

药学专业必修课考试辅导教材

供药学类专业用

梳理教材知识体系 精讲重点难点考点 揭示名校命题规律

药物化学

主编 闻 韧



 科学技术文献出版社

药学专业必修课考试辅导教材
供药学类专业用

药物化学

主 编 闻 韧

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/闻韧主编.-北京:科学技术文献出版社,2005.2

(药学专业必修课考试辅导教材)

ISBN 7-5023-4898-0

I. 药… II. 闻… 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(2004)第 124388 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)68514027,(010)68537104(传真)
图书发行部电话 (010)68514035(传真),(010)68514009
邮 购 部 电 话 (010)68515381,(010)58882952
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 薛士滨
责 任 编 辑 马永红
责 任 校 对 赵文珍
责 任 出 版 王芳妮
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 富华印刷包装有限公司
版 (印) 次 2005 年 2 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 935 千
印 张 32.25
印 数 1~5000 册
定 价 48.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

编 委 会

彭师奇(北京大学 首都医科大学)

吴艳芬(北京大学)

钟裕国(四川大学)

邓 勇(四川大学)

胡永洲(浙江大学)

张奕华(中国药科大学)

徐进宜(中国药科大学)

陈玉彬(沈阳药科大学)

李绍顺(上海交通大学)

赵桂森(山东大学)

胡艾希(湖南大学)

张建革(郑州大学)

刘鹰翔(广东药学院)

董肖椿(兼秘书)(复旦大学)

闻 韧(主编)(复旦大学)

前 言

药物化学是一门发现新药、阐明药物的理化和生物学性质,并研究其与生物大分子之间相互作用、充分体现化学和生命科学交叉的学科,在当今药学发展中发挥了重要牵头作用,其内容丰富且更新很快。药学专业的本科生和研究生掌握好药物化学的理论知识,必将为其今后工作打下良好基础。

为了让不同层次的学生更好而系统地学好药物化学知识,在科技文献出版社和各兄弟院校的大力支持下,本人有幸和全国十余位多年从事高等院校药物化学教学和科研的同仁们合作,得益匪浅,并顺利完稿付印了本书。在此,对各位编委的大力支持、求实敬业精神和辛勤劳动,表示衷心谢意!

本书内容主要参照了全国各医药院校正在使用的近期出版的三本高等院校药学专业教材《药物化学》(彭司勋主编,中国医药科技出版社,1999;郑虎主编,人民卫生出版社,2000;仇文升主编,高等教育出版社,1999),对上述教材中各章节内容进行归纳,列出重点内容,分别编写成21章,其中绪论和总论各1章,按不同系统疾病治疗药物分类的各论共19章。另外,考虑到本学科近年来迅速发展现况,本书还对某些新发展领域的内容也进行了充实归纳,供读者参考。为便于读者自学和记忆,以符合多次阅读和反复记忆的基本规律,本书编写采用了提纲式体裁。每章分为教学大纲要求、教学内容精要和模拟习题三大部分,其中内容精要部分尽可能紧扣教学大纲,采用提纲挈领式编写,并以分节、分段、小标题等方式来突出每个层次及其重点内容。为了适应不同层次读者要求,模拟试题具多样性,其中选择题类型与国家执业药师考题题型相似:A型题:题干在前,选项在后,有A、B、C、D、E五个备选答案,只能选出一个最佳答案;B型题:选项在前,题干在后,是一组试题(2~4个)共用一组A、B、C、D、E五个备选答案,每题只有一个正确答案,每个选项可以重复选用;X型题:由一个题干和A、B、C、D、E五个备选答案组成,题干在前,选项在后,要求从五个备选答案中选出2个或2个以上的正确答案,多选、少选、错选均不得分。此外,还有问答题、名词解释、填空题,等等。同时,考虑到目前本科教学中专业英语是一个十分薄弱的环节,而专业英语又是药物化学实际工作中一个重要的工具,在本科生和研究生考题中常有相应要求,为此,本书各章均有模拟性专业英语试题供读者自学和复习用。最后,在书末还汇总了模拟性本科生药

物化学试题和模拟性研究生(硕士生、博士生)入学试题,并均有参考答案,以利于读者进行自我测评。

本书的编委会由北京大学彭师奇、吴艳芬(抗肿瘤药、激素、药物生物技术),四川大学钟裕国、邓勇(抗生素),浙江大学胡永洲(拟肾上腺和抗肾上腺素药、抗病毒和抗艾滋病药),中国药科大学张奕华、徐进宜(非甾体消炎药、镇痛药),沈阳药科大学陈玉彬(抗过敏药和抗溃疡药),上海交通大学李绍顺(拟胆碱药和抗胆碱药、维生素),山东大学赵桂森(心血管药物),郑州大学张建革(神经-精神病治疗药),湖南大学胡艾希(抗帕金森病药、中枢兴奋药和利尿药),广东药学院刘鹰翔(抗菌药、抗寄生虫药),复旦大学董肖椿(麻醉药、镇静催眠抗焦虑和抗癫痫药)、闻韧(绪论、总论)组成。闻韧为主编,董肖椿兼编委会秘书。

药物化学是一门古老但又是不断融入新兴生物学理论的交叉学科,它将和人类文明和经济建设同步发展。随着药物合成化学及其技术、新生物靶标发现/高通量筛选和计算机模拟新药设计的发展,药物化学内容将不断更新丰富。虽然各位编委在编写过程中精益求精,做出了最大努力,并在其编写内容中融入了他们丰富的教学实践经验,但鉴于编写时间匆忙和本人水平有限,本书的组织编写工作仍未能完全满足本学科发展迅速的实践需要,书中难免有许多不足之处,恳请广大读者指正。

闻 韧



目 录



第一章 绪论	(1)
第二章 总论	(9)
第三章 麻醉药物	(31)
第四章 镇静、催眠、抗焦虑药和抗癫痫药	(47)
第五章 神经-精神病治疗药	(65)
第六章 非甾体抗炎药	(82)
第七章 镇痛药	(102)
第八章 抗帕金森病药	(124)
第九章 拟肾上腺素药和抗肾上腺素药	(133)
第十章 拟胆碱药和抗胆碱药	(150)
第十一章 心血管药物	(170)
第十二章 中枢兴奋药和利尿药	(202)
第十三章 抗过敏药和抗溃疡药	(219)
第十四章 抗菌药	(246)
第十五章 抗寄生虫药	(270)
第十六章 抗病毒药和抗艾滋病药	(286)
第十七章 抗肿瘤药物	(301)
第十八章 抗生素	(319)
第十九章 甾体激素	(345)
第二十章 维生素	(365)

第二十一章 药物生物技术.....	(383)
本科生模拟试题.....	(402)
参考答案.....	(421)
硕士研究生入学考试模拟试题.....	(447)
参考答案.....	(462)
博士研究生入学考试模拟试题.....	(481)
参考答案.....	(492)

第一章

绪 论

教学大纲要求

(一)掌握内容

1. 药学、药物化学和新药研究之间的关系。
2. 药物化学的内容和任务。

(二)熟悉内容

1. 药物化学的定义、内容及其在医药事业中的地位。
2. 药物化学发展简史。

(三)了解内容

1. 新药研究的基本概念。
2. 药物化学的学习方法。

教学内容精要

(一)药学、药物化学和新药研究之间的关系

1. 药学科学的战略地位和重要性

药学——研究药物与人体相互作用的科学。

其目的：

- (1)防病治病,促进身体健康,为保护劳动力提供新的有效药物,促进人类生存繁衍。
- (2)药学促进医药事业和制药工业发展,除社会效益外,还产生巨大经济效益,促进国民经济建设。
- (3)药学也为化学、生命科学、环境科学等相关学科提供概念、理论和技术,形成许多跨学科的新学科,促进生物学、医学发展,揭示生物大分子功能,促进对生命本质的了解。

2. 药学的三大支柱、分支学科

药物化学、药剂学和药理学。其中药物化学是药学的核心,在新药研究中发挥牵头学科的重要作用。



(1) 药物化学:研究和发现并创制新的安全有效药物以及研究如何更好地制备这些药物的一门科学。其研究对象主要有:

- 1) 天然药物(动物、植物、矿物,尤其以植物更为主要)。
- 2) 微生物和生化药物(自青霉素问世以来发展很快,尤其当今生物技术和基因技术更使其从抗生素的范围扩大为抗肿瘤抗生素、酶抑制剂、免疫调节剂等新领域)。
- 3) 化学合成药物(化学合成可提供取之不尽的新结构化合物,尤其采用组合化学和高通量筛选手段,为迅速寻找、改造先导化合物打下基础。另外,近代发展的计算机辅助药物设计和计算机辅助合成设计,为合理性设计和合成新药、研究药物结构和活性关系打下基础)。

(2) 药理学和毒理学:研究药物(原料药及其制剂)在分子水平上如何与生物体之间相互作用的一门基础学科。采用一切生物科学的理论和方法来阐明药物的药理作用及其机制,研究药物的毒理学性质,为安全用药提供依据。

(3) 药剂学:研究将药物化学家做成的原料药制成适宜的剂型,研究其物理化学过程和机制,以提高其生物利用度的应用学科。其研究成的制剂在通过临床研究后,经注册审核生产,供应医药市场。

3. 药物的分类

(1) 按提供先导化合物来源分类

- 1) 天然药物。
- 2) 微生物和生化药物。
- 3) 化学合成药物。

(2) 按不同作用机制和作用靶点的药物分类

- 1) 作用于酶:如抗溃疡药,心血管系统药物(降血脂,抗高血压、强心药)等。
- 2) 作用于受体:如抗溃疡药,神经系统、心血管系统药物等。
- 3) 作用于离子通道:如心血管药物等。
- 4) 作用于核酸、蛋白质:如抗肿瘤、抗病毒药物等。

4. 药物化学的内容、研究范围和定义

(1) 内容和研究范围:由于药物化学研究对象有天然药物、微生物、生化药物和化学合成药物,来源很广。自20世纪中期起研究范围趋向分支化,当今的药物化学(Medicinal Chemistry)的研究对象主要是化学合成药物,也包括半合成的抗生素、甾体激素等天然来源的药物和其结构改造的药物。有关天然药物的分离提取、纯化和确定结构,药效的研究归属于天然药物化学分支;有关微生物和生化药物,如抗生素的菌种筛选,培养发酵、分离提取、纯化和确定结构,以及其他生物药物的化学和药效的研究均归属于生物合成药物化学分支。

(2) 定义:药物化学是一门发现与发明新药、阐明药物的理化和生物学性质,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一门学科,其最终目标是为了制备出疗效好,选择性高,毒副作用小的药物,它作为原料药,提供给制剂学家做成临床治疗用的药物,为民造福。同时,化学是药物的物质基础,生命科学(包括解剖学、生理学、生物学、药理学、细胞学、遗传学、免疫学等)是药物作用的理论及应用基础。现在,药物化学越来越被认为是化学与生命科学的交叉学科。

5. 药物化学在新药研究几个重要阶段中的作用

(1) 新药及其研究的概念

1) 具有知识产权的创新药物:这是真正的新发现、新结构的新药,成为新药研究中最重要方向,是难度最大而具挑战性的目标,是药物化学最重要的研究内容,它的成功可以极大地带动相应学科的发展。



2)在国内没有上市而国外已上市的药物,在我国现阶段,也称为新药,实际上是仿制药物。我国国家食品药品监督管理局(SFDA)规定凡国内没有上市销售的药物为新药,它包括了具有知识产权的创新药物和国内没有上市而国外已上市的药物。

3)无论发达或不发达国家,在不侵犯其知识产权的条件下,由于某些专利过期的药物具有较好疗效和广阔的市场,为了临床需要,也在厂家利益驱动下,在适当时机允许其他国家或公司进行仿制这些药物。这也是药物研究的一种策略,在仿制基础上可以进一步改造其结构,有可能发现新的先导化合物或新药,称为“mee-too”技术。

4)原料药和制剂药:原料药是指能提供给制剂学家(和制剂企业)做成不同剂型药物的“原料”(固体或液体),实际上是最重要的真正的药物,但它不能直接用于临床;制剂药是将原料药经相应制剂技术,并加入不同辅料而得到的不同剂型的药物,它可在 SFDA 批准后进入医药市场,提供给临床使用的药物。

5)药物化学涉及的新药研究主要指先导化合物的发现、优化和临床研究前新药研究。

(2)先导化合物的发现和优化,以及候选药物的确定

这是在临床研究前新药研究前的基础研究,具有知识产权的创新药物研究的最早期工作,药物化学中极大部分的内容属于这类创新研究。

(3)临床研究前新药研究及其注册申报

要完成这工作,是一项系统工程,必须有药物化学、药剂学、药理学、毒理学、临床药学、药事管理学和药物经济学以及临床医学等不同学科参与,其中药物化学发挥了不可缺少的牵头作用。

为了完成相应的新药注册申报,必须十分仔细地按照注册规定,完成原料药合成方法及其工艺研究、完善,以及新药化学结构鉴定的所有测定数据,必要时,还要协助做某些化学分析,并整理和撰写相应的申报资料。这些均属于药物化学工作内容。

(4)申报新药证书前后的药物化学研究

新药合成工艺的优化和后续改进,都需要扎实的药物化学基础,包括药物合成反应的知识 and 技能。

(二)药物化学发展简史

1. 药物的起源

几千年前,药物起源于人类的生存和在大自然中进行竞争的需要。当时,人类就以品尝存在于生活环境中的植物起始,发现了某些产生令人有舒适感的或者有明确治疗效果的植物,于是将其作为药物使用,又将某些产生毒性作用的植物用来打猎、战争或其他特别用途;同样,我国中草药在药物发展史上对中华民族的健康昌盛做出了重要的贡献。

2. 19 世纪天然药物和有机化学相互促进了药物化学的形成

1806 年从阿片中提纯了吗啡,后又从古柯叶中得到了可卡因,从此人类开始了长达 200 年的从天然产物中寻找新药并试图改造其结构的药物化学研究。

同时人类也从有机化合物中寻找活性物质,1869 年发现了具镇静作用的水合氯醛(应用到 20 世纪 60 年代),1899 年发现解热镇痛药阿司匹林(应用至今),于是药物化学作为一门学科也开始形成。

3. 20 世纪药物化学百年发展史

(1)新的生物筛选模型和结构测定仪器为 20 世纪里程碑发展奠定了基础

医学、生命科学迅速发展促使人类进一步了解疾病发生机制,发现许多新的生物筛选模型,于是开始了机制指导下新的生物筛选,加上光谱和色谱仪器如 NMR、MS、IR、UV 和 HPLC 发展,使化学



合成进入微量半微量水平。因此,新药研究速度大大提高,在 60~70 年代发现并生产出许多现在还在使用的一些最重要的药物,药物化学作为一门科学性、实践性及辩证性学科得到飞速发展,成为药物化学发展史的里程碑!

(2)天然产物结构改造的第一成功的例子“普鲁卡因”

在发现小分子结构的麻醉药、镇静药、镇痛药以及解热镇痛药后,科学家将重点放在如何从天然药物化学成分中寻找起作用的“药效基团”,并对复杂的天然化合物进行结构修饰以寻找天然化合物的简化结构药用类似物,并开始构效关系研究。第一个成功的例子是生物碱可卡因简化结构成功,1921 年发现了普鲁卡因,再根据“药效基团”衍生出一系列局部麻醉药。这种模式的新药研究至今仍有重要实际意义。

(3)从染料到磺胺药的发展和抗代谢学说

1931 年从染料发展中发现具抗菌活性的百浪多息,经研究证明其代谢产物磺胺发挥作用,于是发展一系列磺胺药物,并根据其作用机制提出了抗代谢学说,开创了药物体内代谢产物作为先导进行开发新药的先例。从几百种磺胺类化合物中,归纳出许多规律性原理,如电子等排原理、立体选择原理等,为以后的构效关系研究打下了良好基础。

(4)青霉素的发现以及当今抗生素的发展

1929 年偶然发现第一个 β -内酰胺类抗生素青霉素,1940 年取得纯品,其疗效至今仍是不可估量的。此后抗生素随着四环素、链霉素、氯霉素、红霉素等类型的抗生素的发现,特别是 1944 年链霉素的发现,有效控制了当时难以攻克的结核病,以及其他感染性疾病。以后发现长期使用抗生素后细菌产生耐药性,这促进了青霉素的结构改造——半合成青霉素的发展,继而 1962 年发现新型 β -内酰胺类头孢菌素——这样,在长达半个多世纪以来利用 6-APA 或 7-ACA 作为母核、大规模研究和生产半合成 β -内酰胺类抗生素,获得很大成功。另外半合成红霉素、利福霉素,也都比它们原型化合物更加有效及更少的毒副作用。这是人类抗感染疾病斗争中光辉的一页。

(5)从阿司匹林到心脑血管疾病药物的发展

1924 年硝酸甘油用于治疗心绞痛,1953 年天然药物利血平作为降压药上市应用。随着世界经济的发展,生活水平的提高,老龄化及心脑血管疾病成为人类第一死亡因素,在细胞及分子生物学研究取得重要成果基础上,科学家及制药公司在以酶或受体为生物靶标进行新药研究,有了突破性进展:

1)1964 年最早上市的 β -受体阻断剂。

2)1979 年最早上市的钙通道阻滞剂硝苯地平。

3)1977 年最早上市的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂卡托普利(Captopril)。

4)1978 年筛选 5 000 个微生物发酵产物后发现 *A. terreus* 提取液对 HMG-CoA 还原酶具明显抑制作用,经大量培养、分离纯化得到纯样品和结构确定为洛伐他汀,1980 年正式发表。1989 年在美国试用治疗高胆固醇症-冠心病,开辟了一个微生物不仅仅是抗菌、抗原虫病或抗肿瘤药,而且可以是酶抑制剂或心脑血管疾病药物的新时代。

5)80 年代最早应用溶栓药物及小剂量阿司匹林(环氧化酶 COX-2 抑制剂)作为抗血小板药物。

6)90 年代起心脑血管疾病新药研究占全世界新药研制的 30% 以上。

(6)从水合氯醛、巴比妥类、苯并二氮氏类到非 BZ 类中枢抑制药物的发展

由于水合氯醛、巴比妥类的毒性,其在神经精神病治疗上受到限制,1954 年偶然发现苯并二氮革类(BZ)药物氯氮(利眠宁)(1960 年上市)和 1963 年地西洋(安定)上市以来,由于其良好的镇静催眠、抗焦虑、肌肉松弛作用,至今还在临床广泛使用。其结构改造成功的类似药物有 31 个(电子等排体和原药),1977 年发现大脑存在其作用位点和 GABA 受体/氯离子通道形成复合物,其研究成为受体学说的重大进展。由于当代社会节奏日趋加快,神经精神系统疾病增多,而长期服用 BZ 类药物会产生药物依赖性,于是又发展了非 BZ 类、依赖性小的中枢抑制药物成为新的焦点。1987 年经 3 000 个化合物筛选,第一个非 BZ 类镇静催眠药佐匹克隆上市,从此开始了新的时期。



(7)从肾上腺素分离到内源性活性物质的应用发展

内源性活性物质研究与使用起始于 19 世纪,1901 年分离得到第一个激素药肾上腺素,1904 年合成成功。但真正取得进展的是自 20 世纪 30 年代起,尤其甾体激素的含量极微,早期利用性器官和孕妇尿作为原料来提取制得,50 年代皮质激素用作抗炎免疫抑制,并成功地用薯蓣皂甙来半合成甾体激素,以及 60 年代发现了甾体口服避孕药,加上对皮质激素的结构改造,新的高效皮质激素药物代替天然来源的药物,甾体激素已成为一类重要的药物。

(8)肿瘤——“世纪病”和抗肿瘤、抗病毒和抗艾滋病药物发展

肿瘤是 20 世纪以来危及人类生命最严重的疾病,至今还没有有效药物,因此抗肿瘤药物研究一直是科学家最重视的研究领域。20 世纪初用外科手术及 X 射线或 β 射线治疗肿瘤,直到 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时期。抗代谢类药物甲氨蝶呤(氨甲蝶呤)等主要用于治疗白血病,后用于治疗绒毛膜上皮癌。近年来抗肿瘤抗生素、金属配位化合物、天然药物长春碱、喜树碱和紫杉醇,以及其他多种抗肿瘤药物的发现,成为 20 世纪抗肿瘤药物发展的基础。另外,20 世纪后期以来人类对乙肝和艾滋病预防治疗尚无特效药物,至今仍是新药研究的重点。

(三)近代药物化学和新药研究的进展

由于计算机技术、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相互渗透,现代药物化学以分子生物学及计算机科学作为支撑,表现出以下特点:

1. 寻找新的药物作用靶点,建立新的生物筛选模型,尽可能正确无误地发现新药。
2. 应用计算机辅助新药设计和组合化学、高通量筛选,进行合理性新药设计,加快先导化合物的寻找、优化和候选药物的确定。
3. 加强基础研究的投入,重组和改革体制,加速应用基础研究到应用产业化的进展。

习题

(一)选择题

A 型选择题

1. 下列哪种解释与药理学学科的目的相符
A. 为了人类身体健康,防病治病
B. 为了促进制药工业发展
C. 为了与医学事业结合
D. 为了药理学学科自身基础研究发展
E. 为了人类防病治病,促进医药事业和制药工业发展以及与生物学医学发展相互促进,了解生命科学本质
2. 药物化学的研究对象是以下其中之一
A. 中药和西药
B. 各种剂型的西药(片剂、针剂等)
C. 不同制剂的药进入人体内的过程
D. 药物的作用机制
E. 天然、微生物和生化来源的及合成的药物
3. 药物作用靶点是指以下含义



- A. 体内某器官组织 B. 药物作用部位 C. 细胞
D. 基因 E. 受体(酶)、离子通道和蛋白质、核酸
4. 当今药物化学属哪个性质学科
A. 医学 B. 工科 C. 农学
D. 文科 E. 药学的应用基础学科
5. 目前我国新药概念是指何种药
A. 全新结构的创制新药 B. 国内外正在临床研究的新药
C. 国内未上市销售的药物 D. 国外上市的药物
E. FDA 批准的新药
6. 20 世纪新药研究得到迅速发展的主要原因是
A. 生物医学理论发展快
B. 药物合成技术水平提高
C. 药厂投资多
D. 新药筛选模型和药物合成及其结构确定的发展
E. 基础研究发展快

X 型选择题

1. 药物化学涉及的新药研究概念主要指
A. 先导化合物发现 B. 新结构化合物的合成研究
C. 新药药理作用研究 D. 新药临床研究
E. 新药的临床前研究及其注册
2. 当今药物化学(Medicinal Chemistry)研究的药物主要指
A. 所有来源的药物 B. 中草药及其有效成分
C. 微生物发酵产物 D. 生化药物和生物技术产品
E. 化学合成药物
3. 药物发展史中值得重视和研究的几个环节
A. 药物起源 B. 药物化学学科的形成
C. 20 世纪 60~70 年代的药物研究 D. 计算机辅助药物设计
E. 高通量筛选和组合化学

B 型选择题

[1~4]

- A. 吗啡 B. 普鲁卡因 C. 吗丁啉
D. 硝苯地平 E. 利血平
1. 第一个天然产物结构改造成功的化学药物
2. 经典的钙离子通道阻滞剂
3. 从天然产物中得到的降压药物
4. 天然镇痛药物

[5~9]

- A. 水合氯醛 B. 巴比妥类 C. 卡托普利
D. 青霉素 E. 佐匹克隆
5. 最早使用的镇静药物
6. 第一代镇静催眠药



7. 最早发现的抗生素
8. 第一个非苯二氮氏类镇静催眠药物
9. 第一个 ACE 抑制剂

[10~14]

- | | | |
|----------|---------|---------|
| A. 阿司匹林 | B. 链霉素 | C. 头孢菌素 |
| D. 氟芥类药物 | E. 洛伐他汀 | |

10. 最早合成的化学药物
11. 第一个对结核病有特效的药物
12. 第一个抗肿瘤化疗药物
13. 第二代 β -内酰胺类抗生素
14. 第一个从微生物发酵提取而得的降血脂药

(二) 问答题

1. 药物化学的定义、内容及其在医药事业中的地位如何?
2. 按来源不同, 药物可分为几大类?
3. 何谓原料药和制剂药?
4. 何谓临床前新药研究及其新药注册?
5. 当今最为引人注目的药物研究领域有哪些? 为什么?

习题答案及要点

(一) 选择题

A 型选择题

- 1.E 2.E 3.E 4.E 5.C 6.D

X 型选择题

- 1.ABE 2.E 3.CDE

B 型选择题

- 1.B 2.D 3.E 4.A 5.A 6.B 7.D 8.E 9.C 10.A 11.B 12.D
13.C 14.E

(二) 问答题

1. 药物化学是一门发现与发明新药、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一门学科。药物化学研究对象有天然药物、微生物和生化药物及化学合成药物, 来源很广。当今的药物化学的研究对象主要是化学合成药物, 也包括半合成的抗生素、甾体激素等天然来源的药物和其结构改造的药物。药物化学是药学的核心, 在新药研究中发挥牵头学科的重要作用。

2. 按提供先导化合物来源不同, 药物可分为天然药物、微生物和生化药物及化学合成药物。

3. 原料药是指提供给制剂学家和制剂企业做成不同剂型的药物(固体或液体), 它不能用于临床; 制剂药是将原料药经制剂得到的并提供给市场, 临床使用的药物。



4. 临床研究前新药研究及其注册申报是一项系统工程,必须有药物化学、药剂学、药理学、毒理学、临床药学、药事管理学和药物经济学以及临床医学等不同学科参与,其中药物化学发挥不可缺少的牵头作用。为完成相应的新药注册申报,必须十分仔细地按照注册规定,完成原料药(即新药)合成方法研究、完善,以及新药化学结构鉴定的所有测定数据,必要时,还要协助做好其化学分析,并整理和撰写相应的申报资料。这些均属于药物化学工作内容。

5. 由于计算机技术、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相互渗透,现代药物化学以分子生物学及计算机科学作为支撑,引人注目的药物研究领域有:

- (1)寻找新的药物作用靶点,建立新的生物筛选模型,尽可能正确无误地发现新药。
- (2)应用计算机辅助新药设计和组合化学、高通量筛选,进行合理性新药设计,加快先导化合物的寻找、优化和候选药物的确定。

(闻 韧)

第二章

总 论

教学大纲要求

(一)掌握内容

1. 重要基本概念和原理:构效关系,药效团,先导化合物,前药原理,生物电子等排原理。
2. 先导化合物发现的主要途径。
3. 前药修饰的主要作用和方法。
4. 手性药物:概念,药效差别,制备方法,分析方法。

(二)熟悉内容

1. 理化性质对药效的影响:溶解度,分配系数,解离度,表面活性。
2. 影响药物与受体相互作用的主要因素:取代基效应,电子云密度分布,立体结构,键合效应。
3. 取代基效应对药效的影响:烷基效应,卤素效应,羟基和巯基效应,醚和硫醚效应,磷酸、羧酸和酯的效应,酰胺基效应,氨基效应。
4. 药物与生物大分子间常见的键合形式:共价键,范德华力,氢键,疏水键,静电引力,电荷转移复合物,偶极相互作用力。
5. 先导化合物优化的主要途径。
6. 概念和原理:脂水分配系数,软药,硬药,定量构效关系。
7. 新药研究的基本过程。

(三)了解内容

1. 定量构效关系。
2. 计算机辅助药物设计。
3. 化学药品注册分类。
4. 化学药品申报资料项目。

教学内容精要

(一)化学结构与药理活性

1. 药物产生药效的决定因素及构效关系

(1)影响药物产生药效的主要因素有两个方面