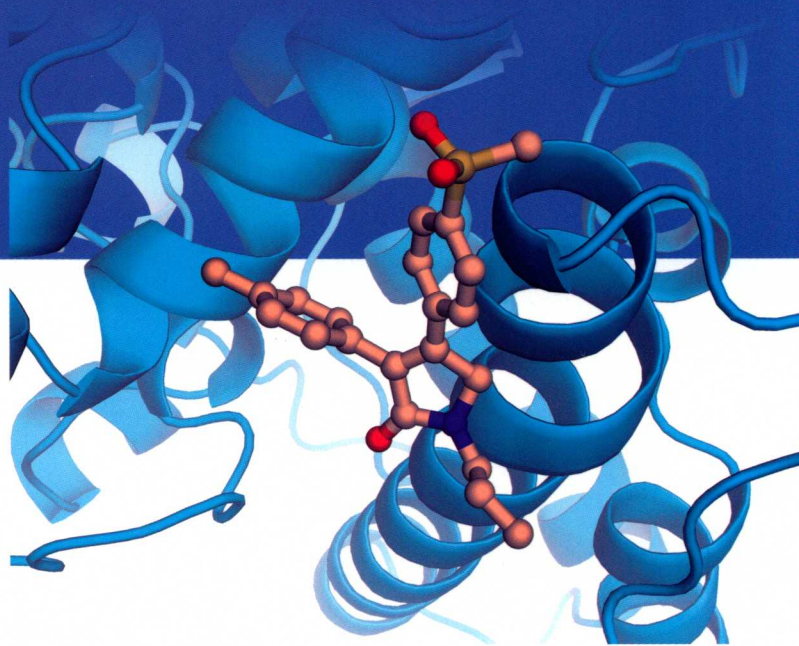


现代化学基础丛书 39

药物化学总论

第四版

郭宗儒 著



科学出版社

现代化学基础丛书 39

药物化学总论

郭宗儒 著



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书全面反映了近年来全球快速发展的新药研究和药物化学的学科进展,主要体现在以下诸方面:将药物分子设计的理念与策略同具体的方法和技术有机地融合在一起,使读者更容易把握和领悟新药研究全貌与内涵;增添了结合动力学原理的分子设计内容,突出讨论了药物驻留在靶标分子上的时间对药物作用的持久性、选择性和作用强度的重要意义;增添了干扰蛋白-蛋白相互作用的药物设计内容和蛋白降解靶向嵌合体技术,为创制治疗疑难重症(如癌症、免疫系统和神经系统疾病等)提供了基础性技术知识;系统讨论了“基于片段的药物发现”,反映了近年来长足的进步,在内容上作了进一步扩充;从成药性的视角充实了近年来发展的药物成药性的设计和优化;此外还引进了10余个新药研发的范例,从理论和实践的结合上,为读者扩大了视野。第四版还对部分比较成熟的技术进行了适当的压缩,使内容更为精练。

本书适合制药工程专业研究生及高年级本科生,以及从事药物研发的科研和技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学总论/郭宗儒著. —4版. —北京:科学出版社,2019.9

(现代化学基础丛书 39/朱清时主编)

ISBN 978-7-03-062091-0

I. ①药… II. ①郭… III. ①药物化学 IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第179709号

责任编辑:刘 冉/责任校对:杜子昂
责任印制:吴兆东/封面设计:时代世启

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>

北京中石油彩色印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1994年11月第一版 开本:B5(720×1000)

2019年9月第四版 印张:28 1/4

2019年10月第九次印刷 字数:570 000

定价:138.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芑原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的 1687 年作为近代科学的誕生日，仅 300 多年中，知识以正反馈效应快速增长：知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域中，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

第四版前言

拙著《药物化学总论》第一版问世迄今已四分之一世纪了，这期间科学技术发生的长足进步，反映在新药创制水平显著提高，研制出许多新药，药物化学的内容也更加丰富和充实。尽管如此，药物化学的内涵基本未变，虽然可从不同的视角表述，但药物化学仍是以新药创制为主旨，因为构建药物分子的化学结构是创新药物的核心和第一要务，药物的安全有效可控易得等属性都寓于化学结构之中。

以靶标为核心的新药研究，始自于发现靶标和获得活性化合物。在确证靶标和优化化合物结构的科技跋涉中，理性的策略和正确的方法都是重要的。在当今互联网高度发展的信息时代，虽然可方便地获得方法的指导，但构建药物化学结构的成药理念不能靠“碎片化”的知识实现，须从宏观性质到微观结构全视野地把握分子结构对药效、药代、毒理和物化性质的潜在影响，在这里知识的储备、经验的积累、灵感的闪烁和幸运的到来都可能起作用。

作为基础性读物，第四版从化学的视角对药物作用的基本原理、规律和重要进展进行了讨论，注重药物分子设计理念的养成，并以一些成功药物的研发历程加以解析，将基础-方法-理念结合起来，诠释药物化学在新药研究中的运用。这种尝试，见仁见智，敬请同仁指正。

著 者

2019年3月于北京紫芳园

第三版前言

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。在传统药物化学的基础上，分子生物学技术、生物信息学和结构生物学向药物研究中融入，为研制药物不断提供新的作用靶标，以靶标为核心成为新药研究的主导模式；组合方法和高通量筛选，虚拟筛选和计算机辅助分子设计等方法的广泛应用，丰富了新药研发的途径；生命科学、化学生物学、计算机科学与新药创制的密切结合，以及研制药物的新策略、新方法的问世，充实了药物化学的内容，促进了学科的发展。药物化学已由经验性的学科发展成有理论支撑的成熟学科。

迄今国内出版的药物化学著作，大都是以药学院校学生为读者对象的教学参考书，主要以药物的药效类型为分类基础，介绍各类药物的药性、制备、性质和临床用途，这对药科学生学习药物化学的基础知识是非常必要的。

本书则是我在五十余年从事药物分子设计与合成研究以及二十多年来在中国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而成的，在读者已经具备药物化学基础知识的基础上，着重讨论药物化学的一般规律，从化学角度讨论药物的作用原理和分子设计。

分析药物的化学结构与生物活性间的关系，研究药物分子与生物靶标的相互作用，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，结合药物的物理和化学性质，重点讨论药物的生物活性与化学结构的依存关系，具体表现在以下诸方面：

(1) 从分子水平和化学结构上阐明药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学过程的一般规律(第2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靶标相互作用的结果。第3、4章从分子水平讨论这种相互作用的物理化学基础。

(3) 讨论药物的化学结构、构型、构象和基团的变换对生物活性影响的一般规律，阐述结构-活性关系的经验性规律(第5章)。

(4) 药物定量构效关系的研究包括二维和三维定量构效关系方法，由于能够定量地描述药物的化学结构和药代性质与药效作用的关系，对于揭示药物作用的分子本质，指导新药设计具有重要作用，这在第6章作了较详细的介绍。

(5) 酶抑制剂在药物中占有突出的地位，药物化学中许多原理是由研究酶抑制剂形成的，第7章讨论酶抑制剂的作用特征和设计原理。

(6) 肽类化合物具有多种多样的生物活性，但因一些固有的缺点而难以直接作为药物，用有机小分子模拟肽的药效团分布，是发现和优化先导化合物的重要

途径,第8章讨论了肽模拟物的设计原理和应用。

(7) 机体内环境的非对称性,决定了对外源性物质的摄取、处置和与靶标相互作用的立体特异性要求,手性药物在药物化学和新药创制中占有特殊地位,第9章阐述了手性药物的作用特征。

(8) 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,因而以病原体的生化和生理过程为线索,在第10章简要讨论这类药物的作用方式和设计原理。

(9) 药物分子设计是药物化学的主要任务之一,本书第11章对药物分子设计的一般原理和方法作了简要介绍,使读者对此有一系统的了解,为进一步学习和掌握设计方法与技巧作一引导。

(10) 新药研发属于周期长、投入大、风险高的技术创新领域,先导物的发现、优化和候选药物的确定是创新药物的基础,第12章讨论了药物分子设计的策略,旨在阐述新药研发早期规划的重要性。药理作用和成药性是新药的两个互相依存的侧面,药物分子的微观结构与宏观性质的关系,药物的分子骨架与药效团的相互依赖,药效性质、药代性质、物化性质和安全性质的和谐匹配,都反映了新药研发的这种内在关系。

编写本书的目的,为图阐述药物化学的基本原理,药物化学与相关学科和领域的衔接界面,并反映当前药物化学和分子设计的现状和发展动向,希望能对从事药物化学科研与教学、药物研究与开发的读者以及药学专业的本科生和研究生有参考价值。

然而,药物化学涉及的学科、领域、技术和方法,其深度与广度,远非我能力所及,我的有限才识不足以准确地把握药物化学的全貌,所以在某些原理的阐述、资料的取舍、内容的编排和文字的表述等方面出现的疏漏是在所难免的,敬希读者指正。

本书出版得到中国科学院科学出版基金资助,特致感谢。

最后,我愿感谢我的妻子欧阳蓉女士对本书的付出,是她的理解和帮助使本书稿得以完成。

著 者

于中国医学科学院药物研究所

2010年3月

第一版序

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，并引申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

目 录

《现代化学基础丛书》序

第四版前言

第三版前言

第一版序

第 1 章 绪论	1
1.1 药物化学的定义和范围	1
1.2 药物与药物化学发展的回顾	1
1.2.1 以天然活性物质为主的药物发现时期	1
1.2.2 以合成药物为主的药物发展时期	3
1.2.3 药物分子设计时期	4
1.2.4 精准医学的提出	7
1.3 本书的内容	9
参考文献	10
第 2 章 药物的化学结构与药代动力学	11
2.1 药物与机体的相互作用	11
2.1.1 机体对药物的作用	11
2.1.2 药物对机体的作用	11
2.2 药物在体内的过程	12
2.2.1 药剂相	12
2.2.2 药代动力相	13
2.2.3 药效相	13
2.3 药代动力学及其参数	13
2.3.1 生物利用度	14
2.3.2 曲线下面积	14
2.3.3 半衰期	15
2.3.4 清除率	16
2.4 药物的化学结构与吸收	16
2.4.1 生物膜	16
2.4.2 药物在消化道的吸收	20
2.4.3 药物的化学结构对吸收的影响	23
2.4.4 离体细胞模拟肠中吸收	31
2.5 药物的化学结构与分布	32
2.5.1 分子大小对分布的影响	33
2.5.2 亲脂性对分布的影响	33

2.5.3	氢键形成能力对分布的影响	35
2.5.4	电荷对分布的影响	36
2.5.5	药物的化学结构与组织成分或蛋白结合的关系	37
2.5.6	碱性药物对分布容积和持续时间的影响	39
2.6	药物的化学结构与生物转化	40
2.6.1	一般概念	40
2.6.2	药物代谢的两个阶段	41
2.6.3	氧化反应的重要酶系	41
2.6.4	氧化作用	44
2.6.5	还原反应	54
2.6.6	水解作用	55
2.6.7	轭合作用	57
2.6.8	影响药物代谢的因素	62
2.7	药物的化学结构与消除过程	65
2.7.1	药物经肾排除	66
2.7.2	药物经胆汁排除	67
	参考文献	67
第3章	药物靶标和活性测定	70
3.1	药效药物和化疗药物	70
3.2	靶标的一般概念	70
3.3	靶标的分类	71
3.3.1	受体	72
3.3.2	酶	78
3.3.3	离子通道	80
3.3.4	转运蛋白	82
3.3.5	核酸为药物靶标	83
3.4	药物-受体相互作用的定量表征	85
3.4.1	基本方程的推导	85
3.4.2	激动剂的浓度-效应曲线	86
3.4.3	竞争性拮抗剂	87
3.4.4	部分激动剂和效能概念	88
3.5	受体结合试验	89
	参考文献	91
第4章	药物作用的理化基础	92
4.1	药物与受体作用的学说	92
4.1.1	占据学说	92
4.1.2	亲和力和内在活性学说	92
4.1.3	诱导契合学说	94
4.1.4	大分子扰动学说	96
4.1.5	激活-聚集学说	96

4.2	分子识别	97
4.3	药物-受体相互作用能	98
4.3.1	复合物离解常数和结合能	98
4.3.2	发生在受体的结合基团	98
4.3.3	药物-受体的结合类型	99
4.3.4	影响焓变的相互作用	99
4.3.5	影响熵变的相互作用	107
4.4	焓熵对药物活性的贡献	110
4.4.1	药物与受体结合的焓与熵	110
4.4.2	他汀类药物的焓熵贡献	111
4.4.3	从茚地那韦到地瑞那韦	113
4.5	立体因素对药物-受体相互作用的影响	114
4.5.1	构型对药物作用的影响	114
4.5.2	药效构象和构象异构	116
4.6	蛋白-蛋白相互作用	117
4.6.1	蛋白水解酶	118
4.6.2	蛋白激酶	118
4.6.3	无特定反应位点的蛋白-蛋白相互作用	119
4.6.4	小分子诱导蛋白-蛋白相互作用的 PROTAC 技术	120
4.7	药物与靶标分子间的共价键结合	122
4.7.1	酶促提高阿司匹林的乙酰基活性	122
4.7.2	模拟底物构型的 β -内酰胺类抗生素	123
4.7.3	代谢致活的氯吡格雷	123
4.7.4	基于蛋白结构设计的硼替佐米	124
4.7.5	含迈克尔加成片段的药物	124
4.7.6	与辅酶 I 共价结合的非那雄胺	125
4.8	药物与受体的结合动力学	126
4.8.1	封闭系统和开放系统	126
4.8.2	药物与受体结合过程与能量变化	126
4.8.3	药物在受体的结合半衰期——驻留时间	127
4.8.4	药物的离解速率和体内活性	128
	参考文献	132
第 5 章	药物结构与性能的关系	135
5.1	定义和范围	135
5.2	骨架和药效团	135
5.2.1	结构骨架	135
5.2.2	骨架迁越	145
5.3	药效团	149
5.3.1	基本概念	149
5.3.2	药物分子是由骨架与药效团组合而成	150

5.3.3	药效团的物化特征	150
5.3.4	药效团的表征方法	151
5.3.5	药效团的产生	152
5.3.6	药效团及其代表性药物	153
5.4	原子或基团对活性影响	169
5.4.1	氘原子	169
5.4.2	氟	169
5.4.3	氯和溴	170
5.4.4	甲基	170
5.4.5	氰基	171
5.4.6	炔基	172
5.4.7	羟基	173
5.5	毒性基团	173
5.5.1	亲电性基团	173
5.5.2	警示结构——代谢产生的毒性基团	174
5.5.3	产生醌、亚胺-醌和次甲基-醌的结构	175
5.5.4	杂环代谢成毒性基团	177
5.5.5	芳烷酸的代谢活化	179
	参考文献	180
第 6 章	定量构效关系	183
6.1	引言	183
6.1.1	定量构效关系的定义	183
6.1.2	定量构效关系的历史发展和研究范围	183
6.2	Hansch-藤田分析法	184
6.2.1	Hansch-藤田方程	184
6.2.2	Hansch-藤田分析法的操作步骤	185
6.2.3	首批化合物的选定	185
6.2.4	生物学参数的表示法	186
6.2.5	物理化学参数	187
6.3	三维定量构效关系	192
6.3.1	三维定量构效关系的一般特征	192
6.3.2	比较分子场分析法	192
6.3.3	案例解析: 微管蛋白抑制剂的研究	194
	参考文献	196
第 7 章	酶抑制剂	198
7.1	基本知识	198
7.1.1	酶反应的特点	198
7.1.2	酶抑制剂的作用环节	199
7.1.3	酶催化作用的机理	203
7.2	酶抑制剂分类及其原理	206

7.2.1 可逆性抑制剂	206
7.2.2 不可逆抑制剂	211
7.3 酶抑制剂举例	216
7.3.1 可逆性抑制剂	216
7.3.2 不可逆抑制剂	224
7.4 案例解析——抗癌药物硼替佐米的研制	231
7.4.1 靶标：蛋白酶体的确定	231
7.4.2 先导物三肽醛的确定	232
7.4.3 先导物的优化	232
7.4.4 降低分子尺寸：二肽硼酸的设计与硼替佐米	233
参考文献	234
第 8 章 肽模拟物	237
8.1 引言	237
8.1.1 活性肽类化合物	237
8.1.2 肽类化合物的结构特征	237
8.1.3 影响构象的因素	239
8.1.4 肽模拟物	242
8.2 构象限制	243
8.2.1 原理	243
8.2.2 构象限制的设计方法	244
8.2.3 整体分子构象的限制	256
8.3 肽模拟物举例	257
8.3.1 阿片类化合物	257
8.3.2 生长抑素的模拟物	259
8.3.3 人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂	259
8.3.4 RGD 的拮抗剂	261
8.3.5 白三烯 D4 受体拮抗剂	262
8.3.6 促甲状腺释放激素的构象限制	263
8.3.7 细胞间黏附分子受体拮抗剂	264
8.4 全烃钉固肽	265
8.4.1 依据	265
8.4.2 原理	265
8.4.3 结构	265
8.4.4 应用	266
8.5 范例解析——从五肽到非肽药物依卢多林	266
8.5.1 内啡肽的简化和非肽化	266
8.5.2 先导物的优化	268
8.5.3 候选物的确定和依卢多林的上市	270
参考文献	270
第 9 章 手性药物	275

9.1 引言	275
9.2 手性药物作用的立体选择性	276
9.2.1 Pfeiffer 规则和三点结合学说	276
9.2.2 优劣对映体和亲和力分析	276
9.2.3 对映体与受体结合方式的差别	278
9.3 手性药物的药代动力学	278
9.3.1 手性药物的吸收	278
9.3.2 手性药物的分布	279
9.3.3 手性药物的代谢作用	281
9.3.4 手性药物的排泄	286
9.4 手性药物的药效学	286
9.4.1 对映体有相同的药理活性	287
9.4.2 只有一个对映体有药理活性	288
9.4.3 对映体有不同或相反的药理活性	290
参考文献	291
第 10 章 药物分子设计	295
10.1 引言	295
10.1.1 药物设计的内容	295
10.1.2 新药创制过程的价值链	295
10.1.3 新药创制的研发阶段	295
10.1.4 分子的多样性、互补性和相似性	296
10.1.5 成药性	297
10.1.6 宏观性质与微观结构	298
10.1.7 首创性与跟进性药物	299
10.2 苗头化合物	300
10.3 先导化合物	301
10.3.1 先导物的药效学标准	301
10.3.2 先导物的药代动力学标准	301
10.3.3 物理化学性质	302
10.3.4 先导物化学结构的一般特征	302
10.3.5 苗头和先导物的发现途径	303
10.4 基于天然活性产物的药物发现	304
10.4.1 天然产物的结构特征	304
10.4.2 天然产物结构改造的原则和要旨	306
10.5 范例解析——沃拉帕沙的研制	315
10.5.1 研发背景	315
10.5.2 初始的研究目标——毒蕈碱 M ₂ 受体拮抗剂	316
10.5.3 研发目标的转换——抗血栓药物	318
10.5.4 代谢活化的启示	320
10.5.5 候选化合物的确定和沃拉帕沙上市	321

10.6 基于配体的药物发现	322
10.6.1 基于结构的药物发现	322
10.6.2 配体分子的特征	322
10.6.3 基于配体结构的药物设计	325
10.6.4 案例解析:阿利吉仑的研制	333
10.7 随机筛选	338
10.7.1 通量和高通量筛选	338
10.7.2 高通量筛选的活性检测	338
10.8 虚拟筛选和药代性质预测	340
10.8.1 基于配体结构的虚拟筛选	340
10.8.2 成药性的预测	344
10.9 先导物的优化	345
10.9.1 优化是化合物成药的核心	345
10.9.2 结构优化的要旨	346
10.9.3 电子等排置换	346
10.10 优势结构	353
10.10.1 优势结构的特征	353
10.10.2 优势结构举例	354
10.11 骨架迁越	356
10.11.1 定义与范围	356
10.11.2 开环-合环的变换	357
10.11.3 骨架迁越的虚拟方法	360
10.12 基于片段的药物发现	360
10.12.1 概说	360
10.12.2 从低分子量入手	361
10.12.3 配体效率	361
10.12.4 FBDD 的原理和方法	362
10.12.5 片段分子的特征	363
10.12.6 FBDD 举例	365
10.13 优化的化学原理	371
10.13.1 同系物原理	371
10.13.2 不饱和键	377
10.13.3 合环与开环	380
10.13.4 改变基团的电性	382
10.13.5 Topliss 决策法	382
10.14 前药	386
10.14.1 定义和分类	386
10.14.2 载体型前药	387
10.14.3 案例解析——索非布韦的研制	392
10.14.4 生物前体药物	396

10.15 抗体药物偶联物.....	399
10.15.1 靶标	400
10.15.2 抗体	400
10.15.3 细胞毒药物.....	401
10.15.4 连接基	402
10.15.5 偶联位点和容量.....	403
参考文献	404
中文索引	414
英文索引	422