随身課堂

《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

肇庆医学高等专科学校

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

肇庆医学高等专科学校

随身課堂

磺胺类药物及抗菌增效剂

02

肇庆医学高等专科学校

学习目标

1、掌握磺胺类药物的作用机理、命名原则和理化性质；

2、熟悉磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑的结构、化学名称和临床应用；

3、掌握甲氧苄啶英文名、化学名、理化性质、合成、体内代谢、作用机制和临床应用。

4、了解磺胺类药物的发展 。

肇庆医学高等专科学校

一、磺胺类药物的发展

1932年德国病理学家多马克发明了人类第一种抑菌药物百浪多息（磺胺药）。本世纪30年代中期发现百浪多息和磺胺后，合成了一系列磺胺类药物。

1932年，发现百浪多息可以使鼠、兔免受链球菌、葡萄球菌感染

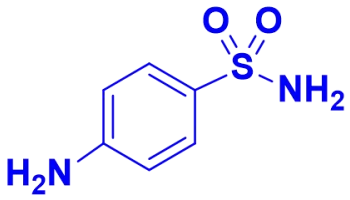
1933年，发表了用百浪多息治疗链球菌引起败血症的第一案例

1939年，获得诺贝尔生理学和医学奖

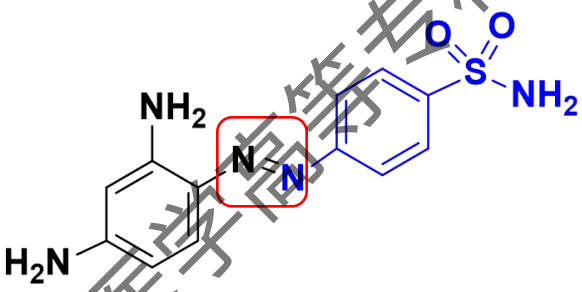
肇庆医学高等专科学校

一、磺胺类药物的发展

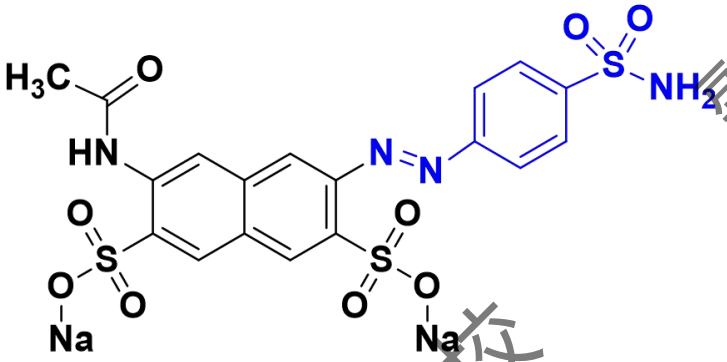
随身課堂



磺胺
sulfanilamide



百浪多息
prontosil



可溶性百浪多息
prontosil soluble

对氨基苯磺酰胺

克服**百浪多息**水溶性小、毒性大的缺点，合成了可溶性百浪多息，取得了较好治疗效果。

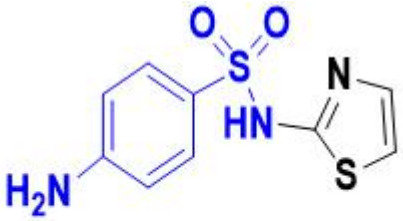
不论百浪多息还是可溶性百浪多息在体外均无效，只有在动物体内显效，又从服该药患者尿中分离得到对乙酰氨基苯磺酰胺，由于乙酰化是体内代谢的常见反应，因此推断百浪多息在体内代谢成磺胺，而产生抗菌作用。而后证明磺胺在体内、外均有抑菌作用。

肇庆医学高等专科学校

一、磺胺类药物的发展

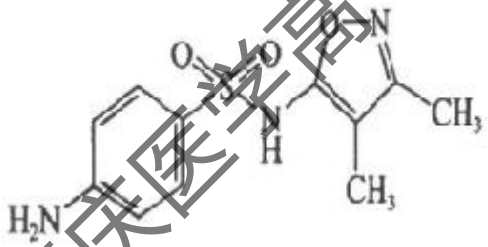
第一个时期：1945年以前，主要着重于对磺胺结构以及取代基团对抗菌活性影响的研究。

磺胺醋酰(SA)



磺胺噻唑(ST)

磺胺嘧啶(SD)



磺胺异噁唑(SIZ)

肇庆医学高等专科学校

一、磺胺类药物的发展

随身课堂

- 第二个时期：20世纪50年代以后，改善磺胺类药物的溶解度，减轻对肾脏的损害和降低副作用，研究和寻找中效乃至长效的磺胺药物。

磺胺甲氧嗪（Sulfamethoxypyridazine，SMP），半衰期为37小时，每天只需服一次，又称为“长效磺胺”；

磺胺甲氧嘧啶（Sulfamethoxydiazine，SMD），半衰期为36小时；

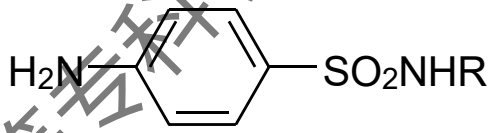
磺胺地托辛（Sulfadimethoxine），半衰期为40小时；

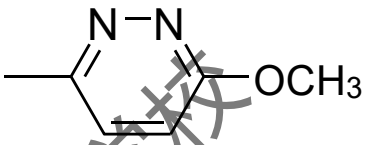
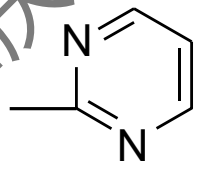
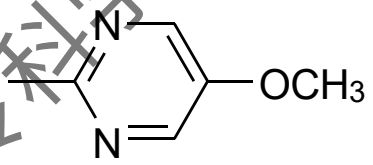
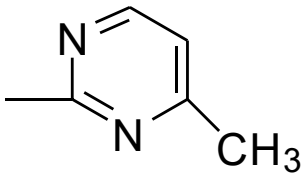
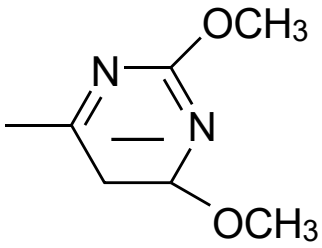
磺胺多辛（Sulfadoxine），半衰期为150小时，只需每周服用一次，称为“周效磺胺”；

磺胺甲噁唑（Sulfamathoxazole，SMZ），半衰期为11小时，抗菌作用比较强，抗菌谱广。

肇庆医学高等专科学校

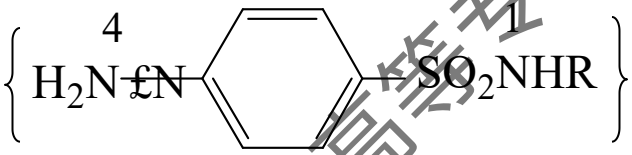
一、磺胺类药物的发展

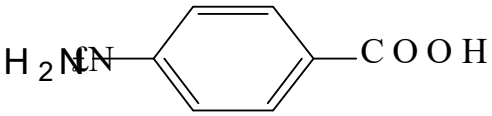


	R		R
磺胺醋酰	CH_3CO—	磺胺甲氧嗪	
磺胺嘧啶		磺胺甲氧嘧啶	
磺胺甲嘧啶		磺胺地托辛	

肇庆医学高等专科学校

二、磺胺类药物的构效关系



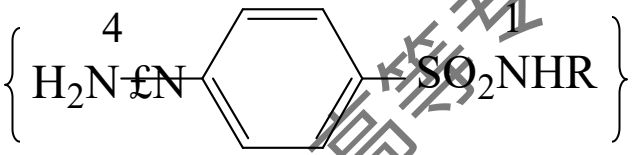


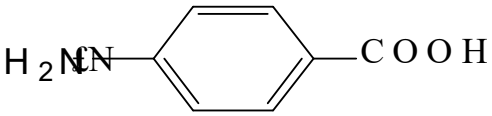
（1）对氨基苯磺酰胺结构是必要的结构。即苯环上的氨基与磺酰胺基必须处在对位，在邻位或间位无抑菌作用。

（2）芳氨基的氮原子上一般没有取代基，若有取代基则必须在体内易被酶分解或还原为游离的氨基才有效，如RCONH—、R—N=N—、$—NO_2$等基团，否则无效。

肇庆医学高等专科学校

二、磺胺类药物的构效关系



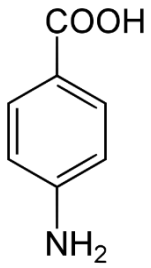


（3）磺酰胺基的氮原子上为单取代，大多为吸电子基团取代基，可使抗菌活性有所加强。吸电子基团可以是酰基，也可以是芳香杂环。*N*，*N*-双取代化合物一般丧失活性。

（4）苯环若被其他芳环或芳杂环取代，或在苯环上引入其他基团，抑菌活性降低或丧失。

（5）磺胺类药物的酸性离解常数（pK_a）与抑菌作用的强度有密切的关系，当pK_a在6.5~7.0时，抑菌作用最强。

三、磺胺类药物的抗菌作用机制



对氨基苯甲酸（PABA） 谷氨酸 二氢蝶啶焦磷酸酯

磺胺类药物 ⟹ 二氢叶酸合成酶

二氢叶酸

抗菌增效剂 ⟹ 二氢叶酸还原酶

甲氧苄啶（TMP）

四氢叶酸 + 一碳基团

活化型四氢叶酸

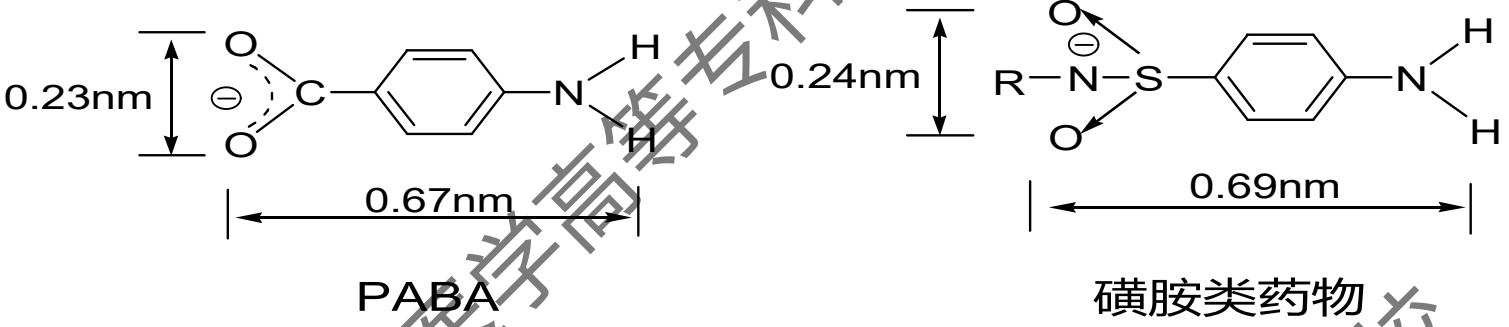
辅酶F

为DNA合成中所必需的嘌呤、嘧啶碱基的合成提供一个碳单位

人体从食物中摄取二氢叶酸，不需自身合成；而微生物靠自身合成二氢叶酸，一旦叶酸代谢受阻，生命不能继续，因此微生物对磺胺类药物都敏感。

重庆医学高等专科学校

三、磺胺类药物的抗菌作用机制



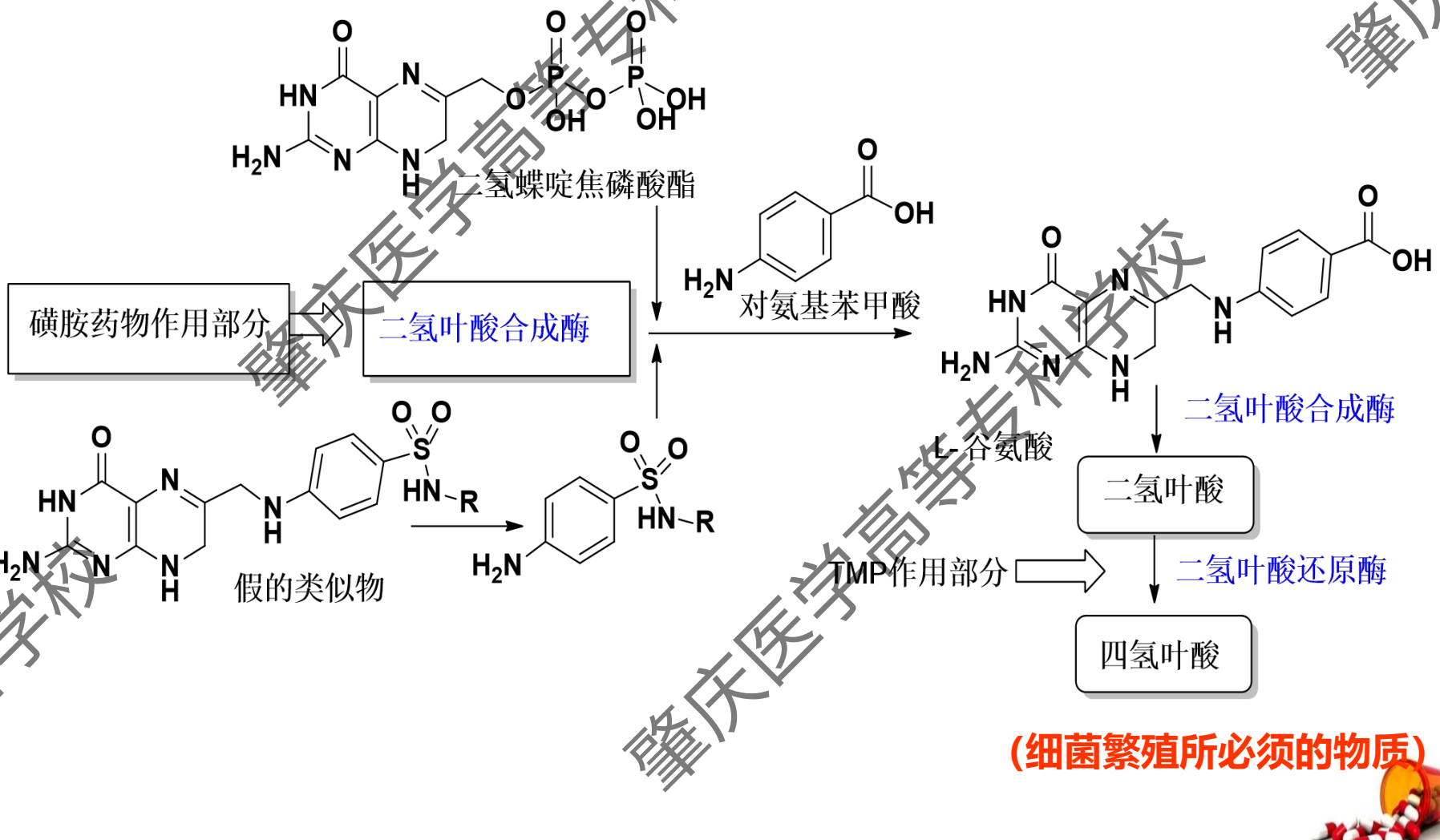
由于结构极为相似：（分子大小、电荷分布）

- 取代PABA（对氨基苯甲酸）位置生成无功能的化合物（竞争性拮抗）
- 阻碍二氢叶酸生物合成
- 细菌生长受到阻碍（抗代谢学说）

之后，科学家们发现了多种类繁多磺胺药物。

肇庆医学高等专科学校

三、磺胺类药物的抗菌作用机制



肇庆医学高等专科学校

三、磺胺类药物的抗菌作用机制

随身课堂

代谢拮抗

所谓代谢拮抗就是设计与生物体内基本代谢物的结构有某种程度相似的化合物，使与基本代谢物竞争性或非竞争性地与体内的特定酶相作用，抑制酶的催化作用或干扰基本代谢物的被利用，或掺入生物大分子的合成之中形成伪生物大分子，导致致死合成(Lethal Synthesis)，从而影响细胞的生长。

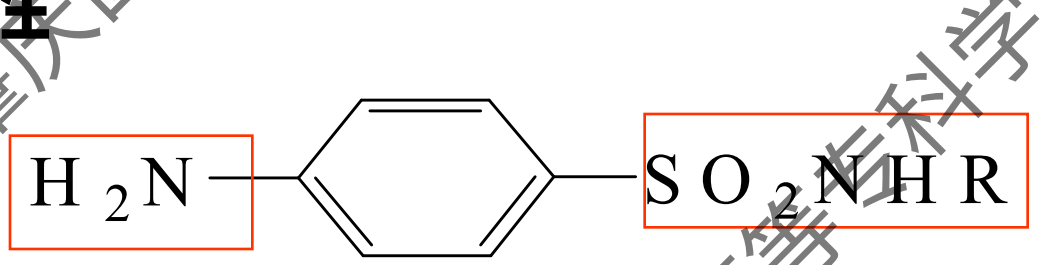
肇庆医学高等专科学校

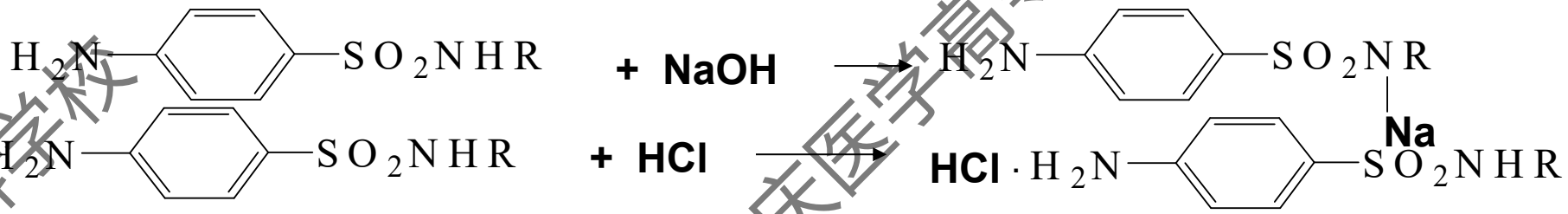
四、磺胺类药物的理化性质

随身課堂

磺胺类药物一般为白色或微黄色结晶性粉末，无臭，无味；难溶于水。

1、酸碱两性



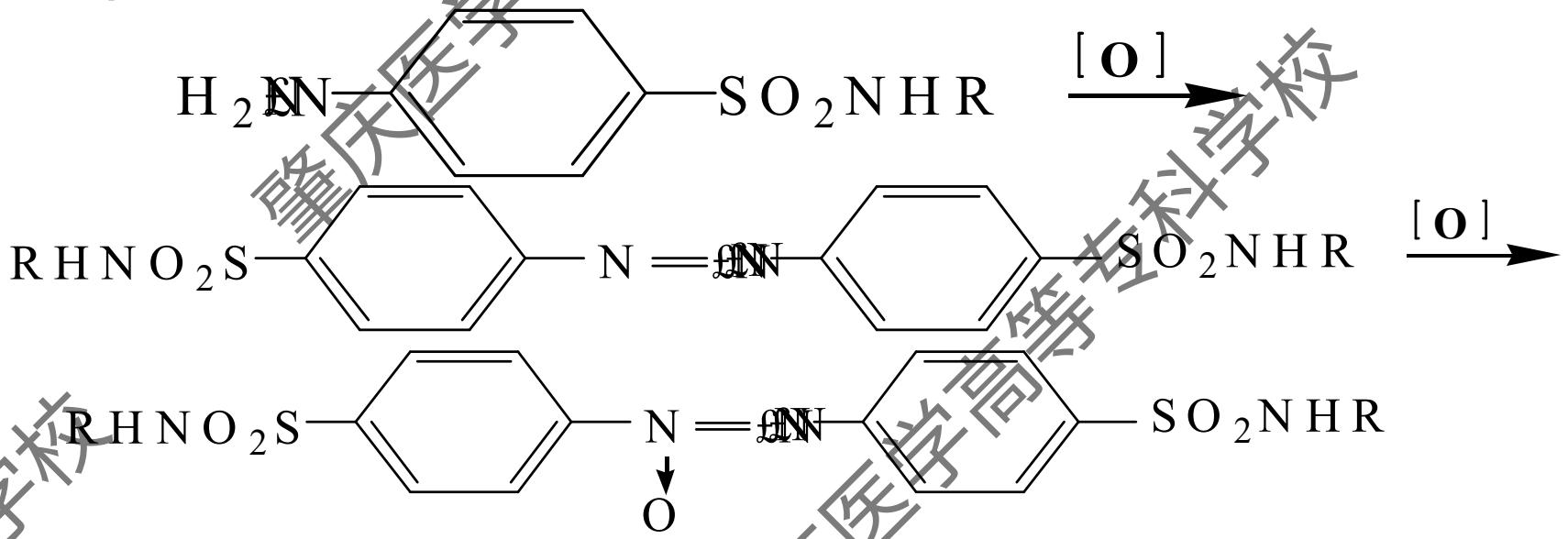


肇庆医学高等专科学校

四、磺胺类药物的理化性质

2、芳香第一胺的反应

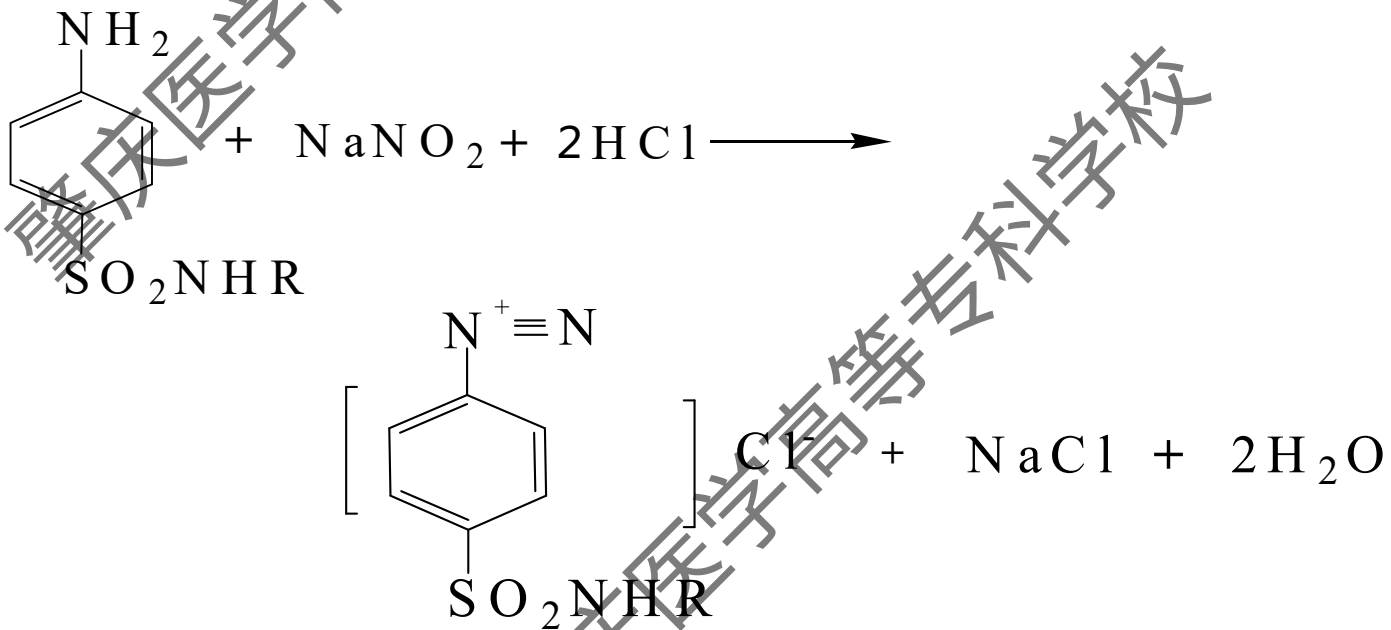
1）自动氧化反应



肇庆医学高等专科学校

四、磺胺类药物的理化性质

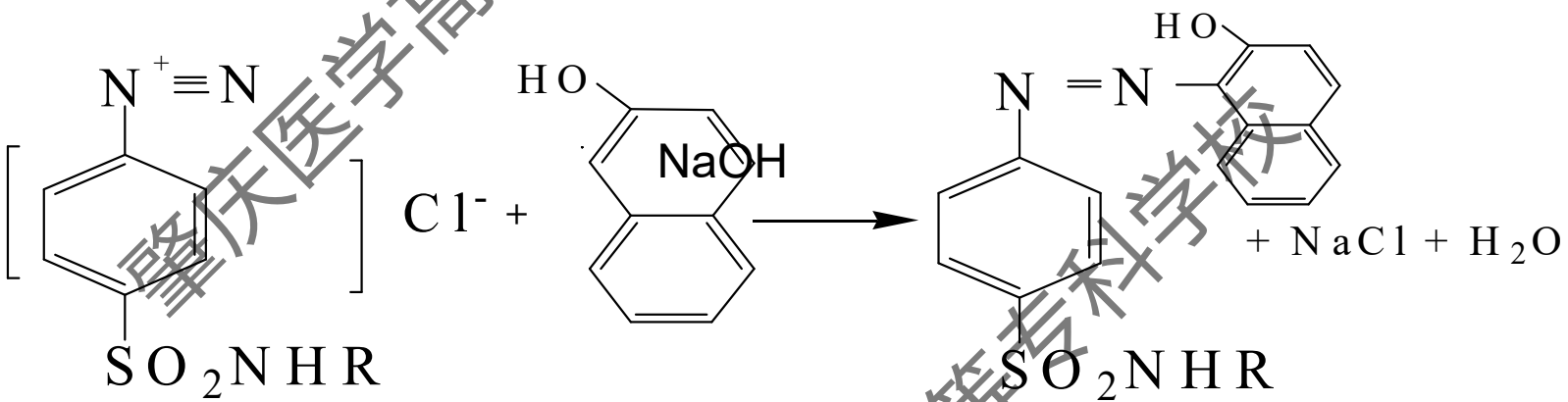
2）重氮化偶合反应



肇庆医学高等专科学校

五、磺胺类药物的理化性质

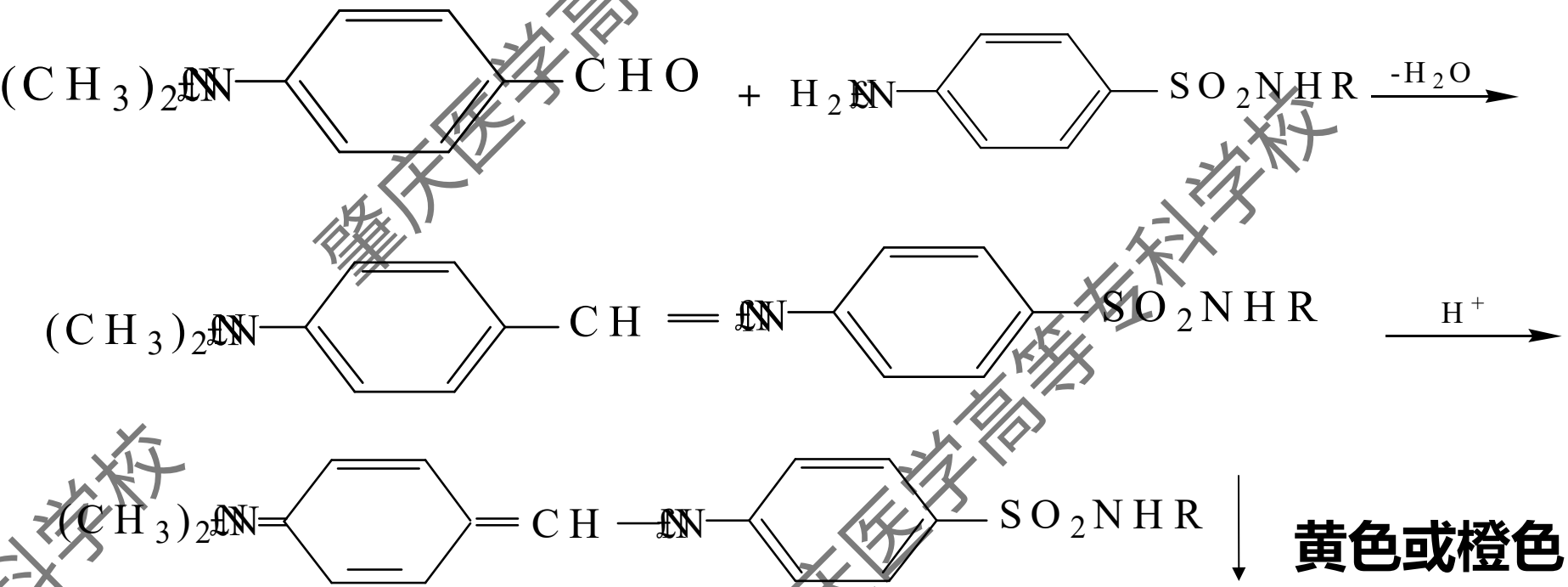
2）重氮化偶合反应



肇庆医学高等专科学校

四、磺胺类药物的理化性质

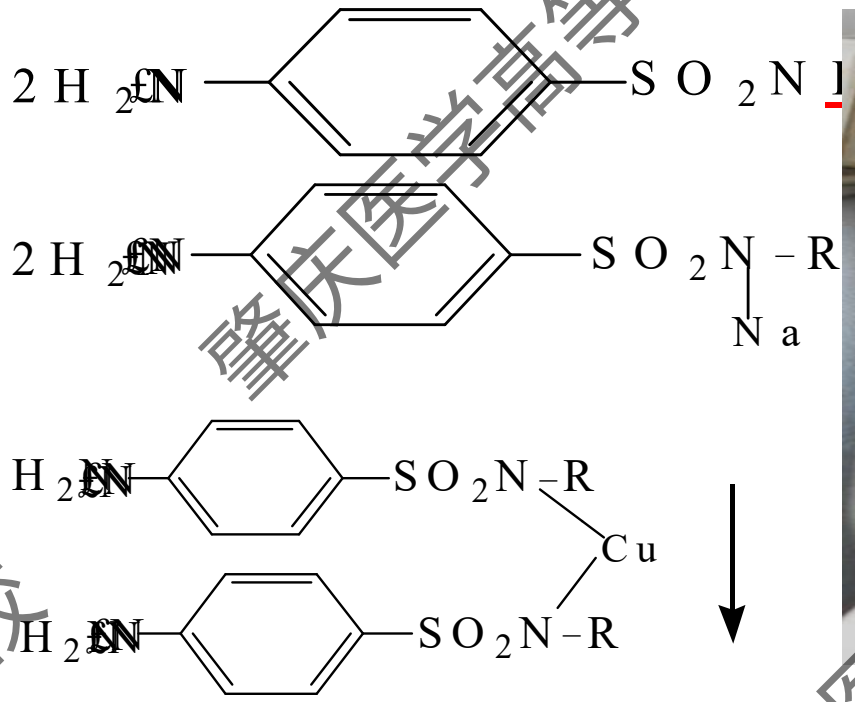
3）与芳醛缩合

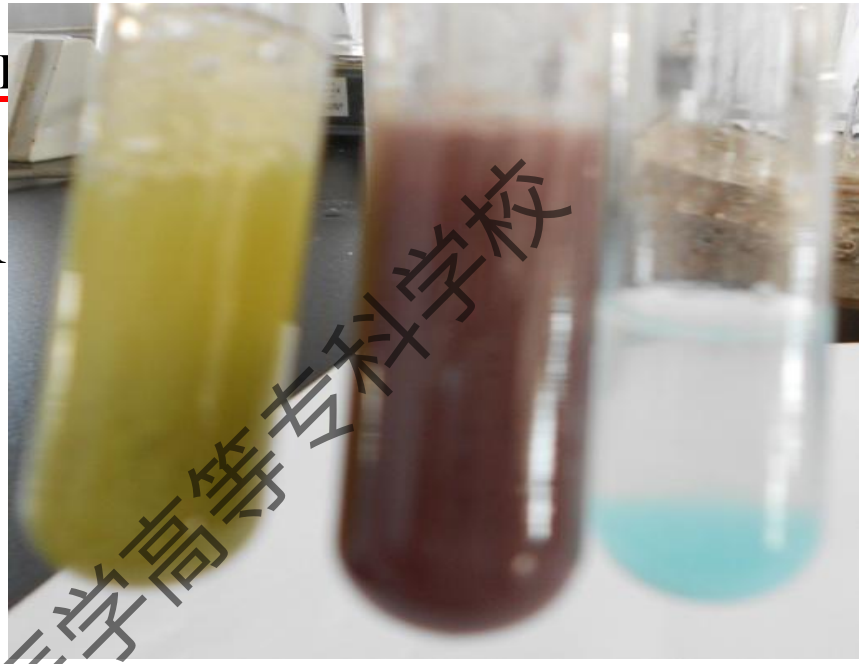


肇庆医学高等专科学校

四、磺胺类药物的理化性质

3、铜盐反应:（磺酰胺氨基的反应）





肇庆医学高等专科学校

四、磺胺类药物的理化性质

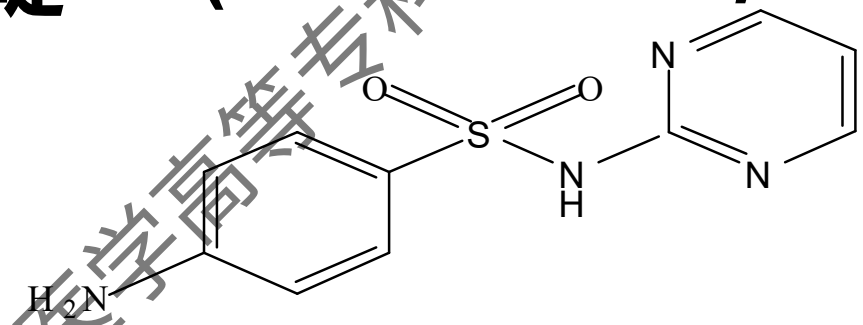
3、铜盐反应（磺酰胺基的氢原子比较活泼）

药物名称	英文简称	铜盐沉淀颜色
磺胺嘧啶	SD	黄绿色→紫色
磺胺甲噁唑	SMZ	草绿色
磺胺异噁唑	SIZ	淡棕色→暗绿色
磺胺多辛	SDM	黄绿色→淡蓝色
磺胺醋酰钠	SA-Na	蓝绿色

随身課堂
肇庆医学高等专科学校

五、典型药物：磺胺嘧啶

磺胺嘧啶　(Sulfadiazine，SD)



化学名：N - 2 - 嘧啶基-4-氨基苯磺酰胺

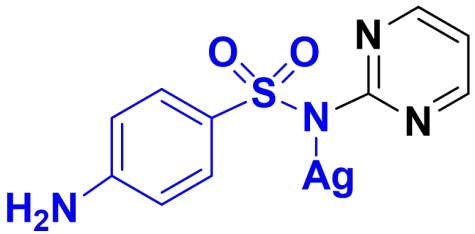
性质：显磺胺类药物的通性，
铜盐反应为黄绿色渐变紫色。

注意：钠盐注射液遇空气中二氧化碳析出磺胺嘧啶沉淀。

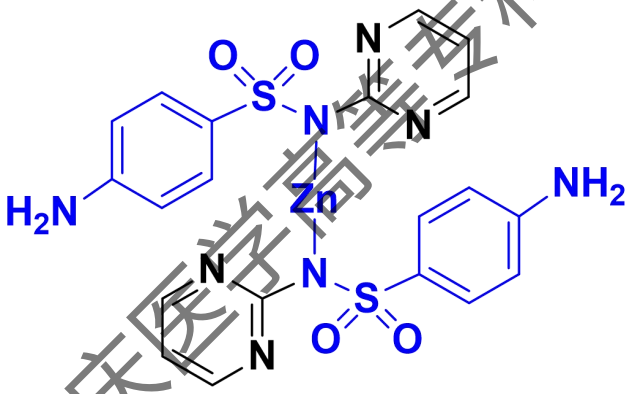
肇庆医学高等专科学校

五、典型药物：磺胺嘧啶

磺胺嘧啶与硝酸银溶液反应则生成磺胺嘧啶银（sulfadiazinum argenticum），具有抗菌作用和收敛作用，用于烧伤、烫伤创面的抗感染，对铜绿假单胞菌有抑制作用。类似药物还有磺胺嘧啶锌（sulfadiazine zinc），用于烧伤、烫伤创面的抗感染。



磺胺嘧啶银
sulfadiazinum argenticum

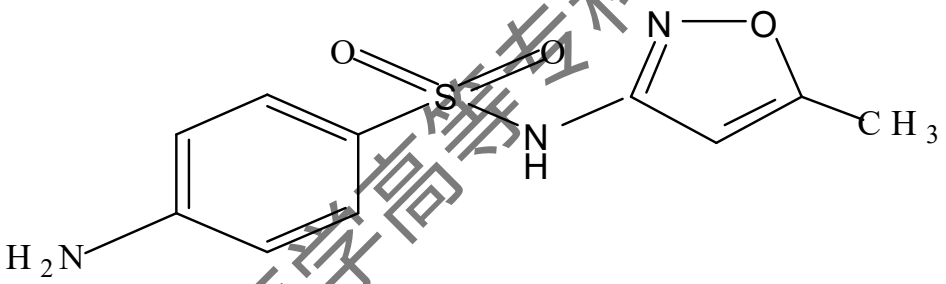


磺胺嘧啶锌
sulfadiazine zinc

肇庆医学高等专科学校

五、典型药物：磺胺甲噁唑

磺胺甲噁唑　(Sulfanmethoxazole，SMZ)



化学名：N－（5－甲基－3－异噁唑基）－4－氨基苯磺酰胺

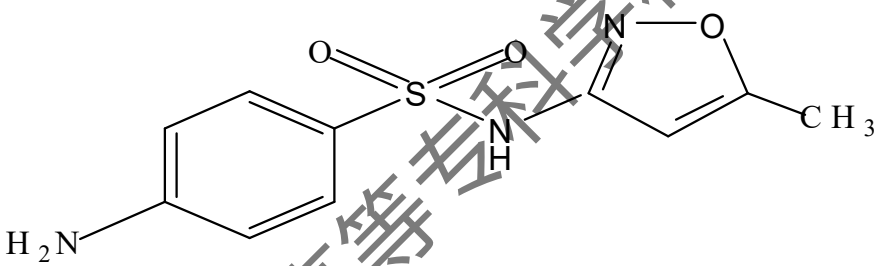
又名：　新诺明

性质：　铜盐沉淀为草绿色

常与甲氧苄啶合用（复方新诺明），药效增强10倍

肇庆医学高等专科学校

六、典型药物：磺胺甲噁唑



磺胺甲噁唑抗菌谱与磺胺嘧啶相似，口服易吸收，分布于全身组织和体液，血浆蛋白结合率为65%，排泄较慢，$t_{1/2}$为6~12小时，一次给药有效浓度可维持12小时，主要用于尿路感染、外伤及软组织感染、呼吸道感染等。

本品体内乙酰化率较高（60%），乙酰化物溶解度小，易在肾小管中析出结晶，造成尿路损伤，故长期服用需与$NaHCO_3$同服以碱化尿液，提高乙酰化物在尿中溶解度。本品与TMP合用作用增强，为目前应用较广的磺胺类药物。

磺胺甲噁唑能通过胎盘进入胎儿循环，并以低浓度分泌至乳汁，因此孕期及哺乳期妇女用药应予注意。

肇庆医学高等专科学校

临床上长期服用磺胺类药物的注意事项

1.磺胺类药物主要经肝代谢为无活性的乙酰化物，溶解度小，为了增加其溶解度，服用本类药物期间应多饮水。

如应用本类药物疗程长、剂量大时，宜同服碳酸氢钠以碱化尿液，从而增加此类药物在尿中的溶解度。故肾功能减退患者不宜应用本类药物。

肇庆医学高等专科学校

2.磺胺类药物不宜与酸性药物同服。酸性药物（如盐酸氯丙嗪、维生素C、氯化铵等）服用后可使尿液酸化，如与磺胺类药同服，易造成磺胺类药物在肾脏形成结晶，加重对肾脏的损害。

3.含有与PABA结构类似的药物，如酵母片、维生素B_2、普鲁卡因等，不能与磺胺类药物合用，否则药效减弱。

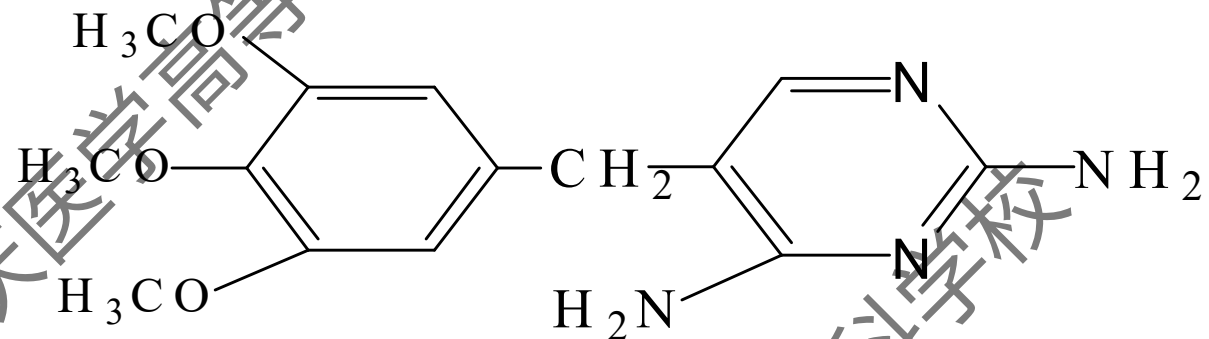
4.本品能通过胎盘进入胎儿循环，并以低浓度分泌至乳汁，因此孕期及哺乳期妇女应慎用。

肇庆医学高等专科学校

六、典型药物：甲氧苄啶

甲氧苄啶（抗菌增效剂）

甲氧苄啶：Tirmethoprim（TMP）



化学名：5-[(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基]-2,4-嘧啶二胺

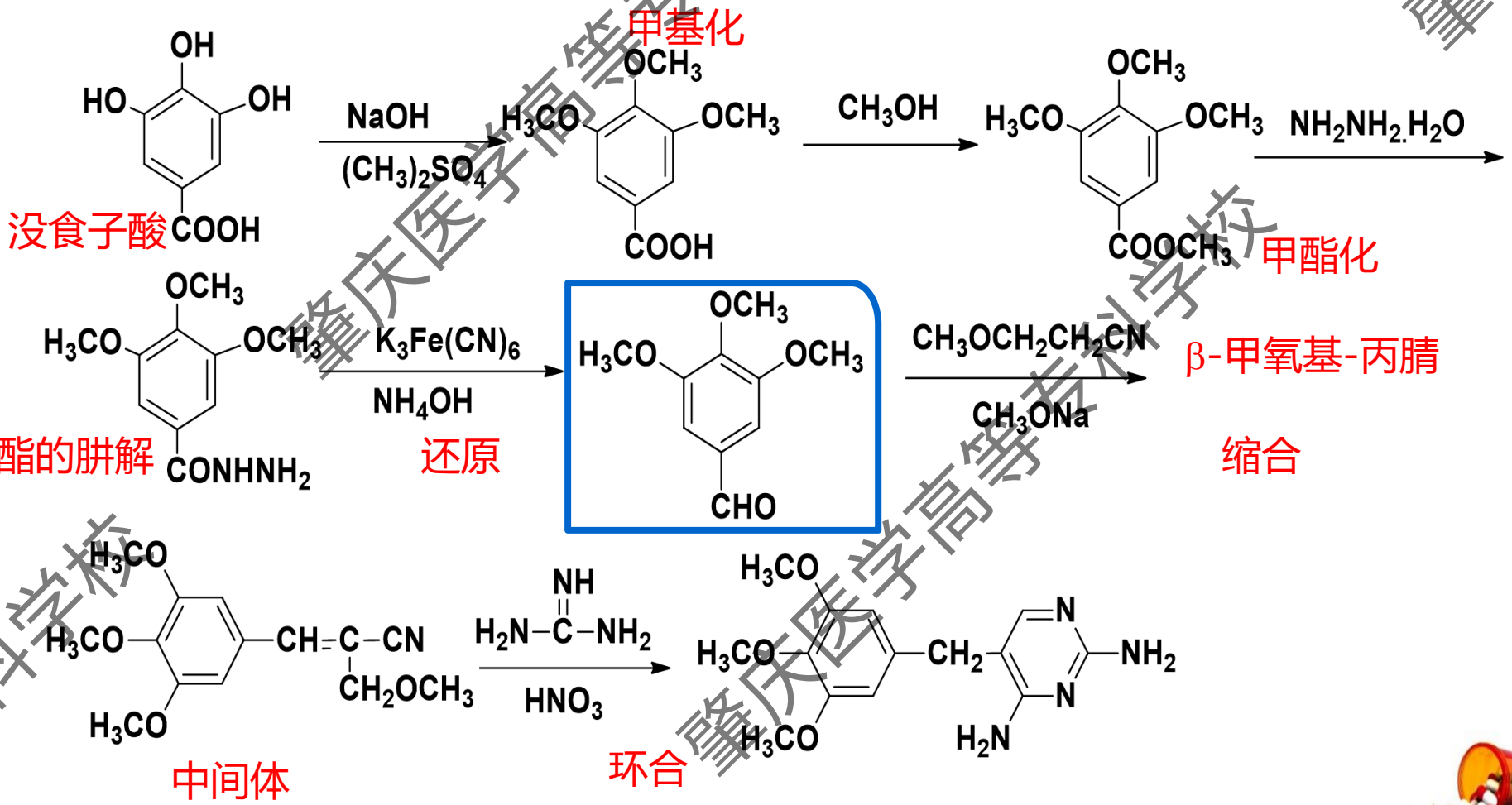
又名：甲氧苄氨嘧啶

性质：本品+稀H_2SO_4+I_2 ⟶ **棕褐色**↓

肇庆医学高等专科学校

六、典型药物：甲氧苄啶

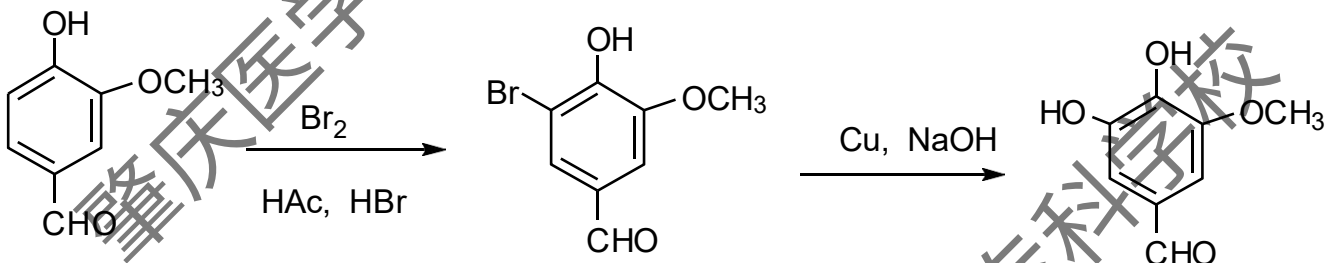
1、甲氧苄啶的合成



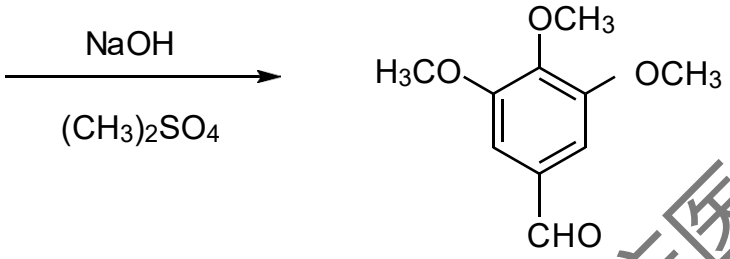
随身課堂
隆庆医学高等专科学校

隨身課堂

3,4,5- 三甲氧基苯甲醛的制备



香兰醛



肇庆医学高等专科学校

六、典型药物：甲氧苄啶

随身課堂

3、临床应用

磺胺甲噁唑与抗菌增效剂合用，这种复方制剂被称为复方磺胺甲噁唑，按5:1比例配伍，其抗菌作用可增强数倍至数十倍，应用范围也扩大，临床用于泌尿道和呼吸道感染及伤寒、布氏杆菌病等

甲氧苄啶除与磺胺类药物合用外，还可增强多种抗生素（如四环素、庆大霉素）的抗菌作用。甲氧苄啶的抗菌谱与磺胺类药物类似。最低抑菌浓度低于10mg/L。单用时易引起细菌的耐药性。

肇庆医学高等专科学校

随身課堂

《药物化学》

磺胺类药物

敬请关注下一节内容

抗结核药物

肇庆医学高等专科学校