文章编号:1674-2869(2025)05-0473-07

五氟硫基脲衍生物的合成及其对人可溶性环氧化物水解酶的抑制活性

刘思思[1,2],周 媛[2,3],付瑞新[2,3],王 刚[1],尹传奇*[1]
1. 武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205;
2. 武汉熙瑞医药科技有限公司,湖北 武汉 437000;
3. 武汉伯瑞恒医药科技有限公司,湖北 武汉 437000

摘 要:以4-五氟硫基苯胺和三光气为原料,经异氰酸酯合成、亲核加成、*N*-酰胺缩合和烷基化等反应,合成了7个新的含五氟硫基苯基的双取代脲衍生物。对人可溶性环氧化物水解酶(hsEH)抑制活性测试结果表明:1-(4-五氟硫基苯基)-3-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)脲的抑制活性弱于对照物(*S*)-1-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲,其他6个脲衍生物的抑制能力均强于对照物,其中,(*S*)-1-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(五氟硫基)苯基)脲的抑制活性最强,在2 μg/mL质量浓度下的hsEH IC_{50}为2.4 nmol/L。构效关系表明,目标分子中五氟硫基的引入和哌啶环上*N*-取代基团的水溶性对hsEH的抑制活性有较大影响。

关键词:人可溶性环氧化物水解酶;抑制活性;五氟硫基;脲衍生物
中图分类号:TQ463 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202309014

Synthesis of pentafluorosulfanyl urea derivatives and their inhibitory activity on human soluble epoxide hydrolase

LIU Sisi[1,2], *ZHOU Yuan*[2,3], *FU Ruixin*[2,3], *WANG Gang*[1], *YIN Chuanqi**[1]
1. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
2. Wuhan Xirui Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Wuhan 437000, China;
3. Wuhan Bo Ruiheng Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Wuhan 437000, China

Abstract: Seven new bis-substituted urea derivatives containing pentafluorothiophenyl groups were synthesized from 4-(pentafluorosulfanyl)aniline and triphosgene through isocyanate synthesis, nucleophilic addition, N-amide condensation, and alkylation reactions. The results of the inhibition activity test on human soluble epoxide hydrolase (hsEH) showed that except for 1-(4-pentafluorothiophenyl)-3-(1-(3, 3, 3-trifluoropropyl) piperidin-4-yl) urea, which had weaker inhibitory activity than the control substance (*S*)-1-(1-(2-methylbutyryl) piperidin-4-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy) phenyl) urea, the inhibitory ability of the other six urea derivatives was stronger than the control substance. Among them, (*S*)-1-(1-(2-methylbutyryl) piperidin-4-yl)-3-(4-(pentafluorothio) phenyl) urea had the strongest inhibitory activity, with an IC_{50} of 2.4 nmol/L at a mass concentration of 2 μg/mL. The structure-activity relationship indicates that the introduction of pentafluorosulfanyl groups in the target molecule and the water solubility of N-substituted groups on the pyridine ring have a significant impact on the inhibitory activity of hsEH.

Keywords: human soluble epoxide hydrolase; inhibitory activity; pentafluorosulfanyl; urea derivatives

收稿日期:2023-09-27
基金项目:湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2019055)
作者简介:刘思思,硕士研究生。Email:1954687582@qq.com
***通信作者**:尹传奇,博士,教授。Email:zhyfyin@126.com
引文格式:刘思思,周媛,付瑞新,等. 五氟硫基脲衍生物的合成及其对人可溶性环氧化物水解酶的抑制活性[J]. 武汉工程大学学报,2025,47(5):473-479.

人可溶性环氧化物水解酶(human soluble epoxide hydrolase,hsEH)是一种能代谢环氧脂肪酸的酶[1]。hsEH将环氧化物转化为相应的邻二醇,使内源性环氧二十碳三烯酸的浓度降低,生理活性下降,从而使体内的血压升高,并进一步影响肾脏、心脏等功能[2]。研究表明,抑制hsEH有益于抗炎、镇痛和治疗许多肾脏、心血管疾病[3-4]。hsEH抑制剂的构效关系研究表明,苯基、环己基和金刚烷基取代的脲、酰胺或氨基甲酸酯基团是主要的药效基团[5-6]。典型的脲类hsEH抑制剂双环己脲和AUDA[12-(1-adamantylcarbamoylamino)dodecanoic acid]体外有效,但体内稳定性差。酰胺类、氨基甲酸酯类和其他药物载体已被探索作为替代药物载体,并表现出与脲类相似的构效关系[7-8],但双取代脲类由于其高效力和有前景的药代动力学,仍然是研究最多的一类抑制剂[9-11]。

1-(1-丙酰基-4-哌啶基)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲 *N*-[1-(1-oxopropyl-4-piperidinyl)]-*N*′-[(4-trifluoromethoxy phenye)urea,TPPU][12]是一种有效且具选择性的hsEH抑制剂,对阿尔兹海默症具有潜在的药物干预作用[13]。其他含三氟甲氧基苯基取代脲也用于抑制hsEH研究[14]。五氟硫基(—SF_5)与—OCF_3结构类似,但—SF_5取代的芳香族化合物比—OCF_3取代的芳香族化合物具有更好的热稳定性和水解惰性[15-17]。同时,含—SF_5的化合物具有较高的电负性,能够在增加极性的同时表现出优异的亲脂性[18-19]。—CF_3与—SF_5在一些药物和作物保护剂中的交换效果良好,有利于改善药物特性[20]。Sun等[21]报道了一系列吡唑三嗪衍生物作为胸腺嘧啶磷酸化酶的抑制剂,其中—SF_5取代苯基吡唑三嗪衍生物是该系列中最活跃的类似物,较三氟甲氧基取代的类似物的活性高3倍。本研究以TPPU和(*S*)-1-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲(化合物A)[22]为先导化合物进行目标化合物的设计(图1),将—SF_5替代—OCF_3,合成新的含有—SF_5苯基取代的脲类衍生物,旨在提高脲类衍生物对hsEH的抑制活性。目标化合物的合成路线如图2所示。

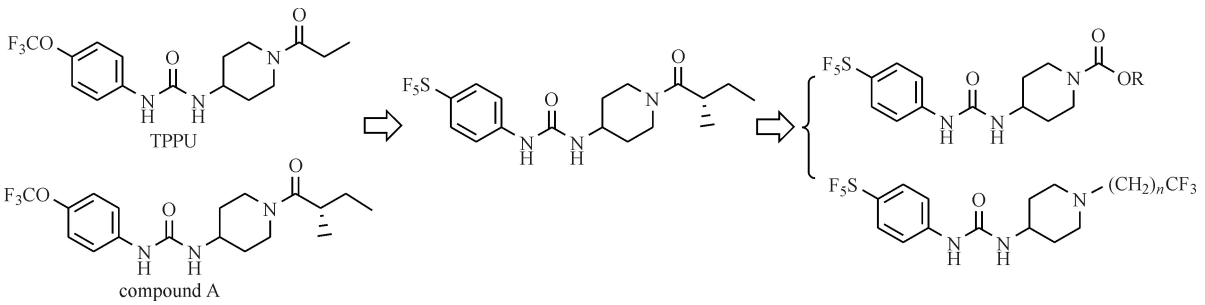


图1 基于先导化合物的目标化合物设计策略

Fig. 1 Design strategy of the target compounds based on the lead compounds

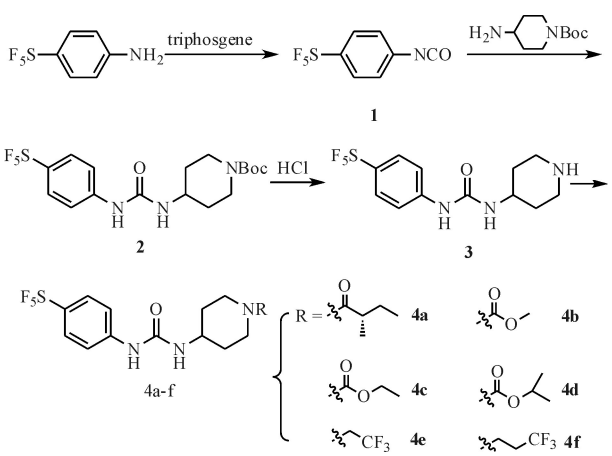


图2 五氟硫基苯基取代的脲类衍生物合成路线

Fig. 2 Synthesis of pentafluorothiophenyl-substituted urea derivatives

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为国产市售,分析纯。H_2、N_2(武汉双龙公司);甲醇、乙酸乙酯(ethyl acetate,EA)、石油醚(petroleum ether,PE)、二氯甲烷(dichloromethane,DCM)、乙醇、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、乙腈(acetonitrile,ACN)、无水*N*,*N*-二甲基甲酰胺(dimethylformamide,DMF)、液氮(国药集团化学试剂有限公司);盐酸、无水硫酸钠(武汉格奥化学技术有限公司)、三乙胺(triethylamine,TEA)、氟磷酸酯[2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethyluronium hexafluorophosphate,HATU](上海麦克林生化科技有限公司);三光气、4-五氟

硫基苯胺、*N*, *N*-二异丙基乙胺（diisopropylethylamine，DIEA）、焦碳酸二甲酯、焦碳酸二甲酯、氯甲酸异丙酯、2，2，2-三氟乙基三氟甲磺酸酯、1，1，1-三氟-3-碘丙烷（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；4-氨基-1-哌啶甲酸叔丁酯、（*S*）-（+）-2-甲基丁酸（Sigma化学试剂有限公司）；氯化钠、碳酸钾、乙酸钾（上海皓鸿生物医药科技有限公司）。

（*S*）-1-（1-（2-甲基丁酰基）哌啶-4-基）-3-（4-（三氟甲氧基）苯基）脲按文献[22]方法合成。

DPX 300核磁共振仪（德国Bruker公司）；5975C型气-质联用仪（美国安捷伦科技有限公司）；LC-20AT型高效液相色谱仪（HPLC，日本岛津公司）；显微熔点仪。

1.2　步　骤

1.2.1　4-（3-（4-（五氟硫基）苯基）脲基）哌啶-1-甲酸叔丁酯（**2**）和1-（4-（五氟硫基）苯基）-3-（哌啶-4-基）脲（**3**）的合成　在N_2保护下，将三光气（0.91 g，3.07 mmol）溶于15 mL无水DCM中，乙醇/液氮浴降温至−78 ℃；将4-五氟硫基苯胺（1.50 g，6.84 mmol）和TEA（1.04 g，10.30 mmol）溶于15 mL无水DCM，滴加至上述反应液中，自然升温至0 ℃反应1 h后，降温至−78 ℃。将4-氨基-1-哌啶甲酸叔丁酯（2.05 g，10.30 mmol）以及TEA（1.04 g，10.30 mmol）溶于15 mL无水DCM，滴加至上述反应液中，滴加完毕后自然升温至室温反应0.5 h，将反应液于40 ℃减压浓缩，残留物经柱层析［PE/EA体积比（10/1）~（1/1）］纯化，得到白色固体2.60 g（化合物**2**），收率86.6%。mp：201.5~202.7 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 8.87（s，1H），7.71（d，*J* = 7.6 Hz，2H），7.53（d，*J* = 7.6 Hz，2H），6.36（d，*J* = 8.0 Hz，1H），3.81−3.79（m，2H），3.65−3.60（m，1H），2.92−2.85（m，2H），1.79−1.75（m，2H），1.38（s，9H），1.29−1.21（m，2H）；MS（ESI，*m/z*）390.1［M- t-Bu + H］$^+$。

将化合物**2**（0.80 g，1.35 mmol）加入10 mL 2 mol/L HCl/MeOH中，反应混合液于室温下氢化反应12 h后，减压浓缩，得到化合物**3**的盐酸盐0.62 g，收率100%，直接用于下步反应。MS（ESI，*m/z*）346.3［M+H］$^+$。

1.2.2　（*S*）-1-（1-（2-甲基丁酰基）哌啶-4-基）-3-（4-（五氟硫基）苯基）脲（**4a**）的合成　将（*S*）-（+）-2-甲基丁酸（0.19 g，2.16 mmol）和HATU（0.91 g，2.20 mmol）加入到5 mL无水DMF中，于25 ℃搅拌10 min后，将反应混合液冷却至0 ℃，加入1-［4-（五氟硫基）苯基］-3-（哌啶-4-基）脲（**3**）（0.76 g，2.00 mmol）和DIEA（1.03 g，8.00 mmol），混合液于25 ℃下反应12 h。向反应液中加50 mL水，用EA（20 mL，3次）萃取，合并有机相。有机相用30 mL饱和食盐水洗涤和无水硫酸钠干燥后，于40 ℃减压浓缩，残留物经柱层析纯化［PE/EA体积比=（2/1）~（0/1）］，再经过制备分离（甲酸体系）纯化，冻干后，得到白色粉末状固体化合物0.31 g（**4a**），收率35.5%。mp：222.4~224.0 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 8.87（d，*J* = 11.6 Hz，1H），7.73（d，*J* = 7.6 Hz，2H），7.56（d，*J* = 7.6 Hz，2H），6.43−6.39（m，1H），4.25−4.19（m，1H），3.90−3.87（m，1H），3.76−3.69（m，1H），3.20−3.14（m，1H），2.82−2.68（m，2H），1.87−1.77（m，2H），1.58−1.52（m，1H），1.33−1.23（m，3H），0.97（t，*J* = 6.0 Hz，3H），0.83−0.78（m，3H）；MS（ESI，*m/z*）430.1［M+H］$^+$。

1.2.3　4-（3-（4-（五氟硫基）苯基）脲基）哌啶-1-甲酸甲酯（**4b**）的合成　将化合物1-（4-五氟硫基苯基）-3-（哌啶-4-基）脲（**3**）（0.60 g，1.57 mmol）溶于10 mL无水DCM中，再滴加TEA（0.48 g，4.72 mmol），于0 ℃下搅拌5 min，滴加焦碳酸二甲酯（0.21 g，1.57 mmol），反应混合液于25 ℃搅拌反应12 h。反应毕，将反应液于40 ℃减压浓缩，残留物经过硅胶柱层析［PE/EA体积比=（1∶1）~（0∶1）］纯化，得到淡黄色粉末状化合物0.48 g（**4b**），收率75.8%。mp：221.7~223.1 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 8.88（s，1H），7.73（d，*J* = 8.0 Hz，2H），7.55（d，*J* = 8.0 Hz，2H），6.36（d，*J* = 8.0 Hz，1H），3.86−3.83（m，2H），3.68−3.65（m，1H），3.59（s，3H），2.99−2.95（m，2H），1.83−1.79（m，2H），1.35−1.23（m，2H）；MS（ESI，*m/z*）404.1［M+H］$^+$。

采用合成化合物**4b**类似的方法，分别将焦碳酸二乙酯和氯甲酸异丙酯代替焦碳酸二甲酯得到化合物4-（3-（4-（五氟硫基）苯基）脲基）哌啶-1-羧酸乙酯（**4c**）和4-（3-（4-五氟硫基苯基）脲基）哌啶-1-羧酸异丙酯（**4d**）。

4c：白色粉末状固体，0.22 g，收率67.0%。mp：223.2~224.1 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，MeOH-d_4）δ 7.69−7.67（m，2H），7.53−7.51（m，2H），4.12（q，*J* = 8.0 Hz，2H），4.05−4.02（m，2H），3.80−3.75（m，1H），3.01−2.99（m，2H），1.96−1.92（m，2H），1.43−1.33（m，2H），1.26（t，*J* = 8.0 Hz，3H）；MS（ESI，*m/z*）418.11［M+H］$^+$。

4d：白色粉末状固体，0.42 g，收率61.0%。mp：227.1~231.3 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-

d_6) δ 8.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79−4.73 (m, 1H), 3.87−3.83 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.00−2.94 (m, 2H), 1.82−1.77 (m, 2H), 1.29−1.23 (m, 2H), 1.18 (d, J = 8.0 Hz, 6H); MS (ESI, m/z) 432.1 [M+H]$^+$。

1.2.4 1-(4-五氟硫基苯基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)脲(**4e**)的合成 化合物1-(4-五氟硫基苯基)-3-(哌啶-4-基)脲(**3**)(0.50 g, 1.31 mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (0.37 g,1.59 mmol)和TEA(0.7 mL, 5.20 mmol)依次加到10 mL DMF中,混合液加热至75 ℃搅拌反应12 h。反应毕,将反应液于40 ℃减压浓缩,残留物经过柱层析硅胶纯化[PE/EA体积比=(2∶1)~(1∶1)],冻干后,得到白色粉末状固体化合物0.23 g(**4e**),收率41.0%。mp:209.3~210.1 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.71−7.69 (m, 2H), 7.54−7.52 (m, 2H), 6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54−3.41 (m, 1H), 3.16−3.09 (m, 2H), 2.84−2.81 (m, 2H), 2.41 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.78−1.76 (m, 2H), 1.45−1.35 (m, 2H);MS (ESI, *m/z*) 428.0[M+H]$^+$。

1.2.5 1-(4-五氟硫基苯基)-3-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)脲(**4f**)的合成 将1-[4-(五氟硫基)苯基]-3-(哌啶-4-基)脲(**3**)(0.32 g, 0.84 mmol)溶于10 mL ACN中,加入碳酸钾 (0.35 g, 2.52 mmol)和1,1,1-三氟-3-碘丙烷(0.38 g, 1.68 mmol),混合物于60 ℃下搅拌16 h。加水淬灭,用EA(25 mL,3次)萃取,无水硫酸钠干燥后,于40 ℃减压浓缩,残留物经过柱层析[PE/EA体积比=(10/1)~(5/1)]纯化,得到粗产品,经过制备分离(甲酸体系)纯化,冻干,得到白色粉末状固体化合物0.19 g(**4f**),收率22.0%。mp: 98.6~101.2 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37-6.35 (m, 1H), 3.48−3.44 (m, 3H), 2.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.52−2.37 (m, 2H), 2.09 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80−1.77 (m, 2H), 1.43−1.33 (m, 2H);MS (ESI, *m/z*) 442.1[M+H]$^+$。

1.2.6 化合物对hsEH抑制活性(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})测试 将用Tris Buffer配制成的2 μg/mL hsEH按照8 μL/孔(终质量浓度1 μg/mL)加入384黑板中。然后将配制好的化合物和阳性对照按照4 μL/孔加入板中。混匀后,1 000 r/min离心1 min,30 ℃孵育5 min。同时设定阳性(不加化合物)和阴性对照组(不加hsEH)。再将配制好的荧光底物PHOME按照4 μL/孔([S]=1 μmol/L)加入板中。混匀后,1 000 r/min离心1 min。30 ℃孵育15 min。上机检测:激发波长:330 nm;发射波长:465 nm。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

脲类化合物制备可以用过量光气与伯胺反应,将过量光气除去后得到异氰酸酯,再与另一种伯胺反应生成不对称的脲[23]。此外,金属催化的胺类化合物氧化羰基化反应也成为脲类化合物的重要方法[24],还可采用叠氮化合物来合成脲类化合物。但这些方法都存在一定的缺点,例如:光气是剧毒气体,光气法要求无水,过量的光气需要用碱洗去,而碱洗时异氰酸酯遇水会变质,故操作不易;金属催化多为贵重金属,价格昂贵且该类金属催化大多对温度压力有较高的要求;叠氮化合物本身就是易爆炸的化合物。

作为合成脲类衍生物的中间体,异氰酸酯的合成方法主要有光气法和非光气法[25]。光气法技术成熟、经济合理,但存在高毒性和高腐蚀性等缺点。非光气法主要包括:硝基还原羰基化一步法[26]和氨基甲酸酯热裂解法[27]。本实验采用三光气替代光气来合成五氟硫基苯基异氰酸酯。N_2保护下,将三光气溶于无水DCM中,降温至−78 ℃后,滴加4-五氟硫基苯胺和TEA的DCM溶液,自然升温至0 ℃反应1 h得到化合物**1**。该法操作安全简便、对环境污染小,1分子固体光气能够与3分子胺反应生成异氰酸酯,因此容易进行化学计量的反应。采用"一锅法"[28],化合物**1**无需分离,直接与4-氨基-1-哌啶甲酸叔丁酯反应,生成不对称脲化合物**2**。将化合物**2**加入HCl/MeOH中,于室温下反应12 h,得到脱保护的化合物**3**的盐酸盐。

化合物**3**和(*S*)-(+)-2-甲基丁酸发生酰胺缩合反应得到化合物**4a**。碱、缩合剂、溶剂和温度对合成化合物**4a**的影响见表1和表2。

从表1可知,无缩合剂HATU时,**4a**的收率都很低。加入HATU后,**4a**的收率得到提高,相较于三乙胺、碳酸钾和乙酸钾,使用DIEA为碱时**4a**的收率最高(36%)。从表2可知,以DIEA为碱性试剂、溶剂为DMF、反应温度为25 ℃时,**4a**的收率达到35.5%,提高温度对收率影响不大。

化合物**3**分别与焦碳酸二甲酯、焦碳酸二乙酯和氯甲酸异丙酯发生酰胺化反应得到化合物**4b**、**4c**和**4d**。碱和溶剂对化合物**3**的酰胺化反应的影

表1　碱和缩合剂对合成化合物4a的影响[a]

Table 1　Effects of bases and condensing agents on the synthesis of compound **4a**[a]

编号	碱	缩合剂	时间 / h	收率 / %
1	TEA		12	7.2
2	K_2CO_3		12	4.5
3	KAc		12	5.3
4	DIEA		12	7.8
5	TEA	HATU	12	15.2
6	K_2CO_3	HATU	12	8.7
7	KAc	HATU	12	9.1
8	DIEA	HATU	10	31.4
9	DIEA	HATU	12	35.5
10	DIEA	HATU	14	35.6

注：[a] $n_{化合物3}$∶$n_{(S)\text{-}(+)\text{-}2\text{-甲基丁酸}}$∶$n_{HATU}$∶$n_{碱}$=1.0∶1.1∶1.1∶4.0；温度：25 ℃，溶剂：DMF。

表2　不同溶剂、温度对合成化合物4a的影响[a]

Table 2　Effects of different solvents and temperatures on the synthesis of compound **4a**[a]

编号	温度 / ℃	溶剂	收率 / %
1	25	DMF	35.5
2	60	DMF	36.1
3	120	DMF	36.3
4	25	ACN	17.6
5	60	ACN	19.5
6	82	ACN	19.8
7	25	DCM	12.7
8	40	DCM	13.5
9	25	DMSO	25.8
10	60	DMSO	26.1
11	120	DMSO	26.5

注：[a] $n_{化合物3}$∶$n_{(S)\text{-}(+)\text{-}2\text{-甲基丁酸}}$∶$n_{HATU}$∶$n_{DIEA}$=1.0∶1.1∶1.1∶4.0，反应时间：12 h。

响见表3。相较于DIEA、碳酸钾和乙酸钾，使用三乙胺为碱性试剂、DCM为溶剂时，化合物**3**与焦碳酸二甲酯室温发生酰胺化反应生成化合物**4b**的收率最高（78.5%）。类似条件下，焦碳酸二乙酯和氯甲酸异丙酯代替焦碳酸二甲酯与化合物**3**发生酰胺化反应，生成化合物**4c**和**4d**的收率分别为67.0%和61.0%。反应无需缩合剂。

化合物**3**分别与2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯和3-氟-1-碘代丙烷发生*N*-烷基化反应得到化合物**4e**和**4f**。碱和溶剂对化合物**3**的酰胺化反应和*N*-烷基化反应的影响见表4。化合物**3**与2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯在TEA为碱、DMF为溶剂时，75 ℃反应生成化合物**4e**的收率为41.0%；与3-氟-1-碘代丙烷在乙腈为溶剂、K_2CO_3为碱时，

表3　不同碱和溶剂对合成化合物4b–4d的影响[a]

Table 3　Effects of different bases and solvents on the synthesis of compounds **4b–4d**[a]

编号	碱	溶剂	收率 / %
1[b]	TEA	DMF	56.2
2[b]	TEA	ACN	52.5
3[b]	TEA	DCM	78.5
4[b]	TEA	DMSO	50.1
5[b,c]	TEA	DCM	78.2
6[b]	DIEA	DMF	50.3
7[b]	DIEA	ACN	43.2
8[b]	DIEA	DCM	53.5
9[b]	DIEA	DMSO	47.2
10[b]	KAc	DMF	36.7
11[b]	KAc	ACN	35.8
12[b]	KAc	DCM	42.2
13[b]	KAc	DMSO	40.3
14[d]	TEA	DCM	67.0
15[e]	TEA	DCM	61.0

注：[a] $n_{化合物3}$∶$n_{酯(b,d,e中某一类)}$∶$n_{碱}$=1.0∶1.0∶3.0，温度：25 ℃，反应时间：12 h；[b]焦碳酸二甲酯；[c] 温度：40 ℃；[d] 焦碳酸二乙酯；[e] 氯甲酸异丙酯。

表4　不同碱和溶剂对合成化合物4e和4f的影响[a]

Table 4　Effects of different bases and solvents on the synthesis of compounds **4e** and **4f**[a]

编号	碱	溶剂	收率 / %
1[b]	TEA	DCM	31.5
2[b]	TEA	DMSO	23.5
3[b]	TEA	ACN	21.4
4[b]	TEA	DMF	37.2
5[b,c]	TEA	DMF	41.0
6[b,d]	TEA	DMF	41.3
7[b]	DIPA	DCM	24.5
8[b]	DIPA	DMF	20.0
9[b]	DIPA	ACN	16.5
10[b]	DIPA	DMSO	17.5
11[e]	TEA	DCM	14.1
12[e]	DIPA	DCM	12.5
13[e]	KAc	DCM	10.5
14[e]	K_2CO_3	DCM	18.5
15[e]	K_2CO_3	ACN	20.6
16[e]	K_2CO_3	DMF	16.2
17[e]	K_2CO_3	DMSO	15.7
18[e,f]	K_2CO_3	ACN	22.0

注：[a] 温度：25 ℃，反应时间：12 h；[b]$n_{化合物3}$∶$n_{2,2,2\text{-三氟乙基三氟甲磺酸酯}}$∶$n_{碱}$=1.0∶1.0∶3.0；[c]温度：75 ℃；[d]温度：100 ℃；[e]$n_{化合物3}$∶$n_{3\text{-氟-1-碘代丙烷}}$∶$n_{碱}$=1.0∶1.0∶3.0；[f]温度：60 ℃。

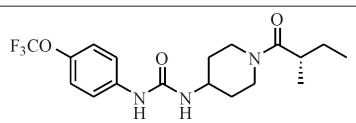
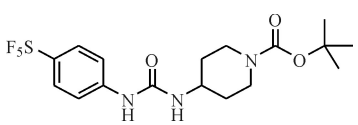
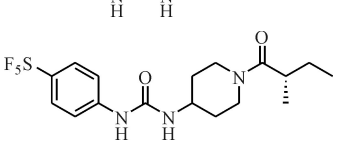
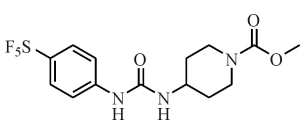
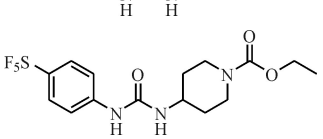
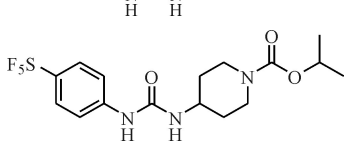
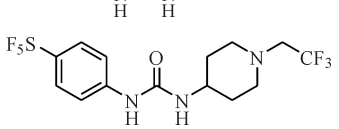
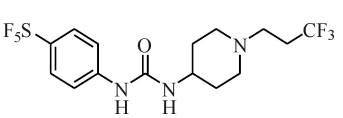
60 ℃反应生成化合物**4f**的收率为22.0%。

2.2 抑制活性评估

IC_{50}指某一药物或者物质(抑制剂)抑制某些生物程序(或者是包含在此程序中的某些物质,如酶、细胞受体或微生物)的半量[29]。在凋亡方面,可以理解为某种药物诱导肿瘤细胞凋亡50%时所对应的浓度,IC_{50}值越低,诱导能力越强。本研究以先导化合物A为对照物,使用基于敏感荧光的测定评估目标化合物对hsEH的抑制活性的IC_{50}值,结果见表5。化合物**4a**−**4e**的hsEH IC_{50}值分别为2.4、3.1、2.5、4.2、2.9 nmol/L,均比参照物A的IC_{50}值(4.6 nmol/L)小,这表明在目标化合物的苯取代基中引入−SF_5替代−OCF_3具有更好的生物活性,其中**4a**的活性最强。为增加水溶性,将**4a**分子哌啶环上氮原子的取代基由酰基改为酯基(**2**,**4b**−**4d**),结果发现hsEH IC_{50}反而增加,酯基中烷氧基越大,hsEH IC_{50}增加越多(hsEH IC_{50}=4.4 nmol/L)。将**4a**分子哌啶环上氮原子的取代基由酰基改为三氟烷基(**4e**−**4f**),HsEH IC_{50}增加,**4f**的IC_{50}值为4.9 nmol/L,大于参照物A,可能是哌啶环上的三氟丙基的吸电子能力低于三氟乙基,且水溶性小造成的。

表5 目标化合物对hsEH的IC_{50}值

Table 5 IC_{50} Values of target compounds against hsEH

化合物	结构	hsEH IC_{50}/(nmol/L)
A		4.6
2		4.4
4a		2.4
4b		3.1
4c		2.5
4d		4.2
4e		2.9
4f		4.9

3 结 论

以4-五氟硫基苯胺与三光气为原料,合成4-五氟硫基异氰酸酯,进而与4-氨基-1-哌啶甲酸叔丁酯发生亲核加成得到4-(3-(4-(五氟硫基)苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,脱Boc-保护后得到1-(4-(五氟硫基)苯基)-3-(哌啶-4-基)脲,再经过哌啶环上的*N*-酰胺缩合和烷基化反应,得到了通过先导化合物策略设计的新的含五氟硫基苯基取代的脲衍生物。测定了目标化合物的hsEH IC_{50}值,结果表明,以五氟硫基代替三氟甲氧基的苯基取代脲衍生物具有更好地抑制hsEH的效果,其中,(*S*)-1-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-3-[4-(五氟硫基)苯基]脲对hsEH的诱导凋亡能力最强,在2 μg/mL浓度下的hsEH IC_{50}值为2.4 nmol/L。目标分子中哌啶环上的*N*-取代基团的水溶性和电子效应对hsEH的抑制能力有一定影响。

参考文献

[1] PACE-ASCIAK C R, ASOTRA S. Biosynthesis, catabolism, and biological properties of HPETEs, hydroperoxide derivatives of arachidonic acid [J]. Free Radical Biology & Medicine, 1989, 7(4): 409−433.

[2] NEWMAN J W, MORISSEAU C, HAMMOCK B D. Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism [J]. Progress in Lipid Research, 2005, 44(1): 1−51.

[3] SPECTOR A A, FANG X, SNYDER G D, et al. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function [J]. Progress in Lipid Research, 2004, 43(1): 55−90.

[4] FLEMING I, RUEBEN A, POPP R, et al. Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel dependent Ca^{2+} signaling and hyperpolarization in endothelial cells [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2007, 27(12): 2612−2618.

[5] CODONY S, PUJOL E, PIZARRO J, et al. 2-oxaadamant-1-yl ureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors: *in vivo* evaluation in a murine model of acute pancreatitis [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(17): 9237−9257.

[6] SHEN H C, HAMMOCK B D. Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: a target with multiple

potential therapeutic indications [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(5): 1789−1808.

[7] MARINO JR J P. Soluble epoxide hydrolase, a target with multiple opportunities for cardiovascular drug discovery [J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2009, 9(5): 452−463.

[8] SHEN H C. Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review [J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2010, 20(7): 941−956.

[9] CHEN Y G, CHEN L, XU H S, et al. Structure-directed discovery of potent soluble epoxide hydrolase inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66(4): 2979−3009.

[10] TSAI H J, HWANG S H, MORISSEAU C, et al. Pharmacokinetic screening of soluble epoxide hydrolase inhibitors in dogs [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 40(3): 222−238.

[11] LIU J Y, TSAI H J, HWANG S H, et al. Pharmacokinetic optimization of four soluble epoxide hydrolase inhibitors for use in a murine model of inflammation [J]. British Journal of Pharmacology, 2009, 156(2): 284−296.

[12] ROSE T E, MORISSEAU C, LIU J Y, et al. 1-aryl-3-(1-acylpiperidin-4-yl) urea inhibitors of human and murine soluble epoxide hydrolase: structure-activity relationships, pharmacokinetics, and reduction of inflammatory pain [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(19): 7067−7075.

[13] LIANG Z B, ZHANG B, XU M, et al. 1-trifluoromethoxyphenyl-3- (1-propionylpiperidin-4-yl) urea, a selective and potent dual inhibitor of soluble epoxide hydrolase and p38 kinase intervenes in Alzheimer's signaling in human nerve cells [J]. ACS Chemical Neuroscience, 2019, 10(9): 4018−4030.

[14] 加利福尼亚大学董事会. 可溶性环氧化物水解酶的改进抑制剂: 200580043035.2 [P]. 2007-12-05.

[15] SHEPPARD W A. Arylsulfur pentafluorides [J]. Journal of the American Chemical Society, 1962, 84(16): 3064−3072.

[16] SAVOIE P R, WELCH J T. Preparation and utility of organic pentafluorosulfanyl-containing compounds [J]. Chemical Reviews, 2015, 115(2): 1130−1190.

[17] VERMA R D, KIRCHMEIER R L, SHREEVE J M. Chemistry of pentafluorosulfanyl compounds [M]// Advances in Inorganic Chemistry. Amsterdam: Elsevier, 1994: 125−169.

[18] WELCH J T, LIM D S. The synthesis and biological activity of pentafluorosulfanyl analogs of fluoxetine, fenfluramine, and norfenfluramine [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15(21): 6659−6666.

[19] PETERS G. Reactions of secondary phosphine sulfides [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1962, 27(6): 2189−2201.

[20] BASSETTO M, FERLA S, PERTUSATI F. Polyfluorinated groups in medicinal chemistry [J]. Future Medicinal Chemistry, 2015, 7(4): 527−546.

[21] SUN L Y, LI J R, BERA H, et al. Fragment-based approach to the design of 5-chlorouracil-linked-pyrazolo [1, 5-*a*] [1, 3, 5] triazines as thymidine phosphorylase inhibitors [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 70: 400−410.

[22] The regents of the university of California. Acyl piperidine inhibitors of soluble expoxide hydrolase: WO2013116690[P]. 2015-05-19.

[23] 黄明智，陈正旺，庞怀林，等. N-[5-(3-甲基-2, 6-二氧-4-三氟甲基-2, 3-二氢嘧啶-1(6H)-基)苯基]-N′, N′二取代脲类化合物的合成及除草活性[J]. 农药, 2008, 47(5): 333−336.

[24] TAFESH A M, WEIGUNY J. A review of the selective catalytic reduction of aromatic nitro compounds into aromatic amines, isocyanates, carbamates, and ureas using CO [J]. Chemical Reviews, 1996, 96(6): 2035−2052.

[25] 王莉莉，唐辉，张晓春. 有机叠氮化合物的合成与应用进展Ⅱ. 有机叠氮化合物在有机合成中的应用(2)[J]. 化工科技, 2010, 18(3): 65−69.

[26] 马德强，丁建生，宋锦宏. 有机异氰酸酯生产技术进展[J]. 化工进展, 2007, 26(5): 668−673.

[27] 潘鹤林，田恒水，朱云峰. 异氰酸酯类合成方法[J]. 上海化工, 2002, 27(3): 34−36.

[28] 牟其明，薛翠花，向明礼，等. 一锅法合成手性双取代不对称脲[J]. 四川大学学报(自然科学版), 2003, 40(1): 178−180.

[29] 龚盛昭，杨卓如，程江. 酪氨酸酶抑制剂 IC_{50} 值的计算方法及其验证[J]. 日用化学工业, 2007, 37(3): 149−151, 155.

本文编辑：张　瑞