

药学与制药工程专业规划教材

# 药物化学

MEDICINAL  
CHEMISTRY

主 编 叶发青  
副主编 姜凤超 邹建卫  
主 审 胡永洲



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

高等院校药学与制药工程专业规划教材

Medicinal Chemistry  
药 物 化 学

主 编 叶发青

副主编 姜凤超 邹建卫

主 审 胡永洲



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

药物化学/叶发青主编. —杭州: 浙江大学出版社,  
2012. 6

ISBN 978-7-308-09469-6

I. ①药… II. ①叶… III. ①药物化学 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 267802 号

## 药物化学

叶发青 主编

---

丛书策划 阮海潮 樊晓燕

责任编辑 严少洁

封面设计 俞亚彤

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州大漠照排印刷有限公司

印 刷 富阳市育才印刷有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 23.25

字 数 600 千

版 印 次 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-09469-6

定 价 48.00 元

---

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话 (0571) 88925591

# 高等院校药学与制药工程专业规划教材

## 审稿专家委员会名单

(以姓氏拼音为序)

- |               |              |
|---------------|--------------|
| 蔡宝昌(南京中医药大学)  | 程 怡(广州中医药大学) |
| 樊 君(西北大学)     | 傅 强(西安交通大学)  |
| 胡永洲(浙江大学)     | 梁文权(浙江大学)    |
| 楼宜嘉(浙江大学)     | 裴月湖(沈阳药科大学)  |
| 沈永嘉(华东理工大学)   | 宋 航(四川大学)    |
| 孙铁民(沈阳药科大学)   | 温鸿亮(北京理工大学)  |
| 吴立军(沈阳药科大学)   | 徐文方(山东大学)    |
| 徐 溢(重庆大学)     | 杨 悦(沈阳药科大学)  |
| 姚日生(合肥工业大学)   | 姚善涇(浙江大学)    |
| 尤启冬(中国药科大学)   | 于奕峰(河北科技大学)  |
| 虞心红(华东理工大学)   | 张 珩(武汉工程大学)  |
| 章亚东(郑州大学)     | 赵桂森(山东大学)    |
| 郑旭煦(重庆工商大学)   | 周 慧(吉林大学)    |
| 朱世斌(中国医药教育协会) | 宗敏华(华南理工大学)  |

# 高等院校药学与制药工程专业规划教材

## 《药物化学》编委会名单

主 编 叶发青

副 主 编 姜凤超 邹建卫

主 审 胡永洲

编 委 叶发青 (温州医学院)

姜凤超 (华中科技大学同济医学院)

邹建卫 (浙江大学宁波理工学院)

王亚军 (湖州师范学院)

王航宇 (石河子大学)

卢秀莲 (中国计量学院)

刘剑敏 (温州医学院)

陈 屏 (吉林农业大学)

陈 莉 (湖北科技学院)

郭 平 (温州医学院)



# 序

我国制药产业的不断发展、新药的不断发现和临床治疗方法的巨大进步,促使医药工业发生了非常大的变化,对既具有制药知识,又具有其他相关知识的复合型人才的需求也日益旺盛,其中,较为突出的是对新型制药工程师的需求。

考虑到行业对新型制药工程师的强烈需求,教育部于 1998 年在本科专业目录上新增了“制药工程专业”。为规范国内制药工程专业教学,教育部委托教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会制订具有专业指导意义的制药工程专业规范,目前已经召开过多次研讨会,征求各方面的意见,以求客观把握地制药工程专业的知识要点。

制药工程专业是一个化学、药学(中药学)和工程学交叉的工科专业,涵盖了化学制药、生物制药和现代中药制药等多个应用领域,以培养从事药品制造,新工艺、新设备、新品种的开发、放大和设计的人才为目标。这类人才必须掌握最新技术和交叉学科知识、具备制药过程和产品双向定位的知识及能力,同时了解密集的工业信息并熟悉全球和本国政策法规。

高等院校药学与制药工程专业发展很快,目前已经超过 200 所高等学校设置了制药工程专业,包括综合性大学、医药类院校、理工类院校、师范院校、农科院校等。专业建设是一个长期而艰巨的任务,尤其在强调培养复合型人才的情况下,既要符合专业规范要求,还必须体现各自的特色,其中教材建设是一项主要任务。由于制药工程专业还比较年轻,教材建设显得尤为重要,虽然经过近 10 年的努力已经出版了一些比较好的教材,但是与一些办学历史比较长的专业相比,无论在数量、质量还是在系统性上都有比较大的差距。因此,编写一套既能紧扣专业知识要点、又能充分显示特色的教材,将会极大地丰富制药工程专业的教材库。

很欣慰,浙江大学出版社已经在做这方面的尝试。通过多次研讨,浙江大学出版社与国内多所理工类院校制药工程专业负责人及一线教师达成共识,编写了一套适合于理工类院校药学与制药工程专业学生的就业目标和培养模式的系列

教材,以知识性、应用性、实践性为切入点,重在培养学生的创新能力和实践能力。目前,这套由全国二十几所高校的一线教师共同研究和编写的、名为“高等院校药学与制药工程专业规划教材”正式出版,非常令人鼓舞。这套教材体现了以下几个特点:

1. 依照高等学校制药工程专业教学指导分委员会制订的《高等学校制药工程专业指导性专业规范》(征求意见稿)的要求,系列教材品种主要以该规范下的专业培养体系的核心课程为基本构成。

2. 突出基础理论、基本知识、基本技能的介绍,融科学性、先进性、启发性和应用性于一体,深入浅出、循序渐进,与相关实例有机结合,便于学生理解、掌握和应用,有助于学生打下坚实的制药工程基础知识。

3. 注重学科新理论、新技术、新产品、新动态、新知识的介绍,注意反映学科发展和教学改革成果,有利于培养学生的创新思维 and 实践能力、有利于培养学生的工程开发能力和综合能力。

相信这套精心策划、认真组织编写和出版的系列教材会得到从事制药工程专业教学的广大教师的认可,对于推动制药工程专业的教学发展和教材建设起到积极的作用。同时这套教材也有助于学生对新药开发、药物制造、药品管理、药物营销等知识的了解,对培养具有不断创新、勇于探索的精神,具有适应市场激励竞争的能力,能够接轨国际市场、适应社会发展需要的复合型制药工程人才做出应有的贡献。

**姚善泾**

浙江大学教授

教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会副主任

# 前 言

本书是浙江省重点建设教材,供高校制药工程专业、药学专业使用。

药物化学是一门以有机化学、药理学、生物化学等为基础的综合性学科,是制药工程专业和药学专业的专业基础课。本书在《药物化学》学科特点以及制药工程专业特点的基础上,增加了教材的适用性,突出了学科特点。适当补充了制药工程专业书籍中所欠缺的生命学科基础知识,加大了对药物合成环节的介绍。

由于《药物化学》综合性强,涉及科目繁多,本教材旨在“教师好教、学生好学”,增强了内容的条理性和层次感,将经典药物与新药(临床使用)相结合;药物的共性与个性相结合;药物化学原理、合成原理与具体实例相结合;表格、图形与文字相结合。从结构布局上来讲,本教材每章以“本章要点”开头,各论部分主要介绍药物的结构特点、药物的构效关系、作用机制等共性部分;典型代表药物部分主要介绍典型代表药物命名、结构、理化性质、合成、代谢、药理作用,每章后面附有“本章小结”和“思考题”,脉络清晰,重难点分明,利于学生把握重点。

本书分十三章,前三章主要介绍药物体内作用的基础、药物的药效关系以及药物开发的一般途径和方法。后十章分别介绍中枢神经系统药物、外周神经系统药物、循环系统药物、消化系统药物、解热镇痛与非甾体抗炎药物、抗菌药物、抗病毒和抗寄生虫药物、抗肿瘤药物、激素和维生素。本书由叶发青担任主编,姜凤超、邹建卫担任副主编。叶发青编写绪论;姜凤超编写第一章、第二章;邹建卫编写第三章;陈屏编写第四章;郭平、王亚军编写第五章;叶发青、刘剑敏编写第六章;王亚军编写第七章;叶发青编写第八章;刘剑敏编写第九章;陈莉编写第十章;叶发青、卢秀莲编写第十一章;王航宇编写第十二章和第十三章。本书初稿完成后承浙江大学胡永洲教授评审,最后由主编根据评审意见统一整理定稿。在本教



材的编写过程中得到参编学院各级领导的大力支持,在此表示衷心的感谢。

限于水平和时间的仓促,难免有缺点及疏漏之处,敬请读者在使用过程中提出宝贵意见。

**叶发青**

2011 年 10 月于温州

# 目 录

|                            |    |                              |    |
|----------------------------|----|------------------------------|----|
| 绪 论                        | 1  | 2.2.1 药物的构效关系研究              | 36 |
| 0.1 药物化学的研究对象和任务           | 1  | 2.2.2 药物结构的分类                | 36 |
| 0.2 药物的命名                  | 2  | 2.2.3 药物与受体的互补性              | 39 |
| 0.2.1 化学名                  | 2  | 2.3 药物立体结构和药效                | 41 |
| 0.2.2 通用名                  | 2  | 2.3.1 重要基团间距离对药效的影响          | 41 |
| 0.2.3 商品名                  | 2  | 2.3.2 立体化学因素对药效的影响           | 42 |
| 0.3 药物化学与其他学科              | 3  | 2.3.3 药效构象                   | 45 |
| 0.4 药物化学发展简史               | 3  | 2.4 定量构效关系                   | 46 |
| 0.4.1 药物化学的奠基时期            | 3  | 2.4.1 定量构效关系概述               | 46 |
| 0.4.2 药物化学的发展时期            | 5  | 2.4.2 生物活性数据的获得及数据处理         | 47 |
| 0.5 我国药物化学的发展情况            | 8  | 2.4.3 Hansch 方法              | 47 |
| 0.6 学习本课程后应达到的要求           | 9  | 第 3 章 药物研究开发的途径与方法           | 55 |
| 第 1 章 药物的化学结构与转运代谢         | 10 | 3.1 新药研究与开发的过程               | 55 |
| 1.1 药物在体内的作用过程             | 10 | 3.1.1 现代新药研究与开发流程            | 56 |
| 1.2 药物化学结构与药物在体内的转运        | 11 | 3.1.2 新药的开发阶段                | 57 |
| 1.2.1 药物吸收                 | 12 | 3.2 先导化合物的发现                 | 58 |
| 1.2.2 药物分布                 | 16 | 3.2.1 先导化合物的意外发现             | 58 |
| 1.2.3 药物排泄                 | 18 | 3.2.2 从天然有效成分中寻找先导化合物        | 58 |
| 1.3 药物的化学结构与体内生物转化         | 19 | 3.2.3 通过观察药物新的适应证及副作用发现先导化合物 | 60 |
| 1.3.1 药物的官能团化反应(第 I 相生物转化) | 20 | 3.2.4 从药物的代谢物中发现先导化合物        | 61 |
| 1.3.2 药物的结合反应              | 25 | 3.2.5 从药物合成中间体中发现先导化合物       | 61 |
| 第 2 章 药物的化学结构与药理活性         | 28 | 3.2.6 从药物靶标结构出发设计先导化合物       | 62 |
| 2.1 药物与受体的作用               | 28 | 3.2.7 利用组合化学和高通量筛选获得先导化合物    | 64 |
| 2.1.1 药物作用的靶点              | 28 | 3.2.8 其 他                    | 65 |
| 2.1.2 药物与受体作用的化学本质         | 30 | 3.3 先导化合物的优化                 | 66 |
| 2.1.3 药物与受体作用模型            | 34 | 3.3.1 环的剖裂                   | 66 |
| 2.2 药物的化学结构与药效             | 36 |                              |    |

|                             |     |                                            |     |
|-----------------------------|-----|--------------------------------------------|-----|
| 3.3.2 生物电子等排 .....          | 66  | 5.6 解热镇痛药和非甾体抗炎药 .....                     | 133 |
| 3.3.3 前药设计 .....            | 69  | 5.6.1 解热镇痛药 .....                          | 133 |
| 3.3.4 季 药 .....             | 71  | 5.6.2 非甾体抗炎药 .....                         | 139 |
| 3.3.5 软 药 .....             | 72  | <b>第 6 章 心、血管系统药物</b> .....                | 154 |
| 3.3.6 定量结构-活性关系 .....       | 72  | 6.1 抗高血压药 .....                            | 154 |
| <b>第 4 章 中枢神经系统药物</b> ..... | 76  | 6.1.1 血管紧张素转化酶抑制剂及血管<br>紧张素 II 受体拮抗剂 ..... | 155 |
| 4.1 镇静催眠药 .....             | 76  | 6.2 抗心律失常药 .....                           | 172 |
| 4.1.1 巴比妥类镇静催眠药 .....       | 77  | 6.2.1 钠通道阻滞剂 .....                         | 173 |
| 4.1.2 苯二氮草类镇静催眠药 .....      | 79  | 6.2.2 钾通道阻滞剂 .....                         | 174 |
| 4.1.3 其他类镇静催眠药 .....        | 85  | 6.3 抗心绞痛药 .....                            | 175 |
| 4.2 抗癫痫药 .....              | 86  | 6.4 调血脂药 .....                             | 177 |
| 4.2.1 巴比妥类 .....            | 86  | 6.4.1 苯氧乙酸类 .....                          | 177 |
| 4.2.2 乙内酰脲类及其同型物 .....      | 87  | 6.4.2 烟酸及其衍生物 .....                        | 178 |
| 4.2.3 苯二氮草类 .....           | 87  | 6.4.3 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂<br>.....            | 179 |
| 4.2.4 二苯并氮杂草类 .....         | 87  | 6.5 抗血栓药 .....                             | 180 |
| 4.2.5 脂肪酸类 .....            | 87  | 6.5.1 抗血小板药 .....                          | 181 |
| 4.3 抗精神病药 .....             | 89  | 6.5.2 抗凝血药 .....                           | 182 |
| 4.3.1 经典抗精神病药 .....         | 90  | 6.6 强心药 .....                              | 183 |
| 4.3.2 非经典抗精神病药 .....        | 96  | <b>第 7 章 消化系统药物</b> .....                  | 187 |
| 4.4 抗抑郁药 .....              | 97  | 7.1 抗溃疡药 .....                             | 187 |
| 4.5 镇痛药 .....               | 102 | 7.1.1 $H_2$ 受体拮抗剂 .....                    | 188 |
| 4.5.1 镇痛药的分类 .....          | 102 | 7.1.2 质子泵抑制剂 .....                         | 193 |
| 4.5.2 阿片受体及阿片受体模型 .....     | 104 | 7.2 止吐药 .....                              | 197 |
| 4.6 中枢兴奋药物 .....            | 110 | 7.2.1 5-HT <sub>3</sub> 拮抗剂 .....          | 198 |
| 4.6.1 生物碱类药物 .....          | 110 | 7.2.2 其他止吐药 .....                          | 200 |
| 4.6.2 酰胺类药物 .....           | 111 | 7.3 促动力药 .....                             | 201 |
| 4.6.3 其他类药物 .....           | 111 | 7.4 肝胆疾病辅助治疗药物 .....                       | 204 |
| <b>第 5 章 外周神经系统药物</b> ..... | 115 | 7.4.1 肝病辅助治疗药物 .....                       | 204 |
| 5.1 拟胆碱药 .....              | 115 | 7.4.2 胆病辅助治疗药 .....                        | 207 |
| 5.1.1 胆碱受体激动剂 .....         | 116 | <b>第 8 章 合成降血糖药及利尿药</b> .....              | 210 |
| 5.1.2 乙酰胆碱酯酶抑制剂 .....       | 118 | 8.1 合成降血糖药 .....                           | 210 |
| 5.2 抗胆碱药 .....              | 119 | 8.1.1 胰岛素促泌剂 .....                         | 211 |
| 5.2.1 M 受体拮抗剂 .....         | 119 | 8.1.2 胰岛素增敏剂 .....                         | 215 |
| 5.2.2 N 受体拮抗剂 .....         | 122 | 8.1.3 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 .....             | 216 |
| 5.3 肾上腺素能激动剂 .....          | 124 |                                            |     |
| 5.4 组胺 $H_1$ 受体拮抗剂 .....    | 127 |                                            |     |
| 5.5 局部麻醉药 .....             | 130 |                                            |     |

|                                                        |     |                           |     |
|--------------------------------------------------------|-----|---------------------------|-----|
| 8.2 利尿药 .....                                          | 216 | 10.2.3 抗疟药物 .....         | 275 |
| 8.2.1 主要作用于髓袢升支髓质部和<br>皮质部的利尿药(高效利尿药) ...              | 217 | <b>第 11 章 抗肿瘤药物</b> ..... | 282 |
| 8.2.2 主要作用于远曲小管近段(皮质部)<br>的利尿药(中效利尿药) .....            | 219 | 11.1 生物烷化剂 .....          | 283 |
| 8.2.3 主要作用于远曲小管及集合管<br>的利尿药(低效利尿药) .....               | 221 | 11.1.1 氮芥类 .....          | 283 |
| 8.2.4 主要作用于近曲小管的利尿药<br>(弱效利尿药) .....                   | 222 | 11.1.2 乙撑亚胺类 .....        | 287 |
| <b>第 9 章 抗菌药物</b> .....                                | 224 | 11.1.3 亚硝基脲类 .....        | 288 |
| 9.1 磺胺类抗菌药物和抗菌增效剂 .....                                | 224 | 11.1.4 磺酸酯类 .....         | 290 |
| 9.1.1 磺胺类抗菌药物 .....                                    | 224 | 11.1.5 多元醇类 .....         | 291 |
| 9.1.2 磺胺增效剂 .....                                      | 227 | 11.2 抗代谢药物 .....          | 292 |
| 9.2 喹诺酮类抗菌药物 .....                                     | 228 | 11.2.1 叶酸拮抗剂 .....        | 292 |
| 9.3 抗结核药物 .....                                        | 233 | 11.2.2 嘌呤拮抗剂 .....        | 294 |
| 9.4 抗真菌药物 .....                                        | 237 | 11.2.3 嘧啶拮抗剂 .....        | 295 |
| 9.4.1 抗真菌抗生素 .....                                     | 237 | 11.3 抗肿瘤抗生素 .....         | 299 |
| 9.4.2 唑类抗真菌药物 .....                                    | 238 | 11.3.1 多肽类 .....          | 299 |
| 9.5 氯霉素类抗生素 .....                                      | 239 | 11.3.2 蒽环类 .....          | 301 |
| 9.6 $\beta$ -内酰胺抗生素 .....                              | 241 | 11.4 植物类抗肿瘤药物 .....       | 304 |
| 9.6.1 青霉素及半合成青霉素类 .....                                | 242 | 11.4.1 紫杉醇类 .....         | 304 |
| 9.6.2 头孢菌素及半合成头孢菌素类 .....                              | 248 | 11.4.2 喜树碱类 .....         | 306 |
| 9.6.3 非经典的 $\beta$ -内酰胺抗生素及 $\beta$ -内酰<br>胺酶抑制剂 ..... | 252 | 11.4.3 长春碱类 .....         | 309 |
| 9.7 大环内酯类抗生素 .....                                     | 254 | 11.5 金属铂类抗肿瘤药物 .....      | 311 |
| 9.8 四环素类抗生素和氨基糖苷类<br>抗生素 .....                         | 259 | <b>第 12 章 激素</b> .....    | 316 |
| 9.8.1 四环素类抗生素 .....                                    | 259 | 12.1 前列腺素 .....           | 316 |
| 9.8.2 氨基糖苷类抗生素 .....                                   | 261 | 12.2 胰岛素和降钙素 .....        | 318 |
| <b>第 10 章 抗病毒和抗寄生虫药物</b> .....                         | 264 | 12.2.1 胰岛素 .....          | 319 |
| 10.1 抗病毒药物 .....                                       | 264 | 12.2.2 降钙素 .....          | 319 |
| 10.1.1 金刚烷胺类 .....                                     | 265 | 12.3 甾体激素 .....           | 320 |
| 10.1.2 核苷类 .....                                       | 265 | 12.3.1 雌激素类药物 .....       | 321 |
| 10.1.3 其 他 .....                                       | 270 | 12.3.2 雄性激素和蛋白同化激素 .....  | 326 |
| 10.2 抗寄生虫药 .....                                       | 272 | 12.3.3 孕激素 .....          | 329 |
| 10.2.1 驱肠虫药物 .....                                     | 272 | 12.3.4 肾上腺皮质激素 .....      | 335 |
| 10.2.2 抗血吸虫药物 .....                                    | 274 | <b>第 13 章 维生素</b> .....   | 341 |
|                                                        |     | 13.1 水溶性维生素 .....         | 341 |
|                                                        |     | 13.2 脂溶性维生素 .....         | 350 |
|                                                        |     | 13.2.1 维生素 A 类 .....      | 350 |
|                                                        |     | 13.2.2 维生素 D 类 .....      | 353 |
|                                                        |     | 13.2.3 维生素 E 类 .....      | 356 |

# 绪 论

## Introduction

### 本章要点

熟悉药物化学的定义及其研究对象、研究任务。了解药物化学与其他学科之间的关系。了解药物化学的发展史和最新进展。

## 0.1 药物化学的研究对象和任务

药物化学(Medicinal Chemistry)是一门发现与发明新药、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性学科,是药学领域中重要的带头学科。药物化学是一门历史悠久的经典科学,具有坚实的发展基础,积累了丰富的内容,为人类的健康作出了重要的贡献。

药物化学主要研究对象是药物,包括药物(drug)及与其相关联的物质和一般生理活性物质。

药物化学研究任务是研究药物的化学结构和活性间的关系(构效关系);药物化学结构与物理化学性质的关系;阐明药物与受体的相互作用;鉴定药物在体内吸收、转运、分布的情况及代谢产物;通过药物分子设计或对先导化合物的化学修饰获得新化学实体创制新药。其研究内容主要包括两点:① 已知药理作用并在临床上应用的药物,包括它们的制备方法、分析确证、质量控制、结构变换以及化学结构和药理活性之间的关系。② 从生物学和化学角度设计和创新药物,主要研究药物与生物体相互作用的物理化学过程,从分子水平上揭示药物的作用机理和作用方式。

总之,药物化学的主要任务是探索、研究发现新的高效低毒药物,这也是药物化学发展的动力。

## 0.2 药物的命名

药物的命名按照中国新药审批办法的规定命名,包括通用名(汉语拼音)、化学名(中文及英文)、商品名。

### 0.2.1 化学名

化学名是根据药品的化学结构确定的化学学术名称。只有用化学命名法命名药物才是最准确的命名,不会产生任何的误解及与其他的名称混杂。英文化学名是国际通用的名称。

随着制药化学的迅速发展,不得不用独特的、国际上能普遍接受和使用的名称来识别日益增加的药物活性物质。由国际纯粹和应用化学联合会(International Union for Pure and Applied Chemistry, IUPAC)和国际生物化学联合会(International Union of Biochemistry, IUB)等国际机构整理出来的系统化学命名法对其确定的特定化学物质的命名具有独特的优点,但是名称冗长,难以记忆。如果不是化学家,对其意义很难理解,并且对其治疗功用(药理学性质)没有任何提示。

为了避免使用这种难以理解的化学名,提出了国际非专有名(International Nonproprietary Name, INN)。

### 0.2.2 通用名

通用名是国家医药管理局核定的药品法定名称,与国际通用的药品名称、我国药典及国家药品监督管理部门颁发的药品标准中的名称一致。

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》是中国药品命名的依据。它是世界卫生组织推荐使用的国际非专利药品名称(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance, INNPS)为依据,结合我国的具体情况而制定的。

为了在INN中显示出与具有相似药理作用的其他物质的关系,创立了共同词干(common stem)。例如,钙通道阻断剂的共同词干为“dipine”,血管紧张素转化酶抑制剂的共同词干为“pril”等。

### 0.2.3 商品名

药品生产厂商自己确定,经药品监督管理部门核准的产品名称,在一个通用名下,由于生产厂家的不同,可有多个商品名称。

商品名通常是产品的所有者选定的,并在国家商标或专利局注册。商品名是私人财产,未经所有者许可任何人不得擅自使用。含有同一活性成分的药物只有一个通用名和化学名,但是由于辅料、剂量和剂型不同,可有多个不同的商品名。

按照国家有关规定,药品外包装和说明书上除标有各厂家的商品名外,还必须标出通用名和化学名。判别两个药是否为同一种药物主要看它的通用名和化学名。



## 0.3 药物化学与其他学科

药物化学作为一门应用性基础科学,同化学、医学和生物学的各个分支有密切的联系。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。

药物化学涉及的学科主要有:

- (1) 化学类 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。
- (2) 生物类 生理学、病理学、药理学、毒理学、生物化学、分子生物学、分子药理学、药物代谢动力学、基因学和生物工程学等。
- (3) 其他学科 X 射线结晶学、计算化学、计算机图形学、数学和物理学等。

## 0.4 药物化学发展简史

19 世纪,在自然科学分化的基础上,各门经典学科也开始分化。药理学首先从药物学中独立出来,药物化学也开始萌芽。20 世纪初,药物化学的基本理论、基本方法、研究对象、应用领域逐步建立和完善。时至今日,药物化学已发展成为药物学中一门庞大的分支,成为专门研究化学药物的结构、理化性质、结构测定、化学制备、结构与药效相互关系、药物作用的化学机理,以及寻求新药途径和方法的一门科学。本节在分析归纳史料的基础上,就药物化学的产生、发展及其特点作一些初步探讨。

### 0.4.1 药物化学的奠基时期

综观药物发展史,20 世纪初,可以被认为是药物化学奠基的时代。一方面它表现在化学合成药“砷硃纳明”第一次成功地用于治疗人类传染病,开创了化学药物的应用领域;另一方面,科学家在早期药物的结构分析和化学合成中建立了药物化学基本理论和基本研究方法。

#### 1. 化学药物应用领域的开创

19 世纪末,已经发现了不少有机化学药物,但它们的合成和使用是零散的、偶然的。这些药大多治疗一些头痛脑热的小毛病,而对当时主要的致病性微生物引起的各种传染病,尚未有效的治疗药物。科学家和医生们尚未根据医疗的目的和需要主动地进行有机化学药物的合成和制备。

德国医生兼化学家保尔·埃尔利希(P. Ehrlich, 1854—1922)所进行的科学研究工作,使他成为药物化学的奠基者。埃尔利希在学生时代就树立了一个理想:一定要发明一种神奇的“子弹”,它只射杀人体内的病菌,而不致伤害人体。1899 年,他被德国化学联合企业聘任,到化工厂发达地区——法兰克福市的实验室工作,专门从事体内杀菌化学合成药的研究。在研究过程中,他和助手根据研究的需要对有机合成物进行了广泛的筛选,并且有目的地改造了许多有机化学物质的结构。经过多次失败,终于发现编号为 606 号的一种有机砷化合物,只杀灭动物体内的病原体,而对生物体影响很小。1909 年,“砷硃纳明”被用于治疗人类梅毒螺旋体感染,获得成功。这是第一个根据医疗的需要而设计并且人工合成的药物。它的成功为药物

化学开拓了广泛的应用前景。

## 2. 药物化学基本理论的奠基

19 世纪末和 20 世纪初,化学家在合成药和天然药的研究过程中,逐渐形成了药物化学的基本理论。科学家发现从煤焦油中分离出来的苯酚具有杀菌作用,改变其某些结构,可合成出肠道消毒药水杨酸苯酯(沙罗 1886 年)。乙酰苯胺有退热作用,其衍生物乙氧基乙酰苯胺(非那西丁)与对羟基乙酰苯胺(扑热息痛)都具解热镇痛作用。在大量感性认识的基础上,人们必然会考虑为什么类似的化学药物会产生类似的药效,开始提出了化学有效基团与药理作用相互联系的初步思想,“沙罗原理”便是当时著名的一种。由于科学水平的限制,当时认为药物的药理作用是由分子中几种特殊基团决定的,如酚基、氨基等。

从 18 世纪开始,化学家就依靠经验,开始对天然物质进行分析,提取到一些纯净的天然有机化合物。如瑞典药剂师舍勒(C. W. Sheele, 1742—1786)于 1769 年提纯了酒石酸,1776—1786 年用酸或碱处理动植物组织提取出大量的有机酸,如尿酸、草酸、乳酸、柠檬酸、苹果酸、五倍子酸等。到了 19 世纪,更多的有机化合物被分离提取出来,不少物质被证明有较强的药效。德国药剂师塞尔杜纳(F. W. Serturer, 1783—1841)于 1805 年从鸦片中提取出纯的吗啡晶体,并在狗身上试验证明了麻醉作用。1818 年,德国药剂师米斯纳提出了“生物碱”的概念,建议将植物中弱碱性的成分命名为生物碱(alkaloid)。

19 世纪发现的具有药效的生物碱有 10 余种。

1817 年,从吐根中提得吐根碱;

1818 年,从番木鳖中得到番木鳖碱;

1820 年,从金鸡纳树皮中分离出奎宁、辛可宁;从秋水仙种子中分离出秋水仙碱;

1821 年,从咖啡豆中得到咖啡因;

1828 年,从烟草中提取出尼古丁;

1832 年,从鸦片中分离出那塞因与可待因;

1856 年,从古柯树叶中得到古柯碱;

1871 年,从山道年蒿中得到山道年碱;

1885 年,从麻黄中提取出麻黄素和伪麻黄素。

这些天然药物成分的分析提纯,大大地丰富了传统药物学的内容,随着研究的深入,科学自身的发展,在药物学学科内部,药物化学分化独立的内在条件亦已成熟。

随着科学的发展,人们的理论认识深化了,导致了药物构效关系理论的建立。古柯碱的作用和结构的研究即是一例。古柯碱早在 1856 年就从南美洲的古柯树叶中提取出来,1878 年左右发现其有局麻作用,1884 年被用作眼科手术。1865 年,化学家洛逊(Lossen)将古柯碱完全水解,得到三种成分:爱康宁(托品环)、苯甲酸和甲醇。后经分析,这三种成分均不具有麻醉作用,因此推论,麻醉作用与原结构中的酯键有密切关系。1890 年,化学家制得结构较为简单的对-氨基苯甲酸乙酯(苯佐卡因),发现也有局麻作用,此药被称作麻因(anesthesin)。1897 年,化学家哈里斯(Harris)合成了优卡因,这是一种带有托品环的芳香酸酯类衍生物,发现其麻醉作用优于古柯碱。这些药物的结构分析使化学家有了化学结构与药效相关的初步概念。德国化学家艾因霍恩(A. Einhorn)在总结局麻药的化学结构时说:“所有的芳香酸酯都可能产生局麻作用。”1904 年,他在芳香酸酯基团上引入二乙氨基,合成了一个非常优良的局麻药——普鲁卡因。以上这一系列化学实验给化学家一种启示:药物分子中有一些特殊的结构,

包括特殊基团,是发挥药效所必需的。在这一理论思想指导下,局麻药的合成进展很快,在1910—1938年之间,共有28个局麻药被合成出来。

### 3. 药物化学基本方法的奠基

20世纪初,药物化学结构研究的基本方法形成,即利用药物基本结构预测其生物活性;利用化学降解法将药物分解成较小分子;利用各种分析手段测定小分子结构;最后,用化学合成的方法证明药物结构的准确性。

1902年,德国化学家威尔斯塔特(R. Willstätter, 1872—1942)用含七个碳原子的单环分子,经过十多步反应合成了托品(莨菪醇),这是科学家在分析结构的基础上,从简单物质装配药物分子的首次尝试,它成为早期药物合成的重要事件。英国化学家鲁宾逊(R. Robinson, 1886—1975)进一步完善了这一工作。1917年,他巧妙地利用丙酮二羧酸、丁二醛和甲胺仅一步就合成了托品酮(颠茄酮)。这一反应成为合成托品酮的标准方法,被命名为Robinson托品酮合成法。许多药物基本结构的合成方法,就是这样经化学家多次实践,逐步形成完善,得到公认后,作为经典方法指导相似结构药物的合成。“人名反应”就是例证。如Friedlander喹啉合成法(1882年)形成后,在喜树碱的合成中得到应用。Pictet异喹啉合成法(1909年),在罂粟碱的合成中应用。

## 0.4.2 药物化学的发展时期

### 1. 构效关系理论的发展应用

构效关系是指药物的化学结构,与药理作用之间的特定关系。它是药物化学最基本的核心理论。20世纪初,这一理论概念初步形成,以后,在现代化学理论、分子生物学等理论的指导下,构效关系理论在实践中不断发展完善起来。20世纪30年代以后,随着磺胺药、维生素、生物碱、抗生素等强活性药物的出现,构效关系理论深入到立体结构的层次,认识到分子的空间排列及距离、分子的几何构型、光学构型、电子等排等性质均与药理作用有关。50年代后,抗癌药、抗代谢药、受体拮抗剂等一系列药物的出现,又使构效关系的研究深入到药物如何到达作用部位并与受体相互作用的分子生物学水平。

吗啡类药物的研究十分典型地反映出构效关系理论发展的轨迹。吗啡于1805年被提纯,1927年阐明结构,从1929年起,科学家就开始系统地研究吗啡类药物的构效关系。早期研究发现,不改变吗啡及其衍生物的基本骨架,对局部基团进行烃化、酰化、还原、取代等反应,就可获得强几倍到几十倍的镇痛物质,如苯乙基吗啡。进而发现药物分子结构相同,但几何构型不同,就会产生程度不同的药理作用,如1947年发现 $\beta$ -安那度尔的镇痛效力大于 $\alpha$ -安那度尔约六倍。1956年发现不同的光学异构体影响镇痛作用,右旋吗啡酰胺有镇痛作用,而左旋体则没有。近数十年来,化学家建立了镇痛药的分子模型,重点研究药物与体内吗啡受体之间的相互作用,提出了多种理论和假设。化学家推测体内吗啡受体呈不规则的陷凹形,镇痛药的结构必须与之相互契合才有作用。如美沙酮,结构上有一个脂肪链,连有两个苯环,末端含有二甲胺。它的分子模型说明,经分子内氢键可形成吗啡型排列和构型,二甲胺的凸面恰好嵌入受体之中,范德华力使此药与受体结合,发挥作用。许多构效关系的理论仍在研究发展之中。

构效关系理论对新药研究有很好的指导作用。在抗疟药、非甾体抗炎药、抗组胺药、精神药物等一大批新药的研究中,科学家就借鉴了已有的药物构效关系规律进行实验设计,有目的地进行合成筛选。