



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学成人学历教育(专科)教材

供药学专业用

药物化学

第2版

主 编 徐文方



人民卫生出版社

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校医学成人学历教育(专科)教材
供药学专业用

药 物 化 学

第2版

主 编 徐文方

编 者 (以姓氏笔画为序)

王小燕 (第二军医大学)

王厚全 (山东大学药学院)

杨伟丽 (哈尔滨医科大学)

张 辰 (浙江大学药学院)

张秋荣 (郑州大学药学院)

陈有亮 (西安交通大学医学院)

徐文方 (山东大学药学院)

徐丹丹 (山西医科大学)

甄宇红 (大连医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学/徐文方主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 8

ISBN 978-7-117-09050-6

I. 药… II. 徐… III. 药物化学—成人教育: 高等教育—教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 113404 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

药物化学 第 2 版

主 编: 徐文方

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23.75

字 数: 540 千字

版 次: 2000 年 7 月第 1 版 2007 年 8 月第 2 版第 8 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09050-6/R·9051

定 价: 35.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

全国高等学校医学成人学历教育(专科)教材 第2轮修订说明

2002年以来,我国医学成人学历教育的政策和实践发生了重要变化。为了适应我国医学成人学历教育的现状和趋势,卫生部教材办公室、全国高等医药教材建设研究会决定启动全国高等学校医学成人学历教育教材的第2轮修订。2005年7月,卫生部教材办公室在北京召开论证会议,就我国医学成人学历教育的现状、趋势、特点、目标及修订的专业、课程设置、修订原则及要求等重要问题进行充分讨论并达成了共识。2006年8月底,卫生部教材办公室在沈阳召开全国高等学校医学成人学历教育卫生部规划教材修订工作主编人会议,正式启动教材修订工作。会议明确了教材修订的2个目标和4个要求,即新版教材应努力体现医学成人教育的特点(非零起点性、学历需求性、职业需求性、模式多样性);应努力实现医学成人学历教育的目标(复习、巩固、提高、突破);要求教材编写引入“知识模块”的概念并进行模块化编写;要求创新教材编写方法,强化教材功能;要求教材编写注意与普通高等教育教材的区别与联系;注意增强教材的教学适应性和认同性。另外,本次教材修订,还特别注意理论和实践的联系,强调基础联系临床、临床回归基础。在具体写作形式上,本次修订提倡插入“理论与实践”、“问题与思考”、“相关链接”等文本框,从形式上保证了教材修订目标和要求的实现,也是对教材创新的探索。

本次共修订医学成人学历教育专科教材42种,其中临床医学专业14种、护理学专业12种、药学专业16种。42种教材已被卫生部教材办公室、全国高等医药教材建设研究会评选为卫生部“十一五”规划教材。

全国高等学校医学成人(继续)教育教材 评审委员会

顾 问 孟 群

主任委员 唐建武

副主任委员 沈 彬

委员(按姓氏笔画排序)

马爱群	马跃美	申玉杰	刘吉祥	余国强	张爱珍	张殿发
杜友爱	杨克虎	花建华	陈金华	周胜利	姜小鹰	禹学海
赵玉虹	赵浩亮	赵富玺	党丽娟	聂 鹰	郭 明	

秘 书 惠天灵

全国高等学校医学成人学历教育 (专科)教材目录

临床医学专业(14种)

- | | | |
|------------------|---------------|-----------------------|
| 1. 人体解剖学(第2版) | 主编 李金钟 | 副主编 章培军 |
| 2. 生理学(第2版) | 主编 杜友爱 | 副主编 李红芳
苏莉芬 |
| 3. 病理学(第2版) | 主编 吴伟康
赵卫星 | |
| 4. 生物化学(第2版) | 主编 万福生 | 副主编 徐跃飞 |
| 5. 病原生物与免疫学(第2版) | 主编 夏克栋 | 副主编 李水仙
岳启安 |
| 6. 药理学(第2版) | 主编 李淑媛 | 副主编 石刚刚 |
| 7. 组织学与胚胎学 | 主编 孙 莉 | 副主编 张际绯
黄晓芹
郝立宏 |
| 8. 诊断学(第2版) | 主编 娄探奇 | 副主编 廖 伟
张 育 |
| 9. 医学影像学 | 主编 王振常 | 副主编 孙万里
杨海山 |
| 10. 内科学(第2版) | 主编 邹 萍
魏 武 | 副主编 杨亦彬
曲 鹏 |
| 11. 外科学(第2版) | 主编 孙靖中 | 副主编 段德生
高佃军 |
| 12. 妇产科学(第2版) | 主编 李荷莲 | 副主编 柳耀环 |
| 13. 儿科学(第2版) | 主编 徐立新 | 副主编 郑胡镛
穆亚萍
曲云霞 |
| 14. 传染病学 | 主编 李 群 | 副主编 冯继红 |

药学专业(16种)

- | | | |
|--------------|--------|----------------|
| 1. 高等数学(第2版) | 主编 陈铁生 | |
| 2. 物理学 | 主编 鲍修增 | 副主编 潘志达 |
| 3. 有机化学(第2版) | 主编 赵正保 | 副主编 董陆陆
刘 斌 |
| 4. 物理化学(第2版) | 主编 邵 伟 | |
| 5. 分析化学(第2版) | 主编 李发美 | 副主编 沈懋法 |

6. 生物化学	主编 吴耀生	副主编 俞小瑞 王继红
7. 人体解剖生理学	主编 王维洛	副主编 陈孝忠
8. 微生物学与免疫学	主编 李朝品 曹志然	
9. 药物化学(第2版)	主编 徐文方	
10. 药物分析(第2版)	主编 晁若冰	副主编 傅强
11. 药剂学(第2版)	主编 曹德英	副主编 刘伟
12. 天然药物化学(第2版)	主编 吴立军	副主编 封士兰 阮金兰
13. 药事管理学	主编 邵瑞琪	
14. 药用植物学	主编 孙启时	
15. 生药学	主编 周晔	
16. 药理学	主编 乔国芬	副主编 林军 宋晓亮

护理学专业(12种)

1. 内科护理学(第2版)	主编 成守珍	副主编 刘义兰 高丽红 李伟
2. 外科护理学(第2版)	主编 鲁连桂	副主编 李津 李惠萍
3. 妇产科护理学(第2版)	主编 张新宇	副主编 简雅娟 陈梦香
4. 儿科护理学(第2版)	主编 雷家英	副主编 张立莉 张玉兰
5. 护理心理学(第2版)	主编 曹枫林	副主编 张纪梅
6. 护理管理学(第2版)	主编 苏兰若	副主编 王惠珍
7. 护理学导论	主编 杨新月	副主编 章新琼
8. [△] 护理伦理学	主编 姜小鹰	副主编 史瑞芬
9. 健康评估	主编 刘纯艳	
10. 临床营养学	主编 蔡东联	副主编 史琳娜 刘烈刚
11. 急危重症护理学	主编 刘化侠	副主编 李武平
12. 社区护理学	主编 陈先华	副主编 涂英

△为成人学历教育专科、专科起点升本科共用教材。

前 言

本书是由卫生部教材办公室组织编写的供药学专业用“全国高等学校成人学历教育(专科)教材”之一。药物化学研究的对象和任务是多方面的,但对成人教育药学专业学生学习的内容应有更强的针对性,才能在有限的学时、学制和特定的学习环境和条件下深入领会和掌握。药物化学的主要任务有三点:①为有效利用现有化学药物提供理论基础;②为生产化学药物提供科学合理的方法和工艺;③不断探索开发新药的途径和方法。根据全国药学专业培养目标和教学要求,本书着重第一方面内容的讨论,即为有效利用现有化学药物提供理论基础。本教材共分十九章,前十六章为临床常用的各大类药物,主要让学生掌握临床常用化学药物的结构类型、化学结构与命名、理化性质及构效关系。了解各大类药物的发展过程和最新进展以及各种药物的一般药理和临床评价。应药物分析学科的要求,需让学生了解药物杂质的来源,因此,对药物合成内容作适当介绍。对于新药研究与开发方面的内容,在最后一章作了介绍,使读者了解近代新药研究与开发的某些新思路和新方法,但对这部分内容不作课堂教学要求。

此次再版征求了大家对第一版教材的修订意见,在内容和编排方式上作了某些改动。考虑到磺胺类药物作为抗菌剂在临床用药日益减少,故将其并入合成抗菌药中介绍,而抗菌增效剂中的 β -内酰胺酶抑制剂合并到 β -内酰胺类抗生素中介绍。与第一版比较,增加了“降血糖药”和“抗病毒药”;将第一版中的最后两章“药物的化学结构与药效的关系”和“新药开发的途径与方法”合并为一章“新药的设计与开发”。另外对典型药物做了某些取舍,增加了一些近年来新上市的临床常用的新药,摒弃了一些在临床上已被淘汰或很少应用的药物。

根据成人学历教育的特点,为便于自学和掌握重点,本教材在每章的最后都列出了本章小结、学习要求和部分思考题,以加深对本章内容的理解。

考虑到国内现行的执业药师制度的实施和拓宽毕业生的就业渠道,在编写内容上尽量兼顾到执业药师考试大纲的要求。

全国高等医学教育教材评审委员会,药学专业评审专家对本教材编写大纲进行了审查,并提出了宝贵的修改意见,在此一并表示谢意。

限于水平及时间的仓促,缺点及疏漏之处难免,敬请读者在使用过程中提出宝贵意见,以便进一步修订。

徐文方

2006年8月于济南

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系	1
一、药物化学的基本定义	1
二、药物化学的主要研究任务	2
三、药物化学与其他学科的关系	3
第二节 药物化学的历史与现状	4
一、药物化学的历史回顾	4
二、我国药物化学的发展现状	6
第三节 学习药物化学的基本要求	7
一、掌握药物制剂的化学原理	8
二、为药物分析奠定化学理论基础	8
三、熟悉药物贮存保管的化学原理	8
第二章 麻醉药	10
第一节 全身麻醉药	10
一、吸入麻醉药	10
二、静脉麻醉药	12
第二节 局部麻醉药	14
一、普鲁卡因的发现	14
二、局部麻醉药的结构类型	15
三、局部麻醉药的构效关系	18
四、典型药物	19
本章小结	22
学习要求	23
思考题	23
第三章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药	24
第一节 酰脲类药物	24
一、巴比妥类	24
二、乙内酰脲类及其同型物	27
三、典型药物	28
第二节 苯并二氮草类药物	29

一、苯并二氮䓬类药物的结构与命名	29
二、苯并二氮䓬类药物的构效关系	30
三、典型药物	32
第三节 吩噻嗪类及其类似物	33
一、吩噻嗪类药物的基本结构及结构改造	34
二、构效关系	35
三、典型药物	36
第四节 丁酰苯类及其类似物	39
一、丁酰苯类	39
二、苯酰胺类及其衍生物	40
第五节 脂肪酸类及其类似物	41
本章小结	43
学习要求	43
思考题	44
.....	
第四章 解热镇痛药及非甾类抗炎药	45
第一节 解热镇痛药	46
一、发展及分类	46
二、典型药物	49
第二节 非甾类抗炎药	52
一、发展及分类	52
二、典型药物	56
本章小结	60
学习要求	61
思考题	61
第五章 镇痛药及镇咳祛痰药	62
第一节 镇痛药	62
一、发展及分类	62
二、典型药物	67
三、吗啡类镇痛药的构效关系	72
第二节 镇咳祛痰药	73
一、镇咳药	73
二、祛痰药	75
本章小结	77
学习要求	78
思考题	78
第六章 中枢兴奋药及利尿药	79

第一节 中枢兴奋药	79
一、发展及分类	79
二、典型药物	84
第二节 利尿药	87
一、发展及分类	87
二、典型药物	91
本章小结	92
学习要求	93
思考题	93
第七章 拟胆碱药和抗胆碱药	94
第一节 拟胆碱药	94
一、M胆碱受体激动剂	95
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	96
第二节 抗胆碱药	97
一、颠茄生物碱类M胆碱受体拮抗剂	97
二、合成M胆碱受体拮抗剂	99
三、N胆碱受体拮抗剂——肌肉松弛药	102
本章小结	106
学习要求	107
思考题	107
第八章 肾上腺素能药物	108
第一节 儿茶酚胺类的生物合成和代谢	109
第二节 肾上腺素能激动剂	110
一、发展概述	110
二、肾上腺素能激动剂的构效关系	114
三、肾上腺素能激动剂的一般合成通法	116
第三节 肾上腺素能拮抗剂	117
一、 α 受体阻断剂	117
二、 α_1 受体阻断剂	118
三、 β 受体阻断剂	118
本章小结	124
学习要求	125
思考题	125
第九章 抗过敏药及抗溃疡药	126
第一节 H_1 受体拮抗剂	126
一、化学结构类型	126

二、H ₁ 受体拮抗剂的构效关系	130
三、典型药物	131
第二节 抗溃疡药	132
一、H ₂ 受体拮抗剂的结构类型	133
二、质子泵抑制剂	137
本章小结	138
学习要求	139
思考题	139
第十章 心血管系统药物	140
第一节 强心药	140
一、强心苷	140
二、β-受体激动剂	142
三、磷酸二酯酶抑制剂	143
四、钙敏化药	144
第二节 抗心绞痛药	145
一、NO供体药物	145
二、钙拮抗剂	147
第三节 抗心律失常药	153
一、钠通道阻滞剂	153
二、钾通道阻滞剂	156
第四节 抗高血压药	157
一、作用于肾上腺素能系统的药物	158
二、影响肾素—血管紧张素—醛固酮系统的药物	160
三、作用于离子通道的药物	163
四、其他降压药物	164
第五节 调血脂药	165
一、他汀类	165
二、苯氧乙酸类	168
三、烟酸类	170
第六节 抗血栓药	170
一、抗血小板药	170
二、抗凝血药	172
本章小结	174
学习要求	175
思考题	175
第十一章 寄生虫病防治药	177
第一节 驱肠虫药	177

一、结构类型	177
二、典型药物	179
第二节 抗疟药	180
一、结构类型	181
二、典型药物	183
第三节 抗其他寄生虫病药物	186
一、抗血吸虫病药	186
二、抗丝虫病药	187
三、抗滴虫病药	188
本章小结	189
学习要求	190
思考题	190
第十二章 合成抗菌药	191
第一节 喹诺酮类抗菌药	191
一、发展和结构类型	191
二、作用机制	193
三、构效关系	194
四、典型药物	194
第二节 磺胺类抗菌药及抗菌增效剂	196
一、发展	196
二、作用机制	198
三、构效关系	199
四、典型药物	199
五、抗菌增效剂	200
第三节 异喹啉类及硝基呋喃类抗菌药	201
一、异喹啉类抗菌药	201
二、硝基呋喃类抗菌药	202
第四节 抗结核病药	203
一、抗生素类抗结核病药	203
二、合成抗结核病药	204
第五节 抗真菌药	205
一、抗生素类抗真菌药物	206
二、合成抗真菌药物	207
本章小结	210
学习要求	211
思考题	211
第十三章 抗生素	212

第一节 β -内酰胺类抗生素	213
一、 β -内酰胺类抗生素的基本结构与分类	213
二、青霉素及半合成青霉素	213
三、头孢菌素类	218
四、非经典的 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂	225
五、 β -内酰胺类抗生素的稳定性及过敏反应	226
六、典型药物	228
第二节 大环内酯类抗生素	230
一、红霉素及其衍生物	230
二、麦迪霉素类	232
三、螺旋霉素类	233
第三节 氨基糖苷类抗生素	233
一、链霉素	234
二、卡那霉素及其衍生物	235
三、庆大霉素及其类似物	236
第四节 氯霉素及其衍生物	236
第五节 四环素类抗生素	238
一、四环素类抗生素的基本结构	238
二、半合成四环素	238
三、四环素类抗生素的稳定性	239
第六节 其他抗生素	240
本章小结	241
学习要求	243
思考题	243
第十四章 抗病毒药	244
第一节 三环类	244
第二节 核苷及其衍生物类	245
一、核苷类药物	245
二、无环及杂环核苷类	247
三、典型药物	250
第三节 非核苷类	251
一、非核苷类逆转录酶抑制剂	251
二、HIV-1蛋白酶抑制剂	252
三、HIV-1整合酶抑制剂	253
四、神经氨酸酶抑制剂	253
本章小结	254
学习要求	255
思考题	255

第十五章 抗肿瘤药	256
第一节 生物烷化剂	256
一、烷化剂的结构类型	256
二、典型药物	259
第二节 抗代谢药	261
一、抗代谢药的结构类型	261
二、典型药物	263
第三节 抗肿瘤天然药物	264
一、抗肿瘤抗生素	264
二、抗肿瘤生物碱	266
第四节 铂络合物	268
第五节 生物效应调节剂	269
本章小结	270
学习要求	271
思考题	271
第十六章 甾类药物	272
第一节 甾类的化学	272
一、甾类的结构和立体化学	272
二、结构分类和命名	273
第二节 性激素	274
一、雌激素	274
二、雄激素和蛋白质同化激素	278
三、孕激素	281
第三节 肾上腺皮质激素	285
一、概述	285
二、糖皮质激素的发展	285
三、构效关系	287
四、肾上腺皮质激素拮抗剂	290
本章小结	290
学习要求	291
思考题	291
第十七章 维生素	293
第一节 脂溶性维生素	293
一、维生素 A	293
二、维生素 D	295
三、维生素 E	298

四、维生素 K	299
第二节 水溶性维生素	300
一、B 族维生素	300
二、维生素 C	306
三、维生素 U	308
四、维生素 P	308
本章小结	308
学习要求	310
思考题	310
第十八章 降血糖药	311
第一节 抗 1 型糖尿病药	311
一、胰岛素的结构和理化性质	311
二、胰岛素的制备和临床应用	312
第二节 抗 2 型糖尿病药	313
一、磺酰脲类	314
二、双胍类	319
三、糖类类似物	320
四、胰岛素增敏剂	321
本章小结	323
学习要求	324
思考题	324
第十九章 新药设计与开发	325
第一节 药物作用的分子药理学基础	325
一、药物作用的生物靶点	325
二、药物作用的体内过程	327
第二节 新药开发的基本途径与方法	336
一、新药先导化合物的发掘	336
二、先导化合物的结构优化	341
三、计算机辅助药物设计	345
本章小结	361
学习要求	362
思考题	362
参考文献	363

第一章

绪论

第一节 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系

一、药物化学的基本定义

(一) 药物

药物及药物的使用和制造,是人类文明史上最辉煌的一页。数千年来,它的一个中心目标就是改善人们的健康,延长人类的寿命。药物是指对失调的机体某种生理功能或生物化学反应过程呈现有益调节作用的化学物质,包括对疾病的预防、诊断和治疗。

药物的分类方法较多,主要有以下几种:①根据来源可分为天然药物和人工化学合成药物;②根据化学成分可分为无机化学药物和有机化学药物;③根据国家药品管理分类可分为化学药、生物药和中药;④根据药物的用途可分为预防药物、治疗药物和诊断药物等;⑤根据药物的使用对象可分为人药、兽药和农药等。

(二) 药物化学

众所周知,化学是人类用以认识和改造物质世界的主要方法和手段之一,它是一门历史悠久又富有活力的科学,也是研究生命科学的基础主干学科。药物化学(medicinal chemistry)则是应用化学的知识和技能来研究化学药物的一门学科,是药学领域中由基础向专业跨越的重要桥梁。她是应用化学的手段、辩证唯物主义的观点和现代科学技术来研究化学药物的化学结构、理化性质、合成工艺、构效关系、体内代谢以及寻找新药的途径与方法的综合性应用基础学科。

药物化学的英文名称一般有 pharmaceutical chemistry 和 medicinal chemistry 两种,前者是关于已知药理作用并在临床应用药物的化学合成、提取分离、结构鉴定、质量控制以及化学结构改造的研究。它要解决的主要问题是怎样得到一个安全有效的药物,侧重于现有药物的制备,因此可理解为“制药化学”。后者是着重研究药物的化学结构和性质同机体相互作用的关系,即结构-活性关系或简称构效关系,并通过研究化合物与生物体相互作用的物理化学过程,从分子水平上解析药物作用机理和作用方式。回答的问题是怎么样用好现有药物和如何发现一个临床有效的药物,侧重于药物的应用和发现,可理解为“临床药物化学”。

二、药物化学的主要研究任务

(一) 为有效利用现有化学药物提供理论基础

研究药物的理化性质与化学结构的定性及定量关系以及药物稳定性方面的探讨,不仅可以确保药物的质量,还为制剂剂型的选择,分析检验和药物流通过程中药物的贮存条件奠定化学基础。研究药物的结构与生物活性之间的关系,为临床药理学研究中配伍禁忌和合理用药以及新药研究和开发过程中药物的结构改造奠定化学基础。药物在机体的代谢过程及代谢产物的推测和确定以及药物作用机理的了解,即为药物新剂型的处方设计奠定基础,也为药物的化学结构修饰提供重要依据。药物代谢动力学、前体药物与软药的理论研究和实践,以受体作用模式为基础的合理药物设计,促使这一任务不断深化,也为近代分子药理学研究奠定了相应的化学基础。

(二) 为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺

研究药物合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是主要内容。提高产品的质量和产量,降低成本,获得最高的经济效益,是中心环节。把研究成果转化为生产实践,构成生产工艺学。近二十多年的发展已将这方面单独演化出一门新的学科分支——化学制药工艺学。目前,使用有机合成反应相关数据库,在有机合成设计的基础上,发展药物合成工艺设计,快速找到经济合理合成工艺路线已经成为现实。

(三) 不断探索开发新药的途径和方法

只有很好地完成这一任务,才有第二项任务——制造化学药物的实现,第一项任务也才能付诸实施。为此,创制新药已构成近代药物化学的首要任务。创制新药的首要步骤是先导化合物的发掘。所谓先导化合物是指最初发现的具有特定生理活性和全新结构的化合物,可作为进行结构修饰的模板,通过构效关系、定量构效关系和三维定量构效关系研究,以获得预期药理作用的理想药物。先导化合物的发掘有多种途径,随机筛选与意外发现已不再是发现先导化合物的主要途径和方法。有的放矢地对天然产物中的活性成分进行分离,仍为获得先导化合物的一种主要途径。近年来,由生命基础过程的研究、受体契合方法和对已知药物的总结性研究发掘先导化合物最为引人注目。创制新药的研究已经构成药物化学的一个重要学科分支——药物设计学。近年来,随着药品专利法的实施,我国新药研究开发战略也已经开始由仿制向创制转轨,药物设计学这一新兴学科也日益受到人们的重视。随着计算机技术与生命科学的相互渗透,开拓了新药研究开发的新领域——计算机辅助药物设计。

药物化学的任务和研讨内容有上述三个方面,但针对不同专业的学生,教学内容有所侧重。药学专业的教学内容主要在第一方面,突出临床药物化学,使学生能够利用现有药物的基本理论、基本知识和基本技能为药物检验和临床药学服务。制药工程专业的教学内容则着重第二方面,使学生能够掌握药物合成设计和合成工艺原理,为化学制药工业服务。为了强化这方面的理论和技能,在制药工程专业的课程设置中已经单独设立了化学制药工艺学作为专业课程,因此这部分内容在本教材中将不再作重复介绍。

对制药工程专业本科生学习药物化学的基本要求是:①掌握各类化学药物的结构类型和构效关系,临床常用药物的化学结构、命名及理化性质;②熟悉临床常用药物的