

药 物 化 学 进 展

Progress in Medicinal Chemistry

(4)

主编 彭司勋

副主编 赵守训 廖清江 张奕华



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物化学进展 (4) / 彭司勋主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 3
ISBN 7-5025-6721-6

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-研究-进展-世界 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 015565 号

药物化学进展

Progress in Medicinal Chemistry

(4)

主编 彭司勋

副主编 赵守训 廖清江 张奕华

责任编辑: 孙小芳 杨燕玲

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

[http:// www. cip. com. cn](http://www.cip.com.cn)

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市海波装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 20 $\frac{1}{4}$ 字数 490 千字

2005 年 5 月第 1 版 2005 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6721-6/R · 274

定 价: 43.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序 言

本卷收载 15 篇文章，其中有关新药研究的设计、思路和策略 3 篇，心脑血管系统药物 3 篇，抗肿瘤药物 3 篇，天然药物 2 篇，非甾体抗炎药、抗消化性溃疡药、糖苷酶抑制剂和作用于 5-HT₃ 受体的药物等各 1 篇。

由于新药研究难度的不断增大和新药研究投资的大幅度增加，进入后基因组时代，在新药研究方面出现了一些新进展。“新药研究的新思路新方法”介绍基因沉默和胚胎干细胞技术对药物新靶点的发现和确认，运用 QSAR 模型、虚拟筛选和高通量“新生物学”进行药物代谢和毒性的早期预测等新思路新方法，可供新药研究参考。“优势结构及其在药物发现中的应用”指出组合化学和高通量筛选可以获得不同分子结构的化合物，但具有较好活性及适药性的化合物较少，提出化合物的理化性质和拓扑结构与底物相适应的优势结构，才能获得活性较好的先导物或候选药物，这样可缩短新药研发进程，减少盲目性，因此，优势结构的发现对新药研发具有重要意义。“RNA 干扰与药物的研究进展”介绍了 RNA 干扰的发现、设计、作用特征及其在有关基因药物研发中的应用，虽然 RNA 干扰在临床应用上某些问题尚待解决，但为病毒性、遗传性疾病和肿瘤治疗带来了新的希望。慢性心力衰竭是心血管疾病的一种常见病多发病，病死率高，是目前心脏病研究和防治的重点，本卷有两篇有关慢性心力衰竭药物的文章。“治疗慢性心力衰竭药物的研究进展”较全面地介绍慢性心衰的发病机制和各类药物如 ACE 抑制剂、 β 受体阻断药、强心苷、血管扩张药等及新药发展前景。目前认为内皮素受体是心血管药物研究的重要靶点之一，内皮素的生理和病理效应参与心衰疾病的发生和发展，“内皮素受体拮抗剂治疗心衰”则重点介绍内皮素及其在慢性心衰发病机制中的重要作用，内皮素受体的分型、分布和作用于内皮素系统治疗心衰的药物。这两篇文章，可使读者对慢性心力衰竭及其药物研发现状有一个较完整的认识。脑缺血是一种常见病，并有向低龄化发病的趋势，寻找防治脑缺血药物是当前新药研究的重点之一，“离子通道与脑缺血”从离子通道药理学角度，侧重介绍离子通道与脑缺血的关系，脑缺血损伤的发生机制及各类防治药物的使用和研究情况，为研究作用于离子通道的脑缺血药物提供了思路。拓扑异构酶 I 是广泛存在于各种细胞中的一种特殊酶，尤其在某些肿瘤细胞中含量较高，“拓扑异构酶 I 抑制剂的研究进展”指出以拓扑异构酶 I 作为靶点是当前抗肿瘤药物研究的方向之一，介绍了喜树碱及其衍生物，同时对近年来新出现的拓扑异构酶 I 抑制剂也作了扼要的评述。随着拓扑异构酶 I 晶体结构的测定，将有助于研究其新的抑制剂。从天然产物中发现拓扑异构酶 I 抑制剂，也是不可忽视的领域。紫杉醇和多烯紫杉醇是已应用于临床的抗肿瘤药，“第二代抗癌药紫杉醇类似物的研究进展”指出其水溶性差、多药耐药性和抗癌谱较窄的缺点，介绍了近 20 多年来第二代衍生物的研究进展，以 14 β -羟基-10-去乙酰巴卡亭 III 等为半合成前体的高效衍生物，水溶性较好的磷酸酯类及合成的抗多药耐药性的 C10 位取代衍生物等，为进一步研究此类抗癌药提供了有益的参考。靛玉红为我国发现的抗肿瘤

药,“抗肿瘤药靛玉红类化合物的研究进展”介绍了靛玉红国内外研究现状,重点介绍靛玉红结构修饰、优化、改造和扩展的衍生物,以及它们的抗癌作用机理和构效关系的研究,对进一步研发此类抗癌药具有参考价值。海洋生物活性物质多具有独特、新颖的结构,是发现新药或先导物的重要资源,“具重要生物活性的 Eudistomin 类生物碱的研究进展”介绍了不同氨基酸来源的 Eudistomin 类海洋生物碱的分离、结构和化学合成及其生物活性,尤以抗肿瘤、抗病毒的活性较为突出,某些化合物已进行临床试验,此文对研究海洋药物具有参考价值。五环三萜类化合物广泛存在于植物界中,“五环三萜类天然产物的研究进展”以烷烃结构为基础介绍了齐墩果烷型、熊果烷型和羽扇豆烷型等类型的化合物,其中多为中草药的有效成分,具有广泛的生物活性,如抗肿瘤、抗艾滋病毒和降血糖等,对充分利用中国天然产物资源研发新药具有现实意义。“抗消化性溃疡药物的研究进展”介绍了从多种途径抗消化性溃疡药物,如质子泵抑制剂、组胺 H_2 受体拮抗剂、抗幽门螺旋杆菌、胃黏膜保护剂和其他抗酸药物等,为预防和治疗这一常见病,提供了有效的药物。随着细胞分子生物学的研究,对新发现的胃黏膜保护因子作用机制的阐明,将为抗消化性溃疡药物的研发提供新的途径。“非甾体类抗炎药物的研究进展”主要介绍非甾体抗炎药和病症缓解性抗风湿药的研究进展及其未来发展趋势。文中除介绍了 COX-2 选择性抑制剂外,并指出双重或多重炎症介质抑制剂、NO 供体型药物和细胞因子、黏附分子抑制剂等,都可能为今后研究新型非甾体抗炎药的方向。“糖苷酶抑制剂研究进展”介绍了近年来以糖苷酶为靶标的药物研究,通过研究发现某些新的糖苷酶抑制剂,除具有降糖作用外,还呈现抗肿瘤、抗病毒、抗代谢异常等活性,预示着糖苷酶抑制剂具有潜在的医疗前景。“5-HT₃ 受体及其药物研究进展”对 5-HT₃ 的体内分布、代谢和生理作用,以及 5-HT₃ 受体调控剂(激动剂和拮抗剂)的类型、研究进展和临床应用进行了阐述。通过药效模型和 QSAR 模型的分析研究,为新型 5-HT₃ 受体药物的设计、合成奠定了基础。

多位专家、教授在百忙中为本卷撰稿,我代表编写小组向他们表示衷心地感谢。

彭司勋

2004 年 12 月于中国药科大学

作者

(以姓氏笔画为序)

王庆河	沈阳药科大学制药工程学院, 副教授, 沈阳市沈河区文化路 103 号	110016
王俊峰	郑州大学化学系, 郑州市大学路 75 号	450052
王朝晖	中国药科大学有机化学教研室, 南京市吉祥庵神农路 1 号	210038
王锋鹏	四川大学华西药学院, 教授, 博士生导师, 成都市人民南路三段 17 号	610041
叶德泳	复旦大学药学院副院长, 教授, 上海市医学院路 138 号	200032
刘宏民	郑州大学化学系主任, 教授, 博士生导师, 郑州市大学路 75 号	450052
江明性	华中科技大学同济医学院药理学系, 教授, 博士生导师, 武汉市航空路 13 号	430030
江相清	复旦大学药学院药物化学教研室, 上海市医学院路 138 号	200032
孙宏斌	中国药科大学新药研究中心, 教授, 博士生导师, 南京市童家巷 24 号	210009
杨 松	第二军医大学药学院药物化学全军重点实验室, 上海市国和路 325 号	200433
杨彦辉	沈阳药科大学制药工程学院, 沈阳市沈河区文化路 103 号	110016
肖志艳	中国医学科学院药物研究所合成室, 北京宣武区先农坛街 1 号	100050
沈建民	沈阳药科大学制药工程学院, 教授, 沈阳市沈河区文化路 103 号	110016
张万年	第二军医大学药学院药物化学全军重点实验室, 教授, 博士生导师, 上海市国和路 325 号	200433
张红雨	郑州大学化学系, 郑州市大学路 75 号	450052
张奕华	中国药科大学新药研究中心主任, 教授, 博士生导师, 南京市童家巷 24 号	210009
张惠斌	中国药科大学新药研究中心, 副教授, 南京市童家巷 24 号	210009
陈巧鸿	四川大学华西药学院, 教授, 博士生导师, 成都市人民南路三段 17 号	610041
陈建国	华中科技大学同济医学院药理学系主任, 教授, 博士生导师, 武汉市航空路 13 号	430030
周金培	中国药科大学药物化学教研室, 副教授, 南京市童家巷 24 号	210009
闻 韧	复旦大学药学院药物化学教研室, 教授, 博士生导师, 上海市医学院路 138 号	200032
祝丽萍	复旦大学药学院药物化学教研室, 上海市医学院路 138 号	200032
姚伟星	华中科技大学同济医学院药理学系, 教授, 博士生导师, 武汉市航空路 13 号	430030
姚其正	中国药科大学药物化学教研室, 教授, 博士生导师, 南京市童家巷 24 号	210009
袁盛华	中国药科大学药理研究室, 南京市童家巷 24 号	210009
郭宗儒	中国医学科学院药物研究所合成室, 研究员, 博士生导师, 北京宣武区先农坛街 1 号	100050
奚 涛	中国药科大学生物技术研究中心主任, 教授, 博士生导师, 南京市童家巷 24 号	210009
黄 莉	复旦大学药学院药物化学教研室, 上海市医学院路 138 号	200032

黄文龙	中国药科大学科技处处长，教授，博士生导师，南京市童家巷 24 号	210009
董肖椿	复旦大学药学院药物化学教研室，上海市医学院路 138 号	200032
程卯生	沈阳药科大学制药工程学院院长兼校长助理，教授，博士生导师，沈阳市沈河区文化路 103 号	110016
程景才	无锡杰西医药科技有限公司董事长兼首席执行官，博士，无锡市惠河路 170 号	214036
赖宜生	中国药科大学新药研究中心，副教授，南京市童家巷 24 号	210009
戴桂馥	郑州大学生物工程系，副教授，郑州市大学路 75 号	450052
戴德哉	中国药科大学药理研究室，教授，博士生导师，南京市童家巷 24 号	210009
瞿小婷	中国药科大学生物技术研究中心，南京市童家巷 24 号	210009

目 录

1	优势结构及其在药物发现中的应用	1
	The Privileged Structure and Its Application in Drug Discovery	
	郭宗儒 肖志艳	
2	治疗慢性心力衰竭药物的研究进展	23
	Recent Advances of Drugs in the Treatment of Chronic Heart Failure	
	江明性 姚伟星	
3	内皮素受体拮抗剂治疗心衰	43
	The Endothelin Receptor Antagonists Treat Heart Failure	
	袁盛华 戴德哉	
4	离子通道与脑缺血	55
	Ion Channels and Brain Ischemia	
	陈建国	
5	拓扑异构酶 I 抑制剂研究进展	67
	Progress of the Inhibitors of Topoisomerase I	
	张万年 杨 松	
6	第二代抗癌药紫杉醇类似物的研究进展	89
	Recent Advances in the Second-Generation Antitumor Agents Paclitaxel	
	and Its Analogs	
	陈巧鸿 王锋鹏	
7	抗肿瘤药靛玉红类化合物的研究进展	108
	Advances in the Research of Anticancer Agent Indirubins	
	姚其正 程景才 王朝晖	
8	抗消化性溃疡药物的研究进展	131
	Progress in Antiulcer Drugs	
	程卯生 杨彦辉 王庆河 沈建民	

9	非甾体类抗炎药物的研究进展	159
	Progress in the Research of Nonsteroidal Antiinflammatory Agents and Related Drugs	
	赖宜生 张奕华	
10	糖苷酶抑制剂研究进展	185
	Progress in Inhibitors of Glycosidases	
	刘宏民 戴桂馥 张红雨 王俊峰	
11	5-HT ₃ 受体及其药物研究进展	210
	Advances in 5-Hydroxytryptamine 3 Receptors and Their Drugs	
	祝丽萍 黄 莉 江相清 叶德泳	
12	具重要生物活性的 Eudistomin 类生物碱的研究进展	237
	Progress in the Research of Eudistomin Alkaloids with Biological Activities	
	闻 韧 董肖椿	
13	五环三萜类天然产物的研究进展	252
	Progress in Chemistry and Biological Activities of Pentacyclic Triterpenes	
	孙宏斌	
14	RNA 干扰与药物的研究进展	280
	Recent Developments of RNA Interference in the Research of Drugs	
	奚 涛 瞿小婷	
15	新药研究的新思路新方法	296
	New Ways and New Methods of New Drug Research	
	黄文龙 张惠斌 周金培	
	索引	312

1 优势结构及其在药物发现中的应用

The Privileged Structure and Its Application in Drug Discovery

郭宗儒 肖志艳

1.1	引言	1
1.2	优势结构的概念和特征	2
1.2.1	优势结构与药效团的互补性	2
1.2.2	优势结构与药物特异性的统一性	3
1.3	内源性的优势结构	6
1.3.1	多肽和单糖骨架	6
1.3.2	核酸骨架	6
1.3.3	甾体骨架	6
1.3.3.1	醛固酮	7
1.3.3.2	孕激素	8
1.3.3.3	雄激素	8
1.3.3.4	雌激素	8
1.3.3.5	皮质激素	9
1.4	典型优势结构举例	10
1.4.1	苯并氮 $\square$	10
1.4.2	苯基二氢吡啶	12
1.4.3	联苯基	13
1.4.4	二苯甲基	15
1.4.5	苯并螺环	17
1.5	优势结构在药物发现中的应用	17
	参考文献	18

1.1 引言

随着现代科学技术的发展，越来越多的新技术被成功运用于新药研发过程中。其中，最为瞩目的是组合化学与高通量筛选技术。先导物与药物的发现在很大程度上取决于化合物的合成和生物评价的速度。组合化学技术可以迅速获得多样性的化合物库，如多样性导向的组合库（diversity-oriented libraries），是活性筛选的重要物质基础。而高通量筛选技术采用离体方法，借助自动化程序可以快速筛选和评价化合物活性。令人遗憾的是，这些新技术的运用并未使每年投放市场的新药数目有所提高，近年甚至有走低趋势，相反，每年用于新药

研发的费用却在飞速飙升。

造成新药研发效率低下主要有三方面的原因^[1]：①研发技术尚不成熟；②目标化合物难于获得；③目标化合物不明确。目前的研究主要致力于前两方面，期望通过提高现有技术来加速新药研发进程，对后一方面的研究则较少。然而，从目前的现状看，研发技术并不是制约新药创制速度的主要瓶颈。组合化学、高通量筛选等技术已比较成熟，有可能在短期内获得大量化合物及其活性数据。关键症结在于，在得到的众多化合物中，具有较好活性及适药性的先导物很少，这说明在目标化合物的选择上存在一定的偏差和误区。因此，笔者认为明确目标化合物才是首当其冲，亟须解决的问题。

药物化学家在长期的研究实践中发现，药物分子在物理化学性质和拓扑结构特征上存在某些共性。也就是说，药物分子在理化及结构空间中并非均匀或随机分布，而是簇集(cluster)于特定的区域中。寻找和确定这些区域，对于理性地选择目标化合物，迅速、有效地获得先导物或候选药物大有裨益。基于此，“类药性”(drug-like)^[2]及“类先导物性”(lead-like)^[1,3,4]的经验性规则已先后提出。这些规则揭示了药物和先导物在理化性质上的特定要求，在很大程度上减少了研发的盲目性和人力物力的浪费。

与此同时，药物分子的另一种簇集区域也日益受到关注，这就是某些特定的结构片段频繁出现于不同药理作用的分子中。1988年Evans等将这种出现于多种受体的配体结构中的结构片段定义为“优势结构”(privileged structure)^[5]。优势结构是近年药物化学领域迅速突显的重要概念之一。优势结构作为多类治疗药物的化学结构支撑，使得药物化学家可以在特定的化学空间内同时针对多个治疗领域寻找先导化合物和候选药物，从而加速新药研发的进程。

1.2 优势结构的概念和特征

优势结构的概念系指可以衍生出对多种受体具有高亲和作用的配体的分子骨架。换句话说，优势结构是具有不同药理活性的药物分子之间所共有的结构片段。近年来优势结构在药物化学和分子设计中受到重视，是因为基因组学和蛋白质组学不断发现和确证新的药物靶标，通过对已知化合物的高通量筛选，可以从结构骨架相同或相似的化合物对多种靶标的亲和力，归纳出优势结构，为解析药物与受体作用的结构特征和进行分子设计开辟新的途径。

1.2.1 优势结构与药效团的互补性

研究药物的化学结构与生物活性的关系以及在此基础上的药物分子设计，一个重要的策略原则是基于分子的相似性原理：相似的结构具有相同、相近或相关的活性。分析相似性的内涵，笔者认为有两个重要方面：一是药效团(pharmacophore)，另一是优势结构。

药效团是药物化学中熟知的概念，系指一组化合物与同一靶标结合时，所需的特定原子和功能基及其在空间的分布。药效团是从相同作用机理的个体化合物中，抽提出的决定药理活性的共同结构特征。这些结构特征的空间排布和相对位置是组成药效团的要素，而药效团所连接或附着的支撑骨架则允许有很大的变动。

优势结构是指在不同作用机理的药物之间，抽提出的共同结构骨架，这种共性的优势结

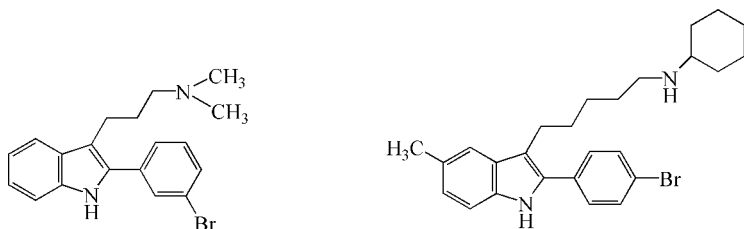
构是可以承载多种药理活性的药物亚结构。一般来说,优势结构不决定药物的特定活性,而是作为一种辅助性的骨架支撑。当优势结构连接各种结构特征,使之符合特定药效团的空间排布和相对位置的要求,才会产生一定的药理活性。因此,药效团与优势结构是药物分子的两个互为依存和相互补充的结构单元,构成药物结构的两个侧面,因而是药物化学和分子设计的重要内容。

优势结构与药效团是从不同的角度理解药物分子结构:药效团表征的是药物的特异性,在化学特征上,药效团往往是离散和非连续的;优势结构反映的是药物结构的共性,它的化学特征是连续的结构片段。在优势结构的不同位置上连接不同的药效团,可以得到药理活性不同的分子。然而,优势结构与药效团并非截然分开和不可逾越的,例如在应用四点药效团模型设计化合物时,为简化数据库搜寻的工作量,可将其中一个点指定为优势结构,并以优势结构的质心作为“哑原子”,视作固定不变部分,从而可围绕优势结构考察构效关系^[6]。

1.2.2 优势结构与药物特异性的统一性

优势结构是作用于不同受体的不同化合物之间所共有的结构片段。根据受体与配体相互作用的互补性特征,优势结构的存在反映了不同受体的结合位点具有共性特征。这些存在于不同受体中的共性结构特征,可能是生物在进化过程下,通过自然选择产生的受体保守区,或者是常见的蛋白二级结构,如 β -折叠(β -turn)、 β -转折(β -strand)等。

G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)的共同特征是以 α -螺旋7次的跨膜蛋白,在膜内外形成环套,氨基端在膜外,羧基端在膜内。GPCR的A家族包括许多受体,如视紫质和 β 肾上腺受体等。虽然A家族GPCR蛋白同源性只有20%~30%,但利用点突变技术和配体的构效关系研究结合牛视紫质蛋白(bovine rhodopsin)的三维结构特征,表明A族GPCR的受体结构中存在一个由芳香性疏水氨基酸构成的共有的保守区,这一保守区中的残基与相应配体的优势结构,如2-苯基吲哚、螺-哌啶-吲哚、联苯四唑基等,有良好的互补性。化合物(1-1)和(1-2)分别为5-HT₆受体和MC4受体的配体,二者含有共同的优势结构2-苯基吲哚。图1-1(a)和图1-1(b)分别是(1-1)和(1-2)与GPCR受体的对接图。优势结构2-苯基吲哚与这两个受体的作用模式很相似,其中吲哚环与保守的氨基酸残基PheV.47、PheVI.44及TrpVI.48发生相互作用;吲哚环中的氮原子与肽链中的羰基氧形成氢键相互作用,而脂肪胺中的氮原子则分别与5-HT₆中的AspIII.32及MC4中的AspIII.29作用。图1-2(a)和图1-2(b)分别为螺-哌啶-吲哚衍生物MK-0677(1-3)和化合物(1-4)与GSH和MC4受体的对接图;图1-3(a)和图1-3(b)则分别为含有联苯四氮唑优势结构的洛沙坦(1-5)和L-692429(1-6)与血管紧张素II受体(AG2)和GHS受体的对接图。从这些对接图同样可以看出具有相同优势结构的化合物与不同受体的结合模式是相似的^[7]。



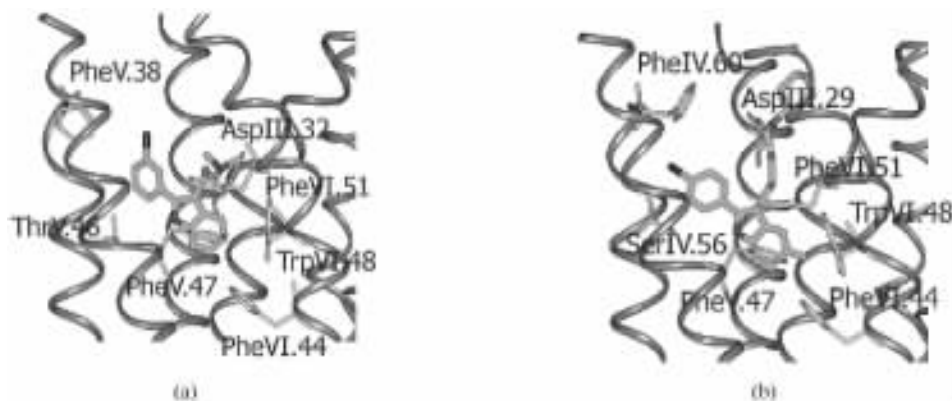
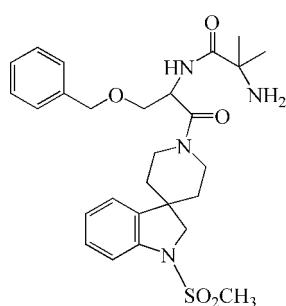
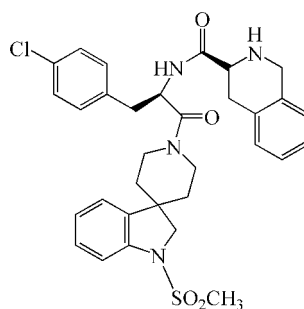


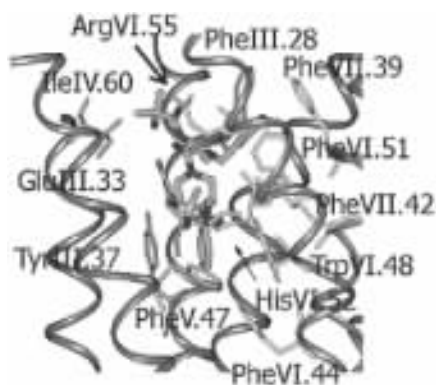
图 1-1 (a) 1-1 与 5-HT₆ 结合腔的对接的侧视图；(b) 1-2 与 MC₄ 受体结合腔的对接的侧视图



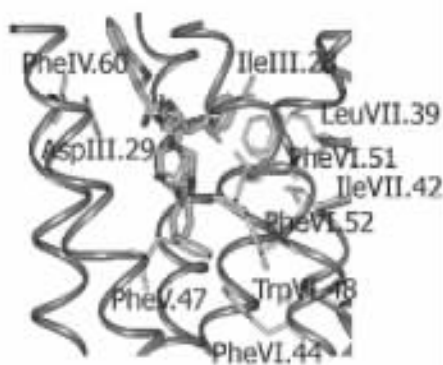
1-3



1-4

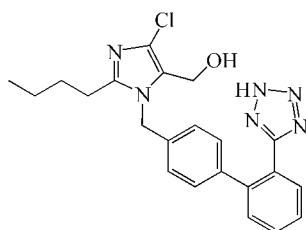


(a)

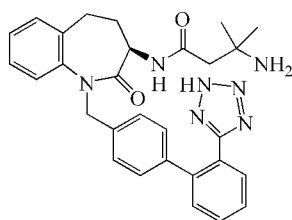


(b)

图 1-2 (a) 1-3 与 GHS 结合腔的对接的侧视图；(b) 1-4 与 MC₄ 受体结合腔的对接的侧视图



1-5

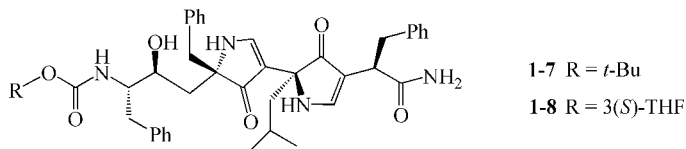


1-6



图 1-3 (a) 1-5 与 AG2 结合腔的对接的侧视图；(b) 1-6 与 GHS 受体结合腔的对接的侧视图

β -折叠或 β -转折等特殊的蛋白二级结构是蛋白质或多肽分子识别中的重要拓扑学特征。某些优势结构在拓扑形状上模拟了这些二级结构元素，从而可以被不同受体识别，并发生相互作用。例如，典型的优势结构苯并二氮 $\square$ 即为 β -折叠的拟似结构，它模拟了 β -折叠的几何形状特征，氨基酸取代的苯并二氮 $\square$ 保持了与 β -折叠相同的氨基酸侧链取向^[8]。3,5-连接的聚吡咯烷-4-酮则是 β -转折的拟似物^[9]。基于此合成的化合物 (1-7) 和 (1-8) 是 HIV-1 蛋白酶的抑制剂^[10]。近期研究表明 *N*-甲基化的 3,5-连接的吡咯啉-4-酮的寡聚物可通过分子间或分子内氢键作用形成多种不同形式的折叠或螺旋，因而推断吡咯烷-4-酮是一种可以模拟多种蛋白二级结构（如 β -折叠、 β -转折及 α -螺旋）的非肽型优势结构^[11]。



显然，无论是与受体保守区的互补性，还是与常见蛋白二级结构的相似性，优势结构所反映的都是药物结构的共性。Poulain 等认为，分子特定的结构特征决定了它与多种受体作用的能力^[12]。从结构特征上看，优势结构多数为疏水性的刚性的多环体系。Hajduk 等发现疏水性的平面刚性环常常由于芳环的堆积作用，易形成聚集体（aggregate），从而产生非特异性结合^[13]。这种非特异性结合导致的是非竞争性抑制和平直的构效关系（“flat” SAR）。虽然本文所讨论的优势结构中确实存在通过形成聚集体，与蛋白发生非特异结合的可能，然而优势结构作为作用于多个靶点的药物分子的共有结构片段，它在药物发现过程中的重要作用表现在它作为一种化学支撑，可以通过骨架上的化学微调，得到与特定受体特异性结合的药物分子。虽然优势结构本身表征的不是药物的特异性，但它承载着反映药物特异性的药效团，而且，优势结构还可以通过其特殊的结构特征影响药效团的分布和取向，从而决定药物的特异性。

优势结构除了作为药物特异性的化学支撑，其本身也可能影响药物分子的特异性。例如在对 A 族 GPCR 配体的优势结构研究中发现，受体保守结合腔仅能容纳优势结构的一部分，而优势结构与非保守区的相互作用，则在一定程度上反映了受体作用的特异性^[7]。

1.3 内源性的优势结构

机体内一些内源性物质具有共同的结构骨架，当连接不同的功能基或化学片段时，所得到的物质可与不同的受体发生特异的相互作用，履行不同的生理生化功能。这种共同骨架的现象可认为是生物体的优势结构，内源性优势结构是生物在长期进化的过程中，按照“经济”原则，优化并固定下来的。

1.3.1 多肽和单糖骨架

多肽，尤其是环肽常常会与多类无关联的受体以高亲和力结合，因此，多肽骨架可视为一种内源性的优势结构。由于多肽化学比较成熟，基于多肽骨架衍生出的组合库并不鲜见，其中各种环肽的组合合成尤其受到关注^[14]。虽然多肽类药物在临床上也时有应用（如抗艾滋病药物 T-20），但由于它易酶解，口服利用度差，目前多用作生化探针。而对拟肽、伪肽的研究则越来越多。在各种多肽的模拟物中，D-葡萄糖及其他单糖骨架作为另一种内源性的优势结构逐渐受到重视。以 D-葡萄糖或 L-葡萄糖、L-甘露糖及 6-脱氧-6-N-D-葡萄糖为骨架，合成得到了一系列与 SRIF 受体结合的拟肽^[15]。此外，对以 D-葡萄糖为骨架的区域、立体选择性的组合合成亦有研究^[16]。

1.3.2 核酸骨架

核酸是以磷酸戊糖酯为主链，连接 4 种（或 5 种）不同的碱基所构成核苷酸聚合物，由于碱基排列次序的不同，记载了不同遗传信息，构成了复杂的基因组。核酸骨架同样可认为是一种内源性的优势结构。作为基因治疗的反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide）类药物就是基于核酸优势结构，依据与疾病相关的特异基因序列得到的（如治疗巨噬细胞病毒引起的视网膜炎药物 Fomivirsen）。此外，含核苷骨架的化合物也常常与多种和核酸相关的酶或受体有较强亲和作用。例如，以嘌呤为优势结构的组合合成受到了广泛关注，为寻找各种激酶、G 蛋白及聚合酶等的高亲和力配体提供了物质基础^[17~18]。

1.3.3 甾体骨架

在内源性活性物质中，甾体激素是一类有重要生理功能的内分泌物质，它们具有共同的结构骨架或称优势结构。甾体激素是由构成细胞膜成分胆固醇在体内合成的，共同结构骨架是多氢环戊菲。除雌激素的 A 环为芳香环外，其余如雄激素、孕激素和皮质激素等，均具有相同优势骨架。在生源上它们有基本相同的生物合成途径，在酶的作用下，中间体之间互相转化成不同的激素，在体内形成动态平衡。

黄体酮、雌酮、雌二醇、睾酮等性激素在体内的生物合成，是由胆固醇经酶促反应生成的。胆固醇（Cholesterol）经 17 位侧链裂解，生成孕烯醇酮（Pregnenolone），孕烯醇酮经 5-烯-3 β -羟基甾烷脱氢酶和 3-氧甾-4,5-异构酶催化生成黄体酮（Progesterone）。孕烯醇酮也可经 17 α -羟化酶催化生成 17 α -羟基孕烯醇酮（17 α -Hydroxypregnenolone）。17 α -羟基孕烯醇酮在 17,20-裂解酶作用下生成去氢表雄酮（Dehydroepiandrosterone），后者经 5-烯-3 β -羟基甾烷脱氢酶和 3-氧甾-4,5-异构酶催化生成或被 3-氧甾-4,5-异构酶代谢生成雄甾烯二酮

(Androstenedione), 再经芳构酶作用生成雌酮 (Estrone), 雌酮经还原酶作用, 生成雌二醇 (Estradiolne)。雄甾烯二酮可经 17β -羟甾烷脱氢酶催化生成睾酮 (Testosterone), 睾酮在芳构酶作用下也可生成雌二醇, 也可经 5α -还原酶生成 5α -二氢睾酮。这些激素间的体内转化, 构成了激素网络的平衡, 体现了甾体的优势结构的重要作用。图 1-4 是体内重要激素之间的生物转化。

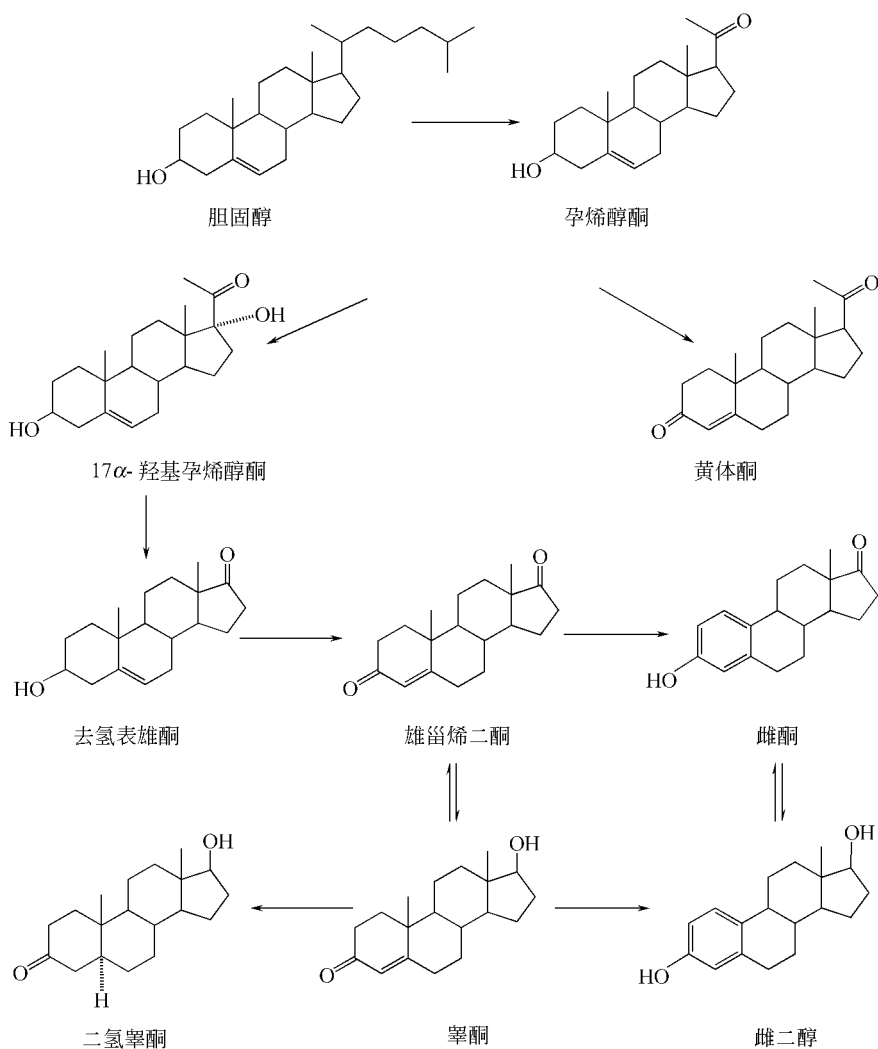


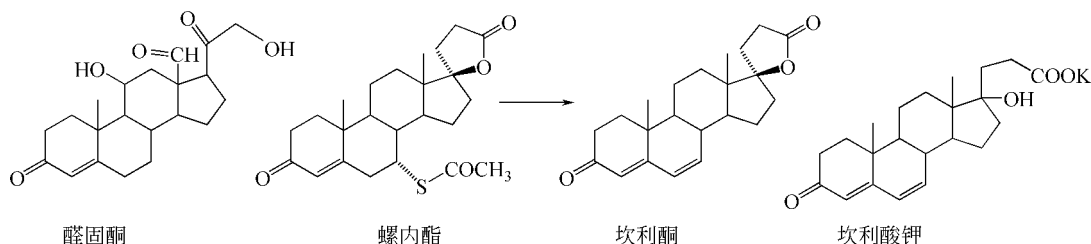
图 1-4 体内重要激素之间的生物转化

多氢环戊菲作为天然的优势结构, 表现在四个稠合环上提供了多处位点引入或转化功能基, 环的不同稠合方式可改变骨架的形状 (构型变换), 因而甾体骨架作为优势结构, 成为许多生理功能的载体。以甾体骨架为优势结构的组合库也已有报道^[19]。

1.3.3.1 醛固酮^[20]

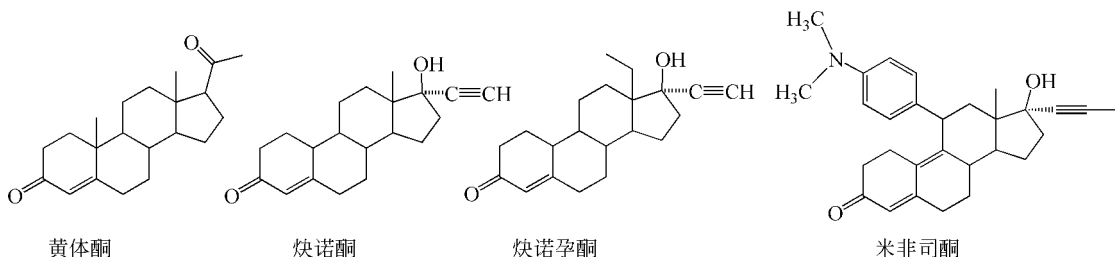
肾上腺皮质分泌醛固酮 (Aldosterone), 是影响机体电解质平衡的激素, 可增加氯离子和钠离子的重吸收和钾离子排泄。螺内酯 (Spironolactone) 是在 21 位存在有螺环内酯, 为醛固酮受体拮抗剂, 在体内的主要代谢产物是坎利酮 (Canrenone), 后者为活化形式, 拮抗

醛固酮对受体的激活作用。坎利酸钾 (Potassium Canrenoate) 也是醛固酮受体拮抗剂, 作为留钾利尿药 (potassium sparing diuretics), 治疗高血压病。



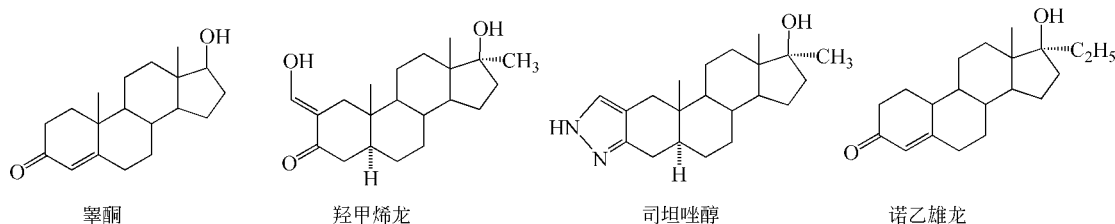
1.3.3.2 孕激素^[21]

黄体酮是维持女性妊娠和月经的重要激素, 在妊娠期间黄体酮抑制排卵, 是天然的避孕药。炔诺酮 (Norethindrone) 是在 17 位引入 α -乙炔基、19 位去甲基的口服孕激素药物, 活性强于黄体酮。炔诺孕酮 (Norgestrel) 为甾体骨架的 19 位去甲基、18 位为乙基, 是黄体酮受体激动剂。米非司酮 (Mifepristone) 是抗孕激素, 在 11 位含有对二甲氨基苯基, 与黄体酮竞争受体的结合位点, 阻断受精卵着床, 终止早孕, 临床上用作避孕药。



1.3.3.3 雄激素^[22]

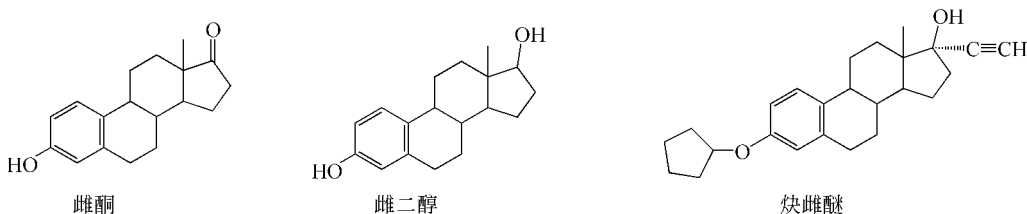
睾酮 (Testosterone) 是维持雄性特征和功能的激素, 羟甲烯龙 (Oxymetholone) 是在 2 位含有羟亚甲基、17 位含 β 甲基的睾酮, 具有雄性激素和同化激素作用。司坦唑醇 (Stanozolol) 是羟甲烯龙与肟缩合, 与 A 环并合, 为同化激素。诺乙雄龙 (Norethandrolone) 为 17-乙基-19-去甲基化合物, 兼有雄性素和同化激素作用。



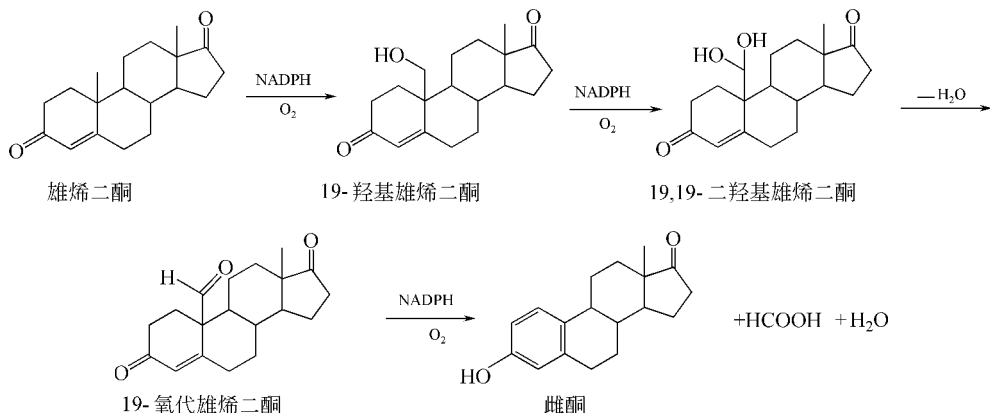
1.3.3.4 雌激素

雌酮 (Estrone)、雌二醇 (Estradiol) 和雌三醇是天然存在的雌激素, A 环的芳构化是雌激素区别于其他激素的主要结构特征, 炔雌醚 (Quinestrol) 为口服作用最强的雌激素代用品, 环戊醚增加了向脂肪组织贮存的能力, 可在数日内缓慢释放。也由于 A 环的芳香环特征, 许多雌激素受体调节剂模拟芳环的配置, 如己烯雌酚 (Diethylstilbestrol) 为雌激素受体激动剂, 是雌激素的合成代用品。他莫昔芬 (Tamoxifene) 和萘福昔定 (Nafoxidine)

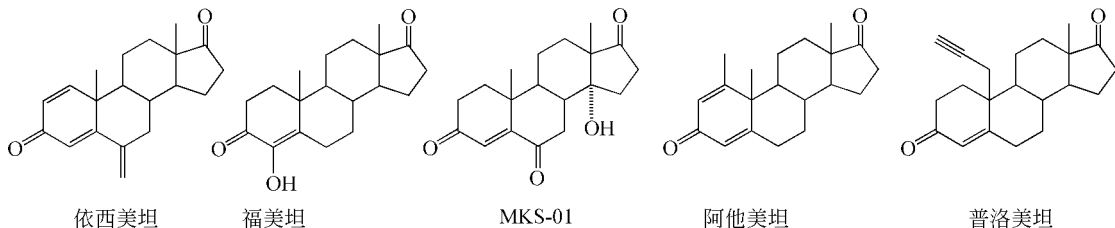
为抗雌激素药物，其分子骨架模拟雌二醇的药效团，但含有碱性侧链，成为部分拮抗剂，临床用于乳腺癌的辅助治疗。



芳构酶抑制剂 (aromatase inhibitor) 是抑制雌激素生成的药物，一些抑制剂仍保持甾体的优势结构。芳构酶是体内合成雌酮的重要酶系，属于细胞色素 P450 酶系，催化氧化雄烯二酮脱除 19 位甲基并使 A 环芳构化。催化过程是在 NADPH 参与下，相继发生三步氧化反应，先将 19 位角甲基氧化成 19-羟基雄烯二酮，进而氧化成 19,19-二羟基雄烯二酮，脱水成 19-氧代雄烯二酮，再一次氧化断裂 C—C 键，A 环芳香化，生成雌酮



芳构酶抑制剂阻断雄激素合成雌激素，用于治疗依赖于雌激素的某些肿瘤如乳腺癌。芳构酶抑制剂分为非甾体和甾体两类化合物，保持甾体优势骨架的芳构酶抑制剂有治疗乳腺癌的依西美坦 (Exemestane)^[23]、福美坦 (Formestane)^[24]、MKS-01^[25]；治疗良性前列腺增生的阿他美坦 (Atamestane)^[26]以及抗癌药普洛美坦 (Plomestane) 等^[27]。



1.3.3.5 皮质激素

肾上腺皮质激素 (Cortisone) 是肾上腺分泌的甾体激素，调节机体糖和盐的代谢。临床用于治疗炎症。在 1,2-位引入双键成 $\Delta^{1,4}$ -3-酮，为泼尼松 (Prednisone)，活性强度增加。甲泼尼龙 (Methylprednisolone) 和地塞米松 (Dexamethasone) 分别在 6 位或 9 位引入甲基和氟原子，活性进一步提高。