

创新药物发现 ——实践、过程和展望

DRUG DISCOVERY:
PRACTICES, PROCESSES,
AND PERSPECTIVES

[美] Jie Jack Li E. J. Corey 著 邓卫平 唐赞 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

创新药物发现

——实践、过程和展望

**Drug Discovery: Practices,
Processes, and Perspectives**

[美] Jie Jack Li E. J. Corey 著

邓卫平 唐 赟 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

创新药物发现:实践、过程和展望/(美)李(Li, J. J.), (美)科里(Corey, E. J.)著;邓卫平,唐赟译. —上海:华东理工大学出版社, 2016. 5

书名原文: Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives

ISBN 978-7-5628-4499-0

I. ①创… II. ①李… ②科… ③邓… ④唐… III. ①药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 033870 号

Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives/ Jie Jack Li and E. J. Corey

原著 ISBN: 978-0-470-94235-2

Copyright © 2013 by John Wiley & Sons, Inc.

All rights reserved. This translation published under license.

著作权合同登记号:图字 09-2014-506 号

Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

项目统筹/马夫娇

责任编辑/马夫娇

出版发行/华东理工大学出版社有限公司

地 址:上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话:021-64250306

网 址:press.ecust.edu.cn

邮 箱:zongbianban@ecustpress.cn

印 刷/山东鸿君杰文化发展有限公司印刷

开 本/710 mm × 1000 mm 1/16

印 张/33

字 数/777 千字

版 次/2016 年 5 月第 1 版

印 次/2016 年 5 月第 1 次

定 价/168.00 元

版权所有 侵权必究

译者序

2007年由我和中国科学院上海有机化学研究所的游书力研究员共同完成了《药物考——发明之道》的翻译和出版工作,该译著的出版很快获得了国内从事药物研究与开发的研究人员、研究生和高年级本科生的广泛关注和好评。

但美中不足的是,该译著注重叙述药物发现的历史,以及一些重要药物发现背后令人深思的故事,而对当前创新药物研究的方法,重要疾病新药发现的现状、主要方向和未来发展趋势等内容涉及较少。而这些知识,恰恰是目前国内高等院校药学相关研究生教育所需要的,但是从目前国内制药领域相关的研究生教材中,又很难找到能够教授这些知识的书籍。当我仔细阅读美国旧金山大学的李杰教授(Jie Jack Li)和哈佛大学诺贝尔化学奖获得者 E. J. Corey 教授共同编著的新书“Drug Discovery: Practices, Processes and Perspectives”后,我知道这正是我一直在寻找的那本书。

本书由 Jack Li 和一些在国际制药大公司中的资深药物化学研究人员一起编写而成,而且在内容的选择上也很有特色。该书的主要内容分三个部分,即药物发展史(第1章)、与药物发现相关的生物学背景知识(第2~4章)、针对主流疾病的治疗药物类型和发展趋势(第5~11章)。尤其需要说明的是,本书在章节编排上与目前国内主流研究生和高年级本科生的教材有一定的相似之处,均是以不同类型疾病的治疗药物作为主要依据,这样的编排易于国内的学生和研究人员阅读理解。同时,本书以独立的三章内容介绍了与药物发现相关的生物学背景知识,以便化学背景的药物研究人员也能在最短的时间内了解和掌握创新药物研究的一些基本知识、概念和方法。更为重要的是,在进一步深入阅读后你就会发现,本书内容全面却不繁杂,同时一些药物发展的历史事件穿插其中,使之具有很高的阅读性。最关键的是,本书编写人员均是各自领域的资深研究人员,能在把握创新药物的发现这一主线来叙述的同时,结合自己对该领域发展趋势的想法,具有很高的权威性。综上所述,该书非常适合制药相关专业的研究生用于创新药物研究领域知识的学习,同时也可以作为制药相关专业高年级本科生的学习参考书。同时正如原作者在序言中所说,本书也可以作为所有刚从事创新药物研究领域的专业人员以及有一定经验的高级药物化学研究人员知识拓展的参考书。

本书出版过程中得到了余星昕副教授,以及杨武林、刘飏子、杨小清、王晨浩、顾勃琦、唐斐斐、葛理石、安心兰、朱明玉、秦文静、邓华、温敏、顾世恺、陈英杰、蔡金亚、张娟、程涛、李俊豪等研究生的大力协助,在此一并表示衷心感谢。

本书涉及与药学领域相关的众多交叉学科知识,并涉及了世界上很多国家的人名、地名和一些历史事件,尽管我们已经作了很大的努力,但受本人水平所限,尚存在一些疏漏和不当之处,敬请广大读者批评指正。

邓卫平,唐赟

2016年2月于华东理工大学药学院

前 言

本书面向的主要读者是药物研发领域的科研工作者们,特别是刚刚从事药物化学研究的化学家们。在学术界,我们中的大部分人都被培养成为有机合成化学家,没有或仅有一点点药物化学知识,通常需要经过数年的实践工作来学习药物发现的过程规律。本书由不同药物研发领域的专家根据自己在相关领域丰富的研究经验和实践所撰写,能够迅速启发我们对药物发现的整体认识,即便是经验丰富的药物化学家们和工艺化学家们也能从中获益。

本书的作者都是来自国际著名制药公司的一流权威专家,感谢他们对各自疾病治疗药物研究领域的发展和未来趋势的总结及编写所付出的心血。制药工业正在经历一个日新月异的时代,希望本书能够帮助药物研发领域的科研工作者们了解创新药物发现中的实践、发展过程及未来展望。

Jack Li 和 E. J. Corey

2012 年 8 月 1 日

目 录

第1章 药物发现史	1
1.1 概述	1
1.2 抗菌药物	1
1.2.1 李斯特和石炭酸	1
1.2.2 埃尔利希博士的魔术子弹	2
1.2.3 多马克和磺胺药物	2
1.2.4 弗莱明、弗洛里、钱恩和青霉素	3
1.2.5 瓦克斯曼、斯卡兹和链霉素	4
1.2.6 达伽、柯诺瓦和四环素	4
1.2.7 喹诺酮类和利奈唑胺	5
1.3 癌症药物	6
1.3.1 癌症的起源	6
1.3.2 化疗	6
1.3.3 激素治疗	8
1.3.4 小分子蛋白激酶抑制剂	9
1.4 心血管药物	10
1.4.1 维特宁和洋地黄	10
1.4.2 索伯雷、诺贝尔和硝酸甘油	11
1.4.3 沃格尔和利尿剂	11
1.4.4 蛇毒和血管紧张素转化酶抑制剂	12
1.4.5 布莱克和 β -受体阻断剂	13
1.4.6 肾素抑制剂	14
1.4.7 弗兰克斯泰因和钙离子阻断剂	14
1.4.8 血液稀释剂,从肝素到氯吡格雷	15
1.5 胆固醇药物	17
1.5.1 早期的胆固醇药物:烟酸和贝特类药物	17
1.5.2 远藤彰、美伐他汀和普伐他汀	17
1.5.3 默克的美降脂和舒降之	18
1.5.4 来适可、立普妥、拜可和可定	19
1.5.5 依泽替米贝和维多灵	20

1.6 中枢神经系统药物	21
1.6.1 斯顿巴赫、安定和小型镇静剂	21
1.6.2 抗抑郁药	22
1.6.3 抗精神病药	23
1.6.4 癫痫及躁郁症药物	25
1.7 抗炎药物	26
1.7.1 可的松	26
1.7.2 非甾体抗炎药	27
1.7.3 抗哮喘药	28
1.8 抗溃疡药物	30
1.8.1 詹姆斯布莱克和泰胃美的发现	30
1.8.2 善胃得、信法定和爱希	31
1.8.3 洛赛克和耐信	31
1.9 抗病毒药物	33
1.9.1 抗流感药	33
1.9.2 艾滋病病毒药	34
1.9.3 肝炎病毒药	37
参考文献	38

第2章 靶标的鉴定确认	42
2.1 概述	42
2.2 药物靶标的定义	42
2.3 目前正在使用的药物靶标分类	44
2.4 药物靶标受体	45
2.4.1 G 蛋白偶联受体	45
2.4.2 配体门控型离子通道	45
2.4.3 受体酪氨酸激酶	46
2.4.4 核受体	46
2.5 药物靶标酶	47
2.6 药物靶标转运蛋白	47
2.7 进行靶标鉴定确认的现代方法	48
2.7.1 人类遗传学	48
2.7.2 基因家族挖掘	51
2.7.3 靶标发现中的基因表达分析	51
2.7.4 蛋白质组学	53
2.7.5 寡聚核苷酸	55
2.7.6 模型生物	56

2.8 治疗模式对药物靶标选择的影响	60
2.9 未来展望	61
参考文献	61
第3章 体外和体内试验	64
3.1 概述	64
3.2 测试流程	64
3.3 体外试验	67
3.3.1 高通量筛选作为先导化合物的来源	67
3.3.2 抑制效果的量度—— IC_{50} 值	69
3.3.3 溶解性	71
3.3.4 非特异性(杂泛性)抑制剂	72
3.3.5 抑制机制的研究	73
3.3.6 如何识别别构抑制剂	77
3.3.7 选择性	78
3.3.8 紧密结合抑制	79
3.3.9 慢结合抑制、可逆性和停留时间	81
3.3.10 机制、动力学和效能比较	83
3.3.11 细胞测试	84
3.4 体内试验	86
3.4.1 药物动力学和药效学(PK 和 PD)	86
3.4.2 动物疾病模型	88
3.4.3 中试放大	89
3.5 展望	89
参考文献	90
第4章 药物发现中的药物动力学	92
4.1 概述	92
4.2 药物代谢	93
4.2.1 药物代谢酶	94
4.2.2 评估药物代谢的体外与体内模型	96
4.2.3 代谢稳定性	98
4.2.4 反应表现型	98
4.2.5 药物-药物相互作用	99
4.3 药物动力学基本原理	100
4.3.1 药物动力学数据的非房室模型分析(NCA)	102
4.3.2 药物动力学的房室模型分析	104

4.4	支持药物优化的药物动力学研究	105
4.5	吸收与分布	107
4.6	药物转运体	109
4.7	蛋白结合	111
4.7.1	蛋白质结合理论	111
4.7.2	f_0 在清除和分布容积中的作用	112
4.7.3	实验技术	113
4.7.4	药物发现中对 f_0 的优化	114
4.8	药物动力学和药效学	114
4.8.1	可逆的直接药效	115
4.8.2	延时效应	116
4.9	人体药物动力学预测	118
4.10	小结	120
	参考文献	121
第5章	心血管药物	123
5.1	概述	123
5.2	冠心病(CHD)的早期研究史	123
5.3	降血脂药物	125
5.3.1	烟酸衍生物	126
5.3.2	胆汁酸螯合剂(BAS)	127
5.3.3	纤维酸	128
5.3.4	普罗布考	129
5.3.5	羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)抑制剂	130
5.3.6	胆固醇吸收抑制剂	134
5.3.7	降甘油三酯剂	136
5.3.8	高密度脂蛋白增加剂	136
5.4	抗高血压药物	139
5.4.1	早期血管舒张药	141
5.4.2	自主神经系统(交感神经阻滞药)治疗高血压	142
5.4.3	利尿剂	148
5.4.4	钙离子通道阻滞剂	152
5.4.5	肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)	154
5.4.6	内皮素拮抗剂	160
5.5	抗血栓药物	161
5.5.1	抗血小板聚集药物	163
5.5.2	抗凝剂	168

5.6 溶血栓药物	173
5.7 抗心绞痛药物	175
5.8 抗心力衰竭药物	175
5.9 未来展望	177
参考文献	177
第6章 降血糖药物	184
6.1 概述	184
6.1.1 葡萄糖的体内平衡	184
6.1.2 糖尿病	184
6.2 II型糖尿病目前的治疗方法	187
6.2.1 双胍类药物	187
6.2.2 胰岛素分泌促进剂:磺脲类药物和格列奈类药物	188
6.2.3 α -葡萄糖苷酶抑制剂	191
6.2.4 PPAR γ 激动剂:噻唑烷二酮类(TZDs)药物	191
6.2.5 基于肠促胰岛素的疗法	193
6.2.6 胰淀素类似物	196
6.3 II型糖尿病的其他治疗方法	197
6.3.1 胆酸螯合剂	197
6.3.2 奥利司他	197
6.3.3 溴隐亭	198
6.4 新颖作用机制:II型糖尿病未来的治疗方法	198
6.4.1 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂	198
6.4.2 下一代 PPARs	200
6.4.3 葡萄糖激酶活化剂	201
6.4.4 GPR119 激动剂	201
6.4.5 D-塔格糖	201
6.4.6 11β -羟基类固醇脱氢酶 I 型(11β -HSD1)抑制剂	202
6.4.7 二酰基甘油酰基转移酶 1(DGAT-1)抑制剂	202
6.5 I型糖尿病目前的治疗方法	202
6.5.1 胰岛素	202
6.5.2 胰岛素类似物	204
6.6 I型糖尿病未来的治疗方法	207
6.6.1 胰岛素领域的发展	207
6.6.2 对抗 β 细胞损坏的方法	208
6.7 未来展望	211
参考文献	211

第 7 章 中枢神经系统药物	218
7.1 概述	218
7.2 抗精神病药物	218
7.2.1 典型的抗精神病药——第一代	219
7.2.2 非典型的抗精神病药——第二代	220
7.2.3 新药物的最新进展	222
7.3 抗抑郁药物	224
7.3.1 单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)	224
7.3.2 三环类抗抑郁药(TCAs)	225
7.3.3 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	226
7.3.4 去甲肾上腺素及 5-羟色胺再摄取双重抑制剂	227
7.3.5 新颖途径	227
7.4 癫痫和躁郁症药物	230
7.4.1 较早的抗癫痫药物	230
7.4.2 新型抗癫痫药物	232
7.5 抗焦虑药物	233
7.5.1 苯二氮革类药物	233
7.5.2 新型抗焦虑药	235
7.6 中枢性镇痛药物	236
7.6.1 阿片类药物	236
7.6.2 其他中枢镇痛药	238
7.7 治疗药物滥用及注意力不足过动症药物	238
7.7.1 药物滥用	238
7.7.2 注意力不足过动症(ADHD)	239
7.8 神经退行性疾病药物	240
7.8.1 阿尔茨海默症(AD)	240
7.8.2 帕金森氏病(PD)	242
7.8.3 亨廷顿舞蹈症(HD)	244
7.8.4 肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)	244
7.8.5 神经退行性疾病的新方向	245
7.9 未来展望	246
参考文献	246
第 8 章 癌症药物	255
8.1 概述	255
8.2 癌症药物的发展历史	256
8.3 抗代谢药物	258

8.3.1 叶酸拮抗剂	258
8.3.2 嘌呤和嘧啶抗代谢物	259
8.4 烷化剂	262
8.5 金属铂配合物	264
8.6 植物和海洋天然产物	265
8.7 拓扑异构酶抑制剂	269
8.7.1 拓扑异构酶 I 抑制剂	270
8.7.2 拓扑异构酶 II 抑制剂	271
8.8 抗肿瘤抗生素	273
8.9 酪氨酸激酶抑制剂	274
8.10 激素	281
8.10.1 抗雌激素	281
8.10.2 雄激素	282
8.10.3 芳构化酶抑制剂	282
8.10.4 促性腺激素释放激素激动剂	284
8.10.5 促性腺激素释放激素拮抗剂	285
8.11 组蛋白去乙酰化酶抑制剂	286
8.12 其他癌症药物	288
8.13 小结	290
参考文献	290

第 9 章 抗炎和免疫调节药物	297
9.1 概述	297
9.1.1 先天性免疫反应	297
9.1.2 适应性免疫反应	298
9.2 花生四烯酸级联反应	302
9.2.1 环氧合酶(COX)抑制剂	303
9.2.2 环氧合酶-2(COX-2)抑制剂	304
9.2.3 前列腺素 I ₂ (前列环素)	308
9.2.4 前列腺素 E ₂	308
9.2.5 血栓素 A ₂	309
9.3 白三烯通路抑制剂	310
9.3.1 5-脂氧合酶抑制剂	310
9.3.2 白三烯受体拮抗剂	311
9.4 抗组胺药物	313
9.5 类固醇药物	315
9.6 类风湿性关节炎药物	318

9.6.1	甲氨蝶呤	319
9.6.2	柳氮磺胺吡啶	321
9.6.3	米诺环素	322
9.6.4	羟氯喹	322
9.6.5	来氟米特	323
9.7	骨关节炎药物	324
9.8	慢性炎症性关节炎和痛风药物	325
9.8.1	秋水仙碱	325
9.8.2	促尿酸排泄药物	326
9.8.3	黄嘌呤氧化酶	326
9.8.4	尿酸氧化酶	326
9.9	多发性硬化症药物	327
9.9.1	那他珠单抗(Tysabri)	327
9.9.2	β -干扰素	327
9.9.3	米托蒽醌	328
9.9.4	醋酸格拉替雷(克帕松)	328
9.9.5	芬戈莫德	329
9.10	移植	329
9.10.1	硫唑嘌呤	329
9.10.2	环孢霉素	330
9.10.3	他克莫司	331
9.10.4	西罗莫司(雷帕霉素)	331
9.11	抑制细胞因子产生或信号传递的生物制剂	332
9.11.1	依那西普	333
9.11.2	英夫利昔	333
9.11.3	阿达木单抗(修美乐)	333
9.11.4	戈利木单抗	333
9.11.5	赛妥珠单抗	334
9.12	B细胞疗法	334
9.12.1	利妥昔单抗	334
9.12.2	Ocrelizumab	335
9.12.3	奥法木单抗	335
9.12.4	贝利木单抗(Benlysta)	335
9.13	细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA4)	335
9.13.1	阿巴西普(奥瑞希纳)	335
9.13.2	贝拉西普	336
9.14	白细胞介素	336

9.14.1 托珠单抗	336
9.14.2 优特克单抗	337
9.14.3 阿那白滞素	337
9.14.4 康纳单抗	338
9.14.5 利纳西普	338
9.15 安全性	338
9.16 小结	339
参考文献	339
 第10章 抗菌药物	346
10.1 概述	346
10.2 抗生素的兴衰	346
10.3 探索抗菌药所面临的挑战	347
10.3.1 先导化合物	347
10.3.2 细菌靶标	348
10.3.3 耐药性	348
10.3.4 外排泵和渗透性	348
10.3.5 缺乏诊断	349
10.3.6 临床试验	349
10.3.7 商业前景	349
10.4 抗生素的类型	349
10.4.1 细胞壁生物合成抑制剂	349
10.4.2 核糖体抑制剂	358
10.4.3 DNA 和 RNA 合成抑制剂	367
10.4.4 细胞膜抑制剂	372
10.5 新型抗菌药物发现的新兴战略	376
10.5.1 在近期及未来临床研究中的全新的化合物	376
10.5.2 探索的工具	377
10.5.3 筛选	379
10.5.4 新的靶点	379
10.5.5 新兴策略	380
10.6 小结	380
参考文献	381
 第11章 抗病毒药物的发现	391
11.1 概述	391
11.2 人类免疫缺陷病毒 HIV-1 抑制剂	395

11.2.1 HIV-1 进入抑制剂 397

11.2.2 HIV-1 逆转录酶抑制剂 400

11.2.3 HIV-1 蛋白酶抑制剂 404

11.2.4 HIV-1 整合酶抑制剂 409

11.3 乙型肝炎病毒抑制剂 411

11.4 丙型肝炎病毒抑制剂 413

11.4.1 HCV NS3 蛋白酶抑制剂 415

11.4.2 HCV NS5B RdRp 抑制剂 417

11.4.3 HCV NS5A 抑制剂 423

11.5 呼吸道病毒——流感病毒和呼吸道合胞病毒抑制剂 425

11.5.1 流感病毒 425

11.5.2 呼吸道合胞病毒(RSV) 429

11.6 疱疹病毒抑制剂 433

11.6.1 单纯疱疹病毒 1 型和 2 型 434

11.6.2 水痘-带状疱疹病毒(VZV) 434

11.6.3 人巨细胞病毒(HCMV)抑制剂 435

11.6.4 爱泼斯坦-巴尔氏病毒(EBV,人类疱疹病毒第四型)
抑制剂 436

11.7 小结 436

参考文献 437

索引 463

第 1 章

药物发现史

Jie Jack Li

1

1.1 概述

药物发现的历史犹如人类辉煌的历史般源远流长。早在公元前 2337 年,中国有一位“神农”,据传,他亲自品尝和评价了 365 种草药的药用价值,这就是传说中的“神农尝百草”。公元前 400 年,古希腊有一位被尊称为“医学之父”的著名医生希波克拉底(Hippocrates),他曾倡议,作为医生应该一生都严格遵守职业道德,清清白白地行医,这就是著名的“希波克拉誓言”。另外一位希腊的医生,名叫盖伦(Galen, 公元 129—199),他通过医学知识的传授,把医学技术转化成科学,对之后的 45 代人都产生了影响。在文艺复兴时期,来自瑞士的名医帕拉塞尔苏斯(Paracelsus, 1493—1541)代表了西方医学的顶峰。自那以后,很多杰出的医学人物开始慢慢地揭开生命的奥秘。比利时布鲁塞尔的维萨里(Andreas Vesalius, 1514—1564)创立了“解剖学”;来自英格兰的哈维医生(William Harvey, 1578—1657)成就了医学史上最伟大的发现之一——“血液循环”;荷兰人列文虎克(Antonie von Leeuwenhoek, 1632—1723)发明了显微镜,从而让人类对整个微生物世界有了全新的认识。

这些伟人所做出的贡献为现代医学建设奠定了科学基础,同时也预示着当代药物发现的伟大时代的来临。

1.2 抗菌药物

1.2.1 李斯特和石炭酸

尽管,一些学者对细菌理论的研究已经有很大的贡献,但是法国化学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)用设计完美的实验改良了药品,并于 1855 年发表了题为《空气中存在有组织的细胞》的文章^[1]。巴斯德的这篇文章不仅介绍了细菌理论,而且把其结合到当时的主流科学中。巴氏杀菌工艺至今仍然是一种行业标准,

① 本书的边栏数字为原著页码,书中的索引页码与此对应。