

普通高等教育“十五”国家级规划教材

Medicinal Chemistry

药 物 化 学

主编 华维一

编者(以姓氏笔画为序)

尤启东 中国药科大学

吉 民 中国药科大学

华维一 中国药科大学

张奕华 中国药科大学



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本教材是在总结“国家理科基地基础药学分”多年教学经验基础上编写的。从创制新药出发,以“合理药物设计与新药研究”为主要思路。本教材分为两部分。第一部分以影响药物活性的基本因素为出发点,主要介绍药物化学结构对药物活性的影响、药物作用理论、药物作用的机制和药物的代谢等内容。第二部分以各类疾病治疗药的作用靶物质为主线,逐步展开对各类药物的介绍,主要包括药物发展简史、作用靶点和研究进展等,以期对学生在今后创新药物研究中有所裨益。

本书可作为药学本科教材,也可作为药物化学研究生和从事新药研究开发相关人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/华维一主编. —北京:高等教育出版社,
2004. 10
ISBN 7-04-015782-9

I. 药... II. 华... III. 药物化学—高等学校—教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 094950 号

策划编辑 席 雁 责任编辑 赵桂萍 封面设计 张 楠 责任绘图 吴文信
版式设计 张 岚 责任校对 俞声佳 责任印制

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-64054588
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010-58581000		http://www.hep.com.cn

经 销 新华书店北京发行所
印 刷

开 本	850×1168 1/16	版 次	年 月第 1 版
印 张	24. 75	印 次	年 月第 次印刷
字 数	620 000	定 价	38. 30 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号:15782-00

目 录

绪言	1	二、膜的破坏	40
第一部分	7	第四章 药物代谢和失活	41
第一章 药物活性的基础因素	9	第一节 概述	41
第一节 理化性质	9	第二节 药物的生物转化——代谢 反应	43
一、药物的溶解度和分配系数	9	一、概述	43
二、药物的解离度	10	二、氧化	44
第二节 化学结构方面	12	三、还原	46
一、电子云密度	12	四、水解	47
二、键合类型	13	第三节 药物的生物转化——轭合 反应	48
三、等排异构体	17	第五章 新药研究	52
第三节 空间因素	21	第一节 引言	52
一、分子容积和原子间距离	21	第二节 先导化合物的发现和设计	52
二、立体化学	22	一、意外发现	52
第二章 药物作用的受体概念	25	二、筛选	53
第一节 受体概念	25	三、定向发掘	53
一、受体概念的提出和发展	25	四、设计	55
二、受体和药物作用的理论	27	第三节 先导物优化	58
三、受体理论的两态模型	29	一、先导物结构优化的一般考虑	58
第二节 受体特征	30	二、连接两个药物或先导物的有效基团	59
一、受体的结构、性质	30	三、定量构效关系	60
二、受体的特征	30	四、三维定量构效关系(3D-QSAR)简介	61
第三章 药物作用的机制	32	第四节 新药发现中的新技术	62
第一节 影响酶的药物	32	一、组合化学	63
一、酶抑制作用	33	二、高通量筛选	66
二、酶抑制剂的类型	33	三、虚拟筛选	68
第二节 抗代谢效应	37	第二部分	71
一、叶酸类代谢拮抗	38	第六章 镇静、催眠药和抗焦虑药	73
二、嘌呤类代谢拮抗	38	第一节 概述	73
三、嘧啶类代谢拮抗	39	第二节 影响 γ -氨基丁酸系统的	
第三节 影响膜的药物	40		
一、影响膜的性质	40		

药物	74	一、普鲁卡因的发现和局部麻醉药的发展	131
一、巴比妥类药物	74	二、局部麻醉药的结构类型及其研究	133
二、苯并二氮 _䄂 类药物	78	三、局部麻醉药的构效关系	135
三、其他杂环类药物	84	四、局部麻醉药的作用机制	137
四、影响 γ -氨基丁酸系统药物的作用机理	85	五、局部麻醉药的体内代谢化学	138
第三节 影响 5-羟色胺系统的药物 ...	87	第二节 肌肉松弛药	138
第四节 其他药物	87	一、肌肉松弛药的发展	138
一、水合氯醛	87	二、阿曲库铵的设计和研发	140
二、氨基甲酸酯类	88	三、骨骼肌松弛剂的分类	142
三、褪黑素及其衍生物	88	第十章 治疗高血压病药物	146
第七章 抗癫痫药和抗精神失常药	90	第一节 现有抗高血压药	146
第一节 抗癫痫药	90	一、利尿降压药	146
一、巴比妥类及其同型物	90	二、肾上腺素受体阻滞药	154
二、乙内酰脲类及其同型物	91	三、中枢性降压药	161
三、苯二氮 _䄂 类	92	四、钙通道阻滞剂型抗高血压药	164
四、二苯并氮杂 _䄂 类	92	五、血管紧张素转化酶抑制剂	171
五、脂肪酸类	93	六、其他类药物	173
六、GABA 衍生物	94	第二节 新型抗高血压药	176
第二节 抗精神失常药	95	一、血管紧张素 II 受体拮抗剂	176
一、抗精神病药	95	二、钾通道启开剂	178
二、抗抑郁药	106	三、内皮素受体拮抗剂	179
第八章 镇痛药	112	第十一章 抗心律失常药	181
第一节 镇痛药的发展	112	一、I 类抗心律失常药	181
一、吗啡分子的结构修饰	113	二、II 类抗心律失常药	184
二、合成镇痛药	114	三、III 类抗心律失常药	185
三、内源性阿片样镇痛物质	118	四、IV 类抗心律失常药	186
第二节 阿片样镇痛药的构效关系	120	第十二章 抗动脉粥样硬化和抗心绞痛药	188
一、阿片受体模型	120	第一节 抗动脉粥样硬化药	188
二、 μ 阿片受体激动剂的构效关系	122	一、降脂药	188
三、 κ 阿片受体激动剂的构效关系	123	二、抗氧化药	192
四、 δ 阿片受体激动剂的构效关系	123	第二节 抗心绞痛药	193
五、内源性阿片样肽类构效关系	124	一、硝酸酯类	193
第三节 临床常用药物举例	124	二、钙通道拮抗剂	194
一、 μ 阿片受体激动剂	125	三、 β 受体阻滞剂及其他药物	195
二、混合的激动-拮抗剂	129	第十三章 非甾体抗炎药	196
三、阿片受体拮抗剂	130	第一节 非甾体抗炎药的作用机制	196
第九章 局部麻醉药和肌肉松弛药	131		
第一节 局部麻醉药	131		

一、炎症和炎性介质	196	二、半合成四环素类衍生物	277
二、花生四烯酸的代谢	197	第四节 氨基糖苷类抗生素	278
三、非甾体抗炎药的作用靶	199	一、链霉素类	279
第二节 非甾体抗炎药	200	二、卡那霉素类	279
一、解热镇痛药	200	三、庆大霉素类	280
二、抗炎药	202	第五节 大环内酯类抗生素	280
第三节 抗痛风药	216	一、红霉素类	281
一、抗急性痛性关节炎药	217	二、麦迪霉素和螺旋霉素	284
二、促尿酸排泄药	217	第六节 氯霉素类抗生素	286
三、阻断尿酸合成药	217	第十七章 合成抗菌药物	288
第十四章 抗哮喘药物	219	第一节 磺酰胺类抗菌药物及抗菌 增效剂	288
第一节 抗哮喘药物的作用靶点	219	一、磺胺药物的发现和发展	288
第二节 抗哮喘药物	219	二、抗菌增效剂	290
一、支气管扩张剂	219	三、磺胺类药物和抗菌增效剂的作用 机制	291
二、糖皮质激素	222	第二节 喹诺酮类抗菌药物	293
三、抗过敏药物	222	一、喹诺酮类药物的发展	293
四、炎性介质抑制剂	223	二、喹诺酮类药物的化学结构类型	294
第三节 抗哮喘药物的展望	226	三、诺氟沙星的发现及氟喹诺酮类药物 构效关系研究	295
第十五章 抗过敏药和抗溃疡药	229	四、喹诺酮类药物的化学研究	299
第一节 组胺及组胺受体	229	第十八章 抗病毒药和抗真菌药	302
第二节 抗过敏药	230	第一节 抗病毒药	302
一、双芳烷基胺类化合物	231	一、抑制病毒复制初始时期的药物	302
二、三环类化合物	235	二、干扰病毒核酸复制的药物	303
三、哌啶和哌嗪类化合物	237	三、影响核糖体翻译的药物	310
四、组胺 H_1 受体拮抗剂的立体化学	239	四、蛋白酶抑制剂	311
第三节 抗溃疡药	240	第二节 抗真菌药	311
一、组胺 H_2 受体拮抗剂	240	一、影响麦角甾醇的药物	312
二、质子泵抑制剂	248	二、抗代谢药物	318
三、前列腺素类药物	251	三、其他药物	319
第十六章 抗生素	253	第十九章 抗肿瘤药物	321
第一节 概述	253	第一节 概述	321
第二节 β -内酰胺抗生素	253	一、细胞生物学基础	321
一、青霉素及半合成青霉素类	254	二、抗肿瘤药物的发展	322
二、头孢菌素及半合成头孢菌素类	264	第二节 直接作用于 DNA 的药物	322
三、非经典的 β -内酰胺抗生素及 β -内酰 胺酶抑制剂	272	一、烷化剂	322
第三节 四环素类抗生素	275		
一、天然的四环素类抗生素	275		

二、金属铂配合物	334	第三节 雄激素和同化激素	356
三、博来霉素类	335	一、合成雄激素和同化激素	357
四、作用于 DNA 拓扑异构酶的药物	337	二、雄激素拮抗剂	359
第三节 干扰 DNA 合成的药物	342	第四节 雌激素	360
一、嘧啶类拮抗物	343	一、甾体雌激素	360
二、嘌呤类拮抗物	346	二、非甾体雌激素	361
三、叶酸拮抗物	347	三、构效关系	362
第四节 抗有丝分裂的药物	348	四、雌激素拮抗剂	362
一、在微管蛋白上有一个结合位点的 药物	349	第五节 孕激素	363
二、在微管蛋白上有两个结合位点的 药物	349	一、合成的孕激素	363
三、作用在聚合状态微管的药物	350	二、构效关系	367
第二十章 甾体激素	352	三、孕激素拮抗剂	367
第一节 甾体激素的发展	352	四、避孕药	367
第二节 甾体激素的化学结构和作用 机理	352	第六节 肾上腺皮质激素	369
一、化学结构和立体化学	352	一、天然皮质激素	369
二、作用机理	354	二、糖皮质激素的结构修饰	371
		三、构效关系	373
		四、肾上腺皮质激素拮抗剂	373
		索引	375

绪 言

(一) 药学科学与药物化学

1. 药学科学发展概况

药学科学的研究对象是药物。药物的历史可追溯到上古时代,人类为了自身生存,在与疾病作斗争的过程中,发现和发展了药物。由于受到当时自然科学发展水平的限制,早期药物主要来源是自然界存在的物质及其粗加工产品。

从 19 世纪开始,有机化学的迅速发展及实验医学的兴起,促进了对药物的研究,使药物发展进入了一个新阶段。其主要成就是从具有治疗作用的植物药物中分离、提纯得到有效成分。如从罂粟中提取吗啡(1803 年);从金鸡纳树皮中获取奎宁(1823 年);从颠茄及洋金花中分离得到阿托品(1833 年);从草麻黄和木贼麻黄中分离麻黄碱(1887 年)。这些成就使人们认识到:药物起治疗作用的物质基础是存在于早期药物中的一些化学物质。在此同时,实验医学的兴起和发展,改变了早期直接从人体上观察药物作用的情况,提供了可从动物模型上研究药物作用的技术。进入 20 世纪后,有机化学的发展,使人工合成化合物成为获取新化学物质的重要来源;实验医学的发展,使大量合成的新化合物可在实验模型上筛选,以获取有治疗作用的化合物。这些成就大大提高了发现新药的机会,形成了利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构作为新药来源,以发展新的更有效药物的局面,这是这个时期药物研究的突出特点。20 世纪上半叶,特别是 30 年代到 50 年代是新药发展的黄金时代,目前临床上常用的几类药物,如磺胺类药物(1935 年)、抗生素[青霉素(1940 年)、链霉素(1943 年)]、合成抗疟药(1932 年)、抗组胺药(1937—1939 年)、止痛药(1942 年)、抗高血压药[利血平(1952 年)]、抗精神失常药(1955—1960 年)、抗癌药(氮芥 1946 年用于临床)以及激素类、维生素等均在这一时期研制问世。

20 世纪中叶以来,自然科学和技术得到了蓬勃发展,有了许多新的发现,使人们对药物结构及核酸、蛋白质、酶等大分子化合物的结构与功能有了深入了解。生物化学,特别是分子生物学的进展,使实验医学有了重大突破。这些成就为药物研究、新药的发展提供了新的理论、概念、技术和方法。从现有情况可以预期,分子生物学的迅速发展将对药学科学产生十分深刻和全面的影响。几乎药学科学各个方面,药物设计、药物作用机制的研究、药品的生产等都将因分子生物学的渗透及生物工程技术的应用而发生或即将发生突破性的进展。药学科学在 21 世纪将步入一个全新的发展阶段。

2. 药物化学在药学科学中的位置

药学科学研究对象既然是药物,而一个药物从发现到临床应用,一般要经历下列阶段:候选药物的发现和发明,药理作用筛选,药效学评价,安全性评价,工艺学研究,制剂研究,质量控制,临床研究等。每个阶段都有各自的研究内容,有相对独立的概念、理论体系、技术和方法。由此

可见,药学科学具有许多二级学科(分支学科),它们在药物研究中的基本功能大致可分为:① 发现和设计合成化合物供药理研究,相关学科有药物化学(包括天然药物化学和合成药物化学)、微生物药学等;② 评价药物对疾病的治疗价值,相关学科有药理学、毒理学、药代动力学和临床药理学等;③ 解决药物在临床上应用及生产中的问题,相关学科有药剂学、制药工程和药物分析等。由此可见,在发现和研究药物的各阶段中,药物化学学科是处于上游阶段的学科,有人将药物化学学科称为药学科学中的带头学科,可能意在于此。

(二) 药物化学的发展

初期的药物化学以从天然药物中提取有效成分为其特点。随着有机化学、染料化学及其他化学工业的发展,化学合成药物的大量出现,药物的化学合成和工业生产初步形成。生产的发展,合成知识和技术的积累,促使药物合成理论开始萌芽,药物化学也开始独立成为一门学科。此时,药物化学以药物的化学合成为其特点。

在大量感性认识基础上,化学结构和药理作用的相互关系的提出进而促使用化学合成知识和技能去寻找新的化合物作为药物。从开始提出“药物疗效与分子内显特殊药效的基团有关”的概念,发展到“药物基本结构”的设想以及对从发现与机体代谢有关的一些化学物质、一些代谢物都具药理活性而得出的“药物机体统一性”的认识。这一切不仅扩大了化学药物的范围,也扩展了寻找新药的途径。

与疾病斗争要有新的更有效安全的药物,这种需求促使人们不断寻找新药。药物生产和应用所积累的知识,扩展了寻找新药的途径,近代科学的发展提供了许多新的有效的寻找新药的理论、方法和技术。诸如定量构效关系概念的提出及其理论和方法的不断完善,合理药物设计的问世,计算机辅助药物设计的应用等,这一切不断充实和拓展了药物化学的内容,并使寻找新药成为药物化学的主要内容。到目前为止,药物化学研究的主要目的是如何发现和创制新的安全有效药物,创制新药已构成药物化学的主要内容和首要任务,这已成为人所共识。

(三) 药物化学近年来的一些重要进展

药物化学近年来的发展是和创制新药联系在一起,而先导物的发现和设计为其主要方面。早期,药物发现主要依靠随机筛选,而随机筛选命中率低,平均筛选 8 000~10 000 个化合物,才有可能开发出一种新药,特别是对一些疑难疾病,如肿瘤等疾病的治疗药更是如此。据统计,截止 1990 年,全世界共筛选了 80 万个化合物,仅有 40 个用于临床^[1],这是长期困扰药物化学家的难题。随着生物学科基础研究的深入,出现了诸如分子生物学等一些新兴学科,这些学科的内容促进了药物设计的发展,合理药物设计应运而生。另外,近代计算机技术及相关学科的发展,促使形成的计算机辅助药物设计,更加快了药物设计的进程。现将这方面的进展择要介绍于下:

1. 合理药物设计

合理药物设计(rational drug design)是以生命科学中揭示的一些对生命活动起着重要作用的生物大分子,如受体、酶等为药物作用靶点,参考其内源性配体或天然底物的化学结构特征,以设计药物分子。据此获得的新药往往具有活性强,选择性好,副作用小的特点。合理药物设计可分为直接设计和间接设计。前者是在已知靶物质三维结构的前提下,据靶物质的结构,直接设计新药分子,后者是在靶物质结构未知的情况下,利用药物分子与靶物质的互补性,探索一系列已知药物的三维结构与生物活性的关系,反推未知靶物质的结构,从而进行新药设计。据报道,以

受体和酶为靶点的药物占现有上市药物总数 74% 以上,这方面的进展有:

(1) 作用于受体的药物。自 Langley 及 Ehrlich 提出机体组织中存在药物受体的设想以来,受体研究不断深入,目前人们已对受体的本质有所了解。烟碱样胆碱能受体(N 受体)于 1975 年被首次分离,进而它与胆碱能激动剂或拮抗剂的亲和力与其理化状态有关的事实也被了解到,随后,多种神经递质受体及激素受体被发现,并不断区分出受体亚型,现已了解,大多数受体是嵌入细胞膜的脂蛋白或糖蛋白。受体亚型是近年来受体药理学研究的热点。药物与不同受体亚型结合可产生不同效应。寻找特异性地仅作用于某一亚型的药物,是药物化学家研制作用专一、副作用小的药物的目标。一些新药,如治疗高血压的血管紧张素 AT_1 受体拮抗剂洛沙坦、依普沙坦,中枢镇痛药阿片 κ 受体激动剂丁丙诺啡、布托诺啡, μ 受体激动剂阿芬他尼,止吐药 $5HT_3$ 受体激动剂奥坦西隆^[2],以及组胺 H_2 受体拮抗剂雷尼替丁等^{[3],[4]} 上市,就是此类有关研究的结果。受体的研究方兴未艾,分子生物学技术进入受体研究领域,利用分离和鉴定基因编码和效应器分子研究,发现了许多受体和受体亚型,多巴胺受体已发现 D_{1-5} 五个亚型,5-羟色胺受体有 $5HT_{1A-1F}$, $5HT_{2A-2F}$, $5HT_3$, $5HT_4$, $5HT_5$, $5HT_6$ 和 $5HT_7$ 亚型。孤儿受体(orphan receptor)是近年来提出的一种新概念,它指其编码基因与某一类受体编码有同源性,但目前在体内尚未发现其相应配体的受体。孤儿受体的发现以及应用逆向分子药理学(reverse molecular pharmacology)建立孤儿受体筛选新药的模型,将为新药研究提供手段^[4]。另外,利用分离的细胞系表达的克隆人类受体,进行高效筛选药物的方法已达实用阶段,这种新技术的应用将大大促进作用于受体的药物研究。

(2) 酶抑制剂。生命活动包括许多由酶催化的生化反应,调控某些酶催化的反应可以治疗许多疾病。所以,以酶为靶点设计药物可以得到作用特异的药物,这已成为目前药物设计的一个重点方向。近年来设计的酶抑制剂发展较快,已有较大进展^{[5],[6]}。目前世界上销量最大的 20 个药物中,近一半为酶抑制剂,由此可见酶抑制剂类药物重要性之一斑。

当前酶抑制剂研究较活跃的领域较多。在抗高血压药物研究方面,以干扰肾素—血管紧张素—醛固酮(RAS)系统而达降压效果的药物,已取得不少成果。血管紧张素转化酶抑制剂的研究,已发现了一系列新药,在降压药方面占有重要地位。血管紧张素转化酶抑制剂药物有一定副作用产生。因而,转而研究血管紧张素 II 受体抑制剂,目前已有相当规模,并有一批新药上市。肾素是高特异性的酶,它作用于血管紧张素原使之水解成血管紧张素 I,抑制肾素可特异性地抑制血管紧张素 I 产生,从而也抑制了血管紧张素 II 的生成,以达到降压的效果。肾素的氨基酸序列业已阐明,对肾素酶促反应历程也有了较深了解。由此,进一步推进了肾素抑制剂的研究,已设计出浓度在纳摩尔每升的量级时能对麻醉猴起降压作用的化合物。目前,肾素抑制剂研究已成热点课题。在抗菌和抗癌药物研究中,二氢叶酸还原酶抑制剂研究取得了不少成就,已有一些药物上市。当前,抗癌、抗病毒药研究注意力主要集中于一些特异性酶,研究其抑制剂。如艾滋病病毒属 RNA 病毒,此病毒以其 RNA 链为模板,在逆转录酶催化下,转录成 DNA 键,整合到宿主染色体内,进行繁殖,阻断逆转录酶的催化作用,可治疗艾滋病。目前临床上应用的 AZT,即属此类。当前,针对艾滋病病毒特有的一种蛋白水解酶,寻找其抑制剂是研究抗艾滋病药物热点之一。一氧化氮(NO)作为生物体内重要信使分子和效应分子,在心血管、神经和免疫系统方面具有重要的生理功能(其发现者获得 1998 年度诺贝尔医学奖),其失调(过量生成或缺少)可导致多种疾病的发生和发展,调控 NO 生成量,如一氧化氮合酶(NOS)抑制剂可阻止 NO 过量生成,NO 供体可增加 NO 量,多具有重要的治疗意义。目前,NO 以及有关 NO 供体、NOS 抑制剂

的研究已成为近年来生物医学和药学研究的前沿之一^[7]。

近代生命科学已经阐明了一些酶的三维结构,借助计算机分子图形技术,可将酶三维结构进行图形显示,使直接设计其活性部位的抑制剂成为可能。

对生命活动的研究现已达基因水平,基因的表达与调控都有酶系统参与。所以,酶抑制剂的随着分子生物学的进展将有更大发展。

2. 计算机辅助药物设计。

早在 19 世纪中叶就有人设想在化合物结构与活性之间建立数学函数关系式。到 20 世纪 60 年代开始,随着数学、物理学、药理学、生物化学和药物化学诸多领域的互相渗透,特别是电子计算机计算速度和容量的增大,药物定量构效关系的研究才真正开始,用以指导先导化合物的结构改造、新药物的开发。这方面最常用的方法是 Hansch 方法,此外,还有一些研究定量构效关系的方法,这些方法所使用的参数大多是由化合物二维结构得出的,故这类定量构效关系研究称为 2D-QSAR。

近年来由于计算技术、电子计算机技术和 X-射线晶体学、核磁共振等光谱技术的进展,计算机辅助药物设计成为药物设计中新的研究热点。目前,在计算机上显示已知生物大分子的结构式或预测未知结构已成为可能。小分子药物的优势构象较容易地用 X-射线晶体衍射法、二维核磁共振谱、各种分子能量和量子化学计算方法加以解析。计算技术和计算机图形显示这两方面的进展,开拓了电子计算机辅助药物设计新的领域。

对已知三维结构的酶,利用计算机图形学研究抑制剂,或底物与酶间相互作用的机制,和对酶活性部位的了解,在 20 世纪 80 年代即已开始^[8]。然而,大多数受体蛋白的三维结构尚属未知。基因克隆技术对于解析受体蛋白(包括酶)的氨基酸顺序虽已成常规方法,但由一级结构到三级结构的认定过程尚缺乏可靠手段。当前,可应用计算机辅助进行研究。可用的方法有:① 同源分子法。利用同源蛋白分子的结构相似性,在同源蛋白分子的三维结构图形上利用置换氨基酸残基或变换等分子图形学操作,对分子能量进行局部优化,可使未知三维结构的受体蛋白的三维结构近于真实。② 归纳法。用严格的统计学方法,根据受体的一级结构独立地预测其相应的三维结构。③ 演绎法。通过对药物分子系统的修饰,观察对生物活性乃至与受体结合强度的影响,推断出与受体结合的可能部位。④ 比较分子力场分析法。将系列化合物的优势构象在空间彼此重叠,以不同的探针(原子或水分子等),以一定的步长,在三维网格中移动,计算每个点与化合物构象间的范德华力、静电势和疏水性作用,然后经最小二乘法研究可区分该系列化合物活性的最少网格点(以范德华力、静电势和疏水作用表示)得出 3D-QSAR 方程,可用于预测所设计化合物的活性。

计算机辅助药物设计发展很快,已有人提出 4D-QSAR 等概念,预期将会有新的突破。

此外,现代生物技术用于研究新药,开辟了一条药物研究的新途径,组合化学(combinatorial chemistry)结合高通量筛选(high throughput screening)技术,应用于先导物的研究,提供了快速高效发现先导物的可能。相信这一切将使未来的新药研究产生重大变革。

(四) 本教材的编撰

本教材是为“国家理科基地基础药点”学生编撰的教材。按教学计划,药物合成内容另有课程承担,本教材基本不涉及合成内容,仅简要介绍一类化合物的合成通法,主要从创制新药这个基本目标出发,以“合理药物设计”的思路展开内容的阐述。为此,本教材分成两部分。第一部

分以影响药物活性的一些基本因素为总的考虑,分别介绍药物理化性质、化学结构参数及空间因素等对药物活性的影响;药物作用理论包括现有理论假设、定量构效关系、受体概念等;药物作用的机制,试图从分子水平介绍一些有关机制,如对酶的影响、对各种生物大分子底物或模板的修饰(抗代谢效应)、对细胞膜的修饰等;药物的代谢和失活。第二部分是药物篇。以对各类疾病有较大影响的生物大分子,即药物作用的靶物质为主线,逐步展开对各类药物的介绍。以药物发展的历史,现有药物及其作用的靶点,药物研究的进展和正在研究中的新药等为主要内容,以期对学生在今后创新药物研究中有所裨益。

本教材由中国药科大学全国重点学科——药物化学学科教师编写,其中华维一教授编写绪言、第一章至第四章、第十章至第十二章,张奕华研究员编写第八章、第十三章和第十四章以及第二十章,尤启冬教授编写第六章、第七章、第九章和第十五章至第十九章;吉民研究员编写第五章。

参 考 文 献

1. Scrip. 1990,21:1557
2. Markham A. Drug. 1993,45:931
3. Lefkewits R J. Nature Biotechnology 1996,14:283
4. Stadel J M. Tips. 1997,18:430
5. Hnfelt-Ronne I. A text book of drug design and development. second addition. Krogaard-larsen P edited. 1996,289~326
6. Muscate A. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Wollff M E edited. 1995, 733~782
7. 张弈华. 药学进展. 1997,3:147
8. Chem Eng News. 1992,70:33

药物活性的基础因素

(fundamental factors of drug activity)

药物活性的基础因素是药物的分子结构,药物分子结构决定药物的性质,药物分子的性质直接影响其在生物体内的吸收、分布,与靶物质的相互作用及代谢,直至最终活性的体现。药物在体内遇到的生化系统是十分复杂的,影响因素是多方面的,从药物分子结构、性质方面大体主要有下列三方面:

- ① 理化性质:如溶解度、分配系数和解离度。
- ② 化学结构方面:如电子云密度(共轭、诱导效应),键合类型和电子等排异构。
- ③ 空间因素:如分子的容积,官能团及原子间距和立体化学。

第一节 理化性质

与药物活性相关的药物理化性质,主要有溶解度、分配系数和解离度。

水是生物系统的基本溶剂,药物转运扩散至血液或体液,需有一定的水溶性。而转运过程必须通过生物膜,生物膜是类脂物质,故药物需有一定脂溶性。脂溶性和水溶性的相对大小,一般以脂水分配系数表示。由此可知,药物的溶解度和分配系数对药物的溶解转运是重要的,而药物的解离度与药物的溶解、吸收和转运是直接相关的。强电解质是水溶性的,弱电解质水溶性小,一般呈现一定脂溶性,药物主要是弱电解质。体内 pH 值可影响药物的解离度,机体各部位有不同的 pH 值,从而使药物在体内各部位呈现不同解离状态,影响其在各部位的吸收和转运。在此,还应提及的是,一般未结合的游离药物到达靶位,才产生需要的药理作用。在药物转运过程中尚存在一些因素,会减少药物活性形式浓度从而减少药物活性或使药物失活,如和血浆蛋白结合,这种结合也和分子的理化参数有关。对于这种情况,临床上可用增加剂量的方式来增加疗效。

一、药物的溶解度和分配系数

药物的溶解度和分配系数是特别值得重视的,因为大多数药物在结构上和正常细胞的组成不同,它们不可能由主动转运(active transport)方式穿过生物膜(仅少数药物,如具有氨基酸类似结构的药物,可通过体内氨基酸泵主动转运),主要是由它们的分配系数决定的被动过程穿过生物膜而被吸收。吸收程度一般是决定药物作用强度的重要因素。

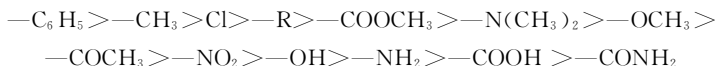
药物在极性溶剂(如水)和非极性溶剂(如类脂)中的浓度比例是分配系数。可用下式表示:

$$P = c_o / c_w$$

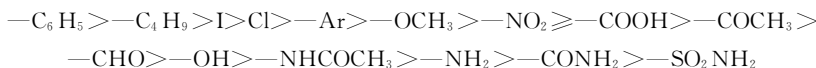
P 是分配系数, c_o 是非水相中的平衡浓度, c_w 是水相中的平衡浓度。 P 值大小表示化合物的脂溶性大小, 一般以 $\lg P$ 表示。在测定 P 时, 非极性溶剂目前广泛采用溶剂性能近似生物膜, 不吸收紫外光, 可形成氢键及化学性质稳定的正辛醇。

分子结构的改变将对分配系数产生显著影响。例如, 在药物分子结构中引入卤原子可增加分配系数 4~20 倍; 引入 $-\text{CH}_2-$ 可增大 2~4 倍。以 $-\text{O}-$ 代替 $-\text{CH}_2-$ 可下降 $1/5 \sim 1/20$ 。引入羟基可下降 $1/5 \sim 1/150$; 脂肪族氨基可下降 $1/2 \sim 1/100$ 。

引入下列基团至脂肪族烃类化合物, 其 $\lg P$ 递降顺序大致为



引入下列基团至芳香族烃类化合物, 其 $\lg P$ 递降顺序大致为



一些作用于中枢神经系统的药物, 因需通过血脑屏障, 一般具有较大的分配系数。在一些麻醉药、局麻药、抗菌剂及抗病毒剂等药物中, 结构十分接近的药物间存在着活性和分配系数直接相关的情况。Meyer (1899) 和 Overton (1901) 在研究烃类化合物的全身麻醉药分配系数时, 发现麻醉作用强度与它们的分配系数成正比。但并不是分配系数越大作用越强, 一些全身麻醉药分配系数 $\lg P$ 在 2 左右时活性最强。局麻药也有类似情况, 如奎尼卡因及其同系物 (见图 1.1) 的局麻持续时间, 随分配系数增大而延长。

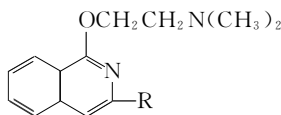


图 1.1 奎尼卡因同系物

$\text{R} = \text{H}$ 时局麻持续时间为 10 min;

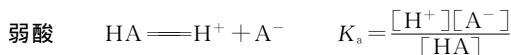
$\text{R} = -\text{C}_2\text{H}_5$ 时持续时间为 121 min;

$\text{R} = -\text{C}_4\text{H}_9$ 时持续时间可增长至 514 min

8-羟基喹啉类抑菌剂抑制金黄色葡萄球菌的作用亦和该类化合物的分配系数相关。一般在喹啉环上引入亲水基团, 分配系数减小, 作用减弱; 引入烃基等疏水基团, 分配系数增大, 作用也增强。当然, 这类药物也存在一适宜分配系数。

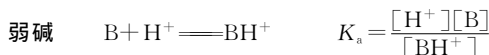
二、药物的解离度

药物的解离度是另一个直接影响溶解度和活性的理化性质。药物除少部分以外, 大多是弱酸或弱碱。它们具有一定解离度。由于药物仅以非解离形式通过生物膜, 而离子形式一般不易通过生物膜, 故药物的解离度影响着药物通过生物膜的程度, 影响分配系数, 进而影响药物的吸收。药物的解离度不仅是其分子结构本身的反映, 对于弱酸、弱碱类药物, 它还极大地受到体内各部位环境 (pH) 的影响:



其 Henderson-Hasselbach 方程为

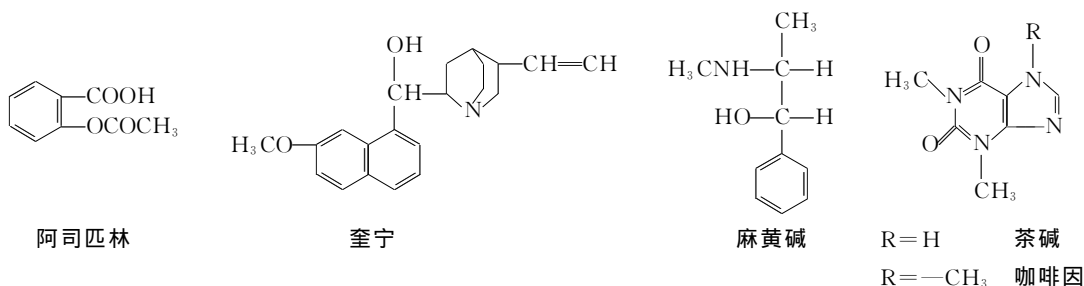
$$\text{p}K_a = \text{pH} + \lg \frac{c_u}{c_i}$$



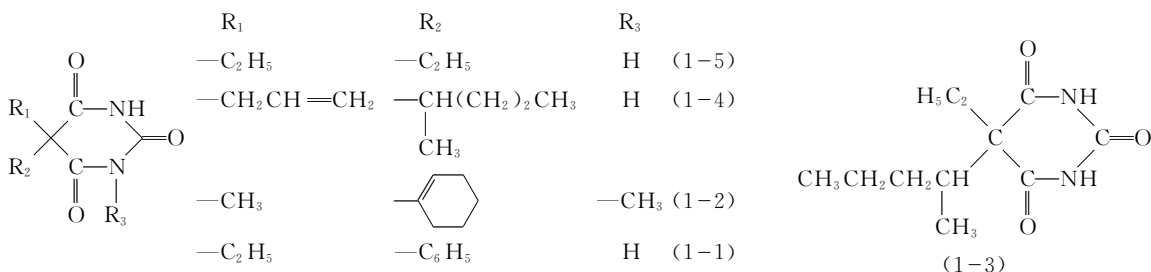
$$pK_a = pH + \lg \frac{c_i}{c_u}$$

c_u 为未解离分子浓度; c_i 为离子浓度, 弱酸具有较高 pK_a ; 弱碱具有较低 pK_a 。

许多弱酸和弱碱类药物的生物利用度直接和它们在体内的解离程度相关, 实际上较大地受体内介质 pH 的影响。阿司匹林是一弱酸, $pK_a = 3.5$, 通常口服。已知胃液 $pH = 1$, 小肠内呈碱性, 所以, 阿司匹林在胃液中几乎完全是未解离形式。未解离的分子形式药物脂溶性较大, 易透过生物膜, 故阿司匹林可在胃中吸收, 许多弱酸类药物实际上亦是如此。相反, 弱碱类药物在胃中吸收是极少的(因呈离子型), 弱碱性药物奎宁和麻黄碱在胃中几乎全部呈离子型, 很少被吸收。而在肠内以未解离的分子形式存在, 易被吸收。一些碱性极弱的药物, 如咖啡因和茶碱, 在酸性介质中较难成盐, 解离很少, 在胃内可被吸收。完全离子化的季铵盐类和磺酸类, 口服给药, 吸收效果极差, 一般宜用注射剂。

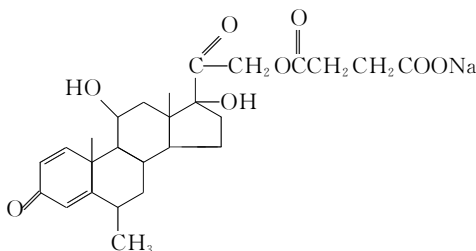


巴比妥类药物是弱酸性药物, pK_a 一般在 $7.0 \sim 8.5$, 在生理 pH 时部分解离, 如苯巴比妥(1-1), pK_a 为 7.4 , 可有 50% 左右解离; 己琐巴比妥(1-2), pK_a 为 8.4 , 有 90% 以分子型存在, 故能通过血脑屏障进入中枢而起催眠镇静作用, 己琐巴比妥比苯巴比妥起效快。另外, 硫喷妥(1-3)、司可巴比妥(1-4)和巴比妥(1-5), 它们的 pK_a 分别是 $7.6, 7.9$ 和 7.8 。按理它们的吸收应没有太大不同, 但由于它们的分配系数(在氯仿/水中)不同, 硫喷妥是 100 , 司可巴比妥是 23 , 巴比妥是 0.7 , 所以上述三者有十分不同的吸收速率, 由此可知, 仅考虑单一理化参数可能会导致错误结论。



上面所述属于综合的简化的一般规律, 实际上存在一些较难解释的例子。例如, 水杨酸有几乎 $2/3$ 剂量于 1 h 内被鼠胃($pH = 1$)吸收, 当在肠中时($pH = 8$), 酸已完全解离, 但仍有 $1/10$ 以上剂量可被吸收。另外, 若一些弱电解质类药物的分子结构中, 存在较多的极性官能团, 分子呈现较大极性, 这样的分子是低脂溶性的。相反, 若药物分子有较大的烃类骨架, 其极性基团(可解离的基团)占据分子较小部分, 这类药物即使是离子形式, 尚有适宜的脂溶性, 甲基泼尼松单琥珀

酸酯的钠盐就是一例。



甲基泼尼松单琥珀酸钠

应该指出,药物的解离度影响其穿透生物膜的性能,但解离度和药物的生物活性不是平行的。有些药物的活性形式是其非解离的分子形式,解离将降低活性,有些药物的生物活性是由其离子形式引起的,那么,活性将随离子化程度增加而增大,一般磺胺药的 pK_a 为 $6\sim 8$,在生理 pH 时磺胺药是部分解离的。据认为,磺胺药仅其负离子形式起抑菌作用,故在此 pK_a 范围内的磺胺药是适宜的。有一些临床上有效的磺胺药,其 pK_a 超越上述 pK_a ,如磺胺甲基异噁唑、磺胺脒(呈碱性)。据推测可能尚有其他因素参与其间。

第二节 化学结构方面

药物到达体内以后,在开始时,一般离受体或酶等靶物质尚有一定距离,首先依靠电荷间的相互吸引而接近,再经氢键、范德华力等相互结合,产生化学变化而影响其生理效应。受体、酶等靶物质都是蛋白质,其结构上存在不均匀的电荷分布,药物分子的电荷分布(包括空间因素等)若能和靶物质电荷分布相契合,则有利于相互结合。因此,药物分子结构中一些结构参数,对药物活性起着重要作用。实际上,在药物定量构效关系研究中,经常采用一些有关结构参数,本节择要加以介绍。

一、电子云密度

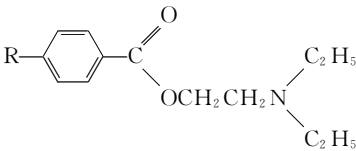
大多数药物和受体作用都涉及电荷间的相互作用,药物结构中有关原子的荷电状况,对药效的影响是显而易见的。在具有类似结构的药物中,应考虑是否存在共轭效应、诱导效应以及二者的强弱。这会对分子中有关原子的荷电状况产生影响。

在抗癌药物氮芥类化合物中,活性强度取决于氮芥结构中氯乙基的氯被亲核置换的程度。在下列两个化合物中,化合物(1-6)存在对位氨基,通过共轭效应和诱导效应,在生理条件下,可使氯乙基中氯易被置换,产生细胞毒效应。而化合物(1-7)存在对位氯,氯的强吸电效应,可减少氯乙基中氯被置换的程度,生物活性仅为化合物(1-6)的 10% 以下。



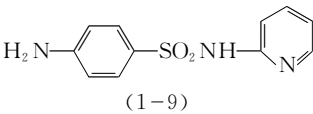
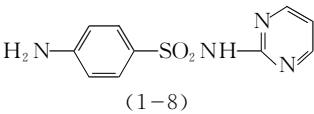
局麻药普鲁卡因类药物中,芳环中对位取代基对其羧基荷电状况(键序)有影响。给电子基— NH_2 和羟基可增加羧基的极性(离子特征),局麻作用较强,强吸电子基可使羧基具有

较多的双键特征,其局麻作用相应较弱,如



R	IR _{C=O} /cm ⁻¹	ED ₅₀ /mmol•(100 mL) ⁻¹
C ₂ H ₅ O—	1.708	0.012
CH ₃ O—	1.708	0.060
H ₂ N—	1.711	0.075
HO—	1.714	0.125
H	1.727	0.600
O ₂ N—	1.731	0.740

当 R=—H 时,局麻作用比普鲁卡因弱 8 倍;R=—NO₂ 时活性比 R=H 时减少 20%。R= C₂H₅O—和 R=CH₃O—的两个化合物相比,其羰基的键序没有变化,但前者比后者药效强 5 倍,据认为有另外因素影响活性,如前者比后者多一个“—CH₂—”,可增加烃的非极性特征 6%,因而使脂溶性增加,从而增加了穿透神经纤维的程度等。磺胺类药物的抑菌活性,与 N'原子的表观电荷大小有关,表观电荷减小,抑菌活性降低。当对磺胺类药物分子中各原子的电荷进行计算时,发现磺胺嘧啶(1-8)N'原子表观电荷为 0.230,磺胺吡啶(1-9)的表观 π 电荷为 0.219,前者抑菌活性指数为 12.5,后者活性指数仅为 1.67。



二、键合类型

药物和受体可通过各种键合类型结合,一般有共价键、氢键、静电相互作用(离子和离子之间、离子和偶极分子之间以及偶极分子和偶极分子之间)、范德华力、疏水结合和电荷转移相互作用等。

1. 共价键

共价键一般具有较大的键能。如表 1.1。

表 1.1 共价键及键能

	H—H	C—H	N—N	O—N	S—H	C—C	C=C	C≡C
键能(kJ•mol ⁻¹)	439	322~418	418	481	368	322~368	606~732	836~961
	C—N	C=N	C—F	C—Cl	C—Br	O—O		
键能(kJ•mol ⁻¹)	627	878	456	288~397	226~293	138~167		

在正常的生活温度(30~40℃)下,键能大于 41.8 kJ•mol⁻¹的键,没有酶催化,不可能断裂。由此可知,上述各共价键在生活温度非酶情况下,不会断裂。药物一般不与受体或生物大分子形成共价结合,因为一旦形成共价结合,受体或生物大分子不能再复原,以致对机体形成巨大毒性

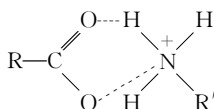
或效用很长,临床安全难以控制。所以药物与受体结合通常是以较弱的、可逆的键合形式达成。在一些化疗剂中,药物对细菌、病毒、原生动物和蠕虫作用,可以是不可逆的共价结合,以杀死这些病原体,但应对人体无害(选择性强)。在许多抗菌、抗病毒和一些抗寄生虫病药物中,就是如此。一些抗癌化疗剂,如氮芥类,由于选择性差,一般在杀灭癌细胞同时,对机体正常细胞显示一定毒性。

2. 氢键

氢键是相对弱的键,其键能一般为不超过 $40 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 很易解离。氢键一般在含有孤对电子的 O, N, S, F 和 Cl 等原子与氢(极性氢)之间形成。在生理情况下,首先是药物分子中的 O, N 和卤素特别是 F 所参与形成氢键。氢键仅短距离有效,一般是含有孤对电子的原子和带有氢的负电性原子间距在 300 pm 或稍小于此值时,易于形成氢键,如 $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$ 是 280 pm ; $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ 270 pm ; $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ 290 pm ; $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$ 310 pm ; $\text{N}-\text{H} \cdots \text{F}$ 280 pm ; $\text{F}-\text{H} \cdots \text{F}$ 240 pm , 小于 240 pm 时原子间斥力大于引力不易形成氢键。同时,氢键一般呈直线形。这些是氢键形成的限制性因素。氢键虽然很弱,但在酶及其他蛋白质的二级和三级结构中存在,可以帮助形成相应的分子空间。在药物和受体作用中氢键具有重要性,如甾体化合物与蛋白质结合时,雄甾-17-酮在牛血清白蛋白(5%)中溶解度仅 $140 \mu\text{mol/L}$, 而雄甾-3,17-二酮为 $3250 \mu\text{mol/L}$, 3-酮基的存在使溶解度增加,与氢键形成有关。另外,抗癌药放线菌素 D-对映体不和 DNA 形成复合物,这与氢键形成时需要一定的立体因素有关。另外,对于一些非解离的极性药物,氢键的存在是其在水中有一定溶解度的基本原因。

3. 静电键

静电键可在两个具有相反电荷的离子间、离子和分子间或二分子间,通过静电引力形成。在两个离子间的键称离子键,结合能约 $40 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 如 NaCl 。在生理溶液中离子键的最大特点是易于相互交换,离子交换速度很快,离子键平均存在时间为 10^{-5} s 。当同时存在其他短距离键,如氢键时,离子键强度可增加。结合能可达 $42 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 如胺和羧酸间形成的盐桥(离子键)。



第二种类型的静电键在离子和偶极分子(包括由其他分子诱导产生的偶极分子)间形成。离子-偶极键强度约为 $4 \sim 28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第三种类型的静电键在二偶极分子间形成,由偶极-偶极相互作用引起。

这三种静电键都有助于药物-受体复合物的稳定性。其中,相互作用最弱的是偶极-偶极相互作用。在药物-受体复合物中,最经常出现的是离子-偶极和偶极-偶极相互作用。

图 1.2 所示为乙酰胆碱、局麻药狄布卡因,介痊药阿托品和各自受体通过静电键相互作用的模式。

4. 范德华引力

此亦称范德华力或 London 色散力,是通常两分子间吸引的力。这种力在分子间结合力中是最弱的。分子间的这种引力由组成分子的原子所提供,引力强度随相对原子质量增大而加大,生理重要元素 C, N 和 O 都包括在内(强度都比 H 大)。当分子的相对分子质量和其结构复杂性增加时,分子内和另分子的可接触位点随之增加。所以,可以预期,当药物分子和生物大分子接