

## 苯并氮杂草在药物分子设计中的应用及构建

韩 博, 彭新艳, 李建其, 张庆伟\*

(中国医药工业研究总院, 上海医药工业研究院有限公司, 上海 201203)

**摘要:** 苯并氮杂草是一类由苯环和含氮七元环并联的稠环结构, 引入分子中可调节化合物的理化性质, 保持或增强化合物的生物活性, 还可改善化合物药代性质, 提高脑透过性, 降低hERG毒性, 是药物分子合理设计和结构优化的重要优势骨架。苯并氮杂草结构可通过Dickmann缩合反应、Mitsunobu反应、Pictet-Spengler反应、CMD反应、多组分反应(MCRs)、金属催化、不对称催化等多种方法进行构建, 在丰富药物分子结构多样性中发挥重要作用。

**关键词:** 苯并氮杂草; 结构优化; 药物分子; 优势骨架; 成药性

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)12-3564-12

## Applications and constructions of benzazepine scaffolds in drug molecular design

HAN Bo, PENG Xin-yan, LI Jian-qi, ZHANG Qing-wei\*

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Benzazepine is a kind of fused ring structure, which is composed of nitrogen-containing seven-membered ring and benzene ring. The introduction of benzazepine scaffolds into compounds can not only adjust the physicochemical properties, maintain or enhance the biological activities of the compounds, but also improve the pharmacokinetic properties, increase the brain permeability, and reduce the toxicity of hERG of the compounds, which is one of the privileged scaffolds for rational design and structural optimization of drug molecules. Benzazepine scaffolds can be constructed by different synthetic methods such as Dickmann condensation reaction, Mitsunobu reaction, Pictet-Spengler reaction, CMD reaction, multicomponent reactions (MCRs), metal catalysis reactions and asymmetric catalysis etc., which play an important role in enriching the structure diversity of drug molecules.

**Key words:** benzazepine; structure optimization; drug molecule; privileged scaffold; druggability

苯并氮杂草也称为苯并氮杂七元环, 是一类由苯环和含氮七元环并联的稠环结构<sup>[1]</sup>, 按其七元环中杂原子不同可分为: 苯并氮杂草、苯并二氮杂草、苯并硫氮杂草和苯并氧氮杂草等, 此外还包括一些二苯并氮杂草等结构。苯并氮杂草具有特殊的骨架结构和电子云分布, 结构具有一定刚性, 可限制化合物构象, 七元

环中O、N或S原子作为氢键受体亦可增加与靶标蛋白氨基酸的氢键相互作用, 同时在其骨架上连接不同侧链或引入功能性基团, 可与不同受体结合, 产生不同药理作用, 因此该类骨架被广泛应用于中枢神经系统疾病、抗炎、抗高血压或抗肿瘤等多个领域药物分子设计中<sup>[2-5]</sup>。

目前已上市药物中很多都含有苯并氮杂草骨架, 代表药物有: 镇静催眠药物地西洋(diazepam, **1**)、奥沙西泮(oxazepam, **2**)、抗精神分裂症药物氯氮平(clozapine, **3**)、氯噻平(clothiapine, **4**)、抗高血压药物地尔硫草(diltiazem, **5**)、抗癫痫药物卡马西平(carbamazepine,

收稿日期: 2022-07-19; 修回日期: 2022-07-27.

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金面上项目(22ZR1460300); 中国医药工业研究总院研究生创新基金项目(YJS2021013).

\*通讯作者 Tel: 86-21-20572000-5061, E-mail: sipiqingwei@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0876

6), 抗高血压药物贝那普利 (benazepril, 7) 及抗低钠血症药物托伐普坦 (tolvaptan, 8) 等<sup>[6-13]</sup> (图1)。

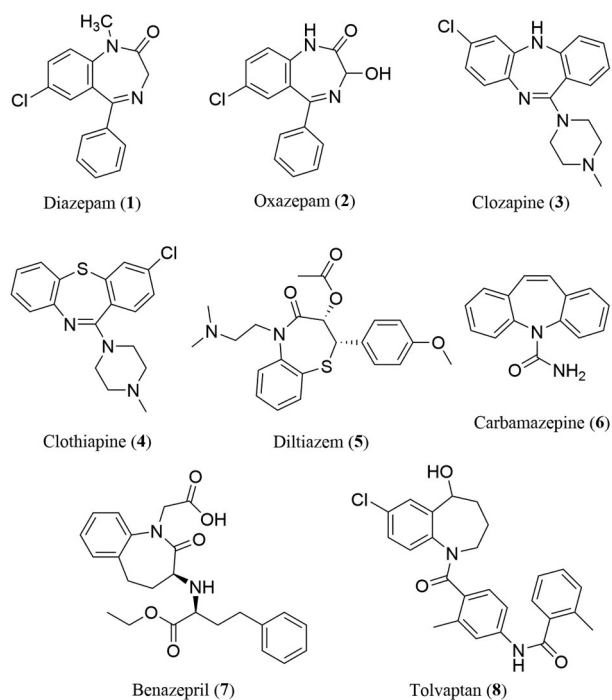


Figure 1 Representative examples of benzazepine-containing drugs

苯并氮杂草作为一类极具研究价值的优势骨架<sup>[14]</sup>, 引入分子中不仅可调节化合物的理化性质, 保持或增强化合物的生物活性, 还可改善化合物药代性质, 提高脑透过性, 降低 hERG 毒性, 因此在药物分子合理设计和结构优化中受到越来越多重视。同时, 苯并氮杂草的合成方法研究近年来也取得了一定的成果, 开发原料廉价易得、底物适应广泛、绿色环保、反应条件简单高效的苯并氮杂草构建方法, 对拓展药物分子结构多样性具有重要意义。

## 1 苯并氮杂草结构在药物分子设计中的应用

### 1.1 作为生物电子等排体

在药物分子设计中, 生物电子等排体替换是先导化合物结构修饰和改造的一种重要手段和方法。C、N、O 和 S 等原子作为二价电子等排体, 化学性质和极性相差不大<sup>[15]</sup>, 在苯并氮杂草环状结构中相互替代往往显示相似的生物活性。

吩噻嗪 (phenothiazine, 9), 又名 10*H*-二苯并-[b,e]-1,4-噻嗪, 是一类具有多种生物活性的三环类化合物<sup>[16]</sup>, 可用于中枢神经系统疾病、抗肿瘤和抗心律失常等药物的研究与开发<sup>[17-19]</sup>。将吩噻嗪结构中的 S 原子与多种等排体进行替换, 如 C、N、O、乙撑基 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) 或乙烯撑基 (-CH=CH-) 等, 再经进一步的结构修饰, 可

获得一系列具有抗抑郁、抗焦虑、抗精神分裂症或抗癫痫等中枢活性的二苯并氮杂草类化合物<sup>[20]</sup> (图2)。

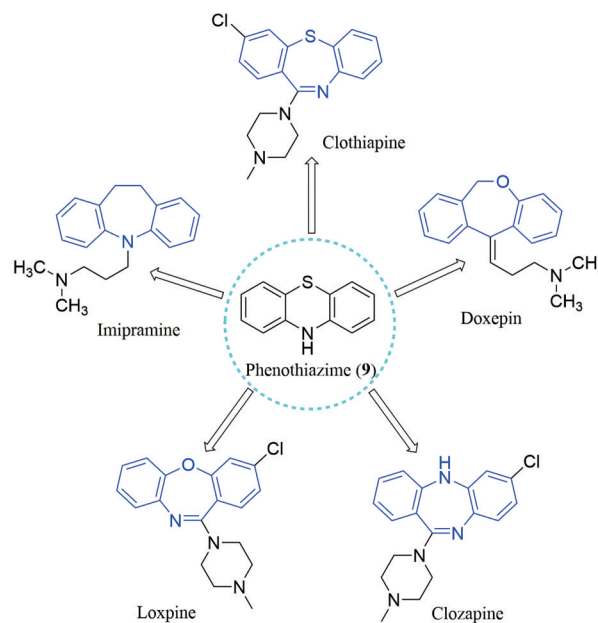
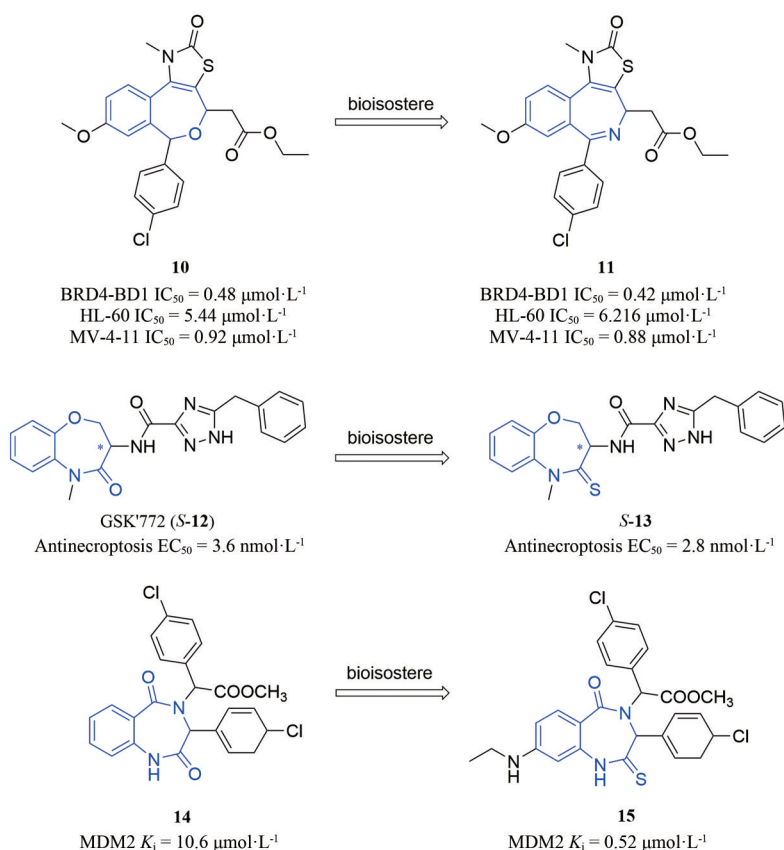


Figure 2 The application of dibenzodiazepine as bioisostere of phenothiazine

溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 属于溴结构域和额外末端结构域蛋白 (bromodomain and extra-terminal domain, BET) 的家族成员, 在识别染色质上的乙酰化赖氨酸方面发挥着重要作用。研究表明, BRD4 的表达失调与血癌、乳腺癌、前列腺癌等多种癌症有关<sup>[21]</sup>。靶向抑制 BRD4 可诱发肿瘤细胞凋亡, 达到抗肿瘤效果。Li 等<sup>[22]</sup>设计合成了系列 BRD4 抑制剂, 将化合物 10 七元环中的 O 原子等排替换为 N 原子后得到化合物 11 (图3), 与 10 相比, 11 对 BRD4-BD1 的抑制活性基本保持 (10: IC<sub>50</sub> = 0.48 μmol·L<sup>-1</sup>, 11: IC<sub>50</sub> = 0.42 μmol·L<sup>-1</sup>), 对 HL-60 和 MV-4-11 肿瘤细胞抗增殖活性也基本相当。

坏死性凋亡作为一种新型的细胞死亡形式, 在病理生理学方面的作用备受重视, 包括脓毒症、神经退行性疾病和缺血再灌注损伤等多种疾病的发生、发展被认为与其有关, 病理性坏死凋亡因其在生物学中的重要作用, 已被认为是一种潜在的炎症性疾病治疗策略<sup>[23]</sup>。Xia 等<sup>[24]</sup>在设计合成坏死性凋亡抑制剂的过程中, 以处于临床 II 期的坏死性凋亡抑制剂 GSK'772 (S-12) 为先导化合物 (antinecrosis EC<sub>50</sub> = 3.6 nmol·L<sup>-1</sup>), 通过采用生物电子等排对先导化合物进行优化获得化合物 S-13, 化合物 S-13 对坏死性凋亡的半数最大效应浓度 EC<sub>50</sub> 值为 2.8 nmol·L<sup>-1</sup>, 活性相比 S-12 提高了约 1.3 倍 (图3)。



**Figure 3** Substitution of different bioisosteres in benzazepine structures

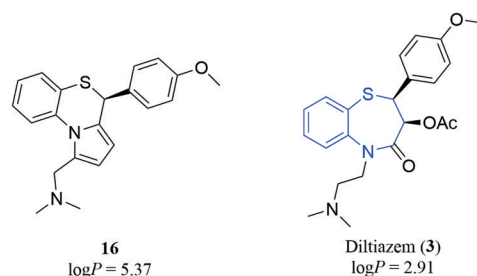
肿瘤抑制因子 p53 在 DNA 的修复和细胞周期调控中发挥关键作用, p53 作为转录因子通过激活或者抑制多种下游靶基因的转录来行使功能, 这些靶基因的作用主要包括诱导细胞周期停滞、DNA 修复、调节细胞代谢、细胞衰老、细胞凋亡等, 近 50% 的恶性肿瘤中存在 p53 的突变<sup>[25]</sup>。鼠双微体基因 2 (MDM2) 对肿瘤的发展、侵袭和迁移具有重要影响, 该基因能够抑制正常 p53 活性, 被认为是与 p53 关联最为紧密的功能靶标。利用小分子抑制剂阻断 p53-MDM2 之间的蛋白-蛋白相互作用是一种有前景的癌症治疗策略<sup>[26]</sup>。Zhuang 等<sup>[27]</sup>在寻找新型 p53-MDM2 蛋白-蛋白相互作用小分子抑制剂的过程中, 设计合成了系列硫代苯并氮杂萘类化合物, 其中化合物 **14** 对 MDM2 的亲合力  $K_i$  为  $10.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 将其结构中的氧原子用硫原子替换得到化合物 **15**, 化合物 **15** 对 MDM2 的亲合力  $K_i$  为  $0.52 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 亲和活性相比化合物 **14** 提高约 20 倍 (图 3)。

## 1.2 调节化合物的理化性质

化合物的理化性质主要包括脂水分配系数、溶解度和酸碱解离常数 ( $pK_a$ ) 等参数。脂水分配系数 ( $\log P/\log D$ ) 是评价化合物亲脂亲水性大小的定量参数<sup>[28]</sup>。溶解度与化合物的药理活性和代谢性质密切相关<sup>[29]</sup>。  $pK_a$  是

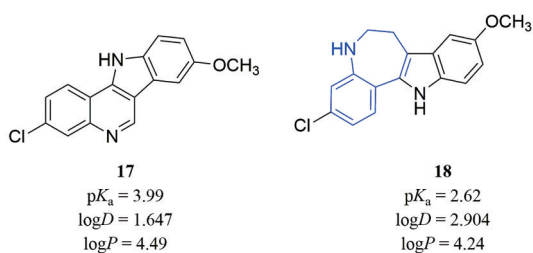
定义药物在人体内电离的重要指标, 影响药物的溶解性和渗透性, 从而影响药物的 ADME/T 和体内药效<sup>[30]</sup>。

Schleifer 等<sup>[31]</sup>在进行 L 型钙离子通道阻滞剂研究中, 设计了几类不同骨架类型的衍生物, 对化合物的  $\log P$  进行测试, 结果显示, 苯并硫氮杂萘类化合物地尔硫草 ( $\log P = 2.91$ ) 与化合物 **16** ( $\log P = 5.37$ ) 相比, 显示更好的亲水性 (图 4)。



**Figure 4** The influence of the introduction of benzazepine on physico-chemical properties of calcium channel blockers

Koh 等<sup>[32]</sup>在进行抗疟药物的相关研究中, 设计合成了吡啶[3,2-c]喹啉类化合物 **17** 和吡啶[3,2-d][1]苯并氮杂萘类化合物 **18** 等具有不同环体系的化合物 (图 5)。研究人员对化合物  $pK_a$  进行测定, 发现化合物 **17** 结构中



**Figure 5** The influence of the introduction of benzazepine on physico-chemical properties of anti-malarial drugs

的喹啉环变为苯并氮杂草环后, 化合物 **18** 的  $pK_a$  降低, 碱性减弱, 同时化合物  $\log D$  提高, 亲脂性得到改善。

Lynch 等<sup>[33]</sup>在设计新型钠离子通道阻滞剂时, 发现环的大小对化合物的溶解性具有较大的影响。苯并四氢喹啉类化合物 **19** 在  $pH = 1.2$  和  $6.8$  的条件下, 均不能溶解, 将六元杂环扩环得到苯并氮杂草类化合物 **20** 后, 在  $pH = 1.2$  条件下的溶解度为  $80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $pH = 6.8$  的条件下溶解度为  $39 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 化合物溶解性得到显著提高 (表 1)。

**Table 1** The influence of the introduction of benzazepine on physico-chemical properties of sodium channel blockers

Compound	$n$	X	Solubility	
			$pH 1.2 / \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$pH 6.8 / \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
19	0	$\text{CH}_2$	0	0
20	1		80	39

### 1.3 提高化合物的活性

在药物设计中, 通过在化合物结构中引入一些电负性较强的原子如 N、O 和 S 等, 可适当地调整化合物的氢键供体或受体数量, 增加化合物与蛋白的相互作用, 提高化合物与靶标蛋白的相互结合能力, 进而提高化合物的药理活性。同时, 将苯并氮杂草骨架引入到药物分子的结构中, 还可利用该类结构特有的电子云密度或骨架刚性限制化合物构象改变, 提高药物分子

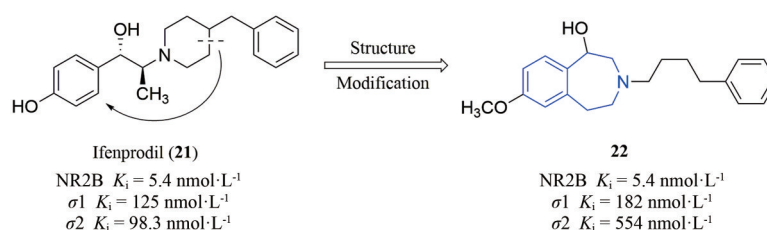
的生物活性或选择性。

艾芬地尔 (ifenprodil, **21**) 是一种选择性的 NR2B (*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体的亚基) 拮抗剂, 对  $\sigma 1$  和  $\sigma 2$  亲和作用较强, 但在使用过程中存在多种不良反应, 如神经毒性、低血压等。研究人员将其结构中哌啶环骨架迁移设计合成含苯并氮杂草骨架结构的新型 NR2B 选择性 NMDA 受体拮抗剂 **22**<sup>[34]</sup> (图 6)。与先导化合物艾芬地尔相比, 化合物 **22** 与 NR2B 受体亲和力相同 ( $K_i = 5.4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 但对其他受体亲和力较弱 ( $\sigma 1$ ,  $K_i = 182 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $\sigma 2$ ,  $K_i = 554 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 显示更好的靶标选择性。

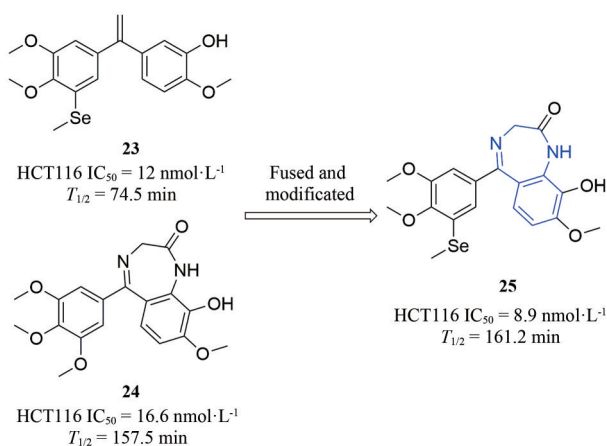
微管作为真核细胞骨架的关键组成部分, 主要由  $\alpha$ -微管蛋白和  $\beta$ -微管蛋白组成, 在细胞内运输、细胞器运动、细胞形状形成和维持等生命过程中起着关键作用, 以微管蛋白为靶点的微管蛋白聚合抑制剂已成为临床证实有效的抗肿瘤药物。化合物 **23** 和 **24** 是新型微管蛋白聚合抑制剂<sup>[35,36]</sup>, Pang 等<sup>[37]</sup>将 **23** 和 **24** 进行药效团融合设计新型苯并氮杂草类微管蛋白聚合抑制剂 **25** (图 7)。药理测试结果表明, 化合物 **25** 对人结肠癌细胞 (HCT116) 抗增殖活性  $IC_{50}$  值为  $8.9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相较于先导化合物 **23** 和 **24** 的活性提高 (**23**: HCT116  $IC_{50} = 12 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , **24**: HCT116  $IC_{50} = 16.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 并且化合物 **25** 大鼠肝微粒体代谢稳定性得到改善, 半衰期延长至  $161.2 \text{ min}$ 。

Egert-Schmidt 等<sup>[38]</sup>设计了具有 PLK1/VEGF-R2 双重抑制活性的哌啶并[5,4-d][1]苯并-6-酮类化合物 (图 8), 其中化合物 **26** 对 VEGF-R2 的抑制  $IC_{50}$  值为  $0.14 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对 PLK1 的抑制  $IC_{50}$  值大于  $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Karatas 等<sup>[39]</sup>在化合物 **26** 的基础上对苯并氮杂草环进行剖解重新构建得到化合物 **27**, 化合物 **27** 对 VEGF-R2 的抑制  $IC_{50}$  值为  $2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对激酶 Aurora A 的抑制  $IC_{50}$  值为  $2.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 显示双重抑制活性。

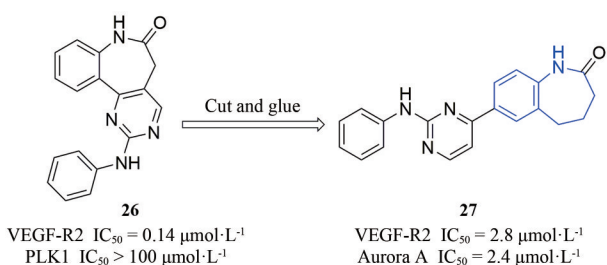
AXL 属于受体酪氨酸激酶家族的成员之一, 其过表达与许多癌症有关, 包括非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肾癌和胶质母细胞瘤等。AXL 抑制剂被证明能够增强肿瘤细胞凋亡, 抑制迁移和侵袭<sup>[40]</sup>。Wang 等<sup>[41]</sup>以临床急性髓性白血病治疗药物 AXL/FLT3



**Figure 6** The influence of benzazepine on the activity of NR2B antagonists



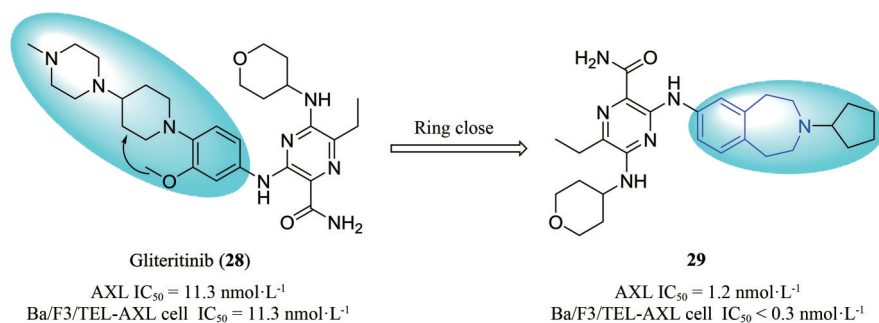
**Figure 7** The influence of benzazepine on the activity of tubulin polymerization inhibitors



**Figure 8** The influence of benzazepine on the activity of kinase inhibitors

抑制剂吉瑞替尼 (gilteritinib, **28**) 为先导, 将化合物 **28** 结构中的侧链改造为苯并杂氮草结构 (图9) 得到化合物 **29**。化合物 **29** 对 AXL 的抑制  $IC_{50}$  值为  $1.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对 Ba/F3/TEL-AXL 细胞抗增殖  $IC_{50}$  值为  $0.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 与 **28** 相比, 分别提高了9倍和28倍。同时, 化合物 **29** 显示较好的PK特征, 注射给药半衰期为2.12 h,  $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  口服给药生物利用度为24.8%。

(-)-千金藤碱 (*l*-SPD, **30**) 是中草药千金藤的有效成分, 是天然存在的四氢原黄连素生物碱, 具有多巴胺受体D1激动剂和多巴胺受体D2拮抗剂活性。Li等<sup>[42]</sup>对**30**进行扩环发现化合物(-)-**31**对D1亲和力提高约2倍 ( $K_i = 5.32 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 为选择性D1拮抗剂 (图10)。



**Figure 9** The influence of benzazepine on the activity of AXL receptor tyrosine kinase (AXL) inhibitors

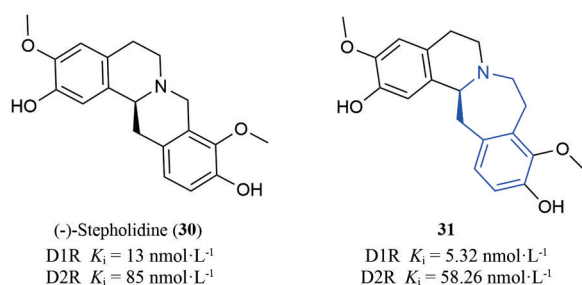
采用Maestro 11.8软件 (Schrödinger公司) 将**31**与D1R蛋白 (PDB ID: 3SN6) 进行对接, 对接结果显示, 化合物(-)-**31**可与D1R蛋白较好结合 (图11), 其分子结构能够以较灵活的构象进入蛋白空腔中, 并能与蛋白中的关键氨基酸发生相互作用; 其苯并氮杂草结构中的氮原子经质子化可与D1R关键氨基酸残基Asp113形成盐桥相互作用, 11-甲氧基可与残基Ser203通过氢键发生相互作用。

#### 1.4 改善化合物的代谢性质

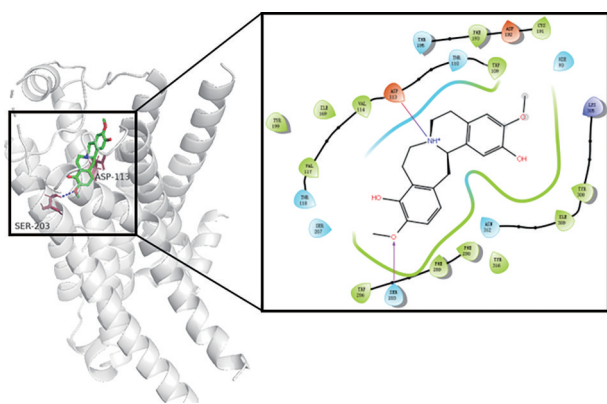
**1.4.1 调节化合物的代谢稳定性** 血管升压素是由下丘脑的视上核和室旁核的神经细胞分泌的9肽激素, 研究表明血管升压素V1a受体拮抗剂可改善动物模型的焦虑和抑郁症状。Bozo等<sup>[43]</sup>设计三唑并喹啉类(**32**)和三唑并苯并氮杂草类(**33**)系列化合物 (图12), 活性结果显示化合物**32**对V1a受体的亲和力  $K_i = 71 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 抑制活性  $IC_{50}$  值为  $140 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 但在人体肝微粒体中的清除率较低 [ $CL_{int} = 0.3 \text{ }\mu\text{L}\cdot(\text{mg}\cdot\text{min})^{-1}$ ], 有可能产生蓄积毒性。当四氢喹啉环替换为苯并氮杂草后, 化合物**33**对人体V1a受体亲和力和抑制活性提高 ( $K_i = 1.4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $IC_{50} = 3.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 同时, 人肝微粒体代谢清除率也明显增加 [ $CL_{int} = 19 \text{ }\mu\text{L}\cdot(\text{mg}\cdot\text{min})^{-1}$ ]

组蛋白去乙酰化酶6 (HDAC6) 是组蛋白去乙酰化酶家族中的一个亚型, 具有调节神经细胞的存活、分化和成熟, 参与大脑认知形成和情绪调控的作用, 在神经系统的发育和保护中发挥重要作用, 有望用于中枢性疾病治疗<sup>[44]</sup>。Shen等<sup>[45]</sup>在设计新型HDAC6抑制剂过程中, 以SW-100 (**34**) 为先导, 将其结构中的四氢喹啉环扩环变为苯并氮杂草化合物**35** (图13)。与**34**相比, 化合物**35**对HDAC6的选择性提高约1.2倍, 小鼠/人肝微粒代谢稳定性得到明显改善 ( $T_{1/2(\text{mouse})} = 60.6 \text{ min}$ ;  $T_{1/2(\text{human})} = 213.3 \text{ min}$ )。

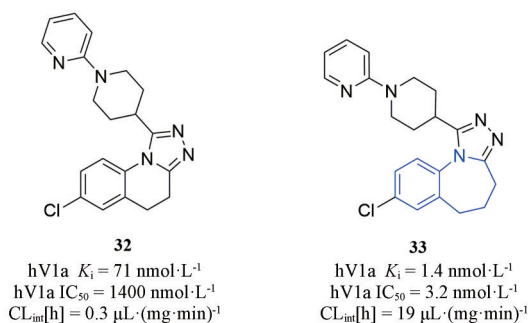
**1.4.2 提高化合物的生物利用度** 趋化因子受体CCR5是G蛋白偶联因子超家族 (GPCR) 成员的细胞膜蛋白, 是HIV-1病毒入侵的主要辅助受体之一<sup>[46]</sup>。Aramaki等<sup>[47]</sup>设计合成了一种具有口服活性的CCR5抑



**Figure 10** The influence of benzazepine on the affinity of D1R/D2R of compounds



**Figure 11** The binding pattern analysis of **31** in D1R catalytic center (PDB ID: 3SN6)



**Figure 12** The application of benzazepine in regulating the stability of V1a receptor antagonists

制剂化合物**36** ( $\text{CCR5}$ ,  $\text{IC}_{50} = 0.95 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 在大鼠药代模型中, 灌胃  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  给药其 AUC 为  $1.03 \mu\text{g}\cdot\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ , 生物利用度为 48%, 为了获得生物利用度更佳化合物, 研究人员将**36** 结构中的苯环庚烯结构换为苯并氮

杂草结构得到化合物**37**。化合物**37**对  $\text{CCR5}$  的抑制  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.13 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  大鼠灌胃给药时, 其 AUC 为  $1.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ , 口服生物利用度达到 67% (图 14)。

**1.4.3 提高化合物的血脑透过性** Guo 等<sup>[5]</sup>设计合成一系列苯并氮杂草类 HDAC6 抑制剂 (表 2), 对其生物活性进行研究。研究发现, 与化合物**38**和**39**相比, 苯并硫氮杂草类化合物**40**对 HDAC6 表现出更好的选择性 ( $\text{HDAC1}/\text{HDAC6} = 141$ )。将化合物**40**与 HDAC6 蛋白 (PDB ID: 5EDU) 进行对接, 分子对接结果显示, 化合物**40**能够与 HDAC6 蛋白中 His610 和 Gly619 关键氨基酸残基形成氢键, 并与 His651 和 Phe680 氨基酸残基形成  $\pi$ - $\pi$  堆积效应, 从而增强与 HDAC6 蛋白的结合作用 (图 15)。化合物**40**对 C57 小鼠  $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  腹腔注射给药, 1 h 的脑血浓度比为  $\text{B}/\text{P} = 2.30$ , 优于阳性对照 SW-100 (1 h,  $\text{B}/\text{P} = 1.89$ ), 表明该化合物**40**具有更好的血脑透过能力。

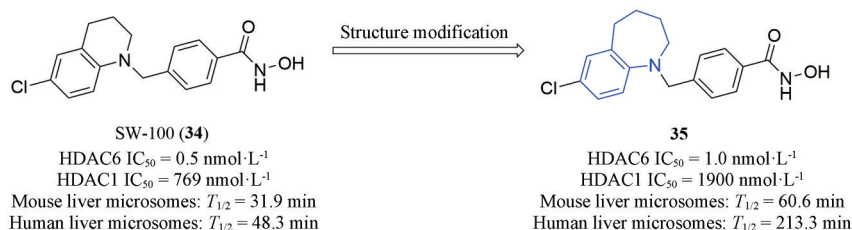
**Table 2** The influence of benzazepine on the activity and selectivity of HDAC6 inhibitors

Compound	X	HDAC6		HDAC1/ HDAC6	B/P ratio (1 h)
		$\text{IC}_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$		
<b>38</b>	$\text{CH}_2$	6.4	392	61	1.82
<b>39</b>	O	6.2	367	59	1.98
<b>40</b>	S	1.8	254	141	2.30
<b>41</b>	S=O	13	166	13	-

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 是一类碱基切除修复过程中的 DNA 修复酶, 在 DNA 损伤修复和细胞凋亡中发挥重要作用。Yu 等<sup>[48]</sup>将鲁卡帕尼 (rucaparib, **42**) 和地西泮 (**1**) 进行药效团融合, 设计合成苯二氮杂草类化合物**43** (图 16)。药理测试结果表明, 化合物**43**对乳腺癌细胞株 MCF7 的抗增殖活性虽稍稍变弱 ( $\text{IC}_{50} = 37.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 但血脑透过性明显改善 ( $\text{B}/\text{P} = 4.41$ ), 较鲁卡帕尼提高了约 40 倍。

## 1.5 降低化合物的 hERG 毒性

hERG 钾通道对心脏的正常电活动至关重要, 阻断 hERG 钾通道可导致长 QT 综合征和潜在的致命性

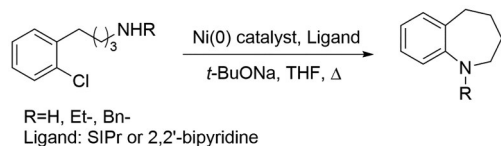


**Figure 13** The application of benzazepine in improving the stability of histone deacetylases 6 (HDAC6) inhibitors



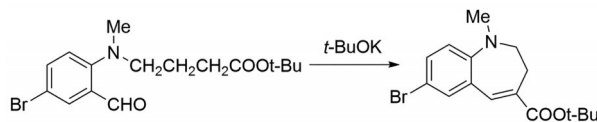
种, 主要采用分子内胺化、Dickmann 缩合反应及金属催化等方法构建结构中的七元杂环结构。

Omar-Amrani 等<sup>[50]</sup>在研究芳基氯与胺的分子内偶联反应时, 以氨基芳基氯化物为反应底物, 在碱性条件下, 以镍(0)为催化剂, 在叔丁醇钠的作用下与配体 SIPr 或 2',2'-联吡啶反应(11~17 h) 完成七元环构建(图 17), 最终收率为 70%~81%。



**Figure 17** The construction of benzazepine scaffolds by the intra-molecular coupling of aryl chlorides

Aramaki 等<sup>[47]</sup>以取代的 2-氨基苯甲醛为原料, 在碱性条件下发生 Dickmann 缩合反应, 构建苯并七元环结构(图 18), 该方法收率为 77%, 该方法可在七元环不同位置引入取代基。

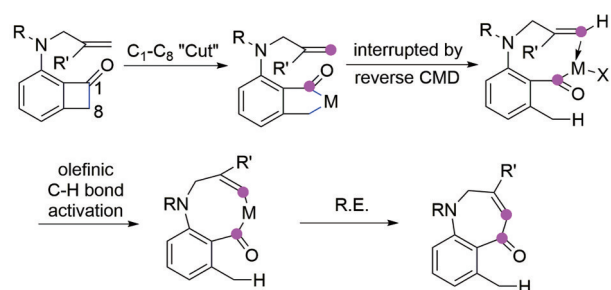


**Figure 18** The construction of benzazepine scaffold by Dickmann condensation reaction

Wang 等<sup>[51]</sup>研究开发了一种过渡金属 Rh(I) 催化的区域选择性 C1-C8 键氧化加成方法, reverse CMD 作为关键合成步骤构建苯并氮杂草, 以叔胺类苯并环丁酮衍生物作为反应原料, 通过区域选择将 C1-C8 的碳碳键断裂, 在催化剂量的过渡金属 Rh(I) 的作用下, 协同金属化-去质子化反应 (concerted metalation-deprotonation, CMD) 选择性实现碳-碳/烯炔氢键活化, 合成了苯并氮杂草类化合物(图 19), 该路线能够在氧化-还原中性条件发生, 具有 100% 原子经济性, 表现出广泛的底物范围和良好的产率, 最终收率为 52%~85%。

## 2.2 苯并二氮杂草的构建

镇静催眠药物地西洋和抗精神分裂症药物氯氮平等药物中含有苯并二氮杂草结构, 该类结构中含有两个氮原子, 在药物设计中, 可尝试进行不同氮原子取代



**Figure 19** The construction of benzazepine scaffolds by CMD reaction

设计各类衍生物, 从而极大丰富药物分子结构多样性。

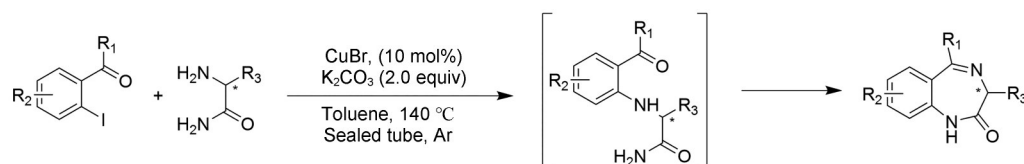
苯并二氮杂草构建方法较多, 其中具有代表性的为铜催化合成法和多组分反应合成法, 两种方法均可高效构建苯并二氮杂草。

Hu 等<sup>[52]</sup>报道了一种通过铜催化的无配体的 C3-手性-1,4-苯并二氮杂草的合成方法, 反应以芳基碘化物和氨基酸酰胺为原料, 在非极性溶剂中 Cu(I) 的催化条件下, 进行环化反应(图 20), 该方法最终收率可达 94% 以上, 且 ee 值大于 99%, 合成操作简单, 为合成含有手性中心的苯并二氮杂草类化合物提供高效的途径。

近年来, 多组分反应 (multicomponent reaction, MCR) 因其简洁高效的特点, 作为一种绿色合成策略被广泛应用于各种杂环化合物的合成。Huang 等<sup>[53]</sup>通过 Ugi 四组分反应 (Ugi-4CR) 和聚合反应设计合成了不同的苯并氮杂草骨架, 以 *N*-Boc-氨基酸、异氰化物、醛和酮 4 种组分为原料发生第一步反应, 得到 Ugi 粗品, 不经分离直接在 1,2-二氯乙烷 (DCE) 中用 TFA 处理, 生成 1,4 苯并二氮杂草类化合物(图 21), 该方法采用一锅法进行, 操作简便, 产物收率为 22%~47%。

## 2.3 苯并氧氮杂草的构建

苯并氧氮杂草化学名为 2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草, 在药物结构修饰中常被用作苯二氮杂草类化合物的生物电子等排体。Takeuchi 等<sup>[54]</sup>在研究口服性哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂中, 发现了含有苯并氧氮杂草结构的新型 mTOR 抑制剂。化合物结构中的苯并氧氮杂草片段的合成是以卤代水杨醛和 2-氨基乙醇为原料, 经还原胺化后再通过氨基保护得到中间体 b, 再经 Mitsunobu 反应转化为苯并氧氮杂草结构(图 22)。该反应路线步骤较少且收率较高



**Figure 20** The construction of benzodiazepine scaffolds by copper-catalyzed reaction

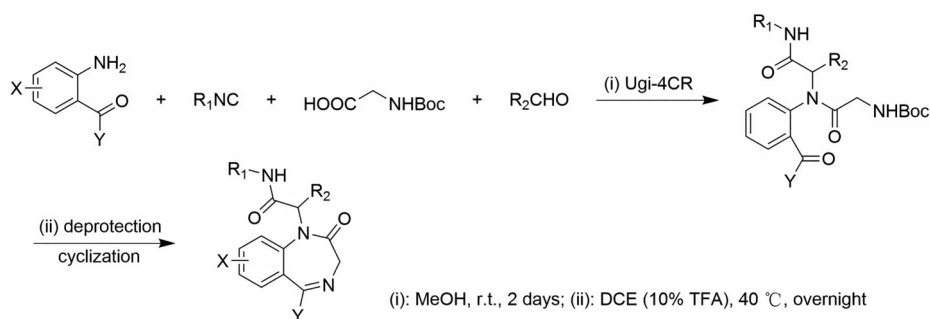


Figure 21 The construction of benzodiazepine scaffolds by multicomponent reaction (MCR)

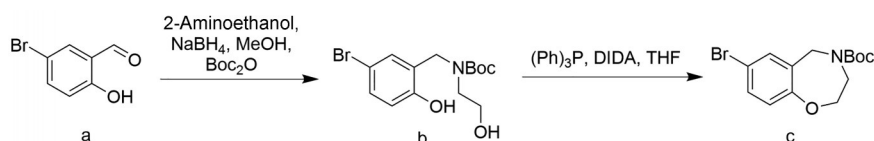


Figure 22 The construction of benzoxazepine scaffold by Mitsunobu reaction

(75%), 适用于药物合成中该片段的大量制备。

苯并氧氮杂草骨架广泛存在于激酶抑制剂中, Naganathan 等<sup>[55]</sup>在研究含有苯并氧氮杂草骨架的激酶抑制剂的工艺开发和放大的过程中, 以 5-溴-2-羟基苯甲酰胺为原料, 经酚羟基与溴代乙酸乙酯发生烷基化反应后, 直接水解酯基, 得到中间体 e, 在酸性条件下关环得到酰亚胺七元环骨架, 最后经过硼烷还原得到苯并氧氮杂草类的盐酸盐化合物 (图 23)。该路线反应原料易得, 成本较低, 总收率为 41%, 具有较高的生产应用价值。

#### 2.4 苯并硫氮杂草的构建

苯并硫氮杂草类化合物也是药物结构中常用的骨

架结构, 作为药物化学中的优势骨架, 其结构中含有一个或两个相邻的立体中心, 赋予了该类化合物多种生物活性。其中 2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草类化合物是药物合成中的一个关键片段。Belvedere 等<sup>[56]</sup>以 4-甲氧基苯硫酚与氯乙胺发生取代反应生成中间体 ii, 经 Cbz 保护得到中间体 iii, 中间体 3 与多聚甲醛和对甲苯磺酸发生 Pictet-Spengler 反应后关环得到七元环化合物 iv, 最后在酸性条件下脱除保护保护基得到苯并硫氮杂草的氢溴酸盐 (图 24)。该方法在反应中采用 N-拉电子保护基策略, 提高 Pictet-Spengler 反应中的亚胺离子的碳正性, 进而提高了目标产物的总收率, 收率为 66%。

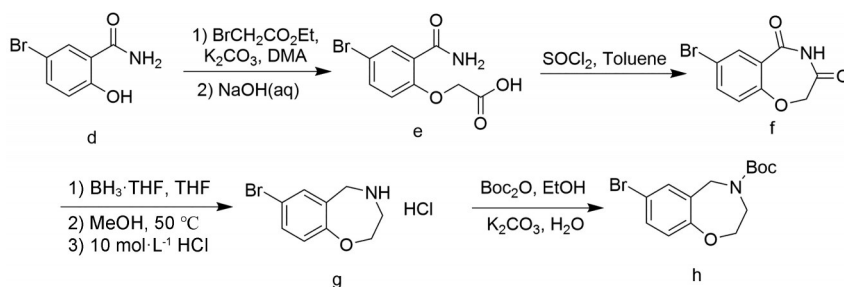


Figure 23 The construction of benzoxazepine scaffold by forming an imide and reducing it to the amine using borane

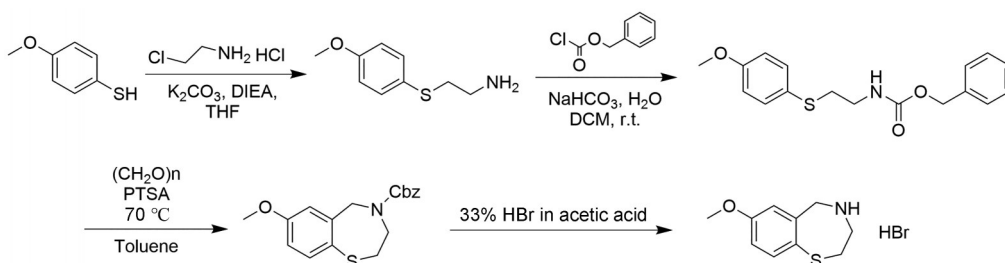


Figure 24 The construction of benzothiazepine scaffold by Pictet-Spengler reaction

Wang等<sup>[57]</sup>对手性苯并氮杂草不对称合成进行综述,使用金属催化、小分子有机催化、酶催化等方法,通过单步或多步反应快速高效地构建手性苯并氮杂草类衍生物。Fang等<sup>[58]</sup>以 $\alpha,\beta$ -不饱和醛与2-氨基苯硫酚为原料,在手性卡宾的催化作用下发生关环反应,成功制备较高光学活性(ee值为80%~98%)的苯并硫氮杂草类化合物,反应收率为46%~73%(图25)。

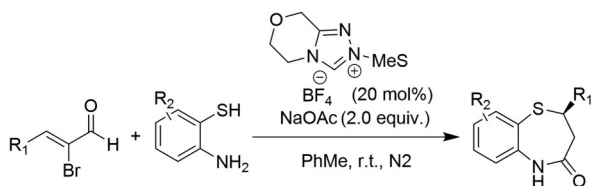


Figure 25 The construction of benzothiazepine scaffold by chiral carbenes catalysts

## 2.5 二苯并氮杂草的构建

含有七元杂环的二苯并氮杂草是一种重要的药理学结构,是卡马西平、奥卡西平等三环类抗抑郁药物的重要亚基。Tselikhovsky等<sup>[59]</sup>通过使用金属钯催化的方法设计合成了一种通过控制分子内环化的反应获得了二苯并氮杂草类结构。该反应在 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ 、2-二环己基-2'-(*N,N*-二甲胺)-联苯(L2)和叔丁醇钠的存在下,以2-溴苯乙烯和2-氯苯胺为原料,一锅法发生串联反应直接得到二苯并氮杂草类结构(图26),该反应采用一锅法,操作简单,具有较高的收率,能够达到99%。

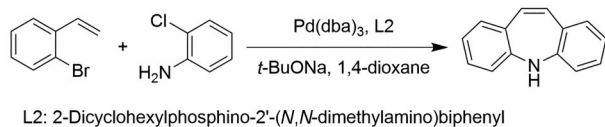


Figure 26 The construction of benzodiazepine scaffold by palladium-catalyzed reaction

## 3 小结

苯并氮杂草作为一类优势骨架,以其独特的理化性质在药物化学中占据重要地位,并在多种药物发现过程中得到广泛应用。苯并氮杂草本身可作为吩噻嗪类化合物的生物电子等排体,也可通过自身杂环结构中杂原子的等排替换突破现有专利限制,获得结构多样性的活性分子;在药物分子设计中,苯并氮杂草的引入可调节化合物的溶解度和酸碱性等理化性质,其七元环上杂原子的引入可增加化合物氢键受体数量,增加化合物与蛋白氨基酸结合能力,提高化合物的活性及选择性;引入苯并氮杂草结构,还可增加化合物分子刚性,调节化合物稳定性,延长药物体内作用时间,提高生物利用度,使小分子药物更容易透过血脑屏障,是

许多中枢神经系统药物的常见骨架;此外,苯并氮杂草骨架的引入,在一定程度上还有助于hERG毒性的降低,提高化合物的安全性。

苯并氮杂草结构在药物中的应用正受到越来越多关注,近几年研究人员对不同类型的苯并氮杂草环合成方法进行探索和开发,一些传统的合成方法如Dickmann缩合反应、Mitsunobu反应、Pictet-Spengler反应等,以及一些新颖的七元环合成策略如CMD反应、MCR、金属催化、不对称催化等方法均可较好完成苯并氮杂草类结构构建。不同的构建方法发展为苯并氮杂草类药物的设计提供了更多的选择,也为此类药物的广泛应用奠定了基础。

综上,在药物分子的设计与结构优化中,苯并氮杂草的引入已成为发现类药性分子的重要方法之一,伴随着苯并氮杂草骨架构建方法的发展,相信其将在药物分子的发现过程中发挥更多作用。

**作者贡献:** 韩博完成文献的查阅和整理、起草文稿;彭新艳完善部分内容;李建其提供修改建议;张庆伟为文章提供总指导和思路,修改稿件。

**利益冲突:** 所有作者均声明无利益冲突。

## References

- [1] Sternbach LH. The benzodiazepine story [J]. *J Med Chem*, 1979, 22: 1-7.
- [2] Cipolla L, Araujo AC, Airoldi C, et al. Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine as a scaffold for the design and synthesis of anti-tumour drugs [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9: 1-31.
- [3] Garrido-Suarez BB, Garrido G, Castro-Labrada M, et al. Anti-hypernociceptive and anti-inflammatory effects of JM-20: a novel hybrid neuroprotective compound [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165: 185-197.
- [4] Mcauley BJ, Schroeder JS. The use of diltiazem hydrochloride in cardiovascular disorders [J]. *Pharmacotherapy*, 1982, 2: 121-133.
- [5] Guo Z, Zhang Z, Zhang Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of brain penetrant benzazepine-based histone deacetylase 6 inhibitors for alleviating stroke-induced brain infarction [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 218: 113383.
- [6] Higdon LM, Sperling MR. A review of a diazepam nasal spray for the treatment of acute seizure clusters and prolonged seizures [J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21: 1207-1212.
- [7] Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1981, 6: 89-105.
- [8] Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5: 24-29.
- [9] Mazhari S, Esmailian S, Shah-Esmacili A, et al. Chlorpromazine versus clotiapine for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD011810.

- [10] Isanta JR, Lasheras B, Fos D, et al. Comparative diltiazem plasma clearance in normotensive and hypertensive rats [J]. *J Pharm Sci*, 1987, 76: 862-865.
- [11] Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1995, 28: 235-244.
- [12] Barrios V, Escobar C. Antihypertensive and organ-protective effects of benazepril [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8: 1653-1671.
- [13] Dasta JF, Chiong JR, Christian R, et al. Update on tolvaptan for the treatment of hyponatremia [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2012, 12: 399-410.
- [14] Arora N, Dhiman P, Kumar S, et al. Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 97: 103668.
- [15] Quelever G, Bihel F, Kraus JL. New beta-strand macrocyclic peptidomimetic analogues containing alpha-(O-, S- or NH-) aryl substituted glycine residues: synthesis, chemical and enzymatic properties [J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 1676-1683.
- [16] Posso MC, Domingues FC, Ferreira S, et al. Development of phenothiazine hybrids with potential medicinal interest: a review [J]. *Molecules*, 2022, 27: 276.
- [17] Johnstone AL, Reiersen GW, Smith RP, et al. A chemical genetic approach identifies piperazine antipsychotics as promoters of CNS neurite growth on inhibitory substrates [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2012, 50: 125-135.
- [18] Spengler G, Csonka A, Molnar J, et al. The anticancer activity of the old neuroleptic phenothiazine-type drug thioridazine [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36: 5701-5706.
- [19] Sato T, Tanabe Y. The antiarrhythmic action of phenothiazine derivatives [J]. *Jpn Circ J*, 1962, 26: 216-224.
- [20] Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15: 1563-1586.
- [21] Donati B, Lorenzini E, Ciarrocchi A. BRD4 and cancer: going beyond transcriptional regulation [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17: 164.
- [22] Li Q, Li J, Cai Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 6-phenyl-1,3a,4,10b-tetrahydro-2H-benzo[c]thiazolo [4,5-e]azepin-2-one derivatives as potential BRD4 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28: 115601.
- [23] Khoury MK, Gupta K, Franco SR, et al. Necroptosis in the pathophysiology of disease [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190: 272-285.
- [24] Xia C, Yao Z, Xu L, et al. Structure-based bioisosterism design of thio-benzoxazepinones as novel necroptosis inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 220: 113484.
- [25] Stein Y, Rotter V, Aloni-Grinstein R. Gain-of-function mutant p53: all the roads lead to tumorigenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 6197.
- [26] Marine JC, Lozano G. Mdm2-mediated ubiquitylation: p53 and beyond [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17: 93-102.
- [27] Zhuang C, Miao Z, Zhu L, et al. Synthesis and biological evaluation of thio-benzodiazepines as novel small molecule inhibitors of the p53-MDM2 protein-protein interaction [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 5654-5661.
- [28] Arnott JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2012, 7: 863-875.
- [29] Walker MA. Novel tactics for designing water-soluble molecules in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9: 1421-1433.
- [30] Gaohua L, Miao X, Dou L. Crosstalk of physiological pH and chemical  $pK_a$  under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17: 1103-1124.
- [31] Schleifer KJ, Tot E. Molecular modeling study of diltiazem mimics at L-type calcium channels [J]. *Pharm Res*, 1999, 16: 1506-1513.
- [32] Koh HL, Go ML, Ngiam TL. Molecular geometry and physicochemical characteristics of selected anilinoquinolines, indolo[3,2-c]quinolines and tetrahydroindolo[3,2-d]benzazepines [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1994, 42: 1084-1087.
- [33] Lynch SM, Tafesse L, Carlin K, et al. *N*-Aryl azacycles as novel sodium channel blockers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 48-52.
- [34] Tewes B, Frehland B, Schepmann D, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of 3-benzazepin-1-ols as NR2B-selective NMDA receptor antagonists [J]. *ChemMedChem*, 2010, 5: 687-695.
- [35] Pang Y, An B, Lou L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel selenium-containing isocombretastatins and phenstatins as antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 7300-7314.
- [36] Yan J, Pang Y, Sheng J, et al. A novel synthetic compound exerts effective anti-tumour activity *in vivo* via the inhibition of tubulin polymerisation in A549 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97: 51-61.
- [37] Pang Y, Lin H, Ou C, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzodiazepine derivatives as anticancer agents through inhibition of tubulin polymerization *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 182: 111670.
- [38] Egert-Schmidt AM, Dreher J, Dunkel U, et al. Identification of 2-anilino-9-methoxy-5,7-dihydro-6H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ones as dual PLK1/VEGF-R2 kinase inhibitor chemotypes by structure-based lead generation [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 2433-2442.
- [39] Karatas M, Chaikuad A, Berger B, et al. 7-(2-Anilino-4-yl)-1-benzazepin-2-ones designed by a "cut and glue" strategy are dual aurora A/VEGF-R kinase inhibitors [J]. *Molecules*, 2021, 26: 1611.
- [40] Zhu C, Wei Y, Wei X. AXL receptor tyrosine kinase as a promising

- anti-cancer approach: functions, molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 153.
- [41] Wang Y, Xing L, Ji Y, et al. Discovery of a potent tyrosine kinase AXL inhibitor bearing the 3-((2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-yl)amino)pyrazine core [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29: 836-838.
- [42] Li W, Zhang L, Xu L, et al. Functional reversal of (-)-stepholidine analogues by replacement of benzazepine substructure using the ring-expansion strategy [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2016, 88: 599-607.
- [43] Bozo E, Baska F, Lovei K, et al. New V1a receptor antagonist. Part 2. Identification and optimization of triazolobenzazepines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30: 127417.
- [44] Rossaert E, Van Den Bosch L. HDAC6 inhibitors: translating genetic and molecular insights into a therapy for axonal CMT [J]. *Brain Res*, 2020, 1733: 146692.
- [45] Shen S, Picci C, Ustinova K, et al. Tetrahydroquinoline-capped histone deacetylase 6 inhibitor SW-101 ameliorates pathological phenotypes in a charcot-marie-tooth type 2A mouse model [J]. *J Med Chem*, 2021, 64: 4810-4840.
- [46] Kazmierski WM, Anderson DL, Aquino C, et al. Novel 4,4-disubstituted piperidine-based C-C chemokine receptor-5 inhibitors with high potency against human immunodeficiency virus-1 and an improved human ether-a-go-go related gene (hERG) profile [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 3756-3767.
- [47] Aramaki Y, Seto M, Okawa T, et al. Synthesis of 1-benzothiepine and 1-benzazepine derivatives as orally active CCR5 antagonists [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2004, 52: 254-258.
- [48] Yu J, Gou W, Shang H, et al. Design and synthesis of benzodiazepines as brain penetrating PARP-1 inhibitors [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37: 952-972.
- [49] Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia [J]. *Nature*, 2006, 440: 463-469.
- [50] Omar-Amrani R, Thomas A, Brenner E, et al. Efficient nickel-mediated intramolecular amination of aryl chlorides [J]. *Org Lett*, 2003, 5: 2311-2314.
- [51] Wang Y, Qiu B, Hu L, et al. Rh-catalyzed cascade C-C/olefin-H activations and mechanistic insight [J]. *ACS Catal*, 2021, 11: 9136-9142.
- [52] Hu X, Dong Y, Liu G. Copper-catalyzed ligand-free amidation of aryl iodides and amino acid amides to synthesize C3-(*Z*)-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2(3*H*)-ones [J]. *Mol Divers*, 2015, 19: 695-701.
- [53] Huang Y, Khoury K, Chanas T, et al. Multicomponent synthesis of diverse 1,4-benzodiazepine scaffolds [J]. *Org Lett*, 2012, 14: 5916-5919.
- [54] Takeuchi CS, Kim BG, Blazey CM, et al. Discovery of a novel class of highly potent, selective, ATP-competitive, and orally bioavailable inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 2218-2234.
- [55] Naganathan S, Andersen DL, Andersen NG, et al. Process development and scale-up of a benzoxazepine-containing kinase inhibitor [J]. *Org Proc Res Devel*, 2015, 19: 721-734.
- [56] Belvedere S, Deng S, Yan J, et al. Process for preparing benzothiazepines from GAMMA-aminoalkylbenzenes: US, 111463 [P]. 2009-11-09.
- [57] Wang H, Gu S, Yan Q, et al. Asymmetric catalysis in synthetic strategies for chiral benzothiazepines [J]. *Green Syn Catal*, 2020, 1: 12-25.
- [58] Fang C, Lu T, Zhu J, et al. Formal [3+4] annulation of alpha, beta-unsaturated acyl azoliums: access to enantioenriched N-H-free 1,5-benzothiazepines [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 3470-3473.
- [59] Tselikhovsky D, Buchwald SL. Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-*N*-(2-vinyl) aniline: preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines, and acridines [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14048-14051.