

药物分子设计中的 Lipinski 规则

杨二冰 李正名*

(南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘 要 Lipinski 规则是药物分子设计和药物筛选中常用的规则之一。本文从它的形成出发,举例说明了它在先导化合物的结构优化和药物筛选等方面的效用;同时,还指出了此规则的使用范围及其局限性,旨在人们能够正确认识和恰当应用它。

关键词 药物设计 Lipinski 规则 药物相像性 先导化合物相像性 化学空间

The Lipinski's Rules in Drug Discovery

Yang Erbing, Li Zhengming*

(Research Institute of Element-Organic Chemistry, State Key Laboratory of
Element-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Lipinski's rules is one of the common rules for drug design and compound screening. Beginning from its emergence, applications of these rules in developing lead structure and drug screening are illuminated, where they are not applicable and their shortcomings are pointed out as well, for the purpose of its being comprehended correctly and being used efficiently.

Key words Drug design, Lipinski's rules, Druglike, Leadlike, Chemical space

自从上世纪 60 年代以来,药物设计成为一个独立而又明确的研究领域已经发展了 40 多年^[1]。早期主要是对天然药物进行开发;到了 90 年代,由于高通量筛选与组合化学的发展,逐渐形成了二者结合的新药物开发程序:命中目标 先导化合物系列 候选药物 上市药物^[2]。这一流程曾被认为是最新颖、最安全、最快捷的药物开发程序之一^[3]。但实际上,这种方法找到新先导化合物的机会很小;候选药物的全面药效只有在进行完三个阶段的临床试验以后才能确定,如果在这期间任何一个方面的性能达不到相应的标准,那么前面所有的财力、时间和人力投入将全部浪费,因此有人估计这一药物开发过程的损耗率高达 90 %^[4]。

很多人在关注这一极待解决的问题时寄希望于基因工程,可实际上科学家们公布的基因序列还不能在短期内作为新药靶标而被有效利用;同时,还有很多人研究药物相像性、药物不相像性,希望从现有的药物中发现一些规律,来帮助人们解决一些问题。在这一方面较有影响力的工作就是 Pfizer 研究所的 Lipinski 研究组提出的 Lipinski 规则,也称为 rule of five。本文对这一规则进行介绍,希望有益于读者。

1 Lipinski 规则的提出

为了研究药物或候选药物的性质, Lipinski 等从 WDI(World Drug Index)检索库中,以进入临床试验第二阶段为标准,选出了 2245 个化合物,并将这些化合物组成的集合称为“USAN”(United States Adopted Name)^[5]。也就是说,他们假定没有被选中的化合物的性质不够好,没有希望发展成为药物,其实这一

杨二冰 女,25 岁,硕士生,现从事药物合成。 *联系人,中国工程院院士, E-mail: nkzml@nk.sina.net

天津自然科学基金资助项目(033803411)

2005-03-05 收稿,2005-08-23 接受

假定在绝大多数情况下还是符合事实的。然后他们分别计算了 USAN 库中化合物的 MWT (Molecular Weight, 分子量)、 $\text{Clg } P$ ($\text{Mlg } P$)、氢键受体数目和氢键供体数目。其中 $\text{lg } P$ 是指油水分布系数。需要说明的是, $\text{Clg } P$ 表示使用由 Hansch 等^[6]开发的 $\text{lg } P$ 计算程序计算出的油水分布系数, 这一程序计算的准确度高, 但是在 USAN 库中, 有大约 25 % 的化合物因碎片丢失而得不到相应的 $\text{lg } P$ 值。这时, Lipinski 等就用 Moriguchi 等^[7]开发的 $\text{Mlg } P$ 计算程序来弥补。 $\text{Mlg } P$ 程序虽然准确度稍低, 但适用范围广, 兼容性好。另外, 氢键受体数目用化合物中含有 O、N 原子的数目来衡量; 氢键供体数目用化合物中含有 O—H、N—H 键的数目来衡量。

通过统计 USAN 库中化合物的上述物化性质范围, 得出了口服药物的经验性规律, 也就是著名的 Lipinski 规则:

如果化合物满足以下条件之一, 那么此化合物的吸收或渗透性能不好的可能性就会更大: 氢键供体数目 (以 NH 和 OH 键数目之和计) 大于 5; MWT 大于 500; $\text{lg } P$ 大于 5 (或 $\text{Mlg } P$ 大于 4.15); 氢键受体数目 (以 N 和 O 数目之和计) 大于 10 (这些条件对于生物载体底物类化合物不适用)。

同时使用四个限制条件的任意两个, 预测准确率可达 90 % 以上; 若同时使用三个条件, 预测结果就会相当可靠。

2 Lipinski 规则的效用

Lipinski 规则最明显的优势在于异常的简便、快捷, 易于理解, 因而很容易智能化。目前这一规则已经成为 GlaxoSmithKline、Novartis、Organon、Pfizer、Aventis 等公司的标准筛选规则^[8]。其中 Pfizer 研究所是 Lipinski 规则的最早, 也是最直接的受益者^[5]。因为早在 Lipinski 规则正式提出之前, Pfizer 研究所就应用了这一规则, 他们将此规则用于以下几个方面: (1) 用此规则对需要注册的化合物进行把关预测; (2) 用于 HTS 筛选; (3) 对购买的化合物进行筛选; (4) 作为建库时合成化合物的标准; (5) 为高质量的临床备用药物提供指导。据统计^[9], 此研究所 80 % 的命中目标都是在应用这一规则之后发现的, 而且这些命中目标几乎没有出现什么问题; 之前 20 % 的命中目标总有这样或那样的问题出现。也正是因为这一规则的确在药物发现过程中起到了应有的作用, Lipinski 等才在 1997 年正式提出了这一规则。

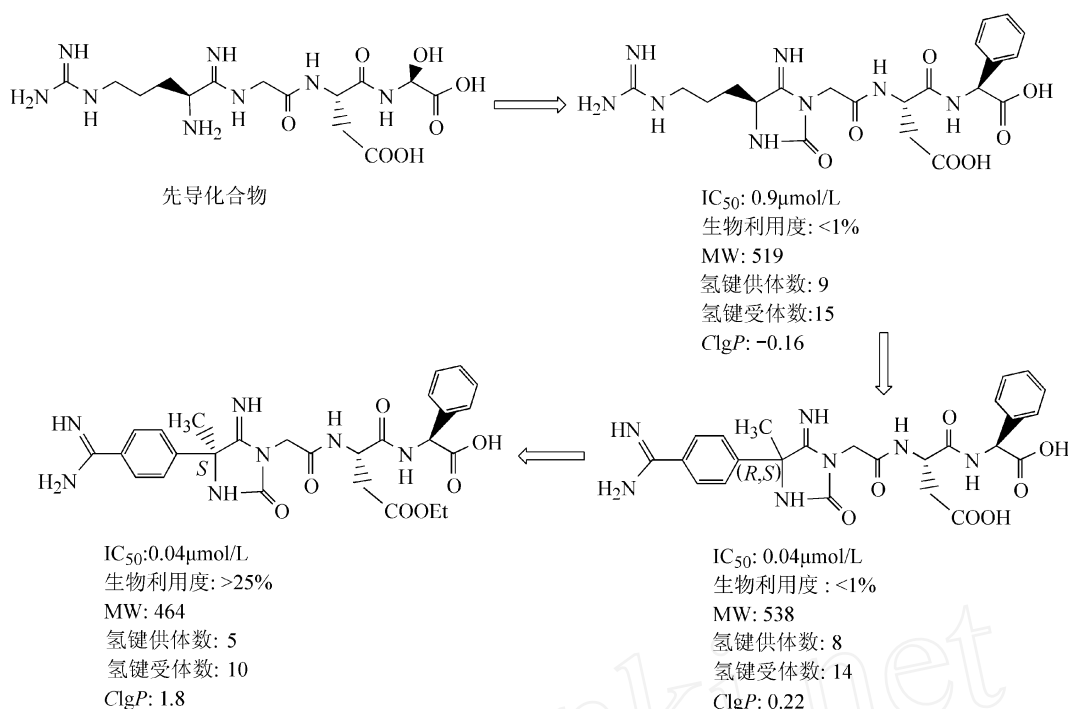
Blake^[10]总结了 6474 个 MDDR (MDL Drug Data Report) 化合物发现, 从临床前到上市的五个阶段, 违反 Lipinski 规则的化合物越来越少。由此他指出, 违反 Lipinski 规则的化合物在以后的开发中需要改进的地方太多, 因而很难成为药物。所以他建议最好选择遵循这一规则的化合物。

Lipinski 规则发表以后, 立即得到了药物工业界的普遍欢迎和广泛应用^[11], 因为它可以使药物研究人员将需要考虑的 ADME 性质应用在药物的早期发展阶段, 尽量避免开发对象在高成本的后期研究中失败, 从而可以节省大量人力、物力和财力, 使药物开发更有效率。

Clarke 和 Delaney 纵览了从命中目标的筛选到成为商品的过程中农药化合物性质的变化后, 认为绝大部分除草剂和杀菌剂都符合 Lipinski 规则^[12]。所以, 在农药化学领域, 这一规则应当也是适用的。

图 1 所示的化合物是纤维蛋白原受体拮抗剂的演变过程^[13], 这一优化过程正是在 Lipinski 规则的指导下进行的。由图可以看出, 以这一规则作为化合物活性优化的准则还是非常有效的。

Du 等^[14]在寻找芳香脲类抗锥虫化合物时, 利用 Lipinski 规则筛选出了有潜力的先导化合物框架。其中化合物 D_{16} (其结构式见图 2) 抗 cruzain 的 IC_{50} (半数抑制浓度) 为 3.1 $\mu\text{mol/L}$, 抗 rhodesain 的 IC_{50} 为 3.0 $\mu\text{mol/L}$ 。感染细胞用化合物 D_{16} 进行处理以后, 在培养液中的存活时间比未处理过的感染细胞提高了近三倍 (分别为 22d 和 6d)。Sarkhel 等^[15]研究蛋白质-配体相互作用时, 发现那些发生强相互作用的配体平均有 4 个氢键供体和 10 个氢键受体, 这与 Lipinski 规则关于氢键能力的限制条件不谋而合。这并不是偶然的, 因为 Lipinski 规则含有对氢键供体数目和氢键受体数目的限制, 由此他们认为这一规则对于分子间的相互作用也是有意义的。在此之前, Hong 等^[16]曾用这一规则来排除弱的 ER 配体, 结果发现排除的 33 个弱配体中有 15 个实际上是强的 ER 配体 ($\text{lg (RBA)} > 0$), 因此他们认为, 用 Lipinski 规则预测 ER 的键合并不十分有效。但他们还指出, 与键合数据结合可以提高这一规则对活体活性 (*in vivo activity*) 的预测能力。

图 1 利用 Lipinski 规则优化先导化合物的生物活性^[13]Fig. 1 Developing the bioactivities by using the Lipinski's rules^[13]

这也是为什么此规则享有较高声誉,并被广泛应用,以至于文献[9]至今已经被引用了 975 次的原因,Lipinski 本人也因为这项杰出的贡献而获得了美国化学会的药物化学奖^[11]。

3 Lipinski 规则的局限性

在承认 Lipinski 规则效用的同时,还应当看到这一规则也是有局限性的。

Lipinski 规则是针对口服药物总结出的经验性规律,但确实还有一定数量的口服药物不遵守这一规则。比如,抗生素、抗菌剂(抗菌剂是一种非常特殊的生物活性化合物,不同于常规药物^[17])、维生素和强心剂配糖类。Lipinski 等认为,这是因为这几类药物的结构具有运输载体底物的特征。传染性领域(这一疾病的很多口服药物都是吸收性载体)和天然药物特别是取自植物的天然药物也不遵循这一规则,Lipinski^[9]认为,这是由于进化使哺乳动物包括人类的生物体都抑制异型生物物质侵入并被吸收,所以很多天然药物不遵循此规则。

即便对于适用范围的化合物,Lipinski 规则也不能定量预测化合物的吸收程度;并且,Lipinski 本人也明确指出,此规则的准确率并不是 100 %。

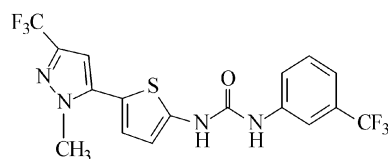
实际上,这还只是一个比较粗放的规则^[9],在使用过程中也有不少假阳性的出现。另外规则中也没有涉及到化合物的结构信息,这也稍令化学家们有些遗憾^[18]。

4 注意事项

在使用过程中除了需要注意以上局限性以外,还应当注意以下几点:

(1) Lipinski 规则是从进入临床试验第二阶段的化合物中总结出的规则,可以用于化合物药物相像性质的预测,但不适于化合物先导化合物相像性质的筛选^[19];

(2) 使用的时候应当把规则中的限制条件软化^[20]。比如,一个化合物的分子量是 525,但其他三个条件都符合 Lipinski 规则,这种情况下就不应当排除此化合物,因为毕竟规则中的限制点并不是化合物

图 2 化合物 D₁₆的结构Fig. 2 The structure of D₁₆

发生质变的分界点;

(3) 与基于结构的药物设计相对应,用 Lipinski 规则之类的经验总结进行药物设计和药物筛选可以称为基于性质的药物设计或药物筛选^[9]。这两种设计思想并不是互相排斥的,而是互相补充的。任何一种方法都不能取代对方。

5 总结

Lipinski 规则是药物开发过程中常用的经验性规律,它可以比较准确地预测哪些化合物的吸收或渗透性能不好,使药物开发者能够尽早准确地予以剔除,从而大大降低药物开发的成本。因而它一问世,就得到了广泛的认可和应用。但是正如文中所述, Lipinski 规则也有一定局限性;还应该指出,这一规则只适用于预测化合物的药物相像性质的,而有的人将这一规则用于先导化合物相像性质的预测,这显然是不合适的。

在 Lipinski 规则提出以后,也有不少人做类似的工作,并提出了各种各样的经验总结,但似乎都没有突破性的进展。我们期待着人们在认识这一规则并从中受益的同时,能够在药物构效关系方面作出更突出的贡献。

参 考 文 献

- [1] 陈凯先,罗小民,蒋华良. 中国科学院院刊, 2000, (4): 265 ~ 269.
- [2] T I Oprea. J. Computer-Aided Molecular Design, 2002, 16(5-6): 325 ~ 334.
- [3] T I Oprea. Molecules, 2002, 7(1): 51 ~ 62.
- [4] S Venkatesh, R A Lopper. J. Pharm. Sci., 2000, 89(2): 145 ~ 154.
- [5] C A Lipinski, F Lombardo, B W Dominy et al. Advanced Drug Delivery Reviews, 1997, 23(1 ~ 3): 3 ~ 25.
- [6] 由 Biobyte 发行的 Pomona Collegae Medicinal Chemistry Project MedChem 软件.
- [7] I Moriguchi, S Hirano, Q Liu et al. Chem. Pharm. Bull., 1992, 40: 127 ~ 130.
- [8] www.ics.trieste.it/Documents/Downloads/df1706.pdf.
- [9] C A Lipinski. Drug Discovery Today, 2003, 8(1): 12 ~ 16.
- [10] J F Blake, Bio. Techniques, 2003, 34(6): S16 ~ 20.
- [11] S Petit-Zeman. Charting Chemistry Space, 2004: 5.
- [12] E D Clarke, J S Delaney. Crop Protection Research, Chimia, 2003, 57: 731 ~ 734.
- [13] W Gunther, M Urmann, S Bivgitt. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40: 3341 ~ 3350.
- [14] X Du, E Hansell, J C Engel et al. Chemistry & Biology, 2002, 7: 733 ~ 742.
- [15] S Sarkhel, G R Desiraju. PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 2004, 54: 247 ~ 259.
- [16] H Hong, W Tong, H Fang. Environmental Health Perspectives, 2002, 110(1): 29 ~ 36.
- [17] H Kubinyi. Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2(8): 665 ~ 668.
- [18] <http://www.zib.de/cordes/bcb1-paper.pdf>.
- [19] T T Oprea, A M Davis, S J Teague et al. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2001, 41: 1308 ~ 1315.
- [20] R D Brown, M Hassan, M Waldman. J. Molecular Graphics and Modelling, 2000, 18: 427 ~ 437.