



安徽中醫藥高等專科學校

2019



安徽省《药物化学》省级精品线下开放课程

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Depart of Pharmacy

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东



第十二章 药物的化学稳定性和药物的代谢反应

三、药物的代谢反应（上）



一、药物的代谢反应

-- 药物代谢 (Drug Metabolism) :

药物经不同途径进入体内后，在各种酶系的作用下，药物的化学结构一般会发生改变，包括官能团的增减、变换和分子的结合或降解。

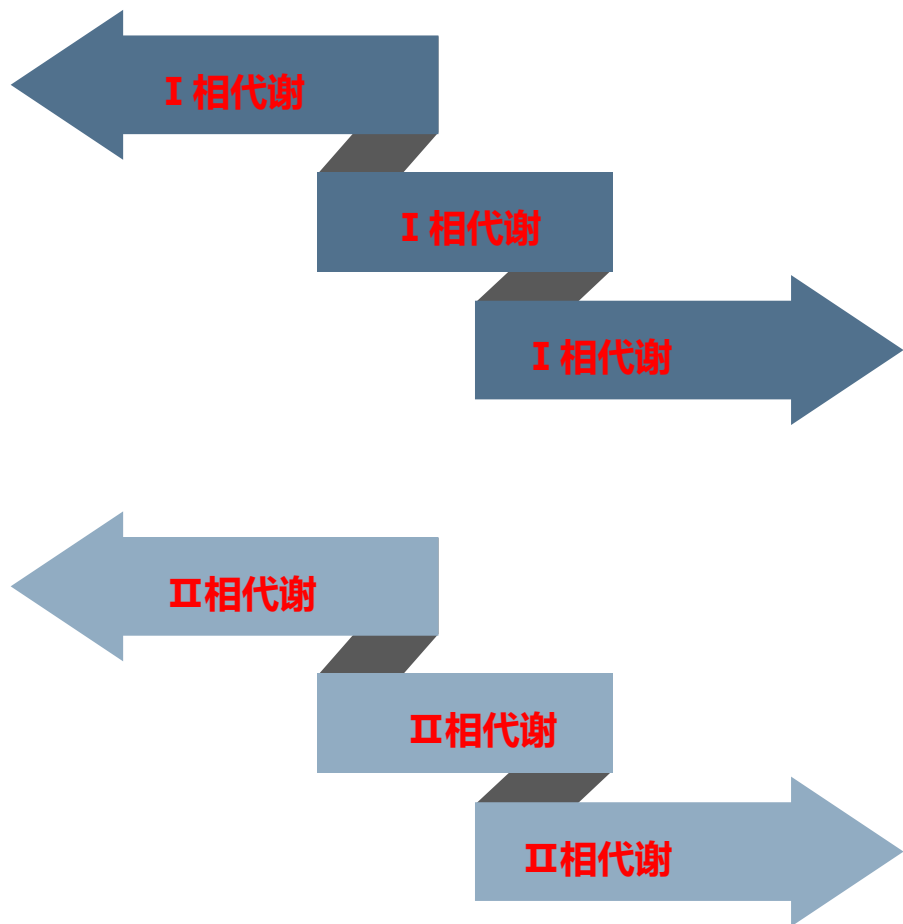
- 药物代谢，又称生物转化，在体内酶的作用下进行
- 药物在体内发生生物转化后，多数疗效下降或消失，少数活性增强，或药理作用改变，甚至产生毒性
- 生物转化决定药物在体内的代谢和排泄，也控制这药物在体内的血药浓度和强度



一、药物的代谢反应

-- 药物结构种类繁多，结构各异，但在体内代谢类型以**氧化、还原、水解**以及**与内源性物质结合**等为主。

分
类



A

I 相代谢—官能团化反应

- 进行氧化、还原、水解等化学反应（生物转化）；
- 实质是在药物分子中引入或暴露某些极性基团（如-OH, -SH, -COOH）等，使药物极性和水溶性增加，易于排泄；
- 利于结合反应的进行。

B

II 相代谢—结合反应

- 带有这些基团的代谢产物与内源性物质结合的反应；
- 这些反应需要物质和能量，通常使药物失去活性；
- 代谢产物的极性增加，利于排泄；
- 结合反应是指具有羧基或氨（胺）基的药物或 I 相代谢产物在与机体内源性物质结合。



一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

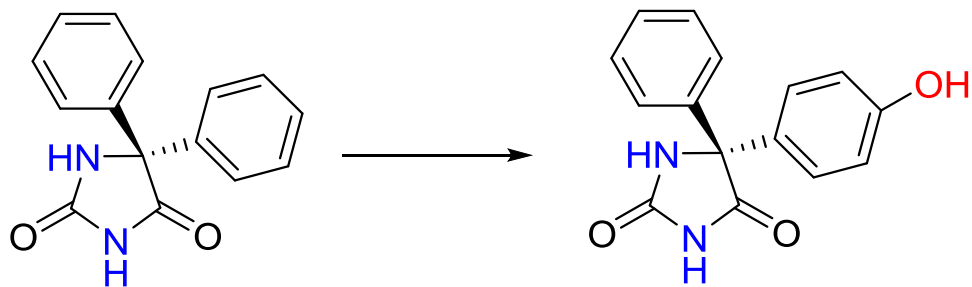
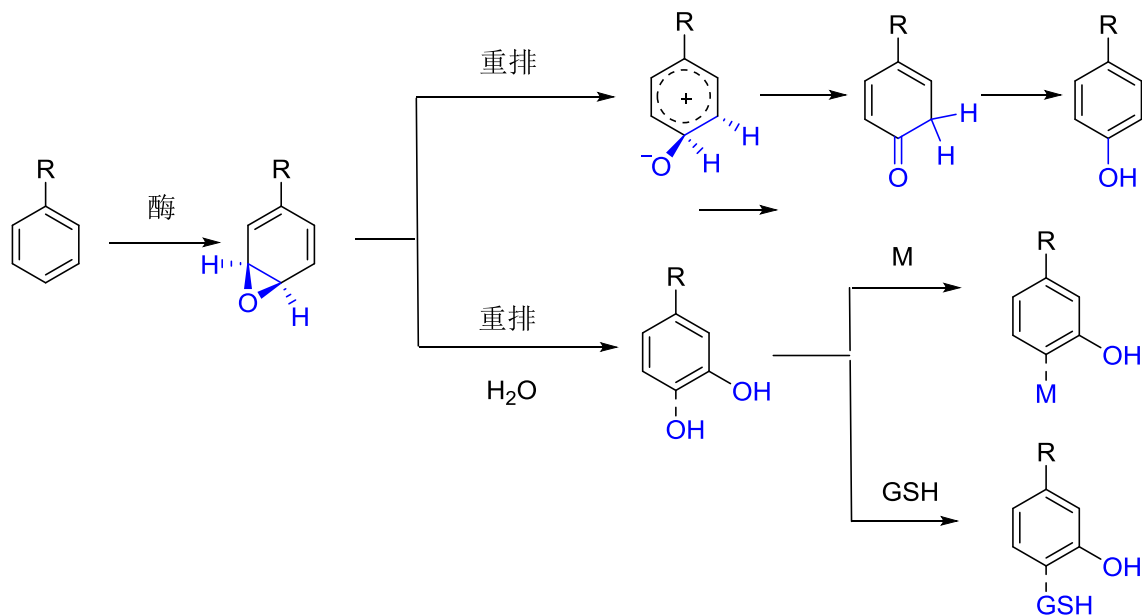
- 地位重要，很多脂溶性药物通过酶系作用，经氧化反应增加极性利于排泄
- 有些药物通过生物氧化，提高活性，更好的发挥治疗作用
- 碳原子上形成羟基、或羧基
- 氮、氧、硫原子上脱烷基或生成氮氧化物、硫氧化物
- 药物代谢中最常见的反应，大多数药物都可以被氧化
- 芳环、烯烃、脂肪烃和脂环烃、C-杂原子、胺类、醇醛等

一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

-- 芳环的氧化



苯妥英 (有活性)

羟基苯妥英 (无活性)

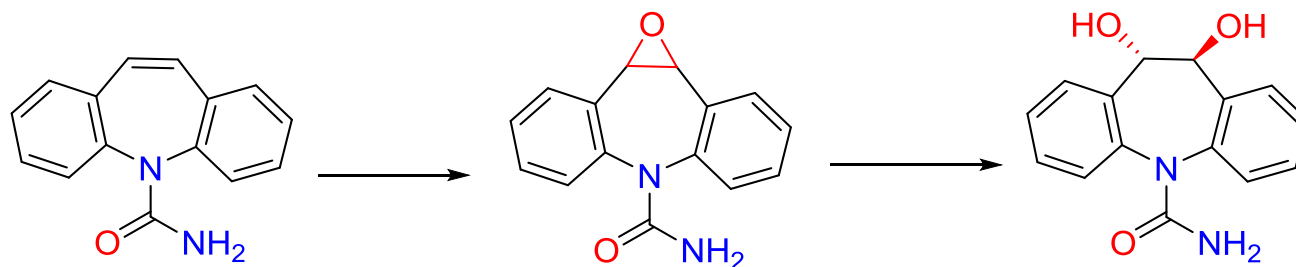
一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

-- 烯烃的氧化

生成环氧化物中间体
中间体的反应性较小，不与生物大分子结合
进一步代谢生成反式二醇化合物



卡马西平

卡马西平环氧化合物

卡马西平二醇

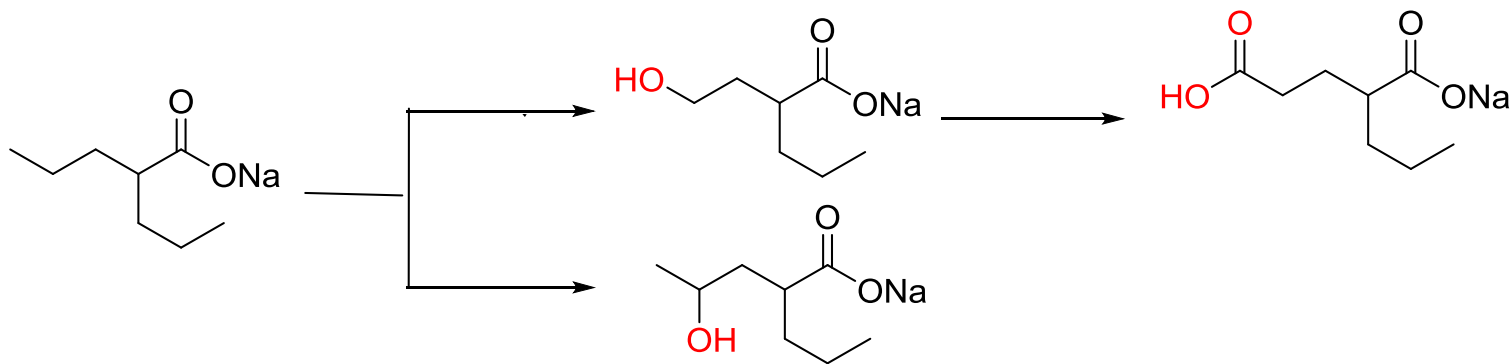


一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

-- 脂肪烃和脂环烃的氧化



丙戊酸钠

一、药物的代谢反应

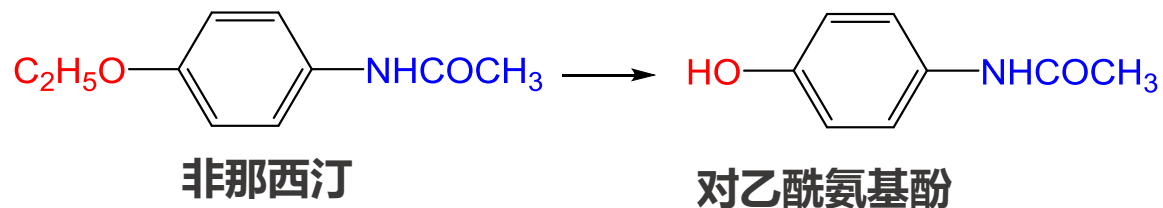
(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

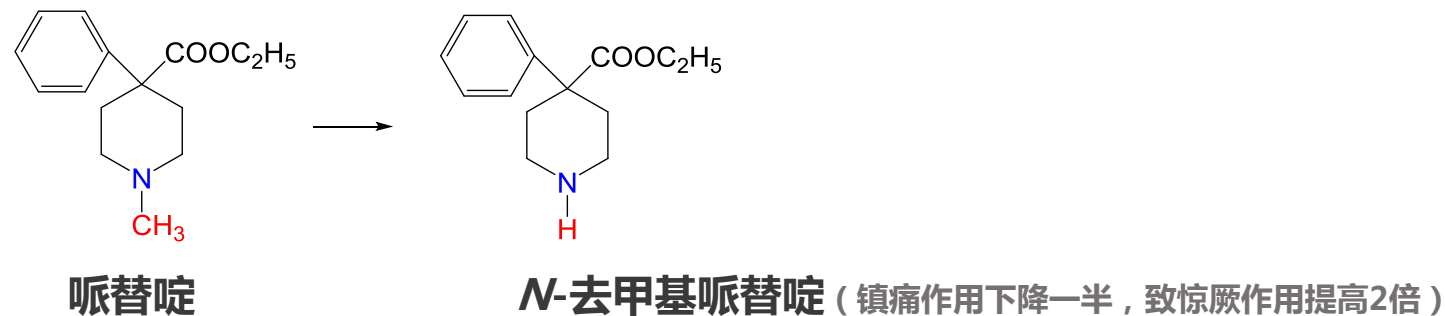
去烷基氧化反应：反应O, N, S等杂原子上的烷基，在生物转化中可以脱去

-- C-杂原子的氧化

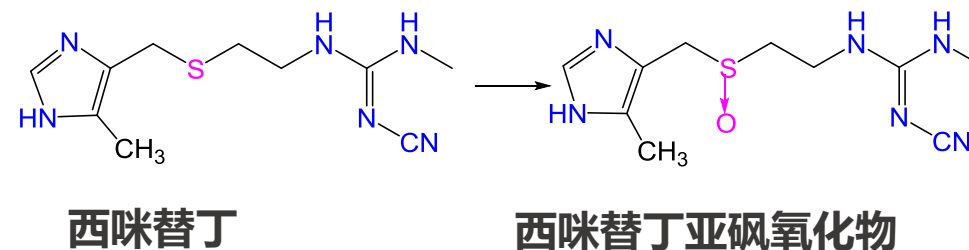
-- C-O的氧化



-- C-N的氧化



-- C-S的氧化

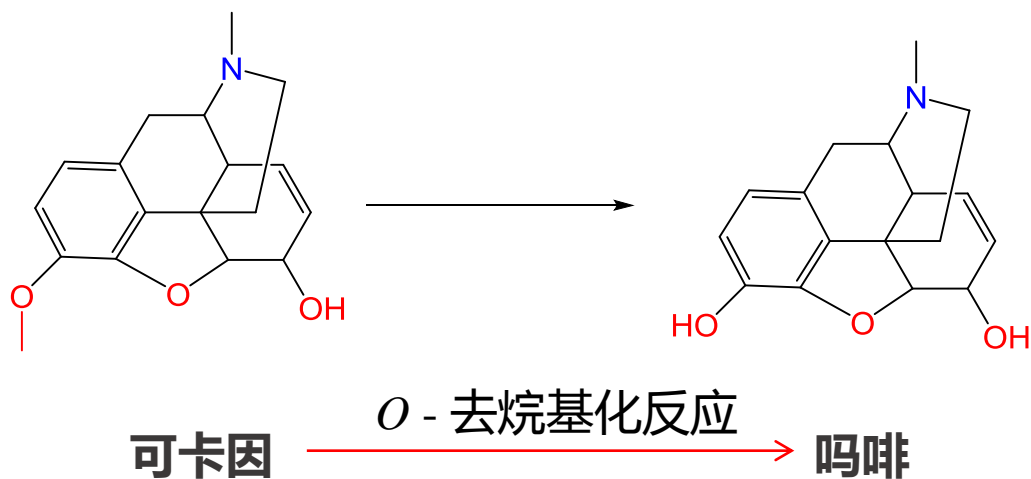


一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

--镇痛、镇咳药可待因成瘾性的原因？



一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

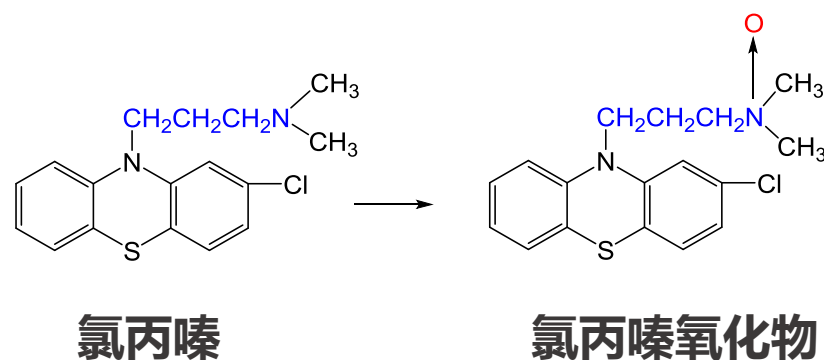
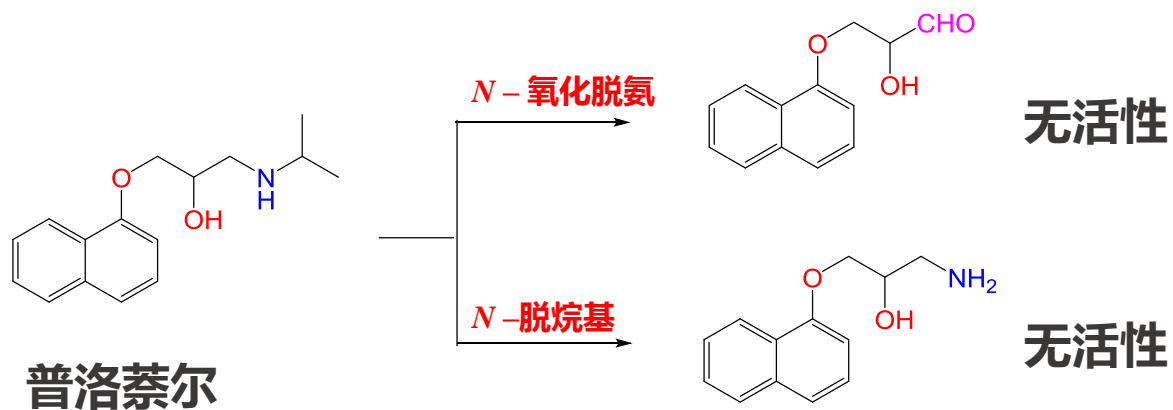
-- 胺类的氧化 特点：方式复杂、产物多

胺类：脂肪胺、芳香胺（伯胺、仲胺、叔胺）

氧化：*N*-去烷基化（*N*-脱烷基）、氧化脱胺、*N*-氧化物、*N*-羟化物、脱氨基等

方式：伯胺、仲胺发生氧化脱氨；仲胺、叔胺可发生*N*-去烷基化，烷基越小，越易脱去；叔胺和含N

芳杂环主要生成稳定*N*-氧化物



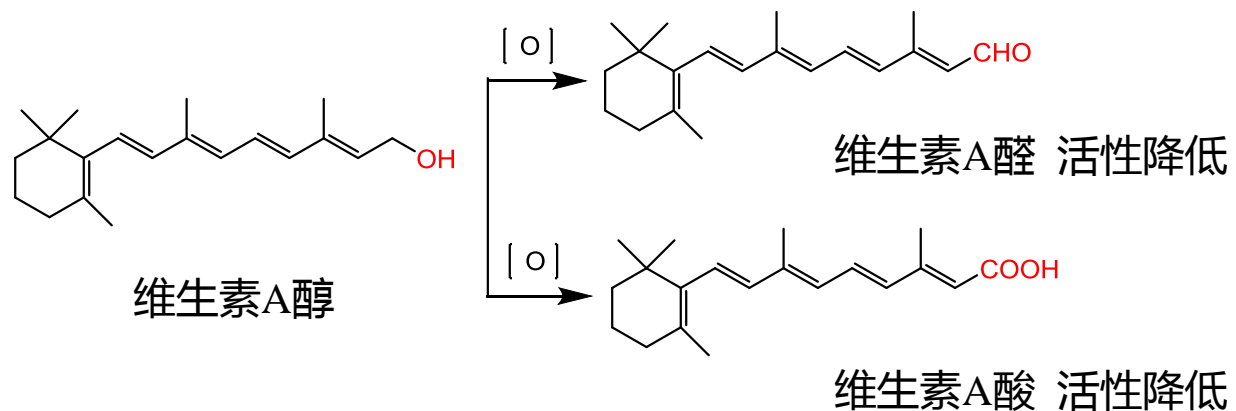


一、药物的代谢反应

(一) I相代谢—官能团化反应

1. 氧化反应

-- 醇、醛的氧化





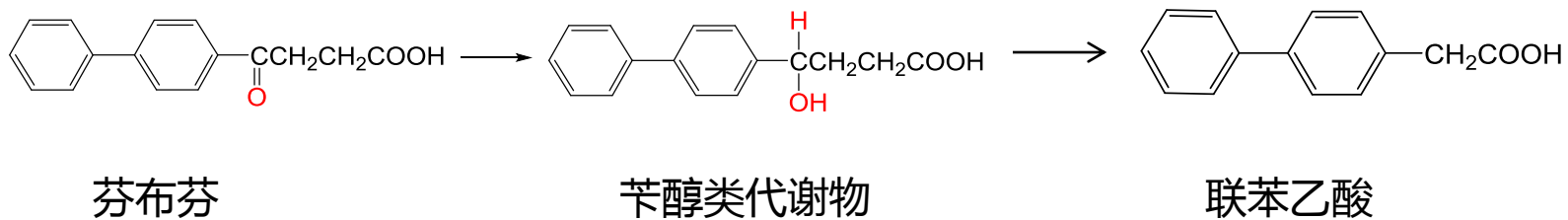
一、药物的代谢反应

(一) I相代谢—官能团化反应

2. 还原反应

-- 羰基化合物的还原

醛或酮在酶催化下还原为相应的醇
醇可与葡萄糖醛酸或硫酸成酯结合
易于排泄





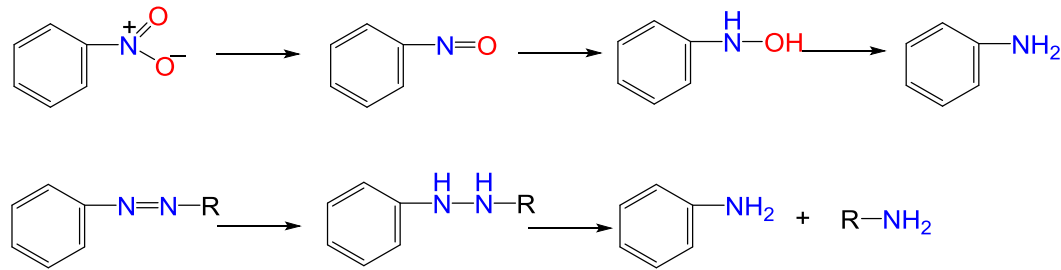
一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

2. 还原反应

-- 硝基及偶氮化合物的还原

酶的作用下，分子中的硝基和偶氮基均生成相应的芳伯胺类及芳胺类衍生物



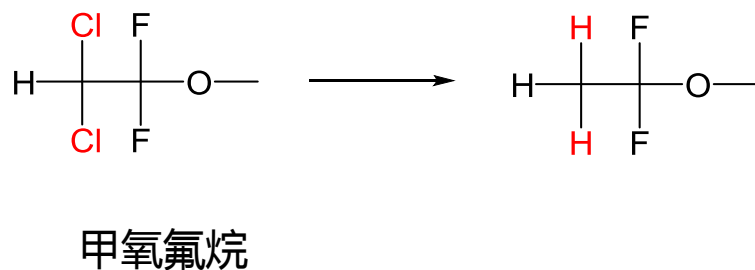
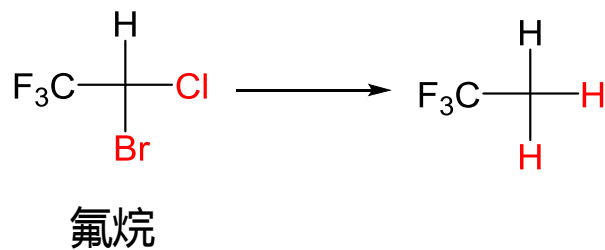


一、药物的代谢反应

(一) I 相代谢—官能团化反应

2. 还原反应

-- 卤化物的脱卤还原





一、药物的代谢反应

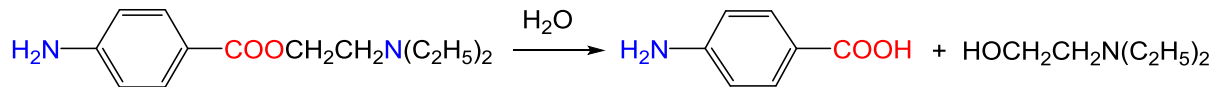
(二) I 相代谢—水解反应

3. 水解反应



- 含酯和酰胺结构
- 易被肝血液中或肾等器官中的水解酶水解成羧酸、醇（酚）和胺等
- 也可在体内的酸催化下进行
- 产物的极性较其母体药物强

将含有刺激性且有活性的羰基、不稳定的醇、酚设计成酯类前药，利用酯和酰胺在体内可以水解代谢的性质，在体内水解后释放出有药理活性的药物，减少药物的刺激性、增加药物的稳定性、延长疗效、改善味觉。



普鲁卡因

对氨基苯甲酸

二乙氨基乙醇



一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

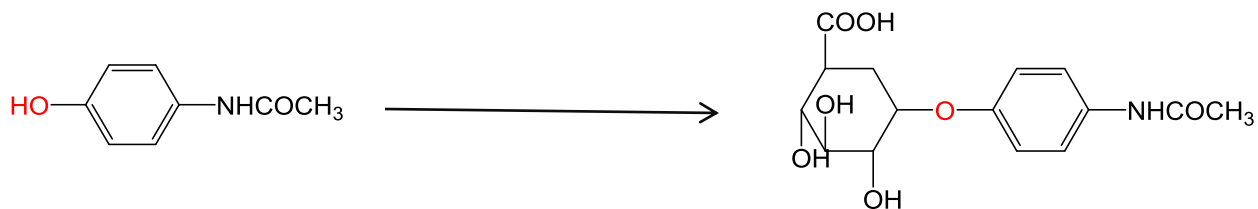
- 药物经过 I 相代谢的氧化、还原、水解等转化后，进入 II 相代谢
- 结合反应：I 相代谢产物与内源性成分葡萄糖醛酸、硫酸盐、氨基酸或谷胱甘肽等结合，生产极性大、水溶性高的无药理作用的产物从尿液或胆汁酸排出体外



一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 与葡萄糖醛酸结合



对乙酰氨基酚

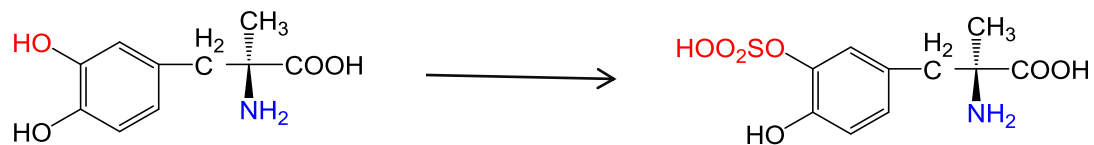
醚型O-葡萄糖苷酸



一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 与硫酸基结合



甲基多巴

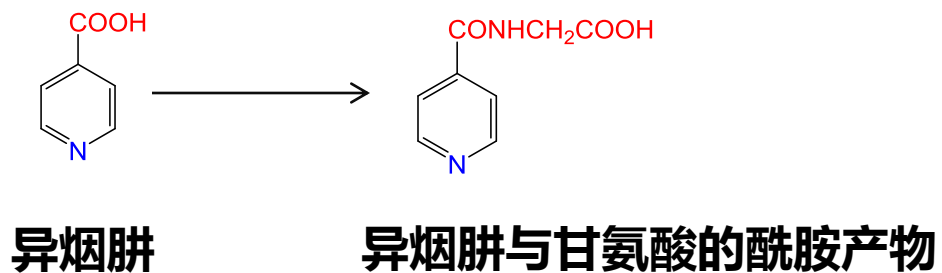
甲基多巴硫酸酯



一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 与氨基酸的结合

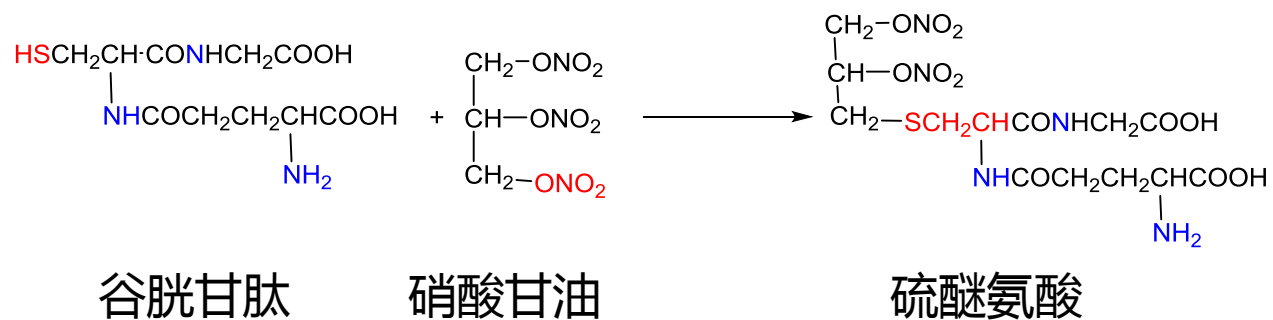




一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 与谷胱甘肽的结合

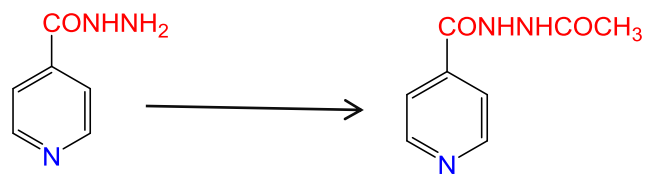




一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 乙酰化反应



异烟肼

异烟酰肼

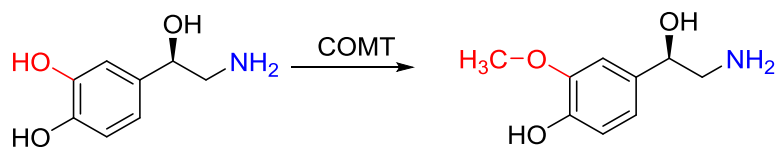


一、药物的代谢反应

(三) II相代谢—结合反应

-- 甲基化反应

能发生甲基化反应的药物有儿茶酚胺类、苯酚类及胺类等次要结合途径



儿茶酚胺



二、药物代谢反应对药物活性的影响

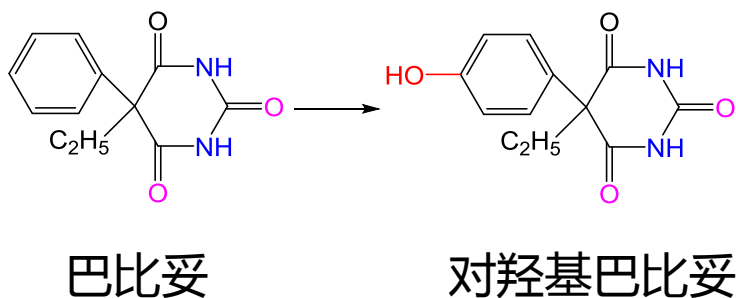
药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

- 由活性药物转化为无活性代谢物
- 由无活性药物转化为活性代谢物
- 由活性药物转化为仍有活性代谢物
- 有无毒性或毒性小的药物转化为毒性代谢物
- 经生物转化改变药物的药理作用

二、药物代谢反应对药物活性的影响

药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

-- 由活性药物转化为无活性代谢物

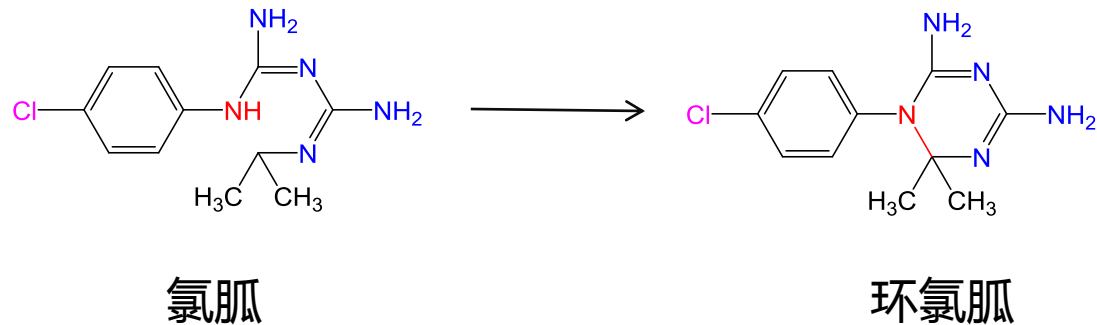


如**苯巴比妥**经生物氧化后成**无催眠镇静作用的对羟基苯巴比妥**而排出体外

二、药物代谢反应对药物活性的影响

药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

-- 由无活性药物转化为活性代谢物

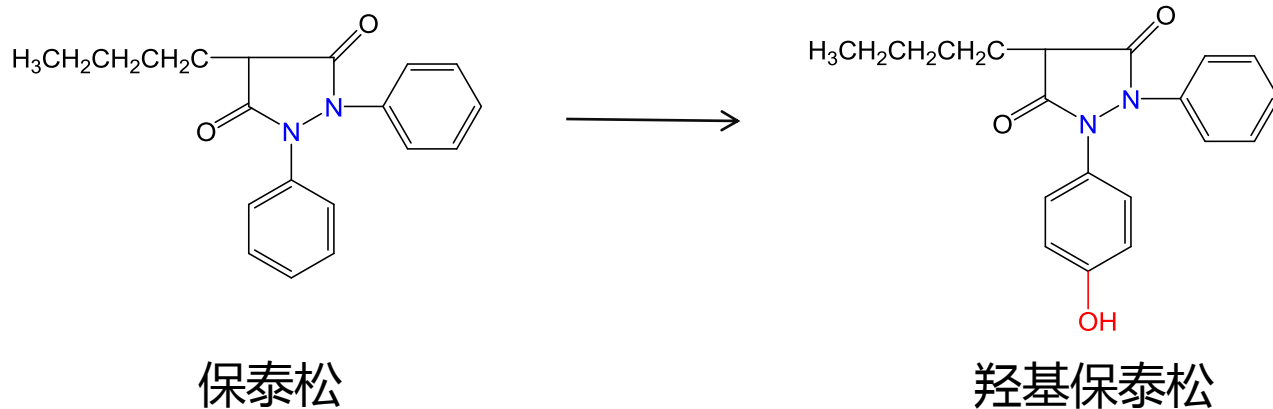


如**无生物活性**的**氯胍**经体内氧化后环合成**环氯胍**，具有**抗疟**作用

二、药物代谢反应对药物活性的影响

药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

-- 由活性药物转化为仍有活性代谢物

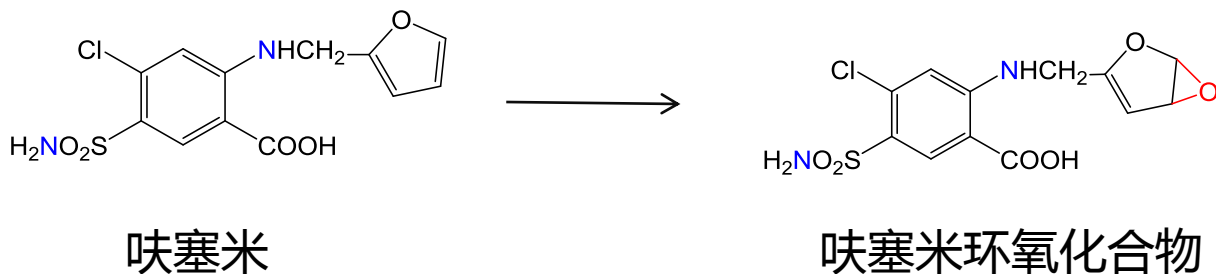


如**保泰松**在体内代谢成**羟基保泰松**，羟基保泰松的药理作用不如保泰松强，但毒副作用比保泰松小。

二、药物代谢反应对药物活性的影响

药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

-- 有无毒性或毒性小的药物转化为毒性代谢物

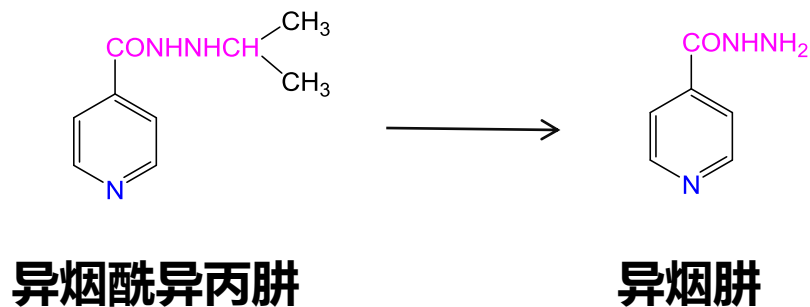


如利尿药**呋塞米**在机体内氧化后，在原结构的呋喃环上形成毒性**环氧化合物**

二、药物代谢反应对药物活性的影响

药物经代谢后，其理化性质和生物活性会发生很多改变，主要有以下情况：

-- 经生物转化改变药物的药理作用



如抗忧郁药**异烟酰异丙肼**，经体内作用脱去异丙基成为**异烟肼**



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