

揭阳职业技术学院
生物工程系

授 课 教 案

2025 -- 2026 学年度第一学期

课程名称 _____ 药物化学 _____

班 级 _____ 药学 241 _____

教 研 室 _____ 药学教研室 _____

授课教师 _____ 黄忻 _____

课 程 信 息 表

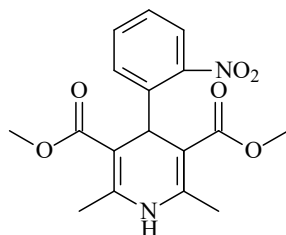
课程属性		专业必修课程		有无大纲	有	
授课总学时		63	学分	4	周学时	3
选用教材	教材名称	药物化学				
	出版社	中南大学出版社				
	编(著)者	张玉霞				
	版次	1				
课程所需参考资料	1、周伟澄. 高等药物化学选论. 北京: 化学工业出版社, 2006 2、翁玲玲. 临床药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2007 3、赵建, 蒋兴凯主译. 药物化学原理. 北京: 中国医药科技出版社, 2006					
班级	药学 241		总人数	65		
考核方式	考试					
主要教学方法及手段	多媒体讲授、师生互动、案例分析等					
备注						

教案

章：第六章		
课题：心血管系统药物	学时	9
教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）： 1、掌握硝酸甘油、硝苯地平、卡托普利、氢氯噻嗪的名称，化学结构、理化性质、临床用途。 2、熟悉洛伐他汀、非诺贝特、硝酸异山梨酯、地高辛、米力农、利血平及抗心律失常药的化学结构、理化性质及应用。 3、了解调血脂药、抗心律失常药、抗高血压药的分类。 课程思政： 1、发现 NO 是心血管系统的信使分子。 2、天然他丁类药物降脂作用明显，耐受性良好，无严重不良反应 3、提升专业自豪感和民族素养。 4、提倡保持健康的生活方式。		
教学重点及难点： 1、重点：典型药物：硝酸甘油、硝苯地平、卡托普利、氢氯噻嗪的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途。 2、难点：典型药物的化学结构和结构特点。		
课时：9 课时		
教学方法及手段： 1、教师讲授、学生自学并重。 2、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。		
教学过程： 第一节 作用于离子通道的药物 Drugs Acting in Ion Channel 离子通道是一类跨膜的生物大分子，其作用类似于活化酶具有离子泵的作用。产生和传导电信号，参与调节人体多种生理功能。根据通道对所运送的离子的选择性不同，又可分为钠通道、钾通道、钙通道、氯通道等不同类型，每一类又可分为不同亚型，，目前以钙通道有关的药物研究得最成熟。 一、钙通道阻滞剂 Calcium Channel Blocker 钙通道阻滞剂是在通道水平上选择性地阻滞 Ca^{2+} 经细胞膜上的钙离子通道进入细胞内，减少细胞内 Ca^{2+} 浓度的药物。钙通道阻滞剂有选择性和非选择性的区分。这与钙离子通道存在多种亚型，以及在各种组织器官的分布以及生理特性有密切关系。L-亚型钙通道最为重要，存在于心肌。血管平滑肌和其他组织中，是细胞兴奋时钙内流的主要途径。二氢吡啶类钙拮抗剂具有 L-亚型钙通道特殊选择性。L-亚型钙通道又称二氢吡啶敏感钙通道。 按世界卫生组织（WHO）对此类药物的划分，可分为：（一）选择性钙通道阻滞剂：1. 苯烷胺类，如维拉帕米；2.二氢吡啶类，如硝苯地平；3.苯并硫氮卓类，如地尔硫卓；（二）非选择性钙通道阻滞剂：4.氟桂利嗪类；5.普尼拉		

明类。

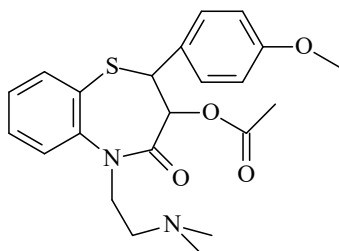
硝苯地平 Nifedipine



在钙通道阻滞剂中二氢吡啶类为特异性高，作用很强的一类药物，具有很强的扩张血管作用，在整体条件下不抑制心脏，适用于冠脉痉挛，高血压，心肌梗死等。

Nifedipine 以后的钙离子阻滞剂重要从下列一些方面提高作用价值。①更高的血管选择性；②针对某些特定部位的血管系统，如冠状血管、脑血管，以增加这些部位的血流量；③减少迅速降压和交感激活的副作用；④改善增强其抗动脉粥样硬化作用。。由此得到的药物见表 4-1。

地尔硫卓 Diltiazem



Diltiazem 也是一个高选择性的钙通道阻滞剂，具有扩血管作用，特别是对大的冠状动脉和侧支循环均有较强的扩张作用。

构效关系研究表明：①2 位上的 4-甲氧基苯基；②3 位上的乙酰氧基和乙氧基羰基；③5 位上的二甲氨基乙基；④7 位或 5 位上的氢⑤d-cis 构型是 Diltiazem 发挥强而持久的扩冠作用的基本因素，见图 4-4。

二、钠通道阻滞剂 Sodium Channel Antagonists

钠通道的阻滞剂的作用机制主要是抑制 Na^+ 离子内流，抑制心脏细胞动作电位振幅及超射幅度，使其传导速度减慢，延长有效不应期。钠通道分为 a, b, c 三个亚型。

Ia 类钠通道阻滞剂的代表药物为奎尼丁 (Quinidine)。

Ib 类钠通道阻滞剂的代表药物有美西律、利多卡因、妥卡胺等。

Ic 类钠通道阻滞剂的代表药物为醋酸氟尼卡。

三、钾通道阻滞剂 Potassium Channel Antagonists

见课本

四、钾通道开放剂 Potassium Channel Openers

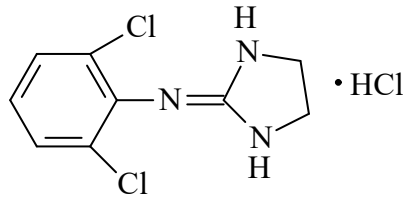
见课本

第二节 β -受体阻滞剂

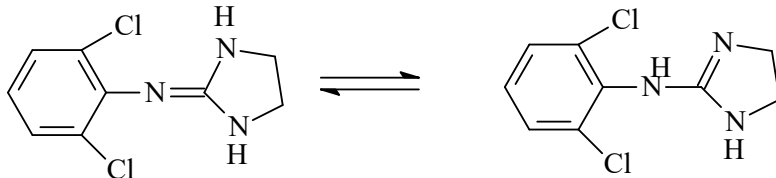
β Receptor inhibitor

一、中枢降压药

盐酸可乐定 Clonidine Hydrochloride



可乐定存在亚胺型和氨基型 2 种互变异构体，其中亚胺型是主要的异构体。



最新的药理学研究表明，可乐定的降压机制是兴奋中枢侧网状核的咪唑啉受体 (Imidazole Receptor) I_1 亚型来实现的。除了对咪唑啉受体有亲和作用外还对 α -受体、胆碱受体、阿片受体、多巴胺受体有一定作用，所以可乐定有口干、镇静、嗜睡的副作用，也用于吗啡成瘾的戒断治疗。

二、 β -受体阻滞剂

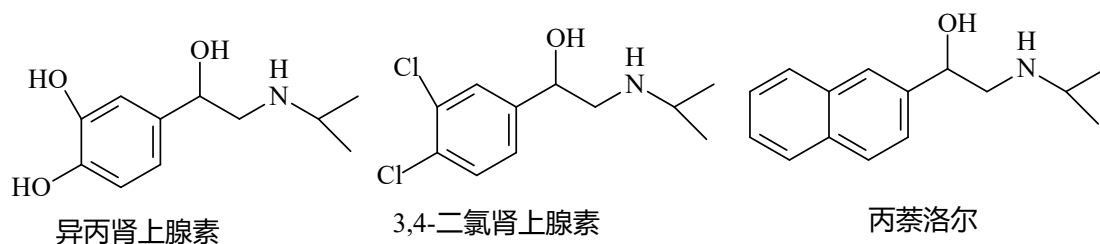
上世纪 70~80 年代， β -受体阻滞剂的研究有了飞速的发展，发明了许多有临床应用价值的 β -受体阻滞剂，使得对 β_1 和 β_2 受体亚型的区分有了新的认识。 β_1 受体存在于心脏， β_2 分布于血管和支气管平滑肌。但是现在已发现同一器官可同时存在 β_1 和 β_2 亚型，如心房以 β_1 为主，但同时含有 1/4 的 β_2 受体。在人的肺组织中， β_1 与 β_2 受体的比例为 3:7。

根据已经应用的各种结构的 β -受体阻滞剂对这 2 中受体亚型亲和力的差异，可以将 β -受体阻滞剂分为三种类型：①非选择性 β -受体阻滞剂，同一剂量对 β_1 和 β_2 -受体产生相似幅度的拮抗作用；②选择性 β_1 受体阻滞剂；③非典型的 β -受体阻滞剂。常见的 β -受体阻滞剂见表 4-8。

(一) 非选择性 β -受体阻滞剂

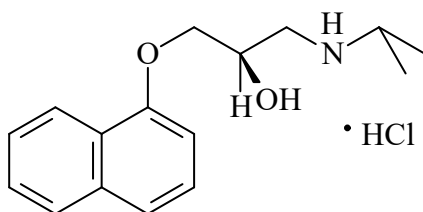
β 肾上腺素受体阻滞剂 (又称 β -受体拮抗剂) 的发现应用是 20 世纪药学进展的里程碑之一，广泛应用于心绞痛、心肌梗死、高血压、心律失常等。以及对偏头痛、青光眼的治疗。

异丙肾上腺素是一个较强的 β -受体兴奋剂，当苯环上羟基移位后，作用减弱数十倍。1950 年将异丙肾上腺素的 2 个酚羟基由氯原子置换后得到 3,4-二氯肾上腺素，具有阻断拟交感神经递质引起的支气管扩张效应、子宫松弛、兴奋心脏的效应，是一个 β -受体阻滞剂 (具有部分激动作用)，进一步用碳桥取代 2 个氯原子得到丙萘洛尔。该药在动物试验发现有致癌倾向。不过在丙萘洛尔的芳基乙醇胺结构中引入 1 个甲氧基团后， β -受体阻滞剂的芳基氧丙醇胺的基本结构被肯定下来，其阻断 β -受体作用吡芳基乙醇胺类强，同时诞生了第一个获得临床成功的药物普萘洛尔。



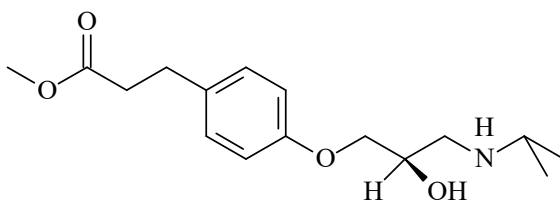
自普萘洛尔问世以来，先后发明了数以千计的类似药物，这些药物结构具有异丙肾上腺素的骨架，通常分为 2 种类型：乙醇型和氧代丙醇型。结构由 3 部分组成：①取代芳环或杂环；②乙醇型或氧代丙醇型，醇羟基均为仲醇结构；③含有较大的 2 个以上碳原子取代基的仲胺。

盐酸普萘洛尔 Propranolol Hydrochloride



普萘洛尔是临床常用的 β -受体阻滞剂，对 β_1 和 β_2 -受体的选择性很低。

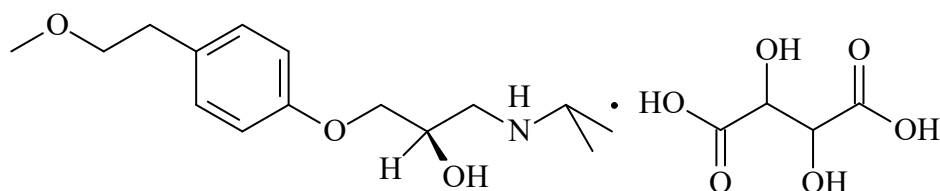
β -受体阻滞剂具有抑制心脏的副作用，与其脂溶性有关，以软药设计原理得到的一些超短效的药物，如艾司洛尔（Esmolol）在结构中引入易变部分。Esmolol 的芳环 4-取代碳链末端由 1 脂肪酸甲酯，很容易被血浆酯酶水解，水解后的代谢产物只有微弱的活性。Esmolol 的体内半衰期只有 8 分钟，适用室性心律失常和急性心肌局部缺血，几乎无副作用。



艾司洛尔 Esmolol

(二) 选择性 β_1 受体阻滞剂

美托洛尔酒石酸盐 Metoprolol Tartrate

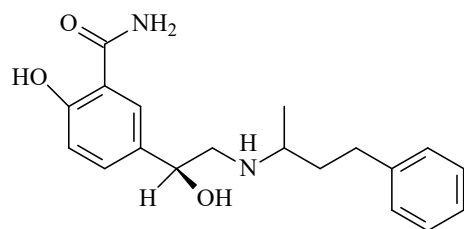


认识到 β_1 和 β_2 受体亚型的分布和生理功能的不同，发展有选择性作用于 β_1 受体的药物应该具有无支气管收缩副作用的优点。以普拉洛尔开始，出现了大量选择性 β_1 受体阻滞剂药物。这些药物的化学结构类型都为 4-取代苯氧丙醇胺。其 4-取代基的不同又分为：4-胺取代（包括酰胺、脲、磺酰胺等）和 4-醚取代。药物结构中 4-胺取代的胺基直接与芳环连接者都有微弱的部分激动作用。

Metoprolol 是第一个被证明为具有 β_1 -受体选择性的 4-醚取代苯氧丙胺类结构，没有 β 任何降激动作用。

(三) 非典型的 β -受体阻滞剂

拉贝洛尔 Labetalol

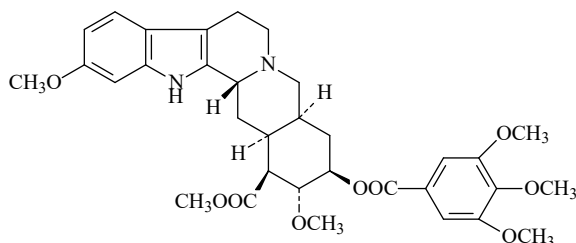


单纯的 β -受体阻滞剂血流动力学效应使外周血管阻力增高,致使肢端循环发生障碍,在治疗高血压时产生相互拮抗。所以兼有扩张血管的 α -受体阻滞剂作用更加优越。Labetalol 是水杨酰胺衍生物,侧链为苯丙胺取代,有 α_1 和 β -受体阻滞作用,应用于重症高血压和充血性心衰的治疗,具有协同作用。

(四) β -受体阻滞剂的前药化 见课本 page 160。

三、作用于交感神经末梢的药物

利舍平 Reserpine



Reserpine 抑制转运 Mg-ATP 酶的活性以影响去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺进入神经细胞内囊泡中储存,使这些神经递质不能被重新吸收、储存以备再次利用,很快被单胺氧化酶破坏失活,导致神经末梢递质耗竭,肾上腺素能转的受阻,降低交感紧张和引起血管舒张。Reserpine 能进入中枢神经系统,耗竭中枢的神经递质去甲肾上腺素和 5-羟色胺,因此可以治疗某些精神病。

胍乙啶 (Guanethidine) 具有进入神经细胞囊泡中将去甲肾上腺素取代出来的作用,因此也起到和 Reserpine 相似的耗竭神经递质的作用,故有降压作用。胍乙啶不能透过血脑屏障,没有中枢神经反应。

四、 α -受体拮抗剂

α -受体拮抗剂主要有咪唑类,氯代烷胺类和选择性 α_1 受体拮抗剂。

咪唑类中有酚妥拉明和妥拉苏林,为选择性不高的 α -受体拮抗剂,还有刺激胃肠道平滑肌,通过释放组胺刺激胃酸分泌等副作用。

酚苄明是 1 种 β -卤代烷胺类化合物,存在与抗癌药氮芥一样的 β -氯乙胺结构,故是一种高度反应活性的烷化剂,可对 α -受体发生烷化作用。因为酚苄明和 α -受体酯键的共价键结合是不可逆的,所以其 α -阻断作用长而持久,直到新的 α -受体被生物合成出来。邻近 α -受体的其他分子不可避免的也会受到烷化作用,所以其选择性很差毒性很大。

选择性 α_1 受体拮抗剂有哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪和吲哚拉明等。

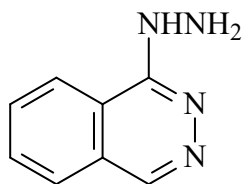
五、NO 供体药物

一氧化氮 NO 是一种上世纪 80 年代发现确定的一种重要的执行信使作用的分子,又称内皮舒张因子,是一种活性很强的物质,可以有效地扩张血管降低血压。NO 供体药物为治疗心绞痛的主要药物,除了有机硝酸酯外,还有吗多明 (Molstdomine) 和硝普钠 (Sodium

Nitroprusside)。

六、直接松弛血管平滑肌的药物

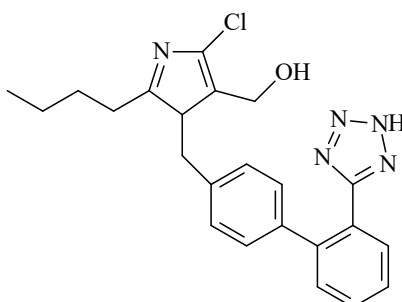
肼屈嗪 Hydralazine



Hydralazine 能舒张外周血管，增加心输出量和肾血流量。它的降压机制尚不清楚。

七、血管紧张素 II 受体拮抗剂

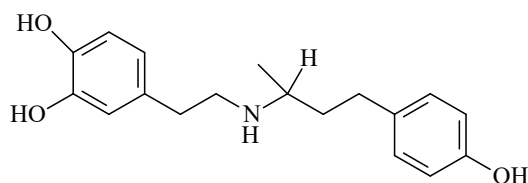
洛沙坦 Losartan



Losartan 为第一个上市的血管紧张素 II 受体拮抗剂。在影响调节血压的肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的药物中，血管紧张素 II 受体拮抗剂为作用最直接的药物，具有良好的抗高血压作用。血管紧张素 II (AngII) 受体拮抗剂直接阻断 AngII 分子与相应受体的结合达到抗高血压作用，这与 ACE 抑制剂减少血液中的 AngII 的分子数量不同。

八、β-受体激动剂 (应在拟肾上腺素药中介绍)

多巴酚丁胺 Dobutamine



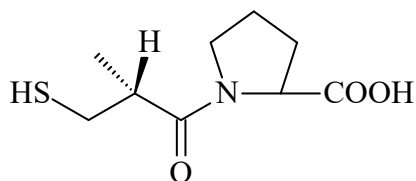
多巴酚丁胺是心脏β₁受体选择性激动剂，还能激活腺苷环化酶，使细胞内 cAMP 水平升高，促使钙离子内流增强心肌收缩力，临床尚用于治疗心衰、抗休克。

第三节 酶抑制剂 Enzyme Inhibitors

一、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂

常见的 ACE 抑制剂见表 4-14。

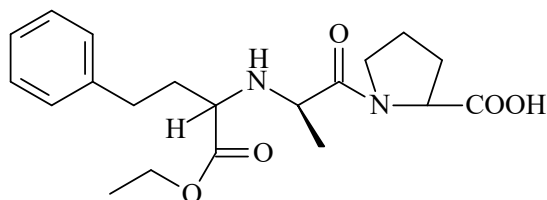
卡托普利 Captopril



Captopril 是血管紧张素转化酶抑制剂的代表药物，具有舒张外周血管，降低醛固酮分泌，影响钠离子的重吸收，降低血容量的作用。

Captopril 是第一个可以口服的 ACE 抑制剂，有皮疹、嗜酸性粒细胞增高、味觉丧失及蛋白尿等副作用，与其结构中的巯基有关。因此合成出不含巯基的 ACE 抑制剂，以减少这些不良反应。

依那普利马来酸盐 Enalapril Maleate



Enalapril 是依那普利酸的乙酯，或者是一种长效的血管紧张素转化酶抑制剂，Enalapril 是依那普利酸的前药。

二、磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶抑制剂（PDE）是广泛存在于人体细胞中的一种酶，其功能是将环磷酸腺苷 cAMP 和环磷酸鸟苷 cGMP 开环酯化，起着调节体内 cAMP 和 cGMP 浓度的关键作用。米力农和氨力农选择性的抑制心肌细胞膜上的 PDE，阻碍心肌细胞那的 cAMP 降解，高浓度的 cAMP 激活多种蛋白激酶，使心肌膜上钙通道开放，促 Ca²⁺内流，经一系列生理效应，引起心肌纤维收缩，达到强心作用。

第四节 利尿药 Diuretics

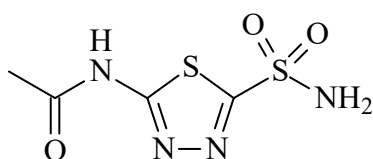
利尿药可分为：①渗透性利尿药；②碳酸酐酶抑制剂；③髓袢升支利尿药；④保钾利尿药。

一、渗透性利尿药

渗透性利尿药为一类不易代谢的低分子量的化合物，能过滤通过肾小球到肾小管，而且不再被重吸收，形成高渗而阻止重吸收。多羟基化合物（如甘露醇、异山梨醇），糖（葡萄糖、蔗糖）、尿素都是这类性质的药物。

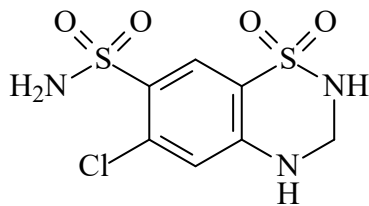
二、碳酸酐酶抑制剂

乙酰唑胺 Acetazolamide



碳酸酐酶具有将体内的 CO₂ 和水催化合成碳酸的作用，碳酸解离出的氢离子在肾小管与钠离子交换而促进钠离子的重吸收。当碳酸酐酶的作用被抑制后，势必影响尿液的 pH 和离子成分，由此导致 Na⁺浓度增加，机体维持渗透压，也增加了排尿量。

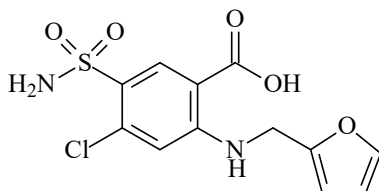
氢氯噻嗪 Hydrochlorothiazide



苯磺酰胺类化合物有一定的利尿作用，在苯磺酰胺的间位再引入磺酰胺基团后排钠离子和氯离子的作用显著增强。在苯环上引入氯原子和氨基后，可进一步增加活性。不过也是弱的碳酸酐酶抑制剂，当氨基被酰化后，环合成新的一类化合物苯并噻二嗪类。噻嗪类利尿剂抑制钠离子和氯离子的重吸收。这类药物重要治疗心因性水肿和因肝肾疾病引起的水肿，也治疗高血压。

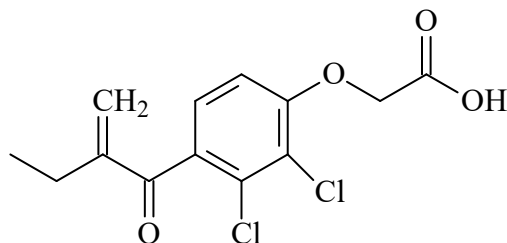
三、髓袢升支利尿药

呋塞米 Furosemide



虽然从化学结构看，Furosemide 是 5-磺酰胺取代的邻氨基苯甲酸衍生物，但是 Furosemide 完全没有碳酸酐酶的抑制作用，它的主要活性作用部位是在肾髓袢升支，有很强的抑制重吸收作用，也能影响近曲小管和远曲小管。这类药物起效快，但作用时间短。

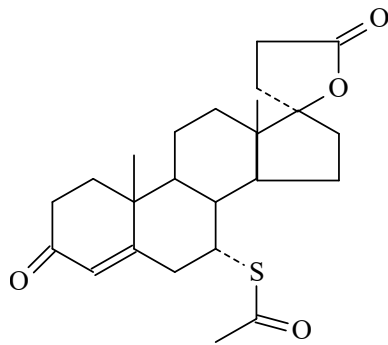
依他尼酸 Etacrynic Acid



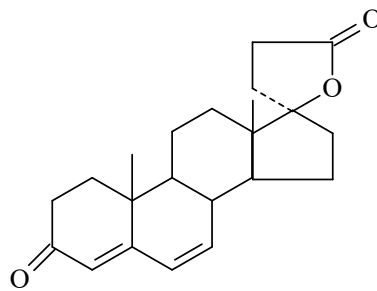
某些化合物可与酶系统中的巯基结合，抑制肾小管对 Na⁺ 的重吸收从而达到利尿作用，与羰基相邻的双键活性强，能与巯基结合的特点，所以设计出对位不饱和酮取代的苯氧乙酸类化合物，具有较强的利尿作用。在苯环的 2, 3 位引入氯原子或甲基可增强活性，烯基末端上的氢原子对药物有重要作用，这使得分子具有一定的酸性，在肾中能和巯基进行烷化反应。

四、保钾利尿药

螺内酯 Spironolactone



螺内酯



坎利酮

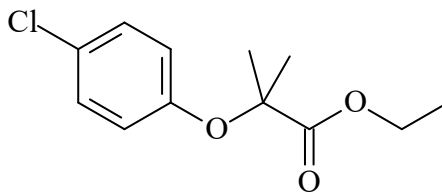
坎利酮是螺内酯的体内活性形式，也是醛固酮受体的拮抗剂。螺内酯是盐皮质激素的完全拮抗剂，有抑制排钾和钠重吸收的作用，从而具有利尿作用。

第五节 调血脂药物 Lipid Regulators

根据药物的作用效果可以把调血脂药物分为 2 类：①重主要降低胆固醇和低密度脂蛋白的药物，包括胆酸结合树脂和羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂以及植物甾醇类；②主要降低甘油三酯和极低密度脂蛋白的药物，包括烟酸类和苯氧乙酸类。

一、苯氧乙酸类药物

氯贝丁酯 Clofibrate

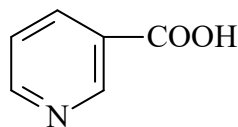


胆固醇在体内的生物合成是以乙酸为起始原料，所以利用乙酸衍生物，可以干扰胆固醇的生物合成以达到降低胆固醇的目的，最终发现了苯氧乙酸衍生物，对动物和人均有降低胆固醇合成作用，对数百个苯氧乙酸衍生物进行筛选，其作用最为显著的是 Clofibrate。

这类药物结构中，芳基对位往往有氯离子取代，其作用是为了防止和减慢药物在体内的羟基化代谢而延长作用时间。如果以烷基、氧基或三氟甲基置换，基本不影响药物的降脂活性。

二、烟酸及其衍生物

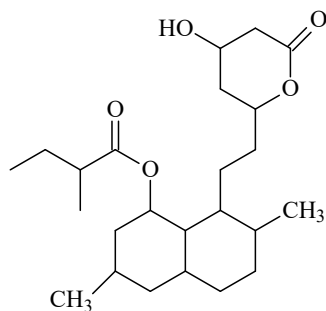
烟酸 Nicotinic Acid



烟酸类是一种维生素，曾发现大剂量的烟酸可降低血浆中的甘油酸酯，但降血脂作用与其维生素作用无关。烟酸的刺激性较大，通常以烟酸酯作药用，进入体内分解释放出烟酸发挥作用。

三、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂

洛伐他丁 Lovastatin



Lovastatin 是一种无活性前药,在体内水解为羧基衍生物成为羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的有效抑制剂。

人体内源性胆固醇是由乙酸经 26 步生物合成步骤在细胞质中进行完成的。其中,羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶是合成全过程的限速酶,能催化 HMG-CoA 还原为羟甲戊酸,为体内合成胆固醇的关键一步。Lovastatin 等作为酶抑制剂,分子中部分结构 3-羟基己内酯和其开环衍生物与 HMG-CoA 还原酶的底物—羟甲戊二酰辅酶 A 的戊二酰部分具有结构相似性。所以对酶具有高度亲和性而产生抑制作用,最终有明显的降低胆固醇作用。

参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件,华西医科大学视听教育中心,2002
- 2、郭瑞臣等《现代临床药理学》,内蒙古科技出版社

作业:

- 1、从盐酸胺碘酮的结构出发,简述其理化性质、代谢特点及临床用途。
- 2、写出以愈创木酚为原料合成盐酸维拉帕米的合成路线。
- 3、Lovartatin 为何被称为前药?说明其代谢物的结构特点。
- 4、以 Captopril 为例,简要说明 ACEI 类抗高血压药的作用机制及为克服 Captopril 的缺点,对其进行结构改造的方法。

章:第七章

课题:消化系统药物

学时

6

教学目的及要求(包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等):

- 1、掌握盐酸雷尼替丁、奥美拉唑、多潘立酮、盐酸昂丹司琼的名称、化学结构、理化性质、临床用途;
- 2、熟悉抗溃疡药的分类、H₂受体拮抗剂的结构类型、质子泵抑制剂的作用机制;H₂受体拮抗剂、质子泵抑制剂的结构及作用特点;
- 3、了解消化系统药物的发展概况及 H₂受体拮抗剂的构效关系。

课程思政:

1、西咪替丁的研发历时十余年,期间经历了多次失败,这提示我们药物研发绝非易事,要进行无数次试验、试错并在此基础上对候选化合物的结构进行不断的调整与改造,使其安全性与有效性等均完全达标,才能上市使用。因此,从事药物研发、生产工作要耐得住寂寞、坐得了冷板凳,要有不怕失败、不畏艰难、永不放弃、百折不挠的坚定意志和乐观精神,要不忘初心才能“守得云开

见月明”。

2、对某一类药物的开发要持续深入，按照治疗疾病的实际需求，孜孜以求，在实践中锻造大国工匠精神，务求更多更大的突破，以切实行动和成果助力“健康中国”战略的实施。

教学重点及难点：

重点：盐酸雷尼替丁、奥美拉唑、多潘立酮、盐酸昂丹司琼的名称、化学结构、理化性质、临床用途； H_2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂的结构及作用特点。

难点： H_2 受体拮抗剂的构效关系、质子泵抑制剂的作用机制。

课时：6 课时

教学方法及手段：

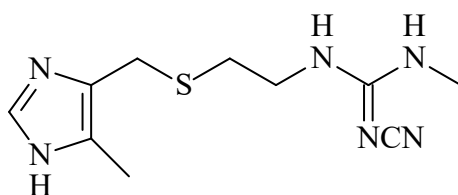
- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、小作业：建议以分析综合目标内容为基础，由教师出题，学生课外完成。

教学过程：

第一节 抗溃疡药 Anti-ulcer Agents

一、 H_2 受体拮抗剂

西咪替丁 Cimetidine



Cimetidine 是第一个上市（1976 年）的 H_2 受体拮抗剂，其化学结构有咪唑五元环，含硫醚的四原子链和末端取代的胍三部分组成。20 世纪 60 年代在发现胃壁里存在促进胃酸分泌的组胺 H_2 受体后，就试图得到拮抗 H_2 受体的抗胃溃疡的新药。因 H_1 受体拮抗剂没有抑制胃酸分泌的作用，故研究工作从组胺的结构改造开始。保留咪唑还，改变侧链取代。在找齐合成的 200 多个组胺衍生物中发现侧链端基胍的类似物 N^{α} -胍基组胺有拮抗 H_2 受体的作用。以后将侧链端基换成碱性较弱的甲基硫脲，将侧链增长为四个碳原子得到咪丁硫脲，比 N^{α} -胍基组胺拮抗作用强 100 倍，选择性耗，成为第一个 H_2 受体拮抗剂，但口服无效。

为了得到口服活性高的 H_2 受体拮抗剂，研究者采用动态构效分析方法，发现在生理 pH 条件下，咪唑衍生物存在阳离子和 2 个不带电荷[1, 4]和[1, 5]互变异构体见图 5-3。各化学质点的相应比例受环上取代基的影响。咪丁硫脲的主要质点是阳离子，[1,4]互变异构体最少；而组胺的主要质点是[1,4]互变异构体。两者占优势的质点各不相同。研究认为，如果拮抗剂的活性质点主要为[1, 4]互变异构体，即与组胺相同侧拮抗作用可能增强。为进一步研究明确了方向：通过改变环上取代基，增加[1, 4]互变异构体的量。

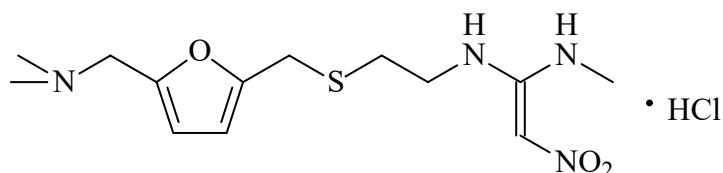
将咪丁硫脲侧链中的一个次甲基换成电负性较大的硫原子形成含硫四原子链，同时在咪唑环的 5 位接上一个供电子的甲基得到甲硫咪脲。在生理 pH 条件下其[1, 4]异构体占优势。体外试验结果拮抗活性比咪丁硫脲强 8~9 倍；体内试验，对抗组胺或五肽内泌素引起的胃酸分泌作用也强 5 倍。但在初步临床

研究中，观察到肾损伤和粒细胞缺乏症。据分析可能与甲咪硫脲分子中存在硫脲基有关。后来用硫脲的电子等排体胍的强盗窝替换硫脲基，因碱性强，易解离，活性较小。最后在胍的亚氨基氮上引入吸电子的氰基，减小了极性，使阳离子减少，得到西咪替丁。

西咪替丁用于治疗活动性十二指肠溃疡，预防溃疡复发，对胃溃疡、反流性食管炎、预防与治疗应激性溃疡等均有效。

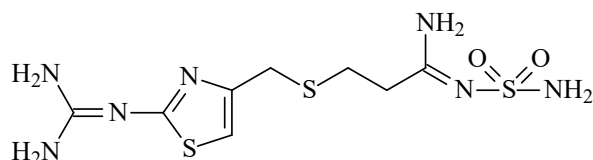
本品与雌激素受体有亲和作用，长期应用可产生男子乳腺发育和阳痿，妇女溢乳等副作用。

盐酸雷尼替丁 Ranitidine Hydrochloride



用咪唑环代替了西咪替丁的咪唑环，成了第二个上市（1983年）的H₂受体拮抗剂。作用比西咪替丁强5~8倍，对胃及十二指肠溃疡疗效高，且有速效和长效的特点。其副作用比西咪替丁效，无抗雄激素的副作用。

法莫替丁 Famotidine

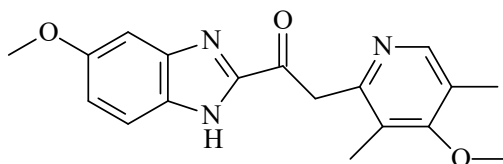


法莫替丁具有噻唑母核，作用强度比西咪替丁大30~100倍，比雷尼替丁大6~10倍，可能使噻唑环上的胍基增强了与H₂受体结合力。

二、质子泵抑制剂

质子泵即H⁺/K⁺-ATP酶，该酶催化胃酸分泌的第三步，使氢离子与钾离子交换。故质子泵抑制剂比H₂受体拮抗剂的作用面广。质子泵抑制剂是已知的胃酸分泌作用最强的抑制剂。H₂受体还存在于胃壁细胞外，如在脑细胞。而质子泵仅存在于胃壁细胞表面，都质子泵抑制剂的作用较H₂受体拮抗剂专一，选择性高，副作用较小。

奥美拉唑 Omeprazole

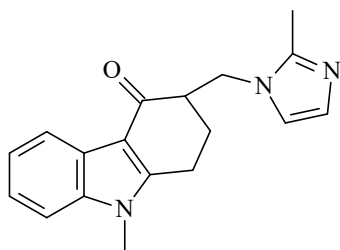


奥美拉唑在体外无活性，进入胃壁细胞后，在氢离子的影响下，依次转化为螺环中间体、次磺酸和次磺酰胺形式，见课本图5-4。次磺酰胺是奥美拉唑的活性代谢产物，与H⁺/K⁺-ATP酶上的巯基作用，形成二硫键的共价结合，使H⁺/K⁺-ATP酶失活，产生抑制作用。事实上奥美拉唑是次磺酰胺的前药。因次磺酰胺的极性太大，不能吸收，不能作为药物应用。而在药物的作用部位能聚集奥美拉唑，并有使其活化的机制。这是奥美拉唑成了次磺酰胺的理想前药。

第二节 止吐药 Antiemetic

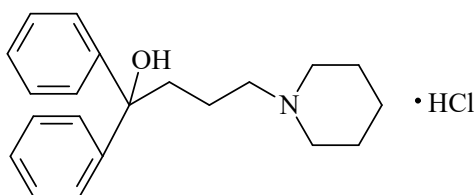
止吐药能阻断呕吐的神经反射环，该神经反射环受多种神经递质影响。传统的止吐药以其拮抗的受体分为：①抗组胺受体止吐药，②抗乙酰胆碱受体止吐药，③抗多巴胺受体止吐药，④5-HT₃受体拮抗剂。其中抗胆碱药可有效地治疗运动性地恶心、呕吐，氮对预防癌症病人化疗引起地恶心、呕吐的作用很弱。多巴胺神经元大量分布在化学感受器触发带的肠道，是化疗引起的恶心、呕吐的传入部位。已从多巴胺受体抑制剂中得到了很强的止吐药。近年来发现影响呕吐反射弧的5-羟色胺受体的亚型5-HT₃，主要分布在肠道，在中枢神经系统相对较少。因此开发出新型的5-HT₃受体拮抗剂，如昂丹司琼，特别适用于癌症病人因化疗和放疗引起的呕吐反射。

昂丹司琼 Ondansetron



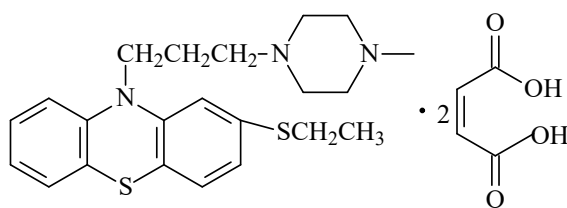
Ondansetron 具有高强度，高选择性的5-HT₃受体拮抗剂。

烟酸地芬尼多 Difendol Hydrochloride



本品为抗乙酰胆碱受体止吐药。

马来酸硫乙拉嗪 Thiethylperazine Maleate

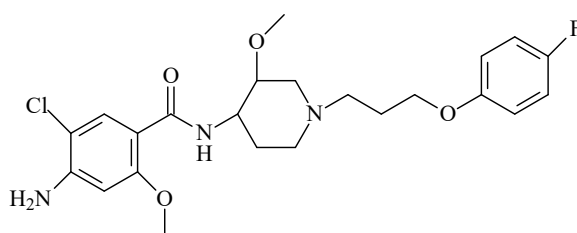


本品为抗多巴胺受体止吐药。

第三节 促动力药 Prokinetics

促动力药是促使胃肠道内容物向前移动的药物，临床用于治疗胃肠道动力障碍的疾病，如返流症状，返流性食管炎，消化不良，肠梗阻等。

西沙必利 Cisapride



Cisapride 可选择性地刺激肠肌间神经丛的乙酰胆碱释放，通过胆碱能神经系统起作用，促进食管、胃、肠道的运动。其作用比多巴胺 D2 受体拮抗剂强。Cisapride 既不激活乙酰胆碱受体，也不抑制乙酰胆碱的降解。西沙必利不作用于目前人们熟知的受体（如多巴胺 D2 受体、 α 、 β -肾上腺素能受体、5-HT₂ 受体、组胺 H₁ 和 H₂ 受体及阿片 μ 受体等）。在相当长的时间里人们不清楚西沙必利的作用机制。新的研究显示：西沙必利的作用可能是激活了一种新发现的 5-羟色胺受体（5-HT₄ 受体）而起作用。

第四节 肝胆疾病辅助治疗药物

adjutant for Hepatic and Biliary Diseases

一、肝病辅助治疗药

肝病辅助治疗药有联苯双酯（Bifendate）和水飞蓟素（Silibinin）等。

二、胆病辅助治疗药

利胆药可刺激肝增加胆汁分泌，使排出量增加，有利于胆系疾患的治疗。常用的胆病辅助治疗药见课本表 5-5。

参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002
- 2、《天然药物化学》，统编教材第四版，人民卫生出版社

作业：

- 1、为什么质子泵抑制剂抑制胃酸分泌的作用强，而且选择性好？
- 2、请简述止吐药的分类和作用机制。
- 3、试从化学结构上分析多潘立酮比甲氧氯普胺较少中枢副作用的原因。
- 4、以联苯双酯的发现为例，叙述如何从传统药物（中药）中发现新药？

章：第八章

课题：解热镇痛药及非甾类抗炎药物	学时	6
------------------	----	---

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、吲哚美辛的名称、化学结构、理化性质及临床用途。熟悉羟布宗、甲芬那酸、双氯芬酸钠、萘普生、美洛昔康的化学结构、理化性质及临床用途。了解安乃近主要理化性质及临床用途。
- 2、熟练应用典型药物的理化性质解决该类药物的调剂、制剂、分析检验、贮存保管、使用等问题；学会写出阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、吲哚美辛的化学结构，认识羟布宗、甲芬那酸、双氯芬酸钠、萘普生、美洛昔康的化学结构。

课程思政：

- 1、我们要学会用发展的眼光看待药物，不能机械、片面地认为某种药物只能治疗某一种疾病，要与时俱进地引出新理论、新技术，不断挖掘药物防治疾病的内在功能属性，尽可能地开拓药物应用的新领域，最大化地造福广大患者。
- 2、在使用任何一种药物前，对其可能引起的不良反应、毒副作用等要高度重视和警惕，把安全性放在第一位，切实保证广大患者的用药安全与生命健康。

教学重点及难点：

重点：阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、吲哚美辛的名称、化学结构、理化性质及临床用途。

难点：典型药物的化学结构及结构特点。

课时：2 课时

教学方法及手段：

- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、小作业：建议以分析综合目标内容为基础，由教师出题，学生课外完成。

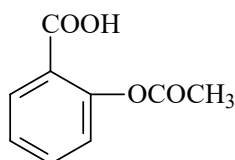
教学过程：

第一节 解热镇痛药 Antipyretic Analgesics

解热镇痛药作用于下丘脑的体温调节中枢，使发热的体温降至正常，但对正常人的体温没有影响。近年来的研究表明，前列腺素（Prostaglandine, PG）为一种发热物质解热镇痛药可能的作用机制是抑制前列腺素在下丘脑的生物合成。这类药物的大多数在体外均有抑制前列腺素环氧酶的作用，且解热镇痛作用一般与抑制还原酶的活性相平行。

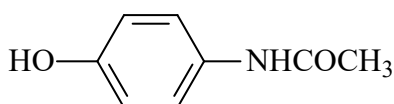
解热镇痛药按化学结构主要分为水杨酸类、苯胺类和吡唑酮类。

阿司匹林 Aspirin



Aspirin 是水杨酸类解热镇痛药的代表。近年来发现 Aspirin 为不可逆的花生四烯酸还原酶抑制剂，能抑制血小板中血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成，具有强效的抗血小板凝聚作用，因此，现在 Aspirin 已经用于心血管系统疾病的预防和治疗。Aspirin 的副作用主要是对胃粘膜的刺激作用，甚至可引起胃及十二指肠出血等症。因此将 Aspirin 制成前药，如成盐、酰胺或酯。见课本表 6-2。

对乙酰氨基酚 Paracetamol

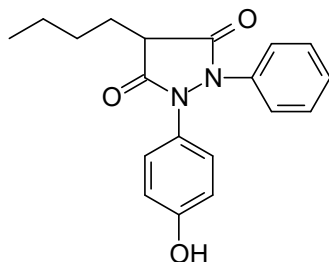


Paracetamol 为苯胺类解热镇痛药。其解热镇痛作用与 Aspirin 相当，但无抗炎作用，这可能归因于该药只能抑制中枢神经系统的 PG 的合成，而不影响外周系统的 PG 的合成。

第二节 非甾体抗炎药 Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents

炎症是机体对感染的一种防御机制，重要表现为红肿、疼痛等。除苯胺类外，解热镇痛药多具有抗炎作用，但长期和大剂量使用有胃肠道反应，对凝血和造血系统有严重的不良反应。因此在寻找作用强、毒副作用较低的抗炎药物方面进行了大量研究工作。本节重点介绍吡唑酮类、邻氨基苯甲酸类、吲哚乙酸类、芳基烷酸类及其他结构类型的非甾体抗炎药。

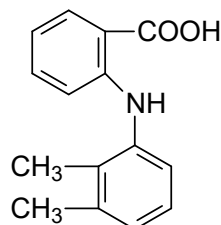
羟布宗 Oxyphenbutazone



1946年瑞士合成了保泰松，抗炎作用较强，临床上用于类风湿性炎、痛风。但其毒副作用较大，除胃肠道副作用及过敏反应外，对肝及血象有不良反应。1961年发现保泰松的体内代谢物羟布宗同样具有消炎抗风湿作用，且毒性低，副作用小。

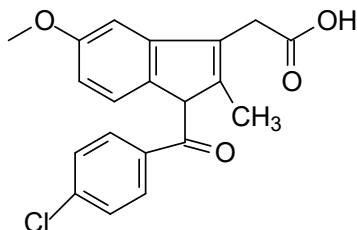
3, 5-吡唑烷二酮类药物的抗炎作用与化合物的酸性有关，3, 5位的2个羰基增强了4-氢原子的酸性。4-位氢原子用甲基取代活性消失。

甲芬那酸 Mefenamic Acid



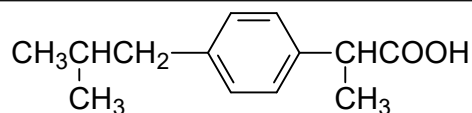
甲芬那酸位邻氨基苯甲酸类消炎镇痛药的代，此类药物是采用生物电子等排原理设计以氮原子取代水杨酸中的氧原子的衍生物。此类药物较水杨酸类药物无明显的优点，除了甲芬那酸外，还有甲氯芬那酸（Meclofenamic Acid）、氯芬那酸（Chlofenamic Acid）和氟芬那酸（Flufenamic Acid），临床上用于风湿性和类风湿性关节炎。甲氯芬那酸的作用最强，为甲芬那酸的25倍。甲氯芬那酸结构中由于位阻的关系，使苯环与邻位氨基苯甲酸不共平面，这种非共平面结构可能更适合于抗炎药物受体的要求。分子中邻氨基苯甲酸中的氮原子若用其电子等排体O、S、CH₂、SO₂、NCH₃或COCH₃置换，则活性降低。若将氨基基位移到苯甲酸的对位或间位，与水杨酸结构相似性降低而活性消失。

吲哚美辛 Indometacin



5-羟色胺可能是炎症的化学致痛物质5-羟色胺的体内生物来源与色氨酸有关，同时发现风湿痛患者体内色氨酸的代谢水平较高。基于这些考虑，对吲哚乙酸类衍生物进行了研究，从300多个吲哚类衍生物中发现吲哚美辛。它是一个强力的镇痛消炎药，镇痛作用为阿司匹林的10倍，解热作用强于阿司匹林和对乙酰氨基酚。其副作用较严重。现已证实吲哚美辛的作用机制不是对抗5-羟色胺，而是抑制前列腺素的生物合成。

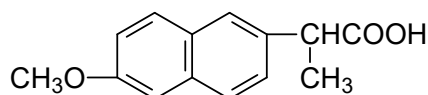
布洛芬 Ibuprofen



在研究某些植物生长刺激素时发现吲哚乙酸和苯乙酸等芳基乙酸类化合物具有抗炎作用。在研究芳基烷酸类化合物的结构与抗炎作用的关系时，发现在苯环上增加疏水性基团可使抗炎作用增强。4-异丁基苯乙酸是这类化合物首先应用于临床的抗炎镇痛药。但大剂量应用是，可使谷草转氨酶增高。在乙酸基的 α -碳原子上引入甲基得到4-异丁基- α -甲基苯乙酸即布洛芬，不但消炎作用增强，而且毒性也有所降低，为临床上常用的消炎镇痛药。将布洛芬分子中的 α -甲基用乙基取代，得到布替布芬（Butibufen），抗炎作用与布洛芬相似而致溃疡作用较轻。

自从发现布洛芬的镇痛消炎作用以后，基于芳基丙酸的基本结构相继开发了许多此类新药，而且新的品种还在不断问世。它们的抗炎镇痛作用大都强于布洛芬。

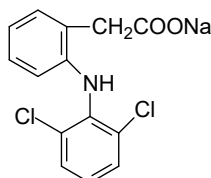
萘普生 Naproxen



Naproxen 是一个具有光学活性的药物，临床上用其 S(+)-异构体。萘普生抑制前列腺素的生物合成作用为阿司匹林的 12 倍，布洛芬的 3~4 倍。

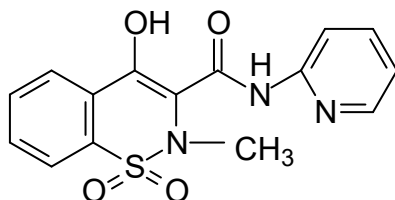
萘普酮（Nambumetone）胃肠道刺激作用最小，它在体内被代谢为 6-甲氧基萘乙酸而具有抗炎活性。

双氯芬酸钠 Diclofenac Sodium



双氯芬酸钠的结构特点是 2 个邻位氯原子迫使苯胺中的苯环与苯乙酸中的苯环非共平面，此种结构有利于非甾体抗炎药与环氧酶的活性部分结合。

吡罗昔康 Piroxicam



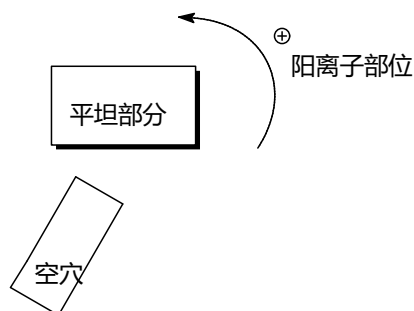
本类药物通称喜康类药物（Oxicams），为长效抗炎药。将吡罗昔康分子中的芳杂环 2-吡啶基用 2-噻吩基代替得到舒多昔康（Sudoxicam），抗炎作用比吲哚美辛强，且胃肠道的耐受性好。在舒多昔康的 5-位引入甲基得到美洛昔康（Meloxicam），作用于环氧酶-2，几乎无胃肠副作用，抗炎作用比吲哚美辛强。

前列腺素已被认为是产生炎症的介质，当细胞受到损伤时便可释放前列腺素。体内花生四烯酸经环氧酶（Cyclooxygenase, COX）的作用转化为前列腺素。非甾体抗炎药的作用机制主要是抑制 COX，减少了前列腺素的合成，从而

起到抗炎作用。近年来发现至少有 2 中环氧酶，即 COX-1 和 COX-2，而现有的非甾类抗炎药的抗炎作用是一直了 COX-2，不良反应则是抑制了 COX-1。因此，研究选择性 COX-2 抑制剂则为炎症的治疗开拓新的前景。

胃壁细胞中的前列腺素具有抑制胃酸分泌的作用，非甾类抗炎药的作用机制为抑制前列腺素的生物合成，导致胃酸分泌增加而产生胃刺激作用，重者可引起溃疡。

根据对吲哚美辛及其衍生物构效关系的研究沈氏 (T. Y. Shen) 提出了受体活性部位的设想图形，对于酸性非甾类抗炎药也适用。



参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002
- 2、《药物化学》统编教材第四版。人民卫生出版社

作业：

- 1、解热镇痛药与非甾体抗炎药的区别和联系是什么？
- 2、阿司匹林的作用靶点。

章：第九章

课题：抗肿瘤药物

学时

2

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握 环磷酰胺、氟尿嘧啶、巯嘌呤、甲氨蝶啶的化学结构、理化性质及临床用途。
- 2、熟练应用该类药物的结构特点和性质，解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。
- 3、熟悉塞替派、白消安、卡莫司汀、阿糖胞苷的结构特点、理化性质及临床用途。
- 4、学会认识这类药物的结构特点和性质，解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。
- 5、熟悉生物烷化剂的作用机制。

课程思政：

在课程中引入《我不是药神》案例，让学生知道我国药学的发展任重而道远，培养学生树立医药强国梦。

教学重点及难点：

重点：掌握环磷酰胺、氟尿嘧啶、巯嘌呤、甲氨蝶啶、塞替派、白消安、卡莫司汀、阿糖胞苷的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途。

难点：生物烷化剂的作用机制。

课时：2 课时

教学方法及手段：

- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、作业：建议以分析综合目标内容为基础，由教师出题，学生课外完成。

教学过程：

恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病，恶性肿瘤的死亡率是所有疾病死亡率的第二位，仅次于心脑血管疾病。肿瘤的治疗方法有手术治疗、放射治疗和药物治疗（化学治疗），很大程度上以化学治疗为主。

抗肿瘤药是指抗恶性肿瘤的药物，又称抗癌药，按其作用原理和来源可分为①烷化剂，②抗代谢物，③抗肿瘤抗生素，④抗肿瘤植物药有效成分，⑤抗肿瘤金属化合物等。

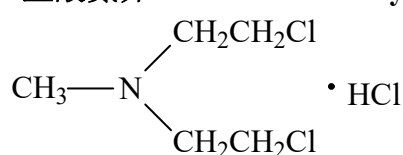
第一节 生物烷化剂 Bioalkylating Agents

烷化剂是抗肿瘤药物中使用的最早，也是一类非常重要的药物。这类药物在体内能缺电子的活泼中间体和其他具有活泼的亲电性基团的化合物，进而与生物大分子（如 DNA、RNA 和某些重要的酶类）中含有丰富电子的基团（如氨基、巯基、羟基、羧基、磷酸基等）发生共价结合，使其丧失活性和使 DNA 分子发生断裂。

生物烷化剂属于细胞毒类药物，在抑制和毒害增生活跃的肿瘤细胞的同时，对其他增生较快的正常细胞，如骨髓细胞、肠上皮细胞、毛发细胞和生殖细胞也同样产生抑制作用，因而会产生许多严重的副反应，如恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发等。

按化学结构，目前临床使用的生物烷化剂药物可分为：①氮芥类，②乙撑压胺类，③压硝基脲类，④磺酸酯类及卤代多元醇类，⑤金属铂类配合物等，见课本表 7-1。

盐酸氮芥 Chlormethine Hydrochloride



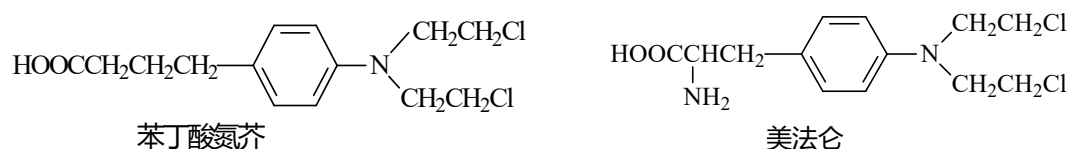
Chlormethine Hydrochloride 与所有的氮芥类化合物一样，分子由 2 部分组成，即烷基化部分（双β-氯乙胺）及载体部分(R)。烷基化部分使抗肿瘤活性的功能基，载体部分的改变可以用以改善该类物质在体内的吸收、分布等药代动力学性质。当载体为脂肪烃时，称脂肪氮芥。脂肪氮芥的氮原子碱性比较强（给电子作用强），在生理条件下可使β-氯原子离去生成高度活泼的乙撑压胺离子，成为亲电性的强烷化剂，极易与细胞成分的亲核中心起烷化作用。盐酸氮芥的选择性差，毒性大。为了改变这一缺点，以大捏为先导化合物进行结构修饰，起原理时通过减少氮原子上的电子云密度来降低氮芥的高度活泼性，达到降低起毒性的目的。毒性降低是由于降低了氮芥的反应活泼性，所以抗肿瘤作用也降低，但耐受性要好一些。

在氮芥的氮原子上引入一个氧原子，得到氧化氮芥（Nitromin）。氧原子的引入是氮原子上的电子云密度减少，从而形成乙撑亚胺离子的可能性降低，使

毒性烷化能力都降低。氧化氮芥在体内被还原为氮芥二发挥作用，因此与氮芥比较没有明显的特点。

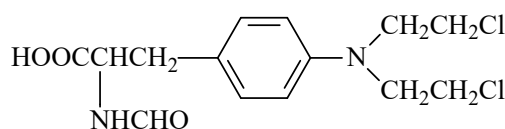


另一种结构修饰的方法是将氮原子上的 R 用芳香环取代，得到芳香氮芥。芳香环的引入可使氮原子上的孤对电子和苯环产生共轭作用，减弱了氮原子的碱性，起作用机制也发生了改变，不像脂肪氮芥那样很快形成稳定的环状乙撑亚胺离子，而是失去氮原子形成碳正离子中间体，再与亲核中心作用。如在芳环上有羧基，构效关系研究表明当羧基和苯环酯键碳原子数为 3 时效果最好，如苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)，临床用其钠盐，水溶性好，易吸收。



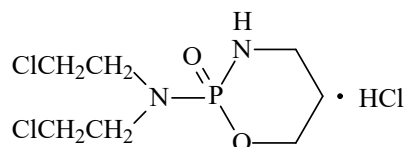
还有一种结构改造的方法是在芳酸侧链上进行取代，如引入天然的氨基酸，以其增加药物在肿瘤部位的浓度和亲和力，提高药物的疗效。例如用苯并氨基酸为载体的美法仑 (Melphalan)。但是早期的这些增加药物在肿瘤部位的浓度和亲和力的设想并没有获得成功。

氮甲 Formylmerphan



本品是我国在分灶 Melphalan 和合成氨基酸氮芥过程中得到的产物。对氨基进行酰化常常是用来降低药物毒性的方法之一。本品在体内经代谢生成 Melphalan 而发挥抗肿瘤作用，毒性比 Melphalan 小。

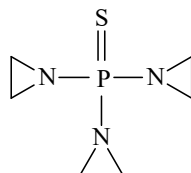
环磷酰胺 Cyclophosphamide



Cyclophosphamide 是在氮芥的氮原子撒谎那个连有一个吸电子的环状磷酰胺内酯。有报道认为在肿瘤组织中磷酰胺酶的活性高于正常组织，以此为目的合成了一些含磷酰胺基的前药，希望能在肿瘤组织中被磷酰胺酶催化裂解成活性的去甲氮芥而发挥作用。另外磷酰基吸电子基团的存在，可使氮原子上的电子云密度得到降低，氮原子的亲核性也降低了氮原子的烷基化能力使毒性降低。环磷酰胺在体外对肿瘤细胞无效，只有进入体内后，经过活化才能发挥作用。研究表明环磷酰胺在体内的活化的部位是肝脏而不是肿瘤组织。环磷酰胺的代谢途径参见课本图 7-1。其中丙稀醛 (Acrolein)、磷酰氮芥

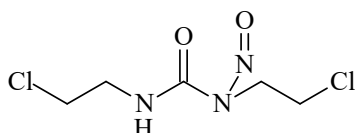
(Phosphamidemustard)、去甲氮芥 (Normustard) 都是较强的烷化剂。磷酰氮芥上的游离羟基在生理 pH 条件下解离成负氧离子, 该负氧离子的电荷分散在磷酰胺的 2 个氧原子上, 降低了磷酰基对氮原子的吸电子作用, 而使磷酰氮芥仍具有较强的烷化能力。

噻替派 Thiotepe



氮芥类, 尤其是脂肪氮芥类药物是通过转化为乙撑亚胺活性中间体而发挥烷化作用, 在此基础上合成了一些直接含有活性的乙撑亚胺基团的化合物。同样为了降低乙撑亚胺基团的反应活性, 在氮原子上用吸电子基团取代, 以达到降低其毒性的作用。在和 DNA 作用时, Thiotepe 结构中的氮杂环丙环基团分别和核苷酸中的腺嘌呤、鸟嘌呤的 3N 和 7-N 进行烷基化。

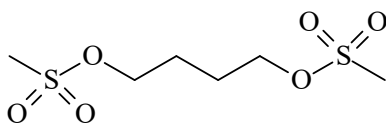
卡莫司汀 Carmostine, BCNU



Carmostine 属于亚硝基脲类抗肿瘤药, 这类药物的结构特征是具有β-氯乙基亚硝基脲的结构单元, 具有广谱的抗肿瘤活性。由于结构中的β-氯乙基具有较强的亲脂性, 易通过血脑屏障进入脑脊液中, 因此适用于脑瘤、转移性脑瘤及其中枢神经系统肿瘤、恶性淋巴瘤等的治疗。其主要副作用为迟发性和累积性骨髓抑制。

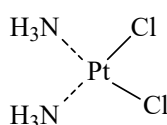
在亚硝基脲的结构中, 由于 N-亚硝基的存在, 使得连有亚硝基的氮原子与相邻的羰基之间的键变的不稳定, 在生理 pH 环境下易发生分解, 生成亲核性试剂与 DNA 的组分产生烷基化, 达到治疗的作用。

白消安 Busulfan



烷化剂和体内大分子之间的反应, 其实质是亲核性的取代反应。烷化剂上有较好的离去基团, 在和生物大分子反应时, 和通过生成正碳离子的途径与生物大分子发生 SN₂ 的反应; 或通过直接和生物大分子按 SN₁ 的方式进行烷基化。因此, 凡是具有此类结构特征的有机化合物均有可能成为具有抗肿瘤作用的生物烷化剂。磺酸酯类和卤代多元醇类化合物即属于此类非氮芥类的烷化剂。

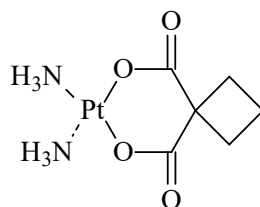
顺铂 Cisplatin



Cisplatin 的作用机制是使肿瘤细胞 DNA 复制停止, 阻碍细胞的分裂。

当前铂配合物的研究方向是寻找高效低毒的药物、研究构效关系和探索铂配合物分子水平抗肿瘤作用机制。为了克服 Cisplatin 的缺点,用不同的胺类(乙二胺、环己二胺等)和各种酸根(无机酸、有机酸)与铂(II)络合,合成了一系列铂的配合物。

卡铂(Carboplatin)是上世纪 80 年代开发的第二代铂配合物,其生化性质、抗肿瘤活性和抗癌谱与顺铂相似。肾毒性、消化道反应和耳毒性均较顺铂低。



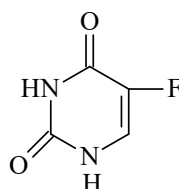
Carboplatin

第二节 抗代谢药物 Antimetabolic Agents

抗代谢物通过抑制 DNA 合成所需的叶酸、嘌呤、嘧啶及嘧啶核苷酸途径,从而抑制肿瘤细胞的生长和复制所必需的代谢途径,导致肿瘤细胞死亡。抗代谢药物在肿瘤的化疗上仍占有较大的比重,约为 40%左右。抗代谢抗肿瘤药物的抗癌谱相对于烷化剂比较窄,临床上多用于白血病、茸毛上皮瘤,对某些实体瘤也有效。

抗代谢物的结构与代谢物很相似,且大多数抗代谢物是将代谢物的结构作细微的改变而得。例如利用生物电子等排体原理,以 F 或 CH₃ 代替 H, S 或 CH₂ 代替 O、NH₂ 或 SH 代替 OH 等。常用的抗代谢药物有嘧啶拮抗物、嘌呤拮抗物、叶酸拮抗物等。

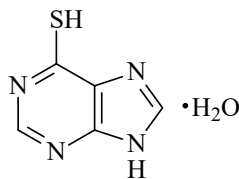
氟尿嘧啶 Fluorouracil



本品为尿嘧啶衍生物。尿嘧啶掺入肿瘤组织的速度较其他嘧啶快。以卤原子代替氢原子合成的卤代嘧啶衍生物中,5-FU 抗肿瘤作用最好。由氟原子取代尿嘧啶中的氢原子,由于氟的原子半径和氢的原子半径相近,氟化物的体积与原化合物几乎相等,加之 C-F 键特别稳定,在代谢过程中不易分解,能在分子水平代替正常代谢物,因而是胸腺嘧啶合成酶(TS)抑制剂。

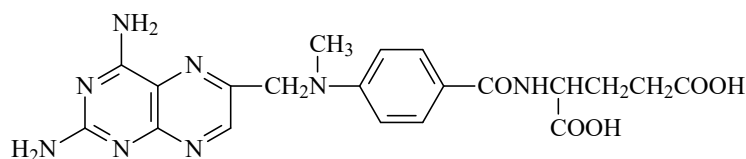
氟尿嘧啶的疗效虽好,但毒性也较大,可引起严重的消化道反应和骨髓抑制等副作用。为了降低毒性,提高疗效,研制了大量的衍生物。根据氟尿嘧啶的结构特点,其分子中的 N² 是主要的修饰部位。替加氟、双氟氟尿嘧啶、卡莫氟、氟铁龙等均为前药,在体内转化为氟尿嘧啶发挥作用,所以毒性较氟尿嘧啶低。

巯嘌呤 Mercaptopurine, 6-MP



巯嘌呤为嘌呤类抗肿瘤药。6-MP 水溶性较差，研究者从人工合成胰岛素中用亚硫酸钠可使 S-S 键断裂形成水溶性 R-S-S-Na 衍生物中受到启发，合成了磺巯嘌呤钠，增加了药物的水溶性。生成的 R-S-S-Na 键可被肿瘤细胞中巯基化合物和酸性介质选择性分解、释放出 6-MP。这对肿瘤可能有一定的选择性，因肿瘤组织 pH 较正常低，巯基化合物含量也比较高。

甲氨蝶呤 Methotrexate, MTX



叶酸是核酸生物合成的代谢物，也是红细胞发育的重要因子，临床用作抗贫血药。叶酸缺乏时，白细胞减少，因此叶酸的拮抗剂可用于缓解白血病。

本品为叶酸的拮抗剂，和二氢叶酸还原酶的亲和力比二氢叶酸强 100 倍，几乎是不可逆的和二氢叶酸还原酶结合，使二氢叶酸不能转化为四氢叶酸，从而影响辅酶 F 的生成，干扰修哦鸟苷鲜明的脱氧核苷酸和嘌呤核苷酸的合成，因而对 DNA 和 RNA 的合成均可抑制，阻碍肿瘤细胞的生长。

第三节 抗肿瘤抗生素 Anticancer Antibiotics

抗肿瘤抗生素是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质。现已发现的抗肿瘤抗生素有许多种，这些抗生素大多是直接作用于 DNA 或嵌入 DNA 干扰模板的功能，为细胞周期非特异性药物。

抗肿瘤抗生素按化学结构可分为多肽类抗生素和蒽醌类抗生素。多肽类抗生素有放线菌素 D、博莱霉素等；蒽醌类抗生素有阿霉素米托蒽醌等。

第四节 抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物

Anticancer Compounds from Plants and their Derivatives

抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物有喜树碱类、鬼臼生物碱类、长春碱类和紫杉烷类等。

参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002
- 2、《药理学》统编教材第四版，人民卫生出版社

作业：

- 1、为什么环磷酰胺的毒性比其它氮芥类抗肿瘤药物的毒性小？
- 2、试说明顺铂的注射剂中加入氯化钠的作用。

章：第十章

课题：激素类药物

学时

2

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握甾体激素的结构特点和分类；掌握雌甾烷、雄甾烷、孕甾烷的结构特点；
- 2、掌握典型药物雌二醇、己烯雌酚、甲睾酮、黄体酮、醋酸地塞米松、胰岛素、格列本脲的结构、理化性质及临床用途；
- 3、熟悉甾体激素的命名原则；熟悉枸橼酸他莫昔芬、苯丙酸诺龙、炔诺酮、米非司酮、醋酸氢化可的松的结构、理化性质及临床用途；
- 4、了解雌激素、雄激素、孕激素、肾上腺皮质激素及降糖药物的发展；了解降血糖药物的作用特点；了解甲苯磺丁脲、盐酸二甲双胍的结构、理化性质及临床用途。

课程思政：

引入我国首次人工合成结晶牛胰岛素，培养民族自豪感自信感，激发学生爱国情怀。

教学重点及难点：

重点：

甾体激素的结构特点和分类；

雌甾烷、雄甾烷、孕甾烷的结构特点；

典型药物雌二醇、己烯雌酚、甲睾酮、黄体酮、醋酸地塞米松和胰岛素的结构、理化性质及临床用途。

难点：

甾体激素的结构特点和分类；

甾体激素药物间的化学区分。

课时：2 课时

教学方法及手段：

- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、小作业：建议以分析综合目标内容为基础，由教师出题，学生课外完成。

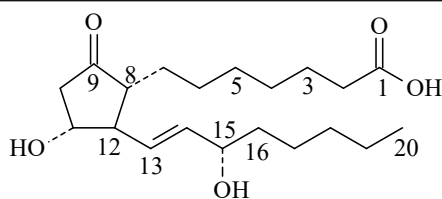
教学过程：

激素药物主要用于内分泌失调引起的疾病。激素作用于某一或某些特定的器官或组织，在这些器官或组织中存在着接受激素信息的蛋白（激素受体），这是药物起作用的靶部位。

在人体已发现的激素种类很多，但它们中许多尚不能成为药物，在结构尚未阐明之前，经常把它们称为活性因子，只有那些性质相对稳定，有治疗价值且能工业生产的才有可能成为激素类药物。本章介绍的激素药物包括前列腺素/肽类激素及甾体激素/天然激素及它们的合成类似物。

第一节 前列腺素 Prostaglandins

前列腺素（PG）是一类具有五元脂环带有二个侧链（上侧链 7 个碳原子，下侧链 8 个碳原子）的 20 个碳的酸。根据分子中五元脂环上取代基（主要是羟基及氧）的不同将 PG 分为 A、B、C、D、E、F 等类型，用 PGA，PGB...PGF 表示。分子中侧链的双键数则标在 E 或 F 等的右下角，如上侧链和下侧链分别有一个双键，则称为 PGE₂ 或 PGF₂，再根据 9 位的立体情况在命名时加上 α 、 β 在数字之后，如 PGE₁。

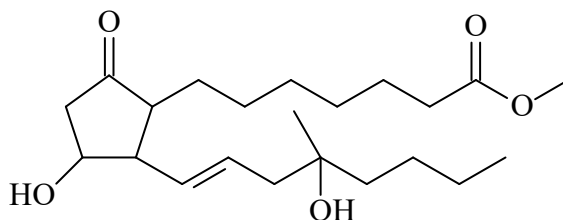


PGE₁

已知 PGE 和 PGF 类衍生物可使子宫强烈收缩，可用于终止妊娠和催产。PGE₁、PGE₂ 和 PGA 能抑制胃酸的分泌、保护胃壁细胞，可用于治疗胃溃疡、出血性胃炎及肠炎。PGE₂ 对血小板功能有多种生理作用，是当前抗血栓形成药物研究的重要对象。

在研究花生四烯酸生物合成及 PG 的衍生物代谢时发现，PG 与导致炎症有关，血栓素 A₂ 则是促使血小板凝聚形成血栓的原因。这一发现不但解释了非甾体抗炎药的作用机制，同时发现了 Aspirine 作为预防血栓的新用途。常见的 PGs 类药物见课本表 10-1。

米索前列醇 Misoprostol



Misoprostol 是 PGE₁ 类似物，在环戊烷母核上取代有 C-9 氧及 C-11 的 α -羟基；与 PGE₁ 不同的是将 C-15 羟基位移至 C-16，同时增加了 C16 甲基。天然 PGE₁ 因为通过血液流经肺和肝脏一次就失活 80%，半衰期只有 1 分钟，主要原因是在 15-羟基前列腺素脱氢酶的作用下，C-15 的羟基被氧化成酮基而失活。甾进一步受 Δ ₁₃ 还原酶的作用使双键还原，再进行 β 及 ω 氧化成代谢产物从尿中排泄。

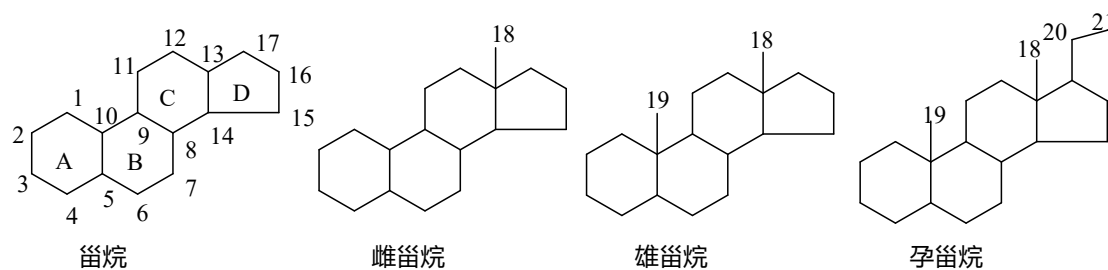
Misoprostol 是为了防止 PGE₁ 在体内代谢快的现象而进行的结构改造，当 C-15 羟基位移到 C-16 之后，同时又引入了甲基，使该碳上的羟基因位阻增加，C-15 没有了羟基不可能受酶的影响而氧化。不但毒性失活的时间变慢，作用时间延长而且可以口服，这是 Misoprostol 的突出优点。

第二节 肽类激素 Peptide Hormones

常见的肽类激素见课本中表 10-2。

第三节 甾体激素 Steroid hormones

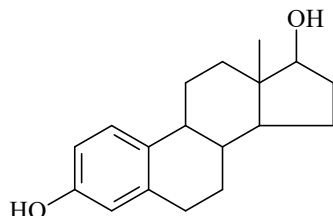
甾体激素是一类四环脂烃化合物，具有环戊烷并多氢菲母核。按照药理作用可分为性激素和皮质激素；按照化学结构可分为雌甾烷类、雄甾烷类和孕甾烷类，其母体结构如下：



一、甾体雌激素

天然的雌激素有雌二醇（Estradiol）、雌酮（Estrone）及雌三醇（Estril）。雌激素极具价值，用于治疗女性性功能疾病、更年期综合征、骨质疏松，作为口服避孕药以及对预防放射线、对脂质代谢都十分有利的作用。

雌二醇 Estradiol



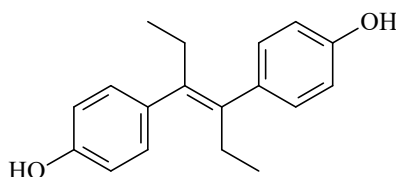
Estradiol 有极强的生物活性， $10^{-8} \sim 10^{-10}$ mol/L 的浓度对靶器官即能表现出活性。因此以 Estradiol 为先导化合物的结构改造的主要目的往往不是为了提高活性，而是为了使用方便，如为了能够口服，或能够长效，或其他的专一用途。

乙炔雌二醇（Ethinylestradiol）是一种口服有效的化合物。这是由于 17- α 位引入乙炔基后，在肝脏中 17 β -羟基的硫酸酯化受阻，在胃肠道也可抵御微生物的降解所致。现在已成为口服甾体避孕药中最常用的雌激素组分。

二、非甾体雌激素及抗雌激素

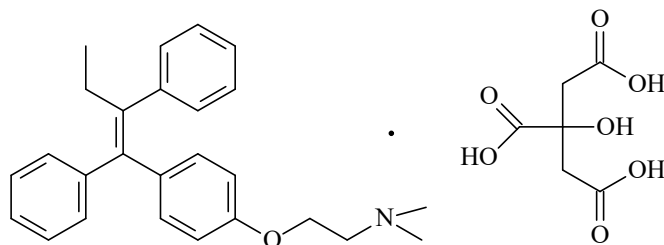
非甾体雌激素主要是二苯乙烯类化合物，抗雌激素主要是三苯乙烯类化合物。

己烯雌酚 Diethylstilbestrol



Diethylstilbestrol 是人工合成的非甾体雌性激素。由于雌激素的药理活性的结构专一性相当差，复合雌激素结构活性的基本要求，不管是否含有甾核均有活性。反式的己烯雌酚分子构型与雌二醇相似，所以有相似的活性，而顺式己烯雌酚则无效。

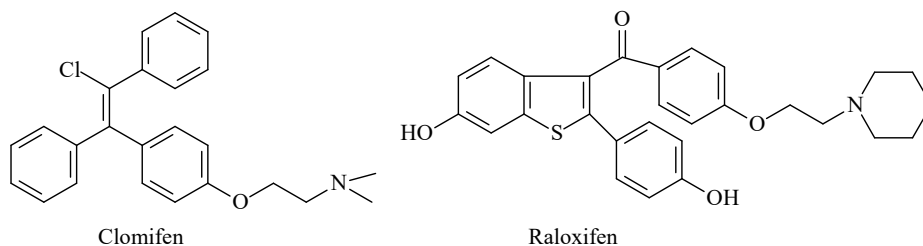
枸橼酸他莫昔芬 Tamoxifen Citrate



Tamoxifen 为三苯乙烯类化合物，以己烯雌酚为先导化合物发展出来的抗雌激素药物。广泛用于不育症和乳腺癌的治疗。

Tamoxifen 的代谢物中，代谢物 B 为活性代谢物，也是完全的雌激素拮抗剂，与雌激素受体的亲和力比他莫昔芬高，对人体乳腺癌的抑制作用是他莫昔芬的 100 倍，苯环上的羟基增加了药物与受体的亲和力。

氯米芬能选择性地对卵巢的雌激素受体具有亲和力，通过与受体竞争结合，阻断雌激素的负反馈，引起 LH 及 FSH 分泌，促进排卵，治疗不孕症成功率为 20~80%。但是它对乳腺的雌激素受体只有很小的亲和力，因而治疗雌激素依赖性乳腺癌的效果不理想。Tamoxifen 正好相反，它对卵巢雌激素受体的亲和力较小，而对乳腺中的雌激素受体具有较大的亲和力。

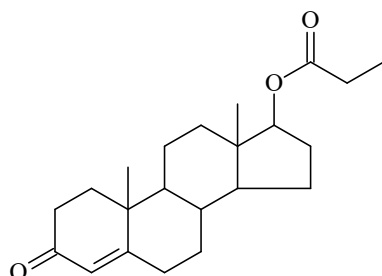


雷洛昔芬 (Raloxifen) 是近期发现的抗雌激素类化合物。乍一看，其化学结构与氯米芬有很大差异，但仔细分析，其结构仍可归入三苯乙烯类化合物。它对卵巢、乳腺雌激素受体均为拮抗作用，而特别有意义的是它对骨雌激素受体则产生激动作用，可用于治疗骨质疏松。

三、雄激素和蛋白质同化激素

雄激素具有雄性活性和蛋白质同化活性。对雄激素的化学结构修饰的结果导致得到一些雄性活性很弱，而蛋白质同化活性增强的新化合物。雄激素的结构专一性很强，对睾丸素的结构稍加变化，如 19 去甲基、A 环取代、A 环骈环等修饰，就可以使雄性活性降低及蛋白质同化活性增强。但要完全没有雄性活性是十分困难的，因此雄性活性仍是蛋白质同化激素的主要副作用。常见的雄激素及蛋白质同化激素见课本表 10-6。

丙酸睾丸素 Testosterone propionate



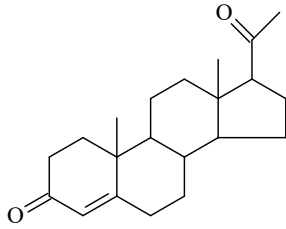
Testosterone 是天然雄性激素，口服后在胃肠道几乎不被吸收，将其制成丙酸酯后，其油溶液肌肉注射有长效作用，进入体内逐渐水解释放出 Testosterone 而起作用。

对睾丸素进行结构修饰的目的主要为了使用方便和长效。睾丸素的 17- α 甲基衍生物口服吸收快，生物利用度好，又不易在肝脏内被破坏。甲基睾丸素 (Methyltestosterone) 为常用的口服雄激素，对肝脏的毒性是主要的副作用。

四、孕激素

黄体酮及 17 α -羟基黄体酮是天然的孕激素，它们与雌激素共同维持女性生殖周期及女性生理特征。目前孕激素主要与雌激素配伍用作口服避孕药，也用雌激素替补治疗中，作为抵消副作用的药物。

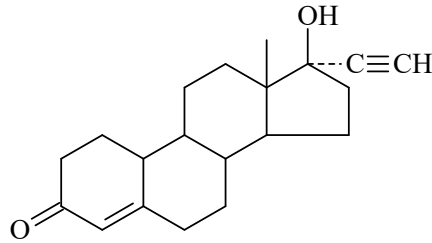
黄体酮 Progesterone



Progesterone 是最早发现的天然孕激素其化学结构为具有 Δ^4 -3-酮的 C-21-甾体。从化学结构看 **Progesterone** 与 **Testosterone** 的甾核及 Δ^4 -3-酮是完全一样的，仅 17β 位前者是乙酰基后者是羟基。

药物代谢研究中发现，孕酮类化合物失活的主要途径是 6 位羟基化，16 和 17 位氧化，或 3，20 位二酮被还原成二醇。因此结构修饰主要是在 C6 及 C16 位上进行，如用烷基、卤素、双键等进行取代，结果是满意的。 17α -乙酰氧基黄体酮的 6α -甲基衍生物，即醋酸甲羟孕酮， Δ^6 -6-甲基衍生物，即醋酸甲地孕酮，及 Δ^6 -6-氯衍生物，即醋酸氯地孕酮都是强效口服孕激素，也是目前常用地孕激素药物。

炔诺酮 Norethisterone



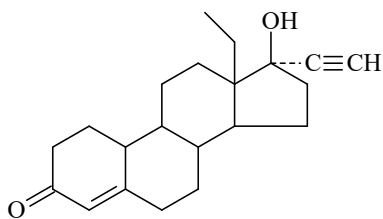
有意思的是，在寻找口服孕激素的研究中，第一个成为口服有效药物的不是黄体酮衍生物，而是睾丸素的衍生物——炔孕酮， 17α -位引入乙炔基后，雄激素活性减弱而显示出孕激素活性，且口服有效。

炔诺酮的化学结构可以从 3 各方面看：①可被看作是 19 去甲基雄甾烷（将 17α -乙炔基作为取代基），②或 19 去甲基孕甾烷（将 17α -乙炔基作为母核的一部分），③也可以看成雌甾烷（19 位本来就没有甲基）。虽然炔孕酮的口服活性比黄体酮强 15 倍，但仍保留相当于 1/10 睾丸素的雄性活性，妇女使用中带来副作用。经进一步结构修饰，将分子中的 19 位甲基除去后，发现其口服孕激素活性比炔孕酮又增加了 5 倍，而雄激素活性只有睾丸素的 1/20，治疗剂量已很少显示男性化副作用。这一成功大大推动了 19-去甲睾酮类孕激素的研究，出现了许多新的口服避孕药。炔诺酮的 17β -羟基醋酸酯及庚酸酯为炔诺酮的前药，由于在分子中引入了长链脂肪酸酯可以延效。

五、甾体避孕药

（此种分题方法有些混乱，因为前述的避孕药大部分为甾体避孕药，且下述的左炔诺孕酮为炔诺酮的衍生物。为了便于学习，只好按书上的编排。）

左炔诺孕酮 Levonorgestrel

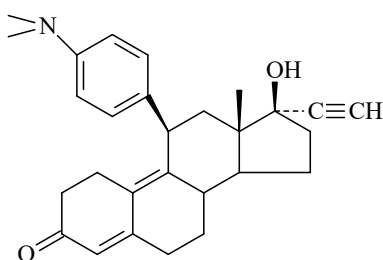


Levonorgestrel 的化学结构特点除了 C-13 是乙基取代外其他均与炔诺酮的化学结构完全相同，其孕激素活性比炔诺酮大。

六、抗孕激素

抗孕激素作用的靶部位是孕激素受体，目前主要用于抗早孕，也有些抗孕激素药物用于乳腺癌的治疗。

米非司酮 Mifepristone



Mifepristone 的发明与抗雌激素药物的发现是有联系的，他莫昔芬及其它的抗雌激素化合物具有三苯乙烯基的结构，其结构中的双键不同碳上连接的 2 个苯环相当于甾体激素分子中的 A 环和 D 环，他莫昔芬中的第三个环所处位置相当于甾体母核中的β侧的 C-11 位，这种结构特点对抗激素作用极为重要。

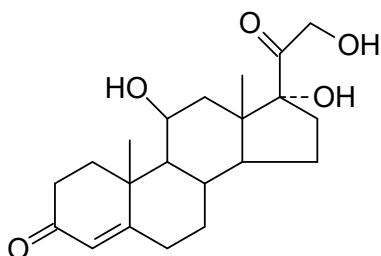
米非司酮是孕激素拮抗剂，竞争性地作用于黄体酮受体和糖皮质激素受体而具有抗孕激素和抗皮质激素地作用。

七、肾上腺皮质激素

肾上腺皮质激素按其生理作用特点分为盐皮质激素（Mineralcorticoids）和糖皮质激素（Glucocorticoids），前者主要调节机体水、盐代谢和维持电介质平衡，本身的临床用途不确切，其代谢拮抗物作为利尿剂在利尿药中介绍。后者主要与糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育有密切关系，是一类重要药物。

糖皮质激素有极广泛的、效果非常明显的临床用途。糖皮质激素化学结构修饰的主要目的为如何将糖、盐两种活性分开，以减少副作用。

氢化可的松 Hydrocortisone



氢化可的松的化学结构可以看成是黄体酮的衍生物，是黄体酮的 11β, 17α, 21-三羟基取代物。氢化可的松是皮质激素类药物的基本活性结构。通过构效关系的研究，找到了一些专一性号，副作用尽可能小的药物，取得满意的效果。

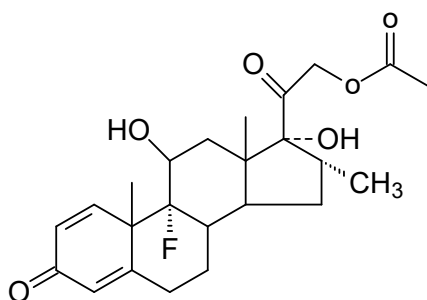
1、c-21 位的修饰 氢化可的松分子中的 3 个羟基用常规方法进行酯化时，只

有 C-21 羟基能被酯化，C-11 羟基因 C-10 及 C-18 角甲基的位阻、C-17 羟基因侧链的位阻均不能形成酯。所以氢化可的松只有 C-21 酯衍生物——醋酸氢化可的松，为氢化可的松的前药，作用双键延长及稳定性增加（C-20 羰基的吸电子作用，C-21 位羟基易氧化）。为了制成水溶液供注射用氢化可的松可制成琥珀酸酯钠或磷酸酯钠。C-21 位的修饰不改变糖皮质激素的活性。

2、C-1 的修饰 以醋酸氢化可的松位先导化合物，在 A 环 1, 2 位引入双键得到醋酸氢化泼尼松（Hydroprednisone Acetate），抗炎活性比氢化可的松大 4 倍，而钠潴留作用不变。

3、有关 C-6、C-9 及 C-17 的修饰在下述醋酸地塞米松中介绍。

醋酸地塞米松 Dexamethasone Acetate



Dexamethasone Acetate 有明显地结构特点，在孕甾烷地母核上，几乎在可能被取代的位置上都引入了取代基。如 C-1,2 及 C4,5 的双键，C-3 的酮基，C-9 的氟，C-11 β 、C-17 α 羟基及 C-21 羟基酯化，C-16 甲基取代，本品为 C-16 α 甲基（C-16 β 甲基取代为倍他米松）。

Dexamethasone Acetate 是目前临床上已经使用的最强的糖皮质激素，而盐皮质激素活性副作用大为减弱。

参考资料和辅助资料

1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002

作业：

- 1、在雄甾烷母核中不同的部位，引入不同的基可以增强或减弱雄激素的活性，请举例。
- 2、从构效关系来说明肾上腺皮质激素在糖代谢和电解质代谢中所起的作用？
- 3、利用改造结构的办法，如何得到效果最好的抗雄激素药物？

章：第十一章

课题：维生素

学时

4

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握维生素 A、维生素 E、维生素 B1、维生素 C 的化学结构、理化性质及临床用途。
- 2、熟练应用该类药物的结构特点和性质，解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。
- 3、熟悉维生素 D、维生素 K、维生素 B2、维生素 B6 的结构特点、理化性质及临床用途。
- 4、学会认识这类药物的结构特点和性质，解决药物的生产、检验、运输、贮存

的相关问题。

课程思政:

- 1、陈芬儿院士的“科学宅男”之路
- 2、保健品市场分析
- 3、爱国敬业、勇于创新
- 4、职业道德、社会责任感

教学重点及难点:

重点: 掌握维生素 A、维生素 E、维生素 B1、维生素 C、维生素 D、维生素 K、维生素 B2、维生素 B6 的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途。

难点: 典型药物的化学结构和结构特点。

教学方法及手段:

- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学, 虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、小作业: 建议以分析综合目标内容为基础, 由教师出题, 学生课外完成。

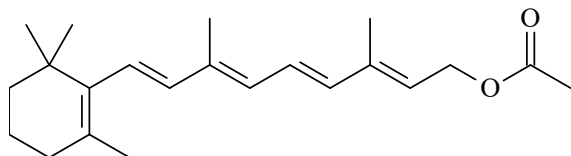
教学过程:

维生素 (Vitamin) 是维持人类机体正常代谢功能所必需的微量营养物质, 主要作用于机体的能量转移和代谢调节, 人体内不能合成或合成很少, 必须由事物中摄取。

维生素的种类很多, 化学结构各异, 理化性质和生理功能各不相同, 20 世纪 70 年代在一次国际会议上把确认的 13 种维生素分成两大类, 脂溶性维生素和水溶性维生素。各类维生素参见课本表 11-1 和 11-2。

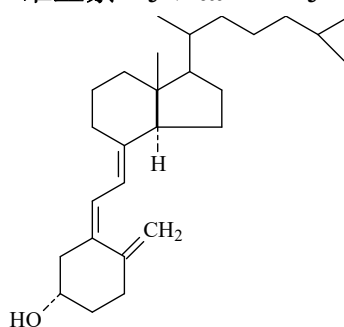
第一节 脂溶性维生素 Fat Soluble Vitamins

维生素 A 醋酸酯 Vitamin A Acetate



1931 年从海洋鱼的鱼油中分离出视黄醇 (Retinol), 并确定了它的结构。它是维生素中结构被阐明的最早的一个化合物。Retinol 的侧链末端为羟基, 链上的四个双键均为反式, 称为维生素 A₁。后来从淡水鱼肝中分离得到的另一种 Vitamin A, 即 3-脱氢 Retinol, 称为维生素 A₂, 较维生素 A₁ 的环上多了一个双键, 生物活性为 A₁ 的 30~40%。

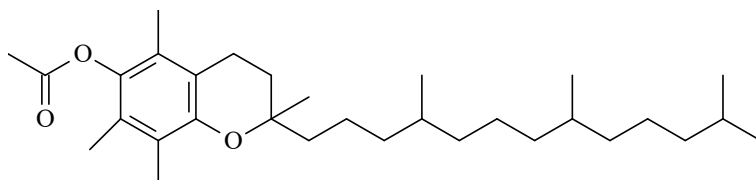
维生素 D₃ Vitamin D₃



Vitamin D 种类很多, 目前至少有 10 种, 以 D₂ 和 D₃ 最重要。两者的结构

十分相似，其差别只是 D₂ 比 D₃ 在侧链上多一个甲基和双键。维生素 D₃ 本身无活性，进入人体后必须先经肝细胞线粒体中经 25-羟化酶作用生成 25-羟基维生素 D₃，然后再经过肾近侧小管上皮细胞线粒体 25-羟基维生素 D₃-1 α 羟化酶催化形成 1 α , 25-二羟基维生素 D₃ (Calcitriol)，才是真正起作用的活性物质。现在认为 Calcitriol 是一种激素，而维生素 D₃ 则是激素原。

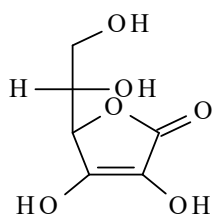
维生素 E 醋酸酯 Vitamin E Acetate



分子中的羟基为活性基团，且必须与杂环氧原子成对位。苯环上甲基数目减少或位置改变均导致活性降低；缩短或除去分子中侧链，活性降低或消失。

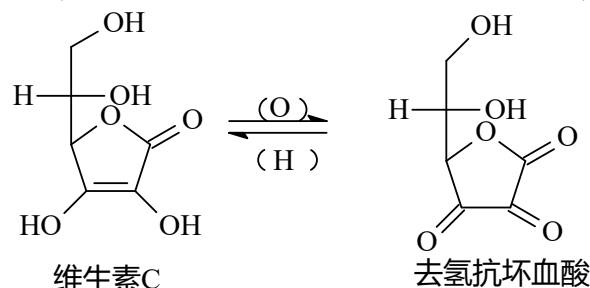
第二节 水溶性维生素 Water Soluble Vitamins

维生素 C Vitamin C



本品分子中含有连二烯醇的结构，由于 2 个烯醇羟基极易游离释放出 H⁺，虽不含羧基，水溶液显酸性。C-2 上的羟基可与 C-1 的羰基形成分子内氢键，故酸性较 C-3 上的羟基弱。C-3 上的羟基可与碳酸氢钠或稀氢氧化钠成盐。

由于分子中特殊的烯醇结构，维生素 C 还容易释放出 H 原子而呈现强还原性。在水溶液中易被空气中的氧所氧化，生成去氢抗坏血酸，二者可以互相转变，故维生素 C 有氧化型和还原型两种形式，二者有同等的生物学活性。



去氢抗坏血酸在无氧条件下就容易发生脱水和水解反应。在酸性介质中受质子催化反应比在碱性介质中快，进而脱羧生成呋喃甲醛，呋喃甲醛易于聚合而呈现黄色斑点，这是本品在生产过程中变色的主要原因。空气、光线、热和金属离子都可以加速反应的进行。所以本品应密闭避光贮存，配制注射剂时应使用 CO₂ 饱和注射用水，pH 控制在 5.0~6.0，并加入 EDTA 和焦亚硫酸钠或半胱氨酸做抗氧化剂。

参考资料和辅助资料

1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002

作业：

1、维生素 C 在贮存中变色的主要原因是什么？

2、为使维生素 A 不被破坏可以采取什么方法（至少举出三种）？		
章：第十二章		
课题：药物的化学稳定性和药物的代谢反应	学时	2
<p>教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：</p> <p>1、掌握影响药物稳定性变化的规律和影响因素、药物贮存保管的原则和方法；</p> <p>2、熟悉药物变质反应的类型和过程、二氧化碳对药物稳定性的影响、药物的物理性及化学性的配伍变化、影响药物变质的外界因素和药物代谢反应的类型；3、了解药物的其他变质反应类型及药物代谢反应对药物活性的影响。</p> <p>课程思政：</p> <p>1、对于药物的研究开发，尤其是活性结构的分析和优化，要敢于运用科学理论进行大胆设想，并在实践中不断验证，善于抓住问题本质，去芜存菁，探明规律。</p> <p>2、一些药物使用不当就会变成毒物或毒品，因此必须严格遵守相关法律法规，作为专业人员务必具备道德自律性，要用自己掌握的专业知识与技术追求真理、造福人民，而决不能危害社会。</p>		
<p>教学重点及难点：</p> <p>重点：药物的水解性、还原性对药物稳定性的影响；药物储存的原则与方法。</p> <p>难点：药物的物理性、化学性配伍变化。</p>		
教学方法及手段：多媒体讲授		
教学过程：		
作业：		
章：第十三章		
课题：药物的构效关系与新药研究知识简介	学时	2
<p>教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：</p> <p>1、掌握寻找新药或先导化合物的基本途径</p> <p>2、熟悉受体间相互作用对药效的影响</p> <p>3、熟悉先导化合物的优化 ;药物的结构修饰 的目的和方法</p> <p>课程思政：</p> <p>探索创新精神，新药研发科学思维。培养学生在创新药物研发中探索未知、追求真理、勇攀科学高峰的责任感和使命感。</p>		
<p>教学重点及难点：</p> <p>重点：寻找新药或先导化合物的基本途径</p> <p>难点：理化性质对药效的影响；受体间相互作用对药效的影响</p>		
教学方法及手段：多媒体讲授		
教学过程：		
作业：		

揭阳职业技术学院

课程教案（实训指导）



课程名称： 药物化学

授课专业： 药学

撰写人： 黄忻

实验要求：

一、学生应认真验证实验教材指定的药物化学理论，加深对本学科专业知识的理解

二、正确掌握实验教材中各类代表性药物的合成分析方法，熟悉各种合成方法的操作技术，培养独立开展药物合成分析工作的能力

三、全面了解药物化学工作的性质及内容，培养严谨认真，实事求是的科学态度和工作作风。

课程思政：

一、绿色环保教育

实验教学中所用的化学试剂和药品大多数会对人体健康和环境造成危害或污染，有些甚至是剧毒物质，因此，实验室环境保护的一项重要任务即“三废”的科学处理，在教学中融入绿色环保元素显得极为必要。对各类化学废物要首先分类，放入适当的容器，贴好相应标签，定点保存，集中处理，所有废弃物不得随意倒入水槽、下水道或混合处理。有毒、有害气体必须经过特殊处理，确保无污染后才能经通风橱排风。通过在细节处随时、随地的警示与提醒，培养学生良好的环保意识与习惯，使生态文明理念和遵纪守法思想入脑入心，以思政手段促进环保与法制教育。

二、团队协作精神

药物化学实验中每一个药物的制备都包括多步反应过程，如大多数药物合成均涉及加热回流、冷凝、过滤、洗涤、干燥等，再如阿司匹林的制备要先酯化再精制，经过多步抽滤后重结晶，再对终产物进行熔点测定、红外光谱检测等验证，过程繁琐，耗时较长。在实验开始前充分讲解各实验步骤与具体要求，鼓励各组学生积极思考、统筹设计，在开展实验过程中分工协作，互相帮助，避免出现手忙脚乱、一两个人操作、其他人“旁观”，或者整组人“坐等”某一步反应、无所事事等不当情况。不仅提高实验效率，让每个学生都“有所为、有所得”，更使学生们认识到团队协作在科研工作中的重要性，锻炼其群策群力、协同攻关、敢于迎难而上的科学素养。

三、多学科交叉融合教育

药物化学学科具有鲜明的多学科交叉融合特性，与基础化学类及其他药学专业类课程联系密切。有机化学是药物化学最重要的基础课，掌握有机化学的理论和实验技能，对于学好药物化学至关重要，尤其是化学类药物的合成几乎均为各种有机反应。在实验课前重点介绍相关反应机理、关键技术，强调药物的特征性结构、理化性质等对制备方法选择的影响等，要求学生提前温习有机化学中对应的理论知识，在加强对基础化学知识掌握的同时，更有效地提高了其学习药物化学的兴趣、以及正确开展药物化学实验的效率。

揭阳职业技术学院 实训(验)项目单

编制部门：生物工程系

编制人：黄忻

编制日期：2025.08

项目编号	1	项目名称	阿司匹林的合成	实训班级	药学241	学时	3
课程名称	药物化学			教材	药物化学实验		
目的	通过阿司匹林的合成，掌握酯化反应与精制原理及基本操作						
教学重点	熟悉药物合成实验装置的安装与使用						
教学难点	掌握水杨酸的限量检查方法						
课时	3						
仪器材料	仪器： 单口烧瓶(100mL)、球形冷凝管、量筒(10mL,25mL)、温度计(100℃)、烧杯(200mL,100mL)、吸滤瓶、布氏漏斗、轮回水泵、水浴锅、电热套 试剂： 水杨酸、乙酸酐、硫酸(98%)、盐酸溶液(1:2)、1%FeCl ₃ 溶液						
教学过程设计							
操作原理与步骤	<p>一、学情分析和新课导入（5分钟）</p> <p>阿司匹林为解镇痛药，用于治疗感冒感冒头痛发烧神经痛关节痛及风湿病等近年来，又证实它具有克制血小板凝集的感化，其治疗规模又进一步扩展到预防血栓形成治疗血汗管疾患阿司匹林化学名为2-乙酰氧基苯甲酸。</p> <p>二、新课内容（100分钟）</p> <p>2.1 实验原理</p> <p>阿司匹林的合成就是以水杨酸为原料，在硫酸催化下，用醋酐乙酰化得到。</p> <p>存在未反应的水杨酸，在最后重结晶过程中可被除去。水杨酸的存在还较易氧化生成一系列醌式有色物质(黄色及蓝至黑色物质)这也导致了阿司匹林不稳定变色。</p> <p>2.2 实验方法与步骤</p> <p>1、向干燥的 500ml 锥形瓶中放入称量好的水杨酸(10g,0、075mol)、乙酐(25ml、27g、0、265mol)，</p>					<p>要求：</p> <p>1、饱与碳酸氢钠溶液时要一边加一边搅拌，会产生大量气泡，少量多次加完。</p> <p>2、用盐酸酸化后，如果没有固体析出，可测一下 pH，最佳为 2~2、4、</p> <p>3、当用有机溶剂重结晶时，以免溶剂的蒸气的散发或火灾事故的发生，应避免明火，</p>	

	<p>滴入 1、5ml 浓硫酸，以保鲜膜封口后，轻轻振荡锥形瓶使完全溶解，在 77℃ 水浴中加热约 20min；(温度过高则使气泡产生，很有可能就是由于乙酰发生了分解)</p> <p>2、移出锥形瓶后，待内容物温热时(手摸瓶壁没有烫感时即可，差不多 30-40℃)，慢慢加入 20~25ml 冰水(此时反应放热，甚至沸腾)；平稳后再加入 200ml 水，用冰水浴冷却 1、5h，使结晶析出；抽滤，用少量冰水洗涤两次，得阿司匹林的粗品。</p> <p>3、将阿司匹林的粗产物移至另一 250ml 烧杯中，加入 125mL 饱和 NaHCO₃ (150ml 水加 10g 碳酸氢钠) 溶液，搅拌，直至无 CO₂ 气泡产生。然后抽滤，用少量水洗涤，将洗涤液与滤液合并，弃去滤渣。</p> <p>4、将上述滤液倒入烧杯中(慢慢地分多次倒入)，加盐酸溶液(大约 15mL 浓盐酸加入 40mL 水配置)调 pH 为 2 左右，阿司匹林复沉淀析出。用冰水冷却，令结晶完全析出后，抽滤，冷水洗涤，压干滤饼，干燥。</p> <p>三、小结 (10 分钟)</p> <p>1、酯化反应温度在 80 度左右，太高乙酰水杨酸易发生分解，分解温度为 128~135℃。</p> <p>2、反应结束第一次加冰水时需小心少量多次加入，醋酸酐分解，放热，蒸汽溢出，最好在通风橱中操作。</p> <p>四、布置复习思考题 (20 分钟)</p> <p>1.制备阿司匹林时浓硫酸的感化是什么?不加浓硫酸对试验有何影响?</p> <p>2.制备阿司匹林时，为什么所用仪器必须是湿润的?</p>	以防着火。
课外作业	完成馏程和熔点的测定实训报告	
课后体会		

揭阳职业技术学院 实训(验)项目单

编制部门：生物工程系

编制人：黄忻

编制日期：2025.08

项目编号	2	项目名称	阿司匹林的精制	实训班级	药学241	学时	3
课程名称	药物化学			教材	药物化学实验		
目的	掌握精制原理及基本操作						
教学重点	精制的基本操作						
教学难点	精制的原理						
课时	3						
仪器材料	仪器： 水浴锅等 试剂： 乙醇等						
教学过程设计							
操作原理与步骤	<p>一、学情分析和新课导入（5分钟）</p> <p>阿司匹林为解镇痛药，用于治疗伤风、感冒、头痛、发烧、神经痛、关节痛及风湿病等。近年来，又证明它具有抑制血小板凝聚的作用，其治疗范围又进一步扩大到预防血栓形成，治疗心血管疾患。</p> <p>二、新课内容（100分钟）</p> <p>2.1 实验原理</p> <p>阿司匹林在乙醇中易溶，在水中微溶，故精制时将样品溶解于乙醇中去除杂质，并在水中完成重结晶。</p> <p>2.2 实验方法与步骤</p> <p>取 250ml 烧杯，将所得粗品用 35%酒精(按 95%乙醇:水=1:2 配置)水浴 50℃溶解，酒精分多次加入，搅拌下加入的酒精的量直到刚好溶解为止，冷却析晶；抽滤得粗品，测熔点，计算得率。</p> <p>三、小结（10分钟）</p> <p>当用有机溶剂重结晶时，以免溶剂的蒸气的散发或火灾事故的发生，应避免明火，以防着火。</p> <p>四、布置复习思考题（20分钟）</p> <p>1、用什么办法可轻便地磨练产品中是否残留未反响完整的水杨酸？</p>					要求：注意安全	

课外作业	完成阿司匹林精制的实训报告	
课后体会		

揭阳职业技术学院 实训(验)项目单

编制部门：生物工程系

编制人：黄忻

编制日期：2025.08

项目编号	3	项目名称	阿司匹林的鉴别和含量测定	实训班级	药学241	学时	3
课程名称	药物化学			教材	药物化学实验		
目的	掌握阿司匹林鉴别的原理和方法						
教学重点	掌握阿司匹林含量测定的方法						
教学难点	理解阿司匹林鉴别的原理和含量测定的原理						
课时	3						
仪器材料	仪器： 滴定管等 试剂： 阿司匹林原料药等						
教学过程设计							
操作原理与步骤	<p>一、学情分析和新课导入（5分钟）</p> <p>阿司匹林为白色针状或板状结晶，mp.135~140℃，易溶乙醇，可溶于氯仿、乙醚，微溶于水。</p> <p>二、新课内容（100分钟）</p> <p>2.1 实验原理</p> <p>鉴别1是利用乙酰水杨酸加热水解生成的水杨酸能在中性或弱酸性条件（pH4-6）下，与三氯化铁试液反应，生成紫堇色的铁配位化合物。鉴别2是利用本品在碳酸钠试液中加热水解生成水杨酸钠和碳酸钠，加过量的稀硫酸即析出不溶于水的水杨酸白色沉淀和醋酸。</p> <p>游离水杨酸属于特殊性杂质，是由于本品生产过程中原料反应不完全或放置过程中水解产生的。采用的方法是目视比色法，显色剂是硫酸铁铵试液。原理是利用阿司匹林中无酚羟基，不能与高铁盐作用，而水杨酸则可与高铁盐反应生成紫堇色铁配位化合物，与一定量水杨酸对照液生成的颜色比较。加冷水及迅速（30秒）显色原因是防止阿司匹林</p>					要求：	

	<p>水解，以免显色越来越深，测定结果偏高。</p> <p>2.2 实验方法与步骤</p> <p>(一) 水杨酸限量检查</p> <p>取阿司匹林 0.1 g，加 1 mL 乙醇溶解后，加冷水适量，制成 50 mL 溶液。立即加入 1 mL 新配制的稀硫酸铁铵溶液，摇匀；30 秒内显色，与对于照液比较，不得更深 (0.1%)。</p> <p>对照液的制备：精密称取水杨酸 0.1 g，加少量水溶解后，加入 1 mL 冰醋酸，摇匀；加冷水定适量，制成 1000 mL 溶液，摇匀。精密吸取 1 mL，加入 1 mL 乙醇，48 mL 水，及 1 mL 新配制的稀硫酸铁铵溶液，摇匀。</p> <p>稀硫酸铁铵溶液的制备：取盐酸 (1 mol/L) 1 mL，硫酸铁铵指示液【硫酸铁铵指示液】2 mL，加冷水适量，制成 1000 mL 溶液，摇匀。</p> <p>(二) 鉴别</p> <p>1、取精制品约 0.1g，加水 10ml 煮沸，放冷，加三氯化铁试液 1 滴，即显紫堇色。</p> <p>2、取精制品约 0.5g，加碳酸钠试液 10ml。振摇后，放置 5 分钟，滤过，滤液煮沸 2 分钟，放冷、加过量的稀硫酸。即析出白色沉淀，并发生醋酸的臭气。</p> <p>(三) 含量测定</p> <p>取本品约 0.4g，精密称定，加中性乙醇 (对酚酞指示液显中性) 20mL 溶解后，加酚酞指示液 3 滴，用氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 滴定。每 1ml 氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 相当于 18.02mg 的阿司匹林。</p> <p>三、小结 (10 分钟)</p> <p>1、中和滴定速度稍快，注意旋摇，防止局部过浓。</p> <p>2、本实验中，中性乙醇对酚酞指示液显中性。</p> <p>四、布置复习思考题 (20 分钟)</p> <p>1、本反应可能发生那些副反应？产生哪些副产物？</p> <p>2、阿司匹林精制选择溶媒依据什么原理？为何滤液要自然冷却？</p> <p>3、阿司匹林和水杨酸结构上有何不同，若均采用鉴别 1 法进行鉴别，现象和操作有何不同？</p>	
课外作业	完成阿司匹林鉴别和含量测定的实训报告	

课后体会	$\text{回收率}\% = \frac{m_x}{m} \times 100\%$ $\text{含量}\% = \frac{(V - V_0) \times T \times F \times 10^{-3}}{m} \times 100\% = \frac{(V - V_0) \times 18.02 \times \frac{C}{0.1} \times 10^{-3}}{m} \times 100\%$
------	---