



药 学 类 高 职 高 专 系 列 教 材

YAOWU HUAXUE

药物化学

● 主编 马 英



河南科学技术出版社

药学类高职高专系列教材

药 物 化 学

主 编 马 英



河南科学技术出版社

· 郑州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学/马英主编. —郑州: 河南科学技术出版社, 2007. 7

(药学类高职高专系列教材)

ISBN 978 - 7 - 5349 - 3689 - 0

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 (2007) 第 105573 号

出版发行: 河南科学技术出版社

地址: 郑州市经五路 66 号 邮编: 450002

电话: (0371) 65737028 65788613

网址: www.hnstp.cn

策划编辑: 范广红

责任编辑: 杨艳霞

责任校对: 柯 姣

封面设计: 张 伟

版式设计: 栾亚平

印 刷: 黄委会设计院印刷厂

经 销: 全国新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm 印张: 22.5 字数: 660 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 次印刷

定 价: 34.00 元

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与出版社联系。

编写说明

近年来我国经济快速发展,急需大量的高技能专业人才。为了鼓励高技能专业人才的培养,国务院出台了《国务院关于大力发展职业教育的决定》。在政府与市场的共同推动下,高职高专层次药学专业的发展也十分迅速。现在全国已有药学类专业高职高专层次办学单位79个,比三年前有了大幅度的提高。职业药师的执业资格准入制度,药品生产技术水平提高,医药销售企业的规范管理与策划营销,都对药学专业高职高专学生的培养提出了更高的要求。而目前市场上已有的药学类高职高专教材存在理论性过强、缺乏系统实训教材等缺憾,所以,出版一套知识新、突出职业教育特色、体现教学改革成果的教材,对推动药学专业教学改革、培养优秀实用型人才具有重要意义。

据此,河南科学技术出版社通过深入调研,认真组织全国多所开办药学专业时间较长且教改经验丰富的高职高专院校的专家,邀请药品研发和生产部门的技术人员、从事药品销售的专业人员,共同编写本套药学类高职高专系列教材。本套教材本着理论“必需、够用”为度、注重药学专业知识的有效整合、突出实践能力培训的原则进行编写,力争使其成为我国医药高职高专院校教材建设的一大亮点,并争取达到以下目标:

第一,围绕育人目标,领悟文件精神,夯实理论基础。

本套教材的编者深入学习教育部、卫生部有关药学人才的培育要求以及院校的教学文件,以国家文件精神为指导编写本套教材,保证概念正确、知识清楚、内容必需,力求语言简明、突出实用,既有利于教师更新观念、改进教法、有效主导、提高成效,又可引导学生汲取新知、增强技能、优化素质、健康成长,从而成为一套深受广大师生欢迎的实用教材。

第二,育人定位准确,课程设置合理,强化技能培训。

本套教材的编者遵循高职高专药学教育教学规律,始终围绕高技能应用型药学人才的培育目标,坚持理论“必需、够用”的同时,有效整合药学专业知识,对课程体系进行了有效融合。另外,为了加强与理论知识相配套的实践能力培训,编写了6种实验实训课教材,增加了有关药学设计性(由学生设计目标、内容和要求的实验实训)和综合性(学生运用本学科及相关学科综合知识进行实验实训)的实践教学内容,并按教学计划精心设计,营造高仿真药学职业环境,有的放矢地引导学生“零距离”接受药学职业岗位有关生产流程的实训,尽早具有“零适应期”就业本领,增强学生就业竞争力,从而使本套教材更具创新性和实用性。

在本套教材的编写过程中,各位编者多次开会研讨,共商编写事宜,反复协商,达成共识,进而明确了本套教材的体系规划、设计思路、编写理念、应有特色和预定目标,力争使本套教材做到起点高、立意新、注重实践、突出质量。但由于时间仓促,经验有限,并做了许多新的尝试,不足之处在所难免,恳请各位专家、同仁批评指正。

李晓阳

2007年6月

前 言

本教材是药学类高职高专系列教材之一，以针对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为编学指导思想。在编写过程中，编者按照“需用为准、够用为度、实用为先”的原则进行整体设计和编写。

鉴于近年来药物化学的发展，针对其他同类教材，本教材在编写内容上作了一些增删：药物代谢不仅是发展新药的重要途径，在药物应用方面的作用也日益重要。为此，增写了《药物代谢》一章。从药物化学的发展趋势考虑，生物碱及苷类的内容整合到了相关章节。从镇痛药物在实际应用中的重要性考虑，增写了《镇痛药和镇咳祛痰药》一章。为增加学生药物化学实验的规范性，实验部分编写了药物化学实验的安全知识、实验记录及实验报告、合成药物质量控制的基本方法等内容。

本教材分为理论和实验两大部分。理论部分共十六章，实验部分有六个实验。除第一、第二、第十六章为通论外，其余各章均为各论。每章章首有内容提要，章末有思考题。各论基本上按药理作用或药效划分，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介绍。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。

浙江医药高等专科学校马英担任本教材主编，参加编写的还有广西卫生管理干部学院陈海燕，湖南中医药高等专科学校李达，金华职业技术学院医学院杜红进，浙江医药高等专科学校周惠燕、徐蓓华、余卫国等。

在本教材的编写过程中，得到各参编院校以及有关专家的大力支持，在此一并表示感谢。

本教材虽经主编及编者的尽心编写，但内容仍会有疏漏不妥之处，敬请专家、学者以及广大师生不吝指正。

编者

2007 年 4 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	3
四、药物名称	3
 第一章 药物的化学结构与药效的关系	5
第一节 药物的基本结构和结构改变	5
一、生物电子等排原理	6
二、前药原理	7
第二节 药物理化性质和药效的关系	9
一、药物的溶解度和分配系数对药效的影响	9
二、药物的解离度对药效的影响	10
第三节 药物的电子云密度分布和药效的关系	11
第四节 药物立体结构和药效的关系	12
一、光学异构	12
二、几何异构	14
三、构象异构	15
第五节 键合特性和药效的关系	16
一、氢键	17
二、电荷转移复合物	17
三、金属离子配合物	17
 第二章 药物代谢	19
第一节 官能团化反应	20
一、氧化反应	20
二、还原反应	24
三、水解反应	25
第二节 结合反应	26
一、葡萄糖醛酸结合	26
二、硫酸结合	26
三、乙酰化结合	27
四、甲基化结合	27
五、氨基酸结合	28
六、谷胱甘肽结合	28
 第三章 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、局麻药构效关系	39	二、拟肾上腺素药物的一般代谢 过程	111
第四章 镇静催眠药、抗癫痫药和 抗精神失常药	46	三、拟肾上腺素药物的构效关系	112
第一节 镇静催眠药	46	四、具有儿茶酚结构的拟肾上 腺素药物的理化通性	113
一、苯二氮䓬类	47	第八章 拟胆碱药和抗胆碱药	120
二、巴比妥类	51	第一节 拟胆碱药	120
三、其他类镇静催眠药	56	一、胆碱受体激动剂	121
第二节 抗癫痫药	57	二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	122
一、抗癫痫药物的发展	57	第二节 抗胆碱药	125
第三节 抗精神失常药	61	一、M 胆碱受体阻断剂	125
一、抗精神病药	61	二、N 胆碱受体阻断剂	131
二、抗焦虑药	68	第九章 抗过敏药和抗溃疡药	134
三、抗抑郁药	69	第一节 抗过敏药	134
四、抗躁狂药	71	一、氨基醚类	135
第五章 解热镇痛药和非甾体抗炎 药	73	二、乙二胺类	136
第一节 解热镇痛药	74	三、丙胺类	136
一、水杨酸类	74	四、哌嗪类	137
二、乙酰苯胺类	77	五、三环类	137
三、吡唑酮类	78	六、哌啶类	138
第二节 非甾体抗炎药	80	七、经典组胺 H_1 受体拮抗剂的 构效关系	139
一、吲哚乙酸类	80	八、过敏介质与抗过敏药	140
二、3, 5 - 吡唑烷二酮类	82	第二节 抗消化道溃疡药	145
三、邻氨基苯甲酸类	84	一、组胺 H_2 受体拮抗剂	145
四、芳基烷酸类	85	二、质子泵抑制剂	149
五、1, 2 - 苯并噻嗪类	89	第十章 心血管系统药物	152
第六章 镇痛药和镇咳祛痰药	92	第一节 调血脂药	152
第一节 镇痛药	92	一、苯氧乙酸类	153
一、吗啡及其衍生物	92	二、烟酸类	156
二、合成镇痛药	96	三、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 抑制剂	157
三、内源性镇痛物质	102	四、其他类	159
四、镇痛药构效关系	102	第二节 抗心绞痛药	160
第二节 镇咳祛痰药	104	一、硝酸酯及亚硝酸酯类	160
一、镇咳药	104	二、钙拮抗剂	162
二、祛痰药	107	三、 β - 受体阻断剂	168
第七章 拟肾上腺素药	109		
一、拟肾上腺素药物的发展	109		



第三节 抗高血压药	168	第五节 抗病毒药	207
一、作用于交感神经系统的药物	169	一、三环胺类	207
二、神经节阻断药	169	二、核苷类	207
三、血管扩张药物	170	三、多肽类	210
四、作用于肾素-血管紧张素-醛 甾酮系统的药物	171	第十二章 抗生素	212
五、肾上腺素受体阻断剂	174	第一节 β -内酰胺类抗生素	212
六、钙拮抗剂	176	一、 β -内酰胺类抗生素的结构、 分类	212
七、利尿药及其他药物	176	二、 β -内酰胺类抗生素的发展	213
第四节 抗心律失常药	176	三、稳定性	227
一、钠通道阻断剂	177	四、作用机制	228
二、 β -受体阻断剂	179	五、过敏反应	228
三、钾通道阻断剂	182	第二节 四环素类抗生素	229
四、钙通道阻断剂	183	一、四环素类抗生素的发展	229
第五节 强心药	183	二、四环素类抗生素的稳定性	229
一、强心苷	183	三、四环素类抗生素的作用机制 和耐药性	231
二、磷酸二酯酶抑制剂	184	第三节 氨基糖苷类抗生素	232
第十一章 抗菌药和抗病毒药	185	一、氨基糖苷类抗生素的发展	232
第一节 喹诺酮类抗菌药	185	二、氨基糖苷类抗生素的结构和 特性	232
一、喹诺酮类药物分类	185	第四节 大环内酯类抗生素	235
二、发展概况	187	一、大环内酯类抗生素的发展	235
三、构效关系	189	二、大环内酯类抗生素的稳定性	237
第二节 磺胺类药物及抗菌增效剂	192	第五节 氯霉素类抗生素	240
一、磺胺类药物的发展	192	一、氯霉素及其衍生物的发展	240
二、磺胺类药物的构效关系	194	第六节 其他类抗生素	243
三、磺胺类药物的作用机制	194	一、多肽类抗生素	243
四、抗菌增效剂	195	二、林可霉素和克林霉素	243
第三节 抗结核病药	197	三、磷霉素	244
一、抗生素类抗结核病药	197	四、大观霉素	244
二、合成类抗结核病药	199	第十三章 抗肿瘤药	246
第四节 抗真菌药	202		
一、抗生素类抗真菌药	202		
二、合成类抗真菌药	203		
三、其他抗真菌药	206		



第一节 烷化剂	246	呈色反应	288
一、氮芥类	247	六、炔基反应	289
二、乙烯亚胺(乙撑亚胺)类	250	七、薄层色谱法	289
三、亚硝基脲类	251	八、红外分光光度法	289
四、磺酸酯及多元醇类	252	九、紫外分光光度法	289
第二节 抗代谢药	253	第十五章 维生素	291
一、嘧啶拮抗物	253	第一节 脂溶性维生素	291
二、嘌呤拮抗物	255	一、维生素 A	292
三、叶酸拮抗物	256	二、维生素 D	293
第三节 其他抗肿瘤药物	257	三、维生素 E	295
一、生物碱类	257	四、维生素 K	297
二、抗肿瘤抗生素	260	第二节 水溶性维生素	299
三、铂配合物	262	一、维生素 B ₁	299
四、杂类化合物	263	二、维生素 B ₂	301
第十四章 甾类药物	264	三、维生素 B ₆	302
第一节 概述	264	四、维生素 C	303
第二节 甾类药物	266	第十六章 新药研究与开发	307
一、雌激素类药物	266	第一节 先导化合物的发现	308
二、雄激素类药物	270	一、天然生物活性成分	308
三、孕激素类药物和抗孕激素	275	二、改进现有药物	310
四、肾上腺皮质激素类药物	281	三、药理模型筛选与偶然发现	312
第三节 甾类药物的一般性质	287	第二节 先导化合物优化的一般	314
一、羰基反应	287	方法	314
二、皮质激素 17 位 α -醇酮基的	288	一、药动学方面的优化	314
还原性	288	二、药效学方面的优化	318
三、甲基酮和亚甲基酮的反应	288	第三节 全新药物设计简介	323
四、羟基反应	288	一、全新药物设计的建立	323
五、与强酸(或强酸加溶剂)的	288	二、全新药物设计的概念与意义	324
		三、全新药物设计的应用	324

实验指导

实验指导	326
------------	-----

药物化学实验的安全知识	326
-------------------	-----



一、火灾、爆炸、中毒、触电等事故的预防	326
二、事故的处理和急救	327
实验记录及实验报告	328
一、实验记录	328
二、实验报告格式	328
三、实验产率的计算	329
合成药物质量控制的基本方法	329
一、熔点	329
二、薄层色谱法	330
三、红外吸收光谱法	333
四、紫外-可见吸收光谱法	334
实验一 盐酸普鲁卡因的合成	334
一、实验目的	334
二、实验原理	335
三、主要试药及仪器	335
四、操作步骤	336
五、注释	336
实验二 苯巴比妥的制备	337
一、实验目的	337
二、实验原理	337
三、主要试药及仪器	338
四、操作步骤	338
五、注释	339
实验三 苯妥英钠的合成	339
一、实验目的	339
二、实验原理	339
三、主要试药及仪器	340
四、操作步骤	340
五、注释	341
实验四 乙酰水杨酸的合成	341
一、实验目的	341
二、实验原理	341
三、主要试药及仪器	342
四、操作步骤	342
五、注释	342
实验五 磺胺醋酰钠的合成	343
一、实验目的	343
二、实验原理	343
三、主要试药及仪器	343
四、操作步骤	343
五、注释	344
实验六 盐酸苯海索的制备	344
一、实验目的	344
二、实验原理	345
三、主要试药及仪器	345
四、操作步骤	346
五、注释	346
参考文献	348

绪 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、从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、调剂及储存过程的化学变化,以及寻找新药的途径和方法等一门综合性学科。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,是药学领域中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,药物化学覆盖的内容不断丰富,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:

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、药物的储存和保管提供服务。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,不断探索出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,药物制备及储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,人们已能从阿片中分离提取出具有良好镇痛作用的吗啡,从金鸡纳树皮中分离提取出具有抗疟疾作用的奎宁,从莨菪中分离提取出具有解痉作用的阿托品,以及从古柯树叶分离提取出可卡因等。同时,随着化学工业的发展,人们开始从一些化学工业产品中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 -受体阻断剂类心血管药物和 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物,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技术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地设计到有目的地合理设计,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,为新药的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：

1. 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。

2. 药物的纯度 药物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、物理常数、有效成分的含量等。药物的杂质是指在生产、储存过程中引进或产生的药物以外的其他化学物质。杂质的存在不仅影响药物的纯度，同时还会带来非治疗活性的副作用，必须加以控制，通常要规定药物的杂质限度。药物中杂质限度制订的依据是在不影响疗效、不产生毒副作用的原则下，允许某些杂质有一定限量的存在。

药物杂质主要来自两个方面：

1. 制备时引入 在制备过程中，由于原料不纯、反应不完全、副反应以及所用反应容器等都可产生或引入杂质。

2. 储存时产生 药物在储存时，由于受到外界条件，如空气、日光、温度、湿度、金属离子等影响，发生氧化、水解、还原、聚合等化学反应从而产生杂质。

对于药物杂质限度的规定、药物纯度的规格，必须按照药品标准执行。我国的药品标准有：《中华人民共和国药典》和《国家药品标准》。药品在未列入国家药典之前，按国家药品标准执行。

四、药物名称

药物的名称包括药物的通用名、化学名和商品名。

药物的通用名多采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利药品名称（INN），它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，不受专利和行政保护，也是文献、资料、教材及药品说明书中标明的有效成分的名称。我国药典委员会制定并编写了《中国药品通用名称（CADN）》，基本是以 INN 为命名依据，INN 没有的采用其他合适的英文名称为命名依据。CADN 是中国药品命名的依据，也是药典收录的药物的名称。CADN 的中文名尽量与英文名相对应，采取音译、意译或音、意合译，以音译为主。在命名时还应避免采用可能给患者以暗示的有关药理学、解剖学、生理学、病理学或治疗学的药品名称，也不得用代号命名。CADN 对 INN 对常采用的词干规定了其对应的中文译名。例如 Ami - triptyline，其中 triptyline 的中文译名为“替林”，整个药名音译为阿米替林。

药物的化学名是根据其化学结构式来进行命名的，化学名称可参考国际纯粹和应用化学会（IUPAC）公布的有机化合物命名原则及中国化学会公布的《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。

药物的商品名是制药企业为开发产品和占领市场而使用的名称，以此来保护自己并努力提高产品的声誉。商品名可以得到注册保护，但取用时不能暗示药物的疗效。

药物的三种名称在药品的说明书中都会同时出现，但在药品的标准和国家药典中只有药物通用名和化学名。

（马 英）

第一章 药物的化学结构与药效的关系

学习要点

熟悉大多数药物的作用依赖于药物分子的化学结构，药物的药效和药物的理化性质（如溶解度、酸碱性、药物的解离度等）有关，与药物的立体结构、电子云密度、键合特性等有关。熟悉药物的溶解度、分配系数、解离度对药效的影响。熟悉药物的电子云密度分布、药物立体结构、药物键合特性和药效的关系。掌握生物电子等排原理、前药原理等。

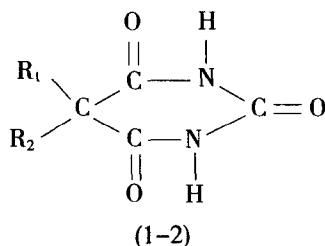
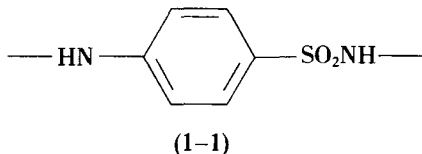
药物从给药到产生药效是一个非常复杂的过程，包括吸收、分布、代谢、组织结合，以及在作用部位产生作用等。在这一过程中影响药物产生药效的主要因素有两个方面：药物到达作用部位的浓度以及药物与受体的作用。这两个影响因素都与药物的化学结构有密切的关系，是药物结构-药效关系（构效关系）研究的主要内容。

根据药物化学结构对生物活性的影响程度，或根据其作用方式，可将药物分为结构非特异性药物和结构特异性药物。前者的活性主要受药物的理化性质影响而与药物的化学结构类型关系较少，后者的活性则与化学结构相互关联，与特定受体相互作用有关。

现有药物的构效关系多数还是经验方法获得的定性总结，定量构效关系（QSAR）的研究发展始于20世纪60年代。目前，人们已经将这一方法应用于预测同源物的生物活性和定量药物设计等。在新药研究中，已成功设计了一些药物。但由于机体和生物大分子的复杂性，QSAR的研究还受到多种因素的影响，有待于进一步的探索。

第一节 药物的基本结构和结构改变

在药物构效关系研究中，对具有相同药理作用的药物，剖析其化学结构中的相同部分，化学结构中的相同部分称为基本结构。如磺胺类药物的基本结构为（1-1），巴比妥类药物的基本结构为（1-2）。基本结构的确定有助于进一步的结构改造和新药设计。



一、生物电子等排原理

在结构改造和构效关系研究中,生物电子等排原理(Bioisosterism)是应用较多的一种方法,即在基本结构的可变部分,以电子等排体相互置换,具有相同总数“外层电子”(同价)的原子或原子团为经典的电子等排体。1925年Friedman将电子等排体的定义进一步广义化,提出生物电子等排体原理。生物电子等排体是指一些原子或基团因外围电子数目相同或排列相似,而产生相似或拮抗的生物活性并具有相似物理或化学性质的分子或基团。广义的等排体概念不局限于经典的电子等排体,分子中没有相同的原子数、价电子数,只要有相似的性质,相互替代时能产生相似的活性或者拮抗的活性。

生物电子等排体可分为经典和非经典两大类型。

(一) 经典的生物电子等排体

以氢化物置换规则为基础,从周期表中的第四列起,任何一个元素的原子与一个或几个氢原子结合成分子或原子团后,其化学性质和其邻近的较高族元素相似,互为电子等排体。如O、S、NH、CH₂等有六个外层电子,F、Cl、OH、NH₂、CH₃等有七个外层电子。

(二) 非经典的生物电子等排体

一些原子或原子团尽管不符合电子等排体的定义,但在相互替代时同样产生相似或拮抗的活性。最常见的可相互替代、具有相似活性的基团有—CH=CH—, —S—, —O—, —NH—, —CH₂—等。

常用的电子等排体见表1-1。

表1-1 常用的电子等排体

生物电子等排体的分类	可相互替代的等排体
一价原子和基团类电子等排体	F, H
	—NH ₂ , —OH
	—F, —CH ₃ , —NH ₂ , —H
	—OH, —SH
	—Cl, —Br, —CF ₃ , —CN
	i—Pr, —Bu—

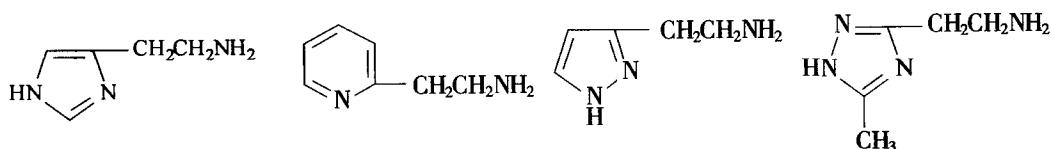


续表

生物电子等排体的分类	可相互替代的等排体
二价原子和基团类电子等排体	$-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CO}_2-$ $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}=\text{S}$, $-\text{C}=\text{NH}$, $-\text{C}=\text{C}-$
三价原子和基团类电子等排体	$-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$, $-\text{P}=\text{}$, $-\text{As}=\text{}$
四价原子类电子等排体	$\begin{array}{c} \\ -\text{N}^{\oplus}- \\ \end{array}$, $\begin{array}{c} \\ -\text{C}- \\ \end{array}$, $\begin{array}{c} \\ -\text{P}^{\oplus}- \\ \end{array}$, $\begin{array}{c} \\ -\text{As}^{\oplus}- \\ \end{array}$
环内等排体	$-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$
等价体环类	
其他	$-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}$

生物电子等排原理常用于对先导物优化时进行类似物的变换, 用生物电子等排原理设计优化先导化合物, 具有以下特点:

1. 用生物电子等排体替代时, 往往可以得到相似的药理活性。将组胺结构中的咪唑环分别用吡啶、吡唑、三唑环替代时, 生物活性没有改变, 这四种含氮杂环互为生物电子等排体。



2. 用生物电子等排体替代后, 可能产生拮抗作用, 如尿嘧啶的 5 位 H 换成 F 后, 成为抗代谢抗肿瘤药 5-氟尿嘧啶。

3. 用生物电子等排体替代后得到的化合物, 毒性可能会比原药低。

二、前药原理

保持药物的基本结构, 仅在官能团上作一些修改, 以改进药物的缺点, 称之为化学结构修饰; 结构修饰后的衍生物称之为前药。前药是指一类在体外无活性或活性较小, 在体内经酶或非酶作用, 释放出活性物质(原药)而产生药理作用的化合物。采用这种方法来克服药物缺点以获得更好药效的理论称前药原理。应用前药原理进行结构修饰已获得较多成就。

(一) 提高药物的选择性

根据肿瘤细胞的 pH 值较正常细胞低及碱性磷酸酯酶较高的特点, 将己烯雌酚制成双磷酸酯(1-3), 用于治疗前列腺癌, 后者在癌组织比正常组织更易水解出己烯雌酚, 使原药浓度高于正常组织, 较少影响正常细胞而增强了对前列腺肿瘤组织的选择