·重大新药创制专项巡礼·

磷酸二酯酶 9A 抑制剂 LW33 的合成

钱日彬[1],王健松[2],叶海鸿[1],鲍颖霞[1]
(1 广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂,广州 510515;
2 广州白云山医药集团股份有限公司,广州 510130)

[摘要] **目的**:改进 LW33 的制备工艺。**方法**:以 2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛和环戊基肼盐酸盐为起始原料,通过 3 步反应合成了磷酸二酯酶 9A(PDE 9A)抑制剂 LW33{(*S*)-6-[1-(4-氯苯基)乙氨基]-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮}。**结果**:目标产物结构经 ^{1}H 核磁共振(^{1}H-NMR)、^{13}C 核磁共振(^{13}C-NMR)和电喷雾质谱(ESI-HRMS)确证,纯度经高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)法检测可达 99.9%,路线总收率达 43.6%。**结论**:改进后的制备工艺反应条件温和、操作简单、产物纯度好、收率高,适合用于工业化生产。

[关键词] 磷酸二酯酶 9A 抑制剂;LW33;合成
[中图分类号] R914.5 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)02-0114-05

Synthesis of phosphodiesterase 9A inhibitor LW33

QIAN Ri-bin[1], WANG Jian-song[2], YE Hai-hong[1], BAO Ying-xia[1]
(1 *Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Co.,Ltd.,Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical General Factory, Guangzhou* 510515, *China*;2 *Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Co.,Ltd.,Guangzhou* 510130, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To optimize the synthesis process of LW33. **Methods**: Using 2,4,6-trichloro-5-pyrimidine-carboxaldehyde and aminomethylcyclopentane hydrochloride as starting materials, (*S*)-6-[(1-(4-chlorophenyl)ethyl)amino]-1-cyclopentyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one, a novel phosphodiesterase 9A(PDE 9A) inhibitor, LW33 was synthesized through three steps. **Results**: The structure of LW33 was verified by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and ESI-HRMS. The verified target material LW33 was synthesized with a total yield of 43.6%, and the purity was 99.9% as determined by HPLC. **Conclusion**: With high purity and yield, the improved process is easy to operate in a mild condition. It is suitable for further industrial production.

[**Key words**] phosphodiesterase 9A inhibitor; LW33; synthesis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种发生在老年期或老年前期的慢性渐进性中枢神经退行性疾病[1]。现有药物主要是改善或延缓 AD 患者的认知及行为学障碍[2-3],属于对症治疗药物,并不能减轻 AD 的病理变化,也不能逆转疾病进程[4]。目前研究中 AD 治疗的药物缺乏特异疗效,因此寻找新靶点、新机制的药物成为药物研发的迫切需求。磷酸二酯酶(PDEs)能选择性地降解人体内的第二信使环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)[5]。迄今已报道的 PDEs 有 11 个家族[6-7],其中 PDE9 能高特异性地水解 cGMP,且广泛分布于除血液以外的所有组织中[8-9]。到目前为止,在人和鼠的 PDE9 家族中仅发现 1 个基因 *PDE9A*[10]。*PDE9A* 是 cGMP 选择性和催化活性最高的 PDE 亚型,神经组织表达丰度高,中枢神经 cGMP 与神经可塑性、认知功能、学习记忆有密切关系[11-12],抑制 PDE9A 可

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2019ZX09301-104);广州市珠江科技新星资助项目(201806010001)
[作者简介] 钱日彬,男,硕士研究生,主要从事化学药物合成工艺研究。联系电话:(020)87095207,E-mail:cpuqianking@163.com。
[通讯作者] 王健松,男,教授级高级工程师,主要从事新药开发与质量标准研究。联系电话:(020)87094808,E-mail:101602@byszc.com。

使脑内 cGMP 浓度降低,激活 NO/cGMP/PKG/CREB 信号通路,增加脑源性神经营养因子(BDNF)水平,恢复与记忆相关的蛋白,减轻海马区神经元损伤[13]。因这些特点使得 PDE9A 成为改善注意力、认知能力、学习和记忆力的新一代靶点[14-17]。LW33 化学名为{(*S*)-6-[1-(4-氯苯基)乙氨基]-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮},该化合物是由我公司与中山大学联合开发的 PDE9A 抑制剂。作为高效价、多靶点抗 AD 的候选药物,LW33 正在进行临床前研究[18-19]。临床前的细胞和动物实验表明,LW33 可上调大鼠海马区 PKG,Akt,CREB 等蛋白的表达水平,主要通过 cGMP/PKG/CREB 信号通路产生抗神经保护作用,同时,还具有抑制 Aβ 淀粉聚集及中枢抗炎作用来抗 AD[19-20]。此外,LW33 对 PDE9A 具有较好的抑制活性(IC_{50} = 11.0 nmol·L^{-1}),较胆碱酯酶抑制剂能更有效持久地增强学习记忆,并且安全范围大,显示出更好的治疗 AD 前景。LW33 具有良好的类药性及成药性特征,具有良好的药动学性质(血浆浓度达峰时间 T_{max} 为 2.0 h,AUC_{0-t} 为 1 600 μg·L^{-1}·h^{-1},绝对的口服生物利用度达到 56.5%)。LW33 与靶蛋白 PDE9A 复合物的晶体结构研究显示存在 4 个氢键作用,与正在进行临床试验的国外 PDE9A 抑制剂比较具有更强的靶标亲和性及效价,体现了化合物结构优势[21]。

LW33 及类似物的合成途径有 2 条[10],见图 1。路线 1 以(乙氧基亚甲基)丙二腈和环戊基肼作为起始物料,经过 6 步反应得到最终产物 LW33[21-22]。该合成路线步骤较长,原料价格较高,高温环境工艺放大难度大,且用到氯化试剂三氯氧磷,存在产生毒性杂质及不够环保等问题。路线 2 以 2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛(**1**)和环戊基肼(**2'**)为起始原料,经环化反应生成 4,6-二氯-1-环戊基-吡唑并(3,4-*d*)嘧啶(化合物 **3**),化合物 **3** 在碱性条件下发生水解反应得到 6-氯-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(化合物 **4**),化合物 **4** 与对氯苯乙胺发生取代反应得到目标产物 LW33[23]。该路线需要低温(-78 ℃)和封管,后处理需要柱层析纯化,收率较低(28.9%),产物杂质含量较多。本研究在路线 2 的基础上进行了优化,主要包括:将第一步反应温度从 -78 ℃ 提高到 -5 ℃ 左右,后处理由柱层析改为抽滤;将第二步反应的溶剂改为乙腈和水的混合溶剂,使反应完全,增加打浆后处理,提高纯度;将第三步反应由封管改为回流,纯化由柱层析改为重结晶,并进行了公斤级规模的放大实验,为进一步的产业化奠定了良好的基础。优化后的合成路线见图 2。

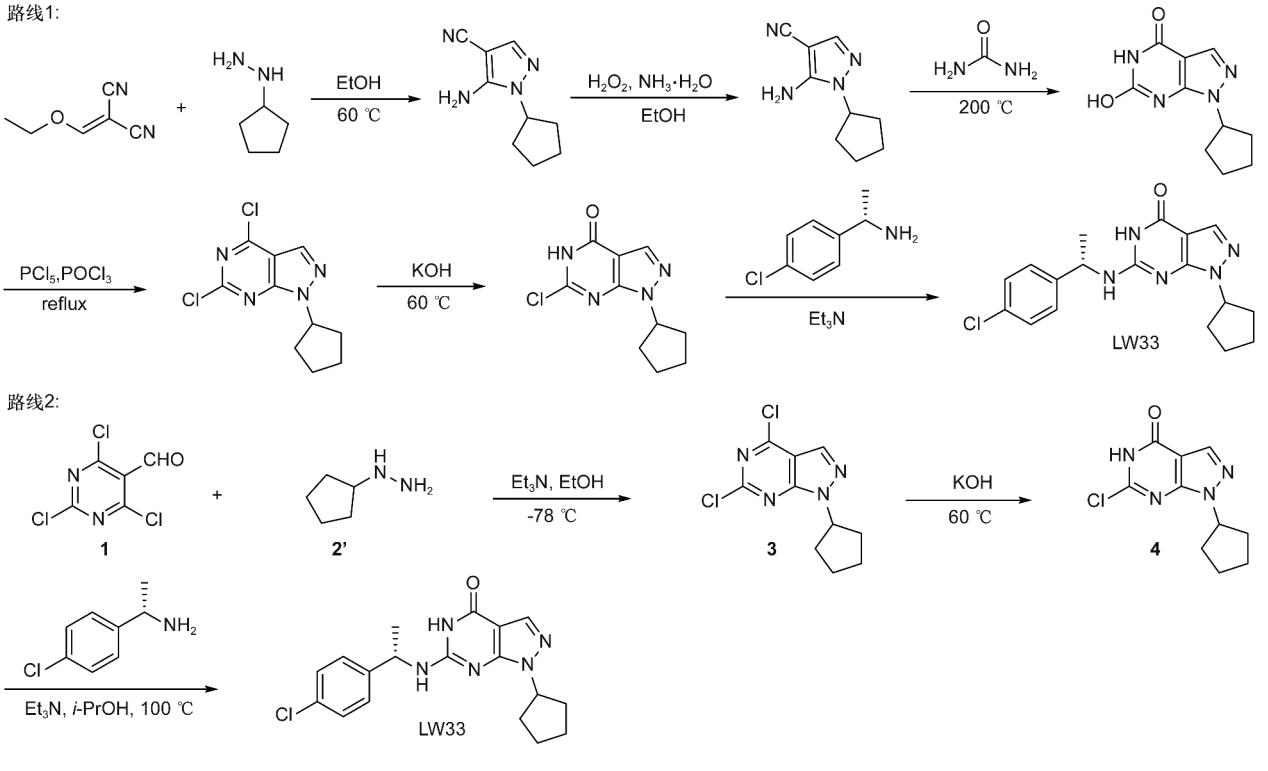


图 1 文献报道的 LW33 的 2 条合成路线

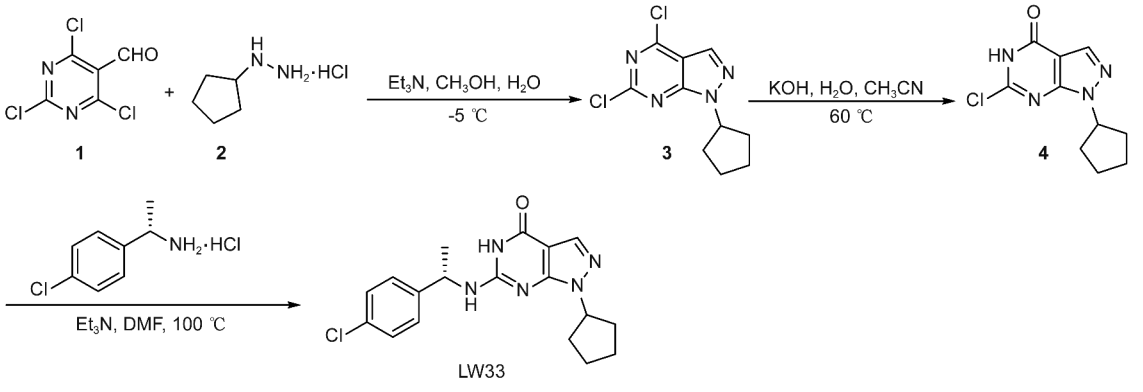


图 2 优化后 LW33 的合成路线

材　　料

1　仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);熔点用 MPA100 型熔点仪测定(瑞士 Mettler Toledo 公司),温度计未经校正;核磁用 Bruker Avance DMX400 型核磁共振仪测定(德国 Bruker 公司);质谱用 Agilent 6520B Q-TOF LC/MS 型质谱仪测定(美国 Agilent 公司)。GF254 薄层色谱硅胶(青岛海洋化工有限公司)。

2　试药和试剂

内标为四甲基硅烷(TMS);2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛(南京康满林化工实业有限公司,纯度:98%);环戊基肼盐酸盐(南京博米尔生物科技有限公司,纯度:98%);(*S*)-1-(4-氯苯基)乙胺盐酸盐(上海美升医药科技有限公司,纯度:98%);其他所用化学试剂除特殊说明外,均为市售工业级,未经特殊处理直接使用。

3　化合物 3、化合物 4 及 LW33 纯度高效液相色谱(HPLC)归一化法

色谱条件使用 Agilent 1260 高效液相色谱仪和 CAPCELL PAK C_{18} 色谱柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm)在 270 nm 波长和柱温 30 ℃下,按梯度洗脱程序(0 ~ 20 min,40% ~ 20% A;20 ~ 25 min,20% ~ 40% A;25 ~ 40 min,40% A)进行洗脱(A 相为 0.1% 的甲酸水溶液,B 相为乙腈)。

方　　法

1　4,6-二氯-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(3)的制备

将 5.29 kg 2,4,6-三氯嘧啶甲醛(25.0 mol)加入到 100 L 搪玻璃反应釜中,加入 55 L 甲醇,搅拌下降温至 −5 ℃,搅拌下滴加预冷的环戊基肼盐酸盐水溶液(4.10 kg 环戊基肼盐酸盐溶于 10 L 水中),滴加完毕,再滴加 6.32 kg 预冷的三乙胺(62.5 mol),滴加完毕,−5 ℃下搅拌反应 1.5 h(TLC 分析,展开剂:CH_2Cl_2∶CH_3OH = 10∶1),离心甩滤,滤饼用水洗涤,抽干后于 40 ℃真空干燥 5 h,得到黄色固体 5.87 kg,产率 91.2%,纯度 98.86%,mp:60 ~ 63 ℃。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):8.14(s,1H,CH = N),5.34 ~ 5.28(m, 1H, CH-N),2.23 ~ 1.14(m, 2H, CH_2),2.13 ~ 2.07(m, 2H, CH_2),2.03 ~ 1.95(m, 2H, CH_2),1.80 ~ 1.72(m, 2H, CH_2);MS(ESI$^+$):*m/z*: 257.0([M + H]$^+$)。

2　6-氯-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(4)的制备

将 3.86 kg 化合物 **3**(15.0 mol)加入到 50 L 搪玻璃反应釜中,加入 12 L 乙腈溶解,加热至 60 ℃,搅拌下缓慢向此混合物中加入 2 mol·L^{-1} 氢氧化钾水溶液(2.80 kg 氢氧化钾溶于 25 L 水中),加入完毕继续搅拌 2 h(TLC 分析,展开剂:CH_2Cl_2∶CH_3OH = 5∶1),冷却,离心甩滤,滤液用冰醋酸调节 pH 至 6,离心甩滤,滤饼用 40 L 乙腈打浆,离心甩滤,滤饼于 50 ℃真空干燥 6 h,得到类白色固体 2.33 kg,产率 65.1%,纯度 99.51%,mp:229 ~ 231 ℃(文献值[24]:mp:228 ~ 230 ℃)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):13.17(s, 1H, CO = NH),8.08(s, 1H, CH = N),5.06(p, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-N),2.11 ~ 2.05 (m, 2H, CH_2),1.96 ~ 1.89(m, 2H, CH_2),1.87 ~ 1.81 (m, 2H, CH_2),1.72(ddd, *J* = 11.2, 7.8, 3.2 Hz, 2H, CH_2);MS(ESI$^-$):*m/z*: 237.0([M − H]$^-$)。

3 (*S*)-6-[1-(4-氯苯基)乙氨基]-1-环戊基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(LW33)的制备

将 1.19 kg 化合物 **4**(5.0 mol)加入到 50 L 搪玻璃反应釜中,室温下加入 12 L 的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺,搅拌下加入 1.06 kg (*S*)-1-(4-二氯苯基)乙胺盐酸盐(5.5 mol),再滴加 1.01 kg 三乙胺(10.0 mol),滴加完毕,升温至 100 ℃反应 5 h(TLC 分析,展开剂:CH_2Cl_2∶CH_3OH=5∶1),冷却,滤液浓缩至干,置于 50 L 玻璃反应釜中,加入 24 L 乙酸乙酯和 8 L 水搅拌 30 min,用冰醋酸调节 pH 至 7,分离有机相,有机相加入 1.4 kg 无水硫酸钠干燥,离心,滤液加入 0.29 kg 活性炭,搅拌脱色 1 h,过滤,滤液浓缩至干。乙醇∶正己烷(*v*/*v*)=1∶10,重结晶,离心甩滤,滤饼于 50 ℃真空干燥 8 h,得到 1.32 kg 类白色固体,产率 73.5%,纯度 99.9%,ee 值为 99.9%。ee 值测定方法:色谱柱为大赛璐 IE 柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相为乙醇∶正己烷=6∶4;检测波长:270 nm;柱温 30 ℃;流速 0.5 mL·min^{-1}。mp:162 ~ 165 ℃;$[\alpha]_D^{20}$ = −93°(c 1.0, $CHCl_3$);^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm):10.22(s,1H,CO=NH),7.73(s, 1H, CH=N),7.44 ~ 7.42 (m, 2H, ArH),7.40 ~ 7.39 (m, 2H, ArH),7.02(d, *J*=6.0 Hz, 1H, ArNH),5.07 ~ 5.01(m, 1H, CH-NH),4.86 ~ 4.80(m, 1H, CH-N),1.98 ~ 1.94(m, 1H, -CH_2-CH_2),1.93 ~ 1.84(m, 2H, -CH_2-CH_2),1.87 ~ 1.76(m,3H,-CH_2-CH_2),1.64 ~ 1.58(m,2H,-CH_2-CH_2),1.47(d, *J* = 7.0, 3H, CH_3);^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d6) δ: 157.57(C-4, C=O), 153.25(C-8, C=C), 152.12(C-6, C-N), 143.33(C-13, ArC), 133.70(C-3, CH), 131.30(C-16, ArC), 128.19(C-15(17), CH), 127.96(C-14(18), CH), 99.85(C-9, C=C), 57.02(C-1', CH), 49.51(C-11, CH), 31.53(C-2', CH_2), 31.27(C-5', CH_2), 24.21(C-4', CH_2),24.18(C-3', CH_2),22.24(C-12, CH_3);HRMS calcd for $C_{18}H_{21}N_5OCl$ ($[M+H]^+$): 358.1435, found 358.1438。

讨　论

本研究针对文献报道的路线 2 进行了合成工艺优化,以 2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛(**1**)和环戊基肼盐酸盐(**2**)为起始原料,经环化反应、水解反应、取代反应 3 步得到目标产物 LW33,总产率达到 43.6%,纯度在 99.9% 以上。该路线起始原料易得,工艺稳定性高,反应条件温和,操作简单,适合工业化生产。

化合物 **3** 合成过程中,根据文献报道,以三乙胺为碱,反应溶剂为四氢呋喃[10]和乙醇[23],反应温度为 −78 ℃,后处理需要柱层析。本研究将反应溶剂更改为甲醇/水混合溶液,以三乙胺为碱,5 ℃下,向 2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛和环戊基肼盐酸盐的甲醇/水混合溶液中缓慢加入三乙胺,反应 1.5 h,抽滤,得到化合物 **3**,产率 67.2%(见表 1 中编号 1)。因此,该方法可以很简单便利地合成化合物 **3**,同时避免了 −78 ℃低温反应,后处理由柱层析改为抽滤,反应条件更温和,更适合工业化生产。并对该环化反应进行了条件优化,见表 1。

表 1　环化反应条件的优化

编号	碱	摩尔比(化合物 **1**∶化合物 **2**∶碱)	溶剂	*T*/℃	产率/%
1	Et_3N	1∶1∶2	CH_3OH-H_2O	5	67.2
2	Et_3N	1∶1∶2	CH_3OH-H_2O	−5	83.8
3	Et_3N	1∶1∶2	CH_3OH-H_2O	−15	78.3
4	Et_3N	1∶1.2∶2	CH_3OH-H_2O	−5	87.6
5	Et_3N	1∶1.2∶2.5	CH_3OH-H_2O	−5	91.5
6	Et_3N	1∶1.2∶2.5	i-PrOH-H_2O	−5	79.7
7	Et_2NH	1∶1.2∶2.5	CH_3OH-H_2O	−5	80.8
8	Pyridine	1∶1.2∶2.5	i-PrOH-H_2O	−5	56.1
9	Pyridine	1∶1.2∶2.5	CH_3OH-H_2O	−5	75.9

降低反应的温度至 −5 ℃(编号 2)或 −15 ℃(编号 3)能够提高反应产率分别为 83.8% 和 78.3%。当环化反应在 −5 ℃反应 1.5 h 的条件下,增加环戊基肼盐酸盐的比例至 1.2 equiv 时,反应产率提升至 87.6%(编号 4)。而当三乙胺的用量增加至 2.5 equiv 时,反应产率增加至 79.3%(编号 5),更换反应溶剂为异丙醇/水,反应产率为 79.7%(编号 6)。使用 Et_2NH/CH_3OH-H_2O 和 Pyridine/i-PrOH-H_2O 进行反应时,反应产率分别为 80.8% 和 56.1%(编号 7 和 8)。使用 Pyridine/CH_3OH-H_2O 进行反应时,产率为 75.9%(编号 9)。经过条件优化,最终反应条件确定为 2,4,6-三氯-5-嘧啶甲醛∶环戊基肼盐酸盐∶三乙胺的比例为1∶1.2∶2.5,以 CH_3OH-H_2O 为溶剂,反应混合物在 −5 ℃反应 1.5 h(编号 5)。

化合物 **4** 的合成,采用水作为溶剂,60 ℃下碱水解反应[10,23],实验发现化合物 **3** 在碱水溶液溶解性不好,原料反应不完全,本研究改用乙腈和水为混

合溶剂在 60 ℃下反应,可使原料反应完全,后处理采用滤液后调 pH 后抽滤,增加打浆后处理,纯度达到 99.51%。

目标化合物 LW33 的合成,文献[19,23-24]采用了封管反应,这类反应存在一定的安全隐患,同时不能够大量制备目标产物,只适合实验室小规模的合成。本研究以 *N*,*N*-二甲基甲酰胺为溶剂,避免采用异丙醇进行封管反应,后处理纯化由柱层析改为乙醇/正己烷体系重结晶,获得类白色固体产物,化合物结构经^{1}H-NMR,^{13}C-NMR 和 ESI-HRMS 确证,纯度 99.9%,反应条件更温和,操作简单,更适合工业化生产。

[参 考 文 献]

[1] DERMARIN V, ZAVOREO I, KES Vb, *et al*. Biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(5): 773-778.

[2] SHOJI M. Drug therapy for Alzheimer's disease[J]. *Brain Nerve*, 2010, 62(7): 777-785.

[3] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, *et al*. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.

[4] BERK C, PAUL G, SABBAGH M. Investigational drugs in Alzheimer's disease: current progress[J]. *Exper Opin Investing Drugs*, 2014, 23(6): 837-846.

[5] LUGNIER C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase(PDE) super family: a new target for the development of specific therapeutic agents[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(3): 366-398.

[6] CONTI M, JIN SL. The molecularbiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1999, 63(1): 1-38.

[7] SODERLING SH, BEAVO JA. Regulation of cAMP and cGMP signaling: New phosphodiesterases and new functions[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12(2): 174-179.

[8] FISHER A, SMITH JF, PILLARL JS, *et al*. Isolation and characterization of PDE9A, A novel human Cgmp specific phosphordiesterase[J]. *J Bio Chem*, 1988, 273(25): 15559-15564.

[9] GUIPPONI M, SCOTT HS, KUDOH J, *et al*. Identification and characterization of anvol cyclic nucleotide phosphodiesterase gene (PDE9A) that maps to 21q22.3: Alternative splicing of mRNA transcripts, genomic structure and sequence[J]. *Hum Genet*, 1998, 103(4): 386-392.

[10] YU YF, HUANG YD, ZHANG C, *et al*. Discovery of novel pyrazolopyrimidinone derivatives as phosphodiesterase 9A inhibitors capable of inhibiting butyrylcholinesterase for treatment of Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(11): 2522-2534.

[11] PRICKAERTS J, HECKMAN PRA, BLOKLAND A. Investigational phosphodiesterase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(9): 1033-1048.

[12] KROKER KS, MATHIS C, MARTI A, *et al*. PDE9A inhibition rescues amyloid beta-induced deficits in synaptic plasticity and cognition[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(9): 2072-2078.

[13] GARCÍA-OSTA A, CUADRADO-TEJEDOR M, GARCÍA-BARROSO C, *et al*. Phosphodiesterases as therapeutic targets for Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(11): 832-844.

[14] GOLZ S, BRUEGGEMEIER U, GERRTS A. Diagnostics and therapeutics for disease sassociated with phosphodiesterase 9A1 (PDE9A1): WO, 2004053495[P]. 2004-06-24.

[15] GOLZ S, BRUEGGEMEIER U, GERRTS A. Diagnostics and therapeutics for diseases associated with human phosphodiesterase 9A2(PDE9A2): WO, 2004053494[P]. 2004-06-24.

[16] GOLZ S, BRUEGGEMEIER U, SUMMER H. Diagnostics and therapeutics for diseases associated with human phosphodiesterase 9A3(PDE9A3): WO, 2004053492[P]. 2004-06-24.

[17] GOLZ S, BRUEGGEMEIER U, SUMMER H. Diagnostics and therapeutics for diseases associated with human phosphodiesterase 9A4(PDE9A4): WO, 2004053493[P]. 2004-06-24.

[18] WU YN, LI Z, HUANG YY, *et al*. Novel phosphodiesterase inhibitors for cognitive improvement in Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(13): 5467-5483.

[19] HUANG MN, SHAO YX, HOU JY, *et al*. Structural asymmetry of phosphodiesterase-9A and a unique pocket for selective binding of a potent enantiomeric inhibitor[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(5): 836-845.

[20] SU T, ZHANG TH, XIE SS, *et al*. Discovery of novel PDE9 inhibitors capable of inhibiting Aβ aggregation as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21826-21839.

[21] MENG F, HOU J, SHAO YX, *et al*. Structure-based discovery of highly selective phosphodiesterase-9A inhibitors and implications for inhibitor design[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(19): 8549-8558.

[22] 万一千, 罗海彬, 孟飞, 等. 吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物及其在制备磷酸二酯酶 IX 抑制剂中的应用: CN, 102260266B[P]. 2013-03-28.

[23] LUO HB, WAN YQ, KE HM, *et al*. N-substituted pyrazolo[3,4-d] pyrimidine ketone compound and preparation method and application thereof: WO, 2014023191A1[P]. 2014-02-13.

[24] SHAO YX, HUANG MN, CUI WJ, *et al*. Discovery of a phosphodiesterase 9A inhibitor as a potential hypoglycemic agent[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(24): 10304-10313.

编辑:刘卓越/接受日期:2020-04-07