

α -倒捻子素 C3 和 C6 位衍生物的合成 及其抑制磷酸二酯酶 4 活性*

陈思竹¹, 王雪², 吴银飞¹, 黄尚瑛¹, 于思¹, 黄仪有², 曹影影³, 何细新¹

1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006
2. 热带生物资源教育部重点实验室 / 海南大学药学院, 海南 海口 570228
3. 广州中医药大学第二附属医院I期临床研究室, 广东 广州 510120

摘要: 以 α -倒捻子素为先导化合物, 对其C-3及C-6位羟基进行结构修饰, 经烷基化、水解反应引入不同碳链长度的羧酸酯、羧酸、酰胺取代基, 设计并合成了18个衍生物。采用^[3H]标记液体闪烁计数法测试了衍生物体外抑制磷酸二酯酶4(PDE4)活性。活性测试结果表明5个衍生物(2a~6a)的PDE4抑制活性优于 α -倒捻子素, 其中7碳链长度的羧酸类衍生物5a的活性最强(IC₅₀ 319 nmol/L)。

关键词: α -倒捻子素; 衍生物; 磷酸二酯酶4

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2025)03-0026-10

Synthesis of α -mangostin derivatives at C3 and C6 positions and their inhibitory activity against phosphodiesterase 4

CHEN Sizhu¹, WANG Xue², WU Yinfei¹, HUANG Shangying¹,
YU Si¹, HUANG Yiyou², CAO Yingying³, HE Xixin¹

1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
2. Key Laboratory of Tropical Biological Resources of Ministry of Education / School of Pharmaceutical Sciences, Hainan University, Haikou 570228, China
3. Phase I Clinical Research Center of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Based on α -mangostin as the lead compound, and using the primary methods including alkylation and hydrolysis reactions for modifying C-3 and C-6 positions, eighteen novel derivatives with different chain length of carboxylic acid ester, carboxylic acid, and amide substituents in the C-3, C-6 phenolic hydroxyl group of α -mangostin were designed and synthesized. The *in vitro* evaluation of these compounds' ability to inhibit PDE4 was conducted using the [^{3H}] liquid scintillation counting

* 收稿日期: 2024-12-22

录用日期: 2025-01-09

网络首发日期: 2025-01-20

基金项目: 广东省教育厅创新强校特色项目(2022KTSCX029); 广东省教育厅重点领域项目(2024ZDZX2044); 国家自然科学基金(22277019)

作者简介: 陈思竹(1999年生), 女; 研究方向: 天然药物活性成分的结构修饰;

E-mail: 20221110076@stu.gzucm.edu.cn

通信作者: 曹影影(1990年生), 女; 研究方向: 中药药理学; E-mail: caoyingying@gzucm.edu.cn

何细新(1972年生), 男; 研究方向: 天然药物化学; E-mail: mark07@gzucm.edu.cn

(曹影影、何细新为共同通信作者)

全文阅读



ZR20240362

technique. The experimental results showed that five compound (**2a-6a**) had the stronger inhibitory activity on PDE4 than α -mangostin. Among them, carboxylic acid derivative of seven carbon chain lengths **5a** exhibited the best potential PDE4 inhibitory activity with the IC_{50} values of 319 nmol/L.

Key words: α -mangostin; derivatives; phosphodiesterase 4(PDE4)

第二信使环磷酸腺苷(cAMP)参与体内的多种生理系统, 如中枢神经系统, 心血管系统, 免疫系统等(Baillie et al., 2019)。其特异性水解酶——磷酸二酯酶 4(PDE4, phosphodiesterase 4)已被证实具有调节细胞内 cAMP 浓度的关键作用, 从而影响体内多种生理代谢途径(Maurice et al., 2014)。PDE4 抑制剂可抑制多种炎症细胞功能, 从而在慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、银屑病、银屑病关节炎(PsA)、炎症性肠炎(IBD)以及阿兹海默病(AD)等慢性炎症性疾病和退行性疾病中发挥抗炎、神经保护再生的作用(Gong et al., 2004; Kawamatawong et al., 2021; Li et al., 2018; Phillips et al., 2020; Picchianti-Diamanti et al., 2021)。

PDE4 抑制剂在抗炎和治疗神经系统疾病上的发展前景得到了很多制药企业的关注, 以 PDE4 作为靶点设计合成了大量抑制剂(Liu et al., 2023)。咯利普兰(Rolipram)是第一个被评估临床使用价值的选择性 PDE4 抑制剂, 其最初被报道具有优异的抗抑郁作用(Wachtel et al., 1986), 后发现其作为 PDE4 抑制剂表现出强大的抗炎作用, 进而引起了众多学者对 PDE4 在炎症反应中表现出的药理作用的讨论(Kumar et al., 2013)。现在 Rolipram 常被作为阳性对照药物(Bagchi et al., 2024; Liu et al., 2023; Huang et al., 2021)。

然而, 包括 Rolipram 在内的多种 PDE4 抑制剂类药物的临床应用却受制于 PDE4 在人体细胞组织广泛高表达的限制, 导致现已有研究的 PDE4 抑制剂仍普遍存在生物利用率低, 体内半衰期短, 治疗窗口窄以及恶心、呕吐等副作用(Peng et al., 2020)。因此, 亟须寻找新型、高效、特异性高、低毒的 PDE4 抑制剂满足临床需求。

天然产物库为发现新型 PDE4 抑制剂的先导化合物提供了重要途径。 α -倒捻子素, 作为藤黄科植物山竹(*Garcinia mangostana* L.)的关键次生代谢产物, 表现出了包括抗炎和神经保护在内的广泛的药理活性(Suhandi et al., 2024)课题组前期研究发现 α -倒捻子素对 PDE4 展现出一定的抑制活性, 于是对 α -倒捻子素进行结构修饰, 将其 C-2 位异戊烯

基以及 C-3 位羟基环合后, 在 C-6 位引入 7 个碳链长度的羧基脂肪链将获得对 PDE4 具有很强的抑制活性的产物(Liang et al., 2020)。但对于 2,3 位未环合的结构修饰研究较少, 为进一步研究 α -倒捻子素 C-3 与 C-6 羟基结构修饰对 PDE4 抑制活性的构效关系, 本研究设计并制备了 18 个 α -倒捻子素衍生物, 评价了它们体外抑制 PDE4 作用, 并初步探讨了活性最好的衍生物与 PDE4 的结合模式, 为后续开展进一步的结构优化, 发现更优性能的 PDE4 抑制剂提供新策略。

1 合成路线

α -倒捻子素与不同链长的溴代乙酯基团经过烷基化反应后得到羧酸酯类衍生物 **1-6**, 进一步在氢氧化钠的丙酮溶液中将末端酯基水解, 得到羧酸衍生物 **1a-6a**(图 1)。

衍生物 **1**、**2**、**3**、**4** 与氨的甲醇溶液中进行酰化反应得到末端为酰胺的目标化合物 **1b**, 以及得到了与甲醇进行酯交换的末端为甲酯的副产物 **2b**、**3b**、**4b**。最后还得到了两端分别为甲酯与酰胺的产物 **4c**、**4d**(图 2)。

2 合成实验

2.1 仪器与试剂

^1H NMR (400 MHz) 和 ^{13}C NMR (100 MHz) 谱采用瑞士 Bruker AV400 核磁共振仪测定(以 TMS 为内标); HR-MS (ESI) 采用安捷伦 1290 Infinity II-6546 质谱仪测定; 柱色谱硅胶(200~300 目)为青岛海洋化工公司产品, 高效硅胶 GF₂₅₄ 板为德国默克公司; 化学反应试剂均通过商业途径购置, 反应溶剂均为分析纯。

2.2 化合物 1 的合成

取 α -倒捻子素(0.49 mmol, 200 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 5 mL 溶解, 随后加入 K_2CO_3 (2.92 mmol, 405 mg), N_2 保护。滴加过量溴乙酸乙酯(1.25 mmol, 0.275 mL)至上述溶液中, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处

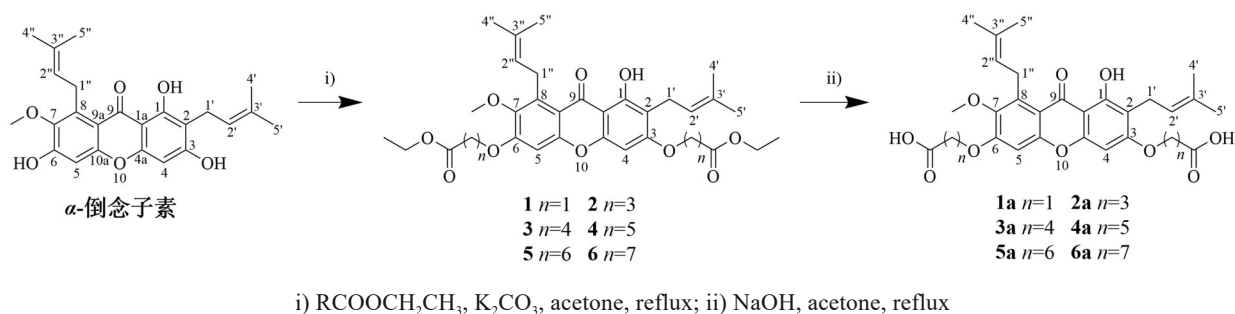


图1 化合物1~6和1a~6a的合成

Fig. 1 The synthesis of compounds 1~6 and 1a~6a

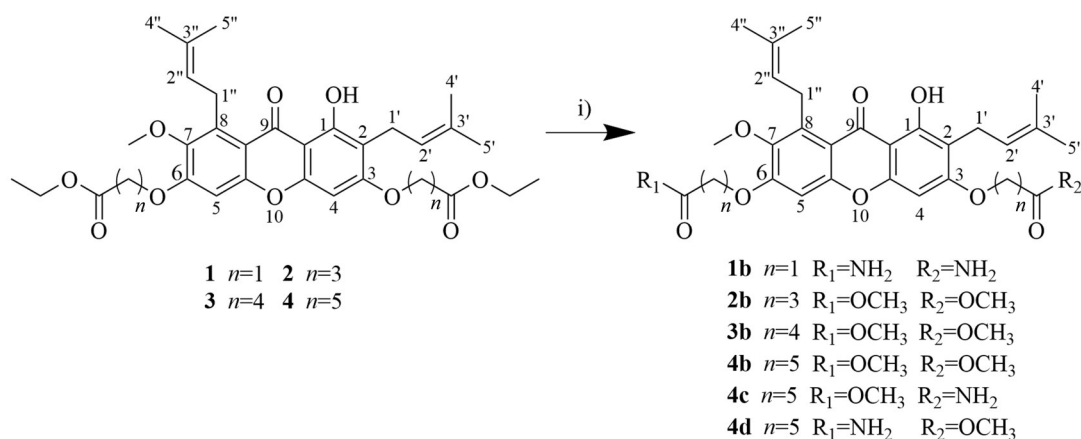


图2 化合物1b~4b、4c和4d的合成

Fig. 2 The synthesis of compounds 1b~4b、4c and 4d

理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化[乙酸乙酯:石油醚, 5:95→10:90→15:85洗脱, 体积比(下同)]得到**1**(230 mg)为淡黄色粉末, 收率约81.0%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.46 (s, 1H, -OH), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.17 (s, 1H, H-4), 5.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2''), 5.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2'), 4.76 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.30 (dd, $J = 7.2$, 1.1 Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 6.9$, 1.1 Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1'), 3.87 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1''), 1.85 (s, 3H, H-4''), 1.81 (s, 3H, H-5'), 1.68 (s, 6H, H-5'', 4'), 1.33 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 182.2(C-9, C=O), 168.3(C=O), 167.9(C=O), 161.6(C-3), 160.4(C-1), 156.2(C-4a), 155.1(C-10a), 155.0(C-6), 144.4(C-7), 138.2(C-8), 132.1(C-3''), 131.9(C-3'), 123.1(C-2''), 122.2(C-2'), 113.1(C-9a), 112.4(C-2), 104.7(C-1a), 99.1(C-1), 89.4(C-4), 65.7, 65.6, 61.9, 61.7, 61.2, 26.4, 26.0, 26.0, 21.7, 18.3, 18.0,

14.3(C \times 2)。 $\text{ESI-MS } m/z$ 583.2[M+H] $^+$ 。

2.3 化合物1a的合成

取化合物**1**(0.18 mmol, 105 mg)于25 mL圆底烧瓶中, 无水丙酮2 mL溶解, 加入0.29 g/mL的NaOH溶液0.1 mL, 油浴锅设定温度60 $^\circ\text{C}$ 反应4 h后, 真空除去溶剂, 加入10 mL蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化得到**1a**(95 mg)为黄色固体, 收率约100%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.46 (s, 1H, -OH), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.16 (s, 1H, H-4), 5.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2''), 5.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.70 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1'), 3.81 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1''), 1.80 (s, 3H, H-4''), 1.76 (s, 3H, H-5'), 1.63 (s, 6H, H-5'', 4')。 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 181.9 (C-9, C=O), 170.6(C=O), 170.1(C=O), 161.5(C-3), 159.8(C-1), 156.1(C-4a), 155.0(C-10a), 154.8(C-6),

144.0(C-7), 137.8(C-8), 131.9(C-3''), 131.8(C-3'), 123.0(C-2''), 122.1(C-2'), 112.8(C-9a), 112.0(C-2), 104.4(C-1a), 99.0(C-1), 89.4(C-4), 65.3, 65.2, 61.1, 26.1, 25.8, 25.7, 21.4, 18.1, 17.7。ESI-HRMS m/z : 525.179 6[M-H]⁻(525.176 6, calcd for C₂₈H₃₀O₁₀)。

2.4 化合物 1b 的合成

取化合物 1(0.09 mmol, 50 mg)于 35 mL 耐压反应管中, 加入 2 mL 氨甲醇溶液, 油浴锅设定温度 65 °C 反应 4 h 后, TLC 监控反应进程(展开比例: 乙酸乙酯: 石油醚, 1:10, 在 R_f 值为 0.1 处有一清晰新点), 反应完成后将反应液冷却至室温, 真空除去溶剂。得到 1b(45 mg)为白色固体, 收率约 100.0%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (s, 1H, -OH), 7.61~7.35 (m, 4H, -NH), 6.96 (s, 1H, H-5), 6.52 (s, 1H, H-4), 5.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2''), 5.17 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.73 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-1'), 3.77 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1''), 1.79 (s, 3H, H-4''), 1.74 (s, 3H, H-5'), 1.62 (s, 6H, H-5'', 4')。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 182.0(C-9, C=O), 169.5(C=O), 169.2(C=O), 162.3(C-3), 159.4(C-1), 157.4(C-4a), 155.0(C-10a), 154.9(C-6), 144.3(C-7), 136.5(C-8), 131.3(C-3''), 131.2(C-3'), 123.8(C-2''), 122.7(C-2'), 111.7(C-9a), 111.4(C-2), 103.7(C-1a), 100.4(C-1), 90.8(C-4), 67.8, 67.6, 61.0, 26.1, 26.0, 25.9, 21.5, 18.5, 18.2。ESI-MS m/z 525.2[M+H]⁺。

2.5 化合物 2 的合成

取 α -倒捻子素(0.24 mmol, 100 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 3 mL 溶解, 随后加入 K₂CO₃(1.46 mmol, 202.0 mg), 氮气保护。滴加过量 4-溴丁酸乙酯(1.22 mmol, 0.17 mL)至上述溶液中, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯: 石油醚, 5:95→10:90 洗脱)得到 2(76 mg)为淡黄色粉末, 收率约 47.8%。化合物核磁及质谱数据参见于思(2018)。

2.6 化合物 2a 的合成

取化合物 2(0.10 mmol, 61 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 1 mL 溶解, 加入 0.15 g/mL 的 NaOH 溶液 0.1 mL, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余

物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化得到 2a(57.6 mg)为淡黄色固体, 收率约 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.47 (s, 1H, -OH), 6.70 (s, 1H, H-5), 6.27 (s, 1H, H-4), 5.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2''), 5.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1'), 3.76 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-1''), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.81 (s, 3H, H-4''), 1.75 (s, 3H, H-5'), 1.59 (s, 6H, H-5'', 4')。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.9(C-9, C=O), 175.6(C=O), 175.4(C=O), 162.5(C-3), 159.4(C-1), 157.1(C-4a), 155.3(C-10a), 155.1(C-6), 143.9(C-7), 137.3(C-8), 131.7(C-3''), 131.5(C-3'), 123.2(C-2''), 122.4(C-2'), 112.1(C-9a), 111.4(C-2), 103.9(C-1a), 98.9(C-1), 89.4(C-4), 67.6, 67.2, 60.9, 30.3, 30.2, 26.1, 25.8, 25.7, 24.4, 24.2, 21.4, 18.1, 17.7。ESI-MS m/z 583.2[M+H]⁺。

2.7 化合物 2b 的合成

取化合物 2(0.01 mmol, 6 mg)于 35 mL 耐压反应管中, 加入 2 mL 氨甲醇溶液, 油浴锅设定温度 65 °C 反应 4 h 后, 将反应液冷却至室温, 真空除去溶剂。得到 2b(45 mg)为白色固体, 收率约 87.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H, -OH), 6.72 (s, 1H, H-5), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.36~5.10 (m, 2H, H-2'', 2'), 4.13 (q, $J = 5.3, 4.4$ Hz, 4H), 4.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1'), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-1''), 2.58 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.84 (s, 3H, H-4''), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.68 (s, 6H, H-5'', 4')。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.1(C-9, C=O), 173.7(C=O), 173.5(C=O), 162.6(C-3), 160.0(C-1), 157.3(C-4a), 155.4(C-10a), 155.3(C-6), 144.2(C-7), 137.5(C-8), 131.9(C-3''), 131.6(C-3'), 123.4(C-2''), 122.6(C-2'), 112.3(C-9a), 111.7(C-2), 104.2(C-1a), 99.0(C-1), 89.4(C-4), 67.7, 67.3, 61.1, 51.9, 51.9, 30.5, 30.4, 26.3, 26.1, 25.9, 24.6, 24.5, 21.6, 18.3, 18.0。ESI-MS m/z 611.2[M+H]⁺。

2.8 化合物 3 的合成

取 α -倒捻子素(0.24 mmol, 100 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 2 mL 溶解, 随后加入 K₂CO₃(1.46 mmol, 202.0 mg)氮气保护。滴加过量

5-溴戊酸乙酯(1.22 mmol, 0.19 mL), 至上述溶液中, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:石油醚, 5:95→10:90洗脱)得到 **3**(77 mg)为浅黄色油状物, 收率约 47.4%。化合物核磁及质谱数据参见于思(2018)。

2.9 化合物 **3b** 的合成

取化合物 **3**(0.01 mmol, 6 mg)于 35 mL 耐压反应管中, 加入 2 mL 氨甲醇溶液, 油浴锅设定温度 65 °C 反应 4 h 后, 将反应液冷却至室温, 真空除去溶剂。得到 **3b**(5 mg)为白色固体, 收率约 87.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H, -OH), 6.68 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 1H, H-4), 5.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-2''), 5.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 4.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1''), 4.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 2.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.00~1.85 (m, 8H), 1.84 (s, 3H, H-4''), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.67 (s, 6H, H-5'', 4')。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (C-9, C=O), 173.8 (C=O), 173.7 (C=O), 162.6 (C-3), 159.8 (C-1), 157.3 (C-4a), 155.3 (C-10a), 155.1 (C-6), 144.0 (C-7), 137.2 (C-8), 131.7 (C-3''), 131.4 (C-3'), 123.3 (C-2''), 122.5 (C-2'), 112.0 (C-9a), 111.5 (C-2), 103.9 (C-1a), 98.7 (C-1), 89.2 (C-4), 68.3, 67.8, 60.9, 51.6, 51.6, 33.6, 33.5, 28.6, 28.4, 26.2, 25.9, 25.8, 21.6, 21.5 (C×2), 18.2, 17.8。ESI-MS *m/z* 639.3 [M+H]⁺。

2.10 化合物 **3a** 的合成

取化合物 **3b**(0.09 mmol, 58 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 1 mL 溶解, 加入 0.15 g/mL 的 NaOH 溶液 0.1 mL, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化得到 **3a**(49.5 mg)为淡黄色油状物, 收率约 89.3%。¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 13.60 (s, 1H, -OH), 6.91 (s, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, H-4), 5.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-2''), 5.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1'), 3.81 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.43

(dt, *J* = 11.4, 7.2 Hz, 4H), 2.05 (p, *J* = 2.2 Hz, 4H), 2.02~1.84 (m, 12H, H-4'', 5', 5'', 4'), 1.64 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 4H)。 ¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆) δ 182.0 (C-9, C=O), 173.7 (C=O), 173.6 (C=O), 163.0 (C-3), 159.6 (C-1), 157.9 (C-4a), 155.3 (C-10a), 155.2 (C-6), 144.3 (C-7), 136.3 (C-8), 130.5 (C-3''), 130.4 (C-3'), 123.8 (C-2''), 122.6 (C-2'), 111.3 (C-9a), 111.1 (C-2), 103.3 (C-1a), 99.1 (C-1), 89.5 (C-4), 68.6, 68.2, 60.1, 32.9, 32.9, 28.4, 28.3, 25.8, 25.1, 25.0, 21.5, 21.4, 21.1, 17.4, 17.1。ESI-MS *m/z* 609.271 8 [M-H]⁻ (609.270 5, calcd for C₃₄H₄₂O₁₀)。

2.11 化合物 **4** 的合成

取 α-倒捻子素(0.37 mmol, 150 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 2.5 mL 溶解, 随后加入 K₂CO₃ (2.19 mmol, 303.0 mg), 氮气保护。滴加过量 6-溴己酸乙酯(1.83 mmol, 0.33 mL), 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:石油醚, 5:95→10:90→15:85洗脱), 得到 **4**(100 mg)为浅黄色油状物, 收率约 40.2%。化合物核磁及质谱数据参见于思(2018)。

2.12 化合物 **4a** 的合成

取化合物 **4**(0.06 mmol, 40 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 1 mL 溶解, 加入 0.12 g/mL 的 NaOH 溶液 0.1 mL, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂后加入石油醚洗涤剩余物, 得到 **4a**(33.3 mg)为黄色油状物, 得率约 88.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.47 (s, 1H, -OH), 6.66 (s, 1H, H-5), 6.24 (s, 1H, H-4), 5.27~5.18 (m, 2H, H-2'', 2'), 4.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1'), 4.04 (m, 4H), 3.78 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.41 (td, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 4H), 1.96~1.86 (m, 4H), 1.84 (s, 3H, H-4''), 1.78 (s, 3H, H-5'), 1.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.67 (s, 6H, H-5'', 4'), 1.63~1.52 (m, 4H)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (C-9, C=O), 179.7 (C=O), 179.6 (C=O), 162.8 (C-3), 159.9 (C-1), 157.4 (C-4a), 155.4 (C-10a), 155.2 (C-6), 144.1 (C-7), 137.2 (C-8), 131.7 (C-3''), 131.4 (C-3'), 123.5 (C-2''), 122.6 (C-2'), 112.0 (C-9a), 111.6

(C-2), 104.0(C-1a), 98.8(C-1), 89.3(C-4), 77.5, 77.4, 77.2, 76.8, 68.5, 68.1, 60.9, 34.0, 34.0, 28.9, 28.8, 26.3, 26.0, 26.0, 25.7(C \times 2), 24.5, 24.4, 21.6, 18.3, 17.9。ESI-MS m/z 637.300 0[M-H]⁻(637.301 8, calcd for C₃₆H₄₆O₁₀)。

2.13 化合物 4b、c、d 的合成

取化合物 4(0.05 mmol, 40 mg)于 35 mL 耐压反应管中, 加入 2 mL 氨甲醇溶液, 油浴锅设定温度 68 °C 反应 4 h 后, TLC 监控反应进程(展开比例: 乙酸乙酯: 石油醚, 1:1, 在 R_f 值为 0.1 处有一清晰新点, 在 R_f 值为 0.7 处有一清晰新点), 反应完成后将反应液冷却至室温, 将反应液冷却至室温后, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇, 100:0→10:1→5:1 洗脱, 体积比), 得到 4b(20 mg)为黄色油状物, 收率约 53.3%。洗脱下来的混合物再经半制备高效液相色谱分离, 甲醇: 水(100:0, 体积比), 得到 4c(14 mg), 4d(6 mg)为黄色油状物, 收率分别约 37.1%, 15.9%。

4b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.49 (s, 1H, -OH), 6.70 (s, 1H, H-5), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.27~5.21 (m, 2H, H-2'', 2'), 4.13 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 2H, H-1'), 4.10~4.03 (m, 4H), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.68 (s, 6H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.37 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 4H), 1.94~1.86 (m, 4H), 1.85 (s, 3H, H-4''), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.78~1.69 (m, 4H), 1.68 (s, 6H, H-5'', 4'), 1.6~1.54 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (C-9, C=O), 174.2(C=O), 174.1(C=O), 162.9(C-3), 160.0(C-1), 157.5(C-4a), 155.4(C-10a), 155.3(C-6), 144.2(C-7), 137.4(C-8), 131.9(C-3''), 131.5(C-3'), 123.4(C-2''), 122.6(C-2'), 112.1(C-9a), 111.6(C-2), 104.0(C-1a), 98.8(C-1), 89.4(C-4), 68.6, 68.2, 61.0, 51.7(C \times 2), 34.1, 34.0, 29.0, 28.8, 26.3, 26.1, 26.0, 25.8 (C \times 2), 24.8, 24.7, 21.6, 18.3, 18.0。ESI-MS m/z 665.331 1[M-H]⁻(665.333 1, calcd for C₃₈H₅₀O₁₀)。

4c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.50 (s, 1H, -OH), 7.74~7.55 (m, 1H, -NH), 6.70 (s, 1H, H-5), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.50~5.28 (m, 1H), 5.28~5.20 (m, 1H, H-2'', 2'), 4.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.68 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96~1.87 (m, 4H), 1.85 (s, 3H, H-4''), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.74 (dt, J = 7.6, 3.9 Hz, 4H), 1.67 (s, 6H, H-5'', 4'),

1.63~1.52 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (C-9, C=O), 175.1(C=O), 174.1(C=O), 162.9 (C-3), 160.0(C-1), 157.5(C-4a), 155.4(C-10a), 155.3 (C-6), 144.2(C-7), 137.3 (C-8), 131.9(C-3''), 131.5 (C-3'), 123.4(C-2''), 122.7(C-2'), 112.1(C-9a), 111.6 (C-2), 104.0 (C-1a), 98.9 (C-1), 89.4 (C-4), 68.6, 68.2, 61.0, 51.7, 35.8, 34.0, 29.0, 28.8, 26.3, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.2, 24.7, 21.6, 18.3, 18.0。ESI-MS m/z 652.3[M+H]⁺。

4d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H, -OH), 6.70 (s, 1H, H-5), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.44 (m, 2H, H-2'', 2'), 4.12 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.97~1.86 (m, 4H), 1.84 (s, 3H, H-4''), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.77~1.70 (m, 4H), 1.67 (s, 6H, H-5'', 4'), 1.59 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (C-9, C=O), 175.2(C=O), 174.2(C=O), 162.9(C-3), 160.0(C-1), 157.5(C-4a), 155.5(C-10a), 155.3(C-6), 144.1(C-7), 137.4(C-8), 131.8(C-3''), 131.5(C-3'), 123.4(C-2''), 122.6(C-2'), 112.1(C-9a), 111.6(C-2), 104.0(C-1a), 98.9 (C-1), 89.4 (C-4), 68.7, 68.2, 61.0, 51.7, 35.7, 34.1, 29.0, 28.8, 26.3, 26.1, 26.0, 26.0, 25.8, 25.2, 24.8, 21.6, 18.3, 18.0。ESI-MS m/z 652.3[M+H]⁺。

2.14 化合物 5 的合成

取 α -倒捻子素(0.49 mmol, 200 mg), 于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 2 mL 溶解, 随后加入 K₂CO₃(2.92 mmol, 404.0 mg), 氮气保护。滴加过量 7-溴庚酸乙酯(2.44 mmol, 0.47 mL), 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯: 石油醚, 5:95→10:90→12:88 洗脱), 得到 5(185 mg)为黄色油状物, 收率约 52.5%。化合物核磁及质谱数据参见于思(2018)。

2.15 化合物 5a 的合成

取化合物 5(0.08 mmol, 58 mg)于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 1 mL 溶解, 加入 0.13 g/mL 的 NaOH 溶液 0.1 mL, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用无

水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂后, 剩余物石油醚洗涤后得到 **5a** (45 mg) 为黄色油状物, 收率约 84.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H, -OH), 6.69 (s, 1H, H-5), 6.27 (s, 1H, H-4), 5.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2"), 5.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1'), 4.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1"), 2.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.97~1.80 (m, 8H), 1.75~1.62 (m, 12H, H-4", 5', 5", 4'), 1.54 (m, 4H), 1.49~1.40 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (C-9, C=O), 179.7 (C=O), 179.6 (C=O), 162.7 (C-3), 159.8 (C-1), 157.3 (C-4a), 155.2 (C-10a), 155.1 (C-6), 144.0 (C-7), 137.2 (C-8), 131.7 (C-3"), 131.3 (C-3'), 123.3 (C-2"), 122.5 (C-2'), 111.9 (C-9a), 111.5 (C-2), 103.9 (C-1a), 98.7 (C-1), 89.3 (C-4), 68.6, 68.2, 60.8, 33.9, 33.8, 28.7 (C \times 2), 28.7, 28.6, 28.5, 26.2, 25.9, 25.8, 25.6 (C \times 2), 24.5 (C \times 2), 21.5, 18.2, 17.8。ESI-MS m/z 667.3 [M+H]⁺。

2.16 化合物 6 的合成

取 α -倒捻子素 (0.49 mmol, 200 mg) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 2 mL 溶解, 随后加入 K₂CO₃ (2.92 mmol, 404.0 mg), 氮气保护。滴加过量 8-溴辛酸乙酯 (2.44 mmol, 0.51 mL), 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 石油醚, 5: 95 \rightarrow 10: 90 \rightarrow 15: 85 洗脱), 得到 **6** (140 mg) 为黄棕色油状物, 收率约 38.3%。化合物核磁及质谱数据参见于思 (2018)。

2.17 化合物 6a 的合成

取化合物 **6** (0.05 mmol, 40 mg) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 无水丙酮 1 mL 溶解, 加入 0.11 g/mL 的 NaOH 溶液 0.1 mL, 油浴锅设定温度 60 °C 反应 4 h 后, 真空除去溶剂, 加入 10 mL 蒸馏水悬浮剩余物, 乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠进行无水化处理, 过滤, 真空除去溶剂后, 加入石油醚洗涤剩余物得到 **6a** (23.1 mg) 为黄棕色油状物, 收率约 62.4%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.49 (s, 1H, -OH), 6.69 (s, 1H, H-5), 6.27 (s, 1H, H-4), 5.24 (m, 2H, H-2", 2'), 4.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1'), 4.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.41~3.33 (m, 2H, H-1"),

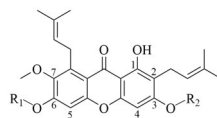
2.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.93~1.85 (m, 4H), 1.84 (s, 3H, H-4"), 1.79 (s, 3H, H-5'), 1.67 (s, 6H, H-5", 4'), 1.52 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.40 (q, $J = 3.8$ Hz, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (C-9, C=O), 179.8 (C=O), 179.8 (C=O), 162.8 (C-3), 159.8 (C-1), 157.4 (C-4a), 155.3 (C-10a), 155.1 (C-6), 144.0 (C-7), 137.1 (C-8), 131.6 (C-3"), 131.3 (C-3'), 123.3 (C-2"), 122.5 (C-2'), 111.9 (C-9a), 111.5 (C-2), 103.8 (C-1a), 98.7 (C-1), 89.2 (C-4), 68.7, 68.3, 60.8, 34.0 (C \times 2), 29.0 (C \times 2), 28.9, 28.8, 28.4, 27.9, 26.2, 25.9, 25.9 (C \times 2), 25.8, 24.6, 24.6, 21.5, 18.2, 17.8。ESI-MS m/z 695.3 [M+H]⁺。

3 化合物体外 PDE4 抑制活性

化合物测试溶液和纯化的 PDE4 蛋白质溶液的配制以及抑制活性测定的实验步骤参照课题组已发表论文 (邓金辉等, 2022)。现只作简单概述, 将重组质粒 pET15b-PDE4D2 (86-413) 转化入大肠杆菌感受态细胞中, 随后在 LB 培养基中于 37 °C 的条件下生长至 A₆₀₀ 约为 0.7, 加入终浓度为 0.1 mmol/L 的异丙基- β -D-硫代吡喃半乳糖苷 (IPTG) 并在 15 °C 温度下进行诱导培养 24 h, 随后通过亲和层析、离子交换层析和分子筛层析方法获得。纯度达到 95% 以上的 PDE4D 目标蛋白。活性测试用氚标记的 3H-cAMP 作为底物, 测试体系包括 1 mmol/L Tris pH 7.5、1 mmol/L 氯化镁、0.5 mmol/L 二硫苏糖醇及设定浓度的测试化合物, 加入 PDE4D 蛋白后于室温静置反应 15 min, 再依次加入 0.2 mol/L 硫酸锌溶液和 0.2 mol/L 氢氧化钡溶液停止反应, 高速离心 (转速 12 000 r/min) 后吸取上清液 (含有未反应的 3H-cAMP), 加入闪烁液混匀后用液体闪烁计数器测定读数, 计算出所测化合物不同浓度下的抑制率, 至少平行重复 3 次, 最后采用 GraphPad 软件进行非线性回归分析计算 IC₅₀ 值。

结果表明, 不同取代基团对衍生物抑制 PDE4 的活性有较大差异 (表 1), 其中含酯类 (甲酯和乙酯)、酰胺基团化合物对 PDE4 的抑制作用较差, IC₅₀ 值均大于 10 μ mol/L。羧酸类衍生物 **2a~6a** 对 PDE4 表现出良好的抑制活性 (IC₅₀ < 1 000 nmol/L), 其中化合物 **5a** 对 PDE4 的抑制活性最高 (IC₅₀ = 319 nmol/L), 是 α -倒捻子素 (IC₅₀ = 1 310 nmol/L) 的 4 倍。

表1 化合物对PDE4的抑制活性¹⁾
Table 1 Inhibitory of the compounds towards PDE4



化合物	R ₁	R ₂	IC ₅₀ /(nmol·L ⁻¹)
1			> 10 000
2			> 10 000
2b			> 10 000
3			> 10 000
3b			> 10 000
4			> 10 000
4b			> 10 000
5			> 10 000
6			> 10 000
6b			> 10 000
6c			> 10 000
1b			> 10 000
1a			> 10 000
2a			872±6
3a			452±77
4a			518±72
5a			319±5
6a			544±123
α -倒捻子素	H	H	1 310 ± 230
Rolipram	/	/	590 ± 50

1) Rolipram为阳性对照药物, “/”表示化合物结构不是 α -倒捻子素母核。

羧酸类化合物中, 烷基链长对PDE4的抑制活性有较大影响, 2个碳羧基团取代物活性较低 ($>10 \mu\text{mol/L}$), 随着烷基链长增加, 活性增加, 其中7个碳原子连接的羧酸化合物(**5a**)对PDE4的抑制活性最好 [$\text{IC}_{50}=(319\pm 5) \text{ nmol/L}$] (图3), 是 α -倒捻子素 ($\text{IC}_{50}=1\ 310 \text{ nmol/L}$) (梁津豪, 2020) 的4倍, 之后再延长碳链活性降低。为阐明活性最好的化合物**5a**与PDE4蛋白的结合模式, 我们采用AutoDock软件(袁海华等, 2024) (<https://autodock.scripps.edu/>) 对化合物**5a**与PDE4晶体(PID: 1XOQ)进行半柔性的虚拟分子对接, 通过拉马克遗传算法(Morris et al., 1998; Morris et al., 2009)得到两者的结合能为 -6.76 kJ/mol 。

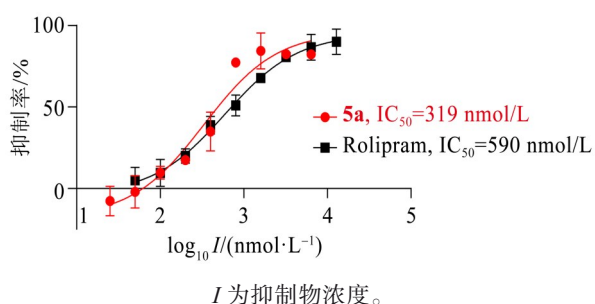


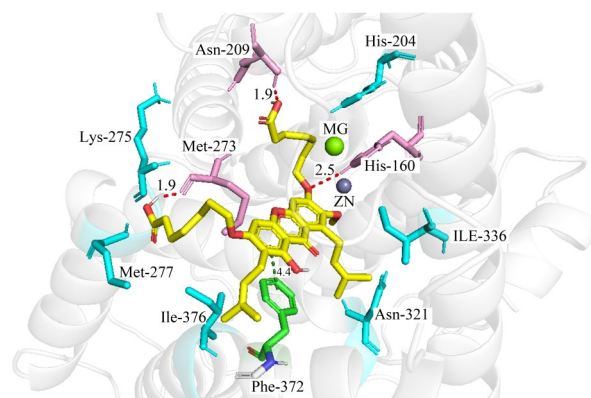
图3 化合物**5a**对PDE4D2的抑制曲线

Fig. 3 Inhibition curves of compound **5a** towards PDE4D2

图4中的结合模式显示, 七碳烷基链使得**5a**的羧酸延伸到金属区, 与金属区的His-160和Asn-209两个氨基酸残基形成氢键配位, 并且**5a**的三环平面共轭结构被PDE4蛋白的Phe-372和Ile-376疏水氨基酸残基包夹得很好, 并与Phe-372氨基酸残基中的苯环平面形成 π - π 堆叠作用, 这也是许多PDE4抑制剂的一个重要特征(Liang et al., 2020)。此外, 化合物**5a**的C-3位的七碳烷基链伸入PDE4的亲脂性的Q口袋中, 与Met-273残基形成氢键连接。同时, 化合物**5a**的两个异戊烯基还与Ile-336、Asn-321、Ile376等氨基酸残基形成疏水相互作用。这些结合特征可能是化合物**5a**对

参考文献:

- 邓金辉, 黄悦, 梁津豪, 等, 2022. α -倒捻子素衍生物合成及其抑制磷酸二酯酶4活性研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 61(3): 53-61.
- 梁津豪, 2020. α -倒捻子素衍生物的设计、合成及其抑制磷酸二酯酶4活性研究[D]. 广州: 广州中医药大学.



氢键和 π - π 堆叠作用分别用红色虚线和绿色虚线表示。

图4 化合物**5a**与PDE4 (PID: 1XOQ)结合模式

Fig. 4 Binding of **5a** to PDE4 (PID: 1XOQ)

PDE4抑制效力较高的原因。

4 讨论

目前为止, 已有罗氟司特(roflumilast)、阿普司特(Apremilast)、克立硼罗(Crisaborole)、异丁司特(Ibudilast) 4个PDE4抑制剂上市。然而, 目前的PDE4抑制剂仍存在许多不足, 如渗透性差、生物利用率低、呕吐等胃肠道的副作用(Du et al., 2023)。因此, 亟须研发新的PDE4抑制剂药物满足临床需求。本实验在 α -倒捻子素的C-3及C-6位酚羟基上引入不同碳链长度的烷基进行结构修饰, 设计合成了18个化合物, 并初步探讨了烷基链基团及碳链长度对化合物抑制PDE4活性的构效关系。研究表明5个化合物(**2a**、**3a**、**4a**、**5a**、**6a**)的活性强于 α -倒捻子素, 其中有3个化合物(**3a**、**5a**、**6a**)的抑制活性更是优于阳性对照药物Rolipram。末端为羧酸酯类和酰胺酯类的烷基链取代活性低, 烷基羧酸类取代活性较高, 并在碳链为7个碳时, 对PDE4的抑制活性最强。本研究工作将为后续开展进一步的结构优化, 发现更优性能的PDE4抑制剂提供依据。

- 袁海华, 苟航, 曹先爽, 等, 2024. 黄酮类化合物抑制 β -酮酰基-ACP还原酶的构效关系研究[J]. 林产化学与工业, 44(4): 18-28.
- 于思, 2018. α -倒捻子素衍生物合成及其抑制磷酸二酯酶4活性研究[D]. 广州: 广州中医药大学.

- BAGCHI A, ROY A, HALDER A, et al, 2024. The hidden potential of PDE4 inhibitor rolipram: A multifaceted examination of its inhibition of MMP2/9 reveals therapeutic implications[J/OL]. bioRxiv, 16.594542.
- BAILLIE G S, TEJEDA G S, KELLY M P, 2019. Therapeutic targeting of 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: Inhibition and beyond [J]. Nat Rev Drug Discov, 18(10): 770-796.
- DU B, LUO M, REN C, et al, 2023. PDE4 inhibitors for disease therapy: Advances and future perspective [J]. Future Med Chem, 15(13): 1185-1207.
- GONG B, VITOLO O V, TRINCHESE F, et al, 2004. Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an alzheimer mouse model after rolipram treatment[J]. J Clin Investig, 114(11): 1624-1634.
- HUANG Y Y, DENG J, TIAN Y J, et al, 2021. Mangostanin derivatives as novel and orally active phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with improved safety[J]. J Med Chem, 64(18): 13736-13751.
- KAWAMATAWONG T, 2021. Phosphodiesterase-4 inhibitors for Non-COPD respiratory diseases[J]. Front Pharmacol, 12: 518345.
- KUMAR N, GOLDMINZ A M, KIM N, et al, 2013. Phosphodiesterase 4-targeted treatments for autoimmune diseases[J]. BMC Medicine, 11: 1-8.
- LI H, ZUO J, TANG W, 2018. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. Front Pharmacol, 9: 1048.
- LIANG J, HUANG Y Y, ZHOU Q, et al, 2020. Discovery and optimization of alpha-mangostin derivatives as novel PDE4 inhibitors for the treatment of vascular dementia [J]. J Med Chem, 63(6): 3370-3380.
- LIU J, ZHANG X, CHEN G, et al, 2023. Drug repurposing and structure-based discovery of new PDE4 and PDE5 inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 262: 115893.
- MAURICE D H, KE H, AHMAD F, et al, 2014. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases [J]. Nat Rev Drug Discov, 13(4): 290-314.
- MORRIS G M, GOODSSELL D S, HALLIDAY R S, et al, 1998. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function [J]. J Comput Chem, 19(14): 1639-1662.
- MORRIS G M, HUEY R, LINDSTROM W, et al, 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility[J]. J Comput Chem, 30(16): 2785-2791.
- PENG T, QI B, HE J, et al, 2020. Advances in the development of phosphodiesterase-4 Inhibitors[J]. J Med Chem, 63(19): 10594-10617.
- PHILLIPS J E, 2020. Inhaled phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors for inflammatory respiratory diseases[J]. Front Pharmacol, 11: 259.
- PICCHIANTI-DIAMANTIA, SPINELLI F R, ROSADO M M, et al, 2021. Inhibition of phosphodiesterase-4 in psoriatic arthritis and inflammatory bowel diseases [J]. Int J Mol Sci, 22(5): 2638.
- SUHANDI C, WILAR G, NARSA A C, et al, 2024. Updating the pharmacological effects of α -mangostin compound and unraveling its Mechanism of Action: A computational study review[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 4723-4748.
- WACHTEL H, SCHNEIDER H H, ROLIPRAM, 1986. A novel antidepressant drug, reverses the hypothermia and hypokinesia of monoamine-depleted mice by an action beyond postsynaptic monoamine receptors [J]. Neuropharmacology, 25(10): 1119-1126.

(责任编辑 张冰)