

ogy for delivery of drugs across the blood-brain barrier[ J] . *J Pharm Sci*, 1998, 87(11) :1305—1307.

[ 11] Yang SC, Lu LF, Cai Y, *et al*. Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain[ J] . *J Control Rel*, 1999, 59(3) :299—307.

[ 12] 王杰, 张强. 长循环纳米粒[ J] . 国外医药·药学分册, 1999, 26(12) :350—354.

[ 13] Illum L. Transport of drugs from nasal cavity to the central nervous system[ J] . *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(1) :1—18.

[ 14] Sakane T, Akizuki M, Yamashida S, *et al*. The transport of drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity; the relation to the lipophilicity of the drugs[ J] . *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(9) :2456—2458.

[ 15] Sakane T, Akizuki M, Yamashida S, *et al*. The transport of drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity; the relation to the dissociation of the drugs[ J] . *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(5) :378—379.

[ 16] Sakane T, Akizuki M, Yamashida S, *et al*. The transport of drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity; the relation to the molecular weight of the drugs[ J] . *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(5) :379—381.

(收稿日期: 2002—02—06 修回日期: 2002—03—07)

磷酸二酯酶 5 抑制剂研究进展

王佳宁, 吴松

(中国医学科学院 中国协和医科大学 药物研究所开发室, 北京 100050)

[ 摘要] 男性勃起功能障碍(ED), 是临床上较为常见的一种性功能障碍疾病。磷酸二酯酶 5(PDE5)是存在于平滑肌、血小板等组织中一种有特定结构和功能的磷酸二酯酶亚型。口服 PDE5 抑制剂使环磷酸鸟苷酸水平升高, 促使血管平滑肌扩张, 能达到治疗男性 ED 的作用。目前除了西地那非以外, 还有一些结构不同的化合物具有 PDE5 抑制作用, 他们有可能成为更具疗效及选择性的 ED 治疗药物。

[ 关键词] 男性勃起功能障碍; 磷酸二酯酶 5; 先导化合物

[ 中图分类号] R977.3 [ 文献标识码] A [ 文章编号] 1003—3734(2002)07—0523—05

Recent research progress in inhibitors of phosphodiesterase type 5, a new kind of anti-male erectile dysfunction agent

WANG Jia-ning, WU Song

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

[ Abstract] Male erectile dysfunction (ED) is a common clinical sexual dysfunction. Phosphodiesterases type 5(PDE5) is one of phosphodiesterases families that are particularly abundant in smooth muscle and blood platelet. Taking the PDE5 inhibitors raises the level of cGMP, induces dilation of smooth muscle, so that cures the male ED. Besides the sildenafil, there are also some other kinds of compounds that can inhibit PDE5. Maybe they will become selective and effective anti-impotence drugs. In this paper, research progress in PDE5 inhibitors was reviewed.

[ Key words] male erectile dysfunction; phosphodiesterase type 5; leading compound

男性勃起功能障碍(male erectile dysfunction, ED)可定义为阴茎不能勃起、不能射精或二者兼具。据统计, 不同国家和种族的男性, 在 50 岁以前, 大约有 2%~7%患有 ED, 而 55~80 岁年龄段, 这个比例高达 18%~75%<sup>[1]</sup>。关于 ED 治疗控制良好的临床试验报告不多。Schwarz 公司的前列地尔(alprostadil)注射剂, 以及 Pharmacia & Upjohn 公司的类似产

品 Caverject, 还有一些新的治疗药的新型给药系统临床作用较好<sup>[2]</sup>。但这些药物中一些注射后会引阴茎疼痛、异常勃起及纤维变性; 另外成本、稳定性及其他不良反应都一定程度上限制了他们的发展<sup>[1]</sup>。

1998 年诺贝尔医学奖得主 Dr. Ferid Murad 所揭示的 EDRF/NO 的信号传导途径使阴茎勃起的生理过程得以明确: NO 激活体内鸟苷酸环化酶, 三磷

酸鸟苷酸在此酶作用下成为环磷酸鸟苷酸(cGMP),后者通过提高血管平滑肌细胞中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度而产生强大的舒张血管作用,这种舒张导致阴茎局部血流增加,从而使阴茎勃起;而磷酸二酯酶 5(PDE5)使 cGMP 代谢失活,可终止上述过程<sup>[3]</sup>,见图 1。

性刺激→促使 NO 释放→鸟苷酸环化酶(活化)

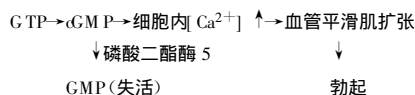


图 1 NO/cGMP 介导的阴茎勃起机制

PDE5 是对 cGMP 专属的一种磷酸二酯酶亚型<sup>[3]</sup>,参与体内一些重要的生理和病理过程,如细胞间信号的传导,细胞内钙水平的调节,以及一系列呼吸、心血管方面的疾病。PDE5 结构特征及其与 cGMP 之间作用的研究开展的较晚,系统的描述较少。但以下几点已得到证实:① PDE5 是一种特异性结合 cGMP 的磷酸二酯酶。人体中其主要存在于支气管平滑肌、阴茎海绵体及血小板中。PDE5 是阴茎中代谢 cGMP 的主要同工酶<sup>[3]</sup>。② PDE5 是由 2 个亚基二聚组成,每个亚基都有 2 个别构位点以及 1 个催化位点,他们都可和 cGMP 结合<sup>[4~6]</sup>。③ 金属离子(如  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ )对 PDE5 活性有重要作用<sup>[7,8]</sup>。总体来说,对于 PDE5 的了解并不是十分透彻,结果缺乏详尽的生理及药理学资料。

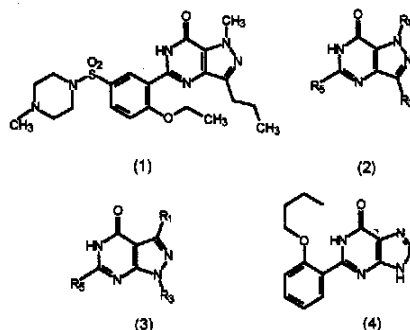
PDE5 抑制剂研究曾主要集中在心绞痛及哮喘治疗上。1998 年,ED 口服治疗药物 Sildenafil(1)的上市,为 PDE5 抑制剂研究以及 ED 治疗方法都指明了一个新方向:即通过抑制 PDE5,阻断 cGMP 代谢失活途径,使其持续发挥作用,达到治疗 ED 的目的<sup>[2]</sup>。对于 PDE5 抑制剂的研究,为研制 ED 治疗药物提供了新思路。综述了近期 PDE5 抑制剂的研究开发进展。

## 1 PDE5 抑制剂

PDE5 分布较广,故其抑制剂往往有多种生理功效。下面所提及的化合物,虽然某些并不是旨在治疗 ED(如进行抗高血压试验,冠状动脉舒张试验),但他们对 PDE5 良好的抑制性必然为开发此类药物提供新的信息。同时,由于对 PDE5 的认识不足,目前的抑制剂很大一部分是基于普筛或药物不良反应得以发现。先导化合物的类型很多,了解其结构类型,对开发这类药物将有很大帮助。

**1.1 吡唑并嘧啶酮类** 这类化合物的母体结构根据并环方式不同,可分为[4,3-d](2)与[3,4-d](3)。

其中很多种是以 Zaprinst(4)为先导化合物进行改造的<sup>[9,10]</sup>。



其中 Terret 等对西地那非的研究设计最为引人注目。首先经过筛选发现,Zaprinst 的三唑环变成吡唑环化合物(5),对 PDE5 抑制的选择性及活性有了较大的提高。并且认为(5)与 cGMP 相似的偶极距,会在空间上模拟 cGMP 的核糖环的位置。同时他们的研究也表明,(5)的 5' 位引入大基团,吡唑环上 1 位引入甲基,3 位引入正丙基是提高活性所必需的,见图 2。

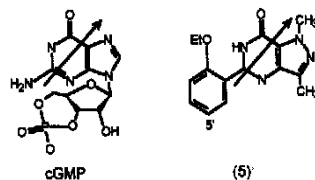


图 2 cGMP 与化合物(5)的偶极距比较

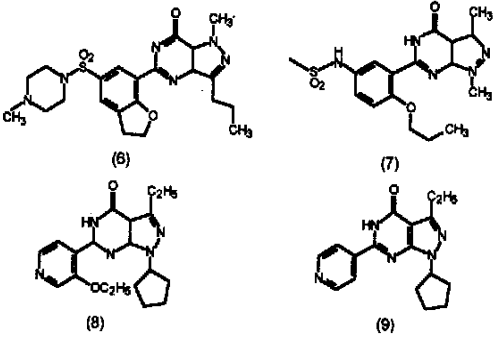
另外,2' 位上的烷氧基和嘧啶酮环上的 6 位上的氢原子形成氢键也和活性有关。利用以上的几条规律,综合药物所需的溶解性等要求,合成出了 Sildenafil。

据报道,在禁食状态下单剂口服西地那非,30~120min(平均 60min)到达最大血药浓度,半衰期为 4h。受试者空腹服用 50mg 后,0.5~4 h 起效。本品对于男性器质性和心理性阳痿都有效。其主要不良反应为头疼、脸红、消化不良、视觉障碍<sup>[11]</sup>。服用此药死亡者绝大多数为有心脏病史的患者,或与硝酸盐类药物共服者<sup>[12~14]</sup>。对于遵循医嘱的患者来说,此药为有效且耐受性好的 ED 治疗药物。

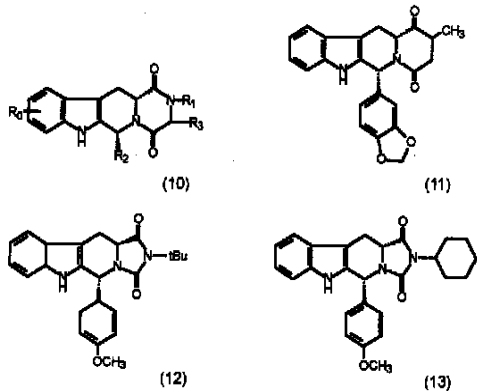
Pfizer 公司最近正在利用 RPScherer 公司的 Zydis 技术研制喷雾式新型 Viagra(伟哥),发挥药效会更快<sup>[15]</sup>。Bayer 公司在 1999 年宣布其 verdenafil(BAY-38-9456)的潜在活性大约是 Viagra 的 10 倍,并且头疼、脸红、胃部不适、色觉障碍等不良反应也减小到一个较低的程度<sup>[16]</sup>。

这类化合物中有一些 PDE5 抑制剂如 Biagra(6)比 Viagra 更具 PDE5 抑制活性<sup>[17]</sup>;DMPP(7)在肺部缺氧高血压大鼠的模型上有较好的舒张肺部

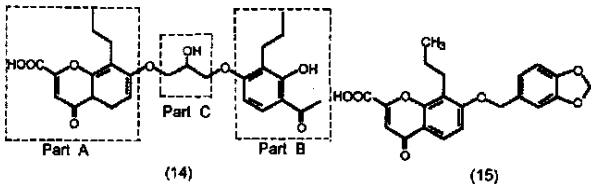
微循环作用<sup>[18]</sup>; WIN65579 (8) 和 WIN58237 (9) 也都分别具有心血管舒张活性<sup>[19, 20]</sup>。



1.2 四环类衍生物 WO9519978 中报道了一类新的 PDE5 抑制剂 (10), Lilly 与 Icos 公司联合研制开发出已进入 II 期临床的新药 Cialis (11) 即属于此类。据报道, Cialis 作为治疗 ED 的药物有显著疗效<sup>[21]</sup>。已完成的 II 期临床试验表明, 在为期 8 周的试验中, 212 位轻~重度的男性 ED 患者随机服用了 Cialis 及安慰剂, 前者勃起改善率达到 88%, 而后者只有 28%。体外试验也显示, Cialis 比西地那非具有更好的 PDE5 的选择性。如果 Cialis 能通过 III 期临床试验, 将成为 Viagra 的强有力的竞争者。另一类四环类结构如化合物 (12), 其 PDE5 的  $IC_{50} = 4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 化合物 (13) 的  $IC_{50} = 7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。



1.3 喹唑啉(酮)类 Yoshitaka 等在筛选中发现 FPL-55712 (14) 有较好的 PDE5 抑制活性。并且证实: ① A 片断是活性所必需的。② B 片断中的羟基苯基也是必需的。③ C 片断中的中心羟基不必要。于是他们改变结构形成化合物 (15)。



另外, KT-1 (16) 也具有一定的活性。结合化合物 (15) 与 (16) 设计出化合物 (17)<sup>[22]</sup>, 其  $IC_{50} = (360 \pm$

90)  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而后, 他们继续进行的工作是根据 Zaprinast 和 MY5445 (18) 的结构, 利用 MCADD 技术, 设计了另一系列的喹啉类化合物 (19)<sup>[23]</sup>, 其代表性化合物结构和活性见表 1。

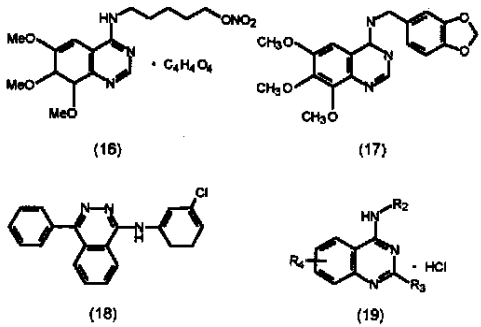


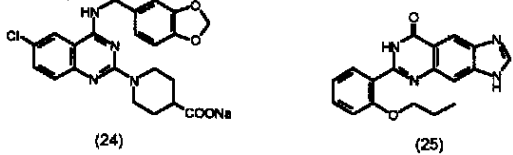
表 1 喹啉类化合物结构和活性

化合物	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$IC_{50} / \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		
				PDE1	PDE3	PDE5
20	$\text{CH}_2\text{Ph}$	1-Im	6-Cl	$> 3.0$	$> 3.0$	0.0028
21	$\text{CH}_2\text{Ph}$	1-Im	6-OMe	2.8	$> 3.0$	0.016
22	$\text{CH}_2\text{Ph}$	3-Py	6-NO <sub>2</sub>	$> 3.0$	$> 3.0$	0.010
23	$\text{CH}_2\text{Ph}$	1-Im	6-C $\equiv$ CH	/	/	0.00053

虽然这些化合物的活性高低不等, 但它们揭示了一类结构全新的 PDE5 抑制剂。

Saeki 等<sup>[24]</sup>报道了一个较高活性的化合物 E4021 (24), 其体外的选择性及活性都优于 Zaprinast。动物的离体器官实验显示, E4021 引起内皮暴露的离体猪冠状动脉的 cGMP 水平持续显著升高, 并且不影响 cAMP 水平; 此化合物对前列腺素  $F_{2\alpha}$  预收缩过的剥离内皮细胞的猪冠状动脉有舒张作用, 并且当内皮细胞存在时, 舒张作用更强。在清醒的猪体内进行的慢性实验表明, E4021 引起了剂量依赖的心外周主冠状动脉的舒张, 同时伴有平均肺动脉压的下降。虽然 Saeki 等对 E4021 的研究主要集中在心血管方面, 但此化合物对 PDE5 良好的抑制活性, 对寻找治疗 ED 药物亦有参考价值。

D' Amours 等<sup>[25]</sup>在 1995 年的研究中发现, E4021 对视觉感光受体 PDE (PDE6) 也有抑制作用<sup>[25]</sup>, 揭示了又一个新的研究方向。



最近, Bristol-Myers Squibb 公司的 Rotella 等<sup>[26]</sup>对西地那非及 Zaprinast 进行结构比较改造, 形成 N-3 取代咪唑并喹啉酮类衍生物。其中化合物 (25) 对 PDE5 的  $IC_{50}$  达到了  $(0.48 \pm 0.1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 活性比西地那非提高了 4~5 倍; 选择性上提高了 8~1 000 倍, 特别是  $IC_{50\text{PDE5}} / IC_{50\text{PDE6}}$  提高了 8 倍, 这种

选择性的提高必将会使药物的不良反应大大降低。

1.4 2, 3-二氮杂萘类 在对 E4021 进行部分结构的改造后, 形成了一类 2, 3-二氮杂萘类化合物 (26)。其中化合物 (27), (28), 有较强的 PDE5 抑制活性<sup>[27]</sup>。2, 3-二氮杂萘类化合物结构和活性见表 2。

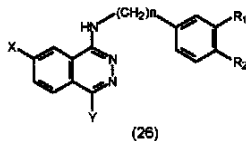


表 2 2, 3-二氮杂萘类化合物结构和活性

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	PDE5 IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>
27	6-NO <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO	3.5
28	6-CF <sub>3</sub>	3-Cl-4-MeO	5.3

化合物 (29) 所示的一系列结构是 Watanabe 等<sup>[28]</sup>发现的活性化合物。在这个专利中, 利用血小板中提取的 PDE5 进行体外抑制实验, 利用兔的离体阴茎海绵体做器官实验, 都显示出这一系列结构的 PDE5 高抑制活性及对阴茎海绵体的强大的舒张作用。化合物 (30) 的 IC<sub>50</sub> 为 0.23 nmol·L<sup>-1</sup>, EC<sub>50</sub> 为 0.7 nmol·L<sup>-1</sup>; 化合物 (31), (32) 的 IC<sub>50</sub> 分别达到 0.09 及 0.03 nmol·L<sup>-1</sup>。这一类是现在已知的最强的选择性 PDE5 抑制剂。WO9942452 中典型化合物结构及活性见表 3。

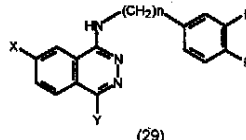


表 3 WO9942452 中典型化合物结构及活性

化合物	X	Y	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	PDE5 IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	EC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>
30	CN		1	Br	OMe	0.23	0.7
31	CN		1	Cl	OMe	0.09	/
32	CN		1	Cl	OMe	0.03	/

1.5 四环鸟嘌呤类 设计 cGMP 类似物是研究 PDE5 抑制剂的一个重要方向。Ho 等开展了一系列工作<sup>[29, 30]</sup>。他们合成了一系列鸟嘌呤的类似物 (33) (34), 并总结出几条构效关系: ① N-1 位上的苄基化会导致较差的耐受性。② 在 C-2 位的疏水性芳基取代会增加对 PDE1 的抑制活性。③ N-3 苄基化也增加对 PDE1 的抑制活性。④ N-5 位大体积烷基取代增强 PDE5 的选择性。但这些化合物对 PDE1 及 PDE5 都有抑制作用(见表 4), 且专一选择性不太高。在动物内进行的抗高血压实验中, 化

合物 (35), (36) 在 100mg·kg<sup>-1</sup> 的条件下, 使原发性高血压大鼠血压分别降低了 7.07kPa 及 6.06kPa。

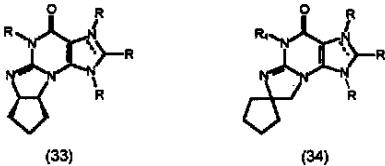
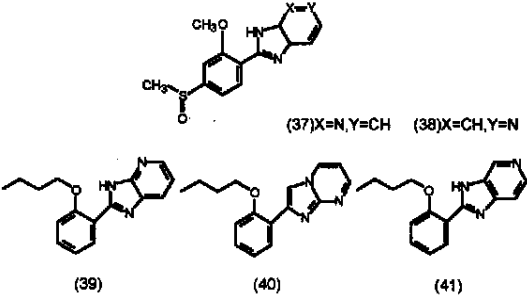


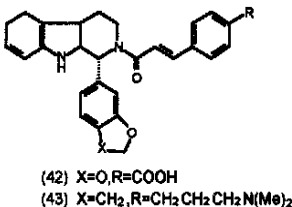
表 4 四环鸟嘌呤类化合物结构和活性

化合物	类型	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>		
						PDE1	PDE3	PDE5
35	33	H		—	CH <sub>3</sub>	15	15 000	50
36	34	H		—	CH <sub>3</sub>	14	57 000	26

1.6 咪唑并吡啶类 早期对此类化合物的研究主要针对 PDE3, 但后来发现硫马唑(sulmazole) (37) 及伊索马唑(isomazole) (38) 只有轻微的 PDE3 抑制活性, 而对 PDE5 有明显的抑制作用。据此发现另一类 PDE5 选择性抑制剂<sup>[31]</sup>。其中 (39), (40), (41) 与 Zaprinist 有相似的活性, 但选择性更好。



1.7 三环β-咪啉类 此类化合物亦有较高的 PDE5 抑制活性<sup>[32]</sup>。如 2 个较为类似的化合物 (42) (43), 其 IC<sub>50</sub> 都达到了 2 nmol·L<sup>-1</sup>。环上的肉桂酰胺取代, 苯环 4 位上吸电子与推电子取代对活性影响不大; 但咪啉β 位连接含氮二元杂环, 苯并二氧戊环, 或苯并二氢咪喃时有较高的 PDE5 抑制活性。



2 结束语 以上介绍了几种具有代表性的 PDE5 抑制剂。总之, 对于 ED 治疗的潜在有效的化合物类型较多, 并且有些在结构上并无太大的相似性, 为研究抑制剂提供了丰富的先导化合物模型。目前 PDE5 抑制剂开发的困难主要在于对 PDE5 的受体-药物作用模型并不十分清楚, 但相信随着在分子基础上对此酶的认识加深, 基于此模型而设计的 ED 治疗药物,

将会具有更高的活性和更好的选择性。

[ 作者简介 ] 王佳宁(1977—), 男, 硕士研究生。主要研究方向为新药开发。联系电话(010)63165223, E-mail: wjn-211@263.net。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Maw GN. Pharmacological therapy for treatment of erectile dysfunction[ J ]. *Annu Rep Med Chem*, 1999, 34 :71—80.
- [ 2 ] *Scrip Magazine*, 1997, 1, 58.
- [ 3 ] Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP Phosphodiesterase 5: Target of Sildenafil[ J ]. *J Biol Chem*, 1999, 274(20) :13729—13732.
- [ 4 ] Francis SH, Lincoln TM, Corbin JD, *et al.* Characterization of a novel cGMP binding protein from rat lung[ J ]. *J Biol Chem*, 1980, 255(2) :620—626.
- [ 5 ] Thomas MK, Francis SH, Corbin JD, *et al.* Substrate and kinase-directed regulation of phosphorylation of a cGMP-binding phosphodiesterase by cGMP[ J ]. *J Biol Chem*, 1990, 265(25) :14976—14978.
- [ 6 ] Thirko IV, Francis SH, Corbin JD, *et al.* Potential roles of conserved amino acid in the catalytic domain of the cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5)[ J ]. *J Biol Chem*, 1998, 273(11) :6460—6466.
- [ 7 ] Srivastava D, Fox DA, Hurwitz RL, *et al.*  $Mg^{2+}$  catalyzed hydrolysis of cyclic GMP[ J ]. *Bioorg J*, 1995, 308(2) :653—658.
- [ 8 ] Francis SH, Colbran JL, McAllister-Lucas LM, *et al.* Zinc Interaction and conserved motif of the cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase suggest that it is a zinc hydrolase[ J ]. *J Biol Chem*, 1994, 269(36) :22477—22480.
- [ 9 ] Dumâtre B, Dodic N, *et al.* Synthesis and cyclic GMP phosphodiesterase inhibitory activity of a series of 6-phenylpiazolo[3, 4-d]primidines[ J ]. *J Med Chem*, 1996, 39(8) :1635—1644.
- [ 10 ] Terret KT, Bell SA, Brown D, *et al.* Sildenafil (Viagra), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction[ J ]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1996, 6(15) :1819—1824.
- [ 11 ] 施仲伟. 心脏病患者应慎用 Sildenafil[ J ]. 国外医学·心血管疾病分册, 1999, 26(6) :349—351.
- [ 12 ] Freenstra J, Drie-Pierik RJHM. Acute myocardial infarction associated with sildenafil[ J ]. *Lancet*, 1998, 352(9132) :957—958.
- [ 13 ] Rosen RC. Sildenafil: medical advance or media event[ J ]. *Lancet*, 1998, 351(9116) :1599—1600.
- [ 14 ] Bradbury J. Is the honeymoon over for viagra[ J ]? *Lancet*, 1998, 351(9116) :1635.
- [ 15 ] 开发中的男性性功能障碍治疗药[ EB/OL ]. <http://www.999.com.cn>, 2002—05—12.
- [ 16 ] Vardenafil significantly improves ability to successfully complete intercourse in diverse population[ EB/OL ]. <http://www.prous.com>, 2001—04—17.
- [ 17 ] CA(132)180536.
- [ 18 ] Saadia E, Bernadette R. Effect of DMPPO, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, on hypoxic pulmonary hypertension in rats[ J ]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125(4) :681—688.
- [ 19 ] Silver PJ, Pagani ED, Dundore PRL, *et al.* Cardiovascular activity of WIN65579, a novel Inhibitor of cyclic GMP phosphodiesterase 5[ J ]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 349(213) :263—268.
- [ 20 ] Silver PJ, Dundore RL, Bode CD, *et al.* Cyclic GMP potentiation by WIN58237, a novel cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitor[ J ]. *J Pharm Exp Ther*, 1994, 271(3) :1143—1149.
- [ 21 ] Cialis demonstrates extended duration in clinical trials in ED. <http://www.prous.com>, 2001—05—03.
- [ 22 ] Takase Y, Saeki T, Fujimoto M, *et al.* Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. 1. the discovery of a novel potent inhibitor 4-((3, 4-(Methylenedioxy) benzyl) amino)-6, 7, 8-trimethoxyquinazolin[ J ]. *J Med Chem*, 1993, 36(24) :3765—3770.
- [ 23 ] Lee JS, Konishi Y, Yu DT, *et al.* Discovery of potent cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. 2-pyridyl and 2-imidazolylquinazolines possessing cyclic GMP phosphodiesterase and thromboxane synthesis inhibitory activities[ J ]. *J Med Chem*, 1995, 38(18) :3547—3557.
- [ 24 ] Saeki T, Adachi H, Takase Y, *et al.* a selective type V phosphodiesterase inhibitor, E4021, dilates porcine large coronary artery[ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272(2) :825—831.
- [ 25 ] D'Amours MR. Potency and mechanism of action of E4021, a Type 5 phosphodiesterase isozyme selective inhibitor, on the photoreceptor phosphodiesterase depend on the state of action of the enzyme[ J ]. *Mol Pharmacol*, 1995, 55(3) :508—514.
- [ 26 ] Rotella DP, Sun Z, Zhu Y, *et al.* N-3-substituted imidazoquinazolinones, potent and selective PDE5 inhibitors as potential agents for treatment of erectile dysfunction[ J ]. *J Med Chem*, 2000, 43(7) :1257—1263.
- [ 27 ] Watanabe N, Kasasawa Y, Takase Y, *et al.* 4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted Phthalazines; Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5[ J ]. *J Med Chem*, 1998, 41(18) :3367—3372.
- [ 28 ] Watanabe N, Itaru T, Hideyuki A, *et al.* Phthalazine derivatives and remedies for erectile dysfunction[ P ]. JP, WO 9942452, 1999—08.
- [ 29 ] Ho GD, Silverman L, Bercovici A, *et al.* Synthesis and evaluation of potent and selective cGMP phosphodiesterase inhibitors[ J ]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(1) :7—12.
- [ 30 ] Ahn HS, Bercovici A, Boykow G, *et al.* Potent Tetracyclic Guanine Inhibitors of PDE1 and PDE5 cyclic guanine monophosphate Phosphodiesterase with oral antihypertensive activity[ J ]. *J Med Chem*, 1997, 40(14) :2196—2210.
- [ 31 ] Coates WJ, Connolly B, Dhanak D, *et al.* Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition by imidazopyridines; analogues of sulmazole and isomazole as inhibitors of the cGMP specific phosphodiesterase[ J ]. *J Med Chem*, 1993, 36(10) :1387—1392.
- [ 32 ] Bombard A. Carboline derivative[ P ]. Fr: WO 9743287, 1997—10.

(收稿日期: 2002—01—30)