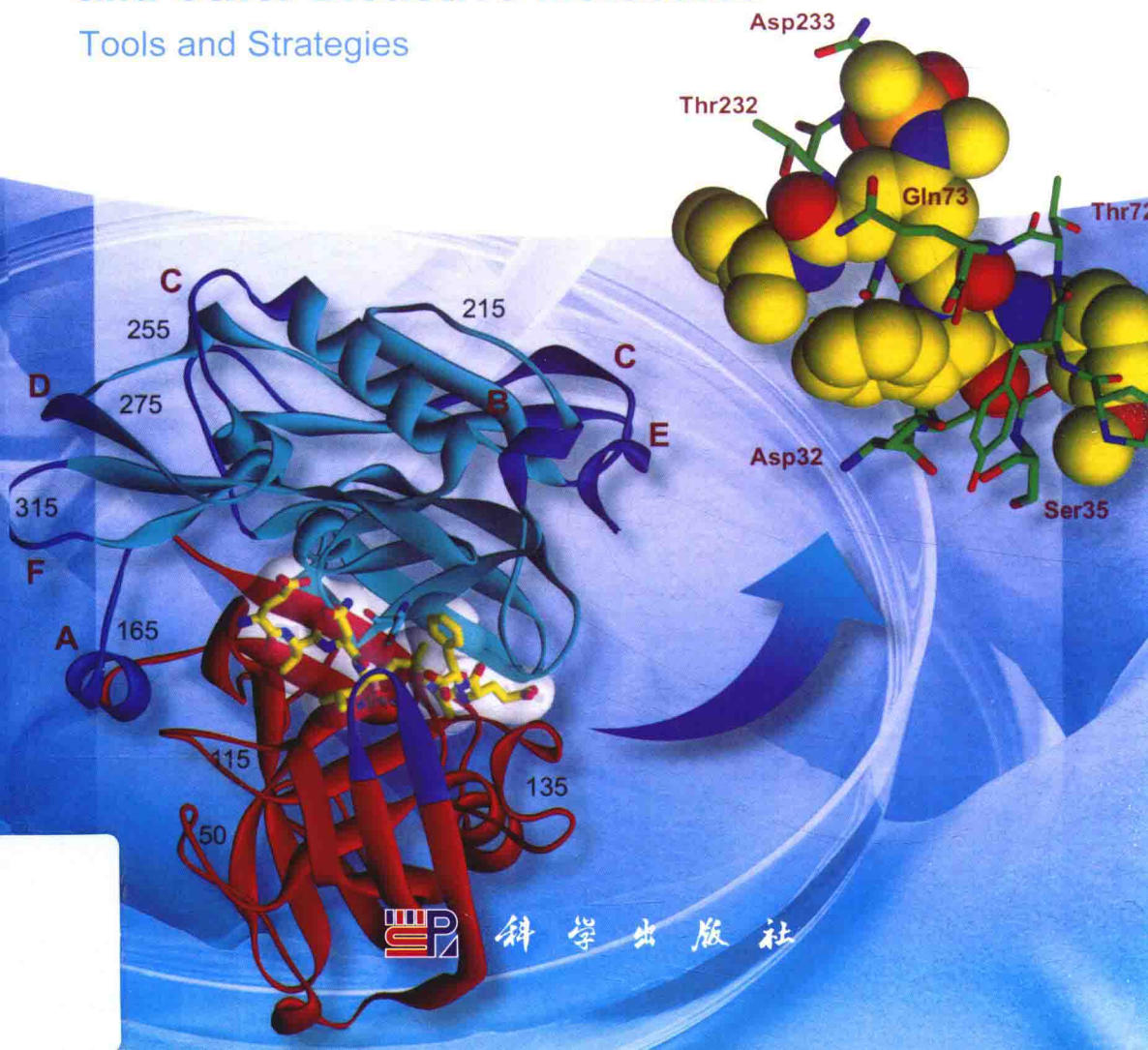


Arun K. Ghosh Sandra Gemma 原著  
药明康德新药开发有限公司 译

# 基于结构的药物 及其他生物活性分子设计： 工具和策略

Structure-based Design of Drugs  
and Other Bioactive Molecules

Tools and Strategies



科学出版社

药明康德经典译丛

# 基于结构的药物及其他生物 活性分子设计：工具和策略

Structure-based Design of Drugs and Other Bioactive  
Molecules: Tools and Strategies

Arun K. Ghosh 原著  
Sandra Gemma

药明康德新药开发有限公司 译

科学出版社

北京

图字: 01 - 2016 - 8741

## 内 容 简 介

本书是国际知名药物化学专家,美国普渡大学 Arun K. Ghosh 教授和意大利锡耶纳大学 Sandra Gemma 教授合著的《基于结构的药物和生物活性分子设计》的中译本。Ghosh 教授曾在美国默沙东公司从事基于结构的药物设计研究,他设计研发的抗艾滋病药物 Darunavir 已经 FDA 批准上市,为治疗艾滋病领域的重大研究成果。本书凝聚了作者及其所领导实验室的大量研究成果。在回顾了小分子药物研发的历史之后,作者阐述了基于结构药物设计的基本概念、工具和方法,以近年在欧美上市的经典药物为例,深入浅出地为读者介绍了其研发历程。本书内容丰富,除了介绍药物研发理念、工具,还借助生动的研发实例进行阐述,使得药物研发的精彩和艰辛跃然纸上,同时作者还附上了大量的参考文献以飨读者。

本书对大学高年级学生、研究生及从事药物研发科研人员、医药企业药物研发管理人员都有重要的参考价值。

版权所有。译本经授权译自威利出版的英文版图书。

All Right Reserved. Authorised Translation from the English Language edition published by John Wiley & Sons, Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with China Science Publishing & Media Ltd. (Science Press) and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

### 图书在版编目(CIP)数据

基于结构的药物及其他生物活性分子设计: 工具和策略 / (美) 阿伦·戈什 (Arun K. Ghosh), (美) 桑德拉·吉玛 (Sandra Gemma) 著; 药明康德新药开发有限公司译. —北京: 科学出版社, 2016. 11

(药明康德经典译丛)

书名原文: Structure-based Design of Drugs and Other Bioactive Molecules: Tools and Strategies  
ISBN 978-7-03-050948-2

I. ①基… II. ①阿… ②桑… ③药… III. ①药物—生物活性—分子结构—设计 IV. ①R966

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 281997 号

责任编辑: 谭宏宇

责任印制: 韩 芳 / 封面设计: 殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

http: //www. sciencep. com

南京展望文化发展有限公司排版

苏州越洋印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017 年 1 月第 一 版 开本: B5(720×1 000)

2017 年 1 月第一次印刷 印张: 24 1/2

字数: 421 000

定价: 190.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 译者的话

现代药物科学的发展为人类的健康和幸福做出了巨大的贡献,药物可以减轻患者的痛苦,改善人们的生活质量,其意义不言而喻。药物的研究和开发,是一件耗时耗资、艰苦卓绝的“探险”活动,更是一件需要激情、毅力以及特殊技能和智慧的创造性活动。

中国创新药物的研发能力和水平与欧美发达国家还有较大的差距,真正意义上的原创新药还屈指可数,因此迫切需要培养一批熟悉创新药物研发全过程及各个环节的专业人才,提升中国创新药物研发整体水平。基于这个考虑,引进翻译一批介绍国外药物研发最新技术和理念的教材和专著,很有意义。由美国普渡大学 Arun K. Ghosh 教授和意大利锡耶纳大学 Sandra Gemma 教授合著的《基于结构的药物和生物活性分子设计》是一本近年出版的优秀专著。Ghosh 教授是一位世界知名的药物化学专家,他先在著名药企——默沙东从事新药研发工作,再回高校任教和从事科研工作,采用基于结构的药物设计和合理化药物设计方法研究 HIV 蛋白酶抑制剂和 BACE 抑制剂,发现了许多重要的药物临床化合物和先导物。由他的实验室设计合成的达芦那韦(Darunavir, TMC-114, 中文商品名: 韋力, Prezista),于 2006 年 6 月经 FDA 批准上市,成为第一个治疗耐药性 HIV 感染患者的药物。本书亦是他们团队多年工作经验的分享以及对其他实验室研究工作的归纳总结,具有十分重要的学习参考价值。

《基于结构的药物及其他生物活性分子设计: 工具和策略》一书共 20 个章节,分为两个部分。作者在第一章中以 1928~1980 年间小分子药物研发的历史开篇,紧接着引出 20 世纪 70 年代末逐渐兴起的基于结构的药物设计理念。从第 2~9 章,作者阐述了基于结构的药物设计的基本概念、工具、配体以及多样化的化合物骨架,并介绍了多种经典的蛋白酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、激酶抑制剂及 GPCR 相关药物的设计方法。第二部分从第 10 章开始,作者以近年来在欧美获批上市的相关药物为案例,深入浅出地为读者介绍了多款重磅药物的研发历程。

过去十五年来,药明康德新药开发有限公司(后称药明康德)为不断提高公



司药物研发水平而持续追踪全球最新研究成果,同时也努力将国际先进知识和经验介绍给国内同行,以共同提升我国小分子药物研发的整体水平。至今已先后与华东理工大学出版社合作完成了具有很高学术水平的《有机化合物的波谱解析》及《新药合成艺术》的翻译和出版,与科学出版社合作完成了《有机合成切断法》、《有机人名反应——机理及应用》、《波谱数据表——有机化合物的结构解析》的翻译出版,本书是与科学出版社合作出版的第4本译作。药明康德一流的科研团队、优秀的专业知识背景为本书的翻译质量提供了保证,相信本书的出版能为国内高校、研究机构及医药研发企业从事药物研究的专业人士提供重要的参考。

药明康德于2000年12月成立,是全球领先的制药、生物技术以及医疗器械研发开放式能力和技术平台公司。药明康德的愿景是成为全球医药健康产业最高、最宽和最深的能力和平台,让天下没有难做的药,难治的病。药明康德国内新药研发服务部是药明康德为中国制药企业提供一体化新药研发服务的平台,立志帮助更多中国药企迈进“中国智造”的创新药物时代,经过近年来的实践,已经为中国本土制药企业的多款创新药物提供了一体化的新药研发方案和研发服务,包括药物设计、药物化学、药理学、药代动力学、ADME、毒理学研究、CMC和临床前开发,以及新药临床申报等全部工作。

本书的翻译工作正是由药明康德国内新药研发服务部的科研团队完成。第1~9章分别由张丽博士、牟剑锋博士、余军博士、潘建峰博士、巴庾勇、王建非、刘世岚博士、雷茂义博士、陆剑宇博士、李小林、罗志博士、吴松亮完成;第10~20章分别由姚元山博士、石卫华、江志赶博士、黄勇、付志飞、熊剑、谢程博士、颜小兵博士、夏建华、袁之漆博士、韦昌青博士、周凯、赵乐乐博士完成。熊剑负责全书翻译的协调工作,王一恺博士、李鹏完成了译稿的修订工作。

在本书中文译稿完成之际,本书原作者 Arun K. Ghosh 教授和 Sandra Gemma 教授特意撰写了中文版序。药明康德计算机辅助药物设计实验室的龚珍博士、王非博士和张雪谨为本书有关计算机辅助药物设计的内容,特别是第1、8、9章的翻译提出了很多建设性意见,在此一并表示感谢。

黎健 博士

药明康德新药开发有限公司副总裁

陈曙辉 博士

药明康德新药开发有限公司科研总裁

2016年9月

# 中文版序

数百年来,药物和治疗方法都是从药用植物的提取物演变而来的。现代药物研发,作为一门高度跨领域的交叉学科,在 20 世纪后半叶登上了历史的舞台。在这个时代,合成化学、分子生物学、技术领域以及基于结构的分子设计所取得的进步,使药物化学和药物研发的过程产生了革命性的变化。由此,许多重要的首创药物被成功发现并获 FDA 批准上市,这让全世界患者的生活质量得到了非常显著的提高。对于许多类型的疾病,包括心脏病、癌症、艾滋病、肝炎、高血压、糖尿病、抑郁症及多种其他疾病,现代医药都极大地改善了患者的预期寿命和存活率。尽管已取得了重大进步,当代药物研究依然面临着诸多的障碍和挑战,在很多仍缺乏有效疗法的危重疾病领域,创新药物的研发进展也并不尽如人意。

在现代药物的研发工作中,基于结构的分子设计已成为临床前药物开发最有效地策略之一。在现代基因组学发展推动下,潜在药物靶点的数目以指数方式增加,这为基于结构的分子设计 and 新药研发带来了巨大的机会。为了充分利用新靶点和结构的信息,深入了解酶的功能、理解分子设计的基本原则、并明确基于结构设计药物活性分子时可能面临的障碍,都是至关重要的。尽管该领域非常重要,目前并没有书籍着重于系统地介绍基于结构的药物研发。针对活性先导化合物的设计、构效关系的研究以及临床前药物的开发,本书为研发人员提供了合适的工具和知识。具体而言,本书概述了基于结构药物设计的发展历程、成功案例的原理分析以及实施合理的设计方法所需的主要技术。

我们很高兴本书可以被翻译为中文版,中华文明见证了传统医学辉煌的历史,并为其做出了卓越的贡献;在现代生物医药和转化医学研究方面,中国也留下了浓墨重彩的一笔。我们真诚地希望,在本书的帮助下,新一代中国学生以及对药物研发感兴趣的科学家们,能够掌握基于结构药物设计的基本知识、原理、工具和策略。也希望,基于结构的药物设计这一令人兴奋的新兴领域,能够激发大家对药物化学的兴趣,进而促进新型治疗药物的创新性设计及开发。

*Arun K. Ghosh*  
*Sandra Gemma*

# 作者序

随着我们对蛋白结构和功能的认识越来越深入,越来越多的新技术应运而生,并被率先应用于药物设计和开发。这种基于结构的设计策略对新药研发的影响重大而深远,应用此策略发现和开发出很多新药相继获得美国食品和药物管理局(FDA)批准,而且其中大部分是首创新药。分子生物学技术的重大进步也促使我们对新的疾病相关的酶靶标的结构有了更深入地了解。同时 X 射线单晶衍射技术的进步,使我们能够创建一个重要的蛋白结构信息数据库,从而更好地理解酶-配体之间的相互作用机制。20 世纪 80 年代以来,计算机分析技术的发展提高了基于结构设计开发新药的能力,在新药开发中起到非常重要的作用。现在,基于结构的设计已经成为药物设计和研发工作中最具创新性和最具活力的领域之一。

多年来,Ghosh 实验室在基于结构设计的领域积累了丰富的经验。基于结构设计开发全新概念的抗 HIV - 1 蛋白酶抑制剂用于治疗 HIV/AIDS 就是 Ghosh 实验室在该领域的一个很好的例子,成功上市的达芦那韦(darunavir)成为第一个获得 FDA 批准用于耐药性 HIV/AIDS 治疗的新药。基于结构设计开发治疗阿尔茨海默病的  $\beta$ -分泌酶 1(BACE1)抑制剂也是源于 Ghosh 实验室,他们设计合成了第一个基于底物过渡态的抑制剂,并且第一个解析了抑制剂和 BACE1 结合的 X 射线晶体结构,继而设计和开发出具有临床潜力的高效和高选择性的抑制剂。此外,Ghosh 实验室还设计了冠状病毒 3CLpro 和 PLpro 蛋白酶抑制剂,可能用于 SARS/Mers 的治疗;以及甲基转移酶抑制剂,可能用于登革热的治疗。本书详细介绍了 Ghosh 实验室在这些疾病领域中基于结构设计方面所获得的经验以及应用实例。

基于结构的设计策略对许多获批的治疗药物和临床前以及临床候选药物的开发都有突出贡献,学术界和工业界对这些实践事例也做过大量报道。这些实践工作同时也推动了相关的辅助工具、设计策略和理念的进步。这些工作中基于结构设计的大部分内容已经被吸收进普渡大学(Purdue University)药物开发和设计基础课程的教学讲义中。在科研和教学活动中,更凸显了编写本书的迫



切需求。三十几年来,尽管有许多优秀的报告讲述了关于基于结构的新药设计和开发过程,但始终缺少一本书,能够系统性地讲述关于该领域的发展历史、基本原则和相关应用等内容。本书正是以此为目的而撰写的,本书内容包括基于结构的药物设计发展史的综述,一些基本原则的解析以及用于确定许多重要生物分子结构的最新的 X 射线衍射技术和方法的介绍。通过阅读本书读者将更直观地理解药物与其生物靶标在分子水平是如何相互作用的以及如何通过优化药物-靶标的相互作用以提高药物的亲和力及获得理想的理化性质和类药性。此外,读者还将获知影响成药性的其他因素是如何优化的,如 *in vivo* 药效、理化参数和药代动力学参数,通过优化这些因素从而将先导化合物转换成为临床药物分子。

第 1 章回顾了新药研发的历史进程,包括最初通过偶然发现到通过天然产物筛选,再到如今的基于结构设计发现新药的演变过程。

第 2~7 章概述了酶抑制剂设计的一般原则,涵盖了天冬氨酸蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、苏氨酸蛋白酶和蛋白激酶。这些章节重点讲解了蛋白-配体间的关键相互作用,以及配体、化合物架构和药物模板的演变以辅助先导抑制剂药物分子的设计和优化。此外,这些章节还包括选择的配体的合成,药物模板的合成和基于结构设计中经常用到的电子等排体的合成。

第 8 章综述了获得生物学相关的蛋白和 G-蛋白偶联受体(GPCR)等高分辨蛋白结构信息的最新研究进展,特别是 X 射线单晶衍射的方法和其在先导化合物开发中的应用。

第 9 章讲述了基于结构设计在 GPCR 新配体设计领域的最新动态,开启了 GPCR 领域一个激动人心的新研究方向。

第 10~20 章介绍了大量的新药,它们都是通过基于结构设计方案开发并获得 FDA 批准上市的新药。这些章节着重介绍了各类药物相关的作用机制,从结构角度深入地分析了蛋白-配体间的相互作用,结构设计以及如何优化配体结构加强其和蛋白的相互结合作用。第 10 章介绍了第一个 ACE 抑制剂——卡托普利的设计历程,标志着基于结构设计的新药研发的开始。第 11~19 章介绍了一些酶的抑制剂的设计及研发过程。比如 HIV-1 蛋白酶抑制剂,沙奎那韦、茚地那韦和达芦那韦(第 11 章);激酶抑制剂药物伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼(第 12 章);用于治疗 HCV 的 NS3/4 丝氨酸蛋白酶抑制剂药物波普瑞韦和替拉瑞韦(第 13 章);用于治疗复发性多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂药物硼替佐米和卡非佐米(第 14 章);直接凝血酶抑制剂达比加群酯(第 15 章);反转录酶抑制剂依曲韦林和利匹韦林(第 16 章);肾素抑制剂阿利吉仑(第 17 章);用于治疗流感



的神经氨酸酶抑制剂扎那米韦和奥司他韦(第 18 章);以及用于治疗青光眼的碳酸酐酶抑制剂多佐胺(第 19 章)。第 20 章概述了目前尚处于临床和临床前阶段的用于治疗阿尔茨海默病的  $\beta$ -分泌酶抑制剂的研发过程。

总的来说,本书将大大提高读者对于基于结构设计的新药研发的理解,更了解它的潜质、基本原则、可能性和局限性。我们相信本书将成为一本优秀的教材,适用于对药物分子设计和人类医学发展有兴趣的新入行的药物化学家、生物学家、生物化学家和药理学家。基于结构的设计方法在当今的药物设计和开发过程中起到非常重要的作用,而且在 21 世纪的新药设计和药物化学发展中将继续发挥突出作用。我们希望本书能够对那些致力于药物研发和基于结构设计相关领域的研究者提供帮助。

我们衷心感谢(美国)国家卫生研究院(NIH)为我们的研究项目提供资金支持。

我们与 Frank Weinreich 博士、Lesley Belfit 博士以及 Wiley-VCH 编辑团队的合作非常愉快。衷心感谢他们对此项目的帮助和支持。感谢 Hiroaki Mitsuya 博士、Jordan Tang 博士和 Irene Weber 博士一直以来卓有成效的合作。还要感谢普渡大学的同事们,感谢 Venkateswararao Kalapala 博士、Navanth Gavande 博士、Heather Osswald 女士、Anindya Sarkar 先生、Kelsey Cantwell 女士和 Anthony Tomaine 先生,感谢他们在校对和审核工作中提供莫大的帮助。特别要表达对 Jody Ghosh 的感激之情,感谢她的帮助和支持,也感谢 JoAnna Hadley 夫人,感谢她在稿件的筹备和组织过程中给予的帮助。最后,感谢我们的家人,感谢他们的爱、支持和鼓舞。

*Arun K. Ghosh*

普渡大学

*Sandra Gemma*

普渡大学 & 锡耶纳大学

# 目 录

译者的话

中文版序

作者序

## 第 1 章 从传统药物到现代药物：基于结构药物设计的历史回顾 1

- 1.1 引言 1
- 1.2 1928~1980 年期间的药物研发 1
- 1.3 基于结构的药物设计的起源 6
- 1.4 结论 12

### 第一部分 基于结构药物设计的基本概念、工具、 配体以及多样化的化合物骨架

## 第 2 章 天冬氨酸蛋白酶抑制剂的设计 17

- 2.1 引言 17
- 2.2 天冬氨酸蛋白酶类肽抑制剂的设计 18
- 2.3 基于 statine 的抑制剂设计 20
- 2.4 基于羟基亚甲基等排体抑制剂的设计 25
- 2.5 基于羟乙胺等排体抑制剂的设计 31
  - 2.5.1 光学活性的  $\alpha$ -氨基烷基取代的环氧化物的合成 34
- 2.6 基于羟乙基脲的抑制剂的设计 36
- 2.7 基于羟乙基磺酰胺的抑制剂 38
- 2.8 杂环/非类肽天冬氨酸蛋白酶抑制剂的设计 38
  - 2.8.1 基于羟基香豆素和羟基吡喃酮的抑制剂 39
  - 2.8.2 基于取代哌啶的抑制剂的设计 42
  - 2.8.3 基于二氨基嘧啶的抑制剂的设计 46

- 2.8.4 基于酰基胍的抑制剂的设计 47
- 2.8.5 基于氨基吡啶的抑制剂的设计 49
- 2.8.6 基于氨基咪唑和氨基乙内酰胺的抑制剂的设计 50
- 2.9 结论 52

### 第3章 丝氨酸蛋白酶抑制剂的设计 53

- 3.1 引言 53
- 3.2 丝氨酸蛋白酶的催化机制 53
- 3.3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的类型 54
- 3.4 卤代甲基酮类抑制剂 55
- 3.5 膦酸二苯酯类抑制剂 56
- 3.6 三氟甲基酮类抑制剂 59
  - 3.6.1 三氟甲基酮类化合物的合成 62
- 3.7 肽基硼酸类抑制剂 63
  - 3.7.1  $\alpha$ -氨基烷基硼酸衍生物的合成 68
- 3.8 肽基 $\alpha$ -酮酰胺和 $\alpha$ -酮杂环类抑制剂 70
  - 3.8.1  $\alpha$ -羰基酰胺类和 $\alpha$ -羰基杂环类化合物的合成 75
- 3.9 基于杂环化合物设计丝氨酸蛋白酶抑制剂 79
  - 3.9.1 异香豆素衍生的不可逆抑制剂 79
  - 3.9.2  $\beta$ -内酰胺衍生的不可逆抑制剂 80
- 3.10 可逆的/非共价抑制剂 82
- 3.11 结论 89

### 第4章 蛋白酶体抑制剂的设计 90

- 4.1 引言 90
- 4.2 20S 蛋白酶体的催化机制 90
- 4.3 蛋白酶体抑制剂 91
  - 4.3.1 硼酸型蛋白酶体抑制剂的开发 92
  - 4.3.2 基于 $\beta$ -内酯天然产物的蛋白酶体抑制剂的开发 93
  - 4.3.3 环氧酮衍生物类抑制剂的开发 95
  - 4.3.4 非共价型蛋白酶体抑制剂 97
- 4.4  $\beta$ -内酯骨架的制备 98
- 4.5 环氧酮骨架的制备 100



4.6	结论	103
<b>第5章</b>	<b>半胱氨酸蛋白酶抑制剂设计</b>	<b>104</b>
5.1	引言	104
5.2	迈克尔加成受体的半胱氨酸抑制剂	105
5.3	非共价半胱氨酸蛋白酶抑制剂的设计	109
5.4	结论	112
<b>第6章</b>	<b>金属蛋白酶抑制剂的设计</b>	<b>113</b>
6.1	引言	113
6.2	基质金属蛋白酶抑制剂的设计	114
6.3	肿瘤坏死因子- $\alpha$ 转化酶抑制剂的设计	120
6.4	结论	122
<b>第7章</b>	<b>基于结构的蛋白激酶抑制剂设计</b>	<b>123</b>
7.1	引言	123
7.2	蛋白激酶的活性区域	123
7.3	蛋白激酶的催化机制	124
7.4	蛋白激酶抑制剂的设计策略	125
7.5	基于结合模式的激酶抑制剂的性质	128
7.5.1	第一类激酶抑制剂及其设计	128
7.5.2	第二类激酶抑制剂及其设计	132
7.5.3	别构激酶抑制剂及其设计	136
7.5.4	共价激酶抑制剂及其设计	140
7.6	结论	145
<b>第8章</b>	<b>蛋白质 X 射线晶体学在基于结构药物的分子设计中的应用</b>	<b>146</b>
8.1	引言	146
8.2	蛋白质的表达和纯化	147
8.3	同步加速器辐射	148
8.4	结构生物学在基于片段的药物设计上的应用	149
8.5	基于碎片药物设计实例	150
8.6	结论	159

## 第 9 章 GPCR 药物设计 160

- 9.1 引言 160
- 9.2 GPCR 的高分辨结构 161
- 9.3 虚拟筛选用于  $\beta_2$  肾上腺素能受体 162
- 9.4 基于结构设计的腺苷  $A_{2A}$  受体拮抗剂 164
- 9.5 CCR5 拮抗剂结构导向设计 167
  - 9.5.1 由高通量筛选得到的先导化合物开发 Maraviroc 168
  - 9.5.2 增进抗病毒活性并降低细胞色素 P450 活性 169
  - 9.5.3 降低 hERG 活性和优化药代动力学参数 170
  - 9.5.4 其他 CCR5 拮抗剂 172
- 9.6 结论 172

## 第二部分 基于结构设计研发的 FDA 批准上市 药物和临床在研分子

### 第 10 章 血管紧张素转化酶抑制剂用于治疗高血压：卡托普利的发现和 发现 177

- 10.1 引言 177
- 10.2 卡托普利的发现：第一例临床批准的血管紧张素转化酶抑制剂 178
- 10.3 血管紧张素转化酶的结构 184
- 10.4 羧基作为锌离子结合基团的 ACE 抑制剂设计 186
- 10.5 含磷锌结合基团的 ACE 抑制剂 189
  - 10.5.1 基于磷酸酯的抑制剂 190
  - 10.5.2 磷酸和次磷酸衍生物：通往福辛普利之路 191
- 10.6 结论 192

### 第 11 章 用于 HIV 感染和 AIDS 治疗的 HIV-1 蛋白酶抑制剂：沙奎那韦、茚 地那韦和达芦那韦的药物设计 194

- 11.1 引言 194
- 11.2 HIV 蛋白酶结构以及过渡态生物电子等排体肽类抑制剂的设计 196
- 11.3 沙奎那韦：第一个临床批准的 HIV-1 蛋白酶抑制剂 199
- 11.4 茚地那韦：一个包含羟基亚乙基过渡态电子等排体的 HIV 蛋白酶抑

- 制剂 203
- 11.5 达芦那韦的设计与开发 208
- 11.6 在药物发现中环醚模版的设计 209
- 11.7 作为  $P_2$  区域配体的环状砜的考察 213
- 11.8 双四氢咪喃环及其他双环  $P_2$  配体的设计 214
- 11.9 抗耐药的骨架结合概念: 增强  $S_2$  到  $S_2'$  区域的氢键作用的分子设计策略 216
- 11.10 达芦那韦和其他临床活性药物的设计 219
- 11.11 结论 222
  
- 第 12 章 蛋白激酶抑制剂靶向癌症治疗药物: 伊马替尼、尼洛替尼、巴氟替尼和达沙替尼的设计和发现 223**
  - 12.1 引言 223
  - 12.2 激酶抑制剂作为抗癌药的演变 224
  - 12.3 伊马替尼的发现 226
  - 12.4 伊马替尼: 选择性的结构基础 228
  - 12.5 药理学概况和临床开发 230
  - 12.6 伊马替尼的耐药性 230
  - 12.7 应对耐药性的不同策略 231
    - 12.7.1 尼洛替尼和巴氟替尼: 优化药物-靶标相互作用 231
    - 12.7.2 达沙替尼: 结合活性构象(第一个 Abl/Src 双重抑制剂实例) 234
  - 12.8 结论 240
  
- 第 13 章 NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂治疗丙肝病毒: 波普瑞韦和替拉瑞韦的设计和发现 242**
  - 13.1 引言 242
  - 13.2 NS3/4A 结构 243
  - 13.3 通过 NS3/4A 丝氨酸蛋白酶的肽水解机制 246
  - 13.4 基于作用机制的抑制剂开发 247
  - 13.5 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂的开发策略 250
  - 13.6 开发波普瑞韦的早期研究 250
  - 13.7 减少肽特征 254



- 13.8  $P_2$  位相互作用的优化 255
- 13.9 截断策略：波普瑞韦的发现历程 257
- 13.10 替拉瑞韦的发现 261
- 13.11 同时优化  $P_1$ 、 $P_1'$ 、 $P_2$ 、 $P_3$  和  $P_4$  的策略：替拉瑞韦的发现之路 262
- 13.12 结论 264

#### 第 14 章 蛋白酶体抑制剂用于多发性骨髓瘤的治疗：硼替佐米和卡非佐米的设计和发现 266

- 14.1 引言 266
- 14.2 硼替佐米的发现 267
- 14.3 卡非佐米的发现 271
- 14.4 结论 274

#### 第 15 章 直接凝血酶抑制剂用于治疗血栓：抗凝血药物达比加群酯的研发 276

- 15.1 引言 276
- 15.2 凝血级联和抗凝血药物 277
- 15.3 抗凝疗法 279
- 15.4 凝血酶的结构 280
- 15.5 达比加群酯的发现 283
- 15.6 结论 292

#### 第 16 章 用于治疗 HIV/AIDS 的非核苷类反转录酶抑制剂：依曲韦林和利匹韦林的设计及开发 293

- 16.1 引言 293
- 16.2 HIV 反转录酶结构 294
- 16.3 依曲韦林和利匹韦林的发现 298
- 16.4 结论 307

#### 第 17 章 用于治疗高血压的肾素抑制剂：阿利吉仑的设计与开发 308

- 17.1 引言 308
- 17.2 肾素的结构 308
- 17.3 含有过渡态等排体的多肽抑制剂 309

- 17.4 类肽抑制剂 311
- 17.5 类肽抑制剂的设计 314
- 17.6 阿利吉仑的生物学特性 327
- 17.7 结论 328
  
- 第 18 章 用于治疗流感病毒神经氨酸酶抑制剂：扎那米韦和奥司他韦的设计与发现 329**
  - 18.1 引言 329
  - 18.2 扎那米韦的研发 332
  - 18.3 奥司他韦的研发 335
  - 18.4 结论 338
  
- 第 19 章 碳酸酐酶抑制剂治疗青光眼—多佐胺的设计和开发 340**
  - 19.1 引言 340
  - 19.2 多佐胺的设计和开发 342
  - 19.3 结论 346
  
- 第 20 章  $\beta$ -分泌酶抑制剂用于阿尔茨海默病的治疗——临床前和临床抑制剂研究 347**
  - 20.1 引言 347
  - 20.2  $\beta$ -分泌酶及其 X 射线晶体结构 348
  - 20.3 第 1 个类肽 BACE 抑制剂的开发 349
  - 20.4 抑制剂与 BACE1 复合物的 X 射线晶体结构 351
  - 20.5 选择性抑制剂的设计与开发 353
  - 20.6 具有临床开发潜力的小分子抑制剂的设计 357
  - 20.7 GRL-8234(18)在 AD 小鼠中改善认知功能减退 361
  - 20.8 处于临床开发阶段的 BACE1 抑制剂 362
    - 20.8.1 临床抑制剂 AZD3839 的开发 363
    - 20.8.2 亚胺嘧啶酮类 BACE1 抑制剂的开发 366
  - 20.9 结论 369
  
- 索引 371**

# 第 1 章

## 从传统药物到现代药物： 基于结构药物设计的历史回顾

### 1.1 引言

今天的药物设计和发现过程需要跨学科的高度协作和共同努力<sup>[1-3]</sup>。20 世纪后期分子生物学、合成化学和药理学的进步,以及 X 射线晶体学和计算方法的技术突破给药物化学实践领域带来了巨大的变化。基于酶靶标的三维结构进行药物设计研究已经成为当今分子设计策略的标志。这种基于结构设计的方法已经彻底改变了药物化学实践过程和临床前药物研发过程。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的许多药物都是由基于结构设计策略演化而来的。到 2012 年,多达 35 个最新获批的药物源于基于结构的设计。后基因组时代推进了基于结构设计新药的进步并且为该策略应用于新疗法的药物开发提供了巨大的保障。目前人类基因组测序结果表明有 20 000~25 000 个人类蛋白编码基因,每个基因可以为一种蛋白质编码,这些蛋白负责实现人体内所有的细胞功能。同时这些蛋白也可以参与病理过程,因而为基于结构的新药设计提供了独特的机遇和挑战。这里有必要简短回顾一下 20 世纪上半叶新药研发事业是如何形成并丰富起来的,在这个过程中,开创性的发现和新技术的出现都对药物研发产生重大影响,而且这些新发现和新技术对当今的药物研发和药物化学的发展留下了重要的印记,之前的一些评论已为我们提供了一些见解和启示<sup>[4,5]</sup>。

### 1.2 1928~1980 年期间的药物研发

药物化学的历史起源于那些依赖偶然发现和临床观察发现的新药。有趣的是我们需要肯定不期而遇和偶然性在科学发现中的重要作用。但是偶然发现不