

研究生教学用书

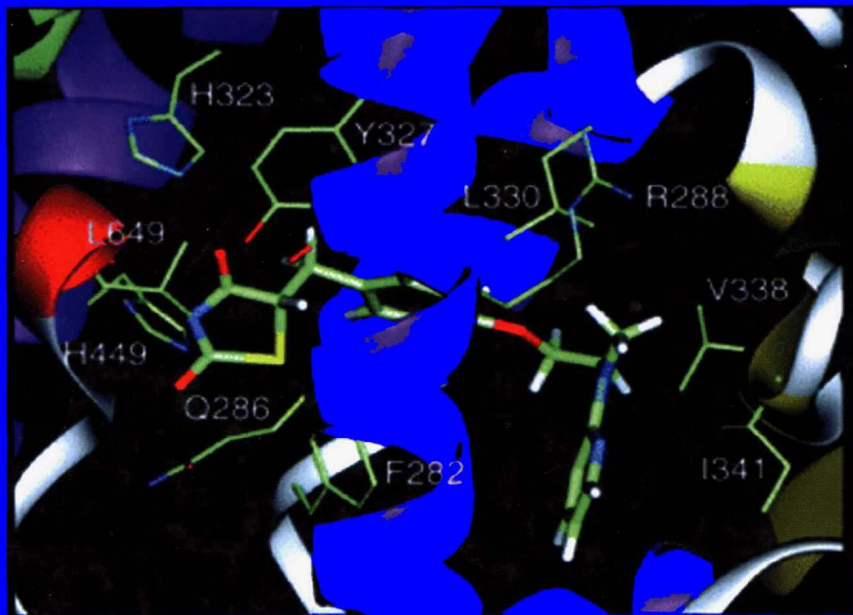
教育部研究生工作办公室推荐

药物化学总论

Medicinal Chemistry

第 2 版

郭宗儒 编著



中国医药科技出版社

研究生教学用书
教育部研究生工作办公室推荐

药物化学总论

medicinal chemistry

第 2 版

郭宗儒 编著

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书从药物的化学结构出发, 结合物理化学性质, 重点讨论药物的生物活性与化学结构的依存关系。在讨论药物作用的分子基础时, 本书将重点放在药物化学与分子药理学的结合点上, 并对定量构效关系、酶抑制剂的作用特征和设计原理、肽模拟物的设计原理和应用、手性药物的作用特征、新药设计方法进行了讨论。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学总论/郭宗儒编著. —2 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2003.2

教育部研究生工作办公室推荐研究生教学用书

ISBN 7-5067-2663-7

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 089435 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京市平谷早立印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 A4 印张 43 $\frac{1}{2}$

字数 710 千字 印数 1—3000

2003 年 8 月第 2 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

定价: 96.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换 (电话: 62244206)

第 2 版 前 言

药物化学是一门应用基础学科，讨论的内容和涉及的范围非常广泛。本书初版于 1994 年，八年来，与药物化学相关的基础学科有了巨大的发展，人类基因组计划完成了测序，分子生物学技术的完善，生物信息学和结构生物学的发展，为研制药物不断提供新的作用环节与靶点；组合化学和高通量筛选，计算机辅助分子设计等方法的普遍应用，在很大程度上丰富了研发新药的模式。生命科学、化学与计算机科学的成就与新药创制的密切结合，以及研制药物的新策略新方法的问世，充实了药物化学的内容，促进了学科的发展。药物化学已由经验性的学科发展成有理论支撑的成熟学科。

迄今国内出版的药物化学，大都是以药学院校学生为对象的教学参考书，按照教学大纲的要求，虽然涉及有构效关系和药物分子设计的部分内容，但主要以药物的药效类型为分类基础，介绍各类药物的制法、性质、鉴定和临床用途，这对药科学生提供药物化学的基础知识是非常必要的。

本书是在 40 余年从事药物设计与合成研究以及 10 多年来在中国协和医科大学研究生院讲授高等药物化学课程的实践基础上编写成的，是在学生已经具备药物化学基础知识的基础上，着重讨论药物化学的一般规律，和从化学角度讨论药物的作用原理，而不拘泥对各类药物作系统的介绍。是新药开发理论与实践结合的重要著作。

药物的化学结构与生物活性间的关系和药物分子与受体的相互作用，是药物化学的核心，因而是贯穿本书的主线。

本书从药物的化学结构出发，结合物理化学性质，重点讨论药物的生物活性与化学结构的依存关系，具体表现在以下诸方面：

(1) 从分子水平阐明药物的化学结构在体内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学过程的一般规律（第二章）。

(2) 药物对机体作用产生药效和（或）毒理，本质上是药物分子与受体位点相互作用的结果。第三章是从分子水平讨论这种相互作用的理化基础。

(3) 药物的化学结构、构型、构象和基团的变换对生物活性影响的一般

规律, 以及结构-活性关系的经验性总结, 在第四章讨论。

(4) 药物定量构效关系的研究包括二维和三维定量构效关系方法, 由于能够定量地描述药物的化学结构与药代性质和药效作用的关系, 对于揭示药物作用的分子本质, 指导新药设计具有重要作用, 这在第五章作了较详细的介绍。

(5) 酶抑制剂的作用特征和设计原理, 以及作用于离子通道的药物, 虽然在本书的某些章节中或有所涉及, 但作为两类生物大分子受体, 有其特定的研究方法和规律, 分别在第六、第十章讨论。

(6) 肽类化合物具有多种多样的生物活性, 但固有的缺点难以作为药物, 用有机小分子模拟肽的药效团分布, 是发现和优化先导化合物的重要途径。第七章讨论了肽模拟物的设计原理和应用。

(7) 机体内环境的非对称性, 决定了对外源性物质的摄取、处置和与生物大分子相互作用的立体特异性要求, 手性药物在药物化学和新药创制中占有特殊地位, 第八章阐述了手性药物的作用特征。

(8) 化学治疗药物的作用对象是外源性病原体, 作为选择性毒性的化疗药物, 有其特殊的作用规律和要求, 因而以病原体的生化和生理过程为线索, 在第十一章简要讨论这类药物的作用方式和设计原理。

(9) 药物分子设计是药物化学的另一大支柱, 它与构效关系相辅相成, 互相促进。如果说讨论构效关系可以更好地了解现有的药物, 药物设计则旨在创制更优良的药物。认识世界的目的在于改造世界。新药研究的风险高, 周期长, 难度大, 我国加入世界贸易组织和全面实施专利法, 使仿制国外新上市药物的可能性很小, 要求我们立足于研制有自主知识产权的新药。本书第九章对药物分子设计的一般原理和方法作了简要介绍, 使读者对此有一系统的了解, 为进一步学习和掌握设计方法和技巧作一引导。

(10) 在第十二章简要介绍了生物技术在新药创制和生产中的应用, 以及蛋白质组学与新药研究、基因芯片、药物基因组学等的发展趋势。

编写本书, 希望能对药学高年本科生、研究生以及从事药物化学科研与教学、药物设计与生产的读者有参考价值。本书第二版是在 1994 年第一版的基础上, 进行了多处补充和修改, 力图使本书既阐述了药物化学的基本原理, 也反映当前药物化学和分子设计的现状和发展动向。

再版之际，承蒙药物化学同仁的举荐，并经国务院学位委员会学科评议组专家的评审，现已列为教育部研究生办公室推荐的研究生教学用书。在此，我愿对关注本书的先生、同事与同学们表示感谢，特别是我四十年前的研究生导师黄量院士，她通读了本书第一版全文，提出了中肯的意见和建议，并给本书以使我汗颜的评价。许多同道和学生也提出了许多宝贵意见。

然而这些鼓励、评价和建议未必能在新版中得到全面体现。药物化学涉及的学科、领域、技术和方法，其深度与广度，远非我的能力所及，我的有限才识不足以准确地把握药物化学的全貌，所以在某些原理的阐述、资料的取舍、内容的编排和文字的表述等方面出现的疏漏和不妥是在所难免的，敬希读者指正。

最后，我愿感谢我的妻子欧阳蓉女士对再版本书所作的付出，是她的理解和帮助使这本再版书稿得以完成。

著 者

于中国医学科学院药物研究所

第 1 版 序

国内生产的药物，一向以仿制为主。随着对外开放，以及准备恢复关贸总协定的席位，我国已于 1993 年 1 月起实施药品专利法。这标志着我国的药品生产，必须逐渐转向创制自己的新药。可是，当今新药的研究与开发日趋困难，周期长，耗费巨大，这就要求药物分子设计建立在科学与合理的基础上，以求尽量节约人力财力，取得事半功倍的效果。

药物化学这门学科虽早为人们知晓，但因过去寻找新药根据经验方法，限制了药物化学的范畴。近 30 年来，分子生物学、近代药理学、物理有机化学等学科飞跃进展，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。一些规律与机理的阐明，反过来又开拓了寻找新药，特别启发了分子设计的途径。

郭宗儒研究员通过 30 余年的探索新药研究与 10 年的研究生课堂教学，不但积累了丰富的经验，也阅读了浩瀚的文献，在此基础上写成这本书。该书作为药物化学总论，注意了相关学科的衔接，特别在药物化学与药理学、生物化学和计算机应用的结合界面上，不但阐述了药物化学的一般原理，并引伸而探讨了新药设计的可行方法，内容广博，不仅为教师、研究生、业务人员提供了良好的参考书，使他们增添系统知识，而且将为新药分子设计提供理论知识，从而加速我国新药创制，因而本书对我国医药生产从仿制转轨到创制将作出有益的贡献。

嵇汝运

1993 年 11 月于上海

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 药物化学的定义和范围	(1)
第二节 药物发展的简要回顾	(2)
一、以天然产物为主的发现时期	(2)
二、以合成药物为主的发展时期	(3)
三、药物分子设计时期	(5)
第三节 药物化学与其他学科的关系	(10)
一、化学是构建和表征药物分子的主要手段	(10)
二、生物学在多层面上改变并丰富了药物化学的内容	(10)
三、药理学	(11)
四、毒理学和药代动力学	(11)
五、生物化学和微生物学	(12)
六、计算机科学与信息科学	(12)
第四节 本书的内容	(12)
第二章 药物的化学结构与药代动力学	(15)
第一节 引言	(15)
第二节 药物的作用过程	(16)
一、药剂相	(16)
二、药代动力相	(17)
三、药效相	(17)
第三节 药代动力学及其参数	(18)
第四节 药物的化学结构与吸收	(21)
一、生物膜	(21)
二、药物在消化道的吸收	(25)

三、药物的化学结构对吸收的影响·····	(27)
四、离体细胞模拟肠中吸收·····	(33)
第五节 药物的化学结构与分布·····	(34)
一、分子大小对分布的影响·····	(35)
二、亲脂性对分布的影响·····	(35)
三、电荷对分布的影响·····	(37)
四、药物的化学结构与组织成分或蛋白结合的关系·····	(39)
第六节 药物的化学结构与生物转化·····	(41)
一、药物代谢的两个阶段·····	(41)
二、氧化作用·····	(42)
三、还原作用·····	(55)
四、水解作用·····	(57)
五、轭合作用·····	(58)
六、影响药物代谢的因素·····	(64)
第七节 药物的化学结构与消除过程·····	(68)
一、药物经肾排除·····	(68)
二、药物经胆汁排除·····	(70)
第三章 药物作用的理化基础·····	(72)
第一节 药物作用的分类·····	(72)
一、Ferguson 原理·····	(72)
二、结构非特异性药物·····	(73)
三、结构特异性药物·····	(74)
第二节 药物 - 受体相互作用的理论·····	(75)
一、占据学说·····	(75)
二、亲和力和内在活性学说·····	(76)
三、绞链学说·····	(77)
四、速率学说·····	(78)
五、诱导契合学说·····	(79)
六、大分子微扰学说·····	(81)
七、“双态”模型的占据 - 活化学说·····	(83)
八、第二信使系统概念·····	(84)
第三节 药物 - 受体相互作用能·····	(86)
一、分子识别与相互作用·····	(86)

二、药物 - 受体的键合类型·····	(87)
三、立体作用·····	(95)
四、药物与受体分子间共价键结合·····	(100)
第四章 药物的化学结构与生物活性的关系·····	(105)
第一节 定义和范围·····	(105)
第二节 药效团·····	(106)
第三节 药动团·····	(122)
一、天然氨基酸·····	(122)
二、磷酸基·····	(123)
三、糖基·····	(125)
四、胆酸·····	(126)
五、其他·····	(126)
第四节 毒性基团·····	(127)
第五节 基团变化对活性的影响·····	(128)
一、酸性和碱性基团·····	(129)
二、酰基·····	(130)
三、烷基·····	(131)
四、卤素·····	(132)
五、羟基·····	(133)
六、巯基和二硫基·····	(134)
七、醚基和硫醚基·····	(134)
八、硝基·····	(135)
第六节 药效构象·····	(135)
一、乙酰胆碱的药效构象·····	(136)
二、三环类抗精神病药物的拓扑学结构·····	(137)
三、氯丙嗪的药效构象·····	(138)
四、多巴胺与受体结合的优势构象·····	(139)
五、阿片类化合物·····	(140)
六、二氢吡啶钙拮抗剂的构象·····	(143)
七、芳香族维生素甲的构象·····	(145)
八、环氧合酶抑制剂的构象·····	(147)
九、联苯类保肝作用的构象·····	(148)
第五章 定量构效关系·····	(151)

第一节 定量构效关系的定义和研究范围	(151)
第二节 线性自由能相关分析法	(154)
一、Hansch - 藤田方程的导出	(154)
二、Hansch - 藤田分析法的操作步骤	(156)
三、首批化合物的选定	(157)
四、生物学参数的表示法	(160)
第三节 物化参数的表示法	(162)
一、电性参数	(162)
二、疏水参数	(171)
三、立体参数	(185)
四、指示变量	(195)
第四节 统计学处理	(196)
一、线性回归分析法	(196)
二、偏最小二乘法	(197)
第五节 举例	(199)
一、磺胺化合物的抗菌作用	(199)
二、亚硝脲的抗白血病作用	(200)
三、芳香三嗪化合物的抗癌作用	(201)
四、磷酸酯的抑制胆碱酯酶作用	(202)
五、氨基甲酸酯类在胃和肠中的吸收作用	(203)
六、化合物穿透血脑屏障的能力	(204)
七、苯酚类的抗惊作用	(204)
八、喹诺酮的抗菌作用	(205)
九、抗过敏药物吡喃烯胺的设计	(206)
十、三嗪化合物的抗白血病作用	(209)
十一、比较定量构效关系	(210)
第六节 Free - Wilson 模型	(212)
一、经典 Free - Wilson 模型	(212)
二、Fujita - Ban 改良模型	(217)
第七节 模式识别	(219)
一、一般概念	(219)
二、实施过程	(220)
三、模式分类方法	(221)

第八节 三维定量构效关系·····	(223)
一、三维定量构效关系的一般特征·····	(224)
二、三维定量构效关系方法·····	(229)
第六章 酶抑制剂·····	(238)
第一节 概论·····	(238)
一、酶反应的特点·····	(238)
二、抑制作用的靶点·····	(240)
三、酶抑制剂的作用环节·····	(244)
四、酶催化作用的机理·····	(247)
五、抑制剂活性的表示方法·····	(250)
第二节 酶抑制剂·····	(251)
一、可逆性抑制剂·····	(251)
二、不可逆抑制剂·····	(281)
第三节 多底物类似物抑制剂·····	(302)
一、原理·····	(302)
二、天冬氨酸氨甲酰转移酶·····	(302)
三、胸苷酸合成酶·····	(303)
四、表皮细胞生长因子酪氨酸激酶·····	(304)
五、法呢基蛋白转移酶·····	(305)
第七章 肽模拟物·····	(308)
第一节 引言·····	(308)
一、活性肽类化合物·····	(308)
二、肽类化合物的结构特征·····	(312)
三、肽模拟物·····	(318)
第二节 构象限制·····	(319)
一、原理·····	(319)
二、构象限制的设计策略和方法·····	(321)
第三节 非肽结构的肽模拟物·····	(340)
一、阿片类化合物·····	(341)
二、人免疫缺陷病毒 I 蛋白酶抑制剂·····	(342)
三、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂·····	(344)
四、血管紧张素 II 受体拮抗剂·····	(346)
五、促甲状腺激素释放激素构象限制类似物·····	(347)

六、Endosulfines 模拟物·····	(347)
七、促胃动素类似物·····	(347)
八、白三烯 D ₄ (LTD ₄) 受体拮抗剂 ·····	(348)
第八章 手性药物 ·····	(353)
第一节 一般概念·····	(353)
一、手性药物的结构特征·····	(353)
二、手性药物作用的立体选择性·····	(355)
第二节 手性药物的药代动力学·····	(358)
一、手性药物的吸收·····	(358)
二、手性药物的分布·····	(359)
三、手性药物的代谢作用·····	(361)
四、手性药物的排泄·····	(365)
第三节 手性药物的药效学·····	(365)
一、对映体有相同的药理活性·····	(366)
二、对映体活性相似但强度不同·····	(366)
三、只有一个对映体有药理活性·····	(367)
四、对映体有不同或相反的药理活性·····	(368)
第九章 药物分子设计 ·····	(371)
第一节 引言·····	(371)
第二节 先导化合物的产生·····	(372)
一、天然生物活性物质——次级代谢产物·····	(372)
二、组合化学·····	(379)
三、组合生物合成·····	(389)
四、组合生物催化·····	(391)
五、以生物化学为基础发现先导化合物·····	(394)
六、基于临床副作用发现先导化合物·····	(409)
七、基于药物代谢发现先导化合物·····	(415)
八、幸运发现先导化合物·····	(417)
九、药物合成的中间体作为先导化合物·····	(420)
第三节 先导化合物的优化·····	(422)
一、先导物优化的一般方法·····	(422)
二、超热力学优化方法·····	(445)
第四节 药物的潜伏化——前药和生物前体·····	(465)

一、前药·····	(468)
二、生物前体·····	(491)
第五节 软药·····	(500)
一、软性类似物·····	(500)
二、活化软性化合物·····	(501)
三、活性代谢物原理·····	(502)
四、内源性物质作为天然软药·····	(502)
第六节 用作药物转释载体的单克隆抗体·····	(504)
一、抗体作为载体·····	(504)
二、单克隆抗体·····	(504)
三、药物与单克隆抗体的偶联·····	(505)
第七节 抗体导向酶催化前药·····	(509)
一、原理·····	(509)
二、设计原则·····	(510)
三、举例·····	(511)
四、基因导向酶催化前药治疗法·····	(514)
第八节 基于单克隆抗体结构的药物分子设计·····	(515)
一、抗原结合部位的一般结构·····	(516)
二、抗体与抗原结合的特异性结构·····	(516)
三、重组的抗体片断·····	(517)
四、抗体肽和肽模拟物·····	(518)
第九节 计算机辅助药物分子设计·····	(520)
一、一般概念·····	(520)
二、大分子靶点·····	(521)
三、结构信息·····	(523)
四、基于受体结构的分子设计·····	(525)
五、基于受体结构的组合化学库的设计·····	(543)
第十章 作用于离子通道的药物·····	(554)
第一节 引言·····	(554)
一、膜蛋白·····	(555)
二、心搏的动力学·····	(556)
第二节 钠离子通道·····	(557)
一、钠离子通道阻断剂——局部麻醉药·····	(558)

二、抗心律失常药·····	(560)
第三节 钙离子通道·····	(560)
一、钙通道拮抗剂·····	(561)
二、钙通道激活剂·····	(564)
第四节 钾离子通道·····	(564)
一、钾通道拮抗剂·····	(565)
二、钾通道开放剂·····	(567)
第十一章 化学治疗药物·····	(570)
第一节 化学治疗的分子基础·····	(570)
第二节 生化反应的重要靶点·····	(571)
一、第 1 类反应·····	(571)
二、第 2 类反应·····	(571)
三、第 3 类反应·····	(576)
第三节 肿瘤化疗药物·····	(585)
一、细胞毒类抗肿瘤药物作用的一般原理·····	(586)
二、直接作用于 DNA 的抗肿瘤药物·····	(587)
三、干扰 DNA 合成的抗肿瘤药物·····	(594)
四、以有丝分裂为靶点的抗肿瘤药物·····	(595)
五、以信号转导为靶点的抗肿瘤药物·····	(597)
六、细胞凋亡·····	(600)
七、血管生成抑制剂·····	(601)
第四节 抗病毒药物·····	(602)
一、抑制病毒复制的药物·····	(602)
二、影响病毒核酸复制的药物·····	(603)
三、影响核糖体作用的药物·····	(606)
四、蛋白酶抑制剂·····	(606)
五、神经氨酸酶抑制剂·····	(608)
第十二章 生物技术在药物研究和生产中的应用·····	(611)
第一节 引言·····	(611)
第二节 基因工程的一般方法·····	(612)
一、基本原理·····	(612)
二、真核生物基因的克隆·····	(616)
三、真核多肽在大肠杆菌的表达·····	(617)

四、体内外的酶处理·····	(619)
第三节 多肽在酵母和哺乳细胞的表达·····	(621)
一、多肽在酵母的表达·····	(621)
二、多肽在哺乳细胞的表达·····	(622)
第四节 单克隆抗体·····	(626)
一、单克隆抗体的制备·····	(627)
二、单克隆抗体的临床应用·····	(627)
三、人单克隆抗体·····	(628)
第五节 蛋白质设计·····	(628)
一、经氨基酸置换改变蛋白质的物理化学性质·····	(628)
二、分子定位·····	(630)
三、结语·····	(630)
第六节 生物技术与新药创制·····	(632)
一、药物新靶标的发现途径·····	(632)
二、蛋白质组学与新药创制·····	(633)
三、基因芯片技术·····	(636)
四、药物基因组学·····	(637)
五、由基因到先导物·····	(638)
中文索引·····	(643)
英文索引·····	(659)

第一章 绪 论

第一节 药物化学的定义和范围

药物化学 (medicinal chemistry) 是用化学的概念和方法发现、确证和开发药物的科学, 并在分子水平上研究药物的作用方式和作用机理。所谓药物, 是指对失调的机体呈现有益作用的化学物质, 即对机体有预防、治疗和诊断等作用的物质。

药物化学就涉及和讨论的内容而言, 可大致分成两个不同的范畴, 一是关于已知药理作用并在临床应用的药物, 它们的制备方法(合成、发酵、提取分离等)、分析确证、质量控制、结构变换, 以及研究化学结构与药理活性关系等。在这些内容下, 大都通过叙述和回顾的方式, 讨论已有药物的化学与活性, 它回答的问题是, 什么是一个好药, 如何得到一个安全有效的药物, 侧重于考察现有药物的实际应用。另一个是从化学的角度设计和创建新药。主要研究药物与生物体相互作用的物理和化学过程, 从分子水平上揭示药物的作用机理 (mechanism of action) 和作用方式 (mode of action)。在这一范围内, 通过前瞻性研究, 发现和创制新的药物分子, 或称新化学实体 (new chemical entity)。它所回答的问题是如何找到一个安全有效的药物, 以及为什么是好药。

药物化学的这两类研究范畴和内容虽然侧重点不同, 却是相互联系和相辅相成的, 目的是深入了解和有效利用现有的药物, 预见和寻找更优良的药物。关于药物的制备、分析和应用等内容, 在普通药物化学书中多有叙述, 本书着重从分子水平讨论药物作用的一般原理和规律, 以及药物分子设计的途径和方法。

为了发现新的生物活性分子并解析它们的作用本质, 药物化学研究