

色满螺哌啉衍生物的合成及生物活性研究进展

张小娅 姜广仟 郑亚雯 叶娜*

(苏州大学医学院药学院 苏州 215123)

摘要 色满螺哌啉是一类特殊的三环骨架,其通过结构修饰可发展一系列衍生物,从而表现出广泛的生物活性,如抗肿瘤、抗菌、抗疟、抗肥胖、抗炎、抗氧化以及抗精神病等。因此,色满螺哌啉衍生物在有机合成和医药研发领域中发挥了重要的作用。本文主要介绍在色满的 C2 位和哌啉环的 C4'位稠合而成的色满螺哌啉类衍生物,包括螺[色满-2,4'-哌啉]类、螺[色满-2,4'-哌啉]-4(3*H*)-酮类、螺[色烯-2,4'-哌啉]类和螺[苯并[*b*][1,4]噁氮杂草-2,4'-哌啉类化合物等,简述了这四类衍生物的经典合成方法,并重点对其生物活性研究进展进行评述。

关键词 色满 色烯 哌啉 螺环 生物活性

Research Advance in Synthesis and Biological Activities of Chromanspiropiperidine Derivatives

Zhang Xiaoya, Jiang Guangqian, Zheng Yawen, Ye Na*

(School of Pharmacy, School of Medicine, Soochow University, Suzhou, 215123)

Abstract Chromanspiropiperidine is a special class of tricyclic skeletons and can develop a series of derivatives by structural modifications, thereby exhibiting a wide range of biological activities, such as antitumor, antibacterial, antimalarial, anti-obesity, anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-psychotic, etc. Therefore, chromanspiropiperidine derivatives play an important role in the fields of organic synthesis and pharmaceutical research and development. Herein, this review focuses on chromanspiropiperidine derivatives fused at the C2 position of chromane and the C4' position of the piperidine ring, including spiro[chromane-2,4'-piperidine]s, spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3*H*)ones, spiro[chromene-2,4'-piperidine]s and spiro[benzo[*b*][1,4]oxazapine-2,4'-piperidines, briefly describes their classic synthetic methods, and highlights their research advance in biological activities.

Keywords Chromane, Chromene, Piperidine, Spirocyclic, Biological activity

色满螺哌啉属于一类含氧氮的六元三环骨架,通过在 3,4-二氢-2*H*-1-苯并吡喃(色满,色烯的二氢化物)双环的 C2、C3 或 C4 位与哌啉环的 C2'、C3'或 C4'位稠合而成。因螺环的引入,色满螺哌啉的构象、理化和药物性质均发生了极大的改变,其可与特定的生物学靶标(如 GPR119、SCD-1、TRPM8、5-HT_{2A}、ACC、CA、11β-HSD1、HDAC 等)相互作用,从而产生多种药理学效应,如抗肿瘤^[1,2]、抗菌^[3]、抗疟^[4,5]、抗肥胖^[6,7]、抗炎、抗氧化^[8]以及抗精神病^[9]等。因此,色满螺哌啉成为有机合成中重要的中间体和药物化学中的优势骨架,吸引了许多研究者致力于构建以色

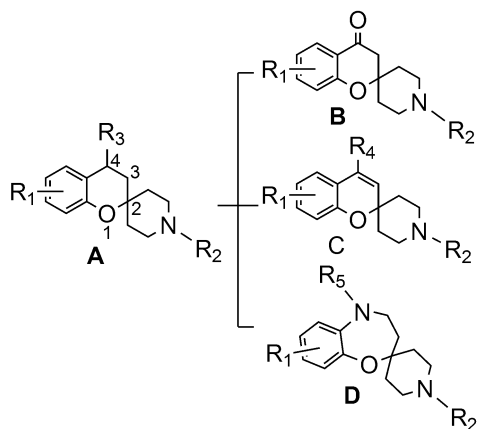
满螺哌啉为核心骨架和关键药效团的衍生物。本文主要介绍在色满的 C2 位和哌啉环的 C4'位稠合而成的色满螺哌啉类衍生物。

色满螺哌啉易于衍生化,如在苯环上引入不同取代基、色满骨架的氧化或消除、六元扩环等,从而发展了一系列的色满螺哌啉衍生物,尤其是螺[色满-2,4'-哌啉]类(**A**)、螺[色满-2,4'-哌啉]-4(3*H*)-酮类(**B**)、螺[色烯-2,4'-哌啉]类(**C**)和螺[苯并[*b*][1,4]噁氮杂草-2,4'-哌啉类(**D**)等(图式 1)。本文将简述这四类(**A**~**D**)色满螺哌啉衍生物的经典合成方法,并重点评述其生物活性研究进展。

* 联系人,叶娜 女,博士,副教授,主要从事药物化学研究。E-mail: yena@suda.edu.cn

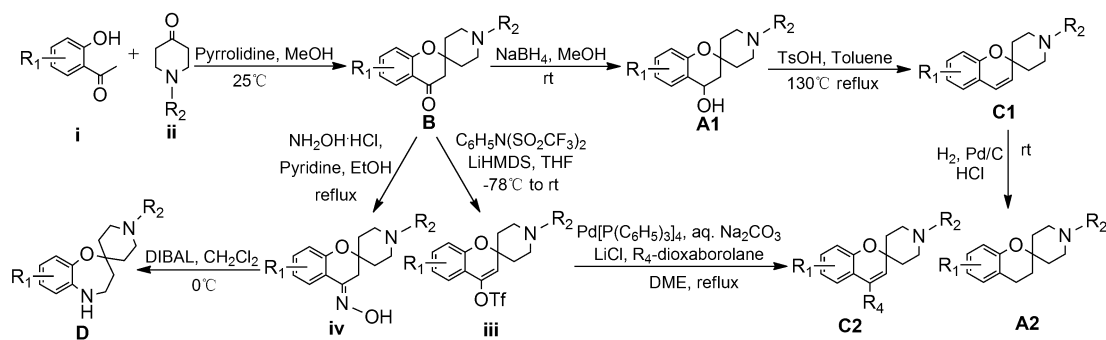
国家自然科学基金项目(22177086)和秦惠箴与李政道中国大学生见习进修基金资助

2022-09-23 收稿,2022-11-10 接受



图式 1 代表性色满螺哌啶衍生物的结构通式

Scheme 1 Structural general formulas of representative chromanspiropiperidine derivatives

图式 2 α -色满螺哌啶 A~D 类衍生物的合成

Scheme 2 Synthesis of class A~D chromanspiropiperidine derivatives

另外,螺[色烯-2,4'-哌啶]衍生物也可通过另一途径得到。如图式 2 所示,螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **B** 的羰基在强碱作用下与 *N*-双(三氟甲磺酰基)苯胺反应,首先发生异构化后转化为三氟甲磺酸酯(**iii**),随后其与相应的硼酸酯偶联,即可得到各种不同的螺[色烯-2,4'-哌啶]衍生物 **C2**。

此外,螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **B** 还可通过先与盐酸羟胺反应生成中间体肟(**iv**),随后在二异丁基氢化铝的催化下,发生 Beckmann 重排并还原,扩环^[12]得到全新的螺[苯并[*b*][1,4]噁氮杂茛-2,4'-哌啶]衍生物 **D**。

2 螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物(A)的生物活性

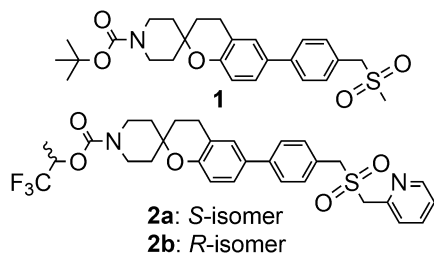
2.1 GRP119 受体激动活性

GPR119 是一种位于细胞表面的 G 蛋白偶联受体,在人胃肠道、胰岛、胰岛素瘤和胰高血糖素瘤中高度表达,其能感知胃肠腔中部分消化的膳

1 色满螺哌啶 A-D 类衍生物的经典合成方法

如图式 2 所示,色满螺哌啶 A~D 类衍生物的常用合成方法是以 2-羟基苯乙酮衍生物(**i**)和哌啶酮衍生物(**ii**)为起始原料,通过在四氢吡咯催化的碱性条件下发生 Kabbe 缩合环化反应,即可一步反应构建螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **B**^[10]。随后,在硼氢化钠作用下将 **B** 的酮羰基还原成仲醇,即得到螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **A1**,紧接着在对甲苯磺酸的催化下脱去一分子水^[11],即得到螺[色烯-2,4'-哌啶]衍生物 **C1**,接着其进一步在盐酸和钯碳的作用下发生催化氢化反应,即可得到另一螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **A2**。

食中的甘油三酯,从而发挥调节葡萄糖代谢、调控食物摄取和体重的功能^[13]。近来, Koshizawa 等^[14]报道了一系列螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物可作为潜在的 GPR119 激动剂。为了获得先导化合物,他们重点探索了构象受限的螺[色满-2,4'-哌啶]骨架中苯环末端连接部分,从而发现了先导化合物 **1**,其半数最大效应浓度(EC_{50})为 369 nmol/L,最大效应(E_{max})为 82%。随后的构效关系研究表明,末端含有苄基型大体积取代基,且通过亚甲基与磺酰基连接的化合物,是优选的候选化合物。接着,在此优选螺[色满-2,4'-哌啶]骨架上的 *N* 端引入 1,1,1-三氟丙基,得到了对映异构体 **2a** (EC_{50} = 126 nmol/L, E_{max} = 173%) 和 **2b** (EC_{50} = 54 nmol/L, E_{max} = 181%) (图式 3)。进一步在 C57BL/6N 小鼠体内对活性较好的 GPR119 激动剂 **2b** 开展口服葡萄糖耐量试验,结果表明,螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **2b** 的确可有效降低口服 10 mg/kg 葡萄糖时的血糖偏移。

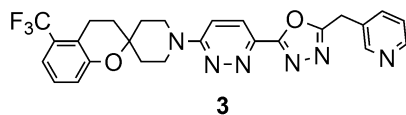


图式 3 螺[色满-2,4'-哌啶]类 GPR119 激动剂

Scheme 3 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]s as G-protein-coupled receptor 119 agonists

2.2 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 抑制活性

硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (Stearoyl-CoA Desaturase 1, SCD1) 是一种从饱和脂肪酸前体合成单不饱和脂肪酸过程中的一种限速酶,其近来被证实是脂质代谢和体重控制的关键因素^[6]。抑制 SCD1 将可能成为治疗代谢综合征的一种新方法。Uto 等^[15]设计合成了一系列螺[色满-2,4'-哌啶]类衍生物并评价其 SCD1 抑制活性。其中,化合物 **3** (图式 4) 在酶和细胞评价中表现最强的 SCD1 抑制活性,其半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 0.06 和 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 。并且,经口服 7 天后,化合物 **3** 在非脂肪饮食的 C57BL/6J 小鼠血浆中表现出去饱和指数显著降低,且在高剂量 (3mg/kg) 下不会引起皮肤或眼睛的显著异常。



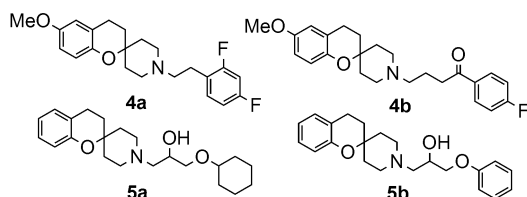
图式 4 螺[色满-2,4'-哌啶]类 SCD-1 抑制剂

Scheme 4 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]s as stearoyl-CoA desaturase (SCD)-1 inhibitors

2.3 5-HT_{2A} 受体拮抗活性

5-HT_{2A} 受体属于 5-羟色胺受体家族中 5-HT₂ 受体的亚型,是一种 G 蛋白偶联受体 (GPCR)。5-HT_{2A} 受体可调节神经兴奋、行为变化、学习能力和情绪等。抗抑郁药 (如米西平、奈法唑酮) 和非典型抗精神病药物 (如利培酮和奥氮平) 均与阻断 (拮抗) 5-HT_{2A} 受体的作用有关^[16]。此外,拮抗 5-HT_{2A} 受体可调节脑内多巴胺神经递质的释放,因而还具有潜在治疗药物成瘾的作用。2002 年, Fletcher 等^[17]报道了螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **4a** (图式 5) 对 5-HT_{2A} 受体具有较高的亲和力和选择性 ($h5\text{-HT}_{2A}: K_i = 1.8\text{nmol/L}$; $h5\text{-HT}_{2C}: K_i = 150\text{nmol/L}$; $hD_2: K_i = 570\text{nmol/L}$) (K_i , 即抑制常数,是 50% 的受体被抑制剂结合时对应的游离抑制剂的浓度),然而其苯甲酰基衍生物 **4b** 虽对 5-HT_{2A} 受体亲和力提高了约 6 倍 ($h5\text{-HT}_{2A}: K_i = 0.36\text{nmol/L}$),但对 5-HT_{2C} 和多巴胺 D₂ 受体的选择性有所下降 ($h5\text{-HT}_{2C}: K_i = 28\text{nmol/L}$; $hD_2: K_i = 2\text{nmol/L}$)。随后的功能实验证实 **4a** 和 **4b** 均为 5-HT_{2A} 受体拮抗剂。2018 年, Heffernan 等^[18]又报道了一系列螺[色满-2,4'-哌啶]类衍生物如 **5a**, **5b** (图式 5) 在 5-HT_{2A} 受体稳转的 CHO 细胞的钙流功能实验中表现出较强的 5-HT_{2A} 受体抑制活性,其 IC_{50} 值分别为 0.02 和 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 。

HT_{2C}: $K_i = 150\text{nmol/L}$; $hD_2: K_i = 570\text{nmol/L}$) (K_i , 即抑制常数,是 50% 的受体被抑制剂结合时对应的游离抑制剂的浓度),然而其苯甲酰基衍生物 **4b** 虽对 5-HT_{2A} 受体亲和力提高了约 6 倍 ($h5\text{-HT}_{2A}: K_i = 0.36\text{nmol/L}$),但对 5-HT_{2C} 和多巴胺 D₂ 受体的选择性有所下降 ($h5\text{-HT}_{2C}: K_i = 28\text{nmol/L}$; $hD_2: K_i = 2\text{nmol/L}$)。随后的功能实验证实 **4a** 和 **4b** 均为 5-HT_{2A} 受体拮抗剂。2018 年, Heffernan 等^[18]又报道了一系列螺[色满-2,4'-哌啶]类衍生物如 **5a**, **5b** (图式 5) 在 5-HT_{2A} 受体稳转的 CHO 细胞的钙流功能实验中表现出较强的 5-HT_{2A} 受体抑制活性,其 IC_{50} 值分别为 0.02 和 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 。

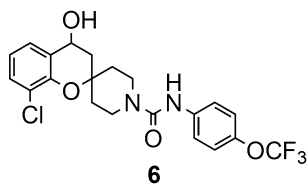
图式 5 螺[色满-2,4'-哌啶]类 5-HT_{2A} 拮抗剂Scheme 5 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]s as 5-HT_{2A} inhibitors

2.4 TRPM8 拮抗活性

TRPM8 属于瞬时受体电位 (Transient Receptor Potential, TRP) 通道家族,是感知寒冷温度和薄荷醇等冷感分子的外周神经传感器^[19]。激活 TRPM8 可以发挥镇痛和抗炎作用。Chaudhari 等^[20]从色满酮螺哌啶出发,设计合成了一系列结构多样的新型脲类衍生物作为 TRPM8 拮抗剂。构效关系研究发现,还原螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮结构中 C4 位的酮羰基所得到 4-位羟基化的螺[色满-2,4'-哌啶]化合物 **6** (图式 6),其 TRPM8 拮抗活性和选择性均得到了提高 (hIC_{50} 由 110.0nmol/L 降低为 13.3nmol/L)。并且, $R(-)$ -**6** ($IC_{50} = 8.9\text{nmol/L}$) 的活性比 $S(-)$ -**6** ($IC_{50} = 46.3\text{nmol/L}$) 强 3~4 倍。此外,化合物 $R(-)$ -**6** 在 SD 大鼠口服给药模型中还表现出了较好的体内代谢稳定性和药代动力学性质。

2.5 抗疟活性

螺[色满-2,4'-哌啶]类衍生物除了靶向 GPR119、SCD-1、5-HT_{2A} 和 TRPM8 等,还表现出抗疟原虫活性。Roberts 等^[4]设计并合成了一系列天然产物类似物,并使用无偏向细胞分析法评

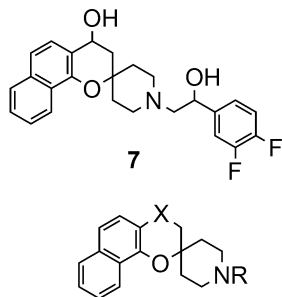


6

图式 6 螺[色满-2,4'-哌啶]类 TRPM8 拮抗剂

Scheme 6 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]s as TRPM8 inhibitors

价其抗疟原虫活性。使用人肝 HepG2 细胞时,螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **7**(图式 7)对氯喹耐药的 Dd2 菌株活性最高($EC_{50} = 350\text{nmol/L}$),且选择性超过 50 倍。进一步体内抗疟疾评价表明,与对照组相比,螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **7** 可使细胞的存活时间延长了 1.7 倍(12 天 *vs.* 7 天)。并且,化合物 **7** 在环状、滋养体和裂殖体发育阶段以及裂殖子的入侵阶段均可早期阻断寄生虫发育。



7

8: X = CHOH, R = $\text{CH}_2\text{CHOH}(3,4\text{-F})\text{Ph}$

9a: X = CHOH, R = $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$

9b: X = CO, R = $(\text{CH}_2)_2(3,4\text{-F})\text{Ph}$

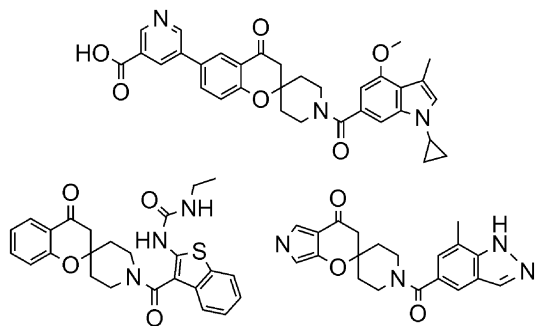
图式 7 具有抗疟活性的螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物
Scheme 7 Spiro[chromane-2,4'-piperidine] derivatives with antimalarial activity

近来,Iyamu 等^[5]通过筛选一组具有药物或天然产物亚结构的化合物,发现了具有抗耐氯喹的 Dd2 菌株($EC_{50} = 0.32\text{nmol/L}$)和对氯喹敏感的 3D7 菌株活性的螺[色满-2,4'-哌啶]衍生物 **8**(图式 7),其不仅具有良好的抗疟活性,而且对人类肝脏 HepG2 细胞($EC_{50} > 20\mu\text{mol/L}$)的选择性超过 50 倍,此外其作用靶点不同于目前的抗疟药。接着,在对化合物 **8** 结构优化过程中,发现了化合物 **9a**(Dd2 $EC_{50} = 0.32\mu\text{mol/L}$, HepG2 $EC_{50} > 20\mu\text{mol/L}$, 选择性 > 68.9)和 **9b**(Dd2 $EC_{50} = 0.33\mu\text{mol/L}$, HepG2 $EC_{50} = 14\mu\text{mol/L}$)等效,且前者比化合物 **8** 具有更高的选择性而毒性更小。

3 螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物(B)的生物活性

3.1 乙酰辅酶 A 羧化酶抑制活性

乙酰辅酶 A 羧化酶(Acetyl-CoA Carboxylase, ACC)是一种生物素依赖性同源寡聚蛋白质,以 ATP 依赖的方式将乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A。ACC 有两种亚型,ACC1 和 ACC2。因 ACC 在脂肪代谢方面的重要作用,使其成为了治疗肝脏代谢性疾病、肥胖和糖尿病等极具潜力的靶点^[21]。相关研究表明螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类衍生物是 ACC2 型抑制剂^[7]。在此基础上,研究者^[22]分别通过不同衍生化获得了基于螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮骨架的全新专利(图式 8)。

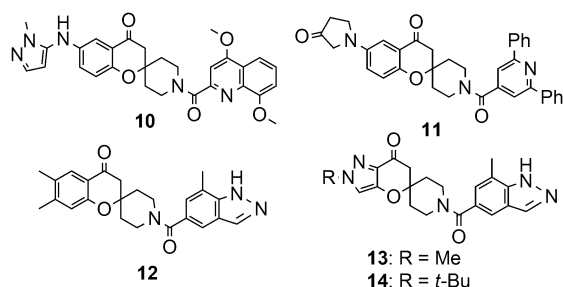


图式 8 Yamakawa(上)、Fukatsu(左下)和 Freeman-Cook(右下)等早期发现的螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类 ACC 抑制剂

Scheme 8 Early discovery of spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones ACC inhibitors by Yamakawa (top), Fukatsu (bottom left) and Freeman-Cook (bottom right)

2007 年,Takeru 等^[23]发现了一系列连有蔡啶双环的螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物。其中,侧链为 *N*-甲基-5-氨基吡咯的衍生物 **10**(图式 9)在体内实验中可显著减少 C57BL/6J 小鼠的体重、脂肪量以及甘油三酯含量的增加,并使 KKAY 小鼠的血浆葡萄糖水平降低。此外,螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **10** 还对体重指数百分位 BMIP(Body Mass Index Percentile) ≥ 30 的人类也有效,可减轻体重并改善胰岛素水平。2009 年,Shinde 等^[24]基于螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮骨架的 6-位取代基对 ACC 抑制活性起着至关重要的作用,进一步结构修饰得到了 6-位吡咯烷酮取代的衍生物 **11**(图式 9, $IC_{50} = 14\text{nmol/L}$)。他们发现在高碳水化合物饮食的诱导下,衍生物 **11** 可通过增加全身脂肪氧化来降低

C57BL/6J 小鼠的呼吸熵 (RQ)。紧接着, Freeman-Cook 等^[25]利用结晶学技术,探索将 α -色满酮螺哌啶与 ACC 的 CT 结构域结合以提高 ACC 抑制活性。他们最初发现了 ACC 抑制活性较强的化合物 **12** (图式 9) ($IC_{50} = 24\text{nmol/L}$), 然而其微粒体消除率较高 (器官对药物的固有清除率 $Cl_{int} = 86\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)。于是,通过生物电子等排策略,将吡唑基团替换化合物 **12** ($\text{pH} = 7.4$ 时的脂水分配系数 $\text{Log}D_{7.4} = 3.8$) 中的苯环以降低脂溶性从而降低 Cl_{int} , 得到了化合物 **13** (图式 9, $r\text{ACC1 } IC_{50} = 370\text{nmol/L}$; $\text{Log}D_{7.4} = 1.1$) 和 **14** (图式 9, $r\text{ACC1 } IC_{50} = 17\text{nmol/L}$; $h\text{ACC2 } IC_{50} = 11\text{nmol/L}$; $\text{Log}D_{7.4} = 1.8$)。其中,大烷基取代的叔丁基衍生物 **14** 在 ACC 酶测定中具有显著的抑制活性且微粒体消除率显著降低 ($Cl_{int} \leq 8\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)。



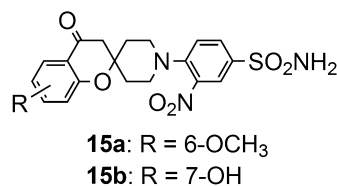
图式 9 近年来报道的螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类 ACC 抑制剂

Scheme 9 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones ACC inhibitors reported in recent years

3.2 碳酸酐酶抑制活性

碳酸酐酶 (Carbonic Anhydrase, CA) 属于含锌金属酶,迄今已发现有 11 种同工酶,其抑制剂在临床上主要用于治疗青光眼,近来被发现有治疗神经性疼痛。2019 年,Vali 等^[26]考察了含螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮骨架的磺酰伯胺类药物作为碳酸酐酶抑制剂治疗神经性疼痛的可行性。研究显示所有化合物均表现出对 hCA II 和 hCA VII 的强活性,且 K_i 值低至亚纳摩尔,尤其是取代基位于螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮骨架的 6 和 7 位时 (图式 10)。其中,6-甲氧基和 7-羟基取代的磺胺衍生物 **15a** ($h\text{CA I}: K_i = 7520.4\text{nmol/L}$; $h\text{CA II}: K_i = 44.6\text{nmol/L}$; $h\text{CA VII}: K_i = 2.8\text{nmol/L}$; $h\text{CA IX}: K_i = 1557.0\text{nmol/L}$) 和 **15b** ($h\text{CA I}: K_i = 250.0\text{nmol/L}$; $h\text{CA II}: K_i = 3.8\text{nmol/L}$; $h\text{CA VII}: K_i = 0.28\text{nmol/L}$; $h\text{CA IX}: K_i = 4406.5\text{nmol/L}$) 在奥沙利铂诱导的神经病变动

物模型中显示了良好的神经性疼痛缓解效果,且持续时间比对照药物乙酰唑胺更长。

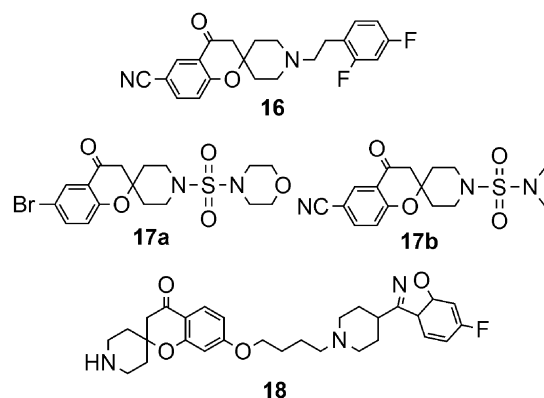


图式 10 螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类碳酸酐酶抑制剂

Scheme 10 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones as carbonic anhydrase inhibitors

3.3 5-HT_{2A} 受体拮抗活性

除了螺[色满-2,4'-哌啶]类衍生物具有 5-HT_{2A} 拮抗活性外,其衍生物螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮同样具有类似的活性。2002 年, Fletcher 等^[17]在设计合成一系列 4-(苯磺酰基)哌啶类化合物的过程中,发现螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **16** (图式 11) 可作为 5-HT_{2A} 受体拮抗剂 ($h5\text{-HT}_{2A}: K_i = 150\text{nmol/L}$)。据此, 2007 年, Antel 等^[27]发展了一系列 *N*-氨磺酰-*N'*-苯基吡喃哌啶类化合物,其中包括了螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮化合物 **17a**, **17b** (图式 11), 其将在治疗青光眼、癫痫、双相情感障碍、偏头痛、神经病理性疼痛、肥胖和 II 型糖尿病等方面具有潜在功效。



图式 11 螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类 5-HT_{2A} 拮抗剂

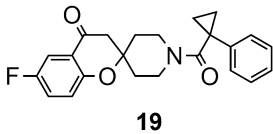
Scheme 11 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones as 5-HT_{2A} antagonists

2014 年, Chen 等^[28]发现螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮化合物 **18** (图式 11) 显示出良好的多巴胺 D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体抑制活性。与非经典抗精神病药物利培酮 (5-HT_{2A} 抑制率为 109.8%) 相比, 化合物 **18** 的 5-HT_{2A} 抑制率为 92.2%, 但对 H₁ 受体没有抑制作用。随后动物试验结果显示, 化合物 **18** 既能明显改善 MK-801 诱

导的高自发运动,又能有效改善阿朴吗啡诱导的攀爬症状,且在有效剂量下不引起锥体外系症状,此外无体重增加的副作用。

3.4 11β-HSD1 抑制活性

11β-羟基类固醇脱氢酶 1 型 (11β-Hydroxy Steroid Dehydrogenase type 1, 11β-HSD1) 是糖皮质激素的代谢酶,其在脂肪组织中的表达与胰岛素抵抗呈正相关^[29],因而参与了以 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、中心型肥胖为主要表现的代谢综合征的病理过程。2009 年, Lepifre 等^[30]通过高通量筛选发现 4-螺[色满-2,4'-哌啶] **19** (图式 12) 表现出中等的 11β-HSD1 抑制活性,其 IC₅₀ 值为 2.5 μmol/L。

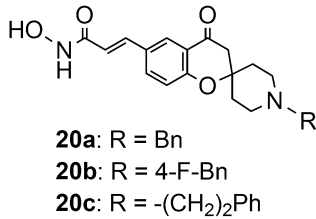


图式 12 螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类 11β-HSD1 抑制剂
Scheme 12 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones
as 11β-HSD1 inhibitors

3.5 HDAC 抑制活性

组蛋白去乙酰化酶 (Histone Deacetylase, HDAC) 是癌症治疗中必不可少的表观遗传靶点之一,在翻译后修饰和基因表达中发挥关键作用,因而 HDAC 抑制剂常作为潜在的抗肿瘤药物。2011 年, Mercurio 等^[2]设计合成了一系列螺环[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]异羟肟酸衍生物作为 HDAC 抑制剂,并评价其在不同肿瘤细胞系上的体外抗增殖和生化活性。螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **20a** (图式 13) 由于引入了 *N*-羟基丙烯酰胺基团作为锌离子结合片段,其体外肿瘤生长抑制活性显著提高。此外,衍生物 **20a** 还具有良好的口服生物利用率 ($F = 31.5\%$),且在 HCT116 裸鼠异种移植模型中能抑制肿瘤生长。机制研究发现,衍生物 **20a** 能够在 1 和 3 μmol/L 时诱导 G0/G1 期和 G2/M 的 HCT-116 细胞数量显著增加。随后,他们^[2]发现了 4-氟苄基和 2-苯乙基取代的衍生物 **20b** 和 **20c** (图式 13)。这两个化合物在浓度为 0.3 μmol/L 时, G0/G1 期细胞数量显著增加;在浓度为 1 和 3 μmol/L 时, G2/M 期细胞数量显著增加。并且,在体内药代动力学研究中,静脉和口服给药时,与前期发现的 **20a** 相比,其清除率整体较低 ($Cl_{int} = 3.35 \sim 4.79 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)、

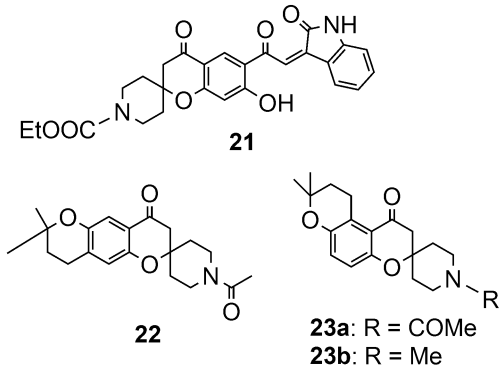
药时曲线下面积 AUC 较高 ($AUC = 1042 \sim 1494 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)、半衰期较长 ($t_{1/2} = 9.1 \sim 13 \text{ h}$)。此外,化合物 **20b** 和 **20c** 具有很高的稳态分布体积 ($V_{ss} = 5.9 \sim 8.6 \text{ L/kg}$),提示它们大量分布在组织中。



图式 13 螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮类 HDAC 抑制剂
Scheme 13 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones
as HDAC inhibitors

3.6 抗炎和抗氧化活性

2015 年, Ashok 等^[8]利用简便离子液体介导、微波辅助的绿色合成方法发现了一类连有吲哚-2-酮的色酮螺哌啶偶联物。其中,螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物 **21** (图式 14) 表现出最高的抗氧化活性,其 IC₅₀ 值为 1.74 μmol/L,且优于标准的抗氧化剂抗坏血酸 ($IC_{50} = 8.64 \mu\text{mol/L}$)。随后,2017 年 Askok 等^[31]合成了一系列与色满片段稠合的新型色酮螺哌啶衍生物,其中化合物 **22** ($IC_{50} = 5.32 \mu\text{mol/L}$)、**23a** 和 **23b** ($IC_{50} = 6.59 \mu\text{mol/L}$) 具有与抗坏血酸相当的强抗氧化活性 ($IC_{50} = 8.64 \mu\text{mol/L}$),并且化合物 **23b** 还具有与标准药物双氯芬酸钠相当的抗炎活性 (64.72% protection @ 100 μg/mL)。

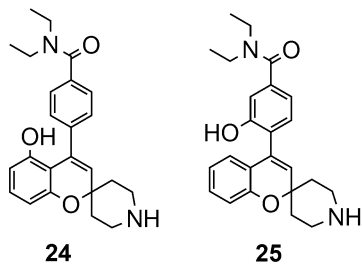


图式 14 具有抗氧化活性的螺[色满-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮衍生物
Scheme 14 Spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H) ones
with antioxidant activity

4 螺[色烯-2,4'-哌啶]衍生物 (C) 的生物活性

非肽类选择性 δ 阿片受体 (δ opioid receptor,

DOR) 激动剂作为潜在的新型镇痛药一直备受关注。然而,较差的成药性和低治疗指数阻碍了这些药物进入临床研究。2008 年, Bourdonnec 等^[32]通过筛选发现了螺[色烯-2,4'-哌啶]类衍生物有望作为 DOR 激动剂的苗头化合物。通过结构优化,发现了化合物 **24** (ADL5859, 图式 15) 为一种新的强效、选择性和可口服生物利用的 DOR 激动剂。化合物 **24** 保持了对 DOR 的强亲和力 ($K_i = 0.84 \text{ nmol/L}$, $\text{EC}_{50} = 20 \text{ nmol/L}$) 和高选择性 (μ : 32% inhibition @ $10 \mu\text{mol/L}$; κ : 37% inhibition @ $10 \mu\text{mol/L}$), 同时羟基的引入增大了螺[色烯-2,4'-哌啶]母核的极性,从而降低了 hERG ($\text{IC}_{50} = 78 \mu\text{mol/L}$) 的抑制活性,显示出了较好的成药性,因而其进一步被选为治疗疼痛的临床候选药物,目前正处于 II 期临床研究中。另外,他们^[33]在新一轮的构效关系研究中又发现了先导化合物 **25** (ADL5747, 图式 15)。化合物 **25** 同样保持了对 DOR 的强亲和力 ($K_i = 2.7 \text{ nmol/L}$, $\text{EC}_{50} = 94 \text{ nmol/L}$) 和高选择性 (μ : 18% inhibition @ $10 \mu\text{mol/L}$; κ : 25% inhibition @ $10 \mu\text{mol/L}$), 并且其羟基的引入同样降低了 hERG ($\text{IC}_{50} = 56.7 \mu\text{mol/L}$) 和 CYP2D6 ($\text{IC}_{50} = 43 \mu\text{mol/L}$) 的抑制活性。在用作炎性疼痛模型的大鼠弗氏完全佐剂 (FCA) 机械痛觉过敏试验 (口服, 3 mg/kg) 中,螺[色烯-2,4'-哌啶]类化合物 **25** ($\text{ED}_{50} = 0.03 \text{ mg/kg}$) 的镇痛活性大约是化合物 **24** ($\text{ED}_{50} = 1.4 \text{ mg/kg}$) 的 50 倍。基于 **25** 的良好疗效、安全性和药代动力学特征,其后来也被选为治疗疼痛的临床候选药物进行深入研究。



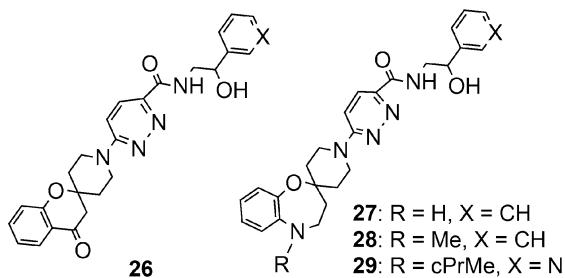
图式 15 螺[色烯-2,4'-哌啶]类 δ 阿片受体激动剂

Scheme 15 Spiro[chromene-2,4'-piperidine]s as δ opioid receptor agonists

5 螺[苯并[b][1,4]噁氮杂萘]-2,4'-哌啶衍生物(D)的生物活性

Uto 等^[15]在前期发现的螺[色满-2,4'-哌啶]先导化合物 **26** ($\text{IC}_{50} = 0.25 \mu\text{mol/L}$) 的结构基础

上,利用 Beckmann 重排扩展其 6 元环,发现了一种全新的 7 元螺[苯并[b][1,4]噁氮杂萘]-2,4'-哌啶类 SCD1 抑制剂 (图式 16)^[34]。尽管仲胺 **27** 在这一扩环转化过程中对 SCD1 的抑制活性下降 ($\text{IC}_{50} > 1 \mu\text{mol/L}$),但其甲基化产物 **28** 恢复了与 **26** 相当的活性 ($\text{IC}_{50} = 0.28 \mu\text{mol/L}$)。随后,为了获得更好的 SCD1 抑制活性,进一步对衍生物 **27** 中氮杂萘环上的 N-烷基链和最右侧芳基片段进行优化,最终发现了环丙基甲基类似物 **29** (图式 16),其对人 SCD1 酶的抑制活性最强, IC_{50} 值达到了 $0.01 \mu\text{mol/L}$ 。



图式 16 螺[苯并[b][1,4]噁氮杂萘]-2,4'-哌啶类 SCD1 抑制剂

Scheme 16 Spiro[benzo[b][1,4]oxazapine-2,4'-piperidines as SCD1 inhibitors

6 结论与展望

色满螺哌啶及其衍生物作为一类结构独特、活性广泛的有机杂环类化合物,在有机合成和药物研发领域中具有非常重要的作用。本文综述了色满螺哌啶 A~D 类衍生物的常用合成方法以及其各种生物活性研究的最新进展,通过具体实例的总结,为深入合理设计和高效开发色满螺哌啶类药物提供理论依据和指导。

参考文献

- [1] Abdelatef S A, El-Saadi M T, Amin N H, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 150: 567~578.
- [2] (a) Varasi M, Thaler F, Abate A, et al. J. Med. Chem., 2011, 54: 3051~3064; (b) Thaler F, Moretti L, Amici R, et al. Eur. J. Med. Chem., 2016, 108: 53~67.
- [3] Feng L, Maddox M M, Alam M Z, et al. J. Med. Chem., 2014, 57: 8398~8420.
- [4] Roberts B F, Iyamu I D, Lee S, et al. Int. J. Parasitol. Drugs. Drug Resist., 2016, 6(1): 85~92.
- [5] Iyamu I D, Zhao Y, Parvatkar P T, et al. Bioorg. Med. Chem., 2022, 57: 116629.
- [6] Poloni S, Blom H J, Schwartz I V. Biology, 2015, 4(2): 383~396.
- [7] Corbett J W, Freeman-Cook K D, Elliott R, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20(7): 2383~2388.

- [8] Ashok D, Gundu S, Aamate V K, et al. Russ. J. Gen. Chem. , 2015, 85(3) : 708~717.
- [9] Comoy C, Marot C, Podona T, et al. J. Med. Chem. , 1996, 39(21) : 4285~4298.
- [10] Emami S, Ghanbarimasir Z. Eur. J. Med. Chem. , 2015, 93: 539~563.
- [11] Tantry S J, Degiacomi G, Sharma S, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2015, 25(16) : 3234~3245.
- [12] Sasatani S, Miyazaki T, Maruoka K, et al. Tetrahed. Lett. , 1983, 24: 4711~4712.
- [13] Overton H A, Fyfe M C T, Reynet C, et al. Brit. J. Pharmacol. , 2008, 153(Suppl 1) : S76~81.
- [14] Koshizawa T, Morimoto T, Watanabe G, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2018, 28(19) : 3236~3241.
- [15] Uto Y, Kiyotsuka Y, Ueno Y, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2010, 20(2) : 746~754.
- [16] Mestre T A, Zurowski M, Fox S H. Expert Opin. Invest. Drugs, 2013, 22(4) : 411~421.
- [17] Fletcher S R, Burkamp F, Blurton P, et al. J. Med. Chem. , 2002, 45(2) : 492~503.
- [18] Heffernan M L R, Hardy L W, Brown S P, et al. WO: 2018026371.
- [19] Liu Y, Mikrani R, He Y, et al. Eur. J. Pharmacol. , 2020, 882: 173312.
- [20] Chaudhari S S, Kadam A B, Khairatkar-Joshi N, et al. Bioorg. Med. Chem. , 2013, 21(21) : 6542~6553.
- [21] Chen L, Duan Y, Wei H, et al. Expert Opin. Invest. Drugs, 2019, 28(10) : 917~930.
- [22] (a) Yamakawa H T, Niiyama K, Yamada K, et al. WO: 2007/011811; (b) Fukatsu K, Kamata M, Yamashita T. WO: 2008/102749; (c) Freeman-Cook K D, Matthew S B. WO: 2009/144555.
- [23] Takeru Y, Hideki J, Kenji N, et al. WO: 2007/011809.
- [24] Shinde P, Srivastava S K, Odedara R, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2009, 19: 949~953.
- [25] Freeman-Cook K D, Amor P, Bader S, et al. J. Med. Chem. , 2012, 55(2) : 935~942.
- [26] Vali Y K, Gundla R, Singh O V, et al. Bioorg. Chem. , 2019, 92: 103210.
- [27] Antel J, Waldeck H, Schoen U, et al. US: 20070117823.
- [28] Chen Y, Xu X Q, Zhao S, et al. WO: 2014146553.
- [29] Baudrand R, Campino C, Carvajal C A, et al. Steroids, 2011, 76(14) : 1575~1581.
- [30] Lepifre F, Christmann-Franck S, Roche D, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2009, 19(13) : 3682~3685.
- [31] Ashok D, Madhuri E V L, Sarasija M, et al. RSC adv. , 2017, 7(41) : 25710~25724.
- [32] Bourdonnec B L, Windh R T, Ajello C W, et al. J. Med. Chem. , 2008, 51(19) : 5893~5896.
- [33] Bourdonnec B L, Windh R T, Leister L K, et al. J. Med. Chem. , 2009, 52(18) : 5685~5702.
- [34] Uto Y, Ueno Y, Kiyotsuka Y, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2011, 46: 1892~1896.