

先导化合物结构优化策略 (一)——改变代谢途径提高代谢稳定性

王 江, 柳 红*

(中国科学院上海药物研究所, 新药研究国家重点实验室, 上海 201203)

摘要: 先导化合物结构优化是新药研发的关键环节。通过改变先导化合物的代谢途径可以改善化合物的药代动力学特性, 延长药物在体内的作用时间, 增强代谢稳定性, 提高生物利用度。本文主要综述了通过改变代谢途径提高代谢稳定性的先导化合物结构优化策略, 包括封闭代谢位点、降低脂溶性、骨架修饰、生物电子等排以及前药等。

关键词: 代谢稳定性; 先导化合物; 封闭代谢位点; 脂溶性; 半衰期

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2013) 10-1521-11

Lead compound optimization strategy (1) —— changing metabolic pathways and optimizing metabolism stability

WANG Jiang, LIU Hong*

(State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: Lead compound optimization plays an important role in new drug discovery and development. The strategies for changing metabolic pathways can modulate pharmacokinetic properties, prolong the half life, improve metabolism stability and bioavailability of lead compounds. The strategies for changing metabolic pathways and improving metabolism stability are reviewed. These methods include blocking metabolic site, reducing lipophilicity, changing ring size, bioisosterism, and prodrug.

Key words: metabolism stability; lead compound; block metabolic site; lipophilicity; half life

新药研发包括苗头化合物的发现、先导化合物的结构优化、候选药物的临床评价等一系列药物研究开发过程。在药物发现过程中, 经常遇到先导化合物类药性差、药物代谢动力学特性不佳、毒副作用等问题, 为了提高先导化合物的成药性, 加速新药研发的进程, 对先导化合物进行结构优化已经成为目前新药研发的关键环节。代谢稳定性一般用来描述化合物代谢的速度和程度, 是决定药物小分子生物利用度的一个重要因素, 是影响药代动力学性质的主要因素之一^[1-4]。据上世纪 90 年代的统计数据表明, 新药

研发失败的 40% 是由于化合物的药代动力学性质不良造成的^[5]。代谢稳定性差是药物发现过程中经常遇到的问题, 有效提高先导化合物的代谢稳定性具有重要的研究意义。通过对先导化合物进行结构优化, 改变其主要的代谢途径能够有效地提高化合物的代谢稳定性、延长药物在体内的作用时间、增加体内的暴露量、降低化合物的清除率、提高生物利用度, 进而优化其药物代谢动力学特性。本文主要综述了通过改变主要代谢途径提高代谢稳定性的先导化合物结构优化策略, 包括: 封闭代谢位点、降低化合物的脂溶性、骨架修饰、生物电子等排以及前药修饰等。通过这些先导化合物的结构修饰策略, 能够显著地提高先导化合物的代谢稳定性, 为开发 I 类新药提供理论指导和实践经验。

收稿日期: 2013-05-10; 修回日期: 2013-06-14.

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目 (81025017).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-50807042, E-mail: hliu@mail.shnc.ac.cn

1 I相代谢与II相代谢

1.1 药物的I相代谢与II相代谢

药物从体内消除主要有两种方式,即代谢和排泄。代谢是大部分药物从体内消除的主要方式。药物代谢反应分为两相代谢: I相 (Phase I) 代谢是对化合物分子结构的代谢反应,包括氧化反应、水解反应和还原反应; II相 (Phase II) 代谢是化合物或其代谢物与极性基团进行结合反应,包括谷胱甘肽结合反应、磺酸化反应、乙酰化反应和葡萄糖醛酸化反应等(图1)。化合物通过I相代谢和II相代谢,将脂溶性的化合物转化为极性更强、水溶性更好的化合物,通过胆汁和尿排出体外。

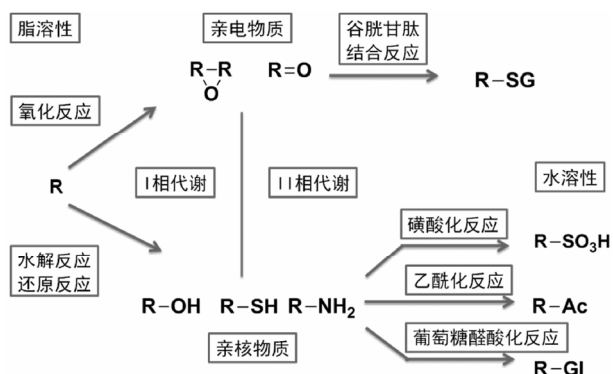


图1 I相和II相药物代谢示意图

1.2 针对I相代谢与II相代谢的结构优化策略

通过预测先导化合物的代谢位点,改变其代谢途径进而优化药代动力学特性,已经成为目前先导化合物结构优化的重要研究策略。I相代谢反应包括两个重要特点: 化合物与代谢酶的结合; 化合物分子中特定结构的反应活性。通过改变与代谢酶活性位点结合的活性片段以及规避易与I相代谢酶发生活化反应的结构片段,能够有效地降低化合物的I相代谢活性,增强其代谢稳定性。主要包括: 引入氟原子、氯原子以及其他基团封闭代谢位点、降低脂溶性、改变环的大小、成环修饰、骨架迁越、生物电子等排和前药修饰。除此之外,通过引入吸电子基团和空间位阻、生物电子等排、前药修饰等结构优化策略,也能有效地降低化合物与极性基团进行结合反应,从而阻断II相代谢,提高先导化合物的代谢稳定。

2 化学修饰在提高代谢稳定性中的应用

为了提高化合物I相代谢和II相代谢的代谢稳定性,针对其代谢特点,开发出一系列通过改变主要代谢途径的先导化合物结构优化策略,主要包括: 封闭代谢位点、降低化合物的脂溶性、骨架修饰、生物电

子等排以及前药修饰等。

2.1 封闭代谢位点

根据药代动力学的研究结果,封闭药物代谢位点可以延缓药物的消除速率。如在苯环引入氟原子取代基,可以封闭苯环羟基化的代谢位点、阻断羟基代谢产物的生成、改变化合物的代谢途径,延长药物在体内的作用时间。

封闭代谢位点是提高先导化合物代谢稳定性最重要的结构改造策略之一。亲脂性化合物苯环对位的氢原子易被肝脏中的P450酶氧化得到4-羟基代谢产物,该产物随即与体内的葡萄糖醛酸结合转化为极性更强、水溶性更好的化合物,通过胆汁和尿排出体外,是大多数化合物的主要代谢途径。通过在苯环的对位引入氟、氯、氰基等基团封闭此代谢位点,改变该类化合物的主要代谢途径,能够有效地提高先导化合物的代谢稳定性(图2)。如胆固醇吸收酶抑制剂依泽替米贝(ezetimibe, 1)的研究发现,依泽替米贝的前体药物SCH48461含有多个氧化和去甲基化代谢位点,具有代谢消除速率快、生物利用度低等缺点,通过在先导化合物的苯环上引入氟原子,封闭氧化代谢位点,在提高活性的同时增强药物的代谢稳定性^[6];又如将COX-2抑制剂塞来昔布(celecoxib, 2)的甲基替换为氟原子,封闭代谢位点,延长了药物在体内的作用时间(图3)^[7]。

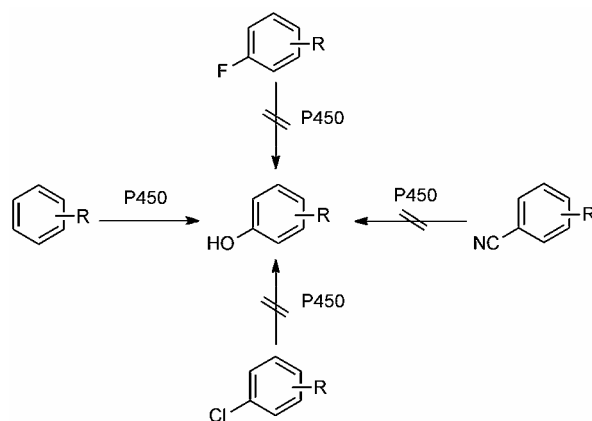


图2 封闭代谢位点策略

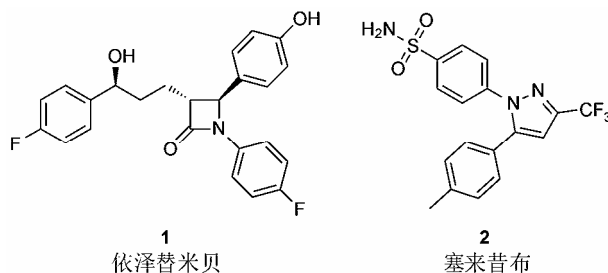


图3 封闭代谢位点代表药物

2.1.1 引入氟原子封闭代谢位点 由于 C-F 键的键能 ($487 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 比 C-H 键的键能 ($420 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 高, 因此, 氟原子是最常用的封闭基团。在药物设计中, 通常在小分子化合物中引入氟原子取代, 对易氧化代谢的位点进行封闭, 选择性地阻止氧化代谢的发生, 进而提高化合物的代谢稳定性, 延长药物在体内的作用时间^[8]。丁螺环酮 (buspirone, **3**) 是 5-HT_{1A} 受体激动剂 ($\text{EC}_{50} = 0.025 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 具有抗焦虑作用^[9]。CYP3A4 是其主要代谢酶, 该化合物的主要代谢途径包括嘧啶环 5-位的芳香羟基化以及哌嗪环右侧亚甲基的 *N*-去烷基化 (图 4)。由于嘧啶环 5-位可被 CYP3A4 氧化羟基化, 因此, 该化合物在体外与 CYP3A4 酶孵化的半衰期较短 ($t_{1/2} = 4.6 \text{ min}$), 通过在嘧啶环的 5-位引入氟原子, 在占据其代谢位点的同时降低了嘧啶环的电子云密度, 使化合物 **4** 和 **6** 在体外与 CYP3A4 酶孵化的半衰期分别提高了 10 倍和 3.8 倍, 延长到 52.3 和 14.8 min, 其 5-HT_{1A} 受体激动活性基本保持 (**4**, $\text{EC}_{50} = 0.063 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 **6**, $\text{EC}_{50} = 0.046 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[10] (表 1)。

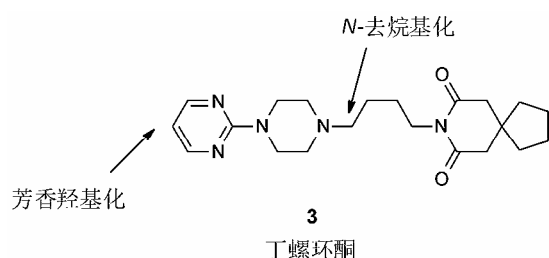


图 4 丁螺环酮 CYP3A4 代谢位点

表 1 丁螺环酮及其衍生物的 5-HT_{1A} 受体激动活性和 CYP3A4 酶孵化的半衰期

化合物	R ¹	R ²	5-HT _{1A} $\text{EC}_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	CYP3A4 $t_{1/2}/\text{min}$
3	H	H	0.025	4.6
4	H	F	0.063	52.3
5	Me	H	0.004	3.8
6	Me	F	0.046	14.8

2.1.2 引入氯原子封闭代谢位点 除了在易代谢位点引入氟原子之外, 研究人员还引入氯原子作为封闭基团, 提高代谢稳定性。甲苯磺丁脲 (tolbutamide, **7**) 是目前广泛使用的磺酰脲类抗糖尿病药物^[11], 但是该化合物半衰期短, 只有 5.9 h, 每天需要服用 3 次,

降低了糖尿病患者服药的依从性。将甲苯磺丁脲的甲基替换为氯原子, 得到氯磺丙脲 (chlorpropamide, **8**), 降低了该化合物的清除率, 其半衰期延长到 33 h, 每天仅需给药 1 次, 大大改善了糖尿病患者服药的依从性 (图 5)^[12]。

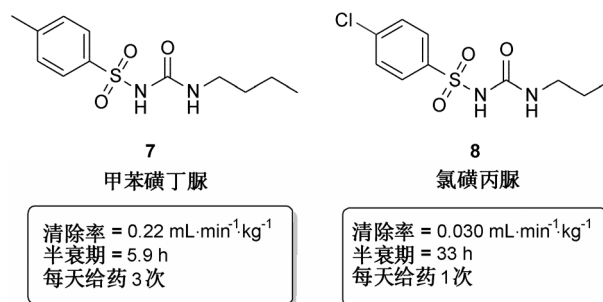


图 5 引入氯原子提高甲苯磺丁脲的代谢稳定性

2.1.3 引入其他基团封闭代谢位点 除了引入氟原子和氯原子, 还可以引入其他基团封闭代谢位点, 提高化合物的代谢稳定性。化合物 **9** 具有较强的 CCR5 拮抗活性 ($K_i = 66 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 但是该化合物的苄亚甲基易发生氧化代谢, 因此, 该化合物在大鼠体内暴露量 (AUC) 较低, 仅为 $0.04 \text{ h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。为了有效地提高化合物 **9** 的代谢稳定性, 在亚甲基位点引入次甲基结构 (化合物 **10**), 其 CCR5 拮抗活性提高了 8 倍 ($K_i = 8 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 体内暴露量增加了近 15 倍; 当引入脂肪类结构片段时 (化合物 **11**), 其 CCR5 拮抗活性 ($K_i = 11 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 提高的同时, 体内暴露量提高 50 倍, 达到 $2.1 \text{ h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[13] (图 6)。

在酚羟基的邻位引入氰基, 也将减少化合物与葡萄糖醛酸的结合, 增强代谢稳定性^[14]。胰高血糖素受体拮抗剂是近年来糖尿病治疗药物研究的热点之一^[15]。辉瑞公司研发的酰肼类胰高血糖素受体拮抗剂 (化合物 **12**) 具有较强的受体结合活性 ($230 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 但是由于酚羟基在体内迅速与葡萄糖醛酸结合, 使得该类化合物代谢清除率高 ($225 \text{ pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$)。研发人员在苯环 3-位引入 F、Cl、氰基等取代基对该类化合物进行结构修饰, 均能有效地降低酚羟基与葡萄糖醛酸结合, 减缓该类化合物的代谢清除率, 提高与受体的结合活性^[16] (图 6)。

采用氘封闭代谢位点, 也是提高化合物代谢稳定性的重要结构改造策略之一。氘是氢的一种稳定形态同位素, 由于 C-D 键比 C-H 键稳定 6~10 倍, 使得 C-D 键难以断裂, 这种现象被称为动力学同位素效应 (kinetic isotope effect, KIE)^[17]。利用氘的动力学同位

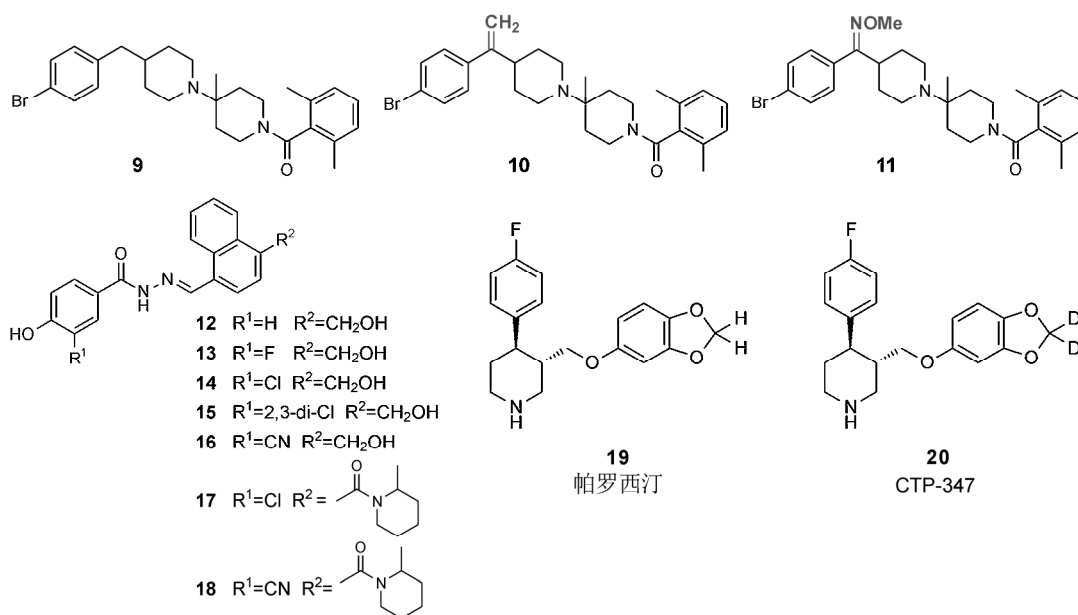


图 6 引入其他基因封闭代谢位点提高代谢稳定性

素效应,可以有效地阻断小分子的代谢位点,延长药物在体内的作用时间,增加其代谢稳定性。帕罗西汀(paroxetine, 19)是一种选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI)型的抗抑郁药,临床上常用于抑郁症和强迫症的治疗。但是该药物在体内经 CYP2D6 氧化代谢得到的代谢产物与 CYP2D6 形成不可逆复合物,具有潜在的药物-药物相互作用。将帕罗西汀的活性代谢位点亚甲基采用氘代的结构改造策略,得到化合物 CTP-347 (20),该化合物目前处于临床 I 期研究阶段,用于治疗绝经期潮红。氘原子的引入,封闭了帕罗西汀的代谢位点,改变了帕罗西汀的代谢途径,减少了活性代谢产物的生成,降低了对 CYP2D6 的抑制作用,增强了其在体内的代谢稳定性(图 6)^[18, 19]。

2.2 降低脂溶性

体内的大多数代谢酶都具有与亲脂性基团相结合的活性口袋,通过降低化合物的亲脂性能减弱化合物与代谢酶的结合活性,延缓化合物的体内代谢,改善代谢稳定性^[20]。

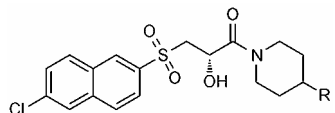
化合物 21 具有较强的醛固酮合成酶抑制活性,但是该化合物中的异丁基结构片段在体内代谢酶的作用下会迅速代谢失活,其人肝微粒体中的半衰期仅为 6 min^[21]。对异丁基进行结构改造,降低化合物 21 的脂溶性,引入氧杂环丁基团得到化合物 22,其脂溶性降低了一个 log 单位,代谢稳定性提高 10 倍;将氧杂环丁基替换为极性更强的叔羟基结构片段(化合物 23),脂溶性进一步降低,代谢稳定性提高,其人肝微粒体中的半衰期大于 300 min(表 2)。





表 2 醛固酮合成酶抑制剂的脂溶性和代谢稳定性

化合物	结构式	hCYP11B2 IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	人肝微粒体 t _{1/2} /min	clog D _{7.4}
21		9.4	6	3.28
22		7.8	76	2.06
23		11.4	>300	1.69

日本武田公司开发的抗凝血酶因子 Xa 抑制剂 24 具有较强的 FXa 抑制活性(IC₅₀=28 nmol·L⁻¹),虽然该化合物具有较强的生物活性,但是在人肝微粒体中的消除率极高,达到 91.2%(表 3)^[22]。将七元内酰胺环替换为六元(25)和五元(26)内酰胺环,脂溶性降低,活性提高,消除率下降;当 R 基团替换为六元环脲基团时,得到的化合物 TAK-442 (27)抑制活性最强,代谢稳定性最好,目前处于临床 II 期研究阶段^[23]。通过降低脂溶性,增强了抗凝血酶因子 Xa 抑制剂的代谢稳定性。

表 3 抗凝血酶因子 Xa 抑制剂的脂溶性和代谢稳定性



化合物	R	FXa IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	logD _{7.4}	人肝微粒体 清除率/%
24		28	2.52	91.2
25		9.1	2.19	31.6
26		14	1.96	8.0
27		3.5	1.81	6.4

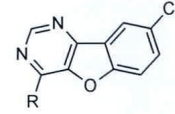
2.3 骨架修饰







骨架修饰也是改变代谢途径提高代谢稳定性的重要化学结构改造策略之一^[24]。骨架修饰包括改变环的大小、成环修饰以及骨架迁越, 通过骨架修饰可以改变化合物的母核, 调节化合物的理化性质, 进而提高代谢稳定性。采用代谢稳定的环系结构替代不稳定的结构片段, 进而改变整个化合物的代谢途径, 提高代谢稳定性。

2.3.1 改变环的大小 5-HT_{2C} 激动剂 **28** 具有较强的激动活性 (EC₅₀ = 14 nmol·L⁻¹), 但是该化合物在人肝微粒体中的清除速率较高 (36 μL·min⁻¹·mg⁻¹)。通过改变中间连接片段吡咯环对该类化合物进行结构修饰, 将吡咯环分别替换为六元的哌啶环 (**29**) 和四元的氮杂环丁烷 (**30**), 在保持了 5-HT_{2C} 激动活性的同时, 有效地提高了该类化合物的人肝微粒体稳定性, 清除速率分别下降为 17 和 9 μL·min⁻¹·mg⁻¹ (图 7)^[25]。

H₄ 受体拮抗剂 **31** 具有较强的拮抗活性 (IC₅₀ = 19 nmol·L⁻¹), 但是该化合物的 *N*-甲基哌嗪片段在大鼠肝微粒体中迅速发生 *N*-去甲基化反应, 代谢稳定性较差。为了提高该类化合物的代谢稳定性, 将 *N*-甲基哌嗪取代基通过扩环和缩环两种方式进行结构优化, 得到化合物 **32** ~ **36** (表 4)。化合物 **32** 和 **33** 通过引入

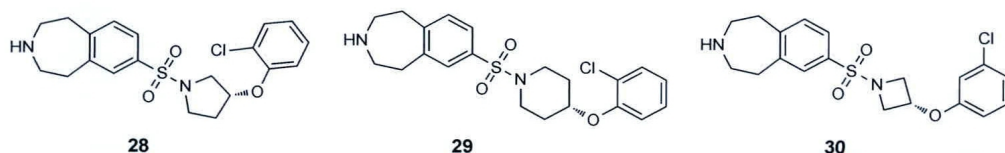
桥环结构增加位阻效应, 有效地提高了大鼠中的代谢稳定性。哌嗪环替换为 *N*-甲基吡咯 (**35**) 和 *N*-甲基氮杂环丁烷 (**36**) 时, 代谢稳定性进一步提高^[26]。

表 4 H₄ 受体拮抗剂的脂溶性和代谢稳定性


化合物	R	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	logD _{7.4}	大鼠肝微粒体保 留百分比/%
31		19	2.35	1
32		169	2.30	66
33		440	1.74	62
34		236	2.60	0
35		33	0.01	92
36		87	0.96	89

2.3.2 成环修饰 聚 ADP-核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是治疗神经退行性疾病和帕金森病的重要靶标之一^[27]。2-取代喹唑啉酮 (**37**) 虽具有较强的 PARP-1 抑制活性, 但是该化合物中间的柔性侧链易发生氧化代谢, 在人肝微粒体中的代谢清除率较高。刚性的环戊烯基取代柔性的烷基链得到化合物 **38**, 增加了分子的刚性和代谢稳定性 (图 8), 提高了对 PARP-1 的抑制活性, 同时口服后中枢与血浆中的浓度比值也提高了 3 倍^[28]。

辉瑞公司研发的 NK₂ 受体拮抗剂 **39** 具有较高的

图 7 5-HT_{2C} 激动剂示例



2.3.3 骨架迁越 缓激肽 B₁ 受体 (Bradykinin B₁ receptor) 拮抗剂可降低炎症介质引起的疼痛, 因而是治疗慢性炎症和镇痛药物的潜在靶标^[30]。Wood 等^[31]发现化合物 **41** 对缓激肽 B₁ 受体具有强效抑制活性 ($K_i = 11.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但该化合物在体内的代谢清除率较高, 达到 $35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。采用骨架迁越的结构修饰策略, 将二氨基吡啶环替换为氨基酰胺结构 (**42**), 对缓激肽 B₁ 受体的活性大大降低, 但是有效地延长了化合物的半衰期, 提高了生物利用度, 改善了药代动力学特性。将二甲基取代替换为环己基取代 (**43**), 活性略有提高; 当采用环丙基取代模拟吡啶碳的 sp^2 杂化态之后 (**44**), 对缓激肽 B₁ 受体的活性大大提高, 对其进一步结构改造, 得到高活性的化合物 **45**, 同时改善了该类化合物的代谢稳定性 (表 5)。

阿斯利康公司研发的 β 受体阻断剂美托洛尔 (metoprolol, **46**) 在体内发生首过效应, 甲氧基在体内 CYP2D6 酶的催化作用下发生氧化脱甲基反应, 半衰

化合物	结构式	K_i /nmol·L ⁻¹	F /%	$t_{1/2}$ /h	CL/ mL·min ⁻¹ · kg ⁻¹
41		11.8	9	0.15	35
42		3 450	35	6.6	4.2
43		752	25	12	2.6
44		63	26	9.5	9.3
45		1.8	33	1.8	9

期较短 ($t_{1/2}=3.5 \sim 6$ h), 生物利用度较低。赛诺菲公司采用环丙基甲基取代甲基得到倍他索洛尔 (betaxolol, 47), 环丙基甲基的位阻效应提高了化合物的代谢稳定性和生物利用度, 延长了半衰期 (图 9)^[33]。

化合物 48 具有抗结核杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 的活性 ($MIC=0.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 该化合物在体内易被 CYP 催化氧化断键以及发生酯水解反应而失去活性。为了有效地降低该化合物的氧化代谢速率, 对喹啉与异噁唑之间的连接基团进行结构优化, 其中反式双键连接的化合物 49, 不仅提高了抗菌活性而且主要的药代性质得到了显著改善 (图 10)^[34]。

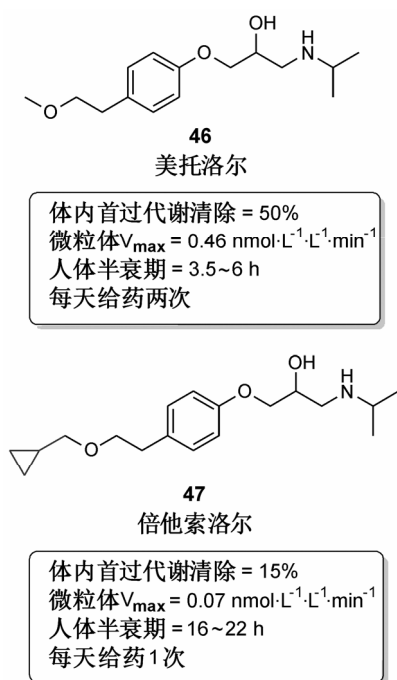


图 9 β 受体阻断剂通过生物电子等排提高代谢稳定性

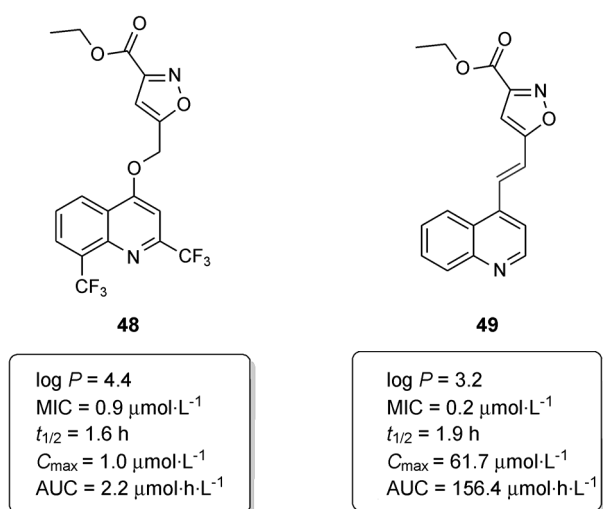


图 10 生物电子等排提高代谢稳定性

先灵葆雅公司研发的苯并氮草类 D_1/D_5 受体阻断剂 ecopipam (SCH 39166, 50)^[35], 曾用于精神病和肥胖病的治疗^[36], 该化合物对 D_1 和 D_5 受体的结合活性分别为 1.2 和 $2.0 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但其暴露量 (AUC) 和口服生物利用度 (F) 很低, 仅为 $0.16 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 0.6% 。分析其原因, 是由于酚羟基发生葡萄糖醛酸化以及 N -去甲基化等首过效应。羟基作为氢键给体是与 D_1/D_5 受体结合的必需基团, 用含有 NH 的环脲以及硫脲杂环作为生物电子等排体进行等效置换, 得到化合物 51 和 52, 虽然 D_1/D_5 受体的结合活性略有下降, 但是药代性质明显改善, 化合物 51 的口服生物利用度提高到 87% (表 6)^[37]。

表 6 将易代谢位点进行生物电子等排改善化合物的代谢特性

化合物	结构式	D_1K_i / $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	D_5K_i / $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	AUC / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	F /%
50		1.2	2.0	0.16	0.6
51		7.0	4.2	5.9	87
52		2.1	2.8	2.4	—

作用于病毒衣壳环节的活性化合物恩韦拉登 (enviradene, 53) 为治疗感冒的候选药物, 活性虽高 ($IC_{50}=0.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 但是生物利用度低^[38]。主要由于连接两个芳环的丙烯基易发生氧化代谢, 该化合物在人肝微粒体代谢率为 73% , 将甲基替换为乙炔基得到化合物 54, 增加了代谢稳定性 ($C_{\max}=70 \sim 300 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), 但是该化合物的生物利用度仍很低, 仅为 9% 。对化合物 54 继续进行结构改造, 将苯环的 4-位引入氟原子, 得到化合物 55, 在保持病毒抑制活性的同时进一步改善了药代性质, 在人肝微粒体代谢率降低为 12% , 生物利用度提高到 23% (表 7)^[39]。

美国辉瑞公司开发的 5-脂氧酶抑制剂 CJ-12, 918 (化合物 56) 具有较强的抑制活性, 其 IC_{50} 达到了 $0.06 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但是该化合物代谢稳定性较差, 其 C_{\max} 仅为 $0.24 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对其代谢产物分析, 发现该化合

表 7 替换不稳定基团改善化合物的代谢稳定性和生物利用度

化合物	结构式	IC ₅₀ / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	C _{max} / $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	HLM /%	F /%
53		0.06	14-140	73	-
54		0.02	70-300	-	9
55		0.04	-	12	23

物的甲氧基稳定性差, 在体内迅速代谢。为了提高该化合物的药代动力学性质, 采用 *N,N*-二甲酰胺基替换甲氧基得到 CJ-13, 454 (**57**), 脂溶性降低 ($\log D = 2.39$), 同时改善了代谢稳定性, 其 C_{\max} 提高 6.5 倍, 达到 $1.57 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (图 11)^[40]。

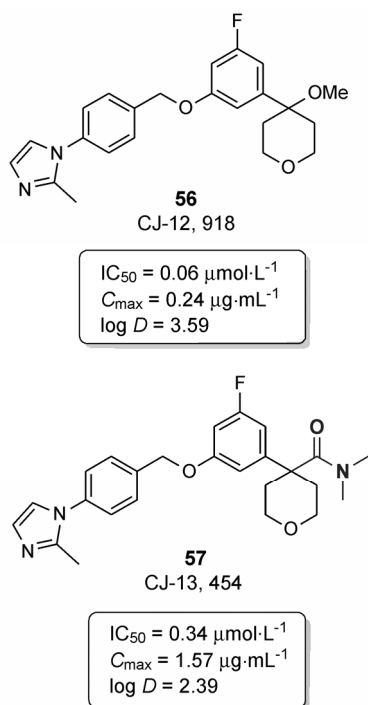


图 11 5-脂氧酶抑制剂的抑制活性和代谢稳定性

2.5 前药修饰

前药是指经过生物体内转化后才具有药理作用的化合物。前药本身没有生物活性或活性很低, 经过体内代谢后变为有活性的物质, 前药修饰的主要目的在于提高药物的代谢稳定性, 延长药物在体内的

作用时间、增加药物的生物利用度, 加强靶向性, 降低药物的毒性和副作用。如万乃洛韦 (valacyclovir, **58**) 生物利用度为 67%, 比阿昔洛韦 (aciclovir, **59**) 高 3 ~ 5 倍, 现已成功取代阿昔洛韦成为治疗带状疱疹和生殖疱疹的一线药物; 抗生素氨苄西林 (ampicillin, **60**) 口服生物利用度为 40%, 将其极性羧基酯化后得到前药匹氨西林 (pivampicillin, **61**), 亲脂性增加, 口服生物利用度达到 95%; 又如抗高血压药物依那普利 (enalapril, **62**) 为血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), 口服后在体内水解成依那普利拉 (enalaprilat, **63**), 依那普利拉的胃肠道吸收少于 10%, 而依那普利的口服吸收达 60% (图 12)。

血小板聚集抑制剂氯吡格雷 (clopidogrel, **64**) 可用于防治心肌梗死、缺血性脑血栓、闭塞性脉管炎和动脉粥样硬化及血栓栓塞引起的并发症。氯吡格雷在体内经过 CYP450 酶两步代谢转化得到活性代谢产物, 进而发挥药效 (图 13)。首先经过 CYP2C19 得到氯吡格雷硫代内酯 (**65**), 再经过 CYP 酶的氧化, 得到活性代谢产物 **66**。临床研究表明, 对于携带 CYP2C19 2*等位基因的弱代谢患者, 服用氯吡格雷可产生较低的活性代谢物水平, 减小其对血小板的抑制作用, 从而导致高于非携带者患者 1 ~ 5 倍的死亡和中风风险, 即所谓的氯吡格雷抵抗^[41]。中国药科大学的孙宏斌教授等人对氯吡格雷代谢中间体的氯吡格雷硫代内酯采用前药策略进行结构改造, 设计并合成了维卡格雷 (vicagrel, **67**), 使该药仅需一步 CYP450 酶代谢即可转化成活性中间体, 使其克服氯吡格雷抵抗, 并且不增加相应的出血风险^[42]。在大鼠上对 25 个化合物进行了 ADP 诱导的血小板聚集抑制活性的测试, 氯吡格雷和普拉格雷为阳性对照, 在 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量下, 维卡格雷的抑制活性强于氯吡格雷。对维卡格雷进行体内代谢研究, LC-MS 确证其代谢通路如图 14 所示。维卡格雷在酯水解后, 发生 2-羟基四氢噻吩并吡啶-硫代内酯互变后, 其代谢通路与氯吡格雷相同, 均进行依赖于 NADPH 的氧化开环并生成活性代谢物。维卡格雷药代学性质优良, 其代谢产物硫代内酯中间体的生物利用度比氯吡格雷高 6 倍。

酚羟基能够通过修饰变为前药。避开首过代谢后, 可缓慢水解掉前药基团, 释放出游离酚。班布特罗 (bambuterol, **70**) 是特布他林 (terbutaline, **69**) 的前药, 通过前药修饰的策略在特布他林的酚羟基引入两个 *N,N*-二甲酰基基团, 半衰期从 2.9 h 改善为 17 h,

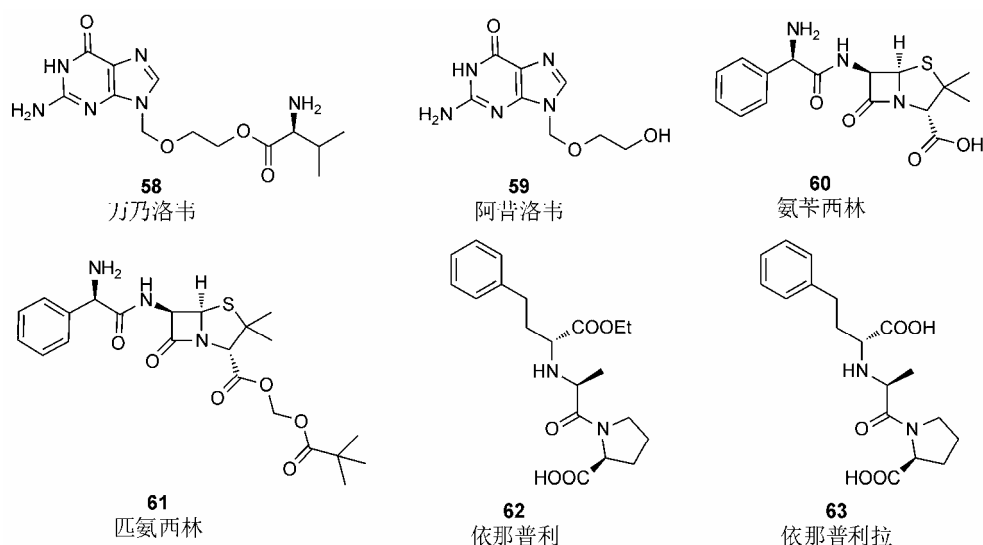


图 12 应用前药修饰策略的代表药物

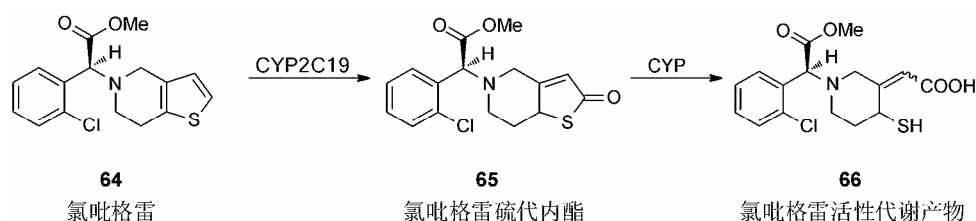


图 13 氯吡格雷代谢途径

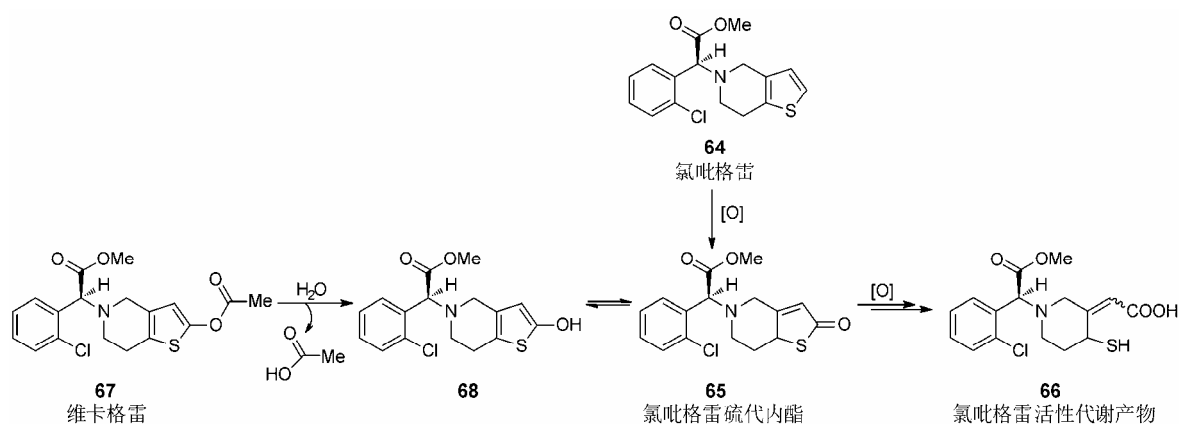


图 14 维卡格雷代谢途径

提高了近 6 倍; 将特布他林每天给药 3 次改善为每天给药 1 次, 提高了患者服药的依从性 (图 15)^[43, 44]。

3 结论

先导化合物代谢稳定性差是新药研发过程中经常遇到的问题之一。因此, 在早期先导化合物结构优化时, 应尽早开展药代动力学的初步研究, 通过分析预测化合物的代谢产物, 根据主要代谢位点的结构特征选取最佳的结构优化策略; 将封闭代谢位点、降低脂溶性、骨架修饰、生物电子等排以及前药修饰这

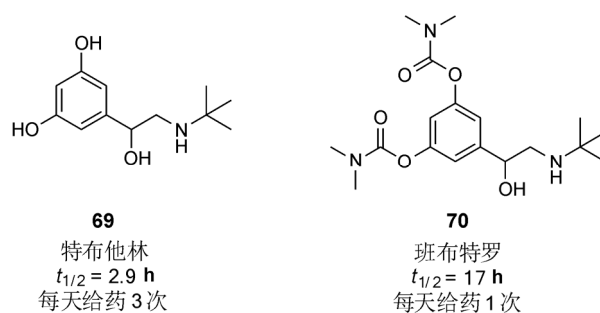


图 15 特布他林的前药修饰

些结构改造策略综合运用, 提高先导化合物的类药性, 使其进一步开发成为具有我国自主知识产权的 I 类新药。

References

- [1] Kumar GN, Surapaneni S. Role of drug metabolism in drug discovery and development [J]. *Med Res Rev*, 2001, 21: 397–411.
- [2] van De Waterbeemd H, Smith DA, Beaumont K, et al. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 1313–1333.
- [3] Jang GR, Harris RZ, Lau DT. Pharmacokinetics and its role in small molecule drug discovery research [J]. *Med Res Rev*, 2001, 21: 382–396.
- [4] Thompson TN. Optimization of metabolic stability as a goal of modern drug design [J]. *Med Res Rev*, 2001, 21: 412–419.
- [5] Kola I, Landis J. Can pharmaceutical industry reduce attrition rates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 711–715.
- [6] Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 1–9.
- [7] Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib) [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 1347–1365.
- [8] Wang J, Liu H. Application of fluorine in drug design [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2011, 31: 1785–1798.
- [9] Goa K, Ward A. Buspirone – a preliminary review on its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic [J]. *Drugs*, 1986, 32: 114–129.
- [10] Tandon M, O'Donnell MM, Porte A, et al. The design and preparation of metabolically protected new arylpiperazine 5-HT_{1A} ligands [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 1709–1712.
- [11] Taki Y, Hagiwara E, Hirose C, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in protein-restricted rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63: 1238–1243.
- [12] Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 4113–4117.
- [13] Palani A, Shapiro S, Josien H, et al. Synthesis, SAR, and biological evaluation of oximino-piperidino-piperidine amides. 1. Orally bioavailable CCR5 receptor antagonists with potent anti-HIV activity [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 3143–3160.
- [14] Wang J, Liu H. Application of nitrile in drug design [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2012, 32: 1643–1652.
- [15] Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135: 247–278.
- [16] Madsen P, Ling A, Plewe M, et al. Optimization of alkylidene hydrazide based human glucagon receptor antagonists. Discovery of the highly potent and orally available 3-cyano-4-hydroxybenzoic acid [1-(2, 3, 5, 6-tetramethylbenzyl)-1*H*-indol-4-ylmethylene]hydrazide [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 5755–5775.
- [17] Turowski M, Yamakawa N, Meller J, et al. Deuterium isotope effects on hydrophobic interactions: the importance of dispersion interactions in the hydrophobic phase [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 13836–13849.
- [18] Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 *in vitro* by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31: 289–293.
- [19] Fukuda T, Nishida Y, Zhou Q, et al. The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 175–180.
- [20] Pritchard JF, Jurima-Romet M, Reimer ML, et al. A guide to drug discovery: making better drugs: decision gates in non-clinical drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 542–553.
- [21] Adams CM, Hu CW, Jeng AY, et al. The discovery of potent inhibitors of aldosterone synthase that exhibit selectivity over 11-beta-hydroxylase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 4324–4327.
- [22] Fujimoto T, Imaeda Y, Konishi N, et al. Discovery of a tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one derivative (TAK-442) as a potent, selective, and orally active factor Xa inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 3517–3531.
- [23] Konishi N, Hiroe K, Kawamura M. Effects of fondaparinux and a direct factor Xa inhibitor TAK-442 on platelet-associated prothrombinase in the balloon-injured artery of rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57: 201–206.
- [24] St Jean DJ Jr, Fotsch C. Mitigating heterocycle metabolism in drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2012, 55: 6002–6020.
- [25] Fish PV, Brown AD, Evrard E, et al. 7-Sulfonamido-3-benzazepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists: hit-to-lead optimization [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 1871–1875.

- [26] Cramp S, Dyke HJ, Higgs C, et al. Identification and hit-to-lead exploration of a novel series of histamine H4 receptor inverse agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 2516–2519.
- [27] Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. Poly(ADP-ribosylation) regulation of life and death in the nervous system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62: 760–768.
- [28] Hattori K, Kido Y, Yamamoto H, et al. Rational design of conformationally restricted quinazolinone inhibitors of poly (ADP-ribose)polymerase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 5577–5581.
- [29] MacKenzie AR, Marchington AP, Middleton DS, et al. Structure-activity relationships of 1-alkyl-5-(3, 4-dichlorophenyl)-5-[2-[(3-substituted)-1-azetidiny]ethyl]-2-piperidones. 1. Selective antagonists of the neurokinin-2 receptor [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 5365–5377.
- [30] Talbot S, Couture R. Emerging role of microglial kinin B1 receptor in diabetic pain neuropathy [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234: 373–381.
- [31] Wood MR, Schirripa KM, Kim JJ, et al. Cyclopropylamino acid amide as a pharmacophoric replacement for 2, 3-diaminopyridine. Application to the design of novel bradykinin B1 receptor antagonists [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 1231–1234.
- [32] Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 2529–2591.
- [33] Manoury PM, Binet JL, Rousseau J, et al. Synthesis of a series of compounds related to betaxolol, a new beta 1-adrenoceptor antagonist with a pharmacological and pharmacokinetic profile optimized for the treatment of chronic cardiovascular diseases [J]. *J Med Chem*, 1987, 30: 1003–1011.
- [34] Mao J, Yuan H, Wang Y, et al. From serendipity to rational antituberculosis drug discovery of mefloquine-isoxazole carboxylic acid esters [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 6966–6978.
- [35] Hou D, Schumacher D. The selection of a commercial route for the D1 antagonist Sch-39166 [J]. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2001, 4: 792–799.
- [36] Astrup A, Greenway FL, Ling W, et al. Randomized controlled trials of the D1/D5 antagonist ecopipam for weight loss in obese subjects [J]. *Obesity*, 2007, 15: 1717–1731.
- [37] Wu WL, Burnett DA, Spring R, et al. Dopamine D1/D5 receptor antagonists with improved pharmacokinetics: design, synthesis, and biological evaluation of phenol bioisosteric analogues of benzazepine D1/D5 antagonists [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 680–693.
- [38] Bopp RJ, Quay JE, Morris RM, et al. Liquid chromatographic analysis of envirodine, a new antiviral agent, in plasma and its application in bioavailability studies in the dog [J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74: 846–850.
- [39] Victor F, Brown TJ, Campanale K, et al. Synthesis, antiviral activity, and biological properties of vinylacetylene analogs of enviroxime [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 1511–1518.
- [40] Mano T, Okumura Y, Sakakibara M, et al. 4-[5-Fluoro-3-[4-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)benzyloxy]phenyl]-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide, an orally active inhibitor of 5-lipoxygenase with improved pharmacokinetic and toxicology characteristics [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 720–725.
- [41] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354–362.
- [42] Shan J, Zhang B, Zhu Y, et al. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent [J]. *J Med Chem*, 2012, 55: 3342–3352.
- [43] Ettmayer P, Amidon GL, Clement B, et al. Lessons learned from marketed and investigational prodrugs [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 2393–2404.
- [44] Tunek A, Levin E, Svensson LA. Hydrolysis of 3*H*-bambuterol, a carbamate prodrug of terbutaline, in blood from humans and laboratory animals *in vitro* [J]. *Biochem Pharmacol*, 1988, 37: 3867–3876.