



成人高等教育药学专业教材

总主编 陈金宝 刘 强

药物化学

MEDICINAL CHEMISTRY

主 编 孟繁浩

副主编 王 琳 张廷剑 孙 琦

第 2 版

上海科学技术出版社



成 / 人 / 高 / 等 / 教 / 育 / 药 / 学 / 专 / 业 / 教 / 材

总主编 / 陈金宝 刘 强

药 物 化 学

MEDICINAL CHEMISTRY

第 ② 版

—— 主 编 ——
孟繁浩

—— 副主编 ——
王 琳 张廷剑 孙 琦

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 陈金宝, 刘强总主编; 孟繁浩主编. —2 版.
—上海: 上海科学技术出版社, 2016. 10
成人高等教育药学专业教材
ISBN 978-7-5478-3132-8

I. ①药… II. ①陈…②刘…③孟… III. ①药物
化学—成人高等教育—教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 150316 号

药物化学(第 2 版)

总主编 陈金宝 刘 强
主 编 孟繁浩

上海世纪出版股份有限公司 出版
上 海 科 学 技 术 出 版 社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co
印刷

开本 787×1092 1/16 印张: 18.5
字数 470 千字
2016 年 10 月第 2 版 2016 年 10 月第 7 次印刷
ISBN 978-7-5478-3132-8/R·1161
定价: 55.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换



编 委 会

主 编

孟繁浩

副主编

王 琳 张廷剑 孙 琦

编 委 (以姓氏笔画为序)

马海英 王 琳 王明阳 王馨南

邓 卅 孙 琦 李 帅 李松晔

李馨阳 吴青霞 何 鑫 张廷剑

孟繁浩 曹 崇 梁经纬 温艳清

蔡 爽 翟 鑫



再版说明

成人高等医药教育担负着培养医药人才和促进生产力发展的艰巨任务和重要责任。随着全国成人高等医药教育本(专)科教学质量与教学改革工程的全面推进,教材作为教学内容和教学方法的知识载体以及进行教学的基本工具,面临着如何深化改革的重大课题。目前成人高等教育所用的教材主要是借用全日制本(专)科同类教材,由于培养目标的差异,现有的全日制本(专)科教材不能适用网络教育和成人教育的要求。

本教材是在第1版《药物化学》的基础上,通过调整、更新而编写的。本教材的编写充分考虑到在职药学专业人才培养的目的与需求,同时参考2015年版《中华人民共和国药典》和新版执业药师考试的相关要求,从实际出发,以培养实用能力的药学人才为目的,重点提高学生分析问题和解决问题的能力,以适应成人高等教育的培养目标。

该教材主要供成人高等教育药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等药学类专业本(专)科学生教学使用,也可以作为执业药师资格考试、硕士研究生入学考试、临床药师培养以及相关科研人员的参考书。

本教材根据教育部制订的成人高等教育药学专业本(专)科培养目标,在内容、章节组织和编写等方面紧扣成人高等教育药学专业培养目标,坚持“三基”“五性”原则,在章节安排上与国内现行的执业药师制度接轨,突出针对性、新颖性、特色性和实用性。编写过程中力求取材适当,循序渐进,密切联系生产实际。全书按药物作用的靶点或药效分类,以药物化学结构与生物活性的关系为主线,讨论了药物的结构和性质、药物与机体的相互作用、药物作用的分子机制、药物在体内的代谢过程、药物的毒性和副作用、药物的合成路线等,阐述了各类药物的构效关系。在编写上注意药物化学与相关学科的衔接与相互渗透,论述了各类药物的发展,特别是新结构类型药物的研究进展,反映了当代药物化学研究与开发的最新成果。本教材每章的开篇是“导学”部分,将该章的内容及要求、重点及难点进行了总

结和提示,并且注明了哪些内容对专科学学生不作要求,以方便学生自学;每章后列有“复习题”,并附有答案,以方便学生自我检验学习效果。

中国医科大学和上海科学技术出版社在本教材编写过程中给予了大力支持,教材编写过程中参考并借鉴了许多国内外相关教材和资料,在此一并表示衷心的感谢。限于编者的水平和经验,书中难免存在疏漏和错误,恳请广大读者和同仁提出宝贵意见。

《药物化学》编委会

2016年5月



再版前言

成人高等教育医学系列教材出版发行已经 6 年有余了。该系列教材编排新颖,内容完备,版式紧凑,注重实践,深受学生和教师好评,在全国成人医学高等教育中发挥了一定作用。为了适应发展需要,紧跟学科发展动向,提升教材质量水平,更好地把握 21 世纪成人高等教育医学内容和课程体系的改革方向,使本系列教材更有利于夯实能力基础、激发创新思维、培养合格的医学应用型人才,故决定对其进行全面修订。

再版系列教材将继续明确坚持“系统全面、关注发展、科学合理、结合专业、注重实用、助教助学”的编写原则,分析不足,丰富内容,完善体系,在保持原教材优点的基础上,删去了一些叙述偏多的与各学科交叉的内容,充实和更新了一些新知识、新技术、新工艺和新方法,使其能充分发挥助教助学的功能,真正成为课程的载体、师生的益友。

本系列教材每章仍由三大部分组成:第一部分是导学,告知学生本章需要掌握的内容和重点难点,以方便教师教学和学生有目的地学习相关内容;第二部分是具体教学内容,力求体现科学性、适用性和易读性的特点;第三部分是复习题,便于学生课后复习,其中选择题和判断题的参考答案附于书后。

本系列教材包括成人高等教育基础医学教材、成人高等教育护理学专业教材和成人高等教育药学专业教材,使用对象主要为护理学专业及药学专业的高起本、高起专和专升本三个层次的学生。其中,对高起本和专升本层次的学习要求相同,对高起专层次的学习要求在每章导学部分予以说明。本套教材中的一些基础课程也适用于其他相关医学专业。

除了教材外,我们还将通过中国医科大学网络教育平台(<http://des.cmu.edu.cn>)提供与教材配套的教学大纲、网络课件、电子教案、教学资源、网上练习、模拟测试等,为学生自主学习提供多种资源,建造一个立体化的学习环境。

本系列教材的再版发行再一次得到了以中国医科大学为主,包括沈阳药科大学、天津

中医药大学、辽宁中医药大学、辽宁省肿瘤医院等单位专家的鼎力支持与合作,对于他们为此次修订工作做出的巨大贡献,谨致深切的谢意。

由于整体修订,工程巨大,任务繁重,在教材修订中难免存在一些不足,恳请广大教师、学生和读者惠予指正,使本套教材更臻完善,成为科学性更强、教学效果更好、更符合现代成人高等教育要求的精品教材。

陈金宝 刘 强

2016年6月



目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	3	二、药物的电子云密度对药效的影响	12
第一节 药物化学的研究内容和任务	3	三、药物的立体结构对药效的影响	12
第二节 药物化学的近代发展	4	四、键合特性和药效的关系	13
第三节 药品的质量和生产质量管理规范	6	第三节 药物结构与药物代谢	14
第四节 药物的名称	7	一、药物的官能团化反应(第Ⅰ相生物转化)	14
第二章 药物的结构与生物活性	10	二、药物的结合反应(第Ⅱ相生物结合)	15
第一节 药物的理化性质对药效的影响	10	三、药物的生物转化在药物研究中的应用	16
一、药物的溶解度和分配系数对药效的影响	11	第四节 药物的结构修饰	18
二、药物的酸碱性和解离度对药效的影响	11	一、药物结构修饰的作用	18
第二节 药物的结构对药效的影响	11	二、药物结构修饰的常用方法	19
一、药物的官能团对药效的影响	11		

第二篇 化学治疗药物

第三章 抗生素和合成抗菌药	25	一、喹诺酮类抗菌药	37
第一节 抗生素	25	二、磺胺类抗菌药及抗菌增效剂	41
一、 β -内酰胺类抗生素	26	第三节 其他抗感染药	44
二、大环内酯类抗生素	34	第四章 抗结核药、抗真菌药和抗病毒药	48
三、氨基糖苷类抗生素	36		
四、四环素类抗生素	36	第一节 抗结核药	48
第二节 合成抗菌药	37		

一、合成抗结核药	49
二、抗生素类抗结核药	50
第二节 抗真菌药	51
一、抗生素类抗真菌药	51
二、合成抗真菌药	52
第三节 抗病毒药	54
一、核苷类抗病毒药	55
二、非核苷类抗病毒药	57
三、蛋白酶抑制剂	57
四、其他类抗病毒药物	58
第五章 抗寄生虫药	61
第一节 驱肠虫药	61
第二节 抗疟药	63
一、喹啉醇类	63
二、氨基喹啉类	64
三、2,4-二氨基嘧啶类	65
四、青蒿素类	65
第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	66
一、抗血吸虫病药	66
二、抗丝虫病药	66

第六章 抗肿瘤药	69
第一节 烷化剂	70
一、氮芥类	70
二、乙撑亚胺类	71
三、亚硝基脲类	72
四、甲磺酸酯及多元醇类	72
五、金属配合物抗肿瘤药物	73
第二节 抗代谢药	74
一、嘧啶拮抗剂	74
二、嘌呤拮抗剂	76
三、叶酸拮抗剂	77
第三节 抗肿瘤天然药物及其半合成衍生物	78
一、抗肿瘤抗生素	78
二、抗肿瘤植物药的有效成分及其衍生物	79
第四节 其他抗肿瘤药	81
一、抗雌激素类药	81
二、蛋白激酶抑制剂	82

第三篇 中枢神经系统药物

第七章 镇静催眠药和抗癫痫药	87
第一节 镇静催眠药	87
一、苯二氮革类药物	88
二、其他类	91
第二节 抗癫痫药	91
一、巴比妥类	92
二、乙内酰脲类	93
三、二苯并氮杂革类	94
四、其他类	95
第八章 抗精神失常药	97
第一节 抗精神病药	97
一、吩噻嗪类	98
二、丁酰苯类	101
三、苯甲酰胺类	102

四、其他类	102
第二节 抗抑郁药	104
一、去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRIs)	104
二、5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)	105
三、其他类	106
第九章 中枢兴奋药和改善脑功能的药物	110
第一节 中枢兴奋药	110
一、大脑皮质兴奋药	111
二、延髓兴奋药	111
三、其他类	112
第二节 改善脑功能的药物	112
一、酰胺类中枢兴奋药	112

二、胆碱酯酶抑制剂	113	第二节 合成镇痛药	120
第十章 镇痛药	117	一、哌啶类	120
第一节 吗啡及其衍生物	117	二、苯基丙胺类	121
		三、吗啡喃类和苯吗喃类	122
		第三节 其他镇痛药	122

第四篇 传出神经系统药物

第十一章 影响胆碱能神经系统药物	127	第十二章 影响肾上腺素能神经系统药物	136
第一节 拟胆碱药	128	第一节 拟肾上腺素药	137
一、胆碱受体激动剂	128	一、 α 、 β 肾上腺素受体激动剂	139
二、胆碱酯酶抑制剂	129	二、 α 肾上腺素受体激动剂	140
第二节 抗胆碱药	130	三、 β 肾上腺素受体激动剂	142
一、M 胆碱受体拮抗剂	130	第二节 抗肾上腺素药	143
二、N 胆碱受体拮抗剂	132	一、 α 肾上腺素受体拮抗剂	143
		二、 β 肾上腺素受体拮抗剂	144

第五篇 心血管系统药物

第十三章 抗心律失常药、抗心绞痛药和抗心力衰竭药	153	二、作用于交感神经系统的抗高血压药物	163
第一节 抗心律失常药	153	三、影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抗高血压药物	164
一、钠通道阻滞剂	153	四、钙通道阻滞剂	167
二、钾通道阻滞剂	156	第二节 利尿药	171
第二节 抗心绞痛药	156	一、碳酸酐酶抑制剂	171
一、硝酸酯及亚硝酸酯类	156	二、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 协转运抑制剂	171
二、其他类	158	三、 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 协转运抑制剂	172
第三节 抗心力衰竭药	158	四、盐皮质激素受体拮抗剂	173
一、强心甘	158	第十五章 血脂调节药和抗动脉粥样硬化药	176
二、磷酸二酯酶抑制剂	159	第一节 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	177
第十四章 抗高血压药和利尿药	162	第二节 苯氧乙酸类	179
第一节 抗高血压药	162	第三节 烟酸类	181
一、作用于中枢的抗高血压药物	163		

第六篇 呼吸系统药物

第十六章 平喘药、镇咳药和祛痰药	187	四、肾上腺皮质激素	192
第一节 平喘药	187	五、影响白三烯的药物	193
一、 β_2 肾上腺素受体激动剂	188	第二节 镇咳药	194
二、磷酸二酯酶抑制剂(茶碱类)	190	一、中枢性镇咳药	194
三、M 胆碱受体拮抗剂	191	二、外周性镇咳药	195
		第三节 祛痰药	195

第七篇 消化系统药物

第十七章 抗溃疡药、胃动力药和止吐药	203	三、其他药物	208
第一节 抗溃疡药	203	第二节 胃动力药	209
一、组胺 H_2 受体拮抗剂	204	第三节 止吐药	210
二、质子泵抑制剂	207	第四节 肝胆疾病辅助治疗药物	212
		一、肝病辅助治疗药物	212
		二、胆病辅助治疗药物	213

第八篇 影响免疫系统的药物

第十八章 非甾体消炎药	219	第十九章 抗变态反应药	230
第一节 解热镇痛药	220	第一节 组胺 H_1 受体拮抗剂	230
一、水杨酸类	220	一、乙二胺类	231
二、苯胺类	221	二、氨基醚类	231
三、吡唑酮类	222	三、丙胺类	232
第二节 非甾体消炎药	223	四、三环类	232
一、芳基烷酸类	223	五、哌啶类	233
二、1,2-苯并噻嗪类	225	第二节 其他药物	234
三、选择性 COX-2 抑制剂	226		
第三节 抗痛风药	226		

第九篇 内分泌系统药物

第二十章 甾体激素类药物	239	第二十一章 降血糖药和调节骨代谢与形成药物	249
第一节 肾上腺皮质激素类药物	240	第一节 胰岛素和口服降血糖药	249
第二节 雄性激素和蛋白同化激素	241	一、胰岛素	250
第三节 雌激素	243	二、口服降血糖药	250
第四节 孕激素	245	第二节 调节骨代谢与形成药物	255

第十篇 麻醉药和维生素

第二十二章 麻醉药	261	一、维生素 A 类	270
		二、维生素 D 类	271
第一节 全身麻醉药	261	三、维生素 E 类	272
一、吸入麻醉药	261	四、维生素 K 类	273
二、静脉麻醉药	262	第二节 水溶性维生素	273
第二节 局部麻醉药	263	一、B 族维生素	273
一、芳酸酯类	263	二、维生素 C	275
二、酰胺类	265	参考答案	277
三、其他类	265		
第二十三章 维生素	269	参考文献	280
第一节 脂溶性维生素	270		

第一篇



总 论

第一章

绪 论

导 学

内容及要求

药物化学是建立在多种化学学科和生命科学学科基础上,设计和合成化学药物,阐明药物的化学性质,研究药物分子与机体生物大分子之间的相互作用规律、药物的构效关系以及发现与开发新药等多方面的综合性学科,是药学专业的专业课程。

掌握药物化学研究的内容和任务及其研究对象,以及学习这门课程要达到的目的;熟悉药物的命名方法和命名原则;了解药物化学的发展。

重点、难点

药物化学研究的内容、任务及其研究对象。

专科生的要求

与本科生相同。

第一节 药物化学的研究内容和任务

药物是指用于预防、治疗、诊断疾病或为了调节某种功能的特殊化学物质。根据药物的来源和性质,可分为天然药物(中药)、化学药物和生物药物(生物制品)。化学药物是目前临床应用中主要使用的药物,也是药物化学研究的主要对象。化学药物可以是无机矿物质、合成有机化合物、从天然产物中分离得到的有效成分,或者通过发酵方法得到的抗生素等。

药物化学(medicinal chemistry)是建立在化学学科和生命科学学科基础上,设计、合成和研究用于预防、诊断和治疗疾病的药物的一门学科,是连接化学与生命科学并使其融合为一体的交叉学科。药物化学是发现与开发新药、设计和合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体生物大分子之间相互作用规律以及药物的化学结构与生物活性(如药理活性、毒性等)之间的关系(定量构效关系, QSAR)等多方面内容的综合性学科,是药学领域中的重要学科。现代科学技术的快速发展,特别是近年来信息学、计算机及分子生物学等学科发展的成就又充实了药物化学的内容,使其成为一门极具生气的朝阳学科。

药物化学的研究内容主要是基于生命科学研究揭示的药物作用靶点(受体、酶、离子通道、核酸等),参考其内源性配体或底物的结构特征,设计新的药物结构分子;通过各种途径和技术寻找先导化合物(如内源性活性物质、活性代谢物、天然有效成分等),设计与合成活性化合物;研究药物的合成、工艺及稳定性;研究化学药物与生物体相互作用的方式及其在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物;研究化学药物的构效关系;利用现代信息学和计算机技术,进行计算机辅助药物设计(CADD)等。

随着社会生产力的进一步发展,一方面人类对药物提出了更高的要求;另一方面,随着生物耐药性的增加以及一些人类新疾病如艾滋病(获得性免疫缺陷综合征,AIDS)、严重急性呼吸系统综合征(SARS)、疯牛病(牛海绵状脑病,BSE)和甲型 H1N1 流感等的出现,需要研制出相应的药物,以解除这些新的疾病对人类的威胁。药物化学在小分子药物研究与开发中起到了极其重要的作用,一般而言一个新药从最初设想到上市,需要 12~15 年的时间,所需费用高达 8 亿~12 亿美元。

第二节 药物化学的近代发展

任何学科的形成和发展,都是与当时的科学技术水平、经济建设要求以及相关学科的促进分不开的。人类探索自然、认识自然,永无止境。据传在古代,神农尝百草,日遇七十二毒,得茶而解之;人们品尝存在于生活环境中的植物,其中产生令人有舒适感的植物或者有明确治疗效果的植物,就被作为药物使用;而产生毒性作用的植物则被用来打猎、战争或其他特别用途。经过反复的实践,相应的作用就得到了肯定,而相应的物质就成了以后人们来解除某种痛苦的药物。

1803 年,F. Sertürner (1783—1841 年) 尝试从鸦片中提取出主要活性成分,并以 morphine(吗啡)命名之。然后,用家养的几只小狗及自己做了生物学功能实验,实验结果于 1805 年公开发表;1925 年 Robert Robinson 确定了吗啡的结构式;1826 年默克公司将吗啡作为药物商业化生产;1952 年人们才成功地全合成了吗啡。此后,药物化学家们通过结构改造和构效关系的研究,开发了一系列结构简单、合成简便、疗效更好、各具特色的类似物(如哌替啶)。吗啡的研究标志着药物化学的诞生,同时也标志着药物研究与开发新时代的来临,随后一个接着一个的生物碱被分离出来(表 1-1)。这些活性成分的分离和鉴定,说明天然药物中所含的化学物质是产生治疗作用的物质基础,不仅为临床应用提供了准确适用的药品,而且也现代药物化学的发展建立了良好的基础。

表 1-1 生物碱的发现年份、作用及发现者

年份	名 称	作 用	发现者
1803	吗啡(morphine)	镇痛	F. Sertürner
1817	那可汀(narcotine)	镇咳	Robiquet
1817	吐根碱(emetine)	止吐,治疗阿米巴痢疾	Pelletier & Magendie
1818	土的宁(番木鳖碱,马钱子碱,strychnine)	兴奋中枢神经	Caventou & Pelletier
1818	藜芦碱(西伐丁,cevadine)	降血压	Meissner & Caventou
1819	秋水仙碱(colchicine)	痛风	Meissner & Caventou
1820	咖啡因(caffeine)	兴奋中枢神经	Runge; Caventou & Pelletier
1820	奎宁(quinine)	疟疾	Caventou & Pelletier
1827	毒芹碱(coniine)	杀虫	Giesecke; Geiger & Hess