



药物化学

GAODENG XUEXIAO JIAOXUE YONGSHU

高等学校
教学用书

中国药科大学等合编

彭司勋 主编

化学工业出版社

登录号	152513
分类号	R914-43
种次号	001

高等学校教材

药 物 化 学

中国药科大学 等合编

彭司勋 主编

化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/彭司勋主编. —北京: 化学工业出版社, 1988.6
(2000.6重印)

高等学校教材

ISBN 7-5025-0036-7

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-高等学校-教材 IV. R
914

中国版本图书馆CIP数据核字 (95) 第15797号

高等学校教材

药 物 化 学

彭司勋 主编

责任编辑: 张智德

封面设计: 宫 历

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码100029)

<http://www.cip.com.cn>

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

北京市燕山印刷厂装订

开本 787×1092毫米 1/16 印张31¹/₂, 字数754千字

1988年6月第1版 2000年6月北京第8次印刷

印 数: 16001—18000

ISBN 7-5025-0036-7/G·37

定 价: 36.00元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

编写说明

本书是由国家医药管理局组织上海医科大学药学院、北京医科大学药学院、华西医科大学药学系、沈阳药学院、华东化工学院精细化工系和中国药科大学等院校编写的教材，供药物化学、化学制药及有关专业使用。

药物化学是一门专业课，通过学习，要求学生掌握药物化学的基础理论和专业知识。根据过去的教学实践和药物化学今后面临的任务，本教材适当压缩具体药物的合成部分，增加药物的构效关系、作用机理、生化代谢和药物设计等内容，开拓学生的视野，充实新药研究所必需的基本知识。

作为教材，即要精选内容，深广度适宜，便于自学；又要为进一步学习提供必要的基础。据此，本教材共分十七章，除绪论和药物设计概述两章外，其余各章均为各论，按药理作用或药效分类，介绍各类重要药物的发现过程，结构特征，合成路线，作用机理，主要用途和构效关系等内容。每章附有主要参考文献和选读材料，供学生深入学习，扩大自己的知识面。为了便于对外交流，药品名、章、节和大栏目的标题均附有英文名。

本书为集体编写，全书在体例格式上可能不够一致，又限于编者的水平，缺点和错误在所难免，请读者和各院校使用过程中提出宝贵意见，以便进一步修订、充实。

本书在编写过程中，得到上述各院校的大力支持和化工出版社的协助，在此表示谢意。

彭司勋

1986年11月于南京

目 录

第一章 绪论 (Introduction)	1
一、药物化学的研究内容和任务 (The Scope and purpose of Medicinal Chemistry)	1
二、药物化学发展简史 (Historical Development of Medicinal Chemistry)	1
三、建国后我国药物化学的发展和成就 (Achievements in Medicinal Chemistry Since the Founding of PRC)	4
四、药物的研究和开发 (Drug Research and Development)	5
五、药物的质量和标准 (Drug Quality and Standard)	7
第二章 麻醉用药 (Anesthetic Agents)	8
第一节 全身麻醉药 (General Anesthetics)	8
一、吸入全麻药 (Inhalation Anesthetics)	8
二、非吸入全麻药 (Non-inhalation Anesthetics)	11
第二节 局部麻醉药 (Local Anesthetics)	14
一、酯类局麻药 (Esters)	16
二、酰胺类局麻药 (Amides)	19
第三节 肌肉松弛药 (Muscle Relaxants)	23
一、生物碱类肌肉松弛药 (Alkaloids)	24
二、合成肌肉松弛药 (Synthetic Muscle Relaxants)	25
第三章 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
一、巴比妥类药物 (Barbiturates)	32
二、非巴比妥类药物 (Non-barbiturates)	37
第二节 抗癫痫药 (Antiepileptics)	43
第四章 精神病治疗药 (Psychotherapeutic drugs)	50
第一节 抗精神病药 (Antipsychotics, Neuroleptics)	50
一、吩噻嗪类 (Phenothiazines)	50
二、噻吨类及二苯氮杂萘类 (Thioxanthenes and Dibenzazepines)	54
三、丁酰苯类 (Butyrophenones)	57
四、其他类型 (Miscellaneous)	60
第二节 抗抑郁药 (Antidepressants)	61
一、三环类化合物 (Tricyclic Compounds)	61
二、肼类及有关化合物 (Hydrazines and Related Compounds)	64
三、其他类型 (Miscellaneous)	65
第三节 抗焦虑药 (Anxiolytic drugs)	66

一、氨基甲酸酯衍生物 (Carbamate Derivatives)	66
二、苯并二氮杂䓬类 (Benzodiazepines)	66
第五章 解热镇痛药和镇痛药 (Antipyretic Analgesics and Analgesics)	72
第一节 解热镇痛药与非甾体消炎药 (Antipyretic Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Agents)	72
一、解热镇痛药 (Antipyretic Analgesics)	72
二、非甾体消炎药 (Nonsteroidal Antiinflammatory Agents)	81
三、抗痛风药 (Gout Suppressant)	92
第二节 镇痛药 (Analgesics)	93
一、吗啡及其衍生物 (Morphine and its derivatives)	93
二、合成镇痛药 (Synthetic Analgesics)	97
三、阿片受体和阿片样物质 (Opiate Receptors and Opiate-Like Substances, OLS)	106
第六章 拟肾上腺素药和抗肾上腺素药 (Adrenergic Agents and Adrenergic Antagonists)	112
第一节 拟肾上腺素药 (Adrenergic Agents)	112
第二节 抗肾上腺素药 (Adrenergic Antagonists)	121
一、 α -受体阻断药 (α -Adrenergic Blocking Drugs)	121
二、 β -受体阻断药 (β -Adrenergic Blocking Agents)	123
第七章 拟胆碱药和抗胆碱药 (Cholinergic Agents and Anticholinergic Agents)	131
第一节 拟胆碱药 (Cholinergic Agents)	131
一、直接作用于胆碱受体的拟胆碱药 (Cholinergics of Effecting on Cholinergic Receptors)	131
二、抗胆碱酯酶药 (Anticholinesterases)	134
三、有机磷酸酯的抗胆碱酯酶作用和胆碱酯酶复能药 (Cholinesterase Inhibition of Organophosphates and Cholinesterase Reactivator)	136
第二节 抗胆碱药 (Anticholinergic Agents)	139
一、颠茄生物碱 (Belladonna Alkaloids)	141
二、合成抗胆碱药 (Synthetic Anticholinergic Agents)	143
第八章 心血管药物 (Cardiovascular drugs)	150
第一节 强心甙类 (Cardiac glycosides)	150
第二节 抗心律失常药 (Antiarrhythmic drugs)	152
第三节 抗心绞痛药 (Antianginal agents)	156
一、亚硝酸酯及硝酸酯类 (Nitrites and Nitrates)	156
二、 β -肾上腺能受体阻断剂 (β -Adrenergic Blocking Agents)	158
三、钙拮抗剂 (Calcium antagonists)	158
第四节 抗高血压药 (Antihypertensive Drugs)	164
一、作用于中枢神经系统的药物 (Drugs Acting on the Central Nervous System)	164

二、作用于血管平滑肌的药物 (Drugs Acting on Vascular Smooth Muscles)	
(血管扩张药)	167
三、作用于肾上腺能神经末梢的药物 (Drugs Acting on the Adrenergic Nerve Endings)	168
四、干扰肾素血管紧张素系统的药物 (Drugs that Interfere with the Renin-Angiotensin System)	170
第五节 降血脂药 (Hypolipidemic Drugs)	174
一、烟酸类 (Nicotinic Acids)	175
二、苯氧乙酸类 (Phenoxyacetic acids)	176
三、甾醇及树脂类 (Sterols and Resins)	177
第九章 抗组胺药 (Antihistamines)	179
第一节 组胺H ₁ 受体拮抗剂 (Histamine H ₁ -Receptor Antagonists)	179
一、乙二胺类 (Ethylenediamines)	179
二、氨基烷基醚类 (Aminoalkyl Ethers)	182
三、丙胺类 (Propylamines)	183
四、三环类 (Tricyclines)	186
五、作用机理和构效关系 (Mechanism of Action and Structure-Activity Relationships)	188
第二节 组胺H ₂ 受体拮抗剂 (Histamine H ₂ -Receptor Antagonists)	190
第十章 磺胺类及有关药物 (Sulfonamides and Related Compounds)	196
第一节 磺胺类抗菌剂 (Antibacterial Sulfonamides)	196
一、磺胺类药物的发展 (Historical Aspects)	196
二、磺胺类药物的命名和分类 (Nomenclature and Classification)	197
三、磺胺类药物和二氢叶酸还原酶抑制剂的作用机理 (Mode of Action of Sulfonamides and Dihydrofolate Reductase Inhibitors)	197
四、化学结构与生物活性的关系 (Structure-Activity Relationships)	202
五、理化性质与化疗活性 (Physicochemical Properties and Chemotherapeutic Activity)	203
六、药代动力学和代谢 (Pharmacokinetics and Metabolism)	205
七、磺胺类药物的应用和副反应 (Uses and Side Effects)	206
八、磺胺类药物的合成 (Synthesis)	206
第二节 磺酰胺类利尿剂 (Sulfonamides as Diuretics)	216
一、碳酸酐酶抑制剂 (Carbonic Anhydrase Inhibitors)	217
二、苯并噻嗪类 (Benzothiazines)	218
三、邻氨基苯甲酸类 (Anthranilic Acid Derivatives)	221
第三节 磺酰脲类降血糖药 (Sulfonylureas as Hypoglycemic Agents)	222
第十一章 抗病原性微生物药 (Antipathogenic Microorganism Agents)	226
第一节 消毒防腐药 (Antiseptics and Disinfectants)	226
一、重金属盐 (Heavy Metal Salts)	226
二、卤素 (Halogens)	226

三、醇、醛、酸和酯 (Alcohols, Aldehydes, Acids and Esters)	227
四、酚 (Phenols)	228
五、染料 (Dyes)	229
六、表面活性剂 (Surfactant)	230
七、双胍 (Diquanidines)	231
第二节 抗结核和抗麻风病药 (Antitubercular and Antileprotic Agents) ...	232
第三节 合成抗菌药 (Synthetic Antibacterial Agents)	240
第四节 抗病毒药 (Antiviral Agents)	243
一、金刚烷胺类 (1-Adamantanamines)	243
二、核苷类 (Nucleotides)	244
三、其他类 (Miscellaneous Agents)	246
第五节 抗真菌药 (Antifungal Agents)	248
第十二章 抗寄生虫病药物 (Antiparastic Drugs)	251
第一节 驱肠蠕虫药 (Anthelmintic Drugs)	251
一、驱肠线虫病药物 (Intestinal Nematocide Drugs)	251
二、驱绦虫病药物 (Taenicide Drugs)	256
第二节 抗血吸虫病及抗丝虫病药物 (Antischistosomal and Antifilarial Drugs)	257
一、抗血吸虫病药物 (Antischistosomals)	257
二、抗丝虫病药物 (Antifilarial Drugs)	262
第三节 抗疟药 (Antimalarials)	264
一、作用于疟原虫各生活周期的抗疟药 (Drugs acting on the life cycle of malarial protozoa)	264
二、抗疟药的研究进展 (Historical Developments of Antimalarials)	265
第十三章 抗肿瘤药 (Antineoplastic Agents)	278
第一节 烷化剂 (Alkylating Agents)	278
一、氮芥类 (Nitrogen Mustards)	279
二、乙撑亚胺类 (Aziridines)	285
三、磺酸酯及六元醇衍生物 (Sulfonic Esters and Hexitol Derivatives) ...	286
四、亚硝基脲类 (Nitrosoureas)	287
五、胍类和三氮烯咪唑类 (Hydrazines and Triazenoimidazoles)	291
第二节 抗代谢物 (Antimetabolites)	292
一、嘧啶拮抗物 (Pyrimidine Antagonists)	293
二、嘌呤拮抗物 (Purine Antagonists)	296
三、叶酸拮抗物 (Folic Acid Antagonists)	298
第三节 抗生素类 (Antibiotics)	300
一、肽类抗生素 (Peptide Antibiotics)	300
二、醌类抗生素 (Quinone Antibiotics)	301
第四节 其他抗肿瘤药 (Miscellaneous Agents)	304
一、蒽环类 (Anthracyclines)	304

二、二氧哌嗪类 (Dioxopiperazines)	306
三、靛玉红及其衍生物 (Indirubin and Its Derivatives)	306
四、铂络合物 (Platinum Coordination Complexes)	306
第十四章 抗生素 (Antibiotics)	309
第一节 β -内酰胺类抗生素 (β -Lactam Antibiotics)	311
一、青霉素及半合成青霉素 (Penicillins and Semi-synthetic Penicillins)	311
二、头孢菌素类 (Cephalosporins)	321
三、甲氧头孢菌素类 (头霉素, Cephamycins)	328
四、非典型 β -内酰胺抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂 (Nonclassical β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Inhibitors)	330
五、 β -内酰胺类抗生素的作用机理 (Mechanism of Action)	333
第二节 四环素类抗生素 (Tetracycline Antibiotics)	334
一、天然四环素类抗生素 (Natural Tetracyclines)	336
二、半合成四环素类抗生素 (Semi-synthetic Tetracyclines)	336
第三节 氨基糖甙类抗生素 (Aminoglycoside Antibiotics)	338
第四节 大环内酯类抗生素 (Macrolide Antibiotics)	343
第五节 多肽、多烯类抗生素 (Peptide and Polyene Antibiotics)	346
一、多肽抗生素 (Peptide Antibiotics)	346
二、多烯抗生素 (Polyene Antibiotics)	348
第六节 其他抗生素 (Miscellaneous Antibiotics)	349
第十五章 维生素和辅酶 (Vitamins and Coenzymes)	356
第一节 水溶性维生素 (Water Soluble Vitamins)	356
第二节 油溶性维生素 (Oil Soluble Vitamins)	368
一、维生素A类 (Vitamins A)	368
二、维生素D类 (Vitamins D)	372
三、维生素E类 (Vitamins E)	375
四、维生素K类 (Vitamins K)	379
第十六章 激素 (Hormones)	382
第一节 前列腺素 (Prostaglandins)	382
一、前列腺素的类型及命名 (Nomenclature and Classification)	382
二、前列腺素的存在和来源 (Occurance)	385
三、前列腺素药物 (Prostaglandin Drugs)	387
第二节 肽类激素 (Peptide Hormones)	393
第三节 甾体激素 (Steroid Hormones)	400
一、概述 (Introduction)	400
二、雄性激素和同化激素 (Androgenes and Anabolic Hormones)	408
三、雌性激素 (Female Sex Hormones)	416
四、孕激素 (Progestogens)	424
五、甾体避孕药 (Steroidic Affecting Fertility)	431

六、肾上腺皮质激素 (Adrenocorticoid Hormones)	436
第十七章 药物设计概述 (General Aspects of Drug Design)	448
第一节 理化性质与生物活性 (Physical-chemical Properties and Biological Activity)	448
第二节 结构特征与生物活性 (Structural Features and Biological Activity)	451
一、一般结构 (General Chemical Structure)	451
二、立体化学 (Stereochemistry)	452
第三节 药物设计方法 (Approches to the Drug Design)	456
一、药效学方面的设计 (Pharmacodynamic and Drug Design)	456
二、药代动力学方面的设计 (Pharmacokinetics and Drug Design)	460
三、生物电子等排 (Bioisosterism)	463
第四节 定量构效关系 (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR)	464
一、Hansch分析 (Hansch Analysis)	464
二、Free-Wilson模型 (Free-Wilson Model)	465
三、分子连接性 (Molecular Connectivity)	465
四、其他方法 (Miscellaneous Methods)	465
五、定量构效关系的应用 (The Application of QSAR)	466
中文索引	469

第一章 绪 论 (Introduction)

一、药物化学的研究内容和任务 (The Scope and Purpose of Medicinal Chemistry)

药物是对疾病具有预防、治疗和诊断作用或用以调节机体生理功能的物质。因此,药物一般可分为预防药、治疗药、诊断药和保健药,有些药物同时具有预防、治疗或保健的作用。目前临床应用的药物大部分是化学药物。根据来源,化学药物可分为无机药物、合成药物和天然药物三大类。无机药物主要是由矿物经过加工制得,合成药物是由化工原料合成,天然药物是从动植物中提出的有效成分,或是微生物产生的化学物质。药物化学的研究对象就是上述的化学药物。

药物化学是以辨证的观点和现代科学方法研究化学药物的合成和变化规律的一门学科。研究的内容是化学药物的制备原理、合成路线、构效关系、生物效应,以及寻找新药的基本途径等。根据上述内容,药物化学与化学学科,特别是有机化学和有机合成反应有密切的联系;另一方面与生物化学、药理学和药代动力学等生物学科也密切相关。可以说,药物化学是化学和生物学科相互渗透的一门综合性学科,涉及的内容较为广泛,既要研究化学药物的本身性质,又要涉及它用于人体的生理效应。为适应药物化学和有关专业的要求,本书内容是介绍合成的和天然的化学药物。

药物化学工作者的主要任务:一是运用有关化学学科的知识和技术,研究化学药物的制备原理和合成路线,探讨化学药物合理的合成方法,选择和设计适合我国情况的合成路线,不断提高药物的产量和质量;二是综合运用有关生物学科,如分子药理学、生物化学、生物物理和酶学等的知识和理论,研究化学结构与药理作用之间的关系,探索药物设计的方法,创制疗效好,毒副作用小的新药。

通过本课程学习,要求掌握常用化学药物的制备原理以及合成路线的设计和评价;熟悉化学药物的结构、理化性质和药理作用的关系;了解新药研究的一般途径和方法。

二、药物化学发展简史 (Historical Development of Medicinal Chemistry)

科学技术都是从探索自然规律、经济建设的需要等实践中产生的。通过实践积累了丰富的感性认识,经过去粗取精、去伪存真和由表及里的认识过程,逐步上升成为理性认识,反过来又指导实践,如此循环往复,不断得到发展。药物化学的发展过程,也是如此。

十九世纪初至中期,化学已有相当基础。当时主要是利用化学方法提取天然药物中的有效成分,例如吗啡、可卡因、土的宁、奎宁、阿托品等,供临床应用。通过对天然药物中有效成分的研究不仅可更准确地进行药理试验和临床应用,而且还可较精确地测定其理化性质和化学结构,进而利用化学合成方法大量制取。

十九世纪中期以后,由于染料等化学工业的发展,许多药物多以焦化产品成染料工业的中间体和副产品为原料,进行大规模的生产,因而促进了化学药物的发展。例如安替匹林、阿斯匹林和非那西丁等解热镇痛药,苯酚、萨罗和木溜油酚等消毒药,水合氯醛等催眠药,亚硝酸酯类血管扩张药等化学药物,都是这个时期发现的。十九世纪末 Ehrlich 建

立了化学治疗的概念，为一系列化学治疗药物的发展奠定了基础，例如早期含金属的有机药物用于疟虫病、阿米巴病和梅毒等传染病的治疗，后来发展成为治疗疟疾、寄生虫病和细菌性传染病的药物。

随着天然药物和合成药物数量的增加和应用，对药物化学结构的研究，促使人们想了解这些药物分子中，哪些组成或基团是有效的必要结构，而具有类似或较简单结构的化合物是否也有效，为什么某些药物会产生同样效用；而另一些又具有其它效用？在这些思想的指导下，开始探索药物的药效基团 (Pharmacophore)、作用机理、受体概念和构效关系等。例如1868年Brown和Fraser观察到四甲基季铵盐和四乙基季铵盐对神经节阻断作用的差异，第一次提出化学结构和生理活性有一定的联系；1885年 Ehrlich 提出了药物作用的侧链学说，1878年Langley首先提出受体 (Receptor) 概念。由于当时科学水平的限制，或仅依据零星的药理和化学的实验，对于上述问题的认识是很不够的，单纯用药物有效基团的概念 (如所谓催眠基、麻醉基、杀虫基等)，来解释其药理作用。孤立地注意基团的特殊效应，而忽略了分子结构的整体性，把复杂的生理作用与染料生色基团产生颜色的性质相提并论，显然是过于简单化了。

本世纪初以后，药物研究的中心转向许多产生同样药理作用的化合物中，寻找产生效应的共同的基本结构，进而利用药物化学上的一些原理，如同系原理和异构原理、同型原理、电子等排原理和拼合原理等，来改变基本结构上的取代基团或扩大基本结构的范围。这些研究的结果得到了较多的有效药物，如普鲁卡因类局部麻醉药的基本结构是从可卡因的结构演变而来。以后，在其他某些类型的药物中也发现具有这种基本结构，如抗组织胺药、抗惊厥药、磺胺药、巴比妥类催眠药和拟交感神经药等。在具有基本结构的药物中，同类型药物间的相对强度或毒性的大小，大多由基本结构上各种取代基团的性质来决定。

本世纪三十年代中期发现了百浪多息和磺胺后，陆续合成了许多磺胺类药。1940年青霉素的疗效也得到了肯定。这两类药物发展很快，品种增加，治疗范围也已不限于细菌感染而日益扩大。

1940年Woods和Fildes发现磺胺类药物的抗菌作用，是由于竞争性抑制细菌所需要的对氨基苯甲酸，使细菌不能生长繁殖的结果，从而建立了抗代谢学说。这一学说不仅能够阐明一些药物的作用机理，并为寻找新药开拓了新的途径和方法。应用抗代谢学说发现了一些抗肿瘤药、利尿药、抗疟药、长效磺胺和甲氧苄胺嘧啶 (TMP) 等。

随着药物化学的进展和药物数量的增多，通过对药物基本结构的研究，确定具有药理效用的母体作为先导化合物 (Lead Compound)，进而对先导化合物进行结构改造、寻找疗效更好的化学药物，这是至今仍沿用的新药研究方法之一。

五十年代以后，化学和生物科学的进展以及各种新技术的应用，新的药物大量用于临床，增加了人们与疾病作斗争的武器。另一方面，对机体复杂酶系统的研究，有助于进一步了解人体的生理和病理状态。许多药物在机体内的作用机理和代谢变化，也逐步得到阐明，从而导致进一步联系生理生化的知识来寻找新药，改变了过去单纯从药物的化学结构寻找显效原因的方法。例如利用潜效 (Latentiation) 和前药 (Pro-Drug) 概念降低药物的毒性和提高选择性。自1952年发现氯丙嗪后，导致一系列能够影响神经活动的安定药和单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂的合成，为精神病和神经官能症的化学治疗开拓了途径。1962年普萘洛尔 (心得安) 的发现，为 β -受体阻滞剂用于心血管病的治疗开拓了方向。六十年代末，Fleckenstein首先发现维拉帕米 (异博定) 和普尼拉明 (心可定) 的钙拮抗

作用后,导致合成了一系列二氢吡啶类和硫氮草酮类钙拮抗剂(Calcium Antagonists),这是继 β -受体阻滞剂后,又一类治疗心血管病的重要药物。

在抗生素大量使用和生产的基础上,发现了6-氨基青霉烷酸(6-APA)和7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA),从而合成了一系列耐酶、耐酸和抗菌谱较广的半合成青霉素和头孢菌素。以后,又有其它半合成抗生素如强力霉素、利福平和卡那霉素衍生物等的出现,这是除了生物合成之外制取新抗生素的另一重要途径。近年来通过对甾体激素结构的改造,除获得一些抗炎作用较强的甾类药物外,口服避孕药方面也取得了可喜的成果。非甾类抗炎药如消炎痛、炎痛静、灭酸类等,也是六十年代中期发现的。

由于新方法、新试剂和新技术的应用,化学药物的合成技术进展很快,为工业生产提供了有利的条件,许多结构复杂的天然药物已全合成成功。化学药物的研究也深入到分子水平。人们正在研究药物与体内生物大分子的作用机理,酶和受体的结构和性能,以及药物分子与受体相适应的立体结构,药物分子在体内代谢变化与生物膜等一系列问题。这些基础研究为寻找和设计新药提供了理论依据。化学药物的结构、理化性质与药理作用相互关系的研究,已向定量方面发展。定量构效关系(QSAR)随着分子理化性质测定技术的发展和电子计算机的应用,已取得较大进展。人们将药物分子的结构、理化性质与生物活性,通过某些数学模型建立的定量关系,有可能定向地改变分子的理化性质,提高或改进药物的生物活性,或预测其生物活性,推论药物与生物大分子的作用机理,从而使新药研究建立在比较合理的基础上,减少了盲目性和大量的合成工作。定量构效关系研究常用的有Hansch线性多元回归模型,Free和Wilson的加合模型,Kier的分子连接性等,这些模型和分子轨道法已开始用于药物设计中,并已成功地设计了一些药物。

Langley提出的受体概念,现已完全得到证实,并已陆续分离、纯化出一些药物的受体。1970年证实脑组织中有阿片受体的存在后,1975年分离出对吗啡受体具有激动作用的内源性肽类——脑啡肽(Enkephalin)和内啡肽(Endorphin),它们具有镇痛作用。最近又鉴定出阿片受体的若干亚型(μ, κ, σ 等)。阿片受体和内源性吗啡样物质的发现,为设计具有高效镇痛作用的受体特异性激动剂及其拮抗剂开拓了方向。

1972年提出组胺存在两种不同受体(H_1 和 H_2 受体的概念后,先后合成了治疗消化性溃疡的西咪替丁(甲氰咪胍)和雷尼替丁等组胺 H_2 受体拮抗剂。

由于肾素(Renin)-血管紧张素(Angiotensin)系统控制血压和调节肾功能的生化机理,逐步得到阐明,结合酶的活性中心与辅助部位进行设计,七十年代末获得一系列血管紧张素转化酶(Angiotensin Converting Enzyme, ACE)抑制剂。能使ACE失活,阻断血管紧张素I生成,具有强烈收缩血管而使血压升高的血管紧张素II,同时又能防止有降压活性的缓激肽(Bradykinin)分解,产生降压作用。这类药物如甲硫丙脯酸和苯酯丙脯酸(Enalapril)等已用于临床,为一类新型的抗高血压药。

近年来,通过多学科的协作研究,对机体调节系统如何使机体的功能维持在平衡(稳定)状态,逐渐有所认识。如扰乱机体内的一系列相互制约、相互配合的调节体系,使某一环节失调,便产生病态,药物的作用就是利用外源性化学物质来调整体内各体系的平衡。体内也存在着具有调节作用的微量物质,如广泛存在于机体各组织的前列腺素(PG),对许多生理功能起着调节作用,前列腺素及其衍生物已用于引产和支气管炎。存在于人和动物体内的促睡眠肽(DISP),为一九肽化合物,已合成成功。LHRH类似物也可能成为计划生育药。研究和开发具有生理活性的内源性物质,阐明其功用,进而合成其衍生物或

类似物，是寻找新药的途径之一。

现代生物技术（生物工程），特别是DNA重组技术的出现，不仅为人们提供研究、开发新药的手段，药物的生产模式也将受到这些技术的深刻影响。目前许多结构复杂的多肽或蛋白质生化药物，如人胰岛素、人生长激素、干扰素、尿激酶等已可用生物技术制备，预计某些疫苗、维生素、氨基酸、甾体激素和抗生素等也可能利用这些技术生产。

上述成就都丰富了药物化学的内容，促进了药物化学学科的发展。从药物化学发展的简单过程，可以看出任何学科的形成和发展，与当时的科学技术、生产水平、建设需要和各学科互相配合都有密切关系。

三、建国后我国药物化学的发展和成就 (Achievements in Medicinal Chemistry Since the Founding of PRC)

新中国成立后，药物化学得到了很大的发展，主要表现在医药工业和新药研究两个方面的成就，现概括地介绍如下。

医药工业是包括原料药和制剂生产的工业。我国解放前的医药工业是非常落后的，除少数制剂外，几乎所有药品全赖进口。解放后，为了彻底改变旧中国医药工业的落后面貌，有计划有步骤地积极恢复和发展医药卫生事业，并确定以制造原料药为主的方针。第一个五年计划又规定了“五年内医药工业的建设重点，放在对人民健康有重大作用的抗生素、化学合成特效药和各种化学中间体方面，同时重视中药的研究试验和药材的培植加工”。由于这些正确的方针，我国医药工业获得了很大的发展，如以1952年全国医药工业总产值为100，1957年已提高为574。1958年后我国医药工业的面貌有了更迅速的变化，例如甾类激素发展到工业生产的规模。维生素、抗生素及半合成抗生素、解热镇痛药、磺胺类药物、抗寄生虫病药、抗肿瘤药、心血管药、中枢神经系统药物、口服避孕药等的品种和产量都有很大的增加。疗效确实的国外新品种，大多数国内都能很快试制投入生产。

目前，我国生产的原料药品种约900多种，制剂和中成药各约为3000多种。一些主要药品不仅能满足国内需要，还可部分出口。

药物的生产工艺在吸取国外先进经验的基础上，尽量采用国产原料，应用新技术、新工艺，设计适合我国情况的合成路线，药品的产量和质量不断提高。生产过程中，重视了“三废”治理和综合利用。生产成本也不断下降，全国药品已多次大幅度降价，有效地减轻了群众负担。总之，我国的医药工业从无到有，发展壮大，改变了旧中国以加工外国原料药为主的落后面貌，基本上建成了一个具有一定规模、比较配套的工业体系。

建国以来，医药科研机构相继建立，加强了党对科研工作的领导，贯彻了科研工作作为社会主义建设服务的方针，从而迅速改变了旧中国医药科研工作的落后面貌。化学药物研究工作在新产品试制、新药寻找等方面都有很大的进展。例如以常见病、多发病、职业病和战备药品为研究重点，在防治血吸虫病药物中，找到疗效较好的呋喃丙胺、没食子酸铋钠；在抗肿瘤药方面合成了大量化合物，发现一些疗效较好的新的抗肿瘤药；心血管药、新止血药、中麻药物和前列腺素及其衍生物的合成，都取得了可喜的成绩，平阳霉素、创新霉素则是我国发现的新抗生素。牛胰岛素的全合成及其结构的研究，具有世界先进水平。随着新药研究工作的开展，有关药物的作用机理、构效关系、体内代谢等基础研究，也日益受到重视。

运用科学方法，从中药中提出了许多有效成分。例如樟柳碱是从唐古特山莨菪中提出的一种新生物碱，具有较强的中枢抗胆碱作用，对血管性头痛、视网膜血管痉挛等有良好

的疗效；从仙鹤草根芽中提出的鹤草酚，有很好的驱绦虫效果；从川芎提出的川芎嗪用于急性闭塞性脑血管病，取得很好的疗效；对五味子的化学成份及其对中枢神经系统和降低血清转氨酶的作用，进行了研究，发现联苯双酯（BDD）对降低SGPT和慢性肝炎有效。从青蒿中提出的青蒿素（Qinghaosu）是具有抗疟作用的新成分，化学结构和已知抗疟药完全不同，为含有过氧基的倍半萜内酯，已全合成成功。对各类疟疾均有效，尤对抗氯喹恶性疟和脑型疟有较好疗效。它的衍生物蒿甲醚（Artemether）和青蒿酯（Artesunate），抗疟活性更强，动物试验对血吸虫病也有疗效。青蒿素的发现为寻找抗疟药提供了新的结构信息。棉酚是从棉花的种子、根和茎中提出的酚性物质，我国首先发现它对雄性大鼠具有明显的抗生育作用，已试用于男性节育，引起了国际上的重视。从天麻中提出的天麻素

学外, 还需要生物学科、化学学科和临床医学等协作, 相互攻关。药物研究阶段, 各学科和各个环节相互关系可用示意图表示 (图1-1)。

化合物是供研究的基础, 可来自多方面, 须先了解其性质和结构, 通过生物系统的各项试验, 了解化合物的药效、毒理、代谢以及与机体的相互作用, 然后进行构效关系的研究。上述信息既可反馈对新化合物的设计 (药物设计) 提供参考, 又可进一步了解作用机理, 为设计生物系统试验指出方向。概括地说, 研究工作是药物设计、生物系统和构效关系三者的循环过程, 它包括了各种学科的相互配合。

药物开发是在实验室研究的基础上, 进行生产准备的各项研究。如生产工艺、中试放大、“三废”处理、技术经济指标、市场信息等, 使研究成果尽快地转化为产品。所以药物开发过程是将药物有关的基础研究和应用研究的成果进行产业化, 创造社会效益和经济效益的过程。

药物的研究和开发包括着两个阶段, 虽然在技术研究方面这两个过程有很多重叠。但仍各有侧重, 研究阶段强调学术和技术意义, 开发阶段则较强调市场价值和经济意义。综上所述, 开发是药物研究与生产之间的重要环节, 科学的开发过程除技术问题外, 还涉及经济学、统计学和情报分析等一系列社会学科。

一个新药的研究和开发投资较大, 周期也较长, 一般可分为下述四个阶段。

(一) 制订研究计划和实验设计。根据社会需要和科学发展水平, 在了解国内外研究动态和发展趋势的基础上, 制定严密的新药研究计划和实验设计。然后进行化学合成或天然产物提取, 所得的新化合物必须通过物理和化学方法, 确定其结构和有关性质。所以, 这一阶段是调查研究、收集资料、整理文献、制定计划、进行实验, 为下阶段提供研究的物质。

(二) 临床前研究。首先用实验动物进行筛选, 这是发现生物活性的重要步骤。在众多合成或提取的化合物中, 可能只有几个化合物具有所期望的活性。根据当前情况, 有针对性地进行多项药理指标的筛选仍很必要, 有些药物是从随机筛选中发现的。筛选时尽可能模拟病理和治疗过程来选择实验动物模型, 尽量缩短动物和临床间的差距。目前我们的筛选方法、动物种属、质量和动物饲养条件, 与国外比较还有距离, 已引起有关部门的重视, 正在积极改进。经过筛选出来有效的化合物要进行临床前的系统药理、药代动力学、生化和毒理的全面研究。这是关系药物能否过渡到临床, 保证用药安全有效的重要阶段。药效学实验要保证该药的效用确切。对新药的毒理学研究要很重视, 在较长时期内进行各种毒理试验, 如致畸、致突变、致癌等“三致”试验。还要进行体内生化代谢和药代动力学的研究。由于实验动物和人有差距, 进入临床试验前, 首先要在少数健康人 (志愿者) 身上以小剂量观察耐受性, 如没有出现不应有的副作用, 逐渐增加剂量到预期的治疗范围。同时, 进一步完善质量标准和剂型研究, 经卫生部门批准后, 才能进入临床试验。

(三) 临床试验。临床试验是评价新药的关键阶段, 应很重视。一般分为三期。卫生部门对各期的要求均有明确的规定。须严格选择病例, 采用双盲对照试验, 对疗效的评价要具有科学性和说服力。第一期临床都是少数病例, 取得必要的资料, 再扩大临床进行第二期和第三期的试验, 肯定新药的疗效、疗程、用法、用量、剂型、适应症以及毒副作用等。然后, 汇集、整理各项资料, 报请卫生行政部门审批, 进行试生产。在进行第三期临床的同时, 可进行开发性研究, 争取早日成为商品上市。

(四) 这是新药上市后, 继续收集有关疗效和毒副作用情况的阶段。新药大面积使用

时,常会出现在研究或临床阶段不易发现的一些不良反应。故应收集这方面的资料并注意市场信息反馈,建立新药情报档案,为以后制定计划,研究和发展新品种提供参考。

药物发展阶段的各个环节,要严格控制,符合要求。否则都可影响药品的疗效和质量,甚至造成严重的后果。为此,各国政府都制定有关新药研究和审批的条例或法规,目的是保证药物的有效和安全。

五、药物的质量和标准 (Drug Quality and Standard)

药品不同于一般产品,质量的好坏直接关系人民的身体健康和生命安全,因此应高度重视药品的质量问题。

评定药物质量主要须考虑下述两个方面。

(一)药物的疗效和副作用。一个药物的疗效差,达不到防病治病的目的,固然没有临床应用价值;而一个药物纵然效用很好,但毒性或副作用很大,也不能用于临床。如吗啡虽有很好的镇痛作用,但易成瘾,只能限制使用。因此要求在治疗剂量范围内,不产生严重的毒性反应,副作用小和不影响疗效。

(二)药物的纯度。对药物的纯度要求与对一般化学品或试剂是有区别的。首先要考虑杂质对人体健康和疗效的影响,既对人体没有危害,又不影响疗效,而化学品或试剂的纯度,只考虑杂质引起的化学变化,是否会影响其使用目的和范围,而并不考虑它们的生理作用,因此化学品或试剂不能供作药用。

药典对药物的质量指标作了具体规定,其中主要有药物的理化性质、杂质和有效成分的含量等,它们之间又互有联系。例如一个药物的熔点或色泽不符合药典规定,说明纯度不够,有杂质存在,这样就会影响有效成分的含量。有效成分的含量是反映药物纯度的重要标志。药典中的含量指标既要体现先进水平,又要在不影响疗效的原则下,根据生产和临床应用的实际作出合理的规定。

药典是国家控制药物质量的标准,是管理药物生产、检验、供应和使用的依据,具有法律的约束力。药品不符合药典的规定或质量达不到药典的要求便不能生产、供应和使用。因此,药典对保障人民用药安全和有效,保证和提高药物质量,促进药物发展等方面,都起着重要的作用。中央和各省、市都设立了药品检验机构,加强对药品质量的监督和检查。

新中国成立以来,先后颁布了《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)1953年版、1963年版、1977年版和1985年版四版药典。

从1963年版药典开始,分两部出版。一部收载中草药材、中药提取物和制剂、油脂类药材和中成药。二部收载化学药物、抗生素、生化药物以及各类制剂等。为了适应医疗上的需要,国家药典未收载的药物,有些列入卫生部药品标准。地区性常用的药物,则由各省、市制定地区性药品标准,都同样具有保证药品质量的作用。为了加强药品管理,国家已于1984年9月颁布了《药品管理法》。

(中国药科大学 彭司勋)