

揭阳职业技术学院
生物工程系

授 课 教 案

2025 -- 2026 学年度第一学期

课程名称 _____ 药物化学 _____

班 级 _____ 药学 241 _____

教 研 室 _____ 药学教研室 _____

授课教师 _____ 廖鹏 _____

课程信息表

课程属性		专业必修课程		有无大纲	有
授课总学时		27	学分	4	周学时 3
选 用 教 材	教材名称	药物化学			
	出版社	中南大学出版社			
	编（著）者	张玉霞			
	版次	1			
课程所需 参考资料		1、周伟澄. 高等药物化学选论. 北京：化学工业出版社，2006 2、翁玲玲. 临床药物化学. 北京：人民卫生出版社，2007 3、赵建，蒋兴凯主译. 药物化学原理. 北京：中国医药科技出版社，2006			
班级		药学 241		总人数	64
考核方式		考试			
主要教学方法 及手段		多媒体讲授、师生互动、案例分析等			
备注					

教案

章：第一章

课题：绪论

学时

2

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、应用药物的定义，判断与其他化合物的区别
- 2、理解药物化学的定义内涵，找到学习药物化学的方法
- 3、了解药物化学的起源与发展及我国药物化学的现状，熟悉药物化学学科的研究内容和发展方向。
- 4、熟悉中国药品通用名称及化学名的命名规则；区别药物的通用名、化学名和商品名，并会在实际工作中运用。
- 5、掌握药物的命名

课程思政：

引导学生把握事物的本质与内因，提高学生的马克思主义理论水平和应用能力。一方面，药物结构是本质，理化性质与鉴别反应等现象，掌握了药物的结构本质就可以推断出理化性质和鉴别反应等现象。另一方面，药物结构是其药效的内因，剂型与给药途径等是药效的外因，外因要通过内因才能发挥作用。在保持药物的结构内因不变的条件下用适当剂型、适当途径给药才能发挥药效。

教学重点及难点：

重点：药物的定义、药物的命名

课时：2 课时

教学方法及手段：

- 1、教师讲授为主，学生自学、查阅文献为辅。
- 2、对药物化学发展史、学科基础知识建议以问题为基础的教学（PBL）。
- 3、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。

教学过程：

《药物化学》是药学专业的基础课。药物化学是用现代科学方法研究化学药物的化学结构、理化性质、制备原理、体内代谢、构效关系、药物作用的化学机理以及寻找新药的途径和方法的一门学科，通过本课程的教学，使学生掌握上述有关内容的基础上，为有效、合理使用现有的化学药物提供理论依据，为从事新药研究奠定基础。

学生学习本课程后应达到如下要求：

- 1、掌握代表药物的药物名称包括英文名、结构式、熟悉化学名称。每一种药物都有它的特定名称，相互间不能混淆。药物的命名按照中国新药审批办法的规定包括通用名（汉语拼音）、化学名称（中文及英文）、商品名。

通用名：中华人民共和国卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》（化学工业出版社 1997）是中国药品命名的依据。它是以世界卫生组织推荐使用的国际非专利药品名称（International Non-proprietary Names for Pharmaceutical Substance, INN）为依据，结合我国的具体情况而制定的。

化学名：英文化学名是国际通用的名称，只有用化学命名法命名药物才是最准确的命名，不可能有任何的理解与混杂。英文化学命名的原则现

在多以美国化学文摘 (Chemical tracts Service,CAS)。

2、掌握药物的分类、药物的理化性质及影响药效、毒性、药物质量以及研究最佳剂型和药物分析方法的主要性质。药物的分类主要按照药理作用和化学结构分类, 各种分类方法都有其不同的作用。

3、熟悉药物化学制备及结构修饰的原理和方法, 了解制备过程可能带来的特殊杂质, 以保证药物质量。了解研究新药的思路、方法、转折点及新药的最新发展。

4、综合运用生物学、分子药理学、酶学和受体学说基础知识, 熟悉各大类药物的作用机制——药效和副作用及临床上的适应症。

5、熟悉化学结构与生物活性的关系, 了解定量构效关系及寻找新药的基本途径。

6、通过代表药物的体内代谢, 了解原药及代谢物的药效、毒副作用及药物修饰的关系。

7、通过几种药物的合成, 继续巩固和提高有机合成药物的基本操作技能。

参考资料和辅助资料

1、《药物化学》教学课件, 华西医科大学视听教育中心, 2002

2、《中国药品通用名称》(化学工业出版社 1997)

作业:

1、药物化学的研究内容和任务包括那些?

2、传统的新药研究与开发的模式与现代药物设计有何区别?

3、举出两种药物的通用名、化学名和商品名。

章：第二章

课题：合成抗菌药物

学时

6

教学目的及要求 (包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等) :

1、掌握诺氟沙星、磺胺嘧啶、甲硝唑、异烟肼的化学结构、理化性质及临床用途。

2、熟练应用该类药物的结构特点和性质, 解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。

3、熟悉盐酸环丙沙星、氧氟沙星、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶、替硝唑、对氨基水杨酸、乙胺丁醇、两性霉素 B、硝酸益康唑、氟康唑、利巴韦林、阿昔洛韦的结构特点、理化性质及临床用途。

4、学会认识这类药物的结构特点和性质, 解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。

课程思政:

有些化学药物是我国发明或首先发现的, 同时我国在改进某些化学药物的合成线路方面也取得了突出成就, 比如, 屠呦呦受到东晋葛洪《肘后备急方》的启发发现青蒿素并获得 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖, 郭宗儒根据“适度抑制”原则发明了艾瑞昔布。

教学重点及难点:

重点: 掌握典型药物: 诺氟沙星、磺胺嘧啶、甲硝唑、异烟肼、盐酸环丙沙星、氧氟沙星、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶、替硝唑、对氨基水杨酸、乙胺丁醇、两性霉素 B、硝酸益康唑、氟康唑、利巴韦林、阿昔洛韦的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途。

难点: 典型药物的化学结构和结构特点。喹诺酮类药物和磺胺类药物的作用机制及构效关系。

课时: 6 课时

教学方法及手段:

- 1、教师讲授、案例分析、课堂讨论、学生自学并重。
- 2、对应用目标内容建议以讲解和案例分析为主要教学形式。
- 3、对分析综合目标内容建议以案例分析和学生课外检索为主要教学形式。
- 4、多媒体辅助教学, 虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。
- 5、小作业: 建议以分析综合目标内容为基础, 由教师出题, 学生课外完成。

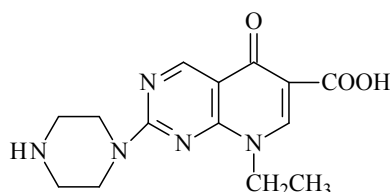
教学过程:

第一节 喹诺酮类抗菌药 Quinolone Antimicrobial Agrnts

1962 年发现具有新的结构类型抗菌药萘啶酸至 1978 年的十几年中, 从已合成的十多万化合物中开发出十多种最常用的喹诺酮类药物, 其中一些药物的抗菌作用完全可与优良的半合成头孢菌素媲美。

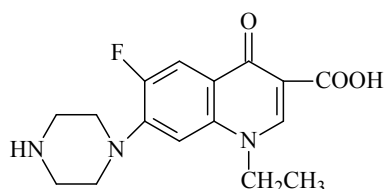
从化学结构分类, 喹诺酮类药物可分为: ①萘啶酸类 (Naphthyridinic Acids), ②喹啉羧酸类 (Cinnolinic Acid)s, ③吡啶并嘧啶羧酸类 (Pyridopyrimidinic Acids), ④喹啉羧酸类 (Quinolonic Acids)。常用药物见表 9-1。

吡哌酸 Pipemidic Acid



Pipemidic Acid 与萘啶酸和吡咯酸不同之处, 在于其分子中引入碱性的哌嗪基团, 这个基团的引入, 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, 这主要归于哌嗪基团能与 DNA 促旋酶 B 亚基之间相互作用, 从而增加此药对 DNA 促旋酶的亲和力。

诺氟沙星 Norfloxacin

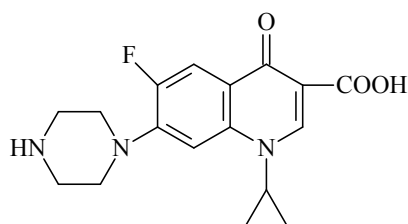


由于分子中引入 6 位氟原子和 7 位哌嗪基团, 使得此类药物具有良好的组织渗透性, 具有抗菌谱广, 对革兰氏阳性菌和阴性菌都有明显的抑制作用, 特别是包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性菌作用比庆大霉素氨基糖甙类抗生素还强。

Norfloxacin 的问世是喹诺酮类抗菌药的重要进展, 并且对此类药物的构效

关系有了进一步的认识。二氢吡啶酮部分是药效的基本结构，氟原子及哌嗪基为不可少的取代基。构效关系见图 9-2。开发出的常用药物见表 9-2。

环丙沙星 Ciprofloxacin



Ciprofloxacin 分子中 1 位位环丙基取代，虽然抗菌谱与诺氟沙星相似，但对肠杆菌、绿脓杆菌、流感嗜血杆菌、淋球菌、链球菌、军团菌、金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌等的最低抑菌浓度(MIC₉₀)为 0.008~2μg/ml，这显然优于其他同类药物及头孢菌素和氨基糖甙类抗生素。

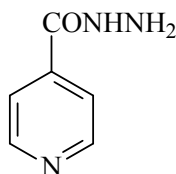
喹诺酮类药物的构效关系见图 9-3。

第二节 抗结核药 Tuberculostatics

抗结核药根据化学结构分为合成抗结核药和抗结核抗生素。合成的抗结核药主要有异烟肼、对氨基水杨酸、乙胺丁醇等。抗结核抗生素主要为氨基糖甙类抗生素。

链霉素为抗结核病的常用药，临床上用于治疗各种结核病，对急性、慢性浸润性肺结核有很好的疗效。缺点嗜结核杆菌对其易产生耐药性，对第八对脑神经有显著损害，对肾也有毒性。抗结核病药通常联合用药以减少耐药性的发生。

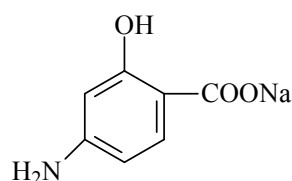
异烟肼 Isoniazid



当发现异烟肼的抗结核活性后，对异烟肼的构效关系进行了广泛的研究，合成了大量烟酸、异烟酸及取代的异烟肼衍生物。发现异烟腺具有生物活性，但它在肠道中不稳定，释放出异烟肼。因此推断异烟腺的抗菌活性可能来自于异烟肼本身。

异烟肼在体内大部分代谢为失活物质，主要代谢产物为 N-乙酰异烟肼，占服用量的 50~90%。乙酰化代谢分快型与慢型，由遗传决定。黄种人多为乙酰化代谢快型，而白种人多为乙酰化代谢慢型。这种乙酰化代谢速度的差异，决定了对不同的代谢类型的病人需要调节用药剂量。

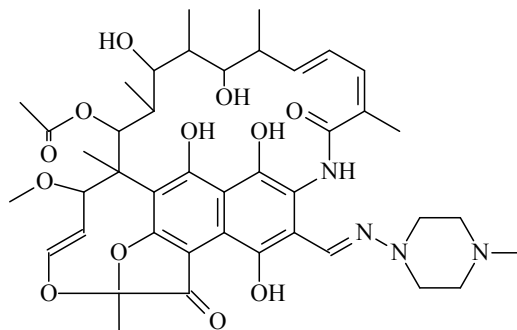
对氨基水杨酸钠 Sodium Aminosaliclate



Sodium Aminosaliclate 是依据苯甲酸和水杨酸能促进结核菌呼吸这一事实，从代谢拮抗原理于 1946 年找到了对氨基水杨酸，它的作用机制为与对氨基

苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶，使二氢叶酸的合成发生障碍，蛋白质合成受阻，致使结核杆菌不能生长和繁殖。当对氨基水杨酸钠与异烟肼合用时，发现它能减少异烟肼的乙酰化，即对氨基水杨酸作为乙酰化的底物，增加异烟肼在血浆中的水平。

利福平 Rifampin



利福霉素是由链丝菌发酵液中分离出的利福霉素 A、B、C、D、E 等物质，仅利福霉素 B 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，环中含有一个萘核。利福霉素 B 抗菌作用很弱。为了寻找口服吸收好、抗菌谱广、长效和高效的抗结核药物，对利福霉素进行了结构改造，以利福霉素 SV 与 1-甲基-4-氨基哌嗪形成腙得到利福平，其抗菌活性是利福霉素的 32 倍，但缺点是细菌对其耐药性产生较快。以利福平为基础，进一步合成其新的衍生物，其中药效较为突出的有利福定和利福喷丁。

第三节 磺胺类药物及抗菌增效剂

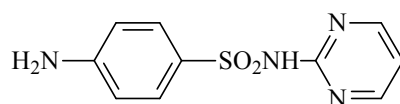
Antimicrobial Sulfonamides and Antibacterial Synerists

磺胺类药物的发现，开创了化学治疗的新纪元，使死亡率很高的细菌性传染病得到控制。这类药物从发现、应用到作用机制学说的建立，只有十几年的时间。有趣使作用机制的阐明，开辟了一天从代谢拮抗寻找新药的途径，对药物化学的发展起到了重要作用。

通过对磺胺类药物的深入研究，从其副作用中，发现了具有磺胺结构的利尿药和降糖药。现在磺胺类药物已很少使用，而降糖和利尿作用成为其主要用途。

磺胺类药物按作用时间长短可分为 3 类：短效磺胺如磺胺异恶唑、中效磺胺如磺胺嘧啶、长效磺胺如磺胺地托辛。

磺胺嘧啶 Sulfadiazine



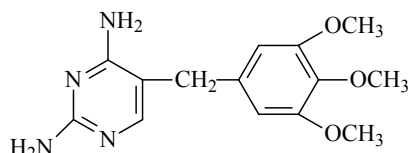
对磺胺的结构改造中发现 **Sulfadiazine**，是目前少数几个在临床上使用的药物之一。

有关磺胺类药物的发现、发展及作用机制的学说在有关教科书上都有介绍。磺胺类药物能与细菌生长所必需的对氨基苯甲酸 (PABA) 产生竞争性拮抗，干扰了细菌的酶系统对 PABA 的利用。PABA 是叶酸的组成部分。PABA 在二氢叶酸合成酶的催化下，与二氢蝶啶焦磷酸酯及谷氨酸合成二氢叶酸，再在二氢叶酸还原酶的作用下还原成四氢叶酸，为细菌合成核酸提供叶酸辅酶。磺胺类药物所以能和 PABA 竞争性拮抗是由于分子大小和电荷分布极为相象的缘

故。由于磺胺类药物和 PABA 这种类似性，使 PABA 的生物合成中，磺胺类药物可以取代 PABA 的位置，生成无功能的化合物，妨碍了二氢叶酸的合成。

人体作为微生物的宿主，可以直接从食物中摄取叶酸，因此，磺胺类药物不影响正常叶酸代谢，而微生物靠自身合成二氢叶酸，一旦叶酸合成受阻，生命不能继续，因此微生物对磺胺类药物都敏感。

甲氧苄啶 Trimethoprim



Trimethoprim 是在研究 5-取代苄基-2,4-二氨基嘧啶类化合物对二氢叶酸还原酶的抑制作用时发现的广谱抗菌药，它对革兰氏阳性菌和阴性菌具有广泛的抑制作用。其作用机制为可逆性抑制二氢叶酸还原酶，使二氢叶酸还原为四氢叶酸的过程受阻，影响辅酶 F 的形成，从而影响微生物 DNA、RNA 及蛋白质的合成，使生长繁殖受到抑制。与磺胺类药物合用，使细菌代谢受到双重阻断，从而使其抗菌作用增强数倍到数十倍，同时使细菌的耐药性减少。

第四节 抗真菌药物 Antifungals Drugs

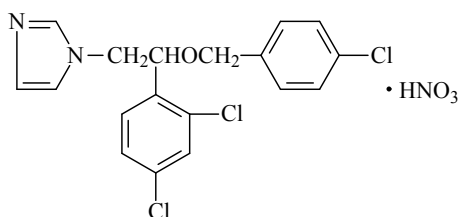
临床上使用的抗真菌药按结构分为 3 类：①抗真菌抗生素，②唑类抗真菌药，③其他抗真菌药。

一、抗真菌抗生素 常用的抗真菌抗生素见表 9-6。

二、唑类抗真菌药

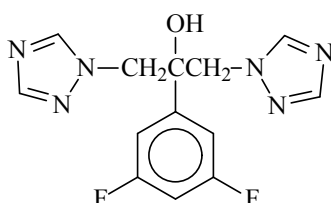
唑类抗真菌药为近年发展起来的一类合成抗真菌药，克霉唑和益康唑是这类药物的先驱。随后开发的大量唑类药物，不仅可以治疗浅表性真菌感染，而且还可口服治疗全身性真菌感染。

硝酸益康唑 Econazole Nitrate



Econazole 及其他唑类抗真菌药通过抑制真菌细胞色素 P-450，抑制真菌细胞内麦角甾醇的生物合成二起作用。

氟康唑 Fluconazole



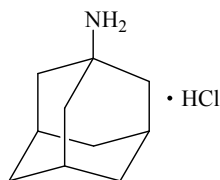
Fluconazole 是根据咪唑类抗真菌药物构效关系的研究结果，以三氮唑替换咪唑环后，得到的抗真菌药。它与蛋白结合率较低，且生物利用度高并且具有穿透中枢的特点。

Fluconazole 对真菌的细胞色素 P-450 有高度的选择性，它可使真菌细胞失去正常的甾醇，而使 14 α -甲基甾醇在真菌细胞内积蓄，起到抑制真菌的作用。三、其他抗真菌药，见表 9-8。

第五节 抗病毒药物 Antiviral Agrnts

病毒是能感染所有生物细胞的微小有机体，病毒能利用宿主细胞的代谢系统进行寄生和增殖。病毒一旦进入宿主细胞立即开始循环式感染或停留在宿主细胞内，待被某种发病因子激活就可以在动物或人体内产生细胞毒性或引起各类疾病。被感染的宿主能否存活，主要依赖于宿主细胞对病毒的免疫反应、感染的程度和病毒的类型。因为病毒没有自己的代谢系统，必须依靠宿主细胞进行复制，某些病毒又极易变异，所以至今还没有一种抗病毒药能有效地干扰病毒的复制而又不影响正常细胞代谢，目前还没有真正能完全治愈病毒感染疾病的药物。本节介绍常用的一些抗病毒药物，按化学结构分为 3 类：①三环胺类，②核苷类，③多肽类，常见药物见表 9-9。

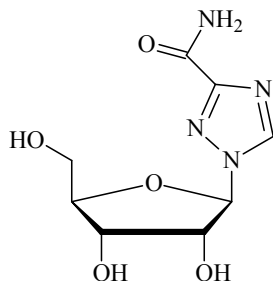
盐酸金刚烷胺 Amantadine Hydrochloride



金刚烷胺为对称的三环状胺，它可以抑制病毒颗粒穿入宿主细胞，也可以抑制病毒早期复制和阻断病毒的脱壳及核酸宿主细胞的侵入。

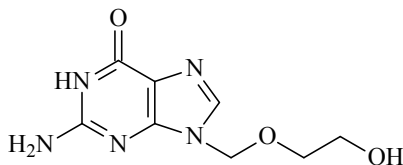
Amantadine 的类似物还有金刚烷乙胺等。

三氮唑核苷 Ribavirin



Ribavirin 为广谱抗病毒药用于麻疹、水痘腮腺炎等也可用喷雾、滴鼻治疗上呼吸道感染及静脉注射治疗小儿腺病毒肺炎等也取得较好疗效。

阿昔洛韦 Acyclovir



Acyclovir 为开环的核苷类抗病毒药物，又称无环鸟苷，为广谱的抗病毒药物。**Acyclovir** 为去氧鸟苷的合成类似物，由于与其他的核苷类抗病毒药物结构不同，因此具有独特的作用机制。**Acyclovir** 对某些疱疹病毒感染十分有效，这些病毒能诱导病毒特殊胸腺激酶或 DNA 聚合酶的激活，**Acyclovir** 能抑制这些酶的活性。因此它能明显减少病毒感染细胞 DNA 的合成，而非感染细胞则

无影响。

此外，还有更昔洛韦（Ganciclovir）、喷洛罗韦（Penciclovir）、法昔洛韦（Famciclovir）、西洛罗韦（Cidofovir）、万乃洛韦（valacyclovir）等。

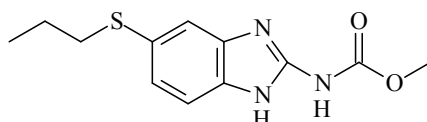
第六节 抗寄生虫药 Antiparasitic Drugs

本节讨论抗肠虫药、抗血吸虫药和抗疟原虫药。

一、驱肠虫药

理想的驱肠虫药应对肠寄生虫具有高度的选择性，对人体应吸收极少、毒性低，对胃肠粘膜的刺激作用小。此类药物根据化学结构可分为哌嗪类、咪唑类、嘧啶类、三萜类和酚类见表 9-11。

阿苯达唑 Albendazole



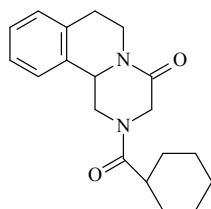
Albendazole 为苯并咪唑类化合物，是对四咪唑衍生物的研究后得到的驱虫药。四咪唑的左旋体为左旋咪唑，是一种广谱的驱肠虫药。试验证明此药可选择性的抑制虫体肌肉中的琥珀酸脱氢酶，使延胡索酸不能还原为琥珀酸，从而影响虫体肌肉的无氧代谢，减少能量的产生。虫体肌肉麻痹后随粪便排出。

保留四咪唑分子中的咪唑环，将氢化噻唑环打开，得到 **Albendazole** 等广谱驱肠虫药。

二、抗血吸虫病药

血吸虫病药分为锑剂和 非锑剂两类，锑剂毒性达现已少用。非锑剂药物主要有吡喹酮、硝硫氰胺等。

吡喹酮 Praziquantel

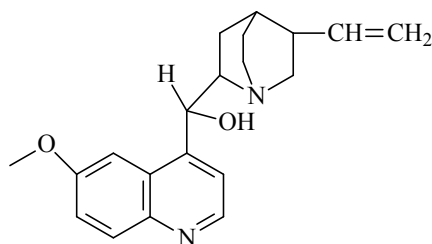


Praziquantel 对血吸虫的糖毒性有明显的抑制作用影响虫对葡萄糖的摄入，促进虫体内糖原的分解，使糖原明显的减少或消失。**Praziquantel** 对三种血吸虫均有效，而且对日本血吸虫的作用更突出。

三、抗疟药

疟疾是受疟原虫感染的雌性蚊子传染的疾病，引起疟疾的疟原虫大约有近百种，其中 4 种可在人体引起疟疾，它们是：①恶性疟原虫，②间日疟原虫，③三间疟原虫，④卵形疟原虫。

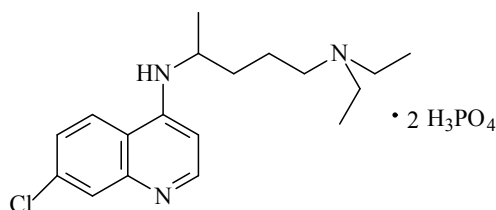
奎宁 Quinine



Quinine 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 **Quinine**。由于奎宁的治疗剂量和中毒剂量的差异很小，加之有新的合成药物问世，曾使得奎宁等药物退居二线。但随着多重药物耐药物种疟原虫的出现，使奎宁重返第一线抗疟药。奎宁与四环素的复方制剂为十分有效的抗疟药。对于具有多重耐药性的疟原虫，奎宁和氯林可霉素的复方制剂使用 3 天后，治愈率高达 90%。

奎宁在体内的主要毒性途径为羟基化，羟基化多发生在喹啉环的 2 位，其次发生在喹核碱环的 6 位，未代谢的原药占 5~20%。代谢研究发现奎宁在体内代谢未 2, 2'-二羟基奎宁，其抗疟作用大大减弱。封闭 2 位就可以避免生物氧化的发生。因此开发了 2 位取代喹啉醇类抗疟新药。甲氟喹就是突出的例子，它能与细胞膜结合，有杀红内期原虫的长效作用。

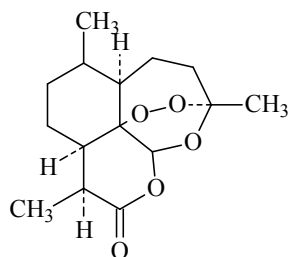
磷酸氯喹 Chloroquine Phosphate



对奎宁的构效关系研究认为，具有氨基侧链的喹啉化合物是抗疟药的基本有效基团。将碱性侧链引入 4-氨基喹啉衍生物获得了对裂殖原虫最显速效沙虫作用的药物，其中最为突出的是 **Chloroquine**，它对人类健康作出了重大贡献。虽然在世界多数地区已经出现对恶性疟原虫的耐药性，但 **Chloroquine** 至今对三日疟原虫和卵形疟原虫都十分敏感，对间日疟原虫仍保持较高的治疗价值。

氯喹的作用机制为它进入疟原虫体后，其分子插入 DNA 双螺旋链之间形成稳定的复合物，从而有效 DNA 复制、RNA 的转录和蛋白质的合成。氯喹及其衍生物在 4 位和 7 位分布有氨基和氯原子，氨基侧链 2 个氮原子间均为 4 个碳，此碳链长度与疟原虫体 DNA 双螺旋浅沟之间的距离相适应，使两端 N^+ 与 DNA 两个链上的 PO_4^{3-} 形成离子结合，而 7 位上的 Cl 则与双螺旋中鸟嘌呤上的带正电的氨基产生静电吸引。结果药物分子牢固的插入 DNA 双螺旋之间。如果药物的这 2 个基团结构发生改变则抗疟作用减弱或消失。

青蒿素 Artemisinin



青蒿素是我国科学家于1971年首次从菊科植物黄花蒿中提取的新型结构的倍半萜内酯，具有十分优良的抗疟作用。由于口服活性低、溶解度小、复发率高等缺点，各国科学家相继合成或半合成了大量衍生物。其中将C-10位羰基还原得到二氢青蒿素抗鼠疟作用比青蒿素强1倍。将二氢青蒿素醚化得到蒿甲醚、蒿乙醚。蒿甲醚对疟原虫红细胞内期裂殖体有较强的杀灭作用，与氯喹几乎无较差耐药性。

青蒿素的构效关系研究表明：内过氧化无对活性存在是必需的，脱氧青蒿素（双氧桥被还原为单氧），完全失去抗疟活性。但只有内过氧化物还不能产生足够的抗疟活性，青蒿素的抗疟活性的存在归因于内过氧化物-缩酮-乙缩醛-内酯的结构。

参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002

作业：

- 1、为何在化学治疗药物中，对细菌及真菌的药物研究领先于对病毒药物的研究，如何进一步提高抗病毒药物研究的速度。
- 2、磺胺类抗菌药物的作用机理的研究为药物化学的发展起到何种贡献？
- 3、喹诺酮类药物是否可以干扰骨骼的生长？

章：第三章

课题：抗生素

学时

6

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握 β -内酰胺类抗生素典型药物的名称、化学结构、理化性质、临床用途；氨基糖苷类抗生素的结构特点及其典型药物的理化性质、临床用途；四环素类抗生素的理化性质；红霉素及其衍生物的结构特征。
- 2、熟悉 β -内酰胺类抗生素的分类、基本结构、作用机制；大环内酯类抗生素的结构特征与理化性质；四环素类抗生素的基本结构特征
- 3、了解非经典 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂。

课程思政：

从青霉素的发现案例中学习弗莱明“细节决定成败”培养学生严谨的研究精神。从抗生素滥用的现状及造成的严重后果，教育学生要合理用药。

教学重点及难点：

重点：典型药物：青霉素钠、氯霉素、阿莫西林、头孢氨苄、头孢噻肟钠、硫酸链霉素的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途。

难点：典型药物的化学结构和结构特点。

课时：9课时

教学方法及手段:

- 1、以反应式表示红霉素对酸的不稳定性, 简述半合成红霉素的结构改造方法。
- 2、为什么青霉素 G 不能口服? 其钠盐或钾盐必须做成粉针剂型?
- 3、氯霉素的结构中有两个手性碳原子, 临床使用的是哪一种光学异构体? 在全合成过程中如何得到该光学异构体?
- 4、为什么四环素类抗生素不能和牛奶等富含金属离子的食物一起使用?

教学过程:

第一节 概述 Introduction

抗生素是某些微生物的代谢产物或合成的类似物, 在小剂量的情况下能抑制微生物的生长和存活, 而对宿主不会产生严重的毒性。在临床应用上, 多数抗生素是抑制病原菌的生长, 用于治疗细菌感染性疾病。除了抗感染外, 某些抗生素还具有抗肿瘤活性, 用于肿瘤的活化学治疗。

抗生素的主要来源是生物合成(发酵), 也可以通过化学全合成和半合成方法制得。半合成抗生素是在生物合成抗生素的基础上发展起来的, 针对生物合成抗生素的化学稳定性、毒副作用、抗菌谱的特点等存在的问题, 通过结构改造, 旨在增加稳定性, 降低毒副作用, 扩大抗菌谱减少耐药性, 改善生物利用度和提高治疗效果。

本章主要介绍用于细菌感染疾病治疗种常用的抗生素, 如 β -内酰胺类抗生素、四环素类抗生素、氨基糖甙类抗生素、大环内酯类抗生素等。

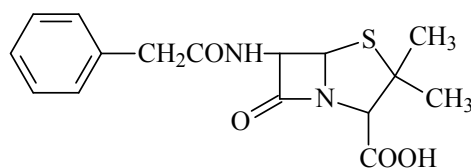
抗生素杀菌作用的主要机制有四种①抑制细菌细胞壁的合成, 如 β -内酰胺类抗生素。哺乳类动物的细胞只有细胞膜而没有细胞壁, 不受这类药物的影响。②与细胞膜相互作用, 而影响膜的渗透性, 这对细菌具有致命的作用。这类抗生素有多粘菌素和短杆菌素。③干扰蛋白质的合成。干扰蛋白质的合成意味着细胞存活所必需的酶不能被合成, 这类抗生素包括利福霉素类、氨基糖甙类、四环素类和氯霉素类。④抑制核酸的转录和复制。抑制核酸的功能阻止了细胞分裂和(或)所需酶的合成。这类抗生素包括 Nalidixic Acid 和二氯基吡啶。

第二节 β -内酰胺类抗生素 β -Lactam Antibiotics

β -内酰胺类抗生素是指分子中含有由四个原子组成的 β -内酰胺环的抗生素。 β -内酰胺环是该类抗生素发挥生物活性的必需基团, 在和细菌作用时, β -内酰胺环开环与细菌发生酰化作用, 抑制细菌的生长。而同时由于 β -内酰胺环是由四个原子组成, 分子张力比较大, 使其化学性质不稳定易发生开环导致失活, 因此 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性和化学不稳定性都与 β -内酰胺环有关。根据 β -内酰胺环是否连接有其他杂环的化学结构, β -内酰胺类抗生素又可分为青霉素类(Penicillins)、头孢菌素(Cephalosporins)和非典型的 β -内酰胺抗生素类。

一、青霉素及半合成青霉素类

青霉素 G Benzylpenicillin



青霉素的结构特征可从 2 个角度来分析: 可以认为它是由 β -内酰胺环、四氢噻唑环及侧链构成, 也可以看成由 Cys (半胱氨酸)、Val (缬氨酸) 及侧链构成。

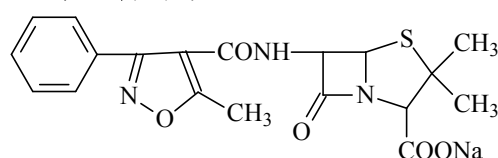
青霉素通常通过发酵的方法进行制备，从发酵的途径得到的天然青霉素类化合物至少有 5 种，见课本表 8-1。在 5 种天然青霉素中，青霉素 G 的含量最高，疗效最好。

青霉素 V 是在 Penicillins 的发酵液中加入人工合成的前体—苯氧乙酸得到的天然青霉素。在青霉素 V 的侧链结构中引入电负性强的氧原子，从而阻止了侧链羰基电子向 β -内酰胺环的转移，增加了对酸的稳定性。青霉素 V 在酸性溶液中比青霉素 G 稳定，不易被胃酸破坏可供口服。

青霉素 V 的发现，使人们对耐酸青霉素的结构特征有了较为充分的认识。在这类耐酸的半合成青霉素衍生物结构中，6 位侧链的 α 碳上都有吸电性的取代基。这类青霉素有非萘西林、丙匹西林和阿度西林等。

青霉素 G 在长期的临床应用中，暴露出许多缺点，如对酸不稳定，只能注射给药，不能口服；抗菌谱窄，对革兰氏阳性菌效果比对革兰氏阴性菌的效果好，在使用过程中，细菌逐渐产生一些分解酶使细菌产生耐药性；有严重的过敏反应等。为了克服青霉素 G 的诸多缺点，自上世纪 50 年代，人们对青霉素进行结构修饰，合成出数以万计的半合成青霉素衍生物，找到了一些临床效果较好的可以口服的耐酸青霉素、广谱青霉素和耐酶青霉素。

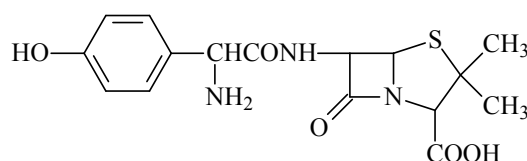
苯唑青霉素 Oxacillin Sodium



在研究青霉素的衍生物过程中，人们发现侧链含三苯甲基时，对青霉素酶稳定。人们设想可能是由于三苯甲基有较大的空间位阻，阻止了化合物与酶化学中心的结合，从而降低了青霉素分子与酶活性中心作用的适应性。甲氧西林及其一批耐酶抗生素是根据这一设想而设计和合成的。

苯唑西林是利用生物电子等排原理，在侧链结构中引入异噁唑环，同时在 C-3 和 C-5 分别引入苯基和甲基，其中苯基兼有吸电子和空间位阻的作用。因此侧链含有苯异噁唑环的青霉素的发现是耐酶青霉素的一大进展，这类化合物不仅耐酶而且耐酸，抗菌作用也比较强。其他一些耐酶青霉素见课本表 8-2。

阿莫西林 Amoxicillin



阿莫西林等广谱的半合成青霉素的发现来自于对天然青霉素 N 的研究。青霉素对革兰氏阳性菌的作用比较强，对革兰氏阴性菌的效果较差。青霉素 N 在侧链上含有 D- α -氨基己二酸单酰胺。青霉素 N 对革兰氏阳性菌的作用远低于青霉素 G，但对革兰氏阴性菌的作用则优于青霉素 G。进一步研究表明，青霉素 N 的侧链氨基是产生对革兰氏阴性菌抗菌活性的重要基团，在此基础上设计合成了一系列侧链带有氨基的半合成青霉素，从中发现活性较好的氨苄西林和阿莫西林。它们对革兰氏阳性菌的抗菌作用与青霉素相同或稍低，对革兰氏阴性菌的作用较强，但是使用后容易产生耐药性。

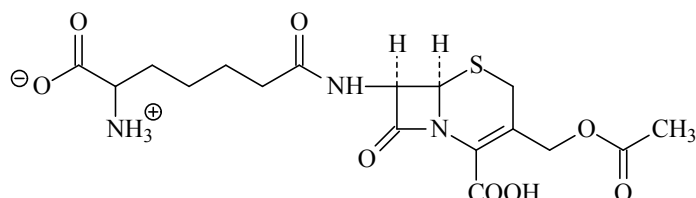
侧链含有氨基的半合成 β -内酰胺类抗生素，由于侧链中游离的氨基具有亲

核性可以直接进攻 β -内酰胺环的羰基引起聚合反应，见课本 pagr 298。

用羧基或磺酸基代替氨基引入侧链得到羧苄或磺苄西林，对绿脓杆菌和变形杆菌有较强的抗菌作用；将氨苄西林和阿莫西林的侧链用脂肪酸、芳杂环酸酰化后可显著扩大抗菌谱，尤其对绿脓杆菌有效。常用的广谱青霉素见课本表 8-3。

二、头孢菌素及半合成头孢菌素

头孢菌素 C Cephalosporin C



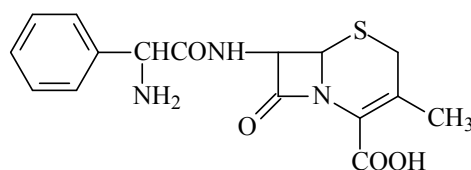
头孢菌素的母核是四元的 β -内酰胺环和六元的氢化噻嗪环拼合而成。由于头孢菌素母核中的“四元环拼六元环”的稠合体系的张力比青霉素母核的环张力小，另外，头孢菌素分子结构中 C-2-C-3 的双键可与 N-1 的未共用电子对共轭，因此头孢菌素比青霉素稳定。但是由于 C-3 位乙酰氧基和 C-2 与 C-3 间双键以及 β -内酰胺环形成一个较大的共轭体系，易接受亲核试剂对 β -内酰胺环羰基的进攻，导致 β -内酰胺环开环失活，这是引起头孢菌素药物活性降低的主要原因。

头孢菌素 C-3 位的乙酰氧基金流入体内易被体内的酶水解而代谢失活。C-3 的乙酰氧基水解生成活性较小的 C-3 羟基化合物，C-3 的羟基与 C-2 位的羧基处于 C-2 和 C-3 双键的同一侧，这一特定的空间位置使 C-3 羟基和 C-2 羧基形成较稳定的内酯环。内酯结构没有了羧基，因此没有活性。

头孢菌素 C 抗菌效力低，可能是由于亲水性的 α -氨基己二酰胺侧链所致。因此对头孢菌素 C 进行结构改造主要是改造侧链。

头孢菌素可以进行结构改造的位置有四处①7-酰胺基部分，是抗菌谱的决定性基团；②7- α 氢原子，能影响对 β -内酰胺酶的稳定；③环中的硫原子，对抗菌效力有影响；④3-位取代基，能影响抗菌效力和药物动力学的性质。

头孢氨苄 Cefalexin



从青霉素的结构改造得到许多非常有益的经验，将中心成功的经验用于头孢菌素的研究，从而得到了许多新的半合成头孢菌素类化合物。氨苄西林和阿莫西林的侧链——苯甘氨酸是一个很好的半合成 β -内酰胺化合物侧链。将苯甘氨酸和 7-ACA 相接后，得到第一个用于口服的半合成头孢菌素——头孢甘氨。但头孢甘氨在体内易迅速毒性转化为活性很差的去乙酰氧基代谢物，因此在临床上已不再使用。

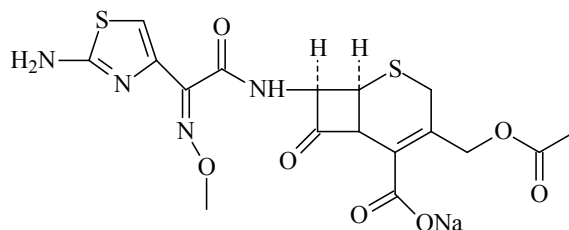
根据头孢甘氨易代谢失活的特点，将 C-3 位的乙酰氧基甲基换成甲基从而达到头孢氨苄。由于头孢氨苄无 C-3 的乙酰氧基，比头孢甘氨更稳定，且口服吸收好。由于头孢氨苄的成功，认识到 C-3 位取代基的重要性。

头孢氨苄的母核位去乙酰氧基头孢烷酸(7-ADCA)，由头孢菌素 C 或 7-ACA

来制备比较困难，工业生产上利用来源较为广泛的青霉素 G 为原料，通过扩环的方式来制备。

临床上常用的半合成头孢菌素见表 8-4。其中头孢他啶、头孢磺啶、头孢匹罗等 3 位含有带正电荷的季铵基团，正电荷增加了药物对细胞膜的穿透力，具有较强的抗菌活性。

头孢噻肟钠 Cefotaxime Sodium

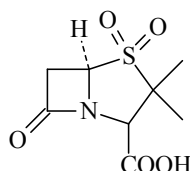


Cefotaxime 侧链上 α 位是顺式的甲氧羰基，同时连有一个 2-氨基噻唑的基团。甲氧羰基对 β -内酰胺酶有高度的稳定作用，而 2-氨基噻唑基可以增加药物与细菌青霉素结合蛋白的亲合力，这 2 个有效基团的结合使该药具有耐酶和广谱的特点。甲氧羰基通常是顺式构型 (Cis)，顺式异构体是反式异构体 (Trans) 的 40~100 倍。在光照情况下，顺式异构体会向反式异构体转化。

三、非经典的 β -内酰胺抗生素及 β -内酰胺酶抑制剂

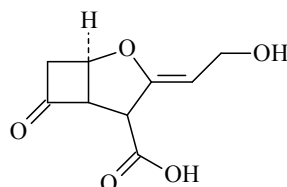
β -内酰胺酶抑制剂属于非经典的 β -内酰胺抗生素。 β -内酰胺酶是细菌产生的保护性酶，使某些 β -内酰胺抗生素在未达到细菌作用部位之前将其水解失活，这是细菌产生耐药性的主要机制。 β -内酰胺酶抑制剂是针对细菌对 β -内酰胺抗生素产生耐药机制而研发的一类药物。它们对 β -内酰胺酶有很强的抑制作用，本身又具有抗菌活性。

舒巴坦 Sulbactam



Sulbactam 为不可逆竞争性 β -内酰胺酶抑制剂。舒巴坦和 β -内酰胺酶发生不可逆的酰化反应使酶失活，当抑制剂去除后酶的活性也不能恢复，其作用比较显著。当与氨苄西林合用时能显著提高抗菌作用。可用于治疗耐药菌的感染。

克拉维酸 Clavulanic Acid

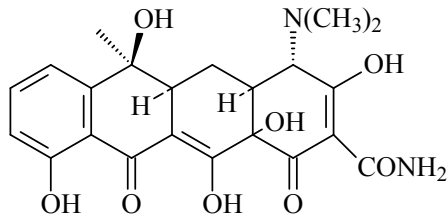


Clavulanic Acid 是由 β -内酰胺环与氢化异噻唑环併合而成，且在氢化异噻唑环氧原子的旁边有一个 SP^2 杂化的碳原子，形成乙烯基醚的结构，氧原子两键之间的夹角比硫原子的小，C-6 无酰胺侧链的存在。由此可克拉维酸的环张力比青霉素要大的多，因此易接受 β -内酰胺酶结构中亲核基团的进攻。当亲核试剂进攻 β -内酰胺环时，导致开环。

第三节 四环素类抗生素 Tetracycline Antibiotics

四环素类抗生素是由放线菌产生的一类广谱抗生素及半合成抗生素，具有菲烷的基本骨架。

四环素 Tetracycline



四环素类抗生素在赶早状态下比较稳定，但遇日光可变色。在酸及碱性条件下都不够稳定，易发生水解。四环素类药物主要有以下化学性质：

1、酸性条件下不稳定 C-6 羟基和 C-5_a上的氢正好处于反式构型易发生消除反应，生成无活性橙黄色脱水物。

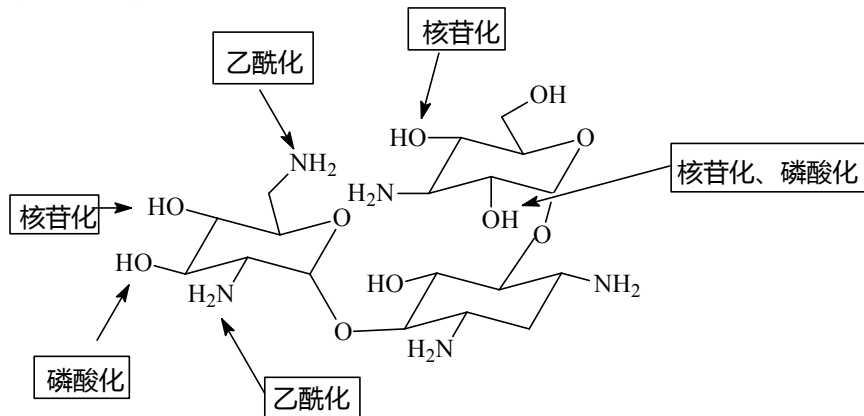
在 pH2~6 条件下 C-4 位二甲氨基很易发生可逆反应的差向异构化。土霉素由于存在 C-5 羟基与 C-4 二甲氨基之间形成氢键，4 位的差向异构化比四环素难。而金霉素由于 C-7 氯原子的空间排斥作用，使 4 位异构化反应比四环素更容易发生。

2、碱性条件下不稳定 在碱性条件下生成具有内酯结构的异构体。

3、和金属离子的反应 在近中性条件下能与多种金属离子形成不溶性螯合物。这不仅给临床使用制成合适的溶液带来不便，而且还会干扰口服时的血药浓度。由于四环素类能合钙离子形成络合物，在体内，在体内该络合物呈黄色沉积在骨骼和牙齿上，对小儿服用会发生牙齿变黄，孕妇服用后其产儿可能发生牙齿变色、骨骼生长抑制。因此对小儿和孕妇应慎用或禁用。

第四节 氨基糖苷类抗生素 Aminoglycoside Antibiotics

用于临床的氨基糖甙类抗生素主要有链霉素、卡那霉素、庆大霉素、新霉素、巴龙霉素核糖霉素等。带有 R-因子的革兰氏阴性菌能产生多种酶使这类抗生素钝化。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。



为了克服耐药性，将抗生素分子内特定的羟基或氨基进行化学改造，来制备和寻找对耐药菌有效的半合成氨基糖甙类抗生素。将氨基羟丁酰基侧链引入卡那霉素 A 分子的链霉胺部分得到阿米卡星，不仅对卡那霉素敏感菌有效，对卡那霉素有耐药性的绿脓杆菌、大肠杆菌和金葡菌均有显著作用。对上述细菌所产生的各种酶都稳定。

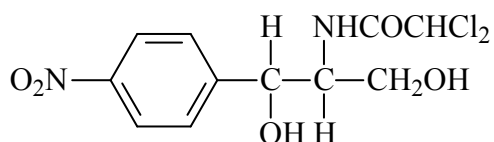
第五节 大环内酯类抗生素 Macrolide Antibiotics

大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的一类弱碱性抗生素，其结构特征为分子中含有一个内酯结构的十四元或十六元大环通过内酯环上的羟基和去氧氨基糖缩合成碱性甙。这类药物主要有：红霉素（Erythromycin）、麦迪霉素（Midecamycin）、螺旋霉素（Spiramycin）等。

这类抗生素对酸碱不稳定，在体内也易被酶分解，不论甙键水解、内酯环开环或脱去酰基，都可丧失或降低抗菌活性。为了克服这些缺点，对这类抗生素的结构进行了研究和改造。发现大环内酯环或去氧糖分子中的羟基酰化后，性质可以显著改变，能增强其对酸的稳定性，增高血药浓度，延长作用时间，或降低毒性。如近年来应用的乙酰螺旋霉素、双乙酰麦迪霉素、乙基早期应用的红霉素乙酯等，由于分子中引入酰基，可能因空间位阻，阻止内酯环的破裂，或使整个分子的亲脂性增强，易被吸收和穿透细菌的细胞壁而较好的发挥作用。

第六节 氯霉素类抗生素 Chloramphenicol Antibiotics

氯霉素 Chloramphenicol



本品含有 2 个手性碳原子有 4 个旋光异构体，其中仅 1R, 2R (-) 或 D (-) 苏阿糖型 (Threo) 有抗菌活性，为临床使用的氯霉素。

为了避免氯霉素的苦味，增强抗菌活性，延长作用时间或减少毒性，合成了它的酯类和类似物。

琥珀氯霉素是氯霉素的丁二酸单酯。可与碱形成水溶性盐，如与无水碳酸钠混合制成无菌粉末，临用前加注射用水溶解后供注射用。

参考资料和辅助资料

1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002

作业：

- 1、以反应式表示红霉素对酸的不稳定性，简述半合成红霉素的结构改造方法。
- 2、为什么青霉素 G 不能口服？其钠盐或钾盐必须做成粉针剂型？
- 3、氯霉素的结构中有两个手性碳原子，临床使用的是哪一种光学异构体？在全合成过程中如何得到该光学异构体？
- 4、为什么四环素类抗生素不能和牛奶等富含金属离子的食物一起使用？

章：第四章

课题：中枢神经系统药物

学时

6

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握苯巴比妥、地西洋、苯妥英钠、盐酸氯丙嗪、盐酸吗啡、盐酸哌替啶、咖啡因的名称、化学结构、理化性质及临床用途；掌握巴比妥类、苯二氮卓类药物的一般性质。熟练应用典型药物的结构特点和理化性质，解决药物的生产、检验、运输、贮存的相关问题。
- 2、熟悉巴比妥类药物的基本结构、抗癫痫药和抗精神病药的结构类型；熟悉常用镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药和中枢兴奋药的结构特点、

作用特点及临床用途。学会认识药物的结构及疗效之间的关系。

3、了解苯二氮卓类药物的发展及巴比妥类药物和镇痛药的构效关系。

课程思政:

1、回顾中国屈辱近代史和鸦片的关系,让学生深刻了解毒品的危害,培养学生在工作中遵纪守法的工作态度以及远离毒品珍爱生命。

2、通过引入科学家霍金的事迹,培养学生坚毅品质,为科学献身的精神。

教学重点及难点:

重点:典型药物:苯巴比妥、地西洋、苯妥英钠、盐酸氯丙嗪、盐酸吗啡、盐酸哌替啶、咖啡因的化学结构或结构特点、理化性质及临床用途;巴比妥类、苯二氮卓类药物的一般性质;巴比妥类药物的基本结构、抗癫痫药和抗精神病药的结构类型;常用镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药和中枢兴奋药的结构特点、作用特点。

难点:典型药物的化学结构和结构特点。巴比妥类药物和镇痛药的构效关系。

课时:6课时

教学方法及手段:

1、教师讲授、学生自学并重。

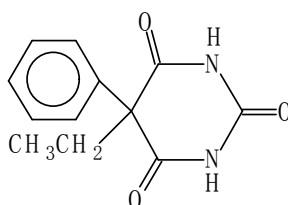
2、多媒体辅助教学,虚拟动画、ppt课件、网络资源演示。

教学过程:

第一节 镇静催眠药 (Sedative-hypnotics)

镇静催眠药没有共同的结构特征,属结构非特异性药物,即不作用于专一的受体,结构非特异性药物作用的强弱主要与理化性质有关。镇静催眠药按照结构类型主要有巴比妥类、苯二氮卓类和其他类。

1、巴比妥类 以苯巴比妥(phenobarbital)为例:



巴比妥类药物为取代的丙二酰脲类化合物,其母体结构为嘧啶三酮。分子中的内酰亚胺结构能够互变为烯醇式而呈弱酸性,pKa为7.4,溶于氢氧化钠或碳酸钠溶液中。由于苯巴比妥的酸性比碳酸还弱,所以苯巴比妥钠的水溶液吸收空气中的CO₂,可析出苯巴比妥沉淀。巴比妥类化合物分子结构中2个亚氨基上的氢被全部取代,则化合物失去中枢抑制作用,其中1个氢被取代仍保留生物活性。

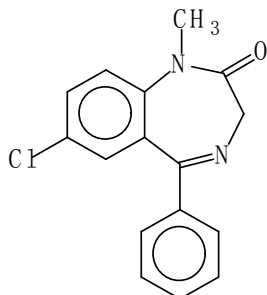
巴比妥类药物属非特异性结构类型药物,其作用的强弱、快慢和作用时间的长短主要取决于药物的理化性质及体内代谢是否稳定。

巴比妥类药物的酸性对药效很重要,因为药物通常以分子形式吸收而以离子形式作用与受体,因而要求有适当的解离度。在生理pH7.4的条件下,巴比妥类药物在体内的解离程度不同,透过细胞膜和通过血脑屏障进入脑内的药量也有差异,表现在镇静催眠作用的强弱和作用的快慢也就不同。巴比妥酸在生理条件下99%以上是离子状态,几乎不能透过细胞膜和血脑屏障,进入脑内的药量极微,故无镇静催眠作用。

药物作用时间的长短与药物在体内的代谢稳定性有关,容易代谢则药

物作用时间短，反之则长。5 位取代基的氧化是巴比妥类药物代谢的主要途径。当 5 为取代基为饱和直链烃或芳烃时，由于不易被氧化代谢，因而作用时间长。而当 5 位取代基为支链烃或不饱和烃时，氧化代谢迅速，主要以代谢产物形式排除体外，所以镇静催眠作用时间短。

2、苯并二氮杂卓类 以地西洋（Diazepam）为例：



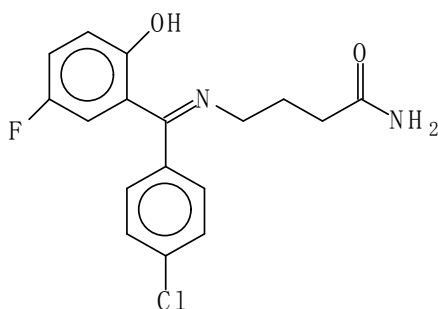
本品具有酰胺及烯胺的结构，迂酸或碱液，受热易水解生成 2-甲氨基-5-氯二苯甲酮和甘氨酸。水解开环发生在 1, 2 位或 4, 5 位，两过程平行进行。4, 5 位开环为可逆性水解。在体温和酸性条件下，4, 5 位间开环水解，当 pH 提高到中性时重新环合。口服本品后，在胃酸的作用下，4, 5 为间开环，当开环的化合物进入碱性的肠道，又闭合成原药，因此 4, 5 位间开环不影响药效。在 7 位有吸电子基或 1, 2 位骈合其他杂环时，水解反应几乎都是在 4, 5 位间进行，所以作用强。在药物的构效关系和结构改造工作中，通常在 7 位用强吸电子基取代，而 1, 2 位骈合其他杂环，如硝西洋、三唑仑等。

地西洋在体内的代谢途径为 N-1 去甲基，C-3 的羟基化，形成的羟基代谢产物以葡萄糖醛酸结合排除体外。

第二节 抗癫痫药 Antiepileptics

早期的抗癫痫药因副作用较大在临床上现乙少用。目前临床上应用的抗癫痫药主要有苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠和普罗加比等。

普罗加比（Progabide）为拟氨基丁酸药。其结构由两部分组成：二苯亚甲基为载体部分； γ -氨基丁酰胺部分为活性部分。二苯亚甲基使药物更易进入脑内，在中枢神经系统的内外被代谢成氨基丁酰胺及进一步代谢成氨基丁酸而发挥作用。



Progabide

由于分子结构中含有亚氨基基团，其水溶液不稳定，在室温、酸或碱性条件下易水解，生成取代二苯甲基酮。溶液 pH 值为 6-7 时最稳定。

第三节 抗精神失常药 Antipsychotic Drugs

根据药物的主要适应症，抗精神失常药可分为抗精神病药、抗抑郁药、

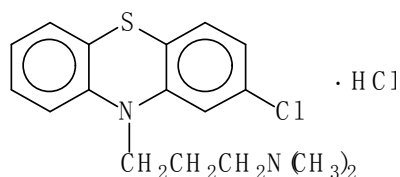
抗狂躁症药和抗焦虑药 4 类。

一、抗精神病药

这类药物又称强安定药或神经阻滞药。抗精神病药物是多巴胺 (AD) 受体阻断剂。目前一般认为精神分裂症可能与患者脑内 DA 过多有关。本类药物能阻断中脑—边缘系统及中脑—皮质通路的 DA 受体, 减低 DA 功能, 从而发挥其抗精神病作用。

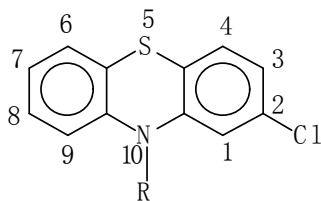
抗精神病药按其化学结构可分为 5 类:

1、吩噻嗪类 以盐酸氯丙嗪 (Chlorpromazine Hydrochloride) 为例。



吩噻嗪类药物是一类重要的抗精神病药, 其母环吩噻嗪的基本结构为 2 个苯环联结 1 个含硫和氮原子的主环的三环结构化合物。3 个环不在同一平面, 2 个苯环沿 N—S 轴折叠形成平面弯曲角 α (page35)。根据其侧链基团不同分为二甲胺类、哌嗪类及哌啶类。

Chlorpromazine 和多巴胺的 X-线衍射结构测定表明, 两者的构象能部分重叠, 在 Chlorpromazine 的构象中, 侧链倾斜于有氯取代的苯环方向 (见 page37 图 2—15)。Chlorpromazine 的苯环 2 位的氯原子引起分子不对称性, 侧链倾斜于含氯原子的苯环一边是这类药物分子抗精神病作用的重要的结构特征, 失去氯原子则无抗精神病作用。Chlorpromazine 为强抗精神病药, 但其毒副作用大, 为寻找毒副作用小, 疗效好的新药, 对 Chlorpromazine 进行了大量的构效关系研究工作, 其改造规律如下:



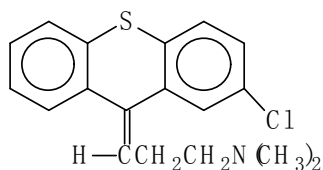
① 2 位氯原子取代是活性必需的, 用其他吸电子基取代也有效, 取代基的吸电子作用越强, 活性越强, 如三氟甲基取代活性增强 3~5 倍。用弱吸电子基取代活性降低, 而毒副作用也降低, 如乙酰基取代。

② 5 位硫原子可由甲撑、乙撑、乙烯撑取代, 仍具有抗精神病活性。

③ 10 位氮原子可用甲叉取代仍保持药效。

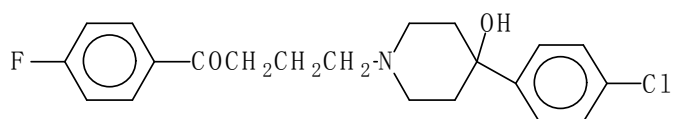
④ 10 位上的侧链可以改变, 如用哌嗪代替二甲胺基形成新的类型, 由于改善了油水分配系数活性增强, 如奋乃静的抗精神病作用为氯丙嗪的 6~10 倍。

2. 噻吨类 以氯普噻吨 Chlorprothixene 为例



结构中具有噻吨母环和碱性侧链，属硫杂蒯类抗精神病药，是在吩噻嗪类抗精神病药结构改造中，将吩噻嗪环氮原子换为碳原子，并通过双键与侧链相连而发现的另一种结构类型的抗精神病药物。氯普噻吨分子结构中存在双键，有顺式和反式两种异构体顺式的抗精神病作用为反式的8倍，这可能是顺式异构体能与多巴胺分子部分重叠所致。

3. 丁酰苯类 氟哌啶醇 Haloperidol



本品化学结构与吩噻嗪类不同，但药理作用、临床用途相似。为了克服本品的缺点，寻找作用好且毒性低的药物，对本类药物进行了大量的构效关系研究，见图2-21，并由此主要围绕碱性吡啶进行结构改造，得到的药物见标2-15。

4、苯二氮卓类 在镇静催眠药中已介绍。

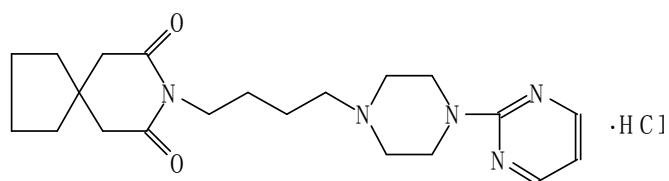
5、其它类 舒必利 Sulpiride 是在普鲁卡因胺结构改造中发现的苯甲酰胺类抗精神病药。本品选择性地拮抗 D₂、D₃、D₄ 受体，具有抗精神病作用和止吐作用。与典型的抗精神病药相比，既无镇静作用，又无和少有锥体外系反应，副作用小。

二、抗焦虑药和抗抑郁药

焦虑症是以发作性和持续性情绪焦虑、紧张为主要特征的一组神经官能症。尽管有多种类型的药物用于治疗焦虑症，但苯二氮卓类药物仍是首选药。由于有效性高，在超剂量时仍然安全，以及与其他药物不易发生相互作用等有点，被认为是优良的抗焦虑药。如氯氮卓、地西泮、奥沙西泮、劳拉西泮、阿普唑伦和氯沙唑伦等。

抑郁症是以情绪异常低落为主要临床表现的精神疾患，与正常的情绪低落的区别在于其程度和性质上超过了正常变异的界限，常有强烈的自杀意向。临床上应用的抗抑郁药可分为去甲肾上腺素重摄取抑制剂（三环类抗抑郁药）、单胺氧化酶抑制剂及5-羟色胺再摄取抑制剂，见表2-18~2-21。

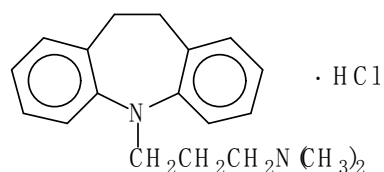
盐酸丁螺环酮 Buspirone Hydrochloride



本品为一氮杂螺环癸烷二酮类化合物，其化学结构和药理作用既不同于苯二氮卓，也不同于吩噻嗪类及其类似物。研究表明焦虑及有关的精神紊乱与5-羟色胺（5-HT）神经传导亢进有关，Buspirone 对5-HT_{1A}受体

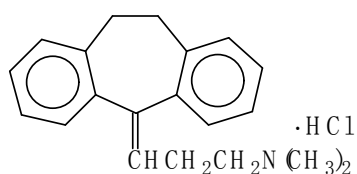
的部分激动作用，降低 5-HT 神经传导而发挥作用。

盐酸丙米嗪 Imipramine Hydrochloride



Imipramine 开始是作为抗组织胺药进行合成研究的，在临床观察中发现有抗抑郁作用，而成为最早用于治疗抑郁症的三环类药物，从此开始了三环类抗意欲药物的研究，本品具有二苯丙氮杂卓的母环和碱性侧链。

盐酸阿米替林 Amitriptyline Hydrochloride



Amitriptyline 是对丙米嗪类结构改造过程中，受硫杂蒯类药物一演变过程的启发，采用生物电子等排原理，以碳原子代替二苯并氮杂卓母核中的氮原子，并通过双键与侧链相连而发现的。

本品在肝脏首过效应，脱甲基生成主要的活性代谢产物去甲替林。去甲替林作为 Amitriptyline 从代谢研究过程发现的新药，也作为临床用药，治疗抑郁症。

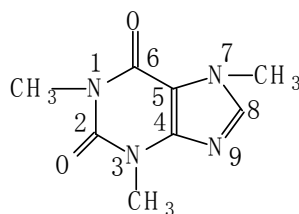
第四节 中枢兴奋药 Central Stimulants

中枢兴奋药是能提高中枢神经系统功能活动的药物，主要作用于大脑、延髓和脊髓，对中枢神经的不同部位有一定程度的选择性。中枢兴奋药作用部位的选择性是相对的，随着药物剂量的增加，不仅作用的强度加强，而且对中枢的作用范围也会扩大，选择性降低。用量过大时，可引起中枢神经系统广泛和强烈的兴奋，导致惊厥，经过惊厥有转为抑制，这种抑制不能再被中枢兴奋药所消除，因此可危及生命。

按照药物的作用部位和效用，可分为一下 3 类：①主要兴奋大脑皮层的药物即精神兴奋药，如咖啡因、哌醋甲酯等；②主要兴奋延髓呼吸中枢的药物，如尼可刹米、洛贝林等；③促进大脑功能恢复的药物，如茴拉西坦、甲氯芬酯等。

按照化学结构及来源可分为：①生物碱类；②酰胺类衍生物；③苯乙胺类；④其它类。

咖啡因 Caffeine

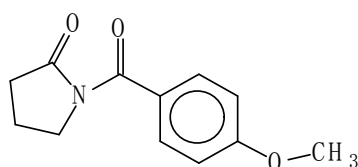


化学名为 1, 3, 7-三甲基-3, 7-二氢-1H-嘌呤-2, 6-二酮一水合物，又称三甲基黄嘌呤。

可可豆碱和茶碱均为天然的黄嘌呤类衍生物，与 Caffeine 结构相比只是在环取代甲基的多少及位置稍有不同。可可豆碱为 3, 7-二甲基黄嘌呤；茶碱为 1, 3-二甲基黄嘌呤。

可可豆碱、茶碱和咖啡因具有相似的药理作用，但它们的作用强度各不相同，其中枢兴奋作用为：咖啡因>茶碱>可可豆碱。它们的中枢兴奋作用与脂溶性有关：可可豆碱 1 位无甲基取代，氮原子为酰亚胺结构，胺上的氢可以解离二具有酸性，所以中枢作用最弱；茶碱少了 7 位甲基脂溶性没有咖啡因大，所以中枢兴奋作用比咖啡因小。兴奋心脏、松弛平滑肌及利尿作用为：茶碱>可可豆碱>咖啡因，因此咖啡因主要用作中枢兴奋药，茶碱主要用作平滑肌松弛药，利尿及强心药，可可豆碱现已少用。

茴拉西坦 Aniracetam



本品为γ-内酰胺类脑功能改善药，有较强的促进记忆力的功能及抗脑组织缺氧功能，其作用主要通过对谷氨酸受体通道的调节作用实现，此外，能促进海马部位乙酰胆碱的释放，增加胆碱能传递。临床主要用于治疗早期老年性痴呆及脑血管病造成的思维功能下降。

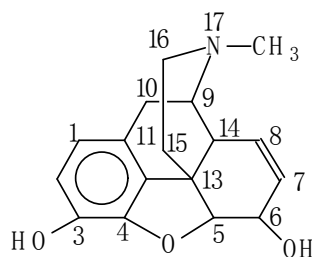
对本类药物广泛的研究过程中，通过改变 2-吡咯烷酮的 1, 4, 5 位取代基团发现了一些较好改善脑功能的药物。

第五节 镇痛药 Analgesics

本节讨论的镇痛药主要指作用于中枢神经系统内不同型阿片受体的阿片样镇痛药，由于存在麻醉作用及成瘾性，因此称为麻醉性镇痛药（Narcotic Analgesics）。联合国国际麻醉药品管理局将本类药物列为管制药物。

镇痛药根据其其与阿片受体相互作用的关系，可分为：阿片受体激动剂；阿片受体部分激动剂（混合型激动-拮抗剂）；阿片受体拮抗剂。

吗啡 Morphine



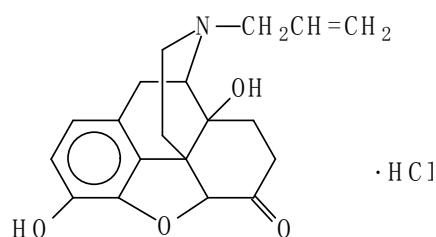
分析 Morphine 及其类似物的化学结构，具有一下 3 个特征：①分子中具有 1 个平坦的芳香结构。②1 个碱性中心，并能在生理 pH 条件下大部分电离为阳离子。碱性中心和平坦结构在同一平面上。③含有哌啶或类似于哌啶的空间结构，而哌啶的烃基部分在立体结构中突出于平面的前方。根据 Morphine 类药物结构特征，早期提出了吗啡类镇痛药与鸦片受体进行 3 点结合的受体图象，如图 2-31 所示。设想受体包括 3 个部分：①1 个平坦的结构，可以和药物的苯环通过范德华力结合。②1 个阴离子部位能和药物的正电中心结合。③1 个方向合适的空穴与哌啶环相适合。这一学说成功应

用若干年后,发现很多事实不能解释。如埃托啡与 Morphine 结构形象相似,但埃托啡的镇痛活性却比 Morphine 高万倍;也无法解释激动剂与拮抗剂的作用。

为了克服 Morphine 易上瘾、呼吸抑制等副作用,进行了大量构效关系研究及结构修饰研究。对 Morphine 的结构修饰主要集中在 3 位酚羟基, 6 位醇羟基, 7, 8 位间的双键和 17 位叔胺基。除了 17 位氮原子上的取代之外, 对其他位置的改造得到的化合物镇痛作用与成瘾性相平行, 即镇痛作用提高, 成瘾性也增强, 反之亦然。

Morphine 结构中的 17 位氮原子上取代基的引入对活性有较大影响, 可使药物由阿片受体激动剂转变位拮抗剂, 如 Naloxone 为阿片受体纯拮抗剂, Nalorphine 则为阿片受体部分激动剂。

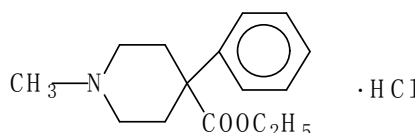
盐酸纳洛酮 Naloxone Hydrochloride



纳洛酮为阿片受体纯的拮抗剂, 与吗啡类镇痛药的分子结构不同处为 17 为氮原子上的甲基由烯丙基取代。

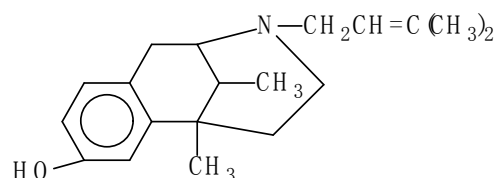
Snyder 等人认为: 在镇痛受体中除了在前面讨论过的几个结合部位外, 还存在另外 2 个辅助的疏水连接区域, 其中 1 个区域为激动剂结合位置, 另 1 个则是拮抗剂结合位置。药物作为激动剂还是拮抗剂主要取决于与哪一个辅助疏水区域相结合, 同时也影响药物发挥作用的强弱。见图 2-33 和图 2-34, 35。

盐酸哌替啶 Pethidine Hydrochloride



本品是在研究可卡因类似物解痉作用时偶然发现的, 分析结构可找出它与 Morphine 结构有相似之处, 相当于 Morphine A、E 环类似物。哌替啶不仅具有镇痛作用, 而且具有解痉作用, 口腹效果比 Morphine 好, 结构简单, 便于合成。Pethidine 的发现推动了合成镇痛药的发展。对 Pethidine 的结构改造主要围绕氮原子上的基团改变、酯基的改变及环上取代基的引入等。

喷他佐辛 Pentazocine



本品属苯吗喃类三环化合物, 是第一个用于临床的非成瘾性阿片类合成镇痛药。

参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002
- 2、《药理学》统编教材第四版，人民卫生出版社

作业：

- 1、为什么巴比妥 C5 次甲基上的两个氢原子必须全被取代才有疗效？
- 2、合成类镇痛药的按结构可以分成几类？这些药物的化学结构类型不同，但为什么都具有类似吗啡的作用？
- 3、请叙述说普罗加比（Pragabide）作为前药的意义。

章：第五章

课题：外周神经系统药物

学时

6

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、掌握硫酸阿托品、溴新斯的明、肾上腺素、盐酸麻黄碱、马来酸氯苯那敏、盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因的名称、化学结构、理化性质、临床用途；
- 2、熟悉拟肾上腺素药和肾上腺素受体拮抗剂的分类、组胺 H₁ 受体拮抗剂和局部麻醉药的结构类型；熟悉常用影响胆碱能神经系统药物、影响肾上腺素能神经系统药物、组胺 H₁ 受体拮抗剂和局部麻醉药的结构特点、作用特点；熟悉局部麻醉药的构效关系；
- 3、了解外周神经系统药物的发展概况。
- 4、熟练应用典型药物的理化性质解决该类药物的调剂、制剂、分析检验、贮存保管、使用等问题；
- 5、学会认识药物的结构特点及疗效之间的关系。

课程思政：

- 1、药物的药理作用、不良反应等是相对且可互相转化的，要善于运用哲学的辩证思想学习《药物化学》课程。
- 2、药物结构上的细微差异会深刻影响其药效活性与毒副作用，因此研究药物必须一丝不苟、认真钻研，不能有丝毫马虎。
- 3、要以广大患者的用药需要为指南，具有精益求精的科研态度，不断开发更多性能优良的新药、好药。

教学重点及难点：

难点：典型药物的化学结构和结构特点。局部麻醉药的构效关系。

课时：6 课时

教学方法及手段：

- 1、教师讲授、学生自学并重。
- 2、多媒体辅助教学，虚拟动画、ppt 课件、网络资源演示。

教学过程：

传入神经和传出神经共同组成外周神经系统。影响传出神经系统功能的药物依其药理作用的不同，传统上被分为四大类，即拟胆碱药、抗胆碱药、拟肾上腺素药和抗肾上腺素药。抗肾上腺素药目前在临床上多用于治疗心血管系统疾病，所以抗肾上腺素药将在循环系统用药中介绍。

组织胺作为一种重要的神经化学递质，广泛存在于哺乳动物的几乎所有

组织中，发挥一系列复杂的生理功能。迄今为止至少发现了 3 类组胺受体，并分别命名为 H₁ 受体、H₂ 受体和 H₃ 受体。目前临床上使用的抗变态反应药主要为组胺 H₁ 受体拮抗剂，而抗溃疡药物主要为 H₂ 受体拮抗剂。由于本书将抗溃疡药归入消化系统用药，所以本章将介绍组胺 H₁ 受体拮抗剂。

局部麻醉药是一类重要的外周神经系统用药，本章将在第五章中介绍。

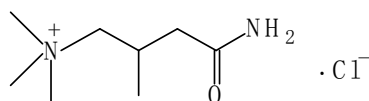
第一节 拟胆碱药 Cholinergic Drugs

躯体神经、交感神经节前神经元和全部副交感神经的化学递质均为乙酰胆碱。乙酰胆碱在突触前神经细胞内合成。神经冲动使之释放并作用于突触后膜上的乙酰胆碱受体，产生效应。之后，乙酰胆碱分子被乙酰胆碱酯酶催化水解为胆碱和乙酸而失活。胆碱经主动再摄取返回突触前神经末梢，再为乙酰胆碱合成所用。所以理论上其中每一个环节都可能经药物的影响达到增强或减弱乙酰胆碱作用的结果。但事实上，迄今成功应用于临床的胆碱能神经系统用药，包括拟胆碱药和抗胆碱药都是作用于胆碱受体和乙酰胆碱酯酶 2 个环节之一。笼统地讲，拟胆碱药是一类具有和乙酰胆碱相似作用的药物，按其作用环节和机制的不同，可分为胆碱受体激动剂和阿乙酰胆碱酯酶抑制剂 2 种类型。

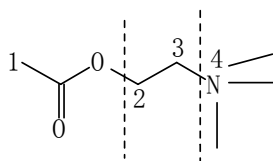
一、胆碱受体激动剂

与乙酰胆碱结合的受体称为胆碱受体，分 M-胆碱受体和 N-胆碱受体。乙酰胆碱直接作用于 M-胆碱受体和 N-胆碱受体，分别产生 M 样作用及 N 样作用，是胆碱受体激动剂。

氯贝胆碱 Bethanechol Chloride



乙酰胆碱具有十分重要的生理作用，在胃部极易被酸水解，在血液中也极易经化学水解或胆碱酯酶水解。并且乙酰胆碱的作用选择性不高，无临床实用价值。为了寻找性质较稳定，同时具有较高选择性的拟胆碱药物，以乙酰胆碱作为结构改造的先导物。Bethanechol 是人们对乙酰胆碱进行结构改造获得成功的一个例子。乙酰胆碱分子可分为如下 3 部分，通过对各个部分的结构改造，总结出如下构效关系。



位置 1 被乙基或苯基取代活性下降。

位置 2 若有甲基取代，N 样作用大为减弱，M 样作用与乙酰胆碱相似。

位置 3 若有甲基取代可阻止胆碱酯酶的作用，延长作用时间，且 N 样作用大于 M 样作用。

位置 4 带正电荷的氮是活性必须的，氮上以甲基取代为最好，若以氢或大基团如乙基取代则活性降低，若 3 个乙基则为抗胆碱活性。

对亚乙基桥部分，当改变主链长度时，活性随链长度增加而迅速下降。据此有人提出了“五原子规则”，即在季铵氮原子和乙酰基末端氢原子之间以不超过 5 个原子的距离 (H-C-C-O-C-C-N)，才能获得最大拟胆碱活性。

亚乙基桥上的氢原子若被乙基或含碳更多的烷基取代则导致活性下降。若 1 个甲基取代时，由于空间位阻，在体内不易被胆碱酯酶所破坏，因此作用时间可延长。若甲基取代在 β 位，则 M 样作用与乙酰胆碱相同，氮 N 样作用大大减弱，成为选择性 M 受体激动剂。

对乙酰氧基部分，当乙酰基位丙酰基或丁酰基等高级同系物取代时，活性下降。这与“五原子规则”时符合的。当乙酰基上的氢原子被芳环或较大分子量的基团取代后，则转变位抗胆碱作用。乙酰胆碱作用时间短和不稳定是由于其分子中酯基的快速水解。于是以相对不易水解得基团取代乙酰氧基就成为一条合理途径。氨基酰基由于氮上孤电子对的参与，其羰基碳的亲电性较乙酰胆碱低，因此不易被化学和酶促水解。

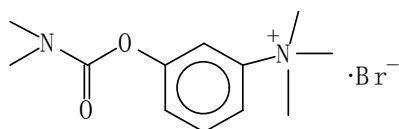
综合上述构效关系，让 3 部分的最佳结构组合起来就得到了 Bethanechol Chloride，选择性的作用于 M 受体，口服有效。

目前对 M 胆碱受体激动剂的设计和合成研究的焦点集中在开发治疗阿尔茨海默（Alzheimer's Disease, AD）和其他认知障碍疾病的药物。AD 是老年性痴呆的主要原因。AD 患者的认知减退归因于大脑皮层胆碱能神经元的变性，变性是中枢乙酰胆碱的释放明显降低，结果使 M1 受体处于刺激不足的状态。由于 M1 受体的活化对学习和记忆非常重要，刺激不足会导致认知减退。因此选择性中枢拟胆碱药目前被认为使较有前途的抗痴呆药物的主要类型之一。虽然迄今还没有正式药物上市，但研究中的大量化合物的疗效已经预示出令人鼓舞的前景。

二、乙酰胆碱酯酶抑制剂

进入神经突触间隙的乙酰胆碱会被乙酰胆碱酯酶（AChE）迅速催化水解，终结神经冲动的传递。抑制 AChE 将导致乙酰胆碱的积累，从而延长并增强乙酰胆碱的作用。乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChE inhibitors），又称为抗胆碱酯酶药因不与胆碱能受体直接相互作用，属于间接拟胆碱药。

溴新斯的明 Neostigmine Bromide



Neostigmine 的化学结构由 3 部分组成，即季铵碱阳离子部分、芳香环部分及氨基甲酸酯部分。分子中引入季铵离子一方面增强与胆碱酯酶的结合，另一方面降低中枢作用。引入 N, N-二甲基氨基甲酸酯后不易水解。Neostigmine Bromide 及其类似物溴吡斯的明和苄吡溴铵为疗效较好的抗胆碱酯酶药。

如果酰化酶水解乙酰胆碱过程非常缓慢，在相当长一段时间内造成 AChE 的全部抑制，如有机磷毒剂，使体内乙酰胆碱浓度长时间异常增高，引起支气管收缩，继之惊厥，最终导致死亡。所以这种不可逆胆碱酯酶抑制剂对人体使非常有害的。

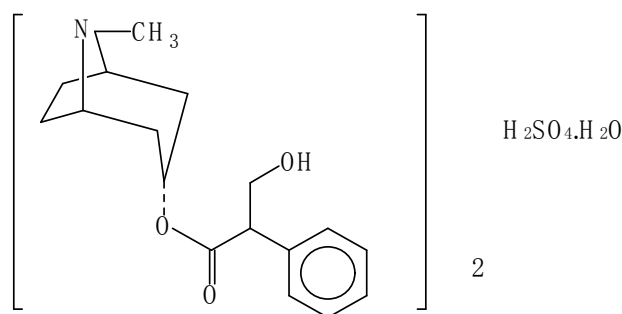
第二节 抗胆碱药 Anticholinergic Drugs

对于因胆碱能神经系统过度兴奋造成的病理状态，可用抗胆碱药物治疗。目前临床上使用的抗胆碱药主要是阻断乙酰胆碱与胆碱受体的相互作用，即胆碱受体拮抗剂。按照药物的作用部位及对胆碱受体亚型选择性的不同，抗胆碱药通常分为 3 类：①M 胆碱受体拮抗剂，可逆性阻断节后胆碱能神

经支配的效应器上的 M 受体，呈现抑制腺体（唾液腺、汗腺、胃液）分泌，散大瞳孔，加速心律，松弛支气管和胃肠道平滑肌等作用。②神经节阻断剂，在交感和副交感神经节选择性拮抗 N₁ 胆碱受体，稳定突触后膜，阻断神经冲动在神经节中的传递，主要呈现降低血压的作用，临床用于治疗重症高血压。③神经肌肉阻断剂，与骨骼肌运动终板膜上的 N₂ 受体结合，阻断神经冲动在神经肌肉接头处的传递，表现为骨骼肌松弛作用，临床用作辅助麻醉药。

一. 茄科生物碱类 M 胆碱受体拮抗剂

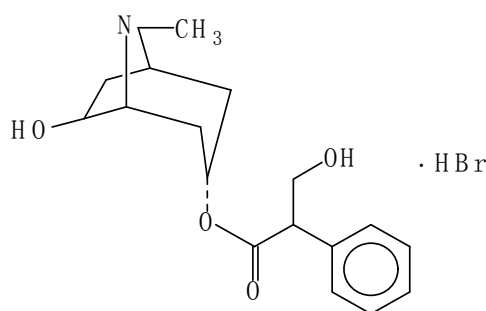
硫酸阿托品 Atropine Sulphite



Atropine 化学结构中具有莨菪烷 (Tropane) 骨架，莨菪烷 3 α 位带有羟基即为莨菪醇。 α -羟甲基苯乙酸简称莨菪酸。由 (-)-莨菪酸与莨菪醇形成的酯称为 (-)-莨菪碱。由于莨菪酸在提取分离过程中极易发生消旋化，所以 Atropine 是莨菪碱的外消旋体，其抗胆碱活性主要来自 S (-)-莨菪碱，虽然 S (-)-莨菪碱抗 M 胆碱作用比消旋的 Atropine 强 2 倍，但左旋体的中枢作用比右旋体强 8-50 倍，毒性更大。临床应用 Atropine 更安全，而且外消旋体更易制备。

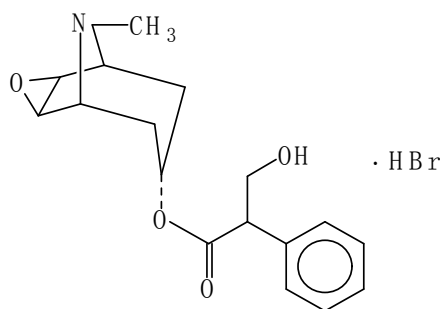
Atropine 具有外周及中枢 M 胆碱受体拮抗作用，但对 M₁ 和 M₂ 受体缺乏选择性。将 Atropine 做成季铵盐，因难以通过血脑屏障，而不能进入中枢神经系统，不呈现中枢作用。如溴甲阿托品主要用于胃及十二指肠溃疡、胃酸过多症、胃炎、慢性下痢、痉挛性大肠炎等。

氢溴酸山莨菪碱 Anisodamine Hydrobromide



Anisodamine 是上世纪 60 年代我国学者从我国特有茄科植物唐古特山莨菪根中提取的生物碱，其氢溴酸盐又称“654”，天然品称“654-1”，人工合成品胃消旋体，称“654-2”。与 Atropine 的结构比较 6 位多了 1 个羟基。

氢溴酸东莨菪碱 Scopolamine Hydrobromide

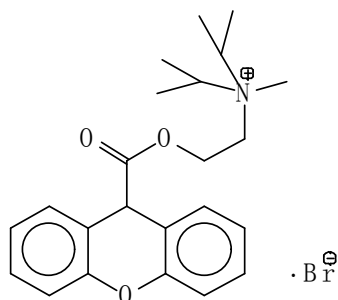


与 Atropine 的结构比较 **Scopolamine** 6, 7 位多了 1 个氧桥。

对比上述 Atropine、Scopolamine 和 Anisodamine 等茄科生物碱的化学结构，很容易看出他们的区别只是 6, 7 位氧桥和 6 位羟基的有无。氧桥和羟基的存在与否，对药物的中枢作用有很大影响。氧桥使分子的亲脂性增大，中枢作用增强。而羟基使分子极性增强，中枢作用减弱。**Scopolamine** 有氧桥，中枢作用最强，对大脑皮层明显抑制，临床作为镇静药，是中药麻醉的主要成分，并且对呼吸中枢有兴奋作用。Atropine 无氧桥，无羟基，仅有兴奋呼吸中枢作用。Anisodamine 有 6 位羟基，中枢作用最弱。

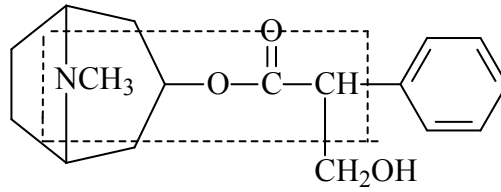
二、合成 M 胆碱受体拮抗剂

溴丙胺太林 Propantheline Bromide



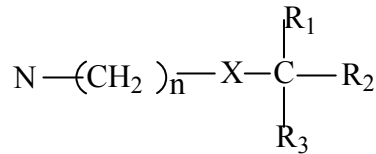
Propantheline 是从 Atropine 的结构改造中发展出的合成抗胆碱药之一。Atropine 等茄科生物碱类由于药理作用广泛，临床应用中常引起多种不良反应。对 Atropine 进行结构改造，寻找选择性高，作用强，毒性低及具有新适应症的新型合成抗胆碱药，就成为胆碱能药物的发展方向之一。

分析 Atropine 的结构可以发现，虚线框中的部分为氨基醇酯，与乙酰胆碱很相似，只是醇氧原子与氨基氮原子之间相距 3 个碳原子，但其构象的空间距离与乙酰胆碱的 2 个碳的距离相当，托品烷的双环结构对维持活性构象意义重大。因此氨基乙醇酯被认为是“药效基本结构”。Atropine 的酰基部分带有苯基，这是与乙酰胆碱不同的关键所在，显然酰基上的大基团对阻断 M 受体功能十分重要。根据这一思路，通过基团变换，设计合成了多种季铵类和叔胺类抗胆碱药。这些 M 受体拮抗剂的化学结构有共同点，可用下式代表他们的基本结构。这一结构与胆碱受体激动剂有相似之处，这是因为 M 受体拮抗剂与激动剂共同竞争 M 受体，均通过含氮的正离子部分与受体的负离子位点结合，而分子中其他部分与受体的附加部分结合，则产生拮抗剂与激动剂的区别。



Atropine

下面对 M 受体拮抗剂的构效关系加以讨论。



M胆碱受体拮抗剂基本结构

1、在 M 受体上乙酰胆碱结合位点周围是一个疏水区，拮抗剂上相应与此的 R₁ 和 R₂ 部分的较大基团，通过疏水性力或范德华力与 M 受体疏水区结合，阻碍乙酰胆碱与受体的接近和结合。当 R₁ 和 R₂ 为碳环或杂环时可产生强烈的拮抗活性，尤其 2 个环不一样时活性更好，如格隆溴铵和奥芬溴铵，R₁ 和 R₂ 分别为苯环、环戊基和苯环、环己基。两药均用于胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃酸分泌过多及痉挛等。

2、R₃ 可以是 H, OH, CH₂OH 或 CONH₂。由于 R₃ 为 OH 或 CH₂OH 时，可通过形成氢键使之与受体结合增强，比 R₃ 为 H 时抗胆碱作用强，所以大多数 M 受体拮抗剂的 R₃ 为 OH。

3、大多数强效抗胆碱药结构中 X 是酯键 -COO-，但是酯键并不是抗胆碱活性所必需的。X 也可以是一 O-，如奥芬那君；还可以去掉酯键，如苯海索、丙环定和比哌立登等（见 page 97），因疏水性较大，易进入中枢，属于中枢抗胆碱药，临床用于抗震颤麻痹。

4、大多数强效抗胆碱药物中，氨基部分通常为季铵盐或叔胺结构。它们本身为 N 正离子或与酸成盐后形成 N 正离子，与 M 受体的负离子部位结合，对形成药物-受体复合物起重要作用。N 上取代基通常以甲基、乙基、丙基或异丙基为好。

5、环取代基到氨基氮原子之间的距离以 n=2 为最好，碳链长度一般在 2~4 个碳原子之间，再延长碳链则活性降低或消失。

三. N 胆碱受体拮抗剂

N 胆碱受体拮抗剂按照对受体亚型的选择性不同，可分为神经节 N₁ 受体阻断剂和神经肌肉接头处 N₂ 受体阻断剂，前者用作降压药，后者可使骨骼肌松弛，临床作为肌松药，用于辅助麻醉。临床上常用的肌松药见课本。

第三节 拟肾上腺素药 Adrenergic Drugs

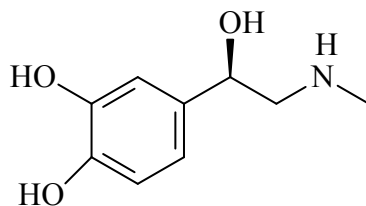
拟肾上腺素药是一类通过兴奋交感神经而发挥作用的药物，亦称为拟交感神经药。由于化学结构均为胺类，且部分药物又具有儿茶酚（1, 2-苯二酚）结构部分，故又有拟交感胺和儿茶酚胺之称。

目前临床上使用的拟肾上腺素药物按其是否与 α 受体或 β 受体发生作用，分作三类。通常把直接与肾上腺素受体结合，兴奋受体而产生 α 型作用和/或 β 型作用的药物成为直接作用药物，即肾上腺素受体激动剂。有些药物不与肾上腺素受体结合，但能促进肾上腺素能神经末梢释放递质，增强

受体周围去甲肾上腺素浓度而发挥作用，这些药物成为间接作用药。第三类兼有直接和间接作用的药物称为混合作用药。本节主要介绍直接作用药和混合作用药。

根据肾上腺素受体激动剂对 α 受体和 β 受体的不同选择性，具有兴奋 α_1 受体的药物，临床用于升高血压和抗休克；兴奋中枢 α 受体的药物，用于降血压；兴奋 β_1 受体的药物，用于强心和抗休克；兴奋 β_2 受体的药物，用于平喘和改善微循环，及防止早产。

肾上腺素 Adrenaline

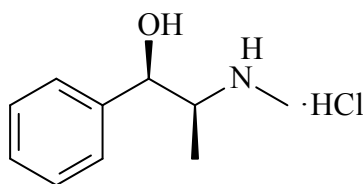


Adrenaline 同时具有较强的 α 受体和 β 受体兴奋作用，临床用于过敏性休克、心脏骤停和支气管哮喘的急救。

Adrenaline 具有 β 苯乙胺的结构骨架。事实上，目前临床应用的拟肾上腺素药物绝大多数都具有这样的基本结构，即取代苯基与脂肪族伯胺或仲胺以二碳链相连，碳链增长或缩短均使作用降低。

β -碳上通常带有醇羟基，此醇羟基再激动剂与受体相互结合时，通过形成氢键发挥作用。因此 β -碳的绝对构型，即 β -OH 立体结构排列对活性有显著影响。天然肾上腺素受体激动剂的 β -碳均为 R 构型，合成药物也均以 R 构型为活性体。R 构型 Adrenaline 为左旋体，其活性比右旋体强 12 倍，消旋体的活性只有左旋体的一半。左旋 Adrenaline 水溶液加热或室温放置后，可发生消旋化而致活性降低。消旋化速度与 pH 有关，在 pH4 以下速度较快，所以 Adrenaline 水溶液应注意控制 pH。

盐酸麻黄素 Ephedrine Hydrochloride

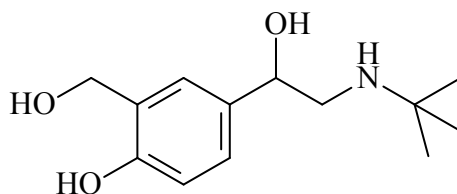


Ephedrine 属于混合作用型药物，对 α 和 β 受体均有激动作用，呈现出松弛支气管平滑肌，收缩血管，兴奋心脏等作用。另外，Ephedrine 的极性较儿茶酚胺类为小，因此较易通过血脑屏障进入中枢神经系统，故还具有中枢兴奋作用。

与肾上腺素类药物相比，Ephedrine 具有 2 个特点。一是苯环上不带有酚羟基。苯环上酚羟基的存在一般使作用增强。尤其以 3', 4'-二羟基化合物的活性最强。但具有此儿茶酚结构的化合物极易受儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 的代谢而口服活性较低，而 Ephedrine 没有酚羟基，不受 COMT 的影响，虽作用强度较 Adrenaline 为低，但作用时间比后者大大延长。苯环上没有酚羟基还使化合物极性大为降低，所以 Ephedrine 具有较强的中枢兴奋作用。Ephedrine 的第二个结构特点是 α -碳上带有 1 个甲基，

因空间位阻不易被单胺氧化酶代谢脱胺，故也使稳定性增加，作用时间延长。单 α -碳上的烷基亦使活性减低，中枢毒性增大。若甲基换以更大的取代基，则活性更弱，毒性更大。

沙丁胺醇 Salbutamol



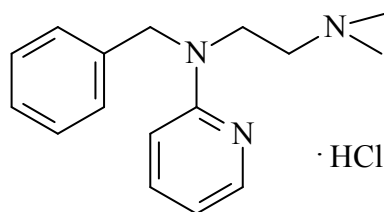
Salbutamol 结构中的叔丁胺基对其作用选择性至关重要。拟肾上腺素药物 N 上取代基对 α 和 β 受体效应的相对强弱有显著影响，见表 3-6。无取代基如去甲肾上腺素主要为 α 受体效应，对 β 受体作用微弱。当取代基逐渐增大， α 受体效应减弱， β 受体效应则增强。肾上腺素为甲基取代，兼作用于 α 和 β 受体。当取代基增大为异丙基如异丙肾上腺素，主要为 β 受体效应， α 作用极微。Nqdj 对受体选择性的这种影响可以解释微在 β 受体结合部位，与氨基相结合的天冬氨酸残基旁边有一个亲脂性口袋，可容纳较大烷基。而 α 受体结合部位没有这样的口袋。取代基的增大有助于和 β 受体的疏水键合，并可使 β 受体变构以便于与拟肾上腺素药的 β -羟基形成氢键。使 β 效应增强最有效的取代基为异丙基、叔丁基和环戊基。不同的取代基可以对不同的 β 受体亚型产生选择性作用，如 N-叔丁基通常增强对 β_2 受体的选择性，而 N-异丙基只产生一般 β 受体激动作用。当一般 β 受体激动剂兴奋 β_2 受体，作为支气管扩张剂用于哮喘时，其同时具有的对 β_1 受体的兴奋作用会带来一系列的心脏毒性，而选择性 β_2 受体激动剂则可大大降低和消除这些不良反应。

第四节 组胺 H1 受体拮抗剂

Histamine H1 Receptor Antagonists

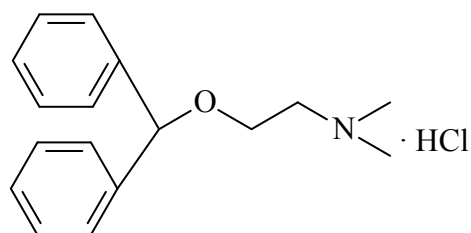
目前临床应用的 H1 受体拮抗剂品种较多，按化学结构可分为 6 大类：乙二胺类，氨基醚类，丙胺类，三环类，哌嗪类，哌啶类等。

盐酸曲吡那敏 Tripelennamine Hydrochloride



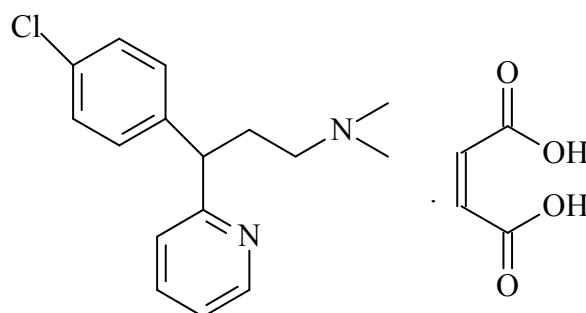
为乙二胺类抗组胺药，其 H1 受体拮抗作用较强而持久，具有一定的抗 M 胆碱和镇静作用。

盐酸苯海拉明 Diphenhydramine Hydrochloride



为氨基醚类抗组胺药。对中枢神经系统有较强的抑制作用。自上世纪 40 年代应用于临床后，对它的结构改造就没有停止过，并因此获得一系列氨基醚类抗组胺药。如分子中的 1 个苯基的对位引入甲氧基、氯或溴原子，副作用减轻。

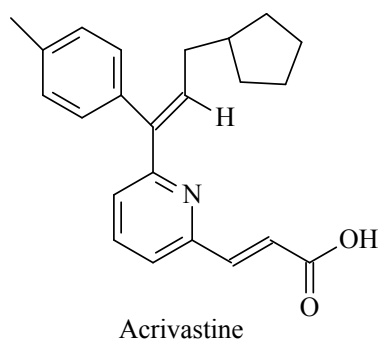
马来酸氯苯那敏 Chlorphenamine Maleate



为丙胺类抗组胺药，服用后吸收迅速而完全，排泄缓慢，作用持久，主要是以 N-去一甲基、N-去二甲基、N-氧化物等代谢物随尿排出。

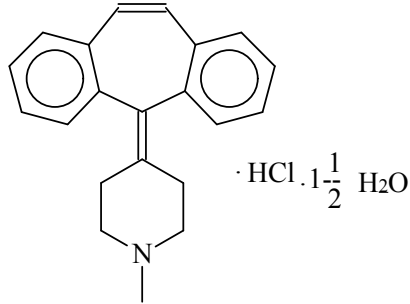
Chlorphenamine 的特点是抗组织胺作用较强，用量少，副作用小，适用于小儿。

丙胺类结构变化的成功之一是其不饱和类似物，如吡咯他敏、曲普利啶和阿伐斯汀。特别是阿伐斯汀具有选择性的阻断组胺 H1 受体的作用，结构中的丙烯酸基使其具有相当的亲水性而难以进入中枢神经系统，故无镇静作用，也无抗 M 胆碱作用。



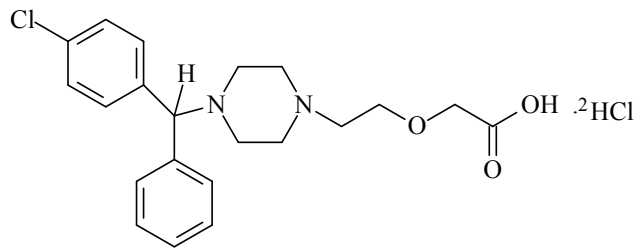
Acrivastine

盐酸赛庚啶 Cyproheptadine Hydrochloride



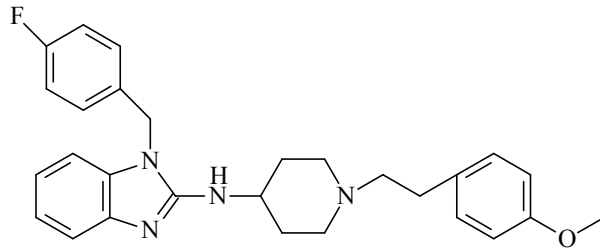
为三环类抗组胺药。具有较强的 H1 受体拮抗作用，并具有轻、中度的抗 5-羟色胺及抗胆碱作用。

盐酸西替利嗪 Cetirizine Hydrochloride



为哌嗪类抗组胺药，选择性组胺 H1 受体，作用强而持久，对 M 胆碱受体和 5-羟色胺受体的作用极小。由于 Cetirizine 易离子化，不易透过血脑屏障，进入中枢神经系统的药量少，属于非镇静性抗组胺药。

阿司咪唑 Astemizole



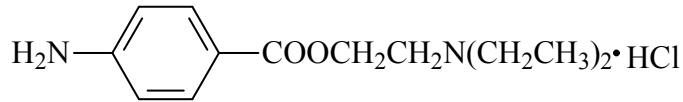
为哌啶类抗组胺药，为强效的 H1 受体拮抗剂，作用持续时间长，不具有抗胆碱和局麻作用。是目前非镇静性抗组胺药的主要类型。

经典的 H1 受体拮抗剂由于脂溶性较高，易于透过血脑屏障进入中枢，产生中枢抑制和镇静的副作用。另外，由于 H1 受体拮抗剂选择性不够强，常不同程度的呈现出抗肾上腺素、抗 5-羟色胺、抗胆碱、镇痛、局部麻醉等副作用。因此限制药物进入中枢和提高药物对 H1 受体的选择性就成为设计和寻找新型抗组胺药的指导思想，并由此发展出了非镇静性 H1 受体拮抗剂。

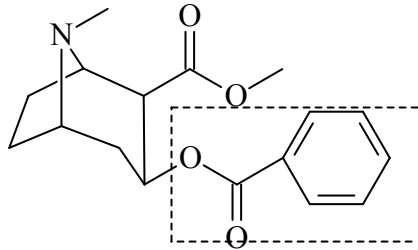
第五节 局部麻醉药 Local Anesthetics

局部麻醉药按化学结构分为：芳酸酯类、酰胺类、氨基醚类、氨基酮类、氨基甲酸酯类和脘类等。

一、芳酸酯类 盐酸普鲁卡因 Procaine Hydrochloride



Procaine 的发现及酯类局麻药的发展过程，提供了从剖析天然产物分子结构进行药物化学研究的一个经典例证。对可卡因的结构改造中发现：苯甲酸酯在 Cocaine 的局部麻醉作用中占有重要地位。合成



Cocaine

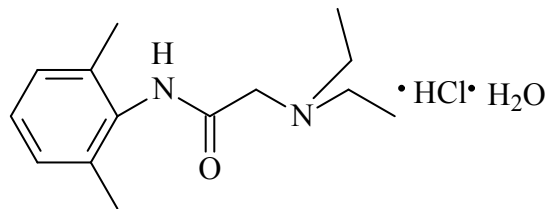
了一系列氨基苯甲酸酰胺酯和氨代烷基酯，最终发现了 Procaine。

Procaine 易水解失效，为了克服这一缺点，提高酯基的稳定性，对苯环、酯键、侧链进行改造获得一系列酯类局麻药。

在 Procaine 的苯环上以其他取代基取代时，可因空间位阻而使酯基水解减慢，因而使局部麻醉作用增强，如氯普鲁卡因的局麻作用比 Procaine 强 2 倍 毒性小约 1/3。苯环上的氨基引入烷基，可增强局部麻醉作用，如丁卡因的局部麻醉作用比普鲁卡因强 10 倍。

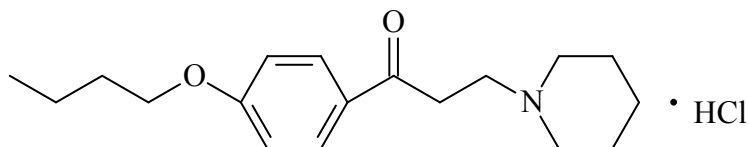
在 Procaine 侧链上引入甲基，因空间位阻作用使酯键不易水解，故使麻醉作用延长，如海克卡因和美普卡因等。

二、酰胺类 Lidocaine Hydrochloride



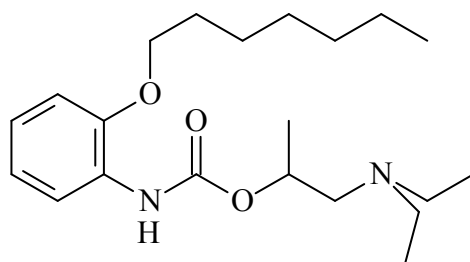
利多卡因以其结构中的酰胺键区别于普鲁卡因的酯键。酰胺键较酯键稳定，另外利多卡因酰胺键的 2 个邻位均有甲基，由于空间位阻原因，使利多卡因更稳定。在酸、碱溶液中均不易水解，体内酶解的速度也比较慢，此为利多卡因较普鲁卡因作用强，维持时间长，毒性大的原因。

三、氨基酮类 盐酸达克罗宁 Dyclonine Hydrochloride



以电子等排体 $-\text{CH}_2-$ 代替酯基中的 $-\text{O}-$ 则成为酮类化合物。达克罗宁具有很强的表面麻醉作用，对粘膜穿透力强，见效快，作用较持久，毒性较 Procaine 低。但因刺激性较大，不宜作静脉注射和肌肉注射，只作表面麻醉药。达克罗宁结构中的羰基比普鲁卡因结构中的酯基和利多卡因结构中的酰胺基都稳定，所以麻醉作用更持久。

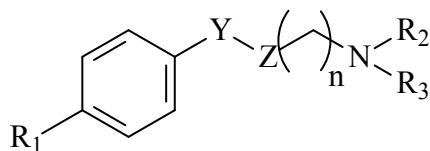
四、氨基甲酸酯类 卡比佐卡因 Carbizocaine



表面麻醉作用比 Cocaine 强 251 倍，浸润麻醉作用比 Procaine 强 416 倍。与传统麻醉药不同的是，当 pH 由 7.2 降至 6 时，其麻醉作用可增强 5.8 倍，故可用于由炎症的组织的麻醉。

五、局部麻醉药的构效关系

局部麻醉药的化学结构类型很多，很难表示它们的基本结构。但绝大多数局麻药具有图 3-11 所示的结构骨架，其中亲水性和亲脂性部分应当保持一定的平衡。



参考资料和辅助资料

- 1、《药物化学》教学课件，华西医科大学视听教育中心，2002
- 2、《药物化学》统编教材第五版，人民卫生出版社

作业：

- 1、合成 M 胆碱受体激动剂和拮抗剂的化学结构有哪些异同点？
- 2、叙述从生物碱类肌松药的结构特点出发，寻找毒性较低的异喹啉类 N 胆碱受体拮抗剂的设计思路。
- 3、经典 H1 受体拮抗剂有何突出不良反应？为什么？第二代 H1 受体拮抗剂如何克服这一缺点？
- 4、经典 H1 受体拮抗剂的几种结构类型是相互联系的。试分析由乙二胺类到氨基醚类、丙胺类、三环类、哌嗪类的结构变化。