

## 先导化合物结构优化策略 (三) —— 通过化学修饰改善水溶性

栗 增, 王 江, 周 宇, 柳 红\*

(中国科学院上海药物研究所, 受体结构与功能重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 水溶性是有机小分子药物极为重要的物理化学性质, 也是小分子药物研发过程中的关键问题之一。良好的水溶性有助于药效的发挥和药代动力学性质的改善。在药物化学领域, 通过化学结构修饰方法改善药物的水溶性, 是从溶解的本质考虑和解决问题的基本方法。本文综述了通过化学结构修饰改善水溶性的基本策略, 包括成盐修饰、引入极性基团、降低脂溶性、构象优化、前药修饰等。

**关键词:** 水溶性; 结构修饰; 前药; 先导化合物优化

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2014) 09-1238-10

### Lead compound optimization strategy (3) — structure modification strategies for improving water solubility

LI Zeng, WANG Jiang, ZHOU Yu, LIU Hong\*

(Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Water solubility is an essential physical chemistry property of organic small molecule drug and is also a very important issue in drug discovery. Good water solubility often leads to a good drug potency and pleasant pharmacokinetic profiles. To improve water solubility, structure modification is a straight and effective way based on the theory of water solubility. This review summarized valid structure modification strategies for improving water solubility including salt formation, polar group introduction, liposolubility reduction, conformation optimization and prodrug.

**Key words:** water solubility; structure modification; prodrug; lead optimization

先导化合物的发现及结构优化是创新药物研究成败的核心问题之一。一个全新的分子实体能否成为最终上市的药品, 通常需要经过药效学、药代动力学、安全性等多方面的综合评价。在先导化合物结构优化过程中, 化合物的水溶性起着至关重要的作用。良好的水溶性可以提升化合物的类药性质, 提高药物在人体内的吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 等药代动力学特性。因此, 重视化合物水溶性的结构改造, 将使我们在先导化合物结构优化过程中事半功倍。本文从讨论溶解的热力学本质出发, 综述了通过

化学修饰改善先导化合物水溶性的理论基础和基本策略, 包括成盐、引入极性基团、降低脂溶性、构象优化、前药修饰等方面。

#### 1 水溶性的重要性

一般来说, 理想药物分子应是具备高活性、低毒性<sup>[1]</sup>、良好的药代动力学性质<sup>[2]</sup>等各项优良性质的综合体。在药物发现的初期阶段, 人们往往会更强调对化合物活性的优化。在此过程中, 亲脂性结构往往由于与蛋白靶标作用更强从而被引入药物分子, 使得化合物的水溶性问题变得突出。据统计, 根据美国 FDA 使用的生物药物分类系统 (Biopharmaceutic Classification System, BCS), 约有 40% 的上市药物和近 90% 的在研药物属于低溶解度的范畴<sup>[3]</sup>。

收稿日期: 2014-01-21; 修回日期: 2014-03-06.

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目 (81025017).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-50807042, E-mail: hliu@mail.shcnc.ac.cn

药物水溶性的降低会带来一系列问题, 主要包括以下几个方面: ① 较差的水溶性会降低化合物的暴露量, 影响药效的发挥; ② 低水溶性会影响药物在体内的代谢; ③ 水溶性差的药物为了达到药效往往需要增大给药剂量, 这会造成药物在体内蓄积或产生结晶, 增加了毒副作用的风险; ④ 水溶性差的药物不易制成口服或静脉制剂, 会造成后期研发投入的增加。所以, 在药物研发的各个时期都应该注重对药物水溶性的关注。

## 2 水溶性的本质及其影响因素

**2.1 水溶性的本质** 水溶性是化学分子的一种基本物理化学性质。溶解的热力学过程主要包含两个部分: 过程一是物质晶体在溶液中解离成单个分子, 过程二是单个分子被水分子包裹形成水合物<sup>[4]</sup>。从能量过程来看, 两个过程分别对应着晶格能和水合能(式 1)。

$$\Delta G(\text{溶解}) = \Delta G(\text{水合}) - \Delta G(\text{晶格}) \quad (1)$$

通常来说, 分子克服晶格能是吸收能量的过程, 而水合过程是释放能量的过程。所以, 减小晶格能, 增加水合能, 即可促进溶解。晶格能与化合物本身的结构、极性等有关, 分子之间作用力越大, 晶格能越高, 化合物表现出较高的熔点和较差的溶解性; 水合能由药物与水分子的作用方式所决定, 与化合物本身的结构、极性和离子化性质相关。所以, 改善药物水溶性的一个基本思路, 应是通过改造分子本身的相关性质来影响分子的溶解热力学<sup>[5]</sup>。

**2.2 水溶性的影响因素** 有文献<sup>[6]</sup>报道, 大部分上市的口服药物的溶解度 ( $S$ ) 在  $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  之间, 若化合物的分子量为 400, 则对应的溶解度约为  $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  到  $4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。溶解度并没有固定限制, 对于起效剂量很低的化合物, 较低的溶解度已经足够发挥药效; 而水溶性过高的化合物也可能带来脂溶性低或渗透性差等问题。理想药物的亲水性和亲脂性应处于最适的状态<sup>[7]</sup>。

能够影响水溶性的理化参数有  $\text{Log}P$ 、分子量、熔点、PSA (极性表面积) 和  $\text{pK}_a$  等。根据经典的“Lipinski 五规则”, 药物分子的  $\text{Log}P$  值应不大于 5, 而目前普遍认为的范围和已经上市的药物的  $\text{Log}P$  值大部分介于 0~4 之间; 小分子药物的分子量应在 500 以下, 分子量过高不利于溶解。熔点是直观的表现晶格能的参数, 一般来说, 熔点越高的化合物固态形态越稳定, 其水溶性越差。根据 Yalkowsky 溶解度计算公式<sup>[8]</sup>:  $\text{Log}S = 0.5 - \text{Log}P - 0.01 (\text{mp} - 25)$ , 可以看出化合物  $\text{Log}P$  值和熔点对溶解度  $S$  影响。PSA

(polar surface area, 极性表面积) 指分子中极性原子表面积的总和。根据 Veber 规则<sup>[9]</sup>, 药物分子的 PSA 要小于  $140 \text{ \AA}^2$ , 最适宜的 PSA 范围一般为  $50 \sim 80 \text{ \AA}^2$ 。 $\text{pK}_a$  显示的是化合物的离子化能力, 现今上市的药物大部分都具有弱酸性或弱碱性, 这使得化合物可被一定程度的离子化, 易于溶解。

## 3 通过化学修饰改善水溶性的策略

**3.1 成盐修饰** 成盐是改善物理化学性质、提高成药性的重要手段之一。大部分药物分子都具有一定酸碱性, 成盐可通过增加离子水合能, 促进溶解 (式 2)。

$$\Delta G(\text{溶解}) = \Delta G(\text{阴离子水合}) + \Delta G(\text{阳离子水合}) - \Delta G(\text{晶格}) \quad (2)$$

据统计<sup>[10]</sup>, 美国 FDA 橙皮书 (FDA Orange Book) 收录了截止 2006 年上市的 1356 个化学实体药物, 超过一半的药物被制成盐: 碱性化学实体的酸式盐占 38.6%; 酸性化学实体的阳离子盐占 12.8%。另据国内统计<sup>[3]</sup>, 在 2010 版中国药典所收录的 736 个有明确化学结构的药物中, 与酸成盐的碱性分子占 23.0%; 与阳离子成盐的酸性分子占 10.0%。从以上的数据可以看出, 药物的成盐修饰已经被广泛的接受和使用。

在成盐过程中, 选择合适的反离子是核心环节。首先需要考虑的因素是合适的  $\text{pK}_a$  值。药物分子的  $\text{pK}_a$  与反离子的  $\text{pK}_a$  差距越大, 成盐过程越容易, 盐的稳定性也越好。通常来讲, 这个差值应该大于 2。如表 1 统计<sup>[10-12]</sup>, 使用最多的阴离子是氯离子, 硫酸盐其次, 是因为这两种酸均具有较低的  $\text{pK}_a$ 。同理, 在所有碱性盐中, 钠盐占据了 75.3%。无机酸碱的使用频率远远高于有机酸碱, 这与有机酸碱本身的酸碱性较弱有关。

表 1 FDA 批准的药物中最常使用的成盐离子及出现频率 (截止 2006 年)

酸 (阴离子)	频率/%	$\text{pK}_a$	碱 (阳离子)	频率/%	$\text{pK}_a$
盐酸	53.4	-6.1	$\text{Na}^+$	75.3	14.7
硫酸	7.5	-3.0, 1.96	$\text{Ca}^{2+}$	6.9	12.9
氢溴酸	4.6	4.6	$\text{K}^+$	6.3	16.0
甲磺酸	4.2	-1.2	葡甲胺	2.9	8.03
马来酸	4.2	1.92, 6.23	氨基丁三醇	1.7	8.02
酒石酸	3.8	3.02, 4.36	$\text{Zn}^{2+}$	1.2	8.96
乙酸	3.3	4.76	$\text{Mg}^{2+}$	1.2	11.4
磷酸	2.7	2.15, 7.20, 12.38	二乙胺	0.6	10.9

除了对溶解性的提高以外, 还须考虑盐的稳定性 (溶液中的稳定性、热稳定性、吸湿性等)、安全

性、药代动力学性质、结晶性、晶型等综合因素。

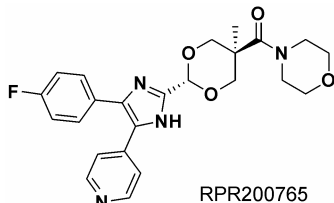
有研究人员全面考察了药物普鲁卡因的各种盐型的溶解度、饱和溶液 pH 值和稳定性等性质 (表 2)<sup>[13]</sup>。硫酸氢盐的饱和溶液 pH 值过低, 甲酸盐的饱和溶液 pH 值过高, 使普鲁卡因本身带有的酯键容易水解而失效。磷酸盐和柠檬酸盐的稳定性突出, 但水溶性较差。相比之下, 盐酸盐和甲磺酸盐溶解度最好, 也相对稳定。总体来说, 成盐以后化合物的溶解性比普鲁卡因原型药物均有了一定的提高。

表 2 普鲁卡因成盐的溶解性和稳定性分析。—: 代表无相应数据

盐型	溶解度 /mol·L <sup>-1</sup>	饱和溶液 pH	水解速率 /k (10 <sup>-5</sup> )
硫酸氢盐	2.64	1.35	539
甲酸盐	2.89	6.42	921
磷酸盐	0.488	4.50	2.38
柠檬酸盐	0.697	3.72	4.85
甲磺酸盐	2.78	4.68	36.6
盐酸盐	2.58	4.82	51.2
普鲁卡因 (原型)	0.04	—	—

化合物 RPR200765 是赛诺菲-安万特公司开发的一种用于治疗类风湿性关节炎的候选药物。该分子为弱碱性化合物,  $pK_a$  为 5.3。由于用药拟定的口服剂量为 100~125 mg, 而化合物本身在水中的溶解度仅为 10  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 所以对化合物进行了成盐优化 (表 3)<sup>[14]</sup>。成盐后化合物的水溶性有了极大的提升, 甲磺酸盐的溶解度达到了 39  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 提高了近 4 000 倍。盐酸盐和氢溴酸盐结晶性不佳并具有吸湿性; 樟脑磺酸形成的晶体易聚集, 并且分子量过大也不适合于制剂开发。最终, 拥有最好溶解度、无吸湿性和良好结晶性的甲磺酸盐被用于进一步的开发。

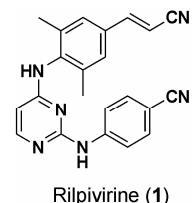
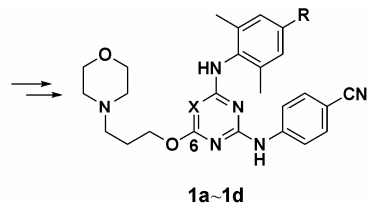
表 3 RPR200765 的成盐性质研究

				
理化参数	甲磺酸盐	樟脑磺酸盐	盐酸盐	氢溴酸盐
分子量	566.61	684.79	524.98	569.43
熔点/°C	214	265–267	245–248	276–277
溶解度/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	39	19.95	16.68	3.29
结晶性	稳定单晶	稳定单晶但易聚集	固体粉末	固体粉末
吸湿性	无吸湿性	无吸湿性	吸湿形成多水合物	吸湿形成多水合物

**3.2 引入极性基团** 引入极性基团实际上是增加化合物的水合作用, 促进溶解的热力学过程。另外, 很多极性基团也是可离子化的基团, 离子化过程会提供额外的能量, 促进溶解。可供选择的极性基团一般为直链或环状的含有 N、O 原子的基团, 如直链的胺类、醇类, 环状的哌嗪、吗啉、氧杂或氮杂环烷烃、酸碱等可离子化片段等。值得注意的是, 这个策略成功的关键在于引入恰当的极性基团而不影响化合物的其他重要指标, 如活性和安全性。

吗啉环的应用是该策略的典型代表。Rilpivirine (**1**) 是一个非核苷类逆转录酶抑制剂, 对野生型 HIV-1 和两种主要的突变体均有较好的活性, 但水溶性仅有 0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在含氮母环的 6 位引入吗啉后, 化合物的溶解度得到了较大的提高。化合物 **1d** 在野生型和突变体的活性得到了较好的保持, 其溶解度提高到 14.2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 提高了 700 余倍<sup>[5]</sup>(表 4)。

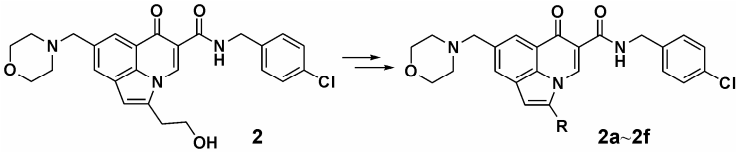
表 4 Rilpivirine 的水溶性改造

						
Rilpivirine ( <b>1</b> )		<b>1a~1d</b>				
化合物	R	X	EC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>			溶解度 /μg·mL <sup>-1</sup>
			wt	Y181C	Y181C/ K103N	
<b>1</b>	—	—	0.000 67	0.000 65	0.002	0.02
<b>1a</b>	-CH <sub>3</sub>	CH	0.008 6	0.480	0.038	27.3
<b>1b</b>	-CH <sub>3</sub>	N	0.008 1	0.310	0.031	15.3
<b>1c</b>	-CN	N	0.006 8	1.0	0.042	13.3
<b>1d</b>	(E)-cyanovinyl	N	0.001 2	0.012	0.001 3	14.2

各种链状和环状的醇和胺也是常用的极性基团。当分子含有较大或较多的芳香体系时, 可以引入两个或更多的极性片段调节水溶性。由辉瑞公司开发的 DNA 聚合酶抑制剂 **2** 活性达到了 350  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 但水溶性仅为 0.6  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。当在吡咯并喹啉的 2 位引入链状和环状的醇和胺时, 水溶性提升, 活性保持<sup>[15, 16]</sup>。其中, 化合物 **2f** 的溶解度达到 168  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 提高了 280 倍。从熔点数据上来看, 经改造的化合物随着水溶性的提高, 熔点有降低的趋势 (表 5)。

在这个例子中, 有另外 3 点值得关注。① 二甲基哌嗪环 (化合物 **2f**) 对水溶性的贡献远远大于其他取代基 (化合物 **2**, **2a~2e**)。这是由于二甲基哌嗪具有更大的体积, 有利于打破分子本身的紧密堆积。② 哌嗪环和二级胺对水溶性的贡献大于吗啉环和醚

表 5 一类 DNA 聚合酶抑制剂的水溶性结构改造



化合物	R	DNA polymerase. IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	溶解度/μg·mL <sup>-1</sup>	mp/℃
2		0.35	0.6	169 – 172
2a		0.29	1.4	205 – 206
2b		0.51	5.8	147 – 149
2c		0.35	16.1	145 – 148
2d		0.45	6.2	153 – 155
2e		0.39	23	—
2f		0.39	168	—

类侧链 (**2e** > **2d**; **2c** > **2b**), 主要的原因是胺类化合物具有较强的碱性, 在水合过程中伴随了离子化, 有助于化合物的溶解。③ 化合物 **2a** 的熔点比化合物 **2** 异常升高, 很有可能的原因是链上多出的羟基使化合物在晶体中互相形成氢键作用, 使晶格能升高, 造成熔点的上升。

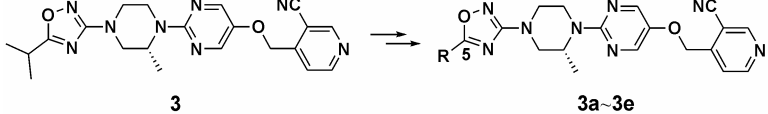
一类 GPR119 拮抗剂是新型的糖尿病治疗药物, 其中化合物 **3** 的 pEC<sub>50</sub> 值达到了 8.1, 但溶解度仅有 6 μg·mL<sup>-1</sup> [17]。在噁二唑取代基的 5 位直接引入含氧极性基团, 化合物 **3a**~**3e** 的水溶性有了较大的提高 (溶解度 30~72 μg·mL<sup>-1</sup>)。但化合物 **3e** 在引入羟基后熔点大幅度提高 (235~236 ℃), 导致水溶性下降

至 8 μg·mL<sup>-1</sup>, 其原因很可能也是由于羟基的引入增加了分子晶体间氢键作用力 [18] (表 6)。

一些小体积的极性基团也会对化合物水溶性的提高带来积极的影响。氰基常被认为是一个可改善类药性质的极性基团 [19]。在施贵宝公司开发用于治疗慢性髓细胞样白血病的法尼基转移酶抑制剂中, 将化合物 **4** 的溴原子用氰基替换后, 化合物 **4a** 的溶解性提高了 8 倍, 活性也有较大提高 [20] (表 7)。

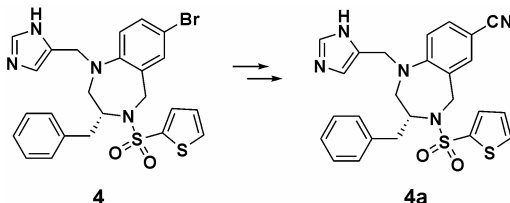
磺酰基也可以起到调节药物水溶性的作用。在辉瑞公司开发磷酸二酯酶-5 (PDE-5) 抑制剂西地那非的过程中, 磺酰基被成功的引入到先导化合物 **5** 中, 使化合物 LogP 值明显下降 [21]。最终化合物 **5b** 被成

表 6 一类 GPR119 拮抗剂的水溶性改造



化合物	R	pEC <sub>50</sub>	溶解度/μg·mL <sup>-1</sup>	LogP	mp/℃
3		8.1	6	3.3	117 – 118
3a		7.2	59	3.0	128 – 129
3b		7.8	61	2.9	79 – 80
3c		7.8	72	2.8	77 – 78
3d		7.0	30	2.3	162 – 163
3e		6.2	8	2.4	235 – 236

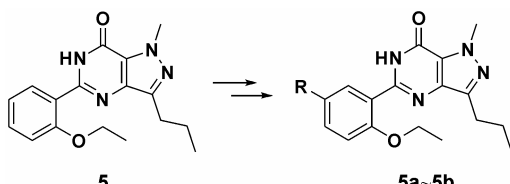
表 7 一类法尼基转移酶抑制剂的水溶性改造

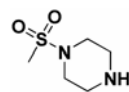
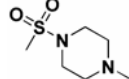


化合物	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	溶解度/ng·mL <sup>-1</sup>
4	60	9.7
4a	1.35	81

功开发成药物西地那非, 溶解度为 3.5 mg·mL<sup>-1</sup>。而为了进一步增加药物的溶解度以便制成口服制剂, 5b 被制成柠檬酸盐的形式最终上市 (表 8)。

表 8 一类磷酸二酯酶-5 抑制剂的水溶性改造



化合物	R	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>			LogP
		PDE-1	PDE-3	PDE-5	
5	H	790	> 100 μmol·L <sup>-1</sup>	27	4.0
5a		390	> 100 μmol·L <sup>-1</sup>	5.7	1.5
5b		260	65 000	3.6	2.7

**3.3 降低脂溶性** 减少脂溶性基团是增加水溶性的另一种方法。特别是在化合物结构中含有数量较多或

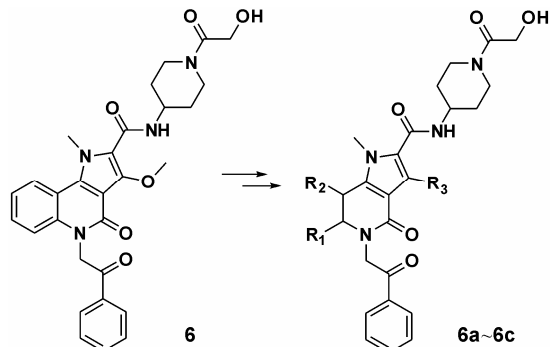
体积较大的芳香体系时, 减少芳香环可以降低晶体中的分子堆积作用, 提高化合物的水溶性。另外, 也常见采用饱和环替代芳香环, 利用破坏分子平面性的作用降低晶格能。

刺猬信号通路 (hedgehog signaling) 的过度激活与肿瘤疾病密切相关<sup>[22]</sup>。武田公司报道的吡咯并喹啉类化合物 6 具有抑制刺猬信号通路相关基因 Gli 表达的活性, 但水溶性仅为 8.4 μg·mL<sup>-1</sup>。若将吡咯并喹啉母核中的苯环去掉, 引入相邻的 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 烷基基团, 得到的化合物 6a~6c 溶解度最高提高了近 10 倍 (6c, 81 μg·mL<sup>-1</sup>)<sup>[23]</sup>, 化合物的血浆暴露量 AUC 从 12.1 μg·h·mL<sup>-1</sup> 提高到最高 31.647 μg·h·mL<sup>-1</sup> (化合物 6a) (表 9)。

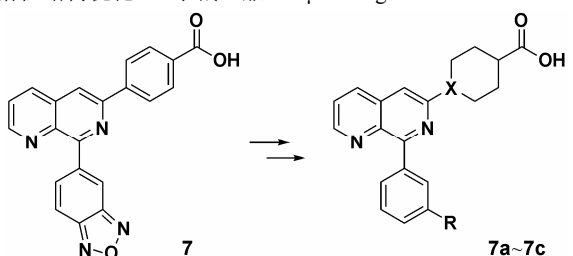
化合物 7 是诺华公司开发的一个强效的磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂, 由于化合物芳香共轭区域太大, 溶解度仅有 2.3 μg·mL<sup>-1</sup>, 大鼠体内的生物利用度仅为 8%。研究人员成功地将其中一个苯环替换为环己烷或哌啶环, 同时将另一个噁二唑环去除并引入各种取代基。结果显示: 经改造的化合物 7a~7c 溶解性大大提高。其中 7a 的溶解度达到了 430 μg·mL<sup>-1</sup>, 良好的溶解性使它的暴露量提高到 112 900 μmol·L<sup>-1</sup>·min, 生物利用度达到了 92%<sup>[24]</sup> (表 10)。

**3.4 构象优化增加水溶性** 一般来说, 平面型分子, 特别是含有共轭芳香环的分子, 由于分子之间紧密堆积和 π-π 作用, 导致较难溶解。这时, 可以通过化学修饰方法干扰分子的平面性, 进而影响晶格能, 增加化合物的溶解性。

第一种干扰化合物平面性的方法是增加共轭体系间的位阻。PPARδ 激动剂可作为胰岛素增敏剂治

表 9 一类刺猬信号通路抑制剂的水溶性结构优化。\*小鼠口服 10 mg·kg<sup>-1</sup>


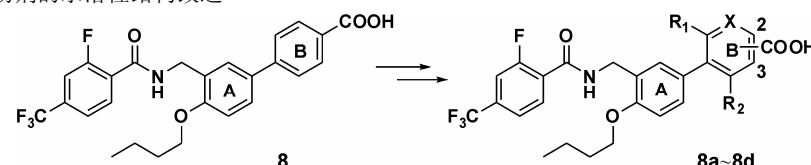
化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	溶解度/μg·mL <sup>-1</sup>	mp/°C	AUC/μg·h·mL <sup>-1</sup> *
6	—	—	—	4.6	8.4	223	12.1
6a	Et	H	-OMe	5.7	63	146	31.647
6b	Et	H	-OEt	6.9	58	204	20.678
6c	Et	H	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4.4	81	169	28.346

表 10 一类磷酸二酯酶抑制剂的水溶性结构优化. \*小鼠口服  $2.1 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 


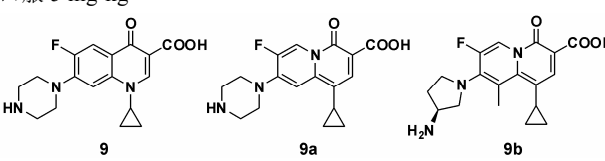
化合物	X	R	PDE-4A $\text{IC}_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	PDE-4B $\text{IC}_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	PDE-4D $\text{IC}_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	溶解度 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	AUC $/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^*$	F/%
7	—	—	602	34	1.5	2.3	523	8
7a	CH	-CN	160	93	41	430	112 900	92
7b	N	-CN	271	168	19	> 4 000	2 768	158
7c	N	-OCF <sub>3</sub>	371	255	30	1 950	3 267	149

疗糖尿病。为了改善先导化合物 **8** 的水溶性, 研究者在相连芳香环的邻位引入不同的  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  基团, 破坏平面性。实验结果表明: 在  $\text{R}_1$  或  $\text{R}_2$  其中一个位置引入取代基后, 化合物熔点明显降低, 在 50% 乙醇水溶液中的溶解度显著增加。若计算芳环 A 与 B 两平面之间的二面角, 可以发现引入取代基后, 二面角开始增大。进一步将苯环变为吡啶环时, 由于碱性增强,  $\text{cLogP}$  减小, 水溶性进一步提高。同时引入两个甲基以后, 二面角增加到了  $78.1^\circ$ , 使得化合物 **8d** 的水溶性比 **8c** 提高了 350 倍, 熔点下降了约  $50^\circ\text{C}$  [25] (表 11)。

第二种干扰平面性的方法是改变稠环体系的电性。雅培公司在开发喹诺酮类抗菌药物时应用了此策略。将经典的喹诺酮类抗菌药如环丙沙星 (**9**) 的桥原子由碳原子改为氮原子后, 化合物 **9a** 和 **9b** 对螺旋酶介导的 DNA 剪切的抑制活性得到了一定的提高, 水溶性增加了 3 倍。他们认为氮原子的引入在一定程度上可以改变稠环的极性, 也可能扰动了分子的平面性, 进而使分子之间的堆积作用变弱, 水溶性增加 [26] (表 12)。

表 11 一类 PPAR $\delta$  激动剂的水溶性结构改造


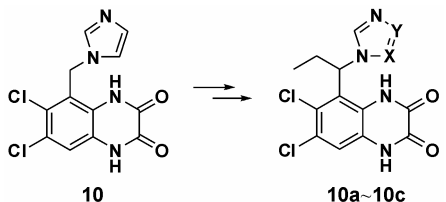
化合物	X	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	-COOH	$\text{EC}_{50}$ $/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	溶解度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		mp/ $^\circ\text{C}$	二面角/ $^\circ$	$\text{cLogP}$
						50% EtOH	PBS			
8	CH	H	H	4	170	375	< 1	259 – 262	43.5	7.1
8a	CH	Me	H	2	11	985	< 1	241 – 243	52.5	7.3
8b	CH	Me	H	3	1.6	9 950	< 1	146 – 149	57.5	7.0
8c	N	H	H	3	220	9 030	7.62	152	37.4	6.0
8d	N	Me	Me	3	76	17 700	2 700	104 – 106	78.1	6.1

表 12 一类喹诺酮类抗菌药物的水溶性结构改造. \*SD 大鼠口服  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 


化合物	$\text{IC}_{50}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	溶解度/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{LogP}$	F/%*
9	0.24	0.08	-1.2	16
9a	0.15	0.25	-0.89	46
9b	0.03	0.25	0.09	32

第三种干扰化合物平面性的方法是引入平面外取代基, 常见于在两个芳环的邻位引入体积较小的烷基。N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂主要用于治疗中风、帕金森和精神分裂症等疾病。辉瑞公司发现的先导化合物 **10** 的  $\text{IC}_{50}$  达到了  $25 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 但水溶性很差。通过在化合物芳环邻位引入乙基, 化合物 **10a**~**10c** 的甲磺酸盐的溶解性均提高了上百倍。其中, 化合物 **10c** 具有最低的熔点和最好的溶解性 ( $>5000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 同时活性也提高到了  $90 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  [27] (表 13)。

表 13 一类 NMDA 拮抗剂的水溶性结构改造



化合物	X	Y	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	EC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	溶解度/μg·mL <sup>-1</sup>	mp/°C
<b>10</b>	—	—	23	ND	—	315 – 316
<b>10a</b>	CH	CH	3.1	90	~ 5 000	> 300
<b>10b</b>	N	CH	0.75	290	~ 1 000	> 300
<b>10c</b>	CH	N	2.6	90	> 5 000	224 – 226

#### 4 通过前药修饰提高化合物水溶性

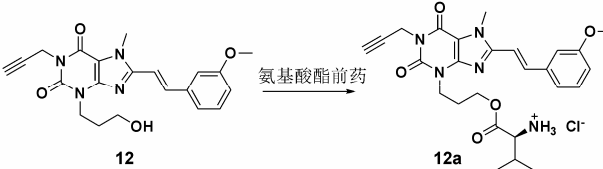
前文提到的策略的共同点是直接修饰化合物的结构,但不适当的化学修饰可能会影响化合物的活性或安全性。而前药策略是不改变原药结构,只靠添加助溶基团来提高水溶性,这是前药策略的一个优势。据文献统计,在近年来上市的小分子药物中,前药的比例占到 15% 左右<sup>[28]</sup>。用于改善水溶性的前药设计有很多不同的方法,但其改变化合物溶解热力学的本质是一致的。为了方便归纳,作者将前药修饰按以下结构分类:磷酸化、氨基酸酯、糖基化、羧酸酯化、酰胺化和水溶性聚合物等。

**4.1 磷酸(盐)修饰的前药** 磷酸(盐)类前药是常用的前药设计方法之一。由于磷酸本身溶解性好,极性大,磷酸(盐)类前药的一个主要作用就是用来解决药物的水溶性问题<sup>[29]</sup>。经典的磷酸前药福沙那韦<sup>[30]</sup>,不仅提高了原药安瑞那韦的水溶性近 10 倍,还使葛兰素史克公司延长了原药的专利保护期。

中国科学院上海药物研究所的杨玉社研究员课题组对具有抗耐药金葡菌(MRSA)的化合物 **11** 尝试了利用磷酸前药修饰来改善其水溶性<sup>[31]</sup>。化合物 **11a** 和 **11b** 使用了两种不同的修饰方式,均具有与先导化

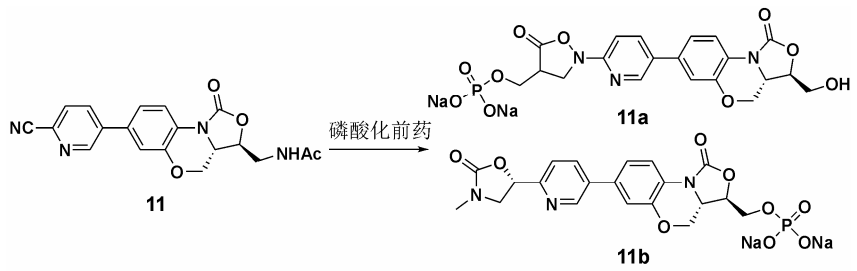
合物相当的抗菌活性,水溶性提高了几万倍,同时对 hERG 通道的抑制活性 IC<sub>50</sub> 达到 40 μmol·L<sup>-1</sup> 以上。化合物 **11b** 的生物利用度为 52.5% (表 14)。

**4.2 氨基酸前药** 氨基酸前药由于氨基酸良好的水溶性和代谢性质占有重要的地位。黄嘌呤衍生物 **12** 是一个选择性高的腺苷 A<sub>2A</sub> 受体拮抗剂,可被用来开发成治疗帕金森疾病的药物。该化合物对 A<sub>2A</sub> 受体的结合活性为 21 nmol·L<sup>-1</sup>,但溶解度仅为 0.1 mg·mL<sup>-1</sup>。将端位羟基制备成缬氨酸酯并制成相应的盐酸盐 **12a** 后,溶解度达到 7.3 mg·mL<sup>-1</sup> (表 15)<sup>[32]</sup>。傅晓钟等<sup>[33]</sup> 合成了灯盏乙素苷元的 4'-L-氨基酸前药衍生物,其缬氨酸前药的水溶性最高达到灯盏乙素的 280 倍。以上

表 15 一类 A<sub>2A</sub> 受体拮抗剂的氨基酸酯前药策略


化合物	溶解度/mg·mL <sup>-1</sup>
<b>12</b>	0.1
<b>12a</b>	7.3

表 14 一类抗 MRSA 药物的水溶性结构改造

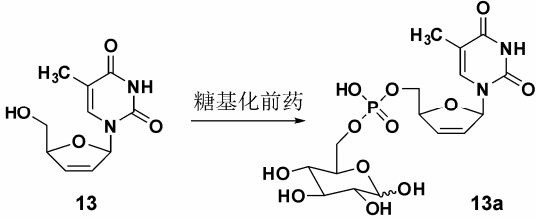


化合物	MIC/mg·mL <sup>-1</sup>	溶解度/mg·mL <sup>-1</sup>	F/%	hERG IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>
<b>11</b>	0.5 – 1.0	< 0.01	—	2.78
<b>11a</b>	0.5 – 1.0	534	19.7	> 40
<b>11b</b>	0.5 – 1.0	227	52.5	> 40

两个利用缬氨酸制备前药的例子说明了缬氨酸的独特优势, 它既具有很好的水溶性, 成酯后又具有适中的水解性。

**4.3 糖基化前药** 一些大极性的片段也可用于前药的构建, 比如糖类。其中多以葡萄糖基化或葡萄糖醛酸基化为主。核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂 stavudine (**13**) 的溶解度为  $5.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。其糖基化前药 **13a** 的溶解度增加到了  $16.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 提高了大约 3 倍 (表 16)。**13a** 也具有一定的抗病毒活性, 在体内水解后, 可以更进一步发挥药效<sup>[34]</sup>。另外, 分子量较大的难溶化合物紫杉醇 (taxol) 也有采用葡萄糖基化增加水溶性的例子。紫杉醇通过不同的方式连接葡萄糖基或葡萄糖醛酸基, 可使水溶性提升 100~300 倍<sup>[35]</sup>。

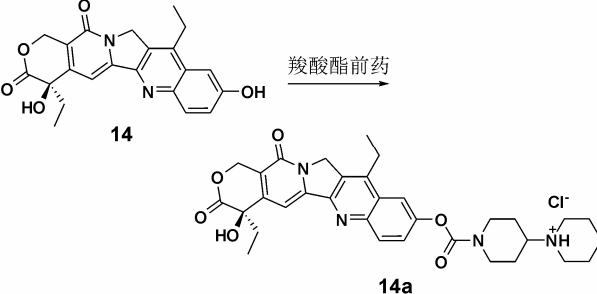
表 16 核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂的糖基化前药



化合物	Anti-HIV-1 EC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	Anti-HIV-1 EC <sub>90</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	溶解度 /mg·mL <sup>-1</sup>
<b>13</b>	0.073	0.37	5.4
<b>13a</b>	0.34	2.0	16.7

**4.4 羧酸酯修饰的前药** 羧酸酯类前药是常用的前药设计方法之一。羧酸酯制备方便, 体内水解容易, 可以方便地引入水溶性基团。伊立替康 (**14a**) 的水溶性为  $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 相比 10-羟基喜树碱 (**14**) 本身 (水溶性为  $2 \text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 提高了上万倍。从药代动力学参数看, 药物的达峰浓度和暴露量分别提高了 30~40 倍以上<sup>[36]</sup> (表 17)。

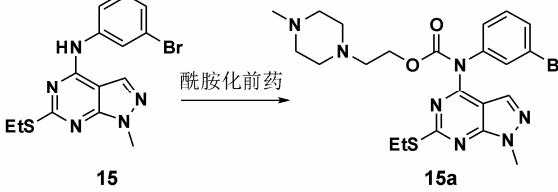
表 17 10-羟基喜树碱的水溶性结构改造。\* 人注射  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$



化合物	溶解度/mg·mL <sup>-1</sup>	AUC/μg·h·mL <sup>-1</sup> *	C <sub>max</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>
<b>14</b>	0.002	40	0.08
<b>14a</b>	20	1 347	3.8

**4.5 酰胺修饰的前药** 化合物 **15** 是一个 Src/Abl 双重抑制剂, 在 Src 和 Abl 两种酶水平均具有纳摩尔的活性, 但细胞活性并不高, 究其原因很可能水溶性较差 (仅为  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。对 **15** 进行酰化的前药修饰后, 化合物 **15a** 的溶解度提高了 600 倍, 而相应的细胞水平活性也有了显著的改善<sup>[37]</sup> (表 18)。

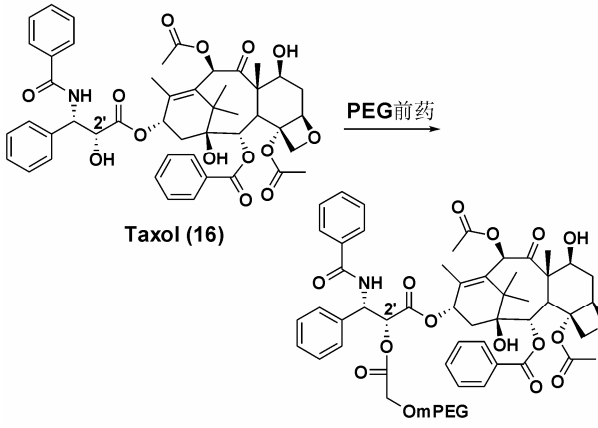
表 18 一类 Src/Abl 双重抑制剂的水溶性结构改造



化合物	K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>		IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>		溶解度/ mg·mL <sup>-1</sup>
	c-Src	c-Abl	32D-p210	32D-T3151	
<b>15</b>	0.02	1.07	6.2	5.8	0.01
<b>15a</b>	—	—	2.8	2.6	6.47

**4.6 水溶性聚合物前药** 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 常被用作水溶性聚合物载体参与前药设计。紫杉醇 (**16**, taxol) 本身的溶解度仅有  $0.03 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 在它的 2' 位引入不同分子量的聚乙二醇片段后得到化合物 **16a~16c**, 水溶性均有了上万倍的提升<sup>[38]</sup> (表 19)。另外, 还有利用水溶性聚合物多聚谷氨酸 (poly-α-L-glutamic acid, PG) 对喜树碱进行的前药研究<sup>[39]</sup>。

表 19 紫杉醇的 PEG 前药策略



化合物	mPEG 分子量	溶解度/ mg·mL <sup>-1</sup>	IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	
			P388/O	L1210/O
<b>16</b>	—	0.03	6	6
<b>16a</b>	5 000	660	15	17
<b>16b</b>	20 000	200	17	14
<b>16c</b>	40 000	125	10	16

**4.7 其他可改善水溶性的前药策略** 除了以上常见



的修饰以外, 还有其他的前药策略用于改善水溶性, 这些修饰的共同特点都是增加原有化合物的极性。借助氧化-还原酶系构造的亚砷前药舒林酸 (**17**) 体现了一类特殊的策略。其原药硫化舒林酸是非甾体抗炎药, 水溶性仅为  $0.15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。将硫醚基团替换为极性更大的亚砷基团后, 前药 **17** 的水溶性提高了 20 倍。**17** 在体内还原酶系的催化下发生还原反应成为原药, 从而发挥药效<sup>[40]</sup>。另一个特殊的例子是前药半胱胺卡马西平。卡马西平是一个强效的镇痛和抗癫痫药物, 但溶解度仅有  $120 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。将半胱胺引入分子中制成前药 **18** (溶解度大于  $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 可利用与人体内的谷胱甘肽 (GSH) 的作用脱去半胱胺基释放原药<sup>[41]</sup> (图 1)。

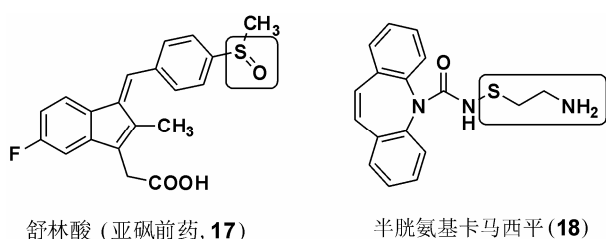


图 1 舒林酸的亚砷形式前药策略和卡马西平的半胱胺化前药策略

## 5 总结与展望

水溶性在药物开发过程中的重要性无需多言, 通过化学修饰手段改善水溶性的成效也显而易见。化学修饰的具体方法是多种多样的, 但从理论策略层面均可归类于改善晶格能和水合能这两个方面, 并可以从化合物的熔点、 $\log P$ 、构象等性质的变化趋势做出预测。充分理解和掌握这些策略并对症下药, 将对指导先导化合物的优化起到事半功倍的效果。

## References

- [1] Liu H, Wang J, Lin D, et al. Lead compound optimization strategy (2) – structure optimization strategy for reducing toxicity risks in drug design [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2014, 49: 1–15.
- [2] Wang J, Liu H. Lead compound optimization strategy (1) – changing metabolic pathways and optimizing metabolism stability [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2013, 48: 1521–1531.
- [3] Shen F, Su Q, Zhou W. Research and development of pharmaceutical salts [J]. Prog Pharm Sci, 2012, 36: 151–157.
- [4] Bhattachar SN, Deschenes LA, Wesley JA. Solubility: it's not just for physical chemists [J]. Drug Discov Today, 2006,

- 11: 1012–1018.
- [5] Ishikawa M, Hashimoto Y. Improvement in aqueous solubility in small molecule drug discovery programs by disruption of molecular planarity and symmetry [J]. J Med Chem, 2011, 54: 1539–1554.
- [6] Bollini M, Cisneros JA, Spasov KA, et al. Optimization of diarylazines as anti-HIV agents with dramatically enhanced solubility [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23: 5213–5216.
- [7] Guo ZR. Strategy of molecular design of drugs: the unification of macro-properties and micro-structures of a molecule [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 227–233.
- [8] Ran YQ, Yalkowsky SH. Prediction of drug solubility by the general solubility equation (GSE) [J]. J Chem Inf Comput Sci, 2001, 41: 354–357.
- [9] 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.
- [10] Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book Database [J]. J Med Chem, 2007, 50: 6665–6672.
- [11] Lam KW, Xu JJ, Ng KM. Pharmaceutical salt formation guided by phase diagrams [J]. Ind Eng Chem Res, 2010, 49: 12503–12512.
- [12] Zhang DP, Lu WG. Salt screening in drug development process [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2011, 42: 631–635.
- [13] Guerrieri P, Jarring K, Taylor LS. Impact of counterion on the chemical stability of crystalline salts of procaine [J]. J Pharm Sci, 2010, 99: 3719–3730.
- [14] Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ. Salt selection and optimization procedures for pharmaceutical new chemical entities [J]. Org Proc Res Dev, 2000, 4: 427–435.
- [15] Nieman JA, Heasley SE, Nair SK, et al. MEDI 225-Modifications of C-2 on the pyrroloquinoline template aimed at the development of potent herpesvirus antivirals [C]. The 232nd ACS National Meeting, San Francisco, CA, September 10–14, 2006.
- [16] Nieman JA, Nair SK, Heasley SE, et al. Modifications of C-2 on the pyrroloquinoline template aimed at the development of potent herpesvirus antivirals with improved aqueous solubility [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20: 3039–3042.
- [17] Scott JS, Birch AM, Brocklehurst KJ, et al. Use of small-molecule crystal structures to address solubility in a novel series of G protein coupled receptor 119 agonists: optimization of a lead and *in vivo* evaluation [J]. J Med Chem, 2012, 55: 5361–5379.

- [18] Scott JS, Birch AM, Brocklehurst KJ, et al. Optimization of aqueous solubility in a series of G protein coupled receptor 119 (GPR119) agonists [J]. *MedChemComm*, 2013, 4: 95–100.
- [19] Wang J, Liu H. Application of nitrile in drug design [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2012, 32: 1643–1652.
- [20] Hunt JT, Ding CZ, Batorsky R, et al. Discovery of (*R*)-7-cyano-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1*H*-1, 4-benzodiazepine (BMS-214662), a farnesyltransferase inhibitor with potent preclinical antitumor activity [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 3587–3595.
- [21] Ballard SA, Turner LA, Naylor AM. Sildenafil, a potent selective inhibitor of type 5 phosphodiesterase, enhances nitric oxide-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum [J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 118: 153–153.
- [22] Ohashi T, Oguro Y, Tanaka T, et al. Discovery of pyrrolo [3, 2-*c*]quinoline-4-one derivatives as novel hedgehog signaling inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 5496–5506.
- [23] Ohashi T, Oguro Y, Tanaka T, et al. Discovery of the investigational drug TAK-441, a pyrrolo [3, 2-*c*] pyridine derivative, as a highly potent and orally active hedgehog signaling inhibitor: modification of the core skeleton for improved solubility [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 5507–5517.
- [24] Press NJ, Taylor RJ, Fullerton JD, et al. Solubility-driven optimization of phosphodiesterase-4 inhibitors leading to a clinical candidate [J]. *J Med Chem*, 2012, 55: 7472–7479.
- [25] Kasuga J, Ishikawa M, Yonehara M, et al. Improvement of water-solubility of biarylcarboxylic acid peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\delta$ -selective partial agonists by disruption of molecular planarity/symmetry [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 7164–7173.
- [26] Li Q, Chu DTW, Claiborne A, et al. Synthesis and structure-activity relationships of 2-pyridones: a novel series of potent DNA gyrase inhibitors as antibacterial agents [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 3070–3088.
- [27] Fray MJ, Bull DJ, Carr CL, et al. Structure-activity relationships of 1, 4-dihydro-(1*H*, 4*H*)-quinoxaline-2, 3-diones as *N*-methyl-*D*-aspartate (glycine site) receptor antagonists. 1. Heterocyclic substituted 5-alkyl derivatives [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 1951–1962.
- [28] Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, et al. Prodrugs: design and clinical applications [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 255–270.
- [29] Ji X, Wang J, Zhang L, et al. Application of phosphates and phosphonates prodrugs in drug research and development [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 621–634.
- [30] Furfine ES, Baker CT, Hale MR, et al. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of GW433908, a water-soluble prodrug of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 791–798.
- [31] Xin QS, Fan HX, Guo B, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of highly potent novel benzoxazinyl-oxazolidinone antibacterial agents [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 7493–7502.
- [32] Vollmann K, Qurishi R, Hockemeyer J, et al. Synthesis and properties of a new water-soluble prodrug of the adenosine A<sub>(2A)</sub> receptor antagonist MSX-2 [J]. *Molecules*, 2008, 13: 348–359.
- [33] Fu XZ, Zhang W, Wang Y, et al. Design, synthesis and anti-oxidative evaluation of *L*-amino acid prodrugs of scutellarein [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 548–555.
- [34] Rodriguez-Perez T, Fernandez S, Sanghvi YS, et al. Chemoenzymatic syntheses and anti-HIV-1 activity of glucose-nucleoside conjugates as prodrugs [J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21: 2239–2249.
- [35] Lin YS, Tungpradit R, Sinchaikul S, et al. Targeting the delivery of glycan-based paclitaxel prodrugs to cancer cells *via* glucose transporters [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 7428–7441.
- [36] O'Reilly S, Rowinsky EK. The clinical status of irinotecan (CPT-11), a novel water soluble camptothecin analogue: 1996 [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1996, 24: 47–70.
- [37] Vignaroli G, Zamperini C, Dreassi E, et al. Pyrazolo[3, 4-*d*] pyrimidine prodrugs: strategic optimization of the aqueous solubility of dual Src/Abl inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4: 57–61.
- [38] Greenwald RB, Gilbert CW, Pendri A, et al. Drug delivery systems: water soluble taxol 2'-poly(ethylene glycol) ester prodrugs – design and *in vivo* effectiveness [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 424–431.
- [39] Bhatt RL, de Vries P, Tulinsky J, et al. Synthesis and *in vivo* antitumor activity of poly(*L*-glutamic acid) conjugates of 20(*S*)-camptothecin [J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 190–193.
- [40] Davies NM, Watson MS. Clinical pharmacokinetics of sulindac – a dynamic old drug [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32: 437–459.
- [41] Hemenway RN, Nti-Addae K, Guarino VR, et al. Preparation, characterization and *in vivo* conversion of new water-soluble sulfenamide prodrugs of carbamazepine [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 6629–6632.