



北京市高等教育精品教材立项项目

Medicinal Chemistry

药物化学

(第二版)

主审 郭宗儒 主编 仇文升 李安良



高等教育出版社

R914
19:2

北京市高等教育精品教材立项项目

Medicinal Chemistry

药 物 化 学

(第二版)

主 审 郭宗儒
主 编 仇文升 李安良
副主编 徐 萍

高等教育出版社

内容简介

本书第一版荣获教育部“2002年全国普通高等学校优秀教材”二等奖。第二版作为北京市教委2002年“精品教材”项目,将全书层次重新设计,分为三篇:第一篇基本理论,第二篇药效药物,第三篇化学治疗药物。共设二十二章,各章内容均按照精品教材的要求,进行了改写和更新,反映了当代药物化学学科和各类药物的新进展。各章以药物构效关系为主线展开,紧扣药物化学主题,论述了各类药物的发展;揭示药物的化学结构与理化性质,化学结构与生物活性的关系;阐述药物作用的分子机理;并对药物的合成方法及新药研究中应用的药物化学原理进行了讨论。

本书可作为高等院校药物化学课程教材,也可供从事药物研究开发、制剂生产、药物分析及临床药学等的药学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 仇文升, 李安良主编. —2版. —北京:
高等教育出版社, 2005. 6 (2006 重印)
ISBN 7-04-016406-X

I. 药... II. ①仇... ②李... III. 药物化学—
高等学校—教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 008273 号

策划编辑 席 雁 责任编辑 赵桂萍 封面设计 王 睢 责任绘图 尹 莉
版式设计 张 岚 责任校对 胡晓琪 责任印制 孔 源

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 化学工业出版社印刷厂

开 本 850×1168 1/16
印 张 39.75
字 数 1 000 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 1999 年 10 月第 1 版
2005 年 6 月第 2 版
印 次 2006 年 2 月第 2 次印刷
定 价 54.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 16406-00

参加编写人员(按姓氏笔画为序)

尤启冬(中国药科大学)
饥文升(北京大学药学院)
孙铁民(沈阳药科大学)
李安良(北京大学药学院)
何毓嘉(复旦大学药学院)
陈学敏(西安交通大学药学院)
陈有亮(西安交通大学药学院)
吴艳芬(北京大学药学院)
胡永洲(浙江大学药学院)
姜凤超(华中科技大学同济医学院药学院)
徐 正(四川大学华西药学院)
徐 萍(北京大学药学院)
雷小平(北京大学药学院)

第二版前言

本书第一版作为“面向 21 世纪课程教材”，面世五年来，蒙药学院校师生同仁之关爱与举荐，荣获教育部“2002 年全国普通高等学校优秀教材”二等奖。第二版作为北京市教委 2002 年“精品教材”项目，定位于精品教材，现奉献给读者。

《药物化学》第二版主要是作为高校教材供开设药物化学课程使用。本版的编写指导思想为，以化学的视角和药物作用的分子机理为基础，以药物的构效关系为主线，紧密结合药学实践，反映药学学科的发展水平，力求一定的深度及广度，给读者自学和提高的空间。

第二版具有以下特点：

1. 对结构层次提出了全新设计，将全书分为三篇，第一篇：基本原理，包括第一至第四章，为总论部分；第二篇：药效药物，包括第五至第十七章；第三篇：化学治疗药物，包括第十八至第二十二章。在讨论了药物化学基本原理的基础上，将各论药物分成两类：调节失调的机体机能的药效药物和清除体内病原体或变异细胞的化疗药物，这样的划分，旨在从用药目的和作用机理上建立清晰的概念。

2. 反映药物化学的新概念和新进展。例如在第四章中提出了分子的多样性、互补性和相似性是药物分子设计的策略基础概念，并举例讨论了组合生物合成、组合生物催化、虚拟筛选、基于受体结构的药物分子设计、反义寡核苷酸、三维定量构效关系等内容，使学生能及时更新知识，了解药学的发展前沿。

3. 从药物的化学结构出发，在分子水平上讨论药物的理化性质、药动学行为和药效学特征，揭示药物的构-性关系和构-效关系的内涵，阐明药物及其代谢产物作用的分子机理和化学本质。各论中列举出典型药物，对化学结构、合成方法及理化性质进行了深入的讨论，起到示范及触类旁通的作用。

4. 各章均在改写中注意了材料的取舍，补充了五年来的新药和新的作用靶点。在传授药物化学基本原理的同时，通过具体实例，介绍了近代新药的发展、发现过程，意在启发创新思维和运用基本理论解决实际问题的能力。

5. 每章最后给出主要的参考文献，在附录中列举了药物化学参考书目，书后附以中文和英文的关键词和药名索引。

本书的中、英文药名分别采用通用名和国际非专利药名，专业词汇采用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。药名首次出现时，给出其中文名及英文名，再次在该章出现时，仅用英文名。药品的化学名均采用国际通用的美国化学文摘(CA)命名法。

本书第一版及第二版编写工作，得到郭宗儒教授的指导。郭宗儒教授对本书提出了许多精辟设计，指出药物化学中的新概念及发展趋势，并审阅全书。编写工作得益于参加本书编写的九所药学院校 14 位老师的鼎力合作，精心撰写。全书书稿虽经反复修稿核对，恐怕仍有不足及错误之处，诚请读者惠予指正。

《药物化学》第二版的编写和出版，得到北京市教委、高等教育出版社的支持和帮助。浙江大

II 第二版前言

药学院为本书第二版编写研讨会提供了会议条件,北京大学医学部教育处及药学院一直关注并支持本书的编写出版工作,在此一并表示诚挚的感谢。

仇文升 李安良 徐 萍

2004年5月

第一版前言

面向充满希望的 21 世纪,教育部(原国家教委)提出了“高等教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”,作为对药物化学教学内容改革的探索,药物化学教材随着这项新世纪教育改革发展战略的实施应运而生。

本教材是根据教育部制定的高等学校医药本科药学专业培养目标编写,立足于培养高素质药学人才,适应宽口径药学专业的培养方向,体现药学教育由单一化学模式向化学-生物学模式的转化。

本教材编写以药物作用的分子机理为基础,以药物构效关系为主线,反映药物化学学科包括各类药物 20 世纪 90 年代的发展水平。编写过程中,本书比较了国内外现有的药物化学教材及参考书,取材新,有依据。与现有的教科书比较,本书几乎每章都涉及一些新概念或新内容。例如,药物作用过程涉及的药剂相、药动相和药效相,药效团的新概念,代谢与酶,计算机辅助药物分子设计,计算化学,分子模建,数据库搜寻,组合化学以及高通量自动化筛选等。在药物的作用机理方面增加了新内容,尤其是苯二氮草类药,肾上腺皮质激素和性激素,抗肿瘤药及喹诺酮类药物等章节。一些药物的作用机理由原组织水平上升为分子水平,例如胆碱能药物,肾上腺素能药物和心血管药物等。构效关系的进展在各章中都有体现。在镇痛药,胆碱能药物,抗过敏和抗溃疡药,以及抗疟药等章节中,介绍了一些近代新药发现过程,意在启发创造性思维和运用基本理论解决实际问题。本书新增抗帕金森氏病药一章,新增抗艾滋病药一节。

本书包括绪论,总论 3 章,各论 18 章,共 22 章。各章后列有参考文献和选读文献。在各章、节的标题后及一些专业词汇首次出现时均注英文,药物的化学命名与 CA 接轨,便于读者查阅文献;药名按照卫生部药典委员会编《中国药品通用名称》,个别未被收入的新药注明“自拟名”。

本书由国内八所药学院校中长期从事药物化学教学和科研的 14 位老师分工编写(各章后注明),先后于 1997 年和 1998 年召开过两次教材编写研讨会,集思广益确立了全书编写的指导思想和特点。各章书稿经反复修改,最后由主编统稿。主审郭宗儒教授对各章编写和审校提出了许多关键性意见。本书在全体编审人员共同努力下完成,虽已几经修稿,仍会有缺点、不足和错误之处,恳请广大读者予以批评和指正。

本书编写过程中得到了教育部高教司医药处、国家药品监督管理局(原国家医药管理局)科教司的指导和鼓励,得到北京医科大学副校长程伯基教授、药化研究室李振肃教授,北京医科大学教育处及药学院领导的支持和帮助,北京医科大学药化研究室于亭和王炜老师协助打印了全书的化学结构式,在此一并谨致谢忱。

仇文升 李安良

1999 年 2 月 6 日

目 录

第一篇 基本原理

第一章 绪论	3	一、氧化反应	45
一、药物化学的研究内容和任务	3	二、还原反应	56
二、药物化学的发展概况	4	三、脱卤素反应	59
主要参考文献	5	四、水解反应	60
第二章 化学结构与药理活性	7	第四节 第Ⅱ相的生物转化	61
第一节 化学结构与理化性质	7	一、葡萄糖醛酸的结合	61
一、药物的分配系数 P	7	二、硫酸酯化结合	63
二、药物的解离度	9	三、氨基酸结合	64
三、药物的水溶性	12	四、谷胱甘肽结合	65
第二节 药动相的构效关系	15	五、乙酰化结合	67
一、药物的转运	15	六、甲基化结合	68
二、影响药物到达作用部位的因素	16	第五节 药物代谢在药物研究中的	
三、构效关系的举例	20	作用	68
第三节 药效相的构效关系	22	一、寻找和发现新药	69
一、药物-受体的相互作用	23	二、优化药物的药动学性质	70
二、药物的化学结构问题	30	三、解释药物的作用机理	71
三、构效关系举例	33	主要参考文献	71
第四节 定量构效关系	35	第四章 新药研究概论	73
一、Hansch 分析	35	第一节 引言	73
二、三维定量构效关系	40	一、新药的研究与开发	73
主要参考文献	41	二、创制新药的四要素	73
第三章 化学结构与药物代谢	42	三、药物分子设计的策略基础	74
第一节 概述	42	第二节 分子的多样性-先导化合物的发现	75
第二节 药物代谢的酶	42	一、天然产物具有的多样性,是先导化	
一、细胞色素 P-450 酶系	42	合物的重要来源	75
二、还原酶系	44	二、组合化学	78
三、过氧化物酶和其他单加氧酶	44	三、组合生物合成	81
四、水解酶	44	四、组合生物催化	83
第三节 第Ⅰ相的生物转化	45		

五、虚拟筛选	83
第三节 分子的互补性—先导化合物的发现	86
一、分子识别	86
二、基于受体结构的药物分子设计	86
三、反义寡核苷酸	87
第四节 分子的相似性—先导化合物的发现和优化	89
一、基于内源性配体分子的药物设计	89
二、过渡态类似物	90
三、肽模拟物	91
四、快速追踪药物—生物电子等排	

置换	92
五、剖裂物、同系物、插烯物、合环和开环	95
六、药物合成的中间体	97
七、基于代谢转化	98
第五节 相似性与互补性的交汇—定量构效关系	104
一、二维定量构效关系—Hansch分析	105
二、三维定量构效关系	106
结束语	108
主要参考文献	109

第二篇 药效药物

第五章 镇静催眠药、抗癫痫药和精神障碍治疗药	115
第一节 镇静催眠药	115
一、苯二氮革类药物	115
二、巴比妥类药物	124
三、其他类药物	128
第二节 抗癫痫药	129
一、巴比妥类及其同型物	130
二、乙内酰脲类及其同型物	131
三、苯二氮革类	132
四、二苯并氮杂革类	133
五、脂肪羧酸类	134
六、氨基酸类	135
七、其他类型	136
第三节 精神障碍治疗药	136
一、抗精神病药	136
二、抗焦虑药	146
三、抗抑郁药	147
四、抗躁狂药	151
主要参考文献	152
第六章 麻醉药	153
第一节 全身麻醉药	153
一、吸入麻醉药	153
二、静脉麻醉药	156

第二节 局部麻醉药	160
一、局部麻醉药的发展	160
二、局部麻醉药的作用机理	167
三、局部麻醉药的构效关系	168
主要参考文献	169
第七章 阿片样镇痛药	171
第一节 吗啡及相关的阿片样激动剂	172
一、阿片生物碱类	172
二、早期对 morphine 的结构修饰	174
三、其他的 μ 激动剂(合成镇痛药)	175
四、高效 μ 受体激动剂	184
第二节 阿片样拮抗剂和阿片样激动/拮抗剂	184
一、阿片样拮抗剂	184
二、阿片样激动/拮抗剂	185
第三节 内源性阿片样肽类	188
第四节 阿片样镇痛药的结构—活性关系	190
一、 μ 受体激动剂的构效关系	190
二、 κ 受体激动剂的构效关系	191
三、 δ 受体激动剂的构效关系	192
四、阿片样肽类的构效关系	192
第五节 阿片受体模型	192

主要参考文献	194	二、 α 肾上腺素能激动剂	237
第八章 抗帕金森病药	196	三、 β 肾上腺素能激动剂	240
一、Dopamine 替代物	198	四、构效关系	242
二、外周脱羧酶抑制剂	199	五、稳定性	244
三、Dopamine 释放剂	199	第三节 肾上腺素能拮抗剂	246
四、单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制 剂和儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT)抑制剂	200	一、 α 肾上腺素能拮抗剂	246
五、Dopamine 受体激动剂	201	二、 β 肾上腺素能拮抗剂	248
六、辅助治疗药	202	主要参考文献	254
七、其他	204	第十一章 利尿药	255
主要参考文献	204	一、碳酸酐酶抑制剂	255
第九章 拟胆碱药和抗胆碱药	206	二、渗透性利尿药	256
第一节 M 胆碱受体激动剂	207	三、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 同向转运抑 制剂	257
一、乙酰胆碱的化学结构修饰	207	四、 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 同向转运抑制剂	259
二、选择性作用于 M 受体亚型的激 动剂	210	五、肾小管上皮 Na^+ 通道抑制剂	261
第二节 乙酰胆碱酯酶抑制剂	211	六、盐皮质激素受体拮抗剂	261
一、乙酰胆碱酯酶催化乙酰胆碱水解 的机理	212	主要参考文献	262
二、可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂	213	第十二章 心血管药物	263
三、不可(难)逆性乙酰胆碱酯酶抑 制剂	217	第一节 强心药	263
四、乙酰胆碱酯酶复活剂	218	一、强心苷类	263
第三节 M 胆碱受体拮抗剂	219	二、磷酸二酯酶抑制剂	266
一、茄科生物碱类 M 胆碱受体拮 抗剂	219	三、钙敏化剂	267
二、合成的 M 胆碱受体拮抗剂	221	四、 β 受体激动剂	268
第四节 N 胆碱受体拮抗剂	225	第二节 抗心绞痛药	269
一、生物碱类 N_2 胆碱受体拮抗剂	226	一、NO 供体药物	269
二、合成的 N_2 胆碱受体拮抗剂	228	二、钙通道阻滞剂	272
主要参考文献	232	第三节 抗心律失常药	277
第十章 肾上腺素能药物	233	一、抗心律失常药的分类	277
第一节 去甲肾上腺素的生物合成、 代谢和作用机理	233	二、离子通道阻滞剂	278
一、生物合成与代谢	233	三、 β 受体拮抗剂	284
二、作用机理	235	第四节 抗高血压药	284
第二节 肾上腺素能激动剂	235	一、影响肾素—血管紧张素—醛固酮 系统的药物	285
一、发展概述	235	二、作用于离子通道的药物	292
		三、其他药物	294
		第五节 抗高脂蛋白血症药	297
		一、脂蛋白的生化基础	297
		二、抗高脂蛋白血症药物	298
		主要参考文献	304

第十三章 非甾类抗炎药	306	二、抗甲状腺药	378
第一节 非甾类抗炎药的作用机理	306	主要参考文献	380
一、炎症的病理	306	第十六章 性激素和肾上腺皮质	
二、前列腺素及相关物质的生物合成 和作用	307	激素	381
三、非甾类抗炎药的作用机理	309	第一节 甾类的化学和作用机理	381
第二节 解热镇痛药	311	一、化学结构和立体化学	381
一、苯胺类	311	二、结构分类和命名	383
二、水杨酸类	313	三、作用机理	383
三、吡唑酮类	315	第二节 雄激素和同化激素	386
第三节 非甾类抗炎药	316	一、概述	386
一、3,5-吡唑烷二酮类	316	二、合成雄激素和同化激素	387
二、芳基烷酸类	317	三、构效关系	389
三、N-芳基邻氨基苯甲酸类	323	四、雄激素拮抗剂	389
四、1,2-苯并噻嗪类	324	第三节 雌激素	390
五、COX-2 抑制剂	326	一、甾类雌激素	390
第四节 改善病情的抗风湿药	328	二、非甾雌激素	392
第五节 痛风治疗药物	329	三、构效关系	393
一、抗急性痛风性关节炎药物	329	四、雌激素拮抗剂	393
二、抗血中尿酸过高的药物	330	第四节 孕激素	396
主要参考文献	332	一、合成的孕激素	397
第十四章 抗过敏药和抗溃疡药	333	二、构效关系	401
第一节 抗过敏药	333	三、孕激素拮抗剂	402
一、经典的 H_1 受体拮抗剂	333	四、避孕药	402
二、无嗜睡作用的 H_1 受体拮抗剂	341	第五节 肾上腺皮质激素	405
三、过敏反应的化学介质及其抑 制剂	344	一、概述	405
第二节 抗溃疡药	347	二、糖皮质激素的发展	406
一、 H_2 受体拮抗剂	348	三、构效关系	411
二、质子泵抑制剂	355	四、肾上腺皮质激素拮抗剂	412
三、前列腺素类	360	主要参考文献	413
主要参考文献	361	第十七章 维生素	415
第十五章 降血糖药、甲状腺激素和抗 甲状腺药	363	第一节 脂溶性维生素	416
第一节 降血糖药	363	一、维生素 A	416
一、胰岛素	363	二、维生素 D	420
二、口服降糖药	366	三、维生素 E	422
第二节 甲状腺激素与抗甲状腺药	375	四、维生素 K	425
一、甲状腺激素	375	第二节 水溶性维生素	426
		一、维生素 B_1	426
		二、维生素 B_2	429
		三、维生素 B_6	431

四、泛酸	432	七、其他水溶性维生素	437
五、叶酸	433	主要参考文献	438
六、维生素 C	434		

第三篇 化学治疗药物

第十八章 抗生素	441	一、合成抗结核药物	500
第一节 β -内酰胺类抗生素	441	二、抗结核抗生素	505
一、基本结构及结构特点	441	第四节 抗真菌药物	509
二、 β -内酰胺类抗生素的作用机理	443	一、作用于真菌膜上麦角甾醇的药物	509
三、青霉素类	444	二、麦角甾醇生物合成抑制剂——唑类抗真菌药物	511
四、头孢菌素类	451	三、麦角甾醇生物合成抑制剂——烯丙基胺和鲨烯环氧化酶抑制剂	513
五、其他的 β -内酰胺抗生素	461	四、不影响膜上麦角甾醇的药物	514
六、 β -内酰胺酶抑制剂	465	主要参考文献	514
第二节 四环素类抗生素	467	第二十章 抗病毒药和抗艾滋病药	516
一、基本结构和作用机理	467	第一节 抗病毒药	516
二、四环素类药物的发展及构效关系	468	一、概述	516
三、四环素类的化学性质	470	二、抑制病毒复制初始时期的药物	516
第三节 氨基糖苷类抗生素	472	三、干扰病毒核酸复制的药物	519
一、链霉素	472	四、影响核糖体翻译的药物	525
二、卡那霉素及其衍生物	473	第二节 抗艾滋病药物	526
三、庆大霉素 C 及其衍生物	475	一、概述	526
四、新霉素及其衍生物	475	二、逆转录酶抑制剂	527
第四节 大环内酯类抗生素	476	三、HIV 蛋白酶抑制剂	531
一、红霉素及其结构改造的衍生物	477	主要参考文献	533
二、麦迪霉素及其衍生物	481	第二十一章 抗肿瘤药	535
三、螺旋霉素及其衍生物	481	第一节 概述	535
第五节 其他抗生素	482	第二节 直接作用于 DNA 的药物	536
主要参考文献	484	一、烷化剂	536
第十九章 抗菌药和抗真菌药	486	二、金属铂配合物	547
第一节 磺胺类药物及抗菌增效剂	486	三、博来霉素、放线菌素 D 和高三尖杉酯碱	549
一、发展概述	486	四、作用于 DNA 拓扑异构酶的药物	551
二、作用机理和构效关系	488	第三节 干扰 DNA 合成的药物	555
第二节 喹诺酮类抗菌药	491	一、嘧啶拮抗物	555
一、发展概述	492	二、嘌呤拮抗物	560
二、作用机理	494		
三、构效关系	495		
第三节 抗结核药物	499		

三、叶酸拮抗物	561	二、咪唑类	568
第四节 抗有丝分裂的药物	563	三、嘧啶类	570
一、在微管蛋白上有一个结合位点的 药物	563	四、三萜类	570
二、在微管蛋白上有两个结合点的 药物	564	五、酚类	571
三、作用在聚合状态微管的药物	565	第二节 抗血吸虫药物	571
主要参考文献	566	第三节 抗疟药物	573
第二十二章 抗寄生虫药	568	一、疟原虫的生命周期和抗疟药物 的作用环节	573
第一节 驱肠虫药物	568	二、疟疾的预防和治疗药物	574
一、哌嗪类	568	主要参考文献	579
 主要参考书	 580		
中文索引	581		
英文索引	600		

第一篇

基本原理

第一章 绪 论

一、药物化学的研究内容和任务

药物化学(medicinal chemistry)是建立在化学学科和医学、生物学科基础上,设计、合成新的活性化合物,研究构效关系,解析药物的作用机理,创制并研究用于预防、诊断和治疗疾病药物的一门学科。国际纯化学和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)对药物化学定义为:Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their mode of action at the molecular level and the construction of structure-activity relationships(SAR), the relationships between chemical structure and pharmacological activity for a series of compounds^[1]。

从上述定义可知药物化学的研究内容涉及发明、发现、设计、鉴定和制备新的活性化合物,研究它们的构效关系(structure-activity relationships, SAR);它们在体内的代谢规律;并在分子水平上解析其作用机理。药物化学的任务主要包括以下几方面:(1)综合运用化学和医学、生物学科的理论,通过药物分子设计(molecular drug design)或对具有一定生物活性的化合物进行结构修饰,得到新的活性化合物,研究总结构效关系,从而获得新的化学实体(new chemical entities, NCE),创制可用于临床的药物,发展新药。(2)研究药物结构与理化性质的关系,阐明药物的酸碱性、稳定性;鉴定药物在体内的代谢产物及其活性,阐明药物在分子水平上与受体的相互作用,解析药物的作用机理。为设计并创制新药提供必需的理论基础;也为药物制剂、药物分析检验、药物贮存保管及临床上科学、合理用药提供了化学依据。

研究和创制新药一直是药物化学的发展动力及主要目标,早期新药的发现主要是通过对一些有生物活性的天然产物有效成分,用化学方法进行结构修饰或改造,例如1859年从古柯叶中分离出具有局麻作用的可卡因(cocaine),于1884年用于临床,因其毒性大、化学性质不稳定等缺点,经结构改造发展了普鲁卡因(procaine, 1904年)、利多卡因(lidocaine, 1946年)等优良的合成局麻药。因此,早期的药物化学主要建立在化学基础上,被认为是有机化学的分支。

近代科学技术的发展使药物的发现由经验性为主,改变为理论指导下进行药物分子设计。创制新药,首先需要发现新的靶标并建立评价模型,近年来发展的功能基因组学(functional genomics)和蛋白质组学(proteomics)正在成为发现新靶标的有效手段。依据靶标大分子与生物活性物质小分子之间的相互作用模式,运用药物分子设计和计算机辅助药物设计手段,设计合成新的活性化合物,研究构效关系,解析作用机理,最终获得具有预期药理活性的新化学实体。因此当代药物化学是建立在有机化学及多种生命科学,例如:生物化学、药理学、分子生物学、免疫学、遗传学、药物动力学、毒理学,以及相关的结晶学、光谱学、结构化学、计算机信息技术等基础

上的一门应用基础学科。近 30 年以来,有机化学和生命科学的飞速发展,学科间的相互衔接和渗透,为药物化学的理论与实践提供了进一步的科学依据,并注入了新的活力,因而,有可能深入地从事化学上理解药物与机体的相互作用和药物呈现药理作用的分子机理,以及化学结构与生物活性关系的内涵。这样,药物化学逐渐发展为富有科学性的学科。^[2]

药物化学的英文术语为 pharmaceutical chemistry 和 medicinal chemistry,现在多采用后者。

作为药物化学教科书,本书以药物作用的靶点或药效分章,以药物作用的分子机理为基础,以药物的构效关系为主线,讨论各类药物的发展和药物研究开发中应用的药物化学原理。药物的化学结构特征决定其与受体相互作用的类型和强度,是呈现药理活性的基础;药物的化学结构也决定其理化性质。因此,各章着重从化学结构出发,讨论药物的性质,药物作用的分子机理,药物在体内的代谢产物与其活性及毒、副作用等。构效关系揭示了药物化学结构与其生物活性间的内在规律,是药物化学的中心内容,其中定量构效关系部分,揭示药物化学结构与生物活性的量变规律,并用于辅助药物设计。考虑到已有专书论著,此部分内容仅作简要介绍。本书在编写上注意药物化学与相关学科的衔接与相互渗透,反映当代药物化学的新进展。

二、药物化学的发展概况

从根源上讲,药物化学是从药理学中分化独立出来的一门应用学科。在古代,草药被用来治疗疾病,我国有“神农尝百草”的传说,著于公元前至公元 1 世纪的《神农本草经》记载了 365 种药物。1596 年明代李时珍著的《本草纲目》记载 1892 种药物,主要为植物药,也记载了动物药、矿物药。《本草纲目》已被译为英、法、德、俄和日等国文字出版,为世界药学名著。

药物化学从药理学中独立出来大约在 19 世纪,当时主要是应用化学方法提取植物药中的有效成分,例如,从阿片中提取吗啡(morphine),从颠茄中提取阿托品(atropine),从古柯叶中提取可卡因等。随着生物化学、药理学等的进展,人们逐渐认识到一些化学结构与活性的关系,发现某些类型药物呈现药效的基本结构,提出了药效团(pharmacophore)的概念。在此理论指导下,通过简化天然产物的化学结构,人们发展了结构简单的合成药物。例如对吗啡和可卡因的结构简化,分别得到合成的镇痛药和局部麻醉药。

19 世纪末,化工染料工业兴起,Ehrlich 于 1891 年用一种染料亚甲蓝治疗疟疾,构效关系的研究导致帕马喹(pamaquine,1926 年)和阿的平(atabrine,1932 年)等合成抗疟药的发现。1907 年发现锥虫红具有杀锥虫作用,1910 年合成了胂凡纳明(salvarsan)用于治疗梅毒等,开创了化学治疗的新概念。Ehrlich 还进一步发展了 1878 年 Langley 提出的受体(receptor)概念,受体学说的发展,解释了药物的作用机理,促进了新药的研究。1935 年 Domagk 发现含有磺酰氨基的偶氮染料磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine,别名百浪多息,prontosil)对链球菌和葡萄球菌有抑制作用,其构效关系和作用机理的研究导致发展了磺胺类抗菌药,并创立了抗代谢学说。1929 年 Fleming 发现青霉素之后,多种抗生素相继被发现并用于临床,新的抗生素、半合成青霉素、头孢菌素的发展长兴不衰。20 世纪 50~60 年代间精神疾病治疗药和甾类药物;60~70 年代间 β 受体拮抗剂类心血管药物和 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物;70~80 年代间钙通道阻滞剂(钙拮抗剂)、喹诺酮类合成抗菌药物、前列腺素类药物、免疫调节剂及各种酶抑制剂;90 年代以来,以各种内源性生理活性物质,例如各种生长因子、细胞因子、活性肽和神经递质等,作为先导物以及用基因工程和其他生物技术发展新药,均取得了长足进展。