

藥物化學叢書

尋找新藥的途徑和方法

中國藥學會 主編

人民衛生出版社

藥物化學叢書

尋找新藥的途徑和方法

編著者 嵇汝運 任云峰

主編單位 中國藥學會藥物化學叢書編輯小組

王秩福 伍朝箕 朱廷儒 沈家祥(召集人) 李振肅
陳沛慶 陳兆華 鄭啟棟 高奎濱 許汝正 黃蘭孫
嵇汝運 彭司勛 趙幼祥 樊繪曾 魏鑑明

人民衛生出版社

一九六五年·北京

内 容 提 要

本书阐述药物化学的理论部分,其中分“化学结构与理化性质对药理作用的影响”以及“寻找新药的途径和方法”两个部分。书中在说明抗代谢作用的原理与分类后,从抗代谢、电子密度、分子构象构型、所带官能团等各个角度,解释化学结构与药理作用间关系的机制;并从化学结构对于电离度与溶解度的影响,论述电离度与溶解度对于药物吸收的影响。书中还叙述了药物在代谢过程中的化学转化的类型以及药物结构怎样改变转化速率,从而影响药理作用的强弱久暂。在寻找新药方面,除了说明天然药物的演变以及合成药物的结构改造外,还从抗代谢角度,阐述设计新药的方法。取材着重介绍近年来的文献资料。本书可供药物化学、有机化学、药理学、医学等有关学科的研究工作者、教师、高年级学生以及制药工业的技术人员等参考之用。

寻找新药的途径和方法

开本: 787×1092/32 印张: 6 $\frac{12}{16}$ 插页: 1 字数: 150 千字

嵇汝运 任云峰 编著

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

·北京崇文区禄子胡同三十六号·

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

统一书号: 14048·3081

1965年3月第1版第1次印刷

定价: (科七) 0.90 元

印 数: 1—9,000

0.95

序

最近一、二十年来,国内外药物化学的进展很快。它无论是在化学治疗药物方面(如抗菌素、磺胺等),在机能性疾病的药物治疗方面(如神经系统药物、抗过敏药物等),以及缓解一些疑难疾病的药物方面(如肿瘤、高血压防治药物),已经在生产和研究上累积了很多资料。目前尚缺乏专书加以系统地整理和评介,因此,急待进行这方面的工作,以利药物化学工作的进行,并指出今后的发展方向。

以上所述的文献整理和评介工作,由于涉及的范围很广,不是少数人员所能胜任的,因而必须组织集体力量才能完成。中国药学会为了做好这方面的工作,以满足药学工作者的需要,组织了十几个专业单位,并请各该单位推荐专人从事“药物化学丛书”的编审工作。这些单位是:中国科学院药物研究所,中国医学科学院药物研究所、寄生虫病研究所和抗菌素研究所,化工部医药工业研究院和上海医药工业研究院,北京医学院药学系,南京药学院,沈阳药学院,上海第一医学院药学系,四川医学院药学系,北京同仁堂国药提炼厂研究室,天津市药物研究所,重庆中药研究所,黑龙江祖国医药研究所等。

编写的内容是以防治为害人民健康最严重的疾病所用药物为主,其中则又以最常用的药物为主,为此选择了以下这些专题:高血压和肿瘤药物,寄生虫病药物,激素类药物,维生素类药物,消化和呼吸系统类药物,植物性神经和强心类药物、镇痛、解热、镇静、兴奋类药物,消毒、杀菌类药物,抗菌素

类药物，磺胺类药物以及寻找新药的途径和方法等；从事编写。

由于这些专题在国内外发展的程度不同，文献资料多少不同，读者对象不同以及编写的进度不同等，目前以丛书的形式、专题分册陆续出版。我们打算在两三年内将以上专题基本编写完成，必要时再补充编写其他专题。

我们希望“药物化学丛书”的出版，能对教学、研究和生产等方面有所帮助。但由于编写这类参考书缺乏经验，错误和遗漏之处在所难免，希望读者提出批评和指正。

中国药学会副理事长兼秘书长 孟目的

1964 年 7 月

目 录

药物的化学结构与理化性质对药理作用的影响	1
第一节 对抗代谢物作用	4
第二节 电子密度分布	24
第三节 分子形象	52
第四节 理化性质对于吸收分布的影响	67
第五节 药物代谢过程中的化学转化	84
第六节 官能团与药理作用之间的关系	95
参考文献	105
寻找新药的途径和方法	111
第一节 天然药物	114
第二节 天然药物的结构改造	121
第三节 代谢对抗	133
第四节 根据已知药物创制新药	175
参考文献	204

药物的化学结构与理化性质

对药理作用的影响

嵇汝运

(中国科学院药物研究所)

人类应用药物治疗各种疾病已有好几千年的历史。尤其在我国,远在公元 1~2 世纪,神农本草便已收载了 365 种药物。无论中外各国,古代所用的药物都以植物药材居多。十九世纪以后,合成药物逐渐增多,而从植物生药中也陆续分出一些有效成分,但因其含量既低,成本又高,化学结构也多属复杂,人工合成不易,人们自然就会想到在这复杂的分子中哪一部分是治疗疾病的有效结构?可否简化这些复杂结构,找出更易制备的有效药物。于是一些学者提出有效基团学说,认为具有某种药理作用的不同药物,在分子中都有共同的基本结构,称为有效基团。从可卡因发展到优卡因再到普鲁卡因等局部麻醉药的过程中, $>N-(C)_n-OCOC_6H_5$ 是这些药物共同具有的有效基团。有效基团决定分子是否具有药理作用,至于分子的其它结构部分则可能影响或改变药理作用的强度或性质,却不起根本性作用。其后发展的各种类型新药的结构说明,有效基团学说有正确的一面,但也有其不正确的一面;带有同一有效基团的许多化合物不一定都有疗效,但另外一些不带这有效基团的化合物却有类似的药理作用。因为有效基团学说不能完整地说明问题,因而化学结构与药理作用之间的关系便成为使人重视的课题了。

于是在合成药物发展的初期, Ehrlich 首先提出了“受体”假说。他认为药物可与微生物或机体的某些特异性受体结合, 凡与微生物受体结合较之与机体受体结合为易的, 才适于用作治疗疾病。这一假说在当时没有得到直接证明。二十世纪三十年代发现了磺胺药物的优良疗效, 继而证明其作用机制为对抗对氨基苯甲酸。此后, 接连发现许多其它药物的作用机制也属于对抗作用。例如, 阿托品对抗乙酰胆碱, 麦角对抗儿茶酚胺, 于是受体学说旧事重提。目前积累的许多资料说明, 某些药物与代谢物作用于同一酶系统。所谓酶系统, 是指酶蛋白、辅酶、金属离子等组合的整体, 在这组合物中与药物结合的部分称为受体。酶系统被抑制后, 生物体的代谢受到干扰, 从而产生药物的药理效应。药理作用的强弱, 取决于两个因素: (1) 药物到达受体所在处的浓度; (2) 药物与受体的亲和力及两者所成复合物所产生的一系列生物化学或生物物理变化。

关于药物与受体间的亲和力问题, 曾有锁钥学说, 即受体有如一把锁, 而代谢物却如一把钥匙, 二者之间的作用象钥匙插入锁孔便能将锁开启一样。药物的结构与代谢物甚为相似, 虽能如上所述插入锁孔, 但却还有细微的差异, 不能把锁打开; 又因其占据了锁孔, 致使代谢物这把钥匙不能再插进受体, 因而干扰了生物体的代谢作用。但是锁钥学说也有不足之处, 例如, 代谢物结构相近的许多化合物并无对抗作用, 反之, 与代谢物结构不太相近的一些化合物却有对抗作用, 这是锁钥学说所不能解释的。

近年来根据动力学试验, 对抗作用的理论研究已有很大进展, 但因还缺酶系统上受体的具体化学结构的资料, 因而对药物与受体间相互作用的解释则多属臆测。药物与受体间结

合不外形成共价键、配价键、氢键，静电引力或范德华引力等作用；根据各种不同药物分子的电子密度分布、构形构象与带有的官能团，探讨与受体的作用，也总结出许多有价值的线索。但用以说明药物与受体间作用关系的完善规律，还有待更多的研究才能形成。

影响受体所在处的药物浓度的因素有吸收、分布、转化、排泄等。生物体的各种酶分布在细胞内与细胞间，药物到达发生作用的酶系统以前必须先通过许多膜。通过膜的能力有赖于药物的理化性质，而理化性质又决定于药物的分子结构。目前对于各种膜的共同性质已有一些了解，化学结构对于吸收的影响虽有一些概括性的知识，可是对于细胞膜及其亚微结构的深入了解尚嫌不足，理化性质的细微改变，怎样影响药物在各种细胞间的转运，以及其在各种酶系统间的分布，还是一个疑问。药物在到达受体以前，如已代谢排泄去除，便不会产生药理作用；即使到达受体，迅速代谢排除的药物，其药理作用的持续时间也必然很短。化学结构对于代谢排泄的影响目前对此有所了解，但个别药物代谢途径和速率的详情，还有待于药物转化酶的更多研究结果。

化学结构与药理作用间关系的探讨尚在摸索阶段，缺乏完整的资料。目前生物化学、生物物理学、生理学、药理学、有机化学等有关学科正在迅速发展，药物化学理论在其配合下必然逐渐形成。研究化学结构与药理作用间关系的最终目的是更有效地找出更多、更好的新药，为临床治疗服务，因而这方面的研究将是现代药学研究的一个中心问题，值得我国有关科学工作者共同努力，深入钻研，力求短期内取得丰硕成果。

祖国医药理论与实践早已注意到药性与机体间互相作用

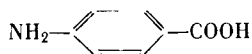
的规律,归纳为:酸、咸、甘、苦、辛五味,寒、热、温、凉四气,以及升、降、浮、沉等药理性质;它们导致不同的疗效。这些长期观察的结果,怎样以现代科学的原理与方法进一步加以阐明,虽然颇为艰巨,却是富有意义的工作。我国药材资源异常丰富,但目前系统试验整理很感不足,如果付以巨大劳动,进行深入研究,对于化学结构与药理作用间的关系,定将作出贡献。

第一节 对抗代谢物作用

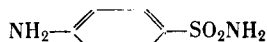
对抗代谢物作用的发现 新陈代谢,意指新旧物质的交替,是生命的本质。生物体的所有活动,例如生长、繁殖、运动等,都是通过代谢进行的。代谢是复杂的但却是有规律的一系列互相制约互相关连的生化作用。参予这一生化作用的底物(substrate)称为代谢物(metabolite)。激素、维生素、氨基酸、嘌呤、嘧啶等物质都是生理过程中必不可缺的代谢物。本世纪初以来,陆续发现一些化学结构与代谢物类似的物质有抑制该代谢物的作用。例如,葡萄糖抑制葡萄糖- α -甲甙的水解,丙二酸或戊二酸抑制丁二酸的脱氢作用,这种抑制作用称为对抗代谢物作用(metabolite antagonism)。

磺胺药物是有效的抑菌药物。1940年发现对氨基苯甲酸能抵消磺胺药物的抑菌作用,兹后复自酵母中分离出一种物质,也能对抗磺胺的抑菌作用,经证明为对氨基苯甲酸,这样便揭示了磺胺药物的作用机制:它们对抗对氨基苯甲酸所参予的代谢作用,而对氨基苯甲酸是细菌的重要代谢物。从此以后,又找出许多其它药物的效应同样由于对抗重要代谢物,例如,神经节阻滞药及横纹肌松弛药对抗传递神经冲动的介质乙酰胆碱,抗肾上腺素药对抗去甲肾上腺素,抗组织胺药对抗组织胺等。于是,学者们认为药物之所以产生效应,主要是

干扰生物体代谢所致。这个学说已为无数事实所验证；研究化学结构与药理作用间关系时，药物对抗代谢物作用是一个须要考虑的重要问题。



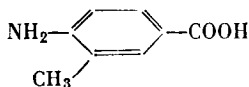
I 对氨基苯甲酸



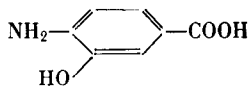
II 磺胺

代谢反应经酶的催化而进行。动力学研究说明，代谢物先与相应的酶结合成为复合物，然后生成代谢产物，并重新释出游离酶。代谢产物往往又是下一步代谢反应的底物。在细菌的代谢过程中，对氨基苯甲酸经过一系列代谢反应后，生成叶酸 (folic acid, 或称蝶酰谷氨酸, pteroylglutamic acid, XV)。

药物与代谢物对抗的方式，系作用在同一酶系统，生成药物与酶的复合物。这复合物如果也象代谢物与酶的复合物进行分解并生成产物，即参予正常的代谢反应，则药物便呈现拟似代谢物作用；反之，如复合物不进行分解，不能进入正常代谢反应，则药物便呈现对抗代谢物作用。例如，4-氨基-3-甲基苯甲酸(III)拟似对氨基苯甲酸的作用，4-氨基-3-羟基苯甲酸(IV)则对抗对氨基苯甲酸的作用。



III 4-氨基-3-甲基苯甲酸

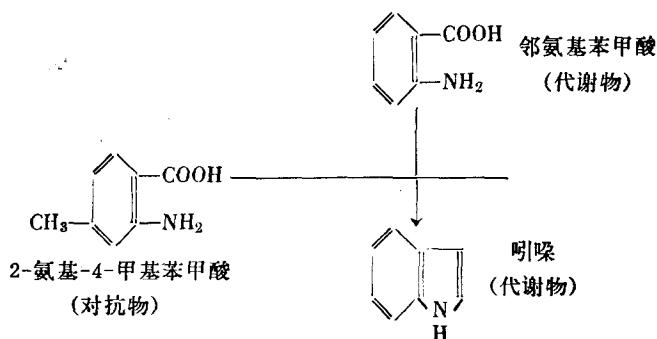


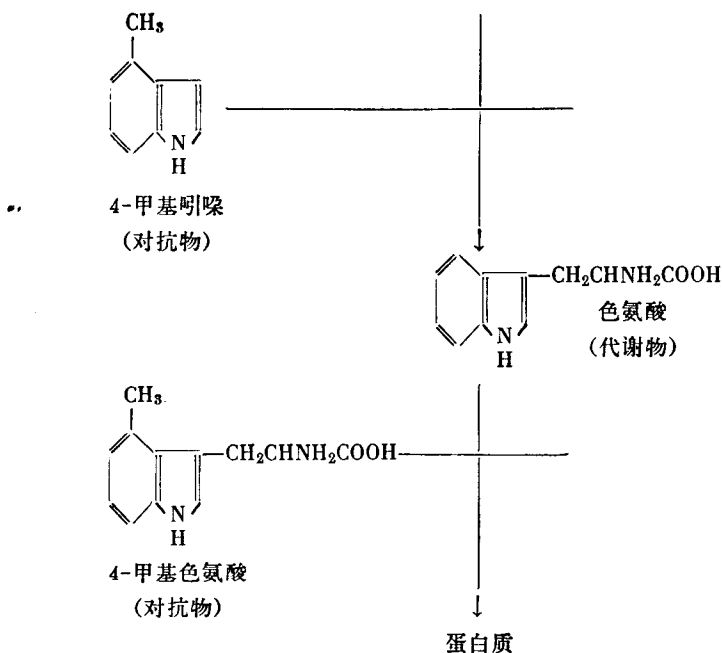
IV 4-氨基-3-羟基苯甲酸

药物与代谢物作用于同一酶系统，产生拟似作用或对抗作用。在酶系统中，酶蛋白是高分子化合物，而药物或代谢物的分子与其相比，显得甚为微小；当与酶作用时，只能遮盖酶的绝小部分，甚或只与酶分子上的几个基团作用，而酶系统中

与代谢物或药物结合的部分，称为受体。受体可能是酶蛋白大分子上的微小部分，也可能是酶系统的分子复合物中的一小部分，甚或是酶系统中小分子化合物(如辅酶等)或金属离子等，这有待于进一步研究澄清。然而受体应有一定化学结构，则是显而易见的。药物与代谢物如作用在同一受体，两者都必须适应这个受体的结构，才能与这酶系统产生较强的亲和力，并相互结合形成复合物。这样，药物与代谢物也自然而然地具有相似的结构，前述磺胺(II)、4-氨基-3-甲基苯甲酸(III)、4-氨基-3-羟基苯甲酸(IV)都与对氨基苯甲酸(I)有着相似结构。

代谢变化包括一系列生化反应，每步反应的中间体都可能具有类似结构的对抗物。机体内色氨酸是由邻氨基苯甲酸转变为吲哚而生成的，色氨酸又进而合成蛋白质。在这个代谢反应中，2-氨基-4-甲基苯甲酸对抗邻氨基苯甲酸转变为吲哚，4-甲基吲哚对抗吲哚转变为色氨酸，4-甲基色氨酸对抗色氨酸转变为蛋白质。这样，每个代谢物的4-甲基衍生物都是各该代谢物的对抗物。



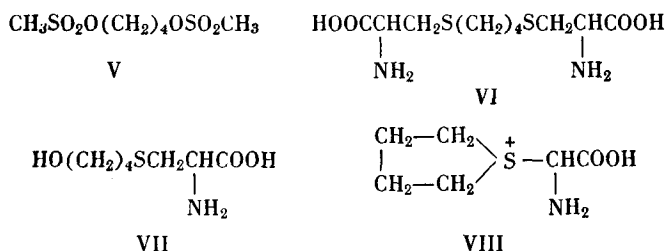


对抗代谢物作用的类型 前面已经说到, 酶蛋白是高分子化合物, 药物或代谢物的受体只是酶系统分子复合体上的微小部分, 可能只是连于其上的几个基团。可是, 除了这微小部分以外, 酶分子上还有无数其它活性基团, 也可与外界分子作用。这样, 药物或代谢物等小分子与酶系统结合时, 两者都可能与酶系统上的相同基团作用, 也可能与不同基团作用。换句话说, 药物和代谢物在同一酶系统上可能有相同受体, 也可能有不同受体。受体同否, 反映在化学结构与药理作用间关系的差异。对抗代谢物作用大致分为下列类型:

一、不可逆对抗作用 药物与受体间的结合, 如系通过

形成共价键或配价键的方式,复合物一般难以再行解离,因而药物对酶呈不可逆抑制作用。巯基抑制剂、氰化合物和有机磷化合物等三种是主要的不可逆对抗作用药物。

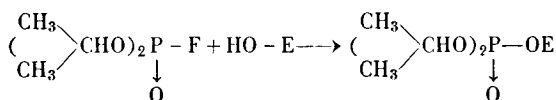
酶蛋白的肽链中往往带有多个胱氨酸或半胱氨酸, 后者的巯基之中有的对于酶的活性说来是必需的基团。1,4-双甲磺酰氧基丁烷(myleran, V)对白血病的疗效是由于它与胱氨酸或半胱氨酸的巯基作用,生成 VI、VII、VIII 等硫醚型化合物^[1],酶的活性基团既被封锁,肿瘤细胞的代谢乃受抑制。



碘乙酰胺对于巯基也可产生类似烷化作用,汞、铜、银等重金属离子与巯基化合物生成硫醇盐,某些氧化剂将两个巯基氧化为二硫键, α,β -不饱和酮包括若干醛化合物与巯基进行加成作用,这些变化生成的产物都很难解离,使酶失活的作用是不可逆的。各种不同的酶都有可资作用的巯基,因而前述化合物对于多种生物体都有高度毒性。

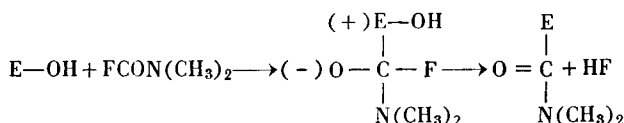
氰化合物与多种金属离子生成难以解离的络盐,将酶系统中有重要作用的微量金属夺去,从而抑制酶系统的催化作用,因而无论对热血动物或对微生物都有剧毒。

有机磷化合物的毒性导源于对胆硷酯酶的不可逆抑制作用,系作用在组成酶蛋白的丝氨酸的羟基,成为磷酸酯键,以二异丙磷酰氟(DFP, IX)为例,可用方程式表示如下:



IX

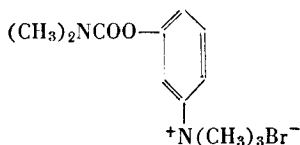
二甲氨基甲酰氟与胆碱酯酶也可产生类似酯化反应，生成酶的二甲氨基甲酰衍生物：



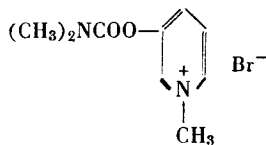
二甲氨基甲酰胆碱(X)、新斯的明(XI)、吡啶斯的明(pyridostigmine, XII)等药物与胆碱酯酶的作用虽较慢，却类似酯化反应^[2]。



X 二甲氨基甲酰胆碱



XI 新斯的明



XII 吡啶斯的明

二、可逆对抗作用 药物与受体的结合如果不是经由形成共价键或配价键，而通过形成氢键、静电引力或范德华引力等方式，两者的结合便不十分牢固，复合物可能解离而重行释放游离酶，因而呈现可逆对抗作用，复可分为竞争性对抗作用、非竞争性对抗作用与反竞争性对抗作用三种不同型式。

(一) 竞争性对抗作用 如果药物和代谢物作用在酶系

统上的相同受体，指两者与酶系统上的一些相同基团发生作用，酶系统上的受体被药物部分占去后，可使代谢物作用的自由受体减少，代谢变化便受到干扰。至于受体在药物和代谢物间的分配，受着质量作用定律的支配，一方面有赖于两种分子与酶的亲和力，一方面又视两者在受体附近的浓度。药物与酶形成的复合物的解离度愈小，即药物与受体的亲和力愈强，对抗代谢作用的效率愈高。如果复合物的解离度趋于无限小，便成不可逆竞争性对抗作用。

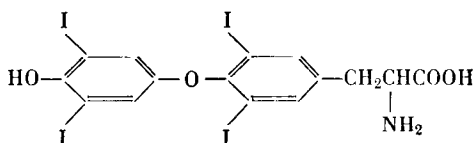
(二) 非竞争性对抗作用 药物和代谢物在酶分子上的作用基团如果不同，指药物和代谢物的受体各异。代谢物占有酶系统上的受体既不影响药物与酶的结合，药物与酶形成复合物也不影响代谢物与其受体的作用，因而药物和代谢物间并不发生竞争关系，可是药物和酶的结合却抑制了酶的进一步催化生化作用。

(三) 反竞争性对抗作用 药物不能和酶直接结合，须待酶和代谢物形成复合物后才和复合物结合。这类情况在药物化学上并不多见，故不详述。

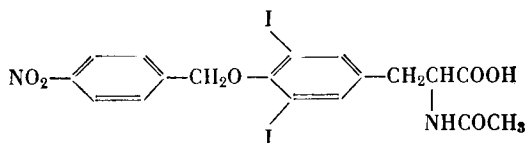
在已知实例中，竞争性对抗作用的药物为数很多，但纯粹的非竞争性对抗作用或反竞争性对抗作用却不多见。和代谢物的结构相似但又不能为酶所作用的物质，常是代谢物的竞争性对抗药物，例如胆碱酯酶的竞争性抑制剂都是带有甲基的季铵或硷性较强的胺，它们的铵离子与乙酰胆碱的季铵在酶系统的相同部位发生竞争性作用，这些药物因而对乙酰胆碱产生对抗作用。

药物和代谢物间结构关系 竞争性对抗作用药物既与代谢物作用在同一受体，两者化学结构都必须适应这一受体，才能与酶生成稳定的复合物，药物和代谢物彼此结构也自相似，

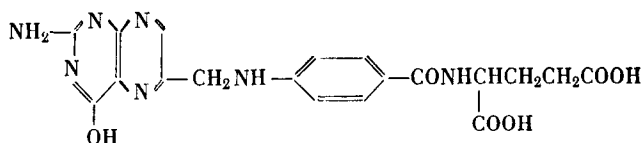
如前面已经说到的磺胺(II)和对氨基苯甲酸(I)的关系。3,5-二碘-N-乙酰酪氨酸-4'-对硝基苄醚(XIV)是甲状腺素(XIII)对抗药,两个化合物中有相同结构部分。氨基喋呤(XVI)与叶酸(XV)的差别仅是把叶酸环上的羟基换成了氨基,是后者的有效对抗剂,其N-甲基取代化合物如甲代氨基喋呤(methotrexate)及二氯甲代氨基喋呤(dichloromethotrexate)也有抗叶酸作用,用以治疗白血病^[3]。



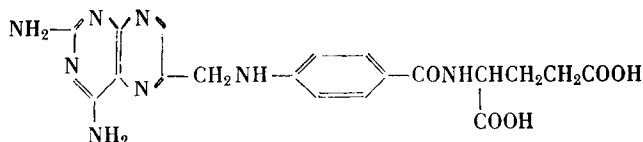
XIII 甲状腺素(代谢物)



XIV 3,5-二碘-N-乙酰酪氨酸-4'-对硝基苄醚
(对抗物)



XV 叶酸(代谢物)



XVI 氨基喋呤(对抗物)