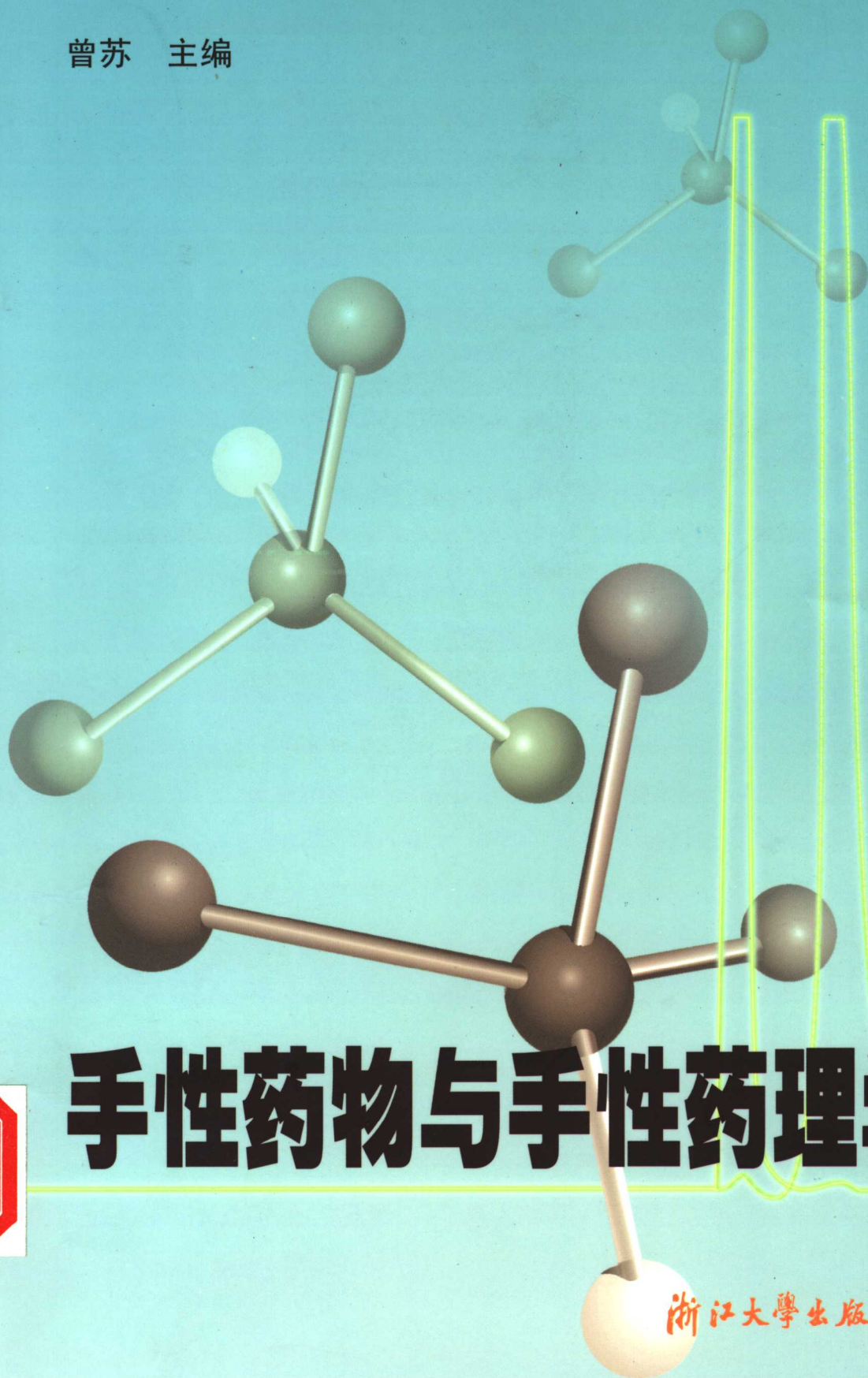


曾苏 主编



手性药物与手性药理学

浙江大学出版社

手性药物与手性药理学

Chiral Drug and Chiral Pharmacology

曾 苏 主编

浙江大学出版社

内 容 简 介

本书对近年来手性药物的研究理论和技术作了介绍。全书分为两部分共 14 章,第一部分重点阐述了手性理论、手性识别、调节和受体、手性与离子通道受体、手性与 G-蛋白偶联受体、其他机制的手性药物作用、手性药物动力学、手性药物的药效学、手性药物的毒理学。第二部分重点叙述手性高效液相色谱包括手性衍生化试剂法、手性流动相添加剂法和手性固定相法、手性气相色谱法和手性毛细管电泳法。

本书适用于药学、药理学、化学和医学有关专业研究生及国家执业药师继续教育的教学,以及作为从事手性药物设计与研究开发、手性药物临床合理应用、手性药物分析等工作的人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

手性药物与手性药理学 / 曾苏主编. —杭州: 浙江大学出版社, 2002. 4

ISBN 7-308-02525-X

I. 手... II. 曾... III. 药物—化学—结构—研究
IV. R962

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 012595 号

责任编辑 李桂云

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

(E-mail: zupress@mail. hz. zj. cn)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 浙江大学出版社电脑排版中心

印 刷 浙江余杭人民印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 9.25

字 数 237 千

版 次 2002 年 4 月第 1 版 2002 年 4 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 7-308-02525-X/R·103

定 价 16.00 元

编写人员

(按姓氏笔画为序)

王	以	李	新
余	露山	周	权
陶	巧凤	姚	彤炜
曾	苏	彭	金咏

序 一

手性药物的临床意义已引起广泛关注,手性药物的研究也成为国际新药研究的热点。世界上已开发的 1200 种新药中有 1/3 是手性药物。在天然及半合成药物中大多为手性药物对映体,而合成的手性药物中,只有 12% 左右以对映体给药。很多资料说明不同的对映异构体可产生不同的药理作用,一对对映体,一种有药理作用,另一种却无作用;不同的异构体也存在对受体的选择性、体内代谢途径的差异。2001 年诺贝尔化学奖被授予美、日三位科学家,表彰他们对手性催化氧化反应及手性催化氢化反应研究方面做出的卓越贡献。这充分肯定了对手性药物研究的重要意义。我们实验室通过对羟甲芬太尼 8 个立体异构体的药理研究,证明 8 个异构体间对 μ 阿片受体的选择性、镇痛活性都有很大的差别。而且其中有两个异构体都具有 μ 阿片受体的高选择性及镇痛活性,但是产生机体依赖性却有很大差别。这是我们对研究手性药物的重要意义的一点体会。

曾苏教授积多年在手性药物研究方面的实践及教学经验,撰写成的这本《手性药物与手性药理学》专著,内容十分丰富,较全面地介绍了手性药物药理学、手性药物毒理学及手性药物色谱学。这对药学、药理学、药物化学等研究生的教学,手性药物研究开发,手性药物分析以及临床工作等都是一部重要的参考书,对教学及研究也将产生重要的影响。

池 志 强 院士

中国科学院上海药物研究所

2001. 12.

序 二

绝大多数药物都是有机化合物,其中很多是手性分子,其消旋体是二个或多个立体异构体的混合物。数十年前,新药开发者并不将异构体分开,即以消旋体作为药物生产并供应用,因为拆分异构体不但费事,而且使生产成本大幅度提高。

很久以前就知道立体异构体间的药理效应并不相同,往往一种异构体的作用远强于其对映体。显然,将活性强的一种立体异构体分出而应用,对药效来说是有利的,但为了降低成本,便不经意地容忍了将活性较低的异构体作为“杂质”混杂在药物中。

在 20 世纪 60 年代,出现了沙利度胺(thalidomide)事件。沙利度胺有良好的镇静作用,用以缓解妊娠妇女的孕吐(morning sickness)反应,因而在我国仿制该药时,将其称为“反应停”。因无数妇女服用了消旋药物,孕吐反应是减轻了,但接着产下了数千例畸胎。在以后的岁月中,研究了造成畸胎的机理,发现原因出自代谢转化产物。S-(一)-沙利度胺的二酰亚胺进行酶促水解,生成邻苯二甲酰谷氨酸,后者可渗入胎盘,干扰胎儿的谷氨酸类物质转变为叶酸的生化反应,从而干扰胎儿的发育,造成畸胎;而 R-(+)-异构体不易与代谢水解的酶结合,不会产生相同的代谢产物,因而并不致畸。两对映体都有镇静作用,若当初生产该药物时将旋光异构体分开,去除 S-(一)-异构体,单用 R-(+)-异构体用以治疗孕吐,就可避免产生畸胎惨祸。

接受这沉痛的教训后,人们对外消旋药物开始警惕,转而重视手性药理学研究。各国药政部门规定开发新药时应将立体异构体分开,分别进行药理、毒理、代谢研究,如果两对映体并存对药物的药效与毒性没有明显影响,才可考虑应用消旋体,否则必须应用单一的手性化合物。我国新药审评时,也列入手性研究内容。

另一方面,近数十年来发现了许多特异性的催化剂,特别是一些金属有机化合物,在有机反应中能选择性地导向一种对映体的产生,于是助长了不对称有机化学合成的蓬勃发展,技术上使供应单一手性药物成为可能。

在这样的背景下,手性药物成为近代药物研究的一个重要方向,众多药学工作者热望学习有关手性药物的知识,一些学校也开设或加强了手性药物的课程。

浙江大学药学院曾苏教授多年来承担手性药物的教学,同时连续 8 年从事手

性药物的研究,积累了宝贵的学识与经验,创造了丰硕的研究成果,特将教学的讲义不断修改、深化、提高,并溶入他的心得,编写了《手性药物与手性药理学》一书。该书从理论上与治疗上细致地阐述了手性药物的药理学、毒理学、代谢动力学,更从各种不同类型受体详细讨论了手性药物间的作用。我阅读书稿后深受启发,发现这是一本内容丰富,浸润着作者心血的著作。从事新药设计与开发的药学工作者、从事临床用药的医师,以及有关药学的教师,都将从此书中汲取营养,促进自身的工作,因而我欢呼本书的出版!

嵇汝运 院士

中国科学院上海药物研究所

2002.1

前言

近年来,药物手性的临床意义已越来越多地引起人们的注意。手性药物的开发也成为国际热点。世界上开发的1200多种新药中约有1/3是手性药物。目前使用的药物中也有很大一部分是手性分子,手性药物对映体进入生物体内,将被手性环境如酶、受体、蛋白质、载体等作为不同的分子加以识别匹配。因此,对映体在药效学、药物动力学和毒理学方面均存在立体选择性。若忽视了手性药物的立体化学因素,药物动力学参数将失去临床意义并有被错误解释的危险,特别是在阐明不同类型病人的药物浓度与作用的关系时。对手性药物,只要有可能,就应该分别研究其对映体的药效学和药物动力学性质。因此,在评价手性药物和研制手性新药时,应采用立体选择性实验方法对不同的对映体作出分别的评价。同时,对服用外消旋体药物进行治疗药物监测(TDM)时,也应分别监测各对映体的血药浓度。目前,美国、加拿大、欧共体、日本等已要求在申报具手性的新药时,需同时呈报各对映体的药理学、毒理学和药物动力学资料。因此,采用对映体选择性方法,研究手性药物各个对映体的药效学及作用机理、药物动力学行为、手性药物的相互作用和毒理学,为临床合理使用手性药物、为研制开发新手性药物或其对映体提供科学依据,已是当务之急。

我们在药学专业研究生教育、国家级医学继续教育项目和职业药师继续教育项目有关手性药物的教学过程中,在国家自然科学基金(C39370805,C39770868)、浙江省青年科技人才培养专项基金(RC97016)和浙江省自然科学基金(C393031,C396486)资助下进行的八年手性药物研究工作中积累了丰富的资料并取得了一系列科研成果,在多年教学讲义的基础上编写了本书。

本书第一、二、六、七、九、十四章由曾苏编写,第三章由余露山编写,第四章由王以编写,第五章由彭金咏编写,第八、十一章由周权编写,第十章由李新和姚彤炜编写,第十二章由陶巧凤编写,第十三章由姚彤炜编写。

承蒙池志强院士和嵇汝运院士在百忙之中为本书作序,白东鲁教授审阅全稿,特此一并致谢。

由于作者水平所限,书中难免存在不足甚至错误,我们诚恳地希望同学、老师和其他读者批评指正。

曾 苏

2001.12. 于杭州

目 录

第一部分 手性药理学与手性毒理学

第一章 药物的手性	(3)
第一节 立体化学术语	(3)
第二节 手性药物的表示方法	(3)
思考题	(5)
第二章 手性识别和手性作用	(6)
第一节 手性药物的三点作用模式	(6)
第二节 手性药物立体选择性的亲和力与内在活性	(6)
第三节 对映体作用类型	(8)
第四节 手性的毒理学意义	(11)
思考题	(13)
第三章 手性与离子通道受体	(14)
第一节 配体门控离子通道受体	(14)
第二节 电压依赖性离子通道受体	(17)
思考题	(18)
第四章 手性与 G-蛋白偶联受体	(19)
第一节 G-蛋白偶联肾上腺素受体	(19)
第二节 G-蛋白偶联多巴胺受体	(23)
第三节 G-蛋白偶联 5-羟色胺受体	(25)
第四节 G-蛋白偶联的组胺受体	(27)
第五节 G-蛋白偶联的乙酰胆碱能受体	(28)
第六节 其他 G-蛋白偶联受体	(30)
思考题	(38)

第五章 药物作用的其他手性机制	(39)
第一节 手性与神经递质的重吸收机制.....	(39)
第二节 手性与酶抑制剂.....	(42)
第三节 抗病毒药.....	(44)
第四节 抗菌药和抗真菌药.....	(47)
第五节 肾素—血管紧张素系统的手性特征.....	(49)
第六节 手性与利尿药.....	(49)
第七节 手性与免疫系统.....	(50)
思考题.....	(51)
第六章 手性药物动力学	(52)
第一节 手性与吸收分布过程.....	(52)
第二节 手性与代谢过程.....	(56)
思考题.....	(62)
第七章 影响手性药物立体选择性作用的因素	(63)
第一节 给药途径.....	(63)
第二节 疾病.....	(63)
第三节 年龄和性别.....	(64)
第四节 种属差异.....	(64)
第五节 遗传因素.....	(65)
思考题.....	(67)
第八章 手性药物的相互作用	(68)
第一节 同一外消旋体药物中对映体之间发生相互作用.....	(68)
第二节 其他药物与外消旋体药物中某个对映体发生选择性的相互作用.....	(69)
第三节 手性药物相互作用的研究方法.....	(71)
思考题.....	(72)

第二部分 手性色谱学

第九章 手性衍生化试剂色谱法	(74)
第一节 手性衍生化试剂的反应条件.....	(74)
第二节 手性衍生化试剂的种类和应用.....	(74)
第三节 分离机制.....	(76)
第四节 应用举例.....	(77)

思考题	(80)
第十章 手性流动相添加剂色谱法	(81)
第一节 手性包含复合色谱法	(81)
第二节 手性配合交换色谱法	(86)
第三节 手性离子对色谱法	(90)
第四节 其他类型添加剂色谱法	(95)
思考题	(98)
第十一章 手性固定相色谱法	(99)
第一节 Pirkle 型手性固定相	(99)
第二节 蛋白质固定相	(99)
第三节 纤维素和多糖衍生物手性固定相	(101)
第四节 大环抗生素手性固定相	(102)
第五节 配体交换手性固定相	(103)
第六节 冠醚类手性固定相	(103)
第七节 环糊精类手性固定相	(104)
第八节 合成手性聚合物固定相	(105)
第九节 分子烙印手性固定相	(107)
思考题	(107)
第十二章 手性气相色谱法	(108)
第一节 间接分离法	(108)
第二节 直接分离法	(110)
第三节 两种气相色谱分离方法的比较	(113)
思考题	(114)
第十三章 手性毛细管电泳法	(115)
第一节 仪器装置	(115)
第二节 手性分离模式	(116)
第三节 毛细管电泳法在手性药物分析中的应用	(119)
思考题	(121)
第十四章 手性药学与手性药物制剂	(122)
思考题	123
附录 美国 FDA 关于研制新的立体异构体药物的政策	(124)
参考文献	(130)

第一部分

手性药理学与手性毒理学

近年来,药物手性的临床意义引起了人们的关注。手性药物的开发已成为国际热点。世界上开发的 1200 多种新药中约有 1/3 是手性药物。目前使用的药物中也有很大一部分是手性分子,但手性药物有的以外消旋体形式上市,有些以单一对映体上市(图 1)。天然和半合成的手性药物绝大多数以单个对映体给药;相反,合成的手性药物中仅 12% 左右是以单个对映体给药,其中抗癫痫药、 β 肾上腺素受体激动药、 β 受体阻断药和口服抗凝剂约 90% 是以外消旋体

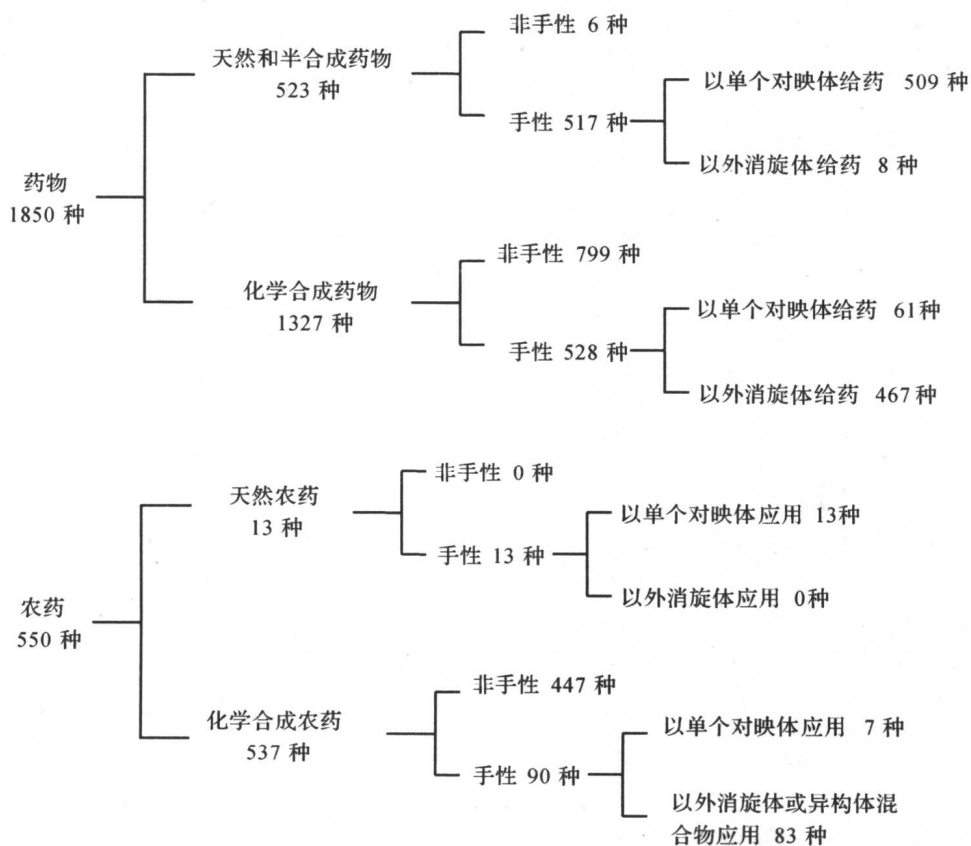


图 1 药物和农药的应用形式

应用于临床。在临床应用中由于没有认识到手性药物各对映体的药效学或药动学行为有可能不同,所以以往常常将消旋体药物当作单一化合物来处理,由此得出的结论与疗效或不良反应的发生有时不一致,甚至会错误地指导临床用药。手性药理学主要研究手性药物对映体的药效学和药动学特性及其变化规律、药物对映体之间的相互作用、对映体与其他并用药物的相互作用,从而深层次地认识手性药物对映体的作用机制,积极预测手性药物相互作用及毒性的发生,为手性药物的研究开发和临床合理用药提供依据。

在分子水平上,生物系统是由生物大分子组成的手性环境,如蛋白质、糖脂、多核苷酸、酶、受体等。这些生物大分子是由 L-氨基酸和 D-糖类构成的。因为药物作用和生物转化的许多过程都牵涉到与手性生物大分子的相互作用,所以,酶和受体系统总是显示出对映体选择性或立体选择性。

第一章 药物的手性

第一节 立体化学术语

分子中的结构基团在空间三维排列不同的化合物称为立体异构体。立体异构体可分为两大类：在空间上不能重叠，互为镜像关系的立体异构体称为对映体(enantiomer)。这一对化合物就像人的左右手一样，称为具有手性(chirality)，其来源是希腊语 Chiro(手)。当药物分子中四面体碳原子上连接有4个互不相同的基团时，该碳原子被称作不对称中心或手性中心，相应的药物称作手性药物(chiral drug)。分子中若含有 n 个手性中心，将产生 2^n 个立体异构体，其中有 2^{n-1} 对对映体。那些不是对映体的立体异构体称为非对映体(diastereomer)。其他的手性因素还有手性硫原子、手性磷原子、手性平面、手性轴等，另外叔胺和取代联苯具有不稳定的手性因素(图1-1)。

对映体之间，除了使偏振光发生偏转的程度相同而方向相反之外，其他理化性质相同。因此，对映体又称为光学异构体，非对映体则包括了几何异构体和具有光学活性但没有镜像关系的立体异构体。

第二节 手性药物的表示方法

1. 左旋体和右旋体

能使偏振光的偏振面按顺时针方向旋转的对映体称为右旋体(dextrorotatory)，在药名前用d-或(+)-表示，反之，称为左旋体(levorotatory)，在药名前加l-或(-)-表示。外消旋体(racemate)则是由等量的左旋体和右旋体构成，因此没有旋光性。在其药名前用(dl)或(±)-表示。这种表示方法，直观地反映了对映体之间光学活性的差别，但是不能提供药物分子三维空间排列或绝对构型的信息。

旋光度反映手性药物的光学活性，它与比旋度的关系是：

$$\alpha = [\alpha]_D^t CL$$

式中： α 为旋光度， $[\alpha]$ 为比旋度， t 为测定温度， λ 为测定波长， C 为被测药物浓度(g·ml)， L 为被测药物溶液的厚度即光路长度(dm)。

2. D和L系统

Rosanoff以标准参照物的化学相关性来确定药物的立体化学构型。标准参照物有糖类如D-甘油醛，氨基酸如L-丝氨酸等(图1-2)。在RR'XHC型光学异构体中，按国际命名原则，取其主链竖向排列，以氧化态较高或1号碳原子置于上方，照Fisher投影法投影，在所得投影式

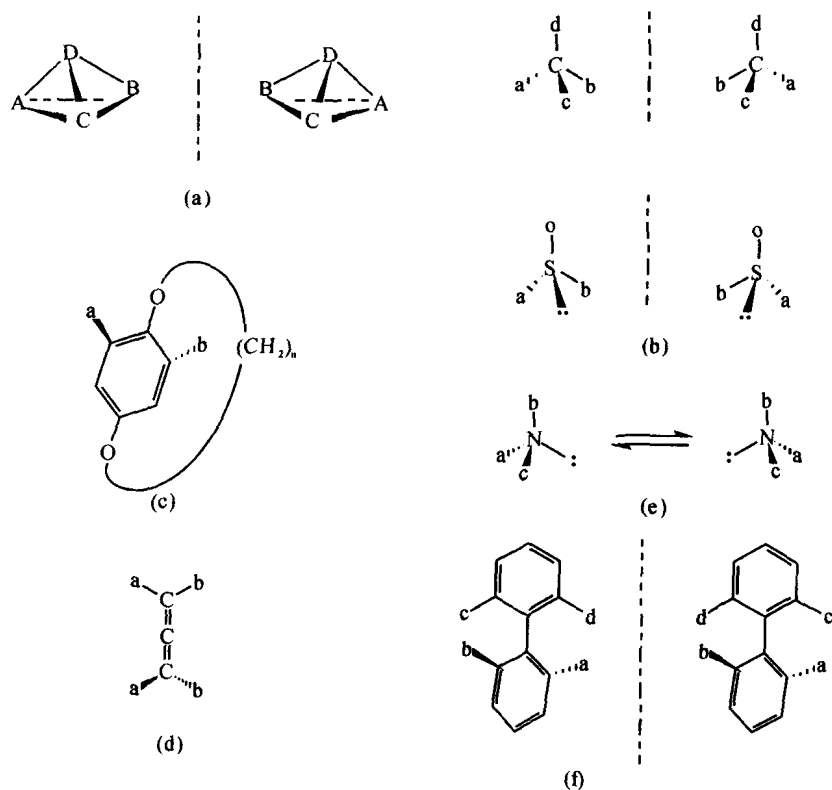


图 1-1 药物的手性因素

(a) 手性四面体结构; (b) 手性碳和手性硫; (c) 环芳类手性平面;
(d) 取代丙烯类手性轴; (e) 手性叔胺; (f) 手性取代联苯

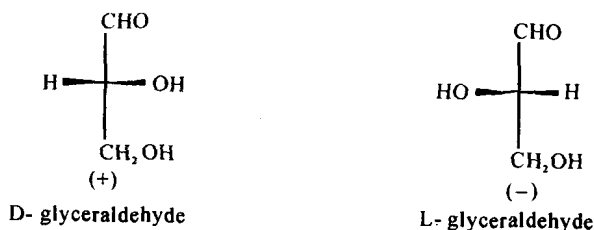


图 1-2 D-甘油醛和 L-甘油醛

中 X 在右边者称为 D 型, 如 D-(-)-乳酸, X 在左边者称为 L 型, 如 L-(+)-乳酸。由于 D/L 构型表示法与表示旋光方向的小写字母 d 和 l 易于混淆, 且意义不甚明确。因此, 目前多限于糖和氨基酸的立体化学命名。

3. R 和 S 系统

1966 年 Cahn, Ingold 和 Prelog 提出: 将手性中心连接的取代基按原子序数依次排列, $a > b > c > d$, 把 d 作为手性碳原子四面体的顶端, a, b, c 为四面体底部的 3 个角, 从四面体底部向顶端方向看, 若保持从大到小基团按顺时针方向排列者, 称为 R 型 (rectus, 右), 若为逆时针方向排列者则称为 S 型 (sinister, 左)。D-甘油醛按照 Cahn, Ingold 和 Prelog 命名法应为 R-(+)-构型, L-氨基酸多为 S-构型 (图 1-3)。

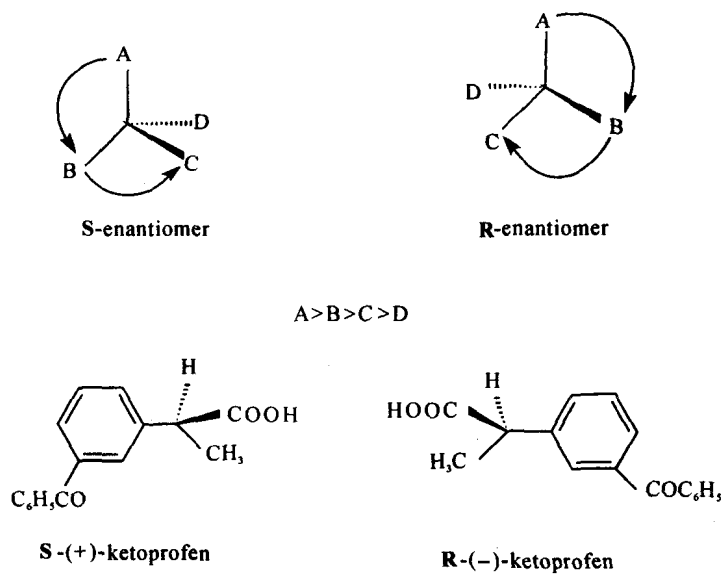


图 1-3 酮基布洛芬的 Cahn, Ingold 和 Prelog 命名

思考题

1. 解释下列名词：对映体，非对映体，手性中心。
2. 手性药物的表示方法有哪些？
3. 试述 Cahn, Ingold 和 Prelog 的 R-, S-构型命名原则。

第二章 手性识别和手性作用

第一节 手性药物的三点作用模式

自 20 世纪早期,证明了(-)-莨菪碱(hyoscyamine)比其(+)-对映体有更强的效价后,人们就已了解药物对映体之间存在不同的药效活性,这种对映体选择性源于药物与受体的相互作用。由于许多内源性配体(ligand)本身具有手性,如神经递质、激素、神经肽等,为了研究对映体之间药效学活性的差异,Easson 和 Stedman 提出了三点配合模式(图 2-1)。较强作用的对映体与受体表面至少有 3 个相互作用点,而另一对映体可能只有 2 个作用点。这个模式简明地表示了药物与受体的相互作用,但实际的机理要复杂得多,如还有立体障碍和排斥力。另外,还存在配体的立体化学构型改变等因素。

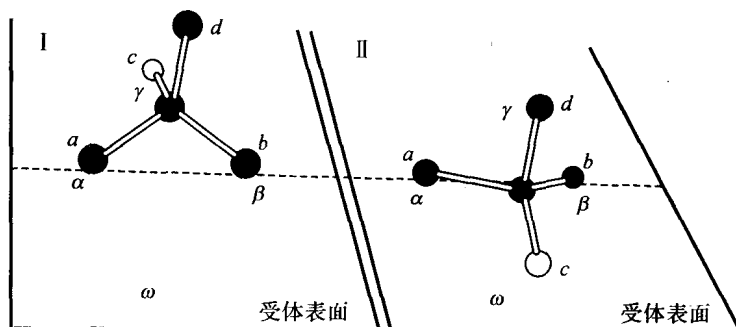


图 2-1 对映体与手性生物大分子的三点作用模式

I: 手性分子的 a、b 和 c 三个基团与受体分子的活性作用点 α 、 β 和 γ 结合,是高活性对映体(优映体); II: 手性分子的 a、b 和 c 三个基团中只有 a 和 b 与受体分子活性作用点 α 和 β 结合,是低活性对映体(劣映体)

第二节 手性药物立体选择性的亲和力与内在活性

药物对映体的不同药理活性,可以用不同的术语表示:与受体具有高亲和力(aff_{eu})或具有高活性的对映体,称为优映体(eutomer),具有低亲和力(aff_{dis})或低活性的对映体称为劣映体(distomer)。两种对映体亲和力或活性的比值称为优/劣比(eudisimic ratio, $\text{ER} = \text{aff}_{\text{eu}} / \text{aff}_{\text{dis}}$),这是系统立体选择性的量值。对映体之间亲和力对数的差值称为优/劣指数(eudisimic index, $\text{EI} = \lg \text{aff}_{\text{eu}} - \lg \text{aff}_{\text{dis}}$)。 $\text{EI} = a + b \lg \text{aff}_{\text{eu}}$, 其中 b 称为优/劣亲和力商(eudismic affinity quotient, EAQ)。