

异甜菊醇衍生物的合成及抗肿瘤活性

刘 燕¹, 王婷婷^{1,2}, 陈 莉^{1*}

(¹ 中国药科大学天然药物化学教研室, 南京 210009; ² 镇江市药品检验所, 镇江 212000)

摘要 对异甜菊醇 C-环、D-环进行结构修饰与改造, 同时将其 C₁₉-COOH 成酯, 设计并合成了 9 个未见文献报道的新化合物(**5~13**), 所有目标化合物的结构均经 ESI-MS, IR, ¹H NMR 确定。采用 MTT 法测试了目标化合物对 HCT116, Huh7, SW620 及 HepG2 等细胞的抗肿瘤活性。初步研究结果表明, 化合物 **13** 表现出对人结肠癌 HCT116 细胞具有选择性抑制作用 ($IC_{50} = 3.57 \mu\text{mol/L}$), 与阳性对照舒尼替尼(sunitinib) ($IC_{50} = 5.62 \mu\text{mol/L}$) 活性相当, 化合物 **10** 对 HCT116, Huh7, SW620 均有较强抑制作用。

关键词 异甜菊醇; 衍生物; 结构修饰; 抗肿瘤; 合成

中图分类号 R914; R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)01-0048-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160106

引用本文 刘燕, 王婷婷, 陈莉. 异甜菊醇衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1):48–53.

Cite this article as: LIU Yan, WANG Tingting, CHEN Li. Synthesis and antitumor activity of isosteviol derivatives[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(1):48–53.

Synthesis and antitumor activity of isosteviol derivatives

LIU Yan¹, WANG Tingting^{1,2}, CHEN Li^{1*}

¹ Department of Natural Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

² Zhenjiang Institute for Drug Control, Zhenjiang 212000, China

Abstract To explore isosteviol derivatives with more potent antitumor activity, nine novel C-ring and/or D-ring modified compounds (**5~13**) were designed and synthesized. The structures of the derivatives were identified by IR, ¹H NMR and MS. Cytotoxicity of all the target compounds was tested by MTT method in HepG2, HCT116, Huh7 and SW620 cells, and the preliminary results showed that compound **13** exhibited a selective cytotoxicity ($IC_{50} = 3.57 \mu\text{mol/L}$) against HCT116 cell, and was comparable to that of sunitinib ($IC_{50} = 5.62 \mu\text{mol/L}$). Compound **10** has good inhibitory effects on HCT116, Huh7, SW620 cell lines.

Key words isosteviol; derivatives; structural modification; antitumor; synthesis

贝叶烷型四环二萜类化合物异甜菊醇(isosteviol)可由甜菊苷(stevioside)经酸水解获得(图 1), 也可由甜菊醇(steviol)在酸性条件下重排而得。异甜菊醇与甜菊醇互为同分异构体, 二者均为甜菊苷的代谢产物, 具有广泛的生物活性, 如诱导胰岛素分泌而作为胰岛素增敏剂用于治疗 2 型糖尿病^[1~2], 且在抗高血压、抗心肌缺血复灌损伤^[3]、抗肿瘤^[4~5]、抗菌^[6]等方面具有一定作用。但异甜菊醇无甜菊醇的急性毒性作用。

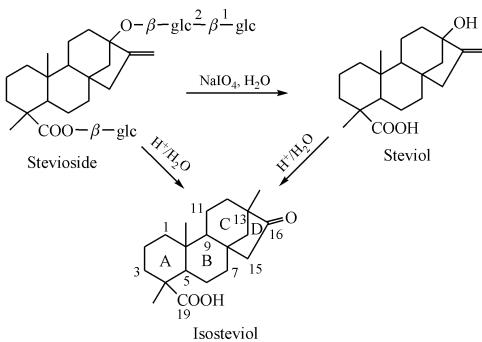


Figure 1 Structures of stevioside, steviol and isosteviol

近几年,异甜菊醇已成为化学及药学领域研究的焦点之一,主要原因是异甜菊醇具有独特的骨架,其ABC环均为六元环,D环为五元环,四个环稠和形成Janus骨架类型^[7],且脂溶性骨架和亲水性基团位于异甜菊醇分子同侧(图2),这种结构非常罕见,引起国内外学者的广泛关注^[7-9]。

迄今,对异甜菊醇进行的一系列结构修饰和改造研究多集中于D环的修饰改造及C₁₉-COOH酯化,并发现大多异甜菊醇衍生物在调血脂、降血糖、抑菌、抗肿瘤和抗炎等方面表现出更好的活

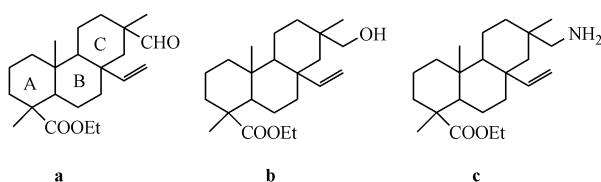


Figure 3 Structures of D-ring opened isoteviol derivatives

文献报道^[12-13],氰基通过氢键相互作用、共价相互作用、偶极相互作用以及π-π相互作用可增强配体与靶标蛋白的结合能力以及对其他靶标蛋白的选择性;同时,氰基为羰基、卤素等多种官能团的生物电子等排体;将氰基引入到药物小分子当中,可以通过阻断易代谢位点进而提高药物代谢稳定性。另有文献报道^[14],α,β-不饱和酮可对谷胱甘肽上的巯基进行Michael亲核加成以抑制谷胱甘肽-巯基-转移酶(GSTs)的活性,从而增加肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性以逆转肿瘤的耐药性。

因此,基于以上研究背景,本研究以异甜菊醇为先导化合物,对其C-环和D-环进行结构修饰。例如,在D-环引入羟肟基,或将D-环开环并在C-环分别引入氰基、双键、羰基及α,β-不饱和酮结构,同时将C₁₉-COOH分别成酯(乙酯或苄酯),设计合成一系列异甜菊醇衍生物,进而对所有目标化合物进行体外抗肿瘤活性初筛,寻找活性更佳的抗肿瘤化合物。

1 合成路线

目标化合物的合成路线见路线1。异甜菊醇与溴乙烷或氯苄反应得C₁₉酯化衍生物2或3,化合物2或3分别与盐酸羟胺在吡啶中反应得化合物4或5,再分别于乙腈中与对羟基苯甲酸回流生成化合物6或7^[16],化合物6或7经SeO₂作用可分别制得化合物8或9,而经双氧水氧化可制得化

性^[10-11],如Wu等^[10]合成的一系列D环开环且C₁₉-COOH成乙酯的衍生物a~f(图3),其中,化合物b,d,e对黑色素瘤B16-F10细胞的抑制作用较强,其IC₅₀分别为26,24,27.5 μmol/L。

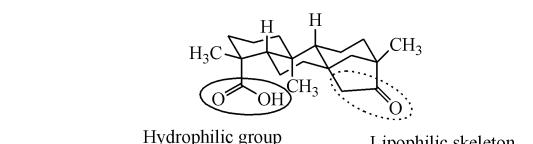
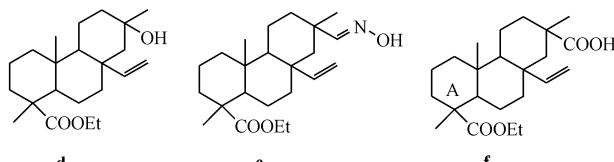


Figure 2 Structure of isoteviol



合物10或11,继而在2-碘酰基苯甲酸(IBX)作用下分别得化合物12或13^[16]。

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

IR采用KBr压片法,使用Nicolet Impact 410型红外光谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);¹H NMR采用TMS为内标,使用AV-300型核磁共振仪(德国布鲁克公司);MS采用HP1100LC/MSD质谱仪(安捷伦科技公司);熔点用毛细管法在RY-I型熔点测定仪(北京铭成基业科技有限公司)中测定(温度未校正)。

TLC板采用硅胶GF₂₅₄(青岛海洋化工厂生产)与浓度为0.8%的CMC-Na蒸馏水溶液搅拌均匀后铺制,经100~110℃活化1 h后放置于干燥器内保存备用,于紫外灯下(波长254 nm)显色;柱色谱采用200~300目硅胶(青岛海洋化工厂生产),干法或湿法装柱。其他试剂均为市售分析纯,除特别说明外,不经处理直接使用。

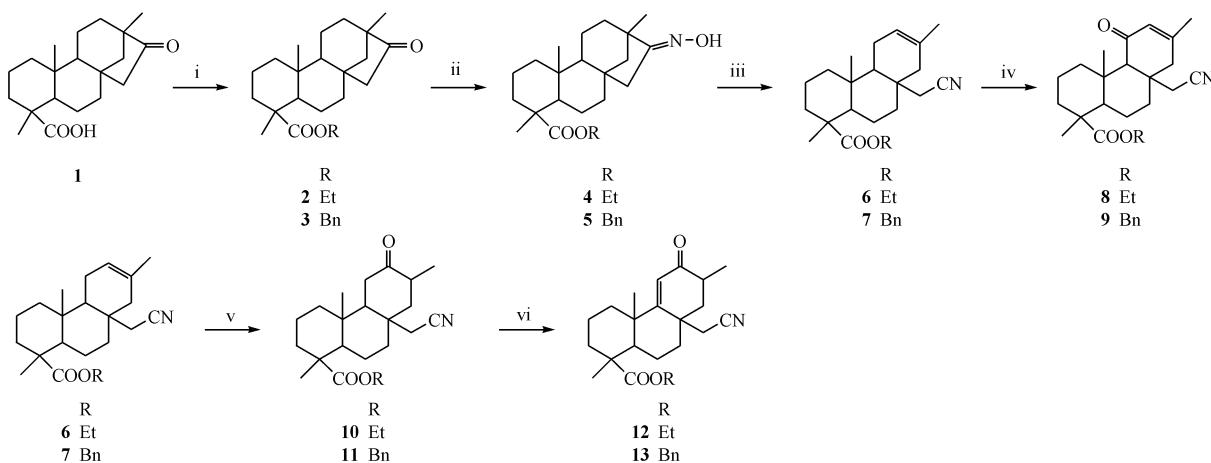
参照文献[10,15]合成化合物2~4。

2.2 化学合成

异甜菊醇乙酯(2) 将异甜菊醇(960 mg,3 mmol)溶于DMSO(20 mL)中,加入KOH(1.1 g,19 mmol),搅拌,缓慢滴加溴乙烷(260 μL,3.3 mmol),室温反应6 h后停止搅拌。反应液过滤,DMSO洗涤滤饼,合并滤液及洗涤液,倾入冰水

300 mL 中, 大量白色固体析出, 静置, 过滤, 滤饼用水充分洗涤, 干燥, 得白色固体 **2** (889.0 mg, 85.4%): mp 145~149 °C。

异甜菊醇苄基羧酸酯(3) 参照化合物 **2** 的制备方法, 由异甜菊醇与氯化苄反应制得化合物 **3** (90%), 白色固体: mp 97~99 °C。



Scheme 1 Synthesis route of isosteviol derivatives **2-13**

Reagents and conditions: i) EtBr, KOH, DMSO, 6 h, r. t. /BnCl, K₂CO₃, DMF, 50 °C, 6 h; ii) NH₂OH·HCl, pyridine, r. t., 5 h; iii) Ac₂O, p-TsOH, CH₃CN, 90 °C, 1 h; iv) SeO₂, 1,4-dioxane, reflux, 18 h; v) H₂O₂, HCOOH, CH₂Cl₂, r. t., 24 h; vi) IBX, DMSO, 80 °C, 10 h

16-肟基-异甜菊醇乙酯(4) 化合物 **2** (900 mg, 2.60 mmol)溶于吡啶 (20 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (280 mg, 4.06 mmol), 室温反应 24 h 后停止搅拌。反应液用适量水稀释, CH₂Cl₂ 萃取 (80 mL × 3), 合并有机相。有机层用 5% 稀盐酸溶液, 饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水分别洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 得白色泡沫状固体 **4** (776.1 mg, 82%): mp 110~114 °C; ESI-MS *m/z*: 384 [M + Na]⁺。

16-肟基-异甜菊醇苄基羧酸酯(5) 参照化合物 **4** 的制备方法, 由化合物 **3** 与盐酸羟胺反应制得目标化合物 **5** (92%), 白色泡沫状固体: mp 60~64 °C; C₂₇H₃₇NO₃; IR (KBr, *v*): 3 292, 2 948, 1 724, 1 453, 1 235, 1 153, 930, 737 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (5H, m, -CH₂C₆H₅), 5.18 (2H, m, C₂₁-H), 2.90 (1H, d, *J* = 14.31 Hz, C₁₅-H), 2.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C₁₅-H), 1.25 (3H, s), 1.18 (3H, s), 0.75 (3H, s); ESI-MS *m/z*: 446 [M + Na]⁺。

8α-(乙腈基)-1,4α,7-三甲基-十二氢化菲-1-羧酸乙酯(6) 将化合物 **4** (350 mg, 0.96 mmol)溶于乙腈 (10 mL), 氮气保护, 滴加醋酸酐 (270 μL), 回流反应 30 min 后向反应液中加入对甲苯磺酸 (270 mg, 0.63 mmol), 继续回流反应 1 h 后, 浓缩反应液, 乙醚萃取, 合并有机相, 有机层用 10% 氢

氧化钠溶液、饱和氯化钠溶液分别洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得白色固体 **6** (312 mg, 89%): mp 104~109 °C; C₂₂H₃₃NO₂; IR (KBr, *v*): 2 948, 2 849, 2 243, 1 721, 1 449, 1 145 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.37 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, C₁₂-H), 4.09 (2H, m, C₂₁-H), 2.58 (2H, m, C₁₅-H), 1.65 (3H, s, C₁₇-H), 1.28 (3H, m, C₂₂-H), 1.19 (3H, s), 0.69 (3H, s); ESI-MS *m/z*: 366 [M + Na]⁺。

8α-(乙腈基)-1,4α,7-三甲基-十二氢化菲-1-羧酸乙酯(7) 参照化合物 **6** 的制备方法, 由化合物 **5** 制得目标产物 **7** (85%), 白色固体: mp 99~101 °C; C₂₉H₄₁NO₂; IR (KBr, *v*): 3 432, 2 948, 2 847, 2 240, 1 723, 1 445, 1 149, 740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (5H, m, -CH₂C₆H₅), 5.37 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, C₁₂-H), 5.10 (2H, m, C₂₁-H), 2.45 (2H, m, C₁₅-H), 1.63 (3H, s, C₁₇-H), 1.19 (3H, s), 0.55 (3H, s); ESI-MS *m/z*: 428 [M + Na]⁺。

8α-(乙腈基)-1,4α,7-三甲基-5-氧代-十二氢化菲-1-羧酸乙酯(8) 将化合物 **6** (50 mg, 0.14 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (5 mL), 加入 SeO₂ (15 mg), 加热回流反应 18 h 后停止搅拌, 反应液用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭, 二氯甲烷 (15 mL × 3) 萃取, 合并

有机相。有机层用饱和食盐水洗涤3次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,快速柱色谱,淡黄色固体 $\mathbf{8}$ (18.5 mg,35%):mp < 50 °C; $C_{22}H_{31}NO_3$; IR(KBr, ν): 2 949, 2 847, 2 242, 1 720, 1 451, 1 150 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.85(1H, s, C_{12} -H), 4.11(2H, m, C_{21} -H), 2.69(2H, m, C_{15} -H), 1.63(3H, s, C_{17} -H), 1.31(3H, m, C_{22} -H), 1.18(3H, s), 0.79(3H, s); ESI-MS m/z : 380[M + Na]⁺。

8α -(乙腈基)-1,4 α ,7-三甲基-5-氧代-十二氢化菲-1-苄基羧酸酯($\mathbf{9}$) 参照化合物 $\mathbf{8}$ 的制备方法,由化合物 $\mathbf{7}$ 制得目标化合物 $\mathbf{9}$ (32%),淡黄色固体:mp < 50 °C; $C_{27}H_{33}NO_3$; IR(KBr, ν): 3 345, 2 949, 2 242, 1 720, 1 451, 1 150, 796 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32(5H, m, - $CH_2C_6H_5$), 6.85(1H, s, C_{12} -H), 5.21(2H, m, - $C(H_2)C_6H_5$), 2.58(2H, m, C_{15} -H), 1.65(3H, s, C_{17} -H), 1.19(3H, s), 0.69(3H, s); ESI-MS m/z : 442[M + Na]⁺。

8α -(乙腈基)-1,4 α ,7-三甲基-6-氧代十四碳氢化菲-1-羧酸乙酯($\mathbf{10}$) 将化合物 $\mathbf{6}$ (50 mg, 0.14 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL),并滴加甲酸(100 μ L)与双氧水(20 μ L),室温反应24 h。反应液用二氯甲烷(15 mL)稀释,饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水分别洗3次,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得白色固体 $\mathbf{10}$ (41.7 mg,78%):mp 115~120 °C; $C_{22}H_{33}NO_3$; IR(KBr, ν): 2 949, 2 850, 2 238, 1 720, 1 451, 1 150 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.09(2H, m, C_{21} -H), 2.58(2H, m, C_{15} -H), 1.62(3H, s, C_{17} -H), 1.28(3H, m, C_{22} -H), 1.17(3H, s), 0.63(3H, s); ESI-MS m/z : 382[M + Na]⁺。

8α -(乙腈基)-1,4 α ,7-三甲基-6-氧代十四碳氢化菲-1-苄基羧酸酯($\mathbf{11}$) 参照化合物 $\mathbf{10}$ 的制备方法,由 $\mathbf{7}$ 制得目标化合物 $\mathbf{11}$ (72%),白色固体:mp 94~97 °C; $C_{27}H_{35}NO_3$; IR(KBr, ν): 3 350, 2 945, 2 851, 2 245, 1 720, 1 451, 1 145, 798 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32(5H, m, - $CH_2C_6H_5$), 5.11(2H, m, C_{21} -H), 2.55(2H, m, C_{15} -H), 2.50(2H, m, C_{11} -H), 1.60(3H, s, C_{17} -H), 1.19(3H, s), 0.69(3H, s); ESI-MS m/z : 444[M + Na]⁺。

8α -(乙腈基)-1,4 α ,7-三甲基-6-氧代-十二氢化菲-1-羧酸乙酯($\mathbf{12}$) 将化合物 $\mathbf{10}$ (50 mg, 0.14 mmol)溶于DMSO(2 mL)中,搅拌,加入IBX(70 mg, 0.5 mmol),85 °C搅拌反应,TLC检测,12 h后停止搅拌,待反应液冷却至室温,向其中倾入乙醚(30 mL)稀释,有机层分别用5%碳酸氢钠水溶液(30 mL × 3),水(30 mL × 1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,经快速柱色谱(石油醚-乙酸乙酯,4:1)得白色固体 $\mathbf{12}$ (20.7 mg,39%):mp < 50 °C; $C_{22}H_{31}NO_3$; IR(KBr, ν): 2 949, 2 853, 2 241, 1 720, 1 451, 1 027 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.01(1H, s, C_{12} -H), 4.12(2H, m, C_{21} -H), 2.79(2H, m, C_{15} -H), 1.66(3H, s, C_{17} -H), 1.27(3H, m, C_{22} -H), 1.17(3H, s), 0.65(3H, s); ESI-MS m/z : 380[M + Na]⁺。

8α -(乙腈基)-1,4 α ,7-三甲基-6-氧代-十二氢化菲-1-苄基羧酸酯($\mathbf{13}$) 参照化合物 $\mathbf{12}$ 的制备方法,由化合物 $\mathbf{11}$ 制得目标化合物 $\mathbf{13}$ (35%),白色固体:mp < 50 °C; $C_{27}H_{33}NO_3$; IR(KBr, ν): 3 434, 2 947, 2 850, 2 245, 1 730, 1 451, 1 135 cm^{-1} ; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32(5H, m, - $CH_2C_6H_5$), 5.95(1H, s, C_{12} -H), 5.18(2H, m, C_{21} -H), 2.72(2H, m, C_{15} -H), 1.60(3H, s, C_{17} -H), 1.22(3H, s), 0.50(3H, s); ESI-MS m/z : 442[M + Na]⁺。

2.3 抗肿瘤活性评价

本研究共制得9个新化合物,并采用MTT法对所有目标化合物进行体外抗肿瘤活性初筛(表1)。取处于指数生长期状态良好的肿瘤细胞(HCT116, Huh7, SW620及HepG2细胞系),加入0.25%胰蛋白酶消化液,消化使贴壁细胞脱落,制成每毫升 2×10^4 ~ 4×10^4 个细胞的悬液。取细胞悬液接种于96孔板上,每孔180 μ L,周围用PBS液封,置恒温CO₂培养箱中培养24 h。加入受试药物,每孔20 μ L,培养48 h。将MTT试剂加入到96孔板中,每孔20 μ L,室温避光孵育4 h。负压吸引器吸进板内液体,每孔加入DMSO 150 μ L,平板摇床振摇5 min,溶解结晶。用酶联免疫检测仪在波长570 nm处每孔的吸收度。以舒尼替尼(sunitinib)为阳性对照。

Table 1 Inhibition activity of compounds 4–13 against HCT116, Huh7, SW620 and HepG2 cells

Compd.	IC ₅₀ /(μmol/L)			
	HepG2	HCT116	Huh7	SW620
4	>25	22.4	>25	>25
5	>25	18.7	19.2	16.2
6	>25	16.9	14.9	15.2
7	>25	23.5	>25	22.5
8	>25	18.3	21.2	20.3
9	>25	>25	23.7	>25
10	>25	9.1	9.5	8.9
11	>25	15.6	17.1	16.8
12	>25	15.5	16.1	14.9
13	>25	3.57	15.2	13.4
Isosteviol	>25	>25	>25	>25
Sunitinib	7.78	5.62	3.03	6.25

3 结果与讨论

3.1 目标化合物的抗肿瘤活性筛选

体外抗肿瘤活性初筛筛选结果显示,目标化合物对几种肿瘤细胞株表现出不同的细胞毒性;其中,所有目标化合物及母体化合物异甜菊醇对HepG2作用较弱,但几乎所有目标化合物对HCT116,Huh7,SW620细胞抗肿瘤活性均强于异甜菊醇;化合物6~13活性较化合物4、5强,其中化合物13对人结肠白细胞HCT116表现出明显的选择性,其细胞毒作用强于阳性对照舒尼替尼,化合物10对HCT116,Huh7,SW620均有较强抑制作用。

3.2 化合物初步构效关系讨论

初步构效关系分析可知:首先,C₁₉-COOH成不同酯对抗肿瘤活性有不同影响,保留D环的衍生物,C₁₉苄酯衍生物5的活性优于乙酯衍生物4;而D环开环的衍生物中,绝大多数C₁₉乙酯衍生物活性均优于C₁₉苄酯衍生物,如化合物6、8、10活性均强于相应的苄酯衍生物7、9、11。其次,所有衍生物中,C环羰基衍生物较C环双键衍生物抗肿瘤活性强,如化合物10对HCT116,Huh7,SW6203种肿瘤细胞的抑制活性均强于化合物6、8、12。总体上,D环开环衍生物较D环未开环衍生物活性好,如化合物6、8、10、12对HCT16细胞的IC₅₀分别为16.9,18.3,9.1,15.5 μmol/L,而化合物4的IC₅₀为22.5 μmol/L。

3.3 小结

本研究通过对异甜菊醇C环、D环进行结构

修饰、改造及C₁₉-COOH酯化,共设计合成9个未见文献报道的化合物。体外抗肿瘤活性筛选发现,大部分化合物具有一定的抗肿瘤活性,其中,D环开环且C环具有α,β-不饱和酮骨架及氰基取代的衍生物13表现出对人结肠癌HCT116细胞的选择性抑制作用(IC₅₀=3.53 μmol/L),与阳性对照舒尼替尼(IC₅₀=5.62 μmol/L)活性相当;同样具有D环开环但C环仅具有环己酮骨架及氰基取代的衍生物10对HCT116,Huh7,SW620均有较强抑制作用。该初步研究结果与预期设计基本一致,即引入α,β-不饱和酮骨架及氰基有利于提高此类衍生物的抗肿瘤活性,其深入的构效关系有待进一步研究。

参考文献

- [1] Nordenstoft I, Jeppesen PB, Hong J, et al. Isosteviol increases insulin sensitivity and changes gene expression of key insulin regulatory genes and transcription factors in islets of the diabetic KKAY mouse [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 939–949.
- [2] Ma J, Ma Z, Wang J, et al. Isosteviol reduces plasma glucose levels in the intravenous glucose tolerance test in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(4): 597–599.
- [3] Xu D, Li Y, Wang J, et al. The cardioprotective effect of isosteviol on rats with heart ischemia-reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2007, 80(4): 269–274.
- [4] Lin LH, Lee LW, Sheu SY, et al. Study on the stevioside analogues of steviolbioside steviol and isosteviol 19-alkyl amide dimers: synthesis and cytotoxic and antibacterial activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(9): 1117–1122.
- [5] Wong KL, Lin JW, Liu JC, et al. Antiproliferative effect of isosteviol on angiotensin-II-treated rat aortic smooth muscle cells [J]. *Pharmacology*, 2006, 76(4): 163–169.
- [6] Wu Y, Liu CJ, Liu X, et al. Stereoselective synthesis, characterization, and antibacterial activities of novel isosteviol derivatives with D-Ring modification [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(10): 2052–2069.
- [7] Lohelster C, Weckbecker M, Waldvogel SR. (–)-Isosteviol as a versatile ex-chiral-pool building block for organic chemistry [J]. *Eur J Org Chem*, 2013, 2013(25): 5539–5554.
- [8] Mosettig E, Beglinger U, Quitt P, et al. The absolute configuration of steviol and isosteviol [J]. *J Am Chem Soc*, 1963, 85(15): 2305–2309.
- [9] Dolder F, Lichti H, Mosettig E, et al. The structure and stereochemistry of steviol and isosteviol [J]. *J Am Chem Soc*, 1960, 82(1): 246–247.
- [10] Wu Y, Dai GF, Yang JH, et al. Stereoselective synthesis of 15-

- and 16-substituted isosteviol derivatives and their cytotoxic activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(6): 1818–1821.
- [11] Wang TT, Liu Y, Chen L. Synthesis and cytotoxic activity of nitric oxide-releasing isosteviol derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **24**(9): 2202–2205.
- [12] Wang J, Liu H. Application of nitrile in drug design [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2012, **32**(9): 1643–1652.
- [13] Qiao YX, Mao Y, Huang ZJ, et al. Synthesis and antitumor activities of novel CDDO-Me analogues [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2015, **46**(1): 16–27.
- [14] Zhao GS. Design, synthesis and anticancer activity of α,β -unsaturated carbonyl derivatives (GST π 抑制剂 α,β -不饱和酮衍生物的设计、合成及其抗肿瘤活性研究) [D]. Jinan: Shandong University, 2006.
- [15] Hutt OE, Doan TL, Georg GI. Synthesis of skeletally diverse and stereochemically complex library templates derived from isosteviol and steviol [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(7): 1602–1605.
- [16] Liu JH, Tang J, Zhu ZF, et al. Design, synthesis, and anti-tumor activity of novel betulinic acid derivatives [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, **16**(1): 34–42.

• 新 趋 势 •

Evaluate Pharma 预测:2016 年上市的十大潜力药品(1)

2015 年美国 FDA 共批准 45 个新药,较 2014 年多 4 个,创下近 10 年来历史最高峰。在 2015 年获批的 45 个新药中,有新分子实体(NME)33 个,生物制品(BLA)12 个。其中,共获批 14 个抗肿瘤药物,6 个心血管药物,5 个精神类药物和 2 个抗感染药物。值得一提的是,在获批的 45 个新药中,备受业内瞩目的慢性心衰药 Entresto 是近 25 年来该治疗领域的一次重要发现,Entresto 的问世有望颠覆 10 多年来从未升级过的慢性心衰的治疗方案,并有望成为未来的重磅炸弹。

可以说,刚结束不久的 2015 年的确收获不少,但 2016 年更值得期待。近日,Evaluate Pharma 预测了 2016 年上市的 10 大潜力品种。在这 10 大潜力品种中,有 6 个 NME,4 个 BLA。Evaluate Pharma 预测:除用于治疗子宫内膜异位症的 Elagolix 外,其余 9 个品种均有望将于 2020 年突破 10 亿美元以上的销售额。

1. 替诺福韦艾拉酚胺(Tenofovir Alafenamide)

替诺福韦艾拉酚胺(TAF)属核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI),它是替诺福韦(TDF)的前体药物。TAF 和 TDF 具有相同的作用机制、抗病毒谱和耐药突变点,且与所有的 NRTI 显示协同作用。与 TDF 相比,TAF 的抗病毒活性更强。研究结果证实,TAF 在血浆和组织中的稳定性比 TDF 更好,进入 HBV 感染的细胞后仍能保持最大程度的完整性。本品的临床优势表现为:在肝细胞和淋巴组织中低浓度即能获得较好的疗效,其抗病毒效应非常高,所需剂量仅为 TDF 的 1/12~1/30,而细胞内浓度高 4 倍,血浆内浓度低 90%,且安全性优于 TDF,主要表现在对肾功能和骨密度的改变较轻。预计到 2020 年该药物的销售额将达到 37 亿美元。

2. 阿替珠单抗(Atezolizumab)

阿替珠单抗是一种人源单克隆抗体,它通过干预肿瘤细胞和肿瘤浸润的免疫细胞的 PD-L1 蛋白表达,对 T 细胞有激活作用。阿替珠单抗对多种实体瘤均表现出良好的疗效。临床试验证实,阿替珠单抗可使病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮细胞膀胱癌患者的肿瘤体积缩小。此外,阿替珠单抗联合标准化疗方案对进展期非小细胞肺癌有效。预计到 2020 年该药物的销售额将达到 26 亿美元。

3. Ocrelizumab

Ocrelizumab 是一种完全人源化抗 B 细胞 CD20 抗原抑制剂单克隆抗体,主要用于治疗多发性硬化症和类风湿关节炎。Ocrelizumab 的临床优势表现在:对疾病的控制能力更强,抗体依赖细胞细胞毒性更强,免疫性更低,疗效更加明显。值得一提的是,现有用于治疗 MS 的药物需每日给药 1 或 2 次,而 Ocrelizumab 仅每 6 月注射一次,其独特的给药周期可显著改善患者的依从性。一旦 Ocrelizumab 获准上市,无疑将成为该领域的佼佼者。预计到 2020 年该药物的销售额将达到 21 亿美元。

4. 格佐普韦/依巴司韦(Grazoprevir/Elbasvir)

格佐普韦/依巴司韦治疗方案为 1 次/天,疗程为 12 周,或 24 周。格佐普韦/依巴司韦的临床优势在于对肝硬化代偿期、初治失败患者的 SVR 率均超过 90%。此外,格佐普韦/依巴司韦对 HCV/HIV 共同感染的患者,SVR 率可达 87%~97%。本品不良反应主要有疲乏、头痛、恶心、轻度贫血、ALT/AST 轻度升高。预计到 2020 年该药物的销售额将达到 21 亿美元。

(新康界,本刊有删改)