

 NPTGJC

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材  
QUANGUO PUTONG GAODENG ZHUANKE JIAOYU YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

# 药物化学

(第二版)

PHARMACOCHEMISTRY

主编 王润玲



中国医药科技出版社

PHARMACOCHEMISTRY

全国普通高等专科教育药学类规划教材

# 药 物 化 学

(第二版)

主 编 王润玲  
副 主 编 袁本香 倪 燕  
编 者 (按姓氏笔画为序)  
韦 敏 (广州医学院)  
王润玲 (天津医科大学)  
李青松 (赣南医学院)  
张彦文 (天津医科大学)  
杨新平 (桂林医学院)  
袁本香 (宁夏医学院)  
高清志 (美国硅谷生物制药科技公司)  
倪 燕 (四川省卫生管理干部学院)  
龚 元 (黔南民族医学高等专科学校)  
黄志勤 (赣南医学院)  
惠 春 (长春医学高等专科学校)

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书根据专科类药学专业培养目标与药物化学教学大纲,侧重药物化学基础知识及应用知识的介绍。采用以药物的结构类型为基础,讨论该类药物的发展、构性关系、构效关系、合成、代谢、临床应用。精选典型药物,重要常用药物采用列表方式介绍。

本书可供高等专科药学专业使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物化学/王润玲主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社, 2006.6

全国普通高等专科学校教育药学类规划教材

ISBN 7-5067-3419-2

I. 药... II. 王... III. 药物化学-高等学校-教材  
IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第063251号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 [www.cspyp.cn](http://www.cspyp.cn) [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

规格 787×1092mm 1/16

印张 25 1/4

字数 594千字

印数 94501—102500

版次 2006年6月第2版

印次 2006年6月第16次印刷

印刷 世界知识印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3419-2/G·0493

定价 38.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 序 言

1993年,原国家医药管理局科技教育司鉴于我国药学高等专科学校教育一直没有进行全国性的教材建设,根据国家教委(1991)25号文的要求负责组织、规划高等药学专科教材的编审出版工作。在国家教委的指导下,在对全国高等药学专科教育情况调查的基础上,普通高等专科学校教育药学类教材建设委员会于1993年底正式成立,并立即制订了“八五”教材编审出版规划。1995年,经100多位专家组、编写组教师和中国医药科技出版社的团结协作、共同努力,建国以来第一套普通高等专科学校教育药学类规划教材终于面世了。其后,又根据高等药学专科教育的主要任务是为医药行业生产、流通、服务、管理第一线培养应用型技术人才的需要,立即组织编审、出版了相关的配套教材(实验指导、习题集),以加强对学生的实验教学,培养学生的实际操作能力。

该套规划教材是国家教委“八五”教材建设的一个组成部分。从当时高等药学专科教育的现实情况考虑,统筹规划、全面组织教材建设活动,为优化教材编审队伍,确保教材质量,规范教材规格,起到了至关重要的作用。也正因为如此,这套规划教材受到了药学专科教育的大多数院校的追崇及广大师生的喜爱,其使用情况一直作为全国高等药学专科教育教学质量评估的基本依据之一,可见这套教材的影响之大。

由于我国的高等教育近年进行了一系列改革,我国药学高等专科学校变化也较大,加之教学大纲的不断调整,这套教材已不能满足现在的教学需要,亟需进行修订。但是,因为原主管部门已不再管理我国药学高等专科学校教育,加之一些高等药学专科学校已经合并到其他院校,原普通高等专科学校教育药学类教材建设委员会已不能履行修订计划。因此,全国高等医药院校药学类教材编辑委员会接管了这项工作,组成了新的普通高等专科学校教育药学类教材建设委员会,组织了这套规划教材的修订,希望修订后的这套规划教材能够适应当前高等药学专科教育发展的需求。在修订过程中,考虑到高等专科学校中全日制教育、函授教育、自学考试等多种办学形式,力求使这套教材能具有通用性,以适应不同办学形式的教学要求。学术是有继承性的,虽然第一版的一些作者已经退休或因为其他原因离开了药学高等专科学校教育岗位,不能继续参加这套教材的修订工作,但是他们对这套教材做出了非常重大的贡献,在此,我们谨对他们表示衷心的感谢。

这套规划教材修订出版后,竭诚欢迎使用本教材的广大读者提出宝贵意见,以便我们进行教材评优工作,不足之处我们将在以后修订时改正。

全国普通高等专科学校教育  
药学类规划教材建设委员会  
2003年12月

# 普通高等专科学校教育药学类规划教材编委会

(第二版)

- 名誉主任委员** 郑筱萸
- 主任委员** 姚文兵 (中国药科大学)
- 副主任委员** (按姓氏笔画排名)
- 尹 舫 (湖北中医学院)
- 王 玮 (河南大学药学院)
- 罗向红 (沈阳药科大学)
- 郭 姣 (广东药学院)
- 委 员** (按姓氏笔画排名)
- 丁 红 (山西医科大学)
- 于信民 (菏泽医学高等专科学校)
- 马祥志 (湖南长沙医学院)
- 王润铃 (天津医科大学)
- 王庸晋 (长治医学院)
- 刘 斌 (天津医学高等专科学校)
- 刘志华 (怀化医学高等专科学校)
- 孙 涛 (宁夏医学院)
- 吴琪俊 (右江民族医学院)
- 宋智敏 (哈尔滨医科大学大庆校区)
- 张德志 (广东药学院)
- 李淑惠 (长春医学高等专科学校)
- 肖孟泽 (井冈山医学高等专科学校)
- 陈 旭 (桂林医学院)
- 林 宁 (湖北中医学院)
- 罗载刚 (黔南医学高等专科学校)
- 赵冰清 (湖南师范大学药学院)
- 徐世义 (沈阳药科大学)
- 徐晓媛 (中国药科大学)
- 高允生 (泰山医学院)
- 黄林帮 (赣南医学院)
- 谭桂山 (中南大学药学院)

# 前 言

本书是全国普通高等专科学校教育药学类规划教材之一，供高等专科学校药学专业使用。根据专科类药学专业培养目标与药物化学教学大纲，本书侧重药物化学基础知识及应用知识的介绍。由于药物的结构类型及品种十分复杂，新的结构类型不断出现，有限的教材篇幅不可能包括全部应用药物，故而采用以药物的结构类型为基础，讨论该类药物的发展、构性关系、构效关系、合成、代谢、临床应用。精选典型药物，重要常用药物采用列表方式介绍，以节约篇幅。本书主要取材于药学专业用大学本科及部分专科教材，根据临床用药需求，增加了“降血糖药”一章。由于计算机辅助药物设计知识的不断普及，该书增加了“计算机辅助药物设计”一章，对该领域最基本知识及技术做了简单介绍。

全书共十九章。由天津医科大学药学院王润玲主编并编写绪论、第一、二、七章、张彦文编写第十四和十六章，宁夏医学院袁本香编写第三、十二章，赣南医学院李青松编写第十五、十八章、黄志勤编写第十三章，四川省卫生管理干部学院倪燕编写第八、九章，长春医学高等专科学校惠春编写第五、六章，广州医学院韦敏编写第十、十一章，桂林医学院杨新平编写第十七章，黔南民族医学院高等专科学校龚元编写第四章，美国硅谷生物制药科技公司高清志编写第十九章。

本书在编写过程中虽然编者均态度认真，勤奋努力，但限于业务水平和教学经验，可能仍有疏漏不当之处，请读者和各院校使用中提出宝贵意见，以便再次修订和充实。

2006年5月

# 目 录

绪论 .....	( 1 )
<b>第一章 药物的化学结构与药效关系</b> .....	( 5 )
第一节 药物的基本结构 .....	( 5 )
第二节 理化性质对药效的影响 .....	( 8 )
一、溶解度、分配系数对药效的影响 .....	( 8 )
二、解离度对药效的影响 .....	( 9 )
第三节 基团变化对药效的影响 .....	( 10 )
一、酸性和碱性基团 .....	( 11 )
二、烃基 .....	( 12 )
三、卤素 .....	( 13 )
四、羟基和巯基 .....	( 15 )
五、醚和硫醚 .....	( 15 )
第四节 立体结构对药效的影响 .....	( 16 )
一、原子间距离对药效的影响 .....	( 16 )
二、立体异构体对药效的影响 .....	( 18 )
<b>第二章 药物代谢</b> .....	( 22 )
第一节 I相代谢 .....	( 22 )
一、氧化反应 .....	( 22 )
二、还原反应 .....	( 28 )
三、水解反应 .....	( 29 )
第二节 II相代谢 .....	( 31 )
一、葡萄糖醛酸结合 .....	( 32 )
二、硫酸结合 .....	( 33 )
三、氨基酸结合 .....	( 34 )
四、谷胱甘肽结合 .....	( 35 )
五、甲基化反应 .....	( 37 )
六、乙酰化反应 .....	( 38 )
<b>第三章 麻醉药</b> .....	( 40 )
第一节 全身麻醉药 .....	( 40 )
一、吸入性全身麻醉药 .....	( 40 )
二、静脉麻醉药 .....	( 43 )
第二节 局部麻醉药 .....	( 46 )
一、局部麻醉药的发展 .....	( 46 )

二、局部麻醉药的结构类型·····	( 48 )
三、局部麻醉药的构效关系·····	( 56 )
<b>第四章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药</b> ·····	( 58 )
第一节 镇静催眠药·····	( 58 )
一、巴比妥类·····	( 58 )
二、苯并二氮草类·····	( 63 )
三、其他类镇静催眠药·····	( 67 )
第二节 抗癫痫药·····	( 68 )
第三节 抗精神失常药·····	( 72 )
一、抗精神病药·····	( 72 )
二、抗焦虑药及抗抑郁药·····	( 78 )
<b>第五章 解热镇痛药及非甾体抗炎药</b> ·····	( 81 )
第一节 解热镇痛药·····	( 81 )
一、水杨酸类·····	( 81 )
二、苯胺类·····	( 85 )
三、吡唑酮类·····	( 86 )
第二节 非甾体抗炎药·····	( 87 )
一、3,5-吡唑烷二酮类·····	( 88 )
二、芬那酸类·····	( 89 )
三、吲哚乙酸类·····	( 89 )
四、芳基烷酸类·····	( 90 )
五、1,2-苯并噻嗪类·····	( 94 )
六、COX-2 抑制剂·····	( 95 )
七、NO-释放型非甾体抗炎药·····	( 96 )
第三节 抗痛风药·····	( 96 )
<b>第六章 镇痛药</b> ·····	( 99 )
一、吗啡及其衍生物·····	( 99 )
二、合成镇痛药·····	( 102 )
三、内源性镇痛物质·····	( 108 )
四、结构与药效关系·····	( 108 )
<b>第七章 拟胆碱药和抗胆碱药</b> ·····	( 110 )
第一节 拟胆碱药·····	( 110 )
一、胆碱受体激动剂·····	( 110 )
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂·····	( 112 )
第二节 抗胆碱药·····	( 116 )
一、M 胆碱受体拮抗剂·····	( 116 )
二、N 胆碱受体拮抗剂·····	( 121 )



<b>第八章 肾上腺素能药物</b> .....	(127)
第一节 儿茶酚胺类的生物合成和代谢 .....	(127)
一、儿茶酚胺类的生物合成 .....	(127)
二、儿茶酚胺类的代谢 .....	(128)
第二节 肾上腺素能激动剂 .....	(128)
一、肾上腺素能激动剂的发展 .....	(128)
二、肾上腺素能激动剂的构效关系 .....	(135)
三、肾上腺素能激动剂的稳定性 .....	(137)
第三节 肾上腺素能拮抗剂 .....	(138)
一、 $\alpha$ 肾上腺素能拮抗剂 .....	(138)
二、 $\beta$ 肾上腺素能拮抗剂 .....	(140)
<b>第九章 心血管药物</b> .....	(146)
第一节 降血脂药 .....	(146)
一、烟酸及其衍生物 .....	(147)
二、芳氧乙酸类 .....	(148)
三、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 .....	(151)
第二节 抗心绞痛药 .....	(153)
一、硝酸酯及亚硝酸酯类 .....	(153)
二、钙通道阻滞剂 .....	(156)
三、 $\beta$ -受体拮抗剂 .....	(161)
第三节 抗心律失常药 .....	(161)
一、钠通道阻滞剂 .....	(161)
二、 $\beta$ -受体阻滞剂 .....	(163)
三、延长动作电位时程药物 .....	(163)
四、钙拮抗剂 .....	(165)
第四节 抗高血压药 .....	(165)
一、作用于肾上腺素能系统的药物 .....	(165)
二、血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂 .....	(168)
三、钙通道阻滞剂 .....	(172)
四、扩张血管药物 .....	(172)
第五节 强心药 .....	(173)
一、强心苷类 .....	(173)
二、非苷类强心药 .....	(175)
<b>第十章 中枢兴奋药和利尿药</b> .....	(177)
第一节 中枢兴奋药 .....	(177)
一、生物碱类 .....	(177)
二、酰胺类 .....	(180)

三、苯乙胺类·····	(182)
四、其他类·····	(182)
第二节 利尿药·····	(183)
一、渗透性利尿药·····	(184)
二、碳酸酐酶抑制剂·····	(184)
三、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 同向转运抑制剂·····	(185)
四、 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 同向转运抑制剂·····	(187)
五、肾小管上皮 $\text{Na}^+$ 通道抑制剂·····	(189)
六、盐皮质激素受体拮抗剂·····	(190)
<b>第十一章 降血糖药</b> ·····	(191)
第一节 胰岛素·····	(191)
一、胰岛素的结构·····	(191)
二、胰岛素的性质·····	(192)
三、胰岛素类似物及其制剂·····	(193)
第二节 口服降血糖药·····	(194)
一、胰岛素分泌促进剂·····	(194)
二、胰岛素增敏剂·····	(198)
三、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂·····	(201)
<b>第十二章 抗过敏药和抗溃疡药</b> ·····	(202)
第一节 抗过敏药·····	(202)
一、乙二胺类·····	(203)
二、哌嗪类·····	(204)
三、氨基醚类·····	(206)
四、丙胺类·····	(208)
五、三环类·····	(210)
六、哌啶类·····	(213)
七、构效关系·····	(214)
第二节 抗溃疡药·····	(215)
一、咪唑类·····	(215)
二、呋喃类·····	(217)
三、噻唑类·····	(219)
四、哌啶甲苯类·····	(220)
五、 $\text{H}_2$ 受体拮抗剂的构效关系·····	(221)
第三节 质子泵抑制剂·····	(221)
<b>第十三章 甾体激素</b> ·····	(225)
第一节 概述·····	(225)
第二节 雌激素类药物·····	(227)

一、甾体雌激素类药物·····	(227)
二、非甾体雌激素类药物·····	(230)
三、构效关系·····	(231)
四、临床应用和副作用·····	(231)
第三节 雄激素类药物·····	(232)
一、雄性激素·····	(232)
二、蛋白同化激素·····	(234)
三、构效关系·····	(235)
四、临床应用和副作用·····	(235)
第四节 孕激素类药物·····	(235)
一、孕酮类·····	(235)
二、睾酮类·····	(236)
三、构效关系·····	(239)
四、临床应用和副作用·····	(239)
第五节 肾上腺皮质激素类药物·····	(240)
一、糖皮质激素的发展·····	(240)
二、构效关系·····	(243)
三、临床应用和副作用·····	(243)
<b>第十四章 抗寄生虫病药物·····</b>	<b>(245)</b>
第一节 驱肠虫药·····	(245)
一、哌嗪类·····	(246)
二、咪唑类·····	(246)
三、嘧啶类·····	(248)
四、三萜类及酚类·····	(248)
第二节 抗血吸虫和血丝虫病药·····	(249)
一、抗血吸虫病药·····	(249)
二、抗血丝虫病药·····	(251)
第三节 抗疟药·····	(252)
第四节 抗滴虫病药及抗阿米巴原虫药·····	(256)
<b>第十五章 抗肿瘤药物·····</b>	<b>(258)</b>
第一节 烷化剂·····	(258)
一、烷化剂的分类·····	(258)
二、烷化剂的稳定性和代谢·····	(265)
三、构效关系·····	(266)
第二节 抗代谢抗肿瘤药·····	(266)
一、嘧啶类·····	(267)
二、嘌呤类·····	(268)

三、叶酸类·····	(269)
第三节 抗肿瘤天然药物及其他抗肿瘤药·····	(271)
一、抗肿瘤生物碱·····	(271)
二、抗肿瘤抗生素·····	(273)
三、金属铂配合物抗肿瘤药·····	(275)
<b>第十六章 合成抗菌药、抗真菌药和抗病毒药·····</b>	<b>(278)</b>
第一节 喹诺酮类抗菌药·····	(278)
一、喹诺酮类抗菌药的发展·····	(278)
二、喹诺酮类抗菌药的结构类型、结构特点和理化性质·····	(279)
三、喹诺酮类抗菌药作用机制·····	(281)
四、喹诺酮类抗菌药的构效关系·····	(281)
五、喹诺酮类抗菌药的体内代谢·····	(284)
第二节 磺胺类抗菌药及抗菌增效剂·····	(284)
一、磺胺类药物的发展·····	(284)
二、磺胺类药物的结构通式与分类·····	(285)
三、磺胺类药物的理化通性·····	(285)
四、磺胺类药物的作用机制·····	(287)
五、磺胺类药物的构效关系·····	(287)
六、磺胺类药物的合成方法·····	(288)
七、抗菌增效剂·····	(290)
第三节 抗结核病药·····	(291)
一、抗生素类抗结核药物·····	(292)
二、合成抗结核药物·····	(293)
第四节 其他类型抗菌药·····	(297)
一、异噻啉类抗菌药·····	(297)
二、硝基呋喃类抗菌药·····	(298)
第五节 抗真菌药·····	(300)
一、抗真菌药的发展·····	(300)
二、唑类抗真菌药物的构效关系·····	(302)
第六节 抗病毒药·····	(304)
一、核苷类·····	(305)
二、非核苷类·····	(308)
三、抗艾滋病药·····	(308)
<b>第十七章 抗生素·····</b>	<b>(310)</b>
第一节 $\beta$ -内酰胺类抗生素·····	(311)
一、 $\beta$ -内酰胺类抗生素的结构特点和作用机理·····	(311)
二、青霉素类·····	(313)

三、头孢菌素类·····	(321)
四、非典型的 $\beta$ -内酰胺类抗生素及 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂·····	(328)
第二节 氨基糖苷类抗生素·····	(330)
一、链霉素·····	(331)
二、卡那霉素·····	(333)
三、庆大霉素 C 及其衍生物·····	(334)
四、新霉素及其衍生物·····	(334)
第三节 大环内酯类抗生素·····	(335)
一、红霉素及其衍生物·····	(335)
二、十六元大环内酯抗生素·····	(339)
第四节 四环素类抗生素·····	(341)
一、天然四环素·····	(341)
二、半合成四环素·····	(344)
三、四环素类药物的构效关系·····	(345)
四、作用机理·····	(345)
第五节 其他抗生素·····	(345)
一、氯霉素及其衍生物·····	(345)
二、林可霉素及其衍生物·····	(347)
三、磷霉素·····	(348)
<b>第十八章 维生素</b> ·····	(349)
第一节 脂溶性维生素·····	(349)
一、维生素 A 类·····	(349)
二、维生素 D 类·····	(352)
三、维生素 E 类·····	(354)
四、维生素 K 类·····	(356)
第二节 水溶性维生素·····	(357)
一、维生素 B <sub>1</sub> ·····	(358)
二、维生素 B <sub>2</sub> ·····	(359)
三、维生素 B <sub>6</sub> ·····	(360)
四、维生素 B <sub>12</sub> ·····	(362)
五、维生素 C·····	(363)
<b>第十九章 计算机辅助药物设计</b> ·····	(366)
第一节 药物设计的基本概念及理论知识·····	(366)
一、新药开发的方法、途径与过程·····	(366)
二、药物作用的分子药理学基础·····	(369)
三、药物的化学结构与生物活性的关系·····	(371)
第二节 计算机辅助药物设计的理论和方法·····	(372)

一、计算机辅助直接药物设计·····	(373)
二、计算机辅助间接药物设计·····	(374)
三、计算机辅助药物设计的代表性软件·····	(377)
四、计算机辅助药物设计的代表性成功应用实例·····	(377)
<b>参考文献</b> ·····	(381)
<b>中文索引</b> ·····	(383)
<b>英文索引</b> ·····	(386)

# 绪 论

## 一、药物化学的研究内容和任务

药物化学是研究用于预防、诊断和治疗人和动物疾病的药物的科学。药物化学涉及生理活性物质的发现、开发和鉴定,以及在分子水平对生理活性物质作用机制的研究。

药物化学研究主要包括以下3个阶段。①发现阶段 包括治疗靶体(受体、酶、传导组织、细胞或体内模型)的选择、鉴定(或发现),以及可与被选择靶体相互作用的新生理活性物质的制造。这些化合物通常被称做先导化合物,主要是通过合成有机化学、天然物化学和生物技术得到的。②优化阶段 主要是对先导化合物的结构进行修饰。优化过程主要是提高化合物的活性和选择性,降低毒性。这个阶段以构效关系的确立和分析为特征。③开发阶段 是继续对生理活性物质的药动学性质进行改良,并调整生理活性物质的理化性质,以便临床应用。

药物化学的主要任务 一是发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物(lead compound),对其进行结构改造和优化,创造出疗效好,毒副作用小的新药;改造现有药物或有效化合物,以期获得更为有效、安全的药物;并在此基础上,不断探索研究开发新药的途径和方法。二是研究化学药物的合成原理和路线,选择和设计适合国情的产业化工艺。三是研究化学药物的理化性质、变化规律、杂质来源和体内代谢等,为制定质量标准、剂型设计和临床药学研究提供依据。药物化学总的目标是创制新药和有效地利用或改进现有药物,不断地提供新品种,促进医药工业的发展,为保障人民健康服务。

## 二、药物化学发展简史

初期的药物化学以从天然药物中提取有效成分为特点。1815年至1820年之间,从植物中分离得到了第一批具有活性的化学成分:1803年法国的药剂师 Jean Francois Derosne 分离出一种后来称为那可汀(narcotine)的生物碱;1805年德国的药物学家 Friedrich Serturmer 从阿片中分离出一种新的化合物吗啡(morphine),他的研究工作于1817年完成并公开发表。在 Serturmer 之后, Pierre Joseph Pelletier 和 Francois Magendie 从传统吐根中分离得到了生物碱成分。1817年,药学家和医学家成功地纯化了从吐根中得到的吐根碱(emetine,吐根素,依米丁)。同年, Joseph Pelletier 和 Joseph Bienayme Caventou 从马钱子中提取得到了一种能强烈兴奋神经系统的生物碱马钱子碱(strychnine,土的宁)。3年后的1820年,从金鸡纳属植物中提取得到了奎宁(quinine)。其后不久,陆续提取分离得到了许多生物碱类化合物,包括木鳖碱(brucine, 1819)、胡椒碱(piperine, 1819)、咖啡因(caffeine, 1819)、秋水仙碱(colchicine, 1820)、毒芹碱(coniine, 1826)、可待因(codeine, 1832)、阿托品(atropine, 1833)、罂粟碱(papaverine, 1848)等。

在经过了天然成分的提取和纯化时期之后,由于当时的煤炭工业和石油工业的发展导致有机化学的诞生,药物学家开始尝试利用有机化学合成药物,这也是实验室研究药物的

新理念。

由于煤、石油蒸馏技术的发明使新型化学药品的研究和发展得到了迅猛的发展。在第一次化学革命之后，有机化学的诞生对于化学药品工业的发展起到了推波助澜的作用。19世纪40~60年代，在对煤油进行提炼后，有关碳衍生物化学逐渐发展起来，且由此开发出一大类的工业产品。1825年，英国物理学家 Michael Faraday 发现了苯。同年，Liebig 和 Wohler 开始对氰酸 (cyanic acid) 和雷酸 (fulminic acid) 进行多项研究，这两种物质从表面上看具有相同的组成成分，但却具有完全不同的特性——Liebig 发现雷酸的银化合物具有爆炸性，而 Wohler 则证明氰化银并不具有爆炸性。后来，Berzelius 把这些化学物质称为“同分异构体”，这种概念的引入直接导致了科学家们对化学的再思考，化学家们认为，化学物质不应仅依据分子中原子种类和数目简单地命名，也要考虑到其中原子的排列情况。Liebig 和 Wohler 均发现，在有机化合物中某些稳定的原子基团能保持其化学同一性，即使这些化合物被转变成其他化合物时也是如此。1832年，“苯甲酰基”被识别，这是最早为人类鉴别出来的有机化学基团，是在研究苦杏仁油（即苯甲醛）和其衍生物时发现的。

上述初步取得的成就在 1856 年时已成雏形，化学迅速进入药物化学新纪元，当时，William Perkin 合成奎宁的尝试未获成功，但却歪打正着得到了人类历史上第一个合成的煤焦油染料——碱性木槿紫 (mauvein)。这个发现导致其后的许多合成染料的开发。1886年，由苯胺染料衍生得到了 *N*-乙酰苯胺 (acetanilide, 退热冰)。

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，从而开始探索药物的药效基团 (pharmacophore)、作用机制、受体概念和构效关系。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；1878 年 Langley 首先提出受体 (receptor) 概念。由于当时科学水平的限制，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，显然是过于简单化了。

20 世纪初以后，药物化学研究重心转向多数产生同样药理作用的化合物，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、异构原理、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。还有巴比妥类、磺胺类、抗组胺类等。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。

20 世纪 30 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物。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，化学治疗领域也日益扩大。

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。这一学说为寻找新药开拓了新的途径和方法。应用该学说发现了一些抗肿瘤药、利尿药、抗疟药、长效磺胺等。

随着药物化学的发展和药物数量的增多，通过对药物结构与活性关系的研究，为发现



先导化合物提供了重要依据,进而对先导化合物进行结构改造和优化,寻找疗效更好的药物,这是新药研究的指导理论之一。

20世纪50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。许多药物在机体内的作用机制和代谢变化,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基团的方法。

20世纪60年代后,对受体的深入研究,尤其是许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展,寻找特异性地仅作用于某一受体亚型的药物,提高选择性,减少毒副作用,成为新药研发的一种追求。

20世纪70年代随着对酶的结构(特别是三维结构)功能和活性部位的深入研究,以酶为靶点进行的酶抑制剂研究,取得很大进展。例如血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶、磷酸二酯酶抑制剂等均有新品上市。

20世纪80年代初诺氟沙星用于临床后,迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮,相继合成了氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、洛美沙星等。喹诺酮类抗菌药的问世,被认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

生物技术(生物工程)是近20年发展起来的高新技术,医药生物技术已成为新药研究的重要手段,20世纪90年代以来上市的新药中,生物技术产品占有较大的比重,同时通过生物技术改造传统生产工艺可使产量提高,成本降低,使药物生产模式发生变化,促进了医药工业的发展。

近年来发展的组合化学技术能合成大量的化合物,建立有序变化的多样性分子库,同时进行筛选,这种超大量合成和快速筛选,扩大化合物分子多样性,无疑对发现先导化合物和提高新药研究水平都具有重要意义,是药物化学领域的一大创新并促进有关学科的发展。

自20世纪60年代以来,构效关系的研究发展很快,已由定性转向定量。定量构效关系(QSAR)是将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算,建立合理的数学模型,研究构效之间的量变规律,为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据。

中华人民共和国成立后,我国药物化学事业有很大发展,药品生产和新药研究从无到有,已建立了比较完整的生产和研究体系。20世纪50年代,我国医药工业研究和生产主要是在青霉素、四环素、氯霉素等抗生素类药物,60年代主要发展了计划生育药,甾体激素类药,70~80年代主要发展了半合成青霉素和头孢菌素抗生素药、抗肿瘤药、心血管药、消化系统药和喹诺酮类抗菌药。新药创制工作也取得了一定成绩,在从中草药分离有效成分发展新药方面成绩显著。我国从传统抗疟中药青蒿中分离出青蒿素(artemisinin),对氯喹有抗药性的疟原虫有效。通过青蒿素结构修饰得到的双氢青蒿素(dihydroartemisinin),蒿甲醚(artemether)和青蒿琥酯(artesunate),抗疟作用增强,毒性降低,已在外国注册,进入国际市场。

我国药物化学事业的发展虽然取得很大的进步,但与国际先进水平相比,还有很大差距。原料药生产大多是仿制品,新药研究薄弱,具有自主知识产权药物很少。特别是加入