



# 药物化学

鄢明 成志毅 编著

 科学出版社

# 药物化学

鄢明 成志毅 编著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书共 23 章, 分为总论和各论两大部分。总论部分包括绪论、药物作用原理、药物结构与药物性质的关系、新药研究与开发概论、药物发现及结构优化、药物合成、药物代谢等药物化学基础理论知识。各论部分依据治疗领域和药物作用靶点进行分类, 内容包括现有临床药物的化学结构、化学性质、构效关系和治疗用途。本书根据当前培养新药研究人才的需要, 在内容和编排上相对于同类教材都做出了较大的改变, 增加了药物化学基础理论的内容, 采用了新的分类方式组织临床药物。注重将药物化学的新进展和新上市药物编入各章中, 并兼顾了其他相关学科新知识的融入。

本书可作药学专业本科学生的教材使用, 也可供从事药物研究工作的专业人员参考阅读。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学/鄢明, 成志毅编著. —北京: 科学出版社, 2018.4

ISBN 978-7-03-057130-4

I. ①药… II. ①鄢… ②成… III. ①药物化学—教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 070515 号

责任编辑: 郭勇斌 彭婧煜 / 责任校对: 杜子昂 樊雅琼  
责任印制: 张 伟 / 封面设计: 蔡美宇

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018 年 4 月第一次印刷 印张: 31 3/4

字数: 740 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 前 言

药物化学是药学学科的核心课程，也是一门多学科交叉、综合性很强的课程。在药物化学的发展过程中，其他学科如有机化学、医学、药理学、生物学、生物物理学、分析化学、计算科学等的相互交融，不断改变着药物化学的内涵和面貌。此外，药学学生的培养目标也在逐步发生改变，早期主要以培养药师为主，近年来随着新药研究在国内日益受到重视，学生需要更多地掌握新药研究和开发的基础知识，药物化学的教学体系和内容的调整也变得更加迫切。传统的药物化学教材过于偏重各类药物的化学性质、代谢性质、质量鉴定、合成方法等内容，在某种程度上类似于一本药物手册，对药物作用的基本原理、药物结构与药学性质的关系、新药设计和开发的方法、药物合成的特殊性等重要药物化学共性知识讲述很少，在教学上缺乏系统和连贯的知识体系，导致学生依赖记忆的内容过多、学习兴趣不高、缺乏运用药物化学知识解决问题的能力。

笔者基于在中山大学药学院十余年来的教学经验，参考国内外大量的药物化学教材，精心编写了本书。本书分为总论（第一至第七章）和各论（第八至第二十三章）两大部分，在两部分内容的取舍和编排上都做了新的探索。针对学生缺乏药物作用基本知识的情况，增加了药物作用原理（第二章），尝试从化学的角度简明阐述药物作用的基本原理。增加了药物结构与药物性质的关系（第三章），以便学生了解药物结构如何影响药物的药效、药代动力学和毒性等重要性质。介绍了新药研究的一般知识和具体的研究途径（第四章和第五章）。由于很多药物的合成方法具有特殊性，对学生掌握药物化学原理帮助不大，本书在各论部分不再罗列各种药物的具体合成方法，而是将药物合成的特点和一些共性知识单独编入一章（第六章）。在各论部分内容的编排上，笔者主要依据药物的作用靶点来划分章节，引导学生以药物作用机制为线索学习药物化学知识，这是不同于现有其他教材的一种新尝试。当前，药物化学学科发展很快，笔者力求将药物化学的新进展和新上市药物编入各章中，并注重其他相关学科新知识的融入。本书可作为药学专业本科学生的教材，也可供从事药物相关工作的研究者参考之用。

本书的第一至第十一章由鄢明编写，第十二至第二十三章由成志毅编写。研究生叶林淼帮助完成了本书部分图的绘制和临床代表性药物信息的整理。张学景副教授仔细检查和校对了全稿。中山大学药学院药物化学教研室的古练权、黄志纾、罗海滨、安林坤、卜宪章、黄世亮、熊小峰等老师对本书的完成提出了很多宝贵的意见和建议，在此表示衷心的感谢。

由于知识水平有限，书中难免存在疏漏之处，敬请读者批评指正！

鄢明 成志毅

2017年7月于广州大学城

# 目 录

## 前言

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 药物化学的定义、研究内容和特点 .....	1
第二节 药物化学发展历程.....	2
第三节 国内外制药工业现状.....	7
<b>第二章 药物作用原理</b> .....	10
第一节 生物靶点和化学信使.....	10
第二节 作用于各类生物靶点的药物.....	12
第三节 药物与靶点作用的本质.....	19
本章思考题.....	23
<b>第三章 药物结构与药物性质的关系</b> .....	24
第一节 药物的重要物理化学参数.....	24
第二节 药物结构与药动性质的关系.....	27
第三节 药物结构与体内毒性的关系.....	29
第四节 药物结构与药效的关系.....	41
第五节 定量构效关系 .....	47
本章思考题.....	51
<b>第四章 新药研究与开发概论</b> .....	52
第一节 新药研究与开发的过程.....	52
第二节 中国新药的管理和分类原则.....	55
第三节 药物专利和命名.....	57
本章思考题.....	59
<b>第五章 药物发现及结构优化</b> .....	60
第一节 先导化合物的发现方法.....	60
第二节 先导化合物优化.....	66
第三节 计算机辅助药物设计.....	74
本章思考题.....	77
<b>第六章 药物合成</b> .....	78
第一节 药物研究和开发不同阶段的合成.....	78
第二节 药物合成的特殊要求.....	84
本章思考题.....	86

<b>第七章 药物代谢</b> .....	88
第一节 药物代谢的酶 .....	88
第二节 I 相代谢 .....	90
第三节 II 相代谢 .....	104
第四节 药物代谢的影响因素 .....	110
第五节 药物代谢在药物研究中的作用 .....	112
本章思考题 .....	115
<b>第八章 抗菌药</b> .....	116
第一节 细菌的结构和抗菌药的作用机制 .....	116
第二节 抗生素 .....	118
第三节 合成抗菌药 .....	140
第四节 抗结核药 .....	148
本章思考题 .....	154
<b>第九章 抗真菌药和抗寄生虫药</b> .....	155
第一节 抗真菌药 .....	155
第二节 抗寄生虫药 .....	162
本章思考题 .....	170
<b>第十章 抗病毒药</b> .....	171
第一节 病毒的结构和感染过程 .....	171
第二节 抗病毒药 .....	172
第三节 抗艾滋病药 .....	180
本章思考题 .....	186
<b>第十一章 抗肿瘤药</b> .....	187
第一节 直接作用于 DNA 的药物 .....	187
第二节 干扰 DNA 合成的药物 .....	195
第三节 抗有丝分裂药 .....	198
第四节 干扰肿瘤信号传导的药物 .....	202
第五节 新型抗肿瘤药 .....	207
本章思考题 .....	208
<b>第十二章 作用于离子通道的药物</b> .....	209
第一节 细胞兴奋的电生理过程 .....	209
第二节 作用于钠通道的药物 .....	212
第三节 作用于钾通道的药物 .....	227
第四节 作用于钙通道的药物 .....	232
本章思考题 .....	240
<b>第十三章 作用于 <math>\gamma</math>-氨基丁酸能神经的药物</b> .....	242
第一节 $\gamma$ -氨基丁酸能神经系统的生理生化特征 .....	242
第二节 拟 $\gamma$ -氨基丁酸药 .....	243



第三节 抗 $\gamma$ -氨基丁酸药	260
本章思考题	262
第十四章 作用于胆碱能神经系统的药物	264
第一节 胆碱能神经系统的生理生化特征	264
第二节 拟胆碱药	266
第三节 抗胆碱药	276
本章思考题	288
第十五章 作用于肾上腺素能神经系统的药物	289
第一节 肾上腺素能神经系统的生理生化特征	289
第二节 拟肾上腺素药	292
第三节 抗肾上腺素药	306
本章思考题	316
第十六章 作用于多巴胺能神经系统的药物	317
第一节 多巴胺能神经系统的生理生化特征	317
第二节 拟多巴胺药	318
第三节 抗多巴胺药	323
本章思考题	336
第十七章 作用于 5-羟色胺能神经系统的药物	337
第一节 5-羟色胺能神经系统的生理生化特征	337
第二节 拟 5-羟色胺药	339
第三节 抗 5-羟色胺药	349
本章思考题	355
第十八章 作用于阿片受体的镇痛药	356
第一节 吗啡及其衍生物	356
第二节 阿片受体及其内源性配体	360
第三节 合成镇痛药	364
本章思考题	370
第十九章 作用于组胺受体及胃酸分泌系统的药物	371
第一节 组胺受体的生理生化特征及胃酸分泌过程	371
第二节 组胺 H <sub>1</sub> 受体拮抗剂	373
第三节 组胺 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂	380
第四节 质子泵抑制剂	388
本章思考题	393
第二十章 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物和利尿药	394
第一节 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物	394
第二节 利尿药	409
本章思考题	417

---

第二十一章 调节血脂和血糖的药物	419
第一节 调节血脂的药物	419
第二节 降血糖的药物	432
本章思考题	447
第二十二章 甾体激素和相关的药物	448
第一节 甾体激素的化学和生化特征	448
第二节 雄激素、蛋白同化激素及抗雄激素类药	453
第三节 雌激素和抗雌激素类药	458
第四节 孕激素和抗孕激素	465
第五节 肾上腺皮质激素	470
本章思考题	477
第二十三章 非甾体抗炎药	479
第一节 非甾体抗炎药的作用机制	479
第二节 解热镇痛药	481
第三节 非甾体抗炎药	487
本章思考题	498



# 第一章 绪 论

## 第一节 药物化学的定义、研究内容和特点

### 一、药物研究与化学之间的关系

药物研究与化学之间存在非常密切和广泛的联系，这些联系体现在以下几个方面（图 1-1）：①现有的上市药物绝大部分属于有机小分子（分子量小于 500）化合物；②药物分子的稳定性与其化学结构密切相关；③药物进入人体后会发​​生复杂的化学转化；④药物的吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion）（简称 ADME）性质与其化学结构密切相关；⑤药物的毒副作用与其化学结构密切相关。

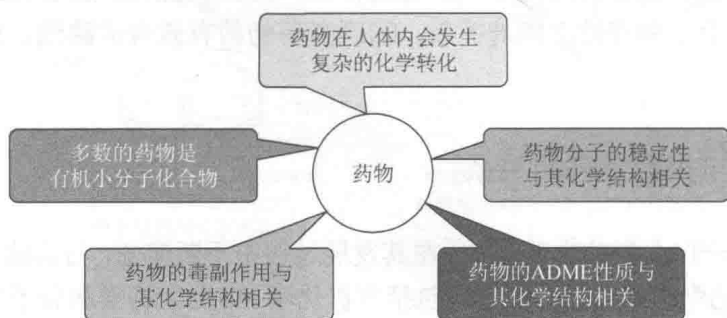


图 1-1 药物研究与化学之间的关系

### 二、现有临床药物的构成

图 1-2 总结了现有临床药物的构成情况，从中可以发现有机小分子药物是临床用药的主体，生物技术药物（蛋白质、核酸和多糖）占据了约 15%的比例，其余部分是植物药物和无机药物。从使用的优点来看，有机小分子药物具有化学性质稳定、储存和运输方便、多数可以口服等优点。近十余年来，生物技术药物发展十分迅猛，通过基因工程和细胞工程技术，很多蛋白激素、单克隆抗体和细胞因子类药物得以大规模生产，并且在临床上得到广泛的应用。

### 三、药物化学的定义和研究内容

药物化学（medicinal chemistry）是研究探索新药的发现、药物的构效关系、药物的

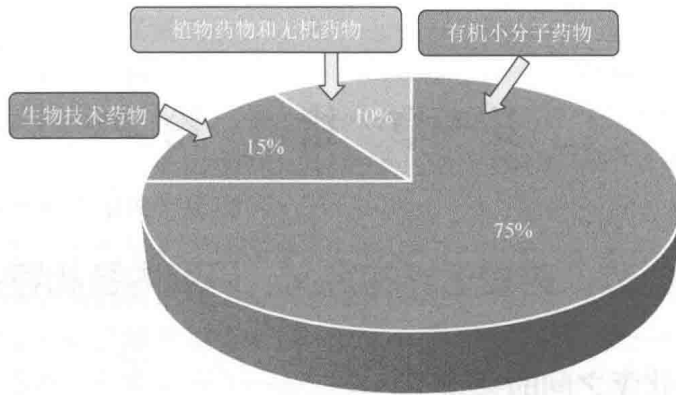


图 1-2 现有临床药物的构成

合成方法、药物的化学性质、药物在体内的代谢规律并在分子水平上研究药物作用方式的一门学科。

药物化学位于新药研究链条的前端，对新药的研制具有十分重要的作用。药物化学的主要研究内容包括：①结合生物化学、医学和药理学的有关研究进展，合理设计和筛选新的药物先导化合物，并对先导化合物进行深入的结构优化；②研究药物的化学结构与药效、药代动力学和毒性之间的关系；③研究药物的有效合成路线、产品的质量控制方法。

#### 四、药物化学与相关学科的关系

药物化学是一门典型的交叉学科，在其发展过程中不断演变，与其他相关学科交叉融合，其中与药物化学联系最紧密的学科包括有机化学、细胞生物学和分子生物学、药理学、毒理学、药代动力学、计算科学和信息科学，这些学科的作用体现在以下几个方面。

- 1) 有机化学提供了构建和表征药物分子的主要手段；
- 2) 细胞生物学和分子生物学提供了生命活动的大量信息，为药物靶点的选择提供了重要信息；
- 3) 药理学提供了药物作用的理论基础；
- 4) 毒理学提供了药物的安全性评价数据；
- 5) 药代动力学提供了药物的体内 ADME 数据；
- 6) 计算科学提供了靶点的结构模型和药物设计的辅助手段；
- 7) 信息科学提供了对药学性质评价数据的分析和处理方法。

## 第二节 药物化学发展历程

### 一、草药、方剂和巫术的时代（远古至 19 世纪前）

在远古时代，人们以植物、动物或其他天然资源作为食物，在这一过程中偶然发现一

些动植物成分具有治疗疾病的功能。世界上很多文明都留下了有关的传说和文字记载，如中国的《黄帝内经》和埃及的《埃伯斯纸草书》中记载了大量的药物知识和方剂。近代的研究发现，在大量的古代方剂中，只有少部分具有确切的疗效，多数仅具有心理安慰作用，因此早期的药物治疗过程常常伴随着一些宗教仪式和巫术的成分，借此增强药物的心理安慰作用。

## 二、药物化学的启蒙时代（1800~1930年）

19世纪化学作为一门独立的学科诞生了，科学家开始系统地从动植物中分离、纯化和鉴定具有生物活性的物质（如生物碱、精油、苷类化合物），大量的天然产物被发展为治疗疾病的有效药物，这一途径至今仍然是发现新药的重要手段。图 1-3 列出了几种从植物中分离得到的临床药物。

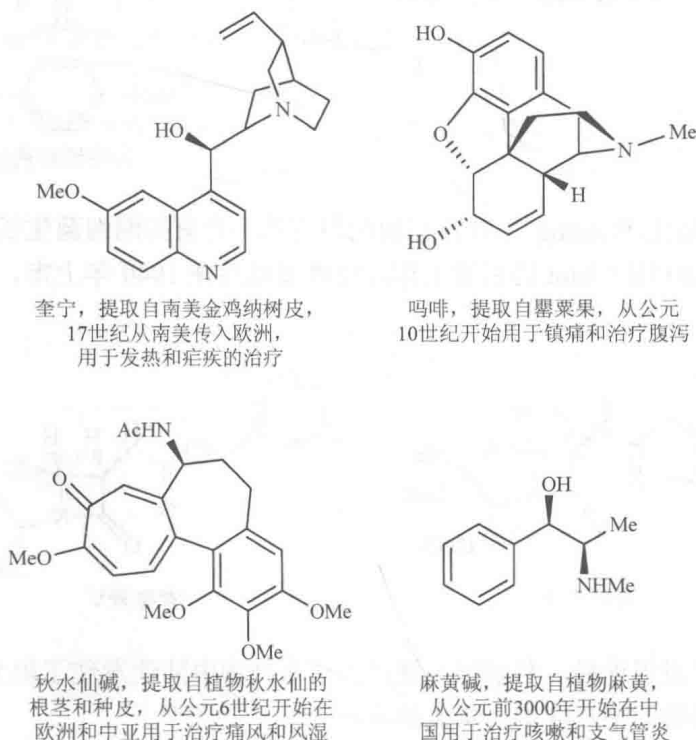
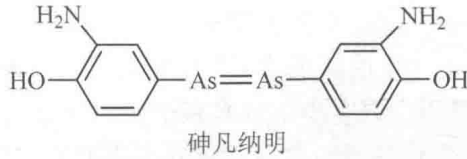


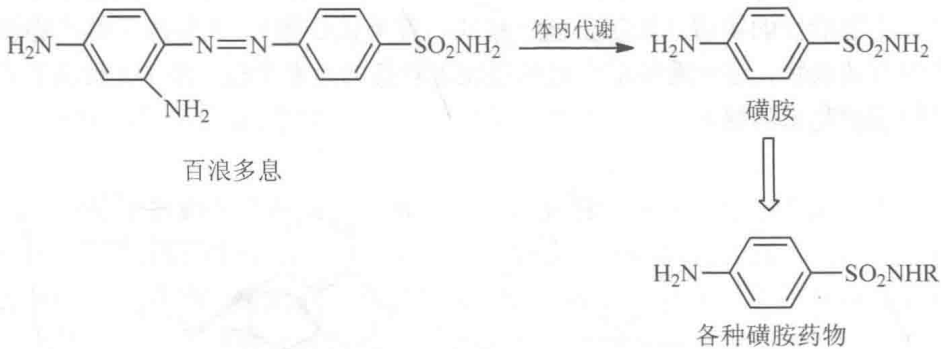
图 1-3 几种代表性的植物来源药物

## 三、药物化学的大发展时期（1930~1970年）

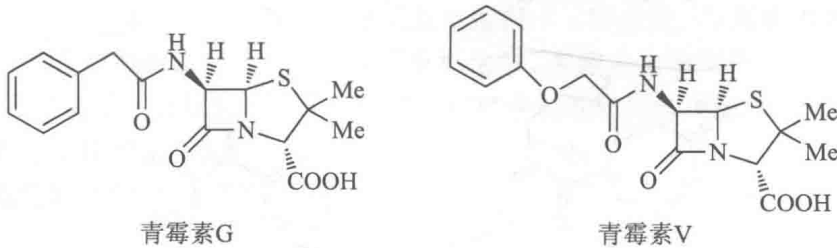
在人类历史上，传染性疾病特别是细菌引起的疾病是导致人类死亡的主要原因，细菌和病毒引起的传染病暴发常常导致大规模的人口损失。1860年法国科学家 Pasteur 提出了细菌致病学说，并发展了对细菌感染的免疫疗法。1907年德国科学家 Ehrlich 研制了砒凡纳明，用于治疗昏睡病和梅毒，并提出了化学药物治疗的概念。



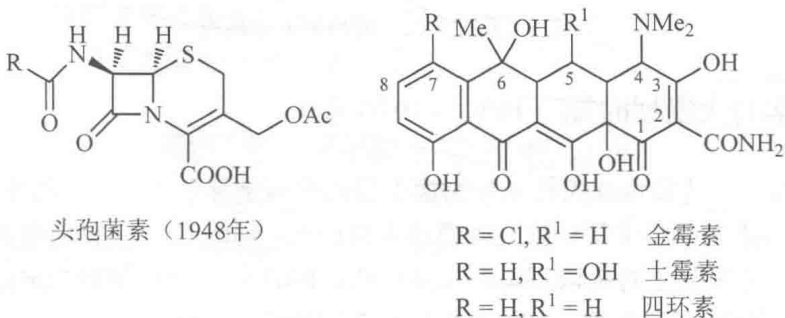
1932 年德国科学家 Domagk 发现红色染料百浪多息 (prontosil) 可以抑制金黄色葡萄球菌的生长, 百浪多息其后被用于治疗细菌引起的败血症和细菌感染引起的其他疾病。后续的研究发现百浪多息在体外没有抗菌活性, 在体内被还原酶转化为磺胺后才能够产生抗菌活性。在此基础上, 发展了大量更为有效的磺胺类药物。

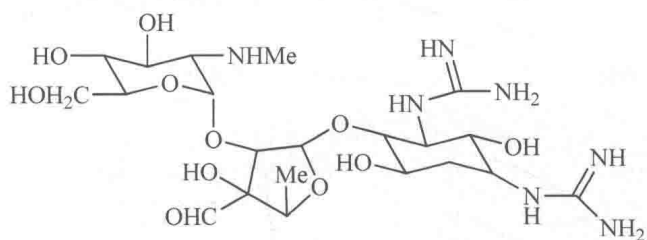


1929 年英国医生 Fleming 发现青霉菌的培养液中含有抑制细菌生长的物质, 经过药理学专家 Florey 和化学家 Chain 的后续工作, 青霉素最终在 1940 年上市, 从此人类进入了抗生素时代。

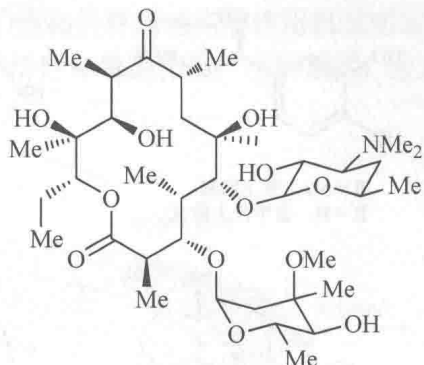


沿着青霉素的发现途径, 科学家从真菌的代谢产物中陆续发现了很多种类的抗生素, 自此, 对于细菌感染的治疗取得了重大的进展。



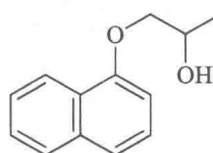


链霉素 (1944年)

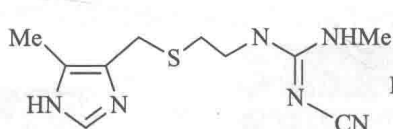


红霉素 (1952年)

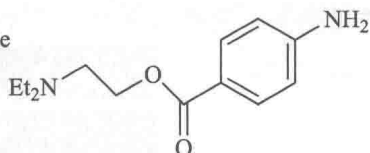
在这一时期，一大批重要的药物也相继被发现，如巴比妥类镇静催眠药（苯巴比妥、异戊巴比妥）、局部麻醉药（普鲁卡因）、全身麻醉药（乙醚、氯仿和含氟烃）、心血管药（钙通道拮抗剂、 $\beta$ -肾上腺素受体阻断剂）、抗精神病药（氯丙嗪和氟哌啶醇）、抗溃疡药（西咪替丁）、口服避孕药（炔诺酮、双醋炔诺醇）等。



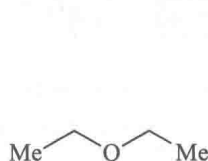
普萘洛尔



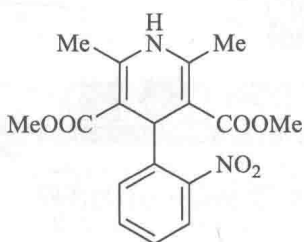
西咪替丁



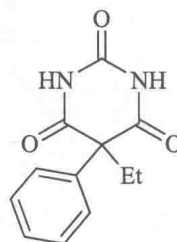
普鲁卡因



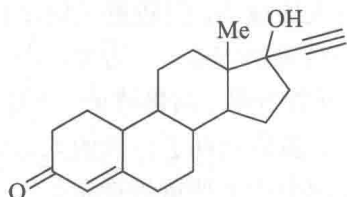
乙醚



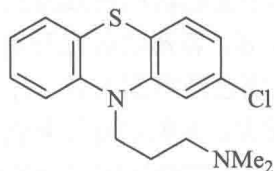
硝苯地平



苯巴比妥



炔诺酮



氯丙嗪

此外，科学家也逐步分离和鉴定了对人体生命活动非常重要的内源性生物活性物质，如维生素、激素、神经递质等，这些物质和它们的结构类似物作为药物在临床治疗中得到了广泛使用。图 1-4 列出了几种重要的神经递质、激素和维生素。

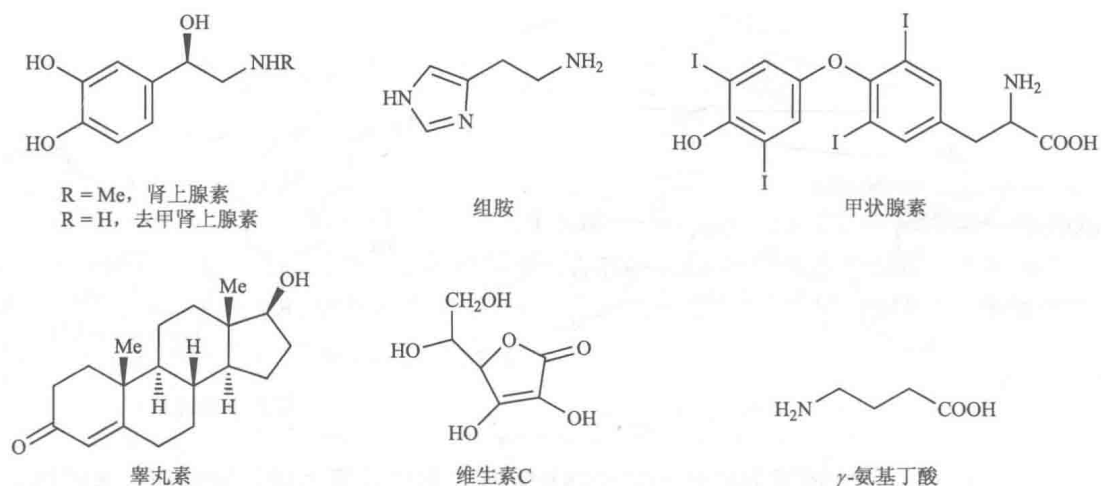


图 1-4 几种重要的神经递质、激素和维生素

在这一时期，人们通过大量的经验积累，逐步建立了以先导化合物为基础的新药研究方法，典型流程如图 1-5 所示。

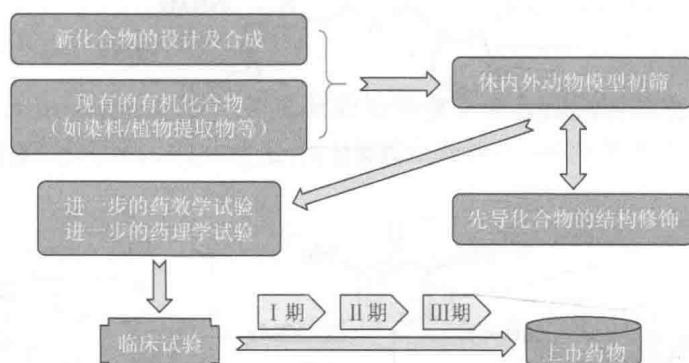


图 1-5 新药研究的典型流程

#### 四、药物发展的理性化时代（1970 年至现在）

在此之前，虽然经典的新药研究方法取得了巨大的成功，但随着药物品种的大量增加和药物监管力度的加强，新药的研究开始遭遇越来越多的困难。一方面，由于大量药物的发现，很多类型的疾病已经得到有效治疗，而对于恶性肿瘤、病毒感染、免疫系统疾病等，新药研制的难度非常大。按照以前的新药研制方法，虽然消耗了巨大的人力和物力，但成效并不理想。此外，由于部分早期研制的药物在使用中产生严重的毒副作用，包括一些灾难性的后果（如 20 世纪 60 年代的“反应停”事件），也促使各国的卫生管理部门对新药提高了要求和标准。

从 20 世纪 60 年代末期开始，分子生物学、物理有机化学、现代分析测试技术（核磁共振、X 射线衍射法、色谱分析法、放射免疫测定）等新技术应用于药物研究（图 1-6），为阐明药物的作用机制和体内作用过程提供了强有力的手段，新药的研制逐步建立在更加



科学合理的基础上。现代新药研究具有以下的特点：①药物的作用靶点和作用机制明确；②与生物学和医学紧密结合；③在分子水平上解释药物活性和毒副作用产生的原因；④大量应用计算机辅助技术。

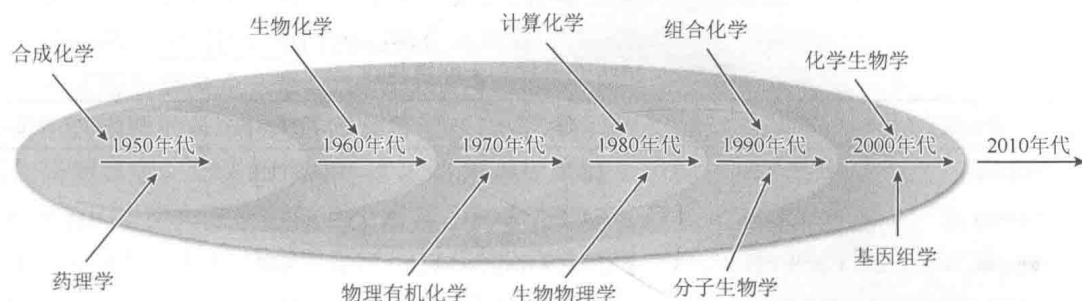


图 1-6 药物化学发展中各相关学科的融合

虽然人类对药物的研究已经取得了巨大的成就，很多严重危害人类健康的疾病也得到了有效的控制，但是人类仍然面临很多疾病的挑战，包括恶性肿瘤、病毒感染、自身免疫失调、老龄化疾病、耐药菌感染及新出现的疾病（如疯牛病等），因此，新药的研制依然任重道远。

### 第三节 国内外制药工业现状

#### 一、全球制药工业

当代全球制药工业以其巨大的社会效益和经济效益，以及持续的高速发展趋势，已然成为全球经济中的“朝阳产业”。全球制药工业的总产值在 2016 年已超过 1.1 万亿美元，其中欧洲、美国和日本约占 60% 的比例，国家和地区间呈现严重的不平衡。表 1-1 列出了 2016 年全球十大制药公司，表中数据清楚显示出欧美发达国家在制药工业上的领先地位。

表 1-1 2016 年全球十大制药公司

公司名称	国家	处方药销售收入/亿美元
辉瑞 (Pfizer)	美国	480
诺华 (Novartis)	瑞士	445
罗氏 (Roche)	瑞士	398
赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis)	法国	397
默克 (Merck)	美国	379
葛兰素史克 (Glaxo-Smith-Kline)	英国	335
强生 (Johnson & Johnson)	美国	332
吉利德 (Gilead)	美国	301
雅培 (Abbott)	美国	260
阿斯利康 (AstraZeneca)	英国	227

表 1-2 总结了 2016 年全球十大畅销药物,从发展趋势看,生物技术药物的市场销售额大幅上升。从药物的适应证看,类风湿性关节炎、丙肝和肿瘤是排名前三位的疾病。长期以来处于药物销售榜前列的降血脂、抗血栓和抗抑郁药的市场份额有明显的下滑。

表 1-2 2016 年全球十大畅销药物

药物商品名称	成分	发明公司	治疗领域	销售额/亿美元
Humira	阿达木单抗	艾伯维 (Abbvie)	类风湿性关节炎	157
Harvoni	索非布韦/雷迪帕韦	吉利德 (Gilead)	丙肝	116
Rituxan	利妥昔单抗	基因泰克 (Genentech)	肿瘤	73
Avastin	贝伐单抗	罗氏 (Roche)	肿瘤	70
Lantus	甘精胰岛素注射剂	赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis)	糖尿病	69
Herceptin	曲妥珠单抗	罗氏 (Roche)	乳腺癌	68
Revlimid	来那度胺	赛尔基因 (Celgene)	骨髓瘤	67
Prevnar	肺炎球菌结合疫苗	辉瑞 (Pfizer)	婴幼儿肺炎	61
Remicade	英夫利西单抗	强生 (Johnson & Johnson)	类风湿性关节炎	58
Seretide/Advair	沙美特罗/氟替卡松	葛兰素史克 (Glaxo-Smith-Kline)	哮喘	50

图 1-7 总结了自 1998 年以来经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的新药数量,虽然新的技术和手段在不断地出现,但新药研制的成功率却在不断下降,经费开支和毒副作用方面的风险越来越大。以前寄予很高期望的一些新技术,如组合化学、高通量筛选、基因组学、蛋白质组学、计算机辅助药物设计等未能显著地加快新药的研制速度。导致这一结果的可能原因包括:①相关部门对新药的监管标准越来越高,对毒副作用的控制更严格;②新药针对的疾病类型在治疗难度上越来越大。

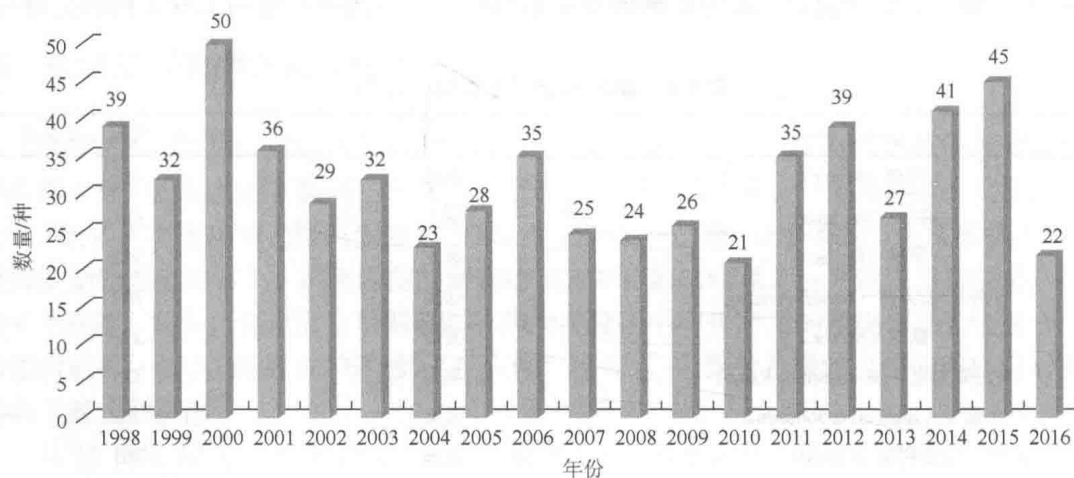


图 1-7 1998 年以来经美国食品药品监督管理局批准上市的新药数量

## 二、中国药物产业

据统计, 2016年, 中国医药产业总产值为 13 829 亿元人民币 (约 2033 亿美元)。与欧美的制药公司相比, 中国的制药企业普遍存在着规模小、科研投入低、缺乏新药研制能力、产品落后等缺点。最近 10 年来, 中国的药物工业发展十分迅速, 不仅在仿制药物的合成上有重要的贡献, 也逐步具备了新药研究的实力, 部分大型制药企业开始形成完整的新药研制体系, 可以预期在不久的将来, 中国药物工业将在世界上占据重要的地位。图 1-8 列出了中国主导研究的几个新药, 其中青蒿素是中国科学家最早分离、鉴定和开发的抗疟药, 镇痛药羟甲芬太尼是对母体药物芬太尼进行结构优化后得到的。埃克替尼是罗氏公司的抗肿瘤药埃罗替尼的结构修饰物。阿帕替尼是一种新的蛋白激酶抑制剂, 用于晚期胃癌的治疗。西达本胺是全球第一种上市的组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 用于复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤的治疗。

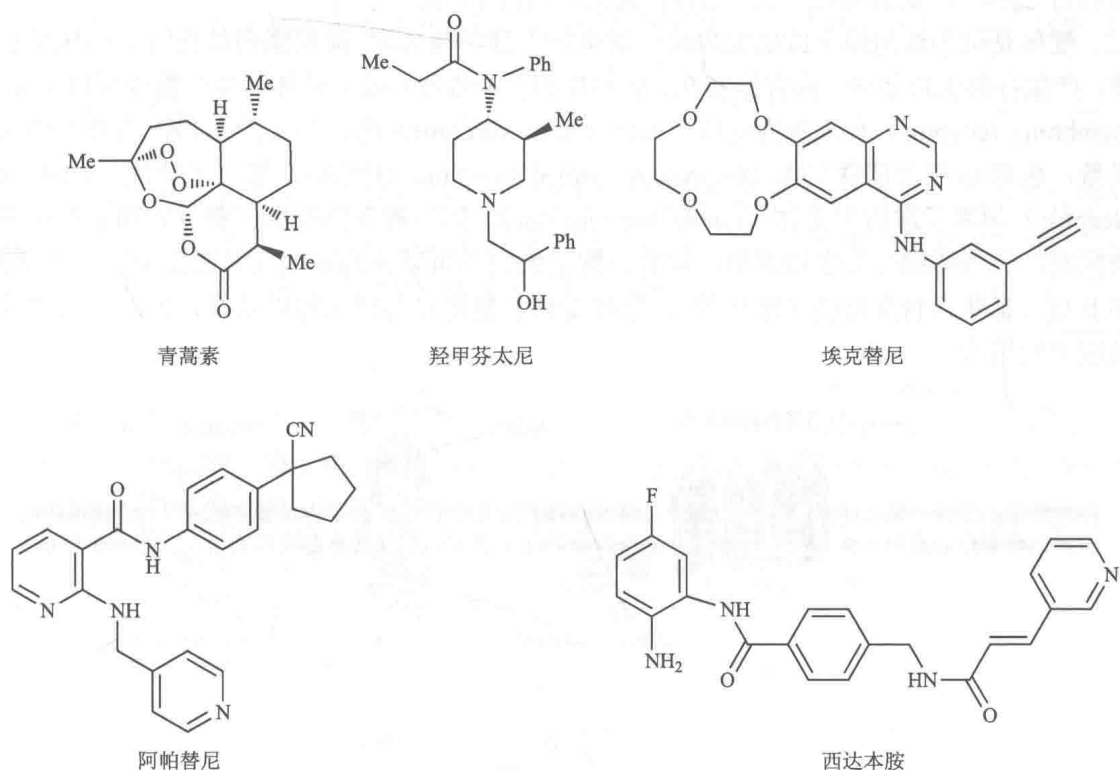


图 1-8 中国主导研制的新药