



国家科学技术学术著作出版基金资助出版

**Structural Optimization of Drugs:**  
Design Strategies and Empirical Rules

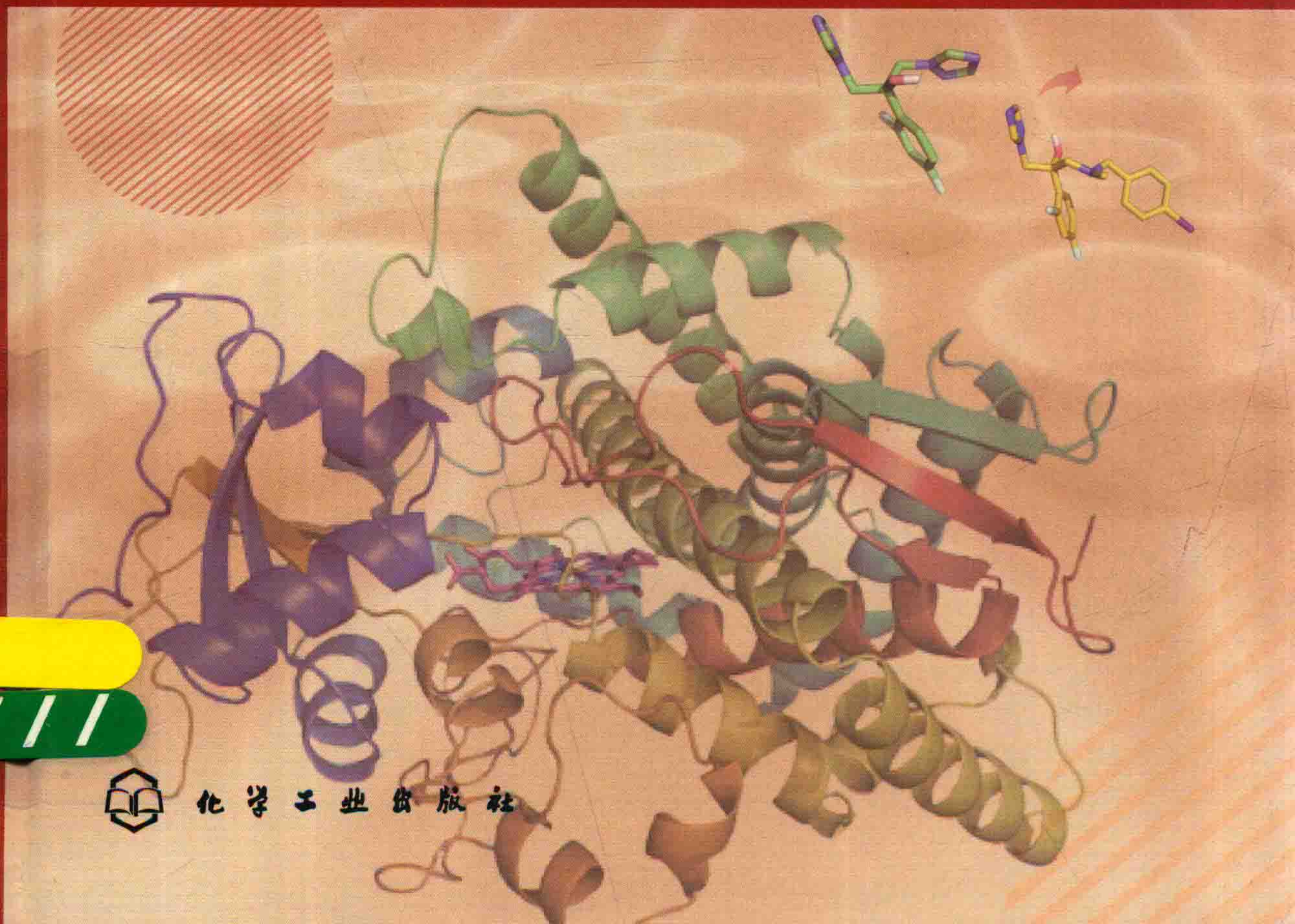
# 药物结构优化

## ——设计策略和经验规则

盛春泉 李剑 编著



化学工业出版社





国家科学技术学术著作出版基金资助出版

**Structural Optimization of Drugs:**  
Design Strategies and Empirical Rules

# 药物结构优化

## ——设计策略和经验规则

盛春泉 李剑 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

本书以药物结构优化研究中的设计策略和经验性规则为核心,结合代表性的新药研究案例,系统论述药物结构优化的原理、方法、技术和应用案例。基于大量研究案例深入阐述了基团替换、骨架跃迁、基团添加、结构简化、分子杂交、构象限制等药物结构优化的设计策略;总结了理化性质经验规则,包括全球上市小分子及中止药物数据库构建、熔点规则、分子量规则、脂水分配系数规则、酸碱解离常数规则、氢键受体和供体规则、芳香环和非芳香环数目分布规则、常见官能团分布规则、非碳氢原子数占非氢原子数比率规则等。

本书适合从事新药研发的科研人员和本科生与研究生。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物结构优化:设计策略和经验规则/盛春泉,李剑编著.  
北京:化学工业出版社,2017.9

ISBN 978-7-122-30239-7

I. ①药… II. ①盛… ②李… III. ①药物-化学结构-研究  
IV. ①R962

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第167534号

---

责任编辑:李晓红  
责任校对:边涛

装帧设计:王晓宇

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:三河市航远印刷有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张21½ 字数403千字 2018年1月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519680) 售后服务:010-64519661

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价: 128.00 元

版权所有 违者必究

# 前言

## FOREWORD

随着社会经济的发展和人类文明的进步,人们对健康的需求和标准越来越高。在此背景下,研发创新药物对满足人民群众基本用药需求和培育发展医药产业具有重要意义。然而,新药研发是一项周期漫长、高难度、高投入、高风险、高回报的过程。新药研发主要有两种策略:一是针对新靶点研发首创类(First-in-Class)药物;二是在首创类药物的基础上进行结构优化,研发在药效学、药代动力学或者毒理学性质等方面有改进的模仿型药物(“Me-too”和“Me-better”类药物)。我国新药研发基础比较薄弱,模仿型药物的研究和开发是我国现阶段提升新药创制水平,加速新药产品研发的快速途径。近几年在国家“重大新药创制”科技重大专项的支持和推动下,我国新药研发取得了快速的发展,埃克替尼、西达苯胺、阿帕替尼等具有自主知识产权的模仿型药物相继上市。

药物结构优化是研制模仿型药物的核心环节,不仅要获得新的知识产权,而且还要在某些方面优于原药,这就需要研究人员具有扎实全面的知识,高超的药物设计技巧和丰富的研究经验。此外,药物结构优化相关的方法、技术和规则同样也适用于原创型新药先导化合物的优化,对于研制原创性药物也同样具有重要意义。笔者长期在一线从事新药创制的基础研究和产品研发,在研究过程中深刻体会到药物(先导化合物)结构优化经历了从盲目到自觉、从偶然到必然、从幸运发现到科学设计的一个漫长的发展历程,其中积累了极其丰富的知识和经验,因此产生了对此进行系统总结和科学分析的想法。经过三年的努力,本书以药物结构优化研究中的设计策略和经验性规则为核心,结合代表性的新药研究案例,系统论述药物结构优化的原理、方法、技术和应用。

本书从药物分子的微观结构和宏观性质入手,系统介绍了药物结构优化的分子设计策略和药物理化性质的经验规则。虽然部分方法和技术在其他专著中也有所涉及,但本书更加侧重于各项方法技术在药物结构优化中的实际应用。新药研发案例注重代表性和新颖性,很多案例选自药物化学权威期刊《Journal of Medicinal Chemistry》的最新文献。另外,本书也引入了国内药物化学家的最新研究成果,反映了我国在药物结构优化领域的最新进展。本书同时也体现了作者本人对本领域的理解领悟和研究成果。鉴于在药物开发过程中,由于候选药物类药性差而导致的药物开发失败概率占比很高,本书全面构建了迄今最大的上市小

分子药物理化性质数据库，并对多种理化性质进行深入分析和规律归纳，尤其是一些尚未见文献归纳的理化性质规律，比如熔点性质和特殊官能团分布等。这样可在新药研究的早期阶段用于指导遴选、设计、优化先导化合物和候选药物，增加新药研发的成功率。

本书内容分为三大部分。第一部分为药物结构优化概论，简要介绍了新药创制的一般过程，药物结构优化的主要任务和总体方法策略，以及药物结构优化过程中的方法参数；第二部分为药物结构优化的设计策略，以大量研究案例深入阐述了基团替换、骨架跃迁、基团添加、结构简化、分子杂交、构象限制等设计策略；第三部分为药物理化性质经验规则，系统介绍了全球上市小分子及中止药物数据库构建、熔点规则、分子量规则、脂水分配系数 ( $\lg P$ ) 规则、酸碱解离常数 ( $\text{p}K_{\text{a}}$ ) 规则、氢键受体和供体 (HBA 和 HBD) 规则、芳香环和非芳香环数目分布规则、14 种常见官能团分布规则、非碳氢原子数占非氢原子数比率 ( $R$  值) 规则、不同理化性质之间的关联。盛春泉撰写了第一部分和第二部分，李剑撰写了第三部分。

本书希望为进一步提升我国新药创制的研究水平和效率，推动医药企业增强自主研发能力和产业竞争力做些微小贡献，希望为从事新药研发的科研人员和在读学生提供一本具有一定参考价值的学术专著和工具书。鉴于作者水平有限，不当与疏漏之处在所难免，敬请同行批评指正。

盛春泉，李剑  
2017 年 10 月

---

**第一部分 药物结构优化概论** **001**

---

第 1 章 概述 .....	003
1.1 新药研究和开发的基本流程 .....	003
1.2 新药研究和开发的关键环节 .....	004
1.2.1 靶标的发现、确证和选择 .....	004
1.2.2 生物学评价模型的建立与选择 .....	005
1.2.3 先导化合物的发现 .....	006
1.2.4 先导化合物的优化 .....	007
1.3 药物（先导化合物）结构优化的方法和策略 .....	007
1.3.1 药物结构优化的主要任务 .....	007
1.3.2 药物结构优化的总体策略 .....	008
1.4 药物结构优化过程中的评价参数 .....	010
1.4.1 生物活性 .....	010
1.4.2 理化性质 .....	010
1.4.3 药代动力学性质 .....	010
1.4.4 毒理学性质 .....	011
1.4.5 评估类药性的其他参数 .....	011
参考文献 .....	012

---

**第二部分 药物结构优化的设计策略** **015**

---

第 2 章 基团替换策略 .....	017
2.1 基团替换的基本原理和方法 .....	017
2.1.1 结合基团的替换 .....	017
2.1.2 结合基团位置的变化 .....	018
2.1.3 结合基团电子性质的变化 .....	019
2.2 基团替换的重要方法：生物电子等排 .....	020
2.2.1 生物电子等排的基本概念和发展历程 .....	020

2.2.2	生物电子等排的设计策略 .....	021
2.2.3	生物电子等排体的分类 .....	022
2.3	经典的基团替换方法与研究案例 .....	023
2.3.1	氢原子的生物电子等排替换方法 .....	023
2.3.2	碳原子和烷基的生物电子等排替换方法 .....	027
2.3.3	羟基的生物电子等排体 .....	034
2.3.4	杂原子(氧、氮、硫)的替换 .....	036
2.3.5	羰基的替换方法 .....	037
2.3.6	叔胺和季铵盐的替换方法 .....	037
2.4	非经典的基团替换方法与研究案例 .....	038
2.4.1	羟基 .....	038
2.4.2	羰基 .....	042
2.4.3	羧基 .....	044
2.4.4	氨基酸 .....	049
2.4.5	酰胺和酯 .....	050
2.4.6	羟肟酸 .....	055
2.4.7	脲和硫脲 .....	056
2.4.8	胍和脒类 .....	058
2.4.9	硝基 .....	060
2.4.10	醚和砜 .....	062
2.4.11	磷酸(酯)和焦磷酸(酯) .....	062
2.4.12	氧杂环丁烷 .....	065
2.5	环状基团替换方法 .....	069
2.5.1	苯环/杂环和杂环/杂环之间的替换 .....	069
2.5.2	环烷基替换芳环 .....	073
	参考文献 .....	076
<b>第3章</b>	<b>骨架跃迁策略 .....</b>	<b>082</b>
3.1	骨架跃迁的定义 .....	083
3.2	骨架跃迁的设计步骤 .....	084
3.2.1	明确骨架跃迁设计的目的 .....	084
3.2.2	骨架跃迁设计 .....	084
3.2.3	合成可行性评估 .....	085
3.2.4	最优骨架的确定 .....	085
3.2.5	骨架上取代基的进一步优化 .....	085
3.3	药物中常见的骨架结构 .....	085

3.4	优势骨架.....	99
3.5	杂环作为药物骨架.....	102
3.5.1	杂环成氢键能力与结构优化.....	103
3.5.2	杂环与金属离子配位结合.....	105
3.5.3	杂环在 C—H 键弱相互作用中的应用.....	106
3.5.4	杂环的吸电子性质及其应用.....	110
3.6	骨架跃迁方法分类.....	111
3.6.1	杂环的替换.....	112
3.6.2	环的打开和关闭.....	112
3.6.3	基于拓扑形状的跃迁.....	113
3.7	基于计算的骨架跃迁方法.....	114
3.7.1	基于相似性搜索的骨架跃迁方法.....	114
3.7.2	基于药效团匹配的骨架跃迁方法.....	115
3.7.3	基于三维构象匹配的骨架跃迁方法.....	115
3.8	骨架跃迁在结构优化中的应用实例.....	117
3.8.1	骨架跃迁提高生物活性.....	117
3.8.2	骨架跃迁克服耐药性.....	118
3.8.3	骨架跃迁提高选择性和降低毒副作用.....	119
3.8.4	骨架跃迁改善药代动力学性能.....	122
3.8.5	骨架跃迁突破专利保护.....	126
	参考文献.....	135
<b>第 4 章</b>	<b>基团添加策略.....</b>	<b>139</b>
4.1	基团添加方法.....	139
4.1.1	基团添加的方法: 延伸或拼接.....	140
4.1.2	基团添加需要注意的问题.....	140
4.2	基团添加在结构优化中的应用.....	141
4.2.1	三唑类抗真菌药物的结构优化.....	141
4.2.2	雄激素受体调节剂的结构优化.....	146
4.2.3	CCR3 受体拮抗剂的结构优化.....	148
4.2.4	结核分枝杆菌蛋白酪氨酸磷酸酯酶抑制剂的结 构优化.....	148
4.3	基团添加后引起分子结合模式改变.....	149
4.3.1	PLK4 抑制剂的结 构优化.....	149
4.3.2	STAT3 抑制剂的结 构优化.....	150
4.3.3	葡萄糖激酶活化剂和葡萄糖激酶调控蛋白抑制剂的 结构优化.....	151



4.4	基于片段的药物设计 .....	153
4.4.1	活性片段分子的发现 .....	154
4.4.2	活性片段分子的优化 .....	155
	参考文献 .....	159
<b>第 5 章</b>	<b>结构简化策略 .....</b>	<b>162</b>
5.1	天然产物的结构简化 .....	163
5.1.1	吗啡的结构简化 .....	163
5.1.2	曲林菌素的结构简化: 地伐西匹的研发 .....	165
5.1.3	五味子丙素的结构简化: 抗乙肝药物双环醇的研发 .....	166
5.1.4	ISP-1 的结构简化: 芬戈莫德的研发 .....	166
5.1.5	星孢菌素的结构简化: 因扎妥雷的研发 .....	167
5.1.6	古抑菌素 A 的结构简化: 伏立诺他的研发 .....	168
5.1.7	曲贝替定的结构简化 .....	168
5.1.8	刺桐生物碱的结构简化 .....	169
5.1.9	鬼臼毒素的结构简化 .....	170
5.1.10	利用多组分反应简化抗肿瘤生物碱 .....	170
5.1.11	chaetocin 的结构简化 .....	172
5.1.12	largazole 的结构简化 .....	173
5.1.13	天然产物 sampangine 的结构简化: 发现全新结构 类型的抗耐药真菌感染先导化合物 .....	174
5.2	超复杂天然产物的结构简化 .....	175
5.2.1	复杂天然产物 halichondrin B 的结构简化: 抗肿瘤 新药艾日布林的研发 .....	175
5.3	小分子药物的结构简化 .....	178
5.3.1	通过药物化学结构优化和简化发现达拉非尼 .....	178
5.3.2	通过药物化学结构优化和简化发现托伐替尼 .....	181
	参考文献 .....	183
<b>第 6 章</b>	<b>分子杂交策略 .....</b>	<b>186</b>
6.1	分子杂交的概念 .....	186
6.2	分子杂交的分类 .....	187
6.2.1	基于配体的分子杂交 .....	187
6.2.2	基于受体的分子杂交 .....	189
6.3	分子杂交在药物结构优化中的应用实例 .....	191
6.3.1	Nocaine 与莫达非尼分子杂交设计选择性单胺转运 蛋白抑制剂 .....	191

6.3.2	基于结构的分子杂交设计发现高效选择性 CK2 抑制剂...	192
6.3.3	新型 MCH <sub>1</sub> 受体拮抗剂的分子杂交设计.....	193
6.3.4	基于结构的分子杂交构建新型吡唑类 HIV 非核苷逆转录酶抑制剂 .....	193
6.3.5	通过分子杂交构建新型抗利什曼原虫药物.....	195
6.3.6	分子杂交设计新型组胺 H3 受体激动剂.....	196
6.3.7	分子杂交设计有丝分裂激酶 Nek2 选择性抑制剂 .....	197
6.3.8	新型抗肺结核分枝杆菌药物的分子杂交设计 .....	199
6.3.9	由天然产物启发, 发现新型喹唑啉酮杂交体作为有效的抗利什曼原虫药物 .....	200
6.3.10	杂交策略用于发现一种高抗氧化活性的化合物 .....	202
6.3.11	基于 belactosin 衍生物和硼替佐米的分子杂交设计发现高活性的蛋白酶体抑制剂 .....	202
6.3.12	分子杂交设计具有广谱抗流感活性的 PA-PB1 相互作用小分子抑制剂.....	204
6.3.13	分子杂交设计全新广谱抗癫痫化合物 .....	205
6.3.14	利用分子杂交设计克服“门卫”残基 T338M 耐药突变的酪氨酸激酶 cSrc 抑制剂 .....	205
6.3.15	基于 4-氨基喹啉和三苯甲基咪唑药效团分子杂交设计新型抗疟药物.....	207
	参考文献 .....	208
<b>第 7 章 构象限制策略 .....</b>		<b>211</b>
7.1	构象限制的理论基础.....	212
7.2	构象分析方法 .....	213
7.3	构象限制与生物利用度 .....	213
7.4	肽模拟物.....	214
7.5	甲基在构象限制中的作用 .....	216
7.6	二面角的优化 .....	217
7.7	环丙基在构象限制中的作用.....	218
7.7.1	基于环丙基优化 H <sub>3</sub> /H <sub>4</sub> 受体配体.....	218
7.7.2	基于环丙基构象限制优化噁唑烷酮类抗菌药.....	220
7.7.3	基于环丙基构象限制优化 BACE-1 抑制剂 .....	220
7.8	成环在构象限制中的应用 .....	221
7.8.1	A <sub>1</sub> 腺苷受体调节剂的构象限制设计 .....	222
7.8.2	BACE-1 抑制剂的构象限制设计 .....	223

7.9	构象限制在提高药物作用选择性中的应用 .....	224
7.9.1	通过侧链构象限制设计内皮素受体 B 选择性拮抗剂 .....	224
7.9.2	基于成环构象限制设计发现高选择性 EGFR <sup>T790M</sup> 突变 体抑制剂 .....	224
	参考文献 .....	225

## 第三部分 物理化性质经验规则 229

第 8 章	全球上市小分子及中止药物数据库构建 .....	233
8.1	全球上市小分子药物数据库构建 .....	233
8.1.1	上市小分子药物来源及数据库构建过程 .....	233
8.1.2	全球上市药物 LDD 数据库分类 .....	235
8.2	全球中止药物数据库构建 .....	235
8.2.1	药物来源及数据库构建过程 .....	235
8.2.2	近二十年中止药物数据库分类 .....	236
	参考文献 .....	237
第 9 章	熔点经验规则 .....	238
9.1	引言 .....	238
9.2	上市小分子药物熔点规则统计分析 .....	239
9.2.1	全集药物 .....	239
9.2.2	口服药物 .....	240
9.2.3	CNS 药物和非 CNS 药物 .....	241
9.2.4	心血管、抗感染、抗肿瘤三类常见疾病治疗药物 .....	243
9.2.5	不同集合药物熔点分布规则对比分析 .....	246
9.3	上市药物和中止药物的熔点对比分析 .....	247
9.4	小结 .....	249
9.5	熔点经验规则 .....	250
	参考文献 .....	250
第 10 章	分子量经验规则 .....	251
10.1	引言 .....	251
10.2	文献已报道的分子量经验规则 .....	251
10.2.1	Lipinski 五规则 .....	251
10.2.2	类先导三规则 .....	252
10.2.3	其他非典型分子量规则研究 .....	253
10.2.4	CNS 药物分子量规则 .....	255

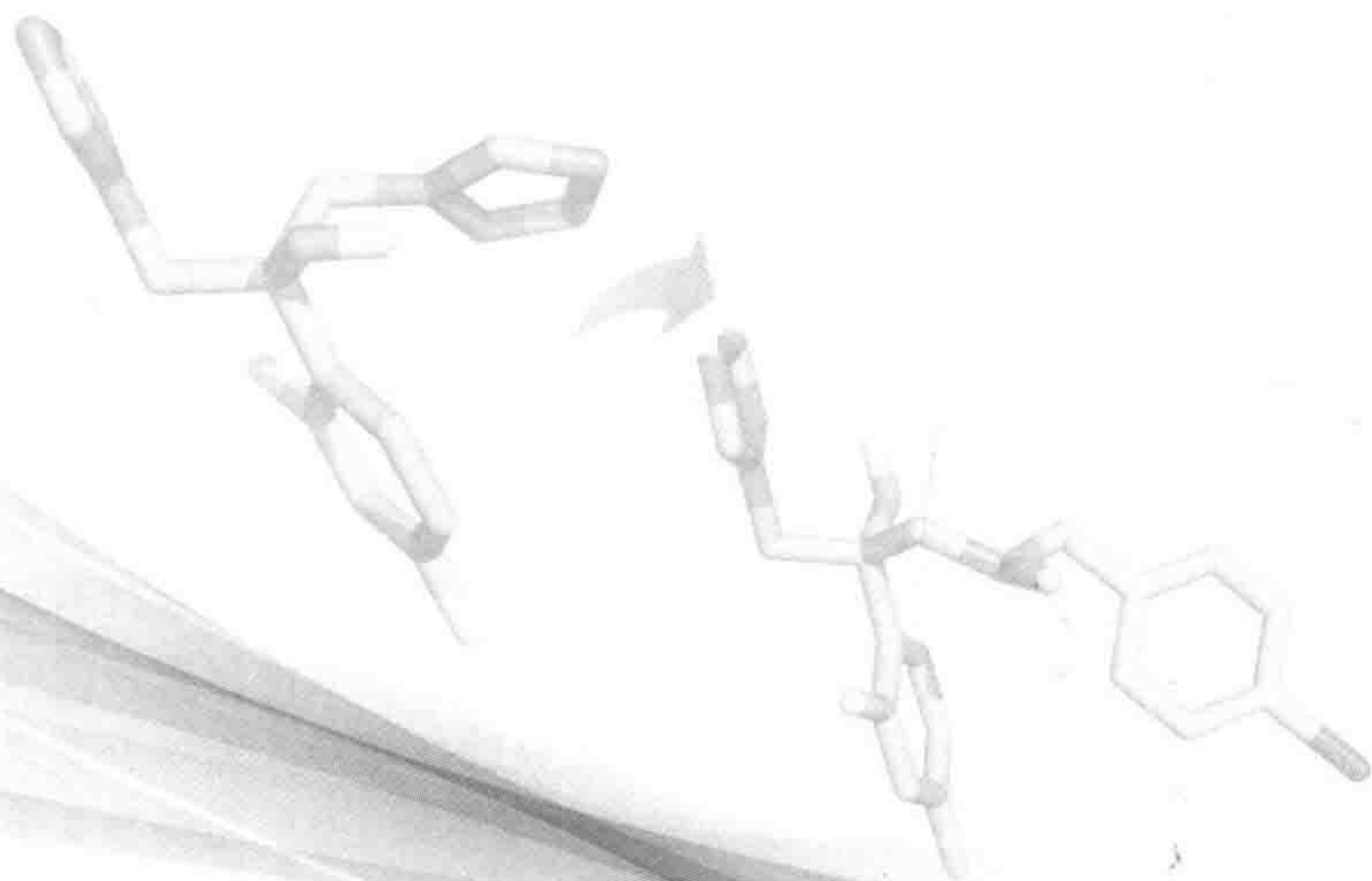
10.2.5	上市药物与处于临床不同发展阶段及中止药物 分子量差异 .....	255
10.3	LDD 上市药物库分子量经验规则分析 .....	257
10.3.1	全集药物 .....	258
10.3.2	口服药物 .....	258
10.3.3	CNS 药物 .....	259
10.3.4	心血管、抗感染、抗肿瘤三类常见药物 .....	260
10.4	上市药物和中止药物的分子量对比分析 .....	262
10.5	小结 .....	264
10.6	分子量经验规则 .....	265
	参考文献 .....	265
第 11 章	脂水分配系数 ( $\lg P$ ) 经验规则 .....	266
11.1	引言 .....	266
11.2	文献已报道的 $\lg P$ 经验规则 .....	267
11.3	LDD 上市药物库 $\lg P$ 经验规则分析 .....	268
11.3.1	全集药物 .....	268
11.3.2	口服药物 .....	269
11.3.3	CNS 药物 .....	270
11.3.4	心血管药物 .....	270
11.3.5	抗感染药物 .....	271
11.3.6	抗肿瘤药物 .....	272
11.4	小结 .....	273
11.5	$\lg P$ 经验规则 .....	273
	参考文献 .....	274
第 12 章	酸碱解离常数 ( $pK_a$ ) 经验规则 .....	275
12.1	引言 .....	275
12.2	文献已报道的 $pK_a$ 经验规则 .....	276
12.3	LDD 上市药物库 $pK_a$ 经验规则分析 .....	277
12.3.1	全集药物 .....	277
12.3.2	口服药物 .....	277
12.3.3	CNS 药物 .....	278
12.3.4	心血管药物 .....	279
12.3.5	抗感染药物和抗肿瘤药物 .....	279
12.4	小结 .....	280
12.5	$pK_a$ 经验规则 .....	281

参考文献 .....	281
第 13 章 氢键受体和供体 (HBA 和 HBD) 经验规则 .....	282
13.1 引言 .....	282
13.2 文献已报道的 HBA/HBD 数目经验规则 .....	283
13.3 LDD 上市药物库 HBD/HBA 经验规则分析 .....	284
13.3.1 全集药物 .....	284
13.3.2 口服药物 .....	286
13.3.3 CNS 药物 .....	287
13.3.4 心血管药物 .....	288
13.3.5 抗感染药物 .....	289
13.3.6 抗肿瘤药物 .....	291
13.4 小结 .....	292
13.5 HBA/HBD 经验规则 .....	293
参考文献 .....	293
第 14 章 芳香环和非芳香环数目经验规则 .....	295
14.1 引言 .....	295
14.2 文献已报道的环系结构经验规则 .....	296
14.3 LDD 上市药物库芳香环/非芳香环数目经验规则分析 .....	297
14.4 小结 .....	301
14.5 芳香环/非芳香环数目经验规则 .....	302
参考文献 .....	303
第 15 章 14 种常见官能团经验规则 .....	304
15.1 引言 .....	304
15.2 文献已报道的官能团经验规则 .....	305
15.3 LDD 上市药物库官能团经验规则分析 .....	305
15.3.1 按集合分类统计分析 .....	306
15.3.2 按官能团分类统计分析 .....	310
15.4 小结 .....	313
15.5 官能团经验规则 .....	314
参考文献 .....	315
第 16 章 非碳氢原子数占非氢原子数比率 ( $R$ 值) 经验规则 .....	316
16.1 引言 .....	316
16.2 文献已报道的药物分子元素组成经验规则 .....	317
16.3 LDD 上市药物库 $R$ 值经验规则分析 .....	317
16.3.1 全集药物 .....	317

16.3.2	口服药物 .....	318
16.3.3	CNS 药物 .....	319
16.3.4	心血管药物 .....	320
16.3.5	抗感染药物 .....	320
16.3.6	抗肿瘤药物 .....	321
16.4	小结 .....	322
16.5	$R$ 值经验规则 .....	323
	参考文献 .....	323
	索引 .....	324

PART 01  
第一部分

# 药物结构优化概论







# 第 1 章

---

## 概述

几千年来，人类在同疾病的斗争中，药物发现和开发经历了从盲目到自觉、从偶然到必然、从原始发现到科学设计的一个漫长的发展历程，积累了极其丰富的药物研究经验。最早的药物研究以天然药物的发现为主，20 世纪初才出现化学合成药物。经过近 60 年的发展，药物发现从“经验设计”时代逐步进入“合理设计”时代。尤其是近几十年，生命科学和计算机两大领域出现了突飞猛进的大发展，信息技术的革命为生命科学研究提供了强有力的技术支持，生命科学的飞速发展使得对疾病的发生、发展和药物作用分子机理的认识不断深入，极大地推动了新药研发。

基因组学、蛋白组学、结构生物学、分子模拟、化学信息学和生物信息学等新领域发展迅猛，新药研发越来越依赖于药物化学与分子生物学、分子药理学、计算化学等交叉学科联合攻关。研究疾病发生、发展的机理和药物作用分子机理，寻找药物作用的新靶点现已成为现代药物分子设计研究的主要攻关点。药物作用机理的研究已由组织器官具体到细胞和靶分子；发病机理的研究已由宏观的病理生理变化，深入到微观的内源性活性物质、生物调控因子、信号转导通路乃至疾病相关基因的变化；结构生物学的发展使药物-靶标复合物的三维结构得以真实而直观地展示，为合理药物设计提供关键信息。

### 1.1 新药研究和开发的基本流程

新药研究与开发均按照相似的流程（或称之为“研发管线”，R&D pipeline）进行。在确定疾病种类后，首先要确证和选择疾病相关的靶标（target identification and validation），建立生物活性评价方法。其次，筛选或者设计与靶标相结合的苗头化合物（hit）或者先导化合物（lead compound）。先导化合物经优化设计（lead