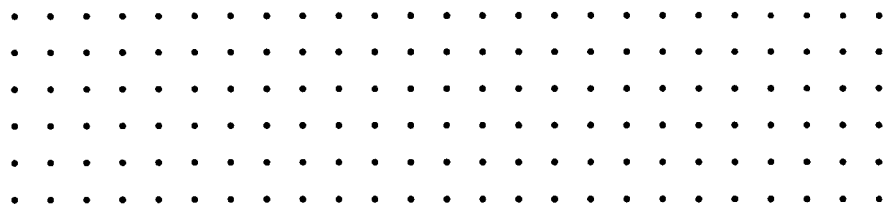


# Progress in Medicinal Chemistry

---

# 药物化学进展

5



---

● 主 编 彭司勋

● 副主编 赵守训 廖清江 尤启冬



化学工业出版社

生物·医药出版分社

# Progress in Medic<sup>U</sup> Chemistry

# 药物化学进展

# 5

- 主 编 彭司勋
- 副主编 赵守训 廖清江 尤启冬



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

·北 京·

本书是“药物化学进展”系列图书的第5部,该系列图书邀请国内药物化学和有关学科的专家从各自研究或熟悉的领域撰写具有前瞻性和指导性的文章,旨在反映新药研发领域上游研究的最新进展,为中国新药研发人员指出问题、阐明方法、提供思路。

本书共收录13篇文章,包括 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂分子合理设计、心脏 $M_3$ 受体、非肽类阿片受体 $\kappa$ 亚型选择性配基、分泌酶抑制剂治疗阿尔茨海默病、多巴胺 $D_3$ 受体选择性配体、周期素依赖性激酶抑制剂、以蛋白酪氨酸激酶为靶点的小分子抗肿瘤药物、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、DNA胞嘧啶5位甲基转移酶及其抑制剂、趋化因子受体作为药物靶点、治疗性抗体药物、NO供体型心血管药物的研究进展以及定量构效关系的现况。

本书适合于从事新药研发的人员阅读参考,同时也可作为相关专业高年级本科生、研究生的教学参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物化学进展(5)/彭司勋主编. —北京:化学工业出版社,2007.5  
ISBN 978-7-122-00323-2

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-研究-进展-世界  
IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第060043号

责任编辑:杨燕玲 孙小芳  
责任校对:陈 静

文字编辑:焦欣渝  
装帧设计:潘 峰

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社  
(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张19½ 彩插2 字数473千字 2007年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:65.00元

版权所有 违者必究

# 序 言

本卷共刊载 13 篇文章，其中心血管药物研究进展的 2 篇，中枢神经系统药物研究进展的 3 篇，抗肿瘤药物研究进展的 4 篇，肾上腺素能受体拮抗剂分子合理设计、趋化因子受体拮抗剂研究、定量构效关系研究、抗体药物研究的各 1 篇。

定量构效关系 (quantitative structure-activity relationships, QSAR) 用于药物的研究已有数十年的历史，自从 Hansch 方法和 Free-Wilson 方法提出以后，先后有多种参数及数学模型的出现，形成了 2D-QSAR 的研究格局。但由于 2D-QSAR 本身固有的缺陷，不能反映配体与受体在三维空间的作用，促使三维定量构效关系 (3D-QSAR) 的出现。3D-QSAR 方法一般均选用化合物的一个最低能量构象代表活性构象进行叠加。由于化合物，特别是结构柔性的化合物，可能有几个最低能量构象，选用构象进行叠加时可能出现任意性，会影响结果的可靠性。因此，出现三维以上的定量构效关系，包括四维、五维和六维定量构效关系。“定量构效关系的现况”一文对从 2D、3D 到 4D—6D 的 QSAR 研究方法进行了概括和总结，评述了各类方法的应用范围和优缺点。“ $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂分子合理设计的研究进展”是从另一个角度介绍了计算机辅助药物设计的新方法，结合  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体的分子生物学和结构生物学研究，以计算机为手段，开展基于配体的和基于结构的  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂的设计研究，对综合利用计算机方法开展多种形式相结合的药物设计研究有一个较为全面的介绍。

“心脏  $M_3$  受体研究的进展”对毒蕈碱型乙酰胆碱  $M_3$  受体的分布、 $M_3$  受体药理学特性、 $M_3$  受体亚型对心脏电生理的影响及  $M_3$  受体在充血性心力衰竭、缺血性心律失常等疾病的发生发展中所发挥的作用做了较为详细地介绍，这对药物化学家对心脏  $M_3$  受体病理生理功能的认识和以该受体为靶点开展心血管药物设计研究将有很大的帮助。“NO 供体型心血管药物研究的新进展”介绍了 NO 供体型心血管药物通过体内经酶或非酶作用释放 NO，达到舒张血管、调节血压，保护心血管的作用。

“非肽类阿片受体  $\kappa$  亚型选择性配基的研究进展”介绍了非肽类  $\kappa$  配基选择性作用于  $\kappa$  受体的化学本质和构效关系， $\kappa$  激动剂能够在保留强效镇痛的同时避免了典型阿片类药物所具有的成瘾性、呼吸抑制等严重不良反应，不存在滥用的可能，对指导设计和研究新型的、副作用小、无成瘾性的镇痛药物有很大的帮助。“分泌酶抑制剂治疗阿尔茨海默病研究进展”介绍了阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 病理的淀粉样蛋白假说，分泌酶水解  $\beta$ -淀粉样前体蛋白 (APP) 产生  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ )，过量的 A $\beta$  有很强的自聚性，在某些老化因素 (如过氧化物、兴奋性氨基酸、 $Ca^{2+}$  稳态失衡等) 的作用下聚合沉淀，在神经元间形成老年斑，引发一系列神经毒性，最终导致 AD 的产生。介绍了  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶的结构以及通过抑制该酶治疗 AD 的抑制剂研究进展。“多巴胺 D3 受体选择性配体研究进展”介绍了多巴胺 D3 受体作为药物治疗靶标在神经精神紊乱性疾病如帕金森

症、精神分裂症和药物成瘾与复吸、肾脏疾病和免疫调节等方面的应用。同时介绍了不同结构类型的 D3 R 选择性配体及其构效关系, 为进一步推动研究选择性和高亲和力的 D3 R 配体的设计与合成, 寻找新药提供基础。

“周期素依赖性激酶 (CDKS) 抑制剂的研究进展”介绍了 CDKS 在调控肿瘤细胞的增殖与死亡中所起的关键作用, 以及通过抑制 CDKS 来治疗肿瘤的价值和意义, CDKS 抑制剂可有效阻止癌细胞周期的进程从而抑制肿瘤细胞增生, 有望成为新一代的抗肿瘤药物。“以蛋白酪氨酸激酶为靶点的小分子抗肿瘤药物研究进展”一文介绍了蛋白酪氨酸激酶的结构、分类及其信号转导中的作用, 以及针对酪氨酸激酶的小分子抗肿瘤药物的设计和研究进展。“组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展”介绍了组蛋白去乙酰化酶的结构、分类、生理功能及与基因的表达与调控之间的关系, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂能够调控基因表达, 抑制细胞周期, 促进肿瘤细胞分化和/或凋亡, 是一类通过表观遗传机制调控病理条件下异常基因表达的新型的肿瘤治疗药物。通过该文的介绍可更深一步了解组蛋白去乙酰化酶各个亚型的生理功能以及在疾病发生发展中的作用, 对设计更有效的选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制剂具有指导意义。“DNA 胞嘧啶 5-甲基转移酶及其抑制剂的研究进展”介绍了在 DNA 胞嘧啶 5 位甲基转移酶 (DNMT) 的作用下, 将 S-腺苷-L-甲硫氨酸的甲基转移至胞嘧啶的 5 位碳原子上, 生成 5-甲基胞嘧啶。这与肿瘤发生、发展密切相关。文中还介绍了 DNMT 抑制剂的研究进展, DNMT 抑制剂的计算机辅助药物设计研究状况, 为今后寻找特异性的 DNMT 抑制剂提出发展的方向。

“趋化因子受体作为药物靶点的研究进展”介绍了趋化因子及其受体在多种疾病的病理生理中起着重要作用, 以趋化因子受体为靶点的拮抗剂药物研究已有多种药物进入临床试验, 在炎症性疾病和艾滋病的治疗上已进行了广泛的探索并取得了重大进展。“治疗性抗体药物研究进展”较为全面地介绍了抗体药物的制备、作用机制、药物代谢动力学、临床应用以及安全性等问题, 为认识和设计治疗性抗体药物提供了全面和详细的信息。

各位专家、教授从百忙中抽出时间, 认真地为本卷撰写稿件, 不少文章结合了作者自己的科学研究工作, 使本卷的出版更具权威性。我代表编写小组向大家表示衷心的感谢。

彭司勋

2007 年 5 月于中国药科大学

# 目 录

---

1	$\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂分子合理设计的研究进展 .....	1
	Progress in Rational Design for $\alpha_1$ -Adrenoceptor Antagonists	
	李敏勇 夏霖	
2	心脏 M <sub>3</sub> 受体研究的进展 .....	27
	Advances in the Study of Cardiac M <sub>3</sub> Receptor	
	刘艳 吕延杰 杨宝峰	
3	非肽类阿片受体 $\kappa$ 亚型选择性配基的研究进展 .....	39
	Current Trends of Non-peptide Ligand Studies Targeting on $\kappa$ Opioid Receptor	
	李炜 仇缓百	
4	分泌酶抑制剂治疗阿尔茨海默病研究进展 .....	60
	Progress in Discovery of Secretases Inhibitor to Treat Alzheimer's Disease	
	马兰萍 肖坤 沈竞康	
5	多巴胺 D <sub>3</sub> 受体选择性配体研究进展 .....	90
	Progress in Dopamine D <sub>3</sub> Receptor Selective Ligands	
	杨日芳 恽榴红	
6	周期素依赖性激酶抑制剂的研究进展 .....	109
	Progress of the Inhibitors of Cyclin Dependent Kinases	
	胡永洲 刘滔	
7	以蛋白酪氨酸激酶为靶点的小分子抗肿瘤药物研究进展 .....	136
	Progress in Small Molecule Antitumor Drugs Targeted to Protein Tyrosine Kinases	
	唐锋 殷晓进 华维一	
8	组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展 .....	167
	Progress in HDAC inhibitors	
	苏红 尤启冬	

9	DNA 胞嘧啶 5-甲基转移酶及其抑制剂的研究进展 .....	201
	Progress in the Research of DNA-Cytosine-C5 Methyltransferases and Their Inhibitors	
	郭 刚 刘 丹 郑朴荣 吕金玲 赵临襄	
10	趋化因子受体作为药物靶点的研究进展 .....	220
	Progress of Chemokine Receptors as Therapeutic Targets	
	郑长胜 陈立华 谢晶曦	
11	定量构效关系的现况 .....	242
	Current State of Quantitative Structure-Activity Relationships	
	李仁利	
12	治疗性抗体药物研究进展 .....	259
	Advance in Development of Therapeutic Antibodies	
	徐 晨 朱楨平	
13	NO 供体型心血管药物研究的新进展 .....	288
	Advances in the Research of NO-donating Cardiovascular Drugs	
	张奕华 季 晖 彭司勋	

# 1 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂分子合理设计的研究进展

## Progress in Rational Design for $\alpha_1$ -Adrenoceptor Antagonists

李敏勇 夏霖

1.1 合理药物设计概况 .....	1
1.2 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体概况 .....	2
1.2.1 $\alpha_1$ -AR 的亚型 .....	2
1.2.2 $\alpha_1$ -AR 的分子生物学和结构生物学研究 .....	3
1.3 基于配体的 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂设计 .....	6
1.3.1 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的定量构效关系研究 .....	7
1.3.2 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的药效团模型研究 .....	9
1.4 基于结构的 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂设计 .....	13
1.4.1 蛋白质三维结构的模拟 .....	13
1.4.2 $\alpha_1$ -AR 三维结构和结合方式的模拟 .....	14
1.4.3 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的虚拟筛选 .....	21
1.5 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子合理设计的发展前景 .....	22
参考文献 .....	23

### 1.1 合理药物设计概况

创新药物的研究开发涉及多个学科的综合运用和协调配合的庞大工作体系，也是一项相当耗时的工作，过程中常需消耗大量的人力与物力。就传统方法找寻药物而言，平均要合成 8000~10000 个化合物，经过药理、毒理和临床测试后才能获得一个新药，而这通常需花 10~15 年左右的时间和至少 3 亿~5 亿美元。造成这种状况的重要原因之一，就是新药的发现还缺乏成熟的理论，新药的研发仍然主要依赖经验和试验，因此，这种状况迫切需要通过发展、应用新的理论方法和技术予以改变。

药物的作用机制就是和体内的某个靶点（大多是蛋白质）作用，就如同钥匙与锁一般，特定的钥匙（药物分子）只与特定的锁（蛋白质）作用，且中间的作用是相当精密的，也就是说药物分子的形状若有一点差异可能就会造成活性很大的改变。因此，想办法了解蛋白质的结构并找出能与它特异性结合的小分子就成了药物化学家的工作。他们首先通过分子生物学与分子药理学研究找出在疾病中扮演重要角色的靶点；再采用结构生物学上的 X 射线衍射或 NMR 方法解出这个靶点的三维结构；接着，通过计算机辅助药物设计的方法观察这个靶点的三维结构，并找出在靶点结构中扮演重要角色的氨基酸或其他原子；根据这些氨基



酸的空间位置和特性去设计出能和这个靶点作用的一系列小分子, 并进行实验测试这些小分子的活性, 从中选出活性最高的那个小分子当作先导化合物; 再解析出这一系列小分子与标的物的结构去进行构效关系等方面的研究, 这样不断地调整小分子的结构直到得到最终的新药分子。由于在这个过程中, 每一个步骤都有其理论的支持, 因此这个过程可被称为是合理药物设计 (rational drug design)<sup>[1]</sup>。合理药物分子设计方法目前可以分两大类: 第一类称为基于配体的药物设计 (ligand-based drug design), 或称为间接药物设计 (indirect drug design); 另一类称为基于结构的药物设计 (structure-based drug design), 或称为直接药物设计 (direct drug design)<sup>[2]</sup>。

## 1.2 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体概况

### 1.2.1 $\alpha_1$ -AR 的亚型

在过去的几十年里,  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体 ( $\alpha_1$ -AR) 的多样性在分子和药理水平上都得到了诠释。在分子水平上, 目前已经发现并克隆了人类  $\alpha_1$ -AR 受体的三种亚型:  $\alpha_{1a}$ 、 $\alpha_{1b}$  和  $\alpha_{1d}$ , 在药理学上则对应为  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  和  $\alpha_{1D}$ <sup>[3]</sup>。三种亚型的 mRNA 都被发现在人类的前列腺中, 但以  $\alpha_{1a}$ -AR 的含量为最高。此外, 由去甲肾上腺素或苯肾上腺素诱导的人类前列腺收缩也被证实与  $\alpha_{1a}$ -AR 亚型的拮抗结合有关<sup>[4]</sup>。 $\alpha_1$ -AR 各亚型受体的特征见表 1-1。

表 1-1  $\alpha_1$ -AR 亚型的特征

命 名	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$
曾用名	$\alpha_{1a}, \alpha_{1c}$		
功能	介导大鼠输精管收缩; 调控血压	介导大鼠脾脏收缩; 调控血压; 介导大鼠尾静脉收缩	介导大鼠大动脉收缩
G-蛋白	$G_{q/11}$	$G_{q/11}$	$G_{q/11}$
Potency order	NE $\geq$ Epi	NE = Epi	NE = Epi
选择性激动剂	A-61603		
选择性拮抗剂	Silodosin Niguldipine	AH-1100OA	BMY-7378
氨基酸残基数量	466	519	572
基因	ADRA1C	ADRA1B	ADRA1D
染色体	8	5	20

目前运用药理学手段研究不同组织的  $\alpha_1$ -AR 作用及存在的亚型具有一定的难度, 因为这在很大程度上依赖于所用工具药 (激动剂和拮抗剂) 的选择性, 并且  $\alpha_1$ -AR 及其亚型的三维结构以及具有的药理活性尚未完全阐明, 致使目前对于  $\alpha_1$ -AR 的研究停滞不前。更为重要的是,  $\alpha_{1A}$ -AR 亚型选择性拮抗剂虽然在活性和亚型选择性方面较以前有了很大的改善, 但在功能选择性 (组织选择性、尿道选择性) 方面仍有很多工作要做, 因此至今仍未有一个真正意义上双重活性都令人满意的化合物出现; 至于  $\alpha_{1B}$ -AR 亚型选择性拮抗剂目前不仅化合物少, 结构类型简单, 而且至今还未有一个好的工具药分子;  $\alpha_{1D}$ -AR 亚型选择性拮抗剂也存在与  $\alpha_{1B}$ -AR 亚型拮抗剂类似现状, 就目前的文献报道也仅有几个化合物, 因此, 其研究前景十分广阔。

### 1.2.2 $\alpha_1$ -AR 的分子生物学和结构生物学研究

$\alpha_1$ -AR 三种亚型的氨基末端均位于细胞外，并拥有一些 N 连接的糖基化位点，氨基末端的长度有显著的不同 ( $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  和  $\alpha_{1D}$  的分别为 25 个、42 个和 90 个氨基酸)。  $\alpha_{1D}$ -AR 较长的氨基末端可能限制了蛋白质的翻译和插入过程，因为尽管  $\alpha_{1D}$ -AR 的 mRNA 较丰富，但表达在质膜的量却远少于其他两种亚型。三种亚型的羧基末端均位于细胞内，并拥有一些丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化的位点，在这些位点的蛋白质矫正与受体的脱敏作用有关。

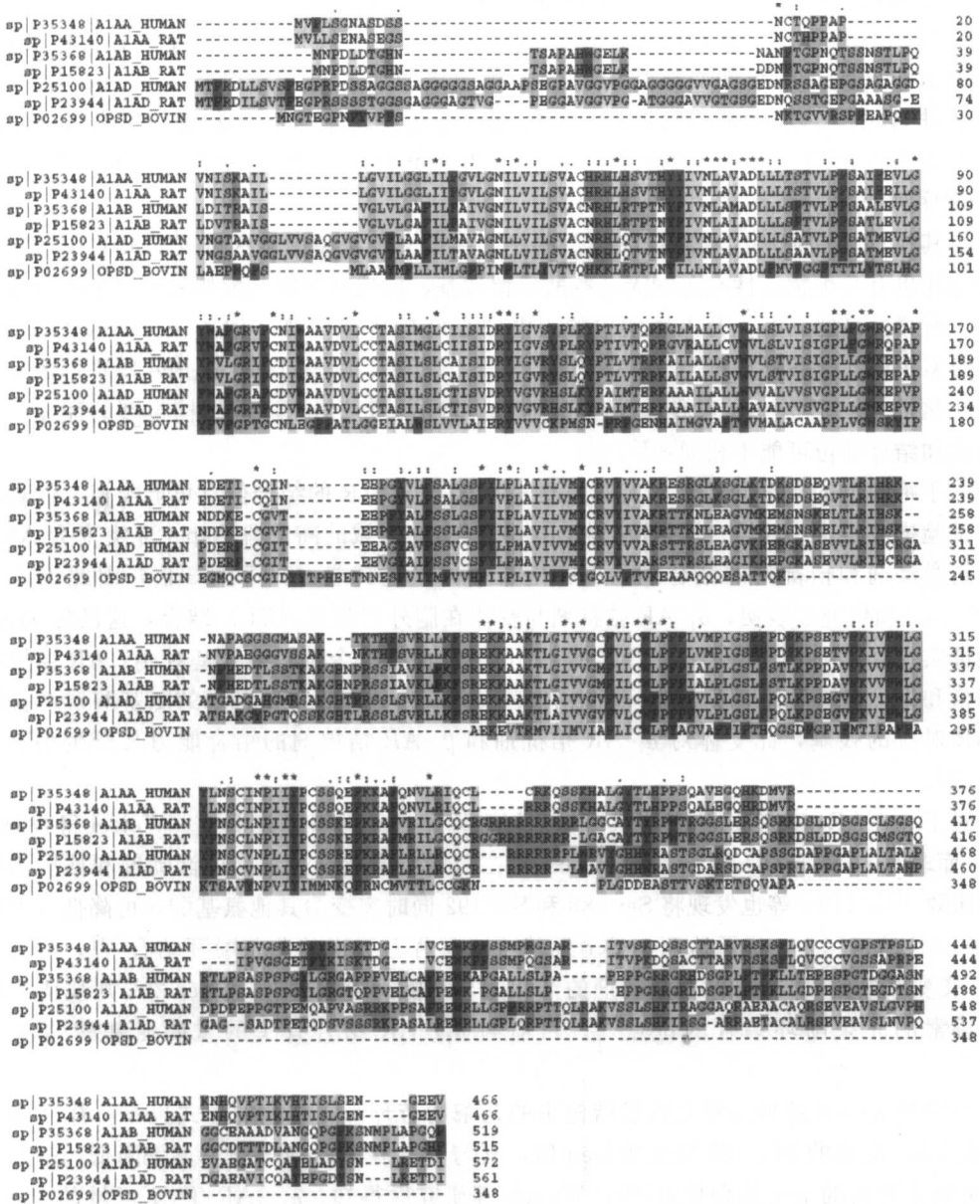


图 1-1 人类和大鼠的  $\alpha_{1A}$ -AR、 $\alpha_{1B}$ -AR 和  $\alpha_{1D}$ -AR 氨基酸序列与牛视紫红质的序列比对 (见文后彩图)

三种亚型羧基末端的氨基酸序列同源性较小, 但该区域大约都在第七个跨膜螺旋末端第 16 个氨基酸有一个保守的半胱氨酸残基, 可能与翻译后的硫酯化过程有关。 $\alpha_1$ -AR 的七个跨膜螺旋 (区域) 由 3 个细胞内和 2 个细胞外的回环结构相连接, 这些回环的氨基酸尽管有所不同, 但长度基本相似, 第一个和第二个膜外回环均含有一个半胱氨酸残基, 半胱氨酸残基在所有的 G-蛋白偶联受体中均是高度保守的, 由于它涉及二硫键的形成, 因此对于蛋白质的折叠、磷酸化及在质膜中的表达非常关键, 这已经在  $\alpha_{1B}$ -AR 的研究中得到证明。与其他的 G-蛋白偶联受体一样,  $\alpha_1$ -AR 的第二个和第三个细胞内回环结构可能涉及通过与偶联的 G-蛋白作用产生信号传导。Zhong 等研究发现, 第五个跨膜区域和第三个膜外回环的部分区域对亚型选择性拮抗剂的结合是至关重要的, 位于第五个跨膜区的膜外回环结构的三个相连接的残基显示对维持  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的高亲和力非常关键。这些都表明,  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂可能在受体的跨膜表面与受体结合, 而激动剂可能是在跨膜区的深处结合<sup>[3]</sup>。图 1-1 为人类和大鼠的  $\alpha_{1A}$ -AR、 $\alpha_{1B}$ -AR 和  $\alpha_{1D}$ -AR 氨基酸序列与牛视紫红质的序列比对图。

与其他 G 蛋白偶联生物胺受体类似的是, 在第三个跨膜螺旋区域 (TM3) 中, 肾上腺素能受体也有与生物活性有关的天冬氨酸保留残基, 此残基可能与配体的正电中心形成氢键结合。有突变试验证实, 肾上腺素中的正电中心可与  $\beta_2$ -ARTM3 中的保留 Asp 残基结合, 肾上腺素中的儿茶酚环还可与  $\beta_2$ -AR TM5 的 Ser 残基, 以及 TM7 的 Phe 残基形成  $\pi$ - $\pi$  结合<sup>[5]</sup>。因此, 对于  $\alpha_1$ -AR 家族, 也存在类似的情况, 但是对于不同结构类型的配体, 其结合方式和结合部位可能不相同<sup>[6,7]</sup>。

由于跨膜区的高度同源性, 人们推测  $\alpha_1$ -AR 与  $\beta_2$ -AR 的结合位点可能类似, 但是位点突变试验推翻了这一假设。据报道, 将  $\alpha_{1B}$ -AR TM3 区域的高保留 Asp 125 突变为 Ala 后, 对其与激动剂和拮抗剂的结合能力有一定影响, 但是其能力只下降 3 倍, 因此无显著差异<sup>[8,9]</sup>。此项研究还表明,  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂与受体在胞外回环区 (EL) 结合, 这已经 Zhao 等试验证实<sup>[10]</sup>。Zhao 等还发现, TM5 的 EL 区域上面有三个氨基酸残基对  $\alpha_{1A}$ -AR 拮抗剂具有高亲和力, 但随后他们发表的一篇文章表明, 将  $\beta_2$ -AR 的回环区中的氨基酸残基替换为  $\alpha_1$ -AR 对应的残基, 此受体对  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂和  $\beta_2$ -AR 拮抗剂的结合能力与野生型  $\beta_2$ -AR 相当<sup>[11]</sup>。

对于  $\alpha_{1A}$ -AR, 突变试验表明其 TM5 上的两个 Ser 残基比较重要。Wetzel 等发现 Ser 192, 而非 Ser 188, 对不同于 Niguldipine 等二氢吡啶类化合物结构的激动剂和拮抗剂结合非常重要<sup>[12]</sup>。Hwa 等也发现将 Ser 188 和 Ser 192 同时突变为其他氨基酸, 可降低肾上腺素对  $\alpha_{1A}$ -AR 的亲和力, 提示这两个 Ser 残基可能与肾上腺素的儿茶酚环结合<sup>[13]</sup>。对于  $\alpha_{1B}$ -AR, 突变结果证明 Ser 208 对激动剂的亲和力与功能无影响<sup>[14]</sup>, 而 Ser 207 则被认为是与肾上腺素的儿茶酚环结合的位点<sup>[8]</sup>。目前与  $\alpha_{1A}$ -AR 结合有关的重要氨基酸残基见图 1-2<sup>[15]</sup>。

不同的  $\alpha_1$ -AR 亚型与肾上腺素结构中的儿茶酚芳环  $\pi$ - $\pi$  结合的形式也不一样。将  $\alpha_{1A}$ -AR 在 TM5 区域的 Phe 193 突变为 Leu 后, 其与肾上腺素的结合能力显著降低, 表示 Phe 193 可能为重要的  $\pi$ - $\pi$  结合位点<sup>[12]</sup>。Waugh 等研究后得知,  $\alpha_{1A}$ -AR TM7 区域的 Phe 308 与 Phe 312 突变为其他氨基酸后,  $\alpha_{1A}$ -AR 与其拮抗剂 [如 WB-4101、BMY-7378、(+)-Niguldipine、5-Methylurapidil 等] 的结合能力显著降低 4~200 倍, 但与苯乙胺类激动剂

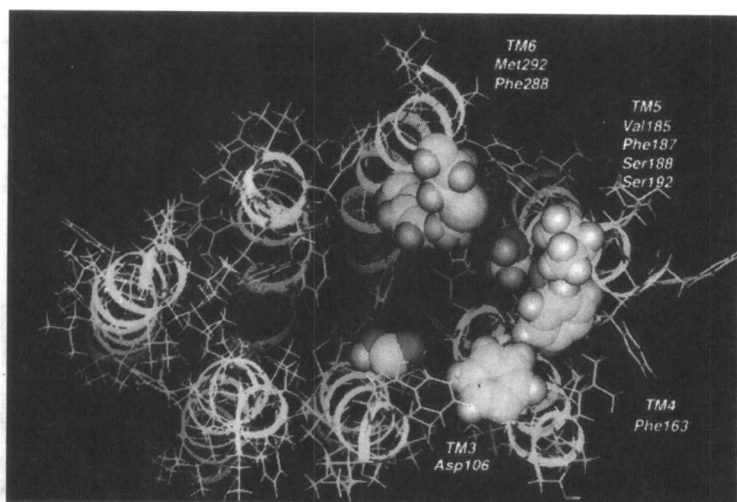


图 1-2  $\alpha_{1A}$ -AR 中结合有关的重要氨基酸残基 (见文后彩图)

(如 Epinephrine, Methoxamine 和 Phenylephrine) 的亲合力无显著变化, 这预示着 Phe 308 与 Phe 312 可能为又一个  $\alpha_{1A}$ -AR 拮抗剂重要的  $\pi$ - $\pi$  结合位点<sup>[16]</sup>。

对于  $\alpha_{1B}$ -AR, Chen 等经突变实验证明 TM6 区域的 Phe 310 也可能是儿茶酚环的  $\pi$ - $\pi$  结合位点, 另外 Phe 311 和 Phe 303 和 Tyr 348 也可能与结合有关<sup>[17]</sup>。他们推测  $\alpha_{1B}$ -AR 与肾上腺素的结合方式如图 1-3 所示。

此外,  $\alpha_1$ -AR 结构中还有许多重要的氨基酸残基对于配体-受体复合物的形成具有重要作用, 比如对于  $\alpha_{1B}$ -AR, 其 TM5 区域的 Tyr 203 与 TM7 区域的 Tyr 338 等, 这些氨基酸残基虽然不直接与激动剂结合, 但是它们对于保持受体结构起着非常重要的作用<sup>[8]</sup>。突变试验还证明,  $\alpha_{1B}$ -

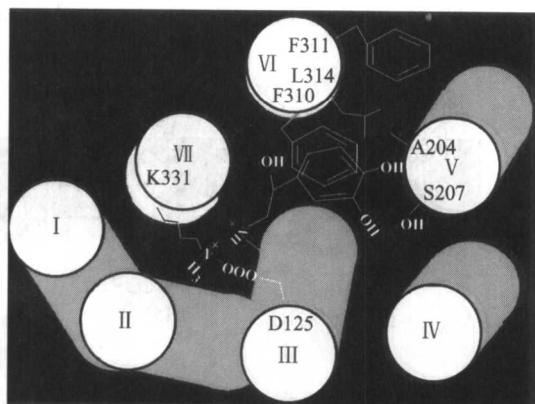


图 1-3 Chen 等推测的  $\alpha_{1B}$ -AR 与肾上腺素的结合方式

AR 中的三个碱性氨基酸残基, 分别是胞外回环区 IL3 上的 Arg 254 与 Lys 258、TM6 上面的 Lys 291, 可以显著干扰受体介导的肌醇磷酸化过程; 另外还有两个疏水性氨基酸残基, 分别是 IL2 上面的 Val 147 与 Leu 151, 可以显著影响受体的功能<sup>[18]</sup>。Greasley 等经突变实验后得知,  $\alpha_{1B}$ -AR 中的 Arg 143 和 Glu 289 之间存在盐桥, 计算模拟的结构也支持这一结论<sup>[19]</sup>, 其模拟结构见图 1-4。

此外, 有人认为  $\alpha_{1B}$ -AR 中的 Asp 125 和 Ser 207 可能与儿茶酚胺的结合有关, Asp 142、Arg 143、Glu 289 和 Ala 293 可能与  $\alpha_{1B}$ -AR 受体的激活有关, 而 Leu 151、Arg 254、Lys 258 和 Phe 303 可能与 Gq 蛋白的偶联相关<sup>[20,21]</sup>。 $\alpha_{1B}$ -AR 中重要的功能性氨基酸残基见图 1-5。

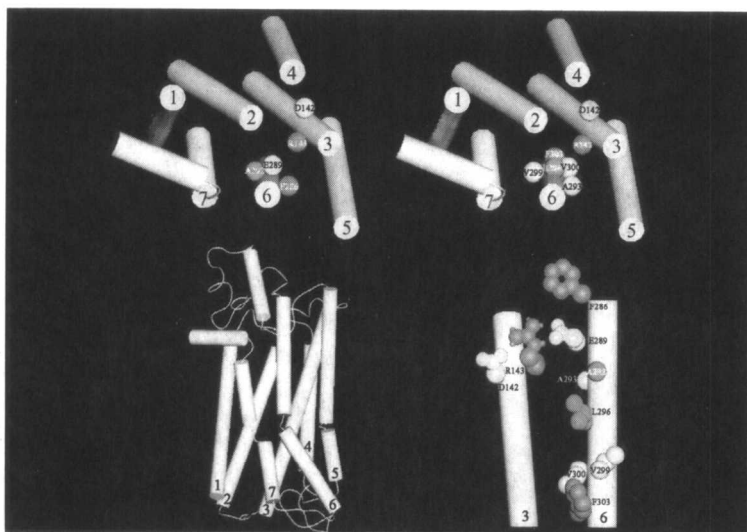


图 1-4 Greasley 等对  $\alpha_{1B}$ -AR 的突变实验和计算模拟结果 (见文后彩图)

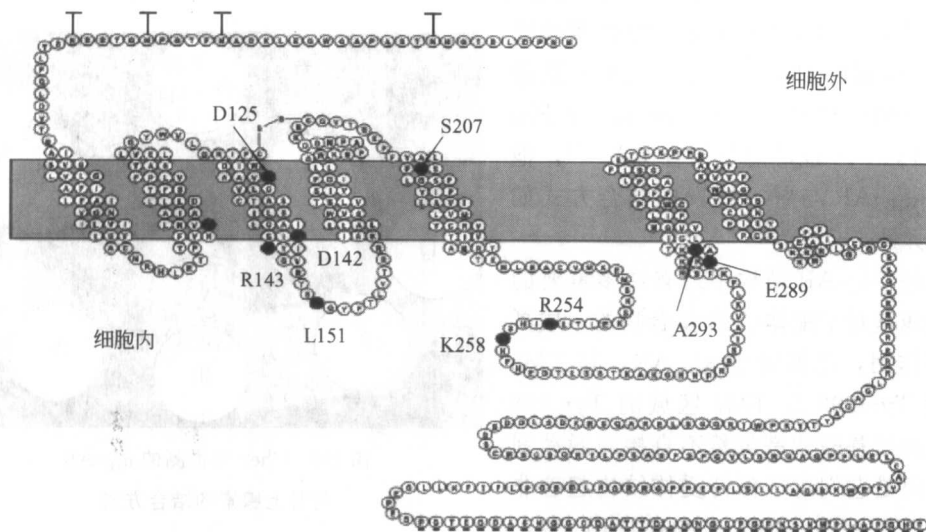


图 1-5  $\alpha_{1B}$ -AR 中重要的功能性氨基酸残基

### 1.3 基于配体的 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂设计

由于  $\alpha_1$ -AR 属于 G 蛋白偶联受体, 其受体结构方面的知识相当缺乏, 再加上  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子的结构存在多样性, 因此从配体结构的角度进行  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子设计成为此类化合物合理设计的主要内容。目前, 对  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂进行基于配体结构的分子设计主要借助于 QSAR 和药效团构建进行<sup>[22]</sup>。

### 1.3.1 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的定量构效关系研究

定量构效关系 (QSAR) 是一种借助分子的理化性质参数或结构参数, 以数学和统计学手段定量研究有机小分子与生物大分子相互作用以及有机小分子在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等生理相关性质的方法。定量构效关系研究是人类最早的合理药物设计方法之一, 广泛应用于药物、农药、化学毒剂等生物活性分子的设计, 具有计算量小、预测能力好等优点<sup>[23]</sup>。在受体结构未知的情况下, 定量构效关系方法是最准确和有效的进行药物设计的方法, 根据 QSAR 计算结果的指导, 药物化学家可以更有目的地对生理活性物质进行结构改造。在对  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的结构修饰和改造上, QSAR 发挥着重要的作用。

Menziani 等采用 CODESSA (Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis) 算法对 38 个  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂进行了 2D-QSAR 研究, 并采用 9 个  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子对构建的 QSAR 方程进行验证, 证实了此方程的可靠性<sup>[24]</sup>。

Cinone 等采用 CoMFA 对哌嗪酮类的 32 个  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂进行了 3D-QSAR 研究, 所得模型经偏最小二乘法回归后, 得到的统计学参数显示此模型相关性较好, 具有一定的预测能力<sup>[25]</sup>。图 1-6 显示了 CoMFA 的立体场等势图 (上) 和静电场等势图 (下)。在立体场等势图中, 红色区域表示小体积取代基将有利于化合物活性的增加, 而绿色区域则表示大体积取代基有利于活性的提高; 在静电场等势图中, 白色区域表示负电荷增加活性将提高, 紫色区域则正电荷增加活性将提高。

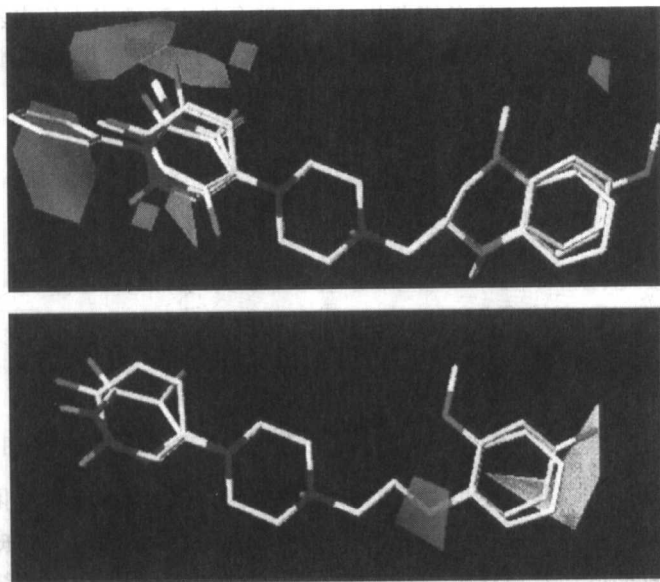


图 1-6 Cinone 的 CoMFA 立体场等势图和静电场等势图 (见文后彩图)

笔者实验室方浩等曾经采用 CoMFA 对本小组研制的, 正在进行临床研究的一类抗高血压新药 DDPH 及其衍生物进行了三维定量构效关系研究。笔者以 DDPH 单晶结构为模板, 比较了不同的计算电荷的方法和网格设置对构建 CoMFA 方程的影响。研究结果显示, 立体场比静电场对活性的贡献更大, 该方程不仅可以帮助推测药物与受体的结合方式, 还可以定量预测结构相近的类似物药效强度, 并为设计、合成新的  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂提供了理论依据<sup>[26]</sup>。

笔者还曾经采用自组织分子场分析法 (SOMFA) 这一新的三维定量构效关系方法对一系列  $\alpha_{1A}$ -AR 拮抗剂进行了构效关系研究, 实验对象为 Niguldipine 等 50 个二氢吡啶类化合物, 所得模型的相关性比较令人满意。笔者又采用此模型对另外 13 个二氢吡啶类化合物活性进行了预测, 所得结果与实验数据比较吻合, 从而进一步验证了此模型的可靠性<sup>[27]</sup>。SOMFA 分析结果显示, 立体场和静电场对构效方程的贡献分别为 30% 和 70%, 这表明静电场对二氢吡啶类化合物  $\alpha_{1A}$ -AR 拮抗活性的贡献要强于立体场的贡献, 并且起主导作用。以化合物 1-1 为参照分子的 SOMFA 静电场系数等势图见图 1-7。

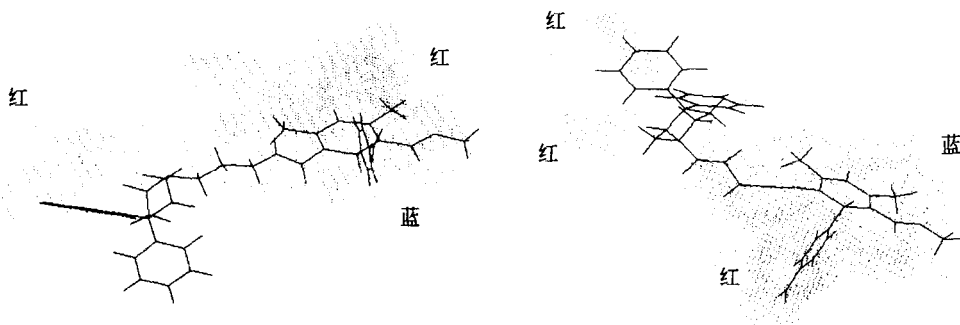


图 1-7 二氢吡啶类化合物 SOMFA 静电场系数等势图 (见文后彩图)

图 1-7 中实线代表化合物骨架, 红色和蓝色虚点代表围绕在模板分子周围静电场对化合物的影响, 红色虚点表示引入正电基团对化合物活性有利, 或者引入负电基团对化合物活性不利; 蓝色虚点表示引入负电基团对化合物活性有利, 或者引入正电基团对化合物活性不利。二氢吡啶类化合物 SOMFA 立体场系数等势图见图 1-8。

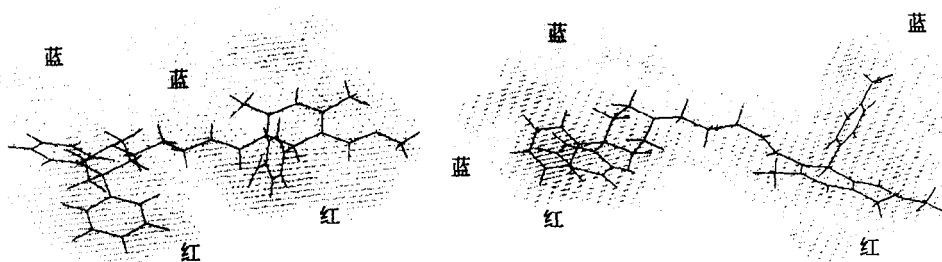


图 1-8 二氢吡啶类化合物 SOMFA 立体场系数等势图 (见文后彩图)

在立体等势图中, 红色和蓝色虚点代表围绕在模板分子周围立体场对化合物的影响, 增加红色虚点或减少蓝色虚点的取代基空间体积将有利于该类化合物活性的提高, 而减少红色虚点或增加蓝色虚点的取代基体积将不利于该类化合物的生物活性。以上结果将为我们今后设计生物活性更好、选择性更强的  $\alpha_{1A}$ -AR 拮抗剂提供一定的理论参考依据。

根据构效关系分析得到的结果, 本实验室的吴斌等设计合成了一系列共 17 个 1-(5-甲基-2-苯并噁唑甲基)-4-(2-取代芳氧乙基)哌嗪类化合物, 初步药理活性测试结果证明该类化合物具有一定的  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性。笔者采用 SOMFA 对这些化合物的结构及其活性进行了 3D-QSAR 分析, 所得结果在统计学上具有很好的相关性<sup>[28]</sup>; 另外还用合理药物设计的方法设计合成了一系列 N-取代-3-吡啶乙酰胺类化合物, 初步活性筛选结果证实该类化合物同

样具有较好的  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性, 采用 SOMFA 对此类化合物进行 3D-QSAR 分析结果, 当此类化合物与  $\alpha_1$ -AR 结合时, 立体作用强于静电作用。以上结果将为我们设计生物活性更好、选择性更强的苯基哌嗪类化合物提供一定的理论参考依据。这些化合物的  $\alpha_1$ -AR 亚型选择性及尿道选择性方面的研究工作正在进之中<sup>[29]</sup>。

### 1.3.2 $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的药效团模型研究

药效团是指药物分子与受体结合时起重要作用的特征原子(氧原子、氮原子等)或基团(疏水基团、芳环、氢键给体、氢键受体等), 这些原子或基团与它们之间的空间距离限制便构成了药效团。在得到药效团模型后, 即可以此为提问结构的模板, 搜寻现有的小分子数据库, 虚拟筛选出符合药效团要求的其他分子, 进行药理测试。在受体生物大分子三维结果未知的情况下, 有了药效团, 即可以比较活性分子和无活性分子的构象和体积, 从而获得受体与药物结合时的结构信息, 以便进行必要的合理药物分子设计<sup>[30]</sup>。目前采用药效团模型对  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂进行合理药物设计方面的研究较多。

Barbaro 等曾经对  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂的功效团进行了构建, 他们采用 Catalyst/HypoGen 对他们自己设计合成的 14 个  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子及其活性进行研究, 得出如图 1-9 所示药效团模型<sup>[31]</sup>:

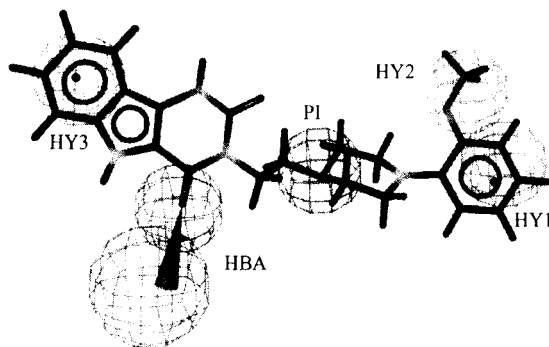
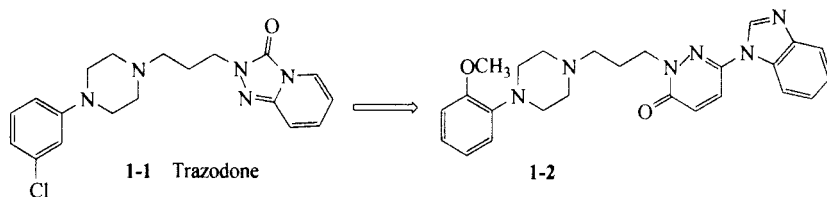


图 1-9 Barbaro 的  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂分子药效团模型

此药效团模型由 1 个氢键受体 (HBA)、1 个正电中心 (PI) 和 3 个疏水基团 (HY) 组成, 其中 PI 到 HBA 之间的距离为 0.562nm, PI 到三个疏水基团之间的距离分别为 0.669nm、0.617nm 和 0.978nm。

然后他们用此药效团模型对 NCI、MayBridge 等化合物库进行虚拟筛选, 从中筛选出 486 个化合物, 并将这些化合物进行药理测试, 药理测试结果表明其中绝大部分化合物具有  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性, 而且有 4 个化合物的  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性达到  $\mu\text{mol/L}$  级, 比如 Trazodone (1-1) 的  $K_i=220\text{nmol/L}$ 。



在随后的工作中, 他们对 Trazodone 进行结构修饰, 合成并药理筛选了一批化合物, 从中得到了许多活性更好的分子, 其中化合物 1-2 的  $K_i=6.5\text{nmol/L}$ <sup>[32]</sup>, 其与药效团模型的叠加结果见图 1-10。

他们还采用先前的药效团模型对 WB-4101(1-3) 进行了结构改造, 得到了化合物 1-4, 其  $\alpha_1$ -AR 亲和力  $K_i=16.5\text{nmol/L}$ <sup>[33]</sup>, 1-4 与药效团模型的叠加结果见图 1-11。



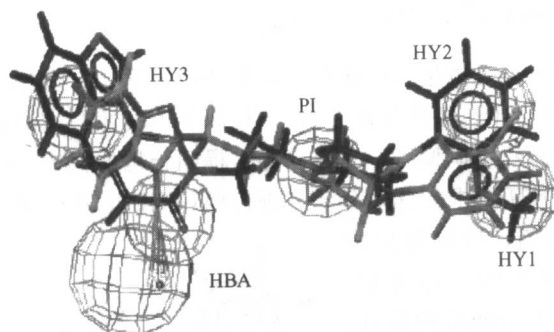
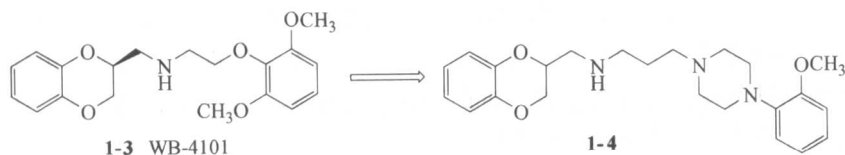


图 1-10 Trazodone (1-1) 和化合物 1-2 与 Barbaro 的  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团模型的叠加效果

本实验室方浩等曾用 Apex-3D 对 5 个尿道选择性  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂进行过研究<sup>[34]</sup>, 初步总结出尿道选择性  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团共有的一些基本特征, 它们均含有一个碱性中心 (N) 和芳环 (CRC), 还存在一个氢键位点 (HST), 如图 1-12。尿道选择性  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团模型各特性间的距离和角度如表 1-2。

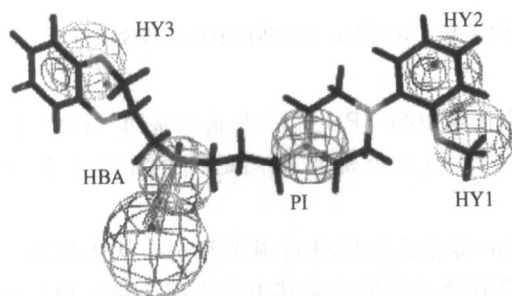


图 1-11 化合物 1-4 与 Barbaro 的  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团模型的叠加效果

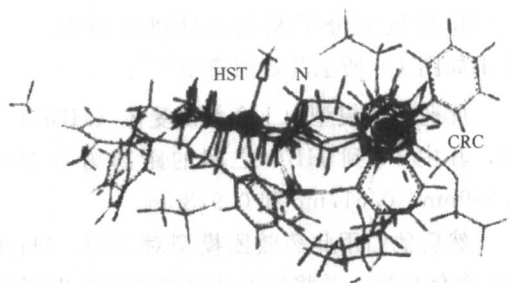


图 1-12 方浩的尿道选择性  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团模型

表 1-2 方浩的尿道选择性  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂药效团模型各特性间的距离/Å

特 性	N	CRC	HST
N	0	5.296~5.477	3.000
CRC	5.296~5.477	0	5.429~6.813
HST	3.000	5.429~6.813	0

注:  $1\text{Å}=0.1\text{nm}$ 。

在接下来的工作中, 笔者采用此药效团作为虚拟筛选模型, 对笔者实验室的所有化合物组成的虚拟化合物库以 3DFS 程序进行虚拟筛选, 结果发现了 1 个苯基哌嗪结构的化合物 1-5, 初步药理实验证明化合物 1-5 具有一定的  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性 ( $pA_2=7.07$ )。我们对此化合物进行了进一步的结构修饰, 设计合成了一批化合物, 药理筛选结果表明其中有三个化合物 (1-6, 1-7 和 1-8) 的  $\alpha_1$ -AR 拮抗活性超过了阳性对照药哌唑嗪 ( $pA_2=8.08$ ), 其  $pA_2$  值分别为 8.56、8.56 和 9.12<sup>[35]</sup>。