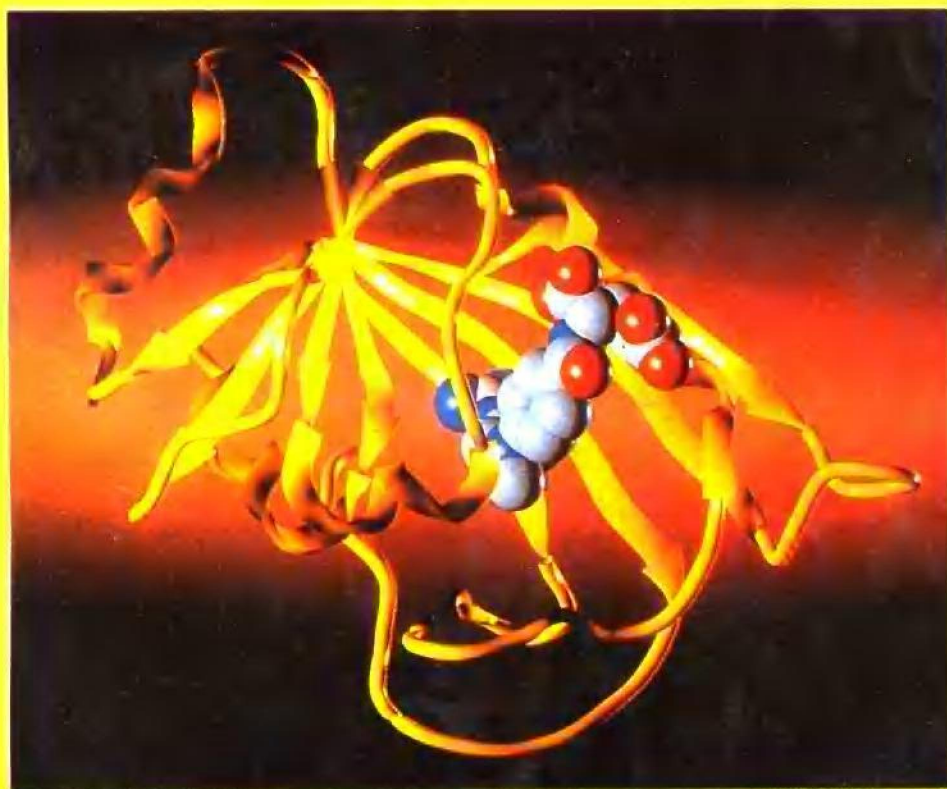


郭宗儒 编著

药物化学总论



中国医药科技出版社

1
R914
G2R

药物化学总论

郭宗儒 编 著

赵知中 宙 校

中国医药科技出版社

登记证号: (京) 075 号

内 容 提 要

本书从药物的化学结构出发,结合物理化学性质,重点讨论药物的生物活性与化学结构的依存关系。在讨论药物作用的分子基础时,本书将重点放在药物化学与分子药理学的结合点上,并对酶的各种抑制剂的作用原理、定量构效关系和新药设计方法进行了讨论。

药物化学总论

郭宗儒 编著

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

本社 激 光 照 排 部 排版
北京通县鑫欣印刷厂印刷 印刷
新华书店北京发行所 发行

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 23.5 插页 1

字数 538 千字 印数 1—2000

1994 年 11 月第 1 版 1994 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-1163-X/R · 1044

定价:26.50 元

序

国内生产的药物，一向以仿制为主。随着对外开放，以及准备恢复关贸总协定的席位，我国已于1993年1月起实施药品专利法。这标志着我国的药品生产，必须逐渐转向创制自己的新药。可是，当今新药的研究与开发日趋困难，周期长，耗费巨大，这就要求药物分子设计建立在科学与合理的基础上，以求尽量节约人力财力，取得事半功倍的效果。

药物化学这门学科虽早为人们知晓，但因过去寻找新药根据经验方法，限制了药物化学的范畴。近30年来，分子生物学、近代药理学、物理有机化学等学科飞跃进展，为药物化学的理论与实践提供了进一步的科学依据，并注入了新的活力，因而有可能深入地从化学上理解药物与机体的相互作用和药物呈现药理作用的分子机理，以及化学结构与生物活性关系的内涵。这样，药物化学逐渐发展为富有科学性的学科。一些规律与机理的阐明，反过来又开拓了寻找新药，特别启发了分子设计的途径。

郭宗儒研究员通过30余年的探索新药研究与10年的研究生课堂教学，不但积累了丰富的经验，也阅读了浩瀚的文献，在此基础上写成这本书。该书作为药物化学总论，注意了相关学科的衔接，特别在药物化学与药理学、生物化学和计算机应用的结合界面上，不但阐述了药物化学的一般原理，并引伸而探讨了新药设计的可行方法，内容广博，不仅为教师、研究生、业务人员提供了良好的参考书，使他们增添系统知识，而且将为新药分子设计提供理论知识，从而加速我国新药创制，因而本书对我国医药生产从仿制转轨到创制将作出有益的贡献。

嵇汝运

1993年11月于上海

前 言

药物化学是一门应用基础学科,讨论的内容和涉及的范围非常广泛。特别是近 30 年来,由于分子药理学、生物有机化学和计算机科学的发展并向药学领域的渗透,使药物化学在深度和广度上发生了巨大的变化。药物化学已由经验性的学科发展成有相当的理论作支撑的成熟学科。

国内出版的药物化学,都是以药学院校学生为对象用的教科书,按照教学大纲的要求,以药效作用类型分类,介绍各种药物的制法、性质、鉴定、质控和主要用途。这为药科学学生提供药物化学的基础知识是非常必要的。

本书是我在 30 余年从事合成药物化学的研究和近 10 年在协和医科大学研究生院讲授高等药物化学课程的实践基础上编写成的。是在学生已具备药物化学基础知识的基础上,着重讨论药物化学中的一般规律,和从化学角度讨论药物的作用原理,而不拘泥对各类药物作系统地介绍。

药物的化学结构与生物活性间的关系是药物化学的核心,因而是贯穿本书的主线。

本书从药物的化学结构出发,结合物理化学性质,重点讨论药物的生物活性与化学结构的依存关系,具体表现在以下几方面:

(1) 从分子水平阐明药物的化学结构与在体内的吸收、分布、生物转化和排泄等药代动力学过程的一般规律(第二章)。

(2) 药物对机体作用产生药效和(或)毒理,本质上是药物分子与受体位点相互作用的结果。第三章是从分子水平讨论这种相互作用的理化基础。

(3) 药物的结构、构型、构象和基团的变换等对生物活性影响的一般规律,以及结构-活性关系的经验性总结,在第四章讨论。

(4) 药物的定量构效关系是晚近发展起来的新的研究方法,由于它能定量地描述药物的化学结构和药代性质、药效作用的关系,并广泛用于药物设计 and 新药预测,已被普遍采用,在第五章作了较详细的介绍。

(5) 酶抑制剂的作用特征和设计原理,以及作用于离子通道的药物,虽然在本书某些章节间或有所涉及,但作为两类生物大分子受体,有其特定的研究方法和规律,故分别在第六、七章讨论。化学治疗药物的作用对象是外源性病原体,作为选择性毒性的化疗药物,有其特殊的作用规律和要求,因而以病原体的生理和生化过程作线索,在第八章简要讨论这类药物的作用方式和设计原理。

药物分子设计是药物化学的另一大支柱,它与构效关系相辅相成,互相促进。如果说讨论构效关系可更好地了解现有药物,药物设计则是旨在创造更优良的新药。认识世界的目的在于改造世界。新药研究的周期很长,难度很大,我国药品专利法已经全面实施,国内外对知识产权的重视与保护,使仿制新药的可能性越来越小,要求我们立足于自行设计研制新药。本书第九章对药物设计的一般原理和方法作了简要介绍,使读者对此有一概况

的了解，为进一步学习和掌握设计方法和技巧作一引导。

在第十章简要介绍了蓬勃发展的生物技术在药物研究和生产中的应用。

编写本书，希望能对药学高年本科生、研究生以及从事药物化学科研及教学和药物设计与生产的读者有参考价值。这种纲要性的介绍，其内容是根据药物化学发展的脉络和趋势，以及我在研究和教学中的粗浅体会而加以取舍的，因而失之偏颇，在意料之中；错误之处，亦在所难免，敬希读者批评指正。

本书在编写过程中，得到我所在单位中国医学科学院药物研究所领导的支持和鼓励；历届研究生的认真求学精神，也给予我以动力。完稿后，蒙我所名誉所长赵知中研究员和北京医科大学药学院李仁利教授在百忙中通读全文，提出宝贵意见，医药生物技术研究所李元研究员和本所王晓良研究员分别对第十章和第七章提出了中肯的意见，在此谨致衷心的感谢。

郭宗儒

中国医学科学院药物研究所

一九九四年四月

目 录

Chap 9²章

第一章 绪论	(1)
第一节 药物化学的定义和范围	(1)
第二节 药物发展的简要回顾	(1)
第三节 药物化学与其它学科的关系	(3)
第四节 本书的内容	(3)
第二章 药物的化学结构与药代动力学	(5)
第一节 引言	(5)
第二节 药物的作用过程	(5)
一、药剂相	(5)
二、药代动力相	(6)
三、药效相	(6)
第三节 药代动力学参数	(7)
第四节 药物的化学结构与吸收	(9)
一、生物膜	(9)
二、药物在消化道的吸收	(12)
三、药物的化学结构对吸收的影响	(13)
第五节 药物的化学结构与分布	(18)
一、分子的大小对分布的影响	(19)
二、亲脂性对分布的影响	(19)
三、电荷对分布的影响	(20)
四、药物的化学结构与组织成分或蛋白结合的关系	(22)
第六节 药物的化学结构和生物转化	(23)
一、药物代谢的两个阶段	(23)
二、氧化作用	(24)
三、还原作用	(35)
四、水解作用	(37)
五、结合作用	(38)
六、影响药物代谢的因素	(43)
第七节 药物的化学结构与消除过程	(46)
一、药物的经肾排除	(46)
二、药物经胆汁排除	(48)
第三章 药物作用的理化基础	(49)

第一节 药物作用的分类	(4 9)
一、Ferguson 原理	(4 9)
二、结构非特异性药物	(4 9)
三、结构特异性药物	(5 1)
✓ 第二节 药物-受体相互作用的理论	(5 1)
一、占据学说	(5 1)
二、亲和力和内在活性学说	(5 2)
三、绞链学说	(5 3)
四、速率学说	(5 4)
五、诱导契合	(5 4)
六、大分子微扰学说	(5 5)
七、“双态”模型的占据——活化学说	(5 7)
第三节 药物-受体的相互作用力	(5 8)
一、药物-受体的键合类型	(6 0)
二、立体因素对药物-受体作用的影响	(7 1)
第四节 药物-受体相互作用的基本原理	(7 3)
✓ 第四章 药物的化学结构与生物活性的关系	(7 6)
第一节 定义和范围	(7 6)
✓ 第二节 药效团和基本结构	(7 7)
✓ 第三节 药动团	(8 5)
一、天然氨基酸	(8 5)
二、磷酸基	(8 6)
三、糖基	(8 7)
四、其它	(8 8)
✓ 第四节 毒性基团	(8 8)
第五节 基团变化对活性的影响	(8 9)
一、酸性和碱性基团	(9 0)
二、酰基	(9 1)
三、烷基	(9 1)
四、卤素	(9 1)
五、羟基	(9 2)
六、巯基和二硫基	(9 3)
七、醚基和硫醚基	(9 3)
八、硝基	(9 4)
✓ 第六节 药效构象	(9 4)
一、乙酰胆碱的药效构象	(9 4)
二、三环类拟精神药的环拓扑学	(9 5)
三、多巴胺与受体结合的优势构象	(9 6)

四、阿片类化合物	(98)
五、二氢吡啶钙拮抗剂的构象	(101)
六、芳香族维生素甲的构象	(102)
七、环氧合酶抑制剂的构象	(104)
八、联苯类保肝作用的构象	(104)

第五章 定量构效关系 (107)

第一节 定量构效关系的定义和研究范围 (107)

第二节 线性自由能相关分析法 (108)

一、Hansch-藤田方程的导出 (108)

二、Hansch-藤田分析法的操作步骤 (109)

三、首批化合物的选定 (110)

四、生物学参数的表示法 (113)

第三节 物化参数的表示法 (114)

一、电性参数 (114)

二、疏水参数 (122)

三、立体参数 (133)

四、指示变量 (141)

第四节 统计学处理 (142)

第五节 举例 (143)

一、磺胺化合物的抗菌作用 (143)

二、亚硝脲的抗白血病作用 (144)

三、芳香三嗪化合物的抗癌作用 (145)

四、磷酸酯的抑制胆碱酯酶作用 (146)

五、氨基甲酸酯类在胃和肠中的吸收作用 (147)

六、鸟嘌呤衍生物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用 (147)

七、苯酚类的抗惊作用 (147)

八、喹诺酮类化合物的抗菌作用 (149)

九、吡喃烯胺类抗过敏药物的设计 (150)

十、三嗪化合物的抗白血病作用 (152)

第六节 Free-Wilson 模型 (153)

一、经典的 Free-Wilson 模型 (153)

二、Fujita-Ban 改良模型 (157)

第七节 模式识别 (159)

一、一般概念 (159)

二、实施过程 (159)

三、模式分类方法 (160)

第八节 三维定量构效关系 (162)

一、分子的三维结构 (163)

二、理论化学计算	(163)
三、已知受体结构的三维构效关系	(165)
四、未知受体结构的三维构效关系	(166)
总结 第六章 酶抑制剂	(169)
第一节 概论	(169)
第二节 酶动力学	(170)
第三节 酶抑制剂	(173)
一、可逆性抑制剂	(173)
二、不可逆抑制剂	(176)
✓ 第四节 酶抑制剂举例	(180)
一、可逆性抑制剂	(180)
二、过渡态类似物	(195)
三、指向活性部位的不可逆抑制剂	(201)
四、基于机制的不可逆抑制剂 (自杀性底物)	(204)
第五节 多底物类似物抑制剂	(214)
一、原理	(214)
二、天冬氨酸氨甲酰转移酶	(214)
三、胸苷酸合成酶	(215)
四、上皮细胞生长因子酪氨酸激酶	(216)
懂即可 第七章 作用于离子通道的药物	(218)
第一节 引言	(218)
一、膜蛋白	(218)
二、心搏的动力学	(219)
第二节 钠离子通道	(220)
一、钠离子通道阻断剂——局部麻醉药	(221)
二、抗心律失常药	(222)
第三节 钙离子通道	(222)
一、钙通道拮抗剂	(223)
二、钙通道激活剂	(225)
第四节 钾离子通道	(226)
一、钾通道拮抗剂	(227)
二、钾通道开放剂	(228)
抗肿瘤 第八章 化疗药物	(230)
第一节 化学治疗的分子基础	(230)
第二节 生化反应的重要靶点	(231)
一、第1类反应	(231)
二、第2类反应	(231)
三、第3类反应	(235)

✓ 第三节 肿瘤化疗药物	(242)
一、细胞毒类抗肿瘤药物作用的一般原理	(243)
二、直接作用于 DNA 的抗肿瘤药物	(244)
三、干扰 DNA 合成的抗肿瘤药物	(250)
四、以有丝分裂为靶点的抗肿瘤药物	(251)
第四节 抗病毒药物	(252)
一、改变嘧啶碱基的核苷	(253)
二、改变糖结构的核苷	(254)
三、病毒唑	(255)
四、碳环核苷	(256)
五、非核苷抗病毒药物	(256)
六、抗爱滋病药物	(257)
✓ 第九章 药物分子设计	(259)
第一节 引言	(259)
第二节 先导化合物的产生	(260)
一、天然生物活性物质	(260)
二、以生物化学或药理学为基础的先导物	(264)
三、药物的副作用作为先导物	(265)
四、药物合成的中间体作为先导物	(266)
五、用普筛方法发现先导物	(268)
第三节 先导化合物的优化	(268)
一、先导物优化的一般方法	(269)
二、超热力学优化方法	(281)
三、药物的潜伏化	(298)
四、软药	(314)
第四节 用作药物转释载体的单克隆抗体	(318)
一、抗体作为载体	(318)
二、单克隆抗体	(318)
三、药物与单克隆抗体的偶联	(319)
第十章 生物技术在药物研究和生产中的应用	(324)
第一节 引言	(324)
第二节 基因工程的一般方法	(325)
一、基本原理	(325)
二、真核生物基因的克隆	(327)
三、真核多肽在大肠杆菌的表达	(328)
四、体内外的酶处理	(330)
第三节 多肽在酵母和哺乳细胞的表达	(331)
一、多肽在酵母的表达	(331)

二、多肽在哺乳细胞的表达	(332)
第四节 单克隆抗体	(336)
一、单克隆抗体的制备	(336)
二、单克隆抗体的临床应用	(337)
三、人体单克隆抗体	(337)
第五节 蛋白质设计	(337)
一、经氨基酸置换改变蛋白质的物理化学性质	(337)
二、分子定位	(339)
三、结语	(339)
INDEX	(342)

第一章 绪 论

第一节 药物化学的定义和范围

药物化学 (medicinal chemistry) 是关于药物的发现、发展和确证的科学, 并在分子水平上研究药物的作用方式。所谓药物, 是指对失调的机体呈现有益作用的化学物质, 包括有预防、治疗和诊断作用的物质。

就药物化学涉及和讨论的内容而言, 大体分成两个不同的范围, 一是关于已知药理作用并在临床应用的药物的合成、提取分离、分析确证、质量控制以及化学结构改造的研究, 有人称作普通药物化学 (pharmaceutical chemistry), 它回答的问题是如何得到一个安全有效的药物, 侧重于现有药物的实际应用; 另一是研究化合物的化学结构和 (或) 性质同机体相互作用的关系, 即结构-活性关系或简称构效关系 (structure-activity relationships), 并通过研究化合物与生物体相互作用的物理的或化学过程, 从分子水平上解析药物的作用机理 (mechanism of action) 和作用方式 (mode of action)。为了与普通药物化学相区别, 称作高等药物化学 (medicinal chemistry), 回答的问题是怎样发现一个安全有效的药物, 以及为什么是个好药。

这两类研究内容是相互联系、相辅相成的。目的是深入了解和有效利用现有的药物, 并预见和寻找更优良的新药。由于有关药物的制备和分析的内容, 在普通药物化学中已有叙述, 本书不拟讨论。

为了解析生物活性分子的构效关系和作用原理, 药物化学研究处理的对象, 首要的当然是现今临床使用的药物, 因为这是现实防治疾病的重要手段; 但同时也要考察某些已经过时、但有重要意义的老药, 以及非药用的生物活性分子, 甚至是有害物质或毒物。因而本书所使用的“药物”一语, 含义超出临床应用的药物范畴, 药、非药和毒药都置于“药物”这一概念之中。通过研究具有生物活性 (包括毒性) 的化合物或在体内代谢产物的结构类型和化学特征, 揭示化学结构-理化性质-生物活性间的依存关系, 以把握其作用机理和作用方式, 深入认识某 (些) 化合物为什么能够成为临床可使用的药物和如何获得优良的新型药物。

第二节 药物发展的简要回顾

人类应用动物、植物和矿物等天然产品防治疾病的历史, 可追溯至数千年前。但作为一门科学, 却始于 19 世纪, 当时统称作药理学, 包罗了现今的药物化学、药理学和药剂学等内容。百多年来, 随着人类社会的进步和自然科学的发展, 上述的内容逐渐从药理学中独立出来, 药物化学成为一门独立的、有特定研究范围的基础应用学科。

药物研究与开发的历史，是个由粗到精、由盲目到自觉、由经验性的试验到科学的合理设计的过程。大致可区分为 3 个阶段：发现阶段 (discovery)，发展阶段 (development) 和设计阶段 (design)。

发现阶段始自上世纪末至本世纪 30 年代。其特征是从动植物体中分离、纯制和测定许多天然产物，如生物碱、甙 (苷) 类化合物等。这些天然产物具有某种生理或药理活性，直接被用作药物。与此同时，某些天然的和合成的有机染料和中间体，用于致病菌的感染治疗，发现某些合成的化合物具有化学治疗作用，被用于临床。然而，在这个阶段只局限于对已有物质的研究、寻找和发现可能的药用价值，是种孤立地研究方式，未能在天然或合成物质的化学结构和生物活性的关系上作深入的研究。在理论上，Crum-Brown 和 Fraser 试图用数学表达式来反映一族化合物的结构和活性间的关系，可认为这是定量构效关系的启蒙研究。本世纪初，Ehrlich 提出受体理论，提出了著名的 *corpora non agunt nisi fixata* (药物只有结合后才可起效) 的论断，被认为是现代化学治疗 (chemotherapy) 和分子药理学 (molecular pharmacology) 的始点。Langmiur 后来用电子等排概念 (isosterism) 解释有机化学和药物化学中的构-性和构-效关系。尽管有这些光辉的思想和学说，却囿于当时客观条件，未能充分地展开和获得有成效的应用。

发展阶段大致是在 20 世纪 30 年代到 60 年代。其特点是合成药物的大量涌现，内源性生物活性物质的分离、测定和活性的确定，酶抑制剂的临床应用等，可称为药物发展的“黄金时期”。Domagk 首次将百浪多息 (Prontosil) 用于临床治疗细菌感染，开始了现代化学治疗的纪元，并由此开拓出数十个临床应用的磺胺药。甾体激素类药物如肾上腺皮质激素和性激素的广泛研究和应用，对调整内分泌失调起重要作用，皮质激素类药物治疗牛皮癣，被誉为皮肤病治疗的一次革命。以青霉素为代表的抗生素的出现和半合成抗生素的研究，神经系统药物、心脑血管治疗药以及恶性肿瘤的化学治疗等都显示出长足的进步。与此同时，分子药理学形成和酶学的发展，对阐明药物的作用原理起了重要的作用。从药物化学的角度看，这一阶段的成就同有机化学的理论和实验技术的发展有密切的关系。药物化学中的某些假说和原理，往往打上了有机化学的印记。

设计阶段始自于 20 世纪 60 年代。在这之前药物的研究与开发遇到了困难。一方面，由于包括有抗感染药在内的许多药物的发现，使得大部分疾病能够得到治愈或缓解，而那些疑难重症，如恶性肿瘤、心脑血管疾病和免疫性疾病等的药物治疗水平相对较低，这类药物的研制难度较大，因而仍按以前的方法与途径研究开发，人力物力不仅有巨大的耗费，而成效并不令人满意；另一方面，欧洲出现的反应停 (Thalidomide) 事件，造成千百个严重畸型儿的出生，轰动了全世界。因而各国卫生部门制定法规，规定对新药进行致畸 (teratogenic)、致突变 (mutagenic) 和致癌 (carcinogenic) 性试验，从而增加了研制周期和经费。因此，客观上需要改进研究方法，将药物的研究和开发过程，建立在科学合理的基础上，即药物设计。在此期间，物理化学和物理有机化学，生物化学和分子生物学的发展，精密的分析测试技术如色谱法、放射免疫测定、质谱、磁共振和 X-线结晶学的进步，以及电子计算机的广泛应用，为阐明作用机理和深入解析构效关系准备了坚实的理论和强有力的实验技术，使药物化学的理论与药物设计的方法与技巧不断地升华和完善。1964 年 Hansch 和藤田以及 Free-Wilson 同时提出了定量构效关系的研究方法，成为药物化学发展的新的

里程碑。定量构效关系研究的蓬勃开展，对于解析作用机理和新药设计起着日益重要的作用。用计算机图形学技术、结合 X-线结晶学和定量构效关系的研究，发展成所谓 3D-QSAR (三维定量构效关系)，被认为是药物分子设计的新途径。此外，用计算机辅助研究药物在体内的过程，从整体水平为研究设计新药提供了新的方法和参数。体内微量内源性物质如花生四烯酸及其代谢产物、肽类以及兴奋性氨基酸等生理作用的解析以及受体激动剂和拮抗剂的设计与合成，离子通道的激动剂和阻滞剂的发现，酶的自杀性底物 (enzyme suicide substrate) 的临床应用，前药 (prodrug) 和软药 (soft-drug) 原理的广泛使用等，在一定程度上，把药物化学提高到了新的水平。

第三节 药物化学与其它学科的关系

药物化学作为一门应用基础科学，同化学和生物学的各个分支有密切的联系。近年来，计算机科学、量子化学、分子力学和数学也逐渐渗透到药物化学学科中。有机化学的结构理论和反应机理，通过借鉴或直接应用，对讨论药物分子和机体内生物大分子间相互作用和分析构效关系，往往可以得到满意的解释；量子化学计算药物分子的轨道参数、能量和电荷密度，物理化学和物理有机化学涉及的能量过程和分子的结构参数，成为药物分子的化学结构的重要表达方式；药理学、毒理学和药物代谢动力学为评价药物的活性、安全性和在体内的处置过程，提供动物模型、试验方法和数据，得出的量-效关系和时-效关系，可推断药物作用的理化本质和作用机理；分子药理学和生物化学，则从分子水平上研究药物的作用与过程，解析药物与受体部位的相互作用。通过药物与机体内物质（酶、蛋白、核酸、膜等）的化学或物理化学的反应，揭示药物产生的效应（活性或毒性）的微观过程，以把握受体部位的理化环境和拓扑结构，以及与药物的相互作用本质；生理学和病理学，提示正常组织与器官同病态的组织器官之间结构与功能的变化和差异，这种差异为合理地设计新药，尤其是研制具有特异选择性作用的新药，提供生理学和生物化学依据；计算机辅助药物研究 (computer-aided drug research, CADR) 是晚近发展的新技术，将构效关系的研究和药物设计提高到新的水平。定量构效关系 (QSAR) 和其它多元统计方法精确地揭示化合物影响药效学和药代动力学性质的结构因素和物理化学因素，并且可以预测化合物的生物活性与体内命运；X-线结晶学、计算化学和计算机图形学相结合，可以映现药物分子与受体分子在三维空间中的相互位置和作用，为研究药物分子的药效构象，诱导契合和与受体作用的动态过程，提供了方便而直观的手段。

第四节 本书的内容

本书旨在向读者介绍药物化学的一般原理和最新进展，以药物的化学结构和生物活性的关系作为主线脉络，讨论影响药物的活性、毒性和药代的化学结构因素。药物与机体的关系包括两个方面：机体对药物的作用或处置，即药物的药代动力学（吸收、分布、生物转化、排泄等）性质；药物对机体的作用与影响，即药物的药效学性质。这是相互联系而又有区别的两个侧面，“凝结”在药物分子的化学结构里。虽然机体的状态（如性别、年龄、

营养状况，疾病状态等）对药效和药代过程有重要影响，但作为药物化学学科，主要讨论化学结构与这两个方面的关系。在讨论药物作用的分子基础时，重点将放在药物化学与分子药理学的结合点上，而以药物化学结构这一侧面为主。酶的抑制剂作为药物，是研究得较深入的一部分，拟对酶的各种抑制剂的作用原理加以讨论。定量构效关系已是较成熟的研究方法，将作为一章对其原理和应用详细介绍。为了帮助读者对新药设计方法的了解，拟介绍行之有效的设计方法和策略。化学治疗药物研究和设计的基础是病原体的生理和生物化学过程，而且作为选择性毒性药物，化疗药物有其特殊的要求，因而对这一领域作简要叙述。自 70 年代发展起来的现代生物技术，以其迅猛的发展，给工业、农业、环境科学以及医药科学的发展注入了新的活力。本书对以基因工程为核心的生物技术在药学中的应用亦作一简要介绍。

因此，本书作为药物化学纲要，实际上只包括了药物化学的总论，即普遍的原理和方法，并不想把药物化学的全部内容包罗进去，因而对各论的内容均予省略。列举的实例，只是为了说明某种原理或某过程，无意（也不可能）把全部药物化学知识和药物加以介绍。

第二章 药物的化学结构与药代动力学

第一节 引言

药物进入机体以后，与机体发生复杂的相互作用。概括地讲，一是机体对药物的作用；另一是药物对机体的作用。机体是个非常复杂的“化学实体”，对药物分子的作用多种多样，既包括物理、物理化学的反应，也有使药物分子发生化学变化的过程。其结果是药物分子或其代谢物的时间和空间的特征（体内存留时间和分布的状况）决定着药物（或其代谢物）对机体的作用强度、持续时间和选择性。

一般地讲，机体是个比较稳定的系统，对内源性（endogenic）和外源性（xenobiotic）物质的处置，具有稳定性和一定的规律性，相反，药物对机体的作用，会因药物的结构不同（甚至微小变化）而引起不同的生物活性。因而，药物的化学结构与药代动力学过程的关系，往往有一定的规律可循，正如 Ariens 指出的，“为改变药代动力学性质而进行的分子改造，具有很大的自由度，药物的分布作用主要取决于化合物的整体性质，如分配性质和极性，而药物和受体的相互作用，通常需要有特定的空间特征和电荷分布”。

诚然，药物分子的结构，决定着活性、毒性和药代性质，各个侧面都“凝集”在化学结构中，但并非永远相辅相成，在实现人们的意愿时，常常是为改善某种性质而对另一种性质产生不利影响，因而有时需要某种程度的通融。例如，根据统计学结果，在进行临床研究的有希望的化合物中，大约 35% 的化合物因为不适宜的药代性质（如吸收不完全，代谢太快，与磷脂发生不希望有的结合等）而被迫停止试验。可见，研究化学结构与药代动力学的关系，对药物的设计和开发有重要作用。

第二节 药物的作用过程

药物分子在体内经历的过程非常复杂，通常被分成 3 个相继发生的时相，即药剂相，药代动力相，和药效相。图 2-1 是药物在体内的主要过程的模式图。

一、药剂相（pharmaceutical phase）

这个时相决定用药的效率。药物进入体内，经过剂型的崩解和有效成分的溶解，成为便于吸收的高度分散状态。药物的理化性质和剂型设计，应保障在吸收前的化学稳定性。所谓药物利用度（pharmaco-availability）及其时间过程，是衡量该时相效率的主要指标。这一时相属于物理药学和生物药剂学等学科的研究领域。