

药物化学 —— 回顾与发展

彭司勋 主编



人民卫生出版社

药物化学

——回顾与发展

主编 彭司勋

编者 (以姓氏笔画为序)

尤启冬 张奕华 姚其正 黄文龙

彭司勋 廖清江 戴立春

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学——回顾与发展/彭司勋主编. —北京:
人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-05219-8

I. 药... II. 彭... III. 药物化学-研究-概况
IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 079376 号

药 物 化 学

——回顾与发展

主 编: 彭司勋

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市增富印刷有限责任公司(四小)

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 15

字 数: 368 千字

版 次: 2002 年 11 月第 1 版 2002 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05219-8/R · 5220

定 价: 27.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 言

任何学科的形成和发展，都与当时的科学技术水平，经济建设要求以及相关学科的促进分不开的。早期的药物化学以化学学科为主导，包括天然和化学药物的性质、制备方法和质量检测等内容。随着科技发展，天然药物化学、合成药物化学和药物分析等学科相继建立。现代药物化学是化学和生物学科相互渗透的综合性学科。主要任务是创制新药、发现具有进一步研究开发前景的先导物。研究内容主要有：基于生命科学研究揭示的药物作用靶点（受体、酶、离子通道、基因、核酸等），参考天然底物的结构特征，设计和合成药物新分子，以期发现选择性地作用于靶点的新药；通过各种途径和技术寻找先导物，如内源性活性物质的发掘，天然有效成分或现有药物的结构改造和优化，活性代谢物的发现等；计算机在药物研究中的应用日益广泛，计算机辅助药物设计（CADD）和构效关系（SAR）也是药物化学的研究内容。目前信息科学迅猛发展，有利于学科的资料收集、处理和整合，进而扩展思路，开阔视野，丰富药物化学的内容。

综上所述，药物化学既要研究化学药物的结构、性质、变化规律和构效关系，又要了解药物用于人体的生理生化效应。有人比喻，如果现代药物化学是一只鼎，那么支撑这只鼎的分别是化学、生物学和计算机科学。创制新药是涉及多学科、多环节的探索性系统工程，是集体研究的成果，基于药物化学首先要发现先导物，为后续学科研究提供物质基础，在研究过程中起着十分重要的作用，因此药物化学在药学科学领域处于带

头学科的地位。Burger 的名著《药物化学》(1995 年) 现已改为《药物化学与药物发现》(Medicinal Chemistry and Drug Discovery), 以突出药物化学的任务是创制新药和发现先导物, 从而达到促进医药工业发展, 保护人类健康的目的。

回顾 20 世纪药物化学的发展历程, 可概括为几个阶段。十九世纪末, 由于化学工业的兴起、Ehrlich 化学治疗概念的建立, 为 20 世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础。例如早期的含锑、砷的有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等。在此基础上发展用于治疗疟疾和寄生虫病的化学药物。

20 世纪 30 年代中期发现百浪多息和磺胺后, 合成了一系列磺胺类药物。1940 年青霉素疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展。化学治疗的范围日益扩大, 不限于细菌感染的疾病。随着 1940 年 Woods 和 Fildes 抗代谢学说的建立, 不仅阐明抗菌药物的作用机制, 也为寻找新药开拓了新的途径。例如根据抗代谢学说发现抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。药物结构与生物活性关系的研究也随之开展, 为创制新药和先导物提供了重要依据。30 ~ 40 年代发现的化学药物最多。此时期是药物化学发展史上的丰收时代。

进入 50 年代后, 新药数量不及前阶段, 但人们对药物在机体内的作用机制和代谢变化逐步得到阐明, 导致联系生理、生化效应和针对病因寻找新药, 改变了单纯从药物的显效基团或基本结构的方法。例如利用潜效 (Latentiation) 和前药 (prodrug) 概念, 设计能避免生化代谢干扰, 降低毒副作用和提高生物利用度的新化合物。1952 年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后, 为精神神经疾病的治疗, 取得突破性的进展。非甾体抗炎药是 60 年代中期以后研究的活跃领域, 一系列这类抗炎药先后上市。

构效关系研究 60 年代以来发展很快, 已由定性转向定量方面。定量构效关系 (QSAR) 是将化合物的结构信息, 理化

参数与生物活性进行分析计算，建立合理的数学模型，研究构一效之间的量变规律，为药物设计，指导先导化合物结构改造提供理论依据。QSAR 常用方法有 Hansch 线性多元回归模型，Free-Wilson 加合模型和 Kier 分子连接性等。所用的参数大多是由化合物二维结构测得，称为二维定量构效关系（2D-QSAR）。50 ~ 60 年代是药物化学发展的重要时期。

70 年代先后从中草药中发现了多种有效成分，如抗疟药青蒿素及其衍生物蒿甲醚、蒿琥酯；抗肝炎药联苯双酯；抗癌药三尖杉酯碱、靛玉红；心血管药物川芎嗪、黄杨宁；促微循环药物山莨菪碱等。

80 年代初诺氟沙星用于临床后，迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮，相继合成了一系列该类抗菌药。这类抗菌药和一些新抗生素的问世，认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

70 年代迄今，由于药物潜在作用靶点的深入研究，对其结构、功能逐步了解。另外，分子力学和量子化学与药学科学的渗透，X 衍射、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用，为研究药物与生物大分子三维结构，药效构象以及二者作用模式，探索构效关系提供了理论依据和先进手段，现认为 3D-QSAR 与基于结构的设计方法相结合，将使药物设计更趋于合理化。

对受体的深入研究，尤其许多受体亚型的发现，促进了受体激动剂和拮抗剂的发展，寻找特异地仅作用某一受体亚型的药物，可提高其选择性。如 β 和 α 肾上腺素受体及其亚型阻断药是治疗心血管疾病的常用药物；组胺 H_2 受体阻断药能治疗胃及十二指肠溃疡，如西咪替丁等。内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用，因而呈现镇痛活性，目前阿片受体有多种亚型 (μ , κ , σ , δ , ϵ 等)，为设计特异性镇痛药开拓了途径。

酶是高度特异性的蛋白质，生命活动许多是由酶催化的生化反应，故具有重要的生理生化活性。随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究，以酶为靶点进行的酶抑制剂研究，取得很大进展。例如干扰肾素（Renin）-血管紧张素（Angiotensin）-醛固酮（Aldosterone）系统而达到降压效用的血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂，是70年代中期发展起来的降压药。一系列的ACE抑制剂卡托普利、依那普利、赖诺普利等已是治疗高血压、心力衰竭的重要药物。3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂，对防治动脉粥样硬化、降血脂有较好的疗效。因此，合成了一系列他汀类调脂药，如辛伐他汀等。噻氯匹定可抑制血栓素合成酶，用于防治血栓形成。

离子通道类似于活化酶存在于机体的各种组织，参与调节多种生理功能。70年代末发现的一系列钙拮抗剂（Calcium Antagonists）是一类重要的心脑血管药，其中二氢吡啶类研究较为深入、品种也较多，各具药理特点，如尼莫地平、尼群地平等近年发现的钾通道调控剂为寻找抗高血压、抗心绞痛和Ⅲ类抗心律失常药开辟了新的途径。

基因研究的日益深入，细胞与药物相互作用，集中表现在细胞内基因表达的变化，通过测定药物对细胞基因表达的影响，推测药物作用机制，评价药效和毒性，确证或发现新的药物靶点。细胞癌变是由于基因突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起，因此可将癌基因作为靶点，利用反义技术（antisense technology）抑制细胞增殖的方法，可设计新型抗癌药。人类基因组测序的研究有助于发现药物作用靶基因，加速新药创制。

寻找内源性活性物质是药物化学研究的内容之一，近年来发现许多活性多肽和细胞因子，如心钠素（ANF）是80年初从鼠心肌匀浆分离出的心房肽，具有很强的利尿、降压和调节心律的作用；内皮舒张因子（EDRF）亦是同时期证实由内皮

细胞分泌具有舒张血管的物质。后证实 (EDRF) 本质即是一氧化氮 (NO), NO 是调节心血管系统、神经系统和免疫系统功能的细胞信使分子, 参与机体的多种生理作用, 90 年代后, 有关 NO 的研究已成国际的热点。NO 供体和 NO 合酶抑制剂 (NOS) 的研究正方兴未艾, 将为心血管、抗炎、抗过敏的药物研究开拓新的领域。

生物技术是近二十年发展的高新技术, 医药生物技术已成为新兴产业和经济增长点。90 年代初以来上市的新药中, 生物技术产品占有一定的比例, 并有迅速上升的趋势。通过生物技术改造传统制药产业可提高经济效益。利用转基因动物—乳腺生物反应器研制、生产药品, 将是 21 世纪生物技术领域研究的热点之一。

近年来发展的组合化学技术, 能合成数量众多的结构相关的化合物, 建立有序变化的多样性分子库, 进行高通量筛选, 这种大量合成和高通量筛选, 无疑对发现先导化合物和提高新药研究水平都具有重要意义。

70~90 年代, 新理论、新技术、学科间交叉渗透形成的新兴学科, 都促进了药物化学的发展。可认为这是药物化学承前启后, 继往开来的关键时代。

人们认为 20 世纪中、后期药物化学的进展和大量新药上市, 归纳为三方面主要原因。(1) 生命科学, 如结构生物学、分子生物学、分子遗传学、基因学和生物技术的进展, 为发现新药提供了理论依据和技术支撑;(2) 信息科学的突飞猛进, 特别是生物信息学的建立和生物芯片的研制, 有助于基因靶点的发现和指导新药研发, 提高新药研究水平和效率。(3) 制药企业为了争取国际市场, 投入大量资金用于新药研究和开发 (R&D), 并加速了强强联合, 新品种不断增加, 促进了医药工业快速发展。

我们将迎来充满活力的新世纪。知识创新, 技术创新, 体

制创新，将是促进科技进步和经济发展的动力。药物化学与生物学科、信息技术紧密结合，相互促进，仍是今后发展的大趋势。

本书比较系统地全面概述了药物化学的历史、任务、作用及主要研究范围。回顾了20世纪各类化学药物的发展和主要成就，并对21世纪本学科的发展趋势和前景进行了展望。为了避免与药物化学教材和参考书的重复，对各类药物均作综述性的介绍，不涉及具体药物的合成反应和工艺流程等。全书共四章，第一、二章为学科的历史回顾，第三章为各类药物，第四章为发展与展望。本书具有综合性、前瞻性，可供专业和非专业人员参考。

彭司勋

2000年3月

目 录

第一章 药物化学概述	1
第一节 药物化学的研究对象和任务	1
第二节 药物化学的起源和沿革	4
第三节 药物化学在药学科学中的地位及与相关 学科的交叉渗透	13
第四节 药物化学对医疗保健及国民经济的作用	16
第二章 20 世纪药物化学的发展	20
第一节 药物化学的各个发展阶段及大事年表	20
第二节 现代医药工业的兴起	47
第三节 新药发现的策略与途径	61
第三章 20 世纪各类主要药物	118
第一节 抗感染药物	118
第二节 心血管疾病药物	173
第三节 抗肿瘤药物	232
第四节 神经系统药物	263
第五节 消化系统药物	279
第六节 计划生育药物	303
第七节 非甾体抗炎药	331
第八节 生物技术药物	356
第四章 21 世纪药物化学发展趋势	387

第一节	药物化学地位与作用	387
第二节	分子生物学对新药研究的作用	394
第三节	人类基因组计划与新药研究	400
第四节	信息药物	404
第五节	基因治疗与基因治疗药物	415
第六节	逆向分子药理学与新药研究	423
第七节	生物技术对新药研究和医药工业的影响	427
第八节	新药研究的新理论、新技术	430
参考文献	444

第一章 药物化学概述

第一节 药物化学的研究对象和任务

具有治疗、预防和诊断疾病或调节机体生理功能、符合药品质量标准并经政府有关部门批准的化合物，称为化学药物。化学药物一般分为无机药物、合成有机药物、天然药物三类。

药物化学的研究对象是化学药物。研究内容包括化学药物的化学结构、理化性质、化学制备，化学结构与药效的相互关系，药物作用的化学机制，以及寻找新药的途径和方法。早期的药物化学以化学学科为主导，主要研究化学药物的性质、制备方法和质量检测等内容，是应用化学的一个分支学科，也是研究化学药物的一门综合性学科。现代药物化学则是以化学学科与生物学科互相渗透为主要特征的一门综合性学科。其主要任务是创制新药，发现具有进一步研究开发前景的先导化合物。研究内容包括：基于生命科学研究所揭示的药物作用靶点（受体、酶、离子通道、核酸等），参考天然底物的结构特征，设计新的药物分子，以寻找选择性地作用于靶点的新药；通过各种途径和技术寻找先导化合物，如内源性活性物质的发掘，天然有效成分或现有药物的结构改造和优化，活性代谢物的发现；利用其它现代科技的发展成果，进一步提高新药研究水平和速度，如计算机辅助药物设计和构效关系研究，现代信息技术在药物化学研究中的应用等等。

总之，药物化学既要研究化学药物的结构、性质及其变化的规律，又要研究药物用于人体所引起的生理生化效应以及构效关系，其主要任务是寻找和创制新药。

基于药物化学的研究对象和学科特点，它的任务有如下三个方面：

第一，为有效利用现有化学药物提供理论基础。

深入研究药物的理化性质和化学结构的关系，不仅可以确保药物质量，还为剂型的选择、临床合理用药以及药物的分析检验奠定化学基础。药物在机体内的代谢过程及代谢产物的确定，以及药物作用机制的了解，既为剂型制备，也为药物的化学结构修饰提供重要依据。在药物质量控制方面，紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱及质谱已成为必不可少的检测依据，创制新药更需“四谱”以确定其化学结构，现代药物分析是依赖于化学药物的结构与理化性质的规律的。因此，提供现有化学药物有效利用的化学基础是药物化学的一项基本任务。

第二，为化学药物的生产提供经济合理的方法和工艺。

研究药物合成路线及生产工艺条件，提高合成设计水平，研制新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是药物化学另一项基本任务。提高产品质量和产量，降低生产成本，获取更高经济效益是化学药物生产的中心环节。将药物化学的研究成果运用于药物生产实践，已形成药物化学的一个新的分支学科——化学制药工艺学。在总结过去有机合成实践经验的基础上，借助电子计算机，可提供一条或几条经济合理的合成路线，在有机合成设计基础上，发展药物合成设计，已成为现实。在复杂天然有机化合物的合成中已取得显著成效，在药物合成实践中也获得适合生产的有效合成路线（如维生素A）。近十年来的发展，药物合成设计已形成化学制药工艺学中的另一个新兴分支学科。

第三，探索研究开发新药的途径和方法，创制新的化学药

物。这是药物化学的另一项重要任务，也是当今药物化学的首要任务。

综合运用化学学科、生物学科等众多学科的知识 and 理论，研究化学结构和生物活性之间的关系，通过多种途径和方法来寻找、创制新药。例如，通过模型化合物（先导化合物，lead compound），即具有特定生理活性的化合物，可作为进行结构修饰和结构改造的模型，从而获得预期药理作用的药物。模型化合物可由多种途径获得，但随机筛选与意外发现已经不再是发掘模型化合物的途径和方法，而有目的、有设想地采用新的检测方法对天然产物中活性成分进行提取分离，乃是获得模型化合物的主要途径。代谢过程和生命基础过程的研究、受体契合方法和现知药物的总结性研究，为寻找新药开辟了新的途径。药物设计已由定性研究转入定量研究，运用电子计算机进行新药设计已经显示出诱人的前景。受体模拟模式的合成及应用，并与立体图形学相结合也已成为人们关注的新课题。因此，研究与创制和发掘新药有关的化学规律和方法已经成为当今药物化学研究的主要内容和重点任务。国外药物化学一词的英语已由 Pharmaceutical Chemistry 转变为 Medicinal Chemistry，近年又提出 Pharmaco-chemistry，甚至直接使用“新药设计”（Drug Design）一词，反映了药物化学的发展趋势。

上述三项任务中，前两项任务是关于已知药理作用并在临床应用的药物的合成、分离提取、分析确证、质量控制以及化学结构改造的研究，有人称为普通药物化学（Pharmaceutical Chemistry），它回答的问题是如何得到安全有效的药物，侧重于现有药物的实际应用；第三项任务是研究化合物的结构和（或）理化性质同机体相互作用的关系，即结构-活性关系，简称构效关系（structure-activity relationships），并通过研究化合物与生物体相互作用的物理或化学过程，从分子水平上解析药物的作用机制（mechanism of action）和作用方式（mode of action）。为

了与普通药物化学相区别，称作高等药物化学（Medicinal Chemistry），它回答的问题是怎样发现安全有效的新药。

上述研究内容是相互联系、相辅相成的。其目的是深入了解和有效利用现有的药物，并预见和寻找更优良的新药。只有创制更多更好的新药，才有第二项任务——制造化学药物的实现，第一项任务也才能付诸实施，将原料药物作成合乎临床需要的制剂，为防病治病和人民健康事业服务。由此可见，创制新药的能力和水平从根本上体现药物化学的发展和进步。

第二节 药物化学的起源和沿革

人类早期应用的化学药物是从矿物、植物、动物等天然药物中提炼出来的。而化学药物真正成为能防治疾病的一类主要药物，并形成了应用化学的一个重要分支学科——药物化学，这是以近代医学、化学、生物学的发展及化学工业的建立为基础的。

一、药物化学的起源

化学药物起源于古代的炼丹术。中国的炼丹术起始于3 000年前的周代，当时已有关于石胆（胆矾，硫酸铜）、丹砂（朱砂，硫化汞）、雄黄（硫化砷）、矾石（硫酸钾铝）、磁石（氧化铁）制取方法和治病的记载。秦汉时期，由于统治阶级追求长生不老，炼丹术风行一时。到了汉代，炼丹术进一步得到发展。这一时期，魏伯阳所著《周易参同契》成为当今世界上保存下来的最早的炼丹术著作。书中既阐述了炼丹的指导思想，同时记载了许多有价值的古代化学知识和较多的药物，如汞、硫黄、铅、胡粉、铜、金、云母、丹砂等。

经过两晋、南北朝二百多年的延续，到了唐代，炼丹术进入鼎盛时期。这一时期出现几位有代表性的炼丹家，如葛洪、陶弘景、孙思邈等。葛洪是晋代一位著名的炼丹家。他一生著

作颇多，其中《抱朴子·内篇》是他的主要炼丹著作，记载了较完整的炼丹资料，可以说他是中国古代制药化学的奠基人。

到了宋末至元代，炼丹术转向从植物寻找长生不老药。

据统计，中国古代炼丹术所涉及的化学药物有 60 余种。炼丹工具和设备也多种多样，炼丹方法大致有加热法、升华法、蒸馏法、沐浴法、溶液法等多种。

中国的炼丹术大约于唐朝传到了阿拉伯，并与古希腊传来的炼金术相融合，从而形成了阿拉伯的炼金术。阿拉伯炼金术的进步之处，在于它不只囿于追求黄金，而具有相当浓厚的学术气息，因而有不少重大的化学发现。如扎比尔·伊本·海扬（Jabir Ibn Hayyan, 721 ~ 815 年），他提出金属可以互相转变，还广泛应用蒸馏方法于物质变化之中。他最早制备出来的硝酸，就是应用蒸馏方法的结果。阿卜·阿里·伊本·西那（Abu Ali Ibn Sina, 980 ~ 1037 年）将无机矿物分为石、可溶物、硫和盐四类，提出带有原性说和四元素色彩的炼金术学说。

欧洲的炼金术源自 12 世纪，英国人罗哲·培根（Roger Bacon, 1214 ~ 1294 年）的《炼金术原理》为代表性的炼金术著作，认为“炼金术是叙述制备某些灵药的科学”。欧洲炼金术有其荒诞的一面，但一些炼金术士在实际操作过程中，完成了不少化学转变，积累了一些化学知识和实验方法。

上述炼丹术和炼金术涉及到许多化学药物的制备过程和相关知识，尽管是原始的、简单的，但是对药物化学的发展起到了奠基石的作用。

二、药物化学学科的建立及发展

人类应用矿物、植物和动物等天然产品防治疾病的历史，可追溯至数千年前。但作为一门科学却始于 19 世纪。19 世纪

初至中期，由于自然科学和技术的发展，化学已有相当基础。当时药物化学的主要方向是利用化学方法提取天然药物中的有效成分，例如吗啡、可卡因、土的宁、奎宁、阿托品、尿素等，供临床应用。通过对天然药物中有效成分的研究，不仅可以更准确地进行药理试验和临床应用，而且还可较精确地测定其理化性质和化学结构，进而利用化学合成方法大量制取化学药物。

19世纪中期以后，由于染料等化学工业的发展，许多药物转以煤焦油产品或染料工业的中间体或副产品为原料，进行大规模的生产，因而促进了化学药物的发展。例如安替匹林、阿司匹林和非那西丁等解热镇痛药，苯酚、萨罗和木溜油酚等消毒药，水合氯醛等催眠药，亚硝酸酯类血管扩张药等化学药物，都是这个时期发现的。但这些药物的应用多凭医生的实践经验在临床上取得治疗效果，而有意识地开辟化学治疗领域，当首推德国药物学家培利希（P. Ehrlich, 1854~1915年），他于19世纪末产生了化学治疗的思想，即制造对人无害而能杀死细菌的化学药物。化学治疗概念的确立，为一系列化学治疗药物的发展奠定了基础，例如早期含金属的有机药物用于锥虫病、阿米巴病和梅毒等传染病的治疗，后来发展成为治疗疟疾、寄生虫病和细菌性传染病的药物。可以说化学治疗概念的确立，标志着药物化学学科的建立。

随着人类社会的进步和自然科学的发展，药物化学经历了由低级到高级，由经验性的试验到科学的合理设计的发展历程。大致可分为3个阶段：发现阶段、发展阶段和设计阶段。

（一）发现阶段

发现阶段自19世纪末至20世纪30年代。其特征是从动植物体内分离、纯制和测定许多天然产物，如生物碱、苷（甙）类化合物等。这些天然产物具有某种生理或药理活性，