



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



抗真菌藥物 Antifugals Drugs

04



学习目标

- 1、掌握硝酸益康唑、氟康唑的化学名、结构、理化性质、体内代谢、合成及用途。
- 2、掌握唑类抗真菌药物的构效关系。
- 3、熟悉抗真菌药物的结构和药效特点。
- 4、了解抗真菌药物的作用机制。
- 5、了解唑类抗真菌药物和其他抗真菌药物的发展。



一、抗真菌药物概述

真菌在自然界大量存在，大多数存在于土壤或动物、植物尸体中，在有机物矿化过程中起到重要的作用。

真菌感染是一种常见病，分为浅表真菌感染和深部真菌感染。发生在皮肤、黏膜、皮下组织被称之为浅表层感染，侵害人体的黏膜深处、内脏、泌尿系统、脑和骨骼等为深部感染。

1

抗真菌抗生素

2

唑类抗真菌药物

3

其他抗真菌药物



二、抗真菌抗生素

1、抗真菌抗生素的分类

浅部感染 (对深部感染毒性大)

灰黄霉素 (griseofulvin)

抗真菌
抗生素

1

非多烯类抗真菌抗生素 西卡宁 (siccanin)

2

多烯类抗真菌抗生素

制霉菌素 (nystatin)

两性霉素B (amphotericin B)

曲古霉素 (trichomycin)

深部感染有效, 亲脂性强, 性质不稳定 (遇光、热、氧迅速被破坏)

分子内都含有亲脂大环内酯环, 此环含有四、五、六或七个共轭双键的发色团, 且连有一个氨基糖。



二、抗真菌抗生素

1、多烯类药物结构特点

1.1 含碳数目为12~14及35~37的大环内酯类，有独特的亲水和亲脂区域。

亲水区包含几个醇，一个羧酸，通常还有一个糖。

亲脂区包括由4~7个共轭双键构成的部分药效团

。共轭双键的数目与其在体外的抗真菌活力直接相关，而与它对哺乳动物细胞的毒性成反相关。



二、抗真菌抗生素

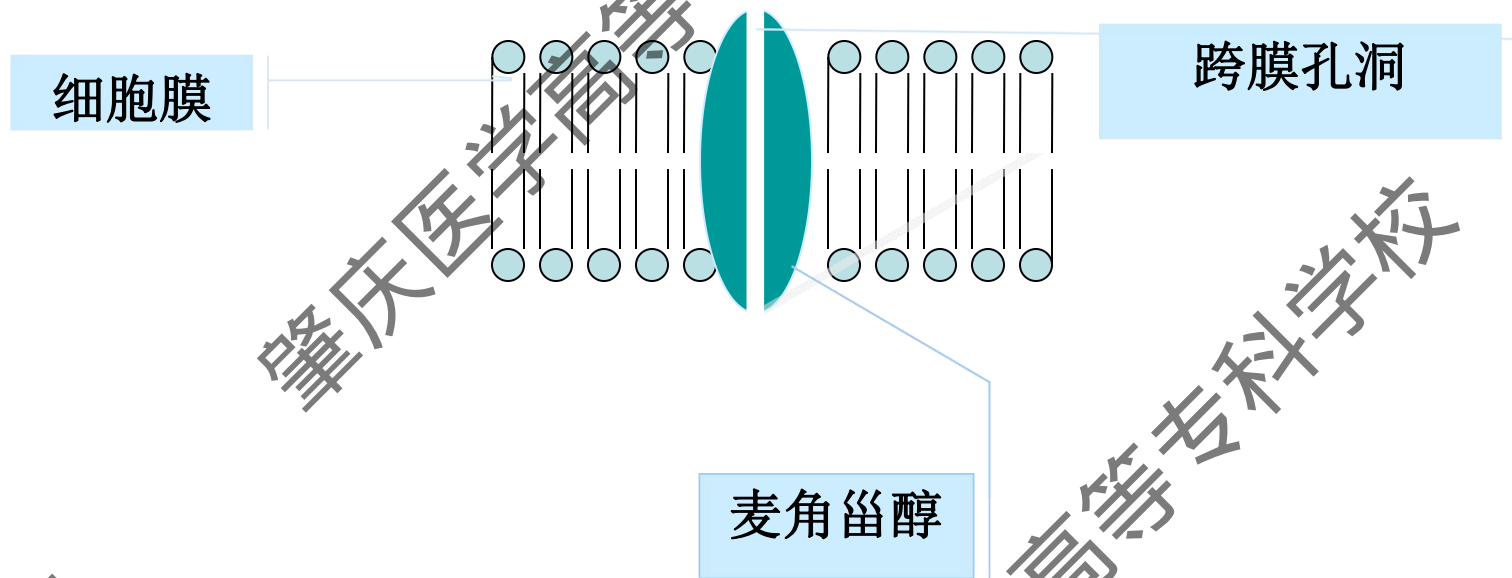
1.2 多烯类抗生素在水和一般有机溶剂中的溶解度较小，只是在二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、吡啶等极性溶剂中溶解度较大。

1.3 因结构中含有共轭多烯基团，此类药物性质不稳定，可被光、热、氧等迅速破坏。



二、抗真菌抗生素

2、多烯类抗真菌抗生素的作用机制

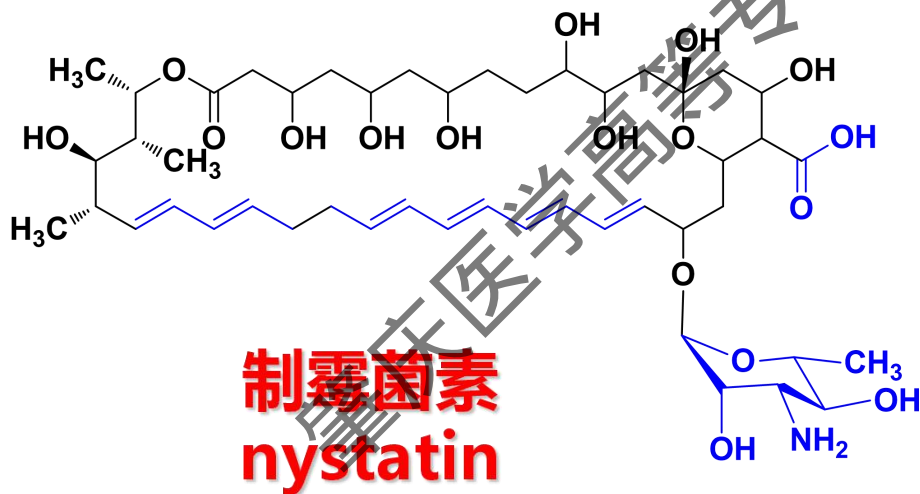


作用于真菌**细胞膜上麦角甾醇**的药物：与真菌细胞膜的麦角固醇结合，形成跨膜的孔洞，膜的通透性改变，内容物（钾离子、核苷酸、氨基酸等）外泄导致真菌死亡。



二、抗真菌抗生素

3、抗真菌抗生素的典型药物



制霉菌素于1951年从诺尔
斯链霉菌的培养物中分出。
它是一种**共轭多烯**化合物，
也是第一个应用于临床的多
烯类抗真菌药物。

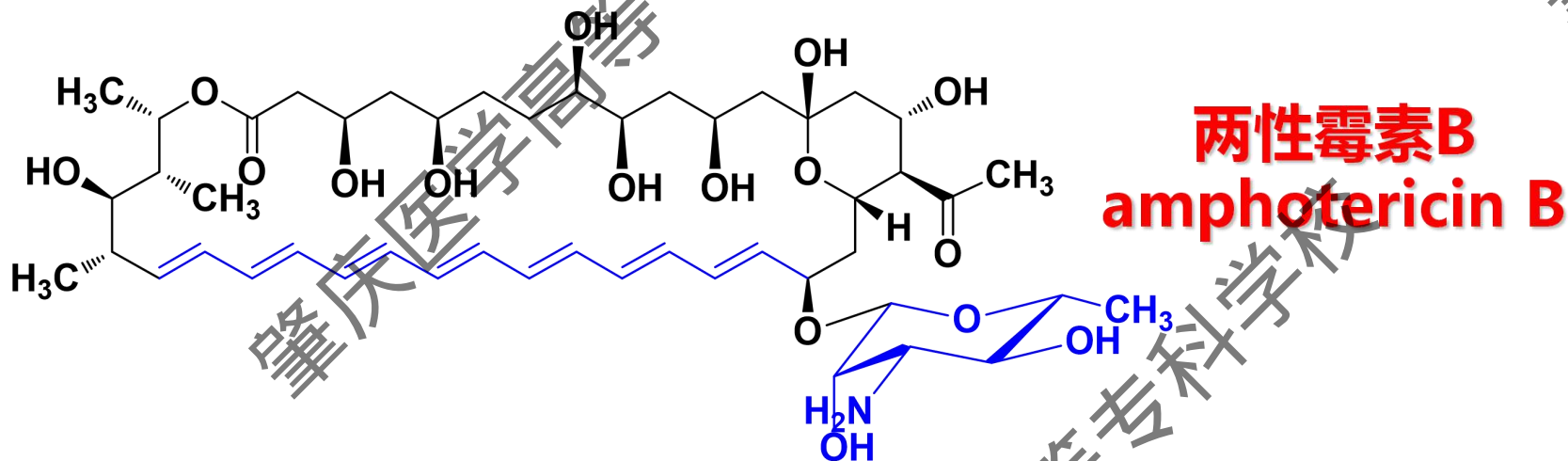
制霉菌素可**局部外用**，可有效对抗很多种真菌，并且有各种
药膏形式。制霉菌素的**毒性太强**，所以不能用于全身治疗。

不过口服后，基本不会吸收，故可以通过口服给药治疗口腔
和胃肠道感染。



二、抗真菌抗生素

3、抗真菌抗生素的典型药物



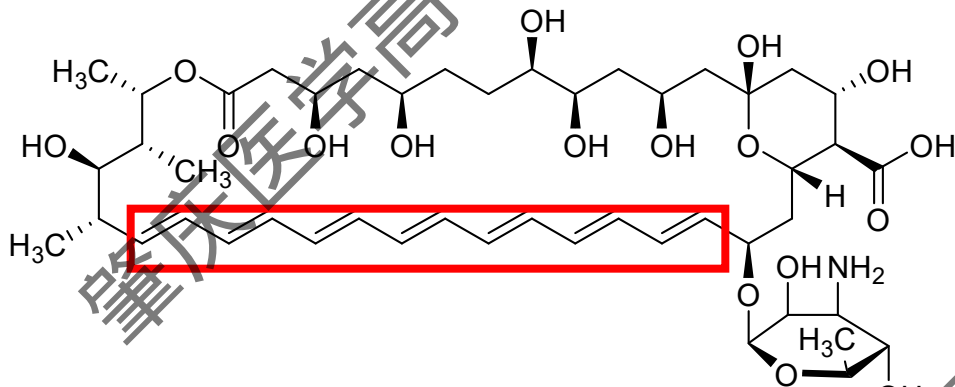
两性霉素B于1956年发现，是一种七烯化合物，对哺乳动物细胞的毒性小，因此可以静脉注射，其不良反应有发热、寒战、血压过低和严重的肾脏毒性



二、抗真菌抗生素

3、抗真菌抗生素的典型药物

两性霉素B Amphotericin B



性质：1.黄色粉末；
2.酸碱两性；
3.还原性；
4.水解性。

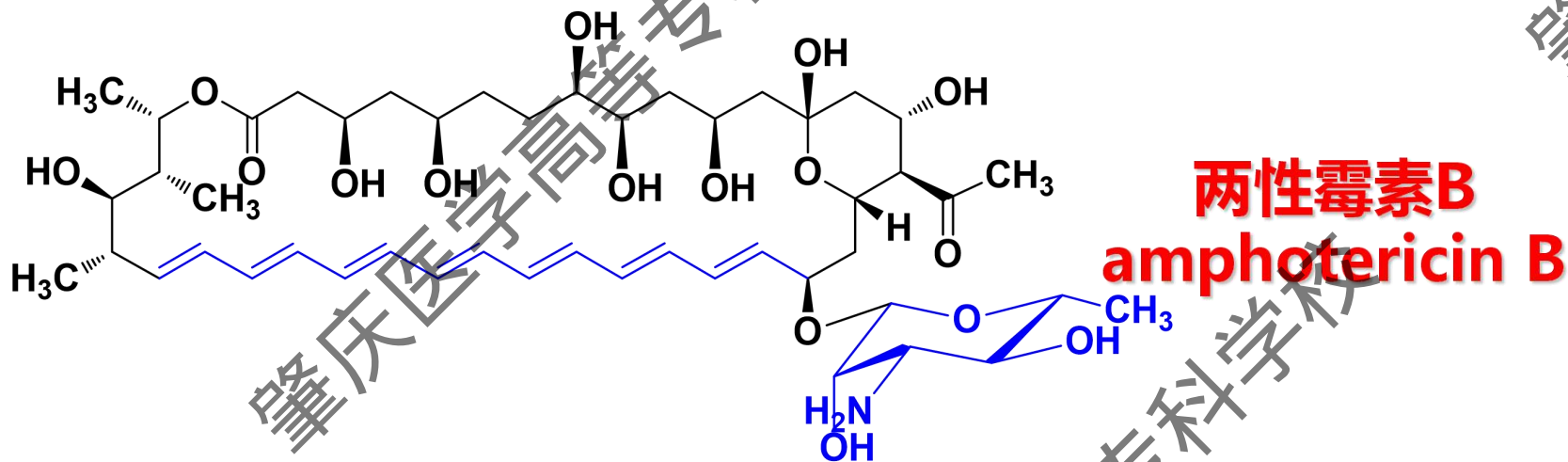
结构特点：含7个共轭双键的大环内酯为苷元与一分子放线菌糖基结合形成的苷。

两性霉素B是治疗全身性、危重深部真菌感染的首选药物，但肝、肾毒性大。



二、抗真菌抗生素

3、抗真菌抗生素的典型药物



临床使用的静脉注射用两性霉素B，为去氧胆酸和磷酸缓冲液组成的胶体制剂，因此，该药有许多副作用，最严重的为低血钾和末梢管状酸中毒，使用脂质复合制剂后，其肾毒性已经降低许多，具有很好的耐受性。

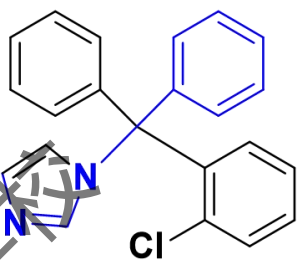


三、唑类抗真菌

唑类药物的化学结构特征：

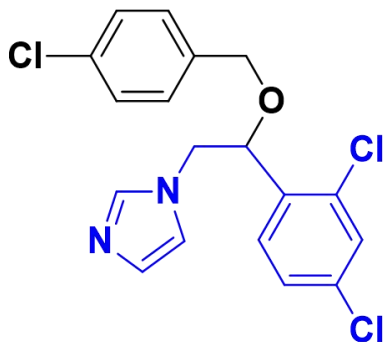
分子中有含有两个或三个氮原子的一个五元芳香环。并通过N₁连接到一个侧链上，在侧链至少含一个芳香环。依据分子中含有两个或三个氮原子进行分类：

1、咪唑类抗真菌药物

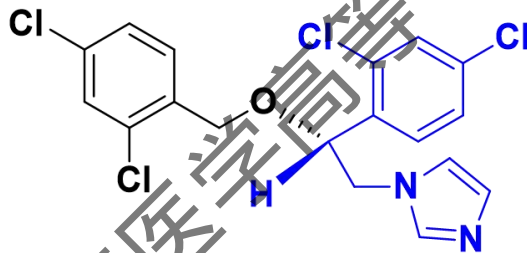


第一个上市

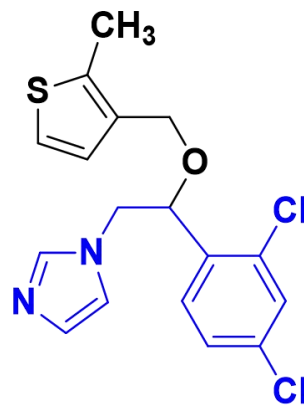
克霉唑
clotrimazole



益康唑
econazole



咪康唑
miconazole



噻康唑
sertaconazole



三、唑类抗真菌

1、咪唑类抗真菌药物

优点：体外有较高的活性，有**广谱**的抗真菌病原体作用，对白色念珠菌、曲菌、新生隐球菌、芽生菌、拟酵母菌等深部真菌和一些表皮真菌以及酵母菌等都有良好的抗菌作用。

缺点：局部使用效果较好，但在体内很快**代谢失活**，有**较高的毒副**作用，另外该类药物亲脂性比较强，和血浆蛋白有较高的键合能力，从而造成血液中游离的活性药物浓度比较低，使上述药物难以治疗**深度真菌感染**。

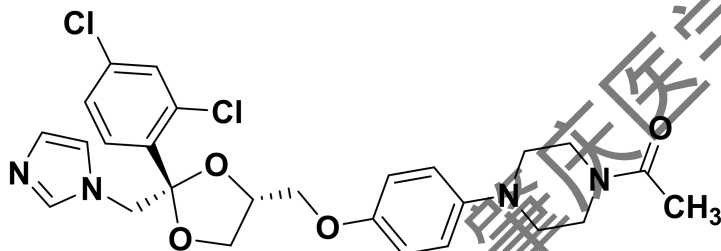


三、唑类抗真菌

1、咪唑类抗真菌药物

措施：

以提高**代谢稳定性**、**降低亲脂性**为目标对该类药物进行结构修饰。对噻康唑进行结构改造，在其结构中引入了含有**极性基团**的烷基、苯基和杂环替代氯代噻吩结构，以降低化合物的亲脂性，得到第一个可口服的咪唑类抗真菌药物酮康唑。



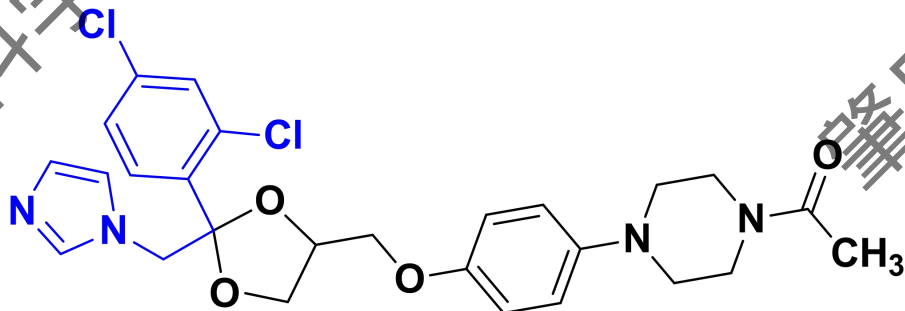
酮康唑



三、唑类抗真菌

1、咪唑类抗真菌药物

酮康唑对代谢比较稳定，口服生物利用度较好，亲脂性也比较低，而产生较高的血浓度。但是大部分酮康唑也还是被代谢，约有<1%的未变化的药物从尿中排出，与血浆蛋白的键合能力比较高，仅有<1%的是游离形式。



酮康唑ketoconazole

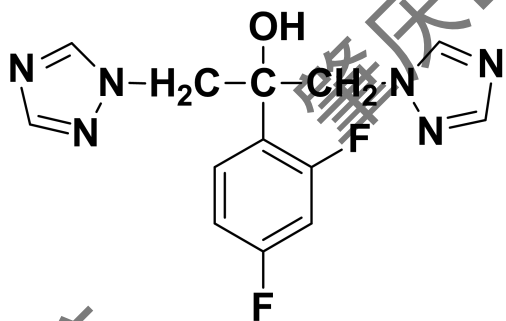
酮康唑较其他咪唑类抗真菌药物的优点在于，既可以用于浅表真菌感染又可用于深部真菌感染，既可治疗真菌病又可治疗内脏真菌病。



三、唑类抗真菌

2、三唑类抗真菌药物

研究发现用**三唑环**取代**咪唑环**后，体内对大鼠全身念珠菌感染动物模型的效价是相应咪唑类化合物的两倍，但体外对念珠菌的效价比咪唑化合物低6倍，这说明三唑基团受到代谢失活的影响比咪唑基团小。

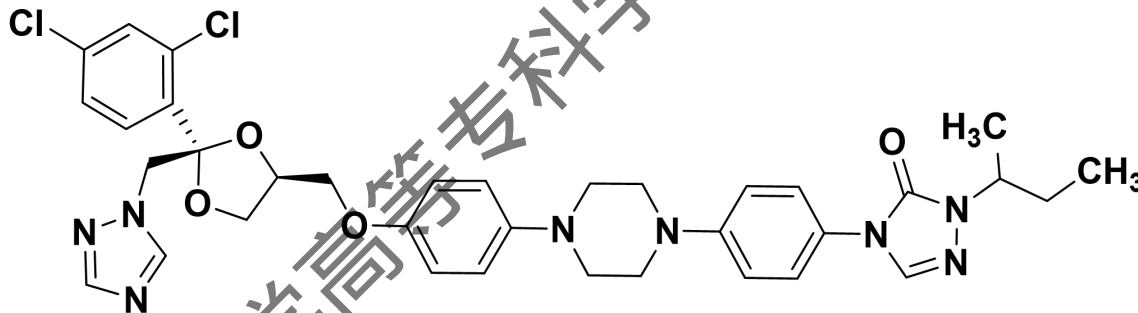


1980年，美国辉瑞公司合成了双三唑的化合物**氟康唑**（fluconazole），其具有广泛的抗真菌谱，口服和静脉注射对各种动物真菌感染有效。**体外无活性**，但体内抗真菌活性是酮康唑的5~20倍。

氟康唑是根据咪唑类抗真菌药物构效关系研究结果，以**三氮唑**替换咪唑环后得到的抗真菌药物。它与蛋白结合率较低，且生物利用度高并具有穿透中枢的特点。氟康唑对新型隐球菌、白念珠菌及其他念珠菌、黄曲菌、烟曲菌、皮炎芽生菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等均有抗菌作用。



三、唑类抗真菌



伊曲康唑 (itraconazole) 是继氟康唑后上市的另一个三唑类抗真菌药物，其化学结构与酮康唑基本相似，但在体内、外抗真菌作用比酮康唑强。除了能治疗芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病外，对烟曲霉也有抑制作用。

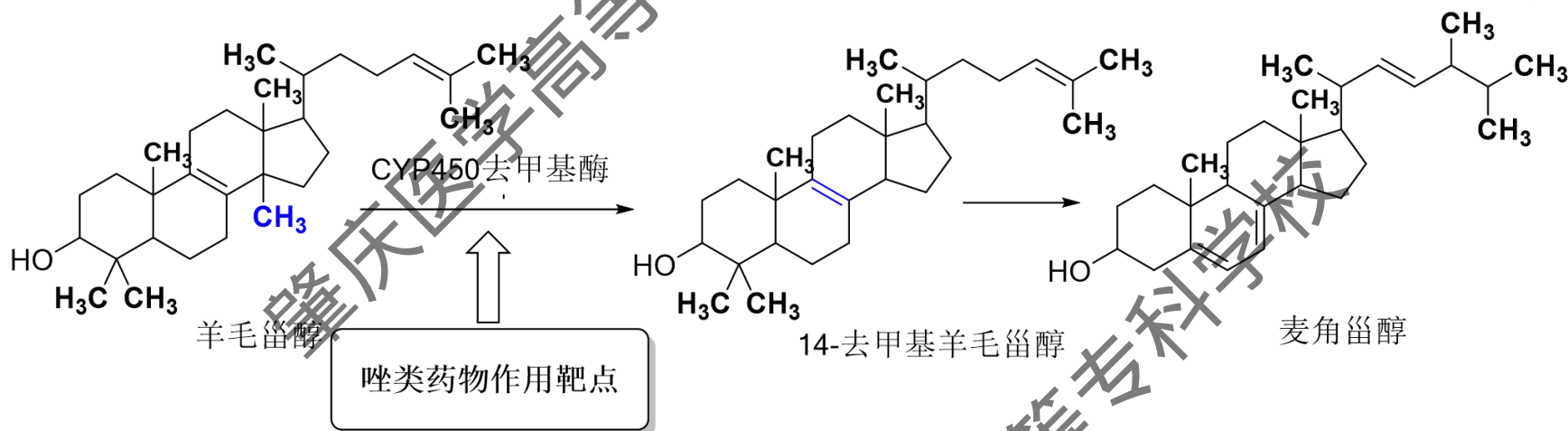
本品口服吸收好，脂溶性比较强，在体内某些脏器，如肺、肾及上皮组织中浓度较高，但与蛋白结合率较高。

本品在体内半衰期约为20小时。用药2~4周后半衰期约为30小时，在体内代谢产生羟基伊曲康唑，活性比伊曲康唑更强，但半衰期比伊曲康唑短。



三、唑类抗真菌

三、唑类抗真菌药物作用机制

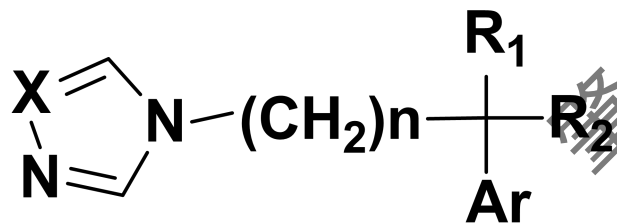


作用机制：唑类药物的**N原子**可以与真菌**CYP450酶**的辅基亚铁血红素上的亚铁离子形成络合键，抑制CYP450酶的脱14 α -甲基过程，导致膜的渗透性改变，发生泄漏，并使膜中蛋白的功能失常，从而导致真菌细胞死亡。



三、唑类抗真菌

四、唑类抗真菌药物的构效关系



(1) 分子中的氮唑环（咪唑或三氮唑）是必需的，咪唑环的3位或三氮唑的4位氮原子与血红蛋白铁原子形成配位键，竞争抑制酶的活性，当被其他基团取代时，活性丧失。比较咪唑和三氮唑类化合物可以发现三氮唑类化合物的治疗指数明显优于咪唑类化合物。

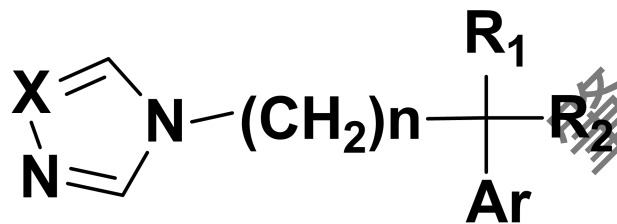
(2) 氮唑上的取代基必须与氮杂环的1位上的氮原子相连。

(3) Ar基团上取代基中苯环的4位取代基有一定的体积和电负性，苯环的2位有电负性取代基对抗真菌活性有利。



三、唑类抗真菌

四、唑类抗真菌药物的构效关系



(4) R_1 、 R_2 上取代基结构类型变化较大，其中活性最好的有两大类—— R_1 、 R_2 形成取代二氧戊环结构，成为芳乙基氮唑环状缩酮类化合物，该类药物的抗真菌活性较强，但由于体内治疗时肝毒性较大，而成为目前临床上首选的外用药； R_1 为醇羟基，代表性药物为**氟康唑**，该类药物体外无活性，但体内活性非常强，是治疗深部真菌病的**首选药**。

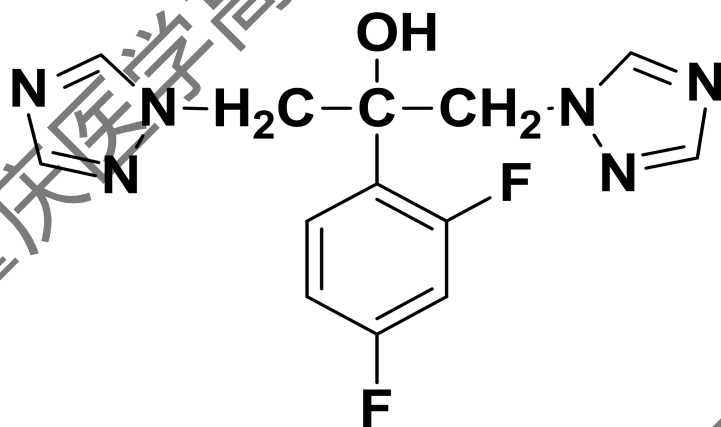
(5) 该类化合物的立体化学：氮唑类抗真菌药对立体化学要求十分严格，特别是在3-三唑基-2-芳基-1-甲基-2-丙醇类化合物中， $(1R, 2R)$ 立体异构与抗真菌活性有关。



三、唑类抗真菌

五、典型药物：氟康唑

氟康唑 fluconazole



发现：氟康唑是根据咪唑类抗真菌药物构效关系研究结果，以三氮唑替换咪唑环后得到的抗真菌药物。



三、唑类抗真菌

五、典型药物：氟康唑

2、作用特点：

与蛋白结合率较低，对真菌的细胞色素P450有高度的选择性且生物利用度高，并具有穿透中枢的特点。

对新型隐球菌、白色念珠菌及其他念珠菌、黄曲菌、烟曲菌、皮炎芽生菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等有抗菌作用。



三、唑类抗真菌

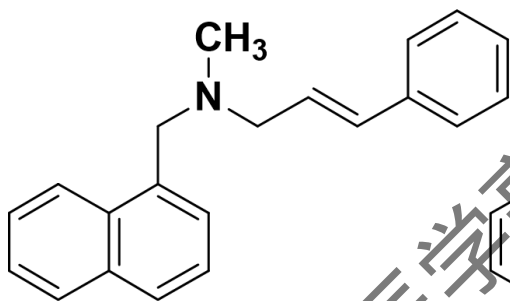
五、典型药物：氟康唑

3、体内代谢

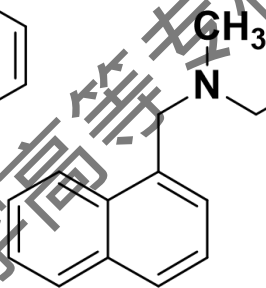
氟康唑在尿中大量以原形排泄，胃的酸性并不影响其吸收。氟康唑口服吸收可达90%，空腹服药，1~2h血药浓度达峰值，其 $t_{1/2}$ 约为30h，在所有体液、组织中、尿液及皮肤中的药物浓度为血浆浓度的10倍，在唾液、痰、指甲中的浓度与血浆浓度相近，脑脊液中浓度低于血浆，为0.5~0.9倍。



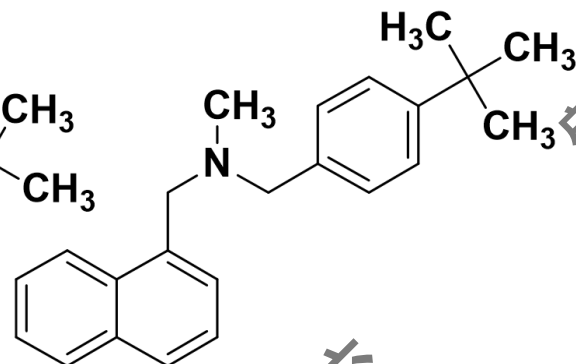
四、其他抗真菌药物



萘替芬特
naftifine



比萘芬布
terbinafine



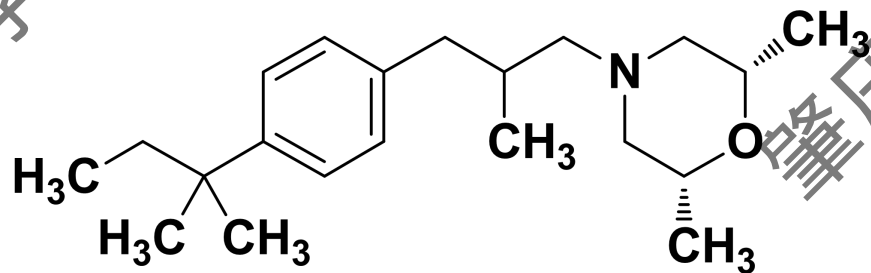
替萘芬
butenafine

烯丙胺类抗真菌药物对真菌的角鲨烯氧化酶有高度选择性抑制作用，使真菌细胞膜形成过程中的角鲨烯环氧化反应受阻，破坏真菌细胞膜的生成，进而产生杀死或抑制真菌作用

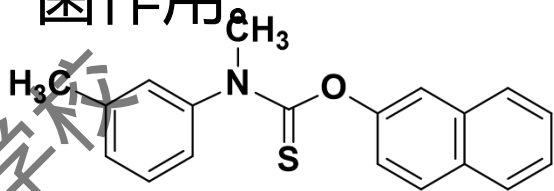


四、其他抗真菌药物

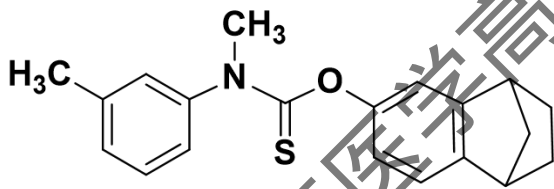
阿莫罗芬 (amorolfine) 对曲霉和青霉等非着色丝状菌以外的所有致病真菌表现很好的抗菌活性，其中对皮肤真菌和糠秕马色氏霉菌最为敏感 (MIC为0.428 μ g/ml)。在涂抹指甲后很容易向指甲扩散，并保持长时间的抗真菌作用。



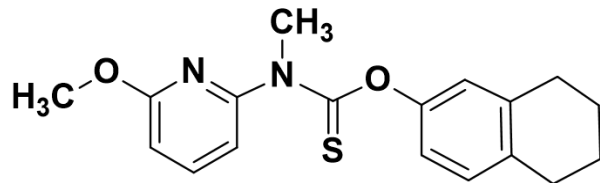
阿莫罗芬 amorolfine



托萘酯
tolnaftate



托西拉酯
olciclate



利拉萘酯
liranaftate





隨身課堂

《药物化学》

抗真菌药物

敬请关注下一节内容

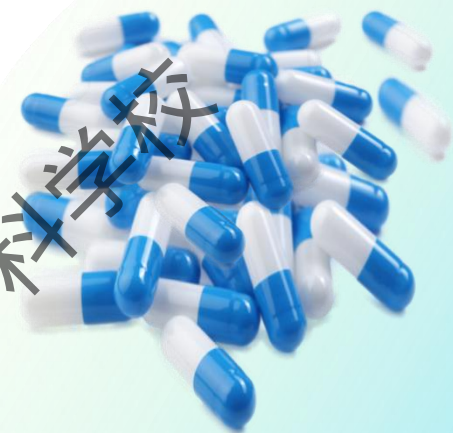
抗病毒药



抗病毒药

Antiviral Agents

05



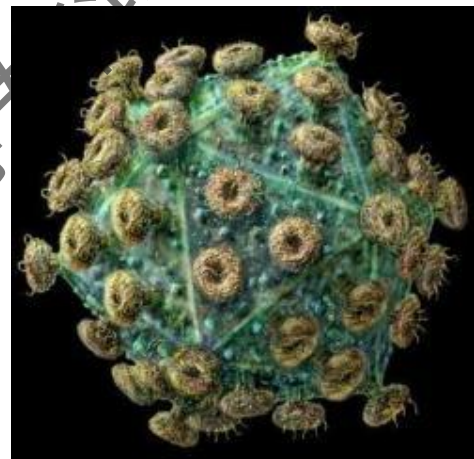
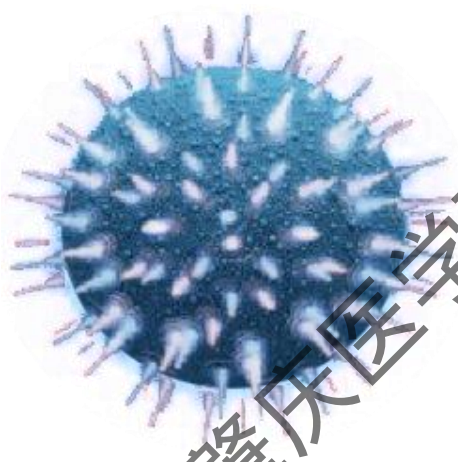
抗病毒藥物

病毒：

病原微生物中最小的一種

利用宿主細胞的代謝系統進行寄生和增殖

被某種因子激活，就可在動物或人體內產生毒性或引起疾病
 流感、病毒性肝炎、腦炎、水痘、狂犬病、SARS、禽流感、
 艾滋病、2019- nCoV (COVID-19) 等。



抗病毒药物

抗病毒药物

- 影响病毒复制周期的某个环节
- 理想：只干扰病毒复制，不影响正常细胞代谢
- 实际：抗病毒药物在达到治疗剂量是对人体产生毒性，至今没有一种抗病毒药物可达到此目的
- 只是对病毒抑制，不能直接杀灭
- ✿ 一些病毒性疾病，只能用疫苗预防，没有治疗药物

研究抗病毒药物的困难

- 病毒没有自己的代谢系统，必须依靠宿主细胞进行复制
- ✿ 某些病毒极易变异



抗病毒藥物

按化學結構進行分類：

三環胺類（非核苷類）

鹽酸金剛烷胺

核苷類（開環類和非開環類）

阿昔洛韋、泛昔洛韋、齊多夫定、利巴韋林

其他類

膦甲酸钠、奈韦拉平、干扰素



抗病毒藥物

根據藥物的作用部分進行分類：

1. 抑制病毒复制初始时期的药物

金剛烷胺類：金剛烷胺、金剛烷乙胺

流感病毒神經氨酸酶抑制劑：奧司他韋、扎那米韋

2. 影响病毒核酸复制的药物

核苷類：阿糖核苷、阿昔洛韋、伐昔洛韋等

非核苷類：利巴韋林、膦甲酸、膦乙酸



抗病毒藥物

根據藥物的作用部分進行分類：

3. 抗艾滋病藥物

3.1 逆轉錄酶抑制劑

(1) 核苷類：齊多夫定、拉米夫定、扎西他濱、恩曲他濱、阿巴卡韋

(2) 非核苷類：依非韋倫、奈韋拉平、地拉韋啉、

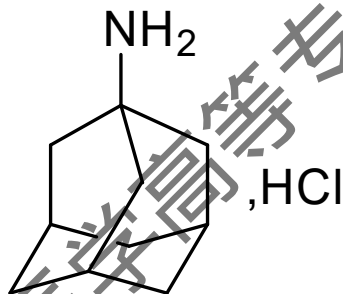
3.2 HIV 蛋白酶抑制劑

沙奎那韋（第一個上市）、茚地那韋、利托那韋、洛匹那韋等。



一、抑制病毒复制初始时期的药物

1、金刚烷胺类(三环胺类)



盐酸金刚烷胺

Amantadine Hydrochloride

- 抑制病毒颗粒穿入宿主细胞，也可抑制病毒早期复制和阻断病毒的脱壳等，为抑制病毒复制初始时期的药物。
- 用于预防亚洲A型流感病毒感染。
- 用于抗震颤麻痹（利用中枢神经系统毒副反应）

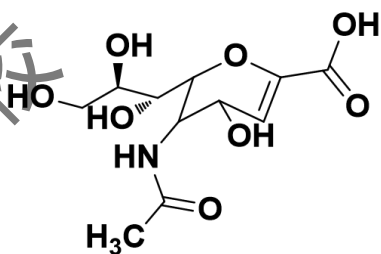


一、抑制病毒复制初始时期的药物

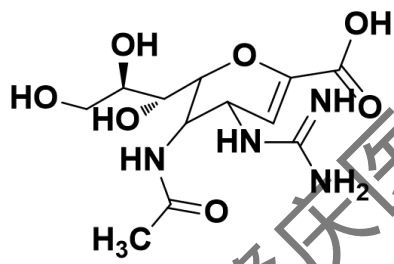
2、流感病毒神经氨酸酶抑制剂

根据流感病毒神经氨酸酶与唾液酸结合的X-衍射晶体结构，并利用分子模型计算和计算机辅助设计，得到了第一个上市的药物扎那米韦（zanamivir）。

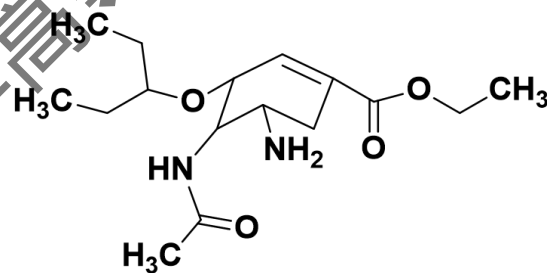
扎那米韦可以特异性地抑制A、B型流感病毒神经氨酸酶，阻止子代病毒从感染细胞表面释放，防止病毒呼吸扩散，从而抑制流感病毒的复制。



DANA



扎那米韦



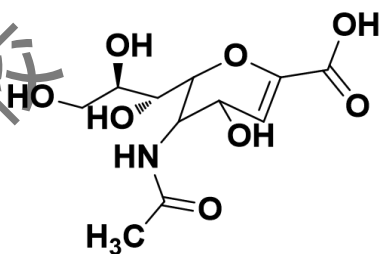
奥司他韦



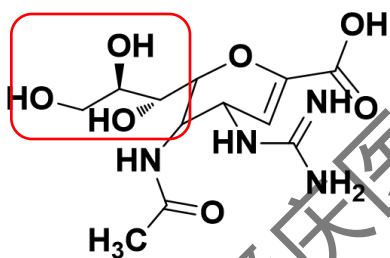
一、抑制病毒复制初始时期的药物

2、流感病毒神经氨酸酶抑制剂

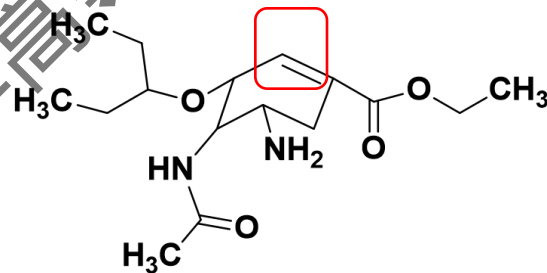
但是扎那米韦由于分子本身的极性很大，口服给药的生物利用度低，只能以静脉注射、滴鼻或吸入等方式给药。在扎那米韦的基础上设计并合成了全碳六元环结构的衍生物奥司他韦（oseltamivir）。



DANA



扎那米韦



奥司他韦

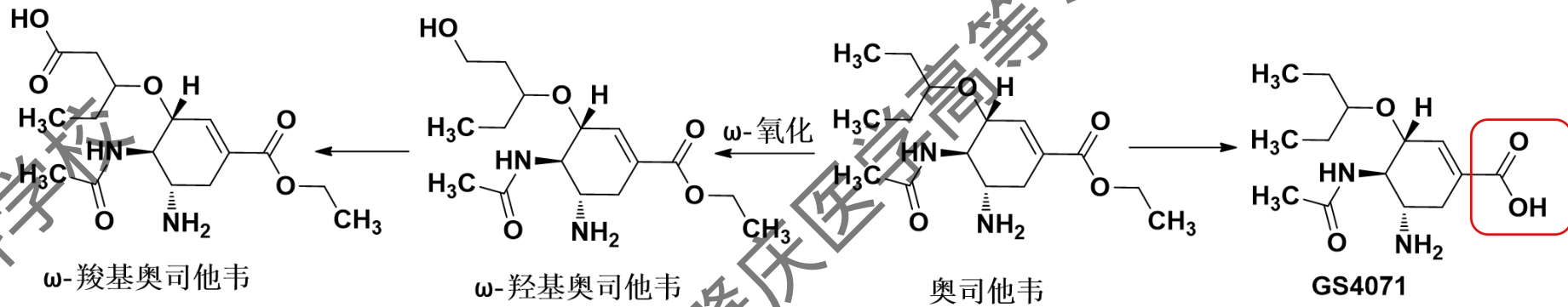


一、抑制病毒复制初始时期的药物

2、流感病毒神经氨酸酶抑制剂

新的NA抑制剂**GS4071**有较强的抑制NA的活性，但和扎那米韦一样口服生物利用度较低，将GS4071的**羧基用乙醇酯化得到奥司他韦**，口服生物利用度可达80%。

奥司他韦口服后很容易经肠道吸收，进入体内后在肝脏经酯酶的代谢迅速转化为活性的代谢产物GS4071，产生抑制流感病毒的活性。奥司他韦是GS4071的前药。



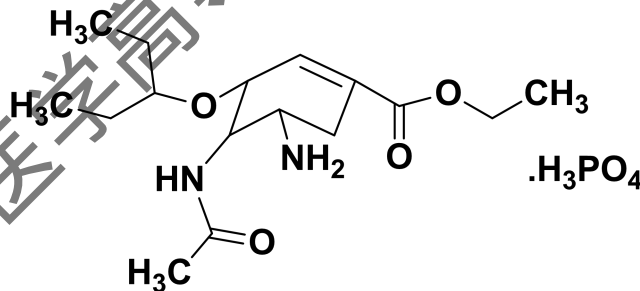
奥司他韦的代谢



一、抑制病毒复制初始时期的药物

2、流感病毒神经氨酸酶抑制剂

磷酸奥司他韦 oseltamivir phosphate



本品为口服制剂，主要通过干扰病毒从被感染宿主细胞表面的释放来减少病毒传播。

临床上用于预防和治疗A和B型流感病毒导致的流行性感冒，是预防和治疗H₅N₁型禽流感的**首选**药物。



二、干扰病毒抑制的药物

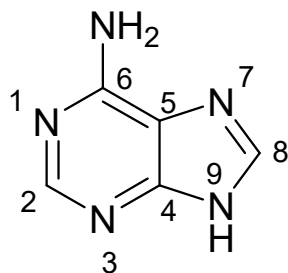
1、核苷类

- ❖ 核苷类抗病毒药物的作用是基于代谢拮抗的原理，主要有**嘧啶核苷**类化合物和**嘌呤核苷**类化合物。
- ❖ **设计思路**：通过化学修饰改变天然碱基或糖基中的基团后形成人工合成核苷，为天然核苷的抑制剂，抑制病毒的DNA或RNA聚合酶活性，阻止DNA或RNA的合成。

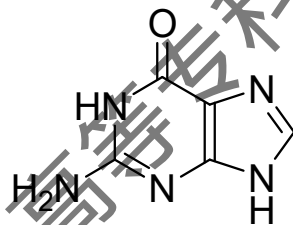
天然核苷是由**碱基**和**糖**两部分组成的，是**组成DNA或RNA链**的基本组成部分。



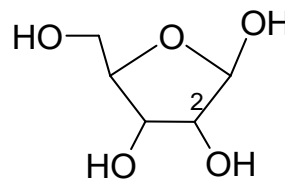
碱基与糖



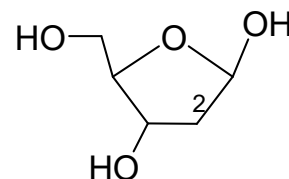
腺嘌呤 (A)



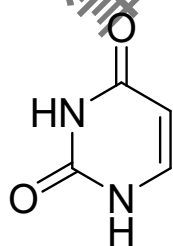
鸟嘌呤 (G)



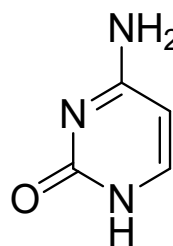
D-核糖



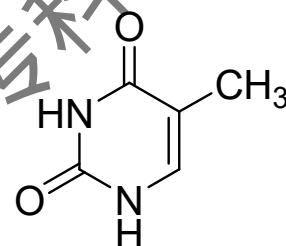
D-2-脱氧核糖



尿嘧啶 (U)



胞嘧啶 (C)



胸腺嘧啶 (T)



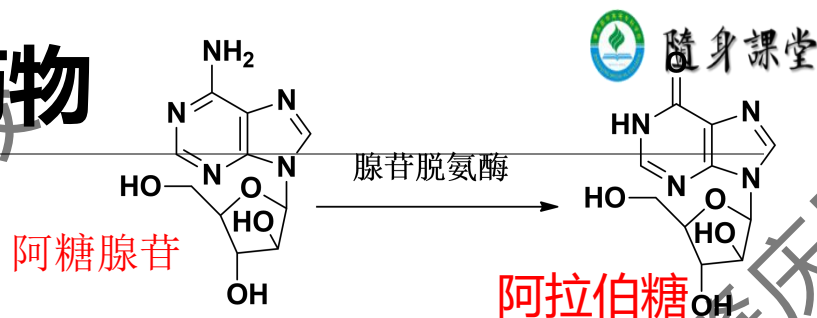
二、干扰病毒抑制的药物

1、核苷类

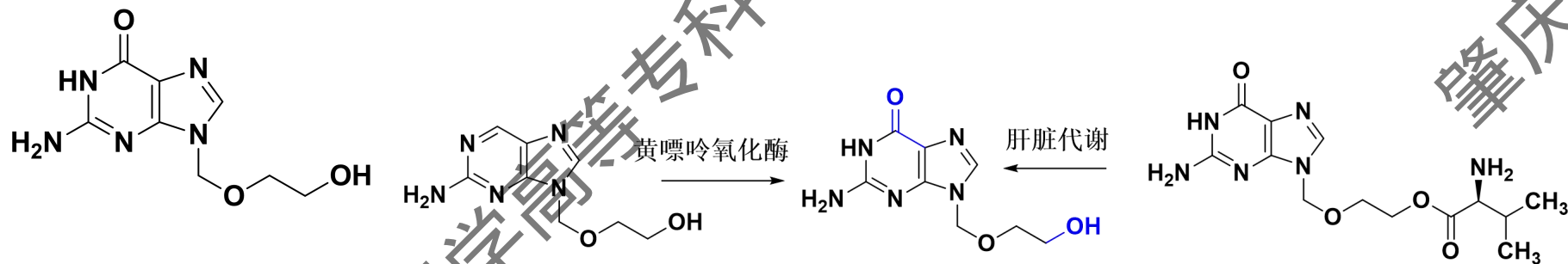
阿糖腺苷 (vidarabine) 是嘌呤核苷类抗病毒药物。阿糖腺苷是由链霉菌的培养液中提取得到的天然化合物，也可以通过全合成制备。

临床上用以治疗单纯疱疹病毒性脑炎和免疫缺陷患者的带状疱疹和水痘感染。

阿糖腺苷经静脉滴注给药，进入体内后迅速被血液中的腺苷脱氨酶脱氨生成**阿拉伯糖次黄嘌呤**。脱氨产物的抗病毒作用比阿糖腺苷作用弱。鉴于腺苷类药物在体内易被脱氨酶转化成脱氨化合物而丧失活性。



二、干扰病毒核酸复制的药物



地昔洛韦

阿昔洛韦

伐昔洛韦

在腺苷脱氨酶抑制剂的过程中，发现开环的核苷有较好的抗病毒活性，典型的代表药物是**阿昔洛韦** (acyclovir)，阿昔洛韦存在**水溶性差、口服吸收少、抗药性**等缺点。

地昔洛韦(前药)在水中溶解度比阿昔洛韦大18倍，口服吸收好，不良反应小，进入体内后被**黄嘌呤氧化酶**作用转化为阿昔洛韦。

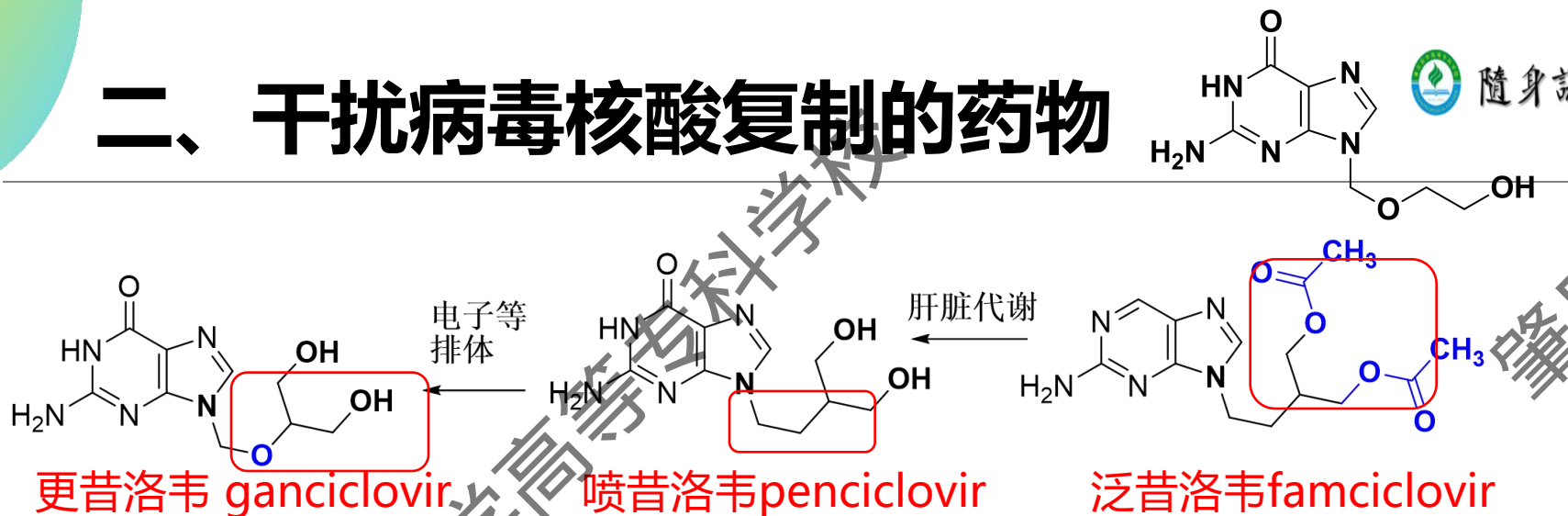
伐昔洛韦(前药)是阿昔洛韦的**L-缬氨酸酯前药**，胃肠道吸收好，在体内经肠壁或肝脏代谢生成**阿昔洛韦**，继而转化为三磷酸酯而产生作用，较阿昔洛韦口服吸收生物利用度有所提高。临床用于治疗急性的局部带状疱疹。



二、干扰病毒核酸复制的药物



隨身課堂



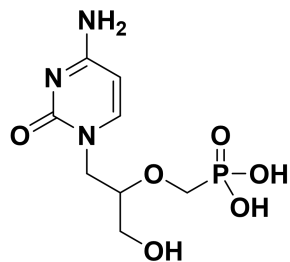
更昔洛韦 (ganciclovir) 可以看成是具有C3'-OH和C5'-OH的开环脱氧鸟苷衍生物。其作用机制和阿昔洛韦相似。更昔洛韦对巨细胞病毒 (CMV) 的作用比阿昔洛韦强，在抗脑脊髓炎和肠道炎方面疗效显著。临床上主要用于治疗巨细胞病毒引起的严重感染。

喷昔洛韦 (penciclovir) 是更昔洛韦的**电子等排体**，与阿昔洛韦有相同的抗病毒谱。更昔洛韦同样也是在体内转化为三磷酸酯而发挥作用，该化合物的三磷酸酯稳定性比阿昔洛韦三磷酸酯的稳定性高，且在病毒感染的细胞中浓度也较高。

泛昔洛韦 (famciclovir) 是**喷昔洛韦的前体药物**。尽管喷昔洛韦对单纯疱疹病毒 (HSV-1和HSV-2) 以及水痘带状疱疹病毒有较高的活性，但其生物利用度较低。在寻找其高生物利用度药物时，得到6-去氧喷昔洛韦的双乙酰化物泛昔洛韦。泛昔洛韦口服后在胃肠道和肝脏中迅速被代谢产生喷昔洛韦，生物利用度可达77%。

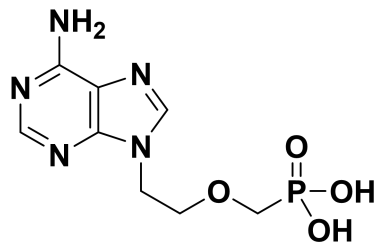


二、干扰病毒核酸复制的药物



西多福韦 cidofovir

西多福韦 (cidofovir) 是合成的胞嘧啶非环状核苷类衍生物，以单磷酸酯形式存在，进入体内后经宿主细胞的酶将其转化为活化的西多福韦二磷酸酯而发挥作用。西多福韦对疱疹病毒HSV-1、HSV-2、VZV、CMV及EBV有较强的抑制作用，对耐阿昔洛韦的HSV病毒株和耐更昔洛韦的病毒株也有效。西多福韦最大的不良反应是会引起肾小管损伤而产生肾毒性。



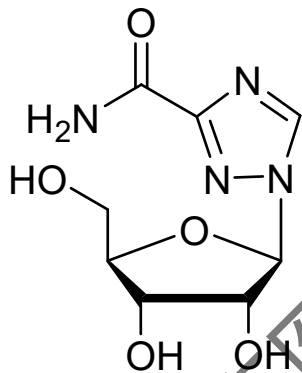
阿德福韦 adefovir

阿德福韦 (adefovir) 是腺嘌呤的非环状核苷衍生物，对嗜肝病毒、逆转录病毒及疮疮病毒都具有明显的抑制作用，对拉米夫定 (lamivudine, 3TC) 耐药的病毒变异株有较好的抑制作用，可补充或替代对3TC耐药株的治疗，且两者之间不产生交叉耐药性。临床上用于治疗慢性乙型肝炎，对晚期AIDS患者能延长其存活时间，且无致畸、诱变、致癌及胚胎毒性。



二、干扰病毒核酸复制的药物

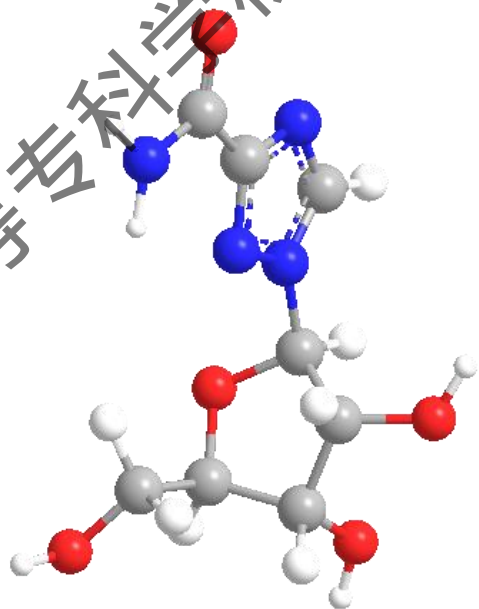
2、非核苷类



1-β-D-呋喃核糖基-1H-
1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

利巴韦林
Ribavirin

- 又名病毒唑、三氮唑核苷
- 为**广谱抗病毒药**,可用于治疗麻疹、水痘、腮腺炎等,还可抑制艾滋病前期症状。代谢产物有显著的抗病毒活性。
- **缺点:** 有较强的致畸作用,孕妇禁用。体内消除很慢,最主要毒性是溶血性贫血,大剂量心脏损害。



三、抗艾滋病藥物

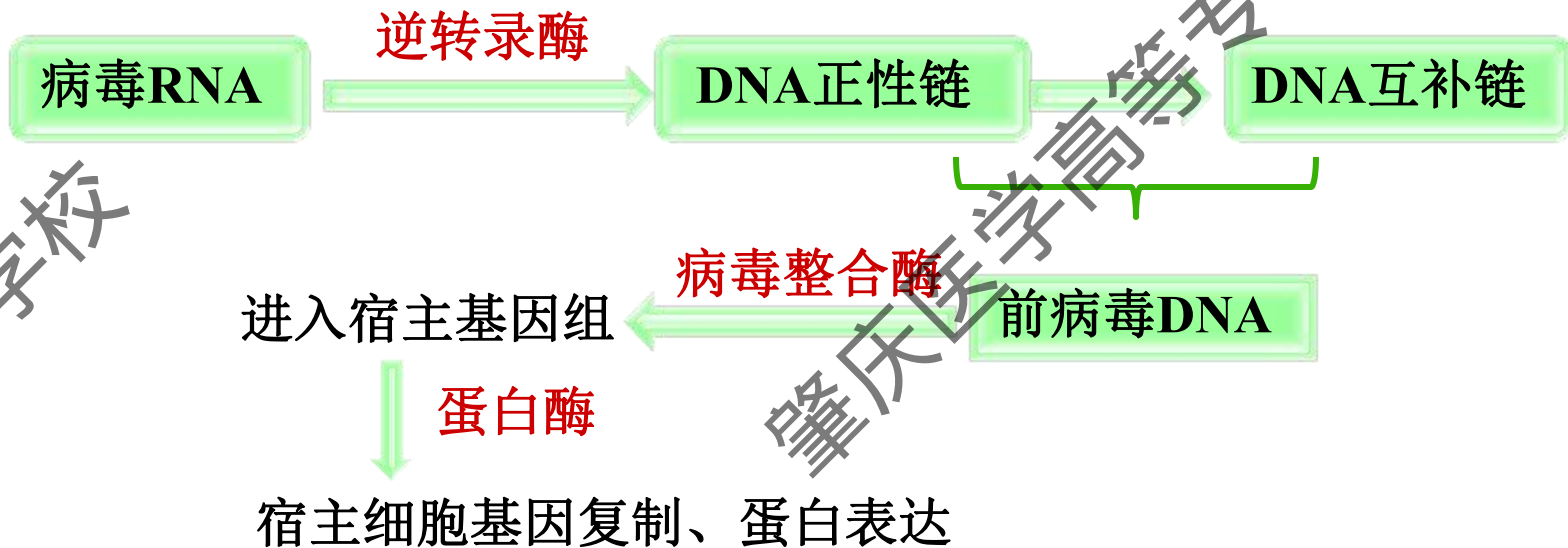
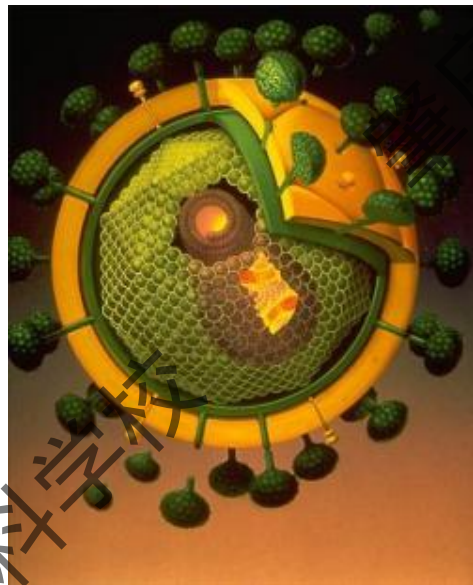
艾滋病

AIDS

獲得性免疫缺陷綜合症

人免疫缺陷病毒I型 (HIV-I) —

RNA逆轉錄病毒



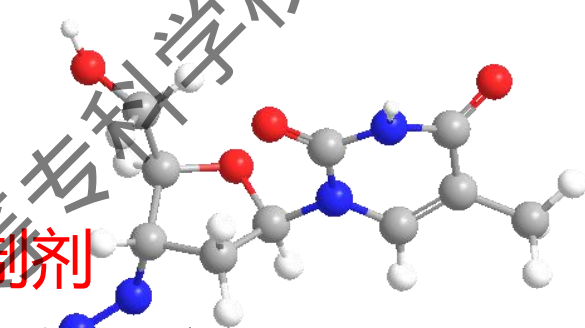
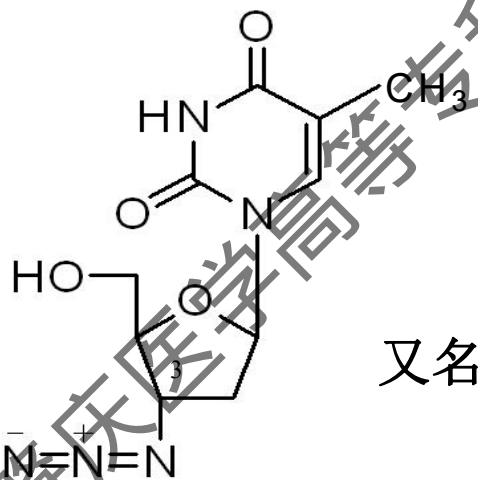
三、抗艾滋病药物

齐多夫定

Zidovudine, AZT

3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷

又名叠氮胸苷



- 1964年，首次合成，**核苷逆转录酶抑制剂**
- 1972年，被用于抑制单纯疱疹病毒复制的研究
- 1984年，发现对HIV的抑制作用
- 1987年，被批准作为**第一个**抗艾滋病药物上市
- 主要毒副作用为骨髓抑制，且易产生耐药性。





隨身課堂

《药物化学》

抗病毒药

敬请关注下一节内容

抗寄生虫药



抗寄生虫药

antiparasitic drugs



06

抗寄生虫病药物

抗寄生虫药物主要有：驱肠虫药、抗疟原虫药、抗血吸虫病药、抗丝虫病药、抗滴虫病等。

主要有

驱肠虫药：临床上多用咪唑类

左旋咪唑、**阿苯达唑**（含硫，有致畸作用和胚胎毒性，2岁以下儿童及孕妇禁用）

抗疟药：喹啉类、嘧啶类、萆内酯类（青蒿素）



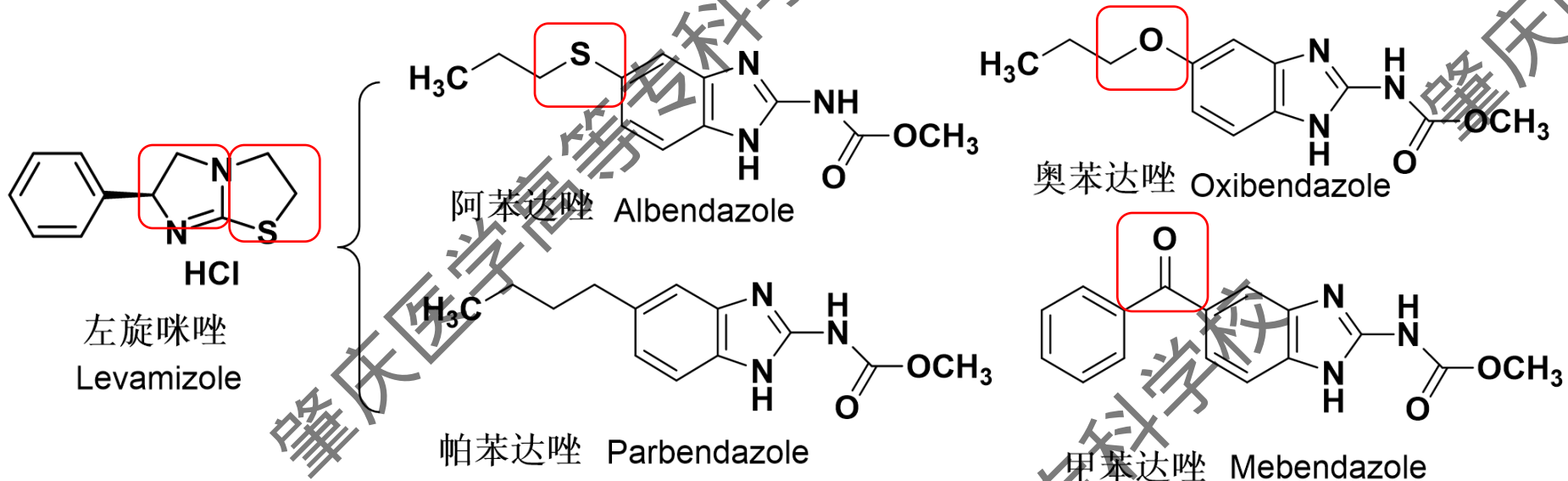
一、驱肠虫药

目前临床上使用的驱肠虫药主要是**苯并咪唑类**衍生物驱虫药，该类最早药物是**左旋咪唑**（levamisole）。

作用机制：选择性地抑制虫体肌肉中的琥珀酸脱氢酶，使延胡索酸不能还原为琥珀酸，从而干扰虫体肌肉的无氧代谢，减少能量的产生，而不影响哺乳动物体内的琥珀酸脱氢酶，使**虫体肌肉麻痹**随粪便排出体外。



一、驱肠虫药



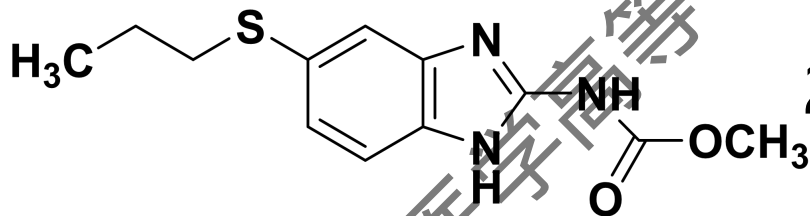
保留左旋咪唑分子中的咪唑环，将氢化噻唑环打开，得到阿苯达唑、甲苯达唑、奥苯达唑、帕苯达唑。



一、驱肠虫药

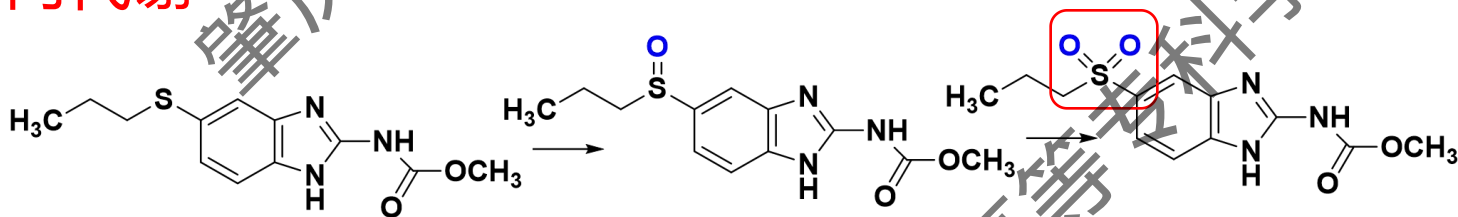
阿苯达唑 **albendazole**

白色或类白色粉末；无臭，无味。
溶于大多数有机溶剂，在水中不溶，
在乙酸中溶解。mp. 208~210℃。



又名：肠虫清、丙硫咪唑、丙硫达唑

体内代谢



阿苯达唑

氧阿苯达唑

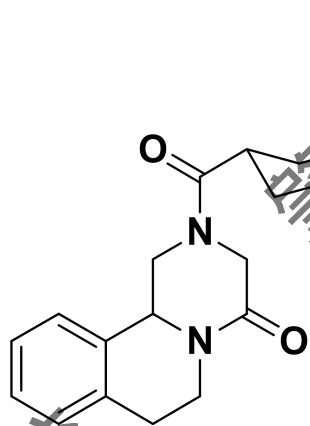
阿苯达唑砒

阿苯达唑在肝脏经氧化代谢生成氧阿苯达唑（阿苯达唑的亚砒形式），仍具较强的抗虫活性，氧阿苯达唑经进一步氧化形成阿苯达唑砒而失去活性



二、抗血吸虫病药

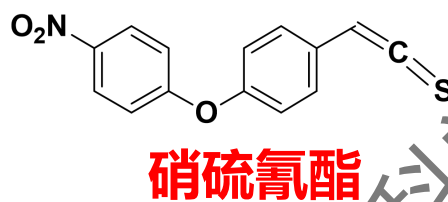
血吸虫病治疗药可分为锑剂和非锑剂两类，锑剂的毒性较大，现已较少使用。非锑剂药物主要有吡喹酮、硝硫氰胺和其衍生物硝硫氰酯。



吡喹酮 praziquantel



硝硫氰胺



硝硫氰酯

2-(环己甲酰基)-1,2,3,6,7,11b-六氢-4H-吡嗪并[2,1-a]异喹啉-4-酮

白色或类白色结晶性粉末；味苦。在三氯甲烷中易溶，在乙醇中溶解，在乙醚或水中不溶。mp. 136~141℃。

吡喹酮有两个手性中心，左旋体的疗效高于消旋体，目前临床上仍使用其外消旋体。



三、抗疟药

抗疟药是指能**预防、治疗或控制疟疾传播**的药物。疟疾是由**已感染疟原虫的雌性蚊子**所传染给人类的一种**传染性**疾病。

早期是从天然植物金鸡纳树皮中提取的生物碱**奎宁**。

抗疟药按化学结构分为：

喹啉类：**奎宁**、氯喹、甲氟喹和伯氨喹；

氨基嘧啶类：乙胺嘧啶；

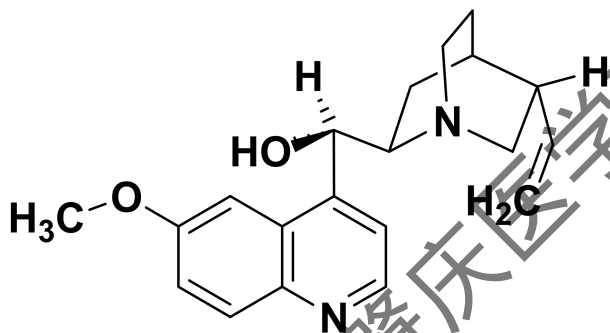
萆内酯类：**青蒿素**、蒿甲醚和青蒿琥酯。



三、抗疟药

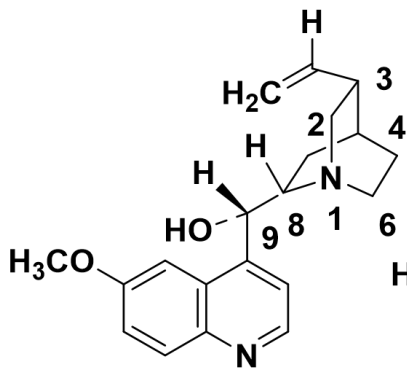
奎宁 quinine

为白色颗粒状或微晶性粉末；有微风化性；无臭，味微苦。在乙醇、三氯甲烷、乙醚中易溶，微溶于水和甘油。mp. 173°C。



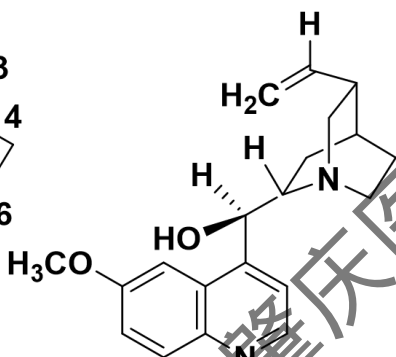
立体化学

奎宁为历史上少有的为人类解除痛苦的药物之一。早在17世纪就知道金鸡纳树皮可以治疗发热和疟疾，1820年就从金鸡纳树皮中提取得到了奎宁。从植物中还得到了奎尼丁 (quinidine)、辛可宁 (cinchonine) 和辛可尼定 (cinchonidine)。1945年Woodward和Doering全合成奎宁，这为现代有机合成化学中的一个重要里程碑。



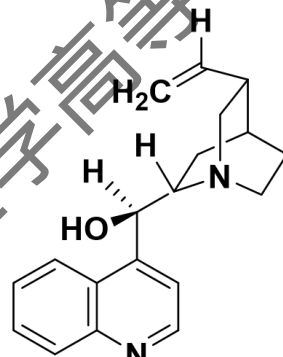
奎宁

(3R:4S:8S:9R)



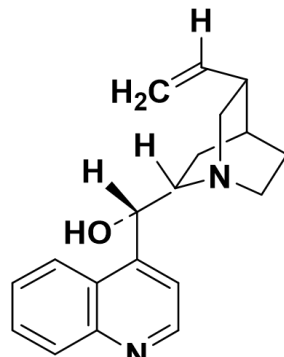
奎尼丁

(3R:4S:8S:9S)



辛可宁

(3R:4S:8S:9S)



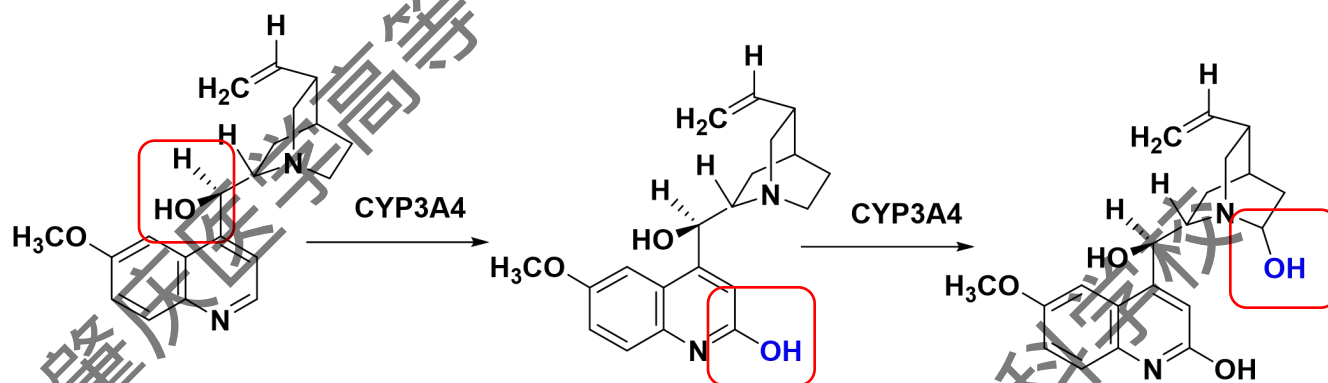
辛可尼定

(3R:4S:8S:9R)

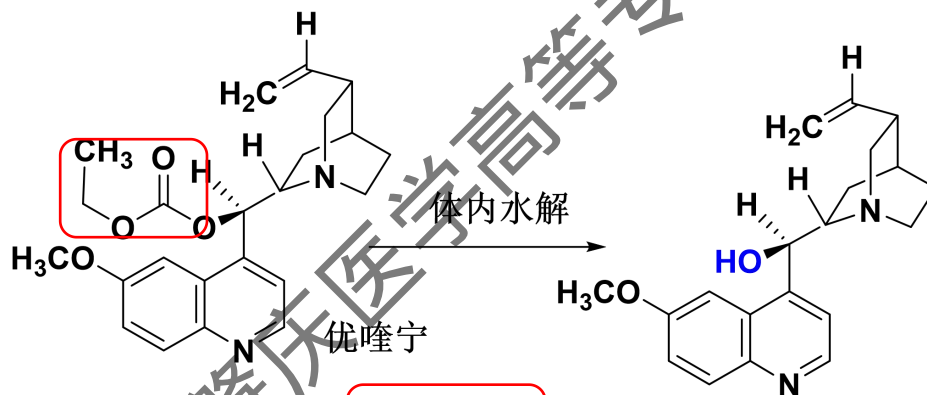


三、抗疟药

体内代谢



结构优化



前药



三、抗疟药

奎宁的毒性

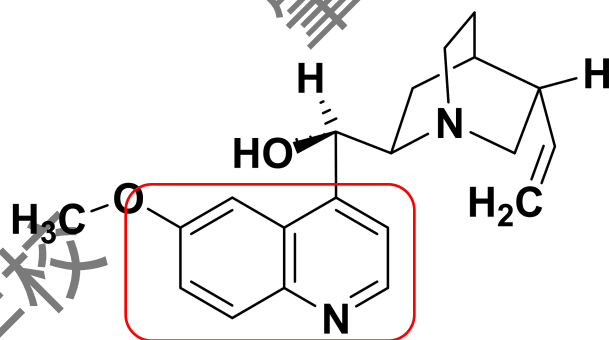
奎宁和奎尼丁都是低治疗指数和可引起毒性的药物。这种毒性反应称为**金鸡纳反应**，其主要表现为恶心、呕吐、耳鸣、头痛、听力和视力减弱，甚至发生暂时性耳聋。

低血糖为使用金鸡纳生物碱的另一个重要症状，其原因因为金鸡纳生物碱能刺激胰腺释放胰岛素。

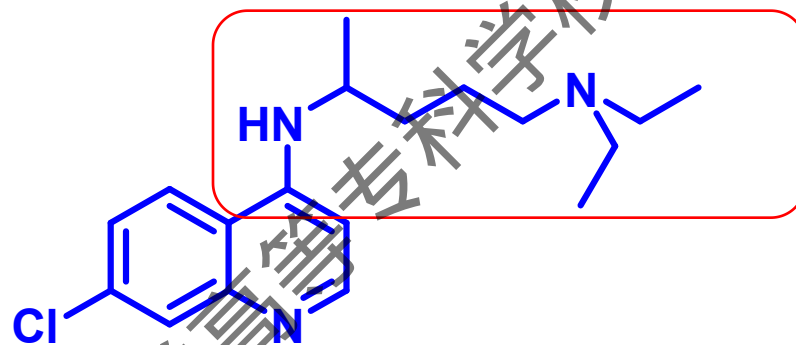


三、抗疟药

奎宁的构效关系研究认为，具有胺基侧链的**异喹啉**化合物是抗疟药的基本药效基团。异喹啉4位侧链是二乙基戊二胺，得到**氯喹**。



奎宁



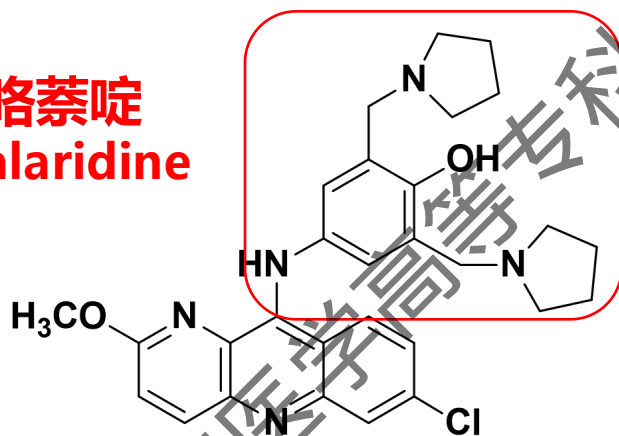
氯喹

氯喹为消旋体，氯喹的主要代谢物为**去乙基氯喹**，对于敏感的恶性疟，去乙基氯喹与氯喹等效，而对于耐药的恶性疟原虫，这种代谢物活性则明显减少。

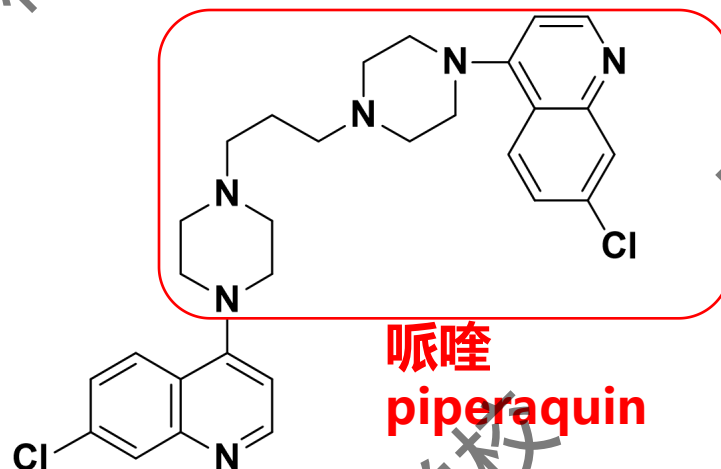


三、抗疟药

咯萘啶
malaridine



哌喹
piperaquin



将**氯喹**的脂肪双氨基侧键改成取代**氨酚**侧链，得到咯萘啶（malaridine），它能有效杀灭裂殖体，抗疟疗效显著，而且对**氯喹**有耐药性疟原虫感染有效。

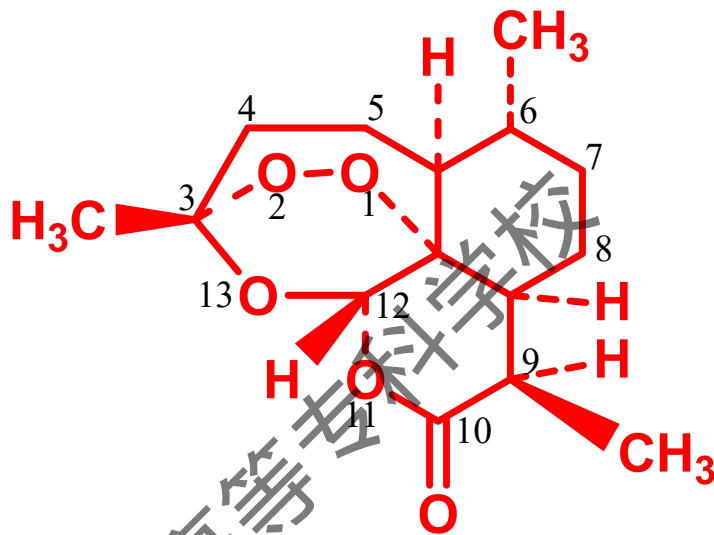
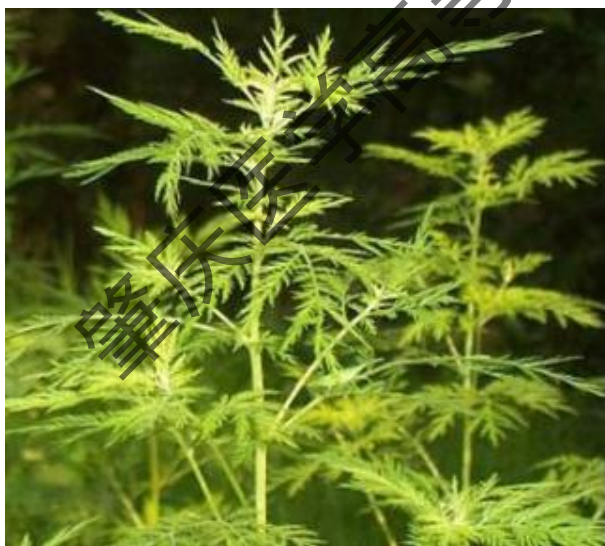
氯喹的另一个衍生物为**哌喹**（piperaquine），其抗疟作用与chloroquine类似，由于口服吸收后贮存于肝，以后缓慢释放进入血液，故作用持久。临床上用于疟疾症状的抑制性预防。



三、抗疟药

(二) 青蒿素类抗疟药物

青蒿素 Artemisinin



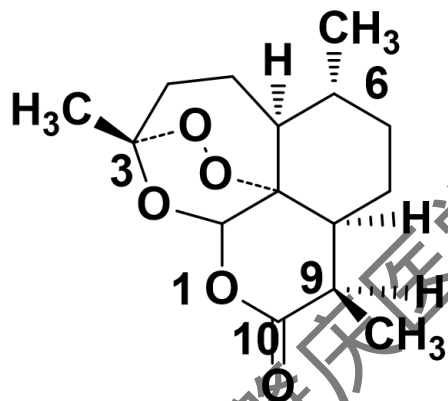
含过氧键的倍半萜内酯

从植物黄花蒿中得到的抗疟有效成分，结构均属较新类型，打破了长期以来认为抗疟药必须有一含氮杂环的传统概念，为抗疟药的研究提供了新的先导化合物。



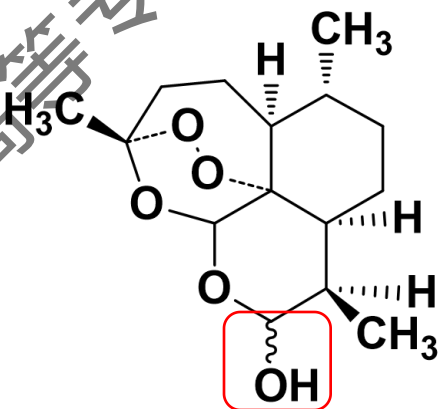
三、抗疟药

(二) 青蒿素类抗疟药物



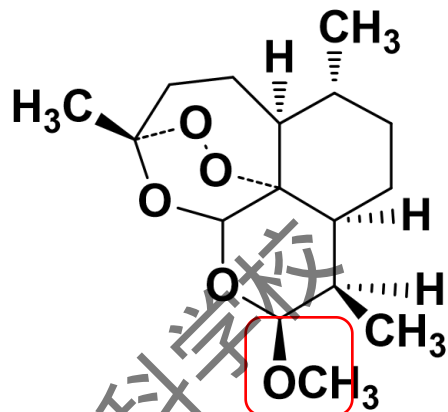
青蒿素

artemisinin



双氢青蒿素

dihydroartemisinin



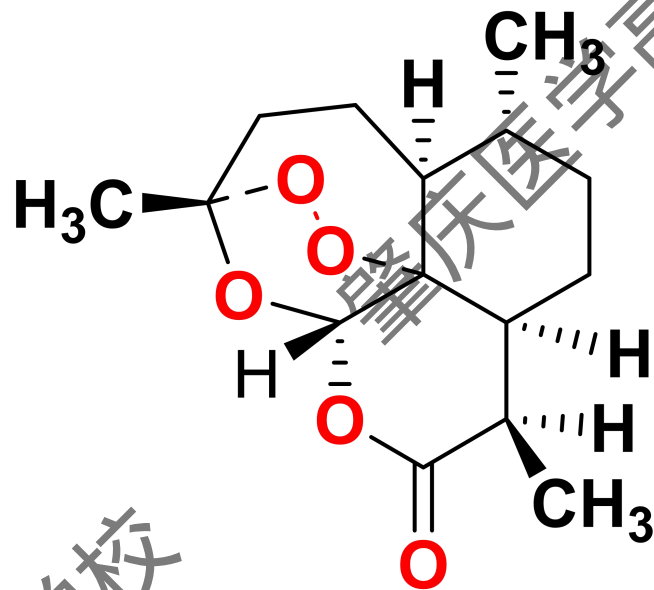
蒿甲醚

artemether

青蒿素 (artemisinin) 为我国科学家在1971年首次从菊科植物黄花蒿 (*Artemisia annua* Linn.) 中分离提取的新型结构的过氧化物倍半萜内酯

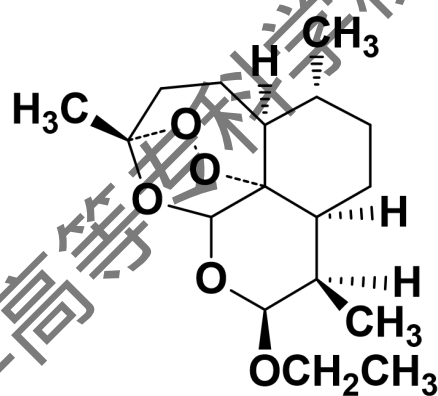


三、抗疟药

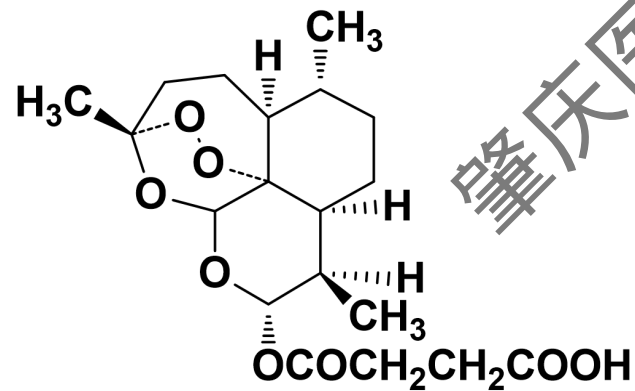


青蒿素

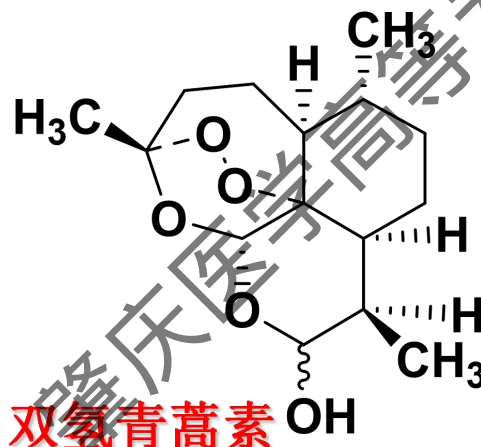
artemisinin



蒿乙醚

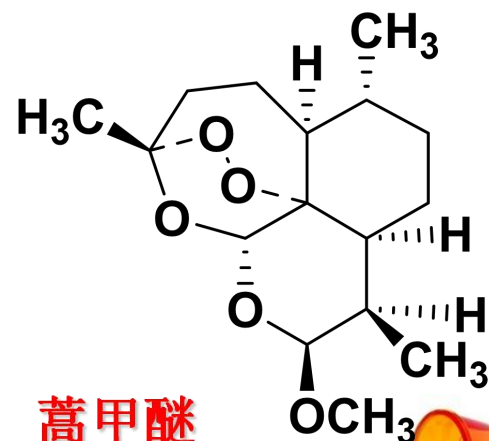


青蒿琥酯



双氢青蒿素

dihydroartemisinin



蒿甲醚

artemether



三、抗疟药

青蒿素类的作用机制：

青蒿素的抗疟作用与自由基的调节有关。血红蛋白消化的结果是使在寄生虫中的血红蛋白积累。血红蛋白中铁离子与 artemisinin 反应，通过内过氧化物的均裂产生自由基。通过自由基重排得到碳自由基，而碳自由基可对特殊的疟原虫蛋白进行共价键的结合和损害。

青蒿素类的代谢：

青蒿素在体内代谢为二氢青蒿素、脱氧二氢青蒿素、3a-羟基脱氧二氢青蒿素，9，10-二羟基二氢青蒿素。蒿甲醚在体内经脱醚甲基代谢转化为 双氢青蒿素。





隨身課堂

《药物化学》

抗寄生虫药

敬请关注下一节内容

降血糖药...

