

现代化学基础丛书·典藏版 21

药物化学总论

(第三版)

郭宗儒◎著



科学出版社

现代化学基础丛书·典藏版 21

药物化学总论

(第三版)

郭宗儒 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书以化学的视角,讨论药物与机体的相互作用,从药物分子的化学结构出发,结合物理化学性质,讨论与药理活性、药代动力学行为、毒副作用的依存关系。为了理解药物作用的分子基础,本书在介绍基础知识的基础上,注重药物化学与药理学的结合界面。药物构效关系、分子设计方法和策略等是本书的重点。

本书可供药科研究生、教师和从事药物研究人员参考。

图书在版编目 CIP 数据

现代化学基础丛书·典藏版 / 朱清时主编. —北京:科学出版社,2016. 1

ISBN 978-7-03-046874-1

I. ①现… II. ①朱… III. ①化学 IV. O6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 308944 号

责任编辑:黄 海 / 责任校对:李 影
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

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>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 1 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2016 年 1 月第一次印刷 印张:41 1/2

字数:840 000

定价:6000.00 元(全 42 册)

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芑原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的1687年作为近代科学的誕生日，仅300多年中，知识以正反馈效应快速增长：知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是20世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成DDT开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把20世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了20世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在21世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在20世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

生活+

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。在传统药物化学的基础上，分子生物学技术、生物信息学和结构生物学向药物研究中融入，为研制药物不断提供新的作用靶标，以靶标为核心成为新药研究的主导模式；组合方法和高通量筛选，虚拟筛选和计算机辅助分子设计等方法的广泛应用，丰富了新药研发的途径；生命科学、化学生物学、计算机科学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著作，大都是以药学院校学生为读者对象的教学参考书，主要以药物的药效类型为分类基础，介绍各类药物的药性、制备、性质和临床用途，这对药科学学生学习药物化学的基础知识是非常必要的。

本书则是我在五十余年从事药物分子设计与合成研究以及二十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而成的，在读者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，从化学角度讨论药物的作用原理和分子设计。

分析药物的化学结构与生物活性间的关系，研究药物分子与生物靶标的相互作用，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，结合药物的物理和化学性质，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) 从分子水平和化学结构上阐明药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学过程的一般规律(第2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靶标相互作用的结果。第3、4章从分子水平讨论这种相互作用的物理化学基础。

(3) 讨论药物的化学结构、构型、构象和基团的变换对生物活性影响的一般规律，阐述结构-活性关系的经验性规律(第5章)。

(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和药代性质与药效作用的关系，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6章作了较详细的介绍。

(5) 酶抑制剂在药物中占有突出的地位，药物化学中许多原理是由研究酶抑制剂形成的，第7章讨论酶抑制剂的作用特征和设计原理。

(6) 肽类化合物具有多种多样的生物活性,但因一些固有的缺点而难以直接作为药物,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重要途径,第8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、处置和与靶标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9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10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主要任务之一,本书第11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与技巧作一引导。

(10) 新药研发属于周期长、投入大、风险高的技术创新领域,先导物的发现、优化和候选药物的确定是创新药物的基础,第12章讨论了药物分子设计的策略,旨在阐述新药研发早期规划的重要性。药理作用和成药性是新药的两个互相依存的侧面,药物分子的微观结构与宏观性质的关系,药物的分子骨架与药效团的相互依赖,药效性质、药代性质、物化性质和安全性质的和谐匹配,都反映了新药研发的这种内在关系。

编写本书的目的,力图阐述药物化学的基本原理,药物化学与相关学科和领域的衔接界面,并反映当前药物化学和分子设计的现状和发展动向,希望能对从事药物化学科研与教学、药物研究与开发的读者以及药学专业的本科生和研究生有参考价值。

然而,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是在所难免的,敬希读者指正。

本书出版得到中国科学院科学出版基金资助,特致感谢。

最后,我愿感谢我的妻子欧阳蓉女士对本书所作的付出,是她的理解和帮助使本书稿得以完成。

著 者

于中国医学科学院药物研究所

2010年3月

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

《现代化学基础丛书》序

前言

第 1 版序

第 1 章 绪论	1
1.1 药物化学的定义和范围	1
1.2 药物与药物化学发展的回顾	2
1.2.1 以天然活性物质为主的药物发现时期	2
1.2.2 以合成药物为主的药物发展时期	3
1.2.3 药物分子设计时期	4
1.3 药物化学与其他学科的关系	10
1.3.1 化学是构建和表征药物分子的主要手段	10
1.3.2 生物学在多层面上改变并丰富了药物化学的内容	10
1.4 本书的内容	12
参考文献	13
第 2 章 药物的化学结构与药代动力学	14
2.1 药物的宏观性质和微观结构	14
2.2 药物在体内的过程	15
2.2.1 药剂相	15
2.2.2 药代动力相	16
2.2.3 药效相	16
2.3 药代动力学及其参数	17
2.3.1 表观分布容积	17
2.3.2 清除率	18
2.3.3 半衰期	18
2.3.4 曲线下面积	19
2.3.5 生物利用度	20
2.3.6 隔室观念	20
2.4 药物的化学结构与吸收	22
2.4.1 生物膜	22
2.4.2 药物在消化道的吸收	26
2.4.3 药物的化学结构对吸收的影响	29

2.4.4	离体细胞模拟肠中吸收	37
2.5	药物的化学结构与分布	38
2.5.1	分子大小对分布的影响	39
2.5.2	亲脂性对分布的影响	39
2.5.3	氢键形成能力对分布的影响	41
2.5.4	电荷对分布的影响	42
2.5.5	药物的化学结构与组织成分或蛋白结合的关系	44
2.5.6	碱性药物对分布容积和持续时间的影响	45
2.6	药物的化学结构与生物转化	47
2.6.1	一般概念	47
2.6.2	药物代谢的两个阶段	47
2.6.3	氧化反应的重要酶系	48
2.6.4	氧化反应	51
2.6.5	还原反应	61
2.6.6	水解反应	63
2.6.7	轭合反应	64
2.6.8	影响药物代谢的因素	70
2.7	药物的化学结构与消除过程	73
2.7.1	药物经肾排除	73
2.7.2	药物经胆汁排除	75
	参考文献	75
第3章	药物作用的靶标和活性测定	78
3.1	药效药物和化疗药物	78
3.2	受体的一般概念	78
3.3	受体靶标的分类	79
3.3.1	受体	79
3.3.2	酶	84
3.3.3	离子通道	85
3.3.4	转运蛋白	86
3.4	药物-受体相互作用的测定	87
3.4.1	基本方程的推导	87
3.4.2	激动剂的浓度-效应曲线	89
3.4.3	竞争性拮抗剂	89
3.4.4	部分激动剂和效能概念	91
3.5	受体结合试验	92
	参考文献	94

第 4 章 药物作用的理化基础	95
4.1 药物作用的分类	95
4.1.1 Ferguson 原理	95
4.1.2 结构非特异性药物	96
4.1.3 结构特异性药物	97
4.2 药物-受体相互作用的理论	97
4.2.1 占据学说	98
4.2.2 亲和力和内在活性学说	98
4.2.3 速率学说	99
4.2.4 诱导契合学说	100
4.2.5 大分子扰动学说	103
4.3 药物-受体相互作用能	104
4.3.1 分子识别与相互作用	104
4.3.2 药物-受体的结合类型	105
参考文献	126
第 5 章 药物的化学结构与生物活性的关系	128
5.1 定义和范围	128
5.2 药效团	129
5.2.1 药效团的一般概念	129
5.2.2 药效团的物化特征	129
5.2.3 药效团的生成	130
5.2.4 药效团和优势结构	131
5.2.5 药效团与分子设计	131
5.2.6 药效团举例	132
5.3 毒性基团	140
5.3.1 亲电性基团	140
5.3.2 经代谢诱导生成的毒性基团	141
5.4 基团的变化对活性的影响	144
5.4.1 碱性和酸性基团	144
5.4.2 酰基	146
5.4.3 烷基	147
5.4.4 卤素	148
5.4.5 羟基	148
5.4.6 巯基和二巯基	149
5.4.7 醚基和硫醚基	150
5.4.8 硝基	150
5.5 药效构象	151

5.5.1	乙酰胆碱的药效构象	152
5.5.2	三环类抗精神病药物的拓扑结构	153
5.5.3	氯丙嗪的药效构象	153
5.5.4	多巴胺与受体结合的优势构象	154
5.5.5	阿片类化合物	155
5.5.6	二氢吡啶钙拮抗剂的构象	158
5.5.7	芳香族维生素甲的构象	159
5.5.8	联苯类保肝药物的构象	162
	参考文献	163
第6章	定量构效关系	165
6.1	概述	165
6.1.1	定量构效关系的定义	165
6.1.2	定量构效关系的历史发展和研究范围	165
6.2	线性自由能相关分析法	168
6.2.1	Hansch-藤田分析法的导出	168
6.2.2	Hansch-藤田分析法的操作步骤	170
6.2.3	首批化合物的选定	171
6.2.4	生物学参数的表示法	173
6.3	物化参数的表示法	175
6.3.1	电性参数	175
6.3.2	疏水参数	184
6.3.3	立体参数	193
6.3.4	指示变量	203
6.4	统计学处理	204
6.4.1	线性回归分析法	204
6.4.2	偏最小二乘法	205
6.5	举例	206
6.5.1	磺胺化合物的抗菌作用	206
6.5.2	亚硝脲的抗白血病作用	207
6.5.3	芳香三嗪化合物的抗癌作用	208
6.5.4	磷酸酯的抑制胆碱酯酶作用	209
6.5.5	氨基甲酸酯类在胃和肠中的吸收作用	210
6.5.6	化合物穿越血脑屏障的能力	211
6.5.7	苯酞类的抗惊作用	211
6.5.8	喹诺酮的抗菌作用	213
6.5.9	抗过敏药物吡喃烯胺的设计	214
6.5.10	三嗪化合物的抗白血病作用	216
6.5.11	比较定量构效关系	217

6.6	Free-Wilson 模型	219
6.6.1	经典的 Free-Wilson 模型	219
6.6.2	Fujita-Ban 改良模型	224
6.7	三维定量构效关系	226
6.7.1	三维定量构效关系的一般特征	227
6.7.2	三维定量构效关系方法	232
	参考文献	237
第 7 章	酶抑制剂	242
7.1	基本知识	242
7.1.1	酶反应的特点	242
7.1.2	酶抑制剂的作用环节	243
7.1.3	酶催化作用的机理	247
7.1.4	抑制剂活性的表示方法	250
7.2	酶抑制剂	251
7.2.1	可逆性抑制剂	251
7.2.2	不可逆抑制剂	273
7.3	双(多)底物类似物抑制剂	294
7.3.1	原理	294
7.3.2	天冬氨酸氨甲酰转移酶	295
7.3.3	胸苷酸合成酶	295
7.3.4	法呢基蛋白转移酶	296
7.3.5	HIV 蛋白酶	297
	参考文献	298
第 8 章	肽模拟物	302
8.1	引言	302
8.1.1	活性肽类化合物	302
8.1.2	肽类化合物的结构特征	306
8.1.3	影响构象的因素	308
8.1.4	肽模拟物	311
8.2	构象限制	312
8.2.1	原理	312
8.2.2	构象限制的设计方法	314
8.2.3	整体分子构象的限制	326
8.3	肽模拟物举例	327
8.3.1	阿片类化合物	327
8.3.2	生长抑素的模拟物	328
8.3.3	人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂	329

8.3.4	RGD 的拮抗剂	330
8.3.5	白三烯 D ₄ (LTD ₄)受体拮抗剂	332
8.3.6	促甲状腺释放激素的构象限制	333
8.3.7	细胞间黏附分子受体拮抗剂	334
	参考文献	335
第 9 章	手性药物	339
9.1	引言	339
9.2	手性药物作用的立体选择性	340
9.2.1	Pfeiffer 规则和三点结合学说	340
9.2.2	优劣对映体和亲和力分析	340
9.2.3	对映体与受体结合方式的差别	342
9.3	手性药物的药代动力学	342
9.3.1	手性药物的吸收	343
9.3.2	手性药物的分布	343
9.3.3	手性药物的代谢作用	345
9.3.4	手性药物的排泄	350
9.4	手性药物的药效学	350
9.4.1	对映体有相同的药理活性	351
9.4.2	对映体活性相似但强度不同	351
9.4.3	只有一个对映体有药理活性	352
9.4.4	对映体有不同或相反的药理活性	353
	参考文献	354
第 10 章	化学治疗药物	357
10.1	化学治疗的分子基础	357
10.2	生化反应的重要靶标	358
10.2.1	干扰有机小分子生物合成的抑制剂	358
10.2.2	干扰叶酸、氨基酸和核苷酸生物合成的抑制剂	358
10.2.3	阻止生物大分子聚合反应的抑制剂	363
10.3	肿瘤的化学治疗	373
10.3.1	引言	373
10.3.2	细胞毒类抗肿瘤药物作用的一般原理	374
10.3.3	直接作用于 DNA 的抗肿瘤药物	375
10.3.4	干扰 DNA 合成的抗肿瘤药物	382
10.3.5	作用于有丝分裂环节的抗肿瘤药物	386
10.3.6	阻遏和调控信号转导的抗肿瘤药物	388
10.3.7	血管生成抑制剂	392
10.4	抗病毒药物	393

10.4.1	引言	393
10.4.2	抑制病毒复制的药物	394
10.4.3	影响病毒核酸复制的药物	395
10.4.4	影响核糖体作用的药物	400
10.4.5	蛋白酶抑制剂	401
	参考文献	405
第 11 章	药物分子设计方法	411
11.1	引言	411
11.1.1	新药的创制	411
11.1.2	新创制药的四大支柱	411
11.2	先导化合物的发现	413
11.2.1	天然生物活性物质——次级代谢产物	413
11.2.2	广泛和随机筛选	421
11.2.3	基于配体或底物的分子设计	422
11.2.4	基于药物的副作用发现先导化合物	433
11.2.5	基于代谢作用发现先导化合物	439
11.2.6	幸运发现先导化合物	441
11.3	先导化合物的优化	444
11.3.1	先导化合物优化的一般方法	445
11.3.2	超热力学优化方法	467
11.4	药物作用的潜伏化——前药和生物前体药物	485
11.4.1	原理	485
11.4.2	前药	488
11.4.3	生物前体药物	508
11.5	软药	515
11.5.1	定义和原理	515
11.5.2	软性类似物	516
11.5.3	活化软性化合物	517
11.5.4	活性代谢物原理	518
11.5.5	内源性物质作为天然软药	518
11.6	用作药物转释系统的单克隆抗体	519
11.6.1	抗体作为载体	519
11.6.2	单克隆抗体	520
11.6.3	药物与单克隆抗体的偶联	521
11.7	抗体导向酶催化前药治疗法	524
11.7.1	设计原理	524
11.7.2	设计原则	525

11.7.3 举例	526
11.8 计算机辅助药物分子设计	530
11.8.1 一般概念	530
11.8.2 生物大分子靶标	530
11.8.3 结构信息	531
11.8.4 基于受体结构的药物分子设计	532
11.8.5 基于受体结构的组合化学库设计	541
参考文献	542
第 12 章 药物分子设计的策略	554
12.1 新药创制的过程和知识价值链	554
12.1.1 药物的属性	554
12.1.2 新药创制过程的价值链	554
12.1.3 苗头化合物的发现和向先导物的过渡	556
12.1.4 先导化合物的标准	557
12.1.5 先导化合物的优化	558
12.1.6 候选药物的确定与开发	559
12.2 药物分子: 宏观性质与微观结构的统一	560
12.2.1 药物作用是由分子的宏观性质与微观结构所决定	560
12.2.2 药物的宏观性质体现在分子质量、溶解性、脂溶性和极性表面积等因素	561
12.2.3 药物分子的微观结构是与靶标活性部位结合的特异性原子、基团或片段	564
12.2.4 药效团反映的是药物分子与受体结合的微观特征	566
12.2.5 先导物的优化是对分子的物化性质、药代和药效的综合修饰	567
12.3 骨架变换	567
12.3.1 药物分子是由骨架与药效团组合而成	567
12.3.2 骨架结构变换的三个层次	568
12.4 模拟创新药物	577
12.4.1 首创性药物和模拟创新药物	577
12.4.2 药物模拟创新的必要性	578
12.4.3 分子骨架和药效团概念是药物模拟创新的基础	579
12.5 双靶标药物	581
12.5.1 新药研究的两种模式	581
12.5.2 双靶标作用的优势	582
12.5.3 药物组合实现多靶标的作用	583
12.5.4 双靶标药物的分类	584
12.5.5 双靶标分子设计的方法	586
12.5.6 双靶标药物的物理化学性质	594

12.6 “老药新用”	595
12.6.1 药物的杂泛性	595
12.6.2 药物作为发现先导物的优势	596
12.6.3 举例	597
12.7 基于片段的药物设计	601
12.7.1 分子大小是衡量苗头和先导物质量的重要尺度	601
12.7.2 从低分子质量入手	602
12.7.3 配体效率	602
12.7.4 基于片段的药物设计	603
12.7.5 片段分子的特征和片段库	604
12.7.6 举例	605
12.7.7 结语	609
参考文献	609
中文索引	618
英文索引	630