

## • 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。

艾拉戈克是作用机制明确的药物,靶标是促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体。由于人体的下丘脑-垂体-性腺轴系统的生理功能已完全清晰,其病理过程和药物治疗原理因而也是明确的。但由于受体的三维结构尚未解析,用药物化学方法研制小分子抑制剂比肽类药物难度大得多。研制品没有用特殊的方法和技术,但围绕药效活性、药代稳定性和口服的物化性质等方面对先导物的优化可谓“地毯式”的探索与修饰,对每一个结构片段可谓做到精雕细刻地修饰,这可从发表的大量药物化学论文得到佐证。从2002年发表在J Med Chem第一篇论文算起,到2018年批准上市,研制时程估计经20年,彰显了这一首创的治疗子宫内位症的口服药物的风险与艰辛。(编者按)

DOI:10.16438/j.0513-4870.2019-0461

# 治疗子宫内位症的首创口服药物艾拉戈克

郭宗儒

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所,北京 100050)

## 1 靶标与背景

本项目是通过干预下丘脑-垂体-性腺轴系统治疗与性器官相关的疾病,临床治疗子宫内位症。下丘脑-垂体-性腺轴是控制人体性激素分泌的一个分支。下丘脑分泌促性腺激素释放激素 [gonadotropin-releasing hormone (GnRH)], 又称黄体生成激素释放激素 (LH-RH), GnRH在脑垂体刺激GnRH受体,促进垂体分泌促黄体生成素 (LH)、促卵泡刺激素 (FSH) 和泌乳素 (PRL) 等。

GnRH是个线型十肽化合物 (**1**), 子宫内位症和前列腺癌等一些性器官疾病可通过抑制GnRH受体加以治疗和缓解。临床应用的GnRH受体拮抗剂是肽类药物,例如亮丙瑞林 (**2**, leuprorelin) 治疗子宫内位症、前列腺癌和中枢性早熟症等。

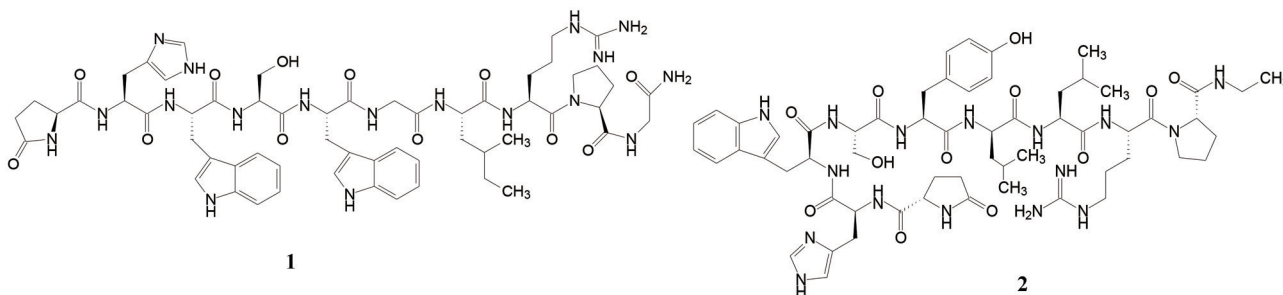
然而肽类拮抗剂疗法具有反跳性 (flare effect), 即

用药后最初产生激活的不良反应,然后才出现抑制活性,而且需注射治疗。人们期望用小分子拮抗剂克服反跳作用和只能注射用药等缺点。

## 2 活性评价

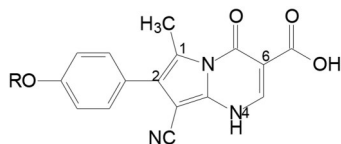
体外评价受试物与受体的结合性能的方法是在96孔板稳定表达人GnRH受体的HEK293细胞,与<sup>125</sup>I标记的合成GnRH类似物 [(r<sup>125</sup>I-Tyr5, DLeu6, NMeLeu7, Pro9-Net) GnRH] 以及不同浓度的受试物共同进行温孵,测定受试物竞争性结合受体的作用,计算结合常数 ( $K_i$ ),  $K_i$ 值越小结合作用越强。

评价受试物对受体的抑制性实验,是在96孔板上稳定表达人GnRH受体的RBL-1细胞,加入胎牛血清、营养液和<sup>3</sup>H标记的肌醇,加入不同浓度受试物温孵,洗涤并溶解细胞后,液闪测定放射性计数,计算受试物抑制50%磷酸肌醇生成的浓度 ( $IC_{50}$ )。



### 3 苗头化合物及其优化

**3.1 母核的1,2和4位的变换** Neurocrine公司(后被艾伯维收购)的先导化合物是**3**和**4**,首轮变换3个位置的取代基:1位加入碱性氮原子以提供氢键结合,2位苯环上的烷氧基的变换和4位连接疏水性基团以优化疏水性结合。合成的代表性化合物列于表1。



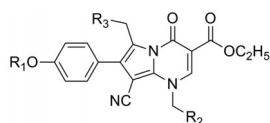
**3** R=CH<sub>3</sub>; **4** R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

分析表1化合物的共同特征是, R<sub>2</sub>的芳环和R<sub>3</sub>的碱性基团都是经-CH<sub>2</sub>-与母核连接,这样就避免了共轭体系的形成,不会降低氮原子的碱性,也避免了单链连接两个芳环而刚性过强。分析构效关系如下:① R<sub>2</sub>的苯环上取代基变换对活性影响不大,例如化合物**8**~**10**的活性未见提升,但2-氟代的**11**(K<sub>i</sub>=0.5 μmol·L<sup>-1</sup>)活性强于**7**,可能是氟原子的电性和体积最适配于结合。再添加1个氟原子,二氟苯基化合物**12**~**15**的活性反而降低了。② R<sub>3</sub>的长链是必要的。化合物**5**是二甲氨基,没有活性(K<sub>i</sub>>50 μmol·L<sup>-1</sup>),若1个甲基用苄基取代,化合物**6**只有边缘活性(K<sub>i</sub>=42 μmol·L<sup>-1</sup>),

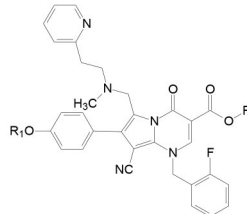
但甲基若被2-(2-吡啶基)乙基置换,活性显著提高,7的K<sub>i</sub>=2.6 μmol·L<sup>-1</sup>,其他有该侧链的化合物的活性都较强,提示R<sub>3</sub>处有一个疏水腔,并且氢键的形成有利于结合。③ 基于R<sub>2</sub>位2-氟苯基对活性的正贡献,再检讨R<sub>3</sub>的侧链的构效关系,化合物**17**没有吡啶基,活性虽不如**11**,但显著强于**6**,反证了2-氟苯基为优化片段。④ R<sub>1</sub>的甲基变成亲脂性强的异丁基,活性普遍增强,例如**18**强于**10**,**19**~**22**强于相应的**11**、**13**~**15**。⑤ R<sub>3</sub>的2-吡啶乙基换成3-或4-吡啶乙基的活性(**23**,**24**)显著减弱,提示2-吡啶氮原子位置对结合的重要性。











**3.2 R<sub>1</sub>和羧酸酯的变换** 下一步研究的构效关系是,固定2-吡啶乙胺基和2-氟代苄基不变,探索2位苯环上其他烷氧基和6位羧酸的酯基对活性的影响,合成的代表性化合物列于表2。结果表明,由乙酯**11**(K<sub>i</sub>=500 nmol·L<sup>-1</sup>)变为异丙酯(**26**)活性基本未变(K<sub>i</sub>=400 nmol·L<sup>-1</sup>),而换成环戊酯(**27**,K<sub>i</sub>=260 nmol·L<sup>-1</sup>)或3-戊酯(**39**,K<sub>i</sub>=180 nmol·L<sup>-1</sup>)活性提高2倍,但再大的酯基如二环丙甲基(**28**,K<sub>i</sub>=2500 nmol·L<sup>-1</sup>)或四氢呋喃酯(**29**,K<sub>i</sub>=2100 nmol·L<sup>-1</sup>)活性减弱,提示酯基宜有适宜的尺寸,过大或过小不利。总结这些位置的变换的综合效果,化合物**31**活性最强,K<sub>i</sub>=25 nmol·L<sup>-1</sup>,类似结构的**32**和**33**也有高活性。应当指出,化合物对人与大鼠的GnRH活性有显著不同,例如**30**~**33**对大鼠活性很弱,提示GnRH具有种属差异性(Zhu YF,

**Table 1** Binding affinities of pyrrolo[1,2-a]pyrimidones on the human GnRH receptor



| Compd.    | R <sub>1</sub>                                    | R <sub>2</sub>         | R <sub>3</sub>   | Rat GnRHR K <sub>i</sub> /μmol·L <sup>-1</sup> |
|-----------|---|------------------------|--|--|
| <b>5</b>  | CH <sub>3</sub>                                   | Ph                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N                        | >50  |
| <b>6</b>  | CH <sub>3</sub>                                   | Ph                     | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                     | 42   |
| <b>7</b>  | CH <sub>3</sub>                                   | Ph                     | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 2.6  |
| <b>8</b>  | CH <sub>3</sub>                                   | 2-CN-Ph                | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 4.9  |
| <b>9</b>  | CH <sub>3</sub>                                   | 2-Cl-Ph                | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 8.5  |
| <b>10</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2-CH <sub>3</sub> O-Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 6.6  |
| <b>11</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2-F-Ph                 | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 0.5  |
| <b>12</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2,3-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 2.4  |
| <b>13</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2,4-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 3.7  |
| <b>14</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2,5-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 6.0  |
| <b>15</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2,6-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 2.0  |
| <b>16</b> | CH <sub>3</sub>                                   |                        | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | >50  |
| <b>17</b> | CH <sub>3</sub>                                   | 2-F-Ph                 | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                     | 1.8  |
| <b>18</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> O-Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 2.2  |
| <b>19</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2-F-Ph                 | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 0.1  |
| <b>20</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,5-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 1.2  |
| <b>21</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,6-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 0.8  |
| <b>22</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,4-F <sub>2</sub> -Ph | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 0.4  |
| <b>23</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,4-F <sub>2</sub> -Ph | (3-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | 28   |
| <b>24</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,4-F <sub>2</sub> -Ph | (4-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | >50  |
| <b>25</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 2,4-F <sub>2</sub> -Ph | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>     | >50  |

**Table 2** Binding affinities of compounds with varied R<sub>1</sub> and carboxylic ester


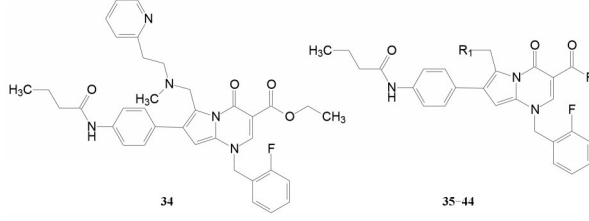
| Compd. | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |           |
|--------|---|---|--------------------------------------|-----------|
|        |   |   | Human GnRH                           | Rat GnRHR |
| 26     | CH <sub>3</sub>   |    | 400                                  | Not test  |
| 27     | CH <sub>3</sub>   |    | 260                                  | Not test  |
| 28     | CH <sub>3</sub>   |    | 2 500                                | Not test  |
| 29     | CH <sub>3</sub>   |    | 2 100                                | Not test  |
| 30     | CH <sub>3</sub>   |    | 180                                  | 7 700     |
| 31     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                   |   | 25                                   | 7 300     |
| 32     |  |  | 33                                   | 8 900     |
| 33     |  |  | 31                                   | 7 500     |











Struthers RS, Connors PJ, et al. Initial structure-activity relationships of a novel series of pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-7-ones as GnRH receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 399-402).

#### 4 母核上去除氰基的结构变换

在结构变换中另一个路径是考证杂环母核上的氰基的必要性,探索1-位碱性侧链、2位苯基上的取代基、4-位N-取代基的变换对活性的影响(6位羧基均固定为乙酯),结果发现2位苯环上含有4-丁酰氨基化合物**34**具有高活性, K<sub>i</sub> = 1.2 nmol·L<sup>-1</sup> (过程从略)。进而以**34**为新的起点将6位的羧酸酯变换为酰胺以提高化合物的稳定性,合成的有代表性化合物列于表3。

结果表明,氰基对活性的贡献不大。酰戊胺**35**的活性与酰环戊胺**36**相比,后者活性增强一倍,扩环成环己胺**38**的活性降低两倍。开链的正戊胺**39**活性显著提高, K<sub>i</sub> = 3.3 nmol·L<sup>-1</sup>,丁胺(**37**)的活性略弱,含甲氧基时(**40**)降低很多, K<sub>i</sub> = 630 nmol·L<sup>-1</sup>。苯丙胺(**41**)活性强于**34**,并且R<sub>1</sub>为甲基苄胺(**43**)的活性降低,说明2-吡啶乙基胺侧链在酰胺系列中仍是重要的(Zhu YF, Wilcoxon K, Saunders J, et al. A novel synthesis of 2-arylpyrrolo[1,2-a]pyrimidin-7-ones and their structure-activity relationships as potent GnRH receptor antago-

**Table 3** Binding affinities of compounds with amide


| Compd.    | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | Human GnRHR K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |           |
|-----------|---|---|--|-----------|
|           |   |   | Human GnRHR                                      | Rat GnRHR |
| <b>34</b> | -   | -   | 1.2  | -         |
| <b>35</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 21   | -         |
| <b>36</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 9.2  | -         |
| <b>37</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 10   | -         |
| <b>38</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 32   | -         |
| <b>39</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 3.3  | -         |
| <b>40</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |    | 630  | -         |
| <b>41</b> | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            |   | 1.1  | -         |
| <b>42</b> | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>  |  | 17   | -         |
| <b>43</b> | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>  |  | 154  | -         |
| <b>44</b> | (H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> |  | 440  | -         |

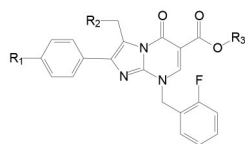
nists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 403-406).

然而,吡咯并嘧啶酮母核没有拉电子的氰基,使得化合物的代谢稳定性降低,半衰期很短,仍需继续优化。

#### 5 咪唑并嘧啶酮母核

**5.1 咪唑并嘧啶酮环上连接基的优化** 用咪唑并嘧啶酮代替吡咯并嘧啶酮母核(将原来的氰基氮原子融到并环中),可增加极性,以提高化合物的代谢稳定性。将前述各个位置优化的基团连接在新的母核上,合成的化合物列于表4。

解析表4的构效关系提示:① 化合物**45**与**46**的活性差异再次表明R<sub>2</sub>含有2-吡啶的侧链优于苄胺侧链;比较**47**与**45**,R<sub>1</sub>的丁酰胺显著优于甲氧基,活性提高11倍,提示是疏水性和(或)氢键给体起作用的缘故。**48**强于**47**大约6倍,是2-吡啶乙基侧链的贡献。这些说明,前面述及的优势片段连接在新的母核仍然具有有效性。② 乙基酯(C<sub>2</sub>酯)换成2-乙基丙酯(C<sub>3</sub>酯)活性增高,例如成对的化合物**49**强于**48**,**57**强于**47**,说明酯基片段的大体积和疏水性有利于活性。③ R<sub>2</sub>的2吡啶乙基被3-吡啶甲基(**51**)或2-咪唑甲基(**52**)或甲氧乙基(**53**)替换,活性都有所减弱,而被氰甲基(**54**)、四氢异喹啉(**55**)和四氢吡咯(**56**)替换,则失去活性(Wilcoxon KM, Zhu YF, Connors PJ Jr, et al. Synthesis

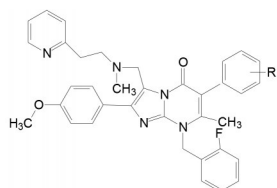
**Table 4** Structure-activity relationships for the 2-arylimidazo[1,2-a]pyrimid-5-ones

| Compd. | R <sub>1</sub>                                       | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>                                     | Human GnRHR K <sub>i</sub> / nmol·L <sup>-1</sup> |
|--------|--|---|--|---|
| 45     | CH <sub>3</sub> O                                    | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                                | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                    | 950   |
| 46     | CH <sub>3</sub> O                                    | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>            | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                    | 500   |
| 47     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                                | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                    | 80  |
| 48     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>            | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                    | 12  |
| 49     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | (2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>            | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 7.5   |
| 50     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 14  |
| 51     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | (3-Py)CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                            | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 52  |
| 52     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | (2-furan)CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                         | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 29  |
| 53     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 36  |
| 54     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH | N≡CCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                               | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 300   |
| 55     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH |   | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 290   |
| 56     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH |   | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 2 200   |
| 57     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCONH               | PhCH <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>                                | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH | 41  |

and initial structure-activity relationships of a novel series of imidazo[1,2-a]pyrimid-5-ones as potent GnRH receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 2179-2183).

**5.2 酯基的消除性变换** 化合物**49**是高活性化合物,  $K_i = 7.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 3-戊基酯的作用推测是亲脂性和氢键接受体, 但它的化学或代谢稳定性差, 这一轮的优化是用稳定的基团替换酯基, 即用带有取代基的苯基取代原酯基的功能, 合成的化合物列于表5。

甲氧苯基满足上述疏水和氢键接受体的条件, 化合物**58**的活性 ( $K_i = 4.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 超过了**49**, 提示设计的合理性, 而且将甲氧基移至2-或4-位 (**59**, **60**), 活性

**Table 5** Structure-activity relationships of compounds without ester groups

| Compd. | R                                      | Human GnRHR K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|--------|--|--|
| 58     | 3-CH <sub>3</sub> O                    | 4.6  |
| 59     | 2-CH <sub>3</sub> O                    | 65   |
| 60     | 4-CH <sub>3</sub> O                    | 18   |
| 61     | 3,4-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>     | 11   |
| 62     | 3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>   | 110  |
| 63     | 3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> | 370  |
| 64     | 3-F                                    | 79   |
| 65     | 3-CF <sub>3</sub> O                    | 140  |
| 66     | 3,5-Cl <sub>2</sub>                    | 100  |
| 67     | 3-SH                                   | 56   |

减弱, 说明氧原子位置的重要性, 2位比其他位置有利于结合。苯环上含有两个或3个甲氧基的化合物 (**62**, **63**) 活性都降低10倍以上, 3,4-亚甲二氧化合物**61**的活性仅次于**58**, 卤素替换甲氧基的化合物活性都较低, 是因为卤素电负性高, 难以作为氢键的接受体。

进而固定R为亚甲二氧基, 变换2-吡啶乙胺基侧链为无吡啶环的疏水链, 活性都显著下降, 提示羧酸酯换成取代苯的化合物仍以2-吡啶乙胺基为优化片段 (结构与数据从略) (Gross TD, Zhu YF, Saunders J, et al. Design, synthesis and structure-activity relationships of novel imidazo[1,2-a]pyrimid-5-ones as potent GnRH receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 2185-2187)。

## 6 简化稠合环为单环

**6.1 咪唑并嘧啶酮变换为尿嘧啶环** 为了简化母核结构, 将稠合环变为单环, 去除2位苯环和连接它的碳原子, 使其成为尿嘧啶结构, 从而省略了两个环, 以有利于药代和物化性质, 合成的代表性化合物列于表6。结果表明, 母核缩减后, 化合物**68**~**71**的侧链结构与活性的关系与原来稠合环的规律基本相同, 仍以2-吡啶乙胺基 (**68**) 活性最高, 碳链缩短 (**69**) 或吡啶环换成苯环 (**70**) 或咪唑环 (**71**) 都使活性降低。而中间氮原子成环的化合物 (**72**~**74**) 活性更显著降低。化合物**68**是活性强的化合物。此外, 为了考察尿嘧啶6位甲基的活性贡献, 合成的无甲基物**75**和6-乙基物**76**的活性分别降低50和65倍, 说明6-甲基是非常必要的药效基团。

**Table 6** Structure and activity of compounds with uracil core

| Compd. | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub> | Human GnRHR<br>K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|--------|-----------------|----------------|---|
| 68     | CH <sub>3</sub> |                | 34  |
| 69     | CH <sub>3</sub> |                | 240   |
| 70     | CH <sub>3</sub> |                | 1 100   |
| 71     | CH <sub>3</sub> |                | 3 800   |
| 72     |                 |                | 130   |
| 73     |                 |                | 4 800   |
| 74     |                 |                | 530   |
| 75     | -               | -              | 1 700   |
| 76     | -               | -              | 2 200   |

**6.2 5-苯基上取代基的变换** 为了考察化合物 **68** 的 5-苯基环上 3'-甲氧基的重要性, 去除甲氧基的化合物 **77** 活性显著下降 (表 7)。而 3,4-亚甲二氧基 (**78**) 和 3,4-亚乙二氧基 (**79**) 取代的活性与 **68** 相似, 甲氧基移至 4 位 (**83**) 活性降低 6 倍, 提示间位的必要性, 推测是履行氢键接受体的功能。3-OH (**80**) 或 3-OCF<sub>3</sub> (**81**) 等极性基团没有活性, 4-苯氧基 (**84**) 与 **68** 相近, 可能是苯基  $\pi$  电荷提供了用于结合的部分电荷。

高活性的 **68** 是里程碑化合物, 然而小鼠和人肝微粒体温孵提示它的代谢稳定性差, 灌胃小鼠表明 75% 的药量被肝脏代谢, 血液中药物的消除半衰期 0.4 h, 口服生物利用度  $F=1.4\%$ , 这些表明脂溶性较强的 **68** 的药代尚需优化 (Zhu YF, Gross TD, Guo ZQ, et al. Identification of 1-arylmethyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. J Med Chem, 2003, 46: 2023-2026)。

有趣的是 2-F 化合物 (**85**) 活性显著高于 3-F (**86**), 因而合成了 2-F, 3-OCH<sub>3</sub> (**87**) 活性是 **68** 的 10 倍, 从而开辟了 5 位苯环上双取代的途径。在这里体现了基团的加和效应。

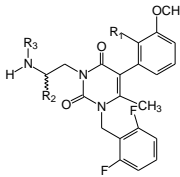
**6.3 苯环取代基和含氮侧链的再变换** 由于 5 位苯基的 2-F 对活性的有益贡献以及 N3 侧链具有可变换空

**Table 7** Activity of compounds with varied substituted 5-phenyl groups

| Compd.    | R  | Human GnRHR<br>K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|-----------|--|---|
| <b>68</b> | 3-OCH <sub>3</sub>                                 | 34  |
| <b>77</b> | H  | 400   |
| <b>78</b> | 3,4-O <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 | 38  |
| <b>79</b> | 3,4-O <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 24  |
| <b>80</b> | 3-OH   | 480   |
| <b>81</b> | 3-OCF <sub>3</sub>                                 | 4 800   |
| <b>82</b> | 3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 220   |
| <b>83</b> | 4-OCH <sub>3</sub>                                 | 230   |
| <b>84</b> | 4-OPh  | 30  |
| <b>85</b> | 2-F  | 81  |
| <b>86</b> | 3-F  | 1 200   |
| <b>87</b> | 2-F, 3-OCH <sub>3</sub>                            | 3   |

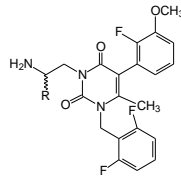
间, 确定继续优化这两个位置, 即变换 N3 链的同时, 再探索 2-F 代苯环的影响, 合成有代表性的化合物列于表 8。构效关系表明: ① 化合物 **88** 是将 **68** 的吡啶乙基缩短为苯甲基, 并在 N3 链的  $\beta$  位连接甲基 (链上碳数不变), 因而 **88** 成为手性分子, 证明对映体之间的活性基本相同, 但  $R$ -**88** 活性低于 **68**, 而  $R$ -**89** (吡啶甲基) 活性则强于 **68** 一倍, 提示将链上的一个甲基迁移成支链的  $R$ -构型对结合的重要性。② **89** 的吡啶甲基加长为吡啶乙基 (**90**) 的活性降低, 例如  $R$ -优映体的活性降低 5 倍。③ 将 **88** 的 5-(3-甲氧苯基) 上引入 2-F 基团, 化合物 **91** 的活性显著提高, 其  $S$  异构体活性接近  $R$ -**89**, 说明氟原子的引入提高了整体分子与受体的结合能力, 而且构型不同。④  $R$ -**92** 则由于氟原子和吡啶的协同 (或加和) 作用活性达到  $K_i=1.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其实, 苯环上 2-F-3-OCH<sub>3</sub> 的取代, 使得含氮侧链末端换成不同的杂环或支链烷基或环烷基的化合物 (**93**~**97**),  $R$  或  $S$  构型的活性都很高。进一步变  $\beta$ -甲基为  $\alpha$ -甲基的化合物虽然仍以  $R$  构型为优映体, 但活性有所降低 (结构和数据省略) (Guo ZQ, Zhu YF, Gross TD, et al. Synthesis and structure-activity relationships of 1-arylmethyl-5-aryl-6-methyluracils as potent gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. J Med Chem, 2004, 47, 1259-1271)。

**6.4 避免氧化脱烷基的伯胺化合物** 化合物  $R$ -**92** 以及类似的高活性化合物 (例如环烷基等) 存在的主要问题是代谢不稳定性, 与人肝微粒体温孵被迅速氧化脱除  $N$ -烷基成伯胺, 代谢物因亲脂性降低而活性减弱。为避免该代谢失活作用, 将连接在氮上的基团移

**Table 8** Binding affinity of compounds with varied N3- and C5-substituents


| Compd.               | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub><br>/chirality | R <sub>3</sub> | Human GnRHR<br>K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|----------------------|----------------|------------------------------|----------------|---|
| <b>68</b>            | H              | H                            |                | 34  |
| <i>R</i> - <b>88</b> | H              | ▸CH <sub>3</sub>             |                | 130   |
| <i>S</i> - <b>88</b> | H              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 140   |
| <i>R</i> - <b>89</b> | H              | ▸CH <sub>3</sub>             |                | 15  |
| <i>S</i> - <b>89</b> | H              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 460   |
| <i>R</i> - <b>90</b> | H              | ▸CH <sub>3</sub>             |                | 79  |
| <i>S</i> - <b>90</b> | H              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 780   |
| <i>S</i> - <b>91</b> | F              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 25  |
| <i>R</i> - <b>92</b> | F              | ▸CH <sub>3</sub>             |                | 1.1   |
| <i>R</i> - <b>93</b> | F              | ▸CH <sub>3</sub>             |                | 13  |
| <i>S</i> - <b>94</b> | F              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 4.0   |
| <i>S</i> - <b>95</b> | F              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 11  |
| <i>S</i> - <b>96</b> | F              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 4.1   |
| <i>S</i> - <b>97</b> | F              | ▹CH <sub>3</sub>             |                | 4.5   |

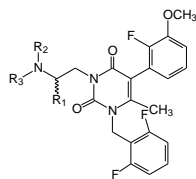
至侧链的β位,使氮原子成为伯胺,以避免氧化代谢,且保持侧链的亲脂性,设计合成的化合物列于表9。表中成对的对映体活性表明,烷基或环烷基取代的*R*构型强于相应的*S*构型,例如*R*-环己基(*R*-**100**)和*R*-叔丁基(*R*-**101**)的活性高达 $K_i = 6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。然而苯基取代的化合物**103**的优映体是*S*构型。苯基增加一个碳原子成苯乙基(*S*-**104**)的活性显著下降,提示*R*构型的基团进入的结合腔容积有限度。在所有的化合物中*R*-苯基化合物*R*-**105**活性最强(Tucci FC, Zhu YF, Guo ZQ, et al. 3-(2-Aminoalkyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-6-methyluracils as orally bioavailable antagonists of the human gonadotropin releasing hormone receptor. J Med Chem, 2004, 47: 3483-3486)。

**Table 9** Binding affinity of compounds with varied β-substituted groups


| Compd.                | R                    | Human GnRHR<br>K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|-----------------------|----------------------|---|
| <i>R</i> - <b>98</b>  | <i>iso</i> -Propyl   | 51  |
| <i>S</i> - <b>98</b>  | <i>iso</i> -Propyl   | 973   |
| <i>R</i> - <b>99</b>  | <i>cyclo</i> -Pentyl | 10  |
| <i>S</i> - <b>99</b>  | <i>cyclo</i> -Pentyl | 94  |
| <i>R</i> - <b>100</b> | <i>cyclo</i> -Hexyl  | 6.5   |
| <i>S</i> - <b>100</b> | <i>cyclo</i> -Hexyl  | 46  |
| <i>R</i> - <b>101</b> | <i>t</i> -Butyl      | 6.4   |
| <i>S</i> - <b>101</b> | <i>t</i> -Butyl      | 39  |
| <i>R</i> - <b>102</b> | <i>neo</i> -Pentyl   | 71  |
| <i>R</i> - <b>103</b> | Benzyl               | 66  |
| <i>S</i> - <b>103</b> | Benzyl               | 16  |
| <i>S</i> - <b>104</b> | Phenethyl            | 965   |
| <i>R</i> - <b>105</b> | Phenyl               | 0.56  |
| <i>S</i> - <b>105</b> | Phenyl               | 22  |

虽然避免了氧化脱烷基的不利因素,如前述及,伯胺一般比相应的仲胺活性弱,为了进一步提高活性,将伯胺再作烷基化,合成的代表性化合物列于表10。分析构效关系如下:① 化合物*S*-**109**和*S*-**115**分别是*S*-**103**的*N*-单甲基和二甲基化合物,活性都有所提高。而高活性的伯胺*R*-**101**( $K_i = 6.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )经*N*-甲基化,*R*-**108**(异丁基而非叔丁基)的活性提高5倍。有趣的是苯基化合物的*S*构型是优映体,而异丁基的优映体是*R*构型。② 环烷基化合物**113**的两个对映体活性基本没有区别,都非常高,提示基团的变化对于对映体之间活性的影响是不一样的。③ 苯基化合物的氨基被单或双甲基化活性略有减弱,其中*R*-**116**的活性较高,但仍没有超过相应的伯胺化合物*R*-**105**(Tucci FC, Zhu YF, Struthers RS, et al. 3-[(2*R*)-Amino-2-phenylethyl]-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-6-methylpyrimidin-2,4-dione (NBI 42902) as a potent and orally active antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* characterization. J Med Chem, 2005, 48: 1169-1178)。

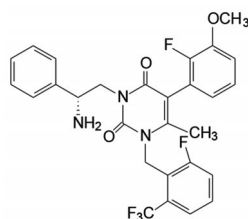
**6.5 N1-苯基的取代基和5位苯基取代基的优化** 前面优化中固定了N1位是2,6-二氟代苯基,C5位是2'-F-3'-OCH<sub>3</sub>,活性最高的化合物是N3-*R*-β-氨基苯乙基化合物(*R*-**105**),其实,N1和C5的取代基没有进行系统的优化,为此固定N3为*R*-β-氨基苯乙基,而且为了合成的方便,模板化合物为*R*-**118**,即母核上C-6没有甲

**Table 10** Binding affinity of compounds with varied  $\beta$ -substituted and amino groups

| Compd. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Human GnRHR<br><i>K<sub>i</sub></i> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|--------|----------------|----------------|----------------|---|
| S-106  | Methyl         | Benzyl         | H              | 31  |
| S-107  | Methyl         | cyclo-Pentyl   | H              | 4.5   |
| R-108  | iso-Butyl      | Methyl         | H              | 1.2   |
| S-109  | Benzyl         | Methyl         | H              | 8.1   |
| R-110  | cyclo-Pentyl   | iso-Propyl     | H              | 12  |
| R-111  | cyclo-Hexyl    | iso-Propyl     | H              | 23  |
| R-112  | T-Butyl        | iso-Propyl     | H              | 12  |
| R-113  | cyclo-Pentyl   | Methyl         | Methyl         | 0.6   |
| S-113  | cyclo-Pentyl   | Methyl         | Methyl         | 2.4   |
| R-114  | cyclo-Hexyl    | Methyl         | Methyl         | 3.1   |
| S-115  | Benzyl         | Methyl         | Methyl         | 7.9   |
| R-116  | Phenyl         | Methyl         | H              | 1.8   |
| R-117  | Phenyl         | Methyl         | Methyl         | 6.5   |
| S-117  | Phenyl         | Methyl         | Methyl         | 15  |

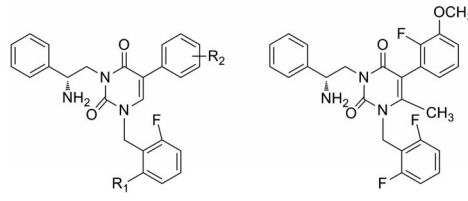
基的 *R-105*, *R-118* 的活性逊于 *R-105*。这样得到的构效关系可以直接套用在含 6-甲基的系列中, 这是药物化学常用的方法。合成代表性化合物列于表 11。

表 11 的构效关系揭示如下: ① 手性分子的 *R* 仍比 *S* 构型的活性高, 例如 **118** 和 **124** 的 *R* 构型是优映体。② N1 连接的苯基环上 6 位连接强拉电子基团, 活性强于 2,6-二氟化合物, 例如三氟甲基、甲磺酰基和氯代为强活性的取代基, 而推电子基团如甲硫基 (*R-125*) 和极性基团 (*R-128*~*R-130*) 活性则降低。③ C5 相连的苯基上仍以 2-F-3-OCH<sub>3</sub> 取代基为优选基团。④ 活性最强的化合物是 *R-124*, 从而合成了对应的 6-甲基化合物 (*R-142*)。

**R-142**

## 7 提高代谢稳定性

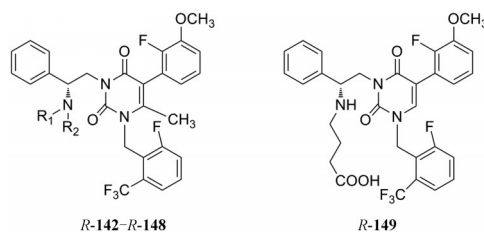
化合物 *R-142* 的 *K<sub>i</sub>* 值为 0.56 nmol·L<sup>-1</sup>, 与相应的二氟化合物 *R-105* 对受体的结合活性相同 (*K<sub>i</sub>* = 0.56 nmol·L<sup>-1</sup>), 不过对受体的功能性抑制作用表明, *R-142* 与 *R-105* 的 IC<sub>50</sub> 分别是 0.50 nmol·L<sup>-1</sup> 和 2.8 nmol·L<sup>-1</sup>, 相

**Table 11** Binding affinity of compounds with varied substituted N1- and C5-groups*R-118*–*R-141**R-105*

| Compd.       | R <sub>1</sub>                                     | R <sub>2</sub>                         | Human GnRHR<br><i>K<sub>i</sub></i> /nmol·L <sup>-1</sup> |
|--------------|--|--|---|
| <i>R-105</i> | --   |  | 0.56  |
| <i>R-118</i> | F  | 2-F,3-OCH <sub>3</sub>                 | 5.3   |
| <i>S-118</i> | F  | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 570   |
| <i>R-119</i> | F  | 2-F-3-OH                               | 660   |
| <i>R-120</i> | F  | 2-Cl                                   | 6.0   |
| <i>R-121</i> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | 2-Cl                                   | 1.3   |
| <i>R-122</i> | F  | 2-Cl-3-OCH <sub>3</sub>                | 1.0   |
| <i>R-123</i> | Cl   | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 1.4   |
| <i>R-124</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 0.64  |
| <i>S-124</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 55  |
| <i>R-125</i> | CH <sub>3</sub> S                                  | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 19  |
| <i>R-126</i> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 0.90  |
| <i>R-127</i> | SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 30  |
| <i>R-128</i> | SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 9.1   |
| <i>R-129</i> | SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 120   |
| <i>R-130</i> | SO <sub>2</sub> morpholinyl-1                      | 2-F-3-OCH <sub>3</sub>                 | 1 400   |
| <i>R-131</i> | CF <sub>3</sub>                                    | H                                      | 7.8   |
| <i>R-132</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F                                    | 8.0   |
| <i>R-133</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-Cl                                   | 1.2   |
| <i>R-134</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2- CF <sub>3</sub>                     | 4.0   |
| <i>R-135</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OH                               | 18  |
| <i>R-136</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 1.8   |
| <i>R-137</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | 8.2   |
| <i>R-138</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-3-OPr- <i>i</i>                    | 6.3   |
| <i>R-139</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-Cl-3-OCH <sub>3</sub>                | 0.45  |
| <i>R-140</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-4-CH <sub>3</sub>                  | 2.5   |
| <i>R-141</i> | CF <sub>3</sub>                                    | 2-F-4-CF <sub>3</sub>                  | 200   |
| <i>R-142</i> |  |  | 0.56  |

差 6 倍。此外, 还用结合动力学方法比较了这两个化合物对 hGnRH 受体结合成复合物的离解速率 (慢离解速率表明作用的持续性长), 表明 *R-142* 的结合半衰期 *t*<sub>1/2</sub> > 43 h, 长于 *R-105* 的 *t*<sub>1/2</sub> = 4.3 h 的 10 倍, 提示这个 C6-CH<sub>3</sub> 改变了结合后受体的构象, 显著降低了复合物的离解速率。

虽然 *R-142* 是 hGnRH 受体强效的拮抗剂, 但发现对 CYP3A4 酶呈现抑制作用, IC<sub>50</sub> = 0.23 μmol·L<sup>-1</sup>, 这种药效和药代的“冲突”需要进一步变换结构来化解。其中一个方法是增加分子的极性, 例如引入极性基团或电荷 (形成两性离子) 以降低与 CYP 的结合。研制者最初在 C5-的苯环加入了极性基团如羟甲基、胺基、羧烷基等替换 2-F-3-OCH<sub>3</sub> 基团, 虽然降低了对 CYP3A4 的抑制作用, 但也减弱了抑制 hGnRH 受体的

**Table 12** Structure, activity and CYP3A4 inhibition of *R*-*N*-carboxyalkyl compounds

| Compd.        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | Human GnRHR K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> | Human GnRHR IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup> | CYP3A4 IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup> |
|---------------|---|-----------------|--|--|---|
| <i>R</i> -124 | -   |                 | 0.56   | 2.8  | 0.70  |
| <i>R</i> -142 | H   | H               | 0.56   | 0.50   | 0.23  |
| <i>R</i> -143 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | H               | 4.2  | Not test   | 0.44  |
| <i>R</i> -144 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H   | H               | 71   | Not test   | 36  |
| <i>R</i> -145 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                 | H               | 12   | Not test   | 69  |
| <i>R</i> -146 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                 | H               | 0.90   | 1.5  | 56  |
| <i>R</i> -147 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | H               | 7.6  | Not test   | 29  |
| <i>R</i> -148 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                 | CH <sub>3</sub> | 3.7  | Not test   | 60  |
| <i>R</i> -149 | -   |                 | 1.2  | 47   | 36  |

活性,总效应得不偿失。但指明了极性基团可降低抑制CYP3A4作用的出路(数据省略)(Chen C, Chen YS, Pontillo J. Potent and orally bioavailable zwitterion GnRH antagonists with low CYP3A4 inhibitory activity. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18: 3301-3305)。

另一个途径是在氨基上做极性链的取代。由于前面的构效关系揭示伯胺的单取代成仲胺的活性变化不大,因而合成了*N*-羧烷基化合物,结构和活性列于表12。这些化合物测定了与hGnRH受体的结合作用和拮抗活性,以及对CYP3A4的抑制作用。变换*N*-羧酸的链长就是找到对hGnRH受体(靶向)和CYP3A4(脱靶)的最佳平衡点,以最大化于药理活性。结果表明,*R*-146对受体的抑制作用虽然比*R*-142减弱2倍(IC<sub>50</sub> = 1.5 nmol·L<sup>-1</sup>),但抑制CYP3A4的作用降低了近250倍(IC<sub>50</sub> = 56 μmol·L<sup>-1</sup>),围绕*R*-146合成的化合物如将羧基甲酯化(*R*-143)后对CYP3A4的抑制活性仍很强,是因为脂溶性高的缘故;*N*-戊酸化合物(*R*-147)或*N*-再甲基化成叔胺(*R*-148)导致抑制受体作用降低,此外,变换*R*-146的其他基团,如三氟甲基换成氟或氯原子都使活性降低(数据省略)。C6-去甲基化合物*R*-149的抑制受体活性也显著降低,因此化合物*R*-146是优化最好的化合物。

## 8 候选物的确定和艾拉戈克的上市

为了慎重选取候选化合物,对高活性的化合物*R*-142、*R*-146和*R*-148进行了体内外活性、药代和物化性质的系统评价,表13列出了体外稳定性、过膜性和分布系数。由于连接丁酸链的*R*-146的清除率降低,提示对人肝微粒体的稳定性提高,进一步*N*-甲基化的*R*-148稳定性则下降。丁酸基团的引入使得向Caco-2细

胞渗透的能力降低,是因为两性离子不利于穿越脂质性细胞膜。比较化合物从基侧到顶端方向与顶端到基侧方向的外排比值(efflux ratio)表明,*R*-146(不利)的外排作用强于*R*-148。

**Table 13** Metabolic stability in human liver microsomes and permeability in Caco-2 cells. Digoxin was used in the Caco-2 assay as a reference, which had an average Papp of 10 nm·s<sup>-1</sup> and (b to a)/(a to b) ratio of ~20

| Parameter                      | <i>R</i> -142 | <i>R</i> -146 | <i>R</i> -148 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Cl/mL·(min·kg) <sup>-1</sup>   | 18.3          | 5.1           | 10.3          |
| Caco-2 Papp/nm·s <sup>-1</sup> | Not test      | 28            | 75            |
| (b to a)/(a to b) ratio        | Not test      | 9.2           | 4             |
| Measured log D                 | Not test      | 2.0           | Not test      |

进而用大鼠、比格犬和恒河猴比较了3个高活性化合物的药代动力学性质,列于表14。结果表明,*R*-146与*R*-148在不同的实验动物的药代动力学性质差别较小,*R*-146只是在比格犬的口服生物利用度显著高于*R*-148,药效学实验表明*R*-146可逆性抑制猴血浆中促黄体生成素(LH)水平。此外*R*-146对CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9和CYP2C19等药物代谢酶没有显示抑制作用。

综合化合物的活性和药代性质,确定了化合物*R*-146为候选化合物,定名为艾拉戈克(elagolix),经III期临床研究,表明可治疗子宫内膜异位症,为作用于GnRH受体的口服药物。在2018年经美国FDA批准上市(Chen C, Wu DP, Guo ZQ, et al. Discovery of sodium *R*-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)-benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (Elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of

