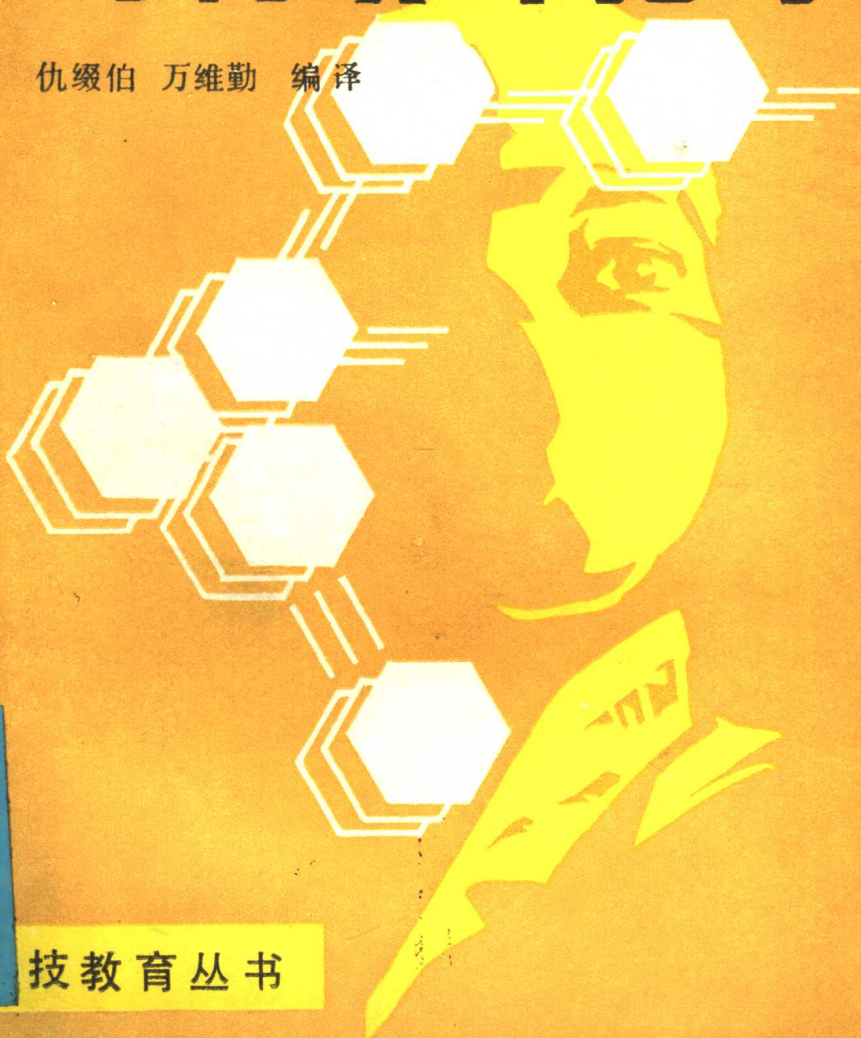


药物设计指导

仇缀伯 万维勤 编译



技教育丛书

上海科技教育出版社

药物设计指导

仇缓百
万维勤 编译

上海科技教育出版社

科技教育丛书

药物设计指导

仇缀百 万维勤编译

上海科技教育出版社出版、发行

(上海冠生园路393号)

各地新华书店经销 上海东方印刷厂印刷
开本 787×1092 1/32 印张 7.25 字数 160,000
1987年4月第1版 1987年4月第1次印刷
印数: 1—2,000本
统一书号: 14487·1 定价: 1.50元

编译者的话

药物设计是寻找新药的途径和方法，它在医药科学领域中越来越受到重视。学习和运用药物设计的原理和方法，必将有利于医药实践，必然会造福于全人类，同时也会获得巨大的经济效益。

为此，我们以伯格的《药物设计化学基础指导》(A·Burger, "A Guide to the Chemical Basis of Drug Design", John Wiley & Sons, New York, 1983) 和史密斯等的《药物设计原理概论》(H. J. Smith and H. Williams, "Introduction to the principles of Drug Design", Wright · PSG, London, 1983) 为蓝本，并参阅了其他一些药物设计专著和文献，编译成这本指导性入门书《药物设计指导》，以供大专院校药科师生和科研单位、制药企业中从事药物化学、生化药理的科技人员借鉴学习、研究参考。

伯格是世界闻名的美国药物化学家，主编过以其姓氏为名的《伯格氏药物化学》，现已出到第四版，分三册，约二三百万字，广传五大洲。他花了将近六十年的精力研究结构改造，合成了许多有效化合物，创立了药物化学的独立体系，真是德高望重、著作等身。他对药物的进展，特别是把药化和生化结合起来解释的受体学说，以及对药物的筛选和新药设计，都作出了重要的贡献。

1928年，伯格参加了维也纳中心实验室工作；1931年，他获得维也纳大学化学博士学位；不久，他又获费城药学院理学博

士；随后，他分别获得巴特爾研究院和巴黎學術研究院的巴特爾 (Parfeur) 勳章；現在是美國弗吉尼亞大學榮譽化學教授。他在弗吉尼亞大學工作期間，做了大量研究工作，總結和推廣了受體理論在藥物設計中的應用，完整而全面地提出了藥物設計的基本原理和方法。所以，說他蜚聲藥界，譽滿全球，亦未嘗不可。

這本《藥物設計指導》是以前言和藥物化學史開頭，以各類藥物設計選例為基干，闡述了有指導意義的藥物設計原理和方法。書中蘊含三大內容：一、結合藥物化學理論和生物化學技術，說明各類藥物的構效關係，並對新藥結構進行合理的推測和設想；二、擇要闡明了有顯著療效的化合物的構效關係；三、給廣大讀者提供藥物科學中新近取得的成果和信息以及一些尚未完成的研究情況。書末列有參考文獻可供讀者查閱，以便追本溯源，加深理解。

全書分三章：

第一章——藥物化學史——介紹藥物化學歷史發展的情況，指明定向藥物設計的重要性。

第二章——藥物設計的原理和方法——主要通過一些具體例子來闡明藥物設計中常用的原理和方法。比如，生物電子等排、定量構效關係、前體藥物和酶抑制劑等等。而對一些正在研究中的，如設計過渡態類似物、自殺性酶抑制劑、“軟”藥和“硬”藥以及適合受體法等的進展情況，本書介紹得比較突出，以便開闊讀者的視野。

第三章——藥物設計選例——基於以上藥物設計的原理和方法，舉例說明八類藥物的比較詳盡的設計過程和設計方案，同時指出藥物設計原理和方法之間的相互聯繫及其綜合運用。行文重視有啟發性的細節，為讀者提供新藥設計的依據。而對一些至今與設計原理和設計方法關係較小的藥物研究；比如抗衰

老药物等,本书就略而不述。

综上所述,本书是一本较全面的而编译体例又是简明扼要的
药物设计新颖参考书。书中某些新药结构的设想虽仍需作进
一步的证实,但其设计原理已为目前药化研究开辟了新途径。

本书承我校刘懋勤教授在百忙中给以热情指导并精心审
阅,特表诚挚的谢意。

由于我们水平有限,编译缺点和错误在所难免,敬希药学前
辈和广大读者批评指正。

仇缀百 万维勤

于上海医科大学, 1985年12月

前 言

一般说来,读者要有系统地学习药物化学的整个内容,就得采用药物化学教科书、综述文献、论文集等书籍,特别要学习由八十二位药物化学权威人士编辑的,先由伯格教授亲自主编、后从第四版起改由沃尔夫(Wolff)任主编的,但仍以伯格氏定为书名的《伯格氏药物化学》。^[1]

本书扼要介绍药物科学中已经取得的研究成果,指出今后的研究方向,但其重点是阐述药物设计的原理和方法,以便读者学会如何解决工作中面临的实际问题。除了第一章“药物化学史”作了简短的历史回顾外,对于药物科学整个体系的学说、详尽的史实、命名的渊源、人所共知的资料等,本书一概不作赘述。书中论述的化合物,必要时直接用结构式表示,以便读者不必从化学名称来辨明其结构,这样,可以达到快速判断其结构类型的目的。

十九世纪六十年代以前,药理学家认为实验药物的概念和制备是属于药理学范畴的。其实,这是一种偏见。无论从生理学的观点或者从化学的实践经验来说,他们的看法并不合适,而应该是属于药物化学的范畴。

大家知道,药理学之所以从化学中脱颖而出,要归功于实验生物学家在设计药理实验方法和解释生理机制时的努力。药理学家任务是讲明细胞和组织对药物的反应;描述药物的代谢作用;设计药物活性和毒性的试验方法。而药物化学家在当时还不能对药理学的研究结果进行分析和讨论,也不明确进一步

研究的目标。因为,假如某一先导化合物产生了一定的副作用,他们就不知道应该怎样进行工作才能消除这种副作用。应该在这一先导化合物分子上引进一些取代基呢,还是把这些化合物变为刚性分子或柔性分子呢?或者把这些化合物做成同系物?他们对此感到困难,甚至对获得与母体化合物具有相同活性的竞争性药物亦觉得棘手。这是由于那时还没有如何规划、如何设计、如何领会与之有关的分子的修饰和改造理论之故。

1932年,厄兰米耶在关于药物设计应用的论文中,提到的兰米尔氏和格里姆氏的生物电子等排概念和汉斯贝格的环等同思想,都是受人欢迎的新发现,也是最初与分子改造有关的基本原理。几年后,西沃尔曼在解释有关哌替啶基本结构的镇痛活性时,指出该结构相当于吗啡分子骨架中的一部分。他证明了立体结构上的类似性对具有相同的生物活性是非常重要的。所以,分子改造的原理,也应包括分子形状的改造,目前,分子改造一定要以生物化学为基础。只有研究酶系统的抑制作用、对底物的拮抗作用以及其他生物化学反应,才能使分子改造的研究避免盲目性。

选择先导化合物是分子改造的前提,也是药物设计的一个极为重要的条件。随着生物化学渗入药物化学的领域,于1940年,伍兹和费尔兹证明了许多药物是作为生物合成底物的拮抗剂在起作用。这样,不但使药物作用机理的解释和生物化学联系起来,而且也开阔了选择先导化合物的范围,使一些代谢中间物和多种生物合成底物都可成为待选的先导化合物。这种以生物化学为基础的选择先导化合物的方法,比随机筛选法更有效,成功率更高。

药物化学家应积极地参与生物化学家的工作;努力熟悉生物学和医学的基础知识;琢磨药理学的实验方法和结果;才能不

断扩大各自的知识面,使研究工作逐步趋于深入。现在,药物化学虽然与其他学科相互依赖、相互联系,但已经自成一体,成为一门独立的学科了。

药物化学中最感兴趣的问题之一,是药物发明者怎样设计化合物的结构,以便产生合适的生物活性,最终成为治病救人的药物。这正是药物设计的目的,任务和方法,也正是本书所要表达的内容。

目 录

编译者的话

前言

第一章 药物化学史	1
第一节 学科的发展	1
1. 与药理学的关系	2
2. 天然产品的作用	3
3. 先导化合物的作用	5
第二节 医药科学发展史	6
1. 现代治疗学基础	7
2. 药物受体概念	9
3. 药物研究机构	11
第三节 近代药物研究	13
第二章 药物设计的原理和方法	15
第一节 引言	15
1. 筛选	16
2. 构效关系	16
3. 分子改造	18
第二节 分子改造方法	18
1. 不同生物性质的分离	19
2. 分子改造方法学	21
a. 生物学指导	24
b. 同系化和链分支	26
第三节 生物电子等排	29
1. 引言	29

2. 经典的生物电子等排	32
a. 一价原子或官能团的取代	32
b. 二价原子或官能团的交换	33
c. 三价原子或基团的交换	37
3. 非经典的生物电子等排	39
a. 官能团的反转	39
b. 开环和闭环	40
c. 极性类似的官能团	44
第四节 定量构效关系	47
第五节 药物设计的代谢基础	50
1. 引言	50
2. 前体药物	52
a. 概况	53
b. 改进药物的物理性和生物性	58
c. 增加药物吸收作用	59
d. 改变药物理化性质	62
e. 药物定向渗入靶细胞	63
f. 药物的缓释和长效化	66
3. “软”药和“硬”药	67
4. 药物代谢速率的调节	77
a. 缩短作用时间	79
b. 延长作用时间	80
5. 药物转运过程的调节	83
第六节 酶抑制剂	85
1. 引言	85
2. 基本概念	86
3. 特征	87
4. 类型	88
a. 可逆性抑制剂	88
b. 不可逆抑制剂	90

5. 酶抑制剂的近代设计方法	92
a. 定向活性部位的不可逆抑制剂	93
b. 过渡态类似物	98
c. 自杀性 (K_{cat}) 抑制剂	104
第七节 适合受体法	115
1. 构象分析	115
2. 观察配基-受体结合	117
3. 配基设计	119
4. 药物设计	122
5. 前景	124
第三章 药物设计选例	126
第一节 抗高血压药	126
第二节 抗炎药	130
1. 非甾体药物	131
2. 皮质激素抗炎药	139
第三节 抗病毒和抗肿瘤药物	142
1. 药理模型	148
2. 天然化合物	150
3. 免疫刺激剂	152
4. 抗代谢物	154
5. 烷化剂	162
第四节 组胺受体拮抗剂	163
1. H_1 受体拮抗剂	163
2. H_2 受体拮抗剂	168
第五节 抗胆碱药	170
第六节 阿片类镇痛药	174
1. 作用机理和阿片受体	182
2. 内源性镇痛肽	183
3. 阿片样镇痛药	185
4. 简化结构	186

6. 中枢止咳药	190
第七节 降血糖药	192
第八节 抗生素	195
1. 引言	195
2. β -内酰胺抗生素	197
a. 青霉素类	197
b. 头孢菌素类	200
c. 其他 β -内酰胺抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂	202
3. 氨基糖苷类抗生素	205
4. 多肽抗生素	208
5. 四环素类	209
6. 氯霉素	209
7. 其他抗生素	210
8. 抗肿瘤抗生素	211

主要参考文献

第一章 药物化学史

第一节 学科的发展

药物化学 (Medicinal Chemistry) 是化学的一门分科。它阐述临床医学和兽医学中化学治疗剂的发现、设计和进展; 研究化学结构和生物活性之间的关系; 鉴定各种药物代谢物; 并从生化角度来解释预防药和治疗药的作用或体内转运。现在, 药物化学的各种概念已经渗入到生物学、遗传学、医学、毒理学及虫害控制学等领域中了。

在本世纪二十年代的美国, 药物化学的发展还是缓慢的, 在其他国家就更慢了。从前, 药学院和制药工业的研究部门把化学部分称为制药化学 (Pharmaceutical Chemistry), 有些思想保守的部门至今仍沿用这种习惯称呼。不过, 这样容易将“制药化学”与“制剂学”(Pharmaceutics) 混为一谈。制剂学是研究药品的处方、包衣等在药房、工业中的加工工艺。而药物设计总是和生物化学及药物作用的生化解释紧密联系的, 所以称为药物化学更为恰当。到了四十年代以后, 随着不少药物化学方面的教科书、参考书、期刊、论文集和年鉴的出版, 药物化学这一名称就得到了进一步的确认。医学化学 (Medical Chemistry) 是指分析和诊断的化学过程。它与药物化学在名称概念上所发生的混淆, 已在历次举行的欧洲国家或国际药物化学会议上予以澄清。

本书表达的总目标正是化学家们逐渐发现和努力开发药物

全过程的使命，其实质就是促进化学家和生物学家之间的紧密合作。然而，对生物活性物质的化学鉴别、特性的描绘以及制备——尤其是最后决定如何改变它们的结构，以期产生较大的效用，并扩大活性和毒性间的差距——则有待于化学家们本身的努力了。

医学发展史说明，药物的发现要归功于实验科学家和临床药理学家。当代医学杂志和消息报导对此亦持有同见。药理学家在试验原来药物并发现与已知药效不同的新活性时，其实就是他开辟了该药的又一临床用途（即老药新用）。用一种新物质进行特定的生物试验时，大家认为提出和制备这一物质的化学家必须具备敏锐的思维和熟练的技能；因此，在药物研究中摒弃繁琐步骤，采用简单有效的各种化学或物理方法是有助于最终获得成功的。

对药物化学的发展，甚至可以追根溯源到古代和中世纪。那时，发现药物和发展药物的创造力和方法学，完全不象现代药物化学那样，而是把药物作用机理神秘化了。当时的天然植物药及其提取物，现时则把它们列入生药学的范畴。

在中世纪末叶，一些炼丹家对应用天然物和无机的报导，这确是药理学和毒理学的雏形，但它从未涉及到化学。如果认为瑞士的炼丹家巴拉谢苏斯(1493—1541)或者荷兰人赫尔蒙特(十六世纪)是生物化学的鼻祖，并从而试图推论他们是研究药物作用的先驱者，那未免是想入非非了。因为这些炼丹家只有少量的化学操作，而且他们大部分只使用无机元素砷(As)、金(Au)、铅(Sb)和一些无机物。不过，人们还是认为他们初步架起了通往现代科学的桥梁。

1. 与药理学的关系

德国吉森大学药理学家布克海姆在 1876 年写道：“药理学

的任务是确定天然药物的活性物质,发现其起作用的化学成分,并合成制备更有效的药物。”这个定义,现在确已应用于药物化学中了。布克海姆还进一步阐述了有关药理学内容的论点:“研究药物在生物体内的变化,并探索可能影响这种变化的病理状况。”这要从两个方面来讲:一、实验生物学家对研究所用的新化合物,只凭经验或实际爱好来选用,谈不上合成或改进它们的结构;二、如果没有一系列试验用的化合物,他们也不能证实为已知疾病设计的试验方法是否正确。

在治疗学诞生的数十年内,化学思想进程也在缓慢发展。这些思想的核心就是药物化学的二个先决条件:一是发现母体化合物(或称先导化合物),并使它进入药物研究的特定领域。二是强调合理的分子的修饰和改造方法,避免只凭经验盲目选择待试化合物的方法,而使凭经验选择方法在某些科学家的头脑里只占次要地位。在上述两个方面的研究中,还要应用有机化学和物理化学的现代理论来解决医药问题,才可取得较大的进展。生物学全以化学为基础,这是无疑的,不过在很多场合还找不到成功的阶梯——从基础的生化代谢作用直到对大分子生物因素在结构上进行的解释。

过去,药物科学取得的全部成果是靠经验。举个例子来说吧,人们在有系统地阅读碘能治疗甲状腺肿大的进展情况时,知道碘最初并不用于甲状腺疾病,而只是作为局部抗菌剂(或防腐剂)来使用。这是碘从1839年以来总是如此的用法。后来,只是根据偶然的临床观察结果,才发现体内的痕量元素碘能治疗甲状腺肿大。至于象钼^[2]那样的其他痕量元素还未发现它们所处的生化环境,只知道有抗胰岛素作用。

2. 天然产品的作用

在进入文明世界以前的整个时期,医护人员和部落医生的

行医治病，其方法许多是不能视为药理学或冠以其他生物医学的美称。因为，事实上他们经常发生误诊，民间流传的许多药物亦与实际疗效关系不大，不过他们提供了天然产品的重要来源。在以后几个世纪中，这些天然产品不断地被提取、纯化和鉴定，迄今仍作为各种药物的宝贵源泉。天然产品大多来自哺乳类生物体中发现的那些代谢物，因此哺乳动物生物受点识别天然物，要比识别非天然的、完全无关的化合物更容易。此外，它们的结构常是新型的，或是意想不到的，这就易于摆脱经常想到的那些化合物类型。即使这样，天然产品化学在其全盛时期也只能算是有机化学，而不能认为是以生物活性为研究目的的药物化学。

人们要有个坚定的目标：把动植物中的天然产品视为人类和其他动物用的治疗剂的来源。天然产品的大多数相当于生物合成中的中间体或最终产物。它们通常贮于生物体基础代谢作用最少的组织中。有些天然产品对动物是有毒的，如：双香豆素。它可使牛得病——草木犀属干草病。又如：梭鱼毒素。人们品尝梭鱼会发生中毒。同样，几个世纪以前就已知道麦角菌(素)的毒性作用。它会引药反应流产，会导致精神病发作。尽管有些毒素已成为治疗剂，但事先必须经过多次化学处理，使之纯化，并在服用时必须十分谨慎地注意剂量，方才用于临床。

有些天然植物产品作为驱虫剂来使用，是因为至少搞清了某种生物遗传学的关系。有些昆虫能利用猪尿豆、千里光或泽兰生物碱中的四氢吡咯，进行生物合成，形成一种化学物质——信息素——6,7-二氢-1-甲酰-吡咯啉^[9]。当昆虫咀嚼番茄和土豆时，这些植物通过一种假定的植物创伤激素——称为蛋白酶抑制剂诱发因子，产生蛋白酶抑制剂。这种蛋白酶抑制剂越积越多，会影响昆虫的消化吸收过程。比如，导源于野番茄的十三烷酮-(2)就能抑制烟草角虫的进食。对抗昆虫的其他保护