



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十二烷酸类分子(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**主要描述了了新颖的 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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，主要采取以下策略进：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 $\alpha$ -CF<sub>2</sub> 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  $\mu$ 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。

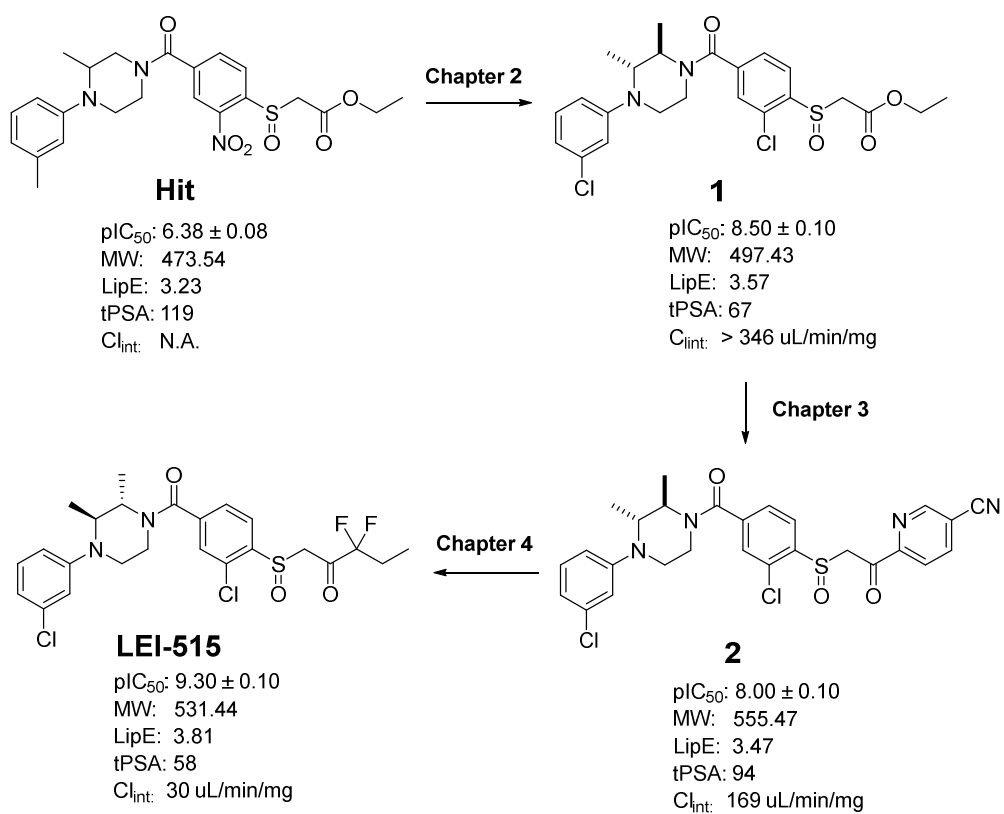


图 1. Hit 化合物和优化后的化合物的活性、化学结构、理化性质和代谢稳定性。