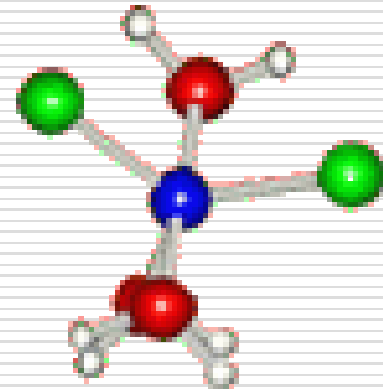


# 药品化学教研室

---



---

# 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

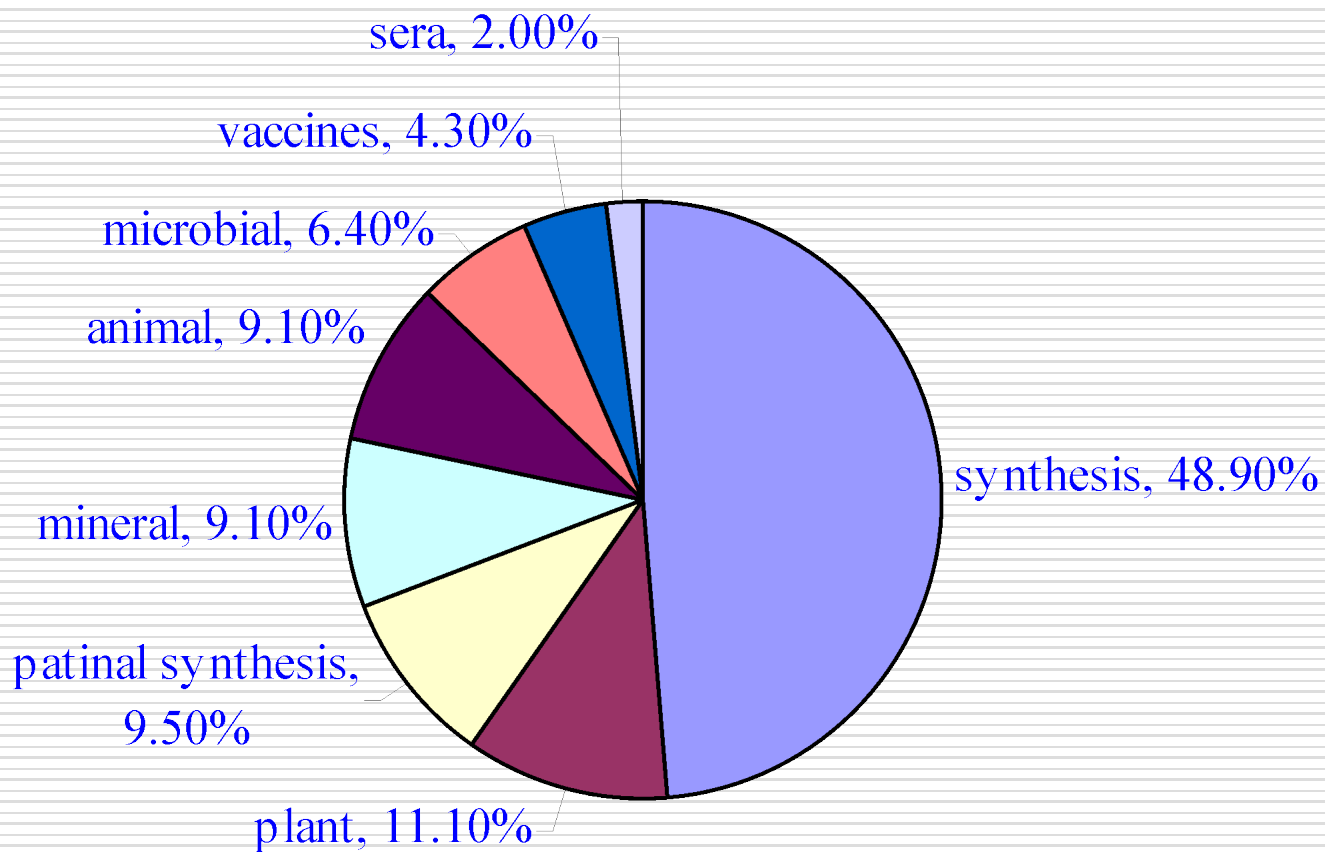
合成药品

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：

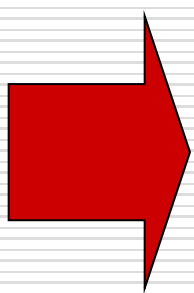
**Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their 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	麦角胺生物碱获得纯品	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 B<sub>1</sub>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 氯奎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 <sub>3</sub> 全合成成功	1982	阿维A酯Etrinate
1966	PGE <sub>1</sub> 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 <sub>12</sub> 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Odnsetron
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

<b>Time</b>	<b>Materials</b>	<b>Test systems</b>
- 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 <sub>2</sub> blocker)
1981	Captopril	Antihypertensive agent (ACE inhibitor)
1981	Ranitidine	Anti-ulcus agent (H <sub>2</sub> 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 <sub>3</sub> blocker)
1991	Sumatriptan	Anti-migraine agent (5-HT <sub>1</sub> blocker)
1993	Risperidon	Antipsychotic agent (D <sub>2/5</sub> -HT <sub>2</sub> 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)

<b>Top 20 Drugs, Sales in mio \$,</b>		<b>year</b>	<b>2000 / 2004est</b>	
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
<b>Vioxx / rofecoxib</b>	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

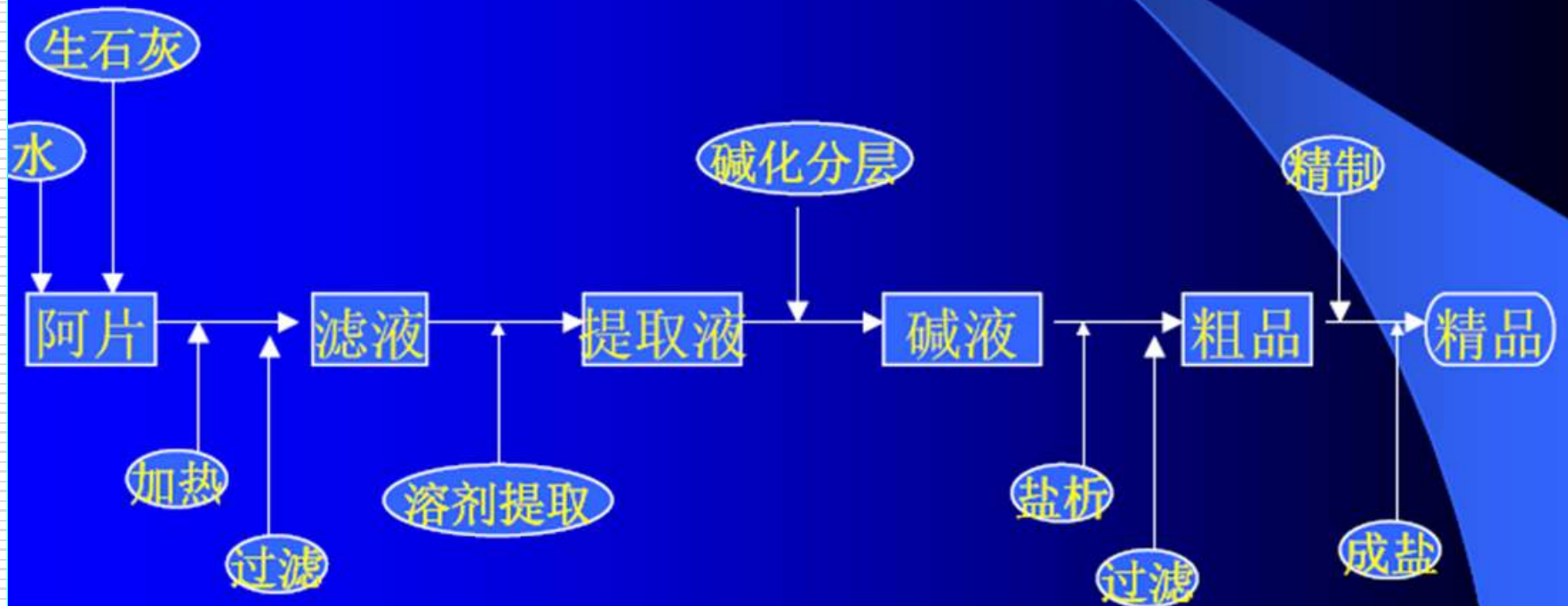
#### □ 19世纪中期，从有机化合物中寻找活性物质

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  $\longrightarrow$  可卡因  $\longrightarrow$  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>