



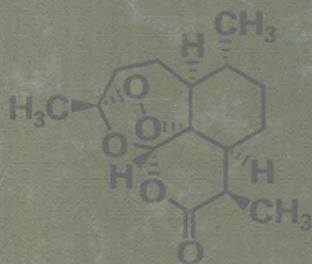
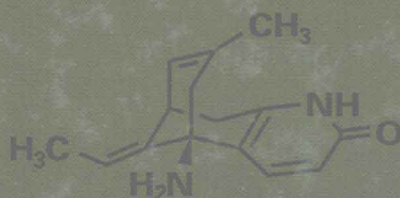
“十二五”  
国家重点图书

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# Advanced Medicinal Chemistry

# 高等药物化学

白东鲁 陈凯先 主编



化学工业出版社

# Advanced Medicinal Chemistry

# 高等药物化学

白东鲁 陈凯先 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

这是一部全面介绍药物化学各种原理、研究方法和技术,反映药物化学学科在20世纪末和21世纪初的发展水平的权威著作。全书分成总论和各论两大部分。总论部分就有关药物研究开发的理论、方法、技术、战略战术以及相关学科对本学科的推动等方面的内容进行了比较全面、系统、深入的介绍;对新药研发的法规,药物经济学,药物的知识产权保护,糖类、蛋白质、趋化因子类药物和手性药物均有专章介绍。本书反映了药物化学与管理科学和经济学的紧密结合。各论部分以各类药物分子设计、结构与活性的关系和作用原理为重点,阐述了各类药物近15年的新进展,同时对临床上重要的药物作了总结性的回顾。每章末均附有最新、最重要的参考读物和文献,以便读者根据这些文献对相关领域作更深入的调研。

本书可供从事药物化学教学、科研和生产以及临床药学、药剂学、药理学、药物分析等专业的科技人员,以及高等院校化学和药学专业高年级本科生、研究生学习参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

高等药物化学/白东鲁,陈凯先主编. —北京:化学工业出版社,2011.5

“十二五”国家重点图书 国家科学技术学术著作出版基金资助出版

ISBN 978-7-122-10409-0

I. 高… II. ①白…②陈… III. 药物化学 IV. O6

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第007806号

---

责任编辑:成荣霞

文字编辑:丁建华

责任校对:周梦华

装帧设计:王晓宇

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张77 彩插2 字数2000千字 2011年11月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价:298.00元

版权所有 违者必究

# 《高等药物化学》撰稿人员名单 (按姓氏汉语拼音排序)

## Contributors to “Advanced Medicinal Chemistry”

- |     |                   |     |                                 |
|-----|-------------------|-----|---------------------------------|
| 白东鲁 | 中国科学院上海药物研究所      | 龙亚秋 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 陈代杰 | 上海医药工业研究院         | 罗小民 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 陈冬冬 | 中国科学院上海药物研究所      | 马兰萍 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 陈桂良 | 上海市食品药品监督管理局      | 孟 韬 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 陈凯先 | 中国科学院上海药物研究所      | 南发俊 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 陈 伟 | 上海市食品药品监督管理局      | 邱 宏 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 程 刚 | 中国科学院上海药物研究所      | 沈竞康 | 中国科学院上海药物研究所, 上海医药集团股份有限公司中央研究院 |
| 程建军 | 中国科学院上海药物研究所      | 王 嘉 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 丁 侃 | 中国科学院上海药物研究所      | 王 江 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 董 群 | 中国科学院上海药物研究所      | 王麟达 | 上海市食品药品监督管理局                    |
| 方建平 | 中国科学院上海药物研究所      | 王小宁 | 山东大学药学院                         |
| 冯恩光 | 中国科学院上海药物研究所      | 王 洋 | 复旦大学药学院                         |
| 冯 松 | 罗氏中国研发中心          | 夏广新 | 上海医药集团股份有限公司中央研究院               |
| 付利强 | 中国科学院上海药物研究所      | 谢 欣 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 贺 茜 | 中国科学院上海药物研究所      | 熊 兵 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 胡定宇 | 中国科学院上海药物研究所      | 徐明华 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 胡善联 | 复旦大学公共卫生学院        | 许佑君 | 沈阳药科大学                          |
| 胡有洪 | 中国科学院上海药物研究所      | 杨春皓 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 胡永洲 | 浙江大学药学院           | 杨玉社 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 黄 河 | 中国科学院上海药物研究所      | 叶德泳 | 复旦大学药学院                         |
| 黄少胥 | 中国科学院上海药物研究所      | 俞娟红 | 上海医药集团股份有限公司中央研究院               |
| 李付营 | 中国科学院上海药物研究所      | 岳建民 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 李洪林 | 中国科学院上海药物研究所      | 张 翱 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 李 佳 | 中国科学院上海药物研究所      | 张 彬 | 沈阳药科大学                          |
| 李静雅 | 中国科学院上海药物研究所      | 张 静 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 李 宁 | 中国科学院上海药物研究所      | 张 屹 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 李树坤 | 中国科学院上海药物研究所      | 郑明月 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 柳 红 | 中国科学院上海药物研究所      | 钟大放 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 刘 滔 | 浙江大学药学院           | 周 宇 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 刘学军 | 上海医药集团股份有限公司中央研究院 | 朱维良 | 中国科学院上海药物研究所                    |
| 刘子宁 | 中国科学院上海药物研究所      |     |                                 |

# I 前言 I FOREWORD I

20 世纪 50 年代，已故蒋明谦教授写过一本《高等药物化学》，这是当时国际上专门讨论药物设计和结构活性关系的早期专著之一。以后近 50 年来，国内曾出版过数种供药学院系本科生和硕士生用的药物化学教材，但未有一本全面阐述药物分子设计原理方法，药物的作用机理和各大类药物研发新进展的高级读物和中型参考书。

20 世纪 80 年代后，药物化学的研究对象和内容有了很大的扩充和延伸。目前药物的化学合成、制造工艺及药物化学分析均已发展成独立的药学分支学科。而一些管理和经济学科正融入到药物化学中，使药物设计、研发与全球和各国的社会经济发展水平以及医疗保险紧密结合。另一方面药物作用机理和体内过程的研究也已成为药物化学涉及的重要领域。本书的内容及时反映了药物化学学科的这一变迁。

本书内容覆盖了药物化学中的各个领域，是一本系统性强，原理和实践并重的药物化学参考书。在体裁上它有别于已出版的同类书籍。总论部分对药物研究开发的理论、方法、技术、战略战术以及相关学科对本学科的推动等方面的内容进行了比较全面、系统、深入的介绍。对新药研发的法规、药物经济学、药物的知识产权保护，糖类、蛋白质、趋化因子类药物和手性药物均有专章介绍。反映了药物化学最新进展以及与管理科学和经济学的紧密结合。各论部分重点讲述各类药物近 15 年的新进展，同时又对临床上重要的药物作总结性的回顾。各论中以各类药物分子设计，结构与活性的关系和作用原理为重点。限于篇幅，一些近十年进展不大或应用面不广的药物，例如抗寄生虫病药物、抗甲状腺药物、维生素、造影剂、放射性同位素药物和光敏治疗药物等，则被略去。

各章撰写者都是从事该领域研究的专家，熟悉该领域最新动态。每章末均有最新、最重要的参考读物和文献，以便读者根据这些文献对相关领域作更深入的调研。

由于本书有数十位作者，各人文笔和各章体裁不尽相同，望读者谅解。2008 年开始，国家对新药研发投入巨资，我国新药研发正面临新的契机。希望本书的出版对推动我国新药研发，对从事药物化学和新药研发的各类人员的工作有所裨益。

本书是一本集体编著的中型学术参考书，而药物化学学科又进展迅速，其研究领域不断扩大，这使我们在全书内容的安排上难免有疏漏和不尽合理之处，还望读者不吝批评指正。

主编和全体作者对化学工业出版社相关工作人员在本书出版过程中付出的努力，对上海医药集团和国家科学技术学术著作出版基金的资助出版，深表谢意。

白东鲁 陈凯先

2011 年 5 月

# | 目录 |

# | CONTENTS |

<b>第 1 部分 总论</b> .....	1	第 24 章	抗精神失常药物	644
第 1 章 绪论 .....	1	第 25 章	抗帕金森病和阿尔茨海默病药物	671
第 2 章 药物的化学结构、理化性质与生物活性 .....	8	第 26 章	抗糖尿病药物	694
第 3 章 药物代谢与新药研发 .....	43	第 27 章	抗骨质疏松药物	714
第 4 章 药物作用靶标、化合物的活性筛选 .....	63	第 28 章	抗过敏和抗溃疡药物	731
第 5 章 组合化学和高通量合成 .....	94	第 29 章	作用于胆碱能系统药物	753
第 6 章 分子模拟与药物设计 .....	142	第 30 章	作用于肾上腺素能系统药物	774
第 7 章 化学信息学与药物发现 .....	179	第 31 章	作用于 5-羟色胺、多巴胺和 GABA 系统药物	794
第 8 章 先导物的发现途径和优化策略 .....	218	第 32 章	抗生素	830
第 9 章 天然产物与新药的研究开发 .....	243	第 33 章	抗菌和抗真菌的合成药物	861
第 10 章 药物合成的化学与工艺研究 .....	267	第 34 章	抗肿瘤药物	883
第 11 章 手性药物 .....	290	第 35 章	抗艾滋病药物	931
第 12 章 生物技术与新药研究 .....	320	第 36 章	抗病毒药物	963
第 13 章 糖类药物的化学与生物学 .....	380	第 37 章	抗高血压药物和利尿药物	989
第 14 章 肽、蛋白质药物的化学与生物学 .....	414	第 38 章	止血药物和抗血栓药物	1016
第 15 章 趋化因子受体调节剂 .....	457	第 39 章	心脏疾病和血脂调节药物	1038
第 16 章 药物的专利保护 .....	484	第 40 章	呼吸系统药物	1067
第 17 章 新药研发与法规管理 .....	504	第 41 章	皮质激素类药物	1090
第 18 章 新药上市前后的药物经济学研究 .....	533	第 42 章	免疫抑制剂与器官移植药物	1102
<b>第 2 部分 各论</b> .....	560	第 43 章	减肥有关药物	1123
第 19 章 麻醉药物 .....	560	第 44 章	性激素和生育调节药物	1141
第 20 章 镇静催眠和抗癫痫药物 .....	575	<b>中文索引</b> .....		1162
第 21 章 镇痛药物 .....	590	<b>英文索引</b> .....		1195
第 22 章 非甾体抗炎药物 .....	612			
第 23 章 中枢兴奋药物 .....	632			

# PART ONE

## 第 1 部分 总 论

### 第 1 章

#### 绪论

---

白东鲁, 陈凯先

#### 目 录

- |                        |               |
|------------------------|---------------|
| 1.1 药物化学学科近 50 年的演变 /2 | 1.4 药物化学展望 /6 |
| 1.2 药物化学的定义和研究内容 /3    | 推荐读物 /7       |
| 1.3 新药研发的现状和存在问题 /3    |               |

## 1.1 药物化学学科近 50 年的演变

在 20 世纪的上叶和中叶，药物化学是化学大学科中从事药物研发的一门应用性学科，也是药学大学科中进行药物的化学研究的最重要学科。它是一门医学、药学与化学的交叉学科。当时药物化学应用植物化学、有机合成化学和分析化学的理论、方法和技术，研究天然和合成药物的物理化学性质、制备方法和工艺以及药物质量控制的定性定量检测方法。巴比妥类催眠药和由可卡因结构简化的局部麻醉药，是早年药物化学研究的经典性案例。30 年代的磺胺药、40 年代的抗生素和 50 年代的甾体激素类药物的问世，是药物化学学科发展史上的重要里程碑，由此开始了药物化学结构与生物活性关系和药物作用的生化机理的研究。随着众多的各类新药的发现和药物的化学结构与生物活性关系研究资料的积累，在 20 世纪 60 年代借助物理有机化学和计算机科学技术，药物化学中出现了药物设计理论和方法的研究，包括早期的 Hansch 分析研究，定量构效关系研究。到 20 世纪 90 年代，基于药物靶标结构、药物作用机理、生物信息学和化学信息学的药物设计迅速发展，同时推出了很多用于分子模拟、配体-受体对接试验和虚拟筛选的计算方法和软件。

20 世纪 50 年代时，药物化学已成为与医学、药理学、生物化学等学科紧密结合的一门交叉学科。原来作为药物化学主要研究对象的药物合成和药物分析后来也分别发展成药物合成化学和药物分析化学两个独立的分支学科，而药物的作用机理和药物设计理论和方法则成了药物化学研究的新热点。

美国化学会在 1909 年建立药物化学分会时采用 Pharmaceutical Chemistry 一词，1920 年改名 Medicinal Products 分会，而在 1948 年后正式采用 Medicinal Chemistry 作为分会的名称，并一直沿用至今。这也反映了药物化学学科研究对象和内容的变迁。第二次世界大战后的 30 年是药物化学学科飞速发展的时期。1964 年临床应用的药品中，有 90% 是在 1938 年后发现和上市的。

1951 年由 Alfred Burger 编著的经典两卷本“Medicinal Chemistry”一书，到 2003 年第 6 版时已成为由众多不同专业的学者合著的六大卷，并将书名改为“Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery”。1990 年出版的另一巨著“Comprehensive Medicinal Chemistry”在 2006 年第二版时也扩充成洋洋 8 大卷。该书内容涉及发达国家和发展中国家影响药物研究开发的社会、经济和政治因素，药物研发的战略策略和组织形式，新药研发的各种新技术、新方法、计算机辅助药物设计，药物在体内的过程和各类新药的进展及新药发展史中的重要案例。药物化学近 50 年来的快速发展从上述两本巨著的首版和新版的内容更新和研究领域的不断扩充可见一斑。两书突出了药物化学在寻找新药和药物研究开发中的重要作用。

20 世纪的后 30 年是药物化学学科发展的成熟期。随着医学、生物化学、分子生物学、药理学、化学、物理学、计算机科学技术、管理科学和各种新的实验技术和方法的出现和发展，药物化学成了上述诸多相关学科交叉渗透的会聚领域，获得了快速发展的强大推动力。它已由早期的对各类药物的分散描述发展成有完整的理论体系，以发现新先导物和创制新药为根本目标的药学学科群中的一门主导性和支柱性的二级学科。人类基因组和蛋白质组学的研究为药物化学研究提供了大量新的药物靶标，其数目已由 2001 年的 200 余个增至目前的 600 多个。结构生物学、生物信息学和计算机科学技术的发展，使计算机辅助的药物分子的设计有了长足的进步，它也能用于药物吸收、分布、代谢和排泄以及毒性的预测。组合化学、并行合成、高通量筛选和手性合成技术的日益完善，使先导物和各



种类物、衍生物的合成以及生物活性测试更为快捷。另外新药研发是项非常复杂的系统工程，当前药物化学学科内容已与新药研发的管理、法规政策和药物经济学等紧密相关，因此药物化学已由早期的“化学-药学”简单模式发展成“化学-生物学-医学-药学”的复合模式。

## 1.2 药物化学的定义和研究内容

在近年出版的国内外药物化学教科书和各种专著中，对药物化学所下的定义往往不尽相同。这是由于近年生物学、化学、物理学、医学和计算机科学技术的新成就交叉融入，使本学科的研究内容和范围得以不断充实和扩展。参照 IUPAC 专门委员会、各种百科全书和权威书籍中所下的定义，药物化学的定义可概括如下：药物化学是研究用于疾病诊断、预防 and 治疗的药物的先导化合物的发现和优化、新药分子设计和化学合成，并将候选药物开发成上市新药的，由化学、药学、生物学、医学和计算机科学的各分支学科交叉融合的一门学科。由于药物化学学科在近 30 年的迅猛发展，它的研究内容和范围也在不断扩充，其主要研究内容包括：生物活性天然产物的分离和结构鉴定；各种活性分子和先导化合物的类似物的设计和化学合成；药物的合成路线和制备工艺；药物的理化性质与化学结构的关系；药物的化学结构与生物活性关系；生物活性分子（配体）和药物分子与受体的相互作用；药物的体内转运和代谢途径；药物作用的分子机理；计算机辅助的药物分子设计以及与剂型改进有关的化学问题。

现代药物化学家的根本任务或目标是：应用各种有关的新知识、新技术为新药研究开发探索新的途径、方法和理论指导；创制更多更好的高效、低毒和可控的新药；同时也为原料药的生产提供经济、合理、环保的合成路线和工艺。

## 1.3 新药研发的现状和存在问题

20 世纪 70~90 年代是新药研发的黄金时期，一系列全新药物和所谓重磅炸弹式新药先后上市。天然药物中青蒿素类抗疟药、喜树碱、三尖杉酯碱和紫杉醇类抗癌药的发现，使原来已沉寂多年的天然药物的研究从先导物的结构多样性和作用机理的新颖性角度，再次成为研究的热点。在此期间，合成药中首个  $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂创造了全新药物独占市场周期的时间记录。组胺 2 受体阻滞剂成了市场上重磅炸弹式新药的首例。喹诺酮类合成抗菌药、血管紧张素转化酶和血管紧张素 II 受体抑制剂以及二氢吡啶类钙拮抗剂类的各种降血压新药先后问世，而一系列他汀类 3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂的出现开辟了调脂药的新时代。90 年代后为加速先导物的类似物、衍生物的合成和生物活性筛选的速度，出现了组合化学和高通量筛选两大关键技术并得到快速发展。人们曾对它们寄予厚望，但至今组合化学和高通量筛选方法和技术在先导物的结构多样性和活性筛选的准确性上不尽人意。新药研发的速度和命中率并未提高，新药研发成本不但未降反而大幅上升。在经历了近 10 年的实践检验后，人们又发现生物活性天然产物仍是先导物发现的重要途径而传统的行之有效的药物化学理论和方法其活力依旧。

虽然新药研究在理论、方法和技术上有很大发展和提高，一些新方法和技术得到广泛应用，可是近 10 年全球新药研究开发出现明显衰退趋势。以美国为例，每个新药研发的平均投资高达 5 亿~8 亿美元，是 10 年前的两倍，而每年推出的上市新药却不到一半。

新药平均研发周期则长达 12~15 年。为了支撑新药研发的巨大资金投入和同行激烈的竞争，全球制药企业并购成风。然而每年经 FDA 批准的新的化学实体数却逐年递减，到 2007 年只有 16 只，创近十年新低（图 1-1）。制药行业面临的挑战和问题是缺乏创新，这已是不争的事实。由于原创性新药研发的风险高，资金投入大，一些大型制药公司的工作重点已由原创型新药转移到模仿性新药（me-too），或开发已上市药品的新的剂型和新的适应证，以缩短研发周期和减少资金投入。此类模仿性新药由于市场早已被分割，难以形成 20 世纪 70~90 年代涌现的重磅炸弹式新药。

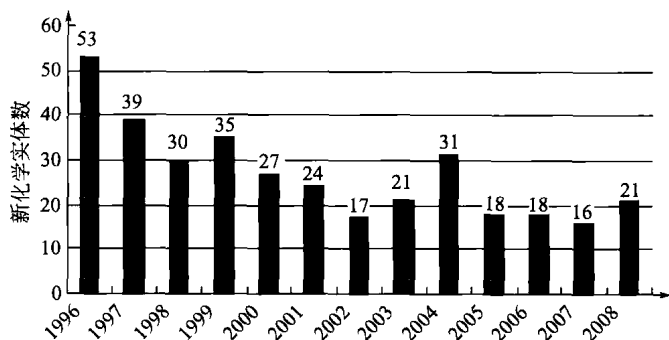


图 1-1 1996~2008 年间每年 FDA 批准新化学实体数 (Hughes B, 2009)

当前全球新药研发面临的另一个严峻问题是一些大公司主要产品的专利保护在 2006~2012 年间陆续到期，但又缺乏后续的原创性的具有市场独占权的新产品。这使一些制药业巨人的经营情况在今后几年中日益困难，再加上巨额的市场营销费用，使今后投入原创新药研发的资金明显不足。

由于公众和 FDA（美国食品药品监督管理局）对上市新药疗效和安全性的严格要求，药物安全问题带来的不确定性也使制药行业忧心忡忡。FDA 将对销售量大的药品进行风险评估，提高对公众健康的保护。美国国会通过的“2007 年度食品与药品管理法修正案”中提出的约 200 条新的条文，授予 FDA 更多新的权利来进行药物安全审查，包括要求生产商在药品上市后进行额外的临床研究，如果检测到安全问题则需更换标签和仿单说明。这种临床 IV 期跟踪使新药研发费用不断增加。例如 10 年前，COX-2 抑制剂曾作为非甾体抗炎镇痛的新药，默克公司的罗非昔布（Rofecoxib, Vioxx）和辉瑞公司的塞来昔布（Celecoxib, Celebrex）曾风光一时。后发现此类药物能增加患者心血管疾病及中风危险，使罗非昔布撤出市场，现在此类药物必须严格控制使用。

近几年，全球新药研发失利的著名案例有：2006 年因安全原因辉瑞公司终止了提高高密度脂蛋白的调脂药 Torcetrapib 的临床试验。此药在患者用药 2 年后发现动脉粥样硬化的形成与对照组无显著差异，公司为临床研究已花费 8 亿美元；2007 年阿斯利康合作伙伴 AtheroGenics 宣布，原希望减少心脏动脉壁上细胞和脂肪堆积，防止动脉狭窄的新药 AGI-1067 临床试验失利，导致了阿斯利康公司股票狂跌 60%。由于各国药政法规对新药的安全性要求和上市后的监控越来越严，导致新药临床试验的淘汰率升高。目前每 10 个开始临床试验的新药，平均只有一个能获得新药证书后上市。这是使制药公司对原创新药的研究持非常谨慎的态度的又一个原因。

因缺乏原创性新药，模仿性新药成了研发重点，由此导致上市新药的市场独占时间越来越短。回想 1968 年首个  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂普萘洛尔（Inderal）作为降压药曾独领风骚，占领市场长达 10 年。它的第一只 me-too 药美多洛尔（Betaloc）在 1978 年才上市。首个组胺 2 受体阻滞剂西咪替丁（Tagamet）作为抗溃疡药在 1977 年上市后，过了 6

年才上市重磅炸弹式 me-too 新药雷尼替丁 (Zantac)。他汀类调脂药是 me-too 类药物激烈竞争的一个例子, 首个他汀类上市药品是 1987 年默克公司的洛伐他汀 (Lovastatin), 第二年辛伐他汀 (Simvastatin), 接着氟伐他汀 (Fluvastatin), 阿托伐他汀 (Atorvastatin), 西里伐他汀 (Cerivastatin) 和普伐他汀 (Pravastatin) 相继问世。目前不少新药上市后不足一年, 即有类同产品分享市场。

由于大量创新药物专利陆续到期, 新的专利药物又上市维艰, 使普药市场的分割出现新的态势。2007 年全球十大制药公司所占的市场份额跌至 32%, 事实上这些公司至少有 1/3 的产品是通过授权, 从兼并一些小公司或技术转让后获得的。从新药研发的管理模式来看, 20 世纪 80 年代以前, 小公司、大学和研究所的科技人员独立于赞助商之外。大型制药公司除按协议提供资金, 不直接参与实验管理。然而现在这些大公司却直接插手参与实验工作的细节管理, 包括从研究设计到数据分析, 直到决定是否将研究结果发表。这种直接的市场利益驱动的管理模式, 往往对在研新药的利弊判断缺乏客观性和公正性。在临床试验阶段, 赞助商的监控力不断加强, 为了使新药尽快上市, 常使一些不利的结果未能及时公开, 形成上市后的安全性隐患。

原创性新药出现衰退也有学术上原因, 因为一些重大疾病的发病机理, 例如对神经退行性疾病、免疫系统和遗传性疾病以及病毒引起的疾病等至今未能完全阐明其发病的分子机制, 确证其不同层次的药物靶标, 使针对这些疾病的药物分子设计缺乏足够的科学根据。另外, 有些疾病已有针对发病机理的不同环节的相应药物, 再要发现更好的新药难度就很大。降压药物就是一例, 目前临床上已有包括利尿药、 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体阻滞剂、中枢作用降压药、 $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙离子通道阻滞剂以及血管舒张药等共 8 大类 20 余种常用降压药, 再要发现作用机理新颖的或优于现有这些药物的新降压药的难度自然就很大。

从学术和商业的结合点考虑, 一只理想的新药应具备下列条件: 有明确的靶标; 动物模型有效; 无遗传毒性; 慢性毒性实验清楚可靠; 有优良的药动学性质; 容易制备、成本可行; 无药物相互作用, 最好不经 P<sub>450</sub>3A4 酶代谢; 一般医生都能使用而非专科医生才能处方; 作用机理新颖, 因此有很好的竞争优势, 并能使药政部门加速审批; 在市场上只有少数几种作用于同一靶标或同样适应证的竞争性药物; 最后是要有足够长的专利保护期。显而易见研发一个候选药物要满足上述全部或大部分条件实在是一个高难度、高投入、高风险的事业。

图 1-2 描述了新药发现和开发的全过程及各期平均所花的时间, 它清楚地表明新药研发是费时、费力、费钱的风险事业。

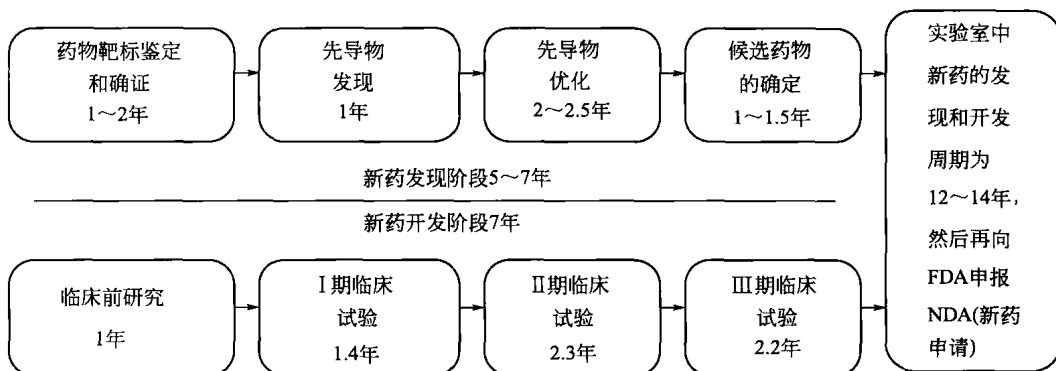


图 1-2 新药研发各阶段所需的时间和总的周期 (Bartfai T, 2006)

根据药物研发使用的关键技术、方法和途径，近 50 年的新药发现可分成 20 世纪 50~80 年代的生物化学、80~90 年代的生物技术和本世纪开始的基因组学和蛋白质组学三个阶段。这三种不同途径在实践中又相互补充渗透。

今后新药的发现将主要依靠生物信息学、化学信息学、基因组学和蛋白质组学的方法和技术。图 1-3 描述了基因组学和蛋白质组学辅助的新药发现的过程。这是一条新药研发的新途径，但它还须接受实践进一步的验证和修正，使之更为完善。当然，对靶标明确的药物研究仍可沿用行之有效的传统途径。

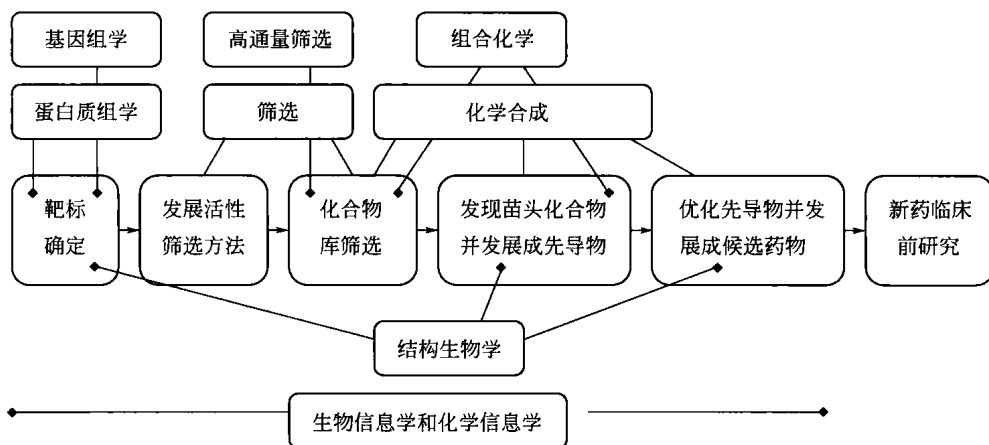


图 1-3 基因组学和蛋白质组学时代的新药发现过程 (Bartfai T, 2006)

## 1.4 药物化学展望

综观药物化学学科的发展史，尤其是近 50 年新药发现的历史，药物化学依然是新药研究开发的最重要的支柱学科。随着其他学科的不断融入，药物化学研究的内容和范围也在不断变化和扩充，它已成了化学、生物学、医学、计算机科学和药学中其他分支学科多门学科的交叉领域。分子生物学、结构生物学、分子药理学的新发现，组合化学、平行合成以及手性合成技术的不断改进，将使药物化学的药物分子设计和合成建立在日臻完善的新理论、新方法和新技术基础之上。

药物化学中已被实践证明行之有效的传统的或经典的药物设计理论和方法，例如先导物的优化和类似物的设计，将在总结近年新药与各种活性分子的化学结构与生物活性，化学结构与毒性，化合物的各种物化参数与药动药代的关系的大量新资料基础上得到进一步发展。

在 20 世纪 60~80 年代，根据生化机理设计新药的方法现已发展成化学基因组学，它是药物化学与基因组学交叉互动的平台。在分子水平上研究药物作用机理的分子药理学，使药物化学和药理学在活性分子设计和作用机理研究方面融为一体。80 年代兴起的生物技术革命已形成合成生物学 (synthetic biology) 这一新学科。它研究用靶标克隆、重组蛋白表达和靶标的突变来建造药物筛选所需的细胞株和实验动物，使新药筛选模型和分子设计更接近疾病的真实情况。组合化学、高通量筛选、高内涵筛选、计算机辅助设计和虚拟筛选等这些新技术新方法在加速新药发现、缩短研发周期和降低研发成本方面还未发挥出预想的效果。这些技术和方法在进一步改进和完善后，将使合成的化合物更具结构多样性，使体外活性筛选的分子最终成为临床前候选药物的命中率不断提高。

当前基因组学和蛋白质组学的研究开辟了新药研究的新模式、新途径,然而要对新药发现有实质性的推动还有待相关基础研究和关键技术的突破。这些新学科、新技术的发展必将使药物分子设计建立在可靠的药物靶标和疾病机理之上,更接近名副其实的合理药物设计,提高新药研发的命中率。

由于人体疾病发病机理的复杂性,一种病常与多种疾病基因相关,治疗某一疾病也常与多种药物靶标有关,而一种药物也常作用于多个靶标。近年来选择性很高的作用于单靶标药物在临床应用中出现各种问题,使今后双靶标和多靶标药物又成了新药研究的热门领域。今后药物化学研究重点之一是那些干扰与基因表达有关的信号分子的药物。基于疾病信号网络通路的药物研究,例如与信号转导有关的各种蛋白激酶、细胞因子和趋化因子的调控剂的研究将是今后新药研究的热门领域,是攻克自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤等重大疾病的重要途径。

应用现代新分离纯化技术和方法,从天然产物、内源性活性物质和深海细菌中获得含量极微的、活性特异的、化学结构独特的先导物,提供更多的药物新资源,仍是药物化学研究的重要方向。天然生物活性物质始终是化学结构多样性的新先导物的重要的不可替代的源泉。

在应对目前临床上尚缺少有效药物的各类疾病中,恶性肿瘤、心脑血管病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性和各种遗传性疾病以及病毒和耐药性微生物感染的传染病仍是药物化学和新药研究的攻坚领域。

随着诊断医学和转化医学(translational medicine)的快速发展,生物标记物和诊断试剂的设计和制备将是药物化学的又一个崭新领域。人类功能基因组研究的不断进展,使许多与疾病相关的蛋白质被鉴定,蛋白质类药物将成为今后的新星。药物基因组学揭示了药物代谢酶系的多态性以及由此引起的药物作用的个体差异,因此个性化用药也将是药物分子设计的新领域。

近年化学合成技术的进展和日益流行的化合物合成的外包服务,使药物化学家的工作重点转向药物分子设计。他们在新药研发中的作用已不像从前那样,能在一段时间内独自进行学术性研究并显示出药物化学家自己的独特贡献。当前的新药研发已发展成复杂的由商业因素起重要影响的系统工程。药物化学家必须不断扩大和深化自己的知识面并必须与整个研发团队的其他专业人才紧密合作,才能成为团队中的关键参与者,发挥他们在新药研发中的重要作用。另外过分依赖现代药物研发的各种自动化的技术与方法也会不自觉地压抑科学家的发明创造精神。药物化学家的经验、灵感、直觉和抓住偶然发现的艺术和技巧,仍将在今后的新药尤其是 me-too 型新药研发中继续发挥不可替代的作用。

## 推荐读物

- Lombardino J G, Lowe III J A. The role of the medicinal chemist in drug discovery—then and now. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, 3: 853-862.
- Krosgaard-Larsen P, Pellicciari R, De Souza N et al. Medicinal chemistry education: What is needed and where is it going? *Drug Develop Res*, 2006, 66: 1-8.
- Angell M. *The Truth about the Drug Companies*. New York: Random House, 2004.
- Bartfai T, Lees G V. *Drug Discovery, from Bedside to Wall Street*. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Kennewell P D, ed. vol 1. *Global Perspective*//Taylor J B, Triggler D J, ed. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Moss W H, ed. vol 2. *Strategy and Drug Research*//Taylor J B, Triggler D J, ed. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Hughes B. 2008 FDA drug approvals. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8: 93-96.
- Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 5: 821-834.

# 第2章

## 药物的化学结构、理化性质与生物活性

刘滔, 胡永洲

### 目 录

- 2.1 引言 /9
- 2.2 药物的化学结构 /9
  - 2.2.1 药物的基本结构 /9
  - 2.2.2 药物分子的整体性 /12
- 2.3 药物的化学结构与理化性质 /14
  - 2.3.1 药物的解离度 /14
    - 2.3.1.1 药物的酸碱性 /14
    - 2.3.1.2 药物的解离度 /16
  - 2.3.2 药物的脂-水溶解性 /16
    - 2.3.2.1 药物的分配系数 $P$  /17
    - 2.3.2.2 药物的水溶性 /18
  - 2.3.3 药物理化性质的预测 /19
    - 2.3.3.1 预测水溶性的经验法 /19
    - 2.3.3.2 预测水溶解度的计算法 /20
    - 2.3.3.3 分配系数预测法 /20
- 2.4 药物的化学结构与生物利用度 /21
  - 2.4.1 化学结构对吸收、转运的影响 /21
    - 2.4.1.1 亲脂性的影响 /22
    - 2.4.1.2 解离度的影响 /23
  - 2.4.2 化学结构与分布 /23
    - 2.4.2.1 分子量的影响 /23
    - 2.4.2.2 脂溶性的影响 /23
    - 2.4.2.3 解离度的影响 /24
    - 2.4.2.4 化学结构与蛋白结合的关系 /24
- 2.5 药物的化学结构与生物活性 /25
  - 2.5.1 药物与受体的键合方式 /25
    - 2.5.1.1 共价键 /26
    - 2.5.1.2 离子键 /27
    - 2.5.1.3 离子-偶极和偶极-偶极作用 /28
    - 2.5.1.4 氢键作用 /28
    - 2.5.1.5 电荷转移复合物 /29
    - 2.5.1.6 疏水相互作用 /29
    - 2.5.1.7 范德华力或伦敦色散力 /30
  - 2.5.2 药物-受体相互作用学说 /30
    - 2.5.2.1 占领学说 /30
    - 2.5.2.2 速率学说 /31
    - 2.5.2.3 诱导契合学说 /32
    - 2.5.2.4 大分子微扰学说 /33
    - 2.5.2.5 活化-聚合学说 /33
    - 2.5.2.6 受体活化的二相(多相)模型 /34
  - 2.5.3 药物的立体化学及其他化学因素 /34
    - 2.5.3.1 药物和受体的手性 /34
    - 2.5.3.2 几何异构体 /38
    - 2.5.3.3 构象异构体 /38
- 2.6 讨论 /39
- 推荐读物 /40
- 参考文献 /40

## 2.1 引言

药物的化学结构、理化性质与生物活性的关系，一直是新药研发过程中人们探索的主要问题。药物从给药到产生药效是一个非常复杂的过程，主要包括了机体对药物的作用和药物对机体的作用。其中，机体对药物的作用既包括物理处置，也可使药物分子发生化学变化的反应。而药物对机体的作用，表现为药效与毒性，本质上是与体内的生物靶标相互作用，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。同时，由于药物分子化学结构的不同，甚至是微小的变化，可引起不同的生物活性，影响机体的平衡。显然，药物与机体发生复杂相互作用过程中表现的各种属性，都凝集在药物的化学结构中，即药物的分子结构决定了药理活性、药代性质和毒副作用。不同结构的化学药物，由于其物理化学性质如：分子量、酸碱性、水溶性、分配系数、晶体结构和空间构型等的不同决定了药物的吸收、分布、代谢、排泄及生物活性和毒副作用。因此，在新药研发过程中，不仅要考虑影响药物药理活性的结构因素和物理化学性质，同时更应该关注与生物药剂学、药代动力学及毒理学参数相关的结构因素和物理化学性质。

## 2.2 药物的化学结构

### 2.2.1 药物的基本结构

一般讲，药物的理化特性和生物活性之间是互相关联的，两者都是由药物的化学结构所决定的，是一个统一体的两个方面。任何药物的作用都与其化学结构特性分不开，只是有的药物的生物活性与其化学结构关系密切，而另一部分药物的生物活性与其化学结构不大相关，仅与它的某些物理化学性质有关。

早在1939年，Ferguson考察了某些同系物的物理性质及其在不相溶的两相间的分配系数的变化与药理活性的关系，认为引起某特定生物活性的药物摩尔浓度主要由这两相间分布的平衡点所决定。并提出了热力学活性（thermodynamic activity）的概念，即药物在生物相和外环境相（细胞外液）之间达到平衡时，虽然在两相中的浓度不同，但从各相离移的趋势是相同的。利用该法，可推断药物的作用是与理化性质相关还是与化学结构相关。

按药物生物活性与其化学结构改变的依赖关系，即按药物生物活性和化学结构专属性程度不同可将药物分成两种类型：一类为生物活性和化学结构之间关系较少而仅与其物理化学性质较为密切的药物，称为结构非特异性药物，如全身吸入麻醉药、酚和长链季铵盐类杀菌药等；另一类为结构特异性药物。

结构非特异性药物常常具有以下三个特征：一是该类药物的生物学作用与其热力学活性直接相关，因此常常只在较大剂量才发生作用；二是这些药物的化学结构虽然不同，但只要体内具备某种相同的物理化学性质，就能产生相同的生物活性，这些物理化学性质包括吸附性、溶解度、解离常数、氢化还原电位等，它们往往影响膜的通透性和去极化作用、蛋白质的凝固和复合物的形成等；三是稍改变其化学结构，对其生物活性的影响不明显。如某些有机化合物对伤寒杆菌的杀菌浓度与热力学活性的关系（表2-1）。

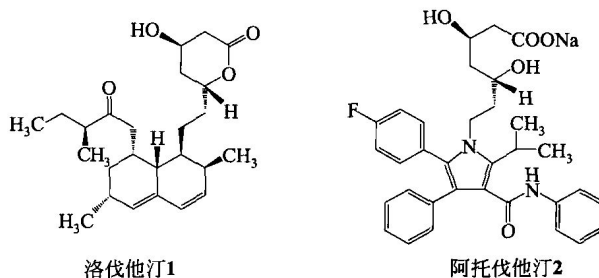
**表 2-1** 某些有机化合物对伤寒杆菌的杀菌浓度与热力学活性的关系

化合物	杀菌浓度 $S_e/(mol/L)$	溶解度(25℃) $S_o/(mol/L)$	相对饱和度 比值 $S_e/S_o$	化合物	杀菌浓度 $S_e/(mol/L)$	溶解度(25℃) $S_o/(mol/L)$	相对饱和度 比值 $S_e/S_o$
甲酚	0.039	0.23	0.17	环己醇	0.18	$\infty$	0.33
间苯二酚	3.09	6.08	0.54	丙醛	1.08	2.88	0.37
麝香草酚	0.0022	0.0057	0.38	丙酮	3.89	$\infty$	0.40
苯酚	0.097	0.90	0.11	甲乙酮	1.25	3.13	0.40
苯胺	0.17	0.40	0.44	甲丙酮	0.39	0.70	0.56

注： $S_e$ 为产生活性时的药物摩尔浓度； $S_o$ 为实验温度下的溶解度（摩尔浓度）。

从表 2-1 可见，虽然它们的化学结构各不相同，有酚、醇、醛、酮、胺等，杀菌浓度和溶解度的差别甚大，但它们的相对饱和度比则比较接近，在 0.11~0.56 之间。显然，它们属结构非特异性药物。

目前，临床上应用的药物大多数属于结构特异性药物，该类物质产生的生物活性具结构特异性，其化学反应性、分子形状、大小、立体化学、功能基的配置、电荷分布以及与受体结合的可能性状况等都对生物活性有决定性影响。稍改变其化学结构就会改变其重要生物活性。一般认为，对于结构特异性的药物而言，当它们进入体内与受体结合时，通常是药物分子中的某些特定的基团或结构片段与受体结合，而不是整个分子与受体结合。药物分子中与受体结合的部分称为药效团（pharmacophore）或药物的基本结构。它们是药物呈现活性的必需基团或结构片段，而分子的其他部分称为辅助基团（auxophore）。它们虽然不直接和受体结合，但影响整个药物分子的体内过程（即：吸收、分布、代谢、排泄）。例如降低胆固醇的 HMG-CoA 还原酶抑制剂“他汀”类药物洛伐他汀（Lovastatin, 1）和阿托伐他汀（Atorvastatin, 2）对结构的基本要求是 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，调节分子的物理化学性质，因此二者有不同的药代行为，同样影响了药物的效力。

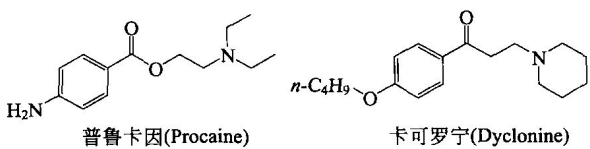
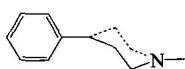
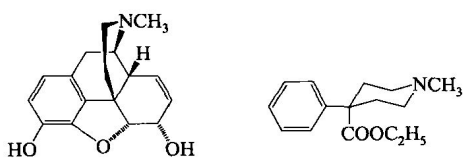
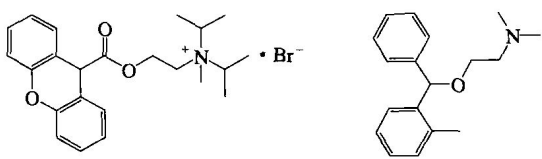
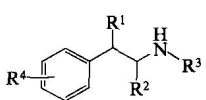
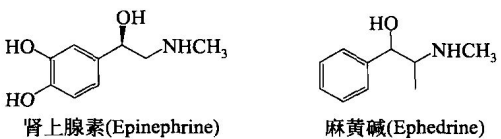
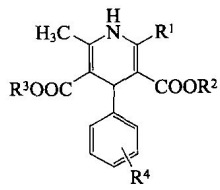
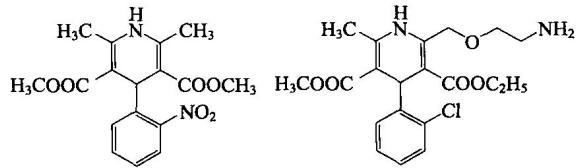


药效团是药物分子与受体结合产生药效作用的最基本的结构单元。是已知的具有生物活性的分子中必要的结构特征和它们的空间排布<sup>[1]</sup>。其阐释了分子中哪种功能团和结构特性的最小集合和空间排布产生了生物活性<sup>[2]</sup>。药效团的特征是具有物理或化学功能的单元，用原子、基团或化学结构片段来表示，大致可分为 6 种：正电中心、负电中心、氢键给予体、氢键接受体、疏水中心和芳环质心，这 6 种特征可以不同的组合和距离，形成特定的药效团。分析上市药物的药效团特征一般有以下特点<sup>[3]</sup>：①不少于 3 个药效团特征，只有两个特征的化合物不能成为药物；②不多于 6 个药效团特征，超过 6 个特征的化合物不具有类药性；③至少有一个芳环或脂环，没有环系的化合物不具类药性；④一般不



含有相同或相异的两个电荷。药效团可以被用来确定与其相符的活性化合物，也可以通过校正、优化化合物与其叠合的方式来提高化合物的活性。药物化学家通过已知的构效关系(SAR)和积累的经验来构建药效团。数据库系统和对建立的SAR的利用可以辅助对化合物亚结构趋势的推导。有经验的药物化学家可以通过广泛深入的构效关系研究或一些化合物的活性数据来获知哪些特定的药效团是配体与某一受体或同类的不同受体结合所必需的，这些结构骨架或亚结构也被称为“特许结构”(privileged structures)<sup>[4]</sup>，这一概念在组合化合物库的设计中得到了进一步的发展。药效团主要有两种应用：①寻找具有相似生物活性的类似化合物；②提高化合物的生物活性及改善其药代动力学性质。以上两个目标均可通过将一个药效团用另一相似药效团代替或对非药效团部分进行修饰来实现。近年来，各种数据库和数以百万计的可购买得到的化合物的出现使得药效团模拟的应用大量地增加。基于蛋白靶点的药效团鉴定和应用是现代药物发现中的常规程序<sup>[5,6]</sup>。至今，虽然对某一特定药理作用药物的药效团或基本结构尚无精确的定论，但在长期的新药研发过程，人们已发现用于治疗特定疾病的某些结构特异性药物具有一类或几类明确的功效团或基本结构(表2-2)。

**表 2-2** 部分药物的药效团或基本结构

药物类别	基本结构	药 物
局麻药	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}-(\text{C})_n-\text{N}(\text{R})_2$ $n = 2 \sim 3$ $\text{X} = \text{CH}_2, \text{NH}, \text{O} \text{等}$	 <p>普鲁卡因(Procaine)      卡卡罗宁(Dyclonine)</p>
阿片样镇痛药		 <p>吗啡(Morphine)      哌替啶(Pethidine)</p>
M受体拮抗剂	$\text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{X}-(\text{C})_n-\text{N}^+(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ $\text{X} = \text{COO}, \text{O} \text{等}$ $n = 2 \sim 4$	 <p>溴丙胺太林(Propranolol Bromide)      奥芬那群(Orphenadrine)</p>
肾上腺素激动剂		 <p>肾上腺素(Epinephrine)      麻黄碱(Ephedrine)</p>
二氢吡啶钙拮抗剂		 <p>硝苯地平(Nifedipine)      氨氯地平(Amlodipine)</p>