

· 综述 ·

构象限制策略在药物设计中的应用

吴国丽¹, 卢晓林², 许晋芳^{2*}

(¹山西省儿童医院药剂科, 太原 030013; ²山西医科大学药学院, 太原 030001)

摘要 在药物分子设计中, 构象限制已成为先导化合物结构优化中重要的改造策略之一。本文综述了一些合理增加分子构象限制的应用实例。通过在分子中引入稠合环、大环、螺环、环丙基、桥环、甲基等结构, 展示了构象限制策略在改善药代动力学性质、提高化合物的活性和选择性, 以及增加化合物新颖性等方面的广泛应用。通过运用这些构象限制策略, 能够显著改善先导化合物的成药性, 以期能够为创新药物的设计与开发提供理论指导和实践经验。

关键词 构象限制; 药物设计; 结构优化

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)03-0357-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200314

引用本文 吴国丽, 卢晓林, 许晋芳. 构象限制策略在药物设计中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(3): 357 - 367.

Cite this article as: WU Guoli, LU Xiaolin, XU Jinfang. Application of a conformational restriction strategy in drug design[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(3): 357 - 367.

Application of a conformational restriction strategy in drug design

WU Guoli¹, LU Xiaolin², XU Jinfang^{2*}

¹Department of Pharmacy, Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030013;

²College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract Conformational restriction has become one of the important strategies for modification and optimization of lead compounds in structure-based drug design. In this review, we select some recent practical examples from literature to present applications of conformational restriction in structure-based drug design. By introducing fused rings, macrocycles, spiral rings, cyclopropyl groups, bridging rings, methyl groups into molecules, we can find that the conformational restriction strategy is widely used in improving pharmacokinetic properties, enhancing the activity and selectivity, and increasing the novelty of compounds. By using these conformational restriction strategies, the drug-like properties of lead compounds can be significantly improved. This paper can help to provide theoretical guidance and practical experience for innovation in drug design and development.

Key words conformational restriction; drug design; structural optimization

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31700306)

在药物化学中, 对于可旋转键数目在5个或者5个以上的化合物, 其晶体结构并不能代表其与蛋白结合的真实构象。此外, 同一个药物的不同构象可能会与不同的靶点分子相结合, 导致选择性降低, 引起毒性和不良反应。药物分子拥有太多

的自由旋转键不利于与靶蛋白的结合和口服吸收^[1]。但是, 在基于结构的药物设计中, 适当的构象限制可用于控制配体构象, 并使分子偏向所需的构象以进行结合^[2]。因此, 构象限制策略在先导化合物优化中具有重要意义。

收稿日期 2019-08-22 * 通信作者 Tel: 0351-3985247 E-mail: xjf.0358@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 31700306)

对分子进行构象限制的方式有很多种,如柔性键可通过成环固定,柔性链可以通过引入大环、螺环、环丙基、桥环等结构进行构象限制,还可以通过引入甲基等立体位阻方式进行构象限制。

本文综述了在分子中引入稠合环、大环、螺环、环丙基、桥环、甲基等结构,采用构象限制策略,改善药代动力学性质、提高化合物的活性和选择性的研究进展,以期能够为创新药物的设计与开发提供参考。

1 成环化构象限制

1.1 小环构象限制

药物设计中经常使用的一种策略是在分子结构中引入稠合环结构从而固定配体的构象。法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)是一个潜在的肝病和脂肪代谢作用靶点, GW4046(**1**) (表1)是通过化合物库筛选的非甾体FXR激动剂。该化合物体外测试表现优异,然而药代动力学(pharmacokinetics, PK)属性较差(高清除率和低生物利用度)以及具有潜在的毒性和光不稳定性。主要原因是由结构中的二苯乙烯结构造成的,大大限制了其成药的可能性。二苯乙烯结构的构象刚性是实现激动

作用的关键,因此在对二苯乙烯结构进行优化时,要充分保证其构象刚性。

用构象限制的萘环替代苯乙烯结构后,光稳定性得到了较大的提高。从活性数据结果来看,经改造的化合物活性得到了较好的保持,其中化合物**1a**为全激动剂且活性和GW4046(**1**)相近,但是该化合物的溶解性较差和口服暴露量有限。针对上述问题,该课题组将萘环进行不同位置的氮杂设计,细胞测试结果显示,化合物**2**(图1)和化合物**1a**的活性相近,同时表现出更好的生物利用度和更高的口服给药曲线下面积(AUC)^[3]。

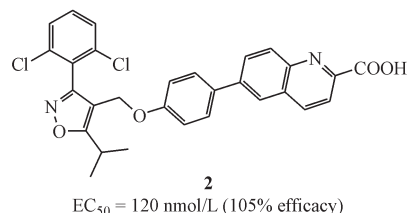


Figure 1 Structure of compound 2 with a quinoline moiety

化合物 CGI-1746 (**3**) 是由基因泰克公司(Genentech)研发的一个高效高选择性的、可逆的Bruton酪氨酸激酶(BTK)小分子抑制剂。但是该化合物的吸收、分布、代谢、排泄性能不好,在大鼠体内的清除率(CL)为87 mL/(min·kg),口服生物利用度(F)仅为5%,因此不适合作为候选化合物。Young等^[4]通过构效关系分析,先改变该化合物右侧的H3口袋。考虑到低的生物利用度,尝试更改苯环的极性,用噻吩替代苯环得到化合物**3a**、**3b**,以期降低亲脂性,降低lgD,延长化合物在体内的停留时间。活性结果显示,化合物**3b**不仅与CGI-1746活性相当,而且在大鼠体内的生物利用度得到明显的提高(表2)。

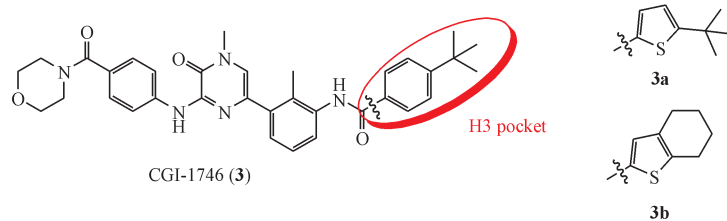
在药物设计中,噻吩在生物体内并非是一个稳定的结构,由于富电子而容易被氧化代谢。但是在化合物**3a**和**3b**结构中,噻吩右侧大位阻的叔丁基和稠合成环的环己烷的构象限制作用,以及左侧酰基的吸电子作用,克服了噻吩环的不稳定性。

1.2 大环构象限制

大环类结构抑制剂一定程度上可以保留相对分子质量大小、保留较好的亲脂效率(lipophilic efficiency, LipE),并可以实现很好的构象限制。通过构象限制构建大环类抑制剂是近几年靶点药物

Table 1 Conformationally restricted design of questionable stilbene pharmacophores

Compd.	R	EC ₅₀ /(nmol/L)	Efficacy/%
1		59	100
1a		87	130
1b		420	69
1c		100	90
1d		2 300	52

Table 2 Conformationally constrained design of H3 pocket in Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors

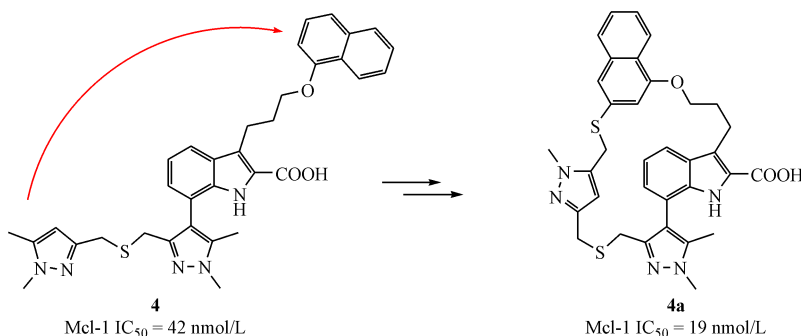
Compd.	Enzyme IC ₅₀ BTK/($\mu\text{mol/L}$)	B-cell EC ₅₀ CD86/($\mu\text{mol/L}$)	Rat F /%	Rat CL/ ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)
3	0.008	0.15	<5	87
3a	0.06	0.49	NT	NT
3b	0.008	0.23	29	6

NT: not tested

研发的热点。

在肿瘤细胞内, Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1) 抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白通过蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 发挥抗凋亡作用, 导致肿瘤细胞增殖。但这种 PPI 接触界面很大且亲和力强, 对开发小分子药物产生较大困难。Tron 等^[5]通过小分子-蛋白共晶结构发现, 化合物 **4** 占据更大的疏水空间, 并且采

取“U”型构象, 吡啶甲基与萘环仅相距 3.6 Å。基于这个结构特点, 研究人员将吡啶甲基同萘环连接起来限制分子构象, 得到接触面更大的大环化合物 **4a**。该化合物对 Mcl-1 的活性远高于化合物 **4**, IC₅₀ 达到 19 nmol/L (图 2)。进一步优化得到的候选化合物, 对 Mcl-1 表现出更强的抑制活性和选择性。

**Figure 2** Conformational restriction by macrocyclization of U-shaped open chain molecular backbones in Mcl-1 inhibitors

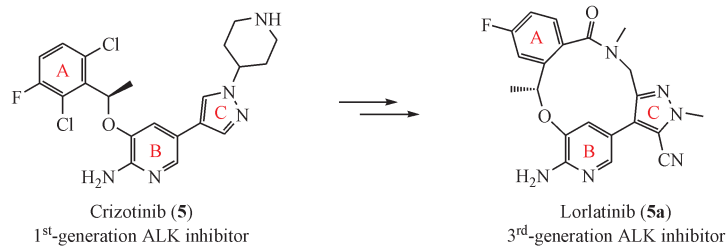
脂肪类的第一代、第二代间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 抑制剂不能同时达到对突变型 pALK-L1196M 细胞高抑制活性和低药物外排率 (BA/AB) 的特性, 难以提供药物在中枢神经系统中的暴露量。Johnson 等^[6]基于前期化合物与 ALK 激酶的共晶结构发现, 氟苯基基团与尾部的三唑基团相接近, 整个分子呈现“U”型结合构象。应用基于“U”型构象的药物设计策略和 LipE, 以克唑替尼 (crizotinib, **5**) 为先导化合物, 经过一系列结构优化, 最终得到了含有脲基吡啶基结构的酰胺大环类化合物劳拉替尼 (lorlatinib, **5a**)。该化合物表现出良好的激酶选择性、良好的

药代动力学特征、选择性脑渗透和强烈的抗增殖活性^[7](表 3)。

2 螺环化构象限制

螺环化合物是指含有两个环共用一个原子的化合物。螺环结构与平面的芳香结构相比, 有着更大的空间三维结构, 具有构象限制性, 能以较低的熵值构象结合到靶点蛋白。由于其独特的结构特征以及良好的 PK 属性, 螺环化合物越来越受到药物化学家的关注^[8]。

格佐匹韦 (grazoprevir, **6**) 是由默沙东公司研制的一种口服治疗丙肝的药物, 靶向慢性丙型肝炎

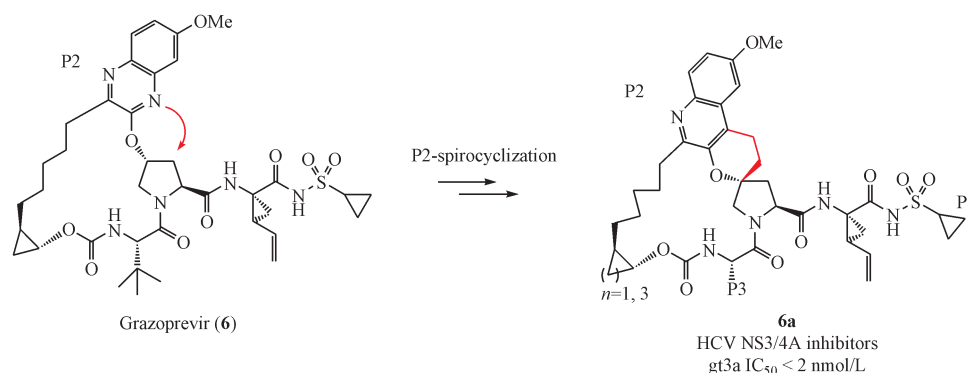
Table 3 Conformational restriction by macrocyclization of U-shaped open chain molecular backbones in anaplastic lymphoma kinase(ALK) inhibitors

Compd.	ALK K_i / (nmol/L)	ALK-L1196M K_i / (nmol/L)	pALK cell IC_{50} / (nmol/L)	pALK-L1196M cell IC_{50} /(nmol/L)	LipE	HLM CL	MDR BA/AB
5	0.74	8.2	80	843	4.1	44	44.5
5a	0.70	8.2	1.3	21	4.1	<8	1.5

HLM CL: Clearance in human liver microsomes; MDR: Multidrug resistance

炎(HCV)的NS3/4A蛋白酶。研究发现修饰P2喹啉区可以提高HCV基因3a型(gt3a)的活性^[9],该课题组期望将结构刚性赋予这些优化的P2基团,以得到一个具有活性显著的新颖母核结构。Velázquez等^[10]巧妙地将P2喹啉基团螺环化,得到的

独特“螺环”脯氨酸,赋予分子更大的构象刚性,使分子构象偏向生物活性构象,提高了化合物活性。该系列类似物**6a**不仅突破了专利,而且活性得到提升,并且与原药相比对耐药的HCV病毒也有更好效果(图3)。

**Figure 3** Conformational restriction by spirocyclization of the proline-P2 moiety

胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)键合口袋的疏水特性决定了其抑制剂具有高度的亲脂性。然而高亲脂性的化合物对溶解度和药物分布具有显著的影响,具有较差的类药性。为了降低潜在的CETP抑制剂开发风险,将亲脂性的降低作为重要的结构改造策略。Trieselmann等^[11]应用螺环策略,将化合物**7**的氟苄基侧链进行构象限制得到类似物**7a**,在降低脂溶性的同时,提高了对CETP的抑制活性。此外,化合物**7a**在转基因HCETP小鼠中表现出高效的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低,而且在食蟹猴临床前体内试验时,其血压和心电图均无显著影响(图4)。

3 环丙基及其类似物构象限制

近年来,从临床前期到临床阶段的药物中,环丙基的使用越来越多。由于环丙基环的构象限制作用能够促进药物分子生物活性构象的形成,使其在药物分子设计中经常被应用。环丙基的引入对药物的多种性质产生影响,包括增强药效、提高代谢稳定性、提高生物利用度、改善半衰期、增加血-脑脊液屏障透过率以及改善水溶性等^[12]。

化合物**8**是一个高效高选择性的具有吡啶啉-吡啶酮母核的 polo 样蛋白激酶 4 (polo-like kinases 4, PLK4) 抑制剂。然而该系列母核的化合物显示出较差的药代动力学特性,特别是具有较低口服暴露量。另一方面,这些烯烃连接抑制

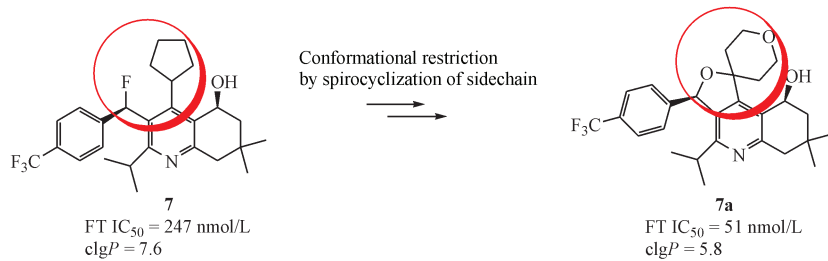
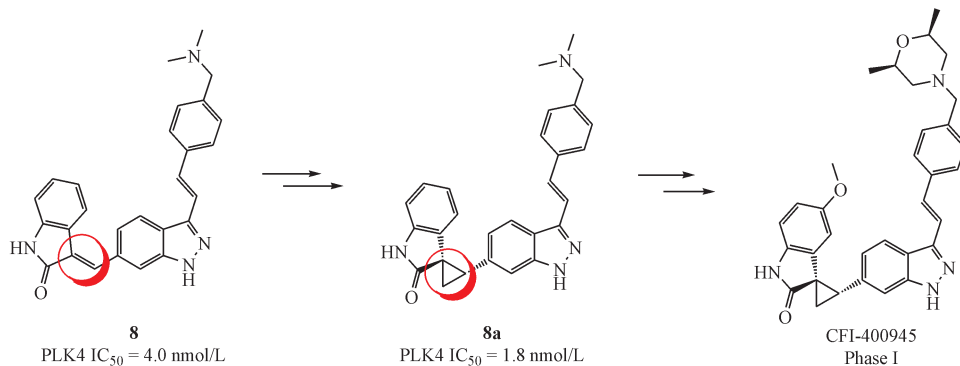


Figure 4 Conformational restriction by spirocyclization of sidechain

剂具有内在的构型不稳定性。Sampson 等^[13]用环丙烷生物电子等排体替代化合物 **8** 中的刚性双键, 得到构型稳定、代谢稳定性增强的化合物 **8a**。经

过其他侧链的进一步修饰得到候选药物 CFI-400945^[14]。目前该药已经进入 I 期临床实验阶段(表 4)。

Table 4 Conformationally restricted design of the alkene moiety with instable configuration



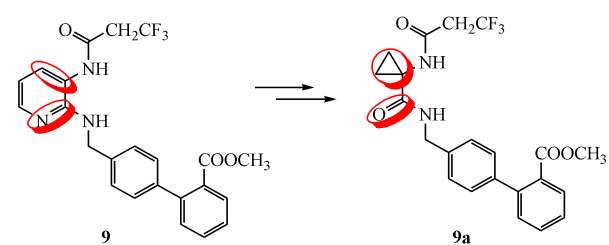
Compd.	PLK4 kinase IC ₅₀ /(nmol/L)	Cancer cell line GI ₅₀ /(nmol/L)		PK property			
		MCF-7	MDA-MB-468	Solubility/ (μg/mL)	t _{1/2} ^a /min	t _{1/2} ^b /min	AUC/(μg·h/mL)
8	4	7	12	<0.1	7	40	0.83
8a	1.8	<10	<10	1.7	13	>60	7.2

^aMouse liver microsomes; ^bHuman liver microsomes

Feng 等^[15]报道了含有二氨基吡啶骨架的缓激肽 B1 (bradykinin B1) 受体拮抗剂 **9** 的构效关系研究。进一步的研究结果显示, 该类衍生物中的二氨基吡啶骨架容易被代谢^[16]。为了克服该类衍生物的代谢不稳定性, Wood 等^[17]利用环丙基酰胺基团替代二氨基吡啶骨架, 经设计改造的环丙烷甲酰胺化合物 **9a** 尽管活性略微降低, 但是该类化合物的 PK 属性得到了较好的改善(表 5)。

辉瑞公司 (Pfizer) 研发人员通过对高通量筛选的先导化合物优化, 获得了一个以腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 为靶点的 β 亚基选择性激动剂 **10**, 该化合物可以治疗模型动物的糖尿病肾病。虽然该化合物对 AMPK α1β1γ1 亚型具有较好激动作用, 但是在大鼠和人

Table 5 Conformationally restricted design of the diaminopyridine scaffold



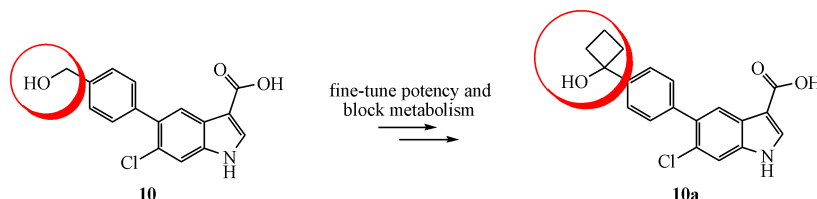
Compd.	hBK1 K _i / (nmol/L)	Rat PK profile		
		F/%	t _{1/2} /h	CL/ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)
9	12	9	0.2	35
9a	63	26	9.5	9.3

hBK1: Human bradykinin B1

的肝细胞中具有较高的清除率。Cameron 等^[18]推测可能是由于苄醇的苄位亚甲基容易发生代谢。因此,将苄醇 α 位碳原子用环丁基替代,得到类似物 **10a**。活性结果显示,该化合物不仅具有纳摩尔

级别的活性,而且具有良好的体外药代动力学性质(表6)。大位阻的环丁基在苄位具有构象限制的作用,阻碍了亚甲基的代谢,改善了化合物的代谢稳定性和体内暴露量,同时使活性提高。

Table 6 Conformationally restricted design of the easily metabolizable benzylidene moiety



Compd.	Activation-protection α 1 β 1 γ 1 EC ₅₀ /(nmol/L)	lgD	Permeability/ (10 ⁻⁶ cm/s)	Apparent solubility/(μ mol/L)	Human/Rat HEP. CL/ (μ L \cdot min ⁻¹ \cdot million cells ⁻¹)
10	53	1.2	3.5	494	70/>170
10a	7.0	2.0	5.8	406	14/27

Human/Rat HEP. CL: Human/Rat hepatic clearance

4 桥环化构象限制

4.1 哌嗪、吗啉和哌啶桥环化构象限制

吗啉及其衍生物既可以通过与靶蛋白的相互作用,来增强化合物的效力,又可以作为基团来调节化合物的理化性质,因此吗啉及其衍生物是药物研发中使用频率较高的基团^[19]。有研究发现,具有代谢不稳定、hERG 钾通道抑制的含有吗啉或者其衍生物结构的化合物,引入桥环后,由桥环带来的微妙的构象限制不仅可以显著改善药物的药代动力学性质,而且可以提高化合物的选择性和活性。

以白细胞介素-1受体相关激酶4(interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)抑制剂为例,在化合物 **11** 的哌嗪环结构上引入一个亚甲基,得到类似物 **11a** 和 **11b**。结果显示,大鼠的肝清除率明显下降,同时没有明显的 hERG 抑制增加和渗透性增加^[20](表7)。

同理,又如在吗啉结构上引入桥环后,将 ATR 激酶抑制剂 **12** 改造为桥环 **12a**。活性结果显示,该化合物的肝清除率和 hERG 抑制得到明显改善,然而对 ATR 激酶的抑制作用却有所下降^[21](表8)。

GW4064(**1**)是一种有效的 FXR 激动剂,为了提高化合物的成药性,Tully 等^[22]在其他相关研究的基础上,将 GW4064(**1**)结构中间的苯环用哌啶环替代,开发出了含哌啶环的异噁唑类 FXR 激动

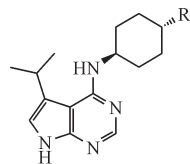
剂 **13**,其活性相比 GW4064 体外活性提高了一倍多,但是其血浆清除率较高且口服生物利用度极低(6%)。在后期亲脂性和代谢稳定性优化中,得到了化合物活性和 PK 属性较好的化合物 **13a** 和 **13b**(图5)。

由于苯环用哌啶环替代,分子构象自由度也随之增加。将哌啶环用构象限制的莨菪烷替代后,化合物 **13b** 的活性得到极大的提高。这可能是由于莨菪烷的桥环结构能够最大限度的保持分子的构象刚性。后续的活性测试和 PK 试验中,化合物 **13b** 表现优异,是一个非常理想的异噁唑类 FXR 激动剂。

4.2 BCP 构象限制

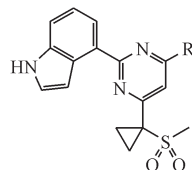
二环[1.1.1]戊烷(BCP)具有对称、刚性棒状的立体结构,以及亲脂性、增强电负性等理化性质。另外,从成药性角度分析,化合物结构中含有太多平面的芳香环结构时成药性下降。因此 BCP 在药物设计中的应用已经逐渐引起药物化学家的重视^[23]。

Avagacestat(**14**)是曾处于临床 II 期的用于治疗阿尔茨海默病的 γ -分泌酶抑制剂,Stepan 等^[24]将该化合物结构中的对位取代氟苯环用 BCP 替代,得到类似物 **14a**,极大地提高了其被动渗透性、水溶性和代谢稳定性(表9)。BCP 体系相对于苯环其三维性增加,提高其构象限制性,而这一特性破

Table 7 Conformationally restricted carbon-bridge analogs of piperazines

Compd.	R	p <i>K_a</i>	lg <i>D</i> _{7.4}	hERG IC ₅₀ / (μmol/L)	Caco-2 <i>P</i> _{app} /(10 ⁻⁶ cm/s)	Rat Hep. CL _{int} / (μL·min ⁻¹ ·million cells ⁻¹)
11		7.2	2.2	18	2.3	22
11a		7.5	2.0	>40	2.0	5.7
11b		7.4	1.8	>40	0.9	5.5

Rat Hep. CL_{int}:Rat hepatic intrinsic clearance; *P*_{app}:apparent permeability

Table 8 Conformationally restricted carbon-bridge analogs of morpholines

Compd.	R	ATR IC ₅₀ / (μmol/L)	lg <i>D</i> _{7.4}	hERG IC ₅₀ / (μmol/L)	Rat Hep. CL _{int} / (μL·min ⁻¹ ·million cells ⁻¹)
12		0.008	2.2	>40	8.2
12a		0.206	2.1	>100	5.3

坏了两个苯环之间的 π - π 堆积作用以及平面性,从而使化合物 **14a** 具有良好的体外药代动力学性质。

他扎罗汀(tazarotene, **15**)是FDA批准的用于治疗银屑病、痤疮,并用于角化异常性疾病的二种维A酸受体(RAR- β , RAR- γ)激动剂药物,具有刚性的双芳香基乙炔结构。Makarov等^[25]尝试用多维的刚性BCP基团替代炔基,合成了Tazarotene类似物**15a**。通过比较两种化合物的理化性质发现,类似物**15a**在p*K_a*以及非特异性键合等性质上

tazarotene非常接近(表10)。

5 甲基化构象限制

甲基是小分子药物中最常见基团之一,在药物分子的合理设计中起到重要作用。甲基具有一定的空间体积,在分子中巧妙地引入甲基可以产生位阻作用,引起分子构象改变,从而增加小分子与靶标蛋白的相互作用,提高药效^[26-27]。

葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)的一个经典的案例——p38 α MAPK 激酶抑制剂,充分证明

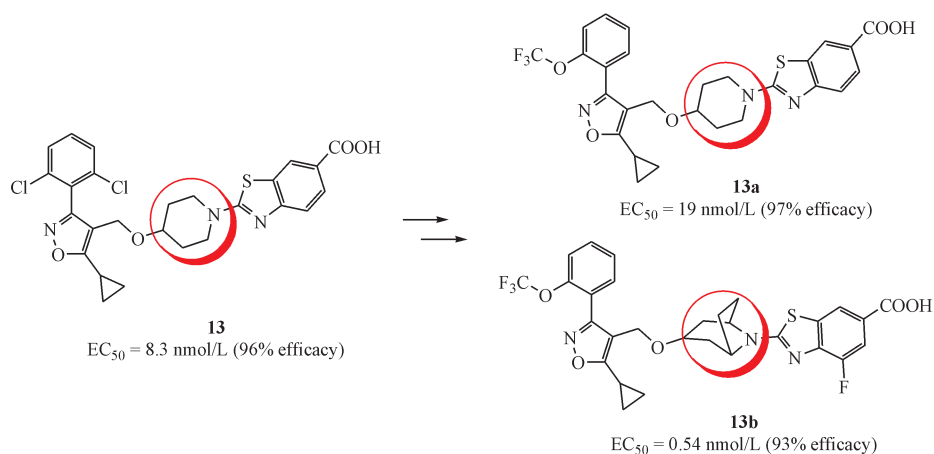
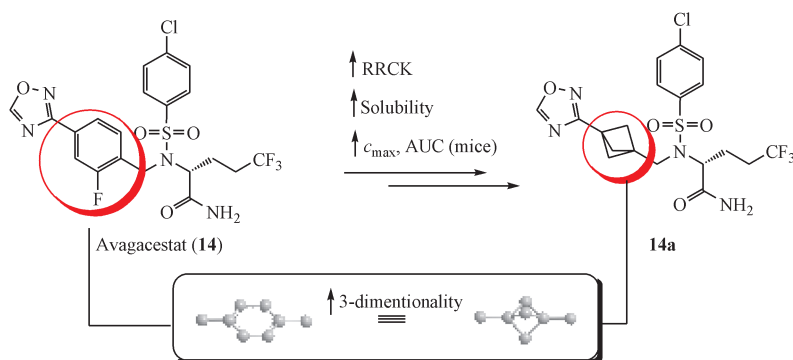


Figure 5 Conformationally restricted carbon-bridge analogs of piperidines

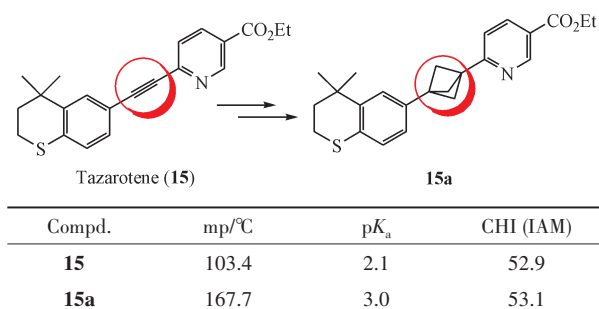
Table 9 Conformationally constrained design of the phenyl group



Compd.	$A\beta_{42}$ IC_{50} / (nmol/L)	Human Hep. CL/ ($\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{million cells}^{-1}$)	HLM CL/(mL· $\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	ElgD	RRCK P_{app} / (10^{-6} cm/s)	Kinetic solubility/ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC, mice brain/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot$ h^{-1})
14	0.225	15	<16.2	4.70	5.52	0.60	5.18
14a	0.178	<3.8	<8.17	3.80	19.3	216	12.0

RRCK:Ralph russ canine kidney

Table 10 Conformationally constrained design of the alkynyl group



CHI (IAM): Chromatographic hydrophobicity index on immobilized artificial membranes

了甲基所带来的生物活性效应。化合物 **16** 与化合物 **16a** 虽然只相差了一个甲基,生物活性却相差了 208 倍(图 6)。共晶结构显示,化合物 **16a** 结合激酶时的二面角为 85° 。由于仅仅依靠单个甲基的疏水相互作用,是很难提高 200 多倍的亲和力。所以,该甲基除了通过与蛋白形成疏水相互作用增加活性外,更为重要的是通过构象限制影响两个苯环的二面角的角度,显著地提高了生物学活性^[28]。

化合物 **17** 是一种高效的分泌型磷脂酶 A2

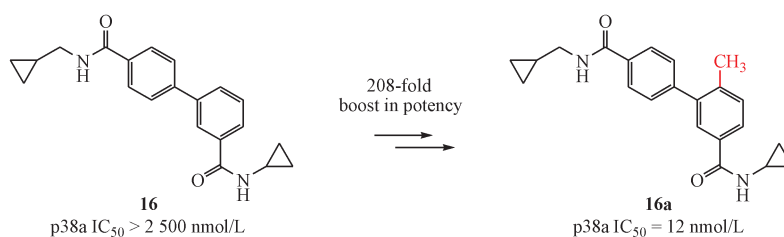


Figure 6 Methyl effects in p38α MAPK kinase inhibitors

(sPLA₂)抑制剂,具有较高的生物利用度和较低的系统清除率。但不足的是,该化合物对有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)有明显的抑制活性。Giordanetto 等^[29]为了避免与他汀类药物联合用药时,所带来的药物相互作用的潜在风险。在羧基的 α 位引入一个甲基,得到了类似物 AZD2716 (17a)。甲基引起的立体障碍,限制了该化合物中

羧基与 OATP1B1 的键合。活性结果显示, AZD2716 对 sPLA₂ 的抑制活性是化合物 17 的 70 倍。更为重要的是,在最大测试浓度 25 μmol/L 时,其对 OATP1B1 没有抑制作用(图 7)。最终该药物分子被阿斯利康选为治疗冠状动脉疾病的临床候选药物。

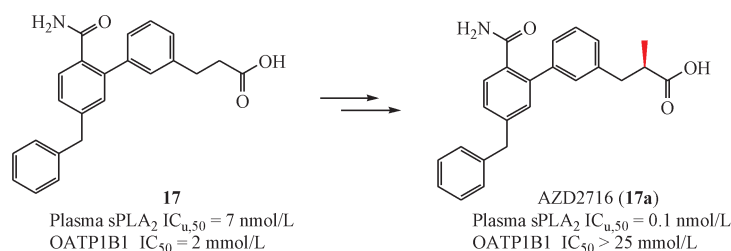


Figure 7 Methyl effects in sPLA₂ inhibitors

双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor antagonist, DORs)的构象分析和构效关系研究表明,强效的 DORs 往往采用一个“U”型构象^[30]。基于对这种构象的理解, Coleman 等^[31]在化合物 18 的哌啶环的 2 位引入一个甲基,得到活性显著增强的哌啶类似物 18a(图 8)。然而该化合物的溶解性较差(<24 μmol/L),口服生物利用度较低(<10%)。进一步优化得到嘧啶类似物 filorexant (18b),该化合物对食欲素受体 OX₁(OX₁R)和 OX₂(OX₂R)的活

性得到改善,并显著提高了水溶性(192 μmol/L)和口服生物利用度(大鼠和狗分别为 25% 和 26%)。Filorexant 与受体的共晶结构显示,2,5-二取代的嘧啶在椅式构象中处于反式的位置。其中,嘧啶环毗邻氟吡啶环形成 π-π 堆积作用。推测其原因可能是由于甲基诱导分子向有利构象变化,促使 5 位的亚甲氧基与其处于椅式构象的反式,使 Filorexant 更容易结合受体的构象。

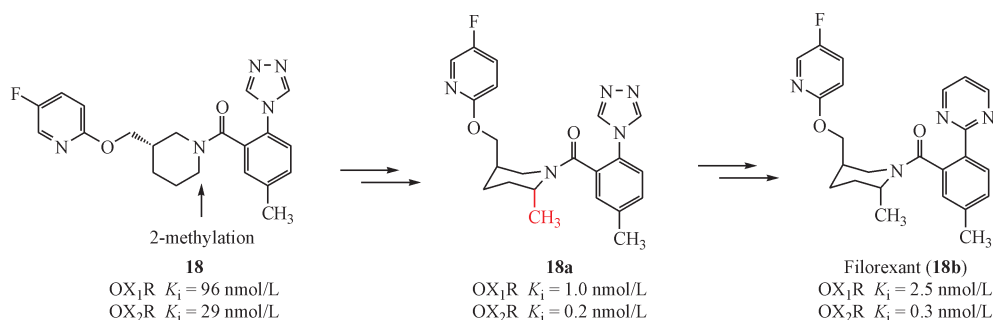


Figure 8 Methyl effects in dual orexin receptor antagonist (DOR)s

6 结 语

构象限制是近年来逐渐发展和扩充的策略, 涉及到成环化、螺环化、桥环化、引入甲基等方法。此类结构修饰不仅可以提高化合物的活性和选择性、改善药代动力学性质, 而且可以完善结构缺陷、突破专利保护, 得到更为理想的新颖化合物, 为先导化合物结构改造提供新的研究思路。综上所述, 适当的构象限制已经成为先导化合物结构优化的重要策略之一, 相信其在未来的药物研发中会发挥更多的作用。

参 考 文 献

- [1] Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2004, **1**(4): 337-341.
- [2] Zheng YJ, Tice CM, Singh SB. Conformational control in structure-based drug design [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(13): 2825-2837.
- [3] Akwabi-Ameyaw A, Bass JY, Caldwell RD, et al. Conformationally constrained farnesoid X receptor (FXR) agonists: naphthoic acid-based analogs of GW 4064 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(15): 4339-4343.
- [4] Young WB, Barbosa J, Blomgren P, et al. Potent and selective Bruton's tyrosine kinase inhibitors: discovery of GDC-0834 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(6): 1333-1337.
- [5] Tron AE, Belmonte MA, Adam A, et al. Discovery of Mcl-1-specific inhibitor AZD5991 and preclinical activity in multiple myeloma and acute myeloid leukemia [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5341.
- [6] Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2, 10, 16-trimethyl-15-oxo-10, 15, 16, 17-tetrahydro-2*H*-8, 4-(metheno)pyrazolo[4, 3-*h*][2, 5, 11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(11): 4720-4744.
- [7] Basit S, Ashraf Z, Lee K, et al. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: clinical and designing strategy update of lorlatinib [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **134**: 348-356.
- [8] Zheng YJ, Tice CM, Singh SB. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **24**(16): 3673-3682.
- [9] Shah U, Jayne C, Chackalamannil S, et al. Novel quinoline-based P2-P4 macrocyclic derivatives as Pan-genotypic HCV NS3/4a protease inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, **5**(3): 264-269.
- [10] Velázquez F, Chelliah M, Clasby M, et al. Design and synthesis of P2-P4 macrocycles containing a unique spirocyclic proline: a new class of HCV NS3/4A inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, **7**(12): 1173-1178.
- [11] Trieselmann T, Wagner H, Fuchs K, et al. Potent cholesteryl ester transfer protein inhibitors of reduced lipophilicity: 1, 1'-spiro-substituted hexahydrofuroquinoline derivatives [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(21): 8766-8776.
- [12] Talele TT. The "cyclopropyl fragment" is a versatile player that frequently appears in preclinical/clinical drug molecules [J]. *J Med Chem*, 2016, **59**(19): 8712-8756.
- [13] Sampson PB, Liu Y, Patel NK, et al. The discovery of Polo-like kinase 4 inhibitors: design and optimization of spiro[cyclopropane-1, 3' [3*H*]indol]-2' (1'*H*)-ones as orally bioavailable antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(1): 130-146.
- [14] Sampson PB, Liu Y, Forrest B, et al. The discovery of Polo-like kinase 4 inhibitors: identification of (1*R*, 2*S*)-2-(3-((*E*)-4-(((*cis*)-2, 6-dimethylmorpholino)methyl)styryl)-1*H*-indazol-6-yl)-5'-methoxy Spiro [cyclopropane-1, 3'-indolin]-2'-one (CFI-400945) as a potent, orally active antitumor agent [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(1): 147-169.
- [15] Feng DM, Wai JM, Kuduk SD, et al. 2, 3-Diaminopyridine as a platform for designing structurally unique nonpeptide bradykinin B1 receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(9): 2385-2388.
- [16] Tang CY, Subramanian R, Kuo Y, et al. Bioactivation of 2, 3-diaminopyridine-containing bradykinin B1 receptor antagonists: irreversible binding to liver microsomal proteins and formation of glutathione conjugates [J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, **18**(6): 934-945.
- [17] 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**(4): 1231-1234.
- [18] Cameron KO, Kung DW, Kalgutkar AS, et al. Discovery and preclinical characterization of 6-chloro-5-[4-(1-hydroxycyclobutyl)phenyl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid (PF-06409577), a direct activator of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), for the potential treatment of diabetic nephropathy [J]. *J Med Chem*, 2016, **59**(17): 8068-8081.
- [19] Degorce SL, Bodnarchuk MS, Cumming IA, et al. Lowering lipophilicity by adding carbon: one-carbon bridges of morpholines and piperazines [J]. *J Med Chem*, 2018, **61**(19): 8934-8943.
- [20] Scott JS, Degorce SL, Anjum R, et al. Discovery and optimization of pyrrolopyrimidine inhibitors of interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) for the treatment of mutant

- MYD88^{L265P} diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(24): 10071–10091.
- [21] Foote KM, Blades K, Cronin A, *et al.* Discovery of 4- $\{4-[(3R)-3\text{-Methylmorpholin-4-yl}]-6-[1-(\text{methylsulfonyl})\text{cyclopropyl}]\text{pyrimidin-2-yl}\}$ -1H-indole (AZ20): a potent and selective inhibitor of ATR protein kinase with monotherapy *in vivo* antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(5): 2125–2138.
- [22] Tully DC, Rucker PV, Chianelli D, *et al.* Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(24): 9960–9973.
- [23] Lopchuk JM, Fjelbye K, Kawamata Y, *et al.* Strain-release heteroatom functionalization: development, scope, and stereospecificity[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(8): 3209–3226.
- [24] Stepan AF, Subramanyam C, Efremov IV, *et al.* Application of the bicyclo[1.1.1]pentane motif as a nonclassical phenyl ring bioisostere in the design of a potent and orally active γ -secretase inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(7): 3414–3424.
- [25] Makarov IS, Brocklehurst CE, Karaghiosoff K, *et al.* Synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane bioisosteres of internal alkynes and Para-disubstituted benzenes from [1.1.1]propellane[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(41): 12774–12777.
- [26] Schönherr H, Cernak T. Profound methyl effects in drug discovery and a call for new C-H methylation reactions [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, **52**(47): 12256–12267.
- [27] Sun SY, Fu JM. Methyl-containing pharmaceuticals: methylation in drug design [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, **28**(20): 3283–3289.
- [28] Angell R, Aston NM, Bamborough P, *et al.* Biphenyl amide p38 kinase inhibitors 3: improvement of cellular and *in vivo* activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(15): 4428–4432.
- [29] Giordanetto F, Pettersen D, Starke I, *et al.* Discovery of AZD2716: a novel secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) inhibitor for the treatment of coronary artery disease [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, **7**(10): 884–889.
- [30] Cox CD, McGaughey GB, Bogusky MJ, *et al.* Conformational analysis of *N, N*-disubstituted-1, 4-diazepane orexin receptor antagonists and implications for receptor binding [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(11): 2997–3001.
- [31] Coleman PJ, Schreier JD, Cox CD, *et al.* Discovery of [(2*R*, 5*R*)-5- $\{[(5\text{-fluoropyridin-2-yl})\text{oxy}]\text{methyl}\}$ -2-methylpiperidin-1-yl] [5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl) phenyl] methanone (MK-6096): a dual orexin receptor antagonist with potent sleep-promoting properties [J]. *ChemMedChem*, 2012, **7**(3): 415–424, 337.



中国药科大学学报

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号：28-115, 欢迎订阅, 欢迎投稿!