

国 外 药 学 专 著 译 丛

有机药物化学

[原著第二版]



[美] R. B. 西尔弗曼 编

Richard B. Silverman

郭宗儒 主译

The Organic Chemistry of
Drug Design and Drug Action

[Second Edition]



化学工业出版社
生物·医药出版分社

国 外 药 学 专 著 译 丛

有机药物化学

[原著第二版]



[美] R. B. 西尔弗曼 编

Richard B. Silverman

郭宗儒 主译

The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action

[Second Edition]



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

有机药物化学: 第2版/[美] 西尔弗曼 (Silverman, R. B.) 编; 郭宗儒主译. —北京: 化学工业出版社, 2007. 10

书名原文: The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action

(国外药学专著译丛)

ISBN 978-7-5025-9402-2

I. 有… II. ①西…②郭… III. 有机化学: 药物化学
IV. R914.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 099005 号

The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Edition/by Richard B. Silverman

ISBN 0-12-643732-7 978-0126437324

Copyright ©2004 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized simplified Chinese translation edition jointly published by Chemical Industry Press and Elsevier (Singapore) Ltd, 3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I. Singapore 239519.

981-259-359-4 978-981-259-359-7

Copyright © 2007 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Copyright © 2007 by Chemical Industry Press.

All right reserved.

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hongkong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书中文简体字翻译版由化学工业出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国大陆境内合作出版。本书仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区和台湾地区) 出版及标价销售。未经许可, 不得出口。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2006-1118

责任编辑: 杨燕玲 孙小芳

装帧设计: 关 飞

责任校对: 洪雅姝

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 29 $\frac{3}{4}$ 字数 763 千字 2008 年 1 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: 69.00 元

版权所有 违者必究

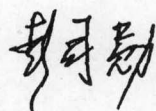
序

药物与广大人民群众的生命健康息息相关，药学科学的发展和医药产业的进步对防病治病、保障人民健康具有举足轻重的作用。伴随着生命科学和信息技术的飞速发展，世界药学科技取得了一系列重大突破，与此同时，我国的药学科技和生产水平也有了长足进步。但我们也应看到，与世界发达国家相比，我国在药学科技、生产、管理等诸多领域还有较大差距，因此，及时、准确、全面地了解国际药学科技的最新成果和管理经验，对加快我国新药研发水平的提高和医药产业的进步都有十分重要的现实意义。

《国外药学专著译丛》正是基于上述原因由化学工业出版社倡议组织出版的。该丛书立足国内需求，瞄准国外药学科技前沿和医药生产中的先进技术，所选择的内容大多是科研、生产中迫切需要解决和提高的关键问题，针对性和指导性强。因此该丛书具有重要的参考价值。

为保证引进图书的水平和翻译质量，化学工业出版社聘请了近 30 位国内药学各专业领域的专家、教授成立了“国外药学专著引进顾问委员会”，旨在推荐、评阅引进图书，推荐译者或亲自组织翻译工作。专家、教授们丰富的学识和严谨的作风对保证该译丛的质量起到了重要的作用。

药学科学的发展日新月异，本译丛也将追踪药学科学的发展不断推出新的分册。相信这套译丛将对提升我国的药学科技和医药生产水平起着促进作用。



2005 年 10 月

译者前言

药物化学学科的形成、历史的发展及新药的创制与有机化学有密切相关。这可以追溯到20世纪30年代,药物的化学合成自不待言,药物化学中的许多原理也是从有机化学发展而来,迄今仍保留着有机化学的印记。近30年来生命科学和信息科学介入于新药创制,在策略、技术和方法上与传统药物化学的融合,虽然在一定程度上改变着新药研究的模式,但有机化学仍是药物化学重要的基石。

有机小分子化合物在治疗药物中占主导地位,药物的分子设计、化学合成、构效关系分析以及药物与生物靶标的相互作用的研究等,都涉及了大量的有机化学和物理有机化学的原理与方法。缺少有机化学原理和方法的支撑,药物化学和新药研发难以发展,国内外大型制药企业聘用了众多有机化学专家就是一个佐证。

原著作者正是从有机化学的视角,讨论药物分子设计、药物研发和药物作用,因而对于具有有机化学背景的读者理解药物的生物学和药理学作用,有很好的参考价值。虽然从有机化学的立场讲授药物化学,但作者在相关章节中加入了许多生物学和药理学内容,化学与生物学的结合,对初涉药物化学领域的读者不无裨益。

我国的新药研究已进入创新的时代,许多化学家参加到新药研发的行列中,他们迫切希望补充药物化学知识。虽然笔者拙著《药物化学总论》和《药物分子设计》讨论了药物化学原理和方法,但本书从有机化学出发,讲述药物设计和药物作用,特点是鲜明的,因而会有更大的读者群,书名翻译为《有机药物化学》亦鉴于此。

参加翻译的肖志艳博士、刘站柱博士、俞晓明博士和徐柏玲博士都是多年从事药物化学与合成的青年学者,具有较好的语言能力。

在译校过程中,虽力求忠于原意、通顺信达,但限于水平与学识,谬误之处是难免的,敬希读者批评指正。

郭宗儒

2007年9月30日

第二版前言

吉 甯 吉 甯

本书第一版问世迄今 12 年来, 药物化学出现了许多新的技术并已被普遍应用, 但本书的基本宗旨未变, 即从有机化学的视角阐述药物设计和药物作用的原理, 而不讨论特定的药物类别。除多种新技术、新方法和更新了实例与参考文献外, 本版增添了一些新的内容——特别增加了先导化合物的发现与修饰的内容 (第 2 章), 讨论了包括高通量筛选在内的新的筛选技术, 以及优势结构和类药性理念等。在撰写第一版时, 组合化学刚刚开始出现, 现已成为药物化学的一个独立分支, 然到了 21 世纪其重要性开始萎缩。在 20 世纪末, 流行于几乎所有制药公司的组合化学研究组开始解散, 逐渐又回到了传统的药物化学上。但不管怎么说, 组合化学杂志的出现成为该领域中新技术的传播渠道, 这一版加入了组合化学与平行合成等重要方法。本版增加了 SAR by NMR 和 SAR by MS 内容, 并对肽模拟物作了详尽的讨论。本版还叙述了结构改造增加口服生物利用度的原理以及对药代动力学的影响, 包括新药研发中计算 $\lg P$ 的软件、“类药五原则”和相关的理念。分子模拟和 3D-QSAR 的基本原理的阐述也作了扩展。第 3 章介绍了翻转激动作用和翻转拮抗作用, 消旋转换和受体激活的双态模型。在第 5 章讨论了外排泵, COX-2 酶抑制剂和具有双重作用的药物; 以抗艾滋病药物利托那韦的发现历程为范例, 阐述了酶的可逆性抑制剂药物的研发理念。第 6 章新加或改写了有关 DNA 结构与功能、拓扑异构酶、作用于 DNA 的药物如代谢活化药物的内容。本版的第 7 章强调了 HPLC/MS/MS 在药物代谢中的应用、脂肪酸和胆固醇的耦合作用以及前药的概念。第 8 章增添了酶-前药治疗 (ADEPT、GDEPT 和 VDEPT) 内容和奥美拉唑的研发历程。本版的改动部分还包括对药物的通用名和商品名, 附有化学结构的通用名, 每章还有习题和答案。

本书的第一版主要是为有志于研究药物设计和药物作用的高年级本科生和一年级研究生而撰写的。过去的 10 年中, 人们发现有很多人特别是合成化学工作者进入了制药公司, 希望以其技艺用于新药创制, 但他们对药物化学却知之甚少。本书第一版是为学生和从业者介绍了这一领域。但是, 从业者对如何加快新药研发过程有非常浓厚的兴趣, 因而第二版中所述的有关药物的研发和如何起作用等基本原理解, 虽然对于学生的学习是够用了, 但我在基本原理方面加入了更多的内容, 为制药企业的从业者介绍的方法和应用远远超出基本原理的范围。例如在第 2 章中写到, “Ajay 等提出类药性可能是某些分子的固有性质^[1], 该性质可用来确定选择哪些分子进行筛选”, 其基本原理是某些分子骨架出现在许多药物结构中, 应优先选择进行活性筛选。但是在后面的叙述中特地写了一段: “在计算中他们使用了一维或二维描述符, 能够正确地预测出 Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) 数据库中的 90% 化合物^[2]。另一种区分分类药性和非类药的计算方法是评分函数^[3], 可将 Available Chemicals Directory (ACD) 库的 83% 化合物作正确的区分^[4], 对 World Drug Index (WDI) 药物的正确区分率为 77%^[5]。还有其他的方法用于确定分子的类药性^[6]。我认为学生读者群无需记住叙述的这些内容, 但是应当了解其基本原理和方法。然而对于那些要进入制药公司的读者群, 可能想知道这些内容, 就需要阅读所列的文献 (授课老师可指定重要的有关必读文献)。

有关药物设计和药物作用周边的概念, 本书只给出综述性参考文献, 以便读者深入地学习。如果教师认为学生在课堂上需要了解某些特定的概念, 而本书未加讨论, 则可进一步指定阅读文献。

为了使参考文献页码的错误降低到最小程度, 一些参考文献不止一次地列在不同的章节

中, 此外, 虽然一篇文献可能涉及多个概念, 但也只引用一次。读者若希望了解书中讨论的原始文章, 可参阅最接近的文献, 或在其前面, 或紧接其后。由于我的专长只限于酶和酶抑制剂的领域, 在此要向阅读了全书或部分章节并提出修改意见的多位专家致以谢意, 他们是 Shuet-Hing Lee Chiu, Young-Tae Chang, William A. Denny, Perry A. Frey, Richard Friary, Kent S. Gates, Laurence H. Hurley, Haitao Ji, Theodore R. Johnson, Yvonne C. Martin, Ashim K. Mitra, Shahriar Mobashery, Sidney D. Nelson, Daniel H. Rich, Philippa Solomon, Richard Wolfenden 和 Jian Yu (按姓氏字母为序)。对他们的付出的劳动谨表深切的感谢。

Richard B. Silverman

于 Evanston, 伊利诺宜

2003 年 5 月

- Richard B. Silverman
- [1] Ajay; Walters, W. P.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3314.
 - [2] This is an electronic database of Volume 6 of *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Pergamon Press) available from MDL Information systems, Inc., San Leandro, CA 94577.
 - [3] Sadowski, J.; Kubinyi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3325.
 - [4] The ACD is available from MDL Information systems, Inc., San Leandro, CA, and contains specialty and bulk commercially available chemicals.
 - [5] The WDI is from Derwent Information.
 - [6] (a) Walters, W. P.; Stahl, M. T.; Murcko, M. A. *Drug Discovery Today*. **1998**, 3, 160. (b) Walters, W. p.; Ajay; Murcko, M. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 384. (c) Teague, S. J.; Davis, A. M.; Lee-son, P. D.; Oprea, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3743. (d) Oprea, T. I. *J. Comput. -Aided Mol. Des.* **2000**, 14, 251. (e) Gillet, V. J.; Willett, P. L.; Bradshaw, J. J. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 165. (f) Wagener, M.; vanGeerestein, V. J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, 40, 280. (g) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55. (h) Xu, J.; Stevenson, J. J. *Chem. Inf. Comut. Sci.* **2000**, 40, 1177. (i) Muegge, I.; Heald, S. L.; Brittelli, D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1841. (j) Anzali, S.; Barnickel, G.; Cezanne, B.; Krug, M.; Filimonov, D.; Poroikiv, V. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2432. (k) Brstle, M.; Beck, B.; Schindler, T.; King, W.; Mitchell, T.; Clark, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3345.

第一版前言

在 1985 到 1989 年,我为化学和生化专业的四年级本科生和一年级研究生讲授了一学期的药物化学课。标准的药物化学课程通常是按照药物的分类安排的,讲解药物的生物学和药理学作用。但我认为需要有从有机化学视角讲授的药物化学课程。显然,在那个时候(即使是现在)还没有一本集中讲解药物设计、药物研发和药物作用的有机化学教科书。本书的出版填补了这个重要空白。倘若读者意欲学习特定的药物及其生物化学、药理学和生理学,我建议另在另外阅读有关的知识。本书的重点是以临床应用的重要药物为例,讨论药物作用和药物设计中重要的有机化学原理和反应,通常只举一个或少数几个有代表性的药物实例,说明特定的原理,而无意包罗全部的药化领域。书中若列举了不止一个实例,一般是为了说明不同的化学内容。我认为,阅读本书的读者应已经修完了一年的有机化学课程,内容包括氨基酸、蛋白质和碳水化合物,并且熟悉有机结构理论和基本的有机反应机理。书中所讨论的有关的化学和生物化学背景知识只是为了理解本书的相关内容,对于引申而不相关的背景资料只作简要的讨论,或引证一般参考阅读部分列于每章之末。本书可作为一学期或全学年的教程,这取决于希望达到的深度。课时少的学生可以不看所列的参考文献;为了深入学习或修全年课程的学生可作详细的讨论。此外,书中的所有内容并非都要学习,尤其是在阐明某特定的原理所举的多个实例就不必全学,教师可选定最重要的例子加以讲解。撰写本书,期望无论是大学生还是有意迈进药物化学领域的读者学会应用物理有机化学的方法进行药物设计和研发,了解药物作用的化学内容,这对于在分子水平上理解药物如何起作用是非常重要的。这些原理对于受体或者酶都是一样的。一旦掌握了药物设计和药物作用的基本原理,这些概念就可用于理解传统药物化学教科书中叙述的许多药物,这种基本知识是进一步解析药物作用或用有机化学进行新药的理性发现的基础。

Richard B. Silverman

Evanston, 伊利诺宜

1991 年 4 月

目 录

第 1 章 绪论 (郭宗儒)	1
1.1 药物化学定义	1
1.2 新药的发现	2
1.3 一般参考文献	3
1.4 参考文献	4
第 2 章 药物的发现、设计与开发 (郭宗儒)	5
2.1 药物的发现	6
2.2 先导化合物的修饰: 药物设计与研发	12
2.3 一般参考文献	60
2.4 习题	71
2.5 参考文献	76
第 3 章 受体 (肖志艳)	92
3.1 引言	92
3.2 药物-受体相互作用	93
3.3 一般参考文献	123
3.4 习题	124
3.5 参考文献	125
第 4 章 酶 (肖志艳)	130
4.1 酶是催化剂	130
4.2 酶催化作用的机理	134
4.3 辅酶催化作用	140
4.4 酶治疗	162
4.5 一般参考文献	162
4.6 习题	163
4.7 参考文献	166
第 5 章 酶的抑制与失活 (刘站柱)	170
5.1 为什么要抑制酶?	171
5.2 耐药性	173
5.3 药物协同作用 (联合用药)	179
5.4 酶的可逆性抑制剂	181
5.5 不可逆酶抑制剂	205
5.6 一般参考文献	227
5.7 习题	227
5.8 参考文献	230
第 6 章 作用于 DNA 的药物 (俞晓明)	245
6.1 引言	246
6.2 DNA 结构和性质	249
6.3 作用于 DNA 的药物分类	259

6.4	关于作用于受体药物的结语	292
6.5	一般参考文献	292
6.6	习题	293
6.7	参考文献	294
第7章	药物代谢 (徐柏玲)	309
7.1	引言	309
7.2	放射性化合物的合成	311
7.3	药物代谢研究中的分析方法	314
7.4	药物分子失活和排除途径	316
7.5	一般参考文献	360
7.6	习题	361
7.7	参考文献	365
第8章	前药和药物传输系统 (俞晓明)	382
8.1	药物的酶促活化	382
8.2	药物活化的机理	384
8.3	一般参考文献	419
8.4	习题	419
8.5	参考文献	421
附录	各章习题参考答案	430
	中文索引 (郭宗儒)	454
	英文索引 (郭宗儒)	459

第1章

绪论

郭宗儒 译

1.1 药物化学定义	1
1.2 新药的发现	2
1.3 一般参考文献	3
1.4 参考文献	4

1.1 药物化学定义

药物化学是一门发现和设计新的治疗药物并将其发展成药品的科学，所谓药品系指能够治疗疾病的物质。药物作为药品或组成药品成分的分子，用于诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病^[1]。药物化学涉及天然化合物的分离和新化合物的合成，研究天然的和/或合成的化合物的结构与其活性之间的关系，解析这些化合物与各种受体（包括酶和DNA）的相互作用，确定它们的吸收、转运和分布的性质，研究代谢转化过程以及排泄等。目前，基因组学和蛋白质组学逐渐成为确定新的药物靶标的重要手段，基因组学研究机体的全部基因用以鉴定重要的靶基因和基因产物（即基因表达产物）；蛋白质组学则是研究机体基因组表达的全部蛋白质^[2]，通过与已知蛋白质作比较，确定蛋白质的结构和/或功能。

从药物化学起源至今，约有数千年的历史。早期人们为了寻找治疗疾病的方法，嚼食药草、浆果和植物的根皮，这些方法在临床试验中都取得了显著疗效。但直到近100~150年来，人们才知道这些天然物质的有效成分。最早在中国、印度、南美和地中海地区记载了各种植物提取物的治疗效果^[3~5]。《黄帝内经》作为中国健康科学文选撰写于公元前13世纪，但有人认为是公元3世纪编纂的^[6]。亚述人在660块陶制瓦片上记载了公元前1900—前400年使用的1000种药用植物。

在5100年前中国的草药书《神农本草》中记载了两个应用最早的药物^[7]。一个是治疗热病的常山，药用部位是 *Dichroa febrifuga* 的根，该植物含有的生物碱直至今今天还用于治疗疟疾。另一植物药称作麻黄 (*Ephedra sinica*)，含有麻黄碱 (ephedrine)，是升高血压和解除气管痉挛的药物。麻黄曾用作心脏刺激药和发汗药，治疗哮喘、枯草热、鼻塞和胸闷。由于麻黄碱可释放贮藏在脂肪细胞中的脂肪酸，促进脂肪燃烧，使脂肪较快地转化为能量，因此一些举重运动员偷偷服用麻黄碱以增加比赛耐力。另外麻黄也可加强肌肉纤维的收缩力，从而增加举重运动员的力量。

Theophrastus 在公元前3世纪提到罂粟汁是止痛药，公元10世纪波斯的 Rhazes 用阿片丸治疗咳嗽、精神障碍和疼痛。罂粟的拉丁名为 *Papaver somniferum*，含有吗啡 (morphine) 和可待因 (codeine)，吗啡是强效止痛药，可待因今天还用作止咳药。东亚和希腊人使用含有东莨菪碱 (scopolamine) 的莨菪，作为催眠药。在安第斯山高原处的印加邮递员和银矿工人咀嚼古柯叶（含有可卡因，cocaine）作为兴奋药和欣快剂。古印度人从植物蛇根草 *Rauwolfia serpentina* 中提

取出降压药利血平 (reserpine), 用于治疗高血压、失眠和精神病。公元 6 世纪 Tralles 的亚历山大建议用秋水仙 (*Colchicum autumnale*) 缓解关节疼痛。11 世纪波斯的 Avrienna 和 Störck (1763) 用秋水仙治疗痛风病。B. Franklin 听说了这个药物的疗效, 便将其带到了美国。秋水仙植物中的有效成分是生物碱秋水仙碱 (colchicine), 现在仍用于治疗痛风病。

1663 年僧人 Calancha 陪同西班牙征服者到达中南美洲, 他发现南美洲的印第安人用金鸡纳树皮中的提取物治疗冷热病, 于是他回国时将这种神奇的草药带回了欧洲。后来欧洲人也用金鸡纳治疗冷热病和疟疾。1820 年提取出了金鸡纳的有效成分, 后来证实为奎宁 (quinine), 为一种抗疟药。

现代治疗药物的开端被认为始于从洋地黄植物中萃取的有效成分, 由威尔士内科医生于 1250 年制备, 1542 年由 Fuchsius 命名, 并于 1785 年由 Withering^[3,8] 用于治疗水肿 (现称作充血性心力衰竭)。这些有效成分是从洋地黄 *Digitalis purpurea* 和 *Digitalis lanata* 中分离出来的, 分别为洋地黄毒苷 (digitoxin) 和地高辛 (digoxin), 这是两个治疗充血性心衰的重要药物。如今, 洋地黄强心苷仍是从洋地黄及类似植物中提取制备的。

1.2 新药的发现

自然界始终是新药最好的资源库或可以说自然资源是药物的前体。1999 年全世界的前 20 个畅销药物中, 有 9 个来源于天然产物^[9]。从 1983 年到 1994 年间被批准上市的 520 个新药中, 40% 是天然产物或源自天然产物。已经上市或处于临床试验的抗癌药物和抗感染药物中 60% 来源于天然产物或由天然产物衍变而来^[10]。这些次级代谢产物的固有特性是为了抵御周围的生物体, 例如真菌产生的活性物质可以抑制细菌或其他真菌, 或者是抑制外来生物体进行细胞复制^[11]。

若发现某天然产物具有生物活性, 经典的方法是通过化学修饰以改善其性质。自 20 世纪 40 年代后期随着合成和分离方法的改进和生化技术的进展, 早期发现药物用的随机方法 (图 1.1) 已被更合理的方法代替, 即设计的方法。在第 2 章将讨论药物是如何发现的以及如何结构改造以改善或改变其药物性质。不过, 我们会看到, 随机的方法仍然是非常重要的。



图 1.1 Arnold Moore 博士在进行一个实验, 证明科学上最伟大的发现都是意料之外

Drawing by Hoff; 1957, The New York Magazine, Inc.

1.3 一般参考文献

下列资料是本书绝好的参考资料。

期刊

- | | |
|--|---|
| <i>Annual Reports in Medicinal Chemistry</i> ; | <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> |
| Academic Press, San Diego | <i>Current Opinion in Therapeutic Patents</i> |
| <i>Annual Review of Biochemistry</i> | <i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i> |
| <i>Annual Review of Medicinal Chemistry</i> | <i>Current Pharmaceutical Design</i> |
| <i>Biochemical Pharmacology</i> | <i>Current Protein & Peptide Science</i> |
| <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry</i> | <i>Drug Design and Discovery</i> |
| <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i> | <i>Drug Development Research</i> |
| <i>Chemistry & Biology</i> | <i>Drug Discovery and Development</i> |
| <i>Current Drug Metabolism</i> | <i>Drug Discovery Today</i> |
| <i>Current Drug Targets</i> | <i>Drug News and Perspectives</i> |
| <i>Current Genomics</i> | <i>Drugs</i> |
| <i>Current Medicinal Chemistry</i> | <i>Drugs of the Future</i> |
| <i>Current Opinion in Chemical Biology</i> | <i>Drugs of Today</i> |
| <i>Current Opinion in Drug Discovery and Development</i> | <i>Drugs Under Experimental and Clinical Research</i> |
| <i>Emerging Drugs</i> | <i>Modern Drug Discovery</i> |
| <i>Emerging Therapeutic Targets</i> | <i>Modern Pharmaceutical Design</i> |
| <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> | <i>Molecular Pharmacology</i> |
| <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> | <i>Nature Medicine</i> |
| <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> | <i>Perspectives in Drug Discovery and Design</i> |
| <i>Expert Opinion on Therapeutic Patents</i> | <i>Progress in Drug Research</i> |
| <i>Expert Opinion on Therapeutic Targets</i> | <i>Progress in Medicinal Chemistry</i> |
| <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> | <i>Trends in Biochemical Sciences</i> |
| <i>Medicinal Research Reviews</i> | <i>Trends in Pharmacological Sciences</i> |
| <i>Mini Reviews in Medicinal Chemistry</i> | |

图书

- Advances in Medicinal Chemistry*; Elsevier, New York; (continuing series).
- Albert, A. *Selective Toxicity*, 7th ed., Chapman and Hall, London, 1985.
- Arins, E. J. (Ed.) *Drug Design*, Academic, New York, 1971–1980, Vols. 1–10.
- Borchardt, R. T.; Freidinger, R. M.; Sawyer, T. K. *Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Histories*, Plenum Press, New York, 1998.
- Burger, A. *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*, Wiley, New York, 1983.
- Hansch, C.; Emmett, J. C.; Kennewell, P. D.; Ramsden, C. A.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. (Eds.) *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1990, Vols. 1–6.
- Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Gilman, A. G. (Eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001.
- Lednicer, D. *Chronicles of Drug Discovery*, ACS, Washington, DC, 1993.
- Lednicer, D. *Strategy for Organic Drug Synthesis and Design*, Wiley, New York, 1998.
- Lednicer, D. Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York,

1996, five-volume set.

Lunn, G.; Schmuff, N. *HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis*, Wiley-VCH, New York, 1997.

Methods and Principles in Medicinal Chemistry, VCH, Weinheim. (continuing series).

O'Neil, M. J.; Smith, A. (Eds.) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Rahway, NJ, 2001.

Wolff, M. E. (Ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, John Wiley & Sons, New York, 1995–1997, Vols. 1–6.

1.4 参考文献

1. Webster's Ninth New Collegiate Dictionary, Merriam-Webster, Springfield, MA, 1987.
2. Wilkins, M. R.; Williams, K. L.; Appel, R. D.; Hochstrasser, D. F. (Eds.) *Proteome Research: New Frontiers in Functional Genomics*, Springer-Verlag, Berlin, 1997.
3. Bauer, W. W. *Potions, Remedies and Old Wives' Tales*, Doubleday, New York, 1969.
4. Withering, W. *An Account of the Foxglove and Some of Its Medicinal Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*, Robinson, C. G. J., London, 1785; reprinted in *Med. Class.* 1937, 2, 305.
5. Sneader, W. *Drug Discovery: The Evolution of Modern Medicines*, Wiley, Chichester, 1985.
6. Nakanishi, K. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Barton, D.; Nakanishi, K. (Eds.), Elsevier, Amsterdam and New York, 1999, Vol. 1, pp. xxiii–xl.
7. Chen, K. K. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1925, 14, 189.
8. Burger, A. In *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed., Wolff, M. E. (Ed.), Wiley, New York, 1980, Part I, Chap. 1.
9. Harvey, A. *Drug Discovery Today* 2000, 5, 294.
10. Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 52.
11. Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schrieber, S. L. *Chem. Biol.* 1996, 3, 623.

第2章

药物的发现、设计与开发

郭宗儒 译

2.1 药物的发现	6
2.1.1 无先导化合物的药物发现	6
2.1.1.1 青霉素	6
2.1.1.2 librium	7
2.1.2 先导化合物的发现	8
2.1.2.1 随机筛选	9
2.1.2.2 非随机(目标或定向)筛选	9
2.1.2.3 药物代谢的研究	10
2.1.2.4 临床观察	10
2.1.2.5 先导化合物的理性发现	11
2.2 先导化合物的修饰: 药物设计与研发	12
2.2.1 药物活性部位的确定: 药效团	12
2.2.2 功能基的变换	14
2.2.3 结构-活性关系	15
2.2.4 优势结构和类药分子	16
2.2.5 结构变换以增加活性强度和治理指数	17
2.2.5.1 同系物	18
2.2.5.2 碳链支化	18
2.2.5.3 环-链变换	19
2.2.5.4 生物电子等排	19
2.2.5.5 组合化学	23
2.2.5.6 核磁共振和质谱研究构效关系	30
2.2.5.7 肽模拟物	32
2.2.6 旨在增加口服生物利用度的结构变换	36
2.2.6.1 电性效应: Hammett 方程	37
2.2.6.2 亲脂性效应	38
2.2.6.3 离解性对亲脂性和口服生物利用度的影响	44
2.2.6.4 影响口服生物利用度和穿越血脑屏障能力的其他性质	46
2.2.7 定量构效关系	47
2.2.7.1 历史回顾	47
2.2.7.2 立体效应: Taft 方程和其他方程	47
2.2.7.3 用于研究物化性质与生物活性间相关性的方法	48
2.2.7.4 基于计算机辅助与受体结合相关的 QSAR 方法: 3D-QSAR	53
2.2.8 基于分子图形的药物设计	54

2.2.9 结语	59
2.3 一般参考文献	60
2.4 习题	71
2.5 参考文献	76

2.1 药物的发现

药物的发现是一个耗时且投资巨大的过程,从启动研究到药物上市,平均时间估计为12~15年,平均耗资约8亿美元。在进行动物实验^①的化合物中,大约10000个中有10个进入到临床试验,而仅有1个药物上市。药物在批准之前,进行的临床试验分三期:Ⅰ期临床试验需要20~100例健康志愿者,评价安全性、耐受性(剂量和副作用)、药代动力学性质和药理学作用,通常为时数月到1.5年;Ⅱ期临床用数百例患者评价药物的有效性,确定副作用和其他安全性问题以及设置剂量范围,时间为1~3年;Ⅲ期临床则需数千名患者在诊所和医院进行大规模试验,用较长时间确定药物的疗效,监测不良反应,时间大约为2~6年。当新药申请(NDA)递交到食品药品监督管理局(FDA^②)后,还需要数月数年时间获批准上市。已经上市并普遍使用的药物再进行Ⅳ期临床研究,若药物候选物(或通常称作新化学实体,NCE)在Ⅳ期临床试验中失败,则制药公司会蒙受巨大的无可挽回的资金损失。这就是药费为什么如此高的原因。药物的价格不仅仅是生产这一个药物的花费,还需要通过追加利润以补偿被中止的全部药物的研究费用。

一般而言,药物不是直接得到的,更确切地说,首先发现的是先导化合物。先导物是具有一些重要性质的原型化合物,例如有所希望的生物活性或药理活性,但可能有不希望的性质,例如较大的毒性、其他生物活性、不易吸收、不溶解性或有代谢方面的问题等。先导化合物的结构可通过化学合成进行改造,以增强所希望的性质,降低或消除不希望的性质,达到候选药物的标准。所谓候选物系指值得进行广泛的生物学、药理学和动物实验的化合物。然后发展成为临床药物,即准备进行临床试验的化合物。在讨论先导物发现和先导物修饰之前,首先讨论在没有先导物前提下而发现的两个常用药物。

2.1.1 无先导化合物的药物发现

2.1.1.1 青霉素

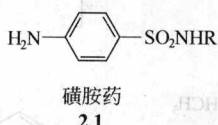
Alexander Fleming 于1928年发现在金黄色葡萄球菌的培养基上生长有绿色霉菌,若两种菌落聚集在一起时,会发生溶菌作用^[1],从而发现了由该霉菌产生的青霉素。其实,Fleming并不是第一个观察到该现象的人。早在1870年John Burdon-Sanderson就发现了此现象。有讽刺意味的是,他与后来Fleming发现的地点竟同在伦敦圣玛丽医院^[2]!Lister曾用青霉治疗伤病员,后来证明这就是青霉素产生菌株(他所发现的菌株先于Fleming发现的菌株,虽然不产生青霉素,但产生另一个抗生素霉酚酸 mycophenolic acid)。Fleming发现这个现象后,曾多次重复却均未获成功,而他的同事Hare却能够重复该现象^[3,4],这一现象需要所有的综合因素同时发生时,才能出现。经Hare研究发现需要在非常特殊的条件下,才能重现Fleming最初观察到的现象。Fleming使用的培养基一定是偶然同时被这种霉菌芽孢所污染,他没有将培养皿放入冰箱或培养箱中,而是不经心地留在实验台上,就照常休假去了。一个月休假回来

① 一般是体外试验的数目——译者注。

② 我国为SFDA——译者注。

后，他注意到了被溶解的细菌。通常青霉素不溶解这些细菌，只抑制它们的生长，但如果细菌已经长成再加入青霉素则不起作用。然而，当 Fleming 在 7 月到 8 月休假时，气候异常寒冷，这种特殊的温度适于霉菌生长，葡萄球菌则生长缓慢并产生了溶菌作用。另一个非同寻常的情况是，Fleming 的培养基中的霉菌是种特殊的菌株，是比较好的青霉素产生菌，而青霉菌的大多数菌株 (*Penicillium*) 却根本不产生青霉素。该青霉菌可能正好来自那时在 Fleming 实验室楼下从事霉菌研究的实验室。

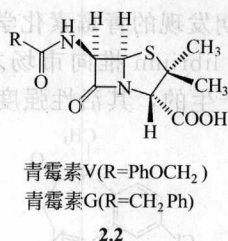
虽然 Fleming 认为青霉素可用作局部抗菌防腐药，但他未能将青霉素制成适于治疗感染症的制剂。直到 Florey 在牛津大学重新研究，才解决了青霉素的制剂形式。Florey 在 1940 年虽然成功地制备出能够局部和全身用药的青霉素^[5]，但直到 20 世纪 40 年代末才揭示出青霉素的全部应用价值^[6]。滞后的原因有二：一是在 1935 年出现了磺胺类抗菌药物（磺胺药 2.1，见第 5 章，5.4.2.2 节）；另一是第二次世界大战的爆发。



直到第二次世界大战结束，德国人不再干涉这个奇妙药物的研究之后，人们才开始了研究青霉素的有关药理学、生产和临床应用^[6]。同盟国科学家在审讯参与化疗药物研究的德国学者时得知，德国人认为有关青霉素的初始报道只不过是商业原因，是为了与磺胺药竞争，所以没有意识到它的强大药效。

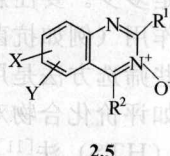
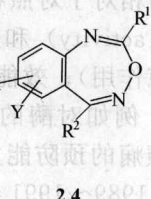
原先用的霉菌是 *Penicillium notatum*，是青霉素低产生菌株，后来被 *Penicillium chrysogenum*^[7] 代替，后者是从伊利诺宜州 Peoria 市场的葡萄柚上生长的霉菌中培养出来的。

关于青霉素的结构 (2.2) 曾经激烈地争论多年^[8]，正确的结构是牛津的 Hodgkin 用 X 线晶体结构解析的，该晶体结构直到 1949 年才发表^[9]。早期还分离出青霉素的一些类似物（不同的 R 基），其中只有两个早期的类似物 (2.2, R=PhOCH₂，青霉素 V；2.3, R=CH₂Ph，青霉素 G) 今天还在应用。



2.1.1.2 librium

第一个苯并二氮草药物盐酸氯代二氮草氧化物 [7-氯-2-(甲氨基)-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮草 4-氧化物; 2.3; librium] 是意外发现的^[10]。罗氏公司的 Sternbach 曾参与了合成新的安定药物的课题，他原先准备合成一系列苯并庚氧二嗪化合物 (2.4)，但当 R¹ 为 CH₂NR₂、R² 为 C₆H₅ 时，证明得到的实际产物为喹唑啉 3-氧化物 (2.5)。



然而，这些化合物均未呈现任何有意义的药理结果。Sternbach 为了进行另一个项目，于