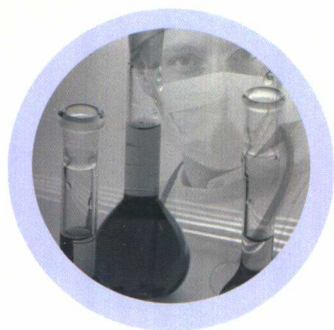


Y 药物化学
aowu huaxue



药物化学

Yaowu Huaxue

李淑敏 崔成红 主 编

山东人民出版社

全国百佳图书出版单位 国家一级出版社



药物化学

Yaowu Huaxue

李淑敏 崔成红 主 编

山东人民出版社

全国百佳图书出版单位 国家一级出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学 / 李淑敏, 崔成红主编. -- 济南 : 山东人民出版社, 2014. 8

ISBN 978-7-209-08673-8

I. ①药… II. ①李… ②崔… III. ①药物化学
IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 189570 号

责任编辑: 常纪栋

药物化学

李淑敏 崔成红 主编

山东出版传媒股份有限公司

山东人民出版社出版发行

社 址: 济南市经九路胜利大街 39 号 邮 编: 250001

网 址: <http://www.sd-book.com.cn>

发行部: (0531) 82098027 82098028

新华书店经销

日照市恒远印务有限公司印装

规 格 16 开 (169 mm × 239mm)

印 张 21.5

字 数 380 千字

版 次 2014 年 8 月第 1 版

印 次 2014 年 8 月第 1 次

ISBN 978-7-209-08673-8

定 价 36.00 元

如有质量问题, 请与印刷厂调换。电话: (0633) 8285999

编委会成员

主 编 李淑敏 崔成红

副主编 王桂梅 杨俊玲

编 者 (以姓氏笔画为序)

王桂梅(山东药品食品职业学院)

付艳辉(海南师范大学)

李淑敏(山东药品食品职业学院)

李淑清(山东药品食品职业学院)

李敏之(山东新华制药有限公司)

杨俊玲(山东药品食品职业学院)

余 霞(山东药品食品职业学院)

刘命彩(山东淄博新华大药店连锁有限公司)

隋新安(山东药品食品职业学院)

崔成红(山东药品食品职业学院)

前 言

《药物化学》是药学相关专业的一门专业基础课,在化学基础课与化学制药技术、药物制剂技术、药物分析技术、临床药学等应用性专业课之间起着承前启后的作用;它主要研究新药开发、药物合成、药物理化性质及其分子水平研究药物的作用方式等,是一门综合性学科。学生通过本课程的学习,对全面掌握药学相关学科的知识起重要的引导作用。因此,本教材的编写,既强调了本课程的专业基础,又强化了课程的实践性和实用性,强化学生职业技能和职业素养的培养,增强学生的就业竞争力和发展潜力。

按照我国高职高专“以服务为宗旨,以就业为导向”为基本特征的教育人才培养模式,由企业一线技术骨干参与,由山东药品食品职业学院药学系组织,结合教学 and 实际药学工作,广泛听取各方面的意见和建议,达成共识:以全面提高学生的综合职业能力为中心,从知识、能力和素质结构出发,将职业素质的养成融入教材的编写中。

本教材打破了传统的学科体系和教材形式,大胆进行从形式到实质的改革创新,采用了全新的结构模式,按知识、能力、素质结构要求重新整合教材体系和教学内容,将教学内容、学习指导、实训项目与指导有机地结合在一起,做到理实一体化;遵循学生的认知规律和职业能力递进规律,学习内容按照由易到难的顺序进行了调整,将人们经常接触并且相对简单的解热镇痛药放在前面,激发学生的学习兴趣,将抗感染药物调整到前面,突出其在临床应用中的重要地位;增加了抗老年痴呆及改善脑代谢药、抗血栓药、抗骨质疏松药和抗艾滋病药等特殊疾病的用药,突出教材与时俱进的特点。依据《中国药典》(2010年版)和国家基本药物目录(2012年版)遴选典型药物品种,删除部分陈旧的内容;将药物变质反应和代谢反应等通论知识以知识链接等方式穿插到各章学习内容中,便于学生理解接受。理论内容的选取对接全国卫生专业技术资格药师(士)资格考试及执业药师考试大纲等主要

内容,实验实训项目的设计与岗位需求衔接,为学生将来考取执业药师资格打下基础。教材中穿插了“课堂活动”、“知识链接”、“难点释疑”和“案例分析”、“课外活动”等栏目,注重引入实际案例,以提高学生理论联系实际、分析解决问题的能力,每章后的“目标检测”有助于学生及时复习和巩固所学知识。整个教材突出了职业的特点,尤适合药学等相关专业的教学。

本教材内容主要包括:各类药物的发展概况;典型药物的名称、化学结构、理化性质、主要用途;重要类型的构效关系、体内代谢、合成路线;简要介绍了药物的稳定性、药物代谢、药物的构效关系与新药研究等知识。实验实训由药物合成、综合实训等 10 个项目组成,各专业可根据实际需要进行选择。

本教材在编写过程中借鉴和参考了国内外大量的参考文献及相关教材,得到了山东人民出版社、山东药品食品职业学院以及山东新华制药有限公司、山东淄博新华大药店连锁有限公司、海南师范大学的大力支持与鼎力帮助,在此一并表示衷心的感谢!

由于编者水平有限,不当和疏漏之处在所难免,恳请广大读者和有关院校在使用中提出宝贵意见,以便进一步修订。

李淑敏 崔成红

2014 年 6 月

目 录

前 言	1
第一章 绪 论	1
一、药物化学的内容与研究任务	1
二、药物化学的发展概况	3
三、化学药物的名称	7
四、学习本课程的基本方法	8
目标检测	10
第二章 解热镇痛药和非甾体抗炎药	12
第一节 解热镇痛药	12
一、水杨酸类	12
二、苯胺类	15
三、吡唑酮类	18
第二节 非甾体抗炎药	19
一、3,5-吡唑烷二酮类	19
二、邻氨基苯甲酸类	20
三、芳基烷酸类	21
四、1,2-苯并噻嗪类	25
第三节 抗痛风药	26
目标检测	27

第三章 合成抗感染药	31
第一节 磺胺类药物及抗菌增效剂	31
一、磺胺类药物	31
二、抗菌增效剂	34
第二节 喹诺酮类药物	34
一、结构特点	36
二、作用机制	36
三、典型药物	37
第三节 抗结核药物	39
一、合成抗结核药物	40
二、抗结核抗生素	43
第四节 其他合成抗菌药物	44
第五节 抗真菌药物	45
一、抗真菌抗生素	46
二、氮唑类抗真菌药物	46
三、其他类抗真菌药物	48
第六节 抗病毒药物	48
第七节 抗寄生虫病药物	52
一、驱肠虫药	53
二、抗疟药	53
目标检测	56
第四章 抗生素	60
第一节 β -内酰胺类抗生素	61
一、青霉素类	62
二、头孢菌素类	69
三、非经典 β -内酰胺类抗生素	74
第二节 四环素类抗生素	77

一、四环素类抗生素的基本结构	77
二、天然四环素类抗生素	77
三、半合成四环素类抗生素	79
第三节 大环内酯类抗生素	80
一、红霉素	80
二、红霉素衍生物和类似物	81
第四节 氨基苷类抗生素	83
第五节 其他类抗生素	86
一、氯霉素类	86
二、林可霉素及其衍生物	89
三、磷霉素	90
四、多肽类抗生素	90
五、万古霉素	90
目标检测	91
第五章 中枢神经系统药物	97
第一节 镇静催眠药	97
一、苯二氮草类	97
二、巴比妥类	103
三、其他类	109
第二节 抗癫痫药	110
第三节 抗精神失常药	113
一、抗精神失常药	113
二、抗抑郁药	118
第四节 镇痛药	119
一、吗啡及其衍生物	120
二、合成镇痛药	123
三、构效关系	126

第五节 抗老年痴呆及改善脑代谢药	127
目标检测	130
第六章 外周神经系统药物	137
第一节 影响胆碱能神经系统药物	137
一、拟胆碱药	138
二、抗胆碱药	142
第二节 影响肾上腺素能神经系统药物	148
一、拟肾上腺素药	148
二、肾上腺素受体拮抗剂	156
第三节 组胺 H ₁ 受体拮抗剂	160
一、乙二胺类	162
二、氨基醚类	162
三、丙胺类	164
四、三环类	165
五、哌嗪类	166
六、哌啶类	167
第四节 局部麻醉药	167
一、芳酸酯类	169
二、酰胺类	173
三、氨基酮类、氨基醚类及氨基甲酸酯类	174
四、构效关系	175
目标检测	176
第七章 心血管系统药物	182
第一节 调血脂药	182
一、主要降低胆固醇和低密度脂蛋白的药物	182
二、主要降低甘油三酯和极低密度脂蛋白的药物	184
第二节 抗心绞痛药	186

一、硝酸酯和亚硝酸酯类	186
二、钙通道阻滞剂	188
三、 β 受体拮抗剂	191
第三节 抗高血压药	192
一、作用于自主神经系统的药物	192
二、影响肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAS 或 RAAS)的药物	193
三、作用于离子通道的药物	196
四、利尿药及其他药物	196
第四节 抗心律失常药	199
一、钠通道阻滞剂	199
二、 β 受体拮抗剂	200
三、延长动作电位时程的药物	200
四、钙通道阻滞剂	201
第五节 抗心力衰竭药	201
一、强心苷类	201
二、磷酸二酯酶抑制剂	201
三、钙敏化剂	202
四、其他药物	202
第六节 抗血栓药	202
一、抗血小板药	203
二、抗凝血药	203
三、溶血栓药	205
目标检测	205
第八章 消化系统药物	209
第一节 抗溃疡药	209
一、组胺 H_2 受体拮抗剂	210
二、质子泵抑制剂	211

第二节 促胃肠动力药和止吐药	213
一、促胃肠动力药	213
二、止吐药	214
目标检测	216
第九章 抗肿瘤药物	218
第一节 烷化剂	219
一、氮芥类	220
二、亚乙基亚胺类	223
三、甲磺酸酯类及多元醇类	224
四、亚硝基脲类	225
五、金属铂配合物	226
第二节 抗代谢药物	227
一、嘧啶类抗代谢物	228
二、嘌呤类抗代谢物	230
三、叶酸类抗代谢物	231
第三节 抗肿瘤抗生素	232
一、多肽类抗肿瘤抗生素	233
二、蒽醌类抗肿瘤抗生素	233
三、其他类抗肿瘤抗生素	234
第四节 抗肿瘤植物药有效成分及其衍生物	235
一、喜树碱类	235
二、长春花生物碱类	235
三、鬼臼毒素类	236
四、紫杉烷类	237
目标检测	238
第十章 激素类药物	242
第一节 甾体激素	242

一、结构、分类与命名	242
二、雌激素及抗雌激素	244
三、雄激素及蛋白同化激素	248
四、孕激素及抗孕激素	252
五、肾上腺皮质激素	255
第二节 胰岛素及口服降血糖药	260
一、胰岛素	261
二、口服降血糖药	262
目标检测	265
第十一章 维生素	270
第一节 脂溶性维生素	270
一、维生素 A	271
二、维生素 D	273
三、维生素 E	275
四、维生素 K	277
第二节 水溶性维生素	279
一、维生素 B ₁	279
二、维生素 B ₂	281
三、维生素 B ₆	283
四、维生素 C	284
目标检测	288
药物化学实验实训	293
实训项目一 药物化学实训基本知识	293
实训项目二 药物溶解度测定实训	303
实训项目三 药物的水解及氧化变质实训	306
实训项目四 药物在输液中的稳定性观察及药物的配伍变化实训	309
实训项目五 阿司匹林的合成	312

实训项目六	对乙酰氨基酚的合成	314
实训项目七	苯妥英钠的合成	316
实训项目八	茶叶中提取咖啡因	318
实训项目九	药物临床应用案例分析	320
实训项目十	未知药物的确证	325
附 录		328
一、我国常用试剂分级规格和选用试剂的参考原则		328
二、一些特定符号、名称的含义		328
参考文献		330

第一章 绪 论

一、药物化学的内容与研究任务

药物是指具有预防、治疗、缓解和诊断疾病,有目的地调节机体生理机能的物质。

按照其来源和性质不同,可将药物分为天然药物、化学药物和生物药物三大类。化学结构确切的化合物称为化学药物,主要包括无机药物、化学合成的有机药物或天然药物中提取的有效成分或单体,或者通过发酵方法得到的抗生素或半合成抗生素。化学药物是目前临床上最常用和最重要的一类药物。

药物化学(medicinal chemistry)是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律的综合性学科。涉及生物学、医学和药学等多个学科的内容,研究内容扩展到研究药物的化学结构与生物活性之间的关系(构效关系)、药物在生物体内的代谢过程,药物分子在生物体中作用的靶点以及药物与靶点结合的方式,并从分子水平上解析药物作用机制和作用方式,运用计算机辅助进行药物设计等。药物化学也是药学领域中的重要学科。

药物化学既要研究化学药物的结构、理化性质及其变化规律,又要研究药物的体内代谢、作用机制及构效关系,其主要任务是研究和创制新药。

基于药物化学的研究对象和学科特点,其主要任务有如下三个方面:

第一 为有效利用现有化学药物提供理论基础

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,可为药物的贮存与保管、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化学理论基础。因此,为有效利用现有化学药物提供理论基础是当前药物临床使用的需要,是药物化学的一项基本任

务,也是高职高专药品类专业学生学习药物化学课程的主要任务。



课堂活动

1. 抗生素类药物青霉素钠结构中含有 β -内酰胺环,为什么在临床上使用时不能口服,而只能制成注射用无菌粉末?
2. 解热镇痛药阿司匹林结构中具有酯键,为什么要密封,在干燥处保存?
根据以上分析,思考药物的化学结构及理化性质在药物应用中的重要性。

第二 为化学药物的生产提供经济合理的方法和工艺

研究化学药物的合成原理和路线,选择和设计适合我国国情的生产工艺条件,提高合成设计水平,研制新原料、新试剂、新工艺和新技术是药物化学的一项基本任务。改进合成的路线和工艺,降低生产成本,获取更大经济效益是化学药物生产的中心环节。将药物化学研究成果运用于药物生产实践,现已形成药物化学一个新的分支学科——化学制药工艺学。

第三 寻求优良新药,不断探索研究开发新药的途径与方法

通过多种途径和方法来寻找、发现具有进一步研究开发前景的先导化合物(lead compound),对其进行结构改造和优化,创造出疗效好、毒副作用小的新药是当今药物化学的首要任务。目前,创制新药的研究已经构成药物化学的一个重要分支学科——药物设计学。

药物化学课程是高职高专药学相关专业核心课程,也是国家药士(师)资格及国家执业药师资格的考试科目之一。根据不同专业的培养目标要求,教学重点有所不同。高职高专学生学习药物化学应以药物发展过程为主线,以药物的化学结构为中心,以药物的理化性质为重点,基本要求为:

1. 熟悉各类药物的发展概况、分类或化学结构类型;
2. 熟悉重要结构类型的构效关系、作用机制;
3. 掌握典型药物的名称、化学结构、理化性质、临床应用特点,学会应用药物的理化性质解决药物的调剂、制剂、分析检验、贮存保管及临床使用等问题;
4. 熟悉典型药物的合成路线;
5. 了解新药研究与开发、药物体内代谢的基本知识。

总之,药物化学的总体目标是有效利用现有化学药物和创制新药,不断提供药物新品种,促进医药工业发展,提高人类健康水平。

二、药物化学的发展概况

(一) 药物化学的历史回顾

人类应用矿物、植物和动物等天然物质防治疾病的历史可追溯至数千年前,早期应用的化学药物是从矿物、植物、动物等天然物质中提炼出来的。19 世纪以来,以近代医学、化学、生物学的发展和化学工业的建立为基础,形成了应用化学的一个重要分支学科——药物化学,化学药物也逐渐成为临床上防治疾病的一类主要药物。

1. 形成与建立阶段

19 世纪初至中期,化学学科已有相当基础,人们已能从临床应用的植物、矿物中提取、分离出有效成分,如从野生植物古柯叶中分离得到具有麻醉作用的可卡因,从金鸡纳树皮中分离出了具有抗疟疾作用的奎宁,从罂粟的果实中提取分离得到具有镇痛作用的吗啡。这些活性成分的确定证实了天然药物中所含的化学物质是其产生治疗作用的物质基础,从而为化学物质替代天然药物奠定了基础。

19 世纪中期以后,由于化学工业的发展,人们用简单的化工原料合成药物,并进行大规模生产,如将乙醚作为全身麻醉药,苯酚作为消毒防腐药,以水杨酸为原料合成阿司匹林等,药物化学的研究开始由天然药物转向人工合成品。同时,人们开始思考药物结构与生理活性的联系,探索药效基团,为 20 世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础,与此同时药物化学逐渐成为一门独立的学科。

2. 发展阶段

20 世纪 30 年代到 60 年代,这一阶段合成药物大量涌现,如内源性活性物质的分离、测定、活性确定以及酶抑制剂的联合应用等,这一时期是化学药物发展的黄金时期。

20 世纪 30 年代中期,百浪多息和磺胺被发现后,陆续合成了许多磺胺类药物,开创了现代化学治疗的新纪元。1940 年青霉素疗效得到肯定,各种抗生素陆续被发现并化学合成,化学治疗的范围日益扩大。1940 年,随着代谢拮抗理论的建立,人们不仅阐明了抗菌药物的作用机制,也为寻找新药开拓了新的途径。例如,根据抗代谢学说发现了抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。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。药物化学也逐渐发展成为一门独立的学科。