

高等医药院校药学主要课程复习指南丛书

一册在手，复习无忧
药学生不可错过的学习好帮手！

总主编 谭毓治

药物 化学

YAOWU HUAXUE FUXI ZHINAN

复习指南

主编 张万金

- 线条架构：形式新颖，便于记忆
- 学习要点：重点难点，一目了然
- 知识地图：全新设计，思路明晰
- 助记图表：提纲挈领，尽在掌握
- 精选习题：各类考点全包括

天津出版传媒集团

◆ 天津科技翻译出版有限公司

高等医药院校药学主要课程复习指南丛书

药物化学复习指南

主 编 张万金

天津出版传媒集团



天津科技翻译出版有限公司

图书在版编目(CIP)数据

药物化学复习指南 / 张万金主编. —天津:天津科技翻译出版有限公司, 2014. 1

(高等医药院校药学主要课程复习指南丛书)

ISBN 978-7-5433-3314-7

I. ①药… II. ①张… III. ①药物化学—高等学校—教学参考资料
IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 242723 号

出 版: 天津科技翻译出版有限公司

出 版 人: 刘 庆

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电 话: 022-87894896

传 真: 022-87895650

网 址: www.tsttpc.com

印 刷: 天津泰宇印务有限公司

发 行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 16.25 印张 200 千字

2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

定价:29.80 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

《高等医药院校药学主要课程复习指南丛书》

编委会名单

总 主 编 谭毓治

编 委 (按姓名汉语拼音顺序排序)

陈传兵	高金波	关 丽	郭丽冰
李晓芳	平欲晖	戚雪勇	宋丽华
谭毓治	王 静	王秀珍	温金莲
易 军	张万金	张燕梅	周玖瑶

《药物化学复习指南》

编者名单

主 编 张万金

副 主 编 张燕梅

编者名单 张万金 张燕梅 卢丽霞 刘 畅

前 言

药物化学是药学专业的主干课程,是一门涉及化学和生命科学的综合性交叉学科。药物化学课程讲授的主要内容包括药物发现及发展过程、药物的构效关系以及一些代表药物的主要知识介绍等。其中,对代表药物的介绍主要包括药物的化学结构式、化学名、理化性质、体内代谢、合成路线、作用机制及临床用途等。

多年教学实践表明,学生普遍反映药物化学这门课程难度深、不易理解。这主要是由于药物化学涵盖的知识面较广,要想学好本课程,需要具有一定的有机化学、生物化学、分子生物学、生理学、药理学等化学学科和生命学科的基础。

为了方便广大学生学好药物化学,我们编写了这本书,希望通过此书能有效帮助广大学子较好地理解和掌握药物化学的主要知识点。本书每一章主要包括三部分内容,第一部分是对每一章的主要知识点进行概括总结,第二部分为大量习题,第三部分为习题答案。通过第一部分,希望能够帮助学生理顺本章的知识点和重点;第二部分习题内容则涵盖了本章的主要知识点,通过题目的深入浅出的问答,引导学生如何通过习题来掌握重点。

由于编者水平有限,书中难免存在错误、疏漏之处,恳请读者在使用过程中提出宝贵意见,供修订时参考。

编 者

2013 年 10 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 中枢神经系统药物	(5)
第三章 外周神经系统药物	(30)
第四章 循环系统药物	(61)
第五章 消化系统药物	(86)
第六章 解热镇痛和非甾体抗炎药物	(100)
第七章 抗肿瘤药物	(115)
第八章 抗生素	(134)
第九章 化学治疗药物	(158)
第十章 降血糖药物和利尿药物	(186)
第十一章 激素类药物	(199)
第十二章 维生素	(215)
第十三章 新药设计与开发	(224)
第十四章 药物的代谢反应	(230)
试卷一	(234)
试卷二	(242)

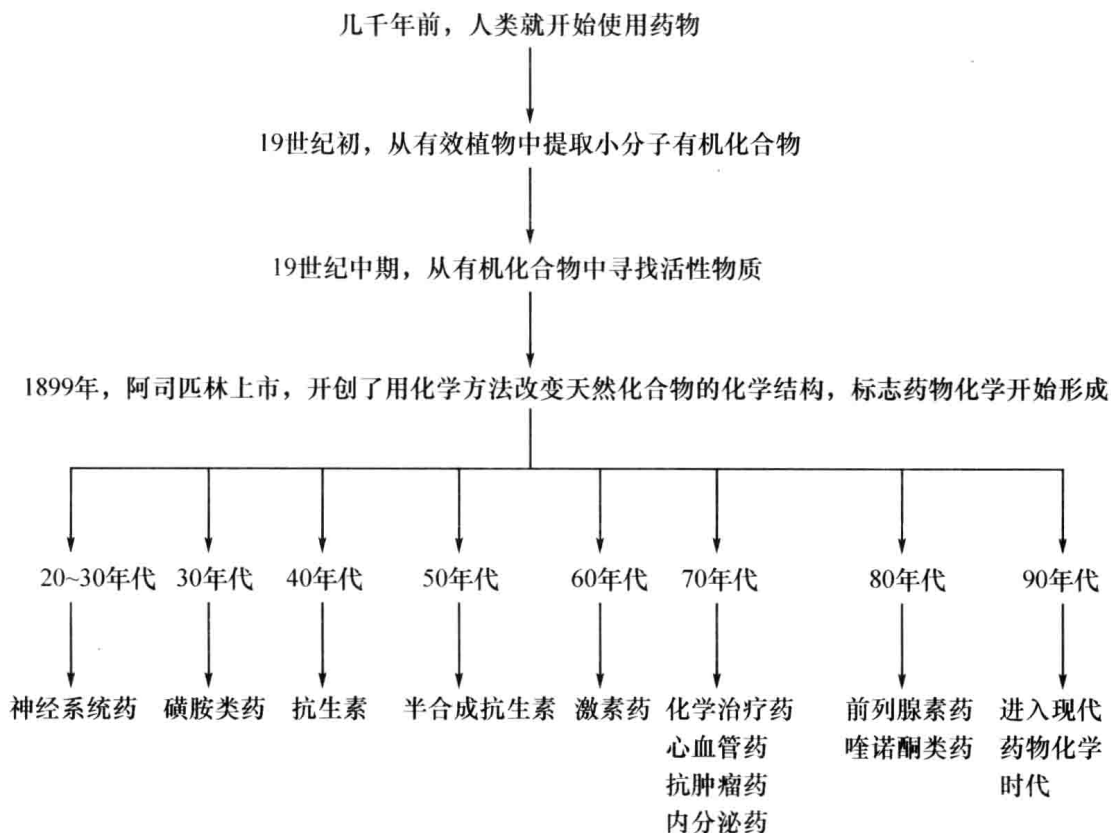
第一章 绪 论

药物化学是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物的化学性质、研究药物分子与机体(生物大分子)之间相互作用的综合性学科,是化学与生命科学的交叉学科。它的研究内容包括:

- (1) 发现和设计新药,是药物化学的首要任务;
- (2) 合成化学药物,寻找最佳的生产工艺;
- (3) 研究药物的化学结构特征、理化性质、稳定性,为其他学科提供服务;
- (4) 研究药物的药理作用、毒副作用和体内代谢过程(生命科学);
- (5) 研究药物的构效关系、药物与靶点的作用,为新药研究提供更合理的信息。

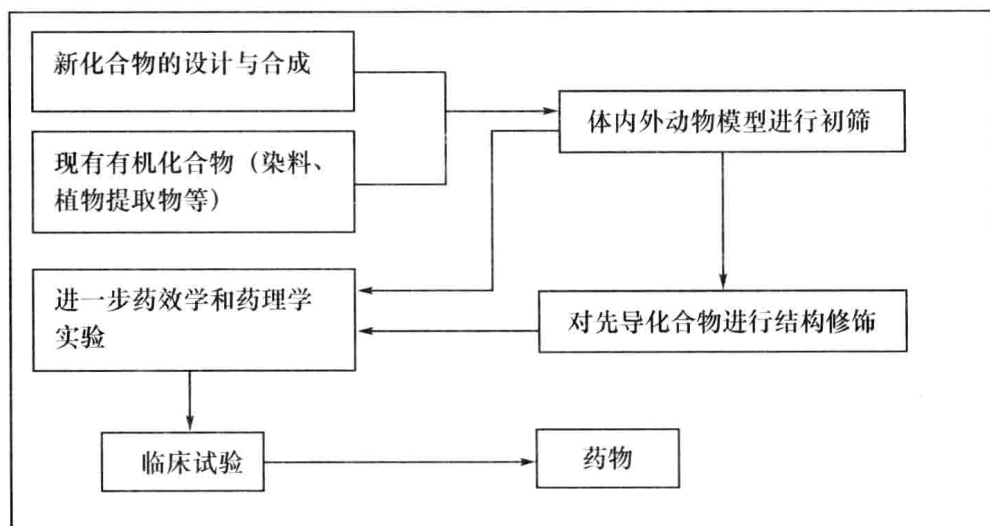
第一节 药物化学的起源与发展

一、现代药物化学的发展过程

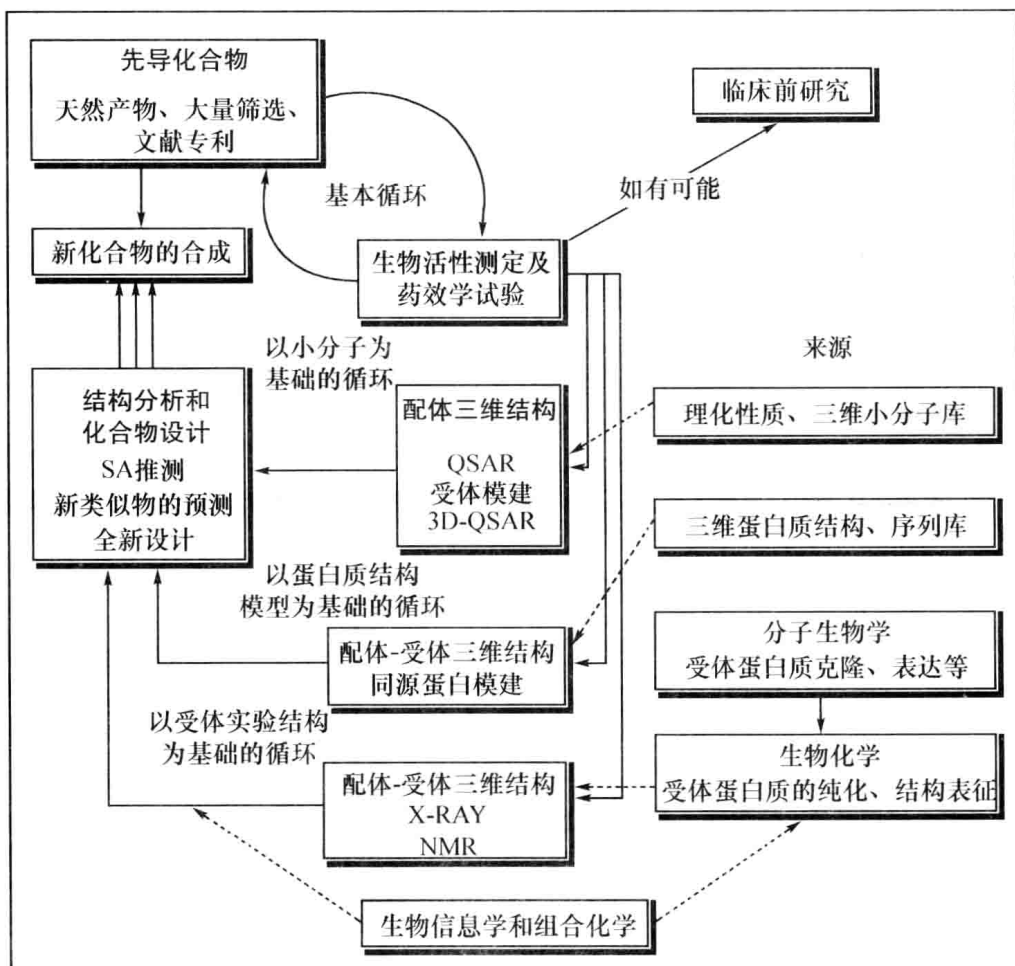


二、传统与现代新药研究模式

1. 传统新药研究模式图



2. 现代新药研究模式图



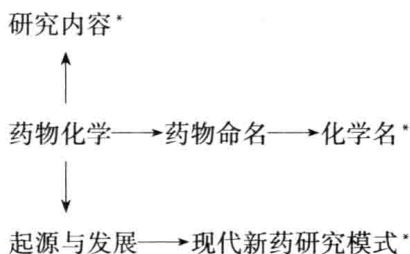
三、药物作用靶点

- 受体:普萘洛尔、氯丙嗪、麻黄碱等。
- 酶:卡托普利、环丙沙星、阿司匹林等。
- 离子通道:胺碘酮、硝苯地平、奎尼丁等。
- 核酸:环磷酰胺、顺铂等。

第二节 药物命名

- 化学名:国际通用。
- 通用名:不受保护,全世界都可以使用。
- 商品名:受保护。

知识地图



习题精选

选择题

A型题

- 哪一个药物的上市,标志着人们开创了使用化学方法改造天然产物结构,使之成为更理想药物的历史()?
A. 吗啡 B. 阿司匹林 C. 青霉素 D. 磺胺类抗菌药
- 对天然化合物进行结构改造寻找新药,这一工作的起点是先寻找()。
A. 药效团 B. 药动团 C. 毒性基团 D. 载体基团
- 20世纪60年代,沙利度胺用于孕妇止吐引起的海豹儿事件,说明了()。
A. 具有手性中心药物的光学异构体之间在药效、毒性等问题上会存在差异
B. 顺反异构体之间可能存在毒性大小的差异
C. 脂水分配系数大小会导致药物毒性
D. 解离度直接影响药效和毒性的差异
- 受法律保护的药物名是()。
A. 化学名 B. 通用名 C. 商品名 D. 别名
- 能够反映药物结构本质,具有系统性、规律性、准确性的药物名是()。

- A. 化学名 B. 通用名 C. 商品名 D. 国际非专有名

X型题

6. 药物化学学科的研究内容包括()。
- A. 设计开发新药 B. 阐明药物化学性质 C. 合成化学药物
- D. 研究药物合理剂型 E. 研究药物分子与机体细胞之间的相互作用规律
7. 到目前为止发现的药物作用靶点包括()。
- A. 酶 B. 受体 C. 离子通道
- D. DNA E. RNA

❖❖❖❖❖❖ **参 考 答 案** ❖❖❖❖❖❖

一、选择题

1. B 2. A 3. A 4. C 5. A 6. ABCE 7. ABCDE

第二章 中枢神经系统药物

中枢神经系统药物主要包括镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神病药、抗抑郁药、镇痛药及神经退行性疾病治疗药。

第一节 镇静催眠药

分类: { 苯二氮草类。
巴比妥类。
非苯并二氮草类 GABA_A 受体激动剂。
其他类。

一、苯二氮草类

1. 药物发现与发展

Roche 公司合成镇静化合物苯并庚氧二嗪目标物

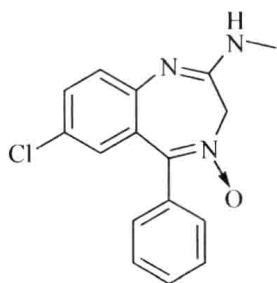


副产物氯氮卓(利眠宁):有镇静催眠活性,而主产物(喹唑啉 N-氧化产物)无镇静催眠活性,1 位引入甲基,2 位引入羰基,4 位去掉氧

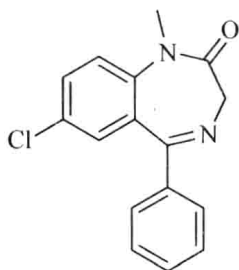


地西泮(安定) $\xrightarrow{\text{代谢产物}}$ 奥沙西泮、替马西泮
↓
主要结构改造方法

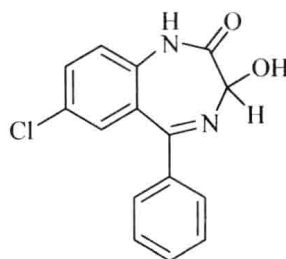
- (1) 5 位取代基苯环,邻位引入吸电子基团-F、-Cl(如氟西泮、氟硝西泮、劳拉西泮)
- (2) 7 位引入吸电子基团,硝基代替-Cl(如硝西泮、氟硝西泮)
- (3) 1,2 位并入三氮唑环(如溴替唑仑、三唑仑、艾司唑仑、阿普唑仑)
- (4) 4,5 位并入噁唑环(如卤噁唑仑、氯沙唑仑、美沙唑仑、氟他唑仑)
- (5) 1 位引入长链烷基(如氟西泮)



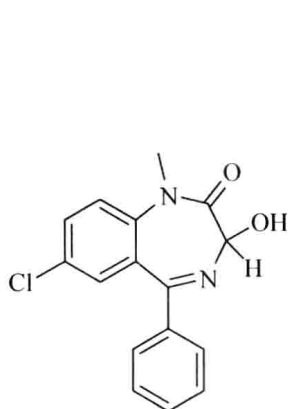
利眠宁



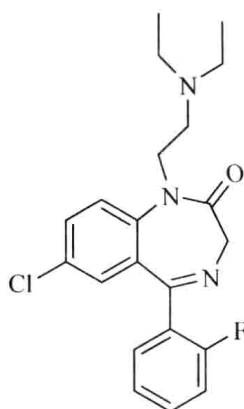
地西泮



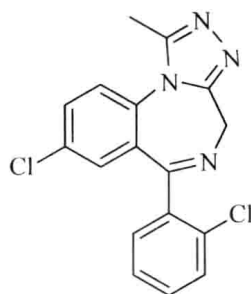
奥沙西泮



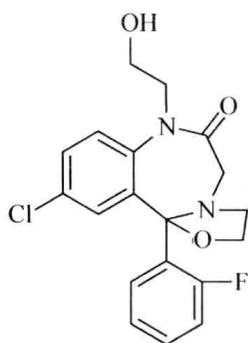
替马西泮



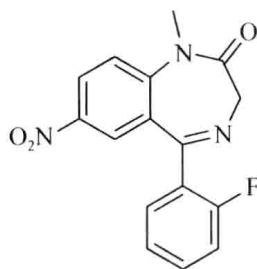
氟西泮



三唑仑



氟他唑仑



氟硝西泮

2. 构效关系

- (1) 七元亚胺内酰胺环是活性必需结构。
- (2) 4,5 位双键被饱和或并入四氢噁唑环,可增加镇静和抗抑郁作用。
- (3) 5 位苯环邻位为吸电子基团,如-F,可明显增强活性。
- (4) 1 位取代基以长链烷基取代,如环氧甲基,作用延长。
- (5) 7 位为吸电子基如-Cl、-NO₂,活性明显增强。
- (6) 1,2 位并入三氮唑环,水解稳定性增加,且增强了与受体亲和力。

3. 作用机制

作用于 GABA_A 受体的 α 亚基上的特异性结合部位,是受体激动剂,从而增加氯离子通道的开放频率,产生镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥和中枢性肌松作用。

4. 代表药物

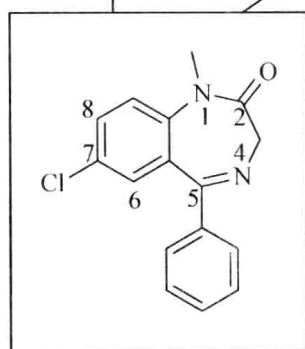
【地西泮】

1-甲基-5-苯基-7-氯-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮

苯并二氮杂䓬母核

化学名

结构特点



理化性质

代谢

用途

1,2位酰胺：水解；

4,5位烯胺：酸性下水解开环，碱性下缩合关环

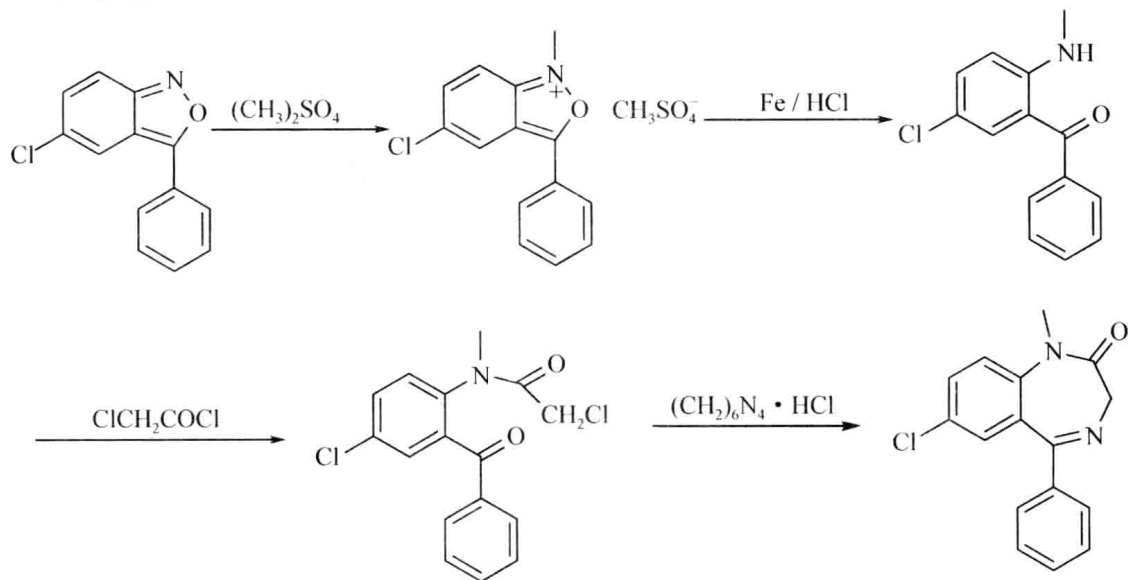
叔胺：生物碱沉淀显色反应

N-1去甲基、C-3羟基化，

代谢物仍有活性

神经官能症

合成路线：



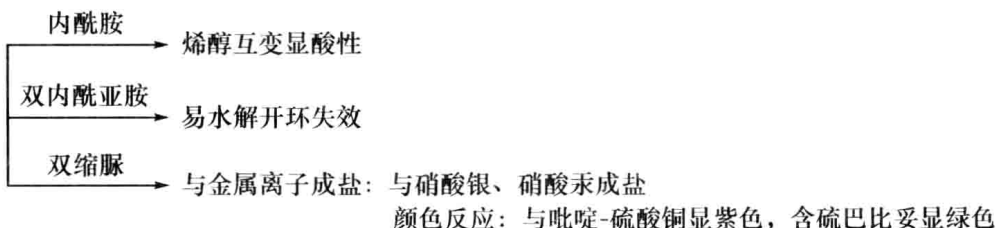
二、巴比妥类

1. 分类

5 位取代基在体内的代谢快慢决定了药物的作用时间。

- 长时效类: 6~12h, 5 位通常是不易代谢的直连烃基、苯环(巴比妥、苯巴比妥)。
- 中时效类: 4~6h, 5 位通常是支链烃基、烯烃取代基之一(异戊巴比妥、环己烯巴比妥)。
- 短时效类: 2~3h, 5 位通常两个取代基都易代谢(司可巴比妥、戊巴比妥)。
- 超短时效类: 1h 左右, 通常是 N 原子被甲基取代或羰基氧原子被 S 取代增加脂溶性引起(海索比妥、硫喷妥钠)。

2. 理化通性



3. 构效关系

- (1) 结构非特异性药物, 药效主要受理化性质影响。
- (2) 解离常数(pKa): $pK_a \uparrow \rightarrow$ 药物的分子形式 $\uparrow \rightarrow$ 药效 $\uparrow$ 。
- (3) 脂水分配系数: 5 位取代基碳原子总数在 4~8 之间, 脂水分配系数合适, 超过 8 引起惊厥。
- (4) N 上引入甲基, 酸性 $\downarrow$, 脂溶性 $\uparrow$, 起效快, 失效也快; 2 个 N 上均引入甲基, 脂溶性过强, 引起惊厥。
- (5) 2 位氧原子以 S 原子取代, 脂溶性 $\uparrow$, 起效快, 失效也快。
- (6) 5 位为直链或芳烃基, 不易代谢, 长效; 为支链或不饱和烃基, 易代谢失活, 短效。

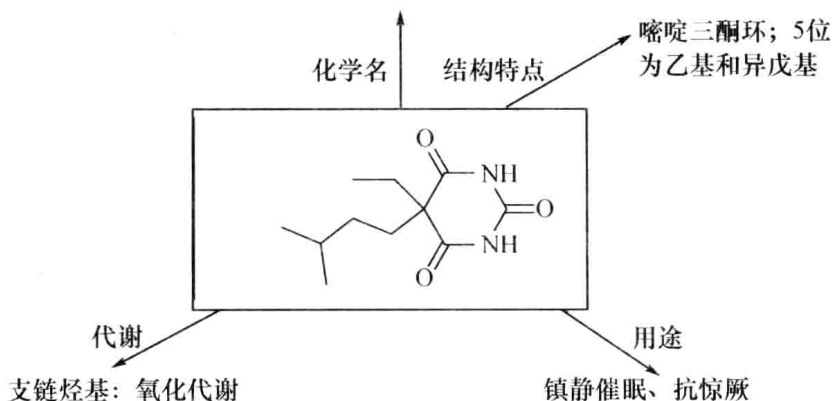
4. 作用机制

作用于网状兴奋系统的突触传递过程, 通过抑制上行激活系统的功能, 使大脑皮层细胞兴奋性下降。

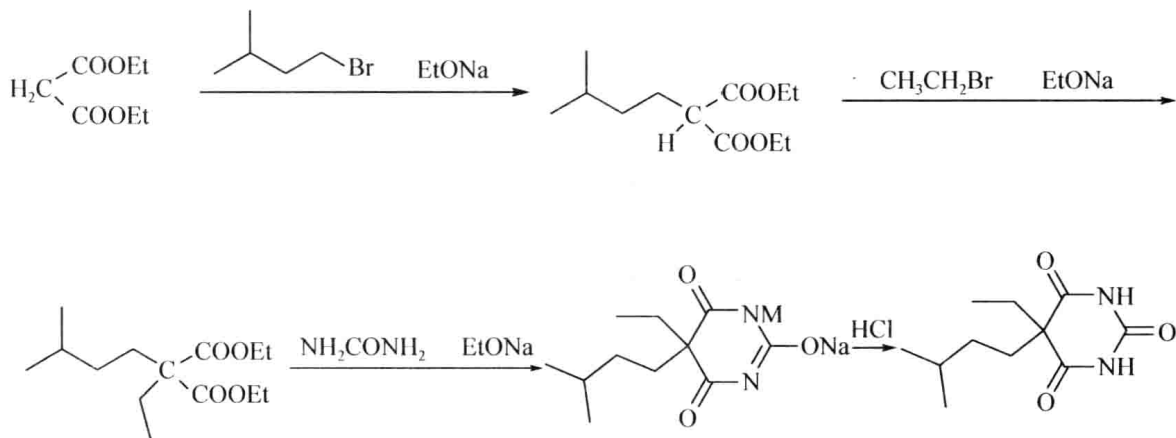
5. 代表药物

【异戊巴比妥】

5-乙基-5-(3-甲基丁基)-2,4,6 (1H,3H,5H) -嘧啶三酮



合成路线:



三、非苯并二氮草类 GABA_A 受体激动剂

(1) 特点: 苯二氮草类药物对受体具有高度亲和力, 而该类物质则是具有高度选择性。

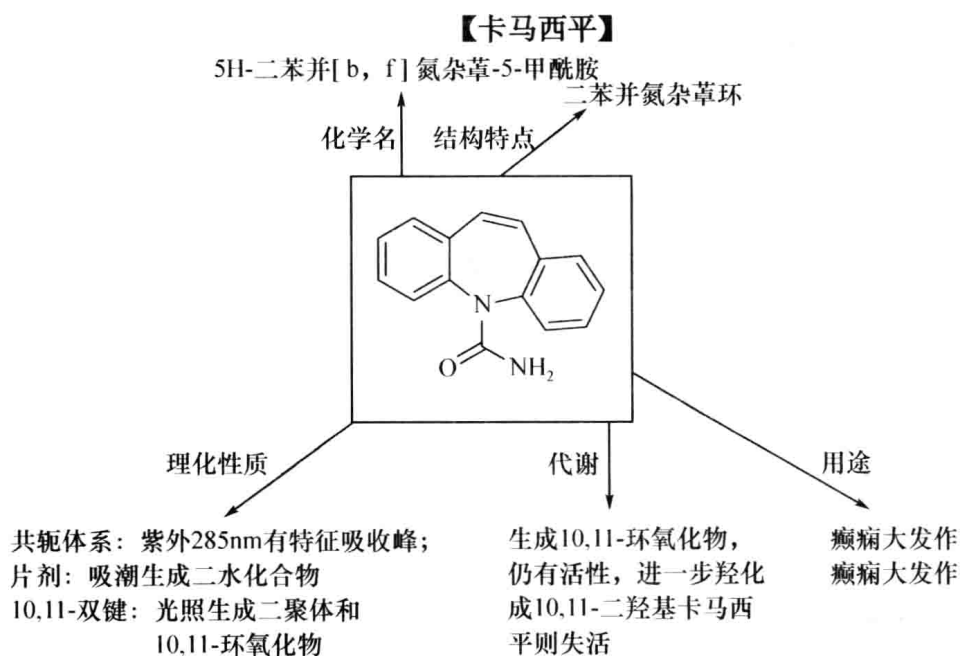
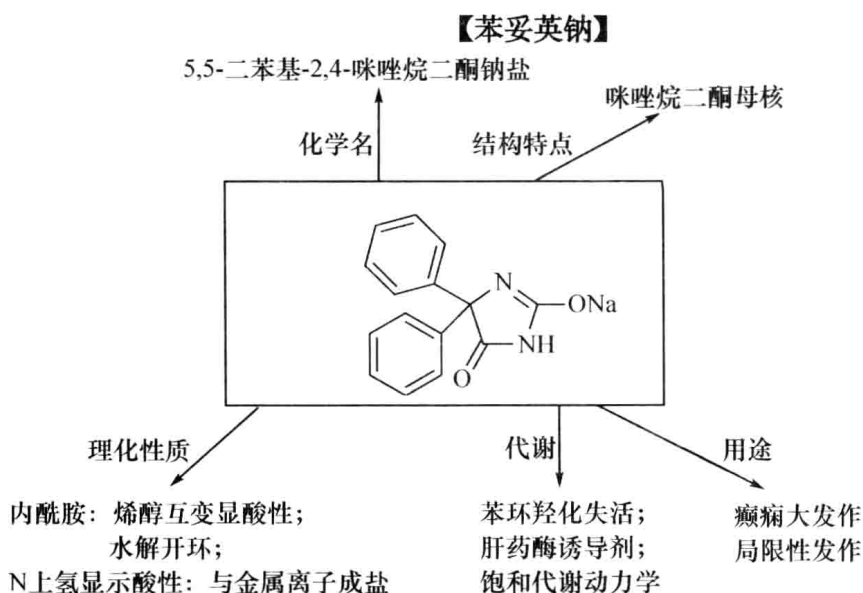
(2) 分类: 主要有咪唑并吡啶类(如酒石酸唑吡坦、阿吡坦)、吡唑并嘧啶类(如扎来普隆)、吡咯酮类(如佐匹克隆)。

第二节 抗癫痫药物

1. 结构分类

{	酞脲类	巴比妥类	苯巴比妥(大发作及局限性发作首选药)
			甲苯巴比妥(亲脂性增加, 作用时间延长)
			扑米酮(对大发作及精神运动性发作效果好, 代谢物也具有活性)
		乙内酞脲类	苯妥英、乙苯妥英、磷苯妥英
		噁唑烷酮类	三甲双酮(对癫痫失神性小发作效果显著)
			二甲双酮(为三甲双酮的活性代谢物)
		丁二酰亚胺类	苯琥胺、甲琥胺、乙琥胺(失神性发作首选药)
		2,6-哌啶二酮类	
	苯二氮草类	氯硝西泮(1,4-苯二氮草类, 可用于长期治疗癫痫)	
		氯巴占(1,5-苯二氮草类, 主要用于其他药无效的难治性癫痫)	
二苯并氮草类	卡马西平、奥卡西平		
GABA 衍生物	普洛加胺(拟 GABA 药)、加巴喷丁、氨己烯酸(GABA 类似物)		
脂肪酸类及其他类	丙戊酰胺、舒噻嗪、唑尼沙胺、托吡酯、非尔氨酯、拉莫三嗪		

2. 代表药物



第四节 抗精神病药

按结构分类

吩噻嗪类	} 三环类
噻吨类(硫杂蒯类)	
苯二氮草类	
丁酰苯类	
取代苯甲酰胺类	