

 **NPTGJC**

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材
QUANGUO PUTONG GAODENG ZHUANKE JIAOYU YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

药物化学

(第三版)

PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

主编 王润玲

中国医药科技出版社

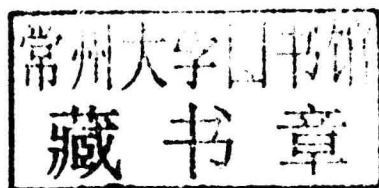
PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材

药 物 化 学

第 三 版

主 编◎王润玲



中国医药科技出版社

内 容 提 要

本教材是全国普通高等专科学校教育药学类规划教材之一,在第二版的基础上进行了修订,侧重药物化学基础知识及应用知识的介绍,以药物的结构类型为基础,讨论药物的发展、构性关系、构效关系、合成、代谢、临床应用,重点介绍经典药物。

本教材适合高等专科学校医药院校药学类专业学生选用,也可供从事药物研发、制剂生产、药物分析等专业的药学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/王润玲主编. —3版. —北京:中国医药科技出版社,2012.7

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材

ISBN 978-7-5067-5425-5

I. ①药… II. ①王… 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(2012)第044767号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm¹/₁₆

印张 23¹/₂

字数 525千字

初版 1997年1月第1版

版次 2012年7月第3版

印次 2014年10月第3版第3次印刷

印刷 大厂回族自治县德诚印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-5425-5

定价 39.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材建设委员会

主任委员 朱家勇 (广东药学院)
副主任委员 王学春 (泰山医学院)
雷 迅 (桂林医学院)
张 宁 (天津医科大学)
许启太 (河南大学药学院)
付晓华 (湖南师范大学医学院)

委 员 (按姓氏笔画排序)
丁元林 (广东医学院)
王润玲 (天津医科大学)
冯向先 (长治医学院)
刘 民 (赣南医学院)
刘 伟 (长春医学高等专科学校)
孙 莉 (桂林医学院)
吴慧丽 (浙江医学高等专科学校)
张万年 (宁夏医科大学)
李 伟 (泰山医学院)
李 钦 (河南大学药学院)
杨 明 (江西中医学院)
陈思东 (广东药学院)
周亚林 (无锡卫生高等职业技术学校)
赵 云 (三峡大学医学院)
徐国华 (江西护理职业技术学院)
梁新武 (南阳医学高等专科学校)
赖小平 (广州中医药大学)

本书编委会

主 编 王润玲

副主编 许 军 李青松 程先超

编 者 (以姓氏笔画为序)

王志忠 (宁夏医科大学)

王润玲 (天津医科大学)

许 军 (江西中医学院)

孙 华 (天津科技大学)

李青松 (赣南医学院)

高清志 (天津大学)

黄志勤 (赣南医学院)

龚 元 (黔南民族医学高等专科学校)

惠 春 (长春医学高等专科学校)

董卫莉 (天津医科大学)

程先超 (天津医科大学)

编写说明

PREPARATION OF NOTES

《全国普通高等专科学校教育药学类规划教材》是由原国家医药管理局科技教育司根据国家教委（1991）25号文的要求组织、规划的建国以来第一套普通高等专科学校教育药学类规划教材。本套教材是国家教委“八五”教材建设的一个组成部分。从当时高等药学专科教育的现实情况考虑，统筹规划、全面组织教材建设活动，为优化教材编审队伍、确保教材质量起到了至关重要的作用。也正因为此，这套规划教材受到了药学专科教育的大多数院校的推崇及广大师生的喜爱，多次再版印刷，其使用情况也一直作为全国高等药学专科教育教学质量评估的基本依据之一。

随着近几年来我国高等教育的重大改革，药学领域的不断进步，尤其是2010版《中华人民共和国药典》和新的《药品生产质量管理规范》（GMP）的相继颁布与实施，这套教材已不能满足现在的教学要求，亟需修订。但由于许多高等药学专科学校已经合并到其他院校，原教材建设委员会已不能履行修订计划，因此，成立了新的普通高等专科学校教育药学类教材建设委员会，组织本套教材修订工作。在修订过程中，充分考虑高等专科学校全日制教育、函授教育、成人教育、自学考试等多种办学形式的需要，在维护学科系统完整性的前提下，增加学习目标、知识链接、案例导入等模块，利于目前教育形势下教材应反映知识的系统性及教材内容与职业标准深度对接的要求。使本套教材在继承和发展原有学科体系优势的同时，又增加了自身的实用性和通用性，更符合目前教育改革的形式。

教材建设是一项长期而严谨的系统工程，它还需要接受教学实践的检验。本套教材修订出版以后，欢迎使用教材的广大院校师生提出宝贵的意见，以便日后进一步修订完善。

全国普通高等专科学校教育
药学类规划教材建设委员会
2012年5月

前言

PREFACE

本书是全国普通高等专科学校教育药学类规划教材之一，在全体编委的努力下，在第二版的基础上完成了修订工作。本书侧重药物化学基础知识及应用知识的介绍，基本传承了第二版教材的章节安排，但在内容方面有了一些更新，删除了一些老药，增加了一些新知识和新内容。由于药物的结构类型及品种十分复杂，新的结构类型不断出现，有限的教材篇幅不可能包括全部药物，故而采用以药物的结构类型为基础，讨论该类药物的发展、构性关系、构效关系、合成、代谢、临床应用。重点介绍精选典型药物。

全书共十九章，天津医科大学药学院王润玲教授编写绪论、第一章、第二章和第七章，江西中医学院许军教授编写第八章和第十六章，赣南医学院李青松教授编写第十五章和第十八章，天津大学高清志教授编写第十九章，天津科技大学孙华副教授编写第十七章，宁夏医科大学王志忠副教授编写第三章和第十二章，长春医学高等专科学校惠春副教授编写第五章和第六章，赣南医学院黄志勤讲师编写第十三章，黔南民族医学高等专科学校龚元讲师编写第四章，天津医科大学药学院程先超讲师编写第十章、第十一章和第十四章，天津医科大学董卫莉讲师编写第九章。

在编写过程中虽然编者均态度认真，勤奋努力，可能仍有疏漏不当之处，请读者和各院校使用中提出宝贵意见，以便再次修订和充实。

编者

2011年12月

目 录

CONTENTS

▶ 绪 论	1
一、药物化学的研究内容和任务	1
二、药物化学发展简史	1
▶ 第一章 药物的化学结构与药效关系	4
第一节 药物的基本结构	4
第二节 理化性质对药效的影响	6
一、溶解度、分配系数对药效的影响	6
二、解离度对药效的影响	7
第三节 基团变化对药效的影响	9
一、酸性和碱性基团	9
二、烃基	11
三、卤素	11
四、羟基和巯基	13
五、醚和硫醚	14
第四节 立体结构对药效的影响	14
一、原子间距离对药效的影响	14
二、立体异构体对药效的影响	15
▶ 第二章 药物代谢	19
第一节 I 相代谢	19
一、氧化反应	19
二、还原反应	25
三、水解反应	26
第二节 II 相代谢	29
一、葡萄糖醛酸结合	30
二、硫酸结合	31
三、氨基酸结合	32
四、谷胱甘肽结合	33

五、甲基化反应	35
六、乙酰化反应	36
第三章 麻醉药	39
第一节 全身麻醉药	39
一、吸入性全身麻醉药	39
二、静脉麻醉药	42
第二节 局部麻醉药	45
一、局部麻醉药的发展	45
二、局部麻醉药的结构类型	47
三、局部麻醉药的构效关系	55
第四章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药	56
第一节 镇静催眠药	56
一、巴比妥类	56
二、苯二氮革类	61
三、其他类镇静催眠药	65
第二节 抗癫痫药	66
第三节 抗精神失常药	69
一、抗精神病药	69
二、抗焦虑药及抗抑郁药	76
第五章 解热镇痛药及非甾体抗炎药	79
第一节 解热镇痛药	79
一、水杨酸类	79
二、苯胺类	83
三、吡唑酮类	84
第二节 非甾体抗炎药	85
一、3, 5 - 吡唑烷二酮类	86
二、芬那酸类	87
三、吲哚乙酸类	87
四、芳基烷酸类	88
五、1, 2 - 苯并噻嗪类	92
六、COX - 2 抑制剂	93
七、NO - 释放型非甾体抗炎药	93
第三节 抗痛风药	94

第六章 镇痛药	96
一、吗啡及其衍生物	96
二、合成镇痛药	99
三、内源性镇痛物质	105
四、结构与药效关系	105
第七章 拟胆碱药和抗胆碱药	107
第一节 拟胆碱药	107
一、胆碱受体激动剂	107
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	109
第二节 抗胆碱药	112
一、M 胆碱受体拮抗剂	113
二、N 胆碱受体拮抗剂	117
第八章 肾上腺素能药物	123
第一节 儿茶酚胺类的生物合成和代谢	123
第二节 肾上腺素能激动剂	124
第三节 肾上腺素能拮抗剂	132
一、 α 肾上腺素能拮抗剂	132
二、 β 肾上腺素能拮抗剂	134
第九章 心血管药物	140
第一节 降血脂药	140
一、烟酸及其衍生物	141
二、芳氧乙酸类	141
三、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	143
第二节 抗心绞痛药	147
一、硝酸酯及亚硝酸酯类	147
二、钙通道阻滞剂	150
三、 β 受体拮抗剂	156
第三节 抗心律失常药	156
一、钠通道阻滞剂	156
二、 β 受体拮抗剂	160
三、延长动作电位时程药物	160
四、钙拮抗剂	162
第四节 抗高血压药	162

一、作用于肾上腺素能系统的药物	162
二、血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	166
第五节 强心药	171
一、强心苷类	171
二、非苷类强心药	173
第十章 中枢兴奋药和利尿药	176
第一节 中枢兴奋药	176
一、生物碱类	176
二、酰胺类	179
三、苯乙胺类	181
四、其他类	181
第二节 利尿药	182
一、高效利尿药	182
二、中效利尿药	184
三、低效利尿药	186
第十一章 降血糖药	189
第一节 胰岛素	189
一、胰岛素的结构	190
二、胰岛素的性质	190
三、胰岛素类似物及其制剂	191
第二节 口服降血糖药	192
一、胰岛素分泌促进剂	192
二、胰岛素增敏剂	196
三、 α -葡萄糖苷酶抑制剂	198
四、二肽基肽酶抑制剂	199
第十二章 抗过敏药和抗溃疡药	200
第一节 抗过敏药	201
一、乙二胺类	201
二、哌嗪类	202
三、氨基醚类	203
四、丙胺类	206
五、三环类	208
六、哌啶类	210
七、构效关系	211

第二节 抗溃疡药	212
一、咪唑类	212
二、呋喃类	214
三、噻唑类	215
四、哌啶甲苯类	216
五、 H_2 受体拮抗剂的构效关系	217
第三节 质子泵抑制剂	217

第十三章 激素类药物

第一节 概述	220
第二节 雌激素类药物	222
一、甾体雌激素类药物	223
二、非甾体雌激素类药物	225
三、构效关系	226
四、临床应用和副作用	226
第三节 雄激素类药物	226
一、雄性激素	227
二、蛋白同化激素	228
三、构效关系	229
四、临床应用和副作用	229
第四节 孕激素类药物	229
一、孕酮类	230
二、甾酮类	230
三、构效关系	233
四、临床应用和副作用	233
第五节 肾上腺皮质激素类药物	233
一、糖皮质激素的发展	234
二、构效关系	236
三、临床应用和副作用	237

第十四章 抗寄生虫病药物

第一节 驱肠虫药	238
一、哌嗪类	239
二、咪唑类	239
三、噻唑类	241
四、三萜类及酚类	241
第二节 抗血吸虫和血丝虫病药	241

一、抗血吸虫病药	241
二、抗血丝虫病药	243
第三节 抗疟药	244
第四节 抗滴虫病药及抗阿米巴原虫药	248
▶第十五章 抗肿瘤药	250
第一节 烷化剂	250
一、烷化剂的结构	251
二、烷化剂的稳定性和代谢	257
三、构效关系	257
第二节 抗代谢抗肿瘤药	258
一、嘧啶类抗代谢物	258
二、嘌呤类	261
三、叶酸类	262
第三节 抗肿瘤天然药物及其他抗肿瘤药	264
一、抗肿瘤生物碱	264
二、抗肿瘤抗生素	266
三、金属铂配合物抗肿瘤药	268
▶第十六章 合成抗菌药、抗真菌药和抗病毒药	270
第一节 喹诺酮类抗菌药	270
第二节 磺胺类抗菌药及抗菌增效剂	276
第三节 抗结核病药	279
一、抗生素类抗结核药物	279
二、合成抗结核药物	281
第四节 其他类型抗菌药	283
第五节 抗真菌药	284
一、抗真菌抗生素	285
二、合成抗真菌药	285
第六节 抗病毒药	288
一、核苷类抗病毒药	288
二、抗艾滋病药	292
三、金刚烷胺类抗病毒药	293
▶第十七章 抗生素	295
第一节 β -内酰胺类抗生素	296

一、基本结构特点和作用机制	296
二、青霉素类	299
三、头孢菌素类	306
四、非典型的 β -内酰胺类抗生素及 β -内酰胺酶抑制剂	312
第二节 四环素类抗生素	313
一、四环素类抗生素	314
二、作用机制和耐药性	316
三、四环素类药物的构效关系	316
第三节 氨基糖苷类抗生素	316
一、链霉素	317
二、卡那霉素及其衍生物	318
三、庆大霉素 C 及其衍生物	318
四、新霉素及其衍生物	319
第四节 大环内酯类抗生素	319
一、红霉素及其衍生物	320
二、十六元大环内酯抗生素	323
第五节 其他抗生素	324
一、氯霉素及其衍生物	324
二、林可霉素及其衍生物	326

▶ 第十八章 维生素

第一节 脂溶性维生素	327
一、维生素 A 类	327
二、维生素 D 类	330
三、维生素 E 类	333
四、维生素 K	335
第二节 水溶性维生素	337
一、维生素 B ₁	337
二、维生素 B ₂	339
三、维生素 B ₆	340
四、维生素 B ₁₂	342
五、维生素 C	342

▶ 第十九章 计算机辅助药物设计

第一节 药物设计的基本概念及理论知识	346
一、新药开发的方法, 途径与过程	346
二、药物作用的分子药理学基础	350

三、药物的化学结构与生物活性的关系	353
第二节 计算机辅助药物设计的理论和方法	354
一、计算机辅助直接药物设计	354
二、计算机辅助间接药物设计	356
三、计算机辅助药物设计的代表性软件	359
四、计算机辅助药物设计的代表性成功应用实例	360
参考文献	362

绪 论

一、药物化学的研究内容和任务

药物化学是研究用于预防、诊断和治疗人和动物疾病的药物的科学。药物化学涉及生理活性物质的发现、开发和鉴定,以及在分子水平对生理活性物质作用机制的研究。

药物化学研究主要包括以下3个阶段:①发现阶段:包括治疗靶体(受体、酶、传导组织、细胞或体内模型)的选择、鉴定(或发现),以及可与被选择靶体相互作用的新生理活性物质的制造。这些化合物通常被称作先导化合物,主要通过合成有机化学、天然药物化学和生物技术得到。②优化阶段:主要是对先导化合物的结构进行修饰。优化过程主要是提高化合物的活性和选择性,降低毒性。这个阶段以构效关系的确立和分析为特征。③开发阶段:是继续对生理活性物质的药动学性质进行改良,并调整生理活性物质的理化性质,以便临床应用。

药物化学的主要任务:一是发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物(lead compound),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,以期获得更为有效、安全的药物;并在此基础上,不断探索研究开发新药的途径和方法。二是研究化学药物的合成原理和路线,选择和设计适合国情的产业化工艺。三是研究化学药物的理化性质、变化规律、杂质来源和体内代谢等,为制定质量标准、剂型设计和临床药学研究提供依据。药物化学总的目标是创制新药和有效地利用或改进现有药物,不断地提供新品种,促进医药工业的发展,为保障人民健康服务。

二、药物化学发展简史

初期的药物化学以从天然药物中提取有效成分为特点。1803年至1820年之间,从植物中分离得到了第一批具有活性的化学成分:1803年法国的药剂师Jean Francois Derosne分离出一种后来称为那可汀(Narcotine)的生物碱,1805年德国的药物学家Friedrich Serturner从阿片中分离出一种新的化合物吗啡(Morphine)。他的研究工作于1817年完成并公开发表。在Serturner之后,Pierre Joseph Pelletier和Francois Magendie从传统吐根中分离得到了生物碱成分。1817年,药学家和医学家成功地纯化了从吐根中得到的吐根碱(Emetine,吐根素,依米丁)。同年,Joseph Pelletier和Joseph Bienayme Caventou从马钱子中提取得到了一种能强烈兴奋神经系统的生物碱马钱子碱(Strychnine,士的宁)。1820年,从金鸡纳属植物中提取得到了奎宁(Quinine)。其后不久,陆续提取分离得到了许多生物碱类化合物,包括木鳖碱(Brucine, 1819)、胡椒碱(Piperine, 1819)、咖啡因(Caffenine, 1819)、秋水仙碱(Colchicine, 1820)、毒芹碱(Conine, 1826)、可待因(Codeine, 1832)、阿托品(Atropine, 1833)、罂粟碱(Papaverine, 1848)等。

在经过了天然成分的提取和纯化时期之后,由于当时的煤炭工业和石油工业的发展导致有机化学的诞生,药物学家开始尝试利用有机化学合成药物,这也是实验室研究药物的新理念。

由于煤、石油蒸馏技术的发明使新型化学药品的研究和发展得到了迅猛的发展。在第一次化学革命之后,有机化学的诞生对于化学药品工业的发展起到了推波助澜的作用。19世纪40~60年代,在对煤油进行提炼后,有关碳衍生物化学逐渐发展起来,且由此开发出一大类的工业产品。1825年,英国物理学家 Michael Faraday 发现了苯。同年, Liebig 和 Wohler 开始对氰酸 (cyanic acid) 和雷酸 (fulminic acid) 进行多项研究,这两种物质从表面上看具有相同的组成成分,但却具有完全不同的特性: Liebig 发现雷酸的银化合物具有爆炸性,而 Wohler 则证明氰化银并不具有爆炸性。后来, Berzelius 把这些化学物质称为“同分异构体”这种概念的引入直接导致了科学家们对化学的再思考,化学家们认为,化学物质不应仅依据分子中原子种类和数目简单地命名,也要考虑到其中原子的排列情况。Liebig 和 Wohler 均发现,在有机化合物中某些稳定的原子基团能保持其化学同一性,即使这些化合物被转变成其他化合物时也是如此。1832年,“苯甲酰基”被识别,这是最早为人类鉴别出来的有机化学基团,是在研究苦杏仁油(即苯甲醛)和其衍生物时发现的。

上述初步取得的成就在 1856 年时已成雏形,化学迅速进入药物化学新纪元,当时, William Perkin 合成奎宁的尝试未获成功,但却歪打正着得到了人类历史上第一个合成的煤焦油染料,即碱性木槿紫 (Mauvein)。这个发现导致了其后许多合成染料的开发。1886 年,由苯胺染料衍生得到了 *N*-乙酰苯胺 (Acetanilide, 退热冰)。

随着天然药物和合成药物数量的增加和应用,以及人类对药物化学结构的研究,促使人们想了解这些药物分子中,哪些组成部分或基团是有效的必要结构,从而开始探索药物的药效基团 (pharmacophore)、作用机制、受体概念和构效关系。例如,1868 年 Brown 和 Fraser 观察到四甲基季铵盐和四乙基季铵盐对神经节阻断作用的差异,第一次提出化学结构和生理活性有一定的联系;1878 年 Langley 首先提出受体 (receptor) 概念。由于当时科学水平的限制,对于上述问题的认识尚不完善,单纯用药物有效基团的概念来解释其药理作用,孤立地注重某个基团的特殊效应,而忽略了分子结构的整体性,显然是过于简单化了。

20 世纪初以后,药物化学研究重心转向多数产生同样药理作用的化合物,寻找产生相同效应的共同基本结构,进而利用药物化学上的一些原理,如同系原理、异构原理、电子等排原理和拼合原理等,来改变基本结构上的取代基团或扩大基本结构的范围。这些研究的结果得到了较多的有效药物,如普鲁卡因类局部麻醉药的基本结构是从可卡因的结构演变而来。还有巴比妥类、磺胺类、抗组胺类等。在具有基本结构的药物中,同类型药物间的相对强度或毒性的大小,大多由基本结构上各种取代基团的性质来决定。

20 世纪 30 年代中期发现了百浪多息和磺胺后,陆续合成了许多磺胺类药物。1940 年青霉素的疗效也得到了肯定。这两类药物发展迅速,品种不断增加,化学治疗领域也日益扩大。

1940 年 Woods 和 Fildes 发现磺胺类药物的抗菌作用,是由于竞争性抑制细菌所需要的对氨基苯甲酸,使细菌不能生长繁殖的结果,从而建立了抗代谢学说。这一学说为寻找新药开拓了新的途径和方法。应用该学说发现了一些抗肿瘤药、利尿药、抗疟药、长效磺胺等。

随着药物化学的发展和药物数量的增多,通过对药物结构与活性关系的研究,为发现先导化合物提供了重要依据,进而对先导化合物进行结构改造和优化,寻找疗效更好的药物,这是新药研究的指导理论之一。

20 世纪 50 年代以后,随着化学和生物科学的发展以及各种新技术的应用,新的药物大量用于临床。许多药物在机体内的作用机制和代谢变化,也逐步得到阐明,从而导致进一步联用生理生化知识来寻找新药,改变了过去单纯依靠药物的化学结构来寻找显效基团的方法。