

·综述·

药物分子设计的策略：双靶标药物设计

郭宗儒*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 新药研究可分两种模式：以生理学和表型为基础的研究和以生物靶标为核心的药物研究，这两种模式相互补充和印证。当今以靶标为切入点的模式占主导地位，研发出不少新药。许多疾病如肿瘤、代谢性和中枢神经系统疾病的药物治疗非单一靶标可治愈，同时干预与疾病相关的双（多）靶标药物可提高药物的效力，因而成为创制新药的活跃领域。双靶标药物可以是两个受体的调节剂、两个酶的抑制剂或同时作用于酶和受体或作用于受体和通道或转运蛋白的双功能性分子等。从药物分子设计的视角，构建双靶标药物分子可将两个活性分子或其药效团用连接基连接在一起，构成连接型分子；两个活性分子的部分结构或药效团特征相同，可将共同部分融合或并合，形成融合型或并合型分子，可以控制分子的大小和相对分子质量，使得分子结构的药效空间与药代动力学空间有较大的重叠，提高成药的几率。

关键词: 药物分子设计策略；双靶标药物；新药研究

中图分类号: R916.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 03-0209-10

Strategy of molecular drug design: dual-target drug design

GUO Zong-ru*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Physiology-based and target-based drug discovery constitutes two principal approaches in drug innovation, which are mutually complementary and collaborative. With the target-based approach, a lot of new molecular entities have been marketed as drugs. However, many complicated diseases such as cancer, metabolic disorders, and CNS diseases can not be effectively treated or cured with one medicine acting on a single target. As simultaneous intervention of two (or multiple) targets relevant to a disease has shown improved therapeutic efficacy, the innovation of dual-target drugs has become an active field. Dual-target drug can modulate two receptors, inhibit two enzymes, act on an enzyme and a receptor, or affect an ion channel and a transporter. From viewpoint of molecular design, there are three approaches to construct a dual-target drug molecule. A connective molecule can simply be realized by combining two active molecules or their pharmacophores with a linker; while an integrated molecule comes into an entity either by fusing or by merging the common structural or pharmacophoric features of two active molecules, depending on the extent of the common features. The latter approach facilitates the reduction of molecular size and molecular weight and the optimal overlap between the pharmacodynamic and pharmacokinetic spaces, which will certainly elevate the probability of being a drug.

Key words: strategy of drug design; dual-target drug; new drug research

1 新药研究的两种模式

自从20世纪80年代分子生物学介入到新药研发

领域后，新药创制模式发生了巨大变化，在20世纪80年代以前，研制新药和评价化合物的活性，主要是以动物模型、离体器官或组织以及细胞的生理学或表型变化为指标，观察生物体的宏观现象作为新药的评价体系。1980年后，以研究正常组织与病理状

收稿日期: 2008-12-12.

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

态的蛋白质差异为切入点, 开始了以生物靶标为核心的新药研发模式^[1]。

以生理学或表型为基础的药物研究, 是将机体、器官或组织作为研究对象, 药物作为探针, 观察与疾病相关的模型出现的生理效应。在当时这是先导物发现与优化的主要方法, 研制的起始点为化学所驱动。由于评价方法的限制, 化合物的筛选数量有限, 时间较长。在药物靶标被确定之前, 大都采用这种模式。这种模式有其优点, 用整体动物作宏观评价犹如“生物平台”, 在评价药效的同时, 一定程度上还反映了药物的吸收分布等药代行为和化合物的安全性, 而且呈现的药效也是生理学的总体表现, 所以有较高的成药效率。

以生物靶标为核心的药物研究, 认为大多数疾病的发生、发展与形成是由于某种蛋白的异常而产生的, 纠正或调节异常蛋白功能趋于正常状态, 有可能达到控制或治愈目的。这种研发模式给人们带来巨大的期望, 随着表达和纯化蛋白技术的成熟, 引发了组合化学、高通量筛选和基于结构的理性设计的快速发展, 成为新药研发的主要模式。

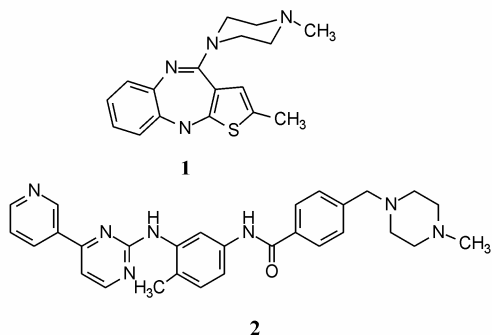
近 30 年来, 全球投入新药研发的经费递增很快, 但新分子实体 (NME) 的数量并没有增加, 投入产出比失调的原因是: ① 所选定的靶标未必或较少与疾病关联, 缺乏临床数据或动物模型数据的支持; ② 离体的蛋白与机体中的蛋白所处的环境差异很大, 例如体外试验是分子直接相互作用, 而体内蛋白所处的环境有血液、营养物和激素的供应以及反馈机制的调控, 会减弱或缓冲药物对蛋白的作用^[2]; ③ 疾病作为一个系统具有稳定性, 一些重要的疾病如肿瘤、代谢性和 CNS 疾病等一旦形成就非常顽强, 以致抑制单一靶标不能影响疾病的整体状态。

2 双靶标作用的优势

同时干扰两个或多个环节可提高治疗的效果, 例如多数中枢神经系统和心脑血管的药物都是作用于多种受体靶标。奥氮平 (olanzapine, **1**) 对至少 10 个受体亚型的拮抗作用达纳摩尔水平, 最初被贬为“赖药” (dirty drug), 却是世界销量的抗精神病药物。非甾体抗炎药阿司匹林、降血糖药二甲双胍以及抗白血病药物伊马替尼 (imatinib, **2**) 等都是作用于多靶标的药物。多种药物组合治疗效果优于单一药物的治疗, 也说明了多靶标作用的优势。在不少情况下, 作用于双靶标的药物要比高选择性的作用于单一靶标的药物更优胜^[3]。

两个药物同时作用于两个靶标, 产生协同作用, 表现为活性强度的增加或药效的提高。这种效果也

可以在药物的不同剂量或浓度比例的组合下发生, Borisy 等^[4]用实验方法设置不同组合的浓度与比例, 得到浓度-效应的三维图, 提示以不同浓度和比例的组合, 都可产生增效的协同效果。



3 药物组合实现多靶标的作用

为了达到双靶标药物治疗目的, 可有两种策略: 一是将不同的药物作组合治疗, 或组合成单一制剂, 实现双靶标治疗, 这是临床上普遍应用的方法; 另一是作用于两个或多个靶标的单一化合物的策略, 这是当今新药分子设计的活跃领域。表 1 比较了多种药物的组合治疗与作用于多靶标的单一化合物的优缺点^[5]。

表 1 多种药物的组合与作用于双靶标的单一化合物策略的比较

优缺点	多种药物的组合策略	作用于多靶标的单一化合物的策略
优点	1. 用药灵活, 可以调节药物与组分间的比例, 并由此揭示靶标的分布、强度以及靶标的生物化学计量 2. 组合的药物类型和化学结构非常广泛, 速度快, 投入低 3. 实现个性化给药, 根据患者的药理遗传组学, 调整不同的组方和剂量 4. 在临床证明单一药物有效、作用机理明确的基础上合并用药, 因而成功的概率高 5. 可以实现序贯性给药, 发挥最大的治疗效果	1. 是单一药物, 研发过程与常规的新药相同 2. 用药方便, 无组合用药的剂量和比例问题 3. 没有组合药物可能出现的药物-药物相互作用 4. 是新化学实体, 避免知识产权的纠纷
缺点	1. 需要确证配伍的合理性 2. 要实现药效与药代在一个剂型中协调 3. 可能发生药物-药物相互作用 4. 要向药政部门论证合用的根据, 须进行一系列对照试验, 证明组合的药物及剂量的合理性	1. 用理性设计的方法研发双靶标选择性作用的药物较难 2. 用分子设计方法发现双靶标作用的先导物难, 结构优化成有相同或相近的活性难度大, 一个分子需要满足每个靶标的药效和药代性质的要求 3. 无法实现序贯性给药

4 双靶标药物的分类

4.1 两个受体的调节剂

药物作用的靶标可以是两种不同受体, 例如作用于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的药物, 由于 GPCR

在结构、生化功能甚至物理性质上有相似性, 比较容易实现 GPCR 双靶标药物的设计。其配体为内源性胺, 如去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺和组胺等作用的特异性都取决于跨膜蛋白第 3 个螺旋上的天冬氨酸残基和其他因素的相互作用。这些受体的调节剂也因此有相似的药效团特征。这种相似性也具有双刃剑性质, 既有可能发生多余的非选择性结合, 产生不良反应, 但也是设计多靶标分子的结构依据。作用于双受体的药物, 可以是双激动剂, 双拮抗剂, 或一个是激动剂, 一个是拮抗剂。

4.2 两个酶的抑制剂

以两个酶为靶标的分子设计是常见的策略, 两个酶可以是级联反应中的上下游关系, 例如抗炎、抗过敏和抗哮喘药物的靶标环氧合酶、5-脂氧酶和血栓素 A_2 合成酶等, 都是起源于花生四烯酸氧化代谢的级联反应中不同酶系, 他们的产物如 PGE_2 、白三烯和血栓素 A_2 等均为炎症和过敏性介质, 因而同时抑制两种酶有利于提高疗效。

两种酶也可以是酶的不同亚型, 这在受体-酪氨酸蛋白激酶家族中尤为常见。酪氨酸蛋白激酶是一受体超家族的胞内具有催化活性的蛋白片段, 具有酪氨酸激酶活性和自磷酸化位点, 虽然受体的膜外蛋白的氨基酸序列很不相同, 但酪氨酸激酶的结构域有相似性, 所以有可能设计作用于两个激酶的抑制剂, 例如前述的治疗慢性髓细胞白血病的伊马替尼是 Abl、PDGFR 和 c-KIT 三种激酶的抑制剂^[6]。治疗乳腺癌的拉帕替尼 (lapatinib, **3**) 为 EGFR 和 HER2 (erbB2) 激酶抑制剂, 抑制信号转导系统。奥马曲拉 (omapatrilat, **4**) 对血管紧张素转化酶 (ACE) 和中性内肽酶 (NEP) 双重抑制, 抑制具有相似生理功能的酶系, 也是设计抗高血压和心肌梗塞药物的靶标^[7]。

4.3 同时作用于受体和酶的双功能分子

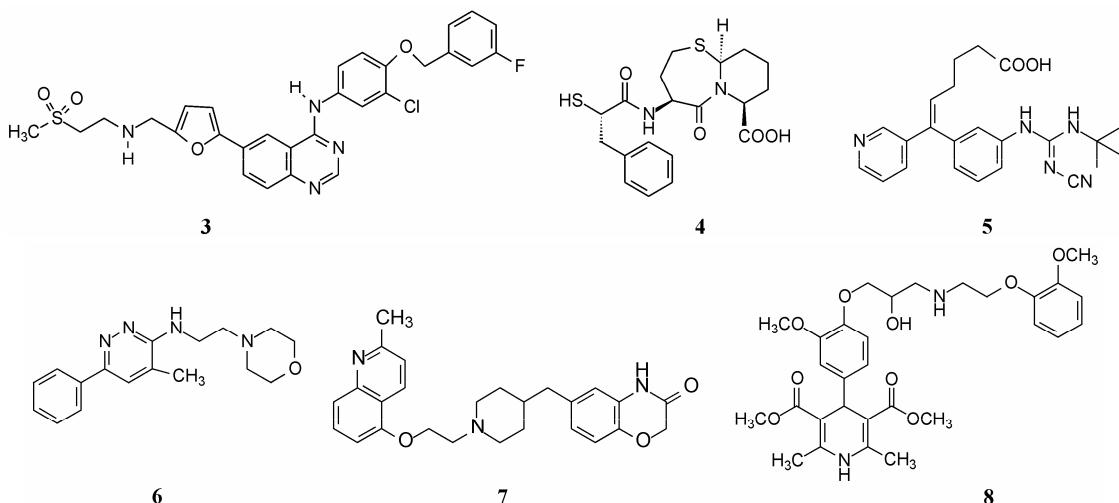
如果病理过程伴有酶活性的提高, 导致更多的产物激活受体而加剧病情, 可采用同时抑制酶和阻断受体活性的设计策略, 产生协同作用。从酶的功能看, 其反应产物与活性中心有必然的互补性, 若产物又是受体的天然激动剂, 与受体结合部位的识别与结合也会有互补性, 换言之, 酶和受体活性中心的结构相似性, 构成了设计这类双靶标分子的根据。例如同时抑制血栓素 A_2 合成酶和血栓素 A_2 受体, 成功的研发了防止血栓形成的药物特波格雷 (terbogrel, **5**)^[8]。毒蕈碱 M1 受体激动剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂都是治疗阿尔茨海默病的靶标, 同时激动 M1 受体并抑制胆碱酯酶的化合物成为研制治疗老年性痴呆药物的途径。例如抗抑郁药米那普仑 (minaprine, **6**) 是 M1 受体部分激动剂和乙酰胆碱酯酶弱抑制剂, 进而设计出新型的激动受体/抑制酶系的活性化合物^[9]。

4.4 同时作用于受体与转运蛋白或离子通道的双功能分子

内源性物质的受体及其转运蛋白常常是研发中枢神经系统药物的靶标, 其中 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和 5-羟色胺重摄取抑制剂广泛用于研发抗抑郁药物, 例如 SB-649915 (**7**) 对两个靶标的亲和力分别为 $pK_i = 9.5$ 和 8.2 , 而对其他靶标的作用 pK_i 均低于 6.3 ^[10-12]。Labeledipinedilol A (**8**) 兼有 α -和 β_1 肾上腺能受体拮抗作用和钙通道阻断活性, 在结构上具有肾上腺能受体和钙通道拮抗作用的片段^[13], 是抗高血压药物。

5 双靶标分子设计的策略

研发作用于双靶标化合物的总体过程与单靶标药物没有本质区别, 发现先导物可以基于知识或理性的分子设计, 分析现有临床应用的药物或活性化合物的结构, 通过药物化学或分子模拟方法设计新的分子;



或是通过随机筛选或目标库的活性评价获得苗头或先导物。这些途径所得到的作用于双靶标的苗头物或先导物,可能有以下三种情况:①得到两个化合物 M_1 和 M_2 , 分别对靶标 A 和 B 有选择性活性;②得到一个化合物 M , 对 A 和 B 都有选择性活性, 但活性强度不同;③ M 除对 A 和 B 有活性外, 还对靶标 C 也有作用, 因而有非选择性的“多余”活性。对于上述不同的情况, 在优化过程中, 应采取不同的方略。

在①的情况下, 若 M_1 和 M_2 分子没有相似性, 则通过连接基 (linker) 将 M_1 和 M_2 连接成新的分子 M 。这样得到的 M 的分子尺寸大于原来的分子, 相对分子质量加大, 而且有相当部分的原子互为多余存在, 因而配体效率较低。如果 M_1 和 M_2 有相似性, 则共用相似部分, 用融合或并合的方式形成新的分子 M 。相似的比例越大, 合并而节省的原子越多, 提高了配体效率, 有利于改善化合物的物化和药代性质。

②的情况是对两个靶标呈现有活性, 但差异较大。在优化过程中要调整活性强度和比值, 使趋于合理和平衡, 达到活性的和谐。要避免活性差别过大而出现治疗中的顾此失彼的后果。

对第③种情况则是去除不希望的多余作用, 只保留所需要的靶标活性。

在优化双靶标药效学作用时, 不仅要平衡对靶标的活性与比值和选择性, 还要优化分子的物理化学性质和药代动力学性质。自由度减少增加了设计的难度, 往往需要在性质之间作必要的通融^[14, 15]。

5.1 连接型双靶标分子

连接型双靶标分子是用不同长度的连接基 (L) 将两个药物分子 (A 和 B) 连接起来, 由于两个分子的药效团缺少共性, 所以保留了原来分子的全部结构特征。如果连接基可化学或代谢裂解, 则在体内分解成两个独立的配体分子 A 和 B, 分别作用于 A 和 B 靶标:



这种可裂解的双靶标分子在体内是以等摩尔量释放, 要求 A 和 B 的活性强度和药代性质相同或相近, 方能达到预期的效果, 如前所述, 任何一个因素的较大差异, 会造成药效的失衡。

如果连接基 L 是代谢稳定的不可裂解的片段,

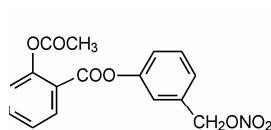
则 A-L-B 是一整体分子, 能够分别与两个靶标作分子识别和结合, 产生双重作用。连接基的长度及其物理化学性质对于新分子的成药性关系很大, 因为它决定了分子与双靶标的结合和适配程度以及化合物的物理化学性质。

5.1.1 释放一氧化氮的非甾体抗炎药 传统的非甾体抗炎药抑制前列腺素的生成, 导致胃肠道黏膜的损伤, 为了消除非甾体抗炎药的不良反应, 分子中引入产生一氧化氮 (NO) 的基团。NO 是内源性调节介质, 是由一氧化氮合酶催化生成, 对于保护胃肠道黏膜起重要作用, 其作用类似于内源性的前列腺素的效果。化合物 NCX-4016 (**9**) 是可以释放 NO 的阿司匹林, 通过间羟基苄醇分别被羧基和亚硝酸酯化, 在体内释放出阿司匹林和硝酸盐, 后者经一氧化氮合酶转化成 NO, 分别起到抗炎作用和黏膜保护作用^[16]。非甾体抗炎药与产生一氧化氮的亚硝酸酯相偶联的化合物还能够抑制细胞增殖, 具有癌预防作用^[17]。一氧化氮还可启动心血管系统的分子机制, 抑制血管收缩和血小板聚集和调节白细胞在内皮细胞上的黏附^[18], 因而在昔布类 COX-2 抑制剂中引入 NO 供体, 可降低因过强的选择性致使前列环素减少引起的心血管事件。例如处于临床试验研究的西米昔布 (cimicoxib, **10**) 的甲氧基用乙二醇连接基代替, 经亚硝酸酯化得到化合物 **11**, 仍保持对 COX-2 酶的选择性, 并有较强的扩张血管作用^[19]。

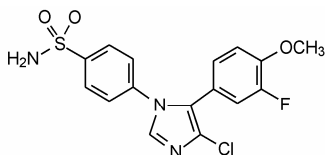
这是用可裂解的连接基耦合两个有效药物分子的实例, 酯键连接基被血浆中酯酶水解, 释放出等摩尔量的两个药物, 分别作用于各自的靶标。

5.1.2 阿片受体激动剂 化合物 **12** 是通过寡聚甘氨酸链连接阿片受体的两个激动剂的实例, 为非裂解性的双靶标分子。那曲呋啉 (naltrindole) 和 ICI-199441 分别是阿片 δ 和 κ 受体激动剂, Portoghese 等变换不同长度的连接基调整激动剂之间的距离, 表明 **12** 的镇痛活性强于两个单独应用的药物, 证明了激动阿片受体的镇痛作用是由受体的异二聚体参与的过程^[20]。

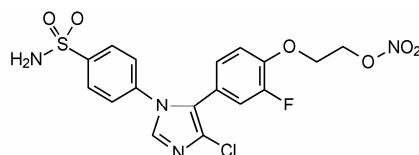
5.1.3 核苷类和非核苷类 HIV 逆转录酶双重抑制剂 这是作用于同一靶标但两个不同位点、非裂解性的双靶标作用的实例。HIV 逆转录酶是艾滋病毒复制过程的关键酶, 单纯应用核苷类药物 (NRTI) 如拉米



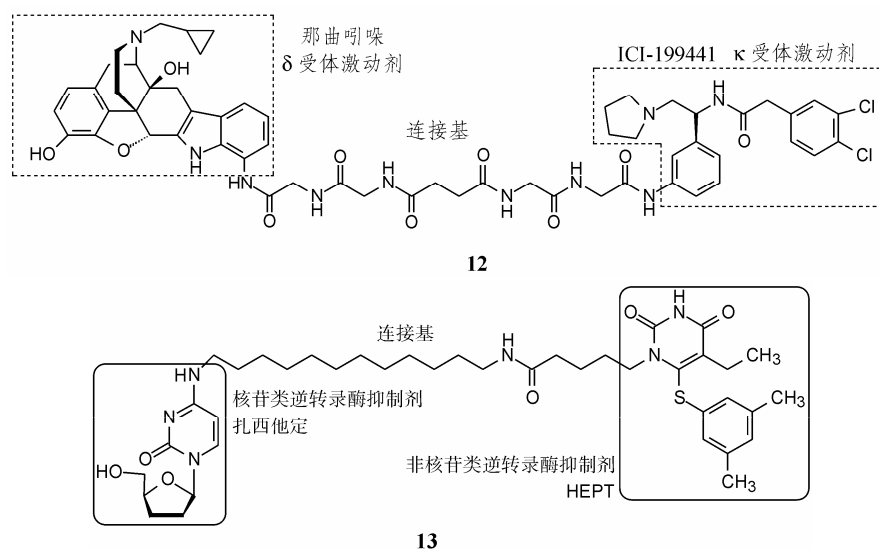
9



10



11



夫丁或扎西他定 (zalcitadine) 会产生耐药性, 同样, 只用非核苷类药物 (NNRTI) 如 HEPT 类药物也会出现耐药作用。核苷类药物结合于酶活性中心, 而非核苷类抑制剂结合于酶的变构位点, Pontikis 等将这两类抑制剂用长链连接基结合, 得到作用于逆转录酶的两个位点的新分子 **13**, 对 HIV 的抑制方式与原药物不同^[21]。

5.1.4 烷化剂与 EGFR 激酶抑制剂的结合 将含有抑制激酶的分子片段与烷化剂相结合, 前者参与阻断细胞信号通路的环节, 后者对癌细胞 DNA 发生烷化作用, 通过两种机制抑制癌细胞的生长, 降低对正常细胞的损伤。EGFR 受体激酶抑制剂与 β -氯乙氨基的烷化剂经叠氮相连接, 化合物 **14** 在体内水解成 4-苯氨基喹唑啉和 β -氯乙基 β -偶氮乙胺, 分别结合于 EGFR 激酶以及烷化 DNA, 该化合物对 EGFR 的抑制作用 $IC_{50} = 0.0044 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 对实体瘤细胞 DU145 抑制的 $IC_{50} = 2.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。而盐酸氮芥对实体瘤细胞 DU145 抑制的 $IC_{50} = 7.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。图 1 是双靶标分子的作用过程^[22]。

5.2 融合型分子

如果先导物 M_1 和 M_2 的药效团有部分相同的特

征, 可共用相同部分, 使 M_1 和 M_2 融合成一个分子 M , M 仍保留原来各自的药效团, 犹似 M_1 和 M_2 直接相连。融合的位点不应干扰药效团与靶标的结合, 为此, 常常借助分子模拟技术, 将融合部位安排在酶或受体结合腔非关键处。 M 的相对分子质量显然低于 (M_1+M_2) 的相对分子质量, 但一般高于 M_1 或 M_2 , 由于分子加大, 有时会出现溶解性和口服利用度问题。

5.2.1 5-羟色胺重摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 拮抗剂——抗抑郁药物 5-羟色胺选择性重摄取抑制剂 (SSRI) 是治疗抑郁症的一线用药, 其作用是提高 5HT 的神经传导, 但有抑制神经元发放的副作用, 抵销了部分抗抑郁效果, 而且 SSRI 给药后起效慢。这些缺点可同时使用 5-HT_{1A} 自调受体 (autoreceptor) 拮抗剂加以弥补。同时应用 5HT_{1A} 受体拮抗剂和 SSRI 抑制剂, 可提高抗抑郁效果。

Mewshaw 等将 3-哌啶烷基取代的喹唑啉类 SSRI 化合物 **15** 和芳氧乙胺类 5-HT_{1A} 拮抗剂 **16** 作融合性拼接, 将各自的叔氮原子共用, 设计合成了双重抑制剂 **17**。结果表明, **17** 对 5-HT 重摄取转运蛋白和对 5-HT_{1A} 受体均有抑制作用, 体外活性可达到 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平, 但由于这类化合物还对 α_1 受体有较高的亲和

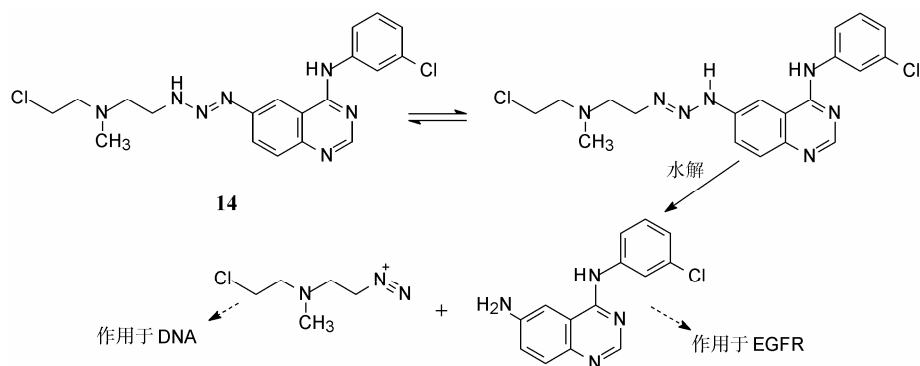


图 1 烷化剂与 EGFR 激酶抑制剂的作用过程

力, 尚需作进一步研究^[23]。

同样, 化合物 **18** 具有拮抗 5-HT_{1A} 受体作用^[24], **19** 是 SSRI 抑制剂^[25], 分析构效关系, 磺酰胺基团不是必需基团, **18** 中的苯丁胺基用 **19** 中的吲哚哌啶片段代替, 将黑框中的片段融合成新的分子 **20**, **20** 仍保持了原来的药效团, 却节省相当大的结构片段, 由单靶标作用的 **18** (相对分子质量 308) 和 **19** (相对分子质量 444), 演化成双靶标抑制剂 **20** (相对分子质量 358)。**20** 对 5-HT_{1A} 和 SSRI 的 *K_i* 值分别为 0.9 nmol·L⁻¹ 和 1.5 nmol·L⁻¹。

5.2.2 5-脂氧酶抑制剂与组胺 H₁ 受体拮抗剂治疗过敏性哮喘 组胺和白三烯是引起过敏和炎症的重要介质, 抑制 5-脂氧酶 (5-LOX) 可降低白三烯的生成。阻断组胺的介导并阻止白三烯生成的双重抑制剂, 是研制新型抗过敏性哮喘的两个环节。西替利嗪 (**21**) 和齐留通 (**22**) 分别是 H₁ 受体和 5-LOX 抑制剂, UCB-35440 (**23**) 融合了西替利嗪的二苯甲基哌嗪的片段和齐留通的 *N*-羟基脲药效团, 对 H₁ 受体的拮抗作用 *K_i* = 110 nmol·L⁻¹, 对 5-LOX 抑制作用 IC₅₀ = 100~180 nmol·L⁻¹, 可降低 LTB₄ 的生成。体内试验对卵清蛋白致敏的豚鼠, 灌胃 2 mg·kg⁻¹ 可抑制组胺诱发的支气管收缩, 临床用于治疗过敏性哮喘, 现处于 II 期试验阶段^[26, 27]。**23** 分子尺寸加大, 生物利用度较低。

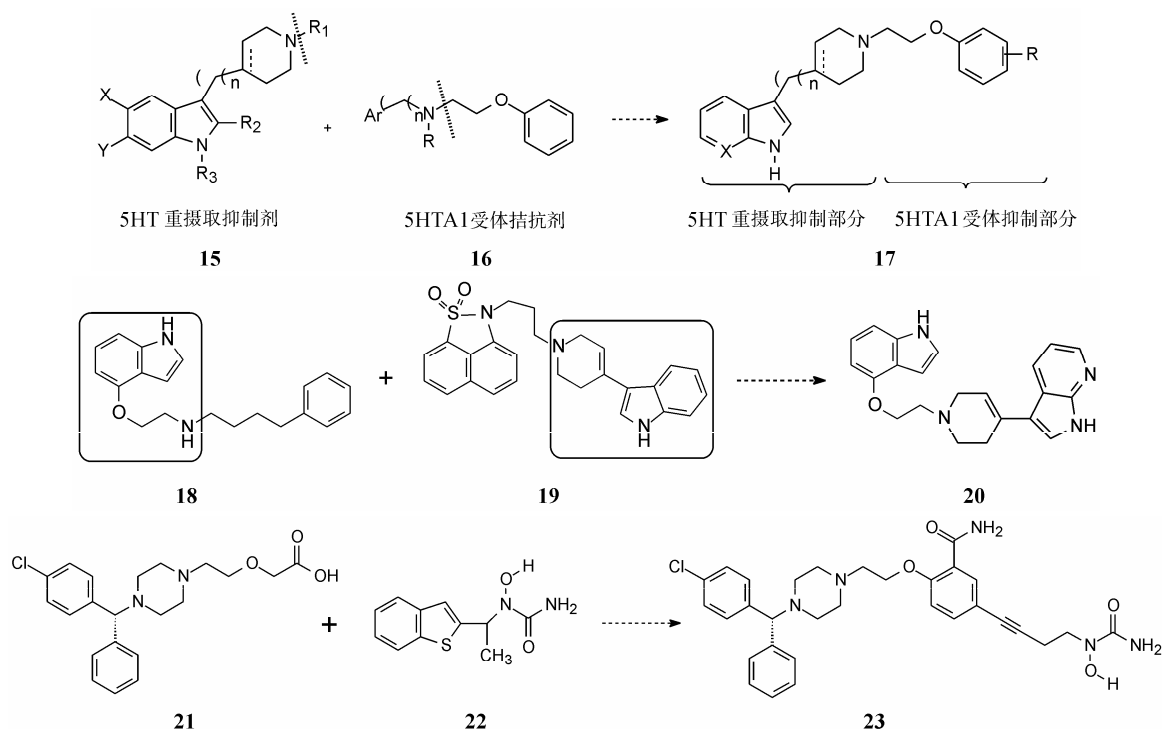
5.2.3 将酪氨酸激酶 bcr-abl 抑制剂伊马替尼 (imatinib, **24) 与 DNA 结合剂三氮嗪相结合得到化合**

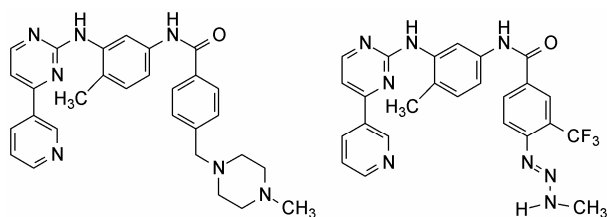
物 **25**, 仍保持了对激酶 bcr-abl 抑制作用, 同时赋予分子对癌细胞 DNA 的损伤, **25** 对 abl 抑制的 IC₅₀ = 0.028 μmol·L⁻¹, 对 K562 细胞抑制的 IC₅₀ = 0.113 μmol·L⁻¹, 用于治疗慢性髓性白血病^[7]。

5.2.4 奥马曲拉对 ACE 和 NEP 双重抑制 血管紧张素转化酶 (ACE) 是含锌的羧肽酶, 其功能是将血管紧张素 I (十肽) 水解成血管紧张素 II (八肽), 后者具有强效血管收缩作用并促进醛固酮释放, 使血压升高, 因而 ACE 抑制剂可治疗高血压和心肌梗塞。中性内肽酶 (NEP) 是含锌的内切酶, 高表达于肾近端小管的纹缘上皮细胞, 功能是降解心钠素 (ANP), 后者为 28 肽, 促进 cGMP 的生成, 使血管舒张, 抑制醛固酮, 所以抑制 NEP 可降低血压。肾素-血管紧张素系统与心钠素系统对血管、钠、水和醛固酮的作用是相反的。同时抑制 ACE 和 NEP 两个酶, 是设计抗高血压和心肌梗塞的双重作用药物的根据。

化合物 SQ-26332 (**26**) 是含巯基的酰基二肽, 是具有双重抑制作用的先导物, 其结构中含有卡托普利 (**27**) 的药效团, 同时也有 NEP 抑制剂如消旋卡多曲 (racecadotril, **28**) 的药效团。**26** 经构象限制, 得到化合物 SQ-182657 (**29**), 进而研发出对 ACE 和 NEP 有双重作用的药物奥马曲拉 (omapatrilat, **30**)^[28]。

5.2.5 血管紧张素受体和内皮素受体双重拮抗剂——治疗高血压和心力衰竭 血管紧张素 II (Ang-II) 和内皮素 I (ET-A) 具有强效血管收缩作用, 这两个





24

25

内源性多肽与心血管疾病关系密切, 阻断这两个受体的功能是治疗高血压和心力衰竭的重要靶标。Ang-II 水平提高可促进 ET-A 的合成, 而高水平的 ET-A 又可促进 Ang-II 的合成。这种正反馈的作用机制, 构成了针对这两个受体设计降压药的良好靶标。依贝沙坦 (irbesartan, **31**) 为含有联苯骨架的 AT1 受体拮抗剂, $K_i = 0.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对 ET-A 的抑制活性弱 $K_i > 10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另一含联苯骨架的化合物 (BMS-193884, **32**) 为 ET-A 拮抗剂, 治疗心力衰竭, 处于 II 期临床研究。对 ET-A 具有强抑制活性 $K_i = 1.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而没有抗 AT1 受体作用 $K_i > 10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Murugesan 等融合 **31** 和 **32** 共有的联苯基为骨架, 接枝两个药效团于一个分子中, 经优化得到化合物 **33**, 兼有对 ET-A ($K_i = 1.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 AT-1 ($K_i = 10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的双重活性, **33** 结构中含有的吡咯烷酮片段是为了调节物理化学和药代动力学性质^[29]。

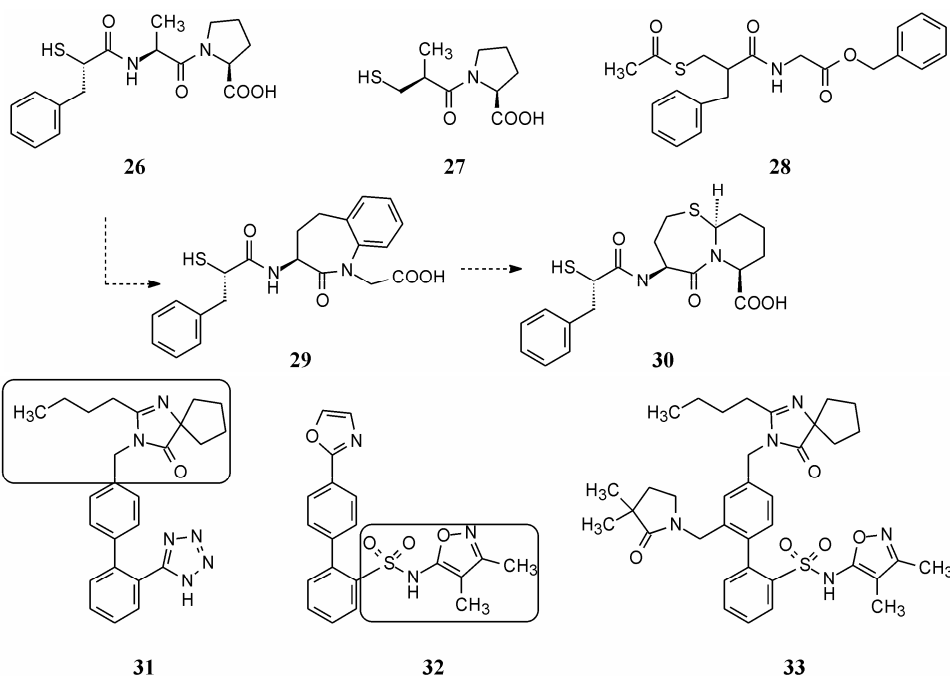
然而 **33** 对 AT1 的活性仍达不到依贝沙坦的水平, 而且对犬和猴的口服生物利用度低 ($F < 6\% \sim 7\%$), 进一步优化得到化合物 **34**, 活性分别为 AT1 ($K_i = 0.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、ET-A ($K_i = 9.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对犬的生物利用

度可达 86%^[30]。

5.3 并合型分子

并合型分子常常是经随机筛选得到的具有双(多)重作用的化合物, 分子中隐含了各个靶标的药效团, 其中一些特征是共有和共用的。并合型分子也可以根据已知的活性分子 M1 和 M2 存在有相同的药效团, 可以合并成一个连续的分子 M 而无需加入连接基。并合型分子比融合性分子更简化了分子的复杂性, 相对分子质量较小, 因而是设计多靶标药物分子的理想策略。

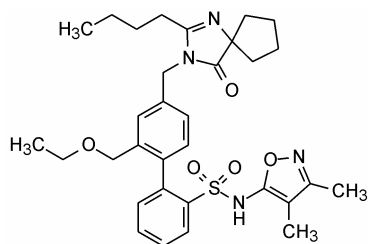
5.3.1 α_2 肾上腺能拮抗剂和 5 羟色胺重摄取抑制剂的并合——抗抑郁症药物 用随机筛选的方法, 发现化合物 **35** 对 α_2 肾上腺能受体和 5 羟色胺转运蛋白 (SERT) 具有双重抑制作用, 结构中隐含了抑制这两个靶标的药效团, 但活性强度不同, 对 α_2 受体活性较高 ($K_i = 3.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 而抑制 SERT 较弱 ($\text{IC}_{50} = 160 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。以 **35** 为起点, 并入 SERT 抑制剂帕罗西汀 (paroxetine, **36**) 的亚甲二氧苯基, 形成化合物 **37**, 对 α_2 受体的活性基本未变 ($K_i = 6.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 而对 SERT 活性增加了 7 倍 ($\text{IC}_{50} = 21 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。 **37** 的亚甲二氧苯基用苯并呋喃置换, 得到化合物 A-80426 (**38**), 活性进一步提高 ($\alpha_2 K_i 2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; SERT $\text{IC}_{50} = 13 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 处于临床前研究阶段^[31]。 **38** 中的芳乙基具有平坦的结构, 这对于这两个靶标是非常重要的, 并且由于共用了较大的结构片段, 提高了配体效率, 保障了化合物的优良物化性质。



31

32

33



34

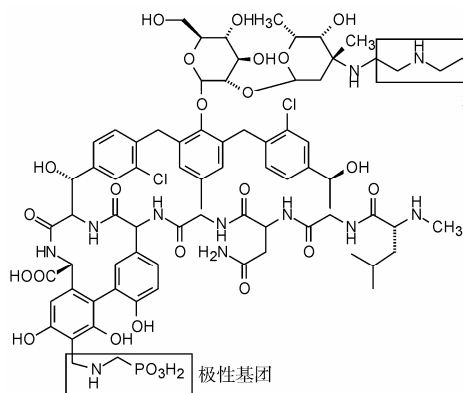
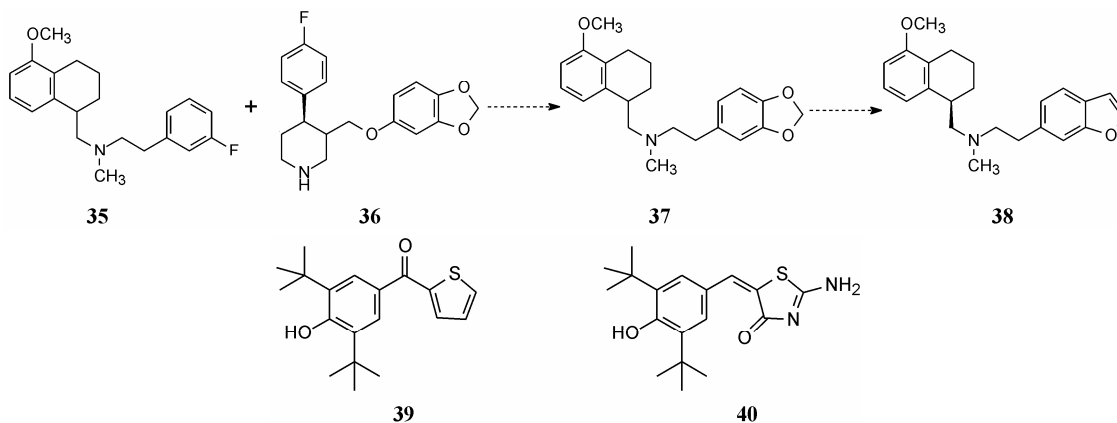
5.3.2 环氧合酶和 5-脂氧酶双重抑制剂 化合物 R-830 (**39**) 是含有双叔丁基羟基苯酮化合物, 是根据自由基参与炎症过程、基于氧化还原原理而发现的抑制 COX 和 5-LOX 的化合物 (COX: $IC_{50} = 0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 5-LOX: $IC_{50} = 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 源于双叔丁基酚基具有抗氧化和捕获自由基能力。构效关系表明, 体内外抗炎活性均与存在的双叔丁基酚基有关, 叔丁基对于维持体内的代谢稳定性、防止迅速的 II 相代谢非常重要^[32, 33]。然而 **39** 抑制 5-LOX 活性低于 COX40 倍, 而且水溶解度低, 进一步优化发现酚基的对位允许有较大的结构变换, 合成的达布非酮 (darbufelone, **40**) 不仅提高了抑制活性, 也改善了物化与药代动力学性质^[34, 35]。

5.3.3 万古霉素 万古霉素为糖肽, 由 7 个氨基酸组成, 其作用机制是以二聚体形式与细菌胞壁黏肽中的

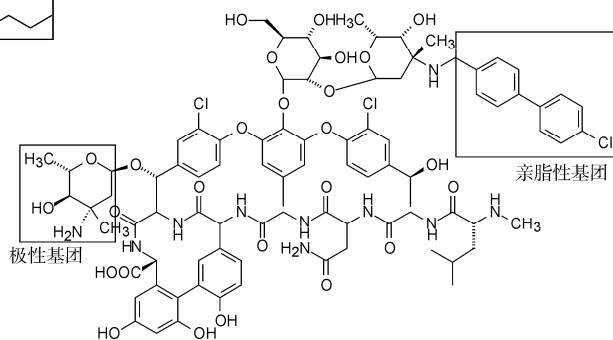
的 *D*-Ala-*D*-Ala 发生交叉连接, 形成 5 个氢键网络而抑制了细胞壁的生物合成, 阻止细菌生长, 对处于分裂期的阳性菌起杀伤作用。胞壁黏肽的 *D*-Ala-*D*-Ala 在耐药菌株中突变为 *D*-Ala-*D*-Lac, 减少了形成氢键的能力, 降低了万古霉素与胞壁黏肽的静电结合作用。构效关系表明, 万古霉素结构中的联苯基和二苯醚片段是抗菌活性所必需, 去掉二糖基仍保持活性, 提示在二糖片段处作结构修饰不影响与 *D*-Ala-*D*-Ala 的结合。Telavancin^[36, 37] (**41**) 和 oritavancin^[38] (**42**) 分别在糖基上引入亲脂性的脂肪链和联苯基, 赋予分子以膜的去极化性和增加膜通透性。引入新的药效团—亲脂性基团, 提高了抗万古耐药菌的能力。为了平衡药代动力学的性质, 在两个分子中还分别引入极性基团氨基磷酸和单糖环。**41** 和 **42** 处于临床 III 期研究阶段。

6 双靶标药物的物理化学性质

双靶标作用的分子需要满足两个靶标对药效团的要求, 所以大都采用连接、融合或并合的方法将两个药效团组合成一个分子, 新分子的尺寸和相对分子质量以及结构的复杂性往往超过原来的分子, 例如双靶标药物的平均相对分子质量大于 500, $\text{clog}P$ 大于 5, 一般高于临床应用的口服药物的标准^[39], 而且由于亲脂性和分子的柔性加大, 溶解性和口服吸收降



41



42

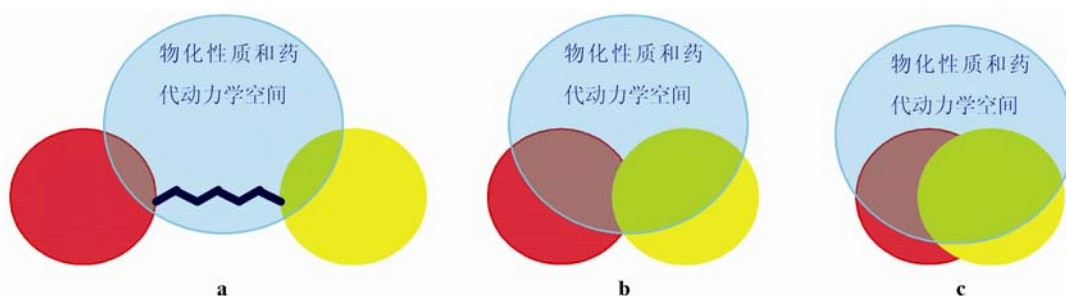


图2 连接型、融合型和并合型双靶标分子与物化/药代空间的相互关系示意图

低,对于需要长期服药治疗的慢性疾病,口服和药代动力学方面是不利的^[40]。

设计双靶标药物分子的困难在于限制性因素多和自由度较小。在药效学方面,要求分子对两个靶标具有选择性作用,不应对其他靶标有多余的活性;在作用强度上,对两个靶标应相同或相近,差别不宜过大;在药代动力学和物化性质方面,双靶标分子的药代和物化性质空间应与活性空间相互交盖,交集越多,成药的可能性越大。图2是不同类型的双靶标分子与物化/药代性质空间的相互关系的示意图。2a是连接型的双靶标分子,由于分子尺寸较大,与药代空间的交集较小,成药的几率较小。2b的融合部分是在缓冲区剪裁掉某些原子或片段,节省了一些原子,活性与物化/药代空间的交集较大,增加了成药几率。2c表明空间交集进一步增大,有利于成药性。药物化学的设计技巧在于准确地确定药效团,找出相同的药效团特征作为共有特征,在不影响药效团空间距离和取向的部位,剪切掉重复的不必要的原子,用化学键结合在一起。

正如 Morphy 等指出,药物化学家研制双(多)靶标化合物,面临着两个难题:在生物学上,要确保靶标组合的合理性和在病理过程的顺应性,并使体外活性与体内活性协调一致;在化学上,构建的分子结构的药效学(PD)、药代动力学(PK)和物理化学性质匹配合理,和谐地整合在一起,是成功研制双(多)靶标化合物的关键所在^[41]。

References

- [1] Frantz S. Drug discovery: playing dirty [J]. *Nature*, 2005, 437: 942–943.
- [2] Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 993–996.
- [3] Moore NA, Calligaro DO, Wong DT, et al. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents [J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 1993, 2: 281–293.
- [4] Borisy AA, Elliott PJ, Hurst NW, et al. Systematic discovery of multicomponent therapeutics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 7977–7982.
- [5] Zimmermann GR, Lehar J, Keith CT. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12: 34–42.
- [6] Daub H, Specht K, Ullrich A. Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 12: 1001–1010.
- [7] Robl JA, Sun CQ, Stevenson J, et al. Dual metalloprotease inhibitors: mercaptoacetyl-based fused heterocyclic dipeptide mimetics as inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 1570–1577.
- [8] Soyka R, Guth BD, Weisenberger HM, et al. Guanidine derivatives as combined thromboxane A2 receptor antagonists and synthase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1999, 42: 1235–1249.
- [9] Contreras JM, Parrot I, Sippl W, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of a series of 3-[2-(1-benzylpyridin-4-yl)ethylamino]pyridazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 2707–2718.
- [10] Atkinson PJ, Bromidge SM, Duxon MS, et al. 3,4-Dihydro-2H-benzoxazinones are 5-HT(1A) receptor antagonists with potent 5-HT reuptake inhibitory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 737–741.
- [11] Rocco VP, Spinazze PG, Kohn TJ, et al. Advances toward new antidepressants beyond SSRIs: 1-aryloxy-3-piperidinylpropan-2-ols with dual 5-HT1A receptor antagonism/SSRI activities. Part 4 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 2653–2656.
- [12] Martez-Esparza J, Oficialdegui AM, Paez-Sailanes S, et al. New 1-aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane derivatives, with dual action at 5-HT1A serotonin receptors and serotonin transporter, as a new class of antidepressants [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 418–428.
- [13] Liang JC, Yeh JL, Wang CS, et al. The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyloxypropanolamine, display α - β -adrenoceptor antagonist and long-acting antihypertensive activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 10: 719–722.
- [14] Morphy R, Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 6523–6543.

- [15] Morphy R, Rankovic Z. Fragments, network biology and designing multiple ligands [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12: 156–160.
- [16] Minuz P, Lechi C, Bonapace S, et al. Effects of a new class of NO-releasing NSAIDs platelets and isolated arteries [J]. *Inflammopharmacology*, 1996, 4: 83–90.
- [17] Rigas B, Kashifi K. Nitric-oxide-donating NSAIDs as agents for cancer prevention [J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 324–330.
- [18] Kerwin JF Jr, Lancaster JR Jr, Feldman PL. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers [J]. *J Med Chem*, 1995, 38: 4343–4362.
- [19] Chegaev K, Lazzarato L, Tosco P, et al. NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1, 5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties [J]. *J Med Chem*, 2007, 50: 1449–1457.
- [20] Daniels DJ, Kulkarni A, Xie Z, et al. A bivalent ligand (KDAN-18) containing δ -antagonist and κ -agonist pharmacophores bridges δ 2 and κ 1 opioid receptor phenotypes [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 1713–1716.
- [21] Pontikis R, Dolle V, Guillaumel J, et al. Synthesis and evaluation of “AZT-HEPT”, “AZT-pyridone”, and “ddC-HEPT” conjugates as inhibitors of HIV reverse transcriptase [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 1927–1939.
- [22] Rachid Z, Brahimi F, Qiu Q, et al. Novel nitrogen mustard-armed combi-molecules for the selective targeting of epidermal growth factor receptor overexpressing solid tumors: discovery of an unusual structure-activity relationship [J]. *J Med Chem*, 2007, 50: 2605–1608.
- [23] Mewshaw RE, Meagher KL, Zhou P, et al. Studies toward the discovery of the next generation of antidepressants. Part 2: incorporating a 5-HT_{1A} antagonist component into a class of serotonin reuptake inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 307–310.
- [24] Mewshaw RE, Kavanagh J, Stack G, et al. New generation dopaminergic agents. 1. Discovery of a novel scaffold which embraces the D2 agonist pharmacophore. Structure-activity relationships of a series of 2-(aminomethyl)chromans [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 4235–4256.
- [25] Malleron JL, Guerey C, Mignani S, et al. New indole derivatives as potent and selective serotonin uptake inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1993, 36: 1194–1202.
- [26] Giannaras A, Selig W, Ellis J, et al. The effect of a novel, dual function histamine H1 receptor antagonist/5-lipoxygenase enzyme inhibitor on *in vivo* dermal inflammation and extravasation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 506: 265–271.
- [27] Cai X, Arrington M, Bayless L, et al. Discovery of UCB 35440: a potent and orally active dual acting 5-lipoxygenase inhibitor and H1 receptor antagonist [C]. 224th ACS Natl Meet (Aug 18 2002, Boston) 2002, Abst MEDI 317.
- [28] Rachid Z, Katsoulas A, Williams C, et al. Optimization of novel combi-molecules: identification of balanced and mixed bcr-abl/DNA targeting properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 4248–4253.
- [29] Murugesan N, Tellew JE, Gu Z, et al. Discovery of *N*-isoxazolyl biphenylsulfonamides as potent dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 3829–3835.
- [30] Murugesan N, Gu Z, Fadnis L, et al. Dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists: synthesis of 2'-substituted *N*-3-isoxazolyl biphenylsulfonamides with improved potency and pharmacokinetics [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 171–179.
- [31] Meyer MD, Hancock AA, Tietje K, et al. Structure-activity studies for a novel series of *N*-(arylethyl)-*N*-(1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-1-ylmethyl)-*N*-methylamines possessing dual 5-HT uptake inhibiting and R2-antagonistic activities [J]. *J Med Chem*, 1997, 40, 1049–1062.
- [32] Lazer ES, Wong HC, Possanza GJ, et al. Anti-inflammatory 2, 6-di-tert-butyl-4-(2-arylethenyl) phenols [J]. *J Med Chem*, 1989, 32: 100–104.
- [33] Lazer ES, Wong HC, Wegner CD, et al. Effect of structure on potency and selectivity in 2, 6-disubstituted 4-(2-arylethenyl)phenol lipoxygenase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1990, 33: 1892–1898.
- [34] Connor DT, Cetenko WA, Sorenson RJ, et al. Oxazole, thiazole, and imidazole od 2, 6-di-tert-butyl phenol as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1993, 3: 1729–1734.
- [35] Unangst PC, Connor DT, Cetenko WA, et al. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3, 5-bis(1, 1-dimethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-LOX and COX inhibitors with antiinflammatory activity [J]. *J Med Chem*, 1994, 37: 322–328.
- [36] Leadbetter MR, Adams SM, Bazzini B, et al. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424) [J]. *J Antibiot*, 2004, 57: 326–336.
- [37] Higgins DL, Chang R, Debabov DV, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 1127–1134.
- [38] Nicas TI, Mullen DL, Flokowitsch JE, et al. Semisynthetic glycopeptide antibiotics derived from LY264826 active against vancomycin-resistant enterococci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40: 2194–2199.
- [39] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands [J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9: 641–651.
- [40] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 2615–2623.
- [41] Morphy R, Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 6523–6543.