

基于天然产物衍生优化的小分子药物研发

徐悦, 程杰飞*

大冢(上海)药物研究开发有限公司, 上海 201203

* 联系人, E-mail: Jay.Cheng@osri.otsuka.com

2016-02-25 收稿, 2016-05-11 修回, 2016-05-12 接受, 2016-12-19 网络版发表

摘要 天然产物一般泛指自然界中包括动物、植物和微生物等活体生物体内源性的化学成分或其代谢产物。人类对天然产物的发现、采集、使用和加工并用于疾病的治疗贯穿于整个人类文明史。古有神农尝百草, 之后东汉《神农本草经》、陶弘景《名医别录》、葛洪《肘后备急方》和李时珍《本草纲目》等中药学著作都记录了古代中国劳动人民对天然产物药用功效的探索 and 开发。近代科学体系建立后, 天然产物研究更侧重于分离和鉴定具有生理学活性的有效成分。19世纪初发现的第一个现代药物吗啡, 也促成了第一家现代制药公司默克。在相当长的时间内, 天然产物是新药研发的最重要的、也是唯一的源泉。随着有机化学和药物化学的发展, 直接用天然产物作为药物的可能性越来越小, 人工合成小分子药物慢慢开始占主导地位。但针对天然产物进行改造或利用天然产物的结构特征, 仍然是新药开发的重要手段之一。通过对天然产物进行衍生优化, 不仅可以提高化合物的溶解度、稳定性等来改善药物在体内的动态, 还可以增加活性或选择性以及降低化合物的毒性等来增强天然产物的成药性。本文列举了一些基于天然产物的小分子药物, 包括青蒿素和阿维菌素研究开发的例子, 用以阐明天然产物结构鉴定, 特别是天然产物的衍生优化在小分子新药研发中的重要性。

关键词 天然产物, 小分子药物研发, 化学衍生化, 结构鉴定, 青蒿素, 阿维菌素

2015年诺贝尔生理学或医学奖授予发现“有关蛔虫寄生虫感染新疗法”和“有关疟疾新疗法”的日本北里大学名誉教授大村智(Satoshi Ōmura)、美国杜尔大学的名誉研究员威廉·坎贝尔(William C. Campbell)和中国中医科学院首席研究员屠呦呦教授。Ōmura和Campbell发现了一种新药——阿维菌素, 其衍生物能够从根本降低盘尾丝虫病和淋巴丝虫病的发生, 且对其他寄生虫病也有着很好的控制作用。屠呦呦则是发现了一种具有显著降低疟疾患者死亡率活性的青蒿素物质, 为青蒿素最终走向治疟药物奠定了物质基础。这两项发现对人类健康、减轻病痛和改善生活质量具有里程碑式的贡献。

回顾诺贝尔奖的历史, 截至2015年, 共210位科

学家获得106次生理学或医学奖, 其中大部分的发现与药理学和医学基础研究相关, 仅有寥寥颁发给小分子临床药物的开发者, 如1945年英国生物学家亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)、生物化学家恩斯特·柴恩(Ernst B. Chain)和澳大利亚病理学家霍华德·弗洛里(Howard W. Florey)共享盘尼西林(Penicillin)抗菌素的发现以及其在各种感染疾病中的应用和1952年美国微生物学家赛尔曼·瓦克斯曼(Selman A. Waksman)因发现第一个抗肺结核的药物链霉素(Streptomycin)而获奖。两次获诺贝尔奖的共同点是天然产物分子直接作为药物, 开创了抗生素研究的新纪元。而1988年的诺贝尔生理学或医学奖, 则是第一次颁给以药物化学为基础的小分子靶向药

引用格式: 徐悦, 程杰飞. 基于天然产物衍生优化的小分子药物研发. 科学通报, 2017, 62: 908-919

Xu Y, Cheng J F. Small molecule drug development based on derivatization of natural products (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 908-919, doi: 10.1360/N972016-00260

物研发者。他们开拓性地研究致病体和正常人体细胞的生物化学过程差异,设计并合成了一系列包括受体蛋白拮抗剂和嘌呤类似物的小分子新型药物,用于治疗心血管病、高血压、肠胃疾病、白血病、痛风和感染性疾病。英国药理学家詹姆斯·布拉克(James W. Black)发现 β 受体阻滞剂药物普萘洛尔(Propranolol)和H₂受体拮抗剂药物西咪替丁(Cimetidine);美国生物化学和药理学家格特鲁德·埃利恩(Gertrude B. Elion)和医生乔治·希钦斯(George H. Hitchings)合成了包括抗疟疾药物乙胺嘧啶(Pyrimethamine)、甲氧苄啶(Trimethoprim)和一系列嘌呤衍生物如白血病药物巯嘌呤(6-mercaptopurine)、痛风药别嘌呤醇(Allopurinol)和免疫抑制剂硫唑嘌呤(Azathioprine),更开发了第一个获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus)药物叠氮胸苷(azidothymidine)。

从现代药物研发的角度来看,2015年授奖内容与1945或1952年的获奖有类似之处,也有所不同,两者均属于通过天然产物筛选得到有用药物的经典过程。但2015年获奖的两类药物,没有像之前获奖那样开创出一个新的领域,况且这两个最早发现的天然产物由于其内在的原因,均经过衍生优化得以成为真正有用的新药。迄今为止,小分子结构的药物从数量上来说不超过1500个,FDA每年批准的新药约在30个,其中有2/3属于新型结构,其他为新剂型或新适应症。现代新药研发体系完善前,小分子药物大都来自于天然产物。药物的开发得益于有机化学的迅速发展,也离不开药理学家们的孜孜努力和卓越贡献。现代药物的30%~60%与天然产物有关,可能是天然产物本身或其衍生物,或利用了天然产物的结构特征等^[1,2]。在小分子药物研发中,特别是天然产物药物研发中,结构鉴定是基础,衍生化和药理活性确认是必需手段,二者均不可缺。衍生化的前提是基于准确无误的天然产物结构。在核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)出现之前,早期的天然产物结构鉴定主要依赖于化学反应降解和全合成,并通过红外光谱、紫外光谱、质谱、熔点和溶解度等佐证。近半个多世纪以来,结构鉴定技术尤其是核磁共振和X射线单晶衍射发展迅速,但是仍然无法完全取代化学全合成。历史上由于错误判断天然产物主体结构,而后又更正的报道屡见。著名天然产物diazonamide A

结构鉴定是一个很好的例子。结合其酰胺衍生物X射线单晶衍射数据推断的两个可能结构经过全合成确认均不正确^[3,4]。Harran课题组^[5]推断了第3个可能结构并和Nicolaou等人^[6]独立完成其全合成完成最终确认^[7]。

通过几个实例了解天然产物及其衍生化在新药研发中的重要性。

1 阿司匹林

阿司匹林(aspirin, 乙酰水杨酸)^[8~11]是有史以来全球范围内使用最多和最广的药物,从某种程度上说阿司匹林成就了拜耳制药。追根溯源,古埃及和古希腊人发现柳树(*Salix*)的叶子和树皮有解热止痛作用。1763年,Stone^[12]报道了柳树树皮中有效成分的研究。19世纪20~30年代,Buchner^[13]和Leroux^[14]从柳树树皮中提取出一种黄色物质并命名为水杨苷(杨素/柳醇, salicin)。1876年,MacLagan^[15]将水杨苷单剂和草药一起用于治疗急性风湿病。水杨苷食用时有苦味,在体内分解成水杨醛和活性成分水杨酸,是一种前药。1839年,Piria^[16]提取得到水杨醛并合成了水杨酸。1853年,Gerhardt^[17,18]合成了乙酰水杨酸,但当时的纯度不高,也没有进行药理学研究。由于水杨酸钠的特殊味道和对肠胃道的强烈刺激作用,1897年,Heyden制药首先推出了乙酰水杨酸这个药物(图1)。同期,拜耳制药的Eichengrün指导Hoffman在1897年合成了药用级别的乙酰水杨酸,于1899年由拜耳注册上市,并命名为阿司匹林^[19]。相比于水杨苷和水杨酸,乙酰水杨酸的副作用小,拜耳制药抓住了这个机会,让阿司匹林成为了最畅销的药品。20世纪下半叶,由于泰诺和布洛芬等其他副作用更小的解热消炎止痛药的出现,阿司匹林逐渐失去了市场。然而戏剧性的是,1950年,Craven^[20,21]发表了阿司匹林能预防和降低心肌梗塞的研究结果,缘于其有阻止血小板聚集形成血栓的作用。1971年,Ferreira等人^[22]发现了阿司匹林和一些甾体抗炎药能抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX),进而抑制体内的花生四烯酸到前列腺素的生物合成,由此获得1982年的诺贝尔医学奖。与水杨苷和水杨酸的机理不同,阿司匹林分子结构中苯环和羧酸根通过氢键、盐桥、 π - π 和 n - π^* 作用能帮助稳定和环氧合酶的活化复合物,进而转移乙酰化Ser530残基,是环氧合酶的不可逆抑制剂。

经过评估,FDA最终把中风和心肌梗塞添加到阿司匹林的适应症中,阿司匹林重新成为最重要、最畅

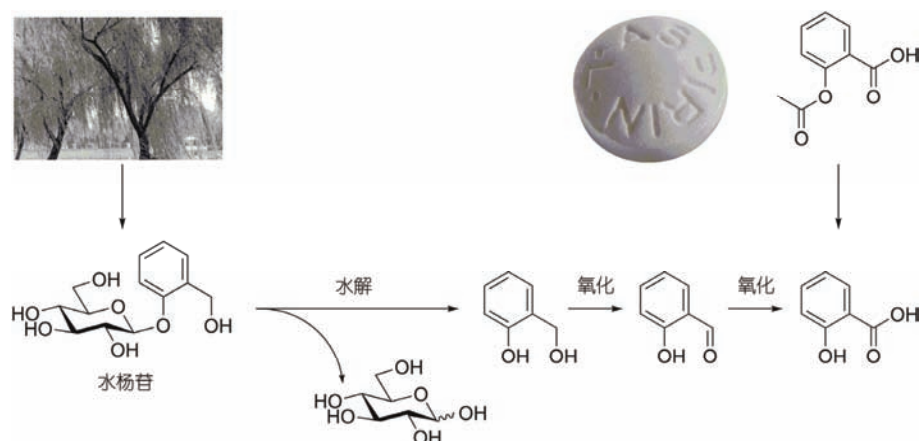


图1 前药水杨苷和阿司匹林转变为水杨酸的过程

Figure 1 Transformation of two prodrugs, salicin and aspirin, to salicylic acid

销的药品之一。从天然产物水杨苷到水杨酸直至阿司匹林，药物化学家们通过有机合成转换，降低了副作用，拓展了新的适应症。截至目前，对阿司匹林机理的研究仍在进行。2010年，Rothwell等人^[23]总结了20年中4次阿司匹林的临床试验，在每天服用至少一片75 mg阿司匹林，且持续时间长于5年的人群中，近端结肠癌的发病率最多可降低70%。英国癌症研究机构和国民医疗保健体系(national health service, NHS)准备招募11000名正在进行肠癌、乳腺癌、食道癌、前列腺癌或胃癌的患者，在逾100个临床中心进行最多长达12年的临床研究，检验每天摄入100或300 mg阿司匹林是否能有效防治一些常见癌症的复发。2016年4月12日美国预防服务工作小组(U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF)发表文章更新了其在2007年不推荐常规使用阿司匹林以预防结直肠癌的指南^[24]。最新指南推荐50~69岁且在未来10年心血管发病风险超过10%的人群服用低剂量阿司匹林(每日<100 mg)来预防心血管病和结直肠癌。阿司匹林这个半合成天然产物在经历了一个半世纪后仍然为人类的健康作贡献。

2 青蒿素及其衍生物

青蒿素(Qinghaosu, artemisinin, artemisinine, arteannuin)是屠呦呦教授等中国科学家于1972年从青蒿(*Artemisia annua* L.)中分离得到的抗疟疾有效成分，通过和中国科学院上海有机化学研究所周维善教授等合作，在1973年前后通过光谱学和化学合成及降解等手段，成功地鉴定青蒿素的结构^[25,26]，随后

由中国科学院生物物理研究所通过X射线单晶衍射的方法加以确认^[27]。1983年由Roche制药Schmid和Hofheinz^[28]以及周维善等人^[29~32]分别独立完成的全合成最终验证了青蒿素的绝对构型。青蒿素是一个具有独特过氧桥结构的新型倍半萜内酯，在用酸、碱等处理时会得到一些不平常的反应，在结构鉴定中尝试过很多不同的化学反应并得到了各种青蒿素衍生物。其内酯单元用钠硼氢还原还可以得到半缩醛产物，也即后来青蒿素类药物的基础化合物双氢青蒿素^[25,26]。在当时缺乏现在高级仪器的实验条件下，结构鉴定是一件异常困难的事。就在中国科学家如火如荼地开展青蒿素研究的同时，前南斯拉夫的研究者也在探究青蒿素可能的抗菌活性。基于青蒿素在酸性条件下的分解产物和在催化氢化下的还原产物的结构特点，1972年，前南斯拉夫科学家在印度召开的第8届天然产物化学国际研讨会中，提出了一个带过氧桥单元的青蒿素结构^[33]。该结构与中国科学家们提出的结构非常接近(图2)。

屠呦呦教授、广州中医学院(广州中医药大学前身)李国桥教授等确认了青蒿素在临床上用于疟疾具有见效快、毒副作用小的特点，而且对非耐药、氯喹耐药疟疾甚至脑疟疾都有很好的治疗效果，但其本身的水溶性、药代动力学特性不佳和易复发性等问题限制了其应用。在此背景下，青蒿素的衍生优化就变得非常重要，而化学结构的确定则为衍生改造和优化奠定了重要的基础。研究表明，青蒿类物质结构中的1,2,4-三呋喃结构是其保持抗疟疾活性的前提，因而初期的结构改造主要针对分子中的另一个内酯官

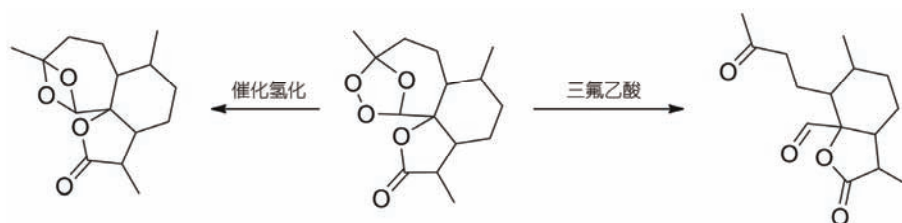


图2 南斯拉夫研究人员提出的青蒿素结构

Figure 2 Chemical structure of artemisinin/qinhaosu proposed by Yugoslav scientists

能团, 事实证明内酯还原物二氢青蒿素的抗疟疾效果优于青蒿素. 中国科学院药物研究所李英等人^[34]在三氟化硼乙醚络合物存在下用甲醇处理二氢青蒿素, 得到甲醚混合物, 其 β -异构体称为蒿甲醚. 在现阶段所应用的抗疟疾疗法中, 以青蒿素类化合物为基础的复方疗法(artemisinin-based combination therapy)是最有效的方法. 在可选药物中包括二氢青蒿素(还原青蒿素, dihydroartemisinin)、二氢青蒿素酯(青蒿琥酯, artesunate)和青蒿醚(蒿甲醚, artemether和蒿乙醚, arteether) (图3). 还原青蒿素是天然青蒿素的还原产物, 而青蒿琥酯和蒿甲醚则是前者的进一步衍生物. 在体内, 青蒿素和二氢青蒿素衍生物都很容易转换成活性体二氢青蒿素. 二氢青蒿素结构中虽然含有一个羟基, 但是和青蒿醚一样都不易溶于水. 青蒿琥酯及其钠盐则是水溶性的, 可以应用于静脉和肌肉注射, 是治疗重度疟疾的一线药物.

青蒿素类药物作为抗疟疾主流药物需求量非常大, 从植物中提取的成本高并不能满足医疗需要. 如今工业制备青蒿素是利用发酵得到青蒿酸的半化学合成过程, 然而有意思的是, 工业化化学合成的路线和最初青蒿素全合成的路线及重要中间体惊人的一致.

3 阿维菌素及其衍生物

20世纪70年代前可用于驱肠道寄生虫的天然产

物药物非常少, 美国默克/默沙东(Merck/MSD)公司开始与日本学术界合作, 试图从微生物发酵物中寻找具有独特机制的新化合物. 根据协议, 日本北里研究所Ōmura研究组将提取物和分离菌株送到默沙东进行生物测试. 由于发酵代谢物中含有很多其他毒素, 初期建立的体外活性筛选测试无法提供有用的信息, 因而尝试选用感染肠内线寄生虫的小鼠(*Mus musculus*)作为筛选模型以减少毒副作用的干扰. 1974年, 北里研究所寄送的从土壤放线菌(*Streptomyces avermitilis*)培养液中分离得到一类大环内酯类化合物, 具有杀寄生虫活性, 并通过多次菌株重发酵培养分离和浓度梯度实验进行了确认后命名为阿维菌素(ivermectin)^[35~38]. 1981年, Albers-Schönberg等人^[39]和Springer等人^[40]通过NMR和X射线单晶衍射确定了阿维菌素系列物的结构. 该系列物由4个非常相似的主要成分即阿维菌素A_{1a}, A_{2a}, B_{1a}及B_{2a}, 和4个次要成分阿维菌素A_{1b}, A_{2b}, B_{1b}及B_{2b}组成, 后4个次要成分分别是前4个主要成分相对应的低一碳同系物.

阿维菌素具有极强的杀寄生虫和昆虫等节肢动物的活性, 含未取代羟基的阿维菌素B对绝大多数寄生虫的杀虫活性优于阿维菌素A. 然而寄生虫种类甚至给药途径都能很显著地改变阿维菌素B1和B2的杀虫效果, 对同一类寄生虫, 口服或注射阿维菌素B1和B2的活性强弱则可能相反. 阿维菌素B1比B2更安

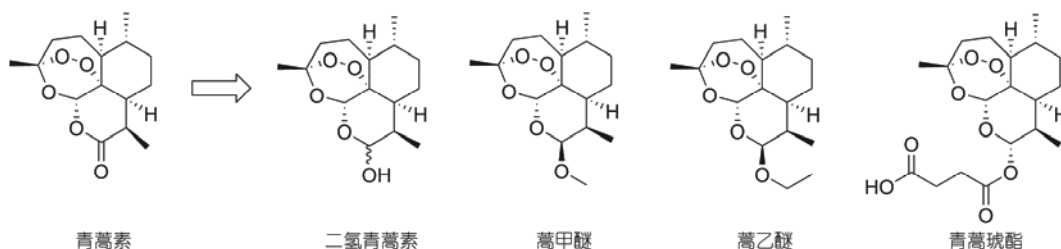


图3 青蒿素及其药用衍生物

Figure 3 Artemisinin/qinhaosu and derivatives as pharmaceutical agents

全, 两者的小鼠半数致死剂量(LD_{50})分别约在15和50 $mg\ kg^{-1}$. 默沙东推测两者的构象有很大不同, 期望能够结合两个子系列的优点得到饱和但非羟基化的22,23-二氢衍生物. 幸运的是, 结构式中的22,23-双键是分子中唯一一个顺式双取代双键, 采用对位阻敏感的威尔金森催化剂, 在常温、1.1个大气压和均相氢化的温和条件下, 能高选择性地得到22,23-二氢阿维菌素B₁, 即依维菌素^[41]. 依维菌素(图4)与阿维菌素B₁相比活性基本一致^[41,42], 但是 LD_{50} 为30 $mg\ kg^{-1}$, 比B₁更安全. 依维菌素是一个广谱抗寄生虫药物, 对体外寄生虫也有作用, 活性好、给药方式灵活、毒副作用小^[43,44]. 1981年, 依维菌素商品化用于动物寄生胃肠道线虫、肺线虫和寄生节肢动物的治疗, 是连续20多年销售额超过10亿美元的重磅炸弹动物用药. 阿维菌素1985年也开始被作为农业杀虫剂和抗寄生虫药物.

默沙东从1978年就开始研究依维菌素用于人体用药, 1987年依维菌素(商品名Mectizan)在法国被批准上市, 用于治疗盘尾丝虫病(河盲症). 在临床试验和注册申报中联合国热带疾病研究及培训规划(Research and Training in Tropical Diseases, TDR)项目和默沙东保持紧密交流, 做了大量的工作, 最终默

沙东宣布为所有河盲症流行国家无限期免费提供依维菌素, 迄今已逾10亿次. 1996年, FDA批准依维菌素外用治疗盘尾丝虫和类圆线虫感染.

4 艾日布林

艾日布林(eribulin)由日本卫材制药(Eisai)开发, 商品名halaven, 于2010年经过FDA批准上市, 应用于已经进行过至少两种化疗方案包括蒽环类药物和紫杉烷类药物的转移性乳癌患者^[45,46].

20世纪80年代中期, 日本名城大学Hirata课题组^[47]和静岡大学Uemura课题组^[48]从西太平洋的黑色海绵(*Halichondria okadai*)中分离得到具有新奇多环醚结构的一类天然产物halichondrin. 该类化合物具有很强的抗肿瘤活性, 细胞体外毒性甚至在皮摩级别. 然而从1吨海洋生物中仅能提取不超过400 mg halichondrin B, 用于药物开发非常困难. 1992年, 哈佛大学Kishi等人^[49~51]通过47步直线合成, 完成了halichondrin B的全合成. 更重要的是, 在全合成过程中积累了很多中间体. 卫材制药和Kishi教授合作对合成中间体进行了活性评价和构效关系的研究, 发现一些仅含有halichondrin B大环片段的中间体也具有非常好的抗肿瘤活性. 卫材药物化学家通过优

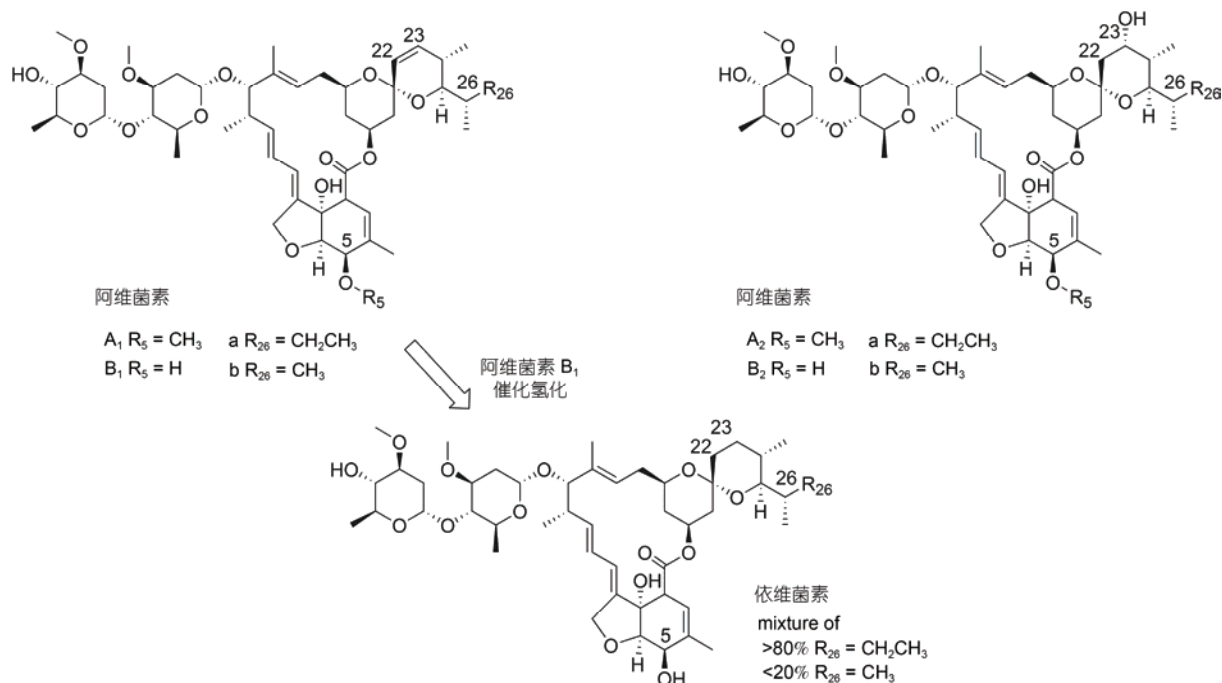


图4 阿维菌素和依维菌素的化学结构和合成转换

Figure 4 Chemical structures of avermectins and derivatization to ivermectin

化得到了艾日布林, 成功地将化合物手性中心数从32减少到19个, 大大降低了合成难度和生产成本, 同时也成功得到足量的化合物用于临床开发. 在化学结构上, halichondrin B中大环内酯的稳定性较差, 在艾日布林中被修改为酮(图5).

艾日布林最初工业化的合成路线共计62步, 最长直线合成路线为30步, 之后的改进虽然增加了7步, 但是成功地用重结晶避免了柱层析纯化, 显著降低了生产成本^[52,53]. 有机化学家对艾日布林成功上市在来源、结构改造和成本控制等方面做出了无可替代的贡献.

5 伊沙匹隆

伊沙匹隆(ixabepilone)是埃博霉素 B (epothilone B) 半合成的衍生物^[54], 由百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb)开发, 于2007年经FDA批准上市, 用于治疗经过蒽环类药物和紫杉烷类药物治疗失败的转移性或局部晚期乳腺癌患者. 伊沙匹隆可作为抗癌药物单独使用或与卡培他滨(capecitabine)联合使用.

学术界对于首次分离得到埃博霉素的分支杆菌株黏细菌纤维堆囊菌(*Sorangium cellulosum* Sc 90)的收集人和收集地点一直有争议, 不过可以确定的是德国国家生物技术中心(Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, 现为德国亥姆霍兹感染中心, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung)的科学家 Reichenbac 和 Höfle 等人^[54~56]在20世纪80年代末从 *Sorangium cellulosum* Sc 90 发酵物中提取得到埃博霉素A和B. 之后的研究表明, 埃博霉素是一类30多种大环内酯次级代谢物的总称, 发酵物中的主要成分为埃博霉素A和B^[57]. 当时GBF和诺华制药(Novartis)的前身之一汽巴-嘉基(Ciba-Geigy)公司进行了抗真菌的农业实验并申请获批了德国专利. 美国默克/默

沙东在20世纪90年代初同时从分支杆菌株(*Sorangium cellulosum*) SMP44中分离提取得到埃博霉素A和B, 并发现其作用机理类似紫杉醇, 是一类新型微管蛋白稳定剂, 且具有很强的体外抗肿瘤细胞毒性^[58]. 后继的研究表明, 相对于紫杉醇类化合物, 埃博霉素对因P-糖蛋白过表达(HCT116/VM46)或微管蛋白基因突变(A2780Tax22)等导致的多重耐药类细胞系有活性, 同时其水溶性也显著好于紫杉醇, 且可以通过发酵获取, 一时间成为研究热点. 然而埃博霉素A和B存在代谢稳定性等问题导致体内活性不佳, 其衍生优化继而成为了研究的重点^[59].

1996年, Höfle等人^[60]根据 X射线单晶衍射和二维核磁共振实验确定了埃博霉素A和B的绝对构型. 同年, Danishefsky课题组^[61]、Nicolaou课题组^[62]和 Schinzer等人^[63]完成了埃博霉素的全合成. 1997年, 百时美施贵宝公司和德国国家生物技术中心达成了协议共同开发埃博霉素衍生物, 致力提高体内代谢稳定性并降低毒副作用. 依托百时美施贵宝公司的研发能力和德国国家生物技术中心对埃博霉素基础研究的积累以及有机化学家们对合成方法学的开发, 对埃博霉素进行衍生化、半合成和全合成, 得到了各种衍生物^[64]. 埃博霉素B中的大环内酯被认为是其代谢不稳定性的根源, 因此其酰胺衍生物BMS-247550即最终的伊沙匹隆被寄予了厚望(图6). 一系列体外和体内实验表明, BMS-247550具有良好的代谢稳定性、与埃博霉素B相当的体外抗肿瘤活性、更低的体内毒副作用和良好的体内抗肿瘤活性. BMS-247550的制备经过优化, 由埃博霉素B前体通过一锅法化学半合成, 而前体埃博霉素B则通过改造的高产菌株工业发酵得到.

BMS-247550于1999年进入临床, 2007年经FDA批准上市, 伊沙匹隆是目前唯一一个上市的埃博霉

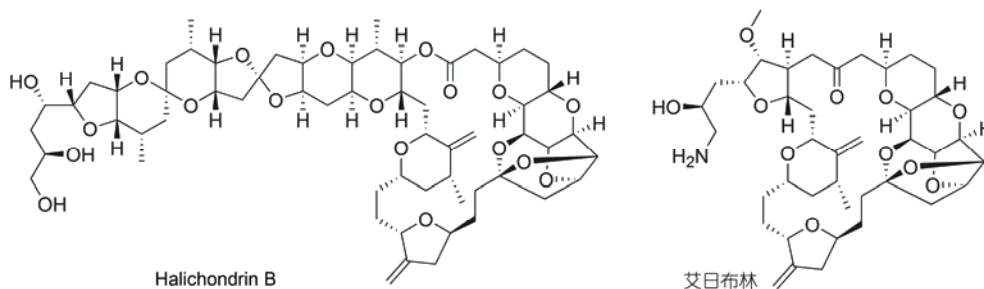


图5 Halichondrin B和艾日布林的化学结构

Figure 5 Chemical structures of halichondrin B and eribulin

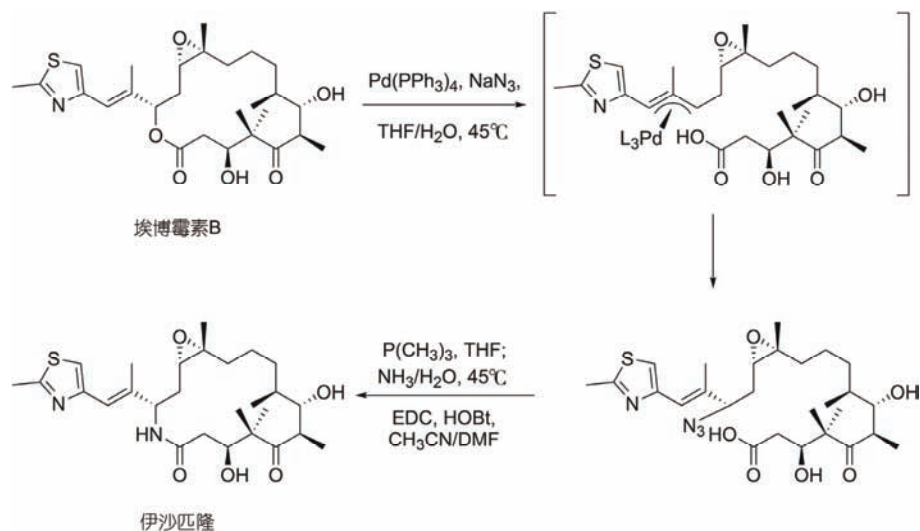


图6 埃博霉素B化学半合成伊沙匹隆过程

Figure 6 Semi-synthesis of ixabepilone from epothilone B

素衍生物。

6 达托霉素

达托霉素(daptomycin)由礼来制药(Eli Lilly)发现,并由Cubist制药(现被默沙东收购)开发,经FDA快速审批程序于2003年批准上市,用于治疗革兰氏阳性菌引起的并发性皮肤、皮肤结构感染和金黄色葡萄球菌引起的右侧感染性心膜炎和菌血症。达托霉素是新型环脂肽类抗生素,对许多抗生素耐受菌都有效,是继1970年抗生素黄金年代结束之后发现的3类全新抗生素之一。

礼来制药的科学家最早从玫瑰孢链霉菌发酵液中分离得到一类酸性环脂肽抗生素A21987C₁₋₃^[65]。该化合物的结构含有13个氨基酸,包括10个氨基酸的环肽和3个氨基酸的脂肽侧链,具有新颖的化学结构和多重作用机制。这类环脂肽化合物能够扰乱细胞膜对氨基酸的转运,阻碍细菌肽聚糖的生物合成,从而破坏细胞壁的结构,同时能破坏细菌的细胞膜而杀死细菌。这13个氨基酸中有6个非蛋白质氨基酸和非天然氨基酸,甚至其侧链上的第2个氨基酸长期以来被误认为是天然氨基酸L-天冬酰胺。Cubist公司最终通过对达托霉素的化学半合成确定其为非天然的D-天冬酰胺。达托霉素的体外抑菌活性比含有天然L-天冬酰胺的异构体高10倍^[66]。

礼来制药天然分离得到A21987C₁₋₃的母体结构完全一致,区别仅在侧链脂肪酸的长度和结构。

A21987C₁₋₃都有较好的抗革兰氏阳性菌活性,但是随着A21987C₁₋₃脂肪酸长度(C11-13)增加,表现出小鼠急性毒性急剧上升。鉴于A21987C₁₋₃结构的高度一致性和复杂的母体结构,礼来制药的科学家决定从脂肪酸侧链的结构修饰入手,对其抗菌活性和毒性进行优化。他们用脱酰酶处理A21987C₁₋₃,得到没有抗菌活性的母体,运用高选择性的化学方法四选一,选择性地酰化了原侧链连接的氨基,得到了包括达托霉素在内的23个A21987C₁₋₃类似物^[67]。之后的药理实验发现,相对于A21987C₁,达托霉素的体内和体外抗菌活性都有提高,并且不劣于已上市药物。与此同时,达托霉素的小鼠急性毒性和大鼠(*Rattus norvegicus*)亚慢性毒性等指标也显著优于A21987C₁,只有在最大剂量(300 mg kg⁻¹)上观察到血清谷氨酸丙酮酸转氨酶的升高。礼来制药决定选择达托霉素进行进一步临床研究。在化学衍生优化的同时,礼来对玫瑰孢链霉菌发酵也进行了细致的研究,发现发酵液中也含有少量的达托霉素,而且如果在发酵过程中人为添加达托霉素的侧链脂肪酸正癸酸,可显著提高A21987环脂肽中达托霉素的含量(图7)。这成为后来达托霉素半发酵、半化学合成生产法的基础之一^[68,69]。

在临床I期安全性评价实验中,40%的志愿者在口服1日2次达托霉素剂量(4 mg kg⁻¹)下,出现了肌酸激酶水平上升的毒性症状^[70,71]。考虑到达托霉素的治疗窗比较狭窄,最终礼来制药决定在1991年停止

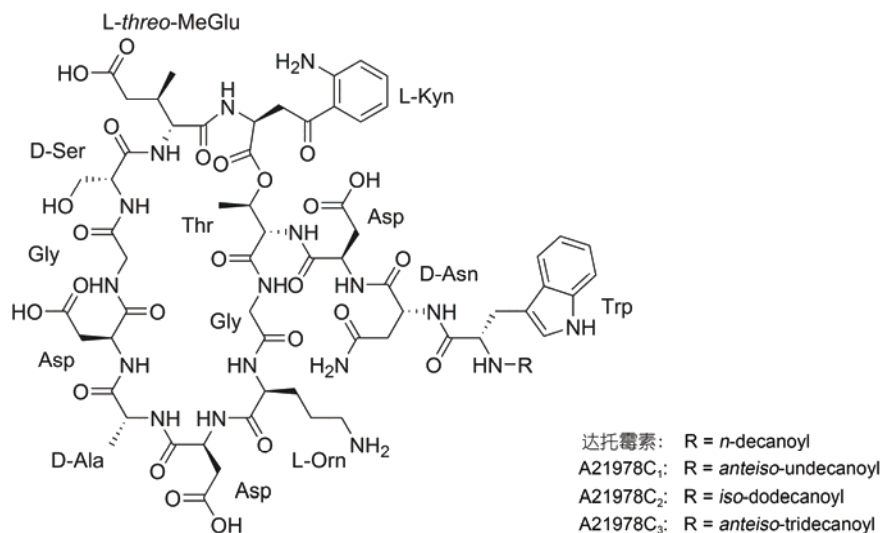


图7 达托霉素和A21978C₁₋₃的化学结构

Figure 7 Chemical structures of daptomycin and A21978C₁₋₃

达托霉素的临床研究. 1996年, 礼来制药决定缩减抗感染项目的规模, 且在一年后将达托霉素授权给 Cubist 制药. 通过调整给药剂量至口服1日1次(12 mg kg⁻¹), Cubist 科学家成功地解决了肌毒性问题, 达托霉素最终在2003年经FDA快速审批程序批准上市.

达托霉素的发现和开发过程可谓一波三折, 原天然产物A21978C₁₋₃的抗菌活性相比已有药物并没有优势而且有明显的毒副作用, 礼来的药物化学家们通过结构改造成功地提高了活性并降低了毒性, 从而开发出达托霉素这个具有独特作用机理和良好耐受性的药物. 在如今超级耐药菌多发, 而传统抗生素“节节败退”的时代, 其意义重大. 由于达托霉素的多重作用机制, 其对革兰氏阳性菌株的体外最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)从20世纪80年代以来并没有上升, 达托霉素也代替万古霉素成为对多重耐受革兰氏阳性菌的最后防线药物.

7 结语

上述几个例子诠释了天然产物衍生化在小分子新药研发中的重要地位, 衍生化的前提是准确无误的天然产物结构鉴定. 前面提到的前南斯拉夫科学家如果正确鉴定了青蒿素的结构, 中国科学家对青蒿素研究的影响力就会大大降低. 在以合成为基础的小分子新药研发的今天, 正确的结构鉴定也是极其重要的. 正确的结构鉴定是药物后续研发不可或缺的保障, 而这一点也被一些学者所忽视或由于专

业隔行而未引起足够的重视. 2014年发生了一起非常具有戏剧性的结构“乌龙”: 宾夕法尼亚州立大学医学院的肿瘤学家El-Deiry从美国癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的免费化合物库中发现一个能够通过肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体蛋白(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的基因表达来达到抗癌作用的小分子化合物NSC350625, 并命名为TIC10 (TRAIL-inducing compound 10)^[72]. 该化合物随后被申请并获得授权专利(US8673923), 转让给一家生物医药公司(Oncocotics)^[73]. TIC10是在该专利中唯一的一个化合物, 结构仅通过质谱确认. 2013年, Oncocotics 宣布将化合物TIC10改名为ONC201后, 已经推进 I / II 期临床研究. NSC350625最早在1973年勃林格殷格翰的抗疟疾药物申请专利中被提及, 其结构为imidazo[1,2-*a*]pyrido[4,3-*d*]pyrimidine的衍生物^[74], 从没有人对化合物的结构提出过异议.

TIC10作为首创性的小分子TRAIL诱导剂, 具有稳定性好、可透过血脑屏障和口服有效等优点. 然而之前基于TRAIL重组蛋白和TRAIL受体激动性抗体的抗肿瘤疗法普遍存在耐药性问题. 斯克里普斯研究所(The Scripps Research Institute)化学免疫学家Janda希望将研究小组开发的抗TRAIL耐药性药物和TIC10联合用药来研究耐药性. Janda课题组^[75]发展了一个不同路线的化学全合成, 发现含有imidazo[1,2-*a*]pyrido[4,3-*d*]pyrimidine结构的所谓TIC10化合物不具备抗癌活性, 而NCI化合物库里的化合物确实有活性.

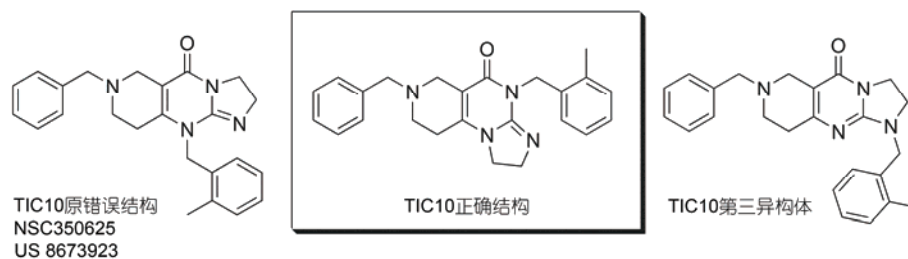


图8 TIC10及其异构体

Figure 8 TIC10 and its constitutional isomers

通过异构体全合成和X射线单晶衍射确认, 真正具有生物活性的化合物为imidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidine结构的衍生物. 当时有一家第三方试剂供应商提供的所谓TIC10的实际结构是第3种不同的异构体(图8). Janda等人^[76]随后也申请了一个专利, 并授权给一个与他有关的生物医药公司(Sorrento Therapeutics).

El-Deiry课题组^[77]和Oncoceutics合作, 确证了Oncoceutics所合成的化合物是Janda等人提出的[3,4-*e*]结构. 关于专利的争论仍在继续, 这起由结构引起的事件使Oncoceutics处于一种非常尴尬的地位^[78]. 诚然, 当今药物开发越来越依赖多方协作的背景突显化学研发人员及其责任心的重要性.

致谢 谨以此文纪念周维善先生和平田义正(Yoshimasa Hirata)先生.

参考文献

- Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*, 2012, 75: 311–335
- Harvey A L, Edrada-Ebel R, Quinn R J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 111–129
- Lindquist N, Fenical W, Duyn G D V, et al. Isolation and structure determination of diazonamides A and B, unusual cytotoxic metabolites from the marine ascidian *Diazona chinensis*. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 2303–2304
- Li J, Jeong S, Harran P G, et al. Total synthesis of nominal diazonamides—part 1: Convergent preparation of the structure proposed for (–)-diazonamide A. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 4765–4769
- Li J, Burgett A W G, Harran P G, et al. Total synthesis of nominal diazonamides—part 2: On the true structure and origin of natural isolates. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 4770–4773
- Nicolaou K C, Bella M, Chen D Y K, et al. Total synthesis of diazonamide A. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 3495–3499
- Burgett A W G, Li Q, Harran P G, et al. A concise and flexible total synthesis of (–)-diazonamide A. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4961–4966
- Jeffreys D. *Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug*. London: Bloomsbury, 2005
- Rainsford K D. History and development of the salicylates. In: Rainsford K D, ed. *Aspirin and Related Drugs*. London & New York: Taylor & Francis, 2004. 1–24
- Wood J N. From plant extract to molecular panacea: A commentary on Stone (1763) ‘An account of the success of the bark of the willow in the cure of the agues’. *Philos Trans R Soc London, Ser B*, 2015, 370: 1666–1671
- Guo Z R. Everlasting aspirin (in Chinese). *Acta Pharm Sin*, 2015, 50: 506–508 [郭宗儒. 经久不衰的阿司匹林. *药学学报*, 2015, 50: 506–508]
- Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In: A Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire. *Philos Trans R Soc London*, 1763, 53: 195–200
- Buchner A. Ueber das Rigatellische Fiebermittel und über eine in der Weidenrinde entdeckte alcaloidische Substanz. *Repertorium für die Pharmacie*, 1828, 29: 405–420
- Leroux H. Mémoire relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine. *J Chim Méd Pharm Toxicol*, 1830, 6: 340–342

- 15 Maclagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet*, 1876, 107: 342–343, 383–384
- 16 Piria R. Recherches sur la Salicine et les produits qui en dérivent. *Comptes Rendues l'Académie Sci*, 1839, 8: 479–485
- 17 Gerhardt C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren. *Ann Chem Pharm*, 1853, 87: 149–179
- 18 Gerhardt C. Recherches sur les acides organiques anhydrides. *Ann Chim Phys*, 1853, 37: 285–342
- 19 Sneader W. The discovery of aspirin: A reappraisal. *Br Med J*, 2000, 321: 1591–1594
- 20 Craven L L. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg*, 1950, 4: 95–99
- 21 Craven L L. Coronary thrombosis can be prevented. *J Insur Med*, 1950, 5: 47–48
- 22 Ferreira S H, Moncada S, Vane J R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol*, 1971, 231: 237–239
- 23 Rothwell P M, Wilson M, Elwin C, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1741–1750
- 24 Bibbins-Domingo K. On behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 836–845
- 25 Collaboration Research Group for Qinghaosu. A new sesquiterpene lactone—Qinghaosu (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 1977, 22: 142 [青蒿素结构研究协作组. 一种新型的倍半萜内酯——青蒿素. *科学通报*, 1977, 22: 142]
- 26 Liu J M, Tu Y Y, Zhou W S, et al. Structure and reaction of arteannuin (in Chinese). *Acta Chim Sin*, 1979, 37: 129–143 [刘静明, 屠呦呦, 周维善, 等. 青蒿素(arteannuin)的结构和反应. *化学学报*, 1979, 37: 129–143]
- 27 Qinghaosu Research Group Institute of Biophysics Academia Sinica. Crystal structure and absolute configuration of Qinghaosu (in Chinese). *Sci China*, 1980, 23: 380–396 [中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组. 青蒿素的晶体结构及其绝对构型. *中国科学*, 1979, 11: 1114–1128]
- 28 Schmid G, Hofheinz W. Total synthesis of Qinghaosu. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 624–625
- 29 Xu X X, Zhu J, Zhou W S, et al. Studies on structure and syntheses of arteannuin and related compound X. The stereocontrolled syntheses of arteannuin and deoxyarteannuin from arteannuic acid (in Chinese). *Acta Chim Sin*, 1983, 41: 574–576 [许杏祥, 朱杰, 周维善, 等. 青蒿素及其一类物结构和合成的研究. *化学学报*, 1983, 41: 574–576]
- 30 Xu X X, Zhu J, Zhou W S. Total Synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin. *Tetrahedron*, 1986, 42: 819–828
- 31 Zhou W S. Total synthesis of arteannuin (Qinghaosu) and related compounds. *Pure Appl Chem*, 1986, 58: 817–824
- 32 Zhou W S, Xu X X. The structures, reactions and synthesis of arteannuin (Qinghaosu) and related compounds. In: Rahman A, ed. *Studies in Natural Products Chemistry, Stereoselective Synthesis (Part B)*. New York: Elsevier, 1988. 495–527
- 33 Jeremić D, Jokić A, Stefanović M, et al. New type of sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia Annua* L.-Ozonide of dihydroarteannuin. In: Abstract 8th International Symposium on the Chemistry of Natural Products. New Delhi, 1972. C-54, 221
- 34 Li Y, Yu P L, Chen Y X, et al. Studies on analogs of artemisinin I. The synthesis of ethers, carboxylic esters and carbonates of dihydroartemisinin (in Chinese). *Acta Pharmaceut Sin*, 1981, 16: 429–439 [李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究 I. 还原青蒿素的醚类、羧酸酯类及碳酸酯类衍生物的合成. *药学学报*, 1981, 16: 429–439]
- 35 Ōmura S, Crump A. The life and times of ivermectin—a success story. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2: 984–989
- 36 Crump A, Ōmura S. Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: The human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2011, 87: 13–28
- 37 Campbell W C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13: 853–865
- 38 Campbell W C, Burg R W, Fisher M H, et al. The discovery of ivermectin and other avermectins. In: Magee P S, Kohn G K, Menn J J, eds. *Pesticide Synthesis Through Rational Approaches*. Washington: ACS Symposium Series 255, 1984. 5–20
- 39 Albers-Schönberg G, Arison B H, Chabala J C, et al. Avermectins structure determination. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 4216–4221
- 40 Springer J P, Arison B H, Hirshfield J M, et al. The absolute stereochemistry and conformation of avermectin B2a aglycon and avermectin B1a. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 4221–4224
- 41 Chabala J C, Mrozik H, Fisher M H, et al. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J Med Chem*, 1980, 23: 1134–1136
- 42 Campbell W C, Fisher M H, Stapley E O, et al. Ivermectin: A potent new antiparasitic agent. *Science*, 1983, 221: 823–828
- 43 Egerton J R, Birnbaum J, Blair L S, et al. 22, 23-dihydroavermectin B1, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *Br Vet J*, 1980, 136: 88–97
- 44 Shoop W, Soll M. Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones: Ivermectin, abamectin and eprinomectin. In: Ver-cruysse J, Rew R S, eds. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford: CABI Publishing, 2002. 1–29
- 45 Yu M J, Kishi Y, Littlefield B A. Discovery of E7389, a fully synthetic macrocyclic ketone analog of halichondrin B. In: Cragg G M, Kingston D G I, Newmann D J, eds. *Anticancer Agents From Natural Products*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. 241–265
- 46 Jackson K L, Henderson J A, Phillips A J. The halichondrins and E7389. *Chem Rev*, 2009, 109: 3044–3079
- 47 Uemura D, Takahashi K, Hirata Y. Norhalichondrin a: An antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 4796–4798

- 48 Hirata Y, Uemura D. Halichondrins-antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem*, 1986, 58: 701–710
- 49 Aicher T D, Buszek K R, Kishi Y, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 3162–3164
- 50 Yamamoto A, Ueda A, Kishi Y, et al. Total synthesis of halichondrin C. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 893–896
- 51 Ueda A, Yamamoto A, Kishi Y, et al. Total synthesis of halichondrin A, the missing member in the halichondrin class of natural products. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 5171–5176
- 52 Austad B C, Calkins T L, Fang F G, et al. Commercial manufacture of halaven®: Chemoselective transformations en route to structurally complex macrocyclic ketones. *Synlett*, 2013, 24: 333–337
- 53 Belanger F, Chase C E, Fang F G, et al. Stereoselective synthesis of the halaven C14–C26 fragment from D-quinic acid: Crystallization-induced diastereoselective transformation of an α -methyl nitrile. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 5108–5111
- 54 Höfle G, Reichenbach H. Epothilone, a myxobacterial metabolite with promising antitumor activity. In: Cragg G M, Kingston D G I, Newmann D J, eds. *Anticancer Agents From Natural Products*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2005. 413–450
- 55 Gerth K, Höfle G, Reichenbach H, et al. Antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria)—production, physico-chemical and biological properties. *J Antibiot*, 1996, 49: 560–563
- 56 Höfle G, Bedorf N, Reichenbach H, et al. Epothilones, their method of preparation and agents containing these compounds. German Patent, DE4138042-C2, 1993-10-14
- 57 Bollag D M, McQueney P A, Zhu J, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res*, 1995, 55: 2325–2333
- 58 Hardt I H, Steinmetz H, Höfle G, et al. New natural epothilones from *Sorangium cellulosum*, strains So ce90/B2 and So ce90/D13: Isolation, structure elucidation, and SAR studies. *J Nat Prod*, 2001, 64: 847–856
- 59 Hunt J T. Discovery of ixabepilone. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8: 275–281
- 60 Höfle G, Bedorf N, Steinmetz H, et al. Epothilone A and B—novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: Isolation, crystal structure, and conformation in solution. *Angew Chem Int Ed*, 1996, 35: 1567–1569
- 61 Balog A, Meng D, Danishefsky S J, et al. Total synthesis of (–)-Epothilone A. *Angew Chem Int Ed*, 1996, 35: 2801–2803
- 62 Yang Z, He Y, Nicolaou K C, et al. Total Synthesis of Epothilone A: The olefin metathesis approach. *Angew Chem Int Ed*, 1997, 36: 166–168
- 63 Schinzer D, Limburg A, Bauer A, et al. Total synthesis of (–)-Epothilone A. *Angew Chem Int Ed*, 1997, 36: 523–524
- 64 Vite G D, Borzilleri R M, Kim S H, et al. Highly efficient semisynthesis of biologically active epothilone derivatives. In: Ojima I, Vite G D, Altman K H, eds. *Anticancer Agents: Frontiers in Cancer Chemotherapy*. Washington: ACS Symposium Series 796, 2001. 97–111
- 65 Debono M, Barnhart M, Carrell C B, et al. A21978C, a complex of new acidic peptide antibiotics: Isolation, chemistry, and mass spectral structure elucidation. *J Antibiot*, 1987, 40: 761–777
- 66 Miao V, Coëffet-Legal M F, Baltz R H, et al. Daptomycin biosynthesis in *Streptomyces roseosporus*: Cloning and analysis of the gene cluster and revision of peptide stereochemistry. *Microbiology*, 2005, 151: 1507–1523
- 67 Debono M, Abbott B J, Molloy R M, et al. Enzymatic and chemical modifications of lipopeptide antibiotic A21978C: The synthesis and evaluation of daptomycin (LY146032). *J Antibiot*, 1988, 41: 1093–1105
- 68 Huber F M, Pieper R L, Tietz A J. The formation of daptomycin by supplying decanoic acid to *Streptomyces roseosporus* cultures producing the antibiotic complex A21978C. *J Biotechnol*, 1988, 7: 283–292
- 69 Huber F M, Pieper R L, Tietz A J. Process for producing A-21978C derivatives. US Patent, US4885243-A, 1989-12-05
- 70 Tally P P, Zeckel M, Wasilewski M M, et al. Daptomycin: A novel agent for Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs*, 1999, 8: 1223–1238
- 71 Oleson F B Jr, Berman C L, Kirkpatrick J B, et al. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 2948–2953
- 72 Allen J E, Krigsfeld G, El-Deiry W S, et al. Dual inactivation of Akt and ERK by TIC10 signals Foxo3a nuclear translocation, TRAIL gene induction, and potent antitumor effects. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 171ra17
- 73 El-Deiry W S, Allen J E, Wu G S. Small molecule trail gene induction by normal and tumor cells as an anticancer therapy. US Patent, US8673923-B2, 2014-03-18
- 74 Staehle H, Koeppel H, Kummer H. Imidazo[1,2-*a*]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines—with CNS activity. German Patent Application, DE2150062-A1, 1973-04-12
- 75 Jacob N T, Lockner J W, Janda K D, et al. Pharmacophore reassignment for induction of the immunosurveillance cytokine TRAIL. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 6628–6631
- 76 Janda K D, Jacob N T, Lockner J W. Pharmacophore for trail induction. Patent Cooperation Treaty Application, PCT/US2015/023362, WO2015153468-A1
- 77 Wagner J, Kline C L, El-Deiry W S, et al. The angular structure of ONC201, a TRAIL pathway-inducing compound, determines its potent anti-cancer activity. *Oncotarget*, 2014, 5: 12728–12737
- 78 Greer Y E, Lipkowitz S. TIC10/ONC201: A bend in the road to clinical development. *Oncoscience*, 2015, 2: 75–76

Summary for “基于天然产物衍生优化的小分子药物研发”

Small molecule drug development based on derivatization of natural products

XU Yue & CHENG JieFei*

Otsuka Shanghai Research Institute, Shanghai 201203, China

* Corresponding author, E-mail: Jay.Cheng@osri.otsuka.com

Natural products in a general term refer to endogenous chemical substances or secondary metabolites produced by living organisms such as animals, plants or microorganisms. Historically, natural products have been indispensable resources as medication throughout human civilization worldwide. Crude or semi-purified extracts of these living organisms, especially terrestrial plants, have been described in a variety of ancient Chinese books and utilized to treat various human diseases. With the establishment of modern scientific system, research on individual active principles or secondary metabolites from these living organisms was expanded, initially focusing on the chemistry and pharmacological effects. The isolation, purification, pharmacological validation, and market of a naturally occurring natural product morphine as a painkiller directly led to the foundation of a modern pharmaceutical company Merck in 1893. Since then a number of natural products, such as quinine and penicillin, have been introduced as important medicines for the wellbeing of mankind. Novel natural products have been the gold mine as drug leads in the field of small molecule drug discovery and development to all pharmaceutical companies for over a century. With the great advancement in synthetic organic chemistry and medicinal chemistry large volume of structurally diversified small molecules can now be rapidly produced and screened in a high throughput manner, the role of natural products in modern drug discovery and development have been largely diminished. Very often intrinsic side effects with natural products such as toxicity, limited availability, and unfavorable potency and selectivity render it more and more difficult to utilize them directly as drug candidates. Practically, synthetic transformation or total synthesis of natural products is required due to above-mentioned suboptimal physicochemical and pharmacological properties or limited availability. 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to the discoveries of two natural products based novel therapies: i.e. avermectin-based therapy against infections caused by roundworm parasites and artemisinin (Qinghaosu)-based therapy against Malaria. These two natural products technically possessed certain unfavorable properties and the clinically utilized medicines were indeed their synthetic derivatives. This review is intended to illustrate the importance and significance of structural determination and synthetic transformations on natural products in modern drug discovery and development.

natural product, small molecule drug discovery and development, chemical transformation, structure determination, artemisinin (Qinghaosu), avermectin

doi: 10.1360/N972016-00260