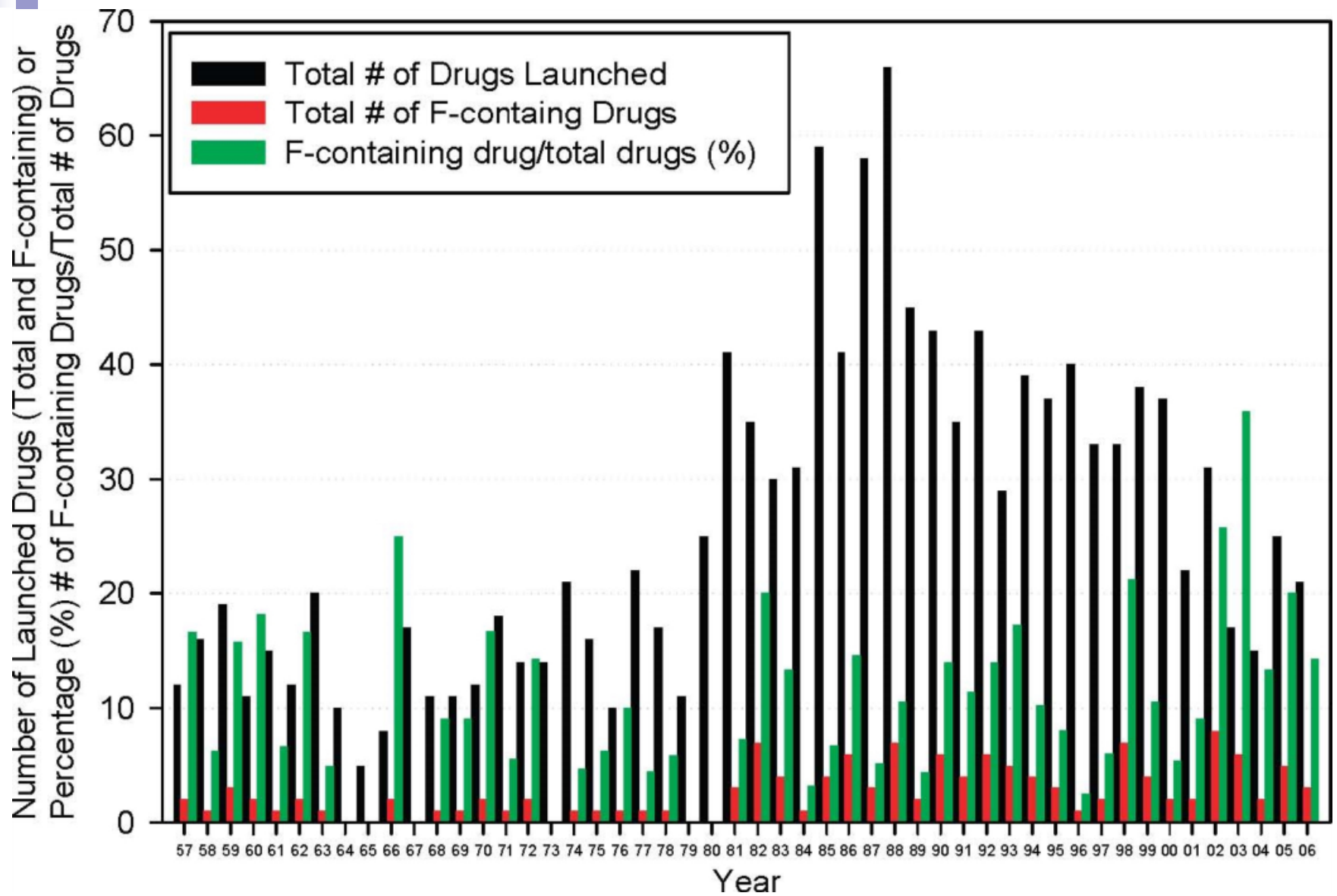


药物化学中的氟原子

2008年9月

目录

- 1、含有F原子的药物的发展趋势。
- 2、F原子对药物分子的性质的影响。
- 2、F原子取代在药物中的应用举例。
- 3、将F原子引入分子中的方法



氟原子取代在药物化学中的应用

- 改变药物的物理化学性质
- 提高代谢稳定性
- 改善药物的作用时间
- 增强药效
- 消除活性代谢中间体，减少与蛋白的共价结合
- 改善胆汁清除率

F原子对药物分子的物理化学性质影响

■ 1、对分子酸碱性的影响。

F原子有很强的电负性，在酸性或者碱性基团附近取代，会影响基团的酸碱性。在酸性基团，如COOH附近取代，会增强酸性。在碱性基团，如NH₂附近取代，会降低碱性。在哌啶环的3、4位F取代也会降低碱性。

pKa值，如 CH₃COOH 4.76、 CH₂FCOOH 2.59、 CHF₂COOH 1.24
CF₃COOH 0.23

CH₃CH₂NH₂ 10.7、 CH₂FCH₂NH₂ 8.97、 CHF₂CH₂NH₂ 7.52、
CF₃CH₂NH₂ 5.7

酸碱性的改变对分子的药物动力学性质和结合能力都会有很大的影响，碱性过强，在跨膜转运过程中出现困难，使得生物利用度降低。有时碱性又是与靶点结合所必须的，两者需要寻找合适的平衡点。

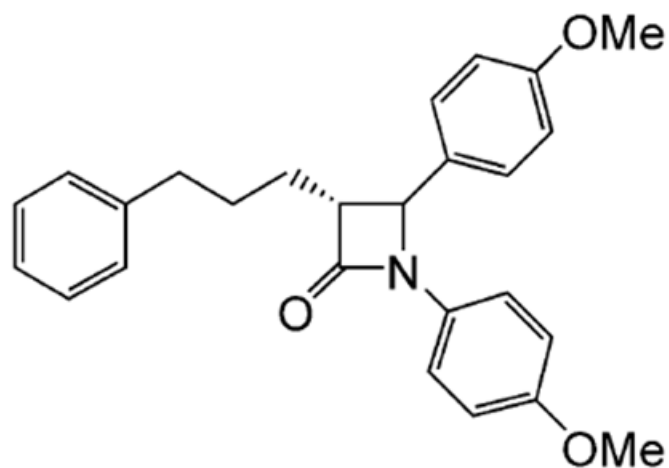
F原子对药物分子的物理化学性质影响

■ 2、F原子取代对分子亲脂性的影响。

使用LogD作为衡量分子亲脂性的指标，LogD是分子在PH=7.4时，在正辛醇和水中的分配系数。一般情况下，分子中一个H被F取代，LogD增加0.25个单位，亲脂性增加。如果在附近有碱性的氮原子，LogD增加的更加明显。但是也有很多例外的例子，当最小能量构象中，在F原子的3.1A内有氧原子，F取代反而会降低亲脂性。

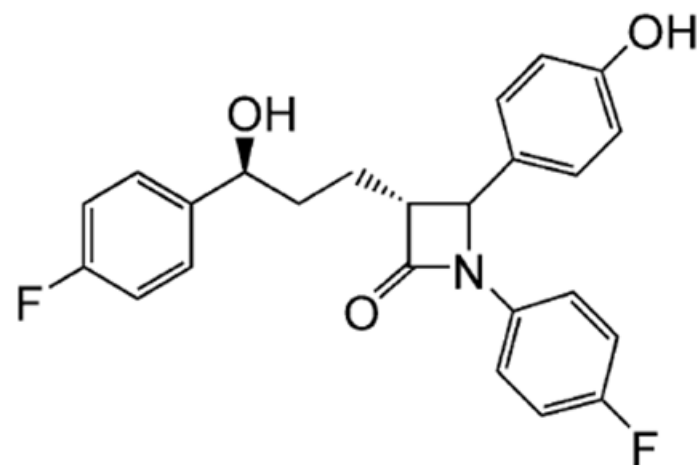
使用F原子改善代谢稳定性

- 亲脂性的化合物在肝脏中容易被P450酶系氧化代谢，使得口服生物利用度很低。
- 两种策略：1、提高药物分子的极性。2、使用F原子阻断氧化的位点。利用F原子的小体积的特点，希望不影响药物分子对靶点的亲和性。



SCH 48461

ED_{50} (hamster) = 2.2 mg kg⁻¹

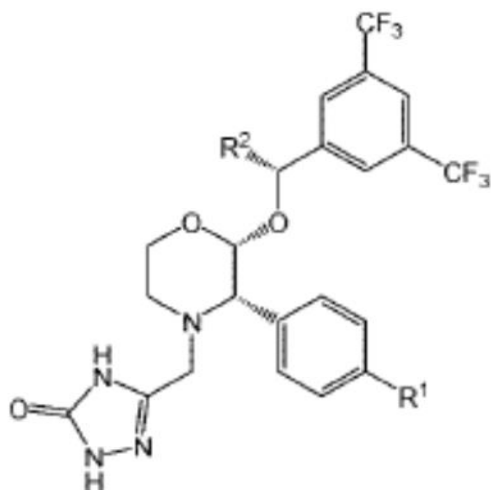


Ezetimib (SCH 58235,
oral cholesterol absorption inhibitor)
 ED_{50} (hamster) = 0.04 mg kg⁻¹

使用F原子阻断两个易于被氧化的苯环的4位，使得苯环不易被氧化成酚。再经过进一步的结构改造，得到SCH58235（依替米贝），FDA于2004年批准作为降血脂药物上市。

改善药物作用时间

Table 8. Fluorine Substitution Improves in Vivo Potency of NK-1 Antagonists^a



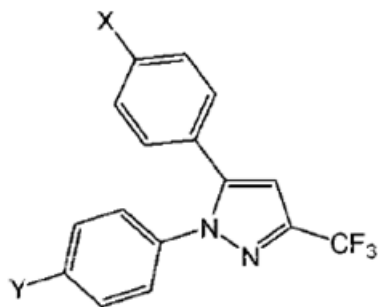
对R1和R2分别进行F取代和甲基取代，可以提高代谢稳定性。化合物39和40在给药24小时后，作用强度是38的两倍。

将两个改造结果结合起来，化合物41（阿瑞吡坦）作为化疗止吐药物由Merck开发上市。

compd	R ¹	R ²	NK-1 IC ₅₀ (nM) ^a	SYVAL ^b ID ₉₀ at 24 h (mg/kg po)	NK-1 agonist-induced foot-tapping ^c ID ₅₀ at 24 h (mg/kg iv)
38	H	H	0.09	5.4	2.88
39	F	H	0.07	2.3	1.24
40	H	CH ₃	0.09	2.3	1.11
41	F	CH ₃	0.09	1.8	0.33

减少药物半衰期

Table 14. Plasma Half-Lives of COX-2 Inhibitors Related to Celecoxib^a



compd	X	Y	rat plasma half-life $t_{1/2}$ (h)
68	F	CH ₃ SO ₂	221
69	Cl	H ₂ NSO ₂	117
70	CH ₃	H ₂ NSO ₂	3.5

^a Reference 80.

在COX-2抑制剂的研究过程中，化合物**68**有过长的半衰期，将F原子用Cl或者甲基取代，缩短了药物的半衰期。

F取代对药效的影响

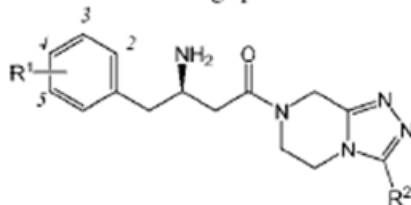
F取代对蛋白-配体的亲和力有着显著的影响。

F取代一般会增加对蛋白的亲和力，主要是由于F取代引起的亲脂性增加而产生的，是一种非特异性的增加，会有H F Cl Br取代的亲和力的逐级增加。

也有可能是F取代的亲和力最强。1、亲和力增加是由于F原子引起的特异性的极性的相互作用。2、蛋白质的结合位点的空间限制。

F取代增强药效

Table 9. Effect of Fluorine Substitution on DPP-4 Inhibitors Related to Sitagliptin^a



compd	R ¹	R ²	DPP-4 IC ₅₀ (nM)	rat pharmacokinetics ^b			
				Cl _p ((mL/min)/kg)	T _{1/2} (h)	C _{max} (μM)	F (%)
42	3,4-F ₂	CF ₃	128	51	1.8	0.14	44
43	2,5-F	CF ₃	27	43	1.6	0.19	51
44	2,4,5-F ₃	CF ₃	18	60	1.7	0.33	76
45	2,3,5-F ₃	CF ₃	805				
46	2,3,6-F ₃	CF ₃	151				
47	2,4,6-F ₃	CF ₃	87				
48	2,4,5-F ₃	H	68	40	1.0	0.03	3
49	2,4,5-F ₃	C ₂ H ₅	37	70	1.7	nd	2
50	2,4,5-F ₃	C ₂ F ₅	71	58	2.3	0.16	61

^a References 60–62. ^b Cl_p = rate of compound clearance from plasma; T_{1/2} = half-life of compound circulating in plasma; C_{max} = maximum concentration of compound achieved after an oral dose of 2 mg/kg; F = oral bioavailability.

43的作用强度是42的5倍，在4位增加一个F原子，得到44，化合物44的作用强度适度的增加，42-44有相近的清除速率、半衰期和最大血药浓度，但是44的口服生物利用度大幅增加。45-50的活性均一般。所以44作为第一个上市的DPP4抑制剂，用于治疗II型糖尿病。

在48和49中，由于是未取代的，或者是烷基取代，口服生物利用度都很差。

消除活性代谢中间体，减少蛋白的共价结合

- 药物会引起特异性过敏反应。这个问题很难预测，而且会引起很严重的后过。
- 引起特异性过敏反应的原因是药物被氧化代谢，形成活性中间体，与蛋白质共价结合，引起免疫应答。
- 使用F原子取代，可以在一定程度上消除与蛋白的共价结合。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/438031005072006134>