

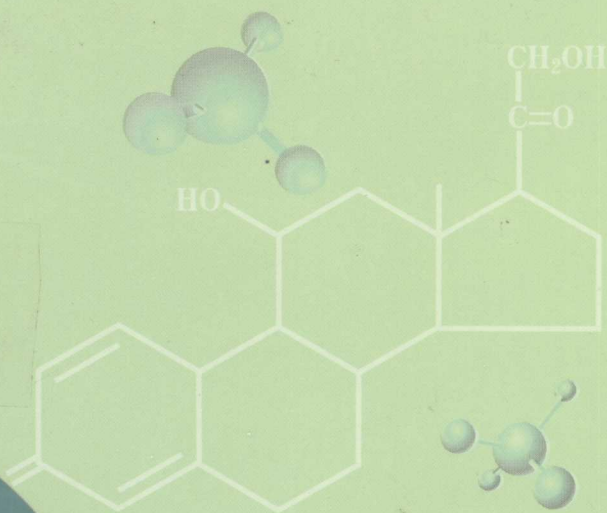
XinBian Yao Wu He Cheng Fan Ying Lu
X an Tu She Ji Yu Zhi Bei Gong Yi Xin Ji Shu

新编 药物合成反应路线 图设计与制备工艺新技术

实务全书

● 主编：

朱葆佳（中国医科大学教授）



天津电子出版社

新编药物合成反应路线图设计 与制备工艺新技术实务全书

主编：朱葆佺

第四卷

天津电子出版社

目 录

第一篇 有机药物合成原理及其应用

第一章 有机药物合成概论	(3)
第一节 有机化学理论在有机药物合成中的重要性	(3)
第二节 反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择	(4)
第三节 反应机理与合成路线的设计	(12)
第二章 有机药物分子中原子间相互影响——电性效应	(18)
第一节 概 说	(18)
第二节 静态极性效应	(21)
第三节 动态极性效应	(39)
第四节 共轭效应	(43)
第五节 极性效应与共轭效应的综合效应	(61)
第三章 分子中原子间的相互影响——立体效应	(66)
第一节 分子的几何形状	(66)
第二节 立体效应	(72)
第四章 构象分析	(91)
第一节 构造、构型、构象和构象分析	(91)
第二节 链烃及其衍生物的构象分析	(92)
第三节 六员环化合物的构象分析	(103)
第四节 其它脂环的构象	(119)
第五节 十氢萘和全氢菲的构象分析	(122)
第六节 甾体化合物的构象分析	(126)
第七节 构象与理化性质及反应活性的关系	(129)
第五章 分子的构型、不对称合成和外消旋体的拆分	(151)
第一节 分子的构型	(151)
第二节 不对称合成	(176)
第三节 外消旋体的拆分	(205)
第六章 酸碱理论及其在有机药物合成中的应用	(218)
第一节 质子论及其在有机药物合成中的应用	(218)
第二节 电子论和软硬酸碱法则及其在药物合成中的应用	(238)

第七章 分子轨道法及其在药物化学中的应用	(262)
第一节 Hückel 分子轨道法概要	(262)
第二节 自洽场分子轨道法	(267)
第三节 分子轨道指数	(273)
第四节 在有机化学及药物化学中的应用	(279)
第八章 分子轨道对称守恒原理	(286)
第一节 分子轨道的对称性	(286)
第二节 电环化反应	(289)
第三节 环加成反应	(298)
第四节 σ -键迁移重排	(317)

第二篇 有机药物合成反应

第一章 有机药物合成概论	(331)
第一节 有机药物合成反应历程的基本类型	(331)
第二节 试剂的分类	(336)
第三节 影响反应历程的主要因素	(337)
第四节 活性中间体	(342)
第二章 饱和碳原子上的亲核取代反应	(358)
第一节 亲核取代反应历程	(360)
第二节 亲核取代的立体化学	(366)
第三节 影响亲核取代反应速度的因素	(372)
第四节 亲核取代反应在药物合成中的应用	(385)
第三章 芳环亲电取代反应	(404)
第一节 概 论	(404)
第二节 芳环亲电取代反应历程	(406)
第三节 影响芳环亲电取代反应的因素	(412)
第四节 硝化反应	(423)
第五节 磺化反应	(437)
第六节 芳环上卤代反应	(444)
第四章 羰基亲核取代反应	(453)
第一节 反应历程	(453)
第二节 化学结构与反应活性	(456)
第三节 反应条件的影响	(465)
第四节 在药物合成中的应用	(475)

第五章 消除反应	(484)
第一节 β -消除反应	(485)
第二节 α -消除反应和 γ -消除反应	(506)
第三节 热消除反应	(509)
第四节 消除反应的一些应用	(512)
第六章 碳碳重键上的电性加成反应	(522)
第一节 烯类和炔类的亲电加成反应	(524)
第二节 烯类和炔类的亲核加成反应	(552)
第七章 碳氧双键的加成反应	(565)
第一节 概 述	(567)
第二节 复氢化合物与碳氧双键的亲核加成反应	(580)
第八章 重排反应	(591)
第一节 亲核重排	(591)
第二节 亲电重排	(623)
第三节 芳环上的重排反应	(637)
第九章 自由基反应	(646)
第一节 概 述	(646)
第二节 初始自由基的形成反应	(653)
第三节 影响自由基反应活性的因素	(662)
第四节 药物合成中常见的自由基反应	(676)
第十章 氧化反应	(694)
第一节 分子氧氧化	(695)
第二节 高锰酸钾氧化	(707)
第三节 铬酸氧化	(717)
第十一章 催化氢化反应	(731)
第一节 多相催化氢化反应	(732)
第二节 均相催化氢化反应	(770)

第三篇 有机药物合成设计原理

第一章 合成设计的逻辑学	(783)
第一节 常用术语	(783)
第二节 合成路线的评价	(787)
第三节 文献方法的应用及发展	(794)
第四节 合成策略	(798)

第二章 仿生合成法	(800)
第一节 次生代谢产物的生物合成	(800)
第二节 仿生合成	(802)
第三章 计算机辅助合成路线设计	(819)
第一节 计算机辅助合成路线设计的缘起	(819)
第二节 计算机中的化学反应知识	(820)
第三节 逆合成分析的计算机化	(822)
第四节 目标化合物的析分系统	(823)
第五节 计算机辅助合成设计的举例	(824)
第六节 合成树的裁剪策略	(825)
第七节 结束语	(826)

第四篇 有机药物合成设计原理之逆合成分析法

第一章 有机药物合成中的逆合分析法概论	(829)
第一节 药物合成与有机合成	(829)
第二节 有机药物合成的一般程序	(829)
第三节 逆合成分析中常用术语与符号	(830)
第二章 有机合成中的合成子	(833)
第一节 给电体 (即亲核试剂, d-合成子)	(836)
第二节 电子受体 (亲电试剂, a-合成子)	(845)
第三节 极性转换	(846)
第四节 引入非官能团烷基	(847)
第五节 烯和炔的生成	(853)
第五节 通过偶合反应制烷、烯、炔	(860)
第七节 醇和环氧化物	(864)
第八节 醛、酮和羧酸	(866)
第九节 1, 2-二官能团化合物	(869)
第三章 选择性官能团互换 (FGI)	(872)
第一节 还原	(874)
第二节 氧化	(884)
第三节 用脱氢和其它消去反应合成烯	(895)
第四章 有机药物的逆合成分析	(898)
第一节 原 料	(898)
第二节 逆合成分析	(899)

- 第三节 逆合成分析概要····· (919)
- 第四节 从科学研究报告中学习逆合成分析方法····· (920)

第五篇 有机药物及中间体合成法、合成路线图解

- 第一章 抗感染类药物····· (923)
- 第二章 心血管类药物····· (953)
- 第一节 钙拮抗药····· (953)
- 第二节 防治心绞痛药····· (977)
- 第三章 神经系统药物····· (982)
- 第一节 中枢神经兴奋药····· (982)
- 第二节 镇痛、抗炎、抗痛风药····· (991)
- 第四章 麻醉药及其辅助药物····· (1022)
- 第五章 呼吸系统药物····· (1034)
- 第一节 祛痰药····· (1034)
- 第二节 镇咳药····· (1037)
- 第六章 水化系统药物····· (1042)
- 第七章 泌尿系统药物····· (1050)
- 第八章 抗变态反应药物····· (1059)
- 第九章 抗肿瘤药物····· (1066)
- 第十章 激素及其有关药物····· (1072)
- 第十一章 维生素类药物····· (1079)

第六篇 药物中间体的合成工艺

- 第一章 药物中间体合成工艺总论····· (1089)
- 第一节 医药中间体的范畴····· (1090)
- 第二节 医药中间体合成中所涉及的化学反应····· (1090)
- 第三节 医药中间体国内外的发 展概况····· (1091)
- 第四节 医药中间体工业的发展趋势····· (1091)
- 第二章 杂环类医药中间体合成工艺····· (1092)
- 第一节 哌嗪及其衍生物····· (1092)
- 第二节 吡啶及其衍生物····· (1104)
- 第三节 吡嗪系列····· (1127)

第四节	吗啉系列	(1132)
第五节	咪唑系列	(1141)
第三章	β -内酰胺类抗生素的医药中间体合成工艺	(1153)
第一节	青霉素类医药中间体	(1154)
第二节	头孢类抗生素的医药中间体	(1159)
第三节	头孢类抗生素用部分侧链	(1170)
第四节	β -内酰胺酶抑制剂	(1191)
第五节	β -内酰胺类抗生素中间体国内研究现状	(1194)
第四章	甾族药物及其中间体合成工艺	(1196)
第一节	甾醇与胆甾酸类	(1196)
第二节	维生素 D	(1202)
第三节	甾族性激素	(1206)
第四节	甾族肾上腺皮质激素	(1213)
第五节	其他甾族化合物	(1215)
第五章	脂肪胺类中间体合成工艺	(1217)
第一节	脂肪胺合成方法概述	(1217)
第二节	以脂肪醇、 α -烯烃为原料合成脂肪胺所用催化剂的发展状况	(1219)
第三节	国内外脂肪胺的生产现状及发展	(1224)
第四节	三乙烯二胺 (triethylenediamine)	(1224)
第五节	乙醇胺	(1231)
第六节	一甲胺与二甲胺	(1233)
第七节	乙胺 (ethylamine)	(1234)
第八节	丙胺 (n-Propylamine)	(1235)
第九节	乙二胺 (Ethylenediamine)	(1236)
第十节	二乙胺 (Diethylamine)	(1237)
第十一节	二丙胺 (Dipropylamine)	(1239)
第十二节	二乙醇胺 (Diethanolamine)	(1239)
第十三节	二乙烯三胺 (Diethylenetriamine)	(1240)
第十四节	N, N-二乙基-1, 4-戊二胺	(1241)
第十五节	十二胺 (Laurylanline, Dodecylamine)	(1242)
第十六节	十八胺 (Octadecylamine)	(1242)
第十七节	三乙胺 (Triethylamine)	(1243)
第十八节	三丙胺 (Tripropylamine)	(1244)
第十九节	三乙醇胺 (Triethanolamine)	(1245)
第二十节	三乙烯四胺 (Triethylene tetramine)	(1246)
第二十一节	三甲胺 (Trimethylamine)	(1246)
第二十二节	己二胺 (1, 6-Hexanediamine)	(1247)

第二十三节	正丁胺 (n-Butylamine)	(1248)
第二十四节	正丙胺 (n-Propylamine)	(1249)
第二十五节	1, 2-丙二胺 (1, 2-Diaminopropane)	(1250)
第二十六节	四乙烯五胺 (Tetraethylenepentamine)	(1251)
第二十七节	异丙醇胺 (isopropanolamine)	(1251)
第二十八节	多乙烯多胺 (Polyethylenepolyamine)	(1253)
第二十九节	叔丁胺 (tert-Butylamine)	(1254)

第七篇 手性药物的合成制备和分离、测定、动力学原理

第一章	手性化合物的基本知识	(1257)
第一节	手性是自然界的属性	(1257)
第二节	手性药物	(1258)
第三节	手性、不对称性与光学活性	(1260)
第四节	手性的命名及有关术语	(1262)
第五节	对映体组成的测定	(1268)
第六节	绝对构型的测定	(1275)
第二章	手性药物的生物活性研究	(1285)
第一节	概述	(1285)
第二节	手性药物的生物活性类型	(1291)
第三节	手性药物立体选择性研究的意义	(1308)
第三章	手性药物的药物动力学	(1312)
第一节	概述	(1312)
第二节	药物动力学立体选择性	(1312)
第三节	手性药物的相互作用	(1338)
第四节	对临床用药和新药研究的影响	(1341)
第四章	手性药物的分离分析	(1349)
第一节	概述	(1349)
第二节	手性液相色谱	(1350)
第三节	手性气相色谱	(1371)
第四节	毛细管电泳手性分离	(1377)
第五节	手性超临界流体色谱	(1392)
第六节	总结	(1396)
第五章	手性药物的生物催化合成	(1397)
第一节	概述	(1397)

第二节	生物催化剂——酶	(1398)
第三节	非水介质中的生物催化反应	(1402)
第四节	手性药物的生物催化合成	(1411)
第六章	手性药物的拆分	(1426)
第一节	外消旋体的有关性质	(1426)
第二节	手性药物的结晶拆分方法	(1428)
第三节	复合拆分初包含拆分方法	(1449)
第四节	色谱拆分	(1460)
第七章	手性药物的不对称合成方法	(1470)
第一节	手性药物与不对称合成	(1470)
第二节	不对称合成的定义与表述	(1476)
第三节	不对称合成的方法分类	(1477)
第四节	双不对称合成	(1479)
第五节	不对称氧化反应	(1482)
第六节	不对称氢化反应及还原反应	(1498)
第七节	不对称碳碳键的生成	(1505)
第八节	不对称反应中的新概念	(1522)

第八篇 生物药物合成原理及实验技术、制备工艺方法

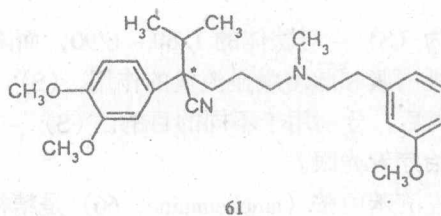
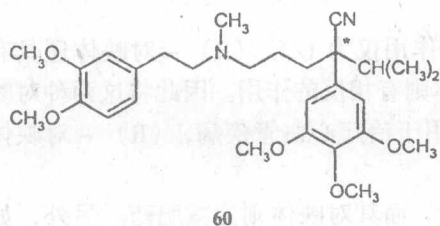
第一章	生物药物合成概论	(1529)
第一节	生物合成药物学的概念及其沿革	(1529)
第二节	生物合成药物与初期生物技术的形成及近代生物技术(第二代生物技术)的发展	(1530)
第三节	现代生物技术(第三代生物技术)兴起与生物合成药物面向21世纪新发展	(1530)
第四节	选择性生物催化与手性药物的对映体不对称合成	(1531)
第五节	单克隆抗体与现代生物合成药物	(1531)
第六节	基因治疗与临床治疗及药物研究	(1532)
第七节	利用现代细胞培养,原生质体融合和体细胞克隆等新生物技	(1533)
第八节	基因工程和现代生物医药产业	(1533)
第九节	基因工程技术应用于抗生素、维生素、氨基酸和甾体激素等	(1534)
第十节	基因工程药物必须严格的生产管理及质量控制	(1535)
第二章	现代生物技术理论基础及其实验技术篇	(1536)
第一节	微生物基础	(1536)

第二节	生物合成药物中常用微生物基本实验技术	(1604)
第三节	菌种的选育、保藏和复壮	(1611)
第四节	微生物基础代谢途径和次级代谢途径	(1629)
第五节	酶和医药	(1633)
第六节	植物细胞培养基本原理及其主要实验技术	(1676)
第七节	原生质体技术的原理、基本技术及应用	(1699)
第八节	基因工程原理	(1713)
第九节	基因工程常用实验技术	(1725)
第十节	免疫学基础	(1747)
第十一节	免疫学检测原理及其方法	(1770)
第十二节	微生物转化反应在药物合成中的应用	(1782)
第三章	生物合成药物的工程学基础及其生物制品研制原理与制备工艺	(1790)
第一节	微生物合成药物的发酵工程学基础	(1790)
第二节	生物合成药物的分离纯化工程学基础	(1835)
第三节	生物制品研制基本原理及其制备工艺	(1904)
第四章	基因工程药物规范及质量控制	(1914)
第一节	概述	(1914)
第二节	基因工程原理	(1914)
第三节	基因工程药物的生产质量管理规范	(1915)
第四节	基因工程药物的质量控制	(1920)
第五节	基因工程药物的申报与审批程序	(1926)
 第九篇 最新生物合成药物的合成机理、 筛选、测定、制备 		
第一章	核酸药物	(1929)
第一节	概述	(1929)
第二节	肌苷酸	(1937)
第三节	辅酶 A	(1939)
第二章	氨基酸类药物	(1943)
第一节	谷氨酸	(1943)
第二节	天冬氨酸系氨基酸	(1949)
第三章	维生素类药物	(1960)

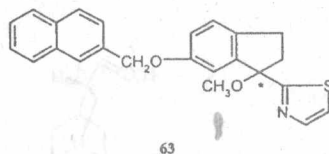
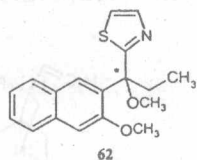
第一节	原维生素 A (β -胡萝卜素)	(1960)
第二节	维生素 B ₁ 、B ₂ 、B ₁₂	(1972)
第四章	抗生素类药物	(1992)
第一节	抗生素概论	(1992)
第二节	半合成 β -内酰胺环类抗生素	(2016)
第五章	甾体类药物	(2039)
第一节	微生物对甾体转化的几种重要位置及反应类型	(2039)
第二节	微生物对甾体转化的机理	(2043)
第三节	控制微生物选择性降解甾体边链的途径和机理	(2053)
第四节	强心甾的微生物转化	(2057)
第五节	甾体生物碱的微生物转化	(2060)
第六章	生物碱类药物	(2062)
第一节	异喹啉类生物碱的生物合成和结构修饰	(2063)
第二节	鸦片生物碱及其衍生物的生物合成和结构修饰	(2067)
第三节	吲哚生物碱	(2070)
第七章	酶类药物	(2082)
第一节	青霉素酶	(2083)
第二节	细胞色素 C (细胞色素丙)	(2083)
第三节	β -半乳糖苷酶 (乳糖酶)	(2085)
第四节	弹性蛋白酶	(2086)
第五节	胶原酶 (胶原蛋白酶、羧菌肽酶)	(2087)
第六节	链激酶 (链球菌纤溶酶)	(2088)
第七节	天冬酰胺酶	(2089)
第八章	酶抑制剂类药物	(2091)
第一节	胆固醇生物合成系统酶抑制剂	(2091)
第二节	抑制甘油三酯形成的酶抑制剂	(2098)
第三节	血管紧张素转换酶抑制剂	(2098)
第四节	醛糖还原酶抑制剂 (ARI)	(2099)
第五节	葡萄糖苷酶抑制剂	(2100)
第六节	5 α -还原酶抑制剂	(2102)
第七节	K ⁺ /H ⁺ 腺三磷酸酶抑制剂	(2103)
第八节	β -内酰胺酶抑制剂	(2103)
第九节	DNA 旋转酶抑制剂	(2104)
第十节	肾去氢肽酶 I 抑制剂	(2105)
第九章	植物细胞培养技术在中药和植物药合成中应用	(2106)
第一节	植物细胞培养技术在中药和植物药生产中应用	(2106)

第二节	毛地黄细胞培养和强心苷转化	(2127)
第三节	红豆杉细胞培养和紫杉醇生产	(2129)
第十章	单克隆抗体药物	(2132)
第一节	单克隆抗体杂交瘤技术	(2132)
第二节	单克隆抗体在免疫诊断中的应用	(2139)
第三节	单克隆抗体在靶药物研制、疾病治疗和预防中的应用	(2143)
第十一章	基因工程在活性蛋白多肽药物研制中应用	(2148)
第一节	胰岛素的研制	(2148)
第二节	胰岛素样生长因子的研制	(2150)
第三节	白细胞介素 (IL): IL-2、IL-6、IL-9、IL-12 和 IL-15 的研制	(2155)

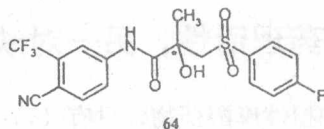
(甲氧烷基)噻唑类 5-脂氧化酶 (5-lipoxygenase, 5-LPO) 抑制剂只有一种对映体口服有效。如 1-(3-methoxynaph-2-yl)-1-(thiazol-2-yl) propyl methyl ether (62), 体外具有很强的抑制鼠巨嗜细胞白三烯 C_4 (LTC_4) 合成作用, 也能抑制大鼠和人血液中白三烯 B_4 (LTB_4) 合成, 其 IC_{50} 分别为 $0.0085 \mu\text{mol/L}$ 和 0.45 gmol/L 。大鼠灌



胃的 ED_{50} 为 10 mg/kg 。1-methoxyl-6 (naphthha-2-ylmethoxyl)-1-(thiazol-2-yl) indan (63) 是另一个具有高度的立体选择性、口服有效的 5-脂氧化酶抑制剂的手性药物, 体外试验显示 (+) - 对映体的 5-脂氧化酶抑制作用是其 (-) - 对映体的 50 ~ 100 倍。



治疗前列腺增生药物比卡鲁胺 (bicalutamide, casodex, 64) 通过抑制雄激素受体-激素复合物的形成, 抑制依赖雄激素的前列腺的增生。临床上使用的为外消旋体。受体结合试验显示 (R) - 对映体与受体亲和力大于 (S) - 对映体, 其 K_i 分别为 11 nmol/L 和 364 nmol/L 。

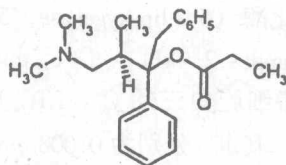


四、两种对映体具有不同的药理活性

这类药物通过作用于不同的靶器官、组织而呈现不同的作用模式。

右丙氧酚 (dextropropoxyphene, 65) 是镇痛药, 而左丙氧酚 (levopropoxyphen) 则为镇咳药, 这两种对映体在临床上用于不同的目的。

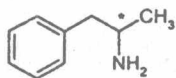
噻吗洛尔 (timolol, 44) 可用于治疗心血管疾病和青光眼。在治疗青光眼时, 因眼部用药吸收后产生肺和心血管作用, 引起哮喘和心毒性。(R) - 对映体的 β 受体阻断



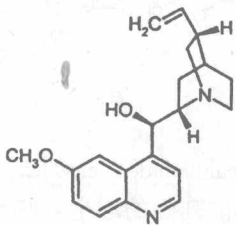
65

作用为(S) - 对映体的 1/80 ~ 1/90, 而降眼内压作用仅为 1/3。(R) - 对映体还具有增加视网膜和脉络膜血流量的作用,(S) - 对映体则有相反的作用。因此将这两种对映体分离后, 分别用于不同的目的。(S) - 对映体用于治疗心血管疾病,(R) - 对映体用于治疗青光眼。

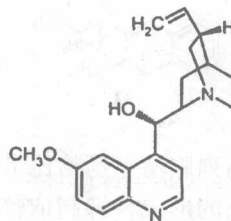
左旋苯丙胺 (amphetamine, 66) 是精神兴奋药, 而其对映体则为减肥药。另外, 如光学对映体奎宁 (quinine, 67) 为抗疟药, 奎尼丁 (quinidine, 68) 则为抗心律失常药。维拉帕米 (verapamil, 50) 为抗心律失常和降压药物, 其(S) - 对映体对心血管系统作用强, 而(R) - 对映体作用弱。两种对映体均具有多药耐药 (MDR) 逆转作用, 与抗癌药物合用, 能提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性。(S) - 对映体对心脏有毒性, 但可利用其(R) - 对映体心脏反应弱的特点, 与抗肿瘤药物合用, 可提高化疗药物的疗效。



66



67



68

五、一种对映体具有药理活性, 另一对映体具有毒性作用

氯胺酮 (ketamine, 69) 为中枢性麻醉药物, 只有(S) - (+) - 对映体才具有麻醉作用, 而(R) - (-) - 对映体则产生中枢兴奋作用。抗结核药乙胺丁醇 (ethambutol, 70), D - 对映体活性比 L - 对映体强 200 多倍, 而毒性也较 L 型小得多。抗风湿药青霉胺 (penicillamine, 71), 其 D - 对映体无毒性, 而 L - 对映体则具有较强的毒性, 并具有潜在的致癌活性。表 2-3 列举了几种药物起治疗作用的对映体及产生毒副作用的对映体。喷他佐辛 (pentazocine, 72), 只有左旋体才有镇痛作用, 而右旋体几乎无镇痛作用, 且具有使病人出汗、紧张、烦躁不安等副作用。羟丙哌嗪 (dropropizine, 73) 为中枢性非成瘾性镇咳药, 它枢性副作用主要来自(R) - (+) - 对映体。N - 炔丙基 - N - 甲基苯异丙胺 (74) 为单胺氧化酶抑制剂, (-) - 对映体具有治疗抑郁症作用, 而(+) - 对映体不但无此治疗作用, 而且其代谢物具有中枢兴奋作用。因此, 临床上

应以 (-) - 对映体形式用药。

沙利度胺 (thalidomide, 75) 的毒性作用存在立体选择性。其 (R) - 对映体有镇静作用, (S) - 对映体及其代谢产物有严重的胚胎毒性和致畸作用, 由于沙利度胺在体内可发生转化, 使得临床用药变得复杂。

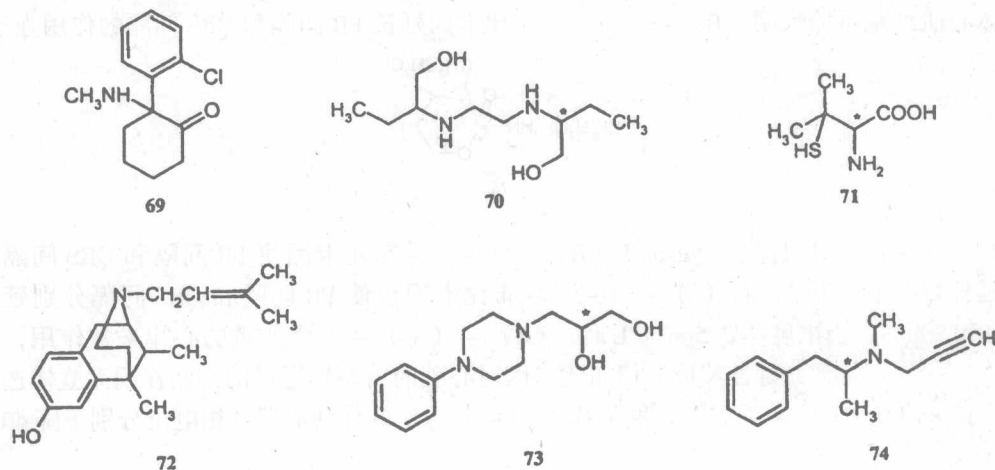
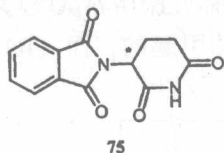


表 2-3 两对映体分别起不同的治疗作用和毒副作用^[5]

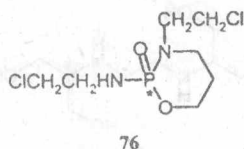
药 物	治疗作用的对映体	产生毒副对映体
羟基哌嗪 (73)	(S) - 体, 镇咳	(R) - 体, 嗜睡
氯胺酮 (69)	(S) - 体, 安眠镇痛	(R) - 体, 术后幻觉
青霉胺 (71)	(-) - 体, 免疫抑制, 抗风湿	(+) - 体, 致癌
四米唑 (tetramisole, 81)	(S) - 体, 广谱驱虫药	(R) - 体, 呕吐
芬氟拉明 (fenfluramine, 82)	(S) - 体, 减肥	(R) - 体, 头晕, 催眠
米安色林 (51)	(S) - 体, 抗忧郁	(R) - 体, 细胞毒作用
左旋多巴 (1, 见第 3 章)	(S) - 体, 抗震颤麻痹	(R) - 体, 竞争性拮抗



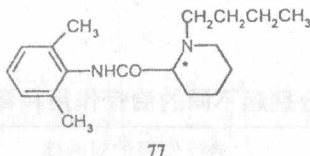
抗肿瘤药物异环磷酰胺 (ofpsfamide, 76) 为手性药物, 临床上以外消旋体给药。由于 (R) - (+) - 异磷酰胺更易发生羟化代谢 (形成活性产物), 而 N - 去氯乙基化反应 (形成神经毒性产物) 相对较弱, 因此临床上使用 (R) - (+) - 异磷酰胺的效果

优于外消旋体，用单一的 (R) - (+) - 对映体可以保留此药的抗肿瘤作用，而避免了 (S) - (-) - 对映体的神经毒性。

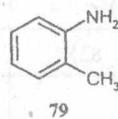
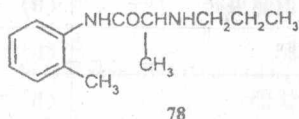
布比卡因 (bupivacaine, 77) 阻断 hKv1.5 通道开放是立体选择性的。(R) - (+) - 对映体比 (S) - (-) - 对映体强 7 倍，其 K_d 分别为 4.1nmol/L 和 27.3nmol/L^[29]。离体心肌细胞试验表明 (R) - (+) - 布比卡因延长 PR 间隔和 QRS 间隔的作用强于



(S) - (-) - 对映体。10 μ mol/L (R) - (+) - 布比卡因使 PR 间隔和 QRS 间隔分别延长 80% 和 370%，而 (S) - (-) - 布比卡因仅使 PR 间隔和 QRS 间隔分别延长 25% 和 200%。当浓度达 2.5 μ mol/L 时，(R) - (+) - 产生严重的心律失常作用，但 (S) - (-) - 无此毒性反应。但布比卡因对心脏的 L 型钙通道的抑制作用无立体选择性，10 μ mol/L (R) - (+) - 和 (S) - (-) - 对映体使心肌 0 相电位分别下降 40% 和 51%，几乎一样。



类似的还有丙胺卡因 (prilocaine, 78) 为局麻药，两种对映体的作用相近，但 (R) - (-) - 对映体在体内迅速水解，生成可导致高铁血红蛋白血症的邻甲苯胺 (79)，具有血液毒性。



2-丙基 4-炔丙戊酸 (2-n-propyl-4-pentynoic acid, 80) 是丙戊酸类似物，具有抗癫痫作用。小鼠体内试验和离体胚胎培养试验均显示 4-炔丙基-丙戊酸致畸毒性和流产是由 (S) - (-) - 对映体引起的，而 (R) - (+) - 对映体无致畸毒性和胚胎毒性。

