

药物构效关系

李仁利 编著

中国医药科技出版社

药物构效关系

李仁利 编著

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

药物构效关系是药物化学的中心内容，也是药物设计的基础。先导化合物的设计和先导化合物的优化依赖于对药物构效关系的认识。本书系作者多年从事科研和教学的基础上编写而成。全书共分三部分 20 章。第一部分为药物作用的分子基础；第二部分为定量构效关系；第三部分为药物的构效关系与药物设计。本书适用于从事新药设计的研究人员和药学院的教师、本科生及研究生阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物构效关系/李仁利编著. —北京：中国医药科技出版社，2003. 10

ISBN 7 - 5067 - 2773 - 0

I. 药... II. 李... III. 药物 - 作用 IV. R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 073989 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京市平谷区早立印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*
开本 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$ 印张 40 $\frac{1}{4}$ 插页 1
字数 930 千字 印数 1 - 4000
2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月第 1 次印刷

定价：87.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换 (电话：010 - 62244206)

前 言

药物的化学结构与生理作用（或生物活性）的关系（以下简称药物的构效关系）是药物化学学科的中心内容，也是药物设计的基础。先导化合物的设计和先导化合物的优化，无不依赖于我们对药物构效关系的认识。处于强调创新药物的当今，药物构效关系在新药研究中的重要性是显而易见的。

随着药物品种的不断增多和药物化学学科及与之相关学科的发展，人们对药物构效关系的认识不断的发展和更新，并由定性的认识发展到定量的水平。目前，药物构效关系的含义已经把定量构效关系包括在内了。人们研究药物构效关系的一个重要目的就是进行合理的药物设计，以提高新药设计的成功率。

本书系以编者近 20 年来在北京医科大学药学院（现北京大学药学院）为本科生及研究生开设的《药物的构效关系》课程讲义为基础，并充实增加了一些内容写成，以期能更好地满足从事新药研究的人员和药学院系的教师、本科生及研究生的参考与学习的需要。

本书分为三个部分，第一部分为药物作用的分子基础，第二部分为定量构效关系。第三部分为药物的构效关系与药物设计。

第一部分中的基本结构与分子整体性是人们对药物构效关系认识的过程，也是当前我们对药物构效关系的总体认识，即药物的生物活性与分子结构的整体性有关，而局部结构的改变对生物活性又给予重要的影响，甚至是决定性的影响。有了这种认识我们在改变结构时才不致走得太远。受体学说，包括药物与受体间的作用力，是药物构效关系的基础。本书设专章对几种常见的药物作用的受体学说及重要的作用力加以介绍。药物与受体间的互补性是药物构效关系的核心，集中体现于本书的第五章——药物的药效学与结构的关系，又贯穿于全书之中。

药物的动力学特性及药物在体内的生物转化，在很大程度上影响药物能否在临床上应用。有些化合物的药效学特性优良，但由于药物动力学或药物代谢特性不佳而未能应用于临床。这是屡见不鲜的。因此，在进行药物设计时应同时考虑所设计的化合物是否具有合适的药物动力学和药物代谢的特性。药物的动力学和代谢特性与其化学结构具有密切的关系，故本书在第一部分中分别设立专章介绍药物的动力学性质与其结构的关系及药物的生物转化。

遗憾的是有关药物代谢与结构的关系还缺乏资料。故本书只介绍了药物代谢的一般途径和一些功能基团的体内代谢。

生物电子等排及同系效应是药物构效关系中规律性较强的内容，迄今为止是药物设计最常用的方法，因此在第一部分中各列专章介绍。

第二部分定量构效关系中重点介绍了最常用的方法即传统的 Hansch 方法及三维构效关系中的比较分子场分析 (CoMFA) 方法。虽然目前 CoMFA 方法倍受关注，但由于其本身还存在一定的问题，还不能替代传统的 Hansch 方法。又由于 CoMFA 方法需要价格昂贵的软、硬件，我国目前还难于广泛开展。Hansch 方法以其能应用于体内活性数据的构效关系及药物动力学特性与结构关系的研究，使其仍具有不衰的生命力，加之 Hansch 方法不需要特殊的条件，易于开展，故本书重点介绍了 Hansch 方法及其应用。对于定量构效关系的其他方法如 Free-Wilson 方法，分子连接性方法等也作了概要的介绍。

第三部分主要介绍构效关系方法在药物设计中的应用，选择了几类药物的研究过程说明一些构效关系的规律在药物设计中的应用。由于药物设计的一般内容和方法已有专书论述，故本书不再在这些方面介绍，读者可参考有关书籍。

本书是从实践者的角度来编写的，侧重于方法的应用，而对于计算方法则非本书的介绍重点。应用 Hansch 方法进行构效关系研究的一个困难问题就是取代基物化参数的查找。为方便研究人员的查阅，本书尽可能地收集了多种取代基的常用物化参数，并在附录中列出临床常用药物的解离常数 (pK_a) 及脂水分配系数 ($\log P_{oct}$)。

药物的构效关系涉及的范围很广，是多学科综合的内容。由于本人的学识有限，在编写中难免出现不当的提法，甚至出现错误之处，望国内同行及有关学科的专家不吝指正。

本书在编写过程中承郭宗儒教授及杜丛之先生提出宝贵的建议，作者对此表示感谢。作者要特别感谢与我同甘共苦的妻子王映芬，没有她的理解和支持是不能完成此书的。

编 者

2002 年 3 月于北京大学药学院

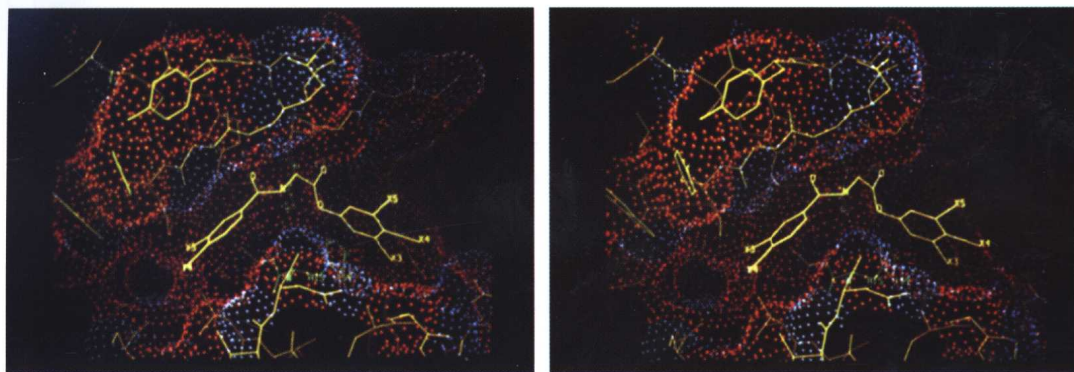


图 12-16

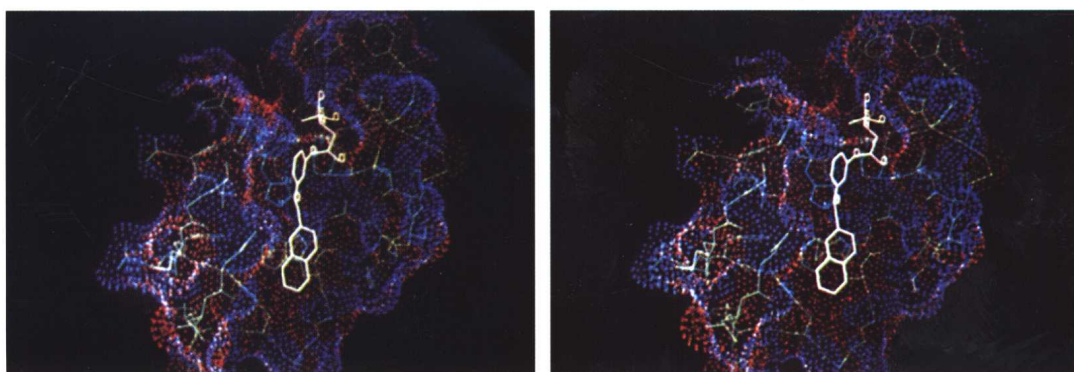


图 12-17

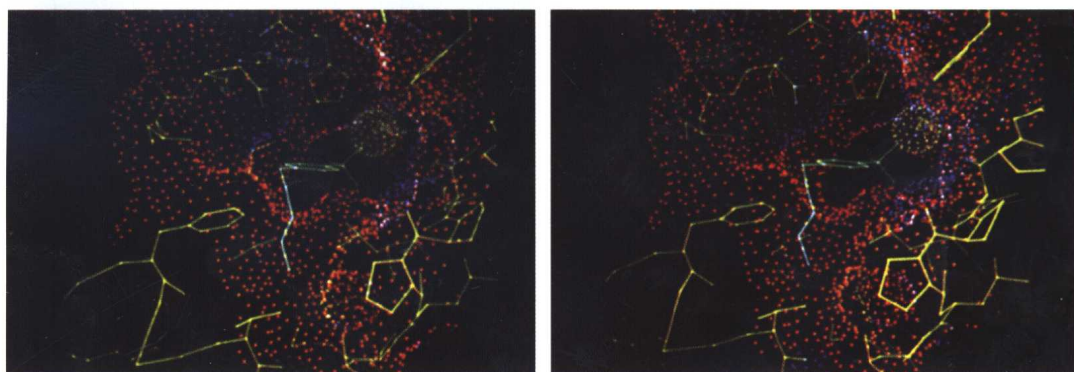


图 12-18

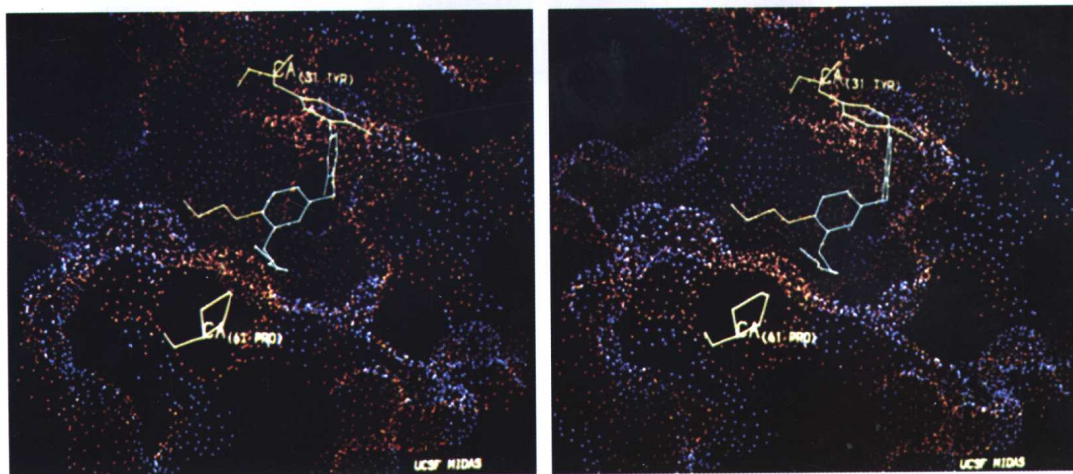


图 12-19

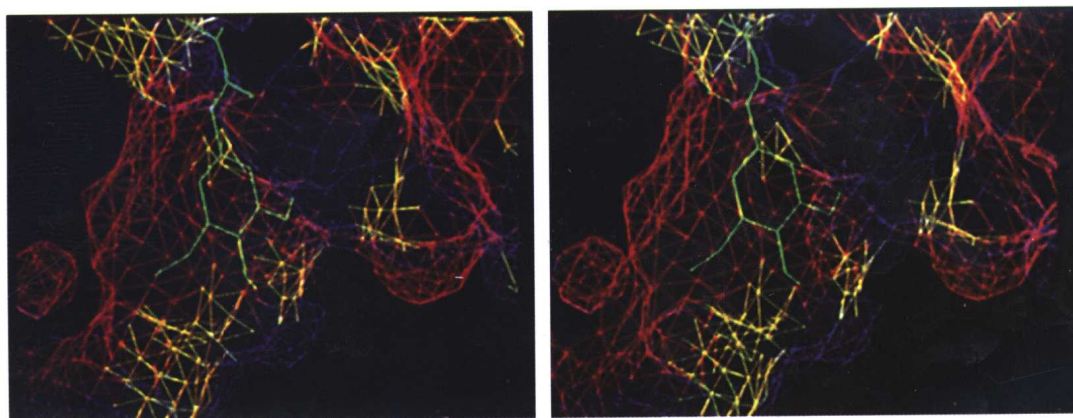


图 12-20

目 录

绪论	(1)
----------	-------

第一部分 药物作用的分子基础

第一章 基本结构与分子整体性	(8)
一、药物的基本结构	(9)
二、药物的结构特异性	(9)
三、药物的分子整体性	(12)
四、药效团	(15)
第二章 受体学说	(17)
一、受体概念的提出及发展	(17)
二、激动剂与拮抗剂	(20)
1. 激动剂	(20)
2. 竞争性拮抗剂	(21)
3. 非竞争性拮抗剂	(22)
4. 不可逆性拮抗剂	(25)
三、受体学说	(26)
1. 占领学说	(26)
2. 速率学说	(28)
3. 诱导契合学说	(28)
4. 大分子干扰学说	(30)
5. 双态学说	(32)
四、药物与受体间的作用力	(32)
1. 共价键	(33)
2. 离子吸引	(35)
3. 离子 - 偶极及偶极 - 偶极吸引	(35)
4. 氢键	(37)
5. 电荷转移复合物	(39)
6. 疏水性结合	(40)
7. 范德华引力	(40)
五、影响药物生理作用强弱的因素	(42)
第三章 药物的动力学性质与化学结构的关系	(45)

一、药物的吸收	(46)
1. 生物膜的结构	(46)
2. 药物的吸收方式及机制	(48)
(1) 被动扩散	(48)
(2) 主动转运	(49)
(3) 易化扩散	(50)
(4) 小孔转运	(50)
(5) 胞饮作用	(51)
(6) 离子对吸收	(51)
3. 药物的理化性质与吸收的关系	(51)
(1) 药物的脂水分配系数与吸收的关系	(52)
(2) 药物的解离度与吸收的关系	(61)
4. 药物的化学结构与理化性质的关系	(66)
二、药物的分布	(67)
1. 影响药物分布的生理因素	(68)
(1) 组织中的血流量	(68)
(2) 组织的毛细血管内膜与屏障	(68)
(3) 蛋白结合	(69)
2. 药物向中枢神经系统的分布	(71)
3. 胎盘 - 胎儿的分布	(75)
4. 药物向乳汁中的分布	(76)
三、药物的排泄	(77)
1. 肝脏的首过效应	(78)
2. 胆汁的排泄	(78)
3. 肾脏的排泄	(80)
(1) 肾小球过滤	(80)
(2) 肾小管的分泌	(80)
(3) 肾小管的再吸收	(81)
(4) 药物理化性质对排泄的影响	(83)
第四章 药物的生物转化	(88)
一、I 相的生物转化	(89)
1. 氧化反应	(89)
(1) 烷基及环烷烃的羟基化反应	(90)
(2) 烯基的羟基化反应	(92)
(3) 芳环的羟基化反应	(93)
(4) 与芳环相连碳原子的氧化	(97)
(5) 烯丙基碳的氧化	(97)
(6) 羰基 α -碳的氧化	(99)

(7) <i>N</i> -去烷基化和氧化反应	(99)
(8) 醚的氧化去烷基	(104)
(9) 含硫化合物的氧化代谢	(105)
(10) 脱卤反应	(106)
2. 还原反应	(107)
(1) 醛类和酮类化合物的还原	(107)
(2) 硝基化合物和偶氮化合物的还原	(108)
3. 水解反应	(109)
二、Ⅱ相的生物转化-结合反应	(112)
1. 葡萄糖醛酸结合反应	(112)
2. 硫酸酯的结合反应	(113)
3. 甘氨酸、谷氨酰胺和其他氨基酸的结合反应	(115)
4. 谷胱甘肽或巯基尿酸的结合反应	(116)
5. 乙酰化反应	(118)
6. 甲基化反应	(120)
三、药物代谢的立体选择性	(122)
1. 底物选择性	(122)
2. 产物立体选择性	(122)
3. 区域立体选择性	(124)
第五章 药物药效学与化学结构的关系	(130)
一、药物与受体的互补性	(130)
二、药效团	(131)
三、取代基对生物活性的影响	(135)
1. 烷基	(135)
2. 卤素	(137)
3. 羟基与巯基	(140)
4. 醚类及硫醚	(141)
5. 酸性基团	(142)
6. 碱性基团	(143)
7. 硝基	(144)
四、药物与受体间的立体互补性	(145)
1. 药物的构型对生物活性的影响	(146)
(1) 旋光异构体	(146)
(2) 几何异构体	(153)
2. 药物的构象对生物活性的影响	(154)
(1) 乙酰胆碱的构象	(155)
(2) 多巴胺类化合物的构象	(157)
(3) 组胺及抗组胺药的构象	(158)

(4) 三环类抗精神失常药的构象	(160)
(5) 吗啡类镇痛药的构象	(162)
(6) 二氢吡啶类钙拮抗剂的构象	(163)
第六章 生物电子等排原理	(169)
一、电子等排概念的提出及其发展	(169)
二、经典的电子等排	(173)
1. 一价的电子等排	(173)
2. 二价的电子等排	(178)
3. 三价的电子等排	(181)
4. 环内等价电子等排	(182)
三、非经典电子等排	(187)
1. 卤素类电子等排	(188)
2. 羟基类电子等排	(191)
3. 羰基类电子等排	(191)
4. 羧酸类电子等排	(194)
5. 酰胺及肽键的电子等排	(197)
6. 儿茶酚基电子等排	(201)
7. 硫脲类电子等排	(202)
四、Hansch 的生物电子等排	(203)
五、应用生物电子等排需考虑的问题	(205)
第七章 药物结构的同系效应	(211)
一、烷基理化性质上的差异	(211)
二、同系物生物活性的递变	(212)
三、同系物生物活性的对抗	(215)
四、同系效应的应用	(216)

第二部分 定量构效关系

第八章 生物活性数据	(222)
一、生物活性数据的种类及精确性	(222)
二、定量构效关系研究对生物活性数据的要求	(223)
三、剂量 - 效应关系	(224)
1. 剂量 - 效应曲线	(225)
2. 剂量 - 效应曲线的变换	(226)
第九章 Hansch 方法的提出及相关模型	(228)
一、Hansch 方法的提出	(228)
二、Hansch 方程的理论推导	(230)
三、Hansch 方程的相关模型	(231)

1. 抛物线相关模型	(231)
2. McFarland 模型	(233)
3. Kubinyi 的双线性模型	(233)
4. Lien 氏模型	(235)
第十章 Hansch 方法使用的物化参数	(239)
一、电性参数	(239)
1. Hammett σ 电性参数	(239)
2. 通路共轭 (σ^+ , σ^-)	(250)
3. 诱导效应与共轭效应的分离 (F 和 R)	(251)
4. 诱导效应参数 (σ^*)	(252)
5. 诱导效应参数 (σ')	(253)
6. 诱导效应指数 (I)	(259)
7. 解离常数 (pK_a)	(262)
8. 偶极矩	(264)
9. 量化参数	(270)
二、疏水性参数	(271)
1. 脂水分配系数	(271)
2. 脂水分配系数的测定	(273)
(1) 摇瓶法	(273)
(2) 高效液相色谱法	(275)
3. 有机化合物脂水分配系数的加和性	(275)
4. 取代基疏水性参数 (π)	(276)
5. 化合物脂水分配系数的计算	(280)
6. 其他疏水性参数	(288)
(1) HPLC 保留值 (k')	(288)
(2) 薄层色谱的比移值 (R_m)	(288)
三、立体参数	(288)
1. Taft 立体参数 (E_s)	(288)
2. 摩尔折射率 (MR)	(293)
3. van der Waals 体积	(305)
4. STERIMOL 参数	(307)
5. 分子形状描述符	(315)
四、指示变量	(316)
第十一章 Hansch 方法的实施	(320)
一、Hansch 方法的做法	(320)
1. 化合物的设计	(320)
2. 生物活性的测定 (略)	(328)
3. 物化参数的确定	(328)

4. 定量构效相关式的导出	(329)
5. 定量构效关系式的验证	(332)
二、Hansch 方法的限度	(333)
第十二章 Hansch 方法的应用	(335)
一、构效关系研究	(335)
1. 全身麻醉药	(335)
2. 催眠镇静药	(336)
3. 抗癫痫药	(342)
4. 镇痛药	(346)
5. 局部麻醉药	(349)
6. 非甾类抗炎药	(352)
(1) 水杨酸类	(352)
(2) 邻氨基苯甲酸类	(354)
(3) 烯醇类化合物	(356)
(4) 羧酸类	(357)
7. 抗组胺药	(359)
(1) H_1 受体拮抗剂	(359)
(2) H_2 受体拮抗剂	(360)
8. 血管紧张素 II 拮抗剂	(363)
9. 抗菌药	(364)
(1) 磺胺类药物	(364)
(2) 异烟肼类	(366)
(3) 喹啉酮酸类	(367)
(4) 苄氨嘧啶类	(368)
10. 抗生素类	(371)
(1) 四环素类	(371)
(2) 红霉素类	(372)
(3) 氯霉素类	(373)
(4) 林可霉素类	(374)
(5) 利福霉素类	(375)
(6) β -内酰胺类	(376)
11. 抗疟药	(379)
12. 抗 HIV 剂	(382)
13. 抗癌药	(386)
(1) 苯胺氮芥类	(387)
(2) 亚硝基脲类	(387)
(3) 三氮烯类	(389)
(4) 苯胺基吡啶类	(390)

(5) 乙烯亚胺类	(391)
(6) 蒽醌类	(393)
(7) 二氢叶酸还原酶抑制剂	(393)
(8) 秋水仙碱	(394)
(9) 多药耐药性	(395)
14. 甾类药物	(396)
(1) 与受体结合的构效关系	(396)
(2) 药理活性的构效关系	(399)
二、应用于药物设计	(400)
1. Topliss 设计方法	(400)
(1) 芳香环取代基的选择次序	(401)
(2) 脂肪族取代基的选择次序	(403)
(3) 举例	(403)
(4) 改进的 Topliss 方法	(405)
2. 单纯形方法	(406)
三、应用于药物动力学的研究	(407)
1. 药物的吸收	(407)
(1) 胃肠道的吸收	(407)
(2) 口腔内的吸收	(409)
(3) 经皮吸收	(410)
2. 药物的分布	(410)
(1) 向脑中的分布	(410)
(2) 自血浆向睾丸的分布	(411)
(3) 自血浆向前列腺液的分布	(412)
(4) 自血浆向乳汁的分布	(412)
3. 药物的排泄	(412)
(1) 自胆管的排泄	(413)
(2) 自肾脏的排泄	(413)
四、应用于药物代谢的研究	(415)
1. 细胞色素 P450 的结合与诱导	(415)
2. 微粒体的氧化作用	(417)
3. 葡萄糖醛酸化反应	(420)
4. 酚硫酸转移酶的硫酸化反应	(421)
五、应用于化合物的致癌作用及致突变作用的研究	(423)
1. 化合物致突变作用的构效关系	(423)
(1) 三氮烯类	(423)
(2) 亚硝胺类	(425)
(3) 芳香硝基化合物和芳香胺	(426)

(4) 2-硝基咪唑类	(428)
(5) 磷酸酯类	(428)
2. 化合物致癌作用的构效关系	(429)
六、Hansch 方法与计算机图形学相结合	(431)
1. 木瓜蛋白酶底物的构效关系	(431)
2. 磺酰胺类化合物对碳酸酐酶的抑制作用	(433)
3. 二氢叶酸还原酶抑制剂	(435)
七、结语	(436)
第十三章 研究 QSAR 的其他方法	(448)
一、Free - Wilson 方法	(448)
1. Free - Wilson 方法的实施条件	(449)
2. 原始的 Free - Wilson 方法	(449)
3. Fujita - Ban 改良方法	(451)
4. Free - Wilson 方法的应用及限度	(452)
5. Free - Wilson 方法与 Hansch 方法的关系	(452)
二、分子连接性方法	(454)
1. 分子连接性指数	(454)
(1) 原子支链数 (δ)	(454)
(2) 分子连接性指数的计算	(457)
2. 分子连接性指数与物化参数间的关系	(461)
(1) 与疏水性参数间的关系	(462)
(2) 与立体参数间的关系	(462)
3. 分子连接性方法在定量构效关系研究中的应用	(462)
(1) 脂肪醚类的麻醉作用	(462)
(2) 胸腺嘧啶磷酸酯酶抑制剂	(462)
(3) 腺苷脱胺酶抑制剂	(463)
(4) 苯基脘类补体抑制剂	(463)
三、模式识别	(463)
1. 模式识别法的分类	(464)
2. 模式识别的计算方法	(465)
(1) 线性学习机及线性判别分析法	(465)
(2) 基于距离的判别分析法	(465)
(3) 投影法	(466)
3. 模式识别使用的参数及参数的预处理	(466)
(1) 模式识别使用的参数	(466)
(2) 参数的预处理	(466)
4. 模式识别的应用	(467)
四、人工神经网络法	(470)

1. 神经网络的基本原理	(470)
2. 神经网络分类	(471)
3. 三层 BP 网络算法	(472)
4. 神经网络在药物构效关系中的应用	(473)
5. 神经网络方法存在的问题	(474)
第十四章 三维定量构效关系	(477)
一、化合物构象式的产生及能量优化	(478)
1. 化合物三维结构的产生	(478)
2. 化合物构象的优化	(478)
(1) 量子化学计算	(478)
(2) 分子力学计算	(479)
二、基于受体结构的 3D QSAR 研究	(481)
1. 受体三维结构的获得	(481)
2. 配体与受体的分子对接	(481)
3. 配体与受体间的作用能	(482)
4. 应用举例	(484)
(1) 葡萄糖类化合物对糖原磷酸化酶抑制作用结合能的预测	(484)
(2) 维甲酸类与受体结合作用的 3D QSAR	(485)
(3) 凝血酶抑制剂的构效关系	(486)
三、受体结构未知时的 3D QSAR 研究	(487)
1. 喹啉酮酸类抗菌作用的构效关系	(487)
2. 3-羟基-3-甲基-谷氨酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂三维 构效关系	(489)
四、比较分子场分析 (CoMFA) 方法	(491)
1. 实现 CoMFA 方法的步骤和做法	(491)
(1) 药物分子的构象及优化	(492)
(2) 构象式的叠加	(493)
(3) 选择合适的探针	(494)
(4) 探针在网格中的移动步长	(494)
(5) 偏最小二乘法及交叉验证	(494)
(6) CoMFA 法中常用的缩写字及符号	(495)
2. CoMFA 方法的应用	(496)
(1) CoMFA 方法应用于理化性质的研究	(496)
(2) CoMFA 方法应用于构效关系的研究	(499)
3. CoMFA 方法存在的问题及限度	(507)
(1) 构象叠加的问题	(507)
(2) CoMFA 方法的力场不是配体-受体相互作用的体现	(507)
(3) CoMFA 方法未考虑疏水性相互作用	(508)

(4) CoMFA 方法应用于体内生物活性数据常得不到有意义的结果	(508)
(5) 化合物在网格中的定位对 CoMFA 方法的结果影响很大	(509)
(6) CoMFA 方法得出的潜参数难于以传统的化学思维来解释	(509)
(7) CoMFA 的结果难于进行彼此间的比较	(509)
(8) CoMFA 方法的等值图实际上是半定量的显示	(509)
4. CoMFA 方法与 Hansch 方法相结合	(509)
(1) 地可珠利类化合物用于抗鸡球虫病的构效关系研究	(510)
(2) 苯二氮䓬类与受体相互作用	(511)
(3) 可卡因类似物	(512)
(4) 硝基咪唑类化合物致突变作用的研究	(513)
5. 结语	(514)

第三部分 药物的构效关系与药物设计

第十五章 H_2 受体拮抗剂的研究	(518)
一、寻找 H_2 受体拮抗剂	(518)
1. 先导物的发现	(518)
2. 在先导物基础上的发展	(519)
二、西咪替丁的发现	(522)
三、 H_2 拮抗剂的发展	(523)
1. 咪唑类化合物	(523)
2. 噻唑类化合物	(523)
3. 其他类化合物	(524)
第十六章 作用于肾素 - 血管紧张素系统的降血压药物的研究	(527)
一、血管紧张素转化酶抑制剂	(527)
1. 先导物的发现	(527)
2. 发现卡托普利	(528)
3. 依那普利的发现	(530)
4. 进一步的发展	(531)
二、血管紧张素 II 拮抗剂	(532)
1. 第一代非肽类血管紧张素 II 拮抗剂	(532)
2. 第二代血管紧张素 II 拮抗剂	(533)
3. 非咪唑类血管紧张素 II 拮抗剂	(536)
第十七章 桂皮酰胺类化合物抗惊作用的研究	(538)
一、从胡椒碱到抗痫灵	(538)
1. 抗癫痫有效成分胡椒碱的发现	(538)
2. 简化胡椒碱的结构得到抗痫灵	(538)
二、抗痫灵的结构改造	(539)