



高职高专“十二五”规划教材

药物化学

张雪梅 韩正国 主编

王玉成 主审

Y A O W U H U A X U E

化学工业出版社

高职高专“十二五”规划教材

药 物 化 学

张雪梅 韩正国 主编
王玉成 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书为教育部“提升专业服务产业能力”化学制药技术专业建设教材,共12章,主要包括:镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药、心血管系统药物、合成抗菌药、抗生素、局部麻醉药、解热镇痛药和非甾体抗炎药、维生素、新药及其开发途径等。

每章内容以药物研发历程和典型药物合成案例为线索,重点介绍药物的化学知识,淡化药学内容。

教材中部分药物的合成案例来源于制药企业,案例的介绍以工作过程为导向。

本教材可供高等职业院校药学、药物制剂技术、化学制药技术专业及其相关专业教学使用,也可供相关专业培训和同等学力人员自学使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/张雪梅,韩正国主编. —北京:化学工业出版社,2014.9
高职高专“十二五”规划教材
ISBN 978-7-122-21575-8

I. ①药… II. ①张…②韩… III. ①药物化学-高等职业教育-教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 182851 号

责任编辑:张双进 窦臻
责任校对:陶燕华

文字编辑:糜家铃
装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京市振南印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张11¼ 字数287千字 2015年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:29.00 元

版权所有 违者必究

化学制药技术专业系列教材编委会

主任委员：周立雪

副主任委员：季剑波 冷士良

委员：周立雪 季剑波 冷士良 丁敬敏 朱伟军
李素婷 刘 兵 刘 郁 陈效义 葛 岩



前言 FOREWORD

本教材是根据校企共同制订的高等职业院校化学制药技术专业培养目标和药物化学教学大纲的要求,立足于岗位职业能力,依托行业发展,融合企业元素进行编写的,突出职业核心能力和素质的培养。

教材共12章,主要包括:镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药、心血管系统药物、合成抗菌药、抗生素、局部麻醉药、解热镇痛药和非甾体抗炎药、维生素、新药及其开发途径等。每章内容以药物研发历程和典型药物合成案例为线索,重点介绍药物的化学知识,淡化药学内容。

教材中部分药物的合成来源于制药企业,案例的介绍以工作过程为导向。

本教材可供高等职业院校药学、药物制剂技术、化学制药技术专业及其相关专业教学使用,也可供相关专业培训和同等学力人员自学使用。

本教材由张雪梅(徐州工业职业技术学院)、韩正国(江苏恩华药业股份有限公司)主编,张雪梅编写第1、9、12章,韩正国编写第2~4章,刘郁(徐州工业职业技术学院)编写第10、11章,刘焕(徐州工业职业技术学院)编写第5、6章,郭强(江苏恩华药业股份有限公司)编写第7、8章。全书由张雪梅统稿,中国医学科学院医药生物技术研究王成教授主审。

本教材编写过程中,得到了相关行业、企业领导和同行及本校老师的支持,在此向他们表示衷心的感谢。

本教材的编写作为高职校企合作教材的一种尝试和探索,有很多不足之处;由于编者水平有限,也有很多疏漏之处,恳请大家批评指正。

编者
2014年5月



目 录

CONTENTS

1 绪论

1

- 1.1 药物及药物质量 /1
 - 1.1.1 药物的定义 /1
 - 1.1.2 药物的分类 /1
 - 1.1.3 药物的名称 /2
 - 1.1.4 药物的质量和杂质控制 /2
- 1.2 药物化学及其发展 /3
 - 1.2.1 药物化学的任务和研究内容 /3
 - 1.2.2 药物化学发展概述 /3
 - 1.2.3 怎样学好药物化学 /5

2 镇静催眠药

6

- 2.1 概述 /7
- 2.2 苯二氮草类药物 /8
 - 2.2.1 苯二氮草类药物的发展历程 /8
 - 2.2.2 苯二氮草类药物的结构和理化通性 /9
 - 2.2.3 典型药物及其合成方法 /9
- 2.3 非苯二氮草类药物 /13
 - 2.3.1 咪唑并吡啶类 /13
 - 2.3.2 吡咯酮类 /13
 - 2.3.3 典型药物及其合成方法 /13

3 抗癫痫药

16

- 3.1 概述 /17
 - 3.1.1 抗癫痫药物的分类 /17
 - 3.1.2 抗癫痫药物的研究与发展 /19
- 3.2 巴比妥类药物 /20
 - 3.2.1 巴比妥类药物的结构和理化通性 /20
 - 3.2.2 巴比妥类药物的合成通法 /21
 - 3.2.3 典型药物及其合成方法 /21
- 3.3 酰胺类药物 /24

3.4 二苯并氮草类药物 /25

3.5 脂肪酸类药物 /26

4 抗精神失常药

29

4.1 概述 /29

4.2 抗精神病药 /30

4.2.1 典型抗精神病药物 /30

4.2.2 非典型抗精神病药物 /31

4.2.3 典型药物及其合成方法 /32

4.3 抗抑郁药 /34

4.3.1 单胺氧化酶抑制剂 /35

4.3.2 三环类抗抑郁药 /35

4.3.3 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂 /36

4.3.4 多巴胺摄取抑制剂 /37

4.3.5 选择性去甲肾上腺素(NA)再摄取抑制剂 /37

4.3.6 典型药物及其合成方法 /37

4.4 抗焦虑药 /42

4.4.1 苯二氮草类药物 /43

4.4.2 非苯二氮草类药物 /43

4.4.3 典型药物及其合成方法 /44

5 镇痛药

46

5.1 概述 /46

5.1.1 镇痛药的发现和作用特点 /46

5.1.2 镇痛药的发展历程 /47

5.1.3 临床使用的镇痛药及其特点 /47

5.1.4 镇痛药的给药方式和不良反应 /47

5.2 吗啡及其衍生物 /48

5.2.1 吗啡的分子结构 /48

5.2.2 吗啡的理化性质 /48

5.2.3 吗啡衍生物 /49

5.3 合成镇痛药 /49

5.3.1 4-苯基哌啶衍生物 /49

5.3.2 苯吗喃衍生物 /50

5.4 典型药物及其合成方法 /50

6 心血管系统药物

55

6.1 降血脂药物 /56

6.1.1 概述 /56

6.1.2 他汀类降血脂药 /56

6.1.3 贝特类降血脂药 /57

6.1.4 烟酸类降血脂药 /57

6.1.5 胆酸螯合剂 /57

6.1.6	典型药物及其合成方法	/58
6.2	抗心绞痛药	/62
6.2.1	概述	/62
6.2.2	硝酸酯及亚硝酸酯类	/62
6.2.3	钙通道阻滞剂	/63
6.2.4	β -受体拮抗剂	/63
6.2.5	典型药物及其合成方法	/63
6.3	抗心律失常药	/67
6.3.1	概述	/67
6.3.2	离子通道阻断剂	/67
6.3.3	β -受体阻断剂	/68
6.3.4	典型药物及其合成方法	/68
6.4	抗高血压药	/70
6.4.1	概述	/70
6.4.2	利尿降压药	/70
6.4.3	肾上腺素受体阻断剂	/70
6.4.4	血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE I)	/72
6.4.5	血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)	/72
6.4.6	钙拮抗剂 (CCB)	/73
6.4.7	血管扩张药	/75
6.4.8	典型药物及其合成方法	/75

7 合成抗菌药

81

7.1	喹诺酮类药物	/81
7.1.1	概述	/81
7.1.2	喹诺酮类药物的发展历程	/81
7.1.3	喹诺酮类药物的构效关系	/84
7.1.4	典型药物及其合成方法	/84
7.2	磺胺类药物	/88
7.2.1	概述	/88
7.2.2	磺胺类药物的作用机制	/91
7.2.3	典型药物及其合成方法	/92
7.2.4	抗菌增效剂	/93
7.3	抗真菌药物	/95
7.3.1	概述	/95
7.3.2	抗真菌抗生素	/95
7.3.3	唑类抗真菌药	/96
7.3.4	烯丙胺类抗真菌药	/98
7.3.5	典型药物及其合成方法	/98

8 抗生素

106

8.1	β -内酰胺类抗生素	/105
8.1.1	青霉素类抗生素	/106

- 8.1.2 头孢菌素类抗生素 /110
- 8.2 大环内酯类抗生素 /117
 - 8.2.1 概述 /117
 - 8.2.2 典型药物 /120
- 8.3 氨基糖苷类抗生素 /121
 - 8.3.1 概述 /121
 - 8.3.2 典型药物 /123

9 局部麻醉药

128

- 9.1 局部麻醉药的发现和发展 /125
- 9.2 芳酸酯类局部麻醉药 /126
 - 9.2.1 概述 /126
 - 9.2.2 典型药物及其合成方法 /127
- 9.3 酰胺类局部麻醉药 /128
 - 9.3.1 概述 /128
 - 9.3.2 典型药物及其合成方法 /129
- 9.4 局部麻醉药的构效关系 /130

10 解热镇痛药和非甾体抗炎药

135

- 10.1 概述 /133
 - 10.1.1 非甾体抗炎药的定义 /133
 - 10.1.2 非甾体抗炎药的作用机制 /133
 - 10.1.3 非甾体抗炎药的临床应用 /133
 - 10.1.4 非甾体抗炎药的分类 /134
 - 10.1.5 非甾体抗炎药的发展过程 /134
- 10.2 解热镇痛药 /135
 - 10.2.1 水杨酸类 /135
 - 10.2.2 苯胺类 /138
 - 10.2.3 吡唑酮类 /139
- 10.3 非甾体抗炎药 /141
 - 10.3.1 3,5-吡唑烷二酮类 /141
 - 10.3.2 邻氨基苯甲酸类 /141
 - 10.3.3 芳基烷酸类 /142
 - 10.3.4 1,2-苯并噻嗪类 /147

11 维生素

152

- 11.1 脂溶性维生素 /150
 - 11.1.1 概述 /150
 - 11.1.2 典型药物及其合成方法 /152
- 11.2 水溶性维生素 /156
 - 11.2.1 概述 /156
 - 11.2.2 典型药物及其合成方法 /156

12 新药及其开发途径

162

12.1	新药开发概述	/160
12.1.1	先导化合物	/161
12.1.2	前药	/161
12.1.3	手性药物	/161
12.1.4	靶向药物	/162
12.2	新药开发途径	/162
12.2.1	拼合原理	/162
12.2.2	生物电子等排原理	/162
12.2.3	代谢产物	/162
12.2.4	模仿专利	/163
12.3	典型药物开发	/163
12.3.1	贝诺酯的开发	/163
12.3.2	枸橼酸芬太尼的开发	/163
12.3.3	卡马西平的开发	/164
12.3.4	西咪替丁的开发	/164

附录

165

参考文献

169

1

绪论

1.1 药物及药物质量

1.1.1 药物的定义

药物是一类用于防治疾病的物质，最早的药物来自天然植物、动物及矿物原料，在人类长期的生产、生活和与疾病作斗争的过程中不断发现和发展起来。

现代药学认为，药物是指用于预防、治疗和诊断疾病，有目的地调节人的生理机能，并规定适应症、用法和用量的物质；包括天然药、化学原料药及其制剂、抗生素、生物制品、放射性药品。

【知识链接】

药物和保健品

保健食品俗称保健品，能调节人体的机能，适用于特定人群食用，但不以治疗疾病为目的。

药品在包装上标出批准文号：“国药准字 H（或 Z、S、J）+8 位数字”。

保健品在包装上标出国家药监局的批准文号：国食健字 G（J）+ 年号 + 流水号，或卫生部的批准文号：卫食健字（卫食健进字）+ 年号 + 流水号。并且规定在包装或标签上方必须标有保健食品的特殊标识：“蓝帽子”，一个类似蓝帽子的图案，下面有保健食品四个字，保健食品四个字下面是批准文号。

1.1.2 药物的分类

药物按其来源可以分为天然药物、化学合成药物和生物药物；按照功能来分可以分为用于预防疾病的药物、用于诊断疾病的药物和用于治疗疾病的药物。

天然药物是指动物、植物和矿物等自然界中存在的有药理活性的天然产物。化学合成药物是指以化学理论为指导，依据化学规律研究和生产的化学合成药。生物药物是指应用基因工程、细胞工程、发酵工程等生物学技术制成的免疫制剂或有生物活性的制剂。

1.1.3 药物的名称

(1) 通用名

新药开发者在新药申请时向政府主管部门提出的正式名称。通用名不具备任何专利和行政保护功能, 是任何该产品的生产者都可以使用的名称, 也是文献、教材和资料及药品说明书中标明的有效成分的名称。

对某一特定的药物分子, 通用名是唯一的; 通用名的命名不能暗示该药物的疗效, 如抗高血压药利舍平, 其通用名曾为利血平, 为了避免利血平隐含的降低血压的含义而改为现名; 另外通用名还在一定程度上表征了药物分子的结构, 如一种镇静催眠药氯硝西泮, 其通用名就提示了该药物结构中的两个重要取代基硝基和氯原子。

(2) 化学名

以美国化学文摘为依据, 根据化学结构式进行命名的名称。

(3) 商品名

制药企业为保护自己所开发产品的生产权和市场占有权而使用的名称。具有类似商标的性质, 也是药物合法的名称, 但不是唯一名称。

例如, 通用名为双氯芬酸钠的非甾体抗炎药, 其商品名有: 北京诺华公司的“扶他林”, 中国药科大学制药厂的“英太青”, 海南普利制药的“诺福丁”, 德国赫素的“迪克乐尔”, 加拿大奥贝泰克制药的“奥贝”等。

1.1.4 药物的质量和杂质控制

(1) 药物的质量

质量好的药物应该在治疗剂量范围内疗效确切, 效力高, 毒性和副作用都小。

药物的另一个质量的判定是指药物中杂质限度的一种体现, 具体表现在药物的性状、物理常数、杂质限量、有效成分的含量、生物活性等多方面。

药品与一般化学试剂的不同之处在于, 首先要考虑杂质对人体健康和疗效的影响, 只有合格与不合格的区别, 没有任何等级之分。因此任何质量级别的化学品或试剂都不能供作药用。

(2) 药物的杂质控制

杂质是药物在生产和储存过程中可能引入的药物以外的其他化学物质, 是判定其质量的一个重要参数, 可以分为一般杂质和特殊杂质。

药物的一般杂质是所有药物都会有的杂质成分, 如无机盐、重金属、水分等, 是由生产过程中设备、原料等引入的。除此之外, 每一种药物都会有自己特有的杂质, 称为特殊杂质。特殊杂质可能是生产过程中未反应完的原料, 也可能是中间体或者在生产和储存过程中产生的分解、氧化等产物; 也可能是副反应产生的物质。

因此, 化学药物的杂质主要来源于两个方面。一方面是在药物生产过程中引入或产生的。如原料不纯以及反应所用容器不当引入其他物质, 反应不完全所残留原料及试剂, 反应过程中产生的中间体、副产物等均是杂质。另一方面是药物在储存过程中, 由于受外界因素(空气、日光、温度、湿度、微生物、金属离子等)的影响, 发生水解、分解、氧化、还原、聚合等化学反应所产生的杂质。

杂质是药物在生产和储存过程中可能引入的药物以外的其他化学物质。杂质的存在, 可能产生毒副作用和毒性而影响疗效, 如阿司匹林中的水杨酸杂质, 可能是生产过程中原料反应不完全带入的, 也可能是储存过程中阿司匹林水解产生的。在不影响药物疗效和人体健康的前提下, 对杂质允许有一定的限量。

药品中控制的特殊杂质一般对人体危害很大,对其限量要求比一般杂质要低,因此是药品质量控制的关键点。特殊杂质的产生和药品的生产工艺息息相关,因此严格按照生产工艺进行药品的生产是保证药物质量的重要因素。另一方面,如果对药品生产工艺进行了改进,新工艺可能产生的特殊杂质也是应该关注的重点,应该重新制定药物杂质标准。

1.2 药物化学及其发展

1.2.1 药物化学的任务和研究内容

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学科相互渗透的一门综合性学科。

早期的药物化学以化学学科为主导,包括天然和合成药物的性质、制备方法和质量检测等内容。随着科技发展,天然药物化学、合成药物化学和药物分析等学科相继建立。

现代药物化学是化学和生物学科相互渗透的综合性学科,主要任务是创制新药、发现具有进一步研究开发前景的先导物。

研究内容主要有: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),参考天然配体或底物的结构特征,设计药物新分子,以期发现选择性地作用于靶点的新药;通过各种途径和技术寻找先导物,如内源性活性物质的发掘,天然有效成分或现有药物的结构改造和优化,活性代谢物的发现等。此外,计算机在药物研究中的应用日益广泛,计算机辅助药物设计(CADD)和构效关系也是药物化学的研究内容。

药物化学的主要任务:一是不断探索研究和开发新药以发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物,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;二是实现药物的产业化,通过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合成工艺,以实现药物大规模的工业生产;三是研究药物的理化性质、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,并指导临床合理用药。药物化学的总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,促使医药工业的快速、健康和可持续发展,为保障人民健康服务。

1.2.2 药物化学发展概述

化学药物作为药物的一大类型,它的起源和发展蕴涵在整个药物发展的历史中。其研究与开发的历史是一个由粗到精、由盲目到自觉、由经验性的试验到科学的合理设计的过程,大致可区分为3个阶段:发现阶段、发展阶段和设计阶段。

(1) 发现阶段

自19世纪~20世纪30年代。

药物的发现主要是从动植物体中提取获得。如1802年由古柯树叶中提取得到可卡因;1805年从罂粟花中提取出吗啡;金鸡纳树中提取得到奎宁等。这些天然产物具有某种生理或药理活性,可直接被用作药物。它们不仅为临床应用提供了准确适用的药品,也为药物化学的发展创立了良好的开端。

19世纪中期以后,化学工业特别是染料化工、煤化工等的发展,提供了更多的化学物质和原料。有机合成技术的发展,由简单的化工原料来合成药物成为可能。如由氯仿和乙醚

作为全身麻醉药,水合氯醛作为镇静催眠药,这些药品的成功使用,促进了制药工业的发展。

19 世纪末期和 20 世纪初期,开始合成一些简单的化学药物,如水杨酸和阿司匹林、苯佐卡因、氨基比林、非那西汀等,制药工业开始大量地合成和制备化学药物。

药物化学的研究开始由天然产物的研究转入人工合成品的研究。这个阶段中用于致病菌感染治疗的合成有机染料中间体如百浪多息,为化学药物的最初起源,为制药工业的蓬勃发展奠定了良好的开端。

然而,在这个阶段只局限于对已有物质的研究、寻找和发现可能的药用价值,是一种孤立的研究方式,未能在天然或合成物质的化学结构与生物活性的关系上做深入的研究。

(2) 发展阶段

20 世纪 30 年代到 60 年代。

合成药物的大量涌现,内源性生物活性物质的分离、测定和活性的确定,酶抑制剂的临床应用等,使这一时期被称为药物发展的“黄金时期”。

1929 年,Flémory 发现了青霉素,40 年代用于临床,开创了抗生素药物的发展。青霉素的出现促使人们开始从真菌和其他微生物中分离和寻找其他抗生素。同时在青霉素临床应用的基础上,开展了半合成抗生素的研究并成功开发了耐酸、耐酶和广谱的几大类半合成青霉素。

1935 年,磺胺类药物的发现,开创了药物体内代谢产物作为先导化合物进行开发新药的先例,并形成了抗代谢学说。根据抗代谢学说发现了抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。

这一阶段,不仅合成了许多证明有药用价值的天然物质,而且利用有机合成技术及其他技术,还合成了甾体激素类药物、神经系统药物、心脑血管治疗药等,使化学药物在这个阶段取得了长足的进步。

(3) 设计阶段

设计阶段始于 20 世纪 60 年代。

在这之前药物的研究与开发遇到了困难。一方面,由于包括有抗感染药在内的许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解,而那些疑难重症,如恶性肿瘤、心脑血管疾病和免疫性疾病等的药物治疗水平相对较低;另一方面,欧洲出现的“反应停”事件,造成千余个严重畸形儿的出生,轰动了全世界。因而各国卫生部门制定法规,规定对新药进行致畸、致突变和致癌性试验,从而增加了研制周期和经费。

因此,客观上需要改进研究方法,将药物的研究和开发过程建立在科学合理的基础上,即药物设计。

利用潜效和前药概念,设计能降低毒副作用和提高选择性的新化合物。1952 年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后,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。

在此期间,物理化学和物理有机化学,生物化学和分子生物学的发展,精密的分析测试技术,如色谱法、放射免疫测定、质谱、核磁共振和 X 射线结晶学的进步,以及电子计算机的广泛应用,为阐明药物作用机理和深入解析构效关系准备了坚实的理论基础和强有力的实验技术。

人们对生物体尤其是人体的认识也进一步加深,药物作用的可能靶点,如受体、酶、离子通道等的结构逐渐被阐明,病人的发病机制及过程也逐渐被人们所认识。

对受体的深入研究,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展。如 β 和 α 肾上腺素受体是治疗

心血管疾病的常用药物；组胺 H₂ 受体阻滞剂能治疗胃及十二指肠溃疡。内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用，因而呈现镇痛活性。

随着对酶的深入研究，酶抑制剂的研究取得很大进展。例如通过干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节而达到降压效用的血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂，是 20 世纪 70 年代中期发展起来的降压药。

离子通道类似于活化酶，存在于机体的各种组织，参与调节多种生理功能。20 世纪 70 年代末发现的一系列钙拮抗剂是重要的心脑血管药。

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，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。

相关科学技术的发展还使人们能够从病人发病机制的基础上有针对性地设计新药，从而提高药物开发的成功率。

到目前为止，人类已开发利用的化学药物种类已达数千种。

1.2.3 怎样学好药物化学

① 以药物的化学结构为核心，通过对药物分子结构解剖，分析药物的理化性质和鉴别方法。

② 熟练应用药物的命名方法，通过药物命名理解药物的结构，掌握药物的名称。

③ 熟练应用药物合成反应，理解药物的合成路线。

④ 掌握重点药物，通过重点药物的结构、性质和类别，对同类药物的学习起到举一反三的作用。

⑤ 学会归纳总结。通过总结规律，进行药物的学习。对于药物结构，可以按照其结构类型来学习；对于药物的鉴别，不同官能团的鉴别方法是学习的基础；学习药物合成路线，应该熟练掌握各种药物合成反应类型。

⑥ 学习药物的发现和发展历史，可以增加药物化学背景知识，培养药物化学思考方法。

思考与练习

1. 什么是药物的杂质？有哪些种类？来源是什么？

2. 写出 5 个常用药物的通用名和商品名，并注明生产厂家。

3. 查阅《中华人民共和国药典》（2010 版），说明阿司匹林原料药中需检测的一般杂质和特殊杂质。

2

镇静催眠药

学习引导

本章介绍镇静催眠药。通过镇静催眠药的发展过程，介绍了镇静催眠药的主要种类和典型药物的合成方法。巴比妥类、苯二氮草类药和非苯二氮草类药是镇静催眠药的三大结构类型，作为镇静催眠药，巴比妥类药物已经逐渐被淘汰，临床主要用于抗癫痫药物；苯二氮草类药是国内首选的镇静催眠药；非苯二氮草类药是新型镇静催眠药，在国外已逐渐取代了苯二氮草类药。

苯二氮草类药物具有共同的结构 5-苯基-1,4-苯并二氮草母核，母核中有一个七元亚胺-内酰胺环；这一结构决定了这类药物具有共同的性质：在酸性或碱性条件下发生水解，导致药物失效。地西泮是苯二氮草类药物的典型药物；为了增强其水解稳定性，通过结构改造，得到硝西泮、氯硝西泮，咪达唑仑、三唑仑、阿普唑仑等；劳拉西泮、奥沙西泮是由此类药物的代谢产物得到的。

非苯二氮草类药物中典型药物有：吡唑坦、佐匹克隆、扎来普隆。

学习要求

- ① 了解镇静催眠药的发展过程。
- ② 掌握苯二氮草类药物的结构特征。
- ③ 理解苯二氮草类药物的水解性及其改进方法。
- ④ 地西泮的合成工艺。
 - a. 掌握工艺中的反应类型。
 - b. 理解去甲地西泮产生的原因。
 - c. 掌握去甲地西泮的限量检查原理。
- ⑤ 理解咪达唑仑的成盐原理。
- ⑥ 掌握典型药物的分子结构式：地西泮、硝西泮、氯硝西泮、咪达唑仑、三唑仑、阿普唑仑。
- ⑦ 了解非苯二氮草类药物：吡唑坦、佐匹克隆、扎来普隆。

2.1 概述

镇静和催眠药都是作用于中枢神经系统并产生广泛的抑制作用。催眠药诱导睡眠，镇静药缓解焦虑。它们之间没有绝对的界限，小剂量时可产生镇静作用，中剂量时可进入睡眠状态，大剂量时可产生全身麻醉作用，有些还有抗惊厥、抗震颤和肌肉松弛等作用。但不是所有的镇静药都能用作催眠药。

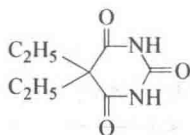
镇静药对中枢神经系统仅有轻度的抑制作用，能使兴奋不安或焦虑烦躁的病人安静下来，也有抗焦虑的作用。

在镇静催眠药的使用过程中发现，大部分镇静催眠药有成瘾性和耐受性，属于特殊管理药品，据此将其分为第一类精神药品和第二类精神药品。

第一个用于临床的镇静催眠药是水合氯醛，它于 1869 年上市，是一种比较安全的催眠、抗惊厥药物。



巴比妥类药物发现于 20 世纪初，第一个上市的是 5,5-二乙基巴比妥酸，随后又合成了一系列巴比妥类镇静催眠药。这类药物由于有很强的中枢神经抑制作用，且易产生耐受性和习惯性，安全性较差，过量可产生严重毒性，已不作镇静催眠药使用，临床上主要用于抗惊厥、抗癫痫和麻醉。



20 世纪 50 年代后期，氯氮草（利眠宁）的发现，导致了苯二氮草类药物的发现，随后的 30 多年中，相继开发了 30 多个苯二氮草类药物。



20 世纪 80 年代，佐匹克隆、吡唑坦、扎来普隆等安全性更好的非苯二氮草类药物相继问世，其镇静催眠作用与苯二氮草类药物相似，但依赖性和戒断症状较轻，成为苯二氮草类药物的替代品。

根据药物的化学结构，镇静催眠药可以分为：醛类、巴比妥类、苯并二氮杂草类和非苯并二氮杂草类。本章重点介绍苯二氮草类镇静催眠药和非苯并二氮杂草类镇静催眠药。