

文章编号: 2095—0411 (2014) 03 - 0064 - 05

# 如何提高新药研发的成功率：化合物的物理化学性质的优化及其对类药性质的影响<sup>\*</sup>

熊照明

(美国 Boehringer Ingelheim 制药公司, 康乃狄克州 瑞吉费尔德 06877)

**摘要:** 近年来, 为提高新药研发的成功率, 通过对实验药物的物理化学性质进行统计分析, 并和成功药物进行比较对照, 试图找出化合物的物理化学性质与它们的类药性质的关系, 从而可以指导新药的设计, 加快新药研发的成功率和研发速度。

**关键词:** 理化性质; 新药研发; 类药性质

中图分类号: R 91

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.2095—0411.2014.03.013

## How to Improve R&D Success Rate: Optimization of Physicochemical Properties and Their Impact on Drug-Like Properties

XIONG Zhao-ming

(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, CT 06877, USA)

**Abstract:** In order to improve pharmaceutical industry R&D success rate, studies have been reported on the analysis of physicochemical properties of experimental and approved drugs. Some general trends have been found from these studies on how physicochemical properties impact compounds' drug-like properties.

**Key words:** physicochemical properties; new drug R&D; drug-like properties

近年来, 全球的医药行业面临着非常严峻的挑战。许多跨国医药公司经受现有产品的专利过期, 而新推出的产品不够多, 无法弥补因拳头产品 (blockbusters) 的专利过期而带来销售大幅下降所造成的损失。扭转这一局面的根本出路是推出更多的新药。所以, 现在研发工作人员在尝试各种办法来提高研发的产出量。

新药研发是一个周期长, 且耗资巨大的过程。据统计, 一个新药的成功研发平均要花 10~15 年时间, 耗资 8 亿美元<sup>[1]</sup>。耗资巨大, 不仅是因为新药研究 (特别是临床研究) 费用昂贵, 而且还因为

新药研发的成功率很低。统计表明, 进入临床研究的实验药, 最后只有 4%~7% 能够成功上市<sup>[2]</sup>。造成新药研发失败的原因有很多, 并且随着时间的推移而有所变化。如图 1 所示, 有些是因为新药的药效不明显; 有些是因为新药的副作用/毒性不符合要求; 还有的是商业或其它的原因<sup>[2-3]</sup>。

很显然, 如果能提高新药研发的成功率, 不仅能增加新药研发的产出量, 而且还可以降低新药研发的成本。近年来, 研究人员对如何提高新药研发的成功率进行了很多尝试。一方面, 研究人员开发出更多的临床前的体外 (in vitro) 和体内 (in vi-

<sup>\*</sup> 收稿日期: 2013-12-12。

**作者简介:** 熊照明 (1971—), 男, 安徽马鞍山人, 研究员, 博士, 主要从事新药的设计和合成研究工作。E-mail: zhaoming\_xiong@yahoo.com

vo) 的测试, 来预测临床上对人的药效和副作用。这一方面的研究, 在此将不作讨论<sup>[4]</sup>。另一方面, 研究人员通过对实验药物的物理化学性质进行统计分析, 并和成功药物进行比较对照, 试图找出化合物的物理化学性质与它们的类药性质 (Drug-like properties) 的关系。如果能找到这样的关系, 化合物的类药性质的优化就会变得有章可循。可想而知, 这将不仅能加快新药研发的步伐, 而且会提高新药研发的成功率。本文将对近年来这方面的研究加以综述。

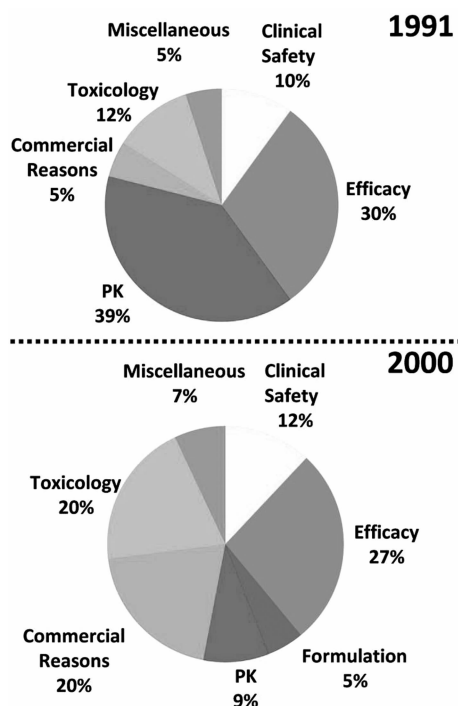


图 1 药物研发失败的原因

Fig. 1 Reasons for unsuccessful drug R&D

## 1 亲脂性在药物研发中的重要性

化合物的物理化学性质涉及范围比较广, 比如: 分子质量, 亲脂性 (lipophilicity), 极性表面积 (TPSA), 氢键供体 (hydrogen-bond donor), 氢键受体 (hydrogen-bond acceptor), 水溶性, 等等。这些物理化学性质不仅决定了化合物的类药性质, 而且它们之间也是相互影响。例如, 一个化合物的分子质量越大, 亲脂性往往也越大, 水溶性很可能变差; 如果化合物中所含的氢键供体或受体多, 那么它们的 TPSA 就会变大。因此, 在药物化学研究中, 物理化学性质受到了很大的关注, 特别是那些通过计算就可以得到的物理化学性质 (如  $\text{clog}P$ , TPSA)。

近年来统计分析表明, 化合物的亲脂性是在药物优化研究中一个十分重要的参数<sup>[5]</sup>。亲脂性是指一个化合物溶解在脂肪、油或者非极性溶剂的能力。它用在正丁醇-水中的分配系数 ( $\log P$ ) 来衡量。 $\log P$  值越大, 表明化合物的亲脂性越高, 亲水性越低。

亲脂性通常是决定化合物与生物目标分子结合 (binding) 的一个重要因素。许多化合物与生物目标分子的结合效力 (binding potency) 是亲脂性基团间的相互作用。增加化合物的亲脂性通常是一种提高结合效力的有效办法。但是, 增加亲脂性通常对很多的类药性质产生负面的影响, 比如降低水溶性, 增加非目标生物分子的结合而造成副作用/毒性, 影响化合物的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME)。由于这两种作用完全相反, 所以如何优化化合物的亲脂性来达到既有效结合而又有好的类药性质, 不是一件容易的事。

Leeson 和 Springthorpe 在考察过去 1940 ~ 1950 年中上市口服药物的物理化学性质时, 发现分子质量在逐年增大, 而亲脂性 ( $\text{clog}P$ ) 却没有多大的变化<sup>[5]</sup>。作者随后指出, 分子质量的增大是因为药物的靶标生物分子越来越难成药 (less druggable), 它们的活性部位 (active sites) 具有较大的结合口袋 (binding pocket), 这就需要更大的、更亲脂的化合物才能结合得更有效力。很显然, 亲脂性高的化合物很难具有很好的类药性质, 所以难以越过开发过程中的各种障碍。只有亲脂性合适的化合物才能最终成药。

WenLock 等人在比较上市的药和临床研究的实验药的物理化学性质时, 确实证实了亲脂性高的化合物容易在临床研究中被淘汰<sup>[6]</sup>。Perola 等人<sup>[7]</sup>最近在分析近年来上市的 60 种新药, 并和它们相应的先导化合物比较时, 也证实了成功的药物和它们的前导化合物的亲脂性 ( $\text{clog}P$ ) 是没有多大差别的, 而药物的生物活性则比先导化合物要好。所以成功的药物优化是如何把有限的亲脂性用在结合 (binding) 最需要的地方。正因如此, 亲脂性配体的效率 (lipophilic ligand efficiency, LLE) 应运而生。如方程式 (1) 所示, LLE 被定义为结合能力 (binding potency) 的负对数减去亲脂性分配系数: 
$$\text{LLE} = p\text{IC}_{50} - \text{clog}P \quad (1)$$

自从 LLE 在 2007 年被提出后, 很快受到同行们的普遍接受和运用<sup>[8-9]</sup>。LLE 的定义从根本上说明了药物优化的目标是提高化合物的结合效力

(binding potency) 但却不能增加它们的亲脂性,这样才能让它们具有合适的类药性质。

## 2 药物的体内吸收性能和“5 法则”

现代药物研发多数是研发口服药,这是因为服用方便。口服药要经历的第一关就是要能在消化道内被充分吸收,这也是决定口服药的生物利用度(bioavailability)的重要因素。据统计,药物的代谢动力学不好是进入临床研究的药物失败的主要原因之一,这其中就包括生物利用度<sup>[2]</sup>。

药物在消化道内吸收性质主要取决于它们的水溶性和穿透性(permeability)。水溶性越好,穿透性越高,药物的体内吸收性就越好。Lipinski 等人在分析了大量的进入二期临床研究的药物数据,总结出如果化合物具有以下的 4 种物理化学性质,则很有可能没有好的体内吸收性能<sup>[10]</sup>。由于这些数目是 5 或 5 的倍数,所以被称为“5 法则”(Rule of Five)。“5 法则”的具体内容是:①分子质量大于 500;②log $P$  大于 5;③氢键给体大于 5 个④氢键受体大于 10 个。

一个化合物如果具有以上的理化性质,则很可能具有很差的水溶性和穿透性,因而吸收很差。化合物的穿透性是受分子的极性表面面积所决定。如果极性表面面积(polar surface area, PSA)超过  $140\text{\AA}^2$ ,一般很难具有好的穿透性。而极性表面面积是分子中所有极性基团的面积总和。一个分子中如果有较多的氢键给体和受体,极性表面面积就会很大,穿透性就会降低。

自从“5 法则”被提出后,很快就被药物研发人员接受,并逐渐成为药物设计的指南。在药物的构效关系研究中,所设计的化合物尽量不要违反“5 法则”。当然,“5 法则”只是一个经验总结,并不是说一个化合物违反“5 法则”,就一定不会有好的体内吸收。尽管有一些成功的药物也违反了“5 法则”,但是遵守“5 法则”的化合物成功的机会要比违反“5 法则”的化合物大一些。

## 3 分子的柔韧性 with 生物利用度

在“5 法则”提出后不久, Veber 等人<sup>[11]</sup>提出了生物利用度与化合物的分子质量并没有什么直接关系。他们在分析了格兰素公司(GSK)的 1,100 个候选药物在大鼠的生物利用度数据后,发现生物利用度数与分子的柔韧性(用可旋转键(rotatable bond)的数目)和极性表面面积有关。可

旋转键的数目小于或等于 10,而且极性表面面积小于或等于  $140\text{\AA}^2$ ,则该化合物很有可能有很好的生物利用度。如图 2 所示,当可旋转键的数目小于或等于 7,有大于 60%的化合物具有大于 20% $F$ ( $F$  为生物利用度),并且相对分子质量大于或等于 500 和小于 500 的两个小组没有任何区别。相反,当可旋转键大于或等于 10 时,只有小于 25%的化合物具有大于 20% $F$ ,并与分子质量无关。

Veber 等人这一研究结果实际上是对“5 法则”的补充。可旋转键的数目一般是随分子质量的增加而增大。当分子质量大于 500 时,可旋转键很有可能大于或等于 10。极性表面面积主要是由氢键给体和受体所决定的。当给体数目大于 5 个,受体也大于 10 个时,TPSA 则很可能会大于  $140\text{\AA}^2$ ,所以,“5 法则”和这一研究结果是一致的。

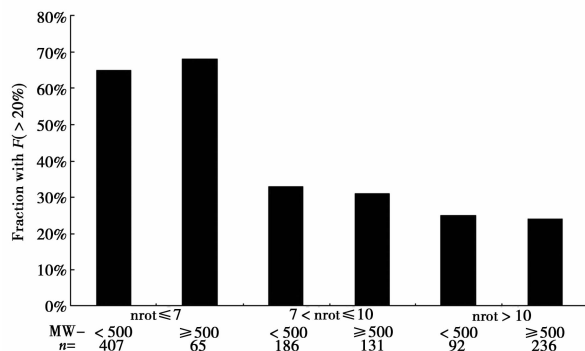


图 2 可旋转键的数目, 分子质量和生物利用度  $>20\%$  的化合物组份关系

Fig. 2 Fraction of compounds with a rat oral bioavailability of 20% or greater as function of molecular weight and rotatable bond count (nrot)

## 4 化合物中芳环的数目对研发的影响

Macdonald 等人分析了 GSK 的 280 个进入临床前和正在临床研究的药物中所含芳环的数目<sup>[12]</sup>。如表 1 所示,处于不同研究阶段研究药物所含芳环的平均数目是不同的。临床前实验药物平均含有 3.3 个芳环,而进入临床研究的药物则含低于 3 个芳环,并且,芳环数目随着研发的进展而不断减少。这说明芳环对化合物的类药性质有着负面影响。

接着,他们详细调查了芳环数目对化合物的物理化学性质和类药性质的影响,结果列于表 2。随着芳环数目从 1 增加到 5,亲脂性分配系数(clog $P$ )在增加,水溶性降低,细胞色素 P450 3A4 的抑制性增加, hERG 的抑制性也在增加。他

们指出，当分子中含有 3 个或 3 个以上的芳环时，化合物的类药性质就会变得比较差，它们研发成功的机会就会大大降低。

表 1 GSK 临床前和临床药物中所含芳环的数目统计

Table 1 Mean aromatic ring count in compounds in the GSK pipeline

	CS	FTIH	P1	P2	POC
药物数量	50	68	35	53	96
所含芳环的平均值	3.3	2.9	2.5	2.7	2.3

说明：CS—临床前实验药物（preclinical candidate）；FTIH—首用人药（first time in human）；P1—一期临床药物（phase 1）；P2—二期临床药物（phase 2）；POC—概念证明（proof-of-concept）。

表 2 GSK 临床前和临床药物中所含芳环的数目统计

Table 2 Mean aromatic ring count in compounds in the GSK pipeline

芳环的数目	1	2	3	4	5
clogP	1.9	2.9	3.7	4.4	5.1
logD <sub>7.4</sub>	1.3	2.1	2.4	2.7	2.9
血清白蛋白结合强度/%	78	88	93	96	96
水溶度/(μg/mL)	100	79	57	36	28
P450 3A4 抑制作用 (pIC <sub>50</sub> )	4.7	4.9	5.2	5.4	5.6
hERG 抑制作用 (pIC <sub>50</sub> )	5.2	5.6	5.7	5.7	5.5

该文还详细分析了水溶性的下降不仅仅是因为亲脂性的增加而引起的。在同一亲脂性（clogP）范围内，随着芳环数目的增加，水溶性也逐渐降低。

### 5 $F_{sp^3}$ 与药物研发的成功率

化合物的饱和程度（ $F_{sp^3}$ ）是指该分子中  $sp^3$  杂化的碳原子占有所有碳原子的比例（如方程式（2））<sup>[13]</sup>：

$$F_{sp^3} = \frac{sp^3 \text{ 杂化的碳数}}{\text{总碳数}} \quad (2)$$

一个化合物的  $F_{sp^3}$  越大，其结构就更加三维化，这可能会对药物分子的物理化学性质、生物活性以及副作用产生较大的影响。具有三维结构的分子，更容易区分不同的生物蛋白分子，因而可以提高化合物的生物活性和选择性。这是因为不同的生物目标分子的活性中心结合口袋（binding pocket）具有不同的三维结构。当结构具有三维成分较多的分子与生物分子结合时，三维结构相匹配的，就会提高结合效力（binding potency），不匹配的，就会提高选择性。另一方面，三维化的结构对化合物的物理化学性质产生较大的影响。比如，化合物在水中的溶解度随着  $F_{sp^3}$  的增大而增加，而熔点则随着  $F_{sp^3}$  的增大而降低（图 3 和图 4）。熔点的降低是因为结构三维成分高的分子更难形成稳定的晶格。而在水中溶解度增大很可能是因为熔点的降低，因

为溶解度是受熔点（ $m_p$ ）和亲脂性（logP）所决定的（方程式 3）<sup>[14]</sup>：

$$\log S = -\log P - 0.01 \times (m_p - 25) + 0.5 \quad (3)$$

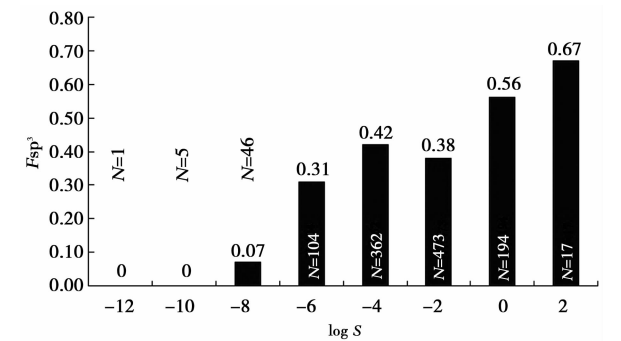


图 3 在水中的溶解度与  $F_{sp^3}$  关系

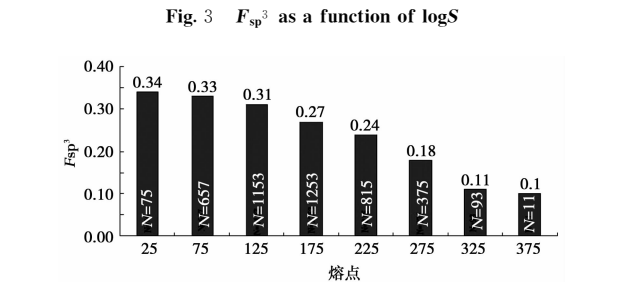


图 4 熔点与  $F_{sp^3}$  关系

Fig. 4  $F_{sp^3}$  as a function of melting point

正是因为以上原因， $F_{sp^3}$  大的化合物就有更大的机会最终成为药物。Lovering 等人<sup>[13]</sup>分析了 GVK 生物数据库，发现了这一倾向。如图 5 所示，处于研究阶段的临床化合物的  $F_{sp^3}$  是最低的，0.36。从 1 期到 3 期临床，最后到成药，化合物的平均  $F_{sp^3}$  在逐渐增加到 0.47。这些数据说明，化合物的饱和程度越大，能成为药物的机会就越大。

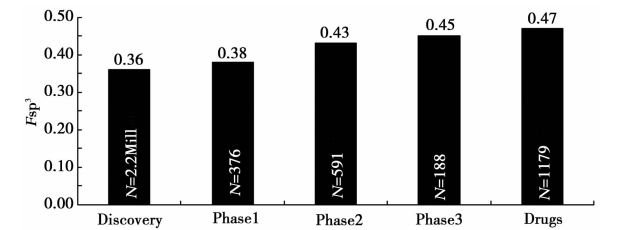


图 5 处于不同研究阶段的化合物的饱和程度

Fig. 5 Mean  $F_{sp^3}$  for compounds in different stages of development

### 6 化合物毒性与其物理化学性质关系

进入临床研究的药物有 1/3 是因为副作用/毒性而以失败告终<sup>[2]</sup>。造成毒性的原因很多，目前也没有很好的动物模型来预测。为了评估化合物的物理化学性质与毒性的关系，Hughes 等人<sup>[15]</sup>收集了 245 个化合物的动物（狗和大老鼠）毒性数据，并

计算和测量了这些化合物的物理化学性质。分析这些数据发现，化合物的毒性几率与它们的极性表面积（TPSA）和亲脂性（ $\text{clog}P$ ）有关。如表 3 所示，当化合物（“脂性化合物”）的 TPSA 小于 75，并且  $\text{clog}P$  大于 3 时，这些化合物具有毒性的机率就比那些 TPSA 大于或等于 75 和  $\text{clog}P$  小于 3（“极性化合物”）的化合物高 6 倍。进一步分析发现，“脂性化合物”会和很多的生物分子结合而产生副作用（表 4），机会要比“极性化合物”高出 25 倍。这可能从生物机理上解释了为什么“脂性化合物”比“极性化合物”有更大的毒性机会。

表 3 观察到的毒性发生几率与  $\text{clog}P$ /TPSA 关系

Table 3 Observed odds for toxicity versus  $\text{clog}P$ /TPSA

毒性发生几率	按化合物的总浓度计算 <sup>1)</sup>		按化合物的自由浓度计算 <sup>1)</sup>	
	TPSA>75	TPSA<75	TPSA>75	TPSA<75
$\text{clog}P<3$	0.39 (57) <sup>2)</sup>	1.08 (27)	0.38 (44)	0.5 (27)
$\text{clog}P>3$	0.41 (38)	2.4 (85)	0.81 (29)	2.59 (61)

注：1）化合物有无毒性分类是按化合物的总浓度计算，或者按化合物的自由浓度（未与血清蛋白结合的浓度）计算而来；2）括号内为化合物的数目。

表 4 观察到的非选择性的结合发生几率与  $\text{clog}P$ /TPSA 关系

Table 4 Observed odds for promiscuity versus  $\text{clog}P$ /TPSA

非选择性的结合	TPSA>75	TPSA<75
$\text{clog}P<3$	0.25 (25) <sup>1)</sup>	0.80 (18)
$\text{clog}P>3$	0.44 (13)	6.25 (29)

注：1）括号内为化合物的数目。

7 结 论

尽管新药的研发是一个十分复杂和艰难的过程，但越来越多的数据表明，化合物的物理化学性质对新药的成功研发有着重要的影响。随着这方面的研究不断深入，相信会更清楚地表明具有什么样的物理化学性质的化合物才具有最大的机会成为新药。这将会帮助我们更快、更好地设计和发现新药。

参考文献：

[1] DiMasi J A, Hansen R W, Grabowski H G. The price of innovation; new estimates of drug development costs [J]. J Health Econ, 2003, 22: 151 - 185.

[2] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates [J]. Nature Rev Drug Discov, 2004, 3: 711 - 716.

[3] Abou - Gharbia M, Childers W E. Discovery of innovative therapeutics: Today's realities and tomorrow's vision. 2. pharma's challenges and their commitment to innovation [J]. J Med Chem, 2014, doi: 10.1021/jm401564r.

[4] Hornberg J J, Laursen M, Brenden N, et al. Exploratory toxicology as an integrated part of drug discovery [J]. Drug Discovery Today, 2014, doi: 10.1016/j.drudis. 2013.12.008.

[5] Leeson P D, Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision - making in medicinal chemistry [J]. Nature Rev Drug Discov, 2007, 6: 881.

[6] Wenlock M C, Austin R P, Barton P, et al. A comparison of physiochemical property profiles of development and marketed oral drugs [J]. J Med Chem, 2003, 46: 1250.

[7] Perola E. An analysis of the binding efficiencies of drugs and their leads in successful drug discovery programs [J]. J Med Chem, 2010, 53: 2986 - 2997.

[8] Shultz M D. The thermodynamic basis for the use of lipophilic efficiency (LipE) in enthalpic optimizations [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23: 5992 - 6000.

[9] Hopkins A L, Keseru G M, Leeson P D, et al. The role of ligand efficiency metrics in drug discovery [J]. Nature Rev Drug Discov, 2014, 13: 105 - 121.

[10] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Drug Del Rev, 1997, 23: 3 - 25.

[11] Veber D F, Johnson S R, Cheng H Y, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates [J]. J Med Chem, 2002, 45: 2615 - 2623.

[12] Timothy J R, Simon J F M. The impact of aromatic ring count on compound developability are too many aromatic rings a liability in drug design [J]. Drug Discovery Today, 2009, 14: 1011 - 1020.

[13] Lovering F, Bikker J, Humblet C. Escape from flatland: Increasing saturation as an approach to improving clinical success [J]. J Med Chem, 2009, 52: 6752 - 6756.

[14] Jain N, Yalkowsky S H. Estimation of the aqueous solubility I : Application to organic nonelectrolytes [J]. J Pharm Sci, 2001, 90: 234 - 252.

[15] Hughes J D, Blaqg J, Price D A, et al. Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18: 4872 - 4875.