

# 基于靶标的抗艾滋病药物研究新进展

付志鹏<sup>1</sup>, 康东伟<sup>1,2</sup>, 刘新泳<sup>1,2\*</sup>, 展鹏<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 山东大学药学院药物化学研究所 化学生物学教育部重点实验室, 山东 济南 250012; 2. 山东省中比抗病毒创新药物合作研究中心, 山东 济南 250012)

**[摘要]** 如何克服药物的耐药性和降低不良反应一直是抗艾滋病药物研究的重要任务。随着结构生物学和药物筛选技术的快速发展, 抗艾滋病的新靶标及其抑制剂被不断发现, 增加了治愈艾滋病的希望。通过综述近几年的相关研究, 从新药研发的角度总结基于靶标的抗艾滋病药物最新研究进展, 以期为抗艾滋病药物研发提供参考。

**[关键词]** 艾滋病; 耐药性; 小分子抑制剂; 药物靶标; 药物设计

**[中图分类号]** R914

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2020) 09-0681-17

## Advances of Research on Target-based Anti-AIDS Drugs

FU Zhipeng<sup>1</sup>, KANG Dongwei<sup>1,2</sup>, LIU Xinyong<sup>1,2</sup>, ZHAN Peng<sup>1,2</sup>

(1. Department of Medicinal Chemistry, Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. China-Belgium Collaborative Research Center for Innovative Antiviral Drugs of Shandong Province, Jinan 250012, China)

**[Abstract]** Overcoming drug resistance and alleviating side effects have always been a hot topic in the research on anti-HIV agents. With the rapid development of structural biology and drug screening technology, new anti-AIDS targets and their inhibitors have been discovered one after another, which has increased the hope of curing AIDS. From the point of view of medicinal chemistry, this review summarizes current endeavors towards the discovery of new target-based anti-AIDS drugs, with an attempt to provide reference for their development.

**[Key words]** acquired immunodeficiency syndrome; drug resistance; small molecule inhibitor; drug target; drug design

艾滋病 (AIDS) 主要是由人体免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 感染引起, 严重危害人类健康。自 1981 年首例艾滋病患者被发现至今, 已造成 3 200 余万人死亡。全球现有 3 800 余万 HIV 携带者, 2019 年新增感染人数约 170 万, 死于艾滋病的人数约为 69 万<sup>[1]</sup>。HIV-1 感染宿主细胞主要分为: 侵入、逆转录、整合、转录、翻译、组装、出芽及成熟等过程<sup>[2]</sup>。理论上, 阻断病毒复制周期的任何一个环节, 都可以实现抗病毒的目的 (见图 1)。目前临床用于治疗艾滋病的药物主要分为侵入抑制剂 (entry inhibitors)、逆转录酶抑制剂 (reverse transcriptase inhibitors, RTIs)、蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs)、整合酶抑制剂

(integrase inhibitors, INs)。

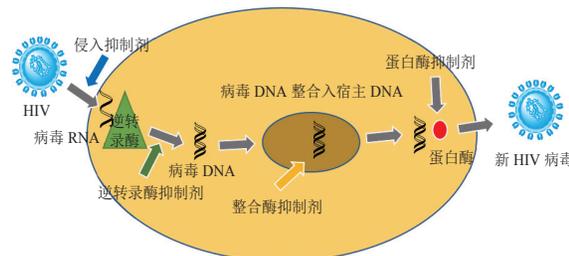


图 1 HIV-1 的生命周期及其抑制剂

Figure 1 Life cycle of HIV-1 and its targeted inhibitors

目前, 临床上应用高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 进行抗艾滋病治疗, 但易出现耐药毒株, 大大降低了治疗效果。因此, 开发新型高效低毒、抗耐药的 HIV-1 抑制剂仍是目前抗艾滋病药物研发的重要任务之一<sup>[3]</sup>。随着对 HIV-1 致病机制和病毒复制周期的生物学过程深入研究, 新的可成药靶标及其抑制剂不断被发现。本综述精选近几年的研究实例, 根据 HIV-1 的复制周期进行分类, 从药物化学的角度总结了抗艾滋病药物新靶标及其小分子抑制剂的研究进展。

**接受日期:** 2020-07-21

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 81420108027, No. 81573347); 山东省重大科技创新工程 (No. 2019JZZY021011, No. 2017CXGC1401)

**\* 通讯作者:** 刘新泳, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 抗病毒药物的研发;

**Tel:** 0531-88380270; **E-mail:** xinyongl@sdu.edu.cn

**\*\* 通讯作者:** 展鹏, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 抗病毒药物的研发;

**Tel:** 0531-88380270; **E-mail:** zhanpeng1982@sdu.edu.cn

## 1 HIV-1 侵入抑制剂

HIV-1 侵入宿主细胞首先将脂质双层膜的糖蛋白 gp120 与宿主细胞表面 CD4 受体蛋白结合, 随之 gp120 发生构象改变, 进而引发多个过程, 最终使得 HIV-1 病毒颗粒侵入宿主细胞。将 gp120 与协同受体 (CCR5/CXCR4) 的结合阻断, 可阻断 HIV-1 侵入细胞<sup>[4]</sup>。2020 年 7 月 3 日, 美国 FDA 宣布新型抗逆转录病毒药物 fostemsavir 上市, fostemsavir 是 temsavir 的前体药物。Temsavir 通过与 gp120 相结合, 阻断病毒的侵入过程, 防止宿主细胞被感染。该药的上市标志着一种全新的抗 HIV-1 药物类型, 将有望解决 HIV 的耐药难题<sup>[5]</sup>。

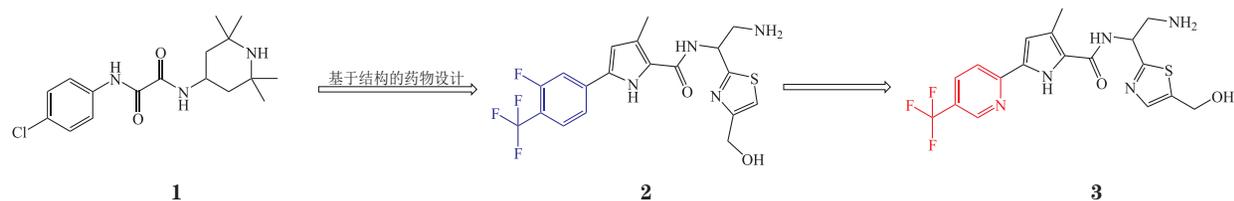


图 2 化合物 NBD-14270 的优化过程  
Figure 2 Optimization of NBD-14270

此外, 苯基草酰胺类化合物可以抑制 HIV 侵入 CD4 细胞, 通过与 CCR5 协同受体结合, 导致 HIV-1 无法正常完成侵入过程<sup>[6-7]</sup>。Curreli 等<sup>[8]</sup>对先导化合物 NBD-556 (**1**) 进行结构优化得到 NBD-14189 (**2**), 化合物 **2** 对 HIV-1 型 HXB2 株表现出抗病毒活性,  $EC_{50}$  为  $0.089 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 但是, 其细胞毒性仍然很高 ( $CC_{50} = 21.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 且水溶性相对较差。在进一步的结构优化中, 吡啶环取代苯环的化合物 NBD-14270 (**3**) 与 **2** 相比, 选择系数 (selectivity index, SI) 提高了 3 倍, 同时水溶性等也得到了改善, 表明吡啶环是苯环良好的生物电子等排体 (见图 2)。化合物 **3** 的前药目前处于 III 期临床试验。

Chaiken 等<sup>[9]</sup>以协同受体 CCR5 抑制剂 LJC240 (**4**) 和三唑-肽类 gp120 的抑制剂 UM15 (**5**) 为先导化合物设计了 gp120-CCR5 双靶标抑制剂, 希望产生协同效应。首先分析靶标结合模型及构效

关系 (SAR) 确定了合适的连接位置, 设计得到双功能嵌合体 **6**, 与单类化合物 **4**、**5** 混合活性相比 ( $IC_{50} = 34 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 显示出更好的活性 (**6**,  $IC_{50} = 4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) (见图 3)<sup>[10]</sup>。

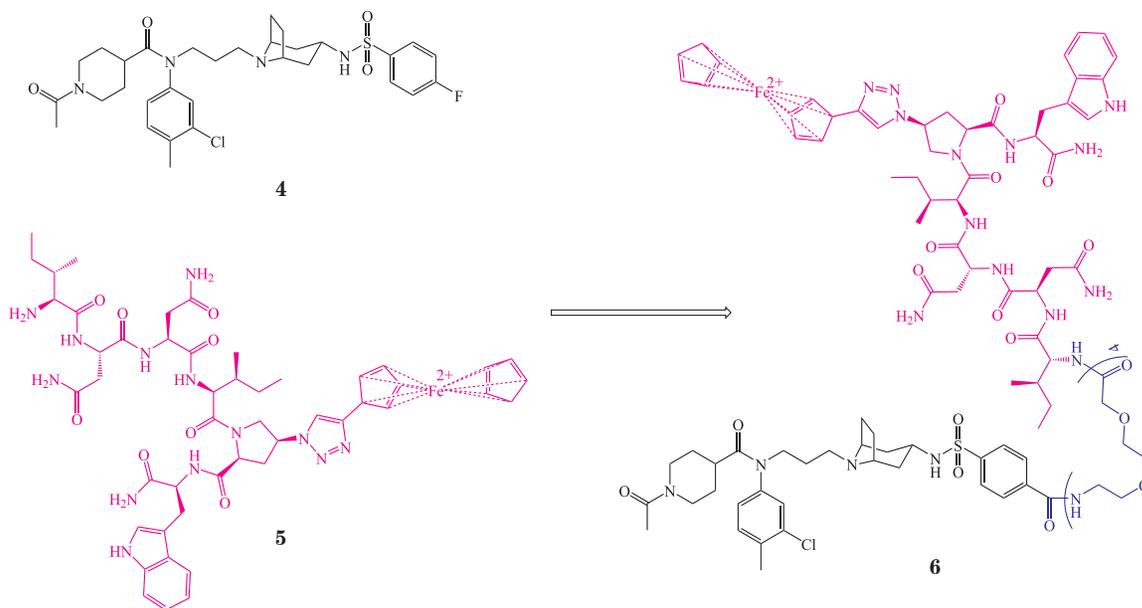


图 3 双功能嵌合体 **6** 的设计思路  
Figure 3 Design of bifunctional chimera **6**

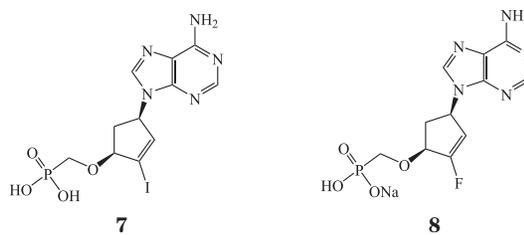
## 2 HIV-1 逆转录酶抑制剂

在 HIV-1 的复制周期中, 逆转录酶 (RT) 将 HIV-1 病毒 RNA 转变成双链 DNA, 然后将 DNA 整合进入宿主基因组中, 随着宿主细胞的复制而复制, 是抗艾滋病药物的理想靶点。根据逆转录酶抑制剂结合位点的不同, 目前临床应用的 HIV-1 RTIs 可被分为核苷 (酸) 类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs/NtRTIs) 和非核苷类逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)。研发高效、低毒、耐突变的新型 RTIs 以解决病毒耐药性问题仍然是目前的热点之一。

### 2.1 核苷 (酸) 类 HIV-1 逆转录酶抑制剂

NRTIs/NtRTIs 作为天然底物的类似物, 通过发挥与酶的竞争性抑制作用和链终止作用而抑制 HIV-1 复制。Hamon 等<sup>[11]</sup>合成了一系列外消旋的 5'-碳环核苷磷酸酯衍生物, 并评估了它们的抗病毒活性。该研究发现化合物 **7** 在人外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中表现出中等的抗病毒活性 ( $EC_{50} = 5.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 将碘原子替换为氟原子形成化合物 **8** 后, 其抗病毒活性

( $EC_{50} = 0.88 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 强于阳性对照药替诺福韦 ( $EC_{50} = 1.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。



MK-8591 (**9**)<sup>[12]</sup>是一种新型核苷类似物, 属于核苷逆转录酶易位抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitors, NRTTIs), 其通过阻止 3'-末端核酸引物上的 RT 易位而充当链终止子, 还可用作延迟链终止剂, 在 DNA 合成停止之前并入进来的脱氧核苷三磷酸 (deoxy-ribonucleoside triphosphate, dNTP)。Alexandre 等<sup>[13]</sup>合成了一系列化学稳定性更强的碳环核苷类似物, 其中, 单一对映异构体 **10** (PBMC  $IC_{50} = 24 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 与 **9** 相比, 在大鼠中表现出良好的药物代谢动力学性质, 改善了血浆清除率和延长了半衰期。利用前药策略设计了 **10** 的氨基磷酸酯前药 **11**, 其抗病毒活性提高了 8 倍 ( $EC_{50} = 3.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) (见图 4)。

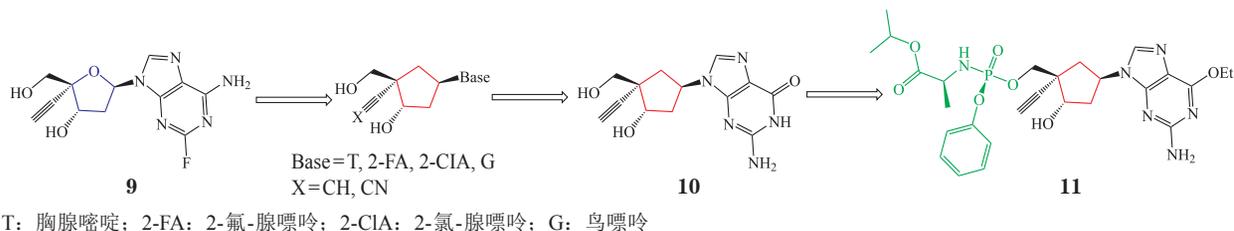


图 4 化合物 **11** 的优化过程

Figure 4 Optimization of compound **11**

### 2.2 非核苷 (酸) 类 HIV-1 逆转录酶抑制剂

NNRTIs 是一类非竞争性抑制剂, 和 RT 结合后, 会诱导产生一个非核苷类抑制剂结合口袋 (non-nucleoside inhibitor-binding pocket, NNIBP), 调整自身构象, 通过疏水作用、氢键等与 NNIBP 紧密结合, 形成相对稳定的构象, 进而使 RT 聚合酶活性中心的活性构象遭到破坏, 达到抑制病毒 DNA 合成的目的。因 NNRTIs 的选择性高, 细胞毒性低, 且其在较低浓度下即能有效抑制 HIV 复制, 使得其成为 HAART 疗法的重要组分, 目前已有多种类型的 NNRTIs

[nevirapine (**12**)、delavirdine (**13**)、efavirenz (EFV, **14**)、etravirine (ETV, **15**)、rilpivirine (RPV, **16**)、doravirine (**17**)] 被批准上市 (见图 5)。

**2.2.1 二芳基嘧啶类衍生物 NNRTIs** FDA 批准上市的二芳基嘧啶 (diarylpyrimidine, DAPY) 类 NNRTIs 是依曲韦林 (ETV) 和利匹韦林 (RPV), 其具有高活性、低毒性, 但易产生耐药性、不良反应等特点。因此, 对该类化合物的进一步结构修饰是近几年该领域的重要方向。DAPY/RT 复合物晶体结构显示, 该类化合物在 NNIBP 中呈现 “U”

型或“马蹄”型构象。其结构具有较高的柔性, 从而保持化合物与 RT 较高的亲和力, 有利于提高抗耐药性。以 RPV 与 HIV-1 RT 的复合晶体结构为例

(见图 6), 该类化合物的 4 点药效团模型包括: 1) 疏水作用区; 2) 氢键作用区; 3) 可容纳区域 I; 4) 可容纳区域 II。

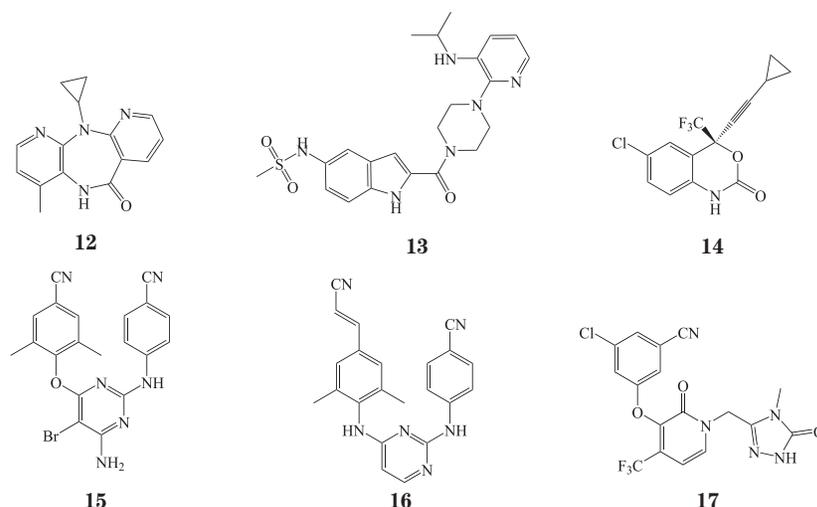


图 5 已被美国 FDA 批准上市的非核苷类逆转录酶抑制剂

Figure 5 NNRTIs approved by FDA

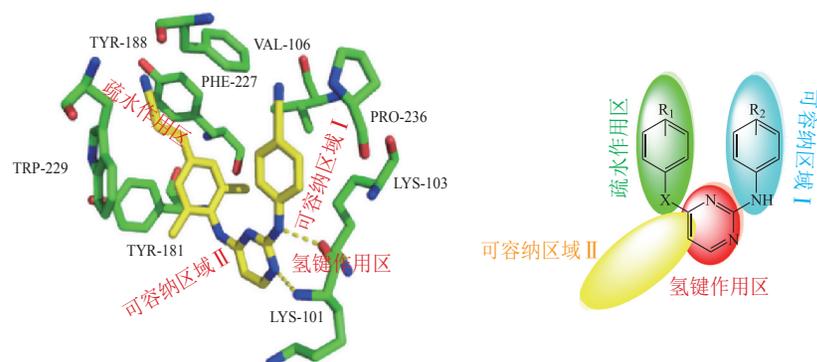


图 6 RPV 与 RT 的结合模式 (PDB ID: 2ZD1) 以及 DAPY 类化合物的 4 点药效团模型

Figure 6 The combination mode of RPV and RT (PDB ID: 2ZD1) and the four-point pharmacophore model

笔者课题组以 DAPY 类化合物为先导, 运用基于药效团与靶标结构的药物设计对 DAPY 类 NNRTIs 进行结构优化, 设计合成了多系列五元杂环并嘧啶类 HIV-1 NNRTIs。生物活性结果表明多个化合物 (18~21) 抑制 HIV-1 野生株 (WT) 和临床常见突变株的活性较先导化合物 ETV 均有大幅提高, 而且具有极高的 SI 和优良的药代动力学性质 (见图 7) [14-19]。目前, 化合物 18、19 正在进行后续的临床前评价。18、19 和 RT 的晶体结构表明, 由于其结构的灵活性, 它们能够适应 NNIBP 内某个氨基酸突变所引起的 RT 构象变化, 可通过改变自身多个扭转角来优化与突变口袋的互补性。能量计算表

明, 不同 RT 结合构象的 NNRTIs 几乎是等能量的, 表明 NNIBP 残基突变诱导的化合物构象变化不会带来明显的应变能损失。另外, 与 ETV 和 RPV 相比, 极性基团 (噻吩硫、哌啶氮和溶剂暴露的磺酰胺) 与 NNIBP 的残基主链之间形成了更广泛的氢键, 特别是主链氢键促进了 RT 与抑制剂结合, 并且不易受到口袋中侧链突变的影响 [20]。

DAPY 类 NNRTIs 左翼取代芳香环处于由 Tyr181、Tyr188、Phe227 和 Trp229 构成的疏水亚口袋中, 并与这些芳香性氨基酸残基形成  $\pi$ - $\pi$  堆积作用, 对小分子配体与 NNIBP 结合发挥主导作用。基于此靶标, 陈芬儿课题组采用噻吩并嘧啶优势结构

并尝试延长分子左翼的  $\pi$ - $\pi$  共轭体系的长度来增强其芳香性, 从而增强目标分子与 NNIBP 的  $\pi$ - $\pi$  堆积作用。他们将左翼上的苯基替代为联苯基, 开发了一系列安全性更高的噻吩并嘧啶-联苯 DAPYs<sup>[21-22]</sup>。在联苯环上, 带有 2, 2'-二甲基取代基的化合物 **22** 和 2, 3-二氟取代基的化合物 **23** 的细胞毒性都较低,  $CC_{50}$  分别为 66 和 216.9  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。但是, 它们的抗病毒活性  $EC_{50}$  分别为 14 和 13.5  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  比 ETV

( $EC_{50}=4.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 较低。为了改善其代谢稳定性、溶解性、安全性及口服利用度, 他们又开发了二氟取代衍生物 **24**, 它对 WT、突变株表现出较高的抗病毒活性, 其盐酸盐的溶解度提高至 5.6  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 且其体外代谢稳定性也有所提高, 大鼠经口给药量为 5 和 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时, 生物利用度达到 44.0%, 且无明显急性毒性<sup>[23]</sup>。

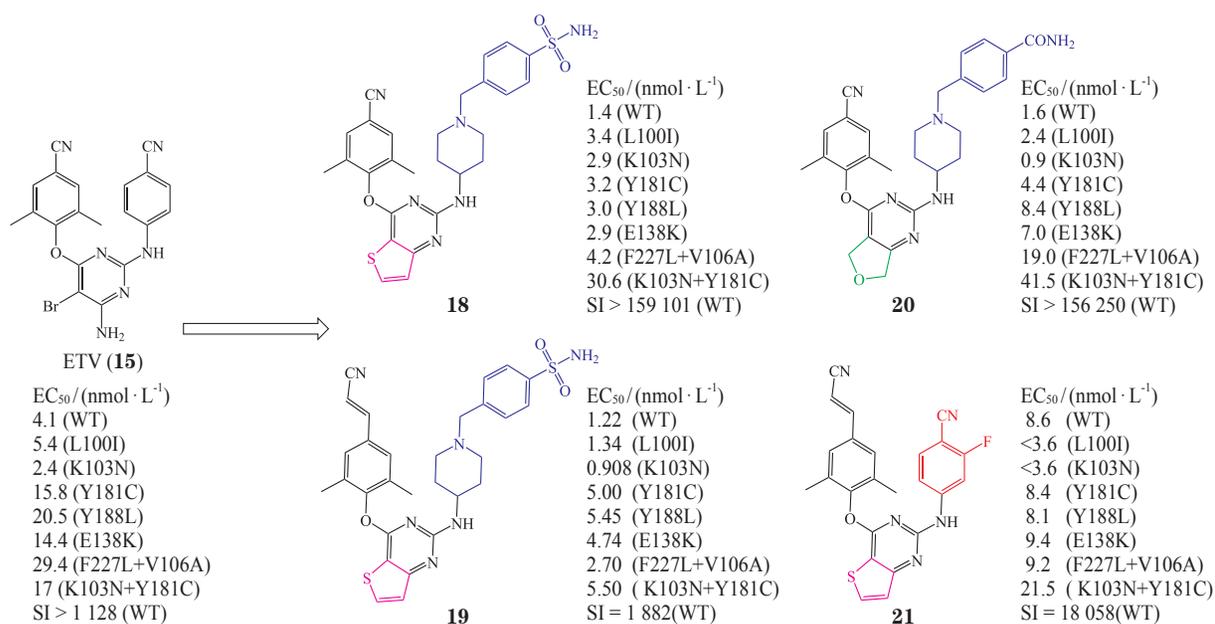
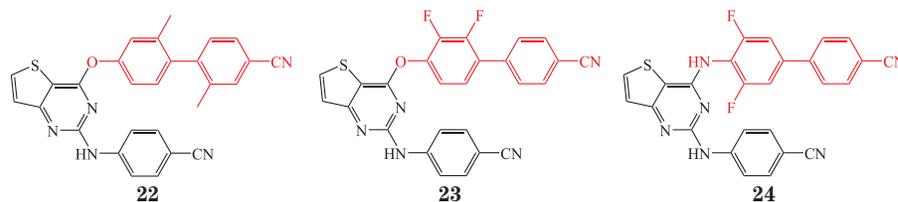


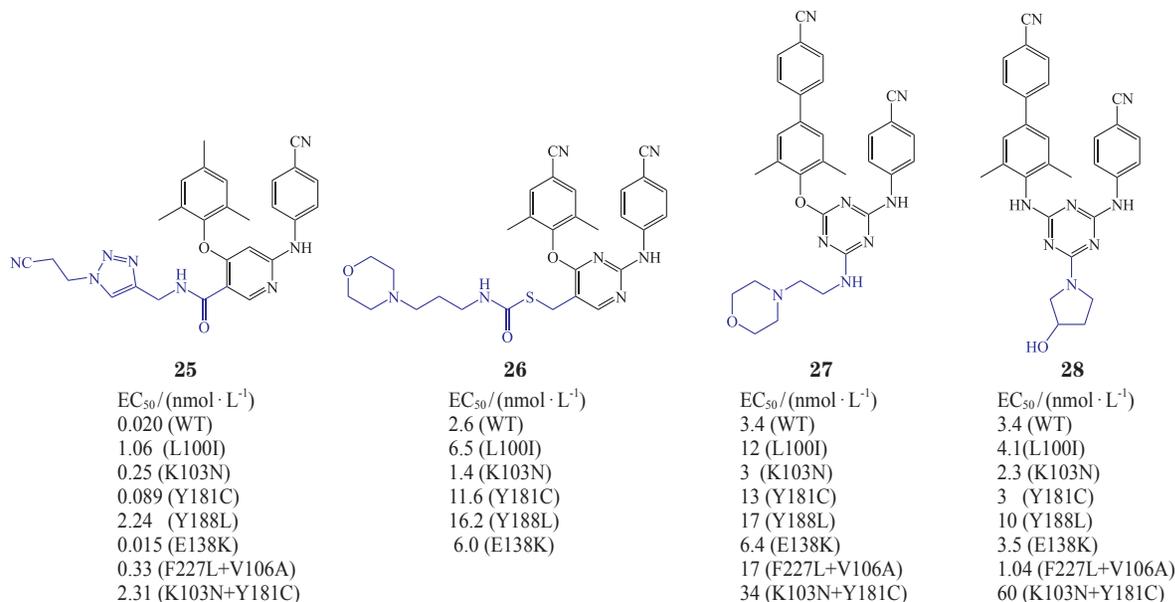
图 7 DAPY 类 NNRTIs 的结构优化

Figure 7 Structural optimization of DAPYs



笔者课题组在前期研究基础上, 靶向可容纳区域 II 中的“进入通道”(即 Leu100、Lys101、Glu138 残基附近)进行药物设计, 设计并合成了新颖的具有末端“三唑环”结构的二芳基烟酰胺衍生物, 该类衍生物与该位点关键残基形成额外的相互作用<sup>[24]</sup>。所有化合物均表现出抗 WT 活性,  $EC_{50}$  为 0.02~1.77  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。**25** 对 WT、E138K 和 Y181C 突变株表现出良好的活性,  $EC_{50}$  分别为 20、1.5、8.9  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。最近, 笔者课题组针对毗邻位点 (NNRTI Adjacent), 该位点由 Thr139 (p51)、Pro140 (p51)、

Thr165、Leu168、Lys172 和 Ile180 等组成, 合成了新系列 DAPYs, 可以同时占据经典的 NNIBP 和“NNRTI Adjacent”<sup>[25]</sup>。生物活性测试表明, 化合物 **26** 表现出较强的抗病毒活性。而且细胞毒性比 ETV 低。陈芬儿课题组设计并合成了一系列保留联苯结构的化合物, 该系列化合物对 WT 表现出优异的活性,  $EC_{50}$  为 2.6~39  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[26]</sup>。代表性化合物 **27** 和 **28** 对 WT、单突变株和双突变株以及 RT 均具有较好的活性。



基于共晶结构的分子杂合是生成高结合、高亲和力的抗病毒新型抑制剂的重要策略之一<sup>[27]</sup>。笔者课题组前期将 ETV/RT 与 3-碘-4-苯氧基吡啶酮 (IOPY, **29**) 类似物 R221239/RT 通过分子杂合设计并合成了一系列 2-吡啶酮衍生物, 生物活性测试结果表明, 多个衍生物低微摩尔水平下抑制 HIV-1 IIB<sup>[28]</sup>。其中, 化合物 **30** 抗 HIV 活性最强, EC<sub>50</sub> 为 0.15 μmol·L<sup>-1</sup>, SI 为 166。分子对接表明, 该类抑制剂/RT 的结合模式与 ETV/RT 的结合模式相似。陈芬儿课题组将 EFV/RT 与 ETV/RT 通过分子杂合设计并合成了一系列二氢喹啉衍生物<sup>[29]</sup>。生物活性测试结果表明, 所有衍生物均表现出抗 WT 的活性, EC<sub>50</sub> 为 0.00 084~0.61 μmol·L<sup>-1</sup>。活性最强的 **31** 对 HIV-1 IIB 的 EC<sub>50</sub> 为 0.84 nmol·L<sup>-1</sup>, 比阳性对照药 EFV 和 ETV 的抗病毒活性更强, 而且抑制常见突变株 E138K 和 RES056 的 EC<sub>50</sub> 为 3.5 和 66 nmol·L<sup>-1</sup>。另外他们还将化合物 **32**、**33** 利用该策略得到一类新型含吡啶结构的 DAPY 类化合物, 均对 WT 表现出抑制活性, 代表性化合物 **34** 抑制 WT 的 EC<sub>50</sub> 为 6.4 nmol·L<sup>-1</sup>, 抑制常见突变株 K103N 和 RES056 的 EC<sub>50</sub> 分别为 77 和 57 nmol·L<sup>-1</sup> (见图 8)<sup>[30]</sup>。

**2.2.2 吡啶芳基砜类衍生物 NNRTIs** 吡啶芳基砜 (indolylarylsulfones, IASs) 类分子 L-737 (**35**) 对

HIV-1 WT 和耐药株的抑制活性达到纳摩尔水平。笔者课题组基于分子杂合和生物电子等排策略, 利用不同的 *N*-取代杂环、磷酸基团以及磺酰胺基来探索“进入通道”的化学空间 (见图 9)。生物活性测试表明, 新系列化合物对 WT 表现出较强的活性, EC<sub>50</sub> 为 0.0043~4.42 μmol·L<sup>-1</sup>, SI 为 60~18 727。化合物 **36** 对 WT 和突变株 E138K 的 EC<sub>50</sub> 分别为 4.7 和 13 nmol·L<sup>-1</sup>。分子对接发现吡咯烷部分可以很好地占据 NNIBP 的“进入通道”, 其取代基朝向蛋白质/溶剂界面<sup>[31]</sup>。

**2.2.3 二氢烷基苯基氧代嘧啶类 NNRTIs** 2019 年, Nawrozki 等<sup>[32]</sup> 基于已有二氢烷基苯基氧代嘧啶 (dihydrobenzylpyrimidin-4-(3*H*)-ones, DABO) 的构效关系 (SAR), 利用立体化学的构象限制策略在重要药效位点引入合适的立体中心, 设计并合成了多系列 C6-苄基取代的 DABOs。他们将苄基部分的 α 位上的甲基替换为给电子基团甲氧基, 且没有明显增加空间位阻。代表性化合物 **37**、**38** 与相应的 α-甲基 DABOs 化合物 **39**、**40** 表现出相似的抗 HIV-1 WT 活性, 对临床多个突变株的抑制活性提高 10~100 倍, 证明了甲氧基取代的重要性, 进一步研究证明 *R* 构型的 **37**、**38** 更有利于提高抗病毒活性。

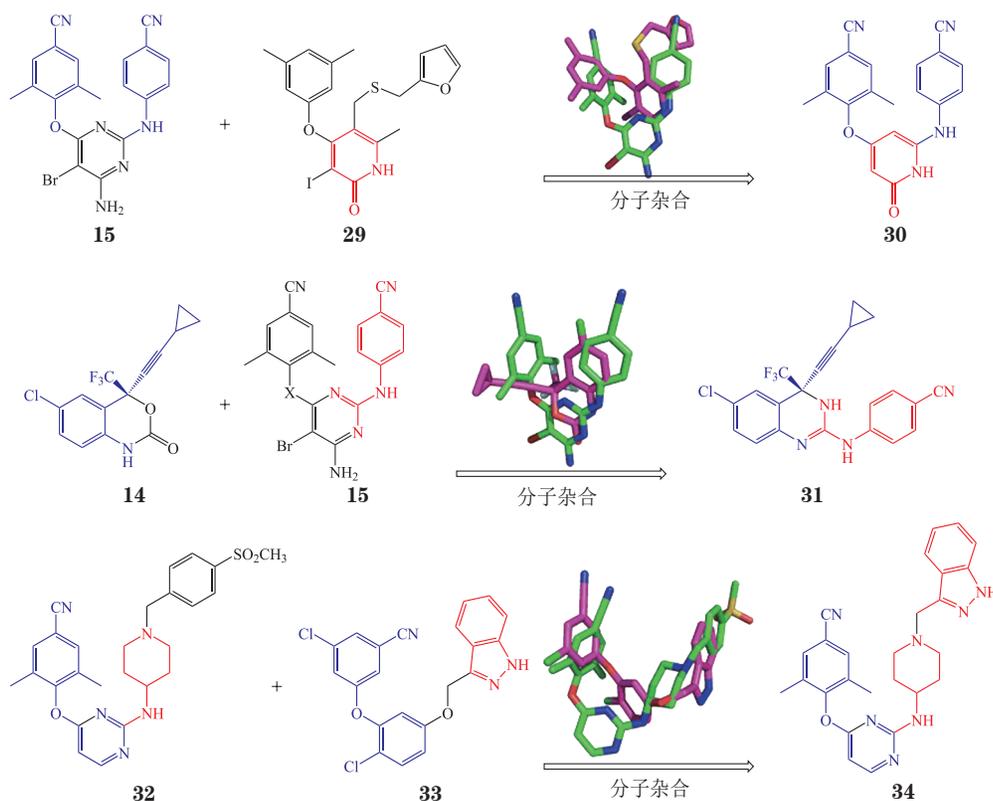


图 8 运用分子杂合设计新型 NNRTIs

Figure 8 Design of new NNRTIs using molecular hybridization

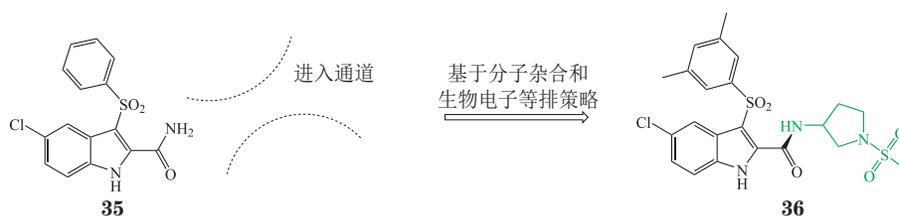


图 9 新型吡啶芳基磺类 NNRTIs 的设计

Figure 9 Design of new IASs NNRTIs

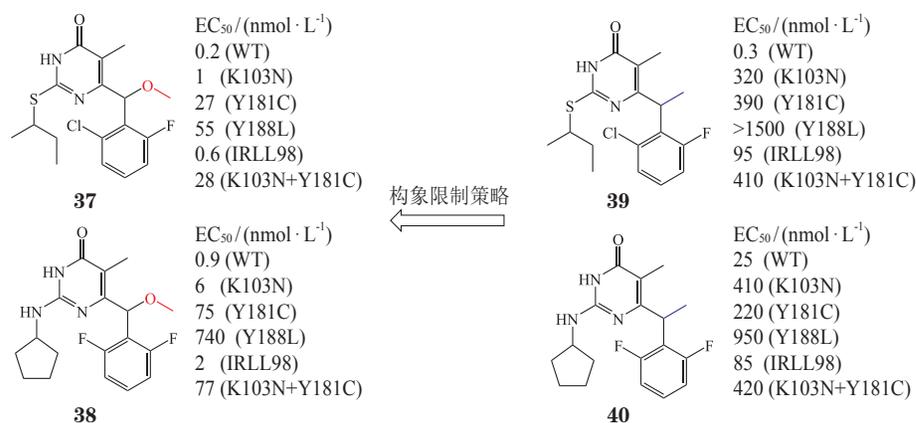


图 10 运用构象限制策略设计新型 DABOs

Figure 10 Design of new DABOs using conformational restriction

### 2.3 靶向核糖核酸酶 H 的逆转录酶抑制剂

HIV-1 靶向核糖核酸酶 H (RNase H) 的裂解功能几乎贯穿了逆转录的全过程, 是抗艾滋病药物设计中的一个非常有前景的靶点。研究发现前期合成的聚合酶 (RT pol) 与整合酶链转移 (INST) 双功能抑制剂 **41**、**42** 具有抗 RNase H 活性, 两者  $IC_{50}$  均为  $0.90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 随后他们设计合成了 6-联苯甲基-3-羟基嘧啶-2, 4-二酮 (HPD) 型化合物<sup>[33]</sup> (见

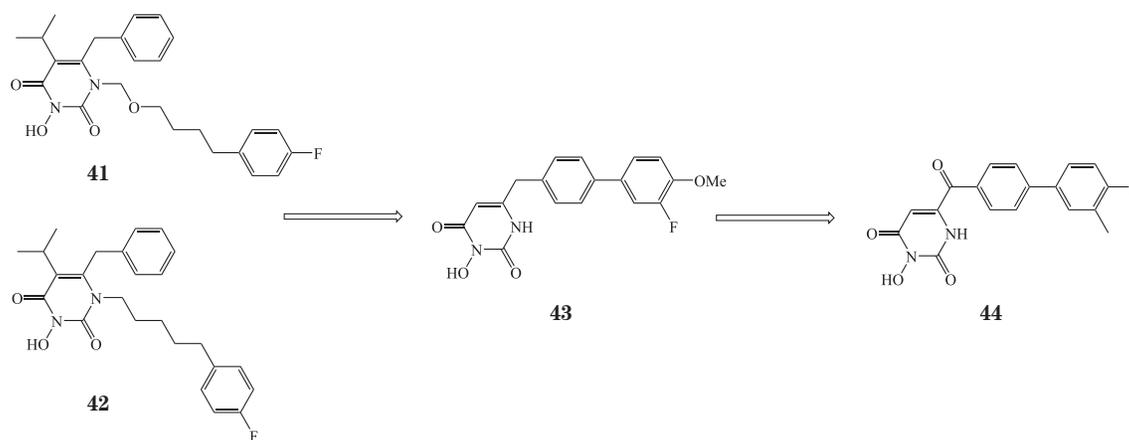


图 11 HPD 分子的优化过程  
Figure 11 Optimization of HPDs

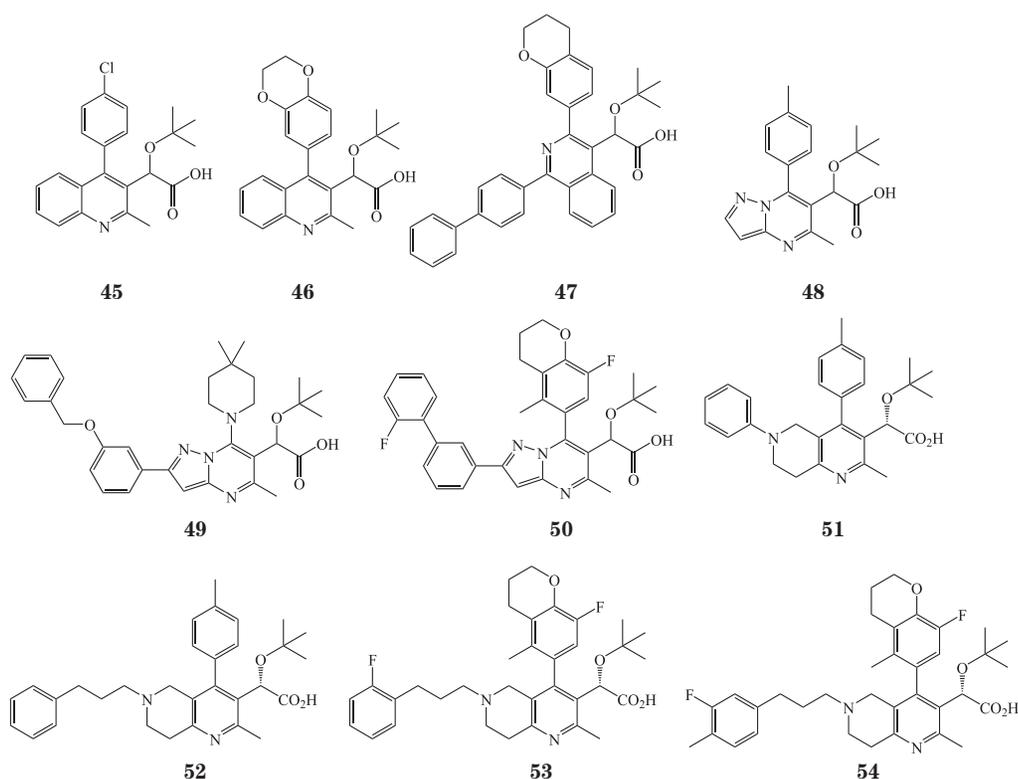
### 3 HIV-1 整合酶抑制剂

在逆转录后的病毒 DNA 整合入宿主 DNA 的过程中, HIV-1 整合酶 (integrase, IN) 参与并催化整个整合反应, 是 HIV-1 复制周期中必不可少的酶。LEDGF/p75 是整合过程的主要宿主辅助因子, 将整合酶链合到特定的 DNA 序列上, 促进链转移反应和整合过程的完成。IN-LEDGF/p75 相互作用成为抗 HIV 药物研究的新靶标。4-芳基喹啉类代表化合物 **45** 是最早报道的 IN-LEDGF/p75 相互作用抑制剂。Jentsch 等<sup>[35]</sup> 选取 4-芳基喹啉骨架进行构效关系 (SAR) 研究, 活性结果表明, 氯原子单取代的化合物 **45** 活性最强 ( $EC_{50} = 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 对接显示氯原子参与苯丙氨酸、组氨酸和色氨酸残基组成的共轭系统相互作用, 增强其亲和力。将 4-苯环替代为双环时, 化合物 **46** 的抑制活性较为突出,  $EC_{50}$  为  $80 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Wilson 等<sup>[36]</sup> 基于骨架跃迁策略, 合成一系列异喹啉环衍生物。与抑制 INLEDGF/p75 结合相比, 活性最高的化合物 **47** 表现出诱导 IN 多聚的较强活性 ( $EC_{50} < 1.79 \pm 0.19 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

图 11)。生物活性评价结果显示, 它们均在低纳摩尔范围内有效抑制 RT RNase H, 而在最高测试浓度下却不抑制 RT pol 或 INST, 化合物 **43** 的活性最强 ( $IC_{50} = 7.7 \pm 0.01 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $CC_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。将 C6 位柔性- $\text{CH}_2$ -基团替换为羰基, 降低连接处的旋转自由度, 合成了新系列 HPD 衍生物 **44** ( $IC_{50} = 0.019 \pm 0.001 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $CC_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 整体活性略有下降, 说明柔性连接链的重要性<sup>[34]</sup>。

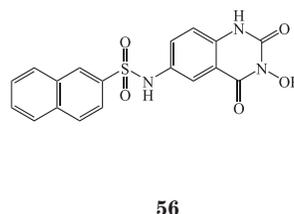
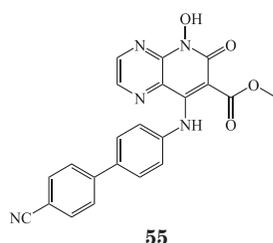
Li 等<sup>[37]</sup> 运用基于晶体结构的计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 的方法, 对一系列骨架进行评价, 发现吡唑并嘧啶环化合物 **48** 具有较大的应用前景。随后, 对化合物 **48** 的 2-苯基间位进行修饰使其更深地延伸到变构位点的结合口袋中, 以增加抗病毒活性。其中, 化合物 **49** 对 HIV-1 WT 的  $EC_{50}$  为  $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而化合物 **50** 在 C7 位引入了二甲基哌啶取代基, 其 HIV-1 WT  $EC_{50}$  为  $60 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在大鼠的药代动力学试验中, 2 个衍生物均表现出良好的药代动力学性质和口服生物利用度。

化合物 **51** 是非芳环并吡啶类 IN-LEDGF/p75 相互作用抑制剂, 对 NL4-3 表现出适度的抑制活性 ( $EC_{50} = 0.47 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。Peese 等<sup>[38]</sup> 通过计算模拟发现 **51** 的 N-苯环位于 IN 相对开放的疏水口袋中, 在氮原子与苯环之间引入不同的连接链以提高两者的结合能力。其中, 化合物 **52** 的抗病毒活性提高了近 50 倍 ( $EC_{50} = 10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。随之将 C-4 处的甲基替换为双环结构, **53** 与 **54** 的  $EC_{50}$  均为  $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。



目前, 双靶标抑制剂的开发是提高疗效的有效方法<sup>[39]</sup>, HIV-1 IN 和 RNase H 均是具有前景的药物研发靶标, 开发 HIV-1 RNase H-IN 双靶点抑制剂有望成为一种抗 HIV-1 的高效策略<sup>[40]</sup>。笔者课题组在已有的代表性 RNase H 抑制剂的结构基础上, 综合考虑 2 类抑制剂的药效团模型, 利用骨架跃迁策略, 设计并合成了多个系列化合物, 值得注意的是, 大多数衍生物在微摩尔浓度下都能抑制 RNase H 和 IN<sup>[41-42]</sup>。其中, 一类化合物 **55** 对 RNase H 和 IN 表现出相似的抑制活性 [RNase H

的  $IC_{50} = (1.77 \pm 0.62) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , IN 的  $IC_{50} = (1.18 \pm 0.37) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], 而另一类化合物 **56** 对 HIV-1 RNase H 的抑制活性 [ $IC_{50} = (0.41 \pm 0.13) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 较强, 约为阳性对照化合物  $\beta$ -thujaplicinol 活性的 5 倍 [ $IC_{50} = (1.98 \pm 0.22) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], 另外, 它也是有效的 HIV-1 IN 抑制剂,  $IC_{50}$  为  $(0.85 \pm 0.18) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。但是由于其较高的细胞毒性或者较差的细胞膜通透性, 这些化合物均未能在被感染的细胞中表现出显著的抗病毒活性。因此, 改善化合物的细胞膜通透性和降低其细胞毒性将是未来的研究目标。



## 4 蛋白酶抑制剂

蛋白酶 (protease, PR) 是 HIV 复制所必需。目前已上市了 10 种拟肽和非肽类 HIV 蛋白酶抑制剂, 但随着病毒耐药性的大量出现和药物的不良反应, 仍需寻找和开发新的 HIV 蛋白酶抑制剂。

### 4.1 拟肽类 HIV-1 蛋白酶抑制剂

4.1.1 Darunavir 类似物 蛋白酶催化蛋白水解过程需要经过蛋白酶单体的二聚化, 而达芦那韦 (darunavir, DRV, **57**) 就可以有效地抑制蛋白酶单体的二聚化, 是近些年研究最多的拟肽类 HIV 蛋

白酶抑制剂。DRV 是由 P1、P2、P1' 和 P2' 共 4 个配体区域构成, 其与 HIV 蛋白酶之间形成多个主链氢键 (见图 12)。

Akbar Ali 课题组基于先导化合物 **58** 和 **59** 的结构, 将 4-(1-羟乙基) 苯基 (I) 和 4-(1,2-二羟乙基) 苯基 (II) 的立体异构体作为 P2' 配体, 以增强与 S2' 位点的氢键作用<sup>[43]</sup>。生物活性测试表明, 由于类型 II 较低的疏水性导致其细胞活性比阳性对照药 DRV 的活性低, 类型 I 的抗耐药 (MDR) 蛋白酶突变体的活性则得到提高。(R)-4-(1,2-二羟乙基)

苯基部分 (代表性化合物 **60**) 与 S2' 位点的 Asp29 和 Asp30 的主链 NH 形成氢键作用, 与相应的 (S) 构型相比, 活性更强。

Ghosh 等<sup>[44]</sup> 将 DRV 的 P2 配体替换成双环噁唑烷酮, 在各种 *N*-取代基衍生物中发现具有小脂肪族烷基的 *N*-烷基噁唑烷酮能更好占据活性位点。其中, *N*-甲基、*N*-异丁烯基和 *N*-异丁基衍生物 **61**、**62**、**63** 分别表现出优异的抑酶活性和抗病毒活性, 但不能有效抑制 DRV 突变株的复制, 仍需进一步结构优化。

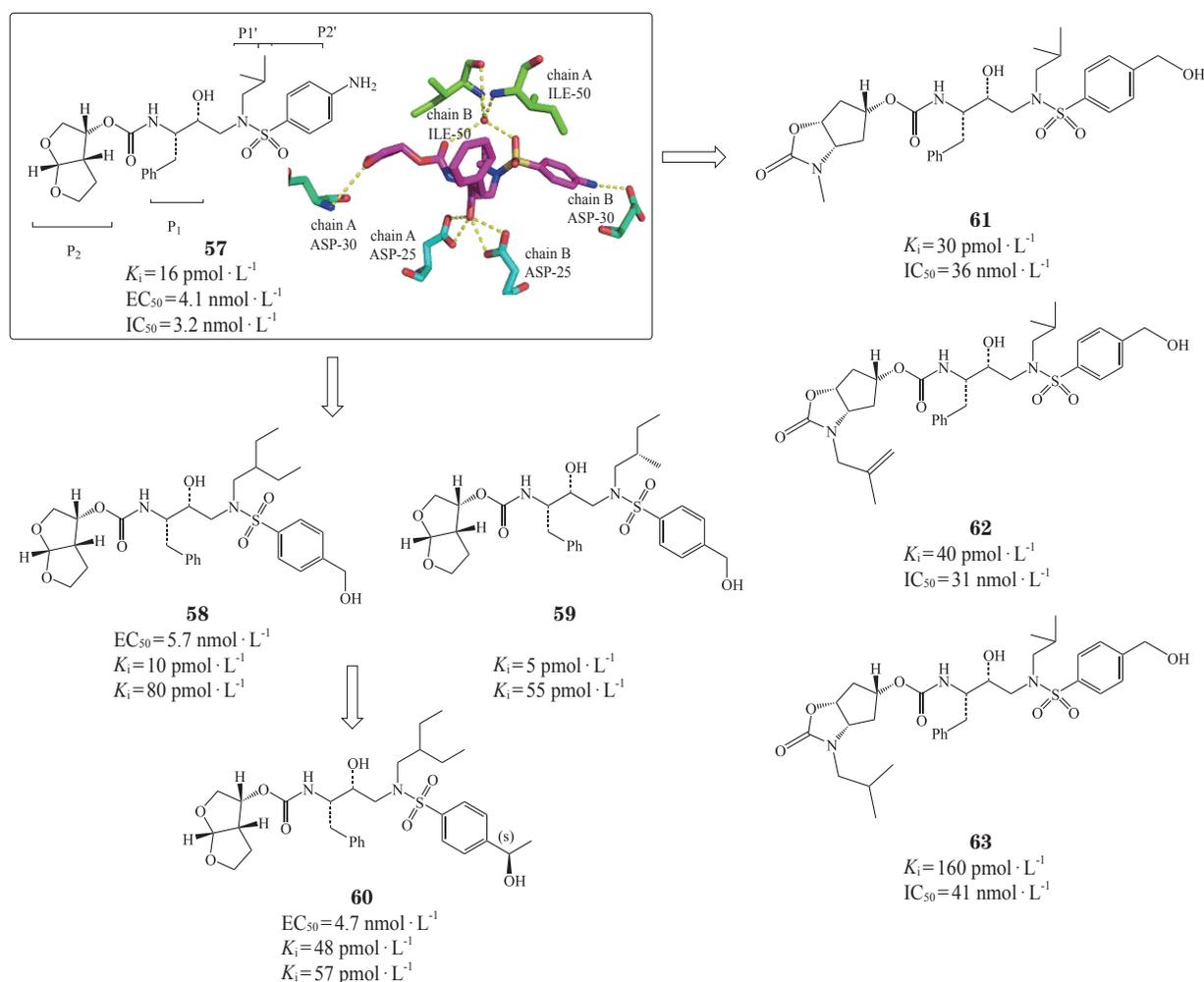


图 12 DRV 与蛋白酶的共晶结构 (PDB ID: 1HPV) 及 DRV 衍生物

Figure 12 The crystal structure of DRV and HIV protease (PDB ID: 1HPV) and DRV derivatives

**4.1.2 其他多肽类似物** 为了克服多药耐药性突变, Hidaka 等<sup>[45]</sup> 基于 allophenylnorstatine (Apsn, **64**) 的结构, 改变 P3、P2 和 P2' 配体来设计类三肽化合物。P2 配体为四氢咪唑基甘氨酸 (Thfg) 的衍生物对野

生型 HIV-1 蛋白酶和病毒均有活性, 且对 DRV 没有交叉耐药性, 进一步修饰得到对多个突变株具有高抑制活性的化合物 KNI-1657 (**65**) (见图 13)。共晶结构显示, 其与野生型 IN 存在 10 个氢键, 这

表明结合口袋的稳定性可应对多种突变株的影响。

## 4.2 Atazanavir 的药物设计

Atazanavir (ATV, **66**) 是一种氮杂肽蛋白酶抑制剂, 在碱性条件的溶解度较差、外排量高以及首过代谢, 其口服生物利用度欠佳。Subbaiah 等<sup>[46]</sup>利用酰基迁移策略设计 **66** 的前药, 以提高其口服利用度并延长母体药物的释放。在生物活性评价中,

其前药表现出有效的抗病毒活性, 说明前药可通过细胞渗透并转化为母体药物。在体外研究中, **67** 和 **68** 的代谢得到降低、暴露量得到改善, 这表明前药部分增强了 CYP3A 代谢的稳定性。另外, 氨基酸基前药 **69** 在大鼠经口给药后将母体药物的暴露量提高了 4 倍。尽管其在大鼠身上的表现优异, 但仍需要在其他物种上进行药代动力学研究<sup>[47]</sup>。

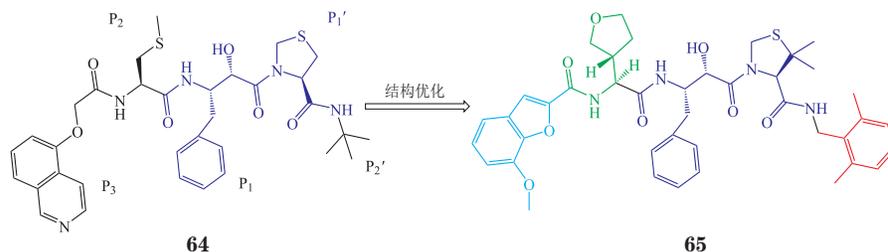


图 13 KNI-1657 的优化过程

Figure 13 Optimization of KNI-1657

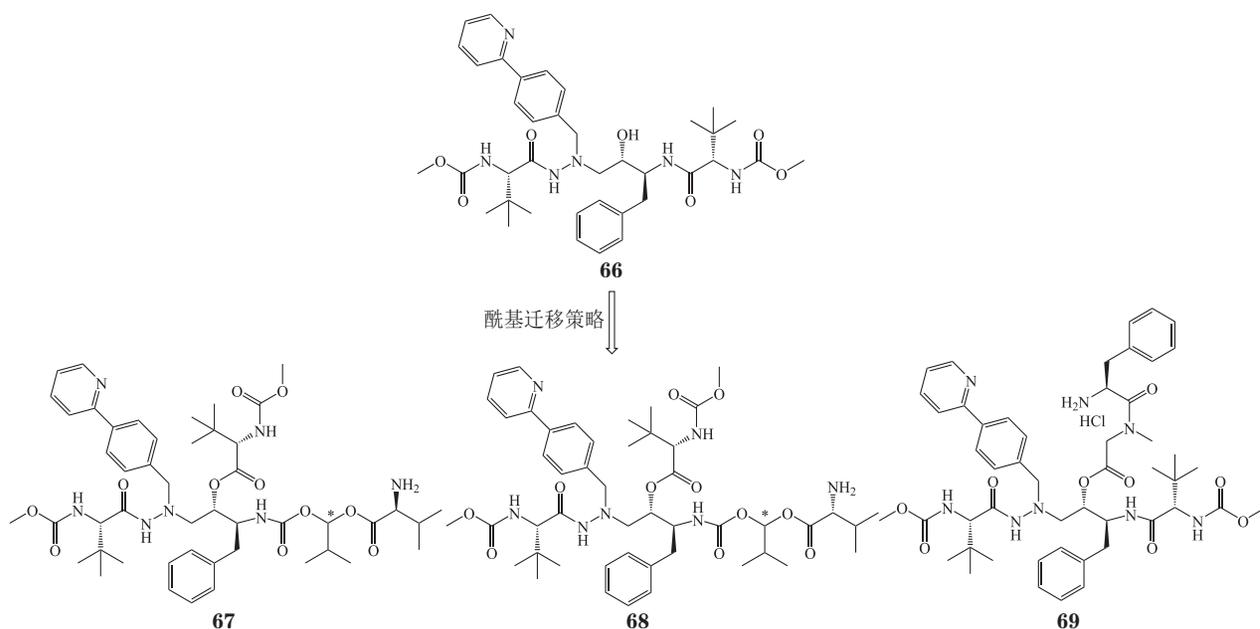


图 14 酰基迁移策略设计 ATV 前药

Figure 14 Design prodrugs of ATV using acyl migration prodrug strategy

## 5 针对其他靶点的 HIV 抑制剂

### 5.1 HIV-1 核衣壳蛋白抑制剂

HIV-1 核衣壳蛋白 (nucleocapsid, NC) 是一种锌指蛋白, 起着核酸伴侣的作用, 它参与了 HIV-1 复制周期的多个步骤<sup>[48]</sup>。2-氨基-4-苯基嘧啶衍生物 **70** 结合 NC 的疏水口袋, 而其衍生物 **71** 优先结合位于 NC 的 N 末端区域附近的残基, 即 Met1-Lys14 (N-ter)。最近, Mori 等<sup>[49]</sup>将 **70** 与 **71** 的药效基

团和化学部分连接起来, 设计了一系列双功能核衣壳蛋白杂合分子。生物活性评价表明, 大多数化合物都能有效抑制 HIV-1 复制,  $EC_{50}$  处于低至亚微摩尔浓度下, 活性最强的化合物 **72**、**73** 的  $EC_{50}$  分别为 0.8 和 0.3  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 并且未检测到对 PBMC 的细胞毒性。

笔者课题组将靶向 RT 的核苷类 NRTI 齐多夫定 (zidovudine, **74**) 和核衣壳蛋白 7 (nucleocapsid

protein 7, NCp7) 抑制剂 (MT, **75**) 结合, 设计合成了一系列双靶点前药抑制剂, 其中, 化合物 **76** 在 MT-4 细胞对 HIV-1 野生株的抑制活性达到纳摩尔水平 ( $EC_{50}=42 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 在 TZM-bl 细胞中对 HIV-1 NL4-3 的抑制活性达到亚微摩尔水平 ( $EC_{50}=$

$0.308 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 且首次发现该类抑制剂对 HIV-1 K103N/Y181C 双突变株也显示出有效的活性 ( $EC_{50}=1.329 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。代谢稳定性研究表明, 化合物 **76** 以时间依赖性的方式释放出母体药物, 是具有潜力的 RT 和 NCp7 双靶点前药<sup>[50]</sup>。

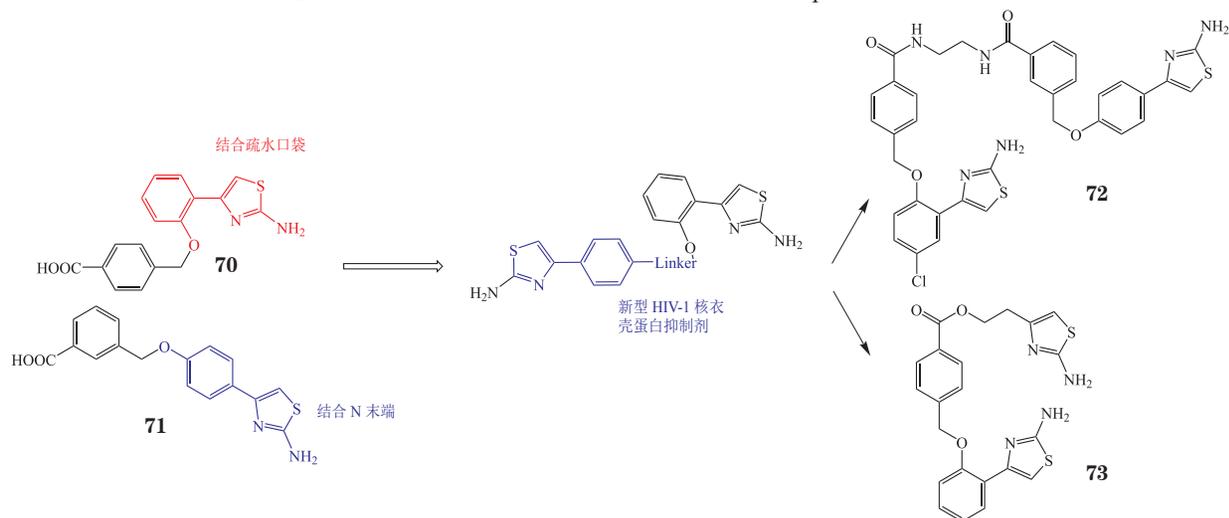


图 15 新型 HIV-1 核衣壳蛋白抑制剂的设计过程

Figure 15 Design of new HIV-1 nucleocapsid inhibitors

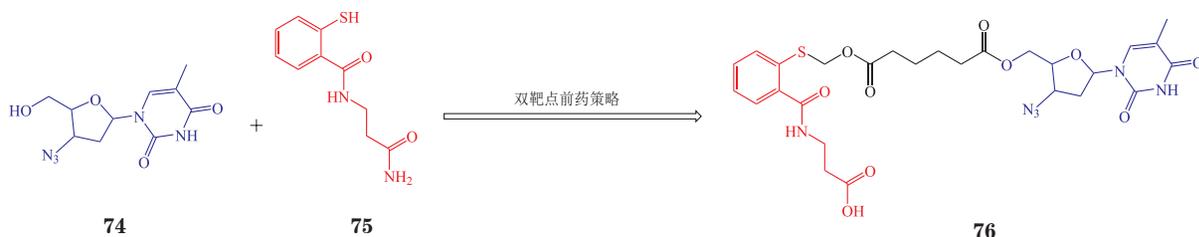


图 16 HIV-1 RT-NCp7 双靶点前药的设计

Figure 16 Design of NCp7 and RT targeted dual prodrugs

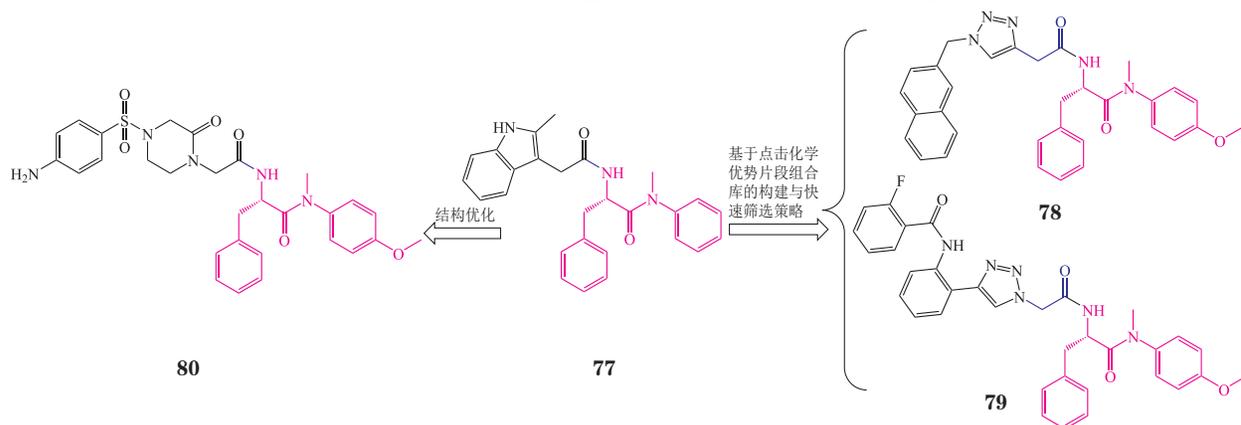
## 5.2 HIV 衣壳蛋白抑制剂

HIV-1 衣壳蛋白 (capsid, CA) 在 HIV-1 生命周期的早期和后期均发挥至关重要的作用。PF-74 (**77**) 是研究最广泛的靶向 HIV-1 CA 的小分子, 由美国辉瑞公司开发, 与 CA 六聚体的结合亲和力是分离或未组装的 CA 单体的数十倍, 但其抗病毒活性相对较低和代谢稳定性极差。笔者课题组根据 PF-74 与靶标的结合模式, 保留其结构中的苯丙氨酸核心骨架, 利用基于点击化学优势片段组合库的构建与快速筛选策略构建 1, 2, 3-三唑环衍生物的组合库<sup>[51-53]</sup>。生物活性评价结果表明, **78**、**79** 表现出较强的抗 HIV-1 活性 ( $EC_{50}=4.33 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $SI>13.33$ ;  $EC_{50}=3.13 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $SI>1.22$ ), 与先

导化合物 PF-74 相似 ( $EC_{50}=5.95 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $SI>11.85$ )。通过表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 结合试验表明, 不论 HIV-1 CA 寡聚状态如何, **78**、**79** 均与其相互作用, 并证明它们在 HIV-1 复制的早期和晚期均表现出抗病毒活性。

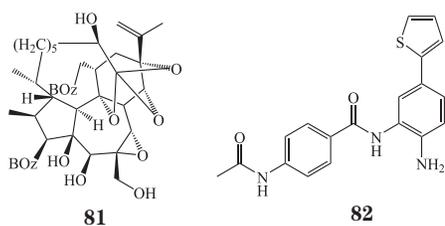
近期, 笔者课题组得到了多个系列的含苯磺酰胺的苯丙氨酸衍生物, 代表性化合物 **80** 对 HIV-1 抑制活性是先导化合物 PF-74 的 5.78 倍。化合物 **80** 表现出较强的抗 HIV-2 ROD 活性 ( $EC_{50}=31 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 比 PF-74 高出近 120 倍<sup>[54]</sup>。SPR 实验结果证实其结合靶标为衣壳蛋白, 并证明这些抑制剂可以与衣壳蛋白单体以及六聚体形成直接且紧密的相互作用。研究还发现这些抑制剂对早期与晚期阶段的 HIV 复制

均具有抑制作用, 化合物 **80** 活性最佳 (早期:  $IC_{50}=8.96 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、晚期:  $IC_{50}=0.24 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 早期阶段的抑制活性是 PF-74 的 6.25 倍 ( $IC_{50}=56 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 且比晚期阶段的抑制活性高出 26.79 倍, 它可以防止



## 6 HIV 潜伏激活剂

静息记忆性  $CD4^+$  T 细胞中潜伏前病毒储存库的存在使 HAART 疗法不能彻底清除病毒。科学家认为在 HAART 环境下重新激活潜伏病毒库, 然后通过 HARRT 或自身免疫系统将激活的病毒及其宿主细胞杀死是彻底治愈 HIV 的方法之一, 被称为“Shock and Kill”策略。李国雄课题组是从瑞香科植物中分离出的一种 daphnane 型二萜化合物 **81** (Gnidimacrin, GM), 它通过选择性激活蛋白激酶 C  $\beta$ I 和  $\beta$ II 型, 在浓度为皮摩尔水平下激活潜伏的 HIV-1 进行复制,  $EC_{50}$  为  $0.19 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在不引起整体 T 细胞激活或刺激炎症性细胞因子产生的浓度下能降低潜伏 HIV-1 感染细胞的频率<sup>[55-56]</sup>。GM 与组蛋白去乙酰化酶抑制剂 TPB (**82**) 在细胞模型中组合使用时, 将 GM 对 HIV-1 潜伏激活的作用增强了 2~3 倍。与单独使用 GM 相比, GM/TPB 组合进一步将潜伏感染患者 PBMC 中的潜伏 HIV-1 感染细胞的频率降低到 1/3, 与溶剂对照组相比降低到 1/5。因此, GM 与 TPB 代表了 LRAs 的新颖组合, 可以协同减少 HIV-1 潜伏库。



新细胞感染, 同时使已感染细胞感染能力降低。另外, 与 PF-74 相比, **80** 在人血浆中的代谢稳定性得到提高, 药代动力学性质得到改善, 具有良好的口服生物利用度, 是具有开发价值的先导化合物。

## 7 老靶标, 新机制

随着病毒基因组学、蛋白质组学、分子生物学等生命相关学科快速发展, 人们对 HIV-1 的生命周期中的经典药物靶点有新的认识, 为新作用机制药物研发奠定了基础。例如, 在 HIV-1 侵入宿主细胞过程中, 除了包膜糖蛋白 (gp120 和 gp41) 可作为侵入抑制剂的靶标之外, 还可以通过拮抗  $CD4$  细胞和协同受体 CCR5/CXCR4 相互作用来阻止病毒侵入。其中, 双重协同受体抑制剂可能产生更强的抗病毒活性, 阻止双重嗜性 HIV 病毒株的复制<sup>[57-58]</sup>。此外, 与 HIV-1 RT 相关的新作用机制的抑制剂研究较多, 包括: 1) 核酸竞争类逆转录酶抑制剂 (nucleotide-competing RT inhibitors), 通过可逆性地抑制进入 RT 活性位点脱氧核苷三磷酸底物与酶结合发挥抑制作用<sup>[59]</sup>; 2) 引物/模板-竞争性逆转录酶抑制剂 (primer/template-competing RT inhibitors), 它们可以竞争性占据 RT 的结合位点, 导致模板引物无法进入 DNA 多聚酶活性位点; 3) 易位缺陷型抑制剂 (translocation-defective RT inhibitors), 通过减少从核苷酸结合位点到引物结合位点的易位而充当链终止剂<sup>[60]</sup>。

## 8 结语与展望

临床上治疗艾滋病一般采取高效抗逆转录病毒疗法 (HAART), 但长期服用抗 HIV-1 药物, 将

面临病毒的耐药性和药物不良反应等问题。随着对 HIV-1 致病机制以及结构生物学的深入研究, 陆续有多个抗艾滋病药物靶标及其抑制剂被报道, 为新一代抗艾滋病药物的发现奠定了基础。

首先, 先导化合物的发现与优化是新药开发的基础与主导, 发现具有潜在成药性的先导化合物能克服现有抗 HIV 药物的不足, 促进抗 HIV 药物研发进程。目前, 各种新理论、新方法大大加速了抗 HIV 先导化合物的发现进程, 例如, 笔者课题组综合运用基于点击化学优势片段库的构建与原位筛选技术, 筛选得到多个活性较好的 HIV-1 衣壳蛋白抑制剂的苗头化合物; 然后, 运用多种药物化学策略对先导化合物进行结构优化, 例如, 1) 运用生物电子等排原理提高苯基草酰胺类 HIV-1 侵入抑制剂的理化性质; 2) 基于共晶结构的分子杂合策略设计了多类 NNRTIs, 大多数均表现出较好的抗 HIV 活性; 3) 利用前药策略设计合成了 ATV 的各类前药, 提高了口服后母体药物的暴露量。另外, 笔者课题组还利用双靶点的药物设计策略, 开发 HIV-1 RNase H-IN 双靶点抑制剂,

使其成为合理设计抗艾滋病药物的新途径。

而目前, 抗艾滋病药物临床应用中亟待解决其耐药性难题, 药物化学中有多种策略可以运用于抗耐药性 HIV-1 抑制剂的设计中: 1) 提高化合物的构象灵活性从而保持其位置适应性; 如笔者课题组通过提高 DAPYs 类 NNRTIs 右翼构象的灵活性, 增强其抗 HIV-1 耐药株的抑制活性; 2) 与蛋白质主链形成广泛的氢键相互作用以抵抗突变导致的亲和力降低; 3) 针对高度保守的残基精准设计, 如靶向毗邻位点设计的化合物, 其抗病毒活性较强且毒性较低; 4) 共价抑制剂的设计等。

未来, 随着药物化学、结构生物学和计算机科学等多学科交叉发展, 抗 HIV-1 药物研发中的老靶标、新机制将会逐渐被揭秘, 为新类型的抗艾滋病药物奠定基础。此外, 科学家们也将着眼于新技术的创新应用, 比如, 蛋白降解靶向联合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 技术、DNA 编码库技术等都可以创造性地应用于研发抗艾滋病药物, 加快新一代抗艾滋病药物的研制。

## 【参考文献】

- [1] 世界卫生组织. 艾滋病 / 艾滋病 [EB/OL]. (2020-07-06)[2020-07-21]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Siegel L, Gulick R M. New antiretroviral agents[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2007, 9(3): 243-251.
- [3] Zhan P, Pannecouque C, De Clercq E, *et al.* Anti-HIV drug discovery and development: current innovations and future trends[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 2849-2878.
- [4] Liu T, Huang B S, Zhan P, *et al.* Discovery of small molecular inhibitors targeting HIV-1 gp120-CD4 interaction driven from BMS-378806[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 481-490[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414008307?via%3Dihub>. Doi:10.1016/j.ejmech.2014.09.012.
- [5] 药明康德. ViiV 全新机制抗 HIV 药物 Rukobia 获 FDA 批准 [EB/OL]. (2020-07-03)[2020-07-21]. <http://www.hyey.com/contents/85/1210.html>.
- [6] Madani N, Schön A, Princiotto A M, *et al.* Small-molecule CD4 mimics interact with a highly conserved pocket on HIV-1 gp120[J]. *Structure*, 2008, 16(11): 1689-1701.
- [7] Zhao Q, Ma L Y, Jiang S B, *et al.* Identification of *N*-phenyl-*N'*-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-oxalamides as a new class of HIV-1 entry inhibitors that prevent gp120 binding to CD4[J]. *Virology*, 2005, 339(2): 213-215.
- [8] Curreli F, Belov D S, Kwon Y D, *et al.* Structure-based lead optimization to improve antiviral potency and ADMET properties of phenyl-1*H*-pyrrole-carboxamide entry inhibitors targeted to HIV-1 gp120[J]. *Eur J Med Chem*. 2018, 154: 367-391[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5993640/>. Doi:10.1016/j.ejmech.2018.04.062.
- [9] Chaiken I, Rashad A A. Peptide triazole inactivators of HIV-1: how do they work and what is their potential?[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(17): 2305-2310.
- [10] Rashad A A, Song L R, Holmes A P, *et al.* Bifunctional chimera that coordinately targets human immunodeficiency virus 1 envelope gp120 and the host-cell CCR5 coreceptor at the virus-cell interface[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(11): 5020-5033.

- [11] Hamon N, Kaci M, Uttaro J P, *et al.* Synthesis of 3'-halo-5'-norcarbocyclic nucleoside phosphonates as potent anti-HIV agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 150: 642-654[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418302812?via%3Dihub>. Doi:10.1016/j.ejmech.2018.03.038.
- [12] Salie Z L, Kirby K A, Michailidis E, *et al.* Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(33): 9274-9279.
- [13] Alexandre F R, Rahali R, Rahali H, *et al.* Synthesis and antiviral evaluation of carbocyclic nucleoside analogs of nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine)[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(20): 9218-9228.
- [14] Kang D W, Fang Z J, Li Z Y, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of thiophene[3,2-*d*]pyrimidine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with significantly improved drug resistance profiles[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(17): 7991-8007.
- [15] Kang D W, Fang Z J, Huang B S, *et al.* Structure-based optimization of thiophene[3,2-*d*]pyrimidine derivatives as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with improved potency against resistance-associated variants[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4424-4443.
- [16] Kang D W, Wang Z, Zhang H, *et al.* Further exploring solvent-exposed tolerant regions of allosteric binding pocket for novel HIV1 NNRTIs discovery[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 370-375.
- [17] Kang D W, Zhang H, Wang Z, *et al.* Identification of dihydrofuro[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as novel HIV1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with promising antiviral activities and desirable physicochemical properties[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(3): 1484-1501.
- [18] Kang D W, Feng D, Ginex T, *et al.* Exploring the hydrophobic channel of NNIBP leads to the discovery of novel piperidinesubstituted thiophene[3,2-*d*]pyrimidine derivatives as potent HIV-1 NNRTIs[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(5): 878-894.
- [19] Kang D W, Ruiz F X, Feng D, *et al.* Discovery and characterization of fluorine-substituted diarylpyrimidine derivatives as novel HIV1 NNRTIs with highly improved resistance profiles and low activity for the hERG ion channel[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(3): 1298-1312.
- [20] Yang Y, Kang D W, Nguyen L A, *et al.* Structural basis for potent and broad inhibition of HIV-1 RT by thiophene[3,2-*d*] pyrimidine non-nucleoside inhibitors[J]. *Elife*, 2018, 7: e36340[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080946/>. Doi:0.7554/eLife.36340.
- [21] Jin K J, Yin H, De Clercq E, *et al.* Discovery of biphenyl-substituted diarylpyrimidines as nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors with high potency against wild-type and mutant HIV-1[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 145: 726-734[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418300163?via%3Dihub>. Doi:10.1016/j.ejmech.2018.01.016.
- [22] Sang Y L, Han S, Pannecouque, C, *et al.* Conformational restriction design of thiophene-biphenyl-DAPY HIV-non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 182: 111603[2020-07-21]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223-5234\(19\)30737-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223-5234(19)30737-8). Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111603.
- [23] Sang Y L, Han S, Pannecouque, C, *et al.* Ligand-based design of nondimethylphenyl-diarylpyrimidines with improved metabolic stability, safety and oral pharmacokinetic profiles[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 11430-11436.
- [24] Tian Y, Liu Z Q, Liu J H, *et al.* Targeting the entrance channel of NNIBP: discovery of diarylnicotinamide 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as novel HIV-1 NNRTIs with high potency against wild-type and E138K mutant virus[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 151: 339-350[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001364/>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2018.03.059.
- [25] Huo Z P, Zhang H, Kang D W, *et al.* Discovery of novel diarylpyrimidine derivatives as potent HIV1 NNRTIs targeting the "NNRTI Adjacent" binding site[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 334-338.
- [26] Jin K J, Liu M J, Zhuang C L, *et al.* Improving the positional adaptability: structure-based design of biphenyl-substituted diaryltriazines as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2): 344-357.
- [27] Zhang S, Zhang J, Gao P, *et al.* Efficient drug discovery by rational lead hybridization based on crystallographic overlay[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3): 805-813.
- [28] Chen W M, Zhan P, Rai D, *et al.* Discovery of 2-pyridone derivatives as potent HIV-1 NNRTIs using molecular hybridization based on crystallographic overlays[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(6): 1863-1872.
- [29] Jin K J, Sang Y L, Han S, *et al.* Synthesis and biological evaluation

- of dihydroquinazoline-2-amines as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of wild-type and mutant HIV-1 strains[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 11-20[2020-07-21]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223-5234\(19\)30420-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223-5234(19)30420-9). Doi:10.1016/j.ejmech.2019.05.011.
- [30] Xiao T, Tang J F, Meng G, *et al.* Indazolyl-substituted piperidin-4-yl-aminopyrimidines as HIV-1 NNRTIs: design, synthesis and biological activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 186: 111864[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523419310165?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111619.
- [31] Zhao T, Meng Q, Kang D W, *et al.* Discovery of novel indolylarylsulfones as potent HIV-1 NNRTIs via structure-guided scaffold morphing[J]. *Eur J Med Chem*, 2019,182: 111619[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523419307536?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111619.
- [32] Nawrozki M B, Forgione M, Yablokov A S, *et al.* Effect of alpha-methoxy substitution on the anti-HIV activity of dihydropyrimidin-4(3H)-ones[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(2): 604-621.
- [33] Wang L, Tang J, Huber A D, *et al.* 6-Biphenylmethyl-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones potently and selectively inhibited HIV reverse transcriptase-associated RNase H[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156: 680-691[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6114935/>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.035.
- [34] Tang J, Do H T, Huber A D, *et al.* Pharmacophore-based design of novel 3-hydroxypyrimidine-2,4-dione subtypes as inhibitors of HIV reverse transcriptase-associated RNase H: tolerance of a nonflexible linker[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 390-399[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459026/>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.081.
- [35] Jentsch N G, Hart A P, Hume J D, *et al.* Synthesis and evaluation of aryl quinolines as HIV1 integrase multimerization inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(10):1007-1012.
- [36] Wilson T A, Koneru P C, Rebensburg S V, *et al.* An isoquinoline scaffold as a novel class of allosteric HIV1 integrase inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(2): 215-220.
- [37] Li G, Meanwell N A, Krystal M R, *et al.* Discovery and optimization of novel pyrazolopyrimidines as potent and orally bioavailable allosteric HIV1 integrase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(5): 2620-2637.
- [38] Peese K M, Allard C W, Connolly T, *et al.* 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-naphthyridine derivatives as potent HIV-1-integrase-allosteric-site inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(3): 1348-1361.
- [39] Costi R, Métifiot M, Esposito F, *et al.* 6-(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,4-dioxo-5-hexenoic acids as dual inhibitors of recombinant HIV-1 integrase and ribonuclease H, synthesized by a parallel synthesis approach[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(21): 8588-8598.
- [40] Pescatori L, Métifiot M, Chung S, *et al.* N-substituted quinolinonyl diketo acid derivatives as HIV integrase strand transfer inhibitors and their activity against RNase H function of reverse transcriptase[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(11): 4610-4623.
- [41] Sun L, Gao P, Dong G Y, *et al.* 5-Hydroxypyrido[2,3-b]pyrazin-6(5H)-one derivatives as novel dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase-associated ribonuclease H and integrase[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 155: 714-724[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418305270?via%3Dihub>. Doi:10.1016/j.ejmech.2018.06.036.
- [42] Gao P, Cheng X Q, Sun L, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 3-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-diones as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase-associated RNase H and integrase[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(17): 3836-3845.
- [43] Rusere L N, Lockbaum G J, Lee S K, *et al.* HIV1 protease inhibitors incorporating stereochemically defined P2' ligands to optimize hydrogen bonding in the substrate envelope[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(17): 8062-8079.
- [44] Ghosh A K, Williams J N, Ho R Y, *et al.* Design and synthesis of potent HIV1 protease inhibitors containing bicyclic oxazolidinone scaffold as the P2 ligands: structure-activity studies and biological and Xray structural studies[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(21): 9722-9737.
- [45] Hidaka K, Kimura T, Sankaranarayanan R, *et al.* Identification of highly potent human immunodeficiency virus type1 protease inhibitors against lopinavir and darunavir resistant viruses from allophenylnorstatine-based peptidomimetics with P2 tetrahydrofuranylglycine[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(12): 5138-5153.
- [46] Subbaiah M A M, Meanwell N A, Kadow J F, *et al.* Coupling of an acyl migration prodrug strategy with bio-activation to improve oral delivery of the HIV1 protease inhibitor Atazanavir[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4176-4188.
- [47] Subbaiah M A M, Mandlekar S, Desikan S, *et al.* Design, synthesis, and pharmacokinetic evaluation of phosphate and amino acid ester

- prodrugs for improving the oral bioavailability of the HIV1 protease inhibitor Atazanavir[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(7): 3553-3574.
- [48] Jia H Y, Rai D, Zhan P, *et al.* Recent advance of the hepatitis B virus inhibitors: a medicinal chemistry overview[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(5): 587-607.
- [49] Mori M, Lang M C D, Saladini F, *et al.* Synthesis and evaluation of bifunctional aminothiazoles as antiretrovirals targeting the HIV1 nucleocapsid protein[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 10(4): 463-468.
- [50] Sun S, Huang B S, Li Z, *et al.* Discovery of potential dual-target prodrugs of HIV-1 reverse transcriptase and nucleocapsid protein 7[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(16): 127287[2020-07-21]. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127287>.
- [51] Wu G C, Zhao T, Kang D W, *et al.* Overview of recent strategic advances in medicinal chemistry[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(21): 9375-9414.
- [52] Wu G C, Zalloum W A, Meuser M E, *et al.* Discovery of phenylalanine derivatives as potent HIV-1 capsid inhibitors from click chemistry-based compound library[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 158: 478-492[2020-07-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6550353/>. Doi:10.1016/j.ejmech.2018.09.029.
- [53] Sun L, Huang T G, Dick A, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationships of 4-phenyl-1H-1,2,3-triazole phenylalanine derivatives as novel HIV-1 capsid inhibitors with promising antiviral activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 190: 112085[2020-07-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523420300520?via%3Dihub>. Doi:10.1016/j.ejmech.2020.112085.
- [54] Sun L, Dick A, Meuser M E, *et al.* Design, synthesis, and mechanism study of benzenesulfonamide-containing phenylalanine derivatives as novel HIV1 capsid inhibitors with improved antiviral activities[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(9): 4790-4810.
- [55] Liu Q B, Cheng Y Y, Li W, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship correlations of gnidimacrin derivatives as potent HIV1 inhibitors and HIV latency reversing agents[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 6958-6871.
- [56] Huang L, Lai W H, Zhu L, *et al.* Elimination of HIV1 latently infected cells by gnidimacrin and a selective HDAC inhibitor[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(3): 268-273.
- [57] Lu L, Yu F, Cai L F, *et al.* Development of small-molecule HIV entry inhibitors specifically targeting gp120 or gp41[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(10): 1074-1090.
- [58] Grande F, Occhiuzzi M A, Rizzuti B, *et al.* CCR5/CXCR4 dual Antagonism for the improvement of HIV infection therapy[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(3): 550[2020-07-21]. <https://doi.org/10.3390/molecules24030550>.
- [59] Ruiz F X, Hoang A, Das K, *et al.* Structural basis of HIV1 inhibition by nucleotide-competing reverse transcriptase inhibitor INDOPY1[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(21): 9996-10002.
- [60] Salie Z L, Kirby K A, Michailidis E, *et al.* Structural basis of HIV inhibition by ranslocationdefective RT inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(33): 9274-9279.



**【专家介绍】刘新泳**: 现任山东大学药学院院长, 教授, 博士生导师, 山东省泰山学者药学特聘专家, 山东省医学领军人才, 享受国务院政府特殊津贴。2014—2017年连续4年入选汤森路透社药理与毒理学研究领域“中国高被引学者”荣誉称号。1984年于山东医学院获学士学位, 同年留校任教; 1991年于山东医科大学获硕士学位。并于1997年、2002年两度赴西班牙国家科学院药物研究所, 作为访问教授从事国际合作课题研究。于2004年获山东大学博士学位。刘新泳教授主要研究方向为基于靶点的抗病毒药物的合理设计、合成与活性研究, 近几年在 *J Med Chem*、*Eur J Med Chem*、*ACS Med Chem Lett*、*Bioorg Med Chem Lett* 等刊物上发表文章 250 余篇, 主持多项国家自然科学基金项目, 曾与企业合作, 成功开发了多种仿制药物。



**【专家介绍】展鹏**: 山东大学药学院教授, 博士生导师。于2005、2008、2010年于山东大学分获学士、硕士、博士学位; 于2010—2012年, 在山东大学医学院病原生物学研究所从事博士后研究; 于2013—2014年, 在日本京都府立医科大学, 作为国家留学基金委公派访问学者进行访问学习。担任刊物 *BMC Chemistry*、*Curr Med Chem*、《药学学报》等刊物编委, *J Med Chem*、*Drug Discov Today* 等国际知名刊物特邀撰稿人; 以第一作者或通讯作者在 *J Med Chem*、*Elife*、*Drug Discov Today*、*Med Res Rev*、*ACS Med Chem Lett*、*Eur J Med Chem* 等权威期刊发表 SCI 文章 120 余篇。主持国家自然科学基金面上、青年项目、山东省重大科技创新工程项目等 10 余项课题, 获 2016 年中国药学会-施维雅青年药物化学奖。