·综述·

药物分子设计的策略：药理活性与成药性

郭宗儒*

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 化合物的内在活性和成药性是创新药物的两个基本要素, 活性是药物的基础和核心, 成药性是辅佐活性发挥药效的必要条件, 两者互为依存。药物在体内的药剂相、药代动力相和药效相可概括为活性和成药性的展示过程。成药性是药物除活性外的其他所有性质, 包括物理化学性质、生物化学性质、药代动力学性质和毒副作用, 这是在不同层次上表征药物的性质和行为, 但又相互关联与制约。活性与成药性由化学结构所决定, 体现在微观结构与宏观性质的结合上, 寓于分子的结构之中。先导物的优化是对活性、物化、生化、药代和安全性等性质的多维空间的分子操作, 因而具有丰富的药物化学内涵。

关键词: 分子设计; 内在活性; 成药性; 先导物优化

中图分类号: R916 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870 (2010) 05-0539-09

Strategy of molecular drug design: activity and druggability

GUO Zong-ru*

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China*)

Abstract: Intrinsic activity and druggability represent two essences of innovative drugs. Activity is the fundamental and core virtue of a drug, whereas druggability is essential to translate activity to therapeutic usefulness. Activity and druggability are interconnected natures residing in molecular structure. The pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic phases *in vivo* can be conceived as an overall exhibition of activity and druggability. Druggability actually involves all properties, except for intrinsic activity, of a drug. It embraces physico-chemical, bio-chemical, pharmacokinetic and toxicological characteristics, which are intertwined properties determining the attributes and behaviors of a drug in different aspects. Activity and druggability of a drug are endowed in the chemical structure and reflected in the microscopic structure and macroscopic property of a drug molecule. The lead optimization implicates molecular manipulation in multidimensional space covering activity, physicochemistry, biochemistry, pharmacokinetics and safety, and embodies abundant contents of medicinal chemistry.

Key words: drug design; intrinsic activity; druggability; lead optimization

研发有机小分子药物的药物化学模式, 大都是针对某药物靶标发现苗头化合物 (hit), 将苗头物演化成先导物 (hit-to-lead) 以确定先导物 (lead discovery), 经优化 (lead optimization) 确定候选药物 (drug candidate), 最终达到临床应用的目的。这个全过程是通过结构变换和改造将活性化合物发展成患者可使用的药物, 从分子水平由非药向成药的演化。笔者已从不同侧面阐述了药物分子设计的策略内涵[1−3], 本文以药物的活性和成药性的视角, 讨论构建药物化学结构应注重的问题。

1 类药性和成药性

类药性 (drug-like) 是对苗头物和先导物结构的基本要求, 是 Lipinski 分析了临床大量口服药物的分子结构, 归纳和提炼出的经验性特征, 类药 5 原则 (Rule of five) 成为筛选苗头和先导物、构建化合物库的重要标准[4], 开阔了人们研发新药的理念。然而,

收稿日期: 2009-11-30.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83155752, E-mail: zrguo@imm.ac.cn

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

类药性是对先导物的最低要求, 药物具有的结构和性质远远超过类药性原则, 药物或候选药物应具有成药性 (druggability) 属性。什么是成药性？笔者认为是指药物除了药理活性以外的所有其他性质, 即化合物具有能够进入临床I期试验的药代动力学和安全性的性质。类药性是对先导物的结构要求, 成药性是对药物属性的要求, 当然, 药物的各种属性是药物分子结构的外在表现, 成药性寓于结构之中。

2 成药性在于克服机体对药物的阻抗

机体为保护自己免受外来物质的侵伤, 通过多种方式拒绝吸收和将其排出体外, 这是生物进化的结果。然而, 为了呈现药效, 药物需要吸收到体内并分布到靶组织中, 这种与机体排斥作用的矛盾在新药研发中是永恒存在的。机体设置了许多障碍, 经不同的机制对药物进行阻止和消除, 成药性在于通过结构优化使药物免受或减轻机体在时间和空间上所作的物理和化学处置。机体的阻抗是多方面的, 以口服药为例, 胃液和胃酸可以分解药物; 小肠黏膜上细胞色素 P450 氧化酶可催化氧化代谢; 经肠吸收的药物还可能被糖蛋白 GP170 外排作用而反吸收; 吸收入门静脉血液中的代谢; 在肝脏中发生I相和II相代谢转化; 在体循环血中被水解分解转化; 与血浆蛋白结合以阻止进入到组织中; 血脑屏障阻止药物进入中枢神经系统等。这些环节和因素阻碍了药物的吸收或分布, 加速了药物的代谢和清除, 因而不利于药效的发挥, 需要通过调整分子结构避开或克服这些障碍。

3 活性和成药性是成功药物的充分条件

药物分子的内在活性是药物效力的基源, 没有内在活性, 药物本身失去了意义; 成药性是保障内在活性发挥药效的必要条件, 没有成药性的辅佐, 药理活性不能在机体中得到表现, 内在活性是核心, 成药性是“载体”, 两者互为依存, 构成了创制新药的两大支柱。

新药研究的切入点是发现活性化合物, 结构优化首要关注的是提高活性强度和选择性, 但在研究初期, 也要兼顾改善其他性质, 使化合物有成药的前景。由于成药性包含了广泛的内容, 结构变换不仅涉及成药性的方方面面, 同时也影响活性。所以, 先导物优化是多层次多方面的性质调整, 是在多维空间中找到活性与成药性的最佳配置。

4 成药性的内容

成药性涵盖的内容非常广泛, 大体归纳为4个方面, 即物理化学性质、生物化学性质、药代动力学性质和产生不良反应和毒副作用的性质。这些性质是候选药物的化学结构在不同的介质或环境中的表现行为, 它们之间具有内在的联系。

4.1 物理化学性质 化合物在物理性介质中表现的行为为物理化学性质, 它与化学结构的关系最为明确, 也因为没有生物学的参与, 是药物化学最容易把握的宏观性质。物理化学性质包括:

物理形态 例如晶型、无定形、多晶型以及溶剂合形式等, 物理形态对溶解性和稳定性影响很大, 与生物药剂学关系密切。高晶格能物质的熔点高, 一般水溶解性较低。

溶解性 水溶解性是物质在水介质中呈分子分散状态的程度。水溶解性包括溶质的溶解速率和溶解量, 是药物穿越细胞膜、被吸收的前提。脂溶性是物质在脂相中的行为, 脂溶性强的化合物过膜的速率较快。脂溶性较强的化合物水溶性较差。

分配性 是物质溶解在脂相和水相中达到平衡时浓度的比值, 过膜性 (permeability) 与适宜的分配性相关。

离解性 是物质在介质中荷电的能力, 与溶解性和过膜性密切相关。含有碱性和酸性基团的化合物, 在水或缓冲液中离解形式与中性分子呈动态平衡。

化学稳定性 是物质在空气和其他介质中发生化学变化的能力。

4.2 生物化学性质 生化性质是化合物在离体细胞或无细胞的生物介质中的表现行为, 是与生物介质发生相互作用的结果, 因此比上述物化性质更为复杂, 不过, 化合物的生化性质与化学结构之间的关系往往具有规律性, 因而具有一定的可预见性。药物的生物化学性质既是宏观性质, 也反映了药物的微观特征。生物化学性质包括: 药物的过膜性; 在血液、肠和肝细胞中发生的I相和II相代谢转化; 与血浆蛋白的结合; 与特定的转运蛋白的结合; 与糖蛋白 gp170 结合发生的细胞外排作用等。

4.3 药代动力学性质 药代动力学反映了机体对药物的作用, 是对药物的物理形态和化学结构的处置随时间变化的规律。药物分子设计的成药性目标所克服的障碍, 就是使吸收、分布、代谢、排泄等性质适合于药效活性的发挥, 所以, 药代动力学性质是成药性的最高体现, 是上述物化和生化性质的综合宏观表现。物化和生化性质是药代性质的基础和本源。

药代动力学中的生物利用度 (F)、半衰期 ($t_{1/2}$)、曲线下面积 (AUC)、清除率 (CL)、血浆蛋白结合率

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(%) 以及药物−药物相互作用等, 都是成药性的重要性质和参数。

4.4 毒副作用 毒副作用是药物与非靶标 (off-target) 相互作用的结果, 是伴随药效作用的负面表现, 因而也是成药性的组成部分。从分子的整体结构看, 分子的杂乱性 (promiscuity) 可与多种靶标结合, 导致遗传信息的变化, 引起致癌、致畸和致突变; 与CYP450作用可能成为 CYP 底物、抑制剂或诱导剂, 还会导致药物-药物相互作用; 作用于 hERG 通道引起心脏毒性等。从分子的局部结构看, 亲电性基团或自由基, 也是产生不良反应的结构因素。

5 化学结构是内在活性和成药性的载体

药物的分子结构是呈现药理活性和成药性的物质基础, 体现分子结构的特征, 包括: 相对分子质量、分子大小、分子组成、分子形状、pK_a、氢键给体、氢键接受体、极性表面积、可旋转键和功能基分布等。这些结构因素既包含了与靶标和 (或) 非靶标结合的药效团特征以及代谢的位点和模式, 也综合体现了物化、生化和药代性质。图 1 说明了这些性质与化学结构之间的关系。

6 先导物优化过程举例

新药研究中, 先导物的优化占有重要地位, 优化药理活性 (提高强度和选择性) 自不待言, 同时也优化成药性, 因而包括了药物化学的许多内容。由于时间和投入, 不可能对优化的化合物进行整体动物的药代和毒理试验, 进行物化和生化试验对预期药代性质是非常有用的。

6.1 增加水溶解性 先导物在优化活性时, 往往增加了相对分子质量和脂溶性, 导致过膜性增高而水溶解性降低, 提高了过膜性, 降低了水溶性, 构成了生物药剂分类系统 (BCS) 中大量的 II 类化合物[5]。分子中引入增溶基团, 例如极性基团、弱碱性或弱酸性基团, 有助于提高溶解性。引入的位置不应影响与受体部位的结合。

“替尼”类 EGFR 激酶抑制剂在喹唑啉环的 6 和 (或) 7 位引入碱性或亲水性侧链, 这两个位置的片段不影响与酶的结合, 但增加了水溶性, 可改善药代性质, 成功的药物如艾罗替尼 (**1**)[6]、吉非替尼 (**2**)[7]和拉帕替尼 (**3**) 等, 结构生物学研究表明, 这些药物的侧链均未与酶表面结合, 伸向水相[8]。

HIV 蛋白酶抑制剂 L-685434 (**4**) 属于过渡态类似物, 对酶抑制作用 IC_{50} = 0.3 nmol·L^{-1}, 对感染细胞的抑制作用 IC_{50} = 400 nmol·L^{-1}, 但由于不溶于水, 口服不能吸收[9]。将 **4** 中的苄基变换为可离解性基团吡啶甲基哌嗪, 就成为了抗艾滋病药物茚地那韦 (indinavir, **5**)[10], 增加了溶解性, 对酶抑制活性 IC_{50} =

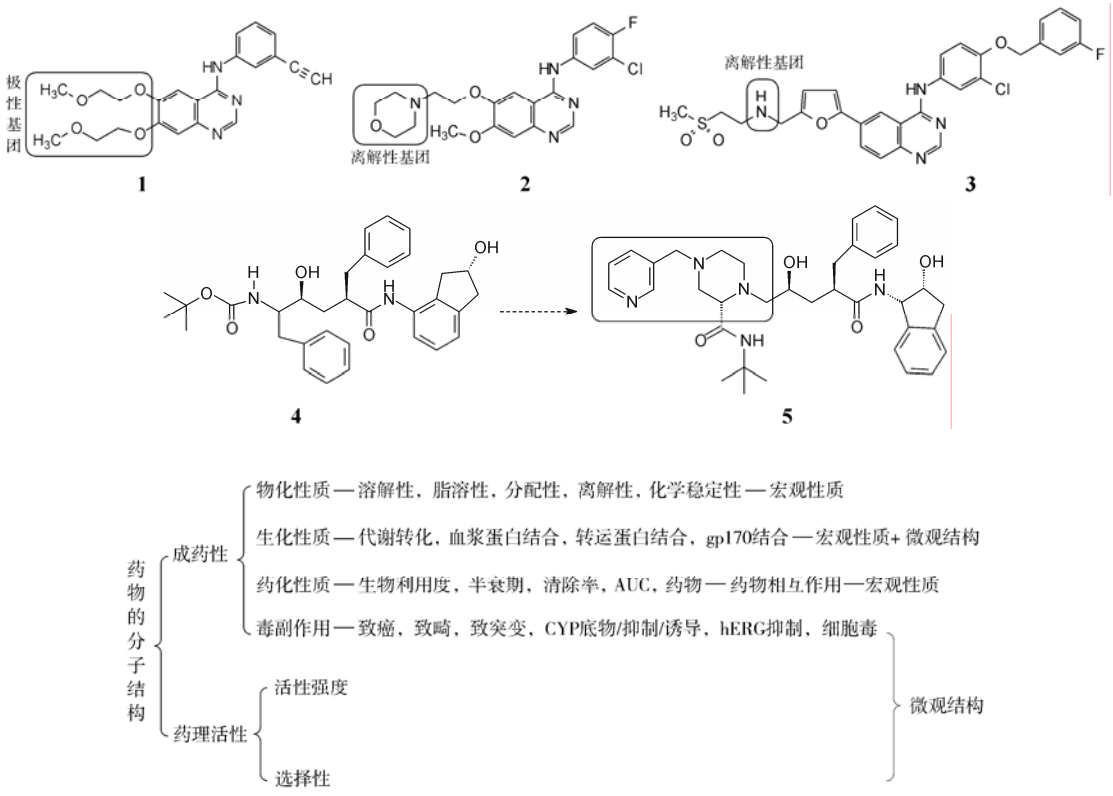


图 1 药物的化学结构与成药性和药理活性的关系

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

0.41 nmol·L^{-1}, 与 **4** 相近, 对 HIV 感染细胞的 IC_{50} = 100 nmol·L^{-1}, 人口服生物利用度 F = 60%[10]。

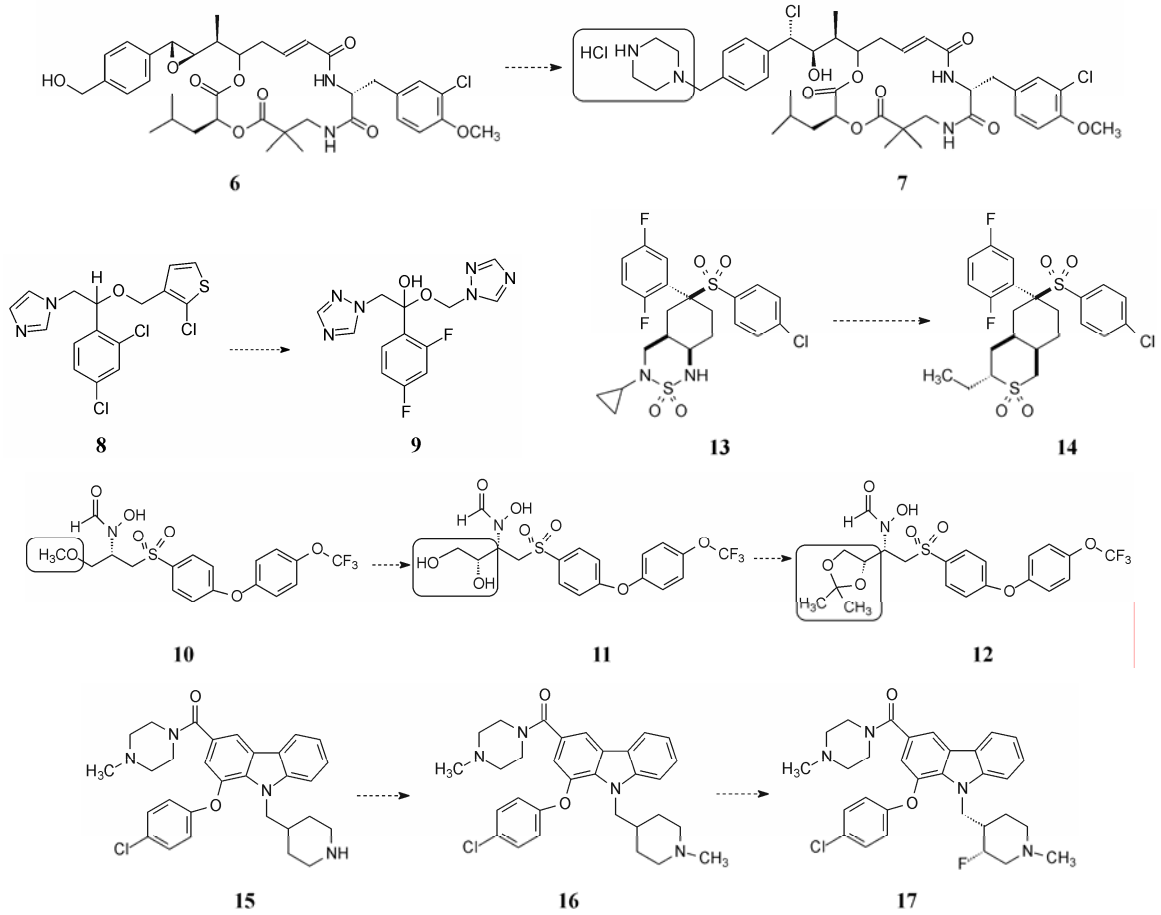
微管蛋白聚合抑制剂 cryptophycin 52 (**6**) 是抗生素 cryptophycin 的合成类似物, 具有强效的抑制微管蛋白聚合作用, 体外活性很高, IC_{50} = 0.004 nmol·L^{-1}, 但由于水溶性差, 限制了抗肿瘤作用[11]。将 **6** 中的苄醇基换成哌嗪基可成水溶性盐, 并将环氧开环成氯醇, 得到化合物 **7**, 虽然活性略低 (IC_{50} = 0.021 nmol·L^{-1}), 但因增加了水溶性而易于吸收, 提高了抗肿瘤作用[12]。

增加极性基团可提高药物的溶解性。例如噻康唑 (tioconazole, **8**) 溶解度很低, 难以口服吸收, 因此只能作为外用抗真菌药。引入极性基团羟基和三唑, 即氟康唑 (fluconazole, **9**), 室温下水溶性 5 mg·mL^{-1}, 为口服有效的抗真菌药。

6.2　调整亲脂性　在分子设计中, 化合物的亲脂性更常以分配系数作表征参数。适宜的分配性对于过膜性、生物利用度和穿越血脑屏障是非常重要的。化合物 **10** 是基质金属蛋白酶 2 和 9 (MMP-2, 9) 抑制剂, 具有强效和高选择性作用, 但因脂溶性过强, 口服生物利用度低。将甲氧基变换成邻二醇基, 化合物 **11** 仍保持选择性抑制作用, 稍改善了吸收性, 但半衰期短。以丙酮与二醇形成环状缩酮, 称作 ABT-518 (**12**), 保持了活性和选择性, 调整了脂溶性, 血药浓度和生物利用度均显着增加, 用于治疗实体瘤[13]。

降低极性可减少分子极性表面积, 有利于穿越血脑屏障。γ 分泌酶抑制剂 **13** 的生物利用度和进入中枢能力较低, 是由于分子内过多的极性基团。将 **13** 中的磺酰二胺改换成环砜基为 **14**, 提高了亲脂性, 减少了氢键的形成和极性表面积, 血药浓度增加了 8 倍, 中枢内药物浓度提高了 3 倍[14]。

6.3　改变可离解性　酸性或碱性较强的分子由于在体内以较多的离解形式存在, 导致过膜性和生物利用度降低, 若改变化合物的 pK_a, 可提高生物利用度。作用于中枢神经肽 Y (NPY) 受体的拮抗剂可以降低食欲, 是治疗肥胖的一个环节。化合物 **15** 对 NPY 的结合作用很强, 但其过膜性差, 尤其进入中枢的浓度仅为血药浓度的 1/10, 这可能是由于碱性过强难以穿越血脑屏障的缘故, **15** 的 pK_a = 11.0, *N*-甲基化后 pK_a = 9.7 (**16**), 这是由于叔胺的碱性弱于仲胺。化合物 **16** 提高了穿越血脑屏障的能力, 中枢与血浆药物浓度比增加到 0.8。哌啶环上引入氟原子 (**17**), 氟的



© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

拉电子作用进一步降低碱性, pK_a = 7.9, 中枢的药物浓度是血浆中的 4 倍[15]。

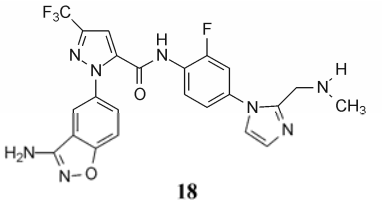
血小板聚集因子 Xa 受体拮抗剂 **18** 的离体活性虽然很高, 但过膜性和生物利用度低, 为了降低碱性, 将脂肪仲胺甲基化成叔胺成为 razaxaban (**19**), 活性和半衰期基本未变, 但增加了过膜性和生物利用度 *F* 值, razaxaban 处于临床研究, 用于治疗血栓[16]。

过多的离解性基团也不利于过膜吸收。内皮素受体 A 拮抗剂 SB209670 (**20**)[17]含有两个羧基, 极性过强, 虽然活性很高但过膜性和生物利用度低下, 连接于二氢茚的羧基是必需的药效团特征, 而苯环侧链的羧基是“多余的”, 改换成羟基化合物 (**21**), 酸性降低, 虽活性略有下降, 但过膜性和生物利用度显着提高, **21** 称为恩拉生坦 (enrasentan), 临床用于治疗急性心肌梗死和心力衰竭[18]。

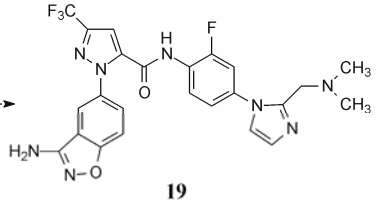
6.4 降低 I 相代谢 对缓激肽 B1 受体的抑制是研制抗炎镇痛药物的重要途径。化合物 **22** 含有 2, 3-二氨基吡啶片段, 是容易被广泛代谢的结构, 以活性跟踪变换吡啶环并保持 3 位酰胺侧链与联苯的空间相对位置, 经化合物 **23** 得到 **24**, 提高了生物利用度并延长了半衰期, 该过程展示了以环丙叉甘氨酸保持吡啶碳的 sp^2 杂化结构的成功范例[19]。

丁螺环酮 **25** 为 5-HT1A 受体激动剂, 具有抗焦虑作用。因嘧啶环 4 位可被 CYP3A4 催化羟化, 半衰期短。引入 F 原子, 占据了代谢位置, 降低了环的电子密度, 化合物 **26** 延长了半衰期, 活性基本未变[20]。

β 受体阻滞剂美托洛尔 (metoprolol, **27**) 可发生首过效应, 甲氧基被 CYP2D6 催化氧化脱甲基, 生物利用度较低, 用环丙甲基取代甲基为倍他洛尔 (betaxolol, **28**), 由于位阻效应增加了代谢稳定性, 提

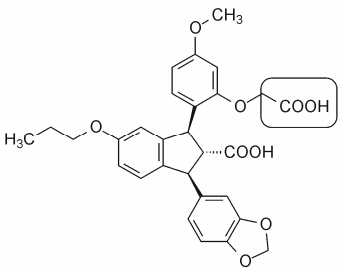


18

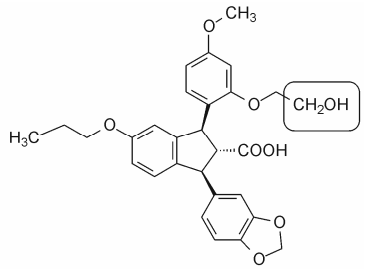


19

K_i	0.12 nmol·L^{-1}	0.19 nmol·L^{-1}
$t_{1/2}$	3.7 h	3.4 h
Caco-2	0.2×10^{-6} cm·s^{-1}	5.6×10^{-6} cm·s^{-1}
F	24%	84%

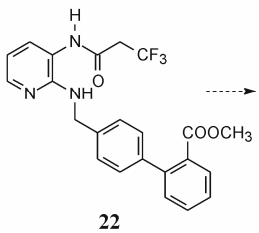


20

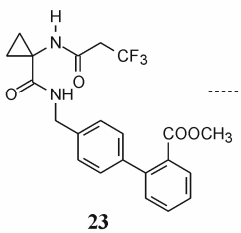


21

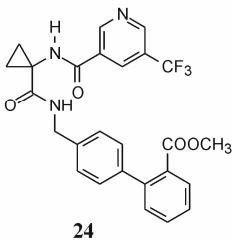
K_i(nmol·L^{-1})	0.43	1.1
Caco-2(cm·h^{-1})	0.0075	0.2045
F(%, 大鼠)	4	66



22



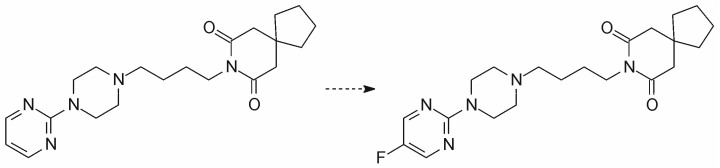
23



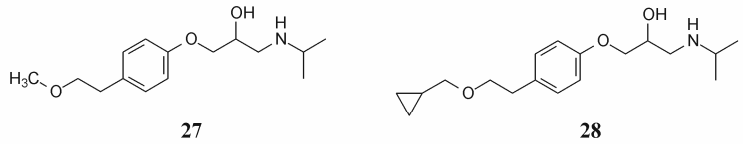
24

K_i (nmol·L^{-1})	11.8	63	0.4
F(%)	9	26	33
$t_{1/2}$(h)	0.15	9.5	1.8
CL(mL·min^{-1}·kg^{-1})	35	3	9

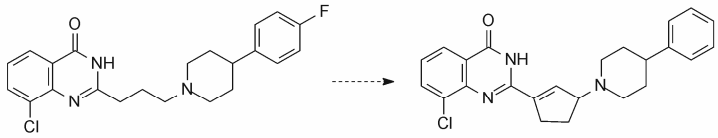
© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



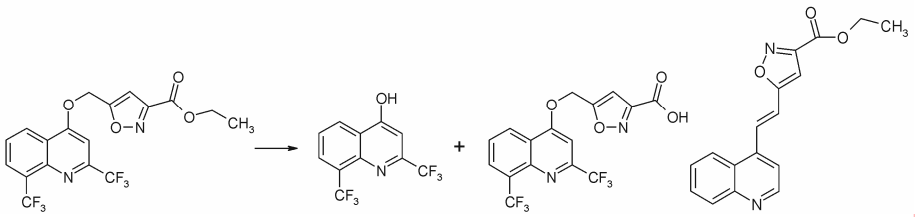
	25	**26**
EC_{50} (μmol·L^{-1})	0.025	0.036
$t_{1/2}$ (min)	4.6	52.3



	27	**28**
首过效应消除率(%)	50	15
人体半衰期 $t_{1/2}$ (h)	3.5~6	16~22



	29	**30**
PARP-1 IC_{50} (μmol·L^{-1})	13	8.7
脑与血中浓度比(B/P)	1.3	4.1
人肝微粒体代谢(mL·min^{-1}·kg^{-1})	156	22



	31	**32**	**33**	**34**
Clog *P*	4.4			3.2
MIC (μmol·L^{-1})	0.9			0.2
$t_{1/2}$ (h)	1.6			1.9
C_{max} (μmol·L^{-1})	1.0			61.7
AUC(μmol·L^{-1}·h)	2.2			156.4

高了生物利用度, 延长了半衰期。

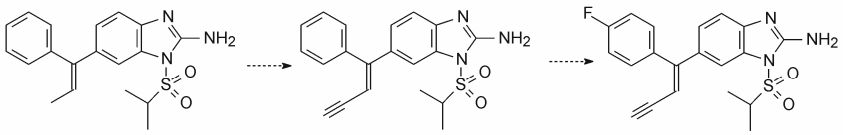
聚 (ADP-核糖) 聚合酶-1 (PARP-1) 是治疗神经退行性疾病和帕金森病的重要靶标, 2-取代的喹唑啉酮 (**29**) 虽具有抑制活性, 但其柔性侧链易被氧化代谢, 因而有较高的清除率, 用环戊烯基 (**30**) 代替亚烷基链, 增加了分子的刚性和代谢稳定性, 提高了体内活性, 并且口服后中枢与血药浓度的比值增加了 3 倍[21]。

化合物 **31** 被意外地发现具有抗结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的活性, 具有甲喹氟母核的异噁唑酸结构, 但容易被 CYP 催化氧化成羟基化合物 **32** 和酯水解成酸 **33** 而失去活性。系列变换喹啉与异噁唑之间的连接基, 以降低被氧化代谢, 其中反式双键连接的化合物 **34**, 不仅提高了抗菌活性而且主要的药代性质得到了显着改善[22]。

作用于病毒衣壳环节的活性化合物 enviradene (**35**) 为治疗感冒的候选药物, 活性虽高, 但生物利用度低, 系因连接两个芳环的丙烯基易发生氧化代谢 (如同有机化学中丙烯基易发生 α 取代), 与人肝微粒体温育代谢率 73%, 将甲基换成乙炔基 (**36**), 增加了代谢稳定性。苯环对位氟代 (**37**), 进一步改善了药代性质[23]。

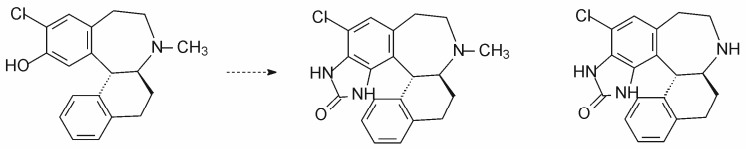
6.5　阻止 II 相代谢　Ecopipam (**38**) 是苯并䓬类的 D1/D5 受体拮抗剂, 临床曾研究用于治疗精神病和肥胖 (已终止), 对 D1 和 D5 受体的结合力分别为 1.2 和 2.0 nmol·L^{-1}。然而其口服生物利用度很低, 是因

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net



35 **36** **37**

IC_{50}(μg·mL^{-1})	0.06	0.02	0.04
血浆峰浓度(ng·mL^{-1})	14~140	70~300	---
人肝微粒体代谢(%)	73	---	12
口服生物利用度(%)	---	9	23



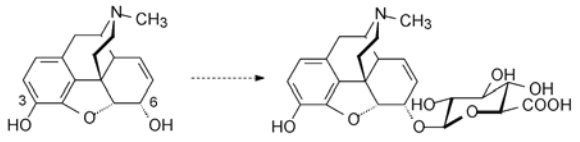
38 **39** **40**

K_i D_1 (nmol·L^{-1})	1.2	7.0	16.5
K_i D_5 (nmol·L^{-1})	2.0	4.2	2.4
大鼠药代 (灌胃10 mg·kg^{-1})			
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·μg·mL^{-1})	0.16	5.9	6.5
C_{max} (ng·mL^{-1})	72	1300	1640
T_{max} (h)	0.5	1	6
F (%)	0.6	87	42

为酚羟基被葡萄糖醛酸化和 *N*-去甲基化等首过效应所致。羟基作为氢键给予体是与受体结合的必要基团, 用含有 N-H 的杂环作等排置换, 证明化合物 **39** 和 **40** 虽活性略有降低, 但药代性质明显改善[24]。

吗啡-6-*O*-葡糖醛酸苷 (**42**) 为广泛应用的镇痛药, 其药理作用不仅强于吗啡 (**41**) 且药代行为也较理想[25], 例如有较高的血药浓度, 副作用恶心呕吐也低于吗啡, 因而临床效果好。其实, 吗啡-6-*O*-葡糖醛酸苷是吗啡在体内代谢产物, 这是一个将代谢活化产物开发成新药的例子。不过另一个代谢产物吗啡-3-*O*-葡糖醛酸苷则没有镇痛作用[26]。

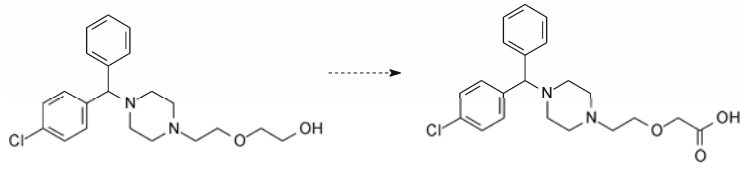
6.6 消除毒性作用 从化学结构预测毒性是最难的事情, 犹如给定一个化合物预期药理活性一样, 是因为药物和非靶标 (off-target) 分子的杂乱性 (promiscuity) 所致。



41 **42**

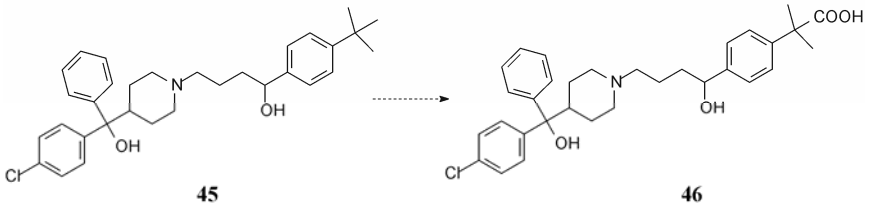
羟嗪 (hydroxyzine, **43**) 是 H1 受体阻断剂, 临床用作抗过敏药。羟嗪的伯醇基在体内氧化代谢成羧基, 该代谢产物活性强于羟嗪, 这就是第二代 H1 阻断剂西替利嗪 (cetirizine, **44**)。口服或注射羟嗪后, 70%被代谢为西替利嗪, 后者的血药浓度高于羟嗪 8～10 倍。由于分子中含有极性强的羧基, 降低了穿越血脑屏障的能力, 故减少了羟嗪引起中枢镇静的副作用。这是个基于代谢活化且改善了药代分布的实例。

特非那定 (terfenadine, **45**) 曾为 H1 受体阻断剂, 因抑制心脏的钾通道, 延长 QT 波和室性心律失常, 尤其与 CYP3A4 抑制剂 (如酮康唑) 合用, 可导致严重的心律失常而猝死, 故被终止使用。然而特非那定作为 CYP3A4 底物, 叔丁基的一个甲基被代谢成羧基, 成为非索非那定 (fexofenadine, **46**), 后者仍是 H1 受体阻断剂, 但不抑制 hERG 通道, 成为代替西替利嗪的第二代抗组胺药。



43 **44**

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



45 46

7 结语

先导物的优化向来重视活性强度和选择性的提高, 但一味优化活性而忽视对物化、生化、药代和安全性的考虑, 会在选择候选药物和开发阶段遇到困难。所以, 应用药物化学原理和方法进行的是全方位的优化, 结构的变换牵涉了活性和成药性的改变, 在这个意义上, 先导物优化是药物化学的核心。

References

[1] Guo ZR. Strategy of molecular design of drugs: the unification of macro-properties and micro-structures of a molecule [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2008, 43: 227−233.

[2] Guo ZR. Strategy of molecular drug design:pharmacophore and scaffold hopping [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2008, 18: 147−157.

[3] Guo ZR. Strategy of molecular drug design: hits, leads and drug candidates [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2008, 43: 898−904.

[4] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Del Rev, 1997, 23: 3−25.

[5] Yu LX, Amidon GL, Polli JL, et al. Biopharmaceutical classification system: the scientific basis for biowaiver extensions [J]. Pharm Res, 2002, 19: 921−925.

[6] Liao JL. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors [J]. J Med Chem, 2007, 50:409−424.

[7] Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (Iressa(TM)): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11: 1911−1914.

[8] Petrov KG, Zhang KG, Carter M, et al. Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 17: 4686−2691.

[9] Lyle TA, Wiscount CM, Guare JP, et al. Benzocycloalkyl amines as novel C-termini for HIV protease inhibitors [J]. J Med Chem, 1991, 34: 1228−1230.

[10] Dorsey BD, Levin RB, McDaniel SL, et al. L-735,524: the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor [J]. J Med Chem, 1994, 37: 3443−3451.

[11] Varie DL, Shih C, Hay DA. Synthesis and biological evaluation of cryptophycin analogs with substitution at C-6 (fragment C region) [J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9: 369−375.

[12] Al-awar RS, Ray J, Schultz R, et al. A convergent approach to cryptophycin 52 analogues: synthesis and biological evaluation of a novel series of fragment A epoxides and chlorohydrins [J]. J Med Chem, 2003, 46: 2985−3007.

[13] Wada CK, Holms JH, Curtin ML, et al. Phenoxyphenyl sulfone *N*-formylhydroxylamines (retrohydroxamates) as potent, selective, orally bioavailable matrix metalloprotease inhibitors [J]. J Med Chem, 2002, 45: 219−232.

[14] Shaw D, Best J, Dinnell K, et al. 3, 4-Fused cyclohexyl sulfones as γ-secretase inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 3073−3077.

[15] Leslie CP, Di Fabio R, Bonetti F, et al. Novel carbazole derivatives as NPY Y1 antagonists [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17: 1034−1046.

[16] Quan ML, Lam PY, Han Q, et al. Discovery of 1-(3'-amino-benzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-*N*-(2-fluoro-4-((2'-dimethylaminomethyl)imidazol-1-yl)phenyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxy-amide hydrochloride (razaxaban), a highly potent, selective, and orally bioavailable factor Xa inhibitor [J]. J Med Chem, 2005, 48: 1729−1744.

[17] Elliott JD, Lago MA, Cousins RD, et al. 1, 3-Diarylindan-2-carboxylic acid, potent and selective non-peptide endothelin receptor antagonist [J]. J Med Chem, 1994, 37: 1553−1557.

[18] Worth SJ, Woods M, Warner TD, et al. 2, 4-Diarylpyrrolidine-3-carboxylic acids−potent ETA selective Endothelin receptor antagonists. 1. Discovery of A-127722 [J]. J Med Chem, 1996, 39: 1039−1048.

[19] Wood MR, Schirripa KM, Kim JJ, et al. Cyclopropylamino acid amide as a pharmacophoric replacement for 2, 3-diamino-pyridine. Application to the design of novel bradykinin B1 receptor antagonists [J]. J Med Chem, 2006, 49: 1231−1234.

[20] Tandon M, O'Donnell M-M, Porte A, et al. The design and preparation of metabolically protected arylpiperazine 5-HT1A ligands [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 1709−1712.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[21] Hattori K, Kito Y, Yamamoto H, et al. Rational design of conformationally restricted quinazolinone inhibitors of poly (ADP-ribos) polymerase [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17: 5577−5581.

[22] Mao JL, Yuan H, Wang YH, et al. From serendipity to rational antituberculosis drug discovery of mefloquine-isoxazole carboxylic acid esters [J]. J Med Chem, 2009, 52: 6966−6978.

[23] Victor F, Brown TJ, Campanale K, et al. Synthesis, antiviral activity, and biological properties of vinylacetylene analogs of enviroxime [J]. J Med Chem, 1997, 40: 1511−1518.

[24] Wu WL, Burnett DA, Spring R, et al. Dopamine D1/D5 receptor antagonists with improved pharmacokinetics: design, synthesis, and biological evaluation of phenol bioisosteric analogues of benzazepine D1/D5 antagonists [J]. J Med Chem, 2005, 48: 680−693.

[25] Osborne R,Thompson P, Joel S, et al. The analgesic activity of morphine 6-glucuronide [J]. Br J Clin Pharmacol, 1992, 34: 130−138.

[26] Fura A, Shu YZ, Zhu MS, et al. Discovering drugs through biological transformation: role of pharmacologically active metabolites in drug discovery [J]. J Med Chem, 2004, 47: 4339−4351.

第八届全国天然有机化学学术研讨会

经中国化学会批准, 决定于 2010 年 10 月 8 日至 10 日在济南召开第八届全国天然有机化学学术研讨会。本届研讨会将为我国的天然有机化学研究者提供一个良好的交流平台, 除邀请一批知名学者做大会报告及特邀报告外, 还将为从事天然有机化学研究的年轻学者提供学习和展示科研成果的机会, 将是一次学术盛会。

一、会议主题:

1. 具有生物活性的新颖结构的天然产物的发现及其功能;
2. 天然产物的结构修饰, 全合成和半合成;
3. 天然产物研究的新技术与新方法;
4. 天然产物的生物合成以及生物技术;
5. 其他天然有机化学相关领域。

二、会议组织机构

主 办 单 位: 中国化学会
协 办 单 位: 国家自然科学基金委员会
承 办 单 位: 山东大学药学院
大 会 主 席: 姚新生 院士
组委会主席: 娄红祥 教授

三、会议时间: 2010 年 10 月 8 日至 10 日

四、会议地点: 山东 济南

五、会议注册:

会议注册可采取网上注册或 E-mail 注册, 截止时间: 2010 年 8 月 31 日。

网上注册网址: http://www.nprmeeting.sdu.edu.cn

E-mail 注册: 请将参会回执发至 E-mail: xiaofan7903@yahoo.com.cn

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net