



隨身課堂

《药物化学》

第三章 药物代谢反应

Drug Metabolism

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



1

药物代谢反应的概述

2

药物代谢的酶

3

第 I 相的生物转化

4

第 II 相的生物转化

5

药物代谢在药物研究中的作用



学习目标

- 1、掌握药物代谢反应的概念；
- 2、掌握第 I 相的生物转化的常见类型；
- 3、熟悉掌握第 II 相的生物转化的常见类型；
- 4、了解药物反应常用的酶、药物代谢反应的应用。



第 I 相的生物转化

Phase I Biotransformation



03

第 I 相的生物转化

Phase I Biotransformation

- 第 I 相生物转化是指对药物分子进行官能团化的反应，主要发生在药物分子的官能团上，或分子结构中活性较高、位阻较小的部位，包括引入新的官能团及改变原有的官能团。

- 氧化反应 (oxidations)

- 还原反应 (reductions)

- 脱卤素反应 (dehalogenation)

- 水解反应 (hydrolysis)

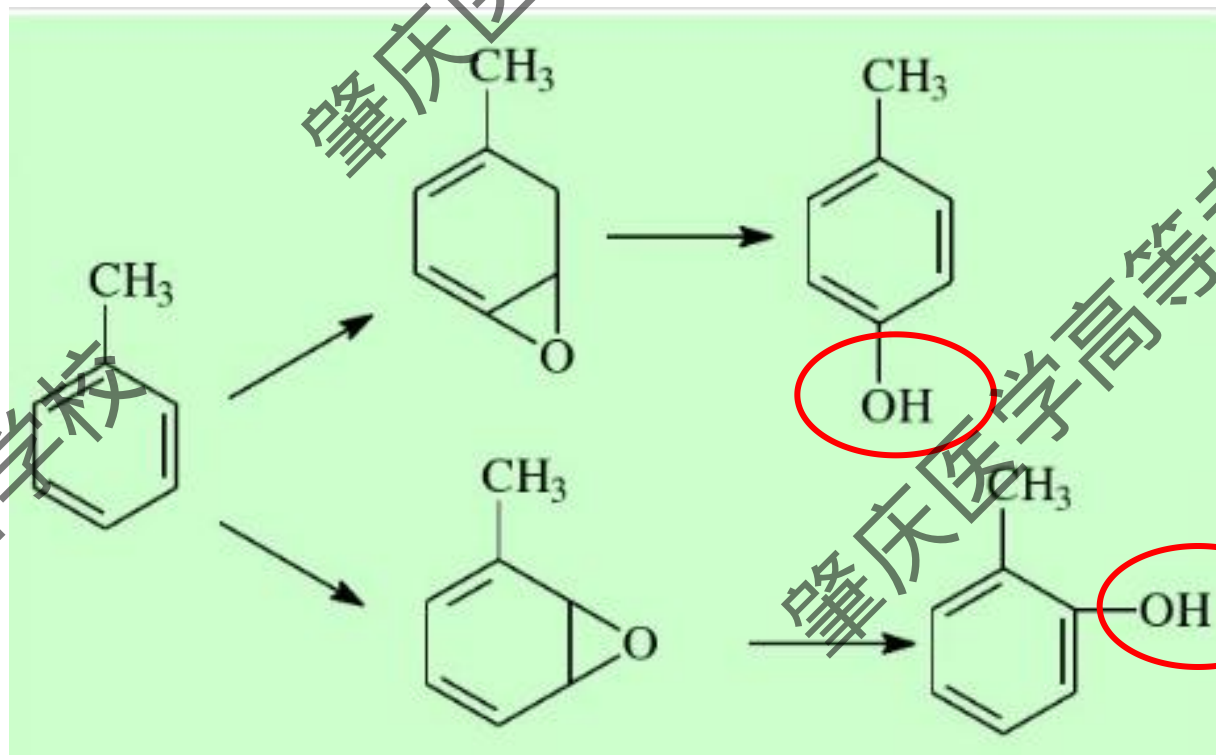


一、氧化反应 (oxidations)

- (一) 芳环及碳-碳不饱和键的氧化

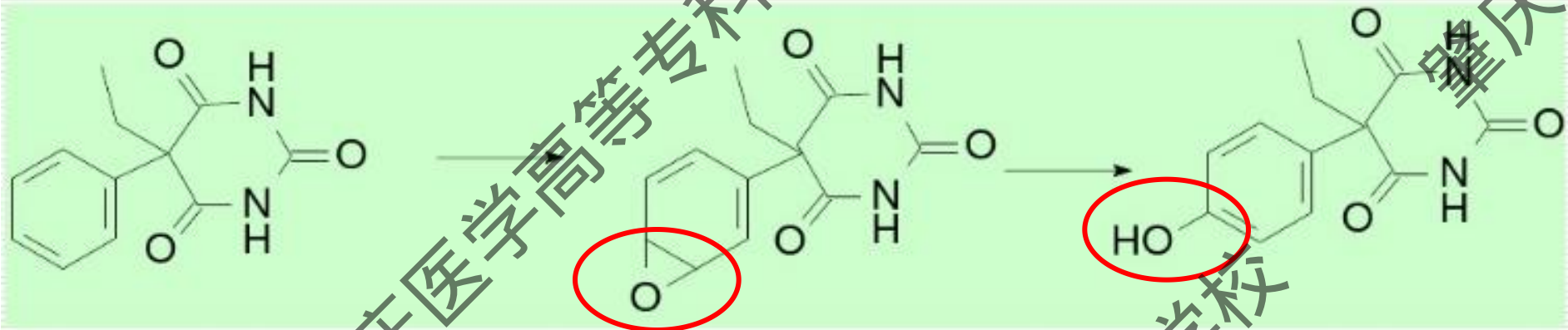
- 1. 含芳环药物的代谢: **P49**

含芳环药物的氧化代谢主要是在**CYP450酶**系催化下进行的。



**发生在对位
或邻位**





- 苯巴比妥 (对位, 空间位阻)



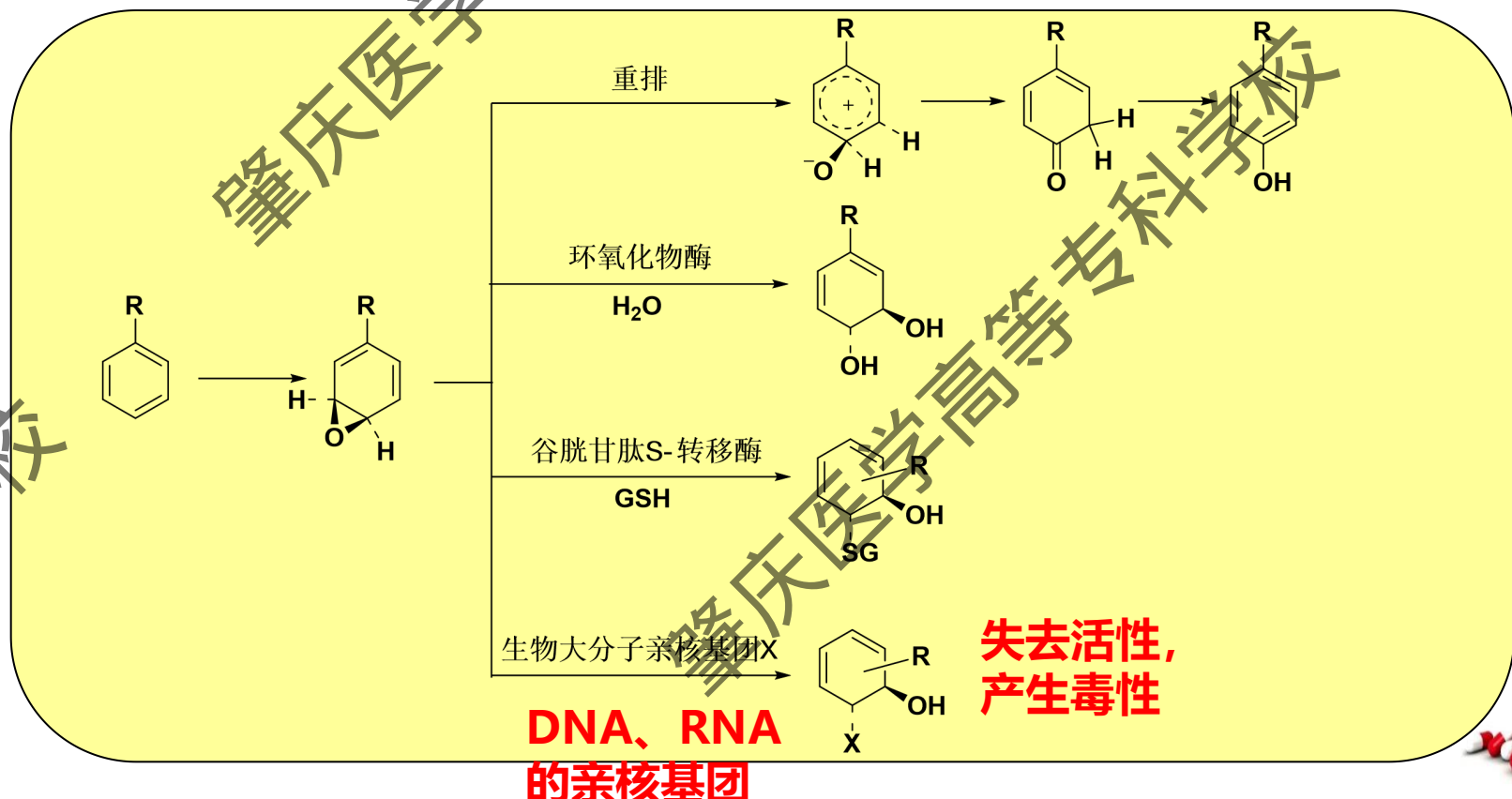
(一) 芳环及碳-碳不饱和键的氧化

- 苯环上如有 NH_2 、 CH_3 、 OCH_3 等供电子基团，氧化便加速，转化产物以对位羟基化合物占优势。
- 苯环上如有 Cl 、 NO_2 、 CONH_2 、 COOH 等吸电子基团，代谢氧化速度便减慢，转化产物以间位羟基化合物占优势。
- 苯环上如有体积庞大的基团，羟化反应发生在远离取代基的位置。



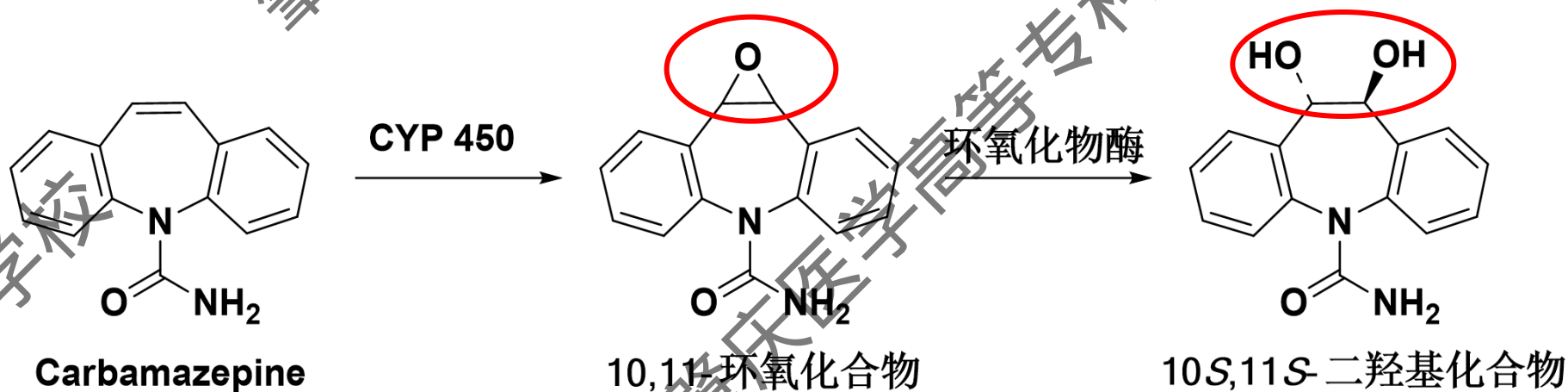
一、氧化反应 (oxidations)

- (一) 芳环及碳-碳不饱和键的氧化
- 1. 含芳环药物的代谢: **P49**



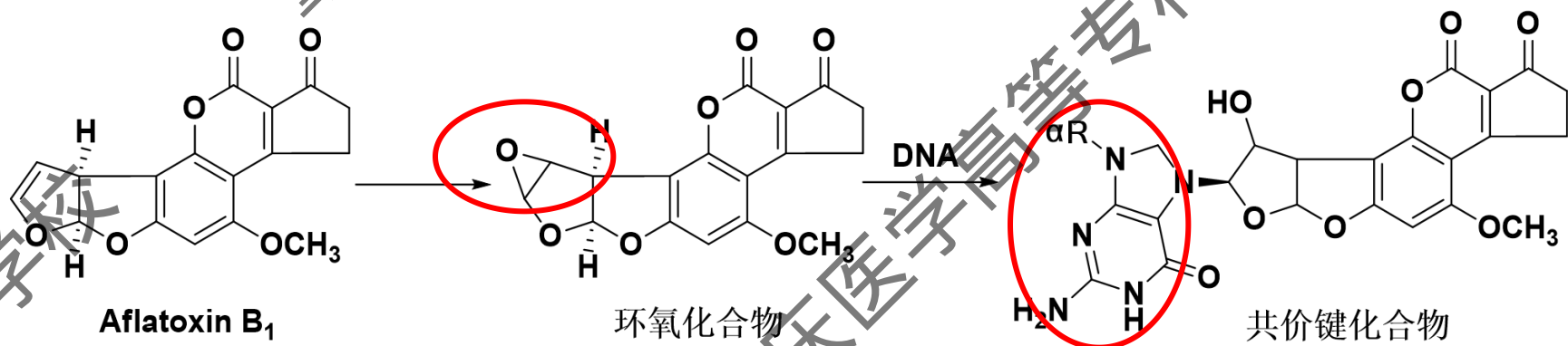
2.含烯烃和炔烃药物的代谢

- 由于烯烃化合物比芳香烃的 π 键活性高，因此烯烃化合物也会被代谢生成环氧化合物中间体，但这中间体的活性小，可以进一步被水解成反式二醇型化合物。

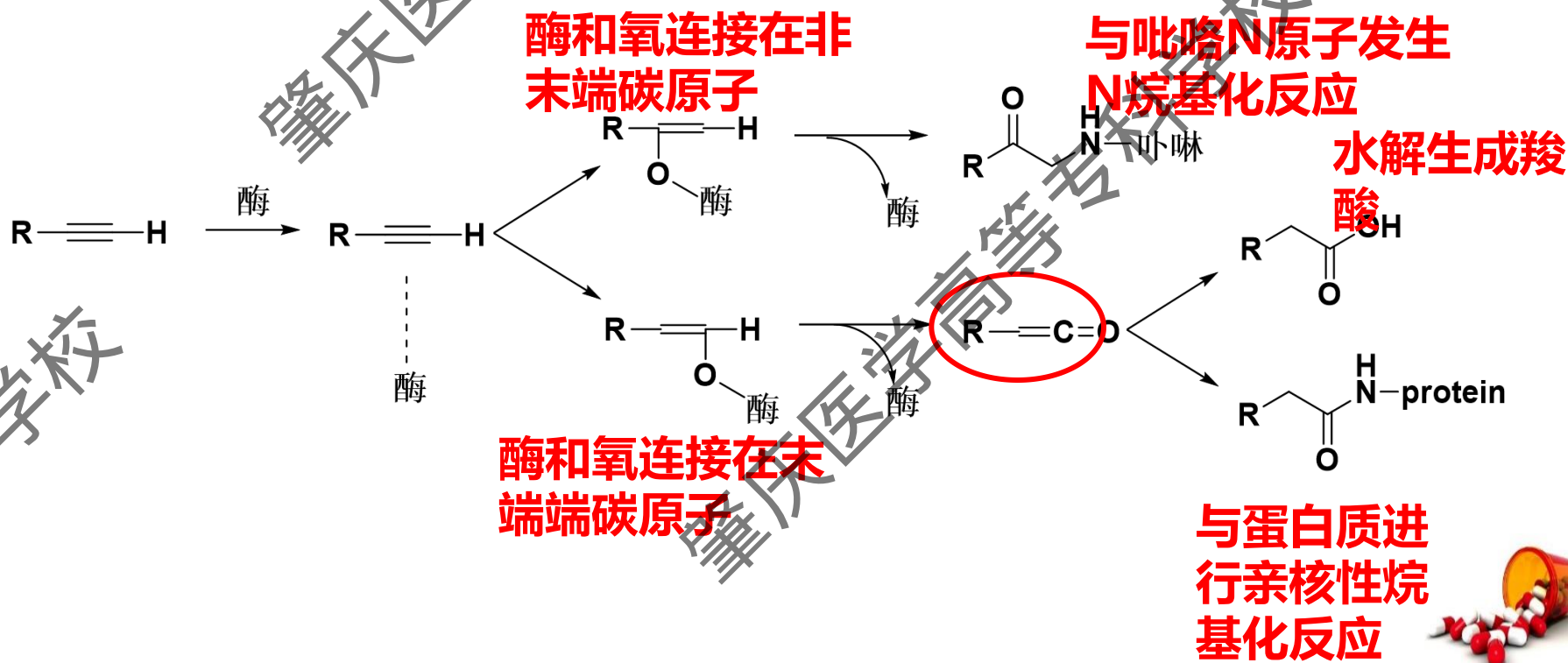


2.含烯烃和炔烃药物的代谢

- 烯烃类药物经代谢生成环氧化合物后，可以将体内生物大分子如蛋白质、核酸等烷基化，从而产生毒性，导致组织坏死和致癌作用。
- 例：黄曲霉素B₁ (aflatoxin B₁) 致癌的分子机制。



- 炔烃类反应活性比烯烃高，被酶催化氧化速度也比烯烃快。
- 根据酶进攻炔键碳原子的不同，生成的产物也不同。如甾体化合物炔雌醇会发生这类酶去活化作用。

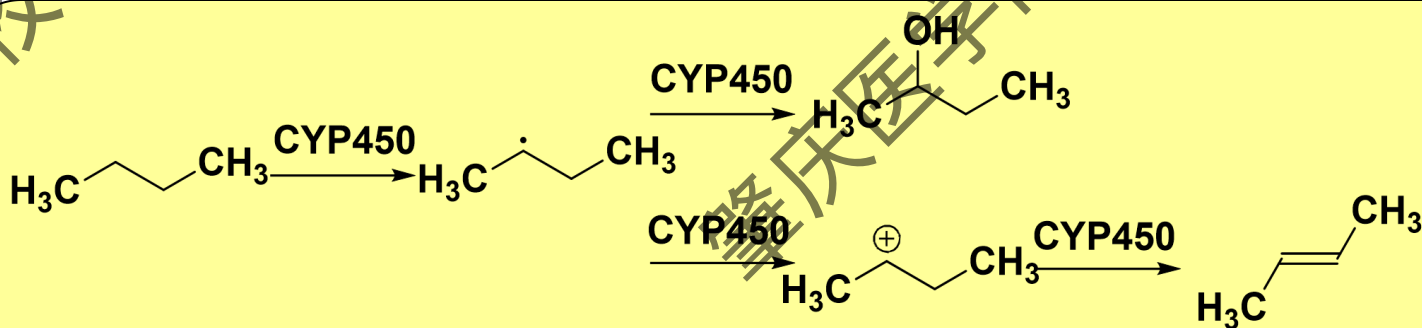


2. 饱和碳原子的氧化

(1) 含脂环和非脂环结构药物的氧化：

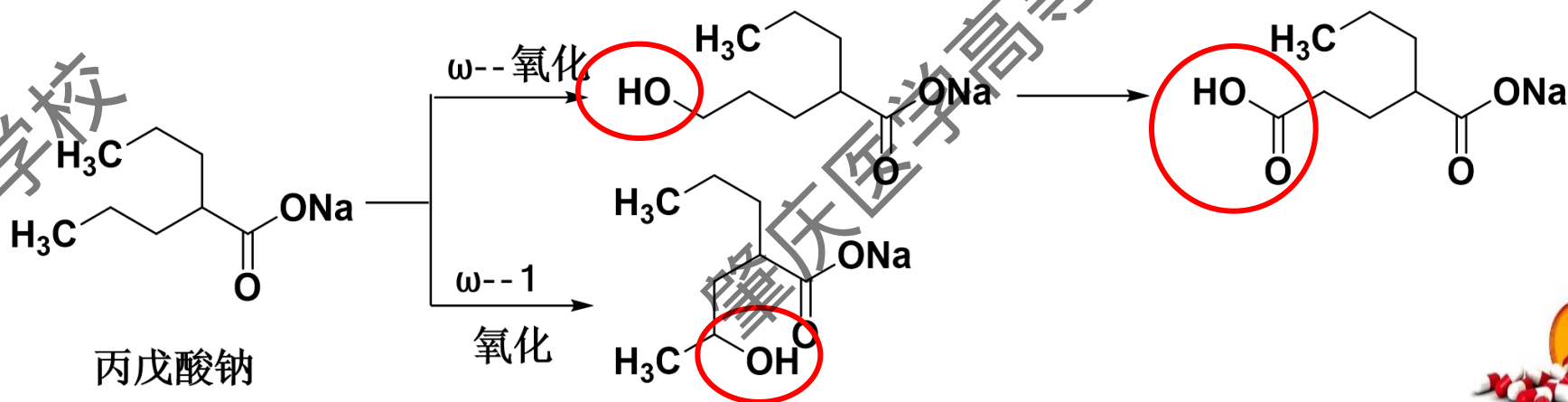
烷烃类药物经CYP₄₅₀酶系氧化后先生成**含自由基的中间体**，再经转化生成**羟基化合物**。

酶在催化时具有区域选择性，取决于被氧化碳原子附近的取代情况。含自由基的中间体也会在CYP₄₅₀酶系作用下，发生电子转移，最后**脱氢生成烯烃化合物**。

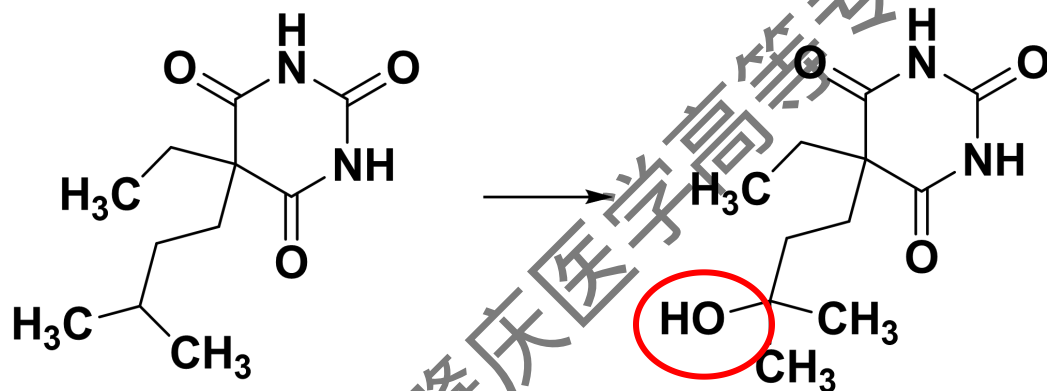


- 长碳链的烷烃常在碳链末端甲基上氧化生成羟基，羟基化合物可被脱氢酶进一步氧化生成羧基，称为 ω -氧化；氧化还会发生在碳链末端倒数第二位碳原子上，称 ω -1氧化。

- 例如抗癫痫药丙戊酸钠（sodium valproate），经 ω -氧化生成 ω -羟基丙戊酸钠和丙基戊二酸钠；经 ω -1氧化生成2-丙基-4-羟基戊酸钠。



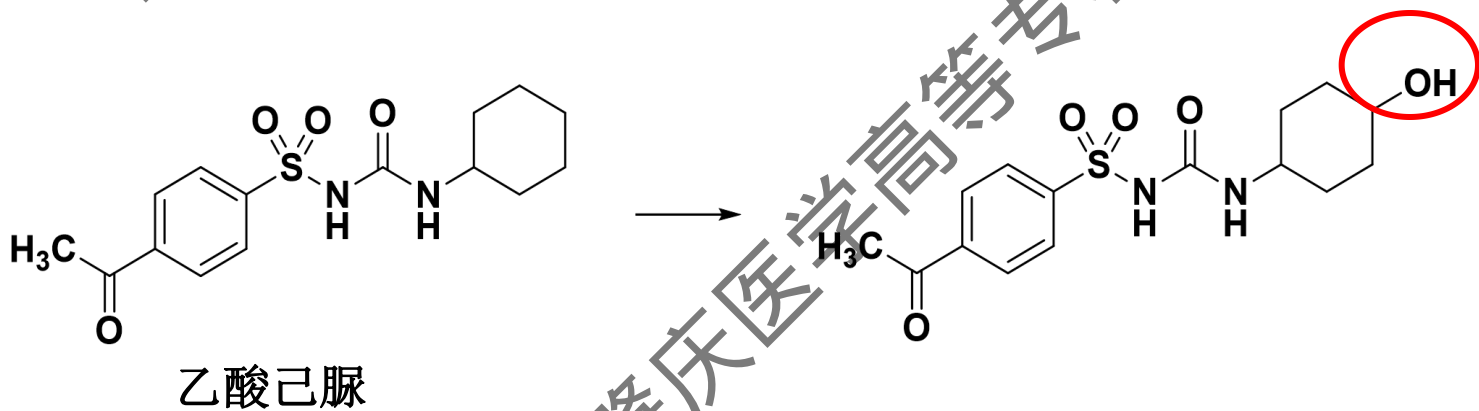
- 烷烴化合物除了 ω -和 $\omega-1$ 氧化外，還會在有支鏈的碳原子上發生氧化，主要生成**羟基化合物**，如異戊巴比妥（amobarbital）的氧化，其氧化是在有支鏈的碳原子上。



異戊巴比妥

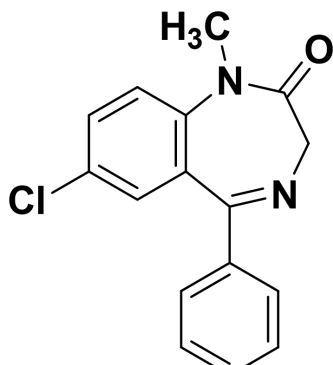


- 取代的环己基药物在氧化代谢时，一般是环己基的 **C3及C4** 上氧化生成羟基化合物，并有顺、反式立体异构体。如降血糖药乙酸己脲 (acetohexamide) 代谢生成环己基4-羟基化产物。

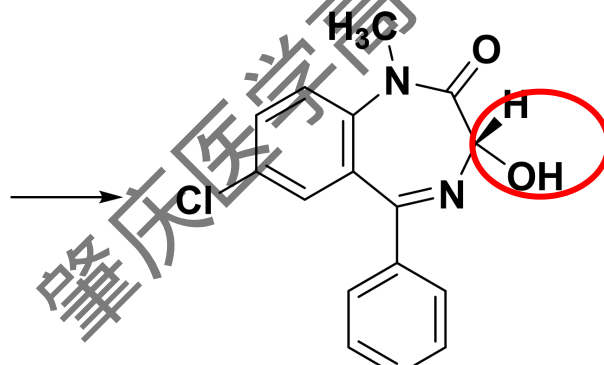


(2) 和sp²碳原子相邻碳原子的氧化：当烷基碳原子和sp²碳原子相邻时，如**羰基的α碳原子、苄位碳原子及烯丙位的碳原子**，由于受到sp²碳原子的作用，使其活化反应性增强，在CYP₄₅₀酶系的催化下，易发生氧化生成羟基化合物。

处于**羰基α位的**碳原子易被氧化，如镇静催眠药**地西泮**（diazepam），经代谢后生成替马西泮（temazepam）



地西泮

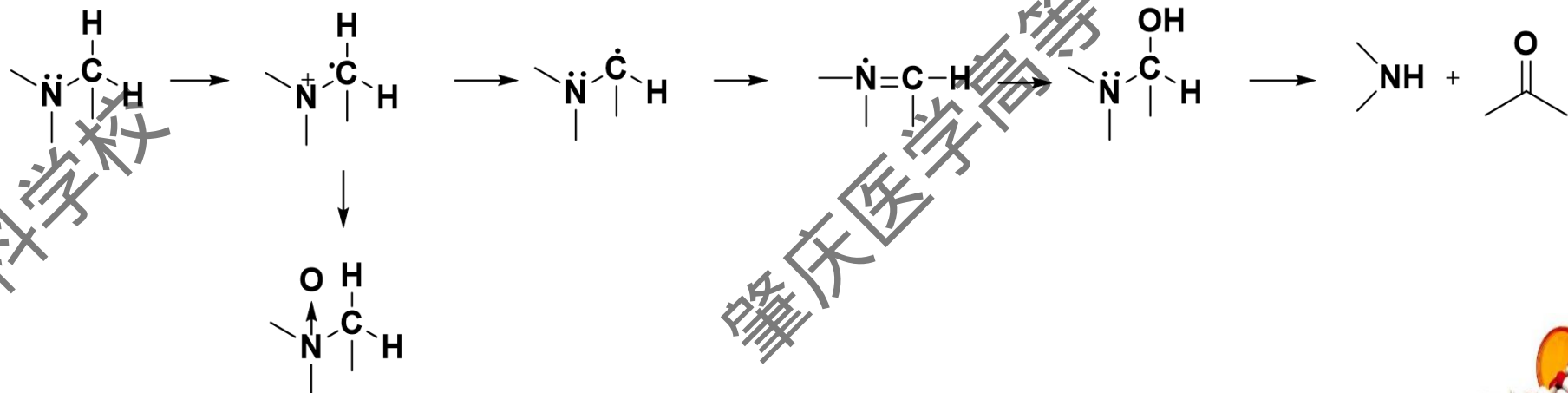


替马西泮



3.含氮化合物的氧化

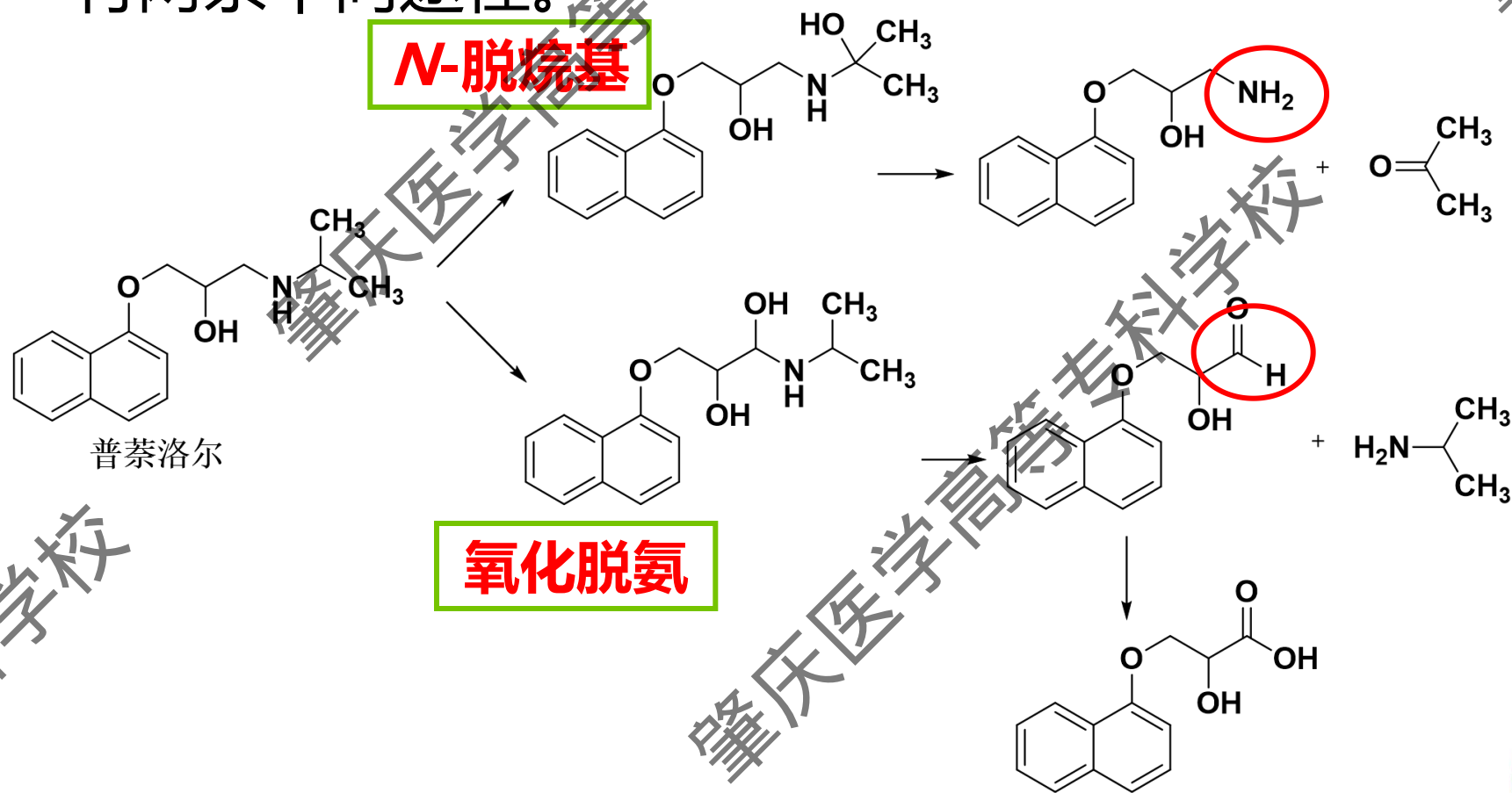
- 含氮药物的氧化代谢主要发生在两个部位：一是在和氮原子相连接的碳原子上，发生 **N-脱烷基化和脱氨反应**；另一是发生 **N-氧化反应**。



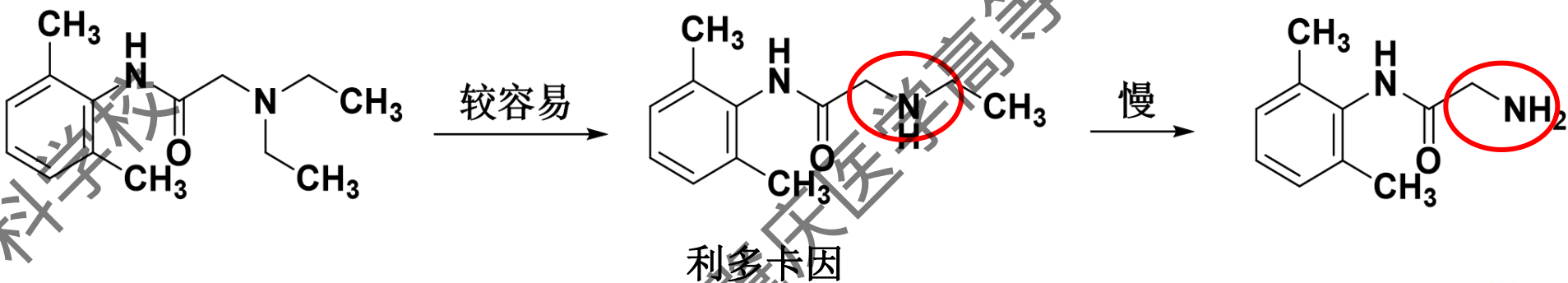
- (1) N-脱烷基化和脱氨反应:
- **N-脱烷基和氧化脱氨**是胺类化合物氧化代谢过程的两个不同方面，本质上都是**碳-氮键**的断裂。
- 是与氮原子相连的烷基碳原子上应有氢原子（即 α -氢原子），该 α -氢原子被氧化成**羟基**，生成的 α -羟基胺是不稳定的中间体，会发生自动裂解。



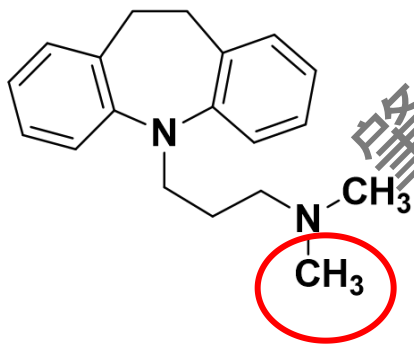
- 如 β 受体阻滯剂普萘洛尔 (propranolol) 的代谢有两条不同途径。



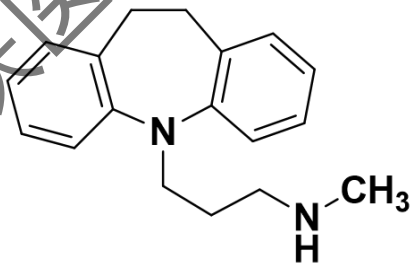
- 胺类化合物氧化 **N-脱烷基化** 的基团通常是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、烯丙基和苄基，以及其他含 α -氢原子的基团。取代基的体积越小，越容易脱去。对于叔胺和仲胺化合物，叔胺的脱烷基化反应速度比仲胺快。



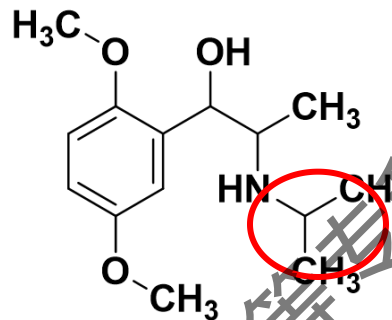
- 胺类药物代谢脱N-烷基化后，通常会产生活性更强的药物。



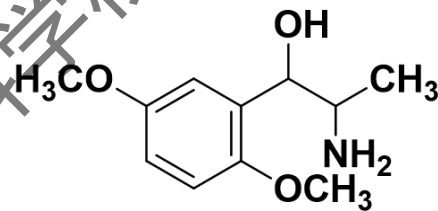
丙米嗪



地昔帕明



N-异丙甲氧明



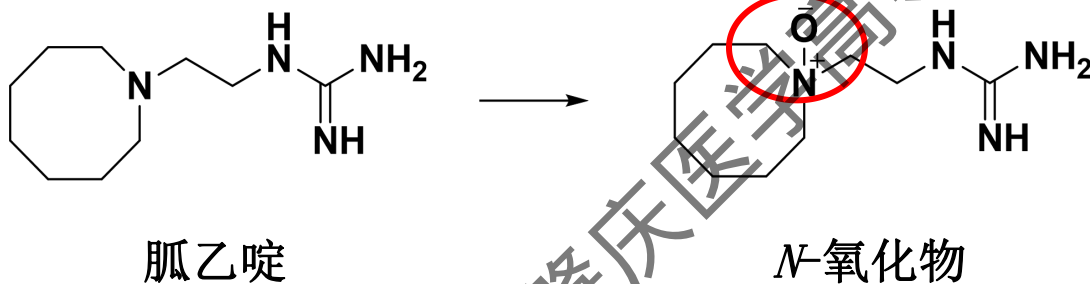
甲氧明



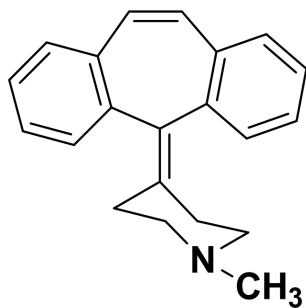
- (2) N-氧化反应：一般来说，胺类药物在体内经氧化代谢生成稳定的N-氧化物，主要是叔胺和含氮芳杂环，而伯胺和仲胺类药物的这种代谢通常比较少。
- 伯胺和仲胺结构中如果无 α -氢原子，则氧化代谢生成羟基胺、亚硝基或硝基化合物。酰胺类化合物的氧化代谢也与之相似。



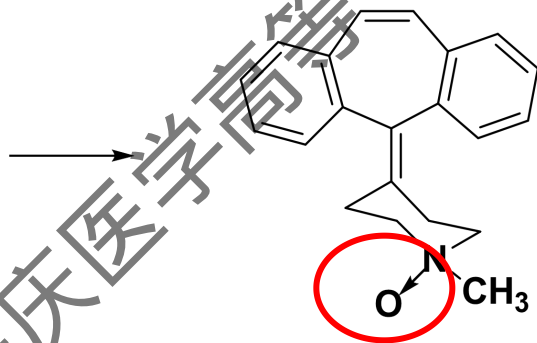
- 叔胺经 ***N*-氧化** 后生成化学性质较稳定的 *N*-氧化物，而不再进一步发生氧化反应。
- 如抗高血压药胍乙啶（guanethidine），在环上的叔胺氮原子氧化生成 *N*-氧化物。



- 抗组胺药赛庚啉 (cyproheptadine) 在狗体内代谢时，主要产生 α -*N*-氧化物，而没有 β -*N*-氧化物生成，这是由于体内酶所发挥的立体选择性的结果。如果在正常情况下，用过氧化氢氧化赛庚啉，则可以得到 α -和 β -两种*N*-氧化物。



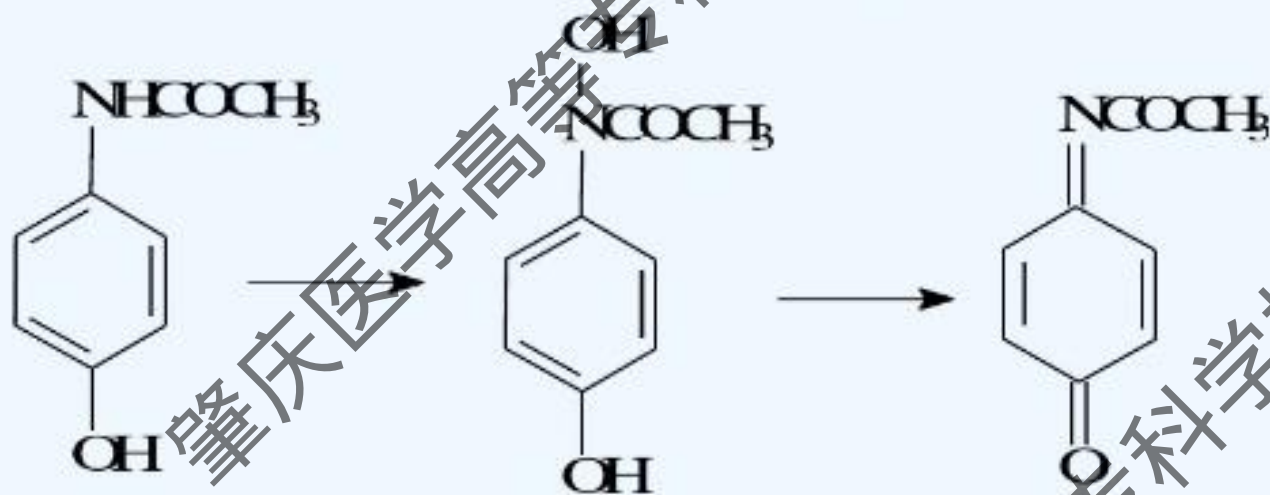
赛庚啉



α -*N*-氧化物



伯胺和仲胺的N-氧化

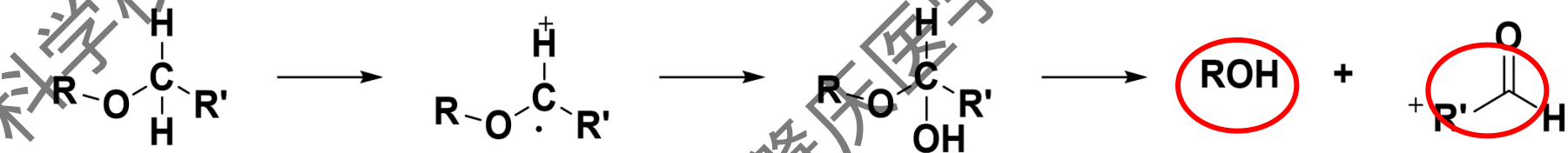


- 形成N-羟基化合物
 - 这类产物毒性较高，可导致溶血、致畸、致癌等作用，或导致变性血红蛋白的产生
- 形成N-羟基化合物中间体，脱水后形成活性更强的亚醌化合物
 - 与生物大分子共价结合，当肝中谷光甘肽被结合而耗竭，侵害肝细胞，而致肝坏死



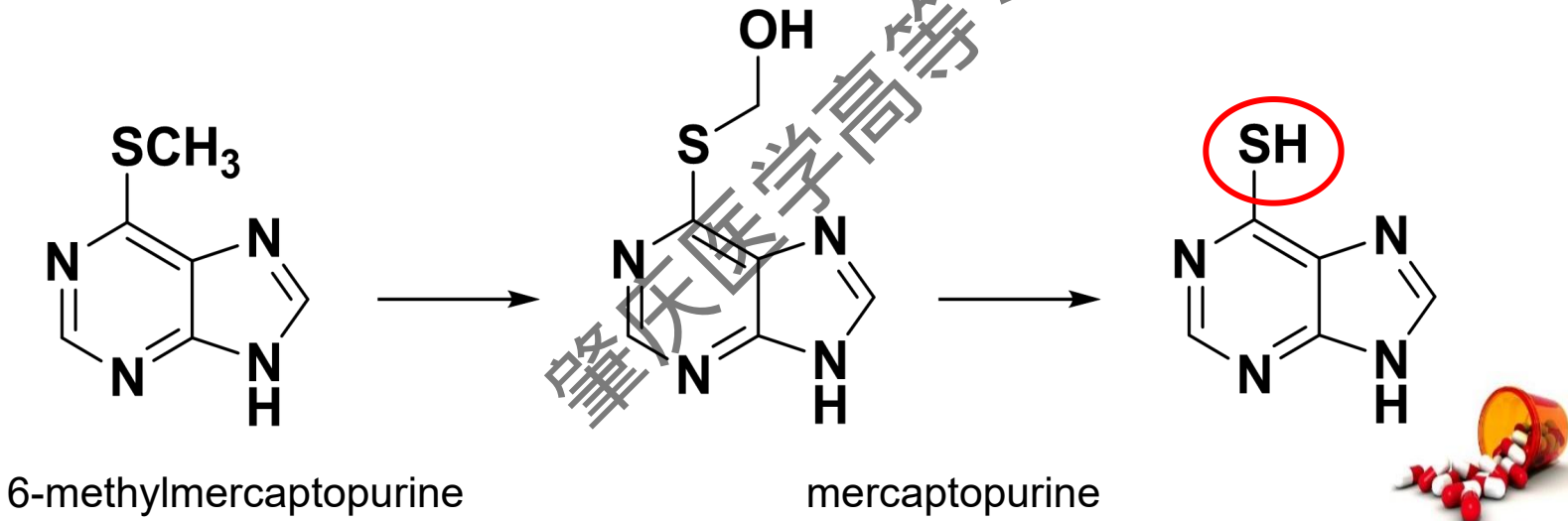
4.含氧化合物的氧化

- 含氧化物的氧化代谢以**醚类药物**为主，醚类药物在微粒体混合功能酶的催化下，进行**O-脱烷基化反应**。其O-脱烷基化反应的机制和N-脱烷基化的机制一样，首先在氧原子的α-碳原子上进行氧化羟基化反应，然后C—O键断裂，脱**烃基生成羟基化合物（醇或酚）以及羰基化合物**。

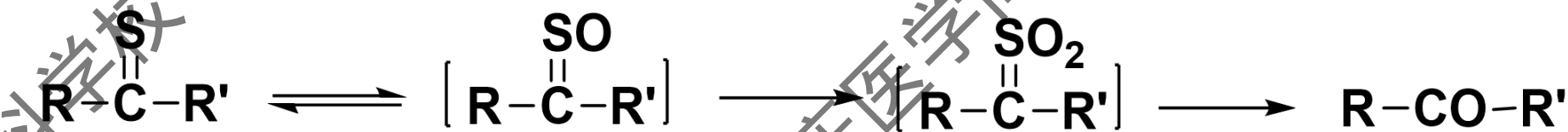


5.含硫化合物的氧化

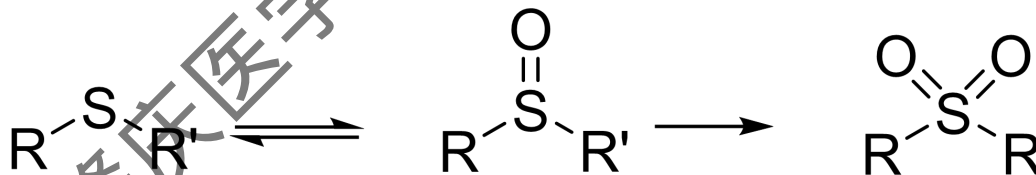
- 含硫原子的药物主要经历三个氧化代谢反应—**S-脱烷基**、**氧化脱硫**和**S-的氧化**。
- (1) S-脱烷基**：芳香或脂肪族的硫醚通常在CYP450酶系的作用下，经氧化S-脱烷基生成巯基和S-的氧化。
- 如抗肿瘤活性的药物6-甲巯嘌呤经氧化代谢脱6-甲基得巯嘌呤。



- (2) 氧化脱硫：氧化脱硫反应主要是指对碳-硫双键 (C=S) 和磷-硫双键 (P=S) 的化合物经氧化代谢后生成碳-氧双键 (C=O) 和磷-氧双键 (P=O)。
- 如硫喷妥 (thiopental) 经氧化脱硫生成戊巴比妥 (pentobarbital)。



- (3) **S-氧化反应**：硫醚类药物除发生氧化脱S-烷基代谢外，还会在**黄素单加氧酶或CYP450酶**的作用下，氧化生成亚砷，**亚砷**还会被进一步氧化生成**砷**。



- 如抗精神失常药**硫利达嗪** (thioridazine)，经氧化代谢后生成亚砷化合物**美索吡嗪** (mesoridazine)，其抗精神失常活性比硫利达嗪高1倍



6. 醇和醛的氧化

- 含醇羟基的药物在体内**醇脱氢酶**的催化下，脱氢氧化得到相应的**羰基化合物**。
- 大部分伯醇在体内很容易被氧化生成醛，但醛不稳定，在体内醛脱氢酶等酶的催化下进一步氧化生成**羧酸**；
- 仲醇中的一部分可被氧化生成**酮**，也有不少仲醇不经氧化而和叔醇一样经结合反应直接排出体外。



二、还原反应 (reductions)

• 1、羰基的还原

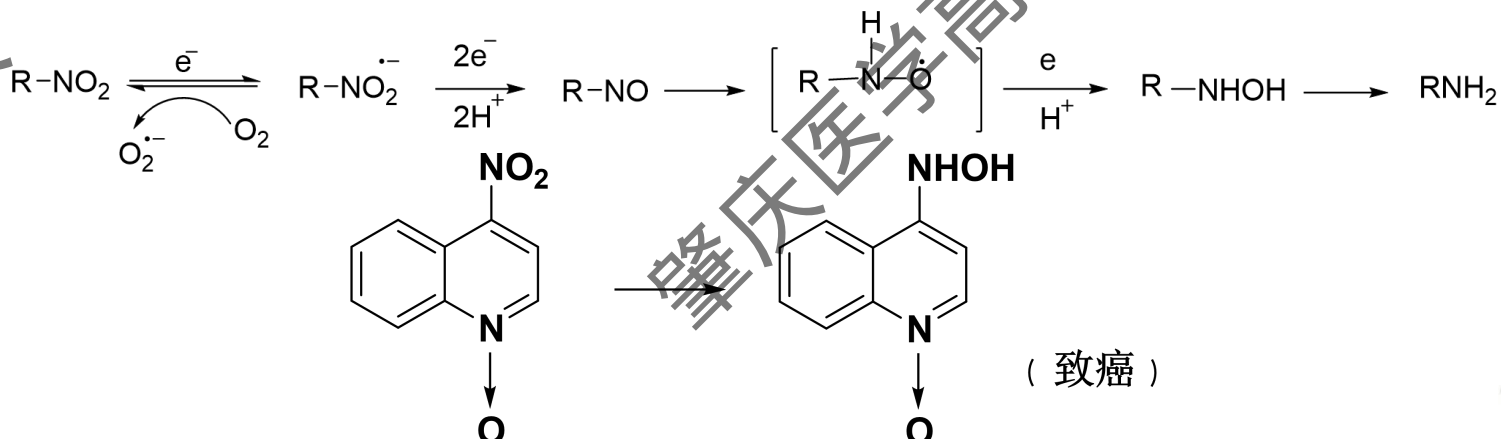
- 酮羰基是药物结构中常见的基团，通常在体内经酮还原酶的作用，生成仲醇。
- 脂肪族和芳香族不对称酮羰基在酶的催化下，立体专一性还原生成一个手性羟基，主要是S-构型，即使有其他手性中心存在亦是如此，如降血糖药乙酸己脒 (acetohexamide) 经代谢后以生成S- (-) -代谢物为主；镇痛药S- (+) -美沙酮 (methadone) 经代谢后生成3S, 6S- α - (-) -美沙醇。



• 2. 硝基的还原

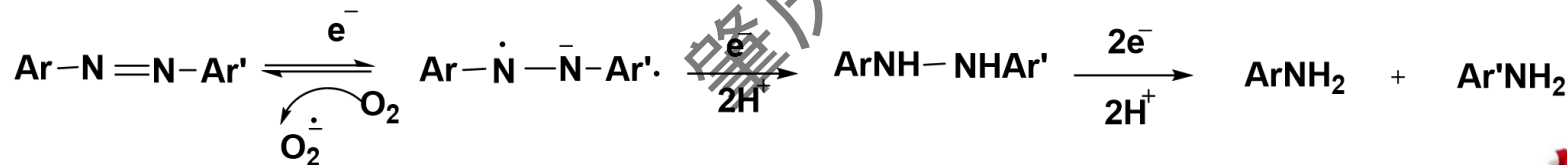
- **芳香族硝基**在代谢还原过程中，在CYP450酶系消化道细菌硝基还原酶等酶的催化下，还原生成**芳香氨基**。还原是一个多步骤过程，其间经历亚硝基、羟基胺等中间步骤。其硝基还原成亚硝基是厌氧过程，氧气的存在会抑制还原反应。

还原得到的羟基胺毒性大，可致癌和产生细胞毒。

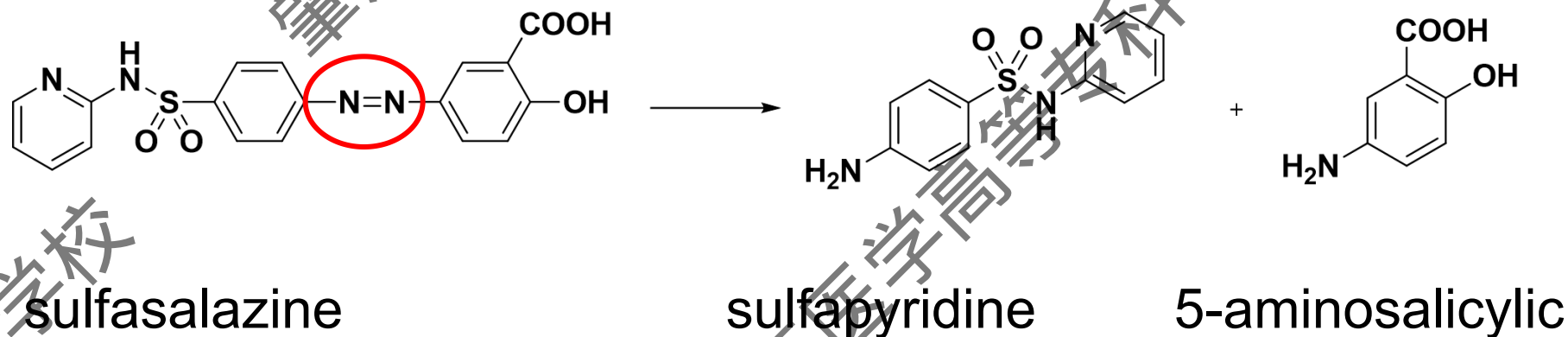


• 3. 偶氮基的还原

- 偶氮基的还原在很多方面和硝基还原相似，该反应也是在CYP450酶系、NADPH-CYP450还原酶及消化道某些细菌的还原酶的催化下进行的。
- 氧的存在通常也会抑制还原反应的进行。还原中，偶氮键先还原生成氢化偶氮键，最后断裂形成两个氨基。



例如，抗潰瘍性結腸炎藥物柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) 在腸中被腸道細菌還原生成磺胺吡啶 (sulfapyridine) 和5-氨基水楊酸 (5-aminosalicylic)。後兩者均有抗菌作用。



三、脱卤素反应 (dehalogenation)

- 在日常生活中，许多药物和化学工业品是含卤素的烃类，如全身麻醉药、增塑剂、杀虫剂、除害剂、阻燃剂及化学溶剂等，这些卤代烃在体内经历了各种不同的生物代谢过程。
- 在体内一部分卤代烃和谷胱甘肽或硫醚氨酸形成结合物排出体外，其余的在体内经氧化脱卤素反应和还原脱卤素反应进行代谢。在代谢过程中，卤代烃生成一些活性的中间体，会和一些组织蛋白质分子反应，产生毒性。

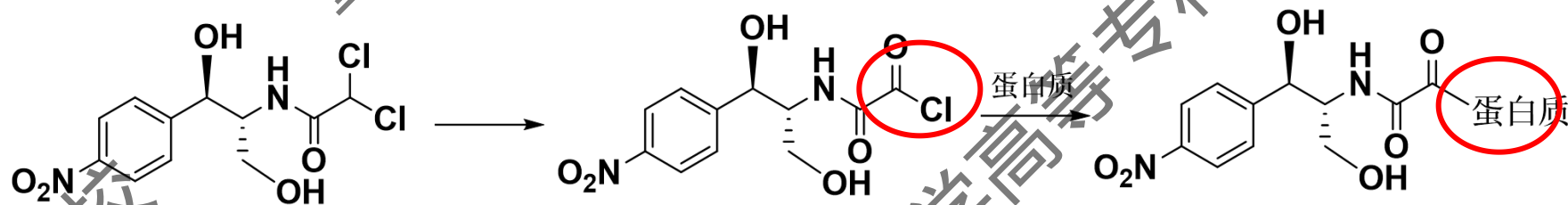


- 氧化脱卤素反应是许多卤代烃的常见的代谢途径。

CYP450酶系催化氧化卤代烃生成过渡态的偕卤醇，然后，再消除卤氢酸得到羰基化合物（醛、酮、酰卤和羧酰卤化物），生成活性更强的酰氯或羧酰氯中间体，或水解生成无毒的碳酸和氯离子；或和组织中蛋白质分子反应，产生毒性。



- 抗生素氯霉素 (chloramphenicol) 中的二氯乙酰基侧链代谢氧化后生成酰氯，能对CYP450酶等中的脱辅基蛋白发生酰化。这是氯霉素产生毒性的原因之一。



四、水解反应 (hydrolysis)

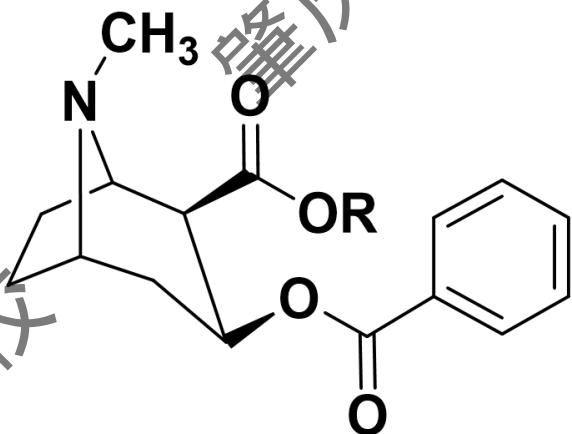
- 水解反应是具有**酯和酰胺类**药物在体内代谢的主要途径，如羧酸酯、硝酸酯、磺酸酯、酰胺等药物在体内代谢生成相应的**酸及醇或胺**，酯和酰胺的水解反应可以在酯酶和酰胺酶的催化下进行，这些酶主要分布在血液中，其次在肝脏微粒体中、肾脏及其他组织中，也可以在体内酸或碱的催化下进行非酶的水解。



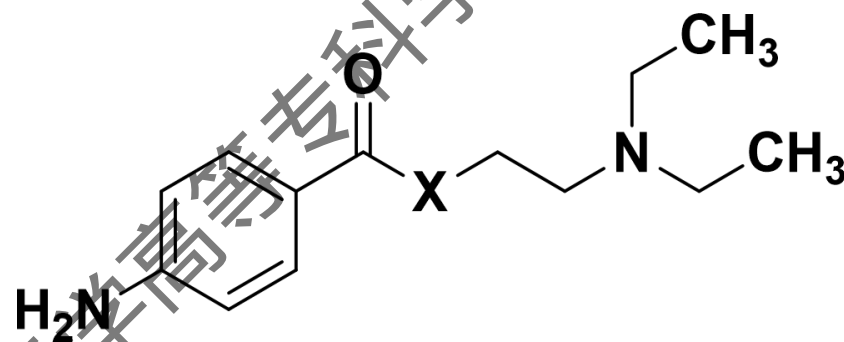
四、水解反应 (hydrolysis)



- 体内酯酶水解有时具有一定选择性，有些水解脂肪族酯基，有些只水解芳香羧酸酯
- 如可卡因（cocaine）在体外用人肝脏酶催化水解时，只水解芳香羧酸酯基，不水解脂环羧酸酯基；而在体内正好不同，主要水解脂环羧酸酯基。



cocaine



procainamide X = NH

procaine X = O





隨身課堂

《药物化学》

第Ⅰ相的生物转化

敬请关注下一节内容

第Ⅱ相的生物转化

