



隨身課堂

《药物化学》

第十一章 合成抗菌药物 及其他抗感染药物

药学系 药学教研室 邓礼荷老师





1

喹诺酮类抗菌药

2

磺胺类药物及抗菌增效剂

3

抗结核药物

4

抗真菌药物

5

抗病毒药物

6

抗寄生虫药



合成抗感染药及其他抗感染药物

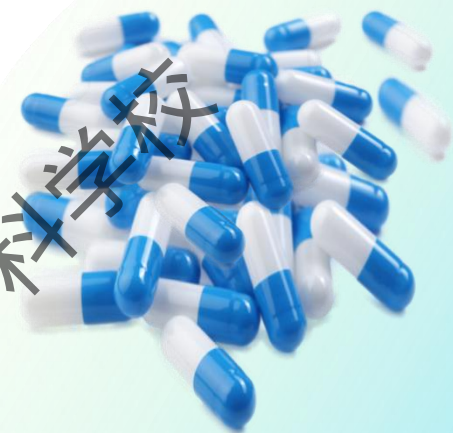
抗感染药物是指一类抑制或杀灭病原微生物的药物（或称化学治疗药）。是临床上非常重要的一大类药物。



喹诺酮类抗菌药

Quinolone Antimicrobial Agents)

01



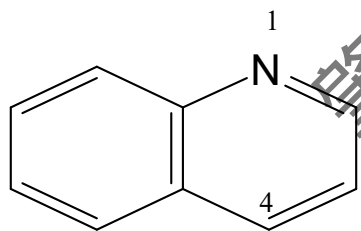
学习目标

- 1、掌握典型药物环丙沙星的化学结构、理化性质和合成路线。
- 2、熟悉喹诺酮类抗菌药物的构效关系和作用机理。
- 3、了解喹诺酮类抗菌药物的研究进展。

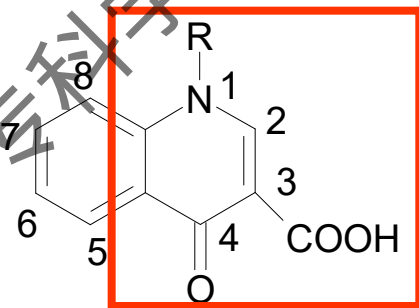
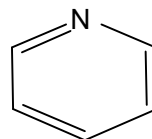
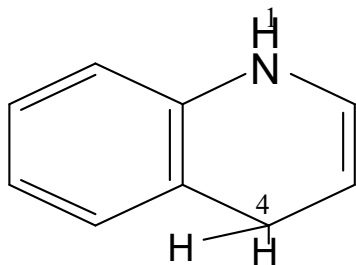


一、喹诺酮类药物的研究进展

喹诺酮类药物为吡酮酸类衍生物，具有4-吡啶酮-3-羧酸(或：1, 4-二氢-4-氧代吡啶 -3-羧酸)基本结构，通过抑制细菌DNA复制从而杀死细菌。



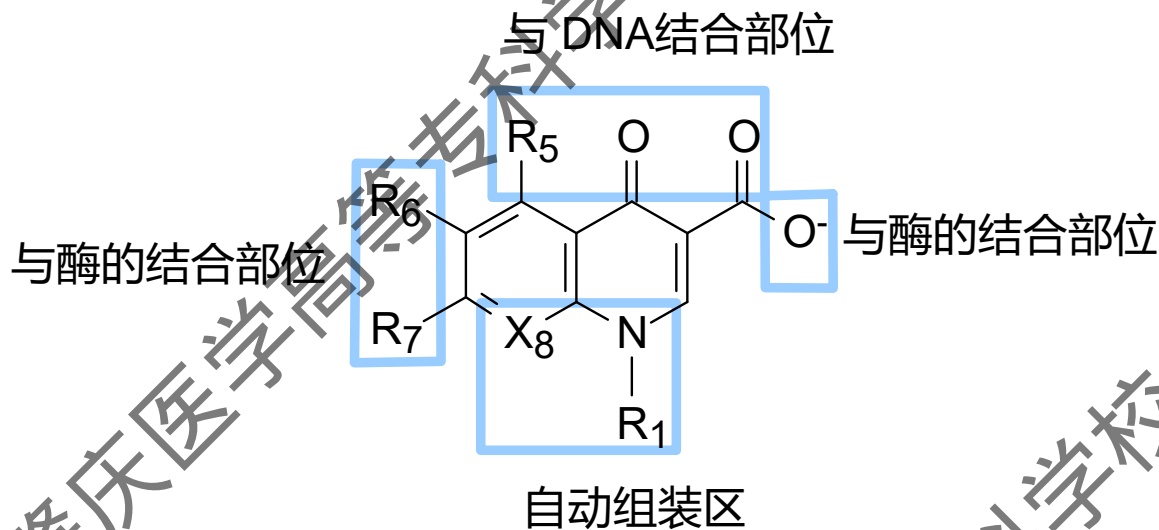
喹啉环



1, 4-二氢-4-氧代吡啶 -3-羧酸



一、喹诺酮类药物的研究进展



喹诺酮药物的药效团

喹诺酮抗菌药物的作用机制：

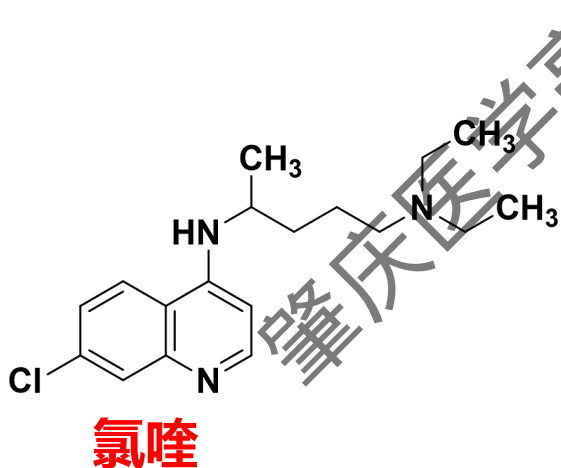
抑制细菌DNA的**螺旋酶和拓扑异构酶IV**，喹诺酮类药物通过抑制上述两种酶，使细菌处于一种超螺旋状态，从而防止细菌的复制。

DNA螺旋酶对于细菌的复制、转录和修复起决定性作用。拓扑异构酶IV则是在细菌壁的分裂中，对细菌染色体的分裂起关键的作用。

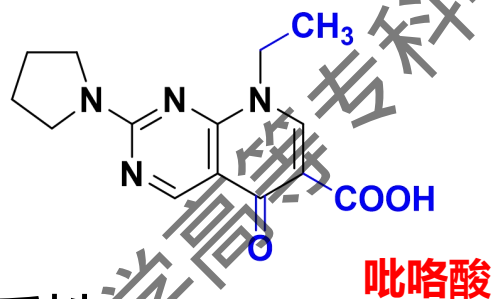
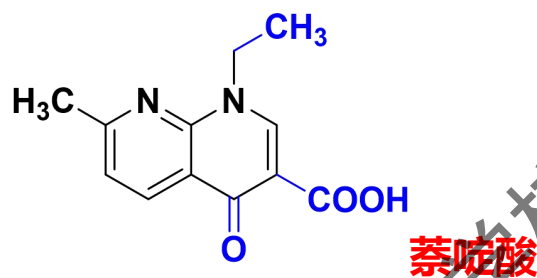


一、喹诺酮类药物的研究进展

第一代喹诺酮类药物的特点：



发展

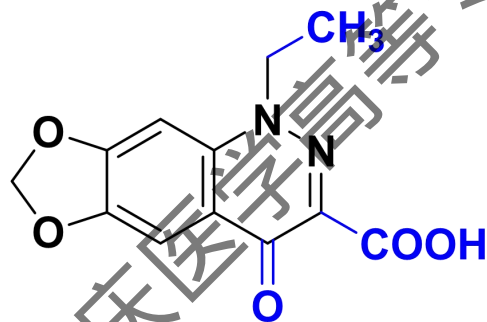


- 1、具有较强的抗革兰阴性菌活性
- 2、对革兰阳性菌和铜绿假单胞菌几乎没有活性
- 3、具有口服吸收差，半衰期短和蛋白结合率高等缺陷
- 4、中枢毒性较大，易产生耐药性。

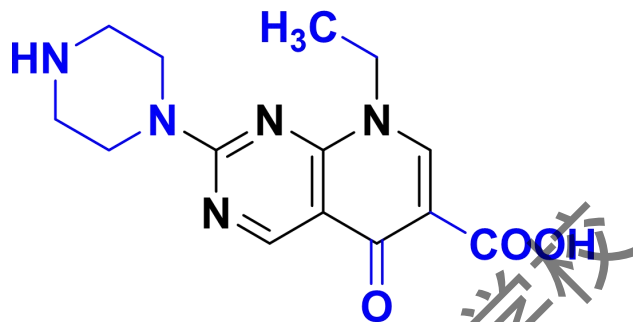


一、喹诺酮类药物的研究进展

第二代喹诺酮类药物的特点：



西诺沙星



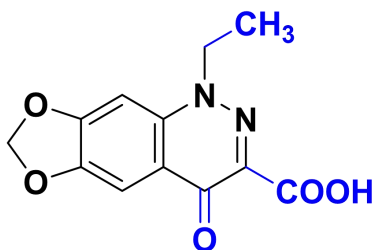
吡哌酸

- 1、分子中的7位引入了哌嗪基团
- 2、对革兰阴性菌的作用较第一代喹诺酮类药物强
- 3、在抗菌谱和药代动力学方面优越，体内稳定
- 4、7位哌嗪基的存在，使它具有良好的组织渗透性，在大多数组织中，其浓度大于血药浓度

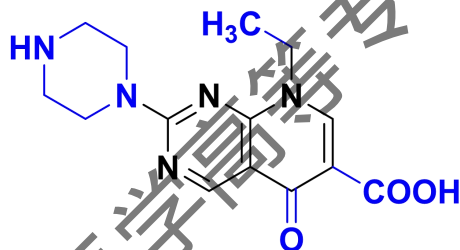


一、喹诺酮类药物的研究进展

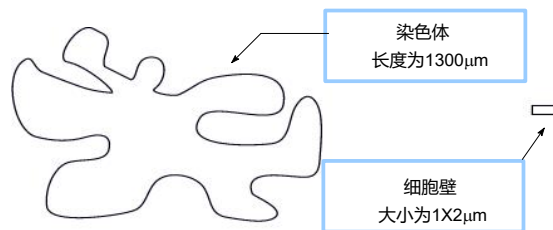
第二代喹诺酮类药物的特点：



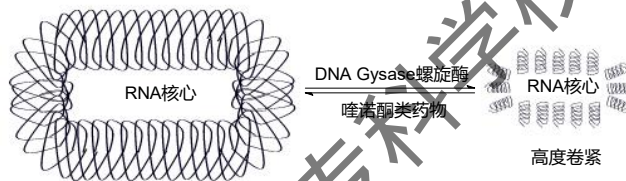
西诺沙星



吡哌酸



喹诺酮类作用机制为抑制DNA螺旋酶(gyrase), 从而影响DNA的正常形态与功能达到抗菌目的。DNA是以高度螺旋卷紧的形式存在于菌体内, 如果不卷紧, 则其长度远远超过细胞壁, 根本无法容纳在胞壁中, 也无法进行正常的DNA复制、转录、转运与重组。DNA螺旋酶的作用就是使DNA保持高度卷紧状态。

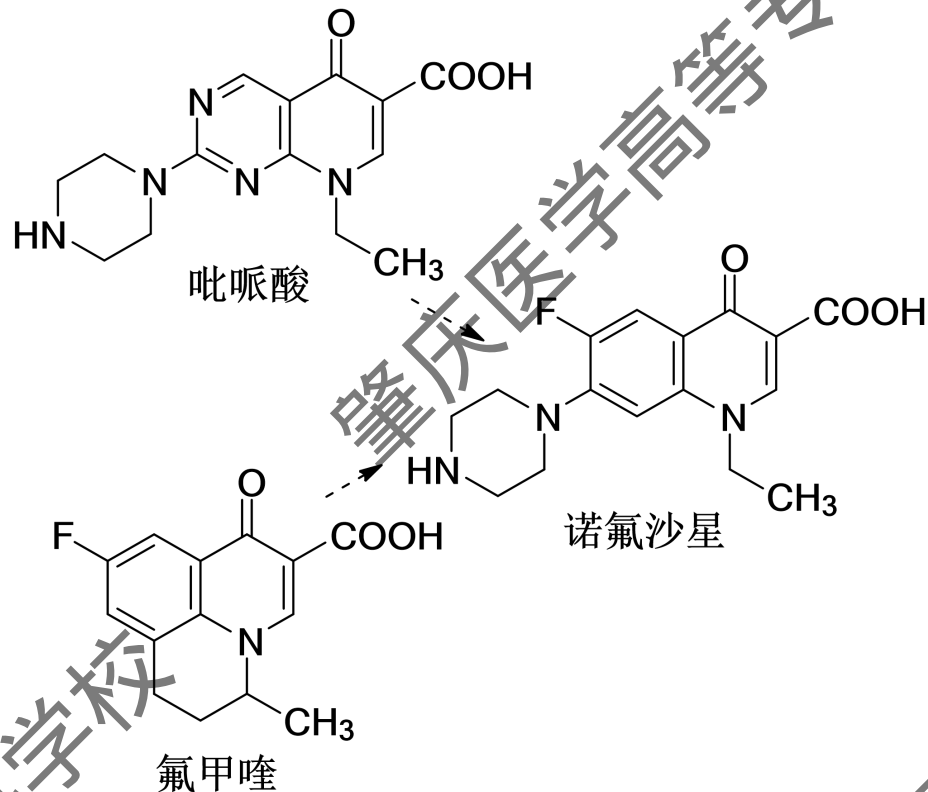


哌嗪基团的碱性使得整个分子的碱性和水溶性增加, 从而使其抗菌活性增加, 这主要归因于哌嗪基团能与DNA螺旋酶B亚基之间相互作用, 从而增加药物对DNA螺旋酶的亲和力。



一、喹诺酮类药物的研究进展

第三代喹诺酮类抗菌药物的发现

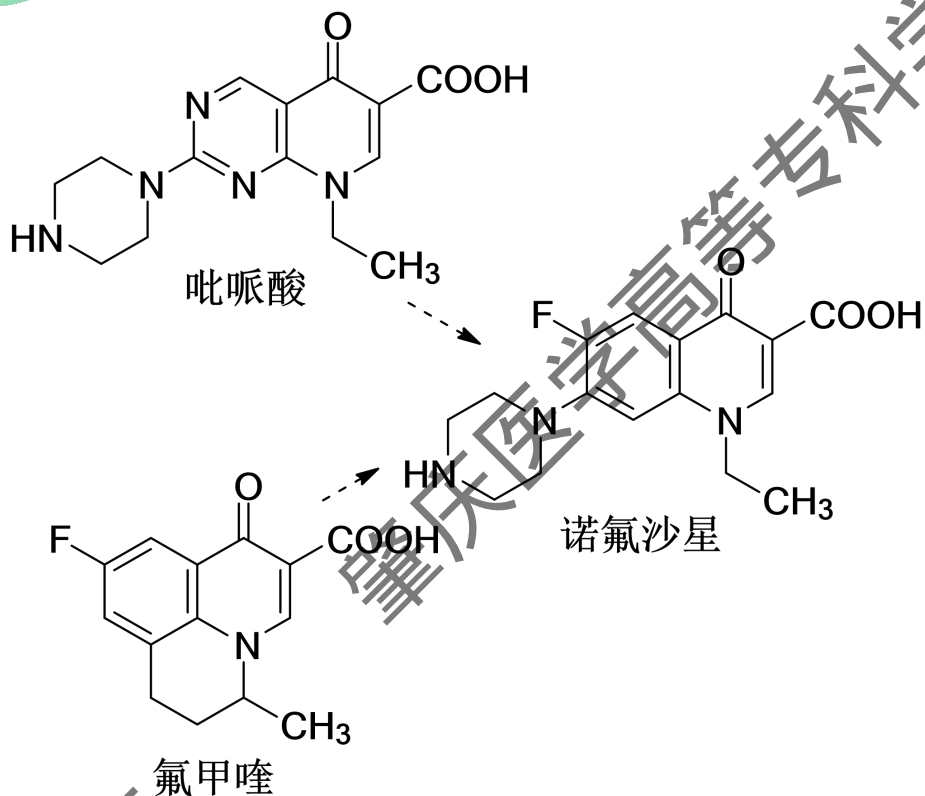


1980年，Kyorin公司的研究员将pipemidic acid中哌嗪与氟甲喹中6位氟组合得到诺氟沙星。它显示抗革兰阳性菌活性和高于先前药物的革兰阴性菌活性，但是由于在血清和组织中较低的浓度和组织中较低浓度分布，使得它只用于尿路感染和性病及前列腺疾病的治疗。其第一个氟喹诺酮类药物，6位引入的氟原子后来被证明具有增加喹诺酮药物与靶酶DNA聚合酶作用和增加进入细菌细胞的通透性而使得抗菌活性增加。6位氟原子取代加强此类药物的活性，使得在1980年后开发的喹诺酮药物都保持此结构。

抗菌谱：抗革兰阳性和阴性菌，包括去原体、衣原体、军团菌及分支菌等有作用



一、喹诺酮类药物的研究进展



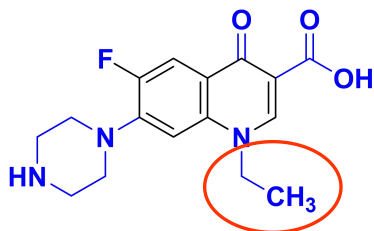
1980年，Kyorin公司的研究员将pipemidic acid中哌嗪与氟甲喹中**6位氟**组合得到**诺氟沙星**。

诺氟沙星具有较高抗革兰阴性菌活性，显示出抗革兰阳性菌活性，在血清和组织中较低的浓度，使得它只用于尿路感染和性病及前列腺疾病的治疗。

诺氟沙星是第一个氟喹诺酮类药物，**6位引入的氟原子**后，增加喹诺酮药物与靶酶DNA螺旋酶作用和增加进入细菌细胞的通透性，而使得抗菌活性增加。

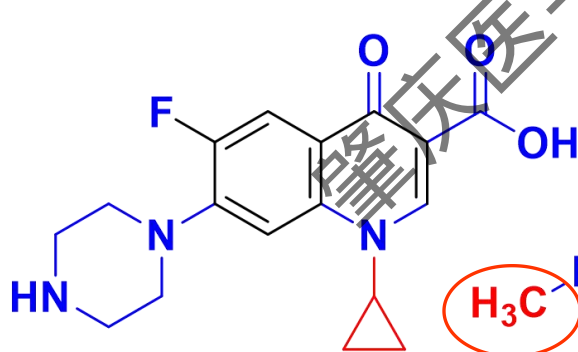


一、喹诺酮类药物的研究进展

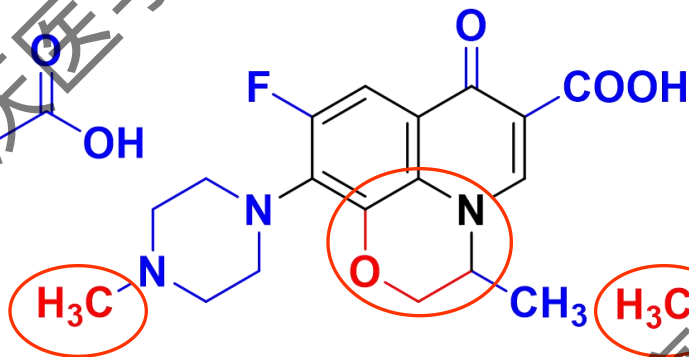


诺氟沙星

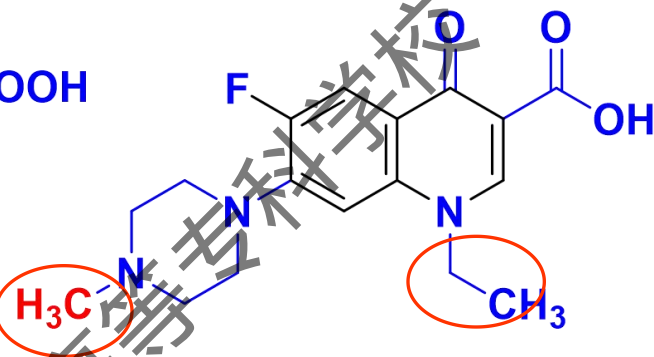
氟喹诺酮类 (6位F)



环丙沙星



氧氟沙星



培氟沙星

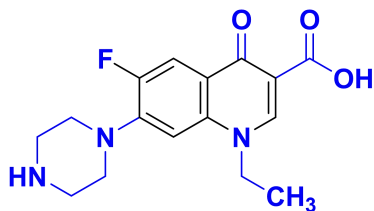
改善对革兰氏阳性、阴性菌的抗菌活性

半衰期长2倍

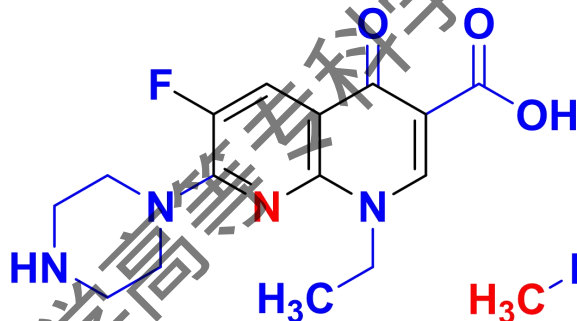




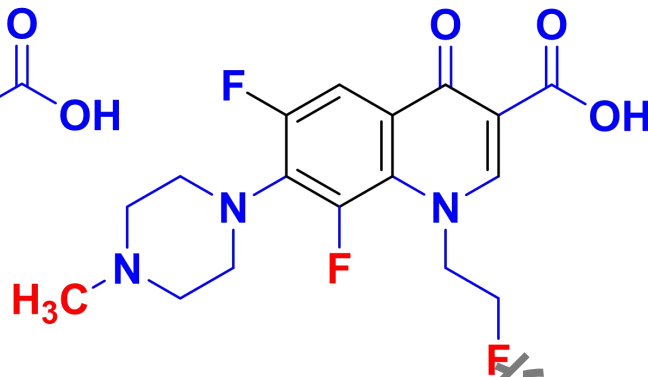
一、喹诺酮类药物的研究进展



诺氟沙星



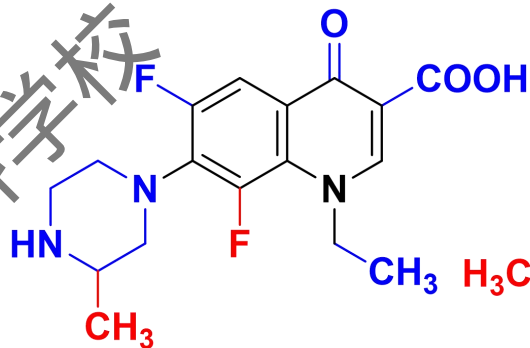
依诺沙星



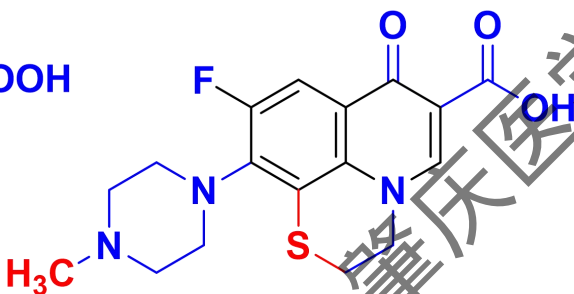
氟罗沙星

生物利用度优于
诺氟沙星

氟罗沙星和洛美沙星
抗菌活性比诺氟沙星
少，但半衰期较长，
口服吸收好。



洛美沙星

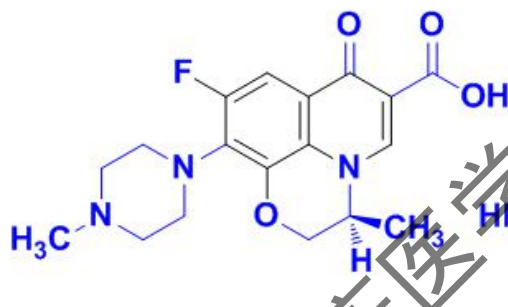


芦氟沙星

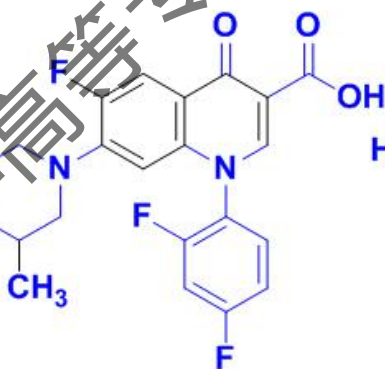
芦氟沙星抗菌活性比
诺氟沙星少，但半衰
期长（超28小时）



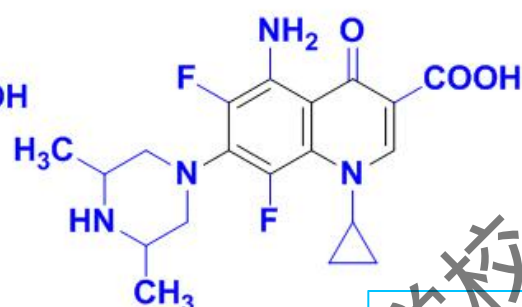
一、喹诺酮类药物的研究进展



左氧氟沙星



替马沙星



司帕沙星

以环丙沙星为先导化合物，抗革兰阴性菌比环丙沙星强2~4倍。

第三代常用的喹诺酮类抗菌药物：

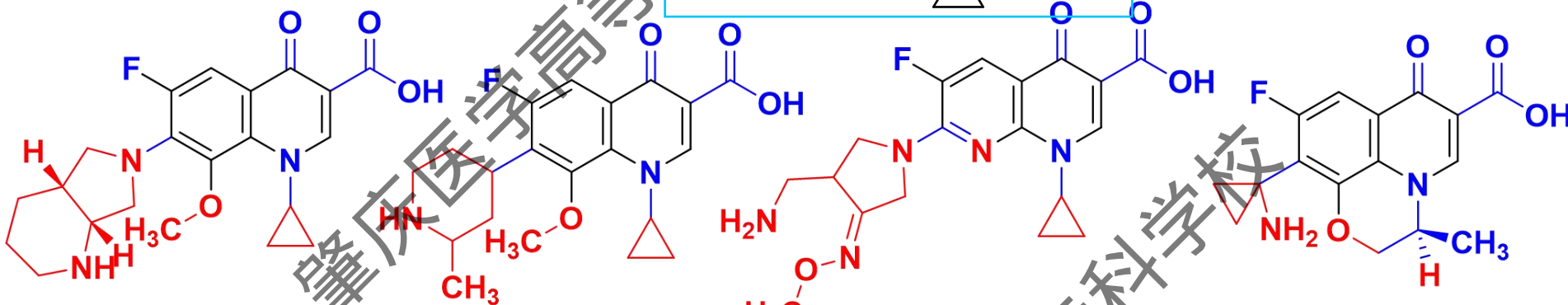
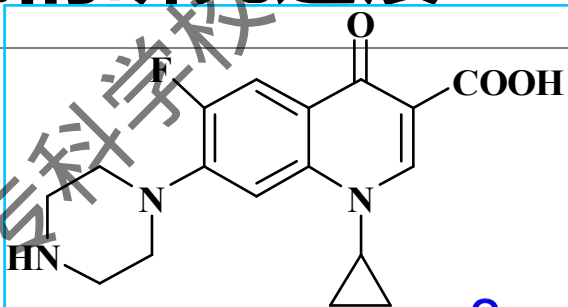
用于尿路感染、淋病、呼吸道感染、皮肤感染、伤寒、败血症等。



一、喹诺酮类药物的研究进展

第四代喹诺酮类药物

以环丙沙星为先导物进行开发



莫西沙星

加替沙星

吉米沙星

帕珠沙星

强4 ~ 10倍

强2 ~ 4倍

第四代是第三代药物的3 ~ 30倍，对革兰氏阳性菌，厌氧菌、衣原体、支原体的抗菌活性优于第三代。

吸收快、体内分布广、血浆半衰期较长。



一、喹诺酮类药物的研究进展

第一代

(1962 ~ 1969)
萘啶酸→吡咯酸等。
作用特点:抗菌谱窄,对G⁻菌具有中等活性,易产生耐药性。中枢副作用较大,现已不用

第二代

(1970 ~ 1977)
吡哌酸等。
作用特点:抗菌谱扩大,对G⁻菌作用强,对G⁺菌和绿脓杆菌也有作用,耐药性低。副作用较少。

第三代

(1978 ~ 1998) 诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星等。
作用特点:抗菌谱广(G⁻、G⁺作用强,支原体、衣原体、军团菌和分支杆菌有效),耐药性低,毒副作用小。

第四代

(1998 ~ 今) 莫西沙星、加替沙星、司帕沙星、吉米沙星等
作用特点:抗菌谱同第三代,作用比第三代更强(对结核杆菌也有良好活性)



二、喹诺酮类药物的作用机制

作用机制：喹诺酮类抗菌药通过抑制细菌DNA螺旋酶和拓扑异构酶IV起到抗菌作用。

细菌对喹诺酮类产生**耐药性**的原因：细菌细胞壁通透性的改变，降低亲水性小孔的通透性或通过改变激活的输出泵，降低喹诺酮类药物细胞内的浓度。



三、喹诺酮类药物的构效关系

P346



隨身課堂

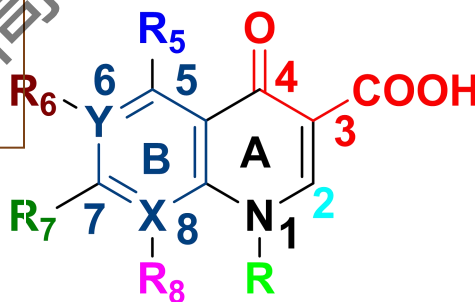
吡啶酮酸的A环是抗菌作用必需的基本药效结构，变化较小。其中3位COOH和4，位C=O与DNA螺旋酶和拓扑异构酶IV结合，为抗菌活性不可缺少的部分。

5位取代基中，以**氨基**的抗菌作用最佳。5位取代基的作用是电性和立体因素的综合表现。

6位引入**氟原子**使药物与细菌DNA螺旋酶的亲和力增加2~17倍，对细菌细胞壁的穿透性增加1~70倍

7位引入**五元或六元杂环取代**时抗菌活性明显增加加强与细菌DNA螺旋酶的结合能力

8位以氟取代最佳，可使活性增加，但**光毒性**也会增加。若为甲基、甲氧基取代和乙基取代，光毒性减小



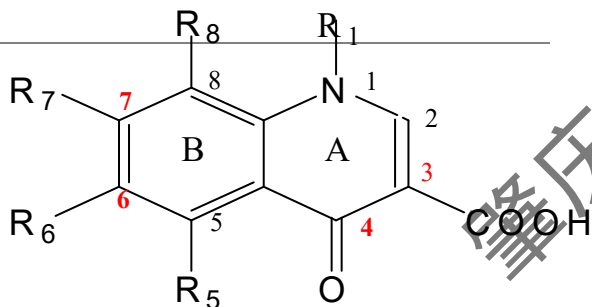
1位N上若为脂肪烃基取代时，乙基或与乙基体积相似的乙烯基和氟乙基抗菌活性最好；环丙基、环丁基抗菌作用最好
1位N上可以为苯基或其他芳香基团取代，2，4-二氟苯基较佳，对革兰阳性菌作用较强

2位上引入取代基后，其活性减弱或消失

B环可作较大改变，可以是骈合的苯环（X=CH，Y=CH）、吡啶环（X=N，Y=CH）、嘧啶环（X=N，Y=N）等。



四、结构与毒性关系



1、软骨毒性 (影响软骨发育，十八岁以下不能用)

3位-COOH、4位-C=O与金属离子（钙、镁、锌）络合，生成螯合物，抗菌活性下降，体内金属流失，引起缺铁、贫血、缺锌。

孕妇、哺乳期妇女、18岁以下未成年人禁用，且不宜与牛奶等含钙、铁等食物和药品同时服用。



四、结构与毒性关系

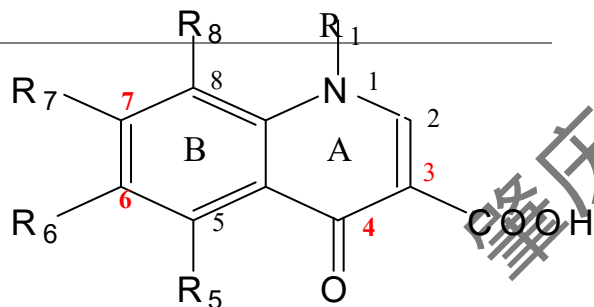
2、光毒性

少数喹诺酮类药物易产生光敏反应及光毒性。

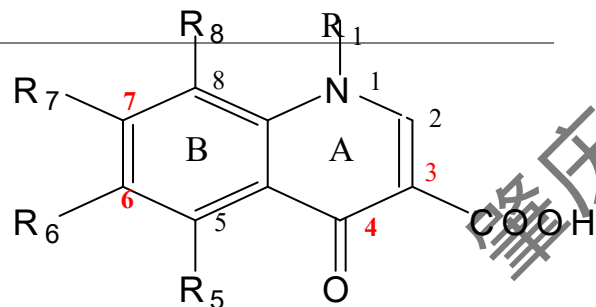
原因：药物对光不稳定，经紫外线照射，药物结构发生改变，诱导机体产生自由基而影响。

结构中8位有取代药物对光毒性有影响。

注意：使用期间及最后一次用药三天之内应避免紫外线和日光照射。



四、结构与毒性关系



3、药物的互相作用 P347

抑制P450酶，影响其他药物的代谢。

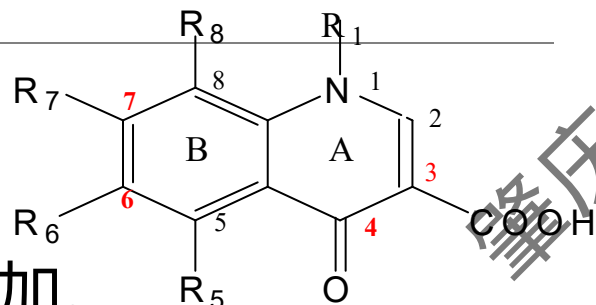
4、7位有哌嗪基的取代，与GABA受体结合，中枢渗透性增加，毒性增加、胃肠道反应和心脏毒性增加。





四、结构与毒性关系

5、药动学与药物结构的关系



1位以大的取代基取代，可使分布体积增加。

7位取代基增大时，半衰期增加。

8位以氮取代，生物利用度增加。

喹诺酮类抗菌药口服吸收迅速，食物能延缓其吸收，由于可与金属离子络合，因而不宜和牛奶等含钙、铁等食物和药品同时服用。



四、结构与毒性关系

5、药动学与药物结构的关系

本类药物吸收后在体内分布较广，多数药物能保持尿中浓度高于对多数病原微生物的最小抑制浓度（MIC）值。

本类药物血浆 $t_{1/2}$ 较长，多数药物可以8~12h间隔给药。

大多数喹诺酮类抗菌药的代谢物是3位羧基和葡萄糖酸结合物。

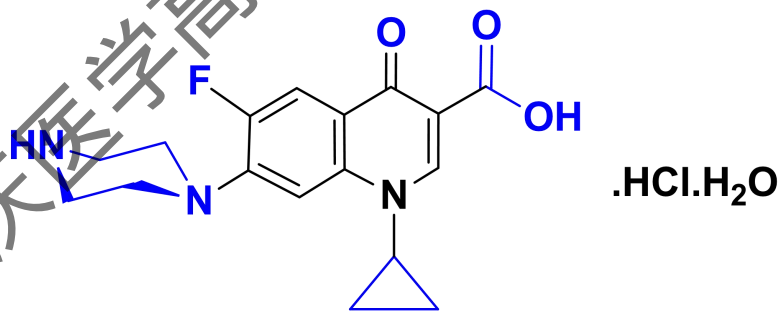
哌嗪环很容易被代谢，其代谢物活性减少，而且其代谢物结构差别较大。

喹诺酮类药物分子结构中含有羧酸基团和碱性官能团，为两性化合物， pK_a 为6~8，脂水分配系数为2.9~7.6，易透过各种组织。



五、典型药物：盐酸环丙沙星

盐酸环丙沙星 ciprofloxacin



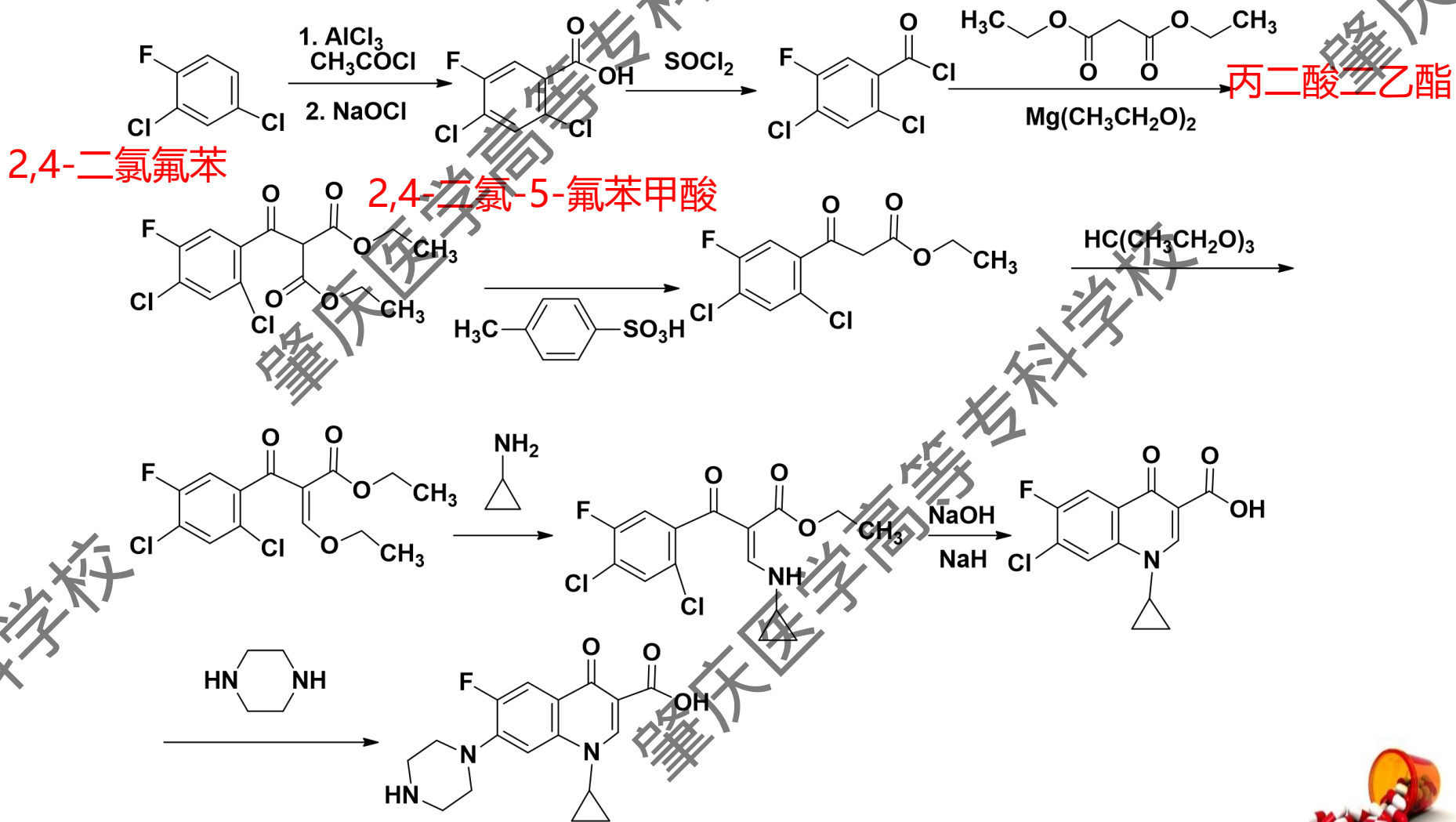
化学名：1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸盐盐酸盐一水合物

又名：环丙氟哌酸

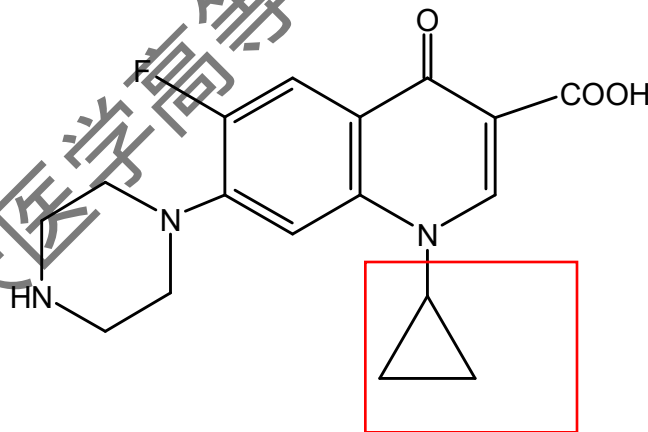


五、典型藥物：鹽酸環丙沙星

化學合成



五、典型药物：盐酸环丙沙星



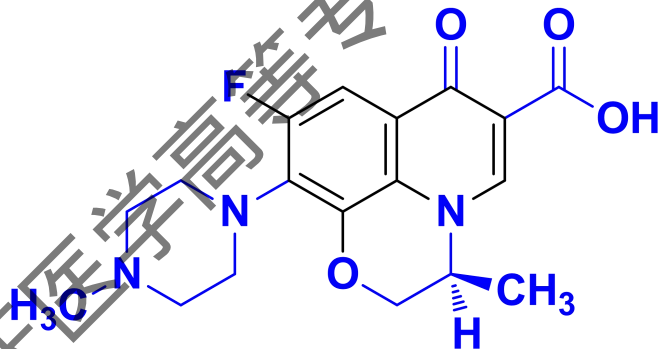
临床应用：抗菌谱广，对所有细菌的活性比诺氟沙星强，优于某些第三代头孢菌素。

广泛用于敏感菌引起的泌尿道、呼吸道及胃肠道等感染。



五、典型药物：左氧氟沙星

左氧氟沙星 levofloxacin



本品为**左旋体**，其消旋体为氧氟沙星，也在临床上使用。左氧氟沙星的抗菌作用大于其右旋异构体8~128倍，这归因于它们对DNA螺旋酶的活性不同。

左氧氟沙星较氧氟沙星相比的**优点**为：

- ①活性是氧氟沙星的2倍；
- ②水溶性好，是氧氟沙星的8倍，更易制成注射剂；
- ③毒副作用小，为喹诺酮类抗菌药已上市中的最小者，该药的副作用发生率只有2.77%。



知识链接：光毒性

强烈的阳光中的紫外线本身就能够造成严重的日光性皮炎，甚至皮肤癌。许多药物对人体不会造成伤害，但在阳光中的紫外线的作用下，渗入人体皮肤蛋白质中的这些药物便会发生化学反应，从而引发皮肤过敏症。强烈的阳光可使药物活化，直接破坏或杀死皮肤细胞，使暴露在光线下的皮肤在日晒后的几分钟或几小时内产生轻度的光毒性反应，其症状类似于日晒斑或日光性皮炎。而且引发皮肤癌的风险也比常人更大。



知识链接：光毒性

临床主要表现：在光照皮肤处出现红肿、发热、瘙痒、疱疹等症状。服用的药物量越大，在阳光下暴晒的时间越长，过敏反应则越严重，皮肤瘙痒将持续24～48小时，甚至更长的时间。



知识链接：光毒性的防护措施

- 1、在使用喹诺酮类药物期间及停药后5日内，应避免接触阳光或紫外线，如出现光毒性反应或皮肤损伤，应**立即停用药物**，并去皮肤科就诊，不要自作主张乱用药，以免延误病情。
- 2、已发生光毒性反应的患者，在症状未消失时及症状消失后5日内，仍不能接受太阳光或紫外线照射，以免再次发生光毒性反应。
- 3、有光毒反应史的患者要慎用这类药物。



知识链接：光毒性的防护措施

- 4、易感人群在使用有光毒反应的药物期间，外出应特别注意皮肤防护，**出门时可选用防晒指数为15或者更高的防晒霜**，或者打遮阳伞。目前人们使用防晒霜、防晒油或防晒乳液对隔离紫外线保护肌肤只能起到部分效果。
- 5、如果用药期间出现光敏反应，应立即停药并换用其他药物，也可以服用抗组胺药和维生素进行对症治疗，症状严重者可以使用少量**皮质激素**如强的松、氢化可的松等。



知识链接：可引起光毒反应的药物

可引起光毒反应的药物有：

喹诺酮类抗菌素、布洛芬、格列本脲、格列吡嗪、四环素类、米诺环素、磺胺类、多西环素、地美环素、氢氯噻嗪、氯丙嗪等。

①喹诺酮类抗菌药物被吸收后，能使紫外线能量大部分在皮肤中释放，由光激发而致皮肤细胞损伤，表现有红斑、水肿、疼痛、脱屑、褪皮、皮疹、水疱和色素沉积，严重者可能灼伤。其中，以司帕沙星、氟罗沙星、克林沙星所致的反应最为严重。



知识链接：可引起光毒反应的药物

①喹诺酮类抗菌药物

产生光毒性的原因，与阳光照射和患者自身的敏感性有关，药物氧化生成**活性氧**，激活皮肤成纤维细胞中蛋白激酶C和酪氨酸激酶，两种酶又激活环氧和酶，促使前列腺素合成，引起皮肤炎症。



知识链接：可引起光毒反应的药物

②磺胺类药物也可引起光敏性皮炎。药热多发生在服药后5日~10日；皮疹多发生在7日~9日，常伴有发热。皮疹有麻疹样疹、淤斑、猩红热样疹、荨麻疹或巨疱性皮炎；也有产生剥脱性皮炎致死者。严重皮炎常伴有其他器官病变，如肝炎和哮喘。



知识链接：可引起光毒反应的药物

③四环素类抗生素包括多西环素（强力霉素）、米诺环素（美满霉素）、美他环素（佐本能）、地美环素（去甲金霉素），易发生光敏反应。

此类药物的光毒性系由服药后药物汇集于皮肤真皮内层所致，表现为日晒斑加重，早期以手足、口鼻出现刺麻等异常感觉为主，继之在裸露部位出现红斑、皮肤色素沉着、偶见有大疱，数日或数周后消失，少数病例出现丘疹性皮疹和荨麻疹，约25%发生光敏反应者出现指（趾）甲松动。



知识链接：可引起光毒反应的药物

- ④服用**氯霉素类**抗生素后，偶尔可见有日光性皮炎、剥脱性皮炎、皮疹、血管神经性水肿及凝血酶原时间延长。
- ⑤在夏季服用原卟啉钠，可出现色素沉着、日光性皮炎，应避免暴晒和加服核黄素以减轻症状。
- ⑥**甲氧沙林**（敏白灵、制斑素）为植物中提取的色素形成剂，具有强烈的光敏活性，易被紫外线激活而产生光毒作用，再经紫外线照射，可在皮肤表面产生红斑，增加黑色素，并加速黑色素形成



知识链接：可引起光毒反应的药物

- ⑦ **抗肿瘤药**如柔红霉素、甲氨蝶呤、长春碱等对光较敏感，服用后易出现光敏感性皮炎。
- ⑧ **抗抑郁药和吩噻嗪类抗精神病药**包括氯丙嗪、丙氯拉嗪、奋乃静、三氟拉嗪、丙咪嗪、地昔帕明等，服用后易出现光敏感性皮炎。
- ⑨ **抗真菌药**包括灰黄霉素、酮康唑等，服用后易出现光敏感性皮炎。
- ⑩ 一些**中药**服用后也易出现光敏感性皮炎，包括沙参、白芷、白鲜皮、仙鹤草、前胡、防风、荆芥等。





隨身課堂

《药物化学》

喹诺酮类药物

敬请关注下一节内容

---磺胺类药物及其增效剂

