



# 主客体化学应用于药物拮抗剂设计研究

余尚博<sup>1</sup>, 周伟<sup>2</sup>, 田佳<sup>1</sup>, 马达<sup>3</sup>, 张丹维<sup>2</sup>, 黎占亭<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院有机功能分子合成与组装化学重点实验室, 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032

2. 复旦大学化学系, 上海 200438

3. 台州学院医药化工学院, 台州 318000

\*通讯作者, E-mail: ztli@mail.sioc.ac.cn

收稿日期: 2023-07-07; 接受日期: 2023-08-21; 网络版发表日期: 2023-12-04

国家自然科学基金(编号: 22271059, 21921003, 21890730, 21890732)资助项目

**摘要** 很多药物在体内残留导致毒副作用. 基于残留药物在血液内循环的特征, 设计分子、大分子和超分子主体, 利用主客体化学原理络合和捕集血液内的残留药物, 降低其游离浓度, 加速其通过肾脏排泄, 实现拮抗和消除这些残留药物毒副作用的目的, 是近年来主客体化学研究的重要方向, 也是功能超分子体系研究的重要应用出口. 本文总结了近年来利用环糊精、杯芳烃、柱芳烃及其类似物、葫芦脲和开环葫芦脲、超分子有机框架和柔性有机框等设计残留药物拮抗剂方面取得的进展, 讨论了针对残留药物开展主客体化学的一般原则和识别特征, 最后提出了推进针对药物拮抗的主客体体系进一步走向临床前研究需要考虑和解决的挑战.

**关键词** 主客体化学, 药物残留, 拮抗, 大环化合物, 多孔聚合物, 分子识别

## 1 引言

分子识别是超分子化学研究的基础. Cram等<sup>[1]</sup>在20世纪70年代提出并发展了主客体化学, 强调研究作为主体(host)和客体(guest)的两个或多个分子或离子之间的选择性结合, 通过揭示分子间相互作用的机制和规律及影响或控制分子间结合选择性和稳定性的结构 and 环境因素等, 获得高稳定性和高选择性的主客体络合物, 并通过络合实现主体对客体的理化性质和生物活性的调控等. 相对于非环主体, 大环主体(包括分子笼等)更易于实现对客体的高选择性结合, 因此在主客体化学研究中一直处于中心地位, 而新的主体大环的构建始终引领主客体化学的发展<sup>[2-5]</sup>.

长期以来, 超分子化学家利用各种高效有机反应构筑了数量众多的大环主体. 很多大环主体展示出独特的客体结合选择性, 对其主客体化学的研究极大地丰富和开拓了超分子化学研究的新领域, 所产生的一些高稳定性主客体络合物作为高效的非共价偶联工具<sup>[6-13]</sup>, 已经成功应用于发光材料、荧光传感、生物材料和药物递送体系设计中. 但截至目前, 化学家发展的非天然主体分子和主客体体系还没有获得被社会广为感知的重要实际应用.

主体对客体高选择性结合导致的客体特定性质的改变能否产生实际的应用, 很大程度上决定了主体分子设计和相应主客体化学研究在基础研究范畴之外的价值. 长期以来, 开展主客体化学研究的常规范式

引用格式: Yu SB, Zhou W, Tian J, Ma D, Zhang DW, Li ZT. Host-guest chemistry for the design of drug antagonists. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 2345–2356, doi: 10.1360/SSC-2023-0134

是<sup>[14-16]</sup>首先通过理性设计和高效合成, 获得具有新结构特征的大环主体, 通过骨架优化和侧链修饰实现主体在有机溶剂或水中的高溶解性, 利用非共价键作用的协同性, 实现对客体的高效络合, 构建新的主客体化学结构体系, 再进一步开展基于主体和客体修饰的功能探索. 这一研究范式能最大限度地激发化学家的设计灵感, 自20世纪70年代以来有效地实现了主客体化学研究的结构、性质和功能多样性. 但这种先设计主体后筛选客体的研究范式一定程度上不利于针对特定的重要客体. 发展能通过结合导致客体性质改变带来实际应用潜力的主体结构, 根据重要客体分子的结构特点, 正向设计主体分子, 应更有利于获得具有实际应用潜力的主客体体系. 在众多可改变性质的客体中, 药物分子无疑代表了一类最重要的分子体系<sup>[17-19]</sup>. 一方面, 药物与靶点的结合本身就是广义的主客体结合过程. 另一方面, 药物用于疾病治疗易受社会关注和为社会所感知, 并可产生重要的社会和经济效益. 临床上成功的例子是 $\gamma$ -环糊精衍生物舒更葡糖钠(Sugammadex, 商品名: 布瑞亭/Bridion)<sup>[20]</sup>, 其通过疏水内穴特异性结合甾类肌肉松弛剂(以下简称肌松剂)罗库溴铵和维库溴铵, 形成1:1主客体络合物, 从而快速消除其在全麻外科手术后残留的肌松活性. 环糊精是天然的大环葡萄糖衍生物, 舒更葡糖钠在临床上获得的巨大成功表明, 一个大环分子如果能够在水相高选择性地结合一个临床药物(小分子或大分子), 就有可能拮抗或抑制该药物残留产生的毒副作用, 用于研发具有重要临床需求的拮抗药物. 由此引出的挑战性问题是, 人工设计的非天然分子能否实现这一目标?

很多药物因为残留、过敏、过量或非正常给药等产生毒副作用, 严重时可导致患者死亡, 对其快速隔离、中和和拮抗在临床上具有重要和/或迫切的需求<sup>[17-19]</sup>. 一些药物如肌肉松弛药物顺苯磺阿曲库铵在临床上可用新斯的明拮抗<sup>[21]</sup>, 但新斯的明不能实现快速拮抗, 并且存在很多不足和自身副作用. 未分级肝素作为抗凝血药物可用鱼精蛋白拮抗<sup>[22]</sup>, 但鱼精蛋白只能部分中和低分子量肝素, 还存在禁忌、副作用及个体差异大等各种缺陷. 一些药物如新型口服抗凝剂的拮抗剂价格昂贵<sup>[23]</sup>, 患者可及性受到限制. 很多药物目前临床上还没有有效的拮抗药物. 因此, 设计发展新的主体分子, 通过高选择性的结合隔离或清除这

些体内残留药物, 实现高效拮抗活性或显著优于现有拮抗剂的活性, 具有重要的临床应用价值.

针对体内残留或过量药物导致的毒性治疗主要有依赖于药效学(pharmacodynamic)和药代学(pharmacokinetic)的两种机制<sup>[17,24,25]</sup>. 前者主要通过拮抗剂与受体结合, 竞争性地阻断和破坏药物-受体相互作用<sup>[24]</sup>. 因此有效的拮抗需要拮抗剂选择性地与受体结合, 其结合常数( $K_a$ )要显著高于药物与受体间的结合常数. 考虑到高活性的药物与受体结合的高稳定性, 设计发展对受体结合能力更高的拮抗剂是极具挑战性的工作, 并且受体存在结构动态性和个体差异性, 会使得经过大量筛选才获得的动物模型上有效的候选结构应用于人体常常达不到预期的拮抗活性, 导致研发的低效性和高成本. 增加剂量有可能获得增强的拮抗效果, 但也提高了成本, 并且要求拮抗剂具有更高的安全性. 药代学拮抗机制是利用各种途径降低药物在体内的浓度, 从而降低或消除其毒性. 临床上使用的方法包括活性碳吸附、血液透析和灌肠等<sup>[26]</sup>, 这些物理过程不需要研究药物-受体作用机制, 体外对药物的吸附和去除效果可以用于体内的效率判断. 设计拮抗剂利用其对药物的直接结合降低其在血液中的游离浓度, 使其低于产生药物活性的浓度, 或破坏其结构, 也可以实现中和与拮抗药物的目的. 这是典型的主客体化学过程, 代表性的例子是舒更葡糖钠对罗库溴铵和维库溴铵的结合和拮抗. 基于主客体化学原理设计主体型拮抗剂结构, 实现对特定药物的特异性结合和拮抗其药物活性, 被结合的药物可以被认为是一类非内源性的特殊靶点. 这类药物靶点可在血液中循环和代谢. 因此, 拮抗剂在体内对其结合主要发生在血液中, 通过捕捉药物降低其游离浓度, 使得与受体结合或残留在体内组织内的药物脱落流入到血液内, 实现隔离、清除和拮抗的目的. 尽管血液内含有复杂的生物大分子和细胞等, 其仍是一类特殊的水溶液, 具有均相水溶液的特征. 因此, 在体外水溶液中测定的拮抗剂对药物的结合常数在相当程度上可以反映其在血液中的结合倾向性. 如果结合常数显著高于对标临床药物的数值, 则大致可以确定其具有更优的体内拮抗活性. 由于结合主要发生在血液内, 动物试验与人体试验也具有较高关联性, 有利于提高动物模型验证的候选结构在临床试验中成功的可能性.

在大多数情况下, 结合的驱动力主要来自于疏水

作用, 但分子间氢键、偶极作用及离子对静电吸引也起到重要的协同作用. 分子主体与药物的结构匹配性也是实现高结合稳定性和选择性的关键因素, 对于框架型主体, 形状匹配性的贡献较小, 主要驱动力来自于疏水作用和离子对静电吸引作用.

过去十多年来, 国内外超分子化学家围绕残留药物的隔离与拮抗已经开展了许多研究, 发展的一些主体型分子具有进一步开展临床前研究的潜力<sup>[17-19]</sup>. 本实验室近年来进一步扩展了主体结构的设计思路, 发展了包括超分子有机框架和柔性有机框架等具有固有孔结构的水溶性有机多孔聚合物, 揭示了其作为新型主体隔离、中和与拮抗残留药物的功能<sup>[27-29]</sup>. 本文首先论述了基于主客体结合机制设计药物拮抗剂的一些总体性思路, 然后基于主体结构分类总结了其对不同残留药物的结合及由此引起的中和与拮抗活性研究, 最后分析了主体型拮抗剂从基础研究走向临床前研究需要考虑面对的挑战. 近年来主客体化学也广泛应用于构筑药物递送和生物成像研究. 药物可通过主体包结或由主客体体系构筑的载体包结提高进入到肿瘤细胞的能力, 荧光分子可通过主体包结抑制自身堆积, 提高荧光效率或稳定性等<sup>[30-35]</sup>. 相关进展不在本文论述.

## 2 环糊精类拮抗剂

环糊精作为天然的低寡聚葡萄糖大环具有内径相对确定的疏水内穴, 来源方便, 生物安全性高, 其包结疏水分子的性能长期被用于络合药物、日用化学品和环境污染物质<sup>[36-38]</sup>. 所有环糊精具有相同的内穴深度(7.9 Å), 但 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精具有较大的内径(6.0和7.5 Å), 在上述领域获得更广泛的应用<sup>[39-41]</sup>. 磺丁基 $\beta$ -环糊精Captisol作为高水溶性的促溶性助剂已推进多达14个小分子药物上市, 其中包括用于治疗新型冠状病毒感染的药物瑞德西韦<sup>[42]</sup>, 但这一环糊精衍生物不具备治疗性的药物活性.  $\gamma$ -环糊精衍生物舒更葡糖钠是唯一作为临床药物的环糊精衍生物(图1)<sup>[20]</sup>. 近年来, 基于环糊精修饰, 化学家也探索了其衍生物在其他类型的药物拮抗中的应用.

环糊精拥有多个伯羟基和仲羟基, 由于伯羟基位阻较小, 反应活性高, 可实现选择性衍生化, 因此对三种环糊精的修饰都集中在伯羟基, 主要的策略是单官能团化或全官能团化. 8个羧乙硫基取代的 $\gamma$ -环糊精的

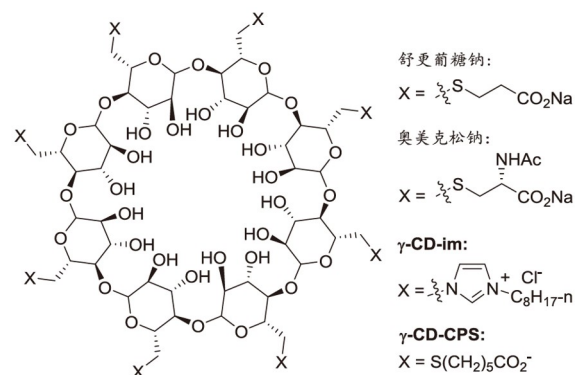


图1 舒更葡糖钠、奥美克松钠、 $\gamma$ -CD-im和 $\gamma$ -CD-CPS的结构

Figure 1 The structures of Sugammadex, Adamgammax,  $\gamma$ -CD-im and  $\gamma$ -CD-CPS.

八羧酸钠舒更葡糖钠是目前唯一获得广泛临床应用的环糊精类药物. 舒更葡糖钠利用其 $\gamma$ -环糊精疏水性内穴包结肌松剂罗库溴铵和维库溴铵的疏水性甾体骨架, 实现快速逆转或拮抗.

肌松剂作为临床全麻辅助药物用于松弛患者运动神经, 以实现插管和良好手术条件. 统计表明, 手术结束后肌松剂残留率超过50%. 肌松剂残留导致极性呼吸事件、术后肺部并发症风险增加、肌无力不适感和增加患者恐惧及麻醉后恢复室停留时间延长等. 临床上长期使用新斯的明拮抗(图2), 但新斯的明起效慢, 不能拮抗深度肌松, 有很多临床禁忌和副作用, 并存在顶量效应等<sup>[43]</sup>. 舒更葡糖钠是第一个能快速逆转肌松剂的拮抗剂. 晶体结构证实, 舒更葡糖钠的8个羧酸根负离子与罗库溴铵的季铵盐正离子形成附加的离子对静电作用<sup>[44]</sup>, 使得结合稳定性与母体 $\gamma$ -环糊精相比, 提高了两个数量级<sup>[45]</sup>. 等温量热滴定实验揭示<sup>[44]</sup>, 这一静电吸引作用把其1:1络合物的结合常数提高到 $1.1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ , 结合受焓和熵驱动, 而焓的贡献约90%, 表明舒更葡糖钠对甾体肌松剂的结合是典型的疏水空穴内高能水释放的过程<sup>[46,47]</sup>. 舒更葡糖钠对罗库溴铵和维库溴铵的体内结合发生在血液内. 高结合稳定性使得这一特异性结合快速逆转两个肌松剂残留导致的肌无力, 使得舒更葡糖钠成为第一个能实现临床快速肌松逆转的拮抗剂, 逆转时间显著小于临床长期使用的拮抗剂新斯的明, 被认为是麻醉学领域过去20年革命性的突破. 舒更葡糖钠2015年被批准上市后取得巨大成功, 2022年全球销售额达到15.2亿美元, 成为利用



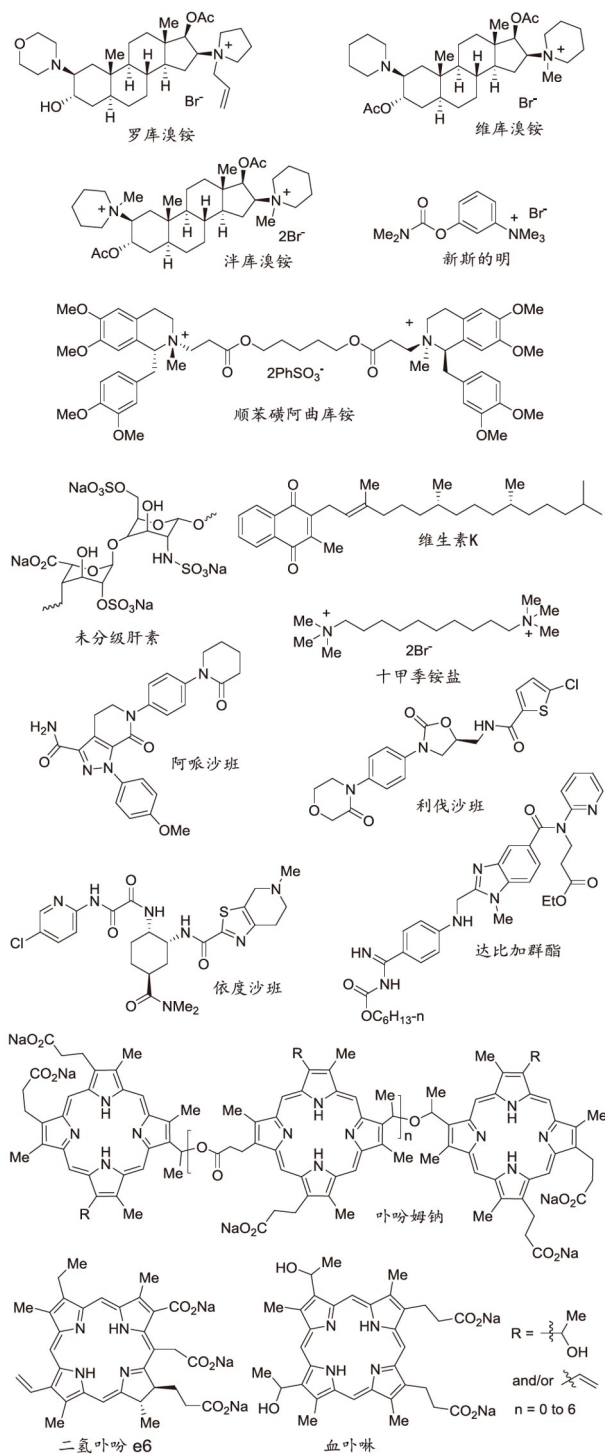


图2 本文论述的存在残留并需要拮抗的药物结构

Figure 2 The structures of residual drugs that are needed to be antagonized by synthetic hosts highlighted in the text.

主客体化学和分子识别原理设计药物的经典案例。

尽管舒更葡糖钠作为肌松剂拮抗剂具有良好的安

全性, 但致过敏性是其临床上需要考虑的一个副作用<sup>[48]</sup>。漆又毛等<sup>[49]</sup>在羧乙硫基侧链的 $\alpha$ -位引入乙酰氨基, 合成了相应的化合物奥美克松(Adamgammadex, 图1), 以结合罗库溴铵。临床III研究表明, 尽管其等剂量下拮抗罗库溴铵的活性低于舒更葡糖钠, 但临床II研究揭示<sup>[48]</sup>, 注射6 mg/kg剂量的患者没有被观察到过敏反应、出血、复发、基本生命体征异常或QRS间期和QT间期延长等。奥美克松拮抗罗库溴铵临床III于2023年3月完成, 预计将在2024年进入中国临床。

环糊精衍生物也被用于拮抗其他药物的研究。肝素是一类从猪小肠内提取的每个糖单元平均携带两个磺酸根或羧酸根负离子的天然多糖(图2), 是负离子密度最高的天然高分子, 作为抗凝剂在临床上用于抗凝血、抑制血栓形成及预防和治疗栓塞性疾病等, 并可用于微血管手术操作和血液透析等。但肝素一直面临过量 and 残留导致的自发性出血。临床上使用鱼精蛋白中和肝素残留, 但鱼精蛋白作为天然源蛋白混合物存在过敏、不良副作用、质量控制难度高和来源地污染等风险。因此, 研发新的特异性的感受拮抗剂具有临床实际的需求<sup>[50]</sup>。由于肝素及其降解物都是多价负离子多糖或寡糖, 有关肝素拮抗剂的设计都是以构筑多价正离子分子, 通过离子对静电作用实现对其拮抗, 可以被认为是一种特殊的主客体结合形式。例如, Liu等<sup>[51]</sup>合成了 $\gamma$ -环糊精八咪唑鎓盐 $\gamma$ -CD-im (图1), 其长链烷基的引入使得其作为两亲分子络合疏水性的维生素K, 络合物堆积形成纳米粒子。该纳米粒子可以通过协同离子对静电作用结合负离子型的长链未分级肝素, 从而拮抗肝素的抗凝血活性。

新型口服抗凝剂阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班和达比加群酯等广泛应用于抗血栓治疗(图2), 但也存在出血和由出血导致的并发症等风险, 严重时危及患者生命。现有针对阿哌沙班及利伐沙班的重组修饰人因子Xa蛋白拮抗剂Andexxa和针对达比加群酯的人源类单克隆抗体型拮抗剂Idarucizumab价格昂贵, 可及性很低。因此, 研发针对此类药物的小分子拮抗剂具有重要的临床需求。最近, Meijers等<sup>[52]</sup>报道, 带有8个羧戊硫基侧链的 $\gamma$ -环糊精衍生物 $\gamma$ -CD-CPS具有促凝特性。动物试验支持,  $\gamma$ -CD-CPS可以抑制阿哌沙班、利伐沙班、依多沙班和达比加群酯的抗凝血酶生成活性, 并且其自身有加速凝血活性, 但不启动凝血。此外, 当与其他抗凝血药物一起测试时,  $\gamma$ -CD-CPS还能逆转

维生素K拮抗剂华法林、低分子量肝素依诺肝素、五糖磺达肝素和血小板抑制剂氯吡格雷的抗凝作用, 并且没有血栓前效应。尽管机制上不明确, 以上结果显示,  $\gamma$ -CD-CPS具有成为抗凝血剂和血小板抑制剂的通用拮抗剂的潜力。

### 3 杯芳烃类拮抗剂

杯芳烃是对烷基苯酚与甲醛在酸性条件下缩合形成的寡聚芳烃大环, 目前已经分离到寡聚度为3,4,5,6,8的杯芳烃<sup>[53,54]</sup>。后4个杯芳烃芳环翻转可导致不同的构象, 但4,5系列可以通过引入分子内氢键或位阻基团抑制, 形成疏水的碗型内穴, 包结结构匹配的客体, 并且两类杯芳烃上下两端都可以方便的修饰, 合成制备相应的两亲或水溶性衍生物, 广泛应用于分子识别和自组装及主客体化学研究中<sup>[55,56]</sup>。Liu等<sup>[57]</sup>曾应用磺化杯芳烃络合百草枯, 驱动力包括疏水作用和离子对静电协同作用。大鼠实验表明, 这一络合作用能有效缓解百草枯对大鼠肺部的损伤。

Cunsolo等<sup>[58]</sup>曾合成了杯[8]芳烃衍生物**C8A 1a**和**C8A 1b** (图3), 通过酰胺键引入多个氨基, 其盐酸盐在水中有良好的溶解度。这两个化合物通过离子对静电作用结合肝素, 其中**C8A 1a**结合肝素的能力与鱼精蛋白的表现相当, 说明这一结合过程受离子对静电作用驱动。杯[8]芳烃骨架内芳环可以翻转, 因此氨基侧链并不能固定在骨架一侧, 但其多臂性特征能保证与柔性的肝素链形成多价性离子对静电吸引作用。这一早期研究揭示的重要结果是, 通过荧光染料黄色曙红(Eosin Y)的竞争性结合揭示, 在体外肝素与鱼精蛋白的结合是不可逆的, 两个杯[8]芳烃衍生物与肝素的结合也是不可逆的。

由于正常血液是一种弱碱性介质, 上述杯[8]芳烃上引入的侧链氨基主要应以非质子化的中性氨基形式存在。尽管氨基与肝素的氢键受体仍能形成分子间多氢键, 但与质子化的氨基相比要弱很多。Guo和Wang等<sup>[59]</sup>进一步合成了杯[4]芳烃**C4A-G**, 在其大环两侧分别引入4个胍基正离子和亲水的乙氧基链(图3)。这一杯芳烃衍生物具有良好的水溶性。吸收光谱滴定实验发现, 一个**C4A-G**分子平均与一个肝素糖单元结合, 其表现结合常数为 $1.25 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 。这一结果意味着, **C4A-G**可能在其内穴部位结合一个肝素的糖单元, 这

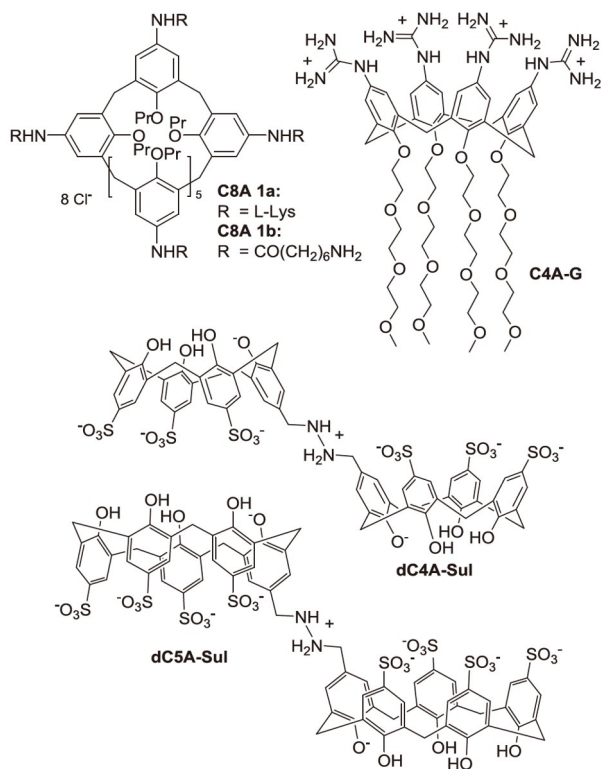


图3 具有药物拮抗功能的杯芳烃衍生物主体结构

Figure 3 The structures of calixarene derivatives with the function of drug antagonization.

样能够最大化地形成离子对静电吸引和分子间氢键, 并在其内穴区域屏蔽水的竞争性结合。小鼠模型试验表明, 这一化合物可以与肝素结合, 缓解其导致的出血。较高的结合常数也是有用的判据<sup>[60]</sup>, 表明这一杯芳烃衍生物值得开展体内活性研究。

尽管舒更葡糖钠可以快速拮抗中时效的罗库溴铵和维库溴铵, 但其不能快速拮抗长时效的甾类肌松剂泮库溴铵和中时效的四氢异喹啉型的肌松剂顺苯磺阿曲库铵, 而后者和罗库溴铵作为两个主要的肌松剂, 临床使用率超过90%。目前临床尚没有能快速拮抗顺苯磺阿曲库铵的拮抗剂。由于顺苯磺阿曲库铵是双头基正二价离子盐, 设计具有2个结合位点的主体分子, 可能会实现较高的结合稳定性。Hof等<sup>[61]</sup>合成了杯[4]芳烃二聚体磺酸盐**dC4A-sul**和杯[5]芳烃二聚体磺酸盐**dC5A-sul**。竞争性荧光滴定实验表明, 相对于相应的杯芳烃磺酸盐对照物, **dC4A-sul**和**dC5A-sul**对顺苯磺阿曲库铵的结合明显增强, 结合常数分别为 $5 \times 10^3$ 和 $1.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , 表明杯[5]芳烃更适合于络合其疏水性的

四氢异喹啉铵盐. 对包括泮库溴铵在内的双头基正二价底物的结合研究表明, 杯[5]芳烃和杯[5]芳烃磺酸盐大环结合一个季铵盐片段, 说明结合发生在骨架的疏水性内穴. 由于缺乏体内活性测试, **dC5A-sul**是否能拮抗顺苯磺阿曲库铵尚不确定.

#### 4 柱芳烃和类似物大环拮抗剂

柱[n]芳烃( $n=5, 6, 7, 10$ )是由Ogoshi等<sup>[62]</sup>在2012年报道的一类由对苯二烷基醚和多聚甲醛在酸催化下形成的一类环番. 柱[n]芳烃( $n=5\sim7$ )具有相对刚性的疏水内穴, 在水中络合不同类型的疏水性客体, 两侧烷基可以由数量不等的亲水性基团取代, 并可进一步单官能团或多官能团化, 因此作为一类具有高度可修饰性的分子平台在分子识别和自组装研究中得到广泛应用<sup>[63-68]</sup>. 2020年, Isaacs等<sup>[69]</sup>发现, 羧酸根和磺酸根多价负离子衍生物**P[n]AC** ( $m=2$ )和**P[n]AS** ( $m=1\sim3$ )都能够络合上述4个肌松剂. 在pH 7.4的磷酸钠(PBS)缓冲溶液中, **P[n]AS** ( $m=3$ )对临床使用的两个主要肌松剂顺苯磺阿曲库铵和罗库溴铵的1:1络合物的结合常数分别为 $1.52\times10^7$ 和 $1.41\times10^7\text{ M}^{-1}$ . 但这类多价负离子型的柱芳烃衍生物的体内拮抗活性和自身生物相容性都未有报道, 并且相对于柱[5]芳烃和柱[6]芳烃, 从对苯二烷基醚和多聚甲醛制备柱[7]芳烃的产率极低, 也可能不利于这类结构进一步的后续研究.

Chen、Li和Meng等<sup>[70]</sup>也合成了柱[6]芳烃十二羧酸盐**P[n]AC** ( $m=2$ ) (图4), 发现这一多价羧酸盐负离子可以络合十甲季铵(图2). 这一二季铵盐作为第一个非去极化型肌松剂曾经被应用于临床, 但由于没有特异性拮抗剂而退出临床应用. 在PBS缓冲溶液中, 二者形成的1:1络合物的结合常数为 $1.04\times10^7\text{ M}^{-1}$ , 其焓( $\Delta H$ )和熵( $-\Delta S$ )贡献分别为 $-48.31$ 和 $8.08\text{ kJ/mol}$ . 这一结构显示, 结合完全是焓驱动的, 并且是熵不利的过程. 这一结果可以被解释为结合导致柱[6]芳烃内部的高能水释放和分子间产生离子对静电吸引作用<sup>[46,47]</sup>. 运动行为测试表明, 注射缓冲溶液的对照组小鼠恢复到运动转轮上保持运动30 s的能力需要499 s, 而注射0.69 mg/kg剂量的小鼠, 1 min后注射2.7 mg/kg剂量的**P[n]AC** ( $m=2$ )可以把这一时间缩短到108 s, 说明**P[n]AC** ( $m=2$ )具有明显的拮抗效果.

Meng、Sue和Li等<sup>[71]</sup>最近报道并入12个硫酸根负

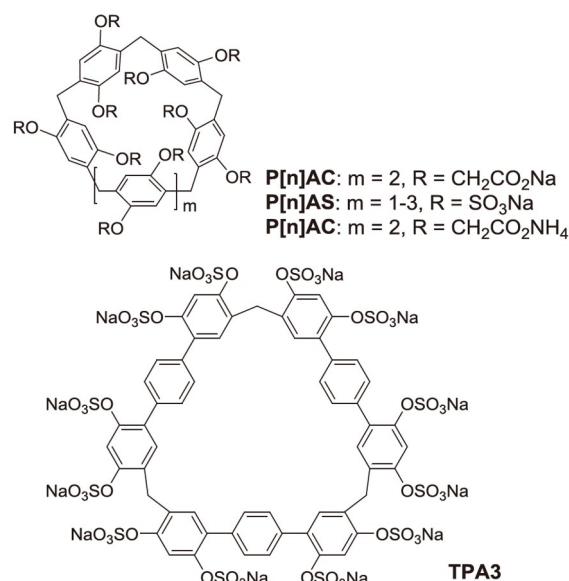


图4 具有肌松药物结合功能的柱芳烃和类似大环衍生物主体结构

Figure 4 The structures of pillararene and related macrocyclic derivatives that function as antagonists for neuromuscular blocking agents.

离子的大环环番**TPA3**对肌松剂的拮抗功能(图4). **TPA3**的芳烃大环骨架可通过相应联三苯四甲醚与多聚甲醛在酸催化下成环制备, 相应的大环再进行脱甲基化和羟基硫酸化制备. 竞争紫外滴定用于测定**PTA3**与顺苯磺阿曲库铵、罗库溴铵、维库溴铵和泮库溴铵在PBS缓冲溶液中的结合常数, 分别为 $2.81\times10^8$ 、 $3.68\times10^8$ 、 $2.04\times10^8$ 和 $1.24\times10^8\text{ M}^{-1}$ , 尤其是其对顺苯磺阿曲库铵和罗库溴铵的结合能力高出**P[n]AS** ( $m=3$ )一个数量级. 同样通过上述小鼠运动能力恢复测试实验测定**PTA3**对顺苯磺阿曲库铵的拮抗, 注射0.40 mg/kg剂量顺苯磺阿曲库铵的小鼠, 1 min后注射0.69 mg/kg剂量的**PTA3**可以把小鼠在转子上连续运动30 s的时间从458 s缩短到135 s, 也支持其在小鼠体内的拮抗功能. **PTA3**在1.0 mg剂量下的体重测量表明, 这一剂量没有引起小鼠可观察到的毒性. 但这一剂量与肌松拮抗剂量差值很小, 进一步的评价其生物安全性或发展生物安全性更高的大环衍生物将有助于提高其后续研究的潜力.

#### 5 葫芦[n]脲和开环葫芦[n]脲拮抗剂

葫芦[n]脲( $n=5\sim8, 10, 14$ )由甘脲和多聚甲醛在强



酸催化下缩合成环制备<sup>[39,72]</sup>。前4个葫芦脲都有一个大的疏水内穴络合结构匹配疏水性的有机客体分子,其骨架的上下两端的羰基氧可以作为氢键受体与客体形成附加的协同氢键。这其中葫芦[7]脲和葫芦[8]脲与有机客体形成最高的主客体络合物,并可以实现其腰部CH基团的单官能团化,因此在各种光电和生物功能体系构筑中获得最广泛应用<sup>[73-80]</sup>。葫芦[8]脲的内径非常适合于络合疏水性的甾体骨架<sup>[39]</sup>,但其低水溶性限制了其直接作为主体络合拮抗罗库溴铵等肌松剂。Li和Ma等<sup>[81]</sup>通过过硫酸钾氧化其腰部CH键引入不同数量的羟基,再进一步在强碱存在下与磺丙内脂反应,引入多个磺丙基亲水侧链,可以在不破坏大环骨架的前提下大幅度提高其水溶性。引入平均3.18个磺丙基基团的衍生物**CB[8]-SP3.18**被用于研究对顺苯磺阿曲库铵、罗库溴铵、维库溴铵和泮库溴铵的络合与拮抗(图5)。竞争滴定实验确定,在PBS缓冲溶液中,其1:1络合物的结合常数分别为 $1.08 \times 10^7$ 、 $1.97 \times 10^7$ 、 $2.15 \times 10^7$ 和 $1.72 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 。系统的大鼠试验被用于测定4个成串刺激(train of four stimulation) TOF值从0恢复到0.9需要的时间。结果显示,这一磺酸盐衍生物对顺苯磺阿曲库铵的拮抗时间可以达到快速拮抗的效果,而对罗库溴铵的拮抗在有效剂量下优于舒更葡糖钠。**CB[8]-SP3.18**还具有较好的生物相容性。这类磺丙基修饰的衍生物的拮抗活性随取代基数量降低而增强。因此,进一步通过优化合成路线,获得高水溶性和低取代基数量的类似物有可能获得更高的拮抗活性。

开环葫芦[n]脲(acyclic cucurbit[n]uril)是一类两侧并入芳环的甘脲寡聚体。在其芳环上引入不同的亲水基团可制备得到多价负离子或正离子型的水溶性衍生物。基于甘脲四聚体的衍生物的疏水性内穴可以包结不同形式的疏水性药物和生物活性分子并实现增溶作用<sup>[82-84]</sup>。更早在2012年, Isaacs等<sup>[85]</sup>曾报道,两端并入苯环和萘环的被称为**Calabadiion 1**和**Calabadiion 2**的开环葫芦脲也都能拮抗上述4个肌松剂(图5)。**Calabadiion 1**对罗库溴铵和顺苯磺阿曲库铵的拮抗活性较低,但生物相容性和水溶性都较高。**Calabadiion 2**的拮抗活性很高,注射剂量为80 mg/kg时,针对顺苯磺阿曲库铵的拮抗,TOF从0恢复到0.9的时间可以缩短到约16 s。在25 mg/kg剂量下,其针对罗库溴铵的拮抗,相应恢复时间为18 s,而同样剂量的舒更葡糖钠恢复时间为22 s。在不同剂量下(2~10 mg/kg),**Calabadiion 2**拮抗维库溴

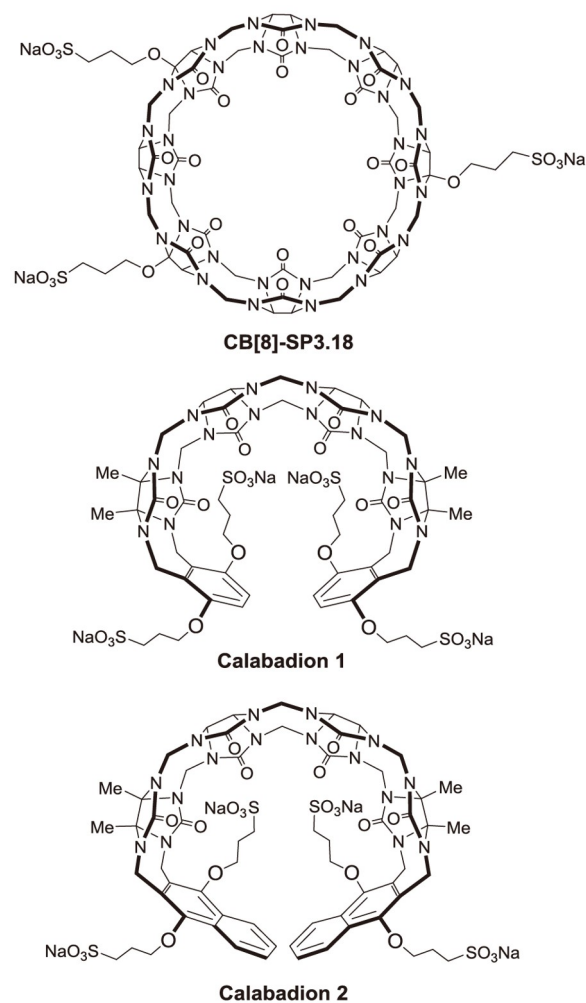


图5 具有肌松药物拮抗功能的葫芦[8]脲衍生物**CB[8]-SP3.18**和开环葫芦脲衍生物**Calabadiion 1**和**Calabadiion 2**的结构

Figure 5 The structures of cucurbit[8]uril derivative **CB[8]-SP3.18** and acyclic cucurbit[n]urils **Calabadiion 1** and **Calabadiion 2** that function as antagonists for neuromuscular blocking agents.

铵的活性也都显著优于舒更葡糖钠<sup>[86]</sup>。但该化合物的生物相容性和水溶性都较低,如何在保持高拮抗活性的前提下,实现高生物相容性和高水溶性,是这类化合物进一步走向临床前研究的关键。

## 6 超分子有机框架拮抗剂

Zhang、Liu和Li等<sup>[87]</sup>报道,摩尔比为1:2的四面体型的4-苯基吡啶盐衍生物单体与葫芦[8]脲在沸水中共组装,形成有序的水溶性超分子有机框架(supramole-

cular organic framework, SOF). 由T1形成的这类框架型结构SOF-C2N具有50~200 nm的粒径, 孔径平均为2.1 nm, 其一个重要特点是在室温下稀释, 作为一个非平衡态组装体, 数小时内并不发生解组装, 即仍能保持其粒径和孔径(图6)<sup>[88]</sup>. 由于骨架整体是疏水的并且正离子吡啶盐在三维空间均匀分布, 超分子有机框架可以吸收疏水性和正离子型的有机客体包括药物、核酸和各种光敏剂等. 作为正离子密度较高的孔道结构, SOF-C2N可以通过分子间离子对的静电吸引作用, 吸收负离子型的未分级肝素和低分子量肝素(图2), 阻断后者与凝血活酶的结合, 实现对二者抗凝血活性的全中和<sup>[89]</sup>. SOF-C2N对小鼠的最大耐受剂量为71.2 mg/kg, 完全中和低分子量肝素的剂量为3.34 mg/kg, 表明其具有较高的生物相容性.

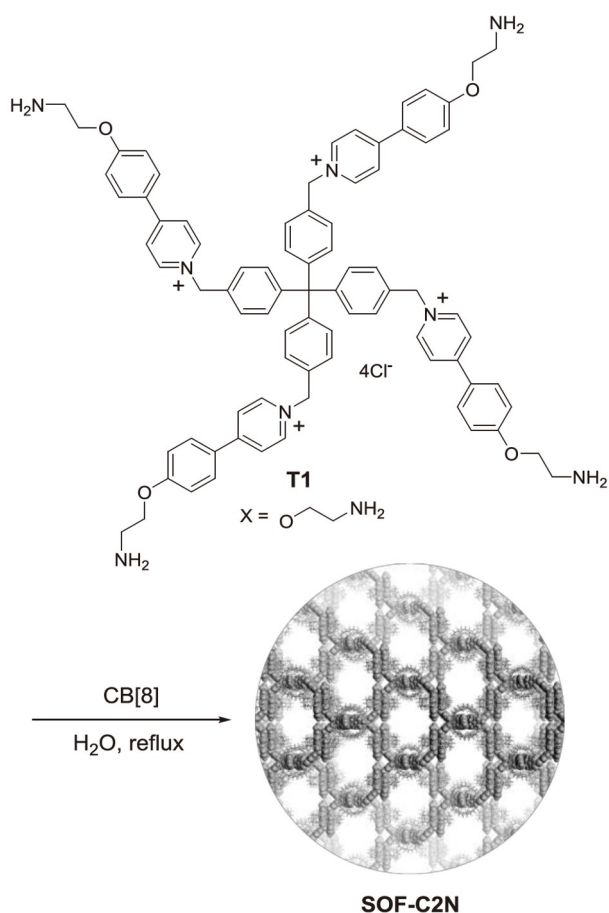


图6 由T1和葫芦[8]脲共组装形成超分子有机框架SOF-C2N

Figure 6 The formation of supramolecular organic framework SOF-C2N from the co-assembly of T1 and CB[8].

光动力疗法是治疗浅表性实体瘤的重要手段, 但临床使用的光敏剂包括卟吩姆钠、二氢卟吩e6和血卟啉等都是疏水性的卟啉羧酸盐衍生物(图2), 其在患者体内长期堆积残留, 导致疗后长期光毒性, 目前临床上没有有效药物治疗. Ma等<sup>[90]</sup>报道SOF-C2N还可以通过疏水作用和离子对静电吸引作用的协同驱动, 吸收这些卟啉光敏剂. 吸收促进光敏剂的溶解和肾脏排泄, 也导致光敏剂在血液中的游离浓度降低, 促使组织内堆积残留的光敏剂溶解进入血液. 大鼠脱毛模型试验表明, 注射4 mg/kg剂量的卟吩姆钠, 实施光动力治疗后一天用模拟太阳光照射30 min会导致严重皮肤损伤. 在实施光动力治疗照射后30 min注射15 mg/kg剂量的SOF-C2N, 4 h后模拟太阳光照射30 min导致的小鼠皮肤光损伤明显减轻, 表明其在4 h内可以通过吸收作用显著降低皮肤组织内光敏剂的残留. 光敏剂疗后光毒性也是由于其体内的残留敏化产生活性氧导致的. 因此, SOF-C2N抑制其疗后光毒性也可以被认为是对其的拮抗作用. 单分子的并入吡啶鎓盐的四价正离子环番也可以通过形成互穿络合物抑制卟吩姆钠的疗后光毒性, 但需要进一步的结构优化提高其生物相容性<sup>[91]</sup>.

## 7 柔性有机框架拮抗剂

2020年, Li等<sup>[92]</sup>报道四苯基甲烷衍生的四吡啶甲醛鎓盐单体和二酰肼在水中可以定量缩合形成分子间酰胺键, 构筑三维的水溶性柔性有机框架(flexible organic framework, FOF). 由于两个单体骨架都具有一定的骨架柔性, 该类框架结构形成的固有孔具有一定的变形性. 这类正离子型的框架结构具有较大的平均孔径和粒径, 因此可以通过疏水作用吸收蛋白并实现跨膜输送. 不同类型的四臂和三臂吡啶甲醛鎓盐单体都可以用于构筑这类水溶性框架结构, 并通过离子对静电吸引作用吸收和递送核酸及吸收并拮抗肝素<sup>[93,94]</sup>, 通过疏水作用和离子对静电吸引作用协同作用吸收内毒性并抑制其毒性<sup>[95]</sup>. Li和Ma等<sup>[96]</sup>报道通过氧化四面体单体T2的巯基定量偶联形成S-S键, 也可以形成负离子型的柔性有机框架FOF-SS(图7), 其具有平均约4.9 nm的疏水孔径, 可以通过疏水作用和离子对静电吸引作用吸收顺苯磺阿曲库铵、罗库溴铵和维库溴铵. 大鼠模型试验表明, FOF-SS也可以显著地拮抗这



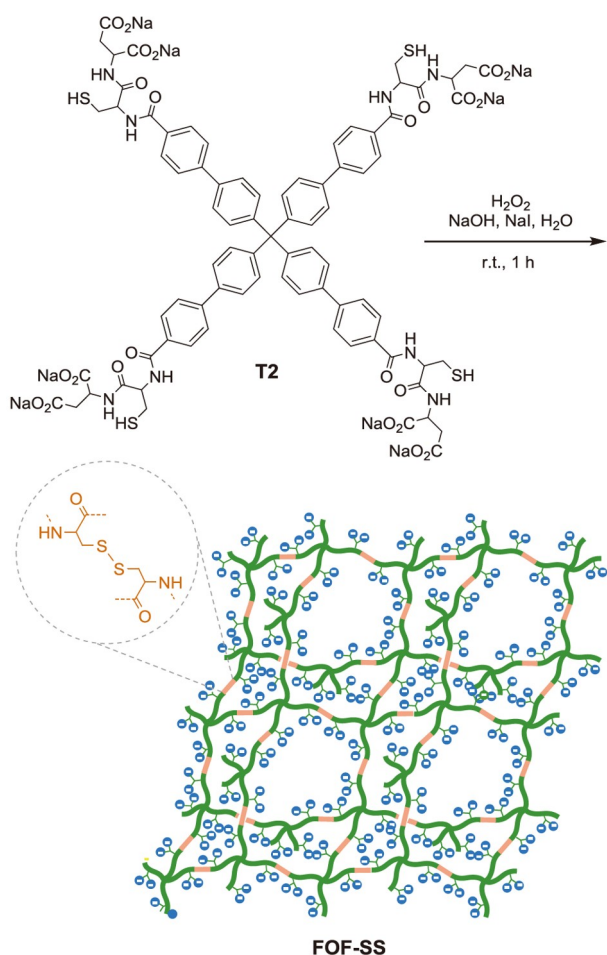


图 7 由T2氧化定量形成S—S键制备柔性有机框架FOF-SS (网络版彩图)

Figure 7 The preparation of flexible organic framework FOF-SS from the quantitative oxidation of T2 to form the S—S bonding (color online).

三个肌松剂, TOF从0恢复到0.9的时间分别测定为115、142和115 s, 但总体上框架型结构针对肌松剂的拮抗效率低于单分子的葫芦脲和开环葫芦脲主体. 这一总体结果可能反映了这样一个事实, 即单价和二价正离子的肌松药物与负离子型的框架结构只能形成有限的离子对静电吸引作用, 刚性的葫芦脲和开环葫芦脲主体可以提供更有效的疏水作用驱动力.

## 8 挑战与展望

主客体化学的研究范式由美国化学家Cram提出并发展, 但起源于杜邦公司工业化学家Pedersen<sup>[97]</sup>报

道的大环冠醚对碱金属离子的选择性结合, 而主客体络合体系的实际应用通过Merck公司研发的舒更葡糖钠对罗库溴铵和维库溴铵的选择性结合和快速拮抗获得充分体现. 舒更葡糖钠作为天然大环的主客体化学应用于肌松药物拮抗剂设计的研究于2001年被报道, 2008、2015和2017年分别在欧洲、美国和中国获批应用于临床, 而奥美克松作为中国公司研发的类似结构的一类新药拮抗剂预期也将于近期进入中国临床. 这些来自工业界的商业化例子充分证明了主客体结合用于药物拮抗剂设计的研究范式的可行性. 过去十多年特别是近年来国内外在主客体化学应用于药物拮抗剂设计领域取得了很多新的进展. 超分子化学家已经针对多种类型的存在残留的药物设计出拮抗活性较高的分子或组装结构, 其中一些还具有较高的生物相容性, 但目前对这些活性结构应用于临床的潜力还缺乏系统的评价, 还没有明确进入临床前研究的结构.

我们认为, 以下方面可能是新的主客体化学进一步迈向临床前研究阶段需要重视和解决的问题或挑战. 首先, 针对新的药物主客体体系的设计, 化学家需要提前认真评估新的主体拮抗结构可能的市场容量和效益潜力, 否则好的实验室技术很难获得后续研发的资金支持和市场成功. 其次, 一些残留药物已经有长期临床使用的拮抗剂. 尽管存在很多缺陷和不足, 这些拮抗药物也具有价格低、疗效确切、使用方法明确、临床病例和用药经验性多等优势, 单纯地依靠新的拮抗剂的活性提高可能还不足以产生足够高的临床使用竞争力. 再次, 近年来新的拮抗分子或组装体主要来自化学研究机构, 强于研究体外结合和细胞及动物层次上的生物活性, 但一般不开展系统的安全性评价和药代动力学研究, 缺乏或不能建立开展这些研究的实验方法, 对于非单分子类的大分子和组装体拮抗结构尤其如此. 因此, 未来研究更需要超分子化学与药理学和药理学的结合, 同时加强研究影响和控制生物相容性的各种结构和电子因素. 最后, 一类拮抗剂的研究需要长期的、系统的结构修饰和优化, 而针对现有的大多数主体结构还缺乏持之以恒的结构-活性和生物安全性关系研究, 因此具有明显市场前景和竞争性的结构还非常少见. 期待未来更多的生物活性导向的主客体化学研究能面对上述问题或挑战, 最终实现主客体化学基础成果实际应用的新突破.

## 参考文献

---

- 1 Cram DJ, Cram JM. *Science*, 1974, 183: 803–809
- 2 Quan M, Pang X-, Jiang W. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: 202201258
- 3 Zhang S, Boussouar I, Li H. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 642–648
- 4 Han XN, Zong QS, Han Y, Chen CF. *CCS Chem*, 2022, 4: 318–330
- 5 Yu G, Chen X. *Theranostics*, 2019, 9: 3041–3074
- 6 Li S, Gao Y, Ding Y, Xu A, Tan H. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 313–318
- 7 Jiang X, Yu H, Shi J, Bai Q, Xu Y, Zhang Z, Hao XQ, Li B, Wang P, Wu L, Wang M. *CCS Chem*, 2022, 4: 2127–2139
- 8 Hu X, Guo D. *Chem Res Chin Univ*, 2021, 37: 619–620
- 9 Feng R, Li ZY, Yao ZQ, Guo ZA, Zhang YN, Sun HX, Li W, Bu XH. *Sci China Chem*, 2022, 65: 128–134
- 10 Hao X, Wang H, Zhao W, Wang L, Peng F, Yan Q. *CCS Chem*, 2022, 4: 838–846
- 11 Gao J, Meng Y, Zhao W, Jiang D, Jin Y, Zheng J, Yang X, Ma P. *Chem Res Chin Univ*, 2021, 37: 674–678
- 12 Beatty MA, Hof F. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 4812–4832
- 13 Cheng J, Gao B, Tang H, Sun Z, Xu L, Wang L, Cao D. *Sci China Chem*, 2022, 65: 539–545
- 14 Rebek Jr. J. *Chem Commun*, 2000, 637–643
- 15 Das D, Scherman OA. *Israel J Chem*, 2011, 51: 537–550
- 16 Ogoshi T, Yamagishi T, Nakamoto Y. *Chem Rev*, 2016, 116: 7937–8002
- 17 Deng CL, Murkli SL, Isaacs LD. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 7516–7532
- 18 Yin H, Bardelang D, Wang R. *Trends Chem*, 2021, 3: 1–4
- 19 Yin H, Zhang X, Wei J, Lu S, Bardelang D, Wang R. *Theranostics*, 2021, 11: 1513–1526
- 20 Hawkins J, Khanna S, Argalious M. *Curr Pharm Des*, 2019, 25: 2140–2148
- 21 Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR, Wastila WB. *Der Anaesthetist*, 1997, 46: 840–849
- 22 Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. *Br J Anaesthesia*, 2018, 120: 914–927
- 23 Peled H, Dau NQ, Lau H. *Neurocrit Care*, 2020, 33: 20–24
- 24 Forray A, Sofuoglu M. *Brit J Clin Pharma*, 2014, 77: 382–400
- 25 Gorelick DA. *Future Med Chem*, 2012, 4: 227–243
- 26 Patel N, Bayliss GP. *Adv Drug Deliver Rev*, 2015, 90: 3–11
- 27 Li ZT, Yu SB, Liu Y, Tian J, Zhang DW. *Acc Chem Res*, 2022, 55: 2316–2325
- 28 Yu SB, Lin F, Tian J, Yu J, Zhang DW, Li ZT. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 434–449
- 29 Tian J, Lin F, Yu S, Yu J, Tang Q, Li Z. *Aggregate*, 2022, 3: e187
- 30 Yan M, Wu S, Wang Y, Liang M, Wang M, Hu W, Yu G, Mao Z, Huang F, Zhou J. *Adv Mater*, 2023, 35: e2304249
- 31 Sabin C, Sam S, Hrishikes A, Salin B, Vigneshkumar PN, George J, John F. *ChemistrySelect*, 2022, 7: e202203644
- 32 Li W, Xu W, Zhang S, Li J, Zhou J, Tian D, Cheng J, Li H. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 12746–12759
- 33 Sowa A, Voskuhl J. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119595
- 34 Wu Q, Lei Q, Zhong HC, Ren TB, Sun Y, Zhang XB, Yuan L. *Chem Commun*, 2023, 59: 3024–3039
- 35 Ma X, Zhao Y. *Chem Rev*, 2015, 115: 7794–7839
- 36 Zhao B, Jiang L, Jia Q. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 11–21
- 37 Liu Z, Lin W, Liu Y. *Acc Chem Res*, 2022, 55: 3417–3429
- 38 Zhang D, Liang W, Yi J, Chen J, Lv Y, Zhao T, Xiao C, Xie X, Wu W, Yang C. *Sci China Chem*, 2022, 65: 1149–1156
- 39 Lagona J, Mukhopadhyay P, Chakrabarti S, Isaacs L. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 4844–4870
- 40 Pan Y, Yue Y, Hu X, Li H, Guo D. *Adv Mater*, 2021, 33: 2104310
- 41 Tian M, Fan D, Liu Z, Mu X, Tao Q, Yu C, Zhang S. *Adv Mater*, 2022, 34: 2205299
- 42 Stella VJ, Rajewski RA. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119396
- 43 Hristovska A, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. *Anaesthesia*, 2018, 73: 631–641

- 44 Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 265–270
- 45 Rekharsky MV, Inoue Y. *Chem Rev*, 1998, 98: 1875–1918
- 46 Biedermann F, Nau WM, Schneider H. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11158–11171
- 47 Guo DS, Uzunova VD, Assaf KI, Lazar AI, Liu Y, Nau WM. *SupraMol Chem*, 2016, 28: 384–395
- 48 Jiang YY, Zhang YJ, Zhu ZQ, Huang YD, Zhou DC, Liu JC, Li CY, Liu J, Liu B, Zhang WS. *Brit J Clin Pharma*, 2022, 88: 3760–3770
- 49 Qi Y, Qi Y, Yu B, Lao Q, Li C, Zhu D, Jie Q. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2018, 32: 515–526 (in Chinese) [漆又毛, 漆莹贝, 余葆春, 劳乔聪, 李春启, 朱狄峰, 揭清. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32: 515–526]
- 50 Ourri B, Vial L. *ACS Chem Biol*, 2019, 14: 2512–2526
- 51 Zhang B, Yu Q, Zhang YM, Liu Y. *Chem Commun*, 2019, 55: 12200–12203
- 52 Meijers JCM, Bakhtiari K, Zwiers A, Peters SLM. *Thrombosis Res*, 2023, 227: 17–24
- 53 Coquière D, Le Gac S, Darbost U, Sénéque O, Jabin I, Reinaud O. *Org Biomol Chem*, 2009, 7: 2485–2500
- 54 Kumar R, Sharma A, Singh H, Suating P, Kim HS, Sunwoo K, Shim I, Gibb BC, Kim JS. *Chem Rev*, 2019, 119: 9657–9721
- 55 Pan Y, Hu X, Guo D. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 2768–2794
- 56 Zhang S, Boussouar I, Li H. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 642–648
- 57 Wang K, Guo DS, Zhang HQ, Li D, Zheng XL, Liu Y. *J Med Chem*, 2009, 52: 6402–6412
- 58 Mecca T, Consoli GML, Geraci C, La Spina R, Cunsolo F. *Org Biomol Chem*, 2006, 4: 3763
- 59 Huang Q, Zhao H, Shui M, Guo DS, Wang R. *Chem Sci*, 2020, 11: 9623–9629
- 60 Pan Y, Hu X, Guo D. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 2768–2794
- 61 Selinger AJ, Cavallin NA, Yanai A, Birol I, Hof F. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202113235
- 62 Ogoshi T, Shiga R, Yamagishi T. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 4577–4580
- 63 Zhang S, Boussouar I, Li H. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 642–648
- 64 Wu JR, Yang YW. *CCS Chem*, 2021, 3: 836–843
- 65 Lu B, Zhang Z, Ji Y, Zhou S, Jia B, Zhang Y, Wang J, Ding Y, Wang Y, Yao Y, Zhan X. *Sci China Chem*, 2022, 65: 1134–1141
- 66 Zhu H, Li Q, Khalil-Cruz LE, Khashab NM, Yu G, Huang F. *Sci China Chem*, 2021, 64: 688–700
- 67 Velmurugan K, Murtaza A, Saeed A, Li J, Wang K, Zuo M, Liu Q, Hu XY. *CCS Chem*, 2022, 4: 3426–3439
- 68 Guo J, Guo M. *Org Chem*, 2021, 41: 2946–2963 (in Chinese) [郭京京, 郭敏捷. 有机化学, 2021, 41: 2946–2963]
- 69 Xue W, Zavalij PY, Isaacs L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 13313–13319
- 70 Chai Y, Chen L, Zhang Y, Zhao L, Meng Z, Chen J, Li C, Meng Q. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 3003–3006
- 71 Zhao Y, Chen L, Chen J, Li J, Meng Q, Sue ACH, Li C. *Chem Commun*, 2023, 59: 5858–5861
- 72 Zhang W, Luo Y, Zhao J, Zhang C, Ni XL, Tao Z, Xiao X. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 2455–2458
- 73 Wang Z, Sun C, Yang K, Chen X, Wang R. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202206763
- 74 Liu Y, Zhang Y, Yu H, Liu Y. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 3870–3880
- 75 Li Q, Sun JD, Yang B, Wang H, Zhang DW, Ma D, Li ZT. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 1988–1992
- 76 Gao Y, Gao Y, Ding Y, Tan H, Zou A, Li S. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 949–953
- 77 Xu C, Yin C, Wu W, Ma X. *Sci China Chem*, 2022, 65: 75–81
- 78 Xu DA, Zhou QY, Dai X, Ma XK, Zhang YM, Xu X, Liu Y. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 851–854
- 79 Peng WC, Wang H, Zhang DW, Li ZT. *Chin J Org Chem*, 2022, 42: 863–870 (in Chinese) [彭文昶, 王辉, 张丹维, 黎占亭, 有机化学, 2022, 42: 863–870]
- 80 Li MS, Quan M, Yang XR, Jiang W. *Sci China Chem*, 2022, 65: 1733–1740
- 81 Liu HK, Lin F, Yu SB, Wu Y, Lu S, Liu YY, Qi QY, Cao J, Zhou W, Li X, Wang H, Zhang DW, Li ZT, Ma D. *J Med Chem*, 2022, 65: 16893–16901
- 82 Ma D, Hettiarachchi G, Nguyen D, Zhang B, Wittenberg JB, Zavalij PY, Briken V, Isaacs L. *Nat Chem*, 2012, 4: 503–510
- 83 Wang Z, Xu Z, Li J, Yu S, Wang H, Guo D, Zhang D, Li Z. *Chin J Org Chem*, 2022, 42: 2236–2242 (in Chinese) [王泽坤, 徐子悦, 李娟娟, 余尚博, 王辉, 郭东升, 张丹维, 黎占亭. 有机化学, 2022, 42: 2236–2242]
- 84 Jiang S, Mao W, Mao D, Li ZT, Ma D. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 881–884



- 85 Ma D, Zhang B, Hoffmann U, Sundrup MG, Eikermann M, Isaacs L. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 11358–11362
- 86 Haerter F, Simons JCP, Foerster U, Moreno Duarte I, Diaz-Gil D, Ganapati S, Eikermann-Haerter K, Ayata C, Zhang B, Blobner M, Isaacs L, Eikermann M. *Anesthesiology*, 2015, 123: 1337–1349
- 87 Tian J, Zhou TY, Zhang SC, Aloni S, Altoe MV, Xie SH, Wang H, Zhang DW, Zhao X, Liu Y, Li ZT. *Nat Commun*, 2014, 5: 5574
- 88 Li ZT, Yu SB, Liu Y, Tian J, Zhang DW. *Acc Chem Res*, 2022, 55: 2316–2325
- 89 Lin F, Yu S, Liu Y, Liu C, Lu S, Cao J, Qi Q, Zhou W, Li X, Liu Y, Tian J, Li Z. *Adv Mater*, 2022, 34: 2200549
- 90 Liu Y, Liu CZ, Wang ZK, Zhou W, Wang H, Zhang YC, Zhang DW, Ma D, Li ZT. *Biomaterials*, 2022, 284: 121467
- 91 Sun JD, Liu Y, Zhao Z, Yu SB, Qi QY, Zhou W, Wang H, Hu K, Zhang DW, Li ZT. *RSC Med Chem*, 2023, 14: 563–572
- 92 Lin JL, Wang ZK, Xu ZY, Wei L, Zhang YC, Wang H, Zhang DW, Zhou W, Zhang YB, Liu Y, Li ZT. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 3577–3582
- 93 Wang ZK, Lin JL, Zhang YC, Yang CW, Zhao YK, Leng ZW, Wang H, Zhang DW, Zhu J, Li ZT. *Mater Chem Front*, 2021, 5: 869–875
- 94 Zong Y, Xu YY, Wu Y, Liu Y, Li Q, Lin F, Yu SB, Wang H, Zhou W, Sun XW, Zhang DW, Li ZT. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 3268–3276
- 95 Sun JD, Li Q, Haoyang WW, Zhang DW, Wang H, Zhou W, Ma D, Hou JL, Li ZT. *Mol Pharm*, 2022, 19: 953–962
- 96 Wu Y, Liu YY, Liu HK, Yu SB, Lin F, Zhou W, Wang H, Zhang DW, Li ZT, Ma D. *Chem Sci*, 2022, 13: 9243–9248
- 97 Pedersen CJ. *J Am Chem Soc*, 1967, 89: 2495–2496

## Host-guest chemistry for the design of drug antagonists

Shang-Bo Yu<sup>1</sup>, Wei Zhou<sup>2</sup>, Jia Tian<sup>1</sup>, Da Ma<sup>3</sup>, Dan-Wei Zhang<sup>2</sup>, Zhan-Ting Li<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Key Laboratory of Synthetic and Self-Assembly Chemistry for Organic Functional Molecules, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438, China

<sup>3</sup> School of Pharmaceutical Engineering and Institute for Advanced Studies, Taizhou University, Taizhou 318000, China

\*Corresponding author (email: [ztli@fudan.edu.cn](mailto:ztli@fudan.edu.cn))

**Abstract:** Many drugs remain as residuals in the body after exhibiting therapeutic function, causing various toxicities or side effects that may lead to the death of the patients. By making use of host-guest complexation principle, in the past decade supramolecular chemists have devoted great effort to the design of molecular, macromolecular and supramolecular substrates for binding and sequestering drug residuals in the blood, aiming to reduce their free concentration in the blood, promote their renal excretion and eventually inhibit their toxicity. This effort also represents one of the most important routes for the development of the functions of host-guest systems. This review summarizes the recent progresses in the applications of cyclodextrins, calixarenes, pillararenes and analogues, (acyclic) cucurbit[*n*]urils, supramolecular organic frameworks as well as flexible organic frameworks for the development of antagonists for neuromuscular blocking agents, anticoagulants and photodynamic agents. We discuss the general principles and features for host structures and driving forces that allow for the achievement of efficient binding of the drugs and finally provide our opinions for challenges that need to be addressed in the future for further preclinical studies.

**Keywords:** host-guest chemistry, drug residue, antagonism, macrocycle, porous polymer, molecular recognition

doi: [10.1360/SSC-2023-0134](https://doi.org/10.1360/SSC-2023-0134)