上海药物所发现氨基取代的吡唑并白桦脂酸类抗骨关节炎化合物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15717.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

骨关节炎（Osteoarthritis, OA）是高度致残的慢性退行性骨关节疾病，以关节疼痛、关节畸形及功能障碍为主要临床表现。随着人口结构老龄化加重和生活模式转变所致肥胖人群比重增加，骨性关节炎的发病率不断提升。目前临床上尚无针对关节结构进行修复、阻断病程进展的药物，亟需研发能够在缓解关节疼痛同时改善关节结构并恢复关节功能的新型治疗药物。近期，中国科学院上海药物研究所研究员杨春皓、左建平和副研究员何世君联合团队，合成了一类新型白桦脂酸（Betulinic acid, BA）衍生物，通过经典骨关节炎动物模型，证实其显著缓解关节炎性疼痛、修复软骨结构损伤、阻断破骨作用的进程。研究人员以吡唑并白桦脂酸为结构改造起点，以提高其水溶性和破骨细胞分化抑制活性为改造目标，合成了一系列氨基取代的吡唑并白桦脂酸类衍生物。研究人员通过破骨前体细胞分化体系，筛选获得具有破骨分化抑制活性的氨基取代的吡唑并白桦脂酸衍生物化合物25（IC50=1.86
μM），化合物25对于骨关节炎关键炎症因子白介素-1β的分泌具有显著抑制作用（IC50=2.32
μM）。碘乙酸钠（sodium monoiodoacetate, MIA）诱导大鼠骨关节炎是经典的治疗药物评价体系。研究人员基于MIA诱导的大鼠模型，证实关节腔注射化合物25能明显缓解机械刺激疼痛和双足负重平衡性，并对软骨基质丢失、囊肿形成以及软骨下骨区域破骨细胞积累等骨结构病理改变产生显著改善作用。该研究为骨关节炎治疗药物的设计开发提供了新思路，天然产物来源的白桦脂酸其衍生物通过关节腔给药方式直接对骨关节结构发挥保护作用，有望为关节炎的临床治疗提供新策略。相关研究成果于9月7日在线发表在*Journal of Medicinal Chemistry*
上。研究工作得到上海市科学技术委员会“原创候选新药发现关键技术研究及新药研发”项目、新药研究国家重点实验室自主课题的资助。 论文链接

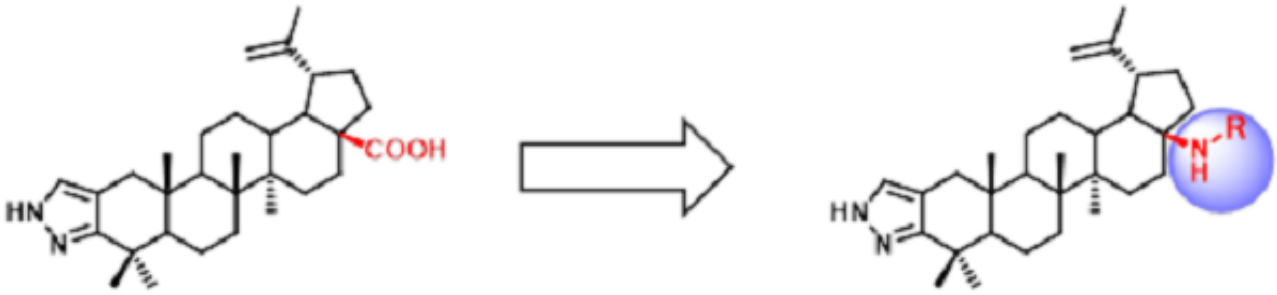


图1.白桦脂酸衍生物结构改造思路

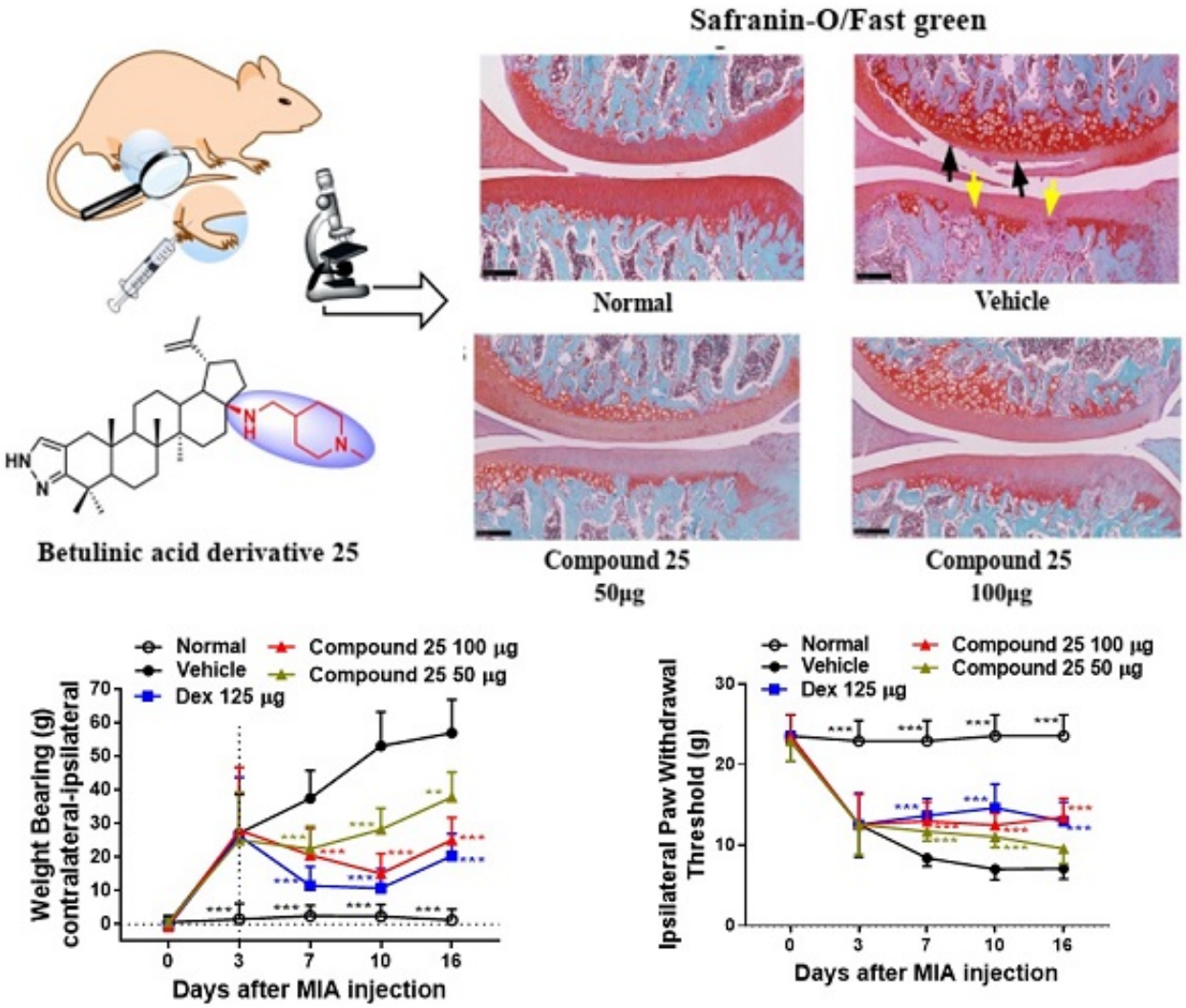


图2.关节腔注射白桦脂酸衍生物25缓解骨关节炎动物疼痛并改善软骨结构损伤
研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发