

Medicinal Chemistry

(Second Edition)

药物化学

(第二版)

李绍顺 周虎臣 主编



科学出版社

Medicinal Chemistry (Second Edition)

药物化学(第二版)

(英中双语注解版)

李绍顺 周虎臣 主编



科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是药物化学专业唯一一本英中双语教材。以英文编写,加以中文注释。

本书分为 17 章,前 6 章为总论部分,主要阐述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、药物与受体相互作用、酶及其抑制剂的基础理论和应用、药物代谢的基本概念、前药的设计及计算机辅助药物设计的基础知识。第 7~17 章为各论,按目前新药研究的重点领域分类,主要内容包括神经系统药物、镇痛及麻醉药、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、抗感染及免疫抗炎药,重点讲解各类药物治疗现状、作用机制、结构与活性关系,代表性药物的合成路线设计、临床应用及药物代谢的相关知识。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学:英中双语注解版 / 李绍顺,周虎臣主编. —2 版. —北京:科学出版社, 2012

ISBN 978-7-03-035496-9

I. ①药… II. ①李…②周… III. ①药物化学-英、汉 IV. ①R914
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 208761 号

责任编辑:霍志国 / 责任校对:何艳萍

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>

骏志印刷厂印刷

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

2012 年 9 月第 二 版 印张:32

2012 年 9 月第一次印刷 字数:758 000

定价:90.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《药物化学》(第二版) 双语教材编委

主	编	李绍顺 周虎臣
编	委	(以姓氏笔画为序)
		方 浩 (山东大学药学院)
		尤启冬 (中国药科大学)
		邓卫平 (华东理工大学药学院)
		朱 驹 (第二军医大学药学院)
		刘 滔 (浙江大学药学院)
		李英霞 (复旦大学药学院)
		李绍顺 (上海交通大学药学院)
		李敏勇 (山东大学药学院)
		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)
		徐云根 (中国药科大学)
		郭 春 (沈阳药科大学)
		盛春泉 (第二军医大学药学院)
		傅 磊 (上海交通大学药学院)
秘	书	周 文
		徐德锋

第二版前言

近年来，教育部倡导在一些重要的专业课教学中采用全英语教学或英中双语教学。药物化学是药学专业的主干专业课程，优秀的药物化学教材是培养药学人才的必要条件。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。基于上述国家战略需求，上海交通大学药学院组织全国十几所药学院校的教学一线的骨干教师编写了《药物化学》（英中双语注解版）教材，由科学出版社于2009年7月出版。该教材是一本为适应国内医药院校培养与国际接轨的研究型创新人才而编写的第一本有特色的双语教材。已在多所药学院校本科全英语教学或英中双语教学中使用，为全英语教学的示范和推广起到了很好的作用，有再版的需求，应科学出版社的要求我们组织对第一版教材进行修订，编写了《药物化学》（第二版）（英中双语注解版）教材。

第二版教材在编写形式和内容上做了一些调整，把计算机辅助药物设计单独列为一章。精简了与相关学科重复的疾病基础内容，减少了代表性药物的罗列，对代表性药物以案例形式进行精解，增加了逆合成分析。修订后的第二版教材英中注解形式更紧凑，内容更精练，减少了篇幅。

第二版教材仍以科学出版社出版的导读版 Richard B Silverman 主编的《*Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*》及 John B Taylor 和 David J Triggle 主编的《*Comprehensive Medicinal Chemistry*》两本英文书为蓝本编写。全书共分17章，前6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、新药研发的基础知识、受体及酶抑制剂的基本理论、药物代谢、前药设计的基本方法和计算机辅助药物设计等。第7~17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、镇痛及麻醉药、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、抗菌、抗寄生虫及免疫抗炎药等。每章中讲授的内容为目前药物治疗现状、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。每类药物以案例形式给出代表性药物的结构、化学名、合成路线精解、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。

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15章抗菌药），山东大学药学院李敏勇（第2章受体），沈阳药科大学赵临襄（第3章酶和酶的抑制剂），第二军医大学药学院朱驹（第4章药物代谢），北京大学药学院张亮仁（第5章前药和药物给药系统），山东大学药学院方浩（第6章计算机辅助药物设计），复旦大学药学院李英霞（第7章神经系统药物），中国药科大学徐云根（第8章镇痛及麻醉药），上海交通大学药学院傅磊（第9章代谢综合征治疗药），吉林大学药学院杨晓虹（第10章胃肠道系统药物），中国药科

大学尤启冬（第 11 章心血管系统药物），浙江大学药学院刘滔（第 12 章抗肿瘤药），第二军医大学药学院盛春泉（第 13 章抗病毒药），沈阳药科大学郭春（第 14 章抗真菌药），上海交通大学药学院周虎臣（第 15 章抗菌药，第 16 章抗寄生虫药），华东理工大学药学院邓卫平（第 17 章抗炎药）。上海交通大学药学院周文、徐德锋、孟青青、赵亚雪承担了本教材编写的联络组织、文稿校对及其他一些事务性工作。另外，教材编写中得到上海交通大学教务处及药学院领导的支持，在此一并表示感谢。

本教材可供进行药物化学全英语教学或英中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。希望本教材的出版能够对全英语教学或英中双语教学起到推动作用。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对教材中存在的问题提出批评意见。

李绍顺

2012 年 5 月于上海

第一版前言

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 和 David J Trigg 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),浙江大学药学院刘滔(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

目 录

第二版前言

第一版前言

1 Drug Discovery, Design and Development	1
1.1 Drug Discovery	1
1.1.1 A Drug Discovery without a Lead	2
1.1.2 Lead Discovery	4
1.2 Lead Modification	8
1.2.1 Identification of the Active Part; The Pharmacophore	8
1.2.2 Structure Modifications to Increase Potency and the Therapeutic Index ...	11
1.3 New Drug Development	19
1.3.1 General Process of New Drug Development	19
1.3.2 Preclinical Development and Investigational New Drug Application	21
1.4 Problems	22
本章重点内容	23
2 Receptors	24
2.1 Drug-Receptor Interactions	24
2.1.1 Interactions (Forces) Involved in the Drug-Receptor Complex	24
2.2 Theories for Drug-Receptor Interactions	32
2.2.1 Induced-Fit Theory	32
2.2.2 The Two-State (Multistate) Model of Receptor Activation	33
2.3 Topographical and Stereochemical Considerations	35
2.3.1 Spatial Arrangement of Atoms	35
2.3.2 Drug and Receptor Chirality	36
2.3.3 Geometric Isomers (Diastereomers)	41
2.3.4 Conformational Isomers	41
2.3.5 Ring Topology	45
2.4 Problems	46
本章重点内容	48
3 Enzymes and Enzyme Inhibition	51
3.1 Enzymes	51
3.1.1 Enzymes as Catalysts	51
3.1.2 Mechanism of Enzyme Catalysis	55
3.1.3 Coenzyme Catalysis	58

3.2	Enzyme Inhibition	61
3.2.1	Enzyme Inhibitors in Medicine	61
3.2.2	Design of Enzyme Inhibitors	62
3.3	Reversible Enzyme Inhibitors	64
3.3.1	Mechanism of Reversible Inhibition	64
3.3.2	Selected Examples of Competitive Reversible Inhibitor Drugs	66
3.3.3	Transition State Analogs	67
3.3.4	Slow, Tight-Binding Inhibitors	68
3.4	Irreversible Enzyme Inhibitors	70
3.4.1	Affinity Labeling Agents	71
3.4.2	Mechanism-Based Enzyme Inactivators	73
3.5	Problems	76
	References	77
	本章重点内容	78
4	Drug Metabolism	80
4.1	Introduction	80
4.2	Phase I Transformations	81
4.2.1	Oxidative Reactions	81
4.2.2	Reductive Reactions	93
4.2.3	Carboxylation Reaction	97
4.2.4	Hydrolytic Reactions	98
4.3	Phase II Transformations: Conjugation Reactions	99
4.3.1	Introduction	99
4.3.2	Glucuronic Acid Conjugation	100
4.3.3	Sulfate Conjugation	103
4.3.4	Amino Acid Conjugation	104
4.3.5	Glutathione Conjugation	105
4.3.6	Acetyl Conjugation	107
4.4	Problems	109
	本章重点内容	111
5	Prodrugs and Drug Delivery System	113
5.1	Introduction	113
5.1.1	Utility of Prodrugs	113
5.1.2	Types of Prodrugs	115
5.2	Mechanism of Drug Activation	116
5.2.1	Carrier-Linked Prodrugs	116

5. 2. 2	Bioprecursor Prodrugs	129
5. 3	Problems	137
	本章重点内容	138
6	Computer Aided Drug Design	139
6. 1	Introduction	139
6. 1. 1	Molecular Mechanics and Empirical Force Field Methods	140
6. 1. 2	Energy Minimization	142
6. 1. 3	Conformational Analysis and Search	142
6. 2	Structure-Based Drug Design	142
6. 2. 1	Molecular Graphics-Based Drug Design	143
6. 2. 2	Molecular Docking	145
6. 2. 3	<i>De Novo</i> Drugs Design	146
6. 3	Ligand Based Drug Design	149
6. 3. 1	Quantitative Structure-Activity Relationships	149
6. 3. 2	Pharmacophore Modeling	154
6. 4	Problems	159
	本章重点内容	160
7	Central Nervous System Drugs	161
7. 1	Schizophrenia	161
7. 1. 1	Introduction	161
7. 1. 2	Stucture-activity Relationship of Tricyclic Anti-psychotics	165
7. 1. 3	Typical Drugs	166
7. 1. 4	Discovery and Development of New Antipsychotic Drugs	168
7. 2	Sedative-hypnotics	171
7. 2. 1	Introduction	171
7. 2. 2	Stucture-activity Relationship of Benzodiazepines	175
7. 2. 3	Typical Drugs	177
7. 2. 4	New Research Areas	181
7. 3	Alzheimer's Disease	183
7. 3. 1	Introduction	183
7. 3. 2	Typical Drugs	186
7. 3. 3	New Research Areas	191
7. 4	Problems	195
	References	195
	本章重点内容	197

8 Analgesics and Anesthetics	199
8.1 Analgesics	199
8.1.1 Introduction	199
8.1.2 Opioid Receptor	200
8.1.3 Endogenous Opioid Peptides	200
8.1.4 Morphine and Related Opioids	201
8.1.5 Synthetic Analgesics	204
8.1.6 Unmet Medical Needs	211
8.1.7 New Research Areas	212
8.2 Anesthetics	213
8.2.1 General Anesthetics	213
8.2.2 Local Anesthetics	217
8.2.3 Unmet Medical Needs	222
8.3 Problems	224
本章重点内容	225
9 Drugs for Metabolic Syndrome Treatment	227
9.1 Obesity	227
9.1.1 Current Treatment	227
9.1.2 New Research Areas	228
9.2 Diabetes	228
9.2.1 Current Treatment	230
9.2.2 New Research Areas	242
9.3 Problems	246
References	247
本章重点内容	248
10 Agents for Gastrointestinal Diseases	250
10.1 Introduction	250
10.1.1 The Function of Gastrointestinal Tract	250
10.1.2 Historical Overview	250
10.2 Gastric and Mucosal Ulceration	252
10.2.1 Overview	252
10.2.2 H ₂ Receptor Antagonists	254
10.2.3 Proton Pump Inhibitors (PPIs)	257
10.2.4 New Research Areas	260
10.3 Inflammatory Bowel Disease	260
10.3.1 Overview	260

10.3.2	New Research Areas	262
10.4	Emesis / Prokinetic Agents	264
10.4.1	Overview	264
10.4.2	New Research Areas	270
10.5	Problems	271
	References	271
	本章重点内容	272
11	Cardiovascular Agents	274
11.1	Introduction	274
11.2	Hypertension	274
11.2.1	Introduction	274
11.2.2	Antihypertensive Agents	275
11.2.3	New Research Areas	296
11.3	Cardiac Arrhythmias	297
11.3.1	Introduction	297
11.3.2	Antiarrhythmic Agents	298
11.3.3	New Research Areas	303
11.4	Congestive Heart Failure	303
11.4.1	Introduction	303
11.4.2	Cardiac Agents	304
11.5	Angina	306
11.5.1	Introduction	306
11.5.2	Antianginal Agents	306
11.6	Hyperlipidemias	307
11.6.1	Introduction	307
11.6.2	Antihyperlipidemic Agents	308
	References	314
	选读资料	315
	本章重点内容	316
12	Anticancer Agents	318
12.1	Introduction	318
12.2	Current Anticancer Agents	318
12.2.1	Alkylating and Platinum Anticancer Agents	318
12.2.2	Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors	329
12.2.3	Antimetabolic Agents	333
12.2.4	Microtubule Targeting Agents	341

12.3	New Research Areas	345
12.3.1	Tyrosine Kinase and Inhibitors	346
12.3.2	Histone Deacetylase Inhibitors	349
12.3.3	Proteasome Inhibitors	351
12.3.4	Other New Research Areas of Anticancer Drugs	351
12.4	Problems	352
	References	352
	本章重点内容	353
13	Antiviral Agents	356
13.1	Overview of Virus Infections and Antiviral Agents	356
13.2	Antivirals for Herpesviruses	357
13.2.1	Introduction	357
13.2.2	Current Antiherpes Drugs	357
13.2.3	Structure-activity Relationship	359
13.2.4	New Research Areas	362
13.3	Antivirals for Human Immunodeficiency Virus	362
13.3.1	Introduction	362
13.3.2	HIV Reverse Transcriptase Inhibitors	364
13.3.3	HIV Protease Inhibitors	366
13.3.4	New Research Areas	371
13.4	Antivirals for Influenza Virus	373
13.4.1	Introduction	373
13.4.2	M ₂ Ion Channel Inhibitors	373
13.4.3	Neuraminidase Inhibitors	375
13.4.4	New Research Areas	379
13.5	Problems	379
	References	380
	本章重点内容	381
14	Antifungal Agents	383
14.1	Introduction	383
14.1.1	Fungi	383
14.1.2	Fungal infections	384
14.2	Current Antifungal Agents	385
14.2.1	General	385
14.2.2	The Mechanism of Action of Major Antifungal Agents	386
14.3	Typical Antifungal Drugs in Clinical Use	390

14.3.1	Azoles Antifungal Drugs	390
14.3.2	Allyamines	398
14.4	Antifungal Drug Discovery and Development; New Modes of Action	400
14.4.1	Overview	400
14.4.2	Emerging Targets for The Development of Novel Antifungal Therapeutics	401
14.5	Problems	403
	本章重点内容	404
15	Antibacterials	406
15.1	Introduction	406
15.2	β -lactam	408
15.2.1	History and Overview	408
15.2.2	Mode of Action	410
15.2.3	Mechanisms of Resistance	413
15.2.4	Major Drug Classes	414
15.3	Macrolide	419
15.3.1	Introduction	419
15.3.2	Major Classes of Macrolides	420
15.4	Tetracyclines	425
15.4.1	Introduction	425
15.4.2	SAR of Tetracyclines	425
15.4.3	Mechanism of Action	426
15.5	Aminoglycosides	427
15.6	Quinolones	430
15.6.1	Overview of Quinolones	430
15.6.2	Mechanism of Antibacterial Action	432
15.6.3	SAR and STR of Quinolones	432
15.6.4	Antibacterial Resistance Mechanisms	433
15.7	Antimycobacterial Agents	435
15.7.1	Introduction	435
15.7.2	Rifamycin	436
15.7.3	Isoniazid	436
15.8	Resistance and Challenge	438
15.9	Problems	439
	本章重点内容	440

16 Antiparasitic	443
16.1 Introduction	443
16.2 Representative Diseases	445
16.2.1 Chagas Disease	445
16.2.2 Leishmaniasis	445
16.2.3 Malaria	446
16.3 Antimalarias	447
16.3.1 Quinolines	449
16.3.2 Artemisinin and its Analogs	453
16.4 Questions	457
References	457
本章重点内容	458
17 Inflammatory Diseases and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)	460
17.1 Introduction ^[1-3]	460
17.1.1 Arthritis	461
17.1.2 Arachidonic Acid Cascade	461
17.1.3 Phospholipase A2 (PLA2)	464
17.1.4 Cyclooxygenase (COX)	465
17.1.5 Lipoxygenase (LOX)	466
17.2 Current Treatment for Arthritis	466
17.2.1 Steroids (brief introduction)	466
17.2.2 Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)	466
17.3 Typical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Clinical Use	477
17.4 New Research Areas	487
17.4.1 Dual COX-LOX Inhibitors	487
17.4.2 Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs	487
17.4.3 Structure-modifying Anti-inflammatory Drugs	488
17.5 Conclusions and Future Directions	490
17.6 Problems	490
References	491
本章重点内容	492

1 Drug Discovery, Design and Development

1.1 Drug Discovery^①

Drug discovery is a very time-consuming and expensive process. Estimates of the average time required to bring a drug to the market range from 12~15 years at an average cost of about \$800 million. For approximately every 10 000 compounds that are evaluated in animal studies, 10 will make it to human clinical trials in order to get 1 compound on the market. The clinical trials consist of three phases prior to drug approval: phase I (generally a few months to a year and a half) evaluates the safety, tolerability (dosage levels and side effects), pharmacokinetic properties, and pharmacological effects in 20~100 healthy volunteers; phase II (about 1~3 years) assesses the effectiveness of the drug, determines side effects and other safety aspects, and clarifies the dosing regimen^② in a few hundred diseased patients in clinics and hospitals that establishes the efficacy of the drug and monitors adverse reactions from long-term use. Once the new drug application (NDA) is submitted to the Food and Drug Administration^③ (FDA), it can be several months to several years before it is approved for commercial use. Phase IV studies are considered to be the results found with a drug that has already been allowed onto the drug market and is in general use. Drug candidates^④ (or new chemical entities^⑤, NCE, as they are often called) that fail late in this process result in huge, unrecovered financial losses for the company. This is why the cost to purchase a drug is so high. It is not that it costs that much to manufacture that one drug, but that the profits are needed to pay for all of the drugs that fail to make it to market after large sums of research funds have already been expended.

In general, drugs are not discovered. What is more likely discovered is known as a lead compound^⑥. The lead is a prototype compound that has a number of attractive characteristics, such as the desired biological or pharmacological activity, but may have other undesirable characteristics, for example, high toxicity, other biological activities, absorption difficulties, insolubility, or metabolism problems. The structure of the lead compound is modified by synthesis to amplify the desired activity and to minimize or eliminate the unwanted properties to a point where a drug candidate, a compound worthy of extensive biological, pharmacological, and animal studies, is identified; then a clinical drug, a compound ready for clinical trials, is developed^⑦. Prior to an elaboration of approaches to lead discovery and lead modification, two common drugs discovered without a lead are discussed.

①药物发现；②给药方式；③食品药品监督管理局；④候选药物；⑤新化学实体；⑥先导化合物；⑦开发