

论文

新型非环核苷磷酸L-氨基酸酯类化合物的设计、合成与抗乙型肝炎病毒活性

傅晓钟;江赛红;杨玉社;嵇汝运

1. 贵阳医学院 药学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 中国科学院 上海生命科学研究院 上海药物研究所, 新药研究国家重点实验室, 上海 201203

摘要:

设计合成具有抗乙型肝炎病毒活性的非环核苷磷酸双L-氨基酸酯系列衍生物。以adefovir dipivoxil为先导化合物, 根据核苷L-氨基酸酯前药提高生物利用度及抗病毒活性的研究结果对先导化合物进行结构优化, 设计并合成一系列新型非环核苷磷酸双L-氨基酸类化合物, 确定其结构, 并通过测定其对HepG2 2.2.15细胞分泌的HBV-DNA的抑制作用评价其体外抗病毒活性。结果发现8个adefovir双L-氨基酸类化合物可显示不同程度活性, 其中化合物11的抗病毒活性最强、选择性指数最高(EC_{50} 0.095 2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 69523)。以上研究提示L-氨基酸酯策略可适用于非环核苷磷酸的前药修饰, 以期发现有效抗HBV药物。

关键词: 非环核苷磷酸 L-氨基酸 前药

Design, synthesis and anti-HBV activity of L-amino acid ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates

FU Xiao-zhong; JIANG Sai-hong; YANG Yu-she; JI Ru-yun

Abstract:

To design and synthesis a series of novel L-amino acid esters prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates with more potent anti-HBV activity, adefovir dipivoxil was used as lead compound, according to the results of enhanced oral bioavailability and antiviral activities of nucleoside L-amino acid ester prodrugs. Eleven novel L-amino acid ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates were designed and synthesized, their anti-HBV activities were evaluated in HepG2 2.2.15 cells. Eight compounds exhibited antiviral activity, and compound 11 showed the most potent anti-HBV activity and highest selective index *in vitro* (EC_{50} 0.095 2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 69523). Moreover, by analyzing the primary structure and activity relationship of these compounds, it could be suggested that L-amino acid ester strategy has significant potential in the acyclic nucleoside phosphonates prodrug design.

Keywords: L-amino acid prodrug acyclic nucleoside phosphonate

收稿日期 2007-11-20 修回日期 网络版发布日期

DOI:

基金项目:

通讯作者: 傅晓钟

作者简介:

参考文献:

本刊中的类似文章

文章评论 (请注意: 本站实行文责自负, 请不要发表与学术无关的内容! 评论内容不代表本站观点.)

扩展功能

本文信息

- Supporting info
- PDF(1207KB)
- [HTML全文]
- 参考文献

服务与反馈

- 把本文推荐给朋友
- 加入我的书架
- 加入引用管理器
- 引用本文
- Email Alert
- 文章反馈
- 浏览反馈信息

本文关键词相关文章

- 非环核苷磷酸
- L-氨基酸
- 前药

本文作者相关文章

- 傅晓钟
- 江赛红
- 杨玉社
- 嵇汝运

PubMed

- Article by
- Article by
- Article by
- Article by

反 馈 人	<input type="text"/>	邮 箱 地 址	<input type="text"/>
反			

