

模块七 合成抗菌药及抗病毒药

抗菌药包括：

抗生素类

磺胺类药物及抗菌增效剂

喹诺酮类药物

抗结核病药

抗真菌药

磺胺类药物及抗菌增效剂

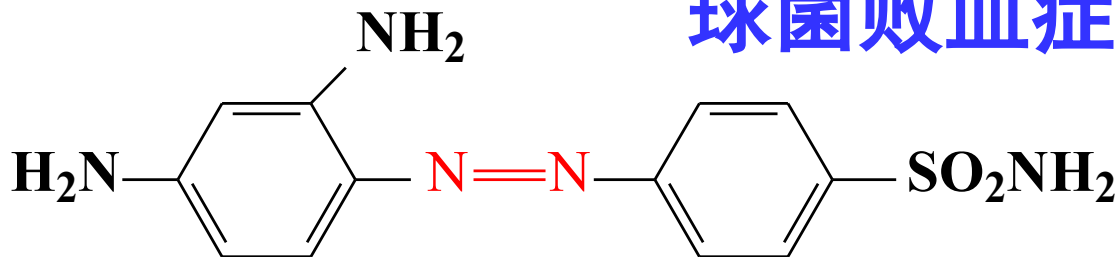
一、磺胺类药物

偶氮染料的
中间体，并
未用于医药

1. 发展史 1908 年合成磺胺
(对氨基苯磺酰
胺)

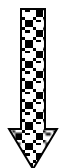
1932 年发现了**百浪多息**

1933 ~ 1934
年试用于治
疗丹毒、链
球菌败血症

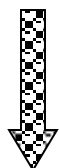


推断偶氮基团为活性基团

后来发现百浪多息体外无抑菌作用，仅在体内有效



否定了偶氮基团为生效基团的说法

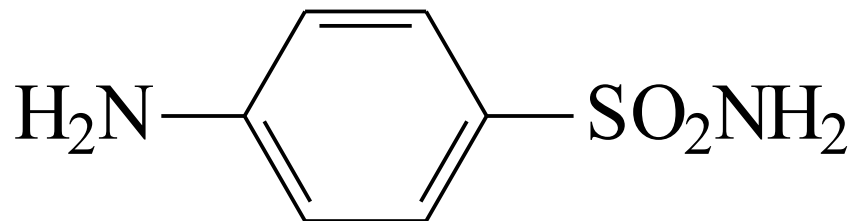


从服药病人的尿中分离
得到对氨基苯磺酰胺

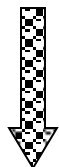


对氨基苯磺酰胺是
抗菌的活性基团

1946 年已合成 5500
多种磺胺类化合物
，其中应用于临床
的有 20 多种



1944 年由于大量应用抗生素



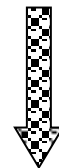
发现青霉素有过敏、耐药和不稳定的缺点



寻找长效、高效、速效的磺胺类药物



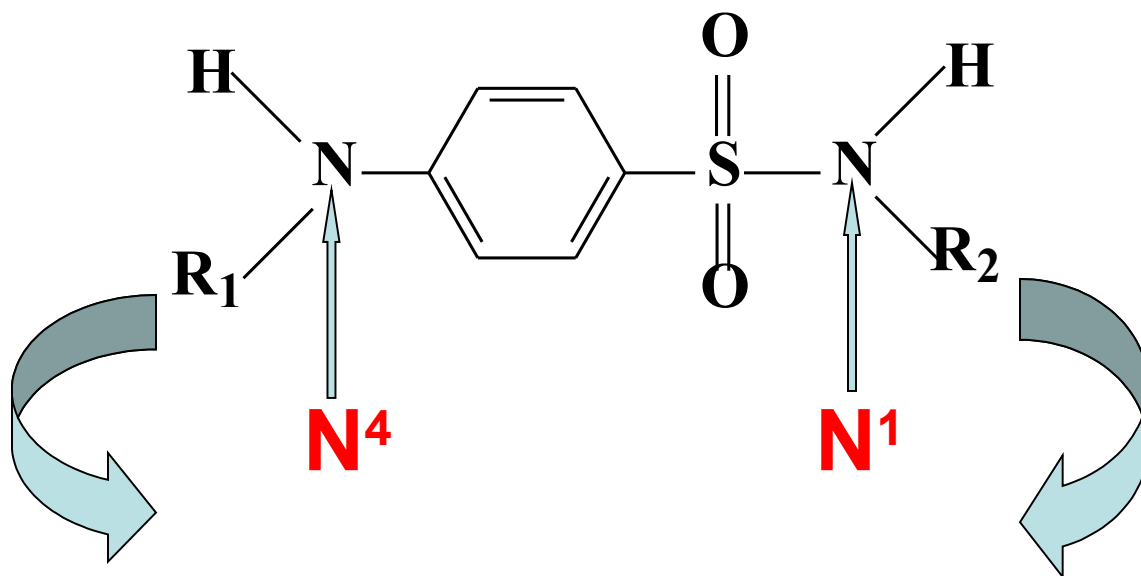
1956 ~ 1973 就发现了约 30 个药物



在寻找高效磺胺药物的同时，从磺胺类药物的副作用中，启发人们合成了一些具有利尿、降压和降血糖的药物

1969 年把增效剂甲氧苄啶与磺胺甲基异噻唑合用，提高了药物的疗效、扩大了抗菌谱

2. 磺胺类药物的基本结构和通性

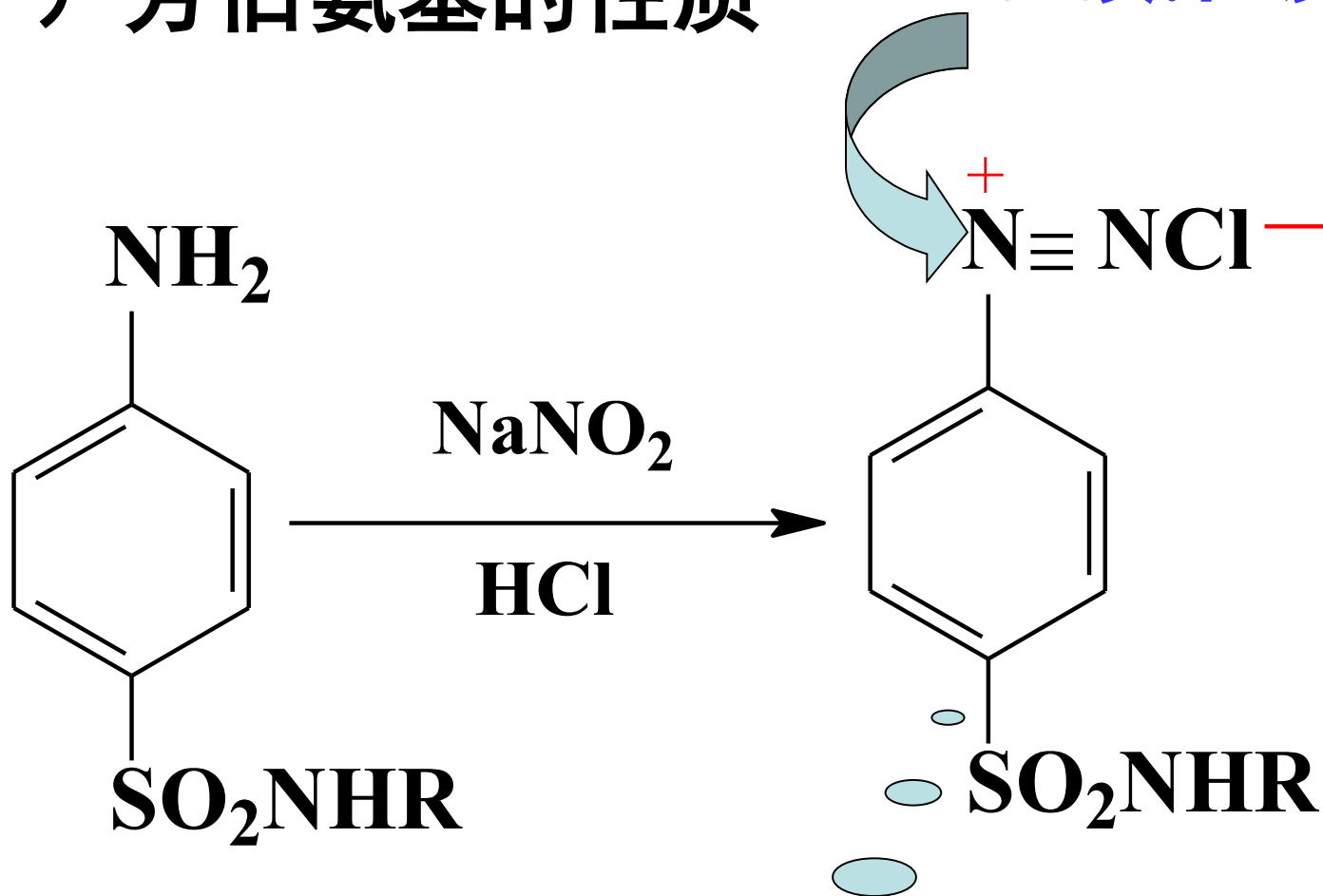


R₁ 一般为 **H** 或在
体内可以**水解或**
还原为 H 的基团

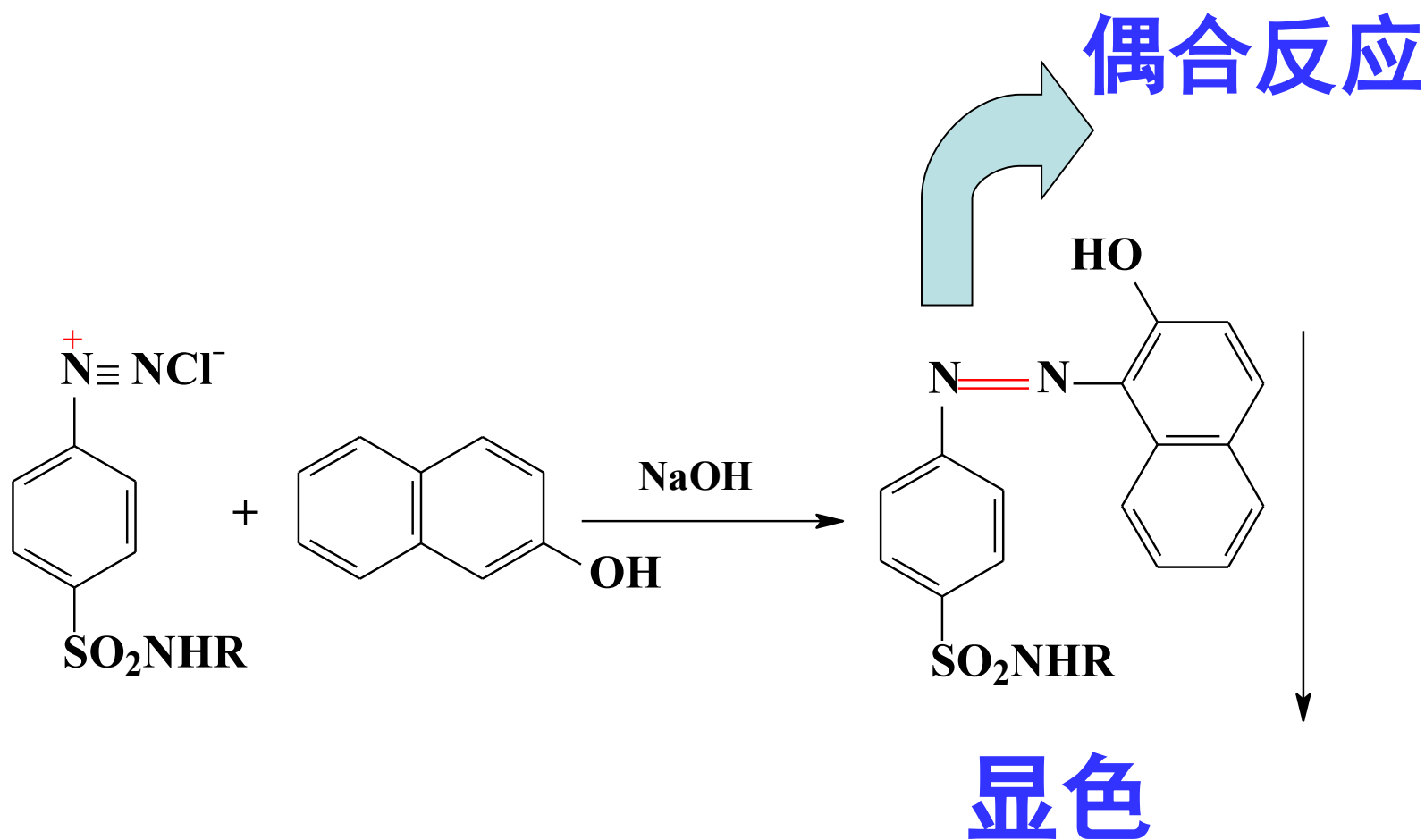
杂环取代

(1) 芳伯氨基的性质

重氮化反应



易爆炸



问题：利用磺胺类药物可发生重氮化 - 偶合反应的性质能够解决哪方面的问题？

弱碱性

由于磺酰胺基的吸电作用，芳伯氨基的碱性**很弱**，虽可溶于盐酸中，但不能形成稳定的盐。

弱还原性

易被氧化，在光及重金属催化下，氧化速度加快，特别是其钠盐或在碱性条件下更易氧化。氧化产物多为**偶氮化合物**及**氧化偶氮化合物**

课堂活动

- 磺胺类药物虽然易被氧化变色，但如果保存得好，可贮存多年而不变质，如何保存？

酰化反应

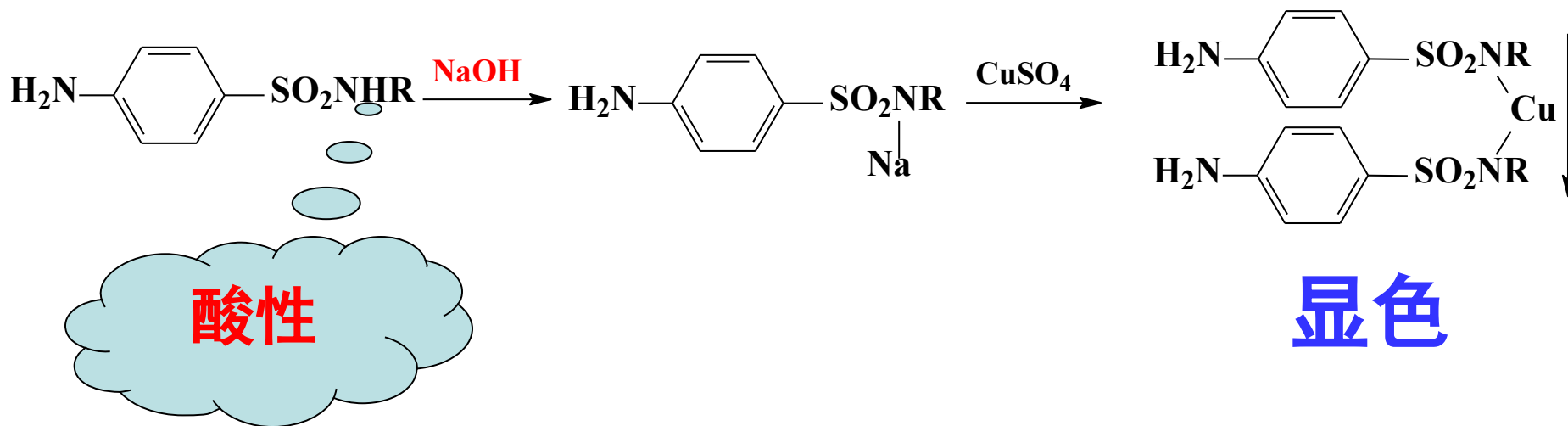
与二元羧酸生成酰胺
如酞磺胺噻唑、琥珀磺胺噻唑

利用其溶解度小，在肠道吸收慢，
可作为肠道抑菌药

磺胺类药物在体内也可被酰化，其乙酰化产物在尿中的浓度较大，溶解度较低，所以易形成结晶尿，引起血尿、尿闭等症状。因此服用磺胺类药物时应同服 NaHCO_3 、多喝水。

防治磺胺类药物对泌尿系统的损害的措施是什么？

(2) 磺酰胺基的性质



磺胺类药物的酸性弱于碳酸

问题：配制磺胺类药物的钠盐注射液的注射用水能否在煮沸、放冷数天后，再用来溶解其钠盐原料配制注射液？

课堂活动

- 试写出磺胺类药物与氢氧化钠的成盐反应化学方程式。

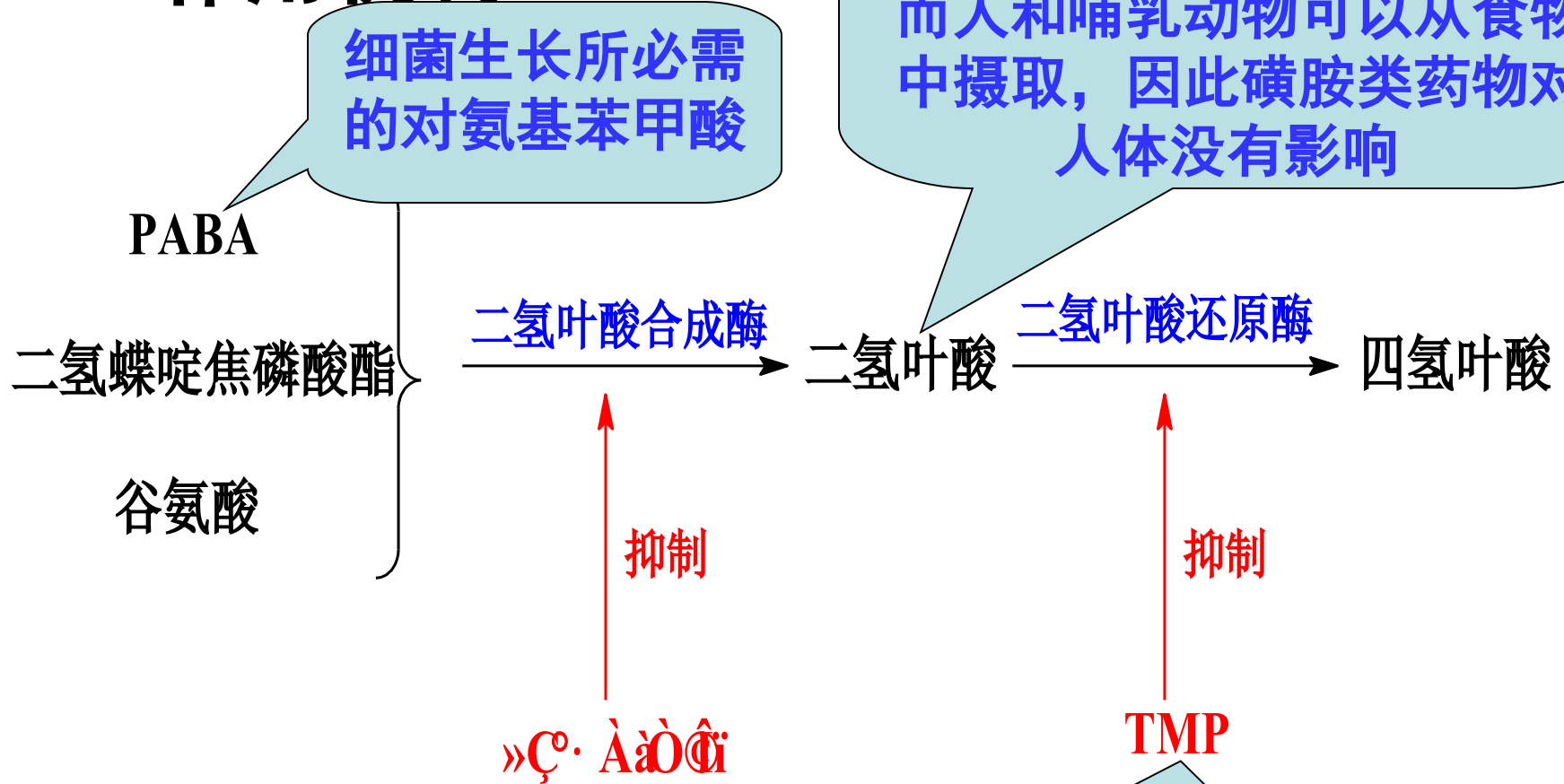
(3) 杂环

在酸性条件下，可与生物碱沉淀剂反应

(4) 苯环

可与 Br_2 发生溴代反应

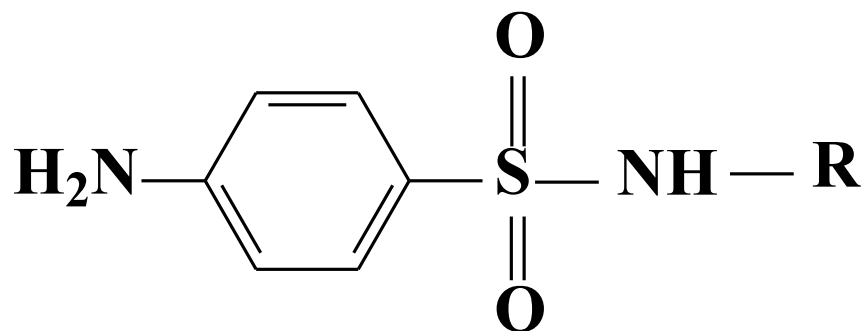
3. 作用机制



TMP 对人和哺乳动物的二氢叶酸还原酶的亲和力比微生物的弱 1 ~ 6 万倍，因此对人和哺乳动物的毒性也很弱

**磺胺类药物作用机制的阐明，
开辟了一条从代谢拮抗寻找新
药的途径**

4. 构效关系



(1) 对氨基苯磺酰胺是起效的必需基团，苯环上的 2 个取代基处于邻位或间位时无抑菌作用。

(2) 芳伯氨基或潜在的芳伯氨基是必需基团，以其它基团取代时活性降低或消失。如被烃基、羟基、磺酸基、氯原子等取代，则完全失去活性。

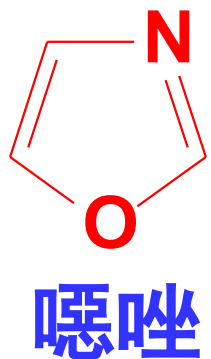
(3) 苯环用其它环取代或苯环上引入取代基均使抑菌活性降低或消失。

(4) N_1 取代基对抑菌作用影响很大，为双取代时活性消失，单取代时活性增加，杂环取代更好。杂环上有取代基时，以甲基、甲氧基常见。

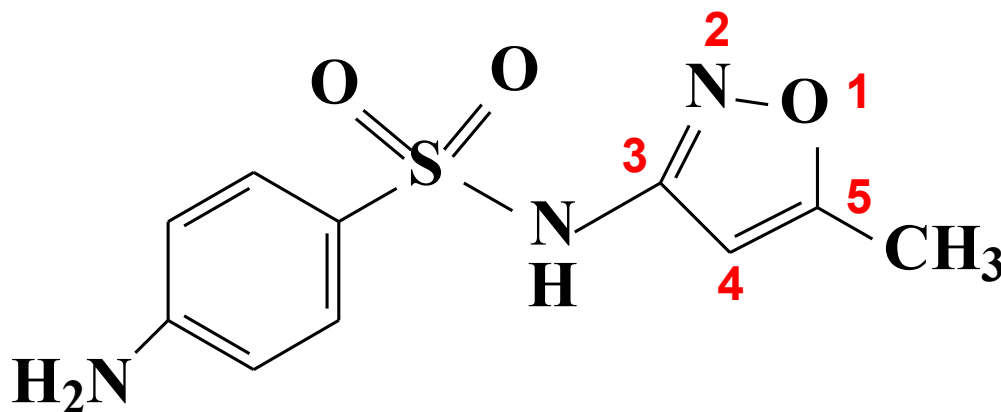
5. 吸收和代谢

磺胺类药物在小肠中**解离较少**，易于吸收，故其口服后吸收部位主要在小肠（肠道感染药除外）

磺胺类药物的代谢主要在肝脏，其代谢产物主要为 4- 氨基乙酰化物，少部分是磺酰胺的葡萄糖醛酸结合物，也有少量以原形排出。



磺胺甲噁唑



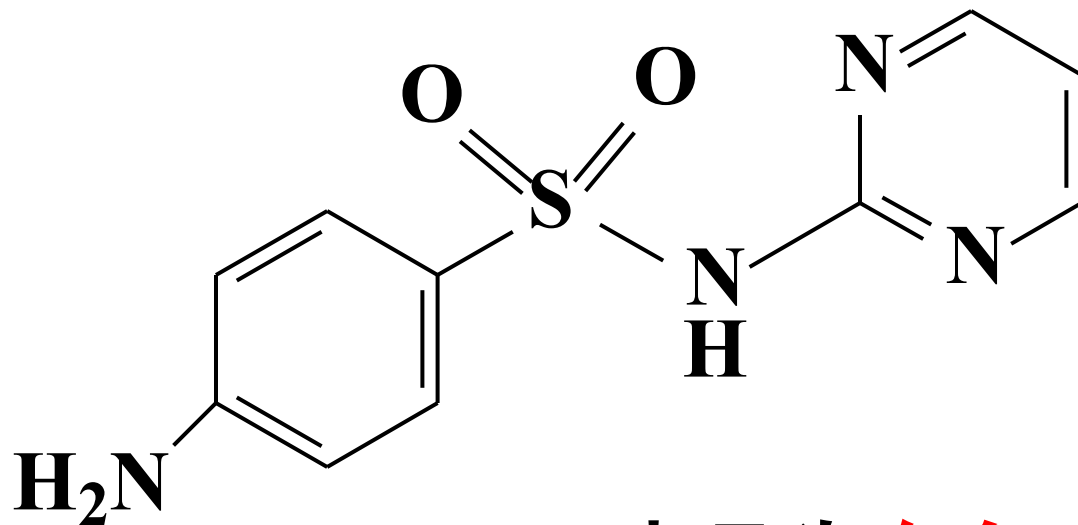
简称 **SMZ**

化学名

N-(5-甲基-3-异噁唑基)-4-氨基苯磺酰胺

治疗流脑的首选药物

磺胺嘧啶



本品为白色或类白色的结晶或粉末

化学名

N-2-嘧啶基-4-氨基苯磺酰胺

二、抗菌增效剂

一般一种增效剂只能对某类特定的药物增效

丙磺舒 与**青霉素**合用，通过抑制有机酸的排泄，提高有机酸类药物的血药浓度，增强抗菌作用

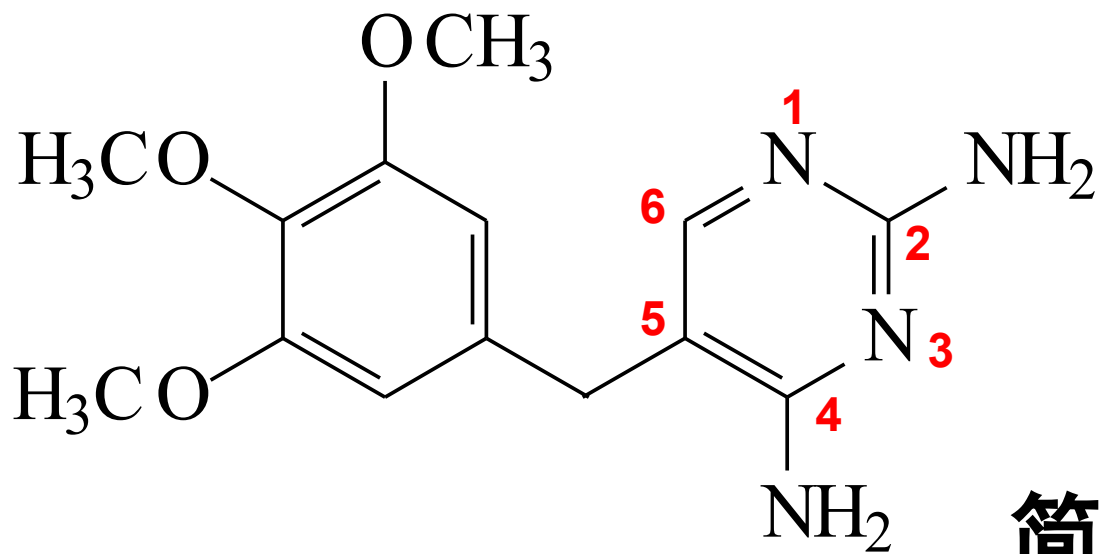
β -内酰胺酶抑制剂 与 β -内酰胺类抗生素合用，显著增强抗菌作用

广谱抗菌增效剂

甲氧苄啶

对革兰阳性和阴性菌具有广泛的抑制作用。能增强磺胺类药物、四环素、庆大霉素等多种抗生素的抗菌作用

甲氧苄啶



简称 **TMP**

化学名

5-[(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲基]-2, 4-嘧啶二胺

理化性质

1. 弱碱性

供试品 $\xrightarrow{\text{碘试液}}$ 棕褐色

2. 2 个芳伯氨

在空气中易自动氧化，在光及重金属催化下，氧化速度加快

∴ 应避光，密封保存

喹诺酮类抗菌药



又称吡酮酸类药物

一、发展

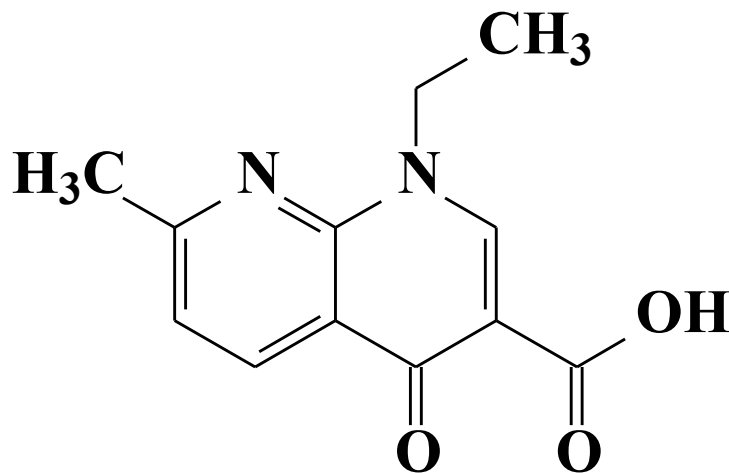
20 世纪 60 年代发展起来的，具有抗菌谱广、抗菌力强、结构简单、给药方便、与其它常用抗菌药物无交叉耐药性、合成方法简单、容易生产、疗效价格比高等优势

分类：

第一代

1962 ~ 1969
年

代表药物有**萘啶酸**

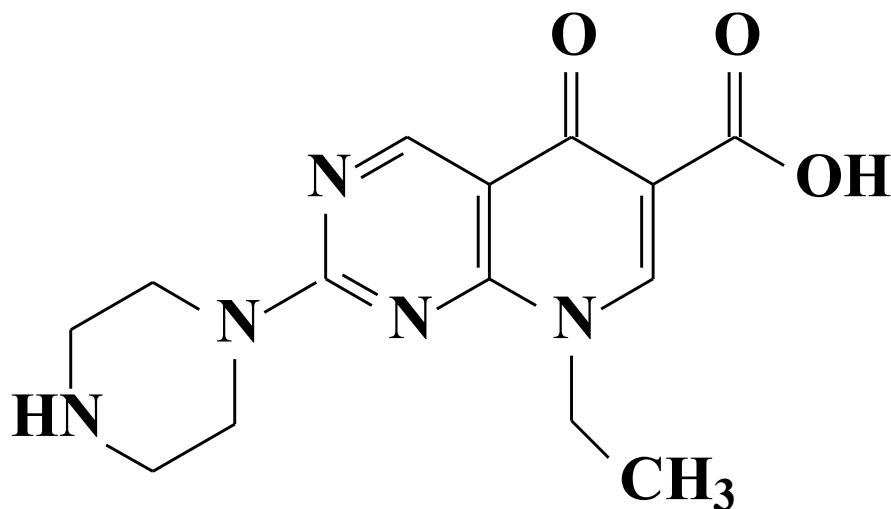


作用特点是**抗革兰阴性菌**，对革兰阳性菌几乎无作用，易产生耐药性，体内易代谢，作用时间短，中枢不良反应大，**现已少用**

第二代

1970 ~ 1977
年

代表药物有吡哌酸



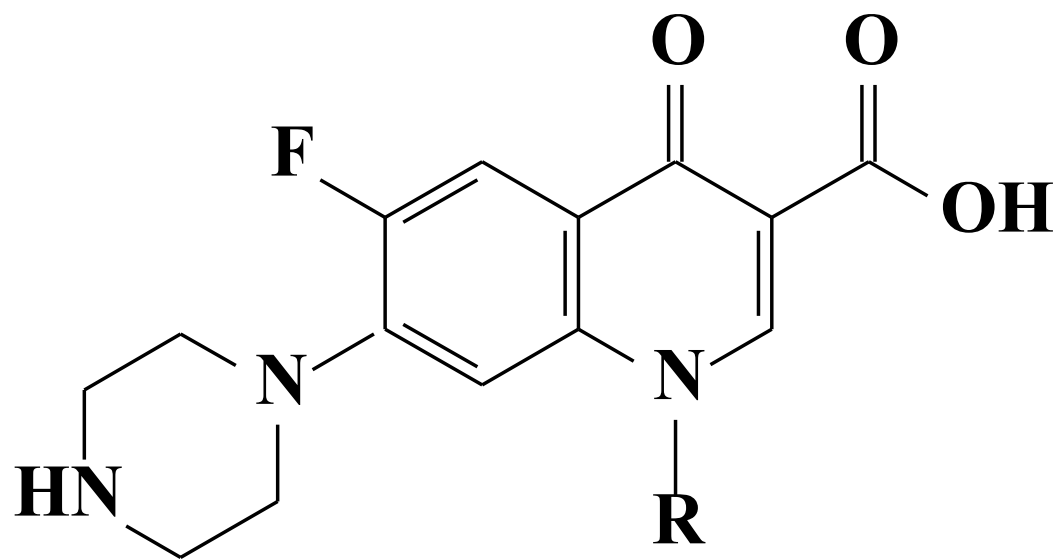
结构中引入了对 DNA 回旋酶有亲和作用的**哌嗪基**，使抗菌活性大大增加。抗菌谱扩大到革兰阳性菌、绿脓杆菌，耐药性降低，不良反应较少，体内较稳定，药物以原形从尿中排出

1978 ~ 1996
年

第
三
代

代表药物有诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、依诺沙星

结构中引入了 **-F**，使得抗菌谱进一步扩大，对革兰阳性菌、革兰阴性菌、支原体、衣原体和分枝杆菌均有效。活性增强、毒性降低、一些药物的疗效可以与头孢菌素媲美，而且人工合成容易



结构特点

1997 年～现在

第四代

代表药物有帕珠沙星和加替沙星

抗菌谱进一步扩大，抗菌活性增强。对 G⁺ 菌、厌氧菌、衣原体、支原体的抗菌活性比第三代强

二、作用机制

喹诺酮类药物

旋转酶



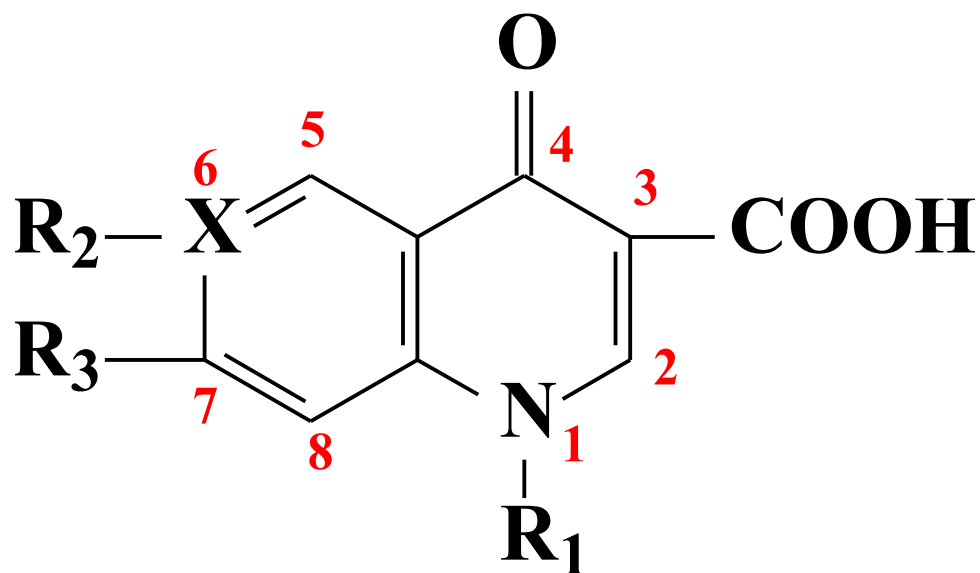
对于细菌的复制、转录和修复起决定性作用

拓扑异构酶IV



在细菌壁的分裂中，对细菌染色体的分裂起关键作用

三、构效关系



二氢吡啶酮部分是基本母核
，必须与芳环或杂环骈合

(1) N-1 位为脂肪烃基取代时，可以是甲基、乙基、乙烯基、氟乙基、正丙基、羟乙基，其中以乙基、乙烯基、氟乙基抗菌活性最好

(2) N-1 位为脂环烃基取代时，可以为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1 (或 2) 甲基环丙基，其中以环丙基抗菌活性最好，而且其抗菌活性大于乙基衍生物

(3) N-1 位可以为苯基或其它芳香基团取代，苯基取代时，其抗菌活性与乙基相似

(4) 2- 位引入取代基活性消失或减弱

(5) 3- 位羧基与 4- 位羧基是必需基团，被其它基团取代时活性消失，其与 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 、 Ca^{2+} 等络合可产生副作用

(6) 5- 位为 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_3$ 取代时抗革兰阴性菌活性增强，但毒性也可能增加

(7) 6- 位取代基对活性影响很重要，活性顺序为 $F > Cl > CN \geq NH_2 \geq H$

(8) 7- 位引入取代基可明显增强活性，取代基为哌嗪基时活性最佳；哌嗪基被取代时抗革兰阳性菌活性增强

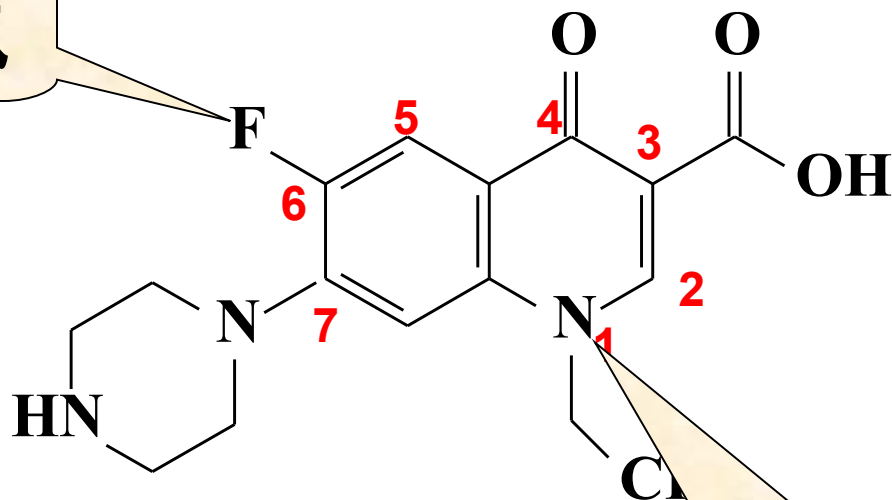
(9) 8- 位引入 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 可降低最小抑菌浓度， $-OCH_3$ 取代还可增加抗厌氧活性， $-F$ 取代还可增加光毒性

四、代谢特点

喹诺酮类药物口服后迅速吸收，在体内分布广泛，多数药物在尿中的浓度大于病原微生物的最小抑菌浓度。大多数药物的代谢产物为 3- 羧酸与葡萄糖醛酸的结合物，其次的代谢反应发生在哌嗪环上

诺
氟
沙
星

有机氟



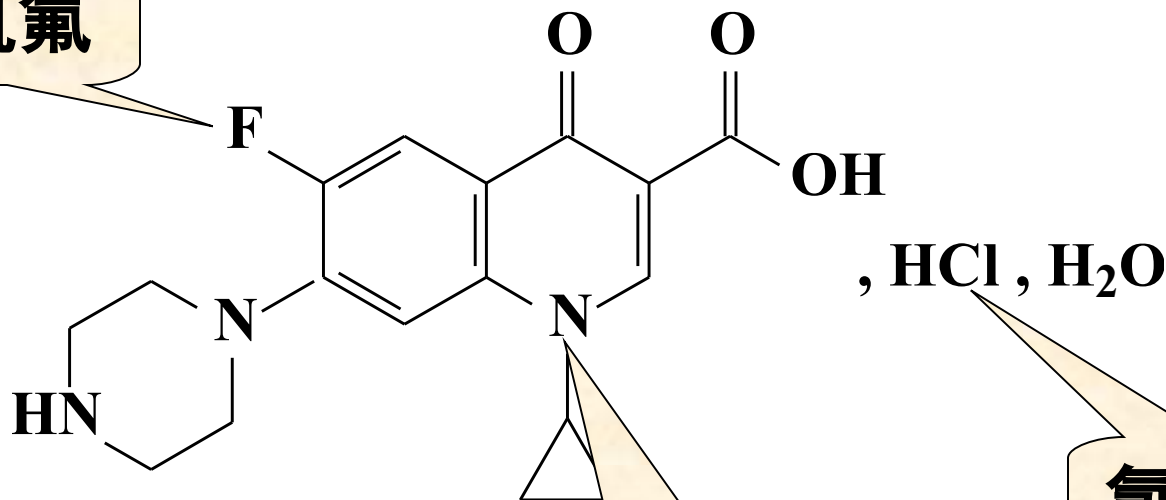
化学名

可与丙二酸和
醋酐作用显红
棕色

1- 乙基 -6- 氟 -1, 4- 二氢 -4-
氧代 -7-(1- 哌嗪基) -3- 喹啉
羧酸

盐酸环丙沙星

有机氟



氯化物

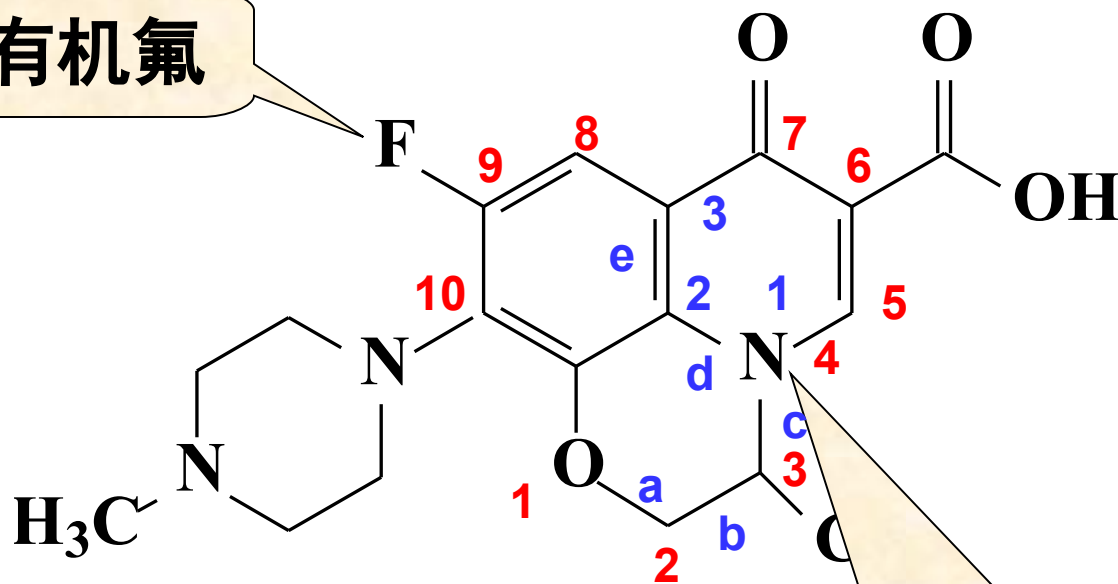
化学名

可与丙二酸和
醋酐作用显红
棕色

1- 环丙基 -6- 氟 -1 , 4- 二氢 -4- 氧
代 -7- (1- 哌嗪基) -3- 喹啉羧酸盐盐酸盐
一水合物

氧
氟
沙
星

有机氟



化学名

可与丙二酸和
醋酐作用显红
棕色

(±)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-de]-[1,4]苯并噁嗪-6-羧酸

抗结核药物

结核杆菌细胞上有高度亲水性类脂，∴对醇、酸、碱和某些消毒剂高度稳定

- ∴ 结核杆菌的生长周期较一般的细菌长，用药周期长
- ∴ 易产生耐药性

临床一般采用联合用药，以克服耐药性、增强疗效

根据化学结构和来源分为

抗生素类抗结核药

主要有氨基糖苷类的链霉素、卡那霉素、环丝氨酸、紫霉素、卷曲霉素、利福霉素类等。

链丝菌发酵产生的一类抗生素。包括 5 种物质，即利福霉素 A、B、C、D、E，它们性质不稳定，较难分离，仅分离得到利福霉素 B。利福霉素 B 的抗菌作用很弱

合成抗结核药

通过结构改造，得到了利福平、利福定、利福喷丁等

苯甲酸和水杨酸能促进结核菌呼吸

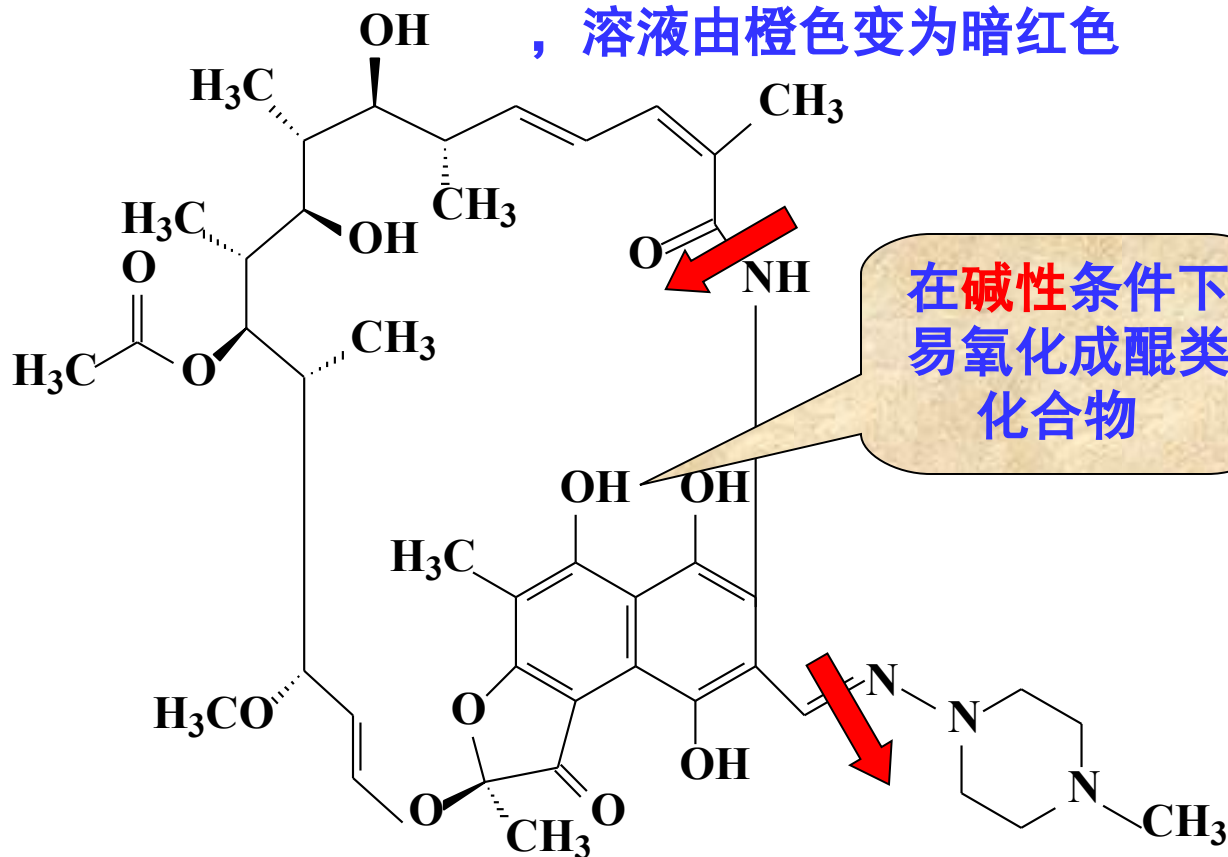
1946 年根据代谢拮抗原理合成了对氨基水杨酸

1950 年在合成氨基硫脲类化合物时，意外地发现了中间体异烟肼

1962 年又发现了盐酸乙胺丁醇右旋体

利福平

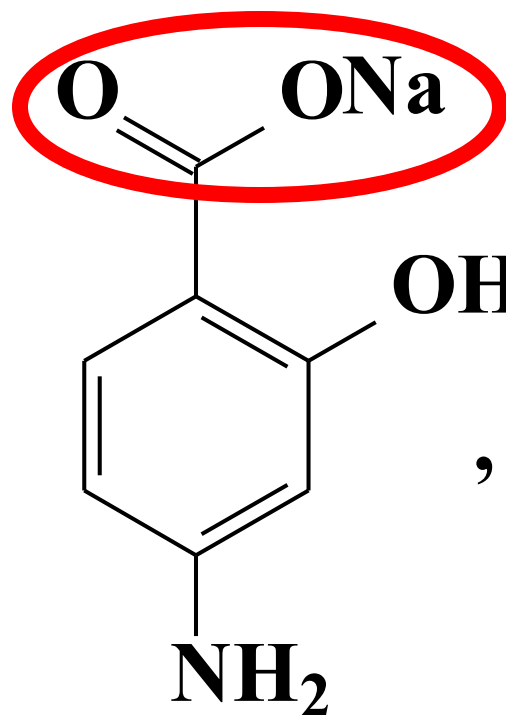
酸性条件下，加入 NaNO_2 ，
溶液由橙色变为暗红色



强酸性条件下

鲜红色或暗红色的结晶性粉末

对氨基水杨酸钠



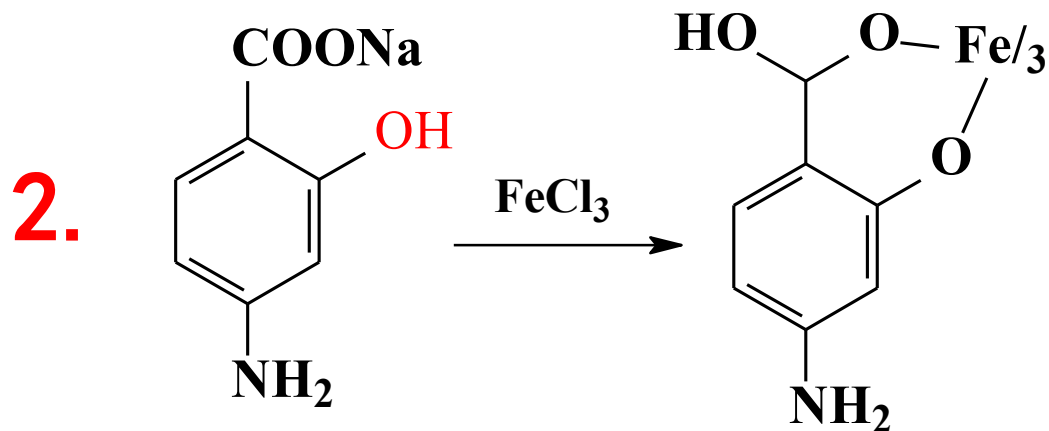
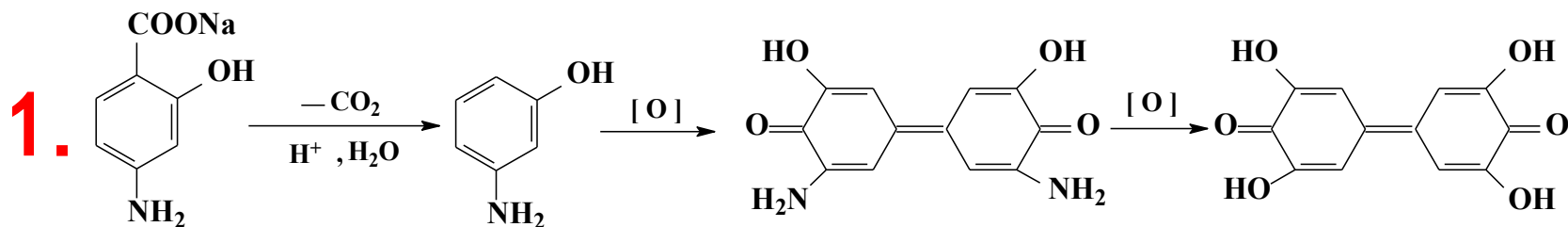
加入酸能生成沉淀吗？

, $2\text{H}_2\text{O}$

化学名

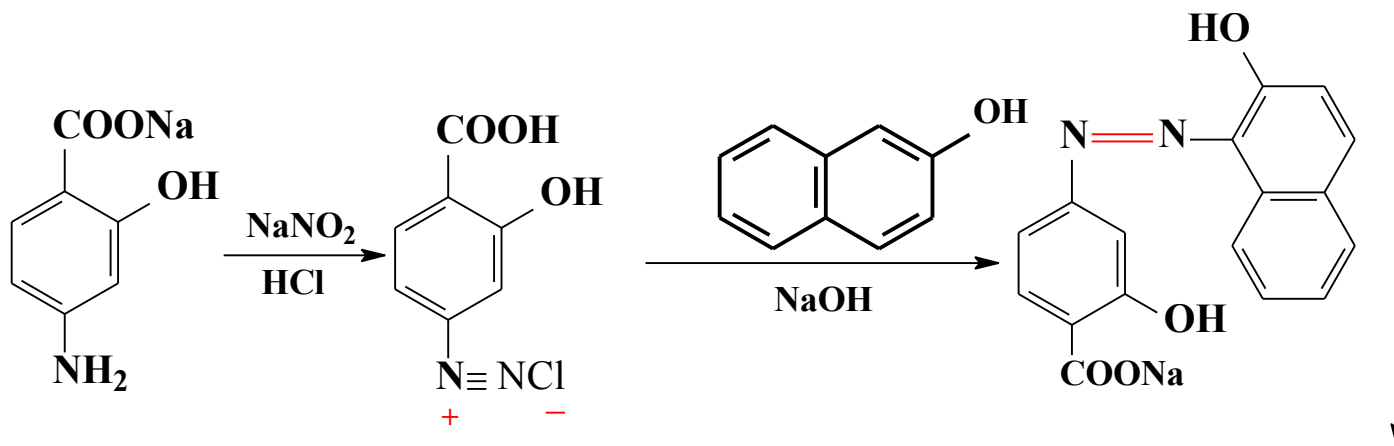
4- 氨基 -2- 羟基苯甲酸钠二水合物

理化性质

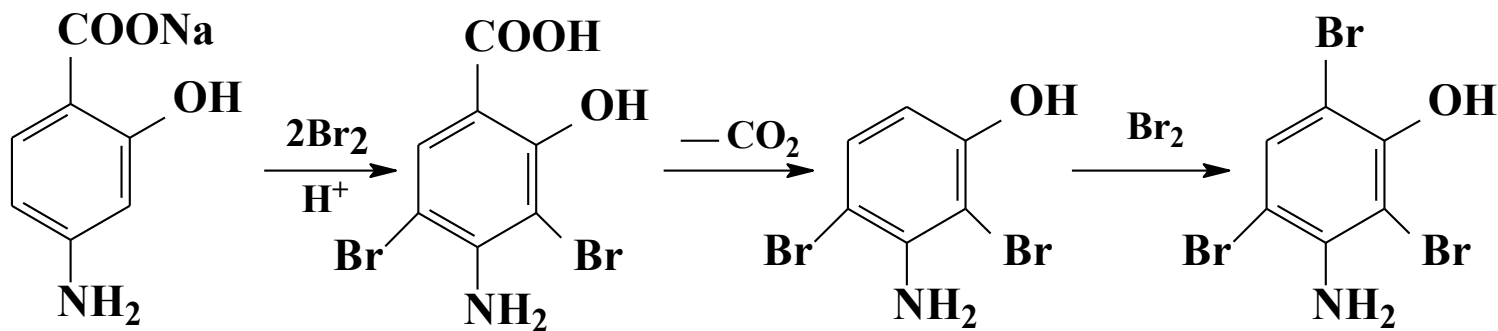


理化性质

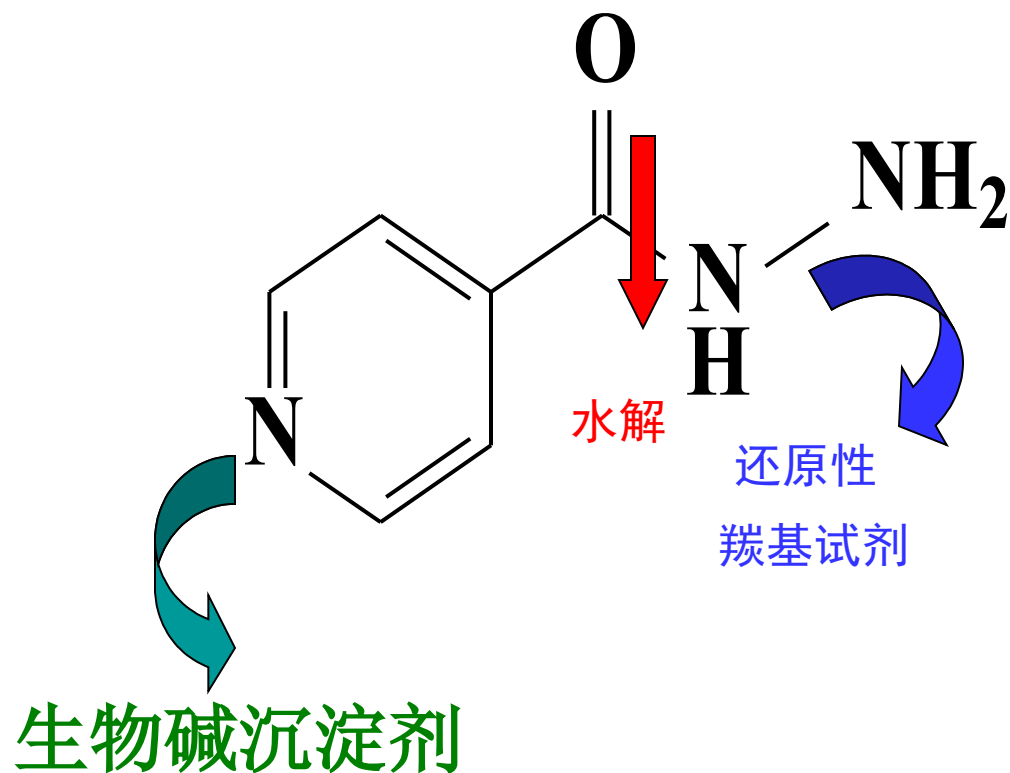
3.



4.



异烟肼

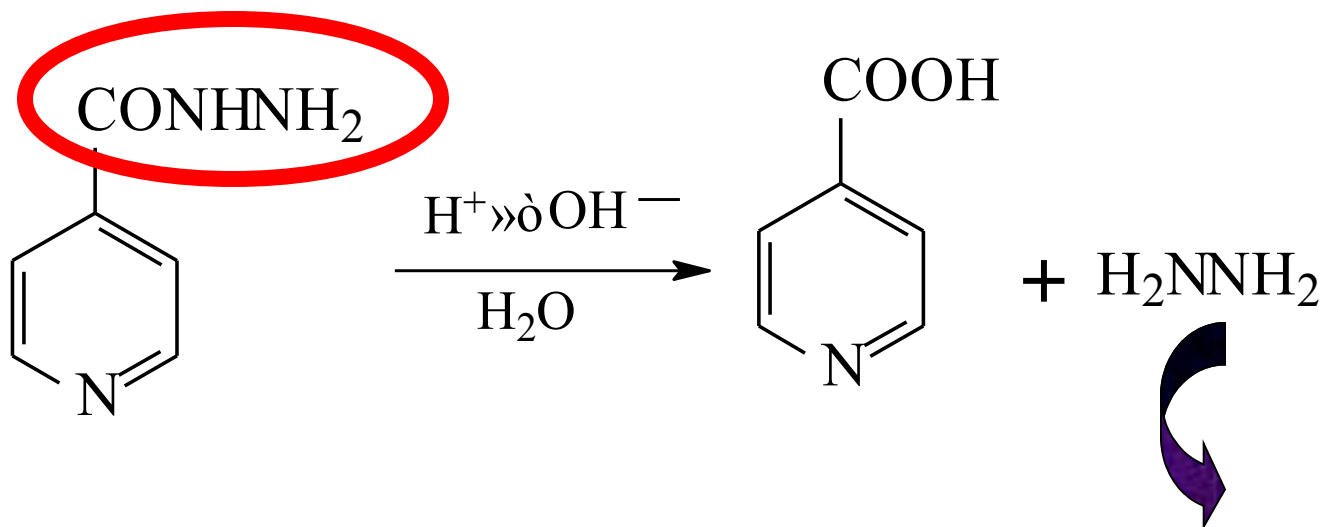


化学名

4-吡啶甲酰肼

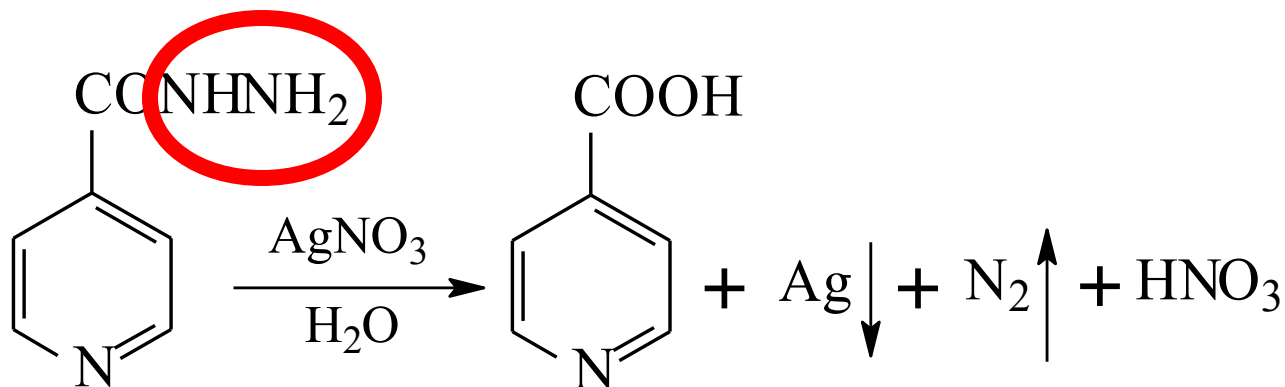
理化性质

1.

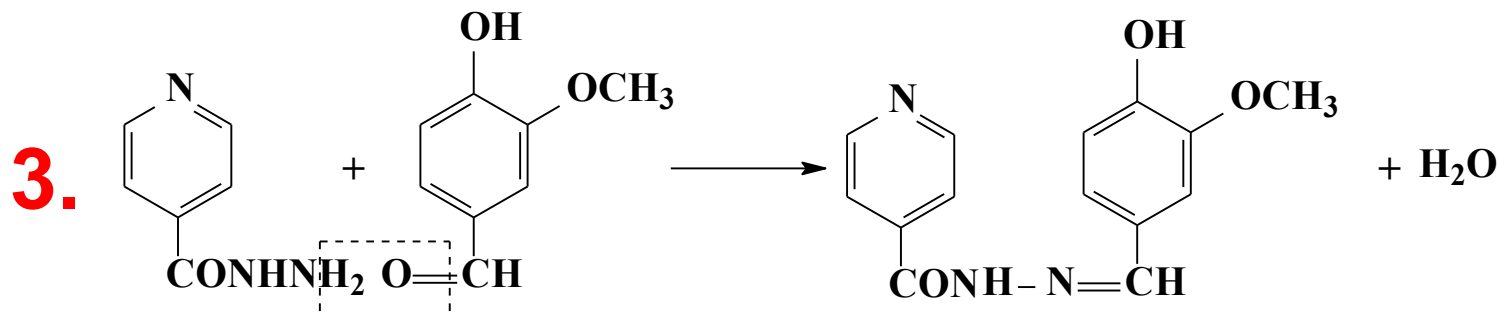


毒性大

2.



理化性质



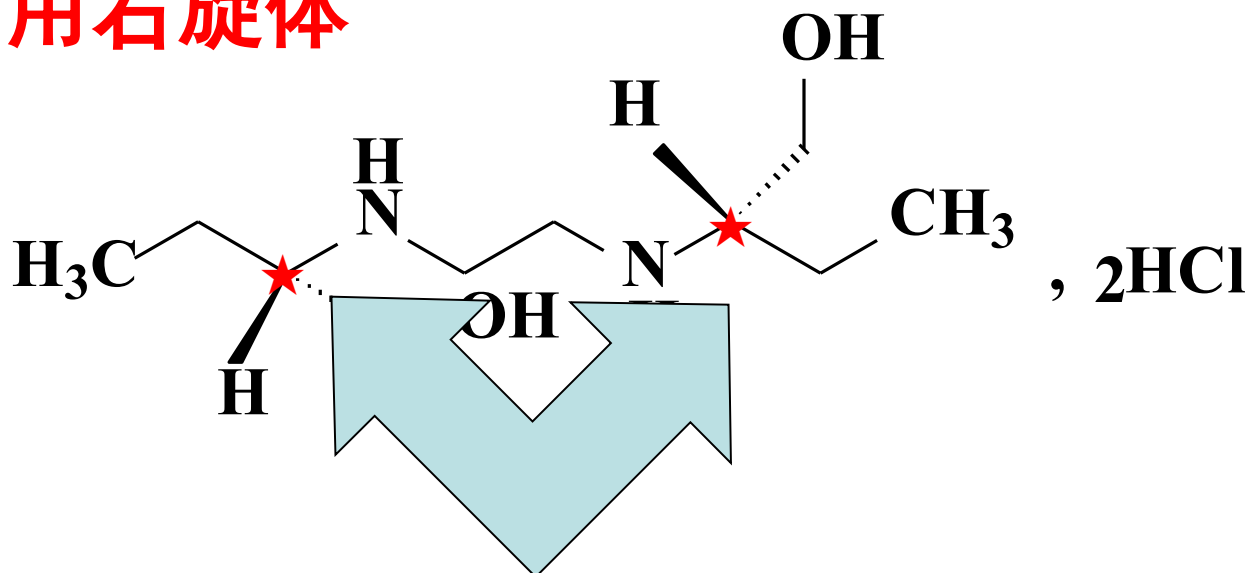
4. 吡啶环

5. 与金属离子发生配位反应

∴ 配制注射剂时，应避免与金属器具接触

盐酸
乙
胺
丁
醇

药用右旋体



化学名

与三硝基苯酚反
应生成黄色沉淀

右旋体

$[2R, 2[S-(R^*, R^*)]-R]-(+)-2, 2'-(1, 2-乙$
二基二亚氨基)-双-1-丁醇二盐酸盐

第四节 抗真菌药

真菌感染一般分为：

浅表真菌感染

发生在皮肤、黏膜和皮下组织，传染性强，占真菌感染的 90 %

深部真菌感染

发生在人体黏膜深处、内脏、泌尿系统、脑和骨骼等部位，危害性大

近年来由于抗生素的滥用，皮质激素的大量应用，器官移植以及艾滋病、白血病等严重疾病，**深部器官的真菌感染**日益严重，给患者带来精神和身体上的痛苦，甚至危及生命，因此抗真菌药的研究与开发日益受到重视。

按化学结构分类：

抗真菌抗生素

唑类抗真菌药物

其它抗真菌药物



分

多烯类

一、抗真菌抗生素

主要用于深部真菌感染

有亲脂性的大环内酯环，具有 4 ~ 7 个共轭双键，有一个氨基糖。在水和常见有机溶剂中溶解度较小，但在二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、吡啶等极性溶剂中溶解度较大。

代表药物有**两性霉素 B** 和**制菌霉素 A₁**

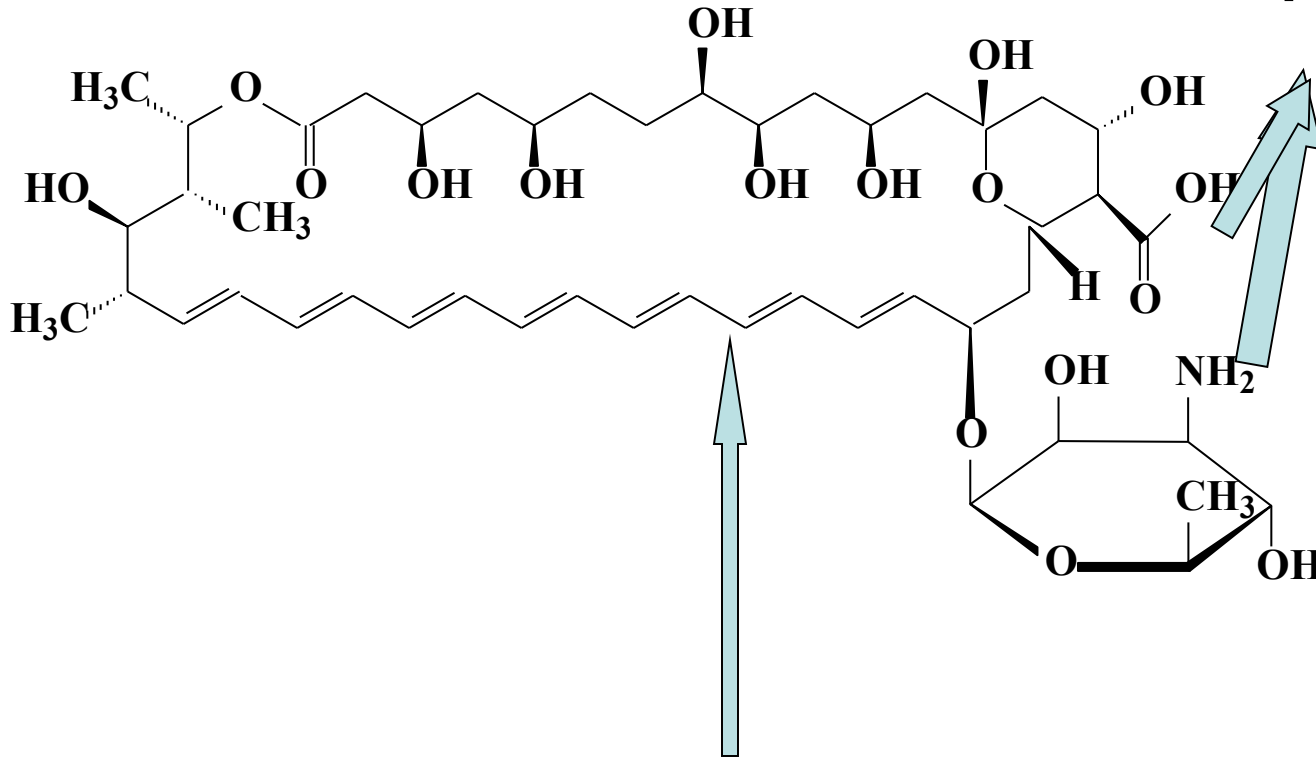
非多烯类

主要用于浅表真菌感染

代表药物有**灰黄霉素**和**西卡宁**

两性霉素 B

两性化合物



黄色至橙黄色粉末

在光、热、强酸、强碱条件下均不稳定，在 pH4 ~ 10 稳定

二、唑类抗真菌药物

20 世纪 60 年
代后发展起来
的

对深部真菌和浅表真菌感染都
有效，是目前临床上主要的治
疗真菌感染的药物

第一个

克霉唑

有良好的抗真菌活性



开发出了大量的药物

根据结构特征唑类抗真菌药分为：

吸收不规则，
毒性大，主要
外用

咪唑类

代表药物有克霉唑、咪康唑、益康唑、噻康唑和酮康唑

唯一可口服的
咪唑类药物

三唑类

代表药物有特康唑、**氟康唑**和**伊曲康唑**

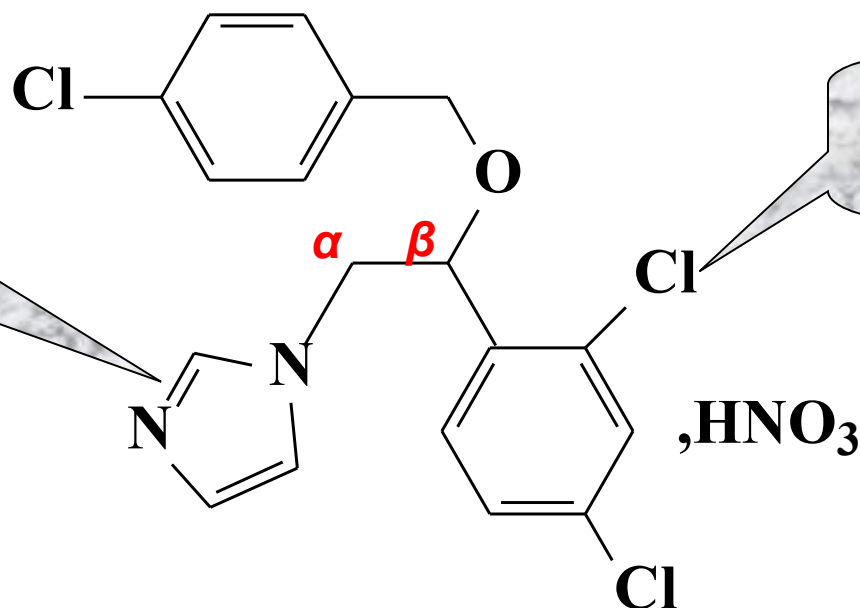
对人体细胞色素 P450 的亲合力
低而影响肝酶较轻，均可口服

结构特征:

分子中至少有一个**咪唑**或**三氮唑**环；
唑环的**1**位 N 通过**中心 C 原子**与芳烃相连，芳烃上一般有一个或二个卤素

硝酸益康唑

生物碱显色剂
生物碱沉淀剂

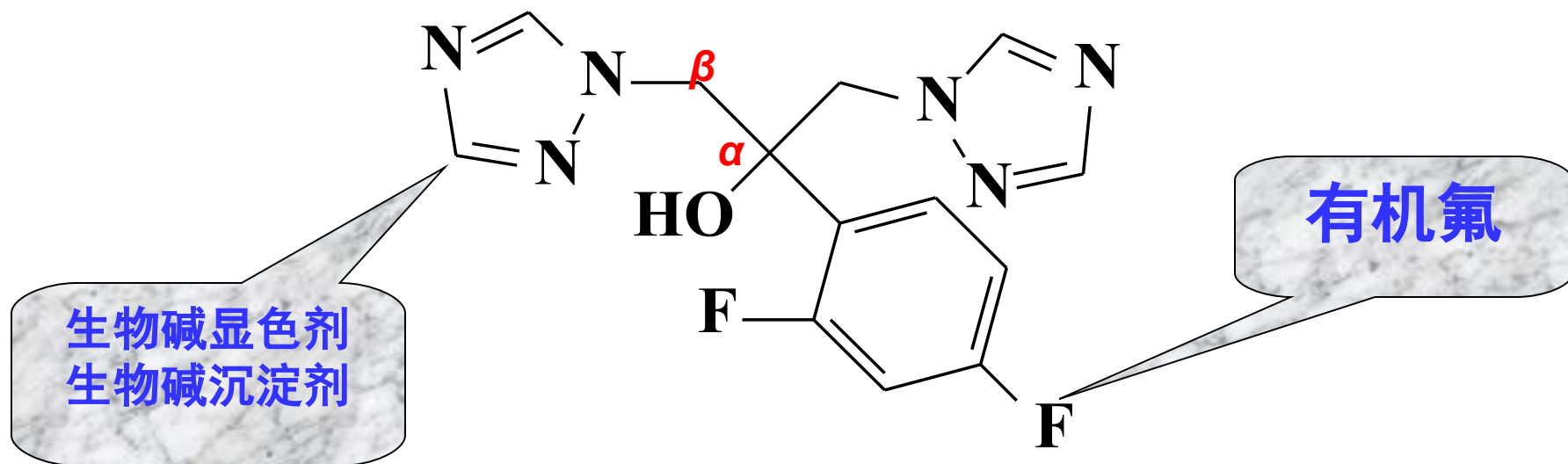


有机氯

化学名

1-[2,4-二氯- β -(4-氯苄氧基)苯乙基]咪唑硝酸
酸盐

氟康唑



化学名

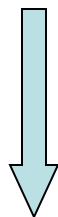
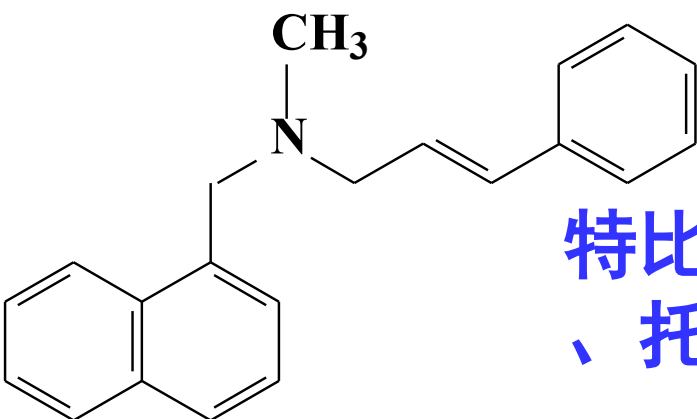
α -(2,4-二氟苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇

三、其它抗真菌药物

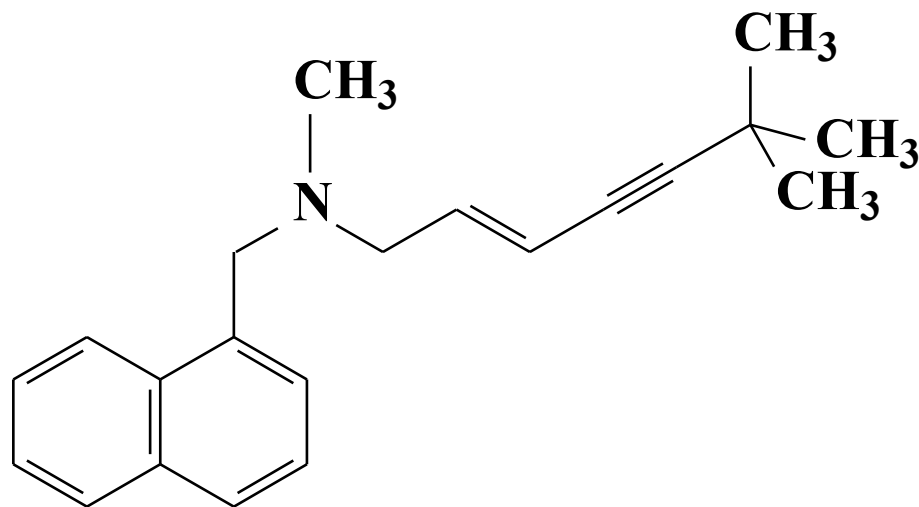
1981 年发现了烯
丙胺类化合物

萘替芬

有较高的抗
真菌活性



特比萘芬、布替萘芬
、托萘酯和利拉萘酯



其它抗真菌药物还有胞嘧啶的衍生物

氟胞嘧啶

浅表抗真菌药物

阿莫罗芬和环吡酮胺

抗病毒药

目前还没有真正能完全治愈病毒感染的药物，更严重的是病毒感染引起的新疾病不断出现，如 2003 年的 SARS，还有后来出现的禽流感。因而抗病毒新药的研究尚需不断努力

病毒没有自身的代谢系统，必须寄生在宿主活细胞内进行复制

常见的由病毒引起的疾病有流行性感冒、腮腺炎、水痘、脊髓灰质炎、病毒性肺炎、巨细胞病毒视网膜炎、带状疱疹、狂犬病等

根据病毒谱，抗病毒药分为：

抗疱疹类病毒药 碘苷、阿糖腺苷、阿昔洛韦

抗肝炎病毒药 拉米夫定

抗流感及呼吸道病毒药 利巴韦林、盐酸金刚烷胺

抗免疫缺陷病毒药物 逆转录酶抑制剂齐多夫定、拉米夫定和司他夫定，蛋白酶抑制剂茚地那韦

抗巨细胞病毒药 更昔洛韦

根据化学结构抗病毒药分为：

核苷类 由戊糖和含氮碱组成

三环胺类

其他类

一、核苷类

人工合成的核苷有可能抑制天然核苷，抑制病毒或宿主细胞的 DNA 或 RNA 聚合酶活性，阻止 DNA 或 RNA 的合成，杀灭

分类

非开环类

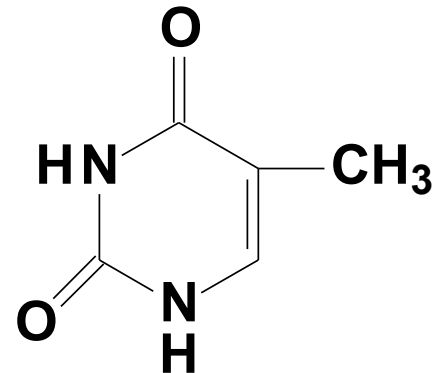
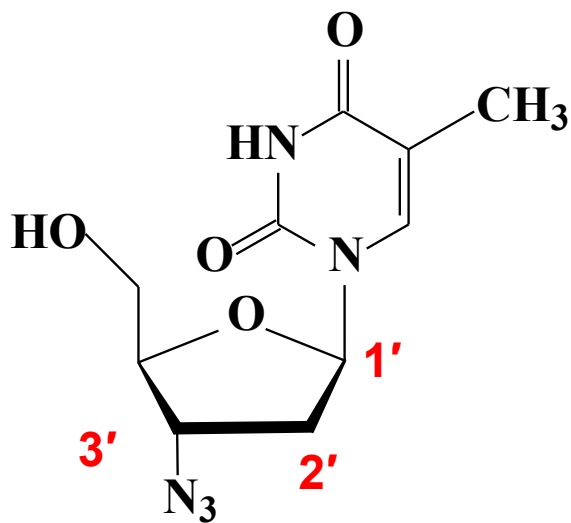
1962 年上市的**碘苷**是**第一个**临床有效的核苷类药物。齐多夫定是第一个对艾滋病病毒有抑制作用的药物，它的发现引起人们对核苷类化合物的关注，相继开发了一系列药物。其它代表药物还有利巴韦林、拉米夫定和司他夫定

开环类

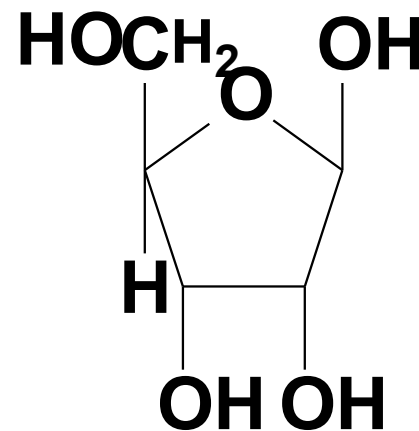
阿昔洛韦是发现的**第一个**特异性抗病毒酶抑制剂，也是**第一个**上市的非糖苷类开环核苷类药物。由此开展广泛研究，开发出了一系列药物开环核苷类药物，如喷昔洛韦、更昔洛韦、伐昔洛韦、法昔洛韦、西多福韦

齐多夫定

化学名



胸腺嘧啶 T

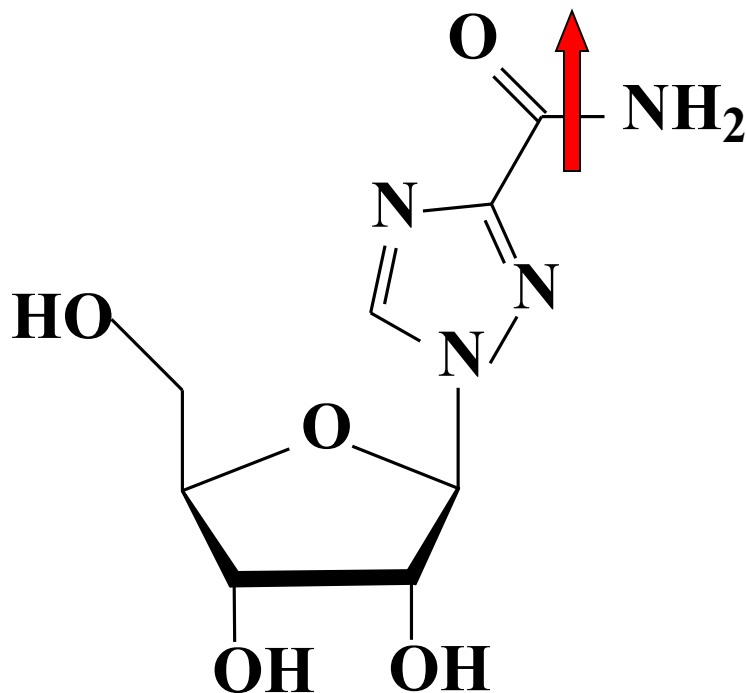


戊糖

3' - 叠氮基 - 2', 3' - 双脱氧胸腺嘧啶核苷

利巴韦林

广谱抗病毒药

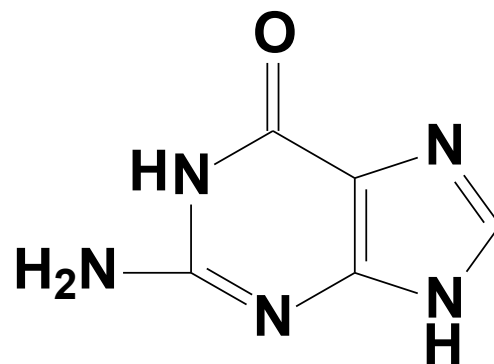
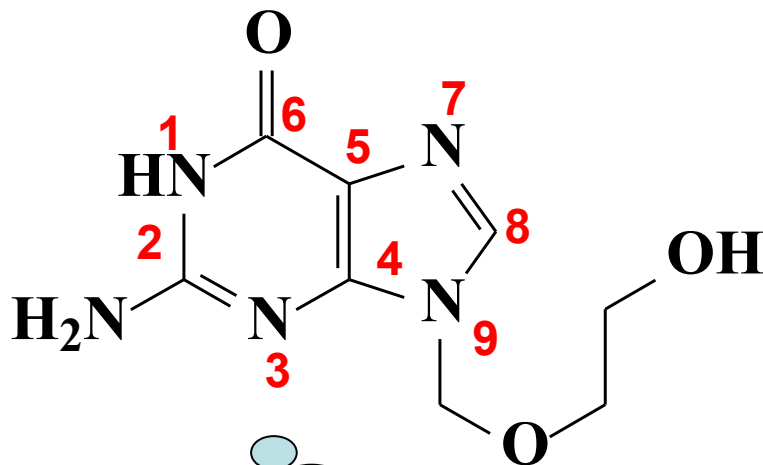


化学名

两种晶型的生物活性一样

1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三氮唑-3-羧酰胺

阿昔洛韦



鸟嘌呤

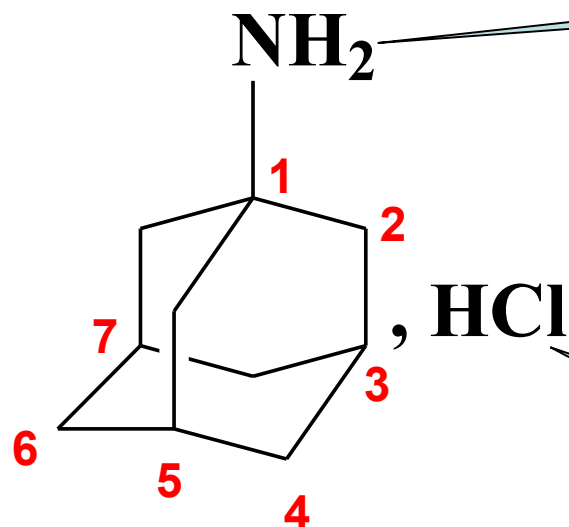
广谱抗病毒
药，抗疱疹
病毒的首选
药

化学名

9-(2- 羟乙氧甲基) 鸟嘌呤

二、三环胺类

盐酸金刚烷胺



硅钨酸试液生成白色沉淀

氯化物的反应

化学名

三环 [3. 3. 1. 1^{3,7}] 癸烷 -1- 胺盐酸盐

桥环化合物的命名规则

1、用二环、三环等做词头，然后在〔〕中注明各桥所含碳原子的个数，放在相当于环中全体碳原子数的链烃名称前面。〔〕中数字从大到小列出。数字之间用“，”隔开。

2、桥环的编号：

自桥的一端开始，循最长的环节编号，依次类推。

三、其他类

膦甲酸钠是结构最简单的抗病毒药物，可抑制所有的疱疹病毒和人类免疫缺陷病毒

吗啉双胍是双胍基类中抗病毒活性较高的抗病毒药

干扰素是一类具有高活性、多功能的诱生蛋白。能抑制多种病毒的复制的药物，其抗病毒活性可高达 108 IU/mg 蛋白，迄今为止任何酶和蛋白的功能均不能与其相比

谢谢