

选择性雌激素受体调节剂的研究进展

徐志斌, 杨靖华*

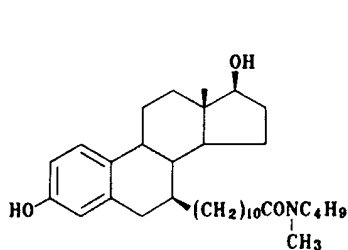
(中国医学科学院, 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

关键词: 选择性雌激素受体调节剂(SERMs); 雌激素(estrogen); 雌激素受体(ER_α, ER_β); tamoxifen; raloxifene; 17β-estradiol(EE2)

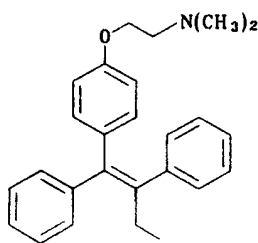
中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2000)07-0547-05

雌激素(estrogen)是人体中一类重要的激素类物质。当妇女进入绝经期后,体内雌激素水平下降,由此引发更年期综合症、骨质疏松、老年性痴呆和心血管疾病等。目前临床上普遍采用替代疗法来治疗或预防这些绝经期易出现的症状。但在治疗中存在

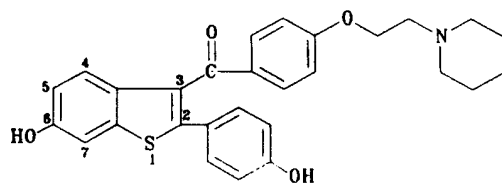
的一些问题已经引起医疗界的高度重视,如:阴道出血、乳腺疼痛。尤其是如何确定用替代疗法的最佳时机和需要持续多长时间才能达到最佳治疗效果均尚待解决^[1]。



ICI 164, 384 (1)



Tamoxifen (2)



Raloxifene (3)

以 ICI 164,384 (1) 为代表的甾体类雌激素拮抗剂,保留了 17β-estradiol (EE2) 的基本骨架,表现出纯拮抗作用。70 年代初期研制的 tamoxifen (2) 是以三苯乙烯为骨架的雌激素拮抗剂,用于治疗绝经期妇女的乳腺癌。Wright 等^[2]报道(2)不仅能发挥抗雌激素样作用而用于治疗乳腺癌,而且在骨组织和心血管系统中具有拟雌激素样作用,可用于预防骨质疏松、降低血脂,副作用是对子宫的刺激作用较强。目前(2)被普遍认为是第一代选择性雌激素受体调节剂。

1998 年被 FDA 批准上市的 raloxifene (3),即保持了在骨组织和心血管系统中的拟雌激素作用,还能降低对子宫的刺激作用,且有良好的组织选择性。对乳腺癌有一定的预防和治疗作用,是第 2 代选择性雌激素受体调节剂。

1 选择性雌激素受体调节剂(SERMs)的作用机理

在雌激素受体(ER)的氨基末端和羧基末端分别有两个相互独立的转录活化区,能够独立地激活或抑制基因的表达,从而产生相应的生物效应。Tzuke man 等^[5]报道,(2)可选择性地抑制羧基末端所参与的基因活化过程。因而,对依赖这一活化途径或另一活化途径的细胞来说,(2)就表现出抗雌激素作用或拟雌激素作用。

另外,在骨组织和心血管系统中广泛存在一种具有抗破骨作用的骨基质蛋白(TGFβ₃)。Yang 等^[6,7]发现,(3)在体外实验中能诱导这种蛋白的表达,有助于防止骨丢失。对这一作用途径的深入研究,将有助于了解 SERMs 在骨组织和心血管系统中发挥拟雌激素作用的机理。

在小鼠的子宫和前列腺中发现的第 2 个雌激素受体(即 ER_β)^[8],可能是 SERMs 类化合物产生组织选择性的最终根源。分布于不同组织中的 ER_α 和 ER_β 与(3)结合后产生不同的药理作用。

收稿日期: 1999-09-21

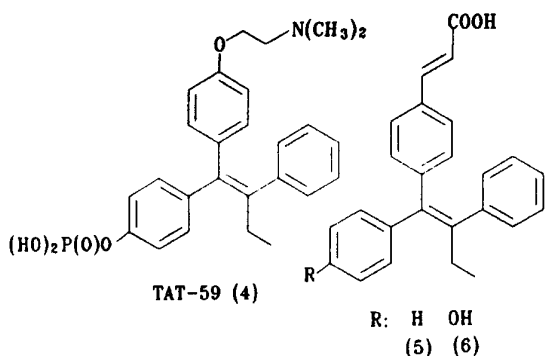
* 联系人 Tel: (010) 631 53422, Fax: (010) 831 65742,

E-mail: yjh@imm.ac.cn

2 选择性雌激素受体调节剂(SERMs)的化学分类

根据 SERMs 化合物的母核结构和 Miquel 等^[9] 对非甾体雌激素拮抗剂的化学分类方法, 可将 SERMs 分为三苯乙烯类(triphenylethylenes, TPE), 苯并噻吩类(benzo[*b*]thiophenes), 苯并吡喃类(benzopyrans), 萘类(naphthalenes) 及吲哚类(indoles) 等 6 类。

三苯乙烯类(triphenylethylenes, TPE) 有抗雌激素作用。还有一些有拟雌激素和抗雌激素混合作用, 如 TAT-59(4)^[10], GW-5638(5) 及其可能的代谢产物 GW-7604(6)。其中后两个是新的 TPE 类化合物, 它们以不饱和羧酸为侧链, 突破了以往的氨基烷基醚的结构。药理实验表明^[11], 这类化合物都能抑制 DNA 复合物的形成, 并有良好的降血脂作用, 但对子宫的刺激作用较明显。



苯并噻吩类(benzo[*b*]thiophenes) (3) 是 Lilly 公司合成的含苯并噻吩骨架的化合物, 用于治疗绝经期妇女易出现的骨质疏松等因雌激素水平下降而引起的疾病。据报道^[12], (3) 有助于预防绝经后妇女的骨质疏松和心血管疾病。且在治疗期间, 未出现阴道出血和对子宫内膜或乳腺的刺激作用。

对(3)的晶体结构研究表明^[13], 6-OH 模拟了 17 β -estradiol (7) 中的 3-OH。(3) 通过侧链哌啶环上 N 原子的孤对电子与受体中的 Asp351 氨基酸残基形成氢键^[14], 而(7) 由于无这一结合位点, 导致两者与受体的结合方式不同, 诱导受体的转录活化部分产生的构象也不同, 因而药理作用也不相同^[15]。

构效关系的研究表明^[16], 当 6-和/或 4'-OH 不存在或制成甲基醚后, 对子宫的刺激作用均有一定程度的增加。当 2-位苯基在 2', 3' 位有取代时, 可增强降胆固醇作用, 但同时子宫的刺激作用也有所增加。当 2-位苯基被其他基团取代(如苯基, 噻吩基, 烷基和环烷基等), 则除了 1'-苯基取代外, 其他取代基都降低了对乳腺癌细胞(MCF-7)的抑制作

用。所有这些衍生物均在不同程度上防止骨丢失, 表明 6-OH 是这类化合物产生活性所必需的, 而 4'-位的酚羟基并不是必需的。化合物(8a - 8d)^[17] 改变了(3)的 3-位侧链中的羰基, 都不同程度的表现出组织选择性, 对降低血脂和防止骨丢失都有一定作用, 其中以化合物(8c)抑制乳腺癌细胞(MCF-7)的活性最好。说明 3-位侧链在与母核连接时宜用有孤对电子的原子作为连接原子。

化合物(9)^[18]以羧酸侧链代替常见的氨基烷基醚侧链也有降低血脂的作用, 对子宫的增重作用也较小, 对骨组织同样显示出拟雌激素作用。化合物(10 ~ 12)^[19] 分别以吡啶、联苯和萘代替 3-位侧链中的苯环, 同样在骨组织和心血管系统中, 表现出拟雌激素作用, 而在乳腺组织中则表现出抗雌激素作用。

综上所述以苯并噻吩为母核的化合物在 2, 3-位可有较大的变化, 尤其是 3-位的变化对其选择性作用影响最大, 取代基的体积增大可能有利于降低其对子宫的刺激作用。

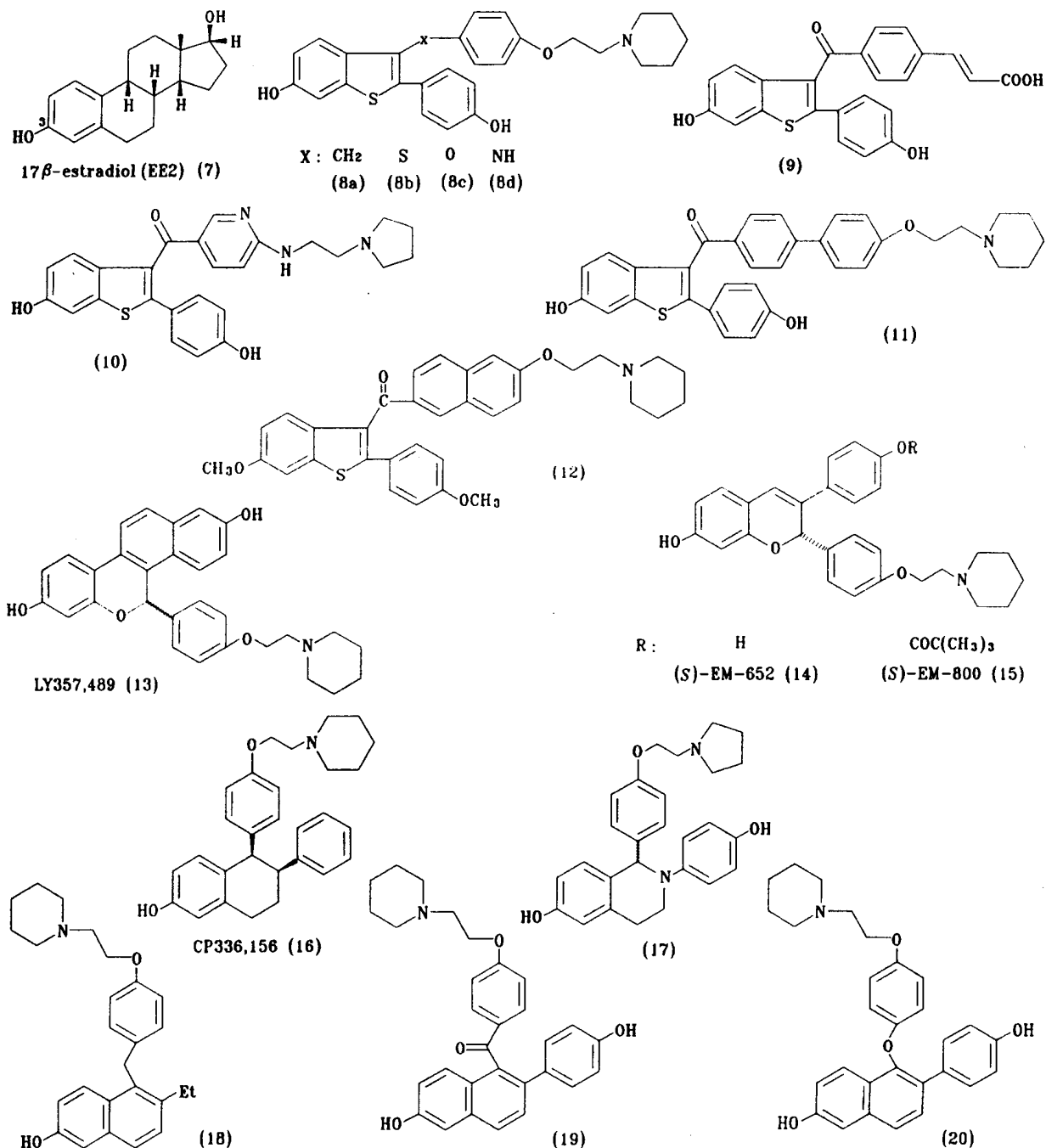
苯并吡喃类(benzopyrans) 在体外实验中, LY357, 489 (13)^[20] 与 ER 有很好的亲和力, 并能抑制乳腺癌细胞(MCF-7); 在体内实验中, (13) 有明显的降血脂作用, 并且表现出对子宫明显的刺激作用, 但其抑制骨丢失作用比(3)强。

(S)-EM-652 (14) 和(S)-EM-800 (15)^[21] 也有组织选择性作用。S-异构体比 R-异构体有更好的药理作用。

萘类(naphthalenes) 四氢萘化合物 CP336, 156 (16)^[22] 有组织选择性作用, 能完全防止骨丢失, 但对子宫有刺激作用。研究表明, 当两个芳香环取代基为顺式时, 口服有很好的生物利用度。化合物(17)^[23] 能抑制乳腺癌细胞(MCF-7), 对子宫的刺激作用也较小, 在骨组织和心血管系统中则表现出拟雌激素样作用, 可用于治疗或预防雌激素缺乏引起的骨质疏松、高血脂等。化合物(18 ~ 20)^[24] 以不同方式与萘或二氢萘连接, 都有组织选择性作用。可用于治疗或预防骨质疏松、高血脂和乳腺癌, 并可抑制子宫纤维瘤和子宫内膜增生等。

吲哚类(indoles) Angerer 等^[25] 认为, 吲哚类化合物也有一定的抗雌激素活性。化合物(21 ~ 22)^[26] 也有组织选择性, 可用于治疗或预防骨质疏松。

其它 黄酮类化合物(23)^[27], 可用于治疗由于雌激素缺乏所引起的骨质疏松、前列腺癌和前列腺肥大等疾病, 目前正处于 III 期临床阶段。刚性化

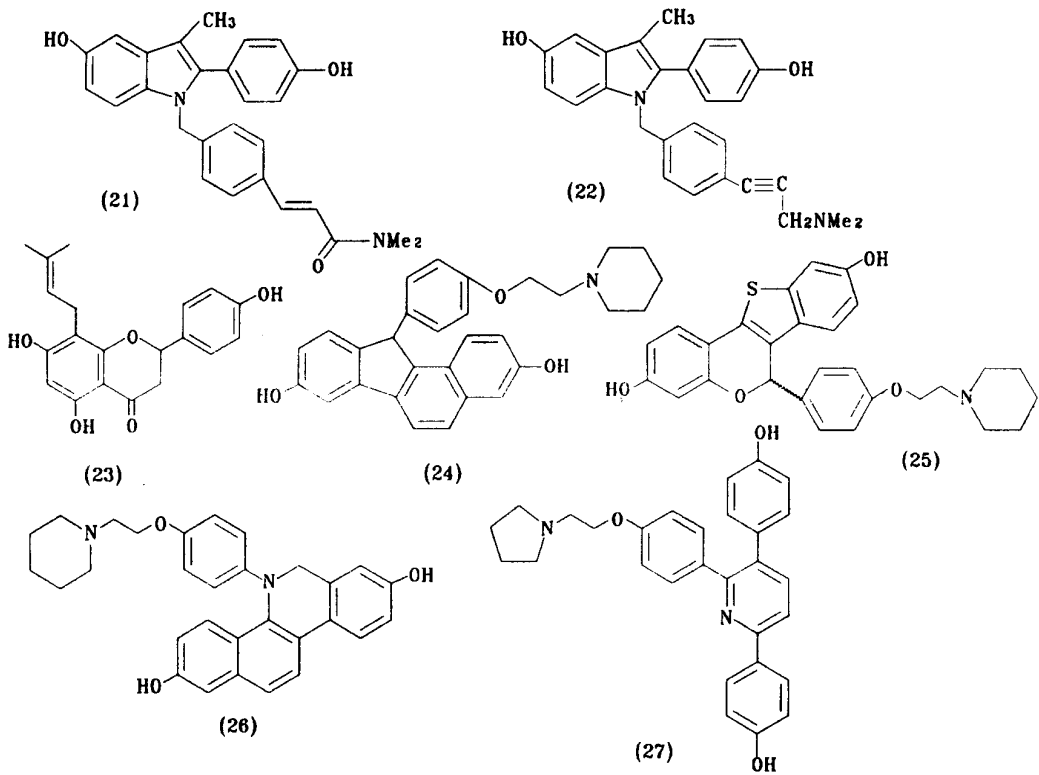


合物(24),同样可用于治疗或预防骨质疏松。在体外实验中,化合物(25)和(26)与ER有较好的亲和力,并能抑制乳腺癌细胞的扩散。体内实验表明,它们既能降低血脂,且对子宫的刺激作用较小^[28]。

吡啶类^[29]化合物(27),是一类结构新颖的SERMs,它与以往复杂的并环结构不同,在吡啶环上直接取代2~3个芳环。这类化合物虽然对子宫的刺激作用小,但其降低血脂作用也弱,可用于治疗或预防骨质疏松、高血脂等。

3 小结

目前对SERMs作用机制的研究主要集中在ER_β的组织分布及其与ER_α的区别上。这些化合物的结构均含有反式二乙基乙烯雌酚(trans-diethylstilbestrol)的基本母核或其“变形”结构,而各种并环的变化是为了保持两个苯环或芳杂环处于双键的反式位置。目前作为药品上市的只有(2)和(3),除黄酮类化合物(23)处于III期临床外,其它化合物均处于临床前研究阶段。上述各类化合物由于结构的变化其生物活性也有相应的改变,拟雌激素和抗雌激素作用及选择性调节作用尚无规律可



寻,需要做大量的构效关系研究,特别是体内的药效研究和比较才有可能发现较理想的选择性雌激素受体调节剂(SERMs)。对苯并咪唑类化合物的构效关系的研究表明 2-和 3-位取代基可有较大的变化。另外,苯并咪唑类化合物有多种生物活性,如抗凝血作用和致泻作用等。因此这类化合物也将是今后研究的热点,有广阔的发展前景。

REFERENCES:

[1] Elena MK, Uriel H. Phychotopic effects of hormonol replacement therapy [J]. *Drugs today*, 1998, **34**(3) : 251 - 257 .
 [2] Wright CD, Compston JE. Tamoxifen: Oestrogen or antioestrogen in bone [J]. *Q J Med*, 1995, **88**(3) :307 - 310 .
 [3] Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optional long-term female hormone replacement: the potential of selective receptor modulators [J]. *Horm Res*, 1997, **48**(4) :155 - 163 .
 [4] Grese TA, Dodge JA. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) [J]. *Curr Pharm Design*, 1998, **4**(1) :71 - 92 .
 [5] Tzukerman MT, Esty A, Santiso Mere D, et al. Human estrogen receptor transcriptional capacity is determined by both cellular and promoter context and medicated by two functionally distinct intra molecular regions [J]. *Mol Endocrinol*, 1994, **8**(1) :21 - 30 .
 [6] Yang NN, Venogopalann M, Glasebrook AL.

Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17β-estradiol and raloxifene [J]. *Science*, 1996, **273**(5279) :1222 - 1225 .
 [7] Yang NN, Hardikar S, Sato M, et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-β3 expression in ratbone: A potential mechanism for estrogen or raloxifene-mediated bone maintenance [J]. *Endocrinology*, 1996, **137**(5) :2075 - 2084 .
 [8] Pennisi E. Differing roles for estrogen's two receptors [J]. *Science*, 1997, **277**(5331) :1439 .
 [9] Miquel JF, Gilbert J. A chemical classification of nonsteroidal antagonists of sex-steroid hormone action [J]. *J Steroid Biochem*, 1988, **31**(4B) :525 - 544 .
 [10] Editor information update [J]. *Drug Future*, 1998, **23**(5) :560 .
 [11] Nokris JD, Wilson MM, Wage mer BL, et al. Dissection of the molecular mechanism of action of GW-5638, a novel estrogen receptor ligand provides insights into the role of estrogen receptor in bone [J]. *Endocrinology*, 1997, **138**(9) :3901 - 3911 .
 [12] Zhong Q. Raloxifene used for prevention of bone loss and cardiovascular pathological condition associated with postmenopausal syndrome [J]. *World Pharm* (in Chinese), 1998, **19**(5) :269 .
 [13] Philip RK, Gregory MA, Kevin GP, et al. Molecular structure, conformational analysis and preferential modes of binding of 3-aryl-2-aryl benzo[b]thiophene estrogen receptor ligands: Ly 117018 and aryazide photoaffinity labeling analogs [J]. *J Med Chem*, 1993, **36**(24) :3910 - 3922 .
 [14] Anait SL, Jordan VC. The key to the antiestrogenic

- mechanism of raloxifene is a amino acid 351 (aspartate) in the estrogen receptor [J]. *Cancer Res*, 1998, **58**(9): 1872 - 1875 .
- [15] Andrzej MB, Ashley CWP, Zbigniew D, *et al.* Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor [J]. *Nature*, 1997, **389**(6652): 753 - 758 .
- [16] Jimothy AG, Stephen C. Don RF, *et al.* Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor [J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(2): 146 - 167 .
- [17] Alan DP, Andrew LG, Thrasker KJ, *et al.* Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl) ethoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)] benzo[b] thiophene : A novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator [J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(10): 1407 - 1416 .
- [18] Eli Lilly and Company . Benzothiophene compounds [P]. *World Pat*, 97/01549, 1997-01-16 .
- [19] Pfizer Inc . Benzothiophenes and related compounds as estrogen agonists [P]. *World Pat*, 95/10513, 1995-04-20 .
- [20] Grese TA, Pennington LD, Sluka JP, *et al.* Synthesis and pharmacology of conformationally restricted raloxifene analogues: Highly potent selective estrogen receptor modulators [J]. *J Med Chem*, 1998, **41**(8): 1272 - 1283 .
- [21] Sylvain G, Brigitte C, Tulie C, *et al.* (s)-(+)-4-[7-(2, 2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy] phenyl]-2H-benzopyran-3-yl]-2, 2-dimethyl propanoate (EM-800): A highly potent, specific, and orally active nonsteroidal antiestrogen [J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(14): 2117 - 2122 .
- [22] Ke HZ, Paralkar VM, Grasser WA, *et al.* Effects of CP-336, 156, a new nonsteroidal estrogen agonist/antagonist, on bone, serum, cholesterol, uterus and body composition in rat models [J]. *Endocrinology*, 1998, **139**(4): 2068 - 2076 .
- [23] Pfizer Inc (U.S.) . 5-Substituted-6-cyclic-5, 6, 7, 8-tetrahydro naphthalen-2-ol compounds which are useful for treating osteoporosis [P]. *U S Pat* 5,552,412, 1996-09-03 .
- [24] Eli Lilly and Company . Benzothiophene compounds, intermediates, compositions, and methods [P]. *Eur Pat*, 729,956, 1996-09-04 .
- [25] Von Angerer E, Biberger C, Leichtl S, *et al.* Studies on heterocycle based pure estrogen antagonists [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1995, **761**: 176 - 191 .
- [26] American Home Products Corporation, N-Benzyl-2-phenylindoles as estrogenic agents [P]. *Eur Pat*, 802, 184, 1997-10-22 .
- [27] Sankyo Co. Ltd. Estrogenic agents [P]. *Japanese Patent*, 08/165238, 1996-06-25 .
- [28] Eli Lilly and Company . Pentacyclic compounds, intermediates, processes, compositions and methods [P]. *Eur Pat*, 761,669, 1997-03-12 .
- [29] Eli Lilly and Company . Pyridine compounds, intermediates, processes, compositions, and methods [P]. *World Pat*, 97/04778, 1997-02-13 .

ADVANCES IN THE RESEARCH OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMs)

XU Zhi Bin, YANG Jing Hua

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

KEY WORDS: selective estrogen receptor modulators (SERMs); estrogen; estrogen receptor (ER_α, ER_β); tamoxifen; raloxifene; 17β-estradiol (EE2)