



隨身課堂

《药物化学》

第九章 抗肿瘤药

Antineoplastic Agents



学习内容

第一节

生物烷化剂

第二节

抗代谢药物

第三节

抗肿瘤抗生素

第四节

抗肿瘤的植物药有效成分 及其衍生物

第五节

新型分子靶向抗肿瘤药物



第二节 抗代谢药物

Antimetabolic Agents



02

一、抗代谢药物的概述

- **抗代谢药物**：通过干扰DNA合成中所需的**叶酸、嘌呤、嘧啶及嘧啶核苷**的合成途径，从而抑制肿瘤细胞的生存和复制所必需的代谢途径，导致肿瘤细胞死亡的抗肿瘤药物。
- 抗代谢物是应用**代谢拮抗原理**设计的，在结构上与正常代谢物类似，一般是将正常代谢物的结构作细小改变，例如应用**电子等排原理**将代谢物结构中的-H换为-F或-CH₃；将-OH换为-SH或-NH₂，使肿瘤细胞不能再继续利用，进行正常的增殖，而发生死亡。



一、抗代谢药物的概述

- 在肿瘤的化学治疗上占较大的比重，约占40%。
 - 未发现肿瘤细胞有独特的代谢途径。
 - 由于正常细胞与肿瘤细胞之间生长分数的差别
- 理论上**：抗代谢药物能杀死肿瘤细胞，不影响一般正常细胞，
- 对增殖较快的正常组织如骨髓、消化道黏膜等也呈现一定的毒性。



一、抗代谢药物的概述

- 抗代谢药物：

抑制DNA合成，致肿瘤细胞死亡。

- 烷化剂：

与生物大分子中的富电子的基团发生共价结合（烷基化），使其丧失活性的药物。



一、抗代谢药物的概述

- 临床应用：
- 相对于烷化剂，抗瘤谱偏窄；
- 用于治疗白血病、绒毛上皮瘤，但对某些实体瘤也有效；
- 作用点各异，交叉耐药性相对较少。

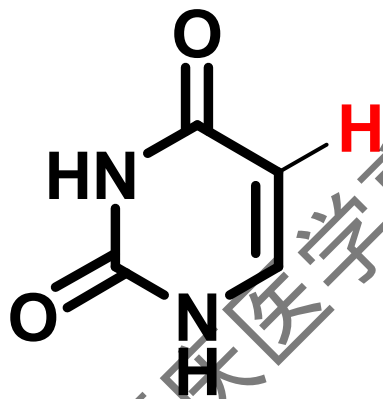
常用的抗代谢药物有：

- 嘧啶拮抗物
- 嘌呤拮抗物
- 叶酸拮抗物

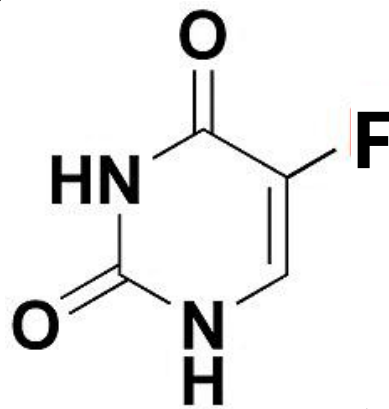


二、嘧啶拮抗物

(一) 氟尿嘧啶 (5-FU)



尿嘧啶 U



5-氟尿嘧啶 5-FU

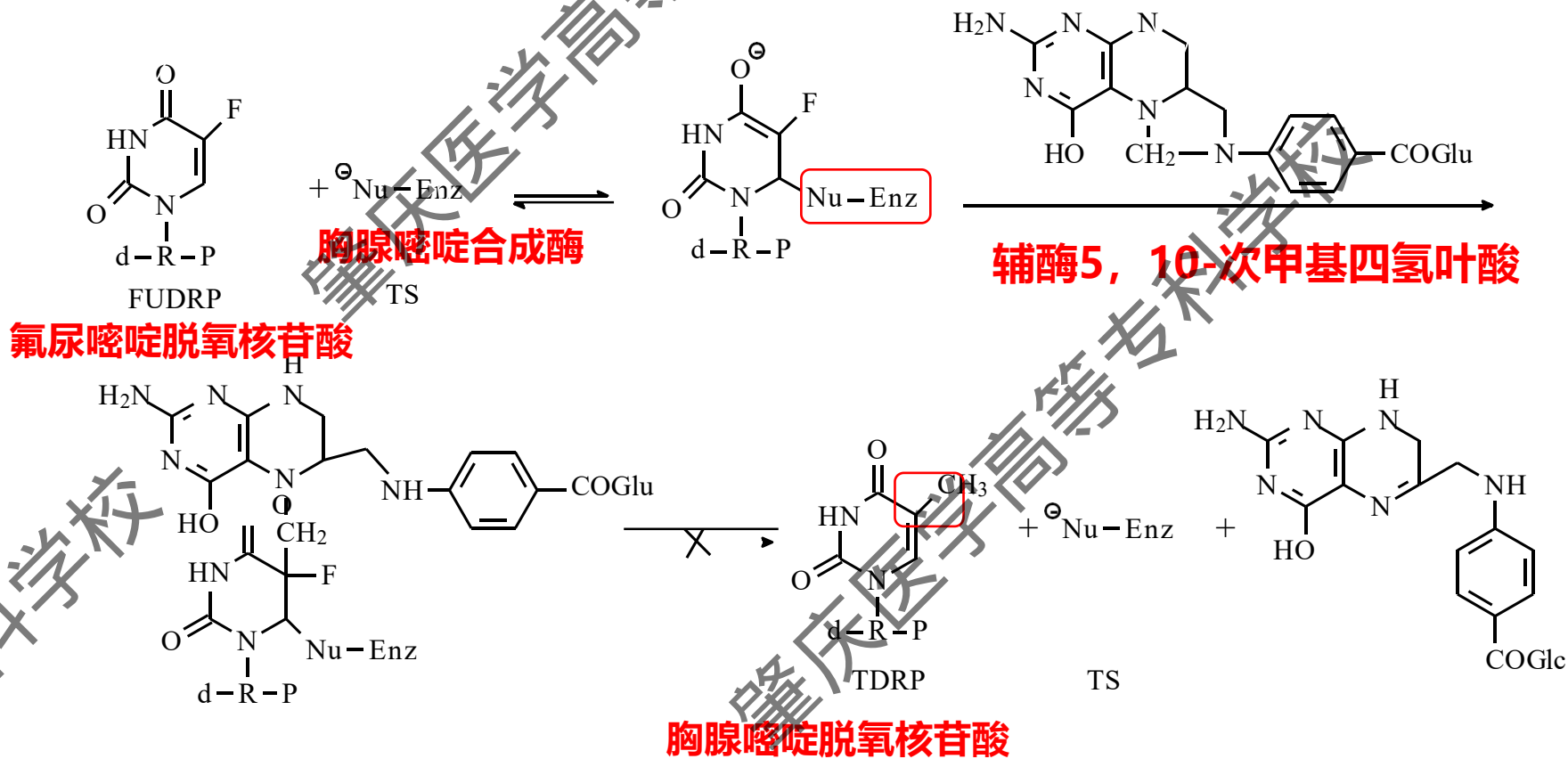
- 尿嘧啶掺入肿瘤组织的速度较其它嘧啶快
- F、H原子为电子等排体
- 半径相近，分别为1.35，1.2A；
- C-F键稳定，在代谢中不易被分解，分子水平代替正常代谢物，为**胸腺嘧啶合成酶 (TS) 抑制剂**。



二、嘧啶拮抗物

(一) 氟尿嘧啶 (5-FU)

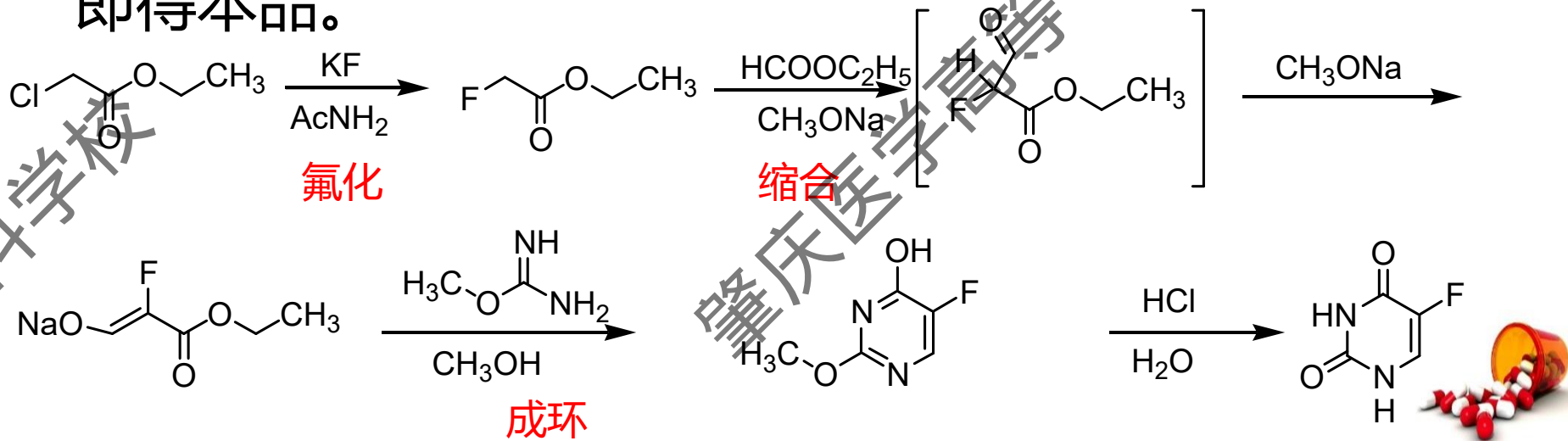
作用机制:



二、嘧啶拮抗物 - 氟尿嘧啶

合成:

氯乙酸乙酯在乙酰胺中与无水氟化钾作用进行氟化，得氟乙酸乙酯，然后与甲酸乙酯缩合得氟代甲酰乙酸乙酯烯醇型钠盐，再与甲基异脲缩合成环，稀盐酸水解即得本品。



二、嘧啶拮抗物 - 氟尿嘧啶

•理化性质:

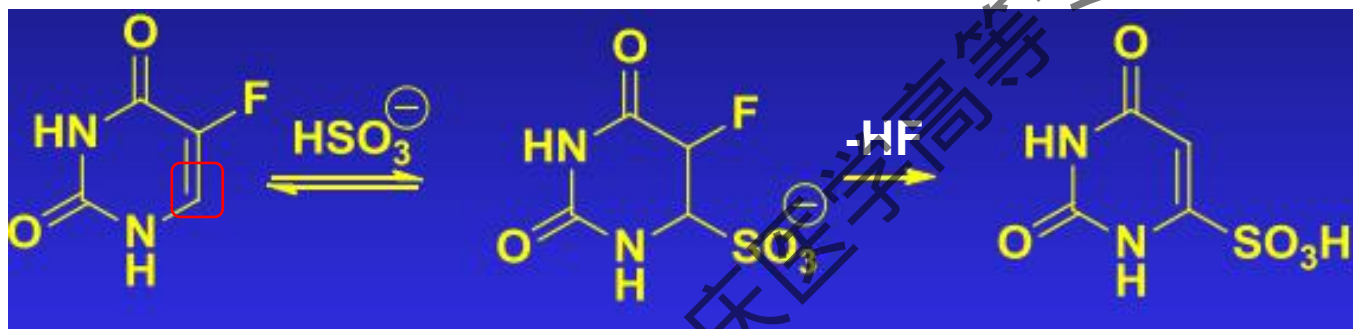
- (1) 白色或类白色结晶或结晶性粉末，可溶于稀盐酸或氢氧化钠溶液；
- (2) 结构中含有烯键，遇 Br_2 液发生加成， Br_2 的红色消失。



二、嘧啶拮抗物 - 氟尿嘧啶

•理化性质:

(3) 在空气和水溶液中稳定，在亚硫酸钠水溶液较不稳定，生成6-磺酸基尿嘧啶失去活性。在强碱中不稳定，开环产物失去活性。



5-氟-5,6-二氢-6-磺酸尿嘧啶

6-磺酸基尿嘧啶



二、嘧啶拮抗物 - 氟尿嘧啶

- 临床应用:

- 对绒毛膜上皮癌及恶性葡萄胎有显著疗效
- 对结直肠癌、胃癌、乳腺癌、头颈部癌等有效
- 治疗实体肿瘤的首选药物
- 治疗指数小，毒性大

- 毒性较大

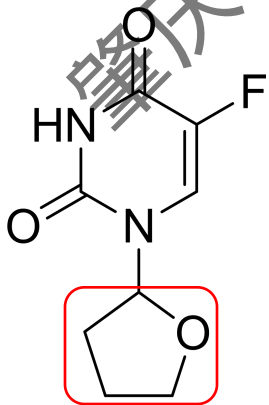
—引起严重的消化道反应和骨髓抑制等副作用

—氟尿嘧啶的N-1位为主要修饰部位P283。

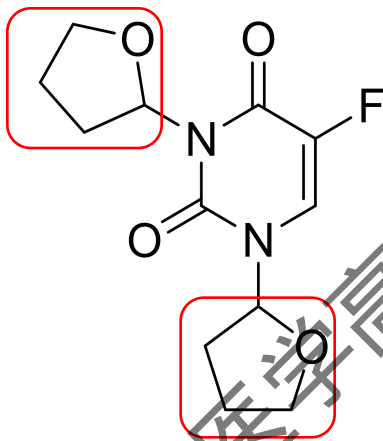


二、嘧啶拮抗物

- 氟尿嘧啶的前药
- 作用特点和适应证与氟尿嘧啶的相似，但毒性较低。



替加氟



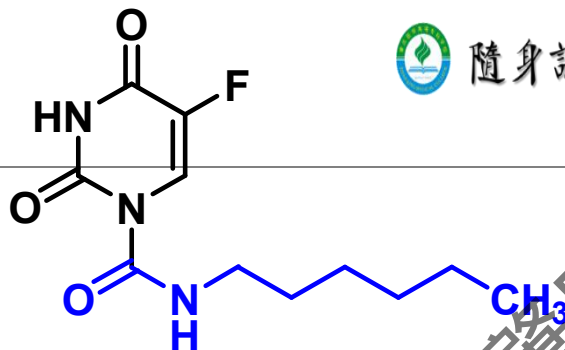
双呋氟尿嘧啶



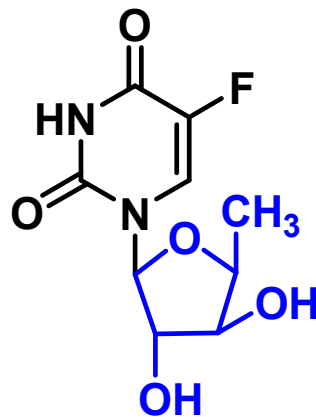
二、嘧啶拮抗物

❖ 氟尿嘧啶的前药

- ❖ **卡莫氟**，抗瘤谱广，治疗指数高，用于胃癌、结肠癌、直肠癌及乳腺癌的治疗，特别是结肠癌和直肠癌的疗效较高。

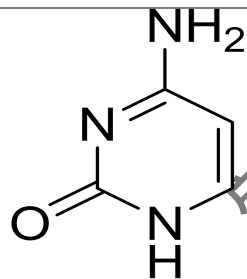


- ❖ **去氧氟尿苷**（氟铁龙），经嘧啶核苷磷酸化酶作用，转化为游离的氟尿嘧啶的而发挥作用。对肿瘤有选择性，主要用于胃癌、结肠直肠癌、乳腺癌的治疗。

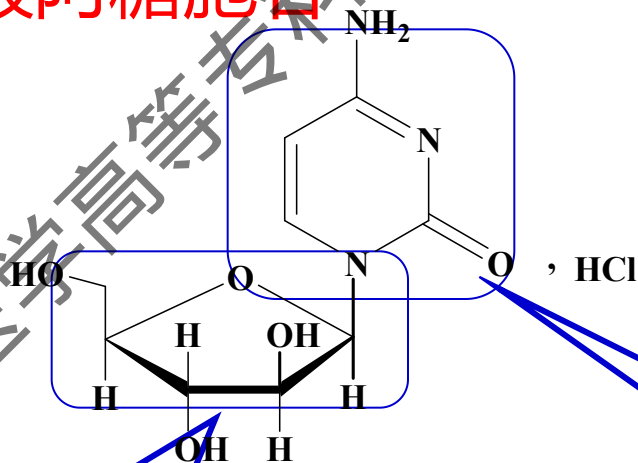


二、嘧啶拮抗物 - 胞嘧啶拮抗剂

典型药物：盐酸阿糖胞苷



胞嘧啶



胞嘧啶基

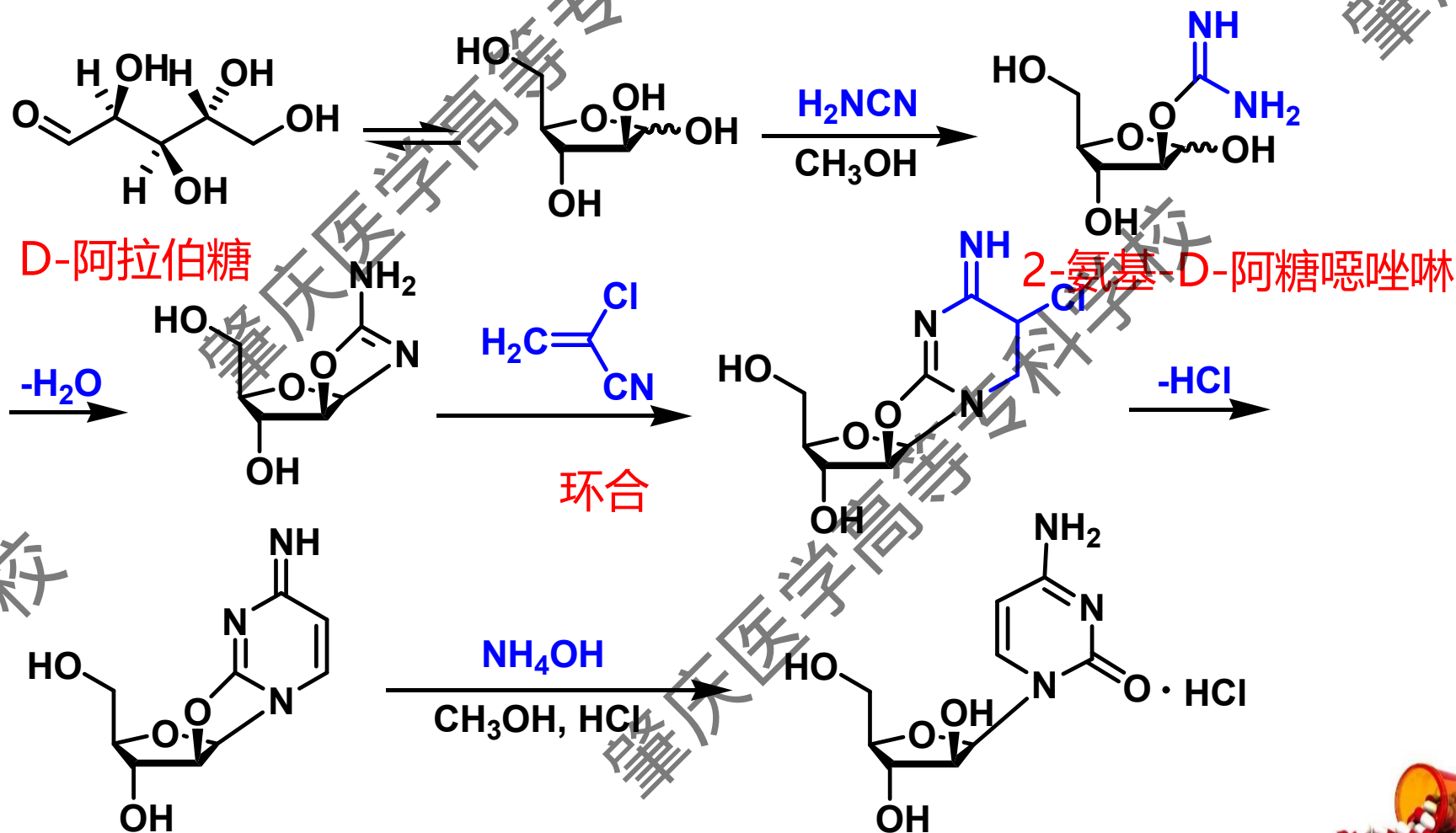
阿拉伯呋喃糖基

特点为：4位氧用氨基取代，以阿拉伯糖替代正常核苷中的核糖或去氧核糖，有较好的抗肿瘤作用。



二、嘧啶拮抗物 - 胞嘧啶拮抗剂

盐酸阿糖胞苷的合成



二、嘧啶拮抗物 - 胞嘧啶拮抗剂

作用机制及临床应用:

- 作用于细胞S增殖值
- 在体内转化为活性的三磷酸阿糖胞苷，抑制DNA多聚酶及少量掺入DNA，阻止DNA的合成，抑制细胞的生成而发挥抗肿瘤的作用。
- 治疗急性粒细胞白血病，与其他药物合用可提高疗效。

用药注意事项:

- 本品口服吸收较差，通常是通过静脉连续滴注给药才能得到较好的疗效。



二、嘧啶拮抗物 - 胞嘧啶拮抗剂

设计思路：阿糖为核糖的差向异构体，阿糖胞苷代替核糖苷，做胞嘧啶的拮抗物。

缺点：口服吸收较差，作用时间短，在肝被胞嘧啶脱氨酶脱去氨基，生成无活性的尿嘧啶阿糖胞苷。

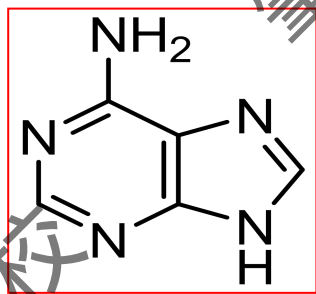
改造：为了阻止阿糖胞苷在体内脱氨而失活，延长作用时间，将其氨基用链烃基酰胺化，做成前药，抗肿瘤作用强而持久。

P284 依诺他宾，棕榈酰阿糖胞苷，氮杂胞苷

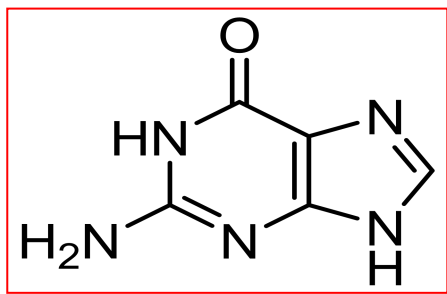


三、嘌呤类拮抗剂

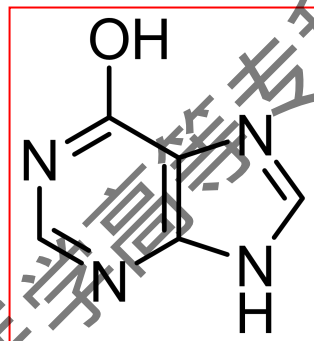
- 设计思路:
- 腺嘌呤和鸟嘌呤是DNA和RNA重要组成部分，次黄嘌呤是腺嘌呤和鸟嘌呤生物合成的重要中间体。
- 嘌呤类拮抗剂主要是次黄嘌呤和鸟嘌呤的衍生物



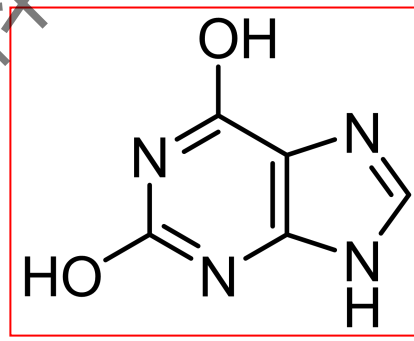
腺嘌呤



鸟嘌呤



次黄嘌呤



黄嘌呤



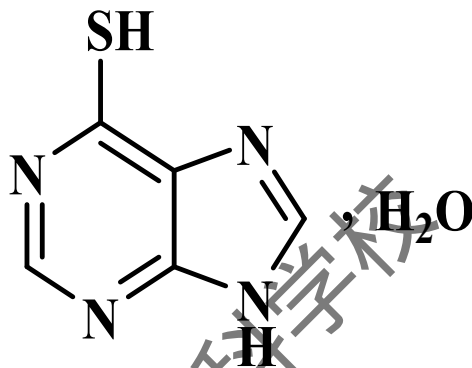
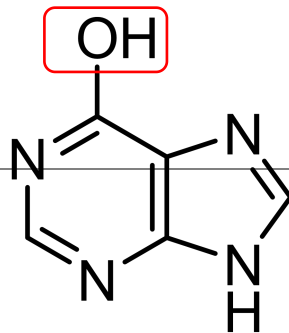
三、嘌呤类拮抗剂

• (一) 巯嘌呤

• 化学名：6-嘌呤硫醇一水合物

• 又名：乐疾宁，简称：6-MP

• 作用机制



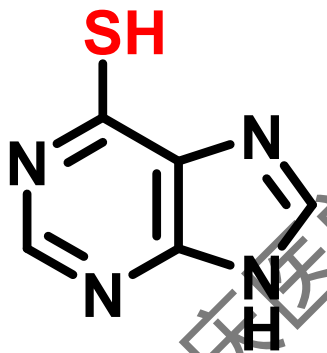
在体内经酶促转变为活性的6-巯代次黄嘌呤核苷酸，抑制腺酰琥珀酸合成酶，阻止次黄嘌呤核苷酸转化为腺苷酸；或抑制肌苷酸氧化为黄嘌呤核苷酸，从而抑制DNA和RNA的合成。



三、嘌呤类拮抗剂

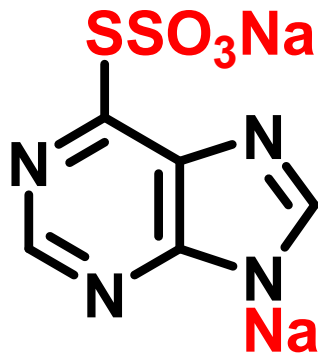
(二) 溶癌呤 (磺硫嘌呤钠)

我国研制



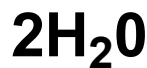
硫嘌呤

水溶性差



磺硫嘌呤钠 (溶癌呤)

水溶性好, 选择性高

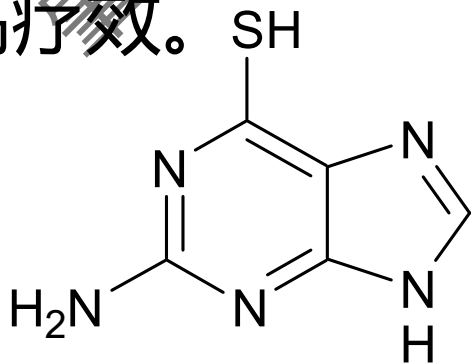


前药, 选择性强, 被肿瘤细胞中巯基化合物和酸性介质选择性分解释放出6-MP

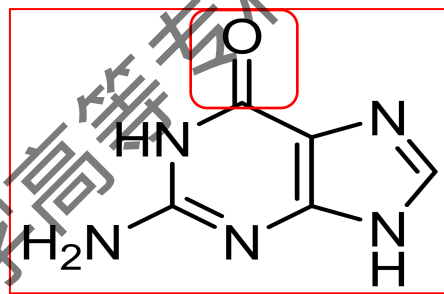


三、嘌呤类拮抗剂

- 鸟嘌呤的类似物
- 在体内转化为硫代鸟嘌呤核苷酸，阻止嘌呤核苷酸的相互转换，影响DNA和RNA的合成。
- 临床用于各类白血病的治疗，与阿糖胞苷合用可提高疗效。



硫鸟嘌呤 (6-TG)

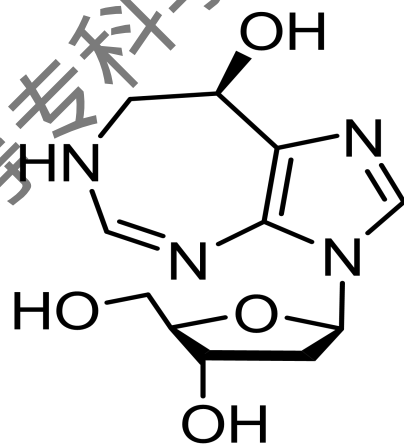


鸟嘌呤



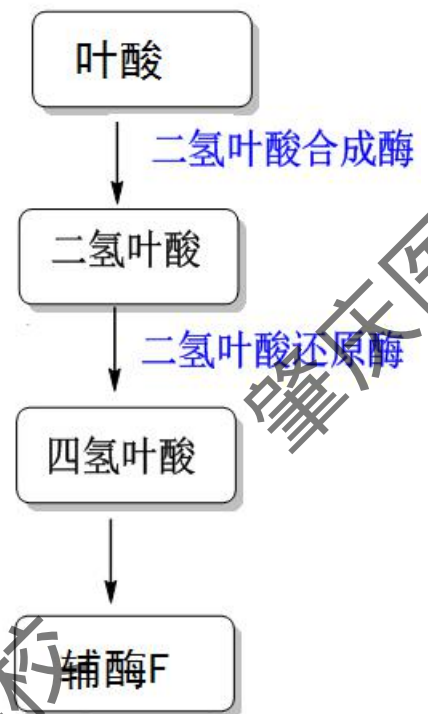
三、嘌呤类拮抗剂

- 鸟嘌呤的类似物：喷司他汀（喷妥司汀）
- 对腺苷酸脱氨酶(ADA)有强烈抑制作用；
- 可抑制RNA的合成，加剧DNA的损害；
- 临床主要用于白血病的治疗。



四、叶酸拮抗剂 - 甲氨蝶呤

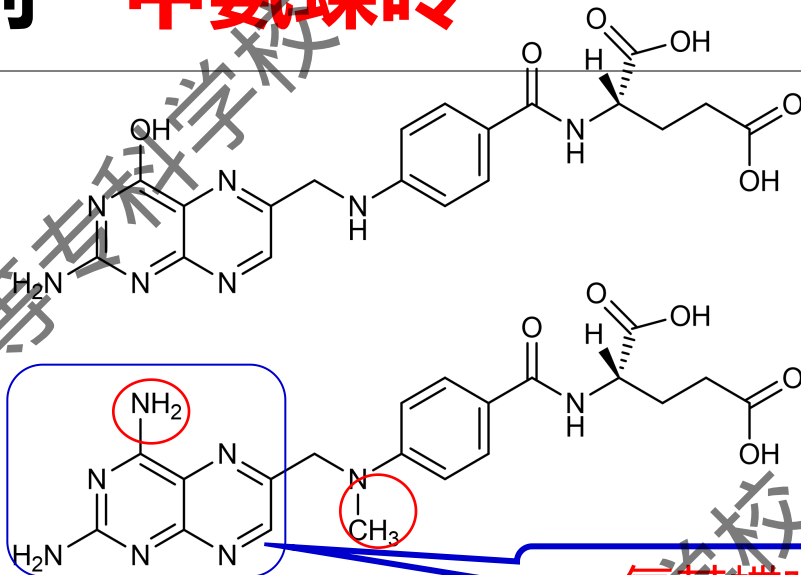
- 叶酸是核酸生物合成的代谢产物。
- **叶酸**成为多种代谢过程中需要的辅酶，参与体内嘌呤和嘧啶核苷酸的合成及某些氨基酸的转化，为红细胞发育和成熟过程中的必需物质，临床用于抗贫血药及孕妇预防畸胎。
- 当叶酸缺少时，白细胞减少，因此**叶酸拮抗剂**用于缓解急性白血病。



四、叶酸拮抗剂 - 甲氨蝶呤

叶酸

甲氨蝶呤



氨基蝶呤基

- 与还原酶的亲和力比二氢叶酸强1000倍，几乎是不可逆地与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的形成。
- 干扰胸腺嘧啶脱氧核苷酸和嘌呤核苷酸的合成；
- 对DNA和RNA的合成均可抑制，阻碍肿瘤细胞的生长。

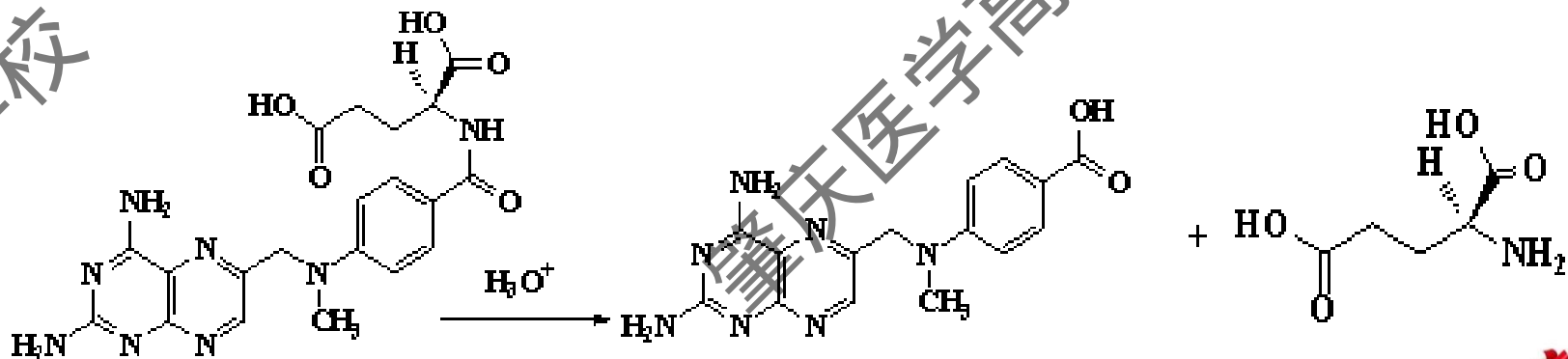


四、叶酸拮抗剂 - 甲氨蝶呤

理化性质：

1、**性状**：本品为橙黄色结晶性粉末。本品在水、乙醇、三氯甲烷或乙醚中几乎不溶；在稀碱溶液中易溶，在稀盐酸中溶解。

2、**稳定性**：本品在强酸性溶液中不稳定，酰胺键容易发生水解，生成谷氨酸和蝶呤酸。



四、叶酸拮抗剂 - 甲氨蝶呤

临床应用：

本品主要用于治疗急性白血病、恶性葡萄胎和绒毛膜上皮癌，对头颈部肿瘤、乳腺癌、消化道癌、宫颈癌和恶性淋巴瘤也有一定的疗效。



五、抗代谢药物设计的原理

- 采用电子等排的原理，改变基本代谢物的结构，使其与基本代谢物竞争性地与体内酶相互作用，抑制酶的催化作用；或干扰基本代谢物的被利用，形成伪生物大分子，导致基本代谢物合成受阻，抑制肿瘤细胞的生成或导致死亡。



六、抗代谢药物的共同特点

- 1.结构：模拟基本代谢物
- 2.作用机制：细胞周期特异性药物
- 3.副作用多：骨髓抑制、胃肠道反应、免疫抑制

