

## G 蛋白偶联受体 119 激动剂及其构效关系的研究进展

刘浩淼<sup>1</sup>, 胡晓雯<sup>2\*</sup>, 周金培<sup>1\*\*</sup>, 张惠斌<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国药科大学药物化学教研室, 南京 210009; <sup>2</sup>南京医科大学基础医学院, 南京 210029)

**摘要** G 蛋白偶联受体 119 是治疗 2 型糖尿病的新靶点, 它主要在胰腺、肝脏和胃肠道中表达。GPR119 激动剂使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平上升, 导致胰岛素分泌增加, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和抑胃肽 (GIP) 的释放增加, 从而达到治疗 2 型糖尿病的目的。本文通过分析各个企业的 GPR119 激动剂的研发情况, 综述了其构效关系, 并介绍本课题组在 GPR119 激动剂设计和合成方面的研究进展。

**关键词** 抗糖尿病; G 蛋白偶联受体 119 激动剂; 构效关系

**中图分类号** R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)01-0011-09

## Advances of G protein coupled receptor 119 agonists and their structure-activity relationship

LIU Haomiao<sup>1</sup>, HU Xiaowen<sup>2\*</sup>, ZHOU Jinpei<sup>1\*\*</sup>, ZHANG Huibin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China

**Abstract** G Protein Coupled Receptor 119 (GPR119), expressed primarily in the pancreas, liver and gastrointestinal tract, is a new target for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). GPR119 agonists can rise the level of intracellular cAMP, leading to increased glucose-dependent insulin, GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and GIP (gastric inhibitory peptide) secretion. Therefore, they play an important role in the treatment of T2DM. This review summarizes the research progress on the structure-activity relationships of GPR119 agonists from different pharmaceutical companies and introduced our efforts in this field.

**Key words** antidiabetes; GPR119 agonists; structure-activity relationship

This study was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2013zx09301-303-002); and the Enterprise-Academics-Research Innovation Found-Prospective Joint Research Project of Jiangsu Province (No. BY2011158)

糖尿病是严重威胁人类健康的疾病, 2 型糖尿病人数占到糖尿病患者的 90%, 它是非胰岛素依赖的糖尿病, 发病机制主要是肝糖原分泌过剩、胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞的功能性障碍<sup>[1]</sup>。对 2 型糖尿病的治疗可以使用一些传统的药物, 比如: 双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类等, 但是它们会带来水肿、肥胖、肝毒性和心力衰竭等不良反应。最近几年的研究聚焦在通过调节糖通路来控制胰岛素分泌上。比如 GLP-1 的类似物和二肽基肽酶-IV 抑制剂被广泛地应用于 2 型糖尿病的治疗中<sup>[2]</sup>。

除此之外, 还有一些非肽类化合物能够通过 G 蛋白偶联受体结合, 促进 GLP-1 的分泌, 达到治疗 2 型糖尿病的作用, 这其中包括 GPR119 激动剂, 近年来它引起了制药企业的强烈关注。本文综述了 GPR119 激动剂最新研究进展并对其构效关系进行了分析。

### 1 GPR119 受体

GPR119 是一类 A 型视紫红质孤立的 G 蛋白偶联受体, 有 7 个跨膜区, 在胞浆内它与 3 个亚单位( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )组成

\* 收稿日期 2012-11-10 通信作者 \* Tel: 025-89862900 E-mail: xw\_hu@126.com

\*\* Tel: 025-83271302 E-mail: jpzhou668@163.com

**基金项目** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2013ZX09301303-002); 江苏省产学研联合创新资金-前瞻性联合研究项目 (No. BY2011158)

G 蛋白偶联。目前对于 GPR119 的归类尚有争议,一部分人把 GPR119 归为生物胺受体,另外部分人将其归为大麻素受体。人源性 GPR119 的基因定位于 Xq26.1,该基因的开放阅读框架仅有一个外显子组成,不含内含子,其编码 335 个氨基酸。小鼠的 GPR119 也含有 335 个氨基酸,与人的同源性为 82%;大鼠的 GPR119 含有 468 个氨基酸,与人的同源性为 81%<sup>[3]</sup>。

人类 GPR119 的表达受限制,其表达的主要场所在胰腺、肝脏和胃肠道片段中。在胰腺中,主要是集中在胰腺  $\beta$  细胞表达;在肠道中,GPR119 在分泌 GLP-1 的 L 细胞群及分泌 GIP 的 K 细胞群中表达<sup>[4]</sup>。

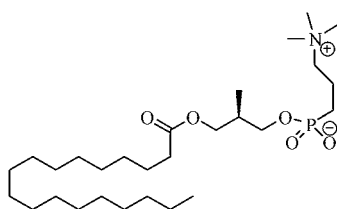
## 2 GPR119 的作用机制

GPR119 表达在特定的 K 细胞、L 细胞以及胰腺  $\beta$  细胞上,在这 3 种细胞中,GPR119 与激动剂结合导致腺苷酸环化酶的激活以及 cAMP 水平的上升。这直接促进 L 细胞、K 细胞及胰腺  $\beta$  细胞释放 GLP-1、GIP 以及胰岛素,同时 GIP 和 GLP-1 可以和胰岛  $\beta$  细胞上相应的受体结合,间接促进胰岛素的释放<sup>[5]</sup>。除此之外,GPR119 可以通过刺

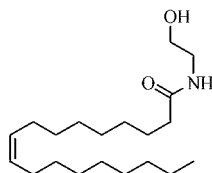
激 GLP-1 分泌增加,从而间接地改善胰岛素敏感性及降低体重<sup>[6]</sup>。总之,GPR119 激动剂能够有效地发挥控制血糖平衡、减轻体重等作用,从而达到治疗 2 型糖尿病及其相关代谢综合征的目的。

## 3 内源性 GPR119 配体

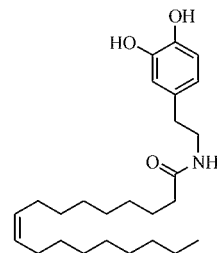
内源性 GPR119 配体可分为两类:磷脂类和脂肪酰胺类。溶血性卵磷脂(LPC,**1**)激活 GPR119,导致胞内 cAMP 积累和糖依赖的胰岛素分泌。脂肪酸酰胺(OEA,**2**)与 LPC 相比更能够促进 cAMP 水平的上升。OEA 作为 GPR119 较强活性的内源性配体吸引了人们的兴趣,相关的实验证明了这类化合物有很多的药理活性,包括通过与 PPAR- $\alpha$  受体相互作用,减少食物的摄取和体重的增加;通过影响脂肪细胞和肠细胞中脂肪酸转位酶的表达,增加脂肪酸的摄取;通过离子通道 TRPV1 的激活改变营养摄取的习惯<sup>[7]</sup>。同时,N-油酰多巴胺(OLDA,**3**)也是 GPR119 的内源性配体,它与 OEA 的作用类似。小鼠体内试验表明,OLDA (给药量为 100 mg/kg)能够促进 GLP-1 和 GIP 的释放,而在敲除 GPR119 的小鼠体内,这种影响不存在<sup>[8]</sup>。



1 LPC



2 OEA



3 OLDA

## 4 合成的 GPR119 激动剂

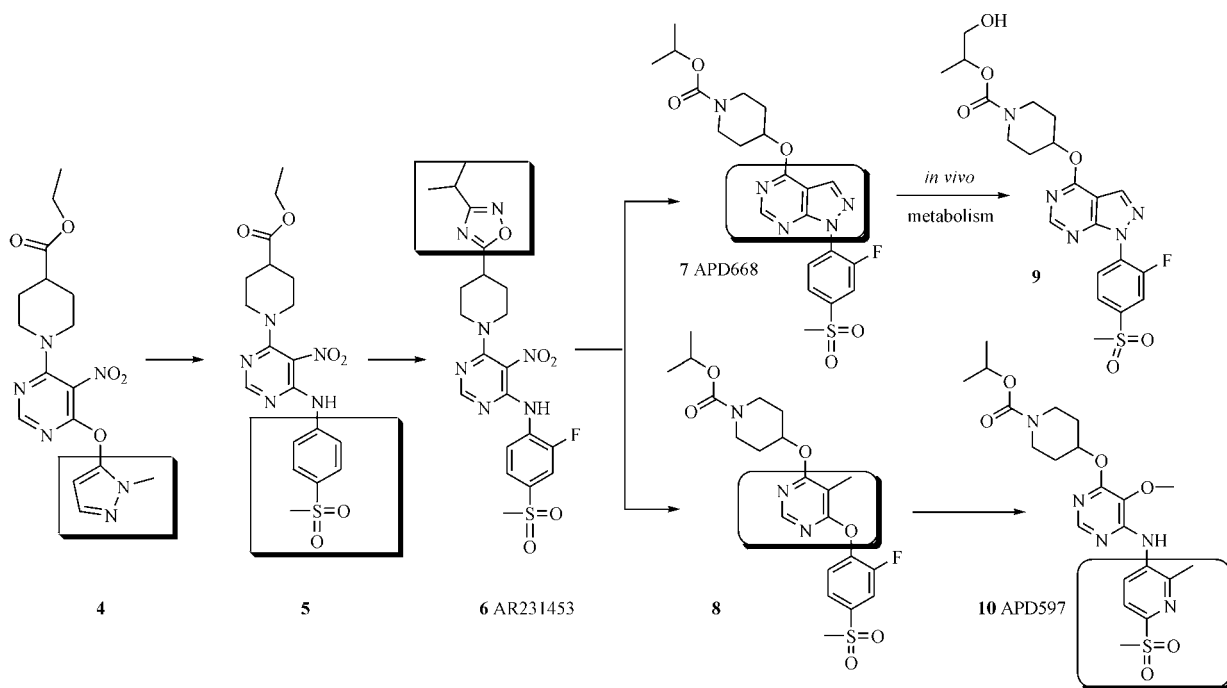
虽然内源性 GPR119 配体有治疗糖尿病的潜在能力,但是它的活性远远达不到要求,于是陆续出现了合成的 GPR119 激动剂,下面以不同的制药企业来介绍其合成的 GPR119 激动剂研究进展。

### 4.1 Arena 公司

Arena 公司通过高通量筛选得到苗头化合物 **4**,但它是一个反转的激动剂( $IC_{50} = 84$  nmol/L)。将它的苯环替换为吡啶,得到了化合物 **5**,产生 GPR119 的激动作用( $EC_{50} = 1.2$   $\mu$ mol/L)。将化合物 **5** 进一步优化:在哌啶环上用噁二唑代替不稳定的酯基,在苯胺 2 位引入了氟原子,得到了 AR231453(**6**),它是第一个人工合成的 GPR119 激动剂( $EC_{50} = 0.68$  nmol/L),虽然它有着较好的活性,但是生物利用度低,并且剂量大时毒性明显,这有可能与其水溶性差有关<sup>[9]</sup>。

鉴于上述原因,在 AR231453 上做了如下的修饰:首先

将母环由嘧啶环改为嘧啶并吡啶的结构,其次将哌啶环翻转并修饰成氨基甲酸酯的结构,得到了 APD668(**7**),它的水溶性也得到进一步的提高,且在不同种属间有良好的活性( $hEC_{50} = 0.47$  nmol/L,  $mEC_{50} = 0.98$  nmol/L,  $rEC_{50} = 2.51$  nmol/L)。然而 APD668 是细胞色素 CYP2C9( $IC_{50} = 0.1$   $\mu$ mol/L)的抑制剂,这导致在代谢过程中一个含有羟基的化合物(**9**)不断地积累,超过了预期的水平。为了解决 CYP2C9 的抑制作用,Arana 公司选择化合物 **8** 作为进一步修饰的先导物,因为化合物 **8** 与 APD668 相比有更低的 CYP2C9 抑制能力(CYP2C9  $IC_{50} = 5.3$   $\mu$ mol/L)。化合物 **8** 的修饰保持以下原则:在不提高血浆清除率的前提下,增加可代谢的位点。按照以上原则,得到了 APD597(**10**),它是第二代含嘧啶母核的激动剂,与上一代的激动剂相比,它有更好的水溶性和体内活性<sup>[10-11]</sup>。Arana 公司于 2008 年 12 月宣布暂停推进第一代 GPR119 激动剂 APD668,进而推动第二代 GPR119 激动剂 APD597 进入临床试验。



#### 4.2 Prosidion 公司

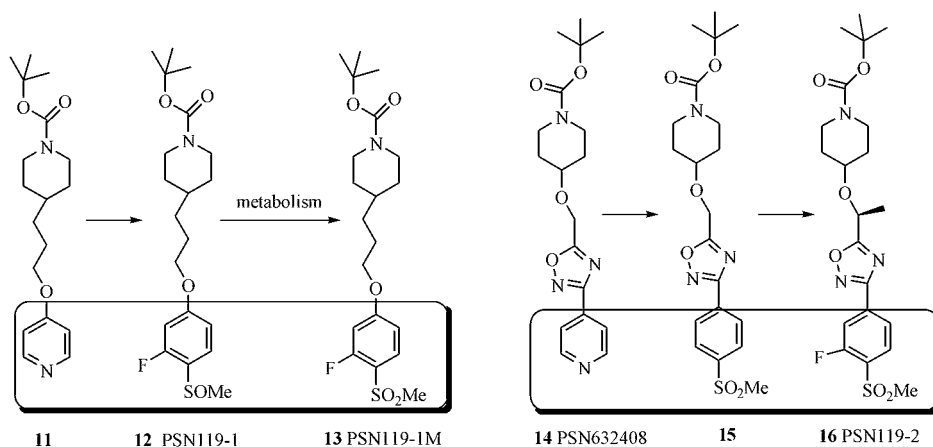
2007 年 Prosidion 公司的专利报道了一类 GPR119 激动剂,它们没有咪唑类的母环,取而代之是饱和的烃链或烯链。如化合物 **11** 是此种类型的一个苗头化合物 ( $EC_{50} = 0.5 \mu\text{mol/L}$ ),将此化合物的吡啶环改为 3-氟-4-甲亚砷基苯,得到化合物 PSN119-1 (**12**,  $EC_{50} = 0.5 \mu\text{mol/L}$ )。相关实验证明,PSN119-1 能够降低血糖、减少食物摄取,它可在血浆内代谢为化合物 PSN-119-1M (**13**,  $EC_{50} = 0.2 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[12]</sup>。

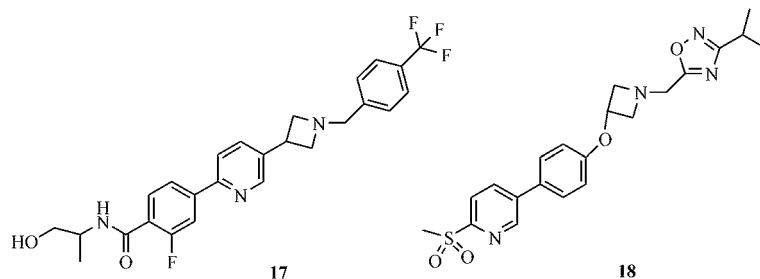
Prosidion 公司另外一系列的 GPR119 激动剂起源于化合物 PSN632408 (**14**,  $EC_{50} = 5.6 \mu\text{mol/L}$ ),保持其母核结构,将甲磺酰基苯替代其吡啶环,得到了化合物 **15** ( $EC_{50} = 3.8 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[13]</sup>。对化合物 **15** 进行如下修饰:在磺酰基邻位引入了氟原子,并且在咪唑和哌啶环之间的连接臂上引入甲基,使其旋光为 *R* 构型,得到了活性较好的 GPR119 激

动剂 PSN119-2 (**16**,  $EC_{50} = 0.4 \mu\text{mol/L}$ ),它能够促进 HIT-T15 细胞释放胰岛素 ( $EC_{50} = 18 \text{ nmol/L}$ ), GLUTag 细胞释放 GLP-1 ( $EC_{50} = 8 \text{ nmol/L}$ )。大鼠的经口糖耐量实验(给药量为  $10 \sim 30 \text{ mg/kg}$ )表明,化合物 **16** 能够降血糖、延迟胃排空、减少摄食量<sup>[14]</sup>。

最近 Prosidion 公司提出了含有氮杂环丁烷结构的 GPR119 激动剂,环丁烷的结构通过氧原子与偶联的芳环相连,同时将哌啶环上不稳定的氨基甲酸酯类改为芳香基团,主要是 1,2,4-咪唑类结构,得到了化合物 **17** 和 **18**。这两个化合物  $EC_{50}$  小于  $1 \mu\text{mol/L}$ ,大鼠的经口糖耐量实验表明,它们能够减少糖异生发生(给药量  $\leq 10 \text{ mg/kg}$ )<sup>[15]</sup>。

Prosidion 公司进入临床的药物是化合物 PSN821(结构未公开),目前它的 II 期临床试验已经结束。在临床前的研究表明,PSN821 能够有效地降糖,减轻体重<sup>[16]</sup>。





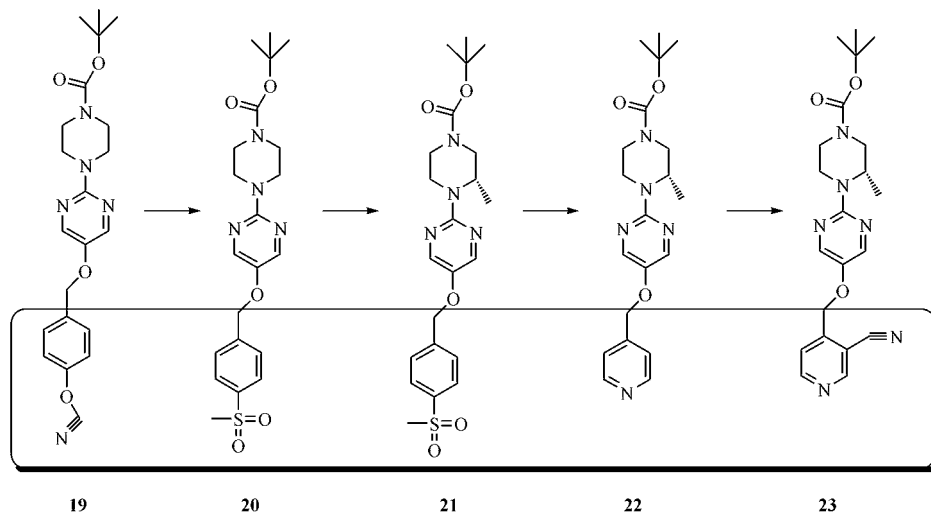
#### 4.3 AstraZeneca 公司

AstraZeneca 公司通过高通量筛选得到苗头化合物 **19** ( $EC_{50} = 78 \text{ nmol/L}$ ;  $\lg D_{7.4} = 4.2$ ; 溶解度  $< 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ), 并对化合物 **19** 进行了如下改造: 一方面将 3 个相邻的环拆开, 另一方面将氰基改为甲磺基, 得到化合物 **20** ( $EC_{50} = 65 \text{ nmol/L}$ ;  $\lg D_{7.4} = 3.2$ ; 溶解度为  $0.03 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ;  $MP = 201 \sim 202 \text{ } ^\circ\text{C}$ ), 虽然化合物 **20** 的活性和稳定性进一步增加, 但是它仍然存在在水溶性差的问题。化合物 **20** 的 X 射线晶体衍射图表明: ①疏水基团叔丁基可以阻止分子之间严重地堆积, 对晶格起到保护作用; ②叔丁基之间尾对尾, 甲磺之间头对头; ③嘧啶的 N 和极化的 C-H 间形成微弱的氢键; ④甲磺的 O 和甲磺的 C-H 间形成微弱的氢键。因此, 如果能够增加分子的不对称性和减弱分子间的氢键就能降低晶格能量, 从而增加水溶性。

将化合物 **20** 的哌嗪环上引入甲基, 得到了化合物 **21**

( $EC_{50} = 19 \text{ nmol/L}$ ;  $\lg D_{7.4} = 3.5$ ; 溶解度为  $1.7 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ;  $mp \ 173 \sim 174 \text{ } ^\circ\text{C}$ ), 与化合物 **20** 相比, 化合物 **21** 无论是活性还是溶解度均有较大提升, 但是仍然不够。化合物 **21** 的 X 射线晶体衍射图表明: ①最明显的变化是哌嗪环上的甲基, 甲基与整个分子平面是垂直的; ②虽然整个分子的不对称性增加了, 但是氢键数目基本没有什么变化。于是进行如下的改进: 首先将苯环改为吡啶环, 在吡啶环上进行修饰; 其次将甲磺基团整体移除。

基于以上改造得到化合物 **22** ( $EC_{50} = 621 \text{ nmol/L}$ ;  $\lg D_{7.4} = 3.4$ ; 溶解度为  $23 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ;  $mp \ 147 \sim 148 \text{ } ^\circ\text{C}$ ), 其最显著的变化是氢键数目明显减少。虽然化合物 **22** 的溶解性较好, 但是活性不佳, 于是对吡啶环和氨基甲酸酯的结构进行改造, 得到了化合物 **23** ( $EC_{50} = 6 \text{ nmol/L}$ ;  $\lg D_{7.4} = 3.3$ ; 溶解度为  $6 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ), 它有很好的活性和溶解性<sup>[17]</sup>。

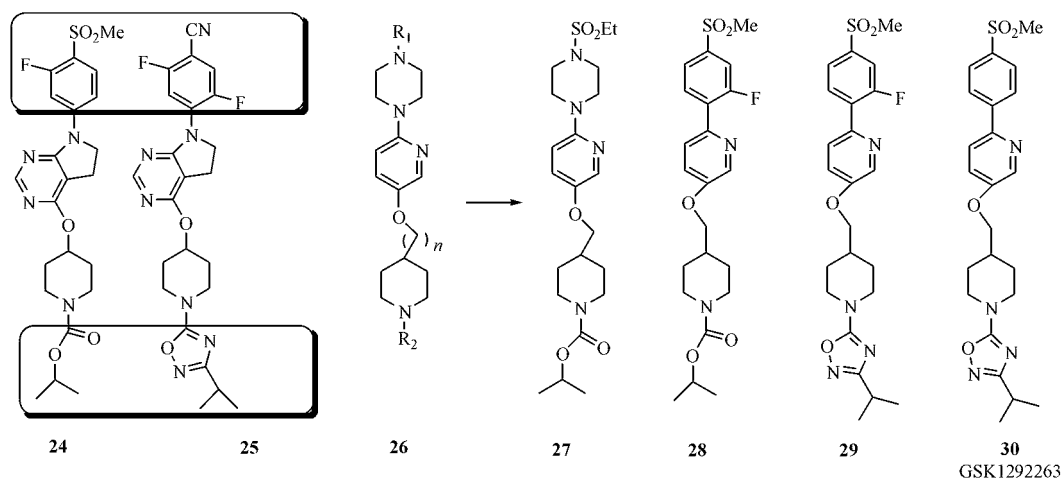


#### 4.4 GlaxoSmithKline 公司

2006 年 7 月 GlaxoSmithKline 公司首次推出两个 GPR119 激动剂 (**24** 和 **25**), 它们是将 Arena 系列的嘧啶并吡唑类母核改为嘧啶并二氢吡咯的结构。小鼠和大鼠的口服糖耐量实验表明, 化合物 **24** ( $EC_{50} = 40 \text{ nmol/L}$ ) 可以使糖的 AUC 下降 28% ( $30 \text{ mg/kg}$ ) 和 38% ( $10 \text{ mg/kg}$ ), 同时也能够增加大鼠对胰岛素的敏感性<sup>[18]</sup>。2010 年葛兰素公司又开发了另一类以嘧啶为母核的 GPR119 激动剂, 构

效关系的研究表明, 当化合物通式 **26** 的  $R_1$  为烷磺基、 $n = 1$ 、 $R_2$  为氨基甲酸酯的结构时, 活性相对较好 (如化合物 **27**  $EC_{50} = 0.3 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ), 但是它们的生物利用度偏低, 半衰期短, 因此有待于进一步探究<sup>[19]</sup>。

除了以上结构之外, 还有一个系列是以苯环偶联嘧啶为母核的化合物 (如 **28** 和 **29**), 目前此类结构中的 GPR119 激动剂 GSK1292263 (**30**) 已经完成 II 期临床试验 ( $hGPR119 \ EC_{50} = 6.9 \text{ nmol/L}$ ,  $rGPR119 \ EC_{50} = 6.7 \text{ nmol/L}$ )<sup>[20]</sup>。

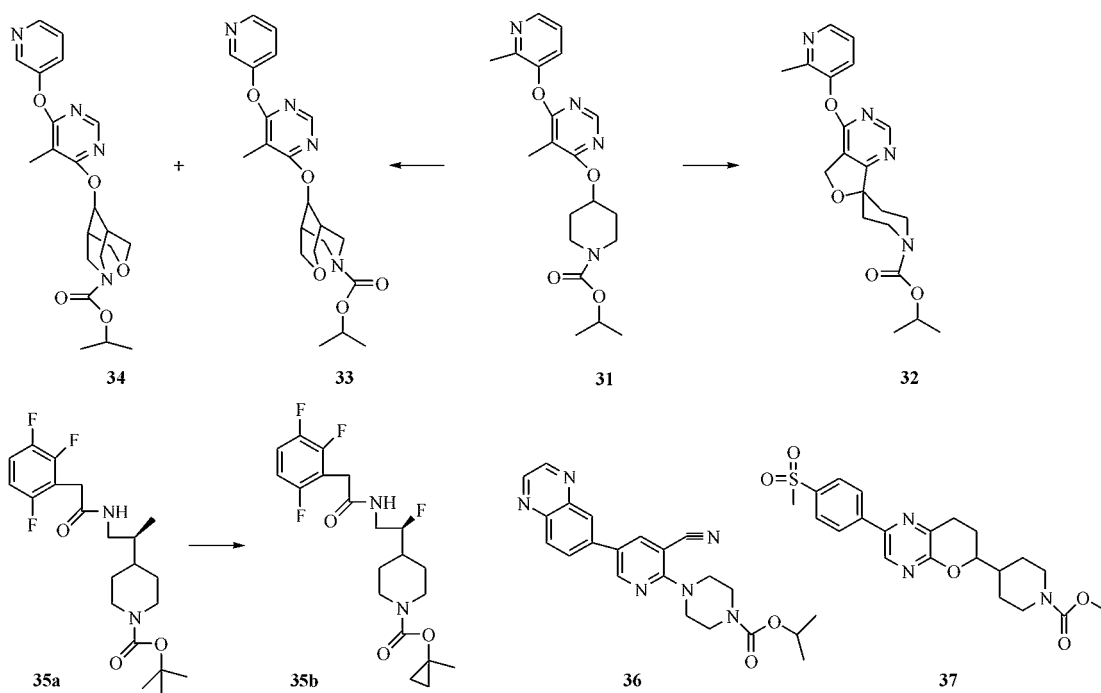


#### 4.5 Pfizer 公司

Pfizer 公司有多系列的 GPR119 激动剂,它们有着较好的药理活性。大多数是以化合物 **31** ( $EC_{50} = 14 \text{ nmol/L}$ ) 为先导化合物,经过改造得到化合物 **32** (活性未见报道)、化合物 **33** ( $EC_{50} > 10 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) 和化合物 **34** ( $EC_{50} = 65 \text{ nmol/L}$ ),其中化合物 **33** 为拮抗剂,化合物 **34** 为激动剂,这两个化合物的结构区别是化合物 **33** 的哌啶环为船式构象,而化合物 **34** 的哌啶环为椅式构象。基于此,猜测哌啶环的不同构象导致了其 N 上取代的氨基甲酸酯类结构与不同的氨基酸

受体结合,导致活性不同,因此有必要开发出含有椅式构象哌啶环的化合物<sup>[21]</sup>。

Pfizer 公司还设计合成了化合物 **35a** ( $EC_{50} = 13 \text{ nmol/L}$ ),它的活性虽然不错,但是脂溶性差,导致血浆清除率过高,因此进行改造得到化合物 **35b** ( $EC_{50} = 80 \text{ nmol/L}$ ),有着较低的清除率<sup>[22]</sup>。除此之外,Pfizer 公司还有以下系列的化合物,具有代表性的是化合物 **36** ( $EC_{50} = 786 \text{ nmol/L}$ )、化合物 **37** (活性未见报道)<sup>[23]</sup>。

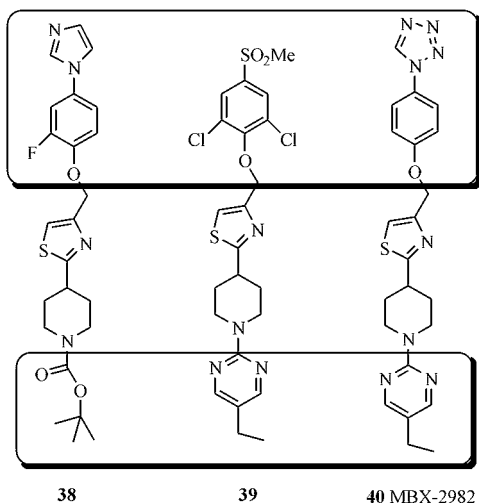


#### 4.6 Metabolex 公司

Metabolex 公司开发的 GPR119 激动剂大多数是以五元杂环为母核的化合物,它们的一端与哌啶的 4 位相连接,另外一端通过醚键与芳香基团相连接,相关实验表明这个系

列的活性基本都大于  $10 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ,如化合物 **38**,**39** 和 **40**<sup>[24-25]</sup>。其中,口服有效的 GPR119 激动剂 MBX-2982 (**40**)已经完成了 II 期临床试验,这个化合物的临床试验是和赛诺菲-安万特公司合作的。相关的实验表明,MBX-

2982 展现出了较好的降糖活性 ( $EC_{50} = 3.9 \text{ nmol/L}$ )<sup>[26]</sup>。

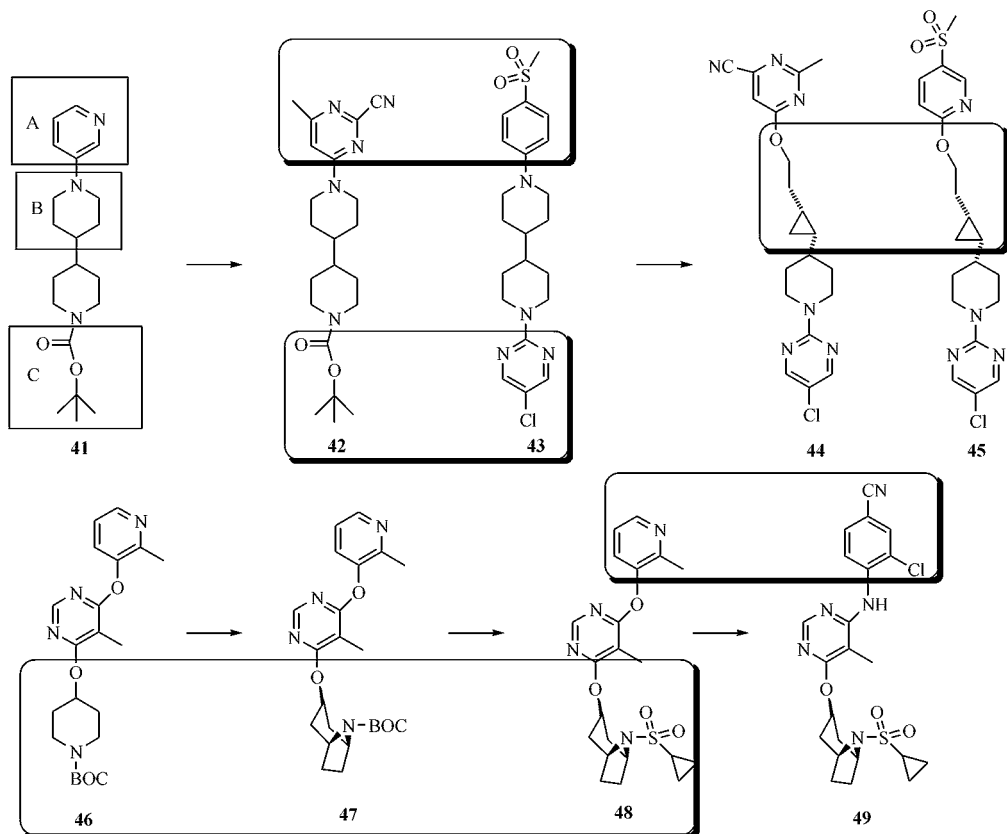


#### 4.7 Merck 公司

Merck 公司通过高通量筛选得到了化合物 **41** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 3\ 600 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ NA}$ ), 它是一个以双哌啶环为母核的化合物, 有着较弱的 GPR119 激动作用。于是进行了进一步的改造, 改造主要集中在 A、B、C 3

个部分。构效关系的分析表明, 当 A 部分改为取代的 2, 4-嘧啶或甲砒取代的芳环时活性较好, 如化合物 **42** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 2 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 2 \text{ nmol/L}$ )。当 C 部分改为 4-氯-2, 6-嘧啶时活性较好, 如化合物 **43** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 5 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 8 \text{ nmol/L}$ )。当 B 部分改为烷基取代的顺式环丙烷时活性较好, 如化合物 **44** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 2 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 2 \text{ nmol/L}$ ) 和化合物 **45** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 4 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 4 \text{ nmol/L}$ )。虽然化合物 **44** 的活性数据较好, 但是它会使得胆固醇升高, 因此选择化合物 **45** 作为候选药物<sup>[27-28]</sup>。

除此之外, Merck 公司还开发了一类与 APD597 (**10**) 类似的以嘧啶环为母核的 GPR119 激动剂。以化合物 **46** 为先导化合物 ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 15 \text{ nmol/L}$ ) 进行如下的改造: 首先将哌啶环改为桥环结构, 如化合物 **47** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 18 \text{ nmol/L}$ ), 其次将哌啶环桥 N 上的叔丁氧羰基改为砒基, 如代表性的化合物 **48** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 24 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 63 \text{ nmol/L}$ ), 最后将 3-甲基吡啶醚的结构改为取代苯环胺基的结构, 得到化合物 **49** ( $hGPR119 \text{ EC}_{50} = 3 \text{ nmol/L}$ ,  $mGPR119 \text{ EC}_{50} = 140 \text{ nmol/L}$ ), 它有着较好的活性<sup>[29-30]</sup>。

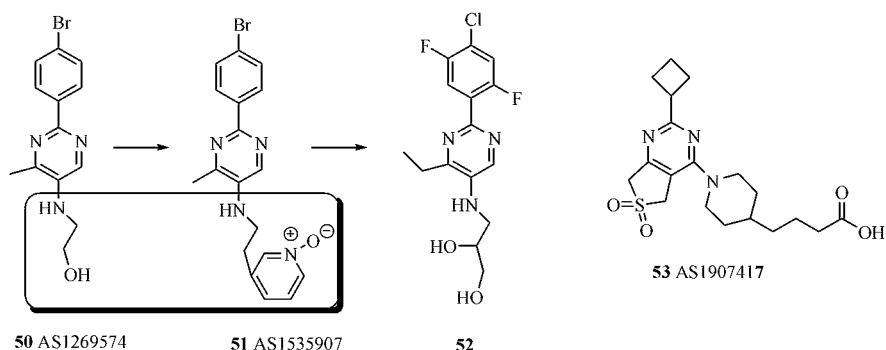


#### 4.8 Astellas 公司

Astellas 公司开发的 GPR119 激动剂大部分是以嘧啶环为母核的化合物, 研发首先通过高通量筛选得到了

AS1269574 (**50**,  $EC_{50} = 2.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )。相关实验表明, 它能够使 cAMP 水平上升、胰岛素释放增加并且对其他 G 蛋白偶联受体没有作用, 有较高的选择性<sup>[31]</sup>。为了得到活性更

高的化合物,对化合物 **50** 进行修饰:保留头部的溴取代的母核结构,将尾部的醇改为吡啶的氧化物,从而得到 AS1535907 (**51**,  $EC_{50} = 1.2 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[32]</sup>,活性提高,进一步修饰得到化合物 **52** ( $EC_{50} = 0.28 \mu\text{mol/L}$ ),展现了相对较好的活性<sup>[33]</sup>。

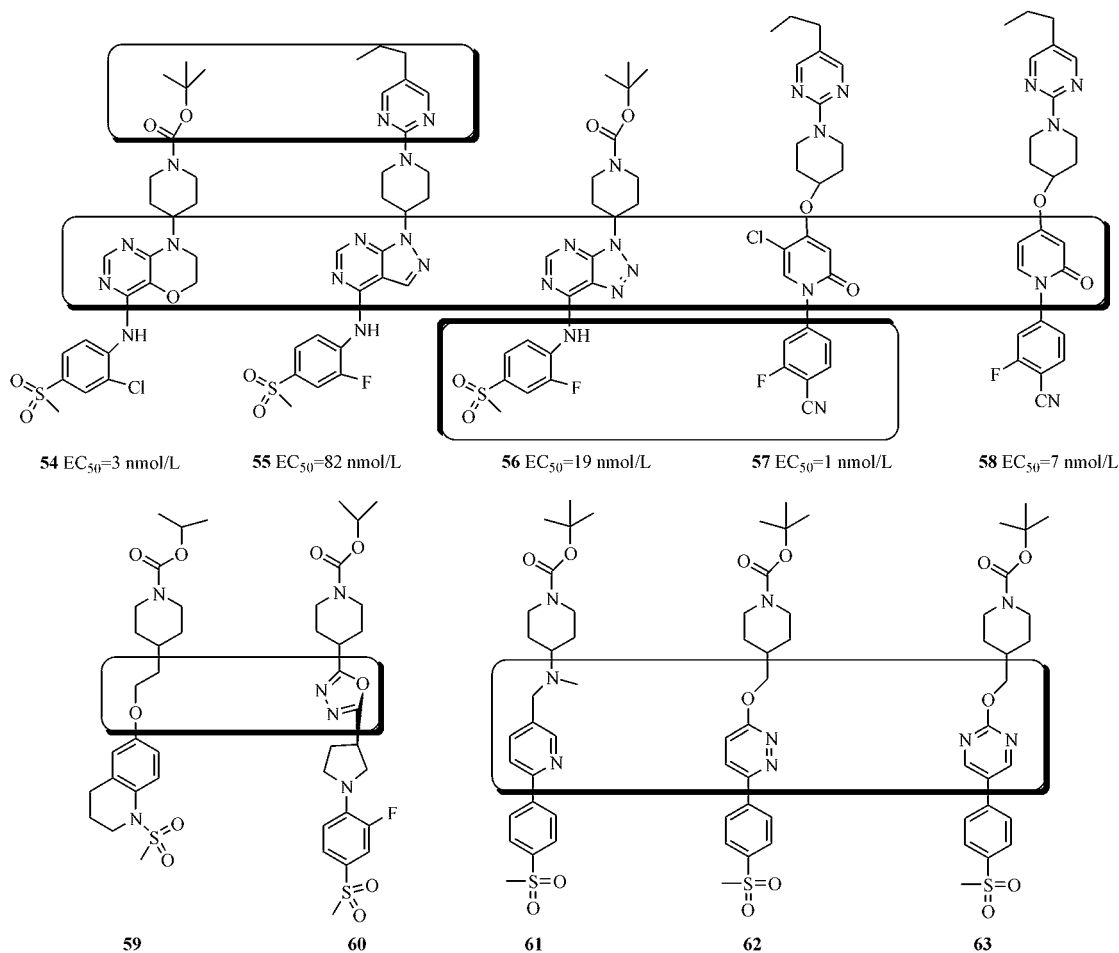


#### 4.9 其他公司

Bristol-Myers Squibb 公司的第 1 类 GPR119 激动剂是以并环为母核的结构,比如嘧啶并吗啉、嘧啶并吡咯、嘧啶并三氮唑的结构(如 **54** ~ **56**)。第 2 类化合物是以吡啶酮为母核的结构(如 **57** ~ **58**)<sup>[35]</sup>。

2007 年 2 月,Novartis 公司申请的 GPR119 激动剂专利

涉及以四氢异喹啉环为特征结构的化合物(化合物 **59**)<sup>[36]</sup>,同年,IRM 公司申请了一类以化合物 **60** 为代表的 GPR119 激动剂专利<sup>[37]</sup>。Biovitrum 公司也申请了 GPR119 激动剂专利,其结构特征显示,这些化合物中心芳环通过氨基或醚连接到哌啶环上,如化合物 **61**、**62**、**63** 的  $EC_{50}$  分别是 22, 46, 14 nmol/L,它们有着较好 GPR119 的激动作用<sup>[38]</sup>。



## 5 GPR119 激动剂药效团模型

朱孝云等<sup>[39]</sup>利用 Discovery Studio 2.1 成功地构建了 GPR119 激动剂药效团模型。他们主要是通过以下步骤:①选择 24 个具有不同结构特征且活性数值分布在 4 个数量级的 GPR119 激动剂作为训练集;②将以上训练集分子产生不同的构象并能量最小化;③产生 GPR119 激动剂药效团,并从中挑选出最好的药效团模型;④通过费歇尔验证、测试集验证以及 Decoy set 验证,最终得到合理的药效团模型。从图 1 可以看出,此药效团总共有 5 个特征:2 个氢键受体和 3 个疏水基团。这个药效团具有较好的预测活性,可作为设计 GPR119 激动剂的依据。

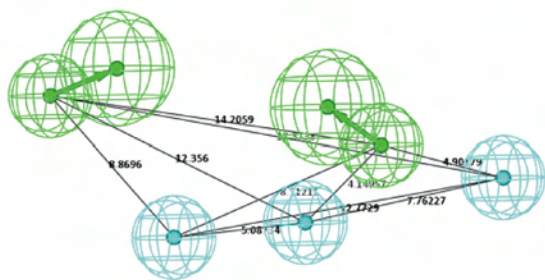


图1 GPR119 激动剂药效团模型<sup>[58]</sup>

## 6 本课题组对 GPR119 激动剂的研究

本课题组对 GPR119 激动剂 MBX-2982 (**40**) 的合成工艺进行改进。同时在 Discovery Studio 2.5 平台上构建 GPR119 激动剂药效团模型,通过分析其药效团特征并结合 MBX-2982 的结构特点,利用电子等排和骨架跃迁等药物设计原理,设计了 3 类与 MBX-2982 母核结构类似的新化合物。这些化合物已经完成了合成方面的工作,下一步准备对它们进行药理活性筛选方面的研究,期待它们有较好治疗 2 型糖尿病的潜力。

## 7 GPR119 激动剂的临床现状及展望

经过几年的发展,已有部分 GPR119 激动剂进入临床,其中 PSN-821、GSK-1292263 和 MBX-2982 已经进入了 II 期临床。2011 年 12 月阿斯利康公司宣布与 Prosidion 公司合作共同开发 PSN-821,它有希望进入 III 期临床。而 GSK-1292263 暂停开发,情况不明。MBX2982 已经暂停与赛诺菲的合作,Metabolex 公司正在为其寻找下一个合作伙伴(表 1)。

表1 部分 GPR119 激动剂的临床进展

化合物名称	开发公司	进展情况
PSN-821	AstraZeneca/ Prosidion	II 期临床
GSK-1292263	GlaxoSmithKline	II 期临床(于 2011 年暂停开发)
MBX-2982	Sanofi-Aventis/ Metabolex	II 期临床(与赛诺菲合作破裂)
APD-597	Ortho-McNeil/Arena	I 期临床结束后未继续研究

总之,GPR119 作为治疗 2 型糖尿病的新靶点,在胰岛素分泌通路的上游有调节血糖的能力。当 GPR119 被激活时,促进胰岛素、GIP、GLP-1 的释放增加,增加胰岛的敏感性,从而达到治疗糖尿病的效果。但是由于目前 GPR119 激动剂还处于开发的初期,其部分缺点尚不明朗,有待进一步研究。一旦它能够被成功开发,相信会给糖尿病患者带来福音。

## 参考文献

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27**(5): 1 047 - 1 053.
- [2] Eldor R, Raz I. Diabetes therapy-focus on Asia; second-line therapy debate; insulin/secretagogues [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, **28**(Suppl 2): 85 - 59.
- [3] Godlewski G. Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119 [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, **89**(4): 105 - 111.
- [4] Chu ZL, Jones RM, Carroll C, et al. A role for  $\beta$ -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release [J]. *Endocrinology*, 2007, **148**(6): 2 601 - 2 609.
- [5] Chu ZL, Carroll C, Alfonso J, et al. A role for intestinal endocrine cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide release [J]. *Endocrinology*, 2008, **149**(5): 2 038 - 2 047.
- [6] Dhayal S, Morgan NG. The significance of GPR119 agonists as a future treatment for type 2 diabetes [J]. *Drug News Perspect*, 2010, **23**(7): 418 - 424.
- [7] Overton HA, Babbs AJ, Doel SM, et al. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents [J]. *Cell Metab*, 2006, **3**(3): 167 - 175.
- [8] Overton HA, Fyfe MC, Reynet C, et al. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, **153**(Suppl 1): S76 - 81.
- [9] Semple G, Fioravanti B, Pereira G, et al. Discovery of the first potent and orally efficacious agonist of the orphan G-protein coupled receptor 119 [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(17): 5 172 - 5 175.
- [10] Semple G, Rena A, Fioravanti B, et al. Discovery of fused bicyclic agonists of the orphan G-protein coupled receptor GPR119 with *in vivo* activity in rodent models of glucose control [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(10): 3 134 - 3 141.
- [11] Semple G, Lehmann J, Wong A, et al. Discovery of a second generation agonist of the orphan G-protein coupled receptor GPR119 with an improved profile [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(4): 1 750 - 1 755.



- [12] Virginia MS, Shaline D, David MS, *et al.* The cytoprotective effects of oleylethanolamide in insulin-secreting cells do not require activation of GPR119 [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, **165** (8):2 758 – 2 770.
- [13] Ning Y, O'Neill K, Lan H, *et al.* Endogenous and synthetic agonists of GPR119 differ in signalling pathways and their effects on insulin secretion in MIN6c4 insulinoma cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, **155** (7):1 056 – 1 065.
- [14] Unmesh Shah. GPR119 agonists; a promising new approach for the treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders [J]. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2009, **12** (4):519 – 532.
- [15] Fyfe M. Azetidiny G-protein coupled receptor agonists; WO, 2009050523 [P]. 2009-04-23 [2012-10-09].
- [16] Jones RM, Leonard JN, Buzard DJ, *et al.* GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, **19** (10):1 339 – 1 359.
- [17] Scott JS, Birch AM, Brocklehurst KJ, *et al.* Use of small-molecule crystal structures to address solubility in a novel series of G protein coupled receptor 119 agonists; optimization of a lead and *in vivo* evaluation [J]. *J Med Chem*, 2012, **55** (11):5 361 – 5 379.
- [18] Katamreddy SR, Caldwell RD. Chemical compounds; WO, 2008008887 [P]. 2008-04-17 [2012-10-09].
- [19] Wu YL, Kuntz JD, Carpenter AJ, *et al.* 2,5-disubstituted pyridines as potent GPR119 agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20** (8):2 577 – 2 581.
- [20] Carpenter AJ, Fang J. Chemical compounds and uses; WO, 2010014593 [P]. 2010-02-04 [2012-10-09].
- [21] McClure K, Darout E, Guimar C, *et al.* Activation of the GPR119; a conformation-based hypothesis for understanding agonist response [J]. *J Med Chem*, 2011, **54** (5):1 948 – 1 952.
- [22] Mascitti V, Stevens B, Choi C, *et al.* Design and evaluation of a 2-(2,3,6-trifluorophenyl)acetamide derivative as an agonist of the GPR119 receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21** (5):1 306 – 1 309.
- [23] Raman Sharma, Heather Eng, Gregory S. Walker, *et al.* Oxidative metabolism of a quinoxaline derivative by xanthine oxidase in rodent plasma [J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, **24** (12):2 207 – 2 216.
- [24] Song J, Ma J. Aryl GPR119 agonists and uses thereof; WO, 2010008739 [P]. 2010-01-20 [2012-10-09].
- [25] Chen X, Cheng P. Heterocyclic receptor agonists for the treatment of diabetes and metabolic disorders; WO, 2008083238 [P]. 2008-07-10 [2012-10-09].
- [26] Wilson ME, Johnson J. Oxymethylene aryl compounds and uses thereof; WO, 2009123992 [P]. 2009-10-08 [2012-10-09].
- [27] Harris J. Spiro-condensed azetidine derivatives useful in treating pain, diabetes and disorders of lipid metabolism; WO, 2008033456 [P]. 2008-03-20 [2012-10-09].
- [28] Harris J. Azetidinone derivatives and methods of use thereof; WO, 2008033464 [P]. 2008-03-20 [2012-10-09].
- [29] Harris J. Pyrimidinone derivatives and methods of use thereof; WO, 2008130584 [P]. 2008-10-30 [2012-10-09].
- [30] Harris J. Pyrimidinone derivatives and methods of use thereof; WO, 2008130581 [P]. 2008-10-30 [2012-10-09].
- [31] Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, *et al.* Identification of a novel GPR119 agonist, AS1269574, with *in vitro* and *in vivo* glucose-stimulated insulin secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **400** (3):437 – 441.
- [32] Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, *et al.* Novel GPR119 agonist AS1535907 contributes to first-phase insulin secretion in rat perfused pancreas and diabetic db/db mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **402** (2):280 – 285.
- [33] Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, *et al.* Discovery and biological evaluation of novel 4-amino-2-phenylpyrimidine derivatives as potent and orally active GPR119 agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20** (17):5 235 – 5 246.
- [34] Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, *et al.* AS1907417, a novel GPR119 agonist, as an insulinotropic and  $\beta$ -cell preservative agent for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **40** (17):745 – 751.
- [35] Fevig JM, Wacker DA. [6,5]-bicyclic GPR119 agonists; WO, 2008137436 [P]. 2008-11-13 [2012-10-09].
- [36] Alper P, Azimioara M. Compounds and compositions as modulators of GPR119 activity; WO, 2009038974 [P]. 2009-03-26 [2012-10-09].
- [37] IRL L. Compounds and compositions as modulators of GPR119 activity; WO, 2008109702 [P]. 2008-09-12 [2012-10-09].
- [38] Brandt P, Johansson G. Pyridazine compounds for treating GPR119 related disorders; WO, 2008025799 [P]. 2008-03-06 [2012-10-09].
- [39] Zhu XY, Huang DD, Lan XB, *et al.* The first pharmacophore model for potent G protein-coupled receptor 119 agonist [J]. *E J Med Chem*, 2011, **46** (7):2 901 – 2 907.