



上海中醫藥大學

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

卤键在药物研发中的应用

汇报人：廖琦（博士三年级）

日 期：2022年05月09日



汇报内容

CONTENTS

1

互动种类介绍

2

卤键初探

2.1 σ -hole

2.2 卤键形成种类介绍

3

卤键的参数特征及能量分解

3.1 卤键的参数特征

3.2 卤键的能量分解

3.3 卤键强度调节

3

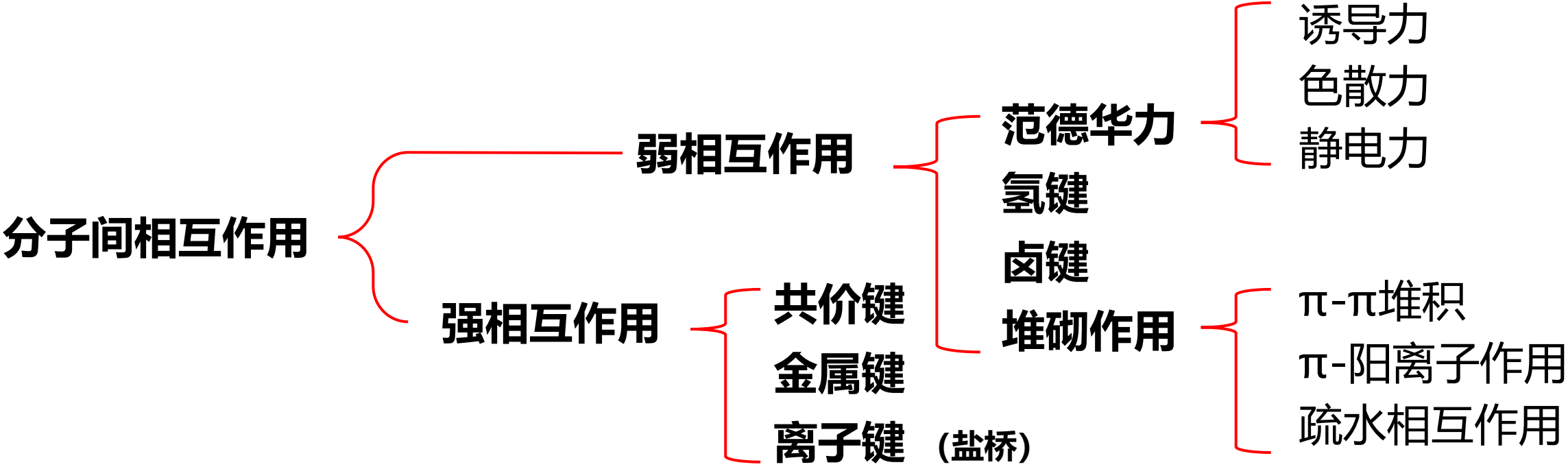
药物研发中的卤键应用

4

总结



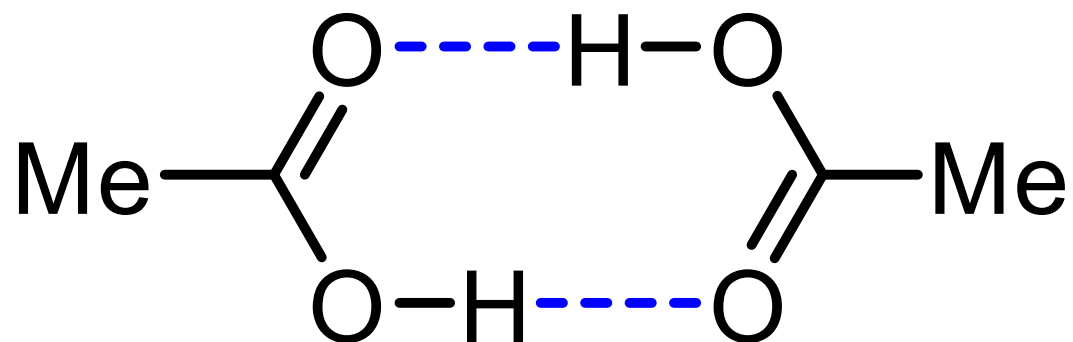
1. 互作种类介绍





氢键

定义：与N, O, F等强电负性元素相连的氢与富电子基团所形成的吸引作用。一般形式为 $D-H \cdots Y$ ，是弱相互作用（比范德华力稍强）。具有饱和性和方向性。



- 典型氢键——Y为N, O, F
- 非典型的氢键——Y为C、S、P、Cl、Br、I

注：D表示电子供体，即Lewis base



1. 互作种类介绍

SAPT能量分解法考察典型氢键结合能贡献组成

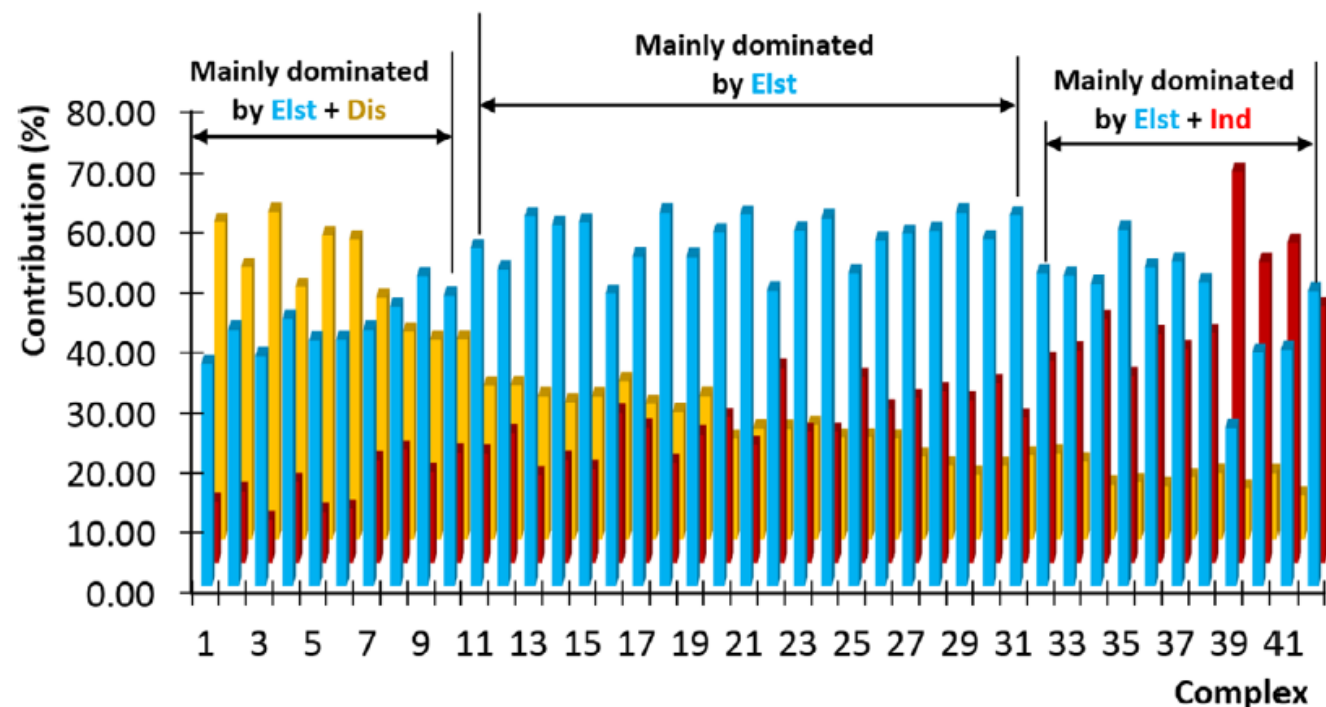
Table 1. BE of the studied complexes computed at the CCSD(T)/jul-cc-pVTZ level with half counterpoise correction (indicated as BE-1) as well as SAPT2 + (3) δ MP2/aug-cc-pVTZ level (indicated as BE-2)

Complex	Structure	BE-1	BE-2	Complex	Structure	BE-1	BE-2
1	H ₃ CH...NCH	-0.60	-0.56	22	FH...SH ₂	-5.06	-5.13
2	H ₃ CH...OH ₂	-0.62	-0.61	23	N ₃ H...OH ₂	-5.43	-5.56
3	MeCCH...OC	-0.68	-0.64	24	HOH...NH ₃	-6.41	-6.47
4	H ₃ CH...NH ₃	-0.71	-0.69	25	FH...N ₃ H	-7.09	-7.98
5	HCCH...OC	-0.73	-0.70	26	N ₃ H...NH ₃	-7.54	-7.73
6	FCCH...OC	-0.78	-0.73	27	FH...OH ₂	-8.89	-9.10
7	HOH...OC	-0.97	-0.98	28	FH...NH ₃	-13.36	-13.65
8	HS...SH ₂	-1.51	-1.57	29	[H ₂ SH...FH] ⁺	-11.27	-11.62
9	HCCH...SH ₂	-1.54	-1.54	30	[H ₃ NH...FH] ⁺	-12.24	-12.49
10	HS...N ₃ H	-2.10	-2.42	31	[HOH...SH] ⁻	-15.14	-15.36
11	HS...OH ₂	-2.58	-2.66	32	[H ₂ NH...OH] ⁻	-16.94	-17.18
12	HOH...SH ₂	-2.78	-2.82	33	[H ₂ NH...F] ⁻	-17.34	-17.74
13	HCCH...OH ₂	-2.83	-2.85	34	[H ₂ OH...FH] ⁺	-19.29	-19.68
14	N ₃ H...FH	-2.94	-2.97	35	[H ₃ NH...OH ₂] ⁺	-20.91	-21.25
15	H ₂ NH...NH ₃	-3.03	-3.02	36	[H ₃ NH...NH ₃] ⁺	-31.46	-31.73
16	N ₃ H...SH ₂	-3.16	-3.29	37	[HOH...F] ⁻	-31.67	-33.05
17	HS...NH ₃	-3.34	-3.43	38	[HOH...OH] ⁻	-37.17	-39.12
18	HCCH...NH ₃	-3.56	-3.57	39	[H ₂ OH...SH ₂] ⁺	-37.73	-37.83
19	HOH...N ₃ H	-3.73	-4.09	40	[Cl...H...Cl] ⁻	-42.70	-43.98
20	FH...FH	-4.52	-4.56	41	[H ₂ O...H...OH ₂] ⁺	-52.74	-53.86
21	HOH...OH ₂	-4.93	-4.96	42	[F...H...F] ⁻	-65.47	-69.38

Values are given in kcal/mol.

1. 互作种类介绍

Complex	Structure	BE-1	BE-2
1	$\text{H}_3\text{CH}\cdots\text{NCH}$	-0.60	-0.56
21	$\text{HOH}\cdots\text{OH}_2$	-4.93	-4.96
42	$[\text{F}\cdots\text{H}\cdots\text{F}]^-$	-65.47	-69.38



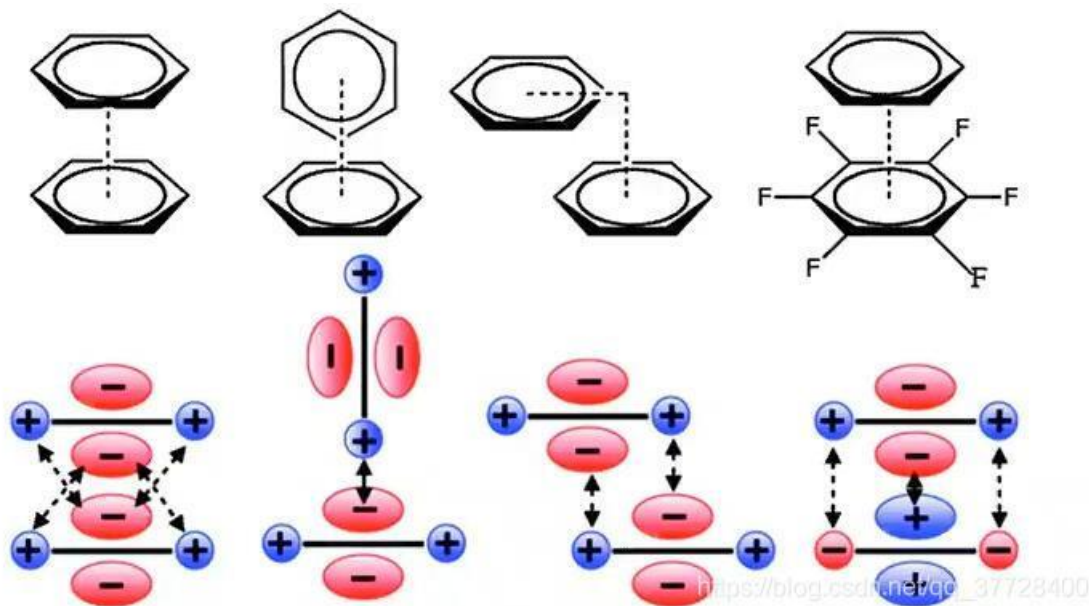
静电作用(Elst)、色散作用(Dis)、诱导作用(Ind)、交换互斥(Rep)
其中前三项对于氢键的形成起到正贡献



1. 互作种类介绍

π - π 堆积

定义： π - π 堆积是芳香化合物的一种特殊空间排布，指一种常常发生在芳香环之间的弱相互作用，通常存在于相对富电子和缺电子的两个分子之间，是一种与氢键同样重要的非共价键相互作用。



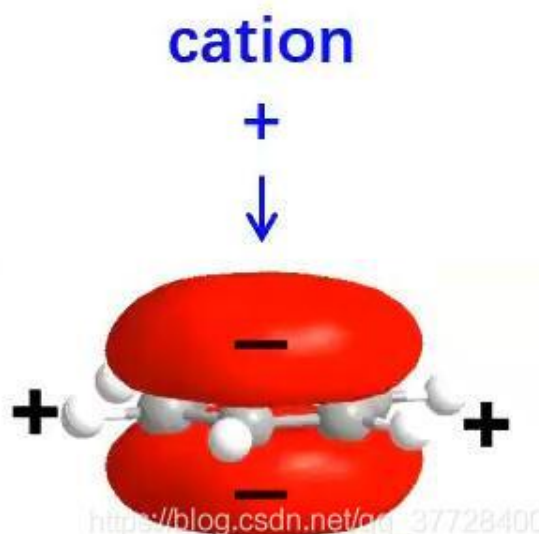
注：堆积对象不局限在芳环中，对其他共轭体系也适用。如胍基、酰胺、碳碳双键等。



1. 互作种类介绍

π -阳离子堆积

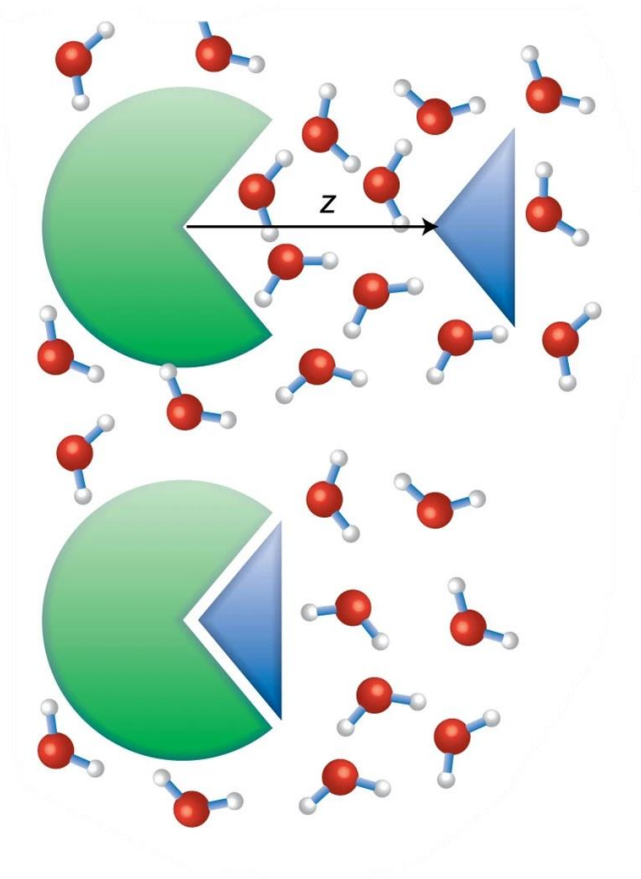
定义：共轭体系与阳离子之间的相互作用。





疏水作用

定义：疏水基团彼此靠近聚集以避开水的现象称为疏水相互作用。相互作用双方结合过程中去溶剂化释放结合水引起的熵增，所带来的自由能的变化。

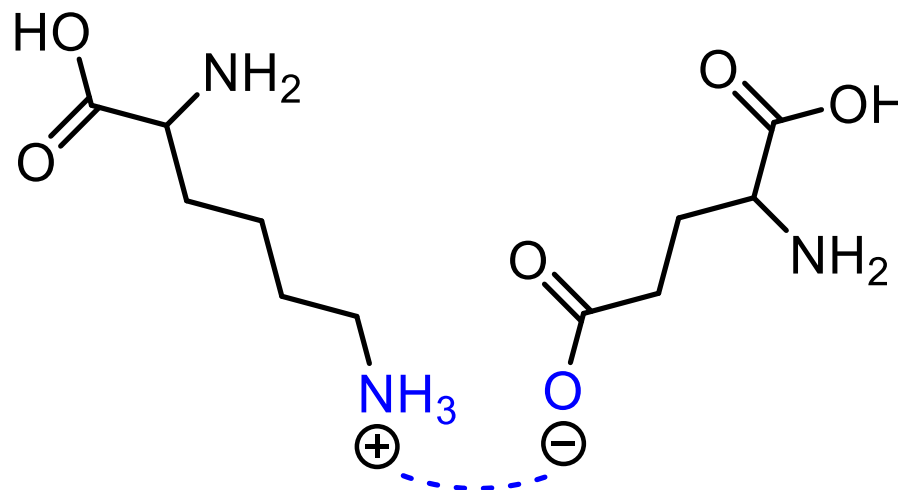




1. 互作种类介绍

盐桥

定义：带异种电荷基团之间的吸引作用，也可视为离子键。



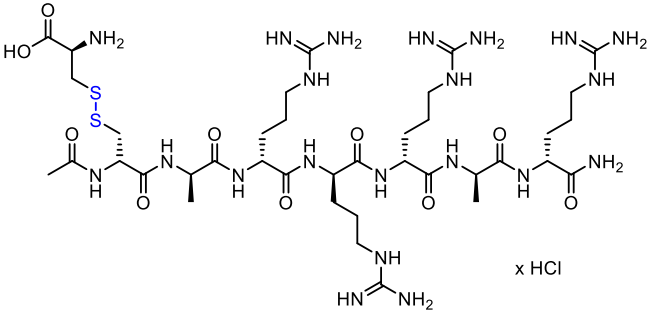
eg：赖氨酸与谷氨酸形成盐桥



1. 互作种类介绍

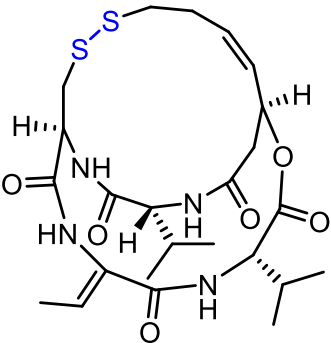
二硫键

定义：二硫键是两个不同半胱氨酸残基的巯基的化学键。二硫键是比较稳定的共价键，在蛋白质分子中，起着稳定肽链空间结构的作用。典型的二硫键键离解能为60 kcal/mol (251 kJ/mol)，在许多分子中二硫键往往是“弱键”。



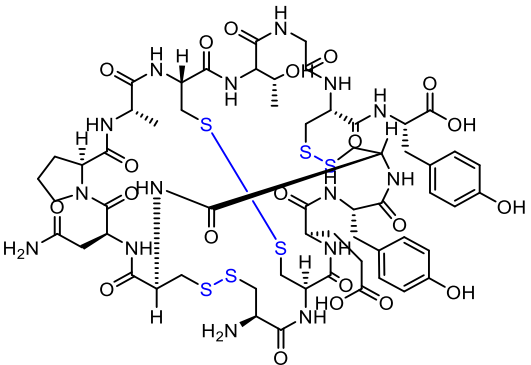
Etelcalcetide Hydrochloride (盐酸维拉卡肽)

研发阶段	上市
靶点	CaSR
适应症	继发性甲状旁腺机能亢进
研发公司	安进，小野制药



Romidepsin (罗米地辛)

研发阶段	上市
靶点	HDAC
适应症	皮肤T细胞淋巴瘤，外周T细胞淋巴瘤
研发公司	新基



Linaclotide (利那洛肽)

研发阶段	上市
靶点	NPR3
适应症	慢性便秘，便秘型肠易激综合征
研发公司	Ironwood, Almirall



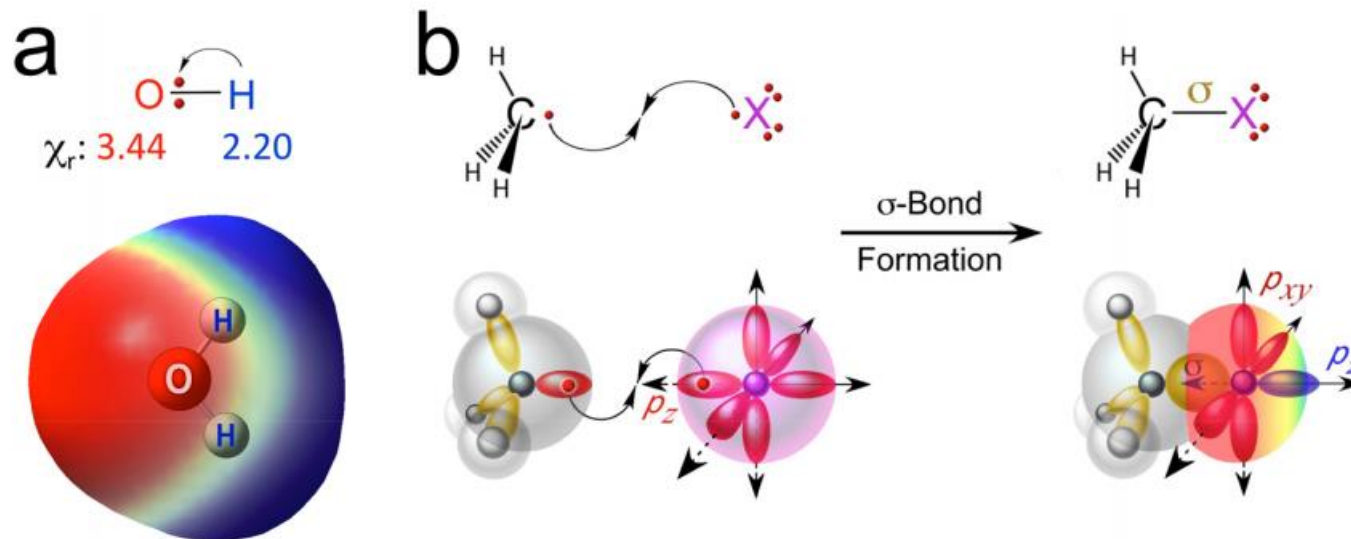
1. 互作种类介绍

卤键

定义：卤键是由卤原子（路易斯酸）与中性的或者带负电的路易斯碱之间形成的非共价相互作用，是一种类似氢键的分子间弱相互作用。

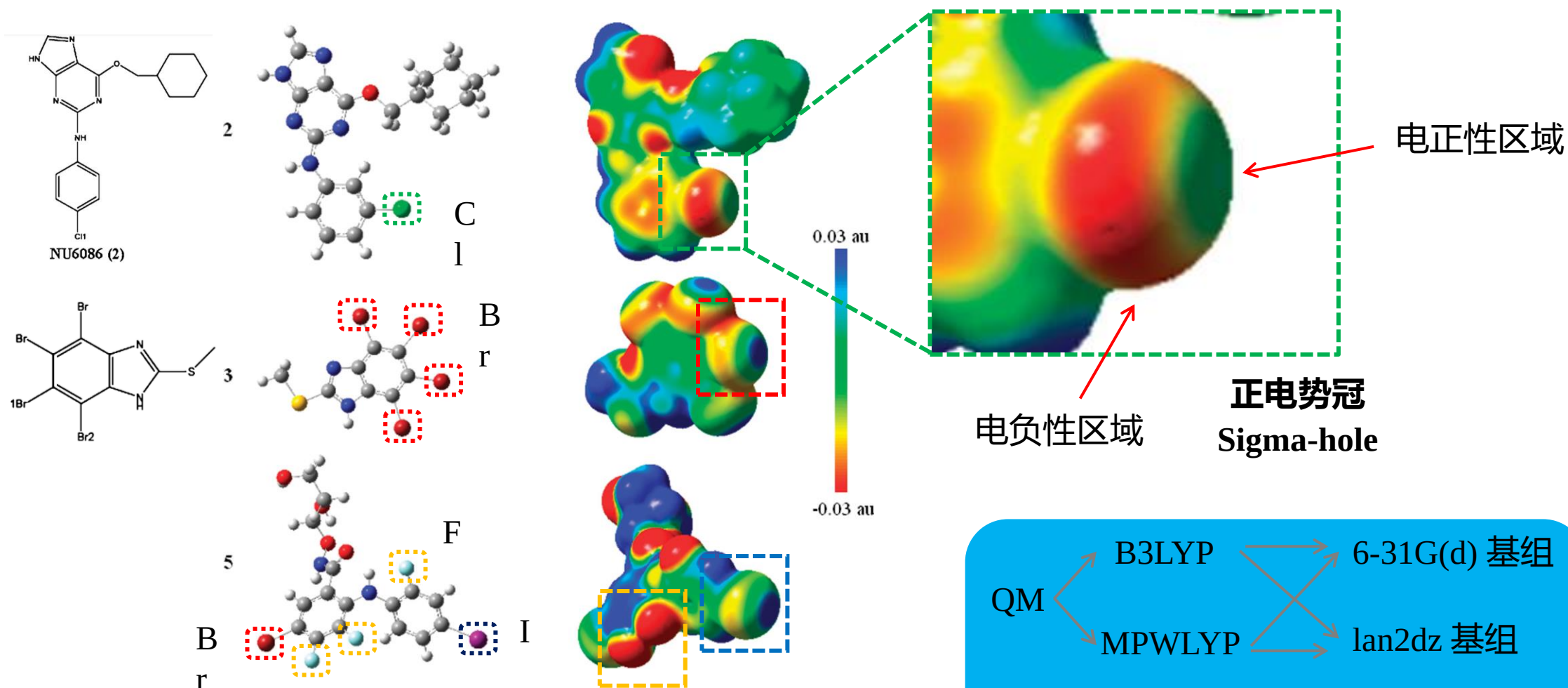
氢键：D—H·····Y

卤键：D—X·····Y



传统卤原子的“双亲性”：卤原子一方面在沿着 σ 键轴方向显示出亲电性，另一方面在垂直于该键轴方向却显示出亲核性。

2.1 σ -hole



注：分子电子密度表面的静电势 (0.02 e au^{-3})。静电势在 -0.03 (红色) 到 0.03 (蓝色) au 之间变化

QM $\begin{cases} \text{B3LYP} \\ \text{MPWLYP} \end{cases} \begin{cases} \text{6-31G(d) 基组} \\ \text{lan2dz 基组} \end{cases}$

MM $\rightarrow$ AMBER parm96力场 + TIP3P+RESP

2.1 σ -hole

Science

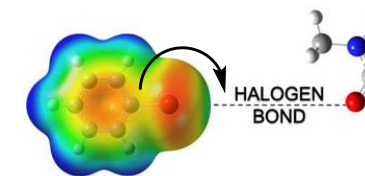
RESEARCH ARTICLE | SPECTROSCOPY



Real-space imaging of anisotropic charge of σ -hole by means of Kelvin probe force microscopy

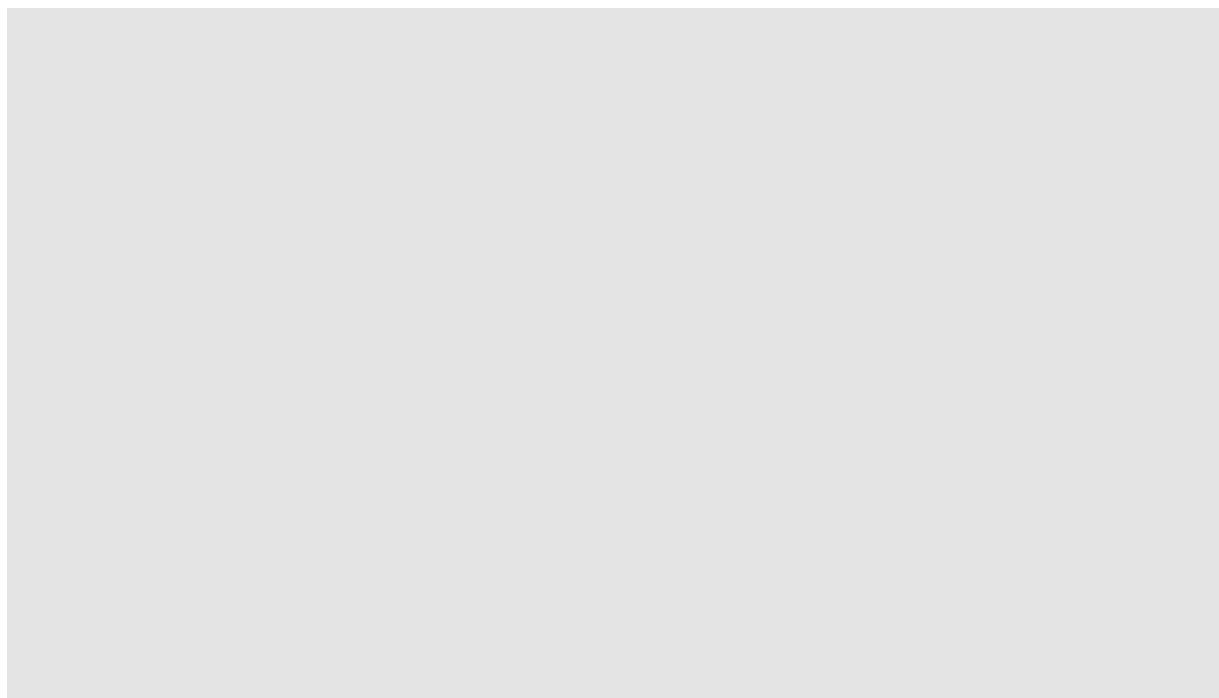
B. MALLADA , A. GALLARDO , M. LAMANEC , B. DE LA TORRE , V. ŠPIRKO , P. HOBZA , AND P. JELINEK

SCIENCE • 11 Nov 2021 • Vol 374, Issue 6569 • pp. 863–867 • DOI: 10.1126/science.abk1479



使用单个氙
(Xe) 原子官能
团化的开尔文
探针显微镜首
次获得 σ -hole
照片

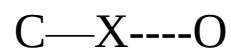
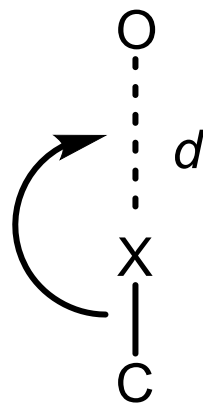
直观的展现出
卤素 σ -hole表
现的电子分布
的各向异性



Y–Ge/P/Se/X covalent σ -bond (Y = electron-rich group; Ge/P/Se/X = Groups IV–VII)

2.2 卤键形成种类介绍

考察6个含卤键的蛋白激酶

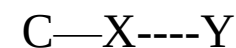
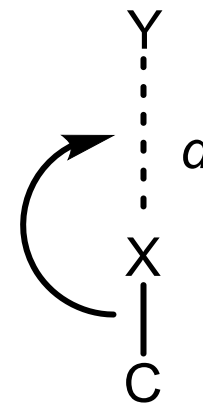


$\text{X} = \text{H}, \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$

与O互作强度: $\text{H} \approx \text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$

键角区间: $140 \sim 180^\circ$

考察240个含卤键的PDB

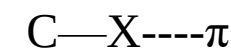
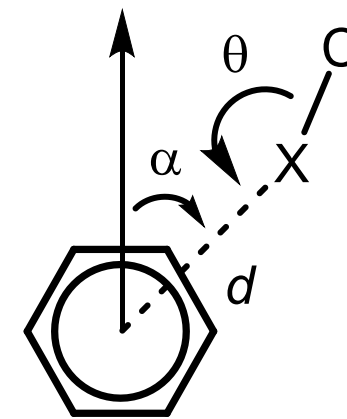


$\text{Y} = \text{O}, \text{N}, \text{S}, \text{H}$

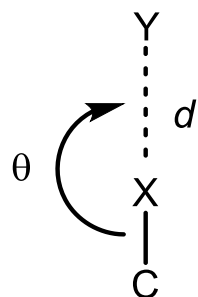
$\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$

卤键键能: $-0.5 \sim -3.5 \text{ kcal/mol}$

氢键键能: $-0.5 \sim -5 \text{ kcal/mol}$



3.1 卤键的参数特征



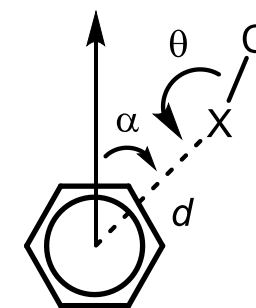
C—X····Y

Y = O, N, S

卤键种类	X···Y平均距离(Å)	范德华半径和(Å)	X···Y平均键角 (°)
C—Cl···O	3.04	3.27	158.5
C—Br···O	3.13	3.37	160.0
C—I···O	3.27	3.50	161.2
C—Cl···N	3.08	3.30	155.0
C—Br···N	3.12	3.40	158.0
C—I···N	3.19	3.53	155.8
C—Cl···S	3.36	3.55	153.5
C—Br···S	3.01	3.65	163.3
C—I···S	3.42	3.78	155.1

X···Y距离应小于范德华半径,
键角区间在140~180°

卤键种类	X···π平均距离(Å)	X···π距离上限(Å)	X···π平均键角 (θ)	X···π平均键角 (α)
C—Cl···π	3.85	4.2	161.5	30.2
C—Br···π	3.94	4.3	153.3	31.5
C—I···π	4.11	4.5	155.4	37.2



C—X····π

键角区间: $\theta > 120^\circ$, $\alpha < 60^\circ$

3.2 卤键的能量分解

计算卤素键合配合物的结合能

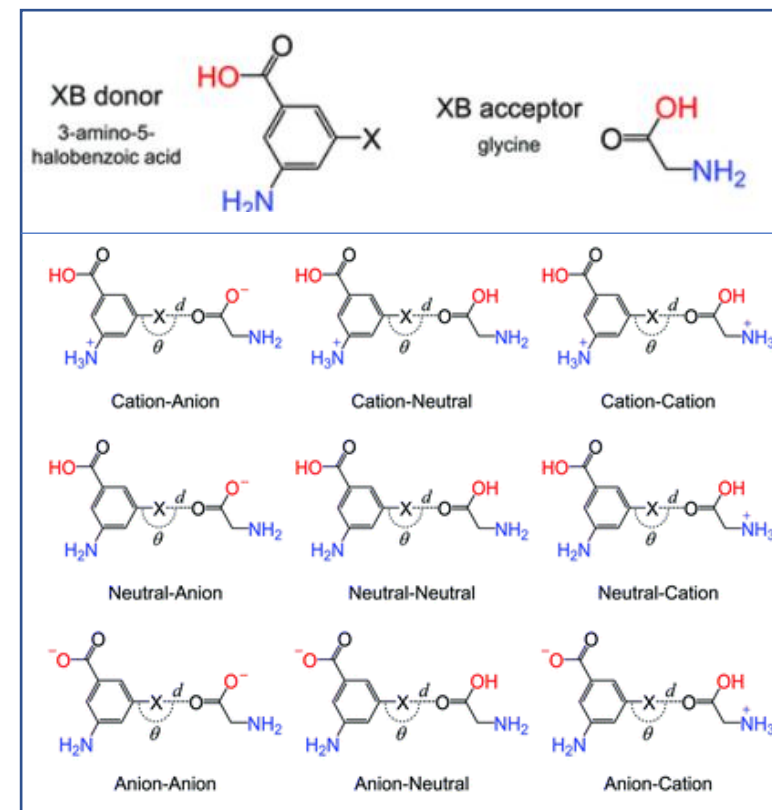
Environment	Cation-anion			Cation-neutral			Cation-cation		
	Cl	Br	I	Cl	Br	I	Cl	Br	I
Vacuum	-60.21 ^b	-65.28 ^b	-76.52	-6.72	-7.99	-10.23	28.38 ^c	27.89 ^c	27.09 ^c
TCM	-10.38 ^b	-12.51	-17.03	-1.80	-2.72	-4.25	4.49	3.86	2.84
DCE	-4.78	-6.52	-10.19	-1.14	-2.00	-3.37	1.66	1.02	0.12
Acetone	-2.65	-4.21	-7.40	-0.88	-1.69	-2.99	0.49	-0.11	-1.10
DMSO	-1.55	-3.01	-5.93	-0.74	-1.52	-2.79	-0.13	-0.73	-1.70
Water	-1.21	-2.62	-5.48	-0.70	-1.48	-2.72	-0.32	-0.92	-1.88

^a All values are in kcal mol⁻¹. ^b Results of constrained optimization. ²⁶ ^c Results of single-point energy calculations using the TCM-optimized geometries.

Environment	Neutral-anion			Neutral-neutral			Neutral-cation		
	Cl	Br	I	Cl	Br	I	Cl	Br	I
Vacuum	-4.59 ^b	-8.15	-15.39	-0.45 ^b	-1.24 ^b	-2.69	-2.46 ^c	-2.78 ^c	-2.90 ^c
TCM	0.25	-1.48	-4.85	-0.28	-0.91	-2.13	-0.85	-1.33	-2.01
DCE	0.20	-1.16	-3.83	-0.33	-0.93	-2.02	-0.64	-1.07	-1.83
Acetone	0.02	-1.19	-3.54	-0.37	-0.95	-1.99	-0.56	-1.00	-1.74
DMSO	-0.12	-1.24	-3.43	-0.40	-0.99	-1.99	-0.51	-0.94	-1.69
Water	-0.18	-1.26	-3.39	-0.41	-1.00	-1.98	-0.50	-0.92	-1.67

Environment	Anion-anion			Anion-neutral			Anion-cation		
	Cl	Br	I	Cl	Br	I	Cl	Br	I
Vacuum	37.69 ^c	36.36 ^c	31.07	3.94 ^c	3.16 ^c	1.63 ^b	-32.11 ^c	-32.23 ^c	-31.78 ^c
TCM	8.00	6.92	4.23	0.90 ^b	0.29 ^b	-0.77	-5.96 ^b	-6.32	-6.72
DCE	3.97	2.85	0.65	0.33	-0.24 ^b	-1.11	-2.86	-3.23	-3.77
Acetone	1.97	0.97	-1.00	0.02	-0.51	-1.37	-1.56	-1.93	-2.54
DMSO	0.82	-0.07	-1.91	-0.17	-0.67	-1.51	-0.89	-1.28	-1.87
Water	0.48	-0.40	-2.19	-0.24	-0.72	-1.54	-0.68	-1.07	-1.67

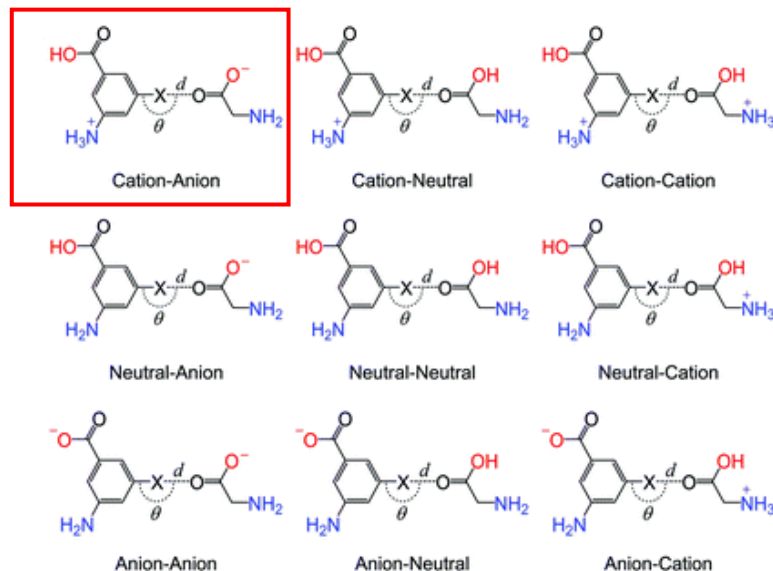
介电常数 H₂O:TCM = 78.36:4.71 (17:1)



➤ 最优结合?

➤ 卤键组成?

3.2 卤键的能量分解



Complex	Environment					
	Vacuum	TCM	DCE	Acetone	DMSO	Water
Br cation-anion	-16.98 ^b	-3.36	-2.51	-2.22	-2.10	-2.05
Br neutral-anion	-8.38	-2.12	-1.50	-1.34	-1.26	-1.24
Br anion-anion	-2.60 ^c	-1.19	-0.94	-0.87	-0.83	-0.82
Br cation-neutral	-3.82	-1.69	-1.48	-1.41	-1.37	-1.36
Br neutral-neutral	-1.47 ^b	-1.09	-1.01	-0.97	-0.96	-0.96
Br anion-neutral	-0.44 ^c	-0.81 ^b	-0.79 ^b	-0.77	-0.75	-0.74
Br cation-cation	-1.35 ^c	-1.36	-1.27	-1.21	-1.18	-1.17
Br neutral-cation	-1.89 ^c	-1.06	-0.94	-0.90	-0.87	-0.86
Br anion-cation	-2.78 ^c	-0.89	-0.79	-0.73	-0.72	-0.72

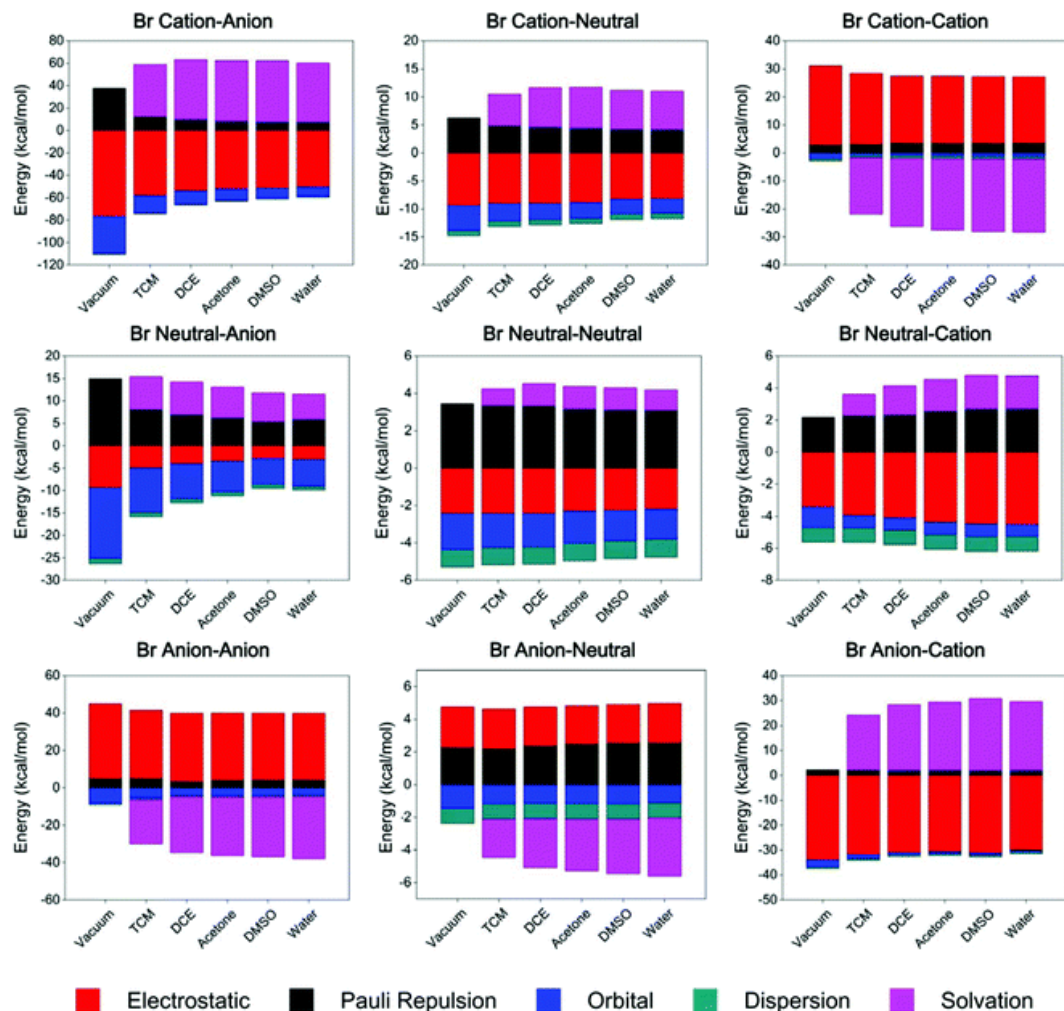
^a All values are in kcal mol⁻¹. ^b The complex geometry is obtained by constrained optimization.²⁶ ^c The complex geometry is the optimized structure in TCM.

优化后的净结合能（以溴取代为例）

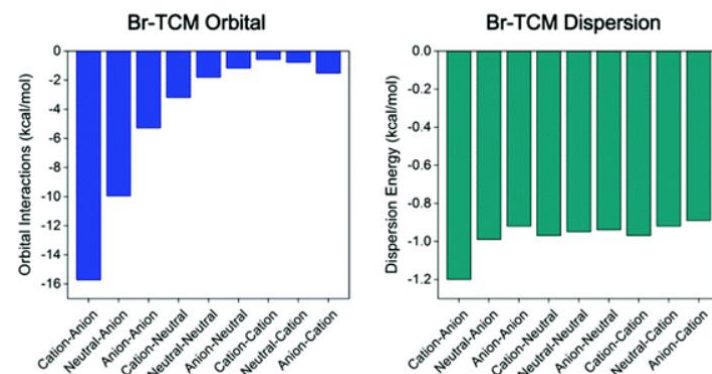
W. Zhu, et al. Phys. Chem. Chem. Phys. 2019, 21, 15106–15119. 18

3.2 卤键的能量分解

$$E_{\text{bind}} = E_{\text{elect}} + E_{\text{Pauli}} + E_{\text{orb}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{solv}}$$



Complex	Environment	E_{elect}^b	E_{Pauli}^c	E_{orb}^d	E_{disp}^e	E_{solv}^f	E_{bind}^g
Br Cation-Anion	TCM	-57.79	12.29	-15.72	-1.20	46.67	-15.75
Br Neutral-Anion	TCM	-4.90	8.07	-9.95	-0.99	7.35	-0.42
Br Anion-Anion	TCM	36.51	4.95	-5.29	-0.92	-23.83	11.42
Br Cation-Neutral	TCM	-8.99	4.78	-3.19	-0.97	5.70	-2.67
Br Neutral-Neutral	TCM	-2.42	3.36	-1.81	-0.95	0.88	-0.94
Br Anion-Neutral	TCM ^h	2.44	2.19	-1.18	-0.94	-2.34	0.17
Br Cation-Cation	TCM	25.32	3.05	-0.59	-0.97	-20.40	6.41
Br Neutral-Cation	TCM	-3.95	2.27	-0.78	-0.92	1.35	-2.03
Br Anion-Cation	TCM	-31.73	2.20	-1.53	-0.89	22.01	-9.94

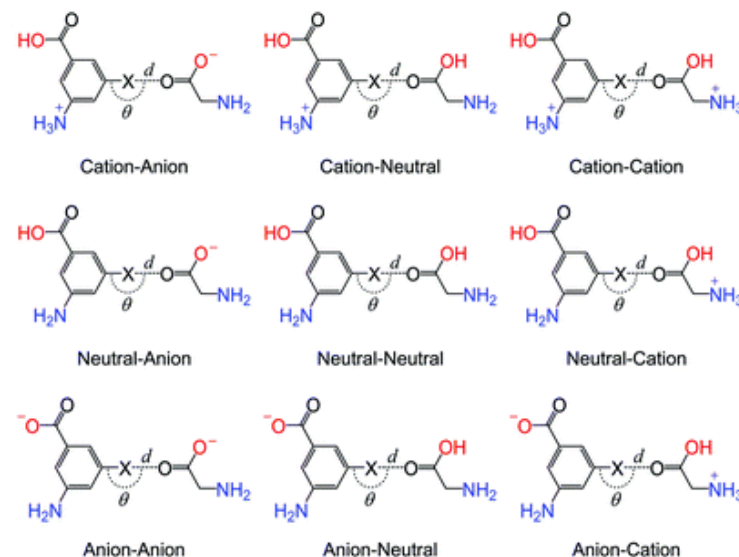


总结合能 (E_{bind}) 分解为静电 (E_{elect}), 泡利斥力 (E_{Pauli}), 轨道 (E_{orb}) 和色散 (E_{disp})。对于溶剂情况, 包括溶剂化能 (E_{solv})。

3.2 卤键的能量分解

$$E_{\text{bind}} = E_{\text{elect}} + E_{\text{orb}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{solv}}$$

■ Electrostatic ■ Orbital ■ Dispersion ■ Solvation



Complex	Environment					
	Vacuum	TCM	DCE	Acetone	DMSO	Water
Br cation-anion	-16.98 ^b	-3.36	-2.51	-2.22	-2.10	-2.05
Br neutral-anion	-8.38	-2.12	-1.50	-1.34	-1.26	-1.24
Br anion-anion	-2.60 ^c	-1.19	-0.94	-0.87	-0.83	-0.82
Br cation-neutral	-3.82	-1.69	-1.48	-1.41	-1.37	-1.36
Br neutral-neutral	-1.47 ^b	-1.09	-1.01	-0.97	-0.96	-0.96
Br anion-neutral	-0.44 ^c	-0.81 ^b	-0.79 ^b	-0.77	-0.75	-0.74
Br cation-cation	-1.35 ^c	-1.36	-1.27	-1.21	-1.18	-1.17
Br neutral-cation	-1.89 ^c	-1.06	-0.94	-0.90	-0.87	-0.86
Br anion-cation	-2.78 ^c	-0.89	-0.79	-0.73	-0.72	-0.72

^a All values are in kcal mol⁻¹. ^b The complex geometry is obtained by constrained optimization. ²⁶ ^c The complex geometry is the optimized structure in TCM.

优化后的净结合能（以溴取代为例）及卤键组成

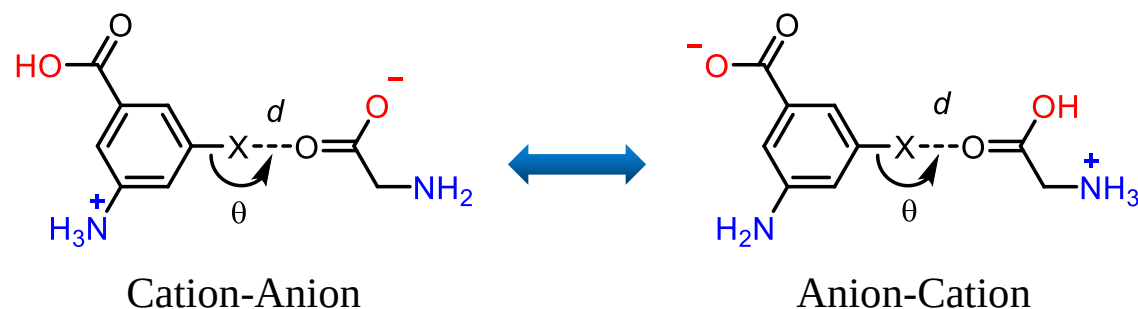
W. Zhu, et al. Phys. Chem. Chem. Phys.

2019, 21, 15106–15119.

1. 改变卤原子种类

卤键供体能力以 $I > Br > Cl > F$ 顺序变化

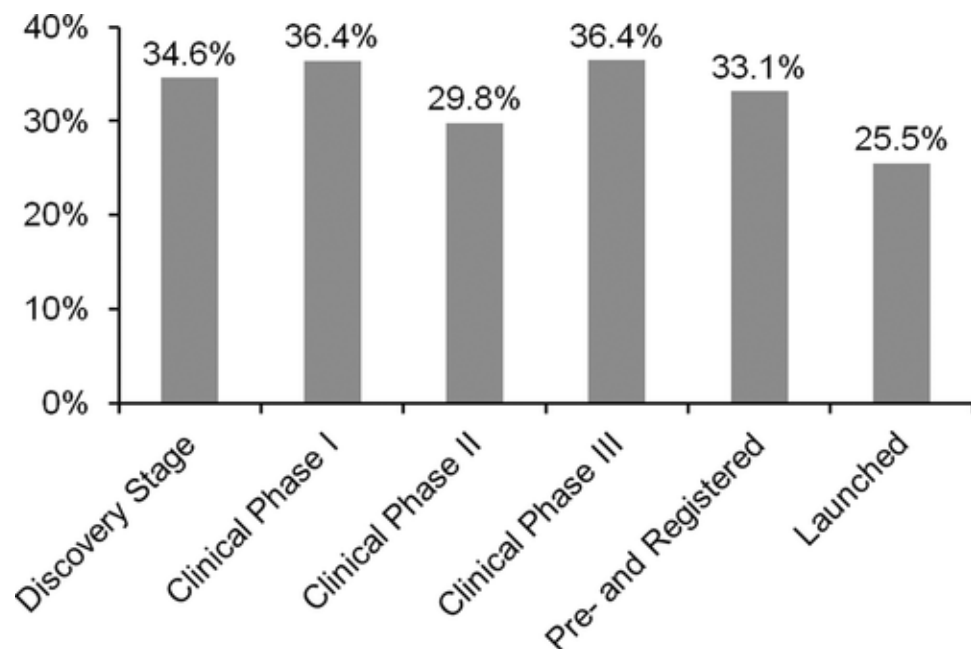
2. 改变卤原子周围取代基电性



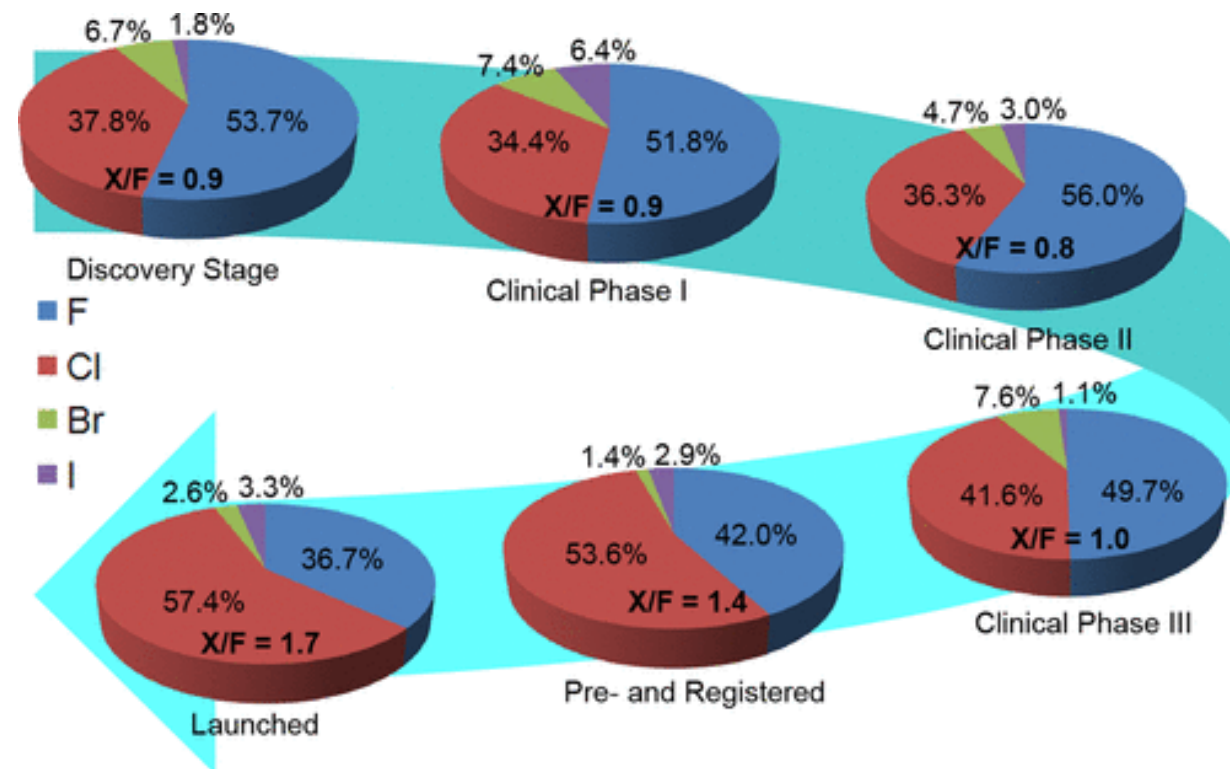
3. 改变C-X键杂化成分

$C(sp)-X > C(sp^2)-X > C(sp^3)-X$

4. 药物发现中的卤键应用

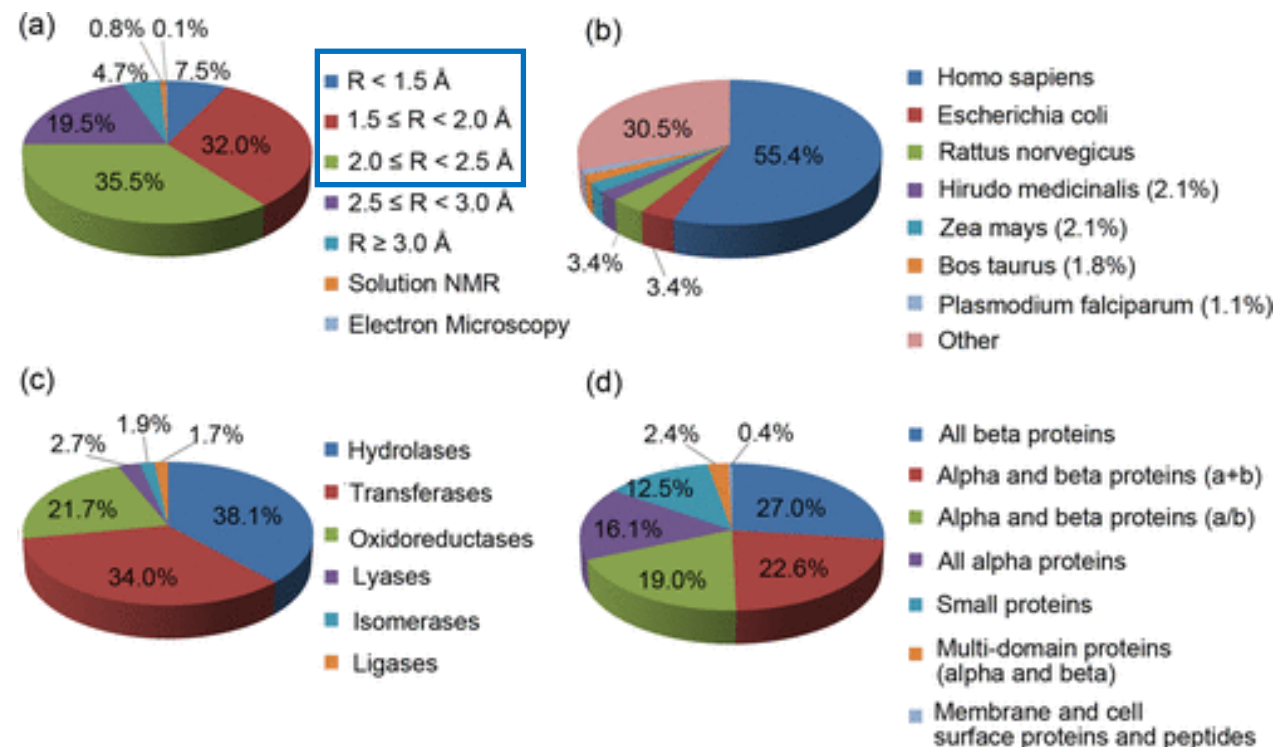
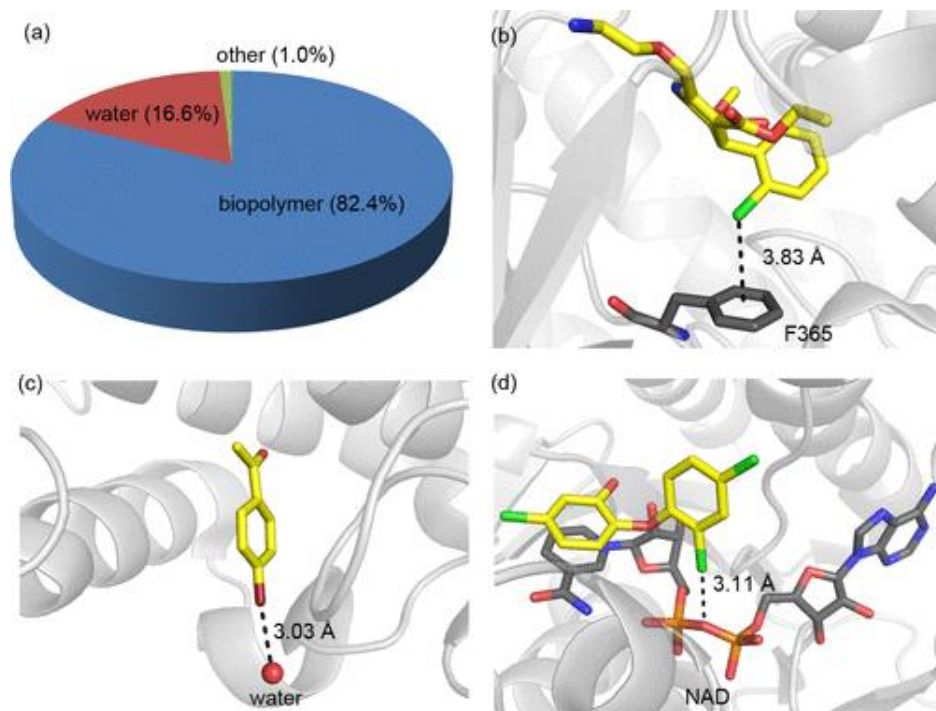


药物发现和开发中有机卤素的百分比



药物发现和开发过程中不同阶段的重卤素与氟的比例

4. 药物发现中的卤键应用——蛋白共晶中卤键的统计

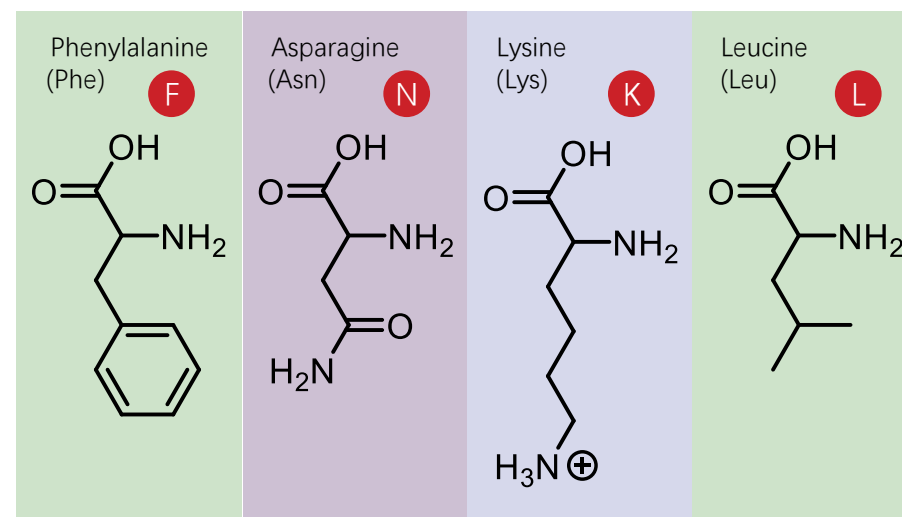
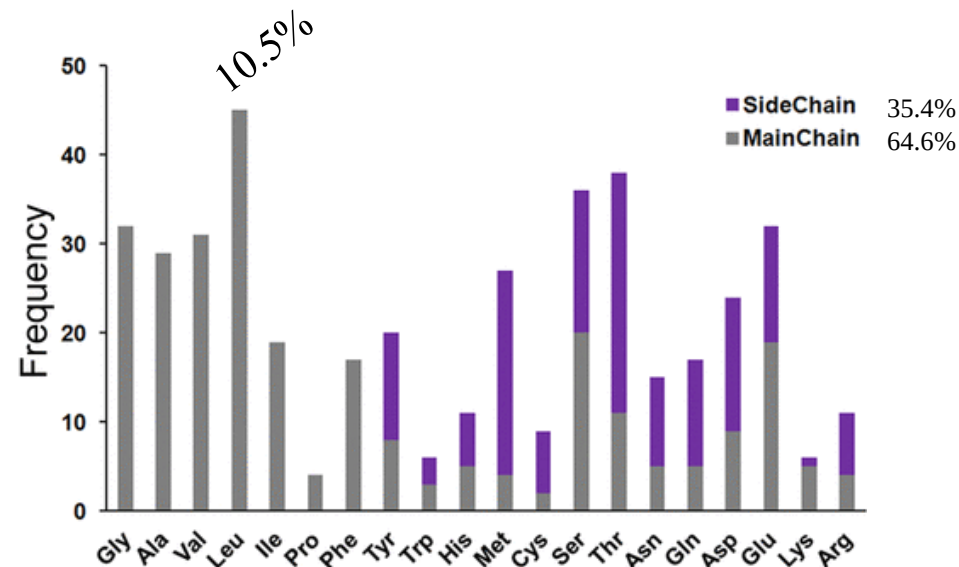
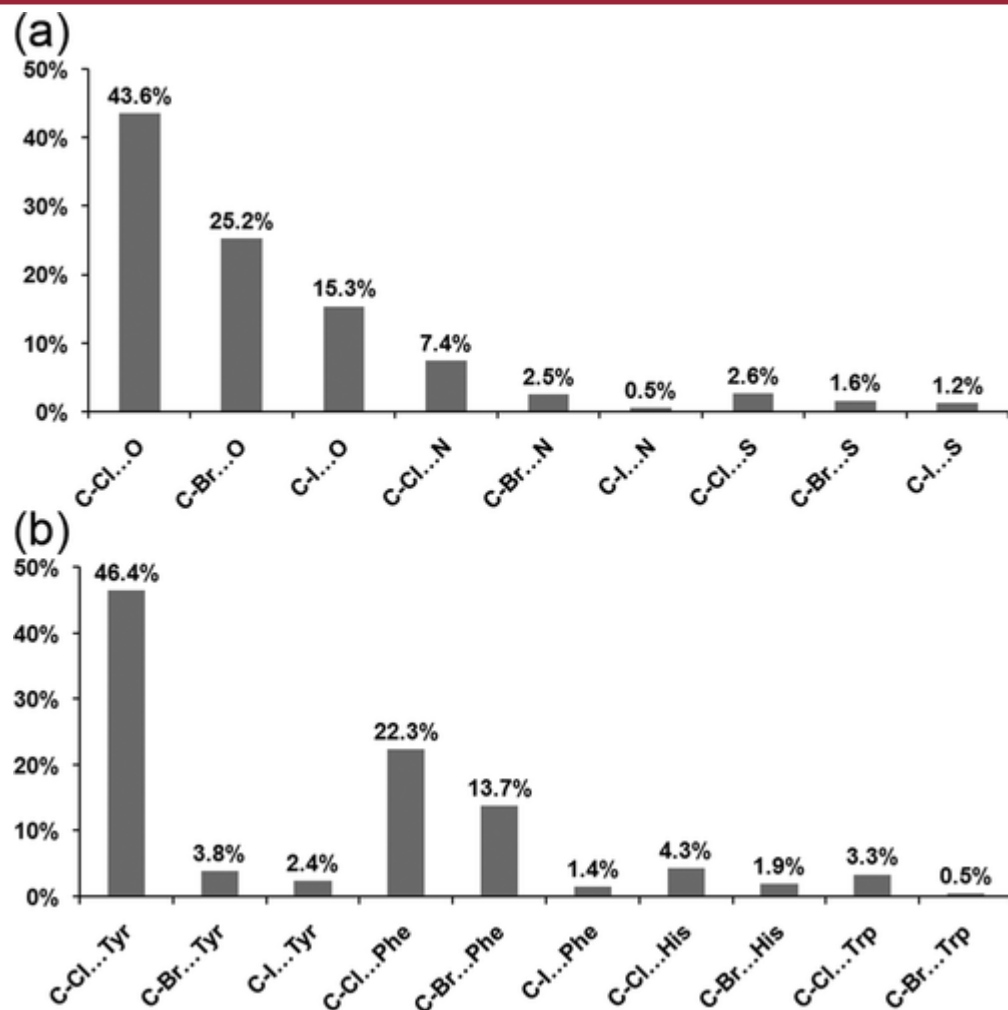


重有机卤素与生物聚合物/水/其他分子之间形成的卤素键。(a) PDB中三种XB受体的百分比组成。(b) 重有机卤素和生物聚合物（兔细胞色素 P450 2B4）。(c) 水。(d) 和辅因子之间形成的卤素键。

PDB 中有机卤素与 ADME/T 相关蛋白之间的卤键。(a) 由不同实验方法确定的含有卤素键的结构, R代表分辨率; (b)不同生物体中的卤素键: (c)可以形成卤素键的蛋白质根据酶分类; (d)蛋白质结构分类进行分类。

卤素药物与生物体ADME/T的潜在关联

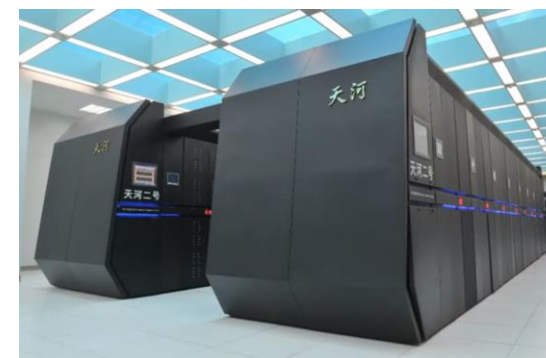
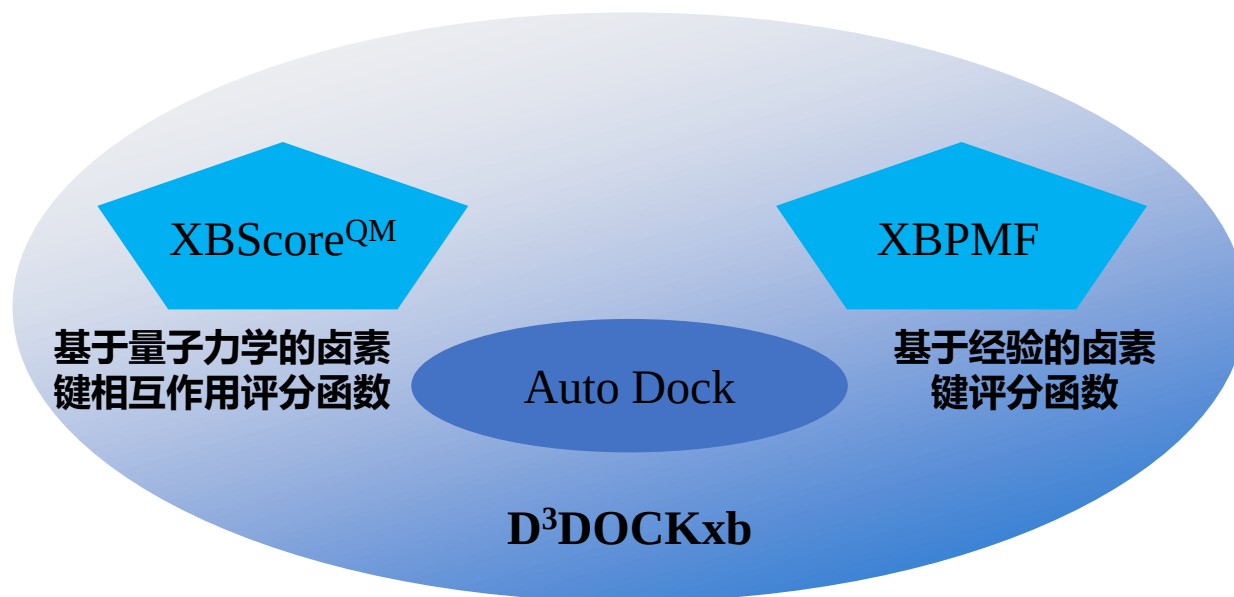
4. 药物发现中的卤键应用——蛋白共晶中卤键的统计



PDB 中的卤素键。(a) C-X...Y 卤素键种类。
(b) C-X... π 卤素键种类。

4. 药物发现中的卤键应用——含卤老药的再发掘

虚筛手段的强化



天河二号

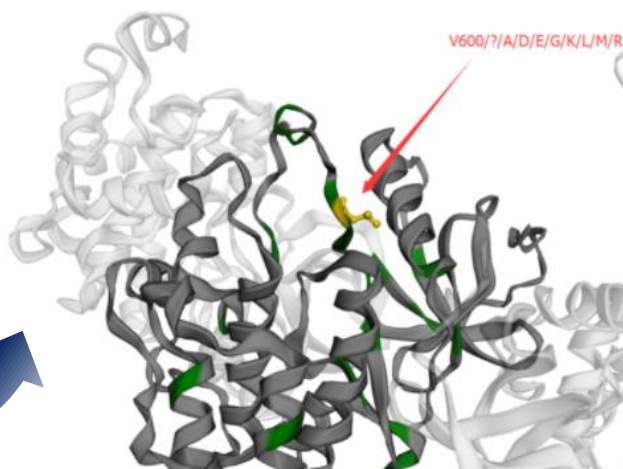
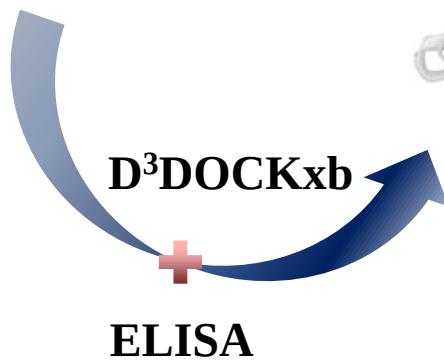
D³DOCKxb: 向 Auto Dock 添加两个精确的评分函数来研究卤素键在药物发现中的影响。

可24h完成4200万分子
对于单靶点的虚筛

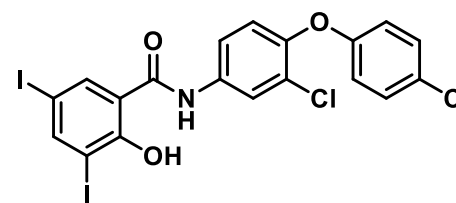
4. 药物发现中的卤键应用——含卤老药的再发掘



有机卤素药物
1,634种

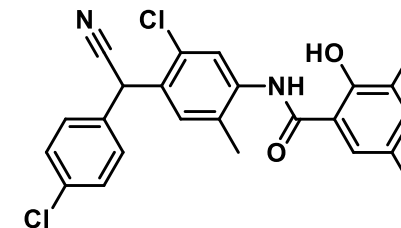


B-Raf 蛋白激酶
(癌症治疗靶点)



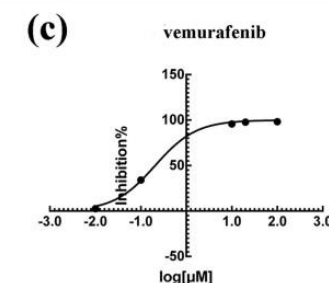
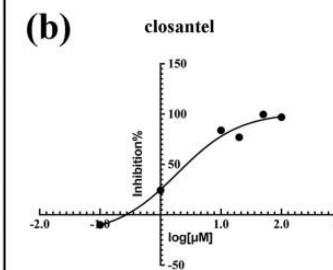
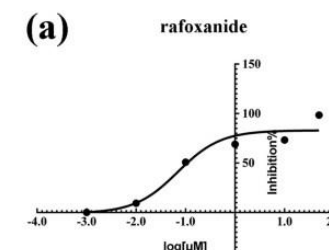
Rafoxanide (碘醚柳胺)

原用途 动物用抗肝片
吸虫



Closantel (氯氰碘柳胺)

原用途 动物用广谱驱
虫药



(d)

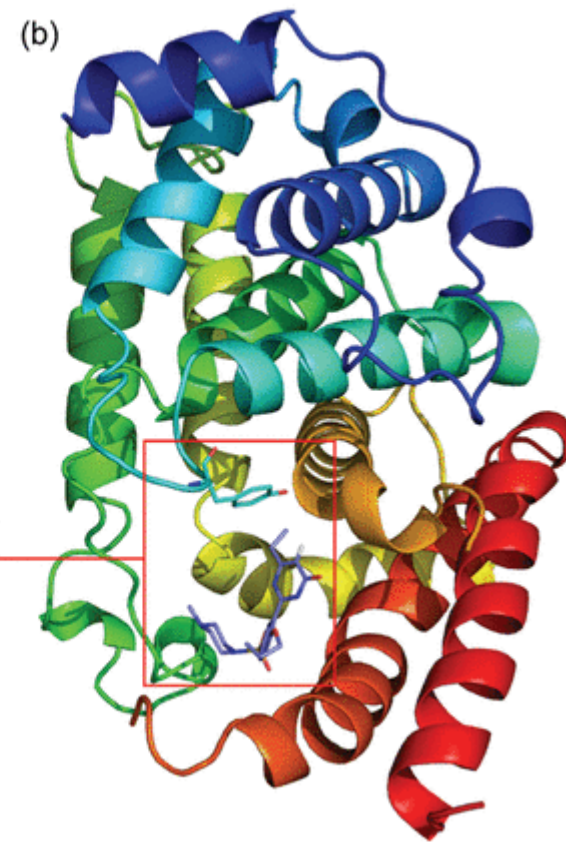
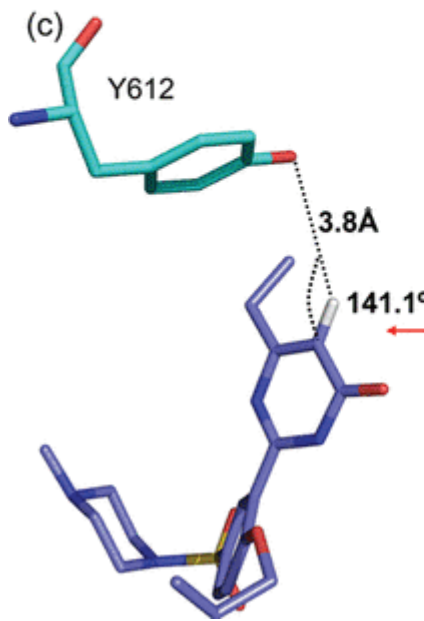
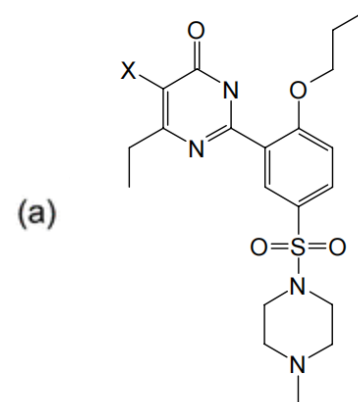
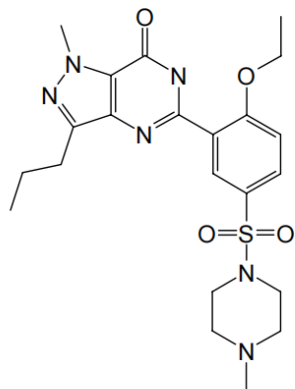
Compound Name	IC ₅₀ (μM)
rafoxanide	0.07
closantel	1.90
vemurafenib	0.17

4. 药物发现中的卤键应用——含卤老药的再发掘

PDB ID	Compound Name	Docking Software	Halogen Bond Number	Halogen Bond Donors	Halogen Bond Acceptors	Halogen Bond Geometrical Parameters (Å/°)
1UWJ	rafoxanide	D ³ DOCKxb	2	I	H574	3.36/144.7
				Cl	C532	3.22/169.1
		AutoDock	0	—	—	—
		Glide	0	—	—	—
	closantel	D ³ DOCKxb	2	I	S602	3.28/160.3
				I	L514	3.35/144.4
		AutoDock	0	—	—	—
		Glide	0	—	—	—
3C4C	rafoxanide	D ³ DOCKxb	2	Cl	T508	3.11/161.9
				Cl	I527	3.16/175.8
		AutoDock	1	Cl	T508	2.90/157.1
		Glide	1	I	C532	2.87/173.8
	closantel	D ³ DOCKxb	0	—	—	—
		AutoDock	0	—	—	—
		Glide	1	I	A481	3.14/158.7

结合单点突变实验，证明D³DOCKxb具有最高预测精度

4. 药物发现中的卤键应用——分子设计中引入卤键



PDB ID: 2H42

Sildenafil (西地那非)	
研发阶段	上市
靶点	PDE5
适应症	男性生殖功能障碍，肺动脉高压
研发公司	辉瑞

4. 药物发现中的卤键应用——分子设计中引入卤键

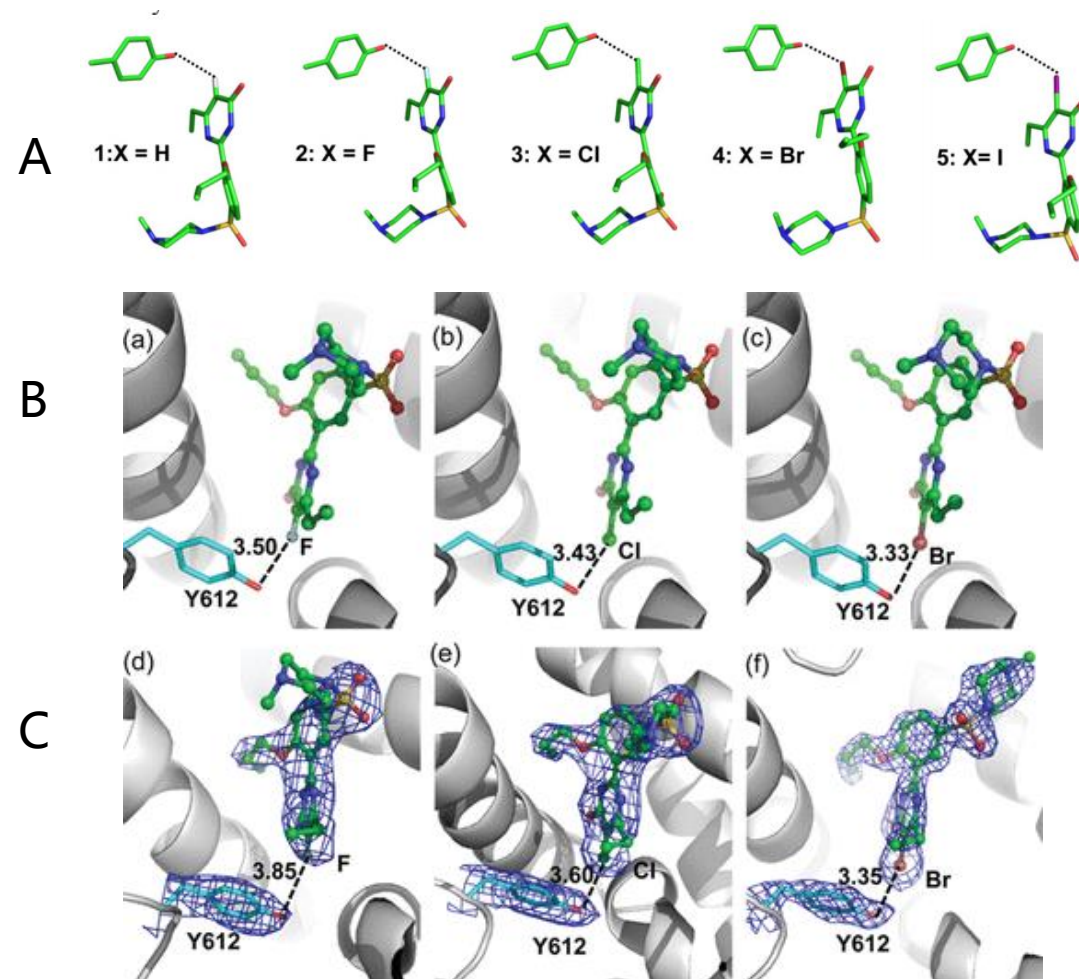
Table S1. Geometrical and energetic data of the interactions between the inhibitors and Y612 from the docking results.

Compound	X	$d(X\cdots O)$, Å	$\angle(C-X\cdots O)$, deg	docking energy, Kcal/mol
1	H	3.8	141.1	-16.55
2	F	3.6	141.8	-16.92
3	Cl	3.3	138.1	-17.29
4	Br	3.1	140.6	-17.06
5	I	3.2	142.2	-17.52

卤素键的对接参数

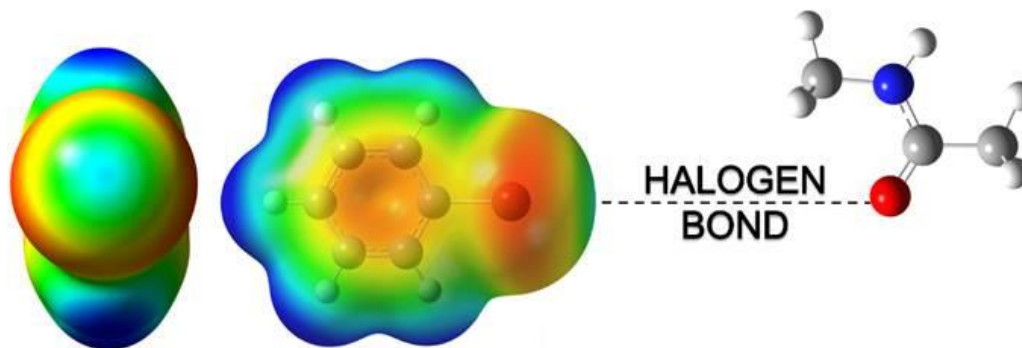
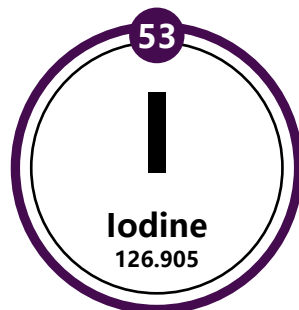
compd	X	$d(X\cdots O)$, Å		$\angle(C-X\cdots O)$, deg		ΔE , kcal/mol	IC_{50} , nM
		predicted	determined	predicted	determined		
1	H	3.24	NA _a	129.5	NA _a	-2.9	51.8 ± 12.1
2	F	3.50	3.85	127.7	150.7	-2.1	90.9 ± 22.4
3	Cl	3.43	3.60	126.9	141.0	-3.2	35.9 ± 11.5
4	Br	3.33	3.35 _b	132.6	149.2 _b	-3.3	13.3 ± 4.5
5	I	3.54	NA _a	130.0	NA _a	-4.5	7.2 ± 2.1

卤素键的预测和确定参数以及化合物对 PDE5 的体外抑制活性。西地那非用作对照， IC_{50} 为 3.3 ± 0.9 nM



分子与残基的结合模式对比：A) 对接构象；B) QM/MM计算构象；C) 共晶构象。

5. 总结——卤键在药物发现中的作用



用途

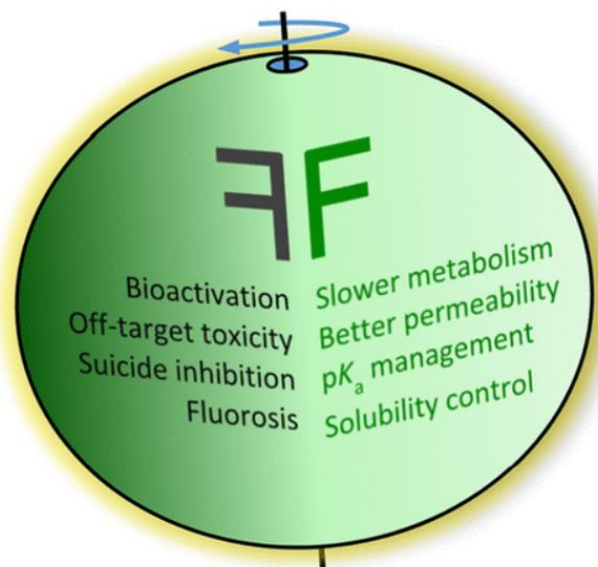
- 它们也成为蛋白质-配体识别的工具，因为它们能够形成非共价相互作用
- 通常用作改善 ADME/T 特性的手段

限制

- 商业软件目前对卤键的识别概率较低
- 通过计算确认卤键作用，成本较大

5. 总结—氟原子在药物发现中的作用

氢的生物等排体



- 原子半径小
- 电负性大

- ◆ 改变整个分子的电子排布
- ◆ 调节生物利用
- ◆ 构建分子间氢键 (调整分子的构象)

◆ 改变分子的电子排布可以降低分子的碱性 (调节pKa), 改善分子与受体的亲和力, 减少清除率。

◆ F原子键能和反应活性均低于H原子, 达到阻断易氧化代谢位点的目的。它的分子量较小, 对分子大小影响较小。

◆ F原子的亲脂性 ($\pi=0.14$) 优于H原子, 引入F取代有助于提高化合物的亲脂性, 促进膜渗透, 提高生物利用度。

◆ 其电负性有助于形成氢键, 可能额外的促进化合物的溶剂化而增加水溶性。

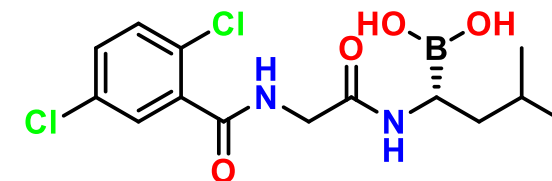
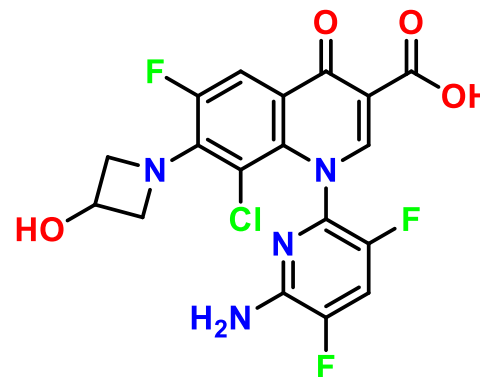
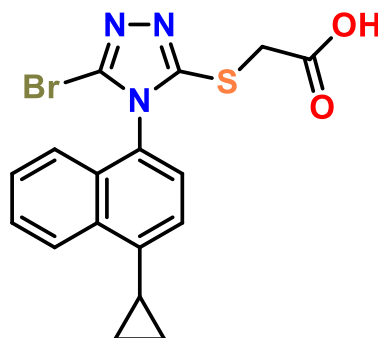
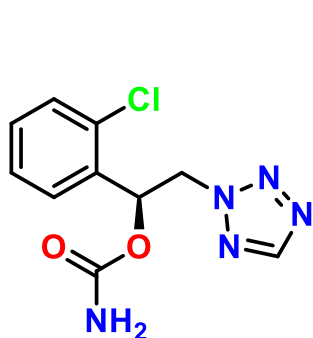
也请注意化合物的数目以及在起效或者清除过程中脱氟带来毒性问题

药物设计中神奇的氟? 是的, 但还是也要小心!

<https://mp.weixin.qq.com/s/QJhcCh2T4-mfi3TyIL0e4A>

N. A. Meanwell, et al. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 6315–6386.
N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5822–5880.
H. Hilpert, et al. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3980–3995.

5. 总结



Cenobamate (塞诺氨酯)	
研发阶段	上市
靶点	GABAAR
适应症	成人局灶性发作癫痫
研发公司	SK生物制药

Lesinurad (雷西纳德)	
研发阶段	上市
靶点	Urat-1
适应症	高尿酸血症(痛风)
研发公司	Aread Biosciences (首研) Astra Zeneca (收购)

Delafloxacin (德拉沙星)	
研发阶段	上市
靶点	细菌
适应症	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染
研发公司	Wakunaga

Ixazomib (伊沙佐米)	
研发阶段	上市
靶点	胰凝乳蛋白酶-样20S蛋白酶体
适应症	多发性骨髓瘤
研发公司	千年制药 (隶属武田制药)

2015-2020: FDA批准254种药物, 其中小分子药164种,
小分子中仅含重卤原子26种(仅包含一种溴代化合物, 无碘代),
仅含氟原子和三氟甲基54种, **最多含6个氟原子**(Selinexor & Fosnetupitant),
交叉项10种

卤原子的引入基本为减少或阻止药物代谢
卤键应用任重道远

敬请大家批评指正!

汇报人：廖琦（博士三年级）

日期：2022年05月09日

