



21 世纪精品规划教材系列

· 医学教材系列 ·

药物化学

Y A O W U H U A X U E

主编◎聂建军

 吉林大学出版社

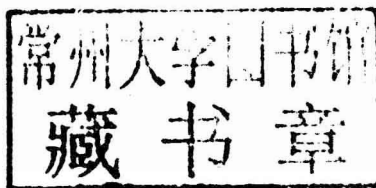
21 世纪精品规划教材系列

医学教材系列

药物化学

主 编 聂建军

副主编 单丽红 陈改敏 李 进



 吉林大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 聂建军主编. — 长春 : 吉林大学出版社, 2015. 11

ISBN 978-7-5677-5051-7

I. ①药… II. ①聂… 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(2015)第 275135 号

书 名: 药物化学
作 者: 聂建军 主编

责任编辑、责任校对: 李欣欣
吉林大学出版社出版、发行
开本: 787×1092 毫米 1/16
印张: 25 字数: 580 千字
ISBN 978-7-5677-5051-7

封面设计: 可可工作室
北京楠海印刷厂印刷
2015 年 11 月 第 1 版
2016 年 1 月 第 1 次印刷
定价: 55.00 元

版权所有 翻印必究
社址: 长春市明德路 501 号 邮编: 130021
发行部电话: 0431-89580028/29
网址: <http://www.jlup.com.cn>
E-mail: jlup@mail.jlu.edu.cn

前言

药物化学既是药学专业的一门专业基础课,在化学基础课与药物分析、药剂学、药理学、临床药学等应用学科之间起着承前启后的作用,又由于它的研究范围包含了开发新药、合成药物、阐明药物理化性质、在分子水平上研究药物的作用方式等而使其成为一门综合性学科,是药学领域中重要的带头学科、核心学科、基础学科。

药物化学既是高等药学类教育的必修课之一,又是国家执业药师资格考试和全国卫生专业技术资格药师考试的重要内容。根据药学专业培养目标,坚持“三基”、“五性”、“三特定”以及继承发扬的编写原则和思想,本着“技能为先、必需为准、实用为主、够用为度”的原则,强基础,重实践,优化课程内容,增强适用性,提高可读性。

为了便于学生对每章内容的总体把握,在每章前设置了“学习要求”,在章末设置了“能力测试”,内容与国家执业药师资格考试大纲和药学类卫生专业技术人员资格考试大纲相衔接。正文中设置了“相关链接”、“知识拓展”、“课堂互动”、“案例分析”等模块和相关内容,以提高学生的理论联系实际、分析解决问题能力,增强教材的可读性和适用性,并对相关内容的知识进行了延伸和拓展,以提高学生的学习兴趣 and 扩大知识面。章末“能力测试”有助于学生及时复习和巩固所学知识。

本书共十二章,第一章介绍了药物化学的学科特点、研究内容及化学药物的命名等。第二章至第十二章按药理作用或药效分章节,以典型、常用药物为中心,重点介绍《国家基本药物目录》(2012版)中收录的药物,叙述药物的名称、结构及特点、理化性质及产生性质的化学基础,归纳主要药物类型的基本结构与构效关系、作用特点及作用机制等内容,并与药物的实际生产、贮存、使用相联系。第十三章介绍了药物的理化性质、化学结构与生物活性、不良反应的依存关系,以及药物化学结构对药物代谢的影响。

参加本教材编写的人员有南阳医学高等专科学校聂建军(第一章、第十三章、实训)、郑州大学药学院单丽红(第二章、第八章)、南阳医学高等专科学校陈改敏(第九章)、南阳医学高等专科学校李进(第六章、第十二章)、信阳职业技术学院钟力群(第三章)、河南中医学院药学院刘改枝(第四章、第五章)、河南医学高等专科学校马莉(第七章)、南阳医学高等专科学校王俊霞(第十章、第十一章)。

本书可供药学、药物制剂、药物分析、临床药学、生物技术、中药学、药事管理、医药营销、医药信息管理等等本科、专科相关专业使用。也可作为药品监督管理人员,药品研制、生产、经营、使用、检验等部门的药学工作者的参考书。

由于编者知识水平有限,本教材内容难免有不足之处,恳请读者批评指正。

聂建军
2015年9月



目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 中枢神经系统药物	(9)
第一节 镇静催眠药	(9)
第二节 抗癫痫药	(17)
第三节 抗精神失常药	(20)
第四节 镇痛药	(27)
第五节 中枢兴奋药	(35)
第三章 外周神经系统药物	(47)
第一节 拟胆碱药和抗胆碱药	(47)
第二节 拟肾上腺素药	(57)
第三节 抗过敏药	(61)
第四节 局部麻醉药	(67)
第四章 解热镇痛类抗炎药及抗痛风药	(73)
第一节 解热镇痛药	(73)
第二节 非甾体类抗炎药	(78)
第三节 抗痛风药	(86)
第五章 消化系统药物	(92)
第一节 抗消化道溃疡药物	(92)
第二节 促胃肠动力药	(99)
第三节 止吐药	(102)
第四节 肝胆辅助用药	(106)
第六章 呼吸系统药物	(114)
第一节 平喘药	(114)
第二节 镇咳祛痰药	(121)



第七章 循环系统药物	(130)
第一节 β 受体拮抗剂	(130)
第二节 钙通道阻滞剂	(136)
第三节 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂	(142)
第四节 硝酸酯类和亚硝酸酯类药物	(147)
第五节 钾通道和钠通道阻滞剂	(151)
第六节 调血脂药	(157)
第七节 抗血栓药	(163)
第八章 内分泌系统药物	(173)
第一节 性激素	(173)
第二节 肾上腺皮质激素	(185)
第三节 胰岛素与口服降糖药	(189)
第四节 调节骨代谢及形成药物	(201)
第九章 抗菌药物	(207)
第一节 β -内酰胺类抗生素	(207)
第二节 氨基糖苷类抗生素	(224)
第三节 大环内酯类抗生素	(226)
第四节 其他类抗生素	(230)
第五节 喹诺酮类抗菌药	(235)
第六节 磺胺类药物及抗菌增效剂	(239)
第七节 抗结核药物	(244)
第八节 抗真菌药物	(248)
第十章 抗病毒药物	(254)
第一节 核苷类抗病毒药物	(254)
第二节 非核苷类抗病毒药物	(261)
第十一章 抗肿瘤药	(267)
第一节 烷化剂	(267)
第二节 抗代谢药物	(279)
第三节 抗肿瘤抗生素	(286)
第四节 抗肿瘤植物药有效成分及其衍生物	(290)



第十二章 维生素	(300)
第一节 脂溶性维生素	(300)
第二节 水溶性维生素	(307)
第十三章 药物结构与药物作用	(317)
第一节 物理化学性质与药物活性	(317)
第二节 药物结构与药物活性	(323)
第三节 药物化学结构与药物代谢	(343)
药物化学实训	(360)
实训项目一 药物化学实训的基本知识	(360)
实训项目二 药物化学实训的基本操作技能	(369)
实训项目三 合成抗感染药和抗生素的性质实训	(374)
实训项目四 中枢神经系统药物和外周神经系统药物的性质实训	(376)
实训项目五 心血管系统药物和解热镇痛药及非甾体抗炎药的性质实训	(380)
实训项目六 激素和维生素类药物的性质实训	(383)
实训项目七 药物的水解和氧化变质实训	(386)
实训项目八 阿司匹林的合成	(388)
实训项目九 对乙酰氨基酚的合成	(390)
实训项目十 未知药物的确证	(391)



第一章 绪论

一、药物化学的概念

药物是指用于预防、治疗和诊断疾病,有目的地调节机体生理功能的物质。根据药物来源和性质不同,可以分为天然药物、化学药物和生物药物。化学药物主要包括无机矿物质、合成有机药物或天然药物中提取的有效成分或通过发酵方法得到的抗生素或半合成抗生素,是一类既有明确药物疗效,又具有确切化学结构的化合物。化学药物是目前临床上使用的主要药物。

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、阐明药物的化学本质的综合性学科,是建立在多种化学学科和生物学学科基础之上的一门独立的、有特定研究范围的基础应用学科,涉及无机化学、有机化学、物理化学、生物化学、免疫学、分析化学、分子生物学、生理学、毒理学、量子化学、结晶学、光谱学、计算机图形学等多学科,并为药理学、药物分析学、药剂学等所有药学专业学科服务,是药学领域中重要的带头学科。

二、药物化学的研究范围

药物化学的研究范围是:第一,如何有效利用现有化学药物,即普通药物化学。它是关于已知药物作用并临床应用的药物的合成、提取分离、分析确证、理化性质、构效关系以及化学结构改造等的研究。具体包括:①研究现有药物的合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新试剂、新工艺、新技术、新方法,即为生产化学药物进一步提供经济合理的方法和工艺,降低生产成本,获取最高经济效益。②研究现有药物的理化性质,探索其与临床用药的关系,建立临床用药的化学理论基础,指导临床用药,如解决药物的化学配伍禁忌问题,建立药物质量控制标准与方法等。③研究现有药物的构效关系,结合动物实验和药物的临床应用,观察药物的药效、不良反应,确定药效基团、毒性基团;对现有药物进行化学结构改造,进一步简化药物结构,增加疗效,降低毒副作用,发展新药。④研究现有药物在人体内的代谢过程、方式、产物,为新药开发提供理论基础。普通药物化学是我们学习的主要内容。第二,如何进行药物设计、发展新药即高等药物化学。它是关于怎样发现一个安全有效的药物的研究过程,上述过程即是不断探索开发新药的途径和方法,创制新药的过程。

三、药物化学的研究任务

药物化学的研究对象是化学药物,早期的药物化学以化学学科为主导,包括天然药物和化学药物的性质、制备方法和质量检测等内容。随着科技发展,天然药物化学、合成药物化学和药物分析等学科相继建立。现代药物化学则是以化学学科与生物学科互相渗透为主要特征的一门综合性学科,涉及生物学、医学和药学等各个学科,研究内容扩展到药物的化学结构与生物活



性之间的关系(构效关系)、药物在生物体内的代谢过程、药物分子在生物体中作用的靶点以及药物与靶点结合的方式,并从分子水平上解析药物作用机制和作用方式,运用计算机辅助进行药物设计等,研究与开发新药已成为现代药物化学的主要任务。

综上所述,药物化学既要研究化学药物的结构、理化性质及其变化规律,又要研究药物的体内代谢、作用机制及构效关系,其主要任务是寻找和开发新药。

基于研究对象和学科特点,药物化学的主要任务有如下三个方面:

(一)为有效利用现有化学药物提供理论基础

研究药物的化学结构与理化性质、化学稳定性、体内代谢、药效之间的关系及变化规律,可为药物的贮存与保管、剂型的选择与制备、药物分析方法的确立、临床合理用药及配伍、药物化学结构修饰等奠定必要的化学理论基础。因此,有效利用现有化学药物理论基础,在当前药物临床使用中已不可或缺,是药物化学的一项基本任务。

(二)为化学药物的生产提供经济合理的方法和工艺

药物化学的另一项基本任务是研究化学药物的合成原理,选择和设计适合我国国情的生产工艺路线和条件,提高合成水平,改进合成路线和工艺,降低生产成本,获取更大经济效益。将药物化学研究成果运用于药物生产实践,现已形成药物化学一个新的分支学科——化学制药工艺学。

(三)寻求优良新药,不断探索研究开发新药的途径与方法

通过多种途径和方法来寻找、发现具有进一步研究开发前景的先导化合物(lead compound),对其进行结构改造和优化,开发出疗效好、毒副作用小的新药是当今药物化学的首要任务。目前,创新药物的研究已经构成药物化学的一个重要分支学科——药物设计学。

先导化合物

先导化合物是通过各种途径或方法得到的具有一定生物活性的化合物,可以用来作为进行结构修饰和结构改造的模型,对其进一步优化可获得预期药理作用的药物。

总之,药物化学的总体目标是有效利用现有化学药物和研发新药,不断提供药物新品种,促进医药工业发展,提高人类健康水平。

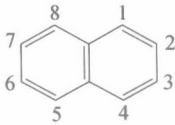
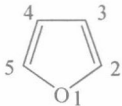
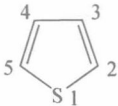
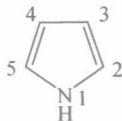
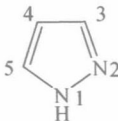
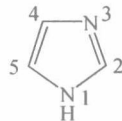
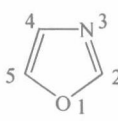
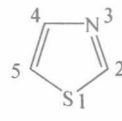
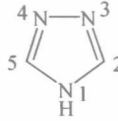
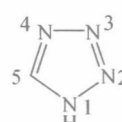
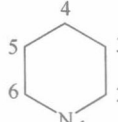
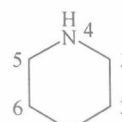
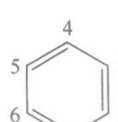
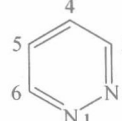
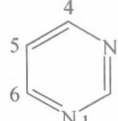
四、药物的化学结构与命名

(一)药物常见的化学结构及名称

化学药物大都是有机化合物,在其结构中存在基本骨架和化学官能团。其基本骨架主要包括两类:一类是只含有碳原子的脂肪烃环、芳烃环,另一类是除碳氢原子外,还含有氮、氧、硫等杂原子的杂环。药物结构中常见的化学骨架及名称见表 1-1。



表 1-1 药物结构中常见的化学骨架及名称

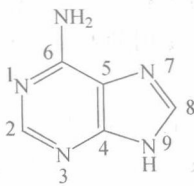
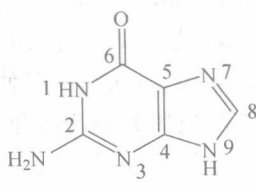
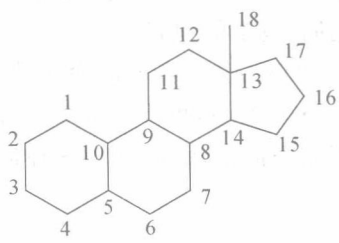
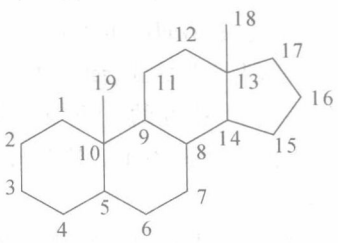
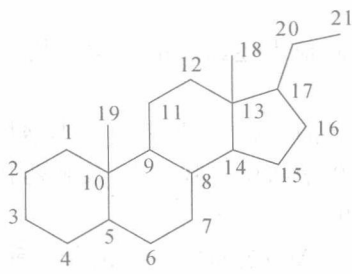
名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
环戊烷		环己烷	
苯		萘	
呋喃		噻吩	
吡咯		吡唑	
咪唑		噁唑	
噻唑		三氮唑	
四氮唑		哌啶	
哌嗪		吡啶	
哒嗪		嘧啶	



续表

名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
吡嗪		茚	
吲哚		苯并咪唑	
喹啉		异喹啉	
苯并嘧啶		苯二氮草	
苯并噁唑		苯并咪唑	
吩噻嗪		尿嘧啶	
胸腺嘧啶		胞嘧啶	

续表

名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
腺嘌呤		鸟嘌呤	
雌甾烷		雄甾烷	
孕甾烷			

(二)常见的药物命名

药物的名称包括药物的通用名、化学名和商品名。

1. 药品的商品名

大多数商品在市场上销售时都有其商品名(Trade name),又称为品牌名(Brand name),药物也不例外。药品的商品名通常是针对药物的最终产品,即剂量和剂型已确定的含有一种或多种药物活性成分的药物。因此,含有相同药物活性成分的药品,在不同的国家不同的生产企业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。药品的商品名是由制药企业自己进行选择的,它和商标一样可以进行注册和申请专利保护。这样药品的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。含同样活性成分的同一药品,每个企业应有自己的商品名,不得冒用、顶替别人的药品商品名称。

药品商品名在选用时不能暗示药物的疗效和用途,且应简易顺口。

2. 药品的通用名

药品的商品名是每个企业自己所选用的药品名称,对于同一个药品来讲,在不同的企业中可能有不同的商品名,这在临床使用和相互交流时,可能会带来一些不便和麻烦。在此基础上,



建立和发展了药品通用名。

药品通用名(Generic common name),也称为国际非专利药品名称(International nonproprietary name, INN)是世界卫生组织(WHO)推荐使用的名称。INN通常是指有活性的药物物质,而不是最终的药品,因此是药学研究人员和医务人员使用的共同名称,因此一个药物只有一个药品通用名,比商品名使用起来更为方便。

药品通用名是新药开发者在新药申请过程中向世界卫生组织提出的名称,世界卫生组织组织专家委员会进行审定,并定期在《WHO Drug Information》杂志上公布。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。药品通用名的确定应遵循WHO的原则,且不能和已有的名称相同,也不能和商品名相似。

我国药典委员会编写的《中国药品通用名称(CADN)》是中国药品命名的依据,基本是以世界卫生组织推荐的INN为依据,中文名尽量和英文名相对应,可采取音译、意译,或音译和意译相结合,以音译为主。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。

药品通用名也是药典中使用的名称。

3. 药物的化学名

每个化学药物都有特定的化学结构,为了准确地表述药物的化学结构,通常使用其化学命名。

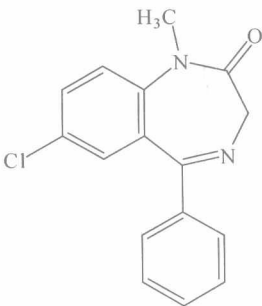
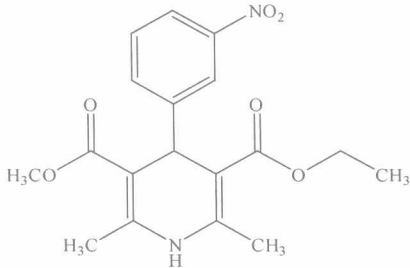
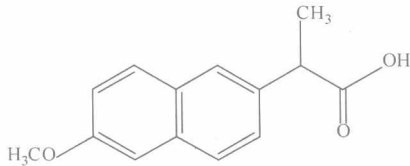
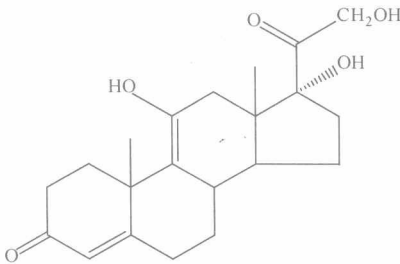
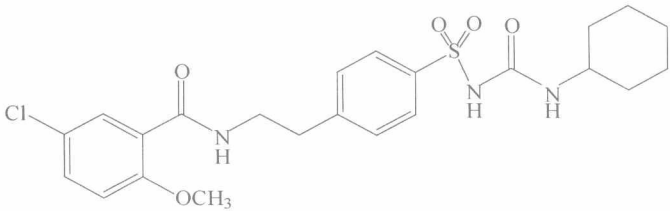
药物的化学名是根据其化学结构式来进行命名的,以一个母体为基本结构,然后将其他取代基的位置和名称标出。药物的化学名以药物的化学结构为基本点,反映药物的本质,具有规律性、系统性和准确性的特点,不会发生混淆和误解。

化学名称可参考国际纯化学和应用化学会(IUPAC)公布的有机化合物命名原则及中国化学学会公布的《有机化学物质系统命名原则(1980年)》进行命名。由于美国化学文献(CA)的应用范围日益扩大,已被广泛接受,也成为药品化学命名的基本依据之一。化学命名的基本原则是从化学结构选取一特定的部分作为母体,规定母体的位次编排法,将母体以外的其他部分均视为其取代基,对于手性化合物规定其立体构型或几何构型。表1-2列出了一些药物的结构和命名。

表 1-2 药物的结构和命名举例

通用名	化学结构	母核结构	主要用途
氨苄西林		β -内酰胺环	抗菌药物
环丙沙星		喹诺酮	抗菌药物

续表

通用名	化学结构	母核结构	主要用途
地西洋		苯二氮草环	苯二氮草类
尼群地平		1,4-二氢吡啶环	降压药
萘普生		萘环	非甾体类 抗炎药
氢化可的松		甾体	糖皮质激素
格列本脲		苯环	降糖药



续表

通用名	化学结构	母核结构	主要用途
阿托伐他汀		吡咯烷环	降血脂药
阿昔洛韦		鸟嘌呤环	抗病毒药
氯丙嗪		吩噻嗪环	抗精神病药

第二章 中枢神经系统药物

中枢神经系统药物对中枢神经活动起到抑制或兴奋的作用,用于治疗相关疾病。按其作用和治疗疾病分类,主要有镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药、中枢兴奋药等。

第一节 镇静催眠药



学习要求

掌握镇静催眠药结构类型。

掌握异戊巴比妥、地西洋的结构、名称、理化性质及用途。

熟悉巴比妥类药物和苯并氮杂䓬类药物的构效关系。

熟悉苯巴比妥、奋乃静、唑吡坦的结构和用途。

了解硫喷妥钠、奥沙西洋、阿普唑仑的结构和用途。

镇静药(Sedatives)可使人处于安静或思睡状态,催眠药(Hypnotics)可引起类似正常的睡眠,两者并无严格区别,常因剂量不同产生不同效果,通常在小剂量时表现镇静作用,较大剂量时表现为催眠,大剂量时则产生麻醉、抗惊厥的作用。此类药物长期应用,几乎都可产生耐受性和依赖性,突然停药可产生戒断症状,临床应用时要严格控制剂量,避免长期使用。

镇静催眠药按化学结构可分为巴比妥类、苯二氮杂䓬类及其他类。

一、巴比妥类

(一) 结构分析

巴比妥类药物(Barbiturates)是巴比妥酸(丙二酰脲)的衍生物,此类药物是应用时间较长及较广泛的镇静催眠药。巴比妥酸本身并无治疗作用,只有5位碳上两个氢原子被其他基团取代后,才呈现活性。巴比妥类药物按其作用时间的不同可分为长效类(6~8h)、中效类(4~6h)、短效类(2~3h)和超短效类(1/4h)四种类型。

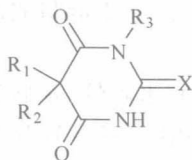




表 2-1 常用的巴比妥类药物

名称	类型	R ₁	R ₂	R ₃	X
苯巴比妥 (Phenobarbital)	长效	—CH ₂ CH ₃		—H	—O
异戊巴比妥 (Amobarbital)	中效	—CH ₂ CH ₃	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_3}$	—H	—O
司可巴比妥 (Secobarbital)	短效	—CH ₂ CH=CH ₂	$\text{—CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	—H	—O
海索巴比妥 (Hexobarbital)	超短效	—CH ₃		—CH ₃	—O
硫喷妥钠 (Thiopental Sodium)	超短效	—CH ₂ CH ₃	$\text{—CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	—H	—SNa

(二)理化通性

1. 性状

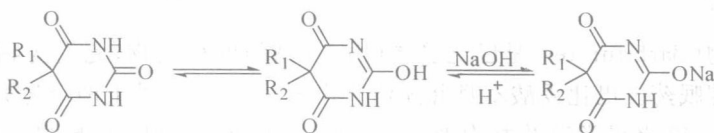
巴比妥类药物一般为白色结晶或结晶性粉末,加热多能升华,不溶于水,易溶于乙醇及有机溶剂;含硫巴比妥类药物,有不适臭味;在干燥空气中较为稳定,遇酸、氧化剂或还原剂时,其环通常不会破裂。

课堂互动

图示说明巴比妥类药物为什么具有弱酸性?

2. 弱酸性

巴比妥类药物结构中的亚胺上的氢,受相邻两个羰基的影响,很活泼,能使酰亚胺基互变异构成烯醇式结构,显弱酸性。可与碱金属形成可溶性的盐类,如钠盐可供配制注射液使用,也可利用此性质,采用中和法测定其含量。



巴比妥类药物酸性比碳酸酸性弱,其钠盐水溶液不稳定,易吸收空气中二氧化碳而析出药物,使溶液呈现浑浊。故本类药物钠盐注射液不能与酸性药物配伍使用或暴露在空气中。

3. 水解性

巴比妥类药物中的酰脲结构使其具有水解性,水解程度及产物与水解条件有关,随温度和pH值的升高,水解速度加快。其钠盐水溶液室温放置即可水解,钠盐在吸湿的情况下也能水解成无效的物质。因此巴比妥类药物钠盐注射液须制成粉针,临用时配制。