上海药物所等抗急性肺损伤先导化合物发现研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5375.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！

上海药物所等抗急性肺损伤先导化合物发现研究取得进展。近日，中国科学院上海药物研究所张翱课题组联合温州医科大学药学院梁广研究团队在基于天然产物的抗急性肺损伤药物先导化合物发现研究方面取得进展。研究成果以Biomimetic synthesis of the natural product salviadione and its hybrids: discovery of tissue specific anti-inflammatory agents for acute lung injury 为题发表在Chemical Science(《化学科学》)上(2019, 10, 4667-4672. doi: 10.1039/c9sc00086k. eCollection 2019 May 7)。

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种急性发作的肺部病变，临床上称作呼吸窘迫综合症，被喻为重症监护室里的“ 头号杀手 ”之一，致死率高达30-50%。ALI的发病机制错综复杂，目前临床上尚无有效治疗该疾病的药物。近年来的研究表明，减轻患者肺部炎症反应是一种潜在有效的治疗策略。

天然产物沙尔威酮(salviadione)是从鼠尾草属植物中分离得到的一个结构独特新颖的生物碱，为迄今为止唯一一个天然来源的苯并[def]咔唑四环类化合物。由于其天然含量十分稀少(10 mg/20 kg dried root)，有关该天然产物生物的活性研究鲜见报道。

受其生源合成途径启发，研究团队首先发展了一种全新的“ 一锅多步 ”串联环化反应，成功构建了一类苯并[def]咔唑四环骨架，并在此基础上，以两步56%的总收率完成了沙尔威酮的仿生化学合成，同时进行了基于代谢特征的成药性优化，最终获得抗炎活性显著的先导化合物。其肝微粒体的代谢稳定性和体内药代性质也获得明显改善，口服生物利用度从天然产物不足1%提高到30%。

进一步研究发现，该衍生物特异性地在肺组织分布，相对于其他组织选择性高达300倍。口服给药10mg/kg时，该先导化合物可选择性减轻肺部炎症反应，阻断巨噬细胞浸润，进而显著缓解脂多糖诱导的急性肺损伤。该项研究为开发新型安全、有效的抗急性肺损伤临床治疗药物提供了新结构先导化合物。

上海药物所副研究员丁春勇和温州医科大学研究生陈虹锦为该论文的第一作者。该研究得到国家自然科学基金委、科技部及中科院等的资助。

Biomimetic Synthesis of Natural Product Salviadione:

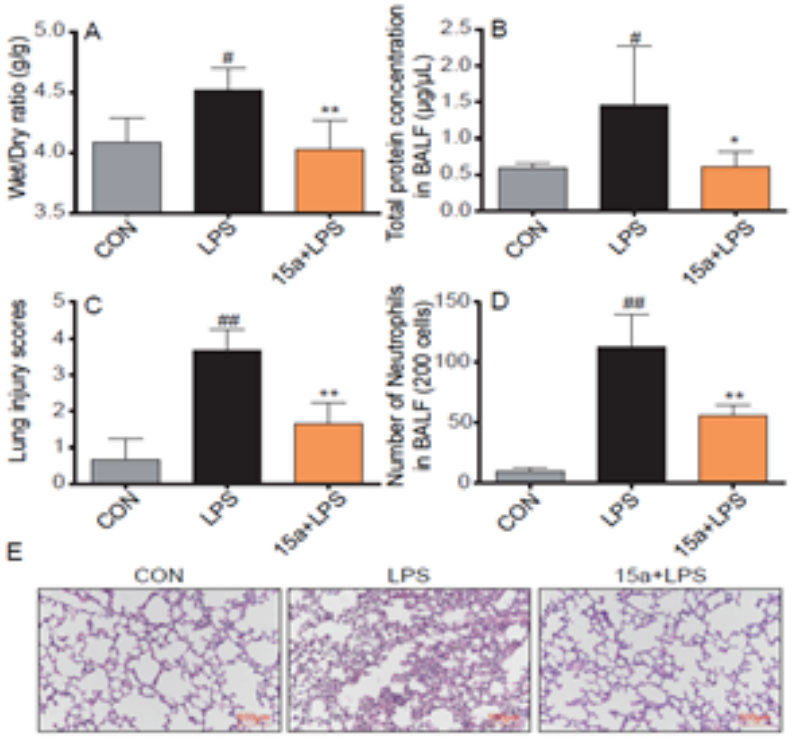


Tissue distribution of 15a (2 mg/kg, iv)[a]

Tissue	Concentration of **15a**		
	0.25 h	2 h	12 h
heart plasma (ng/mL)	144	31.2	1.90
portal vein plasma (ng/mL)	142	33.1	2.04
heart (ng/g)	992	223	19.8
liver (ng/g)	2557	518	57.3
lung (ng/g)	**3320**	**847**	**633**
kidney (ng/g)	806	187	33.0
brain (ng/g)	224	93.9	3.11

[a] Six rats were assigned to each group.

Compound **15a** attenuate the LPS-induced ALI in mice.



天然产物沙尔威酮的仿生合成和衍生化、先导化合物的组织分布及抗急性肺损伤活性

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