

普通高等教育“十五”国家级规划教材

《药物化学》编写组

主编 尤启冬

主审 彭司勋

参加编写人员（以姓氏笔画为序）

尤启冬（中国药科大学）

叶德泳（复旦大学药学院）

孙铁民（沈阳药科大学）

陈建华（中国药科大学）

徐 正（四川大学华西药学院）

雷小平（北京大学药学院）

虞心红（华东理工大学化学与制药工程学院）

普通高等教育“十五”国家级规划教材

药 物 化 学

主编 尤启冬

主审 彭司勋



化学工业出版社
教材出版中心
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 主编尤启冬. —北京: 化学工业出版社,
2004.1
普通高等教育“十五”国家级规划教材
ISBN 7-5025-4976-5

I. 药… II. 尤… III. 药物化学—高等学校—教材
IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 105934 号

普通高等教育“十五”国家级规划教材

药 物 化 学

主编 尤启冬

主审 彭司勋

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 李 林

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京彩桥印刷厂印刷

北京彩桥印刷厂装订

开本 787 毫米×960 毫米 1/16 印张 43 字数 793 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4976-5/G · 1296

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

随着人类进入 21 世纪, 生命科学得到了快速的发展, 为保障人类健康起到了积极的作用, 生命科学丰硕的研究成果也促进了以新药的研究和开发为主要内容的药物化学学科的发展。此次“药物化学”教材的修订正是体现这样的一个主要精神。教材的编写中, 以新药的设计、发现、发展过程为主线, 展示给读者研究新药的思路和途径。

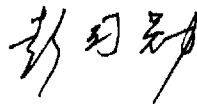
我于 20 世纪 50 年代与有关药学院校同仁编写了全国第一本药学专业药物化学教材, 以后并多次进行修订。由于科学技术进步, 各次修订本的内容不断得到更新。该教材现已列入教育部普通高等教育“十五”规划教材, 并由尤启冬教授担任主编, 这一工作的延续将使教材的建设得到很好的发展。

此次修订章节有所调整, 增添了不少新的内容, 并吸取了国外最新出版的药物化学教材和参考书中新的知识, 使教材更符合时代的要求。

教材的修订中, 内容兼顾了药学类和制药工程类各专业的要求, 各学校在使用时可以根据自己的需要, 对各专业教学有所侧重。

教材的修订工作得到全国主要医药院校的药物化学教师的大力支持。这些教师都在教学和科研的第一线, 有丰富的教学经验, 为教材的修订作出了不懈努力。

希望各院校在教学实践中提出宝贵意见, 以便再次修订和充实, 使该教材的质量不断得到提高, 更符合教学要求。



2003 年 10 月于南京

前 言

“药物化学”课程是药学类和制药工程类各专业的重要专业课程之一。教育部在对高等教育和专业设置调整基础上决定“十五”期间建设一批规划教材。本教材是在原有彭司勋院士主编的“药物化学”规划教材（1999年）基础上，进行重新修订的，并已被列为教育部普通高等教育“十五”规划教材。

教材编写过程中，充分听取了国内主要的教材使用单位的意见，参考并借鉴了最新出版的药物化学教材和参考书（如 Fooye's Principles of Medicinal Chemistry, 2002年第5版；Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery, 2003年第6版），保留了原有教材的部分特点，对原有章节和内容作了较大的调整，充实了一些新的知识，删除了一些较为陈旧的内容，使课程的知识体系更加合理。

随着科学技术的发展和学科的相互渗透，药物化学学科的研究内容已由原有的以化学为主的研究转变为以新药的寻找和发现为主要内容的体系。在修订教材中，突出新药研究与开发的主线，结合新药的设计、发现和发展过程，介绍新药研究过程中所使用的方法、原理，介绍各类药物的结构类型、理化性质、构效关系、变化规律以及主要合成路线。针对近年来手性药物研究和发展的趋势，在本教材中增加介绍手性药物的有关化学和生物活性的内容。由于药学类专业和制药工程类专业的人才培养目标不同，对药物化学知识的侧重点有所差别，因此教材的编写中考虑到这一点，在内容上有所兼顾。

教材在结构体系上作了较大的调整。新增了第二章新药研究与开发概况，旨在学生对新药的研究和开发过程有一个基本的了解。在第三章药物设计的基本原理和方法中，将经典的药物设计原理和方法、QSAR的研究及计算机辅助药物设计（CADD）结合在一起加以介绍。由于心血管系统药物近一二十年来发现较快，内容较多，为此作了一些调整：将与肾上腺素受体有关的激动剂和拮抗剂合并到第十一章作用于肾上腺素能受体药物中；将“抗高血压药物”和“利尿药”合并为“第十二章”；“第十三章”改为“心脏疾病用药和血脂调节药”。考虑到糖尿病和骨质疏松症的治疗药物发展较快，在“第十八章影响激素调控的药物”中增加了部分相关的内容。

教材在编写过程中得到国内六所高校长期从事药物化学教学和科研的教师的大力支持。北京大学药学院雷小平编写了第三、六、七章和第九章的部分内容；上海复旦大学药学院叶德泳编写了第十、十一和十四章；四川大学华西药学院

徐正编写了第四、十九、二十章和第九章的部分内容；沈阳药科大学孙铁民编写了第十二、十三、十五、十七章；华东理工大学虞心红编写了第八、十六章及第九章的部分内容；中国药科大学陈建华编写了第二十一章；中国药科大学尤启冬编写了第一、二、五、十八章内容，并对全书的稿件进行修改和统稿。但限于业务水平和教学经验，教材不免仍有缺点、不足甚至疏漏之处，恳请广大读者和各院校在使用中提出宝贵意见以供再次修改。

特别要感谢的是中国药科大学的彭司勋院士对药物化学教材的建设和编写所付出的心血。正是由于彭先生及许多老师们的长期积累才使本教材的改编有了良好的基础。在这次教材的编写中，彭先生担任主审，为本教材的编写提出了不少建议和意见。

在编写过程中，研究生苏红、曹鑫、祝丽萍、黄莉等为本教材稿件的汇总、整理和订正做了不少工作，在此表示感谢。

尤启冬
2004年1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 Scops and Purpose of Medicinal Chemistry)	1
二、药物化学的研究和发展 (Research and Development of Medicinal Chemistry)	2
三、我国药物化学的发展 (Achievements of PRC in Medicinal Chemistry)	5
四、药物化学发展的新方向 (Some New Trends in Medicinal Chemistry)	6
参考文献	7
选读资料	8
第二章 新药研究与开发概论 (Brief Introduction of New Drug Research & Development)	9
第一节 新药研究与开发的过程和方法 (Process and Methods of New Drug Research and Development)	9
一、药物发现的过程 (Process of Drug Discovery)	10
二、新药的开发阶段 (The Development of New Drugs)	11
第二节 药物合成研究和质量标准 (The Synthetic Research and Quantity Standard of Drugs)	13
一、药物合成及工艺研究 (The Synthetic Research of Drugs)	13
二、药品质量和质量标准 (The Quantity and Quantity Standard of Drugs)	15
第三节 我国新药的分类和管理要求 (The Classification and Aderministration of New Drugs in PRC)	16
第四节 新药研究和开发中的其他问题 (The Other Problems in the Research and Development of New Drugs)	18
参考文献	20
选读资料	21
第三章 药物设计的基本原理和方法 (Basic Principles of Drug Design)	22
第一节 概论 (Introduction)	22
第二节 先导化合物发现的方法和途径 (Approaches for Lead Discovery)	23
一、随机发现 (Accidentally Discover)	23
二、从天然药物的活性成分中获得 (From Active Component of Natural Resources)	24
三、以体内内源性活性物质作为先导化合物 (From Immanent Active Substance)	25
四、从药物代谢产物中寻找 (From Metabolite of Drugs)	26
五、通过观察药物的临床副作用或者老药新用 (From Observing Side-effect of Medicine or New Purpose of Old Drugs)	27
六、基于生物大分子的结构设计得到 (Based on Structure of Biologic Molecular)	27

七、通过组合化学合成得到 (By Combinatorial Chemistry)	28
八、从药物合成的中间体中发现 (From Synthetic Intermediates)	29
九、其他新发展的方法 (New Methods for Drug Discover)	29
第三节 先导化合物的优化 (Lead Optimization)	30
一、烷基链或环的结构改造 (Alterations of Compound with Alkyl or Ring)	31
二、生物电子等排 (Bioisosteris)	32
三、前药原理 (Prodrug)	35
四、软药 (Soft Drug)	39
五、硬药 (Hard Drug)	40
六、孪药 (Twin Drug)	40
七、用定量构效关系方法优化先导化合物 (Lead Optimization Based Methods of Quantitative Structure-Activity Relationship)	41
第四节 药物的结构与药效关系 (Structure-Activity Relationships)	41
一、药物产生作用的主要因素 (Main Factors of Drug Action)	41
二、药物的理化性质对活性的影响 (Effects of Physical and Chemical Properties on Pharmacologic Activity)	42
三、药物和受体间相互作用对药效的影响 (Actions Between Drug Molecules and Their Receptor)	44
第五节 定量构效关系方法简介 (Quantitative Structure - Activity Relationships)	51
一、疏水性参数 (Lipophilicity Parameters)	52
二、电性参数 (Electronic Parameters)	53
三、立体参数 (Steric Parameters)	53
四、Hansch 方法在药物设计中的应用 (Application of Hansch Method in Drug Design)	54
第六节 计算机辅助药物设计简介 (Computer-Aided Drug Design, CADD)	56
一、直接药物设计 (<i>de novo</i> Drug Design)	56
二、间接药物设计 (Indirect Drug Design)	58
参考文献	62
选读资料	62
第四章 药物代谢 (Drug Metabolism)	63
第一节 官能团化反应 (Functionalization Reactions)	63
一、氧化反应 (Oxidations)	64
二、还原反应 (Reductions)	69
三、水解反应 (Hydrolysis)	70
第二节 结合反应 (Conjugation Reaction)	71
一、葡萄糖醛酸结合 (Glucuronic Acid Conjugation)	71
二、硫酸结合 (Sulfate Conjugation)	72
三、乙酰化结合 (Acetylation)	73
四、甲基化结合 (Methylation)	74

五、氨基酸结合 (Conjugation with Amino Acids)	74
六、谷胱甘肽或巯基尿酸结合 (Glutathione or Mercapturic Acid Conjugation)	75
第三节 药物代谢的影响因素及其在新药研究开发中的应用 (Affecting Factors of Drug Metabolism and the Application in New Drug Research and Development)	76
一、药物代谢的影响因素 (Affecting Factors of Drug Metabolism)	77
二、药物代谢在新药研究和开发中的应用 (The Application of Drug Metabolism in New Drug Research and Development)	78
三、药物的结构与代谢关系的研究 (The Research on the Structure-Metabolism Relations)	80
参考文献	81
选读资料	81
第五章 麻醉药 (Anesthetic Agents)	82
第一节 全身麻醉药 (General Anesthetics)	82
一、吸入性麻醉药 (Inhalation Anesthetics)	82
二、静脉麻醉药 (Intravenous Anesthetics)	86
第二节 局部麻醉药 (Local Anesthetics)	89
一、局部麻醉药的发展 (Development of Local Anesthetics)	89
二、局部麻醉药的结构类型 (Chemical Structures of Local Anesthetics)	91
三、局部麻醉药的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Local Anesthetics)	97
四、局部麻醉药的作用机理 (Action Mechanism of Local Anesthetics)	99
参考文献	101
选读资料	101
第六章 镇静催眠药和抗癫痫药 (Sedative-hypnotics and Antiepileptics)	102
第一节 巴比妥类镇静催眠药 (Sedative-hypnotics of Barbiturates)	102
一、巴比妥类药物的结构 (Structure of Barbiturates)	102
二、巴比妥类药物的作用机理 (Action Mechanism of Barbiturates)	103
三、巴比妥类药物的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Barbiturates)	104
四、巴比妥类药物的一般性质 (General Properties of Barbiturates)	106
五、巴比妥类药物的合成通法 (Synthesis of Barbiturates)	107
第二节 苯二氮草类催眠镇静药 (Sedative-hypnotics of Benzodiazepines)	109
一、1,4-苯二氮草类药物的发现 (Discover of Benzodiazepines)	109
二、苯二氮草类的发展和构效关系 (Development and Structure-Activity Relationships of Benzodiazepines)	110
三、苯二氮草类的作用机理 (Action Mechanism of Benzodiazepines)	112
四、苯二氮草类的一般理化性质 (General Properties Benzodiazepines)	112
五、苯二氮草类的代谢 (Metabolism of Benzodiazepines)	113
第三节 其他类镇静催眠药 (Miscellaneous)	117

一、非苯二氮草类 GABA _A 受体激动剂 (Nonbenzodiazepine GABA _A Agonists)	117
二、吡咯酮类 (Pyrrolone)	118
三、喹唑酮类 (Quinazolinones)	118
四、氨基甲酸酯类 (Carbamate Derivatives)	118
第四节 抗癫痫药 (Antiseizure)	119
一、抗癫痫药物的作用机理 (Action Mechanisms for the Antiseizure Drugs)	119
二、苯二氮草类 (Benzodiazepines)	120
三、酰脲类 (Ureides)	120
四、亚氨基芪类 (Iminostilbenes)	122
五、GABA 类似物 (Analogy of GABA)	124
六、脂肪酸类 (Carboxylic Acids)	124
七、其他类 (Miscellaneous)	125
参考文献	125
选读资料	126
第七章 精神神经疾病治疗药 (Psychotherapeutic Drug)	127
第一节 抗精神病药 (Antipsychotic Drugs)	127
一、吩噻嗪类 (Phenothiazines)	127
二、硫杂蒽类 (Thioxanthenes)	135
三、丁酰苯类及其类似物 (Butyrophenones)	137
四、苯酰胺类 (Benzamides)	140
五、二苯二氮草类及其衍生物 (Dibenzodiazepines and Derivatives)	141
六、抗精神病药物的作用机理 (Action Mechanism of antipsychotics)	141
第二节 非经典抗精神病药物 (Atypical Antipsychotic Drugs)	142
第三节 抗抑郁药 (Antidepressant Drugs)	145
一、单胺氧化酶抑制剂 (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI)	146
二、5-羟色胺重摄取抑制剂 (Serotonin-reuptake Inhibitors)	147
三、去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (Norepinephrine-reuptake Inhibitors)	148
第四节 抗躁狂药和抗焦虑药 (Antimanic Drugs and Antianxiety Drugs)	151
一、抗躁狂药 (Antimanic Drugs)	151
二、抗焦虑药 (Antianxiety Drugs)	152
参考文献	152
选读资料	153
第八章 镇痛药 (Analgesics)	154
第一节 吗啡及其衍生物 (Morphine and its Derivatives)	154
第二节 合成镇痛药 (Synthetic Analgesics)	158
一、哌啶类 (Piperidines)	158
二、氨基酮类 (Phenylpropylamines)	162
三、吗啡烃类及苯并吗喃类 (Morphinane and Benzomorphan)	163
四、其他 (Others)	165

第三节 阿片受体和阿片样物质 (Opiate Receptors and Opiate-Like Substances, OLS)	166
一、阿片受体 (Opiate Receptors)	166
二、阿片样物质 (Opiate-Like Substances)	168
参考文献	170
选读资料	170
第九章 非甾体抗炎药 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	171
第一节 非甾体抗炎药的作用机理 (Mechanism of Action for Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	171
一、花生四酸的代谢途径与炎症 (The Biological Pathway of Arachidonic Acid and Inflammatory)	171
二、非甾体抗炎药的作用靶点 (Target of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	173
第二节 解热镇痛药 (Antipyretic Analgesics)	174
第三节 非甾体抗炎药 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)	177
一、非选择性的非甾体抗炎药 (Nonselective NSAIDs)	177
二、选择性环氧合酶-2 抑制剂 (Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors)	196
第四节 痛风治疗药 (Agents Used to Treat Gout)	199
参考文献	202
选读资料	202
第十章 拟胆碱和抗胆碱药物 (Cholinergic Agents and Anticholinergic Agents)	203
第一节 拟胆碱药 (Cholinergic Agents)	205
一、胆碱受体激动剂 (Cholinergic Agonists)	205
二、胆碱受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Cholinergic Agonists)	207
三、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Acetylcholinesterase Inhibitors)	208
四、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)	215
第二节 抗胆碱药 (Anticholinergic Agents)	216
一、颠茄生物碱类拟胆碱药 (Belladonna Alkaloids Anticholinergic Agents)	217
二、合成抗胆碱药 (Synthetic Anticholinergic Agents)	220
三、M 胆碱受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Muscarinic Antagonists)	224
四、N 胆碱受体拮抗剂 (Nicotinic Antagonists)	225
参考文献	234
选读资料	234
第十一章 作用于肾上腺素能受体的药 (Drugs Affecting Adrenergic Receptor)	235
第一节 拟肾上腺素药 (Adrenergic Agents)	238

一、拟肾上腺素药物 (Adrenergic Agents)	239
二、 α 受体激动剂 (α Agonists)	243
三、选择性 β 受体激动剂 (Selective β Agonists)	246
四、肾上腺素受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Adrenergic Receptor Agonists)	251
五、 β_2 受体激动剂 (β_2 Adrenoceptor agonist)	253
第二节 抗肾上腺素药 (Adrenergic Antagonists)	254
一、 α 受体阻断剂 (α Adrenergic Blockers)	254
二、 β 受体阻断剂 (β Adrenergic Blockers)	258
三、对 α 受体和 β 受体都有阻断作用的药物 (Mixed α/β -Adrenergic Blockers)	266
参考文献	267
选读资料	268
第十二章 抗高血压药和利尿药 (Antihypertensive Agents and Diuretics)	269
第一节 抗高血压药物 (Antihypertensive Agents)	270
一、交感神经药物 (Sympatholytic Drugs)	270
二、血管扩张药物 (Vasodilators)	275
三、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists)	278
四、钙离子拮抗剂 (Calcium Blockers)	295
第二节 利尿药 (Diuretics)	306
一、碳酸酐酶抑制剂 (Carbonic Anhydrase Inhibitors)	307
二、 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 协转运抑制剂 ($\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ Contransport Inhibitors)	308
三、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 协转运抑制剂 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ Contransport Inhibitors)	311
四、阻断肾小管上皮 Na^+ 通道药物 (Blocking Agents of Luminal Sodium Channels)	314
五、盐皮质激素受体阻断药 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists)	315
参考文献	317
选读资料	317
第十三章 心脏疾病用药和血脂调节药 (Drug Affecting the Cardiac Disease and Plasma Lipids Regulators)	318
第一节 强心药物 (Cardiac Agents)	318
一、强心苷类 (Cardiac Glycosides)	318
二、 β -受体激动剂类 (β - Adrenergic Agonists)	321
三、磷酸二酯酶抑制剂 (Phosphodiesterase Inhibitors)	323
第二节 抗心律失常药物 (Antiarrhythmic Drugs)	324
一、抗心律失常药物的作用机理 (Action Mechanism of Antiarrhythmic Drugs)	324
二、抗心律失常药的分类 (Classification of Antiarrhythmic Drugs)	325
第三节 抗心绞痛药物 (Antianginal Drugs)	333
第四节 血脂调节药 (Plasma Lipids Regulators)	336

一、血脂的化学和生物化学 (The Chemistry and Biochemistry of Plasma Lipids)	337
二、降血脂药物 (Hypolipidemic Drugs)	339
参考文献	353
选读资料	353
第十四章 组胺受体拮抗剂及抗过敏和抗溃疡药 (Histamine Receptor Antagonists and Antiallergic and Antiulcer Agents)	354
第一节 组胺 H ₁ 受体拮抗剂和抗过敏药物 (Histamine H ₁ -Receptor Antagonists and Antiallergic Agents)	356
一、经典的 H ₁ 受体拮抗剂 (Classical H ₁ -Receptor Antagonists)	356
二、非镇静 H ₁ 受体拮抗剂 (Nonsedative H ₁ -Receptor Antagonists)	363
三、组胺 H ₁ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Histamine H ₁ -Receptor Antagonists)	368
第二节 过敏介质与抗过敏药 (Allergic Mediators and Antiallergic Agents)	369
一、过敏介质释放抑制剂 (Inhibitor of Allergic Mediator Release)	369
二、过敏介质拮抗剂 (Allergic Mediator Antagonists)	370
三、钙通道阻断剂 (Calcium Channel Blockers)	373
第三节 组胺 H ₂ 受体拮抗剂和抗溃疡药物 (Histamine H ₂ -Receptor Antagonists and Antiulcer Agents)	373
一、结构类型 (Structure Types)	375
二、组胺 H ₂ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Histamine H ₂ Receptor Antagonists)	382
第四节 质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitor)	384
参考文献	388
选读资料	389
第十五章 抗寄生虫药 (Antiparasitic Drugs)	390
第一节 驱肠虫药物 (Anthelmintic Drugs)	390
第二节 抗血吸虫药物 (Antischistosomes)	393
第三节 抗疟药物 (Antimalarial Drugs)	395
一、疟原虫的生命周期和抗疟药物的作用环节 (Life Cycle of Malarial Protozoa and Antimalarial Drugs)	395
二、疟疾的预防和治疗药物 (Treatment and Prevention of Malarial Disease)	396
参考文献	404
选读资料	404
第十六章 合成抗菌药和抗病毒药 (Synthetic Antibacterial Agents and Antiviral Agents)	405
第一节 合成抗菌药 (Synthetic Antibacterial Agents)	405
一、磺胺类抗菌药物及抗菌增效剂 (Sulfonamides and Antibacterial Synergists)	405
二、喹诺酮类抗菌药 (Antimicrobial Quinolone Agents)	413
三、噁唑烷酮类抗菌药 (Antibacterial Oxazolidinone Agents)	423

第二节 抗结核药物 (Tuberculostatics)	424
一、合成抗结核药物 (Synthetic Antitubercular Agents)	424
二、抗结核抗生素 (Antitubercular Antibiotics)	430
第三节 合成抗真菌药 (Synthetic Antifungal Agents)	436
一、唑类抗真菌药 (Azole Antifungal Agents)	436
二、非唑类抗真菌药 (Nonazole Antifungal Agents)	441
第四节 抗病毒药物 (Anti-viral Agents)	444
一、金刚烷胺类 (Amantadine)	445
二、核苷类 (Nucleotides)	446
三、HIV 酶抑制剂 (HIV Enzyme Inhibitors)	450
四、其他 (Other's Agents)	453
参考文献	454
选读资料	454
第十七章 抗生素 (Antibiotics)	455
第一节 β -内酰胺类抗生素 (β -Lactam Antibiotics)	456
一、基本结构特点和作用机理 (Characteristic of Structure and Mechanism of Action)	456
二、青霉素类 (Penicillins)	460
三、头孢菌素类 (Cefalosporins)	469
四、非经典的 β -内酰胺抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂 (Nonclassical β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Inhibitors)	477
第二节 四环素类抗生素 (Tetracycline Antibiotics)	482
一、四环素类抗生素 (Tetracyclines)	482
二、四环素类抗生素的构效关系、作用机制和耐药性 (SAR, Mechanism of Action, Bacterial Resistance of Tetracyclines)	486
第三节 氨基糖苷类抗生素 (Aminoglycoside Antibiotics)	487
一、链霉素 (Streptomycin)	488
二、卡那霉素及其衍生物 (Kanamycin and Its Derivatives)	488
三、庆大霉素 C 及其衍生物 (Gentamicin and Its Derivatives)	491
四、新霉素类 (Neomacins)	492
第四节 大环内酯类抗生素 (Macrolide Antibiotics)	493
一、大环内酯类抗生素的结构特征、理化性质和作用机理 (Structural Characteristics、Physicochemical Properties and Action Mechanism of Macrolide Antibiotics)	494
二、红霉素及其衍生物 (Erythromycin and Its Derivatives)	494
三、麦迪霉素及其衍生物 (Medemycins and Its Derivatives)	501
四、螺旋霉素及其衍生物 (Spiramycins and Its Derivatives)	502
第五节 其他抗生素 (Miscellaneous Antibiotics)	503
一、氯霉素及其衍生物 (Chloramphenicol and Its Derivatives)	503

二、林可霉素及其衍生物 (Lincomycins and Its Derivatives)	506
三、磷霉素 (Fosfomycin)	507
参考文献	508
选读资料	508
第十八章 抗肿瘤药 (Antineoplastic Agents)	509
第一节 直接作用于 DNA 的药物 (Agents Directly Acting on DNA)	509
一、烷化剂 (Alkylating Agents)	510
二、金属铂配合物 (Platinum Complexes)	522
三、博来霉素类 (Bleomycin)	524
四、作用于 DNA 拓扑异构酶的药物 (Topoisomerase Inhibitors)	526
第二节 干扰 DNA 合成的药物 (Agents Interfering with DNA Synthesis)	533
一、嘧啶拮抗物 (Pyrimidine Antimetabolites)	534
二、嘌呤拮抗物 (Purine Antimetabolites)	539
三、叶酸拮抗物 (Antifolates)	540
第三节 抗有丝分裂的药物 (Antimitotic Agents)	543
一、在微管蛋白上有一个结合位点的药物 (Antitumor Agents Having One Binding-point on Tubulin)	544
二、在微管蛋白上有两个结合点的药物 (Antitumor Agents Having two Binding-point on Tubulin)	544
三、作用在聚合状态微管的药物 (Antitumor Agents Acting on the Polymerization State of Microtubule)	545
参考文献	547
选读资料	547
第十九章 激素及相关药 (Hormones and Related Drugs)	548
第一节 肽类激素 (Peptide Hormones)	548
一、胰岛素及合成降血糖药物 (Insulin and Synthesis Hypoglycemic Drugs)	550
二、钙调节的相关激素 (Hormons Related to Homeostatic Regulation of Calcium)	554
第二节 甾体激素 (Steroid Hormones)	556
一、概述 (Introduction)	556
二、雌激素及抗雌激素 (Estrogen Hormones and Antiestrogen)	560
三、雄性激素、同化激素和抗雄性激素 (Androgenic, Anabolic Hormones and Androgen Antagonists)	566
四、孕激素和抗孕激素 (Gestagene Hormones and Antigestagene Hormones)	571
五、肾上腺皮质激素 (Adrenocorticoid Hormones)	580
参考文献	586
选读资料	586
第二十章 维生素 (Vitamins)	587
第一节 脂溶性维生素 (Fat Soluble Vitamins)	588
一、维生素 A (Vitamins A) 类	588

二、维生素 D (Vitamins D) 类	593
三、维生素 E (Vitamins E) 类	596
四、维生素 K (Vitamins K) 类	600
第二节 水溶性维生素 (Water-Soluble Vitamins)	602
一、维生素 B 类 (Vitamin B and Analogs)	602
二、维生素 C (Vitamin C)	607
三、叶酸类 (Folic Acid and Analogs)	609
参考文献	610
选读资料	610
第二十一章 药物生物技术 (Pharmaceutical Biotechnology)	611
第一节 重组 DNA 技术 (Recombinant DNA Technology)	612
一、载体和目的基因的分离 (Vector and Isolation of Target Genes)	613
二、限制性内切酶的应用 (Use of Restriction Endonucleases)	615
三、载体和目的基因连接成重组体 (Join Vector and Target Gene to Generate Recombinant DNA)	615
四、重组体的转化 (Transformation of Recombinant DNA)	616
五、DNA 重组体的筛选与鉴定 (Selection and Identification of Recombinant DNA)	617
六、基因表达 (Gene Expression)	618
第二节 生物技术药物的开发与应用 (Development and Use of Biotech Drugs)	619
一、生物药物与生物技术药物 (Biopharmaceutics and Biotech Drugs)	619
二、生物技术药物的主要品种类型 (Major Kinds of Biotech Drugs)	620
三、生物技术药物 (Biotech Drugs)	621
第三节 生物技术药物的一般性质 (General Properties of Biotech Drugs)	630
一、生物技术药物的化学稳定性 (Chemical Stability of Biotech Drugs)	632
二、生物技术药物的物理稳定性 (Physical Stability of Biotech Drugs)	636
第四节 单克隆抗体技术 (Monoclonal Antibodies Technology)	639
一、免疫球蛋白 (Immunoglobulin)	639
二、单克隆抗体制备技术原理 (Principle of Preparation of Monoclonal Antibodies)	640
三、单克隆抗体的主要医药用途 (Medical Application of Monoclonal Antibodies)	642
第五节 生物技术与新药研究 (Biotechnology and New Drug Discovery)	644
一、生物技术与合理药物设计 (Biotechnology and Rational Drugs Design)	644
二、建立新的药理模型和实验方法 (Construction of New Pharmacology Mold and Experiment Methods)	645
三、反义药物 (Antisense Drugs)	645
四、基因治疗 (Gene Therapy)	646
五、药物基因组学和药物蛋白质组学 (Pharmacogenomics, Pharmacoproteimics)	647
结语	648
参考文献	649
选读资料	649
索引	650

第一章 绪 论

(Introduction)

Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, also involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their mode of action at the molecular level and the construction of structure-activity relationships.

—— IUPAC

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

药物化学是关于药物的发现、发展和确证,并在分子水平上研究药物作用方式的一门学科。这是国际纯化学和应用化学联合会给药物化学学科所下的定义,由此可以看出药物化学是建立在化学学科基础上,涉及到生物学、医学和药学等各个学科的内容。

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。根据药物的来源和性质不同,可以分为天然药物或中药、化学药物和生物药物,其中化学药物是目前临床上使用的主要药物,也是药物化学研究的对象。化学药物可以是无机的矿物质、合成的有机化合物,也可以是从天然药物中提出的有效成分或单体,或者是通过发酵方法得到的抗生素和半合成抗生素,总之,它是一类既具有药物功效,同时又有确切化学结构的物质。因此可以看出化学药物是以化合物作为其物质基础,以药物发挥的功效(生物效应)作为其应用基础。同时,也可以认识到,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。

药物化学研究的主要内容是基于生物学科研究揭示的潜在药物作用靶点(target),参考其内源性配体或已知活性物质的结构特征,设计新的活性化合物分子;研究化学药物的制备原理、合成路线及其稳定性;研究化学药物与生物体相互作用的方式,在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物;研究化学药物的化学结构与生物活性(药理活性)之间关系(构效关系)、化学结构与活性化合物代谢之间关系(构代关系)、化学结构与活性化合物毒性之间关系(构毒关系)