

4-(3-(4-羟基苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)苯磺酰胺的合成及其抗糖尿病活性

张映霞^a 晏菊芳^b 范莉^a 张蔚瑜^b 苏小燕^a
陈欣^b 唐雪梅^a 周祖文^a 杨大成^{a*}

(^a西南大学化学化工学院 重庆 400715; ^b成都地奥制药集团有限公司药物筛选中心 成都)

摘要 由磺胺甲噁唑、对羟基苯乙酮和芳香醛反应直接合成了13个未见报道的 β -氨基酮,反应选择性发生在羰基 α 位。产物结构通过¹H NMR、¹³C NMR、MS进行了表征。生物活性试验显示,低浓度范围,所得化合物不仅对蛋白质酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)和 α -葡萄糖苷酶有一定抑制活性,而且对过氧化物酶体增植物激活受体反应元件(PPRE)具有中等强度的激动活性,8个化合物的激动活性超过40%,其中化合物11的活性达到72.7%。

关键词 α -葡萄糖苷酶,蛋白质酪氨酸磷酸酶1B,过氧化物酶体增植物激活受体反应元件,对羟基苯乙酮,磺胺甲噁唑, β -氨基酮,Mannich反应

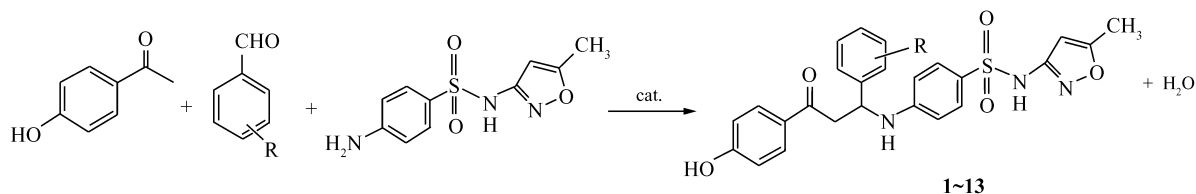
中图分类号:O625

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)09-1026-06

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90506

β -氨基酮类化合物是许多合成药物及天然产物的重要中间体^[1-2],是多种生物活性天然化合物共有的一种结构单元^[3]。已发现 β -氨基酮类化合物具有抗菌^[4]、抗癌^[5]、抗结核^[6]和抗雄激素^[7]等生物活性。作者曾报道脂肪酮、芳香醛和芳香胺生成的 β -氨基酮^[8]及脂肪酮/芳乙酮、芳香醛和磺胺甲噁唑(SMZ)生成的 β -氨基酮^[9]均具有很好的抗糖尿病活性。因此设想,将保肝利胆的对羟基苯乙酮^[10]与磺胺药物SMZ及芳香醛拼合制备对应的 β -氨基酮,期望获得具有抗糖尿病活性的新的 β -氨基酮。采用作者实验室改进的Mannich碱合成法^[11-12],制得了13个含有对羟基苯乙酮的 β -氨基酮类新化合物,其结构经¹H NMR、¹³C NMR和MS表征确认。合成反应式如Scheme 1所示。



R: 4-Cl, 4-NO₂, 3-NO₂, 3,4-OCH₂O, 3-F, 3-Cl, 2-Cl, 3,4-diCl, H, 4-*n*-C₄H₉O, 3-CH₃O, 3-CH₃, 4-CH₃

Scheme 1 Synthetic method of title compounds

测试了所合成化合物的抗糖尿病体外活性,发现大部分化合物不仅对蛋白质酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase, PTP1B)和 α -葡萄糖苷酶有一定抑制活性,对过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)具有中等强度的激动活性。

2009-07-27 收稿, 2010-03-13 修回

重庆市自然科学基金(2005BB5095)、西南师大博士科研基金(SWNU. B2005010)和高新技术培育基金(XSGX05)资助项目

通讯联系人: 杨大成, 男, 博士, 教授; E-mail: hxydc@swu.edu.cn; 研究方向: 有机反应及药物合成

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

AV-300 型超导核磁共振仪(美国 Bruker 公司),TMS 为内标,DMSO-d₆ 为溶剂(300 MHz);1946B ESI MS 型质谱仪(美国 Agilent 公司);X-6 型精密显微熔点测定仪(北京福凯仪器有限公司);Envision 型多功能酶标检测仪(美国 PerkinElmer 公司);Plus384 型全波长酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);双荧光素酶报告基因检测试剂盒(Promega);葡萄糖检测试剂(南京建成公司),PTP1B 酶(地奥制药集团药物筛选中心制备),其余试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 目标化合物的制备

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 1.5 mmol SMZ、1.5 ~ 1.8 mmol 芳香醛、10 mL 无水乙醇,电磁搅拌 1 h 后,加入 1.5 ~ 1.8 mmol 对羟基苯乙酮,滴加催化量的浓 HCl 调节 pH 值为 3 ~ 4,继续搅拌,必要时补加适量无水乙醇。TLC 监测反应进程。反应完毕,将反应液在冰箱中冷藏 4 ~ 12 h。抽滤,滤饼分散于 10 ~ 20 mL 无水乙醇中,电磁搅拌约 3 h。抽滤,无水乙醇洗涤(1.5 mL × 3),必要时用重结晶或溶剂分散法进一步纯化,干燥得纯品。

1.3 α-葡萄糖苷酶抑制活性的测定

100 μL 反应体系中含适量由大鼠小肠组织中提取的葡萄糖苷酶、适量 67 nmol/L 磷酸钠缓冲液(pH = 6.8)和一定量样品,同时设立空白对照(不含酶和样品)和阴性对照(不含样品),37 °C 反应 10 min,加入 0.1 mol/L 麦芽糖,室温反应 10 min,再加入 200 μL 的葡萄糖检测试剂,混匀后于 490 nm 波长测定 OD 值。由 OD 值计算抑制率(%):

抑制率 = (1 - (OD_{样品} - OD_{空白}) / (OD_{阴性} - OD_{空白})) × 100%

阳性对照物为 Voglibose(*c* = 1.0 mg/L,3.7 μmol/L),每个样品每个浓度设双复孔,重复 2 次。

1.4 PTP1B 抑制活性的测定

200 μL 反应体系中含 PTP1B(重组表达)、100 mmol/L 醋酸钠缓冲液(含 1 mmol/L EDTA,0.1% Triton X-100,15 mmol/L β-巯基乙醇,pH = 6.0)和样品,同时设立不含酶和样品的空白对照、不含样品的阴性对照和含有原钒酸钠(Na₃VO₄,*c* = 100 mg/L,543.7 μmol/L)的阳性对照,37 °C 反应 10 min,加入蛋白质酪氨酸磷酸酶底物 PNPP,37 °C 反应 30 min,加入 1 mol/L NaOH 终止反应,405 nm 处测定 OD 值。根据 OD 值计算抑制率(%):

抑制率 = (1 - (OD_{样品} - OD_{空白}) / (OD_{阴性} - OD_{空白})) × 100%

每个样品单浓度设双复孔。

1.5 PPAR 反应元件(PPRE)激动活性的检测

于 37 °C、体积分数 5% CO₂、含 100 U/mL 链霉素和青霉素的低糖 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Media)中培养的 HepG2 肝癌细胞,以 1.5 × 10⁴ 个/孔接种于 96 孔板后培养过夜。参照转染试剂说明书进行质粒转染。转染的质粒包括带有 PPAR 反应元件和萤火虫荧光素酶报告基因的质粒 pPPRE-Luc,及用作转染内参照的带有海肾荧光素酶的质粒 phRL-TK,转染 24 h 后换用含待测样品的培养基,同时设空白对照(未转染的细胞)、阴性对照(转染的细胞不加样品)和阳性对照(转染的细胞加入匹格列酮, Pioglitazone,*c* = 0.36 g/L,1.0 μmol/L)。继续培养 24 h 后用双荧光素酶报告基因检测试剂盒(Promega)检测荧光素酶活性,根据检测到的化学发光强度 *L* 值计算激动率(%):

激动率 = ((L1_{样品} - L1_{空白}) / (L1_{阴性} - L1_{空白})) / ((L2_{样品} - L2_{空白}) / (L2_{阴性} - L2_{空白})) × 100%

式中,L1 为萤火虫荧光素酶的化学发光强度,L2 为内参照海肾荧光素酶的化学发光强度,样品检测浓度为 10 mg/L,检测时设双复孔,重复 2 次。

2 结果与讨论

2.1 合成反应及产物表征

表 1 是 13 个目标化合物合成反应温度、反应时间及产物收率、熔点和 ESI MS 数据。

表 1 合成反应温度、时间、收率及目标化合物的熔点和 ESI MS 数据
Table 1 Reaction temperature, time, yield, mp, and ESI MS data of target compounds

Compd.	R	Temp. /℃	Time/h	mp/℃	Yield/%	MS(<i>m/z</i>)/%		
						[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	[<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	[<i>SMZ</i> + <i>H</i>] ⁺
1	3,4-OCH ₂ O	28	73	157.9 ~ 161.1	75.6	522.0(35)	544.0(15)	—
2	4- <i>n</i> -C ₄ H ₉ O	31	240	167.9 ~ 170.2	50.2	550.0(10)	572.0(15)	254.1(10)
3	4-CH ₃	27	49	199.1 ~ 201.5	62.0	492.0(90)	514.0(20)	254.0(25)
4	3-CH ₃	27	36	193.2 ~ 196.6	75.6	492.0(25)	—	254.0(10)
5	H	31	20	198.9 ~ 202.1	65.4	478.2(30)	500.2(10)	254.1(20)
6	2-Cl	29	39	217.8 ~ 221.3	67.3	512.0(40)	534.0(15)	254.1(10)
7	4-Cl	25	23	201.9 ~ 203.7	80.2	512.0(40)	533.9(15)	254.1(20)
8	3-Cl	31	22	193.1 ~ 195.4	64.9	512.0(40)	534.0(10)	254.1(15)
9	3-OCH ₃	29	21	180.3 ~ 183.6	63.5	508.2(25)	530.2(10)	254.0(20)
10	3-F	29	21	190.9 ~ 194.2	62.0	496.0(30)	518.0(10)	—
11	3,4-diCl	30	38	188.7 ~ 189.8	64.9	546.0(60)	569.9(10)	254.1(10)
12	3-NO ₂	28	34	176.8 ~ 180.1	43.7	523.0(30)	545.0(20)	254.0(20)
13	4-NO ₂	28	56	199.1 ~ 202.4	60.1	523.0(60)	545.0(10)	254.1(20)

羟基苯乙酮的 Mannich 反应,既可以发生在羰基 α-碳上,也可以发生在酚羟基的邻位碳上^[13]。对羟基苯乙酮与芳香醛、芳香胺之间的 Mannich 反应,本文采用 2 段投料—锅法,在选定的反应条件下,不仅可以实现对应的 Mannich 反应,而且可以选择性地发生在羰基 α-碳上。同时发现,芳香醛上的取代基及后处理方法对反应收率影响很大。同一取代基的芳香醛,3-位取代较 4-位取代反应更快,如 **8**(3-Cl) > **7**(4-Cl), **12**(3-NO₂) > **13**(4-NO₂), **4**(3-CH₃) > **3**(4-CH₃); 2-氯苯甲醛较 3-Cl 或 4-Cl 苯甲醛的反应时间更长,可能主要是空间位阻的影响。作者还发现,反应收率主要与反应程度及后处理方法有关。由于 SMZ 的难溶性和反应的不彻底性,粗产物中总是残留 SMZ 和过量的醛酮,在纯化过程中,溶解度小的产物损失相对较少。SMZ 的低溶解性也是造成反应时间相对较长的原因之一。本系列反应受溶剂和温度变化影响较小,在选定的实验条件下大部分底物均能顺利进行反应,减少了大量反应条件的探索;然而,由 4-甲氧基苯甲醛为底物的反应,即使采用升温、超声和碘催化均不能有效促进反应的进行,其它芳香醛如 3-羟基苯甲醛、2,4-二氯苯甲醛,虽然有反应的迹象,但由于难提纯而未得到纯品。

产物的 ESI MS 中,均有 [*M* + *H*]⁺ 或 [*M* + *Na*]⁺ 的准分子离子峰,每一目标分子的 MS 数据,与其预期结果完全一致。表 2 是各化合物的 ¹H NMR 数据及指认和 ¹³C NMR 数据。

表 2 目标化合物的 NMR 数据*
Table 2 NMR data of target compounds*

Compd.	¹ H NMR, δ (designated hydrogen)	¹³ C NMR, δ
1	2.28(3H, s, CH ₃), 3.15 ~ 3.22(1H, m, CH ₂), 3.44 ~ 3.59(1H, m, CH ₂), 4.97(1H, bs, *CH), 5.96(2H, s, OCH ₂ O), 6.08(1H, s, Ar ⁴ H), 6.58(2H, d, <i>J</i> = 8.64 Hz, Ar ³ H), 6.81 ~ 7.01(5H, m, ArH), 7.11(1H, d, <i>J</i> = 7.23 Hz, Ar ² —NH), 7.46(2H, d, <i>J</i> = 8.61 Hz, ArH), 7.84(2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz, Ar ¹ H), 10.37(1H, s, OH), 10.97(1H, s, Ar ⁴ —NH)	194.8, 170.0, 162.1, 157.8, 151.5, 147.4, 146.1, 137.1, 130.6, 128.5, 128.3, 124.6, 120.0, 115.2, 111.7, 108.1, 106.9, 100.8, 95.2, 52.1, 45.6, 12.0
2	0.91(3H, t, <i>J</i> = 7.29 Hz, 7.32 Hz, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.37 ~ 1.44(2H, m, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.63 ~ 1.68(2H, m, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.28(3H, s, CH ₃), 3.16 ~ 3.23(1H, m, CH ₂), 3.50 ~ 3.58(1H, m, CH ₂), 3.90(2H, t, <i>J</i> = 6.33 Hz, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.98(1H, bs, *CH), 6.07(1H, s, Ar ⁴ H), 6.57(2H, d, <i>J</i> = 8.67 Hz, Ar ³ H), 6.83 ~ 6.85(4H, m, ArH), 7.13(1H, d, <i>J</i> = 7.11 Hz, Ar ² —NH), 7.32(2H, d, <i>J</i> = 8.37 Hz, Ar ² H), 7.45(2H, d, <i>J</i> = 8.61 Hz, Ar ³ H), 7.83(2H, d, <i>J</i> = 8.49 Hz, Ar ¹ H), 10.37(1H, s, OH), 10.93(1H, s, Ar ⁴ —NH)	195.0, 170.0, 162.1, 157.9, 157.7, 151.6, 134.7, 130.6, 128.5, 128.3, 127.6, 124.5, 115.2, 114.3, 111.6, 95.2, 67.0, 51.8, 45.6, 13.7, 12.1

续表2

Compd.	^1H NMR, δ (designated hydrogen)	^{13}C NMR, δ
3	2.24~2.28(6H,m,CH ₃),3.16~3.23(1H,m,CH ₂),3.52~3.60(1H,m,CH ₂),5.00(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.56(2H,d, <i>J</i> =8.55 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.37 Hz,ArH),7.09~7.17(3H,m,Ar ² —NH,ArH),7.31(2H,d, <i>J</i> =7.62 Hz,ArH),7.45(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,ArH),7.84(2H,d, <i>J</i> =8.37 Hz,ArH),10.37(1H,s,OH),10.93(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.9,170.0,157.9,151.7,140.1,136.1,130.6,129.1,128.5,128.3,126.5,124.5,115.2,111.7,95.3,52.1,45.6,20.6,12.1
4	2.25~2.28(6H,m,CH ₃),3.15~3.26(1H,m,CH ₂),3.53~3.62(1H,m,CH ₂),5.00(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.57(2H,d, <i>J</i> =8.64 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.46 Hz,ArH),7.02(1H,d, <i>J</i> =5.94 Hz,Ar ² —NH),7.14~7.25(4H,m,ArH),7.45(2H,d, <i>J</i> =8.61 Hz,ArH),7.84(2H,d, <i>J</i> =8.64 Hz,ArH),10.36(1H,s,OH),10.93(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.8,170.0,162.1,157.9,151.7,143.1,137.6,130.6,128.5,128.4,128.3,127.7,127.1,124.5,123.6,115.2,111.6,95.2,52.3,45.6,21.1,12.1
5	2.28(3H,s,CH ₃),3.19~3.25(1H,m,CH ₂),3.55~3.63(1H,m,CH ₂),5.05(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.58(2H,d, <i>J</i> =8.64 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.46 Hz,ArH),7.18~7.23(2H,m,Ar ² —NH,ArH),7.29~7.33(2H,m,ArH),7.42~7.47(4H,m,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.52 Hz,ArH),10.37(1H,s,OH),10.94(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.8,170.0,162.1,157.9,151.6,143.1,130.6,128.5,128.3,127.0,126.6,124.6,115.2,111.6,95.3,52.4,45.5,12.1
6	2.28(3H,s,CH ₃),3.11~3.17(1H,m,CH ₂),3.54~3.63(1H,m,CH ₂),5.40(1H,bs,*CH),6.08(1H,s,Ar ⁴ H),6.48(2H,d, <i>J</i> =8.34 Hz,Ar ³ H),6.59(2H,d, <i>J</i> =8.43 Hz,ArH),7.11~7.30(3H,m,Ar ² —NH,ArH),7.48~7.50(4H,m,ArH),7.88(2H,d, <i>J</i> =8.28 Hz,ArH),10.40(1H,s,OH),10.97(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.3,170.0,162.3,157.8,151.2,140.0,131.8,130.7,130.0,129.0,128.7,128.0,127.7,125.1,115.2,111.5,95.3,49.3,43.7,12.1
7	2.28(3H,s,CH ₃),3.19~3.25(1H,m,CH ₂),3.54~3.62(1H,m,CH ₂),5.04(1H,s,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.57(2H,d, <i>J</i> =8.61 Hz,Ar ³ H),6.83(2H,d, <i>J</i> =8.46 Hz,Ar ¹ H),7.19(1H,d, <i>J</i> =6.93 Hz,Ar ² —NH),7.36(2H,d, <i>J</i> =8.22 Hz,Ar ² H),7.44~7.47(4H,m,ArH),7.83(2H,d, <i>J</i> =8.46 Hz,Ar ¹ H),10.37(1H,s,OH),10.94(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.6,170.0,162.2,157.9,151.4,142.2,131.5,130.7,128.6,128.5,128.2,124.8,115.3,111.7,95.3,54.1,45.3,12.1
8	2.28(3H,s,CH ₃),3.22~3.28(1H,m,CH ₂),3.56~3.64(1H,m,CH ₂),5.08(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.60(2H,d, <i>J</i> =8.67 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,ArH),7.19(1H,d, <i>J</i> =7.23 Hz,Ar ² —NH),7.26~7.51(6H,m,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,ArH),10.38(1H,s,OH),10.95(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.6,170.0,162.2,157.9,151.4,145.9,133.2,130.7,130.4,128.6,128.2,127.0,126.5,125.4,124.9,115.2,111.7,95.3,51.9,45.3,12.1
9	2.28(3H,s,CH ₃),3.18~3.24(1H,m,CH ₂),3.53~3.62(1H,m,CH ₂),3.72(3H,s,OCH ₃),5.01(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.58(2H,d, <i>J</i> =8.43 Hz,Ar ³ H),6.77~6.86(3H,m,ArH),7.00~7.25(4H,m,Ar ² —NH,ArH),7.46(2H,d, <i>J</i> =8.73 Hz,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.52 Hz,ArH),10.38(1H,s,OH),10.94(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.8,170.0,162.1,159.4,157.9,151.7,144.9,130.7,129.6,128.5,128.3,124.6,118.7,115.2,112.5,112.1,111.7,95.3,55.0,52.3,45.5,12.1
10	2.28(3H,s,CH ₃),3.21~3.26(1H,m,CH ₂),3.56~3.64(1H,m,CH ₂),5.09(1H,bs,*CH),6.08(1H,s,Ar ⁴ H),6.60(2H,d, <i>J</i> =8.67 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,ArH),7.04(1H,t, <i>J</i> =8.19 Hz,ArH),7.19(1H,d, <i>J</i> =7.17 Hz,Ar ² —NH),7.27~7.39(3H,m,ArH),7.47(2H,d, <i>J</i> =8.61 Hz,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.52 Hz,ArH),10.38(1H,s,OH),10.95(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.6,170.0,162.2,157.9,151.5,146.4,130.7,130.4,128.6,128.2,124.9,122.7,115.2,114.0,113.5,113.3,111.7,95.3,51.9,45.3,12.1
11	2.28(3H,s,CH ₃),3.24~3.30(1H,m,CH ₂),3.57~3.66(1H,m,CH ₂),5.09(1H,bs,*CH),6.08(1H,s,Ar ⁴ H),6.61(2H,d, <i>J</i> =8.55 Hz,Ar ³ H),6.85(2H,d, <i>J</i> =8.37 Hz,ArH),7.19(1H,d, <i>J</i> =7.05 Hz,Ar ² —NH),7.43~7.50(3H,m,ArH),7.58(1H,d, <i>J</i> =8.22 Hz,ArH),7.72(1H,s,Ar ² H),7.86(2H,d, <i>J</i> =8.37 Hz,ArH),10.39(1H,s,OH),10.97(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.4,170.0,162.2,157.9,151.3,144.6,131.1,130.7,130.0,128.8,128.6,128.1,127.1,125.1,115.2,111.8,95.3,51.4,45.1,12.1
12	2.27(3H,s,CH ₃),3.28~3.29(1H,m,CH ₂),3.62~3.71(1H,m,CH ₂),5.23(1H,s,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.64(2H,d, <i>J</i> =8.61 Hz,Ar ³ H),6.84(2H,d, <i>J</i> =8.43 Hz,ArH),7.31(1H,d, <i>J</i> =7.11 Hz,Ar ² —NH),7.47(2H,d, <i>J</i> =8.25 Hz,ArH),7.62(1H,t, <i>J</i> =7.92 Hz,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.41 Hz,ArH),7.94(1H,d, <i>J</i> =7.56 Hz,ArH),8.09(1H,d, <i>J</i> =8.01 Hz,ArH),8.34(1H,s,Ar ² H),10.39(1H,s,OH),10.96(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.4,170.0,162.2,157.8,151.3,148.0,145.8,133.7,130.7,130.0,128.6,128.1,125.2,122.1,121.4,115.2,111.8,95.2,51.7,45.1,12.0
13	2.28(3H,s,CH ₃),3.26~3.32(1H,m,CH ₂),3.61~3.70(1H,m,CH ₂),5.21(1H,bs,*CH),6.07(1H,s,Ar ⁴ H),6.59(2H,d, <i>J</i> =8.64 Hz,Ar ³ H),6.85(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,Ar ³ H),7.31(1H,d, <i>J</i> =6.91 Hz,Ar ² —NH),7.47(2H,d, <i>J</i> =8.61 Hz,ArH),7.73(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,ArH),7.85(2H,d, <i>J</i> =8.52 Hz,ArH),8.19(2H,d, <i>J</i> =8.49 Hz,Ar ² H),10.40(1H,s,OH),10.97(1H,s,Ar ⁴ —NH)	194.2,170.0,162.2,157.8,151.4,151.3,146.6,130.7,128.6,128.0,125.2,123.7,115.3,111.8,95.3,51.9,45.0,12.0

* Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ represent aromatic ring of ketone, aldehyde, amine and isoxazole, respectively.

在 ^1H NMR 谱中,所有化合物均没有—CH₃吸收峰,但在 δ 3.25 ~ 3.76 之间均有一CH₂的多重吸收

峰,表明反应只发生在羰基 α -碳上。在 δ 5. 00 附近有一CH—的宽峰,在 δ 7. 20、10. 95 附近分别出现芳环上 NH、磺酰胺基 NH 的吸收峰,谱图中所有化合物氢原子数与预计相吻合。在¹³C NMR 谱中,所有化合物在 δ 196. 0 附近均呈现了羰基 C 的吸收峰,在 δ 95. 2 ~ 159. 0 之间出现芳环 C 和噁唑环上 C 原子的吸收峰, δ 46. 0、52. 0 左右分别呈现—CH—和—CH₂—的 C 吸收峰,C 的个数与目标化合物 C 个数一致。以上谱图数据表明,合成的化合物与预期结构一致。

2.2 目标化合物的抗糖尿病体外活性

α -葡萄糖苷酶是与糖尿病相关的主要靶酶,其抑制剂通过竞争性可逆抑制作用阻断淀粉和低聚糖等碳水化合物水解成葡萄糖,从而改善餐后高血糖。PTP1B 可以通过催化去磷酸作用阻碍胰岛素在体内的信号传递,导致胰岛素抵抗,因此 PTP1B 抑制剂可以提高机体对胰岛素的敏感度,有望成为糖尿病的治疗药物。PPAR 属于配体激活的转录因子,是核激素受体超级家族中的一员,其 PPAR γ 亚型主要在脂肪组织相关基因的表达和分化方面起重要的调控作用,也是葡萄糖和脂类代谢靶基因的重要调节因子,是治疗糖尿病的重要靶点之一,目前已有针对该靶点的药物上市,如罗格列酮、匹格列酮等。

生物活性结果表明(见表 3),除了化合物 **2** 和 **11** 显示出中等强度的 PTP1B 抑制活性以外,其它化合物的 PTP1B 抑制活性和 α -葡萄糖苷酶抑制活性都较弱。然而这些化合物均表现出较好的 PPRE 激动活性:8 个化合物的激动率达到 40% 以上,其中化合物 **11** 激动率可达 72. 67%,化合物 **4** 和 **9** 激动率可达 69% 以上。初步观察到目标化合物的 PPRE 激动活性与其芳香醛苯环上的取代基存在以下相关性:(a) 含有 2 个 Cl 原子(3,4-diCl)的活性最好;含有 2 个 O 原子(3,4-OCH₂O)的活性很差;含有 1 个 O 原子的,无论是在 3-位还是在 4-位(3-OCH₃, 4-*n*-C₄H₉O)均显示较好的活性,但是含有 1 个 Cl 原子的,其活性与取代位置有关:**7**(4-Cl) > **6**(2-Cl) > **8**(3-Cl);(b) 取代基为 CH₃时,无论是在 3-位还是 4-位,活性均较好;(c) 取代基为 NO₂、F 原子时,活性均较差。

表 3 目标化合物的生物活性
Table 3 Biological activity of target compounds

Compd.	<i>c</i> /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Inhibition activity/%		PPRE activation ^a /%
		α -glucosidase-rat	PTP1B	
Control	—	94. 40	75. 31	77. 05
1	9. 60	13. 84	14. 74	20. 58
2	9. 11	5. 74	36. 24	49. 92
3	10. 18	13. 52	9. 24	47. 86
4	10. 18	11. 46	10. 21	69. 70
5	10. 48	15. 60	12. 44	41. 11
6	9. 78	6. 54	26. 00	41. 55
7	9. 78	11. 44	19. 53	49. 05
8	9. 78	2. 91	20. 21	21. 97
9	9. 86	11. 63	5. 80	69. 75
10	10. 10	6. 52	11. 13	16. 55
11	9. 16	8. 43	39. 70	72. 67
12	9. 58	15. 40	7. 19	35. 09
13	9. 58	15. 47	11. 95	35. 53

a. target compounds(*c* = 10.0 mg/L, thus the molarity is double as the value in above table, respectively),

参 考 文 献

1 Tramontini M, Angiolini L. *Tetrahedron*[J], 1990, **46**(6):1791
2 Notz W, Tanaka F, Watanabe S I, Chowdari N S, Turner J M, Thayumanavan R, Barbas C F. *J Org Chem*[J], 2003, **68**(25):9624
3 Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. *Angew Chem Int Ed Engl*[J], 1994, **33**:15
4 Lorand T, Koesis B, Sohar P, Nagy G, Kispal G, Krane H G, Schmitt H, Weckert E. *Eur J Med Chem*[J], 2001, **36**:705
5 Yogeewari P, Sriram D, Kavya R, Tiwari S. *Biomed Pharmacol*[J], 2005, **59**:501
6 Das U, Das S, Bandy B, Stables J P, Dimmock J R. *Bioorg Med Chem*[J], 2008, **16**:3602

- 7 Zhou C, Wu G, Feng Y, Li Q, Su H, Mais D E, Zhu Y, Li N, Deng Y, Yang D C, Wang M W. *Br J Pharmacol*[J], 2008, **154**(2):440
- 8 XU Jin(许荃), YAN Ju-Fang(晏菊芳), FAN Li(范莉), SONG Xiao-Li(宋小礼), TANG Xue-Mei(唐雪梅), YANG Da-Cheng(杨大成). *Acta Pharm Sin*(药学学报)[J], 2009, **44**(1):48
- 9 SONG Xiao-Li(宋小礼), YAN Ju-Fang(晏菊芳), FAN Li(范莉), CHEN Xin(陈欣), XU Jin(许荃), ZHOU Zu-Wen(周祖文), YANG Da-Cheng(杨大成). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2009, **29**(4):606
- 10 BAO Ji-Ming(鲍继明), DAI Shu-Chang(戴淑昌). *Chinese J Synth Chem*(合成化学)[J], 2002, **10**:281
- 11 FAN Li(范莉), YANG Da-Cheng(杨大成). *J Southwest Chinese Norm Univ*(Nat Sci)(西南师范大学学报(自然科学版))[J], 1998, **23**(6):726
- 12 YANG Da-Cheng(杨大成), GU Xue-Yuan(顾雪元), FENG Ping(奉萍). *J Southwest Chinese Norm Univ*(Nat Sci)(西南师范大学学报(自然科学版))[J], 1997, **22**(1):54
- 13 ZHU Zhi-Hong(朱志宏), XU Xiu-Juan(徐秀娟). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报)[J], 1995, **16**(5):730

Synthesis and Preliminary Evaluation of Antidiabetic Activity of 4-(3-(4-Hydroxyphenyl)-3-oxo-1-arylpropylamino)-N-(5-Methylisoxazol-3-yl) Benzenesulfonamide

ZHANG Ying-Xia^a, YAN Ju-Fang^b, FAN Li^a, ZHANG Wei-Yu^b, SU Xiao-Yan^a,

CHEN Xin^b, TANG Xue-Mei^a, ZHOU Zu-Wen^a, YANG Da-Cheng^{a*}

(^aSchool of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715;

^bDrug Screening Center, Chengdu Di Ao Pharmaceutical Group Co. Ltd, Chengdu)

Abstract Thirteen new β -amino ketones were designed and synthesized directly through the Mannich reaction of sulfamethoxazole, 4-hydroxyacetophenone and aromatic aldehydes in good yields. The reaction selectively occurred at the α -position of the carbonyl group of 4-hydroxyacetophenone. Their chemical structures were confirmed by means of ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS. Biological activity tests showed that in the range of low concentrations, these title compounds displayed a certain inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and α -glucosidase. Moreover, some could activate the peroxisome proliferator-activated receptor response element (PPRE) moderately. The PPRE agonist activity of eight compounds was over 40%, among them compound **11** showed the highest activity (72.7%), which deserved further study.

Keywords α -glucosidase, protein tyrosine phosphatase 1B, peroxisome proliferator-activated receptor response element, hydroxyacetophenone, sulfamethoxazole, β -amino ketone, Mannich reaction