

· 药学前沿 ·

乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂的研究进展

梅连阔¹, 魏强强², 张惠斌^{1*}, 周金培²

(中国药科大学¹ 新药研究中心; ² 药物化学教研室, 南京 210009)

摘要 非酒精性脂肪肝病是以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的代谢性疾病, 脂肪主要以甘油三酯的形式存在, 由甘油和脂肪酸通过酯化作用形成; 而且肿瘤细胞中脂肪酸的合成异常活跃, 明显高于正常细胞, 为肿瘤细胞旺盛的增殖、发育过程中生物膜的形成、信号分子和能量的产生提供必要的脂质底物。乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 是脂肪酸从头合成过程的限速酶, 同时也是催化该脂肪酸合成通路中第一步反应的酶; 其催化生成的产物丙二酰辅酶 A 亦能抑制脂肪酸的氧化。因此, ACC 抑制能降低脂肪酸合成和促进脂肪酸氧化, 降低体内脂肪酸的含量, 进而减弱肝细胞内脂肪的堆积来达到改善非酒精性脂肪肝病; 同时体内脂肪酸含量的降低使肿瘤细胞发育所必须的脂质底物得不到满足, 从而能够抑制肿瘤组织的发育, 所以乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂有望成为新型治疗非酒精性脂肪肝病和肿瘤的药物。本文对 ACC 的结构特点、作用机制及其抑制剂的研究进展进行了综述。

关键词 乙酰辅酶 A 羧化酶; 乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂; 非酒精性脂肪肝病; 肿瘤; 进展

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2019)03–0253–12

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20190301

引用本文 梅连阔, 魏强强, 张惠斌, 等. 乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(3): 253–264.

Cite this article as: MEI Liankuo, WEI Qiangqiang, ZHANG Huibin, *et al.* Research progress in acetyl-CoA carboxylase inhibitors[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(3): 253–264.

Research progress in acetyl-CoA carboxylase inhibitors

MEI Liankuo¹, WEI Qiangqiang², ZHANG Huibin^{1*}, ZHOU Jinpei²

¹Center of New Drug Research; ²Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by excessive fat deposition in hepatocytes, fat accumulates mainly in the form of triglycerides, triglycerides derive from esterification of glycerol and free fatty acids; and the synthesis of fatty acid is abnormally active in tumor cells, which is significantly higher than that of normal cells, providing necessary lipid substrates for the formation of biofilms, the production of signaling molecules and energy during the proliferation and development of tumor cells. Acetyl-CoA carboxylase (ACC) is the limiting-rate enzyme of *de novo* lipogenesis. And it is also an enzyme that catalyzes the first step of the fatty acid synthesis pathway; its catalyzed product, malonyl-CoA, also inhibits the oxidation of fatty acids. ACC inhibition can reduce fatty acid synthesis and promote fatty acid oxidation, which reduce the amount of fatty acids in the body. Hence, attenuating fat accumulation could improve NAFLD, and reduction of fatty acid content inhibits development of tumor tissues because lipid substrates could not satisfy the requirement of cancer cells. Therefore, ACC inhibitors have potential to be the novel drugs that can treat NAFLD and cancer. The recent research progress on ACC inhibitors is reviewed in this paper.

Key words acetyl-CoA carboxylase; acetyl-CoA carboxylase inhibitors; non-alcoholic fatty liver disease; tumor; progress

This study was supported by the National Scientific and Technological Major Project for Significant New Drugs Creation (No. 2013ZX09301303-002)

收稿日期 2018-12-15 * 通信作者 Tel: 025–83271302 E-mail: zhanghb80@163.com

基金项目 “重大新药创制” 国家科技重大专项资助项目 (No. 2013ZX09301303-002)

随着人们生活水平的不断提高,非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在全世界的发病率不断上升,已经成为威胁人类健康的巨大隐患^[1],在我国更成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[2-3]。该病是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[4],包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatosis hepatitis, NASH)及其相关肝硬化^[5]。1953年, Medes 等^[6]研究发现肿瘤细胞具有脂肪代谢异常旺盛的特点;且相比于正常细胞主要优先依靠外源摄取满足自身脂肪需求^[7],肿瘤细胞的脂肪则主要来源是自身胞内的全新脂肪合成(de novo lipogenesis, DNL)^[8],其合成速率与正常人体脂肪合成最旺盛的肝脏相当。脂肪酸参与肿瘤形成主要有3个方面:(1)参与肿瘤细胞膜磷脂的形成^[9];(2)为肿瘤细胞增殖和存活提供能量;(3)用于合成一系列促肿瘤生长的脂质信号分子^[10]。因此,寻找调控脂肪代谢的有效靶点,开发研究可以有效改善脂肪代谢异常的药物显得尤为重要。乙酰辅酶A羧化酶(ACC)作为脂肪酸合成代谢第一步反应的限速酶和关键酶,在肥胖、糖尿

病、非酒精性脂肪肝病以及肿瘤的发生、发展等方面起着至关重要的作用^[11-12]。ACC的抑制主要是通过抑制脂肪酸合成和促进脂肪酸的氧化从而发挥作用^[13]。本文将对ACC的结构特点、作用机制及其抑制剂的研究进展进行综述。

1 ACC的结构和生物学功能

1.1 ACC的结构和功能

ACC存在于胞液中,是一种依赖生物素的变构羧化酶,主要催化依赖ATP的乙酰辅酶A(acetyl-CoA)转化为丙二酰辅酶A(malonyl-CoA)^[14](图1)。其结构主要由羧基转移酶域(carboxyl transferase domain, CT)、生物素羧基载体蛋白(biotin carboxy carrier protein, BCCP)和生物素羧化酶域(biotin carboxylase domain, BC)组成^[15]。乙酰辅酶A转化为丙二酰辅酶A的生理过程如下:首先,在ATP的参与下,碳酸氢根离子与结合在BC域的生物素生成生物素-羧酸盐复合物^[16],后者经过一狭窄的蛋白酶体通道转运至CT域,羧酸根离子由生物素-羧基复合物转移至乙酰辅酶A,从而生成丙二酰辅酶A^[17]。

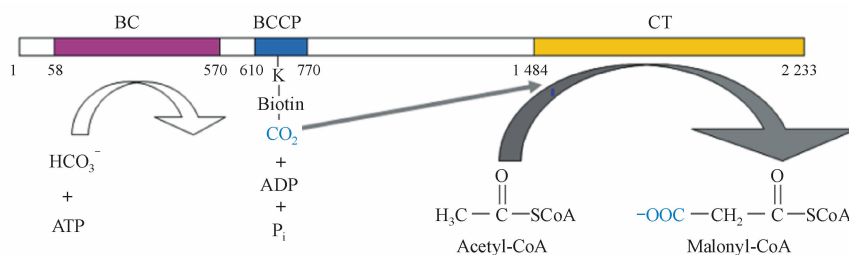


图1 ACC单体的结构组成及丙二酰辅酶A的生成

BC:生物素羧化酶域;BCCP:生物素羧基载体蛋白;CT:羧基转移酶域;ATP:腺嘌呤核苷三磷酸;ADP:二磷酸腺苷;Acetyl-CoA:乙酰辅酶A;Malonyl-CoA:丙二酰辅酶A

ACC有两种亚型:ACC1和ACC2,分别由不同的基因编码,且分布迥异^[18]。ACC1存在于细胞质内,主要高表达于脂肪生成活跃组织,如肝脏、脂肪组织、乳腺等,调节脂肪酸的合成^[19];其在这些组织内催化生成的丙二酰辅酶A可作为长链脂肪酸从头合成碳链延长的C2供体,进而合成三酰甘油和磷脂^[20]。ACC2则主要存在于线粒体外膜上,高表达于脂肪氧化活跃组织,如骨骼肌、心脏等,调节脂肪酸的氧化^[21];其在这些组织催化生成的丙二酰辅酶A是脂肪酸氧化的有效抑制剂,因为长链乙酰辅酶A通过肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine

palmitoyl transferase 1, CPT-1)转运至线粒体内,从而进行 β 氧化,而ACC2催化生成的产物丙二酰辅酶A是CPT-1的有效抑制剂^[22],故而起到抑制脂肪酸氧化的作用。

1.2 ACC的抑制机制

细胞内ACC的调节机制较为简单,主要受上游腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)磷酸化调控^[23]。ACC二聚化是其活性所必需的,BC结构域的C末端有一段氨基酸侧链,上游的AMPK可以磷酸化该氨基酸侧链上的Ser117,使得该侧链折叠并与Arg277结合,阻碍

ACC 二聚体的形成,从而抑制 ACC 的活性^[24]。

由前所述,丙二酰辅酶 A 的生成需由 BC 域和 CT 域共同参与;故而对 ACC 的抑制可以通过化学小分子对 BC 或者 CT 结构域的反应来实现。先以化合物 ND-630 为例,其作为 BC 结构域的抑制剂,既不会直接激活 AMPK 活性,亦不会阻碍 AMPK 对 ACC 的磷酸化,而是直接与 Arg277 形成关键氢键作用,模拟磷酸化后的 Ser222,阻碍 ACC 二聚化的发生。其次以化合物 CP-640186 为例,其作为 CT 结构域的抑制剂,通过占据生物素-羧基复合物在乙酰基转化为丙二酰基过程中作用于 CT 域的位置,从而阻断羧化反应的发生而起到抑制 ACC 活性的作用^[25]。

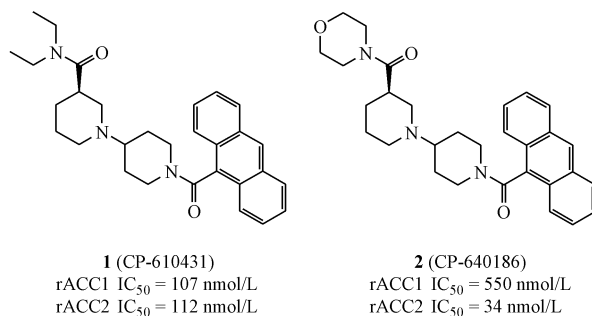
2 ACC 抑制剂的研究进展

迄今为止,虽无小分子 ACC 抑制剂作为治疗药物上市,但 ACC 在脂肪代谢方面的突出作用,使其成为寻找新型治疗非酒精性脂肪肝病等代谢性疾病和肿瘤的热门靶点。自 2003 年 Pfizer 公司公布第 1 个小分子 ACC 抑制剂 CP-610431 (**1**) 以来,时至今日各大制药公司如 Gliead、Nimbus、Bayer、Takeda、Boehringer Ingelheim 等对该靶点的临床研究正努力进行中,现有处于临床 II 期研究 2 个、临床 I 期研究 1 个、临床前研究 1 个,且都处于活跃研究状态,有多个小分子处于生物活性评价阶段。治疗的疾病多涉及肝脏代谢性疾病 (NASH 等)、肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 以及非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 等。现根据文献报道的 ACC 抑制剂按其所在研公司分类并进行综述。

2.1 Pfizer 公司

2003 年, Pfizer 公司通过计算机高通量筛选得到第 1 个小分子 ACC 抑制剂 CP-610431 (**1**) (大鼠肝脏 ACC1 IC_{50} = 107 nmol/L, 大鼠骨骼肌 ACC2 IC_{50} = 112 nmol/L), 并以此为结构基础进行结构优化得到 **2** (CP-640186) (大鼠肝脏 ACC1 IC_{50} = 550 nmol/L, 大鼠骨骼肌 ACC2 IC_{50} = 34 nmol/L)。化合物 CP-640186 不仅可以促进 C2C12 细胞内脂肪酸氧化 (ACC2 EC_{50} = 57 nmol/L), 明显降低小鼠体内肝脏、比目鱼肌、四头肌、心肌的丙二酰辅酶 A

水平 (EC_{50} 分别为 55, 6, 15, 8 mg/kg), 还可以抑制正常小鼠、CD1 小鼠、ob/ob 小鼠体内脂肪酸的合成 (EC_{50} 分别为 13, 11, 4 mg/kg)^[26]。后续研究进一步揭示了 CP-640186 与 ACC 的结合位点及方式^[27], 共晶 (PDB: 1W2X) 显示该化合物嵌入到 ACC 二聚体的夹缝中, 并与 Glu-2026 和 Gly-1958 形成关键氢键作用, 通过阻断生物素底物与 CT 域的结合而抑制 ACC 的活性。



为进一步降低化合物的熵以提高分子与蛋白的亲合力, Pfizer 公司参照 CP-640186 与 ACC 的结合方式, 开发了螺苯并二氢吡喃酮类 ACC 抑制剂。化合物 **3** 在表现出较好的 ACC 抑制活性的同时, 也具有较高的肝微粒体清除率 (human liver microsomal clearance, HLM) (hACC1 IC_{50} = 22 nmol/L, hACC2 IC_{50} = 48 nmol/L, lgD (pH = 7.4, 下同) = 3.8; CL_{int} = 86 mL · min⁻¹ · kg⁻¹)。故以芳杂环取代亲脂性较高的苯环得到化合物 **4** (rACC1 IC_{50} = 17 nmol/L, hACC2 IC_{50} = 11 nmol/L; lgD = 1.8; CL_{int} < 8 mL · min⁻¹ · kg⁻¹) 和化合物 **5** (PF-1027) (hACC1 IC_{50} = 7.0 nmol/L, hACC2 IC_{50} = 6.9 nmol/L), 在提高抑制活性的同时, 很大程度上降低了该化合物的固有清除率。将化合物 **4** 中的二氢吡喃酮部分替代为螺内酰胺, 并对右侧羧酸取代基进行优化, 得到化合物 **6** (hACC1 IC_{50} = 10 nmol/L, hACC2 IC_{50} = 4 nmol/L; iv 1 mg/kg CL_{int} = 1.7 mL · h⁻¹ · kg⁻¹, F = 71%)。该化合物与 ACC 的结合方式及位点与 CP-640186 完全相同。以化合物 **4** 为例, 通过共晶 (PDB: 4WYO) 可以发现化合物与酶的作用位点位于 ACC 二聚体的夹缝中间, 并与氨基酸 Gly1958 和 Glu2026 存在关键氢键作用力 (图 2^[29])。

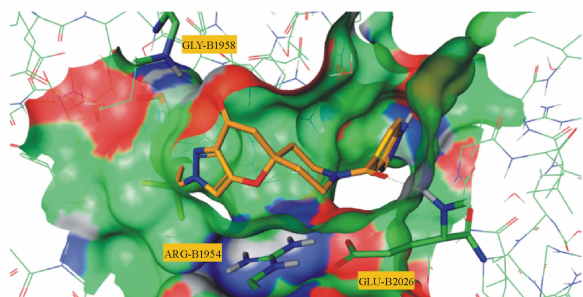
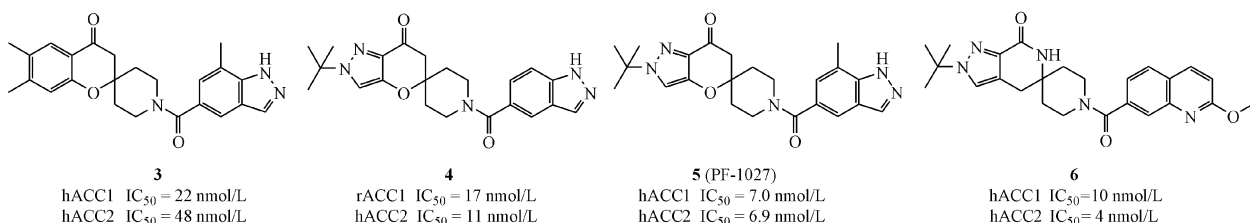
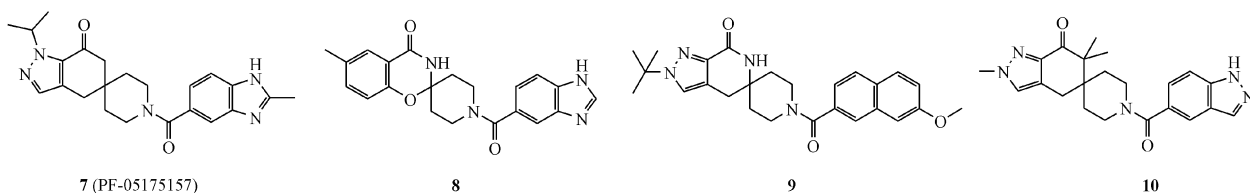


图2 化合物4与ACC CT域的结合共晶结构

此后,在2010–2015年期间,Pfizer公司对螺苯并二氢吡喃酮类ACC抑制剂的二氢吡喃酮部分进行了结构拓展,并进行了多篇专利保护,代表化合物7~10,酶抑制活性的 IC_{50} 均小于100 nmol/L。其中化合物7 (PF-05175157) (hACC1 IC_{50} = 98



2.2 Nimbus Therapeutics 公司

2013年,Nimbus公司参照Soraphen A与ACC的结合位点以及作用方式,通过计算机高通量筛选得到先导化合物13 (ND-022) (hACC1 IC_{50} = 3.9 μ mol/L, hACC2 IC_{50} = 6.6 μ mol/L);共晶显示(图3^[30]),ND-022与Soraphen A都结合在ACC BC域,结合位点重叠。研发人员在化合物13结构的基础上,进行药物设计,优化分子与蛋白之间非共价结合作用力,运用生物电子等排进行元素替换以期获得良好的类药性质,从而得到化合物14 (ND-630, NDI-010976, GS-0976, hACC1 IC_{50} = 6.1 nmol/L; hACC2 IC_{50} = 2.1 nmol/L);这是第1个结合于BC域、且表现出优异活性和良好类药性质的小分子ACC抑制剂^[30]。该化合物在HepG2细胞水平能有效抑制脂肪酸从头合成(IC_{50} = 66 nmol/L);正常大鼠灌胃给药实验中,可明显降低丙二酰辅酶A

nmol/L, hACC2 IC_{50} = 45 nmol/L)于2015年1月被推上临床,现处于临床I期研究中,主要用于2型糖尿病的治疗研究^[28]。此外,2017年11月,Pfizer公司公开了化合物11 (PF-06423264) (螺环类似物,结构未知)的临床I期和化合物12 (PF-05221304) (螺环类似物,结构未知)的临床II期试验进程,分别用于痤疮和肝脏、胆管相关疾病的治疗研究;且化合物12被FDA给予绿色通道,以加速其用于NASH的临床研究进程,但化合物11因用于治疗痤疮失败,已被从临床试验撤回。Pfizer公司尚未公开这两个化合物的任何药理或临床数据。值得注意的是,该类化合物的临床试验表明,受试者血浆中三酰甘油的水平明显高于对照组,其机制尚不明确,可能与ACC CT域的结合抑制有关^[29]。

的含量(ED_{50} = 1.5 mg/kg);在SD大鼠灌胃给药实验中,可明显降低呼吸熵(respiratory quotient, RQ)和脂肪酸的合成(ED_{50} = 0.14 mg/kg);在由高脂饮食诱导的肥胖大鼠为期28 d灌胃给药实验

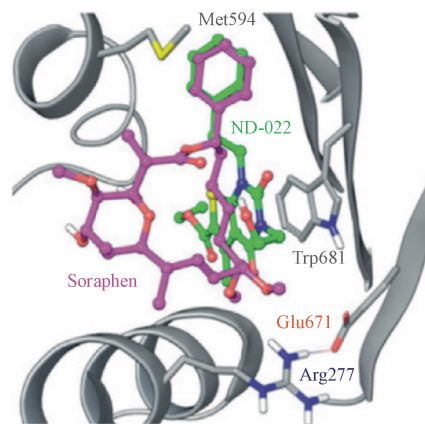
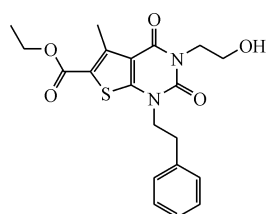


图3 ND-022, Soraphen A与hACC2 BC域结合的共晶结构(ND-022:绿; Soraphen A:粉)

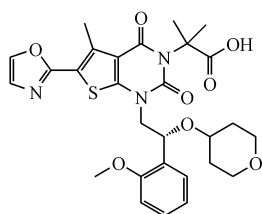
中,可明显降低胰岛素含量、提高胰岛素敏感性、降低肝脏和血液中三酰甘油和胆固醇的水平,且并未发现明显的丙氨酸转氨酶水平的改变或肝质量减轻^[31]。化合物 **14** 最先由 Nimbus 公司于 2014 年推向临床,用于 NASH 的治疗。随后 2016 年,鉴于治疗 NASH 的药物缺乏以及临床 I 期疗效显著,美国 FDA 给予绿色通道,以期加速审批和临床试验。

与此同时, Nimbus 公司又推进了化合物 **15** (ND-646, hACC1 IC₅₀ = 3.5 nmol/L; hACC2 IC₅₀ = 4.1 nmol/L) 和 **16** (ND-654, hACC1 IC₅₀ = 3 nmol/L; hACC2 IC₅₀ = 8 nmol/L) 分别在肿瘤领域,尤其是非小细胞肺癌 (NSCLC) 和肝癌的临床研究中。研究证明,化合物 **15** 可以明显降低脂肪酸合成从而

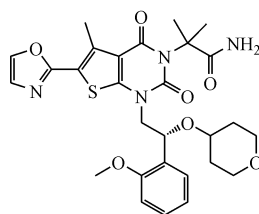
抑制 NSCLC 细胞的生长迁移和异种移植或通过基因突变致癌小鼠体内肿瘤的生长,且在为期 4 周的 100 mg/kg 大剂量灌胃给药情况下并未表现出明显的不良反应^[32];该化合物同样由 Nimbus 公司于 2017 年推向临床研究,主要用于非小细胞肺癌的治疗。化合物 **16** 主要用于原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的实验研究,研究证明化合物 **16** 是一种新型、肝脏特异性的 ACC 抑制剂,其模拟 ACC 磷酸化的效应,抑制从头脂肪酸合成 (DNL) 和 HCC 的发展;同时证明了与激酶抑制剂索拉非尼联用能有效降低 HCC 的发生,并提高大鼠的存活率。这些数据表明,化合物 **16** 可能治疗 HCC 患者有价值,特别是对 HCC 的 S2 亚型患者^[33]。



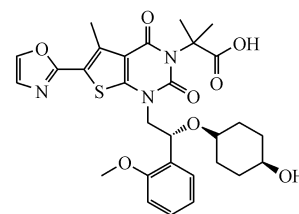
13 (ND-022)
hACC1 IC₅₀ = 3.9 nmol/L
hACC2 IC₅₀ = 6.6 nmol/L



14 (ND-630 or GS-0976)
hACC1 IC₅₀ = 6.1 nmol/L
hACC2 IC₅₀ = 2.1 nmol/L



15 (ND-646)
hACC1 IC₅₀ = 3.5 nmol/L
hACC2 IC₅₀ = 4.1 nmol/L



16 (ND-654)
hACC1 IC₅₀ = 3 nmol/L
hACC2 IC₅₀ = 8 nmol/L

2013–2017 年期间, Nimbus 公司先后公开了 10 篇专利, 对该类化合物的母核结构进行了广泛拓展与保护, 其所涉及母核结构种类多达 128 个。蛋白共晶 (5KKN) 显示, 化合物 ND-646 同样结合于 ACC 的 BC 域, 与 AMPK 磷酸化 ACC 的作用位点完全相同, 且与 Soraphen A (PDB:1W96) 类似。

2.3 Gliad 公司

2016 年 4 月, Gliad 公司以 12 亿美元的交易金额收购了 Nimbus Therapeutics 全资子公司 Nimbus Apollo 及其旗下在研乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂的项目, 其中就包括化合物 **14** (ND-630, GS-0976), 这势必进一步拓展了该公司在非酒精性脂肪肝炎、原发性肝癌等在内的肝脏疾病研发管线^[34]。在一随机双盲试验 (临床 I 期) 中, 通过持续 10 h 给 30 名 (分为 3 组, 每组 10 人) 轻微肥胖的健康受试者口服灌注果糖 (剂量: 每 30 分钟 150 mg/kg), 使受试者体内脂肪合成速率高出正常水平 30.9%, 之后分别按照剂量 20, 50, 200 mg/kg 口服给药后, 受试者体内脂肪合成分别减少 70%、85%、104%, 表现出明显的剂量依赖性, 且在 200 mg/kg 高剂量口服给药时, 受试者亦表现

出良好的耐受性^[35]。

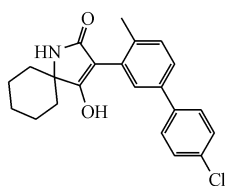
为了评估化合物 **14** 作为 ACC 抑制剂在肝脏中的安全性和有效性, 2018 年 7 月 27 日, 研究人员公布了一项针对 NASH 患者的临床 II 期随机安慰剂对照实验^[36], 分析了来自 126 例肝脂肪变性至少 8% 的患者数据。从 2016 年 8 月 8 日到 2017 年 7 月 18 日, 患者被随机分配到 GS-0976 20 mg 组, GS-0976 5 mg 组和安慰剂组, 持续给药 12 周。研究人员评估肝脂肪变性、硬度、血清纤维化标志物和血浆代谢组学的标志物的测量值, 结果显示, 给予化合物 **14** 20 mg 组中 48% 的患者、GS-0976 5 mg 组中 23% 的患者和安慰剂组中 15% 的患者磁共振成像评估质子密度脂肪分数 (MRI-PDF, PDF 反应) 至少相对减少 30%; 磁共振弹性成像测量的硬度变化在各组之间没有差异, 但将化合物 **14** 以 20 mg/kg 的剂量给予患者时, 发现纤维化标志物 (金属蛋白酶 1) 呈现剂量依赖性降低的现象。在将 GS-0976 以 20 mg/kg 的剂量给予患者时, 酰基肉碱的血浆浓度也降低。这些数据证明, 化合物 **14** 是安全的, 但在给予化合物 **14** 的患者中观察到血清三酰甘油水平的平均值相对增加 11%

和 13%。研发人员需要更深入地评估化合物 **14** 在 NASH 患者中的安全性和有效性。

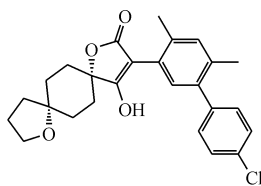
2.4 Bayer 公司

早在 2002 年, Bayer 公司就曾公开过两篇 ACC 抑制剂的专利, 其用途主要用作杀虫剂或者除草剂。鉴于近些年 ACC 抑制剂在代谢性疾病以及肿瘤方面的突出作用和快速研发进展, 2012–2014 年期间, Bayer 公司连续公开 4 项专利, 进一步保护与之前专利具有类似结构类型的 ACC 抑制剂, 其用途涉及脂肪肝、肥胖、糖尿病、高脂血症以及肿瘤等, 代表化合物为 **17**~**22**。2016 年, Bayer 公司在 *Oncotarget* 杂志上发表了一篇 ACC 抑制剂的研究

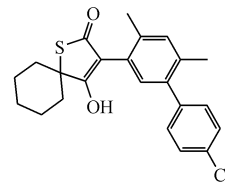
性文章, 其中, 化合物 BAY ACC001 (**21**) ($hACC1$ $IC_{50} = 0.278 \mu\text{mol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 2.59 \mu\text{mol/L}$; 在 MCF-7 细胞系中, 抑制丙二酸单酰辅酶 A 生成的 IC_{50} 为 62 nmol/L) 和 BAY ACC002 (**22**) ($hACC1$ $IC_{50} = 0.1 \mu\text{mol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 1.38 \mu\text{mol/L}$; 在 MCF-7 细胞系中, 抑制丙二酸单酰辅酶 A 生成的 IC_{50} 为 32 nmol/L) 主要通过抑制活性配体的棕榈化, 从而发挥调控 WNT 和 Hedgehog 信号通路的作用, 后者在诸多肿瘤如胰腺癌、宫颈癌以及肺癌中有异常表达^[37]。该类化合物并未明确作用于 ACC 的位点或结合方式, 且未见进一步研发报道。



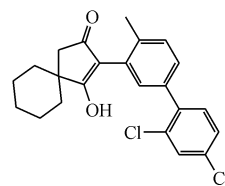
17
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.327 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 0.86 \mu\text{mol/L}$



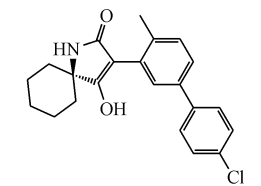
18
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.281 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 0.032 \mu\text{mol/L}$



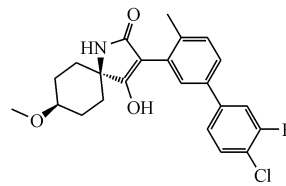
19
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.34 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 0.25 \mu\text{mol/L}$



20
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.337 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 1.688 \mu\text{mol/L}$



21 (BAY ACC001)
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.278 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 2.59 \mu\text{mol/L}$



22 (BAY ACC002)
 $hACC1$ $IC_{50} = 0.1 \mu\text{mol/L}$
 $hACC2$ $IC_{50} = 1.38 \mu\text{mol/L}$

2.5 Takeda 公司

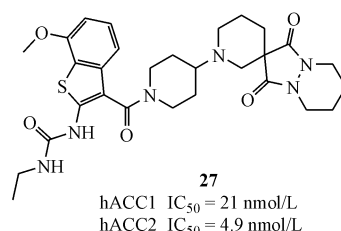
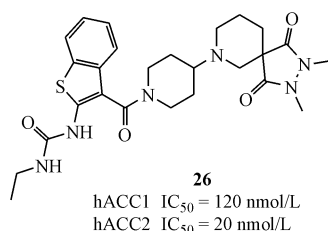
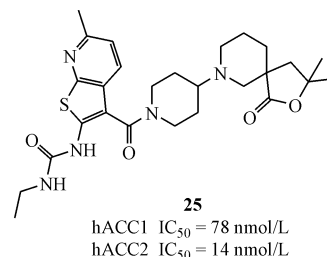
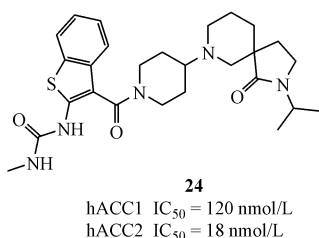
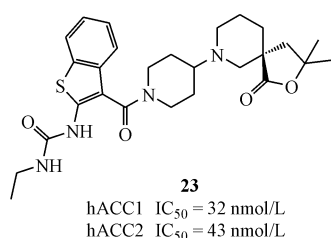
Takeda 公司有关 ACC 抑制剂的研发主要集中在两类结构。首先, Takeda 公司以化合物 **2** (CP-640186) 为先导化合物, 参照其与 ACC 的 CT 域的结合方式, 设计两条改造思路: (1) 适当调整吗啉酰胺键的伸展方向, 以期加强酰胺羰基与 Gly2162 的氢键作用力; (2) 在保持分子与 Glu2230 氢键作用的前提下, 替换萘环、增加氢键供体, 以期可能形成新的氢键作用力以增强分子与蛋白的亲合力^[38]。研发人员设计合成了具有螺内酯母核的 ACC 抑制剂, 如化合物 **23** ($hACC1$ $IC_{50} = 32 \text{ nmol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 43 \text{ nmol/L}$; $CL_{int} = 230 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\lg D = 3.01$), 抑制活性较先导化合物 CP-640186 有了很大的提高。后续代谢试验中发现螺内酯类化合物具有较高的亲脂性和和肝微粒体清除率, 故将螺内酯代替为螺内酰胺得到化合物 **24** ($hACC1$ $IC_{50} = 120 \text{ nmol/L}$,

$hACC2$ $IC_{50} = 18 \text{ nmol/L}$; $CL_{int} = 66 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\lg D = 2.61$), 将苯并噻吩部分代替为吡啶并噻吩得到化合物 **25** ($hACC1$ $IC_{50} = 78 \text{ nmol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 14 \text{ nmol/L}$; $CL_{int} = 79 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\lg D = 2.49$), 在保持 ACC 抑制活性的同时, 亲脂性和肝微粒体清除率皆有相当程度的改善^[39]。

随后, Takeda 公司又相继开发了螺吡唑烷二酮类 ACC 抑制剂, 如化合物 **26** ($hACC1$ $IC_{50} = 120 \text{ nmol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 20 \text{ nmol/L}$; $CL_{int} = 12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\lg D = 2.03$)。值得注意的是, 研发人员在共晶结构中发现化合物苯并噻吩环的 7' 位附近有一个由 Glu2236、Lys1967、Ala1964 等氨基酸组成的狭小口袋, 于是在 7' 位引入甲氧基得到化合物 **27** ($hACC1$ $IC_{50} = 21 \text{ nmol/L}$, $hACC2$ $IC_{50} = 4.9 \text{ nmol/L}$; $CL_{int} = 35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\lg D = 2.33$); 该化合物不仅活性有了相当大的提高, 且在 SD 大鼠灌胃或注射

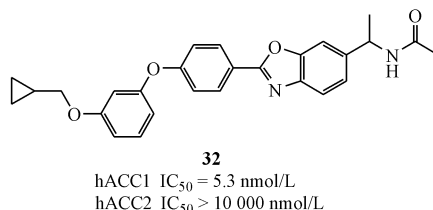
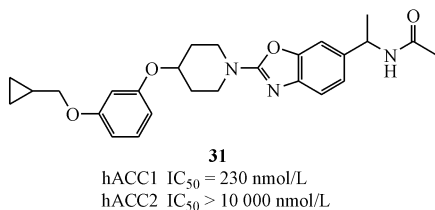
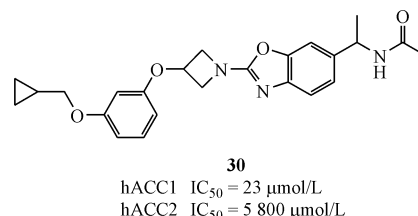
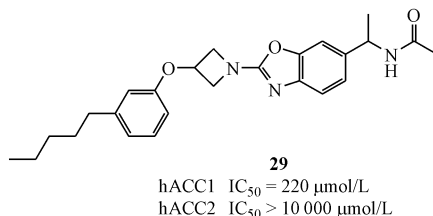
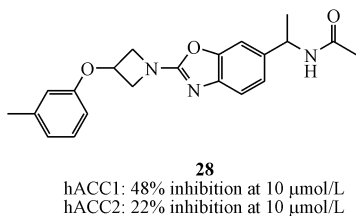
给药实验中,表现出良好的药代动力学性质;在 Wistar 肥胖大鼠灌胃给药实验中,可剂量依赖性地增加脂肪酸氧化和抑制脂肪酸合成^[40]。该类化合

物自 2007–2009 年期间公开了 4 项专利,至今未见后续报道。



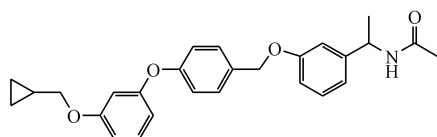
此外,在 2010–2013 年期间,Takeda 公司公开了 3 篇专利,用以保护具有单环或二环结构特征的 ACC 抑制剂。随后于 2015–2016 年 Takeda 公司进一步拓展了该类化合物的专利保护范围。该类化合物的特点在于选择性抑制 ACC1,而 ACC1 在肿瘤细胞中的表达远高于 ACC2^[32],Takeda 公司也着重对该类化合物进行了抑制肿瘤活性方面的构效关系研究。研发人员以具有 2-氮杂环丁基-1,3-苯并噁唑结构特征的化合物 **28** (在浓度为 10 μ mol/L 时,对 hACC1 的抑制率为 48%,对 hACC2 的抑制率为 22%)为先导化合物,分别在左侧苯环及其取代基、中间连接链、右侧母核并杂环

部分进行了构效关系研究,依次得到的代表性化合物为 **29** (hACC1 IC_{50} = 220 nmol/L, hACC2 IC_{50} > 10 μ mol/L)、**30** (hACC1 IC_{50} = 23 nmol/L, hACC2 IC_{50} = 5 800 nmol/L)、**31** (hACC1 IC_{50} = 230 nmol/L, hACC2 IC_{50} > 10 000 nmol/L)、**32** (hACC1 IC_{50} = 5.3 nmol/L, hACC2 IC_{50} > 10 000 nmol/L);其中活性最好的是化合物 **32** (hACC1 IC_{50} = 5.3 nmol/L, hACC2 IC_{50} > 10 000 nmol/L;在 pH 为 6.8 的条件下,其溶解度小于 0.21 μ g/mL;对细胞色素 P450 酶系两个亚型 CYP2C8 和 CYP2C9 的抑制率分别为 82.7% 和 89.9%)。

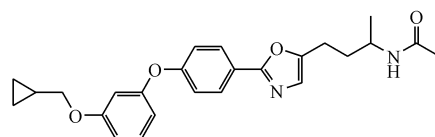


之后,在化合物 **32** 的基础上,研发人员希望在保持活性和选择性的同时,通过减少化合物中芳香环数量来改善其溶解性和降低对肝药酶 (cytochrome P450, CPY) ($10\ \mu\text{mol/L}$) 的抑制活性,得到化合物 **33** 和 **34**。然后以二者中较优的化合物 **34** 为基础,用醚链替代 **34** 中的烷基连接链,得到化合物 **35**,为进一步改善单环噻唑类化合物的溶解性,将化合物 **35** 中间部分的苯环替换为吡啶环,将右侧乙酰胺部分替换为脲基,得到化合物 **36**,极大的增强了对 ACC 和细胞的抑制活性,并取得了极

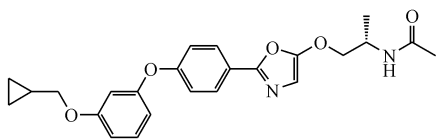
好的选择性。后续研究表明,该化合物具有较低的肝微粒体清除率 ($\text{hCL}_{\text{int}} = 47\ \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\text{rCL}_{\text{int}} = 16\ \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$) 和良好的代谢稳定性,并未发现明显的 CPY 抑制活性,且在正常小鼠给药实验 ($0.1\ \text{mg/kg}$, iv; $1\ \text{mg/kg}$, po) 都有优异的生物利用度 ($F = 82.9\%$); 在 HCT116 异种移植小鼠模型灌胃给药 (单次, $30\ \text{mg/kg}$, $16\ \text{h}$) 实验中,化合物 **36** 可持续有效地抑制丙二酰辅酶 A 的合成^[41]。目前,该类化合物大多处于生物活性测试阶段,暂时未见更新报道。



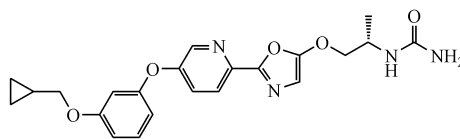
33
hACC1 $\text{IC}_{50} = 140\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} > 10\ 000\ \text{nmol/L}$
Solubility in pH 6.8: $0.23\ \mu\text{g/mL}$
CYP2C8/CYP2C9(%) = 62.6/0.2



34
hACC1 $\text{IC}_{50} = 4.9\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} = 860\ \text{nmol/L}$
Solubility in pH 6.8: $2.0\ \mu\text{g/mL}$
CYP2C8/CYP2C9(%) = 41.8/22.4



35
hACC1 $\text{IC}_{50} = 0.96\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} = 95\ \text{nmol/L}$
Solubility in pH 6.8: $2.7\ \mu\text{g/mL}$
CYP2C8/CYP2C9(%) = 13.5/19.6

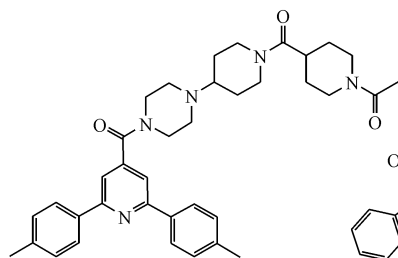


36
hACC1 $\text{IC}_{50} = 0.58\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} > 10\ 000\ \text{nmol/L}$
Solubility in pH 6.8: $1.7\ \mu\text{g/mL}$
CYP2C8/CYP2C9(%) = 23.5/14.8

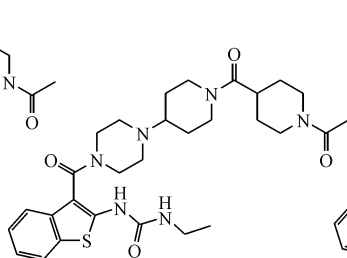
2.6 Taisho 公司

2009 年, Taisho 公司报道了一类 ACC 双重抑制剂^[42], 该类化合物同样是以化合物 **2** (CP-640186) 为先导化合物, 将蒽环替换为 2,6-二芳基吡啶, 如化合物 **37** (hACC1 $\text{IC}_{50} = 101\ \text{nmol/L}$, hACC2 $\text{IC}_{50} = 23\ \text{nmol/L}$), 将 2,6-二芳基吡啶替换为苯并噻吩脲得到化合物 **38**。将化合物 **38** 中的哌啶上的乙酰基替换为 Boc, 得到化合物 **39** (hACC1 $\text{IC}_{50} = 24\ \text{nmol/L}$, hACC2 $\text{IC}_{50} = 79\ \text{nmol/L}$), 抑制活性有所增强, 且在 HepG2 细胞水平可

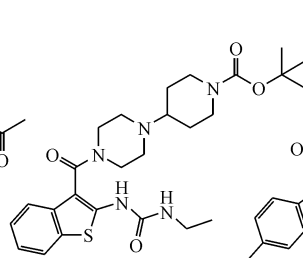
有效的抑制脂肪酸的合成。为了提高 Boc 基团的稳定性, 进一步结构优化得到化合物 **40** (hACC1 $\text{IC}_{50} = 192\ \text{nmol/L}$, hACC2 $\text{IC}_{50} = 95\ \text{nmol/L}$), 且该化合物在 HepG2 细胞水平能有效促进脂肪酸氧化 ($\text{EC}_{50} = 370\ \text{nmol/L}$)、抑制脂肪酸合成 ($\text{IC}_{50} = 60\ \text{nmol/L}$); 通过为期 12 d 高糖饮食诱导的 SD 大鼠每天两次剂量 ($3 \sim 10\ \text{mg/kg}$) 灌胃给药实验显示, 化合物 **40** 可明显降低肝脏以及血浆中三酰甘油的含量^[43]。该类化合物至今未见更新报道。



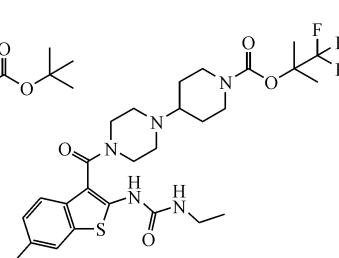
37
hACC1 $\text{IC}_{50} = 101\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} = 23\ \text{nmol/L}$



38
hACC $\text{IC}_{50} = 74\ \text{nmol/L}$



39
hACC $\text{IC}_{50} = 24\ \text{nmol/L}$



40
hACC1 $\text{IC}_{50} = 192\ \text{nmol/L}$
hACC2 $\text{IC}_{50} = 95\ \text{nmol/L}$

2.7 Sanofi-Aventis/Amgen/Boehringer Ingelheim/Shionogi 公司

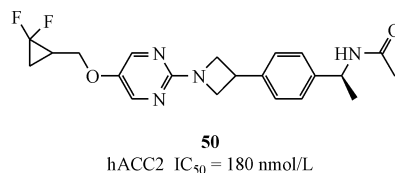
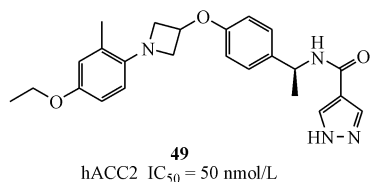
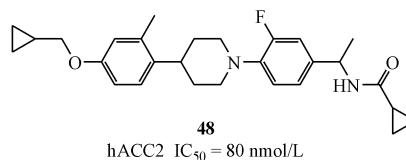
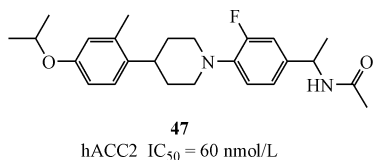
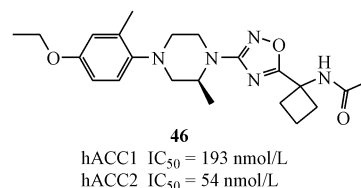
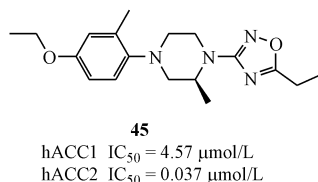
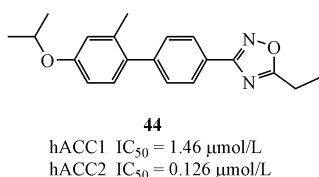
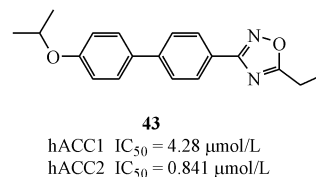
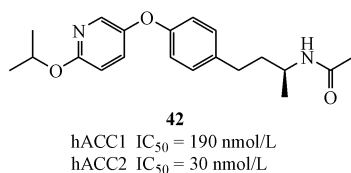
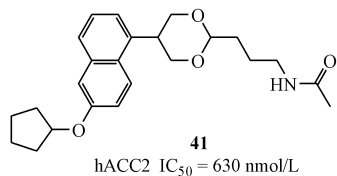
鉴于这 4 家公司报道的 ACC 抑制剂结构类型相近,且相关专利和文献也较少,至今未见更新研究进展,故而一并列述。

2010 年, Sanofi-Aventis 公司首先经过高通量筛选,得到化合物 **41** ($\text{hACC2 IC}_{50} = 630 \text{ nmol/L}$), 该化合物只表现出微弱的 ACC2 抑制活性。进一步结构优化得到 **42** ($\text{hACC1 IC}_{50} = 190 \text{ nmol/L}$, $\text{hACC2 IC}_{50} = 30 \text{ nmol/L}$; $\text{rACC1 IC}_{50} = 170 \text{ nmol/L}$, $\text{rACC2 IC}_{50} = 400 \text{ nmol/L}$); 该化合物在 Wistar 大鼠体内表现出良好的药代动力学性质; 此外, Wistar 大鼠被灌注三酰甘油的同时, 按 50 mg/kg 剂量灌胃给药可以有效促进大鼠体内脂肪酸氧化; 通过给 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠每天按剂量 30 mg/kg 灌胃给药实验证实, 该化合物也可以有效降低三酰甘油水平^[44]。

2013 年, Amgen 公司经过高通量筛选得到先导化合物 **43** ($\text{hACC1 IC}_{50} = 4.28 \text{ }\mu\text{mol/L}$, $\text{hACC2 IC}_{50} = 0.841 \text{ }\mu\text{mol/L}$), 进一步结构优化得到化合物 **44** ($\text{hACC1 IC}_{50} = 1.46 \text{ }\mu\text{mol/L}$, $\text{hACC2 IC}_{50} =$

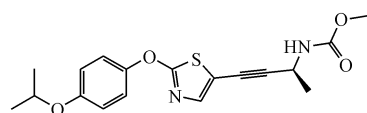
$0.126 \text{ }\mu\text{mol/L}$), 为降低化合物 **44** 的亲脂性和改善类药性质^[45], 以哌嗪环替换中间苯环, 得到 **45** ($\text{hACC1 IC}_{50} = 4.58 \text{ }\mu\text{mol/L}$, $\text{hACC2 IC}_{50} = 0.037 \text{ }\mu\text{mol/L}$), 虽然抑制活性有所提高, 但该化合物在 SD 大鼠给药实验中代谢性质较差、生物利用度较低 [$\text{iv (2 mg/kg) CL}_{\text{int}} = 2.6 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\text{po (5 mg/kg) } c_{\text{max}} = 380 \text{ nmol/L}$, $\text{AUC} = 291 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, $F = 17\%$], 故而研发人员集中对结构中易代谢位点进行优化, 得到化合物 **46** ($\text{hACC1 IC}_{50} = 193 \text{ nmol/L}$, $\text{hACC2 IC}_{50} = 54 \text{ nmol/L}$; $\text{mACC1 IC}_{50} = 427 \text{ nmol/L}$, $\text{mACC2 IC}_{50} = 89 \text{ nmol/L}$), 该化合物不仅体外及小鼠体内酶活优异, 且在 SD 大鼠 [$\text{iv (2 mg/kg) CL}_{\text{int}} = 0.68 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\text{po (5 mg/kg) } c_{\text{max}} = 1\,200 \text{ nmol/L}$, $\text{AUC} = 2485 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, $F = 34\%$] 和 C67BL6 小鼠 [$\text{iv (2 mg/kg) CL}_{\text{int}} = 0.21 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\text{po (5 mg/kg) } c_{\text{max}} = 5\,800 \text{ nmol/L}$, $\text{AUC} = 8\,880 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, $F = 46\%$] 给药实验中均表现出良好的药物代谢性质^[46]。

Boehringer Ingelheim 公司于 2013 年前后公开了 4 篇 ACC 抑制剂的相关专利。专利只报道了化合物对 ACC2 的抑制活性, 代表化合物 **47** ~ **50**。

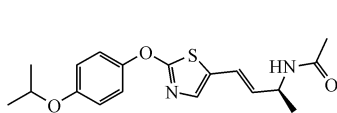


Shionogi 公司在 2018 年发现新的烯炔衍生物, 作为具有体内功效的选择性乙酰 CoA 羧化酶 2 抑制剂^[47]。Shionogi 公司基于 Abbott 公司报道的专一性的 ACC2 抑制剂 **51** (A-908292) ($\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 38 \text{ nmol/L}$, $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} > 30\,000 \text{ nmol/L}$) 结构特点, 将炔基替换为烯基, 得到化合物 **52** ($\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 66 \text{ nmol/L}$, 其选择性高于 hACC1 809 倍; $\text{CYP2C9 } \text{IC}_{50} = 4.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 成功规避了化合物 **51** 在麻醉大鼠中表现的严重癫痫和心血管危险因素, 但该化合物抑制活性和选择性都明显下降。进一

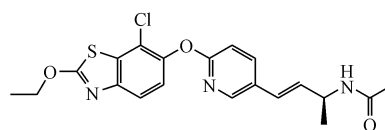
步结构改造修饰得到化合物 **53** ($\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 1.9 \text{ nmol/L}$, 其选择性高于 hACC1 1 026 倍; $\text{CYP2C9 } \text{IC}_{50} = 13 \text{ } \mu\text{mol/L}$), 该化合物 **53** 在 C57BL/6 鼠体内 PK 实验中显示出低的血浆清除率和较高的生物利用度 (0.2 mg/kg , iv, 2.5 mg/kg po ; $\text{CL}_{\text{tot}} = 0.354 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $F = 83.5\%$), 并且明显减少在该种鼠的骨骼肌中丙二酰辅酶 A 的水平 (与对照相比, 分别在 1.0 和 2.5 mg/kg 下有 20% 和 41% 丙二酰辅酶 A 生成减少)。目前, 该化合物进一步的相关研究仍在进行中。



51 (A-908292)
 $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 38 \text{ nmol/L}$
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} > 30\,000 \text{ nmol/L}$



52
 $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 66 \text{ nmol/L}$
Selectivity over ACC1: 809

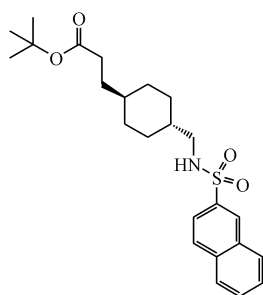


53
 $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 1.9 \text{ nmol/L}$
Selectivity over ACC1: 1 026

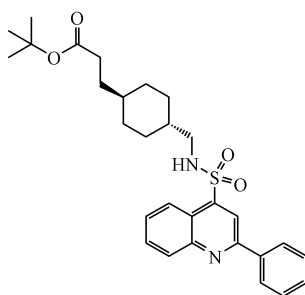
2.8 AstraZeneca 公司

2010 年, AstraZeneca 公司研发团队以化合物 **2** (CP-640186) 为先导化合物设计了两条改造思路: (1) 以其他芳环, 如萘环、2-苯基喹啉、2-哌嗪喹啉等代替苄环; (2) 以环己基甲基芳磺酰胺替换化合物 **2** 中的 4-哌啶基哌啶, 试图在保留相似的空间构象的同时, 维持与 Gly2162 和 Glu2230 的关键氢键作用, 代表化合物如 **54** ~ **56**。该类化合物虽在结

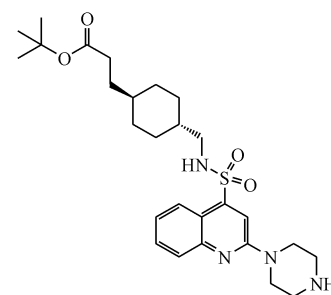
构上有所突破, 但 ACC 抑制活性有所下降, 可能原因是脂肪链状 Boc 未能有效的与 Glu2230 形成稳固的氢键作用。且后续关于此类化合物的共晶显示, 类似化合物 **2** 结构中 4-哌啶基哌啶的特定空间构象对于活性的保持不可或缺, 之后 Pfizer 研发的螺苯并二氢吡喃酮类 ACC 抑制剂也证实了这一观点^[21]。该类化合物至今未见更新报道。



54
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 2.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$



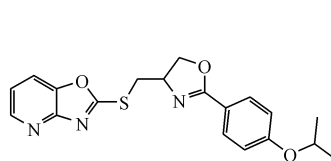
55
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 609 \text{ } \mu\text{mol/L}$



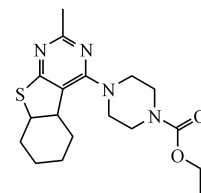
56
 $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 13 \text{ } \mu\text{mol/L}$
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 1.3 \text{ } \mu\text{mol/L}$

2.9 其他类

除上述 ACC 小分子抑制剂外, Haselkorn 等^[48]曾于 2010 年筛选得到两个化合物 **57** ($\text{hACC1 } \text{IC}_{50}$ not determined; $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 2.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 和化合物 **58** ($\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 23 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 22 \text{ } \mu\text{mol/L}$), 只表现出微弱的 ACC 抑制活性, 且之后再无更新报道。

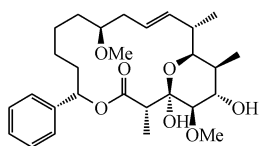


57
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 2.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$



58
 $\text{hACC1 } \text{IC}_{50} = 23 \text{ } \mu\text{mol/L}$
 $\text{hACC2 } \text{IC}_{50} = 22 \text{ } \mu\text{mol/L}$

2004 年,Jump 等^[49]报道了具有大环内酯结构的天然产物 **59** (Soraphen A) ($\text{hACC1 IC}_{50} < 5 \text{ nmol/L}$; $\text{hACC2 IC}_{50} < 5 \text{ nmol/L}$) 表现出较好的 ACC 抑制活性,其抑制机制是阻碍 ACC 单体的二聚化,这也是第 1 个明确作用于 BC 域的 ACC 抑制剂。Nimbus 正是以该化合物为先导化合物进行高通量筛选,并结构优化得到 ND-630。但该化合物经后续药理实验证明具有严重的生物致畸性和药物代谢性质差的缺点,随即终止研发,未见更新报道。



59 (Soraphen A)
 $\text{hACC1 IC}_{50} < 5 \text{ nmol/L}$
 $\text{hACC2 IC}_{50} < 5 \text{ nmol/L}$

3 展 望

ACC 作为一个传统靶点,近年来随着肿瘤、代谢性疾病研究的兴起,使该靶点获得重生。如今,全球有关 ACC 抑制剂的在研小分子化合物结构种类广泛而且研究机构颇多(如 Pfizer、Nimbus Therapeutics 以及 Gilead 等研发公司)。尽管目前尚无此靶点药物上市,但其作为脂肪酸合成的关键酶和限速酶,其抑制剂在治疗代谢性疾病如肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病、高脂血症以及肿瘤等方面发挥着重要作用。目前 ND-630 (GS-0976) 和 PF-05221304 均已处于临床 II 期试验研究中;且多个小分子化合物处于生物活性测试阶段,给药效果显著。如果以 ACC 为靶点的抗代谢性疾病或抗肿瘤药物能够研发成功,必将会为患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Pascale A, Pais R, Ratzu V, et al. An overview of nonalcoholic steatohepatitis: past, present and future directions[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010, **19**(4): 415–423.
- [2] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, **28** (Suppl 1): 11–17.
- [3] Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years[J]. *Gut*, 2009, **58** (11): 1538–1544.
- [4] Wattacheril J, Issa D, Sanyal A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatic fibrosis: emerging therapies[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, **58**(1): 649–662.
- [5] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S, et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications[J]. *Hepatology*, 2010, **51**(2): 679–689.
- [6] Medes G, Thomas A, Weinhouse S, et al. Metabolism of neoplastia tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastia tissue slices *in vitro*[J]. *Cancer Res*, 1953, **13**(1): 27–29.
- [7] Currie E, Schulze A, Zechner R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. *Cell Metab*, 2013, **18**(2): 153–161.
- [8] Mounier C, Bouraoui L, Rassart E, et al. Lipogenesis in cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2014, **45**(2): 485–492.
- [9] Kim J, DeBerardinis RJ. Blocking fatty acid synthesis reduces lung tumor growth in mice[J]. *Nature Medicine*, 2016, **22**(10): 1077–1078.
- [10] Martinez UE, Peiris M, Pestell RG, et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, **14**(1): 11–31.
- [11] Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases[J]. *Cell Metab*, 2018, **27**(1): 22–41.
- [12] Francis P, Kuhajda M. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology[J]. *Nutrition*, 2000, **16**(3): 202–208.
- [13] Blank HM, Maitra M, Polymenis M, et al. Lipid biosynthesis: when the cell cycle meets protein synthesis[J]. *Cell Cycle*, 2017, **16**(10): 905–906.
- [14] Yu LP, Kim YS, Tong L, et al. Mechanism for the inhibition of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase by pinoxaden[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**(51): 22072–22077.
- [15] Zhang H, Tweel B, Tong L, et al. Molecular basis for the inhibition of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme-A carboxylase by haloxyfop and diclofop[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(16): 5910–5915.
- [16] Zhang H, Yang Z, Shen Y, et al. Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase[J]. *Science*, 2003, **299**(5615): 2064–2067.
- [17] Corbett JW, Freeman-Cook KD, Elliott R, et al. Discovery of small molecule isozyme non-specific inhibitors of mammalian acetyl-CoA carboxylase 1 and 2[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(7): 2383–2388.
- [18] Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, **62**(16): 1784–1803.
- [19] Tong L, Harwood HJ Jr. Acetyl-coenzyme A carboxylases: versatile targets for drug discovery[J]. *J Cell Biochem*, 2006, **99**(6): 1476–1488.
- [20] Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, et al. Single phosphorylation sites in ACC1 and ACC2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin[J]. *Nat Med*, 2013, **19**(12): 1649–1654.
- [21] Bengtsson C, Blaho S, Saitton DB, et al. Design of small molecule

- inhibitors of acetyl-CoA carboxylase 1 and 2 showing reduction of hepatic malonyl-CoA levels *in vivo* in obese Zucker rats [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, **19**(10):3039–3053.
- [22] McGarry JD, Leatherman GF, Foster DW, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase 1: the site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA [J]. *J Biol Chem*, 1978, **253**(12):4128–4136.
- [23] Cho YS, Lee JI, Shin D, *et al.* Molecular mechanism for the regulation of human ACC2 through phosphorylation by AMPK [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **391**(1):187–192.
- [24] Harwood HJ. Treating the metabolic syndrome; acetyl-CoA carboxylase inhibition [J]. *Expert Opin* 2005, **9**(2):267–281.
- [25] Shen Y, Volrath SL, Weatherly SC, *et al.* A mechanism for the potent inhibition of eukaryotic acetyl-coenzyme A carboxylase by soraphen A, a macrocyclic polyketide natural product [J]. *Mol Cell*, 2004, **16**(6):881–891.
- [26] Harwood HJ Jr., Petras SF, Shelly LD, *et al.* Isozyme-nonselective N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(39):37099–37111.
- [27] Zhang H, Tweel B, Li J, *et al.* Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase in complex with CP-640186 [J]. *Structure*, 2004, **12**(9):1683–1691.
- [28] Griffith DA, Kung DW, Esler WP, *et al.* Decreasing the rate of metabolic ketone reduction in the discovery of a clinical acetyl-CoA carboxylase inhibitor for the treatment of diabetes [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(24):10512–10526.
- [29] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, *et al.* Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans; a bedside to bench investigation [J]. *Cell Metab*, 2017, **26**(2):394–406.
- [30] Abel R, Mondal S, Masse C, *et al.* Accelerating drug discovery through tight integration of expert molecular design and predictive scoring [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2017, **43**:38–44.
- [31] Harriman G, Greenwood J, Bhat S, *et al.* Acetyl-CoA carboxylase inhibition by ND-630 reduces hepatic steatosis, improves insulin sensitivity, and modulates dyslipidemia in rats [J]. *PNAS*, 2016, **113**(13):E1976–E1805.
- [32] Svensson RU, Parker SJ, Eichner LJ, *et al.* Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models [J]. *Nat Med*, 2016, **22**(10):1108–1119.
- [33] Lally JSV, Ghoshal S, DePeralta DK, *et al.* Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by phosphorylation or the inhibitor ND-654 suppresses lipogenesis and hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Metab*, 2018, **29**(1):1–9.
- [34] Ratner M. Gilead bets big on Nimbus' fatty liver disease drug [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, **34**(6):575–576.
- [35] Stiede K, Miao W, Blanchette HS, *et al.* Acetyl-coenzyme A carboxylase inhibition reduces de novo lipogenesis in overweight male subjects; a randomized, double-blind, crossover study [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(2):324–334.
- [36] Loomba R, Kayali Z, Nouredin M, *et al.* GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, **155**(5):1463–1473.
- [37] Petrova E, Scholz A, Paul J, *et al.* Acetyl-CoA carboxylase inhibitors attenuate WNT and Hedgehog signaling and suppress pancreatic tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(30):48660–48670.
- [38] Yamashita T, Kamata M, Endo S, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationships of spirolactones bearing 2-ureido-benzothiophene as acetyl-CoA carboxylases inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(21):6314–6318.
- [39] Kamata M, Yamashita T, Kina A, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel spiro-piperidines as acetyl-CoA carboxylase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(11):3643–3647.
- [40] Kamata M, Yamashita T, Kina A, *et al.* Symmetrical approach of spiro-pyrazolidinediones as acetyl-CoA carboxylase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(14):4769–4772.
- [41] Mizojiri R, Asano M, Tomita D, *et al.* Discovery of novel selective acetyl-CoA carboxylase (ACC) 1 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2018, **61**(3):1098–1117.
- [42] Chonan T, Tanaka H, Yamamoto D, *et al.* Design and synthesis of disubstituted (4-piperidinyl)-piperazine derivatives as potent acetyl-CoA carboxylase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(13):3965–3968.
- [43] Chonan T, Wakasugi D, Yamamoto D, *et al.* Discovery of novel (4-piperidinyl)-piperazines as potent and orally active acetyl-CoA carboxylase 1/2 non-selective inhibitors; F-Boc and triF-Boc groups are acid-stable bioisosteres for the Boc group [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, **19**(5):1580–1593.
- [44] Keil S, Muller M, Zoller G, *et al.* Identification and synthesis of novel inhibitors of acetyl-CoA carboxylase with *in vitro* and *in vivo* efficacy on fat oxidation [J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(24):8679–8687.
- [45] Lovering F, Bikker J, Humblet C, *et al.* Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success [J]. *J Med Chem*, 2009, **52**(21):6752–6756.
- [46] Bourbeau MP, Siegmund A, Allen JG, *et al.* Piperazine oxadiazole inhibitors of acetyl-CoA carboxylase [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(24):10132–10141.
- [47] Nishiura Y, Matsumura A, Kobayashi N, *et al.* Discovery of a novel olefin derivative as a highly potent and selective acetyl-CoA carboxylase 2 inhibitor with *in vivo* efficacy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, **28**(14):2498–2503.
- [48] Jasmina M, Dominika C, Caroline P, *et al.* Recombinant yeast screen for new inhibitors of human acetyl-CoA carboxylase 2 identifies potential drugs to treat obesity [J]. *PNAS*, 2010, **107**(20):9093–9098.
- [49] Jump DB, Torres-Gonzalez M, Olson LK, *et al.* Soraphen A, an inhibitor of acetyl CoA carboxylase activity, interferes with fatty acid elongation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, **81**(5):649–660.