

全国高等医药院校规划教材

药学校核心课程概述

主编 黄凌 黄艳 张俊清



科学出版社

全国高等医药院校规划教材

药学核心课程概述

主 编 黄 凌 黄 艳 张俊清
副主编 刘 侠 钟 霞
编 委 钟 霞 (第一篇 药物化学)
黄 凌 (第二篇 药理学)
刘 侠 (第三篇 药剂学)
黄 艳 (第四篇 药物分析学)
张俊清 (统稿、审阅全书)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材共四篇。第一篇为药物化学,系统而简明地介绍各类药物的结构特点、理化性质、发现过程、研究现状及构效关系;第二篇为药理学,介绍了药理学的基本理论以及常用药物的作用特点、作用机制、不良反应和临床应用;第三篇为药剂学,介绍了药物各种常见剂型的特点、制剂的制备原理、处方设计、制备工艺;第四篇为药物分析学,通过介绍药物的鉴别、检查和含量测定的基本规律与基本方法,让学生树立起药品质量的意识及理解药品全面质量控制的概念。

本教材适用于医药市场营销、药事管理、药物经济学及药学工商管理等药学管理类专业的学生。

图书在版编目(CIP)数据

药学核心课程概述 / 黄凌,黄艳,张俊清主编. —北京:科学出版社, 2015.12

全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-048221-1

I. ①药… II. ①黄… ②黄… ③张… III. ①药理学—高等学校—教材 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 095313 号

责任编辑:胡治国 王 超 / 责任校对:张小霞

责任印制:张 伟 / 封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 12 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 12 月第一次印刷 印张:20

字数:470 000

定价:65.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

在药物的研发、生产、临床应用及销售等各个环节中不仅需要药学专业人才，还需要药学管理人才。因此，许多院校兴办了医药市场营销、药事管理、药物经济学及药学工商管理_等药学管理类专业，将这类专业培养定位为：在掌握一定药学专业知识的前提下突出“管理型”的培养特色。然而，这些专业的招生范围大多数为文理兼招，学生基础参差不齐，特别是文科学生化学基础较差，对于这类专业学生开设的药学相关课程没有配套的教材使用，用的是药学专业的配套教材，实际使用过程中发现，对于管理类专业的学生来说内容繁多且难度很大。

为了促进药学管理类专业教学体系建设的完善，改善教学效果，编写委员会在广泛听取教学第一线教师的意见的基础上编写了《药学核心课程概述》一书。本教材包括药物化学、药理学、药剂学和药物分析学四门药学核心课程的内容，在内容的编写上力求做到整体优化、简明精要、重点突出、联系实际，高度概括药学各门核心课程的基本知识，层次分明。在教材编写内容上，我们力求体现知识的概念性、新颖性和交叉性。全书辅以较多图片和表格，使教材特点更鲜明，学生好学易懂。

本教材分为药物化学、药理学、药剂学和药物分析学四篇，每篇分别概述，系统而简明地介绍各类药物的结构特点、理化性质、发现过程、研究现状及构效关系；介绍了药理学的基本理论以及常用药物的作用特点、作用机制、不良反应和临床应用；介绍了药物各种常见剂型的特点、制剂的制备原理、处方设计、制备工艺；通过介绍药物的鉴别、检查和含量测定的基本规律与基本方法，让学生树立起药品质量的意识及理解药品全面质量控制的概念。

由于编者的水平有限，书中定有不妥和疏漏之处，切望使用本教材的同学、教师及读者斧正。

编 者

2015 年 12 月

目 录

第一篇 药 物 化 学

第一章 药物化学绪论	1
第一节 药物化学的发展简史	1
第二节 药物的命名	2
第二章 镇静催眠药及抗精神病失常药	4
第一节 镇静催眠药	4
第二节 抗精神病失常药	8
第三章 抗溃疡药	12
第一节 H_2 受体拮抗剂	12
第二节 质子泵抑制剂	14
第四章 心血管系统药物	16
第一节 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	16
第二节 离子通道阻滞剂	18
第三节 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂	21
第五章 解热镇痛药和非甾体抗炎药	23
第一节 解热镇痛药	23
第二节 非甾体抗炎药	26
第六章 抗肿瘤药	33
第一节 生物烷化剂	33
第二节 抗代谢药物	35
第三节 抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物	37
第七章 抗生素	39
第一节 抗生素概述及分类	39
第二节 β -内酰胺类抗生素	39
第八章 化学治疗药	50
第一节 喹诺酮类抗菌药	50
第二节 抗真菌药物	51
第三节 抗病毒药物	54
第九章 利尿药及降血糖药	56
第一节 利尿药	56
第二节 降血糖药	59
第十章 甾体激素类药物	62
第一节 激素概述	62
第二节 雌激素类药物	62
第三节 雄性激素和蛋白同化激素	64
第四节 孕激素类药物	65
第五节 肾上腺皮质激素类药物	67
第十一章 维生素	70
第一节 脂溶性维生素	70

第二节 水溶性维生素	75
------------------	----

第二篇 药 理 学

第十二章 药理学总论	79
第一节 药物代谢动力学	79
第二节 药物效应动力学	85
第十三章 抗菌药物	90
第一节 化学治疗药概述	90
第二节 β -内酰胺类抗生素	93
第三节 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	97
第四节 氨基糖苷类抗生素	100
第五节 四环素类及氯霉素类抗生素	102
第六节 人工合成抗菌药	104
第十四章 传出神经系统药物	107
第一节 传出神经系统药物概论	107
第二节 胆碱受体激动药	108
第三节 抗胆碱酯酶药及胆碱酯酶复活药	109
第四节 胆碱受体阻断药	111
第五节 肾上腺素受体激动药	115
第六节 肾上腺素受体阻断药	118
第十五章 中枢神经系统药物	121
第一节 镇静催眠药	121
第二节 抗精神失常药	123
第三节 镇痛药	126
第四节 解热镇痛抗炎药及抗痛风药	129
第十六章 心血管系统药物	133
第一节 抗心律失常药物	133
第二节 抗心力衰竭药	137
第三节 抗高血压药	141
第四节 利尿药和脱水药	145
第十七章 呼吸系统药物	148
第一节 平喘药	148
第二节 镇咳药	148
第三节 祛痰药	148
第十八章 消化系统药物	149
第一节 助消化药	149
第二节 治疗消化性溃疡药	149
第十九章 血液系统药物	151
第一节 促凝血药	151
第二节 抗凝血药	151
第三节 纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶解抑制药	152
第四节 抗血小板药	152
第五节 抗贫血药	153
第二十章 肾上腺皮质激素类药物	154

第一节 糖皮质激素	154
第二节 盐皮质激素类药	156

第三篇 药 剂 学

第二十一章 药剂学绪论	158
第一节 概述	158
第二节 药物剂型的重要性与分类	159
第二十二章 表面活性剂	161
第一节 概述	161
第二节 表面活性剂分类	161
第三节 表面活性剂的理化性质与生物学性质	163
第四节 表面活性剂在药物制剂中的应用	166
第二十三章 液体制剂	168
第一节 概述	168
第二节 液体制剂的溶剂和附加剂	169
第三节 低分子溶液剂	170
第四节 高分子溶液剂	173
第五节 溶胶剂	174
第六节 混悬剂	175
第七节 乳剂	178
第二十四章 注射剂与滴眼剂	182
第一节 注射剂的概述	182
第二节 热原	183
第三节 注射剂的溶剂与附加剂	184
第四节 注射剂的制备	186
第五节 输液剂	188
第六节 注射用无菌粉末	190
第七节 滴眼剂	191
第二十五章 固体制剂	194
第一节 散剂	194
第二节 颗粒剂	196
第三节 胶囊剂	198
第四节 片剂	200
第五节 滴丸剂	204
第二十六章 软膏剂、栓剂、膜剂与涂膜剂	206
第一节 软膏剂	206
第二节 栓剂	208
第三节 膜剂与涂膜剂	209
第二十七章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	211
第一节 气雾剂	211
第二节 喷雾剂	213
第三节 粉雾剂	214
第二十八章 浸出制剂	215
第一节 概述	215

第二节 浸出方法	216
第三节 常用浸出制剂	217
第二十九章 其他剂型	220
第一节 微囊	220
第二节 微球	220
第三节 脂质体	221
第四节 缓、控释制剂	223
第五节 靶向制剂	225
第六节 经皮给药制剂	226
第三十章 药物制剂的稳定性	229
第一节 影响药物制剂降解的因素及稳定化方法	229
第二节 药物稳定性试验方法	230

第四篇 药物分析学

第三十一章 药物分析学绪论	232
第一节 药物分析学性质和任务	232
第二节 药品质量管理规范	232
第三节 药品检验工作的机构和基本程序	233
第四节 药物分析数据的处理	234
第三十二章 药品质量标准及分析方法的验证	235
第一节 药品质量标准	235
第二节 药品分析方法的验证	238
第三十三章 常用的分析方法	240
第一节 物理常数测定法	240
第二节 容量分析法	240
第三节 分光光度法	242
第四节 色谱法	244
第三十四章 药物的杂质检查	246
第一节 杂质的来源及分类	246
第二节 杂质的限量检查法	247
第三节 一般杂质的检查方法	248
第三十五章 药物制剂分析	255
第一节 药物制剂分析的特点	255
第二节 片剂分析	256
第三节 注射剂的分析	258
第三十六章 中药制剂分析概论	261
第一节 概述	261
第二节 中药制剂分析的基本程序	262
第三十七章 巴比妥类药物的分析	267
第一节 结构与性质	267
第二节 典型药物的分析	270
第三十八章 芳酸及其酯类药物的分析	273
第一节 典型药物的结构与主要性质	273
第二节 典型药物的分析	274

第三十九章 胺类药物的分析	276
第一节 芳胺类药物的分析	276
第二节 苯乙胺类药物的分析	279
第四十章 杂环类药物的分析	281
第一节 基本结构与主要性质	281
第二节 典型药物的分析	283
第四十一章 生物碱类药物的分析	285
第一节 典型药物的结构与主要性质	285
第二节 典型药物的分析	288
第四十二章 维生素类药物的分析	291
第一节 维生素 A 的分析	291
第二节 维生素 B ₁ 的分析	293
第三节 维生素 C 的分析	295
第四节 维生素 E 的分析	296
第四十三章 甾体激素类药物的分析	298
第一节 基本结构与分类	298
第二节 典型药物的分析	300
第四十四章 抗生素类药物的分析	303
第一节 抗生素类药物质量分析的特点	303
第二节 基本结构与主要性质	304
第三节 典型药物的分析	307

第一篇 药物化学

第一章 药物化学绪论

药物通常是指对疾病有预防、治疗或诊断作用或用以调节机体生理功能的物质。根据药物的来源及性质不同,可以分为天然药物、化学合成药物、生物药物等。其中化学药物是目前临床上使用的主要药物,也是药物化学研究的主要对象。化学药物可以是无机的矿物质、合成的有机化合物,也可以是从天然药物中提取的有效成分或单体,或者是通过发酵方法得到的抗生素和半合成抗生素,总之,它是一类既具有药物功效,同时又有确切化学组成与结构的物质。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。同时也可以认识到,以化学药物作为其研究对象的药物化学是多种化学学科和生命科学相互渗透的一门综合性学科。

第一节 药物化学的发展简史

药物化学在人类与疾病斗争的过程中取得了辉煌的成就,许多严重疾病如烈性传染病、精神病、过敏症、高血压、消化道溃疡等被攻克或控制。药物化学的发展历程,可概括为几个阶段:以天然产物为主的发现阶段、以合成药物为主的发展阶段以及现代的药物分子设计阶段。

人类早期主要使用植物的草、叶、根、茎和皮等,或者动物的甲壳、内脏和分泌物用于疾病的治疗。随着科学技术的不断进步,多种技术的应用使动植物中分离出有效的活性成分成为可能。具有代表性的药物有吗啡、奎宁、地高辛和麻黄碱等,这一时期主要采用天然来源的物质,并且不进行修饰直接用于临床。

随着化学工业的兴起,特别是煤化学工业、染料化学工业等的发展,为药物的合成提供了从简单化合物到杂环化合物等复杂化学物质的合成方法,结果出现了化学物质结构的多样性,使药物筛选的范围空前扩大。20世纪30年代中期发现百浪多息和磺胺后,合成了一系列磺胺类药物。1940年青霉素疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展。化学治疗的范围日益扩大,已不局限于细菌感染的疾病。30~40年代发现的化学药物最多,此时期是药物化学发展史上的丰收时代。1952年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后,使精神神经疾病的治疗取得突破性的进展。非甾体抗炎药是60年代中期以后研究的活跃领域,一系列抗炎新药先后上市。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,相继合成了一系列抗菌药物,这类抗菌药和一些新抗生素的问世,认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

随着1940年Woods和Fildes抗代谢学说的建立,不仅阐明抗菌药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径。药物结构与生物活性关系的研究也随之开展,为创制新药和先导化合物提供了重要依据。进入50年代后,新药数量不及初始阶段,药物在机体内的作用机理和代谢变化逐步得到阐明,导致联系生理、生化效应和针对病因寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。由于光谱和色谱技术的发展,化合物的结构确证得到了技术的支持,也极大地推动化合物的结构和药效的关系研究。

60年代以后构效关系研究发展很快,已由定性转向定量方面。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。

70~90年代,药物研究的方法和技术不断进步,如计算机辅助药物设计、组合化学和高通量药物筛选等技术,药物靶点的发现,如受体、酶、离子通道和核酸等都极大地促进了药物化学的发展,被认为是药物化学承前启后、继往开来的关键时代。

在药物的研究过程中,药物化学承担的主要研究内容:一是关于已知药理作用并在临床上应用的药物,它们的制备方法、分析确证、质量控制、结构变换以及研究化学结构与药理活性的关系等。研究药物的化学结构与理化性质、化学稳定性、体内代谢、药效之间的关系及变化规律,可为药物的储存与保管、剂型选择与制备、药物分析方法确立、临床合理用药及配伍、药物化学结构修饰等奠定必要的基础。二是基于生物学科研究揭示的潜在药物作用靶点,参考其内源性配体或已知活性物质的结构特征,从化学的角度设计和创制新药。

药物化学的主要任务:一是探索新药开发的途径和方法,创制安全高效的新药,以满足临床的需要。开发有价值的先导化合物(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;改造现有的药物或有效化合物以期获得更为有效、安全的药物。近年来已形成新的分支学科“药物设计”(drug design)。二是为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺。在新药研究的初期阶段,对研究中新药(investigational new drug, IND)的成本等经济问题考虑较少,化学合成工作一般以实验室规模进行,最初的合成路线主要是满足药物筛选的需要,可能采用柱层析等不适合大生产的方法,这就需要对其工艺进行革新。当IND在临床试验中显示出优异性质之后,便要加紧进行生产工艺研究,并根据社会的潜在需求量确定生产规模。这时必须把药物工艺路线的工业化、最优化和降低生产成本放在首位。近年来已形成新的分支学科“化学制药工艺学”。三是为合理有效地应用现有化学药物提供理论依据。

第二节 药物的命名

药物名称可分为非专有名(nonproprietary name)或通用名(general name)、化学名(chemical name)和商品名(trade name),非专有名源自化学名。

英文化学名的命名原则现在多以美国化学文摘(Chemical Abstracts Service, CAS)为依据,对药物认定其基本母核(常常是最简单的部分),其他部分均将其看成是取代基,再根据母核优先原则确定主链的编号和取代基编号。

中文化学名的命名原则可参考《英汉化学化工辞典》(科学出版社),其中有关取代基排列先后次序问题,中文命名法和英文命名法不完全不一致。中文命名法中,在母核前的基团次序应按立体化学中的次序规则(Sequence Rule)进行命名,小的原子或基团在先,大的在后。英文命名中,按基团的英文字母顺序排列。

现在许多公司在非专有名制定之前给予他们的新化合物以编码号码。这种编码的前缀是药物开发方的鉴别字母或几个字母,随后是一个数字来确定试验的这个化合物(例如SQ14225,卡托普利研究时的编码,最初由Squibb公司开发)。编码通常在临床前实验室研究阶段到人体临床研究阶段使用。当试验结果显示一个化合物有足够的希望成为一个药物时,由于化学名通常情况下太长,开发方可以正式提出一个非专有名并向世界卫生组织(WHO)提出申请。WHO审核后公布其国际非专有药名(International non-proprietary names for pharmaceutical substances, INN),目前INN名称已被世界各国采用。

非专有名不能取得任何专利及行政保护,任何该产品的生产者都可使用的名称;文献、教材及资料中以及在药品说明书中标明的有效成分的名称;在复方制剂中只能用作使用的复方组分的名称。而INN还采用相同词干(词头或词尾)来表明它们是同类药物。这种命名方法给医生或药学工作者记忆及使用带来了方便。INN的命名原则:①发音拼法清晰明了,名词不宜太长;②同属一类药理作用的相似药物,适当表明其关系;③应避免可能给患者有关解剖学、生理学、病理学、

治疗学的暗示。

中华人民共和国卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称(CADN)》(化学工业出版社1997)是中国药品命名的依据。它是以世界卫生组织推荐使用的国际非专有药品名称(INN)为依据,结合我国具体情况而制定的。

药品具有商品的属性。生产厂家为了保护自己利益,在通用名不能得到保护的情况下,利用商品名来保护自己并努力提高产品的声誉。商品名是经国家药品监督管理部门批准的特定企业使用的药品名称。与药品的通用名不同,商品名可由企业经商标注册,具有专有权。商品名要求高雅、规范、不庸俗,不能暗示药品的作用、用途,简易顺口等。

(钟 霞)

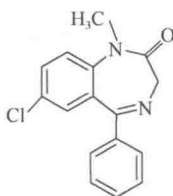
第二章 镇静催眠药及抗精神病失常药

镇静催眠药及抗精神病失常药均属于调节中枢神经系统的药物，用于治疗相关疾病，除抗忧郁药外，对中枢神经系统的兴奋性活动都有抑制作用。

第一节 镇静催眠药

镇静药可使患者的紧张、烦躁等精神过度兴奋受到抑制，使患者安静、活动减少。催眠药能进一步抑制中枢神经系统的功能，可引起类似正常的睡眠，两者并无严格的区别，常因剂量的不同而产生不同效果，通常小剂量时镇静，较大剂量时催眠，大剂量时则产生麻醉、抗惊厥作用，故统称镇静催眠药。镇静催眠药的结构类型按化学结构可分为巴比妥类、苯并二氮杂草类、咪唑并吡啶类及其他类型：①哌啶二酮类：格鲁米特；②喹唑酮：甲喹酮类；③氨基甲酸酯类：眠尔通；④水合氯醛等。

地西洋 diazepam



化学名为 7-氯-1, 3-二氢-1-甲基-5-苯基-2H-1, 4-苯并二氮杂草-2-酮 (7-chloro-1, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one)，又名安定。

本品为白色或类白色的结晶性粉末，无臭，味微苦。易溶于丙酮、氯仿，在乙醇中溶解、在水中几乎不溶。mp.130~140℃。本品溶于盐酸，与碘化铋钾试液生成橘红色沉淀，放置后颜色变深。

苯并二氮杂草类药物为 20 世纪 50 年代来发展起来的一类镇静、催眠、抗焦虑药。20 世纪 50 年代中期，Hoffmann-La Roche 制药公司的研究人员对含氮的杂环苯并庚氧二嗪 (benzheptoxdiazines) 研究时，合成出本类药物中第一个化合物氯氮草 (利眠宁，chlordiazepoxide) 并用于治疗焦虑和失眠等症，由于其副作用小而引起医药界重视。

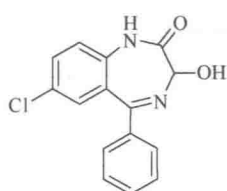
通过对利眠宁的构效关系研究，发现利眠宁分子中氮上的氧和脒的结构都不是活性的必要部分，1959 年又合成出同类型药物地西洋 (安定，diazepam)。



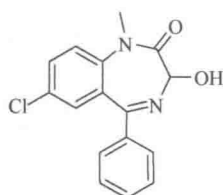
利眠宁

安定

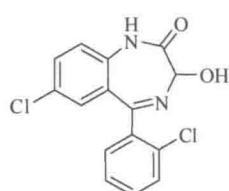
代谢研究中，发现奥沙西洋 (去甲羟安定，oxazepam)、替马西洋 (羟安定，temazepam) 和劳拉西洋 (去甲氯羟安定，lorazepam) 的疗效与安定相似，但前两者肠道吸收完全，而后者的安眠作用较强，均无明显副作用。



奥沙西洋

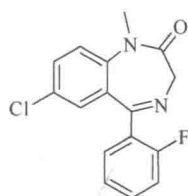


替马西洋

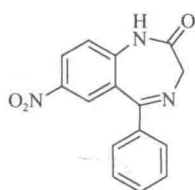


劳拉西洋

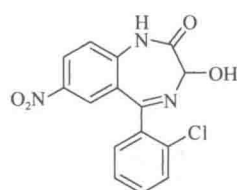
研究 1, 4-苯并二氮草环上 1, 2, 3, 5, 7 位的取代基与生物活性的关系时, 又发现了多种好的安定药物。如氟地西洋(fludiazepam)的作用比安定强, 剂量小(0.7 mg/d); 硝西洋(nitrazepam)的催眠作用介于司可巴比妥和格鲁米特之间, 用量小, 无成瘾性, 还具有抗癫痫作用; 氯硝西洋(clonazepam)对各种类型的癫痫都有效, 尤其对儿童发作及运动性小发作更有效。



氟地西洋

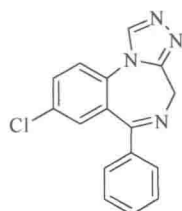


硝西洋

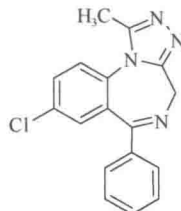


氯硝西洋

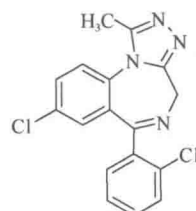
在 1, 4 苯并二氮草 1, 2 位并入三唑环, 可增强药物对受体的亲和力及代谢的稳定性, 生理活性增强, 用药剂量小。如艾司唑仑(estazolam), 阿普唑仑(alprazolam), 三唑仑(triazolam)等。阿普唑仑的镇静作用为地西洋的 25~30 倍, 催眠作用为地西洋的 3.5~11.3 倍。



艾司唑仑



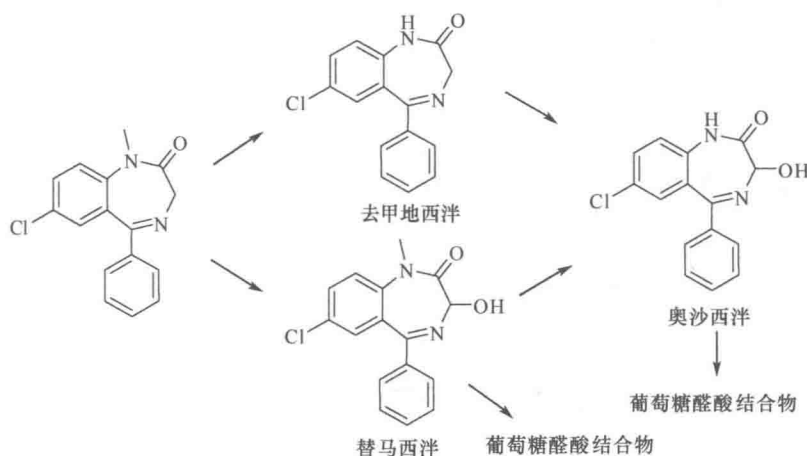
阿普唑仑



三唑仑

苯并二氮草类的代谢, 主要在肝脏进行。主要有去甲基、C-3 位上羟基化、氮氧化合物还原、1, 2 位开环等。代谢产物大多数是活性成分, 形成的羟基代谢产物以葡萄糖醛酸结合物排出体外。

以地西洋为例, 其代谢途径为 N-1 位去甲基, C-3 位氧化, 代谢产物仍有活性。形成的 3-羟基化的代谢产物与葡萄糖醛酸结合的形式随尿排出。



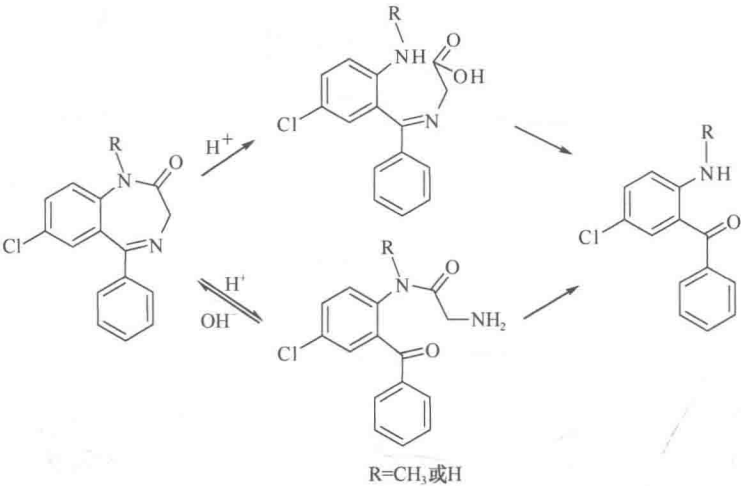
苯并二氮草类药物的七元亚胺—内酰胺环的 1, 2 位的酰胺键和 4, 5 位的亚酰胺键在酸性条

件下都可发生水解开环反应。当 7 位和 1, 2 位有强吸电子基团(如硝基、三唑环等)存在时, 口服药物在胃酸作用下, 水解反应几乎都在 4, 5 位上进行, 当开环化合物进入肠道, 因 pH 升高, 又闭环成原药。因此 4, 5 位间开环, 不影响药物的生物利用度。

苯并二氮草类的构效关系:

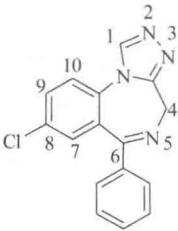
- (1) 苯并二氮草类药物一般含有苯并七元亚胺-内酰胺结构母核。
- (2) 7 位引入吸电子基能增强生理活性, 其次序为 $\text{NO}_2 > \text{CF}_3 > \text{Br} > \text{Cl}$, 当苯环被其他芳杂环如噻吩、吡啶等取代, 仍有较好的活性。
- (3) 具有七元亚胺-内酰胺结构的 B 环是产生药理作用的基本结构, 在 1 位 H 上引入甲基可增强活性, 若此甲基被代谢脱去, 仍可保留活性, 2 位羰基氧若用二个氢原子或一个硫原子取代则活性有所下降。3 位的一个氢原子可被羟基取代, 虽然活性有所下降, 但毒性很低, 该羟基的氨甲酰化、烷基化都有所保留。4, 5-位双键饱和可导致活性降低。在 1, 2 位或 4, 5 位并入杂环可增强活性。
- (4) 5 位引入的苯环的专属性很高, 如以其他基团代替, 活性降低。

苯二氮草类一般条件下七元环系比较稳定, 若在酸性或碱性条件下加热则发生 1, 2 位或 4, 5 位的水解反应, 生成二苯甲酮衍生物。水解产物具有芳伯氨基的开环化合物(1-位无取代), 经重氮化后与 β -萘酚偶合, 生成带颜色的偶氮化合物, 可供鉴别。



本品与中枢苯二氮草受体结合, 产生镇静、催眠及抗惊厥作用。临床上主要用于治疗焦虑症和一般性失眠, 还用于抗癫痫和抗惊厥。能产生近似生理性睡眠, 醒后几乎无不良反应。

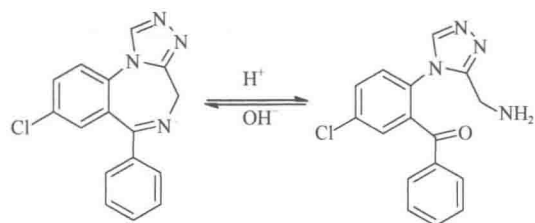
艾司唑仑 estazolam



化学名为 8-氯-6-苯基-4H-[1, 2, 4]-三氮唑并[4, 3-a][1, 4]-苯并二氮杂草, 5-ethyl-5-(3-methylbutyl)-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-pyrimidinetrione, 又名舒乐安定。

本品为白色或类白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦, 在氯仿或醋酐中易溶, 溶于甲醇, 略溶于乙醇或乙酸乙酯, 几乎不溶于水, mp.229~232℃。

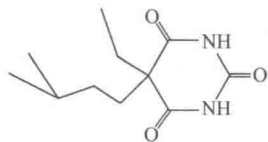
本品的结构中的亚胺键比一般的苯并二氮草类药物更容易发生可逆性水解。



本品在酸性水溶液中加热水解后，亦得到 2-氨基-5-氯-二苯甲酮的水解产物，可用重氮化-偶合反应进行检查。

本品为新型高效的镇静催眠及抗焦虑药，而且具有光谱抗癫痫作用，毒副作用较小。

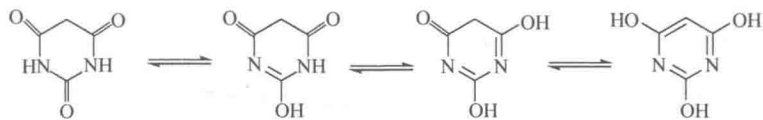
异戊巴比妥 amobarbital



化学名为 5-乙基-5-(3-甲基丁基)-2, 4, 6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-嘧啶三酮, 5-ethyl-5-(3- methylbutyl)-2, 4, 6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-pyrimidinetrione。

本品为白色结晶性粉末，无臭，味苦，在乙醇或乙醚中易溶，在氯仿中溶解。mp.155~158.5℃。1903 年 Fisher 等确证了巴比妥类的药效后，相继合成了一系列的巴比妥类镇静催眠药。

巴比妥类药物为丙二酰脲的衍生物，分子中存在四个可被重氢置换的氢原子。由于具有内酰胺-内酰亚胺(lactam-lactim)互变异构，形成烯醇型呈现酸性，故称巴比妥酸(barbituric acid)。



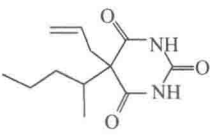
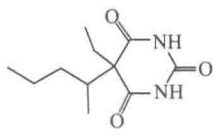
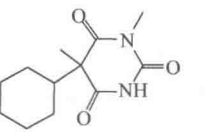
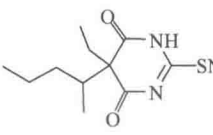
巴比妥类药物属于非特异性结构类型药物，其作用强弱、快慢、作用时间长短主要取决于药物的理化性质，与药物的酸性解离常数、油水分配系数和代谢失活过程有关。

根据取代基的不同，其作用有快、慢和久、短之别，因而可分为长时间、中时间、短时间和超短时间作用四种类型，如表 2-1 所示。

表 2-1 临床常用的巴比妥类药物

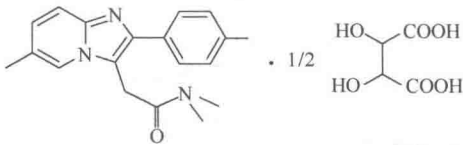
类型	药物名称及化学结构	
长效	 巴比妥(barbital)	 苯巴比妥(phenobarbital)
	 异戊巴比妥(amobarbital)	 环己巴比妥(cyclobarbital)

续表

类型	药物名称及化学结构	
短效		
	司可巴比妥(secobarbital)	戊巴比妥(phenobarbital)
超短效		
	海索巴比妥(hexobarbital)	硫喷妥钠(triopental Sodium)

巴比妥类药物为环酰脲类，分子中具有双酰亚胺结构，因而具有弱酸性及可水解性。

酒石酸唑吡坦 zolpidem tartrate



化学名为 *N,N*, 6-三甲基-(4-甲基苯基)咪唑[1, 2-*a*]并吡啶-3-乙酰胺[*N,N*, 6-trimethyl- 2-(4-methylphenyl) imidazo[1, 2-*a*]pyridine-3-acetamide]。

本品为白色结晶，溶于水，游离碱的 $mp.193\sim197^{\circ}C$ ，饱和水溶液的 pH 为 4.2，脂水分配系数(lgp) (正辛醇/水)为 2.43，游离唑吡坦的 pK_a (HB^+)为 6.2。

本品固体对光和热均稳定，水溶液在 pH 1.5~7.4 稳定。

酒石酸唑吡坦为第一个上市的咪唑并吡啶类镇静催眠药，目前已成为欧美国家的主要镇静催眠药。

本品具有较强的镇静、催眠作用，对呼吸系统无抑制作用，抗惊厥和肌肉松弛作用较弱，在正常治疗周期内，极少产生耐受性和生理依赖性。

第二节 抗精神失常药

精神失常指严重的心理障碍，患者的认识、情感、意志、动作行为等心理活动均可出现持久的明显的异常，不能正常的学习、工作、生活，动作行为难以被一般人理解，在病态心理的支配下，有自杀或攻击、伤害他人的动作行为。根据临床作用特点及适应证，抗精神失常药主要可分为：①抗精神病药(antipsychotic drugs)；②抗焦虑药(antianxiety drugs)；③抗忧郁药(antidepressant drugs)；④抗躁狂药(antimanic drugs)等。

一、抗精神病药

抗精神病药的主要治疗作用与其抗多巴胺作用有关，临床实践表明抗精神病药治疗剂量的大小与其对多巴胺受体阻断作用呈线性相关。中枢神经系统内有多种多巴胺受体存在，抗精神病药的治疗作用主要是阻断了 D_2 受体，影响了多巴胺的中脑-大脑皮质通路和中脑—边缘系统通路的结果。