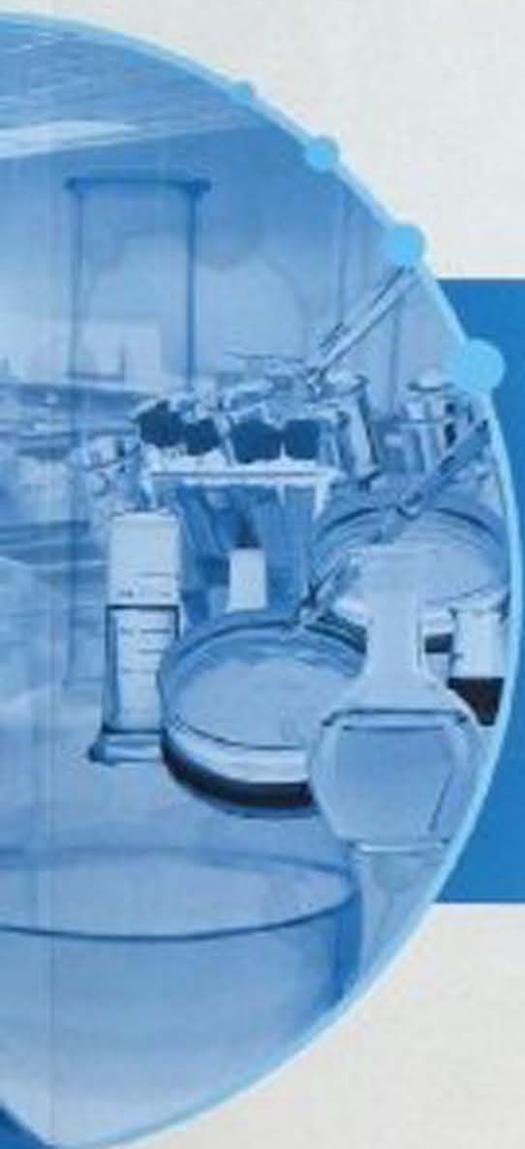




普通高等教育“十二五”规划教材



# 组合化学

段梅莉 编著

普通高等教育“十二五”规划教材

# 组合化学

段梅莉 编著



华东理工大学出版社  
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

## 图书在版编目(CIP)数据

组合化学/段梅莉编著. —上海:华东理工大学出版社,  
2013. 8

ISBN 978-7-5628-3619-3

I. ①组… II. ①段… III. ①有机合成—有机化学—  
高等学校—教材 IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 175136 号

普通高等教育“十二五”规划教材

## 组 合 化 学

---

编 著 / 段梅莉

责任编辑 / 焦婧茹

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: [press.ecust.edu.cn](http://press.ecust.edu.cn)

印 刷 / 常熟新骅印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 9.5

字 数 / 225 千字

版 次 / 2013 年 8 月第 1 版

印 次 / 2013 年 8 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-3619-3

定 价 / 25.00 元

联系我们: 电子邮箱 [press@ecust.edu.cn](mailto:press@ecust.edu.cn)

官方微博 [e.weibo.com/ecustpress](http://e.weibo.com/ecustpress)

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



## 内 容 提 要

全书围绕组合化学的“三高”，即高通量合成、高通量筛选和高通量识别的主题从基本原理入手进行较为全面的介绍，共分 11 章：第 1 章为绪论；第 2 章为高通量合成的组合合成策略；第 3~5 章分别为固相组合合成-组成要素、固相组合合成-合成反应系统及固相组合合成-分析监控；第 6 章为液相组合合成；第 7 章为高通量识别；第 8 章为组合合成的化合物库；第 9 章为组合生物合成；第 10 章为高通量药物筛选；第 11 章为组合化学的应用。

本书适合于普通高等院校有机化学、药物化学等相关专业的本科生、研究生学习使用，也可作为从事相关领域的科研和实验工作者的参考用书。

# 前 言

组合化学技术起源于20世纪60年代,80年代末期开始在有机化学、生命科学和医药科学等相关领域得到了蓬勃发展,在短短二十几年的时间内便形成了组合化学这门新型应用性学科。

组合化学从创立之初就与医药工业应用紧密相连,传统的单一合成/单一筛选的药物研究模式,对药物前体的研发往往需要一个旷日持久的漫长过程。20世纪80年代末,随着分子生物学研究的突破,高通量筛选技术得到长足的发展,新药发现所需筛选的新分子实体数目越来越多。为此,科学家们把注意力从小分子单一合成转化为合成大量不同化合物的化合物群,即化合物库,可以说组合化学是应生物学家建立的高通量筛选技术的需要而产生的。组合化学的特点是利用一系列合成、测试的高通量识别技术,在短时间内高通量合成数目庞大、结构多样的化合物库,经过快速、高效的生物活性高通量筛选,从中发现一批具有生物活性的药物前体。组合化学技术从根本上改变了化学家、生物学家及相关学科研究人员的思维和研究方式,它带动了包括新药开发和新材料研制在内的一系列高新科技产业的发展,是近年来科学上取得的重要成就之一,对科学的发展产生了积极的革命性的影响。

全书共11章:第1章为绪论;第2章为高通量合成的组合合成策略;第3~5章分别为固相组合合成-组成要素、固相组合合成-合成反应系统及固相组合合成-分析监控;第6章为液相组合合成;第7章为高通量识别;第8章为组合合成的化合物库;第9章为组合生物合成;第10章为高通量药物筛选;第11章为组合化学的应用。内容围绕组合化学的“三高”,即高通量合成、高通量筛选和高通量识别的主题从基本原理入手进行较为全面的介绍。除了组合化学理论知识的内容介绍之外,还插入了一些组合合成反应的具体实验操作等,使之便于阅读、易于理解、内容简练。本书适用于有机化学、药物化学等相关专业的本科生及研究生学习使用,通过对本书的学习,力求达到对组合化学原理、技术及应用有一个基本的认识。

本书在编写过程中的校对工作由冀亚飞老师、马红梅老师协助完成。在编写材料准备整理和稿件校对过程中,得到了授课班级学生们的鼎力支持和帮助,包括陈桥、邢慧海、杜铮、张峰、朱浩骏、赵鹏、梁允潇、何佳蔚等同学,在此一并表示衷心的感谢!

由于本书的编写时间较为仓促,再加上本人的编写水平有限,错误在所难免,敬请读者批评指正。

段梅莉  
2013年5月

# 目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 组合化学的学科特点	1
1.2 多肽与组合化学	3
1.3 组合化学的发展史	6
1.4 我国组合化学的开发现状	6
思考题	7
第 2 章 高通量合成的组合合成策略	8
2.1 平行合成法	9
2.1.1 多针法	9
2.1.2 茶叶袋法	10
2.1.3 点阵法	10
2.1.4 光印法	11
2.2 混分式合成法	12
2.3 集组式合成法	14
2.4 固相载体技术	15
2.4.1 功能树脂	15
2.4.2 树脂珠技术	16
2.4.3 薄片技术	16
2.4.4 固相膜技术	16
2.5 自动化合成技术	17
2.5.1 实验室自动化技术	18
2.5.2 微反应系统	18
思考题	18
第 3 章 固相组合合成-组成要素	19
3.1 结合分子 Linker	21
3.1.1 酸不稳定结合分子	21
3.1.2 碱不稳定结合分子	24
3.1.3 安全制动结合分子(Safety-Catch Linkers)	25
3.1.4 无痕迹结合分子(Traceless Linkers)	27
3.1.5 光不稳定结合分子(Photolabile Linkers)	28
3.1.6 多处可裂结合分子(Dual Linkers)	28
3.2 多中心结构库模板	29

3.2.1	烯酮模板 .....	30
3.2.2	3-羟基-2-亚甲基丙酸模板 .....	32
3.2.3	5-(2-溴乙酰基)吡咯模板 .....	34
3.2.4	方酸模板 .....	36
	思考题 .....	37
<b>第4章</b>	<b>固相组合合成-合成反应系统</b> .....	<b>38</b>
4.1	假稀释合成 .....	38
4.2	C—C键形成反应 .....	39
4.2.1	偶联反应 .....	39
4.2.2	缩合反应 .....	41
4.2.3	加成及取代反应 .....	43
4.2.4	烯烃形成及其他反应 .....	44
4.3	成环反应 .....	46
4.3.1	环加成反应 .....	46
4.3.2	杂环反应 .....	47
4.4	多组分缩合反应 .....	49
	思考题 .....	51
<b>第5章</b>	<b>固相组合合成-分析监控</b> .....	<b>52</b>
5.1	显色分析 .....	52
5.2	红外光谱 IR 分析 .....	53
5.2.1	常规 IR 光谱 .....	53
5.2.2	单珠 FT-IR 显微谱 .....	54
5.2.3	衰减全反射光谱 .....	55
5.2.4	傅里叶-拉曼光谱 .....	56
5.3	核磁共振 NMR 检测 .....	57
5.3.1	凝胶相 NMR .....	57
5.3.2	魔角自旋 NMR .....	58
5.3.3	<sup>13</sup> C-NMR 分析 .....	58
5.3.4	<sup>19</sup> F 及 <sup>31</sup> P-NMR .....	59
5.4	质谱 MS 检测 .....	60
5.4.1	电喷离子化 MS .....	60
5.4.2	激光解析 MS .....	61
5.4.3	二次离子 MS .....	61
5.4.4	色质联用法检测 .....	61
5.5	元素分析 .....	62
	思考题 .....	64

<b>第 6 章 液相组合合成</b> .....	65
6.1 分离纯化 .....	66
6.1.1 液-液相萃取 .....	66
6.1.2 氟相萃取 .....	68
6.1.3 固相萃取 .....	70
6.1.4 可溶性高聚物试剂协助的分离纯化 .....	73
6.2 常见的组合合成反应 .....	75
6.2.1 液相合成策略 .....	75
6.2.2 多功能模板核心的液相合成 .....	76
6.2.3 酶催化的液相合成 .....	77
6.2.4 多组分缩合反应 .....	78
6.3 混合物库的合成 .....	79
思考题 .....	81
<b>第 7 章 高通量识别</b> .....	82
7.1 直接识别 .....	82
7.2 解缠绕识别 .....	83
7.2.1 反复解缠绕法 .....	83
7.2.2 定位扫描解缠绕法 .....	85
7.2.3 正交库解缠绕法 .....	87
7.3 编码间接识别 .....	88
7.3.1 化学编码 .....	89
7.3.2 非化学编码 .....	91
思考题 .....	91
<b>第 8 章 组合合成的化合物库</b> .....	92
8.1 多肽库 .....	92
8.2 类肽库 .....	93
8.2.1 <i>N</i> -取代甘氨酸寡聚物 .....	93
8.2.2 拟肽物 .....	95
8.3 寡糖库 .....	96
8.3.1 液相糖基化法 .....	96
8.3.2 固相糖基化法 .....	97
8.4 糖肽库 .....	98
8.5 氨基甲酸酯寡聚物库 .....	100
8.6 其他寡聚物库 .....	100
8.7 有机小分子库 .....	102
8.8 天然产物类似物库 .....	103
思考题 .....	106

<b>第 9 章 组合生物合成</b> .....	107
9.1 生物合成功能基因簇 .....	107
9.2 基因工程与新药研究 .....	109
9.2.1 靶向基因失活.....	109
9.2.2 单基因表达.....	110
9.2.3 聚酮的生物合成.....	112
9.2.4 脱氧糖类的生物合成.....	113
9.3 生物技术与中药新药研发 .....	114
9.3.1 延胡索总碱与罗通定.....	115
9.3.2 青蒿素类化合物及其他.....	116
思考题.....	116
<b>第 10 章 高通量药物筛选</b> .....	117
10.1 HTSc 筛选的理论基础 .....	118
10.2 HTSc 药物筛选的策略.....	119
10.2.1 多频道策略 .....	119
10.2.2 微反应系统 .....	119
10.2.3 自动化操作系统 .....	119
10.2.4 HTSc 筛选的组成 .....	120
10.3 以 HTSc 筛选为基础的药物发现过程 .....	120
10.4 药物靶点与库化合物合成.....	121
10.4.1 药物靶点和模型筛选 .....	121
10.4.2 化合物库的设计合成 .....	122
10.5 基于 HTSc 筛选的检测系统 .....	123
10.5.1 荧光技术 .....	123
10.5.2 放射性分析技术 .....	125
10.5.3 比色法分析 .....	126
10.5.4 发光检测技术 .....	126
思考题.....	127
<b>第 11 章 组合化学的应用</b> .....	128
11.1 化合物库与靶标分子.....	128
11.2 蛋白酶抑制剂的开发.....	129
11.3 非蛋白酶抑制剂的开发.....	130
11.4 G 蛋白偶联受体 GPCRs 结合剂的开发 .....	131
11.4.1 GPCRs 配体的合成 .....	131
11.4.2 GPCRs 配体的筛选 .....	132
11.5 非 G 蛋白偶联受体结合剂的开发 .....	132
11.6 细胞毒及抗感染药物的开发.....	134

11.7 胺的合成	134
11.7.1 三相连续还原胺化法合成仲胺	135
11.7.2 伯胺及仲胺的 <i>N</i> -芳基化	135
11.8 组合化学的其他应用	136
11.8.1 多样性导向合成 DOS 技术	136
11.8.2 Katritsky 苯并三唑固相合成法	136
11.8.3 多组分缩合反应的拓展	137
思考题	138
参考文献	139

# 第 1 章

## 绪 论

### 1.1 组合化学的学科特点

组合化学(Combinatorial Chemistry)是近二十几年快速发展起来的一门新型应用技术学科,由于从创立之初就与制药工业应用紧密相连,组合化学在学科发展的同时,带动了新药发现、新材料研制和信息化学等一系列高新科技产业的发展。

组合化学是一个集合性的概念,并不仅限于单纯的化学范畴,它综合体现了现代科学技术的许多成就,学科范围涉及有机化学、药物化学、生物化学、分子生物学、计算机信息科学等,实用技术包含固相合成(Solid-Phase Organic Synthesis, SPOS)、高通量合成(High Throughput Synthesis, HTSy)、高通量筛选(High Throughput Screening, HTSc)、高通量识别(High Throughput Identification, HTI)等新技术。组合化学的合成技术给单一合成/单一筛选的传统药物研究模式带来了革命性的变化,从根本上改变了化学家、生物学家及相关学科研究人员的研究思维和研究方式,对科学发展产生了革命性的影响,是近年来科学技术上取得的一项重要成就。

如图 1-1 所示学科关系中可见,有机化学的三个分支学科——多肽化学(固相合成基础)、高分子化学(提供固相载体)和药物化学(应用对象)共同演绎发展了组合化学这门学科。组合化学的形成与新药开发紧密相连的有机小分子库直接相关。新药是指可用作药物的新的化学实体(New Chemical Entity, NCE),是指新上市的可作为药物使用的化合物。

传统的新药发现过程是一项时间和金钱花费巨大的工程,一种新药的出台平均是从 5 万~500 万个化合物中筛选出来的。传统新药研发的过程,是单一合成、单独筛选和结构识别的过程,当大量化合物需要筛选时,也只能逐个合成,并对它们进行逐一生物活性筛选和化合物结构优化。从开始研发,到可以上市一种新药,平均需要至少十年的时间,可以说相当当地耗时费力。

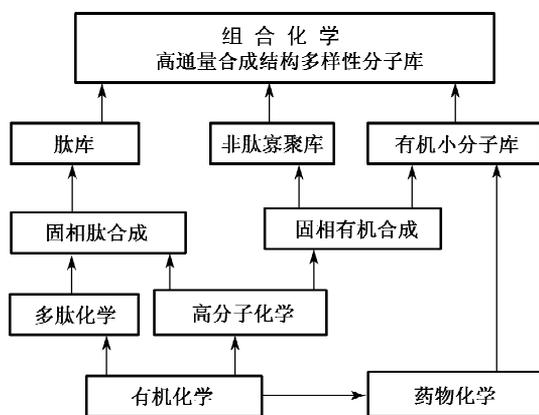


图 1-1 组合化学学科的形成过程示意图

近十几年来,由于世界各国对禽流感等突发疾病预防治疗的认识增强,分子生物学及基因技术得到了突飞猛进的发展。用分子生物学方法识别及制备一些酶、受体及离子通道等靶点物质已成为现实。测定这些靶点的化学结构对于从分子水平上认识疾病及实现合理的药物设计至关重要。对应这些疾病靶点的应用进一步产生了筛选大批量配体的新方法。相比之下,传统的合成方式已难以满足高效筛选对大量样品的需求。单一合成/单一筛选这种传统的药物研究模式造成的巨大投入已严重制约了新药开发的速度。当传统的药物化学无法实现对为数众多的先导化合物进行快速、有效的结构优化的情况下,便产生了组合化学。

造成药物的研制历程过长,研究费用高昂的根本原因是先导化合物(Lead Compound)的发现和优化阶段速度缓慢,很明显,在单一合成/单一筛选的药物研究模式中,能提供进行生物靶点评估的化合物数目少。但是,如何在短时间内一次性提供一个可供筛选的化合物库,这是药物化学合成方法所不能解决的问题。组合化学虽起源于多肽的研究,但并不止于此。目前,组合化学的研究领域从多肽扩展到类肽、非肽寡聚物,以及用作新药发现的天然有机小分子化合物,甚至延伸到新型功能性材料。组合化学在现代新药研发过程中,承接了先导化合物的寻找及进一步优化先导结构的重要任务。正是组合化学的出现,在高通量合成 HTS<sub>y</sub> 技术支持下供给筛选的化合物库有库容量大、多样性强的特点,在结构和活性研究(Structure and Activity Research, SAR)中基本满足高通量筛选 HTS<sub>c</sub> 的需要,才使得先导化合物的发现和优化大大加快了脚步(图 1-2)。因此组合化学技术可以说是新药发现过程的催化剂。

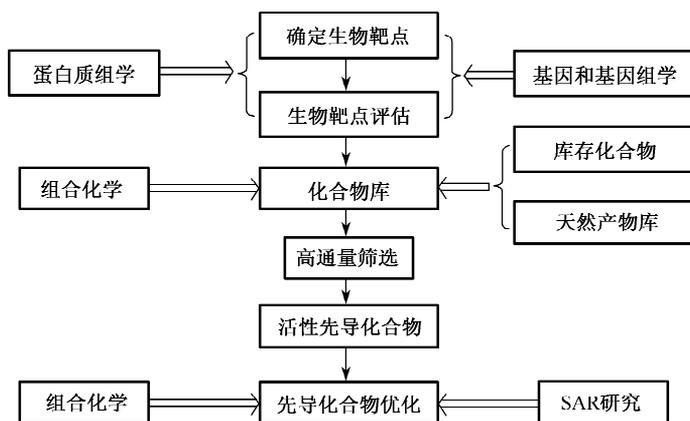


图 1-2 组合化学技术引入新药发现过程的应用

人们通常认为,合成化学特别是有机合成化学与复杂的数学计算无关,只要简单的加减乘除就能解决产品收率等数字问题。但是组合化学技术的出现,尤其是组合合成系列中数目庞大的化合物库的编排制作,打破了人们固有的思维方式,展现出比传统方法更有魅力的层面。由表 1-1 可见,组合化学的合成方法比传统的有机合成方法,在劳动强度和工作效率上有非常明显的优势,一个研究小组用组合化学方法花费 1 周的工作量,相当于全球有机化学家用传统化学方法花费 100 年的时间来完成的工作量。这组数据充分体现了数学规律和方法在现代科学技术发展中的重要性。

表 1-1 高通量合成与传统有机合成在合成速度与效率上的比较

合成方式	产物数 <sup>①</sup>	用时	人力
经典合成	1 400 万种	100 年	全球有机化学家
高通量合成	1 400 万种	1 周	一个研究小组

① 《化学文摘》截至 2000 年已注册的化合物。

组合化学是建立在高效平行的合成基础之上的,组合合成方法步骤有限,但生成的化合物库内包含大量化合物。因此,比较单一合成/单一筛选这种传统的药物研究模式,运用组合化学技术的新药开发高效性就体现在,化合物的合成与筛选速度大大加快了。新药开发运作方式及效率的比较见图 1-3,经典方式的操作是合成  $n$  个,每次合成一个,合成  $n$  次,筛选  $n$  个,筛选至少  $n$  次,分析  $n$  个,分析至少  $n$  次;组合技术体现的则是合成  $n$  个,一次性完成,筛选几个,分析几个甚至一个的最简化合成、分析原则,对筛出的活性化合物采用后分析、少分析或无分析的方式处理。

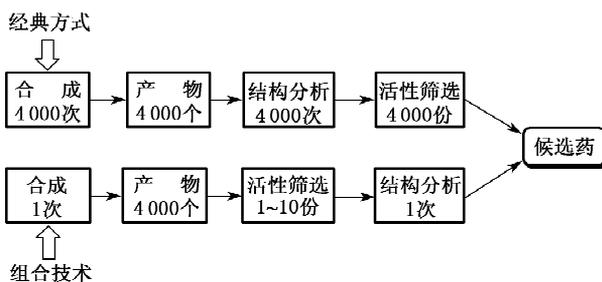


图 1-3 新药开发运作方式及效率的比较

传统的新药发现过程是以药效学作为观察指标进行药物筛选,寻找新药。这种研究模式效率低、规模小、成本高、药理研究难度大,如强心苷类药物的作用机制,经过科学家几十年的努力才搞清。建立在高通量药物筛选 HTSc 理论基础上的反向药理学,是一种药物研究的新模式。它最大的优势是可以从药物作用的靶点水平,大规模地筛选药物,高效率地发现新药。至今已成功发现的大批临床用药有血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利、依那普利等降压药; $\beta$ -肾上腺素受体拮抗剂普萘洛尔、阿替洛尔等抗心律失常药。由于每个化合物的测试费用平均需要 5 美元,因此这种大规模的筛选还是会产生高昂的成本。同时这种筛选模式可能会出现漏筛等不足,还有待发展完善。

## 1.2 多肽与组合化学

多肽(Peptide),也称生物活性肽,它主要控制人体的生长、发育、免疫调节等新陈代谢活动。目前,市场上较多见的多肽产品如胞壁酰二肽(壁氨酰-L-丙氨酰-D-谷氨酰胺)主要是一些专用于中老年人群和儿童的保健食品,主要目的是调节人体代谢来增强对疾病的免疫功能。

多肽是  $\alpha$ -氨基酸以共价键连接在一起形成的有机化合物,它也是蛋白质水解的中间产物。通常所说的多肽含有 2~10 个氨基酸,也称作寡肽(小分子肽)。根据氨基酸数目的不同,有相应不同的称呼,如由两个氨基酸分子脱水缩合而成的化合物叫做二肽,依此类推还有三肽、四肽、五肽等。由 50 个以上的氨基酸组成的多肽往往是有生物活性的蛋白质。

人和动物的机体中可能含有大量的多肽,这些内源性多肽具有自动调节机体代谢活动

的能力,如内源性镇痛物质-阿片肽(Endogenous Opiate-Like Peptides)。20世纪70年代Hughes等科学家从猪脑内分离得到了内源性的阿片样物质脑啡肽(Enkephalin),医学研究证明了它是由甲硫氨酸脑啡肽(Methionine Enkephalin, ME)和亮氨酸脑啡肽(Leucine Enkephalin, LE)这两种天然五肽组成的复合物(图1-4)。已知许多多肽在体外实验中显示了非常高的生理活性,如FK-33824 (Thr-D-Ala-Gly-Me-Phe-Met(o)ol)具有很高的镇痛活性,脑室注射剂量为常用镇痛药吗啡的1/5时,镇痛活性则是吗啡的1000倍,ME的3万倍,内啡肽(Endorphin)的23倍。但是活性多肽作为药物使用还有很多问题,最主要的就是生物利用度低的问题,因为多肽在体内容易被酶解,它们常常在到达疾病靶点蛋白之前就已经分解。因此,修饰多肽的分子结构,阻断或延长酶解作用时间以增强药理效应等提高多肽生物利用度的研究课题,已经成为全球药学研究的热点。

生命在于运动,通过锻炼身体来提高自身免疫能力,就可以降低疾病发生的概率。如体重肥胖者容易导致“三高”,即高血脂、高血压、高血糖,严重影响着人们的生活质量。生活中有许多身材偏胖的“三高”患者,通过坚持不懈的健身锻炼,当体重降到正常人的水平时,发现自身的疾病也随之远离。这些事实提示人们,体育锻炼可以调动人体中的活性肽,使它们积极地工作来提高机体的免疫能力,预防疾病的发生。

多肽的获得有两种途径,一种是天然物提取,另一种是人工合成。多肽的天然物提取,经历了从动物脏器到植物提取的历程。目前普遍流行的方法是用植物大豆作为原料,用酶解方法生产多肽,此法已实现工业化生产。国产食品级植物蛋白酶制作的大豆多肽口服液口感好,芳香宜人,对人体无毒副作用,十分畅销。

人类对多肽的人工合成研究从很早就开始了。Fisher在1900年通过有机合成实验,合成得到了18肽。Merrifield<sup>①</sup>在1963年首次创造性地用固相合成法成功进行了4肽的合成。为了表彰他取得的杰出成果,Merrifield荣获了1984年诺贝尔化学奖。固相合成法是组合合成化学最典范的理论和技術基础,Merrifield也成为组合化学这门学科的开创人。

尽管合成的多肽数量得到了空前的提高,科学家可以在一天内高通量合成,高通量识别数以万计的多肽。但是人工合成的多肽库中有很多是没有活性的,需要通过高通量筛选才能找到活性肽,因为只有活性肽才能被人体安全使用。也可以说,组合化学是由于人们对具有生理活性的多肽药物的迫切需要衍生而来的一门学科。

组合化学学科的出现源于人们对活性多肽的需要,特别是组合合成技术的运用,可以说它是应生物学家建立的高通量筛选技术HTSc的需要而产生的。组合化学的特点是利用一系列高通量合成HTSy、高通量识别HTI的合成、测试技术,在短时间内合成数目庞大的

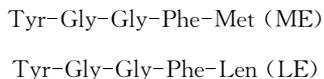


图1-4 脑啡肽的结构式



R. B. Merrifield  
(1921—2006)

<sup>①</sup> 美国科学家,组合化学学科的开创人。1943年毕业于University of California, Los Angeles (UCLA)。1963年他首次创造性地用固相合成法成功进行了4肽的合成,开创了固相有机合成化学的先河,并因此荣获1984年诺贝尔化学奖。固相合成法是组合合成及肽库形成的重要基础。

有机化合物,经过高通量筛选其生物活性,从中发现一批具有生理活性的先导化合物和药物前体。自从固相合成法被用来合成多肽以来,在新药开发领域引起了人们极大的关注。由于美国一些实力雄厚的大制药公司的巨额投入,固相组合合成法、液相组合合成法相继被开发出来制备多肽。20世纪90年代以来组合合成化学得到了蓬勃发展,多肽的合成数量也得到了空前的提高。目前以氨基酸为原料用组合合成技术定向合成多肽的业务中,多肽产品主要用于西药复方制剂以增强药效,提高药物的生物利用度。

组合化学技术的策略即化学组块的组合,它存在着多种组合排列。简单地讲就是化学家不再去寻找把化合物A和化合物B转化为化合物C的条件,而是发现一系列化合物A和化合物B合成大量Cs的最佳条件。

由构建单元(即起始原料)通过所有可能的组合方式,一次性生成所有可能的化合物,这些最终得到的化合物的集合称作组合化合物库(也称化合物库、化学库,见图1-5)。根据库化合物的合成方法可以分为固相库和液相库。根据库化合物的化学结构还可以细化为线性库和模板库,库化合物的种类繁多是源于它有不同的构造的构建单元。目前绝大多数的化合物库是通过化学方法 HTS<sub>y</sub> 合成得到的,生物组合合成的基因重

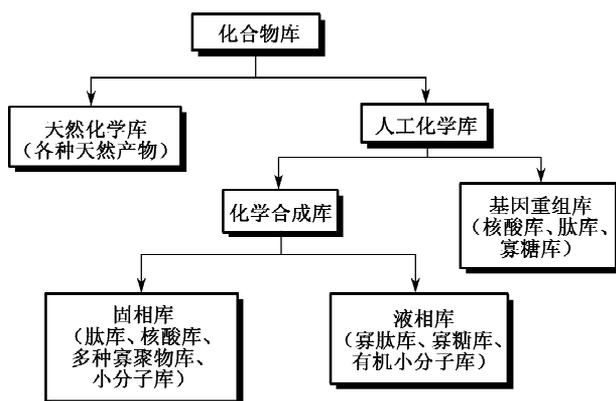


图 1-5 组合化合物库的分类

组库仅占极少的份额。高通量筛选技术 HTS<sub>c</sub> 使得各种系列的合成构建单元有序地排列起来,形成了系列庞大、结构多样化的化合物库。这些化合物库要求的容量大,数目可以从几个到几十万甚至上百万个,库化合物必须有结构多样性的特点,每一个化合物都不同。

根据组合化合物库的要求,组合 HTS<sub>y</sub> 合成的基本要求也必须明确以下几点。

- (1) 构建单元中的反应物间能顺序成键。
- (2) 构建单元应尽可能具有多样性且可以实现,才能得到一系列化合物库。
- (3) 构建单元中的反应物进行反应的速度要尽可能接近,反应的转化率和选择性要高。
- (4) 产物的结构和性质具有较高的多样性,以便从中找出最佳结构。
- (5) 反应条件能调整,操作过程能实现自动化。

根据对筛选靶点的认知,组合化合物库可分为三大类,随机库(Discovery Library, DL)、靶向库(Targeted Library, TL)及优化库(Optimization Library, OL)。DL库的库容量很大,一个DL库通常含有 $10^5 \sim 10^7$ 个化合物。因此,合成与筛选DL库的投入大,很不经济,在对靶点的生物信息认知很少时多采用该库。TL库的库容量一般不超过1000个化合物,投入少、命中率高是TL库合成与筛选的特点,但开发前提是对靶点生物信息的认知要比较充分。针对某个较成熟的药物先导物,深入进行容量更有限的OL库设计、合成与筛选,可以进一步提高该候选药物的治疗指数。随着生物化学技术的迅猛发展,科学家对与疾病相关的生物靶点的认知也越来越深入,HTS<sub>c</sub> 筛选技术的进步也促进了新靶点的阐明,继而带动了TL库及OL库的发展,使得组合化学技术进入了一个更加经济实用的新阶段。

### 1.3 组合化学的发展史

20 世纪 50 年代, 高分子化学有了历史性的进展, 离子交换树脂进入工业化生产阶段。这样的时代背景给年轻的 Merrifield 提供了创造固相肽合成法的绝好机会, 他使用聚苯乙烯树脂(PS)作载体成功地合成了 4 肽。80 年代, 各种寡聚型化合物的固相合成、固相多重合成、固相自动合成仪的应用开始出现, 并且发展了混分法合成一珠一肽型(One Bead One Peptide, OBOP)多肽库。最具代表性的成果有 1984 年 Geysen 的多针法合成肽库, 从此肽库问世, 1985 年 Houyughton 建立茶袋法合成肽库, 1988 年 Furka 采用混合-裂分法(Split-Poll Synthesis)合成肽库, 组合化学的学科名称由此诞生。

肽库的合成实际上是组合化学初级阶段的主要研究内容。进入 20 世纪 90 年代, 有机小分子库的 HTSy 合成、HTSc 筛选, 使组合化学进入了全面发展的阶段, 包括非寡聚型有机小分子固相合成、固相有机试剂及固相清除剂的应用、天然产物的固相合成、新型固相载体及结合分子多样性的发展、多通道固相自动合成仪的应用。最具代表性的成果有 1991 年 Fodor 采用光印法合成肽库, 玻片式大规模集成肽库, Lam 用 OBOP 法合成并筛选肽库, 形成高通量合成的主体。1992 年 Bunin 合成了苯并二氮卓分子库, 第一个有机小分子组合库诞生, 该库成为新药研发的重要工具。1996 年 Pennington 采用细胞结合法筛选组合库, 可以更简便、直观地进行高通量筛选。2000 年 Wessjohann 人工合成了天然产物化合物库, 可以大量开发、优化天然产物。

不难看出, 短短的 30 年时间, 组合化学的发展经历了研究领域从多肽库到类肽库及有机小分子库的延伸。近年来, 其研究领域实现了通往新型功能材料库的外延, 组合化学技术本身也经历了从静态组合化学到动态组合化学的转变。组合合成方法也经历了从单纯的固相合成、液相合成到固液混合运用的复合合成技术, 以及多样性导向合成等新方法的扩展。

### 1.4 我国组合化学的开发现状

天然药物是人类获得药物的主要途径, 不论中药还是西药, 其主要药效成分几乎都是由小分子化合物(也称先导化合物)组成的。我国的新药研发速度比发达国家缓慢得多, 主要原因是生物化学等与组合化学相关的学科发展水平还没有达到一定的水平。

虽然近年我国快步发展成为合成原料药的出口大国, 但是距离新药产出的世界强国还相差甚远。在我国, 化学合成物开发新药的成功率极低。相比之下从中草药等植物中开发新药的成功率要高得多, 如抗疟疾特效药青蒿素的发现。中药可谓中国的国粹, 我国有上千年的经验结晶, 中药方剂学等学科的形成和发展有相当深厚的中医理论基础。虽然中药方剂大多缺乏严谨的临床实验数据, 中药的物质基础也大多不完全清楚, 但是这些众多复杂的课题正是当今科学家任重道远的必行之路。从植物等中草药中寻找新药的时间可以相应缩短, 人力财力的投入也相应减少, 还可以解决合成药物带来的一些环境污染问题。

我国在十一五、十二五新药开发发展规划中, 都将抗肿瘤药、心脑血管疾病防治药、神经

退行性疾病防治药、糖尿病防治药、抗抑郁药、自身免疫病防治药及抗耐药病原菌感染药物列为国家重点支持研究的重大疾病预防和治疗行列。近年来我国中药新药研发成功的例子较多,如用于老年性痴呆症的一种生物碱药物石杉碱甲(也称双益平)。石杉碱甲是石杉科植物的提取物,为可逆的乙酰胆碱酯酶的抑制剂,可改善脑功能、对脑血管硬化、AD 记忆障碍有效。石杉碱甲的化学结构如图1-6 所示,该药的结构与同类药物吡拉西坦(也称脑复康)有相似之处,都有一个酰胺基团。

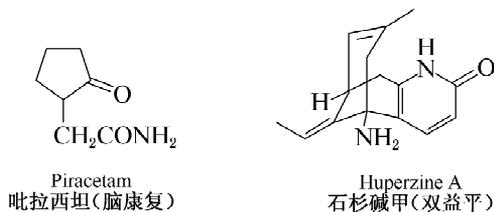


图 1-6 中药新药石杉碱甲的成功研发

上海市科技精英、上海医药工业研究院的陈代杰曾预测将来我国的新药开发,会汲取现有组合化合物库中的精华,在药物筛选上从国外可能漏筛的环节做更细致的合成、分析工作,就可能起到少投入,多产出的效果,开发出更多的新药。我们有理由相信,组合化学技术的先进经验,在我国的新药研发过程中必将有十分广阔的应用前景,造福人民。

## 思考题

1. 简述组合化学和有机化学、药物化学及高分子化学之间的相互关系。
2. 请问组合化学中常见的缩略语 HTSy、HTSc 和 HTI 指的是哪“三高”技术?
3. 请问组合化学技术在新药发现过程中可以起到什么样的作用?
4. 请问我国新药开发之路可以借鉴的组合化学技术有哪些? 试举例说明。