



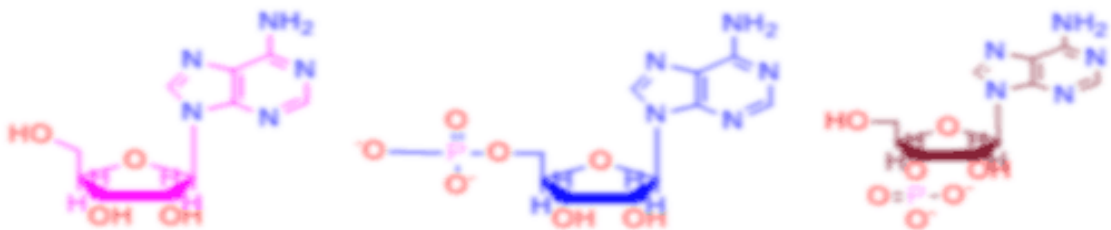
安徽中醫藥高等專科學校

2019 安徽省《藥物化學》精品線下開放課程

安徽中醫藥高等專科學校 | 藥學系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Department of Pharmacy

藥物化學與藥物分析教研室 | 秦亞東



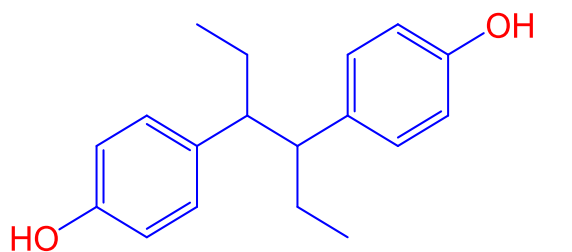


第十三章 药物的构效关系和新药研究知识简介

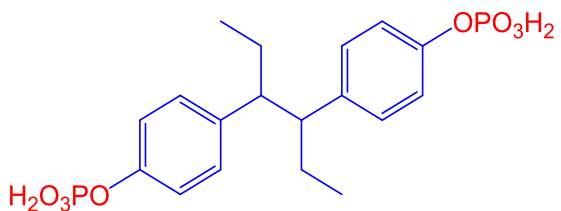
四、结构修饰的目的和方法

一、结构修饰的目的

1. 提高药物的组织选择性



己烯雌酚



己烯雌酚磷酸酯

- 治疗前列腺癌的有效药物，但对男性有产生雌激素副作用
- 副作用较大，全身性副作用
- 在前列腺器官难以形成有效血药浓度

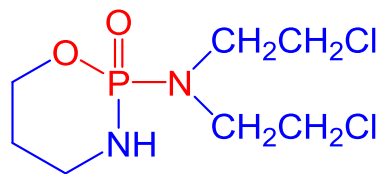
- 肿瘤组织中碱性磷酸酯酶、酰胺酶含量高或活性比正常细胞高，pH值低
- 容易分布到磷酸酯酶含量较高的前列腺
- 对前列腺器官的组织选择性较高
- 进入体内需要磷酸酯酶的水解，生产己烯雌酚后发挥作用

发现病变器官，特征变化酶的含量，发现

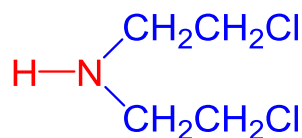


一、结构修饰的目的

1. 提高药物的组织选择性



环磷酰胺



去甲氮芥

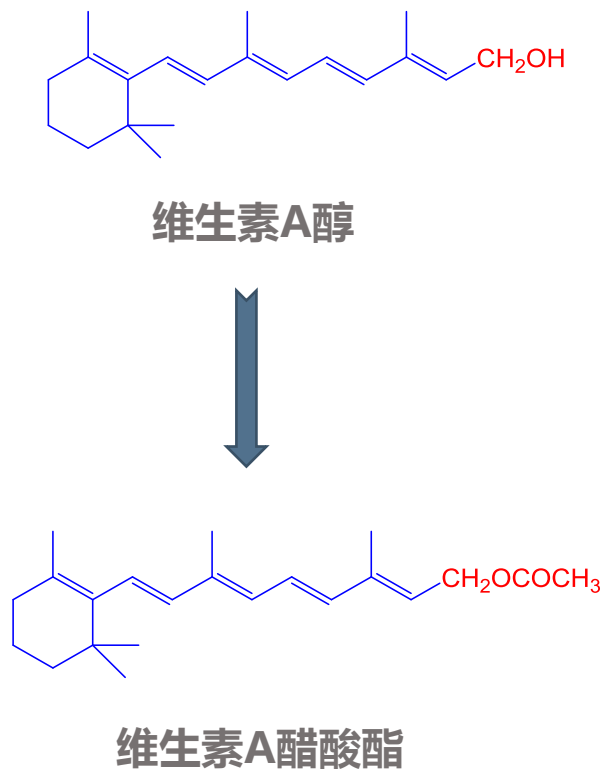
- 是去甲氮芥的前药，活性低
- 进入体内后，分布到肿瘤组织后，被磷酸酯酶水解后发挥药效
- 使得肿瘤细胞中药物的浓度高于正常细胞
- 既利于治疗，又对正常细胞影响较小

- 烷化剂类抗肿瘤药，全身副作用大
- 对正常细胞和肿瘤细胞作用差异不大、选择性差、毒性大、作用时间短



一、结构修饰的目的

2. 增加药物的稳定性

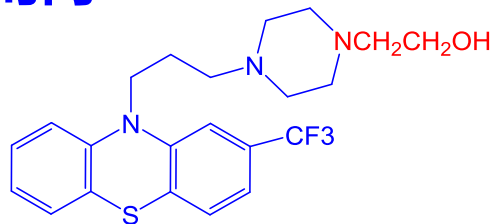


- 侧链-OH不稳定，易氧化，在储存过程中易发生氧化
- 在体内代谢速度快，作用时间短

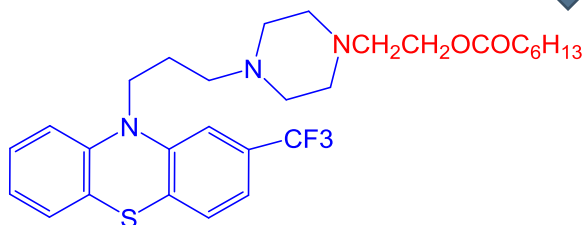
- 侧链-OH被醋酸酯化，生成醋酸酯
- 合成品制成维生素A醋酸酯，比天然品更加稳定

一、结构修饰的目的

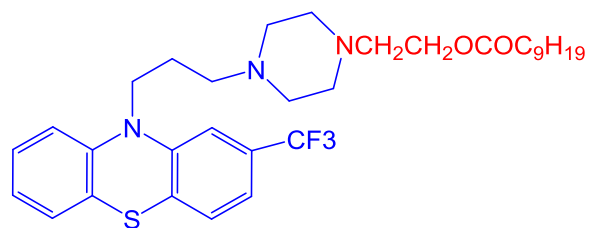
3. 延长药物的作用时间



氟奋乃静



氟奋乃静庚酸酯



氟奋乃静癸酸酯

-- 氟奋乃静用于治疗精神分裂症，作用时间仅1天

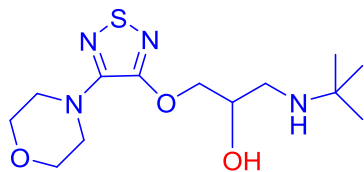
--

-- 侧链-OH被酸酯化，生成酸酯

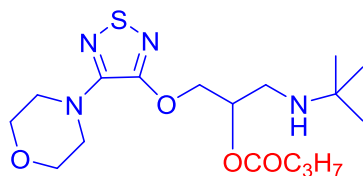
-- 氟奋乃静庚酸酯和氟奋乃静癸酸酯，分别可持续药效2~4周

一、结构修饰的目的

4. 改善药物吸收，提高生物利用度



噻吗洛尔



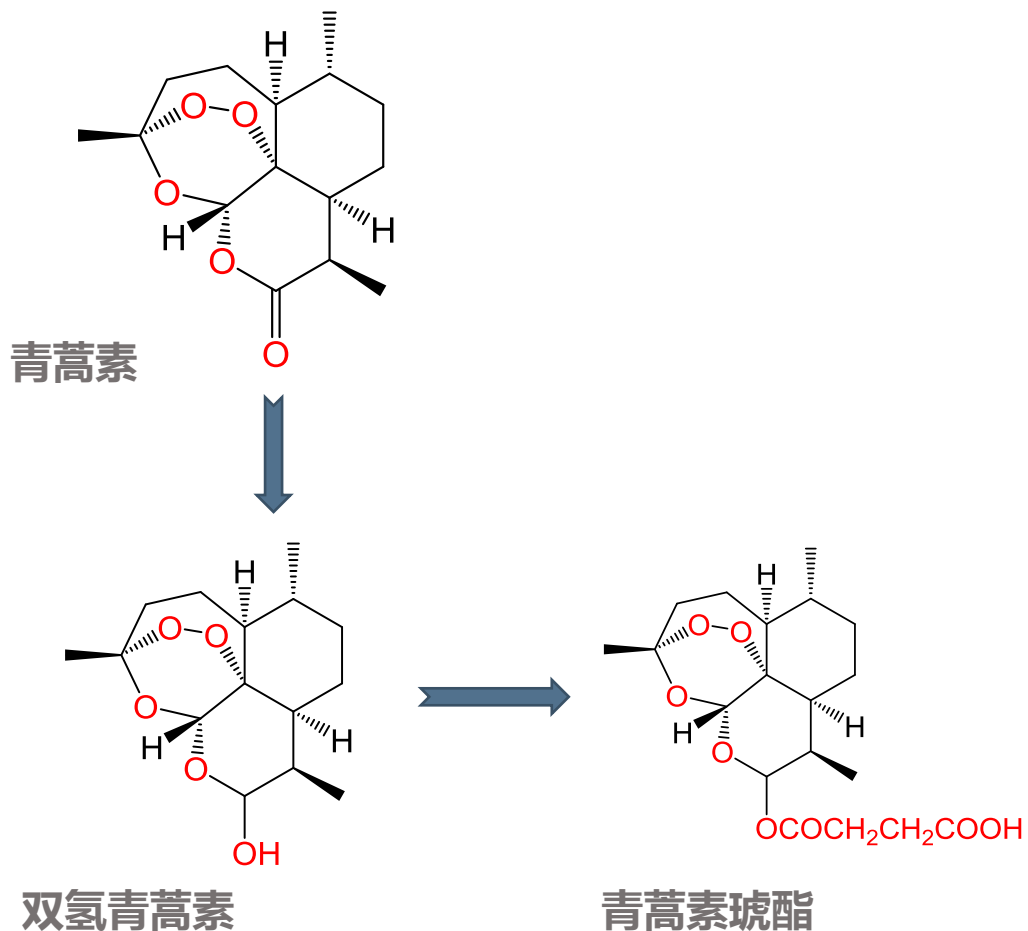
丁酰噻吗洛尔

- 侧链存在-OH，分子极性大，脂溶性差，难以透过眼角膜
- 噻吗洛尔为 β -受体阻断剂，临床上用于治疗青光眼和降低眼压

- 侧链-OH被丁酸酯化，生成丁酸酯
- 将其结构中的羟基丁酸酯化后，得到丁酰噻吗洛尔，其脂溶性增高，制成的滴眼剂透过角膜的能力增加4~6倍，经酶水解再生成噻吗洛尔而起作用。

一、结构修饰的目的

5. 改善药物的溶解度



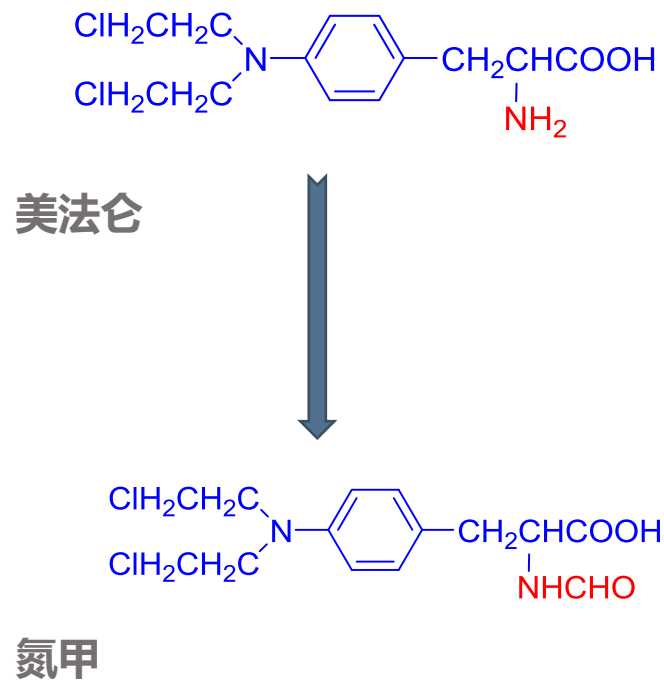
-- 青蒿素具有抗恶性疟疾作用，缺点是水溶性低、不稳定、半衰期极短。

-- 将其还原得到双氢青蒿素，再与琥珀酸生成单酯，产物称青蒿琥酯，利用琥珀酸具有双羧基的官能团，一个羧基与双氢青蒿素形成酯，另一个游离羧基可以形成钠盐，不仅增加了水溶性可以制成注射剂，而且还提高了稳定性，延长了半衰期，在体内经酶作用水解、氧化为青蒿素发挥作用。

-- 临床用于治疗各种疟疾，还具有很强的退热作用。

一、结构修饰的目的

6. 降低药物的毒副作用

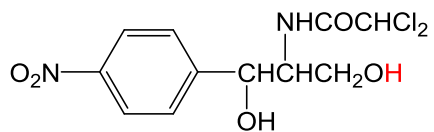


- 氨基是药物中最常见的基团，它是药物与受体相互作用的基团，但伯胺类药物的毒性一般较大。
- 对氨基进行酰胺化修饰，可降低毒副作用
- 抗肿瘤药物美法仑的氨基经甲酰化，生成氮甲，其副作用降低，并且可口服给药。

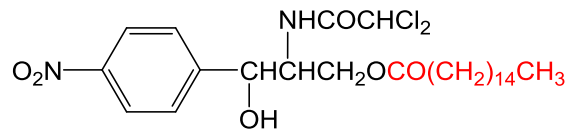


一、结构修饰的目的

7. 消除药物的不良臭味



氯霉素



氯霉素棕榈酸酯

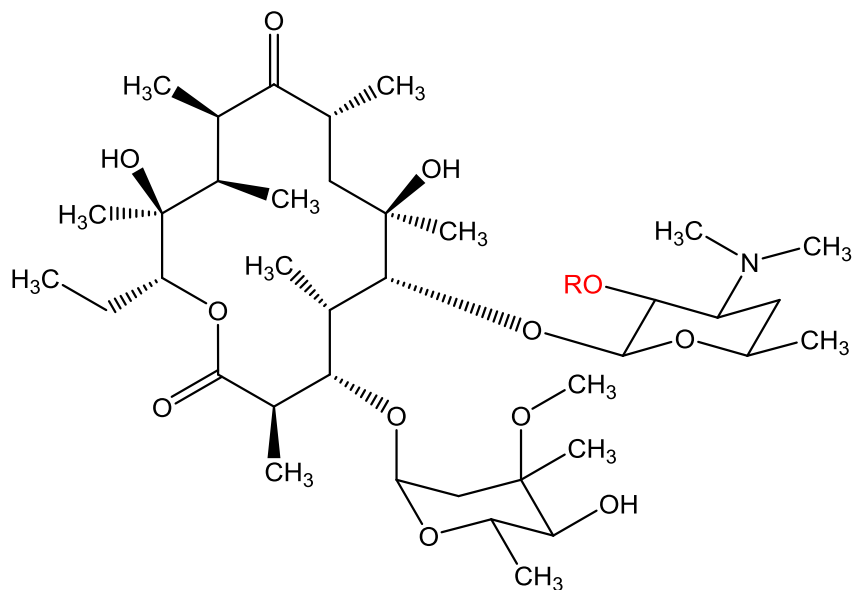
-- 氯霉素口服味苦

-- 氯霉素侧链-OH和棕榈酸成酯后，苦味消失，更容易被患者接受，尤其是小儿，提高用药的依从性。



一、结构修饰的目的

7. 消除药物的不良臭味



R= -H

红霉素

R= -COCH₂CH₂COOCH₂CH₃

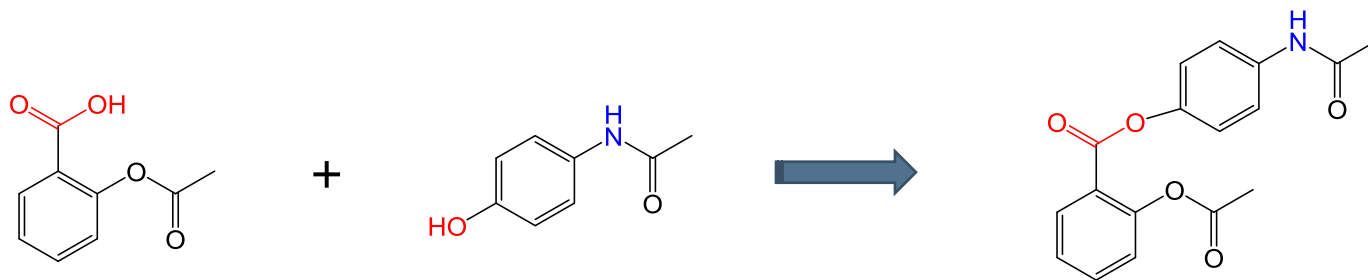
琥乙红霉素

-- 红霉素属大环内酯类抗生素，口服味苦

-- 红霉素侧链的去氧糖苷，其环上-OH与琥珀酸成酯后，苦味消失，更容易被患者接受，尤其是小儿，提高用药的依从性

一、结构修饰的目的

8. 发挥药物的配伍作用



阿司匹林

对乙酰氨基酚

贝诺酯

-- 阿司匹林和对乙酰氨基酚都属于解热镇痛药，阿司匹林和对乙酰氨基酚通过酯化反应后得到贝诺酯，进入体内后，经酯酶水解，又生产阿司匹林和对乙酰氨基酚，起到配伍作用



二、药物化学结构修饰的方法

药物化学结构修饰方法

- (一) 成盐修饰
- (二) 酯化和酰胺化修饰
- (三) 成环和开环修饰



二、药物化学结构修饰的方法

药物化学结构修饰方法

-- 成盐修饰

成盐修饰在临床上的主要作用有：

1. 有良好的溶解性利于注射剂的制备；
2. 有适当的pH值，可降低对机体的刺激性；可产生较理想的药理作用；
3. 可延长药物的作用时间。

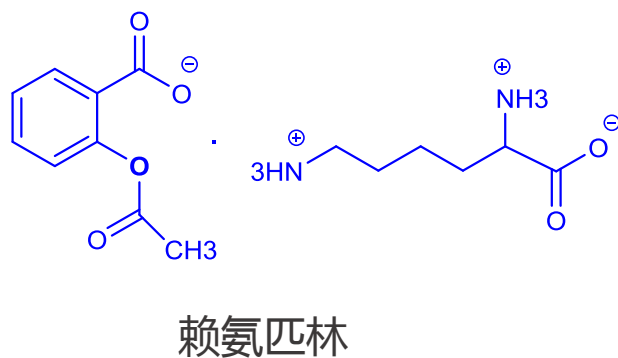


二、药物化学结构修饰的方法

-- 成盐修饰

1.1 酸性药物的成盐修饰

-- 羧酸类药物：常与钾、钠、钙等离子形成盐，也可与有机碱或碱性氨基酸形成盐。



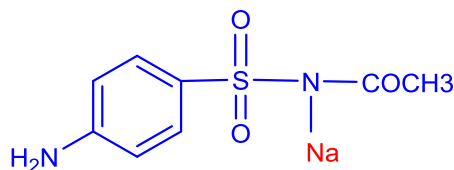


二、药物化学结构修饰的方法

-- 成盐修饰

1.2 磺酸、磺酰胺和磺酰亚胺类药物

-- 与碱金属离子形成盐



磺胺醋酸钠



磺胺嘧啶钠

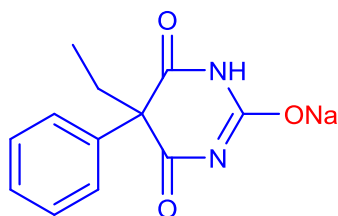


二、药物化学结构修饰的方法

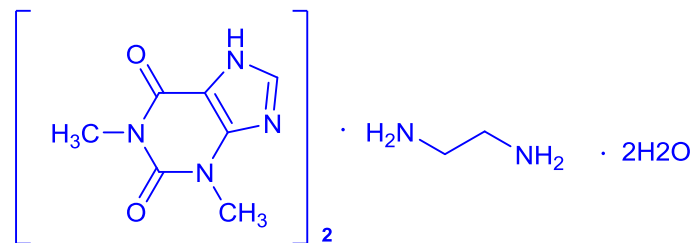
-- 成盐修饰

1.3 酰亚胺和酰脲类药物

- 常制成钠盐使用，粉针剂
- 酰亚胺类药物还可以与强碱性的有机碱结合成盐使用



苯巴比妥钠



氨茶碱



二、药物化学结构修饰的方法

-- 成盐修饰

1.4 酚类及烯醇类药物

-- 酚类和烯醇类药物的酸性比较弱，如制成碱金属盐后，其水溶液的碱性比较强，不宜在临床上使用。



二、药物化学结构修饰的方法

-- 成盐修饰

2 碱性药物的成盐修饰

--可与酸成盐。

常用的无机酸：盐酸、硫酸或磷酸，如盐酸普鲁卡因、硫酸阿托品；

常用的有机酸：乙酸、枸橼酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、乳糖酸等。



二、药物化学结构修饰的方法

-- 酯化和酰胺化修饰

酯化和酰胺化修饰的作用：

1. 主要用于含有羟基、羧酸基、氨基等基团药物的修饰
2. 降低药物的极性、解离度或酸碱性，增加药物的稳定性，减少药物的刺激性和改变药物的药代动力学性质等。



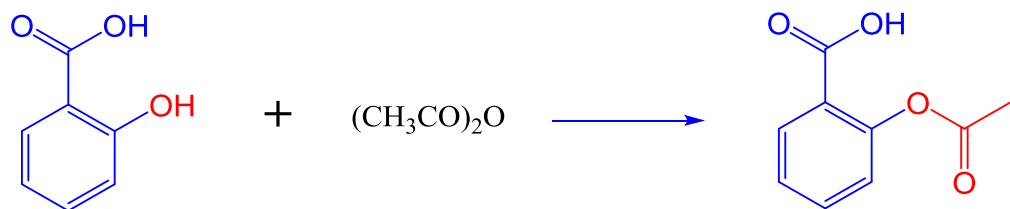
二、药物化学结构修饰的方法

-- 酯化和酰胺化修饰

1.1 具有羟基药物的修饰

酯化修饰的作用：

为了增强含羟基药物的稳定性，降低副作用

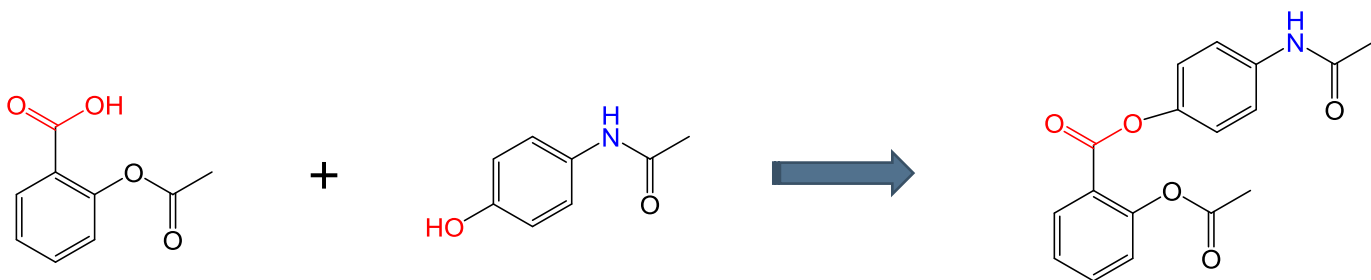


二、药物化学结构修饰的方法

-- 酯化和酰胺化修饰

1.2 具有羧基药物的修饰

主要是酯化，最常见形成的酯为甲醇酯和乙醇酯。

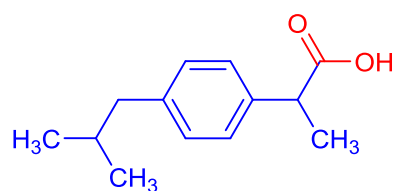


阿司匹林

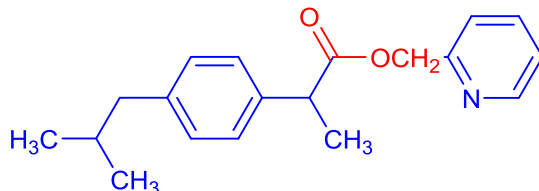
对乙酰氨基酚

贝诺酯

阿司匹林、布洛芬对胃肠道有刺激性，成酯后降低对消化道的刺激，提高患者的耐受性。



布洛芬



布洛芬成酯衍生物



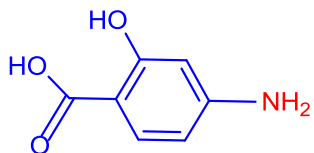
二、药物化学结构修饰的方法

-- 酯化和酰胺化修饰

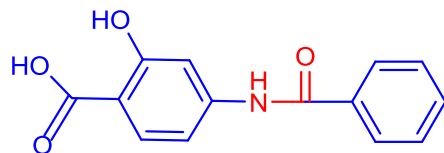
1.3 具有氨基药物的修饰

具有氨基药物修饰的作用：

1. 含有氨基药物的修饰可以增加药物的组织选择性，降低毒副作用，延长药物的作用时间，增加稳定性等。
2. 氨基的修饰可用氨基酸、脂肪酸及芳香酸进行酰胺化。



对氨基水杨酸

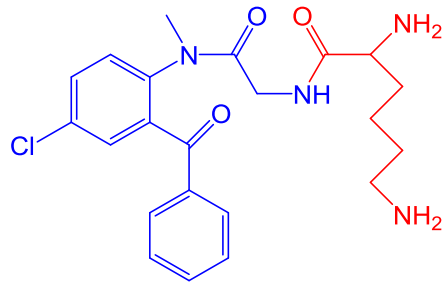


苯甲酰胺水杨酸



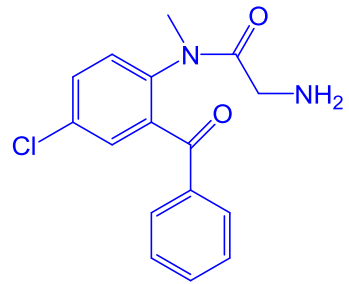
二、药物化学结构修饰的方法

--- 成环开环反应



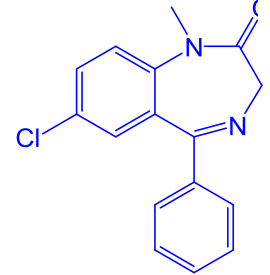
Ro-7355

地西洋的开环产物与赖氨酸相连



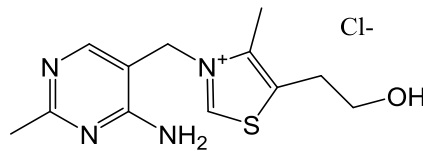
胃 / H^+

水解，失去赖氨酸



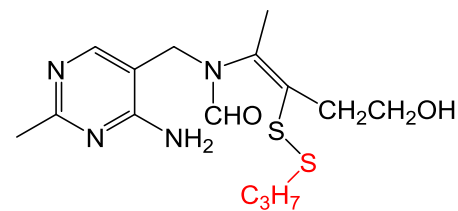
肠道 / OH^-

闭环，形成原药



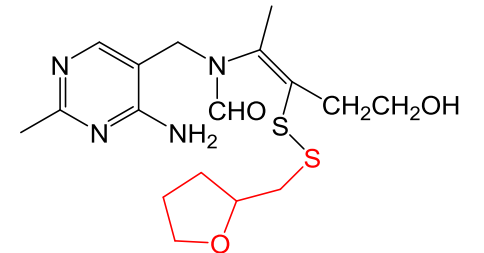
VB1

极性大，口服吸收差



VB1

VB1与含硫化合物作用，开环形成二硫键
脂溶性提高，口服吸收好





2019 安徽省《药物化学》精品线下开放课程

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Depart of Pharmacy

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东