



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

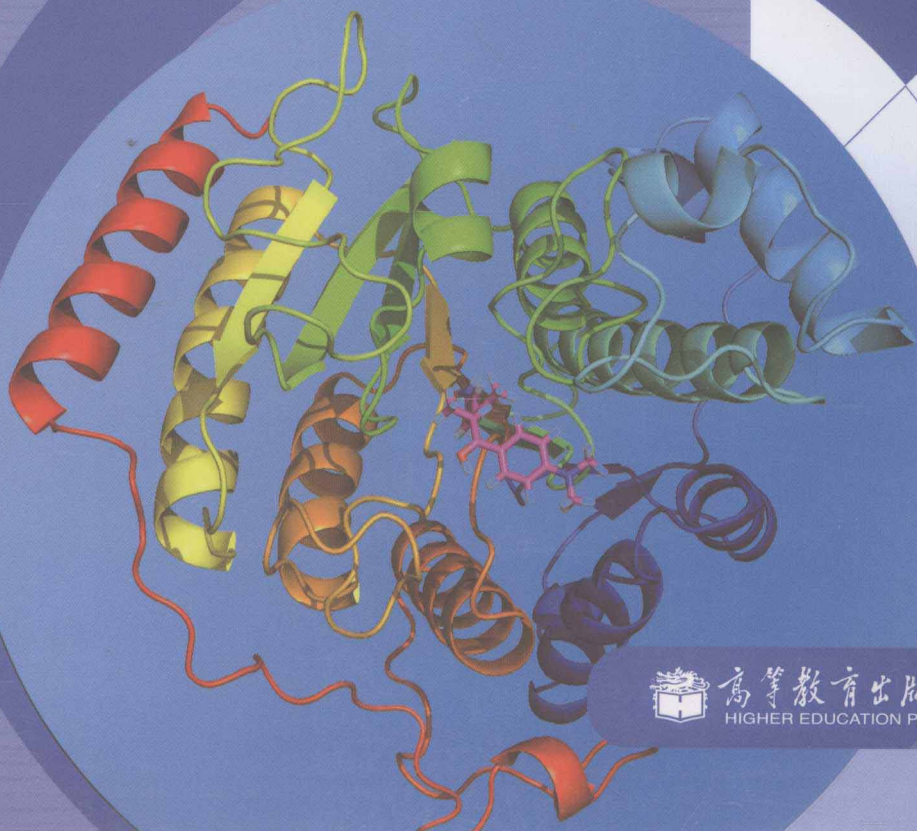
高等学校制药工程专业系列教材

# 药物化学

(第二版)

## Medicinal Chemistry

□ 徐文方 主编



高等教育出版社  
HIGHER EDUCATION PRESS



# 药物化学

第二版

Medicinal Chemistry

王德明 主编

人民卫生出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
高等学校制药工程专业系列教材

# 药物化学

Yaowu Huaxue

(第二版)

徐文方 主编



高等教育出版社·北京  
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

## 内容提要

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材,也是教育部制药工程专业教学指导分委员会组织编写的高等学校制药工程专业系列教材之一,是在第一版的基础上,经过五年教学实践,根据制药工程专业本科生培养目标的要求修订而成的。本书着重阐述临床常用各类药物的化学结构类型、构效关系、典型药物的化学命名和合成方法,以及与药物稳定性和药效有关的化学性质,注重新上市药物介绍,扩展学生视野,强化学生对药物化学前沿领域的了解。

本书可供制药工程专业、药物制剂专业和药学专业本科生作为专业基础课教材使用,也可供相关专业科研人员参考。

## 图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 徐文方主编. --2版. --北京:高等教育出版社, 2012.8

ISBN 978-7-04-034047-1

I. ①药… II. ①徐… III. ①药物化学-高等学校-教材 IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第122200号

策划编辑 付春江  
责任校对 金辉

责任编辑 顾姚星  
责任印制 田甜

封面设计 张志

版式设计 于婕

出版发行 高等教育出版社  
社址 北京市西城区德外大街4号  
邮政编码 100120  
印刷 廊坊市科通印业有限公司  
开本 787mm×1092mm 1/16  
印张 27  
字数 660千字  
购书热线 010-58581118  
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>  
版 次 2006年7月第1版  
2012年8月第2版  
印 次 2012年8月第1次印刷  
定 价 39.10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 34047-00

## 第二版前言

伴随着我国制药工程专业的建立和发展,全国首轮制药工程专业系列教材之一——《药物化学》于2006年由高等教育出版社出版,被国内大多数设有制药工程专业的院校选做教材,2007年被评为国家级精品教材。由于制药工程专业设置时间较短,各个学校的办学背景差别较大,全国性的专业办学规范尚未公布实施。因此,教材作为一种知识的载体就显得尤为重要。该教材经过近五年的使用,有多所学校的授课老师来信或通过高等教育出版社反馈许多有价值的意见和建议,为本次教材的修订提供了重要的素材和依据,我们在此深表感谢!

本次教材修订的主要思路和原则是:突出制药工程专业特色,按照全国制药工程专业办学规范要求,通过本教材的学习使学生能够掌握药物制剂的化学原理;为药物分析和制药工艺学的学习奠定化学理论基础,掌握药物化学结构修饰的基本原理和方法,以便为新药发现和研究奠定基础。

与第一版教材相比,主要修改以下几方面:①本教材的整体编写体例是按照药物的药理作用分章,按照化学结构分类介绍,对每类药物的发现与发展都有一个简要的概述并保持编写体例的一致。②对各类药物尽量总结出一个结构通式或基本结构,以便于学生对众多药物结构的记忆。为精简同类药物类似描述,以列表的形式介绍相关药物的名称、结构、主要药理用途及特点。③注意增加新上市药物,突出典型药物讲解。各章典型药物一般选自最新版的国家基本药物目录,统一按照化学命名、性状、化学性质、合成工艺和主要药理学用途的顺序进行编排。为突出制药工程的专业特色,我们结合典型药物的化学性质和合成路线,根据《中国药典》和相关质量标准要求,帮助学生理解某些药物的杂质来源。④由于近年来合成抗菌抗病毒药物发展迅速,因此将原教材的第12章分为两章,即“第12章 合成抗菌药物”与“第13章 抗病毒药物”。全书除绪论外,共18章。⑤为拓宽学生视野,增强其对药物化学前沿领域的了解,我们在第18章中按照现代药物设计学的理念改写了有关计算机辅助药物设计的内容,并新增“18.3 候选药物的研究与开发”;同时在附录中补充“药物化学发展的前沿领域与新技术”。

尽管本书的编者长期从事制药工程专业的教学、科研,但由于药物化学学科发展很快,因此本书的疏漏之处也在所难免,敬请广大师生和读者提出宝贵意见和建议,以便修订时加以完善。

徐文方

2012年3月1日

# 第一版前言

当前我国制药工业发展迅猛,医药行业急需大批制药工程类高级专门人才。同时,伴随着我国高等教育的改革进程,一个新的专业门类“制药工程专业”于1998年教育部进行专业目录调整时应运而生。该专业涵盖了化学制药工程、生物制药工程、中药制药工程和药物制剂工程四大制药领域,其知识体系是化学—药学—工程学,属于理科和工科的交叉学科。目前制药工程专业的发展速度和规模相当惊人,至2004年8月,全国已先后有128所院校设立了该专业。

由于当前大多数学校的制药工程专业是由原来理科的药学专业或工科的化学化工专业衍生分化而来,因此教材建设起步晚而且相对滞后。按照该专业培养目标设置的课程体系,若简单地把几个学科的课程叠加,将导致学生课程负担太重,不利于完成预期的培养目标。为此教育部化学与化工学科教学指导委员会制药工程专业分委员会,在国内外广泛调研和多次会议研讨的基础上,对制药工程专业的课程体系进行了规划。受制药工程专业教学指导分委员会和高等教育出版社的委托,我们组织全国制药工程专业的部分院校中长期从事教学工作的中青年教授编写了制药工程专业用《药物化学》教材。

制药工程专业是一个工科专业,培养目标是能够掌握药学专业的基本理论、基本知识和基本技能,具有化学工程专业知识的制药工程师。根据教育部制药工程专业教学指导分委员会所规划的办学规范要求,药物化学是一门制药工程专业的核心课程,为必修的专业基础课。但考虑到国内现行的执业药师制度的实施和拓宽毕业生的就业渠道,在编写内容上尽量兼顾到执业药师考试大纲的要求。

本教材共分为18章,除绪论和第17章外,其他16章为目前临床常用的各大类药物,主要让学生掌握临床常用化学药物的结构类型、化学结构与命名、理化性质及构效关系,了解各大类药物的发现、发展过程和最新研究进展,以及各典型药物的一般药理与临床评价。为了让学生了解某些药物杂质的来源并为制药工艺学专业课程的学习奠定初步基础,因此对药物合成内容作适当介绍。有关新药设计与开发方面的内容在第17章作了介绍,以开阔眼界,为进一步深入学习打下基础。

本书作为第一版制药工程专业的系列教材之一,恳请读者为本书提出宝贵意见,以便再版中得以提高和完善。

北京大学雷小平教授对本书进行了精心、细致的审校并提出诸多宝贵的修改意见,在此深表感谢。

徐文方

2005年12月12日

# 目 录

绪论 .....	1	2.2.2 乙内酰脲类和丁二酰亚胺类 .....	34
0.1 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系 .....	1	2.2.3 三环类抗癫痫药 .....	35
0.1.1 药物化学的基本定义 .....	1	2.2.4 脂肪酸类 .....	37
0.1.2 药物化学的主要研究任务 .....	1	2.2.5 GABA 类似物 .....	37
0.1.3 药物化学与其他学科的关系 .....	2	2.2.6 其他抗癫痫药物 .....	38
0.2 药物化学的历史与现状 .....	3	2.3 抗精神病药 .....	39
0.2.1 药物化学的历史回顾 .....	3	2.3.1 吩噻嗪类 .....	40
0.2.2 我国药物化学的发展成就 .....	6	2.3.2 噻吨类(thioxanthenes) .....	43
0.3 学习药物化学的基本要求 .....	7	2.3.3 二苯并杂萘类(dibenzodiazepines) .....	43
0.3.1 掌握药物制剂的化学原理 .....	7	2.3.4 丁酰苯类 .....	44
0.3.2 为药物分析奠定化学理论基础 .....	7	2.3.5 苯甲酰胺类 .....	47
0.3.3 掌握药物化学结构修饰的基本原理和方法 .....	8	2.3.6 非经典抗精神病药 .....	47
<b>第 1 章 麻醉药</b> .....	<b>9</b>	2.4 抗抑郁药 .....	48
1.1 局部麻醉药 .....	9	2.4.1 神经递质再摄取抑制剂 .....	48
1.1.1 局部麻醉药的发展 .....	9	2.4.2 其他抗抑郁药 .....	54
1.1.2 局部麻醉药的结构类型 .....	11	小结与学习要求 .....	56
1.1.3 局部麻醉药的作用机理及构效关系 .....	14	思考题 .....	58
1.1.4 典型药物介绍 .....	15	<b>第 3 章 解热镇痛药和非甾体抗炎药</b> .....	<b>59</b>
1.2 全身麻醉药 .....	17	3.1 水杨酸类 .....	60
1.2.1 吸入性麻醉药 .....	17	3.2 酰化苯胺类 .....	61
1.2.2 静脉麻醉药 .....	18	3.3 吡唑酮类 .....	63
1.2.3 典型药物介绍 .....	20	3.3.1 5-吡唑啉酮类 .....	63
小结与学习要求 .....	21	3.3.2 3,5-吡唑烷二酮类 .....	64
思考题 .....	22	3.3.3 典型药物介绍 .....	65
<b>第 2 章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药</b> .....	<b>23</b>	3.4 芳基烷酸类 .....	66
2.1 镇静催眠药 .....	23	3.4.1 芳基乙酸类 .....	66
2.1.1 苯二氮草类 .....	23	3.4.2 芳基丙酸类 .....	68
2.1.2 新型非苯二氮草类 .....	28	3.4.3 典型药物介绍 .....	70
2.1.3 其他类型药物 .....	30	3.5 1,2-苯并噻嗪类 .....	71
2.2 抗癫痫药 .....	31	3.6 其他类 .....	73
2.2.1 巴比妥类 .....	31	小结与学习要求 .....	74
		思考题 .....	75
		<b>第 4 章 镇痛药和镇咳祛痰药</b> .....	<b>76</b>
		4.1 镇痛药 .....	76
		4.1.1 吗啡及其衍生物 .....	76

4.1.2 合成镇痛药 .....	80	7.2 拟肾上腺素药 .....	124
4.1.3 镇痛药物的构效关系与药效团 .....	86	7.2.1 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动剂 .....	124
4.1.4 阿片受体和阿片样物质 .....	88	7.2.2 $\alpha$ 受体激动剂 .....	125
4.2 镇咳祛痰药 .....	89	7.2.3 $\beta$ 受体激动剂 .....	128
4.2.1 镇咳药 .....	89	7.2.4 肾上腺素受体激动剂的构效关系 .....	132
4.2.2 祛痰药 .....	91	7.3 肾上腺素受体阻断剂 .....	133
小结与学习要求 .....	92	7.3.1 竞争性 $\alpha$ 受体拮抗剂 .....	133
思考题 .....	92	7.3.2 非竞争性 $\alpha$ 受体拮抗剂 .....	133
<b>第5章 中枢兴奋药及利尿药</b> .....	94	7.3.3 典型药物介绍 .....	134
5.1 中枢兴奋药 .....	94	小结与学习要求 .....	135
5.1.1 生物碱类 .....	94	思考题 .....	135
5.1.2 酰胺类 .....	95	<b>第8章 心血管系统药物</b> .....	136
5.1.3 苯乙胺类 .....	96	8.1 强心药 .....	136
5.1.4 其他类 .....	97	8.1.1 强心苷类 .....	136
5.1.5 典型药物介绍 .....	97	8.1.2 儿茶酚胺类 .....	137
5.2 利尿药 .....	99	8.1.3 其他类 .....	138
5.2.1 磺酰胺类利尿药的发现与发展 .....	99	8.1.4 典型药物介绍 .....	139
5.2.2 磺酰胺类利尿药的构效关系 .....	100	8.2 作用于离子通道药物 .....	141
5.2.3 噻嗪类( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 转运抑制剂) .....	101	8.2.1 钙通道阻滞剂 .....	141
5.2.4 其他类 .....	102	8.2.2 钠通道阻滞剂 .....	147
5.2.5 典型药物介绍 .....	103	8.2.3 钾通道阻滞剂 .....	150
小结与学习要求 .....	104	8.2.4 钾通道开放剂 .....	152
思考题 .....	105	8.3 作用于肾上腺素能神经系统的药物 .....	152
<b>第6章 解痉药及肌肉松弛药物</b> .....	106	8.3.1 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶抑制剂 .....	152
6.1 解痉药 .....	106	8.3.2 作用于肾上腺素能受体的药物 .....	154
6.1.1 茄科生物碱类 .....	106	8.3.3 $\beta$ 受体阻滞剂 .....	156
6.1.2 合成解痉药 .....	107	8.4 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的 药物 .....	159
6.1.3 典型药物介绍 .....	112	8.4.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 .....	159
6.2 肌肉松弛药 .....	114	8.4.2 血管紧张素转化酶抑制剂 .....	160
6.2.1 非去极化型肌肉松弛药 .....	114	8.4.3 血管紧张素II受体(AT <sub>2</sub> )拮抗剂 .....	165
6.2.2 去极化型肌肉松弛药 .....	116	8.4.4 肾素抑制剂 .....	169
6.2.3 典型药物介绍 .....	117	8.5 一氧化氮供体药物 .....	170
小结与学习要求 .....	119	8.5.1 硝酸酯类 .....	170
思考题 .....	120	8.5.2 非硝酸酯类 .....	171
<b>第7章 肾上腺素能药物</b> .....	121	8.6 调节血脂药 .....	172
7.1 儿茶酚胺及其类似物 .....	122	8.6.1 他汀类 .....	172
7.1.1 儿茶酚胺类的生物合成和 代谢 .....	122	8.6.2 苯氧乙酸类 .....	175
7.1.2 儿茶酚胺类的化学性质及合成 通法 .....	123	8.6.3 烟酸类 .....	178
		小结与学习要求 .....	178

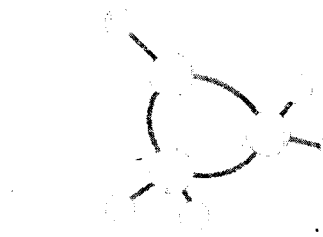


思考题 .....	179	11.3.3 卡那霉素 .....	239
<b>第9章 抗过敏药及抗溃疡药物</b> .....	181	11.4 大环内酯类抗生素 .....	240
9.1 抗过敏药 .....	182	11.5 氯霉素类抗生素 .....	243
9.1.1 H <sub>1</sub> 受体拮抗剂的发展、分类和常用 药物 .....	182	小结与学习要求 .....	246
9.1.2 H <sub>1</sub> 受体拮抗剂的构效关系 .....	189	思考题 .....	247
9.1.3 典型药物介绍 .....	190	<b>第12章 合成抗菌药物</b> .....	248
9.2 抗溃疡药 .....	193	12.1 磺胺类抗菌药及其增效剂 .....	248
9.2.1 抗溃疡药的发展、分类和作用 机制 .....	193	12.1.1 磺胺类抗菌药的发展及作用 机制 .....	248
9.2.2 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂 .....	194	12.1.2 磺胺类抗菌药的构效关系 .....	250
9.2.3 质子泵抑制剂 .....	198	12.1.3 抗菌增效剂 .....	250
小结与学习要求 .....	201	12.1.4 典型药物介绍 .....	251
思考题 .....	202	12.2 喹诺酮类抗菌药 .....	253
<b>第10章 寄生虫病防治药物</b> .....	204	12.2.1 喹诺酮类抗菌药的发展及 分类 .....	253
10.1 抗疟疾药 .....	204	12.2.2 喹诺酮类抗菌药的作用机制 .....	257
10.1.1 疟原虫的生活周期与抗疟药的作用 环节 .....	204	12.2.3 喹诺酮类抗菌药的构效关系 .....	257
10.1.2 常用抗疟药的结构类型 .....	204	12.2.4 典型药物介绍 .....	257
10.1.3 典型药物介绍 .....	207	12.3 抗结核药物 .....	259
10.2 驱肠虫药 .....	209	12.3.1 合成类抗结核药物 .....	259
10.3 抗血吸虫病药 .....	210	12.3.2 抗生素类抗结核药物 .....	260
小结与学习要求 .....	212	12.3.3 典型药物介绍 .....	260
思考题 .....	213	12.4 抗真菌药物 .....	262
<b>第11章 抗生素</b> .....	214	12.4.1 抗生素类抗真菌药物 .....	263
11.1 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	214	12.4.2 合成类抗真菌药物 .....	264
11.1.1 $\beta$ -内酰胺类抗生素的结构与 分类 .....	214	小结与学习要求 .....	269
11.1.2 青霉素类抗生素 .....	215	思考题 .....	270
11.1.3 头孢菌素类抗生素 .....	225	<b>第13章 抗病毒药物</b> .....	271
11.1.4 非经典的 $\beta$ -内酰胺抗生素及 $\beta$ - 内酰胺酶抑制剂 .....	234	13.1 抗病毒药物的发展及分类 .....	271
11.2 四环素类抗生素 .....	236	13.2 金刚烷胺类抗病毒药 .....	271
11.2.1 四环素类抗生素的理化性质 .....	236	13.3 核苷类抗病毒药 .....	272
11.2.2 四环素类抗生素的药理作用 .....	237	13.3.1 非开环核苷类 .....	272
11.2.3 四环素类抗生素的结构改造及构效 关系 .....	238	13.3.2 开环核苷类 .....	275
11.3 氨基糖苷类抗生素 .....	238	13.3.3 典型药物介绍 .....	276
11.3.1 链霉素 .....	239	13.4 非核苷类抗病毒药 .....	278
11.3.2 庆大霉素 .....	239	13.4.1 肽类 HIV 蛋白酶抑制剂 .....	278
		13.4.2 非核苷类逆转录酶抑制剂 .....	280
		13.4.3 神经氨酸酶抑制剂 .....	280
		小结与学习要求 .....	281
		思考题 .....	282

<b>第 14 章 抗肿瘤药物</b> .....	283	15.7.2 孕激素的构效关系 .....	329
14.1 直接作用于 DNA 的抗肿瘤药物 .....	284	15.7.3 孕激素拮抗剂 .....	329
14.1.1 生物烷化剂 .....	284	15.7.4 甾体避孕药 .....	330
14.1.2 铂络合物 .....	289	15.7.5 典型药物介绍 .....	330
14.1.3 抗肿瘤抗生素 .....	291	小结与学习要求 .....	333
14.2 抗代谢抗肿瘤药物 .....	295	思考题 .....	334
14.2.1 抗嘧啶类 .....	295	<b>第 16 章 维生素</b> .....	335
14.2.2 抗嘌呤类 .....	299	16.1 水溶性维生素 .....	335
14.2.3 抗叶酸类 .....	299	16.1.1 B 族维生素 .....	335
14.3 抗有丝分裂的抗肿瘤药物 .....	301	16.1.2 维生素 C(vitamin C) .....	339
14.3.1 抑制微管蛋白聚合的药物 .....	301	16.2 脂溶性维生素 .....	340
14.3.2 抑制微管蛋白解聚的药物 .....	303	16.2.1 维生素 A .....	340
14.4 基于肿瘤细胞信号传导的抗肿瘤药物 .....	304	16.2.2 维生素 D .....	342
蛋白酪氨酸激酶抑制剂 .....	304	16.2.3 维生素 E .....	343
小结与学习要求 .....	307	16.2.4 维生素 K .....	343
思考题 .....	308	小结与学习要求 .....	344
<b>第 15 章 肾上腺皮质激素及性激素</b> .....	309	思考题 .....	345
15.1 甾体化学 .....	309	<b>第 17 章 降血糖药物</b> .....	346
15.2 甾体的分类和命名 .....	310	17.1 抗 1 型糖尿病降糖药物 .....	346
15.2.1 分类 .....	310	17.2 抗 2 型糖尿病口服降糖药物 .....	348
15.2.2 命名 .....	310	17.2.1 磺酰脲类药物 .....	348
15.3 甾体的化学半合成 .....	310	17.2.2 双胍类药物 .....	352
15.4 肾上腺皮质激素 .....	311	17.2.3 格列奈类药物 .....	353
15.4.1 肾上腺皮质激素的发现与发展 .....	312	17.2.4 糖类类似物 .....	354
15.4.2 肾上腺皮质激素的构效关系 .....	314	17.2.5 格列酮类药物 .....	356
15.4.3 典型药物介绍 .....	316	小结与学习要求 .....	358
15.5 雄性激素和同化激素 .....	318	思考题 .....	359
15.5.1 雄性激素和同化激素的概述及 发展 .....	318	<b>第 18 章 新药设计与开发</b> .....	361
15.5.2 雄性激素和同化激素的构效 关系 .....	319	18.1 药物作用的分子药理学基础 .....	361
15.5.3 抗雄激素药物 .....	320	18.1.1 药物作用的生物大分子靶点 .....	361
15.5.4 典型药物介绍 .....	320	18.1.2 药物作用的体内过程 .....	363
15.6 雌激素 .....	322	18.1.3 药物理化性质对药效的影响 .....	364
15.6.1 雌激素的概述 .....	322	18.1.4 药物立体异构对药效的影响 .....	366
15.6.2 雌激素的构效关系 .....	323	18.1.5 药物与靶点的互补性 .....	367
15.6.3 选择性雌激素受体调节剂 .....	324	18.1.6 功能基分布对药物-靶点相互作用 的影响 .....	368
15.6.4 典型药物介绍 .....	325	18.1.7 药物-靶点相互作用的化学本质 .....	369
15.7 孕激素 .....	327	18.2 新药开发的基本途径与方法 .....	372
15.7.1 孕激素的概述 .....	327	18.2.1 先导化合物的发现 .....	372
		18.2.2 先导化合物的结构优化 .....	377

---

18.2.3 定量构效关系(QSAR) .....	380	<b>附录</b> .....	395
18.3 候选药物的研究与开发 .....	385	<b>附录一 药物化学发展的前沿领域与</b>	
18.3.1 临床前研究 .....	385	<b>新技术</b> .....	395
18.3.2 药物临床研究 .....	390	<b>附录二 主要参考文献</b> .....	399
小结与学习要求 .....	393	<b>中文索引</b> .....	400
思考题 .....	394	<b>英文索引</b> .....	410



# 绪 论

## 0.1 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系

### 0.1.1 药物化学的基本定义

#### 0.1.1.1 药物

药物及药物的使用和制造,是人类文明史上最辉煌的一页。数千年来,其中心目标就是为改善人们的健康,延长人类的寿命。药物是指对失调的机体某种生理功能或生物化学反应过程呈现有益调节作用的化学物质,也包括对疾病的预防、诊断和治疗。

药物的分类方法较多,主要有以下几种:①根据来源可分为天然药物和人工化学合成药物。②根据化学成分可分为无机化学药物和有机化学药物。③根据国家药品管理分类可分为化学药、生物药和中药。④根据药物的用途可分为预防药物、治疗药物和诊断药物等。⑤根据药物的使用对象可分为人药、兽药和农药等。

#### 0.1.1.2 药物化学

众所周知,化学是人类用以认识和改造物质世界的主要方法和手段之一,它是一门历史悠久又富有活力的科学,也是研究生命科学的基础主干学科。药物化学(medicinal chemistry)则是应用化学的知识和技能来研究化学药物的一门学问,是药学领域中由基础向专业跨越的重要桥梁。它是应用化学的手段、辩证唯物主义的观点和现代科学技术来研究化学药物的化学结构、理化性质、合成工艺、构效关系、体内代谢以及寻找新药的途径与方法的综合性应用基础学科。

药物化学的英文名称一般有 pharmaceutical chemistry 和 medicinal chemistry,前者是关于已知药理作用并在临床应用的药物的化学合成、提取分离、结构鉴定、质量控制以及化学结构改造的研究。它要解决的主要问题是怎样得到一个安全有效的药物,侧重于现有药物的制备,因此可译为“制药化学”。后者是着重研究药物的化学结构和性质同机体相互作用的关系,即结构-活性关系或简称构效关系,并通过研究化合物与生物体相互作用的物理化学过程,从分子水平上解析药物作用机理和作用方式。它所要解决的问题是怎样用好现有药物和如何发现一个临床有效的药物,侧重于新药的发现,可理解为“临床药物化学”。

### 0.1.2 药物化学的主要研究任务

#### 0.1.2.1 为有效利用现有化学药物提供理论基础

研究药物的理化性质与化学结构的定性与定量关系,以及药物稳定性方面的探讨,不仅可以

确保药物的质量,还为制剂剂型的选择,分析检验和药物流通过程中药物的贮存条件奠定化学基础。研究药物的结构与生物活性之间的关系,为临床药理学研究中配伍禁忌和合理用药,以及新药研究和开发过程中药物的结构改造奠定化学基础。推测和确定药物在机体的代谢过程及代谢产物,以及了解药物作用机理,既为药物新剂型的处方设计奠定基础,也为药物的化学结构修饰提供重要依据。药物代谢动力学、前体药物与软药的理论研究和实践,以受体作用模式为基础的合理药物设计,促使这一任务不断深化,也为近代分子药理学的研究奠定了相应的化学基础。

#### 0.1.2.2 为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺

研究药物合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是其主要内容。提高产品的质量和产量,降低成本,获得最高的经济效益,是中心环节。把研究成果转化为生产实践,构成了生产工艺学。近 20 多年的发展已将这方面单独演化出一门新的学科分支——化学制药工艺学。目前,使用有机合成反应相关数据库,在有机合成设计的基础上,发展药物合成工艺设计,快速找到经济合理合成工艺路线已经成为现实。

#### 0.1.2.3 不断探索开发新药的途径和方法

创制新药的首要步骤是先导化合物的发掘。所谓先导化合物是指最初发现的具有特定生理活性和全新结构的化合物,可作为进行结构修饰的模板,通过构效关系、定量构效关系和三维定量构效关系研究,以获得预期药理作用的理想药物。先导化合物的发掘有多种途径,随机筛选与意外发现已不再是发现先导化合物的主要途径和方法。有的放矢地对天然产物中的活性成分进行分离,仍为获得先导化合物的一种主要途径。近年来,由生命基础过程的研究、受体契合方法和对已知药物的总结性研究发掘先导化合物最为引人注目。比如,基于靶点的药物发现、基于药效团的药物发现等研究手段获得了越来越多的成功。创制新药的研究已经构成药物化学的一个重要学科分支——药物设计学。近年来,随着药品专利法的实施和国家重大新药创制专项的实施,我国新药研究开发战略也已经开始由仿制向创制转变,药物设计学这一新兴学科也日益受到人们的重视。随着计算机技术与生命科学的相互渗透,开拓了新药研究开发的新领域——计算机辅助药物设计。

药物化学的任务和研讨内容有上述三个方面,但针对不同专业的学生,教学内容有所侧重。药学专业的教学内容主要侧重在第一方面,突出临床药物化学,使学生能够利用现有药物的基本理论、基本知识和基本技能为药检和临床药学服务。制药工程专业的教学内容则着重第二方面,使学生能够掌握药物合成设计和合成工艺原理,为化学制药工业服务。为了强化这方面的理论和技能,在制药工程专业的课程设置中已经单独设立了化学制药工艺学作为专业课程,因此这部分内容在本教材中将不再作重复介绍。

对制药工程专业本科生学习药物化学的基本要求是:①掌握各大类化学药物的结构类型和构效关系,临床常用药物的化学结构、命名及理化性质。②熟悉临床常用药物的发现与发展过程、制备原理及合成路线的设计和评价。③了解新药研究与开发的一般途径和方法。研究生学习期间着重要求第三项任务,也是药物化学学科最重要的任务,即不断探索开发新药的途径和方法。

### 0.1.3 药物化学与其他学科的关系

药物化学作为一门应用基础学科,同化学和生物学的各个分支学科有着密切的联系。近年来,计算机科学、量子化学、分子力学和数学也逐渐渗透到药物化学学科中来,并逐渐形成了各自

的独立学科——化学信息学、生物信息学、药物设计学。表 0-1 列出了药物化学相关学科。

表 0-1 药物化学相关学科分类列表

化学类	生物类	其他
有机化学、无机化学、分析化学、物理化学、量子化学和物理有机化学等	生理学、病理学、药理学、毒理学、生物化学、分子生物学、结构生物学、分子药理学和药物代谢动力学等	X 射线结晶学、计算化学、计算机图形学、化学信息学、生物信息学、药物设计学等

通过借鉴或直接应用有机化学的结构理论和反应机理,讨论药物小分子和机体内生物大分子间相互作用并研究其构效关系,往往可以得到满意的解释。应用量子化学计算药物分子的轨道参数、能量和电荷密度,物理化学和物理有机化学涉及的能量过程和分子的结构参数进行分子动力学模拟,成为获取药物分子三维化学结构的重要表达方式。

药理学、毒理学和药物代谢动力学侧重于通过各种动物模型和试验方法,研究药物的量效关系和时效关系,推断药物作用的化学本质和作用机理,为评价药物的活性、安全性和在体内的处置过程提供依据。分子药理学、分子生物学和结构生物学,则从分子水平上研究药物的作用与过程,解析药物与其相关靶点的相互作用,从而揭示药物产生效应(活性和毒性)的微观过程,明确药物靶点的结构与药物的相互作用本质。生理学和病理学,提示机体正常组织与器官同病态的组织器官之间的结构与功能的变化和差异,这种差异为合理地设计新药,尤其是研制具有特异选择性作用的新药,提供生理学和生物化学依据。

计算机辅助药物设计(computer-aided drug design, CADD)是近期发展起来的新技术,将构效关系的研究和药物设计提高到新的水平。定量构效关系和其他多元统计方法精确地揭示药物分子影响药效学和药物代谢动力学性质的结构因素和物理化学因素,并且可以预测化合物的生物活性与体内命运。X 射线结晶学、计算化学和计算机图形学相结合,发展成为计算机辅助药物设计的新技术,可以映现药物分子与受体在三维空间中的相互位置和作用,为研究药物分子的药效构象,诱导契合和与受体相互作用的动态过程,提供了方便而直观的手段。

人类后基因组学的研究结果将为人们提供大量药物作用的生物靶点和化学生物学信息,在构建起结构多样性化合物库的基础上通过高通量筛选的手段,可以发现众多优良的临床治疗药物。

## 0.2 药物化学的历史与现状

### 0.2.1 药物化学的历史回顾

人类应用动物、植物、微生物和矿物等天然产品防治疾病的历史,可追溯至数千年前。但作为一门科学,却始于 19 世纪,当时统称为药理学,包罗了现今的药物化学、天然药物化学、药理学和药剂学等内容。随着人类社会的进步和自然科学的发展,上述内容逐渐从药理学中独立出来,药物化学成为一门独立的、有特定研究范围的应用学科。

药物化学的发展史就是药物研究和开发的历史,是个由粗到精、由盲目到自觉、由经验性的试验到科学的合理设计过程。大致可区分为 3 个阶段:发现阶段(discovery),发展阶段(devel-

opment)和设计阶段(design)。

### 0.2.1.1 发现阶段

发现阶段始自 19 世纪末至 20 世纪 30 年代。其特征是从动植物体中分离、纯化和测定许多天然物,如生物碱、甙(苷)类、激素和维生素类化合物等。这些天然产物具有某种生理或药理活性,直接被用作药物。与此同时,某些天然和合成的有机染料和化工中间体也用于治疗某些致病菌引起的感染。某些合成的化合物因具有化学治疗作用而被用于临床,创立了化疗抗代谢学说。在这个阶段,只限于从现有的化学物质中寻找和发现可能的药用价值。这是一种孤立的研究方式,未能在天然或合成物质的化学结构与生物活性的关系上作深入的研究。在理论上,Crum-Brown 和 Fraser 试图用数学表达式来反映一族化合物的结构与活性间的关系,可认为这是定量构效关系的启蒙研究。20 世纪初,Ehrlich 提出受体理论,认为药物起作用的过程可能和钥匙开锁的情形相类似,提出了著名的 *corpora non agunt nisi fixata*(药物只有与受体结合后才可起效)的论断,被认为是现代化学治疗(chemotherapy)和分子药理学(molecular pharmacology)的始点。后来,Langmiur 用电子等排概念(isosterism)解释有机化学和药物化学中的构性和构效关系。尽管有这些先进的思想和学说,却受到当时客观条件的限制,未能充分地展开和获得有成效的应用。

19 世纪初期,化学研究已有相当的基础,当时主要是利用化学方法提取天然产物中的有效成分,例如,从阿片中提取吗啡(morphine);从颠茄中提取阿托品(atropine);从金鸡纳树皮中提取奎宁(quinine);从古柯叶中提取古柯碱(cocaine);从茶叶中提取咖啡因(caffeine)等。吗啡是一种镇痛药,作用于中枢神经系统,选择性抑制痛觉,同时不影响其感觉。1805 年德国化学家从阿片中首次提纯,但其化学结构直到 1952 年化学全合成成功后,才最后确定。吗啡具有较强的镇痛作用,但有成瘾性、耐受性、抑制呼吸、致吐、便秘以及产生幻觉等副作用。长期以来为寻找镇痛作用强而不具有成瘾性的吗啡代用品进行了大量的工作。由于生物化学、生理学和药理学的进展,逐渐了解到一些药物的化学结构与活性的关系,发现了某些类型药物呈现药效的基本结构,提出了药效团(pharmacophore)的概念。在此理论指导下,通过简化改造天然产物的化学结构,发展了作用相似、结构简单的合成药物。如对古柯碱的结构改造;1890 年发现苯佐卡因的局麻作用,进一步结构改造导致普鲁卡因的发现。

19 世纪中期以后,有机合成方法的进步,使染料等化学工业兴起,促进了化学药物的发展。1875 年 Buss 首先发现水杨酸盐的解热与抗风湿作用。1898 年德国 Hoffmann 从一系列衍生物中发现了乙酰水杨酸(阿司匹林),临床应用已有 100 多年的历史,至今仍然是比较优良的解热镇痛及抗风湿病药物。由于其胃肠道副作用,寻找疗效高、毒副作用小的水杨酸衍生物的工作一直在进行中。1891 年 Ehrlich 用一种称为亚甲蓝的染料治疗疟疾,通过构效关系的研究,1926 年发现扑疟奎,1932 年发现阿的平(atebrin)等合成抗疟药。1910 年合成的肿凡纳明(又名 606)用于治疗梅毒等疾病,开创了化学治疗的新概念。Ehrlich 对药物化学进展的更大贡献是他进一步发展了 1878 年 Langley 提出的受体(receptor)概念,他认为哺乳动物细胞中存在受体,药物与其受体结合后才能发挥药效。在此之后,受体学说的发展解释了许多药物的作用机理,促进了新药的发展。这一时期在解热镇痛药、催眠药、麻醉药和消毒药等领域均有新的发现。

### 0.2.1.2 发展阶段

发展阶段大致是在 20 世纪 30 年代到 60 年代。其特点是合成药物的大量涌现,内源性生物活性物质的分离、鉴定和活性筛选,酶抑制剂的临床应用等,可称为药物发展的“黄金时期”。这一期间,分子药理学的形成和酶学的发展,对阐明药物的作用原理起了重要的作用。从药物化学的角度看,这一阶段的成就同有机化学的理论和实验技术的发展有密切的关系。药物化学中的某些假说和原理,往往打上了有机化学的烙印。

1932 年发现含有磺酰胺基的一种偶氮染料“百浪多息”(prontosil)对链球菌及葡萄球菌有很好的抑制作用。1935 年 Domagk 将药理实验结果发表后,进一步证明了它对细菌感染性疾病的疗效,开始了现代化学治疗的纪元。为了改善百浪多息的水中溶解度,合成了许多可溶性百浪多息,这对于细菌感染性疾病的治疗前进了一步。这类偶氮染料在临床上应用后,受到多方重视,并进一步研究其治疗范围和抑菌机制。当时认为百浪多息等奏效的原因主要在于结构中偶氮苯团的染色作用。后经试验发现,百浪多息在体外试管内并无抑菌作用,只有在机体内才有活性。Trefouel 等经过系统的研究,证明百浪多息奏效的原因并非偶氮苯团所致,主要原因是其在机体内被代谢为对氨基苯磺酰胺才有抑制细菌的作用。从而确定了对氨基苯磺酰胺是这类药物有效的基本结构。研究工作也从偶氮染料转至对氨基苯磺酰胺及其衍生物为重心。研究过程的第一阶段,着重探讨这类药物结构的专属性。通过向分子中引入不同的基团,观察其对抑菌作用和理化性质的影响,以便了解化学结构和抑菌作用的关系。第二阶段的研究工作不是单从药物的结构出发,而是联系到药物对病原体生理、生化的影响和干扰,着重阐述药物的抑菌机制,以指导新药的寻找。继 1938 年合成磺胺吡啶后,1940 年左右又先后发现了疗效更好的磺胺噻唑、磺胺嘧啶等杂环取代的磺胺类药物。为了改进磺胺类药物的溶解度、减轻对肾的损害和降低副作用,1951 年至 1953 年间又找到了磺胺异噻唑和磺胺索嘧啶等溶解度高、毒性较低的药物。1956 年发现了第一个长效磺胺药——磺胺甲氧嘧啶,后来又出现了广谱增效剂甲氧苄胺嘧啶(TMP)与磺胺类药物合用,可改变药物的耐受性,延缓耐药菌株的发展和提高疗效。并由此开拓了数十个临床应用的磺胺药。奠定了抗代谢理论。

在这一阶段,甾体激素类药物如肾上腺皮质激素和性激素的广泛研究和应用,对调整内分泌失调起了重要作用。皮质激素类药物治疗牛皮癣,被誉为皮肤病治疗的一次革命。以青霉素(penicillin)为代表的抗生素的出现和半合成抗生素的研究、神经系统药物、心血管系统药物,以及恶性肿瘤的化学治疗等方面都显示出长足的进展。

### 0.2.1.3 设计阶段

设计阶段始自 20 世纪 60 年代。在这之前药物的研究与开发遇到了困难,一方面包括抗感染药在内的许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解,而那些疑难重症,如恶性肿瘤、心血管疾病和免疫性疾病等的药物治疗水平相对较低,这类药物研究难度大,按照以前的方法做,不仅花费巨大,而且成效并不令人满意;另一方面,欧洲出现的反应停(thalidomide)事件,造成数万名严重畸形儿的出生,震惊了全世界;80 年代的硅酮事件,硅酮作为乳腺填料使用了 10 年多,发现其有致癌作用。因而,世界各国卫生部门制订法规,规定新药进行致畸(teratogenic)、致突变(tutanogenic)和致癌(carcinogenic)性试验,从而增加了研制周期和经费。因此,客观上需要改进研究方法,将药物的研究和开发过程,建立在科学合理的基础上,即合理药物设计。在此期间,物理化学和物理有机化学、生物化学和分子生物学的发展,精密的分析测试技术如色谱



法、放射免疫测定、质谱、磁共振和 X 射线结晶学的进步,以及电子计算机的广泛应用,为阐明作用机理和深入解析构效关系准备了坚实的理论和强有力的实验技术基础,使药物化学的理论 with 药物设计的方法与技巧不断地升华和完善。1964 年,Hansch 和藤田以及 Free - Wilson 同时提出了定量构效关系的研究方法,成为药物化学发展史上新的里程碑。定量构效关系研究的蓬勃开展,对于解析作用机理和药物设计起着日益重要的作用。用计算机图形学技术、结合 X 射线结晶学和定量构效关系的研究,发展起了三维定量构效关系(3D - QSAR),被认为是药物分子设计的新途径。此外,用计算机辅助研究药物在体内的过程,从整体水平为研究设计新药提供了新的方法和参数。体内微量内源性物质如花生四烯酸及其代谢产物、肽类以及兴奋性氨基酸等生理作用的解析以及受体激动剂和拮抗剂的设计与合成,离子通道的激动剂和阻滞剂的发现,酶的自杀性底物(enzyme suicide substrate)的临床应用,前药(prodrug)和软药(soft-drug)原理的广泛使用等,在一定程度上,把药物化学提高到了新的水平。

### 0.2.2 我国药物化学的发展成就

新中国成立以来,尤其是 1978 年实行改革开放以来,我国的医药工业有了长足的发展,现已成为国民经济的一个重要组成部分。目前我国具有一定规模的化学制药企业已近 4 000 家,医药工业总产值由 1978 年的 64 亿元增加到 2000 年的 2 332 亿元,增长近 36 倍,年均递增 16.6%,至 2011 年,我国医药工业总产值已达 5 000 亿元。我国现在可以生产 24 大类化学原料药近 1 500 种,年产量近 600 万吨,已成为世界第一大原料药生产国。能生产各类化学药品制剂,包括片剂、水针、粉针、胶囊和输液等 34 个剂型,4 000 余个品种。一些重要的品种如维生素 C、青霉素等占世界原料药市场的 60%以上。

国家在组织发展生产的同时,十分重视新产品的研究与开发,现已初步形成新药研究开发体系。我国制药工业的发展,从无到有,从小到大,新产品的研究开发具有决定性作用。然而,我们的新药开发长期走的是一条以仿制为主的道路,已经形成了强大的仿制能力,每年可以仿制数十个新品种。我国 1990 年生产的 783 个品种中,97.4%是仿制品,1985—1996 年卫生部批准的 2 096 个新药中,创新药、一类药只占 3.9%,其余绝大部分是仿制药。仿制以较少的投入、较快的速度,低风险地引入大批国外新上市的优秀产品,对于我国制药工业的发展发挥了重要的历史作用。

我国自 1985 年 4 月 1 日起开始实施专利法。1993 年 1 月 1 日起开始授权化合物专利,对药品实施专利保护,并对 1986 年 1 月 1 日至 1992 年 12 月 31 日间在美国、欧洲、日本等 40 多个国家取得专利的药品有条件地实行行政保护。加入 WTO 后,知识产权保护则更加严格,因此,我国临床治疗需要的专利药品将主要依靠进口。目前,新药开发中仿制国外新药受到很大限制,药品专利和行政保护的实施,使我国制药工业经受了前所未有的震撼和阵痛。我国制药工业的发展进入了一个新的历史时期,即实施非专利药的开发和自主研究开发并举,并逐步向发展创新药物过渡。

近年来,随着我国国力的不断提高,依据《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020 年)》的部署,国务院决定组织实施“重大新药创制”科技重大专项。经过“十一五”的努力,“重大新药创制”专项使我国医药科技产业的创新体系逐步形成,人才队伍得以聚集,产业规模获得提升。截至 2010 年 6 月初,在“重大新药创制”专项支持下,全国已有 16 个品种获得新药证书,20 个品种提交新药注册申请。另外,还有 10 多个品种完成全部研究工作,数十个品种处于临床Ⅲ