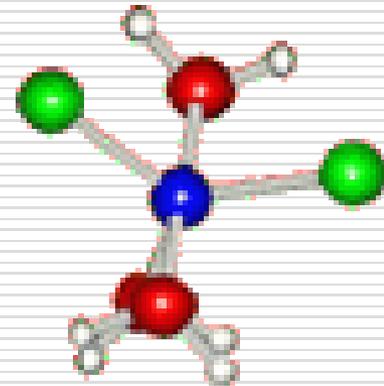


药品化学教研室



药物化学

- 第七版
- 主编 尤启东
- 人民卫生出版社

药品化学内容框架

- 绪论
- 中枢神经系统药品
- 外周神经系统药品
- 循环系统药品
- 消化系统药品
- 解热镇痛药和非甾体抗炎药
- 抗肿瘤药
- 抗生素
- 化学治疗药品
- 利尿及合成降血糖药品
- 激素
- 维生素
- 新药设计与开发
- 药品代谢反应

本章主要内容

- 药品化学研究对象和任务
- 药品化学起源和发展
- 药品命名
- 怎样学习药品化学

药品化学研究对象和任务

□ 1、药品 (1) 定义

□ (2) 分类

天然药品

植物药

抗生素

生化药品

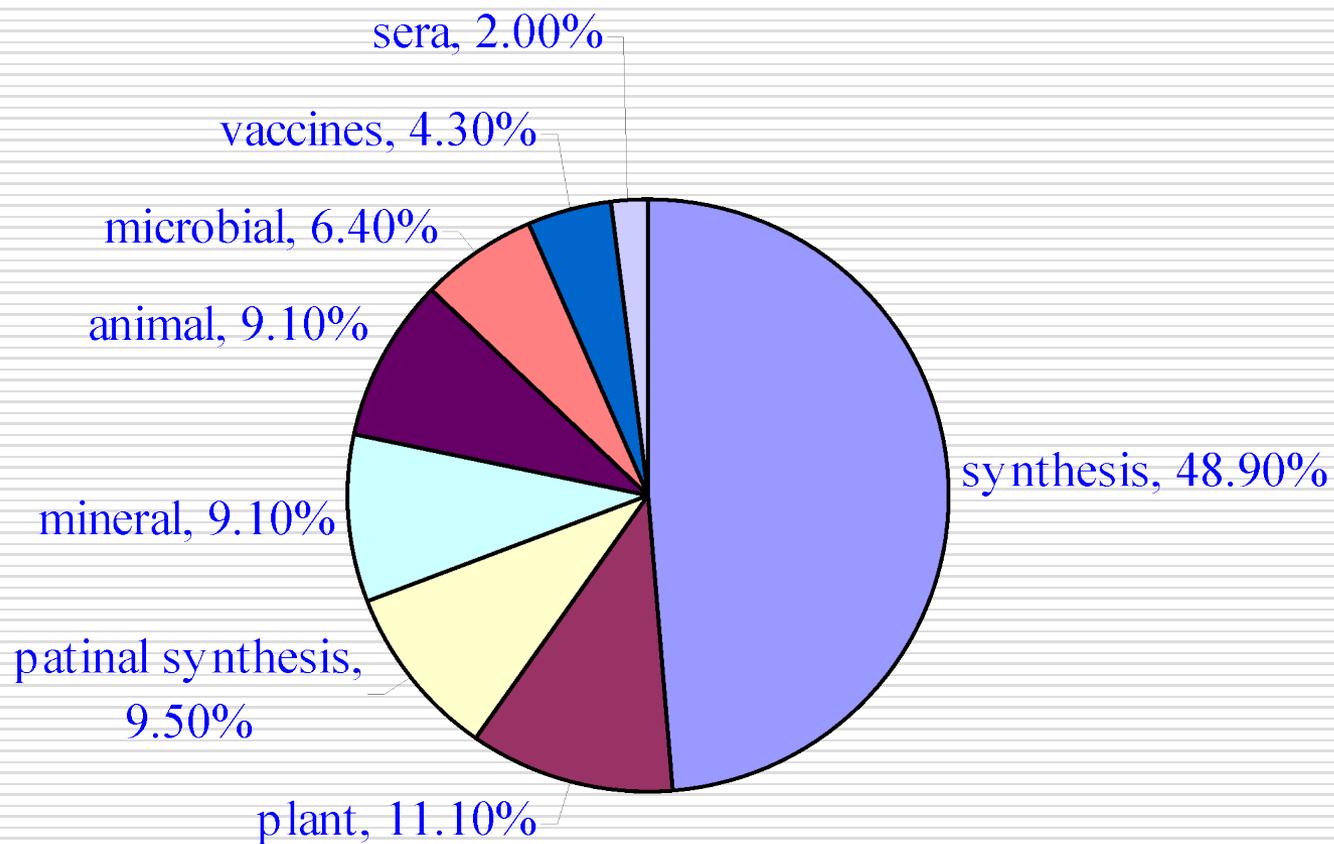
半合成药品

合成药品

基因药品

□ 2、化学药品

基本药品起源



国际纯化学和应用化学联合会（IUPAC）

对药物化学定义为：

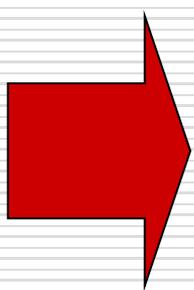
Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their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



-
- 3.药品化学:①发觉与创造新药
 - ②合成化学药品
 - ③说明药品化学性质
 - ④研究药品分子与机体
 - 细胞之间相互作用规律

(1)药品化学特点①与化学学科相关
 ②与生物学科渗透
 ③其它学科

(2)任务分支①临床药品化学
 ②化学制药工艺学
 ③新药设计



药品化学研究内容：

- * 发觉和设计新药
- * 合成化学药品
- * 化学结构特征、理化性质、稳定性（化学）
- * 药理作用、毒副作用、体内代谢（生命科学）
- * 构效关系、药品与靶点作用

药品化学任务：

- 为有效利用现有药品提供理论基础。
 - 临床药品化学
- 为生产化学药品提供经济合理方法和工艺。
 - 化学制药工艺学
- 不停探索开发新药路径和方法，争取创制更多新药。
 - 新药设计

药品化学是药学领域各学科带头学科



§ 1. 药品化学起源与发展

Historical Development of Medicinal Chemistry

天然物分离、结构说明、合成与主要合成药品创造年代表

| 年代 | 天然物的分离 结构阐明 合成 | 年代 | 重要合成药物发明 |
|------|------------------|------|---------------------|
| 1769 | 从酒石中生产出酒石酸 | 1869 | 水合氯醛Chloral Hydrate |
| 1783 | 从橄榄油中生产出甘油 | 1875 | 水杨酸Salicylic Acid |
| 1806 | 从鸦片中发现及分离出吗啡 | 1885 | 安替匹林Antipyrine |
| 1818 | 从树叶中分离出叶绿素 | 1888 | 非那西丁Phenacetin |
| 1819 | 从咖啡中得到咖啡因 | 1897 | 匹拉米董Aminophenazone |
| 1831 | 从胡萝卜中分离得到胡萝卜素 | 1898 | 苯佐卡因Benzocaine |
| 1886 | 第一个生物碱——毒芹碱的合成 | 1899 | 阿司匹林Aspirin |
| 1890 | 葡萄糖 果糖 甘露糖的合成 | 1908 | 巴比妥Barbital |
| 1901 | 第一个激素药——肾上腺素分离成功 | 1910 | 脾凡纳明Arsphenamine |
| 1901 | 阿托品合成成功 | 1912 | 苯巴比妥Phenobarbital |
| 1904 | 肾上腺素合成成功 | 1921 | 普鲁卡因Procain |
| 1909 | 罂粟碱全合成成功 | 1923 | 米帕林Mepacrin |
| 1918 | 麦角胺生物碱得到纯品 | 1924 | 舒拉明纳Suramin |

天然物分离、结构说明、合成与主要合成药品创造年代表

年代 天然物的分离 结构阐明 合成

- 1921 胰岛素分离取得纯品
- 1925 吗啡的化学结构得以阐明
- 1926 通过光照获得Vit D
- 1928 Vit C分离出纯品
- 1932 从睾丸中分离出第一个雄性激素
- 1933 Vit C全合成成功
- 1936 分离出皮质激素并确定化学结构
- 1937 Vit A全合成成功
- 1939 Vit B₁结构阐明 全合成成功
- 1940 发现青霉素并分离得到纯品
- 1944 奎宁全合成成功
- 1944 链霉素分离得到纯品
- 1947 发现氯霉素并阐明其结构

年代 重要合成药物发明

- 1924 硝酸甘油Nitroglycerin
- 1927 帕马奎Pamaquine
- 1931 丁卡因Tetracaine
- 1932 海索比妥Hexobarbital
- 1933 磺胺嘧啶Sulfachrysoidine
- 1936 磺胺Sulfanilamide
- 1945 氯喹Chloroquine
- 1945 甲硫氧嘧啶Methylthiouracil
- 1964 甲基多巴Methyldopa
- 1967 可乐定Clonidine
- 1967 乙胺丁醇Ethambutol
- 1969 格列本脲Glibenclamide
- 1970 甲氧苄啶Trimethoprim

天然物分离、结构说明、合成与主要合成药品创造年代表

| 年代 | 天然物的分离 结构阐明 合成 | 年代 | 重要合成药物发明 |
|------|---------------------------|------|--------------------------|
| 1950 | 胡萝卜素全合成成功 | 1975 | 硝苯地平 Nifedipine |
| 1951 | 麦角生物碱结构阐明 | 1979 | 顺铂 Cisplatin |
| 1952 | 吗啡全合成成功 | 1980 | 吡喹酮 Praziquantal |
| 1953 | 胰岛素结构阐明 | 1981 | 卡托普利 Captopril |
| 1953 | 发现利血平 | 1981 | 西米替丁 Cimetidine |
| 1960 | Vit D ₃ 全合成成功 | 1982 | 阿维A 酯 Etretinate |
| 1966 | PGE ₁ 绝对构型确定 | 1984 | 他莫昔芬 Tamoxifen |
| 1970 | 甲状腺释放因子全合成成功 | 1985 | 氧氟沙星 Ofloxacin |
| 1972 | Vit B ₁₂ 全合成成功 | 1988 | 西沙必利 Cisapride |
| 1983 | 青蒿素全合成成功 | 1989 | 米非司酮 Mifepristone |
| 1988 | 青蒿素新药上市作为药用 | 1989 | 奥丹西隆 Ondansetron |
| 1993 | 紫杉醇新药上市作为药用 | 1993 | 阿仑膦酸钠 Alendronate Sodium |
| 1994 | 紫杉醇全合成成功 | 1996 | 雷洛昔芬 Raloxifen |

Development of Drug Research

| Time | Materials | Test systems |
|----------------|--------------------------------|--------------------------|
| - ancient time | plants, venoms minerals ... | humans |
| - 1806 | morphine | |
| - 1850 | chemicals | |
| - 1890 | synthetics, dyes | animals |
| - 1920 | | animals, isolated organs |
| - 1970 | | enzymes, membranes |
| - 1990 | combinatorial libraries | human proteins, HTS |
| - 2000 | focused libraries | uHTS, virtual screening |

Important Results in Drug Research, 1806-1981

| | | |
|------|----------------------|---|
| 1806 | Morphine | Hypnotic agent |
| 1875 | Salicylic acid | Antiinflammatory agent |
| 1884 | Cocaine | Stimulant, local anesthetic agent |
| 1888 | Phenacetin | Analgesic and antipyretic agent |
| 1899 | Acetylsalicylic acid | Analgesic and antipyretic agent |
| 1903 | Barbiturates | Sedatives |
| 1909 | Arsphenamine | Antisymphilitic agent |
| 1921 | Procaine | Local anesthetic agent |
| 1922 | Insulin | Antidiabetic agent |
| 1928 | Estrone | Female sex hormone |
| 1928 | Penicillin | Antibiotic agent |
| 1935 | Sulphachrysoidine | Bacteriostatic agent |
| 1944 | Streptomycin | Antibiotic agent |
| 1945 | Chloroquine | Antimalarial agent |
| 1952 | Chlorpromazine | Neuroleptic agent |
| 1956 | Tolbutamide | Oral antidiabetic agent |
| 1960 | Chlordiazepoxide | Tranquillizer |
| 1962 | Verapamil | Calcium channel blocker |
| 1963 | Propranolol | Antihypertensive agent (beta-blocker) |
| 1964 | Furosemide | Diuretic agent |
| 1971 | L-Dopa | Anti-Parkinson agent |
| 1975 | Nifedipine | Calcium channel blocker |
| 1976 | Cimetidine | Anti-ulcus agent (H ₂ blocker) |
| 1981 | Captopril | Antihypertensive agent (ACE inhibitor) |
| 1981 | Ranitidine | Anti-ulcus agent (H ₂ blocker) |

Important Results in Drug Research, 1983-2001

| | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 1983 | Cyclosporin A | Immunosuppressant |
| 1984 | Enalapril | Antihypertensive agent (ACE inhibitor) |
| 1985 | Mefloquine | Antimalaria agent |
| 1986 | Fluoxetine | Antidepressant (5-HT transporter) |
| 1987 | Artemisinin | Antimalaria agent |
| 1987 | Lovastatin | Cholesterol biosynthesis inhibitor |
| 1988 | Omeprazole | Anti-ulcus agent (H/K-ATPase inhibitor) |
| 1990 | Ondansetron | Antiemetic agent (5-HT ₃ blocker) |
| 1991 | Sumatriptan | Anti-migraine agent (5-HT ₁ blocker) |
| 1993 | Risperidon | Antipsychotic agent (D _{2/5} -HT ₂ blocker) |
| 1994 | Famciclovir | Anti-herpes (DNA polymerase inhibitor) |
| 1995 | Losartan | Antihypertensive agent (A II antagonist) |
| 1995 | Dorzolamide | Glaucoma (Carbonic anhydrase inhib.) |
| 1996 | Meloxicam | Anti-arthritis agent (COX 2 inhibitor) |
| 1996 | Nevirapin | HIV reverse transcriptase inhibitor |
| 1996 | Indinavir, Ritonavir, Saquinavir | HIV protease inhibitors |
| 1997 | Nelfinavir | HIV protease inhibitor |
| 1997 | Finasteride | Hair loss |
| 1997 | Sibutramine | Adipositas (uptake blocker) |
| 1998 | Orlistat | Adipositas (lipase inhibitor) |
| 1998 | Sildenafil | Erectile dysfunction (PDE inhibition) |
| 1999 | Celecoxib, Rofecoxib | Anti-arthritis agents (COX-2 inhibitors) |
| 1999 | Amprenavir | HIV protease inhibitor |
| 1999 | Zanamivir, Oseltamivir | Influenza (neuraminidase inhibitors) |
| 2001 | Fondaparinux | Thrombosis (synthetic LMWH) |
| 2001 | Imatinib | CML (specific abl-TK inhibitor) |

| Top 20 Drugs, Sales in mio \$, | | year | 2000 / 2004est | |
|---------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------|--------|
| Losec / omeprazole | ion transporter | 1988 | 6,260 | 2,575 |
| Zocor / simvastatin | enzyme | 1988 | 5,280 | 9,653 |
| Lipitor / atorvastatin | enzyme | 1997 | 5,031 | 11,304 |
| Norvasc / amlodipine | ion channel | 1990 | 3,362 | 4,260 |
| Takepron / lansoprazole | ion transporter | 1992 | 3,046 | 4,877 |
| Claritin / loratadine | GPCR | 1988 | 3,011 | 1,900 |
| Procrit / erythropoetin | agonist | 1988 | 2,709 | 2,875 |
| Celebrex / celecoxib | enzyme | 1999 | 2,614 | 3,411 |
| Prozac / fluoxetine | transporter | 1986 | 2,574 | 525 |
| Zyprexa / olanzapine | GPCR | 1996 | 2,350 | 4,445 |
| Seroxat / paroxetine | transporter | 1991 | 2,348 | 3,409 |
| Vioxx / rofecoxib | enzyme | 1999 | 2,160 | 3,800 |
| Zoloft / sertraline | transporter | 1990 | 2,140 | 2,750 |
| Epogen / erythropoetin | agonist | 1988 | 1,963 | 2,155 |
| Glucophage / metformin | unknown | | 1,892 | 1,400 |
| Premarin / oestrogens | nucl. receptor | | 1,870 | 2,300 |
| Augmentin / amox.+clav.acid | enzyme | | 1,847 | 2,603 |
| Pravachol / pravastatin | enzyme | 1989 | 1,817 | 2,581 |
| Vasotec / enalapril | enzyme | 1984 | 1,790 | 575 |
| Cozaar / losartan | GPCR | 1994 | 1,715 | 2,764 |

□ 药品化学形成

□ 植物

□ 19世纪初，从植物中提取有机化合物

阿片：吗啡

古柯叶：可卡因

颠茄：阿托品

金鸡纳：奎宁

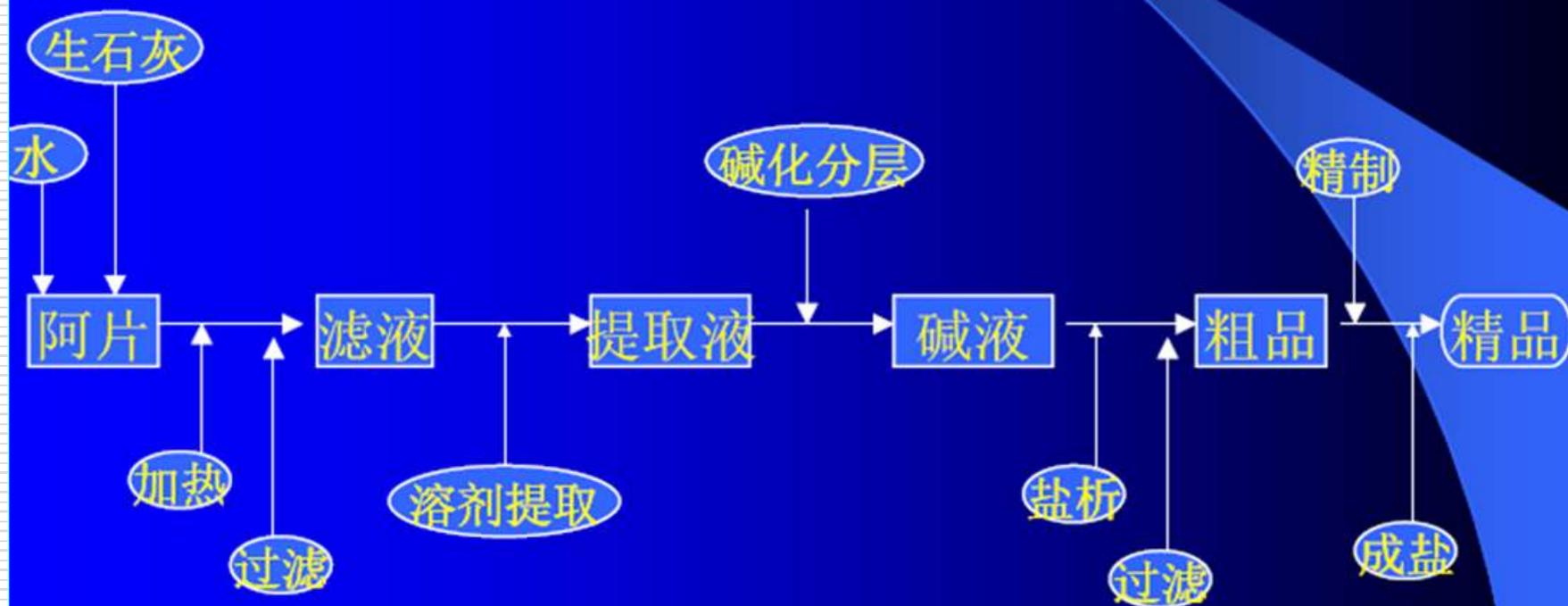
□ 19世纪中期，从有机化合物中寻找活性物质

水合氯醛用于镇静

乙醚用于麻醉

□ 1899年，阿司匹林作为解热镇痛药上市，开创了用化学方法改变天然化合物化学结构

工艺过程



发展（二十世纪）

- **20~30年代**，神经系统药品如麻醉药、镇静药、镇痛药、解热镇痛药等药品已广泛使用。构效关系研究起步，从天然药品化学成份中寻找起作用“药效基团”。
- 复杂天然化合物结构修饰简化改造天然产物化学结构。
古柯叶 → 可卡因 → 普鲁卡因
- **30年代**磺胺 药效基团 电子等排原理 立体选择性原理 抗代谢学说

-
- **40年代**， 抗生素产生
 - **50年代** 半合成抗生素
 - **60年代** 激素药品时代： 皮质激素、 口服避孕药（甾体激素类）
 - **70年代** 化学治疗药： 心血管、 肿瘤、 内分泌
 - **80年代** 前列腺素类药品
合成抗菌药（喹诺酮）

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/627050162155006125>