

周伟澄 主编

高等药物化学选论



Chemical Industry Press



化学工业出版社
医学图书出版中心

高等药物化学选论

周伟澄 主编



化学工业出版社
医学图书出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

高等药物化学选论/周伟澄主编. —北京: 化学工业出版社, 2006.1
ISBN 7-5025-8178-2

I. 高… II. 周… III. 药物化学 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 002788 号

高等药物化学选论

周伟澄 主编

责任编辑: 张文虎

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 顾淑云

封面设计: 王湘燕

*

化学工业出版社 出版发行
医学图书出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷
三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 35¼ 字数 885 千字

2006 年 4 月第 1 版 2006 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8178-2

定 价: 69.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《高等药物化学选论》编写组

主 编：周伟澄 研究员

副主编：俞 雄 研究员

主 审：张秀平 研究员

编写者：(以姓氏笔画为序)

尤启冬 教授 (中国药科大学)

朱宝泉 研究员 (上海医药工业研究院)

肖旭华 研究员 (上海医药工业研究院)

岑均达 研究员 (上海医药工业研究院)

沈舜义 研究员 (上海医药工业研究院)

张庆文 研究员 (上海医药工业研究院)

张秀平 研究员 (上海医药工业研究院)

张福利 研究员 (上海医药工业研究院)

陈亚东 讲师 (中国药科大学)

陈秀华 研究员 (上海医药工业研究院)

林克江 讲师 (中国药科大学)

周四元 副教授 (第四军医大学)

周后元 工程院院士 (上海医药工业研究院)

周伟澄 研究员 (上海医药工业研究院)

单晓燕 副研究员 (上海医药工业研究院)

钟静芬 研究员 (上海医药工业研究院)

俞 雄 研究员 (上海医药工业研究院)

贺宝元 副研究员 (上海医药工业研究院)

袁哲东 副研究员 (上海医药工业研究院)

郭晔堃 助理研究员 (上海医药工业研究院)

梅其炳 教授 (第四军医大学)

黄 伟 助理研究员 (上海医药工业研究院)

傅 毅 副研究员 (上海医药工业研究院)

蔡正艳 博士 (上海医药工业研究院)

审稿者：(以姓氏笔画为序)

马维勇 研究员 (上海医药工业研究院)

王其灼 研究员 (上海医药工业研究院)

时惠麟 研究员 (上海医药工业研究院)

张秀平 研究员 (上海医药工业研究院)

周后元 工程院院士 (上海医药工业研究院)

周伟澄 研究员 (上海医药工业研究院)

谢美华 研究员 (上海医药工业研究院)

前 言

《高等药物化学选论》是为药物化学专业硕士研究生所设的一门专业课，本书由中国工程院院士周后元教授以及上海医药工业研究院长期在一线从事药物研究的资深研究员根据多年的科研和教学经验选题编写，初稿已在上海交通大学药学院为药物化学专业硕士研究生试用了5年，逐年根据国内外有关的研究进展进行更新，现又参考本专业代表性著作“Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery”新版本（2003年第6版）予以补充修正。

本书分为总论和各论，总论介绍当前药物发现和开发的前沿领域如药物设计、药物代谢和生物技术等，并使教材联系生产实际，选编了制药合成工艺和药品专利法；各论根据药效学分为化学治疗药物（包括抗菌、抗病毒和抗肿瘤药物等）、心血管系统药物、神经系统药物、呼吸和消化系统药物及内分泌系统药物五部分，重点介绍各类药物的发展简史、构效关系、作用特点和化学合成等，并以具体实例叙述新药发现的过程，同时注意追踪国际上各领域的发展趋势。

本书主要作为药物化学专业硕士研究生的教学用书，也可作为高年级本科生的教学参考书、博士研究生及从事新药研发的科研人员的参考资料。

本书的完稿，是20多位编写者把多年科研实践的心得体会总结成文的结晶。特别感谢周后元院士撰写了本书的第三章，还审阅了有关章节；王其灼先生也为全书的组稿和编辑提出了宝贵意见。

药物化学学科与有关学科互相渗透，且不断在迅速发展，限于编者的水平，书中疏漏之处在所难免，敬请各位教师、科研人员和同学不吝赐教，以便修正。

周伟澄 俞 雄 张秀平

2005年7月

目 录

第一章 绪论	1	二、专利合作条约	41
第一节 新药的发现	1	三、欧洲专利公约	41
一、从天然产物中发现新药	1	第七节 专利策略	42
二、从化工产品或现有药物中发现新药	5	一、在研项目何时申请专利	42
三、新药设计	5	二、交叉许可	42
第二节 新药的开发	6	三、强制许可	42
一、临床前研究	6	四、药物的用途与疾病的诊断和治疗方法	43
二、临床研究	8	五、仿制专利药的注册	43
三、新药注册	8	六、专利文献的合理利用	43
第二章 计算机辅助药物设计	10	参考文献	43
第一节 概述	10	第五章 药物化学结构与代谢	44
第二节 间接的药物设计	11	第一节 概述	44
一、二维定量构效关系	11	第二节 药物代谢酶	44
二、三维定量构效关系 (3D-QSAR)	16	一、细胞色素 P450	44
第三节 直接的药物设计	20	二、非微粒体酶系统	45
一、分子的三维结构数据库	20	三、药物在机体的代谢部位	46
二、直接药物设计方法	21	第三节 药物代谢反应的类型	46
第四节 展望	28	第四节 第 I 相生物转化	47
参考文献	28	一、氧化反应	47
第三章 药物合成工艺	31	二、还原反应	53
第一节 保留原路线的工艺改进	31	三、水解反应	54
一、糖精的合成	31	第五节 第 II 相生物转化	55
二、氯喹的合成	32	一、葡萄糖醛酸结合	55
三、卡托普利的合成	32	二、硫酸结合	56
第二节 重新设计合成路线	33	三、甘氨酸结合	57
一、依托泊苷的合成	33	四、谷胱甘肽结合	58
二、依那普利的合成	34	五、乙酰化	58
三、氟西汀的合成	34	六、甲基结合	59
四、氯苯那敏的合成	35	第六节 手性药物代谢	60
五、维生素 B ₆ 的合成	35	一、底物立体选择性	60
六、2-氨基-5-氯二苯甲酮的合成	36	二、产物立体选择性	61
七、亚硝脲类抗肿瘤药的合成	37	三、底物-产物立体选择性	62
参考文献	38	四、手性转化	62
第四章 药物研发有关的专利及其法律	39	第七节 黄酮类药物的代谢	63
第一节 概述	39	第八节 药物代谢与新药设计	65
第二节 专利保护的對象和条件	39	一、通过药物代谢控制药效学及毒性	65
第三节 专利保护的限製	40	二、基于药物代谢的靶向药物设计	66
第四节 中华人民共和国专利法	40	参考文献	68
第五节 专利的申请和授权程序	41	第六章 生物技术在新药发现中的应用	71
第六节 有关的国际协议	41	第一节 药物筛选模型改进、高通量筛选	
一、保护工业产权的巴黎公约	41		

与虚拟筛选	71	第二节 唑类抗真菌药物	156
第二节 从微生物、海洋中发现新药	72	一、作用机制	158
第三节 组合生物合成与表面展现技术	73	二、构效关系	158
第四节 生物芯片技术	74	三、代表性药物	160
第五节 微生物基因组	75	第三节 脂肽类抗真菌药物	163
第六节 生物手性合成技术	76	一、作用机制	163
参考文献	78	二、结构改造	163
第七章 合成抗菌药物	79	三、代表性药物	164
第一节 磺胺类药物	79	第四节 其他抗真菌药物	165
第二节 氟喹诺酮类药物	80	一、多烯类抗生素	165
一、构效关系	83	二、烯丙胺类	166
二、作用机制	87	参考文献	167
三、作用特点	87	第十章 抗病毒药物	168
四、代表性药物	87	第一节 抗疱疹病毒药物	169
第三节 噻唑烷酮类药物	91	一、核苷类	169
一、吗啉噻酮	92	二、非核苷类	178
二、构效关系	93	第二节 抗人免疫缺陷病毒药	180
第四节 小结	95	一、核苷类逆转录酶抑制剂	180
参考文献	95	二、非核苷类逆转录酶抑制剂	183
第八章 抗生素	98	三、蛋白酶抑制剂	188
第一节 β -内酰胺类抗生素	99	四、整合酶抑制剂	193
一、青霉素类	101	五、融合抑制剂	193
二、头孢菌素类	103	第三节 抗肝炎病毒药	195
三、单环 β -内酰胺类	113	一、干扰素	196
四、青霉烯和碳青霉烯类	116	二、核苷类药物	197
五、 β -内酰胺酶抑制剂	127	三、非核苷类药物	200
第二节 四环素类抗生素	131	第四节 抗流感病毒药	200
一、基本结构与构效关系	131	一、 M_2 蛋白抑制剂	201
二、作用机制及耐药性	134	二、神经氨酸酶抑制剂	202
三、化学合成	135	三、其他	204
第三节 氨基糖苷类抗生素	135	参考文献	205
一、作用机制	136	第十一章 抗肿瘤药物	209
二、耐药机制	136	第一节 以 DNA 为靶点的合成抗肿瘤	
三、不良反应	137	药物	209
四、药物相互作用	138	一、烷化剂	209
五、代表性药物	138	二、抗代谢药物	216
第四节 大环内酯类抗生素	141	三、DNA 拓扑异构酶抑制剂	220
一、第二代大环内酯类抗生素	142	第二节 源自天然产物的抗肿瘤药物	223
二、研究进展	146	一、直接作用于 DNA 的药物	224
三、大环内酯类抗菌作用机制	149	二、抑制 DNA 形成过程所需酶的药物	229
四、耐药性	149	三、干扰微管蛋白聚合/解聚	238
五、代表性药物	150	第三节 合成的抗血管生成药物	242
第五节 结语	152	一、基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂	243
参考文献	153	二、生长因子受体功能抑制剂	243
第九章 抗真菌药物	155	三、内皮细胞迁移抑制剂	245
第一节 抗真菌药物作用机制	155	四、内皮细胞的细胞骨架分裂剂	245
一、作用于真菌细胞膜上的麦角甾醇	155		
二、作用于真菌的细胞壁	155		

参考文献	246	一、发展概况	309
第十二章 抗寄生虫药物	249	二、作用机制	311
第一节 抗疟药	249	三、构效关系	311
一、概述	249	四、药物代谢	312
二、奎宁及其衍生物	252	五、不良反应	313
三、抗叶酸剂	259	六、代表性药物	313
四、青蒿素及其衍生物	261	第三节 纤维酸衍生物	316
五、其他药物	265	一、概述	316
第二节 其他抗原虫药物	266	二、药物代谢	317
一、抗锥虫药	266	三、作用机制	317
二、抗利什曼原虫药物	267	第四节 其他降血脂药物	318
三、抗阿米巴和滴虫药	267	一、胆固醇吸收抑制剂：依替米贝	318
四、抗机会性原虫药	268	二、胆酸螯合剂	321
第三节 抗蠕虫药	269	三、烟酸	321
一、抗吸虫药	269	四、乙酰胆固醇乙酰转移酶（ACAT） 抑制剂	321
二、抗肠线虫药	271	五、微粒体甘油三酯转移蛋白（MTP） 抑制剂	321
参考文献	273	六、胆固醇酯转移蛋白（CETP）抑制剂	322
第十三章 抗高血压药物	275	七、多烯脂肪酸类	322
第一节 交感神经抑制药	276	参考文献	322
一、中枢降压药	276	第十五章 强心药	324
二、神经节阻断药	276	第一节 强心苷类	324
三、交感神经末梢抑制药	276	第二节 非苷类正性肌力作用药	325
第二节 肾上腺素受体阻滞剂	277	一、 β_1 受体激动剂	325
一、 α_1 受体阻滞剂	277	二、磷酸二酯酶抑制剂	326
二、 β 受体阻滞剂	278	三、钙增敏剂	327
第三节 钙离子通道拮抗剂	285	第三节 其他药物	327
一、二氢吡啶类	285	参考文献	328
二、芳烷基胺类	289	第十六章 抗心绞痛药物	329
三、苯并硫氮杂卓类	290	第一节 硝酸酯及亚硝酸酯类	329
四、钙拮抗剂药理作用	291	第二节 其他药物	330
第四节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 降压药	292	参考文献	331
一、血管紧张素转化酶抑制剂	292	第十七章 抗心律失常药物	332
二、血管紧张素 II 受体拮抗剂	298	第一节 I 类抗心律失常药	333
三、选择性醛固酮受体拮抗剂	302	一、I a 类抗心律失常药	333
第五节 其他抗高血压药	302	二、I b 类抗心律失常药	333
一、血管扩张药	302	三、I c 类抗心律失常药	334
二、利尿药	303	第二节 III 类抗心律失常药	335
三、内皮素受体拮抗剂及内皮素转化酶 抑制剂	303	一、概述	335
参考文献	304	二、代表性药物	335
第十四章 降血脂药物	306	第三节 II 类和 IV 类抗心律失常药	337
第一节 概述	306	第四节 展望	338
一、原理和定义	306	参考文献	339
二、胆固醇的生物合成	308	第十八章 利尿药	340
三、高脂血症的治疗方法和降血脂药物 的分类	309	第一节 高效利尿药	340
第二节 HMG CoA 还原酶抑制剂	309		

一、磺酰胺类	341	三、5-羟色胺和去甲肾上腺素能再摄取 抑制剂	393
二、苯氧乙酸类	342	四、选择性去甲肾上腺素能再摄取 抑制剂	395
第二节 中效利尿药	342	五、神经递质再摄取抑制剂的作用机制	395
一、噻嗪类利尿药	343	第二节 其他抗抑郁药	396
二、其他磺酰胺衍生物	345	一、去甲肾上腺素能和特异的 5-羟色胺 能抗抑郁药	396
第三节 低效利尿药及其他	345	二、单胺氧化酶抑制剂	397
一、碳酸酐酶抑制剂	345	三、5-羟色胺能抗抑郁药	398
二、保钾利尿药	346	四、其他	398
三、其他药物	348	第三节 新型抗抑郁药的研究进展	398
参考文献	349	一、作用于神经肽系统的药物	398
第十九章 抗血栓药与止血药	351	二、三重再摄取抑制剂	400
第一节 概述	351	三、褪黑激素激动剂	401
第二节 抗血栓药	351	四、谷氨酸受体拮抗剂	401
一、抗凝血药	351	参考文献	402
二、抗血小板药	354	第二十三章 抗精神病药	404
三、溶栓药	357	第一节 经典抗精神病药	404
第三节 止血药	357	一、吩噻嗪类	404
参考文献	358	二、丁酰苯类	404
第二十章 非甾体抗炎药	359	三、苯甲酰胺类	405
第一节 非甾体抗炎药的作用机制	359	四、其他类	405
一、花生四烯酸的代谢	359	五、不良反应	405
二、非甾体抗炎药的作用机制	360	第二节 非经典抗精神病药	406
第二节 传统的非甾体抗炎药	361	一、概述	406
一、水杨酸类	361	二、非经典抗精神病药的作用机理	407
二、吡唑酮类	363	三、代表性药物	407
三、芳基烷酸类	364	四、其他药物	412
四、邻氨基苯甲酸类（灭酸类）	367	第三节 寻找新型抗精神病药的研究方向	413
五、1,2-苯并噻嗪类（昔康类，Oxicams）	368	一、作用于 5-羟色胺/多巴胺系统的新型 抗精神病药	413
第三节 选择性环氧合酶-2 抑制剂	369	二、作用于神经肽系统的新型抗精神病药	414
参考文献	372	参考文献	415
第二十一章 镇静催眠药和抗焦虑药	373	第二十四章 抗帕金森病药物	417
第一节 镇静催眠药	373	第一节 拟多巴胺药	417
一、发展历程	373	第二节 多巴胺 D 受体激动剂	418
二、作用机制	373	一、概述	418
三、代表性药物	374	二、代表性药物	419
四、研究进展	379	三、研究中的多巴胺 D ₁ 受体激动剂	420
第二节 抗焦虑药	380	第三节 多巴胺加强剂	421
一、发展历程	380	一、单胺氧化酶抑制剂（MAOI）	422
二、苯二氮䓬类	381	二、COMT 抑制剂	422
三、5-羟色胺能抗焦虑药	381	第四节 其他药物	422
四、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	383	一、抗胆碱药	422
五、研究进展	384		
参考文献	386		
第二十二章 抗抑郁药	388		
第一节 神经递质再摄取抑制剂	388		
一、三环类抗抑郁药	388		
二、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	389		

二、腺苷受体拮抗剂	423
三、谷氨酸受体拮抗剂	423
四、5-羟色胺激动剂	424
参考文献	424
第二十五章 抗阿尔茨海默病药物	426
第一节 乙酰胆碱酯酶抑制剂	426
一、概述	426
二、代表性药物	426
第二节 其他药物	429
一、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 抑制剂 (他汀类药物)	429
二、 β -淀粉样蛋白 (A β) 生成抑制剂	429
参考文献	429
第二十六章 呼吸系统药物	431
第一节 平喘药	431
一、 β_2 -肾上腺受体激动剂	431
二、M 胆碱受体拮抗剂 (抗胆碱能药物)	438
三、磷酸二酯酶-4 抑制剂	442
四、肾上腺皮质激素 (糖皮质激素)	446
五、抗组胺药	450
六、抗白三烯药物	456
七、其他炎症介质拮抗剂	458
第二节 镇咳药	461
一、中枢性镇咳药	461
二、末梢性镇咳药	462
第三节 祛痰药	463
一、恶性性祛痰药	463
二、黏液溶解剂	463
三、黏液调节剂	464
参考文献	465
第二十七章 抗溃疡药物	468
第一节 H_2 受体拮抗剂	469
一、构效关系	470
二、代表性药物	472
第二节 质子泵抑制剂	474
一、不可逆质子泵抑制剂	474
二、可逆质子泵抑制剂	477

三、代表性药物	478
参考文献	479
第二十八章 抗糖尿病药物	481
第一节 胰岛素及其类似物	481
一、作用机制	481
二、构效关系	482
第二节 促胰岛素分泌药物	483
一、作用机制	483
二、构效关系	483
三、代表性药物	486
第三节 胰岛素增敏剂	488
一、双胍类	489
二、噻唑烷二酮类	489
第四节 α -葡萄糖苷酶抑制剂	492
一、作用机制	492
二、构效关系	492
三、代表性药物	492
参考文献	493
第二十九章 抗骨质疏松药物	495
第一节 激素及相关药物	495
一、雌激素及其类似物	496
二、钙代谢调节激素	501
三、雄激素和蛋白同化激素	506
第二节 双膦酸类药物	507
一、构效关系	508
二、骨靶向双膦酸类药物	509
三、作用机制	511
四、代表性药物	511
第三节 其他药物	513
一、氟化物	513
二、锶、镉化合物	514
三、他汀类药物	515
四、组织蛋白酶 K、L 抑制剂	515
五、维生素 K_2	516
六、生长因子	517
参考文献	517
中文索引	520
英文索引	537

第一章 绪 论

药物 (drug, medicine) 是对疾病具有预防、治疗或诊断作用, 或可调节机体生理功能的物质。我国的新药注册管理办法, 按药物的来源, 分为中药和天然药物、化学药品、生物制品三大类。药物化学 (medicinal chemistry, 简写为 medchem; 早期也称 pharmaceutical chemistry, 简写为 pharmacochem) 研究的主要对象是化学药品。按国际纯化学和应用化学联合会 (IUPAC) 的定义, 药物化学是一化学学科, 也涉及到生物学、医学和制药科学。它主要研究生物活性物质的发现、设计、确证和制备, 并在分子水平上研究其代谢和作用机理, 建立结构与活性的关系 (简称构效关系, structure-activity relationship, SAR)。

经典的药物化学研究的主要是药物的化学结构与其理化性质的关系 (药物的理化性质是药物分析化学和药剂学研究的重要参考资料), 药物的化学结构与其药理活性的关系以及药物的合成方法。由于学科的发展, 药物分析化学、药用植物化学、药物合成反应和制药工艺学都已经发展成独立的学科。现代药物化学更偏重于新药发现, 包括药物发现的历史、新药发现的方法、新药的研究与开发历程, 以及各类药物的结构与各种生物活性的关系, 包括构效关系、结构与毒性的关系 (简称构毒关系, structure-toxicity relationship)、结构与理化性质乃至与药代动力学的关系等, 如国际上影响力较大的药物化学参考书 “Burger’s Medicinal Chemistry” 在 1995 年的第 5 版和 2003 年的第 6 版都改名为 “Burger’s Medicinal Chemistry & Drug Discovery”。

新药的研究与开发是药物化学的主要任务。新药的研究与开发过程可分为两个阶段: 研究阶段和开发阶段。新药的研究阶段也称新药的发现, 这一阶段主要是为了发现可能成为药物的化合物, 也称新化合物实体 (new chemical entities, NCE)。新药的开发则是在得到 NCE 后, 通过一系列研究与评价使其成为上市新药。

第一节 新药的发现

新药研究与开发的第一关键是新药发现, 在确定了所针对的疾病类型或药物作用的受体 (receptor)、酶 (enzyme) 或靶点 (target) 后, 通过广筛或药物设计 (drug design) 的方法, 获得具有进一步研究价值的先导化合物 (lead compound), 并对先导物进行结构优化, 使之成为可能开发成药物的 NCE。随着科学的发展, 新药发现大致可分为从天然产物中发现新药、从化工产品中发现新药和新药设计三个方面。

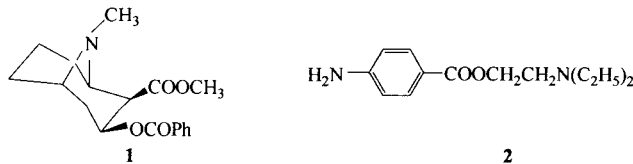
一、从天然产物中发现新药

(一) 从植物中发现新药

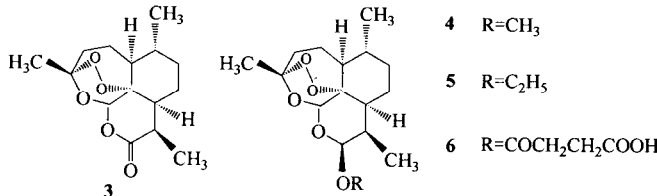
人类使用的药物始于天然物质, “神农尝百草” 反映了祖先对植物药的研究与应用, 《神农本草经》和《本草纲目》是我国古代药物学的经典著作, 在新药研究技术日新月异的今天, 仍不失其光彩。

从植物中提取得到有效成分, 经结构鉴定后, 以其为先导物, 经结构改造, 如结构简化等, 并进行构效关系分析, 以得到高效低毒的新药。如从古柯 (*Erythroxylon coca*) 中提取得到可卡因 (Cocaine, 1), 它有麻醉和成瘾的作用, 而且水溶性差, 经进一步的结构改造,

得到普鲁卡因（Procaine, **2**）等局部麻醉药，不仅简化了结构，而且没有成瘾性，其盐酸盐可溶于水，这已成为药物化学的经典之作。



我国科学家于 20 世纪 70 年代从菊科植物黄花蒿（*Artemisia annua*）中提取到抗疟有效成分青蒿素（Artemisinin, **3**），其结构为带有过氧环的倍半萜内酯，有十分优良的抗疟作用，包括对耐氯喹的恶性疟原虫（*Plasmodium faciparum*）有效。由于水溶性小、口服生物利用度低、治疗复发率高等缺点，使青蒿素的应用受到限制。这一发现引起国内外的高度重视，以青蒿素为先导，合成了大量衍生物，其中蒿甲醚（Artemether, **4**）、蒿乙醚（Artether, **5**）和青蒿琥酯（Artesunat, **6**）已在国内外上市，它们对疟原虫的作用都优于青蒿素，蒿甲醚和蒿乙醚的脂溶性好，青蒿琥酯由于结构中带有羧基，形成钠盐后溶于水，可制成注射剂。



紫杉醇（Taxol, **7**）最先是从小叶红豆杉（*Taxus brevifolia*）的树皮中提取得到的一个具有紫杉烯环的二萜类化合物，主要用于治疗卵巢癌、乳腺癌及非小细胞肺癌。有两个问题限制其使用：①紫杉醇在数种红豆杉属植物中的含量很低（<0.02%），而且植物生长缓慢，树皮剥去后不能再生，因而来源受到限制；②紫杉醇的水溶性（0.03mg/ml）很差，难以制成合适的制剂。后来，在浆果紫杉（*Taxus baccata*）的新鲜叶子中提取得到紫杉醇前体 10-去乙酰浆果赤霉素Ⅲ（10-deacetyl baccatin, **8**，含量约 0.1%），以它为原料进行半合成得到多西紫杉（Taxotere, **9**），其水溶性比紫杉醇好，活性优于紫杉醇。

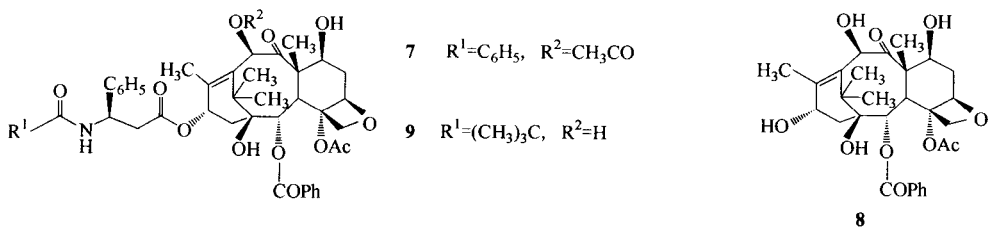


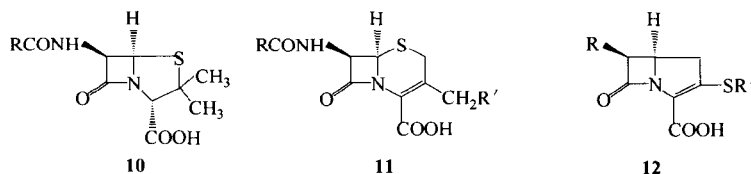
表 1-1 列出了从植物中发现新药的几个代表性例子。

表 1-1 从植物中发现的新药

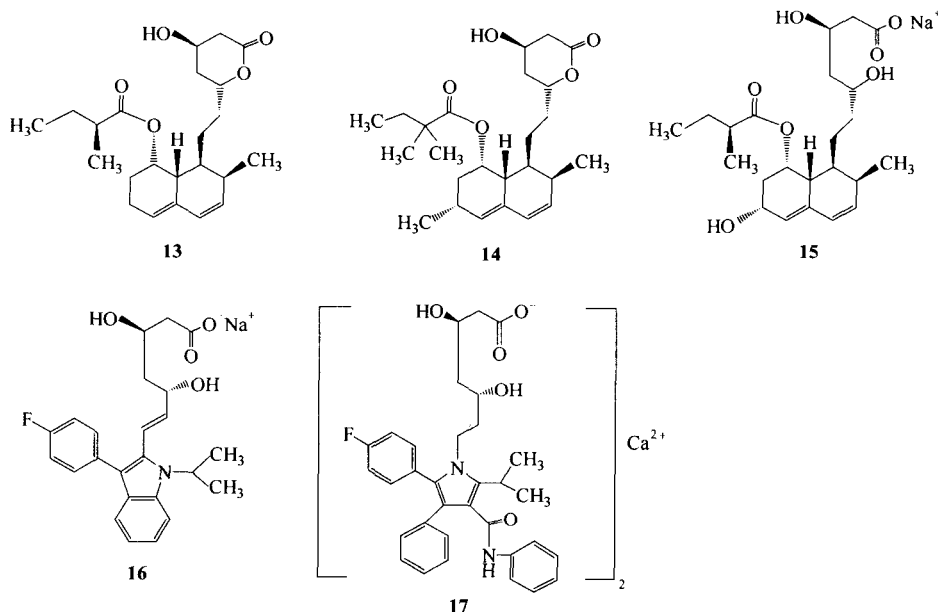
植 物	药理作用	天然有效成分或先导物	结构改造产物
古柯(<i>Erythroxylon coca</i>)	局部麻醉	可卡因(Cocaine)	普鲁卡因(Procaine)等
颠茄(<i>Atropa belladonna</i>)	解痉等	阿托品(Atropine)	溴甲阿托品(Atropine Methobromide)等
罂粟(<i>Papaver somniferum</i>)	镇痛	吗啡(Morphine)	哌替啶(Pethidine)等
金鸡纳(<i>Cinchona succirubra</i>)	抗疟	奎宁(Quinine)	氯喹(Chloroquine), 伯氨喹(Primaquine)等
青蒿(<i>Artemisia annua</i>)	抗疟	青蒿素(Artemisinin)	蒿甲醚(Artemether), 青蒿琥酯(Artesunat)等
鬼臼(<i>Podophyllum emodi</i>)	抗肿瘤	鬼臼毒素(Podo-phyllotoxin)	依托泊苷(Etoposide)
红豆杉(<i>Taxus brevifolia</i>)	抗肿瘤	紫杉醇(Taxol)	多西紫杉(Taxotere)

(二) 从微生物中发现新药

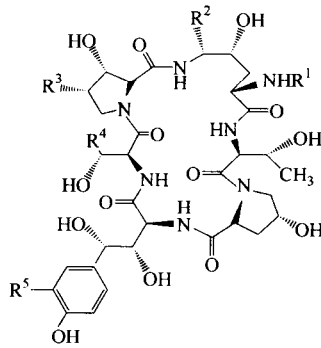
1928 年英国科学家 Fleming 在一次偶然的实验中, 发现了青霉素 (Penicillin)。从 1941 年, 青霉素 G 广泛用于临床, 1945 年 Brotzu 发现了头孢菌素 (Cephalosporin), 青霉素和头孢菌素都具有 β -内酰胺的基本结构。由于它们性质不稳定、对少数患者有过敏反应、长期使用易产生耐药性等缺点, 引发了半合成 β -内酰胺类抗生素的研究高潮。经过几十年的研究, 青霉素类 (10) 和头孢菌素类 (11) β -内酰胺已有几十个药品上市, 它们在抗菌药物市场中占主导地位。1976 年从卡特利链霉菌 (*Streptomyces cattleya*) 的发酵液中得到广谱高活性的硫霉素 (Thienamycin), 青霉素结构中的噻唑烷环的硫原子被碳取代, 且环内有一双键, 环外有含硫取代基, 进一步地结构改造诞生了碳青霉烯类 (Carbapenem, 12) β -内酰胺, 它抗菌谱广, 对绝大多数革兰阳性菌和革兰阴性菌、需氧菌和厌氧菌均有良好的作用, 是最近很引人注目的研究方向。



目前位于世界畅销药物排行榜首位的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶抑制剂最初是从霉菌培养液中发现的。它们都具有二羟基戊酸或内酯的结构。1976 年日本 Sankyo 公司从青霉菌 (*Penicillium citricum*) 培养液中得到美伐他汀 (Mevastatin, 13), 发现它对内源性胆固醇合成的限速酶 HMG CoA 还原酶有抑制作用, 可降低狗和猕猴的血浆胆固醇水平。对美伐他汀进行结构修饰, 得到了半合成药物辛伐他汀 (Simvastatin, 14)。1989 年 Sankyo 公司又从自营诺卡菌 (*Nocardia autotrophica*) 中分离到亲水性的普伐他汀钠 (Pravastatin Sodium, 15)。构效关系研究发现了氟伐他汀钠 (Fluvastatin Sodium, 16), 它是第一个上市的全合成 HMG CoA 还原酶抑制剂, 之后, 新的活性强的全合成化合物不断涌现。阿托伐他汀钙 (Atorvastatin Calcium, 17) 在 2003 年和 2004 年的年销售额均突破 100 亿美元。



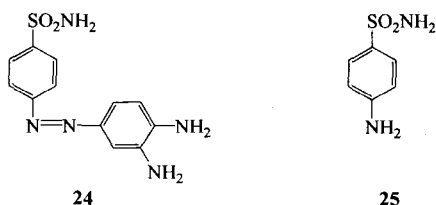
20 世纪 70 年代, 人们由真菌 *Aspergillus nidulans* 发酵液中获得第一个天然脂肽类化合物棘白菌素 B (Echinocandin B, **18**), 研究发现它能非竞争性的抑制 β -1,3-D-葡聚糖合成酶, 有一定抗真菌活性, 但由于存在毒性, 尤其是溶血性, 而未用于临床。其后人们又从 *Zalerion arboricola* 的发酵液中获得了棘白菌素 B 的类似物——肺念菌素 B₀ (Pneumocandins B₀, **19**), 它具有较好的抗真菌活性, 与棘白菌素 B 相比, 无溶血性, 但与棘白菌素 B 一样水溶性差。随后发现的 Mulundocandin (**20**) 与肺念菌素 B₀ 性质相近。后来又从 *Coleophoma empredi* 的培养液中分离得到另一棘白菌素 B 类似物——FR901379 (**21**), 它虽有溶血性, 但磺酸钠结构使其水溶性大大高于其他环肽类天然产物。虽然这些天然产物在毒副作用、抗菌谱和水溶性上各有不足, 但也给人们很多启发, 成为进一步进行结构改造的很好的先导化合物。为了提高棘白菌素类化合物的抗真菌活性, 减少溶血性等毒副作用, 并改善其水溶性, 科研工作者们在结构改造方面做了大量工作, 现已有卡泊芬净 (Caspofungin, **22**) 和米卡芬净 (Micafungin, **23**) 正式上市, 对白色念珠菌和曲霉菌感染患者的疗效优于唑类抗真菌药物。



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
18		OH	CH ₃	CH ₃	H
19		OH	H	CH ₂ CONH ₂	H
20		OH	CH ₃	H	H
21		OH	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	OSO ₃ Na
22		NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	H	NH ₂ CH ₂ CH ₂	H
23		OH	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	H

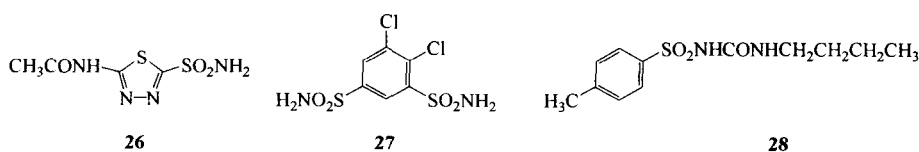
二、从化工产品或现有药物中发现新药

20 世纪 30 年代, 染料等精细化工发展迅速, 并向制药工业渗透。德国科学家 Domagk 发现红色染料百浪多息 (Prontosil, **24**) 可治愈小鼠的细菌感染, 但在体外试验中对细菌无效, 深入研究发现百浪多息是由于在体内受肝脏酶的代谢, 生成磺胺 (Sulfonamide, **25**) 而奏效, 从而开辟了化学治疗 (Chemotherapy) 的新纪元, Domagk 因此获得诺贝尔奖。进一步结构改造导致 20 多个磺胺药上市, 它们不仅为人类提供了第一类全合成抗细菌感染药物, 而且其发展史奠定了化学治疗的理论基础, 对其他化疗药物乃至整个药物化学的发展都具有指导作用。其作用机制基于抗叶酸代谢, 磺胺的化学结构类似于对氨基苯甲酸 (PABA), 后者是细菌合成叶酸的前体之一, 磺胺作为 PABA 的拮抗物, 是细菌的二氢叶酸合成酶抑制剂。抗代谢学说业已用于其他药物的作用机制研究。

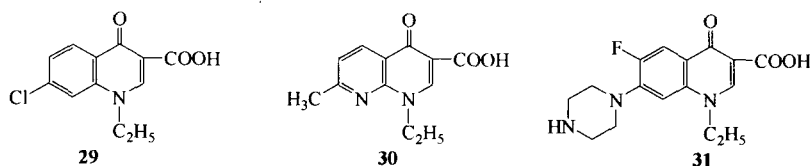


在磺胺药物的临床应用中, 由于其不良反应导致两类药物的发现。某些服用磺胺药的患者, 尿中 Na^+ 、 K^+ 和 pH 都高于正常值, 有中度利尿作用, 究其原因这是由于肾脏内碳酸酐酶受到抑制的结果, 引起 Na^+ 、 HCO_3^- 和水的排出。通过对磺胺类化合物利尿作用的研究, 发现磺酰胺类碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺 (Acetazolamide, **26**) 和双氯非那胺 (Dichlorophenamide, **27**), 它们不仅可作为利尿药, 也可用于控制眼内压以治疗青光眼。

临床还发现, 服用磺胺药的患者有不同程度的低血糖症, 动物实验证明是通过促进胰岛释放胰岛素而产生这种不良反应的。通过深入的研究, 发现口服磺酰脲类降糖药如甲苯磺丁脲 (Tolbutamide, **28**) 等。



在抗疟药氯喹 (Chloroquine) 的合成工艺研究中, 分离到副产物 **29**, 经广筛发现有一定的抗菌活性, 虽然其活性尚不足以开发成抗菌药, 但人们并没有放弃, 深入的研究促使第一代喹诺酮抗菌药萘啶酸 (Nalidixic Acid, **30**) 的问世, 配合合理的药物设计等现代方法的结构改造, 又产生了如诺氟沙星 (Norfloxacin, **31**) 等氟喹诺酮类药物。



三、新药设计

新药设计是指通过科学的构思和方法, 提出具有特定药理活性的新化学实体或新的先导化合物的结构, 并根据初步筛选结果进行结构优化, 以获得新药, 这是科学地发现或发明新药的重要过程。

随着生命科学基础研究的不断发展,特别人类基因组计划初步完成后,后基因组时代的功能基因组学、药物蛋白组学给新药研究开发带来了更大的发展空间,随着对各种功能基因在人体生理生化及发病过程中所起作用的不断认识,利用功能基因寻求药物作用的新靶点,进而发现新作用机制药物。通过转基因动物模型的建立,使得动物疾病模型与实际发病机制更为接近,更有利于提高新药发现命中率。

越来越多的药物作用新靶点、新模型和药物研究新方法的发现,不断促进新药研究的飞速发展。药物筛选是新药发现的关键步骤,高通量筛选 (high-throughput screening) 技术结合组合化学 (combinatorial chemistry)、基因组学、生物信息 (bioinformatics) 和自动化仪器、机器人等先进技术可高效率地发现生物活性物质。计算机辅助的药物设计及计算机虚拟筛选 (virtual screening) 可利用计算机技术建立构效关系预测系统,以指导新药发现。药物基因组学是利用基因序列数据,经生物信息学分析、高通量基因表达、高通量功能筛选和体内外药效分析等一系列技术方法,研究药物作用、毒性、代谢的基因调控机制和个性化药物作用遗传基础。基因组药物的开发利用了反向生物学原理,即沿着从基因序列—蛋白质的生物活性—药用功能—药物的用途来研制新药。其优势是原材料资源丰富,直接取自庞大的人类基因资源及其编码蛋白质,开发潜力巨大。

Novartis 的科学家在 20 世纪 80 年代后期采用这些新技术,以融合基因 Bcr-Abl 的表达产物——酪氨酸激酶为靶标,开发了对慢性骨髓白血病有较好疗效的新药 Imatinib (STI571)。最近,洛克菲勒大学科研人员以 STI571 与 Bcr-Abl 酪氨酸激酶复合物的晶体结构为基础进行了新一轮的药物设计和筛选,获得了活性更高的先导化合物,并克服了 STI571 易产生耐药性的缺陷。美国 Millennium 医药公司利用芯片技术研究患者对抗高血压药物的敏感性,在 1000 多个高血压相关基因中发现血管紧张素转换酶 2 (ACE-2) 为药敏的主要调控蛋白,并在模建三维结构的基础上设计了新的 ACE-2 抑制剂。

上述技术革命不仅加速了“重磅炸弹”式药物的发现,而且也拓展了药物研究的范围,针对一些原先缺乏治疗手段的疾病(如自身免疫系统疾病、神经退行性疾病、生殖系统疾病等)开发出了一些疗效较好的药物。药物研究新模式的出现也大大加强了人类应对急性传染病爆发的能力。2003 年非典型性肺炎(也称“严重急性呼吸道综合征”,SARS)流行期间,中国、美国和欧洲的科学家快速地确定了冠状病毒为 SARS 的致病原,并测定其基因组,在此基础上开展了相关的病原学、诊断试剂、疫苗和药物研究,取得了重要成果。

第二节 新药的开发

一个 NCE 在确证其结构和初步药效后,即进入药物的开发阶段,通过各种评价使其成为可上市的药物。药物的发现强调学术价值和技术意义,而药物的开发强调市场价值和实用意义。

药物的开发阶段分为临床前 (preclinical) 研究、临床 (clinical) 研究和新药注册 (registration) 三阶段,有三个里程碑:研究中新药 (investigational new drug, IND; 在中国,称为“申请临床研究”),新药申请 (new drug application, NDA) 和新药上市 (marketing),见图 1-1。据统计,一个新药从被发现到上市,需经历 10 多年的研究过程,几亿美元的投资。

一、临床前研究

新药的临床前研究包括药理学研究和药理毒理学研究,药理毒理学研究是指药效学研究,

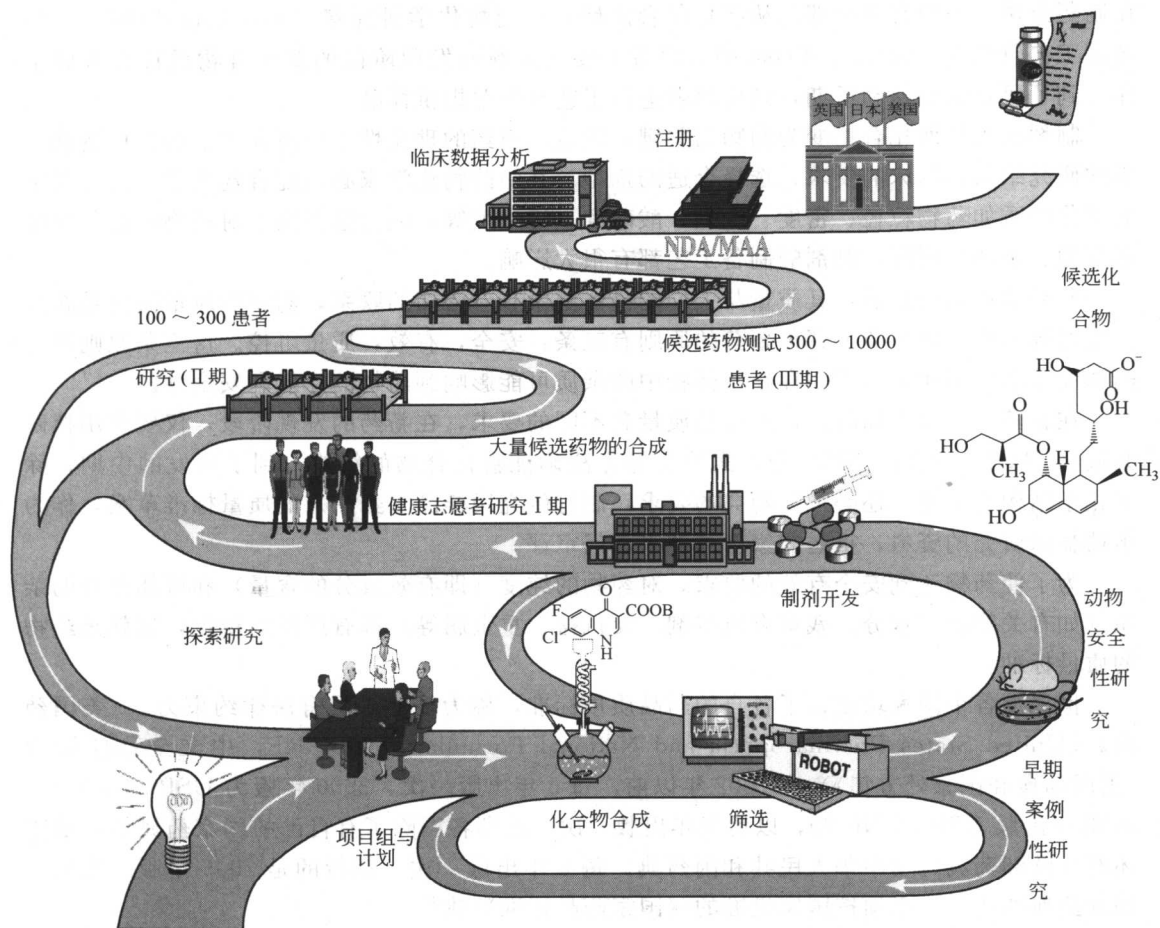


图 1-1 新药的研发历程

药物作用机理的研究，安全药理学（以前称一般药理学）研究，亚急性毒性研究，长期毒理学研究，三致（致突变，致畸，致癌）试验，特殊毒性研究，药物代谢动力学研究等。药学研究包括原料药和制剂的制备工艺、质量标准和稳定性研究等。

新药的研究与开发是多学科合作的系统工程，对药物化学家而言，研究用样品（药品）的制备工艺研究是新药开发的重点，它自始至终贯穿于整个新药研究与开发过程，乃至上市后的大规模生产。只有制备出质量稳定，可以程序化大批量生产的药品，才可供各个专业的临床前和临床研究使用。若药物化学家不能提供质量合格的研究用样品（药品），则其他专业的科学家将“巧妇难为无米之炊”。随着研究的进展，对样品的需要量也在增加。发现新药的药理筛选可能仅需毫克级的样品，长期毒理学研究对药品的需要量一般是千克级，上市后可能要考虑吨位的生产规模。

在新药发现的早期，需要筛选大量的具有结构多样性的新化合物，而且每个化合物的需要量仅数毫克或几十毫克，此时对化学合成方法的要求是简便易行，注重的是样品合成的速度和样品库的大小以及化学结构的多样性，对反应收率和原料成本等方面不太介意；到了研发的中期和后期，由于所研究的目标化合物已确定，样品的需要量增大以及工业化研究（包括以后市场营销中价格的竞争）的需要，必须深入研究合成工艺，甚至重新设计合成路线。