

医药高职高专教育系列教材

药物化学

YAOWU HUAXUE

主编 马 英

郑州大学出版社

医药高职高专教育系列教材

药物化学

YAOWU HUAXUE



主编 马 英

郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/马英主编. —郑州:郑州大学出版社,
2004.8

(医药高职高专教育系列教材)

ISBN 7-81048-909-7

I. 药… II. 马… III. 药物化学-高等学校:技术学校-
教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 074086 号

郑州大学出版社出版发行

(郑州市大学路 40 号)

全国新华书店经销

郑州九州印务有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm

印张:21.5

字数:497 千字

版次:2004 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052)

发行部电话:0371-6966070

1/16

印次:2004 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 7-81048-909-7/R·600

定价:32.00 元

本书如有印装质量问题,由承印厂负责调换

《医药高职高专教育系列教材》编审委员会

主 任:林忠文 王自勇

副主任:胡 野 杨昌辉 李晓阳 张橡楠

秘 书:石海平

办公室主任:李喜婷

委 员:(以姓氏笔画为序)

马晓建 王自勇 刘志华 张少华 张橡楠

李晓阳 杨昌辉 沃联群 林忠文 胡 野

侯金萍 莫 薇 郭航鸣 高明灿 梁 平

《医药高职高专教育系列教材》参编单位

广西卫生管理干部学院

浙江医药高等专科学校

金华职业技术学院

焦作职工医学院

怀化医学高等专科学校

河南医药高级技工学校

长春医学高等专科学校

商丘医学高等专科学校

广东省肇庆卫生学校

编写委员会

主 编 马 英

副主编 杨志学 周惠燕 陈海燕

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 英 计竹娃 杜红进

杨志学 陈海燕 周惠燕

徐蓓华

编写说明

为了适应高职高专快速发展和教学改革的需要,加强教材建设,提高教材质量,由郑州大学出版社牵头组织9所院校共同参加本套教材的编写工作,并于2003年10月、11月分别在郑州、南宁举行“医药高职高专教育系列教材建设研讨会”和“主编会议”。会上对教材的建设进行了深入、细致、全面的讨论,力求编写出鲜明的高职高专特色教材。

根据“教育部关于高职高专教育人才培养工作的意见”和“关于加强高职高专教材建设的若干意见”的精神,编写人员继续坚持“三基五性”(基本知识、基本理论和基本技能;科学性、先进性、系统性、思想性和实用性)的原则,基本理论和基本知识以“必需、够用”为度,强调以培养适应社会需要为目标、以培养技术应用能力为目的,充分考虑高职高专教育的针对性、应用性、职业性和继续教育性的特点,并注重了教材的整体优化、标准化、规范化。本套教材包括了药学专业的基础能力课程和专业能力课程,共计14种。可供药学、药物制剂、药品营销和其他相关专业使用。

由于教材总体设计变化大,涉及课程和内容的整合,加之编写时间仓促,编写水平有限,因而在内容和形式上难免有不妥之处,深望各位同仁和广大读者不吝指教。

林忠文

2004年5月

《医药高职高专教育系列教材》主编名单

教材名称	主 编
基础化学	石海平
分析化学	郭航鸣
正常人体学	杨昌辉
微生物学与免疫学基础	胡 野
生物化学与生化药品	陈电容
临床疾病概要	程卫兵
药理学	范照东
天然药物学	罗国海
药物化学	马 英
药物分析	梁李广
天然药物化学	杨宏健
药剂学	刘蜀宝
药事管理学	黄敏琪
医药市场营销	罗国海

前 言

本教材是全国医药高职高专教育系列教材之一,编写原则是紧扣高职高专教育的培养目标和特定对象,适应高职高专教育改革与发展的要求,力求体现高职高专教育的特色。在编写过程中编者按“需用为准,够用为度,实用为先”的原则设计和编写教材内容。

本教材分为理论和实验两大部分,理论部分共 14 章,实验 4 个。除第一、十四章为通论外,其余各章均为各论。每章开始有内容提要,章末编有思考题。各论基本上按药理作用或药效分章节,以化学结构分类。重点叙述了化学药物的结构、性质、稳定性及构效关系等,简单叙述了各大类药物的发展过程、最新进展及体内代谢,对药物的合成也作了适当的介绍。在编写时,除代表性药物外,其他药物列表介绍。实验集中在书后,内容少而精,各专业可根据不同需要选用其中内容。

浙江医药高等专科学校副教授马英担任本书主编,参加编写的还有湖南怀化医专杨志学、广西卫生管理干部学院讲师陈海燕、金华职业技术学院医学院讲师杜红进、浙江医药高等专科学校讲师周惠燕、计竹娃、徐蓓华。初稿完成后,由沈阳药科大学计志忠教授主审,并召开了审稿会议。

本教材的编写得到各编者学校以及有关专家的大力支持,在此一并表示感谢。

由于编者水平有限,编写时间紧迫,本书错漏之处在所难免,敬请专家、学者以及广大师生不吝指正。

编 者

2004 年 3 月

目 录

绪 论	(1)
一、药物化学研究的内容	(1)
二、药物化学的发展	(2)
三、药物的质量	(2)
四、药物名称	(3)
第一章 药物的化学结构与药效的关系	(4)
第一节 决定药物疗效的两个基本因素	(5)
一、药物作用的动力学时相	(5)
二、药物作用的药效学时相	(6)
第二节 药物动力相的构效关系	(6)
一、药物的转运	(7)
二、影响药物到达作用部位的因素	(7)
第三节 药效相的构效关系	(15)
一、药物-受体的相互作用	(15)
二、立体因素对药效的影响	(22)
第二章 麻醉药	(29)
第一节 全身麻醉药	(29)
一、吸入麻醉药	(29)
二、静脉麻醉药	(32)
第二节 局部麻醉药	(35)
一、苯甲酸酯类	(36)
二、酰胺类	(37)
三、其他类	(38)
四、构效关系	(39)
第三章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药	(45)
第一节 镇静催眠药	(45)
一、苯二氮革类	(45)
二、巴比妥类	(50)
三、其他类镇静催眠药	(55)

第二节 抗癫痫药	(56)
一、抗癫痫药物的发展	(56)
第三节 抗精神失常药	(60)
一、抗精神病药	(60)
二、抗焦虑药	(68)
三、抗抑郁药	(68)
四、抗躁狂药	(70)
第四章 解热镇痛药及非甾体抗炎药	(72)
第一节 解热镇痛药	(73)
一、水杨酸类	(73)
三、吡唑酮类	(77)
第二节 非甾体抗炎药	(78)
一、吲哚乙酸类	(78)
二、3,5-吡唑烷二酮类	(81)
三、邻氨基苯甲酸类	(83)
四、芳基烷酸类	(83)
五、1,2-苯并噻嗪类	(87)
第五章 作用于传出神经系统的药物	(90)
第一节 拟胆碱药	(90)
一、胆碱受体激动剂	(90)
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	(92)
第二节 抗胆碱药	(95)
一、M受体拮抗剂	(95)
二、N受体拮抗剂	(95)
第三节 拟肾上腺素药	(97)
一、拟肾上腺素药物的发展	(97)
二、拟肾上腺素药物的一般代谢过程	(98)
三、拟肾上腺素药物的构效关系	(99)
四、具儿茶酚结构的拟肾上腺素药物的理化通性	(100)
第四节 抗肾上腺素药物	(103)
第六章 抗过敏药和抗溃疡药	(104)
第一节 抗过敏药	(104)
一、氨基醚类	(105)
二、乙二胺类	(105)
三、哌嗪类	(106)
四、丙胺类	(106)
五、三环类	(107)

六、哌啶类	(108)
七、组胺 H_1 受体拮抗剂的构效关系	(109)
第二节 抗消化道溃疡药	(112)
一、组胺 H_2 受体拮抗剂	(113)
二、质子泵抑制剂	(117)
第七章 心血管系统药物	(121)
第一节 调血脂药	(121)
一、苯氧乙酸类	(121)
二、烟酸类	(124)
三、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	(125)
四、其他类	(126)
第二节 抗心绞痛药	(127)
一、硝酸酯及亚硝酸酯类	(127)
二、钙拮抗剂	(129)
三、 β 受体阻断剂	(134)
第三节 抗高血压药	(134)
一、中枢性降压药	(134)
三、作用于交感神经系统的药物	(135)
三、作用于血管平滑肌的药物	(136)
四、肾上腺素受体阻断剂	(136)
五、作用于肾素-血管紧张素-醛固酮的药物	(138)
第四节 抗心律失常药	(139)
一、钠通道阻滞剂	(139)
二、 β 受体阻断剂	(140)
三、钾通道阻滞剂	(142)
四、钙通道阻滞剂	(143)
第五节 强心药	(143)
一、强心苷	(143)
二、磷酸二酯酶抑制剂	(143)
第八章 抗菌药及抗病毒药	(144)
第一节 喹诺酮类抗菌药	(144)
一、喹诺酮类药物分类	(144)
二、发展概况	(145)
三、构效关系	(147)
第二节 磺胺类药物及抗菌增效剂	(151)
一、磺胺类药物的发展	(151)
二、磺胺类药物的作用构效关系	(152)

三、磺胺类药物的作用机制	(153)
四、抗菌增效剂	(154)
第三节 抗结核病药	(155)
一、抗生素类抗结核病药	(156)
二、合成抗结核病药	(157)
第四节 抗真菌药	(160)
一、抗生素类抗真菌药	(160)
二、合成类抗真菌药	(161)
三、其他抗真菌药	(164)
第五节 抗病毒药	(165)
一、三环胺类	(166)
二、核苷类	(166)
三、多肽类	(169)
第九章 抗生素	(171)
第一节 β -内酰胺抗生素	(171)
一、 β -内酰胺抗生素的结构、分类	(171)
二、 β -内酰胺抗生素的发展	(172)
三、稳定性	(188)
四、作用机制	(188)
五、过敏反应	(188)
第二节 四环素类抗生素	(189)
一、四环素类抗生素的发展	(189)
二、四环素类抗生素的稳定性	(190)
三、四环素类抗生素的作用机制和耐药性	(191)
第三节 氨基糖苷类抗生素	(193)
一、氨基糖苷类抗生素的发展	(193)
二、氨基糖苷类抗生素的结构和特性	(193)
第四节 大环内酯类抗生素	(196)
一、大环内酯类抗生素的发展	(196)
二、大环内酯类抗生素的稳定性	(198)
第五节 氯霉素类抗生素	(201)
一、氯霉素及其衍生物的发展	(201)
第六节 其他类抗生素	(204)
一、多肽类抗生素	(204)
二、林可霉素和克林霉素	(204)
三、磷霉素	(205)
第十章 抗肿瘤药	(206)

第一节 烷化剂	(206)
一、氮芥类	(206)
二、乙烯亚胺(乙撑亚胺)类	(210)
三、亚硝基脲类	(211)
四、磺酸酯及多元醇类	(211)
第二节 抗代谢药	(212)
一、嘧啶拮抗物	(212)
二、嘌呤拮抗物	(215)
三、叶酸拮抗物	(216)
第三节 其他抗肿瘤药物	(217)
一、生物碱类	(217)
二、抗肿瘤抗生素	(219)
三、铂络合物	(221)
四、杂类化合物	(222)
第十一章 甾类药物	(223)
第一节 甾类药物分类及合成	(223)
一、甾类药物的分类	(223)
二、甾类药物的合成	(224)
第二节 甾类药物	(224)
一、雌激素类药物	(224)
二、雄激素类药物	(229)
三、孕激素类药物和抗孕激素	(233)
四、肾上腺皮质激素类药物	(238)
第三节 甾类药物的一般性质	(243)
一、羰基反应	(244)
二、皮质激素 17 位 α -醇酮基的还原性	(244)
三、甲基酮和亚甲基酮的反应	(244)
四、羟基反应	(244)
五、与强酸(或强酸加溶剂)的显色反应	(245)
六、炔基反应	(245)
七、薄层色谱法	(245)
八、红外分光光度法	(245)
九、紫外分光光度法	(246)
第十二章 维生素	(247)
第一节 脂溶性维生素	(247)
一、维生素 A	(247)
二、维生素 D	(249)

三、维生素 E	(251)
四、维生素 K	(253)
第二节 水溶性维生素	(255)
第十三章 生物碱及苷类	(262)
第一节 托品衍生物	(262)
一、莨菪生物碱	(262)
二、合成的 M 胆碱受体拮抗剂	(267)
第二节 苯烃胺衍生物	(268)
第三节 喹啉衍生物	(270)
第四节 异喹啉衍生物	(274)
一、黄连生物碱	(274)
二、阿片生物碱	(274)
三、吗啡衍生物	(276)
四、合成镇痛药	(278)
五、镇痛药构效关系	(284)
第五节 黄嘌呤衍生物	(285)
第六节 苷类	(287)
一、蒽苷类	(287)
二、黄酮苷类	(288)
三、强心苷类	(290)
第十四章 新药研究的途径与方法	(292)
第一节 先导化合物的发现	(292)
一、天然生物活性成分	(293)
二、改进现有药物	(295)
三、药理模型筛选与偶然发现	(297)
第二节 先导化合物优化的一般方法	(298)
一、药动学方面的优化	(299)
二、药效学方面的优化	(303)
第三节 全新药物设计简介	(307)
实验一 苯妥英钠的合成	(311)
一、实验目的	(311)
二、主要试剂及仪器	(311)
三、实验步骤	(311)
实验二 乙酰水杨酸的合成	(313)
一、实验目的	(313)
二、化学反应原理	(313)

三、主要试药及仪器	(313)
四、操作步骤	(313)
实验三 磺胺醋酰钠的合成	(315)
一、合成	(315)
二、成盐	(316)
三、鉴别	(317)
实验四 盐酸普鲁卡因的合成及定性鉴别	(318)
一、实验目的	(318)
二、化学反应原理	(318)
三、主要试剂及仪器	(319)
四、操作步骤	(319)
五、注意事项	(320)
药物化学中文索引	(321)
药物化学英文索引	(325)

结 论

一、药物化学研究的内容

药物是指具有预防、缓解、诊断、治疗疾病及调节机体生理功能的物质。根据药物的来源不同,可分为天然药物、化学合成药物和生物药物。将从天然矿物、动植物中提取的有效成分以及经化学合成或生物合成制得的,既具有药物的功效,同时又有确切化学组成的药物称为化学药物。目前临床应用的大多数药物是化学药物。化学药物一般分为无机药物、有机合成药物、由动植物或微生物代谢产物中提取的天然药物三大类。

药物化学是研究化学药物的化学结构、制备方法、理化性质、构效关系、生物效应、体内代谢、调剂及贮存过程的化学变化,以及寻找新药的途径和方法等的一门综合性学科。药物化学以化学学科为基础,与生物化学、药理学、药代动力学和计算机等多学科相互渗透,与药剂学、药物分析、化学制药工艺学、药物设计学乃至药事管理学密不可分,是药理学领域的一门重要的应用性学科。

最早的药物化学始于天然药物有效成分的提纯和结构研究,逐步发展到药物合成、构效关系及结构改造等诸多领域,当时的英文名称为 Pharmaceutical Chemistry。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学科。而随着化学结构与药效关系研究的深化,药物在体内的作用机制、代谢与转运过程等临床药学研究的发展,药物化学覆盖的内涵不断丰富,于是近代药物化学的英文名称改为 Medicinal Chemistry。

药物化学的主要任务为:

1. 为有效、合理地应用现有化学药物提供理论基础。通过研究化学药物的结构与理化性质、化学稳定性,为药物剂型的选择与制备、药物的分析检验、药物的贮存和保管服务。通过研究药物理化性质、体内代谢、生物效应及构效关系,为药物间的配伍禁忌及合理用药、化学药物的结构修饰等提供必要的基本理论和技能。

2. 为生产化学药物提供先进、经济的方法和工艺。通过研究优化化学药物合成路线和工艺条件,寻找和发展新原料、新试剂、新技术、新工艺和新方法,降低药品生产成本,不断提高药品的产量和质量也是药物化学的重要任务之一。

3. 为寻找和发现新药,不断探索新药研究和开发的途径和方法。通过综合运用化学、生物学等学科的理论知识和实践技能,研究化学药物的结构和生物活性间的关系,探索药物设计的途径和方法,创制疗效好、毒副作用低的新药是当今药物化学的一项重要任务。

高职高专药学专业的药物化学课程,着重于药物化学三个任务的第一方面,即为有效、合理地应用现有化学药物提供理论基础。在学习中,始终以药物的化学结构为核心,

从结构出发,联系药物的命名、制备、性质、稳定性、构效关系、体内代谢及结构修饰等。理解和掌握化学药物在体内和体外产生的一系列化学变化,药物制备及贮存过程中可能发生的变质反应及预防措施、熟悉药物的构效关系及化学结构修饰方法,了解新药的研制和开发的相关知识。

二、药物化学的发展

药物化学是从药理学中分化独立出来的一门应用学科,而对药物的化学研究则和化学、生物学、医学的研究发展密不可分。最早的药物化学是从动、植物中提取有效成分。从19世纪初开始,人们已能从阿片中提取分离具有良好镇痛作用的吗啡,从金鸡纳树皮中提取分离具有抗疟疾作用的奎宁,从莨菪中提取分离具有解痉作用的阿托品,以及从古柯树叶提取分离得到可卡因等。同时,随着化学工业的发展,人们开始从一些化学工业产品筛选具有药理作用的药物,如用氯仿和乙醚作为全身麻醉药,水合氯醛作为镇静催眠药应用于临床。由于有机合成化学为生物学实验提供了化合物基础的来源,人们在总结化合物生物活性的基础上提出了药效团的概念,指导人们开始有目的地进行药物合成研究。19世纪末期发现了苯佐卡因、阿司匹林等一些化学合成药物。药物化学才真正地逐渐形成一门重要的独立的学科。

20世纪30年代磺胺药物的发现,使细菌感染性疾病的治疗有了有效的药物,并创立了药物的抗代谢作用机制学说;40年代青霉素用于临床,开辟了从微生物代谢产物中寻找抗生素的途径,使药物化学的理论和实践都有了飞速的发展。20世纪50~60年代抗精神失常药和甾体激素类药物。60~70年代 β 受体阻滞剂类心血管药物和 H_2 受体阻滞剂类抗溃疡药物。70~80年代钙拮抗剂和前列腺素类药物,免疫调节剂及各种酶抑制剂等取得了突破性进展。

近年来,采用基因工程和其他生物技术以及用计算机辅助药物设计等发展新药都取得了很大进展。定量构效关系的研究,使药物化学的发展由盲目的设计到有目的的合理设计,从而极大地丰富了药物化学的理论。20世纪90年代初发展的组合化学方法,使快速大量合成化合物成为可能;高通量和自动化筛选技术的应用,缩短了药物发现的时间,大大加快了新药寻找过程,生物技术特别是分子克隆技术,人类基因组学、蛋白组学的形成和发展,为新药研究提供了更多的靶点。

药物化学的发展是和新药的研究开发分不开的,但是在其发展过程中又是和药物的应用相关联的。在临床应用中发现问题的,提出新的研究思路和要求。研究药物的理化性质和充分应用好现有的药物,已成为药物化学研究的一个重要组成部分。

三、药物的质量

药物质量的优劣直接影响人们的身体健康和生命安全,因此,作为一名药学工作者,必须牢固树立质量第一的观念,一定要严格把好药品质量关。

药物质量评定主要从以下两个方面加以考虑,药物自身的疗效和毒副作用,即安全性和有效性。质量好的药物应该是在治疗剂量内,疗效好、副作用和毒性小的药物。药物的纯度是指药物的纯杂程度,是药物中杂质限度的一种体现,具体表现在药物的性状、物理