

# 噻吩并嘧啶酮类 PDE7/PDE4 双重抑制剂的特征结构

吴倩<sup>1)\*</sup>, 高庆平<sup>2)</sup>, 王素青<sup>1)</sup>, 李燕<sup>3)</sup>, 杨凌<sup>4)</sup>

(<sup>1)</sup> 潍坊学院化学化工与环境工程学院化学工程与工艺教研室, 山东 潍坊 261061; (<sup>2)</sup> 潍坊职业学院化学工程学院化工教研室, 山东 潍坊 262737;

(<sup>3)</sup> 大连理工大学化学化工与环境生命学部材料科学与化工系, 辽宁 大连 116024;

(<sup>4)</sup> 中国科学院大连化学物理研究所药物资源开发研究组, 辽宁 大连 116023)

**摘要** 磷酸二酯酶 7 和 4 (phosphodiesterase 7 and 4, PDE7 and PDE4) 作为特异性水解第二信使 3', 5'-环腺苷酸的蛋白酶, 是治疗炎症等相关疾病的重要靶点。本文以 37 个噻吩并嘧啶酮类 PDE7 和 PDE4 双重抑制剂为研究对象, 采用比较分子相似性指数分析 (CoMSIA), 研究其影响化合物抑制活性的特征结构信息。结果表明, 这两类抑制剂的 CoMSIA 的预测能力较强 ( $R_{\text{pre}}^2 \geq 0.80$ )。其影响分子生物活性的共同特征结构主要是: (1) 噻吩环上的  $R_2$  取代基为疏水场的敏感区域; (2) 嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的连接基团采用含氢键供体的亲水性基团; (3) 噻吩环所在区域引入包含氢键供体的基团。研究还发现, PDE7 抑制剂的  $R_1$  和  $R_2$  取代基, 分别适宜结合小体积的亲水性基团和大体积的基团。PDE4 抑制剂的嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的连接基团结合正电基团。本研究所得的模型和信息, 可为后续新型抑制剂的设计开发提供理论指导。

**关键词** 噻吩并嘧啶酮类 PDE7 和 PDE4 双重抑制剂; 比较分子相似性指数分析; 特征结构  
**中图分类号** Q67

## Structural Features of Thienopyrimidones as Dual PDE7/ PDE4 Inhibitors

WU Qian<sup>1)\*</sup>, GAO Qing-Ping<sup>2)</sup>, WANG Su-Qing<sup>1)</sup>, LI Yan<sup>3)</sup>, YANG Ling<sup>4)</sup>

(<sup>1)</sup> Department of Chemical Engineering and Technology, School of Chemical and Environmental Engineering, Weifang University, Weifang 261061, Shandong, China; (<sup>2)</sup> Department of Chemical Engineering, School of Chemical Engineering, Weifang Vocational College, Weifang 262737, Shandong, China; (<sup>3)</sup> Department of Materials Science and Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China; (<sup>4)</sup> Laboratory of Pharmaceutical Resource Discovery, Dalian Institute of Chemical Physics, Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China)

**Abstract** Phosphodiesterase 7 and 4 (PDE7 and PDE4), key enzymes specifically hydrolyzing the second messenger 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate, are identified as drug targets for the treatment of many types of disease. The structural features of 37 thienopyrimidone derivatives as PDE7 and PDE4 inhibitors were explored by comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) method herein. Two resultant CoMSIA models display a strong predictability ( $R_{\text{pre}}^2 \geq 0.80$ ). Meanwhile, the common structural features of these thienopyrimidone dual PDE7/PDE4 inhibitors are as follows: (1)  $R_2$  part of the thiophene ring is the hydrophobic sensitive region; (2) the linker of pyrimidone and  $R_3$  moiety should select the hydrophilic and H-bond donor groups; (3) introduction of the H-bond donor groups into thiophene region is an excellent option. Furthermore,  $R_1$  and  $R_2$  moieties of PDE7 inhibitors tend to

收稿日期: 2017-07-31; 修回日期: 2017-09-30; 接受日期: 2017-10-09

国家自然科学基金 (No. 11201049); 山东省自然科学基金 (No. ZR2013BL016) 和潍坊学院青年科研基金 (No. 2014Z11) 资助

\* 通讯作者 Tel: 0536-8785283; E-mail: wuqianwq2006@163.com

Received: July 31, 2017; Revised: September 30, 2017; Accepted: October 9, 2017

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 11201049); Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2013BL016) and Youth Research Foundation of Weifang University (No. 2014Z11)

\* Corresponding author Tel: 0536-8785283; E-mail: wuqianwq2006@163.com

combine small hydrophilic and bulky groups, respectively. The electropositive groups are conducive to the activity increase of PDE4 inhibitors. These models and the derived information may help to design novel dual PDE7/PDE4 inhibitors.

**Key words** thienopyrimidone dual PDE7/PDE4 inhibitors; comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA); structural features

磷酸二酯酶 (phosphodiesterases, PDEs) 能够特异性水解第二信使 3', 5'-环腺苷酸 (3', 5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和 3', 5'-环鸟苷酸 (3', 5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 是治疗各种疾病的重要靶点<sup>[1]</sup>。其中, PDE7 和 PDE4 是特异性水解 cAMP 的蛋白酶, PDE7 被认为是治疗白血病<sup>[2]</sup>、中枢神经系统疾病<sup>[3]</sup>、炎症疾病<sup>[4]</sup> 和 气道疾病<sup>[5]</sup> 的潜在靶点。PDE4 是多种炎症相关疾病治疗的重要靶点<sup>[6,7]</sup>。有许多 PDE4 抑制剂已进入临床试验阶段, 但多数化合物由于恶心、呕吐等副作用而被迫终止。目前, 仅有罗氟司特 (Roflumilast)<sup>[8]</sup> 和阿普斯特 (apremilast)<sup>[9,10]</sup> 两种药物成功上市。PDE7 抑制剂由于发展时间较短, 仍然处于临床试验前阶段<sup>[11]</sup>。根据文献报道, 部分 PDE7 抑制剂已作为临床候选药物 (如喹啉类化合物 S14<sup>[12]</sup>) 进行试验, 并发现这些 PDE7/PDE4 双重抑制剂不但胃肠道副反应不明显, 而且还能够减轻或消除 PDE4 抑制剂带来的呕吐等副作用<sup>[13,14]</sup>。另外, 以该类双重抑制剂针对 PDE7 和 PDE4 施行的新型反义疗法, 可以有效减轻小鼠肺部炎症<sup>[15,16]</sup>。可见, 双重 PDE4/PDE7 抑制剂可作为具有较强抗炎作用及更小胃肠道副作用的潜在新型药物<sup>[17]</sup>。

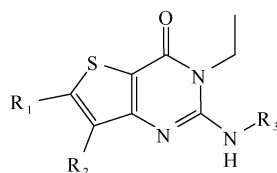
本文选择能够同时抑制 PDE7 和 PDE4 的多作用靶点化合物——噻吩并嘧啶酮类衍生物为研究对象, 采用计算机辅助药物设计中的比较分子相似性指数分析 (comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA) 法, 定量研究化合物结构与生物活性间的构效关系, 建立可靠的预测模型, 以寻找影响分子活性的特征结构, 为今后新型高效抑制剂的设计和改造提供理论指导。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据材料来源

本文数据来自于 Endo 小组<sup>[18,19]</sup> 合成的 37 个结构多样的噻吩并嘧啶酮类化合物 (Table 1), 其中 36 个为 PDE7 抑制剂, 34 个为 PDE4 抑制剂, 其骨架结构如 Fig. 1 所示, 抑制剂结构上的主要区别在于

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 三个取代基的不同。由 Table 1 可见, 这些化合物中, 有 33 个是具有多作用靶点的双重抑制剂, 但是对 PDE7 的选择性高于 PDE4。模拟过程中, 随机选取约 75% 的分子作为训练集用于模型构建, 其余分子作为验证集进行模型的检验, 分子的生物活性用 pIC<sub>50</sub> (即 -logIC<sub>50</sub>) 表示。



**Fig. 1 Substructure of thienopyrimidone derivatives**  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> represent three substituents of molecules

### 1.2 模型构建及其检验

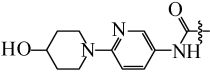
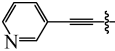
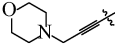
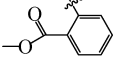
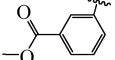
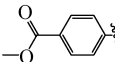
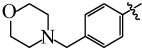
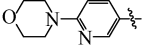
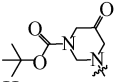
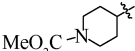
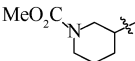
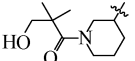
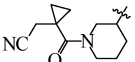
本文预测模型的建立, 采用 Tripos 公司 Sybyl 6.9 程序包中的 CoMSIA 模块完成, 软件中的各项参数除特别说明外均采用缺省值<sup>[20]</sup>。首先, 运用 Sketch molecule 和 Minimize 模块, 构建分子的三维结构并进行能量最小化, 以最低能量对应的构象为最佳活性构象。然后, 选择最高活性抑制剂为模板分子, 选取噻吩并嘧啶酮环为共同骨架进行分子叠合。

CoMSIA 法采用与距离相关的高斯函数, 以 sp<sup>3</sup> 杂化的 C<sup>+</sup> 探针离子来计算分子的相似性指数, 并用 5 种分子场表示, 分别是立体场 (steric, S)、静电场 (electrostatic, E)、疏水场 (hydrophobic, H)、氢键受体场 (hydrogen-bond acceptor, A) 以及氢键给体场 (hydrogen-bond donor, D)<sup>[20]</sup>, 其公式如下:

$$A_{F,k}^q(j) = - \sum \omega_{probe,k} \omega_{ik} e^{-\alpha r_{iq}^2}$$

式中, A 为网格点 q 的相似指数, 是分子 j 中所有原子 i 的总和; k 表示各分子场;  $\omega_{probe,k}$  为探针离子;  $\omega_{ik}$  表示原子 i 物理化学性质 k 的实际值, 即探针离子的某种分子场特征;  $\alpha$  为衰减因子, 设为 0.3, 其值不宜太大, 否则会导致分子相似性发生大幅度衰减;  $r_{iq}$  表示探针离子在格点 q 上与分子中 i 原子之间的距离<sup>[20]</sup>。

Table 1    Structure-activity relationship data related to the thienopyrimidones as PDE7 and PDE4 inhibitors

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	PDE7		PDE4	
				IC <sub>50</sub> (nmo/L)	pIC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub> (nmo/L)	pIC <sub>50</sub>
1	H	H	Cyclopentyl	150	6. 82	4 900	5. 31
2	Me	H	Cyclopentyl	11 000	4. 96	—	—
3	Et	H	Cyclopentyl	6 500	5. 19	3 500	5. 46
4 *		H	Cyclopentyl	2 600	5. 59	—	—
5 *#	H	Me	Cyclopentyl	98	7. 01	3 800	5. 42
6	H	Et	Cyclopentyl	42	7. 38	5 900	5. 23
7	H	Vinyl	Cyclopentyl	30	7. 52	3 700	5. 43
8	H	Ethynyl	Cyclopentyl	45	7. 35	3 000	5. 52
9 *#	H	Cyano	Cyclopentyl	67	7. 17	3 200	5. 49
10	H		Cyclopentyl	4. 20	8. 38	1 400	5. 85
11 #	H		Cyclopentyl	19	7. 72	820	6. 09
12	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —(3-pyridine)	Cyclopentyl	7. 30	8. 14	1 100	5. 96
13 #	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —(4-morpholine)	Cyclopentyl	39	7. 41	3 400	5. 47
14 *	H	Phenyl	Cyclopentyl	5. 60	8. 25	720	6. 14
15	H		Cyclopentyl	380	6. 42	3 800	5. 42
16	H		Cyclopentyl	5	8. 30	480	6. 32
17 #	H		Cyclopentyl	4. 90	8. 31	1 000	6. 00
18	H	3-pyridyl	Cyclopentyl	2. 00	8. 70	380	6. 42
19 #	H		Cyclopentyl	2. 30	8. 64	640	6. 19
20 *	H		Cyclopentyl	1	9. 00	520	6. 28
21	H		Cyclopentyl	12	7. 92	3 300	5. 48
22	H	H	Phenyl	290	6. 54	7 400	5. 13
23 *	H	H	2-Me-phenyl	88	7. 06	4 300	5. 37
24	H	H	2-cyano -phenyl	2 300	5. 64	—	—
25	H	H	2-F-phenyl	61	7. 21	2 700	5. 57
26	H	H	2-Cl-phenyl	41	7. 39	3 000	5. 52
27	H	H	4-pyridyl	630	6. 20	30 000	4. 52
28 *#	H	H	4-(3-F-pyridyl)	60	7. 22	5 300	5. 28
29	H	Cyano	4-(3-F-pyridyl)	25	7. 60	670	6. 17
30	H	-CH(CH <sub>3</sub> )OH	4-(3-F-pyridyl)	8. 70	8. 06	610	6. 21
31	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	4-(3-F-pyridyl)	2. 10	8. 68	56	7. 25
32 *	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	4-(3-F-pyridyl)	3. 90	8. 41	180	6. 74
33	H		4-(3-F-pyridyl)	1. 10	8. 96	310	6. 51
34 *	H		4-(3-F-pyridyl)	0. 68	9. 17	280	6. 55
35	H		4-(3-F-pyridyl)	1. 20	8. 92	180	6. 74
36	H		4-(3-F-pyridyl)	0. 32	9. 49	20	7. 70
37	-CH <sub>2</sub> NH-(2-pyridine)	H	Cyclopentyl	—	—	920	6. 04

\* Test set of PDE7 inhibitors; # Test set of PDE4 inhibitors

1.3 统计学分析

本实验采用偏最小二乘回归 (partial least square, PLS)对训练集分子进行定量构效关系的统计分析<sup>[21]</sup>。运用留一法 (leave-one-out, LOO) 计算得到最佳组分数 OPN 和交叉验证系数  $Q^2$ , 选择最大  $Q^2$  进一步计算得到非交叉验证系数  $R_{\text{ncv}}^2$  并最终建立模型, 当  $R_{\text{ncv}}^2 \geq 0.80$  时, 通常认为所建模型具有较强的内部预测能力。然后采用“Stdev \* Coeff”法得到等势图<sup>[20]</sup>。最后由验证集分子运用如下公式对所建模型进行外部检验得到外部验证系数  $R_{\text{pre}}^2$  (通常  $R_{\text{pre}}^2 \geq 0.80$ )。

$$R_{\text{pre}}^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{\text{actual}} - Y_{\text{pre}})^2}{\sum (Y_{\text{actual}} - Y_{\text{mean}})^2}$$

$Y_{\text{actual}}$ 、 $Y_{\text{pre}}$  分别为检验集分子的活性实验值和预测值,  $Y_{\text{mean}}$  为训练集分子的活性实验平均值。

2 结果

2.1 模型的构建

运用 CoMSIA 中的 5 种分子场的 31 种组合形式, 分别对 PDE7 和 PDE4 抑制剂建立 3D-QSAR 模型。结果表明, 基于 36 个 PDE7 抑制剂建立的 CoMSIA 模型 (以下简称 PDE7 模型) 以 S、H、A 为最

佳分子场组合, 34 个 PDE4 抑制剂的最优模型 (以下简称 PDE4 模型) 是运用 E、H、D、A 分子场建立的, 结果如 Table 2 所示。两个模型的交叉验证系数  $Q^2$  都超过了 0.50, 非交叉验证系数  $R_{\text{ncv}}^2$  均在 0.95 以上, 表明模型具有较好的内部预测能力。运用验证集分子统计分析, 获得 2 个外部验证相关系数  $R_{\text{pre}}^2 \geq 0.80$ , PDE7 模型的外部验证结果更显优势, 说明 2 个模型均具有较强的预测能力和较显著的统计意义。训练集和验证集的分子生物活性实验值, 与预测值的线性相关回归曲线见 Fig. 2, 进一步证实了该结论的可靠性。也就是说, 运用不同训练集分子建立的 PDE7 和 PDE4 抑制剂的 CoMSIA 模型相关性均较好, 稳定性和预测能力较强, 能够预测具有类似结构抑制剂的生物活性。

2.2 PDE7 抑制剂的 CoMSIA 等势图

基于 CoMSIA 的 PLS 分析, 各分子场对抑制剂生物活性的影响能通过三维等势图直观体现。PDE7 抑制剂的 CoMSIA 模型等势图见 Fig. 3, 以 36 号最大活性分子为模板分子。图中的浅色云团表示相应分子场的有利影响, 深色云团反之。

立体场 S 对分子活性的影响主要反映在  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  取代基上 (见 Fig. 3)。浅色有利云团出现在

Table 2 PLS statistics of CoMSIA models

	$Q^2$	$R_{\text{ncv}}^2$	OPN	$R_{\text{pre}}^2$	SEE	$F$	Contribution				
							S	E	H	D	A
PDE7	0.62	0.98	7	0.87	1.22	162.74	0.21	-	0.37	-	0.42
PDE4	0.50	0.97	6	0.80	0.31	106.13	-	0.21	0.24	0.19	0.36

$Q^2$  is the cross-validated correlation coefficient after the leave-one-out procedure;  $R_{\text{ncv}}^2$  is the non-cross-validated correlation coefficient; OPN is the optimal number of components;  $R_{\text{pre}}^2$  is the predicted correlation coefficient for the test set of compounds; SEE is the standard error of estimate;  $F$  is the ratio of  $R_{\text{ncv}}^2$  explained to unexplained,  $F = R_{\text{ncv}}^2 / (1 - R_{\text{ncv}}^2)$

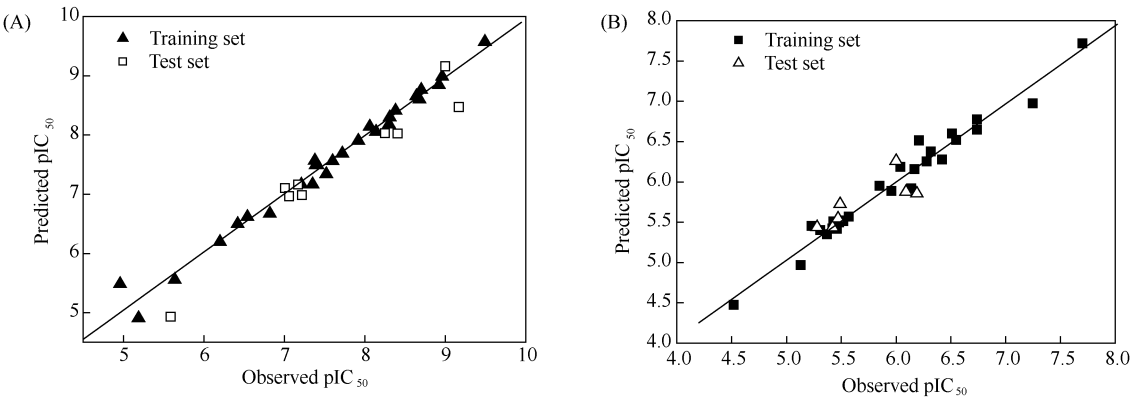
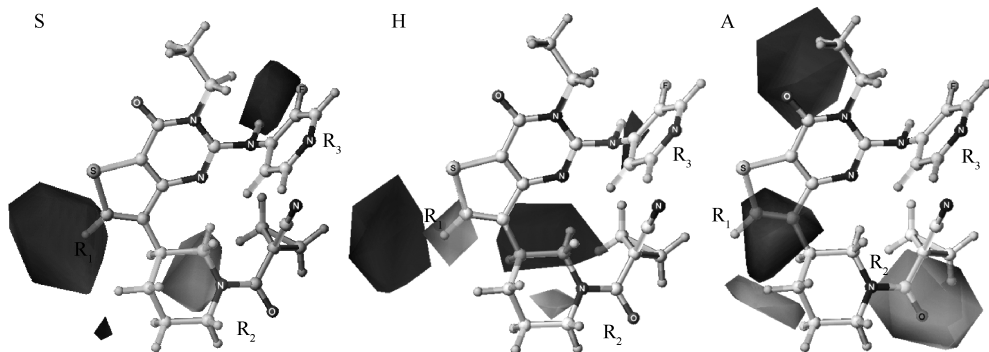


Fig. 2 The correlation regression plots of the actual versus the predicted  $\text{pIC}_{50}$  values using the training and test sets on the basis of PDE7 (A) and PDE4 (B) inhibitor CoMSIA models The solid lines are the regression lines for the fitted and predicted bioactivities of training and test set compounds. The data points are rather uniformly distributed around the regression line, indicating the reasonability of the obtained models



$R_2$  取代基附近,说明该区域结合大体积的基团将有利于分子生物活性的增强。例如 29 ~ 36 号分子,包含大体积  $R_2$  取代基的化合物显示出了较高的生物活性。 $R_1$  取代基上被 1 块大体积的深色不利云团包裹着,意味着该位置适合链接小体积基团,如仅结

合氢原子的 1 号( $pIC_{50} = 6.82$ )分子较包含甲基的 2 号( $pIC_{50} = 4.96$ )分子显示出了较强的活性。另 1 块小体积的深色不利云团出现在链接嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的-NH 基团上方,表明该位置适宜引入小体积的基团。



**Fig. 3 CoMSIA contour maps superimposed on PDE7 inhibitor 36** Light and dark-colored isopleths illustrate regions where steric (S), hydrophobic (H) and H-bond acceptor (A) have favorable or unfavorable effects on activity, respectively. The maps are generated using the field type “Stdev \* Coeff” of SYBYL6.9 molecular modeling software

疏水场 H 的浅色有利云团主要出现在  $R_1$  和  $R_2$  取代基上,但它们附近同时也各自存在 1 块大体积的深色不利云团,意味着这些区域对疏水场的影响较敏感,倾向于结合亲水性基团。另 1 小块深色不利云团出现在链接嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的-NH 基团附近,表明该位置益于结合亲水性基团。

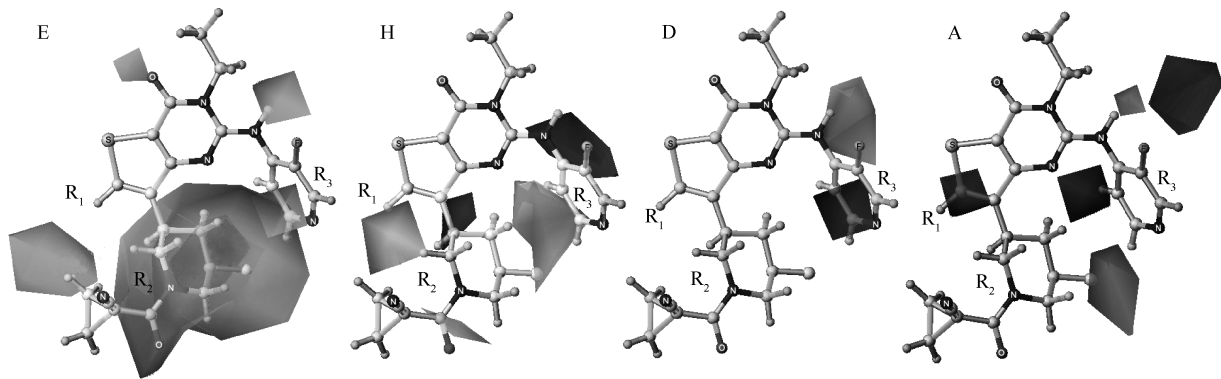
氢键受体场 A 的 1 大块浅色有利云团将  $R_2$  取代基的-C=O 基团紧紧包裹住,意味着该位置链接含氢键受体的基团,将利于化合物与受体蛋白质产生氢键作用力,增加分子活性。另 1 块中等体积的浅色有利云团出现在  $R_2$  取代基嘧啶环的 4-位附近,表明该位置适宜引入含氢键受体的基团。噻吩环附近围绕着 1 块深色不利云团,说明该区域不适

合引入包含氢键受体的基团。另 1 块深色云团出现在嘧啶酮环的上方,表明该区域不适合引入含氢键受体的基团。

### 2.3 PDE4 抑制剂的 CoMSIA 等势图

PDE4 抑制剂 CoMSIA 模型等势图 (Fig. 4) 的模板分子与 PDE7 模型相同,浅色云团表示相应分子场的有利影响,深色云团反之。

静电场 E 对分子生物活性的影响主要反映在  $R_2$  和  $R_3$  取代基以及嘧啶酮环上。深色不利云团仅出现在  $R_2$  取代基上,但被巨大的浅色有利云团包裹住了,说明该区域是静电场的敏感影响区。其他几块小体积的浅色有利云团表示相应区域适宜链接正电基团,将有利于化合物活性的增加。



**Fig. 4 CoMSIA contour maps superimposed on PDE4 inhibitor 36** Light-colored and dark isopleths illustrate regions where electrostatic (E), hydrophobic (H), H-bond donor (D) and H-bond acceptor (A) have favorable or unfavorable effects on activity, respectively. The dark unfavorable electrostatic isopleth is wrapped in the large light-colored favored contour surrounding  $R_2$  substituent, indicating  $R_2$  area is electrostatic sensitive region. The maps are generated using the field type “Stdev \* Coeff” of SYBYL6.9 molecular modeling software

疏水场的影响集中体现在化合物的  $R_2$  和  $R_3$  取代基上。 $R_2$  取代基的上方出现了 1 块小体积的深色不利云团,同时又被 3 块浅色有利云团包围着,表明该区域是疏水场影响的敏感区域。表明该区域的疏水基团可能会对分子活性产生积极的影响,也可能带来不利影响。在  $R_3$  取代基的—NH 周围存在 1 块深色不利云团,说明该位置引入亲水性基团将有利于分子活性的增加,本实验所有的 PDE4 抑制剂在该位置均链接有—NH 亲水性基团。

氢键供体场 D 和受体场 A 对化合物的活性呈互补影响,主要集中在  $R_3$  取代基上。链接嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的—NH 基团上方存在 1 块中等体积的供体场有利云团,表明该位置结合氢键供体基团将有利于化合物生物活性的提高。氢键受体场虽然在此处也存在 1 块小体积的浅色有利云团,但同时又被 2 块中等体积大小的深色不利云团包围着,说明此位置引入氢键受体基团是不利的,应该链接氢键供体基团,这与供体场的影响是一致的。 $R_3$  取代基周围还出现 1 块供体场的深色不利

云团,1 块受体场浅色有利云团,均表明该区域益于引入氢键受体基团。噻吩环附近围绕着 1 块受体场深色不利云团,表明该区域益于引入包含氢键供体的基团。

2.4 分子设计

研究表明,PDE4 抑制剂导致的呕吐等副作用与药物剂量有关<sup>[22]</sup>。PDE7/PDE4 双重抑制剂不但可以治疗与 PDE7 靶标相关的疾病,同时还能够克服单独使用 PDE4 抑制剂所产生的剂量限制副作用<sup>[23]</sup>。因此,PDE7/PDE4 双重抑制剂通常具有显著的 PDE7 抑制活性和较低的 PDE4 抑制活性。这些抑制剂对 PDE7 的选择性较高。本研究所采用的噻吩并嘧啶酮类衍生物亦是此类抑制剂,所建模型主要针对  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  取代基进行了模拟优化。因此,以模型为指导进行的分子设计以优化这 3 个取代基为主。根据抑制剂的特征结构,可以凸显 PDE7 抑制剂的特征结构优势,削弱 PDE4 抑制剂的结构特征,设计出具有较高 PDE7 选择性的双重抑制剂 (Table 3)。

Table 3 Structures and predicted activities of PDE7 and PDE4 inhibitors derived from the models

No.	$R_1$	$R_2$	$R_3$	PDE7		PDE4	
				$IC_{50}$ (nmol/L)	$pIC_{50}$	$IC_{50}$ (nmol/L)	$pIC_{50}$
A	H		Cyclopentyl	1.64	8.79	1 320	5.88
B	H		Cyclobutyl	3.42	8.47	1 750	5.76

化合物 A 和 B 的  $R_1$  取代基均为体积最小的氢原子, $R_2$  取代基包含多个氢键受体基团, $R_3$  取代基分别为疏水性的环戊基和环丁基。它们均显示出了高于 PDE4 靶标 500 倍以上的 PDE7 预测活性,其 PDE7 选择性远远超过了原文献中的 33 个多作用靶点噻吩并嘧啶酮类衍生物。

3 讨论

通过对 PDE7 和 PDE4 抑制剂的 CoMSIA 等势图的分析比较,发现两模型有 2 个分子场(H 场和 A 场)的影响是相同的。影响分子生物活性的特征结构也表现出了一些相似之处,主要体现在:(1)  $R_2$  取代基为疏水场的敏感区域;(2) 嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的链接基益于采用含氢键供体的亲水性基团;(3) 噻吩环所在区域益于引入包含氢键供体的基团。

除了以上的共同特征结构,这两类抑制剂还存在影响分子活性的如下结构特点。对于 PDE7 抑制

剂, $R_1$  取代基处益于结合小体积的亲水性基团, $R_2$  取代基区域结合大体积的基团将有利于分子生物活性的增强。对于 PDE4 抑制剂,嘧啶酮环和  $R_3$  取代基的链接基有益于采用正电基团,该位置也是氢键供体场的有利影响区。根据以上 CoMSIA 模型及所得的特征结构信息,不仅可以设计出较高 PDE7 选择性的抑制剂,还可以为后续先导化合物的优化及新型抑制剂的开发提供重要的参考,其意义深远。

参考文献 (References)

[ 1 ] Manallack D T, Hughes R A, Thompson P E. The next generation of phosphodiesterase inhibitors: structural clues to ligand and substrate selectivity of phosphodiesterases [J]. J Med Chem, 2005, **48**(10): 3449-3462

[ 2 ] Zhang L, Murray F, Zahno A, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase profiling reveals increased expression of phosphodiesterase 7B in chronic lymphocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, **105**(49): 19532-19537

[ 3 ] Miró X, Pérez-Torres S, Palacios J M, et al. Differential distribution of cAMP-specific phosphodiesterase 7A mRNA in rat brain and peripheral organs[J]. Synapse, 2001, **40**(3): 201-214

- [ 4 ] Goto M, Kadoshima-Yamaoka K, Murakawa M, *et al.* Phosphodiesterase 7A inhibitor ASB16165 impairs proliferation of keratinocytes in vitro and in vivo [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, **633**(1-3): 93-97
- [ 5 ] Fan Chung K. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, **533**(1-3): 110-117
- [ 6 ] Houslay M D, Schafer P, Zhang K Y. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target [J]. *Drug Discov Today*, 2005, **10**(22): 1503-1519
- [ 7 ] Tenor H, Hatzelmann A, Beume R, *et al.* Pharmacology, clinical efficacy, and tolerability of phosphodiesterase-4 inhibitors: impact of human pharmacokinetics [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, (204): 85-119
- [ 8 ] Gienhlycz M A, Field S K. Roflumilast: first phosphodiesterase 4 inhibitor approved for treatment of COPD [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, **4**: 147-158
- [ 9 ] Harrison C. Trial watch: PDE4 inhibitor leads wave of target-specific oral psoriasis drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**(5): 335
- [ 10 ] Schafer P H, Day R M. Novel systemic drugs for psoriasis: mechanism of action for apremilast, a specific inhibitor of PDE4 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, **68**(6): 1041-1042
- [ 11 ] Mokry J, Joskova M, Mokra D, *et al.* Effects of selective inhibition of PDE4 and PDE7 on airway reactivity and cough in healthy and ovalbumin-sensitized guinea pigs [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, **756**: 57-64
- [ 12 ] Ana MG, Carmen AG, Concepcion PM, *et al.* Use of quinazoline derivatives for neurodegenerative diseases [P]. WO2010133742, 2010
- [ 13 ] Yamamoto S, Sugahara S, Naito R, *et al.* The effects of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, YM-393059, on T-cell-related cytokine production in vitro and in vivo [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, **541**(1-2): 106-114
- [ 14 ] García A M, Brea J, Morales-García J A, *et al.* Modulation of cAMP-specific PDE without emetogenic activity: new sulfide-like PDE7 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2014, **57** (20): 8590-8607
- [ 15 ] Fortin M, D'Anjou H, Higgins M E, *et al.* A multi-target antisense approach against PDE4 and PDE7 reduces smoke-induced lung inflammation in mice [J]. *Respir Res*, 2009, **10**: 39
- [ 16 ] Guimond A, Viau E, Aube P, *et al.* Advantageous toxicity profile of inhaled antisense oligonucleotides following chronic dosing in non-human primates [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, **21**(6): 845-854
- [ 17 ] 饶勇, 龚晓华, 马卫列, 等. 磷酸二酯酶 7 及其抑制剂 [J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Rao Y, Gong X H, Ma W L, *et al.* Phosphodiesterase7 and its inhibitors [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2012, **28**(10): 906-912
- [ 18 ] Kawai K, Endo Y, Asano T, *et al.* Discovery of 2-(cyclopentylamino) thieno [3, 2-d] pyrimidin-4 (3h)-one derivatives as a new series of potent phosphodiesterase 7 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(23): 9844-9854
- [ 19 ] Endo Y, Kawai K, Asano T, *et al.* Discovery and SAR study of 2-(4-pyridylamino) thieno [3, 2-d] pyrimidin-4 (3H)-ones as soluble and highly potent PDE7 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(3): 649-653
- [ 20 ] 吴倩, 李先国, 李燕, 等. 二氢异喹啉类 BACE1 抑制剂的特征结构及结合模式研究 [J]. *化学通报* (Wu Q, Li X G, Li Y, *et al.* Study on the structural features and binding mode of dihydroisoquinolines as BACE1 inhibitors [J]. *Chemistry*), 2016, **79** (6): 509-515
- [ 21 ] Clark M, Cramer RD. The probability of chance correlation using partial least squares (PLS) [J]. *Mol Inform*, 1993, **12** (2): 137-145
- [ 22 ] Martinez A, Gil C. cAMP-specific phosphodiesterase inhibitors: promising drugs for inflammatory and neurological diseases [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, **24**(12): 1311-1321
- [ 23 ] Vijayakrishnan L, Rudra S, Eapen M S, *et al.* Small-molecule inhibitors of PDE-IV and -VII in the treatment of respiratory diseases and chronic inflammation [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, **16**(10): 1585-1599