

高等医药院校教材
(供药学专业用)

药物化学

第 二 版

李正名 主编

人 民 卫 生 出 版 社

药 物 化 学
(第 二 版)

李正化 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

遵 化 县 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所 发 行

787×1092毫米16开本 38印张 4插页 886千字

1979年11月第1版 1987年10月第2版第10次印刷

印数：60,501—71,600

ISBN 7-117-00009-0/R·10 定价：5.90 元

统一书号：14048·3770

第二版前言

本书是卫生部及国家医药管理总局组织编写的教材，是1979年版《药物化学》的修订本，供药学专业使用。

鉴于近年药物化学的发展及我国药学事业的现状，本书内容除基本上按第一版体系与章节外，增改部份着重以下几方面：(1)为了使学生对各类药物的发展有一扼要的了解，对近期发展的新药和设计新药的观点和方法有一概括的了解，因此，除增写“开发新药的途径和方法”一章外，在各章中也对药物的发展作了较为扼要的系统叙述。(2)在典型药物选择中，对第一版所载典型药物作必要删除，增加近期发展、并在我国生产、已实际应用的新药，未选入典型者，则在发展中简述。(3)药物代谢不仅在药物应用方面日益重要，也是发展新药的一个重要途径，因而在各论中对每类药物的代谢或集中撰写，或在典型药物中写出。(4)药物作用的化学原理与构效关系不仅表达新药发展的思维方法，也反映药物化学发展趋势（数量化、计算化与方法学），在利用现有药物和开发新药中，都有重要作用。为此，在通论中增写了“药物定量构效关系”一章，并在各论中或集中编写一节，或结合药物发展加以讨论。(5)便于查阅化学文献起见，典型药物的化学命名，主要根据美国化学文摘八十年代的命名法。但对化学结构过于复杂的药物，暂不写出化学名。(6)化学结构修饰合并为一章，以增强系统性。

各院校使用本书时，可根据教学安排，选定讲授章节，或各论与通论结合，或以通论为主，适当结合各论，或采取其它安排，使在有限时间内能掌握本门课程的基本理论、基本知识和学习方法。至于未选入的章节，多为对象性章节，可供学生自学参考。

本书由华西医科大学李正化同志担任主编，毛文仁同志协助主编；上海医科大学刘懋勤同志担任第九及二十二章编写、迟传经同志担任第四及十五章编写；北京医科大学李仁利同志担任第一、三、五、十二及二十三章的编写；华西医科大学李正化同志担任绪论、第十七、十八、及二十四章的编写，毛文仁同志担任第八、十九、二十及二十一章的编写，徐鸣夏同志担任第七章的编写；沈阳药学院刘百里同志担任第十、十一及十六章的编写；南京药学院陈连植同志担任第二、六、十三及十四章的编写。上海第二军医大学杨济秋同志参加编写计划会和定稿会，提供了宝贵意见。本书索引编目由龚祥嘉同志担任。

编者虽尽力撰好是书，但新增改内容仍会有不当之处，原有内容也或有可斟酌之处，尚望同志们不吝指正！

药物化学编审小组

共启

主编人 李正化

1985. 10. 15

第一版编辑说明

本书是由卫生部组织有关高等医药院校编写的试用教材，供药学专业使用。

本教材内容在总体安排上，除绪论外，分为各论及通论两篇。各论篇的系统主要是按药物效用分章，再按药物的化学结构分类。主要讨论药典收载化学药物的发展、类型、制备路线、理化性质和必要的构效关系，侧重于药物的理化性质和必要的构效关系。通论篇是对各论的系统总结，着重于化学结构与理化性质的关系和提高药物效力、克服药物毒副作用的化学结构修饰方法，使学生在各论基础上获得某些规律性的认识，并对药物的化学结构与生理活性的关系作较为系统的讨论。

各院使用本书时，可根据教学安排，选定讲授章节，使学生掌握本门课程的基本理论、基本知识和学习方法，其余各章供学生自学参考。

本书由四川医学院主编，参加编写的有上海第一医学院、北京医学院、沈阳药学院、南京药学院和四川医学院。初稿完成后，蒙朱廷儒教授、彭司勋教授和李正化教授评审，特此表示感谢。

本书系试用教材，限于编著者水平以及时间紧迫，错漏之处，在所难免，请各院校在使用过程中不断总结经验，提出宝贵意见，以便进一步修订。

药物化学教材编写组

主编人 李正化

1979. 3.

目 录

绪论	2
一、药物化学的研究对象和任务	2
二、药物化学的近代发展与我国药物化学事业的成就	2
三、化学药物的质量和质量标准	6
各论	10
第一章 麻醉药	10
第一节 全身麻醉药	10
一、全身麻醉药的发展	10
二、氟烷	13
三、盐酸氯胺酮	14
四、药物的脂水分配系数与全身麻醉作用	15
第二节 局部麻醉药	16
一、局部麻醉药的发展	16
二、盐酸普鲁卡因	21
三、盐酸利多卡因	24
四、盐酸达克罗宁	26
五、化学结构与局部麻醉作用的关系	26
六、局部麻醉药的体内代谢	30
第二章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药	32
第一节 镇静催眠药	32
一、水合氯醛、对羟苄醇及其衍生物	32
二、酰胺及氨基甲酸酯类药物	33
三、苯二氮革类药物	41
第二节 抗癫痫药	49
一、抗癫痫药的发展	49
二、丙戊酸钠	50
第三节 抗精神失常药	51
一、吩噻嗪类及其类似物	51
二、丁酰苯类及其衍生物	56
第三章 解热镇痛及非甾类抗炎药	60
第一节 解热镇痛药	60
一、解热镇痛药的发展	60
二、乙酰水杨酸	63
三、对乙酰氨基酚	66
四、安乃近	67
第二节 非甾类抗炎药	68
一、非甾类抗炎药的发展	68

二、羟基保太松·····	75
三、吲哚美辛(消炎痛)·····	76
四、异丁苯丙酸·····	78
五、炎痛喜康·····	79
六、非甾类抗炎药的作用机制·····	80
第四章 镇痛药及镇咳祛痰药 ·····	82
第一节 镇痛药·····	82
一、镇痛药的发展·····	82
二、盐酸吗啡·····	89
三、盐酸哌替啶·····	91
四、盐酸美沙酮(盐酸美散痛)·····	92
五、镇痛新·····	94
六、盐酸纳洛酮·····	95
七、镇痛药的构效关系·····	96
第二节 镇咳祛痰药·····	101
一、镇咳药·····	101
二、祛痰药·····	103
第五章 中枢兴奋药及利尿药 ·····	105
第一节 中枢兴奋药·····	105
一、中枢兴奋药的发展·····	105
二、咖啡因·····	108
三、尼可刹米·····	111
四、盐酸氯酯醒·····	112
五、克脑迷·····	113
第二节 利尿药·····	113
一、利尿药的发展及构效关系·····	114
二、速尿·····	121
三、双氢氯噻嗪·····	121
四、氨苯蝶啶·····	123
五、利尿酸(依他尼酸)·····	124
六、螺内酯(安体舒通)·····	125
第六章 解痉药及肌肉松弛药 ·····	128
第一节 解痉药·····	128
一、解痉药的发展·····	128
二、硫酸阿托品·····	130
三、盐酸苯海索·····	131
四、服止宁·····	132
第二节 肌肉松弛药·····	133
一、肌肉松弛药的发展·····	133
二、氯化琥珀酰胆碱·····	137
三、d-氯化筒箭毒碱·····	138
四、氯甲左箭毒·····	139

五、双季松龙	140
六、舒筋灵	141
第七章 拟肾上腺素药	143
第一节 苯乙胺类拟肾上腺素药	143
一、发展概述	143
二、盐酸异丙基肾上腺素	144
三、重酒石酸去甲肾上腺素	146
四、盐酸克仑特罗	148
第二节 苯异丙胺类拟肾上腺素药	149
一、盐酸麻黄碱	150
二、盐酸甲氧明	151
第三节 生物合成和代谢及构效关系	153
一、儿茶酚胺类的生物合成和代谢	153
二、作用于肾上腺素能神经系统药物的设计	154
三、直接作用型拟肾上腺素药物的构效关系	154
四、间接作用型拟肾上腺素药物的构效关系	155
第八章 抗组织胺药	157
第一节 组织胺H ₁ -受体拮抗剂	157
一、H ₁ -受体拮抗剂的发展	157
二、盐酸苯海拉明	161
三、盐酸赛庚啶	163
四、扑尔敏(马来酸氯苯那敏)	165
五、化学结构与H ₁ -受体拮抗活性关系	167
第二节 H ₂ -受体拮抗剂	170
一、H ₂ -受体拮抗剂的发展	170
二、甲氰咪胍	173
三、化学结构与H ₂ -受体拮抗活性关系	174
第九章 心血管系统药物	180
第一节 降血脂药	180
一、降血脂药的发展	180
二、氯贝丁酯	182
第二节 抗心绞痛药	183
一、抗心绞痛药物的发展	183
二、硝酸异山梨酯	185
三、双嘧啶胺醇	186
第三节 抗高血压药	187
一、抗高血压药物的类型和作用原理	187
二、利血平	190
三、盐酸可乐定	191
四、甲基多巴	193
第四节 抗心律失常药	195

一、发展和类型	195
二、盐酸普萘洛尔（心得安）	200
三、溴苄胺	201
第五节 止血药	202
一、止血药的体内过程与药物发展	202
二、氨甲环酸（止血环酸）	203
第十章 寄生虫病防治药	205
第一节 驱肠虫药	205
一、驱肠虫药的发展	205
二、枸橼酸哌嗪	206
三、盐酸左旋咪唑	207
四、甲苯咪唑	208
五、鹤草酚	209
第二节 血吸虫及血丝虫病用药	210
一、血吸虫病防治用药的发展	210
二、呋喃丙胺	212
三、吡喹酮	213
四、血丝虫病防治用药	214
五、枸橼酸乙胺嗪	214
第三节 抗疟药	216
一、抗疟药的发展	216
二、奎宁	218
三、青蒿素	221
四、磷酸氯喹	222
五、磷酸伯氨喹	223
第十一章 抗菌药及抗病毒药	225
第一节 抗结核病药及抗麻疯病药	225
一、抗生素类抗结核病药的发展概述	225
二、硫酸链霉素	226
三、力复霉素类	227
四、甲哌力复霉素	229
五、合成抗结核病药发展概述	230
六、对氨基水杨酸钠	231
七、异菸肼	233
八、盐酸乙胺丁醇	236
九、抗麻疯病药物	237
第二节 硝基呋喃类抗菌药	238
一、呋喃唑酮	238
二、呋喃咀啉	239
第三节 异噻啉类及萘啶酸类抗菌药	241
一、发展概述	241

二、氯化小檗碱	241
三、萘啶酸	244
第四节 抗真菌药	245
一、抗真菌药发展概述	245
二、益康唑	247
第五节 抗病毒药	248
一、抗病毒药发展概述	248
二、盐酸吗啉胍	250
第六节 消毒防腐药	250
一、消毒防腐药的发展	250
二、苯扎溴铵(新洁而灭)	252
三、甲紫	253
四、氯胺 T	255
五、醋酸洗必泰(醋酸氯己定)	256
第十二章 磺胺类药物及抗菌增效剂	258
第一节 磺胺类药物	258
一、磺胺类药物的发展	258
二、磺胺醋酰钠	261
三、磺胺嘧啶	262
四、磺胺甲基异噁唑	264
五、构效关系及作用机制	265
六、磺胺类药物的代谢	267
第二节 抗菌增效剂	269
一、发展概述及构效关系	269
二、甲氧苄氨嘧啶(甲氧苄啶)	271
三、丙磺舒	272
第十三章 抗生素	274
第一节 β -内酰胺类抗生素	274
一、青霉素类抗生素	275
二、头孢菌素类	284
三、 β -内酰胺酶抑制剂	291
四、 β -内酰胺类抗生素的构效关系	293
第二节 氯霉素及其衍生物	295
一、发展概述及构效关系	295
二、氯霉素	296
第三节 四环素类	299
一、发展概述及构效关系	299
二、土霉素	301
三、盐酸脱氧土霉素	303
四、盐酸二甲胺四环素	304
第四节 氨基糖甙类抗生素	305
一 发展概述	305

二、硫酸卡那霉素	307
三、硫酸庆大霉素	308
第五节 大环内酯抗生素	309
一、发展概述	309
二、红霉素	310
第六节 其它抗生素	311
第十四章 抗肿瘤药	314
第一节 烷化剂	314
一、烷化剂的发展与结构类型	314
二、N-甲酰溶肉瘤素	318
三、环磷酰胺	320
四、卡氮芥	321
五、烷化剂的构效关系	322
第二节 抗代谢抗肿瘤药物	324
一、抗代谢抗肿瘤药物的发展及构效关系	324
二、氟尿嘧啶	328
三、磺巯嘌呤钠(溶癌呤)	330
四、甲氨蝶呤	331
第三节 抗肿瘤天然药物	333
一、抗肿瘤抗生素	333
二、抗肿瘤生物碱	336
第四节 其它抗肿瘤药	337
第十五章 甾类药物	339
第一节 雌甾烷类药物	341
一、雌甾烷类药物的发展	341
二、雌二醇	343
三、炔雌醇	344
四、构效关系	345
第二节 雄甾烷类药物	346
一、雄甾烷类药物的发展	346
二、甲基睾丸素	348
三、苯丙酸诺龙	351
四、炔诺酮	352
五、双炔失碳酯	353
六、构效关系	354
第三节 孕甾烷类药物	355
一、孕激素及其有关药物	355
二、肾上腺皮质激素	360
第十六章 维生素	369
第一节 脂溶性维生素	369
一、维生素A	369

二、维生素D	375
三、维生素E	378
四、维生素K	380
第二节 水溶性维生素	382
一、维生素B ₁	382
二、维生素B ₂	386
三、维生素B ₆	389
四、烟酸及烟酰胺	391
五、维生素B ₁₂ 类	392
六、抗坏血酸	394
通论	398
第十七章 有机药物的化学结构与物理性质的关系	398
第一节 药物的化学结构与沸点和熔点的关系	398
一、化学结构与沸点	398
二、化学结构与熔点	400
第二节 药物的化学结构与药物的溶解度	403
一、溶剂的结构特征及其与溶解度的关系	403
二、溶质的结构特征与溶解度的关系	407
第三节 药物的化学结构与药物的臭和味	410
一、化学结构与臭的关系	410
二、化学结构与味的关系	411
第四节 药物的化学结构与药物的颜色	413
第五节 化学结构与紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱和质谱的关系	415
第十八章 药物的酸碱性	421
第一节 质子论与药物的酸碱性	421
一、酸碱及其强度	421
二、化学结构与酸碱强度	423
三、化学结构与pK _a 预计	428
四、外界条件对酸碱强度的影响	431
五、在药物化学中的一些应用	434
第二节 电子论及软硬酸碱法则与药物的酸碱性	435
一、Lewis酸碱及其强度	435
二、电子论在药物化学中的一些应用	436
三、软硬酸碱及其法则	437
四、软硬酸碱法则在药物化学中的一些应用	439
第十九章 有机药物的水解性	441
第一节 药物结构与水解性	441
一、酯类药物水解机理与速度	441
二、酯类药物结构与水解性	442
三、酰胺类药物结构与其水解性	447
四、卤烃类药物结构与其水解性	451

五、其它结构类型与水解性	451
第二节 外界条件与药物的水解	453
一、水分和湿度的影响	453
二、赋形剂的影响	454
三、酸碱性的影响	454
四、温度的影响	460
五、介质和浓度的影响	462
六、离子强度和稀释剂的影响	464
第二十章 有机药物的还原性和氧化性	465
第一节 有机药物的还原性	465
一、有机药物结构与还原性	465
二、药物还原强度与自动氧化性	480
三、药物自动氧化的影响因素及其防止	481
第二节 有机药物的氧化性	484
一、具氧化性药物的结构类型	485
二、药物氧化性的影响因素	486
第二十一章 有机药物的化学结构修饰	489
第一节 有机药物化学结构修饰的作用	489
第二节 成盐修饰	496
一、盐类药物类型	496
二、选择成盐试剂的原则	499
三、典型药物的成盐修饰	500
第三节 成酯和成酰胺修饰	500
一、成酯和成酰胺修饰类型	500
二、影响成酯及成酰胺反应的因素	503
三、典型药物的修饰	507
第二十二章 有机药物的化学结构与药效关系	511
第一节 药物发生药效的决定因素	511
第二节 理化性质对药效的影响	513
一、溶解度对药效的影响	514
二、解离度对药效的影响	515
第三节 药物代谢过程中的构效关系	517
第四节 药物与组织受体相互作用的构效关系	519
一、药物的基本结构	519
二、等排作用	521
三、电子密度分布的影响	522
四、立体因素的影响	525
第五节 药物与受体形成复合物发生药理作用时的构效关系	530
一、药物与受体可逆性结合时的构效关系	530
二、药物与受体不可逆结合时的构效关系	532
第二十三章 药物定量构效关系	535

第一节 药物定量构效关系的发展	535
第二节 化学结构参数及其选择	537
一、电性参数	537
二、疏水性参数	538
三、立体参数	540
四、指示变量	541
五、分子连接性指数	541
第三节 定量构效关系的数学模型	542
一、自由能相关模型	542
二、非自由能相关模型	544
三、定量构效关系的普遍公式	544
第四节 定量构效关系的研究过程和方法	546
第五节 定量构效关系在新药设计中的应用	547
第二十四章 新药开发的途径和方法	552
第一节 类型衍化与系列设计	552
第二节 模型化合物的发掘	554
一、随机筛选与意外发现获得模型化合物	554
二、由天然产物中获得模型化合物	555
三、生命基础过程研究中发现模型化合物	557
四、药物代谢中发现模型化合物	559
五、由受体结构或受体模式推测模型化合物应有的化学结构	560
六、现有药物的总结性研究中发现模型化合物	562
第三节 类型衍化方法	562
一、生物电子等排原理	562
二、亚结构剖析法	564
三、集合论	565
四、统计图象识别	569
中文索引	571
英文索引	584

绪 论

一、药物化学的研究对象和任务

具有治疗、缓解、预防和诊断疾病,以及具有调节机体功能的化合物称作化学药物。用化学合成方法获得的全合成和半合成的化学药物称合成药物。合成药物仅为化学药物的重要组成部分。以辩证唯物主义观点和方法,研究化学药物的化学结构,理化性质,化学制备,体内代谢,化学结构与药效相互关系,药物作用的化学机理,以及寻求新药的途径和方法的一门学科,称作药物化学。本学科为创制新药、制造化学药物和利用化学药物的一门综合性学科,也是一门边缘性学科,涉及有机化学、物理化学、生物化学、药理学等。学科的发展由定性转入定量,更涉及数理统计、多变量统计、量子化学、电子计算机语言与程序编制及应用等等方面。生理科学的发展促成新药创制与及时应用。受体学说及免疫学说等的发展更促进对药物作用机理的了解,为利用药物与创制新药打好基础。药物化学愈发展,边缘性愈强,因而有分划成为几门新学科的总趋势。

根据药物化学的特殊矛盾,其任务有三方面:(1)为有效利用现有化学药物提供理论基础。深入研究药物的理化性质与化学结构的定性定量关系,不仅可以确定药物质量,还为剂型的选择、分析检验奠定化学基础。药物在机体的代谢过程及代谢产物的确定,以及药物作用机理的了解,既为剂型的制备,也为药物的化学结构修饰,提供重要根据。药物代谢动力学、前体药物与软药的制备理论与实践、受体作用模式及软药的发展,促使这一任务深化。在药物规格制定中,紫外、红外、核磁共振及质谱已为必不可少的质量依据,新药创制更需四谱以确定“质”的要求。化学结构与四谱的相互关系已揭示重要规律,由谱图解析便可达到质的初步确认。至于近代分析都脱离不了化学结构与理化性质的规律。为此,有效利用现有药物已构成当前临床要求;临床用药的化学基础,已由药物化学来承担。暂以“临床药物化学”一词来表达。这是药物化学衍化成为新学科分支的一个重要方面。

(2)为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺。研究药物合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是主要内容。提高产品质量和产量、降低生产成本,获取最高经济效益,是中心环节。把研究成果付诸生产实践,构成生产工艺学。近二十年的发展已将这一方面单独分划为新的学科分支—化学制药工艺学。寻求经济而较短的工艺路线,已不再由药物合成家单独冥思苦想,而是在总结过去有机合成实践基础上,藉电子计算机之助,提供可能的一条或几条经济合理的合成路线,以供实践后选择。在有机合成设计基础上,发展药物合成设计,已成为现实。在复杂天然有机化合物的合成中已取得显著成效,在药物合成实践中也得到适合生产的有效合成路线(如维生素A)。近十年来的发展,药物合成设计已构成化学制药工艺学中的一个新兴分支学科。

(3)不断探索开发新药的途径和方法,争取创制更多新药,为药物化学的另一重要

任务。只有很好地完成这一任务，才有第二项任务——制造化学药物——的实现，第一项任务也才能付诸执行，将原料药物作成合乎规格制剂，送到病家手中，发挥良好药效，治病救人。为此，创制新药已构成近年药物化学的首要任务。新药创制中发现模型化合物（先导化合物，Lead Compound）相当重要。所谓模型化合物系指具有特定生理活性的化合物，可作为进行结构修饰和结构改造的模型，从而获得预期药理作用的药物。有多种途径寻求，随机筛选与意外发现已不再是发掘模型化合物的途径和方法。有设想地，采用新检测方法对天然产物中活性成分进行分离仍为获得模型化合物的一种主要途径。近年以代谢过程及生命基础过程研究，受体契合方法和现知药物的总结性研究最使人注目。药物设计已由定性转入定量研究。运用电子计算机进行新药设计虽为新鲜课题，但受体模拟模式的合成及应用，并与立体图形学相结合，也展示了新篇章。为此，创制新药的研究内容已构成药物化学新的分支。当前认为与创制和发掘新药有关的化学规律与方法，为药物化学。国外药物化学一词的英语，由 Pharmaceutical Chemistry 变为 Medicinal Chemistry，近年又提出 Pharmaco-Chemistry。说明药物化学的当前研究内容着重发掘和创制新药，探讨其化学规律及新的研究方法，以节约人力物力，提高新药研究的命中率。近年来有人直接使用“新药设计”（Drug Design）一词，以表达此种内容。

药物化学的任务和研讨内容，虽然有三个主要方面，存在三种学科分支，但作为药学专业的教学内容，则着重第一方面。临床药物化学，给予同学以利用现有药物的基本理论、基本知识和基本技能。显然本学科分支的教学内容不涉及化学制药工艺学与新药设计的范围。为了使同学明确药物的来源及与杂质的关系，也扼要介绍药物的合成，但不作反应机理、反应条件及合成路线选择等方面的讨论。为了便于制定药品规格，选择适当剂型，进行结构修饰，制备前体药物与软药起见，药物代谢过程与代谢产物、药物代谢动力学、定量构效关系、以及开发新药的途径和方法等等都应作为教学内容。由于边缘学科内容有交叉之处，药物代谢动力学部分暂由药剂学担任，本书不加讨论。

二、药物化学的近代发展与我国药物化学事业的成就

（一）药物化学的近代发展

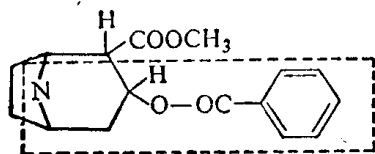
药物化学的建立和发展以近代化学及化学工业的建立和发展为基础。初期的药物化学以从天然药物中提炼有效成分为其特点。如由金鸡纳树皮提炼抗疟药奎宁，由鸦片提炼镇痛药吗啡，古柯叶中提炼局部麻药古柯碱等等。这些都为认识化学药物提供了物质基础。

其后，染料化学及其他化学工业的发展，化学合成方法的日益进步，医疗上也要求更多更廉的药品，促使把许多化学工业产品特别是把染料及其中间体进行药理实验，发现它们的药效、导致化学药物范围的扩大，并初步形成药物的化学合成和工业生产。如从煤焦油分离出的苯酚具有抗菌效力，经过化学衍化，引进了肠道消毒药水杨酸苯酯（沙罗）。染料中间体苯胺及乙酰苯胺解热、镇痛作用的发现，经过结构改造，导致对乙酰氨基酚（非那西丁）与对羟基乙酰苯胺（扑热息痛）的临床使用。随着化学药物范围的扩大，化学合成方法的创新，药物合成工业也逐渐形成，积累了大量的药物合成知识

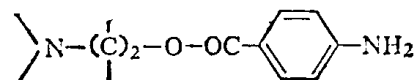
及技术。药物合成理论也开始萌芽，沙罗原理便是当时著称的一种。药物化学也开始独立成为一门学科。

在大量感性认识基础上，人们便考虑一些化学药物产生同一药效，而另外一些药物则产生其他生理效果的道理。开始提出化学结构与药理作用的相互联系。这种设想在药物化学发展史上是一个重大的进步。促使人们应用化学合成知识和技术，去寻求新的药物。由于当时科学水平的限制，染料的基团学说便引用到药物化学中来解释药理作用。由此产生药物的有效基团论。认为药物的药理效力是由分子内几种显特殊药效的基团所表现，如由酚基、氨基等等所引起。这种看法虽然认识到药物的疗效由客观存在的化学特定结构所引起，显示了唯物的论点；但却把复杂的化学结构仅仅归纳为几种显示药效的基族。忽视了药物分子的整体性，把局部当作整体，存在着机械论的缺点，阻碍了新药的创制。

从天然药物分离出的有效成分，在化学结构认识以后，使人们用化学合成方法去进行改造，从而获得许多有效药物。如从古柯碱（I）的化学结构简化中，合成了对氨基苯甲酸羟酯及羟氨基乙醇酯（II），具有局部麻醉作用。



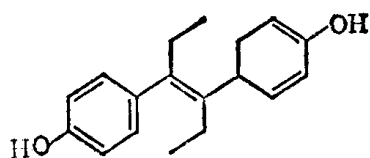
(I)



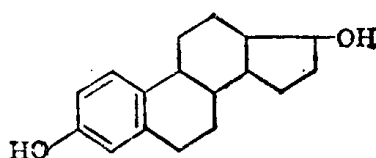
(II)

复杂药物结构的简化，导致新药的制得，使人提出药物的“基本结构”的设想。认为化学药物中显示药理效力的不是某些功能基，而是某些特定的基本化学结构。如果这种特定结构改变，将会导致这一药效的减弱，甚至完全失去。这种特定结构上的适当变化，将使药效强度有所变化，而不会失去特定的生理活性。如古柯碱分子中苯甲酸羟氨基酯〔(I)中虚线所示〕为显示局部麻醉效力的基本结构。对氨基苯甲酸羟氨基酯的基本化学结构与其相同，故显示局部麻醉效力。此种寻求新药的设想和方法，重视了分子的整体性，因而在新药创制中，取得一些显著结果。但是，忽略了药物与机体的统一性，没有从药物在机体内生理生化过程来考虑，因而单纯从化学结构来加以剖析和简化，构成新药合成中一种经验研究方法，不能多快好省地创制新药。

分离提纯方法及鉴定手段的进展，使人们认识与机体代谢有关的化学物质，以及机体内的代谢物，发现它们的药理效力，并用于临床治疗。如抗坏血酸（维生素C）、硫胺（维生素B₁）、维生素A、男性激素、女性激素等等。不仅扩大了化学药物的范围，也扩展了寻求新药的途径；在药物与机体的统一性上也带来了新的认识。在药物合成理论和技术上取得重大的进展。结构和疗效的关系也深入到分子的空间排列和大小，己雌酚和己烯雌酚的化学结构虽然与女性甾体激素不同，但它们却有着相近的空间结构，因而有相近的生理活性。



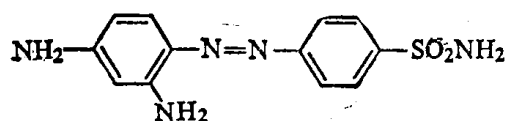
己烯雌酚



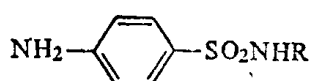
雌二醇

由于这些药物对人体代谢有密切关系, 临床应用较为广泛, 特别是维生素类药物的出现, 促使药物合成工业蓬勃发展, 合成技术也日益创新。

红色百浪多息 (I) 治疗某些细菌性传染病获得成功, 发现其抗菌活性由于在人体内转变为对氨基苯磺酰胺 (I a) 所引起, 通过结构改造, 找到了毒性较小的磺胺噻唑 (I b)、磺胺嘧啶 (I c) 等等, 发展成为磺胺类抗菌药。



(I)



(IIa) R = H

(IIb) R =

(IIc) R =

经过人们的仔细研究, 发现细菌所必需的对氨基苯甲酸所参与的代谢作用, 为磺胺类药物所对抗而具有抗菌活性。从而创立了抗代谢学说。将寻求新药的途径和方法又推进了一大步, 更促进了对化学药物生理生化过程的了解。

抗菌素的发现和发展、半合成抗菌素的兴起、长效磺胺的出现、抗结核药的创制、合成抗疟药及抗癌药的发展等等都给化学药物开拓了新领域, 化学合成和生产技术上带来了新方法、新技术、新原料和新试剂, 为药物化学的进一步发展打下了更为丰富的物质基础。药物合成工业已坚实地成为化学工业的一个重要分支。虽然这些药物大多从模型化合物经过结构衍化而来, 但是药物的构效关系已深入到药物如何达到作用部位并与生物大分子相互作用的范畴。定量构效关系已开始建立。新药设计开始成为一门新兴学科, 从药物化学学科中逐渐分化出来。经验筛选方法的束缚正逐渐摆脱, 预计方法逐渐被采用, 使能有计划、有选择地进行合成和筛选, 避免大量人力物力的耗费。

机体是矛盾统一体。在生命的复杂变化中, 有着各种精巧的调节途径, 存在动态平衡, 以维持生命过程的正常运行。如果某一环节失调, 便可呈现病态。如根据其化学机理, 探讨较小分子对于机体组分的生物大分子的作用模式, 合成有关物质, 将有可能借助外源性化学物质来矫正病态。某些有调节作用的各种微量物质已从体内加以分离和鉴定。例如生长激素抑放激素 (Somatostatin) 为十四肽, 能抑制体内胰高血糖素的分泌。后者有将贮存在肝内的葡萄糖转运至血内的作用, 增高血糖浓度。如胰高血糖素过多, 会招致糖尿病的发生; 也可促使脂肪酸氧化, 产生β-羟基丁酸, 乃使患者因酸中毒而昏迷, 甚至死亡。滴注生长激素抑放激素可以降低血糖含量和β-羟基丁酸的浓度, 因而可改善症状。如能用人工合成方法改变天然氨基酸组合, 可望得到新的治疗药物。