



卫生部“十一五”规划教材


全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校配套教材 • 供药学类专业用

药物化学 学习指导与习题集

第2版

主 编 徐 正

 人民卫生出版社

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校配套教材
供药学类专业用

药物化学 学习指导与习题集

第 2 版

主 编 徐 正

编 者 (以姓氏笔画为序)

尤启冬 (中国药科大学)	林汉森 (广东药学院)
毕小玲 (中国药科大学)	郑 虎 (四川大学华西药学院)
孙铁民 (沈阳药科大学)	胡永洲 (浙江大学药学院)
张万金 (广东药学院)	徐 萍 (北京大学药学院)
张燕梅 (广东药学院)	徐文方 (山东大学药学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学学习指导与习题集/徐正主编.—2版.—北京:
人民卫生出版社,2007.8

ISBN 978-7-117-09029-2

I. 药… II. 徐… III. 药物化学-高等学校-教学
参考资料 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 111258 号

药物化学学习指导与习题集
第 2 版

主 编:徐 正

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编:100078

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:13.75

字 数:318千字

版 次:2004年4月第1版 2007年8月第2版第5次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-09029-2/R·9030

定 价:20.00元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

本书是在2004年人民卫生出版社出版的《药物化学学习指导》的基础上增编而成的,作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材、卫生部“十一五”规划教材和全国高等学校教材《药物化学》第6版的配套教材。内容变动不大,体例和基本内容也未改变,只是按新版教材做了修订补充,各章作者仍为相应主教材的作者。今应出版社的要求,改为现在的书名。

本书的章节及其顺序与第6版《药物化学》一致,共13章。每章内分为五个部分,即学习要求、术语解释、主要内容、自测练习和案例学习。

学习要求 写明了该章中应掌握、熟悉和了解的内容。各章集中在一起即成为药物化学课程的教学大纲。

术语解释 主要列出和解释了有助于学习该章的一些名词术语。

主要内容 是对教材各章重点、难点的总结与解析,不是原书的摘要。为了节省篇幅,对原书写得很明白的地方,本书未作重复,一些图和表也用参见教材的方式表示。

自测练习 包括5个类型的习题,都是各个学校和国家考试中常用的题型。考虑到本书不作为学生的应试题集,编选的题更注重引导学生思考和分析。有一些题较有深度和难度,原书上并无现成的答案。我们在书后提供了参考答案。问答题还标明了原书的页码。

案例学习 旨在训练学生思考和综合解决问题的能力。除1、13章外均编选了案例,供师生们使用。案例学习更注重分析过程而不仅仅是得出答案,请使用这部分内容的读者注意。

附录中,收有自测练习参考答案和案例学习参考答案;作为交流,书末附有各作者提供的药物化学试卷。各校在药物化学教学中有所侧重,这在试卷中有所体现。

为帮助读者学好《药物化学》课程,我们还制作了本版教材的配套光盘,附在教材后面,与本书共同形成了一个系列。

本书在编写过程中得到《药物化学》主编郑虎教授的指导,得到本书各位编委热情、积极的支持,在此表示感谢。同时要感谢本书的策划编辑匡罗均先生。

恳请使用本书的读者提出宝贵意见和建议,以便在修订时能进一步提高。

徐 正

2007年6月于

四川大学华西药学院

第 1 版前言

4年前,在人民卫生出版社第4版《药物化学》书出版之时,由主编郑虎教授发起,在南京召开了全国高等学校药学院系的药物化学教师的教学研讨会。在会上讨论了药物化学教学的诸多问题,并由第4版的编委逐一讲述了他的编写思想、教学难点和重点,作了示范讲课,受到各院校的欢迎。这次趁第5版教材出书之际,受出版社的委托,《药物化学》的全体编委集体撰写了这一本学习指导。用书的形式交流我们的教学经验,为学生提供更多的教学材料。希望能有助于药物化学课的教学,受到全国高等学校药学院系的药物化学教师和学生的欢迎。

本书配套郑虎教授主编的《药物化学》(第5版)使用,全书的章节与该书一致,共13章。每一章内分为五个部分:学习要求、术语解释、主要内容、自测练习和案例学习。

学习要求中写明了该章中应掌握、熟悉和了解的内容。各章集中在一起即成为药物化学课程的教学大纲。

术语解释主要列出和解释了我们认为有助于学习该章的一些术语。

主要内容部分是原书各章的重点、难点的解析。这部分不是原书的摘要,在一些地方相比原书都有加工和补充。同时,为了节省篇幅,对原书写得很明白的地方,没作重复,一些图和表也用参见的方式表示。

自测练习中有五个类型的习题,都是各个学校和国家考试中常用的题型。考虑到本书不作为学生的应试题集,编选的题更注重引导学生思考和分析。有一些题较有深度和难度,原书上并无现成的答案。我们在书后提供了参考答案。问答题还标明了原书的页码。

案例学习是我们特意增加的部分。近十年来,在美国的药学教育中逐渐重视采用案例学习的方式,来学习药物化学和临床用药中一些基本药物化学原理,训练学生思考和综合解决问题的能力。在国内一些院校的药物化学课中也进行了案例教学,受到学生的欢迎。除1、12、13章外,我们编选了案例,供师生们使用。案例学习更注重分析过程而不仅仅是一个答案,请使用这部分内容的读者注意。

本书在编写过程中得到《药物化学》的主编郑虎教授的指导,得到各位编委的热情和积极的支持。编委们都把他们多年的教学积累撰写出来,使本书增色不少,这里向他们表示由衷的感谢。同时还要感谢各校参加本书编写工作的一些中青年教师和研究生,他们的帮助使本书能顺利完成。特别感谢郑虎的博士生杨炯,他对本书进行计算机处理,作了很多有益的工作。

恳请使用本书的读者提出宝贵意见和建议,以便在修订时能有提高。

徐 正

2003年12月于

四川大学华西药学院

目 录

第一章 绪论	1
第二章 中枢神经系统药物	6
第三章 外周神经系统药物	20
第四章 循环系统药物	36
第五章 消化系统药物	56
第六章 解热镇痛药和非甾体抗炎药	66
第七章 抗肿瘤药	77
第八章 抗生素	89
第九章 化学治疗药	103
第十章 利尿药及合成降血糖药物	121
第十一章 激素	132
第十二章 维生素	143
第十三章 新药设计与开发	151
附录	161
自测练习参考答案	161
案例学习参考答案	179
各校试题	190



第一章 绪论

Introduction

学习要求

1. 了解药物化学的起源与发展及我国药物化学的现状,熟悉药物化学学科的研究内容和发展方向;了解药物化学课程的学习内容。
2. 熟悉中国药品通用名称及化学名的命名规则;了解商品名的作用及命名要求。

术语解释

1. **药物(drug)** 药物是人类用来预防、治疗、诊断疾病,或为了调节人体功能,提高生活质量,保持身体健康的特殊化学品。
2. **药物化学(medicinal chemistry)** 药物化学是一门发现与发明新药、研究化学药物的合成、阐明药物的化学性质、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,是药学领域中重要的带头学科以及极具朝气的朝阳学科。
3. **国际非专有药名(international non-proprietary names for pharmaceutical substance, INN)** 是新药开发者在新药研究时向世界卫生组织(WHO)申请,由世界卫生组织批准的药物的正式名称并推荐使用。该名称不能取得任何知识产权的保护,任何该产品的生产者都可使用,也是文献、教材及资料中以及在药品说明书中标明的有效成分的名称。在复方制剂中只能用它作为复方组分的名称。目前,INN名称已被世界各国采用。
4. **中国药品通用名称(Chinese approved drug names, CADN)** 依据INN的原则,中华人民共和国的药政部门组织编写了《中国药品通用名称》(CADN),制定了药品的通用名。通用名是中国药品命名的依据,是中文的INN。CADN主要有以下的一些规则:中文名使用的词干与英文INN对应,音译为主,长音节可简缩,且顺口;简单有机化合物可用其化学名称。

主要内容

第一节 药物化学的起源与发展

Historical Development of Medicinal Chemistry

药物的历史可追溯到五六千年以前,它伴随着原始人类在生存活动中与疾病作斗争萌芽,并随着人类不断选择必需的物质医治各种疾病而产生。

19世纪,从阿片中提纯了吗啡,从古柯叶中得到了可卡因,发现了水合氯醛的镇静作用以及乙醚的麻醉用途,都为药物化学的形成奠定了基础。1899年,阿司匹林作为解热镇痛药上市,标志着人们已进入可用化学方法改变天然化合物的化学结构,使之成为更理想的药物的阶段。药物化学作为一门学科也开始形成。

20世纪初至60年代,药物化学飞速发展。此间,发现及发明了现在所使用的一些最重要的药物,例如普鲁卡因、硝酸甘油、磺胺、青霉素、利血平等。值得注意的是,40年代第一个抗肿瘤药物氮芥作为生物烷化剂用于临床,开始了肿瘤化学治疗历程。从上个世纪50年代到现在为止,全世界科学家对于肿瘤药物治疗的研究可以说是在药物研究及开发中规模最大、投资最多的项目,但目前尚未最终达到目的。

新药研究的手段也在不断完善,从最开始的“神农尝百草”到20世纪20、30年代构效关系的研究,以及上个世纪30年代以后药物化学与实验药理学的紧密结合,新药研究已形成了一套完整的系统,大大加速了药物的开发进度,加之计算机技术、生物技术、合成及分离技术的广泛应用,以及细胞学、酶学、分子生物学的发展与药物化学进一步渗透,使现代药物化学表现出以受体、酶、离子通道、核酸为药物作用靶点的特点。

与国际先进水平相比,我国药物科学有较大的差距,除个别项目外,大体相当于国外上个世纪六七十年代的水平。主要表现在创制新药的研究与开发能力较低,多年来创制的新药不仅品种少,而且水平较高的新药也为数不多,设计合成新药的工作更是薄弱。我国药品生产长期建立在仿制国外品种上,现在的产品绝大多数为仿制品。中美关于知识产权进行了谈判,我国已实施了对化学物质和药品的专利保护,2002年我国正式加入了世界贸易组织,这种形势下迫使我国难以再靠仿制维持药品生产了,如无自己开发的具有自主知识产权的新药来满足12亿人口的药品需要,势必造成大量外汇外流等严重后果。因此,我国近期发展目标之一就是以研究开发创新药物为中心,在理论、应用、技术、开发、产业化几个重要环节上协调发展,以期迅速提高我国的新药研究水平。

第二节 药物的命名

Nomenclature of Drug Substances

药物的名称按照我国药政部门的药品注册办法的规定,包括通用名、化学名(中文及英文)和商品名。

用化学命名法命名药物能准确地表示药物的化学结构。作为药师,必须掌握每一

个药品的化学名。现行的有机化学系统命名法对化合物(药物)通常认定其基本母核(芳环、脂环或主链),并按一定的顺序编号,与看成是取代基的其他部分及表示立体化学的符号等,共同组合成化学名。名称中基团的排列,在英文化学名中按字母顺序。英文化学名的命名原则多以 CAS 为依据。

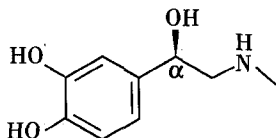
中文化学命名中基团排序的原则规定按立体化学的次序规则,小的原子或基团在先,大的在后(见教材 10 页,表 1-5)。如把一个药物的英文名直译成中文名,其基团次序不一定正确。

商品名应高雅、规范、不庸俗,不能暗示药物的作用、用途,要简要顺口。商品名可申请知识产权保护,INN、通用名不能取得任何保护。

自测练习

一、单项选择题

- 1-1. 下面哪个药物的作用与受体无关
- A. 氯沙坦 B. 奥美拉唑
C. 降钙素 D. 普萘洛尔
E. 氯贝胆碱
- 1-2. 下列哪一项不属于药物的功能
- A. 预防脑血栓 B. 避孕
C. 缓解胃痛 D. 去除脸上皱纹
E. 碱化尿液,避免乙酰磺胺在尿中结晶
- 1-3. 肾上腺素(如下图)的 α 碳上,四个连接部分按立体化学顺序的次序为



- A. 羟基 > 苯基 > 甲氨基 > 氢 B. 苯基 > 羟基 > 甲氨基 > 氢
C. 甲氨基 > 羟基 > 氢 > 苯基 D. 羟基 > 甲氨基 > 苯基 > 氢
E. 苯基 > 甲氨基 > 羟基 > 氢
- 1-4. 凡具有治疗、预防、缓解和诊断疾病或调节生理功能、符合药品质量标准并经政府有关部门批准的化合物,称为
- A. 化学药物 B. 无机药物
C. 合成有机药物 D. 天然药物
E. 药物
- 1-5. 硝苯地平的作用靶点为
- A. 受体 B. 酶
C. 离子通道 D. 核酸
E. 细胞壁

二、配比选择题

[1-6 ~ 1-10]

- | | |
|----------|-----------|
| A. 药品通用名 | B. INN 名称 |
| C. 化学名 | D. 商品名 |
| E. 俗名 | |
- 1-6. 对乙酰氨基酚属于 1-7. 泰诺属于
 1-8. paracetamol 属于 1-9. N-(4-羟基苯基)乙酰胺属于
 1-10. 醋氨酚属于

三、比较选择题

[1-11 ~ 1-15]

- | | |
|---------|----------|
| A. 商品名 | B. 通用名 |
| C. 两者都是 | D. 两者都不是 |
- 1-11. 药品说明书上采用的名称为
 1-12. 可以申请知识产权保护的名称为
 1-13. 根据名称,药师即可知其作用类型的药名为
 1-14. 医生处方采用的药名应为
 1-15. 仅根据名称就可以写出化学结构式的药名为

四、多项选择题

- 1-16. 下列属于“药物化学”研究范畴的是
 A. 发现与发明新药
 B. 合成化学药物
 C. 阐明药物的化学性质
 D. 研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间的相互作用
 E. 剂型对生物利用度的影响
- 1-17. 已发现的药物作用靶点包括
 A. 受体 B. 细胞核
 C. 酶 D. 离子通道
 E. 核酸
- 1-18. 下列哪些药物以酶为作用靶点
 A. 卡托普利 B. 溴新斯的明
 C. 降钙素 D. 吗啡
 E. 青霉素
- 1-19. 药物之所以可以预防、治疗、诊断疾病是由于
 A. 药物可以补充体内的必需物质的不足
 B. 药物可以产生新的生理作用
 C. 药物对受体、酶、离子通道等有激动(开放)作用

- D. 药物对受体、酶、离子通道等有抑制(阻滞)作用
E. 药物没有毒副作用
- 1-20. 下列哪些是天然药物
- A. 基因工程药物 B. 植物药
C. 抗生素 D. 合成药物
E. 生化药物
- 1-21. 按照中国新药审批办法的规定,药物的命名包括
- A. 通用名 B. 俗名
C. 化学名(中文和英文) D. 常用名
E. 商品名
- 1-22. 下列药物属于受体拮抗剂的为
- A. 可乐定 B. 普萘洛尔
C. 氟哌啶醇 D. 雷洛昔芬
E. 吗啡
- 1-23. 全世界科学家用于肿瘤药物治疗研究可以说是开发规模最大、投资最多的项目,下列药物为抗肿瘤药物的是
- A. 紫杉醇 B. 苯海拉明
C. 西咪替丁 D. 氮芥
E. 甲氧苄啶
- 1-24. 下列哪些技术已被用于药物化学的研究
- A. 计算机技术 B. PCR 技术
C. 超导技术 D. 基因芯片
E. 固相合成
- 1-25. 下列哪些药物作用于肾上腺素的 β 受体
- A. 阿替洛尔 B. 可乐定
C. 沙丁胺醇 D. 普萘洛尔
E. 雷尼替丁

五、问 答 题

- 1-26. 为什么说“药物化学”是药学领域的带头学科?
1-27. 药物的化学命名能否把英文化学名直译过来?为什么?
1-28. 为什么说抗生素的发现是个划时代的成就?
1-29. 简述现代新药开发与研究的内容。
1-30. 简述药物的分类。
1-31. “优降糖”作为药物的商品名是否合宜?

(郑 虎)

第二章 中枢神经系统药物

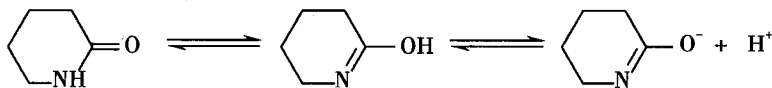
Central Nervous System Drugs

学习要求

1. 熟悉镇静催眠药的结构类型和作用机制。掌握异戊巴比妥、地西泮的化学名、理化性质、体内代谢及用途。熟悉奥沙西泮、阿普唑仑、唑吡坦的结构、化学名及用途。了解三唑仑的结构和用途。了解异戊巴比妥的合成路线。熟悉巴比妥类药物的构效关系。
2. 熟悉抗癫痫药物的结构类型和作用机制。熟悉苯妥英钠的结构、化学名及用途。了解卡马西平、卤加比的结构和用途。
3. 熟悉抗精神病药的结构类型和作用机制。掌握氯丙嗪、氟哌啶醇的结构、化学名、理化性质、体内代谢及用途。熟悉氯氮平的结构、化学名及用途。了解抗精神病药的发展。
4. 熟悉抗抑郁药的分类和作用机制。掌握丙米嗪的化学名、理化性质、体内代谢及用途。熟悉氟西汀的结构、化学名及用途。了解抗抑郁药的发展。
5. 熟悉镇痛药的结构类型和作用机制。掌握吗啡的结构、化学名、理化性质、体内代谢及用途。熟悉哌替啶的结构、化学名及用途。了解美沙酮、喷他佐辛的结构和用途。了解镇痛药的构效关系和发展。
6. 熟悉中枢兴奋药的结构类型和作用机制。掌握咖啡因的结构、化学名、理化性质、体内代谢及用途。熟悉吡拉西坦的结构、化学名及用途。了解中枢兴奋药的发展。了解咖啡因的合成路线。

术语解释

1. **巴比妥类药物 (barbiturate agents)** 指具有 5,5 二取代基的环丙酰脲结构的一类镇静催眠药。20 世纪初上市的巴比妥一类药物, 主要由于 5,5 取代基的不同, 有数十个各具药理学和药动学特色的药物供使用。因毒副作用较大, 其应用已逐渐减少。
2. **内酰胺-内酰亚胺醇互变异构 (lactam-lactim tautomerism)** 类似酮-烯醇式互变异构, 酰胺存在酰胺-酰亚胺醇互变异构。即酰胺羰基的双键转位, 羰基成为醇羟基, 酰胺的碳氮单键成为亚胺双键, 两个异构体间互变共存。这种结构中的亚胺醇的羟基具有酸性, 可成钠盐。如下图:



3. 锥体外系反应 (effects of extrapyramidal system, EPS) 锥体外系指在中枢锥体系以外的连接大脑皮层、基底神经节、丘脑、小脑网状结构及神经元的神经束和传导系统,是一套复杂的神经环路。锥体外系的反应指震颤麻痹、静坐不能、急性张力障碍和迟发性运动障碍等神经系统锥体外系的症状,常是抗精神病药物的副反应。

4. 非经典的抗精神病药物 (atypical antipsychotic agents) 近年来问世的一些抗精神病药物。和传统的吩噻嗪类和氟哌啶醇药物不同,其拮抗多巴胺受体的作用较弱,可能是产生多巴胺和 5-羟色胺受体的双相调节作用,其锥体外系的副反应较少,具有明显治疗精神病阳性和阴性症状的作用。代表药物如氯氮平。

5. 构效关系 (structure-activity relationship, SAR) 在同一基本结构的系列药物中,药物结构的变化,引起药物活性的变化的规律称该类药物的构效关系。其研究对揭示该类药物的作用机制、研究新药等有重要意义。

6. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin-reuptake inhibitors, SSRIs) 通过选择性的阻碍突触间隙中的神经递质 5-羟色胺的再摄取,提高 5-羟色胺的浓度,产生抗抑郁作用的一类药物。三环类抗抑郁药无选择性地抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺,阻断 M 胆碱、组胺 H_1 和 α_1 肾上腺素受体。与三环类抗抑郁药比较,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂较少抗胆碱作用和心脏毒性。代表药物如氟西汀。

7. 内啡肽 (endorphin) 在脑内发现的内源性镇痛物质。包括 β -内啡肽 (β -促脂解激素的 C 端 30 个氨基酸残基) 及 α -和 γ -内啡肽 (分别为 β -内啡肽 N 端的 16 和 17 个氨基酸残基),三者均能与脑中的阿片受体结合,具有很强的止痛效能。

8. 血-脑脊液屏障 (blood-cerebrospinal fluid barrier) 为保护中枢神经系统,使其具有更加稳定的化学环境,脑组织具有特殊的构造,具有选择性的摄取外来物质的能力,被称作血-脑脊液屏障。通常脂溶性高的药物易通过血-脑脊液屏障,而离子化的药物不能通过。

主要内容

第一节 镇静催眠药 Sedative-hypnotics

镇静药和催眠药是同一类药物,不同用途的使用剂量的大小不同,都用于抑制中枢神经的活动。

镇静催眠药的主要结构类型为巴比妥类、苯并二氮草类和其他。这些药物大都有酰胺或内酰胺的结构。

1. 巴比妥类 巴比妥类药物是上个世纪初到 50 年代常用的药物,具有共同的结构环丙二酰脲 (巴比妥),由丙二酸二乙酯与脲的酯-酰胺交换环合而成 (见异戊巴比妥的合成,教材 17 页),由于丙二酸二乙酯上的 2 位 α 碳上的氢易被烷基取代,故合成巴

巴妥的衍生物较为容易。在大量的衍生物中,开发出 10 来个药物供临床使用。

巴比妥类药物具有共同的理化性质。为弱酸性,可成钠盐,易水解,以及使用丙二酰脲的一般鉴别试验(硝酸银试液、铜吡啶试液)来鉴别。

各种巴比妥类药物由于 5 位取代基不同,造成了作用强弱、起效时间快慢和持续时间长短等不同的药效学和药代动力学的差别。由于有大量的研究材料,通过对巴比妥类药物的研究,揭示了药物的理化性质对药物作用的影响。这些知识是早期药物化学理论的重要组成部分,至今仍指导药物化学的实践。

利用药物的解离度(pK_a),可以计算出药物的未解离百分率。离子形式不能透过细胞膜和血-脑脊液屏障。这可解释解离度高的巴比妥酸、苯巴比妥酸没有活性,以及海索比妥产生作用快的事实。

脂水分配系数(见教材 17 页),表示药物的脂溶性和水溶性的比值,是药物的一个重要理化常数。亲脂性大的分子易进入血-脑脊液屏障。这可以解释,为什么 4~8 个碳原子取代的二取代巴比妥类药物使用效果最好。而亲脂性大的,如碳原子总数高,酰胺氮上有甲基取代,以电负性小的硫代替 2 位的氧等,都可能因作用太强,导致惊厥。

药物的作用时间与药物本身在体内代谢的难易、排泄速率密切相关。通过代谢的研究,发现 5 位取代基(大部分巴比妥类药物都有一个乙基)氧化后成羧基或羟基,经与葡萄糖醛酸或硫酸结合后,从肾脏排出,是巴比妥类药物的主要代谢消除途径。故 5 位取代基的氧化越容易,则作用时间短。饱和直链烷烃或苯环取代的巴比妥是长效的巴比妥药物,异戊巴比妥因取代烃基有叔碳原子(支链烷烃)较易氧化,为中效的巴比妥。而取代基含双键的海索比妥为短效的巴比妥。

2. 苯并二氮草类 苯并二氮草类药物是另一大类镇静催眠药,代表药物为地西洋。该类药物的基本结构是:苯并二氮草环,7 位上氯或其他吸电子基取代,5 位上的苯环,二氮草环上 1,2 位的内酰胺,4,5 位的亚胺双键。

由于环上的内酰胺和亚胺双键,使二氮草环易水解。但在体内,亚胺键可在酸性情况下水解(胃部),碱性情况下开环(小肠),不影响生物利用度。

地西洋在体内代谢物为 3 位上的羟基化合物,因有活性,且药代动力学性质较好,开发出奥沙西洋等适合老年人使用。

因苯并二氮草类药物的 1,2 位(内酰胺)和 4,5 位(亚胺)的结构易水解,为提高药物的稳定性,研究了在 1,2 位并环或 4,5 位并环的唑仑类药物。因并环使水解不易发生,且增加了与受体的结合,其作用较地西洋强。

3. 其他 唑吡坦是一类新结构的催眠药,可选择性地作用于苯二氮草 ω_1 受体。因其剂量小、作用时间短、作用强、副作用少,极少产生耐受性和成瘾性,受到人们的重视。

此外,一些具有酰胺结构的杂环化合物和氨基甲酸酯类化合物也作为镇静催眠药。

第二节 抗癫痫药物

Anti-epileptic

抗癫痫药物与镇静催眠药类似,为结构非特异性药物。

苯妥英钠的结构与巴比妥类药物类似,化学性质也类似。

苯妥英在肝脏代谢,主要为苯环上的氧化代谢,是肝药酶的强诱导剂,在与肝药酶代谢的药物合并使用时,要注意其相互影响。

还有一些抗癫痫药物的结构类似苯妥英,也可看作巴比妥类药物的衍生物,主要是巴比妥环上的变化,通称为环内酰胺类抗癫痫药(见教材 25 页,图 2-5)。

卤加比由二苯亚甲基和 γ -氨基丁酰胺两部分结合而成。因碳氮(亚胺)双键的原因,该药物易水解。因伯氨基被屏蔽,卤加比的极性比 γ -氨基丁酰胺小,可以进入血-脑脊液屏障。在大脑里,卤加比水解成 γ -氨基丁酸的衍生物起作用。这是把 γ -氨基丁酰胺做成其前药的设计思想。

卤加比是脑内 GABA(γ -氨基丁酸)受体的激动剂。卤加比的几个体内代谢物都具有活性,但只有 PGA 可透过血-脑脊液屏障。其活性应为卤加比及其活性代谢物的作用的总和。

第三节 抗精神病药 Antipsychotics

抗精神病药和抗抑郁药都属于抗精神失常药。

抗精神病药又称抗精神分裂药、强安定药。经典的抗精神病药是多巴胺(DA)受体的拮抗剂,非经典的抗精神病药的作用机制与之不同,有人认为是多巴胺和 5-HT 受体的双向调节作用。

经典的抗精神病药的结构除丁酰苯类外,大都具有三环的结构。

1. 盐酸氯丙嗪是第一个用于治疗精神病的药物,系从抗组胺药物异丙嗪的镇静副作用发展而来,这也是该类药物具有吩噻嗪三环基本结构的来源。

吩噻嗪环因含杂原子硫和氮,容易氧化,在日光下易变质。有部分病人有光化毒反应,应予注意。由于其还原性,故可用硝酸氧化来显色,进行鉴别。

氯丙嗪环由于在 2 位上有一个氯原子,引起分子的不对称,其优势构象是抗精神病药物作用的重要结构特征,这可用与神经递质多巴胺分子的部分重合来解释。从结构上看,环 2 位的吸电子基取代是三环类抗精神病药和三环类抗抑郁药之间的重要结构差别。

以氯丙嗪为先导,得到一系列的抗精神病药。其 2 位一般用吸电子基,5 位氮上的氨基侧链可用含氮杂环取代,中间的噻嗪环也可用其电子等排体替代,形成不同的三环类抗精神病药物,部分成为三环类抗抑郁药。其中利用氟奋乃静等侧链的羟基,作为成长链酯的前药,可成为长效药物。

2. 氟哌啶醇属丁酰苯类抗精神病药物,是从镇痛药哌替啶的结构改造中得到的药物,哌啶环上的羟基、丁酰苯上酮基的 α -氢是结构上的不稳定因素,可引起降解和加成反应。

氟哌啶醇也有长效的前药。氟哌啶醇在哌啶环上的取代基进行变化、可得到一系列同类药物(见教材 35 页,表 2-10)。

另外丁酰苯的结构改造,衍生出二苯丁基哌啶类抗精神病药物(见教材 35 页,表

2-11), 该类药物除阻断多巴胺受体外, 尚可阻滞钙离子通道。

此外, 还有从普鲁卡因结构改造得到的苯甲酰胺类抗精神病, 其通用名的词干为必利(-pride), 类似结构的药物也用作消化系统类的止吐药(见教材 36 页)。

3. 氯氮平是非典型的抗精神病药物的代表, 其结构也可看成是三环的结构, 与氯丙嗪比较, 中间一个环的变化较大, 为二氮草环。

该类药物的作用机制与前面介绍的抗精神药物不同, 副反应较小, 没有或较少锥体外系和迟发性运动障碍等副作用。可用于多种类型的精神分裂症。

但本品代谢中可产生有毒性的硫醚代谢物, 使用时需作白细胞数量的监测, 不作为抗精神病的首选药物。

第四节 抗抑郁药

Antidepressants

抑郁症在工作和生活压力紧张的现代社会中的发病率较高, 治疗药物也相应受到重视。与神经活动能力有关的递质有去甲肾上腺素和 5-羟色胺。药物按作用机制可分为去甲肾上腺素重摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和其他类。单胺氧化酶抑制剂因对肝脏和心血管系统的毒副作用较大, 大部分品种已被淘汰。

1. 丙米嗪的母环可看作在吩噻嗪环上, 用亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)替代了硫的杂环, 中间的环成七元的氮杂草环。

丙米嗪在人体内通过肝脏代谢, 2 位羟基化后即失活。侧链氮上去甲基的代谢产物也具活性, 被开发成药物使用, 即地昔帕明。

2. 盐酸氟西汀是选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂, 因阻碍 5-羟色胺的重吸收, 可提高 5-羟色胺在突触间隙中的浓度。临床上用于改善病人的情绪。因选择性好, 副作用和心脏毒性较少, 为近年来评价较高的抗抑郁药, 有很大的市场销售额。该类药物还有帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林和西酞普兰。其作用机制相似, 但无共同的结构。

3. 近年又出现可同时对 5-羟色胺和去甲肾上腺素系统有抑制的药物, 代表药物是文拉法辛。

第五节 镇痛药

Analgesics

现常用于镇痛的药物有两大类: 一类是与阿片受体作用的镇痛药, 在本章介绍; 另一类是抑制前列腺素生物合成的解热镇痛药(非甾体抗炎药)。通常说的镇痛药即指与阿片受体作用的镇痛药。

镇痛药由于可导致呼吸抑制, 有成瘾性和易被滥用, 被称作麻醉性镇痛药, 应用受到限制, 国家对该类药物进行了严格的监管。

1. 来自植物的吗啡是使用历史悠久, 用量大的镇痛药。吗啡的结构较为复杂, 含五个环, 每个环均有约定的编号, ABC 环为一脱氢的菲环, ABCD 环称为吗啡喃, ABD

环称为苯吗喃,环上的碳有特定的编号方式,从A环的角上开始编号,环上有酚羟基、醇羟基、烯键和甲氨基(见教材41页)。整个分子有5个手性碳原子。

吗啡的理化性质与环上的取代基有关:酚羟基具酸性,叔氨基(哌啶环)具有碱性。酚羟基具还原性,使吗啡易被氧化成双吗啡,另一个易氧化的位置是环上17位氮,可成氮氧化物。

吗啡在酸性条件下脱水重排,成阿扑吗啡,作为催吐药,曾得到广泛的应用。

吗啡有一些颜色反应,是经典的鉴别方法,现仍载于药典。

为了避免吗啡的毒副作用,人们对吗啡作了大量结构改造的工作。早年在容易进行化学反应的3、6位羟基,7、8位双键和17位氮甲基上进行改造;后利用C环上有两个双键的蒂巴因(吗啡提取时的副产物),作了一些环加成反应(Diels-Alder反应)的衍生物,得到一些六环的药物。吗啡衍生物作为药物在国内上市的不多,可待因、纳洛酮、二氢埃托啡、丁丙诺啡等是吗啡改造得到的药物的一些代表。

在大量镇痛药物研究的基础上,归纳出镇痛药的结构特征。即由三部分组成:①平坦芳环;②碱性中心;③类似哌啶的空间结构,烃基突出在前方。与之相适应,提出吗啡受体的模型:①平坦区;②阴离子结合部位;③与哌啶环相适应的空穴。这就是著名的三点模型(见教材45-46页,图2-16、图2-17)。以后又发展了四点和五点模型。

针对阿片受体激动剂和拮抗剂的解释,还在三点模型的基础上提出了两个辅助联结区域:激动剂结合位置和拮抗剂结合位置,能很好地解释部分激动剂纳洛啡、完全拮抗剂纳洛酮以及激动剂非那佐辛(phenazocine)的机制(见教材46-47页,图2-18、图2-19)。

吗啡受体和内源性激动剂内啡肽的发现是生理、药理学的重大突破,使吗啡类药物的作用得到分子水平的解释。另外,吗啡受体亚型的发现也为寻找专属性、高效非成瘾镇痛药提供了研究的方向。

2. 合成镇痛药有苯基哌啶类、直链氨基酮类(开链类)和苯吗喃类。其中苯基哌啶类和苯吗喃类可看作是吗啡五环的结构简化。

哌替啶的基本结构为苯基哌啶酯,具有吗啡的AD环结构,是应用较广泛的合成镇痛药,镇痛活性为吗啡的1/10,但成瘾性较弱,不良反应较少。

哌替啶具有酯的结构,在酸催化下易水解,在体内也可水解,同时可能在氮上去甲基。

同属苯基哌啶的镇痛药还有一些,这一类药物具有酯基或酰氨基,其联结的方式不一样,如芬太尼。

美沙酮属于开链的氨基酮类镇痛药。其化学结构上的羰基因位阻的关系,化学活性较小,不能用通常的醛酮试剂进行鉴别,而是用生物碱沉淀试剂检测。

因天然来源的镇痛药具有五个环,其中均有一个含氮的哌啶环。与之比较,美沙酮并无类似的哌啶环。据认为,美沙酮的羰基碳原子带部分正电荷,而氮原子上未共用电子对有亲核性,可形成类似哌啶环的构象,故可用吗啡三点结合受体模型进行解释。

类似美沙酮的药物还有右丙氧酚和右吗拉胺,这两个药物都使用单一的活性光学