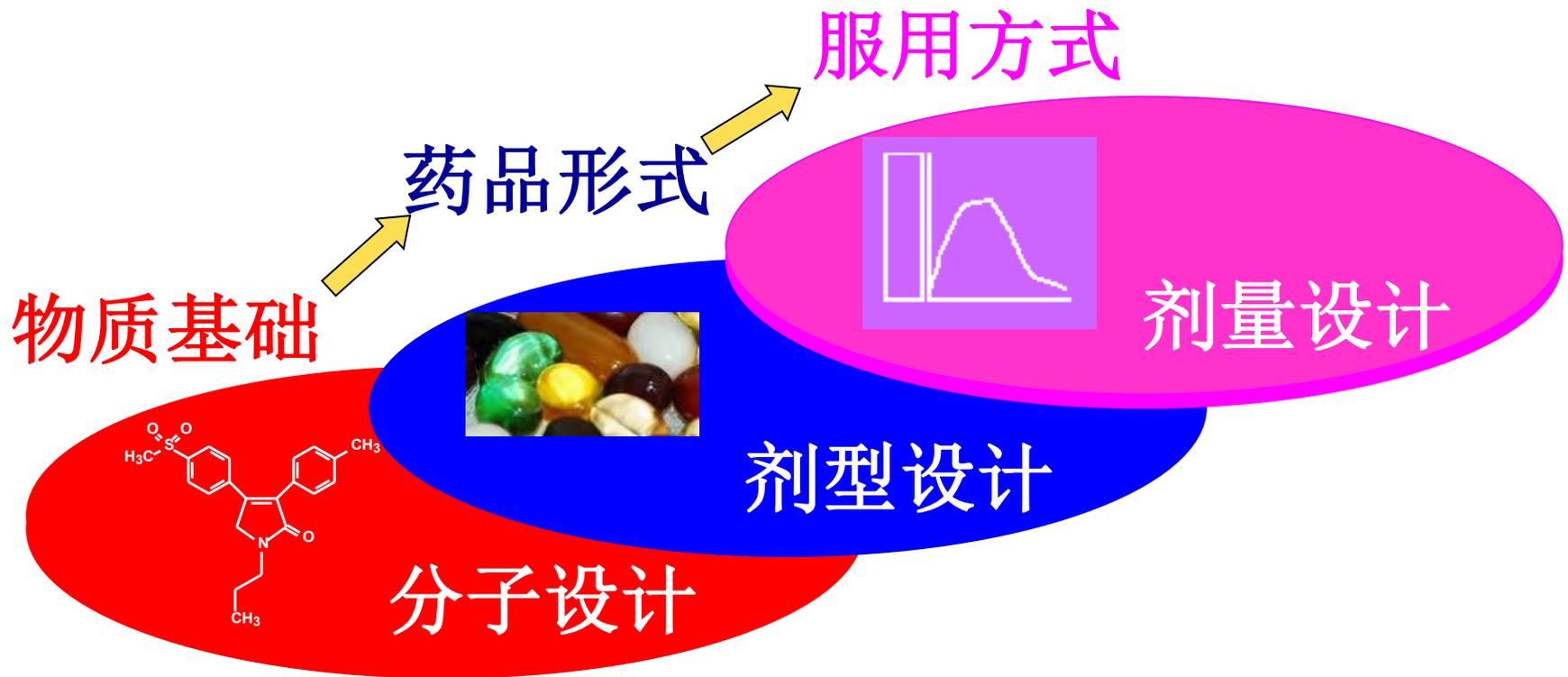


新药设计与成药性

药物设计的三个层次

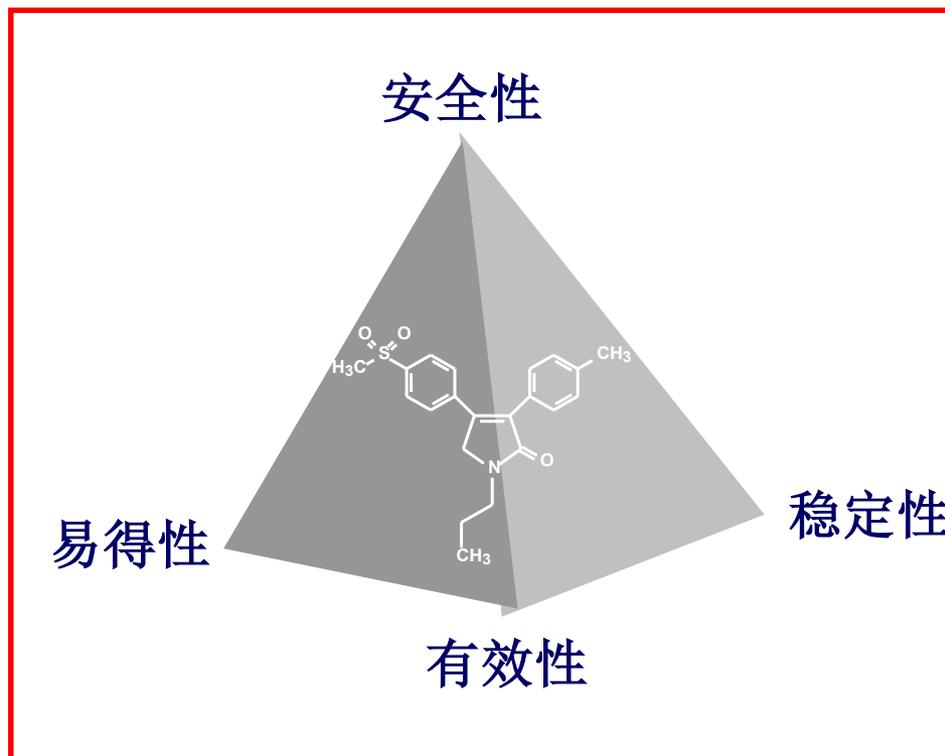


药物的化学结构决定物理化学和生物学性质

药物分子的和谐性体现在物理、化学和生物学性质的良好整合

➤ 诸属性寓于药物的化学结构之中

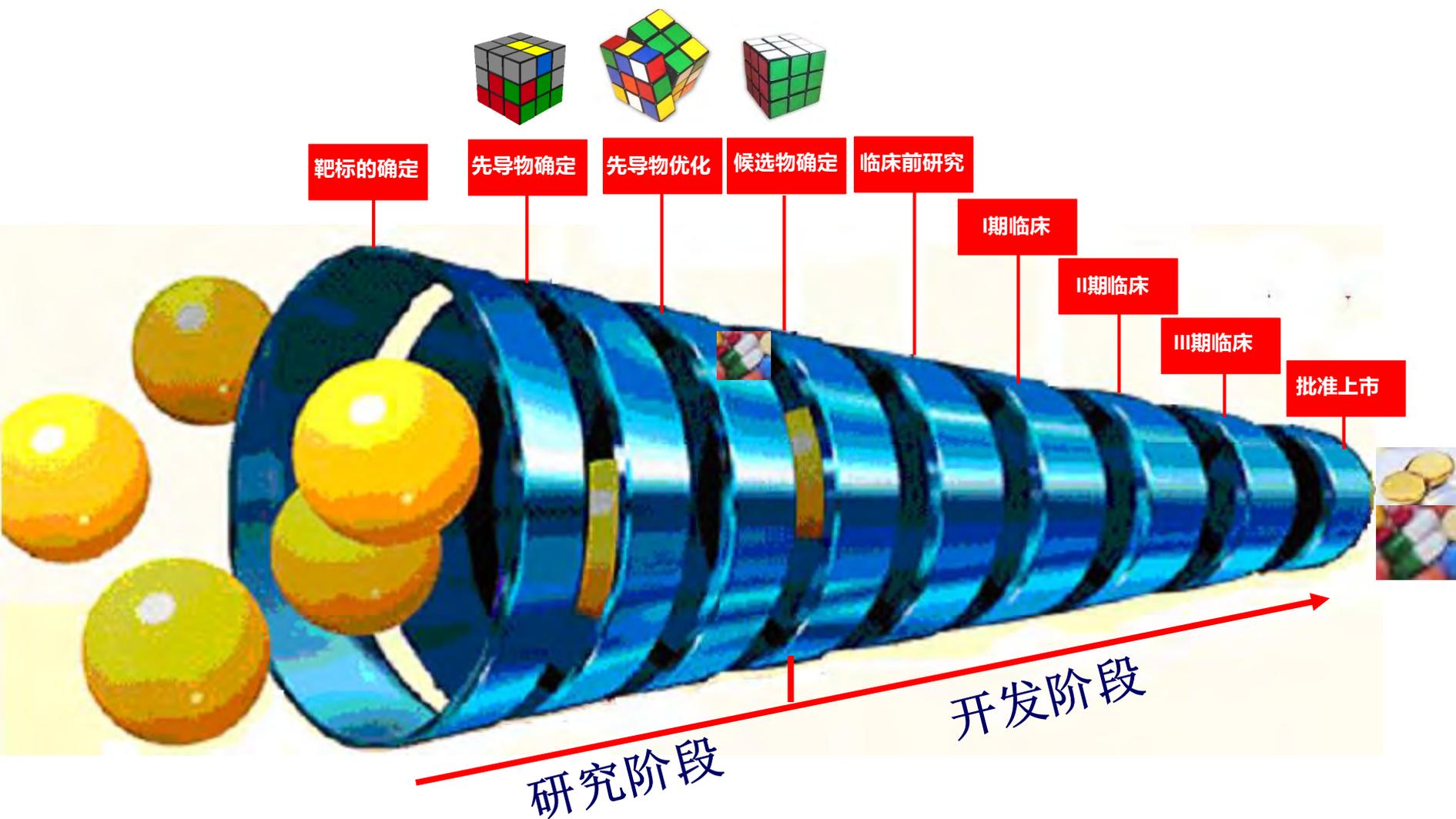
➤ 成功的药物整合了优良的上述属性



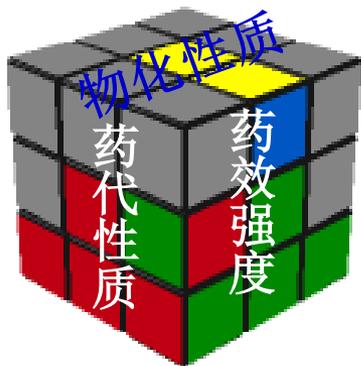
药物分子空间是很窄的

- 药物(<2万个)空间只占有有机化合物(>1600万个)的很小部分空间。
- 药物作为化合物群体，在宏观物理化学性质和拓扑结构特征上存在着共性，在空间中并非均匀或随机分布，而是簇集于特定的区域中。严格的成药性反映了该空间的特点。
- 药理活性和成药性，构成新药创制的两大支柱。

药物研发链的关键步骤：确定候选药物



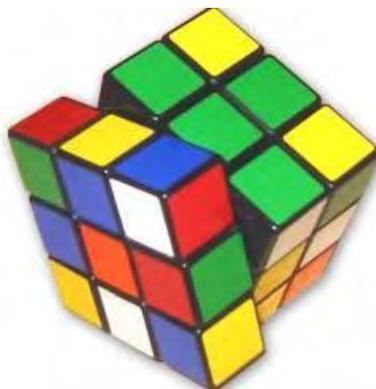
多参数优化目标：获得候选药物



先导化合物

稳定性
安全性
药代性质
物化性质
选择性
药效强度

参差不齐，需要调整



先导物优化

结构变换影响整体
多参数(维度)调整
分清主次忌顾此失彼



理想的候选物

动物效果与人体差异
难求最佳但希平衡

先导物的优化内容

化学结构

分子量

氢键给体

氢键接受体

极性表面积

可旋转性键

环-链兼顾

物化性质

溶解性

溶出速率

脂溶性

pKa

离解性

化学稳定性

药代性质

过膜性

口服利用度

血浆稳定性

代谢稳定性

血浆结合率

清除速率

外排作用

安全性

肝脏毒性

肾脏毒性

中枢毒性

心脏毒性

致敏性

致突变型

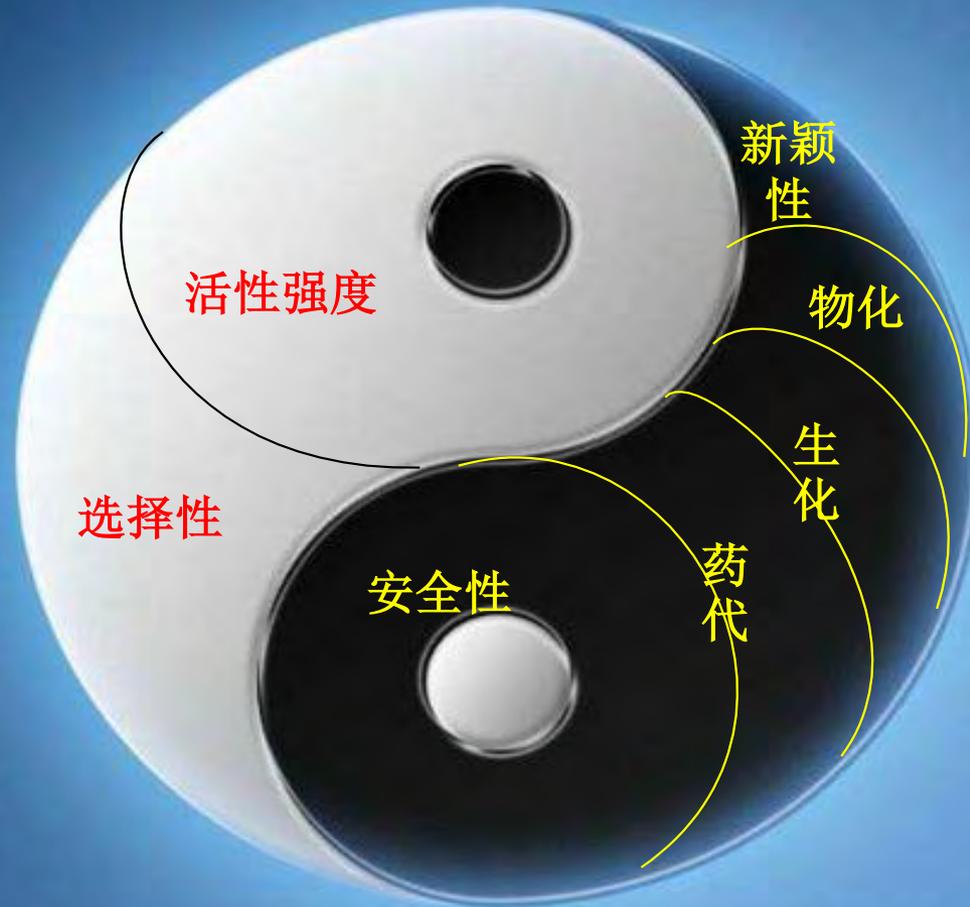
药效性质

药理强度

选择性

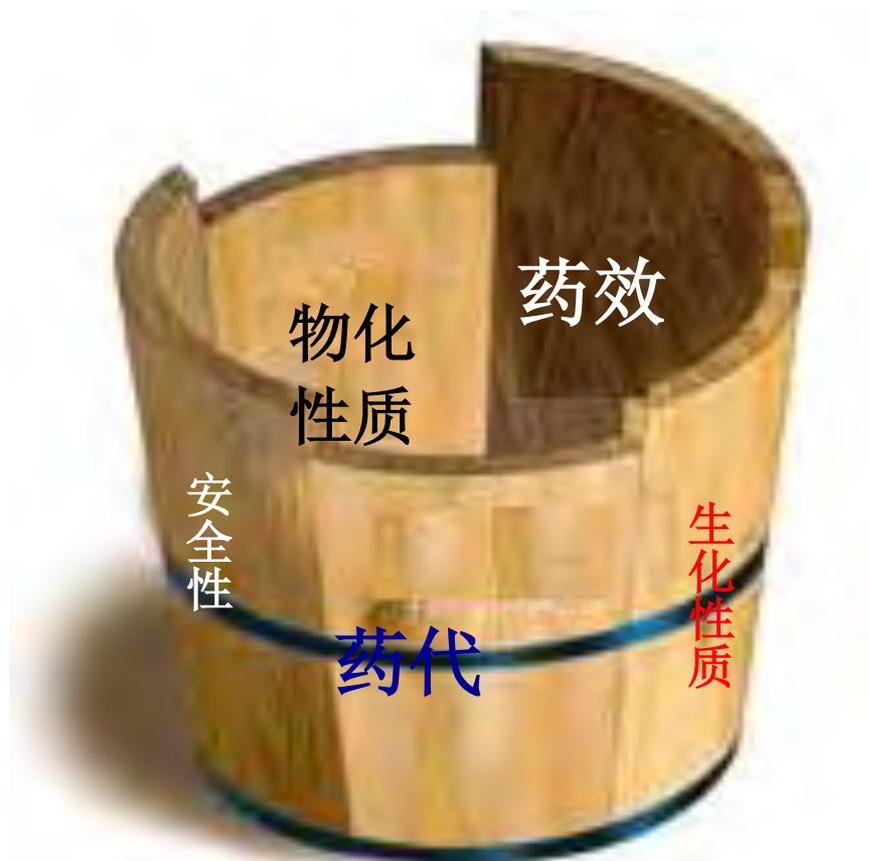
多靶标作用

成功药物的两个必需条件



内在活性是核心，成药性是载体，两者互为依存，和谐共处于分子结构之中。

新药创制的木桶效应



忌讳和杜绝短板

类药性和成药性

先导化合物发现—类药性

↓ 优化

候选药物的选择—成药性

类药5原则：化合物的类药性

- 类药性(lead-like)是Lipinski从众多口服吸收药物结构中归纳出的经验性规律，当
- 分子量 < 500
- Clog P < 5
- 氢键给体 < 5
- 氢键受体 < 10
- 难以成口服药物。

类药5原则的扩展：

➤ 极性表面积 < 140\AA^2 ，或氢键给体与受体总数 < 12

➤ 可旋转性键 < 10

Veber DF et al. J Med Chem. 2002, 45:2615-2623.

来自天然产物的药物例外

Clardy J, Walsh C: Lessons from natural molecules. Nature, 2004, 432:829-837.

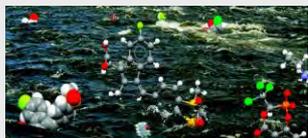
成药性：候选药物的必须品质

- 定义：具有足以使活性化合物能够进入临床I期试验的**ADME**性质和安全性质。
- 类药性是对苗头或先导物的要求；成药性是对先导物优化和候选药物的目标。类药性≠成药性。

药物在体内过程： 内在活性与成药性的地位



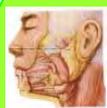
剂型崩解
有效成分溶出
溶解速率
溶解度
化学稳定性



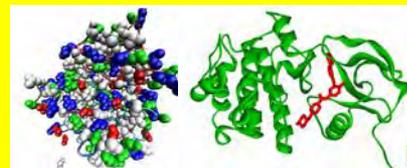
药剂相



生物利用度
首过效应
主动转运
外排泵作用
I相II相代谢
血浆蛋白结合
血脑屏障



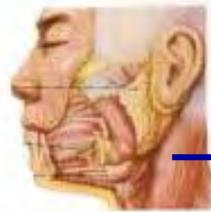
药代动力相



靶标作用强度
选择性
与非靶标作用
细胞毒性
致突变作用
胚胎毒性
遗传毒性
心脏毒性

药效相

机体对药物的屏障：成药性的阻力



——血脑屏障

——胃酸分解

肝脏I,II相代谢——

——门静脉血中代谢

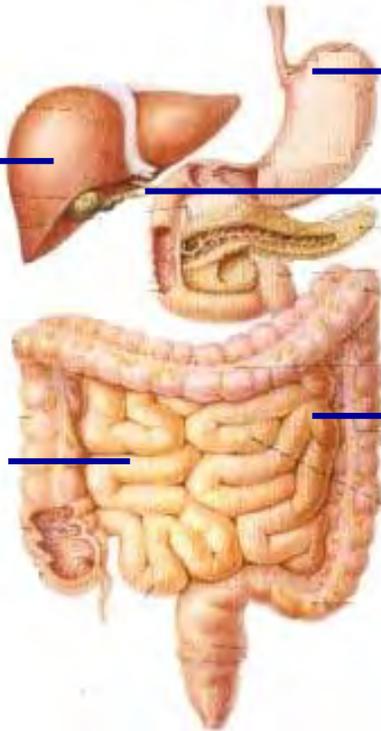


——血浆结合蛋白

——血循环中代谢

——小肠黏膜代谢

转运蛋白外排——

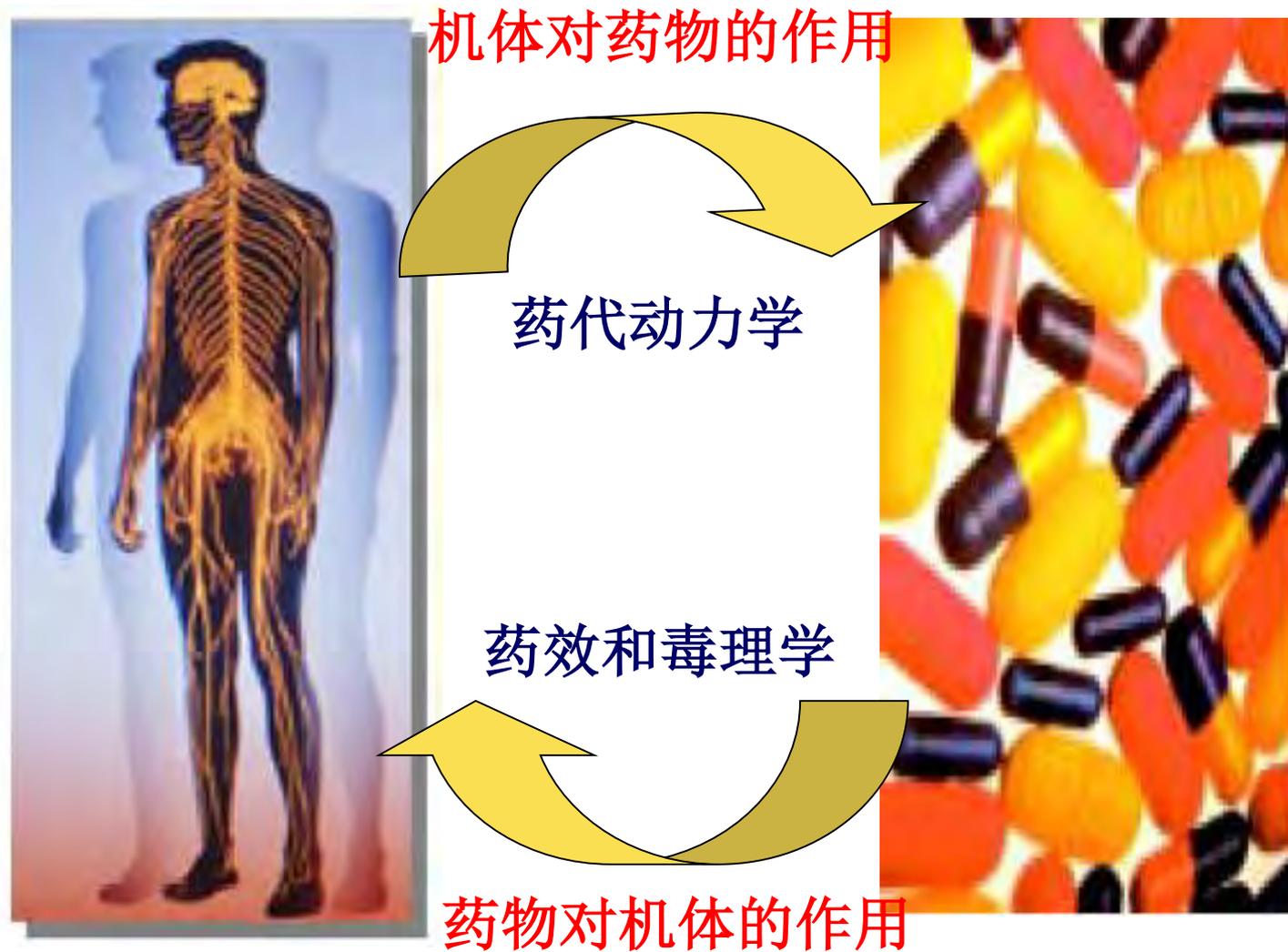


怎样实现
活性与成药性的共存与和谐？

宏观性质与微观结构的统一

怎样理解宏观性质， 微观结构？

药物-机体的相互作用



药物对机体的作用

- 是与体内的生物大分子(靶标)相互作用的结果，药效与毒理之所在。
- 发生物理的或化学的变化，**直接**导致生理功能的改变；或通过级联反应、信号转导或网络调控而**间接**产生生理效应。
- 产生所希望的生理效应，就是药效学；不希望的作用为不良反应或毒副作用。
- 这些都是药物的特异性表现，是药物分子的个性行为，是由微观结构所决定。

药理作用是药物的个性表现， 由微观结构所决定

- 体现在药物(小)分子与生物(大)分子的物理和化学作用；
- 从原子和基团水平上考察，是靶标活性部位的某些原子、基团或片段与药物分子中的某些原子或基团在三维空间中的结合。

微观结构：药效团概念

- 药物呈现特定生物活性所必需的物理化学特征及其在空间的分布；
- 是药物与受体结合部位的互补性结合中，对药物分子的最重要的结构要求；
- 反映的是药物分子与受体结合的微观特征；
- 是对受体结合重要位点的映射，药物个性行为的载体；
- 是模拟创新(**follow-on**)药物设计的依据。

机体对药物的作用

- 药物作为外源性物质，机体对其进行物理的和化学的处置。
- 机体在长时期的进化中，面对结构多样性的外来物质，形成了具有共性的处置方式，遵循一般的原则。省力最小原则。
- 共性行为表现在吸收、分布、一定程度上的生物转化、排泄途径、与血浆蛋白的结合、组织贮集等。
- 机体对药物的处置，是从整体的分子及其性质出发，在宏观性质上作时间与空间、物理与化学的处置，一般而言，不拘泥分子的细微结构。

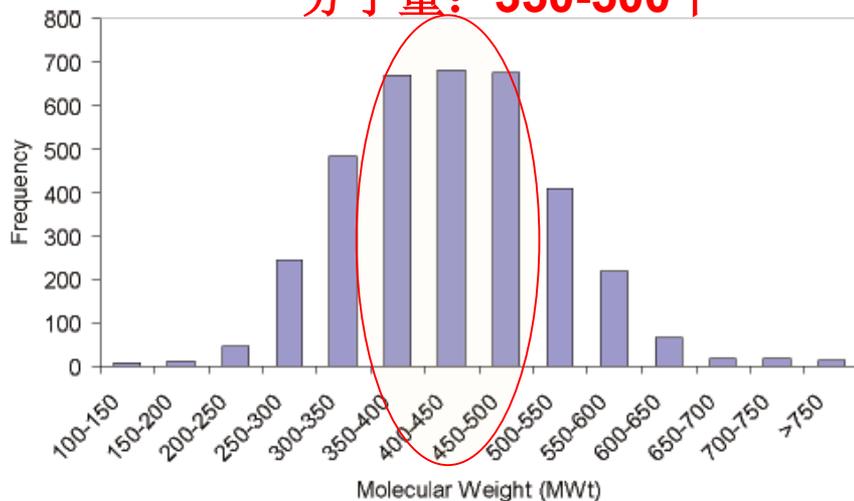
药物的宏观性质

- 分子量：是影响先导物的质量和化合物成药性的重要因素；
- 水溶解性：对体外筛选和体内吸收和呈现活性都非常重要；
- 脂溶性：适宜的脂溶性对药物的生物药剂学、药代动力学和药效学都有贡献；
- 亲脂性和亲水性的均衡与和谐；
- 极性表面积：适度的极性表面积。

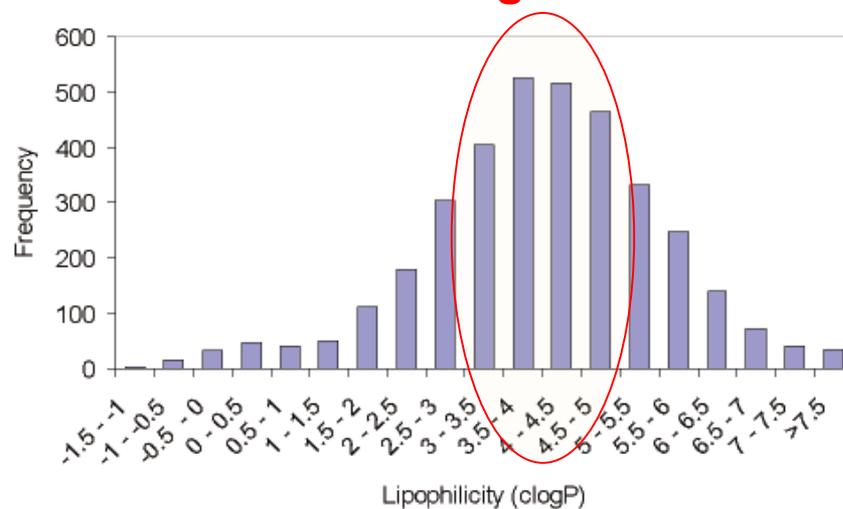
物理化学参数的分布

- 辉瑞、GSK和阿斯利康近期在JMC、BMCL和BMC发表的139篇文章中，统计了3566个有活性的目标化合物的物化性质。

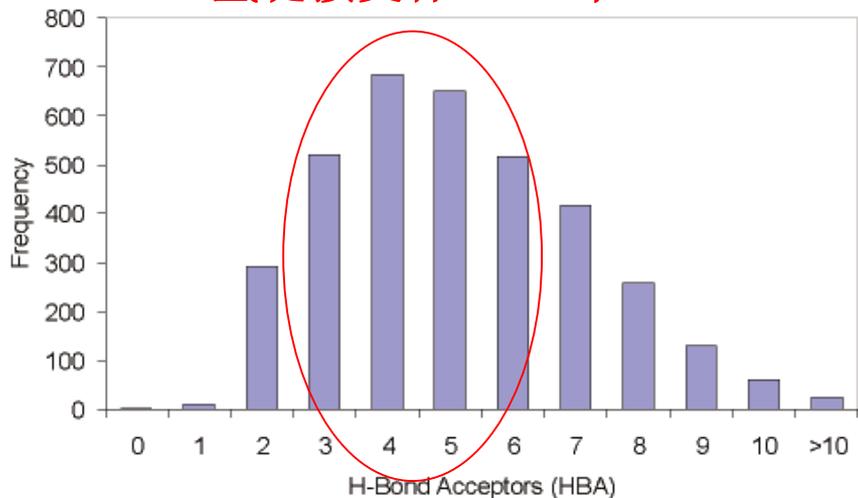
分子量：350-500个



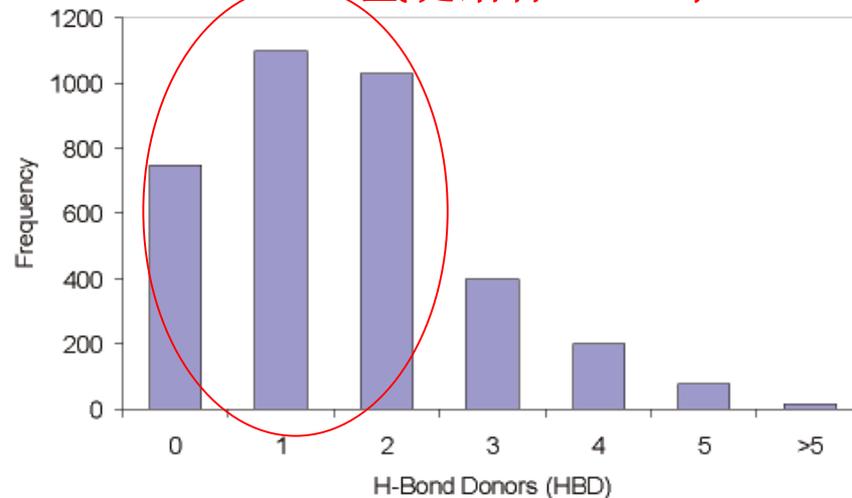
亲脂性：log P: 3.0-5.0



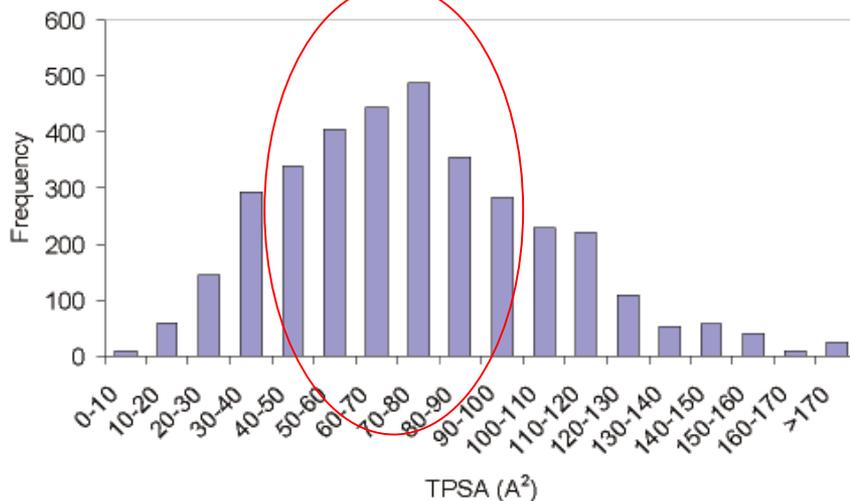
氢键接受体: 3-6个



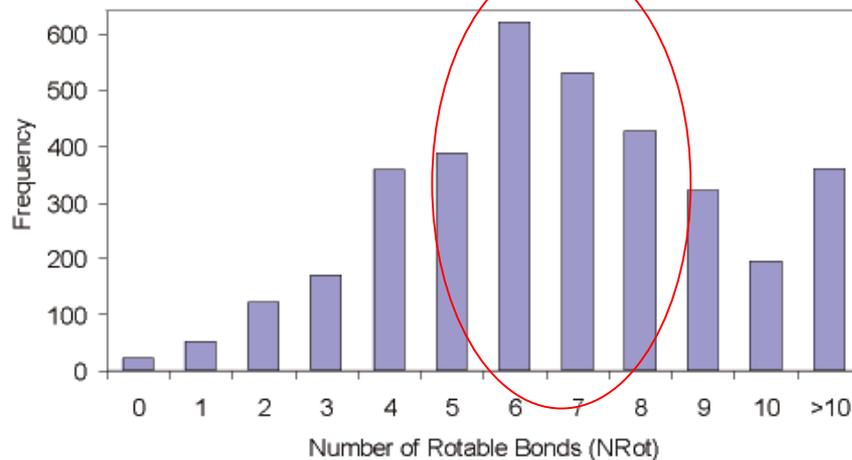
氢键给体: 0-3个



极性表面积: 40-100Å²

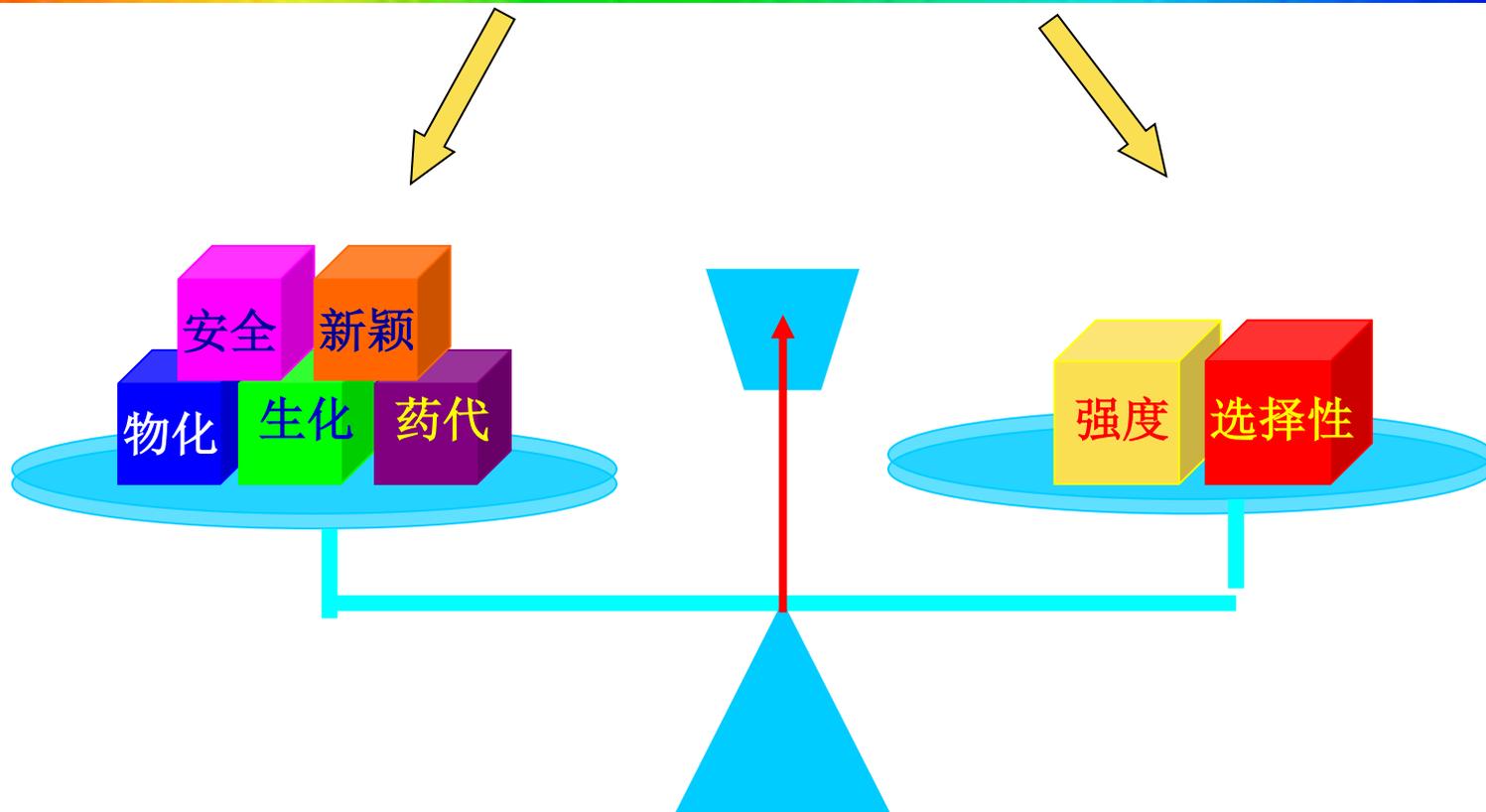


可旋转键: 5-8个



Roughley SD and AM. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. J Med Chem, 2011, 54: 3451-3479

药物：成药性与活性的匹配



内在活性是核心，成药性是载体，两者互为依存，和谐统一于分子结构之中。

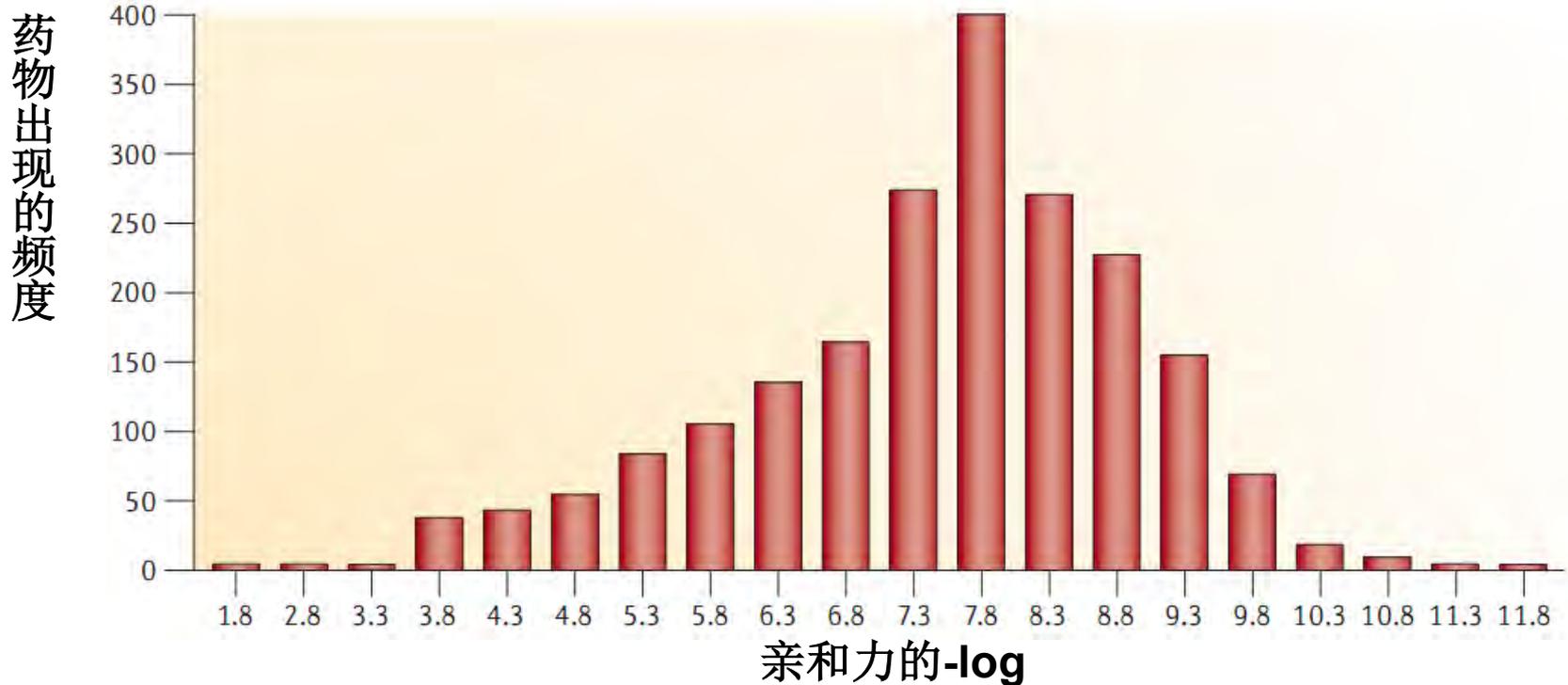
化学结构是本质，是基源

- 分子量：分子大小
- 分子形状：范德华作用
- **pKa**：静电性，溶解性，上市药物**62.5%**含有电荷
- 氢键给体：静电性
- 氢键受体：静电性
- 极性表面积：静电性
- 可旋转键：柔性与刚性
- 化学反应性

药理作用强度的重要性

- 强活性强度可弥补和遮盖药物的一些缺陷。
- ✓ 药量：无须在作用部位更多、更浓。
- ✓ 溶解性：可容许低到一定程度。
- ✓ 血浆蛋白的结合率：对活性影响不大。
- ✓ 代谢产物：引起的毒性反应小或不存在。
- ✓ 与非靶标作用：几率低。
- ✓ 不良反应：少。
- 对不同动物来源靶标的作用有时强度差别很大。
- 细胞和体内活性强度是个综合性质。

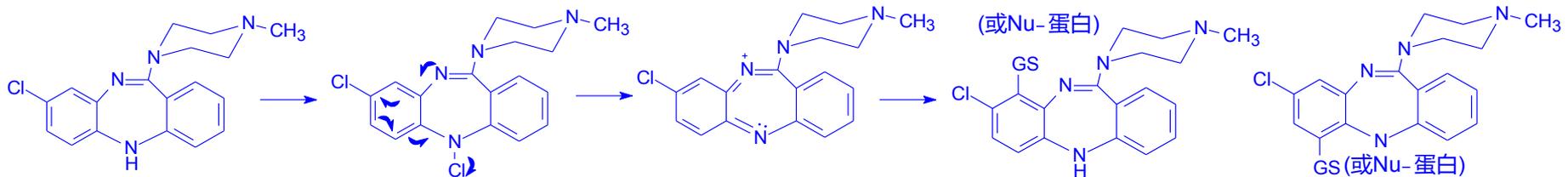
药物对靶标结合力与实现的频度



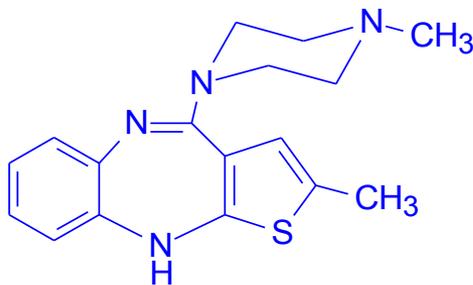
Overington JP, Al-Lazikani B and Hopkins AL. How many drug targets are there?
Nature Rev Drug Discov, 2006, 5:993-996

高活性药物的优势

➤抗精神病药物氯氮平，口服**400 mg/日**，因以下代谢反应，产生髓细胞缺乏症的毒性。

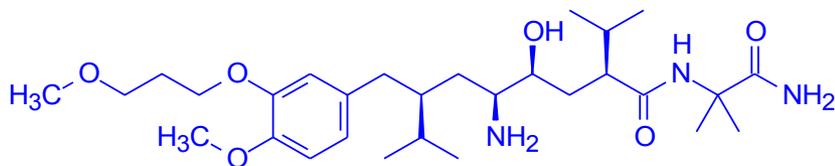


➤而同类药物奥氮平，**10 mg/日**，虽有类似的代谢反应，因剂量低，无毒性反应。

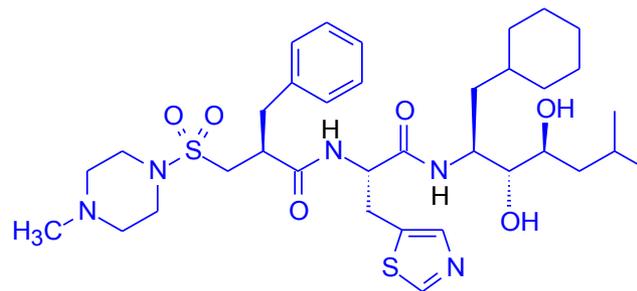


Smith DA and Schmid EF. Drug withdrawals and the lessons within. *Curr Opin Drug Disc Dev*, 2006, 9: 38-46

药物对不同动物来源的肾素的活性差异



Aliskiren(nM) 诺华

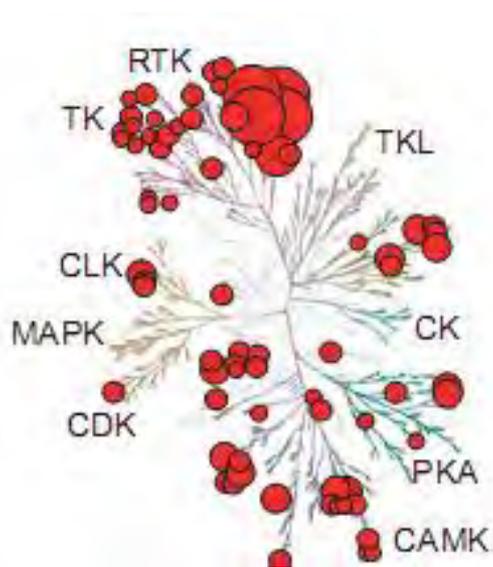


Zankiren(nM)雅培

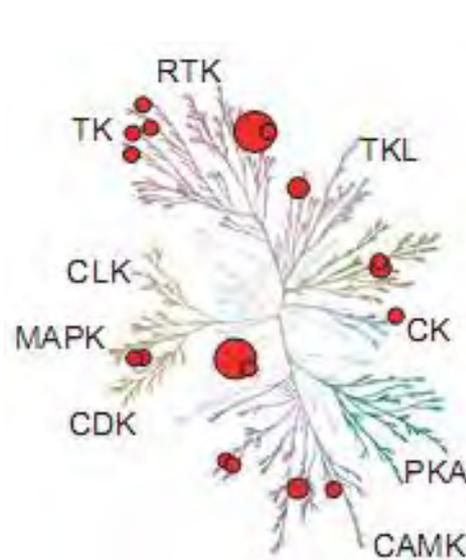
豚鼠	63	9.4
大鼠	80	1400
犬	7	110
人	0.6	1.1

药物选择性作用的重要性

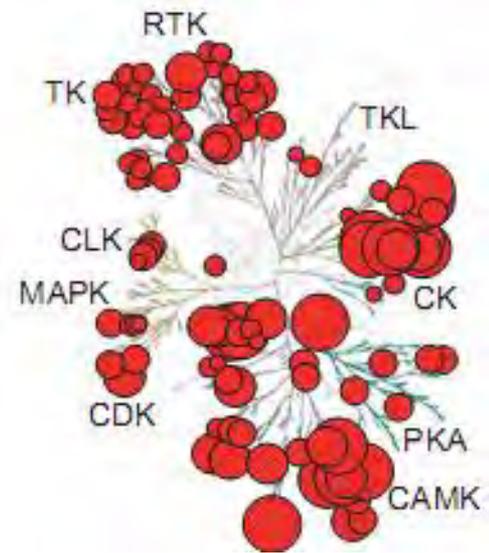
- 减少对非靶标(off-target)的作用---不良反应。
- 避免对antitarget的活性---毒性作用。
例如对hERG蛋白，5-HT_{2b}受体拮抗剂对心脏毒性。
- 选择性的多靶标作用是可取的，多重药理学。



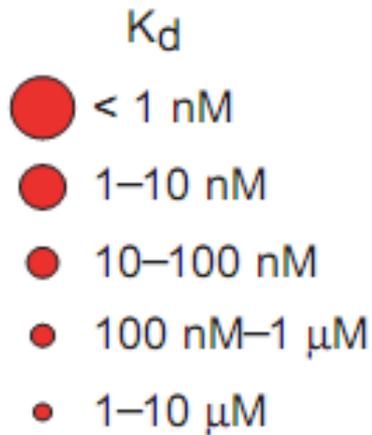
Sunitinib



gefitinib



staurosporine



TK, nonreceptor tyrosine kinases;
RTK, receptor tyrosine kinases;
TKL, tyrosine kinase-like kinases;
CK, casein kinase family;
PKA, protein kinase A family;
CAMK, calcium/calmodulin dependent kinases;
CDK, cyclin dependent kinases;
MAPK, mitogen-activated protein kinases;
CLK, CDK-like kinases.

剖析成药性的内涵

物化性质是药物与介质作用的表现

- 物理形态：无定形，结晶态，多晶性。
- 水溶性：于水介质的行为。低： $<10\mu\text{g/mL}$ ；中： $10-60\mu\text{g/mL}$ ；高： $>60\mu\text{g/mL}$ 。
- 脂溶性：于脂相介质的行为。
- 分配性：于两相介质中呈平衡作用的行为。
- 离解性：于介质中的荷电状态。
- 化学稳定性：于 O_2 或其它介质中的可变性。

溶解性的重要意义

- 是吸收的前提。
- 最低的溶解性保障活性的呈现。
- 体外筛选的准确性、重现性和构效关系。
- 体内活性的量效关系。
- 影响剂型的设计和制备。

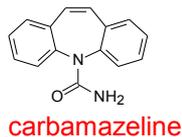
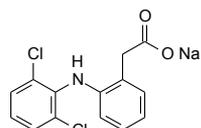
影响溶解性的因素

- 高分子量的化合物溶解性低。
- 物理形态：结晶状态或无定形。晶格能影响动力学溶解性。熔点与溶解度关系。
- 分子的平面性。
- 分子间氢键。
- 亲脂性和疏水性不利于溶解。

物化性质与体内吸收的相关性： 生物药剂学分类系统(BCS)

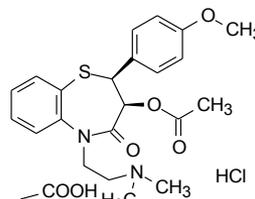
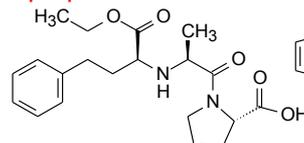
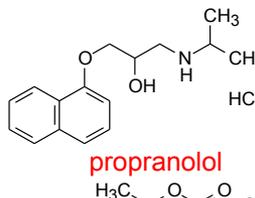
新药研发大都集中于该类

II类 亲脂性分子
低水溶性，高过膜性
体内吸收取决于溶解速率

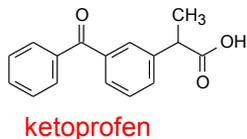
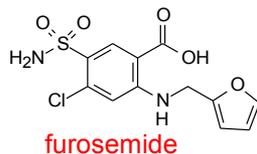
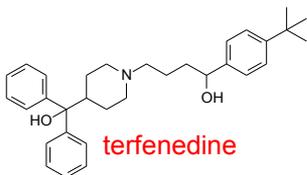


亲脂性

I类 两亲性分子
高水溶性，高过膜性
体内吸收取决于溶出速率

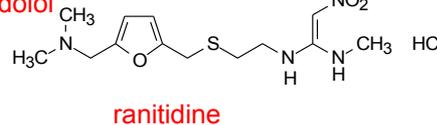
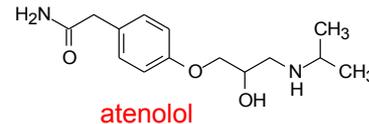
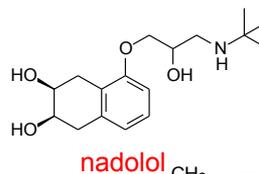


IV类 疏液性分子
低水溶性，低过膜性
成功率很低



III类 水溶性分子
高水溶性，低过膜性
前药设计可克服该缺点

亲水性



辉瑞：临床用药剂量、过膜型和最低溶解性关系

低剂量 (0.1 mg/kg)			中剂量 (1.0 mg/kg)			高剂量 (10 mg/kg)		
低过膜性	中过膜性	高过膜性	低过膜性	中过膜性	高过膜性	低过膜性	中过膜性	高过膜性
21	5	1	207	52	10	2100	520	100
$\mu\text{g}/\text{mL}$								

Lipinski C. "Aqueous solubility in discovery, chemistry, and assay changes", Chapter 9 in van de Waterbeemd H, Lennernaes H, Artursson P Eds. Drug Bioavailability, (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) p 222, 2003

改善溶解性的措施

- 降低疏水性或亲脂性。
- 引入和增加极性基团。
- 降低晶格能，削弱分子的平面性。
- 碱性或酸性药物制成盐。
- 前药设计。

脂溶性在药物设计的作用

- 脂溶性用**Clog P**表征，数值越大，亲脂性越强。
- 与水溶性相关。 Waring, M. J. Lipophilicity in drug discovery. Expert Opin Drug Discovery 2010, 5, 235–248.
- 与过膜性相关：细胞膜的双磷脂层结构。
- 与过血脑屏障相关。
- 与**CYP**抑制相关 Lewis DFV Jacobs MN, Dickins M. Compound lipophilicity for substrate binding to human P450s in drug metabolism. Drug Discovery Today 2004, 9, 530–537
- 与抑制**hERG**相关 WaringMJ,; Johnstone CA quantitative assessment of hERG liability as a function of lipophilicity. Bioorg. Med. Chem. Lett, 2007, 17, 1759–1764.。
- 与**毒性**相关 Hughes, J. D.; Blagg, J.; Price, D. A.; Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 4872–4875
- 与**非靶标结合产生不良反应**相关 Gleeson MP. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. J. Med. Chem. 2008, 51, 817–834.。

生化性质是药物在生物介质中的表现

- I相代谢作用
- II相代谢作用
- 与血浆蛋白结合
- 与组织结合
- 与转运蛋白结合(细胞摄入)
- 与糖蛋白P170结合(细胞外排)

代谢失活和代谢活化

- 多数药物经代谢而失去活性，过快的代谢失活使药物半衰期短，暴露量少而短。
- 一些药物代谢物仍有活性，阿托伐他汀，吗啡。
- 一些药物代谢活化：前药。

代谢引起的毒性反应

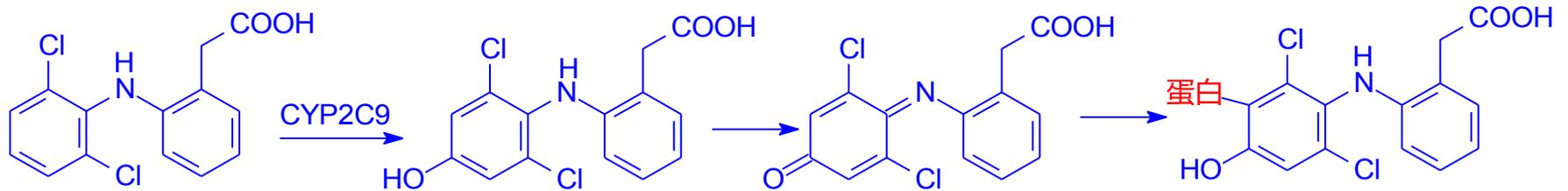
- 机体“好心办坏事”：一些药物的代谢中间体或产物有反应活性，与组织器官的蛋白或核酸发生反应，产生细胞毒性作用。
- 警戒结构(**structural alert**): 分子结构中经代谢作用能够发生生物活化，产生有反应活性而引起毒性风险的功能基或片段。

警戒结构

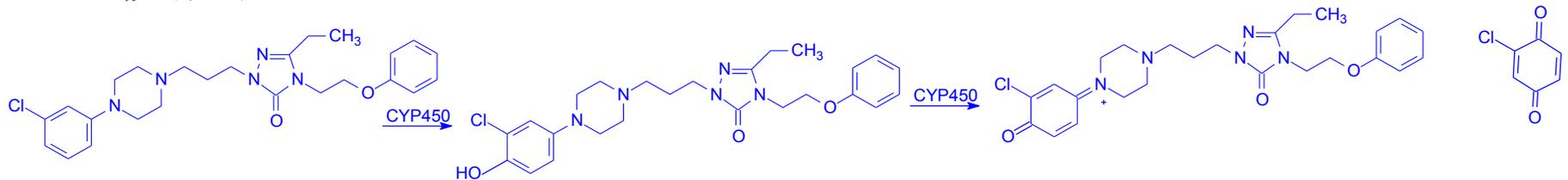
警戒结构	有反应活性的基团	催化酶
活泼的苯环	亲电基团, 自由基	CYP450, 过氧化物酶
噻吩环	亲电基团	CYP450
呋喃环	亲电基团	CYP450
硫脲	亲电基团	CYP450
硫代酰胺	亲电基团	CYP450
噻唑烷酮	亲电基团	CYP450
磺酰脲	亲电基团	CYP450
胍	亲电基团	CYP450
环丙胺	亲电基团	CYP450
乙炔基	亲电基团	CYP450
乙酸基	亲电基团	葡萄糖醛酸转移酶
丙酸基	亲电基团	葡萄糖醛酸转移酶
甲酰胺基	亲电基团	CYP450
苯胺	亚胺醌, 亚硝基	CYP450, 过氧化物酶
硝基苯	自由基	CYP450, 还原酶

I相代谢产生毒性

➤ 双氯芬酸产生肝脏毒性

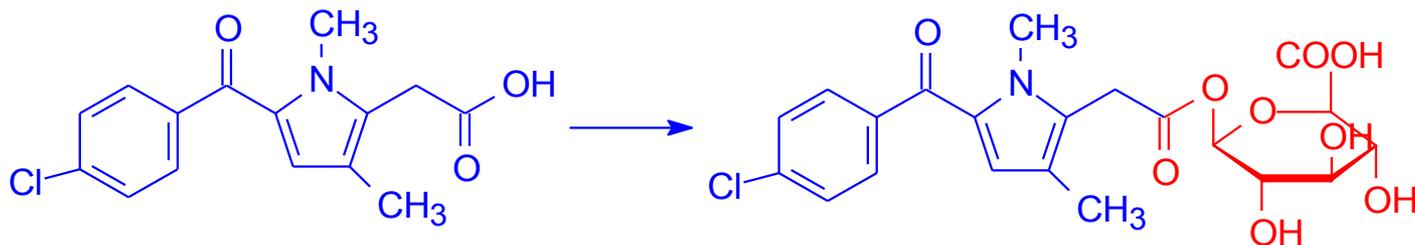


➤ 1994年上市的非三环类抗抑郁药奈法唑酮 (nefazodone), 因肝脏毒性于2003年撤市停止使用。

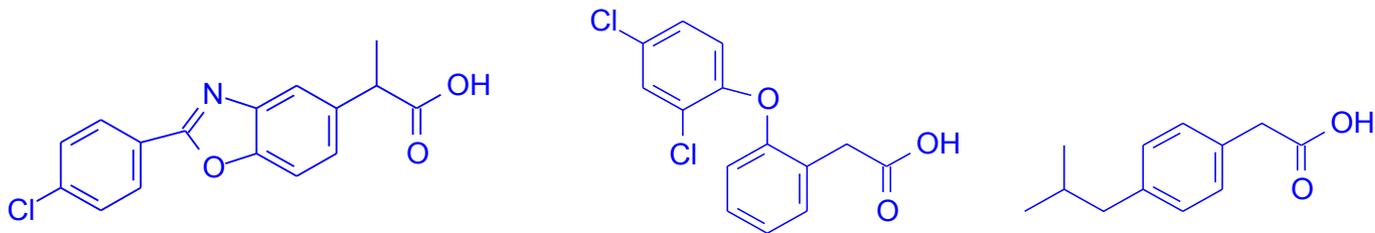


II 相代谢产生毒性

➤ 一些非甾体抗炎药的代谢产物是芳乙酸酰化糖苷键，在生理条件下具有亲电性质，共价结合与肝脏的蛋白分子上，例如佐美酸的肝毒性作用，被终止使用。



➤ 苯噁洛芬(benoxaprofen)，Fenclofenac和ibufenac也由于葡醛酸苷化发生急性肝中毒和过敏反应而停止应用。



体外生化指标

- 代谢作用：人、大鼠和小鼠肝微粒体试验 应为零或很小的 nmol/min/mg 。
- CYP450抑制作用：1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4等 μmol 应很大而且无抑制作用。
- hERG：药物在很大浓度下, 膜片钳方法的%抑制率应无或很小。
- 对相关亚型的受体或酶的作用：应比靶标弱数个数量级。
- 血浆蛋白结合率：应低于99%。
- Caco-2透过性：达到一定数值 mmol/s

药代性质是药物被机体作用的表现

- 生物利用度：血药浓度达到恒定时所占给药计量的%。 F 低于100%系因小肠吸收不完全，首过效应，或肠、血中酶促或化学降解所致。
- 半衰期：由于代谢和胆汁清除所致。
- 清除率：由于肝脏代谢、胆汁排泄、肾脏排泄、血浆中酶促分解。
- 血浆蛋白结合：结合率和结合常数决定穿越毛细血管进入靶组织的能力。在全身分布、肝肾消除等。
- 药物-药物相互作用。

影响口服生物利用度的因素

- 溶解性(热力学)。
- 溶出速率(动力学)。
- 过膜被动扩散速率。
- 胃肠道的稳定性。
- 代谢稳定性。
- 胆汁清除。
- 外排泵。

先导物的一般药代标准

- 生物利用度 $F \geq 30\%$
- 清除率 $Cl > 30 \text{ mg/min/kg}$ (大鼠)
- $\text{Log } D_{7.4} \leq 3, \geq 0$
- 与CYP450结合: 低
- 血浆蛋白结合 $\leq 99\%$
- 在有效难度或治疗剂量下, 无或低毒性
- 5-10倍的治疗剂量下, 无三致作用

毒副作用是药物对非靶标的作用表现

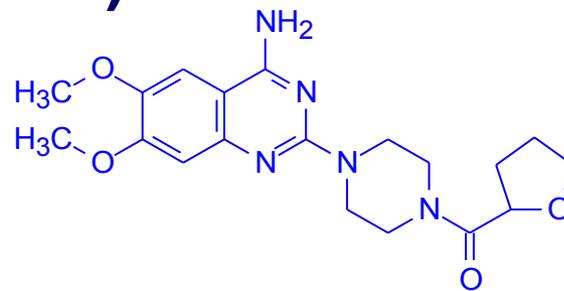
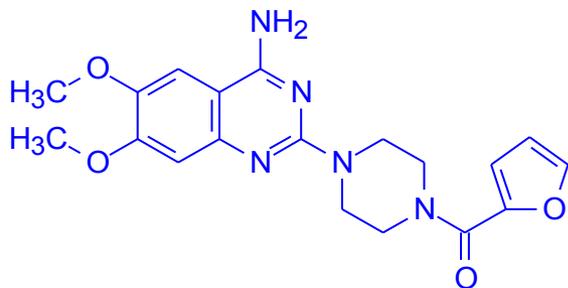
- 作用于非靶标(**off-target**): 不良反应。
- 作用于遗传基因: 致癌、致畸、致突变。
- 作用于**CYP450**: 底物、抑制剂、诱导剂, 毒性, 药物-药物相互作用。
- 代谢产物引起的毒性。
- 作用于**hERG**: 心脏毒性。
- 结构基础:
 - 整体分子结构: 分子的杂泛性(**promiscuity**)
 - 局部分子结构: 亲电基团, 自由基等

以实例说明成药性的优化

增加溶解性，提高PK-PD效应

➤ α 肾上腺能受体拮抗剂哌唑嗪（prazosin）与1974年上市，治疗高血压和前列腺肥大。

➤ 11年后上市的特拉唑嗪（terazosin），只将呋喃环换成四氢呋喃环，提高水溶解度，改善了药代，药效优于哌唑嗪（Dr. Martin Winn）。



溶解度

1.1 mg/mL

28.1 mg/mL

口服利用度(F)

57%

90%

半衰期

3 h

12 h

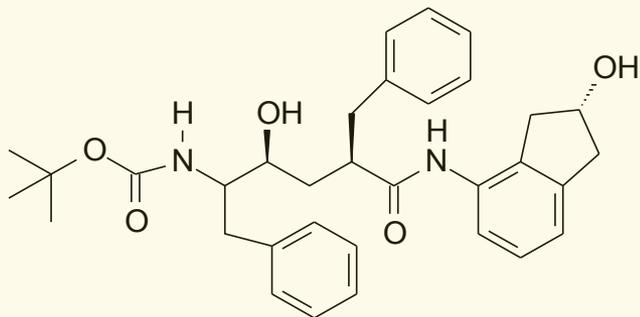
用药

3次/日

1次/日

HIV蛋白酶抑制剂:

离解性基团-水溶性-口服吸收-有效性



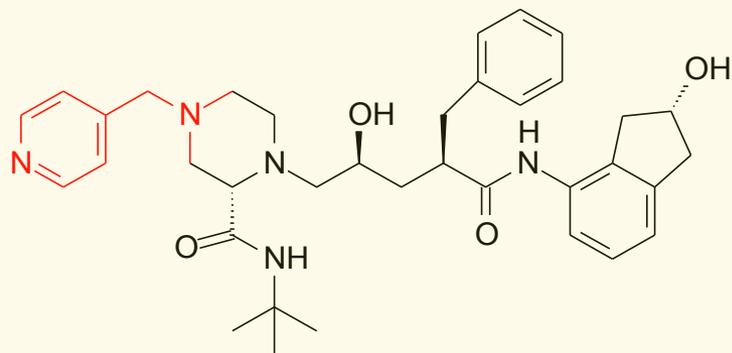
L-685434

IC₅₀=0.3 nM

细胞IC₅₀=400 nM

水不溶解

无口服生物利用度



Indinavir

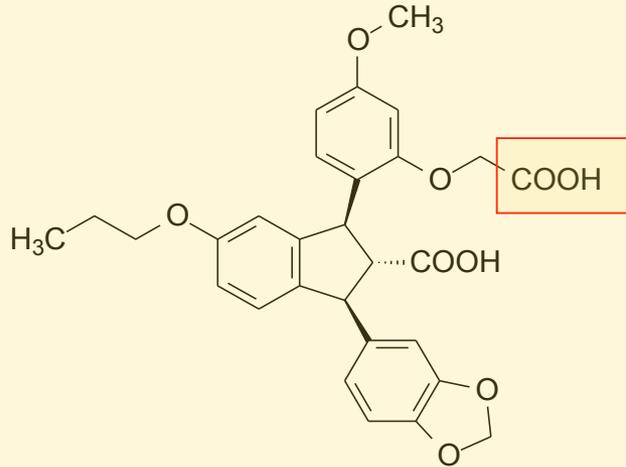
IC₅₀=0.41 nM

细胞IC₅₀=100 nM

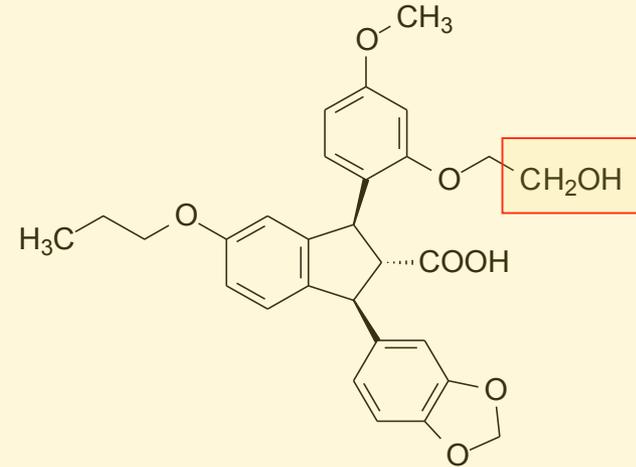
可离解性基团，增溶

人口服生物利用度**F=60%**

内皮素受体A拮抗剂: 降低离解性优化过膜性和生物利用度



SB 209670



恩拉生坦(Enrasentan)

ETA, Ki(nM)

0.43

1.1

Caco2 (cm/h)

0.0075

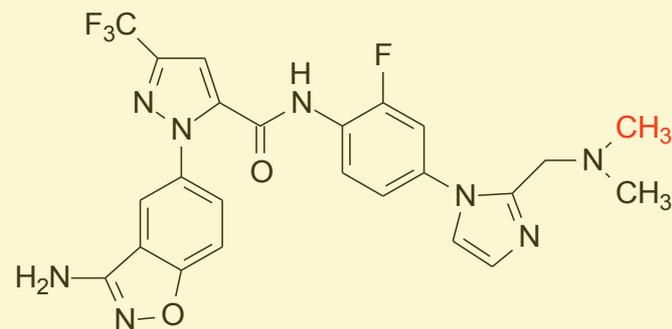
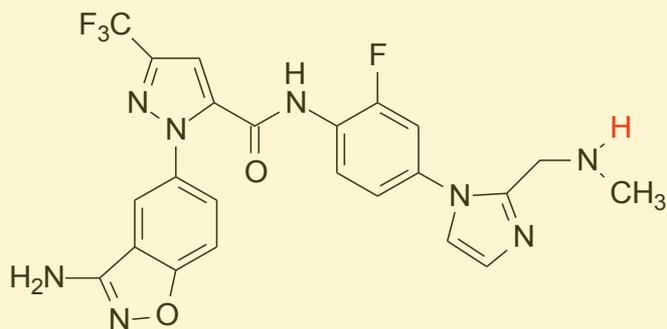
0.2045

F(% , 大鼠)

4

66

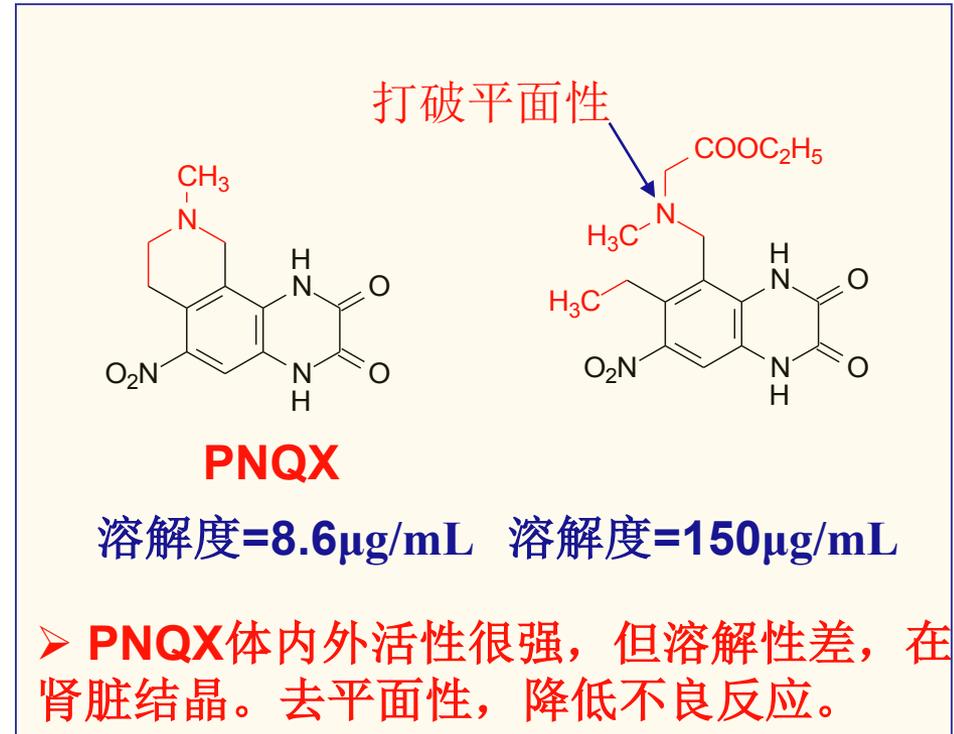
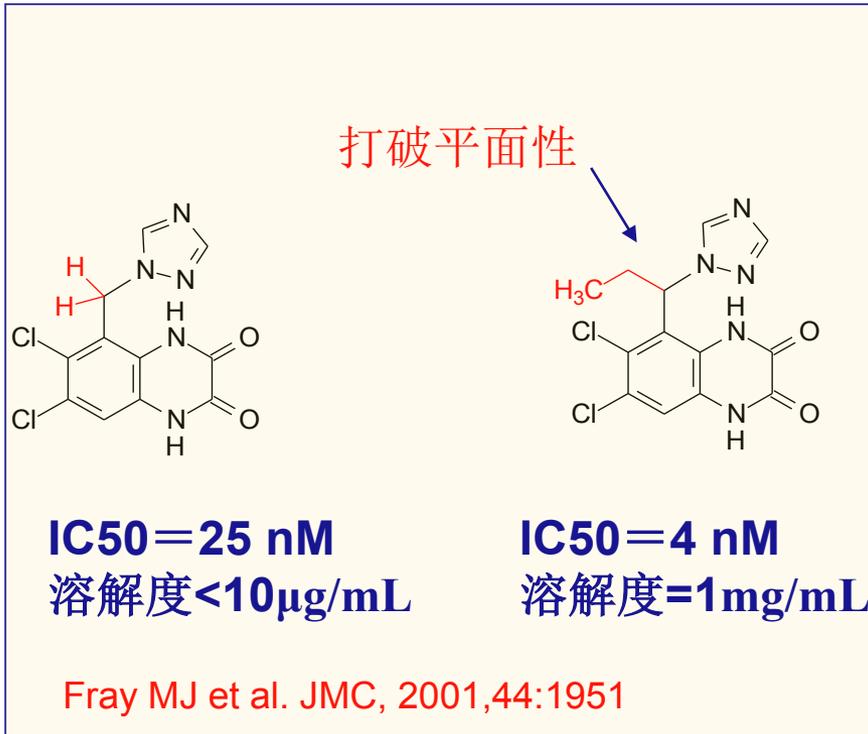
Factor Xa抑制剂: 增加亲脂性利于过膜和吸收



Factor Xa Ki	0.12 nM	0.19 nM
t _{1/2} (h)	3.7	3.4
Vd ss (L/Kg)	4.6	5.3
Cl(L/h/Kg)	1.1	1.1
Caco-2(x10 ⁻⁶ cm/s)	0.2	5.6
F(%)	24	84

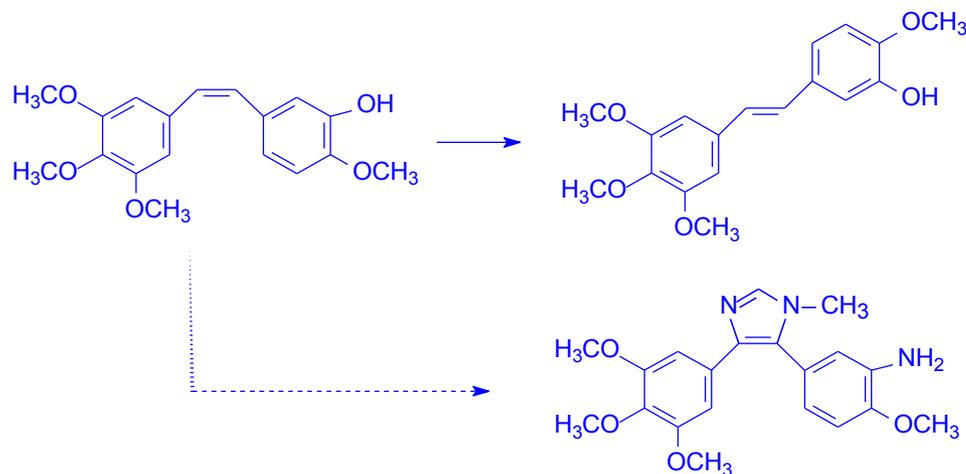
分子的平面性与溶解性： NMDA(甘氨酸位点)受体拮抗剂

➤平面性强的分子，熔点和晶格能高，水溶性低。引入基团打破平面性，可增加溶解性。



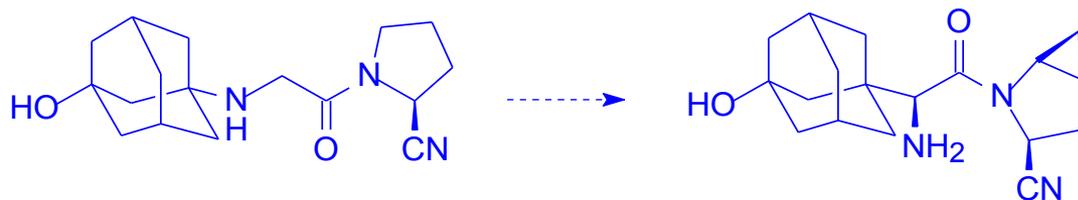
提高化学稳定性

Combretostatin A4 稳定顺式构型



. J. Med. Chem., **2002**, 45: 1697–1711

DPPIV抑制剂 酰胺键稳定化



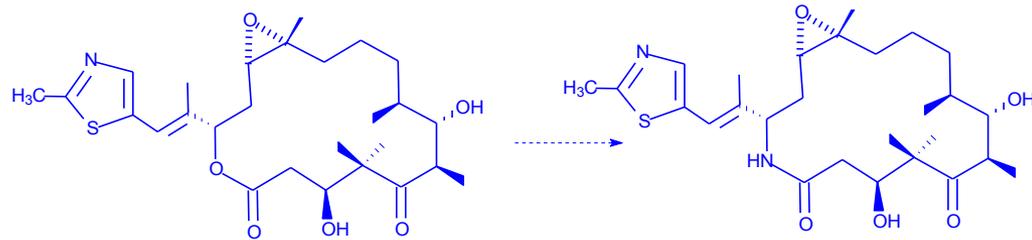
维达利汀(vildagliptin)

萨沙利汀(saxagliptin)

J Med Chem 2005, 48: 5025

提高血浆中稳定性

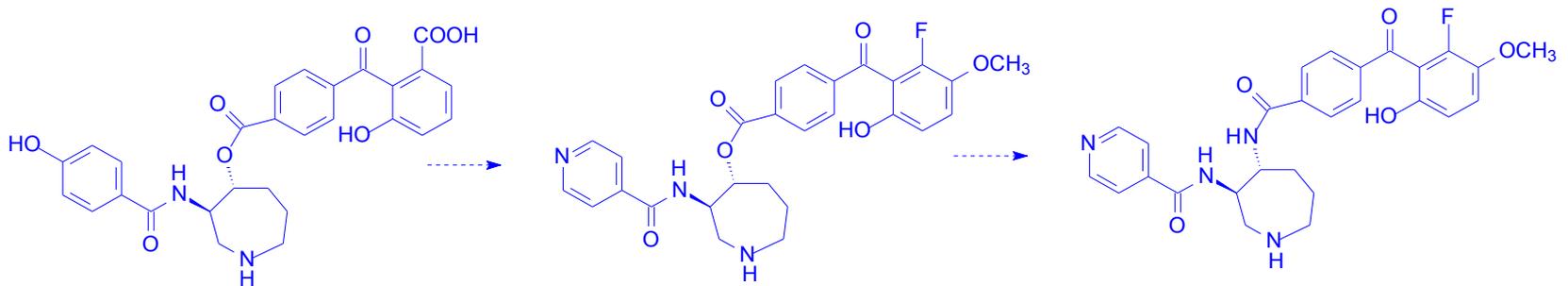
Epothilone B 内酯变成内酰胺，半衰期延长



Epothilone B

Ixabepilone

真菌代谢产物Balanol, 易在血浆中水解

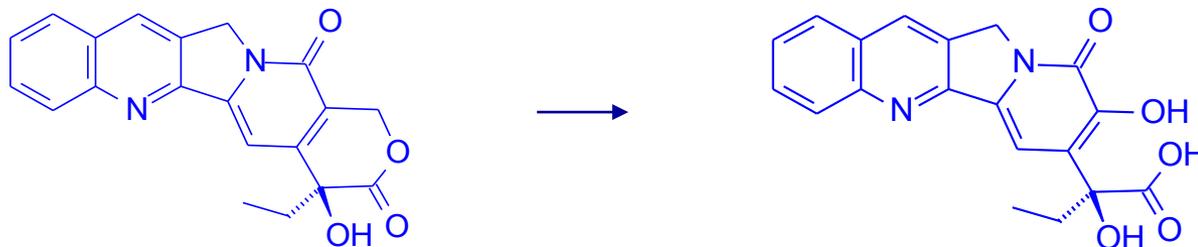


IC₅₀=5 nM
t_{1/2} = 1 min

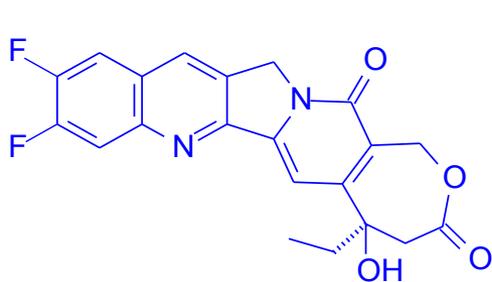
IC₅₀=4 nM
t_{1/2} = 69 h

提高喜树碱的血浆稳定性

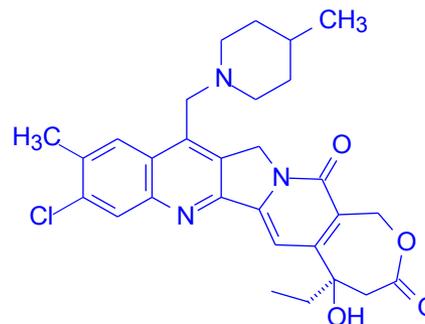
➤ 喜树碱: E环开环失效; 人血浆37°C $t_{1/2}$ =5 min



➤ 扩环喜树碱: 降低了羟基的拉电子效应, 人血浆37°C $t_{1/2}$ =3 h



Diflomotecan phase II, 罗氏

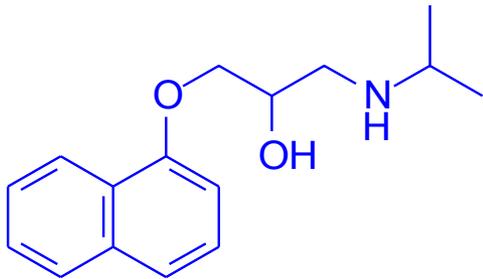


Elomotecan phase II, 罗氏

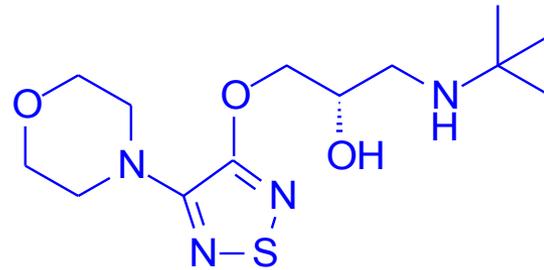
Lesueur-Ginot L et al. -ring nmodified camptothecin with enhanced lactone stability, retains topoisomerase I-targeted activity and antitumor properties. Cancer Res, 1999, 59: 2939-2943

降低脂溶性：改善药代

- 普萘洛尔（**propranolol**）的萘环用噻二唑环作等排置换得到噻吗洛尔（**timolol**），降低了脂溶性。
- 提高了口服生物利用度，降低了清除率。
- 减少了过**BBB**、降低中枢的副作用。
- 改善了抗心律过速的效应。



Propranolol

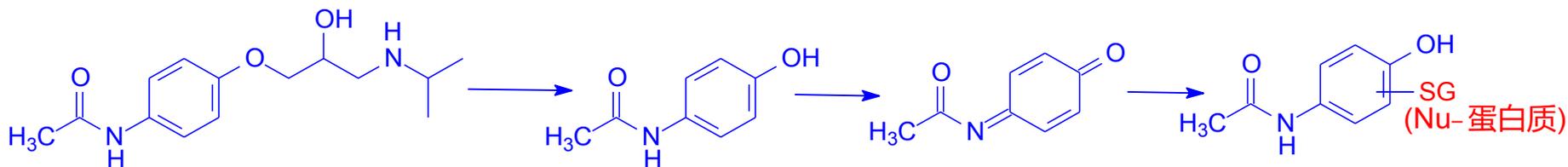


timolol

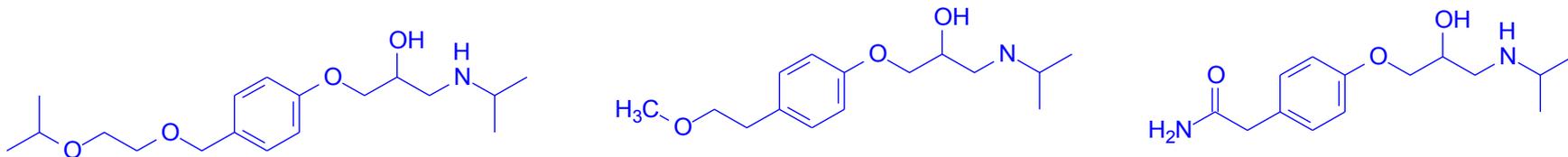
Wilson TW et al. Propranolol and timolol: bioavailability, plasma concentrations, and beta blockade. Clin Pharmacol Ther, 1982, 32: 676-685

β -受体阻滞剂的代谢性质的优化

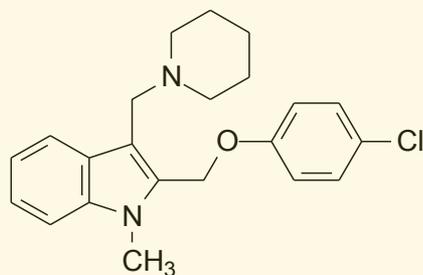
➤ β -受体阻滞剂普拉洛尔(**practolol**), O-去烷基化, 氧化生成亚胺-醌, 该代谢活化产物可与正常生理蛋白发生不可逆结合, 导致特质性硬化性腹膜炎, 因毒性而撤出市场。



➤ 为了去除这种毒性作用, 将胺基变为电子等排体亚甲基, 难以产生次甲基-醌, 因而比索洛尔(**bisprolol**)、美托洛尔(**metoprolol**)和阿替洛尔(**atenolol**)等 β -阻滞剂就没有毒性作用。



神经肽YY1受体拮抗剂： 高活性不能补偿药代的损失



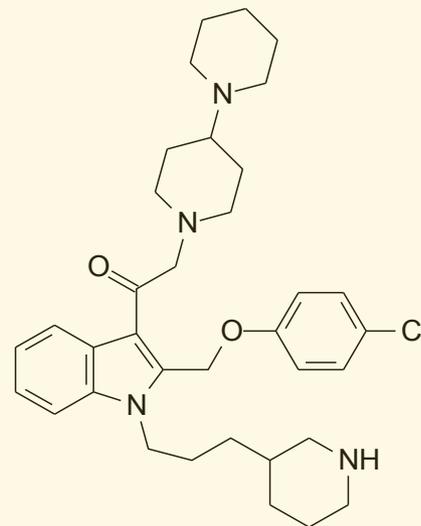
IC50 = 2 μ M

MW = 369

log P = 5.7

HBD = 0

HBA = 3



IC50 = 1 nM

MW = 591

log P = 7.3

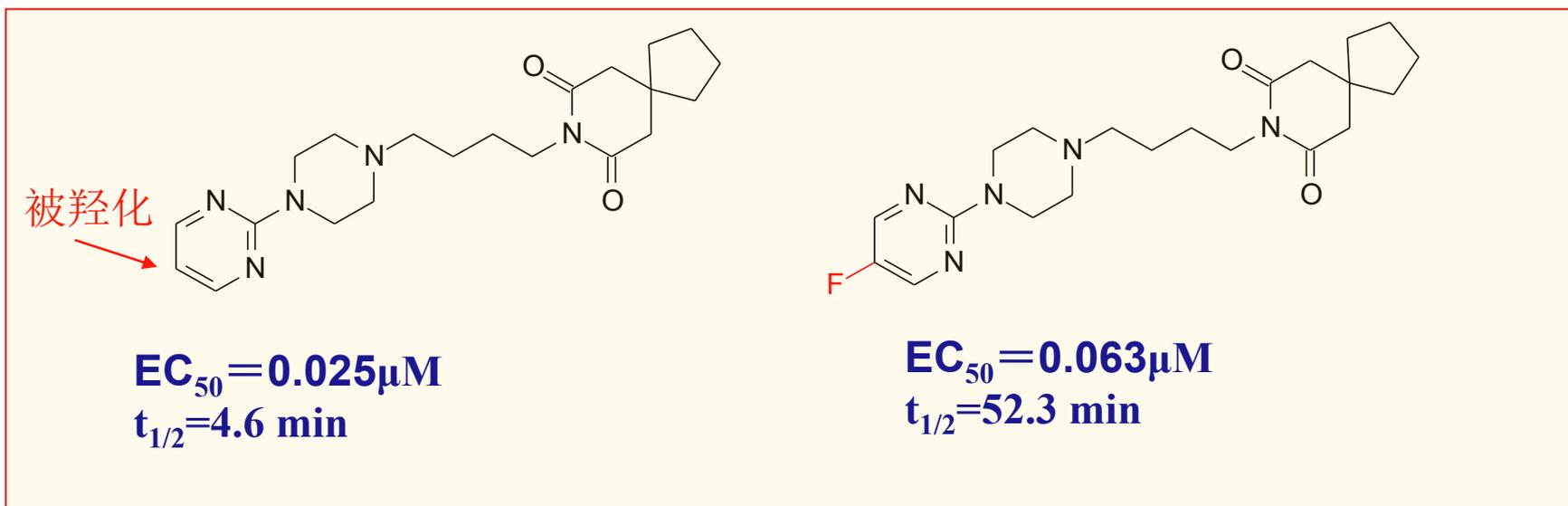
HBD = 1

HBA = 6

口服吸收很差

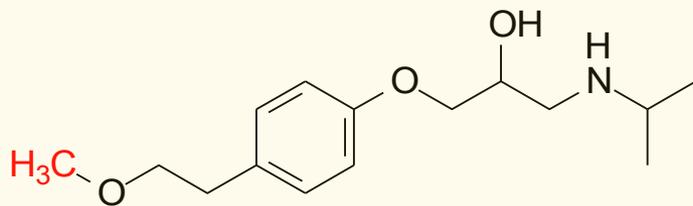
I相代谢稳定性：延长丁螺环酮的半衰期

- 丁螺环酮(busprone)为5-HT_{1A}受体激动剂，抗焦虑药。因被CYP3A4羟化，半衰期短。
- 引入F原子，半衰期延长。



提高I相代谢稳定性： 增加代谢位点的位阻

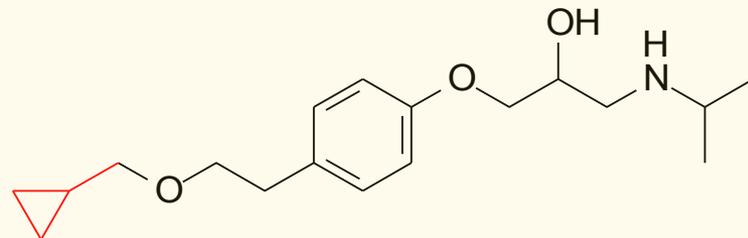
- β 受体阻滞剂美托洛尔的甲氧基已被CYP2D6去甲基(首过效应), 环丙甲基取代为倍他洛尔, 延长了半衰期, 提高了生物利用度。



Metoprolol

体内首过效应消除率 = 50%

人体半衰期 $t_{1/2}$ = 3.5-6 h



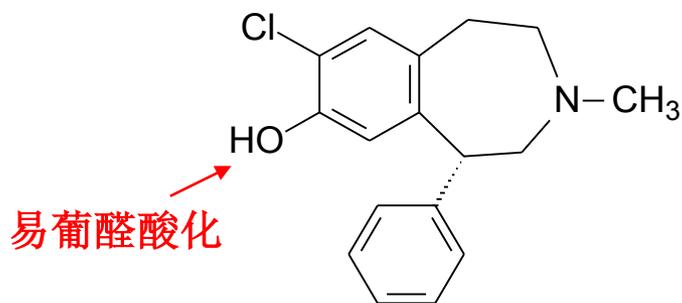
Betaxolol

体内首过效应消除率 = 15%

人体半衰期 $t_{1/2}$ = 16-22 h

II相代谢稳定性： 阻止酚性羟基的葡醛酸化

- 酚羟基易发生II相代谢的葡醛酸化，生物利用度低，可在邻位引入拉电子基团如氰基，降低电性，增加位阻，减少II相代谢。
- 酚基可用环脲或环硫脲等排替换，提高生物利用度和稳定性。

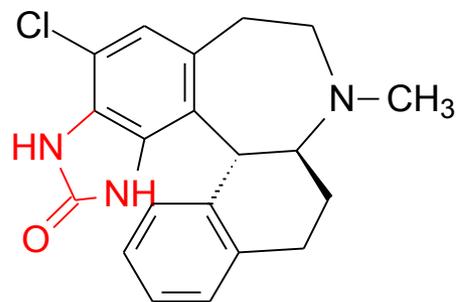


$K_i(D_1)=1.2$ nM

$K_i(D_5)=2.0$ nM

%F=0.6%

$AUC_{0-6h}=0.16h$ $\mu\text{g/mL}$



$K_i(D_1)=7.0$ nM

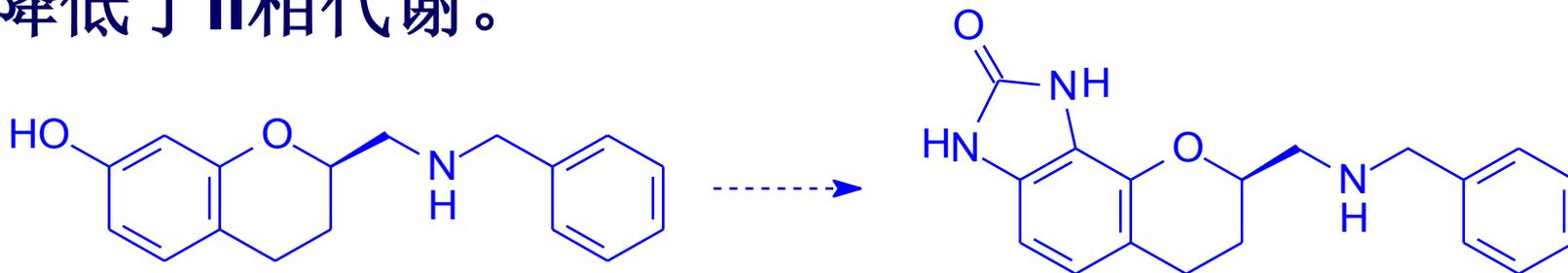
$K_i(D_5)=4.2$ nM

%F=87%

$AUC_{0-6h}=5.9h$ $\mu\text{g/mL}$

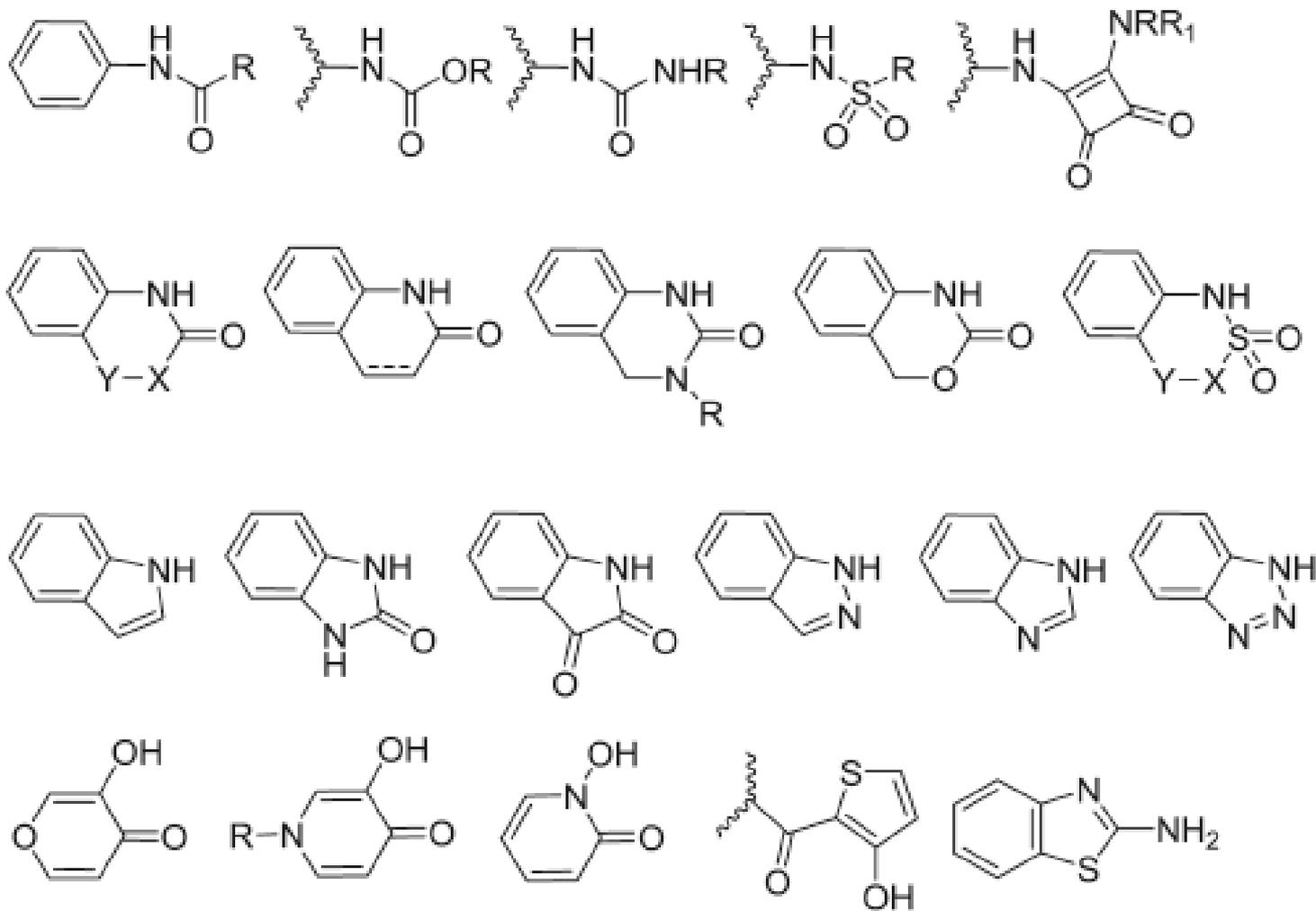
酚羟基用环脲替换的另一个实例

➤ 多巴胺D2受体部分激动剂，羟基用环脲代替，羰基拉电子效应提高了N-H的离解性，模拟酚羟基，降低了II相代谢。



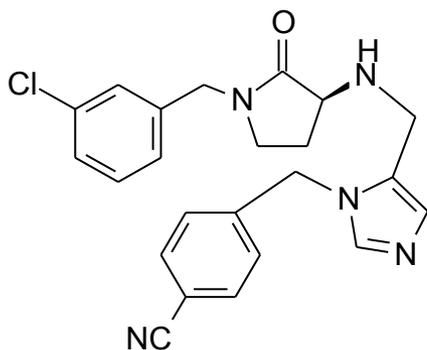
Mewshaw RE et al. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 271-274

苯酚和儿茶酚的电子等排体

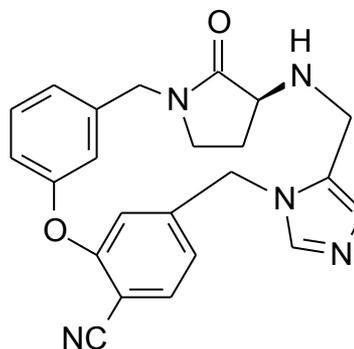


克服法呢基转移酶抑制剂的hERG作用

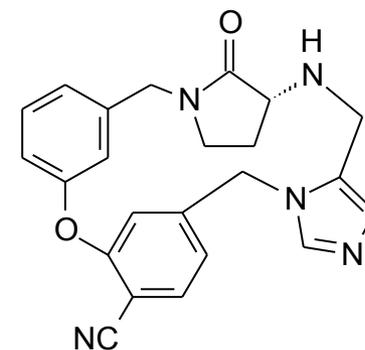
➤环合限制了构象，降低了与hERG的结合力。



FTase IC₅₀ 1.9 nM
hERG IP 440 nM



3.5 nM
4700 nM

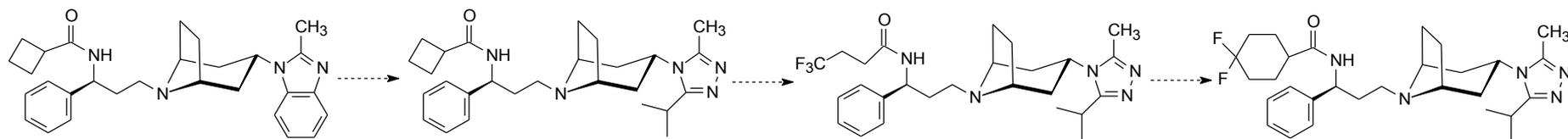


54 nM
11000 nM

Bell IM et al. 3-Aminopyrrolidinone farnesyltransferase inhibitors: design of macrocyclic compounds with improved pharmacokinetics and excellent cell potency. *J Med Chem*, 2002, 45: 2388-2409

克服抗HIV的CCR5抑制剂与hERG结合作用

➤增加整体分子的log P有时并不提高与hERG的结合。例如为消除CCR5抑制剂的hERG活性，将苯并咪唑换成三氮唑，降低了 π - π 堆积作用环丁基用二氟环己基替换，增加了局部的极性，消除了与hERG结合力。



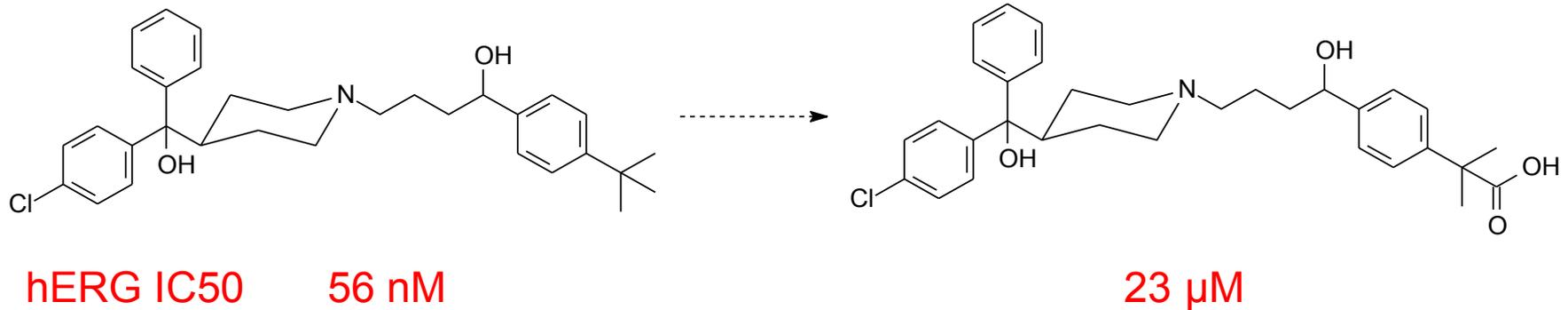
Log D	未测	1.6	1.8	2.1
HIV IC ₅₀	2 μ M	8 μ M	14 μ M	2 μ M
hERG	80%	30%	14%	0

(于300 nM的抑制率%)

Price DA et al. Overcoming hERG affinity in the discovery of the CCR5 antagonist maraviroc. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 4633-4637

消除对hERG的抑制作用

- 特非那定的甲基变成羧基（非索那定）消除hERG抑制。



- 这也是CYP代谢活化而生成的实例。特非那定于1998年停止使用。

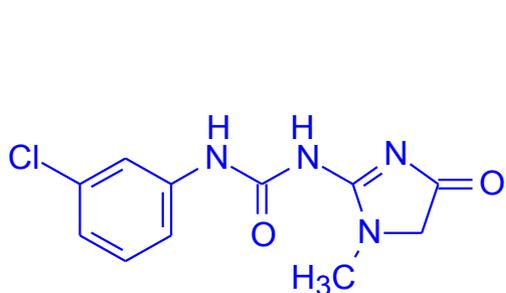
- 神经肽Y5受体拮抗剂引入磺酰胺基消除hERG抑制

Blum CA et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 2-cyclohexyl-4-phenyl-1H-imidazole: potent and selective neuropeptide Y Y5-receptor antagonists. 2004, 47: 2318-2325

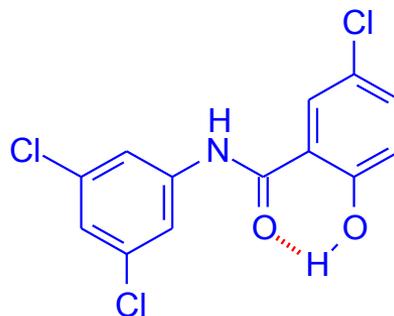
新颖性：苯并噁唑烷酮代替苯酚环

➤ 促代谢型谷氨酸受体5亚型(mGluR5)的选择性负性变构调节剂用于治疗焦虑症。

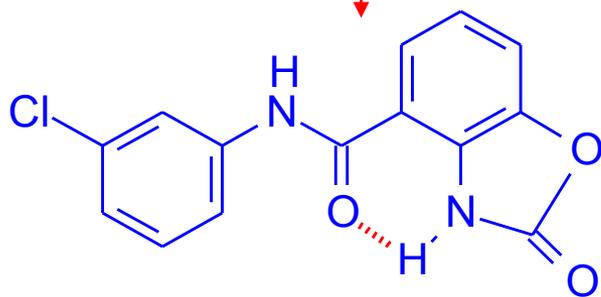
➤ 水杨酰胺变换成苯并噁唑，维持分子内氢键。结构新颖性。



Fenobam(老化合物), $IC_{50}=68$ nM



RO0156(HTS), $IC_{50}=70$ nM

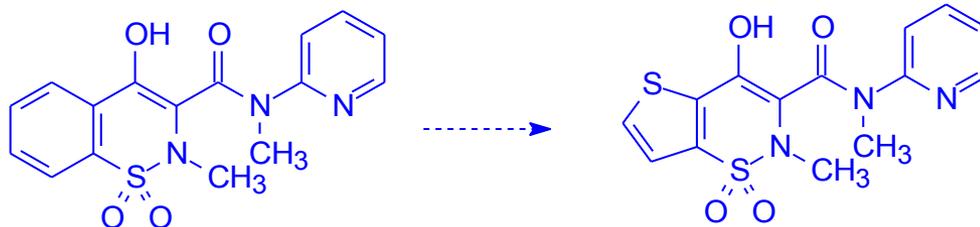


$IC_{50}=65$ nM, 10 mg/kg, po

Ceccarelli SM, Jaeschke G, Buettelmann B et al. Rational design, synthesis, and structure-activity relationship of benzoxazolones: new potent mglu5 receptor antagonists based on the fenobam structure. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007, 17:1302-1306

新颖性： 药物模拟创新的前提

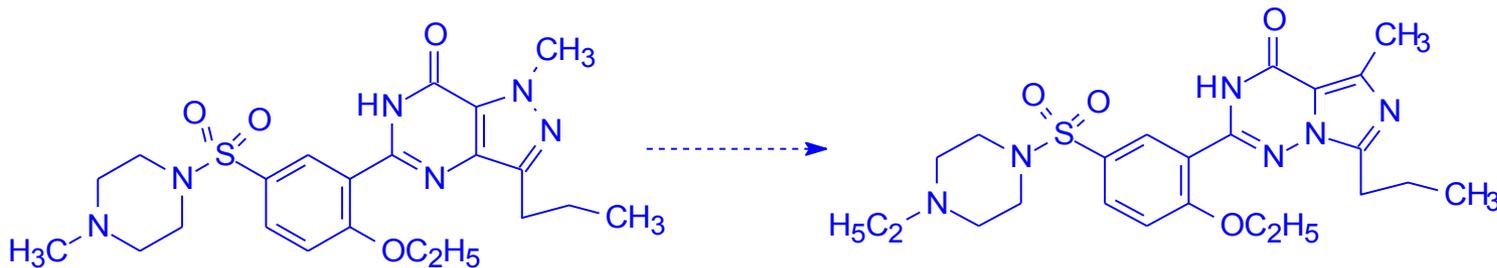
- 应用电子等排、优势结构或骨架迁越原理获得新化学实体。
- 抗炎药美洛昔康的芳环等排体泰诺昔康。



辉瑞1979

罗氏1987

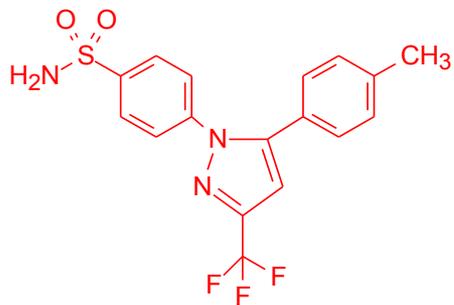
- PDE5抑制剂由西地那非创制瓦德那非。



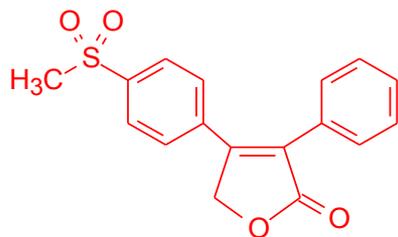
辉瑞1998

拜耳2003

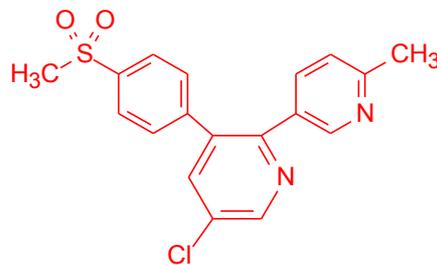
结构新颖性：获得知识产权



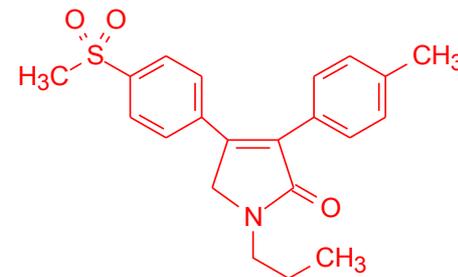
塞来昔布



罗非昔布



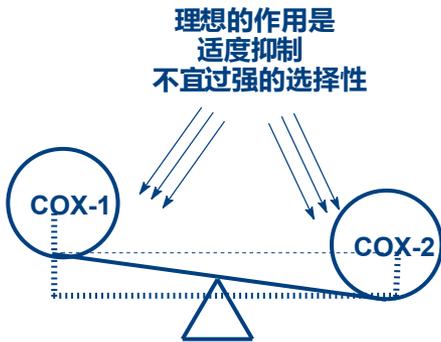
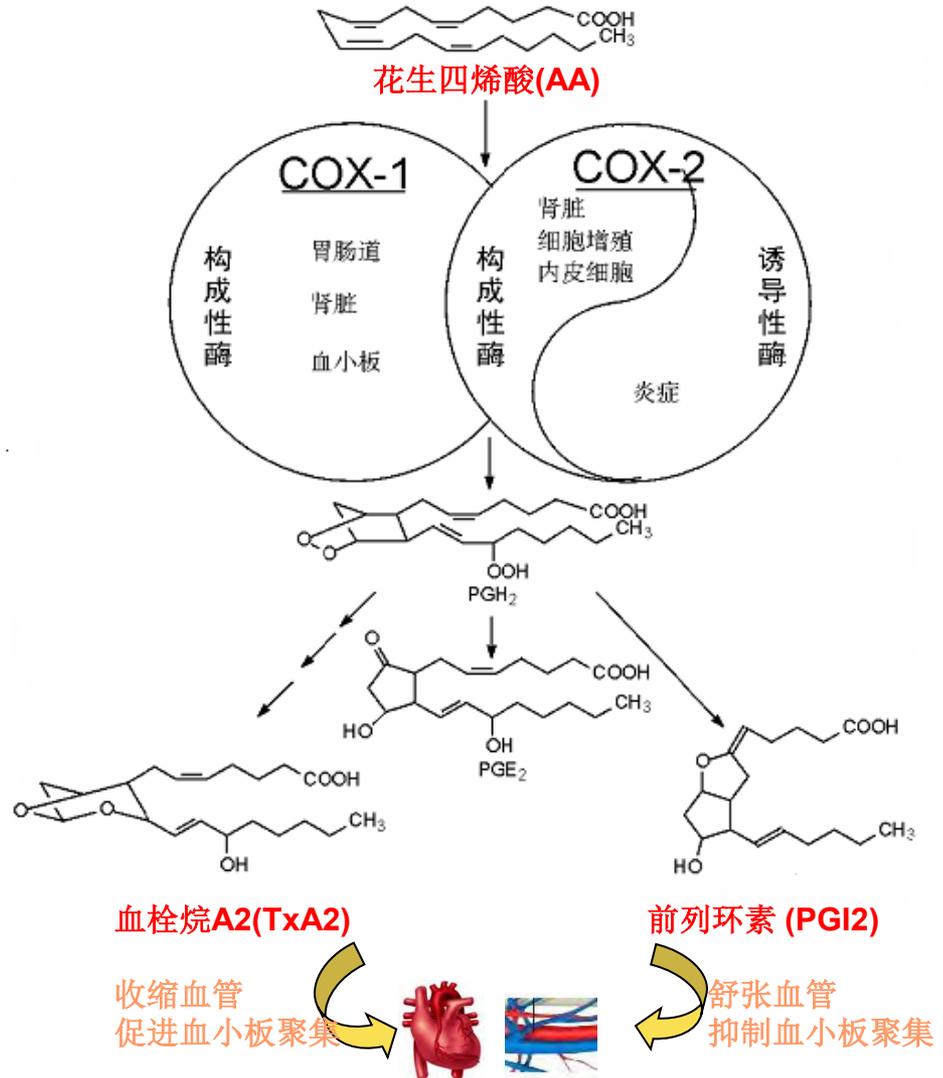
依他昔布



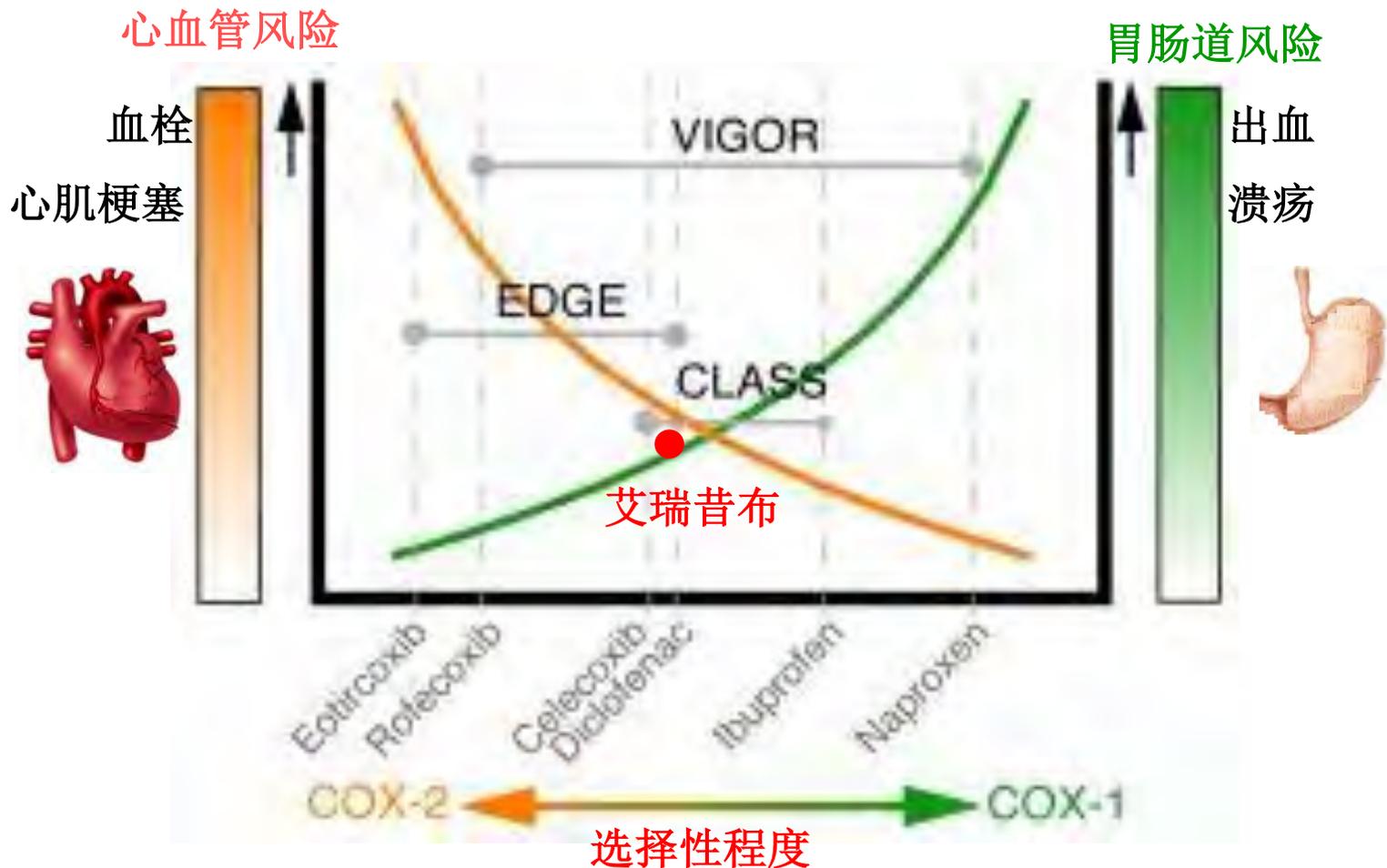
艾瑞昔布

适度抑制的理念指导选择候选药物

- **COX-1**为构成性酶，在大多数组织中稳定表达。
- **COX-2**是构成性酶，也是诱导性酶。
- 在血管内皮细胞等组织中正常表达，而且当受到多种刺激后可在局部组织中诱导表达。
- 过分和长时间抑制**COX-2**，使前列环素殆尽，血栓烷A2“猖獗”，引起心血管事件。



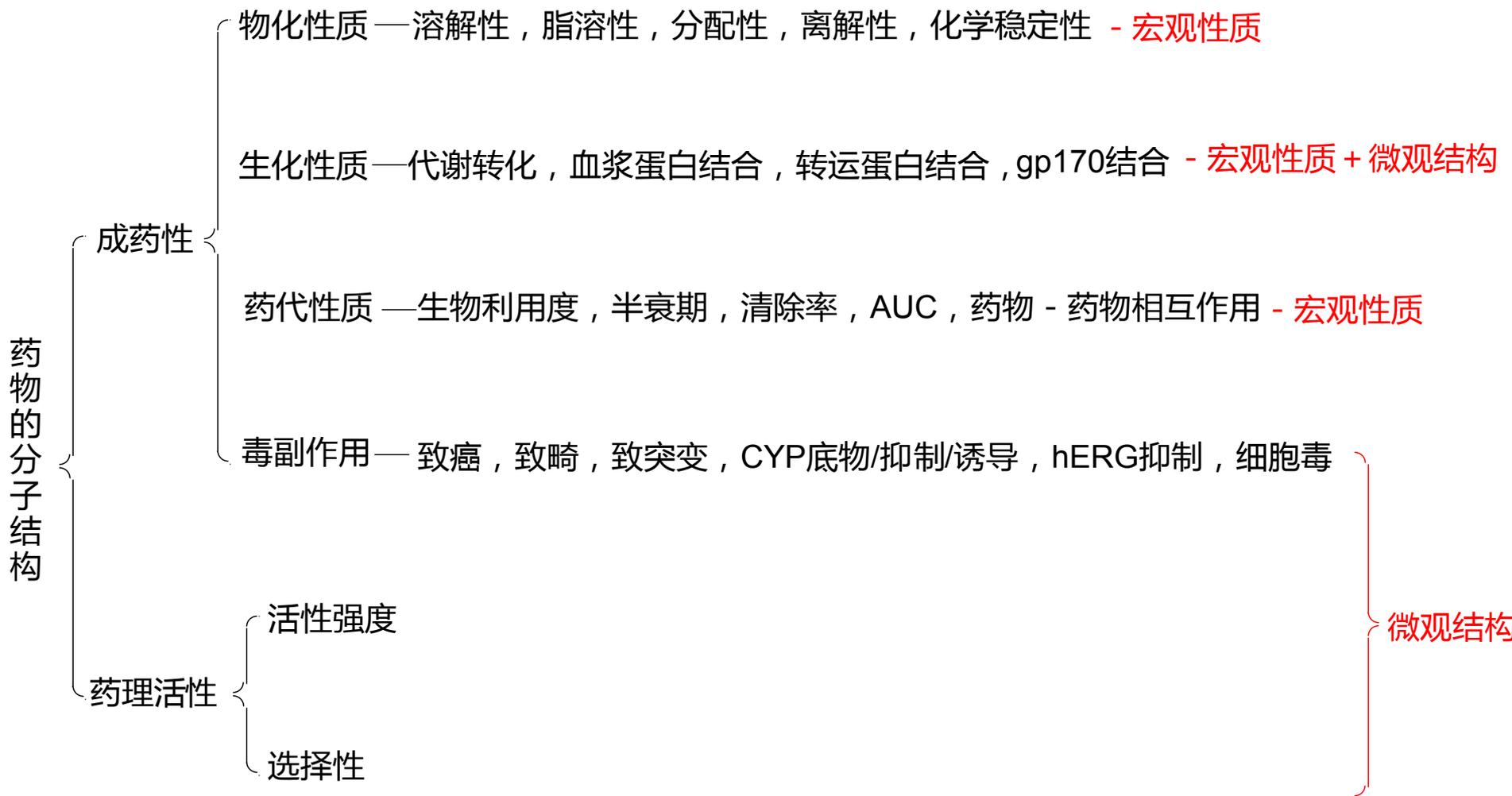
NSAID和昔布类药物选择性抑制与不良反应的关系



艾瑞昔布的十四年(1997-2011)

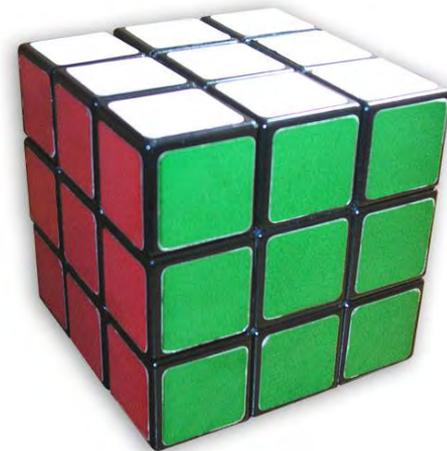
- 关键决策：适度抑制指导选择候选药物。
- 产研结合，探索了适合于我国的新药创制的路径。
- 体验了顺利与挫折，新药创制的风险。
- **2011年获得SFDA批准。**
- 积累了经验教训，仍有诸多不尽人意之为。

药物的化学结构承载了药理活性和成药性



小结：多目标优化

- 先导物的优化是多目标或成多维度的优化。
- 活性、物化、生化、药代和安全性和谐共存于结构中，交错制约，往往需要综合总体效果。
- 药物化学和分子设计中，难度和技巧在于成药性的优化。在这个意义上，是药物化学的灵魂。



请指正

谢谢

