

抗癌药物 合成设计

胥佩菱 主编

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

抗癌药物合成设计

胥佩菱 主编

编写人

李举联 何荣泽 何菱 郑时龙
郑保忠 胥佩菱

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

1991年·北京

〔京〕新登字147号

内 容 简 介

50年代，随意广筛就已不是主要寻找新抗癌药的途径。但如何作到合理筛选，使命中率提高，却还没有充足的理论依据。作者自80年代初期以来，在从事“抗癌药物合成设计”教学和科研实践中，发现有的科学家的设计抗癌药的思路尽管还不够系统与完整，但还是很有理论和实用价值的。为此，本书系统地介绍了国内外研究合成抗癌药的科学家们的设计思路，如利用酶的作用、构效关系、电子等排原理、N-O-O三角形假说、潜药原理、并合原理以及从动植物药中找寻抗癌新类型药物等。以期在国内外起个先行者的作用。

本书适合于合成抗癌药工作者，医药学及化学的研究生、本科生、大专生参考。

抗癌药物合成设计

晋佩菱 主编

责任编辑：袁 钟 马敦早

*

北京医科大学联合出版社出版
中国协和医科大学

昌平星城印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092毫米 1/16 11.5印张 276千字

1993年12月第一版 1993年12月北京第一次印刷

印数：1—2000

ISBN7-81034-151-0/R·151

定价：11.30元

前 言

癌病是目前死亡率较高的疾病之一。自从本世纪40年代发现第一个可治白血病的芥子气以后，不断从天然产物或已知抗癌药的结构改造中发现各种新型抗癌药。癌症的化疗也逐渐在癌病防治手段中占有越来越重要的地位。至今，虽然临床常用抗癌药已有好几十种，但是大多数都存在着各种毒副作用，很少是效高、毒低、抗癌谱广的理想抗癌药。

几十年来，科学工作者在防治癌病研究工作中付出了很多辛勤劳动，在如何设计新型抗癌物以提供抗癌活性筛选方面积累了不少经验。由于癌症的病因研究尚待深入，癌细胞和正常细胞之间尚未发现本质差别，所以设计的药物难以达到理想的程度。不过，从几十年的研究经验中，还是可以提供一些设计新抗癌药的思路，使寻找新抗癌药免走一些弯路。

本书目的就在将一些设计合成对象作抗癌筛选用的部分国内外经验规律介绍给读者。其中包括本书作者的部分实验结果，以供读者参考。这种类型的参考书，国内尚未发现，而国外也无较系统的资料。此外，设计抗癌药的一些原则也可用于设计其它病种的药物作参考。因此，本书适用于抗癌药物研究工作者、药学院系和化学系的研究生、本科生、大专生参考使用。

本书是主编为研究生开设《抗癌药物合成设计》课的讲稿修改整理而成，虽然已讲过四次，反映很好，但作为一本学术专著出版，不免会有许多缺陷，希望读者匡正赐教。

本书第二章由何荣泽编写，第八章由郑保忠、第九章由郑时龙，第十章由何菱、第十二章由李举联编写、其它由胥佩菱编写。索引由何荣泽、何菱整理、全书由何荣泽作文字修改及复审，胥佩菱总校。本书还经李政化教授悉心审阅，提供不少宝贵意见，特此致以衷心感谢。

主编 胥佩菱

1990年12月

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 从癌症谈起	(1)
第二节 抗癌药的研究程序	(1)
第三节 实验用瘤株及活性标准	(4)
第四节 抗癌药物设计思路	(5)
第二章 烷化剂的结构修饰	(11)
第一节 利用电子等排原理进行结构修饰	(11)
第二节 改变药物的理化性质以增加对靶细胞的选择性	(13)
第三节 改变药物的化学活性以改变药物的治疗指数	(14)
第四节 寻找构效关系, 指导新药设计	(17)
第五节 潜效药物的设计	(18)
第三章 潜效药物的设计	(21)
第一节 利用潜药和代谢物之间的结构关系设计潜药	(21)
第二节 选择性酶活化的应用	(23)
第三节 还原活化	(27)
第四章 生物还原烷化剂——醌类化合物	(29)
第一节 醌类化合物在体内的作用机制	(29)
第二节 醌类抗癌药的设计	(33)
第三节 其它合成醌类化合物的抗癌活性	(37)
第五章 阿霉素的结构改造	(42)
第一节 阿霉素——米托蒽醌	(42)
第二节 保留阿霉素基本骨架的修饰	(45)
第六章 氢醌类抗癌活性的构效关系	(51)
第一节 儿茶酚类衍生物的抗癌活性研究	(51)
第二节 儿茶醛胺和取代芳醛胺的设想	(54)
第三节 羟基吡啶酮类衍生物抗癌活性的研究	(55)
第七章 抗癌金属有机络合物的构效关系	(60)
第一节 铂络合物的构效关系	(60)
第二节 其它金属络合物的研究	(74)
第八章 抗癌有机锗化合物	(79)
第一节 锗-132的修饰	(80)
第二节 三烷基锗烃基衍生物	(84)
第三节 螺锗化合物	(85)
第四节 锗络合物	(86)
第九章 抗癌有机硒化物	(88)

第一节	硒代氨基酸类	(89)
第二节	硒代抗代谢物或硒代杂环类	(91)
第三节	维生素A的硒类似物	(103)
第四节	氨基硒脲类及其衍生物	(103)
第五节	含硒酯类化合物	(106)
第六节	其它	(107)
第十章	维生素A类的结构修饰	(111)
第一节	维A类的作用机理	(112)
第二节	维A类的结构修饰	(113)
第三节	芳维A类的形成及发展	(128)
第十一章	高分子抗癌药的研究	(140)
第一节	药理活性的高分子抗癌药	(140)
第二节	高分子载体药物	(146)
第十二章	斑蝥素的结构修饰	(155)
第一节	斑蝥素的结构修饰	(155)
第二节	其它酰亚胺化合物的研究	(158)
附录	(168)
	化合物名称中文索引	(168)
	化合物名称英文索引	(174)

第一章 绪 论

第一节 从癌症谈起

既然抗癌药物的设计是为了防治癌症，所以先谈谈癌症。目前癌症病因还不十分清楚，但已有一定的认识，防治也取得了较大成效。普遍认为癌症主要是为化学的、物理和生物（真菌毒素、病毒等）的致癌因素所引起。也有科学家通过实验证明，某些微量元素的缺乏（如硒）会引起癌症发病率增高。而某些食物（如胡萝卜、魔芋、蘑菇等）则可以预防癌症的发生。但彻底解决威胁人类的癌症还有一段艰苦的路要走。可以肯定癌症是可以防治的。正如1930年以前，人类对细菌感染所致病症的认识过程一样，当时怀疑其是否能防治。后来当磺胺和青霉素发现以后，就不再有人怀疑了。又如1940年以前对肺结核的看法，也经历了从不治之症到可治之症的过程，当发现链霉素、对氨基水杨酸钠和异烟肼之后，肺结核病也就不再是可怕的疾病了。对于癌症的治疗也一定会达到这么一种结果。

目前，癌症还是难于治愈的。如世界卫生组织1976年估计，全世界近40亿人口中，每年约有500万左右的人死于恶性肿瘤，相当于6.3秒钟就有1人死于恶性肿瘤。我国卫生部对16个省市自治区约6亿人中的死因调查统计，发现每年至少有80万人死于恶性肿瘤，相当于39.4秒就有1人死于癌症。问题的确很严峻，但我们应该相信“人定胜天”，解决癌症的防治问题只是时间早迟而已。

美国在1930年有20%的癌症病人能够延长生命达5年以上；1955年这个比例为33%；而1981年则为41%。在1982年以前，美国报道患何杰金氏病的人中大约有95%的人不能活过5年，而现在能活5年以上者已达90%以上，且有80%的病人经治疗后不再复发。对其它一些癌症，如儿童急性白血病、Burkitt氏淋巴瘤、绒毛膜上皮细胞癌、淋巴腺瘤、网状细胞肉瘤、胚胎性睾丸癌、Ewing氏肉瘤、视网膜母细胞瘤和肾胚细胞瘤现在都能被有效的控制。

我国在新中国成立以后，对癌症进行了发病率，死亡率的调查，以及防治癌症的研究。根据中国医学科学院肿瘤防治研究所统计，1963年至1965年收治4,357例各种恶性肿瘤患者的5年生存率为39.68%，已接近美国1981年的水平。其中对不同的癌症，及其严重程度差异，5年生存率又各有不同，如肝癌5年生存率约为8.2%，食管癌约为29.1%，宫颈癌Ⅰ期5年生存率高达94.2%，Ⅱ期为84.3%，Ⅲ期为62.8%，Ⅳ期则仅为16.7%，而恶性葡萄胎病却无死亡病例。可见，随着肿瘤防治工作的发展，癌症患者5年生存率不断增加，死亡率逐渐下降，甚至某些癌症还可治愈。因此，日本某专家预言，在2000年时癌症将可防治。但是，这不是一件轻而易举的事情，要有很多人人为之艰苦奋斗才能成为现实。本书的目的也在于争取更多的克服癌症的辛勤劳动者。

第二节 抗癌药的研究程序

我国卫生部于1985年7月1日颁布施行的新药审批办法规定，研制新药应该通过下列程序：

1. 模型化合物的选择。一般通过天然产物的提取、生物制品、化学合成而得到。经初步抗癌活性筛选后有显著抗癌活性但毒性较小的化合物作为研究对象。

2. 质量控制。所研究的对象必须确证其化学结构及纯度。符合药典质量要求，如属未上药典的新药，则需制定质量标准。

3. 主要药效学试验。

4. 一般药理研究、毒理研究、致突、致畸和致癌等试验及药代动力学试验。

5. 制剂的研究。包括制剂的制备、质量、稳定性等。

6. 临床试验。在完成卫生部所规定的新药申报资料项目1~19项研究以后，就可以申请临床试验（I~II期）或临床验证，并在指定的医院进行。

7. 生产或试生产。临床试验（或验证）完成后，同时完成新药申报资料第20~26项研究，即可申请生产或试生产。试生产期两年，期满后，申请转为正式生产。

批准试生产之后，还应进行III期临床试验，目的是对该新药进行社会性考察与评价，重点了解长期使用后出现的不良反应以及继续考察新药的疗效。

新药(西药)申报资料项目共26条，根据新药所属类别要求完成的项目有所区别(表1-1)。26项具体内容如下：

(1) 新药名称(包括正式品名、化学名、拉丁名、外文名、汉语拼音等，凡新制定的名称，应说明命名的依据)，选题的目的与依据，国内外有关该名研究现状或生产、使用情况的综述。

(2) 确证其化学结构或组分的试验数据、图谱、对图谱的解析及有关文献资料。

(3) 该品的试制路线、反应条件、精制方法、化学原料的规格标准，动、植物原料的来源、学名、药用或提取部位，抗生素的菌种、培养基、制剂的处方、工艺及处方依据，辅料的来源及质量标准，有关文献资料等。凡处方、制备工艺、原料、菌种与主要参考资料不同者，要提供修改的依据。

(4) 理化常数、纯度检验、含量(效价)测定等质量研究工作的试验资料及文献资料。

(5) 与治疗作用有关的主要药效学试验资料及文献资料。

(6) 一般药理研究的试验资料及文献资料。

(7) 动物急性毒性试验资料及文献资料。

(8) 动物长期毒性试验资料及文献资料。

(9) 局部用药毒性研究的试验资料及文献资料。

(10) 复方制剂中多种组分对药效或毒性影响的试验资料及文献资料。

(11) 致突变试验资料及文献资料。

(12) 生殖毒性试验资料及文献资料。

(13) 致癌试验资料及文献资料。

(14) 依赖性试验资料及文献资料。

(15) 动物药代动力学的试验资料及文献资料。

(16) 原料药及其制剂或复方制剂的初步稳定性试验资料及文献资料。

(17) 临床研究用药品质量标准草案及起草说明，并提供标准品或对照品。

(18) 临床研究用的样品及其检验报告书(样品数量至少应为全检需要量的3倍)。

(19) 拟进行临床研究(试验或验证)的计划及供临床医师参阅的临床前药理、毒理研究结论综述。

- (20) 临床药代动力学的试验资料及文献资料。
- (21) 生物利用度或溶出度的试验资料及文献资料。
- (22) 原料药及其制剂或复方制剂的稳定性试验资料、结论 (包括自然和化学动力学测试结果), 抗生素、生化药品及易变质药品的有效期及其依据, 以及有关文献资料。
- (23) 生产用药品质量标准草案及起草说明 (制剂要包括主药定性试验结果及定量回收试验结果), 并提供标准品或对照品。
- (24) 连续生产的样品3~5批及其检验报告书 (样品每批数量至少应为全检需要量的3倍)。
- (25) 临床研究负责单位整理的临床研究总结资料, 并附各临床研究单位的临床报告等资料。
- (26) 产品包装材料、标签、由临床研究单位起草的产品试用或使用说明书样稿, 包括新药品名、结构式及分子式 (制剂应当附主药成分)、作用与用途、用法与用量 (毒剧药品应有极量)、毒副作用、禁忌症、注意事项、包装 (规格、含量)、贮藏、有效期等项内容。

关于表1-1中新药的类别在“新药审批办法”中也有规定:

第一类: 我国创制的原料药品及其制剂 (包括天然药物中提取的及合成的新的有效单体及其制剂); 国外未批准生产, 也未列入一国药典的原料药品及其制剂。

第二类: 国外已批准生产, 但未列入一国药典的原料药品及其制剂。

第三类: 西药复方制剂, 中西药复方制剂。

第四类: 天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者; 国外已批准生产, 并已列入一国药典的原料药品及其制剂; 改变剂型或改变给药途径的药品。

第五类: 增加适应症的药品。

表1-1 新药 (西药) 申报资料项目表

报 送 资 料	项 目 号	新 药 类 别				
		第一类	第二类	第三类	第四类	第五类
申 请 进 行 临 床 研 究	1	+	+	+	+	+
	2	+	+	-	+	-
	3	+	+	+	+	-
	4	+	+	+	+	-
	5	+	+	±	±	+
	6	+	±	±	-	-
	7	+	+	+	+	-
	8	+	±	(1)	-	-
	9	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
	10	-	-	+	-	-
	11	+	±	-	-	-
	12	(3)	±	-	-	-
	13	(4)	±	-	-	-
	14	(5)	±	-	-	-
	15	+	±	-	-	-
	16	+	+	+	+	-
	17	+	+	+	+	-
	18	+	+	+	+	-
	19	+	+	+	+	+
申 请 生 产	20	+	±	-	-	-

续表

报 送 资 料	项 目 编 号	新 药 类 别				
		第一类	第二类	第三类	第四类	第五类
	21	(6)	±	-	(6)	-
	22	+	+	+	+	-
	23	+	+	+	+	+
	24	+	+	+	+	-
	25	+	+	+	+	+
	26	+	+	+	+	+

注：〔1〕用药时间长的需进行长期毒性试验

〔2〕凡局部用药，除按所属类别报送相应资料外，在申请进行临床研究时，尚需报送资料9。

〔3〕西药第一类须报送编号12、生殖毒性试验中的致畸试验资料及文献资料；西药第二类须报送编号12、生殖毒性试验中的致畸试验资料或文献资料。避孕药、性激素及致突变试验阳性或有细胞毒作用的新药需报送生殖毒性研究资料。

〔4〕新药结构与已知致癌物质有关、代谢产物与已知致癌物质相似，在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或某些脏器，组织细胞异常显著活跃的新药；致突变试验结果为阳性的新药，须报送致癌试验资料。

〔5〕新药作用于中枢神经系统，如镇痛药、抑制药、兴奋药以及化学结构与使人体具有依赖性倾向的化合物有关的新药，须报送药物依赖性试验资料。

〔6〕西药口服固体制剂在申请生产时，报送生物利用度或溶出度试验资料及文献资料。

第三节 实验用瘤株及活性标准

每一个国家都有其各自的常用实验用瘤株，而活性标准则多采用美国国立癌症研究所制定的指标。美国常用的实验瘤株及活性标准见表1-2。

表 1-2 药物在鼠体试验的活性标准
(美国国立癌症研究院制定)

瘤 株	用药途径及计划	T/C % 指标	
		初 次	重 复
(1) 移植的鼠瘤			
预防白血病P388	I.P., qd D 1-9	120 (合成药) 130 (天然产物)	175
黑色素瘤B16	I.P., qd D 1-9	125	150
乳 癌CD8F ₁	I.P., qd D 1-9	≤42	≤10
结肠癌26	I.P., q4d D 1,5	130	150
结肠癌38	I.P., q7d D 2,9	≤42	≤10
路易士肺癌	I.P., qd D 1-9	140	150
白血病L1210	I.P., qd D 1-9	125	150
(2) 人瘤组织移植给鼠体(异种移植)			
结肠癌 CX-2	C qd D1-10 (通过肾包裹注射) I.P., q4d X3 (通过皮下注射)	≤42	≤10
结肠癌 CX-5			
肺 癌 LX-1			
乳 癌 MX-1			

T/C%即是治疗组和对照组平均瘤重或平均生存天数之比的百分率。从表1-2来看，一般动物初次筛选有效标准为：

实体瘤： T/C% ≤ 10 ~ 42

非实体癌： $T/C\% \geq 120 \sim 150$

对不同的瘤株，数值有所不同，文献中常有使用瘤株的活性标准的注明。

活性标准也用另外两种表示法。对于实体癌采用比较瘤块重量所得的肿瘤抑制率（%）表示：

$$\begin{aligned}\text{肿瘤抑制率}(\%) &= \frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\% \\ &= \left(1 - \frac{T}{C}\right) \times 100\%\end{aligned}$$

对于非实体癌则用比较生存的天数所得的生命延长率（%）表示：

$$\begin{aligned}\text{生命延长率}(\%) &= \frac{\text{给药组平均生存天数} - \text{对照组平均生存天数}}{\text{对照组平均生存天数}} \times 100\% \\ &= \left(\frac{T}{C} - 1\right) \times 100\%\end{aligned}$$

我国选用的瘤株计有小鼠肉瘤180、肉瘤37、艾氏腹水瘤、白血病L615、W-256、吉田腹水型肉瘤、H.l.细胞培养以及噬菌体法等。我国自己建立的瘤株有白血病L615、L7212、L6565、L7712、宫颈癌U-14以及精原细胞法等。其它国家常用瘤株如下：

苏联：S180、淋巴肉瘤Lio-1、肉瘤-45（S-45）、艾氏癌皮下型。

英国：小鼠腺癌755、瓦克癌256。

日本：艾氏腹水癌（EC）、吉田肉瘤。

西德：S180、艾氏腹水癌、白血病。

第四节 抗癌药物设计思路

过去设计抗癌药有盲目普筛的情况。随着研究工作的发展，临床有用的抗癌药物日渐增多，就有可能将过筛的有效和无效药物进行分析，从中找出一些规律，据以进行设计，提高有效药物的发现率。

新的抗癌药有两个来源：一是新结构或新类型化合物（即模型化合物）的发掘；二是现有抗癌药物的结构修饰或改造。根据最近的统计，这两类来源的化合物数目之比约为1:8。

一、模型化合物的发掘

模型化合物主要从天然物质中寻找，如从动物或植物中提取抗癌活性成分，也可以通过生物发酵法制得。

1. 从植物或动物中寻找抗癌模型化合物 美国国立癌症研究院对317科4716属20,525种植物的提取物进行抗癌活性筛选的结果表明，其中1225属（26%）、2127种（10.4%）显示活性，分得的有效成分达2000个，绝大部分已证实了其化学结构。主要结果归纳如表1-3。

在表1-3抗癌活性成分中，已确定结构的，正在进行不同阶段的临床试验的有娃儿藤碱、唐松草碱、山油柑碱、吐根碱、汉防己甲素、拉伯醇、鸦胆子内酯、心菊内酯、瑞香毒素、美登素及玫瑰树碱等。从化学结构来看，它们大多属于生物碱和萜类，其次为多糖及蛋白质等。

表1-3 植物中的抗癌活性成分

抗癌活性成分	植物所属科名
生物碱	粗榧科、毛茛科、豆科、夹竹桃科、芸香科、珙桐科、茄科、防己科、百合科、茜草科、萝藦科、番荔枝科、石蒜科
萜类内酯	菊科、大戟科、卫茅科、毛茛科、伞形科、豆科、葫芦科
多糖	多孔菌科、禾本科
木脂体	橄榄科、小檗科、大戟科
皂甙	槭树科、茄科、石蒜科
黄酮	菊科、紫葳科、芸香科、豆科、梧桐科、樟科、金莲木科、桑科、萹蒿科
蛋白质、醌类	桑寄生科、豆科、菊科、大戟科

我国近年来对动植物成分的研究工作迅速发展，出现了不少可喜的成果。例如我国利用动植物药治疗恶性肿瘤已有几千年的历史，我国科学家将部分抗癌中草药单方加以整理，提供进一步研究，找出新的模型化合物很有价值（表1-4）。

表1-4 常用抗癌中草药

名称	科	性味	作用	剂量	应用
半枝莲	唇形科	辛寒	清热解毒、消肿	30~120(g)	各种肿瘤
蒲公英	菊科	苦甘寒	清热解毒	15~30(g)	乳腺癌、肿瘤发热
夏枯草	唇形科	辛苦寒	清热散结	15~30(g)	各种肿瘤
鱼腥草	三白草科	辛寒	清热解毒、消肿	15~30(g)	肺癌
猪殃殃	茜草科	辛寒	清热解毒、活血通络	15~60(g)	肝癌、白血病、淋巴肉瘤
凤尾草	凤尾蕨科	苦寒	清热解毒	15~60(g)	肠癌、肝癌等
垂盆草	景天科	甘淡凉涩	清热解毒、消肿	30~60(g)	各种肿瘤
龙葵	茄科	苦寒	清热解毒、消肿	15~60(g)	各种肿瘤
天胡荽	伞形科	辛平	消肿止痛	15(g)	肝癌等
白英	茄科	甘寒	清热解毒	15~30(g)	各种肿瘤
蛇莓	蔷薇科	甘苦寒	清热解毒、散结	15~30(g)	各种肿瘤
半边莲	桔梗科	辛平	清热解毒、利尿	15~30(g)	肝癌等
蛇六谷	天南星科	辛寒，有毒		15~30(g) (需先煎二小时)	肺癌、脑肿瘤、淋巴肉瘤等
七叶一枝花	百合科	甘寒	清热解毒、消肿	15~30(g)	各种肿瘤
白花蛇舌草	茜草科	甘淡凉	清热解毒、消肿	15~30(g)	各种肿瘤
莨菪	百合科	甘酸涩	解毒消肿、止痛	30~60(g)	消化道肿瘤
石打穿	茜草科	辛苦平	清热利尿	30~60(g)	各种肿瘤
泽漆	大戟科	苦微寒小毒	消肿化痰、散结	15~30(g)	淋巴肉瘤等
野葡萄藤	葡萄科	甘平	清热消肿	30~60(g)	各种肿瘤
平地木	紫金牛科	微苦平	活血止痛	30~60(g)	肝癌等
铁树叶	心铁科	甘涩	活血止痛	一张	各种肿瘤
石见穿	唇形科	苦辛平	活血止痛	30~60(g)	消化道肿瘤等
山海螺	桔梗科	甘平	排脓解毒	30~60(g)	肺癌等
鬼针草	菊科	甘平	清热解毒、消痰	15~30(g)	食管癌等
葵树子	棕榈科	甘涩平	消肿散瘀	30(g)	鼻咽癌、食管癌等
天葵子	毛茛科	甘凉	解毒消肿	3~10(g)	肝癌、乳腺癌、淋巴肉瘤等
猕猴桃根	猕猴桃科	酸涩	清热解毒	30~60(g)	各种肿瘤
水杨梅根	茜草科	苦凉	清热解毒、散瘀	30~60(g)	各种肿瘤
黄药子	薯蓣科	苦平	散瘀解毒	15~30(g)	食管癌
木鳖子	葫芦科	温、微苦寒，大毒	散瘀解毒	0.3~0.6(g)	鼻咽癌、胃癌等

名称	科	性味	作用	剂量	应用
				(研末吞)	
木馒头	桑科	甘涩平	活血消肿	10~15(g)	各种肿瘤
山慈姑	百合科	辛甘寒, 有小毒	消肿解毒	10~12(g)	各种肿瘤
急性子	凤仙花科	微若温, 有小毒	破结消痰	15~60(g)	食管癌等
八月扎	木通科	苦平	疏肝利气	3~10(g)	肝癌等
米仁	禾本科	甘微寒	化湿抗癌	30~60(g)	各种肿瘤
鬼箭羽	卫矛科	苦寒	破血行瘀	15~30(g)	各种肿瘤
漏芦	菊科	咸寒	清热解毒	10~15(g)	各种肿瘤
玉簪花	百合科	甘辛寒, 有毒	拔脓解毒	3~10(g)	乳腺癌、肝癌等
羊蹄根	蓼科	苦酸寒	清热解毒	15~30(g)	白血病等
芙蓉叶	锦葵科	微辛平	清热解毒	10~15(g)	乳腺癌等
水红菱	菱科	甘涩平	解热消肿	30~50(g)	乳腺癌、胃癌等
猫人参	猕猴桃科	苦	杀菌止痛消肿	60~90(g)	肝癌等
虎杖	蓼科	微苦甘涩	活血止痛	10~30(g)	各种肿瘤
凌霄花	紫葳科	辛微寒	活血祛风	30~90(g)	各种肿瘤
水红花子	蓼科	咸微寒	散血消肿	10~30(g)	各种肿瘤
海带	昆布科	咸寒	消痰散结	10~15(g)	各种肿瘤
海藻	马尾藻科	咸寒	消痰散结	10~15(g)	各种肿瘤
昆布	昆布科	咸寒	消痰散结	10~15(g)	各种肿瘤
鳖甲	鳖科	咸寒	消痰散结	10~15(g)	各种肿瘤
蛇蜕	蛇科	甘温	祛风止痛、消肿	3~10(g)	各种肿瘤
蜂房		苦咸甘平	解毒消肿	10~15(g)	各种肿瘤
地鳖虫	昆虫类隐翅目	咸寒	活血散瘀	10~15(g)	各种肿瘤
水蛭	环虫类水蛭科	咸苦平	活血散瘀	3~10(g)	各种肿瘤
蜈蚣	蜈蚣科	辛温	祛风止痛	0.3~0.9(g) (吞服)	各种肿瘤
壁虎	守宫科	咸寒	祛风散结	0.3~0.9(g) (吞服)	各种肿瘤
全蝎	蝎科	辛平	通络散瘀	0.3~0.9(g) (吞服)	各种肿瘤
鳖甲	鳖科	咸寒	清热散结	15~30(g)	各种肿瘤
蟾皮	蛙科	辛平, 有毒	排脓解毒	3~10(g)	各种肿瘤
穿山甲	鲛鲤科	咸微寒	排脓解毒	15~30(g)	各种肿瘤
磁砂	矿物药	咸寒	消肿	0.3~0.6(g) (冲服)	食管癌等
臭椿树根	苦木科	寒、苦涩	收剑止血	30~90(g)	乳腺癌等
青黛	爵床科	咸寒	清热解毒、泻肝火	1~3(g)	白血病等
莪术	姜科	苦温	补气破血、消积止痛	3~10(g)	宫颈癌
土大黄		苦寒	清热解毒	15~30(g)	白血病等
斑蝥	地坦科	辛寒	破血攻毒	0.3~0.6(g)	肝癌
喜树(果根皮)	珙桐科	苦寒	抗癌	3~15(g)	消化道肿瘤、白血病
丹参		咸寒	清热解毒	10~15(g)	各种肿瘤
薏苡仁		甘微寒	化湿抗癌	30~60(g)	各种肿瘤
苦参	豆科	苦寒	清热燥湿, 杀虫	10~15(g)	消化道肿瘤

临床常用抗癌中草药很多, 表1-4只列出一小部分。从这部分中草药中已分出抗癌有效成分并进行结构修饰的有喜树、斑蝥、穿心莲、薏苡仁等; 已知有效成分结构的有棉酚、苦参、莪术等, 为抗癌的模型化合物设计提供了依据。其中喜树碱、羟基喜树碱、三尖杉酯

碱、高三尖杉酯碱、野百合碱、斑蝥素、棉酚、肿节风、掌叶半夏、柘木、猴菇菌及天花粉等业已通过临床鉴定，并正式投产。正在临床研究中的有：莪术、冬凌草、穿心莲、西豆根甲素、昆明山海棠、大蒜、竹菌、大麻药、漆姑草、脚汗草、白山云芝、茯苓多糖和植物血凝素以及青黛、牛黄解毒丸、六味地黄丸及五虎丹等。

从昆虫特别是蝴蝶及蝗虫的提取物中也已发现抗癌有效成分。

近年来从海洋生物提取物中所发现抗癌活性物质也已引起人们的注意。美国国立癌症研究院每年筛选的3万个左右化合物中，海洋生物提取物约占1500个，其中1%左右有抗癌活性，也就是说每年有15个提取物值得作进一步研究。已报道对动物肿瘤有效的海洋生物包括：藻类如三角藻、铜藻、刺松藻、马尾藻及昆布，多种海参、海星、海胆、海蛎、海蛤、海绵等，还有江豚油以及海龟油等。

从这些天然产物中发掘有效成分，是寻找新结构、新类型化合物的极其重要的途径。例如从人参、薏苡仁中发现Ge-132，斑蝥中发现斑蝥素，穿心莲中发现穿心莲内酯都建立了相应的抗癌新模型化合物，并进行了进一步的研究工作，得到更为优越的抗癌活性物质。

2. 从发酵液中提取新抗癌物质。自从发现放线菌素对何杰金氏病有疗效以后，人们就开始从微生物产物中寻找抗肿瘤药物。目前，这已成为抗肿瘤新药的主要来源之一。

微生物是新型结构的一个广阔来源。微生物产生的抗肿瘤物质往往兼具抗肿瘤和抗菌双重作用。从结构上看是极其多样的，如多肽及蛋白质类：博来霉素、放线菌素类、新制癌菌素等；醌类：柔红霉素（正定霉素）、阿霉素、链黑霉素等；核苷类：嘌呤霉素、吡唑霉素、桑霉素等。乙撑亚胺类、丝裂霉素C、甲基丝裂霉素等；氨基酸类：氧代赖氨酸、含氮霉素等；糖甙类：光神霉素、橄榄霉素等；其它类型：哌嗪双酮、柄型菌素、氯异唑醋酸、鲁斯霉素、矛霉素等。

从过筛的微生物分析，以放线菌来源的发酵液对动物实验肿瘤的有效率最高。据1977年报道，美国评价了759个来自各种菌种的发酵产物，其中有533个来自放线菌，活性数为119个，而其他来源则较少（表1-5）。

表 1-5 美国化疗计划中试验的纯化发酵产物

来 源	试 验 数	活 性 数
放 线 菌	533	119
真 菌	179	23
细 菌	42	9
藻 类	5	—
合 计	759	151

临床上有效的抗肿瘤抗菌素也大多数是放线菌产生的。20多年来已获得100多种实验研究有效的抗肿瘤抗菌素，但在临床上应用的还不太多。据1984年报道，美国癌症研究院认可的仅有放线菌素D、丝裂霉素、光神霉素、博来霉素、阿霉素、正定霉素、长春新碱、长春花碱、2-去氧助间型霉素、鬼臼乙叉甙、表鬼臼毒噻吩糖苷。

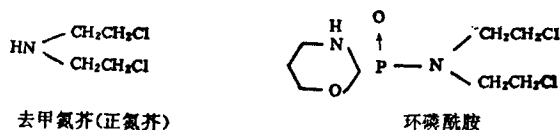
3. 从化学合成法得新药。

根据上述两种来源所得的新化合物，除了从动植物和发酵液提取外，还用化学合成法进行合成。化学合成法所得产品量大、原料也较易获得。

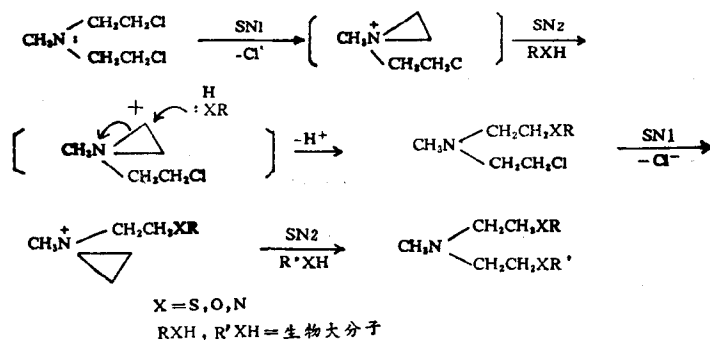
二、现有抗癌药结构修饰或改造

现有抗癌药常会有毒副作用大，选择性不高的缺点。为了减小毒副作用，提高疗效，科学工作者进行了大量结构工作。总结了一些经验，取得了显著的成绩。现就一些如何进行结构修饰的经验总结如下：

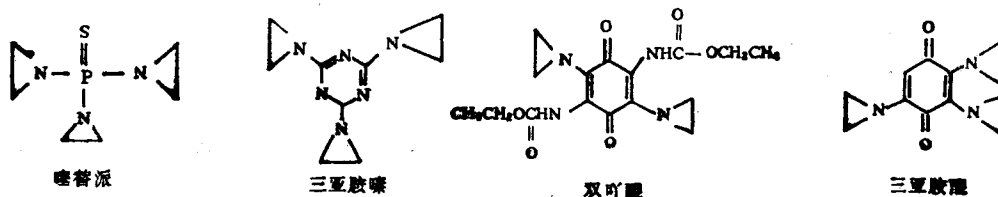
1. 根据宿主正常细胞和肿瘤细胞的生化差异来修饰。由于目前对正常细胞和肿瘤细胞的根本性差异还不清楚。但也发现有点滴差异可以利用，实践证明这还是一条有价值的策略。例如，氮芥毒性大，1958年Endoxan根据人体癌组织中磷酸酯酶活力较正常组织中的为高，因而设计合成环磷酰胺，希望在癌组织中通过酶水解成去甲氮芥而起抗癌作用。虽然以后发现环磷酰胺在体内作用机制不同，但的确环磷酰胺的毒副作用较氮芥为轻，至今仍为临床常用抗癌药。



2. 根据药物在体内作用机制来修饰。烷化剂氮芥的作用机理研究说明在体内将形成乙烯亚胺(吡丙啶)乙烯亚胺与生物大分子作用发生烷化作用而产生抗癌活性：

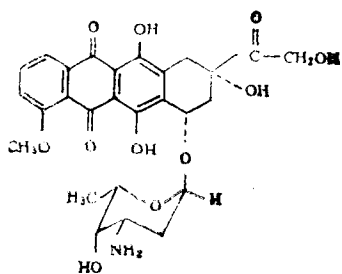


因此，将乙烯亚胺基作为活性烷化基团引入分子中形成各种衍生物。其中已在临床应用的有

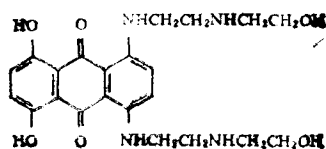


噻替派、三亚胺噻、双吡啶、三亚胺噻等。

3. 根据已知构效关系来修饰。1977年郑家骏教授和徐陈光渊博士发现20多种抗癌药的分子结构中，都具有一定边长的N-O-O三角形结构单位，以及阿霉素的肝脏毒性可能来自氨基糖部分，因而对阿霉素进行结构改造制得疗效可与阿霉素媲美，而毒副作用较阿霉素小2~5倍的米托蒽醌：

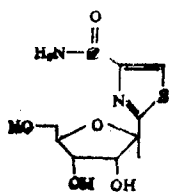


阿霉素

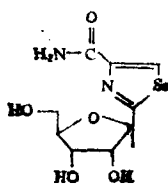


米托蒽醌

4. 其它修饰 例如根据生物电子等排原理、改变理化性质等因素进行结构修饰也取得不少成绩,例如,具抗L1210白血病活性的硒唑核苷比噻唑核苷活性大5倍,抗P388活性硒唑核苷也比相应的硫类似物大5.3倍。亚硫酸钠无抗癌活性,而亚硒酸钠则具抗、防癌活性。



噻唑核苷



硒唑核苷



亚硫酸钠



亚硒酸钠

但并不能得出结论,硒化物的抗、防癌活性都大于硫类似物,如噻替派抗HL60及K562活性则比硫类似物为低。

上述对结构改造的设计思路将在本书下列各章中具体介绍。

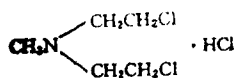
参 考 文 献

1. 上海市肿瘤防治研究办公室, 肿瘤防治研究进展, 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979, 1
2. 中华人民共和国, 新药审批办法. 1985, 15~21
3. National Cancer Institute. Activity Criteria for Drug testing in mice.
4. 上海医药工业研究院, 抗肿瘤药物. 药品集. 第五分册. 第一版, 上海, 上海科学技术出版社, 1983, 4
5. 上海市肿瘤防治研究办公室, 肿瘤防治研究进展. 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979, 142~146
6. 上海肿瘤医院, 肿瘤的防治. 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1978, 449
7. 上海医药工业研究院, 抗肿瘤药物药品集. 第五分册, 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1983, 79~112
8. Nancita RL, et al. Chemical Structures of Interest to the Division of Cancer Treatment. National Cancer Institute, 1984, 4, 27~28; 32~33.
9. 上海市肿瘤防治研究办公室, 肿瘤防治研究进展, 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979, 158~159
10. 上海医药工业研究院, 抗肿瘤药物药品集. 第五分册, 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1983, 13
11. Zee-Cheng KY, et al. Antineoplastic agents. structure-activity relationship study of bis(substituted aminoalkylamino)anthraquinones. J Med Chem, 1978, 21(2):291.
12. Prem CS, et al. Synthesis and antitumor activity of 2-β-D-Ribofuranosylselenazole-4-carboxamide and related derivatives. J Med Chem, 1983, 26(3):445.
13. 徐辉碧, 生物微量元素——硒. 第一版. 武汉: 华中工学院出版社, 1983. 2~40; 51~65.

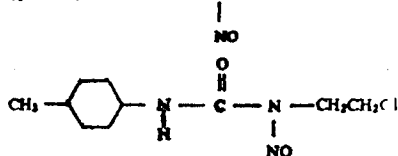
第二章 烷化剂的结构修饰

烷化剂在生物学上的意义就是亲电剂，也就是容易与生物大分子（如核酸和酶）中的亲核基团（如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ ）、有机酸和无机酸的阴离子发生反应的试剂。目前常用的烷化剂有下列几种类型：

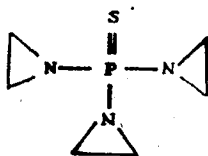
一、氮芥类，即 β -氯乙胺类（ $\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ）。如盐酸氮芥（mustine），



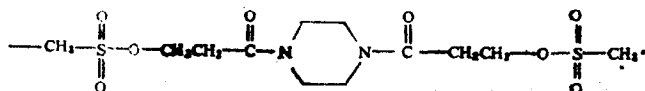
二、亚硝脲类（ $\text{RNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ ）。如甲环亚硝脲（semustine），



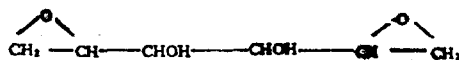
三、乙撑亚胺类（ $\text{R}-\text{N} \triangleleft$ ）。如三乙烯硫代磷酰胺（噻替派，thio-tepa），



四、甲烷磺酸酯类（ $\text{R}-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ）。如噻消安（piposulfan），



五、环氧化物类（ $\text{RCH}-\text{CHR}$ ）。如环氧乳醇（dianhydrogalactitol），



第一节 利用电子等排原理进行结构修饰

电子等排原理（principle of isosterism）最先是Langumir于1919年提出来的，主要在无机化学中应用。所谓电子等排体是指具有相同数目的原子、相同的电子总数、相同的电子排列的分子或原子团，因而又称同电异素体（isostere）。例如： N_2 和 CO ， N_2O 和 CO_2 等。电子等排体的物理性质相似，故称为电子等排原理。

以后Hückel于1921年，Grimm于1925年、Erlenmeyer于1932年逐步扩大了电子等排