

贝特类降血脂药物的合成及 降脂活性研究*

格根塔娜¹, 吉子龙¹, 吴阶良¹, 夏莹¹, 范明舒¹,
白明学¹, 安彩艳², 额尔敦¹

(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 呼和浩特市第一医院基础与转化医学研究中心,
呼和浩特 010030)

摘要: 贝特类降血脂药物具有高活性和作用速度快等特点, 基于蒙药材葎芨的有效成分和药理作用对贝特类药物进行结构修饰, 以胡椒酸酐氯、胡椒碱、苯甲酐氯及其衍生物为反应底物, 设计并合成了4种新型贝特类衍生物, 其结构均经¹H NMR、¹³C NMR和HRMS表征。通过噻唑蓝(MTT)方法测定了4种化合物对293细胞的IC₅₀值, 并通过脂质体转染方法(Lipofectamine 2000), 转染PPAR α / γ 、RXR和PPRE-luciferase表达质粒至哺乳动物细胞系293细胞中进行活性测试, 结果表明, 化合物I、II、III、IV的IC₅₀值分别为130、159、530、479 nmol/L。激活PPAR α 的活性依次为: II > 非诺贝特 > IV > I > III, 4种新合成化合物均有生物学活性。本研究为进一步研发药理活性更高、作用更广泛和副作用更低的贝特类降血脂药物提供了参考依据。

关键词: 葎芨; 贝特类药物; 高活性; 高脂血症

中图分类号: Q599; R914.5 **文献标志码:** A

高脂血症是一种由脂质代谢异常引发的疾病, 是动脉粥样硬化的主要诱因之一, 最终可能会诱发冠心病、脑中风和肾衰竭等严重疾病^[1]。随着社会发展和膳食结构的变化, 高脂血症的患病率和死亡率逐年上升, 严重威胁着公众的健康和生活质量^[2]。

降血脂药物主要通过三大代谢途径干预人体血脂水平, 即: 外源性脂质的吸收, 内源性脂质的合成, 体内脂质的代谢、转运和排泄^[3-4]。目前, 临床使用的降血脂药物主要有他汀类药物、烟酸类药物、胆酸螯合剂和贝特类药物等。其中, 贝特类药物亦称芳氧烷酸类药物, 具有活性高和作用速度快等特点^[5-6]。它的作用机制是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α), 刺激脂蛋白脂酶基因的表达, 增强低密度脂蛋白(Low density lipoprotein)的活性, 减少血液中的甘油三酯脂蛋白, 降低甘油三酯水平和增加高密度脂蛋白(High density lipoprotein)水平, 从而促进胆固醇的逆向转运, 使低密度脂蛋白的结构发生由小而密到大而疏的转变。贝特类药物的这一特点适用于治疗我国常见的由膳食结构引起的高脂血症^[7-9]。

* 收稿日期: 2024-12-05; 修回日期: 2025-06-30

基金项目: 教育部留学回国人员科研启动基金项目(syb15eed); 内蒙古自然科学基金项目(2015MS0207, 2020MS08189); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY23132); 内蒙古医科大学青年培育项目(YKD2022QN001)

作者简介: 格根塔娜(1976—), 女(蒙古族), 内蒙古兴安盟人, 副教授, 博士。主要从事有机合成、表征及性能研究。E-mail: 20120021@immu.edu.cn

通信作者: 额尔敦(1979—), 男(蒙古族), 内蒙古兴安盟人, 教授, 博士。主要从事金属配合物的合成、表征及生物活性研究。E-mail: 20030091@immu.edu.cn

贝特类药物是治疗高甘油三酯血症的首选药物,但长期使用会引起肌酶升高、肾功能损害、白细胞减少、贫血、血糖升高和转氨酶升高等不良反应^[10-11]。此外,还存在对受体亚型的选择性不高的缺陷^[12-14]。

胡椒科植物荜茇含有胡椒基,它具有保护心脑血管和保肝护肝的药理作用^[15-16]。胡椒基的药理活性对贝特类药物的不良反应(肌毒性与肝毒性)具有抑制作用,并且可以提高贝特类药物的降血脂效果^[17-18]。使用胡椒基对贝特类药物母体进行结构修饰,有望开发出具有良好选择性与高活性的降血脂药物^[9,19-20]。

本研究以胡椒酸酰氯、胡椒碱、苯甲酰氯及其衍生物为反应底物,通过 Williamson 成醚反应、Schotten-Baumann 酰基化反应和 Bargellini 反应等设计并合成了 4 种新型贝特类降血脂化合物,如图 1 所示,利用 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 对其结构进行表征,并进行了活性测试。

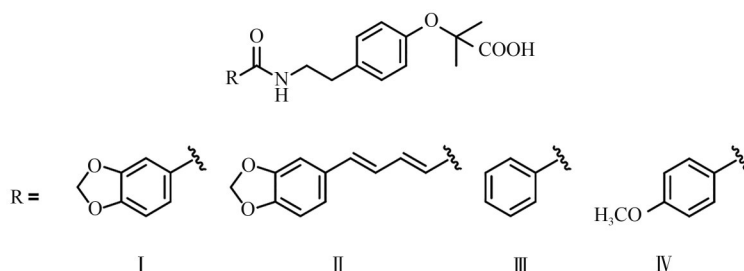


图 1 4 种贝特类化合物分子结构

Fig. 1 Molecular structure of four new fibrate compounds

1 实验

1.1 仪器和试剂

仪器:R-1001N 型旋转蒸发器(郑州长城科工贸有限公司);98B 电热磁力搅拌器(天津市泰斯特仪器有限公司);SHZ-D(Ⅲ)型循环水真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);紫外灯波长为 254 nm 和 365 nm(巩义市予华仪器有限责任公司);薄层层析所用的硅胶为 GF₂₅₄(青岛海洋化工有限公司);质谱仪 Thermo scientific Q Exactive(美国 Thermo 公司);核磁共振仪 Varian INOVA-300 MHz;KQ5200DE 型数控超声波清洗器。

试剂:胡椒酸酰氯;胡椒碱;对羟基苯乙胺(玛雅试剂,嘉兴思诚化工有限公司);苯甲酰氯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);噻唑蓝(MTT);对甲氧基苯甲酰氯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);氯化亚砷(天津永晟精细化工有限公司);丙酮、氯仿、四氢呋喃、正己烷、无水乙醇、二氯甲烷和二甲亚砷(DMSO)等(天津市津东天正精细化学试剂厂),纯度为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物 I 的合成路线及实验方法

化合物 I 的合成路线如图 2 所示。

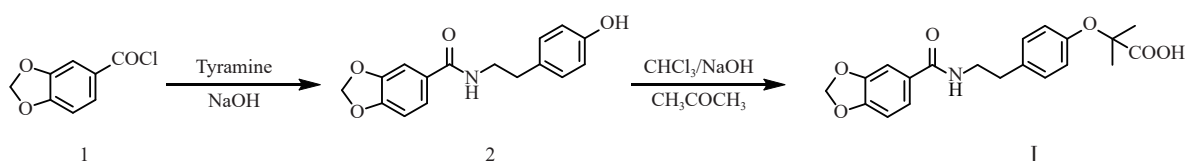


图 2 化合物 I 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of compound I

1.2.1.1 中间体 2 的合成

0.375 g(2.73 mmol)对羟基苯乙胺溶于 7.5 mL 2 mol/L NaOH 溶液,在冰水浴下,滴加 0.504 g(2.73 mmol)胡椒酸酰氯(反应原料)溶于 10 mL 四氢呋喃溶液,持续 15 min,有白色烟雾生成,搅拌

24 h。旋蒸,抽滤,得到固体。固体干燥后,加入到20% NaOH溶液中,40~50 °C下搅拌15 min,至溶液澄清。冷却,用稀硫酸酸化有固体析出,抽滤,干燥后得到中间体2。

1.2.1.2 化合物 I 的合成

0.050 g 中间体2溶于7.5 mL 丙酮中,加入0.15 g(0.0037 mol) NaOH 细粉,搅拌15 min后,缓慢滴入氯仿0.0625 mL,反应过夜。旋蒸后得到固体,用15 mL 水溶解后加15% 盐酸调节pH,然后在该水溶液中通入CO₂气体至不再有沉淀产生,离心分离,取液体部分用15% 盐酸酸化至pH=2.5~3.5得到粗产品,经过滤、洗涤、干燥后得到化合物 I。

1.2.2 化合物 II 的合成路线及实验方法

化合物 II 的合成路线如图3所示。将胡椒碱作为反应原料,中间体4和5按文献[21]的方法合成。中间体6的合成方法如下:1.050 g(4.811 mmol) 中间体5、0.700 g(5.103 mmol) 对羟基苯乙胺和1.400 g(3.681 mmol) 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)溶于20 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF),搅拌过夜,反应液逐渐变浑浊。反应结束后,在反应液中加入60 mL 水,呈黄色浑浊液。用氯仿萃取3次,每次80 mL,合并萃取液,旋蒸氯仿约至90 mL,溶液呈橙红色。用5%的NaOH水溶液萃取,至有机相呈无色,合并水相,用稀硫酸酸化至pH=5析出沉淀,过滤得到粗产品,纯化干燥后得到中间体6。化合物 II 按化合物 I 的合成方法合成。

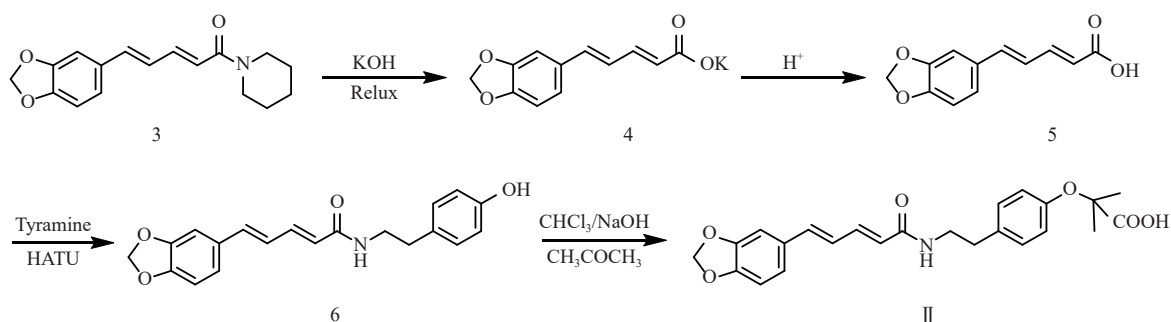


图3 化合物 II 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of compound II

1.2.3 化合物 III 和 IV 的合成路线及实验方法

化合物 III 和 IV 的合成路线如图4所示。以苯甲酰氯衍生物作为反应原料,中间体8按中间体2的合成方法合成,化合物 III 和 IV 按化合物 I 的合成方法合成。

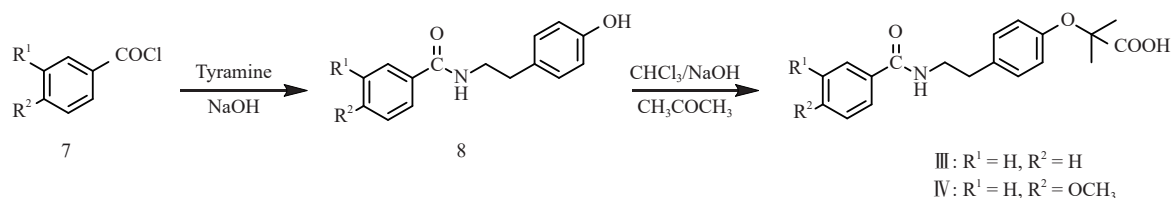


图4 化合物 III 和 IV 的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of compounds III and IV

1.3 MTT方法测定化合物 IC₅₀值及活性测试

1.3.1 IC₅₀值的测定

通过MTT方法测定4种化合物对293细胞的IC₅₀值。将293细胞传代到10 cm的培养皿中,细胞汇合度达到80%~90%时用胰蛋白酶消化,用细胞计数板计数,将细胞浓度调至1×10⁴个/mL。用移液枪将细胞吹均匀后在96孔板中铺板,每孔加0.1 mL 细胞悬液。细胞完全贴壁后,将细胞培养基换为含0.1% 牛血清白蛋白的无血清培养基,同时待测药物按照不同浓度梯度给药,继续

培养 24 h。然后,每孔加入 50 μL $1\times\text{MTT}$, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育 4 h。吸出上清液,每孔加入 150 μL 二甲基亚砷,置于平板摇床上摇匀。在酶标仪上检测 570 nm 处的光密度值。将每孔的光密度值减去没有培养细胞的空白对照组的光密度值,各组取平均值,所得到的数据用 Graphpad 软件计算药物的 IC_{50} 值。

1.3.2 PPAR α/γ 活性实验

用脂质体转染方法(Lipofectamine 2000)转染 PPAR α/γ 、RXR 和 PPRE-luciferase 表达质粒至哺乳动物细胞系 293 细胞中,转染过程严格按照说明书操作。转染的 3 种质粒物质的量之比为 1:1:2。293 细胞转染 24 h 后,用胰酶消化,计数细胞后均分成若干份,分别与加入样品的培养基混合,在 24 孔细胞培养板中继续培养 24 h,此步设计阴性对照(DMSO 对照)和阳性对照(非诺贝特),每个样品设置 3 个复孔。加药浓度为之前检测到的每种药物的 IC_{50} 值。加药 24~48 h 后,加入荧光素酶反应底物(Luciferase Assay System, Promega 公司), $37\text{ }^\circ\text{C}$ 细胞培养箱孵育 10 min,用全波长扫描式多功能读数仪(Thermo Scientific, 美国)测量荧光读数。阳性对照组(非诺贝特)测得的荧光强度设为 100%,待测样品的报告基因激活活性为其与阳性对照组相比后所得到的比值(倍数关系)^[7]。

2 结果

2.1 贝特类降血脂药物的合成

以胡椒酸酐氯、胡椒碱、苯甲酰氯及其衍生物作为反应原料,设计并合成了 4 种贝特类降血脂药物,结构表征如下。

中间体 2:黄色固体,产率为 48.7%。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.41~8.39(m, 1H), 7.41(dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.12~7.11(m, 2H), 6.98(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.76~6.74(m, 2H), 6.09(s, 2H), 3.42~3.38(m, 2H), 2.78~2.73(t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 165.5, 156.1, 148.9, 148.4, 138.7, 129.9, 129.8, 123.6, 120.9, 115.6, 109.0, 106.7, 101.9, 56.5, 34.9, 19.0; HRMS(ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ 理论值为 308.0893, 实测值为 308.0892。

化合物 I:白色固体,产率为 50.2%。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.41~8.39(m, 1H), 7.41(dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.12~7.10(m, 2H), 6.98(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.76~6.72(m, 2H), 6.09(s, 2H), 3.47~3.41(m, 2H), 2.76~2.73(t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.07~1.04(m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 175.6, 165.7, 162.3, 154.1, 150.0, 147.7, 133.2, 129.8, 129.1, 122.4, 119.1, 108.3, 107.7, 102.1, 78.8, 56.5, 41.5, 34.8, 25.5, 19.0; HRMS(ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 理论值为 394.1261, 实测值为 394.1261。

中间体 6:黄色固体,产率为 37.4%。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.18(s, 1H), 8.11~8.04(t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.16~7.11(dd, $J=15.0, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 7.01~6.98(m, 3H), 6.92~6.86(m, 2H), 6.86~6.83(d, $J=15.5\text{ Hz}$, 1H), 6.68~6.67(m, 2H), 6.07~6.06(m, 1H), 6.04(s, 2H), 3.31~3.27(m, 2H), 2.64~2.61(t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 164.9, 155.5, 147.8, 147.6, 139.0, 137.6, 130.8, 129.4, 129.3, 125.2, 124.5, 122.5, 114.9, 108.3, 105.5, 101.1, 40.6, 34.3; HRMS(ESI-MS) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 理论值为 360.1206, 实测值为 360.1204。

化合物 II:黄色固体,产率为 22.6%。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.15~8.14(t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.29~7.28(d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.15~7.12(dd, $J=15.0, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 7.05~6.97(m, 3H), 6.96~6.93(m, 2H), 6.90~6.86(d, $J=15.5\text{ Hz}$, 1H), 6.79~6.77(m, 2H), 6.11~6.09(m, 1H), 6.08(s, 2H), 2.74~2.70(m, 2H), 2.67~2.66(t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.52(m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 179.8, 165.6, 156.1, 148.4, 148.2, 139.6, 138.2, 131.4, 130.0, 129.9, 125.8, 125.1,

123.1, 115.6, 108.9, 106.1, 101.7, 90.1, 41.2, 34.9, 26.1; HRMS(ESI-MS) m/z : $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{25}NO_6$ 理论值为 446.1574, 实测值为 446.1575。

化合物Ⅲ: 白色固体, 产率为 45.0%。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58~8.56(t, 1H), 7.82~7.81(m, 2H), 7.53~7.50(m, 1H), 7.47~7.44(m, 2H), 7.14~7.12(m, 2H), 6.77~6.75(m, 2H), 3.46~3.42(m, 2H), 2.79~2.76(m, 2H), 1.49~1.48(s, 6H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.7, 166.7, 154.1, 146.9, 135.1, 133.1, 131.5, 129.5, 129.8, 128.7, 127.6, 119.1, 118.9, 78.7, 72.2, 52.5, 41.4, 34.7, 25.5; HRMS(ESI-MS) m/z : $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{21}NO_4$ 理论值为 350.1363, 实测值为 350.1363。

化合物Ⅳ: 白色固体, 产率为 52.0%。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.81~7.79(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.00~6.97(t, 4H), 6.69~6.68(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.81~3.80(d, $J=6.0$ Hz, 6H), 3.40~3.37(t, 2H), 2.71~2.68(t, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.5, 167.4, 166.0, 163.4, 161.9, 154.1, 133.2, 131.8, 129.8, 129.4, 127.3, 123.5, 119.1, 114.3, 113.9, 78.7, 55.7, 41.4, 34.8, 25.5; HRMS(ESI-MS) m/z : $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{23}NO_5$ 理论值为 380.1468, 实测值为 380.1469。

2.2 IC₅₀值的测定

IC₅₀值是评估药物活性的一个重要指标。通过MTT方法测定4种贝特类化合物对293细胞存活率的影响并计算出每种药物的IC₅₀值($V_{IC_{50}}$), 结果如图5所示。同时为了比较药物活性与效果, 对贝特类化合物与非诺贝特进行对照, 测定其IC₅₀值。研究结果显示, 4种贝特类化合物的IC₅₀值分别为: I, 130 nmol/L; II, 159 nmol/L; III, 530 nmol/L; IV, 479 nmol/L。阳性药物(非诺贝特)的IC₅₀值为148 nmol/L。在后续的荧光素酶报告基因实验中的最终给药浓度采用每种化合物的IC₅₀值。

2.3 生物学活性

贝特类药物的药物靶点是PPAR α 。贝特类药物通过激活PPAR α 来调节血脂。本研究采用293细胞作为细胞模型, 检测4种新合成化合物的生物学活性, 结果如图6所示。

4种新型贝特类化合物I、II、III和IV的生物学活性依次为阳性药物(非诺贝特)生物学活性的78.59%、117.68%、41.32%和96.67%。激活PPAR α 的活性依次为: II > 非诺贝特 > IV > I > III。合成的化合物对293细胞的毒性依次为: III < IV < II < 非诺贝特 < I, 其中化合物III、IV和II的细胞毒性显著低于非诺贝特($P < 0.05$)。为了探索后续细胞荧光素酶实验中4种药物的最佳给药剂量以及新型药物对293细胞的毒性, 本研究采用MTT法进行了细胞毒性实验。通过细胞毒性实验和荧光素酶报告基因实验发现, 新型化合物II较阳性药物(非诺贝特)具有较低的细胞毒性, 同时具有显著高的生物学活性, 未来有望成为一种新的低毒且活性更高的高脂血症治疗药物。

3 讨论

贝特类药物是目前治疗血脂水平异常的常用药物之一, 本文成功利用萜萜活性单体成分对贝特类药物母体进行结构修饰, 得到4种新型贝特类降血脂药物。合成酰胺的方法有酰氯法、缩合剂法和直接合成法等, 直接合成法对温度要求高, 不利于天然产物的合成。而酰氯法可以得到较高的产率, 产物的纯度主要由合成酰氯步骤是否会引入杂质决定。在中间体2、6的合成中尝试过多种合成法, 例如酰氯法, 酰氯法需要将体系温度降至0℃附近, 以降低活性。此体系有两种选择, 一种是常用的有机溶剂, 另一种是经典的Schotten-Baumann酰基化反应所用的碱性水溶液。采用碱性水溶液, 反应物对羟基苯乙胺溶解比较充分, 而且使用无机碱后处理方法更加简单。

中间体2的合成过程中需要特别注意, 在对羟基苯乙胺中滴加NaOH溶液时, 一定要缓慢滴加, 速度过快会产生大量副产物。化合物I、II的合成一定要注意NaOH溶液的用量, NaOH溶液的用量会直接影响产物的产率。缩合反应是生成贝特酸结构的经典反应, 严格要求用到的试剂和操作无水。

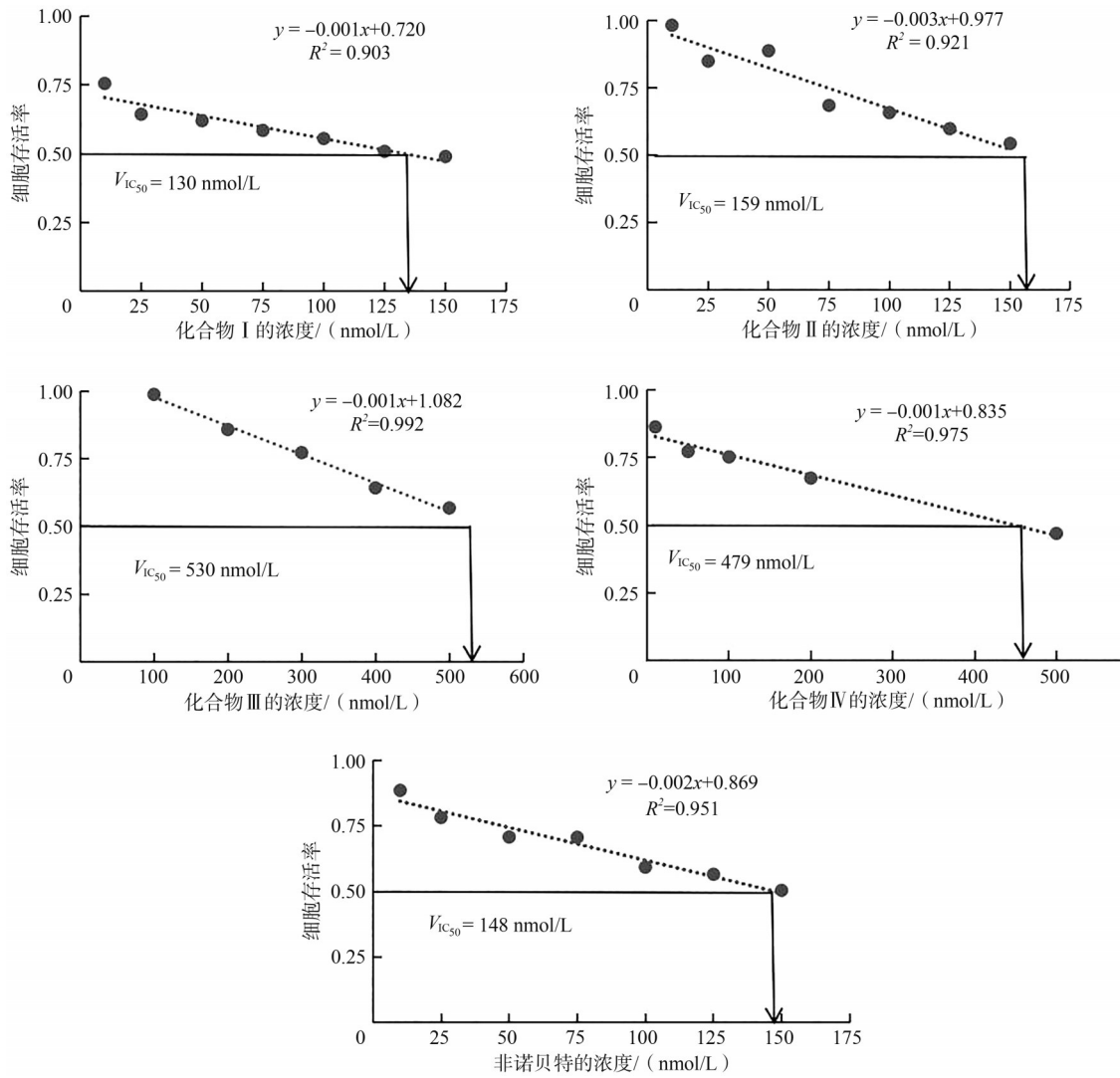


图 5 合成药物对 293 细胞存活率的影响及 IC_{50} 值

Fig. 5 Effects of target compounds on the viability of 293 cells and IC_{50} values

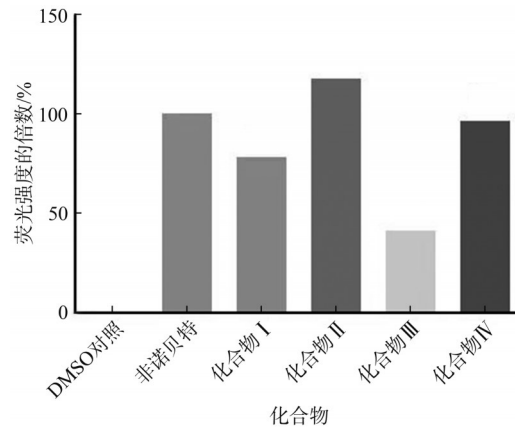


图 6 目标化合物的生物学活性测试

Fig. 6 Examination of biologic activity of target compounds

贝特类药物是目前用于治疗血脂异常的常用药物,其主要作用靶点是 $PPAR\alpha$,通过激活 $PPAR\alpha$,贝特类药物能够调节体内脂质代谢,从而改善血脂水平。

4 结语

本研究成功设计并合成了4种贝特类化合物,并采用MTT方法测定了化合物对293细胞的 IC_{50} 值,使用293细胞作为细胞模型,检测4种化合物的生物学活性,结果表明4种贝特类化合物均具有生物学活性。

参考文献:

- [1] 孙建芳. 降血脂药物临床应用情况及合理用药分析[J]. 世界复合医学, 2018, 4(3): 96-98.
- [2] LOURENÇO T, MADUREIRA T V, ROCHA M J, et al. Fish as models to study liver and blood lipid-related effects of fibrates and statins and screen new hypolipidemic drugs[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2023, 274: 109756.
- [3] 金春梅, 全贞玉, 韩春姬. 癌症与血脂水平的相关性初探[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(20): 1521-1522.
- [4] ANAGNOSTIS P, FLORENTIN M, LIVADAS S, et al. Bone health in patients with dyslipidemias: An underestimated aspect[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1639.
- [5] SHIN Y, LEE M, LEE D J, et al. Fenofibrate regulates visceral obesity and nonalcoholic steatohepatitis in obese female ovariectomized C57BL/6J mice[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3675.
- [6] PAPEO G, PULICI M. Italian chemists' contributions to named reactions in organic synthesis[J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 10870-10900.
- [7] 张春桃, 宫晓艳, 刘金雷, 等. 乙酰阿魏酰氯合成工艺的优化[J]. 中国实用医药, 2008, 3(4): 22-23.
- [8] 胡志忠, 田硕, 罗素琴, 等. 阿魏酸酰胺类化合物的合成[J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(6): 407-410.
- [9] 吴洁, 倪沛洲, 江振洲, 等. 苯氧乙酸类化合物的合成及其降脂活性[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 478-482.
- [10] CHANG S, YIN S L, WANG J, et al. Design and synthesis of novel 2-phenylaminopyrimidine (PAP) derivatives and their antiproliferative effects in human chronic myeloid leukemia cells[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2009, 14(10): 4166-4179.
- [11] MISRA K, MAITY H S, CHANDA S, et al. New greener alternatives for bioreduction of aromatic aldehydes and decarboxylation of aromatic acids using juice of fruits[J]. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2012, 82: 92-95.
- [12] SUN J, DING W X, ZHANG K Y, et al. Efficient synthesis and biological evaluation of 4-aryl coumarin derivatives[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2011, 22(6): 667-670.
- [13] ABOUL-ENEIN M N, EL-AZZOUNY A A, ATTIA M I, et al. Design and synthesis of novel stiripentol analogues as potential anticonvulsants[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 47(1): 360-369.
- [14] 麻春杰, 哈斯阿古拉, 张立全, 等. 萆薢宁对高脂血症大鼠血脂代谢及其相关基因表达的影响[J]. 中草药, 2008, 39(7): 1039-1043.
- [15] SELVENDIRAN K, PRINCE VIJEYA SINGH J, SAKTHISEKARAN D. *In vivo* effect of piperine on serum and tissue glycoprotein levels in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 19(2): 107-111.
- [16] ZHOU M G, WANG H D, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990—2013: A systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251-272.
- [17] CHAN H H, HWANG T L, THANG T D, et al. Isolation and synthesis of melodamide A, a new anti-inflammatory phenolic amide from the leaves of *Melodorum fruticosum*[J]. *Planta Medica*, 2013, 79(3/4): 288-294.

- [18] 陈建宁,谭亲友. 非他汀类降脂药物的研究新进展[J]. 华夏医学,2023,36(6):9-17.
- [19] 杨晨,蔡鹏. 他汀类降脂药在高脂血症中的临床治疗效果[J]. 名医,2024(10):141-143.
- [20] PANDA S,KAR A. Piperine lowers the serum concentrations of thyroid hormones, glucose and hepatic 5'D activity in adult male mice[J]. Hormone and Metabolic Research,2003,35(9):523-526.

(责任编辑 哈 达)

Synthesis and Lipid-Lowering Activity of Novel Fibrate Lipid-Lowering Drugs

GEGEN Tana¹,JI Zilong¹,WU Jieliang¹,XIA Ying¹,FAN Mingshu¹,
BAI Mingxue¹,AN Caiyan²,Eerdun¹

(1. College of Pharmacology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;
2. Basic and Translational Medicine Research Center, Hohhot First Hospital, Hohhot
010030, China)

Abstract: Fibrates, a class of lipid-lowering drugs, have the characteristics of high activity and fast action. Based on the study of the active ingredients and pharmacological effects of the Mongolian medicinal herb, the structure of fibrate based drugs was modified to synthesize fibrate derivatives containing monomers of the active ingredients of *Piper longum*. Vanillin, benzoic acid, and their derivatives were used as the substrates to design and synthesize four novel beta derivatives. Their structures were characterized and confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, and HRMS. The IC₅₀ values of four compounds on 293 cells were determined by MTT assay, and the activity of mammalian cell line 293 cells co-transfected by PPAR α/γ , RXR, PPRE-luciferase expression plasmids was tested by liposome transfection method (Lipofectamine 2000). The results show that the IC₅₀ values of compounds I, II, III and IV respectively are 130, 159, 530 and 479 nmol/L. The activation activity of PPAR α is in the order of II > fenofibrate > IV > I > III. The four newly synthesized compounds have biological activity. The study provides a reference for further research and development of blood lipid lowering drugs such as beta blockers with higher pharmacological activity, wider range of effects, and lower side effects.

Key words: Piper; fibrate drug; high activity; hyperlipidemia