

2005~2008年抗 HIV-1 化学治疗新药的重要研究进展

郑朴荣, 薛海, 肖志艳, 刘刚*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 和获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 仍然是全球关注的健康问题, 研究开发新型抗 HIV 化学药物具有重要意义, 上市新药的成功研发案例对此可能有借鉴之处。本文对 2005~2008 年间 FDA 批准上市的抗 HIV-1 化学药物及部分候选药物的发现过程和生物活性特点进行了综述。

关键词: 艾滋病; HIV-1; 药物发现, 研究进展

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 02-0154-11

Advances in novel anti-HIV-1 drugs and drug candidates: 2005 – 2008

ZHENG Pu-rong, XUE Hai, XIAO Zhi-yan, LIU Gang*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: HIV and AIDS remain as the crucial global health concern, therefore, research and development of novel anti-HIV-1 chemical therapeutics is still of paramount significance, which may be illuminated by cases of successful marketed drugs. Herein, we document the discovery and biological profile of new anti-HIV-1 drugs approved by FDA between 2005 and 2008 and some drug candidates are also discussed.

Key words: AIDS; HIV-1; drug discovery; review

统计结果显示^[1]: 2007 年, 全球范围内增加约 220 万~320 万 HIV 感染者, HIV 感染者总人数达到 3 000 万~3 600 万, 已有 210 万人死于艾滋病或其并发症。目前临床上应用的近 30 种抗 HIV-1 药物, 辅以高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 可以在一定程度上延长 HIV 感染者的生存期和改善感染者的生活质量。但是, 由于 HIV 疫苗研究进展的缓慢以及越来越多变异 HIV 的挑战, 研究开发新型抗 HIV 化学药物及治疗方法仍然具有重要意义^[2]。本文综述了 2005~2008 年间 FDA 新批准上市的抗 HIV-1 化学药物 (表 1) 及部分在研候选药物的发现过程及其生物活性特点, 并结合作者研究抗 HIV-1 化学药物的经验对其应用前景做了一些讨论。

1 HIV-1 逆转录酶抑制剂

目前 FDA 已批准上市的药物中有 12 个 HIV-1 逆转录酶抑制剂 (RTIs), 其中 8 个为核苷类抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs), 4 个为非核苷类抑制剂 (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)。NNRTIs 的作用靶标是 HIV-1 逆转录酶 (RT) 的非底物结合位点, 即变构位点。不同结构类型的 NNRTIs 在作用机制和交叉耐药性质方面可能差异很大, 而且 NNRTIs 对耐 NRTIs 的变异病毒株仍有可能具有强的抑制作用。与 NRTIs 相比, NNRTIs 往往在安全性、生物利用度等方面会有很多优势, 作者认为化学结构和作用机制新颖独特的 NNRTIs 具有良好的学术和市场前景。

依曲韦林 (etravirine, 商品名 Intelence) 作为 NNRTI, 是在 2005~2008 年间唯一上市的 RTI。Rega 研究所利用建立的抗 HIV-1 高通量细胞筛选模型^[3]随机筛选 Janssen 化合物库, 发现了具有显著抗

收稿日期: 2009-10-10.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63167165, E-mail: gliu@imm.ac.cn

表 1 2005~2008 年间 FDA 批准上市的抗 HIV-1 新药

药物类型	商品名	通用名	生产商	批准日期
蛋白酶抑制剂	Aptivus	Tipranavir, 替拉那韦	Boehringer Ingelheim	2005.6
蛋白酶抑制剂	Prezista	Darunavir, 地瑞那韦	Tibotec, Inc.	2006.6
CCR5 抑制剂	Selzentry	Maraviroc, 马拉维若	Pfizer	2007.8
整合酶抑制剂	Isentress	Raltegravir, 雷特格韦	Merck & Co., Inc.	2007.10
NNRTIs	Intencele	Etravirine, 依曲韦林	Tibotec Therapeutics	2008.1

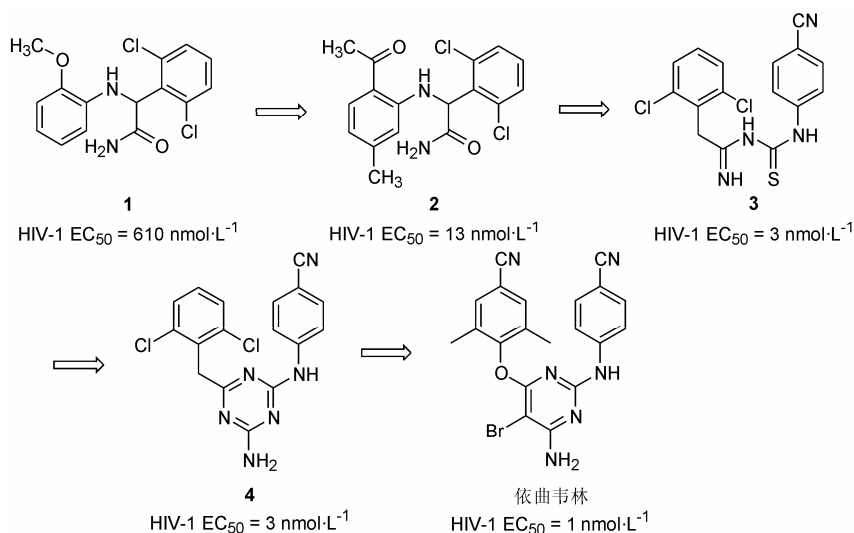


图 1 依曲韦林的发现

HIV-1 活性的 α -苯胺基苯乙酰胺类化合物R15345 (**1**, EC₅₀ = 610 nmol·L⁻¹)^[4]。结构优化R15345 得到的 loviride (**2**, EC₅₀ = 13 nmol·L⁻¹) 进入临床研究后发现与其他非核苷类逆转录酶抑制剂药物相比抗HIV-1 活性优势不明显^[5], 通过X-射线晶体衍射对 α -苯胺基苯乙酰胺类化合物与HIV-1 RT的结合模式进行分析^[6]并对 α -苯胺基苯乙酰胺类化合物进一步衍生化发现了硫脲类化合物R100943 (**3**, EC₅₀ = 3 nmol·L⁻¹)。在改善硫脲类化合物稳定性的过程中发现了均三嗪类化合物 **4** (EC₅₀ = 3 nmol·L⁻¹), 但其对L100I + K103N、K103N + Y181C等HIV-1 双变异株 (同时具备两个突变位点的病毒株) 无明显效果。为了对均三嗪类化合物进行系统的构效关系研究, 该公司研究人员设计合成了 3 类嘧啶类电子等排体化合物, 其中得到的依曲韦林 (图 1) 对L100I + K103N、K103N + Y181C的 HIV-1 双变异株均有明显的抑制活性。

体外实验研究表明^[7], 依曲韦林对多种变异的 HIV-1 病毒株都有明显的抗病毒活性 (如抑制K103N 病毒株的EC₅₀ = 1.0 nmol·L⁻¹), 据推测依曲韦林可能会通过调整自身构象实现与HIV-1 RT的有效结合^[8]。临床研究表明, 依曲韦林与其他抗HIV-1 药物联合用药将可能给已产生多种耐药性的HIV-1 感染者和

AIDS患者带来希望。NNRTIs占有全球抗艾滋病药物总销售额的 10%左右, 其中依法韦仑 (efavirenz) 年销售额达到 6.8 亿美元, 奈韦拉平 (nevirapine) 为 3.47 亿美元, 据估计依曲韦林在 2010 年销售额将达到 4 亿美元^[9]。

Calanolide A是从藤黄科红厚壳属植物中提取分离得到的一种吡喃型香豆素化合物, 是最早发现的具有抗HIV-1 活性的天然产物之一, 是特异性作用于 HIV-1 的NNRTIs。Calanolide A (EC₅₀ = 100 nmol·L⁻¹) 不仅可以有效抑制野生型HIV-1, 对耐齐多夫定及其他HIV-1 临床变异病毒株都有理想抑制活性^[10]。后来发现 (+)-calanolide A是活性对映体^[11], 与其他逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂及融合抑制剂等抗HIV-1 药物联合使用, (+)-calanolide A都表现出明显的协同作用。曾经引人注意的 (+)-calanolide A早在 1997 年就已进入临床研究, 目前作者仍未发现FDA关于其临床研究的评价报道, 可能是因为体内活性较低而导致开发研究进展缓慢或已停止开发研究。

作者所在课题组研究calanolide A的构效关系已有十余年, 试图以calanolide A为先导化合物寻找抗病毒活性更高, 安全性、药物代谢动力学性质更好的NNRTIs (图 2)^[12, 13]。早期研究发现 11-去甲基-

calanolide A具有强的抗HIV-1 活性 (5, $EC_{50} = 310 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $TI = 21\sim 169$), 但体内外毒性较大^[14], 而 11-去甲基-12-氧-calanolide A (6, $EC_{50} = 110 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $TI = 818$) 不仅具有与 (+)-calanolide A相当的抗HIV-1 活性, 而且具有较高的治疗指数。结构上化合物 6 比 (+)-calanolide A少两个不对称中心, 制备成本较低。以 6 为先导化合物, 在保留四环吡喃香豆素骨架的前提下依次对各个环结构进行修饰, 引入 9 个多样性位点, 构建了 11-去甲基-12-氧-calanolide A类似物库。系统的构效关系研究发现 10-位取代基性质与这类化合物的抗HIV-1 活性高度相关。对 10-位取代基的进一步多样化发现化合物 7 ($EC_{50} = 2.85 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $TI > 10\ 526$) 具有非常理想的抗HIV-1 活性和治疗指数^[15], 但由于溴代化合物化学稳定性差的原因使其难以成为候选药物。对 7 进一步的结构优化发现了似药性质更理想的F-18 (8, $EC_{50} = 7.4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $TI = 1\ 417$), 目前F-18的临床前研究正在进行中。

2 HIV-1 蛋白酶抑制剂

HIV-1 蛋白酶 (protease, PR) 属于天冬氨酸蛋白酶^[16], HIV-1 PR抑制剂 (HIV-1 PI) 的发现及其在HAART中的应用是AIDS治疗史中的一个转折点, 从此对于有经济承受能力的患者来说, AIDS不再是绝症而是可控制的慢性疾病^[17]。目前FDA批准上市的HIV-1 PIs药物有 11 个, 其中 10 个属于肽模拟物。大多肽模拟物都具有口服吸收差、体内清除率高等缺点, 研究者正在寻找更理想的氨基酸或寡肽生物电子等排体以使肽模拟物更具有类药性^[18]。

替拉那韦 (tipranavir) 是目前唯一的非肽模拟

物、可口服的HIV PI药物。替拉那韦与HIV PR的结合不需要结构水分子的参与, 这个特点区别于其他HIV PIs^[19], 因此替拉那韦与其他HIV PIs很少具有交叉耐药性^[20]。作者认为寻找作用机制特异、生物利用度良好的非肽模拟物HIV PIs是研发抗HIV-1 特效药物非常有潜力的方向之一。

在 HIV-1 PR 分子水平, Thaisrivongs 等对 Pharmacia & Upjohn公司的 5 000 个化合物进行了抗HIV-1 筛选, 发现 4-羟基香豆素类化合物乙苄香豆素 (9, $K_i = 1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $EC_{50} = 100\sim 300 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 具有显著活性。以 9 为起始结构, 研究人员分别设计合成了系列 4-羟基吡喃酮类化合物^[21]和系列在乙苄香豆素分子中引入酰胺基侧链的化合物^[22], 其中以 10 ($K_i = 38 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 11 ($K_i = 86 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 最为代表, 活性以数量级水平得以提高。进一步结构优化发现磺酰胺类化合物 13 ($K_i < 1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[23]和二氢吡喃酮类化合物 12 ($K_i = 15 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[24]的活性更强。替拉那韦 ($K_i = 0.008 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 兼具化合物 12 和 13 的结构特征, 即含有磺酰胺侧链的二氢吡喃酮类化学小分子 (图 3)^[25], 研究者也对这类化合物进行了细致的构效关系研究^[26]。

与其他天冬氨酸PR相比, 替拉那韦可选择性地抑制HIV-1 PR ($K_i = 0.008 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $IC_{50} = 30 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和HIV-2 PR ($K_i < 1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[25]。对于耐沙奎那韦、茚地那韦、尼芬那韦、利托那韦等PIs的HIV-1 变异株, 以及耐齐多夫定的HIV-1 变异株, 替拉那韦都有比较理想的抑制活性^[20]。FDA批准临床上替拉那韦与利托那韦联合用药用于治疗有长时间治疗历史或体内有高耐药性HIV-1 的成年人, 替拉

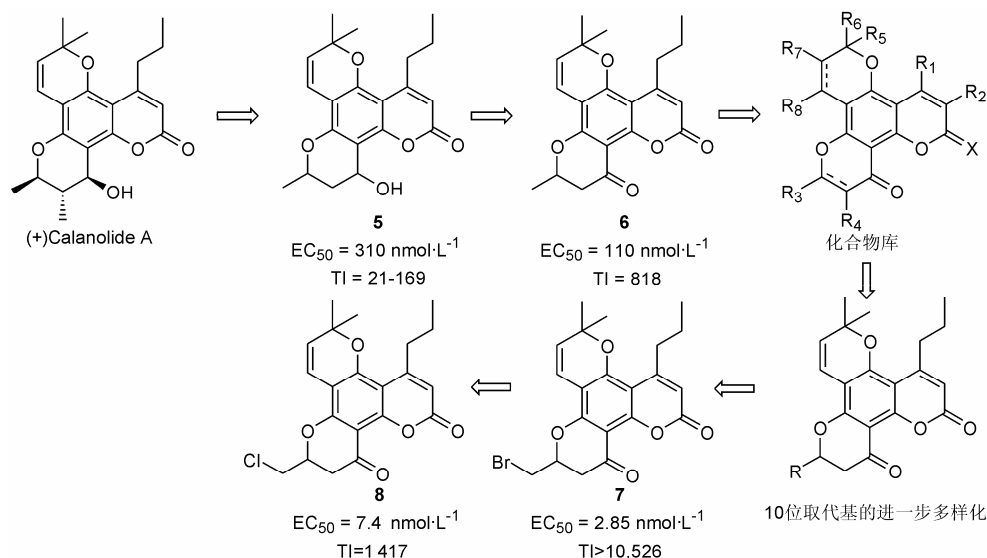


图 2 具有抗 HIV-1 活性的 calanolide A 类似物的发现

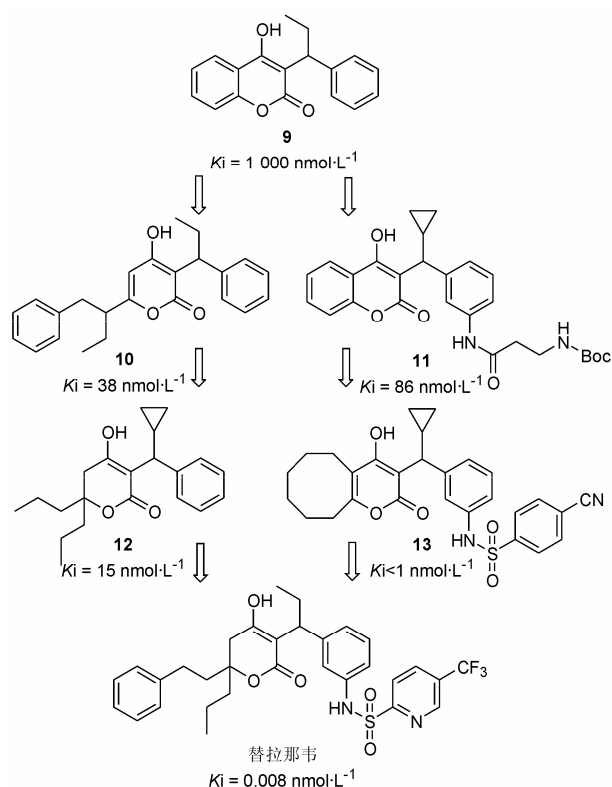


图3 替拉那韦的发现

那韦的肝毒性可能是该药安全性的不利因素^[27]。

地瑞那韦 (darunavir) 主要适用群体是产生抗逆转录病毒药物耐药性的成年AIDs患者, 尤其适用于治疗对HAART产生耐药性的病人^[28]。Ghosh等在分析和对比突变型和野生型HIV-1 PR的X射线晶体结构时发现, 大多数突变型与野生型HIV-1 PR的主链结

构并无太大差异, 因此寻找、开发能与HIV-1 PR主链结构发生充分、有效键合作用的PIs, 很可能是人类挑战病毒迅速变异的有效选择^[29]。在基于结构的药物分子设计中 (图4), Ghosh等以沙奎那韦为先导化合物, 以3-(S)-四氢呋喃环代替喹啉环得到化合物14 (IC₅₀ = 132 nmol·L⁻¹), 又在分子中引入对氨基苯磺酰胺片段得到安瑞那韦 (IC₉₀ = 40 nmol·L⁻¹, 1999年FDA批准上市HIV-1 PIs)。与HIV-1 PR复合物晶体的X射线衍射实验表明, 化合物14分子内的四氢呋喃氧原子与PR的主链氨基酸残基有弱的氢键作用^[30]。为了加强这种氢键作用, 研究者在分子中引入双四氢呋喃结构, 以此得到的化合物15 (IC₅₀ = 1.8 nmol·L⁻¹) 活性相比14明显增强。受体与配体复合物的X射线晶体衍射实验表明15分子内双四氢呋喃的两个氧原子均与PR的主链结构形成了氢键^[31]。经系统的构效关系研究发现地瑞那韦具有的活性 (IC₅₀ = 4.1 nmol·L⁻¹) 超过目前已知的所有HIV-1 PIs, 同时对于耐沙奎那韦、安普那韦、茆地那韦、尼芬那韦、利托那韦等PIs的HIV-1 变异病毒株以及7种有多药耐药性的HIV-1 病毒株同样显示出强有力的杀伤作用 (IC₅₀ = 0.003~0.029 μmol·L⁻¹)^[32, 33]。地瑞那韦与野生型^[32]和2种变异型HIV PR^[34]复合物的X射线晶体衍射结构表明, 双THF片段和对氨基苯磺酰胺与HIV-1 PR主链肽键的氢键作用是其具有高抗HIV-1 活性的关键因素。地瑞那韦在临床研究中的出色表现和最后的成功上市是Ghosh等^[35]以HIV-1 PR

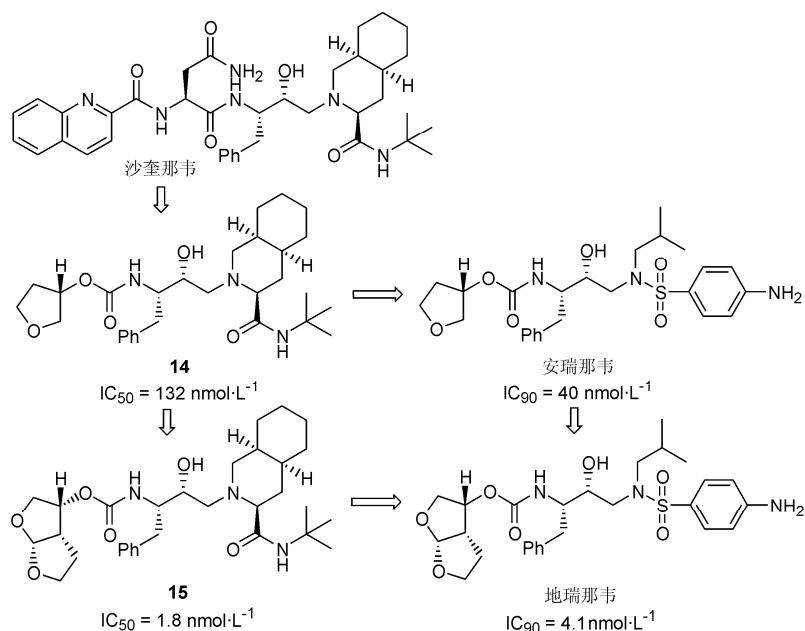


图4 地瑞那韦的发现

主链结构为靶标, 对抗 HIV 耐药性药物设计思想取得成功的集中体现。Ghosh 等对这一药物设计思想的进一步深化实践工作还在进行中。

3 HIV-1 进入抑制剂

HIV 进入宿主细胞至少有 3 个步骤: 病毒与宿主细胞表面 CD4 受体黏附 (viral attachment)、与宿主细胞的跨膜辅助受体 (主要指 CCR5 和 CXCR4) 结合 (coreceptor interaction)、最后与宿主细胞膜发生融合 (fusion) 进入细胞内^[36]。应用作用机制不同于 HIV-1 PIs 和 RTIs 的 HIV-1 融合抑制剂是体现 HAART 治疗效果的必要条件之一。2003 年融合抑制剂恩夫韦地 (enfuvirtide) 和 2007 年辅助受体 (CCR5) 抑制剂 maraviroc 的成功上市进一步激起这一研究领域的活跃发展。

3.1 黏附抑制剂 美国百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb) 研发的 BMS-378806^[37] 选择性地靶向 gp120 并抑制 gp120 与 CD4 和 CCR5 的结合。I 期临床研究发现 BMS-378806 在体内难以达到最低有效活性浓度的要求。但可以口服的前药 BMS-488043 (图 5) 具有较好的药代动力学性质和安全性质, 目前已进入 II 期临床研究^[38]。

3.2 辅助受体抑制剂 趋化因子受体 (chemokine receptor) CCR5 和 CXCR4 是 HIV 进入宿主细胞的主要辅助受体 (coreceptor)^[36]。研究结果显示抑制

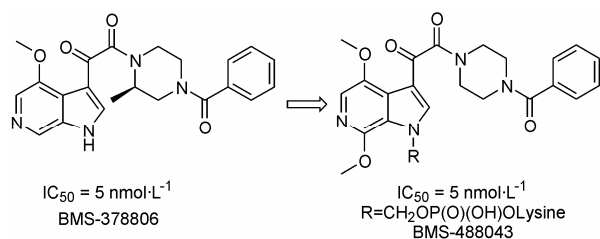


图 5 BMS-488043 的发现

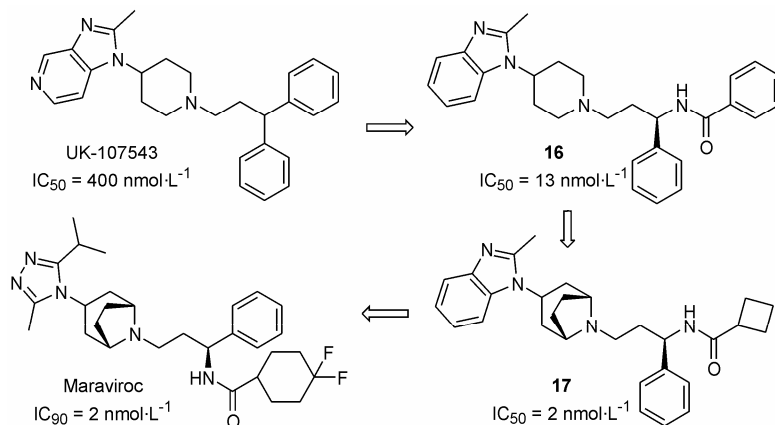


图 6 Maraviroc 的发现及优化过程

CCR5 对人体正常生理过程无明显影响, CCR5 Δ 32 缺失的个体对 HIV 感染表现出显著抵抗力^[39]。美国辉瑞公司研发的化学小分子 CCR5 抑制剂 maraviroc (UK-427857) 于 2007 年得到 FDA 批准上市。

通过高通量筛选辉瑞公司化合物库得到的 UK-107543 可与 CCR5 显著抑制结合 (图 6)。进一步的结构优化: ① 为了克服 UK-107543 的高脂溶性缺点, 在分子末端引入不对称的 (S) 酰胺片段得到化合物 16; ② 以环丁酰基替换苯甲酰基得到的化合物 17, 避免了 16 对 CYP 2D6 的抑制作用^[40]; ③ 17 是心肌细胞离子通道抑制剂, 以氟代环己酰基替换环丁酰基、1, 2, 4-三氮唑替换吡啶并咪唑的 maraviroc 克服了 17 的缺点^[41]。有关 maraviroc 的发现过程也有更详细的综述报道^[42]。

Maraviroc 对 R5 型 HIV-1 (以 CCR5 为辅助受体的 HIV-1) 的 IC_{90} 达到 $2.0 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[43]。通过 24 周的双盲、随机、对照实验研究证实了 maraviroc 在临床上的有效性和安全性^[44]。Maraviroc 只适用于 R5 型 HIV-1 感染者, 对 X4 (以 CXCR4 为辅助受体的 HIV-1) 和 D/M (R5 与 X4 混合型 HIV-1) 型 HIV-1 感染者均无抗病毒效果, 患者在使用该药前需先做辅助受体检测。由于以宿主蛋白 CCR5 为靶标, Maraviroc 对宿主免疫系统的影响还需做更细致的研究。Maraviroc 不仅可作为抗 HIV-1 的药物, 还可以作为化学小分子探针用于深入研究辅助受体在 HIV-1 感染过程中的作用。商业分析师预测 maraviroc 的市场前景比较可观, 2010 年其销售额可达到 1.25 亿美元, 2012 年可达到 6.5 亿美元^[45]。

最近有可能上市的 vicriviroc (SCH-D) 是美国先灵葆雅研究所研发的可口服的化学小分子 CCR5 抑制剂, 目前已进入 III 期临床研究。II 期临床研究结

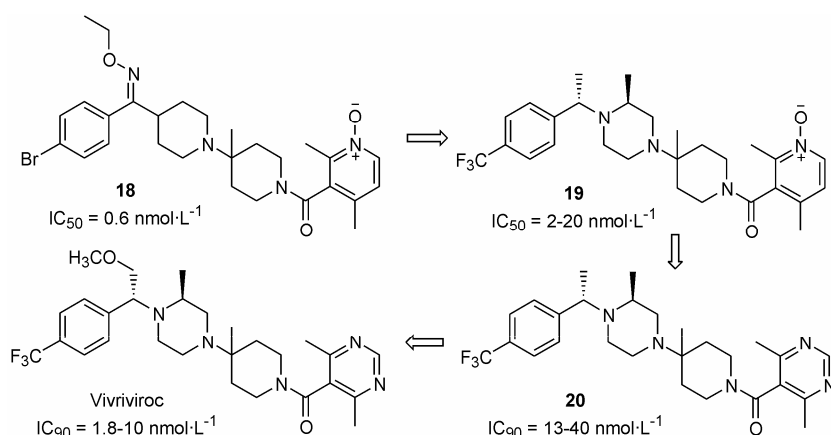


图 7 Vicriviroc 的发现

果显示^[46] vicriviroc 具有良好耐受性和强的体内抗 HIV-1 活性。

化合物 **18** (图 7) 是 SCH 公司通过高通量筛选发现的第一代 CCR5 抑制剂^[47], 由于其中枢神经系统 (CNS) 和心血管系统 (CV) 毒性的原因而中止了该化合物的临床研究^[48]。药物代谢动力学性质良好的化合物 **19**^[49] 在药理实验中也同样发现了急性 CNS 及 CV 毒性。结构简化的 **20** 在 CNS 及 CV 安全性方面已有很大改善, 但在高剂量给药条件下仍然会出现明显的胃肠道副作用。以 **20** 为结构模板, 研究者们进行了更细致的构效关系研究后发现了 vicriviroc^[50]。

相比 CCR5 抑制剂, 因为 CXCR4 及其天然配体 SDF-1 在人体正常生理过程中的重要作用^[51, 52], CXCR4 抑制剂作为抗 HIV 药物的可行性要小一些。理想的 CXCR4 抑制剂应该只干扰 HIV 进入宿主细胞的过程而不影响宿主 CXCR4 的下游信号传导过程和 CXCR4 的其他功能。AnorMED 公司研究的 CXCR4 抑制剂 AMD070 (图 8) 的抗 HIV 活性在小规模临床试验中得以证实, 该化合物正在进行 II 期临床研究, 其安全性也已得到证实^[53]。

对 CCR5 和 CXCR4 的抑制存在的共同问题是潜在的长期毒性, 因为二者均为宿主细胞蛋白, 在宿主免疫过程中二者均起到一定作用。在这方面即使

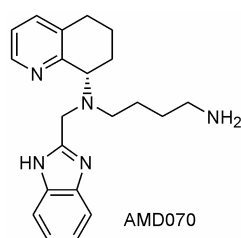


图 8 CXCR4 抑制剂

CCR5 抑制剂具有一定优势并且有该类药物 maraviroc 的成功上市, 趋化因子受体抑制剂的安全性还需在临床上长期考察。

3.3 HIV-1 融合抑制剂 在 HIV-1 与宿主细胞融合时, 病毒蛋白 gp41N 端的两个 7 肽重复序列 (HR1 和 HR2) 是高亲脂性的肽融合区域。根据显性抑制原理, 模拟 gp41 HR1 或 HR2 的多肽化合物会有抗 HIV 活性。于 2003 年 FDA 批准上市的 enfuvirtide 正是含有 36 个氨基酸序列的 gp41 HR2 模拟化合物。由于在给药、药效及耐药性方面的不足, enfuvirtide 只能作为二线抗 HIV 药物。内源性融合抑制剂的发现也有报道^[54], Kirchoff 等在 100 多万个多肽化合物中发现含有 20 个氨基酸的 VIRIP 对 HIV-1 具有明显抑制作用, 该多肽化合物也是通过作用于 gp41 抑制细胞膜的融合和病毒的进入。VIRIP 作为内源性活性肽具有在体内稳定、毒性小的优势, 对其进行结构优化的研究非常有潜力。

目前报道的融合抑制剂大多为多肽化合物, 而多肽化合物一般口服生物利用度不佳且生产成本较高, 所以开发化学小分子类融合抑制剂被研究者们看好。已发现一些三萜类化合物可以抑制 HIV-1 与宿主细胞的融合^[55], 并且对其作用机制^[56]和构效关系^[57, 58]作了一些研究 (图 9)。

4 HIV-1 整合酶抑制剂

在 HIV-1 整合酶 (integrase, IN) 催化下, 病毒 DNA 被整合到宿主细胞基因组内。基因整合是 HIV-1 生命周期必须步骤, 目前尚未在哺乳动物体内发现整合酶, 因此, HIV-1 IN 作为靶向蛋白用于发现抗 HIV-1 药物具有足够的逻辑性, 而且作用机制不同于 RTIs 和 PIs 的 IN 抑制剂有彻底消除体内 HIV 的可能性。然而, 由于长期以来缺少可靠的筛选模型, HIV-1

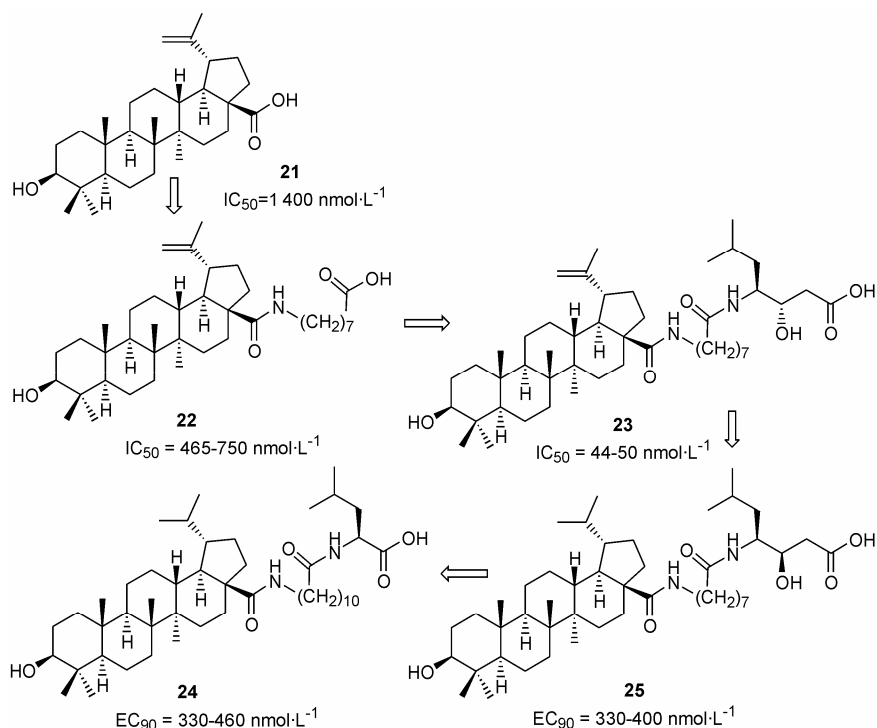


图 9 三萜类 HIV-1 融合抑制剂

IN 抑制剂的发展远落后于 RTIs 和 PIs, 2007 年 10 月 FDA 批准上市了第一个该类抗 HIV-1 药物 raltegravir (Isentress, Merck)。

Merck 公司的 Summa1 等起初发现一些二酮酸类化合物可以高效、选择性地抑制 HIV-1 IN^[59], 并对其作用机制进行了研究^[60]。Merck 公司的另一个课题组在高通量筛选中发现二酮酸类化合物 (26)^[61] 和袂康酸类化合物 (27)^[62] 可以高效地抑制 HCV NS5b, 但这两类化合物的类药性质都不够理想。研究者们综合这两类化合物的结构特征又设计合成了二羟基嘧啶羧酸类化合物 (28)、二羟基嘧啶酰胺类化合物 (29), 并且考虑到 HIV-1 IN 和 HCV NS5b 作用机制的相似性,

对这些化合物也进行了抗 HIV-1 IN 活性研究, 发现二羟基嘧啶酰胺类化合物 (30) 对 HCV NS5b 几乎没有抑制活性但可以有效抑制 HIV-1 IN^[63]。随后对 2-位取代基和酰胺残基的结构优化发现了 raltegravir (图 10)^[64]。

有数据表明 AIDS 患者能够很好地耐受 raltegravir^[65], 有利于 AIDS 患者对治疗方案形成持久依从性。如能对其制剂进一步改进, 使其从口服 1 日 2 次改进为 1 日 1 次或更长, AIDS 患者对 raltegravir 的耐受性会进一步提高。Raltegravir 的最大弱点是其对不同基因型 HIV-1 的低水平交叉耐药性, 这将在很大程度上限制其在临床上的应用。尽管如此, 分

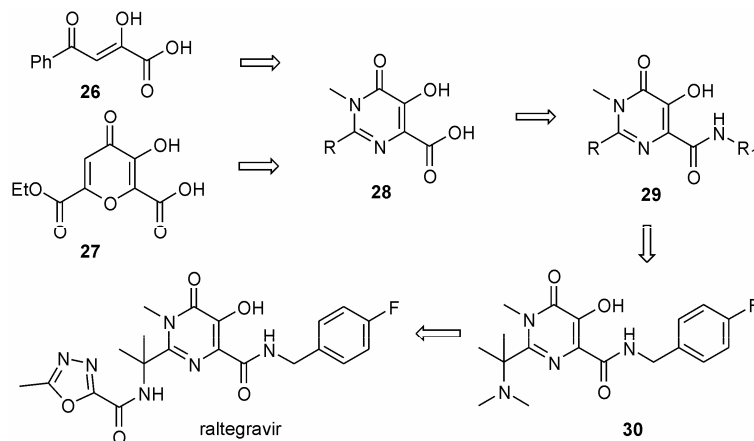


图 10 Raltegravir 的发现

析师对raltegravir年销售额的预测也非常乐观,在2010年预计可达到5亿美元,若其能成为治疗AIDS的一线药物,5年内其年销售额会进一步提高到10亿美元^[66]。

Elvitegravir (图 11) 是吉利德 (Gilead) 公司发现的一个IN抑制剂, 现已启动III期临床研究^[67]。随机、双盲、48周的临床试验将比较1日1次口服150 mg elvitegravir与1日2次口服400 mg raltegravir的抗HIV活性强弱, 同时积累HIV-1对elvitegravir的耐药性质。其他一些正在研究的HIV-1 IN化学小分子抑制剂已有比较全面的综述^[68, 69], 报道中有这些抑制剂的研究概况。

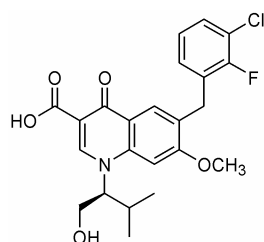


图 11 Elvitegravir

5 HIV-1 成熟抑制剂

病毒成熟是HIV-1生命周期的最后阶段, 这个阶段包括病毒RNA和病毒蛋白质的组装、病毒囊膜的包裹、病毒出芽并穿过宿主细胞膜过程。HIV-1成熟抑制剂可干扰这些病毒复制的最后环节。其中化合物bevirimat (图 12) 已进入II期临床研究^[70], 研究报道bevirimat通过结合于Gag蛋白, 干扰Gag蛋白在PR催化下的裂解过程, 抑制病毒蛋白的组装^[71], 但具体作用机制仍然不很清楚。由于缺少该类化合物研发的成功案例, 读者可查阅相关综述及已有报道^[72]了解HIV-1成熟抑制剂的研究概况。

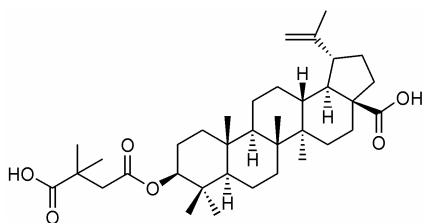


图 12 Bevirimat

6 结语

在HIV的生命周期中还需要其他一些宿主蛋白质或调控蛋白质的参与, 如转录反式激活因子^[73]、nef蛋白^[74]等等, 这些靶标的化学小分子配体同样也是

潜在的抗HIV-1药物, 还可能作为研究者的工具分子用以更深刻地诠释HIV-1。正如诺贝尔奖得主Francoise所言^[75]: “HIV使我们获得更新的知识”。研究者在寻找抗HIV治疗方法的艰难过程中对HIV的认识越来越清晰。不断更新的知识的确使抗HIV药物的发现日益理性化, 而不断变异的HIV则是研究者必须直面的巨大挑战。研究者要不断发现作用机制新颖而又高活性的抗HIV药物以能有效抑制变异的HIV, 患者需要安全、方便的化学治疗方案以保持长久的依从性从而降低HIV的变异几率。已有新药的发现过程对药物化学工作者设计、发现全新药物将会有所提示, 在此基础上发现、发展新的药物将起到事半功倍的作用。

References

- [1] 2008 report on the global AIDS epidemic, executive summary. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_ExecutiveSummary_en.pdf, (2008, 7), 2009, 09, 25.
- [2] Flexner C. HIV drug development: the next 25 years [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 959-966.
- [3] Pauwels R, Bethune M, Andries K, et al. Discovery, development and characterization of agents active against the AIDS virus [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 1995, 15: 609-616.
- [4] Pauwels R, Andries K, Debyser Z, et al. Potent and highly selective human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibition by a series of *R*-anilino-phenylacetamide derivatives targeted at HIV-1 reverse transcriptase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 1711-1715.
- [5] CAESAR Coordinating Committee. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial [J]. *Lancet*, 1997, 349: 1413-1421.
- [6] Ding J, Das K, Tantillo C, et al. Structure of HIV-1 reverse transcriptase in a complex with the non-nucleoside inhibitor R-APAR 95845 at 2.8 Å resolution [J]. *Structure*, 1995, 3: 365-379.
- [7] Food and Drug Administration. FDA labeling information, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/0221871bl.pdf>, (2008, 2), 2009, 09, 27.
- [8] Das K, Clark AD, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 2550-2560.
- [9] Richard H, Steven G, Uma Y, et al. Etravirine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 287-288.

- [10] Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, et al. HIV inhibitory natural products. Part 7. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivative from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum* [J]. *J Med Chem*, 1992, 35: 2735–2743.
- [11] Flavin MT, Rizzo JD, Khilevich A, et al. Synthesis, chromatographic resolution, and anti-human immunodeficiency virus activity of (±)-Calanolide A and its enantiomers [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1303–1313.
- [12] Zhou CM, Wang L, Zhang ML, et al. Total synthesis of (±)-calanolide A and its anti-HIV activity [J]. *Chin Chem Lett*, 1998, 9: 433–434.
- [13] Zhou CM, Wang L, Zhang ML, et al. Synthesis and anti-HIV activity of (±)-calanolide A and its analogues [J]. *Acta Pharm Sin (药 学 学 报)*, 1999, 34: 673–678.
- [14] Peng ZG, Chen HS, Wang L, et al. Anti-HIV activities of HIV-1 reverse transcriptase inhibitor racemic 11-demethylcalanolide A [J]. *Acta Pharm Sin (药 学 学 报)*, 2008, 5: 456–460.
- [15] Ma T, Li L, Xue H, et al. Chemical library and structure-activity relationships of 11-demethyl-12-oxo Calanolide A analogues as anti-HIV-1 agents [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 1432–1446.
- [16] Navia MA, Fitzgerald PM, McKeever BM, et al. Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1 [J]. *Nature* 1989, 337: 615–620.
- [17] Sepkowitz KA. AIDS — the first 20 years [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1764–1772.
- [18] Tsantrizos YS. Peptidomimetic therapeutic agents targeting the protease enzyme of the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus [J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1252–1263.
- [19] Muzammil S, Armstrong AA, Kang LW, et al. Unique thermodynamic response of tipranavir to human immunodeficiency virus type 1 protease drug resistance mutations [J]. *J Virol*, 2007, 81: 5144–5154.
- [20] Poppe SM, Slade DE, Chong KT, et al. Antiviral activity of the dihydropyrene PNU-140690, a new nonpeptidic human immunodeficiency virus protease inhibitor [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41: 1058–1063.
- [21] Thaisrivongs S, Tomich PK, Watenpaugh KD, et al. Structure-based design of HIV protease inhibitors: 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxy-2-pyrones as nonpeptidic inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1994, 37: 3200–3204.
- [22] Thaisrivongs S, Watenpaugh KD, Howe WJ, et al. Structure-based design of novel HIV protease inhibitors: carboxamide-containing 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxy-2-pyrones as potent nonpeptidic inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1995, 38: 3624–3637.
- [23] Skulnick HI, Johnson PD, Howe WJ, et al. Structure-based design of sulfonamide substituted nonpeptidic HIV protease inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1995, 38: 4968–4971.
- [24] Thaisrivongs S, Romero DL, Tommasi RA, et al. Structure-based design of HIV protease inhibitors: 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as effective, nonpeptidic inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 4630–4642.
- [25] Thaisrivongs S, Skulnick HI, Turner SR, et al. Structure-based design of HIV protease inhibitors: sulfonamide-containing 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as nonpeptidic inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 4349–4353.
- [26] Turner SR, Strohbach JW, Tommasi RA, et al. Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class [J]. *J Med Chem*, 1998, 41: 3467–3476.
- [27] <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm124850.htm> (2009.4), 2009.9.26
- [28] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108676.htm> (2009.6), 2009.9.25
- [29] Ghosh AK, Chapsal BD, Weber IT, et al. Design of HIV protease inhibitors targeting protein backbone: an effective strategy for combating drug resistance [J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 78–86.
- [30] Ghosh AK, Thompson WJ, Fitzgerald PM, et al. Structure-based design of HIV-1 protease inhibitors: replacement of two amides and a 10 π -aromatic system by a fused bis-tetrahydrofuran [J]. *J Med Chem*, 1994, 37: 2506–2508.
- [31] Ghosh AK, Kincaid JF, Walters DE, et al. Nonpeptidic P2 ligands for HIV protease inhibitors: structure-based design, synthesis, and biological evaluation [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 3278–3290.
- [32] Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 3123–3129.
- [33] De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 2314–2321.
- [34] Tie Y, Boross PI, Wang YF, et al. High resolution crystal structures of HIV-1 protease with a potent non-peptide inhibitor (UIC-94017) active against multi-drug-resistant clinical strains [J]. *J Mol Biol*, 2004, 338: 341–352.
- [35] Amano M, Koh Y, Das D, et al. A novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI),

- GRL-98065, is potent against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 2143–2155.
- [36] Qian K, Morris-Natschke SL, Lee KH. HIV entry inhibitors and their potential in HIV therapy [J]. *Med Res Rev*, 2009, 29: 369–393.
- [37] Lin PF, Blair W, Wang T, et al. A small molecule HIV-1 inhibitor that targets the HIV-1 envelope and inhibits CD4 receptor binding [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11013–11018.
- [38] <http://www.anhui pharm.com.cn/display.asp?id=541>, (2009, 9), 2009, 09, 26.
- [39] Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene [J]. *Nature* 1996, 382: 722–725.
- [40] Armour D, de Groot MJ, Edwards M, et al. The discovery of CCR5 receptor antagonists for the treatment of HIV infection: hit-to-lead studies [J]. *ChemMedChem*, 2006, 1: 706–709.
- [41] Price DA, Armour D, de Groot MJ, et al. Overcoming HERG affinity in the discovery of the CCR5 antagonist maraviroc [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 4633–4637.
- [42] Wood A, Armour D. The discovery of the CCR5 receptor antagonist, UK-427857, a new agent for the treatment of HIV infection and AIDS [J]. *Prog Med Chem*, 2005, 43: 239–271.
- [43] Dorr P, Westby M, Dobbs S, et al. Maraviroc (UK-427857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 4721–4732.
- [44] Food and Drug Administration. FDA labeling information, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221281bl.pdf>, (2007, 2), 2009, 09, 30.
- [45] Kuritzkes D, Kar S, Kirkpatrick P. Maraviroc [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 15–16.
- [46] <http://www.pharmabiz.com/article/detnews.asp?articleid=51718>, (2009, 9), 2009, 9, 17.
- [47] Palani A, Shapiro S, Clader JW, et al. Discovery of 4-((Z)-(4-bromophenyl)-(ethoxyimino)methyl)-1'-((2,4-dimethyl-3-pyridinyl) carbonyl)-4'-methyl-1, 4'-bipiperidine N-oxide (SCH 351125): an orally bioavailable human CCR5 antagonist for the treatment of HIV infection [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 3339–3342.
- [48] Strizki JM, Tremblay C, Xu S, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 4911–4919.
- [49] Tagat JR, Steensma R, McCombie SW, et al. Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. II: discovery of 1-((2, 4-dimethyl-3-pyridinyl)carbonyl)-4-methyl-4-(3(S)-4-methyl-4-(1(S)-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-1-piperazinyl) piperidine N1-Oxide (Sch-350634), an orally bioavailable, potent CCR5 antagonist [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 3343–3346.
- [50] Tagat JR, McCombie SW, Nazareno D, et al. Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. IV. Discovery of 1-((4, 6-dimethyl-5-pyrimidinyl)carbonyl)-4-(4-(2-methoxy-1(R)-4-(trifluoromethyl)phenyl) ethyl-3(S)-methyl-1-piperazinyl)-4-methylpiperidine (Sch-417690/Sch-D), a potent, highly selective, and orally bioavailable CCR5 antagonist [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 2405–2408.
- [51] Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract [J]. *Nature*, 1998, 393: 591–594.
- [52] Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development [J]. *Nature*, 1998, 393: 595–599.
- [53] Safety of AMD070 when administered alone or boosted with low-dose ritonavir in HIV uninfected men, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00063804?term=AMD070%5BTREATMENT%5D+AND+HIV+%5BCONDITION%5D&rank=1>, (2008, 7), 2009, 10, 01.
- [54] Münch J, Ständker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide [J]. *Cell*, 2007, 129: 263–275.
- [55] Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie RE, et al. Anti-AIDS agents. 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57: 243–247.
- [56] Mayaux JF, Bousseau A, Pauwels R, et al. Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 3564–3568.
- [57] Soler F, Poujade C, Evers M, et al. Betulinic acid derivatives: a new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 entry [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1069–1083.
- [58] Yu DL, Sakurai Y, Chen CH, et al. Anti-AIDS agents 69. Moronic acid and other triterpene derivatives as novel potent anti-HIV agents [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 5462–5469.
- [59] Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells [J]. *Science*, 2000, 287: 646–650.
- [60] Grobler JA, Stillmock K, Hu BH, et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 6661–6666.
- [61] Summa V, Petrocchi A, Pace P, et al. Discovery of α , γ -diketo

- acids as potent selective and reversible inhibitors of hepatitis C virus NS5b RNA-dependent RNA polymerase [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 14–17.
- [62] Pace P, Nizi E, Pacini B, et al. The monoethyl ester of meconic acid is an active site inhibitor of HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 3257–3261.
- [63] Summa V, Petrocchi A, Matassa VG, et al. 4, 5-Dihydroxypyrimidine carboxamides and *N*-alkyl-5-hydroxypyrimidinone carboxamides are potent, selective HIV-integrase inhibitors with good pharmacokinetic profiles in preclinical species [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 6646–6649.
- [64] Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, et al. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 5843–5855.
- [65] Grinsztejn B, Nguyen B, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 369: 1261–1269.
- [66] Deeks SG, Kar S, Gubernick SI, et al. Raltegravir [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 117–118.
- [67] Gilead initiates phase III clinical trial of Elvitegravir, an investigational integrase inhibitor for HIV. http://www.gilead.com/pr_1177855, (2008, 7).
- [68] Dayam R, Gundla R, Al-Mawsawi LQ, et al. HIV-1 integrase inhibitors: 2005–2006 update [J]. *Med Res Rev*, 2008, 28: 118–154.
- [69] Savarino A. A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15: 1507–1522.
- [70] Smith PF, Ogundele A, Forrest A, et al. Phase I and II study of the safety, virologic effect, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of single-dose 3-*O*-(30, 30-dimethylsuccinyl) betulinic acid (bevrimat) against human immunodeficiency virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3574–3581.
- [71] Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13555–13560.
- [72] Salzwedel K, Martin DE, Sakalian M, et al. (2007) Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure [J]. *AIDS Rev*, 2007, 9: 162–172.
- [73] Zhang CM, Xiao ZY, Hu C, et al. Recent advance inhibitors of HIV-1 transactivation [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2008, 18: 461–477.
- [74] Greenough TC, Sullivan JL, Desrosiers RC. Declining CD4 T cell counts in a person infected with nef-deleted HIV-1 [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 236–237.
- [75] Barré-Sinoussi F. HIV: a discovery opening the road to novel scientific knowledge and global health improvement (Nobel lecture) [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5809–5814.