



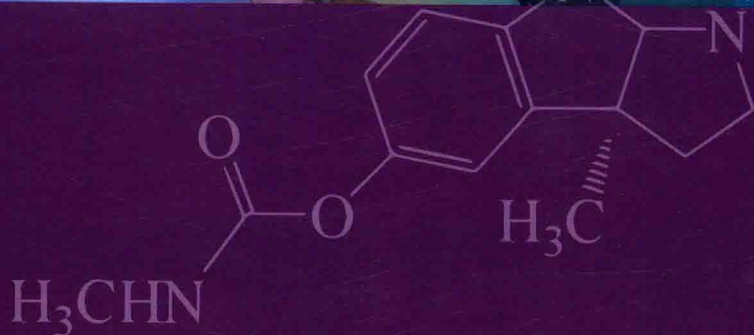
高职高专规划教材

浙江省示范性高等职业院校生化制药技术专业建设成果

Medicinal Chemistry

# 药物化学

◎ 徐 峰 主编 ◎ 蒋军荣 金银秀 副主编



化学工业出版社

高职高专规划教材  
浙江省示范性高等职业院校生化制药技术专业建设成果

# 药物化学

徐峰 主编  
蒋军荣 金银秀 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书为浙江省示范性高等职业院校省级特色专业——生化制药技术专业的建设成果。是在学习借鉴国内外先进职业教育思想和方法的基础上,根据高职高专学生学习特点编写的。本教材主要介绍了药物化学结构与药效的关系和药物代谢,并具体介绍了麻醉药、镇静催眠药和抗癫痫药以及抗精神失常药、解热镇痛药和非甾体抗炎药、镇痛药、拟胆碱药和抗胆碱药、心血管系统药、合成抗菌药、拟肾上腺素药、抗病毒药、抗组胺药、甾体激素药、降血糖药、抗肿瘤药、维生素的来源、发展、构效关系及典型药物。在文中穿插了“小故事”“小知识”和“课后阅读”,以此来增加本书的趣味性和故事性,提升本书对于高职学生的吸引力;同时根据本书内容设置了课后作业可供学生练习。

本书可作为药品生产技术、药品质量与安全、制药设备应用技术、药品经营与管理等专业高职高专院校、成人高校及其他同等水平院校的专业基础课教材,也可作为社会各类人员学习药物化学的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物化学/徐峰主编. —北京:化学工业出版社,  
2016.2  
高职高专规划教材  
ISBN 978-7-122-25948-6

I. ①药… II. ①徐… III. ①药物化学-高等职业教  
育-教材 IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第315982号

---

责任编辑:刘心怡 窦臻  
责任校对:陈静

装帧设计:刘丽华

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)  
印装:北京云浩印刷有限责任公司  
787mm×1092mm 1/16 印张15¼ 字数389千字 2016年3月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899  
网 址: <http://www.cip.com.cn>  
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价: 36.00 元

版权所有 违者必究

## 编写人员名单

**主 编** 徐 峰

**副主编** 蒋军荣 金银秀

**编写人员** (以姓氏笔画为序)

叶海伟 (台州职业技术学院)

杨珍珍 (台州职业技术学院)

余卫国 (浙江医药高等专科学校)

张世杰 (浙江中医药大学)

孟 越 (湖州师范学院)

金银秀 (台州职业技术学院)

徐 峰 (台州职业技术学院)

蒋军荣 (台州职业技术学院)

# 前言

我国高职高专人才培养模式的基本特征是以服务为宗旨，以就业为导向，以此来适应行业发展和岗位需要的目标。高职学生最显著的特点就是爱动手，不爱动脑。如何让一些专业强的基础理论课程在教授的过程中让高职学生开动脑筋，一直是困扰高职院校教师的问题。

药物化学是关于药物的发现、发展和确定，并在分子水平上研究药物作用方式的一门科学。它是一门集药剂学、药理学、有机化学、无机化学等多门课程为一体的交叉的综合性课程。因而如何让高职学生学好这样一门综合性课程，是值得深思的问题。本教材全体编写人员一致认为，需要遵循职业教育规律，结合药物化学的研究对象和任务，针对高职学生的实际情况，知识量应以“够用、实用、适用、能用”为度，同时提高教材的趣味性和可读性，从而提高本教材对于学生的吸引力。而教师在教授课程的过程中，也可适当地引入本教材涉及的相关趣味故事，提高课堂效果。

本教材根据高等职业教育人才培养要求编写，注重知识的难易结合。全书分为十五章，在绪论中，主要介绍了药物化学的研究内容、任务和药物的命名；第一章药物化学基本知识中，主要介绍了药物化学结构与药效的关系和药物代谢；第二章到第十五章，分别介绍了麻醉药、镇静催眠药和抗癫痫药和抗精神失常药、解热镇痛药以及非甾体抗炎药、镇痛药、拟胆碱药和抗胆碱药、心血管系统药、合成抗菌药、拟肾上腺素药、抗病毒药、抗组胺药、甾体激素药、降血糖药、抗肿瘤药、维生素。在文中穿插了“小故事”“小知识”和“课后阅读”，以此来增加本书的趣味性和可读性，提升本书对于高职学生的吸引力；同时根据本书内容设置了课后作业可供学生自测练习；介绍具体药物时，按照“通用名”“化学名”“CAS号”“理化性质”“合成”“代谢”“临床应用”七个模块编写，明确又极具条理，易于让读者接受。

本书由台州职业技术学院徐峰任主编，蒋军荣、金银秀任副主编。参加本书编写的有：台州职业技术学院杨珍珍和叶海伟，浙江中医药大学张世杰，浙江医药高等专科学校余卫国以及湖州师范学院孟越。

本书在编写过程中借鉴和参考了国内外大量参考文献及相关教材，许多老师提供了非常宝贵的建议，同时得到了编者所在院校的大力支持，在此一并表示感谢。

虽然编者十分重视编写质量，但是成稿时间较为仓促，且编者水平有限，疏漏和不妥之处在所难免，敬请广大读者及同行提出宝贵的意见和建议。

编者

2015年9月10日

# 目录

<b>绪 论</b>	<b>1</b>
一、药物化学的研究内容和任务	1
二、药物的命名	2
习题	3
课后阅读	4
<b>第一章 药物的基本知识</b>	<b>6</b>
第一节 药物化学结构与药效的关系	6
一、药物的结构因素对药效的影响	7
二、药物的理化性质对药效的影响	10
第二节 药物代谢	11
一、氧化反应	11
二、还原反应	13
三、水解反应	14
四、结合反应	14
习题	15
课后阅读	17
<b>第二章 麻醉药</b>	<b>19</b>
第一节 全身麻醉药	19
一、吸入性全身麻醉药	19
二、非吸入性全身麻醉药	20
第二节 局部麻醉药	21
一、局部麻醉药的发展	21
二、局部麻醉药的结构类型	23
三、局部麻醉药的构效关系	29
习题	29
课后阅读	30
<b>第三章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药</b>	<b>32</b>
第一节 镇静催眠药	32
一、苯并二氮革类	32
二、其他类镇静催眠药	36
第二节 抗癫痫药	37

一、抗癫痫药的发展 .....	37
二、典型药物 .....	38
第三节 抗精神失常药 .....	40
一、抗精神病药 .....	40
二、抗焦虑药及抗抑郁药 .....	44
习题 .....	47
课后阅读 .....	48

## 第四章 解热镇痛药和非甾体抗炎药 49

第一节 解热镇痛药 .....	49
一、水杨酸类 .....	49
二、苯胺类 .....	52
三、吡唑酮类 .....	53
第二节 非甾体抗炎药 .....	54
一、3,5-吡唑烷二酮类 .....	54
二、邻氨基苯甲酸类 .....	55
三、吲哚乙酸类 .....	55
四、芳基烷酸类 .....	57
五、1,2-苯并噻嗪类 .....	59
习题 .....	59
课后阅读 .....	61

## 第五章 镇痛药 63

第一节 吗啡及其衍生物类 .....	63
一、吗啡 .....	63
二、吗啡的衍生物 .....	64
第二节 合成镇痛药 .....	65
一、合成镇痛药的结构与发展 .....	65
二、典型药物 .....	68
第三节 阿片样内源性物质 .....	72
第四节 药物结构与药效关系 .....	72
习题 .....	73
课后阅读 .....	74

## 第六章 拟胆碱药和抗胆碱药 76

第一节 拟胆碱药 .....	76
一、胆碱受体激动剂 .....	76
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂 .....	78
第二节 抗胆碱药 .....	81
一、M胆碱受体阻断剂 .....	81
二、N <sub>1</sub> 胆碱受体阻断剂 .....	85
三、N <sub>2</sub> 胆碱受体阻断剂 .....	85

习题 .....	89
<b>第七章 心血管系统药</b>	<b>91</b>
第一节 降血脂药 .....	91
一、苯氧乙酸类 .....	91
二、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)抑制剂 .....	93
第二节 抗心绞痛药 .....	96
一、NO 供体药(硝酸及亚硝酸酯类) .....	96
二、钙离子拮抗剂 .....	98
第三节 抗高血压药 .....	103
一、交感神经药 .....	104
二、血管扩张药 .....	105
三、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂 .....	106
第四节 抗心律失常药 .....	112
一、I <sub>A</sub> 类抗心律失常药 .....	112
二、I <sub>B</sub> 类抗心律失常药 .....	113
三、I <sub>C</sub> 类抗心律失常药 .....	114
四、钾通道阻断剂 .....	115
习题 .....	116
课后阅读 .....	118
<b>第八章 合成抗菌药</b>	<b>119</b>
第一节 作用于一般细菌的合成抗菌药 .....	119
一、磺胺类抗菌药 .....	119
二、喹诺酮类抗菌药 .....	123
三、其他合成抗菌药 .....	126
第二节 抗结核药 .....	127
第三节 合成抗真菌药 .....	129
一、合成抗真菌药的分类 .....	130
二、氮唑类抗真菌药 .....	130
习题 .....	132
课后阅读 .....	133
<b>第九章 拟肾上腺素药</b>	<b>134</b>
第一节 拟肾上腺素药的发展、基本结构及分类 .....	135
一、拟肾上腺素药的发展 .....	135
二、拟肾上腺素药的基本结构和分类 .....	135
第二节 拟肾上腺素药的构效关系及典型药物 .....	136
一、拟肾上腺素药的构效关系 .....	136
二、典型药物 .....	136
习题 .....	140
课后阅读 .....	140



<b>第十章 抗病毒药</b>	<b>142</b>
第一节 抗非逆转录病毒药	143
第二节 抗逆转录病毒药	145
习题	147
课后阅读	148
<b>第十一章 抗组胺药</b>	<b>150</b>
第一节 抗过敏药	150
一、抗过敏药的分类	150
二、抗过敏药的构效关系	159
第二节 抗溃疡药	159
一、H <sub>2</sub> 受体拮抗剂	160
二、质子泵抑制剂	162
习题	164
课后阅读	165
<b>第十二章 甾体激素药</b>	<b>167</b>
第一节 甾体化合物结构类型与命名	167
一、甾类药物的结构类型	167
二、甾类药物的命名	168
第二节 雌激素类药物	168
一、甾体雌激素类药物	168
二、非甾体雌激素类药物	170
第三节 雄激素类药物	171
一、雄性激素	172
二、蛋白同化类激素	173
第四节 孕激素类、抗孕激素及肾上腺皮质激素类药物	175
一、孕激素类药物	175
二、抗孕激素	177
三、肾上腺皮质激素类药物	178
习题	182
课后阅读	182
<b>第十三章 降血糖药</b>	<b>184</b>
一、胰岛素	185
二、胰岛素分泌促进剂	185
三、胰岛素增敏剂	189
四、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 ( $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors)	191
习题	191
课后阅读	193

## 第十四章 抗肿瘤药 194

第一节 直接作用于 DNA 的药物 .....	194
一、烷化剂 .....	194
二、金属铂络合物 .....	200
三、博来霉素类 .....	201
四、作用于 DNA 拓扑异构酶的药物 .....	202
第二节 干扰 DNA 合成的药物 .....	204
一、嘧啶类拮抗物 .....	204
二、嘌呤类拮抗物 .....	206
三、叶酸类拮抗物 .....	208
第三节 抗有丝分裂的药物 .....	210
一、与微管蛋白有一个结合位点的药物 .....	210
二、与微管蛋白有两个结合点的药物 .....	211
三、作用在聚合状态微管的药物 .....	211
第四节 基于肿瘤信号传导机制的药物 .....	212
一、Bcr-Abl 蛋白激酶抑制剂 .....	212
二、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 .....	213
三、蛋白酶体抑制剂 .....	213
习题 .....	214
课后阅读 .....	215

## 第十五章 维生素 217

第一节 脂溶性维生素 .....	217
一、维生素 A .....	217
二、维生素 D .....	219
三、维生素 E .....	221
四、维生素 K .....	223
第二节 水溶性维生素 .....	224
一、维生素 B <sub>1</sub> .....	224
二、维生素 B <sub>2</sub> .....	225
三、维生素 B <sub>6</sub> .....	226
四、维生素 C .....	227
习题 .....	229
课后阅读 .....	230

## 参考文献 232

# 绪论



## 一、药物化学的研究内容和任务

药物化学 (Medicinal Chemistry) 是关于药物的发现、发展和确证,并在分子水平上研究药物作用方式的一门学科。将此定义展开,药物化学其实是一门发现和发明新药,合成化学药物,阐明药物化学性质,研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律的综合学科。因而它是涉及化学、生物学、药学和医学的一门综合性交叉学科。

药物化学研究对象是药物。凡是用来预防、治疗和诊断疾病或为了调节人体生理机能、提高生活质量或保持身体健康的特殊化学品均可称为药物。药物按照来源可分为天然药物、化学药物、生物药物。其中化学药物是目前临床用药的主力军。化学药物的来源很广,可以来自于人工合成、半合成、动植物提取、矿物提取、微生物发酵、疫苗、血清等。其中来源最广的还是属于人工合成以及半合成药物。

药物化学研究的内容主要包括:①基于生物学科研究揭示的潜在药物作用靶点,参考其内源性配体或已知活性物质的结构特征,设计新的活性化合物分子;②研究化学药物的制备原理、合成路线及其稳定性;③研究化学药物与生物体相互作用的方式,在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物;④研究化学药物的化学结构与生物活性(药理活性)之间关系[构效关系, Structure-Activity Relationship (SAR)]、化学结构与活性化合物代谢之间关系[构代关系, Structure-Metabolism Relationship (SMR)]、化学结构与活性化合物毒性之间关系[构毒关系, Structure-Toxicity Relationship (STR)];⑤寻找、发现新药,设计、合成新药。

药物化学的研究任务主要包括:①发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物(lead compound, hit),对其进行结构改造和优化,创造出疗效好、毒副作用小的新药,改造现有药物或有效化合物以期获得更有效、安全的药物;②实现药物的产业化;③研究药物理化性质、杂质来源、体内代谢等,为制定质量标准、剂型设计和临床药学研究提供依据,从而合理应用药物。

 小知识

## 一些药物化学常用名词相关定义

1. 药物作用靶点：药物与机体生物大分子的结合部位。包括受体、酶、离子通道、转运体、免疫系统、基因等。
2. 构效关系：是药物或其他生理活性物质的化学结构与其生理活性之间的关系，是药物化学的主要研究内容之一。
3. 先导化合物：具有一定生理活性的化合物，可以作为结构改造的模型，从而获得预期药理作用的模型。

## 二、药物的命名

药物的名称包括药物的商品名、通用名和化学名。

### 1. 药物的商品名

药物的商品名是国家药品监督管理局部门批准的特定企业使用的商品名称。同一种药由不同的企业生产，企业为了使自己的产品和其他企业生产的产品区别开来，进而保护自己的品牌，就给自己的产品起了一个名称，这就是商品名。如同一种感冒药酚麻美敏片，有新帕尔克牌，也有泰诺牌。在药品的包装上面，有商品名的地方往往会在商品名的右上角显示符号“®”，表明此商品名经过国家认证注册。并且使用商品名便于区别药物的其他名称（如通用名或化学名）。

按照我国《药品注册管理办法》，商品名应该符合高雅、规范、不粗俗；不能暗示药品的作用和用途；简单顺口的特点。且商品名管理十分严格，只有新化学药品、新生物制品以及具有化合物专利的药品，经过国家药监部门的批准，才可以使用商品名。因而原料药、中药等药品就没有商品名。

### 2. 药物的通用名

药品的通用名是由药典委员会按照《药品通用名称命名原则》组织制定并报卫生部备案的药品的法定名称，是同一种成分或相同配方组成的药品在中国境内的通用名称，具有强制性和约束性。因此，凡上市流通的药品标签、说明书或包装上必须要用通用名称。其命名应当符合《药品通用名称命名原则》的规定，不可用作商标注册。药品通用名的英文名称采用世界卫生组织编订的国际非专利药名（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances，简称 INN）中的名称；INN 没有的，采用其他合适的英文名称。药品的通用名与药品一一对应，即一个药品对应一个通用名，如果两个药品的通用名一样，表明这两个药品具有相同的活性成分。这样可以避免一药多名或一名多药的问题。

### 3. 药物的化学名

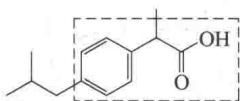
(1) 药物的化学名定义 药物的化学名是根据药品的化学结构写出的药品名称。同一个药品可能不止一种化学名，如解热镇痛药扑热息痛，其化学名可为对乙酰氨基酚，也可叫做 N-乙酰基-4-羟基苯胺。但是现有药物的化学名一般按照中国化学会公布的《有机化学命名原则》来命名，其母体的选择与美国《化学文摘》（Chemical Abstract，CA）系统一致。

(2) 写化学名的基本步骤 一般根据药物化学结构写出化学名的基本步骤为：第一步，规定药物结构的母体，然后将母体编号，母体的选择原则一般是环（多元环、并环等）或主要的官能团（醇、酸、胺、酯等）；第二步，按照母体编号，写出连在母体上的取代基；第

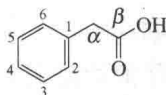
三步，将母体名称放在最后，按次序由小到大，由前往后依次写出取代基。其中，数字与数字、符号与符号之间用“,” 隔开，数字与符号、数字与汉字之间用“-” 隔开。下面进一步举例说明。

### (3) 举例

**【举例 1】** 根据药物布洛芬的化学结构写出其化学名。



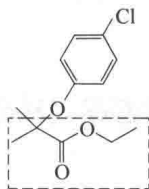
第一步：选母体，并写出母体名（一般为环+官能团）。布洛芬的母体为“苯乙酸”，其编号为（为了与其他数字区分， $\alpha$  和  $\beta$  代替乙酸上取代编号 1 和 2）：



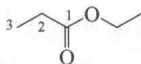
第二步：按照母体编号，写出连在母体上的取代基。取代基表示有两部分组成，分别是取代位置号和取代基团名称，且两者之间用“-” 相连。布洛芬的取代基有两个，分别是“ $\alpha$ -甲基”和“4-(2-丙基甲基)”。

第三步：将母体名称放在最后，按次序由小到大，由前往后依次写出取代基。“苯乙酸”写在最后，“ $\alpha$ -甲基”写在最前，因而应该是： $\alpha$ -甲基-4-(2-丙基甲基)苯乙酸，且取代基之间用“-” 连接。

**【举例 2】** 根据药物氯贝丁酯的化学结构写出其化学名。



第一步：对于酯类或酰胺类药物，一般母体选择酯基或酰氨基作为母体。因而此处选择丙酸乙酯作为母体。编号为：



第二步：按照母体编号，写出连在母体上的取代基。氯贝丁酯的取代基有两个，分别是“2-甲基”和“2-(4-氯苯氧基)”。

第三步：将母体名称放在最后，按次序由小到大，由前往后依次写出取代基。由前往后依次写出“2-甲基”“2-(4-氯苯氧基)”和“丙酸乙酯”。因而其最后的化学名是：2-甲基-2-(4-氯苯氧基)丙酸乙酯。

## 习题

### 一、选择题

1. 凡具有治疗、预防、缓解和诊断疾病或调节生理功能、符合药品质量标准并经政府

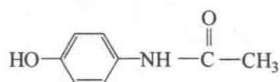
有关部门批准的化合物，称为（ ）。

- A. 化学药物                      B. 无机药物                      C. 合成有机药物  
D. 天然药物                      E. 药物

2. 药物商品名上的“®”表示（ ）。

- A. 已经注册成功的商品名    B. 已经注册成功的通用名    C. 已经注册成功的化学名  
D. 待注册的商品名            E. 法定名称

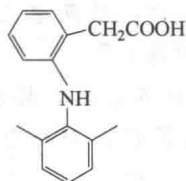
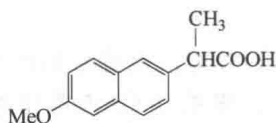
3. 药物扑热息痛的最合适的母体选择是（ ）。



- A. 对氨基苯酚                      B. 乙酰胺                      C. 乙酰基  
D. 苯环                              E. 苯胺

## 二、简答题

1. 药物化学的研究内容和任务包括哪些？
2. 请写出 3 个现在市场上出售的药品商品名、通用名和化学名。
3. 根据药物化学结构写出其化学名的基本步骤是什么？
4. 根据下列药物结构，写出其化学名。



## 三、名称解释

1. 药物化学
2. 先导化合物
3. 构效关系
4. 药物化学名
5. 药物通用名
6. 药物商品名

## 习题答案（部分）

### 一、选择题

1. E; 2. A; 3. A



### 课后阅读

#### 药物化学发展简史

19 世纪末，化学工业的兴起、Ehrlich 化学治疗概念的建立，为 20 世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础。例如早期的含锑、砷的有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等。在此基础上发展用于治疗疟疾和寄生虫病的化学药物。

20 世纪 30 年代中期发现百浪多息和磺胺后，合成了一系列磺胺类药物。1940 年青霉素疗效得到肯定，β-内酰胺类抗生素得到飞速发展。随着 1940 年 Woods 和 Fildes 抗代谢学说的建立，不仅阐明抗菌药物的作用机理，也为寻找新药开拓了新的途径。例如以抗代谢学说发现抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。药物结构与生物活性关系的研究也随之开展，为创制新药和先导物提供了重要依据。30~40 年代是药物化学发展史上的丰收时代。

进入 50 年代后，新药数量不及最初阶段，药物在机体内的作用机理和代谢变化逐步得到阐明，导致联系生理、生化效应和针对病因寻找新药，改进了单纯从药物的显效基因或基本结构寻找新药的方法。例如利用潜效 (Latentiation) 和前药 (Prodrug) 概念，设计能降低毒副作用和提高选择性的新化合物。1952 年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后，精神神经疾病的治疗，取得突破性的进展。非甾体抗炎药是 60 年代中期

以后研究的活跃领域，一系列抗炎新药先后上市。

60年代以后构效关系研究发展很快，已由定性转向定量方面。定量构效关系(QSAR)是将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算，建立合理的数学模型，研究构-效之间的量变规律，为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据。另外，分子力学和量子化学与药学科学的渗透，X衍射、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用，为研究药物与生物大分子三维结构、药效构象以及二者作用模式、探索构效关系提供了理论依据和先进手段，现认为3D-QSAR与基于结构的设计方法相结合，将使药物设计更趋于合理化。2013年诺奖获得者Karplus，也是由于他在3D-QSAR软件Discovery Studio上的杰出研究而获奖。

对受体的深入研究，尤其许多受体亚型的发现，促进了受体激动剂和拮抗剂的发展，寻找特异性地仅作用某一受体亚型的药物，可提高其选择性。如 $\alpha$ 和 $\beta$ 肾上腺素受体及其亚型阻滞剂是治疗心血管疾病的常用药物；组胺H<sub>2</sub>受体阻滞剂能治疗胃及十二指肠溃疡。内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用，因而呈现镇痛活性，目前阿片受体有多种亚型(如 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\eta$ 、 $\kappa$ 等)，为设计特异性镇痛药开拓了途径。

随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究，以酶为记点进行的酶抑制剂研究取得很大进展。例如通过干扰肾素(Renin)-血管紧张素(Angiotensin)-醛固酮(Aldosterone)系统调节而达到降压效用的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂，是70年代中期发展起来的降压药。一系列的ACE抑制剂如普利类，已是治疗高血压、心力衰竭的重要药物。3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，对防治动脉粥样硬化、降血脂有较好的疗效。噻氯匹定可抑制血栓素合成酶，用于防治血栓形成。

离子通道类似于活化酶存在于机体的各种组织，参与调节多种生理功能。70年代末发现的一系列钙拮抗剂(Calcium Antagonists)是重要的心脑血管药。其中二氢吡啶类研究较为深入，品种也较多，各具药理特点。近年发现的钾通道调控剂为寻找抗高血压、抗心绞痛和I类抗心律失常药开辟了新的途径。

80年代初诺氟沙星用于临床后，迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮，相继合成了一系列抗菌药物，这类抗菌药和一些新抗生素的问世，被认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

生物技术是近20年发展的高新技术，医药生物技术已成为新兴产业和经济增长点。90年代初以来上市的新药中，生物技术产品占有较大的比例，并有迅速上升的趋势。通过生物技术改造传统制药产业可提高经济效益，利用转基因动物-乳腺生物反应器研制、生产药品，将是21世纪生物技术领域研究的热点之一。除此之外，组合化学技术结合高通量筛选技术的快速发展，将对发现先导化合物和提高新药研究水平都具有重要意义。

21世纪初，很多酶、受体、蛋白的三维空间结构已被一个个地阐明，以此为药物作用靶点，用计算机辅助设计技术与药物筛选进行紧密地结合进行药物高通量筛选的技术已经逐渐被广泛利用。且随着进一步发展，利用计算机进行药物的高通量筛选的准确性也会大大提高。

我国化学事业的发展虽然取得了很大的进步，但与国际先进水平相比，还有很大的差距。原料药大多是仿制品，一般都是国外专利到期的药物进行合成工艺的改进研究。新药的研制及创新能力很薄弱，具有知识产权的药物极少。中国加入世贸组织(WTO)后，药物相关产业面临着更大的国际竞争压力。只有更快更好地吸收国际药物化学研究的先进理念，建立一支成熟的集教学、研究和生产良性循环的队伍体系，我国药物化学事业才能迎来崭新的明天。

# 第一章

# 1

## 药物的基本知识

### 第一节 药物化学结构与药效的关系

药物的构效关系 (SAR), 即药物的化学结构与药效的关系是药物化学课程的核心问题, 通过药物构效关系的研究, 才能将不同来源的先导化合物逐步优化, 达到提高其活性, 降低毒性的目的。

在研究此问题之前, 首先应该了解药物进入生物体内后发生药效的过程, 这个过程分为三个阶段 (见图 1-1): ①药剂学阶段 (Pharmaceutical Phase), 即选择适合的给药途径和剂型, 使药物在生物体内达到最佳的治疗效果; ②药代动力学阶段 (Pharmacokinetic Phase), 包括药物的吸收、分布、代谢、排泄等方面; ③药效学阶段 (Pharmacodynamic Phase), 主要是药物与目标靶点的相互作用产生药效的过程。

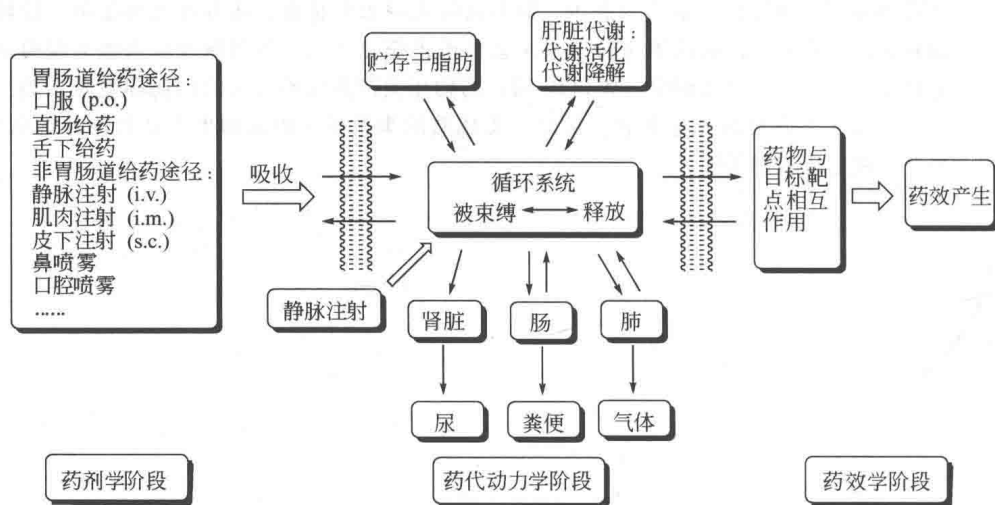


图 1-1 药物进入生物体内后发生药效示意图

药物在分子水平上根据其化学结构对药效的影响程度, 分为结构非特异性药物和结构特



异性药物。前者的药效主要受药物分子的理化性质影响，与其化学结构关系不大；而后者的生物活性除了与其理化性质有关外，还与化学结构有紧密关系，往往药物的化学结构与目标靶点（受体）之间的相互作用的契合度和强度决定着药物药效。大多数药物都属于后者，因而研究药物构效关系时要研究药物的理化性质和结构因素对药效的影响。

药物产生药效的决定因素有两个：一是药物必须以一定的浓度到达作用部位，即药物进入人体后，经过药代动力学阶段后，能够到达作用靶点；二是药物和作用靶点（受体）能够相互作用，产生生物效应，即药物的化学结构，能否进入目标受体，并与受体形成以氢键、共价键、范德华力等具有稳定作用力的复合物。

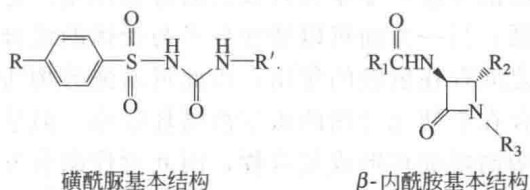
综上所述，影响药效主要因素有药物的结构因素和理化性质。

## 一、药物的结构因素对药效的影响

药物的结构因素包括药物的基本结构、官能团变化以及立体因素对药效产生的影响。

### 1. 药物的基本结构对药效的影响

在药物研究过程中，人们发现具有类似药理作用的药物，往往具有相同或者相似的结构部分，它们被称为药物的基本结构。如具有磺酰脲结构的药物往往具有降血糖作用；具有 $\beta$ -内酰胺类药物往往作为抗生素用于抗菌。



磺酰脲基本结构

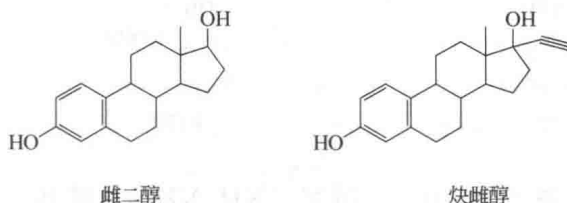
$\beta$ -内酰胺基本结构

药物的基本结构往往是特异性药物具有何种活性的标记，是药物产生活性必不可少的基元。在药物的结构改造和新药设计中，往往保持药物的基本结构不变，改变其局部基团或原子，以此来改变药物的理化性质，达到提高药效和降低毒性的目的。

### 2. 药物的官能团变化对药效的影响

结构特异性药物与受体结合，形成稳定的复合物才能发挥药物生理活性。而要形成稳定的复合物主要依赖于药物分子的大小、形状和电子分布。而这些因素归根到底还是由药物的化学结构决定。在药物基本结构不变的情况下，不同的局部官能团变化往往使得药物的理化性质、体内代谢，甚至连生理活性也发生改变。因而研究官能团变化对于先导化合物的进一步优化具有积极的指导意义。

(1) 烃基 药物中引入烃基具有增加疏水性、降低解离度、增加空间位阻、增加稳定性的作用。如雌二醇（Estradiol）的17位碳上的 $\beta$ 羟基在体内易被代谢氧化，不能口服。在17位碳上 $\alpha$ 位引入乙炔基变成炔雌醇（Ethinylestradiol），则增加了分子的空间位阻，不易被代谢，口服有效。



雌二醇

炔雌醇