

第1章

绪论

学习要求

1. 掌握药物化学研究的内容和任务。
2. 熟悉药品的质量和生产质量管理规范以及药物的命名方法和命名原则。
3. 了解药物化学的发展过程。

第1节 药物化学的研究内容和任务

药物指用于预防、治疗、诊断疾病，或为了调节某种功能的特殊化学物质。根据药物的来源和性质，可分为天然药物、化学药物和生物药。其中，化学药物是目前临床应用中主要使用的药物，也是药物化学研究的主要对象。化学药物可以是无机矿物质、合成有机化合物、从天然产物中分离得到的有效成分等。

药物化学 (medicinal chemistry) 是建立在多种化学学科和生命科学学科基础上，是连接化学与生命科学并使其融合为一体的交叉学科。药物化学是一门发现与开发新药、设计和合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体生物大分子之间相互作用规律以及药物的化学结构与生物活性（如药理活性、毒性等）之间的关系〔构效关系 (structure activity relationships, SAR)〕等多方面的综合性学科，是药学领域中的重要学科。随着现代科学技术的快速发展，特别是近年来信息学、计算机及分子生物学等学科发展的成就又充实了药物化学的内容，使得它又成为一门极具生气的朝阳学科。

药物化学的研究内容主要是分子之间的相互作用及所引起的生物效应。具体包括基于生命科学研究揭示的药物作用靶点（受体、酶、离子通道、核酸等）；参考其内源性配体或底物的结构特征，设计新的药物结构分子；通过各种途径和技术寻找先导化合物（如内源性活性物质、活性代谢物、天然有效成分等），设计与合成活性化合物；研究药物的合成、工艺及稳定性；研究化学药物与生物体相互作用的方式及其在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物；研究化学药物的构效关系；利用现代信息学和计算机技术，进行计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 等。

随着社会生产力的进一步发展，一方面人类对药物提出了更高的要求，另一方面，随着药物耐药性的增加以及一些人类新疾病如艾滋病〔获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency

syndrome, AIDS)]、非典型肺炎 (severe acute respiratory syndromes, SARS)、疯牛病 (牛海绵状脑病, BSE) 和甲型 H1N1 流感等的出现, 人们迫切需要研究出相应的药物, 以解除这些新的疾病对人类的威胁。药物化学在小分子药物研究与开发中起到了极其重要的作用。一般而言一个新药从最初设想到上市, 需要 12~15 年的时间、所需费用高达 8 亿~12 亿美元。

第 2 节 药物化学的近代发展

任何学科的形成和发展, 都是与当时的科学技术水平、经济建设要求以及相关学科的促进分不开的。人类探索自然、认识自然, 永无止境。在古代, 神农尝百草, 日遇七十二毒, 得茶而解之; 人们品尝存在于生活环境中的植物, 其中令人产生舒适感的植物或者有明确治疗效果的植物就被用于作为药物使用; 而产生毒性作用的植物则被用来打猎、战争或其他特别用途。经过反复的实践, 相应的作用就得到肯定, 而相应的物质就成了以后人们来解除某种痛苦的药物。

1803 年 F. Sertürner (1783—1841) 尝试从阿片中提取出主要成分, 并命名为吗啡 (morphine)。1925 年 Robert Robinson 确定了吗啡的结构式; 1826 年默克公司将吗啡作为药物开始商业化生产; 1952 年人们才成功地全合成了吗啡。此后, 药物化学家们通过结构改造和构效关系的研究, 开发了一系列结构简单、合成简便、疗效更好、各具特色的类似物 (如哌替啶等)。F. Sertürner 对阿片主要成分的研究标志着一个新学科——药物化学的诞生, 同时也标志着药物研究与开发新时代的来临, 随后一个接着一个的生物碱被分离出来 (表 1-1)。这些活性成分的分离和鉴定, 说明天然药物中所含的某些化学物质是产生治疗作用的物质基础, 不仅为临床应用提供了准确适用的药品, 而且也现代药物化学的发展建立了良好的开端。

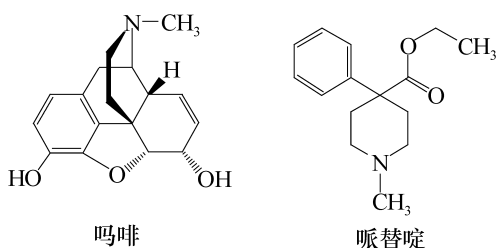


表 1-1 生物碱的发现与分离

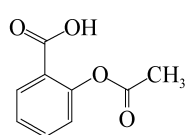
年 份	名 称	作 用
1803	吗啡 (morphine)	镇痛
1817	那可汀 (narcotine)	镇咳
1817	吐根碱 (emetine)	止吐; 治疗阿米巴痢疾
1818	土的宁 (马钱子碱, strychnine)	兴奋中枢神经
1818	藜芦碱 (西伐丁, cevadine)	降血压
1819	秋水仙碱 (colchicine)	痛风
1820	咖啡因 (caffeine)	兴奋中枢神经
1820	奎宁 (quinine)	疟疾
1827	毒芹碱 (coniine)	杀虫
1828	尼古丁 (烟碱, nicotine)	杀虫
1831	乌头碱 (aconitine)	强心
1832	可待因 (codeine)	镇咳

续表

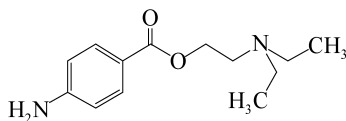
年 份	名 称	作 用
1833	阿托品 (atropine)	解痉
1833	蒂巴因 (thebaine)	镇痛
1842	可可碱 (theobromine)	兴奋中枢神经
1848	罂粟碱 (papaverine)	扩张血管
1851	胆碱 (choline)	神经递质
1860	可卡因 (cocaine)	麻醉
1870	毒蕈碱 (muscarine)	兴奋神经

除了在植物中提取分离活性物质外,人们也开始从有机化合物中寻找可以用作药物的活性物质,并且相应的研究工作十分有效。1832年 Charles Gergardt 将水杨酸与另一种化学品混合得到了一个新的化合物,但是反应很慢,需要很长时间才能完成,因此没有继续深入研究;65年后 Felix Hoffmann 在试\寻找某些药物来减轻他父亲的关节疼痛的过程中,对 Charles Gergardt 的试验进行了重复,结果发现了乙酰水杨酸(阿司匹林);1899年阿司匹林作为解热镇痛药上市,1915年阿司匹林片剂已经作为非处方药销售。随着阿司匹林新用途的不断发现,特别是其对心血管疾病的预防作用,阿司匹林已经成为使用最为广泛的药物之一。阿司匹林是人类历史上第一个用化学方法对天然化合物进行改造而得到的药物。阿司匹林的成功上市,标志着药物化学的研究由原来的天然产物提取分离,又增加了新的研究内容——半合成研究,现代药物化学从此得到了迅速的发展。

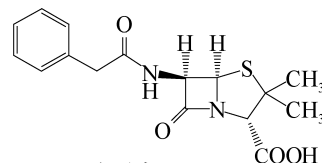
继阿司匹林之后,特别是在20世纪20~30年代,涌现出了多种药物,如麻醉药、镇静药、镇痛药、解热镇痛药。这些药物实际上都与人们的主观感觉有关,以人类本身的体验作为药效的根据。在此期间,构效关系研究也开始在药物化学中起步,人们开始探索药物的药效基团(pharmacophore),并对复杂的天然化合物进行结构修饰,以寻找结构简化的类似物。如普鲁卡因是对可卡因经过结构改造成功得到的局部麻醉药,这种研究模式至今仍是一种新药研究手段。



阿司匹林



普鲁卡因



青霉素

微生物学的发展,也进一步推动了药物化学的发展。1928年 Alexander Fleming 在实验中偶然发现了人类第一个抗生素——青霉素。青霉素的发现开辟了抗生素药物的新纪元,在治疗学上带来了一次革命。数十年来,青霉素拯救了无数肺炎、脑膜炎、脓肿、败血症患者的生命,其医用价值至今仍是不可估量。青霉素的出现促使人们开始从真菌和其他微生物中分离和寻找抗生素,同时开展了半合成抗生素的研究;随着四环素、链霉素、氯霉素、红霉素等类型抗生素的相继问世,特别是链霉素的发现,使得当时认为是不治之症的结核病得以攻克,是药物化学对人类的重要贡献之一。抗生素和半合成抗生素目前已成为临床应用的主要抗感染药物。

在药物研究开发的方法上,试验模型逐步从人类本身转到动物及动物的器官上;特别是从1890年以后,随着合成颜料的出现,化合物的生物活性进入了细胞水平的阶段;逐步形成了一套完整的新药研究系统,从而使药物安全性与有效性得到保障。磺胺类药物的发现,为细菌感染性疾病的治疗提供了很好的药物,同时也为化学治疗药物的发展奠定了牢固的基础。在磺胺类药物研究开发中,归纳出了许多有价值的药物化学原理,如电子等排原理、立体选

择原理、定量构效关系等,这些基本原理至今还在实践中得到应用。

随着生命科学研究的深入,人们逐渐认识到体内存在的微量生物活性物质在体内扮演着重要角色,对调节体内机能和维持生命起到非常重要的作用。20 世纪 30 年代内源性活性物质的研究取得了进展,如利用性器官和孕妇尿作为原料提取制得甾体激素;50 年代发现皮质激素具有广泛的抗炎免疫抑制作用;60 年代发现甾体口服避孕药;80 年代后期人们发现一氧化氮在体内的重要作用,在此基础上开展了对一氧化氮供体和一氧化氮合成酶抑制剂的研究。

20 世纪 60 年代后随着细胞及分子生物学研究取得的重要成果,建立在以酶或受体为靶标而设计的一系列新类型药物研究成功,如 β 受体阻断剂盐酸普萘洛尔于 1964 年上市,钙通道阻滞剂硝苯地平于 1979 年上市,血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利于 1981 年上市,为心脑血管疾病的治疗提供了有效的药物。

20 世纪 80 年代以后,随着人类基因组、蛋白质组和生物芯片等研究的深入,大量与疾病相关的基因被发现,这给新药设计提供了更多的靶点分子;新的药物作用靶点一旦被发现,往往会成为一系列新药发现的突破口。与此同时,新药的设计和研究,由单纯的化学方法向以生物学为导向、化学和分子生物学相结合的方向发展。

我国药物化学发展基本上是从头开始,逐步发展壮大的。1949 年新中国成立后,化学制药工业得到较快的发展,尤其是在改革开放以后得到迅速发展,现已形成了教学、科研、生产、质控、市场营销等比较全面的医药工业体系。我国现有医药工业企业几千家,可以生产化学原料药近 1500 种,总产量 40 多万吨,已成为世界药品生产大国之一。

我国初期的药物研究开发战略是创仿结合、仿制为主。实践证明,这是一条正确的道路。我国因而实现了以较少的投入、较快的速度将我国的医药发展水平提高到全球的前列。20 世纪 90 年代初期,我国实施了药品专利和药品行政保护。经过十多年的实践,我国医药工业逐步过渡到了全面创新时代,其中药物化学工作者的贡献功不可没。经过几十年的发展,我国药品研究开发水平已有较快提高。

第 3 节 药品的质量和生产质量管理规范

药物是一种特殊的商品,药物质量的优劣直接影响人们的身体健康和生命安全,“质量可控、安全有效”是药品研究、生产必须遵循的原则。特别是在药物的研究与开发阶段,需要对其质量进行系统、深入的研究,制订出科学、合理、可行的质量标准,并不断地修订和完善,以控制药物的质量,保证在有效期内安全有效。

各个国家为确保药物质量,均制定了各自的药品质量标准,药典就是国家控制药品质量的标准,具有法律的约束力。因此,药典对保障人民用药安全和有效、保证和提高药品质量、促进药物研究等方面,都起着重要作用。我国于 1953 年制定和颁布了《中华人民共和国药典》,自 1985 年以后每 5 年重新修订出版一次,现行的药典是 2010 年版。此外,《国家食品药品监督管理局药品标准》和卫生部《药品卫生标准》等均是具有法律效力的药品标准。未列入国家药典的药品,按国家有关药品标准执行。

药品质量标准是根据药品的理化性质和生物学性质而制定的,并用以检测药品的质量是否达到要求的技术规定,药品质量标准应能准确地反映药品的全面特征。因此,在制定药品质量标准的过程中,主要依据除了药品本身外,还要考虑药品的来源、制药工艺和生产及贮

运过程中的各个环节等。

1. 含量分析 药物有效成分的含量是反映药物质量的重要标志，而药物中存在的杂质可能影响药物的疗效并且可能是导致毒副作用的根源。药物的杂质是指在生产和贮存过程中引入或产生的药物以外的物质，包括由于分子手性的存在而产生的非治疗活性的光学异构体等，所以质量好的药物应该是达到一定的纯度且杂质的量越少越好。但考虑到完全除去杂质的困难性及其除去杂质增加的生产成本等因素，一般情况下，在不影响药物疗效和人体健康的前提下，允许存在少量的杂质。

2. 药品的生物效价 对于某些药品，当理化性质或者其他测试不能全面反映其质量时，可以用生物效价来进行检测。生物测定的重要作用在于它提供了产品生物效价的信息，可评价批与批之间的稳定性和一致性，并监测不曾预料、不易发现的构象变化。

3. 生物等效性 理论上，不管是何种剂型，如果有等量的药物有效成分到达体内的作用位点，则会产生相同的药效或临床效果，即它们在功效和安全性方面是等同的，这就是生物等效性。但是，仅仅含有等量药物有效成分的不同剂型的药物，并不一定是生物等效的。这是因为制剂组分上的任何变化都可能会影响到药物在体内的吸收、分布、代谢和消除，从而可能会对药物的安全性、药物的耐受性产生显著的影响。

目前，各国对药品的生产过程一般都有严格的控制。中国药品生产需要符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing practice, GMP)，GMP 对各类药物的各个生产环节进行了明确、详细的规定。

药物的安全评估主要在临床前研究阶段及临床阶段系统进行，即非临床安全评估与临床安全评估。药品的非临床安全评估指在实验室条件下进行的各种毒性试验，其中包括急性毒性试验、长期毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激性试验、依赖性试验及与评价药品安全性有关的其他毒性试验。新药非临床安全性评价对判断新药能否进入人体临床研究，预测临床研究的风险程度和为临床研究提供重要的安全性依据起着举足轻重的作用。药品的非临床安全评估需要严格遵循药物非临床研究质量管理规范 (Good Laboratory Practice, GLP) 进行。

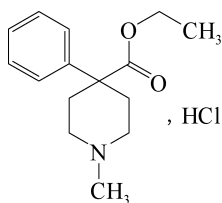
临床安全评估通常分为I、II、III和IV期，需要严格遵循药物临床研究质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP) 进行。新药临床安全性评价贯穿临床试验各个阶段，在临床试验期间出现的不良事件，不管是否与试验用药有关，研究者均应在原始记录中记录该不良事件，并转抄至病例报告中。如果怀疑与药物有关 (药物不良反应)，必须迅速向药品监督管理部门报告。

对于已经上市的药物，如果发现问题也有可能采取暂停销售、召回或者取消上市。医药企业应该具有对其产品负责的意识，并以此建立企业的信誉。默沙东公司自主召回“万络 (Vioxx)”就是一个例子。万络于 1999 年获得美国食品和药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准，作为缓解骨关节炎疼痛和炎症以及成人痛经而上市。2000 年 6 月默沙东公司的一项安全研究报告中称，与萘普生相比，万络有递增严重心血管疾病的风险，主要包括心脏病发作和卒中。2002 年 4 月在万络标签上增加了心血管意外风险的信息。2004 年 9 月默沙东公司权衡利弊，最终做出了召回万络的决定。

第 4 节 药物的名称

大部分药物都至少有 3 个名称：化学名称、通用名称和商品名称。

化学名：药物的化学名是准确的系统名称，英文化学名是国际通用的名称，它符合由国际纯粹化学和应用化学联合会（International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC）制定的命名规则，但一般药物的化学名非常冗长。现在多以美国化学文摘（Chemical Abstracts Service, CAS）为依据，对药物认定其基本母核，其他部分均将其看成是取代基。中文化学名的命名原则可参考科学出版社《英汉化学化工辞典》。如镇痛药盐酸哌替啶（pethidine hydrochloride）的英文化学名为 1-methyl-4-phenyl-4-piperidine-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride，中文化学名为 1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐。



通用名：也称为国际非专利药品名称（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN），是世界卫生组织（World Health Organization, WHO）推荐使用的名称。一个药物只有一个药品通用名，不受专利和行政保护，是所有文献、资料、教材以及药品说明书中标明有效成分的名称，药品通用名也是药典中使用的名称。中华人民共和国卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》是中国药品通用名称（Chinese Approved Drug Names, CADN）命名的依据，基本是以世界卫生组织推荐的 INN 为依据，结合我国具体情况而制定的；中文名尽量和英文名相对应，可采取音译、意译或两者相结合，以音译为主。如盐酸哌替啶（pethidine hydrochloride）就是通用名。INN 中对同一类药物常采用同一词干，CADN 对这种词干规定了相应的中文译文，这种命名方法给医生或药学工作者记忆及使用带来了方便。

商品名：药品作为特殊商品，是制药企业的产品，商品名和商标一样可以进行注册和申请专利保护；药品的商品名是制药企业为保护自己所开发产品的生产权和市场占有权而使用的名称，商品名只能由该药品的拥有者和制造者使用，代表着制药企业的形象和产品的声誉。因此，含有相同药物活性成分的药品在不同的国家可能以不同的商品名销售，即使在同一个国家由于生产厂商的不同也会出现不同的商品名。按照中国新药评审的要求，对商品名有一些要求，如商品名不能暗示药品药物的作用和用途，应高雅、规范、简易顺口等。

学习重点

药物化学是建立在化学、生命科学学科基础上，设计和合成化学药物，阐明药物化学性质，研究药物分子与机体生物大分子之间相互作用规律、药物的构效关系以及发现与开发新药等多方面的综合性学科，是药学专业的基础课程。

化学药物是具有确切化学结构的药物，是药物化学研究的主要对象。“质量可控、安全有效”是药品研究、生产必须遵循的原则。大部分药物都至少有化学名、通用名和商品名，通用名也称为国际非专利药品名称，一个药物只有一个通用名，不受专利和行政保护。

（孟繁浩）

第2章

药物的化学结构与生物活性

学习要求

1. 掌握药物的理化性质、键合特性、立体结构及官能团对药效的影响；掌握电子等排原理、前药原理和软药原理。
2. 熟悉药物的化学结构与体内生物转化的关系；熟悉药物化学结构修饰的方法。
3. 了解药物在体内的作用过程。

药物分子在体内的作用过程通常分成三个时相，即药剂相（pharmaceutical phase）、药代动力相（pharmacokinetic phase）和药效相（pharmacodynamic phase）。药剂相是药物在体内作用的初始过程，决定用药的效率。药代动力相可分为吸收、分布、生物转化和排泄四个阶段，构成了机体在时间和空间上对药物的作用和处置。药效相是药物在作用部位与受体发生相互作用，通过刺激或放大作用、级联反应或直接引发生物体的物理或化学变化，导致宏观上可以观测到的药效或毒性效应。当药物与疾病相关的靶标发生作用，产生所希望的药效，获得治疗效果；如与正常组织作用，则产生不希望的不良反应，即毒性。

影响这三个时相最根本的因素则是药物的化学结构，化学结构决定药物的生物活性。通过对药物化学结构改造和修饰，可以改善药物的吸收情况，延长药物的作用时间，降低毒副作用，提高药物生物利用度。研究药物化学结构与生物活性的内在关系，又称为构效关系（structure-activity relationship, SAR），是药物化学中一项重要内容。

第1节 药物的化学结构与药效

药物按作用方式可分为结构特异性药物和结构非特异性药物。结构非特异性药物的药理作用主要受理化性质影响而与化学结构类型关系较少。结构特异性药物的药理作用依赖于药物分子特异的化学结构，该化学结构与受体相互作用后才能产生生物活性，因此化学结构的变化会直接影响其药效。大部分药物属于结构特异性药物。

药物在体内的药效主要决定于两个因素：一是药物在作用部位的浓度；二是药物和受体的相互作用。药物必须以一定浓度到达作用部位才能产生药效。药物在体内的转运

过程影响药物到达作用部位的浓度,而转运过程则以药物的理化性质和结构为基础。药物与受体的相互作用主要依赖于药物的化学结构。药物与受体产生相互作用,首先应在立体结构上互补或电荷分布上相匹配,其次要通过适当的键合作用进行结合,形成药物-受体复合物。因此,药物的理化性质、立体结构、电荷分布和键合特性都与药物的药效密切相关。

一、药物的理化性质对药效的影响

药物的理化性质如溶解度、脂水分配系数、解离度等均能对药效产生影响。

(一) 药物的溶解度和脂水分配系数对药效的影响

人体中的体液、血液和细胞浆液都是溶液,药物要转运扩散至血液或体液,需要溶解在水中,要求药物有一定的水溶性(又称为亲水性)。而药物在通过各种生物膜(包括细胞膜)时,由于这些膜是由磷脂所组成的,又需要其具有一定的脂溶性(称为亲脂性)。由此可见,药物亲水性或亲脂性的过高或过低都对生物活性产生不利影响,药物拥有适宜的溶解性和脂水分配系数才具有最好的生物活性。

在药学研究中,评价药物亲水性或亲脂性大小的标准是药物的脂水分配系数,用 P 来表示,其定义为:药物在互不混溶的非水相和水相中分配达到平衡后,在非水相中的浓度 C_o 与在水相中的浓度 C_w 的比值。非水相通常采用正辛醇。

$$P = \frac{C_o}{C_w}$$

P 值越大,则药物的脂溶性越高。因 P 值通常较大,常用其对数 $\lg P$ 来表示。

各类药物因其作用不同,对脂溶性有不同的要求。如作用于中枢神经系统的药物,需通过血脑屏障,应具有较高的脂溶性。吸入性全身麻醉药属于结构非特异性药物,其麻醉活性只与药物的脂水分配系数有关,最适 $\lg P$ 在 2 左右。

(二) 药物的解离度对药效的影响

有机药物多数为弱酸或弱碱,在体液中只能部分解离,以解离的形式(离子型,脂不溶)或非解离的形式(分子型,脂溶)同时存在于体液中。通常药物以分子型被吸收,通过生物膜,进入细胞后,在膜内的水介质中解离成离子型而发挥作用。

酸性药物的解离: $HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$

碱性药物的解离: $B + H_2O \rightleftharpoons HB^+ + OH^-$

药物的解离常数(pK_a)是药物解离 50% 时溶液的 pH 值。由于体内不同部位 pH 的情况不同,会影响药物的解离程度,使解离形式和未解离形式药物的比例发生变化,这种比例的变化与药物的解离常数和体液介质的 pH 有关,可通过下式进行计算:

$$\text{酸性药物: } \lg \frac{[HA]}{[A^-]} = pK_a - pH$$

对酸性药物,环境 pH 值越小(酸性越强),则未解离药物浓度就越高,即酸性药物在酸性条件下容易吸收。

$$\text{碱性药物: } \lg \frac{[B]}{[HB^+]} = pH - pK_a$$

对碱性药物,环境 pH 值越大(碱性越强),则未解离药物浓度就越高,即碱性药物在碱

性条件下容易吸收。

根据药物的解离常数可以确定药物在胃和肠道中的吸收情况，同时还可以计算出药物在胃液和肠液中离子型和分子型的比率。弱酸性药物如水杨酸和巴比妥类药物在酸性的胃液中几乎不解离，呈分子型，易在胃中吸收。弱碱性药物如奎宁（quinine）、麻黄碱（ephedrine）、地西泮（diazepam）在胃中几乎全部呈解离形式，很难吸收；而在肠道中，由于 pH 值比较高，容易被吸收。

二、药物的键合特性对药效的影响

药物作用靶点包括受体、酶、离子通道、核酸以及基因。药物与靶点的有效结合是产生药效的基础，药物与靶点的结合通过键合作用来实现。

药物分子在体内与受体（将靶点统称为受体）之间的结合方式可分为共价结合和非共价结合。药物分子可通过共价键与受体形成不可逆复合物；也可通过范德华力、氢键、疏水结合、电荷转移复合物、静电相互作用（离子偶极之间、偶极偶极之间和离子键等）等非共价结合方式形成可逆复合物，多数情况下都同时存在几种结合形式。本节主要讨论共价键、氢键、电荷转移以及金属螯合对药效的影响。图 2-1 是酯类局麻药与受体相互作用模型。

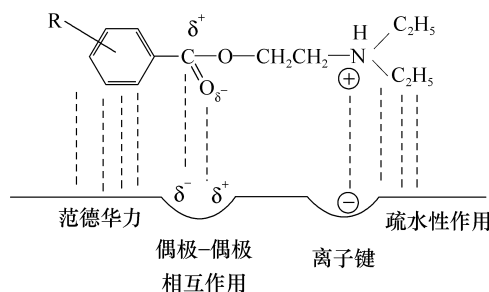


图 2-1 酯类局麻药与受体相互作用模型

（一）共价键

药物在体内与受体形成的共价键很牢固，除非被体内特异的酶解断裂外，否则很难恢复原形。因此这样的药物作用一般是不可逆的，并且作用持久。如 β 内酰胺类抗生素青霉素（penicillins）和头孢菌素（cephalosporins）等由于其立体构型与构成细菌细胞壁的黏肽末端的 D-丙氨酰-D-丙氨酸相似，可与其竞争黏肽转肽酶并与酶形成稳定的共价结合，从而抑制细菌细胞壁的形成。烷化剂类抗肿瘤药可与肿瘤细胞中 DNA 上的氨基、巯基、羟基等发生共价键结合，从而抑制 DNA 的合成，导致肿瘤细胞死亡。就是由于这种结合作用强而且不可逆，导致此类药物具有较强的毒副作用。

（二）氢键

氢键是由药物分子中含有具有孤对电子的 O、N、S、F、Cl 等原子和与 N、O、F 等原子共价结合的氢原子之间形成的弱化学键，其键能约为共价键的十分之一。虽然氢键键能与共价键键能相比弱得多，但药物分子和生物大分子中常存在众多的氢键，对药物的理化性质以及药物受体间的结合作用能产生较大的影响。若药物分子内或分子间形成氢键，在极性溶剂中的溶解度减小，而在非极性溶剂中的溶解度增加；若药物能与溶剂分子形成氢键，可增加溶解度。在体内药物分子与生物大分子结合，氢键也起着重要作用，如雌二醇和反式己烯

雌酚的两个羟基与雌激素受体以氢键结合而产生激动作用。

(三) 电荷转移复合物

电荷转移复合物 (charge transfer complex, CTC) 或称电荷迁移络合物, 是在电子相对丰富的分子 (给予体) 与电子相对缺乏的分子 (接受体) 间通过电荷转移发生键合形成的复合物。CTC 的键能与氢键键能相近, 仅高于范德华力, 是一种分子键化合物。

在药物配伍中, CTC 的形成可增加药物的水溶性和稳定性。咖啡因的水溶性低, 不适合注射给药。其与苯甲酸钠形成的复盐安钠咖就是一种电荷转移复合物, 水溶性增加, 可注射使用。其中, 苯甲酸是电子给予体, 咖啡因是电子接受体。苯佐卡因 (benzocaine) 易水解, 与咖啡因 (caffeine) 形成电荷转移复合物后稳定性增加, 不易水解。有些药物能与体内活性小分子、生物大分子或有害代谢物形成电荷转移复合物, 有助于药效的发挥。如抗疟疾药氯喹 (chloroquine) 的喹啉环可嵌入疟原虫的部分碱基对之间, 形成电荷转移复合物而发挥作用。

(四) 金属螯合物

金属螯合物指由金属离子通过离子键、共价键和配位键等与两个或两个以上配位体相连接而形成的环状化合物。配位体上供电子的基团只限于含有 O、N 或 S 原子的基团。螯合时通常形成 4、5、6 元环, 4 元环只有含 S 时较稳定, 含 O 和 N 的环多为 5 元环或 6 元环, 而以 5 元环较稳定。生物体内的配位体有氨基酸、蛋白质和某些羧酸等, 金属离子有 Fe^{3+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Al^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Zn^{2+} 等。

金属离子对生物体存在特殊的生物效应, 一些生命必需的金属离子过量则有可能引起中毒。因为许多酶的活性中心含有巯基, 易与重金属离子形成牢固的配合物。金属螯合作用可用于金属中毒的解毒。如二巯基丙醇可与汞、镉、砷等重金属形成螯合物, 作为这些金属离子中毒的解毒剂。

与金属离子的螯合作用也是一些药物在体内引起某些不良反应的原因。如四环素类抗生素与金属离子形成的螯合物会引起骨色素沉积, 导致牙齿变色和骨骼生长抑制。喹诺酮类抗菌药不适合老年人和儿童使用的原因也是因为此类药物能与体内的金属离子螯合, 引起钙、铁等金属离子缺失。

三、药物的立体结构对药效的影响

(一) 几何异构

药物分子中存在双键或脂环等刚性或半刚性结构时可产生几何异构。几何异构体即顺反 (或 Z/E) 异构体的理化性质不同, 其在体内的吸收、分布、排泄也不同, 特别是几何异构体与受体结合时的互补性不同, 导致生物活性有较大差别。如非甾体雌激素药物己烯雌酚 (diethylstilbestrol), 有两种几何异构体, 其中反式己烯雌酚比顺式己烯雌酚作用强 14 倍。



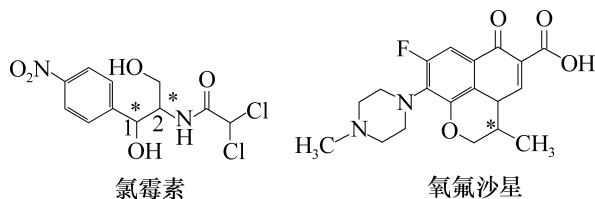
(二) 光学异构

药物分子中存在手性中心时产生光学异构。两个对映异构体（即光学异构体）互为实物与镜像关系且不能完全重合，理化性质基本相同，但旋光性不同。体内的酶、受体等生物大分子对对映体具有不同程度的立体选择性，对映体结合不同的受体或与相同受体结合程度的不同均可导致药效上的差别。对映体间的活性差别有以下几种情况：

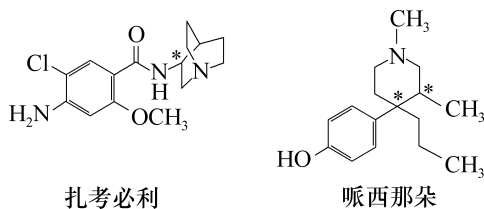
1. 两个对映体药理活性相同或相近 当药物的手性中心不处于药物与受体结合的活性部位时，这类药物往往缺乏立体选择性，对映体间的活性相近或相同。如钠通道阻滞剂普罗帕酮（propafenone）、美西律（mexiletine）和妥卡尼（tocainide）的对映体都具有相同的抗心律失常作用，临床应用其外消旋体。



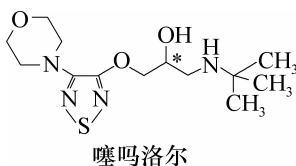
2. 一个对映体具有药理活性，另一个活性弱或无活性 氯霉素（chloramphenicol）的两个苏阿糖型异构体中 1*R*, 2*R* 异构体有活性，1*S*, 2*S* 异构体无活性，其外消旋体合霉素活性为氯霉素的 1/2。抗菌药左氧氟沙星的抗菌活性是其外消旋体氧氟沙星（ofloxacin）的 2 倍。这是因为左旋体活性强，右旋体无活性。



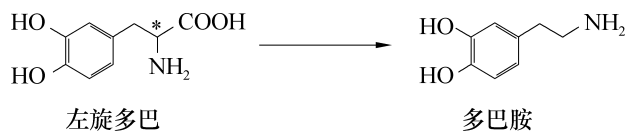
3. 两个对映体具有相反的药理活性 扎考必利（zacopride）的 *R* 型异构体为 5-HT₃ 受体拮抗剂，*S* 型异构体则为 5-HT₃ 受体激动剂。哌西那朵（piconadol）右旋体为阿片受体激动剂，左旋体为阿片受体拮抗剂。



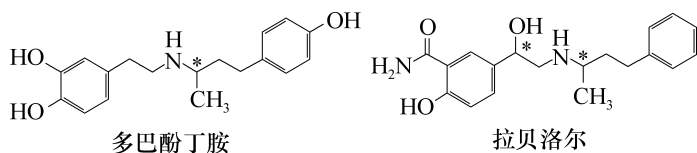
4. 两个对映体具有不同的药理活性 噻吗洛尔（timolol）的 *S* 型异构体具有较强的 β 受体阻滞活性，用于治疗心血管疾病。*R* 型异构体的 β 受体阻滞活性仅为 *S* 型异构体的 1/90~1/80，但具有较强的降低眼内压作用，还可增加视网膜和脉络血流量，用于治疗青光眼。



5. 一个对映体具有药理活性, 另一个具有毒副作用 抗帕金森症药物左旋多巴 (levodopa) 为前药, 在体内经酶催化脱羧转化为多巴胺而具有生物活性。体内脱羧酶具有立体选择性, 仅对多巴的左旋体发生脱羧作用, 因而必须使用左旋多巴。如果使用消旋体, 右旋体因不能在体内经脱羧酶代谢而积蓄中毒, 引起粒细胞减少。



6. 对映体间协同作用 多巴酚丁胺 (dobutamine) 的左旋体具有 α 受体激动作用, 对 β 受体的作用弱; 右旋体为 β 受体激动剂, 而对 α 受体作用弱。故以外消旋体给药能增加心肌收缩力, 但不增加心率和血压。拉贝洛尔 (labetalol) 有两个手性中心, R, R -异构体有 β 受体拮抗作用, S, R -异构体有 α 受体拮抗作用, 另外两个异构体无活性。单独使用 R, R -异构体出现肝毒性, 外消旋体无此毒性, 说明有一种对映体有保肝作用。



四、药物结构的官能团对药效的影响

药物结构中官能团的改变可使整个分子的理化性质、电荷密度等发生变化, 进而改变或影响药物与受体的结合, 影响药物在体内的吸收和转运, 最终影响药物的生物活性, 有时会产生毒副作用。

(一) 烃基

药物分子中烃基的引入, 可改变溶解度、解离度、分配系数, 还可增加位阻, 从而增加稳定性。

(二) 卤素

卤素为吸电子取代基, 卤素的电负性随原子序数增大而减小, 疏水性及体积均随原子序数的增大而增加。引入卤素 (氟原子外除) 使化合物脂溶性增加。氟原子引入到芳香族化合物中, 增大脂溶性; 引入到脂肪族化合物中, 降低脂溶性。

(三) 羟基和巯基

引入羟基可形成氢键, 增加水溶性, 增强与受体的结合力, 改变生物活性。羟基取代可以发生在脂肪链上, 也可以发生在芳环上。这有可能使活性和毒性增强或减弱。

巯基形成氢键的能力较羟基弱, 引入巯基, 对水溶性的影响小, 对脂溶性的影响较相应的醇高, 更易于吸收。巯基有较强的还原性和亲核性, 易与重金属离子生成不溶性的螯合物, 可作为解毒剂 (如二巯基丙醇)。巯基还可以与一些酶的吡啶环生成复合物而显著影响代谢。

(四) 醚和硫醚

醚类化合物由于醚中的氧原子有孤对电子, 能吸引质子, 具有亲水性, 烃基则有亲脂性, 使醚类化合物在脂-水交界处定向排布, 易于通过生物膜。

硫醚与醚类的不同是硫醚可氧化生成亚砷或砷，氧化后极性增加，与受体结合的能力以及作用强度会发生较大改变。

(五) 酸性基团

药物分子中的酸性官能团有羧酸、磺酸、磷酸、四氮唑等。羧酸可与受体的碱性基团结合，有利于增加药物生物活性。羧酸成盐，可增加水溶性；羧酸成酯可增大脂溶性，易于吸收。磺酸基的引入，可增加药物的水溶性和解离度，使药物不易通过生物膜，导致生物活性减弱，毒性降低。

(六) 碱性基团

药物分子中的碱性官能团有胺、胍、脒等。胺类药物的氮原子上含有未共用电子对，一方面显示碱性，易与核酸或蛋白质的酸性基团成盐；另一方面又是较好的氢键接受体，能与多种受体结合，表现出多样的生物活性。

药物中引入酰胺键，容易与生物大分子形成氢键，可以增强与受体的亲和力。

第2节 药物的化学结构与体内生物转化

药物生物转化 (biotransformation) 即药物代谢是药物在体内发生的化学变化, 主要经酶催化, 形成可被排出体外的代谢物, 通过人体的正常系统排出体外。生物转化的实质是在药物分子中引入某些极性基团或将药物分子中潜在的极性基团暴露出来, 使药物的极性和水溶性增加, 易于排泄。有一些药物 (如前药) 需经体内代谢而发挥疗效, 还有一些药物在体内迅速代谢为无活性也无毒性的代谢产物而避免不良反应发生 (如软药)。

生物转化反应主要可分为二类：一类是官能团化反应，称为Ⅰ相（phaseⅠ）反应；另一类是结合反应，称为Ⅱ相（phaseⅡ）反应。

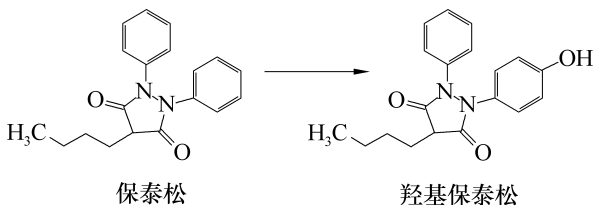
一、I 相反应

在 I 相反应中药物结构中的某些官能团发生化学变化。药物在体内所发生的 I 相反应主要包括氧化反应、还原反应和水解反应。

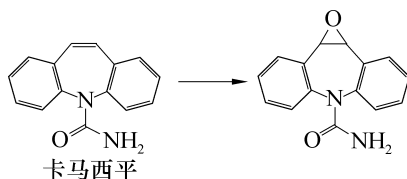
(一) 氧化反应

氧化反应是药物在体内进行的最主要的生物转化反应。氧化反应主要在肝脏中进行，肝微粒体酶 CYP450 是催化药物氧化代谢的主要酶系，过氧化物酶和非微粒体氧化酶也参与氧化反应。

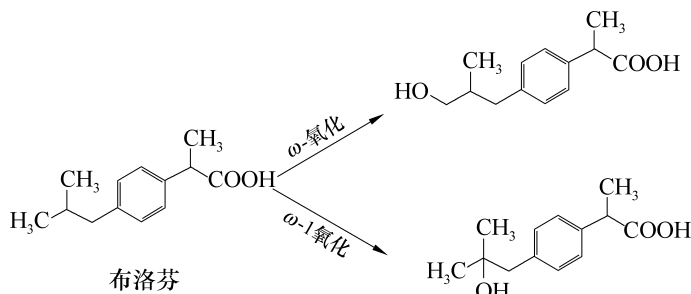
1. 芳环的氧化 含芳环的药物大多经氧化代谢引入羟基，形成酚。当芳环上有吸电子基取代时，羟化反应较难发生。羟基化反应大多发生在芳环的对位。非甾体抗炎药保泰松（phenylbutazone）经芳环氧化代谢生成羟基保泰松（oxyphenbutazone），抗炎作用比保泰松强且副作用低。



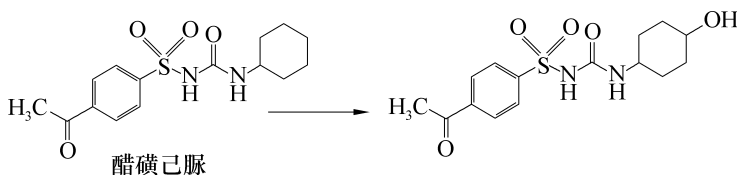
2. 烯烃的氧化 含有烯烃的药物氧化代谢主要生成环氧化物中间体。抗惊厥药卡马西平 (carbamazepine) 经氧化代谢生成稳定的环氧化物, 也具有抗惊厥活性。



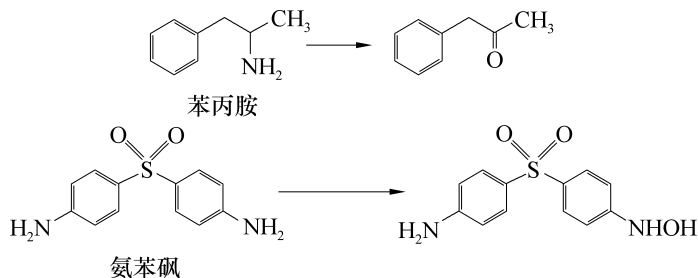
3. 脂肪烃的氧化 含脂肪烃的药物氧化代谢主要在烃基链引入羟基, 羟基可进一步氧化为醛、酮、酸或发生结合反应。氧化反应常发生在烃基链的末端碳原子 (ω -氧化) 或倒数第二个碳原子上 (ω -1-氧化), 如非甾体抗炎药布洛芬 (ibuprofen) 的氧化代谢。

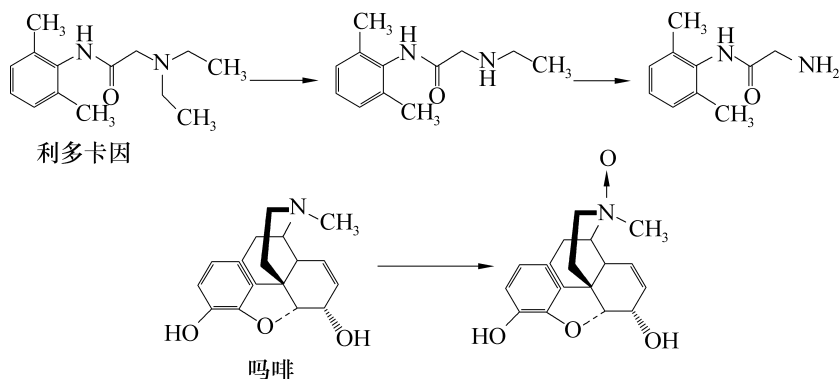


4. 脂环的氧化 含饱和脂环的药物发生氧化代谢生成羟基化合物, 如醋磺己脲 (acetohexamide) 的代谢。

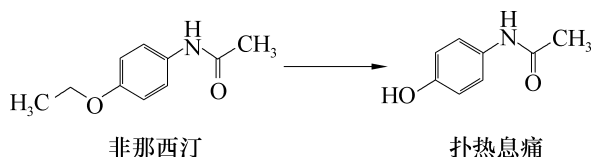


5. 胺的氧化 胺类药物体内代谢可发生 *N*-脱烷基化、*N*-氧化、*N*-羟基化及脱氨反应。伯胺类药物容易进行脱氨反应 (如苯丙胺), 也可氧化形成 *N*-羟基取代物 (如氨苯砜); 仲胺和叔胺类药物易发生 *N*-脱烷基化反应 (如利多卡因); 叔胺类药物也可在氮原子上发生氧化反应, 生成 *N*-氧化物 (如吗啡)。



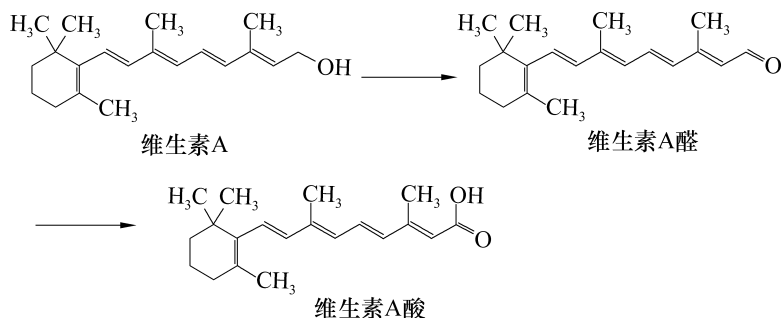


6. 醚及硫醚的氧化 芳香醚类药物的代谢主要为 *O*-脱烷基化, 如非那西汀 (phenacetin) 代谢为扑热息痛 (acetaminophen)。



硫醚类药物可发生 *S*-脱烷基化、*N*-氧化和脱硫代谢。

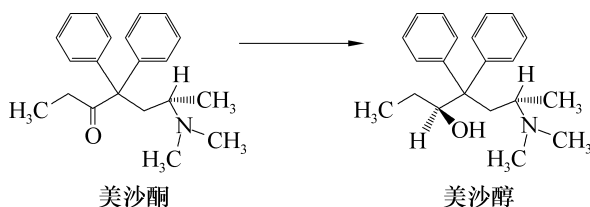
7. 醇、醛的氧化 药物结构中醇或醛可氧化代谢为羧酸, 如维生素 A 可氧化为维生素 A 醛 (视黄醛), 进一步氧化为维生素 A 酸。



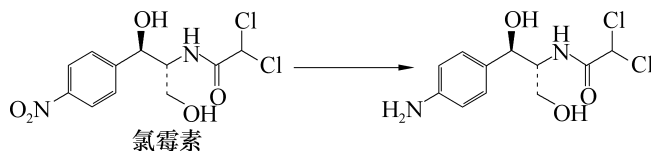
(二) 还原反应

结构中含有羰基、硝基、偶氮基及卤代基团的药物可经还原反应在体内发生生物转化, 生成相应的羟基、氨基及脱卤化合物。

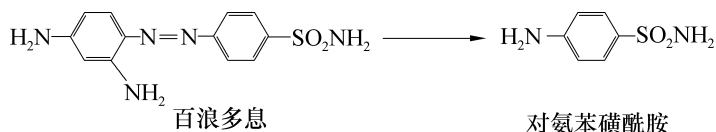
1. 羰基的还原反应 结构中含有羰基 (醛或酮) 的药物在酶的催化下还原成相应的伯醇或仲醇类药物, 进一步与葡萄糖醛酸或硫酸结合而排出体外。如镇痛药美沙酮可被还原成美沙醇。



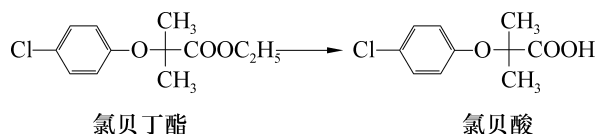
2. 硝基和偶氮基的还原反应 结构中含有硝基和偶氮基的药物在体内还原酶的作用下转化为胺类药物。硝基一般先还原为亚硝基和羟胺中间体,再转化为伯氨基,如氯霉素(chloramphenicol)苯环上的硝基可还原为芳伯氨基。



偶氮基也被还原为伯氨基,如抗菌药百浪多息(prontosil)被还原成对氨基磺酰胺(sulfonamide)而具有抗菌活性。



3. 水解反应 含有酯和酰胺等结构的药物在体内的生物转化主要发生水解反应。这些药物经酯酶、酰胺酶的催化或在酸碱等作用下水解生成羧酸及醇、酚或胺。酯比酰胺更容易水解。酯类和酰胺类前药均经过水解反应转化为具有活性的原药,如氯贝丁酯(clofibrate)在血浆中水解成有降血脂作用的氯贝酸(clofibric acid)。

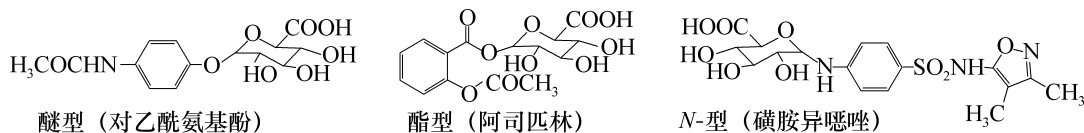


二、Ⅱ相反应

Ⅱ相反应是内源性的亲水性反应物在酶的催化下与含有极性基团的药物或Ⅰ相反应的代谢物发生结合的过程。在Ⅱ相反应中,药物分子中的羟基、羧基、氨基、巯基等基团与内源性的葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等结合生成水溶性的代谢产物,易从肾脏或胆汁中排出体外。

(一) 与葡萄糖醛酸结合

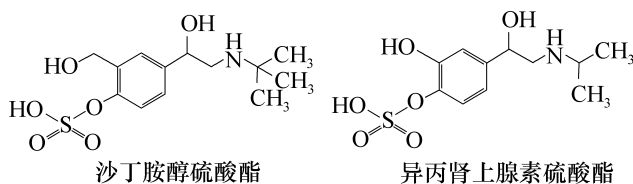
药物及其代谢产物与葡萄糖醛酸(glycuronic acid)的结合是药物代谢中最常见和最重要的反应。结构中的羧基、羟基、氨基和巯基等与葡萄糖醛酸结合分别形成酯型、醚型、N型和S型葡萄糖苷酸而排出体外。如对乙酰氨基酚(acetaminophen)中的酚羟基与葡萄糖醛酸形成醚型结合物,阿司匹林与葡萄糖醛酸形成酯型结合物,磺胺异噁唑与葡萄糖醛酸形成N型结合物。当结合物的分子量小于300时,一般从肾脏排泄;若大于300时,则经胆汁排入肠中。



(二) 与硫酸结合

与硫酸结合的基团有羟基和氨基。由于体内硫酸源不如葡萄糖醛酸丰富,硫酸结合比葡

葡萄糖醛酸结合少。能与硫酸形成稳定结合的主要是甾体激素和儿茶酚胺等含酚羟基的药物，如支气管扩张药沙丁胺醇（salbutamol）和异丙肾上腺素（isoprenaline）。婴儿在缺乏葡萄糖醛酸化机制时，多以硫酸结合物形式为代谢途径。

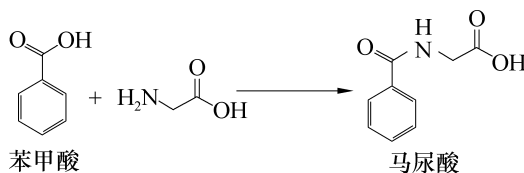


（三）与谷胱甘肽结合

谷胱甘肽（glutathione, GSH）是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸结合而成的三肽，具有抗氧化和解毒两方面作用。其半胱氨酸上的巯基为活性基团（具有亲核作用），对正常细胞中含亲电基团的物质如蛋白质、核酸等起保护作用；易与铅、汞、砷等重金属盐络合而具有解毒作用，尤其是肝细胞内的谷胱甘肽能与某些含亲电基团的药物、毒素等结合，转化为无害的物质排出，以此来保护细胞内的蛋白质和核酸。

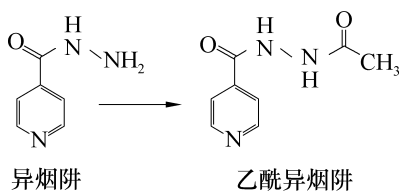
（四）与氨基酸结合

氨基酸结合反应是许多含有羧基的药物和代谢物的主要结合反应。含有芳基烷酸、芳基羧酸和杂环羧酸的药物在 ATP、辅酶 A 及乙酰合成酶的参与下活化后与体内氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺等反应形成结合物。例如，苯甲酸与甘氨酸结合形成马尿酸。

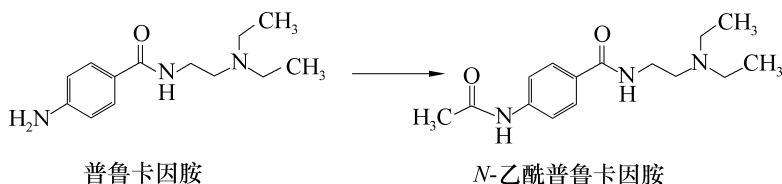


（五）与乙酰基结合

含有伯氨基、胍基、酰肼及磺酰胺的分子均能在辅酶 A 的参与下进行乙酰化反应。如异烟肼（isoniazid）经乙酰化反应代谢成为乙酰异烟肼。



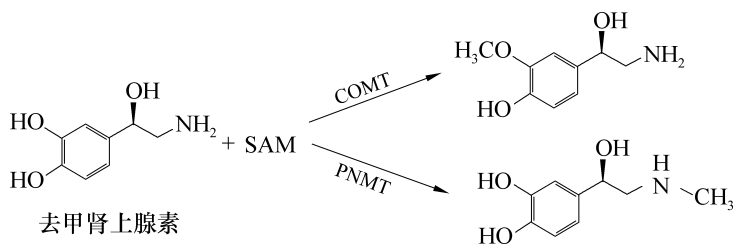
一般药物经乙酰化代谢后失去活性和毒性，也有一些药物的乙酰化结合物仍保留母体药物的活性，如普鲁卡因胺的乙酰化产物 N-乙酰普鲁卡因胺。



(六) 与甲基结合

药物分子中含氮、氧、硫的基团都能与甲基发生结合反应。与甲基的结合（甲基化）反应在药物生物转化中不常见，但对一些内源性物质如儿茶酚胺的生成与失活起着重要的作用。叔胺甲基化生成季铵盐，有利于溶解和排泄。

甲基化反应需在活性辅酶作用下才能完成。先是 *L*-蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下与 ATP 作用，生成活性的 *S*-腺苷-蛋氨酸 (SAM)。例如，去甲肾上腺素 (norepinephrine) 如在 *O*-甲基转移酶 (COMT) 的作用下将 SAM 的甲基转移到间位酚羟基而失去活性；但在苯乙醇胺 *N*-甲基转移酶 (PNMT) 的作用下将 SAM 的甲基转移到氨基氮原子上则生成肾上腺素 (epinephrine)。



第 3 节 药物的化学结构修饰和改造

药物的化学结构决定了其在体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程，决定了其与靶点的结合方式及与靶点结合产生何种生理效应。对现有药物或先导化合物进行适当的结构修饰或改造是获得新药的主要途径之一。

采用生物电子等排原理对药物结构进行改造，可得到生物活性相似甚至相反的药物。经结构修饰将药物饰制成前药或软药，可在不影响药物生物活性的情况下，改善其生物利用度、降低不良反应。

一、生物电子等排原理

生物电子等排原理 (bioisosterism) 是药物结构改造中一种常用的方法，即在药物基本结构的可变部分，以电子等排体相互置换，应用此方法不但可以得到与原来药物药理作用相似的药物，还有可能得到与其作用相反的药物。

(一) 经典的电子等排体

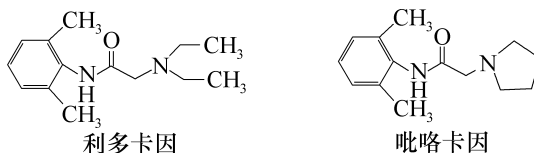
经典的电子等排体 (isostere) 指具有相同外层电子数的原子、离子或基团。一价电子等排体有 7 个外层电子，如卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 等；二价电子等排体有 6 个外层电子，如 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 等；三价电子等排体有 5 个外层电子，如 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{CH}=\text{}$ 等；四价电子等排体有 4 个外层电子，如 $=\text{C}=\text{}$ 、 $=\text{N}^+=\text{}$ 、 $=\text{P}^+=\text{}$ 等。

(二) 非经典的电子等排体

生物电子等排体 (bioisostere) 指具有相似的物理和化学性质，又能产生相似生物活性的原子或基团；也包括体积、电负性和立体化学等相似的原子和基团，称为非经典的电子等排体。

可用极性相似的基团进行置换，如将氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide) 基团中的 SO_2 换成 CO 得到喹噻酮 (quinethazone)，利尿作用相似，时效延长；可用形状相似的基团进行置换，

如以咪唑环和噻唑环置换西咪替丁 (cimetidine) 的咪唑环得到雷尼替丁 (ranitidine) 和法莫替丁 (famotidine), H_2 受体拮抗作用均比西咪替丁强; 还可将环状基团替换链状基团, 如利多卡因 (lidocaine) 的两个乙基闭合为吡咯环, 成为吡咯卡因 (pyrrocaine), 局麻作用相似。



二、前药原理

保持药物的基本结构, 仅对结构中的某些官能团作一定的改造, 以克服药物的缺点, 称为药物的结构修饰。经结构修饰后的化合物, 在体外没有或很少有活性, 给药后在体内经酶或非酶的作用 (多为水解) 又转化为原来的药物而发挥药效, 称原来的药物为母体药物 (parent drug), 修饰后得到的化合物为前体药物即前药 (prodrug)。

利用前药原理对药物进行结构的修饰, 可以提高或改善药物的性质, 但不改变药物的药理活性。前药修饰的目的如下:

(一) 提高药物的选择性

肿瘤组织内碱性磷酸酯酶、酰胺酶的含量或活性比正常组织高。己烯雌酚经成酯修饰为己烯雌酚二磷酸酯是治疗前列腺癌的有效药物。其经吸收到达肿瘤组织后, 被磷酸酯酶水解为己烯雌酚, 使肿瘤组织的药物浓度高于正常组织, 对正常组织影响小, 副作用降低。

(二) 改善药物的吸收性

羧苄青霉素 (carbenicillin) 具有两个羧基, 水溶性很大, 口服效果不好, 只能注射。当羧基转化为苯酯或 5-苄满酯, 脂溶性增大, 对酸稳定性增加, 吸收得到改善, 口服有效。

(三) 延长药物的作用时间

抗精神病药物氟奋乃静 (fluphenazine) 肌内注射给药, 吸收代谢快, 药效只能维持一天。将氟奋乃静的羟基经酰化反应得到的氟奋乃静庚酸酯和癸酸酯, 分别可保持药效两周和四周。

(四) 提高药物的稳定性

维生素 A (vitamin A) 和维生素 E (vitamin E) 均易被氧化, 制成醋酸酯后比原药稳定, 临床应用其醋酸酯。

(五) 提高药物的水溶性

苯巴比妥 (phenobarbital) 难溶于水, 制成钠盐后, 水溶性增大, 可供注射。含有羟基的药物与含有两个或更多羧基的药物形成单酯后再与碱成盐, 可增加其溶解性, 如青蒿琥酯钠。

(六) 降低药物的刺激性

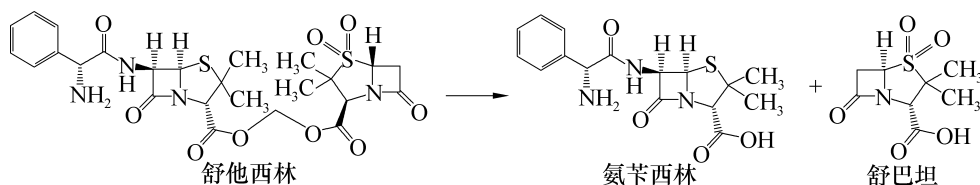
烟酸 (nicotinic acid) 具有降低三酰甘油的作用, 但其羧基有刺激性, 易引起血管扩张, 面部潮红, 皮肤发痒。将其羧基酯化, 得到烟酸肌醇酯 (inositol nicotinate) 和戊四烟酯 (niceritol), 是有效的降血脂药。

(七) 消除药物的不良味觉

不少抗生素药物有强烈的苦味, 如含羟基的氯霉素、红霉素 (erythromycin) 经酯化修饰为氯霉素棕榈酸酯、红霉素丙酸酯后, 其苦味被消除。

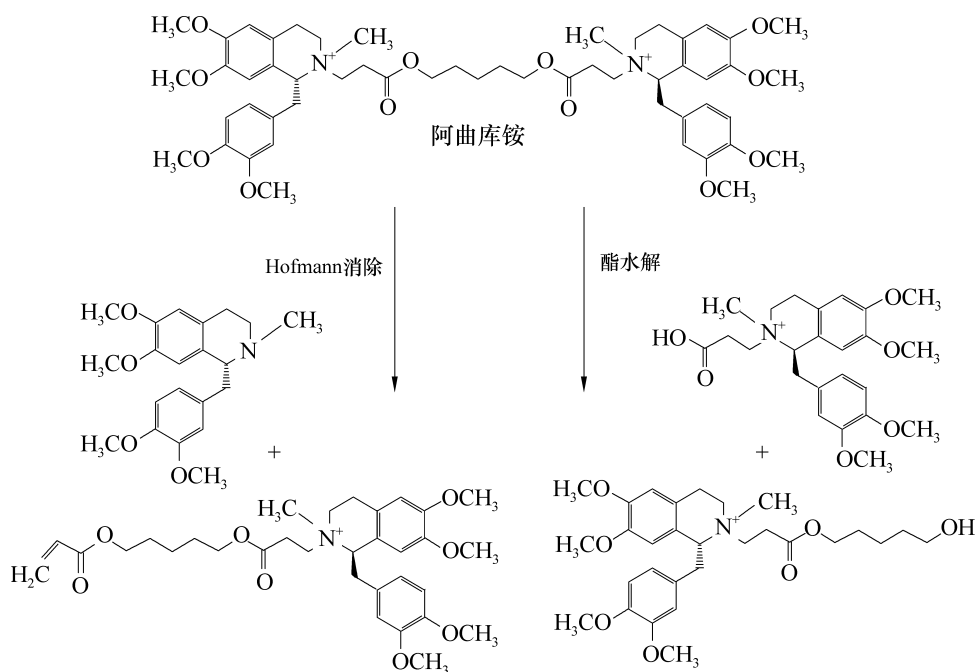
(八) 发挥药物的配伍作用

β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦 (sulbactam) 本身抗菌作用微弱, 氨苄西林 (ampicillin) 为广谱抗生素, 但对 β -内酰胺酶稳定性差。为此, 将两者通过亚甲基结合起来成为具有双酯结构的舒他西林 (sultamicillin), 经口服进入机体后, 分解为舒巴坦和氨苄西林, 产生配伍作用。



三、软药原理

软药 (soft drug) 指设计成容易代谢失活的药物, 药物在完成治疗后, 按预先规定的代谢途径和可以控制的速率分解、失活并迅速排出体外, 以减少药物蓄积的副作用。如作为麻醉辅助药的肌松药, 希望在手术后能尽快代谢, 避免蓄积中毒。肌松药阿曲库铵 (atracurium) 就是根据软药原理设计出的药物, 该药在生理 pH 和体温下, 由于季氮原子 β 位的强吸电子作用, 可进行 Hofmann 消除, 链上的双酯也可被血浆中的酯酶水解, 避免了肌松药的蓄积中毒副作用。



超短效 β -受体拮抗剂艾司洛尔 (esmolol) 和氟司洛尔 (flestolol) 也是根据软药原理设计而得, 它们半衰期只有几分钟, 给药后迅速发生酯水解反应而代谢失活, 避免非选择性 β -受体拮抗剂可能引起的哮喘等不良反应。

四、药物化学结构修饰的常用方法

(一) 酯化

含有羧基或羟基的药物可用酯化的方法进行修饰。