

# 药物化学

Medicinal Chemistry

(英中双语注解版)

李绍顺 主编



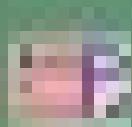
科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)



# 药物化学

第二版  
药理学与治疗学



清华大学出版社

**Medicinal Chemistry**

**药 物 化 学**

(英中双语注解版)

李绍顺 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书是药学教学领域编写和出版的第一本英中双语教材。全书共分 16 章，前 5 章为总论，主要介绍药物研发的基本理论和基本方法，如药物设计学的基础知识、药物代谢和前药设计的基本方法等；第 6~16 章为各论，按目前新药研究的重点领域进行分类，主要讲授神经系统药物、胃肠道系统药物、心血管系统药物、抗肿瘤药物等。

本书可供进行药物化学双语教学的师生使用，也可作为药物化学专业的研究生、技术人员的参考用书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物化学：英中双语注解版/李绍顺主编. —北京：科学出版社，2009  
ISBN 978-7-03-024787-2

I. 药… II. 李… III. 药物化学—英、汉 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2009）第 098432 号

责任编辑：霍志国 / 责任校对：鲁 素

责任印制：钱玉芬 / 封面设计：耕者设计工作室

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮 政 编 码：100717

<http://www.sciencep.com>

新 著 印 刷 厂 印 刷

科 学 出 版 社 发 行 各 地 新 华 书 店 经 销

\*

2009 年 7 月第 一 版 开 本：787×1092 1/16

2009 年 7 月第一次印刷 印 张：42 1/2 彩 插：8

印 数：1—2 000 字 数：980 000

定 价：95.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈环伟〉）

## 前　　言

目前，国内主要的药学院校都把培养国际化、研究型创新人才作为教学目标。教育部提倡在一些重要的专业课教学中采用双语教学。我们近几年在药物化学教学中进行了双语教学尝试，但面临的主要问题之一是没有合适的教材。使用英文原版书籍存在几方面问题：一是内容与教学大纲的要求差别较大，不太适合作为教科书使用；二是学生对大量专业名词术语的理解存在一定的困难；三是价格较贵，加重学生经济负担。为解决上述问题，规范双语教学过程，使教学形式和内容完整、统一，我们尝试编写了这本《药物化学》双语教材。

本教材以科学出版社引进出版的 John B Taylor and David J Triggle 主编的 *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* 和 Richard B Silverman 主编的 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 两本导读版为蓝本，选取适合教学大纲要求的重要内容加以编辑，对药名和关键名词术语加以中文注释，以便于学生阅读和理解。全书共分 16 章，前 5 章为总论部分，主要讲授药物研发的基本理论和基本方法，内容包括新药研究中先导化合物的发现和结构优化、药物设计学的基础知识、受体及酶抑制剂的基本理论、药物代谢和前药设计的基本方法等。第 6~16 章为各论，按目前新药研究的重点领域进行分类，主要讲授神经系统药物、镇痛和麻醉药、代谢综合征治疗药、胃肠道系统药物、心血管系统药物、抗肿瘤、抗病毒、抗真菌、抗感染、抗寄生虫及免疫抗炎药等。每章中讲授的内容为疾病的基础、目前药物治疗现状、药物的作用机理、结构与活性关系、尚待解决的问题及新的治疗领域。每类药物列举 1~2 个代表性药物，给出它们的结构、化学名、合成路线、作用及药代动力学状况。在每章的最后对本章的重点内容进行归纳，以利于学生对重点内容的把握。本教材在内容的选取和编写体例上与国内目前在药物化学教学中使用的教科书有所不同，增加了药物研发和药物设计的相关内容，减少各论中药品的罗列，每个章节还包括最新的药物化学研究成果和趋势，以拓展学生的创新思路，力求使学生在掌握基本知识点的基础上能够举一反三、触类旁通，以满足培养研究型、创新型人才的需要。

参加本教材编写的老师（以编写章节顺序为序）有上海交通大学药学院李绍顺（第 1 章药物发现、设计与开发，第 4 章药物代谢，第 7 章镇痛和麻醉药），山东大学药学院徐文方（第 2 章受体），沈阳药科大学赵临襄（第 3 章酶和酶的抑制剂），北京大学药学院张亮仁（第 5 章前药和药物给药系统），复旦大学药学院叶德泳、李炜（第 6 章神经系统药物），上海交通大学药学院傅磊（第 8 章代谢综合征治疗药），吉林大学药学院杨晓虹（第 9 章胃肠道系统药物），中国药科大学尤启冬（第 10 章心血管系统药物），浙江大学药学院刘淘（第 11 章抗肿瘤药），广州中医药大学刘鹰翔（第 12 章抗病毒药），沈阳药科大学郭春（第 13 章抗真菌药），上海交通大学药学院周虎臣（第 14 章抗感染药，第 15 章抗寄生虫药），华东理工大学药学院邓卫平（第 16 章抗炎药）。上海交通大学药学院孟青青、周文、徐德锋承担了本教材编写的联络组织、文稿校对及其他一些事物性工作。另外，教材的编写得到上海交通大学药学院领导的支持，在此一并表示感谢。

本教材可供进行药物化学双语教学的教师和学生使用，也可供药物化学专业的研究生和

专业技术人员作为参考书使用。据我们目前了解到的情况，在药学教学领域中编写和出版双语教材还是第一次。希望本教材的出版能够对推进药物化学双语教学产生积极作用，同时对药学其他专业的双语教学也能有借鉴作用。由于是第一次尝试，加之时间、能力和经验所限，教材难免存在许多缺点和错误，诚挚欢迎使用本教材的教师、学生、其他读者以及本专业的各位同仁提出批评意见。

李绍顺

2009年6月

## 《药物化学》双语教材编委

尤启冬（中国药科大学）

邓卫平（华东理工大学药学院）

叶德泳（复旦大学药学院）

刘 淘（浙江大学药学院）

刘鹰翔（广州中医药大学）

李 炜（复旦大学药学院）

李绍顺（上海交通大学药学院）

杨晓虹（吉林大学药学院）

张亮仁（北京大学药学院）

周虎臣（上海交通大学药学院）

赵临襄（沈阳药科大学）

徐文方（山东大学药学院）

郭 春（沈阳药科大学）

傅 磊（上海交通大学药学院）

孟青青（秘书）

周 文（秘书）

# 目 录

## 前言

<b>Chapter 1 Drug Discovery, Design and Development</b>	1
1.1 Drug Discovery .....	1
1.1.1 A Drug Discovery Without a Lead .....	2
1.1.2 Lead Discovery .....	5
1.2 Lead Modification .....	9
1.2.1 Identification of the Active Part: The Pharmacophore .....	9
1.2.2 Structure Modifications to Increase Potency and the Therapeutic Index .....	12
1.3 Structure-Activity Relationships .....	21
1.4 Quantitative Structure-Activity Relationships .....	23
1.4.1 Methods Used to Correlate Physicochemical Parameters with Biological Activity: 2D-QSAR .....	24
1.4.2 Computer-Based Methods of QSAR Related to Receptor Binding: 3D-QSAR .....	26
1.4.3 Structure-Based Drug Design .....	29
1.5 New Drug Development .....	36
1.5.1 General Process of New Drug Development .....	36
1.5.2 Preclinical Development and Investigational New Drug Application .....	38
1.6 Problems .....	39
本章重点内容 .....	40
<b>Chapter 2 Receptors</b> .....	42
2.1 Drug-Receptor Interactions .....	42
2.1.1 Interactions (Forces) Involved in the Drug-Receptor Complex .....	42
2.2 Theories for Drug-Receptor Interactions .....	51
2.2.1 Occupancy Theory .....	51
2.2.2 Rate Theory .....	53
2.2.3 Induced-Fit Theory .....	53
2.2.4 Macromolecular Perturbation Theory .....	54
2.2.5 Activation-Aggregation Theory .....	55
2.2.6 The Two-State (Multistate) Model of Receptor Activation .....	55
2.3 Topographical and Stereochemical Considerations .....	57
2.3.1 Spatial Arrangement of Atoms .....	57
2.3.2 Drug and Receptor Chirality .....	58
2.3.3 Geometric Isomers (Diastereomers) .....	69
2.3.4 Conformational Isomers .....	70
2.3.5 Ring Topology .....	76

2.4 Problems.....	77
本章重点内容.....	80
<b>Chapter 3 Enzymes and Enzyme Inhibition.....</b>	<b>83</b>
3.1 Enzymes .....	83
3.1.1 Enzymes as Catalysts.....	83
3.1.2 Mechanisms of Enzyme Catalysis.....	88
3.1.3 Coenzyme Catalysis .....	92
3.2 Enzyme Inhibition .....	95
3.2.1 Enzyme Inhibitors in Medicine .....	95
3.2.2 Design of Enzyme Inhibitors.....	96
3.3 Reversible Enzyme Inhibitors .....	99
3.3.1 Mechanism of Reversible Inhibition .....	99
3.3.2 Selected Examples of Competitive Reversible Inhibitor Drugs .....	101
3.3.3 Transition State Analogs.....	103
3.3.4 Multisubstrate Analogs .....	105
3.3.5 Slow, Tight-Binding Inhibitors .....	106
3.4 Irreversible Enzyme Inhibitors.....	108
3.4.1 Affinity Labeling Agents .....	108
3.4.2 Mechanism-Based Enzyme Inactivators .....	111
3.5 Problems.....	114
本章重点内容.....	116
<b>Chapter 4 Drug Metabolism.....</b>	<b>118</b>
4.1 Introduction .....	118
4.1.1 Definition of Drug Metabolism .....	118
4.1.2 Site of Drug Metabolism and First-Pass Effect.....	118
4.1.3 Purpose of Drug Metabolism Studies .....	119
4.1.4 Function of Drug Metabolism and Categories of Drug Metabolism Reaction .....	120
4.2 Phase I Transformations.....	121
4.2.1 Oxidative Reactions .....	121
4.2.2 Reductive Reactions .....	135
4.2.3 Carboxylation Reaction .....	139
4.2.4 Hydrolytic Reactions .....	140
4.3 Phase II Transformations: Conjugation Reactions .....	141
4.3.1 Introduction .....	141
4.3.2 Glucuronic Acid Conjugation .....	143
4.3.3 Sulfate Conjugation .....	145
4.3.4 Amino Acid Conjugation .....	146
4.3.5 Glutathione Conjugation .....	148
4.3.6 Acetyl Conjugation .....	150

4.3.7 Other Conjugation .....	152
4.4 Problems .....	153
本章重点内容 .....	155
<b>Chapter 5 Prodrugs and Drug Delivery Systems .....</b>	<b>157</b>
5.1 Enzyme Activation of Drugs .....	157
5.1.1 Utility of Prodrugs .....	157
5.1.2 Types of Prodrugs .....	159
5.2 Mechanisms of Drug Activation .....	160
5.2.1 Carrier-Linked Prodrugs .....	160
5.2.2 Bioprecursor Prodrugs .....	177
5.3 Problems .....	189
本章重点内容 .....	190
<b>Chapter 6 Central Nervous System Drugs .....</b>	<b>191</b>
6.1 Schizophrenia .....	191
6.1.1 Introduction .....	191
6.1.2 Disease Basis .....	191
6.1.3 Current Treatment .....	193
6.1.4 Structure-activity Relationship of Tricyclic Anti-psychotics .....	197
6.1.5 Unmet Medical Needs .....	201
6.1.6 New Research Areas .....	202
6.2 Affective Disorders: Depression and Bipolar Disease .....	203
6.2.1 Introduction .....	203
6.2.2 Disease Basis .....	204
6.2.3 Current Treatment .....	204
6.2.4 Structure-activity Relationship of Tricyclic antidepressants .....	209
6.2.5 Unmet Medical Needs .....	211
6.2.6 New Research Areas .....	211
6.3 Anxiety .....	212
6.3.1 Introduction .....	212
6.3.2 Disease Basis .....	213
6.3.3 Current Treatments .....	213
6.3.4 Structure-activity Relationship of Benzodiazepines .....	216
6.3.5 New Research Areas .....	218
6.4 Sleep Disorders .....	218
6.4.1 Introduction .....	218
6.4.2 Disease Basis .....	219
6.4.3 Current Treatment .....	219
6.4.4 Unmet Medical Needs .....	225
6.4.5 New Research Areas .....	225

<b>6.5 Epilepsy</b>	225
6.5.1 Introduction	225
6.5.2 Disease Basis	226
6.5.3 Current Treatment	226
6.5.4 Structure-activity Relationship on homotypical drugs of Barbiturates	228
6.5.5 Unmet Medical Needs	229
6.5.6 New Research Areas	230
<b>6.6 Addiction</b>	231
6.6.1 Introduction	231
6.6.2 Disease Basis	233
6.6.3 Current Treatment	234
6.6.4 Unmet Medical Needs	236
6.6.5 New Research Areas	236
<b>6.7 Neurodegeneration</b>	236
6.7.1 Overview	236
6.7.2 Alzheimer's Disease	238
6.7.3 Parkinson's Disease	248
6.7.4 Future Aspects	253
<b>6.8 Problems</b>	254
<b>References</b>	254
<b>本章重点内容</b>	255
<b>Chapter 7 Analgesics and Anesthetics</b>	258
<b>7.1 Analgesics</b>	258
7.1.1 Introduction	258
7.1.2 Opioid Receptor	260
7.1.3 Endogenous Opioid Peptides	260
7.1.4 Morphine and Related Opioids	261
7.1.5 Synthesis Analgesics	265
7.1.6 Opioid Agonist/Antagonists and Partial Agonists	270
7.1.7 Opioid Antagonists	270
7.1.8 Structure-Activity Relationships	271
7.1.9 Unmet Medical Needs	273
7.1.10 New Research Areas	273
<b>7.2 Anesthetics</b>	274
7.2.1 General Anesthetics	274
7.2.2 Local Anesthetics	279
7.2.3 Unmet Medical Needs	287
7.2.4 New Research Areas	288
<b>7.3 Problem</b>	289

本章重点内容	290
<b>Chapter 8 Drugs for Metabolic Syndrome Treatment</b>	292
8.1 Introduction	292
8.1.1 Definition of Metabolic Syndrome(Mats)	292
8.1.2 Management of the Metabolic Syndrome	292
8.2 Obesity/Disorders of Energy	293
8.2.1 Disease State	293
8.2.2 Disease Basis	294
8.2.3 Current Treatment	294
8.2.4 Unmet Medical Needs	299
8.2.5 New Research Areas	302
8.3 Diabetes	308
8.3.1 Introduction	308
8.3.2 Disease Basis	309
8.3.3 Current Treatment	313
8.3.4 Unmet Medical Needs	327
8.3.5 New Research Areas	328
8.4 Problems	332
References	332
本章重点内容	333
<b>Chapter 9 Agents for Gastrointestinal Diseases</b>	335
9.1 Introduction	335
9.1.1 The Function of Gastrointestinal Tract	335
9.1.2 Historical Overview	335
9.2 Gastric and Mucosal Ulceration	338
9.2.1 Overview	338
9.2.2 Disease Basis	338
9.2.3 Current Treatment	339
9.2.4 Unmet Medical Needs	348
9.2.5 New Research Areas	349
9.3 Inflammatory Bowel Disease	349
9.3.1 Overview	349
9.3.2 Disease Basis	350
9.3.3 Current Treatment	351
9.3.4 Unmet Medical Needs	355
9.3.5 New research Areas	355
9.4 Emesis/Prokinetic Agents	358
9.4.1 Overview	358
9.4.2 Disease Basis	358

9.4.3 Current Treatment.....	360
9.4.4 Unmet Medical Needs.....	368
9.4.5 New research Areas.....	368
9.5 Problems.....	369
References .....	369
本章重点内容.....	370
<b>Chapter 10 Cardiovascular Agents .....</b>	<b>372</b>
10.1 Introduction.....	372
10.2 Hypertension.....	372
10.2.1 Disease Basis .....	372
10.2.2 Current Antihypertensive Agents .....	374
10.2.3 Unmet Medical Needs .....	396
10.2.4 New Research Areas.....	397
10.3 Cardiac Arrhythmias.....	397
10.3.1 Disease Basis .....	397
10.3.2 Current Anti-arrhythmic Agents .....	398
10.3.3 Unmet Medical Needs .....	406
10.3.4 New Research Areas.....	406
10.4 Congestive Heart Failure.....	407
10.4.1 Disease Basis .....	407
10.4.2 Current Cardiac Agents .....	407
10.5 Angina .....	411
10.5.1 Disease Basis .....	411
10.5.2 Current Anti-anginal Agents .....	411
10.6 Hyperlipidemias.....	413
10.6.1 Disease Basis .....	413
10.6.2 Anti-hyperlipidemic Agents .....	415
10.7 Problems .....	424
References .....	424
选读资料 .....	425
本章重点内容.....	426
<b>Chapter 11 Anticancer Agents .....</b>	<b>429</b>
11.1 Introduction .....	429
11.2 Alkylating and Platinum Anticancer Agents .....	429
11.2.1 Current Treatments .....	430
11.2.2 Platinum Complexes .....	439
11.3 Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors .....	441
11.3.1 Topoisomerase I Inhibitors Camptothecin and Analogs .....	442
11.3.2 Topoisomerase II Inhibitors .....	443

11.4 Antimetabolites .....	449
11.4.1 Current Treatment .....	449
11.5 Microtubule Targeting Agents .....	457
11.5.1 Inhibitors of Microtubule Assembly .....	458
11.5.2 Microtubule Stabilizers .....	460
11.6 Unmet Medical Needs and New Research Areas .....	462
11.6.1 Tyrosine Kinase and Inhibitors .....	463
11.6.2 Multi-targeted Kinase Inhibitors .....	465
11.6.3 Histone Deacetylase Inhibitors .....	466
11.6.4 Proteasome Inhibitors .....	467
11.6.5 Other New Research Areas .....	468
11.7 Problems .....	469
References .....	469
本章重点内容 .....	470
<b>Chapter 12 Antiviral .....</b>	<b>472</b>
12.1 Antivirals for Herpesviruses .....	472
12.1.1 Introduction .....	472
12.1.2 Disease Basis .....	473
12.1.3 Current Treatment .....	473
12.1.4 Structure-activity Relationship .....	477
12.1.5 Unmet Medical Needs .....	480
12.1.6 New Research Areas .....	480
12.2 Antivirals for Human Immunodeficiency Virus .....	481
12.2.1 Introduction .....	481
12.2.2 Disease Basis .....	481
12.2.3 Current Treatment .....	482
12.2.4 Structure-activity Relationship .....	488
12.2.5 Unmet Medical Needs .....	492
12.2.6 New Research Areas .....	493
12.3 Antivirals for Influenza Virus .....	496
12.3.1 Introduction .....	496
12.3.2 Disease Basis .....	496
12.3.3 Current Treatment .....	497
12.3.4 Structure-activity Relationship .....	500
12.3.5 Unmet Medical Needs .....	504
12.3.6 New Research Areas .....	504
12.4 Problems .....	505
选读资料 .....	505
本章重点内容 .....	506

<b>Chapter 13 Antifungal Agents</b>	508
13.1 Introduction	508
13.1.1 General Classification and Structure of Medically Important Fungi	508
13.1.2 Human Pathogenic Fungi and Disease States	509
13.2 Current Antifungal Agents	511
13.2.1 General	511
13.2.2 The Mechanism of Action	512
13.3 Typical Antifungal Drugs in Clinical Use	513
13.3.1 Amphotericin B	513
13.3.2 Azoles	516
13.3.3 Allylamines	522
13.4 New Research Areas	525
13.4.1 Overview	525
13.4.2 Isoleucyl-tRNA Synthetase Inhibitors (ITRS)	525
13.4.3 Sphingolipid Biosynthesis Inhibitors	526
13.5 Problems	527
本章重点内容	528
<b>Chapter 14 Antibacterials</b>	529
14.1 Introduction	529
14.2 $\beta$ -lactam	532
14.2.1 History and Overview	532
14.2.2 Mode of Action	534
14.2.3 Mechanisms of Resistance	537
14.2.4 Major Drug Classes	539
14.3 Macrolide	547
14.3.1 Introduction	547
14.3.2 Mechanism of Action	548
14.3.3 Major Classes of Macrolides	551
14.4 Tetracyclines	557
14.4.1 Introduction	557
14.4.2 SAR of Tetracyclines	558
14.4.3 Mechanism of Action	559
14.4.4 Major Classes of Tetracyclines	561
14.4.5 Antibacterial Resistance to the Tetracyclines	563
14.5 Quinolones	565
14.5.1 Overview of Quinolones	565
14.5.2 Mechanism of Antibacterial Action	567
14.5.3 SAR and STR of Quinolones	568
14.5.4 Antibacterial Resistance Mechanisms	568

14.5.5 Synthesis of Quinolones .....	568
<b>14.6 Oxazolidinone .....</b>	<b>571</b>
14.6.1 Introduction.....	571
14.6.2 SAR Leading to DuP-721 and DuP-105 .....	572
14.6.3 SAR Leading to Eperezolid and Linezolid .....	572
14.6.4 Synthesis of Linezolid .....	574
14.6.5 Mode of Action .....	575
<b>14.7 Aminoglycosides, glycopeptides, and others.....</b>	<b>575</b>
14.7.1 Vancomycin .....	575
14.7.2 Aminoglycosides .....	576
14.7.3 Daptamycin .....	578
<b>14.8 Antimycobacterium Agents .....</b>	<b>579</b>
14.8.1 Introduction.....	579
14.8.2 Rifamycin .....	581
14.8.3 Isoniazid.....	581
<b>14.9 Resistance and Challenge[3] .....</b>	<b>583</b>
<b>14.10 Problems .....</b>	<b>585</b>
<b>References .....</b>	<b>585</b>
<b>本章重点内容 .....</b>	<b>586</b>
<b>Chapter 15 Antiparasitics .....</b>	<b>589</b>
15.1 Introduction .....	589
<b>15.2 Representative Diseases .....</b>	<b>590</b>
15.2.1 African Trypanosomiasis .....	590
15.2.2 Chagas disease .....	591
15.2.3 Leishmaniasis .....	592
15.2.4 Malaria .....	593
<b>15.3 Antimalarials .....</b>	<b>594</b>
15.3.1 Quinolines .....	596
15.3.2 Artemisinin and its analogs .....	600
<b>15.4 Problems .....</b>	<b>604</b>
<b>References .....</b>	<b>605</b>
<b>本章重点内容 .....</b>	<b>606</b>
<b>Chapter 16 Inflammatory Diseases and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) .....</b>	<b>608</b>
<b>16.1 Introduction .....</b>	<b>608</b>
16.1.1 Arthritis .....	609
16.1.2 Other Inflammatory and Immunological Diseases .....	612
<b>16.2 Disease Basis .....</b>	<b>614</b>
16.2.1 Arachidonic Acid Cascade .....	614

16.2.2	Phospholipase A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ) .....	616
16.2.3	Cyclooxygenase (COX).....	618
16.2.4	Lipoxygenase (LOX).....	619
16.3	Current Treatment for Arthritis.....	620
16.3.1	Steroids (Brief Introduction) .....	620
16.3.2	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs).....	622
16.4	New Research Areas.....	644
16.4.1	Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs .....	644
16.4.2	Structure-modifying Anti-inflammatory Drugs .....	645
16.5	Conclusions and Future Directions .....	648
16.6	Problems .....	649
References	.....	649
本章重点内容	.....	651
索引	.....	653