

北京理工大学“双一流”建设精品出版工程

Drug Design

药物分子设计

梁建华 于明加 © 编著



 北京理工大学出版社
BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

北京理工大学“双一流”建设精品出版工程

Drug Design

药物分子设计

梁建华 于明加 © 编著

 北京理工大学出版社
BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

R962

384

版权专有 侵权必究

图书在版编目(CIP)数据

药物分子设计 / 梁建华, 于明加编著. -- 北京 :
北京理工大学出版社, 2023.10

ISBN 978-7-5763-3090-8

I. ①药… II. ①梁… ②于… III. ①药物-化学结构-分子结构-设计 IV. ①R962

中国国家版本馆 CIP 数据核字(2023)第 213725 号

责任编辑: 陆世立

文案编辑: 闫小惠

责任校对: 周瑞红

责任印制: 李志强

出版发行 / 北京理工大学出版社有限责任公司

社 址 / 北京市丰台区四合庄路 6 号

邮 编 / 100070

电 话 / (010) 68944439 (学术售后服务热线)

网 址 / <http://www.bitpress.com.cn>

版 次 / 2023 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印 刷 / 保定市中画美凯印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 10.5

彩 插 / 1

字 数 / 215 千字

定 价 / 46.00 元

图书出现印装质量问题, 请拨打售后服务热线, 负责调换

前 言

新药研发是医药产业发展的核心驱动力，也是社会发展的重要需求。然而，现代新药开发是一个非常低效、复杂、昂贵和漫长的过程，并且新药研发失败多数是因为其有效性和安全性达不到临床要求。如何降低成本、增加药效、提高用药安全、加快新药开发，已成为新药研发中具有挑战性和迫切性的问题。随着现代医学、物理、化学、生物技术和理念的进步，以及计算机性能的不不断提高，计算机辅助药物设计（CADD）和人工智能（AI）与新实验技术相结合，可以经济有效地发现新药。这种方法将计算模型、实验模型、转化模型和临床模型相结合，以识别潜在的新治疗靶点为设计思路，开启靶向性新药发现新策略，从而提高药物研发的成功率。

药物设计是一种基于对生物靶点的认识来寻找新药的发明过程，包括基于结构的药物设计（SBDD）和基于配体的药物设计（LBDD）。SBDD方法分析生物大分子（如蛋白质或RNA）的三维结构信息，从而确定与其生物功能相关的关键位点和相互作用情况，利用这些信息来设计调控人体生理功能的靶向药物，以及阻断细菌、病毒等生存所必需的生物途径的抗病原微生物药物等；LBDD方法以已知药物配体为研究目标，通过分析药物配体的结构和性质，建立与之相关的构效关系模型，用于优化已知药物的分子结构和指导新药物的开发。在大数据时代，现代药物发现涉及筛选靶点的识别、药物化学，以及优化这些靶点以增加亲和力（减少给药量）、选择性（减少潜在的副作用）、代谢稳定性（减少给药频率）和口服生物利用度（减少给药量）。为了确认一种化合物是否满足所有这些要求，候选化合物还需要进行细胞实验和动物模型的临床前研究以及临床试验，以便获得监管部门批准上市。

本教材从科研实际研发过程角度出发，将传统的设计方法与现今的新技术方法相结合并融入思政教育，从先导化合物的发现、基于靶标结

构的设计、基于配体的设计、结构优化提高活性、类药性及其预测，以及结构改造优化类药性等几个方面展开介绍。最后，对新药相关的发明专利申请、实质审查及其保护等进行了要点阐述。同时作为案例研究，选择几个具有代表性的化合物——大环内酯、他汀、紫杉醇以及青蒿素，有据可循地展示了以知名天然产物为代表的药物设计，以及在药化、药效、药代和安全性等多维空间中的分子结构改造。

本书第1、2、4、5、7~9、12章由梁建华编写，第3、6、10、11章由于明加编写。该书的图表绘制和校正得到了研究生王四喜、刘锐辰、冉跃的协助。

限于编者水平，教材中难免存在不妥之处，希望广大读者批评和指正。

目 录

CONTENTS

| | |
|------------------------------|-----|
| 第 1 章 绪论 | 001 |
| 1.1 早期药物开发的过程 | 001 |
| 1.1.1 偶然发现 | 002 |
| 1.1.2 主动寻找 | 004 |
| 1.1.3 制药巨头 | 007 |
| 1.2 现今药物研发新技术和趋势 | 009 |
| 1.3 思政课程：长盛不衰的阿司匹林 | 013 |
| 思考题 | 015 |
| 第 2 章 先导化合物的发现 | 016 |
| 2.1 天然产物来源 | 017 |
| 2.2 化合物库 | 018 |
| 2.3 组合化学和高通量筛选 | 022 |
| 2.4 基于片段的药物发现 | 025 |
| 2.5 思政课程：中药所提供的发展优势 | 026 |
| 思考题 | 027 |
| 第 3 章 基于靶标结构的设计 | 028 |
| 3.1 靶标的确认 | 028 |
| 3.1.1 基因水平的药物靶标发现和验证 | 029 |
| 3.1.2 转录水平的药物靶标发现和验证 | 029 |

| | | |
|------------|------------------------------|------------|
| 3.1.3 | 蛋白水平的药物靶标发现与验证 | 030 |
| 3.2 | 药效团模型构建 | 032 |
| 3.2.1 | 基于配体的药效团模型构建 | 032 |
| 3.2.2 | 基于受体的药效团模型构建 | 033 |
| 3.3 | 虚拟筛选 | 035 |
| 3.3.1 | 分子对接理论 | 036 |
| 3.3.2 | 分子对接方法分类 | 036 |
| 3.3.3 | 分子对接软件 | 038 |
| | 思考题 | 040 |
| 第4章 | 基于配体的设计 | 041 |
| 4.1 | 经典的生物电子等排体 | 041 |
| 4.1.1 | 一价生物电子等排体 | 042 |
| 4.1.2 | 二价生物电子等排体 | 045 |
| 4.1.3 | 三价生物电子等排体 | 046 |
| 4.1.4 | 四价生物电子等排体 | 047 |
| 4.1.5 | 环等价生物电子等排体 | 048 |
| 4.2 | 非经典的生物电子等排体 | 050 |
| 4.2.1 | 羰基 | 050 |
| 4.2.2 | 羧基 | 051 |
| 4.2.3 | 羟基 | 055 |
| 4.2.4 | 儿茶酚 | 056 |
| 4.2.5 | 卤素 | 056 |
| 4.2.6 | 酰胺和酯 | 057 |
| 4.2.7 | 脲 | 061 |
| 4.2.8 | 吡啶 | 063 |
| 4.2.9 | 苯环 | 064 |
| 4.2.10 | 其他 | 065 |
| | 思考题 | 068 |
| 第5章 | 结构优化提高活性 | 069 |
| 5.1 | 药效团修饰 | 069 |
| 5.1.1 | 分子作用力 | 069 |
| 5.1.2 | 跨膜能力与 $\lg P$ 和 pK_a | 072 |

| | |
|--|------------|
| 5.1.3 取代基的电性 σ 和疏水性 π | 075 |
| 5.1.4 化合物的几何构型和立体构型对活性的影响 | 075 |
| 5.2 骨架跃迁 | 077 |
| 5.2.1 优势骨架的结构 | 077 |
| 5.2.2 骨架跃迁的方法 | 078 |
| 5.3 药物修饰的原则 | 082 |
| 5.4 思政课程：药物结构优化思想的提出 | 083 |
| 思考题 | 084 |
| 第6章 类药性及其预测 | 085 |
| 6.1 类药性 | 085 |
| 6.2 类药性预测 | 090 |
| 思考题 | 094 |
| 第7章 结构改造优化类药性 | 095 |
| 7.1 药物的理化性质 | 095 |
| 7.2 基于类药性结构优化 | 097 |
| 7.2.1 药物在体内面对的屏障问题 | 097 |
| 7.2.2 结构改造提高水溶性 | 098 |
| 7.2.3 结构改造提高代谢稳定性 | 101 |
| 思考题 | 106 |
| 第8章 构效关系优化案例——大环内酯类药物 | 107 |
| 8.1 大环内酯类药物研究背景 | 107 |
| 8.2 第三代大环内酯类药物结构优化 | 110 |
| 思考题 | 117 |
| 第9章 构效关系优化案例——他汀类药物 | 118 |
| 9.1 他汀类药物研究背景 | 118 |
| 9.2 他汀类药物结构优化 | 119 |
| 思考题 | 123 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| 第 10 章 构性关系优化案例——紫杉醇类药物 | 124 |
| 10.1 紫杉醇类药物研究背景 | 124 |
| 10.2 紫杉醇类药物结构优化 | 126 |
| 思考题 | 130 |
| | |
| 第 11 章 构性关系优化案例——青蒿素类药物 | 131 |
| 11.1 青蒿素类药物研究背景 | 131 |
| 11.2 青蒿素类药物结构优化 | 134 |
| 11.3 思政课程：为祖国科研人员自豪 | 137 |
| 思考题 | 138 |
| | |
| 第 12 章 药物专利 | 139 |
| 12.1 专利法律和相关公约的历史 | 139 |
| 12.2 专利资格 | 140 |
| 12.3 专利保护的要求 | 141 |
| 12.3.1 新颖性 | 141 |
| 12.3.2 创造性 | 142 |
| 12.3.3 实用性 | 142 |
| 12.4 专利的限制性 | 143 |
| 12.5 专利布局 | 143 |
| 12.6 专利申请的流程 | 144 |
| 12.7 药物专利中的马库什结构 | 146 |
| 12.8 专利侵权 | 147 |
| 12.9 思政课程：尊重知识产权 | 148 |
| 思考题 | 149 |
| | |
| 参考文献 | 150 |

第 1 章

绪 论

在人类历史的长河中，绝大部分时间人类疾病的治疗所依靠的是天然动物或者植物来源的萃取混合物。《史记·补三皇本纪》：“神农始尝百草，始有医药。”迄今，中药就是中国人千百年来实践过程所总结的天然物质的疗效认知。植物中成分众多，却只有很少比例的成分是能治疗特定疾病的物质。因此，人们开始改进药物有效成分的提取方法。通过加热水或者有机溶剂到一定温度，让有用物质不断溶解到溶剂中，同时通过时间和温度的调整，不断优化提取方法。如南美秘鲁地区的印第安人发现金鸡纳树的树皮可以治疗疟疾，后来其树皮制成的药物被广为使用，即疗效神奇的奎宁。1820年，法国著名药学家佩尔蒂埃（Pelletier）与卡旺图（Caventou）从树皮中提取有效化合物奎宁（quinine）。所谓“七十古来稀”，反映的是现代医药工业诞生之前人类寿命的天花板。

现代药物开发是一个漫长而复杂的过程，大致可分为4个主要阶段：①靶标选择和验证；②化合物筛选和优化；③临床前研究；④临床试验。首先，需要确定与特定疾病相关的研究靶点。这要从细胞和遗传角度对研究目标进行有效评估，主要涉及基因组学和蛋白质组学分析以及生物信息学预测。下一步是对先导化合物进行筛选和优化，通过组合化学、高通量筛选或虚拟筛选等方法从化合物库中筛选出潜在的化合物，在这个过程中，需要研究靶点结构与药物活性的相关性，同时采用计算机模拟和细胞实验等手段，对新合成候选药物进行药效研究。随后，使用动物模型如大鼠、小鼠、狗、兔、猪、非人灵长类动物等进行药物体内研究，包括药代动力学和毒性试验。候选药物经过所有临床前试验后，按照临床使用原则进行临床试验。这一步骤通常分为三个阶段：第一阶段进行药物安全性测试，招募一定数量的受试者；第二阶段进行药物疗效测试，招募一定数量的特定疾病患者；第三阶段进行大规模疗效研究。如果候选药物在临床试验中被证实安全有效，该化合物将由FDA等机构审核批准，并由拥有专利权的法人进行商业化。

1.1 早期药物开发的过程

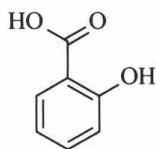
在过去的100年中，制药工业发现的药物对医学实践产生了巨大影响，并且在很多方面对我们的文化产生了影响。以往的药物开发方法是基于经验药理学进行的，该方法是一

种靶标和机制不可知论的方法，其中需要对天然来源的提取物进行测试，从中鉴定出活性化合物并显示预期的效果，以获得药物。但是，这种方法具有明显的缺陷，因为它无法确定生物靶点，很难对药物进行优化。随着现代计算生物学方法的出现和多学科知识的融合，现在药物开发已经很大程度上转变为分子靶点驱动的药物开发方法，这一发展与制药行业的重大环境变化相平行。近年来，批准的新药数量不断增加，其反映了现代药物发现方法、技术和基因组学对新药研发的影响，但制药业仍然迫切需要发现突破性的药物。

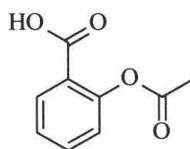
1.1.1 偶然发现

在人类历史的长河中，通过偶然发现而产生的药物不少，其中有很多经典药物。

发现阿司匹林的历史可以追溯到 3 500 多年前，使用柳树皮解热镇痛的古代苏美尔人和埃及人并不知道柳树皮中的活性物质是水杨酸 (1.1)，即阿司匹林 (1.2) 的基础。直到 1876 年，麦克拉根发表了水杨酸盐的第一项临床试验，证明其有明显的解热作用，但由于胃炎的并发症，它没有被更广泛地使用。1894 年，霍夫曼在德国染料制造商拜耳公司中被分配到开发一种不会引起胃部刺激的水杨酸盐任务，他将水杨酸的一个苯酚基团乙酰化，产生了乙酰水杨酸 (即阿司匹林)，这项突破记录在 1897 年 8 月 10 日的实验记录本中。阿司匹林现在是最常用的药物。

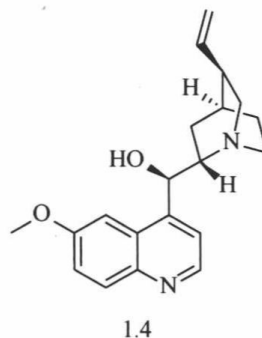
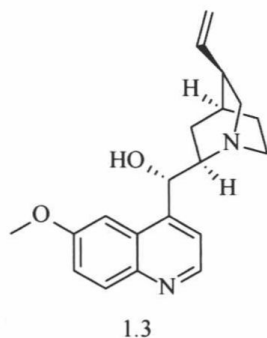


1.1

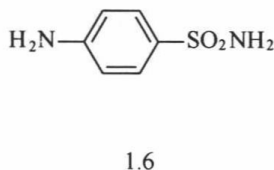
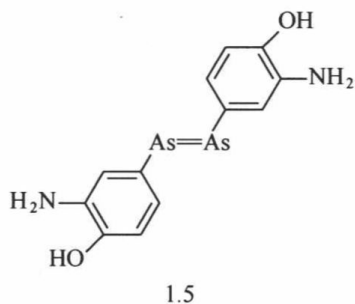


1.2

奎尼丁 (1.3) 是一种生物碱，作为抗心律失常药物有着非常悠久的历史。奎尼丁于 1848 年由海明根 (Van Heymingen) 首次描述，1853 年由 Pasteur 命名。它可从金鸡纳树中提取，也可从奎宁 (1.4) 制备。金鸡纳树，17 世纪前是秘鲁的神木，当地人用它治疗发热、疟疾。这个秘密一直被有意隐瞒，直到西班牙人闯入这里。它治疗疟疾得益于其中的生物碱“奎宁”，而另一种生物碱“奎尼丁”，却有着迥然不同的作用。1912 年，荷兰一位商人曾因患上房颤而求医于著名心脏病专家文克巴赫 (Karl-Friedrich Wenckebach)，然而名医却束手无策。神奇的是，第二天商人却出现在文克巴赫的门前，心律失常、房颤得到了缓解。询问后得知，商人服用了奎宁，是他曾在疟疾高发国家服用的药物，其也可减轻心悸。受此启发，文克巴赫在其他患者身上也试用了奎宁，但大多数人都未见好转。1918 年，德国医生弗雷 (Walter Frey) 受到这位荷兰商人的启发，进行了奎宁和奎尼丁两种生物碱对房颤的比较研究，结果发现后者效果更好。此后，奎尼丁被广泛应用于各种心律失常的治疗，特别是心房颤动。虽然过去 20 年由于引发心律失常等副作用，奎尼丁的临床处方有所减少，但它仍是现代抗心律失常治疗中不可或缺的一种药物。

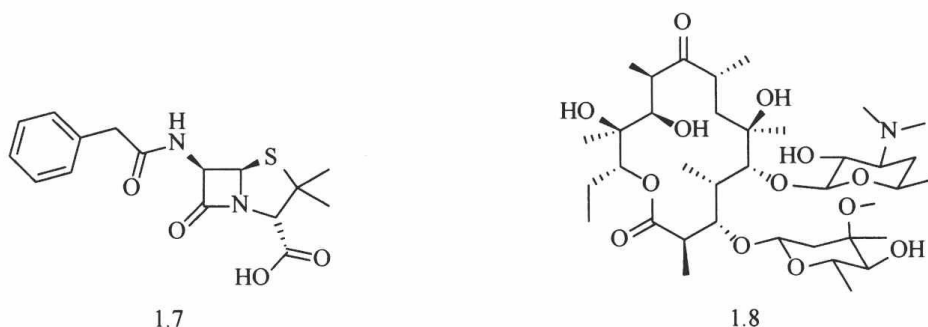


现代染料工业使当时的细胞学家热衷于把细胞染成各种颜色，而德国化学家保罗·埃尔利希 (Paul Ehrlich) 敏感地想到，如果染料能够选择性地攻击病原体而不伤害人体细胞，那么它们是否可以作为药物来治疗疾病呢？于是他利用化学方法修饰氨基苯胂酸钠，期望能杀死昏睡病的锥体虫。1905年，德国科学家埃里克·霍夫曼 (Erich Hoffmann) 和弗里兹·萧丁 (Fritz Schaudinn) 率先确定梅毒螺旋体是梅毒病原体，为梅毒的治疗指明了方向。这个时期日本人秦佐八郎作为助手来到保罗·埃尔利希的实验室，开始尝试将这些染料用于刚发现不久的梅毒螺旋体，最终其中的一个化合物 606 研制成功。606 [商品名：Salvarsan (砷凡纳明, 1.5)] 很快被推向市场，它被称为“魔力子弹”，开创了化学治疗的新时代。1935年，拜耳公司的格哈德·多马克 (Gerhard Domagk) 发现一种偶氮结构的红色染料可以使致命细菌感染的动物幸存下来，后来发现这种化合物在体外是无效的，它是在体内转化为有效结构——即后来的抗菌药磺胺 (1.6)。



抗生素研究历史发轫于弗莱明 (Alexander Fleming) 的发现。1928年，弗莱明发现遗忘在实验室窗台上的细菌培养皿，由于开口放置，可能被楼上霉菌实验室飘出的菌株污染了，但被污染的地方细菌却无法生长，形成了一个抑菌圈。弗莱明敏锐地觉察到这个现象后面隐藏的科学意义，他分离培养了这种霉菌，发现其对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等有很好的抗菌活性。然而，当时成功的聚光灯都在磺胺身上，因此弗莱明的成果在1929年发表后的很长一段时间无人问津。十几年后，随着磺胺在临床遭遇耐药菌的出现，英国化学家钱恩 (Ernst Boris Chain) 从文献中检索到了弗莱明的报告，他对其中的有效物质非常感兴趣。他和英国病理学家弗洛里 (Howard Walter Florey) 合作，最终分离到了霉菌分泌的有效纯品，即青霉素 (1.7)。这一发现成为抗生素药物发现的重要模式，随后很多制药公司开始在全球各地寻找能分泌抗生素的菌株。临床上使用的绝大部分抗生素都是在那

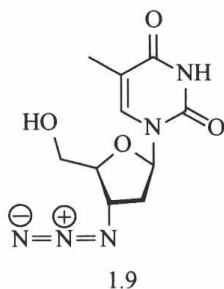
个时期发现的，如红霉素（1.8）、头孢类、四环素类、氨基糖苷类等，因此该时期被称为抗生素的黄金时代。



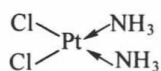
1.1.2 主动寻找

随着疾病谱的变化、人类对疾病认识的改变、研发与生产技术的进步、人类健康需求的提升等，通过偶然发现的方式来找到新药的模式已经远远不能适应人类的发展需要。人类在与疾病作斗争的过程中陆续发现了多种方式来主动寻找药物，表现在以下几个方面：①以科学理论为指导进行药物发现；②从医学典籍、文献中寻找线索；③以已有药物为基础进行改造；④药物设计和筛选。

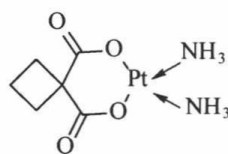
自从美国生物学家沃森（James Dewey Watson）和英国生物学家克里克（Francis Harry Crick）发表正确的 DNA 双螺旋结构后，人们对生物大分子结构的理解逐渐加深，这也为药物基于结构的理性设计提供了基础。1968 年，美国密歇根癌症基金会的霍威茨（Jerome Phillip Horwitz）尝试设计一种类似于核苷的化合物，即齐多夫定（1.9），其作为一个非天然的组成模块，可以欺骗癌细胞。所合成的齐多夫定与正常的核苷不同，原先的 3-OH 被三个氮原子相连的叠氨基取代，其一旦进入 DNA 链之中，将使病毒的 DNA 无法磷酸化，中止 DNA 链的延长。但不幸的是，该化合物对所测试的癌症和病毒活性低，齐多夫定也因此未受到专利保护。然而，20 世纪 80 年代，法国病毒学家吕克·蒙塔尼（Luc Antoine Montagnier）发现了 HIV 病毒，并在 2008 年获得了诺贝尔生理学或医学奖。这种新型的病毒导致全球大规模感染，而齐多夫定成为治疗 HIV 的第一个药物。需要指出的是，齐多夫定的作用机制不是原先预期的阻碍 DNA 合成，而是抑制 HIV 病毒逆转录。齐多夫定的意外成功成为药物历史上无心插柳的典型案例之一。



早在 1844 年, 意大利化学家佩纶 (Michel Peyrone) 就成功合成了顺铂 (1.10), 但直到 1965 年, 美国密歇根州立大学的罗森博格 (Barnett Rosenberg) 才发现了它的生物作用。当时罗森博格正在研究电场对细菌分裂的影响, 他将正常的大肠杆菌暴露在含有铂电极以及氯化铵的电泳池中, 结果发现细菌的形态发生了变化, 变成了正常长度 200~300 倍的丝状长链。进一步的实验显示, 引起细菌分裂变异的是由金属铂电极和氯化铵形成的 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ 这一物质, 而不是电场的干扰。顺铂的研发推动了金属配合物在医学领域的发展, 具有革命性的意义, 尤其是在治疗睾丸癌和卵巢癌方面, 初期治愈率分别为 100% 和 85% 左右。有趣的是, 顺铂必须是顺式结构, 即两个氯和氨配体必须处于邻位, 反式结构则无效。后来的研究发现, 顺铂进入体内后, 一个氯原子缓慢被水分子取代, 形成 $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$, 其中的水分子很容易脱离, 继而铂与 DNA 碱基一个位点发生配位, 然后另一个氯原子脱离, 只有顺铂的结构才能保证与 DNA 单链内两点或双链发生环状配位联结。后来又在此基础上研制了卡铂 (1.11), 它使用联羧基环丁烷代替氯原子, 使卡铂更加稳定, 毒性也更低。

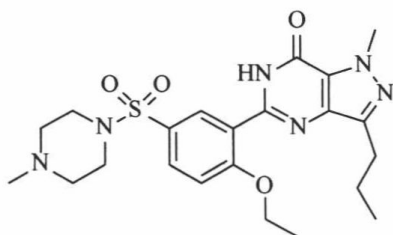


1.10



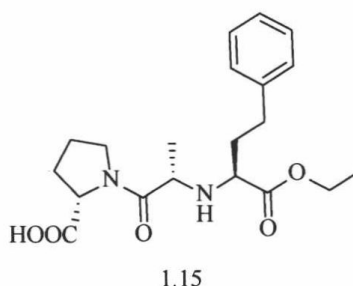
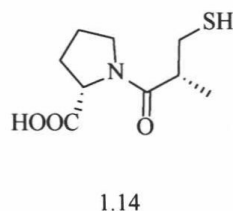
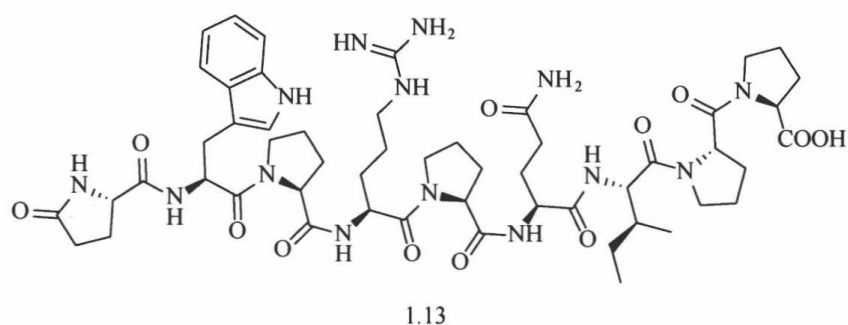
1.11

在《最近比较烦》这首歌中, 有这样一句“梦中的餐厅灯光太昏暗, 我遍寻不着那蓝色的小药丸”。这蓝色药丸指的就是美国辉瑞开发的西地那非 (1.12)。最初, 辉瑞希望西地那非能够通过释放生物活性物质一氧化氮以舒张心血管平滑肌, 期望用于治疗心血管疾病, 然而临床试验结果并未达到预期。1991 年 4 月, 西地那非的临床研究正式宣告失败, 但在回收受试者剩余药物时意外发现, 男性受试者总是推脱不愿意交出余下的药物。细心追查之下, 发现这一种药的副作用是可以促进阴茎的勃起。西地那非是一种第五型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂, PDE5 在阴茎海绵体内表达水平极高, 而在人体其他组织和器官中则表达较低。西地那非通过选择性抑制 PDE5, 增强一氧化氮-环磷多苷 (NO-cGMP) 途径, 升高 cGMP 水平, 进而导致阴茎海绵体平滑肌松弛, 使血液流量增加, 海绵体充血, 使勃起功能障碍患者对性刺激产生自然的勃起反应。辉瑞重新组织了新适用症的临床试验, 西地那非于 1998 年上市, 并成为年销售额 10 亿美元的重磅炸弹。

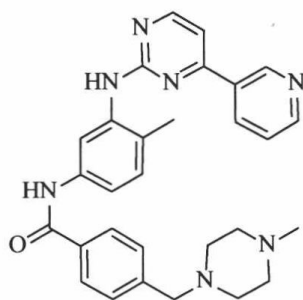


1.12

1965年，圣保罗大学博士生费雷拉（Sergio Ferreira）发现蛇毒能够增强血管缓激肽的效果，因此被称为血管紧张素缓激肽增强因子，后来被命名为替普罗肽（1.13）。美国百时美施贵宝通过改变组成替普罗肽的9种氨基酸结构，建立结构与活性之间的关系，发现末端的脯氨酸是必不可少的。同时，末端增加一个巯基可以与酶的锌离子形成强有力的配位结合，从而提高药物的活性，该化合物最后以卡托普利（1.14）的名称上市。这是药物理性设计这一革命性理念的典型案例之一。不足的是，巯基很容易造成皮疹、失去味觉等副作用。虽然寻找替代巯基的新药效团非常困难，但经过不懈努力，美国默沙东发现羧基和苯乙基两个基团的组合可以替代巯基，但是该化合物半衰期太短，只有1.3 h，无法实现一天一粒药物的目标。因此，利用酯基基团会在体内被酶水解释放羧基的“前药”概念，开发了依那普利（1.15），这是第二个在美国上市的血管紧张素转化酶抑制剂。



《我不是药神》是一部2018年上映的国产电影，直击社会热点问题。故事的主角是格列卫，是甲磺酸伊马替尼（1.16）的商品名。甲磺酸伊马替尼是人类历史上第一个成功研制的小分子靶向药物，抑制酪氨酸酶的磷酸化过程。1956年，来自美国费城的诺维尔（Peter Nowell）通过染色发现慢性粒细胞白血病患者患者的22号染色体要明显短一些，后来这种异常的染色体被命名为费城染色体。1983年，人们发现其原因是9号染色体的ABL基因与22号染色体的BCR基因融合，BCR/ABL融合基因是一种抗细胞凋亡的基因，具有高度酪氨酸激酶活性，激活多种信号传导途径，使细胞过度增殖，导致细胞调控发生紊乱，可使酪氨酸激酶持续激活，导致慢性粒细胞白血病的发生。瑞士的汽巴-嘉基（现在的诺华）发现一种2-苯氨基嘧啶骨架化合物可以抑制酪氨酸激酶，但其也会同时抑制其他激酶，选择性不高。通过构效关系研究，最终确定再增加吡啶基团和苯甲酰胺结构可提高活性，以及增加甲基哌嗪环可提高水溶性，这就是2001年上市的明星分子伊马替尼。在此之前，只有30%的慢性粒细胞白血病患者能在确诊后活过5年，而伊马替尼将生存率从30%提高到89%。



1.16

20 世纪早期，美国物理学家科利（William Coley）提出细菌感染启动免疫系统，进而攻击肿瘤。其实，肿瘤细胞表面有可以被免疫系统识别的肿瘤抗原，但是通常免疫细胞对癌症无法发动攻击，这是因为肿瘤细胞会通过表达免疫检查点蛋白来结合免疫细胞上的“刹车”蛋白 CTLA4 或者 PD-1，导致免疫细胞被制动。2018 年，诺贝尔生理学或医学奖颁给了来自美国的艾利森（James P. Allison）和来自日本的本庶佑（Tasuku Honjo），以表彰这两位科学家发现靶向身体免疫抑制系统，并将其作为工具帮助击败肿瘤的新方法。在两种设计抗体分子抑制这些“刹车”蛋白治疗策略中，针对 PD-1 的检查点疗法被证明疗效要比针对 CTLA4 更好，且在肺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤和黑色素瘤等癌症的治疗中都取得了积极成果。

2015 年，全球大约有 2 980 万人罹患阿尔茨海默病（又称老年性痴呆）。患者大脑会出现淀粉沉积、神经纤维缠结和大量神经元死亡等病理性特点。阿尔茨海默病以其庞大的市场需求，一直以来被药物研发人员视为“皇冠上的明珠”，但也是一个药物研发的巨坑。2002 年以来，制药企业先后投入 2 000 多亿美元用于阿尔茨海默病新药研发，然而在 200 多项临床研究中，被寄予厚望的药物在临床后期与对照组相比均没有表现显著疗效。2019 年 10 月 22 日清晨，美国生物制药公司百健（Biogen）和日本生物制药公司卫材（Eisai）发布消息称，他们联合研发的抗 β 淀粉样蛋白阿杜那单抗（aducanumab）有数据支持能降低阿尔茨海默病患者的病情恶化速度。然而，这个药物在 2019 年 3 月就已经被宣布临床失败，只是事后进一步数据分析显示在高剂量组有显著性。可是令人疑惑的是，显著性产生的原因是安慰剂组疾病恶化的速度有些快，这种落差导致药物看起来起了作用。即使面对 FDA 顾问专家高达 10/11 的强烈反对意见，2021 年 6 月 8 日，美国 FDA 以“加速审评”政策，批准抗 β 淀粉样蛋白阿杜那单抗用于治疗阿尔茨海默病。关于阿尔茨海默病的假说有多种，目前均处于争议阶段，这大大增加了药物开发的风险。面对阿尔茨海默病，人们仍然在等待突破性药物的发现。2023 年，卫材/渤健联合开发的抗 β 淀粉样蛋白药物仑卡奈单抗（lecanemab）被批准用于治疗阿尔茨海默病，该药是近 20 年来首个获得美国 FDA “完全批准”的阿尔茨海默病药物。

1.1.3 制药巨头

许多当今的制药巨头都在 20 世纪不断转型、兼并，成长为现代制药企业。瑞士诺华由汽巴-嘉基（Ciba-Geigy）和山德士（Sandoz Laboratories）合并而来。汽巴-嘉基早期经

营的是染料和纺织助剂，1939年，汽巴-嘉基的工程师发明了杀虫农药 DDT，并获得了 1948 年的诺贝尔生理学或医学奖。德国默克把吗啡商业化生产，后来默克在美国的分公司在第一次世界大战时被政府没收，时至今日，保留该商标的美国默沙东的市场份额高过了德国默克。法国赛诺菲最早是石油公司的子公司，安迈特是德国化工企业，赛诺菲后来借助畅销药氯吡格雷的利润支持，收购后者成立了赛诺菲-安迈特。葛兰素早期是贸易公司，与威康合并后逐渐成长为第三大药企葛兰素-威康 (Glaxo Wellcome)，并在 2000 年与史克-必成 (Smithkline Beecham) 合并，即葛兰素-史克。辉瑞最初也是精细化学品公司，通过发酵柠檬酸掌握了发酵技术，并且在青霉素的工业化上贡献巨大，因此逐渐转型为制药企业。之后，辉瑞在 2000 年以 118 亿美元的巨资收购了拥有知名降脂药——立普妥 (atorvastatin) 专利权的华纳-兰伯特 (Warner-Lambert)，之后又以超过 600 亿美元的价格在 2003 年并购了曾开发出著名化疗药阿霉素 (adriamycin) 的法玛西亚 (Pharmacia)，2009 年再集资 680 亿美元并购了知名生物制剂生产商惠氏 (Wyeth)。多轮重磅成功并购后，辉瑞成为全球最大的药品生产商。

对当今有影响力的 20 家制药企业分析发现，11 家公司的总部位于美国，8 家位于欧洲 (瑞士 2 家、英国 2 家、德国 2 家、法国 1 家和丹麦 1 家)，1 家位于日本。它们当中，有家喻户晓的百年老牌制药巨头，如强生、辉瑞、默沙东、百时美-施贵宝、罗氏、拜耳、葛兰素-史克等，还有 20 世纪 80 年代后涌现的新兴科技公司，如安进、吉利德、再生元、福泰等 (见表 1.1)。

表 1.1 有影响力制药企业分布

| 区域 | 公司 | | 成立年份 | 初始商业类型 | 兼并的药业实体 |
|--------|----------------------|---------|------|---------------|---|
| 美国 | Johnson & Johnson | 强生 | 1886 | 绷带 | Janssen, Cilag, Centocor, Alza, Actelion, Scios, Cougar, Tibotec |
| | Pfizer | 辉瑞 | 1849 | 化学品 | Pharmacia, Upjohn, Warner-Lambert, Parke-Davis, Wyeth, American Home Products |
| | Merck | 默沙东 | 1899 | 药品 | Schering Plough, Organon |
| | Abbvie | 艾伯维 | 1888 | 药品 | Abbott Pharma, Allergan, Actavis, Pharmacyclics |
| | Bristol Myers Squibb | 百时美-施贵宝 | 1858 | 泻药 | Bristol-Myers, Squibb, Celgene, Madarex, Amylin, DuPont-Pharma |
| | Amgen | 安进 | 1980 | 生物制药 | Immunex, Abgenix |
| | Gilead | 吉利德 | 1987 | 生物制药 | Pharmasset, Kite |
| | Eli Lilly | 礼来 | 1876 | 药品 | Imclone, ICOS, Loxo |
| | Celgene | 新基 | 1986 | 化学品 | Juno, Abraxis |
| | Regenerro | 再生元 | 1988 | 生物制药 | — |
| Vertex | 福泰 | 1989 | 生物制药 | Aurora, Semma | |