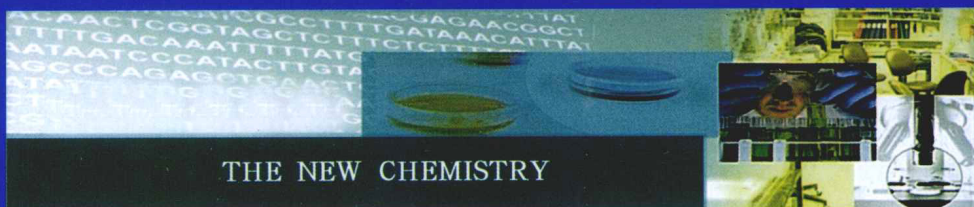


科学图书馆

化学先锋



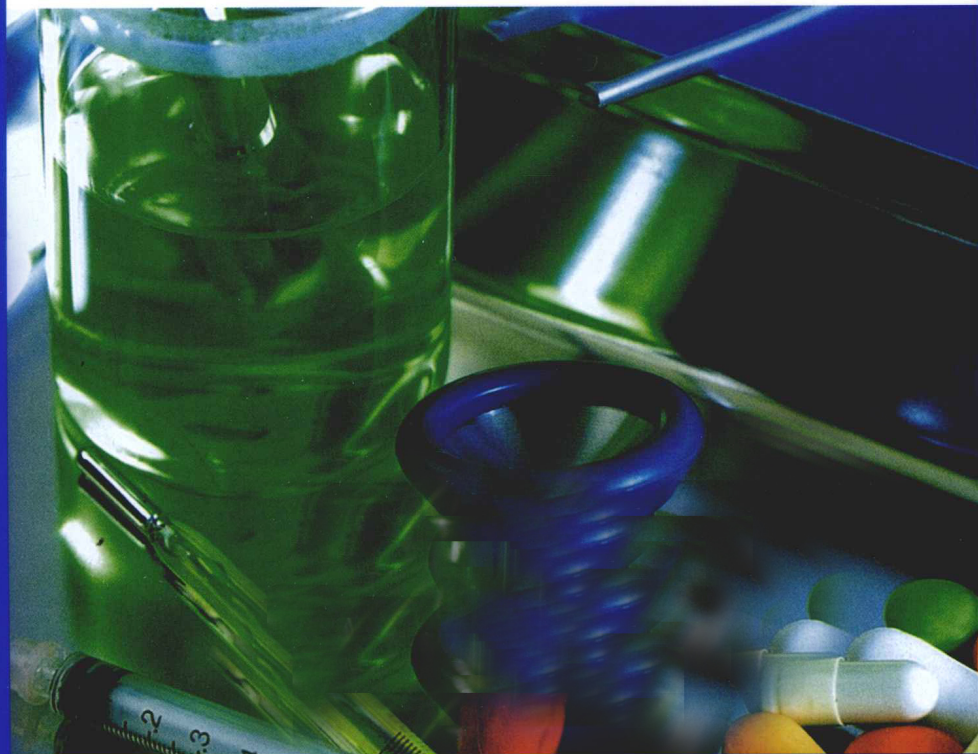
THE NEW CHEMISTRY



药物化学

Chemistry of Drugs

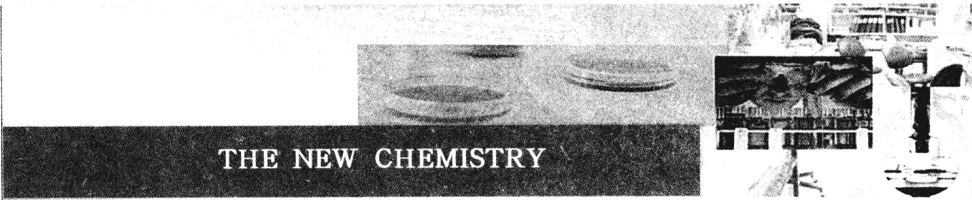
[美] 大卫·E.牛顿 著 雷泉 凌曦 译



上海科学技术文献出版社

科学图书馆

化学先锋



THE NEW CHEMISTRY



药物化学

Chemistry of Drugs

[美] 大卫·E.牛顿 著 雷泉 凌曦 译



上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/(美)大卫·E.牛顿著;雷泉等译.--上海:上海科学技术文献出版社,2011.1

(科学图书馆.化学先锋)

ISBN 978-7-5439-4577-7

I. ①药… II ①大… ②雷… III. ①药物化学-普及读物 IV. ①R914-49

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第235368号

The New Chemistry:Chemistry of Drugs

Copyright © 2007 by David E. Newton

Copyright in the Chinese language translation(Simplified character rights only)©
2008 Shanghai Scientific & Technological Literature Publishing House

All Rights Reserved

版权所有,翻印必究

图字:09-2008-289

责任编辑:杨建生

封面设计:徐利

药物化学

[美]大卫·E.牛顿 著

雷泉凌 曦 译

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市长乐路746号 邮政编码200040)

全国新华书店经销

江苏常熟市人民印刷厂印刷

*

开本740X970 1/16 印张9.75 字数140 000

2011年1月第1版 2011年1月第1次印刷

ISBN 978-7-5439-4577-7

定价:20.00元

<http://www.sstlp.com>



内容简介

药物改变了我们的生活,影响了整个世界。药物从哪里来?它又如何在我们的体内发挥作用?药物是安全的吗?现代生化技术在当今世界的药物开发中扮演着一个怎样的角色?药物是用来治病的,但药物不一定被用来治病。在药物治病救人的背后潜伏着什么社会、经济和政治问题呢?《药物化学》是关于药物的化学,但又不仅仅是药物和化学,本书介绍了药物化学的一些基本知识,为大家讲述了一个个发生在药物背后的故事,它是一扇窗,打开它,你将看到一个新的世界……

前言

中学基础化学课所讲授的内容多半相对陈旧,而且学校之间在内容上大同小异。学生所学的不外乎以下几个方面的内容:原子理论、化学元素周期表、离子和共价化合物、化学方程式书写方法、化学计量以及液体等。对于那些有意在化学和其他科学领域继续攀登的学生来说,这些知识是他们前进的基础和根本。虽然课堂上老师能够准确地突出重点,但是,通常教师向学生所传授的只是化学领域中浩如烟海的众多研究中有限的部分。多数无意在化学和科学领域驻足的学生也会通过化学获得有趣的知识,掌握化学对于他们日常生活方方面面所带来的最直接的影响。确实如此,那些主修科学的学生能够受益于这样的专业。

新化学系列丛书共6册,力求带领读者纵览化学领域的最新资讯,而不拘泥于中学课本的条条框框。这6册书分别是:药物化学、新材料化学、法医化学、环境化学、食品化学以及太空化学。丛书内容覆盖面广、内容新颖。书中的内容包括化学最基本的领域,诸如物质和宇宙的起源;到实际生活中的化学,例如食品和药品的构成。之所以选择“新化学”作为丛书的标题,原因在于本丛书囊括了化学领域最新最尖端的科研成果。丛书面向中学生。因为他们已经通过在校学习掌握了一定的化学基础。丛书的每一册书中大部分的内容可以为具有基础化学知识的人所理解,还有少部分内容需要在掌握化学最新的尖端研究之后才能够领悟。

丛书中每一册书都相对独立,自成体系。因此,读者可以从中任意选择进行阅读和学习。为帮助读者更好地理解书中的内容,每一册书中对于重要人物附有简短的生平介绍。

简介

◆

寻找一些化学物质用来缓解疼痛，治疗疾病和感染或者从现实世界中暂时得到解脱，这一直是几乎所有已知的人类文化的一部分。在人类文明的最初时期，植物、动物产品和矿物是这类化学物质的主要来源。从得自青蛙和某些种类的植物的天然毒素到诸如砷的化合物等岩石矿物再到那些从蘑菇和仙人掌中获取的能够改变意识的物质，至少在世界上的某些地区，这类产品中有很多至今仍被用于捕获猎物、治疗疾病或者娱乐消遣。事实上，很多药物化学家都相信自然界几乎蕴藏有无穷无尽的有待发现的化学物质，它们可以极大地增补世界上的药物供应。

18 世纪初期，人们依靠自然界来获得药物的状况开始发生改变。在这个时期，化学家已经能够熟练地设计并合成出在性能上和天然药品类似甚至更为优越的人造化学物质。人们发现，一些原本用于染色等其他目的的化合物对于人类和其他动物具有药用治疗价值。此外，化学家还发现，只要稍微改变某种物质的化学结构，得到的新化合物往往比原化合物更为安全或者更为有效。在现代化学的最初几十年里积累的这些经验一直引导着药物开发的很多研究，并延续到了 21 世纪。

化学家也在不断地将更新、更具革命性的一些技术用于新药的设计和开发上。例如，重组 DNA 技术几乎从它被设想出来的那一天开始就一直被用于新药的生产。这项技术在药物开发方面结出的硕果已经成为世界上很多制药公司的重要财富来源，同时也为世界上无以计数的人减轻了痛苦和磨难。

今天的药物开发正在吸收一些在几十年前根本不为人所知的化学技

术。例如,有些研究者认为诸如构效关系设计和组合化学等新方法有望成为新世纪里新药的最重要来源。以往的研究项目往往为期10年以上,而且平均每种候选药物耗资超过10亿美元,而新技术的应用使这类研究得到了简化,有潜力为世界医药行业提供充足的新药产品。

与这些发展相伴随,可用于娱乐目的的化学产品的种类也爆炸般地急剧增长。通常来说,这些产品仅为人群中一小部分人所急需,他们试图通过这类物质来获得一种“出窍”体验。然而,几乎毫无例外的是,这些药物会对使用者的身体、精神和情绪健康造成潜在的巨大威胁。

当今的药物开发和研究贡献了化学家们所能进行的最富有挑战也最令人兴奋的一些研究。这些研究的成果有可能治愈癌症等疾病,尽管从最初开始癌症便被证明为对医学治疗具有抵抗力。然而,为实现这一目标所需进行的研究工作的花费以及开发出来的某些药物被滥用的风险等一些问题仍有待解决。《药物化学》介绍了当今化学家设计和开发药物的最普遍的一些过程。该书描述了作为这些过程的基础的化学原理,也总览了各种各样的合法和非法药物的用途及危害。同时该书还简要评述了与药物开发和使用有关的一些重要的社会、经济和政治问题。

关于药物命名

药物的命名有些复杂,有时还很令人困惑。大部分药物都至少有3个名称:化学名称、通用名称和商品名称。药物的化学名称是准确的系统名称,它符合由国际理论和应用化学联合会(IUPAC)制定的命名规则。例如,抗癌药物Taxol®的化学名称是“5,20-环氧-1,2,4,7,10,13-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯]”。这个绕口的名字显然不便于科学家或公众之间的交流。所以,对于像Taxol®这样的化合物以及大多数其他药物,另一个名称便被用来替代准确的化学名称。通用名称通常仅由一个不多于4个音节的单词构成,它要比化学名称简单得多。例如,Taxol®的通用名称是紫杉醇(paclitaxel)。另外,所有药物都有一个商品名称,它们正是以这个名称出售给公众。商品名称总是以大写字母开头

(如 Taxol[®]那样)并且包含一个符号[®],以表明该药品是由特定的生产商在有限许可之下进行生产。而与此不同,普通药物并不携带这个符号,因为任何想生产该药物的公司都可以生产它。

在实践当中,我们可能知道药物的通用名称或者它们的商品名称或者两者都知道。在大多数情况下,除了包装和包含的添加物有所不同之外,这两种产品几乎没有任何区别。例如,通用名称为醋氨酚 (acetaminophen)的这种常见药物便以许多商品名称出售,包括 Datril[®]、Excedrin[®]、Liquiprin[®]、Paracetamol、Temptra[®]和 Tylenol[®]。



目 录

前言	1
简介	1
1 理解药物在体内的作用方式	1
早期人类发现药物	1
药物的类型	2
药物如何工作：疾病预防	5
药物如何工作：改变心理过程	7
奥托·勒维(1873—1961)	11
药物设计和开发的未来	13
坎迪斯·毕比·珀特(1946—)	14
2 天然产物	16
天然产物用作药物的历史	17
天然产物与现代化学的兴起	19
罗伯特·伯恩斯·伍德沃德(1917—1979)	22
微生物作为药物的来源	23
海洋生物作为药物来源	25
植物产品作为新药来源	28
门罗·沃尔(1916—2002)和曼苏克莱·瓦尼(1925—)	31
搜寻新的天然药物	32

2 药物化学

天然产物研究与生物多样性	33
天然产物作为膳食补充剂	34
天然产物作为药物的安全性	39

3 重组 DNA 作为药物的新来源 45

重组 DNA 的原理	46
保罗·伯格(1926—)	49
重组 DNA 的过程	53
维尔纳·阿尔伯(1929—)	55
重组 DNA 生产的药物	57
农业制药作为基因改造药物的来源	62
农业制药与转基因技术	64
农业制药的利与弊	67

4 “设计师”药物 72

什么是“设计师”药物?	73
非法“设计师”药物	77
美国药品执法局	78
芬太尼类似物	81
苯乙胺类似物	82
甲基安非他命(甲基苯丙胺)	83
MDMA	84
亚历山大·萨沙·舒尔金(1925—)	87
美吡利啶类似物	91
苯环利定类似物	93
GHB 和洛喜普诺	95
猜想与风险	98

5 合理药物设计：构效关系与组合化学	100
新药开发的步骤	101
合理药物设计	103
构效关系	104
构效关系药物设计的要素	107
药效团的修饰	111
定量构效关系	115
路易斯·普朗克·哈密特(1894—1987)	115
组合化学	117
固相合成	119
布鲁斯·梅里菲尔德(1921—2006)	120
液相合成	129
组合化学的应用	135
结语	138
译者感言	141

理解药物在体内的作用方式

如果没有现代药店,今天的社会会是什么样子? 药店“drugstore”的另一个英文单词是“pharmacy”,在英国和世界上其他一些地区,药店被称作“the chemist's”。在药店里,我们能找到成千上万的化学物质,这些物质可以用来帮助我们改善健康、增进幸福,而且在这张挽救生命、改善生活的物质清单上,每年都有大量新的化合物被纳入为新成员。这些化合物可以给我们带来各种各样的好处:缓解痛苦、治疗过敏反应和胃肠不适、免除环境危害、治愈传染性疾病、减轻身体疼痛、治疗动物咬伤和化学物质中毒等等。

药物(drug)并不仅仅指这些与健康有关的物质,而是涵盖了比这多得多的化学物质。药物还包括众多用于娱乐或者说非医疗目的的天然或人造产品,这类化学物质能够改变人的意识,使人从现实世界中暂时解脱出来。这些化合物包括兴奋剂、镇静剂和致幻剂。

早期人类发现药物

不管用于医疗还是用于娱乐,药物的使用都不是一件新鲜的事情。事实上,似乎从史前开始,使用药物就一直是人类社会的一部分。

最初,人们完全依靠天然产品来获得他们所需使用的药物。我们可以想象一下这些药物一开始是怎么被发现的。举例来说,早期的人类可能非常偶然地发现咀嚼柳树(属于杨柳科植物)的树皮可以减轻疼

痛。他们根本就不知道树皮里含有一种叫做水杨酸的化合物($[C_6H_4(OH)(COOH)]$),而水杨酸是我们今天称之为阿司匹林的药物的主要成分。仅仅因为它有效,所以当时的人们把它用作药物。类似地,他们通过反复试误,发现其他一些天然产品能够诱发放松或兴奋等愉悦的精神状态,例如吸食或咀嚼烟草和可卡因就会有此效果。

人们通过这种方法在漫长的时间里积累起了一批用于医疗和娱乐的药物,这些药物组成了最早的非正式药典,即一份药物、化学物质和医用品的目录。那些有效的(能够缓解痛苦、治愈疾病或者改变精神状态)化学物质被纳入其中,而无效的(使人死亡或者导致严重危害)则被排除在外。

在过去的3个世纪里,服务于健康目的的药物库发生了非常大的变化。早期的人类在寻找用于治疗传染性疾病的药物方面并不是很成功,这些疾病包括肺炎、流感、肺结核、天花和伤寒症。在19世纪的最后30年里,法国化学家路易斯·巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)和德国细菌学家罗伯特·科赫(Robert Koch, 1843—1920)发展出了疾病的细菌学说,而在此之前,并没有人真正理解人们是怎么得病然后死于感染的,通过试误的方法来征服这些疾病的尝试也基本上以失败告终。由于巴斯德和科赫的工作,抗病药物的开发有了理论基础,虽然发现有效药物的过程本身非常漫长而且现在仍在继续。

非常有趣的是,与用于医疗的药物相比,用于改变意识的药物所经历的变化要小得多。我们的祖先喜爱的一些娱乐性药物,例如酒精、烟草、可卡因、鸦片(以各种形式存在)以及裸盖菇碱(取自于某些蘑菇),在当代社会仍被广泛使用,这些药物或者保留了它们原初的形式或者稍有改变。

事实上,在娱乐性药物上的大部分进展仅仅在于找到了一些历史悠久的药物的化学变体,全新的用于改变意识的药物(例如麦角酸酰二乙胺或称LSD)的发明并不多见。

药物的类型

今天,任何有关药物设计、开发和使用的研究都必须注意区分两大类

化合物：具有一定医疗作用的化合物和主要用于娱乐或非医疗目的的化合物。当然，有些化合物在不同程度上可以同时归入这两类。例如，吗啡是控制疼痛的一种重要医用药物，在这种意义上它是一种“好”药。然而，吗啡也可以用作有害的娱乐性药物（以它的天然形式或者改装成海洛因），所以它又是一种“坏”药。

在当今的美国，《受控物质法案》(1970)是衡量“好”药和“坏”药的法律标准，这项法案将所有已知的药物划分为 5 类。把某种化合物划归到某一类或另一类的主要标准是该化合物被滥用的潜在可能性，即它被用于成瘾或者有害的非医疗目的的可能性。《受控物质法案》详细描述了对每一类物质的使用所作的限制以及相应的处罚。这 5 类物质的界定如下：

- ▶ I 类：有着高滥用可能，目前在美国还没有公认的医用治疗价值且在医务监督下使用尚缺乏公认的安全性。
- ▶ II 类：有着高滥用可能，目前在美国具有公认的医用治疗价值，有被滥用的可能并导致严重的心理或生理依赖。
- ▶ III 类：滥用可能低于 I 类和 II 类中的药物或其他物质，目前在美国有公认的医用治疗价值，滥用该类药物可能导致中度或低度生理依赖或重度心理依赖。
- ▶ IV 类：相比于 III 类中的药物或其他物质，存在较低的滥用可能，目前在美国有公认的医用治疗价值，且与 III 类药物相比，滥用该类药物可能导致更为有限的生理或心理依赖。
- ▶ V 类：相比于 IV 类中的药物，存在较低的滥用可能，目前在美国有公认的医用治疗价值，且与 IV 类药物相比，滥用该类药物可能导致更为有限的生理或心理依赖。

下表列出了对这 5 类物质的非法使用所作的一些限制以及相应的处罚：



毒品交易经常在学校附近甚至就在校园里面进行

《受控物质法案》(1970)的一些条款

类别	是否要求注册?	生产配额?	配给需求?	发 放	限制和处罚
I	是	是	订单	仅用于科研	0—20 年/ \$100 万
II	是	是	订单	书面处方;不续药	0—20 年/ \$100 万
III	是	一般否;有些限制	要求有书面记录	书面或口头处方;有限续药	0—5 年/ \$25 万
IV	是	一般否;有些限制	要求有书面记录	书面或口头处方;有限续药	0—3 年/ \$25 万
V	是	一般否;有些限制	要求有书面记录	非处方药;处方药遵医嘱	0—1 年/ \$10 万

来源:《受控物质法案》(1970), 公法91—513。法案条款可在线阅览: <http://www4.law.cornell.edu/uscode/21/ch13.html>。

《受控物质法案》(1970)在原则上为区分用于有益用途的药物和很少或不用于有益用途的药物提供了一个清晰的体系。然而在实践中,这种区分并不总是那么明确。为治疗某种疾病而开发出来的新药有可能也具有某些属性使之适于用作娱乐性药物。于是,一些“好”药最终却被用到了“坏”的用途上。今天,药物产业和司法界面临的一个很大的挑战就是找到一些办法来防止具有医疗价值的药物被娱乐性药物使用者用于非法目的。

药物如何工作: 疾病预防

科学家对于药物如何在体内起作用的理解的加深极大地促进了当今的新药设计和合成。研究者很久以来就知道大多数药物都是通过杀死引起疾病的微生物来治愈这种疾病的。而现在,在很多情况下,他们对这个过程如何发生有了一个非常详细而具体的理解。有关 HIV 病毒感染和艾滋病(AIDS, 获得性免疫缺陷综合征)的研究是一个很好的例子。1983 年,法国的卢克·蒙塔格尼尔(Luc Montagnier)和美国的罗伯特·加洛(Robert Gallo)这两位研究者报告说,艾滋病是由一种特殊的病毒引起的,这种病毒后来被命名为人类免疫缺陷病毒(HIV)。在接下来的 10 年里,许多国家的研究团队发现了 HIV 病毒引发艾滋病症状的机制。

当一个人暴露在 HIV 病毒中时(通常通过性接触或者从感染者到健康人的血液传输),这个过程便开始了。HIV 病毒在血液中流动,直到它们遇到某些类型的白血球,这些白血球表面含有叫做 CD4(集群名称 4)受体位点的蛋白质。然后病毒附着到 CD4 受体上,并将一种蛋白质(叫做 P24 蛋白质)注入宿主细胞内。P24 蛋白质携带着控制 HIV 病毒增殖的遗传信息。

一旦进入宿主细胞,P24 蛋白质便附到细胞自身的 DNA 上,并接管了它的控制功能。HIV 病毒的遗传密码开始在宿主细胞内起作用,命令宿主细胞制造出病毒的多个备份。宿主细胞很快就充满了 HIV

病毒的新备份,破裂开来将病毒释放到血液中,最终细胞死亡了。而产生的新病毒又继续寻找新的 CD4 宿主细胞,整个增殖过程就这样反复进行下去。

在科学家理解这个过程之前,他们治疗艾滋病症状的唯一方法大概就是通过试误的手段去寻找一些看起来能够治愈这种疾病或者减缓其进程的药物。然而,一旦搞清楚了艾滋病的感染机制,他们在寻找治疗疾病的药物时便有了更为理性的方法。他们所要做的就是找到一种或多种可以中断病毒的作用步骤(附着到细胞表面,将 P24 蛋白质注入细胞内,开始在宿主细胞内进行复制)的化学物质。事实上,不同的研究者找到了各种各样的作用于病毒感染的一个或者另一个阶段的化合物。

研究者目前所找到的最好的方法是使用一种叫做逆转录酶病毒抑制剂的药物,这种药物能够干扰 P24 蛋白质接管宿主细胞自身的复制和增殖系统的过程。现在许多 HIV 病毒感染者都生活得相当正常,因为有一种“艾滋病鸡尾酒”可供他们使用,这种“鸡尾酒”包含了 3 种抗逆转录酶病毒药物的某种组合。

磺胺类药物对细菌的作用是药物杀死致病微生物的另一个例子,如下图所示。在正常情况下,细菌需要使用一种叫做对氨基苯甲酸(PABA)的化合物来生成另一种叫做叶酸的化合物,如下图所示。而叶酸又被用来催化核酸的生成,核酸在细菌生产新的蛋白质和复制自身 DNA 的过程中起作用。

然而,磺胺类药物分子的结构和 PABA 分子非常相似。请将示意图第 2 部分中的磺胺的结构和 PABA 作一比较,我们注意到磺胺分子在细菌的叶酸合成中取代 PABA 分子是多么地容易。然而,由磺胺类药物分子生成的叶酸和由 PABA 分子生成的叶酸是不同的,这对细菌来说是个很大的麻烦。两种叶酸有很大的区别,这种被改造过的叶酸并不能催化 DNA 的合成,于是细菌的代谢过程被扰乱了。由于不能生长也不能增殖,菌群里的细菌慢慢死去,由它们引发的感染也就成功地被治愈了。