

苯甲酰胺类磷酸二酯酶-4 抑制剂的设计与合成

唐波,傅榕康,李玲,谭桂林,张春桃*
(湖南中医药大学药学院,湖南长沙 410208)

[摘要] 目的 合成6个苯甲酰胺类磷酸二酯酶-4抑制剂。方法 以异香兰素为原料,经过成醚反应、氧化反应、Schotten-Baumann反应等制备目标化合物。结果 成功制备了6个目标化合物: Benzoic acid,4-[[3-(isobutoxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T1**), Benzamide,4-[[3-(isobutoxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T2**), Benzamide,4-(isobutoxy)-3-methoxy-N-[4-[[1-methylethyl]amino]sulfonyl]phenyl] (**T3**), Benzoic acid, 4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T4**), Benzamide,4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T5**), Benzamide,4-(cyclopentylloxy)-3-methoxy-N-[4-[[1-methylethyl]amino]sulfonyl]phenyl] (**T6**), 收率分别为66.7%、65.7%、18.4%、46.7%、76.8%和12.4%,其中化合物**T1**、**T2**、**T3**、**T5**、**T6**为新化合物。结论 所得产物的化学结构经¹H-NMR、MS谱确证,与目标化合物相符。

[关键词] 磷酸二酯酶-4抑制剂;苯甲酰胺类;设计与合成

[中图分类号] R914;R287

[文献标识码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.03.008

Design and Synthesis of Benzamide Derivatives as Inhibitors of Phosphodiesterase-4

TANG Bo, FU Ronggang, LI Ling, TAN Guilin, ZHANG Chuntao*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To synthesize 6 phosphodiesterase-4 inhibitors of benzamide derivatives. **Methods** Isovanillin as the starting material, compounds was synthesized by etherification, oxidation reaction and Schotten-Baumann reaction. **Results** 6 target compounds were synthesized. Benzoic acid,4-[[3-(isobutoxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T1**), Benzamide,4-[[3-(isobutoxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T2**), Benzamide,4-(isobutoxy)-3-methoxy-N-[4-[[1-methylethyl]amino]sulfonyl]phenyl] (**T3**), Benzoic acid, 4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T4**), Benzamide,4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl]amino] (**T5**), Benzamide,4-(cyclopentylloxy)-3-methoxy-N-[4-[[1-methylethyl]amino]sulfonyl]phenyl] (**T6**). The yield were 66.7%, 65.7%, 18.4%, 46.7%, 76.8% and 12.4%, respectively. **Conclusion** The structures of the target compounds were confirmed by ¹H-NMR and MS methods.

[Keywords] PDE-4 inhibitors; benzamide derivatives; design and synthesis

磷酸二酯酶(PDEs)为一个庞大的酶家族,有11种同工酶,其中磷酸二酯酶-4(PDE-4)能特异性地水解环磷酸腺苷(cAMP)为无活性的5'-磷酸腺苷(5'-AMP)^[1]。PDE-4存在A~D四种亚型,其中PDE-4A、PDE-4B和PDE-4D主要分布于T细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和中性粒细胞等炎症细胞,是引起炎症的原因之一,PDE-4抑制剂可以抑制PDE-4,升高cAMP水平,进而发挥抗炎作用,治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、抑郁症等多种疾病^[2]。目前临床使用的PDE-4抑制剂普遍存在不同程度的腹泻、恶心和头痛等不良反应。因此寻找不良反应小的优良PDE-4抑制剂很有必要。本文根据苯甲酰胺类PDE-4抑制剂的结构和药效团特征,设计并合成

了化合物**T1**~**T6**,以期获得不良反应小、活性强的PDE-4抑制剂。

1 PDE-4 抑制剂的设计

利用3D QSAR、CoMFA、CoMSIA等手段对PDE-4抑制剂的药效团分析,结合苯甲酰胺类的典型药物罗氟司特(I)(见图1)与PDE-4复合物的三维结构特点^[3-4],发现罗氟司特结构中的两个氧分别与PDE-4的谷氨酰胺酸形成氢键,两个醚基分别位于PDE-4活性口袋的疏水区域,3位醚基为较大的疏水基取代时可增强活性^[5];其苯环与PDE-4的苯丙氨酸形成 π - π 共轭,酰胺位置交换或以乙酰取代均使活性减弱^[6]。吡啶环位于PDE-4活性口袋的

[收稿日期] 2015-10-29

[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。

[作者简介] 唐波,男,在读硕士研究生,主要从事合成药物化学研究。

[通讯作者] *张春桃,女,教授,硕士研究生导师,E-mail:zct1201@126.com。

M区域, M区主要含极性基团、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 等金属离子, 吡啶环以取向力与M区域结合^[7]。综上, 设计以结构骨架II(见图1)为母核的化合物, R_1 与疏水区结合, 因此以环烷基或柔性的支链烷基取代; R_2 与M区主要以取向力结合, 故以羧基或磺酰胺基等极性基团取代。设计了能满足PDE-4抑制剂药效团结构要求的6个目标化合物(见图2), 希望能发现不良反应小的活性药物。

6个目标化合物均以异香兰素(1)为原料, 经成醚反应、氧化反应、Schotten-Baumann反应等制备目标化合物(合成路线见图2)^[8-12]。

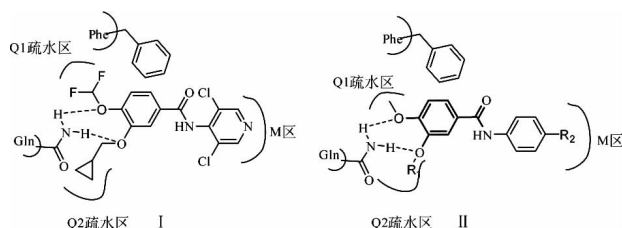


图1 基于苯甲酰胺PDE-4抑制剂结合特征和药效团分布的化合物设计

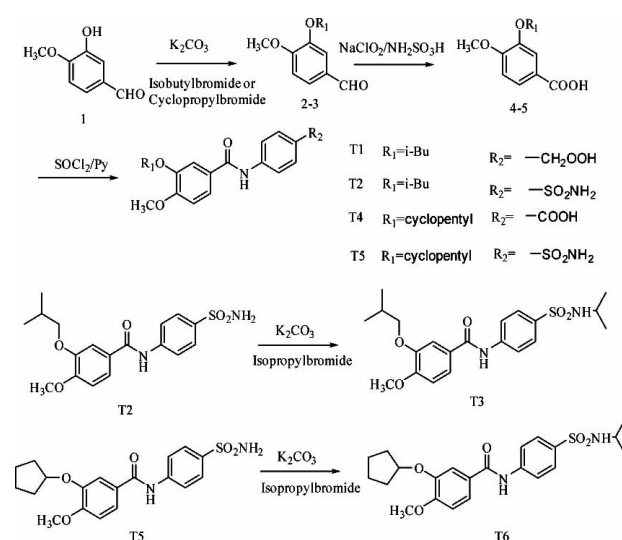


图2 化合物T1-6合成路线

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

X-4 数字显示微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); Varianinova-400 型核磁共振谱仪(美国安捷伦科技公司), TMS 为内标, DMSO- d_6 为溶剂; Xevo G2-XS QTOF 质谱仪(沃特世科技有限公司)。

碳酸钾、氨基磺酸、亚氯酸钠为化学纯; 其余试剂均为分析纯。

2.2 化合物2和3的合成

将5.0 g 异香兰素(0.032 9 mol), 13.6 g K_2CO_3 (0.098 6 mol), 溴代异丁基或溴代环戊烷

(0.048 mol) 溶于20 mL N,N-二甲基甲酰胺中。100 °C 下搅拌2 h, 放冷, 加入20 mL 冷水, 10 mL 乙酸乙酯萃取3次。合并有机层, 依次用水、1 mol/L 氢氧化钠、饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 在50 °C 下真空旋干, 得到黄色油状产物。化合物2的收率: 93.9%; 化合物3的收率: 85.3%。

2.3 化合物4和5的合成

将化合物2或3(0.010 8 mol), 3.3 g 氨基磺酸(0.034 0 mol) 溶于25 mL 冰醋酸, 逐滴加入7.5 mL 亚氯酸钠水溶液(0.042 2 mol), 32 °C 下反应1 h, 停止反应, 加入适量的水, 抽滤, 固体用乙腈重结晶, 得到白色固体产物。化合物4的收率: 39.2%, mp: 150~152 °C。化合物5的收率: 37.4%, mp: 162~164 °C。

2.4 目标化合物T1、T2、T4、T5的合成

将化合物4或5(0.014 6 mol), 10 mL 二氯亚砷, 在冰浴条件下搅拌30 min, 然后回流3 h, 减压蒸去溶液得到黄褐色油状液体, 加入10 mL 四氢呋喃, 得到黄色悬浊液。将对氨基苯甲酸或对氨基苯磺酰胺(0.012 3 mol), 1 mL 吡啶, 10 mL 四氢呋喃混合溶液滴加到上述溶液, 回流5 h, 停止反应, 加入适量的冷水, 放置, 抽滤, 乙醇重结晶, 得到白色固体产物。

T1 收率: 66.7%, mp: 264~267 °C。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.66 (s, 1H, COOH), 10.31 (s, 1H, NH), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 3', 5'-Ar-H), 7.79 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.53 (s, 1H, 2-Ar-H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 5-Ar-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, OCH₂), 2.06 (m, 1H, CH), 1.01 (d, $J=6.7$ Hz, 6H, CH₃)。ESI-MS(m/z): 344.159 5 [$M+H$]⁺。

T2 收率: 65.7%, mp: 264~266 °C。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.34 (s, 1H, NH), 7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 3', 5'-Ar-H), 7.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.54 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, 2-Ar-H), 7.26 (s, 2H, SO₂NH₂), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 5-Ar-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, OCH₂), 2.06 (m, 1H, CH), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, CH₃)。ESI-MS(m/z): 401.1211 [$M+Na$]⁺。

T4 收率: 46.7%, mp: 259~262 °C。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.69 (s, 1H, COOH), 10.31 (s, 1H, NH), 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 3', 5'-Ar-H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.52 (s, 1H, 2-Ar-H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 5-Ar-H), 4.89 (m, $J=5.6$ Hz, 1H, OCH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.75 (m, 8H,

CH₂)。ESI-MS(m/z):356.190 1[M+H]⁺。

T5 收率:76.8%, mp:279~281 °C。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.34(s, 1H, NH), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3',5'-Ar-H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.64 (d, J=8.4, Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.52 (s, 1H, 2-Ar-H), 7.26 (s, 2H, SO₂NH₂), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H, 5-Ar-H), 4.89(m, J=5.6 Hz, 1H, OCH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.75(m, 8H, CH₂)。ESI-MS(m/z):391.231 2[M+H]⁺。

2.5 化合物 **T3** 和 **T6** 的合成

化合物 **T2** 或 **T5** (0.001 5 mol), 0.5 g K₂CO₃ (0.003 6 mol), 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.21 mL 溴代异丙烷, 65 °C 下搅拌 4 h。停止反应, 将反应液倒入 100 mL 水中, 静置过夜, 抽滤后得到白色固体, 柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=4:1)。

T3 收率:18.4%, mp:202~204 °C。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.36 (s, 1H, NH), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3', 5'-Ar-H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H, 2-Ar-H), 7.46(s, 1H, SO₂NH), 7.11(d, J=8.5 Hz, 1H, 5-Ar-H), 3.86(s, 3H, OCH₃), 3.82(d, J=6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.22(m, 1H, N-CH), 2.105(m, 1H, CH), 1.01(d, J=6.7 Hz, 6H, CH₃), 0.95(d, J=6.5 Hz, 6H, CH₃)。ESI-MS (m/z): 421.120 5[M+H]⁺。

T6 收率:12.4%, mp:202~206 °C。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.36(s, 1H, NH), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H, 3', 5'-Ar-H), 7.77(d, J=8.7 Hz, 2H, 2', 6'-Ar-H), 7.63(d, J=8.4 Hz, 1H, 6-Ar-H), 7.51(d, J=1.8 Hz, 1H, 2-Ar-H), 7.45(s, 1H, SO₂NH), 7.10(d, J=8.5 Hz, 1H, 5-Ar-H), 4.89 (m, 1H, OCH), 3.84(s, 3H, OCH₃), 3.23(m, 1H, N-CH), 1.75 (m, 8H, CH₂), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6H, CH₃)。ESI-MS(m/z):431.147 3[M-H]⁻。

3 结果与讨论

异香兰素烷基化时, 在弱碱性环境, 酚羟基不利于解离, 反应活性弱; 以强碱氢氧化钠作为缚酸剂时, 则易发生歧化副反应, 因此我们选择无水 K₂CO₃ 作缚酸剂, 收率最高。醛氧化为羧酸时, NaClO₂ 应缓慢滴加, 否则将产生大量气泡, 易发生爆炸; 反应时间以 1.5 h 为宜, 否则副产物增加, 导致产率降低。Schotten-Baumann 反应成酰胺时应无水, 且酰氯应新制, 以防止酰氯水解。

上述 6 个目标化合物经 ¹H-NMR、MS 谱及与已知化合物母核数据对比进一步确认了其化学结构式(见图 2), 分别为: Benzoic acid, 4-[[3-(isobutoxy)-

4-methoxybenzoyl] amino] (**T1**), Benzamide, 4-[[3-(isobutoxy)-4-methoxybenzoyl] amino] (**T2**), Benzamide, 4-(isobutoxy)-3-methoxy-N-[4-[[[(1-methylethyl) amino] sulfonyl] phenyl] (**T3**), Benzoic acid, 4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl] amino] (**T4**), Benzamide, 4-[[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxybenzoyl] amino] (**T5**), Benzamide, 4-(cyclopentylloxy)-3-methoxy-N-[4-[[[(1-methylethyl) amino] sulfonyl] phenyl] (**T6**), 其中化合物 **T1**、**T2**、**T3**、**T5**、**T6** 为新化合物。这些新化合物的活性有待进一步测试。

参考文献:

- [1] 陈昌亮, 黄爽. 磷酸二酯酶及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2):283-286.
- [2] Gavalda A, Robertts RS. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010-2012) [J]. Expert Opin. Ther. Patents, 2013, 23(8):997-1 016.
- [3] Gaurav A, Singh R. 3D QSAR Pharmacophore, CoMFA and CoMSIA based design and docking studies on phenyl alkyl ketones as Inhibitors of phosphodiesterase 4[J]. Med. Chem, 2012, 8(5):894-912.
- [4] Gaurave A, Gautam V, Singh R. Quantitative structure activity relationship and design of phenyl alkyl ketone derivatives as inhibitors of phosphodiesterase 4 [J]. Current Enzyme Inhibition, 2014, 10(1):69-80.
- [5] Zheng SL, Kaur G, Wang HC, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship, molecular modeling, and NMR studies of a series of phenyl alkyl ketones as highly potent and selective phosphodiesterase-4 inhibitors [J]. J Med Chem, 2008, 51(24):7 673-7 688.
- [6] 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.
- [7] Feldig J, Sorensen MD, Poulsen TD, 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.
- [8] Ling Q, Zhou YY, Cai ZL, et al. Synthesis and LAR inhibition of 7-alkoxy analogues of illudalic acid[J]. Acta Pharmaceut ica Sinica, 2010, 45(11):1 385-1 397.
- [9] Amschler H. Fluoroalkoxy-substituted benzamides and their use as cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors[P]. US:571 229 8, 199 501 12.
- [10] Vartanyan SO, Sargsyan AB, Avakyan AS, et al. Synthesis of diamides from 1,4-benzodioxane-2- and isochroman-1-carboxylic acids[J]. Russ J Org Chem, 2012, 48(7):972-976.
- [11] 刘强, 刘文彬, 黄珍辉, 等. 三乙胺催化合成乙酰阿魏酸丹皮酚酯[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(3):34-36.
- [12] Day JA, Cohen SM. Investigating the selectivity of metalloenzyme inhibitors[J]. J Med Chem, 2013, 56(20):7 997-8 007.