



隨身課堂

《药物化学》

# 第十章 抗生素

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



# 学习内容

01

**$\beta$ -内酰胺类抗生素**

02

**四环素类抗生素**

03

**氨基糖苷类抗生素**

04

**大环内酯类抗生素**

05

**氯霉素类抗生素**



# 四环素类抗生素

## Tetracycline Antibiotics

02



# 学习目标

- 1、掌握四环素类抗生素的基本结构、临床常用药物品种及其临床作用特点；
- 2、掌握影响四环素类抗生素稳定性的结构因素和外界因素及其变质反应；
- 3、理解四环素类抗生素临床使用的注意事项。



# 一、概述

**四环素类抗生素**是由放线菌产生的一类口服广谱抗生素，其抗菌谱广，对G<sup>+</sup>和G<sup>-</sup>菌包括厌氧菌都有效。

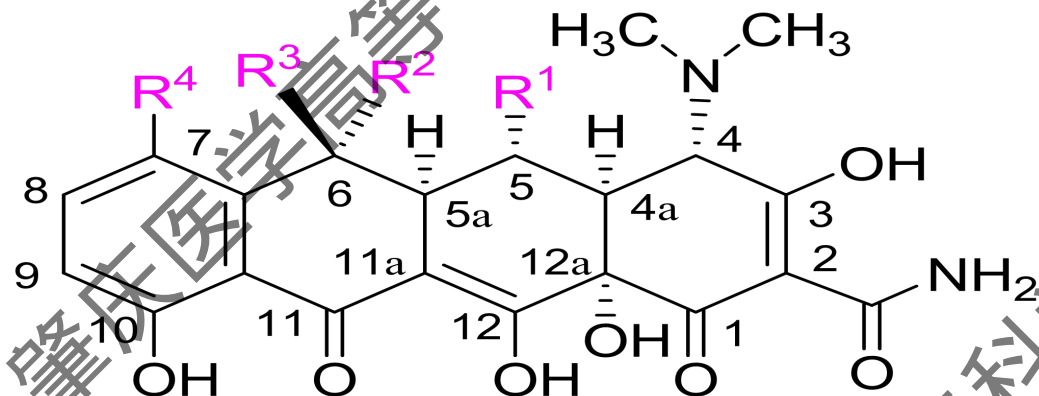
**天然四环素**类抗生素，如金霉素、土霉素和四环素。

**半合成四环素**类抗生素，如盐酸多西环素(又名强力霉素，脱氧土霉素)、盐酸米诺环素(二甲胺四环素)。



# 一、概述

- 基本结构骨架为氢化并四苯四环 P328



$R_1 = -H$     $R_2 = -OH$     $R_3 = -CH_3$     $R_4 = -Cl$    金霉素 1948年

$R_1 = -OH$     $R_2 = -OH$     $R_3 = -CH_3$     $R_4 = -H$    土霉素 1950年

$R_1 = -H$     $R_2 = -OH$     $R_3 = -CH_3$     $R_4 = -H$    四环素 1953年

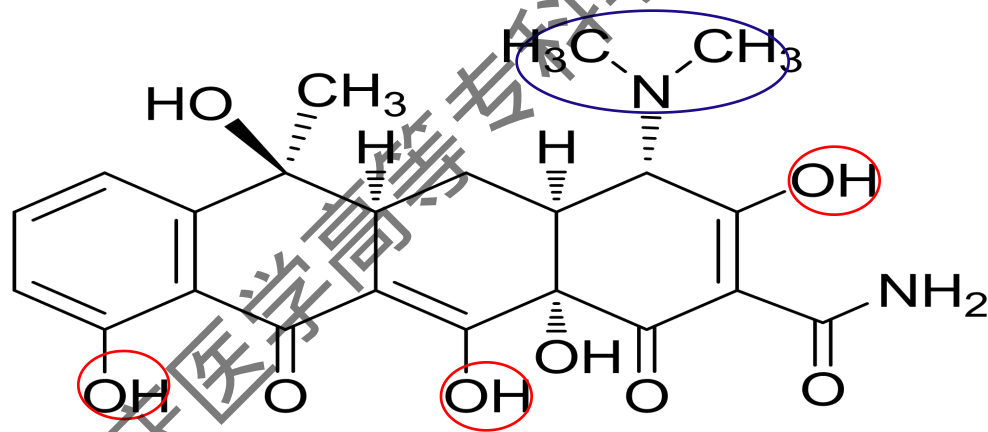


## 二、四环素类抗生素的化学性质

### 1、酸碱两性

酸性的酚羟基和烯醇羟基

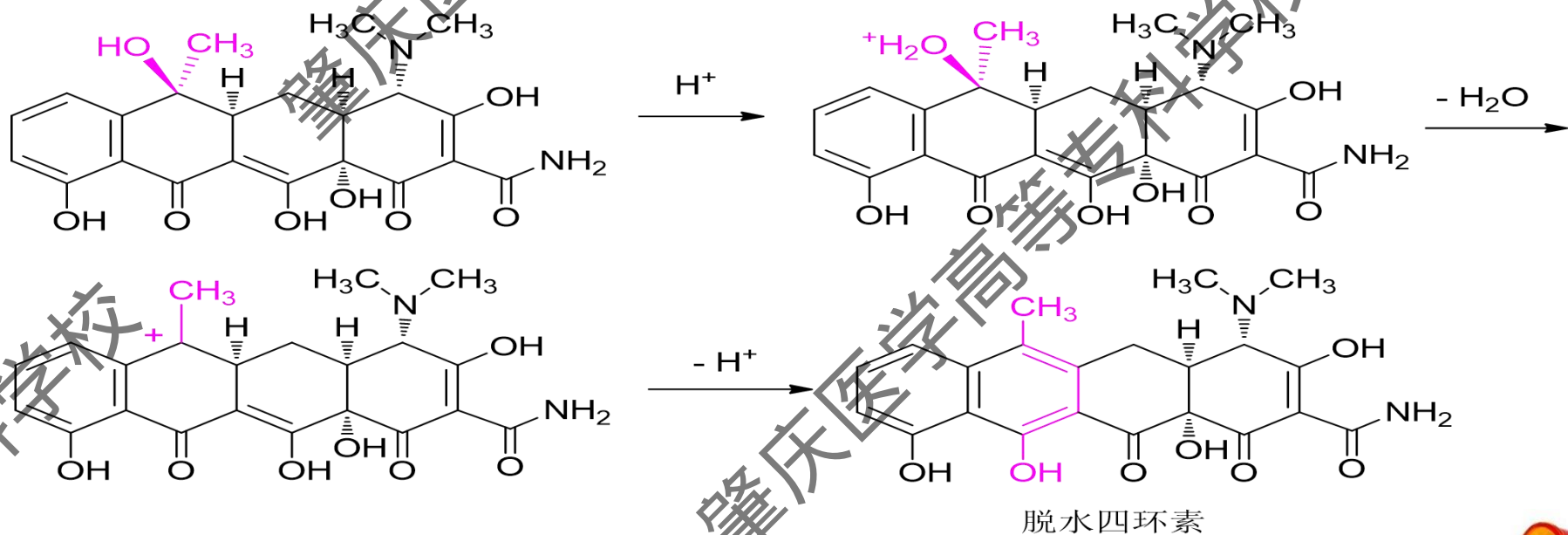
碱性的二甲氨基



## 二、四环素类抗生素的化学性质

### 2、稳定性

(1) 酸性 $\text{pH} < 2$ 条件下， $\text{C}_6$ -羟基与 $\text{C}_{5\alpha}$ -氢发生消除反应，生成无活性的橙黄色脱水物。



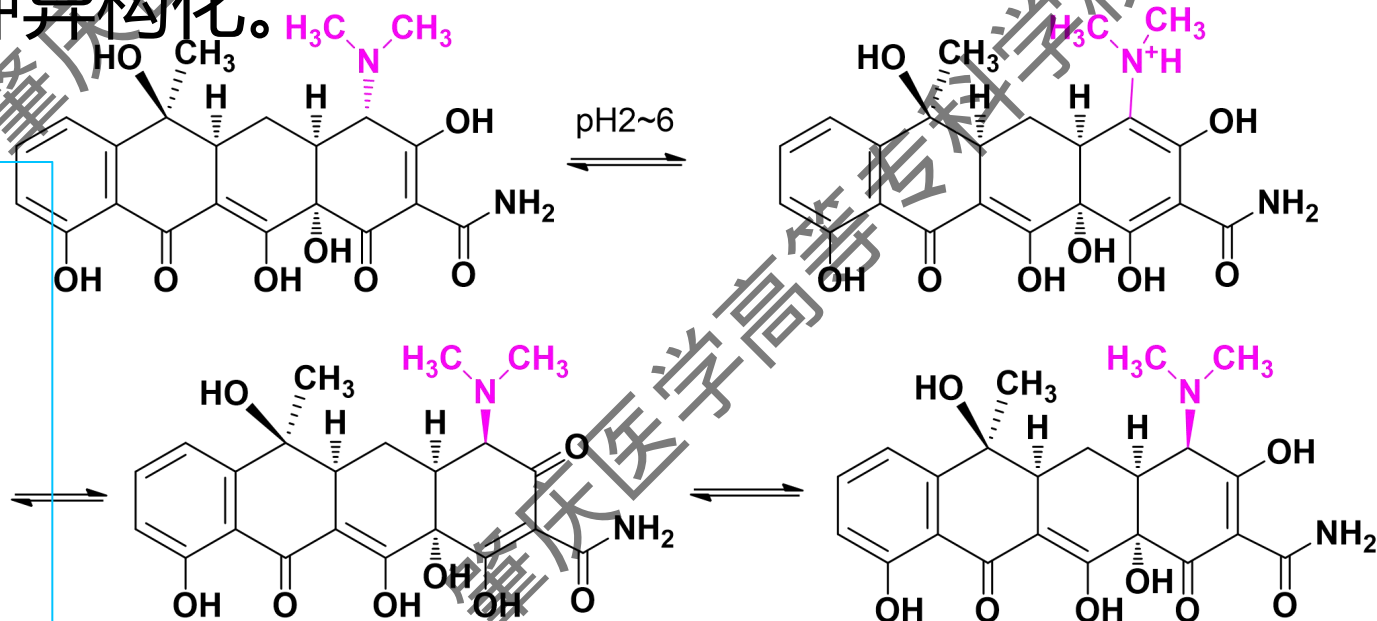


## 二、四环素类抗生素的化学性质

### • 2、稳定性

- (2) pH 2-6条件下：**C<sub>4</sub>-二甲氨基**易发生可逆的**差向异构化**反应，生成四环素4位差向异构体。某些阴离子如磷酸根、枸橼酸根、乙酸根离子的存在，可加速这种异构化。

差向异构化产物会进一步脱水，生成脱水差向异构化产物。二者抗菌活性减弱或消失，毒性增强。



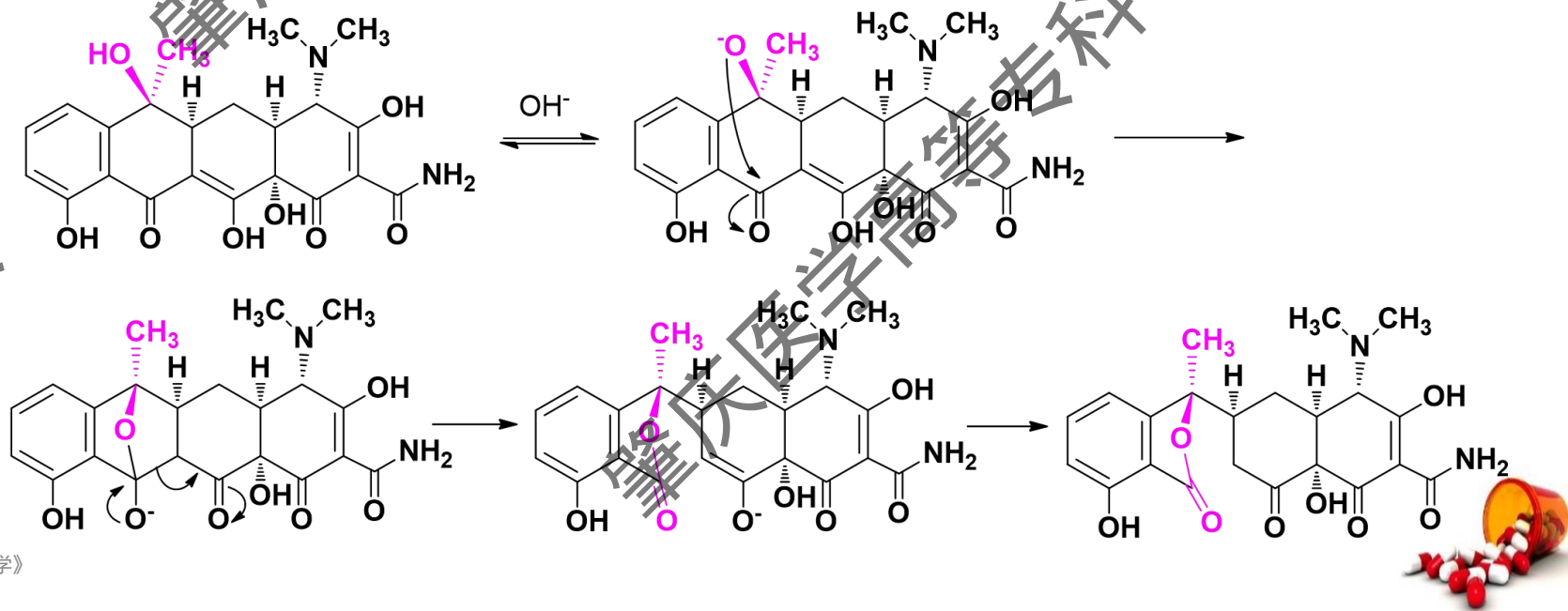
四环素-4-差向异构体



## 二、四环素类抗生素的化学性质

### 2、稳定性

(3) 在碱性溶液中，由于 $\text{OH}^-$ 的作用， $\text{C}_6$ -羟基能形成氧负离子，向 $\text{C}_{11}$ 发生分子内亲核反应，经电子转移，使C环破裂，生成具有内酯结构的异构体。



## 二、四环素类抗生素的化学性质

### 3、与金属离子络合

分子中存在的多羟基、烯醇羟基及羰基  
与 $\text{Ca}^{2+}$ ， $\text{Mg}^{2+}$ 形成不溶性的黄色络合物

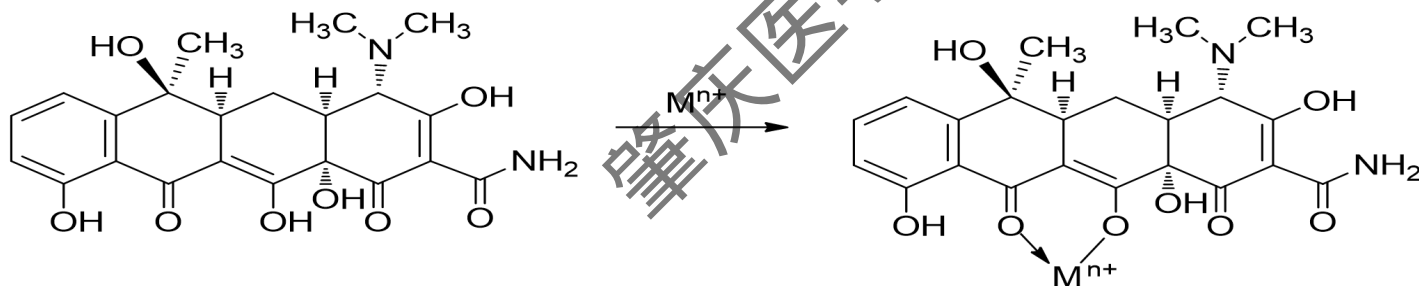
- 沉积在骨骼和牙齿上 “四环素牙”，小儿和孕妇应慎用或禁用

小儿和孕妇应慎用或禁用。

- 小儿牙齿变黄色
- 孕妇产儿可发生牙齿变色、骨骼生长抑制

与铁离子形成红色络合物

与铝离子形成黄色络合物



### 三、四环素类抗生素的作用机制

- 抑制核糖体蛋白质的合成来抑制细菌的生长
- 广谱抗生素
- 是细菌感染如布鲁氏菌病、霍乱、斑疹伤寒和出血热等的首选药。
- 不足之处
  - 耐药现象较严重
  - 毒副作用较多



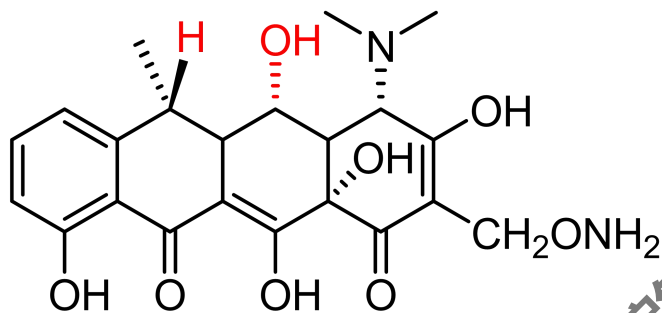
## 四、四环素类抗生素的结构改造

- ❖ 金霉素、土霉素和四环素的抗菌谱基本相似，用于各种G<sup>+</sup>和G<sup>-</sup>菌引起的感染，但细菌对这类抗生素易产生严重的耐药性，不良反应也比较多，临床应用受到一定的限制。
- ❖ 通过对四环素类抗生素的结构修饰，期望在增加稳定性的同时，解决耐药问题。

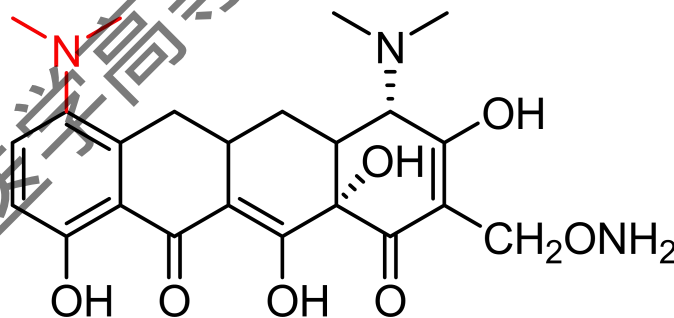


## 四、四环素类抗生素的结构改造

- ❖ 如将土霉素分子中的6-OH除去，5位引入羟基得到**多西环素**，其稳定性和口服吸收好，对多种细菌的体内抗菌活性强于四环素，主要用于上呼吸道感染、扁桃体炎等，但由于前庭不良反应而限制了其广泛使用。
- ❖ 将四环素分子中的6-CH<sub>3</sub>和6-OH除去，并在7位引入二甲氨基，得到**米诺环素**（又名二甲胺四环素），其口服吸收好，对四环素耐药的葡萄球菌等也有较强的抗菌作用，还可与其他药物联用治疗麻风病。但米诺环素的**肝毒性**较大。



多西环素（强力霉素）

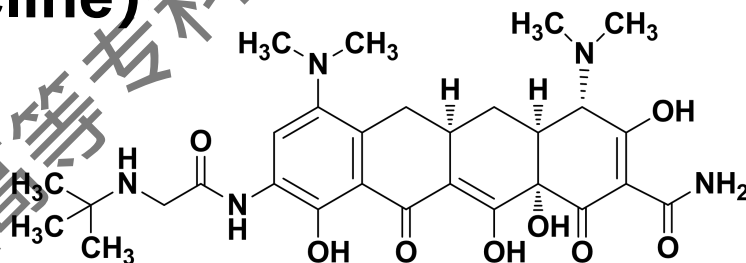


米诺环素



## 四、四环素类抗生素的结构改造

### • 替加环素 (tigecycline)



- ❖ 本品为临床应用的第一个**甘氨酸环素类抗生素**，为四环素类半合成衍生物。与米诺环素相比，其C-9位被**2-(叔丁基氨基)乙酰胺基**取代后，扩大了抗菌谱。
- ❖ 临床用于18岁及18岁以上复杂皮肤和皮肤结构感染或者复杂腹内感染患者的治疗。
- ❖ 替加环素的作用机制同四环素类，即药物能特异性地与细菌核糖体30S亚基的A位点结合，阻止氨基酰 - tRNA在该位点上的联结，从而抑制肽链的增长和影响细菌蛋白质的合成。

# 氨基糖苷类抗生素

## Aminoglycoside antibiotics





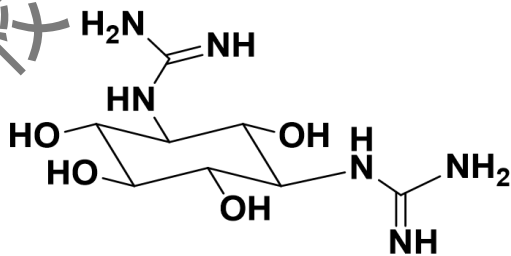
# 学习目标

- 1、掌握氨基糖苷类抗生素的基本结构及其临床应用特点；
- 2、了解氨基糖苷类抗生素耐药机制及结构改造。

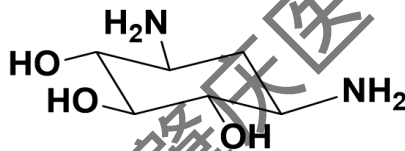


# 一、概述

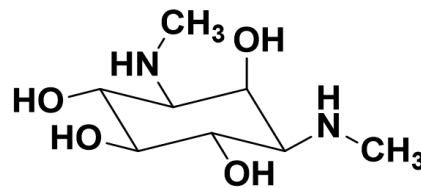
- ❖ 氨基糖苷类抗生素是由链霉菌、小单孢菌和细菌所产生的具有氨基糖苷结构的抗生素。
- ❖ 化学结构通常由苷元：1,3-二氨基肌醇，如链霉胺，2-脱氧链霉胺，放线菌胺
- ❖ 糖：氨基糖
- ❖ 通过糖苷键相连而成。



链霉胺



2-脱氧链霉胺



放线菌胺



# 一、概述

- 用于临床的氨基苷类抗生素主要有：
  - 链霉素 (streptomycin)
  - 卡那霉素 (kanamycin)
  - 庆大霉素 (gentamicin)
  - 新霉素 (neomycin)
  - 巴龙霉素 (paromomycin)
  - 核糖霉素 (ribostamycin) 等。

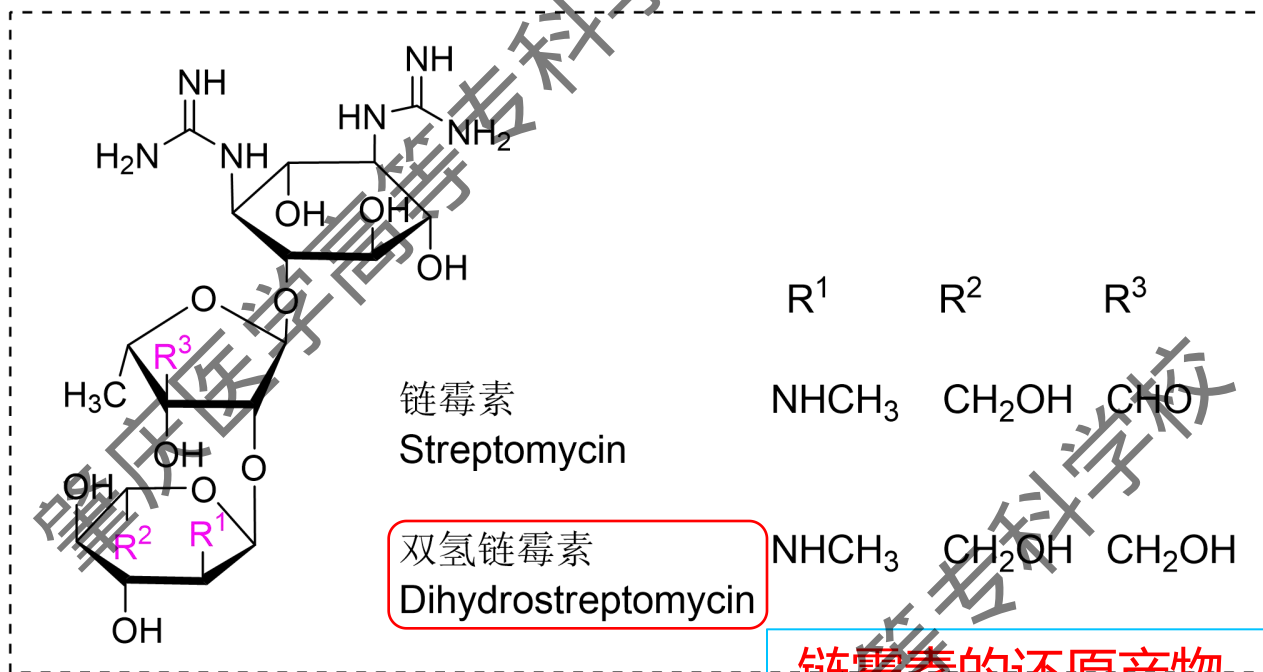


# 一、概述

- ❖ 氨基糖苷类抗生素都呈**碱性**，通常都形成结晶性的硫酸盐或盐酸盐用于临床。
- ❖ 氨基糖苷类抗生素多为极性化合物，水溶性较高，脂溶性较低，因而口服给药时，很难被吸收，须**注射给药**。
- ❖ 与血清蛋白结合率低，绝大多数在体内不代谢失活，以原形经肾小球滤过排出，**对肾产生毒性**。本类抗生素的另一个较大的毒性主要是损害第八对脑神经，**引起不可逆耳聋**，尤其对儿童的毒性更大。
- ❖ **耐药性**：细菌产生的钝化酶（磷酸转移酶，核苷转移酶，乙酰转移酶）是这类抗生素产生耐药性的重要原因。



## 二、典型药物：链霉素



链霉素的还原产物，毒性大，已很少使用。

• 第一个氨基糖苷类抗生素

• 由链霉胍，链霉糖和N-甲基葡萄糖组成

—三个碱性中心，可和酸成盐

—临床用硫酸盐



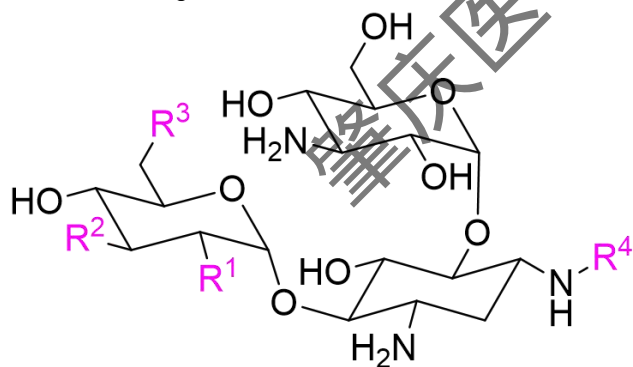
## 二、典型药物：链霉素

- 对结核杆菌的抗菌作用很强，治疗各种结核病。
- 对G<sup>-</sup>菌有较强作用，对尿道感染、肠道感染、败血症等有效；
- 与Penicillin 合用有协同作用；
- 水溶性高，脂溶性差，因此，口服吸收差，需注射给药。
- 缺点：
  - 易产生耐药性：G<sup>+</sup>菌产生氨基糖苷钝化酶使抗生素灭活；
  - 对第八对脑神经有损害，产生永久性耳聋；
  - 以原药形式经肾小球滤过排除，对肾脏有毒性。



## 二、典型药物：卡那霉素及其衍生物

- 卡那霉素是由卡那霉素链霉素菌产生的，共含有A、B、C三个组分。临床使用的是以A组分为主的硫酸盐。



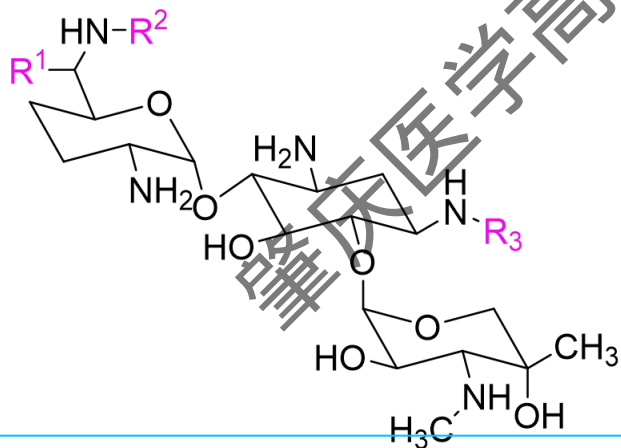
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
卡那霉素 A (Kanamycin A)	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H
卡那霉素 B (Kanamycin B)	NH <sub>2</sub>	OH	NH <sub>2</sub>	H
卡那霉素 C (Kanamycin C)	NH <sub>2</sub>	OH	OH	H
妥布霉素 (Tobramycin)	NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
阿米卡星 (Amikacin)	OH	OH	NH <sub>2</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$

广谱，对G<sup>-</sup>菌、G<sup>+</sup>菌和结核杆菌有效。临床上用于败血症、心内膜炎、呼吸道感染、肠炎、菌痢和尿路感染。对听神经和肾脏有一定的毒性。



## 二、典型药物：庆大霉素C及其衍生物

- 庆大霉素包括庆大霉素 C<sub>1</sub>、C<sub>1a</sub>和C<sub>2</sub>。三者抗菌活性和毒性相似，临床用其硫酸盐。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
庆大霉素 C <sub>1</sub> (Gentamicin C <sub>1</sub> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
庆大霉素 C <sub>1a</sub> (Gentamicin C <sub>1a</sub> )	H	H	H
庆大霉素 C <sub>2</sub> (Gentamicin C <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
小诺米星 (Micronomicin)	H	CH <sub>3</sub>	H
依替米星 (Etimicin)	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

广谱，临床上用于铜绿假单胞菌或某些耐药阴性菌引起的感染和败血症、脑膜炎、烧伤和尿路感染。

本品可被细菌的庆大霉素乙酰转移酶 I 和庆大霉素腺苷转移酶酰化而失去活性，细菌对其产生耐药性。对听觉和肾毒性较卡那霉素小。



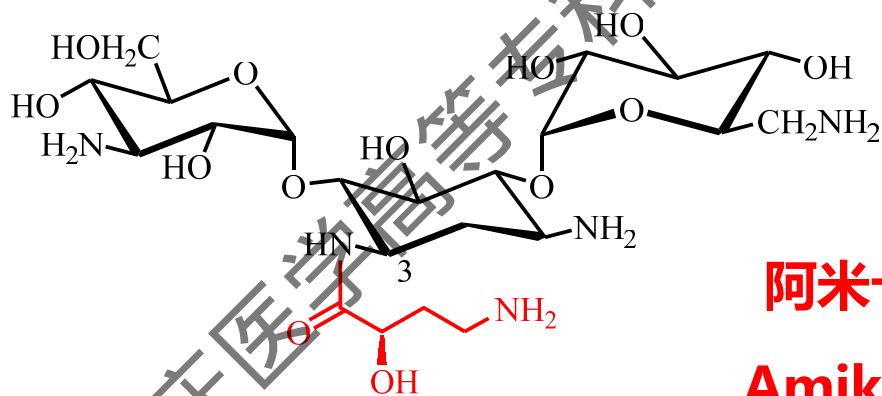


### 三、耐药机制及结构改造

- 氨基糖苷类抗生素的抗菌谱广，**耐药机制**是细菌产生磷酸转移酶、乙酰转移酶、核苷转移酶等氨基糖苷类抗生素**修饰酶**，使特定的羟基或氨基发生磷酸化、乙酰化或腺苷化而失效。
- 选择性地消去氨基糖苷分子中的某些羟基、烷化氨基或以羟基氨基酸酰化特定的氨基可有效地克服耐药性。
- 寻找对**耐药菌**有效的半合成氨基糖苷类抗生素。



### 三、耐药机制及结构改造



阿米卡星

Amikacin

为卡那霉素A的衍生物，引入了L(-)型4-氨基- 2-羟基丁酰基，立体位阻大，降低了对钝化酶的结构适应性，对各种转移酶都稳定。

对卡那霉素敏感菌有效，对卡那霉素耐药的铜绿假单胞菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有显著抗菌活性。



### 三、耐药机制及结构改造

- ❖ **小诺米星**，又名沙加霉素（sagamicin），抗菌作用比庆大霉素强，排泄较快。其耳毒性约为庆大霉素1/4，但仍应注意。
- ❖ **依替米星**系半合成的氨基糖苷类抗生素，抗菌谱广，对多种病原菌有较好抗菌作用。对部分庆大霉素、小诺米星和头孢唑林耐药的金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和肺炎杆菌有抗菌活性。肌肉注射的**耳毒性**比其他氨基糖苷类抗生素低

。。



# 第四节 大环内酯类抗生素

## Macrolide Antibiotics



# 学习目标

- 1、掌握大环内酯类抗生素的基本结构及临床常用药物品种；
- 2、掌握红霉素结构与性质特点，理解影响药物剂型设计的结构性因素；
- 3、熟悉红霉素的结构改造部位及其衍生物的临床作用特点。



# 一、概述

大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的弱碱性抗生素。

基本结构特征：

由一个14元或16元的内酯大环和糖（1~3个）缩合而成。（通过内酯环上羟基和去氧氨基糖或6-去氧糖缩合成碱性苷）。

常用药物有红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素等。

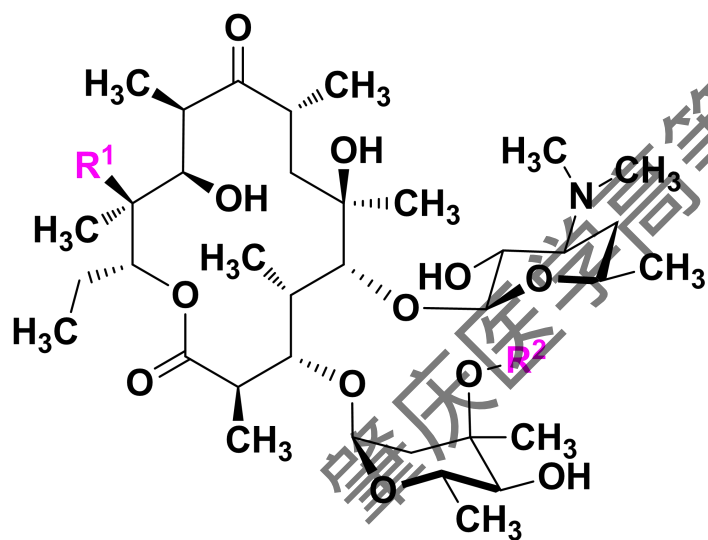
《药物化学》

- 稳定性：
- 对酸、碱不稳定
- 在体内也易被酶分解
- 可丧失或降低抗菌活性

对大环内酯环或去氧糖分子中的羟基进行酰化改造后，可增加对酸的稳定性，易于吸收，增高血药浓度，延长作用时间，降低毒性。



# 一、概述



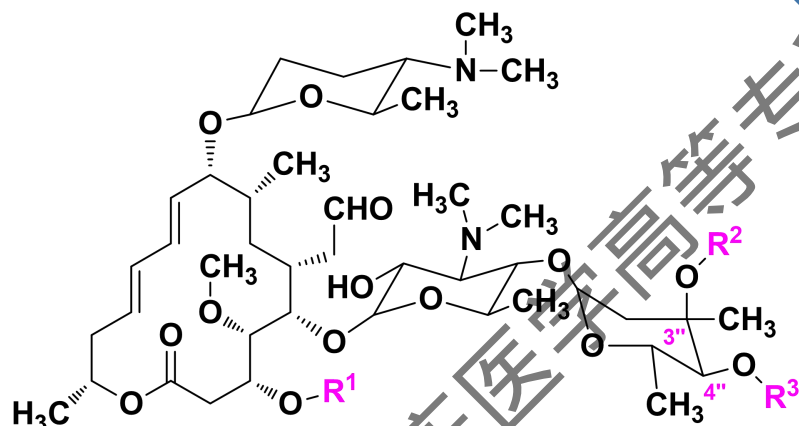
红霉素 A	$R^1 = OH$	$R^2 = CH_3$
红霉素 B	$R^1 = H$	$R^2 = CH_3$
红霉素 C	$R^1 = OH$	$R^2 = H$

红霉素是由红色链丝菌产生的  
抗生素，包括红霉素A、B和C。

❖ 红霉素A为抗菌主要成分，通常所说的红霉素即指红霉素A，其他两个组分B和C则被视为杂质。



# 一、概述



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
螺旋霉素 I	H	H	H
螺旋霉素 II	COCH <sub>3</sub>	H	H
螺旋霉素 III	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
乙酰螺旋霉素 I	H	H	COCH <sub>3</sub>
乙酰螺旋霉素 II	COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>
乙酰螺旋霉素 III	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>

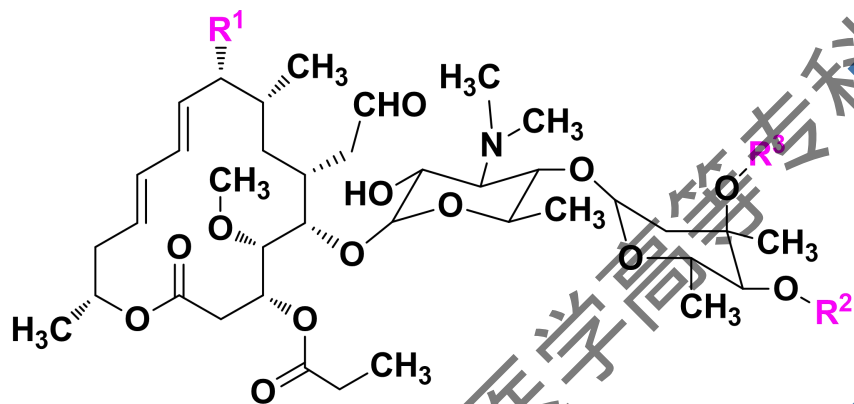
**螺旋霉素**含有螺旋霉素 I、II、III 三种成分，以 **II 和 III** 成分为主。国外菌种生产的螺旋霉素以 I 为主，国产螺旋霉素以 II 和 III 为主。

❖ **乙酰螺旋霉素**是对螺旋霉素三种成分乙酰化的产物。**乙酰螺旋霉素**体外抗菌活性比螺旋霉素弱，但对**酸**稳定，口服吸收比螺旋霉素好，在胃肠道吸收后脱去乙酰基变为螺旋霉素后发挥作用。





# 一、概述



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
麦迪霉素 A1	-OH	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
麦迪霉素 A2	-OH	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
麦迪霉素 A3	=O	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
麦迪霉素 A4	=O	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
双乙酰麦迪霉素	-OCOCH <sub>3</sub>	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-COCH <sub>3</sub>

麦迪霉素含麦迪霉素A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>和A<sub>4</sub>四种成分, 以A<sub>1</sub>成分为主;

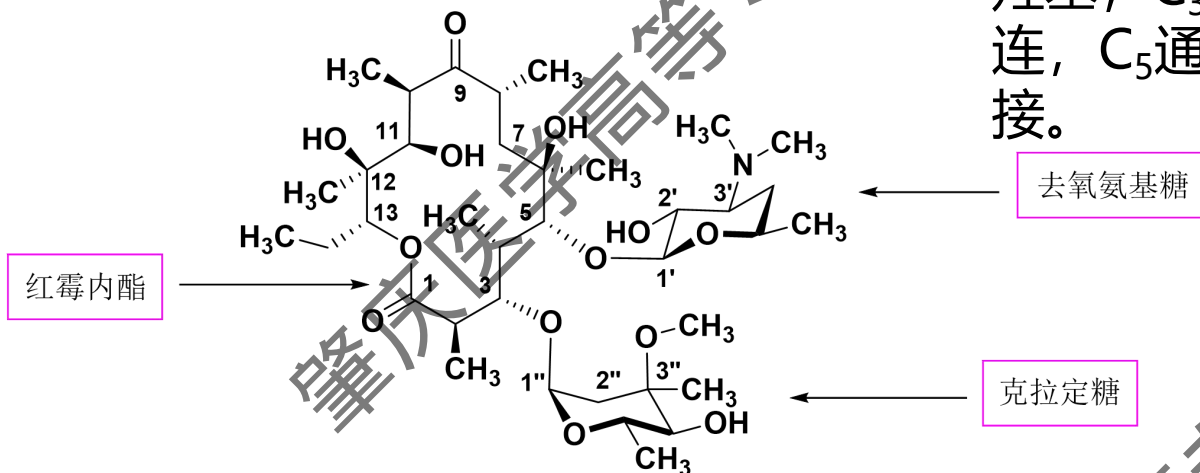
❖ 双乙酰麦迪霉素改善了大环内酯抗生素所特有的苦味, 而且吸收好, 可长时间维持高的组织浓度, 因而具有很好的抗菌效力, 此外还减轻了肝毒性等不良反应, 使用范围广。



## 二、典型药物：红霉素

### • 红霉素 (erythromycin)

内酯环为14原子大环，无双键，偶数碳原子上共有6个甲基，9位有一个羰基，C-<sub>3,5,6,11,12</sub>上共有5个羟基，C<sub>3</sub>通过氧原子与克拉定糖相连，C<sub>5</sub>通过氧原子与去氧氨基糖连接。



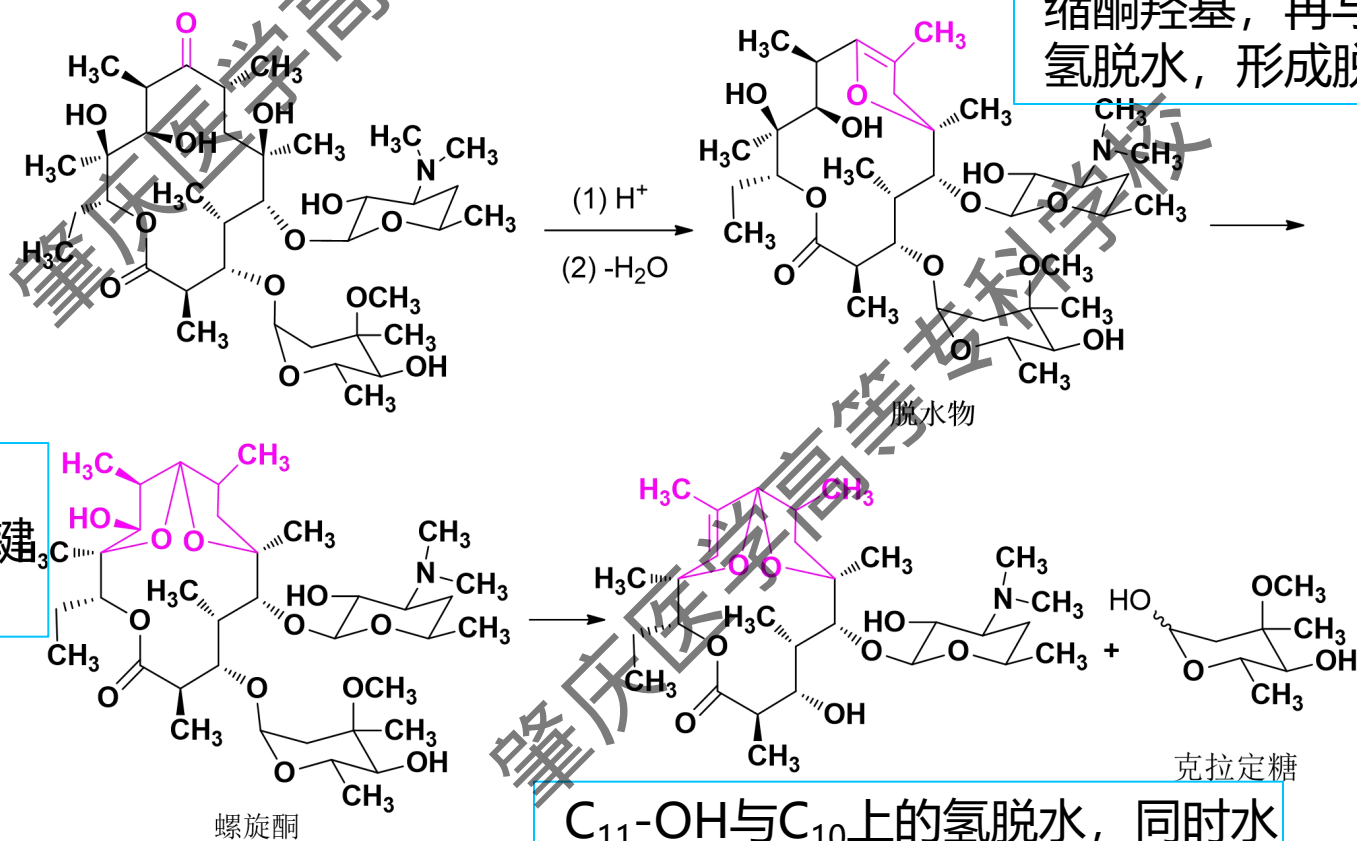
### 红霉素的结构特征

红霉素包括A、B和C三个组分。红霉素A为抗菌主要成分；C的活性较弱，是A的1/5，而毒性则为A的5倍；B不仅活性低，且毒性大。通常所说的红霉素即指红霉素A，其他两个组分B和C则被视为杂质。



## 二、典型药物：红霉素

- 1、**稳定性**：由于存在多个羟基以及9位上的羰基，在酸性条件下不稳定，易发生**分子内的脱水环合**。



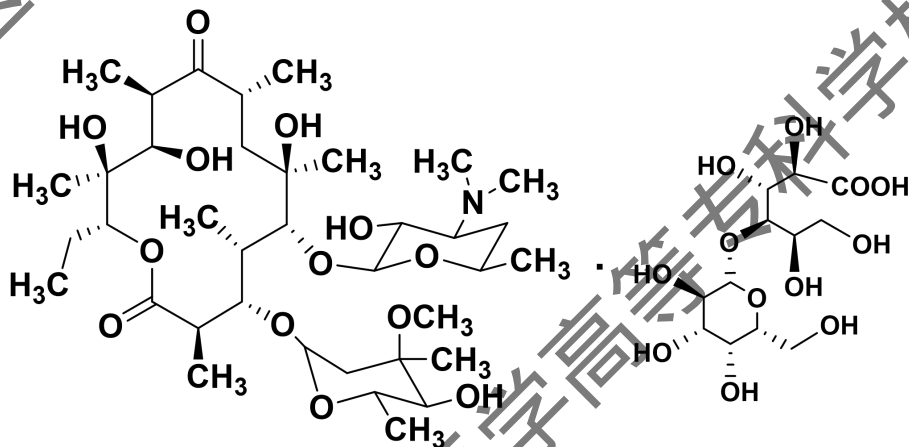
## 二、典型药物：红霉素

- **2、临床应用特点：**对各种G<sup>+</sup>菌有很强的抗菌作用，对G<sup>-</sup>菌亦有效，而对大多数肠道G<sup>-</sup>杆菌则**无活性**。
- 红霉素为耐青霉素的金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌引起感染的**首选药物**。
- 红霉素水溶性较小，只能口服。味苦，且在酸中不稳定，易被胃酸破坏，且生成的脱水环合产物具有胃肠刺激性。



# 三、红霉素的衍生物

- 1、成盐 - 增加水溶性
- 与乳糖醛酸成盐得到红霉素乳糖醛酸盐，可注射使用。

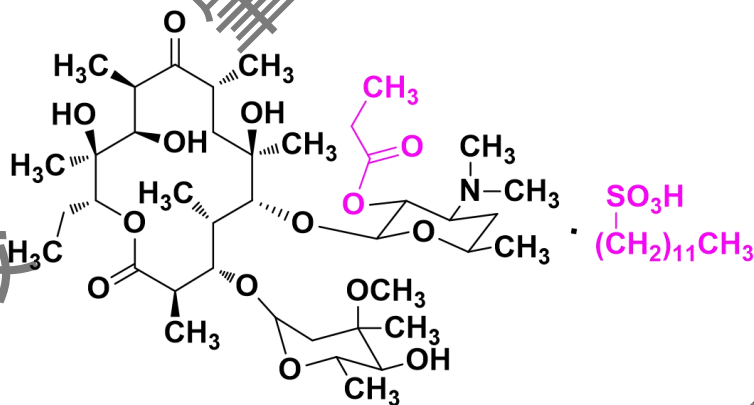


红霉素乳糖醛酸盐

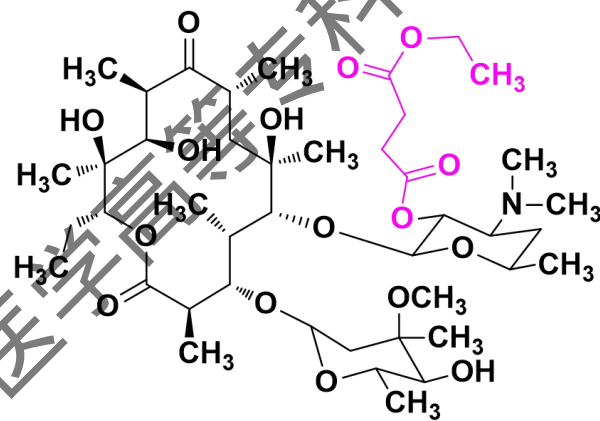


# 三、红霉素的衍生物

- 1、成盐 - 增加稳定性
- 将5位氨基糖上的2'羟基与各种酸成盐，不溶于水，但在酸中较红霉素稳定，适用于口服。



依托红霉素



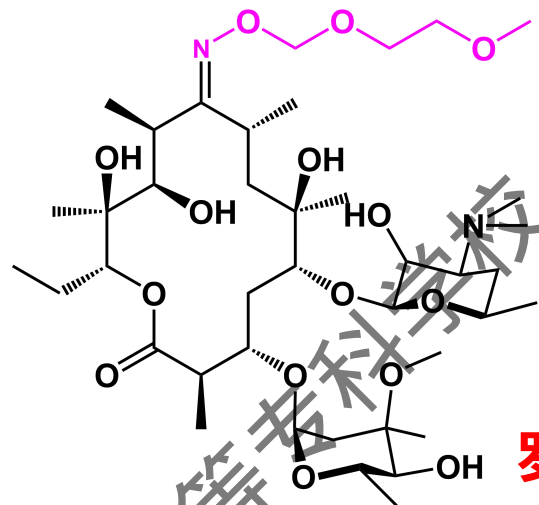
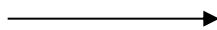
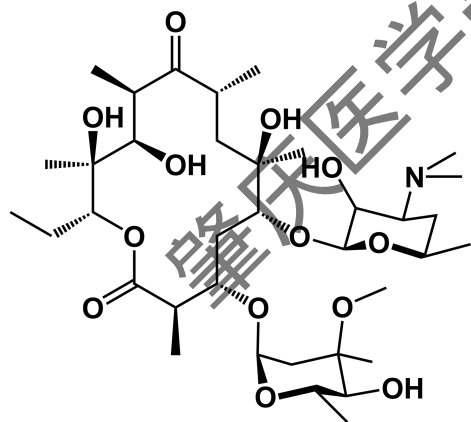
琥乙红霉素

体内水解后释放出红霉素而起作用



### 三、红霉素的衍生物

- 2、改造C<sub>6</sub>羟基、C<sub>9</sub>羰基、C<sub>8</sub>氢，阻断降解反应，提高稳定性。

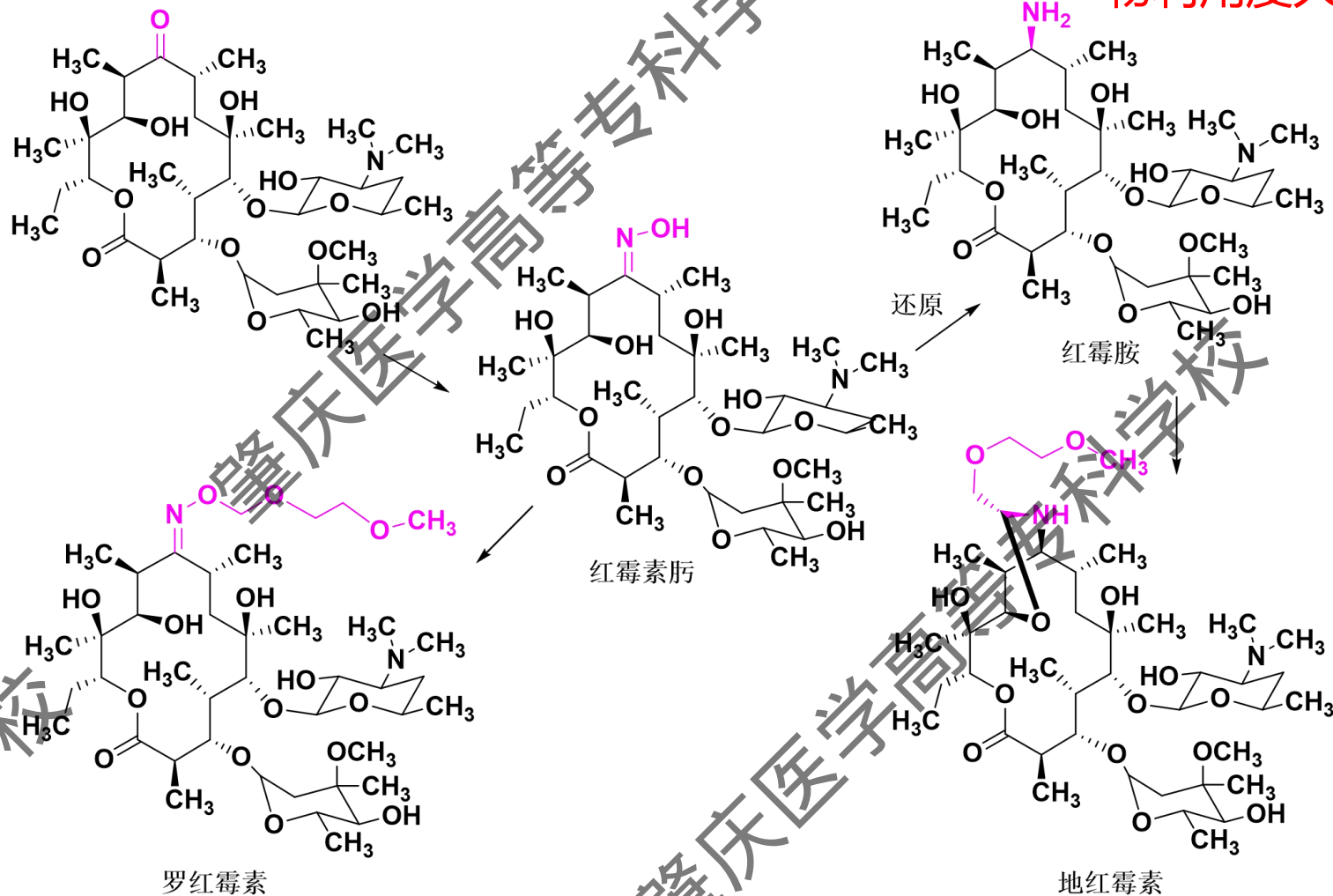


C-9位肟羟基取代（系列O取代的红霉素肟衍生物中最强）  
生物利用度提高，抗菌活性强（抗菌作用比红霉素强6倍），  
毒性较低，组织分布广，特别在肺组织浓度高，适于儿科  
使用。



### 三、红霉素的衍生物

抗菌活性较好，但生物利用度大大降低



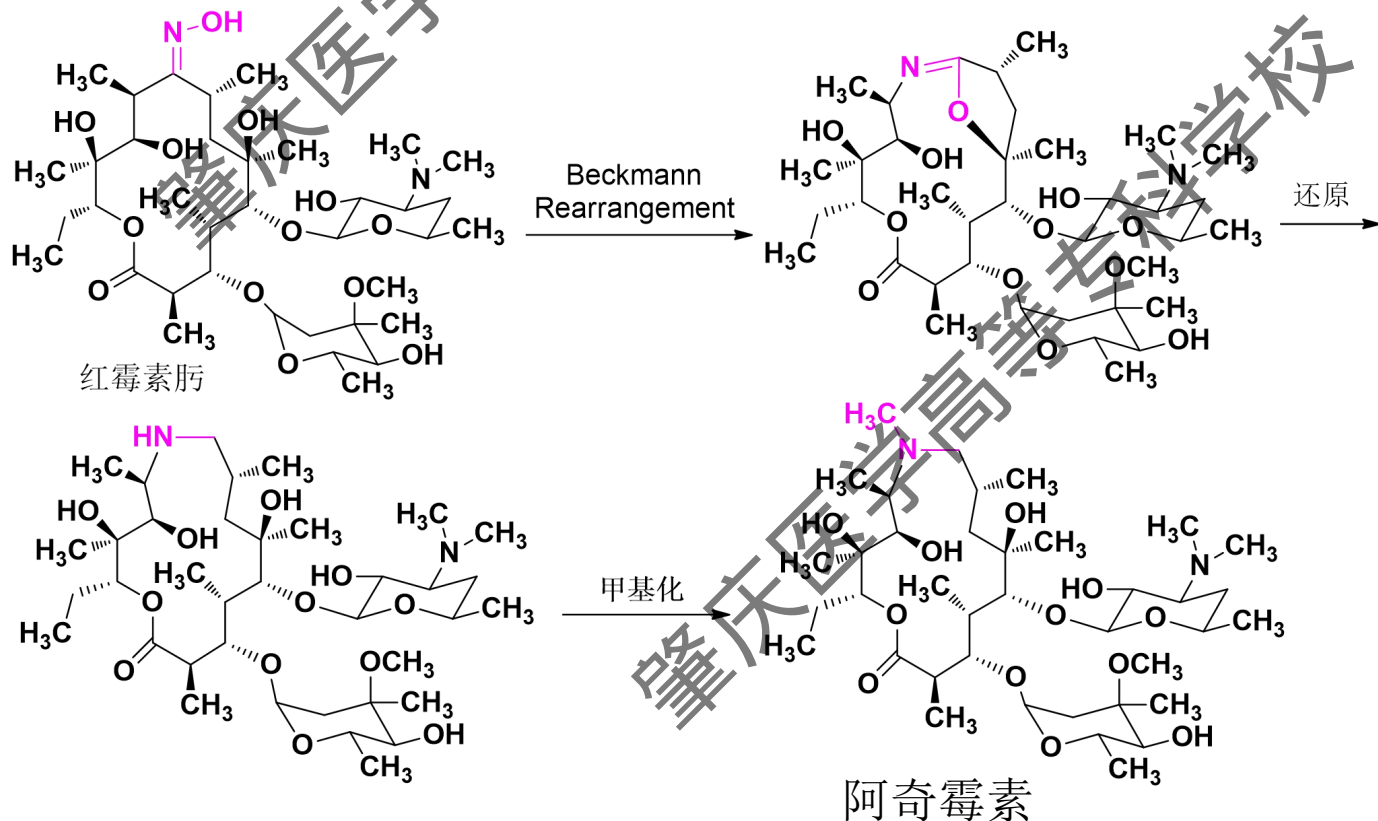
长效，口服后，生物利用度转运增加，每天只须给药一次





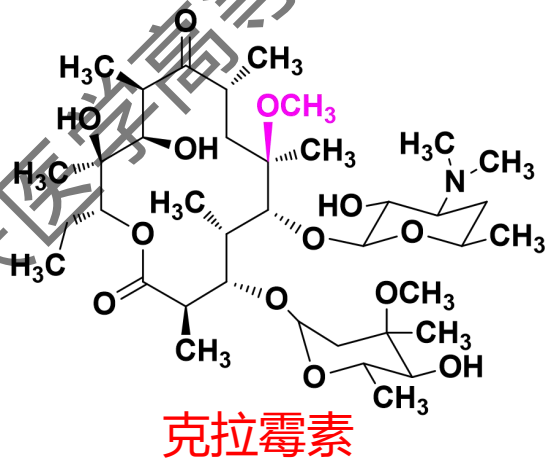
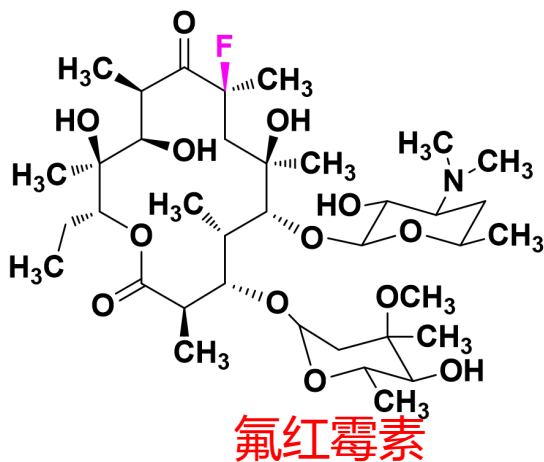
### 三、红霉素的衍生物

- 将红霉素经贝克曼重排后得到**扩环产物**，再经还原、*N*-甲基化等反应制得第一个**环内含氮**的十五元环的**阿奇霉素**。对许多**G-杆菌**有较大活性，在组织中浓度较高，体内半衰期较长。



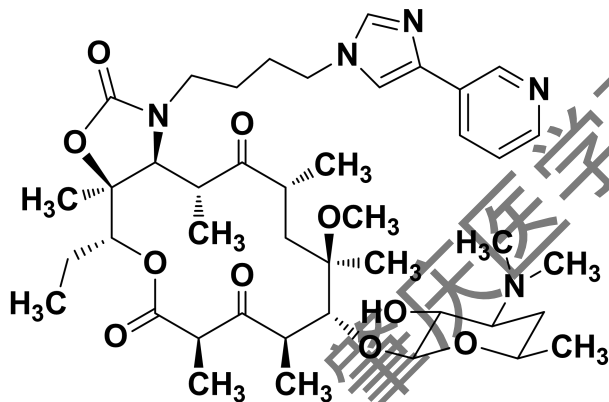
### 三、红霉素的衍生物

- 在红霉素C-9位羰基的 $\alpha$ 位即8位引入电负性较强的**氟原子**，即得**氟红霉素**。由于氟原子的引入使羰基的活性下降，同时也阻止了C-8~C-9之间不可逆的脱水反应发生。
- **克拉霉素**是对红霉素C-6位**羟基甲基化**后的产物，在酸中的稳定性增加。克拉霉素耐酸，血药浓度高而持久。对需氧菌、厌氧菌、支原体、衣原体等病原性微生物有效。



### 三、红霉素的衍生物

#### • 泰利霉素 (telithromycin)



本品是一类C-3位为酮羰基的十四元大环内酯类半合成抗生素，又称为酮内酯，在C-11~C-12形成环状的氨基甲酸酯。

- ❖ 泰利霉素对红霉素敏感的G<sup>+</sup>球菌的抗菌活性是克拉霉素的2~4倍，对耐红霉素的G<sup>+</sup>球菌仍有较高的抗菌活性。





隨身課堂

《药物化学》

# 四环素类、氨基糖苷类、大环内酯类

敬请关注下一节内容

## 合成抗菌药物

