

96-99

第25卷 第5期
1997年10月西北农业大学学报
Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalisVol. 25 No. 5
Oct. 1997

18

抗癌新药紫杉醇的构效关系

高锦明¹ 傅建熙² 张鞍灵¹

(1 西北林学院基础课部, 2 西北农业大学基础科学系, 陕西杨凌 712100)

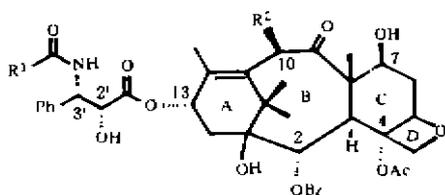
摘要 紫杉醇是一种广谱抗癌新药,但存在水溶性差、副作用大的缺点。构效关系是以紫杉醇为先导化合物,通过C13侧链和二萜环侧链的改造以及生物学评价而建立的。本文讨论了结构与活性的关系,以期通过化学结构的修饰合成高效低毒易溶于水的紫杉醇类似物。

关键词 抗癌新药, 红豆杉, 紫杉醇, 构效关系

中图分类号 Q501, R914.4

紫杉醇(taxol, 图1)是从红豆杉属(*Taxus*)植物中分离提取的一种具有紫杉烷(taxane)二萜骨架(图2)的新型抗癌药。自1992年12月底,美国FDA正式批准紫杉醇用于治疗卵巢癌和乳腺癌,至今已在40多个国家上市。目前,国产紫杉醇的纯度在95%以上,已用于临床,并获新药证书。

紫杉醇独特的抗癌机制使之成为全球抗癌药物研究热点。预测在今后10~15年内,紫杉醇是最畅销的植物药之一,年销售额将达10亿美元。然而红豆杉生长极其缓慢,紫杉醇含量又相当低,1 kg树皮仅能获得50~100 mg紫杉醇,加之植物资源破坏严重,更加剧了紫杉醇供应危机^[1]。对此,科学家们开展了紫杉醇的全合成、半合成、结构修饰以及组织培养、真菌发酵和人工栽培等方面的广泛研究^[1~8]。尤其是紫杉醇结构与药效是近年来紫杉醇化学研究最活跃的领域,可以通过化学结构的改造修饰,有望能获得易溶于水、抗癌活性高、毒副作用低的新型紫杉醇类似物,如taxotere就是这类第二代产品之一,现已进入Ⅲ期临床。本文讨论了紫杉醇结构与药效关系,旨在为合成新型紫杉醇类似物和确定这类化合物的药效团提供理论依据。



taxol: R¹ = Ph, R² = OAc

taxotere: R¹ = tBu, R² = OH

图1 紫杉醇及其类似物 taxotere

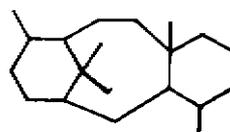


图2 紫杉烷二萜骨架

收稿日期 1996-12-30

作者简介 高锦明,男,1963年生,讲师

1 作用机制

人体的细胞形成是 α 微管蛋白和 β 微管蛋白形成异二聚体,它又自组装成多聚微管,形成细胞骨架结构。一般微管和微管蛋白二聚体之间存在动态平衡,紫杉醇能破坏这个动态平衡,诱导和促进微管蛋白聚合,使微管装配和微管稳定。与紫杉醇结合的微管,其形态发生改变,形成微管束,不与染色体连接,使细胞不能形成纺锤体和纺锤丝,阻止染色体向细胞两极移动,使细胞有丝分裂停止在G2期和M期,抑制了细胞分裂和增殖,起到抗肿瘤作用^[9]。这表明紫杉醇的抗癌机理与其它抗癌药不同,它对微管的作用与秋水仙碱和鬼臼乙叉甙等相反。紫杉醇可逆性地结合在微管上,尤其是结合到微管蛋白的 β 亚单位N端上^[10],这就降低了聚合所需的微管蛋白的浓度,使动态平衡向微管装配的方向移动,增加聚合的速率和浓度^[11]。紫杉醇与微管按1:1的比例结合,说明它在微管上仅有一个结合部位^[12]。有关紫杉醇作用机制与药效详见魏昌华等^[13]的报道。

2 构效关系

紫杉醇的抗癌作用是通过与微管受体之间的相互作用,促进微管蛋白装配成稳定的微管,继而抑制癌细胞内的微管解聚。这种作用与紫杉醇的化学结构密切相关,拟将确认的紫杉醇构效关系讨论如下。

2.1 C13 侧链改造的影响

C13侧链对保持紫杉醇生物活性是必需的^[14~17],侧链失去可使抗癌活性几乎完全消失。但侧链本身允许进行一定的改造^[17]。

① C2'位羟基是维持最大生物活性的必需基团^[15,16],C2'位酰化后在体外活性较差,尤其失去促微管稳定作用显著,但仍能保存其细胞毒性。但在体内C2'位酰化后对活性影响却不大,说明酰化产物在体内酶解成紫杉醇。故C2'位的修饰是寻找紫杉醇水溶性类似物或前体药(Prodrug)的一种可能途径。例如:C2'位可形成带有亲水性易离去基团(季铵盐、羧酸及其盐、苯磺酸及其盐等)的酯衍生物,其生物活性相当于甚至大于紫杉醇。

② C3'位酰基是活性不可缺少的,酰胺上苯基可以被其他芳基或烷氧基取代,例如,用叔丁氧基取代苯基,所形成的taxotere活性比紫杉醇强^[14,18]。

③ C3'位苯基或环己基等疏水性基团对活性保持是必需的^[18,19]。例如,用 $-\text{CH}_3$ 取代则活性降低19倍;C3'所连的氮可被氧取代,其活性损失不显著。

④ C2'和C3'位极性取代基对活性产生影响,如果除去其中之一,对活性影响极小;但要同时脱掉两个或其交换位置,则使活性分别降低16和9~10倍^[7]。

⑤ C2'和C3'位的立体构型与活性有关。(2'S,3'R)异构体比天然(2'R,3'S)的弱,但(2'S,3'S)和(2'R,3'R)异构体与天然的活性类似^[7]。

2.2 其它侧链改造的影响

C2位芳基的存在可保持活性,一般苯环上取代基种类和相对位置对活性影响很大^[20]。例如:取代基 $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$ 等,在间位时活性增大,而在对位时活性降低;如果都在间位时则活性次序为: $-\text{N}_3 > -\text{OCH}_3 > -\text{Cl} > -\text{CN}$;含氯系列衍生物的活性次序是间位>邻位>对位。如果脱去C2位苯甲酰氧基,则活性大大下降甚至完全丧

失^[14]。

C4 位乙酰氧基对活性非常重要。例如,用氢取代或去乙酰基均使活性降低;苯甲酰化后活性降低 171 倍,而环丙甲酰化后可增加活性^[21]。

C7 和/或 C10 位的结构修饰对活性几乎不产生影响^[22~24],说明 C7 和 C10 位上官能团与受体结合无关。C7 位羟基差向异构化、酰化或脱氧及 C10 位去乙酰基或乙酰氧基后,基本上仍能保留母体相同的细胞毒性。例如,taxotere 为 10-去乙酰紫杉醇,其活性未改变。与 C2' 位一样,C7 位也能改造成紫杉醇水溶性前体药。

2.3 碳骨架改造的影响

完整的紫杉烷 A/B/C 三环二萜骨架是抗癌活性所必需的^[7,14]。例如,含有 C13 紫杉醇型侧链,且结构简化的紫杉烷和重排的 A 环紫杉烷类似物均有抑制微管解聚之活性^[7]。

此外,环氧丙烷环对保持活性是必不可少的,环打开致使抗微管解聚活性降低 20 多倍及使对 KB 细胞之毒性几乎完全丧失^[7]。

紫杉醇溶液构象对其与受体的结合也是重要的,并对紫杉醇的作用机制会有贡献。这方面的研究尚在深入进行。

不同试验方法可能得出有差异的定量生理数据,有关紫杉醇之相对值对活性比较是最有用的。现已完全确立了细胞毒性与抗微管解聚活性间的相互关系,且此关系的趋势往往是平行的,只有少数例外。

3 结 语

本文所讨论的紫杉醇构效关系,并不是其全部内容,因为配体-受体在结合过程中要受分子构象、叠合方式、立体场和静电场、代谢速率及生物利用度等多种因素影响,但已揭示了那些部位与受体微管之间存在相互作用,这对设计和合成新型紫杉醇类似物及筛选药效团有重要的指导意义。紫杉醇作为新一代抗微管药物具有独特的抗癌机制,在临床上已显示了显著疗效。随着构效关系研究的深入,必将有疗效佳、毒副作用小及水溶性高的第三代、第四代紫杉醇类似物问世,满足临床的不断需求,造福于人类。

参 考 文 献

- 1 Gragg G M, Schepartz S A, Suffness M et al. The taxol supply crisis. *J Nat Prod*, 1993, 56(10): 1657~1668
- 2 Denis J N, Greene A E, Potier P et al. A highly efficient, practical approach to natural taxol. *J Am Soc Chem*, 1988 (110): 5917~5919
- 3 Commercon A, Bezard D, Bernard F. Semisynthesis of taxol and taxotere. *Tetrahedron Lett*, 1992(33): 5185~5188
- 4 Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J et al. Total synthesis of taxol. *Nature*, 1994(367): 630~637
- 5 Holton R A, Somoza C, Kim H B et al. The first total synthesis of taxol. *J Am Chem Soc*, 1994(116): 1597~1598, 1599~1600
- 6 Fett-Nero A G, Dicosmo F, Reynold W E et al. Cell culture of *Taxus* as a source of the antineoplastic drug taxol and related taxanes. *Biotechnology*, 1992, 10(12): 1572~1575
- 7 Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. Chemistry and biology of taxol. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1994(33): 15~44
- 8 Stierle a, Strobel G, Stierle D et al. The search for a taxol-producing microorganism among the endophytic fungi of

- the Pacific Yew. *J Nat Prod*, 1995, 58(9), 1315~1324
- 9 Shiff P, Fant J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*, 1979(277), 665~667
 - 10 Rao S, Krauss N E, Herding J M et al. 3'-(P-azidobenzomido) taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of β -tubulin. *J Biol Chem*, 1994, 269(5), 3132~3134
 - 11 Manfredi J J, Horwitz S B. Taxol, an antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol. Ther.*, 1994; 25(1), 83~125
 - 12 Diaz J F, Andreu J M. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and Taxotere, reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry*, 1993, 32(11), 2747
 - 13 魏昌华, 姚春芳, 恽榴红. 新型抗癌药——紫杉醇. *中国药学杂志*, 1996, 31(5): 259~263
 - 14 Guenard D, Gueritte-Voegelein F, Potier P. Taxol and taxotere, discovery, chemistry, and SARs. *Acc Chem Res*, 1993(26), 160~167
 - 15 Kingston D G I, Samaranyake G, Ivey C A. The chemistry of taxol. *J Nat Prod*, 1990; 53(1), 1~12
 - 16 Kingston D G I. The chemistry of taxol. *Pharm Ther.*, 1991; 52(1), 1~34
 - 17 Swindell C S, Krauss N E. Biologically active taxol analogs with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. *J Med Chem*, 1991(34), 1176~1184
 - 18 Guerite-Voegelein F, Guenard D, Lavelle F et al. Relationships between the structure of taxol analogs and their antimetabolic activity. *J Med Chem*, 1991(34), 992~998
 - 19 Ojima I, Duclos O, Zucco M et al. Synthesis and SARs of new antitumor taxoids. *J Med Chem*, 1994(37), 2602~2607
 - 20 Chaudhary A G, Gharpure M M, Rimoldi J M et al. Facile hydrolysis of 2-benzoate group of taxol and synthesis of analogs with increased activities. *J Am Chem Soc*, 1994(116), 4097~4098
 - 21 Chen S H, Kadow J F, Farina V. First syntheses of novel taxol analogs modified at the C4-position. *J Org Chem*, 1994(59), 6156~6158
 - 22 Chaudhary A G, Rimoldi J M, Kingston D G I. Modified taxol, 10. Preparation of 7-deoxy taxol. *J Org Chem*, 1993(58), 3798~3799
 - 23 Chen S H, Huang S, Kant J et al. Synthesis of 7-deoxy and 7, 10-dideoxytaxol. *J Org Chem*, 1993(58), 5028~5029
 - 24 Chen S H, Fairchild C, Mamber S W et al. Taxol SARs: synthesis and biological evaluation of 10-deoxytaxol. *J Org Chem*, 1993(58), 2927~2928

Structure-Activity Relationship of Taxol —A Novel Antineoplastic Agent

Gao Jinming¹ Fu Jianxi² Zhang Anling¹

(1 Department of Basic Courses, Northwestern College of Forestry, Yangling, Shaanxi 712100)

(2 Department of Basis Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract Taxol, as a novel anticancer agent, has been proved to treat a broad spectrum of cancers. But it has the defects of low water-solubility and big side-effect. Being a leading compound, the structure-activity relationship (SAR) of the taxol has been established through the structural modifications of C13 side chain and diterpenoid core of taxol, combined with biological evaluation of taxol analogs. The SAR of taxol is elucidated in order to synthesize taxol analogs with high efficiency, low side effect and high water-solubility as well as to deduce its pharmacophores.

Key words novel antineoplastic agent, taxus, taxol, structure-activity relationship