

PDE-4 抑制剂的研究进展

唐波, 傅榕庚, 盛文兵, 卢茂芳, 张春桃*

(湖南中医药大学 药学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: 磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 是第二信使环磷酸腺苷 (cAMP) 的特异性水解酶。近年来, 对磷酸二酯酶-4 抑制剂的研究为临床上新型抗炎及抗精神失常药物的研发提供了思路。综述了近几年磷酸二酯酶-4 抑制剂的研究进展, 介绍了磷酸二酯酶-4 抑制剂与受体蛋白的结合模式, 为进一步寻找磷酸二酯酶-4 抑制剂提供参考依据。

关键词: 磷酸二酯酶-4; 研究进展; 磷酸二酯酶-4 抑制剂

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2015)09-0803-06

Progress of PDE-4 Inhibitors TANG Bo, FU Rong-geng, SHENG Wen-bing, LU Mao-fang, ZHANG Chun-tao* (College of Pharmacy, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China), Huaxue Shiji 2015, 37(9) 803~808

Abstract: Phosphodiesterase-4 (PDE-4) is a specific hydrolase of the second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP). In recent years, the research of phosphodiesterase-4 inhibitors provides an ideal for the development of new anti-inflammatory and clinical antipsychotic drugs. This work covers the recent progress of phosphodiesterase-4 inhibitors and binding manner, and provides reference for the further study of phosphodiesterase-4 inhibitors.

Key words: phosphodiesterase-4; research progress; phosphodiesterase-4 inhibitor

磷酸二酯酶 (Phosphodiesterases, PDEs) 是一个庞大的家族, 能将体内的环磷酸腺苷 (cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cGMP) 水解为无活性的 5'-磷酸腺苷 (5'-AMP) 和 5'-磷酸鸟苷 (5'-GMP)。PDE-4 是磷酸二酯酶家族重要成员之一, 能够选择性的水解 cAMP^[1]。PDE-4 分为 PDE-4 A~D 4 种亚型, 除 PDE-4C 外, 其余亚型主要分布在嗜酸性粒细胞、T 细胞、中性粒细胞和单核细胞等炎症细胞, PDE-4 抑制剂可升高 cAMP 水平, 用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、抑郁症等多种疾病^[2]。

1 PDE-4 的结构特点

PDE 抑制剂对 PDEs 的选择性主要由组成蛋白质的氨基酸多样性所决定, 但 PDEs 有相似的基因序列, 因此有相似的三维结构域^[3]。研究发现^[4], PDE-4 有 3 个活性区域, 即 M 区 (含有 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 等金属离子)、S 区 (溶剂填充的边缘口袋) 和 Q 区 (由保守的谷氨酰胺、苯丙氨酸和异亮氨酸组成的 P 钳子口袋及 Q1、Q2 两个疏水口袋构成, 并且 Q1 的疏水空间较 Q2 小)。PDE-4 抑制剂主要通过这 3 个活性区域结合产生抑制作用。

2 PDE-4 抑制剂

2.1 儿茶酚醚类

儿茶酚醚类 PDE-4 抑制剂很早就有报

道^[2,5], 其与 PDE-4 的结合模式^[6]为: 1) 通过抑制剂的两个醚氧原子与酶的谷氨酰胺以氢键结合; 2) 两个疏水基团 R^1 和 R^2 分别与酶的 Q1、Q2 疏水口袋作用, R^1 以不大于甲基的疏水基取代为宜, R^2 以较大的疏水基取代 (如环戊基等) 为宜; 3) 苯环 B 与苯丙氨酸产生 $\pi-\pi$ 共轭作用; 4) A 与酶的 M 区产生亲水作用; 5) C 与酶的 S 区域表面的溶剂分子作用; 6) 连接基可以是酰胺、酮或五元环, 以便与周围的水分子氢键结合。

Künnerle 等^[7]合成化合物 1~6, 酰胺上的氢以甲基取代时活性强 (化合物 1、2 的 IC_{50} 值 $>10 \mu\text{mol/L}$, 化合物 4~6 的 IC_{50} 值 $<1 \mu\text{mol/L}$)。若 A、B 两环都以 3- β -二甲氧基取代活性较强, 而仅 A 环以 3- β -二甲氧基取代则活性很低 (化合物 3、4 的 IC_{50} 值分别为 10 、 $0.3 \mu\text{mol/L}$)。若只在 B 环以 3- β -二甲氧基取代活性也强 (化合物 5 的 IC_{50} 值为 $0.14 \mu\text{mol/L}$)。说明化合物以 3- β -二甲氧基在远离酮羰基的苯环 (B 环) 取代活性强。从化

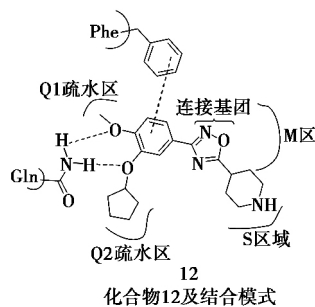
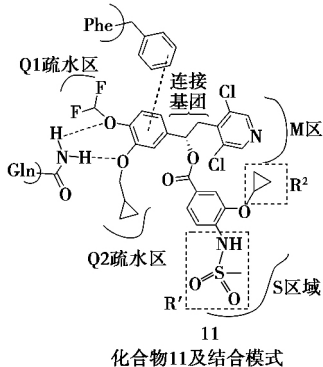
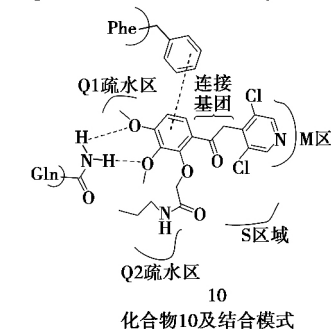
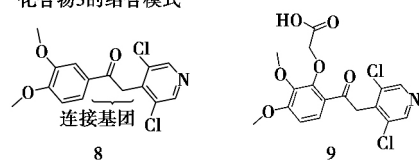
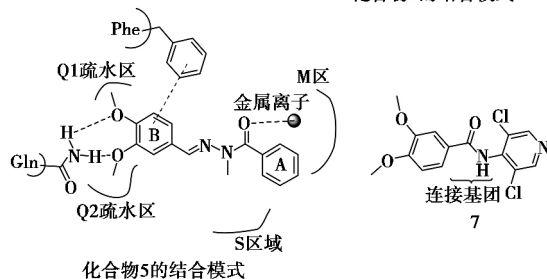
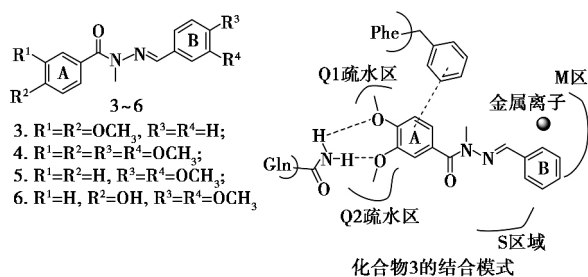
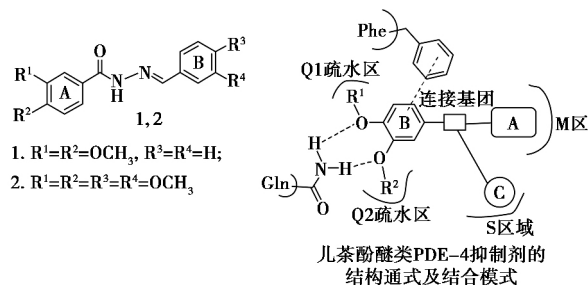
收稿日期: 2015-01-21

基金项目: 2013 年湖南省教育厅资助研究生创新课题 (CX2013B337); 湖南省教育厅药学特色专业资助项目。

作者简介: 唐波 (1989-) 男, 湖南永州人, 硕士生, 主要从事合成药物化学研究。

通讯作者: 张春桃, E-mail: zct1201@126.com。

合物 3、5 的结合模式分析,羰基通过水分子与锌离子作用,由于化合物 3 羰基离金属离子远,不能与金属离子作用,故活性低于化合物 5; A 环(苯环)



儿茶酚醚类 PDE-4 抑制剂

Catechol ether PDE-4 inhibitors

上的取代基团可影响羰基的电子云密度, A 位以给电子基(羟基、甲氧基)取代活性更强(化合物 6 的 IC_{50} 值为 $0.05 \mu\text{mol/L}$)。

Felding 等^[8]合成化合物 7~10, 连接基团用乙酰片段或甲酰胺片段取代活性相近(化合物 7、8 的 IC_{50} 值分别为 17、13 nmol/L), 而当苯环 2 位有取代基时, 连接基团受空间位阻影响而改变构象使活性下降。因此, 在苯环 2 位引入基团时, 连接基以刚性的乙酰片段取代为宜。从化合物 10 结合模式分析, 苯环 2 位的疏水基可延伸到 Q2 疏水口袋, 因此苯环 3 位不宜以大基团取代基(空间位阻作用), R 以疏水基取代活性增强(化合物 9、10 的 IC_{50} 值分别为 3 760、5 nmol/L)。

Armani 等^[9]在连接基团上接入酯基合成化合物 11, 从结合模式分析, 化合物 11 的 S-构型活性强(IC_{50} 值为 0.04 nmol/L), R^1 以亲水性基团取代活性强, 以甲氨基等疏水性基团取代活性弱; R^2 以疏水性基团取代活性强, 以羟基则活性减弱。

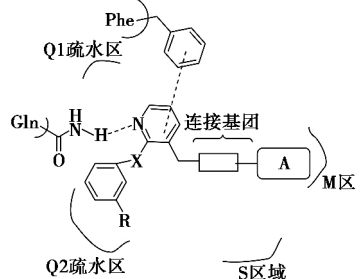
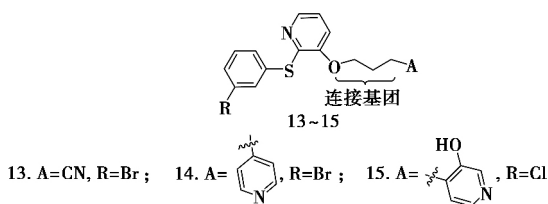
Kumar 等^[10]以五元 1,2,4-噁二唑环为连接基合成化合物 12($IC_{50} = 5.28 \mu\text{mol/L}$), 哌啶用苯基或吡啶取代活性减弱, 若用酰基和甲磺酰胺基取代哌啶氮上的氢, 则活性减弱。从结合模式分析, 哌啶位于酶的 S 区域, 作为氢键供体与周围分子氢键结合。因此, 哌啶氮上的氢被取代活性减弱。

2.2 吡啶类

吡啶类抑制剂与 PDE-4 的结合模式为: 1) 通过吡啶的氮原子与谷氨酰胺形成氢键; 2) 吡啶环与苯丙氨酸产生 $\pi-\pi$ 共轭作用, A 环与酶的 M 区产生亲水作用; 3) 连接基的长度直接影响 A 环与酶的 M 区作用, X 不能是氢键供体(如亚氨

基),可为氧或硫。

Kato 等^[11]合成化合物 13~15,连接基团的碳链长度为 3 时活性较强(化合物 13 的 IC_{50} 值为 $0.104 \mu\text{mol/L}$),氟基以吡啶取代合成活性更强的化合物 14(IC_{50} 值为 $0.034 \mu\text{mol/L}$)。因化合物 14 的亲脂性较强,容易穿过血脑屏障进入脑部引起呕吐,所以在 A 吡啶环的 3 位引入极性基团增加亲水性,减小中枢副作用^[12]。化合物 15 扩支气管作用下降,但对 PDE-4 的抑制活性保持不变(化合物 15 的 IC_{50} 值为 $0.016 \mu\text{mol/L}$)。硫以氧、亚甲基取代时活性不变,以亚氨基、羰基取代则活性下降。



吡啶类PDE-4抑制剂结构通式及结合模式

吡啶类 PDE-4 抑制剂

Pyridine PDE-4 inhibitors

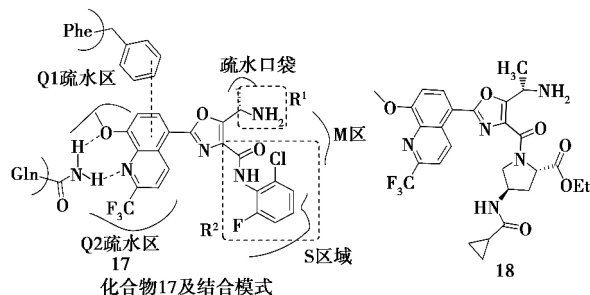
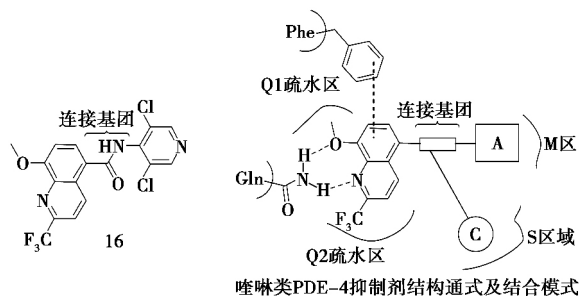
2.3 喹啉类

喹啉类抑制剂与 PDE-4 的结合模式为^[13]:

1) 甲基和二氟甲基分别与酶的 Q1、Q2 口袋疏水结合; 2) 喹啉环与苯丙氨酸产生 $\pi-\pi$ 共轭作用, A 与酶的 M 区产生亲水作用; 3) C 通过疏水力、氢键与酶的 S 区作用。

Kojima 等^[14]合成化合物 16(IC_{50} 值为 0.27 nmol/L)。化合物 16 的连接基团以乙酰片段、乙烯片段取代时活性降低近 10 倍,若将酰胺位置调换,活性下降近 2 000 倍。连接基团对药物的活性产生重要的影响,与连接基团和周围的水分子产生的作用力有关。Kuang 等^[15]合成活性更强化合物 17(IC_{50} 值为 0.03 nmol/L)。R¹ 为 S 型活性较强,其甲基位于一个小的疏水口袋,因此, R¹ 的甲基以较大的基团如丙基、异丙基取代时活性减弱。对 R² 进一步修饰得到化合物 18,对 PDE-

4 的选择性增强^[16]。



喹啉类 PDE-4 抑制剂

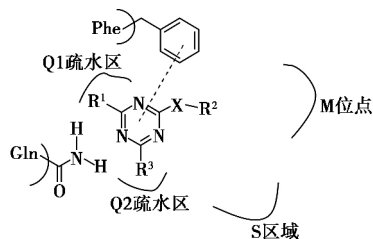
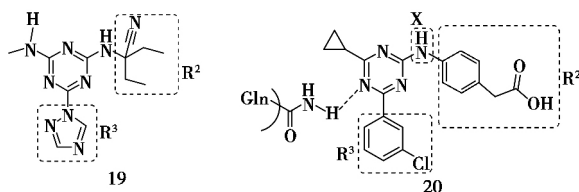
Quinoline PDE-4 inhibitors

2.4 三嗪类

三嗪类抑制剂与 PDE-4 的结合模式为:

1) R¹、R³ 分别与酶的 Q1、Q2 口袋产生疏水作用; 2) 三嗪环与苯丙氨酸产生 $\pi-\pi$ 共轭作用; 3) R² 与酶的 S 区域亲水或疏水作用。

Gewald 等^[17]合成化合物 19(IC_{50} 值为 0.27 nmol/L)。通过 R³ 与谷氨酰胺形成氢键,以含氮的芳环取代活性时较强,亲水性基团取代时活性较弱; R² 以含氟基的饱和环取代时活性较强,与 R² 相连的氨基氢以甲基取代时活性下降。化合物 20 对 PDE-4 的活性下降,但对 PDE-4 亚型的选择性抑制增强(抑制 PDE-4B 的 IC_{50} 值为 251 nmol/L ; 抑制 PDE-4D 的 IC_{50} 值为 $1 489 \text{ nmol/L}$)^[18], R³ 苯环上的氯换成氟或位置改变时对 PDE-4B



三嗪PDE-4抑制剂结构通式及结合模式

三嗪类 PDE-4 抑制剂

Three triazine PDE-4 inhibitors

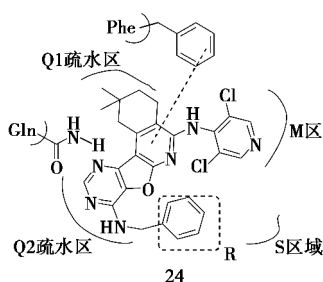
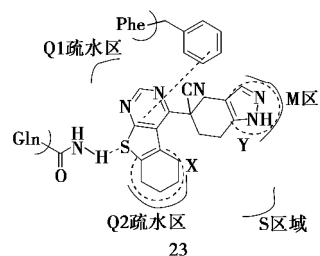
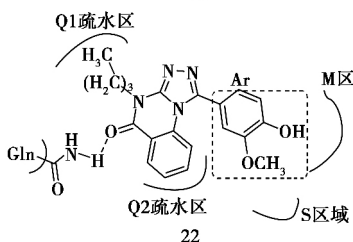
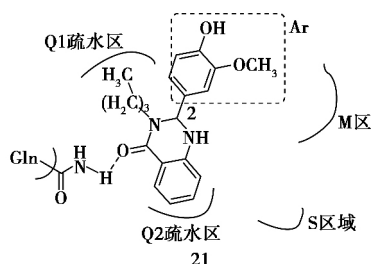
抑制作用均下降; X 以甲氨基、氧取代时活性下降; R² 的羧基是决定选择性的关键因素。

2.5 其他结构类

Elansary 等^[19] 合成化合物 21 和 22, 化合物 21 的喹唑的 2 位为芳基 Ar 不能与酶的 M 区接近, 故活性弱。拼合成三氮唑后(化合物 22), 由于 Ar 能延伸至酶的 M 区与金属离子作用, 故活性增强。

Adepu 等^[20] 合成噻吩并嘧啶类化合物 23 (IC_{50} 值为 20 $\mu\text{mol/L}$)。从结合模式分析, X 以五、六、七饱和烷烃取代活性较强; Y 以嘧啶、吡唑取代活性较强, 用嘧啶酮、吡唑酮取代则活性弱, 这可能与空间位阻有关。

Taltavull 等^[21] 合成化合物 24 (IC_{50} 值为 0.02 nmol/L), 从结合模式分析 4 个拼合环分别位于酶的 Q1、Q2 两个疏水口袋; 3- β -二氯-4-吡啶位于酶的 M 区; R 若以具有长链烃的基团取代, 可能



其他结构类 PDE-4 抑制剂

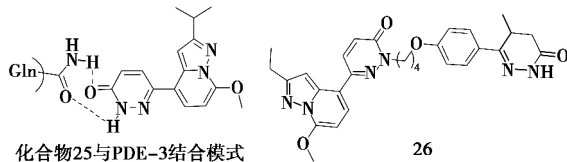
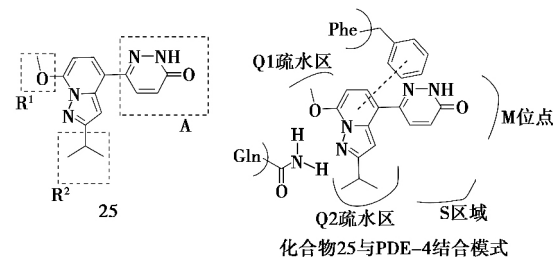
Other PDE-4 inhibitors

延伸到酶的 S 区域, 因此以极性基团取代活性增强。

2.6 拼合型的双重作用药物

2.6.1 PDE-3/4 双重抑制剂

PDE-3 抑制剂对支气管的舒张作用强于 PDE-4 抑制剂, 因此 Allcock 等^[22] 合成了吡唑并吡啶类 PDE-3/4 双重抑制的化合物 25 (IC_{50} 值为 2.75 $\mu\text{mol/L}$; 抑制 PDE-4 的 IC_{50} 值为 2.58 $\mu\text{mol/L}$)。从结合模式分析, 拼合环部分主要作用于 PDE-4, 因此, 对 R¹、R² 修饰主要影响对 PDE-4 的作用, R¹、R² 分别位于酶的 Q1、Q2 两个疏水区, 以非极性的小基团取代活性强(由于拼合环的吡唑占据一部分 Q2 口袋, 所以 R² 以小的疏水基取代活性强); A 部分的哒嗪酮主要作用于 PDE-3, 将哒嗪酮还原为二氢哒嗪酮后, 在二氢哒嗪酮 5 位以一个甲基取代后对 PDE-3/4 抑制活性增强^[23]。因为二氢哒嗪酮仲氨上的氢与 PDE-3 的谷氨酰胺酸形成氢键, 烷基化后对 PDE-3 抑制作用下降, 但引入长链烷基可同时增强对 PDE-3/4 抑制剂活性(化合物 26 抑制 PDE-3 的 IC_{50} 值为 1.2 nmol/L; 抑制 PDE-4 的 IC_{50} 值为 1.7 nmol/L)^[24]。

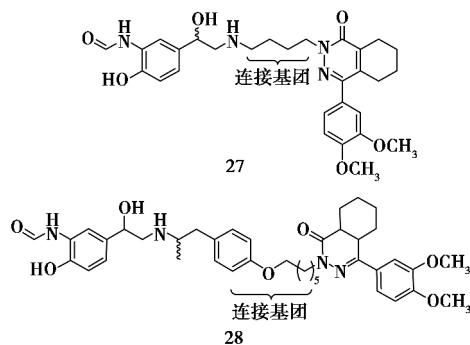


PDE-3/4 双重抑制剂

PDE-3/4 dual inhibitors

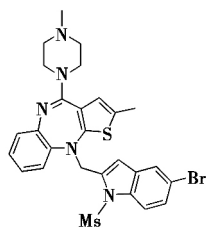
2.6.2 PDE-4 抑制剂与 β_2 受体激动剂拼合物

β_2 受体激动剂能够舒张气道平滑肌、缓解哮喘症状, 因此 Shan 等^[25] 将 β_2 受体激动和 PDE-4 抑制剂拼合, 合成具有激动抑制双重作用的化合物 27 (激动 β_2 肾上腺素受体激动的 pEC_{50} 值为 10.0; 抑制 PDE-4 的 IC_{50} 值为 0.265 $\mu\text{mol/L}$)。在连接基中引入苯环可增强对 PDE-4 的抑制作用(化合物 28 对 β_2 肾上腺素受体激动的 pEC_{50} 值为 9.0; 对 PDE-4 的 IC_{50} 值为 0.092 $\mu\text{mol/L}$)^[26]。

PDE-4 抑制剂与 β_2 受体激动剂拼合物Combined compound of PDE-4 inhibitor and β_2 agonists

2.6.3 PDE-4 抑制剂与抗精神药拼合物

奥氮平有抗恶心作用,因此 Gorja 等^[27]将奥氮平与 PDE-4 抑制剂拼合,合成化合物 29(抑制 PDE-4B 的 IC_{50} 值为 $1.1 \mu\text{mol/L}$;抑制 PDE-4D 的 IC_{50} 值为 $10 \mu\text{mol/L}$)。化合物 29 对 PDE-4B 的选择性是 PDE-4D 的 10 倍,可能减少恶心、呕吐不良反应。

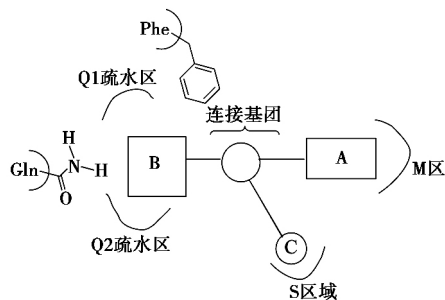


PDE-4 抑制剂与抗精神药拼合物

Combined compound of PDE-4 inhibitor and antipsychotic

3 PDE-4 构效关系的总结

综上所述, PDE-4 抑制剂的构效关系为: 1) B 与酶的 Q 口袋形成疏水作用,因此以苯、芳杂环、拼合芳环等疏水环取代为宜。并且 B 与苯丙氨酸产生 $\pi-\pi$ 共轭,芳环的平面越大,产生的共轭作用越强,活性也越强。B 必需含有可与谷氨酰胺形成氢键的受体或供体,这是增强活性及对 PDE-4 选择性的重要因素; 2) A 与酶的 M 区金属



PDE-4 抑制剂结构通式及结合模式

General structure and binding conformation of PDE-4 inhibitors

离子或水分子产生作用,因此以极性基团取代为宜。并且,以含芳环的极性基团(如吡啶等)取代活性强。化合物中若没有 A 部分的作用,则活性减弱; 3) 连接基团不仅决定了整个化合物分子的长度,还与周围的水分子产生氢键作用。因此,以含氧、氮等原子的基团取代为宜(如酰胺、吡啶等); 4) C 主要与酶的 S 区域作用,对这部分改造主要影响药物对 PDE-4 亚型的选择性及整个药物分子的脂溶性,对活性影响不大。

4 结束语

PDE-4 抑制剂有着广泛的药理作用,可用于治疗 COPD、阿尔兹海默病等多种疾病。有些已上市的 PDE-4 抑制剂因其对亚型选择差,限制其临床应用;有些则仍处于临床研究阶段。随着对 PDE-4 抑制剂的深入研究,将能筛选出安全系数更高、选择性更好、副作用更少的药物。

参考文献:

- [1] LUGNIER C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents [J]. *Pharmacol. Ther.* 2006, **109**(3): 366-398.
- [2] GAVALDA A, ROBERTS R S. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010-2012) [J]. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2013, **23**(8): 997-1016.
- [3] HUAI Qing-huai, WANG Huan-chen, SUN Ying-jie. Three-dimensional structures of PDE-4D in complex with roliprams and implication on inhibitor selectivity [J]. *Structure* 2003, **11**(7): 865-873.
- [4] CARD G L, ENGLAND B P, SUZUKI Y. Structural basis for the activity of drugs that inhibit phosphodiesterases [J]. *Structure* 2004, **12**(12): 2233-2247.
- [5] PAGES L, GAVALDA A, LEHNER M D. PDE-4 inhibitors: a review of current developments (2005-2009) [J]. *Expert Opin. Ther. Patents* 2009, **19**(11): 1501-1519.
- [6] GAURAVE A, GAUTAM V, SINGH R. Quantitative structure activity relationship and design of phenyl alkyl ketone derivatives as inhibitors of phosphodiesterase 4 [J]. *Curr. Enzyme Inhib.* 2014, **10**(1): 69-80.
- [7] KÜNNERLE A E, SCHMITT M, CARDOZO S V S et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of N-acylhydrazones and novel conformationally constrained compounds as selective and potent orally active phosphodiesterase-4 inhibitors [J]. *J. Med. Chem.* 2012, **55**

- (17): 7 525-7 545.
- [8] FELDIG J , SORESENSEN M D , POULSEN T D , et al. Discovery and early clinical development of 2-{6-[2-(3,5-dichloro-4-pyridyl) acetyl]-2,3-dimethoxyphenoxy}-N-propylacetamide (LEO29102), a soft-drug inhibitor of phosphodiesterase 4 for topical treatment of atopic dermatitis [J]. *J. Med. Chem.* 2014 **57**(14): 5 893-5 903.
- [9] ARMANI E , AMARI G , RIZZI A , et al. Novel class of benzoic acid ester derivatives as potent PDE-4 inhibitors for inhaled administration in the treatment of respiratory diseases [J]. *J. Med. Chem.* 2014 **57**(3): 793-816.
- [10] KUMAR D , PATEL G , VIJAYAKRISHNAN L , et al. Design and synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles as potent inhibitors of phosphodiesterase 4B2 [J]. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2012 **79**(5): 810-818.
- [11] KATO Y , KAWASAKI M , NIGO T , et al. Identification of 2,3-disubstituted pyridines as potent, orally active PDE-4 inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem.* 2013 **21**(18): 5 851-5 854.
- [12] KAWASAKI M , FUSANO A , NIGO T , et al. Identification of 2,3-disubstituted pyridines as potent, non-emetic PDE-4 inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014 **24**(12): 2 689-2 692.
- [13] MARELLA A , TANWAR O , SAHA R , et al. 3D Quantitative structure-activity relationship for quinoline, benzimidazole and benzofuran-based analogs as phosphodiesterases IV (PDE-IV) inhibitors [J]. *Med. Chem. Res.* 2013 **22**(11): 5 153-5 166.
- [14] KOJIMA A , TAKITA S , SUMIYA T , et al. Phosphodiesterase inhibitors. part 6: design, synthesis and structure-activity relationships of PDE-4-inhibitory pyrazolo[1,5-a]pyridines with anti-inflammatory activity [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013 **23**(19): 5 311-5 316.
- [15] KUANG Rong-ze , SHUE H J , XIAO Li , et al. Discovery of oxazole-based PDE-4 inhibitors with picomolar potency [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012 **22**(7): 2 594-2 597.
- [16] TING P C , LEE J F , KUANG Rong-ze , et al. Discovery of oral and inhaled PDE-4 inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013 **23**(20): 5 528-5 532.
- [17] GEWALD R , GRUNWALD C , EGERLAND U , et al. Discovery of triazines as potent, selective and orally active PDE-4 inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013 **23**(15): 4 308-4 314.
- [18] HAGEN T J , MO Xue-sheng , BURGIN A B , et al. Discovery of triazines as selective PDE-4B versus PDE-4D inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014 **24**(16): 4 031-4 034.
- [19] ELANSARY A K , KADRY H H , AHMED E M , et al. Design, synthesis and in vitro PDE4 inhibition activity of certain quinazolinone derivatives for treatment of asthma [J]. *Med. Chem. Res.* 2012 **21**(11): 3 327-3 335.
- [20] ADEPU R , RAMBABU D , PRASAD B , et al. Novel thieno[2,3-d]pyrimidines: their design, synthesis, crystal structure analysis and pharmacological evaluation [J]. *Org. Biomol. Chem.* 2012 **10**(29): 5 554-5 569.
- [21] TALTAUVULL J , SERRAT J , GRACIA J , et al. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel and potent phosphodiesterase type 4 inhibitors [J]. *Eur. J. Med. Chem.* 2011 **46**(10): 4 946-4 956.
- [22] ALLCOCK R W , BLAKLI H , JIANG Zhong , et al. Phosphodiesterase inhibitors. part 1: synthesis and structure-activity relationships of pyrazolopyridine-pyridazinone PDE inhibitors developed from ibudilast [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011 **21**(11): 3 307-3 312.
- [23] OCHIAI K , ANDO N , IWASE K , et al. Phosphodiesterase inhibitors. part 2: design, synthesis and structure-activity relationships of dual PDE3/4-inhibitory pyrazolo[1,5-a]pyridines with anti-inflammatory and bronchodilatory activity [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011 **21**(18): 5 451-5 456.
- [24] OCHIAI K , TAKITA S , KOJIMA A , et al. Phosphodiesterase inhibitors. part 5: hybrid PDE3/4 inhibitors as dual bronchorelaxant/anti-inflammatory agents for inhaled administration [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013 **23**(1): 375-381.
- [25] SHAN Wen-jun , HUANG Ling , ZHOU Qi , et al. Dual β_2 -adrenoceptor agonists-PDE-4 inhibitors for the treatment of asthma and COPD [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012 **22**(4): 1 523-1 526.
- [26] HUANG Ling , SHAN Wen-jun , ZHOU Qi , et al. Design, synthesis and evaluation of dual pharmacology β_2 -adrenoceptor agonists and PDE-4 inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014 **24**(1): 249-253.
- [27] GORJA D R , MUKHERJEE S , MEDA C L T , et al. Novel N-indolylmethyl substituted olanzapine derivatives: their design, synthesis and evaluation as PDE-4B inhibitor [J]. *Org. Biomol. Chem.* 2013 **11**(13): 2 075-2 079.