



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

药物化学

主编 郭丽 柴慧芳



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

药 物 化 学

主 编 郭 丽 柴慧芳

副主编 齐庆蓉 余 瑜 杨 慧 傅晓钟

编 者 (以姓氏笔画为序)

马宇衡 (内蒙古医科大学)

邓 勇 (四川大学华西药学院)

吕子敏 (华中科技大学同济医学院)

齐庆蓉 (四川大学华西药学院)

李义平 (西安交通大学)

杨 慧 (内蒙古医科大学)

余 瑜 (重庆医科大学)

陈 惠 (空军军医大学)

欧阳勤 (陆军军医大学)

柴慧芳 (贵阳中医学院)

郭 丽 (四川大学华西药学院)

郭晓强 (成都大学)

黄 维 (成都中医药大学)

傅晓钟 (贵州医科大学)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

《药物化学》共二十章,第一章、第二章、第三章及第二十章为总论部分,第四章至第十九章为以重点药物为主线展开内容介绍的各论部分。

本教材改变了现有大多数同类教科书的写作格调,采用以重点药物为主线的编写模式,内容上强调突出药物实例,在熟悉这类药物结构的基础上再学习同类药物,贯穿所涉及的主要药物类别。以点带面通过重点药物再引出同类药物的内容,同时介绍药物的发现、发展及新药的设计内容,为读者提供引导性素材,以便读者系统学习和掌握药物化学专业知识。每章开始处加本章节学习要求、正文后附思考题等,方便用书师生掌握重点,了解基本内容。

本教材可供药学类专业本科生使用,也可作为药物研发及相关从业人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 郭丽, 柴慧芳主编. —北京: 科学出版社, 2018.1

普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校药学类系列规划教材

ISBN 978-7-03-055078-1

I. ①药… II. ①郭… ②柴… III. ①药物化学-医学院校-教材 IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第269041号

责任编辑: 周 园 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

北京市文林印务有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年1月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018年1月第一次印刷 印张: 25 1/2

字数: 697 000

定价: 88.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

专家委员会

主任委员 张志荣 四川大学华西药学院

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于 超 重庆医科大学

王玉琨 空军军医大学

刘卫东 陆军军医大学

宋流东 昆明医科大学

胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司

傅 强 西安交通大学

委 员 (按姓氏笔画排序)

叶 云 西南医科大学

包保全 内蒙古医科大学

李 莉 新疆医科大学

沈祥春 贵州医科大学

张立明 宁夏医科大学

张仲林 成都医学院

陈 文 石河子大学

陈朝军 内蒙古医科大学

周旭美 遵义医学院

周春阳 川北医学院

胡昌华 西南大学

饶高雄 云南中医学院

贺 耘 重庆大学

顾 健 西南民族大学

柴慧芳 贵阳中医学院

黄 园 四川大学华西药学院

傅超美 成都中医药大学

彭 芳 大理大学

谭钦刚 桂林医学院

前 言

本教材是科学出版社组织编写的“普通高等教育‘十三五’规划教材（药学类）”系列教材之一。编写中参考了近期出版的国内外各版本药物化学教科书及参考资料，吸收当代药物化学教材的精华，将其与科学出版社体例相结合，同时考虑使用本教材的教师和学生人群，教材章节编排布局和顺序尽可能适合大多数院校老师的授课习惯，在此基础上编写了《药物化学》。教材编写工作得到了各位编委的大力支持和帮助，科学出版社也给予了积极配合，使该教材的编写得以顺利进行，完成了编写任务。

《药物化学》在教材的编排形式上广泛征求和听取了各高等院校教学第一线教师的意见和建议，结合其实践经验，使这版教材显著改变了现有大多数同类教科书的写作格调，采用以重点药物（书中“*”标注）为主线的编写模式，贯穿所涉及的主要药物类别，内容上强调突出药物实例，在熟悉该类药物结构的基础上再学习同类药物。在教材的内容上，尽量将药物化学知识与药理学、生物学及临床应用等相关学科知识紧密结合，特别是与药物有关的体内、体外化学内容，并深入浅出地介绍药物与生物大分子之间的作用模式，同时兼顾同类药物的共同规律性内容，向药学专业学生介绍药物化学基本知识和原理。

以重点药物为主线所介绍的药物内容尽可能包含药物的化学结构及结构特征、中英文名称、理化特性、基本药效结构及基团、作用机制、体内代谢途径、构效关系、药物合成、临床用途及毒副作用等，以点带面通过重点药物引出同类药物的内容，同时介绍药物的发现、发展及新药的设计内容，为读者提供引导性素材，便于读者系统学习和掌握药物化学专业知识。每章开始处加本章节学习要求，正文后附思考题等，方便用书师生掌握重点，了解基本内容。

本教材在编写过程中得到各高等院校从事药物化学教学和科研一线教师的大力支持和相助。本教材共二十章，第一章、第二章、第三章及第二十章为总论部分，第四章至第十九章为以重点药物为主线展开内容介绍的各论部分。其中，四川大学的郭丽教授参加编写第一章，陆军军医大学的欧阳勤副教授参加编写第二章和第二十章，重庆医科大学的余瑜教授参加编写第三章和第十七章，贵阳中医学院的柴慧芳教授参加编写第四章和第八章，四川大学的邓勇教授参加编写第五章和第九章，内蒙古医科大学的杨慧教授和马宇衡副教授参加编写第六章，同时，马宇衡副教授还参加编写第十五章，成都中医药大学的黄维副教授参加编写第七章和第十九章，空军军医大学的陈惠副教授参加编写第十章，西安交通大学的李义平副教授参加编写第十一章，贵州医科大学的傅晓钟教授

参加编写第十二章和第十六章，华中科技大学的吕子敏副教授参加编写第十三章，成都大学的郭晓强教授参加编写第十四章，四川大学的齐庆蓉副教授参加编写第十八章。四川大学郭丽教授及贵阳中医学院柴慧芳教授对全书的稿件进行了阅读和修改，四川大学齐庆蓉副教授负责全书的统稿工作。尽管各位编委在编写过程中付出了努力和艰辛，由于编者的学识和教学经验有限，教材中难免存在不足甚至疏漏之处，恳请广大读者提出宝贵意见，使之更臻完善。

郭 丽

2017年9月

目 录

第一章 绪论..... 1	四、氨基酸结合反应..... 38
第一节 药物化学的起源与发展..... 1	五、乙酰化反应..... 39
第二节 药物的名称..... 9	六、甲基化反应..... 40
第二章 药物的化学结构和生物活性的关系..... 12	第四节 药物代谢在药物研究中的作用..... 41
第一节 药物作用的生物学基础..... 12	一、阐明药物的作用机制..... 41
一、药物作用的生物靶点..... 12	二、发现新药..... 42
二、药物体内药代动力学..... 15	三、优化药物的药动学性质..... 43
第二节 药物结构与生物活性..... 16	第四章 镇静催眠药物和抗癫痫药物..... 45
一、药效团..... 16	第一节 镇静催眠药物..... 45
二、药动团..... 17	地西泮* (45)
三、毒性基团..... 17	酒石酸唑吡坦* (49)
四、药物理化性质..... 18	佐匹克隆* (50)
第三节 药物-靶点的相互作用..... 19	第二节 抗癫痫药物..... 52
一、共价键..... 19	异戊巴比妥* (52)
二、非共价键..... 19	苯妥英钠* (54)
三、立体效应..... 21	卡马西平* (56)
第三章 药物代谢反应..... 22	普洛加胺* (57)
第一节 药物代谢的酶..... 22	托吡酯* (57)
一、细胞色素 P450 酶系..... 22	第五章 抗精神失常药物..... 60
二、水解酶..... 23	第一节 抗精神病药..... 60
三、氧化酶..... 23	盐酸氯丙嗪* (60)
四、还原酶..... 24	氟哌啶醇* (64)
第二节 第 I 相药物代谢..... 24	氯氮平* (67)
一、水解反应..... 24	第二节 抗抑郁药..... 69
二、氧化反应..... 25	盐酸丙咪嗪* (69)
三、还原反应..... 33	盐酸氟西汀* (72)
四、脱卤素反应..... 35	吗氯贝胺* (73)
第三节 第 II 相药物代谢..... 36	第六章 镇痛药物及局部麻醉药物..... 76
一、硫酸酯化结合反应..... 36	第一节 阿片样镇痛药物..... 76
二、葡糖醛酸结合反应..... 37	一、吗啡生物碱及其半合成衍生物..... 77
三、谷胱甘肽结合反应..... 38	

盐酸吗啡* (77)	
二、合成类镇痛药物	80
盐酸哌替啶* (80)	
盐酸美沙酮* (83)	
喷他佐辛* (85)	
三、基于阿片受体三点结合模型的 镇痛药物	86
第二节 非甾体抗炎药	87
一、苯胺类药物	87
对乙酰氨基酚* (87)	
二、羧酸类药物	89
阿司匹林* (89)	
吲哚美辛* (91)	
布洛芬* (93)	
三、非羧酸类药物	95
吡罗昔康* (95)	
塞来昔布* (97)	
第三节 局部麻醉药物	99
盐酸可卡因* (99)	
盐酸普鲁卡因* (101)	
盐酸罗哌卡因* (102)	
盐酸达克罗宁* (104)	
第七章 胆碱类药物	107
第一节 拟胆碱药物	107
一、胆碱受体激动剂	107
卡巴胆碱* (108)	
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	109
溴新斯的明* (110)	
第二节 抗胆碱药物	112
一、M 受体拮抗剂	112
硫酸阿托品* (112)	
二、N 受体拮抗剂	118
苯磺阿曲库铵* (119)	
第八章 作用于肾上腺素能受体的 药物	122
第一节 作用于 β 肾上腺素能受体 的药物	122
一、 β 肾上腺素能受体激动剂	123
肾上腺素* (123)	
盐酸麻黄碱* (125)	
沙丁胺醇* (126)	
二、 β 肾上腺素能受体拮抗剂	129
盐酸普萘洛尔* (129)	
第二节 作用于 α 肾上腺素能受体的 药物	132
盐酸可乐定* (133)	
第九章 神经退行性疾病治疗药物	136
第一节 抗阿尔茨海默病药物	136
盐酸多奈哌齐* (137)	
盐酸美金刚* (139)	
第二节 抗帕金森病药物	140
左旋多巴* (141)	
盐酸罗匹尼罗* (142)	
第十章 组胺 H 受体拮抗剂与质子 泵抑制剂	147
第一节 H_1 受体拮抗剂	148
盐酸曲吡那敏* (149)	
盐酸苯海拉明* (151)	
马来酸氯苯那敏* (152)	
盐酸赛庚啶* (154)	
氯雷他定* (157)	
第二节 H_2 受体拮抗剂	158
西咪替丁* (159)	
盐酸雷尼替丁* (161)	
法莫替丁* (163)	
第三节 质子泵抑制剂	164
奥美拉唑* (165)	
盐酸瑞伐拉赞* (168)	
第十一章 作用于离子通道及血管紧张素 药物	169
第一节 钙通道阻滞剂	169
硝苯地平* (169)	
盐酸维拉帕米* (172)	
盐酸地尔硫草* (173)	

第二节 钠通道阻滞剂	176	利福平* (222)	
硫酸奎尼丁* (176)		二、合成抗结核药物	225
盐酸美西律* (178)		异烟肼* (225)	
盐酸普罗帕酮* (180)		第四节 抗真菌药物	230
第三节 钾通道阻滞剂及开放剂	181	一、抗真菌抗生素	230
盐酸胺碘酮* (181)		两性霉素* (230)	
吡那地尔* (183)		二、唑类抗真菌药物	232
第四节 血管紧张素转化酶抑制剂	184	氟康唑* (233)	
卡托普利* (185)		三、烯丙胺类及类似抗真菌药物	236
第五节 血管紧张素 II 受体拮抗剂	188	盐酸特比萘芬* (236)	
氯沙坦* (189)		第十四章 抗生素	240
第十二章 调血脂药物及其他心血管系统		第一节 β -内酰胺类抗生素	240
药物	192	一、青霉素类	241
第一节 调血脂药物	192	青霉素钠* (241)	
一、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶		氯唑西林钠* (244)	
抑制剂	192	阿莫西林* (245)	
洛伐他汀* (193)		二、头孢菌素类	249
二、影响胆固醇和三酰甘油代谢		头孢氨苄* (249)	
的药物	197	头孢噻肟钠* (251)	
吉非贝齐* (197)		三、 β -内酰胺酶抑制剂及非典型 β -	
第二节 NO 供体药物	200	内酰胺类抗生素	256
硝酸甘油* (200)		克拉维酸钾* (257)	
第三节 抗血栓药物	203	氨曲南* (258)	
一、抗血小板聚集药物	203	第二节 四环素类抗生素	259
氯吡格雷* (203)		四环素* (260)	
二、抗凝血药物	205	第三节 氨基苷类抗生素	261
华法林钠* (205)		硫酸链霉素* (262)	
第十三章 合成抗菌药	209	第四节 大环内酯类抗生素	264
第一节 磺胺类药物及抗菌增效剂	209	红霉素* (265)	
一、磺胺类药物	210	泰利霉素* (267)	
磺胺甲噁唑* (210)		第五节 氯霉素类抗生素	269
二、抗菌增效剂	214	氯霉素* (269)	
甲氧苄啶* (214)		第十五章 抗肿瘤药物	272
第二节 喹诺酮类抗菌药	216	第一节 生物烷化剂	272
诺氟沙星* (216)		盐酸氮芥* (273)	
第三节 抗结核药物	222	环磷酰胺* (275)	
一、抗结核抗生素	222	洛莫司汀* (278)	

顺铂* (280)		艾塞那肽* (322)	
第二节 抗代谢药物····· 282		第二节 利尿药物····· 322	
氟尿嘧啶* (283)		一、盐皮质激素受体阻断药物····· 323	
盐酸阿糖胞苷* (285)		螺内酯* (323)	
磺巯嘌呤钠* (287)		二、肾小管上皮 Na^+ 通道阻断	
甲氨蝶呤* (289)		药物····· 324	
第三节 抗肿瘤抗生素····· 290		氨苯蝶呤* (324)	
盐酸柔红霉素* (290)		三、碳酸酐酶抑制剂····· 325	
第四节 其他抗肿瘤药物····· 293		乙酰唑胺* (325)	
盐酸伊立替康* (293)		四、 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 协转运抑制剂····· 326	
硫酸长春新碱* (295)		氢氯噻嗪* (326)	
紫杉醇* (296)		五、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 协转运抑制剂····· 328	
甲磺酸伊马替尼* (298)		呋塞米* (328)	
第十六章 抗病毒药物····· 299		依他尼酸* (329)	
第一节 抗艾滋病毒药物····· 299		第十八章 激素及抗骨质疏松药物····· 332	
一、逆转录酶抑制剂····· 300		第一节 前列腺素····· 332	
齐多夫定* (301)		米索前列醇* (333)	
奈韦拉平* (303)		第二节 甾体激素····· 334	
二、HIV 蛋白酶抑制剂····· 304		一、雌激素····· 335	
沙奎那韦* (305)		雌二醇* (335)	
第二节 其他抗病毒药物····· 306		二、抗雌激素····· 339	
阿昔洛韦* (307)		枸橼酸他莫昔芬* (339)	
利巴韦林* (309)		三、雄性激素、蛋白同化激素和抗雄	
第十七章 合成降血糖药物及利尿		性激素····· 341	
药物····· 312		丙酸睾酮* (342)	
第一节 合成降血糖药物····· 312		四、孕激素····· 346	
一、胰岛素分泌促进剂····· 313		醋酸甲地孕酮* (347)	
甲苯磺丁脲* (313)		左炔诺孕酮* (348)	
瑞格列奈* (315)		五、抗孕激素····· 350	
二、胰岛素增敏剂····· 317		米非司酮* (351)	
盐酸二甲双胍* (318)		第三节 肾上腺皮质激素····· 352	
三、 α -葡萄糖苷酶抑制剂····· 318		氢化可的松* (353)	
阿卡波糖* (318)		醋酸地塞米松* (355)	
四、二肽基肽酶-IV 抑制剂····· 319		第四节 抗骨质疏松药物····· 358	
西他列汀* (320)		一、抗分解代谢药物····· 358	
五、胰高血糖素样肽-1 受体		盐酸雷洛昔芬* (359)	
激动剂····· 321		阿仑膦酸钠* (359)	

依普黄酮* (361)	
二、合成代谢药物	363
三、骨矿化药物	364
阿法骨化醇* (364)	
四、解偶联剂	365
第十九章 维生素	367
第一节 脂溶性维生素	367
一、维生素 A 类	367
维生素 A* (368)	
二、维生素 D 类	370
维生素 D ₃ * (371)	
三、维生素 E 类	374
维生素 E* (374)	
第二节 水溶性维生素	376
一、维生素 B 类	377
维生素 B ₂ (377)	
二、维生素 C 类	378
维生素 C* (379)	
第二十章 新药研究的基本途径与 方法	382
第一节 先导化合物的发现和优化	382
一、先导物的来源	382
二、结构优化方法	384
第二节 计算机辅助药物设计简介	388
一、基本原理	388
二、主要方法	389
第三节 药物研究的新技术与 新方法	391
一、多靶点药物分子设计	391
二、化学基因组学	392
三、药物大数据	393
主要参考文献	395

第一章 绪 论



学习要求

1. 掌握：药物化学的主要研究内容和任务。
2. 熟悉：药物化学的起源和发展历程；药品通用名称及化学名的命名规则。
3. 了解：新药研究的基础概念；商品名的作用及命名要求。

“药物化学”（medicinal chemistry）是连接化学与生命科学并使其融合为一体的交叉学科，是一门发现和发明新药、阐明药物化学性质、合成化学药物、在分子水平上研究药物分子与机体细胞（生物大分子）之间相互作用规律的综合性学科，是药学领域的一门重要的学科。

药物化学以化学学科为基础，与生物化学、药理学、药动学和计算机科学相互渗透，与药剂学、药物分析、制药工艺学及药事管理学等学科紧密相关，其研究内容既包含着化学科学，又必须涉及生命科学，是多学科配合、协调的一项重要工作。化学是构建与表征药物分子的主要手段，是药物的合成及机制研究的基础；生物学可以改变和丰富药物化学的内容；分子药理学、分子生物学及基因组学等为明确药物作用靶点、设计新药提供生物学基础；药理学、药动学、毒理学为药效学研究、安全性评价等提供实验模型、方法和参数；计算机科学及信息科学的发展为新药研究提供了重要的技术手段。

药物化学的总目标是创制新药和有效地利用或改进现有药物，以得到高效、低毒的药物。其核心内容是药物分子的设计和合成。药物化学研究的内容和任务主要包括以下几方面：①研究化学药物的化学结构特征、理化性质、稳定性状况、杂质来源等，为药物的质量标准制订、剂型设计及临床药学研究提供依据；②研究化学药物与生物体相互作用的方式，化学药物在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物；③研究化学药物的化学结构与生物活性之间关系（构效关系，structure-activity relationships）、化学结构与活性化合物代谢之间关系（构代关系，structure-metabolism relationships）、化学结构与活性化合物毒性之间关系（构毒关系，structure-toxicity relationships），以及药物分子在生物体中作用的靶点、药物与靶点结合的方式，为合理、有效地应用化学药物提供理论基础；④研究化学药物的制备原理、合成路线及其稳定性，为药物的大规模生产提供科学依据；⑤新药的设计和发现，利用生物科学、现代信息学和计算机技术等手段，设计新的药物分子；或通过各种途径，发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物（lead compound），对其进行结构改造和优化，创造出疗效好、毒副作用小的新药；或改造现有药物或有效化合物获得更有效、安全的药物。

第一节 药物化学的起源与发展

药物化学，早期也被称为制药化学（pharmaceutical chemistry），起源于化学和生物科学的许多分支。最初，人们对于药物并没有明确的概念，但人类坚信在一些有特殊作用的植物中，一定存在有某种有生物活性的内在物质。自然环境中的植物在药物发展历史上做出了重要的历史贡献，如中国古代最早的药学专著《神农本草经》中就有将麻黄作为兴奋剂和发汗剂的记载，

埃及埃伯斯纸莎草书（约公元前 1500 年）记载用海葱作为强心剂，是洋地黄的前身，由巴西吐根属中得到的吐根用作抗阿米巴药物。随着化学学科的发展及无数科学家不间断的探索，使人类的这种信念得以证实。

从 18 世纪开始，化学家开始对天然物质进行分析提纯，如药剂师舍勒（C. W. Sheele, 1742—1786, 瑞典）1769 年提纯了酒石酸，1776~1786 年从动植物组织中提取出大量的有机酸，如尿酸、草酸、乳酸、柠檬酸、苹果酸、五倍子酸等。19 世纪初到中期，化学已经有了相当的基础，使人们有可能探索天然植物中的有效活性成分。19 世纪初从有效植物中寻找到了具有药用价值的小分子有机化合物，从阿片中提纯了吗啡，从古柯叶中得到了可卡因，金鸡纳树皮中得到奎宁等，为药物化学的形成提供了基础。1899 年，阿司匹林作为解热镇痛药上市，标志着人们已开创了用化学方法改变天然化合物的化学结构，使之成为更理想药物的历史阶段，药物化学作为一门学科开始形成。

19 世纪从实践中逐步建立的一系列有机化学理论，指导着人们对染料、香精、药物等有机产品进行进一步的合成利用，成为药物化学发展的理论基础。药物化学和有机化学经历了漫长的不可分割的历史。有机化学家在进行天然有效成分提取鉴定的同时，依据有机化学的原理及方法，逐渐开始从事这些具有潜在活性的“原型”化合物、类似物及复杂分子的一些简单片断的合成，以筛选新的先导化合物。随着生物活性物质的不断发现，人们认识到合成产物比天然产物具有更好的活性和疗效。化学工业的兴起，Ehrlich 化学治疗概念的建立，为 20 世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础，如早期的含锑、砷的有机药物用于锥虫病、阿米巴病和梅毒等传染病的治疗，后来发展成为治疗疟疾、寄生虫和细菌性传染病的药物，成为那个时期治疗传染性疾病最有力的方法，由此奠定了化学治疗学的基础。

从 20 世纪初至 60 年代，是药物化学飞速发展的时代，在此期间，人们开始探索药物的药效基团、作用机制、受体概念和构效关系，发现及发明了现在所使用的一些最重要的药物，药物化学成功地扮演着纽带的角色，将化学、物理学、医学、生命科学及信息学等科学技术有机结合起来，各种战胜疾病的药物层出不穷。

20 世纪初，药物化学的基本理论、基本方法、研究对象、应用领域逐步建立和完善，构效关系的研究也成为药物化学最核心的理论，20 世纪 20~30 年代，神经系统药物如麻醉药、镇静药、镇痛药、解热镇痛药等重要药物已广泛使用，在当时实验药理学尚未发展的情况下，这类药物是以人类本身的体验作为药效的根据。在此期间，构效关系研究也开始在药物化学中起步，人们开始寻找起作用的“药效基团”，并对复杂的天然化合物进行结构修饰以寻找简化结构药用类似物，最典型成功的例子是通过可对卡因结构简化寻找药效基团得到普鲁卡因，进而发展出一系列局部麻醉药，这种新药研究模式盛行了许多年，至今仍是一种有效的手段。

20 世纪 30 年代以后，随着磺胺类药物、维生素、生物碱、抗生素等强活性药物的出现，构效关系理论深入到立体结构的层次，认识到分子的空间排列及距离、分子的几何构型、光学构型、电子等排等性质均与药理作用有关。到 20 世纪 50 年代，随着抗代谢药物、受体拮抗剂等一系列药物的出现，构效关系的研究深入到药物如何到达作用部位并与受体相互作用的分子生物学水平。药物结构与生物活性关系的研究发展，为创制新药和先导化合物研究提供了重要依据，也使其成为新药研究的指导理论之一。

20 世纪 30 年代中期发现了百浪多息和磺胺，1938~1945 年合成了一系列的磺胺类药物，在此期间，磺胺类药物的构效关系和作用机制得到了阐明。药理学家伍德斯（Woods）与菲尔德斯（Fildes）论证了磺胺的作用机制是由于对氨基苯磺酰胺母核的化学结构与细菌代谢物对氨基苯甲酸结构类似，药物在细菌代谢中产生了竞争性抑制作用，由此建立了抗代谢学说，这一研究，不仅阐明了抗菌药物的作用机制，也为新药的研究开拓了新的途径和方法，根据抗代谢学说发现了一些抗肿瘤、利尿和抗疟疾等药物。

1940 年青霉素疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展。青霉素是第一个被发现的抗生素, 虽然它的发现是偶然的, 但其医用价值至今仍是不可估量的。青霉素的成功促进了一大批抗生素的发现和使用。1942 年, 瓦格斯曼 (S. A. Waksman) 从链霉菌中分离出链霉素, 1943~1953 年, 土霉素、氯霉素、金霉素等相继问世。微生物药物成为发展较快的一类药物, 人们采用半合成方法来研制新的抗生素, 如 β -内酰胺类抗生素利用 6-氨基青霉烷酸 (6-APA) 或 7-氨基头孢烷酸 (7-ACA) 作为母核, 合成一系列耐酶、耐酸和抗菌谱广的半合成青霉素及头孢菌素, 还合成了一些非典型 β -内酰胺类抗生素, 也有许多各种各样的半合成红霉素、利福霉素和卡那霉素衍生物相继问世, 都比它们原型化合物更加有效及不良反应更少。丝裂霉素、博来霉素和阿霉素的发现, 使抗生素的应用范围拓展到肿瘤的治疗, 后来发展到致力于研究从微生物次生代谢物中寻找酶抑制剂、免疫调节剂等, 如 1989 年从微生物发酵产物中筛选出的 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀, 开辟了一个从微生物中不仅仅可以得到抗菌、抗原虫病或抗肿瘤药, 而且还可以得到酶抑制剂或心血管疾病药物的新时代。抗生素的发现与发展大大提高了细菌感染性疾病的治愈率, 化学治疗的领域也日益扩大, 是药物化学对人类的重要贡献之一。20 世纪 80 年代初, 诺氟沙星用于临床, 迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮, 随后各种沙星类药物上市, 这类抗菌药物具有广谱、高效、不良反应小、与其他抗菌药无交叉耐药性等优点, 喹诺酮类抗菌药的问世, 被认为是合成抗菌药发展历史上的重要里程碑。

内源性活性物质的研究和使用的始于 19 世纪。1901 年分离得到第一个激素药肾上腺素, 但真正取得进展是自 20 世纪 30 年代, 在此之前甾体激素的主要来源是动物脏器及分泌物, 含量很少, 因此解决问题的途径还需要化学合成手段。1935 年, 化学家鲁齐卡 (Ruzicka) 用胆甾醇合成了第一个尚未从动物体中分离出来的甾体激素睾酮。20 世纪 50 年代, 甾体药物的全合成也取得了进一步的发展, 科学家相继利用萘酚、醌类等小分子化工原料合成出结构复杂的甾体骨架。全合成方法不仅在理论上证实了甾体化合物的基本结构, 同时也满足了用药的需要。以天然产物如薯蓣皂素和豆甾醇等为原料进行半合成, 成为现代甾体激素药物的主要来源。在甾体药物合成的基础上, 分别发展了一系列甾体皮质激素类抗炎免疫抑制药、甾体口服避孕药, 甾体激素发展成为一类重要的药物, 进而推动和促进了中枢神经兴奋药、降压药的合成研究及发展。

进入 20 世纪 50 年代后, 新药研发的数量有所下降, 药物在机体内的作用机制和代谢途径逐步得到阐明, 寻找新药的方法着重于从生理、生化效应和发病机制开始着手研究, 改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。例如, 利用潜效 (latention) 和前体药物 (prodrug, 也称前药) 概念, 设计能降低毒副作用和提高选择性的新化合物。1952 年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后, 精神神经疾病的治疗取得突破性的进展。非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 是 20 世纪 60 年代中期以后研究的活跃领域, 一系列抗炎新药先后上市。

抗肿瘤药物研究一直是人们重点研究的领域之一。20 世纪初, 治疗肿瘤的手段只有外科手术及放射疗法, 直到 20 世纪 40 年代第一个抗肿瘤药物盐酸氮芥作为生物烷化剂用于临床, 开始了肿瘤化学治疗的历程。随后, 抗代谢类药物甲氨蝶呤, 抗肿瘤抗生素, 金属配位化合物, 天然有效成分喜树碱、长春碱和紫杉醇, 以及其他多种抗肿瘤药物的问世, 成为 20 世纪抗肿瘤药物发展基础, 也丰富了药物化学的内容。从 20 世纪 50 年代到现在, 用于肿瘤药物的治疗研究, 是药物研究及开发规模最大、投资最多的项目, 人们冥思苦想, 但结果并不如人意。目前, 靶向药物、单抗等药物用于肿瘤治疗得到了稳步发展, 人们也把很大希望寄托在人类基因组学及人类疾病基因组学上, 希望寻找出治疗肿瘤的药物。

知识链接:

震惊世界的“反应停”事件

药物化学及新药研究在获得非凡成就的过程中,也遇到过重大挫折。20世纪60年代初期,联邦德国的一家制药厂生产了一种安眠药沙利度胺(商品名反应停),对妊娠呕吐有明显的疗效,一时各国争相上市,使用极为广泛。但很快发现(特别是欧洲)其中一部分生产的婴儿是缺乏上肢、手掌直接连在肩上的畸胎,亦称为海豹儿。这就是震惊世界的“反应停”事件,它给人们敲响了必须重视药品安全性的警钟,促使各国政府在制定药事管理条例时规定,在上市前必须进行特殊药理实验(致癌、致畸、致突变)项目,也促进了手性药物及手性药理学的发展。对手性新药的研发,需要研究不同光学异构体对应的化学及生物活性,并尽可能以单一异构体上市。沙利度胺是手性药物,而当时的药用形式是外消旋体,进一步研究发现原因出自代谢转化产物。沙利度胺的两个对映体都有镇静作用,但S-沙利度胺经酶代谢的产物可渗入胎盘,影响胎儿叶酸的生成,从而干扰胎儿的发育造成畸胎;而R-异构体不发生相应的代谢转化,因而不致畸。

20世纪60年代以后,恶性肿瘤、心脑血管疾病和免疫系统疾病的药物研究与开发遇到了新的困难。按照以前的研究思路研究开发新的化学实体,并没有取得实质性的突破;另外,新药开发的费用也越来越高,因而,客观上要求转变研究思路,需要提高效率,将药物的研究开发过程建立在合理的科学基础之上,即合理药物设计(rational drug design)。研究构效关系,寻找其规律性,指导药物设计或改进现有药物成为药物化学的部分重要内容。20世纪60年代以后构效关系研究得到了迅速发展,1964年Hansch等同时提出药物定量构效关系(quantitative structure - activity relationship, QSAR)的研究方法,长期以来人们一直试图建立化合物的生物活性和化学结构之间的某种函数关系,对化合物结构优化提供进一步的理论依据。在此期间,相继发展了二、三维定量构效关系(2D-QSAR、3D-QSAR),为药物设计、指导先导化合物结构改造提供了理论依据,这些研究标志着现代药物化学的发展已由经验性的实验科学步入了科学性的合理设计的新时期。

20世纪70年代迄今,对药物潜在作用靶点进行了深入研究,对其结构、功能逐步了解。另外,分子力学和量子化学与药学科学的渗透,X射线衍射晶体学、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物大分子三维结构、药效构象以及两者作用模式,探索构效关系提供了理论依据和先进手段。结构描述符定量构效关系模型(structure descriptor-QSAR, SD-QSAR)与基于结构的设计方法相结合,使得药物设计更趋于合理化。药物化学的理论和药物设计方法进一步得到发展和完善。

此外,这一时期组合化学在技术和理论上日臻成熟,能合成数量众多的结构相关的化合物,建立有序变化的多样性分子库,进行集约快速筛选。通过结合高通量筛选技术,利用其在药物活性筛选方面高效、快速、大范围的特点,大大加快了新药设计和先导化合物发现的速度。化合物库的出现,使药物开发局限于筛选天然产物的提取物或从即将耗尽的化合物专利中寻找活性化合物的困境得以改善。经过40多年的努力和探索,尤其是20世纪90年代以后,随着新理论、新技术、学科间交叉渗透形成的新兴学科的出现,促进了药物化学的发展,是药物化学承前启后、继往开来的关键时代。计算机辅助药物设计的方法已经发展成为一门完善和新兴的研究领域,基于结构的药物设计、分子模拟、数据库与虚拟筛选等在药物分子设计方面的应用,大大提高了药物开发的效率,使药物设计更加趋于合理化。随着功能基因组和结构基因组研究的快速发展及人们对疾病发生、发展机制在分子水平上认识程度的不断深入,重大疾病相关的生物靶标分子被不断发现,越来越多的靶标分子的三维分子结构被测定并成为药物开发的新靶

标,生物学的研究进展为计算机辅助的定向、合理药物分子设计奠定了基础。合理药物设计的应用可减少盲目性,提高新药研究的水平,是药物化学发展的重要方向之一。

20 世纪中、后期药物化学的进展和大量新药上市,归纳为三方面主要原因:首先是生命科学的进展,如结构生物学、分子生物学、分子遗传学、基因学和生物技术等,为发现新药提供理论依据和技术支撑;其次是信息科学的突飞猛进,如生物信息学的建立、生物芯片的研制、信息数据库和信息技术的应用,使研究水平和效率大为提高;最后,制药企业为了争取国际市场投入巨额资金用于新药研究和开发,新品种不断增加,促进了医药工业快速发展。21 世纪,随着网络药理学和多靶点药物分子设计、精准医疗与精准药物等的提出,这些全球范围内革命性转变的药物研发理念,对认识药物及发现药物的理念、策略和方法都具有深刻影响,促进着药物化学的进一步发展。

在药物化学及相关科学高度发展的今天,人们更希望能够通过对靶分子结构的了解,用计算机模拟设计、组合合成化学加快新药发现的速度,降低新药研发的成本。但这一理想任重而道远,开发新药成为一项科学技术含量极高的艰巨任务。为了开发一个具有发展前途的新的活性物质,平均要研究 10 000 个合成或天然化合物,耗资数亿或数十亿美元。创新新药物的研究常常是药物化学工作者们首先启动,在明确了研究工作目标的基础上,进行新药研究和开发,研究的进展涉及合理药物设计、化学合成技术、受体筛选模型、生物信息学等应用于新药研究(图 1-1)。

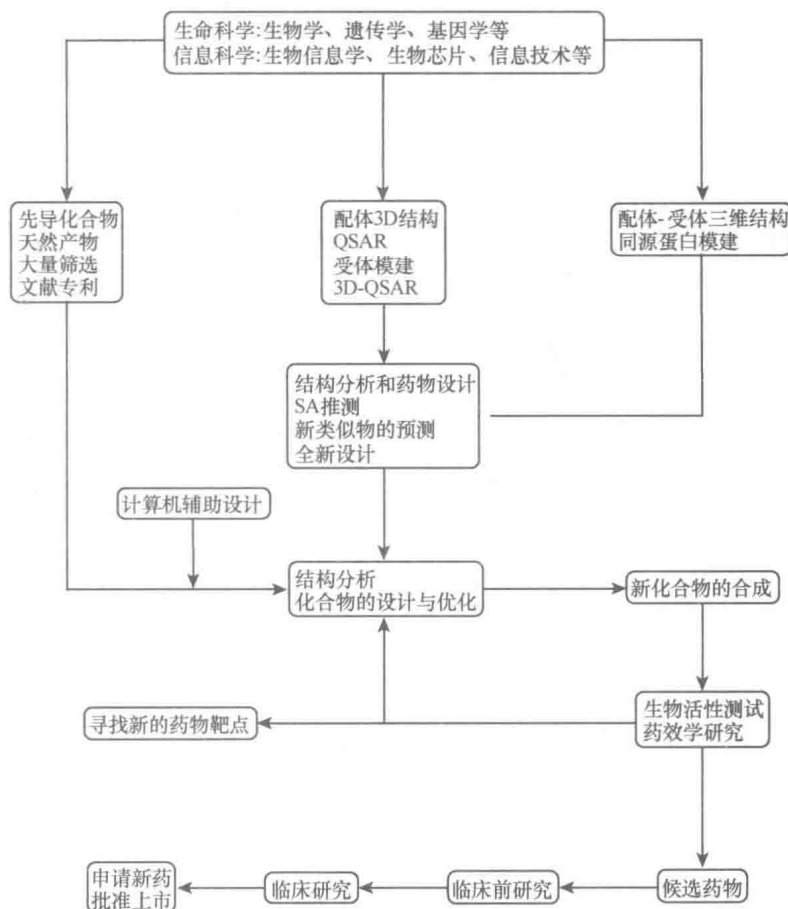


图 1-1 现代新药研发历程模式简图

现代新药设计大致可分为基于疾病发生机制的药物设计 (mechanism based drug design) 和

基于药物作用靶点结构的药物设计 (structure based drug design)。能够与药物分子结合并产生药理效应的生物大分子现统称为药物作用的生物靶点。这些靶点的种类主要有受体 (receptors)、酶 (enzyme)、离子通道 (ion channel) 和核酸 (nucleic acid) 等, 存在于机体靶器官细胞膜上或细胞质内。其中受体, 尤其是 G 蛋白偶联受体 (Guanosine-binding protein coupled receptor, GPCR) 靶点占绝大多数。据统计, 至 20 世纪 90 年代中期, 全世界制药企业用于寻找新药的药物靶点大约有 500 多种, 就目前上市的药物来说, 以受体为作用靶点的药物约占 52%, 以酶为作用靶点的药物约占 22%, 以离子通道为作用靶点的药物约占 6%, 以核酸为作用靶点的药物约占 3%, 约有 17% 药物的作用靶点尚不清楚。

在过去的几十年里, 新的药物靶点的发现率比较稳定, 平均每年发现 5~6 个新的药物靶点, 作为新的药物作用靶点的蛋白质家族按每年接近两倍的速率增加。自 1982 年以来, 药物作用靶点的研究进入高潮, 新药的发现也越来越重视与药物作用靶点相联系。一旦有新的药物作用机制被阐明, 根据这种机制涌现出来的新药层出不穷。1995 年以后, 随着酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼的上市, 这种发展趋势有所加快。

尽管有很多针对各种生物靶点的药物不断上市, 但是由于药物作用靶点本身的三维结构和功能的复杂性, 特别是众多的受体是跨膜蛋白和糖蛋白, 弄清楚其三维结构仍有许多的研究工作要做, 需要生物学科与药学学科的相互合作, 给新药的研发, 特别是新药合理设计创造机遇。

1. 以受体作为药物的作用靶点 受体是细胞表面或亚细胞组分中的一种分子, 可以识别并特异地与有生物活性的化学信号物质 (配体) 结合, 从而激活或启动一系列生物化学反应, 最后导致该信号物质产生特定的生物效应。1954 年偶然发现苯二氮䓬类药物, 1977 年发现大脑存在其作用位点和 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体/氯离子通道形成复合物, 这一研究成为受体学说的重大进展。对受体的深入研究, 尤其许多受体亚型的发现, 促进了受体激动剂和拮抗剂的发展, 寻找特异性的仅作用于某一受体亚型的药物, 可大大提高药物的选择性, 减少毒副作用。在新药的研发过程中只要有可能, 研究者都会尽可能把药物与特定的受体联系起来。与受体有关的药物可区分为受体激动剂 (agonist) 和拮抗剂 (antagonist), 常见的与受体有关的药物见表 1-1。

表 1-1 常见与受体有关的药物

受体及作用类型	药物	用途
GABA _A 受体、激动	地西洋	镇静药
苯二氮䓬 ω_1 受体、激动	唑吡坦	镇静药
GABA受体、激动	普洛加胺	抗癫痫
多巴胺 (DA)受体、拮抗	氯丙嗪	抗精神病
5-羟色胺受体 5-HT _{1B} 、激动	曲唑酮	治疗抑郁症
μ -阿片受体、激动	吗啡	中枢镇痛
μ -阿片受体、激动	哌替啶	中枢镇痛
κ -阿片受体、激动	喷他佐辛	中枢镇痛
多巴胺受体、激动	罗匹尼罗	抗帕金森病
M ₁ 受体、激动	占诺美林	抗阿尔茨海默病
M胆碱受体、激动	氯贝胆碱	治疗手术后腹气胀
M胆碱受体、拮抗	阿托品	治疗平滑肌痉挛等
N胆碱受体、拮抗	苯磺阿曲库胺	肌松药
肾上腺素受体、激动	肾上腺素	抗休克等
肾上腺素 β_2 受体、激动	沙丁胺醇	治疗支气管哮喘