

· 新药发现与研究实例简析 ·

新药创制是复杂的智力活动, 涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹, 而构建化学结构是最重要的环节, 因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等性质。本栏目以药物化学视角, 对有代表性的药物的成功构建, 加以剖析和解读。

坎格列净是以抑制钠葡萄糖共转运蛋白为靶标、阻止肾小管重吸收葡萄糖的首创性药物, 降低血液中葡萄糖水平, 治疗 2 型糖尿病。这是一个由天然活性物质成功研发成药物的范例。根皮苷是个历史悠久的药理工具药, 基于药物化学的理念和方法, 通过结构变换, 提高活性强度和对 SGLT2 的选择性作用, 同时增加代谢和化学稳定性。从研发的脉络清晰地看到保持糖 (或类糖) 片段是确保识别 SGLT2 的药效团, 适宜的亲水-亲脂的分配性质保障化合物的成药性。将 O-苷键换作 C-苷键提高了稳定性, 是成功的关键。后续上市的两个“列净”药物以及众多处于临床研究的活性化合物, 结构大同小异, 说明研制者的设计思路有共同性和不同的模拟创新技巧。(编者按)

由根皮苷到坎格列净的上市

郭宗儒

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

坎格列净 (canagliflozin) 是以 2 型钠葡萄糖共转运蛋白 (SGLT2) 为靶标的第一个口服降血糖药, 通过可逆的选择性抑制肾小管对血糖的重吸收, 促进血糖在尿液中的排泄, 降低体内血糖水平, 因而作用机制有别于已有降血糖药物。坎格列净也是以天然活性产物为先导物研制成功的范例。

1 靶标特点

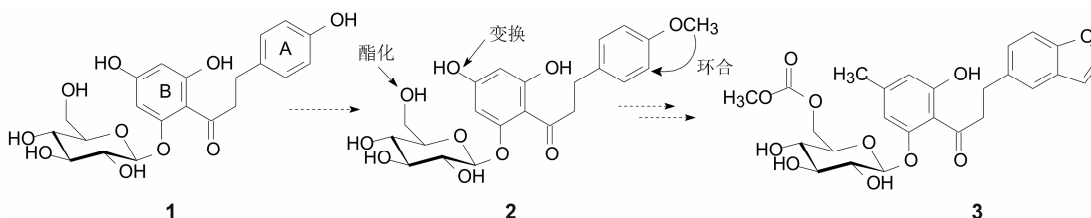
生理学研究表明, 循环血中的葡萄糖在肾小球中滤过, 然后在肾脏近曲小管处重吸收, 重吸收作用是由两个蛋白介导: 1 型和 2 型钠葡萄糖共转运蛋白 (SGLT1 和 SGLT2)。SGLT1 是高选择性低容量的转运蛋白, 主要在小肠上表达; SGLT2 是低选择性高容量的转运蛋白, 主要表达于肾近曲小管的 S1 和 S2 区段上。SGLT2 基因突变可导致持续的肾性糖尿。选择性的抑制 SGLT2 而不抑制 SGLT1, 可成为不影响胃肠道吸收葡萄糖、不干预胰岛素系统的治疗 2 型糖尿病的新途径。

2 天然产物的初始改造

根皮苷 (**1**, phlorizin) 是以二氢查尔酮为苷元的葡萄糖苷, 含于许多果实中, 已知有 150 年的历史 (Rossetti L, et al. J Clin Invest, 1987, 79: 1510)。根皮苷具有抑制 SGLT2 和 SGLT1 的双重活性 (Toggenburger G, et al. Biochim Biophys Acta, 1982, 688: 557), 因选择性不高和在肠道迅速水解成根皮素 (phloretin) 和葡萄糖而失效, 根皮苷本身不能药用, 常作为药理工具药, 也是个良好的先导化合物。

根皮苷结构改造的目标是: ① 对 SGLT2 有高选择性抑制作用; ② 口服有效; ③ 消除糖苷容易水解失活的代谢不稳定性; ④ 化学结构具有新颖性。

初步的结构变换揭示出如下的构效关系: 糖基和两个苯环之间的连接基是必须的; A 环的酚羟基可烷基化 (如甲氧基, 化合物 **2**) 仍保持活性。A 环换成苯并呋喃环, B 环引入甲基得到的化合物 **3** (T-1095) 提高了选择性作用, 同等剂量下灌胃小鼠, 尿中葡萄



糖排泄量最大 (Tsujiyama K, et al. Chem Pharm Bull, 1996, 44: 1174; Tsujiyama K, et al. J Med Chem, 1999, 42: 5311; Oku A, et al. Diabetes, 1999, 48: 1794)。T-1095 为前药 (碳酸酯), 仍未能克服 *O*-糖苷的不稳定性。

与此同时, BMS 公司也在以根皮苷为先导物研制 SGLT2 抑制剂, 将两个苯环间 3 个原子的连接基减少为 1 个, 成为类型 **4** 的化合物, 仍保持对 SGLT2 的选择性作用 (Washburn WN, et al. Chem Abstr, 2001, 135: 273163), 提示对先导物根皮苷的骨架可以作较大的变换。

3 *C*-糖苷提高稳定性

将 **3** 和 **4** 的 *O*-苷换为 *C*-苷, 使糖基经 C-C 键与苷元连接, 化合物 **5** (Tomiyama H, et al. Chem Abstr, 2001, 135: 304104) 和通式 **6** (Ellsworth B, et al. Chem Abstr, 2001, 134: 281069) 仍保持活性和选择性, 其代谢和化学稳定性显著强于相应的 *O*-苷化合物 **3** 和 **4**。

4 芳环的变换——杂环的引入和候选药物坎格列净的确定

为了优化活性和选择性以及实现结构的新颖性, 对 **6** 的 A 和 B 环分别用杂环做电子等排置换, 例如 A 环用噻吩、吡咯、吡啶、吡嗪等杂环, B 环用吡啶、吡嗪、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并咪唑等代替, 对化合物体外测定对人 SGLT2 (hSGLT2) 的抑制活性 (IC_{50}) 和对 hSGLT1 的选择性倍数。结果表明, A 为苯环、B 为苯基噻吩的母核活性和选择性优于其他系列, 其中化合物 **7** 对 hSGLT2 和 hSGLT1 的 IC_{50} 分别为 $2.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $910 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 选择性高达 414 倍, 表明对小肠吸收葡萄糖的影响很小。大鼠口服生物利用度 $F=83\%$, 血浆半衰期 $t_{1/2}=5 \text{ h}$ 。雄性 SD 大鼠一次灌胃 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 尿中排泄 $3\ 696 \text{ mg}$ 葡萄糖/200 g 体重。**7** 被命名为坎格列净 (canagliflozin) 进入临床前和临床研究 (Nomura S, et al. J Med Chem, 2010, 53: 6355)。强生

公司经 III 期临床研究表明, 坎格列净不仅显著降低 2 型糖尿病患者的血糖水平, 而且极少引起低血糖事件。此外, 其减肥效果也十分明显。坎格列净于 2013 年经美国 FDA 批准上市 (Scherthner G, et al. Diabetes Care, 2013, 36: 2508)。

5 其他处于临床研究的 SGLT2 抑制剂

达格列净 (**8**, dapagliflozin) 是 BMS 与 AstraZeneca 联合研制的第二个 SGLT2 抑制剂, 已于 2014 年经 FDA 批准上市 (Meng W, et al. J Med Chem, 2008, 51: 114)。作为 *C*-糖苷可视作坎格列净的噻吩环被苯环替换的类似物, 为选择性作用更强的化合物, 对 SGLT2 和 SGLT1 的 IC_{50} 分别为 $1.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $1\ 390 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

由 Boehringer Ingreheim 与 Eli Lilly 联合研发的艾帕列净 (**9**, empagliflozin) 是第 3 个于 2014 年上市的 SGLT2 抑制剂, 也是 *C*-葡萄糖苷, 艾帕列净与达格列净骨架结构相同, 只是将外侧苯环的乙基改为四氢呋喃片段, 对 SGLT2 的 IC_{50} 为 $3.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 作用于 SGLT-1, 比 **4**、**5** 和 **6** 选择性高 300 倍以上 (Grempler R, et al. Diabetes Obes Metab, 2012, 14: 83–90)。

化合物 **10** 称作 ipragliflozin, 是由 Astellas 和 Merck 联合研发的另一个 SGLT2 抑制剂, 也是 *C*-葡萄糖苷, 结构中含有苯并噻吩环, 相当于坎格列净的噻吩与苯的并合。对 SGLT2 的抑制活性 $IC_{50}=7.4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 强于 SGLT1 约 254 倍。大鼠灌胃的生物利用度 $F=71.7\%$, 血浆半衰期 $t_{1/2}=3.6 \text{ h}$ 。现处于 III 期临床研究 (Imamura M, et al. Bioorg Med Chem, 2012, 20: 3263)。

日本中外制药与韩国研发的 tofogliflozin (**11**), 是将葡萄糖环换成多羟基环己烷与苯并二氢呋喃形成螺环化合物, 对 hSGLT2 和 hSGLT1 的 IC_{50} 分别为 $2.9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $8\ 444 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 选择性近 3000 倍, 对猴的生物利用度 $F=85\%$ 。目前也在 III 期临床阶段 (Ohtake Y, et al. J Med Chem, 2012, 55: 7828)。

