



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校医药学成人学历教育（专科）规划教材

供药学专业用

药物化学

第3版

主 编 方 浩

副主编 甄宇红 黄 剑



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

- ▶ 国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
- ▶ 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- ▶ 全国高等学校医药学成人学历教育（专科）规划教材
- ▶ 供药学专业用

药物化学

第3版

主 编 方 浩

副主编 甄宇红 黄 剑

编 者 （以姓氏笔画为序）

方 浩 （山东大学药学院）

杨伟丽 （哈尔滨医科大学）

陈有亮 （西安交通大学医学院）

张 辰 （浙江大学药学院）

张秋荣 （郑州大学药学院）

徐丹丹 （山西医科大学）

徐文方 （山东大学药学院）

黄 剑 （海南医学院）

甄宇红 （大连医科大学）



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学/方浩主编. —3 版. —北京:人民卫生出版社,
2013

ISBN 978-7-117-18147-1

I. ①药… II. ①方… III. ①药物化学-成高等人教育-
教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 242882 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药 物 化 学

第 3 版

主 编: 方 浩

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26

字 数: 649 千字

版 次: 2000 年 7 月第 1 版 2013 年 12 月第 3 版

2013 年 12 月第 3 版第 1 次印刷(总第 12 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-18147-1/R · 18148

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

全国高等学校医药学成人学历教育规划教材第三轮

修订说明

随着我国医疗卫生体制改革和医学教育改革的深入推进,我国高等学校医药学成人学历教育迎来了前所未有的发展和机遇,为了顺应新形势、应对新挑战和满足人才培养新要求,医药学成人学历教育的教学管理、教学内容、教学方法和考核方式等方面都展开了全方位的改革,形成了具有中国特色的教学模式。为了适应高等学校医药学成人学历教育的发展,推进高等学校医药学成人学历教育的专业课程体系及教材体系的改革和创新,探索医药学成人学历教育教材建设新模式,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社决定启动全国高等学校医药学成人学历教育规划教材第三轮的修订工作,在长达2年多的全国调研、全面总结前两轮教材建设的经验和不足的基础上,于2012年5月25~26日在北京召开了全国高等学校医药学成人学历教育教学研讨会暨第三届全国高等学校医药学成人学历教育规划教材评审委员会成立大会,就我国医药学成人学历教育的现状、特点、发展趋势以及教材修订的原则要求等重要问题进行了探讨并达成共识。2012年8月22~23日全国高等医药教材建设研究会在北京召开了第三轮全国高等学校医药学成人学历教育规划教材主编人会议,正式启动教材的修订工作。

本次修订和编写的特点如下:

1. 坚持国家级规划教材顶层设计、全程规划、全程质控和“三基、五性、三特点”的编写原则。
2. 教材体现了成人学历教育的专业培养目标和专业特点。坚持了医药学成人学历教育的非零起点性、学历需求性、职业需求性、模式多样性的特点,教材的编写贴近了成人学历教育的教学实际,适应了成人学历教育的社会需要,满足了成人学历教育的岗位胜任力需求,达到了教师好教、学生好学、实践好用的“三好”教材目标。
3. 本轮教材的修订从内容和形式上创新了教材的编写,加入“学习目标”、“学习小结”、“复习题”三个模块,提倡各教材根据其内容特点加入“问题与思考”、“理论与实践”、“相关链接”三类文本框,精心编排,突出基础知识、新知识、实用性知识的有效组合,加入案例突出临床技能的培养等。

本次修订医药学成人学历教育规划教材药学专业专科教材14种,将于2013年9月陆续出版。

全国高等学校医药学成人学历教育规划教材药学专业

（专科）教材目录

教材名称	主编	教材名称	主编
1. 无机化学	刘 君	8. 人体解剖生理学	李富德
2. 有机化学	李柱来	9. 微生物学与免疫学	李朝品
3. 生物化学	张景海	10. 药物分析	于治国
4. 物理化学	邵 伟	11. 药理学	乔国芬
5. 分析化学	赵怀清	12. 药剂学	曹德英
6. 药物化学	方 浩	13. 药事管理学	刘兰茹
7. 天然药物化学	宋少江	14. 药用植物学与生药学	周 晔 李玉山

第三届全国高等学校医药学成人学历教育规划教材

评审委员会名单

顾 问 何 维 陈贤义 石鹏建 金生国

主 任 委 员 唐建武 闻德亮 胡 炜

副主任委员兼秘书长 宫福清 杜 贤

副 秘 书 长 赵永昌

副 主 任 委 员 (按姓氏笔画排序)

史文海 申玉杰 龙大宏 朱海兵 毕晓明 佟 赤
汪全海 黄建强

委 员 (按姓氏笔画排序)

孔祥梅 尹检龙 田晓峰 刘成玉 许礼发 何 冰
张 妍 张雨生 李 宁 李 刚 李小寒 杜友爱
杨克虎 肖 荣 陈 廷 周 敏 姜小鹰 胡日进
赵才福 赵怀清 钱士匀 曹德英 矫东风 黄 艳
谢培豪 韩学田 漆洪波 管茶香

秘 书 白 桦

前言

本书是供药学专业使用的“全国高等学校医药学成人学历教育（专科）规划教材”之一。药物化学研究的对象和任务是多方面的，但对成人学历教育药学专业学生学习内容应有更强的针对性，才能在有限的学时、学制和特定的学习环境条件下深入领会和掌握。药物化学的主要任务有三点：①为有效利用现有化学药物提供理论基础；②为生产化学药物提供科学、合理的方法和工艺；③不断探索开发新药的途径和方法。根据全国药学专业培养目标和教学要求，本书着重第一方面内容的讨论，即为有效利用现有化学药物提供理论基础。在章节安排上，全书共十九章。其中第一章为绪论，以阐述药物化学定义和发展演变为主；第二章至第十八章讲解临床常用的各大类药物，要求学生掌握临床常用药物的结构类型、化学结构、理化性质及构效关系，了解各大类药物的发展过程和最新进展及各种药物的一般药理和临床评价；第十九章简介新药设计与开发的基本内容及当前的研究策略和药物设计方法，对这部分内容不作课堂教学要求。

此次再版征求了大家对上一版教材的修订意见，在内容和编排方式上作了某些改动。其中对第十五章“抗肿瘤药”的编排进行了调整，增加了“基于肿瘤生物学机制的新型抗癌药物”一节内容；第十九章“新药设计与开发”新增“候选药物的研究与开发”和“计算机辅助药物设计概论”两节内容。此外，本书再版过程中对典型药物重新进行取舍，增加了一些近年来新上市的临床常用新药，摒弃了一些在临床上已被淘汰或很少应用的药物。

根据成人学历教育的特点，为便于自学和掌握重点，本教材在每章开头列出学习目标，最后列出了学习小结和复习题，以便加深学生对教材内容的理解。考虑到国内现行执业药师制度的实施和拓宽毕业生的就业渠道，在编写内容上尽量兼顾到执业药师考试大纲的要求。

全国高等学校医药学成人学历教育规划教材评审委员会评审专家对本教材编写大纲进行了审查，并提出了宝贵的修改意见，在此一并表示谢意。限于水平及时间的仓促，缺点及疏漏之处在所难免，敬请读者在使用过程中提出宝贵意见，以便进一步修订。

徐文方 方 浩

2013年5月于济南

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系	1
一、药物化学的基本定义	1
二、药物化学的主要研究任务	2
三、药物化学与其他学科的关系	3
第二节 药物化学的历史与现状	4
一、药物化学的历史回顾	4
二、我国药物化学的发展现状	6
第三节 学习药物化学的基本要求	7
一、掌握药物制剂的化学原理	8
二、为药物分析奠定化学理论基础	8
三、熟悉药物贮存保管的化学原理	8
第二章 麻醉药	9
第一节 全身麻醉药	9
一、吸入麻醉药	9
二、静脉麻醉药	11
第二节 局部麻醉药	13
一、普鲁卡因的发现	14
二、局部麻醉药的结构类型	15
三、局部麻醉药的构效关系	17
四、典型药物	18
第三章 镇静催眠药、抗癫痫药及抗精神失常药	23
第一节 酞脲类药物	23
一、巴比妥类	24
二、乙内酞脲类及其同型物	26
三、典型药物	27
第二节 苯并氮杂草类药物	28
一、苯并二氮草类	28
二、二苯并氮草类	32

三、二苯并二氮草类及其衍生物	32
四、典型药物	33
第三节 吩噻嗪类及其类似物	36
一、吩噻嗪类药物的基本结构及结构改造	36
二、构效关系	38
三、典型药物	39
第四节 丁酰苯类及其类似物	43
第五节 苯酰胺类及其衍生物	45
第六节 脂肪酸类及其类似物	46
第七节 其他类	47
第四章 解热镇痛药及非甾体抗炎药	53
第一节 解热镇痛药	54
一、发展及分类	54
二、典型药物	57
第二节 非甾体抗炎药	59
一、发展及分类	60
二、典型药物	64
第三节 抗痛风药	67
第五章 镇痛药及镇咳祛痰药	69
第一节 镇痛药	69
一、吗啡及其衍生物	69
二、合成镇痛药	71
三、典型药物	75
四、吗啡类镇痛药的构效关系	79
第二节 镇咳祛痰药	80
一、镇咳药	80
二、祛痰药	82
第六章 中枢兴奋药及利尿药	84
第一节 中枢兴奋药	84
一、发展及分类	84
二、典型药物	91
第二节 利尿药	93
一、分类	93
二、典型药物	98
第七章 拟胆碱药和抗胆碱药	100
第一节 拟胆碱药	101

一、M 胆碱受体激动剂	101
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂	102
三、典型药物	103
第二节 抗胆碱药	104
一、颠茄生物碱类 M 胆碱受体拮抗剂	104
二、合成 M 胆碱受体拮抗剂	106
三、N 胆碱受体拮抗剂——肌肉松弛药	110
第八章 肾上腺素能药物	117
第一节 儿茶酚胺类的生物合成和代谢	118
第二节 肾上腺素能激动剂	119
一、发展概述	119
二、肾上腺素能激动剂的构效关系	123
三、肾上腺素能激动剂的一般合成通法	125
第三节 肾上腺素能拮抗剂	126
一、 α 受体阻断剂	126
二、 α_1 受体阻断剂	127
三、 β 受体阻断剂	128
第九章 抗过敏药及抗溃疡药	135
第一节 H_1 受体拮抗剂	135
一、化学结构类型	135
二、 H_1 受体拮抗剂的构效关系	140
三、典型药物	141
第二节 抗溃疡药	143
一、 H_2 受体拮抗剂的结构类型	143
二、质子泵抑制剂	147
第十章 心血管系统药物	151
第一节 强心药	151
一、强心苷	151
二、 β 受体激动剂	154
三、磷酸二酯酶抑制剂	154
四、钙敏化药	155
第二节 抗心绞痛药	156
一、NO 供体药物	156
二、钙通道阻滞剂	159
第三节 抗心律失常药	165
一、钠通道阻滞剂	165
二、钾通道阻滞剂	168

第四节 抗高血压药	169
一、作用于肾上腺素能系统的药物	169
二、影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物	172
三、作用于离子通道的药物	178
四、其他药物	178
第五节 调血脂药	179
一、他汀类	180
二、苯氧烷酸类	181
三、烟酸类	184
第六节 抗血栓药	185
一、抗血小板药	185
二、抗凝血药	187
第十一章 寄生虫病防治药	191
第一节 驱肠虫药	191
一、结构类型	191
二、典型药物	193
第二节 抗疟药	195
一、结构类型	195
二、典型药物	199
第三节 抗其他寄生虫病药物	200
一、抗血吸虫病药	200
二、抗丝虫病药	202
三、抗滴虫病药	203
第十二章 合成抗菌药	205
第一节 喹诺酮类抗菌药	205
一、发展和结构类型	205
二、作用机制	207
三、构效关系	208
四、典型药物	208
第二节 磺胺类抗菌药及抗菌增效剂	210
一、发展及结构类型	210
二、作用机制	211
三、构效关系	213
四、典型药物	213
五、抗菌增效剂	214
第三节 抗结核药	216
一、抗生素类抗结核药	216
二、合成抗结核药	217

第四节 抗真菌药	219
一、抗生素类抗真菌药	219
二、唑类抗真菌药	220
三、其他抗真菌药物	223
第十三章 抗生素	225
第一节 β -内酰胺类抗生素	226
一、青霉素及半合成青霉素	227
二、头孢菌素类	233
三、非经典的 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂	241
四、 β -内酰胺类抗生素的过敏反应	245
第二节 大环内酯类抗生素	245
一、红霉素及其衍生物	246
二、麦迪霉素类	251
三、螺旋霉素类	251
第三节 氨基苷类抗生素	252
一、链霉素	252
二、卡那霉素及其衍生物	253
三、庆大霉素及其类似物	254
第四节 氯霉素及其衍生物	255
第五节 四环素类抗生素	257
一、半合成四环素	258
二、四环素类抗生素的稳定性	259
第十四章 抗病毒药	262
第一节 三环类	263
第二节 核苷类	263
第三节 非核苷类	269
第十五章 抗肿瘤药	278
第一节 生物烷化剂	278
一、生物烷化剂的结构类型	278
二、典型药物	282
第二节 抗代谢药	284
一、抗代谢药的结构类型	284
二、典型药物	287
第三节 抗肿瘤天然药物	289
一、抗肿瘤抗生素	289
二、抗肿瘤生物碱	290
三、紫杉醇类抗肿瘤药	292

第四节 基于肿瘤生物学机制的新型抗癌药物	293
第十六章 甾类药物	295
第一节 甾类的化学	295
一、甾类的结构和立体化学	296
二、结构分类和命名	296
第二节 性激素	297
一、雌激素	297
二、雄激素和蛋白同化激素	302
三、孕激素	306
第三节 肾上腺皮质激素	310
一、概述	310
二、糖皮质激素	311
三、构效关系	312
四、肾上腺皮质激素拮抗剂	313
五、典型药物	313
第十七章 维生素	317
第一节 脂溶性维生素	317
一、维生素 A	317
二、维生素 D	319
三、维生素 E	322
四、维生素 K	323
第二节 水溶性维生素	324
一、B 族维生素	324
二、维生素 C	330
三、维生素 U	331
四、维生素 P	332
第十八章 降糖药	334
第一节 抗 1 型糖尿病药	335
一、胰岛素的结构和理化性质	335
二、胰岛素的制备和临床应用	336
第二节 抗 2 型糖尿病药	337
一、磺酰脲类	338
二、双胍类	343
三、糖类似物	344
四、胰岛素增敏剂	345
五、二肽基肽酶-IV 抑制剂	347

第十九章 新药设计与开发	349
第一节 药物作用的分子药理学基础	349
一、药物作用的大分子生物靶点	349
二、药物作用的体内过程	351
第二节 新药开发的基本途径与方法	360
一、新药先导化合物的发掘	360
二、先导化合物的结构优化	364
第三节 候选药物的研究与开发	370
一、临床前药效学评价	370
二、临床前安全性评价	373
三、临床前药学研究	375
四、新药临床研究	377
第四节 计算机辅助药物设计概论	378
一、计算机辅助药物设计的基本原理	379
二、定量构效关系	381
三、三维药效团研究	386
参考文献	391
中文名词索引	393

第一章

绪论

第一节 药物化学的基本定义、任务及与其他学科的关系

一、药物化学的基本定义

(一) 药物

药物及药物的使用 and 制造,是人类文明史上最辉煌的一页。数千年来,其中心目标之一就是改善人们的健康,延长人类的寿命。药物是指对失调的机体某种生理功能或生物化学反应过程呈现有益调节作用的化学物质,包括对疾病的预防、诊断和治疗。

药物的分类方法较多,主要有以下几种:①根据来源可分为天然药物和人工化学合成药物;②根据化学成分可分为无机化学药物和有机化学药物;③根据国家药品管理分类可分为化学药、生物药和中药;④根据药物的用途可分为预防药物、治疗药物和诊断药物等;⑤根据药物的使用对象可分为人药、兽药和农药等。

(二) 药物化学

众所周知,化学是人类用以认识和改造物质世界的主要方法和手段之一,它是一门历史悠久又富有活力的科学,也是研究生命科学的基础主干学科。药物化学(medicinal chemistry)则是应用化学的知识和技能来研究化学药物的一门学科,是药学领域中由基础向专业跨越的重要桥梁。它是应用化学的手段、辩证唯物主义的观点和现代科学技术来研究化学药物的化学结构、理化性质、合成工艺、构效关系、体内代谢以及寻找新药的途径与方法的综合性应用基础学科。

药物化学的英文名称一般有 pharmaceutical chemistry 和 medicinal chemistry 两种,前者是关于已知药理作用并在临床应用药物的化学合成、提取分离、结构鉴定、质量控制以及化学结构改造的研究。它要解决的主要问题是怎样得到一个安全、有效的药物,侧重于现有药物的制备,因此可理解为“制药化学”。后者则着重研究药物的化学结构和性质同机体相互作用的关系,即结构-活性关系或简称构效关系,并通过研究化合物与生物体相互作用的物理化学过程,从分子水平上解析药物作用机制和作用方式。回答的问题是怎么样用好现有药物和如何发现一个临床有效的药物,侧重于药物的应用和发现,可理解为“临

床药物化学”。

二、药物化学的主要研究任务

(一) 为有效利用现有化学药物提供理论基础

研究药物的理化性质与化学结构的定性定量关系以及药物稳定性方面的探讨,不仅可以确保药物的质量,还为制剂剂型的选择,分析检验和药物流通过程中药物的贮存条件奠定化学基础。研究药物的结构与生物活性之间的关系,为临床药学研究中配伍禁忌和合理用药以及新药研究和开发过程中药物的结构改造奠定化学基础。药物在机体的代谢过程及代谢产物的推测和确定以及对药物作用机制的了解,既为药物新剂型的处方设计奠定基础,也为药物的化学结构修饰提供重要依据。药物代谢动力学(以下简称“药动学”)、前体药物与软药的理论研究和实践,以受体作用模式为基础的合理药物设计,促使这一任务不断深化,也为近代分子药理学研究奠定了相应的化学基础。

(二) 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;提高产品的质量和产量,降低成本,获得最高的经济效益是中心环节。把研究成果转化为生产实践,构成生产工艺学。近二十多年的发展已将这方面单独演化出一门新的分支学科——化学制药工艺学。目前,使用有机合成反应相关数据库,在有机合成设计的基础上发展药物合成工艺设计,快速找到经济、合理的合成工艺路线已经成为现实。

(三) 不断探索开发新药的途径和方法

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实施。为此,创制新药已构成近代药物化学的首要任务。创制新药的首要步骤是先导化合物的发掘。所谓先导化合物是指最初发现的具有特定生理活性和全新结构的化合物,可作为进行结构修饰的模板,通过构效关系、定量构效关系和三维定量构效关系研究,以获得预期药理作用的理想药物。先导化合物的发掘有多种途径,随机筛选与意外发现已不再是发现先导化合物的主要途径和方法。有的放矢地对天然产物中的活性成分进行分离,仍为获得先导化合物的一种主要途径。近年来,由生命基础过程的研究、受体契合方法和对已知药物的总结性研究发掘先导化合物最为引人注目。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。近年来,随着药品专利法的实施,我国新药研究开发战略也已经开始由仿制向创制转轨,药物设计学这一新兴学科也日益受到人们的重视。随着计算机技术与生命科学的相互渗透,开拓了新药研究开发的新领域——计算机辅助药物设计。

药物化学的任务和研讨内容有上述三方面,但针对不同专业的学生,教学内容有所偏重。药学专业的教学内容主要在第一方面,突出临床药物化学,使学生能够利用现有药物的基本理论、基本知识和基本技能,为药物检验和临床药学服务。制药工程专业的教学内容则着重于第二方面,使学生能够掌握药物合成设计和合成工艺原理,为化学制药工业服务。为了强化这方面的理论和技能,在制药工程专业的课程设置有单独设立了化学制药工艺学作为专业课程,因此这部分内容在本教材中将不再作重复介绍。

对于制药工程专业本科生,学习药物化学的基本要求是:①掌握各类化学药物的结构类型和构效关系,临床常用药物的化学结构、命名及理化性质;②熟悉临床常用药物的发现与发展过程、制备原理及合成路线的设计和评价;③了解新药研究与开发的一般途径和方法。研究生学习期间着重要求第三项任务,也是药物化学学科最重要的任务,即不断探索开发新药的途径和方法。

三、药物化学与其他学科的关系

药物化学作为一门应用基础科学,同化学和生物学的各个分支学科有密切的联系。近年来,计算机科学、量子化学、分子力学和数学也逐渐渗透到药物化学学科中来。药物化学相关学科分类,见表 1-1。

表 1-1 药物化学相关学科分类列表

化学类	生物类	其他
有机化学、无机化学、分析化学、物理化学、量子化学、物理有机化学、组合化学和生物化学等	生理学、病理学、药理学、毒理学、分子生物学、分子药理学、药动学、基因学和生物工程学等	X 射线结晶学、计算化学、计算机图形学、药物设计学、数学和物理学等

通过借鉴或直接应用有机化学的结构理论和反应机理,讨论药物小分子和机体内生物大分子间相互作用以及分析其构效关系,往往可以得到满意的解释。应用量子化学计算药物分子的轨道参数、能量和电荷密度,物理化学和物理有机化学涉及的能量过程和分子的结构参数,成为药物分子化学结构的重要表达方式。

药理学、毒理学和药动学为评价药物的活性、安全性和在体内的处置过程提供动物模型、试验方法和数据,得出量效关系和时效关系,可推断药物作用的化学本质和作用机制。分子药理学和分子生物学则从分子水平上研究药物的作用与过程,解析药物与受体部位的相互作用;通过药物小分子与机体内生物大分子(酶、蛋白、核酸等)的化学或物理化学反应,揭示药物产生效应(活性和毒性)的微观过程,以把握受体部位的理化环境和拓扑结构,以及与药物的相互作用本质。生理学和病理学提示机体正常组织与器官同病态的组织与器官之间结构与功能的变化和差异,这种差异为合理地设计新药,尤其是研制具有特异选择性作用的新药,提供生理学和生物化学依据。

计算机辅助药物研究(computer-aided drug research, CADR)是近期发展起来的新技术,将构效关系的研究和药物设计提高到新的水平。定量构效关系和其他多元统计方法精确地揭示药物分子影响药效学和药动学性质的结构因素和物理化学因素,并且可以预测化合物的生物活性与体内代谢。X 射线结晶学、计算化学和计算机图形学相结合,发展成为计算机辅助药物研究的新技术,可以反映药物分子与受体在三维空间中的相互位置和作用,为研究药物分子的药效构象,诱导契合和与受体作用的动态过程提供了方便而直观的手段。

人类后基因组学的研究结果将为人们提供大量药物作用的生物靶点,在构建起结构多样性化合物库的基础上,通过高通量筛选的手段,可以发现众多优良的临床治疗药物。