



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Discovery of reversible monoacylglycerol lipase inhibitors

Jiang, M.

Citation

Jiang, M. (2022, March 17). *Discovery of reversible monoacylglycerol lipase inhibitors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3279133>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3279133>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

中文总结

单酯酰甘油酯酶可逆抑制剂的研发

本书对单酯酰甘油酯酶 (MAGL) 可逆抑制剂的设计、合成以及体内外生物评价进行了研究分析。

通过一系列的结构改造和体内外生物评价, 发现了高活性、高选择性、作用于外周的 MAGL 可逆抑制剂。

第一章主要简述了 MAGL 的生物学功能。MAGL 属于丝氨酸水解酶超家族, 是内源性信号分子 2-花生四烯酰甘油 (2-Arachidonoylglycerol, 2-AG) 代谢的关键酶。2-AG 是大麻素受体的内源性完全激动剂, 2-AG 通过激活大麻素受体从而调控多种生理过程, 例如学习与记忆、痛觉等。除此之外, 在特定的组织中, 如大脑、肝和肺, MAGL 是调控花生四烯酸 (Arachidonic acid, AA) 生物合成的主要酶, AA 是促炎因子前列腺素的前体。因此, 目前认为抑制 MAGL 的活性具有消炎, 镇痛等治疗作用。值得注意的是, MAGL 只调控特定组织中类二十烷酸类分子 (Eicosanoid) 的代谢, 而不影响胃肠道中 Eicosanoid 的代谢, 所以 MAGL 抑制剂或许能避免环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 抑制剂的胃肠道副作用。

在过去的二十多年中, 针对 MAGL 抑制剂的研发已经取得一定的进展, 早期的研发主要集中于不可逆 MAGL 抑制剂。第一个进入临床研究的 MAGL 抑制剂 ABX-1431 目前处于临床 1b 阶段 (NCT04597450)。ABX-1431 为 MAGL 不可逆抑制剂。不可逆抑制剂具有某些优势, 例如良好的活性、较长的保留时间和不需要严格的药代动力学性质。但同时, 这种不可逆的结合模式也可能具一些劣势, 例如低选择性、特异的药物相关毒性和药物耐受。可逆抑制剂或许能避免掉这些劣势。

第二章利用基于配体的结构改造策略对 Hit 化合物 (图 1) 进行优化。本轮优化重点关注化合物

对 MAGL 的抑制活性，总共合成和测试了 56 个分子，最终找到了高活性的化合物 **1**。同时，利用基于活性的蛋白质表征 (Activity-based protein profiling, ABPP) 技术对化合物 **1** 的选择性进行了研究，结果发现化合物 **1** 对一系列的丝氨酸水解酶具有较好的选择性，包含脂肪酸酰胺水解酶 (Fatty acid amide hydrolase, FAAH) 和二酰基甘油酯酶 (Diacylglycerol lipases, DAGLs)。

第三章主要描述了新颖的 α -芳基酮类型的分子作为 MAGL 共价可逆抑制剂的研究。本轮结构改造通过将化合物 **1** 的关键酯基替换成不同的 α -芳基酮从而达到维持对 MAGL 抑制活性的同时替换分子中代谢位点的目的。总共合成和测试了 21 个分子，最终找到了活性较好的化合物 **2**。

第四章主要介绍了基于代谢稳定性的结构改造。利用基于肝脏 S9 级分 (Liver S9 fractions) 的方法对化合物 **1** 的代谢稳定性进行了评价，结果发现化合物 **1** 的稳定性较差。在新一轮的优化中，主要采取以下策略：1) 降低化合物亲酯性；2) 在酯基旁引入空间位阻和 3) 生物等排体替换酯基。研究发现，用 α -CF₂ 羰基替换酯基不仅可以提高化合物活性，同时能显著的提高代谢稳定性。经过本轮优化，最终得到化合物 **LEI-515**。

第五章主要对优化后的化合物进行了体内及体外的表征。晶体学研究揭示了 LEI-515 与 MAGL 的共价可逆的结合模式。基于广谱探针的 ABPP 研究和 Safety Panel 研究发现 LEI-515 具有良好的选择性，LEI-515 在 10 μ M 浓度下不影响内源性大麻素系统中其他蛋白的功能。细胞学研究发现 LEI-515 可以提高细胞内 2-AG 的水平，而体内研究发现 LEI-515 (10 mg/kg, p.o., 1h) 不能显著提高小鼠肝脏和肺中 2-AG 的水平，这可能由于给 LEI-515 的血浆蛋白结合率高、给药剂量低或者给药后孵育时间不足有关。

第六章对本论文的实验工作进行了总结和归纳，并对未来的研究方向进行了展望。

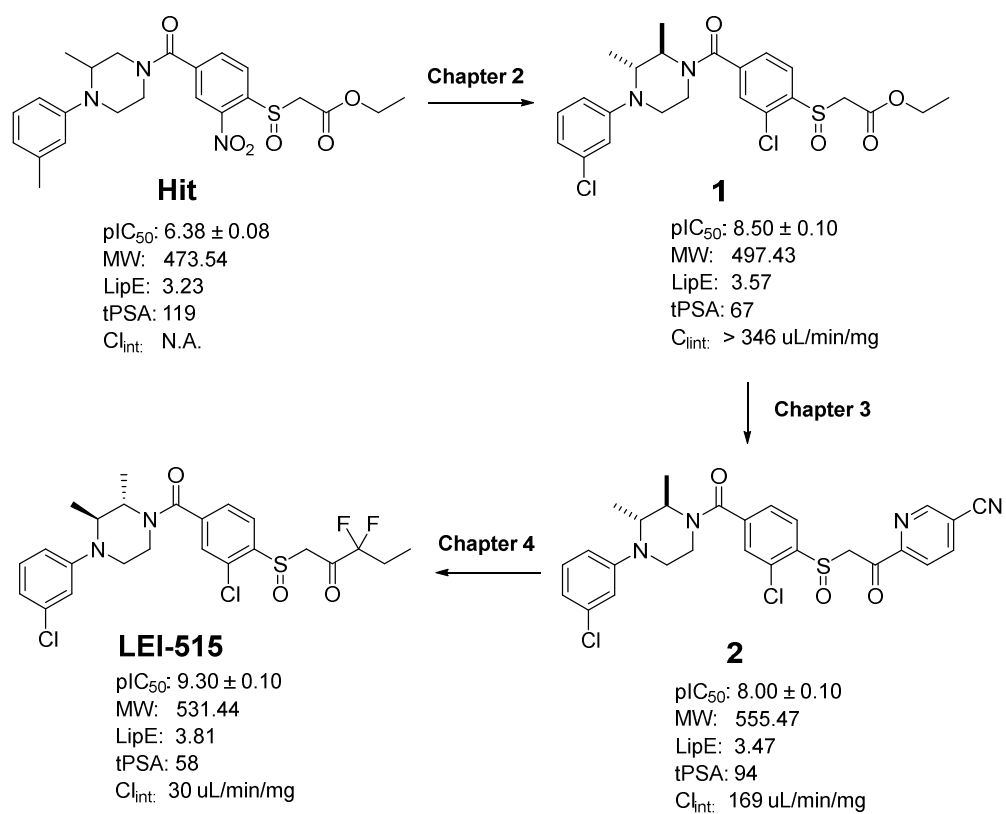


图 1. Hit 化合物和优化后的化合物的活性、化学结构、理化性质和代谢稳定性。