;
A**7**: R_1=OCH_3, R_2=OCH_3, R_3=H

Scheme 4 Synthetic route of the compounds A1—A7

Reagents and conditions: (i) HATU, DIPEA, CH_2Cl_2, overnight; (ii) acetic acid, 90 ℃, 12 h.

氯甲烷，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤3次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯体积比1∶1）纯化，得到黄色固体化合物A**1**，产率46.2%，m. p. 239~240 ℃. 采用相同方法合成化合物A**2**~A**7**. 化合物A**1**~A**7**的理化数据和核磁共振数据分别列于表1和表2.

Table 1　Appearance, yields, melting points(m. p.) and HRMS data of target compounds A1—A10

Compd.	Appearance	Yield(%)	m. p./℃	HRMS(calcd.), *m/z*[M+H]$^+$		
				Formula	Calcd.	Found
A**1**	Yellow solid	46.2	239—240	$C_{25}H_{17}FN_2O_2$	397.1352	397.1371
A**2**	Yellow solid	44.1	233—234	$C_{26}H_{19}FN_2O_3$	427.1458	427.1456
A**3**	Yellow solid	37.5	231—232	$C_{26}H_{19}ClN_2O_2$	443.1162	443.1176
A**4**	Yellow solid	49.6	208—210	$C_{26}H_{19}ClN_2O_2$	427.1213	427.1234
A**5**	Yellow solid	42.3	206—208	$C_{27}H_{21}ClN_2O_3$	457.1319	457.1314
A**6**	Yellow solid	36.8	224—225	$C_{26}H_{20}N_2O_3$	409.1552	409.1571
A**7**	Yellow solid	35.7	219—220	$C_{27}H_{22}N_2O_4$	439.1658	439.1681
A**8**	Yellow solid	89.1	264—265	$C_{25}H_{18}N_2O_3$	394.1395	395.1400
A**9**	Yellow solid	86.3	260—261	$C_{25}H_{17}FN_2O_3$	413.1301	413.1312
A**10**	Yellow solid	79.6	317—318	$C_{25}H_{17}ClN_2O_3$	429.1006	429.1028

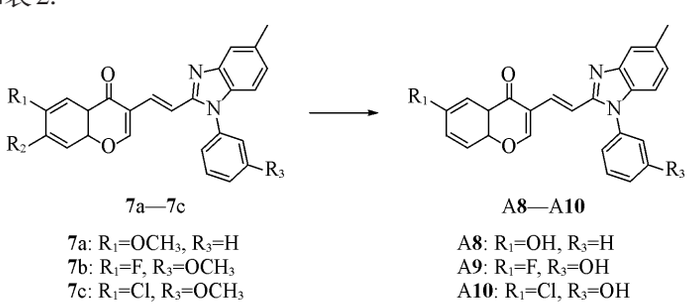
Table 2　^{1}H NMR and ^{13}C NMR data of compounds A1—A10

Compd.	^{1}H NMR	^{13}C NMR
A**1**	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.90(s, 1H, Ar—H), 7.85(d, *J*=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.83—7.80(m, 1H, Ar—H), 7.77 (dd, *J*=8.5, 3.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.75—7.72(m, 1H, Ar—H), 7.71(dd, *J*=7.3, 2.0 Hz, 2H, Ar—H), 7.69 (s, 1H, Ar—H), 7.66—7.62 (m, 1H, Ar—H), 7.55—7.52(m, 2H, Ar—H), 7.50 (s, 1H, —CH═), 7.06(dd, *J*=2.5, 1.2 Hz, 2H, Ar—H), 2.44(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, $CDCl_3$), δ: 175.61, 160.54, 158.90, 156.90, 151.64, 151.03, 142.98, 135.42, 134.57, 133.07, 129.95, 128.95, 127.66, 127.28, 125.39, 125.34, 124.77, 121.97, 120.24, 119.64, 118.88, 118.77, 110.91, 109.92, 21.65
A**2**	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.91(s, 1H), 7.89(d, *J*=15.6 Hz, 1H, —CH═), 7.83(dd, *J*=9.4, 4.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.79(d, *J*=8.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.74(d, *J*=9.0 Hz, 1H, Ar—H), 7.71(d, *J*=15.8 Hz, 1H, —CH═), 7.60(t, *J*=8.2 Hz, 1H, Ar—H), 7.50(s, 1H, —CH═), 7.20(d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.13—7.11(m, 2H, Ar—H), 7.07(dd, *J*=12.9, 8.1 Hz, 2H, Ar—H), 3.86(d, *J*=1.5 Hz, 3H, —OCH_3), 2.44(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, $CDCl_3$), δ: 175.58, 160.59, 158.91, 156.88, 151.65, 150.94, 142.88, 136.43, 134.44, 133.10, 130.62, 127.69, 125.39, 124.79, 121.96, 120.25, 119.65, 119.45, 118.84, 118.77, 114.88, 112.78, 111.00, 110.04, 55.61, 21.65
A**3**	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.86(s, 1H, Ar—H), 8.02(s, 1H, Ar—H), 7.88 (d, *J*=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.79(s, 1H, Ar—H), 7.69(d, *J*=15.6 Hz, 1H, —CH═), 7.60(t, *J*=8.1 Hz, 2H, Ar—H), 7.50(s, 1H, —CH═), 7.20 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.12(d, *J*=9.2 Hz, 2H, Ar—H), 7.06(d, *J*=9.6 Hz, 2H, Ar—H), 3.86(s, 3H, —OCH_3), 2.44(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, $CDCl_3$), δ: 174.14, 159.60, 155.78, 152.68, 149.85, 141.86, 135.38, 133.38, 132.85, 132.05, 130.46, 129.58, 126.52, 124.51, 124.05, 123.77, 119.24, 118.81, 118.41, 117.84, 117.79, 113.85, 111.76, 109.01, 76.23, 76.02, 75.81, 54.59, 20.60
A**4**	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.86(s, 1H, Ar—H), 8.01(s, 1H, Ar—H), 7.83 (d, *J*=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.79(s, 1H, Ar—H), 7.72—7.69(m, 2H, Ar—H), 7.68(d, *J*=9.9 Hz, 1H, —CH═), 7.66—7.62(m, 1H, Ar—H), 7.53(dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 2H, Ar—H), 7.50(s, 1H, —CH═), 7.09—7.05 (m, 2H, Ar—H), 2.47(s, 3H, —CH_3), 2.44(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, $CDCl_3$), δ: 175.26, 156.60, 153.65, 151.10, 143.15, 143.04, 135.47, 134.60, 132.97, 132.25, 129.92, 128.90, 127.59, 127.29, 125.77, 124.69, 123.20, 120.16, 119.83, 118.80, 109.88, 21.65, 20.78
A**5**	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.86(d, *J*=2.1 Hz, 1H, Ar—H), 8.02(s, 1H, Ar—H), 7.88(d, *J*=13.6 Hz, 1H, —CH═), 7.79(s, 1H, Ar—H), 7.68(d, *J*=15.4 Hz, 1H, —CH═), 7.60(s, 1H, Ar—H), 7.50(s, 1H, —CH═), 7.20(d, *J*=8.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.12(d, *J*=9.1 Hz, 2H, Ar—H), 7.07(t, *J*=9.3 Hz, 2H, Ar—H), 3.86(d, *J*=2.2 Hz, 3H, —OCH_3), 2.47(s, 3H, —CH_3), 2.44(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, $CDCl_3$), δ: 175.21, 160.63, 156.28, 153.65, 150.99, 143.03, 142.94, 136.06, 134.45, 133.03, 132.25, 130.60, 127.75, 125.77, 124.73, 123.22, 120.15, 119.84, 119.46, 118.85, 118.70, 114.87, 112.35, 110.01, 55.05, 21.65, 20.79

Continued

Compd.	^{1}H NMR	^{13}C NMR
A6	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.82(s, 1H, Ar—H), 7.87(d, J=15.6 Hz, 1H, —CH═), 7.72—7.68(m, 3H, Ar—H), 7.65—7.62(m, 2H, Ar—H), 7.54—7.51(m, 2H, Ar—H), 7.49(s, J=1.5 Hz, 1H, —CH═), 7.44(d, J=3.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.39(dd, J=9.1, 3.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.06—7.02(m, 2H, Ar—H), 3.84(s, 3H, —OCH_3), 2.43(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, DMSO-d_6), δ: 175.73, 159.20, 157.28, 151.26, 150.21, 143.61, 135.59, 134.80, 132.43, 130.57, 129.37, 128.94, 127.77, 124.82, 124.69, 123.92, 120.51, 118.98, 118.86, 117.38, 110.19, 105.54, 56.22, 21.68
A7	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 8.84(s, 1H, Ar—H), 7.91(d, J=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.70(d, J=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.66(d, J=9.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.60(t, J=8.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.49(s, 1H, Ar—H), 7.46(s, 1H, —CH═), 7.40(dd, J=9.1, 3.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.20(dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.12—7.09(m, 2H, Ar—H), 7.08(dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H, Ar—H), 7.05(dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H, Ar—H), 3.85(s, 3H, —OCH_3), 3.85(s, 3H, —OCH_3), 2.43(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, DMSO-d_6), δ: 175.76, 160.74, 159.19, 157.74, 151.21, 150.24, 143.58, 136.71, 134.74, 132.42, 131.32, 128.86, 124.84, 124.71, 123.94, 120.54, 119.81, 118.94, 118.90, 117.47, 115.26, 113.25, 110.35, 105.58, 56.24, 56.04, 21.68
A8	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 10.18(s, 1H, —OH), 8.80(s, 1H, Ar—H), 7.80(d, J=3.3 Hz, 2H, Ar—H), 7.79—7.77(m, 3H, Ar—H), 7.72(dd, J=7.5, 2.2 Hz, 2H, Ar—H), 7.67(s, 1H, —CH═), 7.60(d, J=9.0 Hz, 1H, —CH═), 7.33(dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.31(d, J=2.9 Hz, 1H, Ar—H), 7.27(dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H, Ar—H), 7.24(d, J=8.4 Hz, 1H, Ar—H), 2.52(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, DMSO-d_6), δ: 175.67, 161.14, 156.00, 149.18, 137.05, 136.15, 132.99, 132.31, 131.22, 130.97, 127.95, 127.84, 124.79, 124.09, 120.45, 117.31, 114.42, 112.33, 111.32, 108.99, 21.61
A9	(600 MHz, Methanol-d_4), δ: 8.60(s, 1H, —OH), 8.00(d, J=16.2 Hz, 1H, —CH═), 7.81(dd, J=8.3, 3.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.70(dd, J=9.2, 4.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.67—7.63(m, 2H, Ar—H), 7.62—7.56(m, 2H, Ar—H), 7.44(d, J=8.6, 1H, —CH═), 7.34(d, J=8.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.21—7.19(m, 1H, Ar—H), 7.08(s, 1H, —CH═), 7.05(t, J=2.2 Hz, 1H, Ar—H), 2.58(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, DMSO-d_6), δ: 175.25, 161.56, 160.64, 159.22, 159.02, 151.92, 148.84, 136.89, 134.99, 133.85, 132.31, 131.73, 127.77, 125.10, 123.44, 123.27, 121.95, 118.21, 117.78, 114.67, 114.54, 112.34, 110.72, 110.56, 21.60
A10	(600 MHz, DMSO-d_6), δ: 10.06(s, 1H, —OH), 8.87(s, 1H, Ar—H), 8.01(d, J=2.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.87—7.83(m, 2H, Ar—H), 7.75(d, J=8.9 Hz, 1H, Ar—H), 7.67(d, J=15.7 Hz, 1H, —CH═), 7.49—7.45(m, 2H, Ar—H), 7.08(d, J=8.2 Hz, 1H, —CH═), 7.03(ddd, J=11.2, 8.4, 1.9 Hz, 2H, Ar—H), 6.91(dd, J=7.7, 2.0 Hz, 1H, Ar—H), 6.85(s, 1H, —CH═), 2.42(s, 3H, —CH_3)	(151 MHz, DMSO-d_6), δ: 175.03, 159.61, 159.04, 154.06, 150.98, 143.51, 136.45, 134.72, 134.63, 132.44, 131.33, 130.85, 130.77, 128.28, 125.10, 124.89, 121.49, 119.75, 118.98, 118.17, 118.03, 116.46, 114.43, 110.33, 21.68

1.2.5 目标化合物**A8~A10**的合成 目标化合物**A8~A10**的合成通式见Scheme 5. 将化合物**7**a(0.0033 mol)溶解于二氯甲烷(25 mL)中，用冰水浴冷却至0 ℃，并缓慢滴加三溴化硼(2.1 g，0.0082 mol). 滴毕，待反应液自然升至室温，继续搅拌反应12 h. 待反应结束后，将反应液缓慢倒入甲醇中，搅拌2 h. 经减压旋蒸除去溶剂，得到黄色半油状固体. 向该固体中加入水，并用三乙胺调节pH至10.0，此时有黄色固体析出. 抽滤，干燥固体，加入乙酸乙酯搅拌，滤除不溶物，待固体经干燥后，得到黄色化合物**A8**，产率89.1%，m. p. 264~265 ℃. 采用相同方法合成化合物**A9~A10**. 化合物**A8~A10**的理化数据和核磁共振数据分别列于表1和表2.



7a—7c **A8—A10**

7a: R_1=OCH_3, R_3=H
7b: R_1=F, R_3=OCH_3
7c: R_1=Cl, R_3=OCH_3

A8: R_1=OH, R_3=H
A9: R_1=F, R_3=OH
A10: R_1=Cl, R_3=OH

Scheme 5 Synthetic route of compounds A8—A10

Reagents and conditions: BBr_3, CH_2Cl_2.

1.3 PDE10A的抑制活性测试

采用AMP-Glo™发光法检测试剂盒测试了目标化合物的PDE10A抑制活性[23]. 用声波液体处理器(Echo®650)将40 nL用DMSO梯度稀释的化合物溶液转移至384孔检测板中. 密封检测板, 以1000 r/min转速离心1 min. 用冰浴预冷Tris-HCl缓冲液(40 mmol/L, pH=7.4, 10 mmol/L $MgCl_2$+0.05% Tween-20+0.01% BSA+1 mmol/L DTT)配制2×人重组PDE10A1催化域溶液, 并向每孔中加入2 μL. 密封、离心后, 将检测板置于室温下平衡10 min, 然后加入2 μL 2×的环状3′,5′-单磷酸腺苷(cAMP)底物溶液以启动酶促反应, 于室温下反应60 min. 随后, 加入4 μL AMP-Glo™试剂以终止反应并将产生的AMP转化为ATP, 室温下孵育60 min. 最后, 每孔加入8 μL AMP检测溶液, 室温下孵育30 min后, 用多功能酶标仪检测发光信号(相对光单位, RLU). 采用10个抑制剂浓度绘制剂量-反应曲线, 并通过非线性回归分析计算半数抑制浓度(IC_{50}值).

1.4 分子对接

从PDB蛋白数据库(https://www.rcsb.org/)中下载PDE10A蛋白(PDB ID: 6KO1), 用PyMOL软件去除水分子、添加氢原子并删除原配体, 再经AutoDock Tools加氢、计算电荷后保存为pdbqt文件. 采用Autodock Vina 1.2.5软件进行半柔性对接, 依据结合能筛选最优结合构象进行相互作用分析[24~26].

1.5 ADMET预测

利用ADMET Lab3.0(https://admetlab3.scbdd.com/)[27,28]获得目标化合物的人体肠道吸收(HIA)、相对生物利用度(F)、血浆蛋白结合率(PBB)、血脑屏障(BBB)、代谢(CYP450 3A4, CYP450 2D6, CYP450 2C9)、清除率(CL)、半衰期($T_{1/2}$)、心脏毒性(hERG blockers)和大鼠经口毒性(Rat oral acute toxicity)预测数据, 综合评价目标化合物的成药性.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成及结构表征

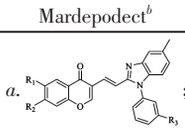
以不同取代色酮-3-甲醛衍生物和丙二酸为原料, 利用吡啶催化发生Knoevenagel反应, 得到3-丙烯酸-色酮中间体**2**a~**2**d; 以$Pd_2(dba)_3$/BINAP为催化剂, Cs_2CO_3为碱, 芳基卤代物与不同取代苯胺进行Buchwald-Hartwig偶联反应得到中间体**5**a~**5**b, 经过氯化亚锡还原得到胺类中间体**6**a~**6**b. 随后, 以HATU为缩合剂, DIPEA为碱, 在温和条件下使中间体**2**a~**2**d与中间体**6**a~**6**b发生缩合反应, 得到相应的酰胺化合物, 然后在酸性条件下闭环得目标化合物A**1**~A**7**. 最后, 中间体**7**a~**7**c通过三溴化硼进行脱甲基反应, 得到目标化合物A**8**~A**10**. 所有化合物的结构经^{1}H NMR, ^{13}C NMR和HRMS确证.

2.2 PDE10A酶抑制活性测试与构效关系

初步的PDE10A酶抑制活性测试结果(表3)表明, 在色原酮母核C6位引入氟原子, 同时在R_3上引

Table 3 Inhibitory activity of compounds A1—A10 against PDE10A[a]

Compd.	R_1	R_2	R_3	PDE10A IC_{50}(nmol·L^{-1})
A**1**	—F	—H	—H	52.29±0.001
A**2**	—F	—H	—OCH_3	63.45±2.14
A**3**	—Cl	—H	—OCH_3	119.29±14.17
A**4**	—Cl	—CH_3	—H	>1000
A**5**	—Cl	—CH_3	—OCH_3	>1000
A**6**	—OCH_3	—H	—H	63.39±0.30
A**7**	—OCH_3	—H	—OCH_3	91.68±16.44
A**8**	—OH	—H	—H	93.07±5.08
A**9**	—F	—H	—OH	38.83±7.71
A**10**	—Cl	—H	—OH	93.83±4.21
Mardepodect[b]	—	—	—	0.481±0.27

a. ; *b*. data presented can be used as a positive control.

入羟基均能显著增强化合物对PDE10A的抑制活性；在色原酮的C7位引入甲基，其对PDE10A蛋白的抑制活性消失.

2.3 目标化合物的结合模式预测

挑选活性较好的化合物A1，A2和A9，分别与6KO1蛋白进行分子对接. 如图1所示，这3个化合物的色原酮片段均能嵌入PDE10A特有的PHE729与ILE692/PHE696形成的疏水夹层中，与PHE729，PHE696或HIS525形成π-π堆积，其中化合物A2中C6上的F原子还能与关键氨基酸TYR693形成氢键作用，增加了目标化合物与PDE10A蛋白的结合力.

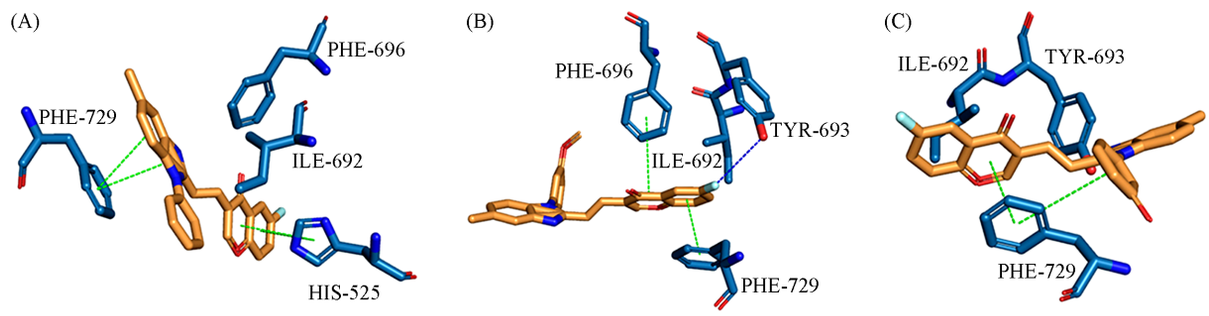


Fig. 1 Molecular docking models of molecule A1(A), A2(B) and A9(C) with the 6KO1

Blue dotted lines: hydrogen bonds; green dotted lines: π-π interactions.

2.4 ADMET预测结果

对目标化合物进行了系统的ADMET(吸收、分布、代谢、排泄和毒性)性质预测. 由表4可见，在吸收与分布方面，所有化合物均预测具有较好的肠道吸收性(HIA≥30%)和相对生物利用度(F≥50%)，且血脑屏障(BBB)渗透性低(预测值<<0.1). 但目标化合物的半衰期较短，化合物A3，A4，A5和A10显示出潜在的hERG钾通道抑制风险(预测IC_{50}<10 μmol/L). 综上所述，目标化合物A1，A2和A9具有良好肠道吸收性、低血脑屏障透过率及较低毒性，具备进一步开发为先导化合物的潜力.

Table 4 ADMET prediction results of target compounds A1—A10*

No.	Absorption		Distribution		Metabolism			Excretion		Toxicity	
	HIA	F	PBB	BBB	CYP450 3A4	CYP450 2D6	CYP450 2C9	CL/ (mL·min^{-1}·kg^{-1})	$T_{1/2}$/h	hERG Blockers/ (μmol·L^{-1})	Rat oral acute toxicity/ (mg·kg^{-1})
A1	≥30%	≥50%	97.746	0.343	Inhibitor	Non	Inhibitor	5.705	0.522	>10	>500
A2	≥30%	≥50%	97.87	0.005	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	6.632	0.452	>10	>500
A3	≥30%	≥50%	98.69	0.005	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	6.155	0.511	< 10	>500
A4	≥30%	≥50%	99.0	0.039	Inhibitor	Non	Inhibitor	5.729	0.513	< 10	>500
A5	≥30%	≥50%	98.987	0.0	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	6.579	0.462	< 10	>500
A6	≥30%	≥50%	97.954	0.007	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	6.197	0.481	>10	>500
A7	≥30%	≥50%	97.386	0.0	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	6.953	0.444	>10	>500
A8	≥30%	≥50%	98.113	0.002	Inhibitor	Non	Inhibitor	6.509	0.617	>10	>500
A9	≥30%	≥50%	97.154	0.002	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	5.637	0.586	>10	>500
A10	≥30%	≥50%	98.757	0.002	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	5.161	0.622	< 10	>500

* HIA(%): ≥30%(well absorbed); F(%): ≥50%(high bioavailability); PBB: ≥90(highly integrated); BBB: ≥0.1(highly ratio); CL: >15 mL·min^{-1}·kg^{-1}(high), 5—15 mL·min^{-1}·kg^{-1}(moderate), <5 mL·min^{-1}·kg^{-1}(low); $T_{1/2}$<1 h(short), 1<$T_{1/2}$<4 h(intermediate short); 4<$T_{1/2}$<8 h(long).

3 结　　论

通过拼合原理设计合成了10个新型PDE10A抑制剂. 其中，活性最好的化合物为A1[IC_{50}=(52.29±0.001) nmol/L]，A2[IC_{50}=(63.45±2.14) nmol/L]和A9[IC_{50}=(38.83±7.71) nmol/L]. 这3个化合物均为

含氟化合物，能够嵌入PDE10A蛋白PHE729与ILE692/PHE696形成的疏水夹层中，通过π-π堆积和氢键作用对PDE10A发挥抑制作用．ADMET预测结果表明，这3个化合物具有良好的肠道吸收性、低血脑屏障穿透率和低毒的特点，具备进一步开发为先导化合物的潜力．

支持信息见http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20260158.

参 考 文 献

[1] Alnazari M., Bakhsh A., Abdullah S., Al Qahtani S., Borhan W., Rajih E., Alshehri A. M., *Medicine (Baltimore)*, **2026**, *105*(10), e47683
[2] Kelly E. D., Ranek M. J., Zhang M. L., Kass D. A., Muller G. K., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2025**, *65*, 415—441
[3] Barnes H., Brown Z., Burns A., Williams T., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2019**, *31*(1), CD012621
[4] Sadeghi M. A., Nassireslami E., Zoshk M. Y., Hosseini Y., Abbasian K., Chamanara M., *Psychopharmacology*, **2023**, *240*(6), 1201—1219
[5] Zagórska A., *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2020**, *30*(2), 147—157
[6] Kamel R., Leroy J., Vandecasteele G., Fischmeister R., *Nat. Rev. Cardiol.*, **2023**, *20*(2), 90—108
[7] Barthou A., Kamel R., Leroy J., Vandecasteele G., Fischmeister R., *Med. Sci.(Paris)*, **2024**, *40*(6/7), 534—543
[8] Howes O. D., Bukala B. R., Beck K., *Nat. Rev. Neurol.*, **2024**, *20*(1), 22—35
[9] Kubota M., Takahata K., Matsuoka K., Sano Y., Yamamoto Y., Tagai K., Tarumi R., Suzuki H., Kurose S., Nakajima S., Shiwaku H., Seki C., Kawamura K., Zhang M. R., Takahashi H., Takado Y., Higuchi M., *Schizophr. Bull.*, **2023**, *49*(3), 688—696
[10] Tejeda G. S., Whiteley E. L., Deeb T. Z., Bürli R. W., Moss S. J., Sheridan E., Brandon N. J., Baillie G. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2020**, *117*(1), 677—688
[11] Ghoflchi S., Nakhaei A., Abbasinezhad-Moud F., Jalili-Nik M., Cimino P. J., *Front. Oncol.*, **2025**, *15*, 1669157
[12] Nuechterlein N., Shelbourn A., Szulzewsky F., Arora S., Casad M., Pattwell S., Merino-Galan L., Sulman E., Arowa S., Alvinez N., Jung M., Brown D., Tang K., Jackson S., Stoica S., Chittaboina P., Banasavadi-Siddegowda Y. K., Wirsching H. G., Stella N., Shapiro L., Paddison P., Patel A. P., Gilbert M. R., Abdullaev Z., Aldape K., Pratt D., Holland E. C., Cimino P. J., *Genes Dev.*, **2024**, *38*(5/6), 273—288
[13] Chen S., Fan X. Y., Xu S. M., Zhu N. C., Shi H. C., Jin Z. G., Yan C., *Circulation*, **2025**, *152*(19), 1371—1392
[14] Chappie T. A., Helal C. J., Hou X. J., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*(17), 7299—7331
[15] Hu E., Chen N., Bourbeau M. P., Harrington P. E., Biswas K., Kunz R. K., Andrews K. L., Chmait S., Zhao X. N., Davis C., Ma J., Shi J. X., Lester-Zeiner D., Danao J., Able J., Cueva M., Talreja S., Kornecook T., Chen H., Porter A., Hungate R., Treanor J., Allen J. R., *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*(15), 6632—6641
[16] Yu Y. F., Zhang C., Huang Y. Y., Zhang S. R., Zhou Q., Li X. M., Lai Z. W., Li Z., Gao Y. Q., Wu Y. N., Guo L., Wu D. Y., Luo H. B., *ACS Chem. Neurosci.*, **2020**, *11*(7), 1058—1071
[17] Huang H. Z., Xue H. X., Cai A. Q., Yuan H., Yao Y. F., Liu R. D., Yang Y., Wang Q., Li Z., Liu T., Huang Y. Y., Dai W., Luo H. B., Zou X. Z., Wang X. Y., Guo L., *Eur. J. Med. Chem.*, **2025**, *290*, 117537
[18] Verhoest P. R., Chapin D. S., Corman M., Fonseca K., Harms J. F., Hou X. J., Marr E. S., Menniti F. S., Nelson F., O'Connor R., Pandit J., Proulx-Lafrance C., Schmidt A. W., Schmidt C. J., Suiciak J. A., Liras S., *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*(16), 5188—5196
[19] Yin S. Q., Zheng Z. G., He X. T., Wang S. M., Gu X. G., Wang E. J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2026**, *47*(5), 20260042(尹诗琪, 郑志刚, 何心桐, 王世敏, 顾星桂, 王二静. 高等学校化学学报, **2026**, *47*(5), 20260042)
[20] Gaspar A., Garrido E. M. P. J., Borges F., Garrido J. M. P. J., *ACS Omega*, **2024**, *9*(20), 21706—21726
[21] Duan Y. D., Jiang Y. Y., Guo F. X., Chen L. X., Xu L. L., Zhang W., Liu B., *Fitoterapia*, **2019**, *135*, 114—129
[22] Neha D. M., Nandkishor D. G., Mahendra N. L., Santosh J. U., Manisha M. K., *Results Chem.*, **2023**, *6*, 101139
[23] Mills S. D., Eakin A. E., Buurman E. T., Newman J. V., Gao N., Huynh H., Johnson K. D., Lahiri S., Shapiro A. B., Walkup G. K., Yang W., Stokes S. S., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2011**, *55*(3), 1088—1096
[24] Seeliger D., de Groot B. L., *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, **2010**, *24*(5), 417—422
[25] Morris G. M., Huey R., Olson A. J., *Curr. Protoc. Bioinformatics*, **2008**, *8*(S24), 14
[26] Li F. C., Li W. X., He S. F., Chen Y. K., Zhou H., Zhou H. F., Liu Q. X., Tian L. Y., *Chem. J. Chinese Universities*, **2026**, *47*(2), 20250257(李馥莼, 李文歆, 何姝芳, 陈毅昆, 周皓, 周海峰, 刘祈星, 田峦鸢. 高等学校化学学报, **2026**, *47*(2), 20250257)
[27] Fu L., Shi S. H., Yi J. C., Wang N. N., He Y. H., Wu Z. X., Peng J. F., Deng Y. C., Wang W. X., Wu C. K., Lyu A., Zeng X. X., Zhao W. T., Hou T. J., Cao D. S., *Nucleic Acids Res.*, **2024**, *52*(W1), W422—W431
[28] Shinde S. S., Giram P. S., Wakte P. S., Bhusari S. S., *Adv. Pharmacol.*, **2025**, *103*, 65—80

(Ed.: L, F, K)