



全国应用型本科院校化学课程统编教材

# 药物化学

Medicinal Chemistry

许军 李伟 主编



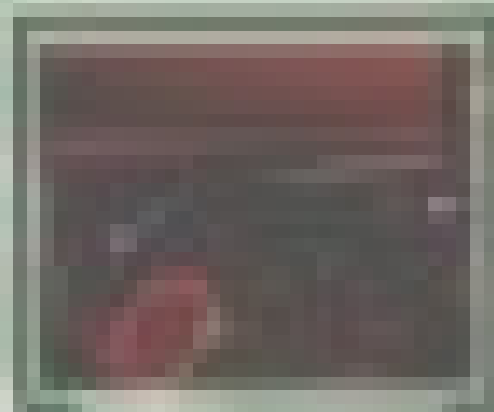
华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

# 药物化学

Medicinal Chemistry

第 2 版



全国应用型本科院校化学课程统编教材

# 药 物 化 学

|     |           |            |
|-----|-----------|------------|
| 主 编 | 许 军       | 江西中医学院     |
|     | 李 伟       | 南京中医药大学    |
| 副主编 | 张 龙       | 长春工业大学     |
|     | 张春桃       | 湖南中医药大学    |
|     | 李念光       | 南京中医药大学    |
| 编 委 | (以姓氏笔画为序) |            |
|     | 卢茂芳       | 湖南中医药大学    |
|     | 汤 军       | 武汉理工大学华夏学院 |
|     | 许 军       | 江西中医学院     |
|     | 卢茂芳       | 湖南中医药大学    |
|     | 李念光       | 南京中医药大学    |
|     | 张春桃       | 湖南中医药大学    |
|     | 李念光       | 南京中医药大学    |
|     | 卢茂芳       | 湖南中医药大学    |
|     | 熊 俭       | 江西中医学院     |

华中科技大学出版社

中国·武汉

## 内 容 提 要

本书为全国应用型本科院校化学课程统编教材。全书分为二十章,每章附有思考题,突出了实用、适用、够用和创新的“三用一新”的特点,以介绍药物化学基础知识、临床常用药物和经典药物为主要内容,简述各类药物发展历程,并从药物的化学结构出发,讨论其理化性质、构效关系、临床使用特性以及毒副作用;根据培养应用型与技术型人才要求,重点介绍代表药物的化学结构、合成路线、代谢规律、构效关系和临床用途;结合新药的研究,简要介绍药物设计与研究方法。本书适用于药学、药物制剂、制药工程、药品营销和食品药品管理等本、专科专业的教学,也可供药学工作者参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物化学/许军 李伟 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2011.2  
ISBN 978-7-5609-6771-4

I. 药… II. ①许… ②李… III. 药物化学-高等学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 236772 号

药物化学

许军 李伟 主编

策划编辑:王新华

责任编辑:尚利娜

封面设计:潘 群

责任校对:刘 竣

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:通山金地印务有限公司

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:24.75

字 数:643 千字

版 次:2011 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:40.00 元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换  
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务  
版权所有 侵权必究

# 全国应用型本科院校化学课程统编教材

## 编 委 会

(排名不分先后)

- |     |                 |
|-----|-----------------|
| 李青山 | 吉林大学珠海学院,教授     |
| 潘祖亭 | 武汉大学东湖分校,教授     |
| 李向荣 | 浙江大学城市学院,教授     |
| 孙延一 | 电子科技大学中山学院,教授   |
| 矫庆泽 | 北京理工大学珠海学院,教授   |
| 卢昌义 | 厦门大学嘉庚学院,教授     |
| 钱晓良 | 华中科技大学文华学院,教授   |
| 熊双贵 | 北京中医药大学东方学院,教授  |
| 李 伟 | 南京中医药大学,教授      |
| 陈昭国 | 武汉理工大学华夏学院,教授   |
| 尹 权 | 中南民族大学工商学院,教授   |
| 张 龙 | 长春工业大学,教授       |
| 曹 枫 | 湖州师范学院,教授       |
| 黄朝表 | 浙江师范大学,教授       |
| 李克华 | 长江大学工程技术学院,教授   |
| 王允祥 | 浙江农林大学,教授       |
| 罗永明 | 江西中医学院,教授       |
| 孙庆杰 | 青岛农业大学,教授       |
| 黄建华 | 河南科技学院,教授       |
| 李 峰 | 湖南文理学院,教授       |
| 高之清 | 聊城大学东昌学院,教授     |
| 刘灿明 | 湖南农业大学,教授       |
| 唐星华 | 南昌航空大学,教授       |
| 王玉田 | 辽宁医学院,教授        |
| 邴文思 | 成都理工大学工程技术学院,教授 |

# 前 言

本教材立足于应用型本科层次,以培养应用型与技术型人才为目标。根据药学及相关专业本科的教学要求,教材突出了实用、适用、够用和创新的“三用一新”的特点。教材编写围绕本科生所需要掌握的基础知识与概念展开,侧重对药物化学的基础理论和应用知识的阐述。

药物化学是一门以化学为基础,涉及药学、生物学和医学等学科的综合性学科,其主要任务是研究具有药理和生物活性化合物的发现、设计、确证、制备和作用方式,是药学及相关专业的主干课程之一。药物化学的内容主要包括药物的化学结构、制备方法、理化性质、体内代谢、构效关系、生物活性及新药的设计与开发。

本教材以介绍药物化学基础知识、临床常用药物和经典药物为主要内容,简述各类药物的发展历程;从药物的化学结构出发,讨论它们的理化性质、构效关系、临床使用特性及毒副作用。根据培养应用型与技术型人才的要求,重点介绍代表药物的化学结构、合成路线、代谢规律、构效关系和临床用途;结合新药的研究,简要介绍药物设计与研究方法。

本教材分为二十章,由江西中医学院许军编写第一、十二(利尿药)章,南京中医药大学李伟编写第十五、十八章,长春工业大学张龙编写第二、三、二十章,湖南中医药大学张春桃编写第四(全身麻醉药)、五、六、七、八章,湖南中医药大学卢茂芳编写第九章,南京中医药大学李念光编写第十四(消化系统疾病用药)、十九章,武汉理工大学华夏学院汤军编写第十六、十七章,江西中医学院黄洪林编写第四(局部麻醉药)、十、十一、十四(抗变态反应药)章,江西中医学院熊俭编写第十二(抗高血压药)、十三章。每章附有思考题。

本教材适用于药学、药物制剂、制药工程、药品营销和食品药品管理等本、专科专业的教学。

本书的编写和出版得到了华中科技大学出版社、参编学校各级领导和有关专家的大力支持与帮助,在此一并表示衷心的感谢。

由于编者水平所限,成稿时间仓促,疏漏和不妥之处在所难免,敬请广大读者和同行专家批评指正。

编 者

2010 年 11 月

# 目 录

|                                                                                  |      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 第一章 绪论 Introduction .....                                                        | (1)  |
| 第一节 药物化学的起源与发展 Historical development of medicinal chemistry .....               | (1)  |
| 第二节 药物的命名 Nomenclature of drug substances .....                                  | (4)  |
| 第三节 药物质量标准和药物纯度 Quality standards and purity of drugs .....                      | (4)  |
| 第二章 药物的特征与活性关系基本原理                                                               |      |
| Basic Principles of Relationship between Drug Characteristics and Activity ..... | (7)  |
| 第一节 基本概念 Basic concept .....                                                     | (7)  |
| 第二节 药物的理化性质对活性的影响                                                                |      |
| Effect of properties on pharmacologic activity .....                             | (7)  |
| 第三节 药物的特征官能团与药效的关系                                                               |      |
| Functional groups and the efficacy relationship .....                            | (9)  |
| 第四节 药物的立体结构对药效的影响 Efficacy of three-dimensional structure .....                  | (9)  |
| 第五节 药物的电荷分布 Charge distribution of drugs .....                                   | (10) |
| 第六节 药物与受体相互作用对药效的影响                                                              |      |
| Actions between drug molecules and their receptors .....                         | (10) |
| 第三章 药物代谢的基本原理 Basic Principles of Drug Metabolism .....                          | (13) |
| 第一节 官能团化反应 Functionalization reactions .....                                     | (13) |
| 第二节 结合反应 Conjunction reaction .....                                              | (16) |
| 第三节 影响药物代谢的因素及药效的潜优化                                                             |      |
| Factors affecting drug metabolism and efficacy of potential optimization .....   | (17) |
| 第四章 麻醉药 Anesthetics .....                                                        | (21) |
| 第一节 全身麻醉药 General anesthetics .....                                              | (21) |
| 第二节 局部麻醉药 Local anesthetics .....                                                | (26) |
| 第五章 镇静催眠药和抗癫痫药 Sedative-Hypnotics and Antiepileptics .....                       | (31) |
| 第一节 镇静催眠药 Sedative-hypnotics .....                                               | (31) |
| 第二节 抗癫痫药 Antiepileptics .....                                                    | (42) |
| 第六章 精神障碍治疗药 Psychoterapenutic Drugs .....                                        | (52) |
| 第一节 抗精神病药 Antipsychotic drugs .....                                              | (52) |
| 第二节 抗抑郁药 Antidepressant drugs .....                                              | (63) |
| 第三节 抗焦虑药和抗躁狂药 Antianxiety drugs and antimanic drugs .....                        | (70) |
| 第七章 中枢兴奋药 Central Stimulant .....                                                | (72) |
| 第八章 镇痛药和镇咳祛痰药 Analgesics and Expectorant Agents .....                            | (78) |
| 第一节 镇痛药 Analgesics .....                                                         | (78) |
| 第二节 镇咳祛痰药 Antitussives and expectorant agents .....                              | (94) |
| 第九章 解热镇痛药和非甾体抗炎药                                                                 |      |
| Antipyretic Anagesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs .....              | (98) |
| 第一节 非甾体抗炎药的作用机制·                                                                 |      |

|      |                                                                                |       |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
|      | Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drugs .....                         | (98)  |
| 第二节  | 解热镇痛药 Antipyretic anagesics .....                                              | (101) |
| 第三节  | 非甾体抗炎药 Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs .....                       | (106) |
| 第四节  | 抗痛风药 Agents used to gout .....                                                 | (124) |
| 第十章  | 胆碱受体作用药物 Choline Receptor Drugs .....                                          | (127) |
| 第一节  | 拟胆碱药 Cholinergic drugs .....                                                   | (127) |
| 第二节  | 抗胆碱药 Anticholinergic drugs .....                                               | (133) |
| 第十一章 | 肾上腺素受体激动药 Adrenergic Receptor Drugs .....                                      | (141) |
| 第十二章 | 抗高血压药和利尿药 Antihypertensive Agents and Diuretics .....                          | (149) |
| 第一节  | 作用于自主神经系统的药物 Autonomic nervous system drugs .....                              | (149) |
| 第二节  | 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物<br>Renin-angiotensin-aldosterone system(RAS) drugs .....   | (154) |
| 第三节  | 作用于离子通道的药物——钙通道阻滞剂 Calcium channel blockers .....                              | (162) |
| 第四节  | 利尿药 Diuretics .....                                                            | (169) |
| 第十三章 | 心脏疾病治疗药和调血脂药<br>Drugs Affecting the Cardiac Disease and Lipid Regulators ..... | (175) |
| 第一节  | 抗心绞痛药 Antianginal drugs .....                                                  | (175) |
| 第二节  | 抗心律失常药 Antiarrhythmic drugs .....                                              | (183) |
| 第三节  | 强心药 Cardiotonic agents .....                                                   | (187) |
| 第四节  | 调血脂药 Lipid regulators .....                                                    | (190) |
| 第十四章 | 消化系统疾病用药和抗变态反应药<br>Digestive System Agents and Antiallergic Drugs .....        | (201) |
| 第一节  | 抗溃疡药 Anti-ulcer agents .....                                                   | (201) |
| 第二节  | 止吐药 Antiemetics .....                                                          | (210) |
| 第三节  | 促动力药 Prokinetics .....                                                         | (214) |
| 第四节  | 肝胆疾病辅助治疗药物 Adjuvant for hepatic and biliary diseases .....                     | (217) |
| 第五节  | 抗变态反应药物 Antiallergic drugs .....                                               | (221) |
| 第十五章 | 抗肿瘤药 Antineoplastic Agents .....                                               | (230) |
| 第一节  | 生物烷化剂 Bioalkylating agents .....                                               | (230) |
| 第二节  | 抗代谢药物 Antimetabolic agents .....                                               | (241) |
| 第三节  | 抗肿瘤抗生素 Anticancer antibiotics .....                                            | (247) |
| 第四节  | 抗肿瘤植物有效成分及其衍生物<br>Anticancer compounds from plants and their derivatives ..... | (252) |
| 第五节  | 抗肿瘤药的发展趋势 Development of antineoplastic agents .....                           | (258) |
| 第十六章 | 合成抗菌药、抗病毒药和抗寄生虫药<br>Synthetic Antibiotics, Antivirals and Antiparasitics ..... | (259) |
| 第一节  | 喹诺酮类抗菌药 Quinolone antimicrobial agents .....                                   | (259) |
| 第二节  | 抗结核药 Tuberculostatics .....                                                    | (264) |
| 第三节  | 磺胺类药物及抗菌增效剂<br>Antimicrobial sulfonamides and antibacterial synergists .....   | (267) |

|         |                                                                |       |
|---------|----------------------------------------------------------------|-------|
| 第四节     | 抗真菌药 Antifungal drugs                                          | (270) |
| 第五节     | 抗病毒药 Antiviral agents                                          | (273) |
| 第六节     | 抗寄生虫药 Antiparasitic drugs                                      | (280) |
| 第七节     | 其他抗菌药 Miscellaneous agents                                     | (283) |
| 第十七章    | 抗生素 Antibiotics                                                | (285) |
| 第一节     | $\beta$ -内酰胺类抗生素 $\beta$ -lactam antibiotics                   | (285) |
| 第二节     | 四环素类抗生素 Tetracycline antibiotics                               | (300) |
| 第三节     | 氨基糖苷类抗生素 Aminoglycoside antibiotics                            | (303) |
| 第四节     | 大环内酯类抗生素 Macrolide antibiotics                                 | (305) |
| 第五节     | 氯霉素类抗生素和其他抗生素<br>Chloramphenicol and miscellaneous antibiotics | (308) |
| 第十八章    | 降血糖药、激素 Hypoglycemic Drugs and Hormones                        | (312) |
| 第一节     | 降血糖药 Hypoglycemic drugs                                        | (312) |
| 第二节     | 甾体激素 Steroid hormones                                          | (323) |
| 第三节     | 前列腺素 Prostaglandins                                            | (337) |
| 第四节     | 肽类激素 Peptide hormones                                          | (338) |
| 第十九章    | 维生素 Vitamin                                                    | (341) |
| 第一节     | 脂溶性维生素 Fat soluble vitamins                                    | (342) |
| 第二节     | 水溶性维生素 Water soluble vitamins                                  | (351) |
| 第二十章    | 新药设计与开发 Drug Design and Discovery                              | (357) |
| 第一节     | 先导化合物的发现 The discovery of lead compounds                       | (357) |
| 第二节     | 先导化合物的优化 Optimization of lead compounds                        | (360) |
| 第三节     | 计算机辅助药物设计简介 Computer aided drug design                         | (363) |
| 第四节     | 新药研发过程简述 Drug development process                              | (365) |
| 中英文名词对照 |                                                                | (374) |
| 参考文献    |                                                                | (384) |

# 第一章 绪 论

## Introduction

药物化学(medicinal chemistry)是建立在化学、医学和生物学基础上,发现与发明药物、制备并合成药物、阐明药物理化性质、在分子水平上研究药物作用规律的一门学科。药物化学的主要内容包括药物的名称、化学结构、药物的合成、理化性质、药物的化学结构和活性间的关系(构效关系)、药物与受体的相互作用、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以创制新药等,是药学领域的重要组成部分。

药物通常是低相对分子质量的化学制品,可与体内的大分子靶点结合,具有预防、缓解、诊断、治疗疾病及调节机体生理功能的效应,这种效应的产生与所使用药物的结构以及给药剂量有关。根据药物的来源和性质,可分为中药或天然药物、化学药物和生物药物。化学药物主要指从矿物、动物和植物中提取的有效化学成分单体,以及通过化学合成和生物发酵制得的药物。目前在临床上化学药物的应用占主要部分。

药物化学是药学领域中对药物和活性进行研究的一门重要的学科,研究内容涉及化学科学和生命科学的内容,包括发现与发明药物,修饰和优化先导化合物,药物的构效关系,化学药物的化学结构特征、理化性质、化学制备、稳定性,药物及具有生理活性物质的作用机理,药物进入体内后的生物效应、毒副作用、生物转化,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等。

### 第一节 药物化学的起源与发展

#### Historical development of medicinal chemistry

最早的药物开始于天然物质,在生命科学落后的年代,人们为了繁衍生息,从生活经验中得知了某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,其中有不少流传至今,例如我国现存最早的药理学专著《神农本草经》中所记载的大黄可以导泻,楝实可以驱虫,柳皮可以退热等。该书分三卷,上、中、下三品,载药 365 种(植物药 252 种,动物药 67 种,矿物药 46 种),文字简练古朴,成为我国药物的精髓。明朝李时珍在药物发展史上也作出了巨大的贡献,其著作《本草纲目》不仅是我国传统医学的经典著作,几千年来祖国药物学的总结,也是现今研究中药的必读书籍,在国际上先后有多种文字的译本流传,对世界自然科学具有举世公认的卓越贡献。全书共 52 卷,约 190 万字,分 16 部、60 类,收藏药物 1 892 种,插图 1 160 帧,药方 11 000 余条。

科学技术的不断发展,特别是煤、染料等化学工业的崛起,促进了药物化学的进步,并逐步发展到药物合成、构效关系及结构改造等诸多领域。随着合成药物的不断涌现,研究内容的不断丰富,形成了天然药物化学、合成药物化学及药物分析等分支学科。

近代药物化学的发展历程,可概括为几个阶段。在 19 世纪初至中叶,人们利用化学方法提取天然产物中的有效成分,已经可以从古柯叶中提取和分离具有麻醉作用的可卡因,从茶叶中提取和分离具有兴奋作用的咖啡因,从金鸡纳树皮中提取和分离具有抗疟疾作用的奎宁,从颠茄中提取和分离具有解痉作用的阿托品,从罂粟中提取和分离具有良好镇痛作用的吗啡等。

19 世纪中期以后,化学科学的发展和有机合成方法的进步促进了化学药物的发展。1875 年,Buss 首先发现水杨酸盐具有解热与抗风湿作用;1898 年,德国 Hoffmann 合成了乙酰水杨酸(阿司匹林),到目前临床应用已有一百多年;1891 年,Ehrlich 发现亚甲基蓝染料可用于治疗疟疾;1926 年发现了扑疟奎;1932 年发现了阿的平等合成抗疟药。1910 年发现合成的肿凡纳明可用于治疗梅毒等疾病,开创了化学治疗的新概念。Ehrlich 化学治疗概念的建立,为现代化学药物的合成和发展奠定了基础。Ehrlich 对药物化学发展的更大贡献是他进一步发展了 Langley 于 1878 年提出的受体(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。受体是指糖蛋白或脂蛋白构成的生物大分子,存在于细胞膜、胞浆或细胞核内,不同的受体有特异的结构和构型。受体学说解释了许多药物的作用机理,促进了新药的发展。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;1938 年合成了磺胺吡啶;1940 年左右发现并合成了磺胺噻唑、磺胺嘧啶等磺胺类药物;1951 年至 1953 年间发现了溶解度高、毒性较低的药物磺胺甲基异噻唑和磺胺嘧啶等;1956 年发现了长效磺胺类药物磺胺甲氧嘧啶,后来出现的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。第一个被发现的抗生素青霉素的应用疗效得到了肯定, $\beta$ -内酰胺类抗生素得到了飞速发展,许多类型的抗生素药物及半合成抗生素药物得到了发现,化学治疗的范围日益扩大。1940 年,Woods 和 Fildes 抗代谢学说的建立,不仅阐明了抗菌药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径。

进入 20 世纪 50 年代后,随着生物学、医学的发展,新药被不断地发现和发明。人们逐步阐明了药物在机体内的作用机理和代谢变化,同时对药物代谢过程、身体的调节系统、疾病的病理过程都有了更多的认识,从而可以根据生理、生化效应和针对病因去寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法,产生了系统的药物研究概念,利用潜伏效(latentiation)和前药(prodrug)设计方法合成了能降低毒副作用和提高疗效的新药物。前药即前体药物,是指一些在体外活性较小或者无活性的化合物,在体内经过酶的催化或者非酶作用,释放出活性物质,从而发挥其药理作用的化合物,它常常是指将活性药物(原药)与某种无毒性化合物以共价键相连接而生成的新化学实体。

20 世纪 60 年代后,药物研究的发展速度加快,合成的新化合物数量增多,促使了构效关系研究的发展,并且已由定性构效关系转向定量构效关系研究。定量构效关系(quantitative structure activity relationships, QSAR)是一种借助分子的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段定量研究药物与生物大分子之间的相互作用,药物在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等生理相关性质的方法,通过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、指导先导化合物的结构改造提供理论依据。这种方法广泛应用于药物、农药、化学毒剂等生物活性分子的合理设计。定量构效关系所用的参数大多是由化合物二维结构测得的,称为二维定量构效关系(2D-QSAR)。二维定量构效关系采用活性参数和结构参数(疏水参数、电性参数、立体参数、几何参数、拓扑参数、理化性质参数、纯粹的结构参数等)进行线性回归分析。常见的二维定量构效关系方法有 Hansch 方法、Free-wilson 方法、分子连接性方法等,其中最著名和应用最广泛的是 Hansch 方法。计算机计算能力的提高和众多生物大分子三维结构的准确测定,X 射线衍射、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的三维结构、药效构象及两者的作用模式、探索构效关系提供了理论依据和先进手段,三维定量构效关系(3D-QSAR)得到了发展。三维定量构效关系是引入了药物分子三维结构信息进行定量构效关系研究的方法,这种方法间接地反映了药物分子与大分子相互作用过程中

两者之间的非键相互作用特征,相对于二维定量构效关系,有更加明确的物理意义和更丰富的信息量。近 30 年来,三维定量构效关系逐渐取代了二维定量构效关系,成为基于机理的合理设计药物的主要方法之一。三维定量构效关系研究方法主要有 CoMFA 和 CoMSIA,即比较分子场方法和比较分子相似性方法两种,此外还有 DG 3D-QSAR、MSA、GERM 等方法,这些研究方法的应用促使药物设计更趋于合理化。

酶是生命细胞内产生的具有高度专一性和催化效率的蛋白质,又称为生物催化剂,广泛存在于各种细胞中。生命活动中几乎所有的化学反应都是由酶催化的,故酶具有重要的生理、生化活性。目前将酶分为氧化还原酶类(oxidoreductases)、转移酶类(transferases)、水解酶类(hydrolases)、裂解酶类(lyases)、异构酶类(isomerases)、合成酶类(ligases)等。随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究,许多酶抑制剂的研究也取得了很大的进展,得到了很多药物。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)抑制剂类,药物有卡托普利、依那普利、赖诺普利等。

受体是药物的一种作用靶点,是细胞表面或亚细胞组分中的一种分子,可以识别并特异地与有生物活性的化学信号物质结合,从而激活或启动一系列生物化学反应,最后导致该信号物质特定的生物效应。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,增加药物的活性,如作用于肾上腺素  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体及其亚型的激动剂和阻滞剂是治疗心血管系统疾病的常用药物;组胺  $H_1$  受体阻滞剂、 $H_2$  受体阻滞剂能治疗过敏和胃及十二指肠溃疡;内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用,具有镇痛活性。目前阿片受体有多种亚型(如  $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\eta$ 、 $\kappa$  等),可以用于设计特异性镇痛药。

离子通道类似于活化酶,存在于机体的各种组织中,由细胞产生的特殊蛋白质构成,它们聚集起来并镶嵌在细胞膜上,一般是由若干个亚单位组成的中空环状结构,外表面高度疏水,能与膜中的脂质融合;中间形成水分子占据的孔隙,这些孔隙就是水溶性物质快速进出细胞的通道。离子通道对实现细胞的各种功能具有重要意义,能参与调节多种生理功能。20 世纪 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,其中二氢吡啶类药物较多,各具药理特色,如硝苯地平、氨氯地平等。

20 世纪 80 年代以后,新理论、新技术、学科间交叉渗透形成的新兴学科的出现,促进了药物化学及药物合成的发展,特别是诺氟沙星用于临床后,迅速掀起了喹诺酮类抗菌药的研究热潮,继而合成了一系列抗菌药物及一些新的抗生素。与此同时,化学和分子生物学的发展,计算机的广泛应用,精密的分析测试技术如放射免疫测定、质谱、磁共振和 X 射线结晶学的进步,使药物化学的理论 with 药物设计的方法与技巧不断地提高和完善。

随着生物技术的发展,20 世纪 90 年代以来上市了许多新药,通过生物技术改造传统制药产业可提高经济效益。转基因技术、生命信息科学技术将是 21 世纪生物药物技术领域研究的热点之一。近年来发展的组合化学技术、高通量筛选技术,将对发现先导化合物和提高新药研究水平具有重要意义。在新世纪,药物化学将继续与生命科学、生物技术紧密结合,促进医药工业的快速发展。

目前,我国药物化学得到了巨大的发展,截至 2008 年底,全国实有原料药和制剂生产企业共 4 749 家,可以生产化学原料药 1 500 余种,建立了较为完整的药物科研、教学、管理、生产、营销体系,促进了医药工业的发展,保障了人民的身体健康。

## 第二节 药物的命名

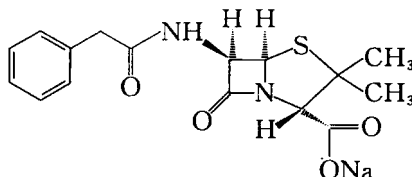
### Nomenclature of drug substances

化学药物的名称类型通常有通用名、化学名、商品名三种。

(1) 药物通用名。药物通用名是一种国际非专利药品名称,简称 INN (international nonproprietary names for pharmaceutical substances),是世界卫生组织给每种药品的一个官方的非专利性名称。INN 是新药开发者在新药申请时向政府主管部门提出的正式名称,不能取得专利及行政保护,是任何该产品的生产者都可以使用的名称,也是文献、教材以及在药品说明书中标明的有效成分的名称,在复方制剂中只能作为复方组分的使用名称。INN 名称已被世界各国采用,我国药典委员会根据 INN,结合具体情况编写了中国药品通用名称(CADN)。

(2) 药物化学名。药物化学名是根据药物的化学结构式进行命名的,其英文化学名是国际的通用名称。命名方法以药物的一个母核为基本结构,然后连上取代基或官能团的位置和名称,并按照规定顺序注明取代基或官能团的序号;对于手性化合物,规定其立体构型或几何构型。化学名称的命名可参考国际纯粹和应用化学联合会公布的有机化学命名法和中国化学会公布的有机化学命名原则。由于美国化学文摘(CA)在世界范围内广为应用,现已经作为药物化学命名的基本依据。药物英文名所采用的系统命名是以美国化学文摘(CA)为依据的。

例如,青霉素钠的分子结构为



青霉素钠的化学名为(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-二甲基-6-(2-苯乙酰氨基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸钠盐。

(3) 药物商品名。药品商品名是指经国家药品监督管理部门批准的特定企业使用的商品名称,如乙酰氨基酚(通用名)是解热镇痛药,由不同药厂生产,其商品名分别为必理通、泰诺林等。药品生产企业为了树立自己的品牌,往往给自己的产品注册不同的商品名以示区别,因此,同一个药品可以有多个商品名。药品通用名不得作为药品商品名使用,药物商品名是每个国家都认可的上市药物名称,但是制药企业在命名时,其商品名必须符合国家法规规定,不能含有暗示药物的疗效、用途等的名称。

## 第三节 药物质量标准和药物纯度

### Quality standards and purity of drugs

药品是一种特殊的商品,其质量必须符合国家法定标准,药物质量的优劣直接影响人民的身体健康和生命安全。为了保证药物的安全、有效,就需要有一个统一的药品标准,所以各个国家为了确保药物质量均制定了药物的质量标准。《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和《中华人民共和国卫生部药品标准》为我国的国家药品标准,由国家药典委员会制订,国家食

品药品监督管理局颁布,是法定的强制性标准。药品标准是国家对药品质量、规格及检验方法所作的技术规定,是药品生产、供应、使用、检验和药政管理部门共同遵循的法定依据。

我国药典对药物的质量作了具体的规定,质量标准一般包括药品名称(通用名、汉语拼音名、英文名)、化学结构式、分子式、相对分子质量、化学名、含量限度、性状、理化性质、鉴别、纯度检查、含量测定、作用类别、储藏、制剂、有效期等内容,以保证药品使用的安全、合理、有效。

在新药研究中,药品的质量研究与质量标准的制订是药物研究的主要内容之一。药品质量标准是否科学、合理、可行,直接关系到药品质量的可控性、安全性和有效性。研发药物,需对其质量进行系统的、深入的研究,制订出合理的、可行的质量标准,并不断地修订和完善,以控制药品的质量,保证药品的安全、有效。药品质量标准的建立主要包括:确定质量研究的内容、进行方法学研究、确定质量标准的项目及限度、制订及修订质量标准。以上过程不是孤立的,而是密切相关的,且相互支持、相互印证。

药物的纯度是指药物的纯净程度,也称药用纯度或药用规格,是药物中杂质限度的一种体现。化学品的纯度通常只考虑杂质的存在可能影响使用范围和使用目的,而不考虑这些杂质对机体健康的影响。药物的纯度要求与化学品及试剂的纯度要求不同,药物的纯度必须以保证药物疗效和不危害机体健康为前提。药物的杂质是指无治疗作用、影响药物稳定性和疗效、对人体健康有害的物质。所以,化学品及试剂无论纯度级别怎样,是不能作为药物直接使用的。

在药物的研究、生产、供应和临床使用等方面,必须保证药物的纯度,才能保证药物的有效和安全。通常可从药物的结构、外观性状、理化常数、杂质检查和含量测定等方面来评定药物的纯度。药物中含有杂质是影响其纯度的主要因素,如药物中含有超过限量的杂质,就有可能使理化常数发生变动,外观性状产生变异,并影响药物的稳定性;杂质增多也使含量明显偏低或活性降低,毒副作用显著增加。因此,药物的杂质检查是控制药物纯度的一个非常重要的方面,药物的杂质检查也可称为纯度检查。

药物中的杂质是药物生产和储存过程中可能引入的药物以外的其他物质。生产过程中引入的杂质来自于:反应不完全残留原料、反应中间体、副产物、试剂、溶剂、催化剂、同分异构体及同质异晶、器皿、装置和管道等。药物储藏过程中引入杂质来自于:保管不当,储藏时间过长,以及受外界条件(温度、湿度、日光、空气等)的影响,或因微生物的作用引起药物发生水解、氧化、分解、异构化、晶型转变、聚合、潮解和发霉等变化,使药物中产生相关的杂质。

药物杂质的存在可能产生不良反应和毒性,并且影响药物的疗效,因而质量好的药物应该达到一定的纯度,但是在实际生产中考虑到完全除去杂质的困难性及杂质存在对机体健康的影响程度,一般情况下,在不影响药物疗效和人体健康的前提下,国家标准允许药物中存在一定限量的杂质。

药物中的杂质,根据来源不同分为两类:一是一般性杂质,一般性杂质是在自然界中分布广泛,在大多数药物的生产及储存过程中容易引入的杂质,如酸、碱、水分、氯化物、硫酸盐、重金属、铁盐等;二是特殊性杂质,特殊性杂质是药物在生产及储存过程中由药物本身的性质和生产工艺条件引入的杂质,具有特殊性,只存在于个别的药物之中。例如,对乙酰氨基酚在生产及储存过程中引入或分解产生的水、对氨基酚,就是对乙酰氨基酚中的特殊性杂质。

我国药典规定了各种杂质检查项目。检查的杂质是指该药物在按既定工艺进行生产和正常储藏过程中可能含有或产生并需要控制的杂质。凡药典未规定检查的杂质,一般不需要检

查。《中国药典》中规定的杂质检查均为限量(或限度)检查(limit test)。杂质限量是指药物中所含杂质的最大容许量,通常用百分之几或百万分之几来表示。对危害人体健康、影响药物稳定性的杂质,必须严格控制其限量。

### 思考题

1. 什么是药物化学?
2. 简述药物的命名方法。
3. 什么是药物的杂质?

## 第二章 药物的特征与活性关系基本原理

### Basic Principles of Relationship between Drug Characteristics and Activity

#### 第一节 基本概念

#### Basic concept

##### 一、药物的构效关系(SAR)

药物的构效关系是指药物的化学结构与活性之间的关系。药物按其在体内作用方式的不同,可分为结构非特异性药物和结构特异性药物。结构非特异性药物是指药效主要与其理化性质有关,与结构关系不大的药物(如全身麻醉药),其特征是不与受体结合。结构特异性药物是指活性与其化学结构有关的药物。结构特异性药物是药物的主要类型,其特征是与体内特定的受体发生特异性结合,受体主要是生物大分子、离子通道及核酸等。

##### 二、药效团(pharmacophore)

药效团是指药物与受体结合及产生药效的重要的官能团及其空间相对的位置。

##### 三、产生药效的因素

药物产生药效需要特定的条件,主要体现在以下两个方面。

(1) 药物达到作用部位的有效浓度:也称药物的动力学时相,药物必须首先通过生物膜转运,而其通过的能力由它的理化性质及其特定的分子结构所决定,该因素与药物的吸收、分布及排泄等密切相关。

(2) 药物与作用部位以及受体产生的相互作用:也称药物的药效学时相,它依赖于药物本身特定的化学结构所提供的空间特征和与受体分子产生的相互作用种类和强度,它决定着药效的强弱。

#### 第二节 药物的理化性质对活性的影响

#### Effect of properties on pharmacologic activity

水是生物体系的基本溶剂,生物体中的血液、细胞浆液和体液都是水溶液,因此药物要转运扩散至血液或体液,首先药物本身有一定的水溶性,另外由于药物的传输首先要通过脂质的生物膜,因此还要求药物有适当的脂溶性。图 2-1 为人体脂质膜示意图。

固体药物首先通过崩解及溶解等步骤形成水溶液,然后通过脂质膜进入到血浆中,因此药物的水溶性和脂溶性的大小就成为药物吸收的控速步骤。有鉴于此,下面重点讨论药物的脂水分系数、解离度及酸碱性对药物活性的影响。

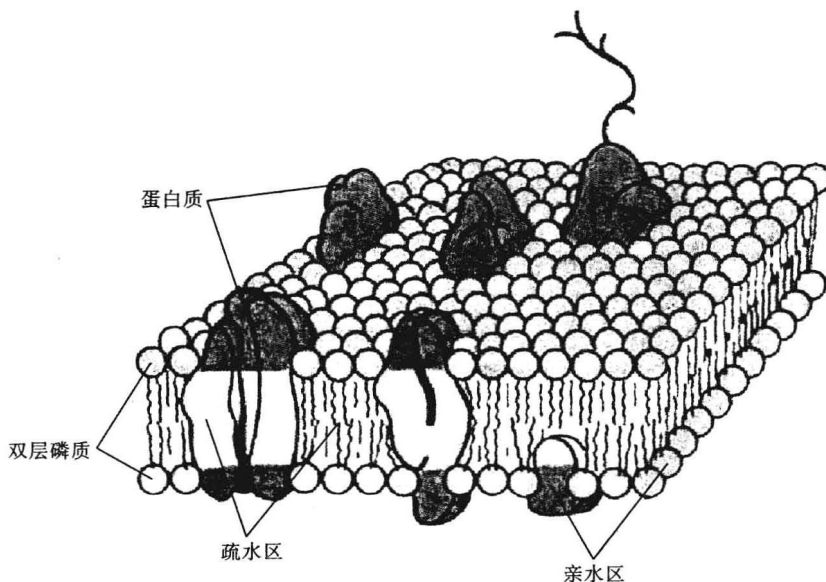


图 2-1 人体脂质膜示意图

### 一、脂水分配系数(partition coefficient)

脂水分配系数( $P$ )是指药物在有机相和水相中分配达到平衡时的物质的量浓度,即  $c_o$  与  $c_w$  之比,即

$$P = c_o / c_w$$

$P$  的大小反应了药物的脂溶性与水溶性间的相对大小。测定时以正辛醇为有机相,实际用  $\lg P$  表示。

通过改变药物官能团,可以改变药物的脂溶性。当药物分子引入烷基、卤素、芳环、脂环及碳链时,  $P$  增大,药物的脂溶性提高;当引入羟基、羧基、磺酸基和巯基时,  $P$  减小,药物的脂溶性降低,水溶性增大。

不同药物对亲脂性的要求不同,中枢神经类药物由于需要通过脑血屏障,  $P$  要适当大些。但若  $\lg P$  过大,由于药物在人体组织中的脂/水相中运转困难,反而不能产生理想的药效。

### 二、解离度(degree of ionization)及酸碱性

人体体重的 70%~75% 是由水组成的,而有机药物多为弱酸或弱碱性物质,在体液中会发生部分解离,因此药物在体液中以离子型和分子型两种形态存在,其解离度由  $pK_a$  和环境的 pH 决定。通常药物以离子型发挥作用,但由于离子型药物存在水合作用,从而使其不易通过生物膜,因此药物要有适宜的解离度。

根据化学平衡原理,弱酸类和弱碱类药物在解离过程中,离子和未解离的分子的比例按下列公式计算:

$$\text{弱酸类: } pK_a = pH + \lg \frac{[RCOOH]}{[RCOO^-]}$$

$$\text{弱碱类: } pK_a = pH + \lg \frac{[RNH_3^+]}{[RNH_2]}$$