

环系转换

(Ring Transformations)

——基于构效关系的变换思路

主讲人：刘营营

资料查找：黎猷桦

PPT制作：谢虞清

- 
- 何为环系转换？
 - 研究环系转换有何意义？

所谓的环系转化，即是当活性分子含有环状体系时，环状结构可以被打开、扩大、缩小，也可以有其他多种修饰方式，甚至删除。相反，非环状体系可以关环、连接或包含在环状体系中。





先导化合物

首创药物

模拟创新
/ 优化

分子变换

同系物变换

生物电子等排

构象变换

环系变换

光学异构

拮药合成



- 
- 何为环系转换？
 - 研究环系转换有何意义？

对环系进行修饰——环链转换、缩环扩环、重组环系等方法，是设计新型的药物类似物和阐明药物-受体相互作用的高效方法。因此，系统的总结环系转换的基本思路，有助于在模拟创新和先导化合物优化中提高衍生物结构的筛选效率。



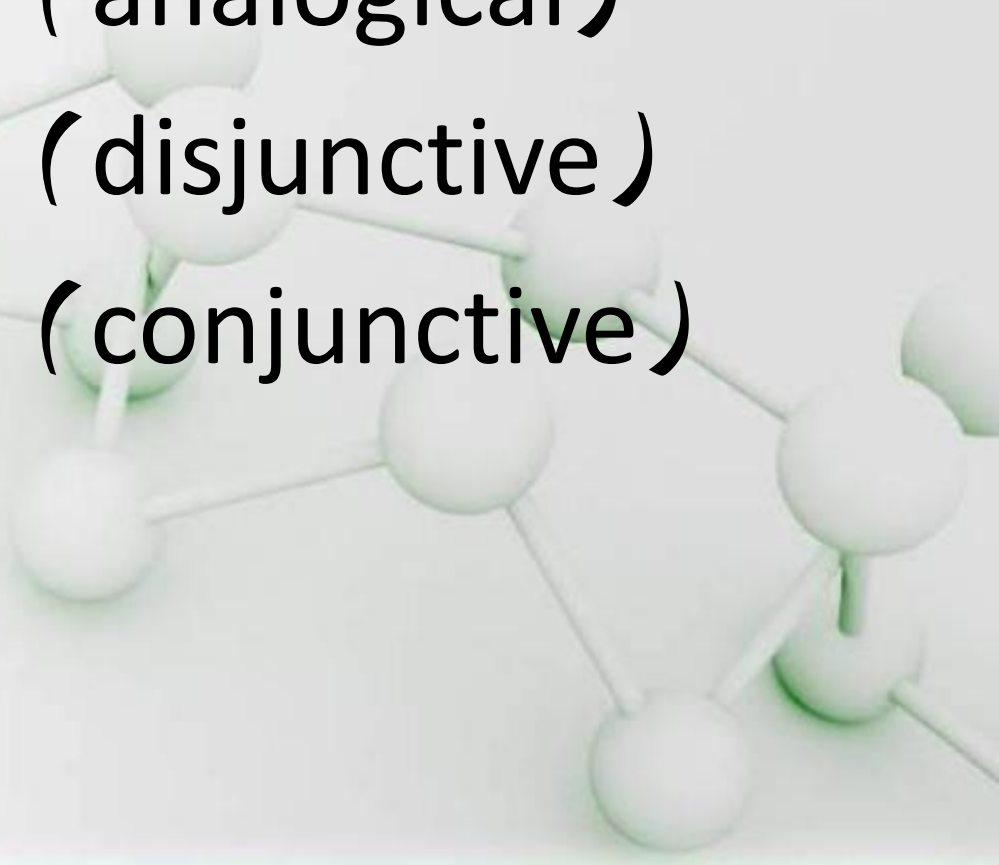


环系转换的三种基本思路:

一、模拟法 (analogical)

二、剖裂法 (disjunctive)

三、拼接法 (conjunctive)





一、模拟法 (analogical)

不影响环状体系的整体复杂性，通常得到与母体化合物非常接近的类似物 (me-too化合物)。包含环链转换，环缩小或扩大和其他的环转换。

1. 开环模拟 (analogy by ring opening) :

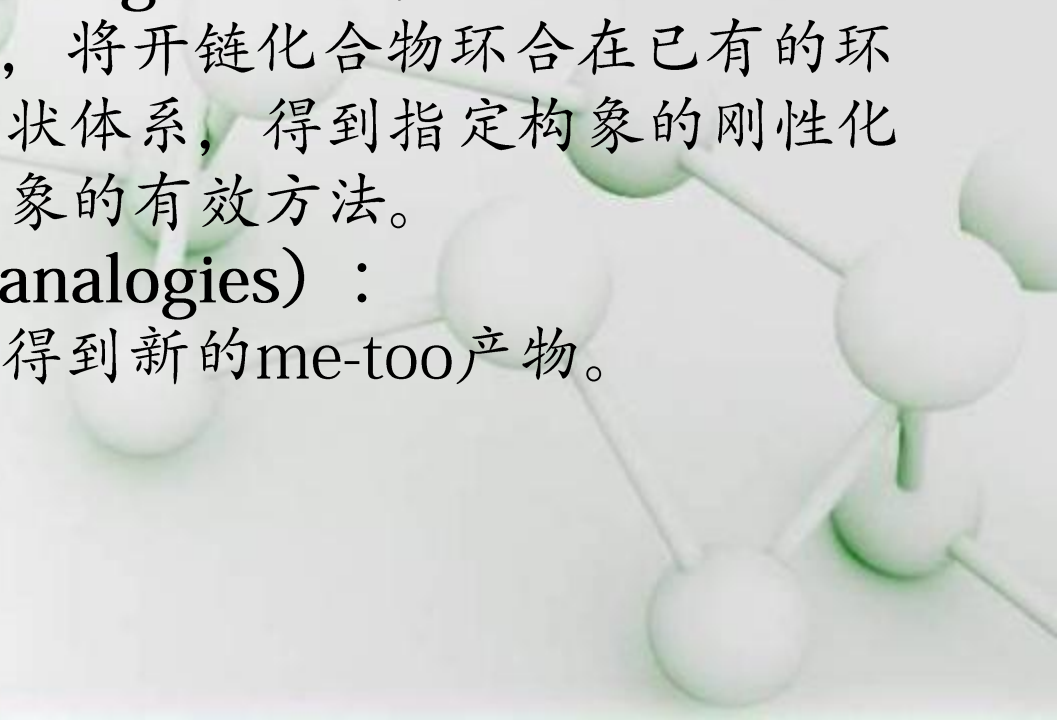
设计合成环状活性分子的开环类似物。

2. 关环模拟 (analogy by ring closure) :

在一个指定的结构中，将开链化合物环合在已有的环系基础上，产生另一个环状体系，得到指定构象的刚性化合物，是寻找生物活性构象的有效方法。

3. 其他模拟方法 (other analogies) :

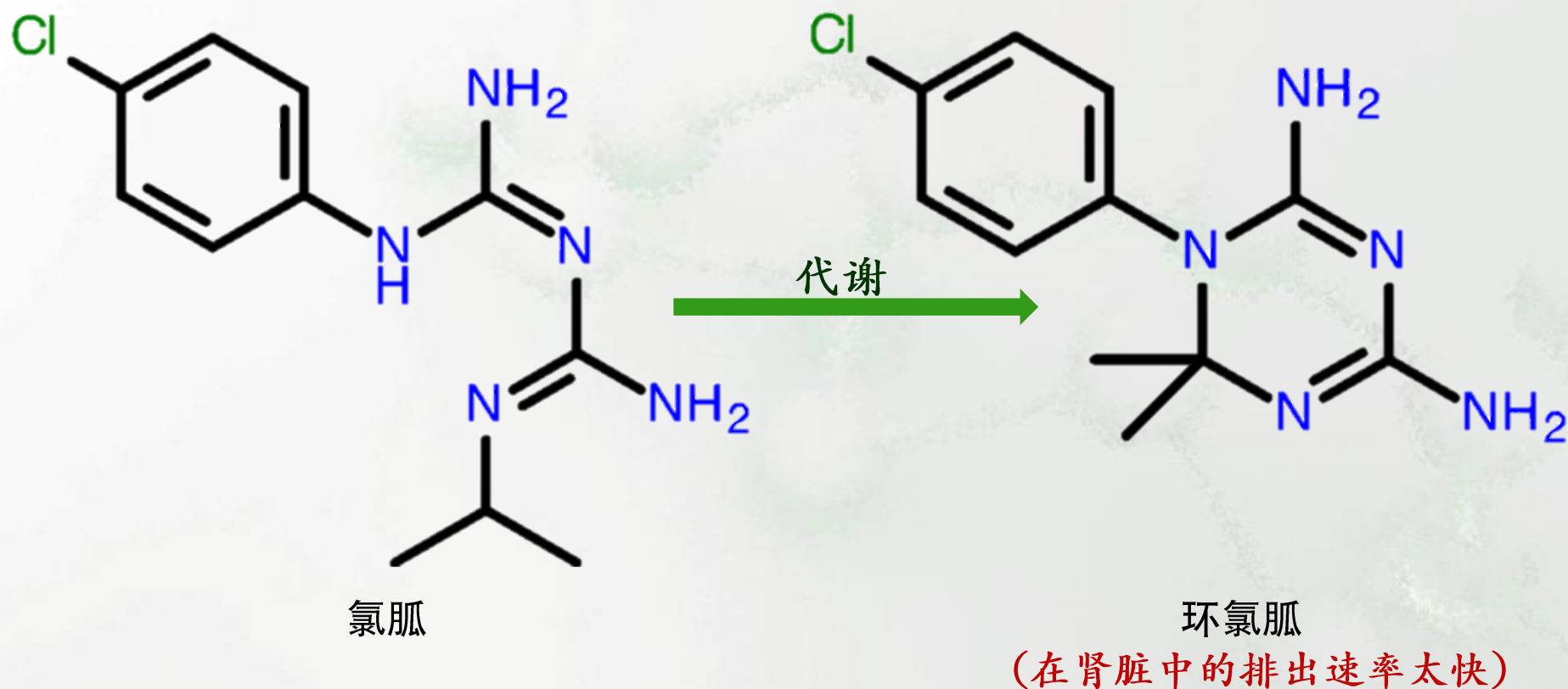
用于避开专利保护，得到新的me-too产物。



开环模拟:

(1) 潜在环系

开链化合物可能经代谢酶的氧化或脱水作用关环，在体内转换为有活性的环状衍生物，那么开链化合物是一个潜在的环状化合物，其实质上是前药。

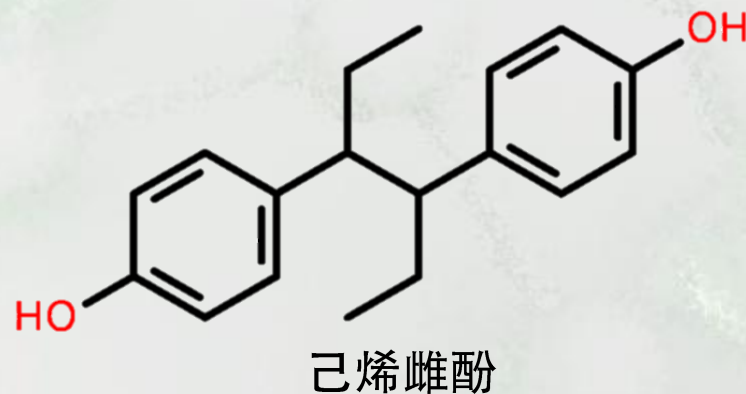
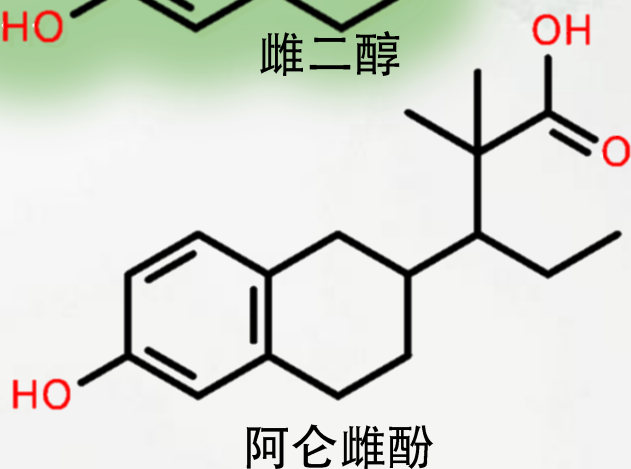
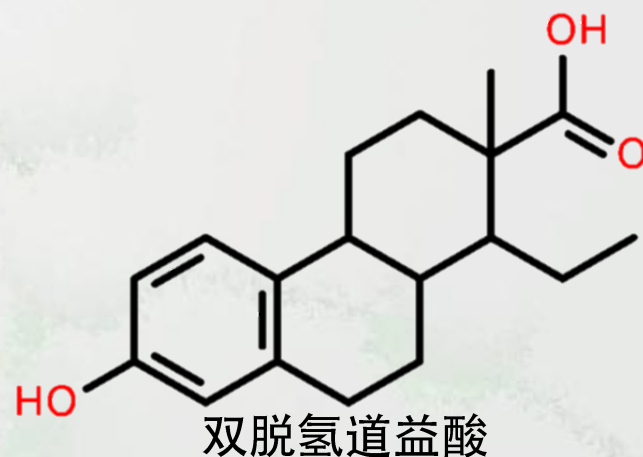
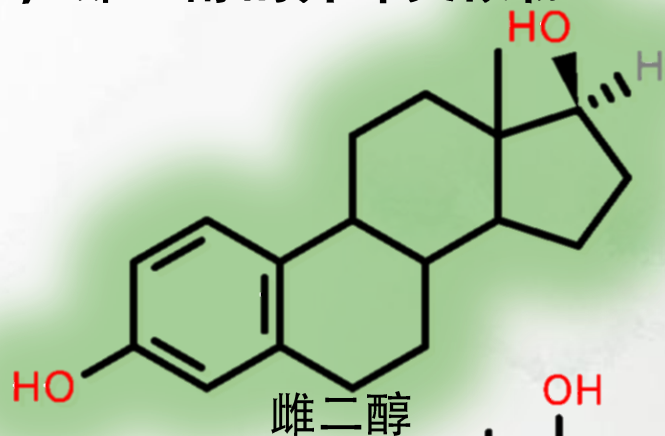


开环模拟:

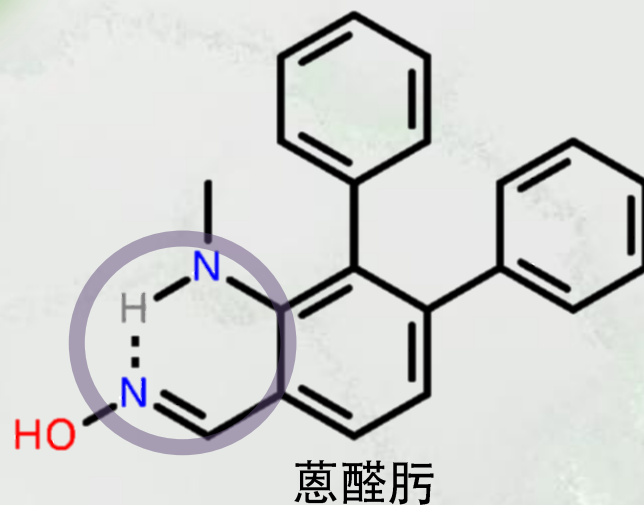
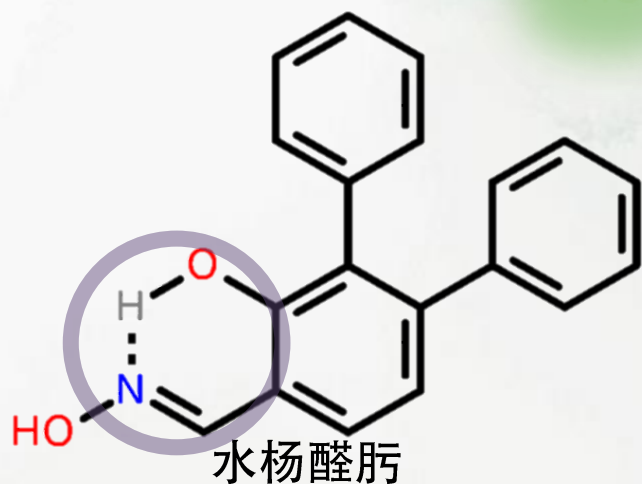
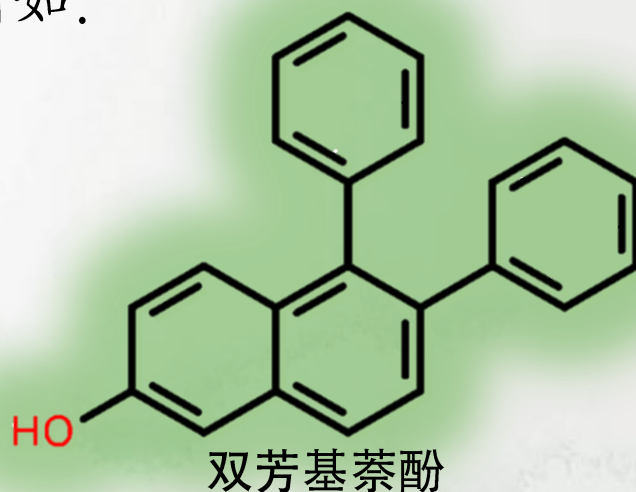
(2) 假环状物

不可逆开链化合物在体内并不环合，但是它的构象与环状活性分子的构象具有一定的相似性。

a, 雌二醇的开环类似物:

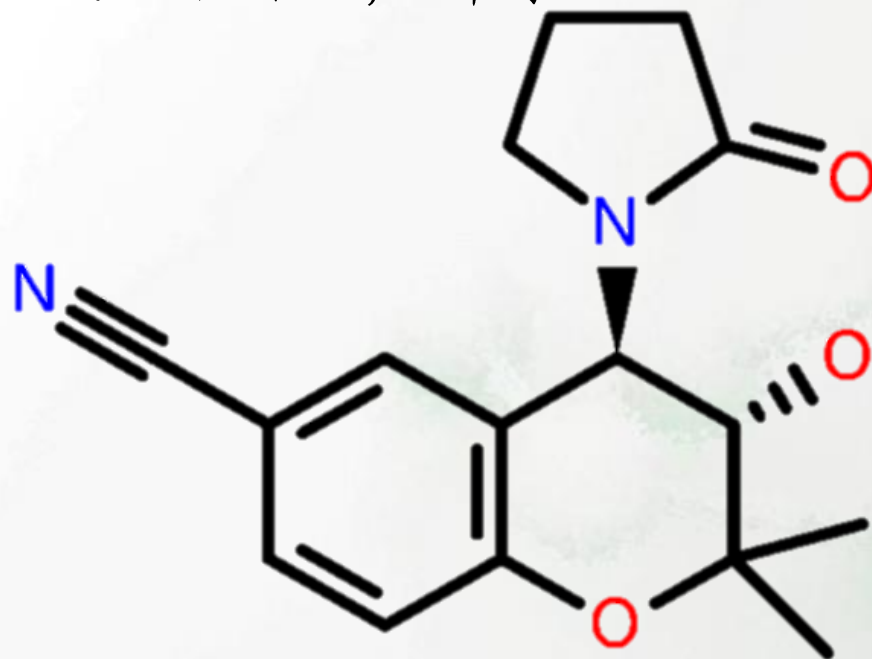
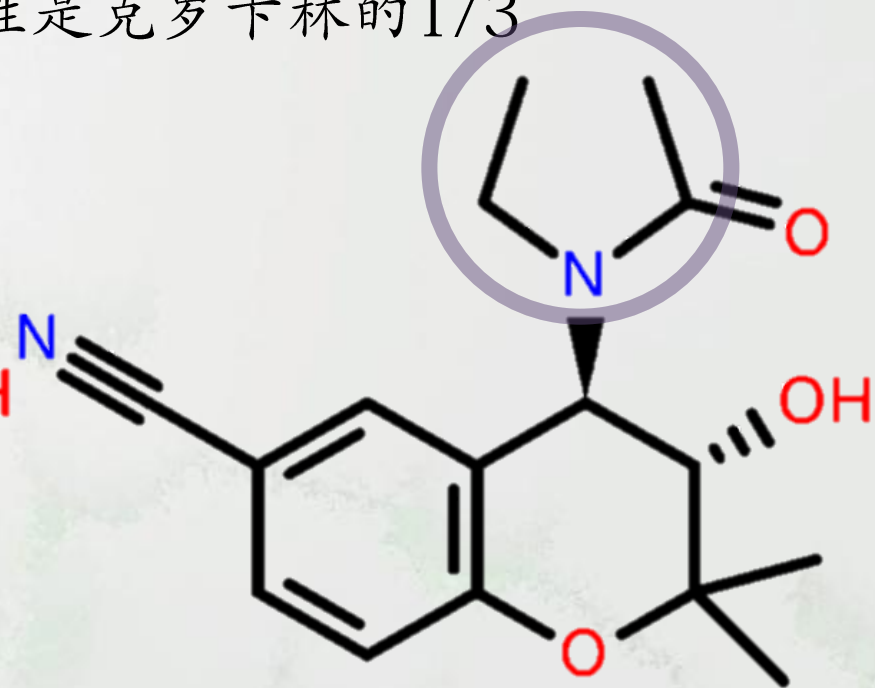


关于芳香开环类似物的报道很少。设计假环化合物模拟母体化合物的芳香性和平面性具有一定的难度，这限制了其在药物设计中的应用。例如：



b, 克罗卡林 (Cromakalim) :

克罗卡林的开环类似物，采用柔性大的开链化合物替代吡咯啉酮，所得化合物的活性是克罗卡林的1/3

**Cromakalim****Open-chain analog**

Dose mg/Kg,p.o.

0.3

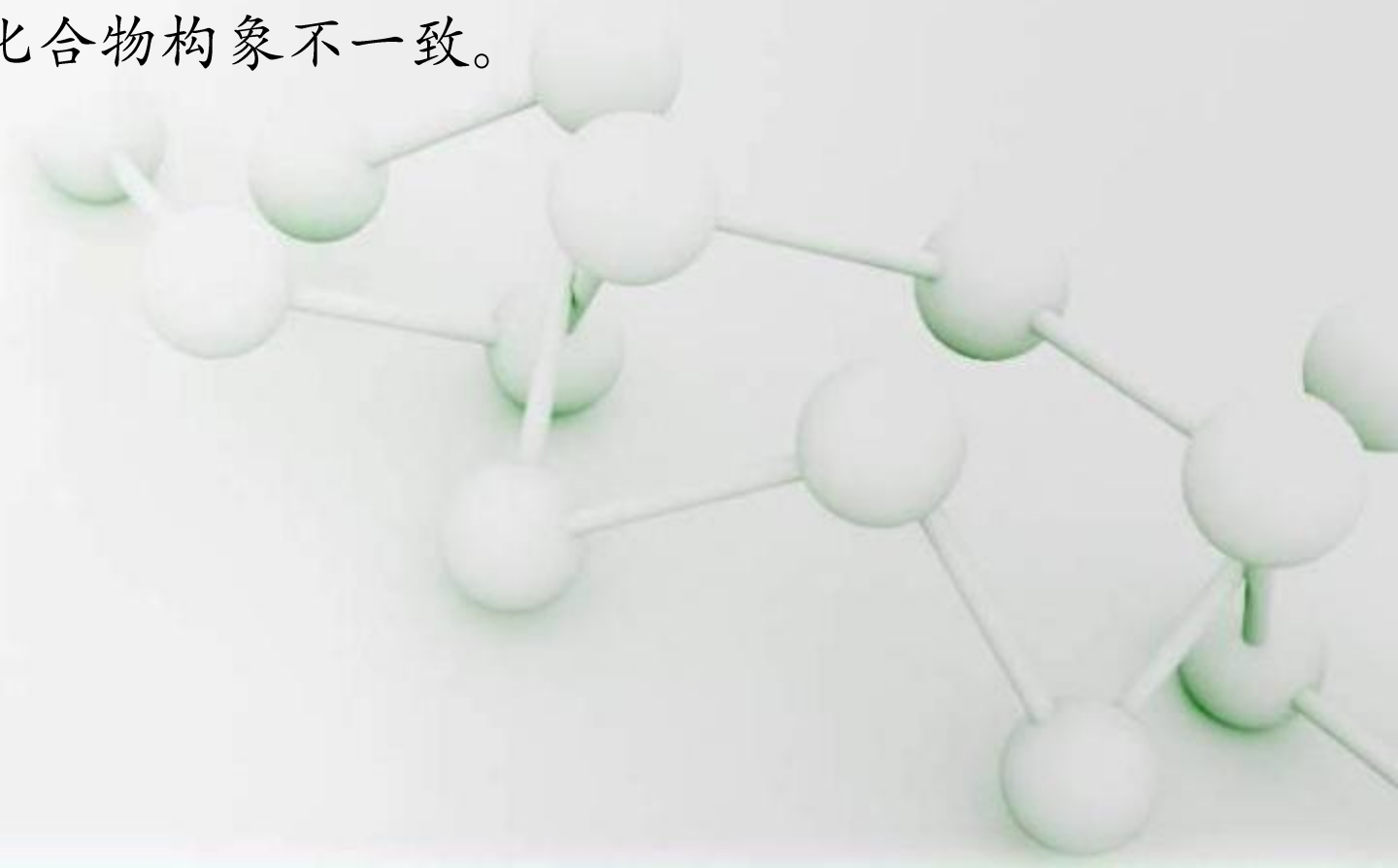
1.0

Maximal decrease
in blood pressure(%) 39 ± 4 22 ± 5

关环模拟：

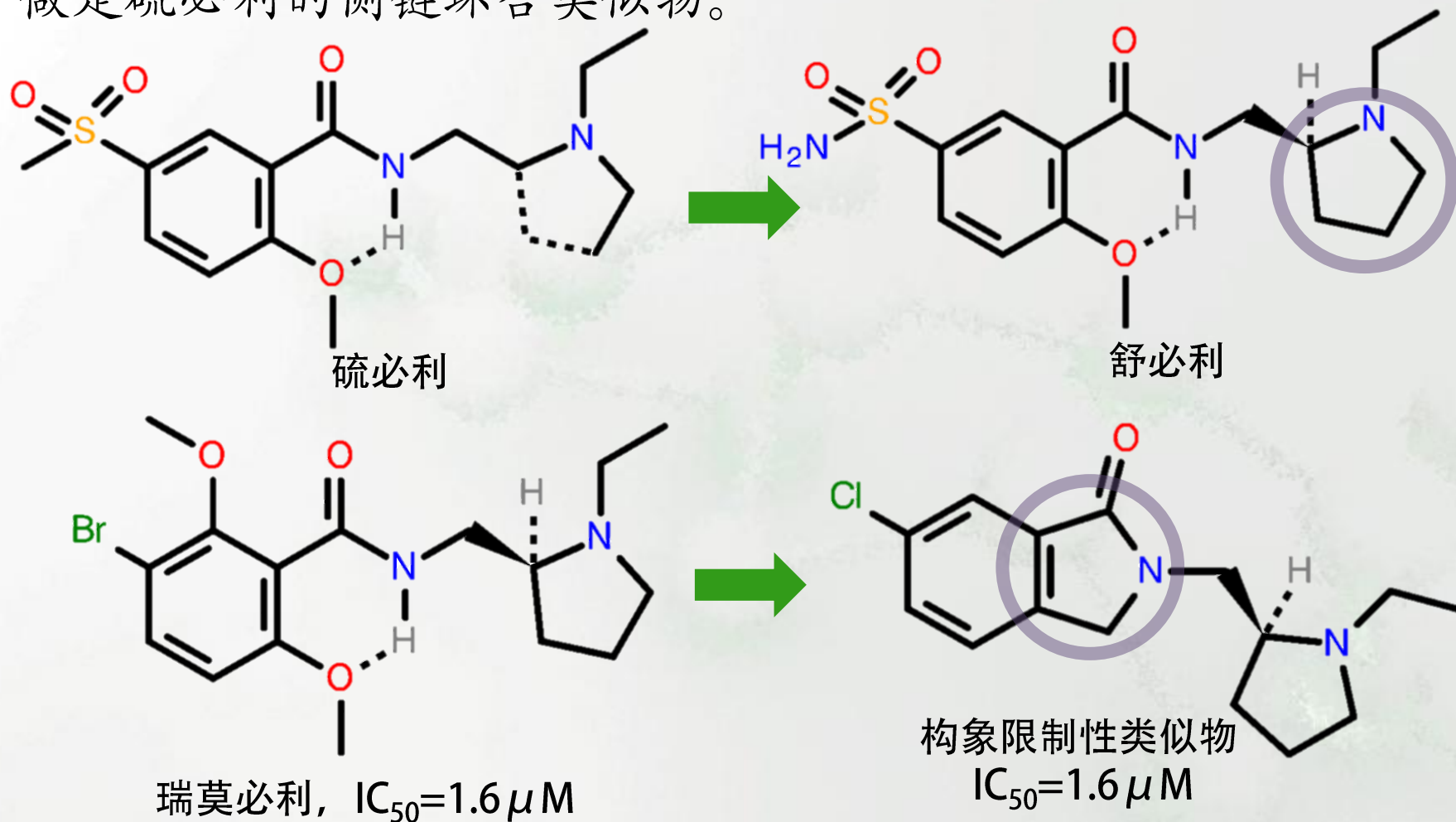
在一个指定的结构中，将开链化合物环合在已有的环系基础上，产生另一个环状体系，得到指定构象的刚性化合物，是寻找生物活性构象的有效方法。

关环模拟可能会引入额外的手性中心，或者环合化合物的构象与开链化合物构象不一致。



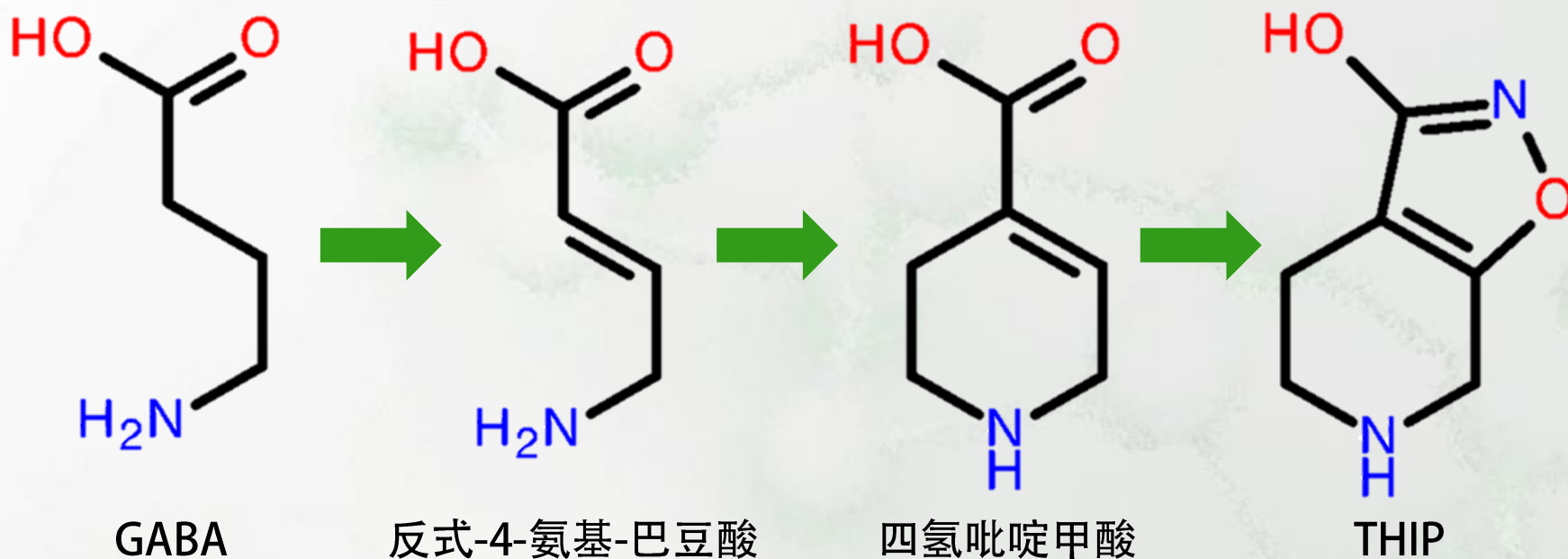
a, 舒必利 (Sulpiride) 侧链:

苯甲酰胺类药物，一些含有二乙基氨基乙基侧链，其他一些含有N-乙基吡咯甲基侧链（如舒必利sulpiride），它可以看做是硫必利的侧链环合类似物。



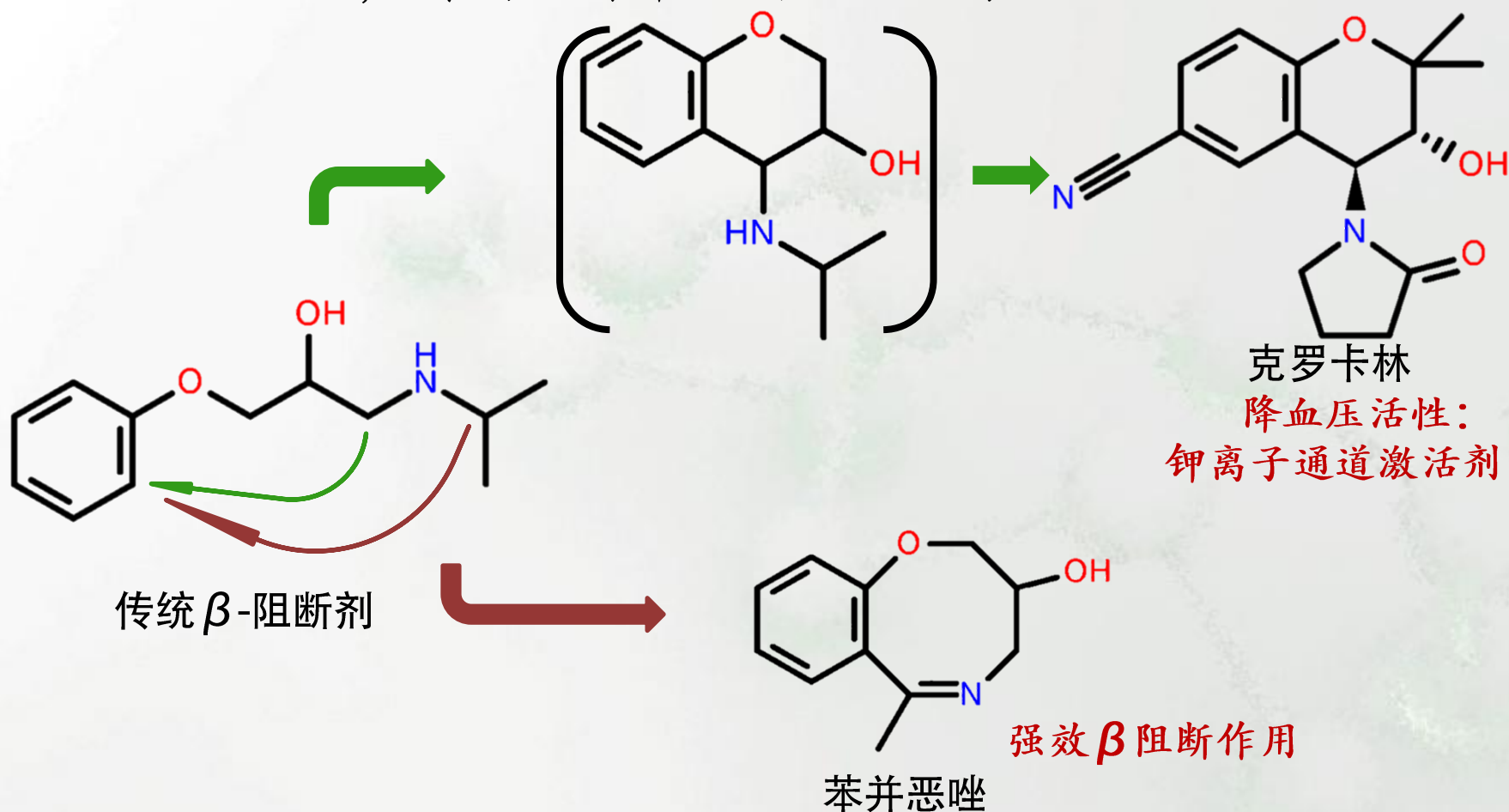
b,GABA样激动剂:

从 γ -氨基丁酸 (GABA) 到反式-4-氨基-巴豆酸, 再经环合生成四氢吡啶甲酸, 最后生成稠环化合物THIP, 使得柔性GABA分子最终转化为刚性分子THIP, THIP是代谢稳定的强效GABA激动剂。



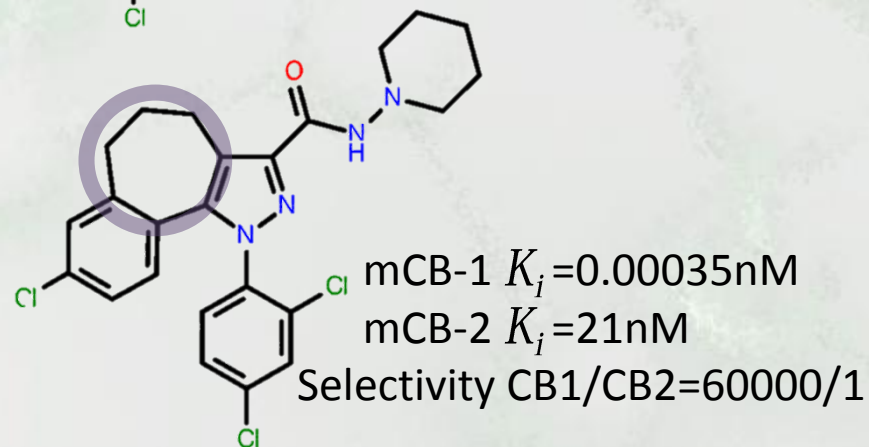
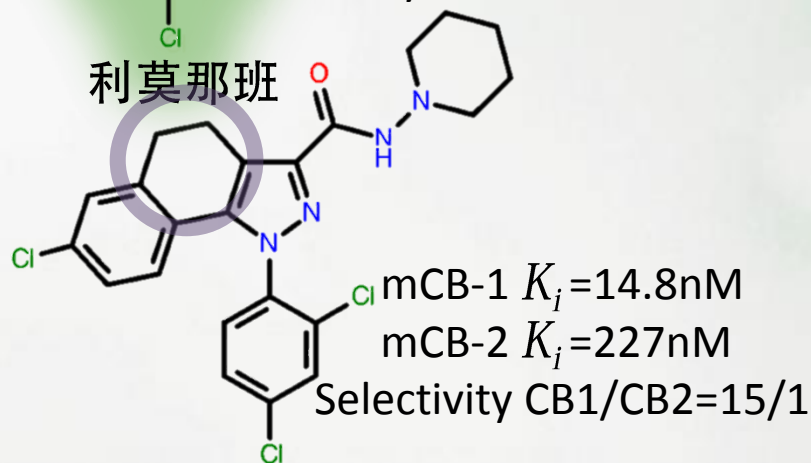
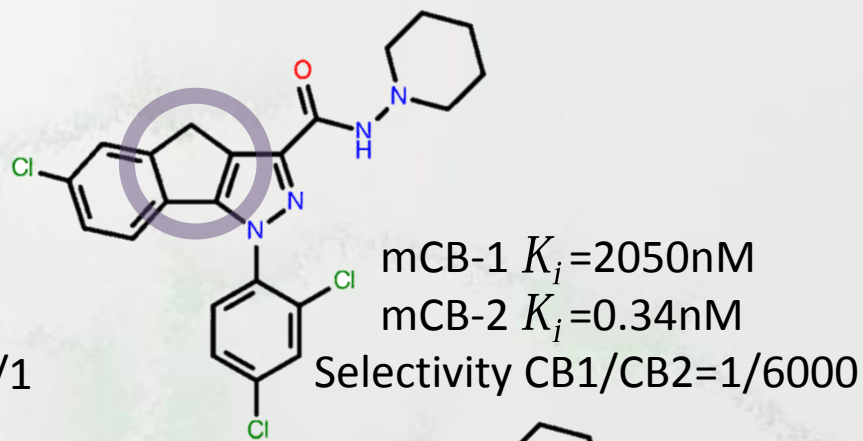
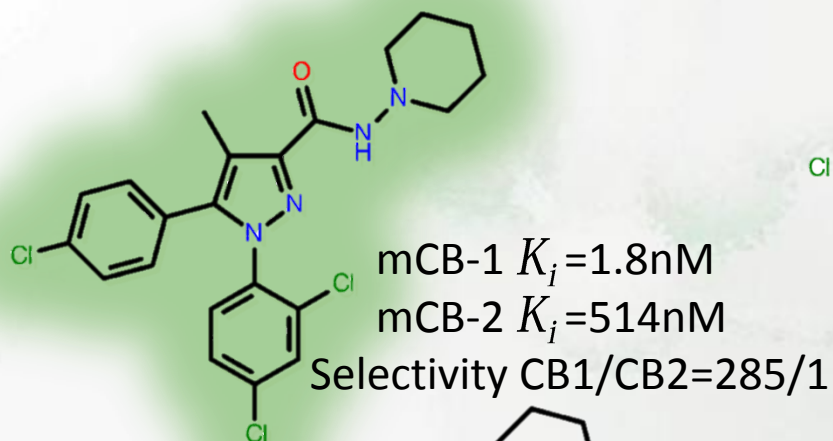
c, β -阻断剂的环状类似物:

传统的 β -阻断剂具有许多的药理活性, 如 β -阻断作用、奎尼丁样活性、局部麻醉活性和降血压活性。通过对两个方向的关环, 得到具有单一药效的构象限制性衍生物。



d, 利莫那班 (Rimonabant) 类似物:

利莫那班是研究最前沿的一个大麻受体 (CB-1) 拮抗剂, 用于治疗肥胖症。将构象限制引入到四取代的吡唑环中, 由于可能产生有利的生物活性构象, 从而有可能提高化合物的结合力和对CB-1亚型的选择性。

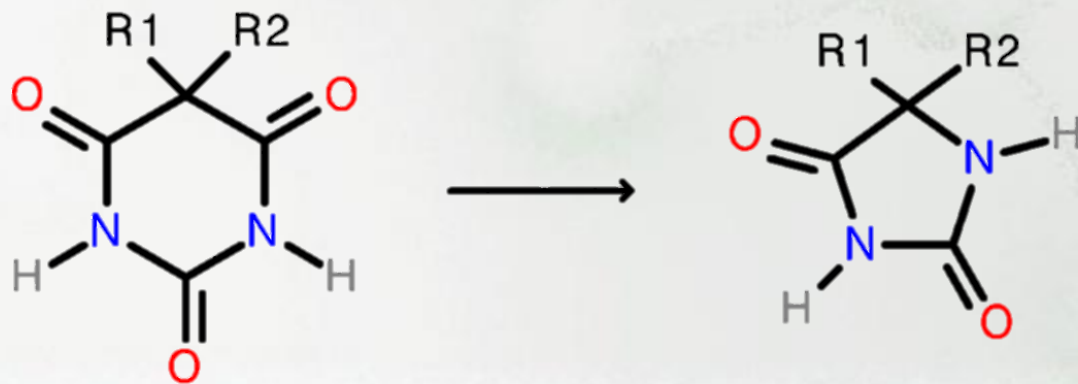
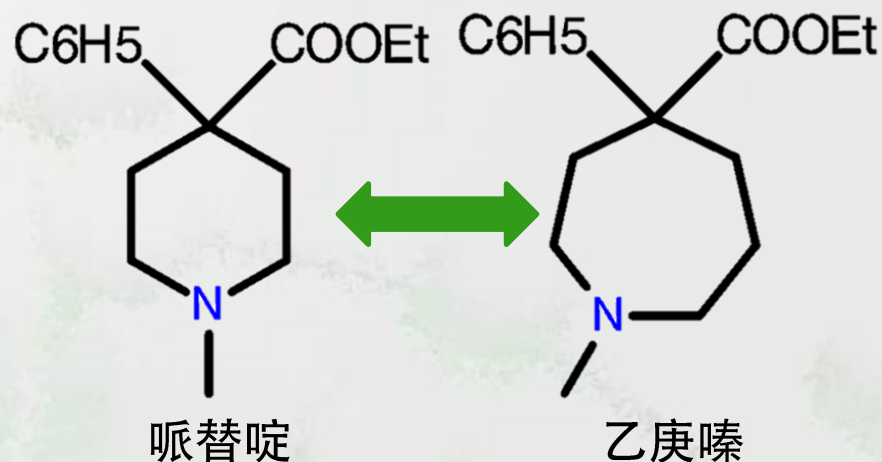
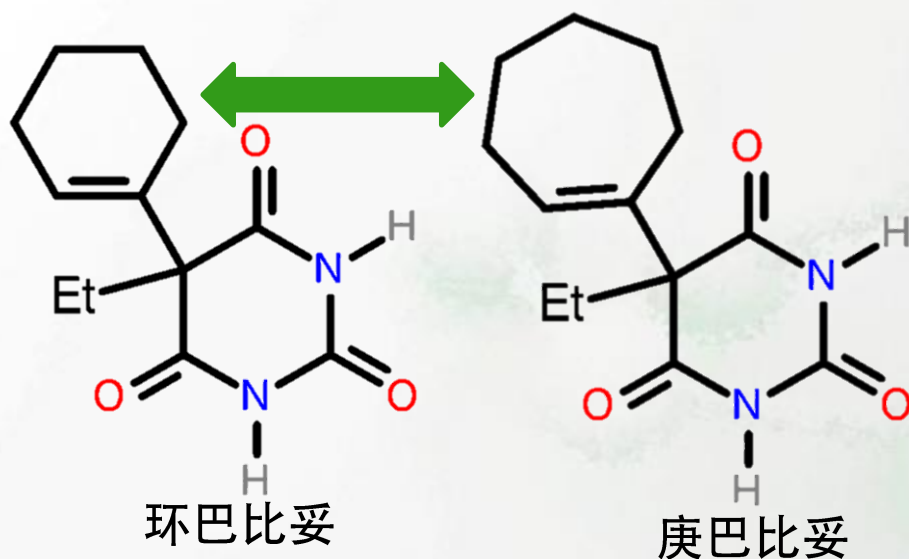


其他模拟：

(1) 扩环和缩环

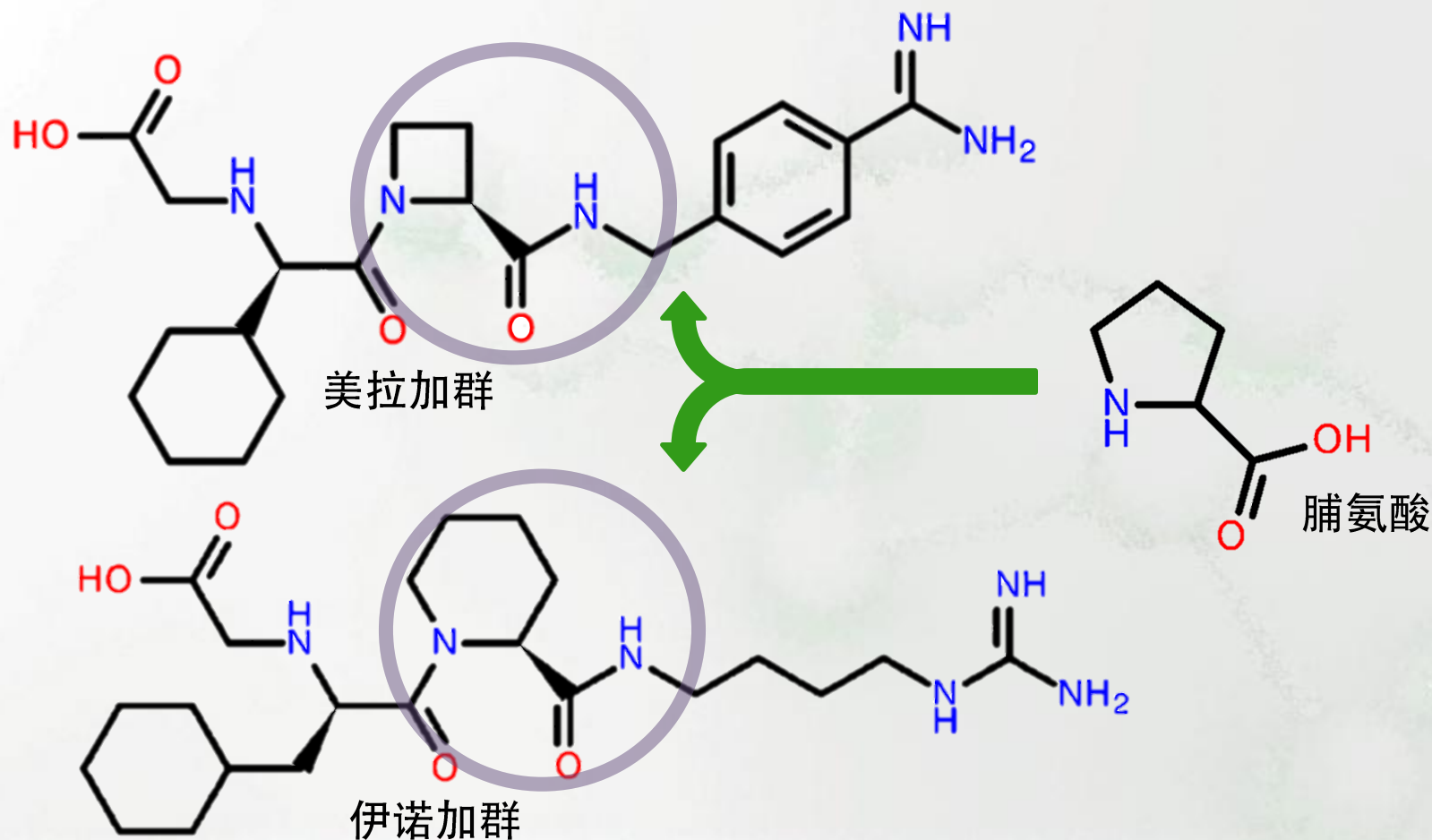
扩环和缩环可以看做环状化合物的同系物衍生。

a, 巴比妥类 (Barbiturics) 和阿片类 (opioids)：



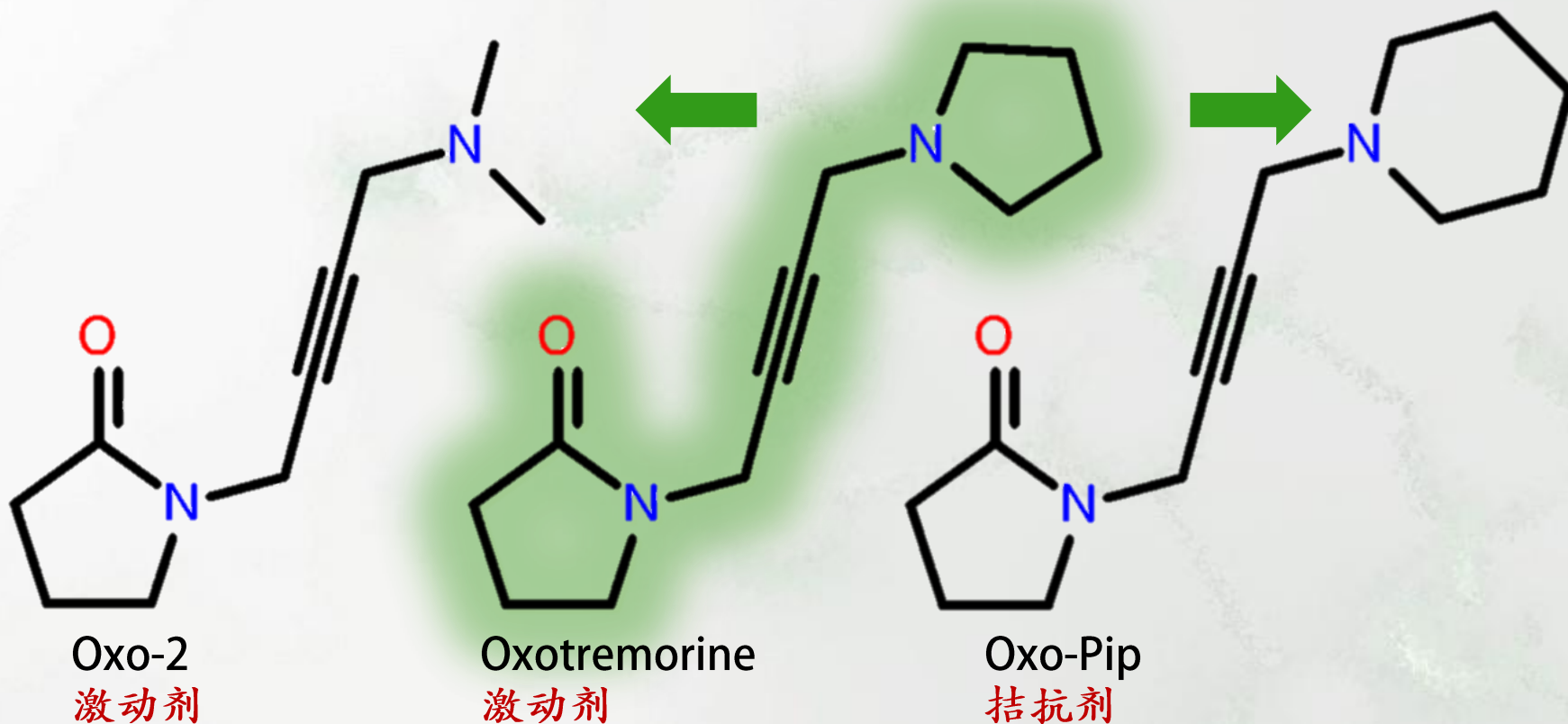
b, 伊诺加群 (Inogatran) 和美拉加群 (melagatran) :

凝血酶抑制剂的典型序列是D-Phe-Pro-Arg，模拟了凝血酶的天然底物——纤维蛋白原。在开发候选药物时，将脯氨酸的吡咯环分别替换为它的扩环和缩环等价物。



c, 氧化震颤素 (oxotremorine) :

氧化震颤素和它的开环类似物Oxo-2是毒覃碱部分激动剂，有很强的M2受体激动剂样作用。但哌啶类似物Oxo-Pip具有预期的拮抗活性，因此，将吡咯环变成哌啶环，能够将部分激动剂转变成拮抗剂。



其他模拟：

(2) 环系重组

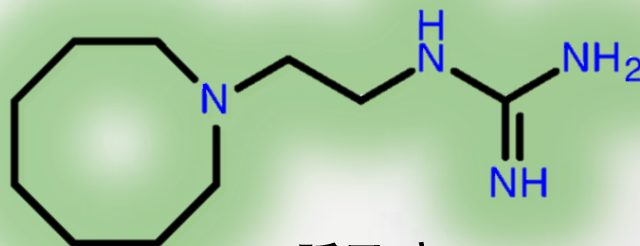
下面介绍的4种分子修饰方法是更奇异的设计和修饰起始环系的方法，它们也许可以产生一些有用的衍生物，避开过于拥挤的研究领域。

- 1) 简单环系转变为螺环、双环或三环类衍生物
- 2) 裂分苯并稠环化合物
- 3) 重建环系
- 4) 环拆分

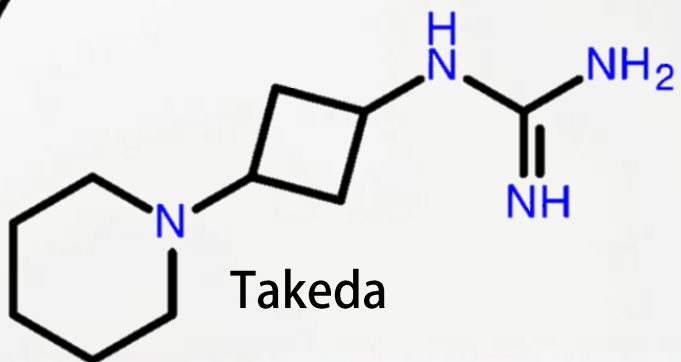
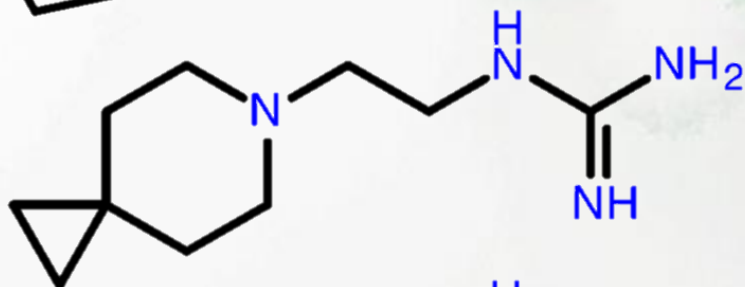
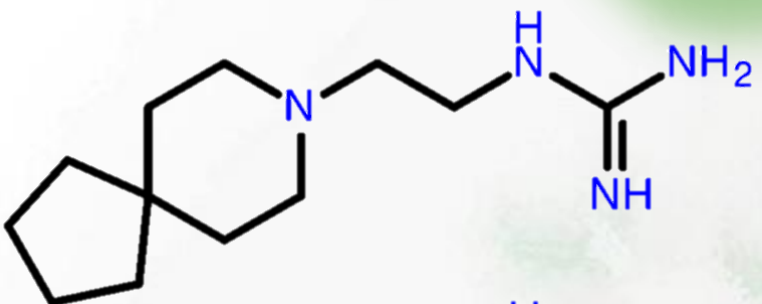
1) 简单环系转变为螺环、双环或三环类衍生物

螺环变换

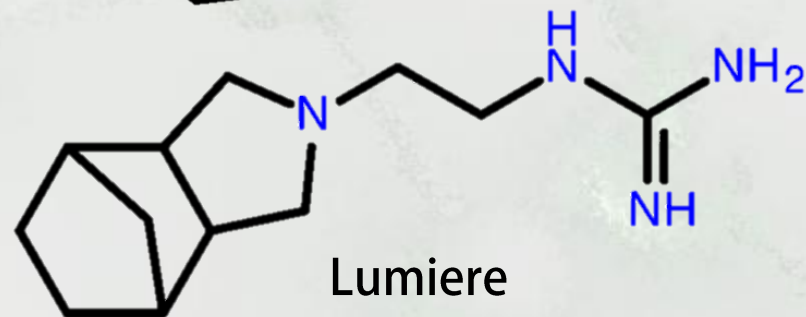
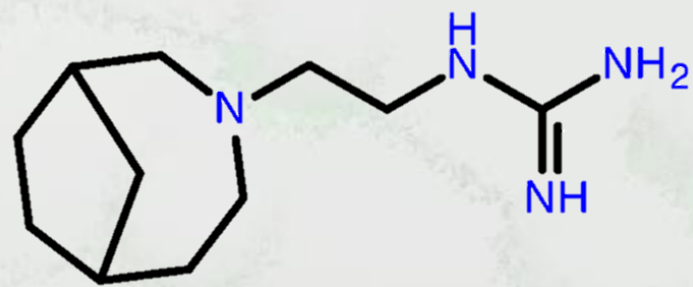
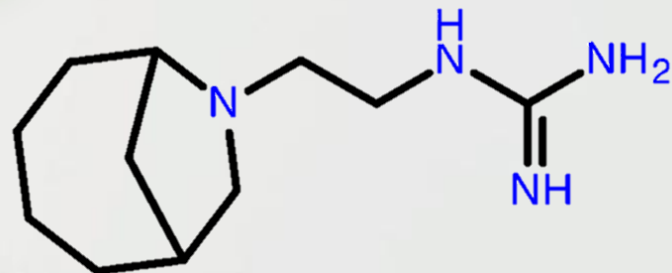
桥环变换



胍乙啶



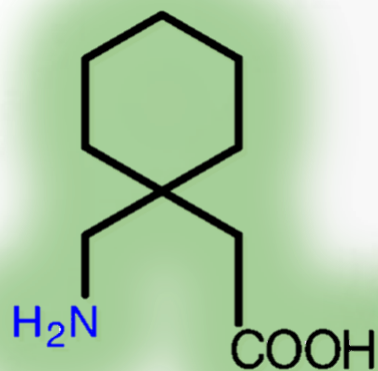
Takeda



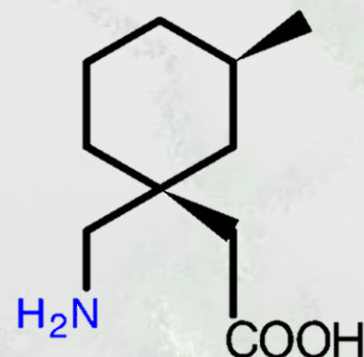
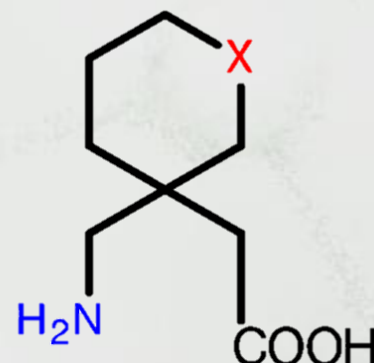
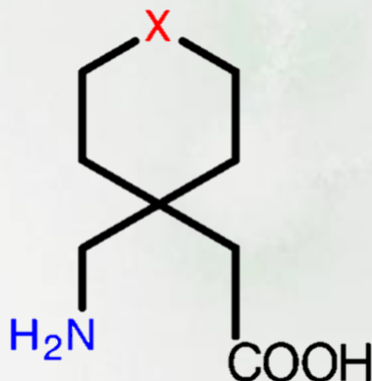
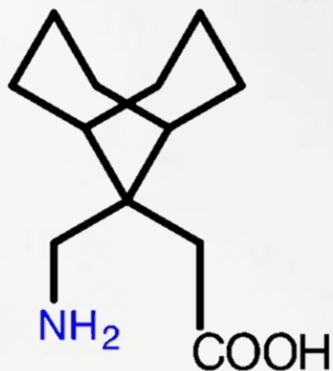
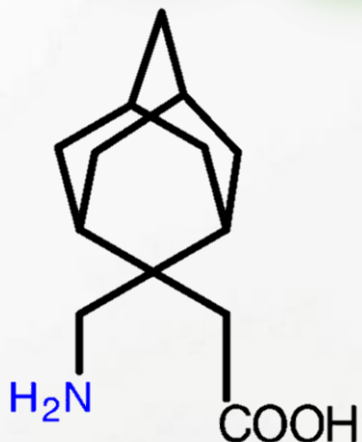
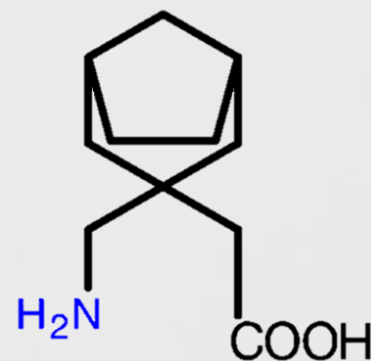
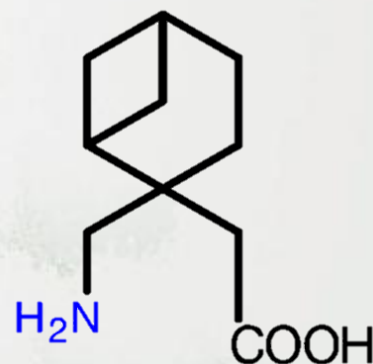
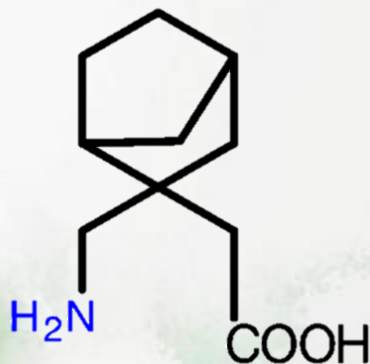
Lumiere

1) 简单环系转变为螺环、双环或三环类衍生物

现已运用类似方法设计合成了许多抗惊厥药物加巴喷丁 (gabapentin) 的类似物。

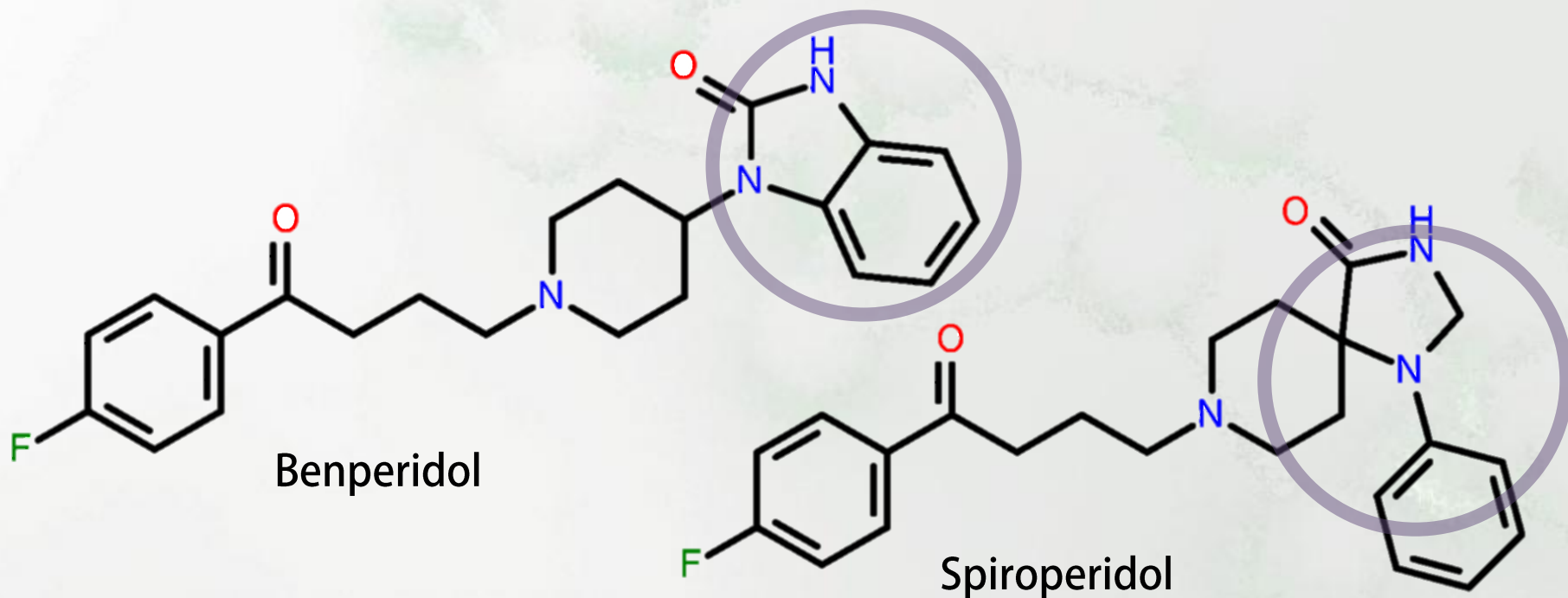
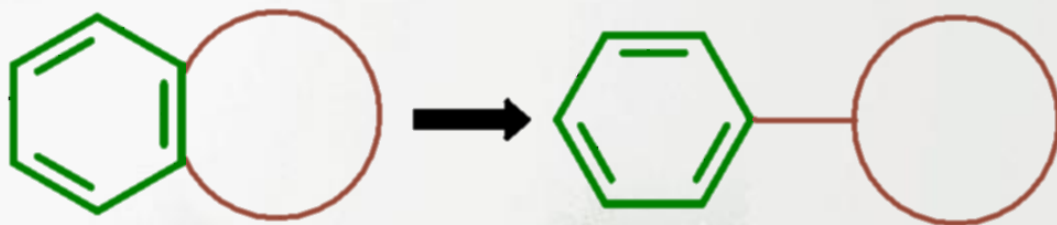


Gabapentin

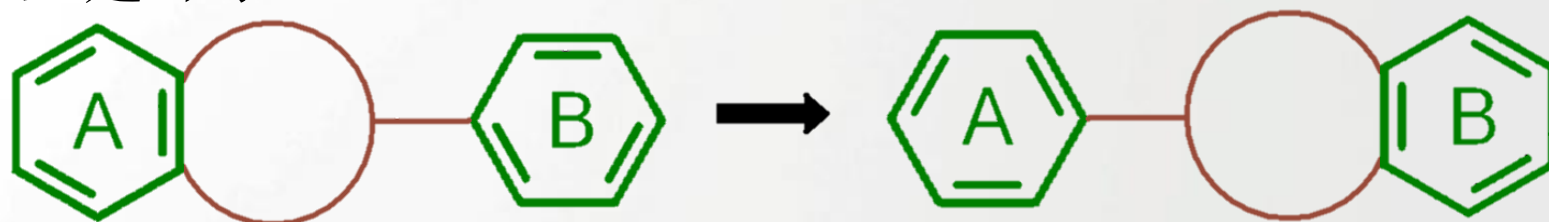


2) 裂分苯并稠环化合物

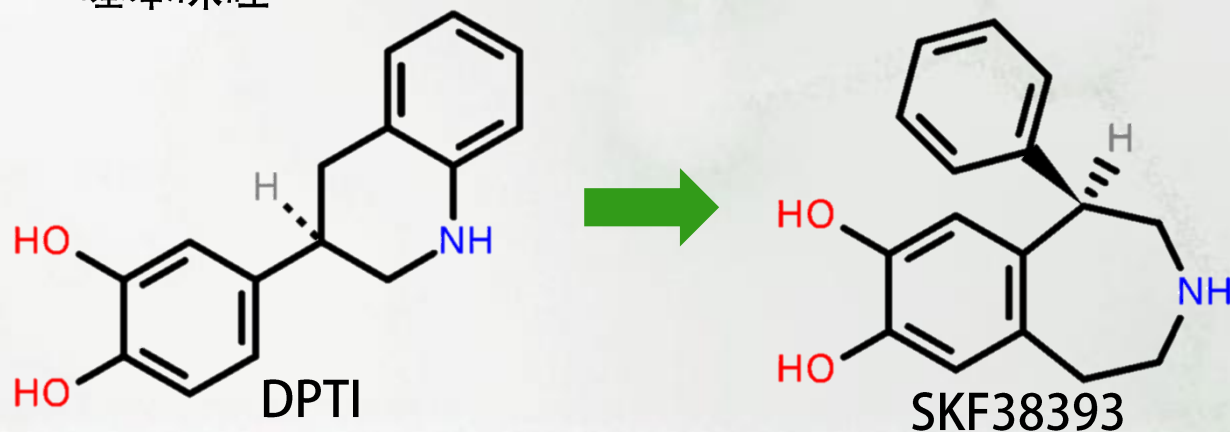
拆分一个稠环化合物，尤其是苯并稠环化合物，有时可以提高化合物的溶解度，但对化合物的药代性质和长期毒性影响很小。



3) 重建环系

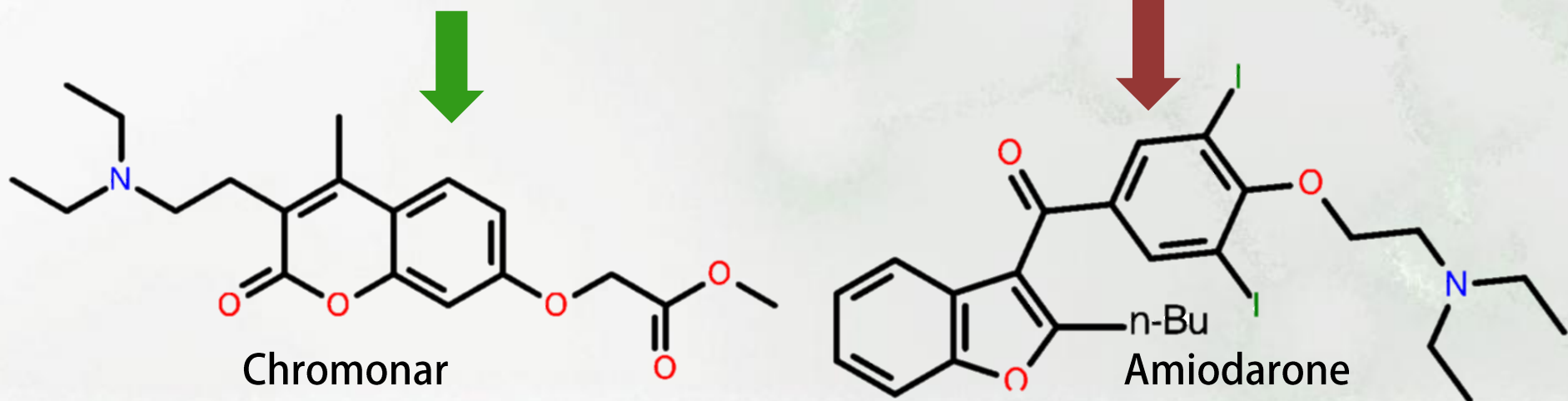
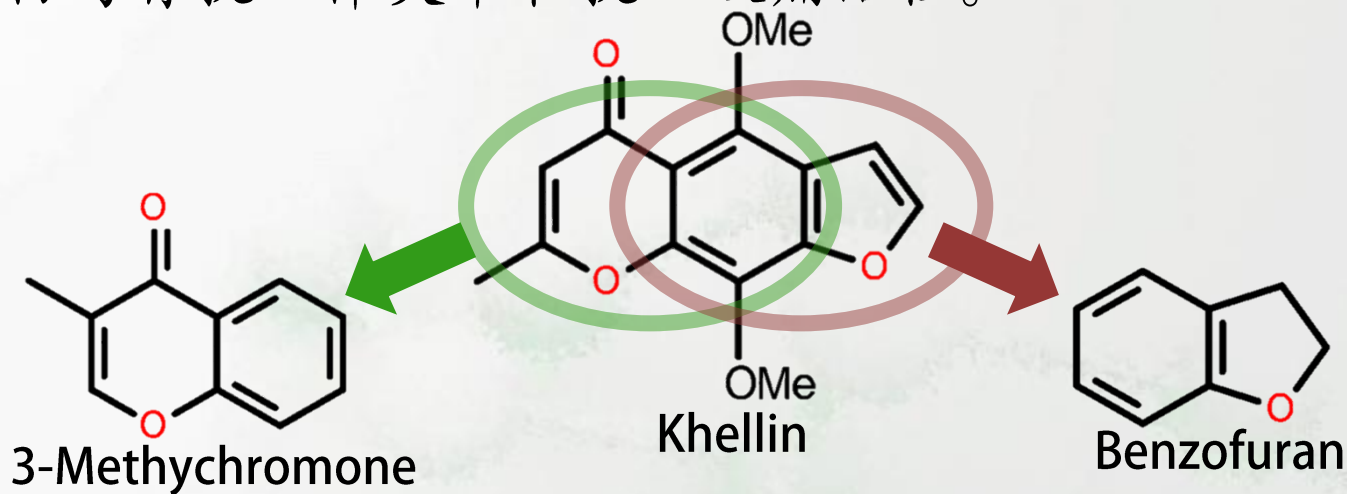


驱虫药物噻苯咪唑的苯并咪唑环被拆分后，再将两个五元环连接，得到了四咪唑，也是一个强效驱虫剂。D1-选择性多巴胺激动剂DPTI到SKF38393的转变包含了苯并稠环部分，二者均能被多巴胺D1-受体识别。



4) 环拆分

从天然产物凯林 (khellin) 出发, 设计合成了两种心血管药物, 一种是苯并吡喃酮, 另一种是苯并呋喃, 两种类型化合物均有抗心律失常和抗心绞痛活性。



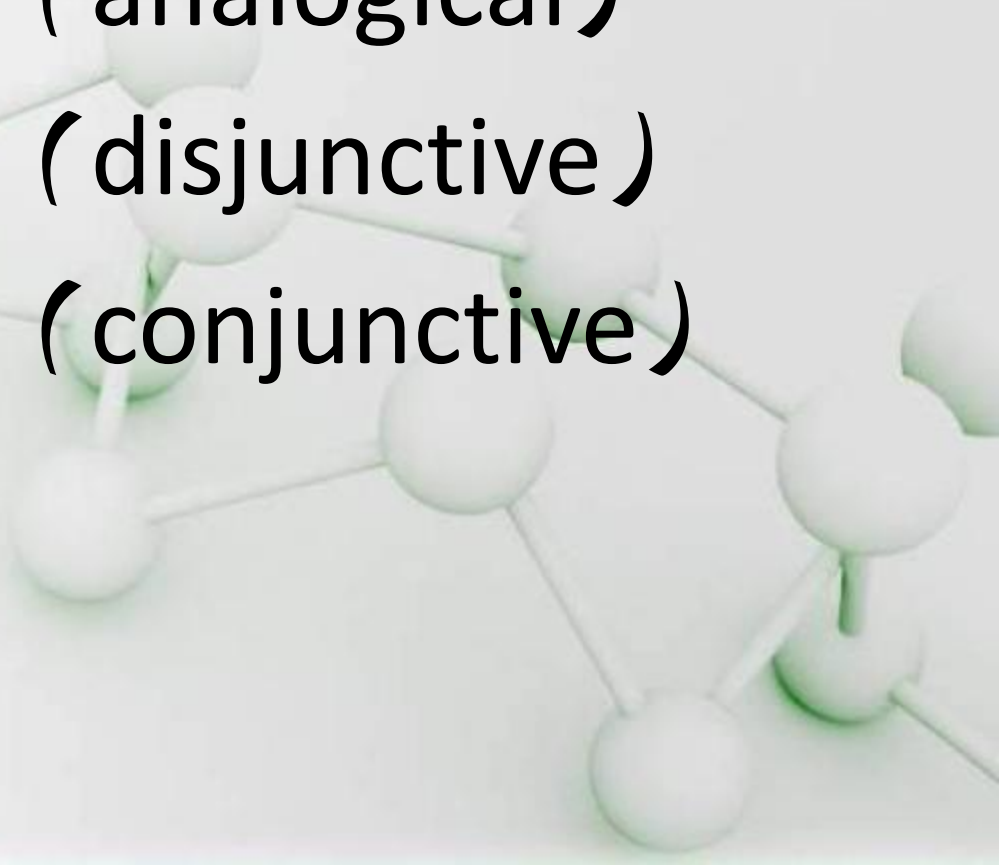


环系转换的三种基本思路:

一、模拟法 (analogical)

二、剖裂法 (disjunctive)

三、拼接法 (conjunctive)

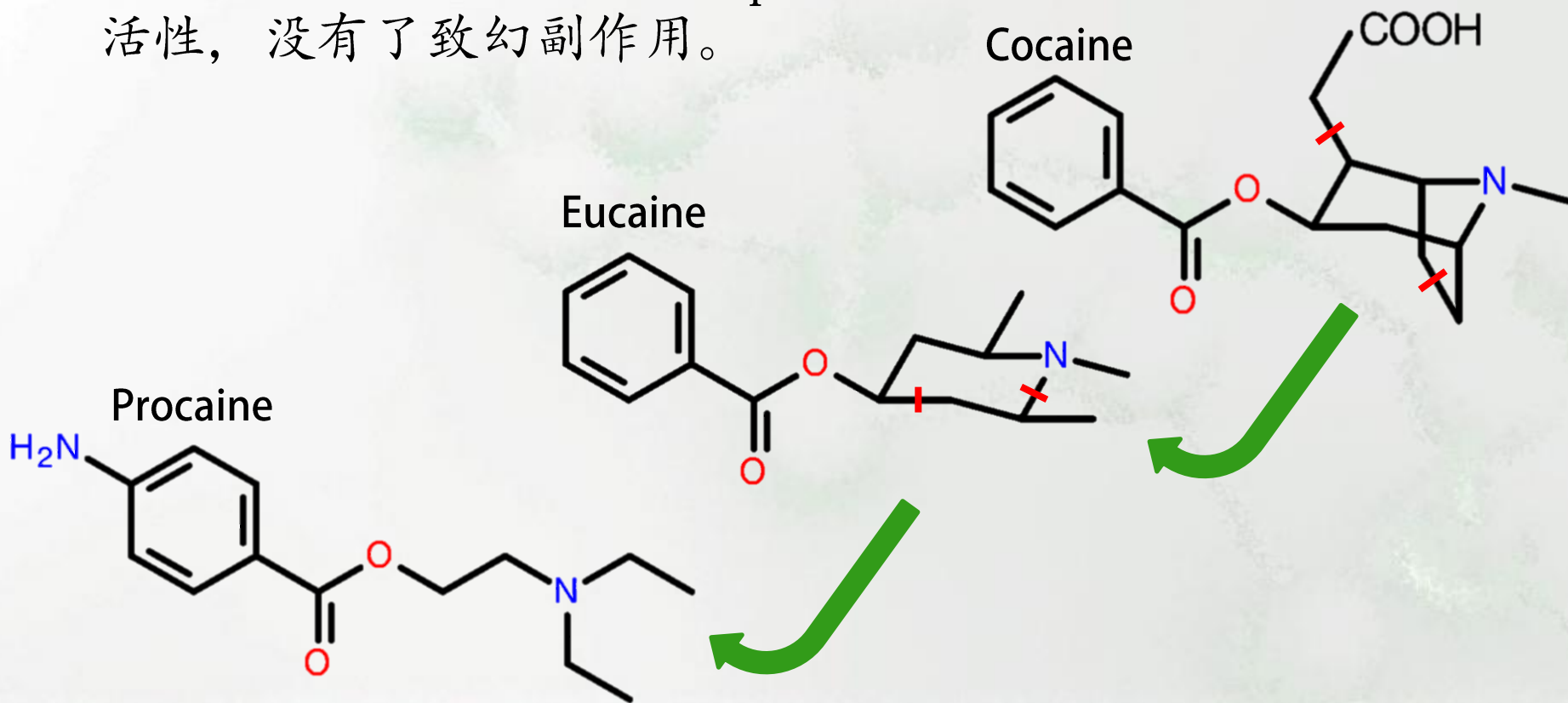


二、剖裂法 (disjunctive)

从多环化合物 (常常是天然产物) 出发, 不断地简化起始活性分子, 以提取化合物活性所要求的最小结构信息。

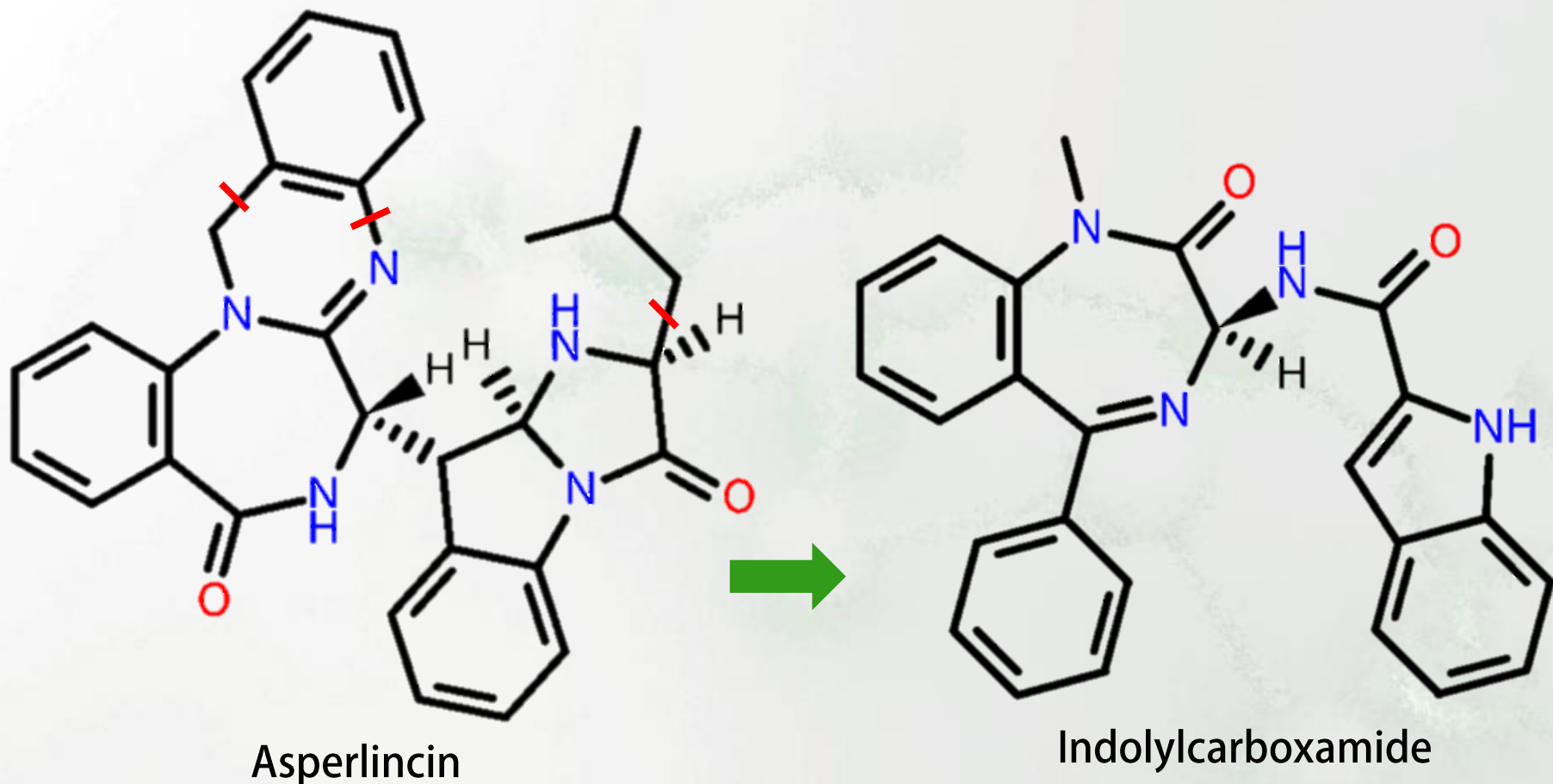
a, 可卡因衍化的局部麻醉药:

从可卡因到普鲁卡因 (procaine), 保留了局部麻醉活性, 没有了致幻副作用。



a, 缩胆囊素拮抗剂:

天然产物阿斯利辛 (Asperlicin) 是强效CCK拮抗剂, 其中苯并二氮卓和四氢吲哚环是产生CCK拮抗活性的重要结构因素。



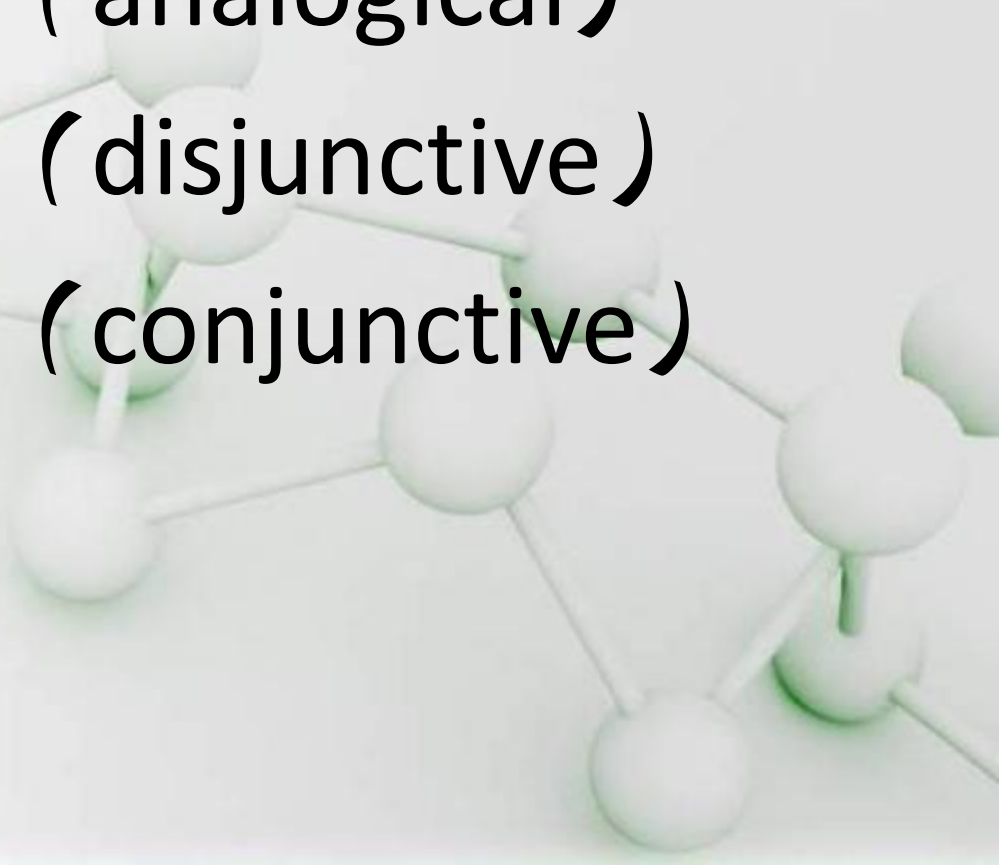


环系转换的三种基本思路:

一、模拟法 (analogical)

二、剖裂法 (disjunctive)

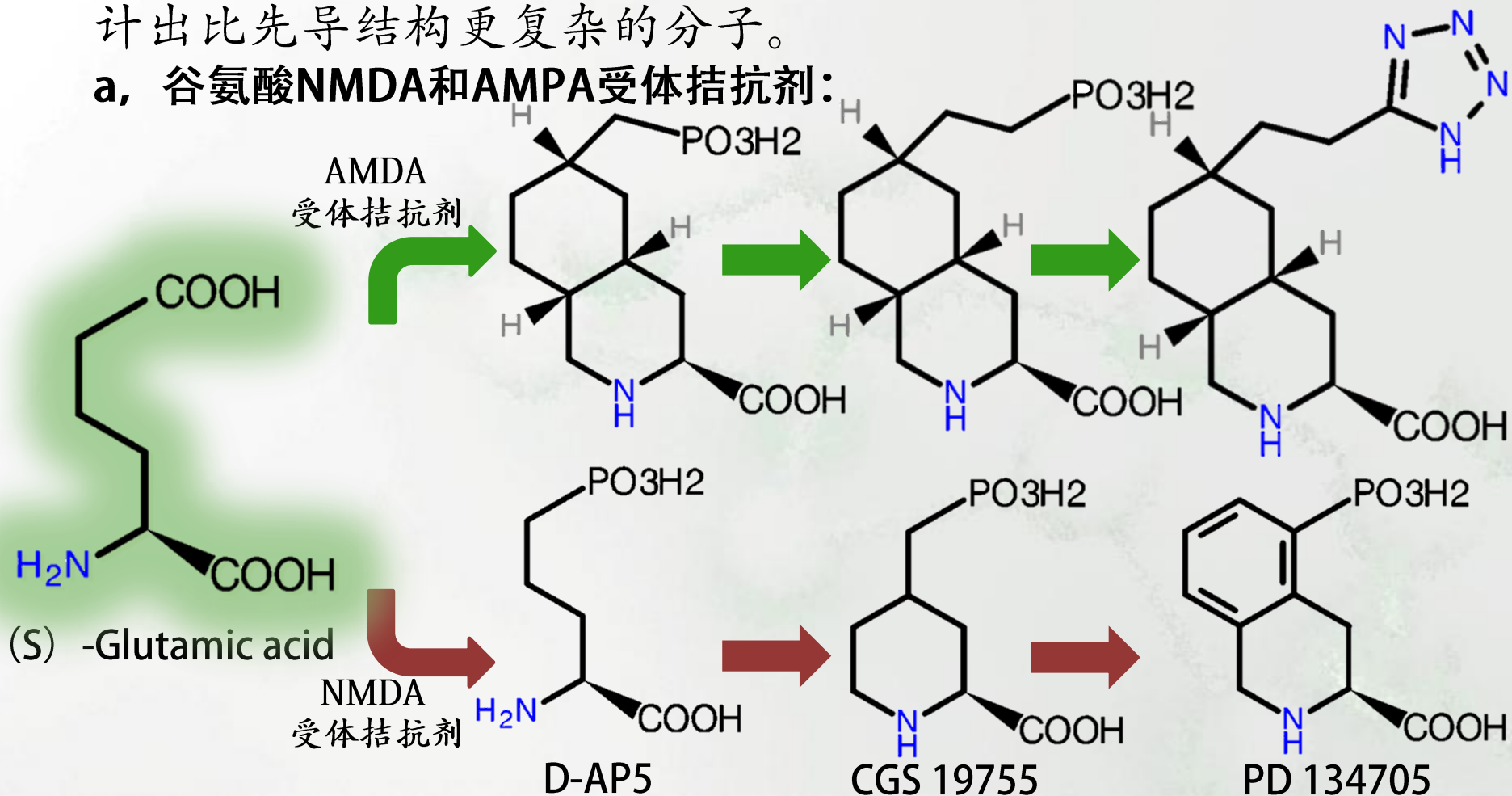
三、拼接法 (conjunctive)



三、拼接法 (conjunctive)

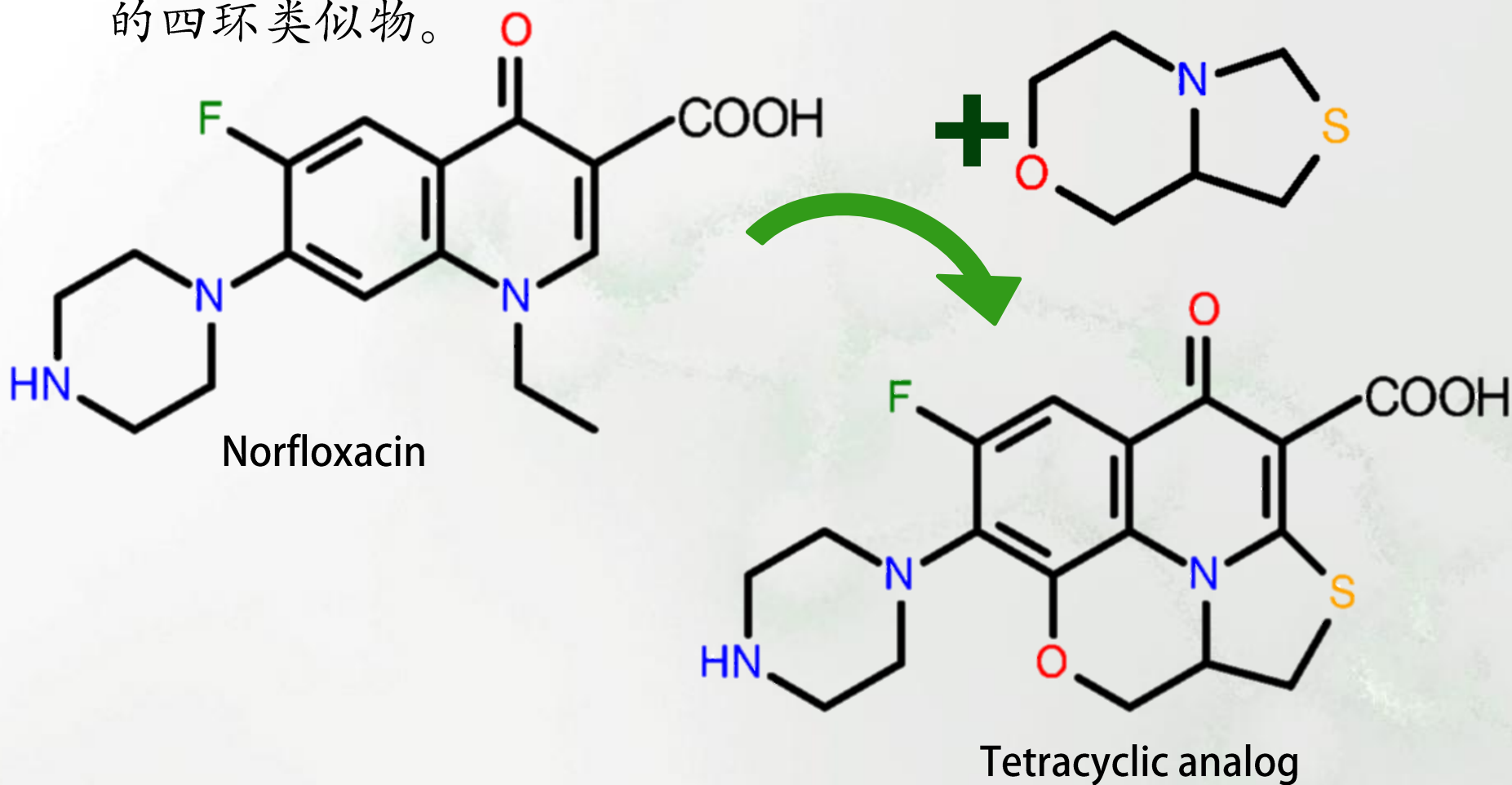
基于产生或添加辅助环系限制分子的方法，限制起始柔性分子的构象，强加于分子一个指定的构象和构型，设计出比先导结构更复杂的分子。

a, 谷氨酸NMDA和AMPA受体拮抗剂:



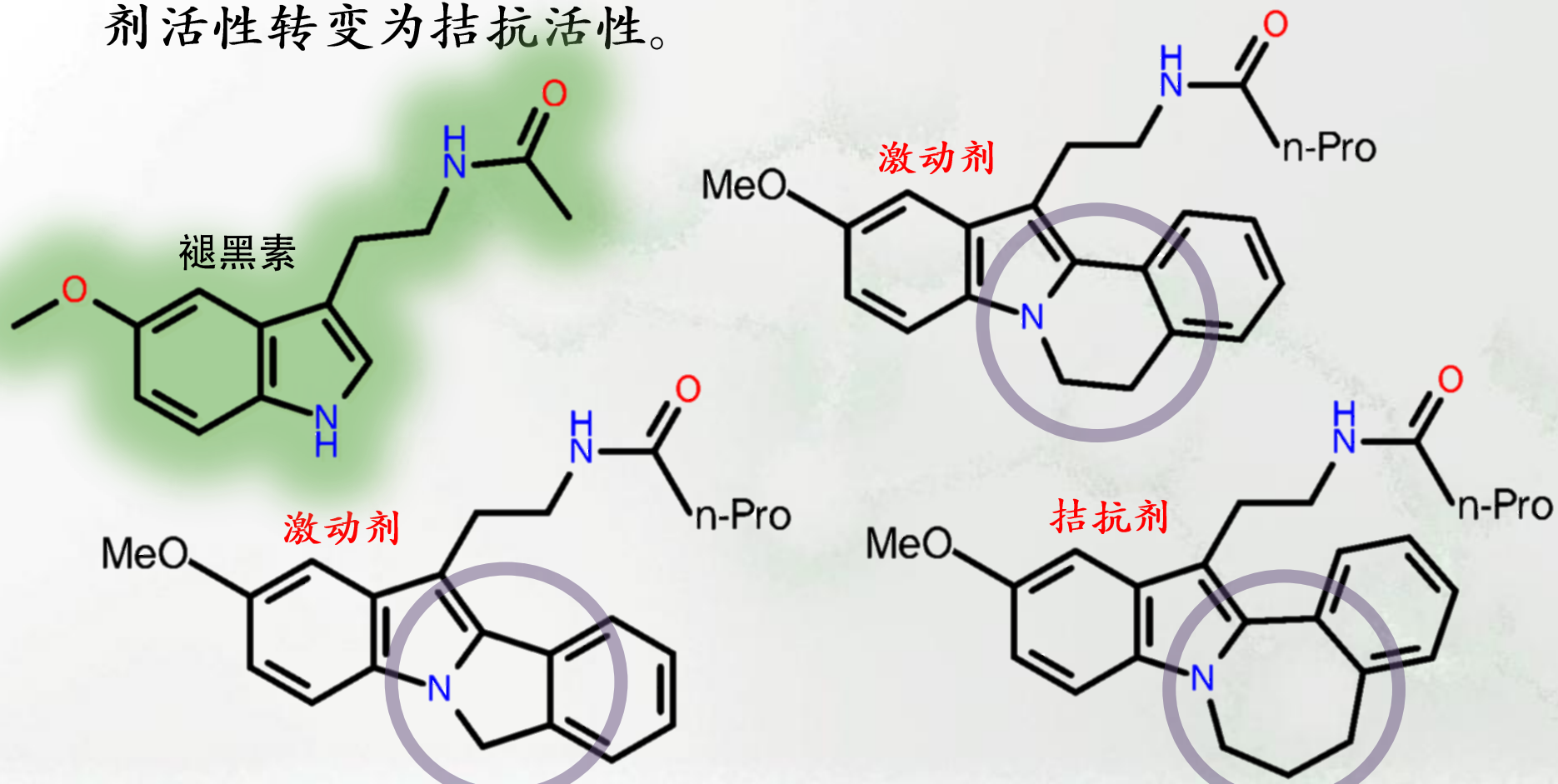
b, 氟哌酸类似物:

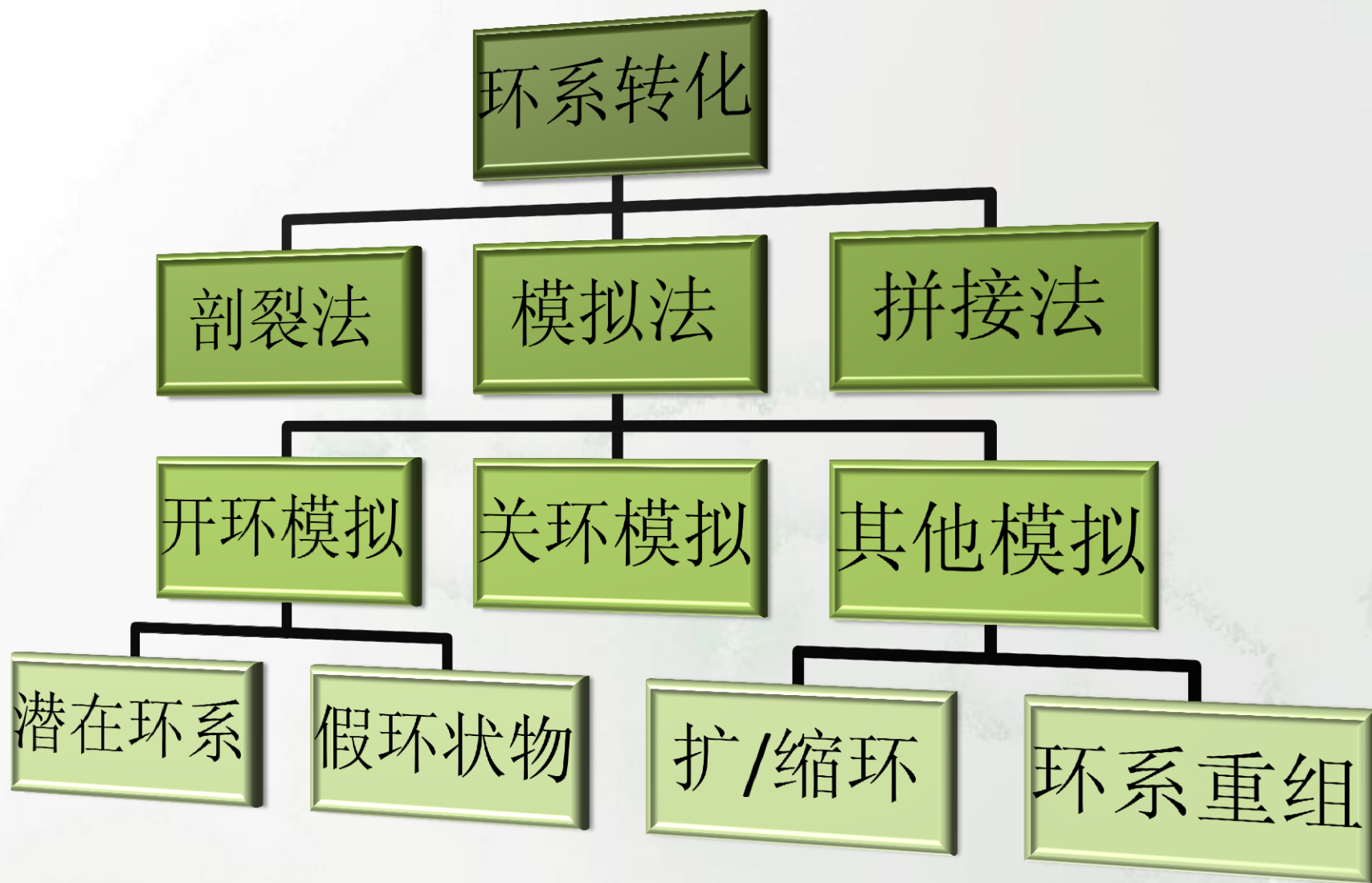
自从1980年氟哌酸 (Norfloxacin) 作为抗菌药物上市以来, 合成了大量的衍生物。其中, 拼接方法发现了强效的四环类似物。



c, 褪黑素类似物:

褪黑素中吲哚环分别与二氢吲哚、四氢异喹啉苯并氮杂卓稠合，生成四环类似物，相对于MT1受体而言，具有选择性。从六元环到七元稠环体系的变化，化合物由激动剂活性转变为拮抗活性。



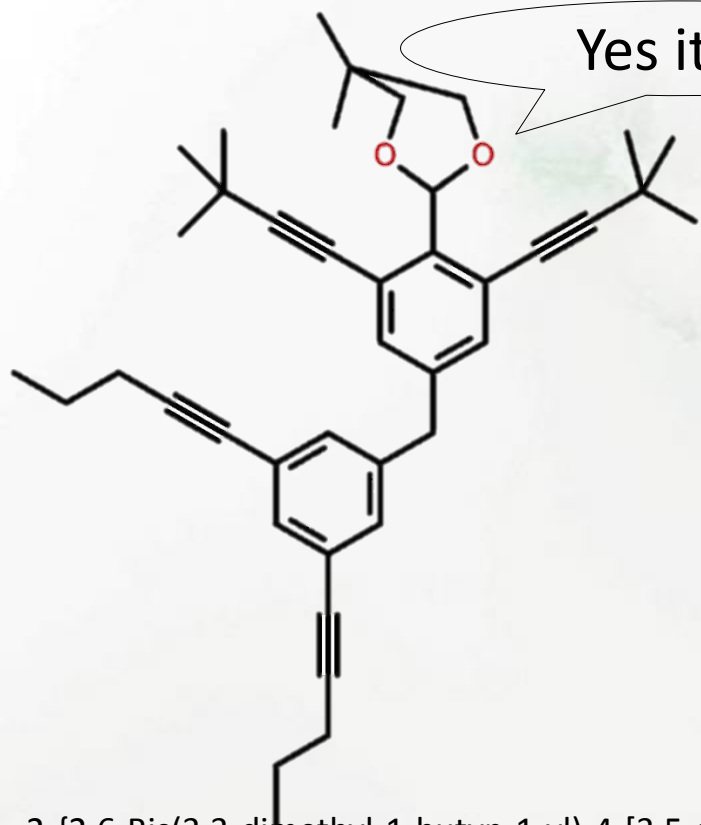


什么都不会消失，什么都不会
创造，一切都在转化中。

“ Rien ne se perd, rien ne se crée,
tout se transforme. ”

Yes it is!

——Antoine Lavoisier
(1743–1794)



2-{2,6-Bis(3,3-dimethyl-1-butyn-1-yl)-4-[3,5-di(1-pentyn-1-yl)benzyl]phenyl}-5,5-dimethyl-1,3-dioxane

THANK YOU !

