

定量药物设计

王尔华 编译

人民卫生出版社

定量药物设计

〔美〕马 丁 原著

王 尔 华 编译

彭 司 勋 评阅

人 民 卫 生 出 版 社

责任编辑 刘家菴

封面设计 王士忠

内 容 提 要

《定量药物设计》是近十余年来迅速发展起来的一门边缘性学科。它研究药物的生物活性和结构特征间的量变规律,从而指导新药的设计与合成,预测未知化合物的生物活性,推论药物的作用机理。其原理和方法对药物分析、药理学、化工和农药设计等亦颇有价值。本书共十七章,即药物设计问题的引言和纵观;超热力学法和佛利-威尔森法:一般性评述;非共价键相互作用对生物系统的重要性;化合物物理性质的计算;生物数据;涉及生物活性与物理性质的方程式的建立;定量药物设计中的回归分析法;实际数据组的统计学评价的策略;超热力学方法:一个详细的计算实例;定量构效关系研究中使用的其它数学方法;根据先导化合物进行合成;如何开始和何时停止;超热力学方法的应用实例;佛利-威尔森法;设计生物活性化合物所应用的其它方法的一般评价;分子连接性法;Kubinyi 二线模型;定量构效关系在新药设计中的作用等。本书深入浅出地介绍了药物定量构效关系中的各种方法的原理和实际应用,通俗易懂,是一本理论联系实际的药物设计的参考和自学用书。

本书既可作为高等药学院系各专业大学本科和研究生的药物设计教材或教学参考书,也可供从事医药、农药、化工和其它有关专业研究人员和生产技术人员参考。

定量药物设计

王尔华 编译

人民卫生出版社出版

(北京 崇文区)

人民卫生出版社印刷

新华书店北京发行

7×1092毫米16开本 254页

83年7月第1版 1983年

印数:00,001—

统一书号:14048·4352

〔科技新书目 44

编译者的话

定量药物设计 (Quantitative Drug Design) 是近十余年来发展起来的运用药物定量构效关系、药物动力学和分子药理学等多方面理论进行新药设计的一门边缘性学科。它着重研究药物的生物活性和结构信息参数间的量变规律, 从而应用这些规律指导新药的设计与合成, 预测未知化合物的生物活性, 探讨和推论药物的作用机理。力求使新药研究摆脱“泛泛合成、随机筛选”的经典设计方式, 减少盲目性, 提高命中率, 加快新药研究的步伐。这门学科近年来的迅速发展日益表明它在药物化学、药物合成和新药研究中所占的重要地位。首先, 定量药物设计作为一门用数学分析和多元统计的方法来探索药物的结构和活性间关系的学科, 具有重要的理论价值。它使药物研究由定性水平向定量阶段过渡; 第二, 科学发展的历程证明, 各学科的相互渗透对于促进科学的发展特别是边缘学科的建立颇为重要。新药设计不只是药物化学家的事, 还需要各学科的互相渗透、通力协作。定量药物设计正是联系多种学科(诸如药物化学、生物化学、药理学、分析化学、物理有机化学、药物动力学、量子化学、酶学等)的纽带。第三, 定量药物设计还有着广泛的实用意义。十多年来, 通过几万个化合物结构和生物活性规律的研究, 建立了数千个定量的构效关系方程式, 并设计了多种有临床价值的新药, 取得了不少有意义的成果。目前, 世界上已发现了四百多万种化合物*, 每年还要合成近十五万种新化合物, 其中相当大的数量是医药研究的对象。如果我们不努力把握住这些生物活性化合物的性质和性质之间的相互联系; 性质和结构之间的因果关系; 结构和活性之间的量变规律, 就会淹没在浩瀚的数据海洋中, 研究新药将耗费大量的人力、物力和财力。而定量药物设计虽才问世不久, 在总结资料, 寻找规律, 设计新药等方面使人们已经获益非浅。相信, 在今后的实践中它将必然发挥越来越大的作用。

作为药物研究工作, 如果对定量药物设计的含义、内容和方法等一无所知, 就难以了解许多药物设计的文献, 更不屑说在药物研究中如何加以应用。因此, 愈来愈多从事药物化学、药物合成的人员, 也开始注意学习药物设计方法和定量构效关系等知识。目前迫切需要介绍定量药物设计的概念、方法和如何应用于新药研究的一些书籍, 尤其是入门性书籍。然而, 国内现还没有这方面的专著和译作。有鉴于此, 笔者编译了美国 Y. C. 马丁博士专著《定量药物设计》, 以供大家学习时参考。

马丁博士的这本著作条理清晰, 构思严谨, 深入浅出, 通俗易懂, 以实例阐述各种定量构效关系的方法, 从而不会使读者有嚼蜡之感, 是一本较好的参考和自学用书。考虑到国内读者的实际需要, 以及根据数学实践, 笔者对原书第七章回归分析原理, 第十章定量构效关系研究中使用的数学方法进行了重编, 既阐述公式的来龙去脉, 又注意用实例加以论证, 以利读者自学和应用。还编写了另外三章新内容, 即第十五章分子连接法、第十六章 Kubinyi 二线模型和第十七章定量构效关系在新药设计中的作用。此外, 在第四章第一节中, 增编了“疏水参数片段算法”。这样, 把最近进展和应用成果一并编入, 全书内容就比较充实、全面了。

* 精确地说, 至1977年11月, 共有4039907种化合物, 见美国 *Science* 1978年199卷13期162页——编译者注

编译时，对原书中个别错误的地方作了改正。书末作者索引，考虑到意义不大，译文中略去，加了附录五（ t 值表和 F 值表）与附录六（用 Sterimol 程序算得的取代基的新的立体参数）。由于编译者水平有限，缺点和错误在所难免，敬希读者批评指正。

南京药学院副院长彭司勋教授自始至终关怀和指导本书的编译，并在百忙中进行了评阅。北京医学院药物研究所副所长刘维勤教授热忱鼓励我编译本书，并在繁忙的工作中审校了第一至第六章与第八章；我院外语教研室主任胡廷熹副教授校对了第九、十一、十二、十三章；我院生化教研室主任陈琼华教授审校了第十四章；药物化学系刘士忠同志对第五章也提供了宝贵意见。编写的章节中有关数学问题曾得到南京大学数学系计算数学教研室主任何旭初教授热情指导。在此特表衷心谢忱！

编译者 王尔华
1981 于南京药学院

原 书 序 言

从我担任药物化学杂志审稿工作的切身经历中,以及从我曾经对药物活性所作的预测不尽可靠中,促使我满腔热情地编著本书。纵观本人或其他研究者在定量构效关系(QSAR)的逻辑上、统计学上或解释上所犯的错误,使我觉察到人们在进行这一研究中容易陷入的困境。

本书目的在于为那些尚不熟悉定量药物设计各种方法的研究人员,提供一本自学指南。因为人们对研究工作的质量标准尤为关注,所以读者应充分地学习,以便能作出堪供发表的分析。我也充分认识到,在筹划撰写这本指南时,作者本身的不足之处也将显而易见,敬希读者对本书提出批评,并及时转告我。

这套丛书*,无论何卷都为读者提供各种专题的入门性参考文献。旨在使读者熟悉所涉及的一些有关作者。在引述原文时,我均写出著者的姓名全名。为方便起见,参考书目的题目和起讫页数也一并列出。本书的大部分系在1976年上半年完成的,但直到1977**年上半年以前的重要新文献也尽量收录书中。

许多人为我研究结构-活性关系提供帮助,C. Hansch 热忱地帮助我了解他在药物化学方面所引用的方法。J. Taylor 早在1960年就向我提出药物的物理性质对活性的重要性,并于1966年,一直敦促我用多元回归分析法去分析我们手头的优降宁(Pargyline)数据。R. Wiegand 深信超热力学方法是十分有用的,因此,他在别人持批评态度时,仍支持将该法用于阿布(Abbott)药厂实验室。P. Craig, W. Dunn III, R. Franke, G. Grunewald, J. Hackbarth, C. Hansch, A. Leo 以及J. Taylor 等,有的通读我的初稿,有的审阅部分章节,并提出了宝贵的意见。在此,深表谢意。W. Bass 鼓励并帮助我用阿布 DEC-10电子计算机排稿。A. Davidson 在该方面以及在指出排印方面的错误,对我帮助很大。最忠诚的支持者是我的丈夫,正是他说服我写出本书,并且在家里,他用他自己辛勤的劳动来支持我的工作。

* 该书是药物化学丛书中的一部——编者注

** 笔者编译时文献收到1981年——编者注

目 录

第一章 药物设计问题的引言和纵观	1
第一节 现代药物设计方法的科学基础	1
第二节 本书的论题	2
第三节 药物设计步骤	3
第二章 超热力学法和佛利-威尔森法：一般性评述	7
第一节 物理性质和生物活性间相互关系的经典概念	7
一、亲水性的重要性	7
二、其它化学性质的重要性	8
第二节 有机化合物化学反应的定量线性自由能关系	8
一、单变量关系：取代基对苯的电性影响	8
二、多变量关系：立体影响和电性影响同时存在	10
三、统计学的应用	10
第三节 超热力学方法的概述	11
一、有机化合物生物性质的早期研究	12
二、生物活性和 $\log P$ 间的抛物线关系	13
第四节 佛利-威尔森法	14
第五节 超热力学方法的优缺点	14
一、优点	14
二、局限性	15
第三章 非共价键相互作用对生物系统的重要性	18
第一节 有关的热力学关系的评述	18
第二节 溶剂的重要性	19
一、水	19
二、非水生物相	20
第三节 静电相互作用	22
第四节 氢键	23
第五节 色散键	24
第六节 疏水键	25
第七节 电荷迁移键	28
第八节 空间排斥	29
第九节 与不同类型非共价键相互作用相关的物理性质的总结	29
第四章 化合物物理性质的计算	32
第一节 分配系数	32
一、用哪种溶剂？	32
二、不同溶剂中的 $\log P$ 的相关性	33
三、加合法计算分配系数	33
四、分配系数的测定	50

五、分配系数的层析估算法	52
第二节 色散键参数	52
一、克分子折射	52
二、基于常规溶液理论的常数	53
三、等张比容	54
第三节 取代基的立体效应常数	55
一、Taft 的 E_s 值	55
二、Verloop 立体参数	56
第四节 取代基的电子效应常数	56
一、概述	56
二、 σ 常数	56
三、 pK_a 值	61
四、电离部分的计算	62
五、量子化学计算	64
第五节 指示(虚潜)变量	67
第五章 生物数据	72
第一节 药物-受体相互作用的结果	72
第二节 用于分析的数据选择: 理想的生物试验的特征	73
一、剂量-效应曲线	73
二、时间-效应过程	75
三、值得考虑的有关性质	75
四、需要的精确性与活性范围	75
五、某些药理学术语的定义	76
第三节 相对活性的计算	77
一、一般概念	77
二、理想的剂量-效应曲线的理论阐述	77
三、剂量-效应曲线的变换	79
四、系列内的相对活性: 明确表示的 ED_{50} 或 LD_{50}	82
五、系列内的相对活性: 恒定剂量下的生物效应	82
六、系列内的相对活性: 剂量可变下的生物效应和斜率已知的剂量-效应曲线	82
第四节 判别分析和模式识别的分类范围的选择	83
第六章 涉及生物活性与物理性质的方程式的建立	84
第一节 经验方程与理论方程的比较	84
第二节 电离物质的简单平衡模型	85
第三节 平衡模型的一般方程式	88
一、仅由分配系数决定活性的模型	88
二、包括其它物理性质的平衡模型	93
第四节 表现生物过程速率的观测值和化合物的物理性质之间关系的基于模型的方程式	94
第五节 不能假设出模型的整体动物试验	95
第六节 经验方程式	95

第七节 展望	96
第七章 定量药物设计中的回归分析法	99
第一节 一元线性回归	99
一、什么是定量构效关系中的回归分析法	99
二、数学模型和参数 β_0, β 的最小二乘估计	100
三、回归方程的相关系数及其显著性检验	102
四、回归方程的效果检验	105
第二节 多重线性回归	109
一、数学模型	110
二、回归系数的最小二乘估计	110
三、方差分析与统计检验	114
第三节 逐步回归	120
一、什么叫逐步回归	120
二、逐步回归中使用的线性代数知识	121
三、逐步回归的计算步骤	125
四、逐步回归计算举例	128
第八章 实际数据组的统计学评价的策略	136
第一节 多重回归的计算程序的应有特征	136
一、输入	136
二、文件	137
三、程序	137
四、输出	137
第二节 两种多重回归程序——Hansch 程序与 SAS 程序特点的讨论	137
第三节 对某数据组如何求出重要的线性多重回归方程式	138
一、问题的提出	138
二、全方程法	138
三、逐步回归	139
四、逐步回归的实施	139
五、值得推荐的方法	139
第四节 非线性回归分析	140
一、线性与非线性回归的比较	140
二、某些特殊的问题	140
三、策略总结	142
第五节 检验数据组的特别技术和易犯的错误	142
一、包括全部数据	143
二、作图	143
三、比较标准偏差	144
四、检验的变量数	144
五、包括的项数	144
六、考察全部方程式	144
七、残差的检验：略去化合物	145

八、单个 π 值或 π 值总和	145
九、指示变量	146
第九章 超热力学方法：一个详细的计算实例	148
第一节 物理性质的计算	148
一、分配系数	148
二、对金黄色葡萄球菌的相对活性	148
三、其它性质	148
第二节 统计学分析	151
一、所有可能的方程式	151
二、各个方程式	151
第三节 解释	155
一、“最优”方程式	155
二、对方程式进行探究	156
第十章 定量构效关系研究中使用的其它数学方法	157
第一节 聚类分析法	157
一、什么是聚类分析法	157
二、聚类分析的步骤和方法	158
三、聚类分析在药物设计中的应用	168
第二节 判别分析法	173
一、什么是判别分析法	173
二、斐休尔线性判别法	175
三、贝叶斯判别分析法	180
四、逐步判别分析法	186
五、逐步判别分析计算实例	191
第三节 因子分析	201
一、什么是因子分析法	201
二、因子模型	201
三、主因子解的导出	202
四、方差最大正交旋转	207
五、因子得分	210
六、因子分析步骤与计算举例	211
七、因子分析应用举例	216
第四节 模式识别法	217
一、什么是模式识别法	217
二、模式识别法的基本步骤	218
三、模式识别法应用举例	221
第五节 单纯形法	232
第十一章 根据先导化合物进行合成：如何开始和何时停止	236
第一节 原系列	236
一、其它构效关系研究的普遍化	236
二、Topliss 方法	236

三、斐波那奇寻找法·····	237
四、聚类分析·····	239
五、多维非线性图示法·····	240
六、单纯形方法·····	241
七、具有多取代点的化合物·····	241
第二节 根据尝试性方程进行合成·····	241
第三节 合成的终止·····	242
第十二章 超热力学方法的应用实例 ·····	244
第一节 5-取代吡啶羧酸类似物对多巴胺- β -氧化酶的抑制作用·····	244
第二节 多巴胺氨基酸酰胺的水解速率·····	247
第三节 咪啉类的镇痛活性·····	249
第四节 红霉素类似物·····	252
一、原研究情况·····	252
二、羟酯类的进一步构效关系方程式, 1971·····	258
三、新类似物抗金黄色葡萄球菌的活性, 1972~1973·····	260
四、所有化合物对其它细菌的活性, 1971~1973·····	264
五、总结, 1973·····	264
六、拟合成基于模型的方程式, 1975·····	265
第十三章 佛利-威尔森法 ·····	270
第一节 算法描述·····	270
第二节 系列设计·····	271
第三节 佛利-威尔森法计算结果的评价·····	272
一、统计学·····	272
二、解释·····	272
第四节 实例: 红霉素酯类·····	272
一、结构与活性·····	272
二、向回归程序输入数据·····	273
三、自回归程序输出结果·····	273
四、结果说明·····	276
第五节 方法的全面评价·····	276
第十四章 设计生物活性化合物所应用的其它方法的一般评价 ·····	279
第一节 已知物的结构改造·····	279
第二节 酶抑制剂·····	279
一、指向活性部位的不可逆抑制剂·····	280
二、K _{cat} 或自杀性抑制剂·····	282
三、过渡态类似物·····	283
第三节 构象方法·····	284
一、受体图示法·····	284
二、构象限制类似物·····	286
三、作为超热力学研究的一部分的构象性质·····	286
第十五章 分子连接性法 ·····	291

第一节	分子图论的基本概念和术语	291
第二节	图论中的某些相互关系	294
第三节	邻接矩阵	295
第四节	分子连接性	293
一、Randić 分支指数		296
二、分子连接性		297
三、分子连接性指数求法		299
第五节	分子连接性在定量构效关系中的应用	304
一、分子连接性指数与立体参数间的关系		304
二、分子连接性指数与疏水参数间的关系		305
三、分子连接性指数与药物的生物活性间的关系		305
第十六章	Kubinyi 二线模型	315
第一节	McFarland 概率模型	315
第二节	Kubinyi 二线模型	316
第三节	二线模型与平衡模型、非平衡模型及膜模型间的关系	318
一、平衡模型		318
二、非平衡模型		321
三、膜模型		324
第四节	二线模型的计算方法	325
一、逐步迭代法		325
二、泰勒级数迭代法		326
三、二线模型的推广		329
第五节	二线模型与抛物线模型的比较	329
第十七章	定量构效关系在新药设计中的作用	332
第一节	指导药物设计与合成	333
一、指明设计方向		333
二、定量设计新药		335
第二节	预测新设计的未知化合物的生物活性	341
一、预防偶然相关		341
二、预测举例		341
三、利用 $\log P_o$ 值预测某些非特异性药物的活性趋势		349
第三节	推论药物作用的机理	350
第四节	定量构效关系存在的问题和今后发展方向	354
附录一	重要方程式和概念定义	359
附录二	取代基常数	364
附录三	Wiswesser 线性表示法	376
附录四	计算机源程序和数据库	379
附录五	1. t 分布的双侧分位数(t_α)表 2. F 检验的临界值(F_α)表	380
附录六	用 Sterimol 程序算得的取代基的新的立体参数	385
	关键词索引	391

第一章 药物设计问题的引言和纵观

第一节 现代药物设计方法的科学基础

由于许多新的仪器设备和科学技术的应用，从而为合理设计生物活性分子开拓了广阔的前景。例如，现在电子计算机能够进行二十年前只能臆想的一些计算。本书将主要讨论受电子计算机影响最大的药物设计的那些内容，那就是：Hansch 法〔超热力学 (extrathermodynamic)，或线性自由能 (Linear free energy) 法〕以及佛利-威尔森 (Free-Wilson) 法。上述两种方法 (因已被广泛应用) 将详细讨论。这些方法已由 Hansch^[10] (1973 年)、Neely^[15] (1973 年) 和 Purcell 等^[16] (1973 年) 撰文综述，Gould^[8] (1972 年) 也编写了题为“生物相关性——Hansch 法”专著，共十五章。虽 Purcell 等对该内容作了简单论述，但后来还没有人详细地论述如何实际应用这些方法。此外，本书有些篇幅是论述模式识别 (pattern recognition) 的，而就药物设计而论，该法尚处于开始阶段。构象法也简要地加以论述，本书还讨论了酶抑制剂的设计，这类酶抑制剂有：针对活性部位的不可逆抑制剂，过渡态酶抑制剂， K_{cat} 抑制剂等。这些方法都是赞扬超热力学的，并为未来提供了希望。

药物设计的实践涉及到好几门学科知识范畴：诸如物理化学和有机化学，统计学，药理学，生物化学等，它们也许都是最重要的学科。任何个人或集体在药物设计中能否取得成就，主要取决于他们如何很好地和综合地运用这些不同的学科。例如，某类药物，如果它物理性质和生物效应间关系的统计学评价未经恰当地应用，即使仔细定量测定物理性质，也不可能正确预测药物的生物活性。同样，基于错误的的数据，即使进行了十分精确的计算，结论也是谬误的。因此，严肃的研究人员，对于他们在药物设计所依据的学科中存在的知识差距，总是十分警惕的。

鉴于定量药物设计的内容来自许多学科，所以本书将提供这些学科的关键的参考文献。例如，物理有机化学家编写的物理有机化学、统计学家撰写的统计学等均将被引用。这样，新的研究人员会立即接触到药物设计方法的基本知识。对于重点方法或别的书刊中未曾加以评述的内容，本书将较某些综述更详细地予以介绍。

本书章节安排有助于指导读者如何应用现代药物设计的方法。亦即：它是一本“如何进行药物设计”的书籍。所论各章，具有现代大学化学水平的读者都可理解。每个题目论述得尽量详细，使细心的学生能将各种方法正确地应用于他们数据的分析上。对有些读者自己不打算应用这些方法，而仅想评价别人的应用时，在他们通读本书后，也可具有这种评述能力。

定量药物设计中，优良工作的标准是讨论的主要部分。例如，哪类类似物的油-水分配系数能够被精确计算？而哪类类似物用这种计算是不可靠的？精密测定分配系数和 pK_a 值时应如何小心谨慎？如何确定某种计算程序是否适用于这些目的的计算？回归分析重要的统计学标准是什么？一些数据点能否从分析中省略掉？一组数据如何能很好地拟合某构效关系方程式？相反，一个方程式何时不适合于某组数据？上述相同的标准也

能应用于评价其他研究人员的工作。

所以用“药物设计”这个术语而不采用“构效关系”，是为了强调应用各种方法运算的最终结果不应是求得现有数据的合理化，而是要去预测新的数据。一个具有预测能力的结论远比仅仅总结一组实验观察值更为有用。

“药物”在全书中是按其广义而言的，亦即在机体中不是正常存在的任何具有生物活性的化合物，或者经服用后在体内产生异常高的浓度的化合物统称药物。按照这个定义，杀虫剂是药物，大剂量服用的激素也是药物。

第二节 本书的论题

本书安排如下：第一章包括药物设计这个学科的引言，它的科学由来，科学家是如何发现新药的？第二章是超热力学及佛利-威尔森法的一般评述，这两章的目的在于使那些不熟悉药物化学的读者先熟悉一下关于后面章节中将要讨论的这类问题。

第三章综述分子间非共价键的作用力，正是这些作用力决定药物和受体间相互作用的特异性和强度。至于如何计算与这些力有关的化合物分子的物理性质将放在第四章中讨论。这几章对整个结论的可靠性是很重要的。

适合于定量构效关系需要的生物数据的特点以及把原始数据转换成效价的方法安排在第五章中叙述。了解这类内容是重要的，甚至对线性自由能计算很内行的人，在计算类似物相对生物活性时，也不止一个人曾发生过错误。

药物生物效应和物理性质间的关系的数学表达式是第六章的主题。着重介绍活性与分配系数以及电离部分间的复杂关系。Hansch 经验方程式和基于模型的方程式亦加以介绍。这些内容最近才引起人们的重视 (Martin 和 Hackbath^[13], 1976)，而这类内容在别的书刊中尚未加以综述介绍。

第七章介绍多重线性回归的统计学方法。至于通用的回归分析电子计算机程序的特点，对首先检验的一组数据所应遵循的步骤，回归分析中易发生的错误和特殊技术，非线性回归应用中的明显特点等均放在第八章中讨论。

第九章详细介绍红霉素酯类的资料，这种逐步解析法对尚未应用过回归分析的读者是一个有用的入门实例。有些表格，就是由该类药物数据的实际电子计算机计算结果复制的。

第十章介绍回归分析以外的统计学方法，这些方法并没有引起广泛的重视，但对不适合于回归分析的内容，可资利用。

第十一章介绍药物设计中值得考虑的问题和对该系列合成的终止。通常，这些内容是早先涉及到的非数学概念的应用。这一章对于不打算精通超热力学方法的计算，而想把一些概念用于他们的工作的读者也许特别有用。

第十二章介绍超热力学方法的几种研究实例在制药工业中的实际应用。其目的在于用事例来说明前面论述过的各点。同时也给读者指出超热力学方法的优缺点。

第十三章介绍佛利-威尔森方法，再一次以红霉素酯类的数据为例，对该法与线性自由能法加以比较。

第十四章简要介绍酶抑制剂的设计，以及把构象作为类似物设计的基础。酶抑制剂的设计是近年来取得真正进展的焦点。在适当情况下，这类方法似乎是有用的。考虑药

物分子三维形状多年来一直是设计类似物的一个方面,最近的进展包括:用势能或量子化学算法来计算构象,以及用核磁共振法测定构象。从理论上研讨低能位垒的重要性,则是更新的事。用构象法进行药物设计,也可通过对结晶状态下大分子和小分子的相互作用的观察加以评价。

第十五章*介绍分子连接性方法。本法是新近发展起来的。通过计算而获得的分子连接性指数可以定量描述药物分子中原子的组成和排列,亦即对药物分子的结构作出“数量”上的表达。由于药物分子的理化性质和生物活性是由分子的化学结构决定的,因而用分子连接性指数便可与生物活性建立定量构效关系方程式。本章简要介绍图论的一些基本概念和术语,着重叙述如何计算分子连接性指数以及在药物设计中的应用。

第十六章介绍最近普遍应用的一种新模型即 Kubinyi 的二线模型,通俗地论证其演绎原理,重点讨论二线模型在药物动力学和 QSAR 中的应用。

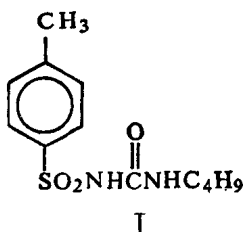
第十七章论述 QSAR 在新药设计中的应用,主要介绍三个方面的内容。第一,指导新药的设计与研究;第二,预测类似物的生物活性;第三,探讨和推论药物作用机理。均引具体事例生动说明定量构效关系在新药设计中的初步应用。

附录一总结了本书中应用到的或推导到的重要方程式。附录二列有大量取代基常数。附录三简要介绍 Wiswesser 线性表达法。附录四为读者提供可购买的计算机源程序和本书中所讨论的数据库资料。附录五列出 t 分布的双侧分位数 (t_α) 表和 F 检验的临界值 (F_α) 表。附录六引摘新近推荐使用的新的立体取代基参数表。

第三节 药物设计步骤

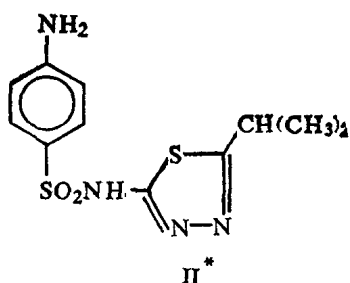
设计一个合成药物有几个独立步骤。这些步骤与 Biel 和 Martin^[4] (1971) 的观点略有不同,所用实例在 Ariëns^[1] (1971) 和 Burger^[5] (1970) 的著作中均有。不同的步骤使用着不同类型和不同质量的资料。通常药物设计中的那些“合理”方法较适用于这些步骤的某一步。本书简要叙述各个步骤,供这一领域的新手学习。

在确定某类生物活性性质的类型后,寻找新型结构的药物的第一步就是要发现一个先导化合物 (lead compound**),这个先导化合物通常应该是具有能够验证但为所期望的类型中活性较弱的分子。先导化合物的重要来源是通过随机广筛获得的,亦即将结构类型不同的许多化合物通过适当的生物试验,用较高的剂量进行筛选。先导化合物的第二个丰富来源就是已知药物用于动物或人体后,观察其副作用而获得信息。口服抗糖尿病药物甲苯磺丁脲 (I) 就是一例,它是在精心改变具有低血糖副作用的磺胺药 (II)



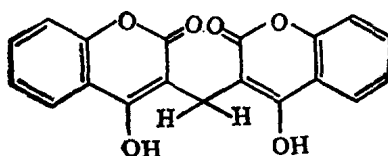
* 第十五、第十六、第十七共三章系编者补编的内容,已在“编译者的话”中作了说明。为了和本章前后文的叙述相呼应,这里加了两段,扼要提示这三章的内容。——编者注

** lead compound有译作导向化合物,先驱化合物,线索化合物,根据有关专家意见,现译作先导化合物——编者注



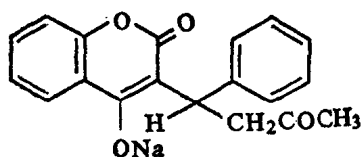
结构时发现的 (Grunwald^[9], 1970)。

先导化合物的第三个来源是天然产物。例如, 双羟香豆素 (III), 是天然抗凝剂。通

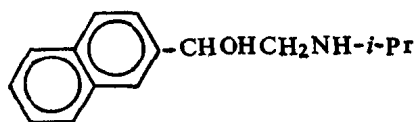


III

过对它的结构改造, 得到一个广泛应用的抗凝剂华法令 (Warfarin) (IV) (Cutting^[6], 1969)。先导化合物的第四个来源是体内的天然物质。例如, 萘心定 (Pronethalol) (V)

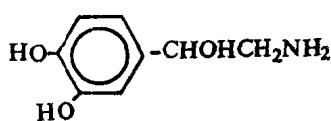


IV

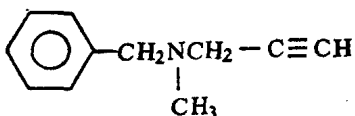


V

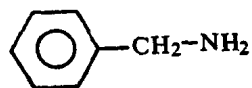
被设计作为去甲肾上腺素 (VI) 的拮抗剂 (Barrett^[3], 1972)。再如, 常根据底物的结构设计酶抑制剂, 象单胺氧化酶抑制剂优降宁 (Pargyline) (VII) 就是底物苄胺 (VIII) 的类似物 (Martin 等^[14], 1975)。



VI



VII



VIII

本书中叙述的方法也可用于寻找新的先导化合物。受体图示法 (receptor-mapping method) (Kier^[11], 1971) 和酶抑制剂的过渡态类似物的设计 (Lindquist^[12], 1975) 基本上也可用于寻找先导化合物。这些方法在第十四章介绍。若发现在某一特定试验中生物效应仅决定于某一特殊物理性质时, 超热力学方法可能提出试验不同结构的化合物。最典型的例子就是气体麻醉剂, 曾被认为其作用单由化合物的分配性质所决定 (Glave 和 Hansch^[7], 1972)。

* 原文结构有误——编者。

药物设计的第二步就是合成和试验业已研究的先导化合物的类似物。传统的合成周期在一定程度上常是无止境的,而现代方法就是力图使该过程缩短到较合理的程度。例如,人们用八个或十个类似物就可能得到化合物的理化性质和生物效应之间相互关系的概念。对此,佛利-威尔森 (Free-Wilson) 法和超热力学法能有助于达到这个目的 (见第十一章)。合理设计针对活性部位的酶抑制剂也归入这一范畴,底物通常就是先导化合物 (Bakker^[2], 1967)。

在药物设计的第三步中,人们先建立一个初步定量构效关系方程式 (QSAR),并进一步设计和试验类似物来开拓 QSAR。在这一步中,超热力学法或 Free-Wilson 法为上选。

药物设计的第四步是:人们已经有了一个完全满意的 QSAR 方程式。所有物理性质的最佳值也已确定,人们可充满信心合成“最好”的类似物。这一步多少还带有假设性质,但是,人们的目的就在于对某一系列化合物停止合成前,努力去接近这一步。对于这一点,超热力学法是唯一试图达到这个目标的肯定的定量方法。

参 考 文 献

1. Ariens, E. J., ed., "Drug Design," Academic Press, New York, 1971, 1972, 1973, 1975, 1976.
2. Baker, B. R., "Design of Active-Site-Directed Irreversible Enzyme Inhibitors," Wiley, New York, 1967.
3. Barrett, A. M., "Design of β -Blocking Drugs," in "Drug Design," (E. J. Ariens, ed.), Academic Press, New York, 1972, Vol. III., pp. 205~228.
4. Biel, John H., and Yvonne C. Martin, "Organic Synthesis as a Source of New Drugs," in "Drug Discovery. Science and Development in a Changing Society," (R. F. Gould, ed.), American Chemical Society, Washington, D. C., 1971, pp. 81~111.
5. Burger, Alfred, ed., "Medicinal Chemistry," Wiley, New York, 3rd ed., 1970.
6. Cutting, Windsor, "Handbook of Pharmacology," Appleton-Century-Crofts, New York, 4th ed., 1969, pp. 333~334.
7. Glave, W. R., and Corwin Hansch, Relationship Between Lipophilic Character and Anesthetic Activity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 589~591 (1972).
8. Gould, R. F. ed., "Biological Correlations-the Hansch Approach," American Chemical Society, Washington, D. C., 1972.
9. Grunwald, Frederick A., "Hypoglycemic Agents" in Medicinal Chemistry, (Alfred Burger, ed.) Wiley, New York, 3rd ed., 1970, Part II, pp. 1172~1184.
10. Hansch, C., Quantitative Approaches to Pharmacological Structure-Activity Relationships, in "International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics," (G. Peters, ed.) Section 5, "Structure-Activity Relationships, Vol. I," (C. J. Cavallito, Sec. ed.), Pergamon, Elmsford, 1973, pp. 75~165.
11. Kier, Lemont B., "Molecular Orbital Theory in Drug Research," Academic Press, New York, 1971.
12. Lindquist, R. N., The Design of Enzyme Inhibitors, Transition State Analogs, in "Drug Design," (E. J. Ariens, ed.), Academic Press, New York, 1975, Vol. V., pp.