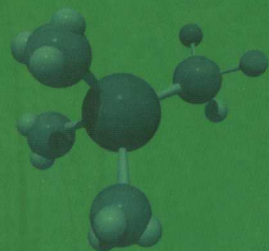
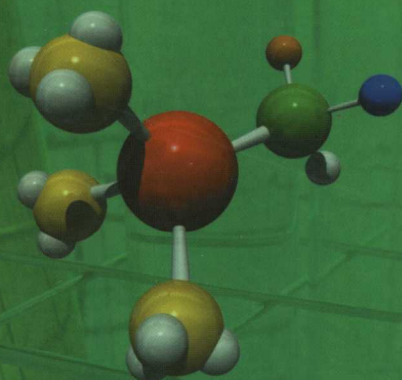


# 药物化学

尤启冬 主编



化学工业出版社  
教材出版中心

# 药 物 化 学

尤启冬 主编



化学工业出版社  
教材出版中心

(京) 新登字 039 号

**图书在版编目(CIP)数据**

药物化学/尤启冬主编. —北京: 化学工业出版社,  
2004. 8  
ISBN 7-5025-6036-X

I. 药… II. 尤… III. 药物化学 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 083209 号

---

**药 物 化 学**

尤启冬 主编

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 陈 静 李 军

封面设计: 潘 峰

\*

化学工业出版社 出版发行  
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

[http:// www. cip. com. cn](http://www.cip.com.cn)

\*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 19 字数 470 千字

2004 年 10 月第 1 版 2004 年 10 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6036-X/G · 1602

定 价: 31.00 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

# 前 言

《药物化学》是药学专业必修的专业基础课程，主要学习药物结构与药效的关系，药物的理化性质、鉴别方法、合成方法等，为后续课程如药剂学、药物分析等的学习打下基础，是全面掌握药学领域各学科知识的重要桥梁。

本教材是根据中国药科大学在多年进行专科教学和成人教育教学过程中所积累经验的基础上编写的。在编写过程中，结合临床药学对药师的要求，注重以药物的结构、理化性质和构效关系为主，强调药物作用的化学本质，注重介绍药物体内代谢引发的化学变化。

随着科学技术的发展和学科的相互渗透，药物化学学科的研究内容已由原有的以化学为主的研究转变为以新药的寻找和发现为主要内容的体系。在本教材编写中，结合新药的研究简要介绍了新药研究和开发的基本知识。针对近年来手性药物研究和发展的趋势，在本教材中也增加介绍手性药物的有关化学和生物活性的内容。

本教材将教学内容、学习指导和药物合成实验指导有机地融为一体，每章前面有“学习要求”，章后有“思考题”。在编写过程中，从培养药学专业高等专科学校应用性人才的目标出发，教学内容以“必需”、“够用”为原则，以基本概念、基本知识、基本理论为主，理论联系实际，尽量与临床应用结合起来，力求少而精；文字叙述力求通俗易懂，注意启发性，便于自学。

本书共有十七章，书末有附录：药物化学实验。参加本书编写的都是中国药科大学从事药物化学课程教学多年的老师：尤启冬教授（编写绪论）、徐进宜副教授（编写第四、第六和第十三章）、李志裕副教授（编写第八、第九、第十五和第十六章）、毕小玲副教授（编写第十和第十二章）、周金培副教授（编写第二和第七章）、李玉艳博士（编写第十一和第十四章）、林克江博士（编写第五和第十七章）、王华博士（编写第三章和实验部分）、钟毅博士（编写第一章）。全书由主编尤启冬教授统稿。

由于编者水平所限，成稿时间仓促，错误和不妥之处在所难免，敬请广大读者及同行专家提出宝贵意见。

编 者

2004年7月

# 目 录

绪论 .....	1
一、药物化学的研究内容和任务 .....	1
二、药物化学的发展 .....	1
三、药物的质量与杂质控制 .....	2
四、药物的名称 .....	3
第一章 麻醉药 .....	5
第一节 全身麻醉药 .....	5
一、吸入性麻醉药 .....	5
氟烷 .....	6
恩氟烷 .....	6
二、静脉麻醉药 .....	6
盐酸氯胺酮 .....	8
依托咪酯 .....	8
第二节 局部麻醉药 .....	8
一、普鲁卡因的发现过程 .....	9
二、局麻药的结构类型 .....	10
盐酸普鲁卡因 .....	10
盐酸利多卡因 .....	12
盐酸布比卡因 .....	12
三、局麻药的构效关系 .....	13
思考题 .....	14
第二章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药 .....	15
第一节 镇静催眠药 .....	15
一、巴比妥类药物 .....	16
苯巴比妥 .....	18
异戊巴比妥 .....	19
硫喷妥钠 .....	19
二、苯二氮草类药物 .....	19
地西洋 .....	21
奥沙西洋 .....	22
艾司唑仑 .....	22
三、其他类药物 .....	23
第二节 抗癫痫药 .....	24
一、巴比妥类及其同型物 .....	24
二、内酰胺类及其同型物 .....	24
三、咪唑烷酮类 .....	25

四、丁二酰亚胺类 .....	25
五、苯二氮草类 .....	25
六、二苯并氮杂草类 .....	25
七、脂肪酸类 .....	25
八、GABA 衍生物 .....	25
苯妥英钠 .....	26
卡马西平 .....	26
丙戊酸钠 .....	27
第三节 抗精神失常药 .....	27
一、抗精神病药 .....	27
盐酸氯丙嗪 .....	30
奋乃静 .....	30
氟哌啶醇 .....	31
舒必利 .....	31
二、抗焦虑药 .....	31
三、抗抑郁药 .....	32
盐酸阿米替林 .....	33
氟西汀 .....	33
思考题 .....	33
<b>第三章 镇痛药和镇咳祛痰药 .....</b>	<b>35</b>
第一节 镇痛药 .....	35
一、吗啡及其衍生物 .....	35
盐酸吗啡 .....	36
二、合成镇痛药 .....	38
盐酸哌替啶 .....	41
枸橼酸芬太尼 .....	41
盐酸美沙酮 .....	42
喷他佐辛 .....	42
三、内源性镇痛物质 .....	43
四、镇痛药物的构效关系 .....	43
第二节 镇咳祛痰药 .....	44
一、镇咳药 .....	44
磷酸可待因 .....	44
喷妥维林 .....	45
二、祛痰药 .....	45
盐酸溴己新 .....	45
思考题 .....	46
<b>第四章 非甾体抗炎药 .....</b>	<b>47</b>
第一节 解热镇痛药 .....	47
一、水杨酸类 .....	48
阿司匹林 .....	49
二、苯胺类 .....	50
对乙酰氨基酚 .....	51

三、吡唑酮类 .....	52
安乃近 .....	52
第二节 非甾体抗炎药 .....	52
一、非甾体抗炎药的作用机制 .....	53
二、非甾体抗炎药物的发展 .....	53
吲哚美辛 .....	55
萘丁美酮 .....	56
双氯芬酸钠 .....	57
布洛芬 .....	58
萘普生 .....	59
吡罗昔康 .....	60
第三节 抗痛风药 .....	60
思考题 .....	61
<b>第五章 作用于肾上腺素能受体的药物</b> .....	<b>62</b>
第一节 拟肾上腺素药物 .....	63
一、儿茶酚类拟肾上腺素药物 .....	64
肾上腺素 .....	64
重酒石酸去甲肾上腺素 .....	64
盐酸异丙肾上腺素 .....	65
盐酸多巴胺 .....	66
盐酸多巴酚丁胺 .....	66
二、非儿茶酚类拟肾上腺素药物 .....	67
盐酸麻黄碱 .....	67
盐酸伪麻黄碱 .....	67
硫酸特布他林 .....	68
重酒石酸间羟胺 .....	68
硫酸沙丁胺醇 .....	68
盐酸沙美特罗 .....	69
盐酸克仑特罗 .....	69
盐酸可乐定 .....	69
甲基多巴 .....	70
第二节 肾上腺素受体阻断剂 .....	70
一、 $\alpha$ 受体阻断剂 .....	71
盐酸哌唑嗪 .....	71
盐酸特拉唑嗪 .....	71
酚苄明 .....	71
二、 $\beta$ 受体阻断剂 .....	72
盐酸普萘洛尔 .....	73
阿替洛尔 .....	73
酒石酸美托洛尔 .....	73
三、非典型的 $\beta$ 受体阻断剂 .....	74
思考题 .....	74
<b>第六章 心血管系统药物</b> .....	<b>75</b>

第一节 血脂调节药 .....	75
一、苯氧乙酸类 .....	76
氯贝丁酯 .....	77
非诺贝特 .....	77
二、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 .....	78
辛伐他汀 .....	79
三、烟酸类 .....	79
四、其他类型 .....	79
消胆胺 .....	80
第二节 抗心绞痛药 .....	80
一、硝酸酯及亚硝酸酯类 .....	80
硝酸异山梨酯 .....	81
二、钙通道阻滞剂 .....	81
硝苯地平 .....	82
尼群地平 .....	84
盐酸维拉帕米 .....	84
盐酸地尔硫草 .....	85
桂利嗪 .....	86
三、 $\beta$ 受体阻断剂 .....	86
四、其他类 .....	86
第三节 抗心律失常药 .....	86
一、钠通道阻滞剂 .....	87
盐酸普鲁卡因胺 .....	87
盐酸美西律 .....	88
盐酸普罗帕酮 .....	89
二、 $\beta$ 受体阻断剂 .....	89
三、钾通道阻滞剂 .....	89
盐酸胺碘酮 .....	90
四、钙通道阻滞剂 .....	90
五、抗心律失常药物的构效关系 .....	90
第四节 强心药 .....	91
一、强心苷类 .....	91
二、非苷类 .....	92
第五节 抗高血压药 .....	92
一、作用于自主神经系统的药物 .....	93
利舍平 .....	94
二、影响 RAS 系统的药物 .....	95
卡托普利 .....	96
马来酸依那普利 .....	97
氯沙坦 .....	98
三、作用于离子通道的药物 .....	99
吡那地尔 .....	99
四、利尿药及其他药物 .....	100



第六节 利尿药 .....	100
一、渗透性利尿药 .....	100
二、碳酸酐酶抑制剂 .....	100
乙酰唑胺 .....	101
三、髓祥利尿药 .....	101
氢氯噻嗪 .....	101
氯噻酮 .....	102
呋塞米 .....	103
依他尼酸 .....	104
四、保钾利尿药 .....	104
螺内酯 .....	104
思考题 .....	105
<b>第七章 作用于胆碱能系统的药物</b> .....	107
第一节 拟胆碱药 .....	107
一、胆碱受体激动剂 .....	107
毛果云香碱 .....	109
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂 .....	110
毒扁豆碱 .....	112
溴新斯的明 .....	112
氢溴酸加兰他敏 .....	113
第二节 抗胆碱药 .....	113
一、M 胆碱受体拮抗剂 .....	114
硫酸阿托品 .....	115
氢溴酸东莨菪碱 .....	116
丁溴东莨菪碱 .....	116
氢溴酸山莨菪碱 .....	117
溴丙胺太林 .....	119
盐酸苯海索 .....	120
二、N <sub>1</sub> 胆碱受体拮抗剂 .....	120
三、N <sub>2</sub> 胆碱受体拮抗剂 .....	120
苯磺酸阿曲库铵 .....	122
泮库溴铵 .....	122
氯化琥珀胆碱 .....	123
思考题 .....	124
<b>第八章 作用于组胺受体的药物及抗消化道溃疡药</b> .....	125
第一节 抗过敏药 .....	125
一、乙二胺类 .....	126
盐酸西替利嗪 .....	126
二、氨基醚类 .....	127
盐酸苯海拉明 .....	127
三、丙胺类 .....	128
马来酸氯苯那敏 .....	128
四、三环类 .....	129

盐酸赛庚啶 .....	130
五、哌啶类 .....	130
六、H <sub>1</sub> 受体拮抗剂的构效关系 .....	131
第二节 抗溃疡药 .....	131
一、H <sub>2</sub> 受体拮抗剂 .....	132
西咪替丁 .....	132
盐酸雷尼替丁 .....	133
法莫替丁 .....	134
二、质子泵抑制剂 .....	135
奥美拉唑 .....	136
思考题 .....	137
<b>第九章 寄生虫病防治药</b> .....	138
第一节 驱肠虫药物 .....	138
一、哌嗪类 .....	138
二、咪唑类 .....	138
盐酸左旋咪唑 .....	139
阿苯达唑 .....	139
三、噻啶类 .....	140
四、植物提取药 .....	140
第二节 抗血吸虫药物 .....	141
吡喹酮 .....	141
第三节 抗疟药物 .....	142
一、喹啉类抗疟药物 .....	142
奎宁 .....	143
磷酸氯喹 .....	144
磷酸伯氨喹 .....	145
二、青蒿素类抗疟药物 .....	145
青蒿素 .....	146
蒿甲醚 .....	146
三、嘧啶类抗疟药物 .....	147
乙胺嘧啶 .....	147
思考题 .....	148
<b>第十章 抗菌药和抗病毒药</b> .....	149
第一节 喹诺酮类抗菌药 .....	149
一、喹诺酮类抗菌药的发展 .....	149
二、喹诺酮类抗菌药的分类 .....	150
三、喹诺酮类抗菌药的构效关系及理化性质 .....	151
四、喹诺酮类抗菌药的作用机理 .....	151
吡哌酸 .....	152
诺氟沙星 .....	152
盐酸环丙沙星 .....	153
氧氟沙星 .....	154
第二节 磺胺类药物及抗菌增效剂 .....	154

一、磺胺类药物的的发展 .....	155
二、磺胺类药物的构效关系 .....	156
三、磺胺类药物的作用机制 .....	156
四、抗菌增效剂 .....	157
磺胺甲噁唑 .....	158
甲氧苄啶 .....	158
第三节 抗结核药物 .....	159
一、抗生素类抗结核病药 .....	159
利福平 .....	160
利福喷汀 .....	161
二、合成抗结核药 .....	161
对氨基水杨酸钠 .....	161
异烟肼 .....	162
盐酸乙胺丁醇 .....	162
第四节 抗真菌药物 .....	163
一、抗生素类抗真菌药 .....	163
二、合成类抗真菌药 .....	164
克霉唑 .....	165
硝酸咪康唑 .....	165
酮康唑 .....	166
氟康唑 .....	166
特比萘芬 .....	167
第五节 抗病毒药物 .....	167
一、三环胺类 .....	168
二、核苷类 .....	168
利巴韦林 .....	169
齐多夫定 .....	169
阿昔洛韦 .....	170
三、其他类 .....	170
思考题 .....	170
第十一章 抗生素 .....	172
第一节 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	172
一、青霉素及半合成青霉素类 .....	174
青霉素钠 .....	174
氨苄西林 .....	177
阿莫西林 .....	177
二、半合成头孢菌素 .....	178
头孢羟氨苄 .....	179
头孢噻吩钠 .....	180
头孢哌酮钠 .....	180
头孢噻肟钠 .....	181
三、非经典的 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	182
克拉维酸钾 .....	182

舒巴坦钠 .....	183
亚胺培南 .....	184
氨曲南 .....	184
第二节 四环素类抗生素 .....	185
一、天然的四环素 .....	185
二、半合成四环素类抗生素 .....	186
盐酸多西环素 .....	186
第三节 氨基糖苷类抗生素 .....	187
第四节 大环内酯类抗生素 .....	188
一、红霉素类抗生素 .....	189
红霉素 .....	189
琥乙红霉素 .....	189
罗红霉素 .....	190
阿奇霉素 .....	190
克拉霉素 .....	191
二、螺旋霉素和麦迪霉素类药物 .....	191
乙酰螺旋霉素 .....	191
麦迪霉素 .....	192
第五节 其他类抗生素 .....	192
一、氯霉素类 .....	192
氯霉素 .....	192
二、其他抗生素 .....	193
盐酸克林霉素 .....	193
思考题 .....	194
<b>第十二章 抗肿瘤药物</b> .....	<b>195</b>
第一节 烷化剂 .....	195
一、氮芥类 .....	196
美法仑 .....	198
环磷酰胺 .....	198
二、亚乙基亚胺类 .....	199
塞替哌 .....	200
三、甲磺酸酯类及多元醇类 .....	200
白消安 .....	200
四、亚硝基脲类 .....	201
卡莫司汀 .....	201
第二节 抗代谢药物 .....	202
一、嘧啶类抗代谢物 .....	202
氟尿嘧啶 .....	203
盐酸阿糖胞苷 .....	204
二、嘌呤类抗代谢物 .....	205
巯嘌呤 .....	205
三、叶酸类抗代谢物 .....	206
甲氨蝶呤 .....	207

第三节 抗肿瘤抗生素 .....	207
一、多肽类抗生素 .....	207
二、醌类抗生素 .....	208
第四节 抗肿瘤植物药有效成分及其衍生物 .....	209
一、喜树生物碱类 .....	209
二、长春碱类 .....	210
三、鬼臼生物碱类 .....	211
四、紫杉烷类 .....	212
第五节 金属铂配合物抗肿瘤药物 .....	212
顺铂 .....	213
卡铂 .....	214
第六节 其他抗肿瘤药物 .....	214
思考题 .....	215
<b>第十三章 甾类药物</b> .....	216
一、概述 .....	216
二、结构与命名 .....	217
第一节 雄性激素和蛋白同化激素 .....	218
一、雄性激素 .....	218
二、同化激素 .....	218
丙酸睾酮 .....	219
甲睾酮 .....	219
苯丙酸诺龙 .....	219
达那唑 .....	220
三、构效关系 .....	220
四、雄性激素拮抗剂 .....	220
第二节 雌激素类药物 .....	221
一、甾类雌激素 .....	221
雌二醇 .....	222
炔雌醇 .....	222
二、非甾类雌激素 .....	222
己烯雌酚 .....	223
三、构效关系 .....	223
四、抗雌激素类药物 .....	224
枸橼酸他莫昔芬 .....	224
第三节 孕激素类药物 .....	225
一、孕激素和甾体避孕药 .....	225
黄体酮 .....	226
醋酸甲地孕酮 .....	226
醋酸甲羟孕酮 .....	227
炔诺酮 .....	227
左炔诺孕酮 .....	227
二、构效关系 .....	228
三、抗孕激素 .....	228

米非司酮 .....	228
第四节 肾上腺皮质激素类药物 .....	229
一、肾上腺皮质激素类药物的发展 .....	229
醋酸氢化可的松 .....	231
醋酸泼尼松龙 .....	231
醋酸曲安奈德 .....	232
醋酸氟轻松 .....	232
醋酸地塞米松 .....	232
二、构效关系 .....	233
思考题 .....	233
第十四章 维生素 .....	235
第一节 脂溶性维生素 .....	235
一、维生素 A .....	236
维生素 A 醋酸酯 .....	237
二、维生素 D .....	237
维生素 D <sub>3</sub> .....	238
维生素 D <sub>2</sub> .....	239
三、维生素 E .....	240
维生素 E 醋酸酯 .....	240
四、维生素 K .....	241
维生素 K <sub>3</sub> .....	241
第二节 水溶性维生素 .....	242
一、维生素 B 族 .....	242
维生素 B <sub>1</sub> .....	242
维生素 B <sub>2</sub> .....	243
维生素 B <sub>6</sub> .....	244
二、维生素 C .....	245
思考题 .....	247
第十五章 药物的化学结构与药效的关系 .....	248
第一节 影响药物产生作用的主要因素 .....	248
第二节 药物的理化性质对药效的影响 .....	249
一、药物结构的官能团对药物的理化性质影响 .....	249
二、药物的理化性质对药效的影响 .....	250
三、电子云密度分布对药效的影响 .....	251
四、药物的立体结构对药效的影响 .....	252
第三节 药物分子与受体的键合形式 .....	253
思考题 .....	254
第十六章 药物的化学结构与药物代谢 .....	256
第一节 官能团化反应 .....	256
一、氧化代谢反应 .....	256
二、还原代谢反应 .....	260
三、水解代谢反应 .....	261
第二节 耦合反应 .....	261

第三节 药物代谢与药物研究 .....	262
思考题 .....	263
<b>第十七章 新药研究与开发途径 .....</b>	<b>264</b>
第一节 先导化合物的发现 .....	264
一、从天然活性物质中筛选和发现先导化合物 .....	264
二、以生物化学或药理学为基础发现先导化合物 .....	266
三、从药物的代谢产物中发现先导化合物 .....	266
四、从药物的临床副作用的观察中发现先导化合物 .....	266
五、以药物合成的中间体作为先导物 .....	267
六、通过组合化学的方法得到先导化合物 .....	267
七、用普筛方法发现先导化合物 .....	267
第二节 先导化合物优化的一般方法 .....	267
一、生物电子等排原理 .....	267
二、前药原理 .....	268
三、硬药和软药原理 .....	270
第三节 计算机辅助药物设计简介 .....	270
一、直接药物设计 .....	271
二、间接药物设计 .....	273
思考题 .....	275
<b>附录：药物化学实验 .....</b>	<b>276</b>
第一部分 实验室基本知识 .....	276
一、实验室一般注意事项 .....	276
二、实验室安全 .....	276
三、化学药品、试剂的贮存及使用 .....	277
四、常用仪器及装置 .....	278
五、实验记录和报告 .....	280
六、实验产率的计算 .....	281
第二部分 药物的制备实验 .....	281
实验1 阿司匹林的制备 .....	281
一、目的要求 .....	281
二、反应原理 .....	281
三、实验方法 .....	282
四、思考题 .....	283
实验2 磺胺醋酰钠的制备 .....	283
一、目的要求 .....	283
二、反应原理 .....	283
三、实验方法 .....	283
四、思考题 .....	284
实验3 贝诺脂的制备 .....	285
一、目的要求 .....	285
二、反应原理 .....	285
三、实验方法 .....	285
四、思考题 .....	286

# 绪 论

## (Introduction)

### 一、药物化学的研究内容和任务

药物化学是关于药物的发现、发展和确证，药物的合成和化学性质。并在分子水平上研究药物与生物体相互作用的一门学科，药物化学建立在化学学科基础上，涉及到生物学、医学和药学等各个学科的内容。

药物通常是指对疾病具有预防、治疗或诊断作用的物质以及对调节人体功能，提高生活质量，保持身体健康具有功效的物质。根据药物的来源和性质不同，可以分为中药或天然药物、化学药物和生物药物。其中化学药物在目前临床应用中使用的主要药物，也是药物化学研究的对象。化学药物是既具有药物的功效，同时又有确切化学组成的药物。化学药物可以是无机的矿物质，合成的有机化合物，从天然药物中提出的有效成分或单体，或者通过发酵方法得到的抗生素和半合成抗生素。因此可以看出化学药物是以化合物作为其物质基础，以药物发挥的功效（生物效应）作为其应用基础。

药物化学研究的主要内容是基于生物学科研究所揭示的潜在药物作用靶点（target），参考其内源性配体或已知活性物质的结构特征、设计新的活性化合物分子；研究化学药物的制备原理、合成路线及其稳定性；研究化学药物与生物体相互作用的方式，在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物；研究化学药物的化学结构与生物活性（药理活性）之间关系（构效关系）、化学结构与活性化合物代谢之间关系（构代关系）、化学结构与活性化合物毒性之间关系（构毒关系）等；寻找和发现新药。而如何设计和合成新药，是药物化学的重要内容。

药物化学是建立在多种化学学科和生物学科基础上的一门学科，其研究内容涉及药物的发现、发展、鉴定以及药物在体内的作用、变化等。药物化学的研究任务大致如下：①为合理利用已知的化学药物提供理论基础，通过研究药物的理化性质，阐明药物的化学稳定性，为药物剂型的设计、选择，药物的分析检验、保管和贮存服务，通过药物理化性质的研究及代谢产物的分离鉴定，为进一步认识药物在体内的动力学过程、药物的代谢产物及其可能产生的生物效应提供化学基础；②为生产化学药物提供先进、经济的方法和工艺；③寻找和发现新药，不断探索新药研究和开发的途径和方法，综合运用化学、生物学等学科的理论 and 知识，研究化学结构与生物活性之间的关系（构效关系），创制疗效好、毒副作用低的新药，创制和发现新药已成为药物化学的一项重要任务。

### 二、药物化学的发展

药物是人类为了繁衍生息而对自然界的改造过程中发现和发展起来的，而对药物的化学研究则和化学、生物学、医学的研究和发展密切相关。

有史记载以来，人们对药物的应用是源于天然物特别是植物，我国就有几千年的应用中医药的历史。到19世纪中期，由于化学学科的发展，人类已不满足于应用天然植物治疗疾病，而是希望从中发现有效的化学成分。其中最有影响的工作是从阿片中分离出吗啡，从金鸡纳树皮中提取得到奎宁，从莨菪中提取出阿托品，以及从古柯树叶得到可卡因



等。这些最早的研究结果说明,天然药物中所含的化学物质是天然药物产生治疗作用的物质基础。另一方面在这个时期,由于化学学科的发展,尤其是有机化学合成技术的发展,临床医学家开始从有机化合物中寻找对疾病有治疗作用的化合物,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等都是这样典型的事例。由于有机合成化学为生物学实验提供了化合物基本的来源,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的药物合成研究。19世纪末期发现了苯佐卡因、阿司匹林、氢替比林等一些化学合成药物。药物化学才逐渐形成一门重要的独立学科。

随着化学工业的兴起,特别是煤化工、染料化工等的发展,促进了制药工业的发展。有机化学已由合成简单化合物向合成复杂化合物发展,由杂环化合物的合成到形成杂环化学,扩大了药物的化学结构多样性,加之这一时期药物活性评价已由动物代替人体进行研究,形成了实验药理学,减少了药物实验的风险,扩大了药物筛选的范围,加快了新药研究的速度和成功的机会,推动了药物化学的发展。

20世纪20年代,解热镇痛药物和局部麻醉药在临床上已有较好应用;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,发展了利用体内代谢产物进行新药的设计和研发,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,开创了从微生物代谢产物中寻找抗生素的思路,使药物化学的理论和实践都有了飞速的发展。

20世纪50年代以后,随着生物学科的发展,人们对体内的代谢过程,身体的调节系统,疾病的病理过程有了更多的了解,对蛋白质、酶、受体、离子通道等有了更深入的研究,在心脑血管疾病治疗方面发现了 $\beta$ 受体阻断剂、钙通道阻滞剂等药物;在肿瘤的化学治疗上,由最初的氮芥类烷化剂发展到有目的的进行细胞生长周期的调控,使大部分肿瘤的治疗效果有较大的提高。60年代,由于对受体的深入研究,尤其对许多受体亚型的发现,促进了对受体激动剂和阻断剂的发展,如组胺 $H_2$ 受体阻断剂用于治疗胃及十二指肠溃疡;血管紧张素转化酶抑制剂用于治疗高血压等。大量的研究试验数据出现需要对数据进行处理,开始试图建立数学模型进行定量构效关系的研究,使药物化学的发展由盲目的设计到有目的的合理设计,从而极大地丰富了药物化学的理论。80年代以后,随着计算机学科的图像学技术的应用,使药物设计更加合理、可行;组合化学方法的发展,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,为药物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和药物的应用相关联。在临床应用中发现的问题,提出新的研究思路和要求。研究药物的理化性质和药物代谢中的化学问题,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、药物的质量与杂质控制

药物的质量优劣与人们的身体健康甚至生命安危有着密切的关系。评定药物质量主要需考虑以下两个方面。

#### 1. 药物的疗效和毒副作用

药物的质量首先取决于药物自身的疗效和毒副作用,即药物的有效性和安全性。一个药物如果疗效差,达不到防病治病的目的,固然没有临床应用价值;而一个药物即使疗效很好,但若毒性或副作用很大,也不可用于临床。因此要求药物在治疗剂量范围内,不产生严重的毒性反应,不产生或较少产生副作用。