多方面选取实例，诠释药物化学的
原理、规则、技术和方法

药物创制范例简析

Concise Elucidation of Innovative Drugs

郭宗儒◎编著

中国协和医科大学出版社

药物创制范例简析

郭宗儒　编著

中国协和医科大学出版社

图书在版编目（CIP）数据

药物创制范例简析 / 郭宗儒编著. —北京：中国协和医科大学出版社，2018.10
ISBN 978-7-5679-1172-7

Ⅰ.①药… Ⅱ.①郭… Ⅲ.①药物-研制 Ⅳ.①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 203094 号

药物创制范例简析

编　　著：郭宗儒
责任编辑：戴小欢

出版发行：中国协和医科大学出版社
（北京东单三条九号　邮编 100730　电话 65260431）
网　　址：www.pumcp.com
经　　销：新华书店总店北京发行所
印　　刷：北京朝阳印刷厂有限责任公司

开　　本：710×1000　1/16 开
印　　张：27.25
字　　数：450 千字
版　　次：2018 年 9 月第 1 版
印　　次：2018 年 9 月第 1 次印刷
定　　价：68.00 元

ISBN 978-7-5679-1172-7

（凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换）

内容简介

构建药物分子的化学结构是新药创制的核心。本书以上市药物为范例，从药物化学视角阐述研发的成功路径，诠释药物化学的原理、规则、技术和方法在新药创制中的应用。

本书所讨论的内容都是自2014年以来在《药学学报》的专栏上分期发表过的，发表之前，经过了国内专家审评和编辑部的编审。书中除艾瑞昔布项目是作者指导并参与研发外，其余条目皆出自于文献和专利，在叙事中还间或加入作者的一些分析和判断。

本书可供从事新药创制的科技人员、相关专业的教师和研究生参考阅读。

前言

新药创制是复杂的智力活动，涉及科学研究、技术创造、产品开发和疗效评价等多个维度的内容。由于人体的复杂性和疾病的千差万别，每一个新药的研发都是独特的，有自身的研发轨迹，具有不可复制性。在这当中，构建化学结构是最重要的环节，因为药物的分子结构承载并涵盖了药物的所有属性：疗效、安全性、药代动力学和生物药剂学等。本书以药物化学视角，对代表性药物的研发过程加以剖析和解读，通过阐述一些药物实例的成功之路，加深对新药创制的理念、策略、途径、原理和方法的理解和运用。

1 理念

1.1 全部属性寓于分子结构之中

药物的属性可区分为两类：生物学属性和药学属性。生物学属性主要体现于安全性和有效性，若深化细分，又包括良好的药效，适宜的药代，尽可能低的不良反应；药学属性包含稳定性、可控性和易得性等。生物学和药学属性都寓于分子结构之中，化学结构包含了药效、药代、安全性和生物药剂学等全部性质，因而构建分子结构是创制化学药物的核心环节。研制的成败优劣，其决定因素取决于是否是精准的化学结构。

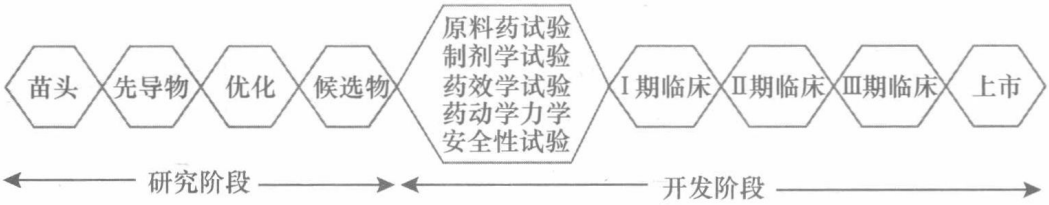
新药创制作为多维度的科学技术活动，其难度在于，药物与其他产品不同，它的优劣直接关乎人的生命与健康，治病需救人。人体结构与功能复杂多变，内在相互制约，判断药物的安全有效性过程漫长：由体外过渡到体内，由实验动物转换到人体，有许多未知因素和盲区，成功的概率是很低的。从构建结构的困难

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

性分析，人们不可能穷尽化合物的全部生物学和药学数据，在有限的信息中难以预料和把握全息性质，加之组成分子的原子和基团间发生相互影响，为优化某一性质而作的结构变换，会影响已优化好的其他性质，分子的完整统一性引起“牵一发而动全身”，常常顾此失彼，难以达到极致。因而许多成功的药物往往经过了反复的结构变迁，而对于属性间的相互通融，常取中庸之道。

1.2 药物创制的知识价值链

以表型或以靶标为核心的药物创制，虽然出发点和活性评价方式有所不同，但经历的过程是一样的：发现苗头化合物（hit），由苗头转化为先导化合物（hit-to-lead），先导物优化（optimization），候选化合物的确定（candidate），临床前的生物学和药学研究，向药监部门申报临床研究并获得批准，实施临床Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期试验研究，向药监部门申报和获得批准上市。



上述各个环节构成了串行的知识价值链（其中临床前研究为并行试验）。从技术和投入的层面分析，每个环节都是对前面环节的继续和价值增量，后面的环节包含了前面各阶段的研发成果，所以新药研发越接近后期，其价值含量越高；没有前途的项目或路径，越早中止，损失越小。另外，研发链上各个环节的价值贡献度和占用时间是不同的，根据国外对首创性药物的统计，先导物的发现和优化以至确定候选物，大约占总价值链的 30%，时程 6 ~ 7 年。

确定候选物对后面的环节有着决定性影响，因为候选物结构一旦确定，则决定了药学、药效、药代和安全的性质以及临床效果，开发的前景和命运已成定数。这 30% 的价值贡献度决定了此后 70% 的命运，所以优化先导物并确定候选物对于新药创制的成败至关重要。

2 药物分子的宏观性质和微观结构

作为外源性化学物质，药物被机体视作外来异物，机体对多样性的外来物质形成了具有共性的处置方式，对于细胞过膜性、组织器官分布性、酶的代谢转化、排泄途径、与血浆蛋白的结合性等过程遵循着一定的规律，即机体对药物以其整体分子形象和性质加以处置，按照药物的宏观性质作时间与空间、物理和化学的处理。一般而言，不拘泥于分子的细微结构。药物的宏观性质包括分子尺寸、溶解性、分配性、静电性（电荷与极性）、刚性和柔性、形成氢键的能力和极性表面积等。基于机体对这些内容的规律性处置，可通过结构修饰与优化，来调整分子的物化性质和药代行为。所以，药物创制在这个层面上是从宏观整体性上调节物化和药代性质。

药物对机体的作用源于与体内靶标发生物理或化学结合（正靶作用，targeting），通过直接作用、级联反应或网络调控，导致生理功能的改变，产生所希冀的药理效应，就是药效学；而脱靶作用（off-targeting）则结合于不希望的靶标，产生毒副作用或不良反应。所以，有益的药效或是不良反应，都是药物与某（些）特定靶标的结合，是药物分子的个性行为与表现。这种个性行为，在微观的原子和基团水平上，是药物分子中的某些原子或基团与靶标的某些原子、基团或片段的结合，每个药物的正靶或脱靶作用都是药物分子特定的个性行为。从微观上考察药物与受体的作用，双方只是有限原子或基团发生结合，并非全部原子参与。

将药物分子抽象为宏观性质与微观结构的集合，是为了揭示药物的结构与功效之间的关系，深化对药物作用的认识；更重要的是，可以帮助人们分辨出哪些是呈现药效所必需的因素，哪些决定了药物的物理化学和药代性质，有意识地安排和调整宏观性质与微观结构之间的关系，以达到最佳的配置状态，有助于分子设计与优化。

3 靶标的可药性和化合物的成药性

机体内生物大分子（蛋白质、核酸、脂质和糖类等）众多，能成为药物靶标的是小概率事件。确证靶标的可药性（druggability）是个概念验证，贯穿于研发的始终，新药即使上市后，在“真实世界”的应用中，亦为更广泛地作概念验证。药物的成药性（drug-like）是指候选化合物在药学、药代和安全性质上有成功的前景。许多有活性的化合物不能转化成药，就在于其分子结构未能包容对属性的全部要求。药理作用的强度和选择性是药物的核心价值，广泛的成药性内容支撑着核心价值，类似于载体辅佐和保障药理活性的展现，核心与载体统一在药物的结构之中。

4 首创性和跟随性药物

基于靶标的新颖性可将创新药物分为两类，即首创性药物和跟随性药物。虽然都具有创新性，但起步点和涉及的技术范围却有所不同。

首创性药物（pioneering drug）是同类第一药物（first in class），其首创性在于靶标是全新的，创制过程往往回溯到化学生物学的靶标发现（discovery）与确证（validation），核心在于发现并确证靶标与疾病的因果关系。靶标蛋白的异常（缺失或增多，钝化或激活）与疾病的相关性不等于有因果关系，确证靶标为病理过程之因，诞生的药物是结成有治疗价值之果，是个复杂和反复验证的过程，从项目启动到药物上市后的应用，靶标确证贯穿始终，因而首创性药物风险巨大，也因此回报亦丰。

跟随性药物（follow-on drug）是指研制药物的作用靶标是已经确证的，是继首创药物之后的再创造。由于前人已发现和确证了靶标，所以省去了这一阶段的生物学研究。研发跟随性药物的目标应优胜于或至少不劣于首创药物，否则存在临床和市场风险，因为临床对同类药物的差异要求高，特点不明显的跟进性药物（me-too drug）生存空间窄小。跟随性药物是模拟性创新，关键是能否站到巨人肩

膀上的攀登，青出于蓝而胜于蓝。

没有后继跟进的优质药物可称作唯一药物（me-only drug），比较少见。经典药物阿司匹林，一百多年来经久不衰，没有同类产品问世，或许是因其结构与作用机制达到了极致。糖尿病治疗药二甲双胍也有“唯一”的特点。

5 分子的多样性、互补性和相似性

分子的多样性、互补性和相似性是构建和优化药物分子结构的策略与方法的基础。首创性药物的苗头或先导物多是经随机或虚拟筛选化合物库获得的。大容量的多样性结构的化合物库可提高命中率，天然活性物质和结构新颖的合成化合物确保结构的新颖性，提供全新结构的苗头分子和先导物；结构多样的大容量化合物库常是获取苗头和先导物的来源；先导化合物的结构修饰与优化，也以分子的多样性为前提。

药物与受体的分子识别和相互作用，是引发药理活性的原动力，分子识别是由药物与受体之间存在的互补性所驱动，互补性包括形状的适配、电性的互补和力场的契合等。酶与底物或抑制剂、受体与配体的相互作用，以及蛋白 - 蛋白相互作用，都是由双方形状、电性和化学基团的互补性所驱使。新药研究中常用基于受体结构的分子设计（SBDD），基于片段的药物发现（FBDD），分子对接和虚拟筛选等都是以互补性为理论根据的。

相似性原理是根据相似的化学结构具有相似、相近或相关的生物活性，因而相似性是基于配体结构进行分子设计的依据，也是先导物优化的基础。药物分子设计的许多原理，如电子等排、骨架迁越、优势结构、药效团、过渡态类似物、肽模拟物、定量构效关系、同位素置换物等都是以相似性为基础的。

6 本书的要点

本书编纂的 40 个药物发现案例，是以设计与构建药物的化学结构为主线来

阐述成功药物研发的轨迹。通过对不同的疾病、作用靶标与环节为目标，从不同来源发现苗头化合物或先导化合物（天然次生代谢产物、多肽、配体或底物、普筛），针对各自的状态与目标，阐述苗头→先导物→优化→候选物→上市过程中的分子结构的变迁。在由活性化合物转化成药物所走过的特定轨迹，每个药物具有不可复制性。回顾不同途径和风格的创制过程，加深对新药研发的理念、策略、途径和方法认识和活用，领悟成功的药物是怎样将药物化学的原理串联应用的。

本书取材于公开发表的文章或专利，未曾访问药物的原研者，以致对研发中的曲折、弯路、细节和轶事不得而知。阐述的成功之路只聚焦于药物化学，涉及的生物学内容也只是为结构设计与变换之需要。对临床研究和作用也只是一笔带过。所列的药物制备的流程图，未做深入的考察与研究。

本书的内容是在近几年以专栏《新药发现与研究实例简析》在《药学学报》刊登过的，内容和文字都是经药学专家审阅和《药学学报》编辑部精心编辑的。对此，表示深切的感谢。今编纂成册，得到学报编辑部郑爱莲、郭焕芳等编审的鼎力协助。笔者囿于有限的学识与资料，加之对生物学一知半解，临床的门外汉，因而在叙事中难免有不当之处，敬请识者指正。

笔者自 1958 年供职于中国医学科学院药物研究所，今恰逢建所 60 周年，谨以此献给我毕生工作过的地方。

郭宗儒

2018-08-22

目录

Ⅰ 以天然活性物质为先导物的药物研制 …… 1

1. 青蒿素类抗疟药的研制 …… 3
2. 从冬虫夏草到免疫调节药物芬戈莫德 …… 19
3. 源自根皮苷的降血糖药坎格列净 …… 27
4. 首创的降脂药物洛伐他汀 …… 31
5. 从生物碱到抗血栓药物沃拉帕沙 …… 38
6. 全合成催生的抗癌药物艾日布林 …… 45
7. 由山羊豆碱研制的二甲双胍 …… 56

Ⅱ 以内源性物质为先导物的药物研制 …… 61

8. 穿肠而过的治疗肠易激综合征药物依卢多林 …… 63
9. 底物十肽演化成抗丙肝药物特拉匹韦 …… 73
10. 底物六肽演化成抗丙肝药物西米匹韦 …… 79
11. 由组胺到抗溃疡药西咪替丁的理性设计 …… 88
12. 从 ATP 结构到心血管药物替格瑞洛的演化轨迹 …… 94

Ⅲ 基于作用机制的药物研制 …… 105

13. 模拟过渡态研制的 HIV 蛋白酶抑制剂“那韦”药物 …… 107
14. 基于靶标结构的理性设计扎那米韦和奥塞米韦 …… 118
15. 针对 HIV 整合酶首创药物雷特格韦 …… 129

Ⅳ 共价结合和配位结合的药物研制 …… 139

16. 百年老字号药物阿司匹林 …… 141

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

17. 含有机硼的抗肿瘤药物硼替佐米 …… 145
18. 含硼外用药他伐硼罗和克立硼罗的研制 …… 152

V 基于靶标结构的理性设计 …… 169

19. 化学生物学与药物化学相继研发的托伐替尼 …… 171
20. 基于代谢活化设计的抗丙肝药物索非布韦 …… 176
21. 选择性抑制 COX-2 的重磅药物塞来昔布 …… 184
22. 基于药效团和骨架迁越研发的艾瑞昔布 …… 198
23. 基于片段长成的黑色素瘤治疗药维罗非尼 …… 205
24. 基于骨架迁越研制的降血糖药阿格列汀 …… 210
25. 基于酶结构量体裁衣式研制的克唑替尼 …… 215

VI 经典药物化学方法创制的药物 …… 227

26. 治疗黑色素瘤的达拉非尼 …… 229
27. 模拟天然配体结构的抗过敏药孟鲁司特 …… 235
28. 由农药研发的新型抗菌药利奈唑胺 …… 243
29. 首创的 FXa 抑制剂利伐沙班 …… 256
30. 多维度优化的防治静脉栓塞药阿哌沙班 …… 262
31. 基于 QSAR 方法首创的诺氟沙星 …… 298
32. 结构类型不同的跟随性抗阿尔茨海默病药多奈哌齐 …… 308
33. 基于构效分析和试错反馈研制的首创药物维莫德吉 …… 314
34. 第一个蛋白 - 蛋白相互作用抑制剂 venetoclax …… 324
35. 作用于多靶标的抗肿瘤药物尼达尼布 …… 346
36. 首创的“跟随性”药物色瑞替尼的研制 …… 356
37. 活性与成药性多维优化的马拉韦罗 …… 366
38. 后来居上的降脂药阿托伐他汀 …… 375
39. 构效关系指导的首创药物托伐普坦 …… 389
40. 经典药物化学方法首创的氯沙坦 …… 403

I

以天然活性物质为先导物的药物研制

1. 青蒿素类抗疟药的研制

【导读要点】

20 世纪 70 年代，我国发现了青蒿素，继之发明了青蒿琥酯、蒿甲醚和二氢青蒿素等药物。这对全球范围的疟疾治疗，是一个划时代的变革与贡献，挽救了数以百万计患者的生命与健康。在特殊的历史时期以举国体制研制新药，这就决定了其难以复制的研发模式。在大海捞针式的筛选试验中，屠呦呦等从传统医药典籍中受到启发，首先发现分离出青蒿素并确定了它的抗疟活性，功不可没，开创了青蒿素药物治疗的新领域，因此她获得了 2015 年诺贝尔医学奖，当之无愧。接续的研究与开发，在结构确证、化学合成、结构优化、工艺研究和临床研究等各个环节，我国科学家同样做出了卓越贡献，成就了由青蒿素演化成临床新药——青蒿琥酯、二氢青蒿素和蒿甲醚，并在全球范围应用，在抗疟药物中占据着中心地位。本文拟从化学和药物化学视角，阐述从青蒿到发现青蒿素，从青蒿素的发现到发明蒿甲醚和青蒿琥酯等药物的简要历程。

1. 青蒿素的研究背景

1.1 举国体制研究抗疟药物

20 世纪 60 年代，美国发动侵略越南战争，当地疟疾肆虐，疟原虫对已有药物产生耐药，使战斗力严重减弱。中国应越南要求提供有效抗疟药物，我国政府决定在全国范围内研究新型抗疟药，遂于 1967 年 5 月 23 日成立了研究协作组，简称“523 任务”，涵盖 60 多个研究单位，500 多位研究人员。在由启动研究到临床实验和应用的整个研发过程，统一由“523 任务”调度，并非固定在一个研究单位中（张文虎 . 创新中的社会关系：围绕青蒿素的几个争论 . 自然辩证法通讯 .2009，

31：32-39）。

1.2 从中药和民间药寻找药物或先导物

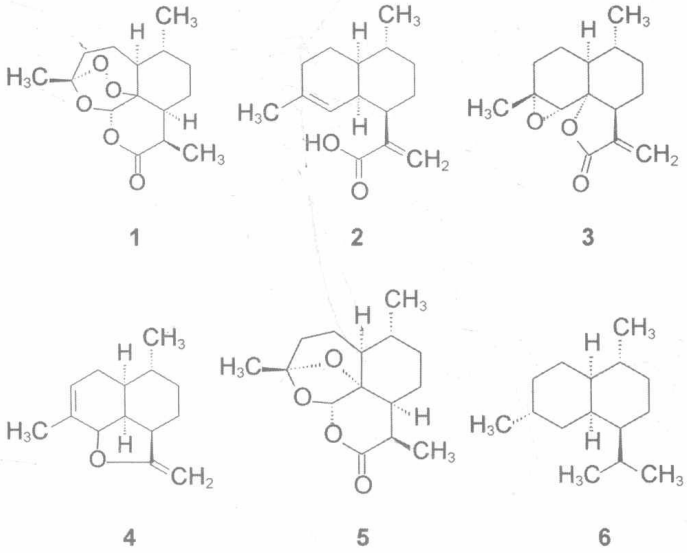
在“523 任务”的诸多研究项目中，有一个课题是“民间防治疟疾有效药物疗法的重点调查研究”，这个研究小组获得了许多苗头，例如从植物鹰爪分离出有效抗疟单体鹰爪甲素，从陵水暗罗中分离出暗罗素的金属化合物，对常山乙碱的结构改造，以及青蒿素等。

1.3 青蒿和青蒿素的发现

1969 年中国中医研究院中药研究所加入“中医中药专业组”。研究人员对中医药古籍中进行了数百种中草药单、复方搜集与筛选，余亚纲和顾国明发现青蒿呈现高频率（唐宋元明的医籍、本草和民间都曾提到有治疟作用）。通过广泛实验筛选，聚焦到青蒿的乙醇提取物，对疟原虫抑制率达到 60%～80%，虽然其活性的重复性差，但为后来研究提供了有价值的参考（李国桥等．青蒿素类抗疟药．北京：科学出版社，2015：3）。

屠呦呦从东晋葛洪《肘后备急方》阐述青蒿的用法得到了启发，“青蒿一握，以水二升渍，绞取汁，尽服之”，冷榨服用“绞汁”，悟出可能不宜高温加热的道理，并考虑到有效成分可能在亲脂部分，遂改用乙醚提取，于 1971 年 10 月在去除了酸性成分的中性提取物中，分离得到的白色固体对鼠疟原虫的抑制率达 100%。由绞汁联想低温提取，但由水浸的冷榨液（通常含有水溶性成分）怎样推论是脂溶性成分，文献中无从考证。不过选择乙醚为萃取剂，无疑是发现青蒿素、开辟青蒿素类药物治疗的关键一步。

用乙醚从黄花蒿分离出的倍半萜化合物除青蒿素（1, artemisinin）外，还鉴定了其他成分，有青蒿酸（2, arteannuic acid）、青蒿甲素（3, arteannuin A）、青蒿乙素（4, arteannuin B）、青蒿丙素（5, arteannuin C）和紫穗槐烯（6, amorphane）等。这些倍半萜除 2 是酸性化合物外，都是中性成分，色谱柱分离单体后确证了结构，但没有或只有很弱的抗疟活性（屠呦呦，倪慕云，钟裕容等．中药青蒿化学成分的研究．药学学报，1981，16：366-370）。



2. 确定青蒿素的化学结构

2.1 青蒿素的一般性质

青蒿素为白色针状结晶，熔点 151 ~ 153 ℃，元素分析和质谱表明分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$，不溶于水，溶于丙酮、乙醇、乙醚、石油醚和碱性水溶液中，NaOH 溶液滴定可消耗 1 摩尔当量。定性分析可氧化 $FeCl_2$ 或 NaI，呈现颜色反应，与三苯膦定量测定生成等摩尔量的氧化产物，提示青蒿素含有氧化性功能基。

2.2 谱学行为

紫外光谱未显示有芳环的共轭体系，红外光谱显示有 δ 内酯型的羰基峰，^{13}C 核磁共振谱表明有 15 个 C 原子信号，伯仲叔季碳分别为 3、4、5 和 3 个。其中一个季碳以羰基存在，另两个峰在低场 79.5 和 105 ppm，提示氧原子连于其上。在高场处的 5 个叔碳为二重峰。^{1}H 核磁谱在 5.68 ppm 处有单峰，表明具有 -O-CH-O- 片段。从倍半萜的生源推测含有共用 4 个氧原子的缩酮、缩醛和内酯结构，但难以归属第 5 个氧原子。

彼时（1975 年）中国医学科学院药物研究所的 523 组于德泉报告了另一抗疟活性成分鹰爪甲素的结构，是含有过氧键的化学成分（梁晓天，于德泉，吴伟良

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com