

全国高等医药院校研究生规划教材

药物化学选论

Advanced Topics in Medicinal Chemistry

许军 李伟 主编



BOOKS FOR GRADUATE STUDENTS



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

全国高等医药院校研究生规划教材

药物化学选论

Advanced Topics in Medicinal Chemistry

主 编 许 军 李 伟

副主编 张 龙 张春桃

编 委 (以姓氏笔画为序)

许 军 米浩宇 刘燕华

李 伟 李念光 张 龙

张春桃 黄洪林 熊 俭

华中科技大学出版社

中国·武汉

内 容 提 要

全书分为七章,内容包括绪论、先导化合物的来源与优化、药物设计原理和特点、药物合成路线及方法、药物体内过程及药物作用细胞生物学原理、创新药物研究与开发,以及药物研究进展。

本书立足于研究生层次,培养创新型研究人才,根据药物化学及相关学科的教学要求,以突出基础和创新为特点。本书的内容围绕研究生所需掌握的基本知识与概念展开,侧重药物的研究、发现相关知识的阐述。

本书适用于药物化学、中药化学、药物分析学、药物制剂、制药工程等专业研究生和高年级本科生的教学,也可供药学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学选论/许 军 李 伟 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2012.10
ISBN 978-7-5609-8033-1

I. 药… II. ①许… ②李… III. 药物化学-研究生-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 108046 号

药物化学选论

许 军 李 伟 主编

策划编辑:王新华

责任编辑:王新华

封面设计:刘 卉

责任校对:刘 竣

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:武汉正风天下文化发展有限公司

印 刷:华中科技大学印刷厂

开 本:710mm×1000mm 1/16

印 张:22.75

字 数:466 千字

版 次:2012 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:46.00 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

前 言

21 世纪的今天,药物发展日新月异,药物改善了我们的生活,延长了我们的寿命。《药物化学选论》根据 21 世纪我国药学人才培养的需要而编写,阐述了药物发现的过程和寻找途径、药物设计原理和合成、药物在体内发生的与代谢有关的化学变化及与生物活性的关系等内容,学习本课程可以为设计和开发新的药物打下理论基础。

药物化学和其他相关学科共同发展、相互促进。为了适应现代药物化学的发展,本书重点介绍了先导化合物的来源与优化、药物设计原理和特点、药物合成路线及方法、药物体内过程及药物作用细胞生物学原理、创新药物研究与开发,以及药物研究进展。

本书立足于研究生层次,旨在培养创新型研究人才。本书适用于药学类专业研究生和高年级本科生的教学,也可供药学工作者参考。

本书分为七章。江西中医学院许军编写第一章,长春工业大学张龙和米浩宇编写第二章,南京中医药大学李念光编写第三章,南京中医药大学李伟编写第四章,江西中医学院黄洪林编写第五章,湖南中医药大学张春桃编写第六章,江西中医学院许军和熊俭编写第七章,江西中医学院刘燕华协助统稿。

本书的编写和出版得到了华中科技大学出版社、参编学校各级领导和有关专家的大力支持与帮助,在此一并表示衷心的感谢。

由于本书的内容选择和编排是一种尝试,疏漏和不妥之处在所难免,敬请广大读者和同行专家批评指正。

编 者

2012 年 5 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 先导化合物的来源与优化	(5)
第一节 先导化合物的主要来源	(5)
第二节 通过系统筛选法获得先导化合物	(17)
第三节 通过对现有药物改造获得先导化合物	(23)
第四节 合理药物设计与先导化合物发掘	(29)
第五节 先导化合物优化	(47)
第三章 药物设计原理和特点	(65)
第一节 以酶为靶标的药物设计	(65)
第二节 基于药物代谢原理的药物设计	(76)
第三节 基于生物电子等排原理的药物设计	(93)
第四节 基于组合化学库的药物设计	(104)
第五节 基于化学基因组学的药物设计	(132)
第六节 计算机辅助药物设计	(142)
第四章 药物合成路线及方法	(179)
第一节 药物合成路线设计方法	(179)
第二节 药物合成路线选择	(180)
第三节 代表药物合成路线及方法	(182)
第五章 药物体内过程及药物作用细胞生物学原理	(226)
第一节 药物的体内过程	(226)
第二节 药物代谢反应类型	(229)
第三节 药物与受体相互作用的基本理论	(246)
第四节 细胞信息传递与药物研究	(250)
第六章 创新药物研究与开发	(276)
第一节 国内外新药研发简史、现状与趋势	(276)

第二节	新药研究与开发过程·····	(281)
第三节	新药注册分类及新药研究相关法规·····	(287)
第四节	新药申报与审批程序·····	(296)
第五节	新药研发药学研究资料撰写·····	(297)
第六节	新药研发中知识产权保护·····	(312)
第七章	药物研究进展·····	(317)
第一节	抗肿瘤药物研究进展·····	(317)
第二节	抗病毒药物研究进展·····	(326)
第三节	抗高血压药物研究进展·····	(330)
第四节	抗消化性溃疡药物研究进展·····	(335)
第五节	降血糖药物研究进展·····	(341)
第六节	精神障碍治疗药物研究进展·····	(346)
参考文献	·····	(354)

第一章 绪 论

药物的研究、创新药物的产生是保障人们身体健康的需要。21 世纪是生命科学的世纪,创新药物的研究与开发则是生命科学的重要组成部分。随着功能基因组学、蛋白质组学研究的进展,一批与疾病相关的新的靶标陆续出现,这将为 21 世纪新药研究创造巨大的机遇。

一、药物化学选论简介

药物改变了我们的生活,影响了整个世界。药物是怎么发现、发明的?从哪里来?它在体内是怎么发挥作用的?创新药物的发现、设计、合成、申报等是怎么进行的?

药物化学选论(advanced topics in medicinal chemistry)是研究创新药物的发现(discover)方法、设计(design)方法、目标分子(target molecule)合成方法,以及创新药物申报过程等的一门学科,是建立在药物化学基础上的、深入研究创新药物的发展学科。

药物化学选论的主要内容包括先导化合物的来源与优化、药物设计原理和特点、药物合成路线及方法、药物体内过程及药物作用细胞生物学原理、创新药物研究与开发、药物研究进展。

二、创新药物的研究过程

创新药物的研究需要经过几个主要过程:确定创新药物作用靶标、设计能和靶标结合的化合物、合成化合物、临床前研究、向国家管理部门申报成为临床药物、临床研究、申报生产、成为创新药物。

1. 创新药物作用靶标的确定

药物化学的根本任务是设计和发现新药,新药设计的目的是寻找具有高效、低毒的新化学实体(new chemical entities, NCE)。在创新药物设计中,需要正确选择和确定药物的作用靶标。目前新药设计的靶标集中在受体、酶、核酸(DNA 和 RNA)、离子通道和基因等方面。不同靶标的药物设计都有各自的独特方法。

其一为酶靶标,酶是生命细胞内产生的具有高度专一性和高催化效率的蛋白质,又称为生物催化剂,广泛存在于各种细胞中。生命活动中几乎所有的化学反应是由酶催化的生化反应,故酶具有重要的生理生化活性。目前将酶分为氧化还原酶类(oxidoreductases)、转移酶类(transferases)、水解酶类(hydrolases)、裂解酶类(lyases)、异构酶类(isomerases)、合成酶类(ligases)等。随着对酶的三维结构、活

性部位的深入研究,许多酶抑制剂的研究取得了很大进展,得到了很多药物。例如,通过干扰肾素(renin)-血管紧张素(angiotensin)-醛固酮(aldosterone)系统调节而达到降压效用的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,具有降血压作用,相关药物有卡托普利、依那普利、赖诺普利等。作用于RAS通路中血管紧张素Ⅱ受体(AT₁),阻断血管紧张素Ⅱ与受体结合产生升压作用的药物为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂为一类新的降血压药物。

其二为受体靶标,受体是药物的一种作用靶标,是细胞表面或亚细胞组分中的一种分子,可以识别并特异性地与有生物活性的化学信号物质结合,从而激活或启动一系列生物化学反应,最后导致该信号物质产生特定的生物效应。受体的深入研究,尤其是许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展。寻找仅特异性地作用某一受体亚型的药物,可提高其选择性,增加药物的活性。如作用于肾上腺素 α 和 β 受体及其亚型的激动剂和阻滞剂是分别治疗心血管系统疾病的常用药物;组胺H₁受体、H₂受体阻滞剂能治疗过敏和胃及十二指肠溃疡;内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用,具有镇痛活性,目前阿片受体有多种亚型(如 δ 、 ϵ 、 γ 、 η 、 κ 等)可以用于设计特异性镇痛药。

其三为离子通道靶标,离子通道类似于活化酶,存在于机体的各种组织,由细胞产生的特殊蛋白质构成,它们聚集起来并镶嵌在细胞膜上,一般是由若干个亚单位组成的中空环状结构,外表面高度疏水,能与膜中的脂质融合;中间形成水分子占据的孔隙,这些孔隙就是水溶性物质快速进出细胞的通道。离子通道对实现细胞各种功能具有重要意义,参与调节多种生理功能。20世纪70年代末发现的一系列钙拮抗剂(calcium antagonists)是重要的治疗心脑血管疾病的药物,其中二氢吡啶类药物较多,如硝苯地平、氨氯地平。

2. 创新药物的设计

创新药物设计可大致分为先导化合物的发现和先导化合物的优化两个方面。首先是对大量的化合物进行筛选,找到先导化合物(lead compound)。先导化合物简称先导物,又称原型物,是通过各种途径得到的具有一定生理活性的化学物质。因为先导化合物存在某些缺陷,如活性不够强、化学结构不稳定、毒性较大、选择性不好、药代动力学性质不合理等,所以在确定先导化合物后,针对其各种缺陷,进行先导化合物的优化、进一步的化学修饰研究,找出活性高、毒性低、选择性强的化合物。

3. 创新药物的合成方法研究

创新药物合成是利用适当的原料和试剂,通过适当的化学反应,最终获得所需要的药物。药物合成中所用的原料和试剂是指在市场上容易购得的物质,通常为脂肪族、芳香族化合物和无机化合物,少数情况下为单质;最终产物即是通常所说的目标分子。

绝大多数药物合成都是多步反应的过程,同一种药物可以用不同的原料,或选

择不同的试剂,从而有很多种合成方法。随着有机合成技术的不断发展,许多新的反应原理的广泛应用,特别是最近几十年来金属有机化学的飞速发展,很多复杂分子的合成已经不再成为难题。所以,如何在众多的化学反应和合成方法中找到合适的药物合成方法,就给药物化学工作者提出了新的挑战。

根据反应前后官能团和碳架结构的变化,常用的药物合成反应可分为卤代反应、烃化反应、酰化反应、缩合反应、氧化反应、还原反应和重排反应等。而药物合成设计则是利用各种合成反应,采用合理的方法和原理,确定一条经济有效的合成路线。

4. 临床前研究

临床前研究为药学研究和药理毒理研究,包括创新药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、动物药代动力学研究等。

药理毒理研究是指药效学研究、药物作用机理研究、安全药理学研究(包括亚急性毒性研究,长期毒理学研究,致突变、致畸、致癌“三致”试验和特殊毒性试验)、药代动力学研究等。药理毒理研究是新药进入人体临床研究前的重要步骤,目的是充分揭示临床研究和临床用药的安全性和有效性,包括药物的体内、体外动物研究的评价,动物与人的生物学的相似性,非临床与临床研究的相关性。药理毒理研究还要对基础研究结果的可靠性、有效性及将来适应市场价格的能力等方面进行全面分析。

5. 申报国家临床药物,成为创新药物

当一种新化合物完成了临床前的药学研究和药理毒理研究后,将可以向国家食品和药品监督管理局申报为临床药物,开展药物的临床评价研究,评价药物对健康受试者和受试患者的安全性和有效性,决定药物能否生产上市。新药临床试验大多分为四期,我国食品和药品监督管理局对每期临床试验都提出了基本的原则和技术要求。

三、药物发展的过程

近代药物的发展历程可概括为几个阶段。早期人们利用化学方法从天然产物中提取有效成分,从茶叶中提取分离咖啡因,从金鸡纳树皮中提取分离奎宁,从古柯叶中提取分离可卡因,从颠茄中提取分离阿托品,从罂粟中提取分离吗啡等。随后,化学知识的发展、有机合成方法的进步促进了化学药物的发展。Buss 首先发现水杨酸盐具有解热与抗风湿作用;Hoffmann 合成乙酰水杨酸的方法到目前临床应用已有一百多年;Ehrlich 化学治疗概念的建立为现代化学药物的合成和进展奠定了基础。

20 世纪前期是化学药物发展的新时期,合成了磺胺,发现了青霉素抗生素,逐渐地发现了许多类型的抗生素药物以及半合成抗生素药物,化学治疗的范围日益

扩大。1940年 Woods 和 Fildes 抗代谢学说的建立,不仅阐明了抗菌药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径。

20世纪中期,随着生物学、医学的发展,新药不断地被发现和发明。药物在体内的作用机理和代谢变化逐步被阐明,同时对药物代谢过程、身体的调节系统、疾病的病理过程都有了更多的认识,从而可以联系生理、生化效应和针对病因去寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法;产生了系列的药物研究概念,利用潜效(latentiation)和前药(prodrug)设计方法可以合成降低毒副作用和提高疗效的新药物。合成的新化合物数量增多,促使了构效关系的研究发展,并且已由定性构效关系转向定量构效关系的研究。

20世纪后期,新理论、新技术、学科间交叉渗透形成的新兴学科,促进了药物化学的发展,药物合成的发展加快,特别是诺氟沙星应用于临床,继而合成了一系列喹诺酮抗菌药物,同时合成了一些新的抗生素。与此同时,化学和分子生物学的发展,计算机的广泛应用,精密的分析测试技术如放射免疫测定、质谱、核磁共振和X射线结晶学的进步,使药物化学的理论与药物设计的方法与技巧不断地发展和完善。

21世纪通过生物技术改造,转基因技术、生命信息科学技术、组合化学技术、高通量筛选技术将对发现先导化合物和提高新药研究水平产生推动作用,加快医药工业的飞速发展。

第二章 先导化合物的来源与优化

在新药的研发过程中,先导化合物的发现是关键的第一步,也是新药研究的一个必备条件。对于新药的研究,首先是要确定化合物结构和作用机制具有新颖性,以期发现比临床上现有药物的活性更强、选择性更高以及毒性更低的化合物。由于对疾病产生机制和作用靶标三维空间结构的认识还不够深入,一般是在发现能作为模型的先导化合物后,再经过结构改造或修饰,以确定与药理活性有关的基本骨架,即药效团模型,然后通过电子等排原理、前药原理等进行构效关系或定量构效关系的研究,达到改善药代动力学或药效学性质的目的,可以发现一大批具有相同基本结构的优良药物。

先导化合物具有通过各种方法或手段确定的具有某种生物活性的化学结构。先导化合物未必是可实用的优良药物,可能由于活性不强、作用特异性低、药代动力学性质不合理或毒性较大等缺点,不能直接药用,但作为新的结构类型,对下一步结构改造或修饰,即先导化合物的优化,能起到引导作用。

1970年以前,先导化合物主要通过对大量化合物的筛选偶然发现。近年来,随着对代谢物、酶和受体的结构以及疾病生物化学机制研究的不断深入,采用了更多相对合理的先导化合物的发现方法。

第一节 先导化合物的主要来源

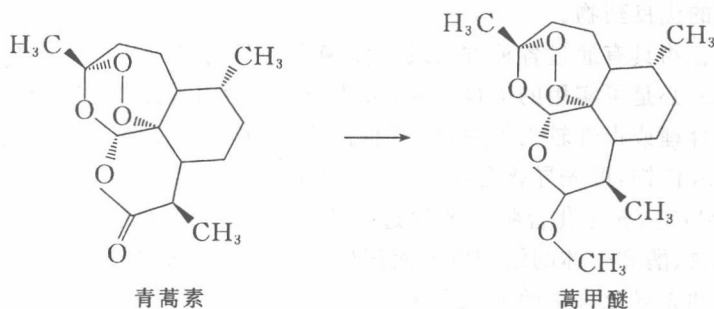
一、通过天然活性物质获得先导化合物

在药物发展史上,天然活性物质提供了最早的先导化合物资源。现在,从动物、植物和微生物体内分离鉴定具有生物活性的物质,仍然是发现先导化合物的重要途径。自然界生物物种的多样性决定了天然活性化合物的分子多样性,在药物化学的范畴内,天然产物又称次级代谢产物(secondary metabolites)。一般认为,次级代谢产物是生物体为了自我保护和物种繁衍而生成的防御性或引诱性的物质,防御和繁衍机制是多数次级代谢产物的主要作用。其依据是多数能够产生次级代谢产物的植物和微生物不能自行移动,因而用化学手段防御或吸引外界。次级代谢产物为了能够产生上述功能,往往与特异性受体有较强的结合能力,从而表现出较高的药理活性;另一方面,次级代谢产物的化学结构比较复杂和独特,往往有人们意想不到的结构,这是人工设计与合成化合物所不能达到的,其作用机理也因此比较新颖特异。需要注意的是,这些生物活性物质的产生是生物自身生长和生存的需要,并非是为了防治人类疾病,它们可能因为作用的特异性不高,药代动力学

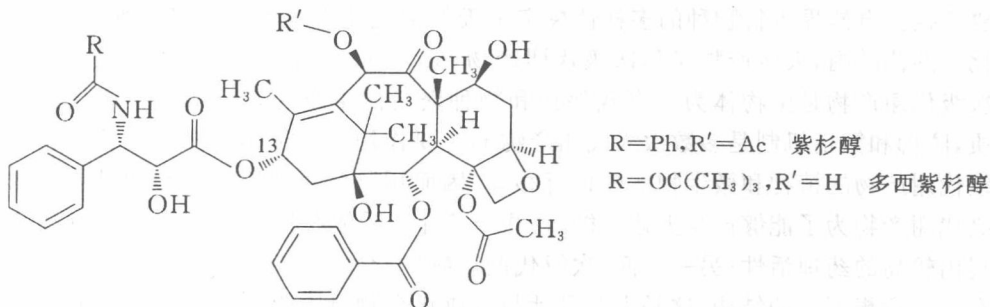
性质不合理或毒副作用强而不能直接药用,但它是研制新药的优良先导化合物。例如,基于南美洲古柯树叶中提取分离的生物碱可卡因(cocaine)改造得到的局麻药(局部麻醉药)普鲁卡因(procaine),从真菌中分离出的 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀(lovastatin),从真菌中分离出的用于抑制器官移植排斥反应的免疫抑制剂环孢菌素 A(cyclosporine A),大环内酯类抗生素红霉素和阿奇霉素(azithromycin)以及抗癌药物紫杉醇、长春碱、喜树碱、吗啡生物碱和 β -内酰胺衍生物等都来源于天然产物。无论是心血管药物、神经系统药物、抗感染药物、降胆固醇药物,还是抗癌药物、免疫调节剂等,都有相当多的先导化合物是从天然产物中发现的。

天然活性物质的来源主要包括植物、微生物和动物等,下面仅举几例。

(1) 青蒿素。青蒿素(artemisinin)是从中药黄花蒿(*Artemisia annua*)中提取的一种抗疟有效成分,具有抗白血病和免疫调节功效,但生物利用度低,复发率较高,以其为先导化合物得到蒿甲醚(artemether),活性增加。

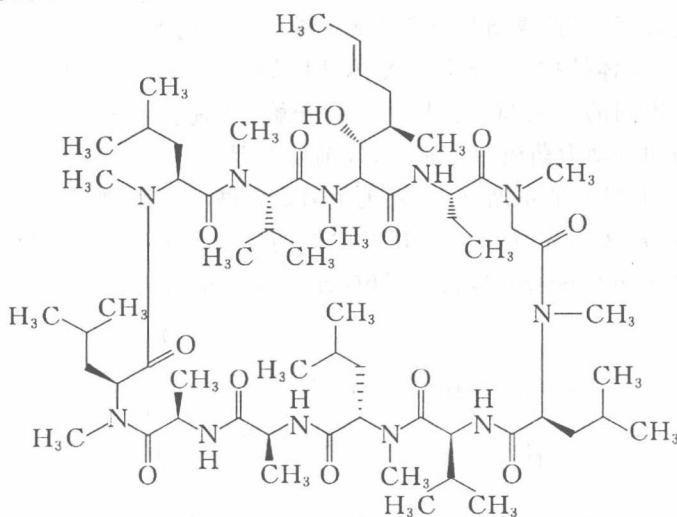


(2) 紫杉醇。自红豆杉属植物树皮中分离得到的紫杉醇(paclitaxel)是一种诱导和促进微管蛋白聚合,稳定微管蛋白,阻止其作用的强效抗肿瘤药物,临床用于治疗卵巢癌、乳腺癌和恶性黑素瘤,效果显著。但紫杉醇的缺点是在植物体内含量低,水溶性小,生物利用度差。以紫杉醇为先导化合物进行结构修饰,提示 13 位侧链对于抗癌作用非常重要,制得 13 位侧链含叔丁基的类似物多西紫杉醇(docetaxel),水溶性增加,活性强于紫杉醇,且无交叉耐药性,已应用于临床。



(3) 环孢菌素 A。环孢菌素 A 是从真菌的代谢产物中分离并纯化得到的一个含有 11 个氨基酸的环肽化合物。作为强效免疫抑制剂,环孢菌素 A 可以选择性

地抑制 T 淋巴细胞,对增殖快的细胞影响较小,对骨髓细胞的抑制作用也比较轻。目前环孢菌素 A 单独或联合其他免疫抑制剂已广泛应用于器官移植,并且在治疗类风湿关节炎、肾病综合征、银屑病及再生障碍性贫血等自身免疫性疾病方面也取得了良好的效果。



环孢菌素 A

二、在生命科学的基础研究中发掘先导化合物

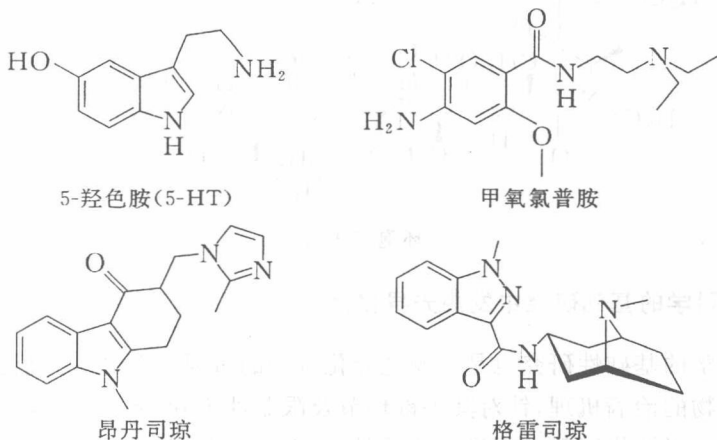
生命科学的基础性研究也是发现先导化合物的重要来源之一。根据疾病的发病原因和药物的治病机理,针对其关键环节及限制性步骤,同时考虑药物在体内与作用靶标结合以及代谢等过程进行相关性研究,一旦这些生理、病理过程被阐明,就会给先导化合物的发现提供大量的机会。生物化学、分子生物学和分子药理学的发展,特别是基因组学和蛋白质组学的发展,为系统地寻找和研究生物活性物质的功能提供了坚实的基础,而内源性活性物质、生物合成的级联反应、代谢中间体和终产物等均可以作为药物分子设计的新靶标和先导化合物。

一般认为,药物的作用靶标主要包括酶、受体、转运系统、DNA 和 RNA 以及储存系统等。其中,酶是体内生物组织中合成新化合物分子的起点,也是细胞代谢活化的基础;受体通过与体内生物活性调节物质相互作用而改变细胞功能的位点;转运系统可以选择性地允许某些离子或分子透过生物膜的通道或载体。

近年来,基因组学和分子生物学已经发展到能够确定许多调节正常生理功能的蛋白质,并阐明它们在疾病状态下的作用,以及引起相关疾病的分子机理,为药物设计提供了大量有潜力的作用靶标。加之储存有生物大分子三维结构的数据库在最近几年来取得了惊人的发展,这为基于靶标结构的药物设计提供了巨大的帮

助,使其合成成为可能。另外,计算机技术的快速发展也为先导化合物的设计以及 ADME(absorption, distribution, metabolism, excretion, 指吸收、分布、代谢与排泄)性质的预测等提供了可能。即使在酶和受体的三维结构还不清楚的情况下,也可以通过它们的性质对相关基团结构进行变换、改造或修饰,增强或者减弱、拮抗其原生理生化过程,纠正或调节异常的或失衡的机体功能。

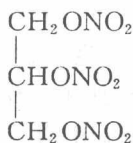
(1) 5-HT₃受体拮抗剂。5-HT₃受体拮抗剂昂丹司琼的发现是在 5-HT₃受体的基础上研究得到的。从 20 世纪 70 年代开始,甲氧氯普胺(metoclopramide)一直作为止吐药和胃动力药应用于临床,以前认为是一种多巴胺 D₂受体拮抗剂,后来,随着对 5-HT 研究的不断深入,发现甲氧氯普胺止吐机制与 5-HT₃受体有关。此后,以甲氧氯普胺为先导化合物开发成功的拮抗 5-HT₃受体的止吐药不断上市,如昂丹司琼(ondansetron)、格雷司琼(granisetron)等。



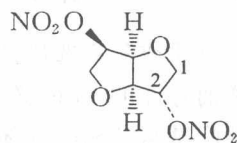
(2) NO 供体药物。过去一氧化氮(NO)一直被认为是“不受欢迎”的小分子气体,20 世纪 80 年代中期被发现在正常生理过程起着重要作用,从而引起生命科学界的重视。1992 年,NO 被《科学》杂志报道为当年的“明星”分子。NO 的作用广泛,在心血管、免疫、神经等系统中都具有重要的生理功能。在心血管系统中,NO 被称为内皮舒张因子,可有效地扩张血管、降低血压;在免疫系统中,NO 为白细胞、淋巴细胞的效应分子和调节分子,能作为细胞毒性分子杀灭入侵的微生物(细菌、真菌、原虫等);在中枢神经系统中,NO 可作为逆向信息传递物质参与海马神经元的长时程增强效应(LFP),参与学习、记忆过程及痛觉调制。

在临床上,NO 供体药物硝酸酯类(如硝酸甘油、硝酸异山梨酯)是经典的血管扩张药,它们通过在平滑肌细胞及血管内皮细胞中产生的不稳定并有一定脂溶性的 NO 分子而发挥舒张血管的作用。NO 也具有逆转脑血管痉挛和引起阴茎勃起的作用,因而 NO 释放剂可作为西地那非(伟哥)的补充治疗药。NO 还可以降低血液与外界接触所引起的血栓形成,而且 NO 在血液中的半衰期很短,迅速被血红

素破坏,因而不会在远离聚合物的部位起作用。



硝酸甘油



硝酸异山梨酯

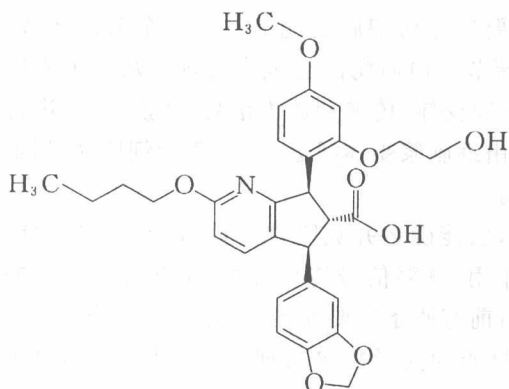
(3) 内皮素拮抗剂。内皮素在体内无所不在,机体在受到某种刺激后,内皮细胞、平滑肌和神经细胞产生内皮素,以维持血管平滑肌的紧张度。研究内皮素拮抗剂是创制降压药和心血管药物的重要途径。

内皮素为 21 肽,还有两个二硫键。非肽类的拮抗剂中首先研究的是磺胺类化合物,其中波生坦(bosentan)对受体的亲和力 $K_1 = 95 \text{ nmol/L}$,它的氨甲酰衍生物活性更强, $\text{IC}_{50} = 6 \text{ nmol/L}$,临床用于治疗慢性心力衰竭。另一类非肽类拮抗剂是苯基茛菪酸类化合物,是由数据库搜寻、核磁共振研究、分子图形学和药物合成相结合而发现的。如恩拉生坦(enrasentan)、达卢生坦(darusentan)等均为强效内皮素受体阻滞剂。

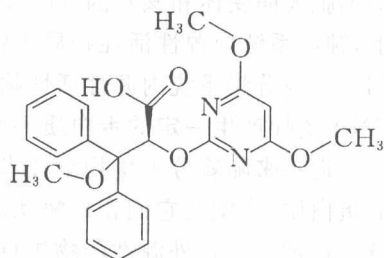


R=H 波生坦; R= 波生坦衍生物

波生坦及其衍生物



恩拉生坦



达卢生坦

三、用活性内源性物质作为先导化合物

体内能与活性调节物质或药物选择性结合并产生生物效应的特异性受体,绝不可能是为外源性药物而存在的,体内必然存在与其相互作用的内源性配基。正是这些各种各样内源性配基与其相应受体的相互作用,使机体的生化反应和生理调节得以正常进行,使机体处于一种自我调节平衡状态。外源性的药物实际上是有意或无意、直接或间接地模拟机体内这些具有重要调节活性的内源性活性物质(配基)的作用,实现对病理性机体的调节作用的。弄清楚机体内源性活性物质的调节机制与分子机制,对于获得先导化合物也具有重要作用。

人体是统一的整体,体内受体和内源性活性物质相互作用,使机体处于一种自我调节的平衡状态。机体由细胞组成,细胞的活性受外部信号控制,外部信号传导到细胞内部,引起细胞内的一系列反应,这一过程称为信号传导(signal transduction)。信号传导途径发生差异,导致平衡失调,这是疾病机理的基础。

细胞间的信号传导靠两类专业组织系统调节,即神经和内分泌系统的统一调节。神经传递的中介物质常称为神经介质或神经递质(neurotransmitters),如乙酰胆碱、单胺类如儿茶酚胺(包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺等)、5-羟色胺、组胺等,一些氨基酸如 γ -氨基丁酸、甘氨酸、谷氨酸以及麦角硫氨酸(ergothioneine,小脑因子)等,多肽类如缓激肽、脑啡肽等,不饱和脂肪酸如前列腺素等,它们担负相邻细胞间短距离的信号传导作用。内分泌腺体所分泌的活性物质统称为激素,它们直接进入血液循环,以调节远处特定组织细胞生理代谢活动的体内微量活性物质,如皮质激素、性激素等甾体激素,以及含氮类激素如各种促激素、催产素、加压素、胰岛素、高血糖素、甲状腺素、甲状旁腺素等。而血管紧张素和缓激肽等不是由内分泌腺体或细胞分泌,而是血液 α -球蛋白经酶分解形成,在局部发挥自身调节作用。5-羟色胺和组胺也可看做消化道激素。上述存在于人体内起调节机体、维持生命作用的重要物质统称为内源性活性物质,即信号传导分子。它们对各种靶细胞调节信号传导的过程主要通过对细胞功能活动的两个关键环节,即细胞表面受体和核基因(DNA),控制调节蛋白质酶的合成来实现。从分子机理上,神经系统中内源性活性物质主要作用于膜受体,传递和放大信息,转换能量,进行调节。内分泌系统内源性活性物质主要由细胞浆受体载运入核,激活细胞浆基因-DNA 诱导产生一定的蛋白质酶发挥作用。

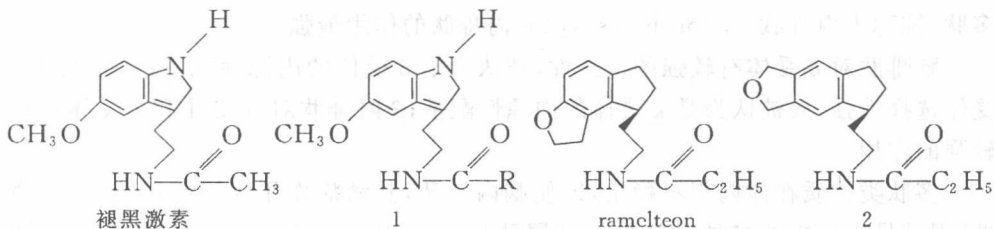
近年来随着分子生物学技术的发展,已能确定并克隆许多调节正常生理功能的蛋白质,并阐明它们在疾病状态下的作用,解释信号传导失控,引起许多疾病的分子机理。发现外源性药物进行调控,目前有两条重要途径:一是以信号分子作为治疗药物设计的靶标,或以内源性活性物质为先导物进行研究;二是对疾病机理(即信号传导途径的差异)进行基础性研究以求发现药物作用靶标,其基础是内源性活性物质调节信号传导作用的分子机理。所以,基于机理的药物设计

(mechanism based drug design, MBDD)的基础是生命科学,而内源性活性物质也成为先导化合物的重要来源。下面仅举几例。

1. 来源于松果体的内源性激素褪黑激素

由松果体生物合成和分泌的内源性激素褪黑激素(melatonin)的主要生理作用是调节人体昼夜节律(circadian rhythms, 睡-醒周期)。褪黑激素的受体有 MT_1 、 MT_2 和 MT_3 三种亚型。 MT_1 亚型被认为是介导褪黑激素调控昼夜节律的主要亚型,主要分布于大脑。但褪黑激素存在半衰期短、口服吸收利用度低和选择性差等缺陷,不能直接药用。目前该领域的研究方向是寻找比褪黑激素半衰期长、作用更强的 MT_1 选择性激动剂。

构效关系研究表明,褪黑激素 5 位甲氧基的氧原子孤对电子的取向对于受体的结合非常重要,首先确定褪黑激素的类似物 1,因此合成了一系列含 5-氧的衍生物,其中 ramelteon 是作用最强的选择性 MT_1 受体激动剂,且具有代谢稳定的特点。而其等排体 2 与 ramelteon 的区别是前者为线形三环结构,而后者为角形三环结构,研究表明,后者对 MT_1 的亲合力比前者强 3~4 个数量级。进一步研究揭示前者氧原子孤对电子的取向不利于与受体发生强的氢键相互作用。ramelteon 的 S 构型异构体对 MT_1 的亲合力比其对映体(R 构型)强 500 多倍。



2. 内源性阿片样物质

阿片类药物的镇痛作用具有高效性、选择性及立体专属性(仅左旋体有生理活性)。由于阿片类药物具有特异的拮抗剂,人们推测吗啡类药物可能是通过受体起作用的。1973年,先后证实了立体特异性的阿片样镇痛药的结合位点不仅存在于鼠脑中,也存在于包括人在内的所有脊椎动物的脑内及其外周平滑肌系统的神经组织中。既然体内存在阿片受体,那么也必然存在内源性配基(endogenous ligand)。1975年, Hughes 和 Kosterlitz 等从猪脑内提取获得两个具有阿片样镇痛作用的结构相似的五肽,称为脑啡肽(enkephalins),即亮氨酸脑啡肽(leucine enkephalin, LE)和甲硫氨酸脑啡肽(methionine enkephalin, ME),两者的氨基酸排列顺序仅第五个氨基酸不同,分别为亮氨酸或甲硫氨酸,前四个氨基酸都为酪氨酸(Tyr)、甘氨酸(Gly)和苯丙氨酸(Phe)。它们在脑内的分布与阿片受体的分布一致,虽然两者结构迥异,但在空间构象上,用 X 射线衍射法分析亮氨酸脑啡肽或甲硫氨酸脑啡肽,经两个甘氨酸的 β 折叠可形成与吗啡类似的构象。

