

5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮衍生物的设计合成及抗糖尿病活性研究

黄敏[†], 许苾[†], 范莉, 刘红萍, 张坤, 冯计周, 杨大成*

(西南大学化学化工学院, 重庆市高校应用化学重点实验室, 生物有机与药物化学研究所, 重庆 400715)

摘要: 以本研究室发现的高活性噻唑烷-2,4-二酮类 (TZDs) 化合物为先导物, 对其 TZD 母核的 3 位氨基修饰, 设计并合成了目标分子 **TM1** 和 **TM2**; 利用生物电子等排和拼合原理, 设计并合成了含绕丹宁结构单元的目标分子 **TM3**~**TM6**; 将含酚羟基的目标分子与 Linker 和咪唑连接, 设计并合成了与传统 TZDs 结构类似的目标分子 **TM7**。体外过氧化物酶体增殖物激活受体反应元件 (PPRE) 激动活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性与蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制活性测定结果显示, 多数目标化合物的活性均较弱, 但化合物 **TM2-6**、**TM7b-2** 和 **TM7b-4** 的 PTP-1B 抑制活性很好, 其中 **TM2-6** 抑制活性高达 96.71%、 IC_{50} 低至 $1.48 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 优于阳性对照物。构效关系表明, TZD 环改变, PPAR 激动活性变弱。毒性预测显示, 高活性化合物几乎无毒性。这些结果对新型抗糖尿病药物的研制具有一定的借鉴意义。

关键词: 糖尿病; 噻唑烷-2,4-二酮; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B; α -葡萄糖苷酶
中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870 (2017) 08-1287-12

Design, synthesis and antidiabetic activities of 5-arylmethylene thiazolidine-2,4-dione derivatives

HUANG Min[†], XU Jin[†], FAN Li, LIU Hong-ping, ZHANG Kun, FENG Ji-zhou, YANG Da-cheng*

(Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, Institute of Bioorganic and Medicinal Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: In order to find highly active antidiabetic agents, the 3-amino group of skeletal structure of thiazolidine-2,4-diones (TZDs) was modified to generate the new molecules **TM1** and **TM2** in the present research. The new molecules **TM3**–**TM6** containing rhodanine structural units were designed based upon the bioisostere and combination principles. The target molecules **TM7**, which is similar to the traditional TZDs structurally, were designed by connecting the phenolic hydroxyl of the above target molecules to carbazole through a linker. All of these target compounds were synthesized successfully by selecting suitable synthetic routes with optimized procedures. The assay results of peroxisome proliferator activated receptor response element (PPRE) agonist activity revealed that the PPAR agonist activity was decreased due to the change of TZD ring. The assay of α -glucosidase inhibitory activity and protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitory activity showed that most of the seven serials target molecules have weak activities *in vitro*. However, 3 of the compounds exhibited strong PTP-1B inhibitory activities. **TM2-6** exhibited the highest inhibitory activities, which reached 96.71% with IC_{50} $1.48 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. In addition, the toxicity prediction disclosed that the highly active compounds were almost non-toxic. These results provide a hint for the development of new antidiabetic drugs.

收稿日期: 2017-02-22; 修回日期: 2017-03-01.

基金项目: 国家自然科学基金应急项目资助 (21542003).

[†]共同第一作者.

*通讯作者 Tel: 86-13640566978, E-mail: hxydc@swu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0147

Key words: diabetes; thiazolidine-2,4-dione; peroxisome proliferator-activated receptor; protein tyrosine phosphatase-1B; α -glucosidase

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators activated receptors, PPARs) 是一类由配体激活的核受体^[1], 可分为 PPAR α 、PPAR β (或 PPAR δ) 及 PPAR γ 三种亚型^[2], 不同亚型具有不同的组织分布模式和代谢调控功能^[3,4]。PPARs 调控靶基因的作用模式与其他核受体类似: PPARs 首先与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异二聚体, 然后在 CBP/p300 等共激活因子的辅助下, 特异性结合靶基因启动子中的过氧化物酶体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response elements, PPRE), 从而调控靶基因的转录^[5]。研究发现, PPARs 参与脂质代谢、脂肪生成、胰岛素敏感、炎症反应、细胞生长和分化等重要生化反应及生物调节过程^[6]; 一系列代谢综合征与 PPARs 相关, 包括胰岛素抵抗、糖耐受受损、肥胖、高脂血症、高血压病、动脉粥样硬化症和微量蛋白尿等; PPAR α 和 PPAR γ 与脂质代谢紊乱、糖尿病等代谢相关疾病密切相关, 分别为贝特类 (fibrates) 降脂药物和噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) 2 型糖尿病药物的作用靶点^[7,8]。TZDs 药物中罗格列酮 (rosiglitazone)^[9] 激活 PPAR γ 能力最强、吡格列酮 (pioglitazone)^[10] 的作用相对较弱, 二者均于 1990s 成功上市, 成为 2 型糖尿病治疗的重要药物。虽然 TZDs 药物治疗了成千上万糖尿病患者, 但长期服用存在体重增加、浮肿、低密度脂蛋白胆固醇水平升高等不良反应^[11]。因此, 理想 PPAR γ 激动剂的发现, 已成为目前糖尿病领域的重要研究方向之一。

临床应用的 TZDs 类药物, 可认为由 3 个结构单元组成 (图 1)。对 TZDs 药物的结构修饰, 至今主要集中在 B 和 C 结构单元。本实验室前期研究中, 设计合成了较多含 TZD 结构单元的化合物, 发现了不少体外 PPRE 相对激动活性超过 100% 的化合物 (阳性对照为吡格列酮)^[12,13] (图 1)。

一般认为, A 结构单元是 TZD 药物的药效团。为研究构效关系, 本研究首先尝试对前期获得的活性分子的 A 结构单元进行修饰, 考察 TZD 环的变化对 PPAR 活性的影响。基于此, 设计了目标分子 **TM1**, **TM1** 水解得 **TM2** (图 2)。

治疗糖尿病并发症的有效药物依帕司他 (epalrestat)^[14], 与 **TM2** 结构非常类似。依帕司他含有的绕丹宁结构单元, 是 TZD 的生物电子等排体。根据生物电子等排原理, 将 **TM2** 中的 2 位-C=O 替换为 -C=S, 即为目标化合物 **TM3** (图 3)。为了研究取代基大小及亲疏水性对活性的影响, 进一步设计了 **TM3** 的衍生物 **TM4**~**TM6** (图 3)。

为了研究分子各个结构单元对生物活性的影响, 同时保留 A 结构单元的 3-NH 修饰, 设计了 C 结构单元用疏水性大体积咪唑进行修饰的目标化合物 **TM7** (图 4)。**TM7** 的结构接近于传统的 TZDs 药物。

活性测定发现, 目标分子 PPRE 激动活性与 α -葡萄糖苷酶抑制活性均较弱, 但蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制活性很强。该研究对糖尿病药物的后续研究有一定的参考意义。

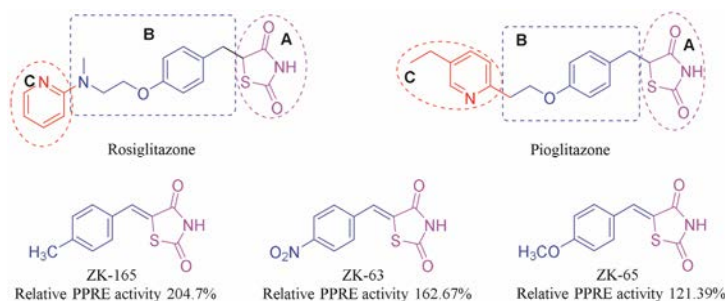


Figure 1 The structures of clinical drugs and highly active molecules

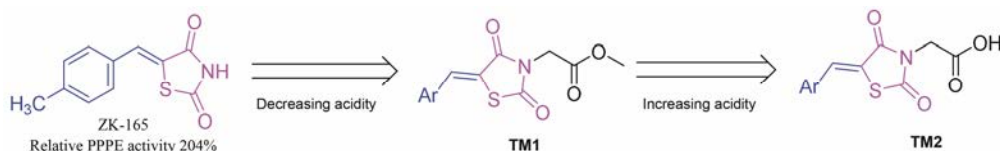


Figure 2 Design of target molecules **TM1** and **TM2**

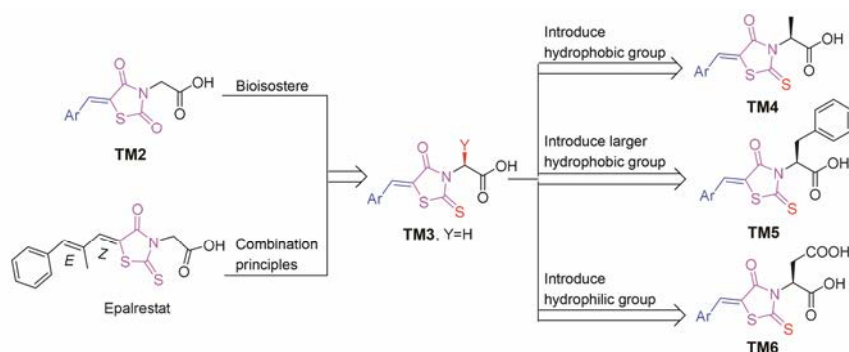


Figure 3 Design of target molecules TM3–TM6

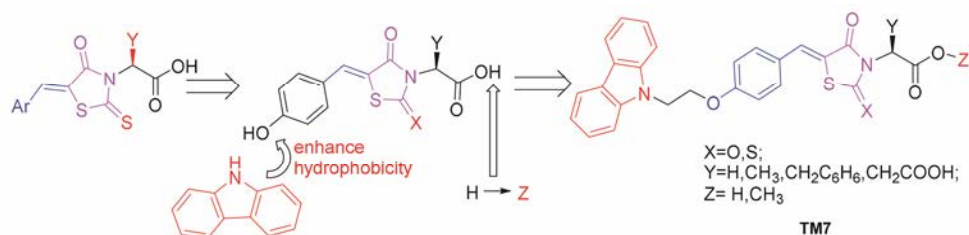


Figure 4 Design of target molecules TM7

结果与讨论

1 目标化合物的合成

1.1 目标分子 TM1 与 TM2 的合成 2-(5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮-3-基) 乙酸 (TM2) 可由 IM1 与溴乙酸在碱性条件下直接反应得到 (一步法); 也可用 IM1 与溴乙酸甲酯反应, 先得到 2-(5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮-3-基) 乙酸甲酯 (TM1), 然后再水解得到 (二步法)^[15]。二步法的优势为可以同时得到目标化合物 TM1 和 TM2, 且溴乙酸甲酯的反应活性高于溴乙酸, 收率也相对较高, 故选用第二种方法 (合成路线 1)。其中, IM1 的合成采用固相合成法, 即 SM、芳香醛和无水醋酸钠研磨后, 加热至熔融状态, 出现

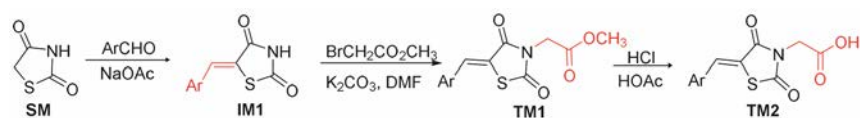
黏稠即停止加热, 加水后处理即可, 简便易行。

1.2 目标分子 TM3~TM6 的合成路线

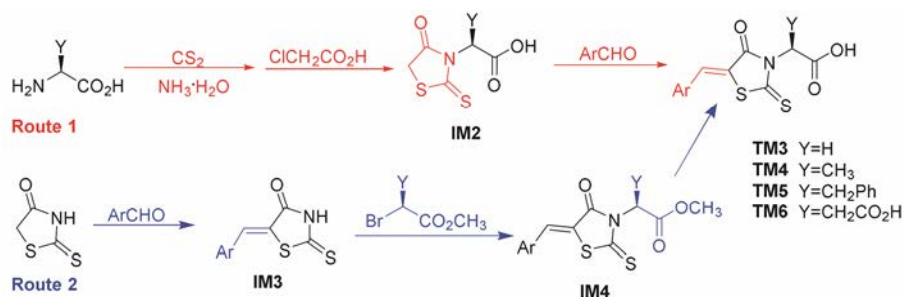
TM3~TM6 有 2 条合成路线 (合成路线 2), 区别在于引入芳亚甲基或氨基酸的顺序: 路线 1 以氨基酸与 CS₂、氯乙酸发生成环反应得到 IM2, 再与芳醛缩合得到 TM3~TM6, 该法简便易行, 原料易得; 路线 2 以绕丹宁为起始原料与芳醛缩合得到 IM3, 再与 α -溴代烷基乙酸甲酯发生取代反应得到 IM4, 进一步水解得到 TM3~TM6。路线 2 中手性原料 α -溴代烷基乙酸甲酯不易得到, 且合成步骤长而繁琐, 故采用路线 1 合成 TM3~TM6。

1.3 目标分子 TM7 的合成路线

TM7a 和 TM7b 的



Scheme 1 Synthetic routes of target molecules TM1 and TM2



Scheme 2 Synthetic routes of target molecules TM3–TM6

主要差别在右端杂环,前者为 TZD 结构单元,后者以绕丹宁为基本结构。它们都可以有多条合成路线,考虑到原料的易得性、合成难易、反应步骤及反应位点数, **TM7a** 的合成路线见合成路线 3。与 **TM3** 相似, **TM7b** 的合成路线如合成路线 4 所示。

本实验共合成 51 个目标化合物, 收率 59.3%~96.4%。所得化合物经熔点测定、 ^1H NMR 或 ^{13}C NMR 确证 (表 1)。分子中 TZD 的 5 位双键构型, 参照文献 [16–18] 确定。

2 生物活性

分别以吡格列酮 ($0.39 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 100%)、阿卡波糖 ($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 74.12%)、硫酸钠 ($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 93.31%) 为阳性对照, 测定 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 目标化合物的 PPRE 相对激动活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性、PTP-1B 抑制活性, 测试结果见表 2~4。

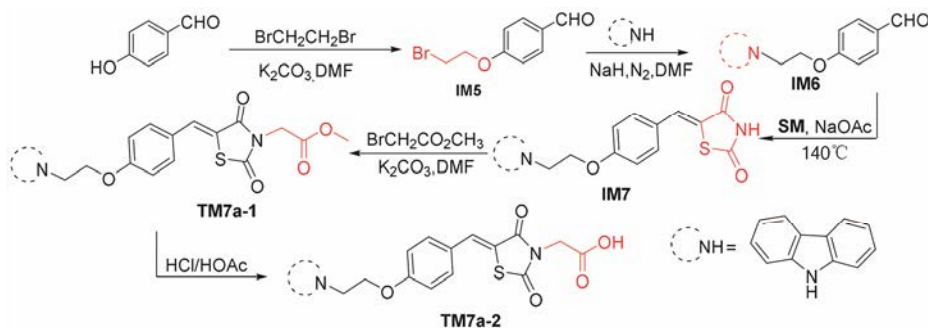
2.1 目标化合物 **TM1**~**TM2** 的活性

$10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ **TM1**~**TM2** 的 PPRE 相对激动活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性、PTP-1B 抑制活性结果见表 2。 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下, **TM1** 与 **TM2** 的 PPRE 相对激动活性在 -3.30%~37.25%, 低于前期研究的活性分子, 表明在 TZDs 药物分子的 A 结构单元修饰, 不一定能达到提高活性的目的; 整体看, PPRE 活性 **TM1** 系列 (羧酸酯型) 较 **TM2** (羧酸型) 好, 表明 TZD 型分子的酸性强弱不是决定其 PPRE 高低的主要因素。分析芳环上取代基对 PPRE 活性的影响, 发现含有供电子取代基化合物

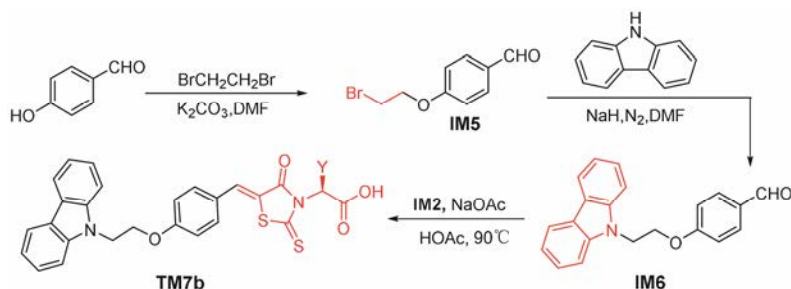
的活性普遍强于吸电子取代基者 (图 5), 如 PPRE 相对激动活性 **TM1-1** (4-NO₂) 为 8.15%、**TM1-14** (4-HO) 为 33.62%; 进一步, 吸电子作用越强 PPRE 相对激动活性越小, 如 **TM1-1** (4-NO₂, 8.15%) < **TM1-2** (3,4-2Cl, 17.89%) < **TM1-3** (4-Cl, 27.97%), 供电子作用越强 PPRE 相对激动活性越大, 如 **TM1-7** (4-Me, 19.42%) < **TM1-9** (4-MeO, 27.45%), **TM1-10** (4-BuO, 30.96%) < **TM1-12** (3,4-OCH₂O, 37.25%)。此外, 芳杂环 (如 **TM1-5**、**TM1-6**) 的活性结果整体较好, 这与上市药物中亦含有杂环结构相一致。

α -葡萄糖苷酶抑制剂是通过抑制小肠 α -葡萄糖苷酶来阻断碳水化合物分解, 延缓葡萄糖的生成和吸收, 降低餐后血糖峰值^[19]。 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 测试浓度下, 目标分子 α -葡萄糖苷酶抑制活性在 -8.76%~52.82%, 其中 **TM1-4** (4-Br) 的抑制活性达到 52.82%。比较目标化合物活性发现, **TM1** (羧酸酯型) 活性较 **TM2** (羧酸型) 好, 且芳环上含有溴或供电子取代基时活性相对较好。对 **TM1** 而言, 同一类型的取代基, 其活性强度相近, 如 **TM1-1**~**TM1-3** 的活性在 11%~14% 之间, **TM1-8**~**TM1-10** 及 **TM1-12** 的活性在 30%~34% 之间。

PTP-1B 通过催化去磷酸作用阻碍胰岛素在体内的信号表达, 导致胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗是大多数糖尿病发生的原因。由于 PTP-1B 抑制剂可以提高机体对胰岛素的敏感度, 从而成为糖尿病治疗的药



Scheme 3 Synthetic route of target molecules **TM7a**



Scheme 4 Synthetic route of target molecules **TM7b**




Table 1 The physical and spectral data of target molecules

TM	Yield/%	mp/°C	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), ¹³ C NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
1-1	78.5	185–186	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, COOCH ₃), 4.55 (2H, s, CH ₂), 7.93 (2H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz, Ar-H), 8.14 (1H, s, C=CH), 8.36 (2H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz, Ar-H)
1-2	83.3	164–166	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, COOCH ₃), 4.54 (2H, s, CH ₂), 7.59 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, C=CH), 8.12 (1H, s, Ar-H)
1-3	82.8	153–155	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, COOCH ₃), 4.53 (2H, s, CH ₂), 7.59 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-H), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, s, C=CH)
1-4	81.0	160–162	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, OCH ₃), 4.53 (2H, s, NCH ₂), 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.77 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 8.00 (1H, s, ArCH=C). ¹³ C NMR δ 42.1, 52.6, 121.3, 124.5, 132.0, 132.4, 132.9, 164.8, 166.5, 167.1
1-5	65.2	123–126	¹ H NMR δ 3.71 (3H, s, OCH ₃), 4.49 (2H, s, NCH ₂), 6.76–6.79 (1H, m, OCH=CHCH=C), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 3.3 Hz, OCH=CHCH=C), 7.84 (1H, d, <i>J</i> = 4.9 Hz, OCH=CHCH=C), 8.12 (1H, s, ArCH=C). ¹³ C NMR δ 42.0, 52.7, 113.8, 117.0, 120.0, 120.5, 148.2, 149.1, 164.7, 167.3, 167.6
1-6	93.2	140–142	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, OCH ₃), 4.52 (2H, s, NCH ₂), 7.33 (1H, m, SCH=CHCH=C), 7.77 (1H, d, <i>J</i> = 3.9 Hz, SCH=CHCH=C), 8.09 (1H, d, <i>J</i> = 4.6 Hz, SCH=CHCH=C), 8.30 (1H, s, ArCH=C). ¹³ C NMR δ 42.2, 52.7, 117.7, 127.5, 129.2, 134.1, 135.7, 136.9, 164.7, 166.2, 167.2
1-7	82.5	141–143	¹ H NMR δ 2.38 (3H, s, ArCH ₃), 3.72 (3H, s, OCH ₃), 4.52 (2H, s, NCH ₂), 7.38 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz, ArH), 7.98 (1H, s, ArCH=C). ¹³ C NMR δ 21.1, 42.1, 52.7, 119.2, 130.1, 130.4, 134.2, 114.4, 165.0, 166.9, 167.2
1-8	71.2	176–178	¹ H NMR δ 3.73 (3H, s, COOCH ₃), 3.92 (3H, s, ArOCH ₃), 4.54 (2H, s, NCH ₂), 7.25 (1H, d, <i>J</i> = 8.9 Hz, ArH), 7.41 (1H, s, ArH), 7.69 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz, ArH), 7.99 (1H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz, ArH), 8.11 (1H, s, ArCH=C), 8.19 (1H, s, ArH). ¹³ C NMR δ 42.1, 52.6, 55.4, 106.2, 119.1, 119.8, 126.6, 127.9, 128.1, 130.5, 131.5, 134.5, 135.3, 159.2, 164.9, 166.9, 167.2
1-9	59.3	158–160	¹ H NMR δ 3.72 (3H, s, COOCH ₃), 3.85 (3H, s, ArOCH ₃), 4.51 (2H, s, CH ₂), 7.13 (2H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar-H), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar-H), 7.97 (1H, s, C=CH)
1-10	67.5	109–111	¹ H NMR δ 0.94 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.38–1.50 (2H, m, CH ₂ CH ₃), 1.67–1.76 (3H, m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.71 (3H, s, OCH ₃), 4.06 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz, OCH ₂ C ₃ H ₇), 4.51 (2H, s, NCH ₂), 7.12 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 7.62 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.96 (1H, s, ArCH=C). ¹³ C NMR δ 13.7, 18.7, 30.6, 42.0, 52.7, 67.6, 115.4, 117.0, 125.0, 132.5, 134.2, 160.9, 165.0, 166.9, 167.3
1-11	79.4	153–155	¹ H NMR δ 3.70 (3H, s, COOCH ₃), 3.76 (3H, s, CH ₃ O), 3.84 (6H, s, 2CH ₃ O), 4.51 (2H, s, CH ₂), 7.01 (2H, s, ArH), 7.95 (1H, s, =CH)
1-12	83.6	146–148	¹ H NMR δ 3.71 (3H, s, COOCH ₃), 4.51 (2H, s, CH ₂), 6.16 (2H, s, OCH ₂ O), 7.13 (1H, d, <i>J</i> = 6.5 Hz, Ar-H), 7.23 (2H, d, <i>J</i> = 10.7 Hz, Ar-H), 7.94 (1H, s, C=CH)
1-13	90.2	163–164	¹ H NMR δ 3.72 (6H, s, COOCH ₃), 4.51 (2H, s, CH ₂), 4.93 (2H, s, COCH ₂ O), 7.13 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz, Ar-H), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz, Ar-H), 7.97 (1H, s, C=CH)
1-14	82.3	146–149	¹ H NMR δ 3.71 (3H, s, OCH ₃), 4.50 (2H, s, NCH ₂), 6.94 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 7.53 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 7.91 (1H, s, ArCH=C), 10.46 (1H, s, OH)
2-1	80.6	248–250	¹ H NMR δ 4.40 (2H, s, CH ₂), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 8.01 (1H, s, ArCH=C), 13.47 (1H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 42.4, 121.5, 129.5, 131.77, 131.9, 132.6, 135.5, 164.9, 166.7, 167.9
2-2	87.3	258–260	¹ H NMR δ 4.41 (2H, s, CH ₂), 7.66 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.83 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 8.10 (1H, s, ArCH=C), 13.49 (1H, s, COOH)
2-3	81.6	193–196	¹ H NMR δ 4.39 (2H, s, CH ₂), 7.37 (1H, m, SCH=CHCH=C), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 3.9 Hz, SCH=CHCH=C), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 4.6 Hz, SCH=CHCH=C), 8.34 (1H, s, ArCH=C), 13.67 (1H, s, COOH)
2-4	90.2	227–229	¹ H NMR δ 4.37 (2H, s, CH ₂), 7.42 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, ArH), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz, ArH), 8.01 (1H, s, ArCH=C), 13.26 (1H, s, COOH)
2-5	83.5	222–225	¹ H NMR δ 4.37 (2H, s, CH ₂), 7.18 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-H), 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, s, ArC=CH), 13.37 (1H, s, COOH)
2-6	83.4	252–253	¹ H NMR δ 4.67 (2H, s, NCH ₂), 6.12 (2H, s, OCH ₂ O), 7.01 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 7.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 7.77 (1H, s, ArCH=C), 12.95 (1H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 40.3, 101.7, 108.2, 110.1, 125.6, 127.6, 127.8, 145.0, 147.3, 149.1, 164.9, 166.5, 170.2
2-7	84.7	244–246	¹ H NMR δ 4.38 (2H, s, NCH ₂), 4.80 (2H, s, OCH ₂), 7.10 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 7.96 (1H, s, ArCH=C), 13.30 (2H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 43.2, 59.1, 116.5, 118.7, 126.7, 133.3, 134.7, 160.8, 166.1, 168.0, 169.0, 170.7
2-8	85.1	262–264	¹ H NMR δ 4.36 (2H, s, NCH ₂), 6.93 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.89 (1H, s, ArCH=C), 10.41 (1H, s, OH), 13.32 (1H, s, COOH)
3-1	81.2	182–184	¹ H NMR δ 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 3.85 (6H, s, 2CH ₃ O), 4.70 (2H, s, CH ₂ COOH), 6.94 (2H, s, ArH), 7.76 (1H, s, =CH), 13.26 (1H, s, COOH)
3-2	87.5	230–233	¹ H NMR δ 3.85 (3H, s, CH ₃ O), 4.71 (2H, s, CH ₂ COOH), 6.96 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.20 (1H, s, Ar-H), 7.76 (1H, s, =CH), 10.25 (1H, s, OH), 13.24 (1H, s, COOH)
3-3	96.4	206–208	¹ H NMR δ 4.53 (2H, s, CH ₂ COOH), 6.95 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar-H), 7.52 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, s, =CH), 13.23 (1H, s, COOH)
4-1	71.5	237–239	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.91–7.95 (3H, m, Ar-H and =CH), 8.36 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 13.32 (1H, s, COOH)
4-2	86.2	255–257	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.59 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.82–7.89 (2H, m, Ar-H and =CH), 8.11 (1H, s, Ar-H), 13.25 (1H, s, COOH)
4-3	76.5	227–229	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.85 (1H, s, =CH), 13.29 (1H, s, COOH)

Continued

TM	Yield/%	mp/°C	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), ¹³ C NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
4-4	83.4	223–225	¹ H NMR δ 1.55 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.60 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.77 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.82 (1H, s, =CH), 13.27 (1H, s, COOH)
4-5	88.6	191–193	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.33–7.36 (1H, m, Ar-H), 7.80 (1H, s, =CH), 8.13–8.16 (2H, m, Ar-H), 13.27 (1H, s, COOH)
4-6	78.5	247–249	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 2.38 (3H, s, ArCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.39 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H), 7.81 (1H, s, =CH), 13.25 (1H, s, COOH)
4-7	76.5	216–219	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 3.92 (3H, s, OCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.27 (1H, d, <i>J</i> = 8.9 Hz, Ar-H), 7.41 (1H, s, Ar-H), 7.67 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.93–8.05 (3H, m, 2Ar-H and =CH), 8.19 (1H, s, Ar-H), 13.27 (1H, s, COOH)
4-8	83.6	185–188	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCH ₃), 3.85 (3H, s, OCH ₃), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 7.14 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.64 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.81 (1H, s, =CH), 13.22 (1H, s, COOH)
4-9	83.2	199–201	¹ H NMR δ 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 3.85 (6H, s, 2CH ₃ O), 5.62 (1H, q, <i>J</i> = 6.7 Hz, CHCH ₃), 6.96 (2H, s, ArH), 7.79 (1H, s, =CH), 13.26 (1H, s, COOH)
4-10	84.3	197–199	¹ H NMR δ 1.53 (3H, d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 5.58 (1H, q, <i>J</i> = 6.8 Hz, CHCH ₃), 6.16 (2H, s, OCH ₂ O), 7.12 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, s, =CH). ¹³ C NMR δ 13.4, 52.9, 102.2, 109.3, 109.6, 118.8, 127.1, 127.2, 133.8, 148.4, 150.0, 166.2, 169.5, 192.6
4-11	76.8	281–283	¹ H NMR δ 1.53 (3H, d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 5.61 (1H, q, <i>J</i> = 6.9 Hz, CHCH ₃), 6.96 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, s, Ar-H), 7.75 (1H, s, =CH), 10.21 (1H, s, OH), 13.32 (1H, s, COOH)
5-1	76.5	166–167	¹ H NMR δ 3.39–3.50 (2H, m, CH ₂ C ₆ H ₅), 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 5.76–5.86 (1H, m, CHCOOH), 7.12–7.24 (7H, m, ArH), 7.59 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 7.74 (1H, s, =CH), 13.27 (1H, s, COOH)
5-2	82.7	139–141	¹ H NMR δ 3.45–3.50 (2H, m, CH ₂ C ₆ H ₅), 3.74 (3H, s, CH ₃ O), 3.84 (6H, s, 2CH ₃ O), 5.71–5.84 (1H, m, CHCOOH), 6.92 (2H, s, ArH), 7.13–7.26 (5H, m, ArH), 7.72 (1H, s, =CH), 13.26 (1H, s, COOH)
5-3	83.2	117–118	¹ H NMR δ 3.39–3.49 (2H, m, CH ₂ C ₆ H ₅), 5.77–5.91 (1H, m, CHCOOH), 6.16 (2H, s, OCH ₂ O), 7.10–7.19 (8H, m, ArH), 7.73 (1H, s, =CH), 13.28 (1H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 34.1, 59.1, 103.3, 110.4, 110.7, 119.0, 127.7, 127.9, 128.4, 129.3, 130.0, 135.0, 137.5, 149.4, 151.2, 167.5, 169.8, 193.6
5-4	71.3	121–122	¹ H NMR δ 3.49–3.52 (2H, m, CH ₂ C ₆ H ₅), 4.08 (3H, s, CH ₃ O), 5.81–5.94 (1H, m, CHCOOH), 7.11–7.21 (6H, m, ArH), 7.60 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, ArH), 7.77 (1H, s, =CH), 13.42 (1H, s, COOH)
6-1	83.2	235–237	¹ H NMR δ 2.74–2.85 (1H, m, CCH ₂), 3.26–3.38 (1H, m, CCH ₂), 5.75–5.83 (1H, m, CHCOOH), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 7.13 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 7.79 (1H, s, =CH), 12.50–14.20 (2H, m, CO ₂ H)
6-2	75.8	225–227	¹ H NMR δ 2.89–2.94 (1H, m, CCH ₂), 3.22–3.27 (1H, m, CCH ₂), 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 3.86 (6H, s, 2CH ₃ O), 5.91–6.03 (1H, m, CHCOOH), 6.98 (2H, s, ArH), 7.81 (1H, s, =CH), 12.78 (1H, s, COOH), 13.46 (1H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 34.0, 54.2, 57.1, 61.3, 109.1, 121.3, 129.3, 135.2, 141.1, 154.3, 167.4, 169.7, 172.3, 193.8
6-3	82.3	257–260	¹ H NMR δ 2.85–2.94 (1H, m, CCH ₂), 3.24 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 16.4 Hz, CCH ₂), 5.91–5.97 (1H, m, CHCOOH), 6.15 (1H, s, OCH ₂ O), 7.12 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.18 (1H, s, ArH), 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.77 (1H, s, =CH), 12.00–13.10 (2H, m, CO ₂ H). ¹³ C NMR δ 33.0, 53.2, 102.3, 109.5, 109.7, 118.7, 127.1, 127.4, 134.1, 148.5, 150.2, 166.6, 168.8, 171.3, 192.7
6-4	81.1	284–286	¹ H NMR δ 2.37–2.43 (1H, m, CCH ₂), 3.48–3.54 (1H, m, CCH ₂), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 5.47–5.50 (1H, m, CHCOOH), 6.93 (1H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz, ArH), 7.12 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.17 (1H, s, ArH), 7.64 (1H, s, =CH)
6-5	94.0	241–243	¹ H NMR δ 2.39–2.44 (1H, m, CCH ₂), 3.46–3.56 (1H, m, CCH ₂), 5.48–5.51 (1H, m, CHCOOH), 6.94 (2H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz, ArH), 7.51 (2H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz, ArH), 7.65 (1H, s, =CH), 10.56 (1H, s, OH)
7a-1	83.5	200–202	¹ H NMR δ 3.70 (3H, s, OCH ₃), 4.46–4.49 (4H, m, OCH ₂ and COCH ₂), 4.82–4.85 (2H, m, NCH ₂), 6.98 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar ² -H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.44–7.49 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.54 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar ² -H), 7.70 (2H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar ¹ -H), 7.91 (1H, s, ArCH=C), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz, Ar ¹ -H). ¹³ C NMR δ 41.9, 42.0, 52.7, 66.8, 109.6, 115.3, 117.3, 119.0, 120.2, 122.2, 125.4, 125.7, 132.4, 134.0, 140.2, 160.2, 165.0, 166.9, 167.3
7a-2	80.2	249–252	¹ H NMR δ 4.45–4.49 (4H, m, OCH ₂ and COCH ₂), 4.84 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 6.98 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar ² -H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.44–7.50 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.55 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.70 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ¹ -H), 8.01 (1H, s, ArCH=C), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar ¹ -H)
7b-1	85.0	255–258	¹ H NMR δ 4.47 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, OCH ₂), 4.66 (2H, s, CH ₂ COOH), 4.84 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.44–7.50 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.70 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ¹ -H), 7.79 (1H, s, =CH), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar ¹ -H). ¹³ C NMR δ 41.9, 45.4, 66.9, 109.6, 115.5, 118.8, 119.0, 120.2, 122.2, 125.4, 125.7, 133.0, 133.7, 140.2, 160.5, 166.5, 167.3, 193.1
7b-2	87.3	185–188	¹ H NMR δ 1.52 (3H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₃), 4.47 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, OCH ₂), 4.84 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 5.61 (1H, q, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCOOH), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.44–7.50 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.70 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ¹ -H), 7.79 (1H, s, =CH), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar ¹ -H), 13.61 (1H, s, COOH). ¹³ C NMR δ 13.4, 41.9, 52.8, 66.9, 109.6, 115.5, 118.3, 118.9, 120.1, 122.2, 125.3, 125.7, 132.9, 133.7, 140.2, 160.4, 166.2, 169.6, 192.7
7b-3	76.5	157–160	¹ H NMR δ 3.39–3.49 (2H, m, CH ₂ C ₆ H ₅), 4.47 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, OCH ₂), 4.84 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 5.77–5.91 (1H, m, CHCOOH), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.13–7.26 (7H, m, Ar ¹ -H and Ar ³ -H), 7.44–7.50 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.55 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ² -H), 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar ¹ -H), 7.78 (1H, s, =CH), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar ¹ -H)
7b-4	81.7	281–284	¹ H NMR δ 2.67–2.74 (1H, m, CCH ₂), 3.21–3.33 (1H, m, CCH ₂), 4.47 (2H, t, <i>J</i> = 5.7 Hz, OCH ₂), 4.84 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 5.75 (1H, q, <i>J</i> = 7.1 Hz, CHCOOH), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar ² -H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.44–7.50 (2H, m, Ar ¹ -H), 7.53 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar ² -H), 7.69–7.71 (3H, m, 2Ar ¹ -H, =CH), 8.14 (2H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar ¹ -H). ¹³ C NMR δ 34.4, 41.9, 53.8, 66.9, 109.6, 114.8, 115.5, 119.0, 120.2, 122.2, 125.6, 131.8, 132.9, 133.4, 140.2, 160.4, 166.6, 168.7, 171.6, 193.0

Table 2 Antidiabetic activity of target molecules **TM1** and **TM2**. *The cLogP data is calculated by the online software Plexus provided by Eli Lilly and Company. The value in parentheses is the antidiabetic activation at the equal molar concentration converted by (antidiabetic/Conc.) $\times 37.13$

TM	Ar	cLogP*	Conc. / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PPRE agonistic activity/%	α -Glucosidase inhibitory activity/%	PTP-1B inhibitory activity/%
1-1	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	1.6	31.03	8.15 (9.75)	11.84 (14.17)	14.79 (17.70)
1-2	3,4-diCl-C ₆ H ₃	2.9	28.89	17.89 (22.99)	14.07 (18.08)	10.10 (12.98)
1-3	4-Cl-C ₆ H ₄	2.3	32.08	27.97 (32.37)	12.99 (15.03)	29.58 (34.24)
1-4	4-Br-C ₆ H ₄	2.5	28.07	24.47 (32.37)	52.82 (69.87)	25.4 (33.60)
1-5		0.8	37.42	23.92 (23.73)	14.04 (13.93)	12.29 (12.19)
1-6		1.6	35.30	20.31 (21.36)	24.84 (26.13)	12.94 (13.61)
1-7	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	2.2	34.36	19.42 (20.99)	21.90 (23.67)	13.71 (14.82)
1-8	6-Methoxy-2-naphthyl-	2.5	27.98	30.81 (40.89)	34.69 (46.03)	12.98 (17.22)
1-9	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.5	32.54	27.45 (31.32)	31.76 (36.24)	15.21 (17.36)
1-10	4-C ₄ H ₉ O-C ₆ H ₄	2.9	28.62	30.96 (40.17)	30.27 (39.27)	15.31 (19.86)
1-11	3,4,5-triCH ₃ O-C ₆ H ₂	1.2	27.22	22.97 (31.33)	0.28 (0.38)	4.39 (5.99)
1-12	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	1.3	31.15	37.25 (44.40)	32.45 (38.68)	7.47 (8.90)
1-13	4-C ₆ H ₄ -OCH ₂ CO ₂ CH ₃	1.2	27.37	-2.81 (-3.81)	-8.76 (-11.88)	18.38 (24.93)
1-14	4-HO-C ₆ H ₄	1.4	34.09	33.62 (36.62)	3.76 (4.10)	-2.48 (-2.70)
2-1	4-Cl-C ₆ H ₄	2.2	33.59	5.56 (6.15)	1.17 (1.29)	23.16 (25.60)
2-2	4-Br-C ₆ H ₄	2.3	29.23	7.53 (9.57)	-7.66 (-9.73)	28.66 (36.41)
2-3		1.5	37.13	-2.09 (-2.09)	0.50 (0.50)	0.5 (0.50)
2-4	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	2.1	36.06	-1.35 (-1.39)	-0.83 (-0.85)	17.47 (17.99)
2-5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.4	34.09	5.65 (6.15)	-5.15 (-5.61)	20.04 (21.83)
2-6	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	1.2	32.54	8.30 (9.47)	23.20 (26.47)	96.71 (110.35)
2-7	4-C ₆ H ₄ -OCH ₂ CO ₂ H	0.9	29.65	-3.30 (-4.13)	-4.62 (-5.79)	9.70 (12.15)
2-8	4-HO-C ₆ H ₄	1.3	35.81	27.74 (28.76)	1.49 (1.54)	-35.67 (-36.98)

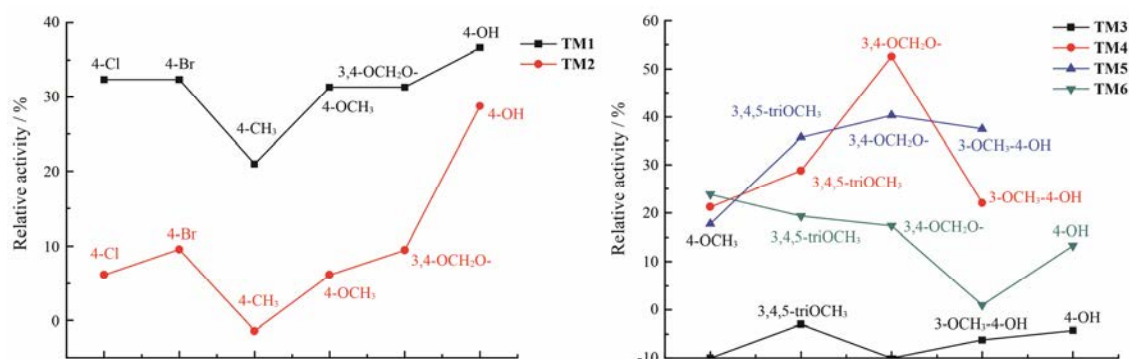



Figure 5 Comparison graph of PPRE relative agonistic activity of different series compounds

物^[20]。10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下大部分化合物对 PTP-1B 有抑制活性; 分析构效关系发现, 同一类型的分子其 PTP-1B 活性相近, 如 **TM1-3** 与 **TM1-4**、**TM2-3** 与 **TM2-4**、**TM1-5** 与 **TM1-6**、**TM1-7~TM1-10** 与 **TM2-4** 及 **TM2-5**, 表明电性不是影响 PTP-1B 的主要因素。**TM2-6** (3,4-OCH₂O) 抑制活性达到 96.71%, 超过 20 倍浓度的阳性对照硫酸钠, 但其羧酸酯型的 **TM1-12** 的抑制活性仅有 7.47%, 具体原因尚不清楚。虽然如此, 上述结果可以表明, 5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮结构单元对 PTP-1B 有一定的抑制作用, 为研发 PTP-1B

药物提供了新的思路。

2.2 目标化合物 TM3~TM6 的活性 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ **TM3~TM6** 的 PPRE 相对激动活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性、PTP-1B 抑制活性结果见表 3, **TM3~TM6** 系列分子的 PPRE 相对激动活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性、PTP-1B 抑制活性整体较弱。与 **TM2** 对比, **TM3~TM6** 的 α -葡萄糖苷酶抑制活性、PTP-1B 抑制活性与 **TM2** 相近, 但 PPRE 活性顺序为 **TM5 > TM4-7~TM4-11 > TM6 > TM2 > TM3 > TM4-1~TM4-6**, 表明 C=O 到 C=S 的生物电子等排, 对 **TM3~**

Table 3 Antidiabetic activity of target molecules **TM3–TM6**. *The cLogP data is calculated by the online software Plexus provided by Eli Lilly and Company. The value in parentheses is the antidiabetic activation at the equal molar concentration converted by (antidiabetic/Conc.) × 33.86

TM	Ar	cLogP*	Conc. /μmol·L ⁻¹	PPRE agonistic activity/%	α-Glucosidase inhibitory activity/%	PTP-1B Inhibitory activity/%
3-1	3,4,5-triCH ₃ O-C ₆ H ₂	2.0	27.07	-2.41 (-3.01)	-1.86 (-2.33)	17.90 (22.39)
3-2	3-CH ₃ O-4-HO-C ₆ H ₃	2.0	30.74	-5.66 (-6.23)	-0.86 (-0.95)	11.74 (12.93)
3-3	4-HO-C ₆ H ₄	2.1	33.86	-4.26 (-4.26)	-9.01 (-9.01)	30.11 (30.11)
4-1	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	3.0	29.55	-8.67 (-9.93)	11.30 (12.95)	23.92 (27.41)
4-2	3,4-diCl-C ₆ H ₃	4.2	27.61	-6.25 (-7.66)	5.33 (6.54)	13.05 (16.00)
4-3	4-Cl-C ₆ H ₄	3.6	30.51	-11.59 (-12.86)	12.08 (13.41)	6.72 (7.46)
4-4	4-Br-C ₆ H ₄	3.8	26.86	-2.48 (-3.13)	24.96 (31.46)	5.35 (3.44)
4-5		2.9	33.45	-6.04 (-6.11)	10.41 (10.54)	6.36 (6.44)
4-6	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	3.5	32.53	-7.54 (-7.85)	11.56 (12.03)	2.02 (2.10)
4-7	6-Methoxy-2-naphthyl-	3.8	26.81	45.55 (57.53)	2.83 (3.57)	25.98 (32.81)
4-8	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	2.9	30.92	19.41 (21.26)	-8.10 (-8.87)	35.85 (39.26)
4-9	3,4,5-triCH ₃ O-C ₆ H ₂	2.5	26.11	22.22 (28.82)	0.06 (0.08)	13.00 (16.86)
4-10	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	2.6	29.67	46.10 (52.61)	-2.24 (-2.56)	19.04 (21.73)
4-11	3-CH ₃ O-4-HO-C ₆ H ₃	2.6	29.46	19.22 (22.09)	-3.08 (-3.54)	17.65 (20.29)
5-1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4.5	25.03	13.12 (17.75)	-1.17 (-1.58)	20.02 (27.08)
5-2	3,4,5-triCH ₃ O-C ₆ H ₂	4.2	21.78	22.96 (35.69)	-0.91 (-1.41)	8.14 (12.65)
5-3	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	4.3	24.19	28.80 (40.31)	-5.40 (-7.56)	23.28 (32.59)
5-4	3-CH ₃ O-4-HO-C ₆ H ₃	4.2	24.07	26.64 (37.48)	-1.12 (-1.58)	21.02 (29.57)
6-1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	2.2	27.22	19.19 (23.87)	0.94 (1.17)	22.61 (28.13)
6-2	3,4,5-triCH ₃ O-C ₆ H ₂	1.9	23.39	13.36 (19.34)	-2.27 (-3.29)	1.83 (2.65)
6-3	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	2.0	26.22	13.44 (17.36)	-1.96 (-2.53)	15.21 (19.64)
6-4	3-CH ₃ O-4-HO-C ₆ H ₃	1.9	26.08	0.75 (0.97)	-3.01 (-3.91)	21.30 (27.65)
6-5	4-HO-C ₆ H ₄	2.1	28.30	11.46 (13.71)	-2.47 (-2.96)	17.65 (21.12)

TM6 系列分子的 PPRE 活性影响为有的增强有的减弱, 并且无论分子右端为何种氨基酸结构, 只要左端苯环上的取代基为同一类型—供电子基或吸电子基时, 则每一系列分子的 PPRE 活性各自相近; 特别是 **TM4-1~TM4-6** 六个分子左端苯环上的取代基为吸电子基时, 它们的 PPRE 都为负值且差别不大。此外, 左端苯环上的取代基相同时, **TM3~TM6** 系列分子的 PPRE 激动活性强弱顺序为 **TM5** 或 **TM4>TM6>TM3** (图 5), 表明右端氨基酸的 N-α 取代基体积愈大则活性愈好。

2.3 目标化合物 TM7 活性结果与讨论 目标化合物 **TM7** 结构更接近于传统的 TZDs 化合物, 仅 TZD 环上 3 位的 N-H 作了修饰, 活性数据见表 4。

对比 **TM7** 与 **TM1~TM6** 系列目标化合物的 PPRE 相对激动活性, 发现它们的活性数据差别较小, 表明在前 6 个系列的基础上引入大体积的咪唑基对活性的影响较小; 但对比 **IM7** 与 **TM1~TM7** 的 PPRE 相对激动活性数据, 发现 **IM7** 活性强于所有目标化合物, 这进一步表明在 TZD 环 3 位的 N-H 进行修饰以改变酸性, 并不能增强 PPAR 活性, 这可能就

是 TZDs 上市药物及临床活性分子中无 A 结构单元修饰的原因。

TM7 系列的 α-葡萄糖苷酶抑制活性较弱, 与其他几类化合物的活性差别较小。但 **TM7** 系列化合物的 PTP-1B 抑制活性总体较好, 特别是 **TM7b-2** 与 **TM7b-4** 的抑制活性分别达到 98.22% 与 92.35%。用 SimBioSys 公司的 eHiTS 软件计算活性分子与蛋白质 (PTP-1B, PDB code 1XBO^[21]) 的对接函数, 后用 PyMOL 软件获取对接图 (图 6, a 为蛋白复合物中配体分子^[22]CAS: 745079-21-4, b 为 **TM2-6**, c 为 **TM7b-2**, d 为 **TM7b-4**)。

图 6 显示高活性分子与蛋白质的结合区域同配体分子一致, 但作用的氨基酸残基有所不同。配体分子与氨基酸残基 Gln262、Arg254、Arg221、Asp181、Tyr46、Arg24 形成氢键。目标化合物 **TM2-6** 与氨基酸残基 Arg221、Gly220、Ser216、Phe182、Asp181 形成氢键, 目标化合物 **TM7b-2** 与氨基酸残基 Arg221、Phe182 形成氢键, 目标化合物 **TM7b-4** 与氨基酸残基 Gln266、Gln262、Phe182 形成氢键, 且目标化合物的 B 结构单元中的苯环结构与 Phe182 有疏水相互

Table 4 Antidiabetic activity of target molecules **TM7**. *The cLogP data is calculated by the online software Plexus provided by Eli Lilly and Company. The data in parentheses is the antidiabetic activation at the equal molar concentration converted by (antidiabetic/Conc.) $\times 24.13$

TM	X	Y	Z	cLogP*	Conc. / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PPRE agonistic activity/%	α -Glucosidase inhibitory activity/%	PTP-1B Inhibitory activity/%
IM7	O	—	—	4.8	24.13	55.42 (55.42)	-1.73 (-1.73)	15.37 (15.37)
7a-1	O	H	CH ₃	4.7	20.55	16.84 (19.77)	2.73 (3.21)	7.37 (8.65)
7a-2	O	H	H	5.3	21.16	11.20 (12.77)	8.11 (9.25)	65.71 (74.93)
7b-1	S	H	H	5.4	20.47	28.25 (33.30)	9.74 (11.48)	30.71 (36.20)
7b-2	S	CH ₃	H	6.0	19.90	15.75 (19.10)	2.63 (3.19)	98.22 (119.10)
7b-3	S	CH ₂ C ₆ H ₅	H	7.7	17.28	26.52 (37.03)	6.57 (9.17)	48.92 (68.31)
7b-4	S	CH ₂ COOH	H	5.4	18.29	23.87 (31.49)	2.31 (3.05)	92.35 (121.84)

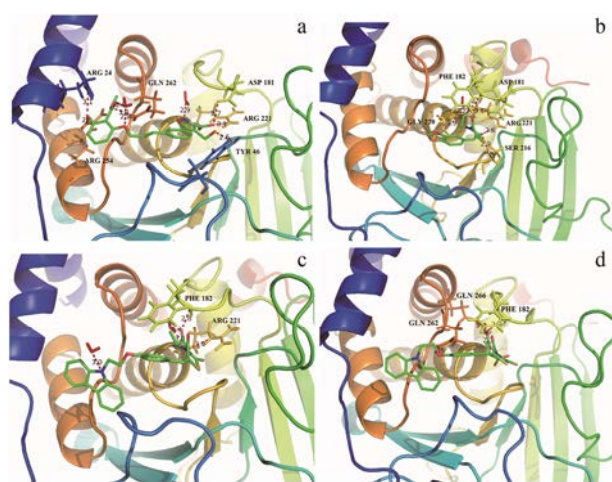


Figure 6 Docking figures of compounds and protein. a: CAS:745079-21-4, b: **TM2-6**, c: **TM7b-2**, d: **TM7b-4**

作用。目标化合物 **TM2-6** 与 **TM7b-2** 的羧基与 Arg221 之间的电荷-电荷相互作用是一种强驱动力的结合。这种相互作用模式在许多已知的 PTP-1B 抑制剂中是常见的^[23]。

2.4 化合物 PTP-1B 抑制活性 IC₅₀ 值与毒性预测值 本研究还测定了 PTP-1B 高活性分子的 IC₅₀ 值, 见表 5。

糖尿病是慢性疾病, 需要长期服药, 因而糖尿病类药物必须无毒或低毒性。为预知高抑制活性化合物的安全性, 使用美国 Simulations Plus 公司的毒性预测软件 ADMET Predictor 8.0 预测化合物的毒性(表 5)。

表 5 表明, 大部分高活性目标化合物的最大抑制率高于钒酸钠, 且高活性目标化合物的 IC₅₀ 值均小于高浓度下钒酸钠。毒性预测结果也表明, 高抑制活性化合物可能无毒性, 因而有待更深层次的研究。

3 结论

本文从 TZDs 类药物基本结构入手, 设计了 7 个系列目标化合物; 选用适宜的合成方法, 合成了 51 个目标化合物。体外抗糖尿病活性测试发现 3 个 PTP-1B 抑制活性很好的目标分子, 其中 **TM2-6** 抑制活性高达 96.71%、IC₅₀ 低至 1.48 mg·L⁻¹, 优于阳性对照物; 毒性预测显示, 高活性分子可能无毒性, 可作为新型抗糖尿病药物的先导分子进一步研究。

实验部分

硫脲 (成都化学试剂厂, AR); 无水醋酸钠 (温州东升化学化工试剂厂, AR); 溴乙酸甲酯 (西南合成制药股份有限公司赠送, >98%); 溴乙酸 (北京力德士化工有限公司, 99%); 二硫化碳、1,2-二溴乙烷、氢氧化钠、4-硝基苯甲醛、4-溴苯甲醛 (成都科龙化学试剂厂, AR); 碳酸钾 (重庆川东化工有限公司, AR); 甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸 (成都凯泰新技术有限责任公司, CP); 3,4,5-三甲氧基苯甲醛、2-噻吩甲醛、4-甲基苯甲醛 (Alfa Aesar, AR); 2-呋喃甲醛 (天津瑞金特化学品有限公司, CP); 氯化钠 (J&K Chemical Ltd., 60% mineral oil); 氢氧化锂 (重庆东方红试剂厂, CP); DMF (Samsung Fine

Table 5 *In vitro* IC₅₀ for highly inhibitory active compounds. The normal range of toxic predictions: TOX-hERG pIC₅₀ ≤ 6 mol·L⁻¹; TOX-MUT risk ≤ 2; TOX-BRM-rat TD₅₀ ≥ 4 mg·kg⁻¹·d⁻¹; TOX-BRM-mouse TD₅₀ ≥ 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹; TOX-RAT LC₅₀ ≥ 300 mg·kg⁻¹

Compd.	Max Conc. / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Max inhibition/%	IC ₅₀ / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	TOX-hERG pIC ₅₀	TOX-MUT risk	TOX-BRM rat	TOX-BRM mouse	TOX-RAT	TOX risk
TM2-6	10	96.18	1.48	3.53	0	77	349	588	1
TM7b-2	10	98.57	2.17	5.89	1	9	35	478	0.5
TM7b-4	10	90.24	4.96	5.36	0	18	66	642	1
Na₃VO₄	100	93.31	5.35	—	—	—	—	—	—

Chemicals, AR); 4-氯苯甲醛 (Fluka, AR); 咪唑、4-氨基苯甲醛、2,4-二氯苯甲醛、4-羟基苯甲醛、氯乙酸 (国药集团试剂总厂, AR); 6-甲氧基-2-萘醛 (浙江佳斯化工有限公司, CP); 氧化胡椒醛 (上海双喜香料助剂厂, CP); 苯甲醛 (上海试剂一厂, CP); 其余试剂均为市售化学纯或分析纯产品。

超导核磁共振谱共振仪 (AV-300, Bruker); 精密显微熔点测定仪 (X-6, 福凯仪器有限公司)。

1 目标化合物的合成

1.1 噻唑烷-2,4-二酮 (SM) 的合成 在 1 L 三颈瓶中加入氯乙酸 236 g (2.5 mol)、硫脲 209 g (2.75 mol) 和浓盐酸 625 mL, 搅拌下加热回流 3 h, 冷却搅拌析晶, 过滤, 晶体用少量 H₂O 洗涤 2 次, 得 2-亚氨基-4-噻唑酮盐酸盐晶体; 向晶体中加入 H₂O 380 mL 及活性炭 6 g, 加热回流 30 min, 趁热过滤, 滤液冷却搅拌析晶, 过滤, 晶体用少量 H₂O 洗涤 2 次, 60 °C 干燥 8 h, 得噻唑烷-2,4-二酮白色针状晶体 **SM** 184.5 g。Yield: 60%; mp: 125.6~127.1 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3 134 (s, ν_{NH}), 3 047 (s, ν_{C-H}), 2 949, 2 825 (s, ν_{CH₂}), 1 739 (s, ν_{C=O}), 1 655 (s, ν_{C=O}), 618.0 (m, ν_{C-S}); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (s, 2H, CH₂), 12.02 (s, 1H, NH)。

1.2 目标分子 TM1 的合成通法 于研钵中加入醛 11 mmol、**SM** 10 mmol 和无水 NaOAc 10 mmol, 混合研磨至粉末状后, 转入 100 mL 圆底烧瓶, 油浴 125 °C 反应, 固体原料迅速熔化, 随即变稠, 直到完全固化时停止反应, 趁热加入二甲基甲酰胺 (DMF) 使固体完全溶解, 再加 50 mL H₂O 析出大量固体, 用 2 mol·L⁻¹ HCl 溶液调节 pH 5~6, 室温搅拌 30 min 后于 4 °C 静置, 抽滤, 滤饼用 H₂O 洗涤, 100 °C 干燥, 用 Et₂O-EA=2:1 (v/v) 混合溶剂 6~8 mL 分散过夜, 抽滤, 干燥, 即得中间体 **IM1**。

5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (**IM1**)、溴乙酸甲酯和 K₂CO₃ 按物质量比 1:1.2:2 投料。于 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **IM1**、DMF、K₂CO₃, 搅拌 10 min 后加入溴乙酸甲酯, 室温搅拌反应, TLC 检测反应进程。反应完成后用 H₂O 淬灭反应, 冷藏静置数小时, 抽滤, H₂O 洗 2 次。95% 乙醇重结晶, 得目标化合物 **TM1**。

1.3 目标分子 TM2 的合成通法 50 mL 圆底烧瓶中加入 2-(5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮-3-基) 乙酸甲酯 (**TM1**) 1 mmol、HOAc 10 mL、HCl 3 mL, 80 °C 水浴加热反应, TLC 检测反应进程。反应完成后, 冷却放置, 抽滤, 固体用 50% 乙醇重结晶, 得目标化合物 **TM2**。

1.4 目标分子 TM3~TM6 的合成通法 在 250 mL 反应瓶中依次加入 NH₃·H₂O 60 mmol、CS₂ 60 mmol 与 0.192 g 苄基三乙基溴化铵, 混合搅拌均匀后, 缓慢滴加 15 mL 氨基酸的 NaOH 水溶液 (由 60 mmol 氨基酸, 70 mmol NaOH 加蒸馏水在冰浴下溶解得到), 大约搅拌反应 4 h 后在 70 °C 水浴下加热蒸馏除去多余的 CS₂。在冰浴下加入 15 mL 氯乙酸钠水溶液 (冰浴下由 72 mmol 氯乙酸和 72 mmol NaOH 加蒸馏水溶解得到)。室温搅拌约 2 h 后在冰浴下浓盐酸调 pH=1, 移入室温搅拌约 1 h, 沸水浴加热约 30 min, 停止反应, 冷藏静置至析出晶体, 抽滤。50% 乙醇重结晶, 得中间体 **IM2**。

将 1.1 mmol 芳香醛、1.0 mmol **IM2** 和 1.2 mmol 无水 NaOAc 加入 50 mL 圆底烧瓶中, 加 3~4 mL 醋酸溶解, 90 °C 水浴回流, TLC 监测反应进程, 反应完成后用 H₂O 淬灭反应, 冷藏静置数小时, 抽滤, H₂O 洗 2 次。固体用 50% 乙醇重结晶, 得到目标化合物 **TM3~TM6**。

1.5 目标分子 TM7a 的合成通法 于 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 4-羟基苯甲醛 1 mmol、DMF 3 mL、K₂CO₃ 4 mmol、1,2-二溴乙烷 4 mmol, 室温搅拌反应, TLC 监测反应进程, 约 24 h 反应结束, 抽滤, 加 H₂O 15 mL 稀释, 2 mol·L⁻¹ HCl 溶液调至中性, EA 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 有机相无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋蒸。PE/EA (v/v, 8:1) 柱色谱分离得无色晶体 **IM5**。收率 74.2%, mp 75~77 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (2H, t, J = 5.6 Hz, BrCH₂), 4.38 (2H, t, J = 5.6 Hz, OCH₂), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 9.91 (1H, s, CHO)。

于 100 mL 圆底烧瓶中将 NaH 1.2 mmol 分散到 2 mL DMF 中, N₂ 保护下加入 1.2 mmol 咪唑的 DMF 溶液, 加热至 90 °C 搅拌 1 h 左右, 冰浴下加入 1 mL **IM5** 1 mmol 的 DMF 溶液, 50 °C 搅拌反应, TLC 监测反应进程。反应毕, 加 H₂O 淬灭反应, 加 EA 提取 3 次, 有机相饱和 NaCl 洗涤至中性。无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋蒸。PE/EA (v/v, 8:1) 柱色谱分离得纯品 **IM6**。收率 54.3%。mp 139~143 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (2H, t, J = 5.6 Hz, OCH₂), 4.76 (2H, t, J = 5.6 Hz, NCH₂), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar²-H), 7.26~7.29 (2H, m, Ar¹-H), 7.46~7.51 (4H, m, 2Ar¹-H and 2Ar²-H), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar¹-H), 8.10 (2H, d, J = 7.7 Hz, Ar¹-H), 9.84 (1H, s, CHO)。

以 **IM6** 和噻唑烷-2,4-二酮为原料合成中间体 **IM7**, 实验步骤同 5-芳亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (**IM1**)

的合成。收率 86.2%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.41~4.45 (2H, m, OCH₂), 4.83 (2H, t, *J* = 4.4 Hz, NCH₂), 6.96 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar²-H), 7.19~7.23 (2H, m, Ar¹-H), 7.44~7.49 (4H, m, 2Ar¹-H and 2Ar²-H), 7.68~7.71 (3H, m, 2Ar¹-H and ArCH=C), 8.14 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar¹-H), 12.50 (1H, s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 41.9, 66.8, 109.6, 115.1, 115.2, 118.9, 120.1, 122.2, 125.7, 126.7, 131.2, 131.6, 140.2, 159.7, 167.5, 167.9。

TM7a 的合成由 IM7 与溴乙酸甲酯反应得到, 实验步骤同 TM1 和 TM2 的合成。

1.6 目标分子 TM7b 的合成通法 TM7b 的合成由 IM6 与 IM2 反应得到, 实验步骤同 TM3~TM6。

2 生物活性测试

2.1 PPRE-Luc 报告基因筛选实验方法^[24-27] HepG2 细胞接种于 96 孔板, 培养过夜; 用转染试剂参照说明书将相应的质粒转染进细胞中, 24 h 后换用含待测样品的低糖 DMEM 培养基, 同时设立正常对照 (未转染的细胞) 和模型对照 (转染的细胞) 不加样品。继续培养 24 h 后检测荧光素酶活性。根据检测到的化学发光强度 *L* 值计算激活率, 激活率 = [(*L*_{样品} - *L*_{正常}) / (*L*_{模型} - *L*_{正常}) - 1] × 100; 每个样品每个浓度设双复孔, 重复两次。

2.2 α-葡萄糖苷酶抑制剂筛选实验方法^[28] 100 μL 反应体系中含 0.02 U 葡萄糖苷酶 (Sigma 公司, G-0660) 或适量哺乳动物来源的葡萄糖苷酶 (由大鼠小肠组织中提取)、67 nmol·L⁻¹ 磷酸钠缓冲液 (pH=6.8) 和样品, 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 后, 加入 0.1 mol·L⁻¹ 麦芽糖, 室温反应 10 min, 再加入 200 μL 的葡萄糖检测试剂 (南京建成公司), 混匀后 490 nm 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})。

2.3 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B 抑制活性筛选实验方法^[29] 200 μL 反应体系中含 PTP-1B (重组表达)、100 mmol·L⁻¹ 醋酸钠缓冲液 (1 mmol·L⁻¹ EDTA, 0.1% Triton-X-100, 15 mmol·L⁻¹ β-巯基乙醇, pH=6.0) 和样品, 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, 加入蛋白质酪氨酸磷酸酶底物 PNPP, 37 °C 继续反应 30 min, 加入 1 mol·L⁻¹ NaOH 终止反应, 405 nm 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%。初筛时每个样品单浓度设双复孔, 抑制率大于 70% 的样品测定 IC₅₀ 值, 每个样品

梯度稀释 6 个浓度, 每个浓度设双复孔。根据抑制率, 应用 Xifit 软件中的 4 Parameter Logistic Model 计算 IC₅₀。

致谢: 感谢王宁老师测试核磁数据; 感谢成都地奥晏菊芳等测试糖尿病活性数据。

References

- [1] Filzen GF, Bratton L, Cheng XM, et al. Synthesis and SAR of selective benzothiofene, benzofuran, and indole-based peroxisome proliferator-activated receptor δ agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 3630-3635.
- [2] Kasuga J, Yamasaki D, Ogura K, et al. SAR-oriented discovery of peroxisome proliferator-activated receptor pan agonist with a 4-adamantylphenyl group as a hydrophobic tail [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 1110-1115.
- [3] Guerre MM, Rouault C, Poulain P, et al. PPARα null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2001, 50: 2809-2814.
- [4] Rami HK, Smith SA. Synthetic ligands for PPARγ-review of patent literature 1994-1999 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2005, 10: 623-634.
- [5] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptors nuclear control of metabolism [J]. *Endocr Rev*, 1999, 20: 649-688.
- [6] Mohler ML, He YL, Wu ZZ, et al. Recent and emerging antidiabetes targets [J]. *Med Res Rev*, 2009, 29: 125-195.
- [7] Huang Y, Zhang HB, Zhou JP, et al. Advances in antidiabetic agents targeted PPAR [J]. *Prog Pharm Sci (药学进展)*, 2004, 28: 193-198.
- [8] Fracchiolla G, Lavecchia A, Laghezza A, et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling investigation of chiral 2-(4-chloro-phenoxy)-3-phenylpropanoic acid derivatives with PPARα and PPARγ agonist activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 9498-9510.
- [9] Piemontese L, Cerchia C, Laghezza A, et al. New diphenylmethane derivatives as peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma dual agonists endowed with anti-proliferative effects and mitochondrial activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 127: 379-397.
- [10] Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 126: 879-893.
- [11] Uchiyama M, Iwabuchi H, Tsuruta F, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of rosiglitazone, a novel peroxisome proliferator-activated receptor agonist, in rats and monkeys [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39: 653-666.

- [12] Huang M, Zhang K, Fan L, et al. Design synthesis and PPAR activities of 5-arylmethylene and 5-heteroaromatic methylene thiazolidine-2,4-diones [J]. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 1–9.
- [13] Zhang K. Design, Synthesis and Antidiabetic Activities of *L*-Tyrosine Derivatives and 5-Arylmethylene Thiazolidine-2,4-dione (*L*-酪氨酸衍生物及 5-芳(杂环)亚甲基噻唑烷-2,4-二酮类化合物的设计、合成及其抗糖尿病活性研究) [D]. Chongqing: Southwest University, 2011.
- [14] Antony P, Vijayan R. Identification of novel aldose reductase inhibitors from spices: a molecular docking and simulation study [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0138186.
- [15] Maccari R, Ottana R, Curinga C. Structure-activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 2809–2823.
- [16] Xia ZP, Knaak C, Ma J, et al. Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 74–86.
- [17] Heng S, Tieu W, Hautmann S, et al. New cholesterol esterase inhibitors based on rhodanine and thiazolidinedione scaffolds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 7453–7463.
- [18] Żesławska E, Nitek W, Tejchman W. The synthesis and crystal structures of the homologues of epalrestat [J]. *J Chem Crystallogr*, 2015, 45: 1–7.
- [19] Jing Z, Zeng WC, Luo JW, et al. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effect of methanol extract from *Terminalia chebula* Tetz fruits on α -glucosidase [J]. *Food Sci (食品科学)*, 2010, 31: 284–287.
- [20] Mahapatra MK, Kumar R, Kumar M. Synthesis, biological evaluation and *in silico* studies of 5-(3-methoxybenzylidene) thiazolidine-2,4-dione analogues as PTP1B inhibitors [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 71: 1–9.
- [21] Zhao HY, Liu G, Xin ZL, et al. Isoxazole carboxylic acids as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 5543–5546.
- [22] Maccari R, Paoli P, Ottanà R, et al. 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones as inhibitors of protein tyrosine phosphatases [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 5137–5149.
- [23] Liu G, Xin ZL, Pei ZH, et al. Fragment screening and assembly: a highly efficient approach to a selective and cell active protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 4232–4235.
- [24] Yang Y, Yan JF, Fan L, et al. Synthesis and PPAR activities of novel phenylacetic acid derivatives containing sulfonamide moiety [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 1630–1639.
- [25] Zhou LJ, Yan JF, Yang DC, et al. Design, synthesis and PPAR agonist activities of novel *L*-tyrosine derivatives containing phenoxyacetyl moiety [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 1570–1578.
- [26] Zhang K, Yan JF, Yang DC, et al. Synthesis of novel β -aminoalcohols containing nabumetone moiety with potential antidiabetic activity [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 412–421.
- [27] Yang DC, Yan JF, Xu J, et al. Synthesis and investigation on antidiabetic activity of 4-(1-aryl-3-oxo-5-phenylpentylamino) benzenesulfonamide [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 45: 66–71.
- [28] Xu J, Yan JF, Yang DC, et al. Synthesis and α -glucosidase inhibitory activity of *N*-(1,5-diaryl-3-pentone-1-yl)-4-amino-benzoic acid [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 48–55.
- [29] Zhang YX, Yan JF, Yang DC, et al. Synthesis and preliminary evaluation of antidiabetic activity of 4-(3-(4-bromophenyl)-3-oxo-1-arylpropylamino)-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl) benzenesulfonamide [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 1244–1251.