

新药设计 原理与方法

徐文方 主编

中国医药科技出版社

新药设计原理与方法

徐文方 主编

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075 号

图书在版编目(CIP)数据

新药设计原理与方法/徐文方编著 - 北京:中国医药科技出版社,1996.8

ISBN 7-5067-1586-4

I.新… II.徐… III.新药-设计 IV.TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 11777 号

新药设计原理与方法

主编 徐文方

*

中国医药科技出版社 出版
(北京西直门外北礼士路甲 38 号)
(邮政编码 100810)

北京市昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/16}$ 印张 14

字数 340 千字 印数 1—2500

1997 年 7 月第 1 版 1997 年 7 月第 1 次印刷

定价:28.00 元

主 编	徐 文 方			
主 审	华 维 一			
副主编	赵 桂 森	张 世 军	黄 毅	
编 写	徐 文 方	赵 桂 森	张 世 军	
	黄 毅	王 敏		

前 言

随着药品专利法的实施,我国的药物研究开发战略也开始由仿制向创新转轨。新药设计这一新兴学科也日益受到人们的重视,全国各医药院系几乎都已相继开设了这门课程。系统论述药物设计理论和方法的专著,国外 80 年代已有出版。Drug Design 系列丛书已于 70 年代创刊,每年 1 卷。有关新药设计,定量构效关系等方面的专门学术会议,不断在世界各地召开,说明该学科领域在寻找新药过程中所处的地位和作用已举足轻重。虽然国内各版本的药物化学教科书中有关章节已增加了一些新药设计方面的内容,许多有关新药设计的综述性文章也不断在一些药学刊物上发表,但是,有关系统论述新药设计理论与方法的教材或参考书出版尚罕见。

编者从 1986 年开始为我校药学系本科生开设了《新药设计原理》选修课,在近十年的教学实践中,参考和摘录了国内外前人论著中的一些精华片段,不断充实和完善授课内容。又正值当前我国开始实施药品专利,国家对创新药物给予了高度重视和扶持。加之本系 1994 年新增设了药物化学专业,并将《药物设计》列为专业课之一。因此考虑有必要编写一本药物设计方面的教材或参考书。

药物作用的对象是机体,药物产生药效的本质是药物小分子和受体大分子相互作用的结果。要进行合理的药物设计,首先应了解药物作用的靶点。因此,本书在内容上分为两个部分。前五章着重介绍药物作用的分子生物学和分子药理学基础,对药物作用的受体生物大分子——蛋白质和核酸的结构、功能以及与药物间的相互作用作了阐述。另外,机体中药物所作用的这些受体决不可能是为外源性的药物而存在的,机体中都有其相应的小分子生物活性物质作为配基,外源性药物实际上是有意或无意,直接或间接地模拟了这些内源性活性物质而对机体起到药理调节作用的。因此,本书在第四章重点介绍了机体内源性生物活性物质——受体机理与新药设计的关系。后五章着重介绍了多年来在药物化学领域中已逐渐趋于成熟的一些药物设计的理论与方法,尤其是近年来发展较快的计算机辅助药物设计的原理与方法单独列为一章作了介绍。

本书是作为药物化学专业本科生的教材和药学专业高年级大学生选修课教材而编写的,药物化学专业研究生的《新药设计》课程将在此教材的基础上作适当补充。本书内容概括了多种新药设计的策略与技巧,因此也是各制药企业和科研院所从事研究开发人员的有益参考书。

本书的出版得到了李显近先生的支持和帮助,在此一并致谢。

由于编者水平有限,难免有错误之处,敬请读者批评指正。

编者 1995 年于山东医科大学

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 新药研究现状与未来趋势	(1)
一、国内外新药研究概况	(1)
二、21 世纪新药研究的趋势与方向	(2)
第二节 新药研究的近代发展	(4)
第三节 新药设计的一般方法	(7)
一、最佳化合物设计	(7)
二、药物的类型衍化	(8)
第四节 新药研究筛选过程	(9)
一、新药临床前初筛程序	(9)
二、新药规范化筛选程序	(10)
第二章 药物作用的分子生物学基础	(11)
第一节 机体生物大分子的结构与功能	(11)
一、生物大分子结构方面的特征与共性	(11)
二、生物大分子功能方面的特征与共性	(21)
第二节 生物膜的结构与功能	(24)
一、生物膜的化学组成	(24)
二、生物膜的分子结构	(25)
三、生物膜的液晶态	(27)
四、生物膜的物质转运调节及其分子药理	(27)
第三章 药物作用的分子药理学基础	(35)
第一节 受体的结构、性质和类别	(35)
第二节 药物—受体相互作用的化学本质	(37)
一、共价键结合	(38)
二、非共价键的相互作用	(39)
第三节 药物—受体相互适应的锁—钥关系	(49)
一、药物与受体的互补性	(49)
二、原子间距离对药物—受体互补的影响	(50)
三、影响药物—受体契合的立体化学因素	(51)
第四节 药物—受体相互作用的动力学学说	(55)

一、占领学说	(5 5)
二、速率学说	(5 8)
三、诱导契合学说	(5 8)
四、变构学说	(5 9)
第四章 机体内源性活性调节物质—受体机理与新药设计	(6 1)
第一节 机体内的信息传递与内源性调节物质	(6 1)
一、内源性生物活性调节物质的一般概念	(6 1)
二、内源性生物活性调节物质的分子机理与类别	(6 2)
第二节 含氮类内源性调节物—受体机理与有关新药设计	(6 4)
一、环腺一磷 (cAMP) 中介激活类	(6 4)
二、环鸟一磷 (cGMP) 中介激活类	(6 7)
三、两类中介激活物的细胞内制约调节	(6 7)
四、调节第二、三信使的新药设计	(6 7)
第三节 甾类内源性调节物的分子机理与有关新药设计	(7 2)
一、甾类内源性调节物的分子机理	(7 3)
二、胞浆受体的选择性结合与有关新药设计	(7 4)
三、基因激活与有关的新药设计	(7 6)
第五章 新药先导化合物的发掘与药效几何模型的确定	(8 2)
第一节 先导化合物的发现	(8 2)
一、广泛筛选	(8 2)
二、意外发现	(8 3)
第二节 先导化合物的定向发掘	(8 6)
一、动、植物和微生物中天然活性成分的分离	(8 6)
二、生命基础过程研究中发现先导化合物	(8 9)
三、现有药物总结性研究中发现先导化合物	(9 2)
第六章 生物电子等排原理与新药设计	(9 7)
第一节 生物电子等排体的发展演化过程	(9 7)
第二节 经典的生物电子等排体在新药设计中的应用	(102)
一、一价原子或基团的取代	(102)
二、二价原子或基团的交换	(103)
三、三价原子或基团的交换	(106)
第三节 非经典的生物电子等排体在新药设计中的应用	(108)
一、基团反转	(108)
二、环系的打开与关闭	(109)
三、极性相似基团的交换	(111)
第七章 前药原理与新药设计	(122)
第一节 前药原理的一般概念	(122)
一、与前药体内活化有关的酶系	(123)

二、前药设计的目的与方法	(123)
第二节 前药原理在新药设计中的应用	(123)
一、改善药物的体内动力学特性	(123)
二、降低药物的毒副作用	(128)
三、掩蔽药物的不适气味	(131)
四、前药原理的其它应用	(133)
第三节 靶向药物的设计	(137)
一、用于介导靶向药物的受体	(137)
二、靶向抗癌药物的设计	(138)
三、药物—载体的偶联方法	(139)
第八章 抗代谢原理与新药设计	(143)
第一节 抗代谢原理的一般概念	(143)
一、核酸的化学	(143)
二、核苷酸的生物合成	(147)
三、蛋白质的结构	(149)
四、蛋白质的生物合成	(152)
五、酶的基础知识	(155)
第二节 抗代谢类抗癌药的设计	(156)
一、叶酸类抗代谢物的设计	(157)
二、嘌呤类抗代谢物的设计	(157)
三、嘧啶类抗代谢物的设计	(158)
四、氨基酸类抗代谢物的设计	(161)
第三节 酶抑制剂类药物的设计	(162)
一、 β -内酰胺酶抑制剂的设计	(162)
二、血管紧张素转化酶抑制剂的设计	(164)
三、戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的设计	(167)
第九章 定量构效关系原理与新药设计	(169)
第一节 定量构效关系的一般概念	(169)
一、定量构效关系的产生与发展	(169)
二、定量构效关系研究中的 Hansch 方法	(170)
三、Hansch 方法使用的参数	(170)
四、Hansch 方法的研究步骤	(173)
五、定量构效关系研究中的 Topliss 方法	(176)
第二节 定量构效关系在新药设计中的应用	(182)
一、预测同源化合物的生物活性	(182)
二、指导药物的设计与合成	(182)
三、帮助了解药物的受体图像	(185)
第三节 定量构效关系的其它研究方法	(186)

一、Free - Wilson 方法	(186)
二、分子连接性方法	(186)
三、其它方法	(188)
第十章 计算机辅助药物设计原理与方法	(190)
第一节 计算机辅助药物设计的基本原理	(190)
第二节 计算机辅助药物设计的常用方法	(191)
一、活性类似物近似法	(191)
二、比较分子场分析法	(192)
三、电荷空间分布分析法	(193)
四、距离几何法	(194)
五、受体图像分析法	(194)
第三节 计算机技术在新药设计中的应用	(195)
一、COMFA 方法在激素类研究中的应用	(195)
二、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂的设计	(196)
三、丝裂霉素的三维结构活性研究	(197)
四、以 HIV - 1 蛋白酶为受体的药物设计	(200)
附录一 QSAR 研究中常见取代基的各结构参数	(202)
附录二 Wiswesser 线性表示法 (WLN) 的意义及各符号的含义	(207)

第一章 概 论

过去近半个世纪以来,由于人们对在细胞分子水平上的生命现象的无知,因此寻找新药的办办法多是基于经验、机遇和运气。靠这种传统方法虽然发现了大批治疗药物,但它的不可预见性和盲目性以及人财物力的巨大浪费,加之发现新药的成功率越来越低,迫使人们发展具有较高预测性的更合理的方法。近十年来,这门学科有了突飞猛进的发展,大批优良的新药不断问世,也为世界制药工业带来了勃勃生机,但同时也对新药研究、开发能力相对较弱的我国制药工业提出了严峻的挑战。

第一节 新药研究现状与未来趋势

一、国内外新药研究概况

(一) 国内概况

建国以来,我国发展新药的口号是以仿为主,仿创结合。真正由我国自己创制的全新结构的药物寥寥无几。“七五”和“八五”期间,国家新药攻关课题 70% 以上是仿制产品。就药品的仿制和创制而言,在设计思想、技术难度、资金投入和研制周期方面存在很大差别。我国在创制药物研究方面人才缺乏,资金不足,技术理论储备不够,又缺乏科学管理,以至我们创新药物的总体设计研究水平与发达国家相比差距很大,独立创制新药的能力极弱。目前尚无一家企业真正具有独立开发新药的能力,各系统具有一定创制新药能力的研究院、所还不满 10 家,研究经费不到日本 1976 年水平的 1/10,科研人员不到职工人数的 3%。就目前我国制药工业的规模来看,具有一定规模的制药企业已达近 1500 家,现仍以每年 10% 左右的速度增长,1992 年产值达 452 亿元,利税 200 亿,创汇近 50 亿元,其产值仅低于美国,规模已具世界前列。从我国制药工业的发展规模到新药研究发展的现状来看,是极不协调的。该局面带来的后果是:①一窝蜂低水平重复仿制,造成人、财、物、力的浪费。②限制了出口创汇,失去参与国际竞争的能力。

90 年代我国制药工业已面临严峻的挑战,1993 年我国已经实施药品专利,完成由仿一创的战略转轨。目前的迫切任务是奠定理论,积蓄人才,迎接国际医药市场的挑战。1993 年初,我国成立了国家新药研究与开发领导小组,由国家科委牵头,卫生部、国家医药局、中医药局、计生委、总后卫生部、中科院、财政部等单位有关领导组成,下设办公室。已着手研究我国新药研究与开发的中期科技战略规划,加强对我国新药研究与开发的宏观指导,并已制定了相应的措施,这必将对我国的新药研究与开发起到重要的推动作用。

(二) 国外概况

新药研究开发的成败决定着现代制药企业的兴衰,医药工业的发展历史说明,世界制药工业是一个常盛不衰的产业,有着广阔的世界市场。据美国癌症研究中心的报道,要获得一个临床有效的新药,往往需要筛选1万~2万个化合物,花费1亿~2亿美元。尽管如此,国外各大制药企业都不惜投入重金进行新药的研究开发,90年代国外新药研究现状由表1-1可部分说明。

表1-1 90年代初世界新药研究概况

国 别	开发新 药总数	开 发 进 度				
		临床前	I 期	II 期	III 期	审批中
美国	512	333	45	77	41	11
英国	135	83	18	21	10	3
瑞士	128	67	29	33	12	6
日本	110	33	13	33	16	15
法国	70	35	14	13	5	3
德国	58	23	9	18	4	4
比利时	31	9	3	14	5	0
意大利	30	14	6	5	3	2
荷兰	22	7	4	6	2	3

由表1-1可见,列入临床前研究开发的新化学实体数相对较多,而到申请报批上市的就很少了。因为I~III临床研究中发现,疗效未超过现有同类药物,或毒副作用大等原因而中止开发的新化学实体也占不少。可见新药开发的难度之大,周期之长。

1987~1992年,世界新上市的化学实体药物共251个,其中1987年61个,1988年52个,1989年33个,1990年37个,1991年36个,1992年32个。新药的开发需要先进的技术和大量资金的投入,因此新药开发市场也主要被日、美等发达的资本主义国家所控制。各发达国家所开发的新药数目见表1-2。

表1-2 1989~1992年世界各国开发的新药数目

国 家	上市新药数	国 家	上市新药数
日本	45	瑞士	10
美国	35	西班牙	7
英国	18	法国	7
德国	12	意大利	4

二、21世纪新药研究的趋势与方向

20世纪新药研究集中在作用于细胞膜上的酶靶和受体靶,以信息的传递和阻断为目的,打细胞膜边缘战。而21世纪新药研究的热点则将是作用于细胞内的核靶和多糖靶,主要是细胞内基因的修饰与调控,打细胞核内战。新药研究的攻关病种和难点仍然是针对近年来严重威胁人类健康的病毒、肿瘤、心脑血管性疾病和老年病。21世纪的新药研究,先导化合物的设计将成为热点,计算机辅助药物设计系统与生物工程相结合,将会使21世纪的新药研究出现突飞猛进的发展。

(一) 新药开发途径

1. 先导物开路。开拓先导物的发掘途径, 缩短先导物的发掘周期, 通过 SAR 信息进行结构修饰或改造, 进而经过定量构效关系 (QSAR) 研究, 以获得最佳治疗药物。

2. 利用新技术、新领域, 组织多学科领域的协同攻关。比如目前发达国家多数化学合成的治疗药物均来自计算机辅助合理药物设计或对酶、受体的研究。

3. 加强生物技术产品的研究开发。生物技术产品以它独特的优势在医药领域里发挥着越来越重要的作用, 如胰岛素、干扰素、白介素、单克隆抗体等的规模化生产, 为制药工业增添了勃勃生机, 也为最终攻克某些分子病、基因病和免疫性疾病带来了希望。

4. 加强陆地和海洋动植物成分的研究。中医药在我国有着悠久的历史, 中国有着丰富的陆地和海洋动植物资源, 是发掘新药的重要资源宝库。

(二) 新药研究的化合物类型

1. 多肽和蛋白质 在基因密码的翻译与识别上, 蛋白质多肽链中每一个氨基酸要由三个核苷酸组成的三链密码来决定。因此, 多肽链具有较高的信息储量, 现在通过生物工程杂交技术可以产生出及其相似、且具有高度亲和力的抗体或单克隆抗体, 理论上估计, 潜在的抗体数目是巨大的, 各种轻、重基因片段编码、连接、组合可以得到 108 个抗体分子, 突变还将大大扩展这一数字。目前通过克隆技术处理过的蛋白质约为 6 万, 拿到三维结构的 (X-衍射法) 约为 400, 1993 年 1 月达到 1400 (包括核酸、蛋白质及其碎片、复合物等), 可见在三维结构测定上进展十分缓慢。蛋白质的折叠速度为几秒到几分钟的数量级, 可见由非折叠状态到它的自然构象状态并不是随机的。这些构象变化与机体细胞间的信息传递、物质代谢、病理过程和药理机制都有着密切关系。

虽然人们还不理解球状蛋白是怎么折叠起来的, 但是人们可以采用计算机模拟的方法, 以已知的酶或受体的三维结构为模板来构建所研究的生物大分子的三维结构, 由于种种条件限制, 生物大分子中存在保守区, 只要一级结构序列有 50% 以上的同源性, 就有 90% 的原子偏差不超过 0.3nm。

2. 核苷 核苷类似物将是 21 世纪引人注目的研究热点。特别是反义核苷类药物的设计前景诱人。核苷密码性很强, 有利于选择性药物的设计参考, 镜像互补关系是其理论基础。为了获得选择性识别, 合成的反义序列至少由 12 个核苷组成, 虽然延长核苷序列更有利于选择性, 但 25 个以上碱基的核苷将难以通过细胞膜。

核苷药物的另一个目标是干扰双股螺旋 DNA 的基因调控。单股的 mRNA 和双股 DNA 都是反义寡核苷的靶目标。互反的寡核苷系列可能会成为核苷类似物的先导药物, 它作为合成的化学信使物抑制蛋白质的表达。现在已经发现三股螺旋可能与基因调控有关, 三股螺旋对序列调整是不可逆的。三股螺旋对 mRNA 的截取具有明显的理论意义, 其优越性在于, 药物只需要作用于一个 DNA 分子上, 而不是作用在许多复制出来的 mRNA 上。这样只用极少量的药物和很少的给药次数就可以达到治疗目的。目前至少已有 6 种反义药物进入了 II 期临床。

Egholm 等报道了多肽-核苷衍生物的合成研究, 它对蛋白质及 DNA, RNA 都有良好相似性, 有可能发展成类似于天然物质而又结构全新的药物。

3. 脂质 受体在细胞的外表面接受化学信号, 或者来自于机体循环的内源性生物活

性物质,如生物调节剂、激素、神经递质等,在作为第一信使所键合的受体细胞膜表面通过第二信使 cAMP 导致细胞膜脂质双层液晶态的变化,在膜的内表面产生生物波 (cascade),然后在细胞核内结束。从细胞表面到细胞核的信号传导必须经过一系列的脂质膜相结构。这些脂质成分包括二酰化甘油酯 (DAG)、肌醇三磷酸酯 (IP₃)、脂质激素,如肾上腺类固醇、性激素、VD₃、视黄酸等,对哺乳动物的功能和发育都是非常重要的。

最近关于类固醇的研究表明,脂质功能的重要性在于它与细胞内受体结合,产生激素受体复合物,经结构改变进入细胞核,与核内 DNA 的特异部位结合,于是调整基因的激活或抑制,控制蛋白质的合成。

4. 多糖类 在细胞发育过程中,糖分子决定两个相反的基本细胞操作过程:正确地保持自身免疫防御体系(抗细菌或病毒感染);当细胞脱轨、出现自身免疫疾病或癌症时,细胞表面的糖分子就改变结构或组成。当代化学家正在认识到这样的事实:即糖是一个天才、绝妙的简明信息网。最近研究发现,细胞表面的糖分子参与细胞-细胞的特异性识别;特异性白细胞-内皮细胞的细胞粘接分子 CAM (LECCAM2) 参与感染部位的白细胞补充和某些癌细胞的代谢。或者说生物多糖是修复细胞的特异性粘接剂,粘接过程受配糖体的调节。糖类在生命过程中的作用已引起人们更新观念的认识。1993 年美国化学会出版了专著《糖类抗原》。

与多肽、核苷相比,糖类具有潜力无比的复杂性。两个独立氨基酸或核苷彼此组合时,只生成一个二肽或一个二核苷,而两个单糖相连接时,则可组成 11 种不同的二糖分子;三种不同的核苷组成三核苷时,只有 6 种组合方式,而三种不同的糖组成三糖分子时,则有 1056 种组合方式;5 个选择性的氨基酸组成五肽时,只有 120 个组合方式,而 5 种不同的单糖组合成五糖分子时,数量可达 31 亿种。但是,由于生命过程的有序性,虽然糖类的实际组合方式会远远超过核苷与多肽,但不一定是统计所给出的数字。与基因的遗传密码类似,也可能存在多糖密码(简称糖码),即生物多糖可能是按着一定规则排列组合,并相互识别。糖类药物研究具有数量大和理论潜力深的实际困难,借助计算机辅助系统有可能取得数量合理两方面的突破性进展。

第二节 新药研究的近代发展

回顾近半个世纪以来,人们在探索和寻求新药过程中所走过的历程,记载了许多有趣的新药研究和发现的典型事例。比如由枯柯碱的结构修饰和改造到局麻药基本结构的确定,由磺胺类药物的发现到抗代谢学说的创立,由机体内源性生物活性物质的化学模拟到新的先导化合物的发现与优化,以及三维受体图像的计算机模拟等,均为新药的研究发展奠定了基础,并导致大批优良治疗药物的问世。

归纳起来,近代新药发现的主要来源一般有如下四个方面:

1. 天然产物作为发现新药的来源。在药物发展史上,天然产物提供了最早的新药资源。在自然界生物物种间,由于演化竞争过程中的自然优化选择而产生了生物活性强的天然产物。它们可以作为化学先导物,通过药物化学家的提炼和修饰而成为特异性更强的治疗药物。例如霉菌和细菌在它们的周围所产生的一些使其它微生物不能生长的物质。著名

的青霉菌导致了整个青霉素族抗生素的发展，确立了寻求天然产生的抗生素的概念。这一概念是由微生物学家经过多年的争论而发展起来的。他们认为，那些在人体内能引起感染的细菌之所以在土壤中不能长久生存，是因为它们可以被起抑制作用的土壤微生物杀灭。从而导致了大规模广泛的土壤筛选项目，发现了大批具有强效治疗作用的抗菌药物，如链霉素、四环素、新霉素、枯草杆菌素和博来霉素等。

近年来利用微生物发酵工程寻找先导化合物的例子是新胆囊收缩素（CCK）拮抗剂 Asperlicin 的发现。这是一类从赭曲霉菌中发现的作用于 CCK-A 和 CCK-B 受体的特异性强效非肽类拮抗剂。这种发酵液中含有数百种化学物质，是一个发掘新的酶抑制剂的丰富资源。

另外，被动物用作自我保护或捕获猎物的武器的各种毒液或毒素，毒性极强，仅微小的剂量可致人于死命。如一种蛇毒 Bungarotoxin，可与乙酰胆碱受体结合；一种鱼毒 Tetrodotoxin，可阻断钠通道；一种蜂毒 Apamin，可阻断钙通道而激活钾通道；还有一种毒蛇液 Batroxobin，是一种溶血栓酶。它们都被广泛用作研究激素受体、离子通道和酶的起始物。这些天然产物提供了作为肌肉松弛剂和止血、抗栓药的重要先导化合物。近年来的研究目标也已包括了蜘蛛和海藻类动物。海洋生物可提供一个巨大的取之不尽用之不竭的丰富研究资源。

2. 现有药物作为发现新药的基础。以老药为基础发现新药被证明是一种最朴实而可靠的途径。为了临床的需求，现有药物需要改造，如改善药物吸收或延长作用时间，增强疗效，降低给药剂量或避免某些毒副作用，制备更好的剂型等。另一方面，可能还有一些能被开发出来的副作用，在对动物药理研究或对病人的临床治疗中经敏锐的观察而产生新药，或所谓的老药新用。例如磺胺类利尿药的发现是由于观察到服用磺胺抗菌药后抑制了碳酸酐酶而产生的效应。对精神病患者起着革命性治疗作用的吩噻嗪类镇静药的发现是由于对抗组胺药丙噻氯代衍生物作用的敏锐观察而导致的。

类型衍化法和定量构效关系（QSAR）是利用现有药物研究和发掘新药的另一个重要途径，在近代也有较快发展。

3. 通过广泛筛选发现新药。在新的抗生素、抗代谢物和酶抑制剂天然产物的基础上，有了它们的大量合成复制品，根据相对简单的试验系统来揭示所需要的生物活性，这是发现新药的第三个主要来源。早期对化工染料中间体的广泛筛选发现了大批解热镇痛药和磺胺类抗菌药，这些发现在化疗中的成功多年来主宰着制药工业中的思路，但该筛选的成功率已逐渐达到了极限。例如美国国家癌症研究院每年都对大约 10000 多种作为潜在抗癌药物的合成化合物进行筛选，但极少能成为优良的治疗药物进入临床或上市。对非感染性疾病如抗惊厥药、镇痛药、抗炎药和抗溃疡药等也进行了筛选。

然而在抗感染药物筛选和寻找所谓基础代谢性疾病治疗药物的筛选之间有一个基本的区别。在感染药物筛选中（抗菌、抗寄生虫、抗病毒）所寻求的药物是要对病原体有杀灭作用，但对活体宿主无害，它是寻求一种种属间的选择性毒性作用。

相比在基础代谢性疾病中，如过敏、哮喘、癌症、十二指肠溃疡、痛风、高血压和炎症等一般病因还不十分清楚的情况下，需要在同类中寻找选择性。一般要建立动物模型用于筛选试验。用能够复制临床症状的兔、鼠等试验模型动物对化合物进行试验，看它们是

否能够缓解症状。但如果病因有较大差异就有可能造成误导，产生假阴性或假阳性。比如对动物有保护作用的化合物，当临床试验时却发现对人体无活性。然而并非都是如此，诱导模拟各类炎症的动物模型筛选非甾类抗炎药就获得了很大的成功。

4. 研究生理机制是进行现代药物设计的合理探索。随着对机体生理机制越来越深入的了解，采用更方便的捷径，从一个合理的假设来进行药物设计已证明是行之有效的。在西方发达国家，被选作研究对象的病种一般是那些多发性疾病，在很大程度上依赖于与疾病有关的病理学的理解。这就是现代药物设计的合理性探索。

随着细胞化学和细胞分子生物学的进展，尤其是在分子水平上对一些细胞机制的阐明，使这一合理探索变得越来越重要。这更要求药物化学家和生物学家之间的密切合作。这表现在大多数制药公司对新药开发项目都是组织多学科的课题组联合攻关，而不是单学科的各自为战。

从分子药理学的角度理解，药物作用的体内靶点可大致分为酶、受体、膜转运系统、DNA 和 RNA 以及递质储存部位。机体受化学信使（生理介质或递质）控制着，有一个非常复杂的通讯系统，每类信使都有各自专门的功能，并在其专一的作用部位被特异地识别。产生疾病时机体就会失去某些平衡，药物治疗的目的就是要校正那些平衡系统的失调。酶有专门识别它们所加工的合适底物的活性部位，如果我们想终止这个加工过程，我们就可以用底物作为化学模板来设计酶抑制剂。

如果把酶分离出来，就有可能鉴定它的活性部位。例如血管紧张素转化酶（ACE）就已被鉴定为在其活性部位含有锌离子的一个金属变构酶。这导致了抗高血压药物酶抑制剂卡托普利及其类似物的设计。或者用一个二肽作为探针分子，研究底物的特异性，而后设计出强效抑制剂，如脑啡肽酶抑制剂 Thiorphan 的设计。将来随着对酶三维结构的阐明，用酶的活性部位分子结构知识来设计酶抑制剂将成为可能。

机体许多化学物质作为信使在组织中循环，并与它们各自的受体特异性结合，不同受体亚型又为解释药物的作用选择性提供了进一步知识。因此，我们可以用体内这些天然信使作为化学导向来设计相应受体的激动剂和拮抗剂。

由于酶和受体都有涉及分子识别作用的高度特异性部位，只有结构适当的物质才能以有效的方式与其相互作用。这就导致了作用的高度特异性，并因此为合理的药物设计提供了良好的化学基础。

表 1-3 80 年代医药产品的重大技术突破

年 份	技术突破口	首先上市的新药名
1981	ACE 抑制剂	Captopril
1982	胰岛素给药泵	Insulin Pump
1982	γ -DNA 胰岛素	Huminsulin
1985	γ -DNA 人生长激素	Somatren
1986	免疫抑制剂	Orthoclone
1987	γ -DNA tPA	Activase
1987	HMGCoA 还原酶抑制剂	Lovastatin
1988	质子泵抑制剂	Omeprazole
1988	γ -DNA 红细胞生成素	Erythropoietin
1989	生物效应调节剂	Interleukin
1990	5-HT ₃ 拮抗剂	Ondansetron

其它还有氟喹诺酮类抗菌剂、磷酸二酯酶抑制剂及非甾类强心药、脑功能改善药等。计算机辅助药物设计已成为现代药物设计的一个重要手段。目前出现的大分子模拟、受体模型药物设计系统、比较分子场分析法、生物药效模型或药效基团模型 (Biophores or Pharmaphores) 分析及定性预测专家系统、神经网络系统等计算机应用软件已成为现代药物化学研究的重要手段。它虽然不是直接产生药物, 但可以产生好的设计指导思想, 它不仅能够大大减少新药寻找中的盲目性, 也能为人们提供理论思维的形象化。计算机辅助药物设计系统的进一步完善和发展, 将是 21 世纪新药研究的重要方面。

第三节 新药设计的一般方法

新药设计内容主要包括两个方面, 一是同系物或类似物中最佳化合物的设计和获得, 通常称为最佳化合物设计 (Lead Optimization) 或称系列设计 (Series Design)。另一方面是新的先导化合物 (Lead Compound) 或模型化合物 (Pattern Compound) 的寻求, 通过对多种模型化合物的结构剖析, 确定显效化学结构或药效基团模型, 也叫作基本结构, 进而获得全新结构的化合物, 常称类型演化 (Lead Generation)。系列设计为类型演化的继续和发展, 类型演化则为系列设计开辟新的设计条件和领域, 两者相辅相成, 各有其重要性。

一、最佳化合物设计

最佳化合物设计是基于药物的定量构效关系研究, 其基本设计内容包括: (1) 合成对象选择。以模型先导化合物为对象, 先结合药理作用进行结构剖析, 拟定基本结构, 再结合分子特征分析、SAR 一般规律及 QSAR、取代基聚类分析与立体结构选择, 确定基本

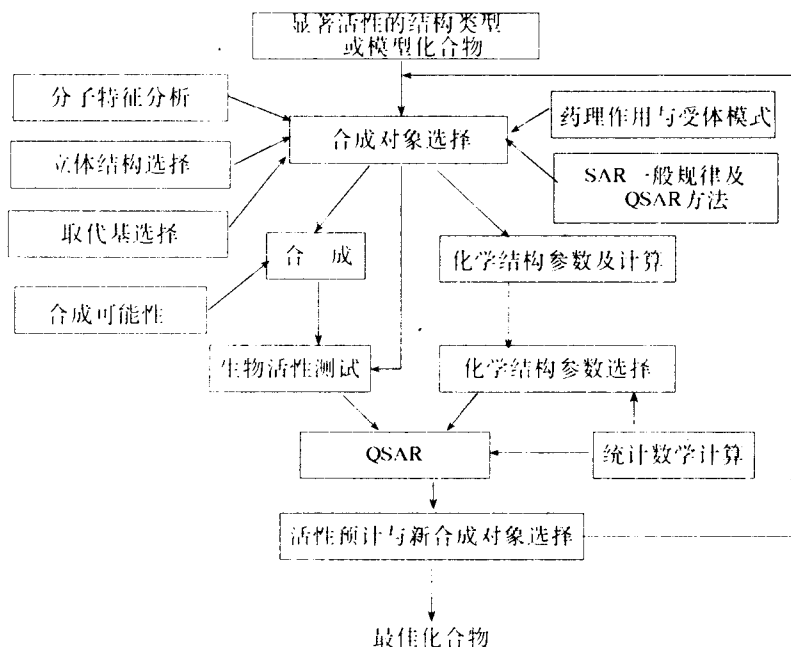


图 1-1 最佳化合物设计的一般内容

结构与取代基及其立体构型与构象,拟定应合成的化学结构与化合物。(2)由合成设计考察合成的可能性。(3)拟定生物活性测试的有关指标。(4)化学结构因素的选择。拟定所合成化合物的物理化学结构参数、量子化学结构参数和拓扑参数等有关化学结构因素,再由统计学方法确定与生物活性显著相关的,可选择进入 QSAR 计算的有关参数。(5) QSAR 方程的求得;采用逐步回归和逐步判别等统计学方法或现成的 QSAR 统计学软件,对生物活性与相关性显著的化学结构参数间进行数学处理,以求出 QSAR 方程式。(6)活性预测及新合成对象的确定;由 QSAR 方程式可以预测新合成对象的生物活性,从中选择活性较强的化合物进行第二轮合成,并按上述过程循环,一般循环 2~3 次即能获得最佳活性的化合物,其一般设计内容如图 1-1 所示。

这是一个反复进行的过程,并依赖于经验观察。

二、药物的类型衍化

类型衍化的首要任务是寻求新的模型先导化合物;所谓模型先导化合物是指具有某种生理活性的化合物,可用来作为进行结构修饰和结构改造的入门模型,从而获得预期药理作用的药物。随着多种模型先导化合物化学结构的剖析,选择显效化学结构,确定合成对

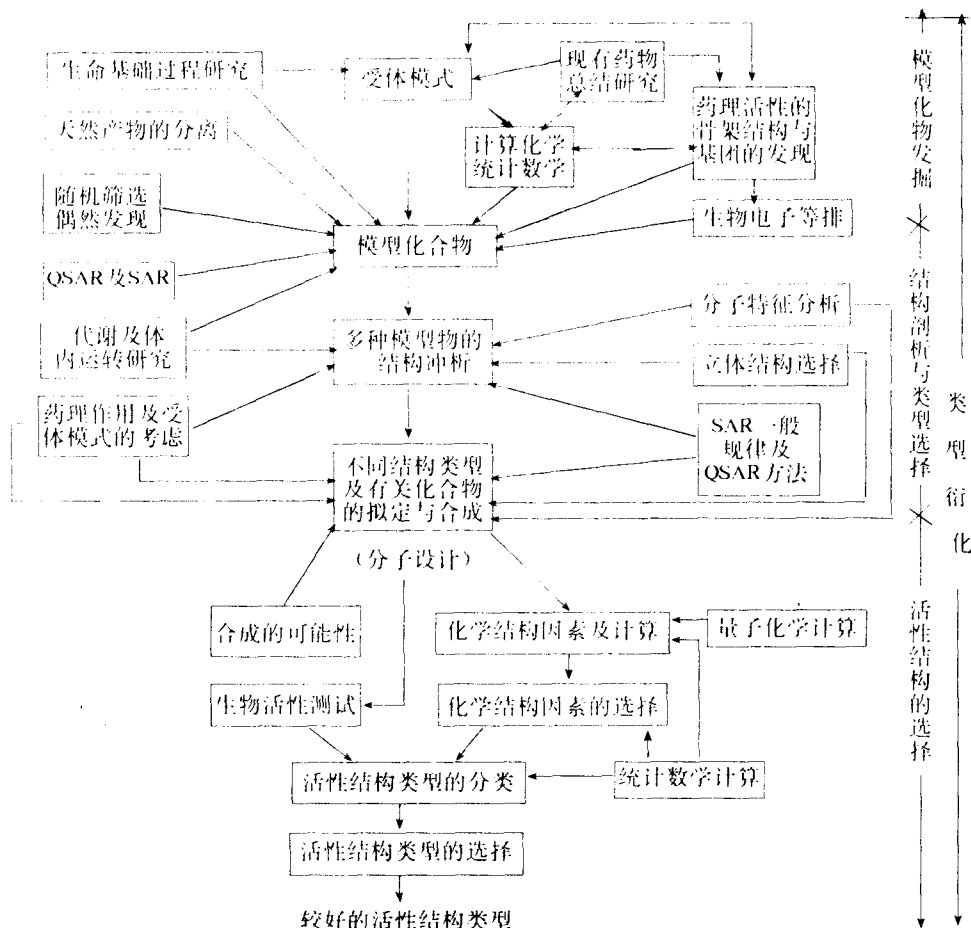


图 1-2 药物类型衍化的一般内容