

## 环氧合酶/5-脂氧合酶双重抑制剂的研究进展

李海涛, 仲伯华\*

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 非甾体类抗炎药(NSAID)广泛用于各种炎症的治疗。长期使用经典的 NSAID 会产生严重的副作用,尤其是胃肠道副作用。为避免经典的 NSAID 的副作用,开发出了选择性 COX-2 抑制剂,但长期使用选择性 COX-2 抑制剂对心血管系统有副作用。COX/5-LOX 双重抑制剂通过同时阻断炎症介质前列腺素和白三烯的形成,产生协同的抗炎作用,有望提高疗效,同时避免 COX 抑制剂引发的副作用。本文对 COX/5-LOX 双重抑制剂的抗炎镇痛作用机制,以及研究现状进行综述。

**关键词:** 消炎药,非甾类;环氧合酶抑制剂;5-脂氧合酶抑制剂

**中图分类号:** R971<sup>+</sup>.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2007)06-0409-05

## Development of dual cyclooxygenase /5-lipoxygenase inhibitors

Li Hai-tao, Zhong Bo-hua

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are among the most widely used medications for inflammatory diseases, but classical NSAID produce serious adverse effects, especially gastrointestinal adverse events. In order to avoid the side-effects of NSAID therapy, COX-2 inhibitors have been developed. However, long-term use of COX-2 inhibitors may result in cardiovascular adverse events. Dual inhibitors of COX and 5-LOX may have synergistic anti-inflammatory effects and reduce the undesirable side-effects of COX inhibitors by blocking the formation of both prostaglandins and leucotrienes. In this review, the mechanisms of dual inhibitors of COX/5-LOX are described and various structural families of dual inhibitors are illustrated.

**Key words:** anti-inflammatory agents, non-steroidal; cyclooxygenase inhibitors; 5-lipoxygenase inhibitors

非甾体类抗炎药(NSAID)是临床治疗各种急慢性炎症的基础用药,主要用于炎症、发热和疼痛的对症治疗。据估计世界上每天约有3 000多万人使用。但长期使用经典的 NSAID 产生严重的副作用,如胃溃疡或出血、肾功能障碍等,限制了其临床应用。仅在美国,由于经典的 NSAID 的各种不良反应,每年可导致 10.7 万人住院治疗,1.65 万人死亡<sup>[1]</sup>。

为避免经典 NSAID 的副作用,开发出了选择性 COX-2 抑制剂。该类药物显著降低了 NSAID 的胃

肠道副作用。但随着选择性 COX-2 抑制剂的广泛应用,人们发现其对心血管系统有副作用。为发展更好的抗炎药物,同时避免 COX 抑制剂引发的副作用,开发出了 COX/5-脂氧合酶(5-LOX)双重抑制剂。本文对 COX/5-LOX 双重抑制剂的抗炎镇痛作用机制,以及研究现状进行综述。

### 1 COX 抑制剂

20 世纪 90 年代初,发现 COX 具有两种异构型——COX-1 和 COX-2。COX-1 属于结构型,在全身很多组织都有表达,特别是胃、肾和血小板中,起调节稳态和保护作用。COX-2 是诱导型,主要与炎症反应及疼痛有关,通常只有很低的浓度,只是在炎症刺激下才在外周产生。经典的 NSAID 抑制 COX

收稿日期:2007-04-30

作者简介:李海涛,男,在读博士研究生,研究方向:药物化学, Tel:010-66874612, E-mail:lihaitaox@126.com

\* 通讯作者:仲伯华,男,研究员,博士生导师,研究方向:药物设计与合成, Tel:010-66931639, E-mail:bohuzhong@yahoo.com

后,因抑制 COX-1 而抑制了对胃肠粘膜有保护作用的 COX-1 产物,是造成长期使用经典的 NSAID 发生副作用的原因<sup>[2]</sup>。鉴于此,开发出了选择性 COX-2 抑制剂,但长期使用选择性 COX-2 抑制剂对心血管系统有副作用。前列环素主要由血管内皮细胞 COX-2 产生,是强效的血管扩张剂和血小板聚合抑制剂。血栓素主要由血小板 COX-1 合成,是强力血管收缩剂和血小板积聚促进剂。选择性 COX-2 抑制剂阻断 COX-2 后,减少了前列环素的合成,但它不能阻断血小板 COX-1 合成血栓素,引起血管收缩和血小板聚集,是造成选择性 COX-2 抑制剂产生心血管副作用的原因<sup>[3]</sup>。因此,仅通过调节 COX 抑制剂的选择性研发抗炎药物可能不足以避免 NSAID 引发的副作用。研究显示,白三烯也是重要的炎症介质。通过抑制 5-LOX,减少白三烯的生成,有望减轻炎症、哮喘和 NSAID 引发的副作用。

## 2 5-LOX 抑制剂

5-LOX 是花生四烯酸代谢合成白三烯的关键酶。白三烯是许多炎症和过敏性疾病的重要介质,也被认为与心血管疾病和癌症密切相关<sup>[4]</sup>。局部缺血病人的白三烯合成增加。白三烯 B<sub>4</sub> 是强效粒细胞趋化介质,导致粒细胞和单核细胞在血管内皮积聚和活化,损伤血管内皮细胞,增加血管渗透性。白三烯最重要的生理作用是引起血管和支气管收缩,增加血管渗透性。血管渗漏和白细胞积聚是局部缺血组织再灌注的病理特征。白三烯也能加速白细胞在血管内皮积聚,诱导平滑肌细胞增生,诱导炎性细胞因子释放。活化的白细胞被认为是动脉粥样硬化、不稳定心绞痛和心肌梗死的易感因素。因此,通过抑制 5-LOX,减少白三烯合成,有望避免 NSAID 引发的心血管副作用<sup>[5~7]</sup>。另外,白三烯通过诱导胃粘膜损伤、刺激胃酸分泌和炎性细胞因子形成而参与了 NSAID 引发的胃肠道副作用。在肾内,白三烯被浸润的粒细胞或巨噬细胞合成,其生理作用与各种肾病的发病机制有关<sup>[8]</sup>。因此,通过抑制 5-LOX,阻断白三烯的生成,可能有利于避免 NSAID 的肾毒性。尽管 5-LOX 在炎症和过敏性疾病等许多疾病中扮演重要角色,但是作为抗炎药物,5-LOX 抑制剂的抗炎强度不够<sup>[9]</sup>。

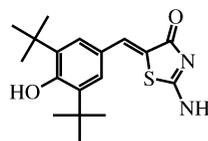
## 3 COX/5-LOX 双重抑制剂

经典的 NSAID 和选择性 COX-2 抑制剂都主要

通过抑制 COX 减少炎症过程产生的前列腺素而发挥作用。然而,COX 被抑制也减少了对胃肠、肾、心血管等具有保护作用的前列腺素。而且 COX 被抑制后,花生四烯酸经过 5-LOX 代谢代偿性增加,导致强炎症介质白三烯合成增加,进一步促进炎症的形成和 NSAID 引发的副作用。而前列腺素和白三烯有互补作用。因此,COX/5-LOX 双重抑制剂具有和 COX 抑制剂等效或增强的抗炎作用,同时避免其胃肠损伤、肾毒性,以及心血管副作用。目前已知的 COX/5-LOX 双重抑制剂主要有以下几类。

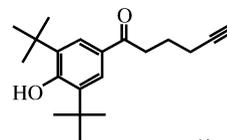
### 3.1 二叔丁基苯酚类

二叔丁基苯酚类化合物是一类被广泛研究的 COX/5-LOX 双重抑制剂<sup>[10]</sup>。这类化合物共同的结构特征是 4 位以五元杂环、六元杂环或链取代 2,6-二叔丁基苯酚化合物。苯酚部分具有抗氧化性,被认为与其抗炎作用和低溃疡特性相关。该类化合物具有较好的双重抑制活性,其疗效指数(抗炎作用和胃肠道安全性的比值)均优于 NSAID。达布非隆(darbufelone)是选择性 COX-2/5-LOX 双重抑制剂,其抗炎活性与吲哚美辛相当,不具有胃肠毒性。



达布非隆

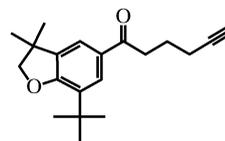
IC<sub>50</sub> (μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 35, COX-2: 0.48, 5-LOX: 0.37



特丁非隆

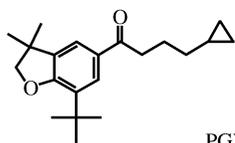
IC<sub>50</sub> (μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 0.25, COX-2: 0.10, 5-LOX: 3

二氢二甲基苯并咪唑衍生物(DHDMBF)是特丁非隆(tebufelone)体内代谢物。它没有苯酚基团,不具抗氧化性,但是具有和特丁非隆等效的抗炎活性。对这些代谢物进行结构修饰得到系列二氢苯并咪唑衍生物,例如 PGV-20229 具有较强的抗炎镇痛活性,同时具有良好的胃肠道安全性。



DHDMBF

IC<sub>50</sub> (μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 0.06, COX-2: 0.015, 5-LOX: 6

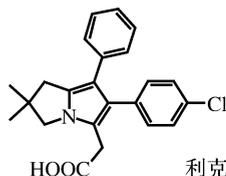


PGV-20229

IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 7, COX-2: 0.22, 5-LOX: 8

### 3.2 吡咯里嗪衍生物

利克非隆 (licofelone, ML3000) 是新型吡咯里嗪类 COX/5-LOX 双重抑制剂, 目前处于 III 期临床试验<sup>[11]</sup>。具有抗炎、镇痛、解热、抗支气管收缩、抗血小板特性。其治疗骨关节炎作用与萘普生和塞来昔布相似, 具有良好的耐受性和胃肠道安全性<sup>[12-17]</sup>。同时能有效抑制 TXA<sub>2</sub> 生成, 具有明显的抗炎 (潜在的动脉粥样硬化过程) 和抗血小板积聚 (与急性血栓事件有关) 活性, 可能具有较好的心血管安全性<sup>[18-21]</sup>。它具有很好的组织分布, 在肺、肝、肾、心脏和大小肠中的检出率都很高。而且, 动物模型和临床研究显示, 该药具有较小的肝、肾毒性<sup>[22]</sup>。

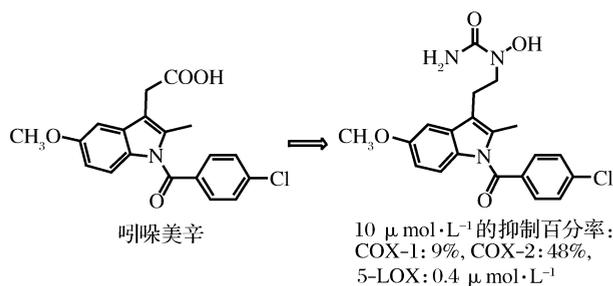


利克非隆 (ML3000)

IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 0.16, COX-2: 0.37, 5-LOX: 0.21

### 3.3 NSAID 的结构改造物

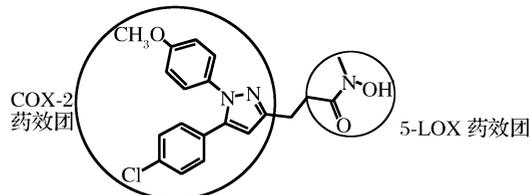
通过引入 5-LOX 活性基团, 对经典的 NSAID 和选择性 COX-2 抑制剂进行结构改造, 也是寻找 COX/5-LOX 双重抑制剂的有效方法。目前已经有几种化合物被设计合成。



N-羟基脲或异羟肟酸官能团能够螯合 5-LOX 的非血红素铁离子, 用它取代 NSAID 的羧酸官能团, 得到了较强的 COX/5-LOX 双重抑制剂。如 N-羟基脲取代吲哚美辛羧酸官能团, 该化合物具有较好的 5-LOX 抑制活性, 但其 COX 抑制活性明显降低。

替泊沙林 (tepopalinal) 是用选择性 COX-2 抑制剂的三环结构同异羟肟酸官能团拼合, 是 COX/5-LOX 双重抑制剂, 具有较强的镇痛抗炎作用, 以及良好的胃肠道

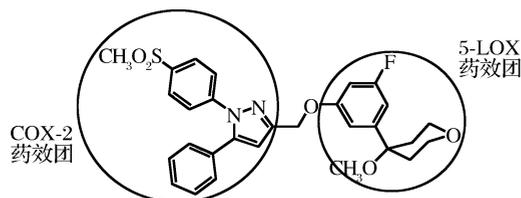
耐受性。用它对实验动物进行预处理, 能够防止正常毒性剂量吲哚美辛引发的胃肠道副作用<sup>[24]</sup>。但其异羟肟酸官能团在体内容易水解成羧酸, 5-LOX 抑制时间较短。目前作为兽药上市, 用于治疗狗骨关节炎。



替泊沙林

IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX: 4.2, 5-LOX: 1.7

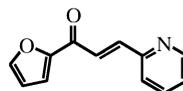
以往的 COX-2/5-LOX 双重抑制剂由于具有氧化还原或铁离子螯合特性, 产生毒性或体内实验无效, 限制了其临床应用。将 COX-2 抑制剂经典的三环结构与 5-LOX 抑制剂 ZD-2138 的 4-甲氧基四氢吡喃药效团拼合, 是花生四烯酸底物竞争性 COX-2/5-LOX 双重抑制剂。该药不具氧化还原和铁离子螯合特性。初步研究显示其具有较强的抑酶活性<sup>[25,26]</sup>。



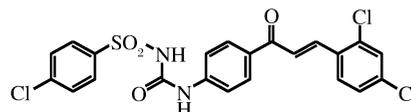
IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1 > 10, COX-2: 0.05, 5-LOX: 0.003

### 3.4 其他

1-呋喃-2-基-3-吡啶-2-基-丙烯酮 (FPP-3) 是查尔酮类中较强的 COX/5-LOX 双重抑制剂<sup>[27,28]</sup>。其镇痛抗炎作用强于吲哚美辛, 但无任何致胃溃疡特性。对氯或对甲基苯磺酰脲取代的查尔酮衍生物是一类较强的 COX/5-LOX 双重抑制剂<sup>[29]</sup>。它能有效抑制前列腺素和白三烯生成, 也能抑制溶酶体酶如弹性酶和肽键内切酶的分泌, 以及过氧化物的生成。动物模型显示, 该药具有较强的抗炎镇痛活性<sup>[30]</sup>。

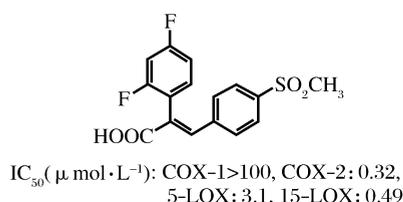
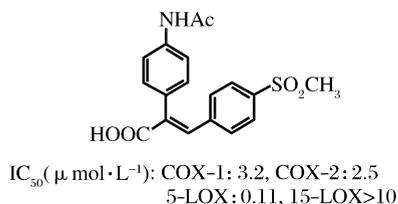


IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX-1: 65.3, COX-2: 1.89  
5-LOX: 0.37

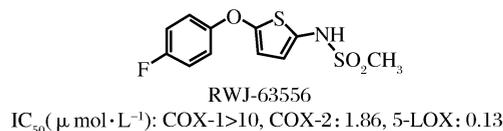


IC<sub>50</sub>(μmol·L<sup>-1</sup>): COX-2: 0.12, 5-LOX: 0.42

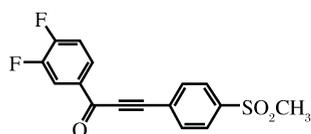
C-2 被 4-乙酰氨基苯基或 2,4-二氟苯基取代的 (*E*)-3-(4-甲磺基苯基)丙烯酸类化合物具有较强的抗炎镇痛活性,其抗炎活性和阿司匹林相当,但小于塞来昔布<sup>[31]</sup>。构效关系研究显示,以丙烯酸部分配以适当的骨架结构为药效团可以研发新型的丙烯酸类 COX/5-LOX 双重抑制剂。



RWJ-63556 是强效的口服有效的 COX/5-LOX 双重抑制剂<sup>[32]</sup>,其结构与尼美舒利有相似之处,在卡拉胶诱导的犬炎症模型中显示明显的抗炎活性。

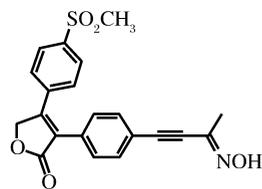
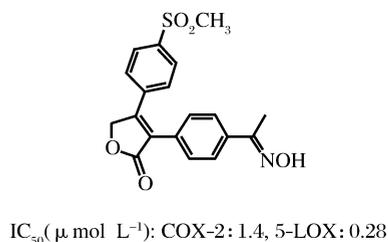


甲磺基取代的 1,3-二苯基丙炔酮类化合物具有较强的 COX/5-LOX 双重抑制活性<sup>[33]</sup>。构效关系研究显示,1,3-二苯基丙炔酮可以用作设计合成 COX/5-LOX 双重抑制剂的适当模板。



IC<sub>50</sub> (μmol·L<sup>-1</sup>): COX-2: 3.1, COX-2: 0.5, 5-LOX: 0.4, 5-LOX: 3.2

罗非昔布 C-3 位苯环对位以脞基取代化合物具有较强的 COX-2/5-LOX 双重抑制活性<sup>[34]</sup>。以它为模板进行结构修饰有望获得较好的 COX-2/5-LOX 双重抑制剂。



IC<sub>50</sub> (μmol·L<sup>-1</sup>): COX-2: 2.7, 5-LOX: 0.3

#### 4 结语

COX/5-LOX 双重抑制剂通过同时阻断炎症介质前列腺素和白三烯的形成,产生协同的抗炎作用,有望提高疗效,同时避免 COX 抑制剂引发的副作用。目前,各种结构的 COX/5-LOX 双重抑制剂已经被设计合成,有几种化合物正在进行临床前或临床研究。研究表明,该类药物具有较强的抗炎作用、良好的胃肠耐受性;同时可能具有较好的心血管安全性。因此研究 COX/5-LOX 双重抑制剂可能是研发抗炎药物的较好选择。

#### 参考文献

- [1] Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy[J]. *Am J Med*, 1998, 105(1B):31S-38S.
- [2] Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, et al. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62:501-509.
- [3] Zhao L, Grosser T, Fries S, et al. Lipoxygenase and prostaglandin G/H synthase cascades in cardiovascular disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2006, 2(4):649-658.
- [4] Werz O, Steinhilber D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(3):701-718.
- [5] Vila L. Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways in the vessel wall: role in atherosclerosis[J]. *Med Res Rev*, 2004, 24(4):399-424.
- [6] Jala VR, Haribabu B. Leukotrienes and atherosclerosis: new roles for old mediators[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(6):315-322.
- [7] de Gaetano G, Donati MB, Cerletti C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(5):245-252.
- [8] Gambaro G. Strategies to safely interfere with prostanoid activity while avoiding adverse renal effects: could COX-2 and COX-LOX dual inhibition be the answer? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(7):1159-1162.
- [9] Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(3):718-724.
- [10] Charlier C, Michaux C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2

- (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Eur J Med Chem*, 2003, 38(7/8):645-659.
- [11] Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone - a novel analgesic and anti-inflammatory agent [J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7(3):251-263.
- [12] Moreau M, Daminet S, Martel-Pelletier J, et al. Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofelone over rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor, in dogs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, 28(1):81-86.
- [13] Bias P, Buchner A, Klessner B, et al. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licofelone, is similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized, controlled trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(4):611-618.
- [14] Reginster J, Bias P, Buchner A. First clinical results of licofelone (ML3000), an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, for the treatment of osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(Suppl 1):116.
- [15] Blanco F, Buchner A, Bias P, et al. Licofelone, an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, is as effective as naproxen and shows improved safety during 12 months of treatment in patients with osteoarthritis of the knee [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(Suppl 1):262.
- [16] Pavelka K, Bias P, Buchner A. Licofelone, an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, is as effective as celecoxib and shows improved tolerability during 12 weeks of treatment in patients with OA of the knee [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(Suppl 1):261.
- [17] Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment-new ways of thinking [J]. *Rheumatology*, 2004, 43(Suppl 1):i16-i20.
- [18] Vidal C, Gómez-Hernández A, Sánchez-Galán E, et al. Licofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1):108-116.
- [19] Rotondo S, Dell'Elba G, Manarini S, et al. The lipoxygenase-cyclooxygenase inhibitor licofelone prevents thromboxane A<sub>2</sub>-mediated cardiovascular derangement triggered by the inflammatory peptide fMLP in the rabbit [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 546(1-3):95-101.
- [20] Hernandez MR, Tonda R, Pedreno J, et al. Effects on primary hemostasis agent with 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitor effect [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2006, 7(12):859-865.
- [21] Rotondo S, Krauze-Brzóska K, Manarini S, et al. Licofelone, an inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, specifically inhibits cyclooxygenase-1-dependent platelet activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 488(1-3):79-83.
- [22] Laufer S. Discovery and development of ML3000 [J]. *Inflammo-pharmacology*, 2001, 9(1/2):101-112.
- [23] Laufer S, Striegel HG, Neher K, et al. Synthesis and evaluation of a novel series of pyrrolizine derivatives as dual cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase inhibitors [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 1997, 330(9/10):307-312.
- [24] Kirchner T, Aparicio B, Argentieri DC. Effects of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997, 56(6):417-423.
- [25] Barbey S, Goossens L, Taverne T, et al. Synthesis and activity of a new methoxytetrahydropyran derivative as dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(5):779-782.
- [26] Pommery N, Taverne T, Telliez A. New COX-2/5-LOX inhibitors: apoptosis-inducing agents potentially useful in prostate cancer chemotherapy [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(25):6195-6206.
- [27] Lee ES, Park BC, Paek SH, et al. Potent analgesic and anti-inflammatory activities of 1-furan-2-yl-3-pyridin-2-yl-propenone with gastric ulcer sparing effect [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2):361-364.
- [28] Jahng YD, Zhao LX, Moon YS, et al. Simple aromatic compounds containing propenone moiety show considerable dual COX/5-LOX inhibitory activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(10):2559-2562.
- [29] Araico A, Terencio MC, Alcaraz MJ, et al. Phenylsulphonyl urenyl chalcone derivatives as dual inhibitors of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase [J]. *Life Sci*, 2006, 78(25):2911-2918.
- [30] Araico A, Terencio MC, Alcaraz MJ, et al. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activity of Me-UCH9, a dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor [J]. *Life Sci*, 2007, 80(23):2108-2117.
- [31] Moreau A, Chen QH, Praveen Rao PN, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of (*E*)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(aryl) acrylic acids as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23):7716-7727.
- [32] Kirchner T, Argentieri DC, Barbone AG. Evaluation of the anti-inflammatory activity of a dual cyclooxygenase-2 selective/5-lipoxygenase inhibitor, RWJ 63556, in a canine model of inflammation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(12):1094-1101.
- [33] Rao PN, Chen QH, Knaus EE. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-yn-1-ones as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(21):4842-4845.
- [34] Chen QH, Praveen Rao PN, Knaus EE. Synthesis and biological evaluation of a novel class of rofecoxib analogues as dual inhibitors of cyclooxygenases (COXs) and lipoxygenases (LOXs) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23):7898-7909.