



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



第三节 抗结核药物

Tuberculostatics



学习目标

- 1、掌握典型药物异烟肼的英文名、化学名、理化性质、合成、体内代谢和临床应用。
- 2、熟悉抗结核药物的分类、代表药物的临床应用。
- 3、熟悉利福平的化学名、理化性质、稳定性、体内代谢和临床应用。
- 4、了解合成抗结核药的发展、利福霉素类抗生素的发展。



一、抗结核药物的概述

结核病：是由结核杆菌感染引起的慢性传染病。结核杆菌可能侵入人体全身各种器官，但主要侵犯肺脏，称为肺结核病。

结核杆菌：为一种有特殊细胞壁的耐酸杆菌，对醇、酸、碱和某些消毒剂高度稳定。

抗结核病为能抑制结核分枝杆菌的一类药物，根据化学结构可分为合成抗结核药和抗结核抗生素。



一、抗结核药物的概述

一、合成抗结核药 1. 异烟肼

2. 对氨基水杨酸钠

3. 盐酸乙胺丁醇

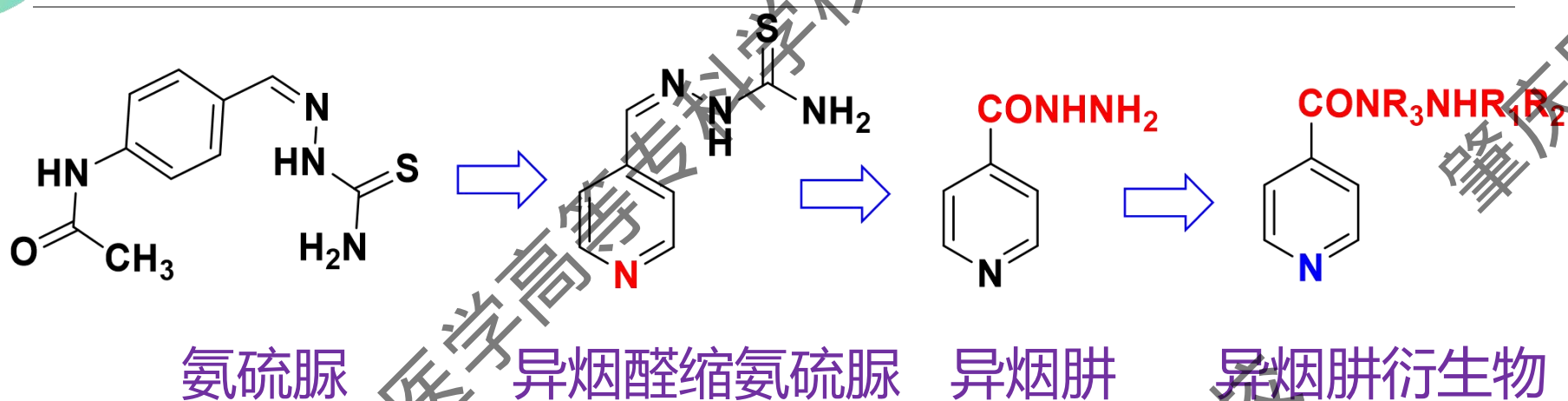
二、抗生素类抗结核药

1、氨基糖苷类：硫酸链霉素、卡那霉素等；

2、利福霉素类抗生素：利福平、利福定、利福喷丁等。



二、合成抗结核药：异烟肼



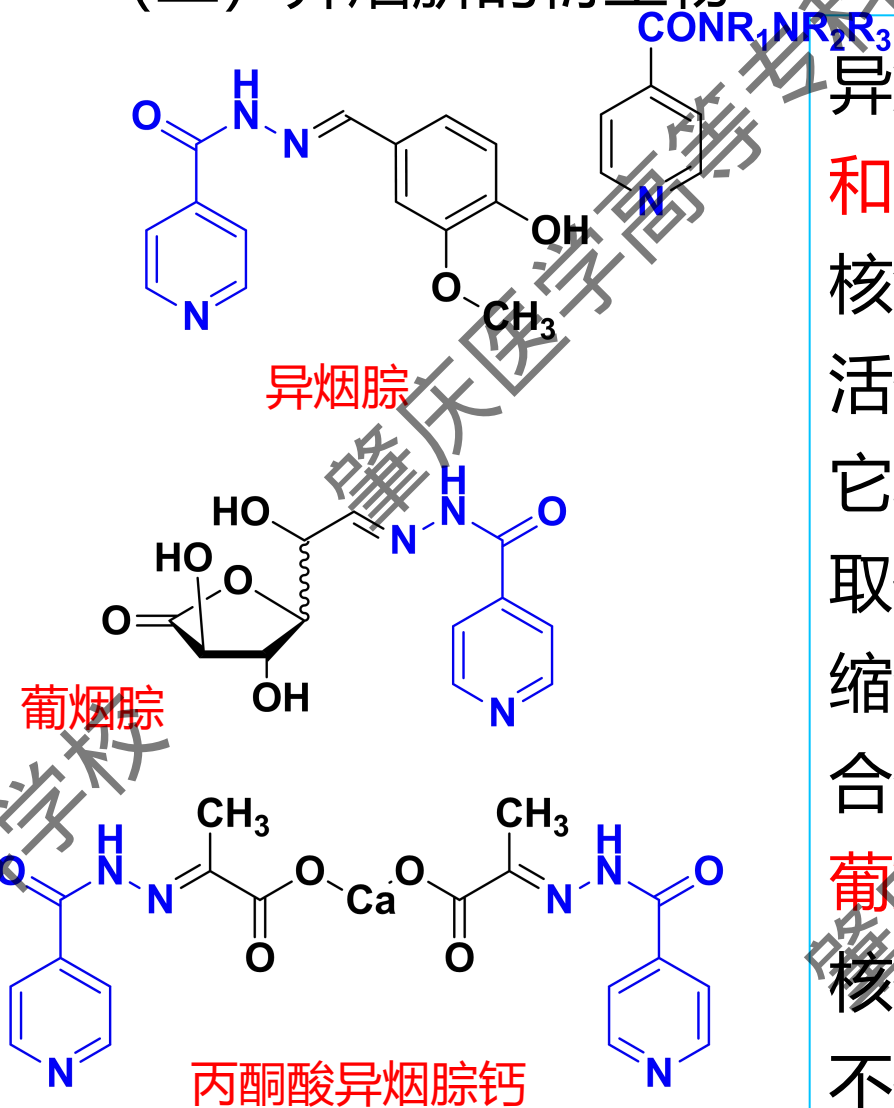
(一) 异烟肼的发现

1952年抗结核药物研究的重点为合成具有 —NH—CH=S 基团的化合物。首先得到具有抗结核活性的药物为氨硫脲，由于对肝脏有一定毒性，将氨硫脲（4-乙酰氨基苯甲醛缩氨硫脲）的氮原子从苯核外移到苯核上，得到了异烟醛缩氨硫脲，出乎意料地是其中间体异烟肼对结核杆菌显示出强大的抑制和杀灭作用，并且为对细胞内外的结核杆菌均显效的抗菌药物。



二、合成抗结核药：异烟肼

(二) 异烟肼的衍生物



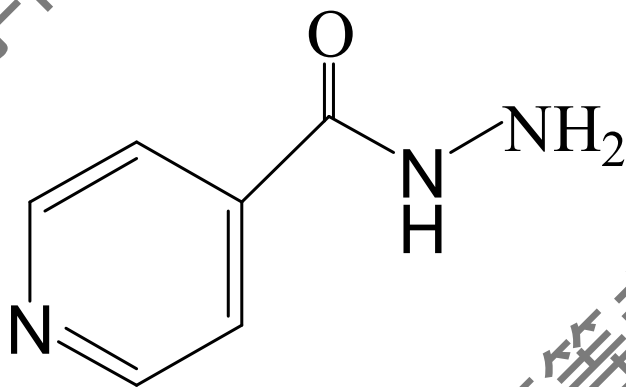
异烟肼的**肼基**上的质子可以被**烷基**和**芳基**取代，某些衍生物具有抗结核活性，另一些衍生物则无抗结核活性。R₁为氢取代有活性，若为其它取代基则无活性。R₃和R₂同时被取代时，则保留活性。**异烟肼**与醛缩合生成肼。常见的**异烟肼**与醛缩合生成的肼药用衍生物有**异烟肼**、**葡烟肼**、**丙酮酸异烟肼钙**。其抗结核作用与**异烟肼**相似，但毒性略低，不损害肝功能。



二、合成抗结核药：异烟肼

(三) 典型药物：异烟肼

异烟肼 isoniazid



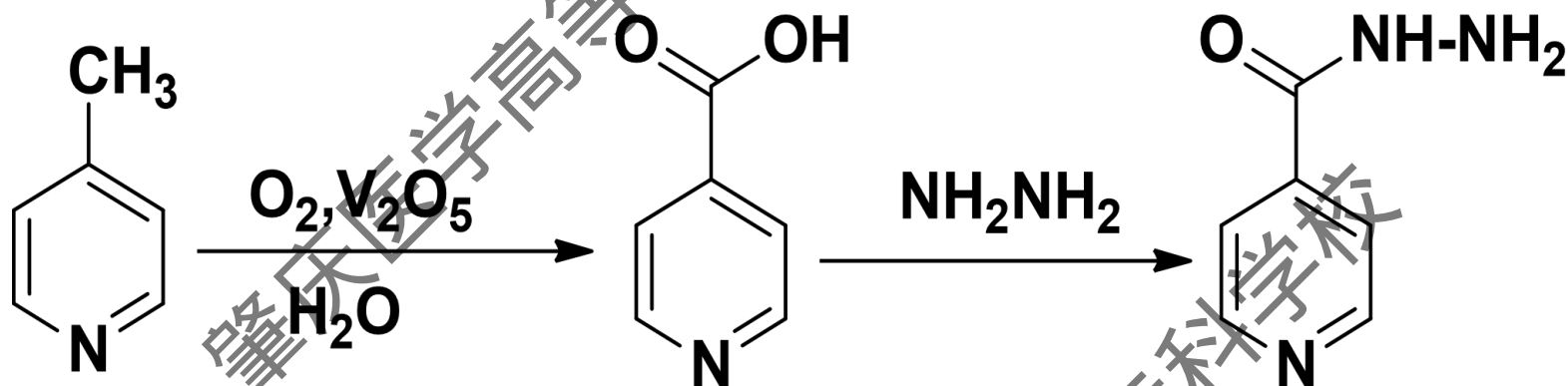
化学名：4-吡啶甲酰肼

又名：雷米封



二、合成抗结核药：异烟肼

1、化学合成



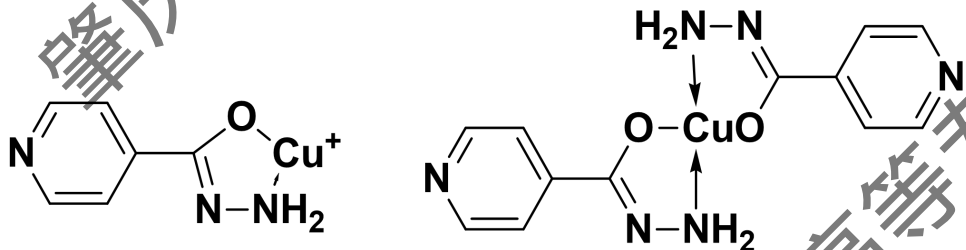
异烟肼的合成是以4-甲基吡啶为原料，在金属钒的催化下，与空气中的氧作用，氧化成为异烟酸；再和水合肼缩合得异烟肼。



二、合成抗结核药：异烟肼

2、理化性质

2.1 异烟肼可与铜离子、铁离子、锌离子等金属离子络合，如与铜离子在酸性条件下生成一分子螯合物，呈红色；在pH 7.5时，生成两分子螯合物。



2.2 微量金属离子的存在可使异烟肼溶液变色，故配制时，应避免与金属器皿接触。

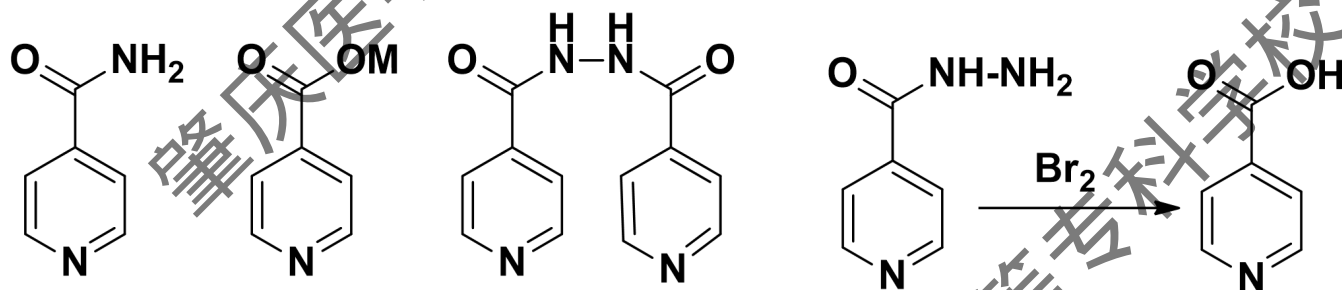
本品受光、重金属、温度、pH等因素影响变质后，分解出游离肼，使毒性增大，所以变质后不可药用。



二、合成抗结核药：异烟肼

2、理化性质

2.3 在碱性溶液中，在有氧气或金属离子存在时，可分解产生异烟酸盐、异烟酰胺及二异烟酰双肼等。

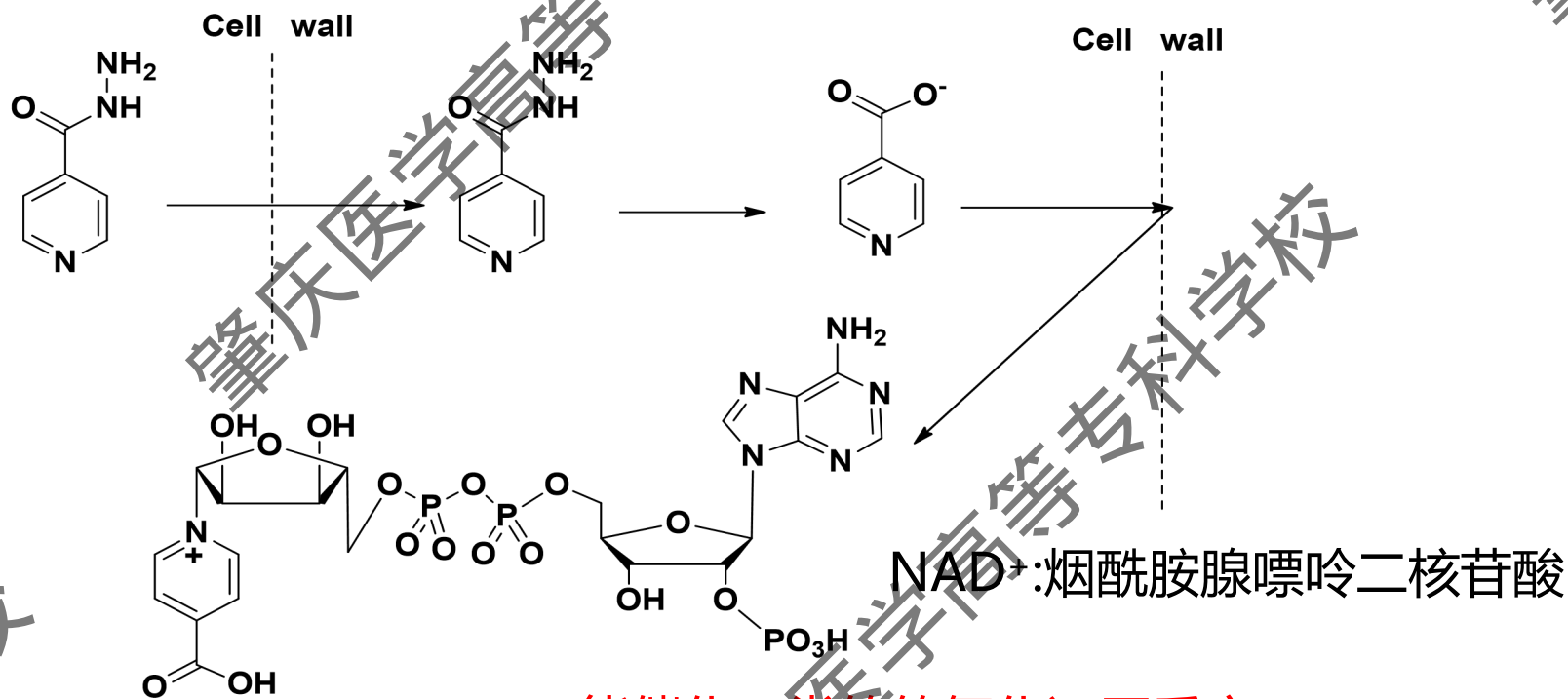


2.4 异烟肼分子中含有肼的结构，具有还原性。弱氧化剂如溴、碘、溴酸钾等在酸性条件下，均能氧化本品，生成异烟酸，放出氮气。本品与硝酸银作用，也被氧化为异烟酸，析出金属银。



二、合成抗结核药：异烟肼

3、异烟肼的作用机制



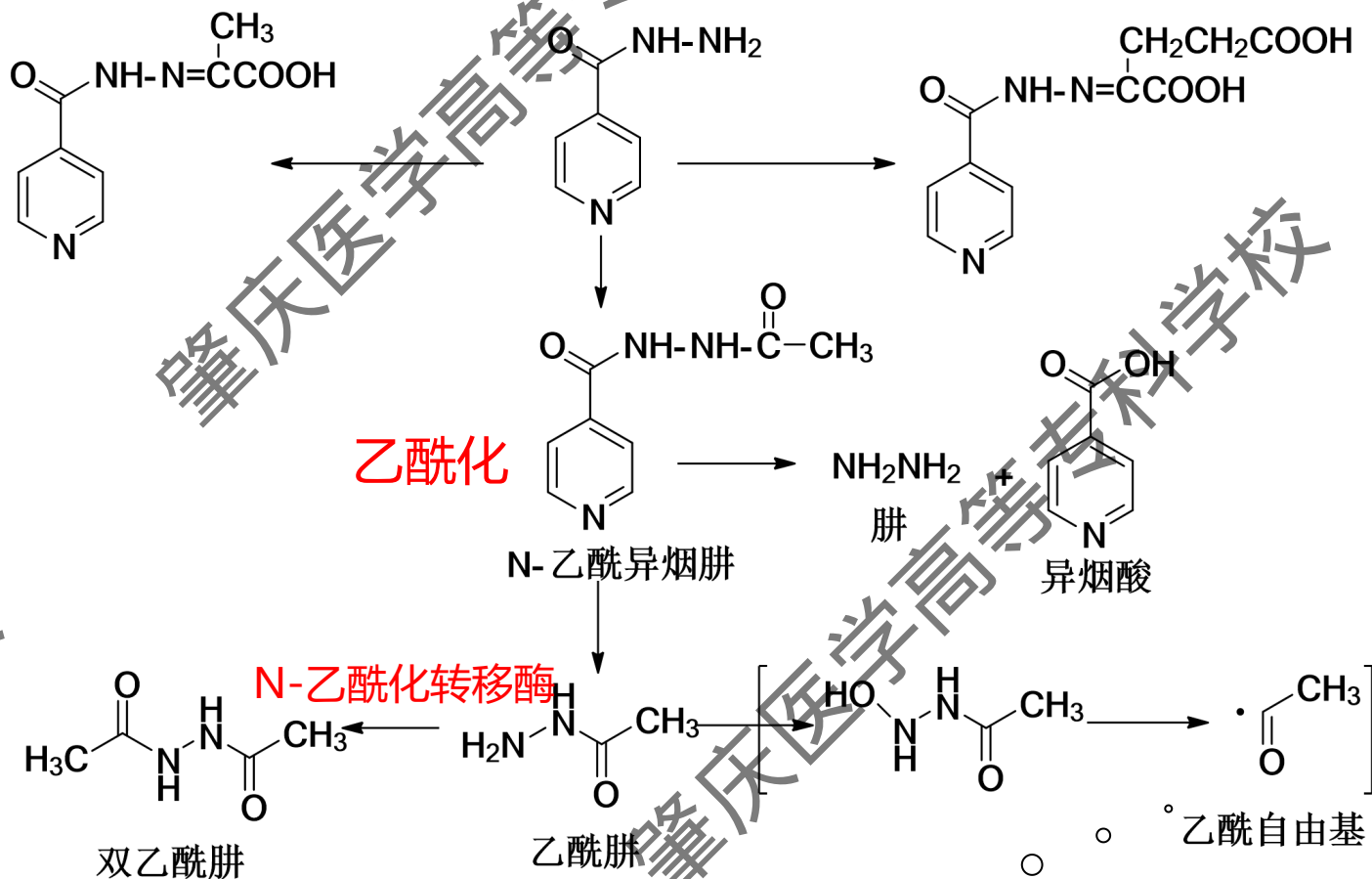
不能催化正常的氧化还原反应

作用机制：干扰细菌细胞壁的合成，对复制的病原微生物有杀死作用，对非复制的病原微生物只有抑制作用



二、合成抗结核药：异烟肼

4、体内代谢



肝毒性

与肝蛋白结合



二、合成抗结核药：异烟肼

5、临床应用

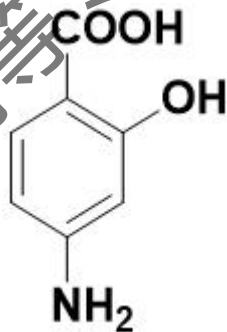
临床广泛用于各期结核病的治疗，为首选药物之一，对结核性脑膜炎疗效较好（较易通过血脑屏障）。多与其他抗结核病药合用以减少耐药性，以提高疗效(协同作用)。

贮存：遮光，密封保存



二、合成抗结核药：对氨基水杨酸钠

1、对氨基水杨酸钠的发现



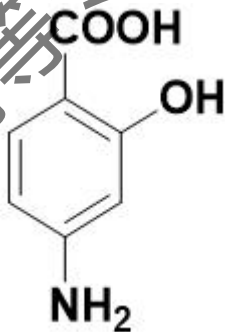
对氨基水杨酸

1944年发现苯甲酸和水杨酸能促进结核杆菌的呼吸，从抗代谢学说出发，于1946年发现对结核杆菌有选择性抑制作用的对氨基水杨酸。临床上应用其钠盐对氨基水杨酸钠。



二、合成抗结核药：对氨基水杨酸钠

2、对氨基水杨酸钠的应用



对氨基水杨酸

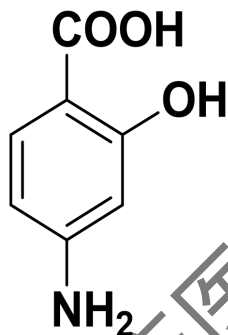
对氨基水杨酸钠主要用于耐药性、复发性结核的治疗及某些抗结核药物不耐受时使用。

对氨基水杨酸钠的主要代谢物为氨基的乙酰化物以及羧基与葡萄糖醛酸和甘氨酸的结合体。

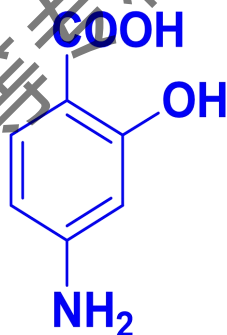


二、合成抗结核药：对氨基水杨酸钠

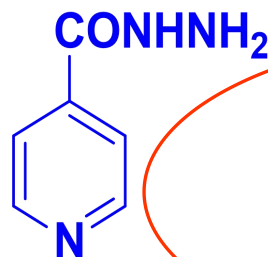
3、对氨基水杨酸钠的同类物



对氨基水杨酸



帕司烟肼

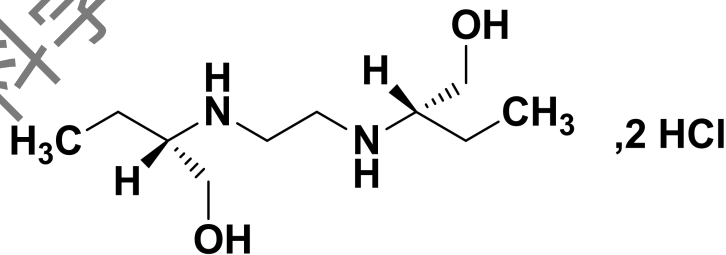


能减少异烟肼的
的乙酰化，制成
复合物帕司烟肼

对氨基水杨酸钠的作用机制与对氨基苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶，使二氢叶酸形成发生障碍，蛋白质合成受阻，致使结核杆菌不能生长和繁殖。

对氨基水杨酸钠能减少异烟肼的乙酰化，增加异烟肼血浆中的水平，因此，制成复合物帕司烟肼。

二、合成抗结核药：盐酸乙胺丁醇



运用随机筛选方法得到的盐酸乙胺丁醇。

1、结构特点：分子中含两个构型相同的手性碳，有三个旋光异构体，右旋体是内消旋体活性的12倍，为左旋体的200～500倍。药用为右旋体。

2、鉴别反应：其氢氧化钠溶液与硫酸铜试液反应，生成深蓝色络合物。



二、合成抗结核药：盐酸乙胺丁醇

3、**抗菌机制**：可能与二价金属离子如 Mg^{2+} 结合，干扰细菌RNA的合成。

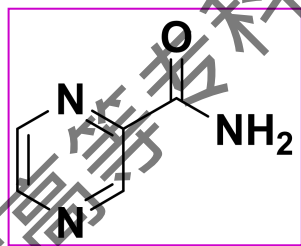
4、**体内代谢**：羟基氧化为醛，进一步氧化为酸，昼夜内口服量一半以上以原形由尿排出，仅10%~20%以代谢物形式排出。

5、**临床应用**：作用强度和链霉素相似，小于异烟肼，为一线抗结核病药。

治疗对异烟肼、链霉素有耐药性的结核杆菌引起的结核病。可单用，但多与异烟肼、链霉素合用。



三、其他合成抗结核药

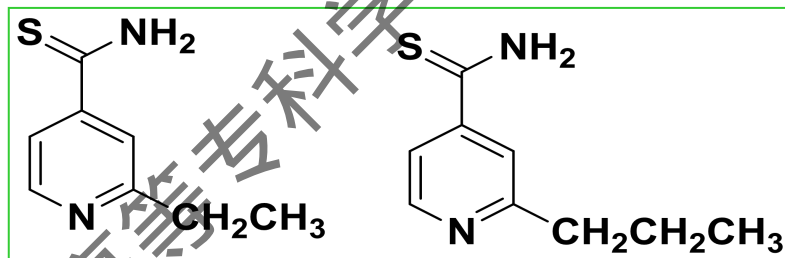


吡嗪酰胺

吡嗪酰胺为在研究烟酰胺时发现的抗结核杆菌药物，它为**烟酰胺的生物电子等排体**，因为是烟酰胺的抗代谢产物，所以起到抗结核作用。尽管吡嗪酰胺单独作为抗结核药物已出现耐药性，但在**联合用药中发挥较好的作用**，因此吡嗪酰胺已经成为不可缺少的抗结核药物。



三、其他合成抗结核药



乙硫酰胺

丙硫异烟胺

乙硫酰胺为二线抗结核药物，二线抗结核药物一般在耐受性和不良反应的发生率方面高于一线药物。乙硫酰胺为异烟酰胺的类似物，其分子中的乙基可以被丙基取代，即为丙硫异烟胺，两者对结核杆菌都具有较好的活性。

乙硫酰胺的作用机制与异烟肼类似，被认为是前体药物，在体内经催化酶——过氧化酶氧化成具有活性亚砷化物才具有抗结核活性。乙硫酰胺可与异烟肼及其衍生物合用，减少其耐药性。



四、抗结核抗生素：利福霉素类

抗生素类抗结核药

- 1、氨基糖苷类：硫酸链霉素、卡那霉素等；
- 2、利福霉素类抗生素：利福霉素、利福平、利福定、利福喷丁等。



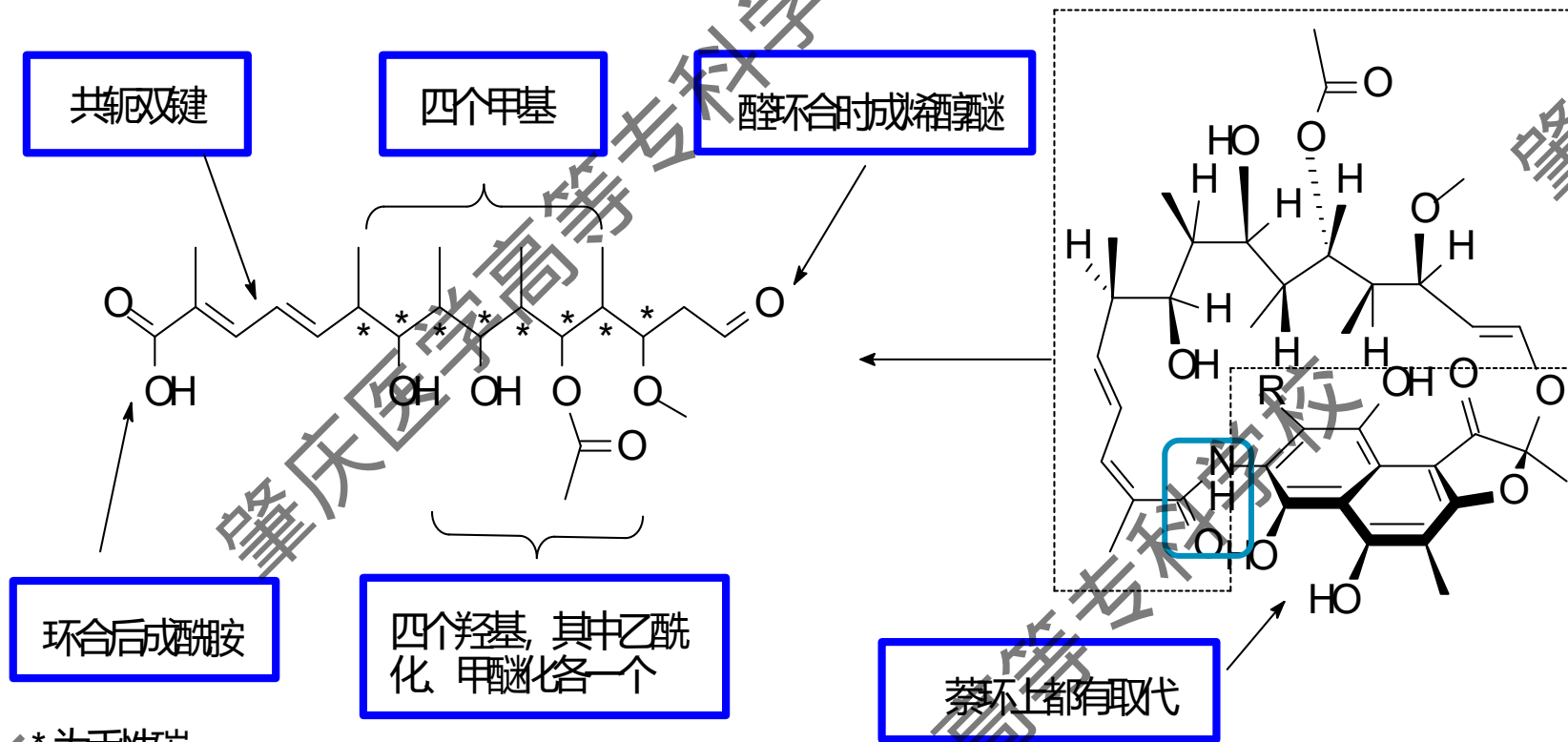
四、抗结核抗生素：利福霉素类

由链丝菌 (*Streptomyces mediterranea.sp*) 发酵液中分离出的利福霉素A、B、C、D、E等物质。它们均为碱性，性质不稳定，仅利福霉素B分离得到纯品。

利福霉素的化学结构为27个碳原子的大环内酰胺，环中含一个萘核，它是一平面芳香核与一立体脂肪链相连所成桥环的大环内酰胺类抗生素。



四、抗结核抗生素：利福霉素类

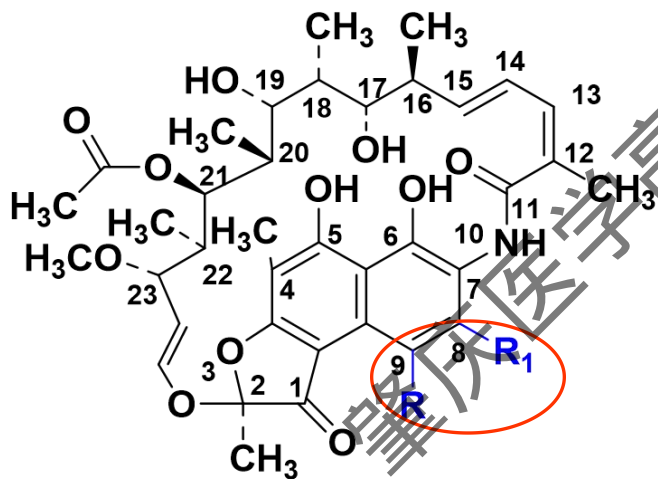


利福霉素B的结构特点

利福霉素B的抗菌作用弱，经氧化、水解、还原得利福霉素SV，其对革兰氏阴性菌和结核杆菌的作用较利福霉素B强，已用于临床，但口服效果差，对革兰氏阴性菌作用弱。



四、抗结核抗生素：利福霉素类



利福霉素B

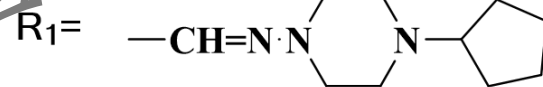
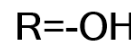
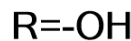
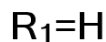
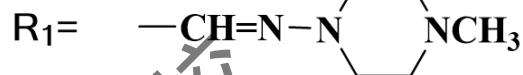
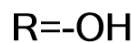
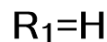
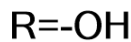
利福霉素SV

利福平

利福米特

利福定

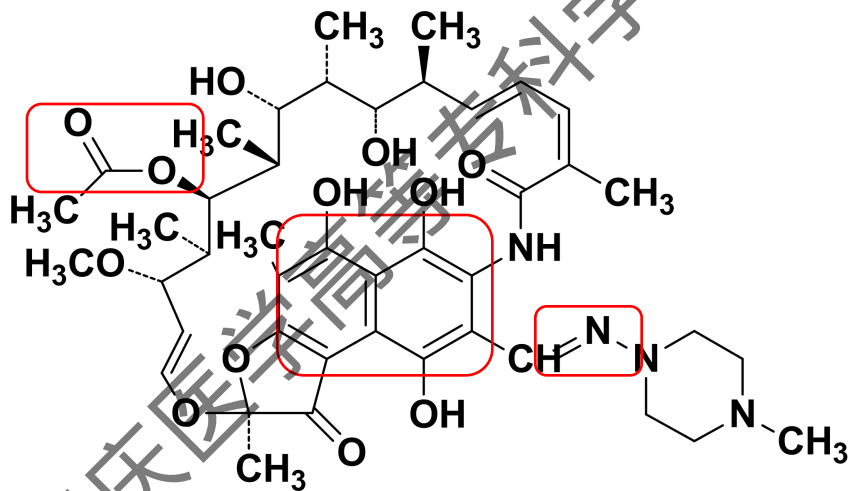
利福喷丁



作用机制：利福霉素类与分枝杆菌敏感菌的DNA依赖性RNA聚合酶形成稳定的复合物，抑制该酶的活性，影响细菌RNA的合成。细菌对此类抗生素可迅速产生**耐药性**，其耐药均在RNA多聚酶基因 *rpoB* 的507~503编码突变。



五、抗结核抗生素：利福平



利福平 rifampin

化学名：3-[[[(4-甲基-1-哌嗪基)亚氨基]甲基]利福霉素

又名：甲哌利福霉素



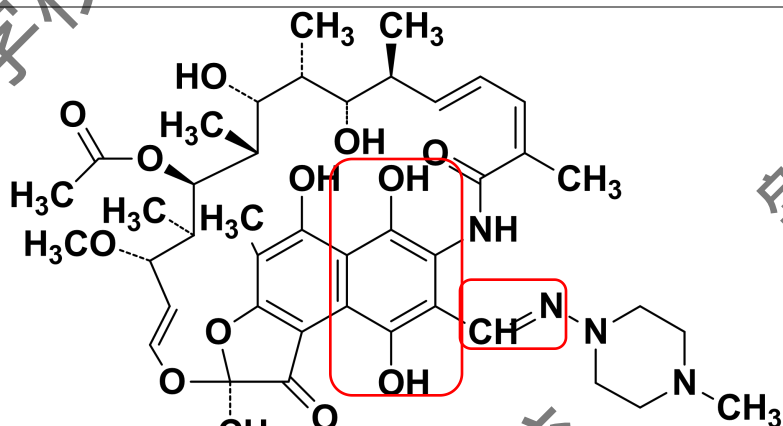
五、抗结核抗生素：利福平

1、理化性质

鲜红或暗红色结晶性粉末，经不同溶剂重结晶得两种晶型，1-型结晶稳定性较好，抗结核活性也高。本品遇光易变质，水溶液易氧化损失效价。



五、抗结核抗生素：利福平



2、稳定性

利福平分子中含1,4-萘二醌结构，在碱性条件下易氧化成醌型化合物。

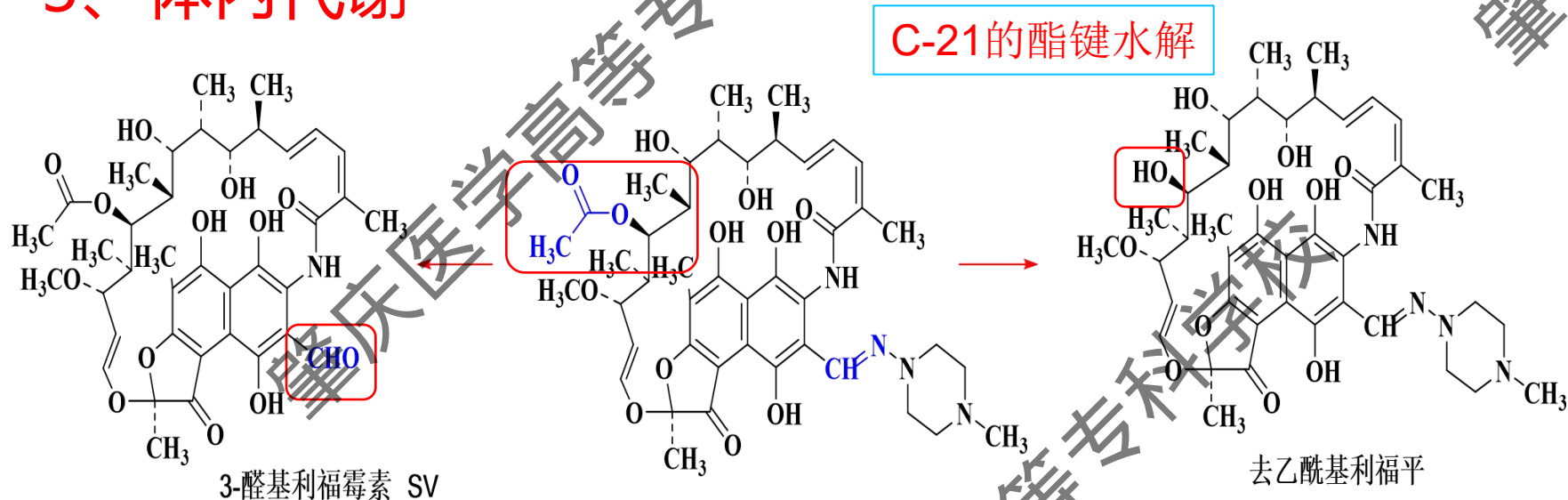
其醛缩氨基哌嗪在强酸中易在C=N处分解，成为缩合前的醛基和氨基哌嗪两个化合物。故本品酸度应在pH 4~6.5范围内。



五、抗结核抗生素：利福平

本品代谢物具有色素基团，因而尿液、粪便、唾液、泪液、痰液及汗液常呈**橘红色**。

3、体内代谢



有抗菌活性，
但比利福平低

抗菌活性仅为利
福平的1/10~1/8

利福平在肠道中被迅速吸收，但食物可以干扰这种吸收。
应空腹服用。



五、抗结核抗生素：利福平

4、临床应用

本品为抗结核病药的一线药物。因结核杆菌对本品产生耐药性，故常与异烟肼或乙胺丁醇合用，以减少耐药性的产生，并增加疗效。

利福平是酶的诱导剂，会增强代谢活性，促进水解。因此，最初两周内连续服药可导致进行性血药浓度下降和 $t_{1/2}$ 缩短，但经一定时间后，血药浓度即能相对稳定。





隨身課堂

《药物化学》

抗结核药物

敬请关注下一节内容

抗真菌药物

