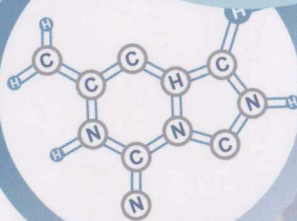
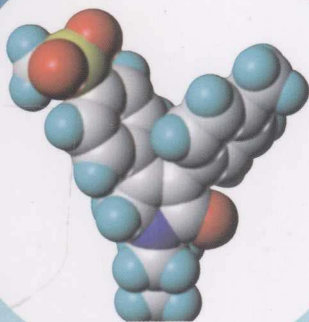


药物化学专论

编 著 郭宗儒



人民卫生出版社



药物化学专论

第 1 卷 第 1 期



人民卫生出版社

药物化学专论

编 著 郭宗儒



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学专论 / 郭宗儒编著. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 8

ISBN 978-7-117-16068-1

I. ①药… II. ①郭… III. ①药物化学-研究
IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第125314号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

药物化学专论

编 著: 郭宗儒

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 25

字 数: 408千字

版 次: 2012年8月第1版 2012年8月第1版第1次印刷

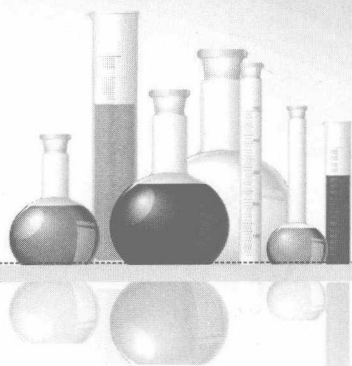
标准书号: ISBN 978-7-117-16068-1/R·16069

定 价: 49.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言



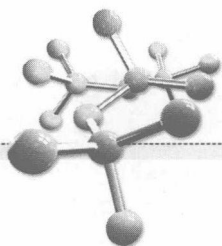
药物化学的重要内容是药物分子设计和阐明作用机制，这是新药创制的关键所在。组成新药创制的四大支柱（靶标的确定、活性的评价、先导物发现和先导物优化）映射并体现了这些内容。新药的研发属于技术创新，但涉及许多科学问题，交织出现在研究（R）和开发（D）阶段。

医药产业的发展是建设创新型国家的重要标志，在《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006~2020年）》指导下，我国从“十一五”开始实施<重大新药创制>专项，力争到2020年我国医药的研发能力和生产规模接近国际先进水平，这是个艰巨的任务。

既然新药研发属于技术创新范畴，企业应是核心力量，但我国当前制药企业的创新能力薄弱。虽然已经涌现一些创新型企业，但更多的研究人员集中在大学和科研院所。项目的启动和研究阶段多在大学和研究单位进行，而开发阶段则需要转移到企业之中。由于大学与研究单位的目标、价值取向和评价体系同企业不同，导致新药研究与开发的脱节和错位，技术转化率低。基于这种情况，亟须理顺新药研究的思路，将研发的理念和策略明确地定向于新医药产品目标，以满足国人的需求。

构建药物的化学结构是创制小分子药物的起步点，化学结构是药物安全、有效、稳定、易得和质量可控诸属性的载体，它主宰着药理活性，也决定了成药性，这是成功药物必备的两大要素。因此，研发早期在构建和优化结构阶段，要从多方面把握药理作用和成药性，使其和谐地整合在分子结构之中。

笔者离开了科研第一线，有时间回顾从事半个世纪的药物化学研究生涯的经验（少）、教训（多）和体会，结合我国药物创制现阶段的状态，学习和



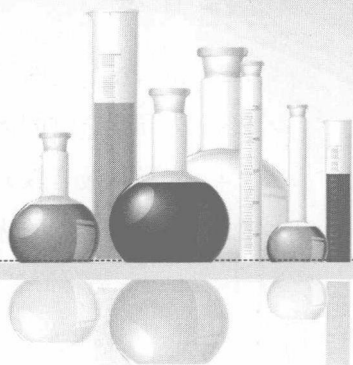
调研了国内外成功经验和范例，根据自己的理解撰写了一些专论和综述，发表在国内药学刊物上，希望起到抛砖引玉之效。承蒙人民卫生出版社之约，将这些专论汇集成册，便于业界查阅和参考。在付梓前对原文作了必要的补充。限于笔者的学识，难免有疏漏与不妥，敬请读者指正。

郭宗儒

2012年4月

于医科院药物所

目 录



第1章 宏观性质与微观结构	1
1.1 药物的宏观性质与微观结构	2
1.2 药物的宏观性质	3
1.2.1 分子量：影响先导物的质量和化合物成药性的重要因素	3
1.2.2 水溶解性：化合物的水溶性对体外筛选和体内活性都非常 重要	5
1.2.3 脂溶性：适宜的脂溶性对药物的生物药剂学、药代动力学和 药效学都有贡献	6
1.2.4 理想的药物的亲脂性和亲水性宜调整成最适状态	6
1.2.5 极性表面积	7
1.3 药物分子的微观结构	8
1.3.1 药物的药理作用是个性表现，是由微观结构所决定	8
1.3.2 药物分子并非所有的原子与靶标结合，与某些位点结合是 启动或呈现活性的原动力	9
1.4 分子设计中的优化过程是对物理化学性质、药代动力学和药效学 的综合性的分子改造	11
1.5 宏观性质与微观结构决定的药代动力学与药效学是给药剂量和 频度的基础	12
 第2章 苗头化合物、先导物和候选药物	 16
2.1 新药创制的过程和知识价值链：确定候选药物是药物研发的价值 链中心环节	16

2.2	苗头化合物的发现和向先导物的过渡	18
2.3	先导化合物的标准	20
2.4	先导物应有较大的化学空间进行优化	21
2.5	先导化合物的优化	22
2.5.1	优化的目的	22
2.5.2	优化的内容	22
2.5.3	先导物优化举例	23
2.6	候选药物的确定与开发	29
2.7	结语	29
第3章	优势结构	32
3.1	优势结构的概念和特征	33
3.2	优势结构与药效团的结合	33
3.3	优势结构与药物特异性的统一性	34
3.4	常见的合成优势骨架	38
3.5	内源性物质的优势结构	38
3.5.1	多肽和单糖骨架	44
3.5.2	核酸和核酸碱基骨架	46
3.5.3	甾体骨架	49
3.5.4	前列腺素	50
3.6	有代表性的优势结构举例	52
3.6.1	苯并氮草	52
3.6.2	苯基二氢吡啶	55
3.6.3	联苯基	56
3.6.4	二苯甲基	59
3.6.5	苯并螺环	62
3.7	优势结构在药物发现中的应用	63

第4章 药效团和骨架迁越	70
4.1 药效团的基本概念	71
4.2 药效团的产生	71
4.2.1 由受体结构产生药效团	72
4.2.2 由配体产生药效团	73
4.3 药物分子是由骨架与药效团组合而成	74
4.4 模拟创新药物的结构变换可有不同层次	74
4.4.1 生物电子等排的变换	75
4.4.2 优势结构是研发模拟创新药物的优选骨架	77
4.5 骨架迁越	78
4.5.1 骨架迁越的意义	78
4.5.2 药物化学方法骨架迁越的举例	79
4.6 结语	88
 第5章 药理活性与成药性	 92
5.1 类药性和成药性	92
5.1.1 成药性在于克服机体对药物的阻抗	93
5.1.2 活性和成药性是成功药物的充分条件	93
5.1.3 成药性的内容	94
5.1.4 化学结构是内在活性和成药性的载体	95
5.2 先导物优化过程举例	96
5.2.1 增加水溶解性	96
5.2.2 调整亲脂性	98
5.2.3 改变可解离性	99
5.2.4 降低 I 相代谢	101
5.2.5 阻止 II 相代谢	104
5.2.6 消除毒性作用	105
5.3 结语	106

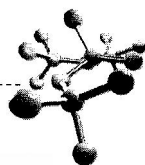
第6章 药物的杂泛性	109
6.1 引言	109
6.2 蛋白质的杂泛性	110
6.2.1 G蛋白偶联受体及其调节剂	111
6.2.2 孕烷X受体及其调节剂	112
6.2.3 酶和酶抑制剂的杂泛性	114
6.2.4 细胞色素P450氧化代谢的杂泛性	115
6.3 配体杂泛性的预测	116
6.3.1 基于受体结构的方法	116
6.3.2 基于配体结构的方法	119
6.4 结语	123
 第7章 结构优化的焓与熵	 126
7.1 引言	126
7.2 原理	127
7.3 焓-熵补偿作用	128
7.4 药物分子设计中的焓与熵	130
7.4.1 结构变换与焓变的相关关系缺乏预见性	130
7.4.2 优化熵和优化焓的效果不同	131
7.4.3 配体结合的焓效率	131
7.5 焓和熵的实验测定	132
7.6 举例	133
7.6.1 HIV蛋白酶抑制剂	133
7.6.2 HMG-辅酶A还原酶抑制剂	136
7.6.3 含二苯甲烷片段的凝血酶抑制剂	138
7.6.4 肾素抑制剂的结构优化	140
7.6.5 醛糖还原酶抑制剂	142
7.6.6 乙酰胆碱结合蛋白激动剂	144

7.7 结语	146
第8章 药物-受体复合物解离速率和驻留时间	149
8.1 引言	149
8.2 原理	150
8.3 测定解离速率常数的方法	152
8.4 药物的解离速率和体内活性	154
8.4.1 竞争性抑制剂的解离速率常数差异很大	154
8.4.2 解离速率常数影响药物体内作用的持续时间	157
8.4.3 驻留时间受分子参数的影响	158
8.5 举例	159
8.5.1 催化细菌脂肪酸合成的烯醇还原酶抑制剂	159
8.5.2 嘌呤核苷磷酸酶抑制剂	160
8.5.3 M ₃ 毒蕈碱受体阻断剂	160
8.5.4 β_2 肾上腺素受体长效激动剂	161
8.5.5 优化补体抑制剂解离速率常数	161
8.5.6 拉帕替尼-EGFR的慢解离速率	162
8.6 结语	164
第9章 毒性风险与药物分子设计	166
9.1 药物代谢酶和生物活化	166
9.2 引起代谢活化的主要酶系	167
9.2.1 细胞色素P450氧化酶	167
9.2.2 过氧化酶	167
9.2.3 葡萄糖醛酸苷酶	168
9.3 警戒结构	168
9.4 避免警戒结构发生代谢活化的策略	169
9.4.1 分子中若有容易代谢的基团可以避免警戒结构的代谢	169

9.4.2	提高活性, 减小剂量和用药时程, 降低毒性风险	170
9.4.3	避免产生醌、亚胺-醌和次甲基-醌的结构	171
9.4.4	避免杂环代谢成毒性基团	178
9.4.5	避免其他可代谢成活泼基团的结构因素	180
9.4.6	警戒结构芳烷酸的代谢活化	183
9.5	结语	186
第10章	药物的模拟创新	189
10.1	引言	189
10.2	首创性药物和模拟创新药物	190
10.3	药物模拟创新的必要性	191
10.4	分子骨架和药效团概念是药物模拟创新的基础	192
10.5	结构骨架变换的方式	193
10.5.1	电子等排变换	193
10.5.2	优势结构变换	194
10.5.3	骨架迁越	194
10.6	结语	200
第11章	天然产物的结构改造	202
11.1	从更宽的视野认识天然产物	202
11.2	药理活性和成药性是新药创制的两大支柱	203
11.3	天然产物的结构特征	204
11.3.1	结构的多样性和复杂性	204
11.3.2	多含 sp^3 杂化的碳原子, 较少氮和卤素元素	205
11.3.3	多含有手性和立体因素	206
11.4	天然产物结构改造的策略	206
11.4.1	根据天然产物的分子大小和复杂程度, 采取不同的化学 处置方式	206

11.4.2 分析构效关系, 设计新结构类型的分子	207
11.4.3 消除不必要的手性中心	207
11.4.4 合成实现工业化生产, 保护环境与资源	208
11.5 天然产物结构改造的要旨	208
11.6 结构改造举例	208
11.6.1 改善物化性质	208
11.6.2 提高化学稳定性	217
11.6.3 提高代谢稳定性	219
11.6.4 优化活性强度和选择性	222
11.6.5 克服资源和季节生长的限制	229
11.7 结语	230
第12章 老药新用	234
12.1 引言	234
12.2 受体和靶标的杂泛性	235
12.2.1 蛋白的柔性决定了杂泛性	235
12.2.2 药物的杂泛性是把双刃剑	236
12.3 由已有药物研发新药的特征	236
12.4 举例	237
12.4.1 利用红霉素引起胃肠道蠕动的副作用研发胃动力药	237
12.4.2 由红霉素发现促黄体激素释放激素拮抗剂	238
12.4.3 由抗菌药磺胺噻唑发现心力衰竭治疗药内皮素ET _A 受体 阻断剂	240
12.4.4 由除莠剂研发内皮素受体阻断剂	241
12.4.5 5-HT ₆ 受体阻断剂	242
12.4.6 由抗心律失常药美西律研发尿激酶型纤维蛋白溶酶原活 化抑制剂	244
12.4.7 由抗真菌药到免疫抑制剂	245

12.4.8 由氟西汀开发新药	246
12.4.9 由抗惊厥药到抗肿瘤药	246
12.4.10 由双氯芬酸得到甲状腺素视黄质运载蛋白-淀粉样物质 形成的抑制剂	247
12.4.11 由舒林酸得到RXR α 受体阻断剂K-80003	247
第13章 艾瑞昔布的研制	251
13.1 COX-2靶标的发现,成为研发昔布类药物的引擎	251
13.2 COX-2抑制剂药效团的建立	253
13.3 以不饱和吡咯烷酮为母核的骨架变换	253
13.4 活性评价:对离体COX-2和COX-1的抑制作用	254
13.5 选择候选药物的依据——适度抑制的理念	256
13.6 确定候选化合物	257
13.7 艾瑞昔布的制备及合成工艺学研究	260
13.8 艾瑞昔布的代谢作用	261
13.9 分子对接与选择性	262
13.10 临床研究	263
13.10.1 I期临床研究	263
13.10.2 II期临床研究	263
13.10.3 III期临床研究	264
13.11 结语	265
附录1 药物化学相关词汇	267
附录2 2000~2012年美国FDA批准的小分子药物(新化学实体) 名称,结构和作用与用途	281
中文索引	363
英文索引	375



宏观性质与微观结构

► **摘要:** 药物与机体的相互作用, 包含机体对药物的处置和药物对机体的作用。机体对各种外源物质和药物的处置遵循一般的规律, 所进行的物理和化学、时间和空间的处置, 即药代动力学, 具有共性特征, 即分子的整体和宏观性质直接影响药代动力学行为, 这是生物进化的趋势与结果。药物对机体的作用是药物分子与靶标蛋白的物理或化学结合, 引发药理 (或毒理) 作用, 无论是有益的药效或不良反应, 都起因于药物的特异性作用, 是药物分子的个性表现, 受制于药物分子中特定的原子或基团与靶标分子在三维空间的结合, 这种微观结构就是药效团。药物分子可视作宏观性质与微观结构的集合, 宏观性质决定了药物的吸收分布和消除, 微观结构决定了药理作用。认识到宏观与微观同药代与药效的内在相互关系, 可以深化对药物作用的认识, 有助于分辨哪些是呈现药效所必需的因素, 哪些是不利的结构因素, 哪些决定并可调整药物的物理化学和药代性质, 指导药物分子设计。决定分子宏观性质的因素是分子量、水溶性、脂溶性 (分配性) 和极性表面积等, 通常是由分子骨架和整体分子所决定, 无特异性的结构要求; 决定特定活性的微观结构因素有氢键给体、氢键接受体、正电中心、负电中心、疏水中心和芳环中心, 不同的生物活性取决于这些不同特征的组合及其空间的排布。宏观性质与微观结构统一在分子的整体结构之中, 两者不可分割。分子的宏观性质包含了微观结构中原子和基团的贡献; 在改变分子的结构以调整宏观性质时, 往往影响微观结构的空间位置。药物分子设计的技巧是整合这两个因素成最佳配置, 在早期设计与合成阶段, 兼顾宏观性质与微观结构, 使药效强度和选择性、药代动力学和药物的物理化学性质达到最佳的匹配, 为此, 要求药代和可开发性的空间与药效学的选

择性空间有结构交盖，交盖的范围越大，成药的概率越高。此外，宏观性质与微观结构所决定的药代与药效是剂量设计（给药剂量和频度）的基础。

1.1 药物的宏观性质与微观结构

成功的药物应兼有四种属性：安全性、有效性、稳定性（化学稳定性和代谢稳定性）和易得性。这些属性是由药物化学结构所决定，寓于分子的结构之中。

药物作为外源性物质，被机体视作异物，机体为了保护自己免受外来物质的侵害，要对其进行物理的和化学的处置。机体在长时期的进化中，面对结构多样性的外来物质，形成了具有共性的处置方式，遵循一般的原则。这种共性行为表现在吸收、分布、体内的生物转化、排泄途径、与血浆蛋白的结合、组织贮集等。研究这些过程与时间的关系，就是药代动力学。机体对药物的处置，通常从整体的分子及其性质出发，在宏观性质上进行时间与空间、物理与化学的处置，一般而言，不拘泥于分子的细微结构。

药物对机体的作用是药效与毒理之所在，本质上是与体内的生物大分子（靶标）相互作用，发生物理或化学的变化，直接导致生理功能的改变，或通过级联反应、信号转导或网络调控而间接产生生理效应，若产生的是人们所希望的生理效应，就是药效学，产生不希望的作用则为不良反应或毒副作用。无论是有益的药效或不良的反应，都是药物的特异性表现，是药物分子的个性行为。

这种个性行为是药物（小）分子与生物大分子在三维空间中的物理化学过程的结果，从原子和基团水平上考察，是在大分子的结合部位（或称活性部位）的某些原子、基团或片段与药物分子中的某些原子或基团在空间的结合，结合的特征包括静电引力、氢键、疏水作用以及范德华作用等。

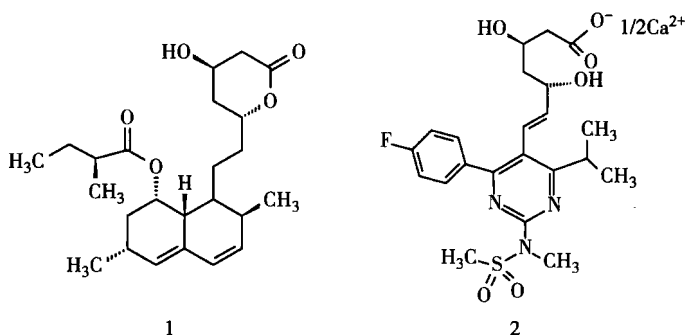
药物分子与受体的结合位点在药物化学和药理学上称作药效团，意指药物呈现特定的生物活性所必需的物理化学特征及其在空间的分布。从微观上考察药物与受体的作用，只是某些原子、基团或片段之间的结合，并非全部原子都参与同受体的结合。这与上述的药代特征受制于分子的整体宏观性质是不同的。

所以，药物分子可视为宏观性质与微观结构的集合，这种分析有利于人

们把握药物的结构与功效之间的关系,认识宏观与微观同药代与药效之间的内在关系,以便从分子结构的层面上,深化对药物作用的认识;更重要的是,药物分子的宏观与微观的概念帮助我们分辨出哪些是呈现药效所必需的因素,哪些是决定并调整药物的物理化学和药代性质的因素,指导新药的分子设计。

宏观性质与微观结构是人为分开的两个概念,其实,两者统一在分子的整体结构之中,两者不可分割。因为分子的宏观性质包含了微观结构中原子和基团的贡献,在改变分子的结构以调整宏观性质时,往往影响微观结构的相对位置。分子设计的技巧在于整合这两个因素成最佳配置。

例如降低胆固醇的 HMG-CoA 还原酶抑制剂“他汀”类药物,如洛伐他汀(lovastatin, 1)和瑞舒伐他汀(rosuvastatin, 2)对微观结构的要求是 1S, 3R-二羟基戊酸片段,是与酶活性中心结合的药效团,其余部分是与酶的疏水腔结合的基团。疏水部分虽然也构成了药效团的一部分,但更重要的是作为分子的骨架,调节分子的宏观物理化学性质,因此有不同的药代行为,同样影响了药物的效力。



1.2 药物的宏观性质

1.2.1 分子量: 影响先导物的质量和化合物成药性的重要因素

药物的分子尺寸或大小可由多种参数表征,最简捷的是分子量。先导物的分子量对成药性有很大影响。将很大的分子作为苗头化合物或先导物,在以天然活性物质为起点的是经常遇到的情况,这是不得已的事情,例如紫杉醇等。但用随机筛选的方法,筛选化合物库时,就不宜选择分子过大的化合物,