

普通高等教育药学类规划教材

药 物 化 学

主编 彭司勋

中国医药科技出版社

普通高等教育药学类规划教材

药 物 化 学

主 编 彭司勋

编写人员 (以姓氏笔划为序)

万维勤 (第二军医大学)
王书玉 (北京医科大学)
尤启冬 (中国药科大学)
仇缀百 (上海医科大学)
吴梧桐 (中国药科大学)
张新华 (沈阳药科大学)
郑 虎 (华西医科大学)
赵维璋 (北京医科大学)
翁玲玲 (华西医科大学)
黄文龙 (中国药科大学)
曹观坤 (中国药科大学)
彭司勋 (中国药科大学)

中 国 医 药 科 技 出 版 社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书共分 18 章,按药理作用或药效分类,介绍各类重要药物的发现过程、结构特征、合成路线、作用机理、主要用途、构效关系等。本次修订本除保持第二版(彭司勋主编,化学工业出版社,1988)的基本结构、体例外,对内容作了较大的调整,充实了新的知识,淘汰了旧的部分。例如,增加了“药物代谢”和“药物生物技术”两章,以扩大学生的知识面。各章均附有参考文献或选读文献,可供进一步学习。

本书除作高等医药院校药物化学、药学等专业的教材外,也可供从事医药科研、生产、医院药房或其他药学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/彭司勋主编. —北京:中国医药科技出版社,1999.8
普通高等教育药学类规划教材

ISBN 7-5067-1779-4

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-高等学校:医学院校-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 36605 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)
北京友谊印刷经营公司 印刷
全国各地新华书店 经销

开本 787×1092 mm¹/₁₆ 印张 35¹/₂

字数 830 千字 印数 1—5000

1999 年 8 月第 1 版 1999 年 8 月第 1 次印刷

定价: 48.00 元

前 言

现代科学技术的进步和学科的相互渗透,促进了药物化学的迅速发展,药物化学内容日益丰富。这次修订的原则是,作为药物化学专业的教材,内容应紧密结合专业培养目标要求,同时也兼顾药学类专业的选用。除保持第二版(彭司勋主编,化学工业出版社,1988)的基本结构、体例外,根据多年来的教学实践,并参考了国外新近出版的药物化学教材和参考书(W. O. Foye et al. *The Principles of Medicinal Chemistry*, 4th Ed, 1995; C. R. Ganellin et al. *Medicinal Chemistry* 2nd Ed. 1993; K. Larsen P. et al. *A Textbook of Drug Design and Development*, 2nd. Ed. 1996; M. E. Wolf. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery Vol. 1 Principles and Practice*, 5th Ed, 1995),对内容作了较大的调整,充实了新的知识,淘汰了旧的部分。例如增加了“药物代谢”和“药物生物技术”两章,以扩大学生的知识面;考虑已有疗效好的新抗菌药问世,将第二版中磺胺药物与抗病原性微生物药两章合并为“抗菌药和抗病毒药”一章;有些章节的内容已重新改写,力求更符合教材要求,全书共计十八章。

参加这次修订的有华西医科大学药学院、上海医科大学药学院、沈阳药科大学、北京医科大学药学院、第二军医大学药学院和中国药科大学等院校。修订过程中编者均兢兢业业,认真编写,但限于业务水平和教学经验,可能仍有疏漏之处,请读者和各院校使用中提出宝贵意见,以便再次修订和充实。

这次修订得到上述各院校的支持,在此表示衷心的感谢。

彭司勋

1997年8月于南京

目 录

第一章 绪论 (Introduction)	(1)
一、药物化学的研究内容和任务 (the Scope and Purpose of Medicinal Chemistry)	(1)
二、药物化学发展简史 (Historical Development of Medicinal Chemistry)	(1)
三、建国后我国药物化学的发展和成就 (Achievements in Medicinal Chemistry Since the Founding of PRC)	(5)
四、药物的研究和开发 (Drug Research and Development)	(6)
五、药物的质量和标准 (Drug Quality and Standard)	(8)
第二章 药物代谢 (Drug Metabolism)	(10)
第一节 I 相代谢 (Phase I Metabolism)	(10)
一、氧化反应 (Oxidation)	(10)
二、还原反应 (Reduction)	(16)
三、水解反应 (Hydrolysis)	(17)
第二节 II 相代谢 (Phase II Metabolism)	(19)
一、葡萄糖醛酸结合 (Glucuronic Acid Conjugation)	(20)
二、硫酸结合 (Sulfate Conjugation)	(21)
三、氨基酸结合 (Conjugation with Amino Acid)	(22)
四、谷胱甘肽或巯基尿酸结合 (Glutathione or Mercapturic Acid Conjugation)	(23)
五、甲基化反应 (Methylation)	(24)
六、乙酰化反应 (Acetylation)	(25)
第三节 药物代谢的影响因素及在新药开发中的作用 (Affecting Factors of Drug Metabolism and the Role in New Drug Development)	(27)
一、影响药物代谢的因素 (Affecting Factors of Drug Metabolism)	(27)
二、药物代谢与新药研究 (Drug Metabolism and Study of New Drug)	(29)
第三章 麻醉用药 (Anesthetic Agents)	(32)
第一节 全身麻醉药 (General Anesthetics)	(32)
一、吸入性全身麻醉药 (Inhalation Anesthetics)	(32)
二、非吸入性全身麻醉药 (Non-Inhalation Anesthetics)	(35)
第二节 局部麻醉药 (Local Anesthetics)	(38)
一、局部麻醉药的发展 (Development of Local Anesthetics)	(38)
二、局部麻醉药的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Local Anesthetics)	(46)

第三节 肌肉松弛药 (Muscle Relaxants)	(48)
一、骨骼肌松弛药 (Skeletal Muscle Relaxants)	(48)
二、中枢性肌肉松弛药 (Central Muscle Relaxants)	(56)
第四章 镇静、催眠、抗焦虑和抗癫痫药 (Sedative-Hypnotics, Anxiolytics and Antiepileptic Agents)	(59)
第一节 镇静、催眠和抗焦虑药 (Sedative-Hypnotics and Anxiolytics)	(59)
一、巴比妥类药物 (Barbiturates)	(60)
二、苯并二氮杂革类药物 (Benzodiazepines)	(65)
三、其它结构类型药物 (Drugs of other Structure)	(73)
第二节 抗癫痫药 (Antiepileptics)	(75)
第五章 神经-精神病治疗药 (Neuro-Psychotherapeutic Drugs)	(83)
第一节 抗精神病药 (Antipsychotics, Neuroleptics)	(84)
一、吩噻嗪类 (Phenothiazines)	(84)
二、硫杂蒽类 (Thioxanthenes)	(90)
三、二苯并氮杂革类 (Dibenzazepines)	(92)
四、丁酰苯类 (Butyrophenones)	(93)
五、二苯丁基哌啶类 (Diphenylbutylpiperidines)	(96)
六、苯甲酰胺类 (Benzamides)	(98)
第二节 抗抑郁药 (Antidepressants)	(99)
一、三环类化合物 (Tricyclic Compounds)	(100)
二、新型结构抗抑郁药 (New-type Structural Antidepressants)	(101)
三、单胺氧化酶抑制剂 (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)	(104)
第三节 老年痴呆与促智药物 (Senile Dementia and Nootropic Drugs)	(106)
第六章 解热镇痛药和镇痛药 (Antipyretic Analgesics and Analgesics)	(114)
第一节 解热镇痛药与非甾体消炎药 (Antipyretic Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Agents)	(114)
一、解热镇痛药 (Antipyretic Analgesics)	(114)
二、非甾体消炎药 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)	(120)
三、抗痛风药 (Gout Suppressant)	(133)
第二节 镇痛药 (Analgesics)	(134)
一、吗啡及其衍生物 (Morphine and its Derivatives)	(134)
二、合成镇痛药 (Synthetic Analgesics)	(138)
三、阿片受体和阿片样物质 (Opiate Receptors and Opiate-Like Substances, OLS)	(147)
第七章 拟肾上腺素药和抗肾上腺素药 (Adrenergic Agents and Adrenergic Antagonists)	(153)
第一节 拟肾上腺素药物 (Adrenergic Agents)	(154)
一、拟肾上腺素药物 (Adrenergic Agents)	(155)

二、选择性 α 受体激动剂 (Selective α agonists)	(158)
三、选择性 β 受体激动剂 (Selective β agonists)	(160)
四、肾上腺素受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Adrenergic Receptor Agonists)	(164)
第二节 抗肾上腺素药 (Adrenergic Antagonists)	(165)
一、 α 受体阻断药 (α Adrenergic Blocking Agents)	(165)
二、 β 受体阻断药 (β Adrenergic Blocking Agents)	(168)
三、对 α 和 β 受体都有阻断作用的药物 (Both α and β -Adrenergic Blocking Agents)	(175)
四、影响肾上腺素能神经介质储存和释放的药物 (Drugs Affecting Adrenergic Neurotransmitter Storage and Release)	(176)
第八章 拟胆碱药和抗胆碱药 (Cholinergic Agents and Anticholinergic Agents)	(178)
第一节 拟胆碱药 (Cholinergic Agents)	(178)
一、直接作用于胆碱受体的拟胆碱药 (Cholinomimetic Drugs of Direct-acting on Cholinoreceptors)	(178)
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Acetyl Cholinesterase Inhibitors)	(180)
三、有机磷酸酯的抗胆碱酯酶作用和胆碱酯酶复能药 (Cholinesterase Inhibition Of Organophosphates and Cholinesterase Reactivator)	(184)
第二节 抗胆碱药 (Anticholinergic Agents)	(186)
一、颠茄生物碱 (Belladonna Alkaloids)	(187)
二、合成抗胆碱药 (Synthetic Anticholinergic Agents)	(189)
三、药效基团模型和M受体模型 (Pharmacophoric Models and Muscarinic Receptors Models)	(193)
第九章 心血管药物 (Cardiovascular Drugs)	(196)
第一节 强心药 (Cardiac Agents)	(196)
一、强心甙类 (Cardiac Glycosides)	(196)
二、非强心甙类 (Nonglycoside Cardiac Agents)	(198)
第二节 抗心律失常药 (Antiarrhythmic Drugs)	(199)
第三节 抗高血压药物 (Antihypertensive Agents)	(203)
一、利尿药 (Diuretics)	(204)
二、交感神经抑制剂 (Sympathetic Depressant Agents)	(208)
三、血管扩张药 (Vasodilators)	(208)
四、钙通道阻滞剂 (Calcium Channel Blockers)	(209)
五、血管紧张素转化酶抑制剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors)	(214)
第四节 降血脂药 (Hypolipidemic Drugs)	(218)
一、烟酸类 (Nicotinic Acids)	(219)

二、苯氧乙酸类 (Phenoxyacetic Acids)	(220)
三、他汀类 (Statins)	(222)
四、其它类型 (Miscellaneous)	(223)
第十章 抗过敏药和抗溃疡药 (Antiallergic and Antiulcer Drugs)	(225)
第一节 组胺 H ₁ 受体拮抗剂 (Histamine H ₁ -Receptor Antagonists)	(226)
一、经典的 H ₁ 受体拮抗剂 (Classical H ₁ -Receptor Antagonists)	(226)
二、非镇静 H ₁ 受体拮抗剂 (Nonsedative H ₁ -Receptor Antagonists)	(232)
三、组胺 H ₁ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Histamine H ₁ -Receptor Antagonists)	(235)
第二节 组胺 H ₂ 受体拮抗剂 (Histamine H ₂ -Receptor Antagonists)	(236)
一、结构类型 (Structure Types)	(236)
二、组胺 H ₂ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Hista- mine H ₂ -Receptor Antagonists)	(242)
第三节 质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitor)	(246)
第十一章 抗寄生虫病药 (Antiparasitic Drugs)	(251)
第一节 驱肠蠕虫药 (Anthelmintic Drugs)	(251)
一、驱肠线虫药 (Intestinal Nematocide Drugs)	(251)
二、驱绦虫药 (Taenicide Drugs)	(254)
第二节 抗血吸虫病及抗丝虫病药 (Antischistosomal and Antifilarial Drugs)	(255)
一、抗血吸虫病药 (Antischistosomals)	(255)
二、抗丝虫病药 (Antifilarial Drugs)	(258)
第三节 抗疟药 (Antimalarials)	(259)
一、作用于疟原虫各生活周期的抗疟药 (Drugs Acting on the Life Cycle of Malarial Protozoa)	(259)
二、抗疟药的研究进展 (Historical Development of Antimalarials)	(260)
第十二章 抗菌药及抗病毒药 (Antibacterial Agents and Antiviral Agents)	(273)
第一节 抗菌药 (Antibacterial Agents)	(273)
一、磺酰胺类及有关药物 (Sulfonamides and Related Compounds)	(273)
二、喹诺酮类抗菌药 (Quinolone Antimicrobial Agents)	(289)
三、抗真菌药 (Antifungal Agents)	(297)
四、抗结核及抗麻风病药 (Antitubercular and Antileprotic Agents)	(303)
五、消毒防腐药 (Antiseptics and Disinfectants)	(313)
第二节 抗病毒药 (Antiviral Agents)	(318)
一、金刚烷胺类 (Amantadine)	(318)
二、核苷类 (Nucleotides)	(319)
三、其它类 (Miscellaneous Agents)	(323)
第十三章 抗肿瘤药 (Antineoplastic Agents)	(327)

第一节 烷化剂 (Alkylating Agents)	(327)
一、氮芥类 (Nitrogen Mustards)	(328)
二、乙撑亚胺类 (Aziridines)	(334)
三、甲磺酸酯及六元醇衍生物 (Methanesulfonates and Hexitol Derivatives)	(335)
四、亚硝基脲类 (Nitrosoureas)	(336)
五、肼类和三氮烯咪唑类 (Hydrazines and Triazeroimidazoles)	(339)
第二节 抗代谢物 (Antimetabolites)	(341)
一、嘧啶拮抗物 (Pyrimidine Antagonists)	(341)
二、嘌呤拮抗物 (Purine Antagonists)	(345)
三、叶酸拮抗物 (Folic Acid Antagonists)	(348)
第三节 抗肿瘤抗生素 (Antineoplastic Antibiotics)	(349)
一、肽类抗生素 (Peptide Antibiotics)	(349)
二、醌类抗生素 (Quinone Antibiotics)	(351)
第四节 抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物 (Antineoplastic Principles and their Derivatives from Botanical Origin)	(355)
一、长春碱类 (Vinblastins)	(355)
二、紫杉烷类 (Taxanes)	(355)
三、喜树碱类 (Camptothecins)	(356)
四、鬼臼毒素类 (Podophyllotoxins)	(357)
第五节 其它抗肿瘤药 (Miscellaneous Agents)	(358)
一、二氧哌嗪类 (Dioxopiperazines)	(358)
二、金属铂配合物 (Platinum Coordination Complexes)	(358)
第十四章 抗生素 (Antibiotics)	(361)
第一节 β -内酰胺类抗生素 (β -Lactam Antibiotics)	(363)
一、青霉素类及半合成青霉素类 (Penicillins and Semi-synthetic Penicillins)	(363)
二、头孢菌素类及半合成头孢菌素类 (Cephalosporins and Semi-synthetic Cephalosporins)	(374)
三、头霉素 (甲氧头孢菌素) 及氧头孢菌素 (Cephamecins and Oxa- cephalosporins)	(381)
四、非典型 β -内酰胺抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂 (Nonclassical β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Inhibitors)	(383)
五、 β -内酰胺类抗生素的作用机理 (Mechanism of Action)	(387)
第二节 氨基糖甙类抗生素 (Aminoglycoside Antibiotics)	(388)
一、链霉素类 (Streptomycins)	(388)
二、卡那霉素及其衍生物 (Kanamycin and its Derivatives)	(389)
三、庆大霉素类 (Gentamicins)	(391)

四、新霉素类 (Neomycins)	(392)
五、氨基环醇类 (Aminocyclitols)	(393)
第三节 大环内酯类抗生素 (Macrolide Antibiotics)	(394)
一、红霉素及其衍生物 (Erythromycin and its Derivatives)	(394)
二、麦迪霉素类 (Medemycins)	(397)
三、螺旋霉素及乙酰螺旋霉素 (Spiramycin and Acetylspiramycin)	(398)
第四节 多肽、多烯类抗生素 (Peptide and Polyene Antibiotics)	(399)
一、多肽抗生素 (Peptide Antibiotics)	(399)
二、多烯抗生素 (Polyene Antibiotics)	(401)
第五节 四环素类抗生素 (Tetracycline Antibiotics)	(401)
一、天然四环素类抗生素 (Natural Tetracyclines)	(403)
二、半合成四环素类抗生素 (Semi-synthetic Tetracyclines)	(404)
第六节 其他抗生素 (Miscellaneous Antibiotics)	(406)
一、氯霉素及其衍生物 (Chloramphenicol and its Derivatives)	(406)
二、林可酰胺类 (Lincosamides)	(409)
三、其他类 (Miscellaneous)	(410)
第十五章 维生素和辅酶 (Vitamins and Coenzymes)	(412)
第一节 水溶性维生素 (Water Soluble Vitamins)	(412)
第二节 脂溶性维生素 (Fat Soluble Vitamins)	(423)
一、维生素 A 类 (Vitamins A)	(423)
二、维生素 D 类 (Vitamins D)	(429)
三、维生素 E 类 (Vitamins E)	(433)
四、维生素 K 类 (Vitamins K)	(436)
第十六章 激素 (Hormones)	(439)
第一节 前列腺素 (Prostaglandins)	(439)
第二节 肽类激素 (Peptide Hormones)	(443)
第三节 甾体激素 (Steroid Hormones)	(448)
一、概述 (Introduction)	(448)
二、雌性激素 (Female Sex Hormones)	(452)
三、雄性激素及同化激素 (Androgenic and Anabolic Hormones)	(456)
四、孕激素 (Gestagene Hormones)	(461)
五、抗孕激素 (Antigestagene Hormones)	(467)
六、甾体避孕药 (Steroid Contraceptive)	(468)
七、肾上腺皮质激素 (Adrenocorticoid Hormones)	(470)
第十七章 药物设计概述 (General Aspects of Drug Design)	(478)
第一节 先导化合物的发现 (Discovery of Leading Compounds)	(478)
一、天然有效成分 (Active Principles from Natural Sources)	(478)
二、改进现有药物 (Modification of Used Drugs)	(479)

三、随机筛选和偶然发现 (Random Screening and Serendipity)	(481)
四、组合化学 (Combinatorial Chemistry)	(481)
第二节 药物设计基础 (The Basis of Drug Design)	(482)
一、理化性质与生物活性 (Physical-chemical Properties and Biological Activity)	(482)
二、结构特征与生物活性 (Structural Features and Biological Activity)	(484)
三、先导化合物优化方法 (Approaches to Leads Optimization)	(487)
第三节 定量构效关系 (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR)	(492)
一、Hansch 分析 (Hansch Analysis)	(493)
二、Free-Wilson 模型 (Free-Wilson Model)	(493)
三、分子连接性 (Molecular Connectivity)	(494)
四、其它方法 (Miscellaneous Methods)	(494)
五、定量构效关系的应用 (The Application of QSAR)	(494)
第四节 合理药物设计 (Rational Drug Design)	(495)
一、合理药物设计的理论基础 (Theoretical Basis of Rational Drug Design)	(496)
二、合理药物设计的基本方法 (Approaches to Rational Drug Design)	(496)
第十八章 药物生物技术 (Pharmaceutical Biotechnology)	(500)
第一节 重组 DNA 技术 (Recombinant DNA Technology)	(500)
一、载体和目的基因的分离 (Vector and Isolation of Target Genes)	(502)
二、限制性内切酶的应用 (Use of Restriction Endonucleases)	(502)
三、载体和目的基因连接成重组体 (Join Vector and Target Gene to Generate Recombinant DNA)	(503)
四、重组体的转化 (Transformation of Recombinant DNA)	(504)
五、DNA 重组体的筛选与鉴定 (Selection and Identification of Recombinant DNA)	(505)
六、基因表达 (Gene Expression)	(505)
第二节 基因工程药物的开发与应用 (Development and Use of Recombinant DNA Drugs)	(506)
第三节 生物技术药物的一般性质 (General Properties of Biotechnology Products)	(507)
一、重组蛋白质类药物的化学稳定性 (Chemical Stability of Recombinant Protein Pharmaceuticals)	(507)
二、重组蛋白质类药物的物理稳定性 (Physical Stability of Recombinant Protein Pharmaceuticals)	(510)
第四节 单克隆抗体技术 (Monoclonal Antibodies Technology)	(511)
一、免疫球蛋白 (Immunoglobulin)	(511)

二、单克隆抗体制备技术原理 (Principle of Preparation of Monoclonal Antibodies)	(512)
三、单克隆抗体的主要医药用途 (Medical Application of Monoclonal Antibodies)	(514)
第五节 生物技术与新药研究 (Biotechnology and New Drug Discovery)	(515)
一、生物技术与合理的药物设计 (Biotechnology and Rational Drugs Design)	(515)
二、建立新的药理模型和实验方法 (Construction of New Pharmacology Model and Experiment Methods)	(516)
三、反义药物 (Antisense Drugs)	(516)
四、基因治疗 (Gene Therapy)	(517)
中文索引	(519)
英文索引	(541)

第一章 绪 论 (Introduction)

一、药物化学的研究内容和任务 (the Scope and Purpose of Medicinal Chemistry)

药物是对疾病具有预防、治疗和诊断作用或用以调节机体生理功能的物质。因此,药物一般可分为预防药、治疗药、诊断药和保健药,有些药物同时具有预防、治疗或保健的作用。目前临床应用的药物大部分是化学药物。根据来源,化学药物可分为无机药物、合成药物和天然药物三大类。无机药物主要是由矿物经过加工制得,合成药物是由化工原料合成,天然药物是从动植物中提出的有效成分,或是微生物产生的化学物质。药物化学的研究对象就是上述的化学药物。

药物化学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位,参考其内源性配体或已知活性物质的结构特征,设计新的有效化合物分子;研究化学药物的制备原理、合成路线、构效关系、生物效应,以及寻找新药的基本途径的一门学科。根据上述内容,药物化学一方面与化学学科,特别是有机化学和有机合成反应有密切的联系;另一方面与生物化学、药理学和分子生物学等生物学科也密切相关。可以说,药物化学是化学和生物学科相互渗透的一门综合性学科,既要研究化学药物的化学结构、合成原理和变化规律,又要了解用于人体的生理效应、代谢过程和构效关系等,涉及的内容较为广泛。为了适应不同专业的需求,应根据专业培养目标,药物化学的内容亦应各有所侧重。

药物化学的主要任务:一是发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物 (Lead Compound),对其进行结构改造和优化,创制出疗效好,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;并在此基础上,不断探索研究开发新药的途径和方法;二是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工艺;三是研究化学药物的理化性质、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。药物化学总的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,促进医药工业的发展,为保障人民健康服务。

药物化学和化学制药专业的药物化学,显然应侧重前面两个方面的内容。

二、药物化学发展简史 (Historical Development of Medicinal Chemistry)

科学技术都是从探索自然规律、经济建设的需要等实践中产生的。通过实践积累了丰富的感性认识,经过去粗取精、去伪存真和由表及里的认识过程,逐步上升成为理性认识,反过来又指导实践,如此循环往复,不断得到发展。药物化学的发展过程,也是如此。

19 世纪初至中期,化学已有相当基础。当时主要是利用化学方法提取天然药物中的有效成分,例如吗啡、可卡因、土的宁、奎宁、阿托品等,供临床应用。通过对天然药物中有效成分的研究不仅可更准确地进行药理试验和临床应用,而且还可较精确地测定其理化

性质和化学结构，进而利用化学合成方法大量制取。

19 世纪中期以后，由于染料等化学工业的发展，许多药物多以焦化产品或染料工业的中间体和副产品为原料，进行大规模的生产，因而促进了化学药物的发展。例如安替匹林、阿司匹林和非那西丁等解热镇痛药，苯酚、萨罗和木馏油酚等消毒药，水合氯醛等催眠药，亚硝酸酯类血管扩张药等化学药物，都是这个时期发现的。19 世纪末，Ehrlich 建立了化学治疗的概念，为一系列化学药物的发展奠定了基础，例如早期含金属的有机药物用于锥虫病、阿米巴病和梅毒等传染病的治疗，后来发展成为治疗疟疾、寄生虫病和细菌性传染病的药物。

随着天然药物和合成药物数量的增加和应用，对药物化学结构的研究，促使人们想了解这些药物分子中，哪些组成或基团是有效的必要结构，而具有类似或较简单结构的化合物是否也有效；为什么某些药物会产生同样效用，而另一些又具有其它效用。在这些思想的指导下，开始探索药物的药效基团 (Pharmacophore)、作用机制、受体概念和构效关系等。例如 1868 年 Brown 和 Fraser 观察到四甲基季铵盐和四乙基季铵盐对神经节阻断作用的差异，第一次提出化学结构和生理活性有一定的联系；1885 年 Ehrlich 提出了药物作用的侧链学说，1878 年 Langley 首先提出受体 (Receptor) 概念。由于当时科学水平的限制，或仅依据零星的药理和化学的实验，对于上述问题的认识是很不够的，单纯用药物有效基团的概念（如所谓催眠基、麻醉基、杀虫基等）来解释其药理作用，孤立地注意基团的特殊效应，而忽略了分子结构的整体性，把复杂的生理作用与染料生色基团产生颜色的性质相提并论，显然是过于简单化了。

20 世纪初以后，药物化学研究的中心转向多数产生同样药理作用的化合物，寻找产生效应的共同的基本结构，进而利用药物化学上的一些原理，如同系原理和异构原理、同型原理、电子等排原理和拼合原理等，来改变基本结构上的取代基团或扩大基本结构的范围。这些研究的结果得到了较多的有效药物，如普鲁卡因类局部麻醉药的基本结构是从可卡因的结构演变而来。以后，在其他某些类型的药物中也发现具有基本结构，如抗组胺药、磺胺药、巴比妥类催眠药和拟交感神经药等。在具有基本结构的药物中，同类型药物间的相对强度或毒性的大小，大多由基本结构上各种取代基团的性质来决定。

20 世纪 30 年代中期发现了百浪多息和磺胺后，陆续合成了许多磺胺类药。1940 年青霉素的疗效也得到了肯定。这两类药物发展很快，品种增加，治疗范围也已不限于细菌感染，化学治疗的领域也日益扩大。

1940 年 Woods 和 Fildes 发现磺胺类药物的抗菌作用，是由于竞争性抑制细菌所需要的对氨基苯甲酸，使细菌不能生长繁殖的结果，从而建立了抗代谢学说。这一学说不仅能够阐明一些药物的作用机制，而且为寻找新药开拓了新的途径和方法。应用抗代谢学说发现了一些抗肿瘤药、利尿药、抗疟药、长效磺胺和甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 等。

随着药物化学的进展和药物数量的增多，通过对药物结构与活性关系的研究，为发现先导化合物提供了重要依据，进而对先导化合物进行结构改造和优化寻找疗效更好的药物，这是新药研究的指导理论之一。

20 世纪 50 年代以后，化学和生物科学的进展以及各种新技术的应用，新的药物大量用于临床，增加了人们与疾病作斗争的武器。另一方面，对机体复杂酶系统的研究，有助于

进一步了解人体的生理和病理状态。许多药物在机体内的作用机制和代谢变化,也逐步得到阐明,从而导致进一步联系生理生化的知识来寻找新药,改变了过去单纯从药物的化学结构寻找显效基团的方法。例如利用潜效(Latentiation)和前药(Pro-Drug)概念降低药物的毒性和提高选择性。自1952年发现氯丙嗪后,导致一系列能够影响神经活动的安定药和单胺氧化酶(MAO)抑制剂的问世,为精神病和神经官能症的化学治疗开拓了途径。

自发现6-氨基青霉烷酸(6-APA)和7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA)后,合成一系列耐酶、耐酸和抗菌谱广的半合成青霉素和头孢菌素,还合成一些非典型 β -内酰胺抗生素。半合成的多西环素、利福霉素和卡那霉素衍生物也相继问世。丝裂霉素、博来霉素和阿霉素的发现,使抗生素的应用范围拓宽到肿瘤的治疗。近年来致力于研究从微生物次生代谢物中寻找酶抑制剂、免疫调节剂等。微生物药物是发展较快的一类药物,目前临床应用的抗生素约100多种。甾体激素的结构改造获得了效用较好的计划生育药和甾体抗炎药。非甾体抗炎药是另一研究的活跃领域,自20世纪60年代中期以后,陆续发现吲哚美辛、布洛芬、萘普生和灭酸类等抗炎药。

20世纪60年代后对受体的深入研究,尤其许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展,寻找特异地仅作用于某一受体亚型的药物,可提高其选择性,减少毒副作用。如 β 和 α_1 肾上腺素受体阻滞剂普萘洛尔、噻吗洛尔、哌唑嗪等是治疗心血管疾病的常用药物;组胺 H_2 受体阻滞剂西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等能治疗胃及十二指肠溃疡。新近发现的5-HT受体亚型5-HT₃阻滞剂,如奥坦西隆(Ondansetron)和格雷西隆(Granisetron)是很好的止吐药。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,目前阿片受体类型(μ , κ , σ , δ , ϵ 等)已确定,为设计特异性镇痛药开拓了途径。

酶是高度特异性的蛋白质,生命活动许多是由酶催化的生化反应,故酶具有重要的生理生化活性。药物与酶作用而产生药理效应早已被认识。随着对酶的结构(特别是三维结构)、功能和活性部位的深入研究,以酶为靶点进行的酶抑制剂研究,取得很大进展。例如干扰肾素(Renin)-血管紧张素(Angiotensin)-醛固酮(Aldosterone)系统而达到降压效用的血管紧张素转化酶(Angiotensin Converting Enzyme, ACE)抑制剂,是20世纪70年代中期发展起来的心血管药物。这类药物使ACE失常,阻断由血管紧张素I生成具有升高血压的血管紧张素II,同时又能防止有降压活性的缓激肽(Bradykinin)分解,产生降压作用。一系列的ACE抑制剂卡托普利、依那普利、赖诺普利等已是治疗高血压、心力衰竭的重要药物。3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,可催化合成内源性胆固醇,其抑制剂洛伐他定(Lovastatin),对防治动脉粥样硬化、冠心病有较好的疗效。噻氯匹定(Ticlopidine)可抑制血栓素合成酶,用于防治血栓形成,磷酸二酯酶抑制剂依诺昔酮(Enoxinone)能抑制细胞内环核苷酸的降解,是新型的强心药。

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年代初, Fleck-enstein 首先发现维拉帕米(异搏定)和普尼拉明(心可定)的钙拮抗作用后,导致一系列钙拮抗剂(Calcium Antagonists)的问世,其中二氢吡啶类研究较为深入,如硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平、非洛地平等都各具药理特点。此外还有地尔硫革及其衍生物。钙拮抗剂对心脑血管疾病的治疗发挥着重要作用。近年发现的钾通道调控剂(Potassium Channel Modulators)为寻找抗高血压、抗心绞痛和III类抗心律失常药开辟了新的途径。

20 世纪 80 年代初诺氟沙星（氟哌酸）用于临床后，迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮，相继合成了氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、洛美沙星等。这类抗菌药具有广谱、高效、副作用小、且与其它抗菌药无交叉耐药性等优点。喹诺酮类抗菌药的问世，被认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

内源性活性物质是药物化学长期研究的课题。生物体内有一系列相互制约、相互配合的调节体系，同时也存在许多生理活性物质对这种体系起着调节功能和维持生命的重要作用。这些活性物质失调，就会引起各种疾病。药物是调整体内各体系平衡的外源性物质。内源性活性物质本身即是药物，也可作为先导化合物。除早已了解的氨基酸、激素、前列腺素、脑啡肽外，近年来发现许多活性多肽和细胞因子，如心钠素（ANF）是 20 世纪 80 年代初从鼠心肌匀浆分离出的心房肽，具有很强的利尿、降压和调节心律的作用；内皮舒张因子（EDRF）亦是同时期证实由内皮细胞分泌、具有舒张血管作用的物质。1987 年 Moncada 提供了一氧化氮（NO）即是 EDRF 的实验证据，并假设 NO 可能来自 L-Arg 的胍基。目前关于 NO 供体和 NO 合成酶抑制剂的研究正方兴未艾，为心血管系统药物的研究前沿和热点。

生物技术（生物工程）是近 20 年发展起来的高新技术，医药生物技术已成为新药研究的重要手段，20 世纪 90 年代以来上市的新药中，生物技术产品占有较大的比重，同时通过生物技术改造传统生产工艺可使产量提高，成本降低，使药物的生产模式发生变化，促进了医药工业的发展。许多结构复杂的多肽或蛋白质生物药品，如人胰岛素、人生长素、 α 和 β 干扰素、白细胞介素 2、超氧化物歧化酶（SOD）、人脑钠素（ANF）、人红细胞生成素（EPO）、表皮生长因子（EGF）和某些基因工程药物都可用生物技术制备。研制防治主要疾病的多肽药物和疫苗，提高选择性和疗效的单克隆抗体和导向药物以及制取结构复杂的天然产物，将是医药生物技术的主要方向。

近年来发展的组合化学技术能合成数量众多的结构相关的化合物，建立有序变化的多样性分子库，同时进行筛选，目前主要用于肽类和寡核苷酸方面。这种超大量合成和快速筛选，扩大化合物分子多样性，无疑对发现先导化合物和提高新药研究水平都具有重要意义，被认为是药物化学领域的一大创新，并将促进有关学科的发展。

研究构效关系寻找某些规律性，指导药物设计或改进现有药物是药物化学的重要内容。构效关系研究自 20 世纪 60 年代以来发展很快，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。QSAR 常用方法有 Hansch 线性多元回归模型，Free-Wilson 加合模型和 Kier 分子连接性等。他们所用的参数大多是由化合物二维结构测得，称为二维定量构效关系（2D-QSAR）。近年来由于生命科学和计算机科学的进展，分子力学和量子化学与药学学科的渗透，X 衍射、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用，为研究药物与生物大分子三维结构，药效构象以及两者的作用模式，探索构效关系提供了理论依据和先进手段，故有三维定量构效关系（3D-QSAR）的问世，为计算机辅助药物设计（CADD）增加了新的方法。现认为 3D-QSAR 与基于结构的设计方法相结合，将使药物设计更趋于合理化，加快先导化合物的发现和优化工作。

合理药物设计 (Rational Drug Design) 是药物化学发展的重要方向之一。合理药物设计是依据生物化学、酶学、分子生物学及分子遗传学等研究成果, 针对这些基础研究中所揭示的包括酶、受体、离子通道及核酸等潜在的药物作用靶位, 再参考其内源性配体或天然底物的化学结构特征设计新的药物分子, 以发现选择性作用于靶位的新药。这样可减少盲目性, 提高新药研究的水平。目前有直接设计和间接设计两种方法。

从上述药物化学发展的过程, 可以看出任何学科的形成和发展, 与当时的科学技术、生产水平、经济建设以及相关学科的配合都有密切关系。

三、建国后我国药物化学的发展和成就 (Achievements in Medicinal Chemistry Since the Founding of PRC)

新中国成立后, 药物化学得到了很大的发展, 主要表现在医药工业和新药研究两个方面的成就。

解放前我国的医药工业非常落后, 除少数制剂外, 几乎所有药品都依赖进口。解放后, 为了彻底改变旧中国医药工业的落后面貌, 确定了以制造原料药为主的方针。第一个五年计划规定了“五年内医药工业的建设重点, 放在对人民健康有重大作用的抗生素、化学合成特效药和各种化学中间体方面, 同时重视中药的研究试验和药材的培植加工”。由于这些正确的方针, 我国医药工业获得了很大的发展。1958年后, 特别是改革开放以来, 我国医药工业蓬勃发展, 有了更迅速的变化。例如甾类激素、维生素、抗生素及半合成抗生素、解热镇痛药、喹诺酮类抗菌药、抗寄生虫病药、抗肿瘤药、心血管药、中枢神经系统药、计划生育药等的品种和产量都有很大的增加。疗效确实的国外新品种, 大多数都能很快试制投入生产。

“八五”计划 (1991—1995) 是我国医药工业发展最快的时期。1995年医药工业总产值为 1040 亿元, 出口创汇 30 亿美元, 在此期内, 工业总产值年平均递增 21%。药品的质量和产量也有明显提高, 如青霉素 1995 年产量突破 9000 吨, 为 1990 年的 4.4 倍; 维生素 C 产量 1995 年超过 22000 吨, 为 1990 年的 3.3 倍。青霉素和维生素 C 都占世界总产量的 30% 以上, 使我国成为这两个品种的最大生产国。

目前, 我国生产的原料药品种约 1000 多种, 制剂和中成药各约为 3500 多种。一些主要药品不仅能满足国内需要, 还可部分出口。

生产工艺在吸取国外先进经验的基础上, 尽量采用国产原料, 应用新技术、新工艺, 设计适合我国情况的合成路线。生产过程中, 重视了“三废”治理和综合利用, 自动化水平逐步提高, 节约了能耗和原材料, 生产成本也不断下降。全国药品已多次大幅度降价, 有效地减轻了群众负担。总之, 我国的医药工业从无到有, 发展壮大, 基本建成具有一定规模, 比较配套的工业体系, 正逐步向现代化产业迈进。

建国以来, 药物研究工作受到很大重视, 科研机构相继建立, 研究队伍也不断扩大, 国家制定了有关科学技术政策和发展规划, 贯彻了科学技术必须面向经济建设的方针, 促使新药研究, 新产品试制, 工艺改革等方面都取得很大的进展。例如建国初期利用国产原料生产氯霉素的新工艺, 居国际领先地位。60 年代以来甾体药物、维生素和抗生素的工业化生产都取得可喜的成绩。我国创制的一些重要类型的化学药物, 如抗肿瘤药: 氮甲、甘磷