

· 药物化学 ·

## 磷酸二酯酶 5 抑制剂的研究进展

潘涛<sup>1</sup>, 赵庆杰<sup>2</sup>, 吕小伟<sup>2</sup>, 潘亚菊<sup>3</sup>, 吴秋业<sup>3</sup> (1. 上海国际和平妇幼保健院, 上海 200000; 2. 第二军医大学药学院药学 99 级实习生; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

**摘要 目的:**介绍磷酸二酯酶 5 抑制剂的研究进展。**方法:**以国外有代表性的文献为依据, 进行分析、归纳和整理。**结果:**综述了这类化合物的作用机制、构效关系及其他相关活性的研究进展。**结论:**磷酸二酯酶 5 (PDE5) 抑制剂的活性与治疗阳痿的作用密切相关, 其最初是作为治疗心血管系统的药物来研究, 现在对阳痿治疗研究是普遍关注的热点。

**关键词** 磷酸二酯酶 5 抑制剂; 阳痿; 构效关系

**中图分类号:** R979.9

**文献标识:** B

**文章编号:** 1006-0111(2002)06-0365-06

磷酸二酯酶 5 (PDE5) 是环核苷酸水解酶族的一种, 能特异性水解 cGMP, cGMP 是一种细胞内关键的第二信使。PDE5 抑制剂最初被用来作为治疗心绞痛和高血压的药物来研究, 如昔地那非最初的临床研究是用于心绞痛和高血压的治疗, 现在主要用于对阳痿的治疗。其开创了对阳痿治疗的一个全新领域。其作用机制主要抑制 PDE5 酶, 而达到治疗阳痿的目的。昔地那非药物占据 ED (erectile dysfunction) 市场的 90% 以上, 每年该药的销售额达数

十亿美元。鉴于这类药物的巨大市场, 对这类化合物进行结构修饰, 以期能显著提高 PDE 的选择性, 特别是减少对 PDE1, PDE6 的活性, 这将会减少视力障碍、潮红及发热的发病率, 并减少在体内与含硝基、亚硝基化合物之间的反应。当前, 昔地那非的剂量限制在每日剂量 100mg 以内, 但由于提高了选择性和效能, 有可能扩大剂量以提高西地那非的效能。

### 1 PDE5 抑制剂的作用机制

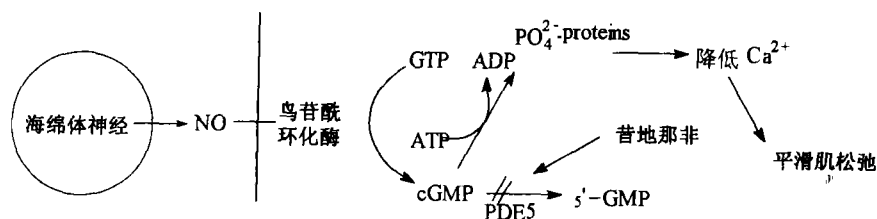


图 1 PDE5 抑制剂的作用机制

ED 就是指阴茎不能勃起或勃起不坚而不能性交<sup>[1]</sup>。很多因素能引起 ED, 如先天性疾病, 包括先天性高血压、糖尿病、心脏病和脊髓损伤等, 另外抽烟、年龄、心理影响等也是一个重要因素。前列腺癌的外科手术也能引起 ED<sup>[1]</sup>。据统计, 在美国有高于 3000 万的男性患有不同程度的阳痿症状, 其中, 年龄是一个重要的原因, 马萨诸塞老年研究社曾统计: 40 岁左右的男性有 39% 患有 ED, 70 岁左右的男性有 70% 患有 ED, 其中, 对于易患心血管病和糖尿病的患者, 更易患上 ED, 据统计, 半数的男性糖尿病患者患有 ED。近来, 人们报道了许多关于引起 ED 的主要诱因及 ED 的病理心理学特性的评论, 也报道了昔地那非治疗 ED 的作用机制及药理毒理方面的结论。

PDE5 存在于人体阴茎内的海绵组织中, 主要具有水解 cGMP 的活性, 由于勃起是一个伴随血液动力学的变化的过程, 其中, 血管平滑肌的变化是勃起的一个显著特点。勃起是在直接刺激阴茎或有心理性刺激的情况下发生。勃起时, 去甲肾上腺素中的神经递质 NO 不断释放出来, 此时海绵组织由交感神经支配, 释放出的 NO 扩散于组织中并激活鸟苷酰环化酶, 鸟苷酰环化酶能把 GTP 转化为 cGMP, 同时, 环核苷酸激活蛋白激酶 (PKG), 从而开始了一连串的磷酸化作用。许多蛋白被激活, 包括肌浆网磷酸受钙蛋白, 肌醇磷酸酯受体, Ca<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 通道蛋白, Ca<sup>+</sup>-ATP 酶, 这种反应链使得 Ca<sup>+</sup> 浓度不断减少, 引起动脉血管不断收缩, 从而使阴茎内血流减少, 海绵组织膨大。阴茎不断的膨大, 促使静脉不断

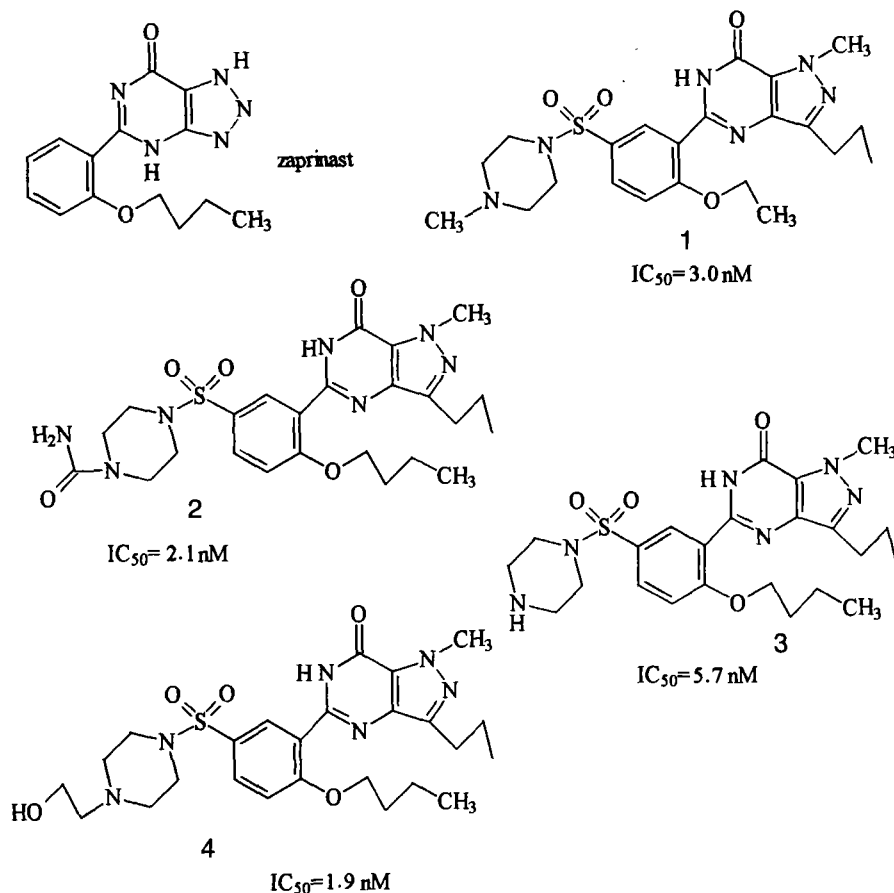
的收缩,从而血流量减少,海绵组织间的压力增大,于是就产生了勃起<sup>[2]</sup>。

PDE5 抑制剂能使 cGMP 水平升高,产生欲望的药理学效应,但这种作用机制不像前列腺素 E<sub>1</sub> 一样会自发勃起,它需要性刺激的基本条件。当 NO 水平降低的时候,会降低鸟苷酰环化酶的活性,使得 PDE5 抑制剂的活性显著减少,这种特性降低了病人阴茎异常勃起的发病率。相对于对全身血液循环的影响,昔地那非对阴茎内血液循环变化的影响更微妙。可能是由于这种过程需要性刺激,而性刺激能使 NO 释放并扩散到组织中,使 PDE5 抑制剂的活性增加,从而使阴茎内的 cGMP 水平显著升高。PDE5 抑制剂如昔地那非对于 PDE5 的选择性远高

于 PDE1(血管系统内的主要 PDE)。但不管在何种情况下,昔地那非与有机硝基化合物之间存在的剧烈反应,将对全身血压产生影响,所以,昔地那非不可与含硝基、亚硝基的有机药物合用。

## 2 PDE5 抑制剂的构效关系

Turko 等以扎普司特(zaprinast)作为研究工作的起始点,把扎普司特的环三氮烯用亲脂性较大的烷基吡唑啉酮取代,在芳香环的 C5' 处引入磺酰胺,从而提高了抑制 PDE5 的活性,以下四种磺胺都有抑制 PDE5 的活性,活性范围可相差 3 倍。最有效的类似物 4 是 2-羟基哌嗪磺胺,而效果最差的是哌嗪 N-无取代的化合物 3。昔地那非 1 的活性与 4 和异哌啶酰胺 2 的疗效是相当的<sup>[3]</sup>。

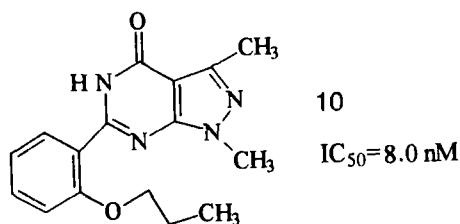
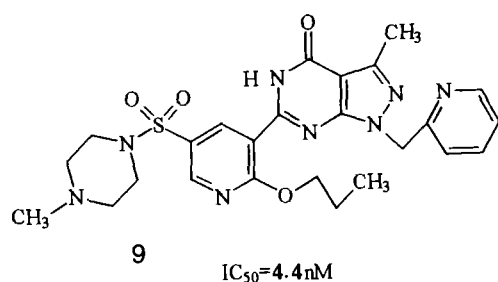
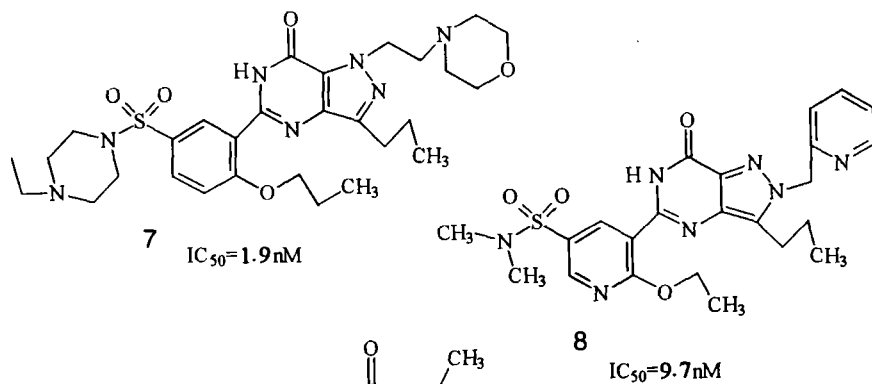
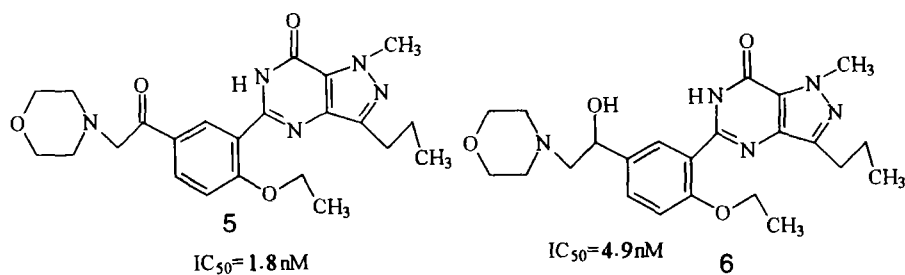


Pfizer 的一系列专利产品提供了其他相关的大量吡唑并咪唑核的构效关系信息。对昔地那非的结构修饰仍继续保留其抑制 PDE5 的活性。如磺酰胺可由一个酮或一个二级醇取代所产生的衍生物 5<sup>[4]</sup>和 6<sup>[5]</sup>,与 1 有相似的 IC<sub>50</sub>。在吡唑环上,甲基可以被乙基吗啉取代如化合物 7<sup>[6]</sup>,同分异构体 8<sup>[7]</sup>和 9<sup>[8]</sup>的活性表明咪唑环所连的苯环和吡唑环上取代基的变化对活性影响不大。如昔地那非类似物 7、8、9 有相似的 IC<sub>50</sub>,这表明吡唑环的取代基并没有

被限制死,各种不同位置的取代基对活性影响不大。

Dumaitre 等把大量杂环连到咪唑环上<sup>[9]</sup>,如噻吩、吡啶、嘧啶、咪唑、吡唑、异噻唑和异噻唑,其中,烷基吡唑 10 比其他化合物更有效,这种化合物用来评估芳环和吡唑 N-1 位上的取代物。

Schering - Plough 报道了一系列四环的 PDE1/PDE5 抑制剂具有抗高血压的作用<sup>[10]</sup>。这两种 PDE 的异构体广泛的分布在血管里,动物试验发现能降低动静脉血压。并发现吡唑的 C<sub>2</sub> 位为活性位点。

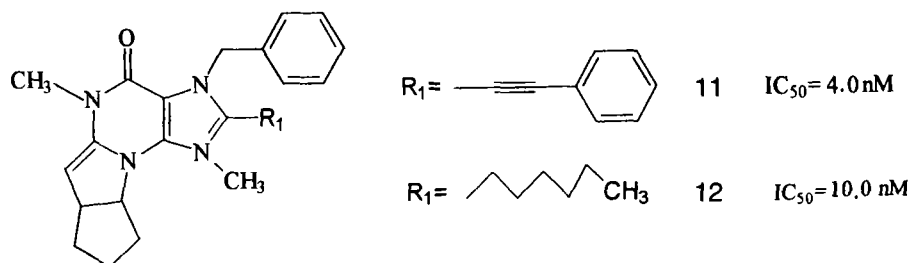


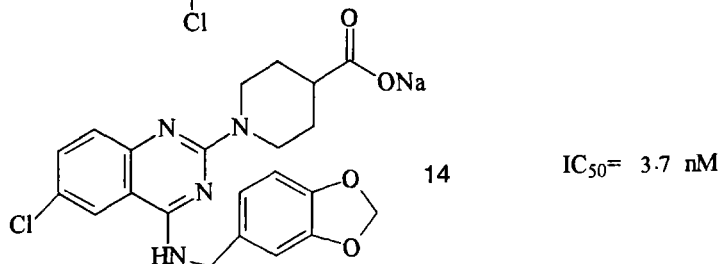
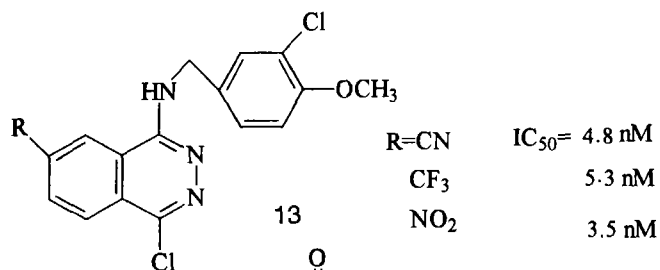
在这一系列中,  $R_1$  上接亲脂基团明显比叔氨、咪唑或烷基氧醚更能提高其抑制 PDE5 的活性。化合物 11 的  $IC_{50} = 4\text{ nM}$ 。其上也能接一个直链烷基, 其中正己基(化合物 12)最为有效(PDE5  $IC_{50} = 10\text{ nM}$ )。如果  $R_1$  上接相同的基团如苄基, 显然是更有效, 但在有些情况下, 它将显著降低活性。

稍后的研究报道, 通过对化合物 12 的研究表

明, 当扩展直链烷基的长度时, 将会提高 PDE5 活性, 而且最小的末端支链也具有活性, 但当支链结构近似于四元环时不具有活性<sup>[11]</sup>。

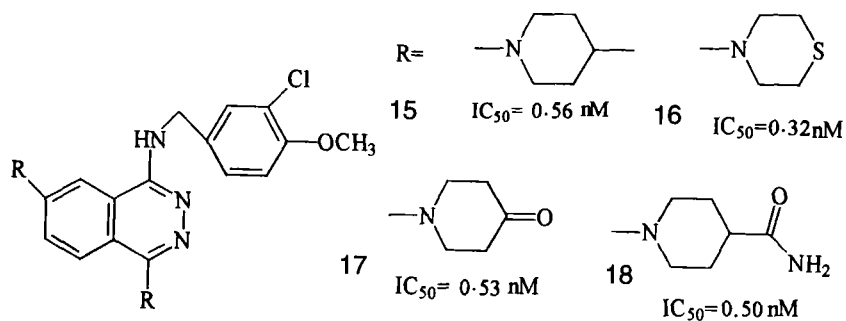
Watanabe 等报道一组 4-苯胺基-6-取代基-2,3-二氮杂萘类化合物有抑制 PDE5 的活性<sup>[12]</sup>。它们是从喹唑啉的衍生物发展而来的。在 2,3-二氮杂萘的 6 位上的吸电子基团对活性是必需的。如当取代基团为 CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  时, 在体外有相当的活性(13)。苯胺环上的取代基团对 PDE5 的活性也起决定性作用。其中苯环必须是一个有 3-氯-4-甲氧基取代的结构, 这个结构式的活性至少为取代物为 3,4-亚甲二氧基的 10 倍。由此而发现活性较好的化合物 E-4021(14)。





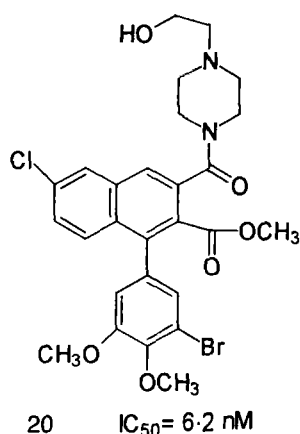
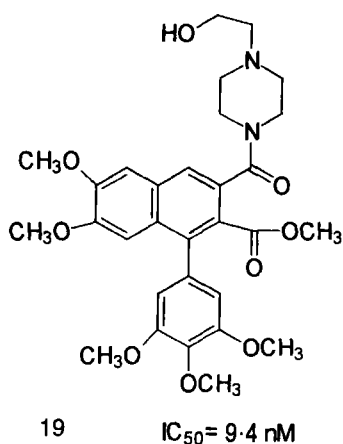
Eisai 研究小组对这类 2,3-二氮杂萘衍生物作了进一步研究<sup>[13]</sup>,他们以 3-氯-4-甲氧苯胺和 6-胍基-2,3-二氮杂萘作为基本母核,以多种胺基取代苯胺环上的 3-位氯。得到化合物 15、16、17、18,其中最有效的是 4-羟基哌嗪 E-4010 (15),

(16)、(17)和(18)的 IC<sub>50</sub>均小于 0.5nM。E-4010 (15)对 PDE5 选择性远高于 PDE1-4,至少是 1800 倍。E-4010(15)已用于治疗 ED 的 I 期临床阶段。以苯基哌嗪、苄胺和其他烷基胺为取代基的衍生物具有较小的效能。



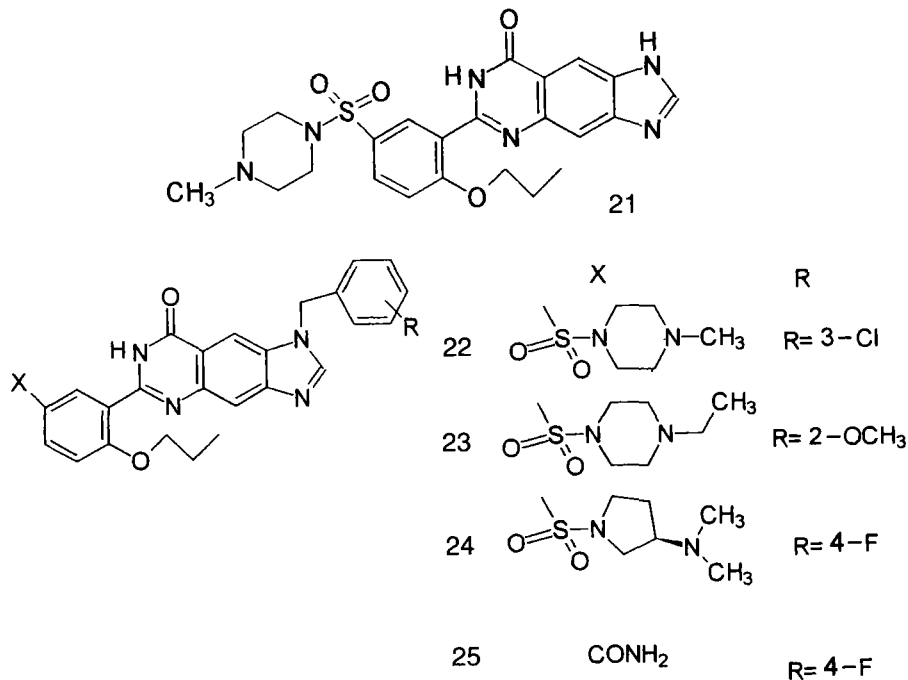
芳香木酚素萘核曾用于抑制 PDE4 的活性<sup>[14]</sup>,后其发现对 PDE5 也有抑制作用。通过对一组 2-羧基-3-羰基甲氧基类似物的筛选,发现 2-羟乙基哌嗪 19 为一种最有效的化合物,对 PDE1, PDE3 有很好的选择性(>400 倍)。芳环和萘环上的取代基对活性有影响,并发现 3-溴-4,5-二甲

氧基与 3,4,5-三甲氧基类似物活性相当。用 6-氯取代萘环上的二甲氧基得到的衍生物,能显著提高 PDE1 和 PDE4 的选择性(IC<sub>50</sub> > 100nM),但对 PDE5 的活性一样。化合物 20 有更强的选择性,对 PDE5 的活性,只比 E-4010 稍差一点。



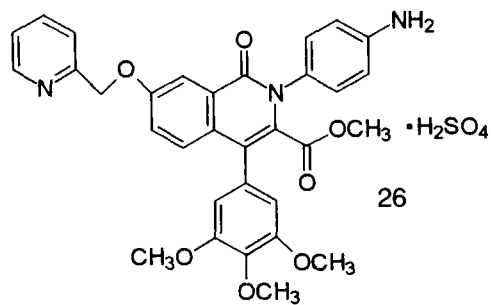
Squibb 以 N-甲基哌嗪磺胺 21 (N-甲基哌嗪磺胺) 为先导化合物<sup>[15]</sup>, 21 对 PDE5 有抑制作用, 但没有选择性, 在咪唑啉唑啉的 N-3 位接上苄基, 可保持 PDE5 原有的活性, 而提高选择性。在 30nM 的剂量下, 磺酰胺 21, 23 和 4-氟苄基磺酰胺 25 与昔地那非的效能相当。而磺胺 22, 24, 和一些其他

N-苄基磺胺有微弱的活性或者无活性。据推测, 分子量较高 (>570) 是效力低的一种主要因素。以磺酰胺 25 在一些健康狗中做药物动力学试验, 发现这些化合物的生物利用率不高 (>10%), 还有待于在体外 ED 模型中做进一步研究。

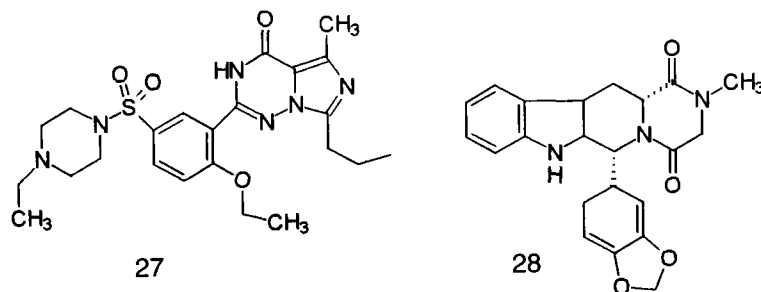


Tanabe 等报道 T-1032 (26) 在体外试验中, 比昔地那非具有更好的效能。当给狗静脉剂量的范围为 10-100mg·kg<sup>-1</sup>, 其对血压没有显著的影响, 因此, 据报道 T-1032 正在进行治疗 ED 的临床前研究<sup>[16]</sup>。

Vardenafil (Bay-38-9465) (27) 正用于治疗 ED 的三期临床试验中<sup>[17]</sup>。据报道, 该药在活兔的体内体外均有效。该药的作用机制和药代动力学特征与昔地那非相似, 只是 Vardenafil 的毒副作用更小, 西地那非更有效。口服剂量仅为昔地那非的五分之一。预计 2002 年底上市。



IC-351 (28) 为另一种 PDE5 抑制剂, 用于治疗 ED 的三期临床试验中<sup>[18]</sup>。由 Icos 首次发现, 后来他与 Eli Lilly 合作搞临床研究。他们以 212 个男子为试验对象, 每次给药 2-25mg, 连续给 8 周, 给剂量 ≥ 5mg 的男子的勃起功能有了显著提高。另一个试验以 74 个男子为研究对象, 结果很相似。还有一个小组以 294 个男子为研究对象, 给剂量达到 100mg/人



次,大部分试验者与服用小剂量的相比,勃起功能有了进一步的提高,但也有轻微的不良反应,如头痛,消化不良和背痛,这与服用的剂量有关,是可以消除的。IC-351 不久以后就可能上市。

### 3 PDE5 抑制剂的其他活性

虽然当前比较关注 PDE5 抑制剂治疗 ED 的研究,也有许多关于 PDE5 的其他活性的报道。Schering-Plough 研究了 PDE1/PDE5 抑制剂对患有高血压动物模型的作用,这些化合物口服有效。化合物 WIN-65579(29)在口服  $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量的时,对清醒的并患有原发性高血压的豚鼠有降压作用,但心率没有显著改变<sup>[19]</sup>。

吠噻 E-4010 显著提高了毒素诱导的肺部高血压豚鼠的生存率。服用 0.01% 或 0.1% 的药物,23d 起作用,在给药剂量更高的一组豚鼠中,显著提高了豚鼠的生存率<sup>[20]</sup>。

Watkins 等发现昔地那非对患有糖尿病老鼠的胃排空时间延长有治愈作用,这是因为在 NO 和作为细胞间第二信使的 cGMP 的刺激下,导致胃幽门的平滑肌的松弛造成的。糖尿病患者因为低血糖,大都有轻度的胃轻瘫(即胃功能下降),如果这一发现能用于人类,这类药物不仅仅是提高生活质量<sup>[21]</sup>,还将大大拓宽 PDE5 抑制剂的使用范围。

### 4 展望

上述举例的化合物中可以看出,这一领域有极大的开发潜力。Vardenafil 和 IC-351 正处于后期临床试验中,而 T-1032 和 E-4010 处于临床研究的早期阶段。新发现的 PDE5 抑制剂的功能,如能应用于人类,将进一步扩大这类化合物的市场,大大改善和提高人类对 ED 的治疗水平,提高人类的生活质量。

#### 参考文献:

- [1] Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction [J]. *Urol Clin North Am*, 1995, 22: 699.
- [2] Corbin JD Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase 5: Target of sildenafil [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 13729.
- [3] Terret NK, Bell AS, Brown D, et al. Sildenafil, 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: 1819.
- [4] Bell AS, Terret NK. Pyrazolopyrimidinone antianginal agents [P]. US: 5426107
- [5] Bell AS, Terret N K (Pfizer). Pyrazolopyrimidinone antianginal agents [P]. US: 5426107.
- [6] Bunnage ME, Mathias JP, Street SDA et al, (Pfizer). Pyrazolopy-

- rimidinones which inhibit type 5 cyclic guanosine 3', 5' - monophosphate phosphodiesterase (cGMP PDE5) for the treatment of sexual dysfunction [P]. WO: 9849166.
- [7] Wood A. (Pfizer). Pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitors for the treatment of sexual dysfunction [P]. EP: 0995750.
- [8] Bunnage ME, Street SDA, Mathias JP et al. (Pfizer). Pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitors for the treatment of sexual dysfunction [P]. EP: 0995751.
- [9] Dumaitre M, Dodic N. Synthesis and cyclic GMP phosphodiesterase inhibitory activity of a series of 6 - phenylpyrazolo [3, 4 - d] pyrimidinones [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1635.
- [10] Ahn H - S, Bercovici A, Boykow G, et al. Potent teracyclic guanine inhibitors of PDE1 and PDE5 cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterases with oral antihypertensive activity [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 2196.
- [11] Ho GD, Silverman L, Bercovici L. Synthesis and evaluation of potent and selective c - GMP phosphodiesterase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 7.
- [12] Watanabe N, Kabasawa Y, Takase Y, et al. 4 - Benzyamino - 1 - chloro - 6 - substituted - phtha - lazines: Synthesis and inhibitory activity toward phosphodiesterase 5 [J]. *J Med Chem*, 1998, 41: 3367.
- [13] Watanabe N, Adachi H, Takase KY et al. 4 - (3 - Chloro - 4 - methoxybenzyl) amino phthalazines: Synthesis and inhibitory activity toward phosphodiesterase 5 [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 2523.
- [14] Ukita T, Nakamura Y, Kubo A, et al. 1 - Arylnaphthalene lignan: A novel scaffold for type 5 phosphodiesterase inhibitor [J]. *J Med Chem*, 1999, 42: 1293.
- [15] Rotella DP, Sun Z, Zhu Y, et al. Optimization of substituted N - 3 - benzyl imidazoquinazolinone sulfonamides as potent and selective Pde5 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 5037.
- [16] Noto RT, Inoue H, Ikeo T, et al. Potentiation of penile tumescence by T - 1032, a new potent and specific phosphodiesterase type V inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294: 373.
- [17] Vardenafil LA, Sorbera L, Martin X, et al. Treatment of erectile dysfunction phosphodiesterase 5 inhibitor [J]. *Drugs of the future*, 2000, 26(2): 141.
- [18] Rosen R, McMurray J, Saoud J, et al. On - demand treatment of ED with IC351 [J]. *Int J Impot Res*, 2000, 12 (Suppl. 3): Abst B12.
- [19] Silver PJ, Pagani ED, Dundore R. et al. Cardiovascular activity of WIN 65579, a novel inhibitor of cyclic GMP phosphodiesterase 5 [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 349: 263.
- [20] Kapui Z, Schaeffer P, Mikusm EG. Experimental studies on guanosine 35' - cyclic mono - phosphate levers and airway responsiveness of the novel PDE5 inhibitor SR265579 in guinea pigs [J]. *Arzneim Forsch*, 1999, 49: 685.
- [21] Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S. et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106: 373.