



普通高等教育“十五”国家级规划教材

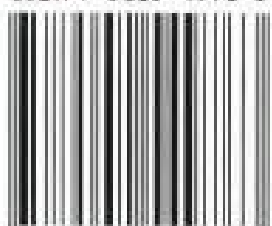
药物化学

主编 尤启冬
主审 彭司勋



化学工业出版社
教材出版中心

ISBN 7-5025-4976-5



9 787502 549763 >

ISBN 7-5025-4976-5/G · 1296 定价: 49.00元

普通高等教育“十五”国家级规划教材

药 物 化 学

主编 尤启冬

主审 彭司勋

化 学 工 业 出 版 社

教 材 出 版 中 心

• 北 京 •

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物化学 / 主编尤启冬. —北京: 化学工业出版社,
2004.1
普通高等教育“十五”国家级规划教材
ISBN 7-5025-4976-5

I. 药… II. 尤… III. 药物化学—高等学校—教材
IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 105934 号

普通高等教育“十五”国家级规划教材

药 物 化 学

主编 尤启冬

主审 彭司勋

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 李 林

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京彩桥印刷厂印刷

北京彩桥印刷厂装订

开本 787 毫米×960 毫米 1/16 印张 43 字数 793 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4976-5/G · 1296

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 简 介

本教材是在彭习勋主编的“药物化学”基础上修编的。保留了原有教材的部分特点,但对结构体系章节内容作了较大的调整。本教材以突出新药研究与开发为主线,结合新药设计、发现和发展过程,介绍新药研究中所使用的方法、原理;介绍各类药物的结构类型、理化性质、构效关系、变化规律以及主要合成路线;增加了手性药物的有关化学和生物活性内容;并新增了药物研究与开发概况,药物设计的基本原理与方法,将经典的药物设计方法、QSAR研究与计算机辅助药物设计结合在一起介绍;还增加了药物生物技术的内容。

本书可供药学专业、制药工程专业本科生作专业课教材使用,也可供相关专业科研人员学习参考。

序

随着人类进入 21 世纪, 生命科学得到了快速的发展, 为保障人类健康起到了积极的作用, 生命科学丰硕的研究成果也促进了以新药的研究和开发为主要内容的药物化学学科的发展。此次“药物化学”教材的修订正是体现这样的一个主要精神。教材的编写中, 以新药的设计、发现、发展过程为主线, 展示给读者研究新药的思路和途径。

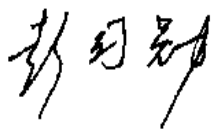
我于 20 世纪 50 年代与有关药学院校同仁编写了全国第一本药学专业药物化学教材, 以后并多次进行修订。由于科学技术进步, 各次修订本的内容不断得到更新。该教材现已列入教育部普通高等教育“十五”规划教材, 并由尤启冬教授担任主编, 这一工作的延续将使教材的建设得到很好的发展。

此次修订章节有所调整, 增添了不少新的内容, 并吸取了国外最新出版的药物化学教材和参考书中新的知识, 使教材更符合时代的要求。

教材的修订中, 内容兼顾了药学类和制药工程类各专业的要求, 各学校在使用时可以根据自己的需要, 对各专业教学有所侧重。

教材的修订工作得到全国主要医药院校的药物化学教师的大力支持。这些教师都在教学和科研的第一线, 有丰富的教学经验, 为教材的修订作出了不懈努力。

希望各院校在教学实践中提出宝贵意见, 以便再次修订和充实, 使该教材的质量不断得到提高, 更符合教学要求。



2003 年 10 月于南京

前 言

“药物化学”课程是药学类和制药工程类各专业的重要专业课程之一。教育部在对高等教育和专业设置调整基础上决定“十五”期间建设一批规划教材。本教材是在原有彭司勋院士主编的“药物化学”规划教材(1999年)基础上,进行重新修订的,并已被列为教育部普通高等教育“十五”规划教材。

教材编写过程中,充分听取了国内主要的教材使用单位的意见,参考并借鉴了最新出版的药物化学教材和参考书(如 Fooye's Principles of Medicinal Chemistry, 2002 年第 5 版; Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery, 2003 年第 6 版),保留了原有教材的部分特点,对原有章节和内容作了较大的调整,充实了一些新的知识,删除了一些较为陈旧的内容,使课程的知识体系更加合理。

随着科学技术的发展和学科的相互渗透,药物化学学科的研究内容已由原有的以化学为主的研究转变为以新药的寻找和发现为主要内容的体系。在修订教材中,突出新药研究与开发的主线,结合新药的设计、发现和发展过程,介绍新药研究过程中所使用的方法、原理,介绍各类药物的结构类型、理化性质、构效关系、变化规律以及主要合成路线。针对近年来手性药物研究和发展的趋势,在本教材中增加介绍手性药物的有关化学和生物活性的内容。由于药学类专业和制药工程类专业的人才培养目标不同,对药物化学知识的侧重点有所差别,因此教材的编写中考虑到这一点,在内容上有所兼顾。

教材在结构体系上作了较大的调整。新增了第二章新药研究与开发概况,旨在学生对新药的研究和开发过程有一个基本的了解。在第三章药物设计的基本原理和方法中,将经典的药物设计原理和方法、QSAR 的研究及计算机辅助药物设计(CADD)结合在一起加以介绍。由于心血管系统药物近一二十年来发现较快,内容较多,为此作了一些调整:将与肾上腺素受体有关的激动剂和拮抗剂合并到第十一章作用于肾上腺素能受体药物中;将“抗高血压药物”和“利尿药”合并为“第十二章”;“第十三章”改为“心脏疾病用药和血脂调节药”。考虑到糖尿病和骨质疏松症的治疗药物发展较快,在“第十八章影响激素调控的药物”中增加了部分相关的内容。

教材在编写过程中得到国内六所高校长期从事药物化学教学和科研的教师的大力支持。北京大学药学院雷小平编写了第三、六、七章和第九章的部分内容;上海复旦大学药学院叶德泳编写了第十、十一和十四章;四川大学华西药学院

徐正编写了第四、十九、二十章和第九章的部分内容；沈阳药科大学孙铁民编写了第十二、十三、十五、十七章；华东理工大学虞心红编写了第八、十六章及第九章的部分内容；中国药科大学陈建华编写了第二十一章；中国药科大学尤启冬编写了第一、二、五、十八章内容，并对全书的稿件进行修改和统稿。但限于业务水平和教学经验，教材不免仍有缺点、不足甚至疏漏之处，恳请广大读者和各院校在使用中提出宝贵意见以供再次修改。

特别要感谢的是中国药科大学的彭司勋院士对药物化学教材的建设和编写所付出的心血。正是由于彭先生及许多老师们的长期积累才使本教材的改编有了良好的基础。在这次教材的编写中，彭先生担任主审，为本教材的编写提出了不少建议和意见。

在编写过程中，研究生苏红、曹鑫、祝丽萍、黄莉等为本教材稿件的汇总、整理和订正做了不少工作，在此表示感谢。

尤启冬

2004年1月于南京

目 录

第一章 绪论 (Introduction)	1
一、药物化学的研究内容和任务 (The Scops and Purpose of Medicinal Chemistry)	1
二、药物化学的研究和发展 (Research and Development of Medicinal Chemistry)	2
三、我国药物化学的发展 (Achievements of PRC in Medicinal Chemistry)	5
四、药物化学发展的新方向 (Some New Trends in Medicinal Chemistry)	6
参考文献	7
选读资料	8
第二章 新药研究与开发概论 (Brief Introduction of New Drug Research & Development)	9
第一节 新药研究与开发的过程和方法 (Process and Methods of New Drug Research and Development)	9
一、药物发现的过程 (Process of Drug Discovery)	10
二、新药的开发阶段 (The Development of New Drugs)	11
第二节 药物合成研究和质量标准 (The Synthetic Research and Quantity Standard of Drugs)	13
一、药物合成及工艺研究 (The Synthetic Research of Drugs)	13
二、药品质量和质量标准 (The Quantity and Quantity Standard of Drugs)	15
第三节 我国新药的分类和管理要求 (The Classification and Aderministration of New Drugs in PRC)	16
第四节 新药研究和开发中的其他问题 (The Other Problems in the Research and Development of New Drugs)	18
参考文献	20
选读资料	21
第三章 药物设计的基本原理和方法 (Basic Principles of Drug Design)	22
第一节 概论 (Introduction)	22
第二节 先导化合物发现的方法和途径 (Approaches for Lead Discovery)	23
一、随机发现 (Accidentally Discover)	23
二、从天然药物的活性成分中获得 (From Active Component of Natural Resources)	24
三、以体内内源性活性物质作为先导化合物 (From Immanent Active Substance)	25
四、从药物代谢产物中寻找 (From Metabolite of Drugs)	26
五、通过观察药物的临床副作用或者老药新用 (From Observing Side-effect of Medicine or New Purpose of Old Drugs)	27
六、基于生物大分子的结构设计得到 (Based on Structure of Biologic Molecular)	27

七、通过组合化学合成得到 (By Combinatorial Chemistry)	28
八、从药物合成的中间体中发现 (From Synthetic Intermediates)	29
九、其他新发展的方法 (New Methods for Drug Discover)	29
第三节 先导化合物的优化 (Lead Optimization)	30
一、烷基链或环的结构改造 (Alterations of Compound with Alkyl or Ring)	31
二、生物电子等排 (Bioisosteris)	32
三、前药原理 (Prodrug)	35
四、软药 (Soft Drug)	39
五、硬药 (Hard Drug)	40
六、孪药 (Twin Drug)	40
七、用定量构效关系方法优化先导化合物 (Lead Optimization Based Methods of Quantitative Structure-Activity Relationship)	41
第四节 药物的结构与药效关系 (Structure-Activity Relationships)	41
一、药物产生作用的主要因素 (Main Factors of Drug Action)	41
二、药物的理化性质对活性的影响 (Effects of Physical and Chemical Properties on Pharmacologic Activity)	42
三、药物和受体间相互作用对药效的影响 (Actions Between Drug Molecules and Their Receptor)	44
第五节 定量构效关系方法简介 (Quantitative Structure - Activity Relationships)	51
一、疏水性参数 (Lipophilicity Parameters)	52
二、电性参数 (Electronic Parameters)	53
三、立体参数 (Steric Parameters)	53
四、Hansch 方法在药物设计中的应用 (Application of Hansch Method in Drug Design)	54
第六节 计算机辅助药物设计简介 (Computer-Aided Drug Design, CADD)	56
一、直接药物设计 (<i>de novo</i> Drug Design)	56
二、间接药物设计 (Indirect Drug Design)	58
参考文献	62
选读资料	62
第四章 药物代谢 (Drug Metabolism)	63
第一节 官能团化反应 (Functionalization Reactions)	63
一、氧化反应 (Oxidations)	64
二、还原反应 (Reductions)	69
三、水解反应 (Hydrolysis)	70
第二节 结合反应 (Conjugation Reaction)	71
一、葡萄糖醛酸结合 (Glucuronic Acid Conjugation)	71
二、硫酸结合 (Sulfate Conjugation)	72
三、乙酰化结合 (Acetylation)	73
四、甲基化结合 (Methylation)	74

五、氨基酸结合 (Conjugation with Amino Acids)	74
六、谷胱甘肽或巯基尿酸结合 (Glutathione or Mercapturic Acid Conjugation)	75
第三节 药物代谢的影响因素及其在新药研究开发中的应用 (Affecting Factors of Drug Metabolism and the Application in New Drug Research and Development)	76
一、药物代谢的影响因素 (Affecting Factors of Drug Metabolism)	77
二、药物代谢在新药研究和开发中的应用 (The Application of Drug Metabolism in New Drug Research and Development)	78
三、药物的结构与代谢关系的研究 (The Research on the Structure-Metabolism Relations)	80
参考文献	81
选读资料	81
第五章 麻醉药 (Anesthetic Agents)	82
第一节 全身麻醉药 (General Anesthetics)	82
一、吸入性麻醉药 (Inhalation Anesthetics)	82
二、静脉麻醉药 (Intravenous Anesthetics)	86
第二节 局部麻醉药 (Local Anesthetics)	89
一、局部麻醉药的发展 (Development of Local Anesthetics)	89
二、局部麻醉药的结构类型 (Chemical Structures of Local Anesthetics)	91
三、局部麻醉药的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Local Anesthetics)	97
四、局部麻醉药的作用机理 (Action Mechanism of Local Anesthetics)	99
参考文献	101
选读资料	101
第六章 镇静催眠药和抗癫痫药 (Sedative-hypnotics and Antiepileptics)	102
第一节 巴比妥类镇静催眠药 (Sedative-hypnotics of Barbiturates)	102
一、巴比妥类药物的结构 (Structure of Barbiturates)	102
二、巴比妥类药物的作用机理 (Action Mechanism of Barbiturates)	103
三、巴比妥类药物的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Barbiturates)	104
四、巴比妥类药物的一般性质 (General Properties of Barbiturates)	106
五、巴比妥类药物的合成通法 (Synthesis of Barbiturates)	107
第二节 苯二氮䓬类催眠镇静药 (Sedative-hypnotics of Benzodiazepines)	109
一、1,4-苯二氮䓬类药物的发现 (Discover of Benzodiazepines)	109
二、苯二氮䓬类的发展和构效关系 (Development and Structure-Activity Relationships of Benzodiazepines)	110
三、苯二氮䓬类的作用机理 (Action Mechanism of Benzodiazepines)	112
四、苯二氮䓬类的一般理化性质 (General Properties Benzodiazepines)	112
五、苯二氮䓬类的代谢 (Metabolism of Benzodiazepines)	113
第三节 其他类镇静催眠药 (Miscellaneous)	117

一、非苯二氮革类 GABA _A 受体激动剂 (Nonbenzodiazepine GABA _A Agonists)	117
二、吡咯酮类 (Pyrrolone)	118
三、喹唑酮类 (Quinazolinones)	118
四、氨基甲酸酯类 (Carbamate Derivatives)	118
第四节 抗癫痫药 (Antiseizure)	119
一、抗癫痫药物的作用机理 (Action Mechanisms for the Antiseizure Drugs)	119
二、苯二氮革类 (Benzodiazepines)	120
三、酰胺类 (Ureides)	120
四、亚氨基芪类 (Iminostilbenes)	122
五、GABA 类似物 (Analogy of GABA)	124
六、脂肪酸类 (Carboxylic Acids)	124
七、其他类 (Miscellaneous)	125
参考文献	125
选读资料	126
第七章 精神神经疾病治疗药 (Psychotherapeutic Drug)	127
第一节 抗精神病药 (Antipsychotic Drugs)	127
一、吩噻嗪类 (Phenothiazines)	127
二、硫杂蒽类 (Thioxanthenes)	135
三、丁酰苯类及其类似物 (Butyrophenones)	137
四、苯酰胺类 (Benzamides)	140
五、二苯二氮革类及其衍生物 (Dibenzodiazepines and Derivatives)	141
六、抗精神病药物的作用机理 (Action Mechanism of antipsychotics)	141
第二节 非经典抗精神病药物 (Atypical Antipsychotic Drugs)	142
第三节 抗抑郁药 (Antidepressant Drugs)	145
一、单胺氧化酶抑制剂 (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI)	146
二、5-羟色胺重摄取抑制剂 (Serotonin-reuptake Inhibitors)	147
三、去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (Norepinephrine-reuptake Inhibitors)	148
第四节 抗躁狂药和抗焦虑药 (Antimanic Drugs and Antianxiety Drugs)	151
一、抗躁狂药 (Antimanic Drugs)	151
二、抗焦虑药 (Antianxiety Drugs)	152
参考文献	152
选读资料	153
第八章 镇痛药 (Analgesics)	154
第一节 吗啡及其衍生物 (Morphine and its Derivatives)	154
第二节 合成镇痛药 (Synthetic Analgesics)	158
一、哌啶类 (Piperidines)	158
二、氨基酮类 (Phenylpropylamines)	162
三、吗啡烃类及苯并吗喃类 (Morphinane and Benzomorphone)	163
四、其他 (Others)	165

第三节 阿片受体和阿片样物质 (Opiate Receptors and Opiate-Like Substances, OLS)	166
一、阿片受体 (Opiate Receptors)	166
二、阿片样物质 (Opiate-Like Substances)	168
参考文献	170
选读资料	170
第九章 非甾体抗炎药 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	171
第一节 非甾体抗炎药的作用机理 (Mechanism of Action for Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	171
一、花生四酸的代谢途径与炎症 (The Biological Pathway of Arachidonic Acid and Inflammatory)	171
二、非甾体抗炎药的作用靶点 (Target of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)	173
第二节 解热镇痛药 (Antipyretic Analgesics)	174
第三节 非甾体抗炎药 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)	177
一、非选择性的非甾体抗炎药 (Nonselective NSAIDs)	177
二、选择性环氧合酶-2 抑制剂 (Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors)	196
第四节 痛风治疗药 (Agents Used to Treat Gout)	199
参考文献	202
选读资料	202
第十章 拟胆碱和抗胆碱药物 (Cholinergic Agents and Anticholinergic Agents)	203
第一节 拟胆碱药 (Cholinergic Agents)	205
一、胆碱受体激动剂 (Cholinoceptor Agonists)	205
二、胆碱受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Cholinoceptor Agonists)	207
三、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Acetylcholinesterase Inhibitors)	208
四、有机磷酸酯的抗胆碱酯酶作用和胆碱酯酶复能药 (Cholinesterase Inhibition of Organophosphates and Cholinesterase Reactivator)	215
第二节 抗胆碱药 (Anticholinergic Agents)	216
一、颠茄生物碱类拟胆碱药 (Belladonna Alkaloids Anticholinergic Agents)	217
二、合成抗胆碱药 (Synthetic Anticholinergic Agents)	220
三、M 胆碱受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Muscarinic Antagonists)	224
四、N 胆碱受体拮抗剂 (Nicotinic Antagonists)	225
参考文献	234
选读资料	234
第十一章 作用于肾上腺素能受体的药 (Drugs Affecting Adrenergic Receptor)	235
第一节 拟肾上腺素药 (Adrenergic Agents)	238

一、拟肾上腺素药物 (Adrenergic Agents)	239
二、 α 受体激动剂 (α Agonists)	243
三、选择性 β 受体激动剂 (Selective β Agonists)	246
四、肾上腺素受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Adrenergic Receptor Agonists)	251
五、 β_2 受体激动剂 (β_2 Adrenoceptor agonist)	253
第二节 抗肾上腺素药 (Adrenergic Antagonists)	254
一、 α 受体阻断剂 (α Adrenergic Blockers)	254
二、 β 受体阻断剂 (β Adrenergic Blockers)	258
三、对 α 受体和 β 受体都有阻断作用的药物 (Mixed α/β -Adrenergic Blockers)	266
参考文献	267
选读资料	268
第十二章 抗高血压药和利尿药 (Antihypertensive Agents and Diuretics)	269
第一节 抗高血压药物 (Antihypertensive Agents)	270
一、交感神经药物 (Sympatholytic Drugs)	270
二、血管扩张药物 (Vasodilators)	275
三、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists)	278
四、钙离子拮抗剂 (Calcium Blockers)	295
第二节 利尿药 (Diuretics)	306
一、碳酸酐酶抑制剂 (Carbonic Anhydrase Inhibitors)	307
二、 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 协转运抑制剂 ($\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ Cotransport Inhibitors)	308
三、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-}2\text{Cl}^-$ 协转运抑制剂 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-}2\text{Cl}^-$ Cotransport Inhibitors)	311
四、阻断肾小管上皮 Na^+ 通道药物 (Blocking Agents of Luminal Sodium Channels)	314
五、盐皮质激素受体阻断药 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists)	315
参考文献	317
选读资料	317
第十三章 心脏疾病用药和血脂调节药 (Drug Affecting the Cardiac Disease and Plasma Lipids Regulators)	318
第一节 强心药物 (Cardiac Agents)	318
一、强心苷类 (Cardiac Glycosides)	318
二、 β -受体激动剂类 (β -Adrenergic Agonists)	321
三、磷酸二酯酶抑制剂 (Phosphodiesterase Inhibitors)	323
第二节 抗心律失常药物 (Antiarrhythmic Drugs)	324
一、抗心律失常药物的作用机理 (Action Mechanism of Antiarrhythmic Drugs)	324
二、抗心律失常药的分类 (Classification of Antiarrhythmic Drugs)	325
第三节 抗心绞痛药物 (Antianginal Drugs)	333
第四节 血脂调节药 (Plasma Lipids Regulators)	336

一、血脂的化学和生物化学 (The Chemistry and Biochemistry of Plasma Lipids)	337
二、降血脂药物 (Hypolipidemic Drugs)	339
参考文献	353
选读资料	353
第十四章 组胺受体拮抗剂及抗过敏和抗溃疡药 (Histamine Receptor Antagonists and Antiallergic and Antiulcer Agents)	354
第一节 组胺 H ₁ 受体拮抗剂和抗过敏药物 (Histamine H ₁ -Receptor Antagonists and Antiallergic Agents)	356
一、经典的 H ₁ 受体拮抗剂 (Classical H ₁ -Receptor Antagonists)	356
二、非镇静 H ₁ 受体拮抗剂 (Nonsedative H ₁ -Receptor Antagonists)	363
三、组胺 H ₁ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Histamine H ₁ -Receptor Antagonists)	368
第二节 过敏介质与抗过敏药 (Allergic Mediators and Antiallergic Agents)	369
一、过敏介质释放抑制剂 (Inhibitor of Allergic Mediator Release)	369
二、过敏介质拮抗剂 (Allergic Mediator Antagonists)	370
三、钙通道阻断剂 (Calcium Channel Blockers)	373
第三节 组胺 H ₂ 受体拮抗剂和抗溃疡药物 (Histamine H ₂ -Receptor Antagonists and Antiulcer Agents)	373
一、结构类型 (Structure Types)	375
二、组胺 H ₂ 受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Histamine H ₂ Receptor Antagonists)	382
第四节 质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitor)	384
参考文献	388
选读资料	389
第十五章 抗寄生虫药 (Antiparasitic Drugs)	390
第一节 驱肠虫药物 (Anthelmintic Drugs)	390
第二节 抗血吸虫药物 (Antischistosomes)	393
第三节 抗疟药物 (Antimalarial Drugs)	395
一、疟原虫的生命周期和抗疟药物的作用环节 (Life Cycle of Malarial Protozoa and Antimalarial Drugs)	395
二、疟疾的预防和治疗药物 (Treatment and Prevention of Malarial Disease)	396
参考文献	404
选读资料	404
第十六章 合成抗菌药和抗病毒药 (Synthetic Antibacterial Agents and Antiviral Agents)	405
第一节 合成抗菌药 (Synthetic Antibacterial Agents)	405
一、磺胺类抗菌药物及抗菌增效剂 (Sulfonamides and Antibacterial Synergists)	405
二、喹诺酮类抗菌药 (Antimicrobial Quinolone Agents)	413
三、噁唑烷酮类抗菌药 (Antibacterial Oxazolidinone Agents)	423

第二节 抗结核药物 (Tuberculostatics)	424
一、合成抗结核药物 (Synthetic Antitubercular Agents)	424
二、抗结核抗生素 (Antitubercular Antibiotics)	430
第三节 合成抗真菌药 (Synthetic Antifungal Agents)	436
一、唑类抗真菌药 (Azole Antifungal Agents)	436
二、非唑类抗真菌药 (Nonazole Antifungal Agents)	441
第四节 抗病毒药物 (Anti-viral Agents)	444
一、金刚烷胺类 (Amantadine)	445
二、核苷类 (Nucleotides)	446
三、HIV 酶抑制剂 (HIV Enzyme Inhibitors)	450
四、其他 (Other's Agents)	453
参考文献	454
选读资料	454
第十七章 抗生素 (Antibiotics)	455
第一节 β -内酰胺类抗生素 (β -Lactam Antibiotics)	456
一、基本结构特点和作用机理 (Characteristic of Structure and Mechanism of Action)	456
二、青霉素类 (Penicillins)	460
三、头孢菌素类 (Cephalosporins)	469
四、非经典的 β -内酰胺抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂 (Nonclassical β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Inhibitors)	477
第二节 四环素类抗生素 (Tetracycline Antibiotics)	482
一、四环素类抗生素 (Tetracyclines)	482
二、四环素类抗生素的构效关系、作用机制和耐药性 (SAR, Mechanism of Action, Bacterial Resistance of Tetracyclines)	486
第三节 氨基糖苷类抗生素 (Aminoglycoside Antibiotics)	487
一、链霉素 (Streptomycin)	488
二、卡那霉素及其衍生物 (Kanamycin and Its Derivatives)	488
三、庆大霉素 C 及其衍生物 (Gentamicin and Its Derivatives)	491
四、新霉素类 (Neomacins)	492
第四节 大环内酯类抗生素 (Macrolide Antibiotics)	493
一、大环内酯类抗生素的结构特征、理化性质和作用机理 (Structural Characteristics, Physicochemical Properties and Action Mechanism of Macrolide Antibiotics)	494
二、红霉素及其衍生物 (Erythromycin and Its Derivatives)	494
三、麦迪霉素及其衍生物 (Medemycins and Its Derivatives)	501
四、螺旋霉素及其衍生物 (Spiramycins and Its Derivatives)	502
第五节 其他抗生素 (Miscellaneous Antibiotics)	503
一、氯霉素及其衍生物 (Chloramphenicol and Its Derivatives)	503

二、林可霉素及其衍生物 (Lincomycins and Its Derivatives)	506
三、磷霉素 (Fosfomycin)	507
参考文献	508
选读资料	508
第十八章 抗肿瘤药 (Antineoplastic Agents)	509
第一节 直接作用于 DNA 的药物 (Agents Directly Acting on DNA)	509
一、烷化剂 (Alkylating Agents)	510
二、金属铂配合物 (Platinum Complexes)	522
三、博来霉素类 (Bleomycin)	524
四、作用于 DNA 拓扑异构酶的药物 (Topoisomerase Inhibitors)	526
第二节 干扰 DNA 合成的药物 (Agents Interfering with DNA Synthesis)	533
一、嘧啶拮抗物 (Pyrimidine Antimetabolites)	534
二、嘌呤拮抗物 (Purine Antimetabolites)	539
三、叶酸拮抗物 (Antifolates)	540
第三节 抗有丝分裂的药物 (Antimitotic Agents)	543
一、在微管蛋白上有一个结合位点的药物 (Antitumor Agents Having One Binding-point on Tubulin)	544
二、在微管蛋白上有两个结合点的药物 (Antitumor Agents Having two Binding-point on Tubulin)	544
三、作用在聚合状态微管的药物 (Antitumor Agents Acting on the Polymerization State of Microtubule)	545
参考文献	547
选读资料	547
第十九章 激素及相关药 (Hormones and Related Drugs)	548
第一节 肽类激素 (Peptide Hormones)	548
一、胰岛素及合成降血糖药物 (Insulin and Synthesis Hypoglycemic Drugs)	550
二、钙调节的相关激素 (Hormons Related to Homeostatic Regulation of Calcium)	554
第二节 甾体激素 (Steroid Hormones)	556
一、概述 (Introduction)	556
二、雌激素及抗雌激素 (Estrogen Hormones and Antiestrogen)	560
三、雄性激素、同化激素和抗雄性激素 (Androgenic, Anabolic Hormones and Androgen Antagonists)	566
四、孕激素和抗孕激素 (Gestagene Hormones and Antigestagene Hormones)	571
五、肾上腺皮质激素 (Adrenocorticoid Hormones)	580
参考文献	586
选读资料	586
第二十章 维生素 (Vitamins)	587
第一节 脂溶性维生素 (Fat Soluble Vitamins)	588
一、维生素 A (Vitamins A) 类	588

二、维生素 D (Vitamins D) 类	593
三、维生素 E (Vitamins E) 类	596
四、维生素 K (Vitamins K) 类	600
第二节 水溶性维生素 (Water-Soluble Vitamins)	602
一、维生素 B 类 (Vitamin B and Analogs)	602
二、维生素 C (Vitamin C)	607
三、叶酸类 (Folic Acid and Analogs)	609
参考文献	610
选读资料	610
第二十一章 药物生物技术 (Pharmaceutical Biotechnology)	611
第一节 重组 DNA 技术 (Recombinant DNA Technology)	612
一、载体和目的基因的分离 (Vector and Isolation of Target Genes)	613
二、限制性内切酶的应用 (Use of Restriction Endonucleases)	615
三、载体和目的基因连接成重组体 (Join Vector and Target Gene to Generate Recombinant DNA)	615
四、重组体的转化 (Transformation of Recombinant DNA)	616
五、DNA 重组体的筛选与鉴定 (Selection and Identification of Recombinant DNA)	617
六、基因表达 (Gene Expression)	618
第二节 生物技术药物的开发与应用 (Development and Use of Biotech Drugs)	619
一、生物药物与生物技术药物 (Biopharmaceutics and Biotech Drugs)	619
二、生物技术药物的主要品种类型 (Major Kinds of Biotech Drugs)	620
三、生物技术药物 (Biotech Drugs)	621
第三节 生物技术药物的一般性质 (General Properties of Biotech Drugs)	630
一、生物技术药物的化学稳定性 (Chemical Stability of Biotech Drugs)	632
二、生物技术药物的物理稳定性 (Physical Stability of Biotech Drugs)	636
第四节 单克隆抗体技术 (Monoclonal Antibodies Technology)	639
一、免疫球蛋白 (Immunoglobulin)	639
二、单克隆抗体制备技术原理 (Principle of Preparation of Monoclonal Antibodies)	640
三、单克隆抗体的主要医药用途 (Medical Application of Monoclonal Antibodies)	642
第五节 生物技术与新药研究 (Biotechnology and New Drug Discovery)	644
一、生物技术与合理药物设计 (Biotechnology and Rational Drugs Design)	644
二、建立新的药理模型和实验方法 (Construction of New Pharmacology Mold and Experiment Methods)	645
三、反义药物 (Antisense Drugs)	645
四、基因治疗 (Gene Therapy)	646
五、药物基因组学和药物蛋白质组学 (Pharmacogenomics, Pharmacoproteimics)	647
结语	648
参考文献	649
选读资料	649
索引	650

等；寻找和发现新药。而如何设计和合成新药，更是药物化学的重要内容。

药物化学的主要任务：一是不断探索研究和开发新药以发现具有进一步研究、开发价值的先导化合物（lead compound），对其进行结构改造和优化，创造出疗效好、毒副作用小的新药；改造现有药物或有效化合物以期获得更为有效、安全的药物；二是实现药物的产业化。通过研究化学药物的合成原理和路线，选择和设计适合国情的产业化合成工艺，以实现药物大规模的工业生产；三是研究药物的理化性质、变化规律、杂质来源和体内代谢等，为制定质量标准、剂型设计和临床药学研究提供依据，并指导临床合理用药。药物化学的总目标是创制新药和有效地利用或改进现有药物，不断地提供新品种，促进医药工业的发展、为保障人民健康服务。

二、药物化学的研究和发展（Research and Development of Medicinal Chemistry）^[1]

药物是人类为了繁衍生息而对自然界进行改造的过程中发现和发展起来的，对药物化学的研究和化学、生物学、医学的研究与发展密切相关。人类最早使用的药物为天然药物，主要是天然植物的草、叶、根、茎、皮等，也有动物的甲壳、脏器和分泌物等。我国就有几千年的应用中医药的历史。到 19 世纪中期，化学学科的发展已有了一定的基础，人类已不满足于应用天然植物治疗疾病，而是希望从中发现具有治疗作用的活性成分。研究的重点主要是从已在临床上应用的植物、矿物中提取和分离有效成分，并确定其化学结构。例如：吗啡、土的宁、奎宁、可卡因、阿托品、咖啡因等。这些活性成分的分离和确定，说明了天然药物中所含的化学物质是天然药物产生治疗作用的物质基础，不仅为临床应用提供了准确适用的药品，而且也为药物化学的发展创立了良好的开端。

19 世纪中期以后，化学工业，特别是染料化工、煤化工等的发展，为人们提供了更多的化学物质和原料，人们对众多的有机合成化学的中间体、产物等进行药理活性研究。同时有机合成技术的发展，使人们用简单的化工原料来合成药物成为可能。人们使用氯仿和乙醚作为全身麻醉药，水合氯醛作为镇静安眠药，这些药品的成功应用，促进了制药工业的发展。制药工业开始大量的合成和制备化学药物是在 19 世纪末和 20 世纪初期，人们开始合成一些简单的化学药物，如水杨酸和阿司匹林、苯佐卡因、氮替比林、非那西汀等，并且进行大规模的工业生产。药物化学的研究开始由天然产物的研究转入人工合成品的研究。

随着天然药物和合成药物数量的增加和广泛应用，对药物化学结构的研究促使人们开始思考在药物分子中，哪些组成或基团是有效的必要基团，而具有类似或简单结构的化合物是否也有效等。在这些思想的指导下，人们开始探索药物的药效基团（pharmacophore）、作用机制（action mode）、受体（receptor）结构和构

效关系等。1868年Brown和Fraser观察到四甲基季铵盐和四乙基季铵盐对神经节阻断作用的差异,第一次提出化学结构与生理活性有一定的联系;Ehrlich在用染料治疗原虫性疾病和用有机砷化合物治疗梅毒时,提出了化学治疗(chemotherapy)的概念;1878年Langley首先提出受体概念。由于当时科学水平的限制,或仅依据零星的药理和化学的实验,对于上述问题的认识是很不够的,孤立地注意基团的特殊效应,而忽略了分子结构的整体性,把复杂的生理作用与染料生色基团产生颜色的性质相提并论,显然过于简单化。

20世纪初期及以后,药物化学研究的中心转向由多数产生同样药理作用的化合物中寻找产生效应的共同的基本结构。在此基础上总结和应用了药物化学的一些基本原理,如同系原理和异构原理、同型原理、电子等排原理和拼合原理等。利用这些原理改变基本结构上的取代基团或扩大基本结构的范围,从而得到较多的有效药物。例如从可卡因的结构出发经寻找有效的结构片段得到奥索卡因,继而得到苯佐卡因,最终得到带有氨基醇侧链的对氨基苯甲酸酯结构的普鲁卡因。其中成功的例子还有抗组胺药、巴比妥类药物等。在具有基本结构的药物中,同类型的药物间的相对强度或毒性的大小,大多由基本结构上各种取代基团的性质来决定。

20世纪的30年代和40年代是药物化学发展史上最为重要的一个阶段,30年代的中期,Domagk等研究发现了百浪多息和磺胺,并在磺胺结构和基础上陆续合成了许多磺胺药。磺胺的发现为人们对细菌感染性疾病的治疗提供了很好的药物,还给人们一个重要的启示:某些药物进入体内后经化学代谢产生新的化学物质而发挥活性。因此可从药物体内代谢产物中寻找新药。40年代青霉素抗菌活性得到进一步的证实,并首次应用于临床,成为第一个用于临床的抗生素药物。由于青霉素结构独特,抗菌活性强,在治疗学上带来了一次革命。青霉素的出现促使人们开始从真菌和其他微生物中分离和寻找新抗生素。同时在青霉素临床应用的基础上,开展了半合成抗生素的研究,抗生素和半合成抗生素如今已成为临床应用的主要抗感染药物。

1940年Wood和Fildes在对磺胺类药物作用机制的研究中发现,磺胺类药物和细菌生长所需的对氨基苯甲酸结构相似,可竞争性抑制细菌生长过程中的重要的酶,使细菌不能生长繁殖,从而建立了“代谢拮抗”的学说。这一学说不仅能够阐明一些药物的作用机制,而且为寻找新药开拓了新的途径和方法,设计和发现了一些抗肿瘤药、抗病毒药、抗疟药、利尿药、抗菌防腐剂等。

20世纪50年代以后,随着生物学科、医学的发展,人们对体内的代谢过程、身体的调节系统、疾病的病理过程有了更多的认识 and 了解,对蛋白质、酶、受体、离子通道的性能和作用有了更深入的研究。在此基础上开发了酶抑制剂、受体调

控剂和离子通道调控剂类药物。

通过对体内具有重要生理生化活性的酶的研究,来寻找药物与酶作用而产生的药理效应。随着对酶的结构(特别是三维结构)、功能和活性部位的深入研究,以酶为靶点进行的酶抑制剂研究取得了很大的发展。在此基础上发展起来的有干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统的用于抗高血压治疗的血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI);用于降血脂的干扰体内胆固醇合成的羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 抑制剂;调节身体机能的磷酸二酯酶抑制剂等。

对受体的深入研究,尤其是许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展,尤其是寻找特异性地仅作用于某一受体亚型的药物,可提高其选择性,减少毒副作用。例如作用于肾上腺素的 α 或 β 受体的药物;作用于胆碱能 M、N₁和 N₂受体的药物;作用于组胺 H₁和 H₂受体的药物,尤其是近年来新发现的作用于 5-HT₃受体的药物,可用于因化学治疗引起呕吐的止吐治疗。

离子通道存在于机体的各种组织中,参与调节多种生理功能,成为药物作用的重要靶标之一。20 世纪 70 年代发现了维拉帕米对血管平滑肌的钙通道具有拮抗作用,从而导致了一系列钙拮抗剂的问世。特别是在对二氢吡啶类钙拮抗剂进行了比较深入的研究后,发现了一批各具药理特点的钙拮抗剂,为心脑血管疾病的治疗提供了有效的药物。对钠离子和钾离子通道调控剂的研究,为寻找抗高血压药物、抗心绞痛药物和抗心律失常药物开辟了新途径。

随着生命科学研究的深入,人们逐渐认识到体内存在的微量生物活性物质在体内扮演着重要角色,对调节体内机能和维持生命起到非常重要的作用。对这些活性物质的结构修饰和改造获得了一系列活性独特的药物。20 世纪的 80 年代从鼠心肌匀浆中分离得到的心房肽和心钠素,具有很强的利尿、降压和调节心律作用。80 年代后期,人们发现一氧化氮(NO)在体内起到重要作用,是体内的内皮舒张因子(EDRF),具有舒张血管作用,在此基础上开展了对 NO 供体和 NO 合成酶抑制剂的研究。

分子生物学的研究成果揭示了疾病发生与发展的过程,为人们认识疾病提供了理论基础,也为新药的研究提供了新的方向。尤其是使肿瘤药物的研究有了较大的突破,发现了多种具有不同作用机制的抗肿瘤药物。例如抑制微管功能的抗有丝分裂药物紫杉醇等;以细胞信号转导过程为靶点的抗肿瘤药;以抑制新血管在肿瘤内的生长,从而抑制肿瘤生长并防止肿瘤扩散和转移的肿瘤新血管生成抑制剂等。

随着新药研究和发现速度的加快,所合成的新化合物分子数量的增加,人们更加注重对构效关系的总结和研究,希望从中找出某些规律性,来指导药物的设

计和改进现有药物。20 世纪 60 年代对构效关系的研究,开始由简单的定性研究走上定量研究。在此基础上发展起来的定量构效关系 (quantitative structure-activity relationships, QSAR),是将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算,建立合理的数学模型,研究构-效之间的量变规律,为药物设计、先导化合物的结构优化和结构改造,提供理论依据和指导。1964 年 Hansch 和 Fujita 提出了 Hansch 线性多元回归模型;Free 和 Wilson 提出的 Free-Wilson 加合模型;1976 年 Kier 和 Hall 提出了分子连接指数的方法。这些模型所用的参数大多是由化合物二维结构测得,称为二维定量构效关系 (2D-QSAR)。2D-QSAR 的研究和应用加快了新药研究的步伐。在 20 世纪 70 年代后期的喹诺酮类合成抗菌药物的研究中,结合 2D-QSAR 的方法,发现了诺氟沙星 (即氟哌酸),从而研究和开发出一大批含氟的喹诺酮类抗菌药物。

近年来,由于生命科学和计算机科学的进展,分子力学和量子化学向药学学科的渗透,X-衍射和核磁共振技术的发展,数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物大分子作用的三维结构、药效构象、以及两者的作用模式,探索构效关系提供了理论依据和先进手段,在此基础上发展起来了三维定量构效关系 (3D-QSAR),促进了计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 发展,使药物设计更加趋于合理化。

20 世纪 80 年代以后,有机合成技术的发展加快了新化合物分子的合成速度,在固相合成方法基础上发展起来的组合化学 (combinatorial chemistry) 技术使同一时间内合成大量不同结构顺序或不同取代基及取代位置的化合物成为可能。组合化学结合合理药物设计 (rational drug design),进行新药分子的设计和合成,建立分子多样性的化合物库,结合高通量筛选 (high throughput screening) 技术,进行大范围、快速、高效的活性筛选,加快了新药设计和发现的速度。

综上所述,药物化学的发展过程是和不同时期的科学技术、生产水平、经济建设以及相关学科的配合有密切的关系。

三、我国药物化学的发展 (Achievements of PRC in Medicinal Chemistry)^[1]

我国药物化学的发展主要表现在医药工业和新药研究两个方面。

在新中国成立以前,我国的化学制药工业非常落后,基础薄弱,设备落后。1949 年全国生产原料药仅 40 种,总产量不足百吨。中华人民共和国成立以后,化学制药工业得到较快的发展,尤其是在改革开放以后得到迅速发展,现已形成了科研、教学、生产、质控、经营等比较配套的工业体系。我国现有医药企业 3613 家,可以生产化学原料药近 1500 种,总产量 43 万吨,位居世界第二。能生产化学药品制剂 34 个剂型 4000 余个品种。2001 年化学原料药出口达到 19.2 亿美元^[2]。

在新中国成立初期,我国医药工业的发展战略是以保障人民群众基本医疗用药,满足防病治病需要为主要任务。先后发展了抗生素和半合成抗生素、磺胺药物、抗结核药、地方病防治药、解热镇痛药、维生素、甾体激素、抗肿瘤药、心血管药、中枢神经系统药物等一大批临床治疗药物。化学制药工业的发展形成一定的规模后,而技术进步对医药工业的发展起到重要作用;科技人员结合生产实际,广泛开展技术革新和工艺改进并取得了较为显著的成果。例如,建国初期利用国产原料生产氯霉素的新工艺居国际领先水平。20 世纪 60 年代,开展对薯蓣皂素资源的综合利用,自主开发生产了青霉素;20 世纪 70 年代经过筛选和培养高产菌株,开发了二步发酵制备维生素 C 的生产新工艺。20 世纪 70~80 年代研究成功的维生素 B₆ 噻唑法合成新工艺,形成了具有特色的维生素 B₆ 专利生产技术等,这些生产工艺充分体现了我国医药工业的水平,某些产品的工艺研究已经达到了世界先进水平^[3]。

与此同时,我国新药研究工作也受到很大重视,创制了一些重要类型的化学药。如抗肿瘤药物:氮甲、甘磷酰芥、平阳霉素、斑蝥素及其衍生物、三尖杉酯类生物碱等;从生长在我国青藏高原唐古特山莨菪中分离出新生物碱山莨菪碱和樟柳碱分别用于治疗中毒性休克、改善微循环障碍和血管性头痛等;从石杉属植物千层塔中分离出石杉碱甲,可用于治老年性痴呆症。在新药分子的设计中,我国从中药黄花蒿中分离得到青蒿素,并确定其结构为含有过氧桥的倍半萜内酯,打破了抗疟药基本结构的传统概念。青蒿素对恶性疟,尤其对氯喹耐药的脑型疟有较好的疗效。在青蒿素结构的基础上经过结构改造得到双氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯,抗疟活性增强,毒性降低,并已在海外申请专利。在对五味子中有效成分五味子丙素结构改造的过程中,通过结构简化,创制出能降低谷丙转氨酶(SGPT),治疗肝炎的药物联苯双酯。对芬太尼结构改造过程中得到的新的 μ -阿片激动剂羟甲芬太尼等。计算机辅助药物设计、3D-QSAR 研究以及组合化学、高通量筛选技术的应用在我国药物化学研究中也有了较快的发展。

经过 50 多年的建设,我国药物化学学科取得了很大的成就,形成了一支成熟的研究队伍,建立了较为完整的科研、教学、生产体系,促进了医药工业的发展,为保障人民健康做出了贡献。

四、药物化学发展的新方向 (Some New Trends in Medicinal Chemistry)

21 世纪是生命科学发展的时期,生命科学的发展将揭示许多人类尚未认识的领域,而对生命的本质、人类的生殖、疾病的发生和发展机制及其生理、生化基础有更多的了解,将会为新药的研究、设计和开发提供新的理论基础和靶物质;其他学科,尤其是计算机科学的发展,将许多新的理论、技术和手段引入药物化学研究中,这将会给药物化学的发展带来许多新的机遇和挑战。

在 21 世纪药物化学的研究将会产生跳跃式的发展,新的研究方向也不是用很短的篇幅能说明的,这里仅列举一些比较重要的内容,供参考。

新药研究的新模式 人类基因组计划的实施将揭示人类生命的奥秘,而基因组科学的研究将从根本上改变药物发现和开发的模式。在对致病基因或基因功能的认识以后,可以有针对性设计开发能从根本上改变疾病过程的新药,新药的研究将会产生新的模式。

人们在研究过程中通过寻找和发现与疾病有关基因或致病基因,进行克隆和表达,并在此基础上表达得到相关的蛋白,获得新药作用的靶物质,对此靶物质进行三维空间结构研究,借助计算机技术和手段,进行新药分子的设计或以该蛋白为靶标进行药物筛选或用计算机对化合物库进行虚拟筛选,可以获得针对性强、选择性高的候选药物(candidate drugs)。

计算机辅助药物设计的新方法 计算机技术的渗透,促进了药物设计的发展,现已成为现代药物研究和开发的一个重要方法和工具。

通过计算机技术和手段的应用,进行蛋白质的折叠及三维结构预测,并研究蛋白结构相对应的生物功能,这就是结构基因组学(structural genomics)。对蛋白质结构的阐明将有助于对药物设计的研究。

“从各种数据源中提取有用数据,将数据转换成信息,信息转换成有效的知识,以加速新药先导化合物的发现和优化。”这是 Frank Brown 对化学信息学(chemoinformatics)所下的定义。化学数据库的数据来源于各制药公司的研究积累,化学品公司、数据库公司的文献,以及组合化学样品库和高通量筛选的数据。充分利用各种化学信息,可以使先导化合物分子寻找的成功率大大提高。化学信息学、计算机辅助药物设计和分子模拟的结合运用,将在药物化学的研究中占有重要的地位。

手性药物 由于化合物结构中不对称因素的存在,产生了手性分子。含手性结构的手性药物的研究已成为新的研究重点。手性药物进入人体后,在体内手性环境,如酶、受体、离子通道、蛋白质、载体等的作用下产生手性识别,从而在不同立体异构体之间产生药效学、药物动力学和毒理学方面的立体选择性,对人体产生不同的效果。目前世界上手性药物在新药中的比例已占到 1/3,2000 年的年销售量已达到 1233 亿美元。手性药物的研究将成为药物化学研究的重点课题之一。

参 考 文 献

- 1 尤启冬,黄文龙. 20 世纪药物化学的发展,见:“药物化学——回顾与发展”. 彭司勋主编. 北京:人民卫生出版社,2002 年, p20~117

- 2 国家经贸委行业规划司. 中国医药技术与市场, 2001, 1(3): 1~4
- 3 周后元. 中国医药工业杂志, 1997, 28(2): 59

选 读 资 料

- 1 彭司勋主编. 药物化学——回顾与发展. 北京: 人民卫生出版社, 2002
- 2 吴镭主编. 药学前沿与发展方向 (国家自然科学基金资助). 北京: 中国医药科技出版社, 2000
- 3 林灿屏, 刘鲁生, 张恒主编. 21 世纪有机化学发展战略. 北京: 化学工业出版社, 2002

第二章 新药研究与开发概论

(Brief Introduction of New Drug Research & Development)

新药的研究与开发是药物化学学科的重要和主要任务之一。从研究获得先导化合物开始到新药的上市是一个复杂的系统工程，涉及药学及生物学科、化学学科、临床医学等多个领域。只有将这一系统工程中的各个环节统筹协调，合理安排，才能使新药的研究和开发顺利进行，获得安全、有效、可控的药品，为人民的健康服务；另一方面，新药的研究开发也是一个耗资和费时的工程。据统计，一个全新药物从研发到上市，约需要 13 年的时间，耗资约 3 亿美元，这就需要对此工程整体有充分理智的认识，使整个研究工作建立在比较合理的基础之上，提高成功的概率，尽可能地降低不必要的财力、人力和物力的耗费。

新药研究与开发的内容比较多、涉及的面也比较广，很难在有限的篇幅内详细阐述，本章只能作一个概括的介绍。

第一节 新药研究与开发的过程和方法^[1,2]

(Process and Methods of New Drug Research and Development)

药物的研究和开发大致可以分为两个阶段：研究阶段和开发阶段。这两个阶段在技术研究方面有很多的重叠，但仍各有侧重。研究阶段强调学术和技术意义，开发阶段则强调市场价值和经济意义。新药的研究是为了发现可能成为药物的化合物分子，也称为新化学实体 (new chemical entities, NCE)，并通过研究，使其尽可能成为上市药物；新药的开发则是在得到 NCE 后，通过各种评价使其成为可上市的药物。

药物的研究过程比较复杂，存在着多个学科之间的交叉和相互作用，这里简单地用图 2-1 来表示各研究分支学科之间的相互作用和关系。

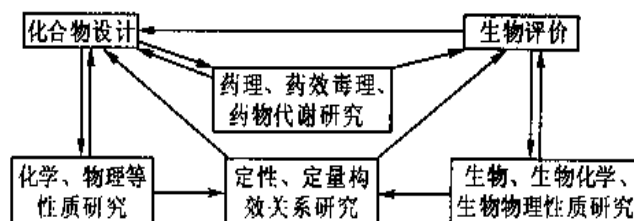


图 2-1 药物研究中各研究分支学科之间的相互作用和关系

新药的研究和开发的关键是发现新药，也就是要发现结构新颖的，有自主知识产权的新化学实体（NCE），这是一个创造性和探索性的研究工作，需要多学科相互配合，其中包括药理学、生物学科、化学学科和临床医学等学科。

一、药物发现的过程（Process of Drug Discovery）

新药的研究实际上是新药发现的过程。在确定了所针对疾病的类型或药物作用受体（或靶点）以后，所需要进行的工作主要是先导化合物的确定和优化。通过对先导化合物进行结构修饰和改造（这部分内容将在第三章中介绍）而获得目的化合物，再确定其性质和结构，然后通过对生物系统的各项试验，了解该化合物的药效、毒性及其与机体的相互作用，并对构效关系进行研究。简单地说，就是发现具有特定治疗作用的新化学实体（NEC），将其作为候选药物进行进一步研究。

通常新药的发现分为四个主要的阶段：靶分子的确定和选择，靶分子的优化，先导化合物的发现和先导化合物的优化。

靶分子的确定和选择是新药研究的起始工作，影响靶分子确定的因素很多，主要有用于治疗疾病类型，临床要求，筛选方法和模型的建立。近年来由于科学技术的发展，特别是生物技术的发展，使许多与临床疾病有关的受体和酶被克隆和表达出来，更加方便了靶分子的确定和选择。

靶分子的优化是指在确定了所研究的靶分子后，对该靶分子的结构及其与配基的结合部位、结合强度以及所产生的功能等进行的研究。通过研究要弄清楚酶（或受体）和配基结合后产生功能的强度和持续时间，以及激动剂和拮抗剂之间的活性差别。靶分子可以发展成为筛选的工具，或用于高通量筛选。在此基础上还可以研究这些靶分子（多为酶或蛋白）的 X-射线单晶衍射，便于开展计算机辅助药物设计。

先导化合物的寻找和发现是在对靶分子研究和认识的基础上开展的工作。在选定靶分子后，接着要寻找对靶分子有较高亲和力（affinity），且能产生较高活性和选择性的先导化合物。亲和力是指配基和酶或受体结合的紧密程度；活性表示配基与靶分子结合后，产生生化或生理响应的能力；而选择性表示配基识别所作用靶分子，而不和其他靶分子产生相互作用的能力。

先导化合物的优化是在确定先导化合物后所展开的进一步研究，对于先导化合物，不仅要求其具有亲和性，一定的活性和选择性，还应该具有较好的生物利用度、化学稳定性以及对代谢的稳定性。影响这些特性的是化合物内在的理化性质，开展对先导化合物的结构优化的目的是为了获得药效最佳、副作用最少的新化学实体。

新药的研究过程是一个复杂的涉及多门学科的过程，不仅需要研究化合物的

结构与活性之间的关系（构-效关系），还要研究该化合物的结构与代谢之间的关系（构-代关系）及结构与毒性之间的关系（构-毒关系），这样才能使药物顺利上市，应用于临床，发挥低毒高效的治疗作用。

二、新药的开发阶段（The Development of New Drugs）

新药的开发阶段是居于新药的发现研究和市场化之间的重要过程。这一阶段主要分为两个部分：前期开发和后期开发。

前期开发主要包括临床前毒理学研究，研究中新药（investigating new drugs, IND）的制备，临床前各类研究，有选择的Ⅰ期临床研究和早期的Ⅱ期临床研究；后期开发主要涉及大量的临床研究工作，以及这些临床前及临床中所得数据的整理和药物的工艺化过程。关于新药开发过程中前期和后期开发研究的内容，见表2-1。

表 2-1 新药开发过程中前期和后期开发研究的内容

前期开发	后期开发	前期开发	后期开发
药物制备工艺和剂型工艺研究	长期稳定性研究	“三致”（致癌，致畸，致突变）试验研究	新药申报和评价
临床前的药理、药效学研究	最终剂型的确立	有选择的Ⅰ期临床研究	新药上市后的再评价
亚急性毒性研究	后期的Ⅱ期临床研究	早期的Ⅱ期临床研究	
长期毒性研究	Ⅲ期临床研究	IND 申请	
特殊毒理学研究	新药报批资料整理		

1. 前期开发研究

工业化制备及工艺研究是新药开发中的重点，其关键是要能制备出稳定的、可以程序化大批量生产的药品，以供临床前和临床研究使用。这一研究内容实际是贯穿整个开发过程的，在前期开发阶段，主要是对工艺的研究和优化，以大量制备稳定的样品，供研究使用。在后期的开发阶段，则主要针对临床研究所得的用药情况以及工业化生产的要求，进行生产工艺的进一步优化，中试放大工业过程的预试等，其中剂型研究是实现由化合物变为药品的关键，通过对新药的理化性质的研究并结合其代谢过程来选择合适的剂型形式。在这一研究中要充分考虑药物粒子的大小，药物的晶型，药物的 pK_a 值，药物的溶解度，药物的代谢途径等因素，因为这些因素决定了药物所适合的剂型和给药途径，也直接影响到药物的生物利用度。

临床前的药物评价包括对药物药效学的进一步评价、药代动力学和药物毒理学的评价。临床前研究一方面进一步确证和肯定药物的生物活性，同时也为临床研究提供依据。通过对药物体内和体外生物活性的研究和一般药理学研究，验

第二节 药物合成研究和质量标准 (The Synthetic Research and Quantity Standard of Drugs)

一、药物合成及工艺研究 (The Synthetic Research of Drugs)

新药研究和开发中,化学合成工作是重要的内容之一。一方面,在新药的发现初期,必须设计合适的合成路线来合成化合物以供药理学筛选;另一方面,在药物进入临床前和临床研究阶段时,需要提供实验用样品,同时还必须进行工艺研究和工艺优化,为工业化大生产做好过渡准备。

在新药开发的早期,对 IND 的研究需要大量的化合物,这时对化学合成方法的研究仅要求简便可行,能大批量地合成和制备所需的化合物。到研发的后期,由于临床用样品的需求量较大和工业化研究的需要,人们必须进行合成工艺的优化和放大试验,由实验规模逐渐扩大到工业规模。在各个不同时期化学合成的任务不一样,要求也不一样。

在新药发现时期,主要是合成新化合物,注重的是化合物合成速度,尽快地得到数十到数百毫克样品,以供筛选之用。

为了达到这个目的,应运而生的固相合成技术或组合化学合成技术是近 20 年的重大突破。在一定量的树脂上可同时平行地合成数个、数十个甚至上百个系列化合物,此时的原则是以加快化合物合成速度为主。

组合化学 (combinatorial chemistry), 是一种新的合成策略, 很难用一句话加以概括^[3]。通常认为组合化学是指在某一时间合成大量的化合物, 并进行生物活性测试, 然后对其中最有可能的化合物进行分离、鉴定, 以进一步开发。这种合成方法的原理是基于用一系列构建模块 (building block), 进行可能的组合, 从而产生大量的化合物。最初的组合化学合成是用于合成多肽类物质, 后来这一方法也用来合成小分子化合物。通常是以固相或液相的树脂为“手臂”, 连接和合成化合物分子。如图 2-2 为苯并二氮草类化合物库组合合成的示意图^[4]。在树脂上接上取代二苯酮, 通过加入不同 R 基团的氨基酸, 使其反应来构建不同的苯并二氮草类化合物。这是用组合化学方法合成小分子化合物的典型例子。

一旦新药研究进入 IND 阶段, 这时所需的药物的量比较大, 在实验室里的合成已远远不能满足需求, 就要进行大规模的制备。这一方面可以提供研究所需药物, 另一方面也为工业生产进行模拟研究。这种大规模的制备需建立在进行合理的工艺研究基础上, 要根据原辅材料的供应情况, 合成步骤、操作方法及收率的情况, 充分考虑技术设备的条件, 以及安全生产和环境保护的要求, 设计合理的工艺路线。即使产品上市以后, 也还要不断对工艺路线进行改革和创新, 采用新

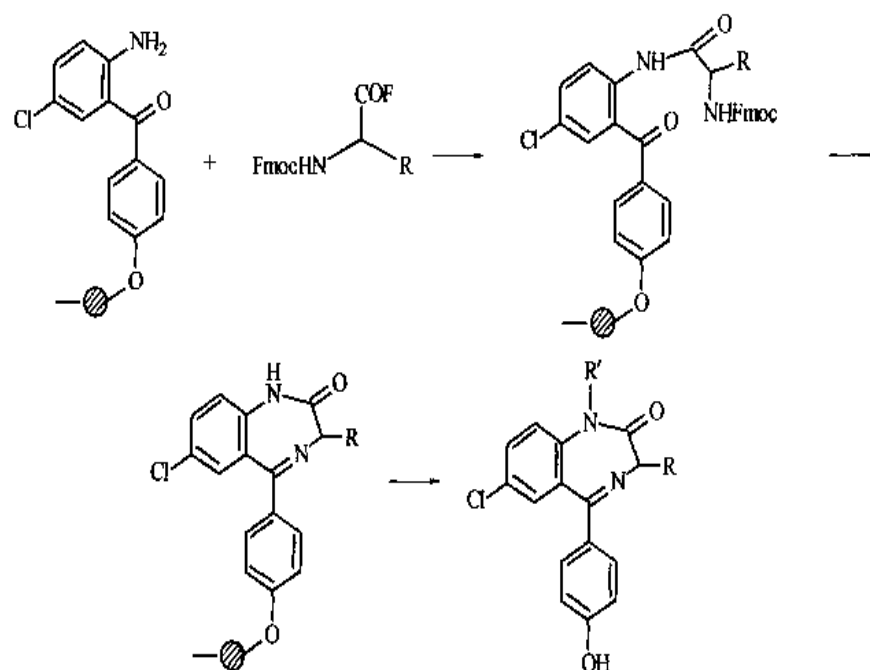
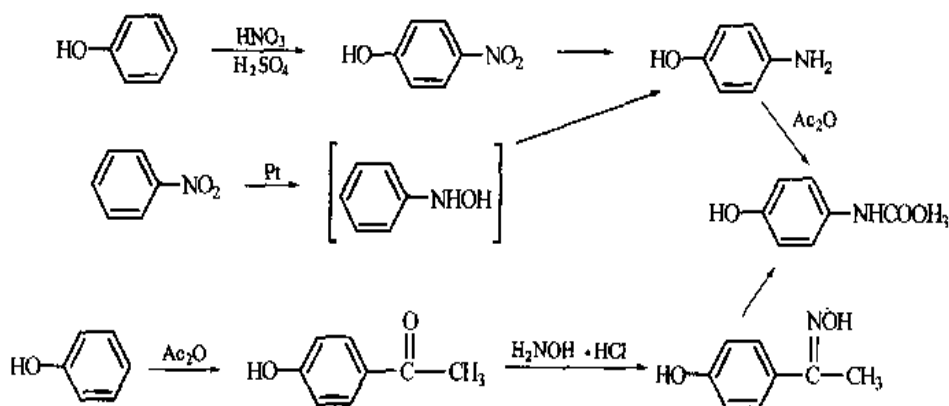


图 2-2 苯并二氮草类化合物库合成的示意图

技术、新途径、新方法进行合成工艺的改进。工艺研究的根本原则是：以最小的消耗，获得最大的效益，但产生最少的污染。

例如，对乙酰氨基酚（Paracetamol）的合成工艺最初是以苯酚为起始物，经硝化、还原和乙酰化后制得；但在生产过程中同时产生大量的邻硝基酚。后经改进，由硝基苯在酸性条件下经催化还原并重排生成对氨基酚，再经乙酰化制得。这条路线，需用贵金属铂作为催化剂，且在重排过程中，条件不易掌握和控制。有人报道了一条新的合成路线，由苯酚经 Fries 重排得对羟基苯乙酮，再和羟胺反应形成肟，经 Beckman 重排得到对乙酰氨基酚。该路线利用苯酚中羟基的定位规则，经 Fries 重排得到苯羟基苯乙酮，再通过 Beckman 重排反应将肟重排，一步生成酰胺。该路线简捷，所用化学试剂浪费较少，较为经济。



二、药品质量和质量标准 (The Quantity and Quantity Standard of Drugs)

新药研究和开发过程中,药物的质量是衡量药物品质的一个重要标准。由于药物是对疾病有预防、治疗等用途的化学物质,其质量的优劣与人们的身体健康有着密切的关系。

评定药物质量主要须考虑以下两个方面。

1. 药物的疗效和毒副作用

药物的质量首先取决于药物自身的疗效和毒副作用,即药物的有效性和安全性。一个药物如果疗效差,达不到防病治病的目的,固然没有临床应用价值;而一个药物即使疗效很好,但若毒性或副作用很大,也不可用于临床。因此要求药物在治疗剂量范围内,不产生严重的毒性反应,不产生或较少产生副作用。

药物的疗效和副作用反映的是药物的内在质量。

2. 药物的纯度

药物的纯度反映的是药物的外在质量,主要考虑药物的含量和杂质。

药物有效成分的含量是反映药物纯度的重要标志,而药物中存在的杂质直接影响到药物的疗效和并可能导致毒副作用的产生。药物的杂质是指在生产、贮存过程中引进或产生的药物以外的其他化学物质,包括由于分子手性的存在而产生的非治疗活性的光学异构体。杂质的存在不仅影响药物的纯度,还会带来非治疗活性的毒副作用,必须加以控制。

为了安全有效地使用药物,对药物的纯度和可能存在的杂质都有较为严格的规定,这些规定就构成了药物的质量标准。药物质量标准中,有两个重要的指征,一是药物的纯度,即有效成分的含量;二是药物的杂质限度。药物的质量标准在不影响药物的疗效,不产生严重毒副作用的原则下制订,便于药物的制造、贮存和生产,确定有效成分的含量的杂质的限度指标。

药物的纯度概念有别于其他化学品和试剂的纯度概念,因为在一般化学品中,只考虑杂质的存在可能引起的会影响其使用目的和范围的化学变化,而不考虑这些杂质所引起的生理作用。从这个角度讲,化学药品和试剂不能作为药物直接使用。

各个国家为确保药物质量,均制订了各自的药品质量标准,药典就是国家控制药品质量的标准,是管理药物生产、检验、供应和销售及使用的依据,具有法律的约束力。不符合药典的规定或质量达不到药典要求的药品便不能生产、供应和使用。因此,药典对保障人民用药安全和有效,保证和提高药品质量,促进药物研究等方面,都起着重要作用。

我国于 1953 年制订和颁布了《中华人民共和国药典》,自 1985 年以后每 5 年重新修订出版一次,现行的药典是 2000 年版。我国还规定未列入国家药典的药

申请时,还必须按照管理要求提供下述四方面的研究资料。

1. 综述资料(1)~(6)

- (1) 药品名称;
- (2) 证明性文件;
- (3) 主题目的与依据;
- (4) 对主要研究结果的总结及评价;
- (5) 药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献;
- (6) 包装、标签设计样稿。

2. 药学研究资料(7)~(15)

- (7) 药学研究资料综述;
- (8) 原料药生产工艺的研究资料及文献资料,制剂处方及工艺的研究资料及文献资料;

- (9) 确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料;

- (10) 质量研究工作的试验资料及文献资料;

- (11) 药品标准草案及起草说明,并提供标准品或者对照品;

- (12) 样品的检验报告书;

- (13) 辅料的来源及质量标准;

- (14) 药物稳定性研究的试验资料及文献资料;

- (15) 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

3. 药理毒理研究资料(16)~(27)

- (16) 药理毒理研究资料综述;

- (17) 主要药效学试验资料及文献资料;

- (18) 一般药理研究的试验资料及文献资料;

- (19) 急性毒性试验资料及文献资料;

- (20) 长期毒性试验资料及文献资料;

- (21) 特殊安全性试验研究资料和文献资料;

- (22) 复方制剂中多种成分的药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料;

- (23) 致突变试验资料及文献资料;

- (24) 生殖毒性试验资料及文献资料;

- (25) 致癌试验资料及文献资料;

- (26) 依赖性试验资料及文献资料;

- (27) 动物药代动力学试验资料及文献资料。

4. 临床研究资料(28)~(32)

- (28) 国内外相关的临床研究资料综述;
- (29) 临床研究计划及研究方案;
- (30) 临床研究者手册;
- (31) 知情同意书样稿, 伦理委员会批准件;
- (32) 临床研究报告。

这四方面研究资料中, 与第 2 方面和第 3 方面研究有关的为临床前研究。我国的药品注册管理办法中还对新药创新给予鼓励政策, 对创制的新药及治疗疑难危重疾病的新药实行快速审批。

第四节 新药研究和开发中的其他问题

(The Other Problems in the Research and Development of New Drugs)

1. 知识产权和专利^[6]

新药的研究开发是一项技术难度很高的工作, 需要众多学科的科学家的相互配合, 而且投资比较大, 周期比较长。另一方面, 药品是一种特殊的商品、是与人类健康有着密切的关系, 直接影响人民的生命和生活质量。因此各国都十分重视对医药领域的知识产权保护政策。我国政府为了鼓励药品领域的研究开发活动和技术创新, 先后出台了许多有关的知识产权法律和行政法规。1985 年 4 月 1 日开始实施的《中华人民共和国专利法》, 开始对药品领域的发明创造给予方法专利保护, 2001 年 7 月 1 日对专利法又进行了第二次修改。1983 年 1 月 1 日起实施的《中华人民共和国商标法》, 对药品商标实行保护。国务院还于 1992 年 12 月 12 日通过和发布了《药品行政保护条例》, 并于 1993 年 1 月 1 日起实施。作为对知识产权立法的补充, 全国人大常委会还于 1993 年 9 月 2 日通过了《中华人民共和国反不正当竞争法》。

(1) 专利和专利权 专利是专利法中最基本的概念。公众对它的认识一般有三种含义: 一是指专利权; 二是指受到专利权保护的发明创造; 三是指专利文献。通常所说的专利主要是指专利权。

专利权是由国家专利行政部门, 依据专利法的规定, 对符合授权条件的专利申请的申请人, 授予一种实施其发明创造的专有权。一项发明创造被授予专利权以后, 专利法保护该专利不受侵犯。专利文献是专利申请文件, 经国家专利行政部门依法受理、审查合格后定期出版的各种官方出版物的总称。

我国专利法规定有三种专利: 发明专利、实用新型专利和外观设计专利。并规定发明专利权的保护期限为 20 年, 实用新型专利权和外观设计专利权的保护期限为 10 年, 均自申请日起计算。

专利具有时间性和地域性的限制。时间性是指专利权只在其专利的保护期限内有效,期限届满或专利权已经终止的就不再受专利法保护,该发明创造就成了全社会的共同财富,任何人都可以自由利用。地域性是指一个国家授予的专利权,只在该授予国的本国有效,对其他国家没有任何法律约束力。每个国家都具有授予专利的权力,并且其效力是互相独立的。

(2) 医药发明专利的种类 医药领域的发明,大致可以分为以下几种:

- ① 以医药为用途的活性物质(药物化合物)的发明;
- ② 以药物化合物为活性组分的药物组合物(制剂)的发明;
- ③ 药物化合物或制剂的制备方法的发明;
- ④ 药物化合物或制剂的医药用途的发明;
- ⑤ 医疗器械的发明;
- ⑥ 疾病的诊断和治疗方法的发明。

(3) 药品专利的保护对象及条件 药品专利的保护对象主要是药品领域的新的发明创造,包括新开发的原料药,新的药物制剂或复方,新的制备工艺或其改进。但是专利能否授权的条件是该发明的新颖性、创造性和实用性。

新颖性是指在申请日以前没有同样的药品发明在国内外出版物上公开发表过、在国内公开使用过或者以其他方式为公众所知,也没有同样的药品发明由他人向国家专利行政部门提出过申请并且记载在申请日以前所公布的专利申请文件中。

创造性是指同申请日以前的技术相比,该药品发明有突出的实质性的特点和显著的进步。

实用性是指该药品发明能够创造或者使用,并且能够产生积极效果。只要该药品或制备工艺能够在产业上应用,就具有良好的产业化前景。而且这种产业上的应用主要就其从技术上对疾病的治疗效果而言,而不对其毒性及安全性进行严格的审查。

(4) 专利的保护 我国专利实行的是早期公开、延迟审查制度,在专利自申请日起到专利权保护期限的20年中,有三个不同的阶段。

① 双方互不干涉的过渡期:指从专利申请之后到公开之前的时间。由于这段时间药品发明未正式公布,其他人实际上还无法得知该发明的内容,因而就谈不上侵犯专利权。即使在此期间有相同的药品被公开制造,也不能要求对方赔偿,但尽管此时专利权尚未产生,对方不能再申请专利,也不能破坏该专利的新颖性。

② 临时保护期:指专利申请公开后到专利授权之前的时间。由于此间公众已经可以得知发明的内容,如果有人在此期间实施其发明,申请人可要求其支付适当的费用。

③ 保护期：指专利授权以后的有效时间内。任何单位或个人未经专利权人许可，都不得实施其专利。在此期间，若有人未经许可而实施其专利，专利权人或利害关系人既可以向人民法院起诉，也可以请求专利管理机关对侵权人进行处理，要求其停止侵权行为并赔偿损失。

2. 药物的命名

(1) 药品的商品名 大多数商品在市场上销售时都有其商品名，药物也不例外。药品的名称是由制药企业自己进行选择的，它和商标一样可以进行注册和申请专利保护。这样药品的商品名只能由该药品的拥有者和制造者使用，代表着制药企业的形象和产品的声誉。含同样活性成分的同一药品，每个企业应有自己的商品名，不得冒用、顶替别人的药品商品名称。

药品商品名在选用时不能暗示药物的疗效和用途，且应简易顺口。

(2) 药物的通用名 药品的商品名是每个企业自己所选用的药品名称，对于同一个药品来讲，在不同的企业中可能有不同的商品名，这在临床使用和相互交流时，可能会带来一些不便和麻烦。在此基础上，建立和发展了药品通用名。

药品通用名 (Generic Name 或 Common Name)，也称为国际非专利药品名称 (International Nonproprietary Name, INN) 是世界卫生组织 (WHO) 推荐使用的名称。INN 通常是指有活性的药物物质，而不是最终的药品，因此是药学研究人员和医务人员使用的共同名称，因此一个药物只有一个药品通用名，比商品名使用起来更为方便。

药品通用名是新药开发者在新药申请过程中向世界卫生组织提出的名称，世界卫生组织组织专家委员会进行审定，并定期在 WHO Drug Information 杂志上公布。药品通用名不受专利和行政保护，是所有文献、资料、教材以及药品说明书中标明有效成分的名称。药品通用名的确定应遵循 WHO 的原则，且不能和已有的名称相同，也不能和商品名相似。

我国卫生部的药典委员会编写的《中国药品通用名称 (CADN)》(北京：化学工业出版社，1997) 是中国药品命名的依据，基本是以世界卫生组织推荐的 INN 为依据，中文名尽量和英文名相对应，可采取音译、意译或音译和意译相结合，以音译为主。INN 中对同一类药物常采用同一词干，CADN 对这种词干规定了相应的中文译文。

药品通用名也是药典中使用的名称。

参 考 文 献

- 1 Christoffersen RE and Marr JJ. The Management of Drug Discovery In "Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery". 5th edition. ed by Wolff ME. John Wiley & Sons, Inc, New York,

- 1995, Vol.1: 9~36
- 2 Drayer JI and Burns JP. From Discovery to Market: The Development of Pharmaceuticals In "Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery". 5th edition. ed by Wolff ME. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1995, Vol.1: 251~302
 - 3 Mitscher LA and Dutta A. Combinatorial Chemistry and Multiple Parallel Synthesis In "Burger's Medicinal Chemistry". 6th edition. ed by Abraham DJ. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken. 2003, Vol.2: 1~36
 - 4 Butin BA and Ellman JA. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**: 10997
 - 5 国家药品监督管理局新药评审中心. 药品注册管理办法. 北京
 - 6 张清奎. 医药及生物领域发明专利申请文件的撰写与审查. 北京: 知识产权出版社, 2002, 3~34

选 读 资 料

"Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery". 6th edition. Vol.2. ed by Abraham DJ. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2003

第三章 药物设计的基本原理和方法

(Basic Principles of Drug Design)

第一节 概 论

(Introduction)

药物化学的根本任务是设计和发现新药，新药设计的目的是寻找具有高效、低毒的新化学实体 (new chemical entities, NCE)。

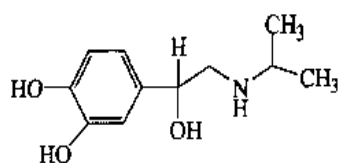
随着各基础学科和新型学科的发展，计算机和分子生物学等各种新技术和新方法在药物设计中的运用越来越广泛。目前人们已经可以从细胞和分子水平去认识疾病的产生机理和药物的作用机理，这给药物设计提供了更新更有选择性的靶点，药物设计的方法也越来越多。分子水平的药物设计又可称为药物分子设计 (molecular drug design)，是通过研究二维或三维的分子结构，寻找具有药理活性的新化学实体的药物设计方法。

药物设计可大致为两个阶段，即先导化合物的发现 (lead discovery) 和先导化合物的优化 (lead optimization)。先导化合物 (lead compound) 简称先导物，又称原型物，是通过各种途径得到的具有一定生理活性的化学物质。先导化合物的发现和寻找有多种多样的途径和方法。

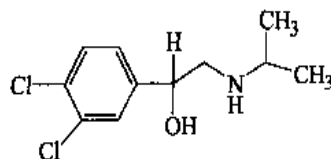
因先导化合物存在着某些缺陷，如活性不够高，化学结构不稳定，毒性较大，选择性不好，药代动力学性质不合理等，需要对先导化合物进行化学修饰，使之发展为理想的药物，这一过程称为先导化合物的优化。

在药物设计中，需要考虑药物的作用靶点，目前新药设计的靶点集中在受体、酶、核酸 (DNA 和 RNA) 和离子通道等。针对不同的靶点有着各自独特的药物设计方法，比如以受体为靶点，可分别设计受体的激动剂和拮抗剂；以酶为靶点，常常是设计酶抑制剂；以离子通道为靶点，则可分别设计钠、钾和钙离子通道的激活剂 (开放剂) 或阻断剂 (拮抗剂)。限于篇幅，本章仅介绍药物设计的一般原理和方法。

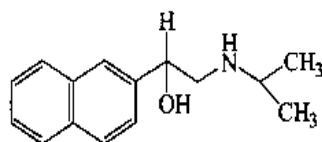
在药物设计时需要考虑药物的结构对活性影响的基本规律，故本章将简单介绍有关药物构效关系，包括定量构效关系的基本理论和方法。过去，二维 (2D) 构效关系研究是优化先导化合物的常用方法。随着计算机技术的发展，从 20 世纪 90 年代开始，计算机辅助药物设计已经发展成一种新型的药物设计手段。



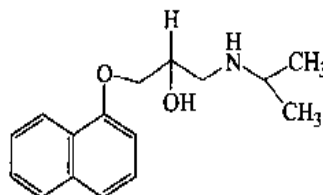
异丙肾上腺素



3,4-二氯肾上腺素



丙萘洛尔



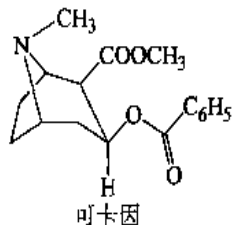
普萘洛尔

二、从天然药物的活性成分中获得 (From Active Component of Natural Resources)

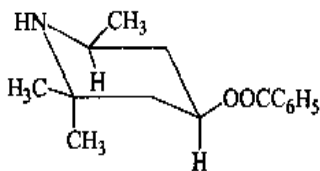
天然药物是人类使用最早的药物，从天然产物如动物、植物、海洋生物、矿物中得到的有效成分，往往有独特的结构和药理作用，是先导化合物的重要来源之一。另外，某些微生物的代谢产物常常也具有活性成分，人类已从细菌培养液中分离出了不少抗生素。

目前临床应用的不少药物是直接从植物中提取到的。如抗肿瘤药长春碱、抗疟药奎宁、心血管药物利血平、镇痛药吗啡、解痉药阿托品，由细菌发酵得到的青霉素、四环素、阿霉素等，这些均是天然产物的活性成分，可直接作为药物使用，同时又是良好的先导化合物，可发展多种合成和半合成类的药物。

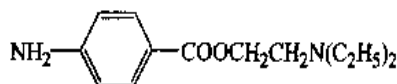
由于天然产物资源有限，有效成分含量一般很低，而且大多数结构复杂，往往要进行结构简化，保留必要的药效团结构，才能发展成为便于合成的药物。在药物化学发展中，这种例子处处可见。如最早从南美洲古柯中的麻醉物质可卡因 (Cocaine)，经结构简化，除去五元环，得到 β -优卡因，经研究发现，酯的结构是必需的药效团，而杂环是可以简化的，继续简化得到对氨基苯甲酸酯类局麻药普鲁卡因 (Procaine)。



可卡因

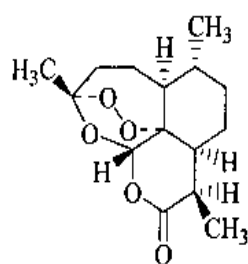


β -优卡因

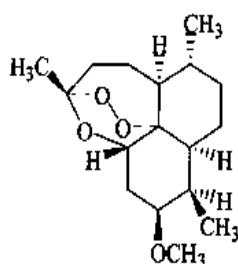


普鲁卡因

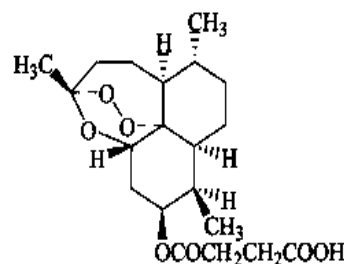
青蒿素 (Artemisinin) 是我国从植物黄花蒿中发现的抗疟有效成分，是一个优良的先导物。对其 10 位结构优化得到醚类和酯类结构，如蒿甲醚 (Artemether) 和青蒿琥酯 (Artesunate)，活性均超过青蒿素。



青蒿素

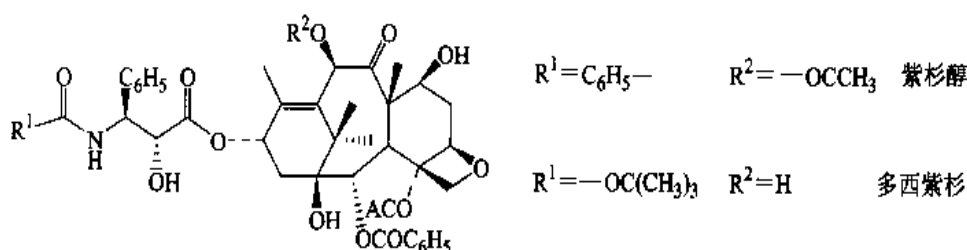


蒿甲醚



青蒿琥酯

从红豆杉树皮中分离出的紫杉醇 (Paclitaxel, Taxol) 是一种二萜化合物类的抗癌药。但红豆杉树生长慢, 来源有限, 紫杉醇含量低, 约为 0.01%, 而且水溶性差, 以它作为先导物进行结构修饰, 优化得到半合成的多西他赛 (Docetaxel, Taxotere), 水溶性好, 抗肿瘤作用比紫杉醇强 1 倍。



随着陆地资源的日益减少, 海洋生物是新的先导化合物来源。海洋生物的生活环境与陆地生物迥异, 海洋生物的多样性、复杂性和特殊性使海洋天然产物也具有多样性、复杂性和特殊性。20 世纪 60 年代以来, 从海洋生物中已分离获得新化合物约 10000 多种^[1], 其中约 50% 具有抗肿瘤、抗菌和抗病毒等药理活性, 海洋生物为药物的开发提供了重要的先导化合物来源, 这方面已有许多成功的例子。例如, 从海葵中分离的海葵毒素是肽类毒素, 具有强心作用。通过生物手段将海葵的基因进行重组、表达, 得到重组蛋白, 重组蛋白的氨基酸组成和序列及生物活性均与天然的海葵毒素相同。

三、以体内内源性活性物质作为先导化合物 (From Immanent Active Substance)

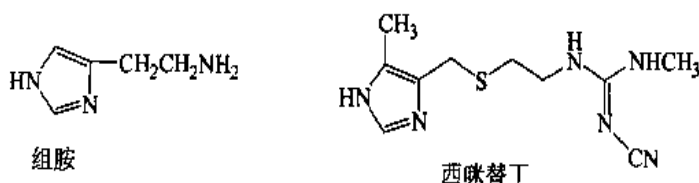
人体是由各种细胞、组织形成的统一机体, 通过各种生化反应和生理过程来调节机体的正常功能。研究这些生化反应和生理调节过程, 可发现药物设计的新靶点, 也是先导化合物设计的源头之一。

生命学科的发展, 为寻找具有生物活性的先导化合物开辟了广阔前景。通过研究分子药理学, 以作用于体内的酶、受体、离子通道等活性物质为靶点, 分析其作用机理, 可以使药物设计更为合理, 是目前发现先导化合物的重要途径。

体内的内源性活性物质除受体、酶外, 还有神经系统所释放的各种神经介质, 如乙酰胆碱; 内分泌系统所释放的调节物质 (如胰岛素)、各种氨基酸 (如 γ -氨基

丁酸)及各种多肽(如脑啡肽)等。体内这些活性物质的配体和自动调节控制过程中的每一个环节都是药物设计的靶点,可视为广义的先导化合物,是药物设计的新思路。

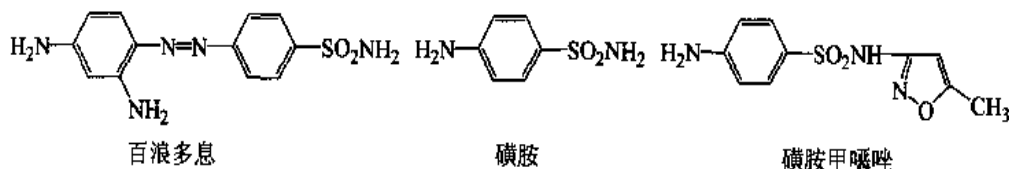
体内的组胺有多种生物活性,组胺的受体有 H_1 、 H_2 等亚型,可产生不同的生理活性。以 H_2 受体的配体组胺为先导化合物,保留乙胺链,对咪唑部分进行改造,设计出了 H_1 受体拮抗剂,因而发展了 H_1 受体拮抗剂类的抗过敏药。组胺作用于 H_2 受体时,可刺激胃酸分泌。通过研究 H_2 受体的功能和组胺的结构后,以组胺为先导物进行化学修饰,发现了 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物,如西咪替丁(Cimetidine)等,用于溃疡病的治疗。



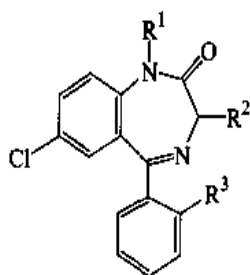
四、从药物代谢产物中寻找 (From Metabolite of Drugs)

药物进入体内后发生的代谢过程实质上是药物在体内发生的化学转化过程。大部分药物在体内代谢的结果主要是失活和排出体外,但有些药物却发生代谢活化或产生其他新的作用,转化为保留活性、毒副作用小的代谢物,这样的代谢产物可成为新的先导化合物。研究药物代谢过程和发现活性代谢物是寻找先导化合物的途径之一。

最经典的例子是磺胺类药物的发现。偶氮化合物百浪多息(Prontosil)在体外抑菌实验中无活性,但注射进入人体后可以抑制葡萄球菌的感染。研究发现百浪多息到体内经 P-450 酶催化还原可生成活性代谢物磺胺(Sulfonilamide),磺胺就成为了磺胺类抗菌药的先导化合物。磺胺类药物大多具有对氨基苯磺酰胺的基本母核,磺酰胺氮上的氢多为各种杂环所取代,迄今已开发出了五十多种磺胺类抗菌药,磺胺甲噁唑是目前常用的磺胺类药物之一。



苯二氮䓬类药物地西洋(Diazepam, 安定)在体内经氧化代谢生成奥沙西洋(Oxazepam)仍具有较强的催眠作用,而且副作用比地西洋小,受此启发,又发展了替马西洋(Temazepam)、劳拉西洋(Lorazepam)等 3 位羟基取代的镇静催眠药。

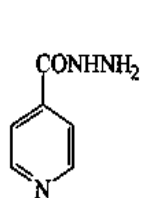


R ¹	R ²	R ³	
CH ₃	H	H	地西洋
H	OH	H	奥沙西洋
CH ₃	OH	H	替马西洋
H	OH	Cl	劳拉西洋

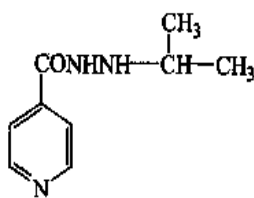
五、通过观察药物的临床副作用或者老药新用 (From Observing Side-effect of Medicine or New Purpose of Old Drugs)

以现有药物为先导化合物, 观察其副作用, 可开发出具有新的治疗作用的药物。已有很多成功的例子, 如异烟肼 (Isoniazid) 是抗结核药物, 临床发现部分病人服用后出现与结核病人体征不相符的情绪高涨, 这引起了医学界的注意。经研究后发现是由于异烟肼具有抑制单胺氧化酶的副作用, 于是以异烟肼为先导化合物, 发展了单胺氧化酶抑制剂类抗抑郁药, 异丙烟肼是其中一例。

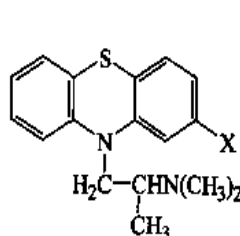
有时甚至可通过一种药物的副作用, 研究开发出多种类型的新药。异丙嗪 (Promethazine) 是抗过敏药, 研究其构效关系时发现, 将支链的异丙基用直链的丙基替代时, 抗过敏作用下降, 而精神抑制副作用增强, 由此启发找到了新的先导化合物氯丙嗪 (Chlorpromazine), 并对氯丙嗪的取代基、侧链、三环分别进行改造设计, 不仅使吩噻嗪类药物发展成了一类主要的抗精神病药, 还开发出了三环类抗抑郁药。



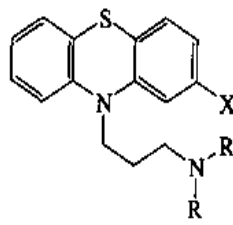
异烟肼



异丙烟肼



异丙嗪



吩噻嗪类抗精神病药

六、基于生物大分子的结构设计得到 (Based on Structure of Biologic Molecular)

计算机辅助药物设计的方法常常是以体内生理活性物质的结构或功能为出发点, 选择与这些生理作用相关的酶或受体为药物作用靶点, 以已知的受体 (酶) 抑制剂或激动剂为先导化合物。近几年, 世界各地先后有二十多个实验室通过研究 HIV 蛋白水解酶的作用及酶的三维结构, 运用计算机辅助药物设计的方法, 设计出了不少 HIV 蛋白酶抑制剂类抗艾滋病药物。

血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂是从其天然底物血管紧张素转化酶的结构研究出发设计合成的。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在高血压的发生中起重要作用

用, 其中血管紧张素转化酶是该系统的关键酶, 它属于金属蛋白酶, 能催化十肽的血管紧张素 I (AI) 在 C 末端裂解生成可使血管收缩的八肽的血管紧张素 II。ACE 的底物与酶的作用模型显示: 在末端亮氨酸的羧基负离子与酶的正电荷形成静电结合, 在 R^1 和 R^2 处分别与 ACE 的空穴相互作用, 一个重要的结合部位是与 Zn^{2+} 以四面体过渡态形式结合 (图 3-1)。根据天然底物末端三肽的结构特点及其与酶的作用方式, 设计了琥珀酰脯氨酸为先导化合物。它的活性不够强, 经优化, 找到卡托普利 (Captopril), 其结构中的巯基比羧基更能与 Zn^{2+} 形成稳定的过渡态, 对 ACE 的抑制作用很强。

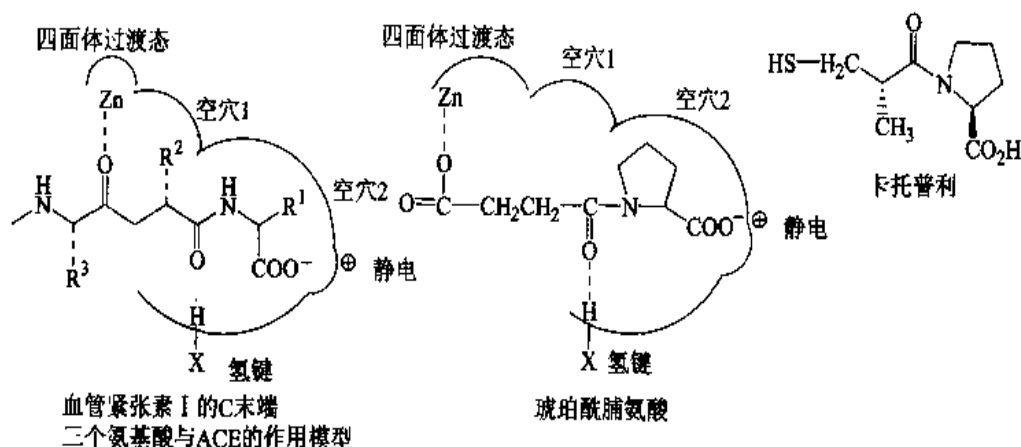


图 3-1 从 ACE 天然底物结构出发设计及优化其抑制剂

七、通过组合化学合成得到 (By Combinatorial Chemistry)

组合化学是近十几年发展起来的化学合成的新方法, 是药物化学一个重要的组成部分。该方法可以快速合成数目巨大的化学实体, 构建化合物库, 配合高通量筛选 (high-throughput screening, HTS), 为人类发现和优化先导化合物提供了新的途径, 它实际上是以随机筛选和广泛筛选为基础的一种寻找新先导化合物的高效率方法。利用化学库寻找药物先导化合物是近年来新药研究中的一个热点^[2]。

在组合化学合成中, 常用树脂作为载体。树脂球的性质对合成质量与筛选影响很大, 它首先需要较低的与蛋白的结合性, 使合成产物可以洗脱下来, 另外还要能承受合成中各种有机溶剂的侵蚀。目前常用的树脂有聚二甲基丙烯酸胺型和聚乙烯接枝聚苯乙烯型。除了树脂之外, 纸、棉线之类的纤维素也可用作合成的载体。

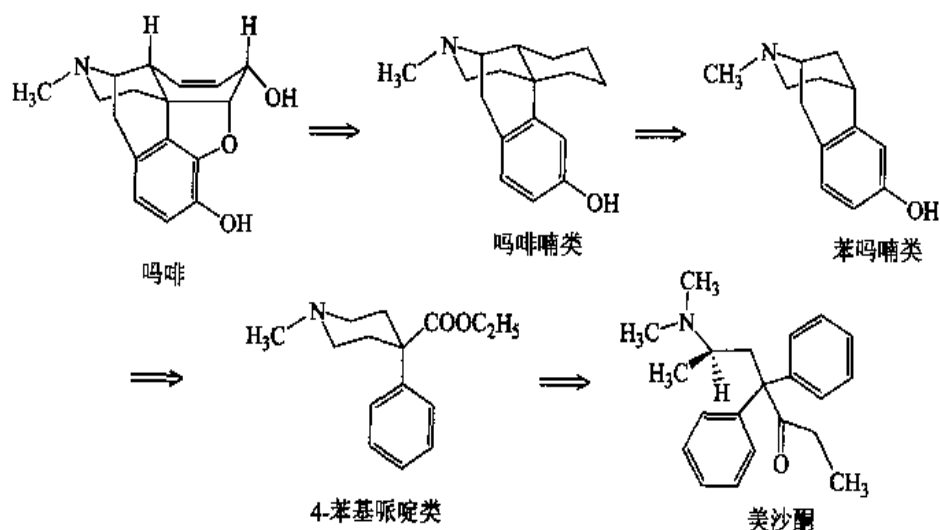
组合化学最初主要用在核酸和多肽的合成, 把一些简单分子如各种氨基酸、单糖、核苷酸或有机小分子等作为构建模块, 设计不同的排列组合顺序及连接方式把它们连接起来。一般在特殊的含有 48 孔或 96 孔的组合合成仪中, 一次加料同步合成。该法的特点是可同时制备大量的结构多样的分子, 可同时筛选活性,

者具更良好的药物动力学性质，或者提高了生物利用度，或者选择性更强而毒副作用减弱。

先导化合物的优化方法主要有以下几个。

一、烷基链或环的结构改造 (Alterations of Compound with Alkyl or Ring)

对先导物优化最简单的方法是对化合物烷基链作局部的结构改造，得到先导物的衍生物或类似物。对于结构复杂、环系较多的先导物，在进行优化时，往往是分析药效团，逐渐进行结构简化。天然产物一般是多环化合物，与环的改造相关的方法是把环状分子开环或把链状化合物变成环状物。将先导物的不同环系分别剖裂也是一种常用的方法，如对镇痛药吗啡 (Morphine) 进行优化时，将其五个环系逐步剖裂，分别得到了一系列四环、三环、二环、单环等结构简化的合成类镇痛药。

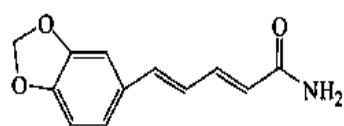


对烷基链作局部结构改造的另一个方法是减少双键或引入双键，称为插烯原理 (vinylogues)，往往可以得到活性相似的结构。插烯规则是在 1935 年由美国有机化学家 Fuson 总结出来的一条经验规则，他提出以下规则：

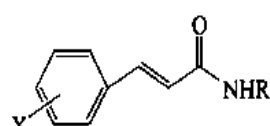
若母体化合物表达为： $A-E_1=E_2$

那么，插烯后的化合物表达为： $A-B_1=B_2-E_1=E_2$

根据共轭效应的极性交替分布原理，在插烯前后，原子 A 总是与一个带 δ^+ 的原子相连，因此原子 A 的功能和性质可以保持不变。减少双键及插烯规则后来被广泛用在合成上，在药物设计中，常用来优化先导化合物。当减少或插入一个或多个双键后，药物的构型、分子形状和性质发生改变，可影响药物与受体的作用，进而对其生物活性产生影响。如胡椒碱是从民间验方得到的抗癫痫有效成分，全合成有一定困难，经减少一个双键得到桂皮酰胺类的衍生物，合成简单，而且增强了抗癫痫的活性。

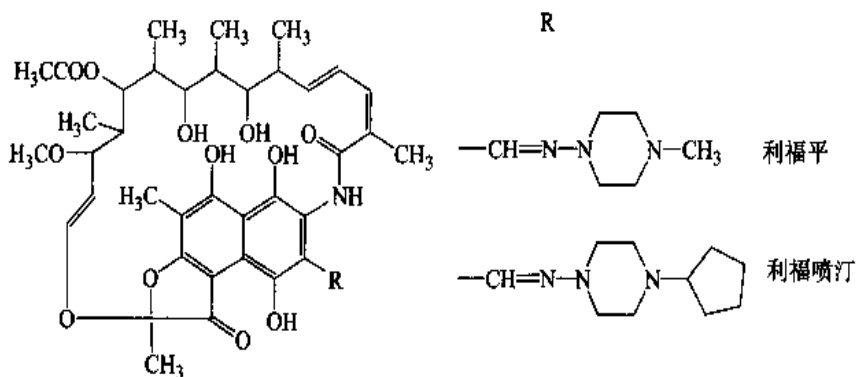


胡椒碱



桂皮酰胺衍生物

药物设计中可以采用烃链的同系化原理，通过对同系物增加或减少饱和碳原子数，改变分子的大小来优化先导化合物。当烃链增长、缩短或分支化时，或保留原活性，或产生拮抗作用，或产生其他作用。如我国设计的利福喷汀 (Rifapentine)，是将原药利福平的甲基哌嗪增加同系物的碳原子数，引入环戊基，活性比原药强 2~10 倍。



二、生物电子等排 (Bioisosteris)

1919 年 Langmuir 最早提出电子等排体 (isosteres) 的概念，认为具有相同原子数和价电子的原子或分子，如 N_2 和 CO_2 有相同的电子数和排列方式，是电子等排体，可具有相同的性质。1925 年 Grimm 将电子等排体的理论广义化，提出氢化物取代规律，认为具有相同价电子的原子或原子团，如 $-CH_3$ 、 $-OH$ 和 $-NH_2$ ， $-CH_2-$ 和 $-O-$ 互为电子等排体。1925 年 Friedman 将电子等排体的定义进一步广义化，提出生物电子等排体原理 (bioisosterism)，用来描述生物领域的电子等排体。生物电子等排体是指一些原子或基团因外围电子数目相同或排列相似，而产生相似或拮抗的生物活性并具有相似物理或化学性质的分子或基团。广义的等排体概念不局限于经典的电子等排体，分子中没有相同的原子数、价电子数，只要有相似的性质，相互替代时可产生相似的活性或者拮抗的活性，都称为生物电子等排体。如对氨基苯甲酸分子中的 $-COOH$ 替换为 $-SO_2NH$ 基，得到的磺胺类药物可以与之争夺二氢叶酸合成酶，抑制细菌的代谢过程， $-COOH$ 和 $-SO_2NH$ 称为生物电子等排体。

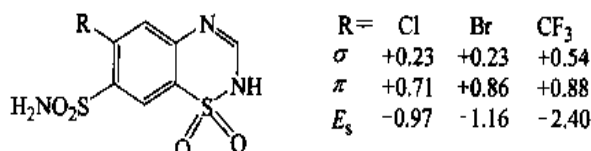
生物电子等排可分为经典和非经典两大类型。

第一类是经典的生物电子等排体，是以氢化物置换规则为基础，从周期表中的第四列起，任何一个元素的原子与一个或几个氢原子结合成分子或原子团后，其化学性质和与其邻近的较高族元素相似，互为电子等排体。

第二类是非经典的生物电子等排体，一些原子或原子团尽管不符合电子等排体的定义，但在相互替代时同样产生相似或拮抗的活性。最常见的相互替代可具有相似活性的基团有 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-$ 等。

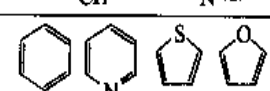
一些环与非环结构的替换，也常常产生相似的活性。

计算机辅助药物设计的发展，使生物电子等排体进一步广义化，通过构效关系研究，对化学结构的某种性质如疏水性、电性、立体性、构象等进行定量描述，也可以得到相似的电电子等排体。如 Cl 、 Br 和 CF_3 虽然不是经典的电子等排体，但其构效关系、取代基的各种参数都有相似性（详见本章第五节），取代基的电性参数 σ 值都为正值，说明这三个基团都是拉电子效应，疏水参数 π 在相同的范围之内，说明基团的亲脂性相似，通过比较 Taft 立体参数 E_s 值的范围，说明三者的立体体积接近。这三者是广义的生物电子等排体。



药物设计中常用的生物电子等排体见表 3-1。

表 3-1 药物设计中常用的生物电子等排体

生物电子等排体的分类	可相互替代的等排体
一价原子和基团类电子等排体	F, H $-\text{NH}_2, -\text{OH}$ $-\text{F}, -\text{CH}_3, -\text{NH}_2, \text{H}$ $-\text{OH}, -\text{SH}$ $-\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{CF}_3, \text{CN}$ $i\text{-Pr}, i\text{-Bu}$
二价原子和基团类电子等排体	$-\text{CH}_2-, -\text{O}-, -\text{NH}-, -\text{S}-, -\text{CONH}-, -\text{CO}_2-$ $-\text{C}=\text{O}, -\text{C}=\text{S}, -\text{C}=\text{NH}, -\text{C}=\text{C}-$
三价原子和基团类电子等排体	$-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{N}=\text{N}-, -\text{P}=\text{P}-, -\text{As}=\text{As}-$
四价原子类电子等排体	$-\text{N}^{\oplus}-, -\text{C}-, -\text{P}^{\oplus}-, -\text{As}^{\oplus}-$ $-, -, -, -$
环内等排体	$-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{S}-, -\text{O}-, -\text{NH}-$ $-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{N}=\text{N}-$
等价体环类	
其他	$-\text{COOH}, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{NHR}$

生物电子等排原理常用于对先导物优化时进行类似物的变换，是药物设计中优化先导化合物的非常有效的方法，已有许多成功的例子。进行生物电子等排体变换和替代时，需要考虑相互替代的原子或原子团的原子大小、形状、电荷分布

三、前药原理 (Prodrug)

在药物设计中前药原理是一种最常用的对先导化合物优化的原理。1959 年 Harper 根据无活性的化合物百浪多息在体内可经代谢产生活性物质磺胺的事实, 首先提出药效潜伏化 (drug latention), 这是最早的前药概念。

前药 (prodrug) 是指一类在体外无活性或活性较小, 在体内经酶或非酶作用, 释放出活性物质而产生药理作用的化合物。它常常是把活性药物 (原药) 与某种无毒性化合物相连接而形成的。对药物结构进行修饰时, 常常需要研究药物代谢的规律, 如代谢部位、催化反应的酶、代谢产物等, 作为结构修饰的设计依据。

前药设计的目的是为了改变药物的物理化学性质, 原药经修饰后, 可以达到提高药物对靶部位作用的选择性; 或改善药物在体内的吸收、分布、转运与代谢等药代动力学过程; 或可延长作用时间; 或提高生物利用度; 或降低毒副作用; 或提高化学稳定性; 或可增加水溶性, 或改善药物的不良气味; 或消除特殊味道及不适宜的制剂性质等多种目的。

前药的特征一般包括三个方面: 第一, 前药应无活性或活性低于原药; 第二, 原药与载体一般以共价键连接, 但到体内可断裂形成原药, 此过程可以是简单的酸、碱水解过程或酶促转化过程; 第三, 一般希望前药在体内产生原药的速率应是快速的, 以保障原药在靶位有足够的药物浓度。但当修饰原药的目的是为了延长作用时间, 则可设计代谢速度缓慢的前药。

前药原理设计的中心问题是选择合适的载体, 并根据机体组织中酶、受体、pH 等条件的差异, 使在合适的作用部位能释放原药。

制备前药的方法有多种, 要依原药和载体分子的结构而定。一般来说, 醇类羟基是容易代谢的基团, 药物设计中常常把羟基酰化, 可采取形成酯、缩醛或缩酮、醚等的形式, 以延长药物的半衰期, 改变药物的溶解度及生物利用度等方面的性质。具羧基的药物, 在口服给药时, 常对胃肠道产生刺激且不易吸收。因此具羧基药物常需要进行化学结构修饰以改善性质, 羧酸类宜形成酯、酰胺, 如布洛芬 (Ibuprofen) 对胃肠道有刺激性, 与吡啶成甲酯后, 刺激性大为改善。胺类可采用形成酰胺、亚胺、偶氮、氮甲基化等形式; 羰基类则可通过 Schiff's 碱、肟、缩醛或缩酮等的形成来制备前药。

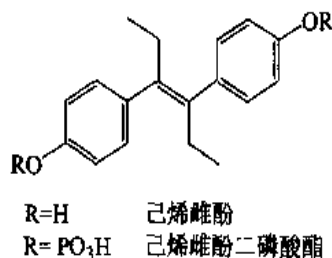
前药修饰的目的和作用有以下 6 个方面。

1. 提高药物的选择性

药物给药后, 在体内要经过吸收、转运、代谢等过程, 有时为了提高药效, 需要增加血药浓度, 但往往也会同时增加全身的毒副作用, 因此, 提高药物的靶向性是降低全身副作用的方法之一。将药物制成无活性的前药, 可同时掩蔽其毒性。在进行前药设计时, 应考虑靶点作用部位的特点, 使该前药在其他组织中不

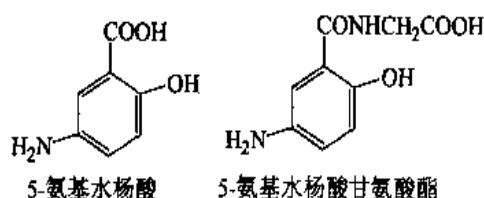
被分解，只有转运到作用部位时，在特异酶的作用下，释放出原药而产生药效。这样可提高药物对靶点的选择性，使药物在特定部位发挥作用，增强药效并降低毒副作用。

对于需要在特定部位起作用的药物，利用体内各器官的酶系统的差异，可设计靶向性的前药。设计时需要研究该部位酶的作用和药物代谢方式，制成相应的前药，在特定部位酶作用下产生活性代谢物而发挥作用。如己烯雌酚（Diethylstilbestrol）是治疗前列腺癌的有效药物，但对男士会产生雌激素副作用。研究发现，前列腺肿瘤组织中磷酸酯酶的含量很高，利用这一特点，设计其前药



己烯雌酚二磷酸酯。服用后，己烯雌酚二磷酸酯容易分布到磷酸酯酶含量较高的前列腺，使癌组织中的浓度高于正常组织，并经磷酸酯酶催化水解释放出己烯雌酚，从而增强了对前列腺肿瘤组织的选择性，降低了全身的雌激素副作用和毒性。

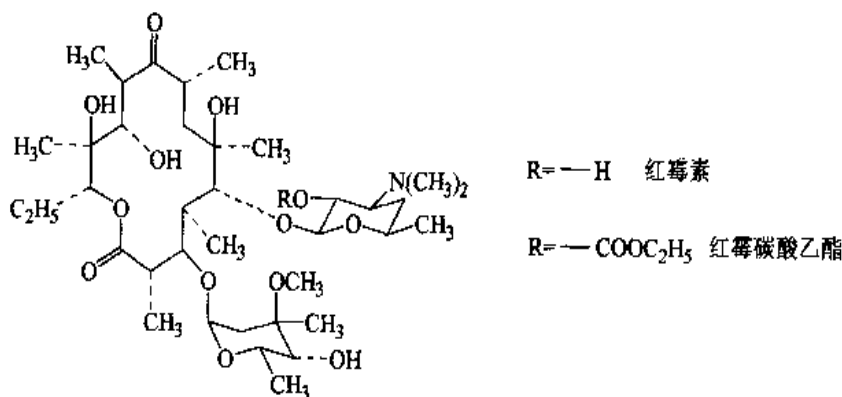
一些需要在结肠部位发挥作用的药物通常是采取口服给药的方式，往往因胃肠道酸碱性和酶的破坏作用，最终到达结肠部位的药物比例很少，因而影响了疗效。而且由于血液的吸收还会产生全身性的副作用。如 5-氨基水杨酸是溃疡性结肠炎的常用药，口服后，在小肠完全吸收，到达有效作用部位结肠的药量极少。利用 5-氨基水杨酸的羧基与甘氨酸的氨基结合生成前药 5-氨基水杨酸甘氨酸酯，在胃和小肠不易吸收，到结肠后被相应的水解酶催化水解，释放出 5-氨基水杨酸。



2. 增加药物的稳定性

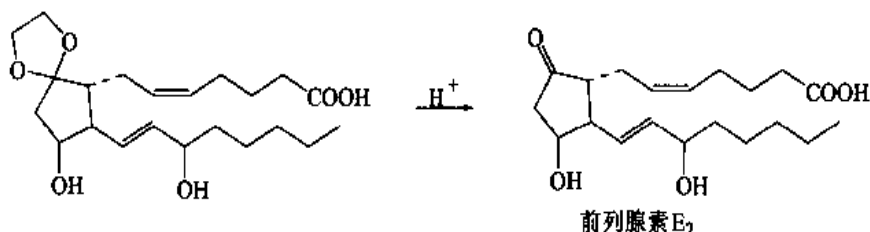
有些药物结构中存在易氧化、易水解的基团，在贮存过程中易失效，在体内的代谢速度也快。将这些不稳定的基团进行化学修饰，可增加药物的稳定性，并延长作用时间。

如红霉素（Erythromycin）遇酸不稳定，将其 2' 位羟基酯化得到红霉素碳酸酯



乙酯,提高了稳定性和抗菌活性,而且还减少了红霉素的苦味。

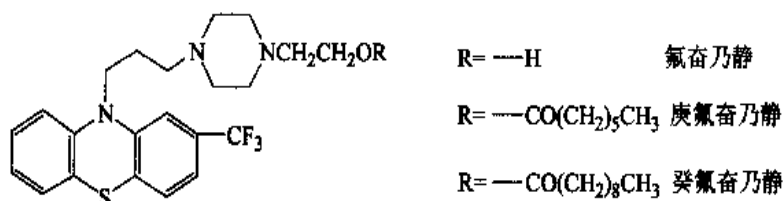
含有羰基的药物,由于羰基化学性质不活泼,制备前药时选择形成缩酮、Schiff碱、肟等形式。如前列腺素 E_2 (Prostaglandin E_2) 的化学性质不稳定,将其 C-9 的羰基制成缩酮类前药,使稳定性增加,可以口服,到体内代谢释放出前列腺素 E_2 。



3. 延长药物作用时间

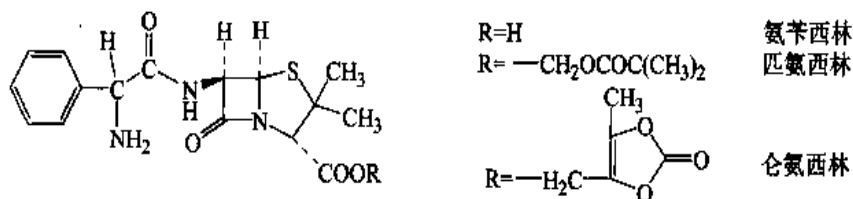
作用于不同疾病的药物,应根据需要设计不同的作用时间。大部分的药物希望能维持较长的作用时间,设计时可考虑增加药物代谢的稳定性,减慢其代谢速率和排泄速率。

氟奋乃静 (Fluphenazine) 用于治疗精神分裂症,作用时间仅一天。若将其分子中的羟基制成庚酸酯和癸酸酯,分别可持续药效 2~4 周,适用于需要长期用药及不合作的精神分裂症患者。



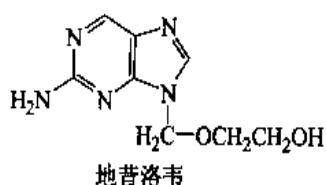
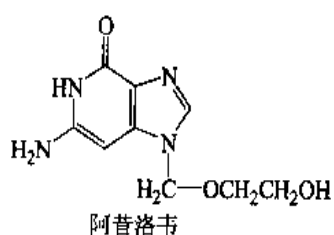
4. 改善药物的吸收,提高生物利用度

药物具有合适的脂水分配系数,才能充分吸收,达到较大的生物利用度。为了提高口服吸收百分率,可设计前药,调整其脂水分配系数,从而改善吸收。如含羧基或羟基的药物,极性较大,脂溶性差,不易透过生物膜,因而吸收差,一般口服吸收率不高,制成酯或者酰胺衍生物,可增大脂溶性,改善吸收。例如, β -内酰胺类抗生素的 2 位是羧基,亲水性和酸性较强,口服吸收效果差,氨苄西林 (Ampicillin) 在胃肠道以离子形式存在,生物利用度仅为 20%~30%,应用前药原理设计,将羧基酯化得到匹氨西林 (Pivampicillin)、仑氨西林 (Lenampicillin) 等,脂溶性增大,口服时几乎定量吸收,生物利用度可达 95%,后者在体内的抗菌作用比氨苄西林强 2~4 倍,而且血药浓度高,半衰期长。



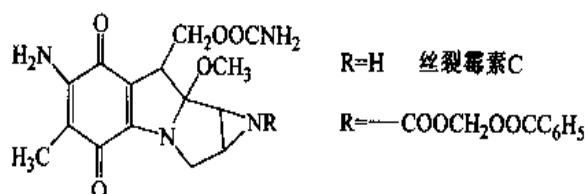
5. 改善药物的溶解性

许多药物在水中溶解度较低, 难以制备成水溶性的制剂。一般可以通过结构

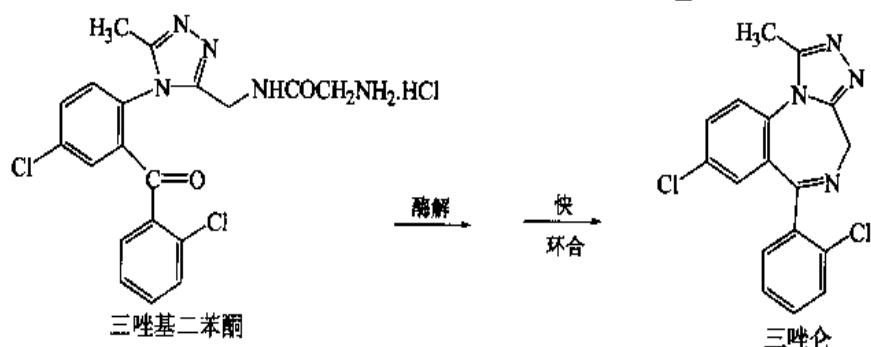


修饰, 制成水溶性的盐类, 增大其溶解度, 以符合制剂要求。对于不能成盐的药物还可以用更复杂的方法设计前药以改善溶解性。如阿昔洛韦 (Acyclovir) 是一种有效的抗疱疹病毒药, 但水溶性差。设计它的水溶性前药地昔洛韦 (Descyclovir)^[5], 地昔洛韦在水中的溶解度比阿昔洛韦大 18 倍, 可用作滴眼液或注射剂。地昔洛韦体内经过黄嘌呤氧化酶氧化为具有抗病毒活性的阿昔洛韦, 这种前药又称为生物前药 (biologic prodrug), 地昔洛韦口服吸收也比阿昔洛韦高。

丝裂霉素 C (Mitomycin C) 为抗肿瘤烷化剂, 其脂溶性低, 在环丙氨基的氮原子上引入苯甲酰氧甲氧甲酰基, 可使脂溶性增大近 2000 倍。



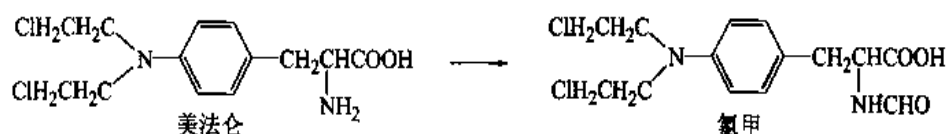
一些环状药物在体内代谢开环后改变生理环境时能迅速环合成原药, 利用这种特点可修饰为前药。如 1,4-苯二氮草环在体内胃部酸性开环, 在肠中 pH 偏碱性时很快环合。根据此特点, 制成该类药的水溶性前药。如三唑仑 (Triazolam) 是临床上使用的强效镇静催眠药, 它的开环性前药三唑基二苯酮, 是水溶性的, 可以制成注射剂。在体内经酶水解和环合反应, 形成三唑仑。



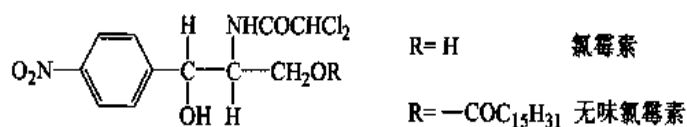
6. 降低药物的毒副作用

增加药物的选择性可直接或间接减少药物的毒副作用, 而前药设计是解决毒性问题的另一种方法。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, 增加药物的组织选择性, 延长药物作用时间, 并增加药物的化学稳定性等。如美

法仑 (Melphalan) 的氨基经甲酰化, 生成氮甲 (Formylmerphalan), 其副作用降低, 并且可口服给药。



另外有些药物有特殊的缺点，如具有很强的苦味，常修饰成脂肪酸酯的前药以掩蔽苦味。如氯霉素（Chloramphenicol）味极苦，将分子中 3-位羟基与棕榈酸成酯后得到无味氯霉素，苦味消失。

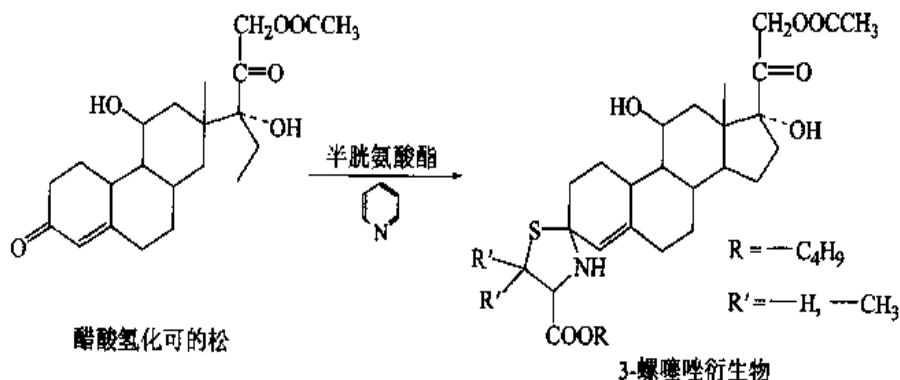


四、软药 (Soft Drug)

软药 (Soft Drug) 设计是近年来提出的, 用以设计安全而温和的药物。与前药相反, 软药是一类本身具有治疗活性, 在体内以可预料的和可控制的方式, 代谢成为无毒和无药理活性的代谢产物的药物。通常是为了降低药物的毒副作用, 在原药分子中设计极易代谢失活的部位, 称为软部位, 在设计时要考虑药物的代谢因素, 使药物在体内产生活性后, 迅速按预知的代谢方式 (如酶水解) 及可控的速率 (如通过改变分子结构上的基团), 转变为无毒无活性的代谢产物。软药缩短了药物在体内的过程, 而且避免了有毒的代谢中间体的形成, 使毒性和活性得以分开, 减轻药物的毒副作用, 提高了治疗指数。

可以以无活性的代谢物为先导物，或用硬药的软性类似物，或用控释内源物质来设计软药。软药设计需要研究药物在体内的代谢过程，以发现药物代谢产生的既无毒又无活性的中间产物，将该产物用生物电子等排体替代。

例如醋酸氢化可的松 (Hydrocortisone acetate) 是肾上腺皮质激素, 若口服给药时可引起严重副作用, 在 3 位酮基上引入 3-螺四氢噻唑甲酸丁酯, 形成无活性的前药型软药, 使大部分药物集中结合在局部的炎症皮肤里, 持续缓慢释放出活性成分, 使活性与毒性得到分离。

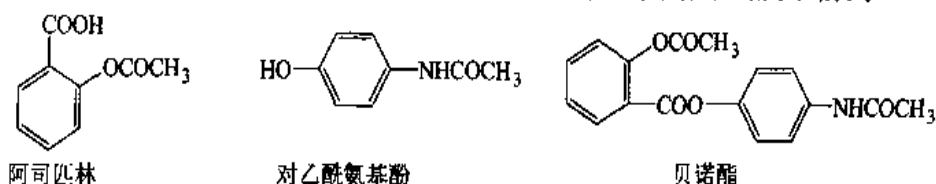


五、硬药 (Hard Drug)

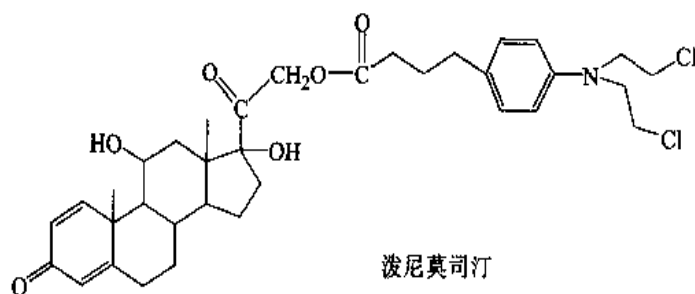
硬药 (hard drug) 与软药相反, 硬药是指在体内不能被代谢, 直接从胆汁或者肾排泄的药物, 或者是不易代谢, 需经过多步氧化或其他反应而失活的药物。20 世纪 70 年代, Ariens 提出硬药机理, 即设计一类在体内不能代谢或极少代谢的药物, 避免生成有毒性的代谢物, 使其基本以原药的形式排出。硬药可以解决药物代谢产生毒性产物问题, 因此使用安全。但在实际的药物开发中, 由于体内酶的作用很强, 使得开发成功的硬药数量非常有限。只有亲水或疏水性极强的化合物, 或由于功能基的位阻较大, 不易代谢的化合物, 才符合硬药的定义。

六、孪药 (Twin Drug)

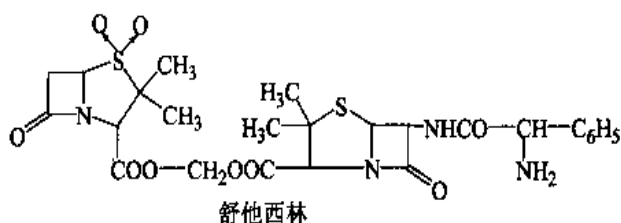
孪药 (Twin drug) 是指将两个相同或不同的先导化合物或药物经共价键连接, 缀合成的新分子, 在体内代谢生成以上两种药物而产生协同作用, 增强活性或产生新的药理活性, 或者提高作用的选择性。常常应用拼合原理进行孪药设计, 经拼合原理设计的孪药, 实际上也是一种前药。孪药设计方法主要有两种。一是将两个作用类型相同的药物, 或同一药物的两个分子, 拼合在一起, 以产生更强的作用, 或降低毒副作用, 或改善药代动力学性质等。构成孪药的两个原分子可以具有相同的药理作用类型, 如阿司匹林 (Aspirin) 和对乙酰氨基酚 (Paracetamol) 均具有解热镇痛活性, 将两者酯化缀合生成贝诺酯 (Benorilate), 具有协同作用, 既解决了阿司匹林对胃的酸性刺激, 又增强了药效。贝诺酯也属于前药。



也可以将两个不同药理作用的药物拼合在一起, 形成孪药, 以产生新的或联合的作用。如苯丁酸氮芥 (Chlorambucil) 是抗肿瘤药, 但毒性较大。设计以甾体为载体, 可增加靶向性, 用这种思路将泼尼松龙 (Prednisolone) 和苯丁酸氮芥形成抗肿瘤药泼尼莫司汀 (Prednimustine), 降低了苯丁酸氮芥的毒性。



舒他西林 (Sultamicillin) 是氨苄西林与舒巴坦 (Sulbactam) 形成的酯, 口服效果良好, 到达作用部位分解出舒巴坦和氨苄西林, 具有抗菌和抑制 β -内酰胺酶



双重作用。

孪药设计的方式大致有两种。一种是与前药相同的方法，使孪药进入体内后分解为两个原药；另一种是在体内不裂解的方式。

七、用定量构效关系方法优化先导化合物 (Lead Optimization Based Methods of Quantitative Structure-Activity Relationship)

20 世纪 60 年代开始，定量构效关系 (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR) 研究作为药物化学的新的分支开始发展起来，在药物设计中的地位越来越重要，现已成为发现和优化先导化合物的常用手段。由于涉及内容较多，将在本章第五节专门介绍。

第四节 药物的结构与药效关系 (Structure-Activity Relationships)

药物的化学结构与活性的关系，简称构效关系 (Structure-Activity Relationships, SAR)。

药物从给药到产生药效的过程可分为药剂相 (pharmaceutical phase)、药物动力相 (pharmacokinetic phase) 和药效相 (pharmacodynamic phase) 三个阶段。药物的结构对每一相都产生重要影响，理想的药物应该具有安全性、有效性和可控性，而这些是由药物的化学结构所决定的。本节重点讨论药物的化学结构与药效的关系，即与药效相有关的因素。

一、药物产生作用的主要因素 (Main Factors of Drug Action)

根据药物在体内的作用方式，把药物分为结构非特异性药物 (structural nonspecific drugs) 和结构特异性药物 (structural specific drugs)。前者的药物活性主要取决于药物分子的各种理化性质，与化学结构关系不大，当结构有所改变时，活性并无大的变化。后者的作用靶点是不同的受体 (酶、蛋白)，其活性除与药物分子的理化性质相关外，主要还与药物分子与受体的相互作用和相互匹配有关，化学结构稍加变化，会直接影响其药效学性质。大部分药物属于后者，是药物设计研究的重点。

早期研究发现，相同作用类型药物的化学结构具有相同的部分，这部分结构

称为药效团 (pharmacophore)。但目前广义的药效团定义是指药物与受体结合时, 在三维空间上具有相同的疏水、电性和立体性质, 具有相似的构象。如吗啡是植物来源的镇痛药, 有复杂的五环结构; 而脑啡肽 *enkephalin* 是内源性的镇痛物质, 是五肽结构。两者之所以有相同的镇痛活性, 是因为它们在三维空间上有相同的疏水部位和立体性质, 一些相似基团之间有相近的空间距离, 并且存在相同的与受体作用的构象, 这些因素构成了镇痛的药效团。

药物在体内的基本过程是给药、吸收、转运、分布并到达作用部位、产生药理作用 (包括副作用) 和排泄, 在这一系列过程中, 每一步都有代谢的可能。分布到作用部位并且在作用部位达到有效的浓度是药物产生活性的重要因素之一。药物的转运过程与其物理化学性质有关, 药物在作用部位与受体的相互作用则是产生药效的另一个重要因素。所以药物产生药效的两个主要的决定因素是药物的理化性质及药物和受体的相互作用。

二、药物的理化性质对活性的影响 (Effects of Physical and Chemical Properties on Pharmacologic Activity)

在口服给药时, 药物由肠胃道吸收, 进入血液。药物在运转过程中, 必须通过各种生物膜, 才能到达作用部位或受体部位。而口服抗菌药, 须先通过胃肠道吸收, 进入血液, 再穿透细菌的细胞膜, 才能起抑制或杀灭作用。以上一系列过程均与药物的理化性质有关。

药物分布到作用部位并且在作用部位达到有效的浓度, 是药物与受体结合的基本条件。但能和受体良好结合的药物并不一定具有适合转运过程的最适宜理化参数, 如有些酶抑制剂在体外试验具有很强活性, 但因它的脂水分配系数过高或过低, 不能在体内生物膜的脂相 - 水相 - 脂相间的生物膜组织内转运, 无法到达酶所在的组织的部位, 造成体内实验几乎无效。因此设计新药时不能只考虑活性, 必须充分考虑到化合物的理化性质。

药物的药代动力学性质 (吸收、转运、分布、代谢、排泄) 会对药物在受体部位的浓度产生直接影响, 而药代动力学性质是由药物理化性质决定的。理化性质包括药物的溶解度 (solubility)、分配系数 (partition coefficient)、解离度 (degree of ionization)、氧化还原势 (oxidation-reduction potentials)、热力学性质和光谱性质等。对药效影响较大的主要是溶解度、分配系数和解离度。

1. 溶解度和分配系数对药效的影响

药物的溶解度用脂水分配系数 P 表示。 P 是化合物在有机相中和水相中分配达到平衡时的量 (摩尔) 浓度 C_o 和 C_w 之比值, 即 $P=C_o/C_w$ 。 P 值越大则脂溶性越高, 常用 $\log P$ 表示。

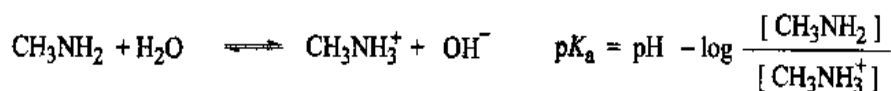
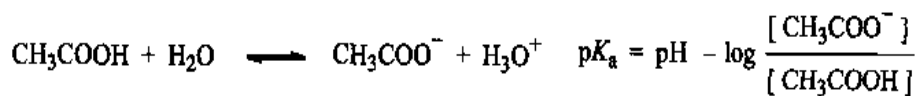
向药物分子中引入亲脂性的烷基、卤素和芳环等, 一般可增加药物的脂溶性。

对于作用于不同系统的药物,有着不同的亲脂性要求,在药物设计中要考虑靶组织对药物的亲脂性要求。中枢神经系统的药物,需要穿过血脑屏障,适当增强药物亲脂性,有利于吸收,可增强活性,而降低亲脂性,一般不利于吸收,活性下降。如巴比妥类有效药物的分配系数 $\log P$ 在 2.0 左右。全身麻醉药属于结构非特异性药物,其麻醉活性与结构没有明显关系,麻醉效能与化合物的 $\log P$ 值有关,一般规律是在一定范围内 $\log P$ 值越大,麻醉作用越强。

当药物的亲脂性增强时,一般可使作用时间延长。但亲脂性过大,不利于药物在人体组织中的脂/水相间转运,药物难以到达作用部位,不能产生理想的药效。对于需要较大分配系数的药物来说,同系物的活性随着碳链长度的增加而增强。但碳链过长,活性反而下降,适度的亲脂性,能显示最强的药物活性。

2. 酸碱性和解离度对药效的影响

人体 70%~75% 是由水组成的,药物的酸碱性和解离度对药效有很重要的影响。有机药物多数为弱酸或弱碱性,在人体 pH7.4 环境中可部分解离,其解离度由化合物的解离常数 pK_a 和溶液介质的 pH 决定。药物解离后以部分离子型和部分分子型两种形式存在,以醋酸和甲胺为酸碱的代表, pK_a 的计算方法如下:



当药物的解离度增加,则引起药物离子型浓度上升,未解离的分子型减少,会减少在亲脂性组织中的吸收;而解离度过低,离子浓度下降,也不利于药物的转运,一般只有合适的解离度,才使药物具有最大的活性。弱酸性药物在胃液 (pH=1) 中解离度较小,如阿司匹林 ($pK_a=3.5$),在胃中 99% 呈分子型,很容易被吸收。弱碱性药物在肠道 (pH=7~8) 中解离度小,如可待因 ($pK_a=8$),在胃中几乎 100% 呈离子型,无法吸收,只有进入肠中才能吸收良好。完全离子化的化合物如季铵盐,在胃肠道均不易吸收,更不能进入神经系统。所以某些外周型解痉药物在进行结构设计时,引入季铵基团,可减少对中枢神经系统的副作用。总之,一般来说,具有最适度解离度的药物才具有最佳的活性。

药物的解离度对活性影响的最经典例子是巴比妥类药物,由于 5 位取代基不同,使其 pK_a 有差别,在体内的解离度不同,透过血脑屏障的速度和浓度也不同,因而在镇静、催眠作用的强弱及显效快慢上表现出明显的差别。

常用的巴比妥类药物的 pK_a 与未解离百分率见表 3-2 所示。

表 3-2 常用的巴比妥药物的 pK_a 与活性

药 物	巴比妥酸	苯巴比妥酸	苯巴比妥	司可巴比妥	异戊巴比妥	戊巴比妥	海索比妥
pK_a	4.12	3.75	7.40	7.7	7.9	8.0	8.4
未解离/%	0.052	0.022	50	66.61	75.97	79.92	90.0
显效时间/min	—	—	30~60	10~15	30~45	10~15	10~15

巴比妥酸和苯巴比妥酸在生理 pH7.4 条件下, 几乎 100% 是离子状, 不能透过血脑屏障, 故无疗效; 苯巴比妥未解离的分子约 50%, 大约 30min 显效, 而海索比妥分子状态有 90%, 15min 即显效, 且海索比妥的作用比苯巴比妥更强。

三、药物和受体间相互作用对药效的影响 (Actions Between Drug Molecules and Their Receptor)

受体学说认为, 药物和受体形成复合物后才能产生药理作用, 结构特异性药物的活性主要与药物和受体的相互作用有关。许多因素都能影响药物与受体间的相互作用, 如药物受体的结合方式、药物的各官能团、药物的电荷分布及立体因素等。

1. 药物与受体的相互键合作用对药效的影响

药物与受体的结合的方式包括静电作用、氢键作用、疏水作用、范德华引力、电荷转移复合等, 有可逆和不可逆两种。药物与受体以共价键结合时, 形成不可逆复合物, 如烷化剂类抗肿瘤药、 β -内酰胺类抗生素等。共价键的键能最大, 往往药物作用非常强而持久, 但如有毒性, 也是不可逆的。在大多数情况下, 药物与受体的结合是可逆的, 药物与受体可逆的键合方式主要是 (图 3-2): 离子键、氢键、偶极作用、范德华力、电荷转移复合物和疏水键等。

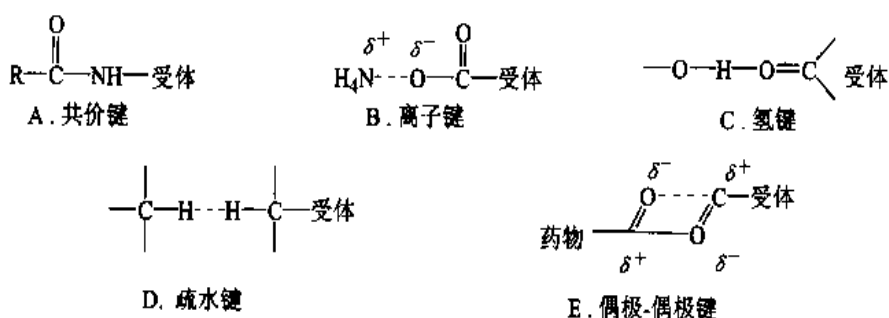


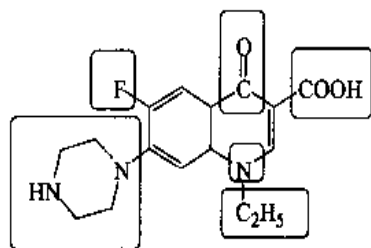
图 3-2 药物与受体作用常见的键合方式

由于药物的非极性部分不溶于水, 水分子在药物非极性分子结构的外周进行有秩序的排列, 药物亲脂部分与受体亲脂部分相互接近时, 在两个非极性区之间的水分子有秩序状态的减少而使体系得到的自由能, 稳定了两个非极性部分的结合, 这种结合称为疏水键或疏水作用。

可有离子键、氢键、偶极作用和疏水键等键合方式。

2. 药物的各功能基团对药效的影响

尽管药物的药理作用主要依赖于分子整体。但一些特定基团可使整个分子结



诺氟沙星

构和性质发生变化，从而影响药物与受体的结合及药效。这是药物设计要考虑的问题。一般药物分子中常有好几种功能基，每种功能基对药物性质的影响不同，如诺氟沙星（Norfloxacin）结构所示，在基本母体上至少含有 6 种功能基，各功能基分别有不同的性质，对其活性、毒性、药代

动力学等可产生不同的影响。

在药物分子中引入烃基，可以增加药物与受体的疏水结合。烃基可增加分配系数，增加一个 $-\text{CH}_2-$ 可使 $\log P$ 增加 0.5 (2~4 倍)。引入烃基还能降低分子的离解度，特别是体积较大的烃基，还可因立体位阻而增加药物对代谢的稳定性。在药物设计中，若想增加药物亲脂性或延长作用时间，引入苯基或烃基是首选的方法，尤其是作用于中枢神经系统药物。

卤素是强的吸电子基，引入卤素，可影响药物的电荷分布，从而增强与受体的电性结合作用。一般在苯环上引入卤素能增加脂溶性，每增加一个卤素原子，脂水分配系数可增加 4~20 倍。如吩噻嗪类药物，2 位没有取代基时，几乎没有抗精神病作用。2 位引入三氟甲基得到氟奋乃静，由于 CF_3 的吸电子作用比 Cl 原子强，其安定作用比奋乃静强 4~5 倍。

引入羟基、巯基、磺酸基和羧基可增加水溶性。在脂肪链上有羟基取代，可使毒性下降，但一般活性也下降；相反在芳环上有羟基取代时，有利于药物和受体结合，使活性增强，但毒性也相应增加。当羟基酰化成酯，其活性降低或消失，一般可用来制备前药。巯基形成氢键的能力比羟基低，所以对增加水溶性帮助不大，但其脂溶性比相应的氧醇高，更易于吸收。巯基有较强的亲核性，可与重金属螯合生成不溶性的硫醇盐，故可作为解毒药，如二巯基丙醇（Dimercaprol）。

仅有磺酸基的化合物一般没有生物活性，引入磺酸基对活性没有影响。磺酸基在药物设计中常用于增加药物的亲水性和溶解度。

与磺酸基类似的是羧基，羧基的水溶性及解离度均比磺酸基小，羧基进一步形成盐可增加药物的水溶性。另外，一些解离度较小的羧基可与受体的氨基结合，可提高药物的生物活性。羧基成酯的药物其生物活性与羧酸原药有较大区别，酯基的脂溶性增强，容易被吸收和转运，其生物活性也较强。

酰胺键普遍存在于机体的蛋白质和多肽中，故含酰胺的药物能与生物大分子形成氢键，增强与受体的结合作用，常显示很好的生物活性。带有氨基的化合物

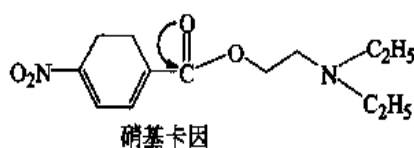
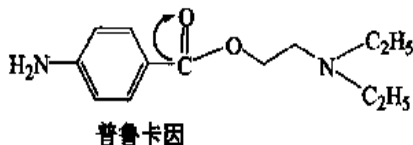
易与受体蛋白质的羧基结合,其氮原子上的未共用电子对又可形成氢键,能表现出多种特有的生物活性。一般伯胺的活性较高,但毒性最大,仲胺次之,叔胺最低。季铵类化合物水溶性大,不易通过生物膜和血脑屏障,无中枢作用,但一般口服吸收差。

醚类化合物由于分子中氧原子具有一定亲水性,碳原子具有亲脂性,使化合物易于通过生物膜,有利于药物的转运。

3. 药物电荷分布对药效的影响

药物的电子云密度分布是不均匀的,药物的电性性质与生物活性有密切关系。如果电荷密度分布正好和其特定受体相适应,那么药物的正、负电荷和受体的负、正电荷产生静电引力,使药物与受体接近时的相互作用力增加,药物与受体容易形成复合物而增加活性。

如局部麻醉药是通过羰基的偶极作用与受体结合,普鲁卡因(Procaine)结构中的对位氨基取代基,由于其给电子的特性,通过共轭效应使羰基极化度增加,羰基氧原子的负电荷增加,使药物与受体结合更牢,并延长了作用时间。而硝基卡因(Nitrocainl),由于硝基的吸电子作用,降低羰基氧上的电荷密度,使与受体的结合弱,没有麻醉活性。



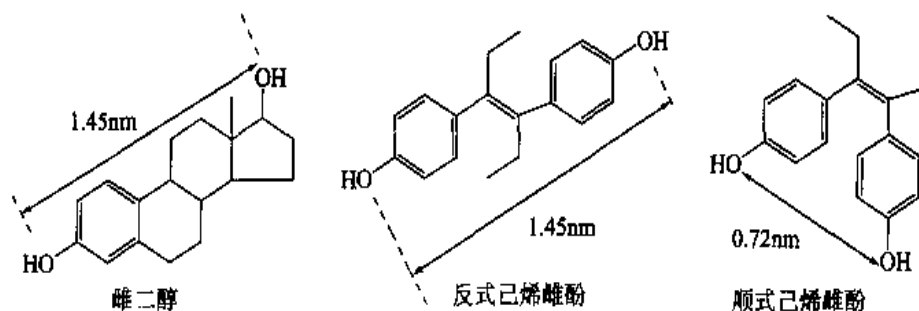
4. 立体因素对药效的影响

人体各组织、各生物膜上的蛋白质以及受体(酶)的蛋白结构,对配体药物的吸收、分布、排泄均有立体性选择,因此药物的立体结构会导致药效上的差别。另外,药物的三维结构与受体的互补性(匹配性)对两者之间的相互作用具有重要影响,药物与受体结合时,在立体结构上与受体的互补性越大,三维结构越契合,配体与受体的结合后所产生的生物作用也越强。立体因素对药效的影响包括:药物分子中官能团间的距离、药物构型和构象变化,这些因素均能影响药物与受体形成复合物的互补性,从而影响药物与受体的结合作用。

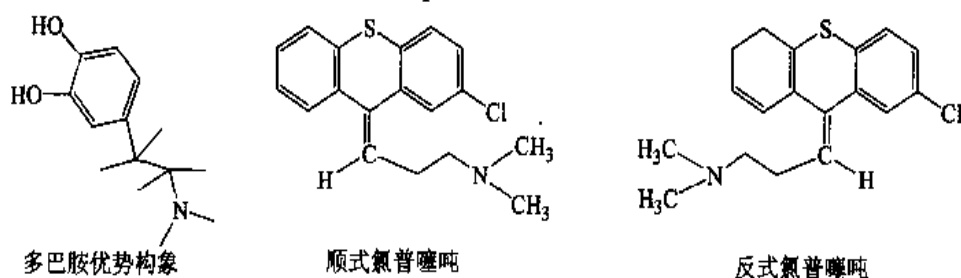
(1) 药物结构中官能团间的距离对药效的影响 药物结构中官能团间的距离,特别是一些与受体作用部位相关的官能团间的距离,可影响药物与受体之间的互补性。当这些基团之间的距离发生改变时,往往使药的活性发生极大的变化。

如在研究雌激素构效关系时,发现雌二醇(Estradiol)有两个羟基可与受体形成氢键,所以两个氧原子间的距离与药理活性关系密切。己烯雌酚(Diethylstilbestrol)是人工合成的非甾类雌激素,它的反式体两个氧原子间距离与雌二醇相似,均为 1.45 nm,具有很强的雌激素活性,而顺式体的两个氧原子之

间的距离为 0.72nm，故药理活性很低。



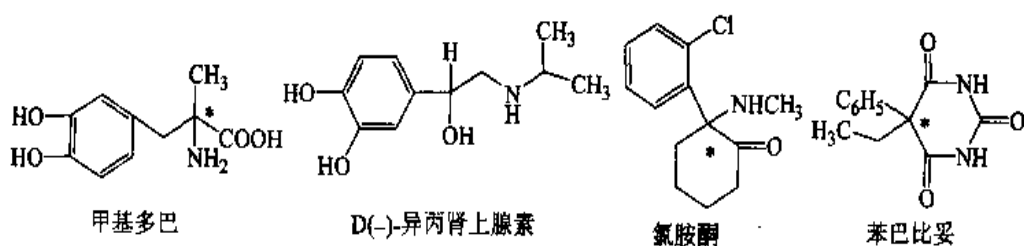
(2) 几何异构对药效的影响 当药物分子中含有双键，或有刚性或半刚性的环状结构时，可产生几何异构体。由于几何异构体在结构方面的差别较大，引起药物分子的药效基团和受体受互补的相差也较大，因此，其生物活性有较大的差别。例如抗精神病药氯普噻吨（泰尔登，Chlorprothixene），其顺式异构体作用比反式体强 5~10 倍，分析其原因，与吩噻嗪类药物作用机理类似，其顺式体的构象与多巴胺受体的底物多巴胺（Dopamine）更为接近。



(3) 光学异构体对活性的影响 生物体结构及有机化合物大多数都具旋光性质，比如，在生物体中构成蛋白质的 α -氨基酸都是 L-构型，DNA 都是右螺旋结构，天然存在的单糖则多为 D-构型。因此，含手性中心的药物对映体之间的生物活性往往存在着差异，和受体之间的作用有立体选择性。

手性药物是目前药物化学的一个热门领域，药物分子存在手性中心时，其光学异构体的性质及体内过程会有明显的区别，因此光学异构体的药理活性及在体内的吸收、转运、分布、代谢和排泄等常有明显的差异。这种差异一般有四种情况。

第一种情况是一种异构体有活性，而另一种异构体则没有活性。如，甲基多巴（Methyldopa），只有（-）异构体具降压作用。

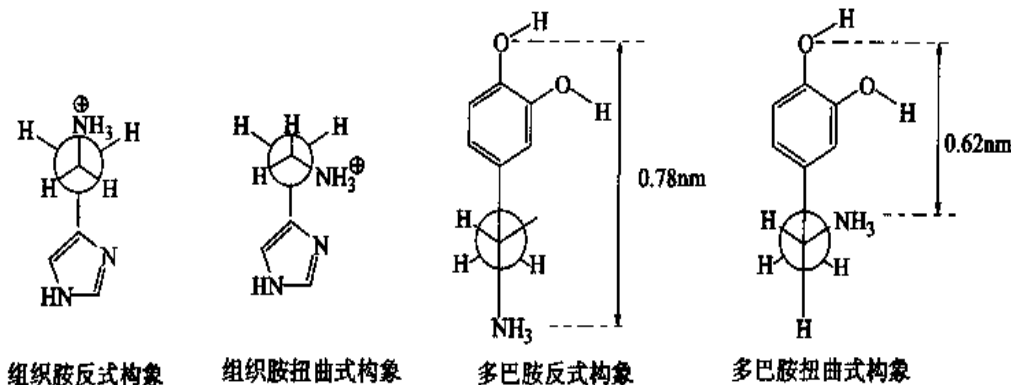


构象对药物与受体作用的影响可分为几种。

第一种情况是药物结构类型相同，可作用于相同受体，但由于其构象不同，产生活性的强弱不同。如阿法罗定（Alphaprodine）和倍他罗定（Betaprodine）作用于吗啡受体时，倍他罗定的苯环与哌啶以竖键相连，阿法罗定的苯环则与哌啶以横键相连，由于前者的优势构象与吗啡的构象相同，其镇痛作用是阿法罗定的6倍。



第二种情况是一种结构因其具有不同构象，可作用于不同受体，产生不同性质的活性。如组胺，可同时作用于组胺 H_1 和 H_2 受体。对 H_1 和 H_2 受体拮抗剂的研究发现，组织胺是以反式构象与 H_1 受体作用，而以扭曲式构象与 H_2 受体作用，故产生两种不同的作用。



第三种情况是只有特异性的优势构象才产生最大活性，如多巴胺，反式构象是优势构象，而和多巴胺受体结合时也恰好是以该构象作用，故药效构象与优势构象为相同构象，而扭曲式构象由于两个药效基团 OH 和 NH_2 间的距离与受体不匹配，不具有活性。

第四种情况是等效构象（Conformational equivalence），又称构象的等效性，是指药物没有相同的骨架，但有相同的药效团，并有相同的药理作用和最广义的相似构象。如全反式维甲酸（Tretinoin）是人体正常细胞的生长和分化所必需的物质，在临床上用于治疗早幼粒白血病和皮肤病。郭宗儒教授等^[6]模拟全反式维甲酸的分子形状、长度和功能基的空间配置，设计合成了取代的芳维甲、丁羟胺酸等化合物，发现化合物具有与维甲酸相同的细胞诱导分化作用。通过构效关系研究和X-衍射晶体学研究，发现这些化合物有相似的构象（图3-5）。分子一端是

疏水性基团，另一端是极性的羧基，连接二者的共轭链是产生活性的必要药效基团。将分子左端双键重叠，比较丁羟胺酸（虚线部分）和维甲酸（实线部分）的分子长度、形状和在空间的走向也有相似性，可清楚看出，二者具有相似的药效构象，故产生相似的药理作用，把这种情况称为等效构象，等效构象是计算机辅助药物设计的重要基础。

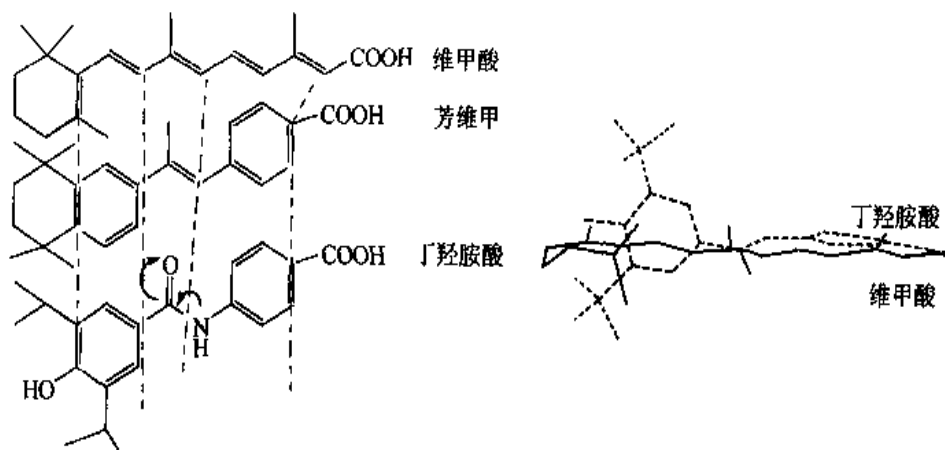


图 3-5 维甲酸及其等效构象结构

第五节 定量构效关系方法简介 (Quantitative Structure - Activity Relationships)

定量构效关系 (Quantitative Structure - Activity Relationships, QSAR) 是一种新药设计的研究方法，可以作为先导化合物优化的一种手段。也是计算机辅助药物设计的一个重要内容。本节介绍二维定量构效关系 (2DQSAR)，3DQSAR 内容在第六节中介绍。

早在 1868 年就有人提出，药物的生物活性与化合物的结构特征呈函数关系，可用以下数学模型来表示化合物的化学结构与生物活性间的关系：

$$A = f(C)$$

式中 A ——生物活性；

C ——化合物的结构特征。

由于学科的限制，并没有成功地将此关系用于药物设计。到 20 世纪 60 年代，随着学科的发展建立了三种定量构效关系的研究方法，使定量构效关系研究变为可能，并在药物设计中发挥重要作用。定量构效关系是指，选择一定的数学模式，应用药物分子的物理化学参数、结构参数和拓扑参数及生物活性，对药物分子的

计算优化, 得到三维优势构象, 用 CLOGP 商业软件模块计算, 可自动得到 $\log P$ 的数据。

当研究对象是同源化合物时, 由于具有相同的基本母核, 可用取代基疏水常数 (substituent hydrophobic constant) π 值作疏水参数。对氢来说, $\pi_{\text{H}} = 0$ 。取代基疏水常数的优点是可直接查表得到, 如表 3-3 是一些常用芳香环取代基的 π 值。更多的 π 值可查 Hansch 的数据手册。

表 3-3 一些芳香环取代基的 π 值

取代基	Br	Cl	F	NO ₂	H	OH	NH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
π 值	0.86	0.71	0.14	-0.28	0.00	-0.67	-1.23	0.56	1.02	1.96

π 值可直接作疏水参数, 也可以通过加和的方法, 计算化合物的 $\log P$ 。

$$\log P = \log P_{\text{H}} + \sum \pi_{\text{X}} + \sum F_{\text{X}}$$

式中, $\log P_{\text{H}}$ 是母体化合物的 $\log P$, $\sum \pi_{\text{X}}$ 是母体上各取代基 π 值的总和。 $\sum F_{\text{X}}$ 是各取代基加和时, 需进行校正的各种因素之和, 如一个分支的校正值是 -0.20, 一个共轭双键是 -0.30 等。

二、电性参数 (Electronic Parameters)

可用查表方法直接得到的电性参数有: σ 、 \mathcal{J} 、 \mathcal{R} 、 σ^* 等。Hammett 常数 σ , 表示芳香族取代基的诱导和共轭效应之和。另外, \mathcal{J} 值是取代基的诱导效应参数, \mathcal{R} 值则是取代基的共轭效应参数。Taft 常数 σ^* 值与 Hammett 常数 σ 不同, 表示脂肪族取代基的诱导和共轭效应。

除上述外, 各种与电性性质有关的物化参数如偶极矩 (μ)、解离常数 (pK_{a}) 值等也均是常用的电性参数, pK_{a} 是整体分子的电性参数。另外, 各种红外、紫外、NMR、MS 等光谱数据, 都是可用来作构效关系研究的电性参数。

三、立体参数 (Steric Parameters)

该类参数的种类也很多, 主要是:

- (1) 取代基的 taft E_{s} 参数, 这是从化学反应导出的立体参数。

$$E_{\text{s}} = \log K_{\text{X}} - \log K_{\text{H}}$$

$\log K_{\text{X}}$ 和 $\log K_{\text{H}}$ 分别是取代的乙酸甲酯和母体的酸水解速度常数, 一般体积越大, 水解速度越慢, 所以 E_{s} 值越负。这是间接的立体参数。

- (2) 摩尔折射率 (MR, molar refractivity), 近似代表分子体积。其数值越大, 可视为取代基的体积越大。MR 具有加和性, 数据表上无法查到的, 可加和计算得到。

- (3) Van der Waals 体积, 可直接描述取代基以及化合物的体积大小。

(4) STERIMOL 多维立体参数 (verloop 参数), 是研究药物与受体结合最有用的立体参数, 它可直接描述取代基在三维空间上的立体信息。图 3-6 所示, 其中 L 是 STERIMOL 长度, 是母体与取代基连接的第一原子所形成的轴长, 可视为取代基的摩尔长度。 $B_1 \sim B_4$ 是取代基的横断面上从轴到四面的垂直距离, $B_1 \sim B_4$ 分别表示最小到最大的宽度。 B_5 则是从轴到取代基边缘的最大距离, 作构效关系计算时, 多用 L 和差别较大的 B_1 和 B_5 。

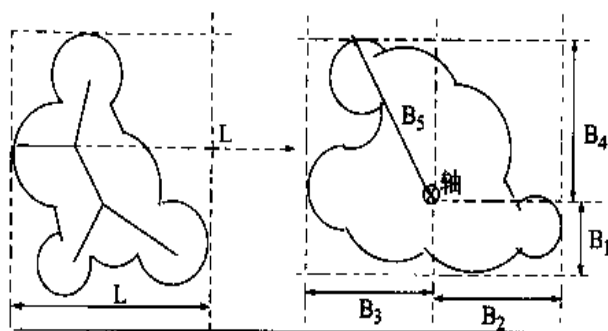


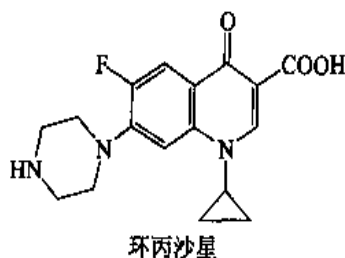
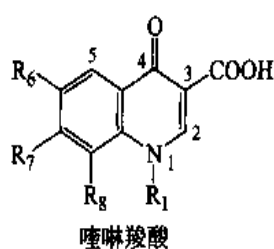
图 3-6 STERIMOL 多维立体参数

四、Hansch 方法在药物设计中的应用 (Application of Hansch Method in Drug Design)

在新药设计中应用 Hansch 方法时需要注意: 所有化合物应是同源物, 结构上具有相同的基本母核, 与同一个受体作用具有相同的作用机理; 所设计化合物的物理化学性质差异要大, 所选择参数之间不能有相关性, 要有比较大的差异, 并且生物活性数据的变化幅度应大于一个对数单位 (即大于 10 倍), 否则得不到足够的信息; 化合物的数目至少是回归分析所选用结构参数的 5 倍, 否则不能符合统计学显著性的要求。

Hansch 方法的一般操作过程分五个步骤: 第一, 从先导化合物出发, 设计并合成首批化合物; 第二, 用可靠的定量方法测活性; 第三, 确定及计算化合物及取代基的各种理化参数或常数; 第四, 用计算机程序计算 Hansch 方程, 求出一个或几个显著相关的方程; 第五, 用所得方程定量地设计第二批新的化合物, 并预测活性。Hansch 方程除了研究定量构效关系外, 还能用来解释药物作用机理, 推测和描述可能的受体模型, 研究除活性以外的其他药代动力学定量关系。

以喹诺酮类抗菌药物为例说明应用 Hansch 方法分析 QSAR, 设计新化合物及预测活性的全部过程。喹诺酮类抗菌药的基本母核为喹啉羧酸, 以此结构出发合成了 71 个同源物, 进行构效关系的研究。



选择 11 个参数, 对 71 个同源物进行构效关系分析得到的 Hansch 方程如下:

$$\begin{aligned} \log 1/\text{MIC} = & -0.362(\pm 0.25)(L_1)^2 + 3.036(\pm 2.21)L_1 - 2.499(\pm 0.55)(E_{s6})^2 - \\ & 3.345(\pm 0.73)(E_{s6}) + 0.986(\pm 0.24)I_7 - 0.734(\pm 0.27)I_{7N-\text{CO}} - \\ & 1.023(\pm 0.23)(B_{4(8)})^2 + 3.724(\pm 0.92)B_{4(8)} - 0.205(\pm 0.05)(\Sigma \pi_{6,7,8})^2 - \\ & 0.485(\pm 0.10)\Sigma \pi_{6,7,8} - 0.681(\pm 0.39)\Sigma \mathcal{J}_{6,7,8} - 4.571(\pm 0.271) \\ & n=71, r=0.964, s=0.274, F_{11,59}=64.07 \end{aligned}$$

$$L_{1(0)} = 0.417\text{nm} \quad E_{s6(0)} = -0.67 \quad B_{4(0)} = 1.82 \quad \Sigma \pi_{6,7,8(0)} = -1.18$$

方程左端表示生物活性, MIC 是化合物对大肠杆菌的最低抑制浓度 (mol/L)。\$L_1\$ 是 1 位取代基的 STERIMOL 长度, 最佳 \$L_1\$ 摩尔长度 \$L_{1(0)}\$ 为 0.417nm, 环丙基 (\$L_1 = 0.414\text{nm}\$) 取代的化合物活性比相应乙基 (\$L_1 = 0.411\$) 化合物活性强, 是因为环丙基的摩尔长度更接近最佳值。\$E_{s6}\$ 是 6-位取代基的 Taft 立体参数, 最佳值 \$E_{s6(0)} = -0.67\$, 氟原子最符合此值。\$I_7\$ 是 7-位取代基的指示变量, 定义为 \$R_7\$ 是哌嗪时, \$I_7 = 1\$, 其他基团取代 \$I_7 = 0\$, \$I_7\$ 系数为 0.986, 表明 7-位哌嗪基的化合物活性比其他取代基的化合物活性大约强 10 倍; \$\Sigma \pi_{6,7,8}\$ 是 6 位、7 位和 8 位取代基疏水性之和, 最佳 \$\Sigma \pi_{6,7,8}\$ 值为 -1.18, 说明 6 位、7 位和 8 位的取代基为亲水性时, 有利于药物的转运和穿透细菌细胞; 方程中 \$\Sigma \mathcal{J}_{6,7,8}\$ 的系数为 -0.681, 显示 6 位、7 位和 8 位的诱导效应之和是推电子作用时可增强活性。这与该类化合物的作用机理为在 4 位羰基与细菌 DNA 旋转酶结合, 推电子诱导作用可增加 4 位酮基的电荷密度而增强与酶的结合能力相符。根据上述分析, 设计新的药物环丙沙星 (Ofloxacin)。按方程计算, 环丙沙星抗菌活性预测值 \$\log 1/\text{MIC}\$ 为 6.38, 实测值为 6.63, 二者极为相近, 预测成功。方程下的 \$n\$ 是化合物的数目, \$r\$ 是相关系数, 检验方程的可信性, \$r > 0.7\$ 方程才有可信度。\$s\$ 是方程的标准偏差, \$F\$ 值用以检验方程的显著性, 该数值越大, 方程的显著性越好。

Hansch 方法是二维的 QSAR 研究方法, 该方法只考虑了化合物与受体作用的位点, 没有考虑化合物与受体 (酶) 的结合时构象的变化, 所有参数只能表达二维意义上的结构特点, 不能研究与受体三维空间作用的情况, 不能研究药物构象和构型对活性的影响, 因此不能全面解释生物活性的本质。只用于描述药物分子的二维结构, 不能定量地描述三维结构与生物活性间的关系。另外, 只能优化先导化合物, 不能发现先导化合物。这些是 Hansch 方法的主要缺陷。

又称数据库搜寻法 (database searching)。自 1982 年美国 Kuntz 发展了第一个 Dock 程序后, 这一方法已得到广泛应用。该法首先要建立拥有大量化合物的三维结构数据库, 用 DOCK 程序, 把库中的分子逐一与靶标分子进行“对接”(Docking), 通过不断优化小分子化合物的结构, 寻找小分子与靶标大分子作用的最佳构象, 计算其相互作用能, 并在三维数据库搜寻与受体受点区域中心相匹配的最佳分子。如 HIV 蛋白酶抑制剂的设计就是这种方法成功应用的典范。首先研究了属于天冬氨酸家族的 HIV 蛋白酶结构, 是一种对称的隧道结构, 根据其底物的结构设计了 HIV 蛋白酶的底物模拟物。通过分子模拟, 用 DOCK 程序成功设计了抗艾滋病药物沙奎那韦 (Saquinavir)。

2. 活性位点分析法 (Active Site Analysis, ASA)^[8]

该法首先要分析哪些原子和基团可以和受体活性部位有较好的相互作用, 把这些原子和基团作为碎片, 连接成分子。活性位点可以用碎片连接法, 根据靶标分子结合位点的特征, 在其空腔中的相应位点上先放置几个与靶标分子相匹配的碎片, 然后选择合适的连接片段 (Linker) 将其连接成一个完整的分子。另外, 也可以用碎片生长法 (图 3-7), 从靶标分子的结合空腔的一端开始放入碎片, 然后选择延伸片段, 逐渐延伸分子的结构, 生成二级结构。

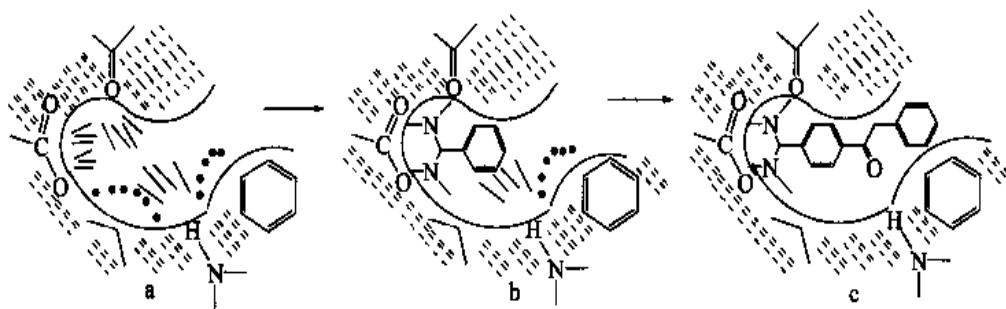


图 3-7 碎片生长法

3. 模板定位法

模板定位法是通过药效团定出一个药物与受体作用的模板, 该模板 (图 3-8)

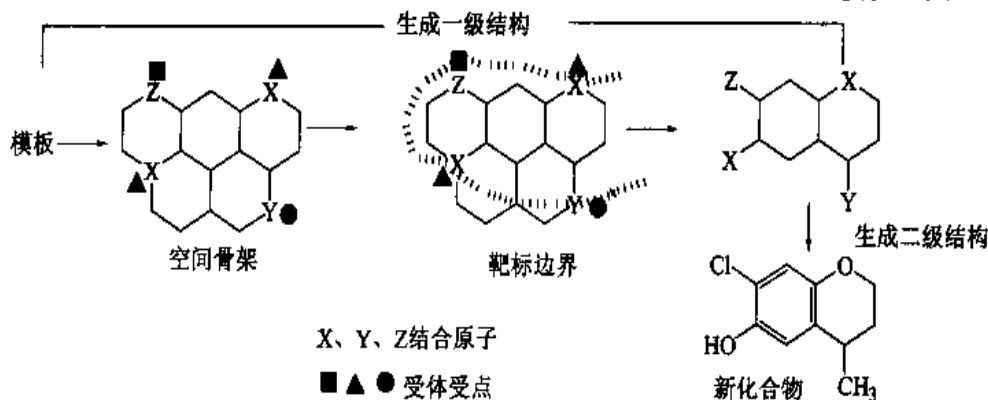


图 3-8 模板定位法

通过生长、旋转等得到基本骨架,按照受体的腔穴,定出靶标边界,这是一级结构的生成。从有关数据库搜索与受体受点结合的原子或原子团,设计新的化合物。

二、间接药物设计 (Indirect Drug Design)

目前大部分受体的三维结构并不清楚,需要用间接药物设计法。该法是以小分子的构效关系为基础,从一组小分子化合物的结构和生物活性数据出发,研究结构与活性关系的规律。本章第五节介绍的二维定量构效关系是一种重要的间接药物设计方法。从 20 世纪 90 年代发展起来的三维定量构效关系是研究药物的三维结构,以活性好的受体拮抗剂或激动剂为依据,通过计算分子的优势构象来代替药效构象,推测受体的活性部位形状及作用方式等信息,得到虚拟受体模型,通过模拟药物与受体的结合,设计新的配基分子。

目前,最常用的 3DQSAR 研究的方法有三种。

1. 分子形状分析法

分子形状分析法 (Molecular shape analysis, MSA) 是 1980 年 Hopfinger 首先研究的。其理论基础是认为药物分子有多种构象,每种构象可视为一种形状,药物活性与这些形状对受体的活性部位(空穴)的匹配性有关。该方法的操作过程是,先计算各药物分子的优势构象,一般以活性最强者为模板,其他分子与其合理叠合,求出分子形状参数 L_0 (重叠长度)、 S_0 (重叠面积)、 V_0 (重叠体积)等,用分子形状参数进行 QSAR 计算,分析受体活性部位形状,并根据这些参数设计新的化合物。

2. 距离几何学方法

Crippen 认为,药物与受体的相互作用是通过药物的活性基团与受体受点直接作用产生,其活性强弱与药物与受点的结合能大小有关,通过选择合理的受体结合点分布模型,建立药物活性基团和受体结合点类型相关的能量参数。距离几何学方法 (Distance geometry, DG) 先构造所研究药物的三维分子模型,计算药物的优势构象,再求出各原子间距离的矩阵 (S),用若干个矩阵表示整个分子的模型。根据活性最高的药物构象,设计一些“空”的结合位点,再根据活性最低的构象,设计一些“实”的结合位点,从距离矩阵的上下限出发,进行搜寻,利用结合能参数,寻找药物基团与受体结合点的模型。

3. 比较分子场分析法

1988 年 Cramer^[9]提出的比较分子场分析法 (Comparative molecular field analysis, CoMFA),认为当药物与同一受体产生相互作用时,主要通过静电作用、疏水作用和范德华力等非共价键作用。分子与受体间的这些力场有某种相似性,活性与力场的大小及方向相关。采用化合物周围的静电场、范德华力场、氢键场的空间分布作为化合物结构特征变量,用数学方法建立化合物的生物活性与化合

物周围各力场空间分布之间关系的模型。用分子力场模型描述受体与配体结合的理化环境,设计新药并预测活性。简单来说,就是用分子场研究药物与受体间的相互作用。

CoMFA 方法的一般操作过程包括。

(1) 逐一建造各化合物的分子,进行结构优化,研究药物的优势构象,并计算各原子的电荷密度。

(2) 按照合理的叠加规则,把优势构象重叠在一个能包容全部化合物的空间网格上(lattice)。图 3-9 右是在药物设计工作站上 31 个甾体化合物的叠合^[10]的显示。

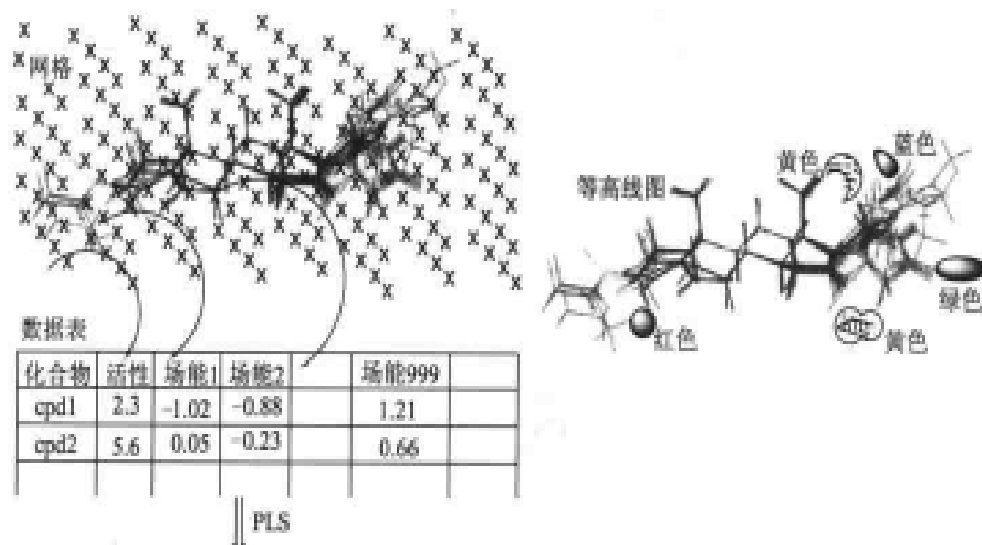


图 3-9 CoMFA 的操作过程

(3) 根据化合物分子与受体的作用方式,选择合适的探针(probe),在空间网格中移动。所选择的探针,取决于被考察的力场的特征。用 H_2O 分子做探针,可研究药物与受体的疏水作用和氢键作用。用 CH_3 探针代表范德华力场,可研究药物与受体的立体作用,用 H^+ 探针体现静电力场,研究药物与受体的电性作用。

(4) 探针每移动一个步长,计算其在空间网格上与各原子的相互作用能量(图 3-9 左),包括立体能(Van der Waals)和静电能(coulombic)。图 3-9 左下的表格是各计算值。将能量数据与生物活性用偏最小二乘法(Partial least square, PLS)和交叉验证确定分析建立力场与活性的 QSAR 方程。

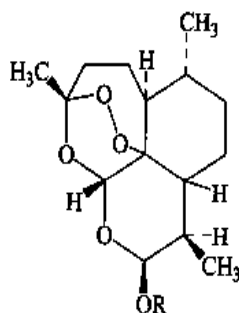
(5) 建立等高线(contour maps),如图 3-9 右所示。该图形用红、蓝、黄、绿 4 种不同颜色,表达化合物立体和电性性质。图中绿色和黄色区域代表立体场对化合物活性的影响,绿色区域表示在该区域附近存在体积大的基团利于活性的提高,黄色区域则表示该区域不宜于引入位阻大的基团,否则会降低化合物活性。

图中红色和蓝色区域代表静电场对活性的影响：红色区域表示引入负电性基团有利于提高活性，蓝色区域则表明引入正电性基团有利于活性提高。CoMFA 方法的优点是可以根据上述图形所表达的信息设计新的化合物并预测活性。

二维和三维构效关系的研究各有其特点，三维的方法可以通过模型推测药物与受体相互作用，设计新的先导化合物，但该类方法没有考虑药物在体内产生活性的其他有关性质，只能研究药物的体外活性。二维的方法虽然不能设计新的先导化合物，但却能研究药物其他的性质（溶解度、吸收、分布、转运、生物利用度、毒性、代谢……）与结构的关系。所以把二维和三维方法相结合，往往可以得到较好的研究结果。青蒿素衍生物的设计就是一个成功的例子。

青蒿素是植物来源的抗疟药物，用二维定量构效关系的方法研究了几十个青蒿素的衍生物，发现其醚或酯的化合物抗疟活性均比青蒿素高。表 3-4 是青蒿素 10 位羰基还原为羟基并设计不同烷基的部分衍生物。

表 3-4 部分青蒿素衍生物的结构和活性



化合物	R	$-\log 1/C$	化合物	R	$-\log 1/C$
1	$-\text{H}(\alpha)$	4.89	9	$-\text{COCH}_3(\alpha)$	5.44
2	$-\text{H}(\beta)$	4.89	10	$-\text{COC}_3\text{H}_7(\alpha)$	5.71
3	$-\text{CH}_3(\alpha)$	5.41	11	$-\text{COC}_3\text{H}_7(\beta)$	5.74
4	$-\text{CH}_3(\beta)$	5.47	12	$-\text{COOC}_2\text{H}_5(\alpha)$	5.75
5	$-\text{C}_2\text{H}_5(\beta)$	5.21	13	$-\text{COOC}_3\text{H}_7(\alpha)$	5.87
6	$-\text{n-C}_3\text{H}_7(\beta)$	5.28	14	$-\text{COOC}_3\text{H}_7(\beta)$	5.45
7	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	5.16	15	$-\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\alpha)$	5.62
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2(\beta)$	4.80	16	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3(\alpha)$	5.18

用 Hansch 方法计算了各化合物的 $\log P$ ，并进行 QSAR 的研究，发现衍生物的活性与其 $\log P$ 密切相关。为了进一步研究青蒿素类的作用机理，用 MP_3 方法计算化合物各键级及 16 位碳的净电荷[见图 3-10(a)]，进行二维 QSAR 的回归计算^[11]，得到以下方程。

$$\log 1/C = -129.959 + 0.558q_{\text{Cl6}} + 4.870(P_{\text{O5-Cl6}}) + 44.576 P$$

$$n = 19, r^2 = 0.807, F = 70.947, s = 0.149$$

方程式中 ($P_{O_5-C_{16}}$) 是 5 位氧和 16 位碳的键级, $q_{C_{16}}$ 是 16 位碳的净电荷。构效关系研究表明: 抗疟活性与 C_{16} 所带正电荷成正比, 推测受体上有一负电荷区域与青蒿素 C_{16} 对应, 通过静电作用与药物结合。式中 $P_{O_5-C_{16}}$ 这项表示抗疟活性与 O_5-C_{16} 的键级成正比, 说明 O_5-C_{16} 间的键级强度越大, 活性越强。而 O_5-C_{16} 刚好是代谢的反应断裂键, 证明键的强度越大, 化合物在体内越不易代谢, 与受体的作用时间长。根据这一研究设计体积较大的烷基醚, 提高了抗疟活性。

近年, 对青蒿素类化合物进行了 CoMFA 三维构效关系的研究。

研究的主要过程是先计算各化合物的优势构象, 并分别以四种方式进行分子叠合, 图 3-10(b) 是以 $O_1-O_2-O_5-C_{16}$ 为叠合原子的方式所叠合的结果。选择 sp^3 杂化的 C^+ 为探针, 进行 CoFMA 研究, 从立体场分布的等高线图[图 3-10(c)]的分析结果看, 在 C-9 位附近加大取代基, 有利于活性的提高。 O_5-C_{16} 是代谢的反应断裂键, 9 位体积增大, 立体位阻可增加代谢稳定性, 药物与受体的作用时间长。根据 CoMFA 研究结果设计 9 位丁基取代的衍生物, 活性强而且作用时间长。二维和三维方法研究结果是一致的。

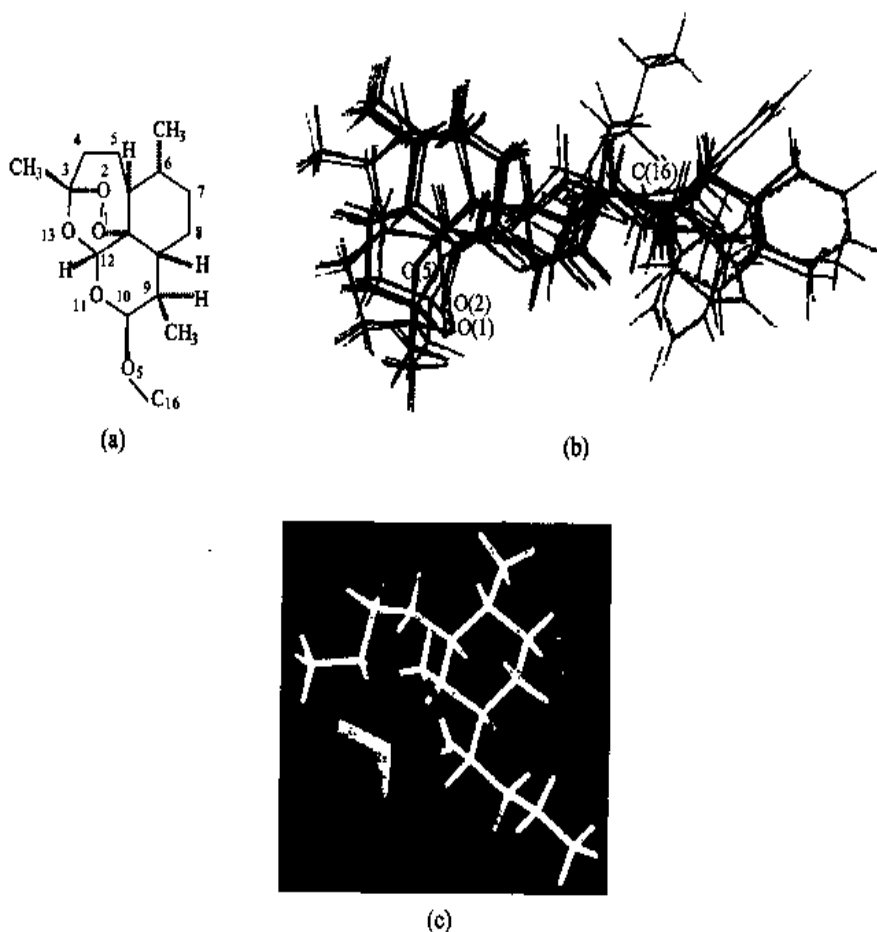


图 3-10 青蒿素的研究

目前的计算机辅助药物设计还主要是基于结构的药物设计,今后的目标是向着基于机理的药物设计方向发展。因为前者仅仅考虑了化合物与靶点生物大分子之间的相互结合,而忽略了药物产生药效的其他因素。一个优良的药物除了与靶点受体(酶)产生相互作用之外,还应该具有良好的体内吸收、转运和分布的性质,有良好的代谢性质,而这些问题在基于结构的药物设计方法中无法实现。随着生命科学和计算机科学的发展,考虑药物不同作用机理和全部作用过程的计算机辅助药物设计方法将逐步建立和完善。

参 考 文 献

- 1 管华诗,耿美玉,王长云.中国海洋药物,2000年,76(4):44~47
- 2 Houghten R A. *Science*. 1995. 267: 1609~1611
- 3 Korba BE. *Antiviral Res*. 1995. 28(3): 225~242
- 4 Stein C A. *Trends Biotechnol*. 1996. 14(5): 147~149
- 5 Rees P J, Selby P, Prentice H G. *J Antimicrob Chemother*. 1986. 18(suppl. B): 215~222
- 6 郭宗儒,刘全志,褚凤鸣,王敏敏,皮士卿,杨光中,韩锐,夏丽娟,何小庆甲.药学学报. 1997. 32(11): 830~843
- 7 Christophe L, Hol W. *Structure*. 1994. 2(7): 577~587
- 8 Verlinde C, Rudenko G, Hol W. *Mol Des*. 1992. 6(2): 131~147
- 9 Carmer III R D, patterson D E, Bunce J D. *J Am. Chem. Soc*. 1988. 110(18): 5959~5967
- 10 苗及、凌仰之、雷小平.药学学报. 2001. 36(7): 507~510
- 11 陈凯先,蒋华良,嵇汝运.计算机辅助药物设计 原理、方法及运用.上海:上海科学技术出版社,2000. 185~187

选 读 资 料

- 1 [英] Nicholas K T 著,许家喜译.组合化学.北京:北京大学出版社,1999
- 2 陈凯先,蒋华良,嵇汝运.计算机辅助药物设计 原理、方法及运用.上海:上海科学技术出版社,2000
- 3 王红武,陈凯先,嵇汝运.国外医学(药学分册).1993, 20(6): 325~332

第四章 药物代谢

(Drug Metabolism)

药物代谢是指药物分子被机体吸收后,在机体酶的作用下所发生的一系列化学反应。在长期的进化过程中,机体发展出了一定的自我保护能力,能把外源性的物质(Xenobiotics),包括药物和毒物进行化学处理,使其易于排出体外,以避免受到这些物质的危害。

外源性物质的种类繁多,化学结构迥然各异;同时体内代谢所涉及的酶系十分复杂,故药物代谢的化学反应过程呈现纷繁的状态。药物的代谢所涉及反应分为两大类型,一类是官能团化反应,即I相反应(Phase I);另一类是结合反应,即II相反应(Phase II)。官能团化反应是指药物的生物转化过程,即在酶的催化下进行氧化、还原、水解等化学反应,结果使药物分子中引入或转化成一些极性较大的官能团,如羟基、羧基、氨基和巯基等,代谢产物的极性增大。结合反应是指药物原型或经官能团化反应后的代谢产物的一些极性基团与内源性的水溶性的小分子,如葡萄糖醛酸、硫酸盐、某些氨基酸等,在酶的作用下,以酯、酰胺或苷的方式结合。产生的结合物大都有极好的水溶性,可通过肾脏随尿液排出体外。

药物代谢对药物的作用、副作用、毒性、给药剂量、给药方式、药物作用的时间和药物的相互作用等,有较大的甚至决定性的影响。药物代谢的研究对合理使用现有的药物有重大的意义,也是新药研究和开发中必不可少的工作。

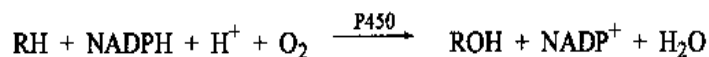
第一节 官能团化反应

(Functionalization Reactions)

药物在体内所发生的官能团化反应的主要反应类型有:氧化反应、还原反应和水解反应。

药物在体内的官能团化反应是在酶的催化下进行的。大多数药物都能被肝微粒体混合功能氧化酶系统催化。肝微粒体混合功能氧化酶主要存在于肝细胞的内质网中,在消化道、肺、肾、皮肤和脑组织中也有分布。此酶系含有三种功能成分:即黄素蛋白类的NADPH,细胞色素P450还原酶,血红蛋白类的细胞色素P450及脂质。各种外源性和内源性脂溶性分子的代谢都需要这三种成分。其中细

胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP) 酶最为重要, 它在激活氧与底物的结合中起着关键的作用。它利用分子氧和 NADPH 的电子催化各种底物的羟基化反应, 以下式表示:



P450 酶系统的组成复杂, 由基因多样性控制, 称做 P450 基因超家族。1993 年 Nelson 等科学家根据 P450 分子的氨基酸序列, 制定了能反映种族间 P450 基因超家族的进化关系的统一命名法。大多数药物代谢所涉及的 P450 酶系主要有 CYP1、CYP2、CYP3 三个家族, 相关的有 7 种重要的 P450 酶: CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4。其中肝脏的细胞色素 P450 以 CYP3A4 为主, 大约有 150 种药物是该酶的底物, 约占全部被 P450 代谢药物的 50%, 是很重要的代谢酶。

此外, 参与药物代谢反应的还有存在于肝细胞的醇脱氢酶, 肝细胞线粒体中的单胺氧化酶, 以及分布于肝及其他细胞中的羧酸酯酶、酰胺酶等。研究相关的酶是药物代谢研究的重要内容。

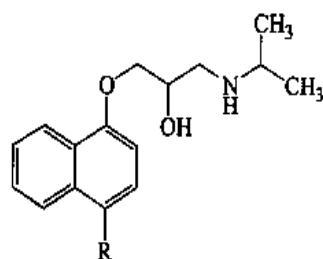
一、氧化反应 (Oxidations)

氧化反应是药物在生物体内进行的最主要的生物转化反应。通过氧化反应, 在药物的环系结构或脂链结构的碳上形成羟基或羧基, 在氮、氧、硫原子上脱烷基或生成氮氧化物、硫氧化物等。大多数药物都可能被微粒体的非特异性酶系催化而被氧化。

现按药物的化学结构类型介绍氧化反应如下。

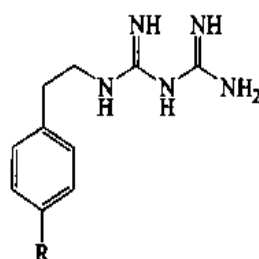
1. 芳环的氧化

含芳环的药物经氧化代谢大都引入羟基, 得相应的酚类。如芳环上有一个供电子取代基, 羟基化反应主要发生在其对位。如 β -受体阻断药普萘洛尔 (Propranolol) 和降血糖药苯乙双胍 (Phenformin) 的氧化代谢产物, 主要为芳环对位羟基化的产物。



普萘洛尔

R = H 原形药物

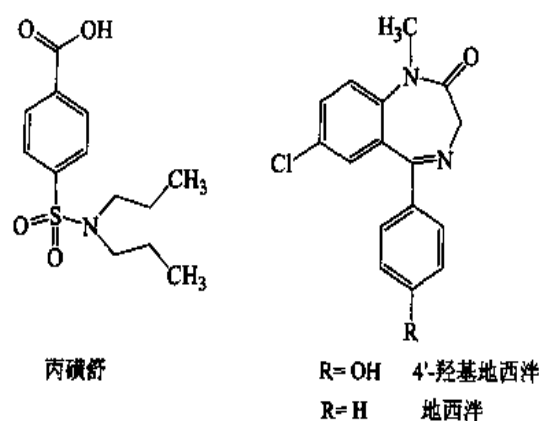


苯乙双胍

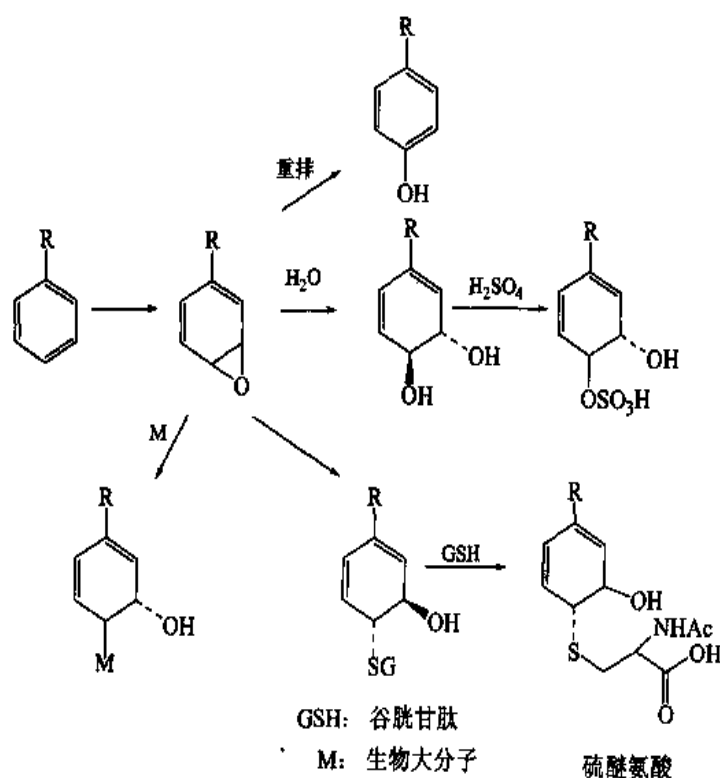
R = OH 代谢产物

芳环上取代基的性质对羟基化反应有较大的影响。如芳环上有吸电子取代

基，芳环的电子云密度减小，羟基化反应就不易发生，如含羧基的丙磺舒（Probenecid）的苯环不被氧化。当药物结构中同时有两个芳环存在时，氧化代谢反应多发生在电子云密度较大的芳环上，如地西泮（Diazepam）的氧化代谢发生在 5 位的苯环上，得 4'-羟基地西泮，而不发生在含氯取代的苯环上。

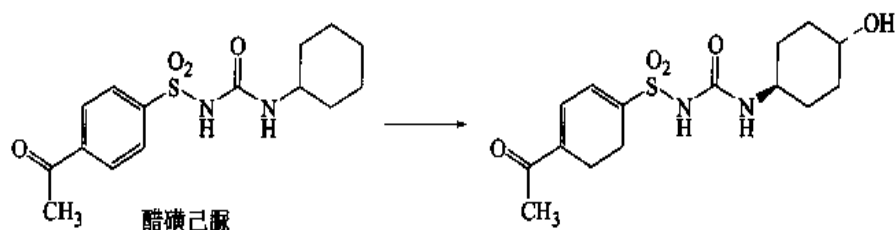


芳环氧化形成酚羟基经过了环氧化物的历程。中间体环氧化物可进一步重排得苯酚或水解成反式二醇，或发生结合反应，如与谷胱甘肽结合成硫醚氨酸。



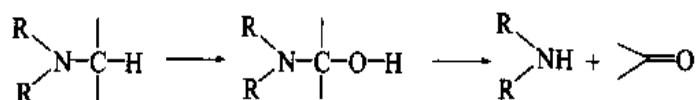
这些反应都增加了药物的极性和水溶性。但环氧化物是亲电反应性活泼的代谢中间体，也可以与生物大分子，如 DNA、RNA 的亲核基团，以共价键结合，这就可能对机体产生毒性，如苯并[a]芘本身无致癌活性，在体内氧化成环氧化物中间体后，能与脱氧核苷等发生结合，具致癌活性。

(Acetohexamide) 的主要代谢产物是反式 4-羟基酯磺环己脲。

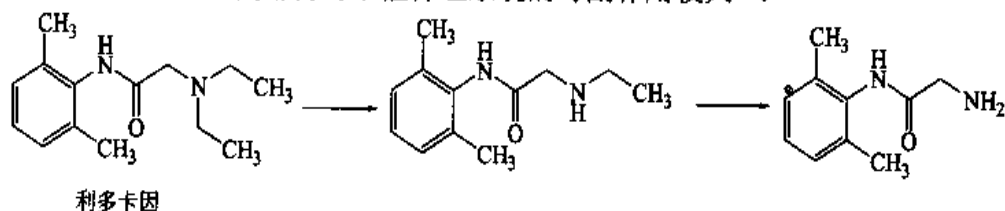


5. 胺的氧化

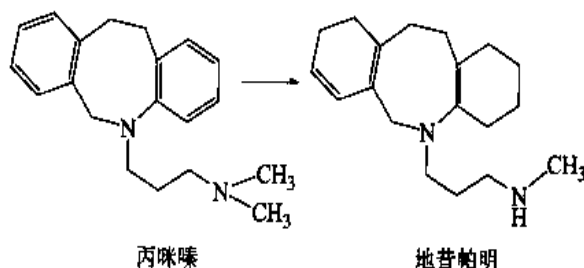
含有脂肪胺、芳胺、脂环胺和酰胺结构的有机药物在体内的代谢方式复杂，产物较多，主要以 *N*-脱烷基，*N*-氧化作用和 *N*-羟化物和脱氨基等途径代谢。*N*-脱烷基化和氧化脱胺均导致碳-氮键断裂，本质上都是与氮相连的烃基碳上的 α -氢被氧化成羟基，生成的 α -羟基胺不稳定，裂解成脱烷基的胺和无氨基的羰基化合物。人们常以主要的代谢产物分别称为 *N*-脱烷基反应或脱氨基反应。无 α -氢的药物，如特丁基胺不发生氧化脱烷基反应和脱氨基反应。



仲胺、叔胺的脱烷基反应生成相应的伯胺和仲胺，是药物代谢的主要途径。叔胺脱烷基的速度较快，一般得到的仲胺仍具有母体药物的生物活性。利多卡因 (Lidocaine) 氧化常得到脱一个烷基的代谢物，再脱一个烷基就较困难。代谢产生的仲胺和伯胺的代谢物对中枢神经系统的毒副作用较大^[2]。



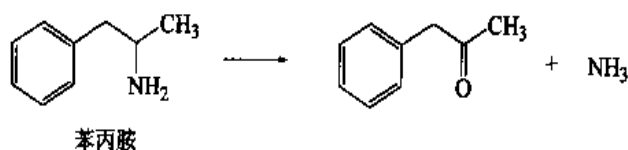
丙咪嗪 (Imipramine) 的含氮侧链经氧化脱一个甲基，生成去甲丙咪嗪，是一个活性代谢物，后成为地昔帕明 (Desipramine) 上市。



药物在体内脱羟基后，叔胺、仲胺分别成仲胺、伯胺，其极性增加，由此会影响药物的分布及作用强度。

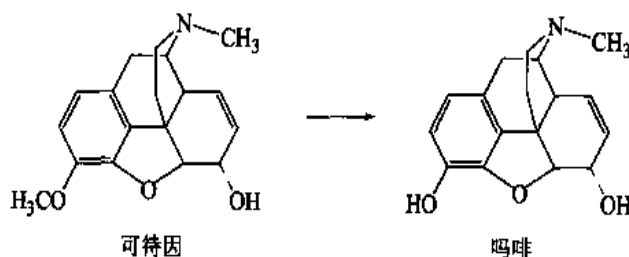
含氨基的化合物容易发生脱氨基反应。如苯丙胺 (Amphetamine) 在体内发生

氧化脱氨。

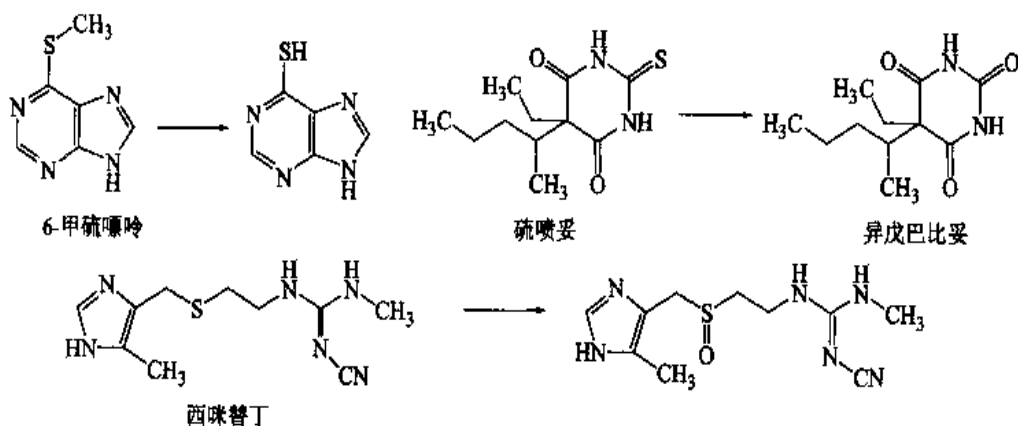


6. 醚及硫醚的氧化

芳醚类化合物较常见的代谢途径是 *O*-脱烷基反应。一般过程是含 α -H 的碳上羟基化后，碳-氧键断裂得到酚。甲基醚最易被脱去；烷基较长时， α -碳氧化较慢，常发生 ω 或 (ω -1) 氧化，如可待因 (Codeine) 在体内有 8% 发生 *O*-去甲基化，生成吗啡；非那西丁 (Phenacetin) 脱乙基生成扑热息痛。



含硫化合物的氧化途径有三种：*S*-脱烷基化，脱硫和 *S*-氧化，如 6-甲硫嘌呤、硫喷妥 (Thiopental) 和西咪替丁 (Cimetidine) 的代谢分别如下式：



二、还原反应 (Reductions)

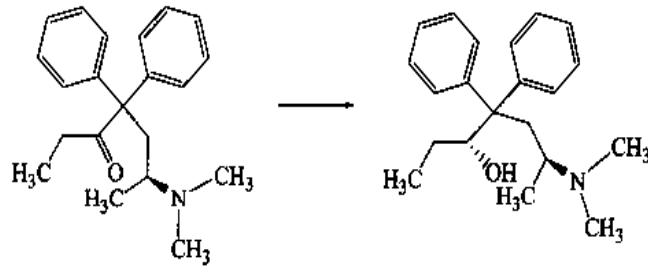
药物在体内经还原代谢后分子中往往引入羟基、氨基等易代谢结合的基团，便于排出体外。

1. 羰基的还原

醛或酮在酶催化下还原为相应的醇，醇可进一步与葡萄糖醛酸结合成苷，或与硫酸结合成酯而易于排泄。如水合氯醛 (Chloral Hydrate) 还原代谢转化为活性产物三氯乙醇，后者与葡萄糖醛酸结合排出体外。



羰基还原后有时可产生手性中心。如镇痛药美沙酮 (Methadone) 的活性较小的 *S* (+) 异构体还原代谢后, 生成 (3*S*, 6*S*)- α -(-) 美沙醇。

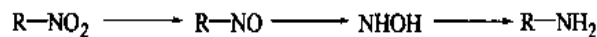


6*S*-美沙酮

2. 硝基和偶氮化合物的还原

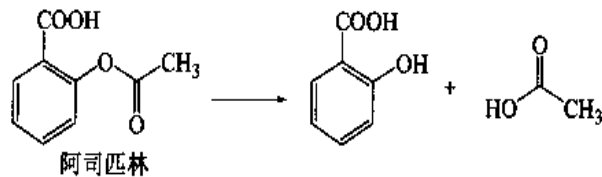
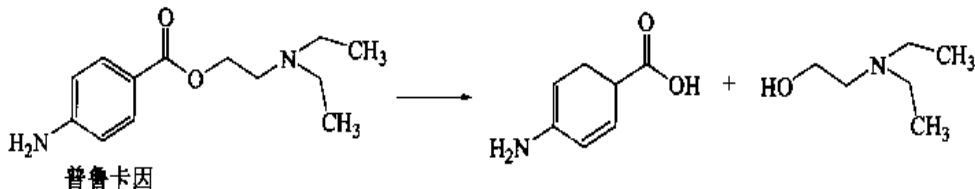
硝基和偶氮化合物通常还原成伯胺代谢物。如氯霉素 (Chloramphenicol) 苯环上的硝基还原代谢成芳伯胺。

硝基的还原是一个多步骤过程, 中间经历了亚硝基、羟胺等中间步骤。

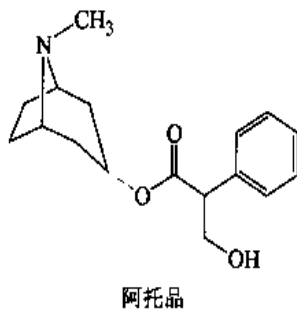


三、水解反应 (Hydrolysis)

含酯和酰胺结构的药物在代谢中, 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。水解反应也可能在体内的酸催化下进行。水解产物的极性较其母体药物强。

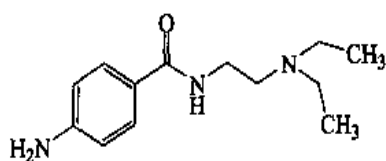


邻近基团的立体位阻对酯和酰胺的水解速度影响较大。如有较大位阻的阿托品 (Atropine), 在体内几乎有 50% 以原药形式随尿排泄, 剩余部分也未能进行酯水解代谢。

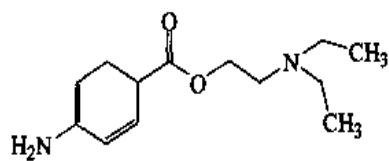


阿托品

酰胺水解的速度较酯慢。如抗心率失常药物普鲁卡因胺 (Procainamide) 在水解代谢中的速率比普鲁卡因 (Procaine) 慢得多。普鲁卡因在体内可迅速水解, 而普鲁卡因胺, 约 60% 的药物以原型从尿中排出。

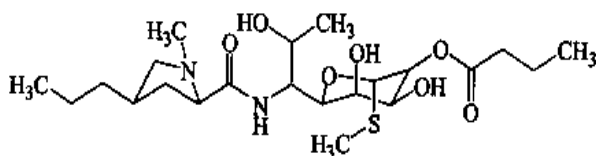


普鲁卡因胺



普鲁卡因

由于水解酶在体内广泛分布于各组织中, 水解反应是酯类药物体内代谢的重要而且普遍的途径。利用这一特性, 人们把一些含有羧基、醇(酚)羟基的药物制成酯以改变其极性, 并使吸收、分布、作用时间和稳定性等药代动力学性质得到改善。这些药物, 称做原来的药物的前药(prodrug), 在体内通过酶水解, 释放出原药(parent drug)发挥作用。如林可霉素(Lincomycin)的极性较大, 脂溶性差, 吸收不好。如将林可霉素的2-O-羟基酯化后, 可使药物的脂溶性增加, 吸收性得到改善。在体内可水解成林可霉素而起作用。



2-O-丁酰林可霉素

除利用体内的水解酶外, 也可利用体内的氧化还原等酶系来设计前药, 前药设计现已成为新药研究中改善药物的理化性质或药代动力学性质的一个常用方法, 在第三章第三节中已作详细介绍。

第二节 结合反应 (Conjugation Reaction)

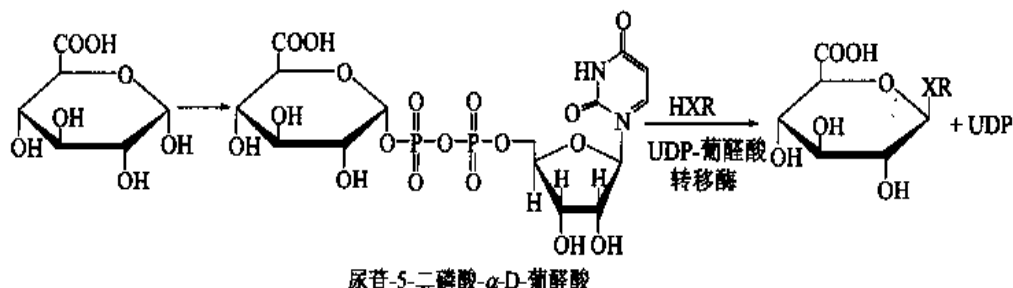
药物分子中或经体内代谢的官能团化反应后的代谢物中的极性基团, 如羟基、氨基(仲胺或伯胺)、羧基等, 可在酶的催化下与活化的内源性的分子, 如葡萄糖醛酸、硫酸、氨基酸、谷胱甘肽等结合, 形成水溶性的代谢物。这一过程称为结合反应, 又称Ⅱ相代谢(phase II biotransformation)。经结合后的代谢物, 均无生理活性, 大都极易溶于水, 易从尿中或胆汁中排出体外。该过程是药物失活的重要过程。

一、葡萄糖醛酸结合 (Glucuronic Acid Conjugation)

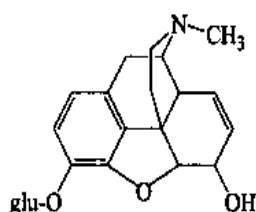
药物或其代谢产物与葡萄糖醛酸结合是药物代谢中最常见的反应。葡萄糖醛酸具有可离解的羧基(pK_a 3.2)和多个羟基, 通常成半缩醛的环状形式, 无生物活性, 易溶于水。葡萄糖醛酸能与含羟基、羧基、氨基、巯基的小分子结合, 形成O-、N-、S-葡萄糖醛酸苷结合物。

药物与葡萄糖醛酸形成结合物的过程分两步进行。葡萄糖醛酸 (Glucuronic

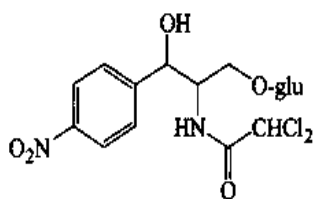
acid) 首先生成尿苷-5-二磷酸- α -D-葡萄糖醛酸 (Uridine diphosphate glucuronic acid, UDPGA), 它是葡萄糖醛酸的活化形式, 然后药物 (HXR) 在肝微粒体中 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的作用下, 生成葡萄糖醛酸结合物。反应式如下:



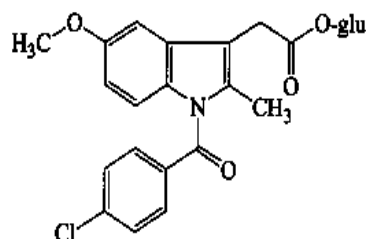
含有羟基的药物如吗啡、氯霉素形成醚型的 *O*-葡萄糖醛酸苷; 含羧酸的药物如吲哚美辛 (Indomethacin), 可生成酯型葡萄糖醛酸苷。



吗啡葡萄糖醛酸苷

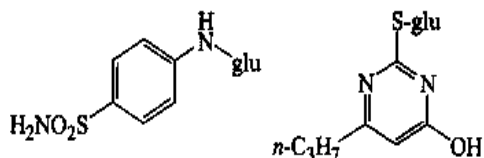


氯霉素葡萄糖醛酸苷



吲哚美辛葡萄糖醛酸苷

由于含羟基、羧基的药物及可通过官能团代谢得到羟基和羧基的代谢产物的药物较多, 且体内的葡萄糖醛酸的来源丰富, 故与葡萄糖醛酸结合形成 *O*-葡萄糖醛酸苷的结合物是这些药物主要的代谢途径。



磺胺-*N*-葡萄糖醛酸苷 丙基硫氧嘧啶-*S*-葡萄糖醛酸苷

含氨基、巯基的药物也可与葡萄糖醛酸结合形成 *N*-葡萄糖醛酸苷和 *S*-葡萄糖醛酸苷, 如磺胺 (Sulfonamide) 和丙基硫氧嘧啶 (Propylthiouracil)。

由于 *N*-及 *S*-葡萄糖醛酸苷结合物的稳定性差, 且含胺类药物较容易进行氧化和乙酰化代谢转化, 故这些药物的主要代谢途径不是与葡萄糖醛酸结合。

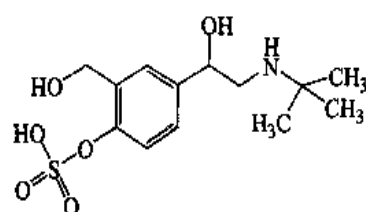
形成的葡萄糖醛酸结合物一般经尿排泄; 当结合物的分子量大于 300 时, 主要经胆汁排泄。由胆汁排泄的葡萄糖醛酸结合物在肠内易发生酶促水解, 游离出的药物又可被肠重吸收, 形成肠肝循环 (enterohepatic circulation)。其结果使药物在体内保持的时间较长。

当机体的葡萄糖醛酸化结合代谢失调时, 可导致药物积蓄而产生毒副反应。

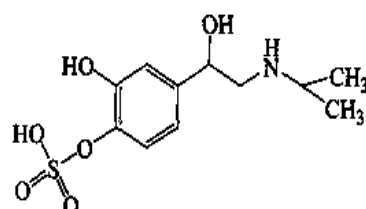
二、硫酸结合 (Sulfate Conjugation)

与硫酸结合是一些含酚羟基的内源性化合物如甾类激素、儿茶酚、甲状腺素

等的一个重要的代谢途径。含有酚羟基、醇羟基、*N*-羟基及芳香胺的药物或代谢物可与硫酸结合。但因机体的硫酸源较少，且硫酸酯酶的活性强，形成的硫酸结合物易分解，故药物与硫酸结合不如与葡萄糖醛酸结合那样普遍。但一些结构类似甾类和儿茶酚类的药物与硫酸结合是其代谢的主要途径。如沙丁胺醇（Salbutamol）和异丙肾上腺素（Isoprenaline）。

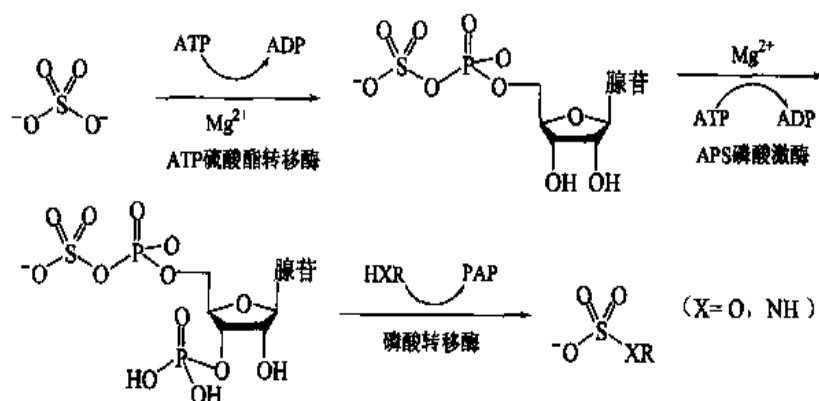


沙丁胺醇硫酸酯



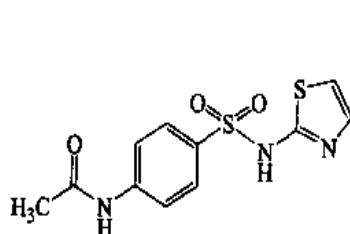
异丙肾上腺素硫酸酯

硫酸结合反应的过程是无机的硫酸盐在三磷酸腺苷硫酸化酶及镁离子参与下，生成 5-磷酸腺苷（APS），再经 APS 硫酸激酶作用，形成活性辅酶 3-磷酸腺苷-5-磷酸硫酸酯（PAPS），最后在磺基转移酶作用下，将硫酸基从 PAPS 转移给药物分子，形成硫酸酯结合物。

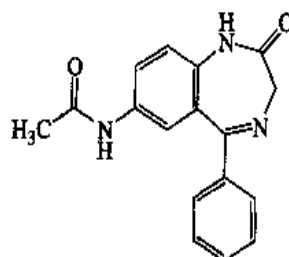


三、乙酰化结合（Acetylation）

芳伯胺类药物在代谢时大都被乙酰化结合。酰胺类药物在水解后，芳硝基类药物在还原后形成的氨基，都可能进行乙酰化结合。



乙酰化磺胺嘧啶



硝西泮还原产物的乙酰化结合物

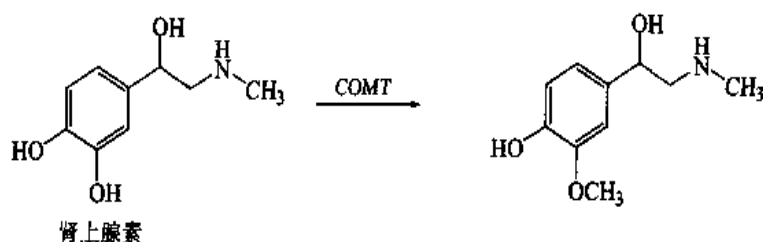
药物经 *N*-乙酰化代谢后，生成无活性或毒性较小的产物，是一条有效的解毒途径。但与前几类结合反应不同，*N*-乙酰化的代谢物对水溶性的增加不大，不能

促进药物的排泄作用。

乙酰化反应在体内酰基转移酶的催化下进行,以乙酰辅酶 A 为辅酶,进行乙酰基的转移。*N*-乙酰化转移酶的活性受遗传因素的影响较大,故有些药物的疗效、毒性和作用时间在不同民族的人群中存在着种族差异。

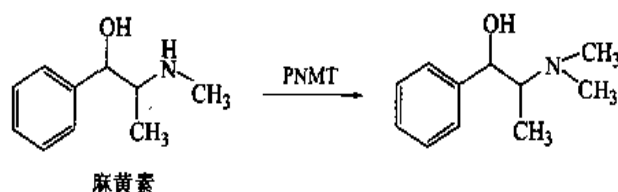
四、甲基化结合 (Methylation)

甲基化结合反应对一些内源性的活性物质如儿茶酚胺的生成和灭活起着重要的作用。



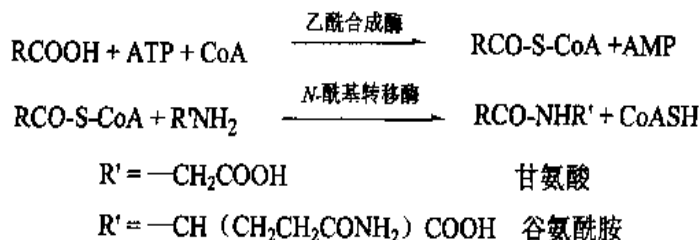
该结合在药物的代谢中较为少见。除与叔胺结合后生成季铵盐的代谢物可增大水溶性外,甲基化结合代谢物的极性都减小,不能促进药物的排泄作用。

药物分子中的含氮、氧、硫的基团都能进行甲基化反应,反应大多需在特异性或非特异性的甲基化转移酶催化下进行。如在镁离子和儿茶酚-3-*O*-甲基转移酶 (COMT) 可催化儿茶酚结构的药物或代谢物甲基化;苯乙醇胺-*N*-甲基转移酶 (PNMT) 可催化内源性和外源性的苯乙醇胺类如麻黄素 (Ephedrine) 甲基化。



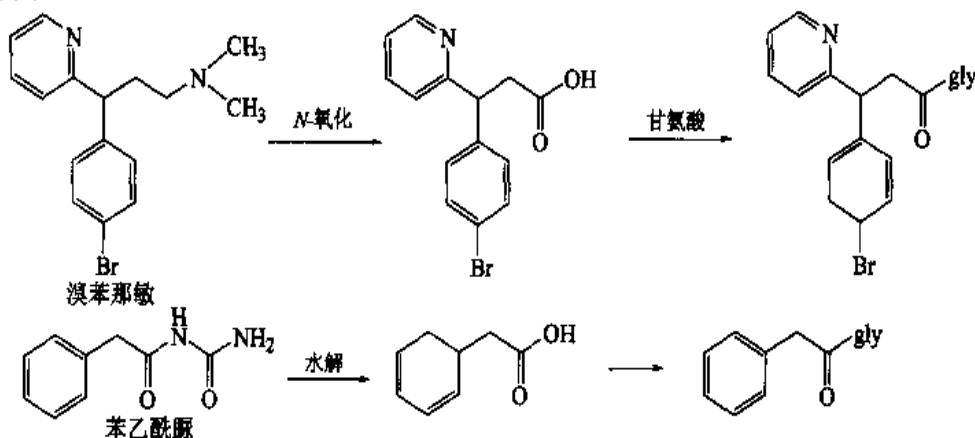
五、氨基酸结合 (Conjugation with Amino Acids)

含有羧基的药物或代谢物可与体内的氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺等形成代谢结合物。羧酸先在乙酰合成酶的作用下,与三磷酸腺苷 (ATP) 及辅酶 A (CoA) 形成活性的酰基辅酶 A (RCO-S-CoA),再经 *N*-酰基转移酶催化将活性酰基转移到氨基酸上,生成结合物。参加反应的氨基酸主要是内源性的氨基酸,以与甘氨酸 (Glycine) 的结合反应最为常见。



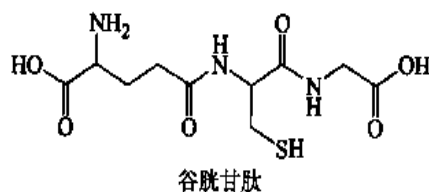
抗组胺药溴苯那敏 (Brompheniramine) 和抗惊厥药苯乙酰脲 (Phenacemide)

的代谢产物可与甘氨酸结合后从肾脏排出。

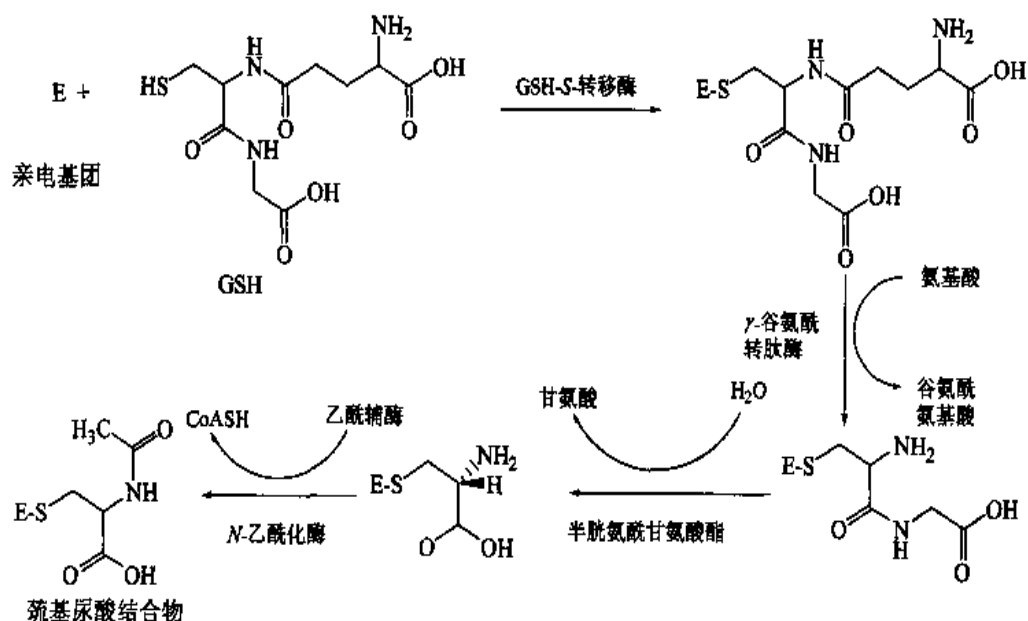


六、谷胱甘肽或巯基尿酸结合 (Glutathione or Mercapturic Acid Conjugation)

谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽，其中半胱氨酸的巯基具有较强的亲核作用，可与带强亲电基团的药物或其代谢物结合，形成 S-取代的谷胱甘肽结合物。该结合可对正常细胞中具亲核基团的物质（如蛋白质、核酸等）起保护作用。

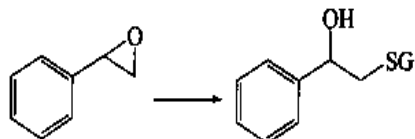


谷胱甘肽与药物的亲电基团 (E) 结合后得到的结合物水溶性很好，可直接从尿液、胆汁中排泄。结合物也可继续代谢，即在相应的转氨酶的作用下，脱去谷氨酸和甘氨酸，再将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到半胱氨酸的氨基上，最后形成巯基尿酸排出体外。故该结合途径也称为巯基尿酸结合。



谷胱甘肽-S-转移酶有特异性，可分为几种：如主要催化含有卤素和硝基芳香

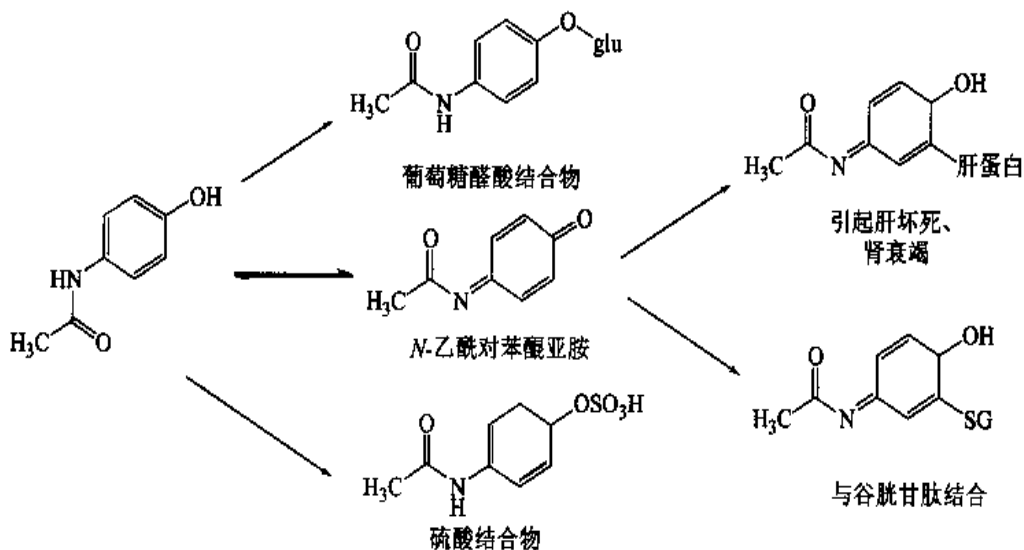
化合物的谷胱甘肽-S-芳基转移酶，催化含有甾烃、卤烯烃、硝基烃及 β -丙基内酯等化合物的谷胱甘肽-S-羟基转移酶，催化含有环氧化物的谷胱甘肽-S-环氧化物转移酶等。



体内有较丰富的谷胱甘肽 (GSH)，一般

认为这种结合代谢具有重要的解毒作用。

结合反应需要消耗内源性的小分子，如葡萄糖醛酸、硫酸盐、氨基酸等。在较大剂量使用（误用）药物时，即意味着药物代谢中需要比正常量多的内源性小分子化合物。当超过了机体中这些小分子的供给能力，就会产生药物中毒。如对乙酰氨基酚 (Acetaminophen) 的服用剂量过大时会导致肝中毒，因为在正常剂量下对乙酰氨基酚主要是通过葡萄糖醛酸或硫酸结合后而排出体外的，只有约5%的量与谷胱甘肽结合而被排除。在服用量远远超过治疗剂量时，体内供结合用的葡萄糖醛酸和硫酸被耗尽，使得代谢物与谷胱甘肽的结合成为主要的代谢途径。当肝脏内谷胱甘肽的消耗得不到及时补充时，会使代谢物 *N*-乙酰对苯醌亚胺在体内蓄积，亲电性的代谢物可与细胞内大分子共价结合，导致严重的肝毒性。如出现过量服用对乙酰氨基酚的情况，应及时服用 *N*-乙酰半胱氨酸来除去体内蓄积的 *N*-乙酰对苯醌亚胺，避免中毒的发生。

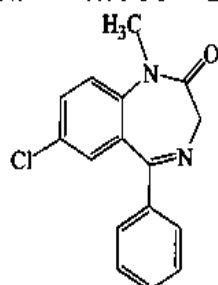


第三节 药物代谢的影响因素及其在新药研究开发中的应用

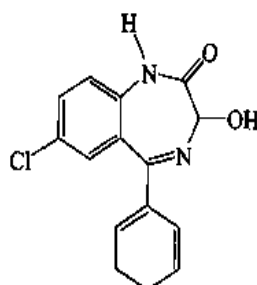
(Affecting Factors of Drug Metabolism and the Application in New Drug Research and Development)

药物代谢研究是药物化学研究的重要内容。药物的应用和新药的发现都与代

用。例如地西泮 (Diazepam) 在肝脏内经过 *N*-去甲基和 3 位羟基化后得到 *N*-去甲-3-羟基地西泮, 该化合物仍具镇静、催眠、抗焦虑活性, 经开发作为一个新的药物上市, 称为奥沙西泮 (Oxazepam)。奥沙西泮的作用与地西泮相似, 但作用较弱, 半衰期短, 清除快, 适用于老年人及肝肾功能不良者。

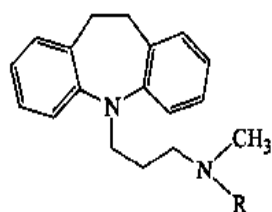


地西泮

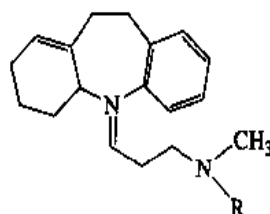


奥沙西泮

抗抑郁药丙咪嗪 (Imipramine) 和阿米替林 (Amitriptyline) 的代谢物去甲丙咪嗪和去甲阿米替林的抗抑郁作用都比原药强, 而且副作用小、生效快, 现已作为药品以地昔帕明 (Desipramine) 和去甲替林 (Nortriptyline) 应用于临床。

R=CH₃ 丙咪嗪

R=H 地昔帕明

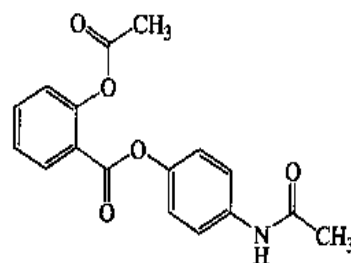
R=CH₃ 阿米替林

R=H 去甲替林

将药物的活性代谢物作为药用, 可减轻体内代谢的负担, 更适合于老年人使用。

2. 利用代谢活化改变药物的药代动力学性质

在已知药物的结构上进行改造可使药物获得一些适宜的药代动力学性质, 同时使该改造后的药物在体内经代谢后转化为结构变化前的药物而发挥作用, 这一研究方法称前药设计 (prodrug design), 或药物的潜伏化 (drug latentiation), 已成了新药研究中普遍使用的方法。例如阿司匹林的羧基用乙酰氨基酚酯化即得消炎镇痛药贝诺酯 (Benorilate), 口服贝诺酯后在体内水解成阿司匹林及对乙酰氨基酚产生治疗作用, 贝诺酯对胃肠道的刺激作用比阿司匹林小。

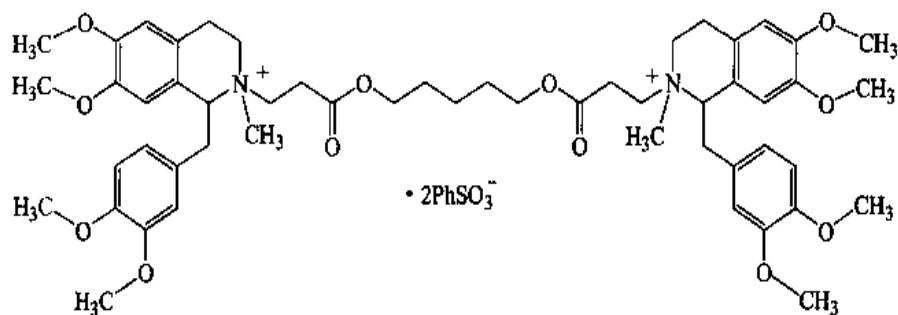


贝诺酯

3. 利用药物代谢避免药物的积蓄副作用

在药物结构中有意识地设计一些易于代谢的片断, 使药物在发挥作用后, 易

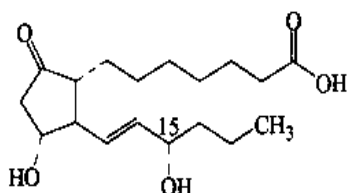
于代谢消除,避免蓄积中毒,这种方法叫软药设计 (soft drug design)。例如肌肉松弛药苯磺酸阿曲库铵 (Atrcurium besylate), 在其季铵氮原子的 β 位上有吸电子基团取代,使其在体内生理条件下可发生非酶性的 Hofmann 消除反应,以及由非特异性血浆酯酶催化的酯水解反应,半衰期仅 30min,迅速代谢为无活性的代谢物,避免了对肝、肾酶催化代谢的依赖性,解决了其他神经肌肉阻断剂常见的蓄积中毒问题。



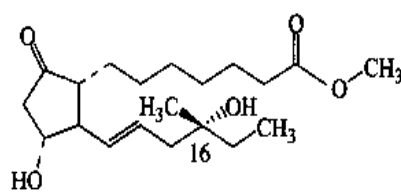
阿曲库铵

4. 难于代谢, 增加药物的稳定性

药物分子中某些基团易受代谢的影响而使分子失去活性,为了使这些药物保持活性,常改变一些结构,使其难于代谢失活。例如前列腺素 E_1 即前列地尔 (Alprostadil), 分子中的 C-15 羟基在体内经酶氧化生成相应的酮基是代谢失活的一种主要转化形式。米索前列醇 (Misoprostol) 把 PGE₁ 的 C-15 羟基移到 C-16 之后,又引入甲基,使羟基成为叔羟基,不易受酶的影响而氧化。由此,不但代谢失活不易发生,作用时间延长,而且口服有效。



前列地尔



米索前列醇

三、药物的结构与代谢关系的研究 (The Research on the Structure-Metabolism Relations)

类似于药物的结构与活性关系的研究,在上个世纪 90 年代,已出现药物的结构与代谢关系 (structure-metabolism relationships, SMRs) 的研究,简称构-代关系的研究。该研究试图说明分子的性质,如立体构型(手性)、结构的电性因素和亲水、亲脂性,对体内代谢反应(如反应的方向和反应的速率)的影响规律。

构-代关系可采用定性和定量的方法进行研究,现也用三维定量的方法,以及用分子模型的计算机方法来研究。

根据人们已得到的构-代关系的知识,可以设计成计算机的专家系统,现已

开发出一些软件。利用专家系统可对给出的化合物,预测可能的代谢物,及其反应过程和相关的影响因素等。

在新药研究中,候选新药绝大部分在研发过程中遭到淘汰,据统计,其中约有40%~50%是因为药物代谢动力学的特性不合适,包括生物利用度太低或不稳定,半衰期过短或过长,存在活性药物代谢物或临床中多药合用时发现相互作用等。这些问题会导致无法建立合理的临床给药方案,使制剂开发困难以及增加临床联合用药的复杂性等。利用药物代谢研究的知识可以预测某些化合物有无继续研发的价值,也可以通过结构修饰和改造使该药物的代谢及动力学性质得到改善。

参 考 文 献

- 1 Bellucci G, Berti G, Chiappe C, et al. *J Med. Chem.* 1987, 30: 768~773
- 2 Keenaghan JB, Boyes RN. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1972, 180: 454

选 读 资 料

- 1 尤启冬. 化学结构与药物代谢. 见: 仇文升, 李安良. 药物化学. 北京: 高等教育出版社, 1999. 38~79
- 2 周权, 姚彤炜, 曾苏. 代谢性药物的相互作用. 中国临床药理学杂志. 2001年17卷313~318
- 3 彭华, 程泽能. 细胞色素 P450-3A4 相关的药物相互作用. 中国临床药理学杂志. 2001年17卷379~385
- 4 曾衍霖. 欧洲医药工业药物代谢讨论组 30 周年的启示. 国外医药——合成药、生化药制剂分册. 2002, 23. 122~124
- 5 Williams D. A. Drug Metabolism, in: Foye's Principles of Medicinal Chemistry ed by Williams D A and Lemke T L. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 174~233

第五章 麻 醉 药

(Anesthetic Agents)

麻醉药是作用于神经系统使其受到抑制，从而起麻醉作用的药物。根据其作用的部位不同，麻醉药又分为全身麻醉药和局部麻醉药。

全身麻醉药 (general anesthetics) 作用于中枢神经系统，使其受到可逆性的抑制，从而使意识、感觉特别是痛觉和反射消失，便于进行外科的手术。局部麻醉药 (local anesthetics) 作用于神经末梢及神经干，可逆性地阻滞神经冲动的传导，使局部的感觉 (主要是痛觉) 丧失，而不影响意识，便于进行局部的手术和治疗。

第一节 全身麻醉药

(General Anesthetics)

全身麻醉药根据给药途径不同又分为吸入性麻醉药 (inhalation anesthetics) 和静脉麻醉药 (intravenous anesthetics)。

吸入性麻醉药通常是一类化学性质不活泼的气体或易挥发性液体，又称为挥发性麻醉药 (volatile anesthetics)。当这些药物与一定比例的空气或氧气混合后，由呼吸进入肺泡，扩散进入血液，分布至神经组织，发挥麻醉作用。而静脉麻醉药通常是一些水溶性较好的物质，通过静脉注射给药，麻醉作用快，对呼吸道无刺激，不良反应也比较少。

一、吸入性麻醉药 (Inhalation Anesthetics)

吸入性麻醉药主要有气态药物 (如氧化亚氮) 及小分子的短链化合物 (如分子量较小的烃类、醚类、氟代烃类等)。

1. 吸入性麻醉药的类别

(1) 氧化亚氮 氧化亚氮 (Nitrous oxide, N_2O) 是惟一的一个气态吸入性麻醉药，早在 1844 年就已用于临床，称之为笑气 (laughing gas)。氧化亚氮是一种无色、无味、无臭的气体，化学性质稳定，不燃不爆、毒性很低，但是麻醉作用也比较弱。氧化亚氮以 80%~85% 浓度与氧气形成混合物时才有较好的麻醉作用，但是在麻醉的情况下，由于氧气的浓度低于 20%，容易产生缺氧症，造成危险，因此，通常氧化亚氮不单独作为麻醉药使用，而是和其他麻醉药一起合用。

当氧化亚氮和其他麻醉药合用时,可以减少其他麻醉药的用量,从而减小其他麻醉药的毒副作用。氧化亚氮使用时,在氧气供应充足的条件下,对脑、心、肝、肾等的功能均无不良反应、在体内也极少转化,绝大部分仍由呼气排出体外。临床上多作为其他全身麻醉药的辅助用药。

(2) 醚类 最早用作全身麻醉药的醚类化合物为乙醚(diethyl ether), 1842年用于临床。乙醚具有优良的全身麻醉作用,且能产生较好的镇痛及肌肉松弛作用,在作为麻醉药使用时,四个麻醉阶段比较明确,使用时容易控制。其缺点是易燃、易爆;使用时对呼吸道黏膜有刺激作用,使支气管的黏液分泌增多,影响呼吸。另外,乙醚用于麻醉时诱导时间长,用药后苏醒的速度也比较慢。乙醚在贮存过程,还容易被氧化生成过氧化物,该过氧化物具有爆炸性,对呼吸道也有刺激性。乙醚的这些特点大大限制了其作为麻醉药在临床上的使用。

除乙醚之外,其他短链烃的醚类也都具有麻醉作用,且随着烃链的增长,麻醉作用增强,而毒副作用也增加。因此,醚类化合物很少作为药物应用于临床。

(3) 脂肪烃类 脂肪烃类化合物主要是短链的烷烃、烯烃和炔烃,一般随着碳链的增长而麻醉作用增加。但是这类烃类化合物都会产生心血管系统的毒性,而且烃类化合物一般都容易燃烧,故很少作为药物使用。临床上曾使用过环丙烷(cyclopropane)作为全身麻醉药,由于具有环状结构,其麻醉作用增加,安全范围较宽,在体内可诱导产生儿茶酚胺,对血压的稳定起到维持作用,但有引起心律失常的副作用。

氯仿(chloroform)是卤代的脂肪烃类,由于卤素的取代,不仅降低了烃类化合物的易燃性,而且也使其麻醉作用增强。早在1847年氯仿就在美国用于临床,可产生良好的全身麻醉作用和肌肉松弛作用。但在使用中发现,氯仿易产生含卤素的自由基对肝、肾有损伤作用,毒性比较大,故现已不作为药物进行应用。

(4) 氟代烃类 在烃类或醚类分子中引入卤素原子,可降低其易燃性,增强麻醉作用,但由于卤代烃化合物性质比较活泼,因而毒性也比较大。后来随着氟化学的发展,人们发现氟代烃化学性质稳定,开始了将含氟短链烃类作为麻醉药的研究,现在氟代烃麻醉药几乎完全取代了过去的挥发性麻醉药。

临床上有应用价值的氟代烃类药物见表5-1,从化学结构上来看,氟代烃类药物有氟烷类和氟代醚类。氟烷类药物中的氟烷是一个含有氟、氯、溴原子的烷烃,尽管分子中氟原子的存在使得溴原子和氯原子的活泼性降低,但其化学性质仍不太稳定,易氧化生成氯化氢和溴化氢及光气,因此需避光保存且加入抗氧剂。氟代醚类化合物中,氧原子旁边的碳原子以及含氯的碳原子易被氧化。这些易氧化的部分也是这类药物在体内代谢的部位。

表 5-1 氟代烃类挥发性全身麻醉药

名 称	分 子 式	特 点
氟烷 (halothane)	$F_3C-CHBrCl$	全身麻醉作用强而迅速, 约为乙醚的 2~4 倍; 氯仿的 1.5~2 倍, 恢复快, 停药后病人立即苏醒。对呼吸道黏膜刺激性小, 对肝、心血管有一定毒性
甲氧氟烷 (methoxyflurane)	$CH_3O-CF_2-CHCl_2$	麻醉、镇痛、肌松作用都比氟烷强, 但由于其在血中溶解度较高, 因此诱导期长、苏醒慢, 本品化学稳定性较差, 体内代谢产物能产生较强肾毒性, 故现在很少使用
恩氟烷 (enflurane)	$F_2HC-O-CF_2-CHFCl$	麻醉作用和氟烷类似, 但引起的恶心、呕吐、心律失常等副作用比氟烷弱。本品在血中溶解度中等, 从脂肪组织中释放速度快, 诱导时间长, 用药后苏醒缓慢
异氟烷 (isoflurane)	$F_2HC-O-CHCl-CF_3$	为恩氟烷的同分异构体, 药理性质与恩氟烷相似, 具有良好的麻醉作用, 对心血管系统有一定的抑制作用。本品有刺激性气味, 对喉及呼吸系统产生刺激, 引起咳嗽和气管痉挛, 可采用静脉给药
七氟烷 (sevoflurane)	$FH_2C-O-CH(CF_3)_2$	麻醉作用强, 血中溶解度低, 诱导期短, 苏醒快, 对呼吸道无刺激性, 肝、肾毒性比较小
地氟烷 (desflurane)	$F_2HC-O-CHF-CF_3$	溶解度低, 麻醉作用迅速, 苏醒快, 速度为异氟烷的二倍。由于沸点低, 可和氧气或氧化亚氮混合使用, 有刺激性气味, 可静脉注射给药

2. 吸入性麻醉药的性质与麻醉作用之间的关系

吸入性的麻醉药所产生的麻醉状态及其维持, 与药物在脑部作用部位的浓度有关, 而脑部药物浓度的产生和维持直接取决于药物的理化性质, 即药物在脂质和血液中特定的溶解度。吸入性麻醉药属于结构非特异性药物。

结构非特异性药物 (structural nonspecific drug) 的作用主要取决于分子的物理或物理化学性质, 而与其化学结构或化学性质并无直接联系。而大多数药物属于结构特异性药物 (structural specific drug), 这类药物和特定受体相互作用, 因此药物的活性与其分子结构之间有很大的相关性。

吸入性麻醉药通过吸入给药进入肺部, 经过交换进入血液, 最后转运到脑部, 其中经过多个平衡过程, 见图 5-1。因此麻醉作用的强弱一方面与所给药的浓度有关, 另一方面与药物的理化性质有关。



图 5-1 吸入性麻醉药产生麻醉作用的平衡

当吸入性麻醉药通过吸入方式给药时, 所吸入和呼出的气体与肺泡之间存在着平衡, 随着吸入药物时间的延长以及所吸入药物浓度的增加, 肺泡中药物达到

一定的饱和状态,这时药物由肺泡膜经交换而进入血液,当血液中药物饱和后,药物由血液转送到组织,主要是中枢神经和大脑。从这样的过程来看,影响吸入性麻醉药麻醉作用的理化性质主要有:肺泡的最低有效浓度(minimal alveolar concentration, MAC),血/气分配系数(blood/gas partition coefficients)和油/气分配系数(oil/gas partition coefficients)。表 5-2 列有常用吸入性麻醉药的 MAC 值,血/气分配系数和油/气分配系数。

表 5-2 常用吸入性麻醉药的理化数据

麻醉药	油/气分配系数 (37℃)	血/气分配系数 (37℃)	MAC (1atm 的分子量)	log <i>P</i>
氧化亚氮	1.4	0.47	104	0.89
氟烷	224	2.3	0.77	2.30
甲氧氟烷	970	12	0.16	2.21
恩氟烷	98.5	1.19	1.7	2.10
异氟烷	90.8	1.4	1.15	
七氟烷	53.4	0.60	1.71	2.12
地氧烷	16.7	0.42	6.0	

肺气泡最低有效浓度(MAC)是指能使 50%的成年病人产生外科手术麻醉时肺泡中 1 个大气压(101325Pa)下药物的浓度。吸入性麻醉药进入肺部后,经过一系列的平衡过程,药物在肺泡中的浓度和在大脑中的浓度达到相等时的药物浓度,称为药物发挥麻醉作用的有效浓度。尽管各种吸入性麻醉药的结构不同,有效剂量也不同,但用 MAC 可以来评价和衡量吸入性麻醉药的强度。

血/气分配系数是平衡状态时吸入性麻醉药在血液中浓度与气相中浓度的比值。给药以后,药物进入肺泡,再经肺泡膜进入血液,只有当药物在血液中的浓度达到饱和时,才有可能进入组织。在血液中溶解度较大的药物,进入组织产生麻醉作用所需的时间较长,意味着药物产生麻醉作用的诱导期也比较长。另外,由于药物在血液中溶解度比较好,而停药后,药物通过呼气从离开血液所需的时间也比较长,即停药后苏醒的时间也比较长。由此可以看出血/气分配系数与吸入性麻醉药麻醉时的诱导期长短和苏醒的快慢有关。由于血/气分配系数和油/气分配系数之间有非常好的相关性,而油/气分配系数容易通过实验方法进行测定,因此通常也用油/气分配系数来评价吸入性麻醉药物。

由表 5-2 中可以看出,氧化亚氮由于其 MAC 高达 104%,麻醉作用比较弱,而甲氧氟烷的 MAC 仅为 0.16%,麻醉作用最强;而油/气分配系数,甲氧氟烷为 970,麻醉诱导期最长,苏醒也比较慢。综合比较恩氟烷、七氟烷和地氟烷的 MAC 和油/气分配系数,可以看出,这些药物具有较好的麻醉作用和合适的麻醉诱导期。

定量构效关系(QSAR)的研究表明,吸入性麻醉药物的麻醉作用强度与脂/水分配系数(log*P*)之间呈非线性关系,当 log*P* 数值在 2 左右时,麻醉作用

最强, 从而进一步说明, 吸入性麻醉药的作用强度与药物的脂溶性成正比, 但脂溶性也应有一定的限度。醚类化合物对鼠的麻醉作用的 QSAR 方程为:

$$AD_{50} = -0.22 (\pm 0.07) (\log P)^2 + 1.01 (\pm 0.20) \log P + 2.19 (\pm 0.13)$$

$$n=27 \quad r=0.96 \quad s=0.107 \quad (\log P)_0=2.34$$

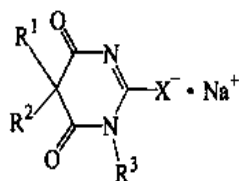
式中, AD_{50} 为 50% 的动物产生麻醉作用所需的剂量, 最适宜的 $\log P$ 值, 即 $(\log P)_0$ 为 2.34。


尽管吸入性麻醉药属于结构非特异性药物, 有关其作用机制也有多种学说, 但对其对映异构体的结构研究发现, 不同的对映异构体之间, 麻醉作用的强度也有所差别。例如, 地异氟烷的 (+)-对映异构体 (MAC 为 1.06%) 的麻醉作用强度比 (-)-对映体 (MAC 为 1.62%) 大至少 50% 以上^[1]。

二、静脉麻醉药 (Intravenous Anesthetics)

静脉麻醉药又称为非吸入性全身麻醉药, 是通过静脉注入随血液循环进入中枢神经后才能够产生全麻作用的药物。静脉麻醉药无吸入性全身麻醉药的呼吸抑制、黏膜刺激等副作用, 但由于为注射给药, 麻醉的深浅程度不易控制。

最早应用的静脉麻醉药为一些超短时的巴比妥类药物, 含硫巴比妥如: 硫喷妥钠 (Thiopental sodium)、硫戊比妥钠 (Thiamytal sodium); *N*-甲基取代巴比妥, 如海索比妥钠 (Hexobarbital sodium) 和美索比妥钠 (Methohexital sodium)。这些超短时的巴比妥类静脉麻醉药具有较高的脂溶性, 极易透过血脑屏障达到大脑, 麻醉作用快, 但由于药物的脂溶性强, 可迅速由脑组织向其他组织分布, 因此麻醉持续时间短 (仅能持续数分钟)。这类药物作用快, 对呼吸道黏膜无刺激性, 但高浓度时会对呼吸和循环有抑制作用, 常用于小手术, 诱导麻醉及在基础麻醉及复合麻醉中与吸入性麻醉药配合使用。



麻醉药	R ¹	R ²	R ³	X
硫喷妥钠	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)—	H	S
硫戊比妥钠	CH ₂ = CHCH ₂ —	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)—	H	S
海索比妥钠	CH ₃ —		CH ₃	O
美索比妥钠	CH ₂ = CHCH ₂ —	CH ₃ CH ₂ C≡CCH(CH ₃)—	CH ₃	O

此外还有一些非巴比妥麻醉药, 择要介绍如下。

羟丁酸钠 (Hydroxybutyrate sodium), 是中枢内源性抑制成分 γ -氨基丁酸 (GABA) 的衍生物, 麻醉作用较弱, 但毒性小, 常与其他药物合用作为诱导麻

醉剂或维持麻醉。

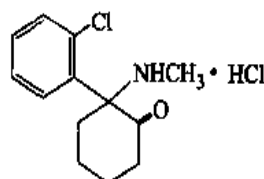
丙泊酚 (Propofol), 又称普鲁泊福, 其麻醉作用与硫喷妥钠类似, 既可用于诱导麻醉, 又可作为全身麻醉用药, 还具有镇痛作用。作用迅速、维持时间短、体内无蓄积、毒性小。

丙泮尼地 (Propanidid) 为超短时的静脉麻醉药, 麻醉作用在硫喷妥钠相似。麻醉迅速持续时间短。可作为诱导麻醉和小手术麻醉使用。



盐酸氯胺酮 (Ketamine hydrochloride), 依托咪酯 (Etomidate) 和阿法多龙 (Alphadolone) 等也都是非巴比妥类静脉麻醉药。

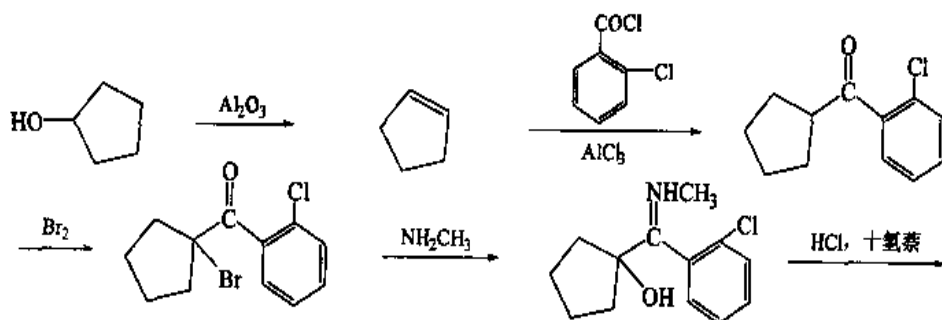
盐酸氯胺酮 (Ketamine hydrochloride)

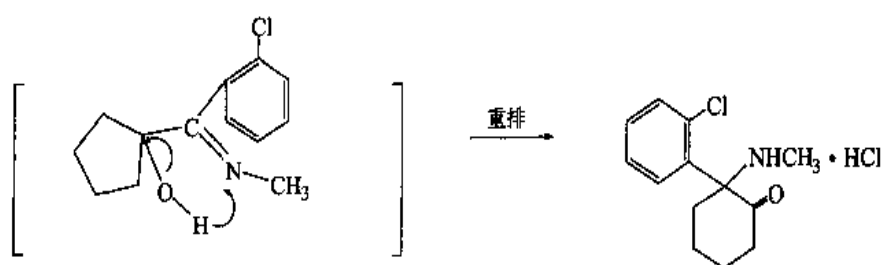


化学名为 2-(2-氯苯基)-2-甲胺基环己酮盐酸盐, 2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone hydrochloride。

本品为白色结晶性粉末, 无臭、在水中易溶。mp. 259~263℃ (分解), 10% 水溶液的 pH 约为 3.5。本品加碱后可得到游离碱氯胺酮, mp. 92~93℃, pK_a 为 7.5。

本品为 α -苯基- α -胺基-环己酮结构, 很难通过常规的方法合成, 而是通过重排的办法得到。其合成的关键是首先得到 2-氯苯基环戊酮, 再经溴化后得到 1-溴代环戊基邻氯苯基酮, 继而与甲胺作用、水解、重排得到盐酸氯胺酮。





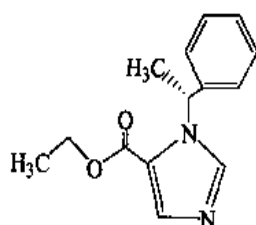
本品结构中含有一手性碳原子，临床上常用其外消旋混合物。但近来有关研究表明其右旋体的活性要大于左旋体，*S*-(+) 体所产生的镇痛和安眠作用强度分别是 *R*-(-) 体的 3 倍和 1.5 倍，麻醉作用强度是 *R*-(-) 体的 3.4 倍，是外消旋混合物的 1.9 倍。而产生恶梦的幻觉的副作用则主要归因于 *R*-(-) 体。

氯胺酮在体内的主要代谢产物为 *N*-去甲氯胺酮，仍有活性作用。

与其他麻醉药的作用方式不同，盐酸氯胺酮能选择性阻断痛觉，麻醉时呈浅睡状态，痛觉消失、意识模糊，这种意识和感觉分离的状态称为分离麻醉^[2]。

盐酸氯胺酮麻醉作用迅速并具有镇痛作用，但维持时间较短，适用于短时间的小手术。主要毒副作用为血压升高和心律的暂时增快，并伴有幻觉、恶梦等情况发生。由于易产生幻觉，有被滥用成为毒品的可能。本品属 II 类精神药品，应按国家规定进行管理和使用。

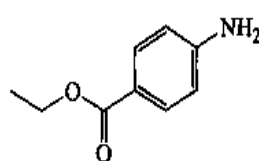
依托咪酯 (Etomidate)



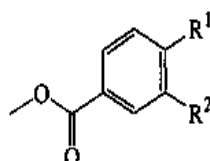
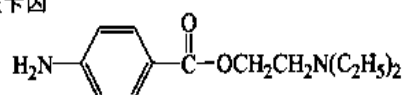
化学名为 (*R*)-1-(1-苯乙基)-1*H*-咪唑-5-羧酸乙酯; (*R*)-1-(1-Phenylethyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylic acid ethyl ester。

本品为白色结晶或结晶性粉末，在乙醇或氯仿中极易溶解，在水中不溶，在稀盐酸中易溶。mp.66~70℃，p*K*_a 为 4.2。为 *R*-(+) 异构体。在合成过程中，关键是手性碳原子的引入和咪唑环的合成。以 *R*-构型的 α -苯乙胺为起始原料先后和氯乙酸乙酯、甲酸等反应，得到重要中间体 (*R*)-*N*-(乙氧羰甲基)-*N*-甲酰基-1-苯乙胺。再以此中间体为原料经酰化缩合形成 α -巯基咪唑环，最后经脱硫反应，得到依托咪酯。

本品静脉注射给药后，迅速地分布于脑组织及代谢器官。给药 20 s 后即产生麻醉作用，持续时间可达 5 min。对呼吸和循环系统的影响比硫喷妥钠小，且无组胺释放作用。临床上用于诱导麻醉。



普鲁卡因

奥布卡因 $R^1 = \text{NH}_2, R^2 = \text{OH}$ 新奥索仿 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{NH}_2$ 

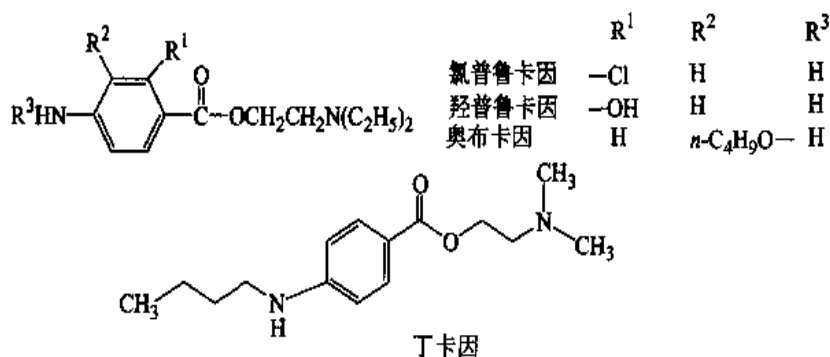
丁卡因

普鲁卡因的发现,使人们认识到对氨基苯甲酸酯结构在局部麻醉药物中的重要作用,开始了对对氨基苯甲酸酯结构的研究,并发展了酰胺类、氨基酮类、氨基醚类等结构的其他局部麻醉药物。

二、局部麻醉药的结构类型 (Chemical Structures of Local Anesthetics)

1. 对氨基苯甲酸酯类

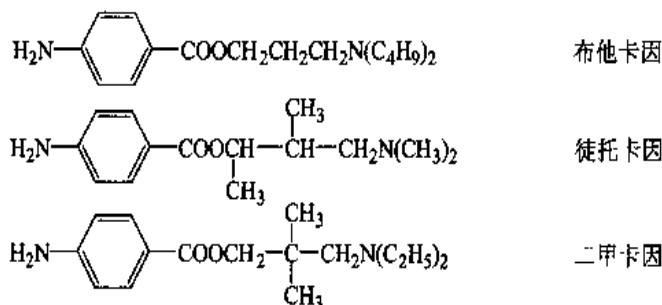
在应用的过程中发现普鲁卡因的麻醉作用还不够强,也不够稳定,易于水解,为了克服普鲁卡因的这些缺点,又合成了许多取代的对氨基苯甲酸的酯类化合物。当在普鲁卡因苯环上再增加其他取代基,尤其在苯甲酸酯基的邻位时,可增加酯基周围的空间位阻使酯基的水解减慢,并使局麻作用增强。如氯普鲁卡因 (Chlorprocaine) 的局部麻醉作用比普鲁卡因强 2 倍,毒性小约 1/3,作用迅速持久,临床上用于各种手术麻醉。羟普鲁卡因 (Hydroxyprocaine) 和奥布卡因 (Oxybuprocaine) 的局部麻醉作用均比普鲁卡因强,作用时间也较长。羟普鲁卡因主要用于浸润麻醉,奥布卡因则多用于眼科的表面麻醉。苯环上氨基的氢以烃基取代,可以增强局麻作用,如丁卡因 (Tetracaine) 局麻作用比普鲁卡因约强 10 倍,穿透力强,但副作用也强,无血管收缩作用,起效较慢 (10~20min),麻醉时间可达 3h 左右。丁卡因副作用虽比普鲁卡因大,但使用剂量比普鲁卡因小很多,故毒副作用实际比普鲁卡因低。丁卡因在临床上用于浸润麻醉和眼角膜的表面麻醉。丁卡因的获得是普鲁卡因结构改造中最突出的成就。



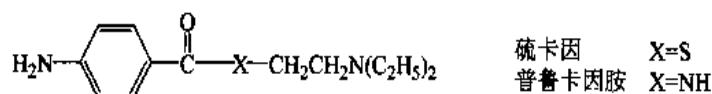
丁卡因

改变侧链氨基上的取代基或在侧链上引入支链烃基,得到的化合物局部麻醉作用比普鲁卡因强,如布他卡因 (Butacaine) 的作用比普鲁卡因强 3 倍,可用于

浸润麻醉和表面麻醉。徒托卡因 (Tutocaine) 的侧链氨基上的取代基比普鲁卡因小, 但碳链比普鲁卡因长, 加上侧链上连有两个甲基加大了对酯基周围的位阻, 麻醉作用比普鲁卡因强。二甲卡因 (地美卡因, Dimethocaine) 与徒托卡因的作用相似。侧链上的甲基增加了立体障碍, 使酯键不易水解。



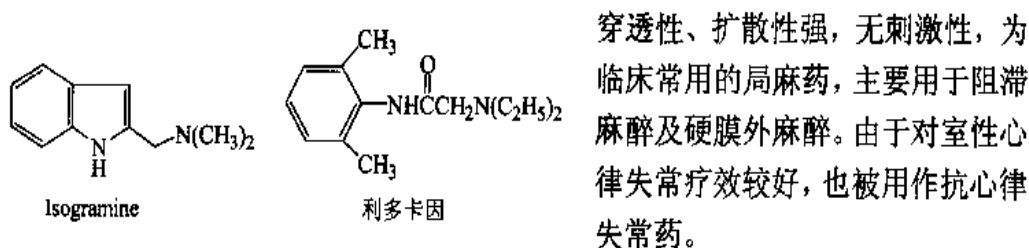
羧酸酯中的氧原子若以其电子等排体-S-置换, 脂溶性增大, 显效快。如硫卡因 (Thiocaine) 的局麻作用较普鲁卡因强, 毒性也比普鲁卡因大, 可用于浸润麻醉及表面麻醉。如将该氧原子用电子等排体氮原子取代得到普鲁卡因酰胺 (普鲁卡因胺, Procainamide), 水溶液比普鲁卡因稳定, 但局部麻醉作用仅为普鲁卡因的 1/100, 目前主要用于治疗心律不齐。



2. 酰胺类

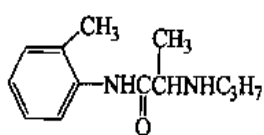
在氨基甲酸酯类局麻药中, 一个芳香酸通过酯键与氨基醇侧链相连接。若用酰胺键来代替酯键, 并将胺基和羰基的位置互换, 使氮原子连接在芳环上, 羰基为侧链一部分, 就构成了酰胺类局部麻醉药的基本结构。

但实际上酰胺类局部麻醉药的研究是从具有麻醉作用的天然生物碱 Isogramine 的发现得到启发的, 由 Isogramine 结构的确定而导致了酰胺类局麻药利多卡因 (Lidocaine) 的合成。利多卡因可看作为 Isogramine 的开链类似物或生物电子等排类似物; 利多卡因的局麻作用比普鲁卡因更强, 作用时间延长 1 倍,

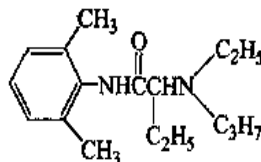


后来合成了丙胺卡因 (Prilocaine), 结构中酰胺基的邻位仅有一个甲基, 使得酰胺基更易水解, 其麻醉强度、持续时间和毒副作用均比利多卡因低, 用于浸润麻醉、表面麻醉及硬膜外麻醉。依替卡因 (Etidocaine), 与肾上腺素合用, 可

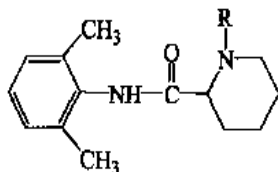
维持较长时间,其局麻作用与布比卡因相似,作用时间更长,主要用于硬膜外麻醉。甲哌卡因(Mepivacaine,又名卡波卡因,Carbocaine)、布比卡因(Bupivacaine)和罗哌卡因(Ropivacaine)都是侧链为 *N*-取代的哌啶甲酰胺类化合物。甲哌卡因结构中氮原子上取代基 *R* 为甲基, pK_a 为 7.6, 作用迅速,可持续 60 min, 且具有穿透力强,毒副作用小,不扩张血管等特点,适用于腹部、四肢及会阴部手术。布比卡因结构中氮原子上的取代基 *R* 为丁基, pK_a 为 8.1, 脂溶性高,作用持续时间比甲哌卡因长,为 175 min, 其局麻作用强于利多卡因(约 4 倍),具有强效、长效和安全的特点,是临床上最常用的局麻药之一。罗哌卡因的化学结构仅比布比卡因少一个碳原子,二者的 pK_a 相同,均为 8.1, 但罗哌卡因具有较低的脂溶性(脂水分配系数分别为 115/346), 体外研究表明罗哌卡因对心脏的毒性比布比卡因小,安全性高。布比卡因和罗哌卡因均是以纯的 *S*-对映体供药用的。



丙胺卡因



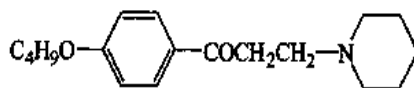
依替卡因



甲哌卡因 $R = -CH_3$
布比卡因 $R = -C_4H_9$
罗哌卡因 $R = -C_3H_7$

3. 氨基酮类

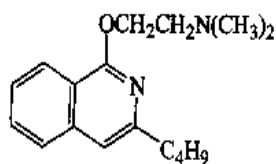
以电子等排体 $-CH_2-$ 代替酯基中的 $-O-$ 则为酮类化合物。在氨基酮类中,不少化合物具有局麻作用,其中一些作用相当强,在临床上具有应用价值的如达克罗宁(Dyclonine),表面麻醉作用很强,显效快,用作表面麻醉。



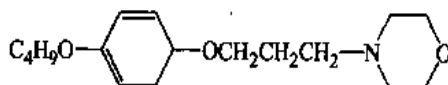
达克罗宁

4. 氨基醚类

用醚键代替局麻药结构中的酯基或酰胺基,有两个化合物曾被临床用作表面麻醉药,即奎尼卡因(Quinisocaine,又名二甲异喹,Dimethisoquin)和普莫卡因(Pramocaine,又名普拉莫辛,Pramoxine)。奎尼卡因的表面麻醉作用比可卡因强约 1000 倍,而毒性仅为可卡因的 2 倍。醚键比酯基和酰胺基稳定,可能是产生麻醉作用持久的原因。



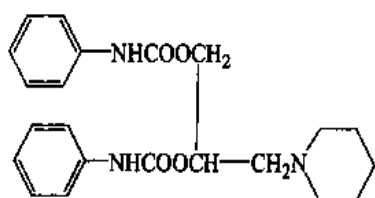
奎尼卡因



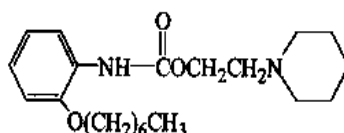
普莫卡因

5. 氨基甲酸酯类

具有氨基甲酸酯结构的药物有地哌冬 (Diperodon, 又称狄奥散, Diothane) 以及庚卡因 (Heptacaine), 具有很强的局部麻醉作用。前者曾用于临床作为表面麻醉剂。后者在动物试验中发现其表面麻醉作用可超过可卡因 100 倍, 浸润麻醉作用较普鲁卡因强 170 倍, 也有抗心律失常作用。

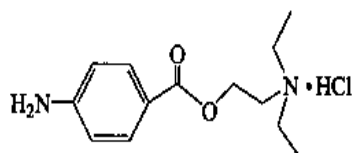


地哌冬



庚卡因

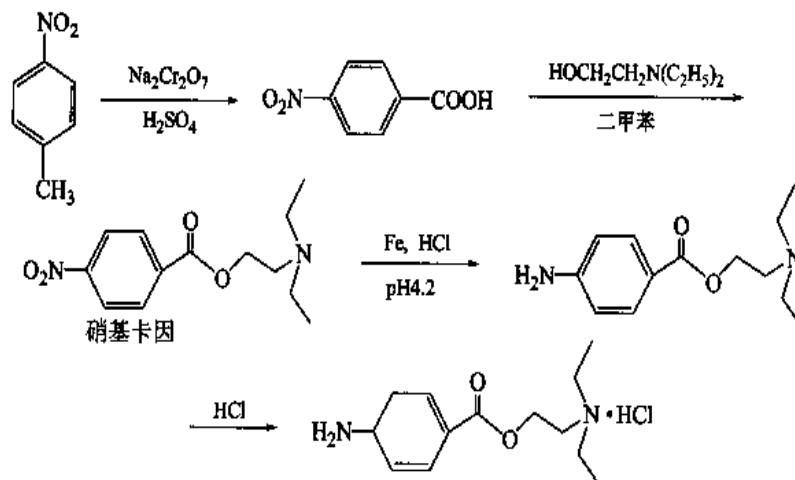
盐酸普鲁卡因 (Procaine Hydrochloride)



化学名为 4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐: 4-aminobenzoic acid-2-(diethylamino) ethylester hydrochloride, 又名奴佛卡因 (Novocaine)。

本品为白色结晶或结晶性粉末, mp. 154~157℃, 易溶于水, 略溶于乙醇, 微溶于氯仿。2%水溶液的 pH 为 5~6.5。水溶液用氢氧化钠或碳酸钠碱化时, 可得普鲁卡因, 其 pK_a 为 8.8, mp. 57~59℃。

盐酸普鲁卡因的合成其关键是以对硝基苯甲酸和 β -二乙氨基乙醇经酯化制得硝基卡因, 再经还原制得本品。酯化的方法虽有多种, 但工业生产中常用二甲苯为溶剂通过共沸蒸馏脱水进行。



尽管工业生产中仍主要采用这条路线,但由于重铬酸钠氧化和铁粉还原过程引起大量的环境污染问题,需进一步改进。

在合成过程中,可能会有酯化不完全的对硝基苯甲酸引入下一步反应,经还原后产生对氨基苯甲酸,此外,在硝基卡因还原的过程中,以及盐酸普鲁卡因在贮存过程中会发生酸性水解生成对氨基苯甲酸。由于对氨基苯甲酸对皮肤的刺激比较大,且毒副作用较强,故在产品生产和药品存放过程中、按药典规定需检测对氨基苯甲酸的含量。并控制在规定的范围内。

酯基的水解不仅是引起药物不稳定的因素,也是药物在体内代谢的主要过程。普鲁卡因在体内需酯酶水解生成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇,前者 80% 可随尿排出或形成结合物后排出,后者 30% 随尿随出。

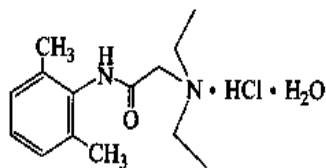
本品结构中含有芳伯胺基团,易发生氧化反应,使颜色加深,故生产中常加入焦亚硫酸钠(保险粉)作为抗氧剂。芳伯胺的氧化受 pH、温度的影响,此外,紫外线、空气中的氧、重金属离子等均可加速本品的分解变色。

利用本品结构中的芳伯胺基团,在稀盐酸中与亚硝酸钠反应生产重氮盐,再加入碱性 β -萘酚试液,生成猩红色偶氮化合物沉淀可作为本品的鉴别反应。

盐酸普鲁卡因是国内外临床广泛应用的基本药物之一,因对小血管有扩张作用,故吸收较快,但麻醉时间较短(约 50 min),常酌加肾上腺素,不仅可增加麻醉作用,延长作用时间,并能降低毒性。本品对个别患者可引起过敏反应。

盐酸普鲁卡因具有良好的局部麻醉作用,毒性低、无成瘾性,用于浸润麻醉、阻滞麻醉、腰麻、硬膜外麻醉和局部封闭疗法。

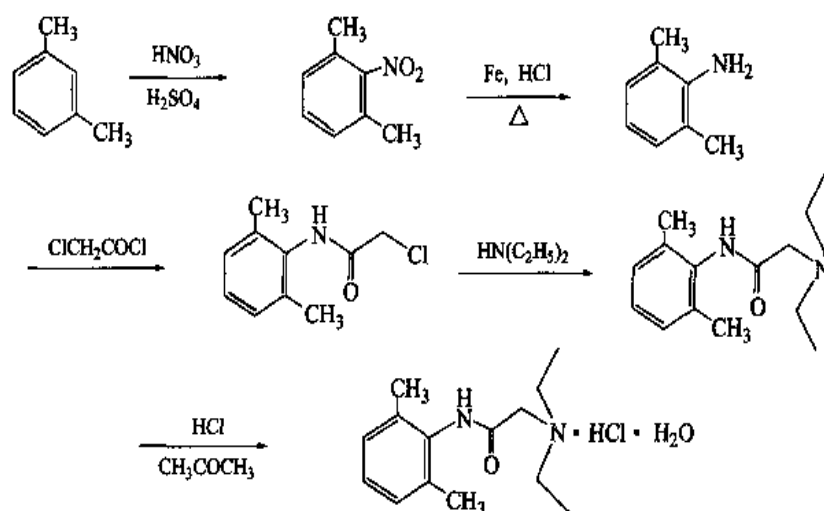
盐酸利多卡因 (Lidocaine Hydrochloride)



化学名为: *N*-(2,6-二甲苯基)-2-(二乙氨基)乙酰胺盐酸盐一水合物; 2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl) acetamide hydrochloride monohydrate。

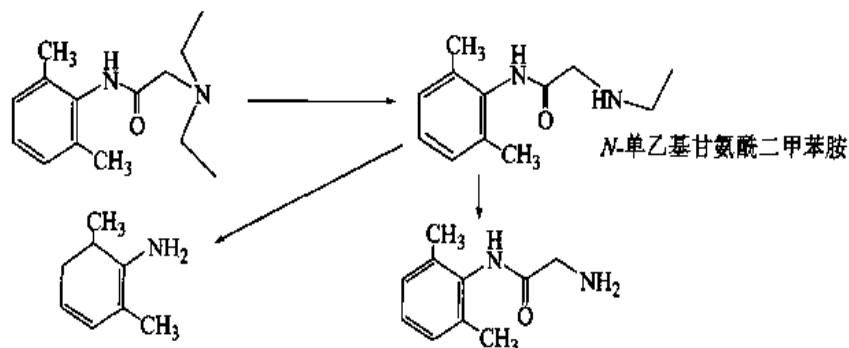
本品为白色结晶性粉末,无臭,味苦,继有麻木感。mp. 75~79℃,无水物 mp. 127~129℃。本品易溶于水和乙醇,可溶于氯仿,不溶于乙醚。pK_a 为 7.8。4.42% 水溶液为等渗溶液,0.5% 溶液的 pH 为 4.0~5.5。

本品的合成以间二甲苯为原料经硝化后,以稀盐酸铁粉还原成 2,6-二甲基苯胺,再与氯乙酰氯作用后,生成 2,6-二甲基氯乙酰苯胺,最后和二乙胺作用生成利多卡因,再在丙酮中与氯化氢成盐。



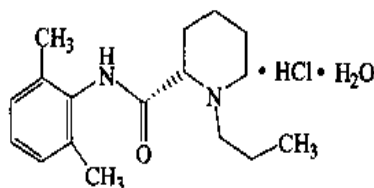
盐酸利多卡因为芳香胺的酰胺化合物，比氨基苯甲酸酯类药物盐酸普鲁卡因稳定，在酸性或碱性溶液中均不易被水解。一方面是由于酰胺键比酯键稳定，另一方面是由于利多卡因的酰胺基的邻位有二个甲基，空间位阻较大。

本品在体内的代谢主要有二条途径：酰胺的水解和叔胺侧链的 *N*-脱乙基化。酰胺的水解由于立体位阻的原因，在体内不是很容易，而 *N*-脱乙基化代谢是主要代谢途径。当利多卡因通过血-脑屏障后，通过 *N*-脱乙基化后产生的 *N*-单乙基甘氨酸二甲苯胺会引起中枢神经系统副作用。



利多卡因的麻醉作用比普鲁卡因强 2 倍，作用时间也长了一倍。由于其穿透性好，扩散性强，常用于表面麻醉、浸润麻醉、传导麻醉和硬膜外麻醉。本品还可作为抗心律失常药物，主要用于治疗室性心律失常。在治疗剂量下，一般不产生抑制心肌功能的不良作用，为防治急性心肌梗死并发室性心律失常的首选药物。

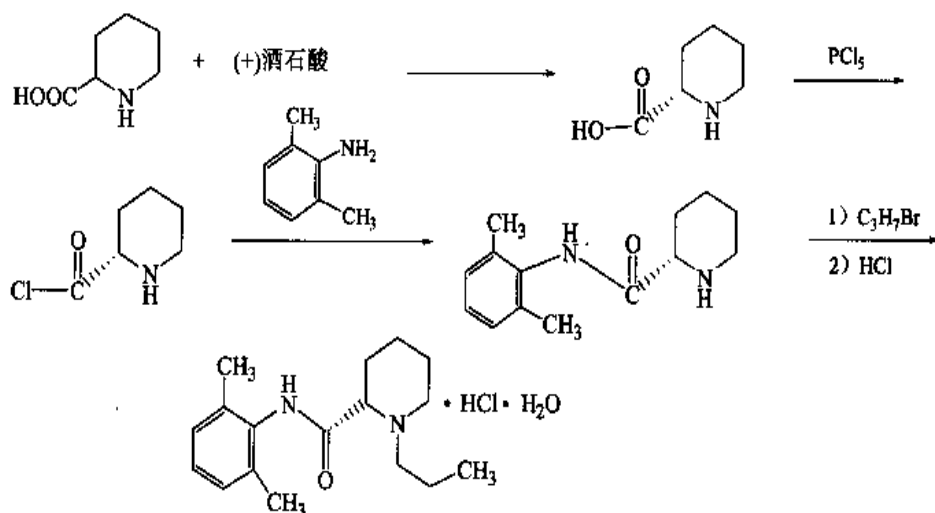
盐酸罗哌卡因 (Ropivacaine Hydrochloride)



化学名为: *S*-(-)-*N*-(2,6-二甲基苯基)-1-丙基哌啶-2-甲酰胺盐酸盐一水合物; *S*-(-)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide-hydrochloride monohydrate。

本品为白色晶体 mp. 260~262℃ $[\alpha]_D^{25} = -6.6$ 。其游离碱 mp. 144~146℃, $[\alpha]_D^{25} = -82.0$ 。

盐酸罗哌卡因是一类新型的长效局部麻醉药, 由于结构中哌啶甲酰胺的存在而具有一个手性碳原子, 临床上用其 *S*-构型的左旋对映体。其合成可以哌啶甲酸为原料, 经拆分后, 得到 *S*-构型的哌啶甲酸, 再经酰化、烷基化制得盐酸罗哌卡因。



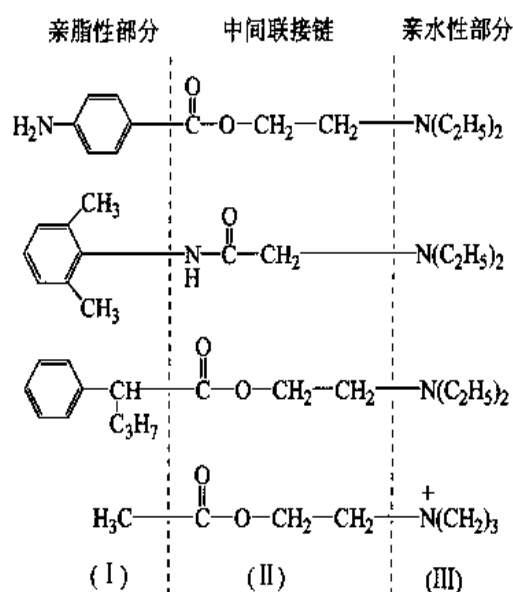
本品对坐骨神经阻断和浸润麻醉的作用时间比消旋体和 *R*-异构体长; 其毒性尤其是心脏毒性比布比卡因低^[3]。

盐酸罗哌卡因临床上主要用于外科麻醉和硬膜外阻滞麻醉、可用于各科手术、包括骨科、妇科、泌尿科等下肢部及下肢手术; 还可用于手术后或分娩后急性止痛。

三、局部麻醉药的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Local Anesthetics)

局麻药的化学结构类型较多, 有酯、酰胺、酮、醚及氨基甲酸酯等类型, 难于用一个通式表示其基本结构, 结构特异性较低。由临床应用的大部分局部麻醉药的结构可以概括出此类药物的基本骨架由亲脂性部分 (I)、中间联接链 (II) 和亲水性部分 (III) 三部分构成。

(1) 亲脂性部分 (I) 这部分可改变的范围较大, 可为芳烃或芳杂环, 但以苯环的作用较强, 是局部麻醉药物的必需部位。当酯类药物苯环的邻位或对位引入给电子基团, 如氨基、烷氧基时, 局麻作用均较未取代的苯甲酸衍生物强, 这是由于氨基或烷氧基的供电性, 通过共振与诱导效应与苯甲酸酯成共轭, 使羰



基的极性增加，麻醉作用也增强；反之，引入吸电子取代基则使麻醉作用减弱。对氨基苯甲酸酯类的苯环的邻位上若再有其他取代基如氯、氨基、烷氧基时，由于位阻作用而延缓了酯的水解，因此，活性增强，作用时间延长。当氨基苯甲酸酯类药物氨基上氢以烷基取代时，增加了氨基的供电子能力使活性增强，但毒性也增加（如丁卡因）。当苯环对位以烷氧基取代时，局麻作用随烷基的分子量增大而增大。但是当取代基在苯甲酸酯基间位上时，只能影响药物亲脂性而不产生上述同样的效应。

（2）中间联接部分（II） 这部分由羰基部分与烷基部分共同组成。

羰基部分与麻醉药持效时间及作用强度有关。当羰基部分为酮、酰胺、硫代酯或酯时，其作用持续时间为：酮>酰胺>硫代酯>酯，即随着化合物在体内被水解程度的增加，其稳定性降低而作用时间变短。但其麻醉作用强度顺序为：硫代酯>酯>酮>酰胺，如硫卡因（Thiocoaine）的局麻作用比普鲁卡因强 2 倍，而普鲁卡因胺的局麻作用仅为普鲁卡因的 1 / 100。

烷基部分碳原子数以 2~3 个为好，即—CH₂CH₂— 或 —CH₂CH₂CH₂—。其中，当烷基部分为—CH₂CH₂CH₂—时，麻醉作用最强。当酯键旁的烷基碳原子上有支链取代时，由于位阻，使酯键较难水解，局麻作用增强，但毒性也增大。

（3）亲水性部分（III） 这部分大多为叔胺，易形成可溶性的盐类。仲胺的刺激性较大，季铵由于表现为箭毒样作用而不被采用。氮原子上取代基的碳原子总和以 3~5 时作用最强，也可为脂环胺，其中以哌啶的作用最强。

一般来说，具有较高的脂溶性，较低的 pK_a 值的局麻药物通常具有较快的麻醉作用和较低的毒性。

（4）局部麻醉药的立体化学：在局部麻醉药中有不少药物含有手性中心，也

脂水分配系数，才利于发挥其麻醉活性。

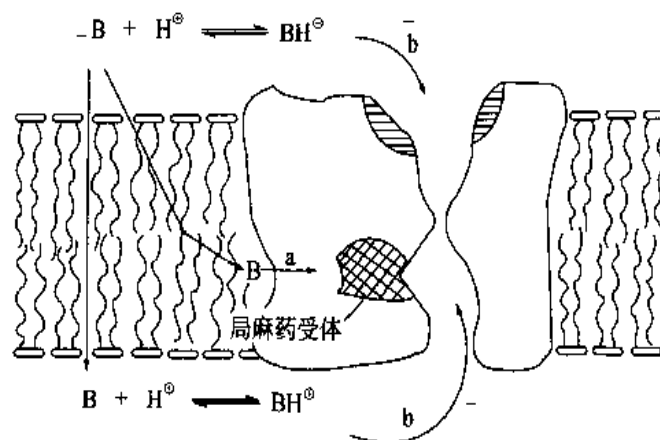


图 5-2 局部麻醉药物作用的模型

局麻药物在生理环境中的过程见图 5-3。局麻药进入体内后，在体液的作用下形成离子态形式，并和分子态形式处于平衡状态。

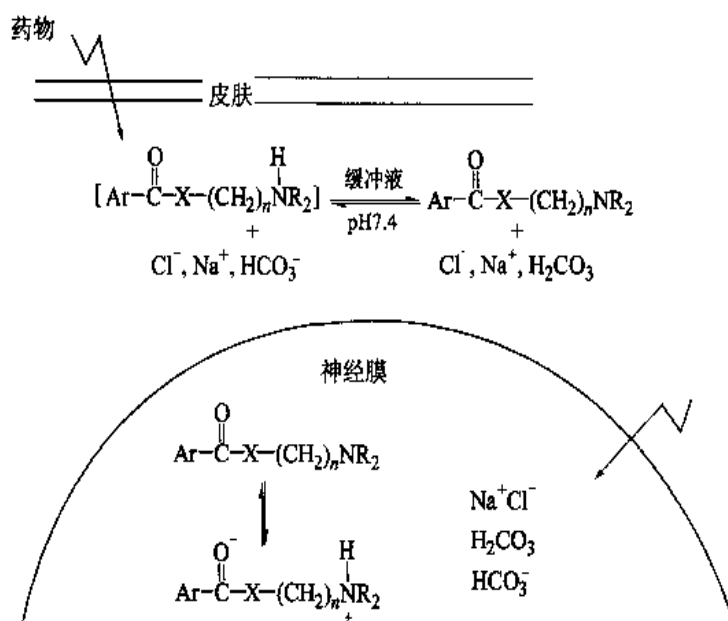


图 5-3 局麻药物在生理环境中的过程

苯甲酸的酯类局部麻醉药物和受体相结合的模型见图 5-4，其中涉及到多个化学键。药物结构中的芳环和胺的烷基部分与受体中的疏水性区域通过 Van der Waals 力结合 (W 区域)；药物结构中的羰基部分与受体通过偶极-偶极相互作用 ($\delta^{+/-}$)；结构中的胺基氮原子在生理 pH 下通常形成铵盐的阳离子，后者可通过离子键与受体的阴离子部位相结合 ($I^{+/-}$)。

第六章 镇静催眠药和抗癫痫药 (Sedative-hypnotics and Antiepileptics)

镇静催眠药和抗癫痫药均属于中枢神经系统抑制药物。镇静药和催眠药之间没有绝对的界限, 此类药物, 在使用小剂量时, 对中枢神经系统仅有轻微的抑制作用, 可消除患者的紧张和焦虑不安, 患者仍保持清醒的精神活动和自如的运动机制; 使用中等剂量时则可使患者进入睡眠状态, 理想的催眠药仅作用于患者大脑的神经中枢, 产生非常接近自然的睡眠状态; 使用大剂量时因对中枢神经系统产生深度抑制而具有全身麻醉作用, 一些镇静催眠药还能抗癫痫、抗震颤等。

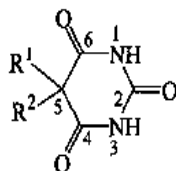
镇静催眠药按化学结构可分为第一代的巴比妥类, 第二代的苯二氮革类, 20 世纪 90 年代发展起来的咪唑并吡唑类药物在美国和欧洲已成为主要的催眠药, 被称为第三代镇静催眠药物。另外还有喹唑酮类、吡咯酮类、氨基甲酸酯等其他类。

第一节 巴比妥类镇静催眠药 (Sedative-hypnotics of Barbiturates)

一、巴比妥类药物的结构 (Structure of Barbiturates)


巴比妥类药物是丙二酰脲 (巴比妥酸, barbituric acid) 的衍生物, 巴比妥酸本身无生理活性, 只有当 5 位上的两个氢原子被烃基取代后才呈现活性。5 位取代基的碳原子总数为 4 时出现镇静催眠作用, 为 7~8 时, 作用最强, 超过 10 时会产生惊厥作用。取代基的类型不同, 起效快慢和作用时间也不同。临床上常用的巴比妥药物见表 6-1, 通常按作用时间将巴比妥药物分为四种类型: 长时间作

表 6-1 临床常用巴比妥药物的结构及作用时间



名 称	R ¹	R ²	显效时间/min	维持时间/h
巴比妥酸	H	H	—	—
异戊巴比妥	C ₂ H ₅ —	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ —	45~60	6~8
阿普比妥	CH ₂ = CHCH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	45~60	6~8

续表

名 称	R ¹	R ²	显效时间/min	维持时间/h
戊巴比妥	C ₂ H ₅ —	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃)—	10~15	3~4
苯巴比妥	C ₂ H ₅ —	C ₆ H ₅ —	30~60	10~16
司可巴比妥	CH ₂ =CHCH ₂ —	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃)—	10~15	3~4
海索比妥	C ₂ H ₅ —		10~15	1

用型(6~12h), 又称长效型, 如苯巴比妥(Phenobarbital); 中时间作用型(4~6h), 如异戊巴比妥(Amobarbital)和阿普比妥(Aprobarbital), 短时间作用型(2~3h), 如司可巴比妥(Secobarbital)和戊巴比妥(Pentobarbital); 超短时间作用型(1h左右), 如海索比妥(Hexobarbital)和硫喷妥(Thiopental)。

二、巴比妥类药物的作用机理 (Action Mechanism of Barbiturates)

巴比妥类药物的作用机理与体内多种靶点有关。神经传导需要在细胞膜的两侧形成电位差, 当去极化时, 可形成神经兴奋冲动的传导。对于巴比妥类药物的作用机理, 过去最为流行的理论认为, 该类物质通过阻断脑干网状结构上行激活系统的传导机能, 使大脑皮质细胞从兴奋转入抑制, 而产生镇静催眠作用。由于这种过程降低了兴奋性神经突触后的电位, 抑制神经元的去极化, 降低神经冲动的传导, 所以巴比妥属于非去极化型阻断剂 (Antidepolarizing blocking Agent)。

目前新的研究认为, 该类物质可作用于 γ -氨基丁酸 (GABA) 系统。本章后面涉及苯二氮䓬类及抗癫痫药物的作用机理均与 GABA 系统有关^[1,2]。GABA 是中枢神经系统重要的抑制性神经递质, 可介导大约 40% 的抑制性的神经传导。现已发现 GABA 受体有三种亚型, 分别是 GABA_A、GABA_B、和 GABA_C 型受体。其中 GABA_A 受体存在于人体内的多种神经元中, 脑内主要是 GABA_A。GABA_A 受体是一种糖蛋白, 由 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ρ 五种不同的亚基, 该受体位于氯离子通道的周围, 与 Cl⁻ 离子通道相偶联 (图 6-1)。当 GABA 与 GABA_A 受体结合时, 可形成 GABA—Cl⁻ 通道大分子复合物, 使 Cl⁻ 离子通道打开, Cl⁻ 离子从突触后膜外内流, 引起突触后膜超极化, 抑制了神经元的放电, 而产生中枢神经的抑制作用。GABA_A 受体至少有五个结合位点, 除了 GABA 外, 还有巴比妥类 (Barbiturates) 的结合位点和苯二氮䓬类 (benzodiazepines, BZs) 的结合位点等 (图 6-1)。目前认为, 在 β 亚基上有 GABA 的结合点, 苯二氮䓬类在 α 亚基上有结合位点, 巴比妥类结合位点与苯并二氮杂

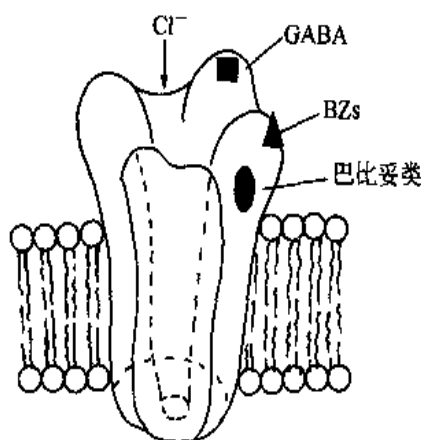


图 6-1 GABA_A 受体 Cl⁻ 通道作用模型

草不同,有其专门的结合部位。这种理论可以解释大部分中枢神经抑制剂药物的作用机理。

巴比妥类药物对 GABA 的释放、代谢或重摄入不能产生影响,而是与 GABA 受体—Cl⁻ 离子通道大分子表面的特定受点作用,形成复合物,使复合物的构象发生改变,影响与 GABA 偶联的 Cl⁻ 离子通道的传导 (influencing conductions at the chloride channel), 延长氯离子通道的开放时间,从而延长 GABA 的作用时间。

对于巴比妥类药物的作用机理的另一种解释是认为该类药物具有解偶联氧化磷酸化作用 (uncouple oxidative phosphorylation), 可影响脑中的氧化代谢过程而使脑的兴奋性活动能力降低,因而具有弱的抗焦虑作用。此外,该类药物还能抑制电子的传递系统,抑制脑内 carbonic anhydrase 酶的活性。

三、巴比妥类药物的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Barbiturates)

巴比妥类药物属于结构非特异性药物,药物镇静催眠作用的强度和起效的快慢,主要与其理化性质有关,与其化学结构并无直接关联,而作用时间维持的长短则与其在体内的代谢过程有关。

1. 镇静催眠作用的强度和起效快慢与药物的理化性质有关

与活性有关的理化性质主要是药物的酸性离解常数 pK_a 和脂水分配系数。

巴比妥类药物可以解离成离子的原因是分子中含有三个内酰胺结构,因 pK_a 不同而进行内酰胺-内酰胺 (lactim-lactam) 的互变异构 (图 6-2)。

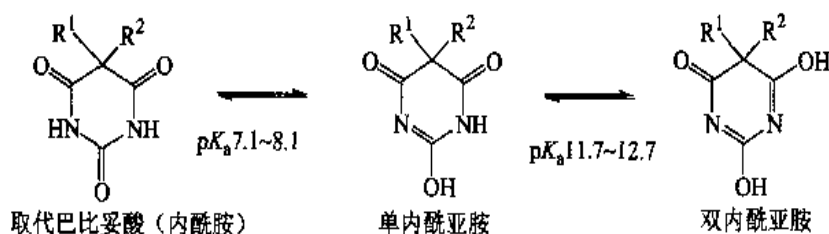


图 6-2 巴比妥类药物的互变异构

巴比妥酸有较强的酸性 (pK_a 4.12), 5 位单取代的巴比妥酸性也较强, 如 5-苯基巴比妥 (pK_a 3.75)。这两者在生理 pH7.4 下, 几乎 100% 都电离成离子状态, 不易透过血脑屏障, 在脑中的浓度极低, 因此无镇静催眠作用。5,5-二取代的巴比妥类, 由于酸性减弱, 在生理 pH 条件下不易离解, 仍具有相当比例的分子态药物, 易进入脑中发挥作用, 故显效快, 作用强。临床常用的药物 pK_a 值大多在 7.1~8.1 之间, 如海索比妥 (pK_a 8.40) 的分子态占 90.91%, 大约 10 min 内即可生效。

药物必须有一个适当的油水分配系数, 才有利于其在体内的转运和分布。中枢神经系统的药物需要透过血脑屏障, 因此亲脂性对于巴比妥类药物的镇静催眠

作用影响很大。5 位无取代基时, 分子的极性较大, 亲脂性较小, 不易透过血脑屏障, 无镇静、催眠作用。当 5 位取代基的碳原子总数达到 4 时, 如巴比妥, 开始显效; 临床常用的巴比妥类药物 5 位取代基的碳原子总数在 7~8 之间, 这时药物有最适当的脂溶性, 利于药物透过细胞膜和血脑屏障, 故起效快、作用强。当分子中引入硫原子代替 2 位碳上的氧原子时, 形成硫巴比妥类。由于硫的亲脂性比氧大, 使分子更易透过血脑屏障进入中枢神经系统, 所以药物起效快, 但由于易代谢, 持续时间短。如硫喷妥 (Thiopental), 30 s 即可生效, 作为麻醉前的用药。当 C-5 上的二个取代基原子总数大于 10 时, 亲脂性过强, 作用下降甚至出现惊厥。

2. 作用时间的长短与体内的代谢过程有关

巴比妥类药物在肝脏进行代谢, 最主要的代谢方式是 5 位取代基被 CYP450 酶催化氧化, 氧化产物均较原药物的脂溶性下降而失活。其他代谢途径还有 N 上脱烷基、2 位脱硫、内酰胺水解开环等。5 位取代基不同则代谢速度不同, 因此药物的作用时间长短也不同。

当 5 位取代基为芳烃或饱和烷烃时, 由于不易被催化氧化, 因而作用时间长。一般氧化产物为酚或饱和醇, 然后与葡萄糖醛酸结合 (glucuronide conjugate) 而排出体外。如苯巴比妥的代谢过程见图 6-3, 氧化发生在苯环的对位, 酚羟基与葡萄糖醛酸结合, 未发生代谢的原形药可通过肾小球吸收而再发挥作用, 所以维持作用时间较长。一部分苯巴比妥还可以在 N 上直接与葡萄糖醛酸结合而被排出体外。

当 5 位取代基为支链烷烃或不饱和烃时, 氧化代谢较易发生, 常氧化为醇或

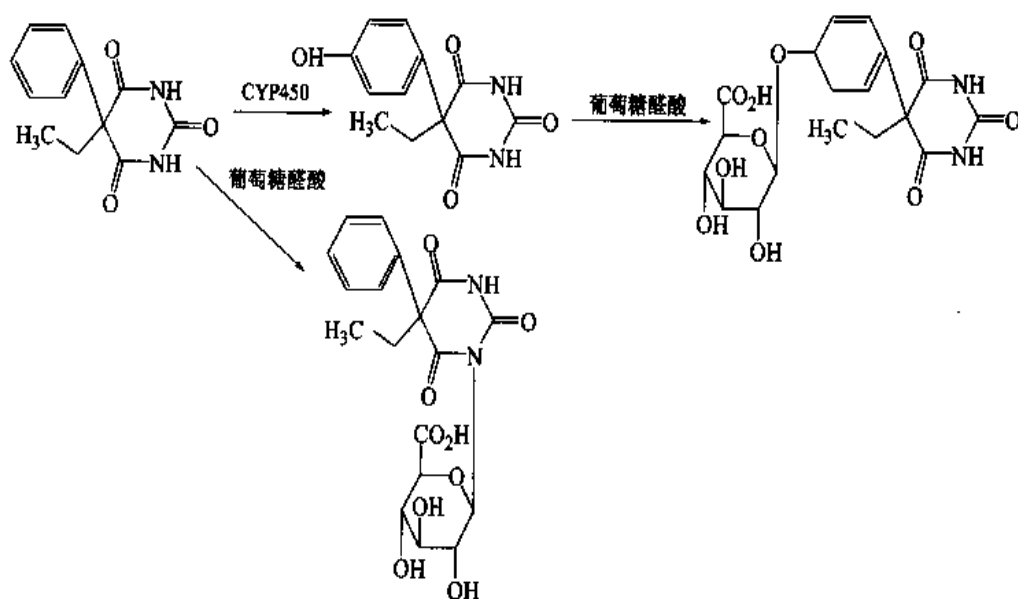
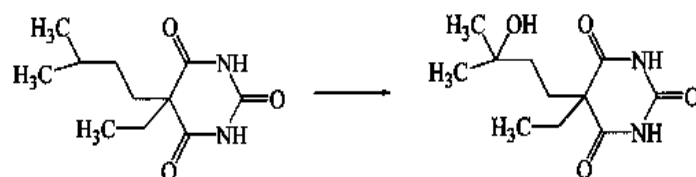
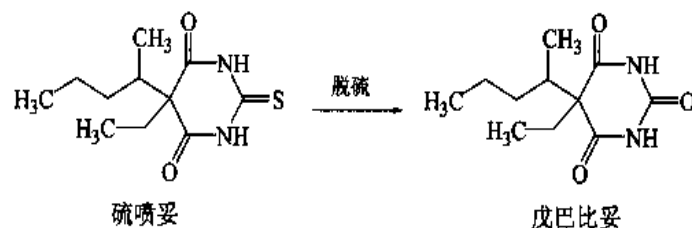


图 6-3 苯巴比妥的代谢过程

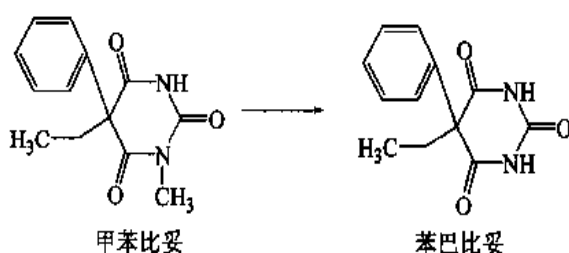
二醇，故作用时间短，成为中、短时间作用型催眠药，例如异戊巴比妥。



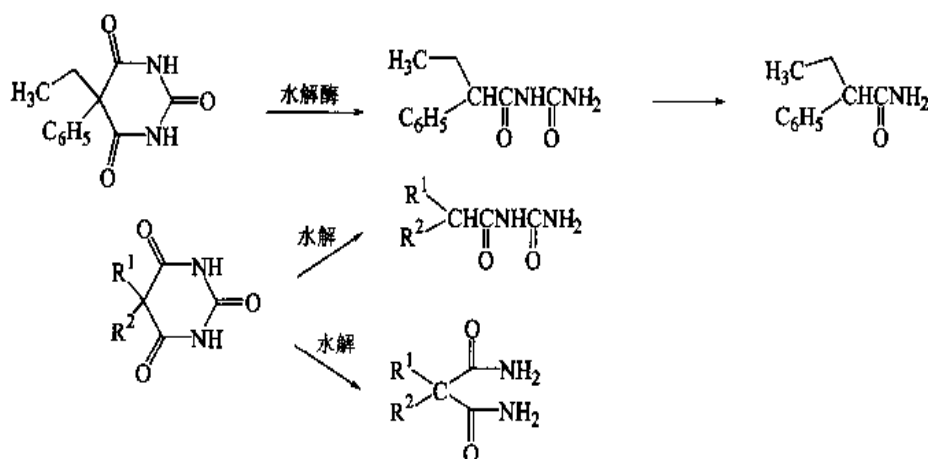
2位 *S*-取代的硫巴比妥类代谢往往是脱硫生成相应的 *O*-取代物，如硫喷妥脱硫生成戊巴比妥。



*N*上有烷基取代的巴比妥类代谢的另一途径是 *N*-脱烷基。这种代谢发生比较缓慢，所以一般是长效的催眠药。如甲苯比妥（Mephobarbital），代谢产物是苯巴比妥。



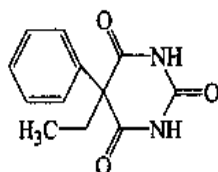
巴比妥类药物在体内还能进行水解开环代谢过程，生成酰脲和酰胺类的化合物。



四、巴比妥类药物的一般性质 (General Properties of Barbiturates)

巴比妥类药物具有内酰胺-内酰亚胺互变异构（图 6-2），形成烯醇型，因而具有弱酸性，能溶解于氢氧化钠溶液中，生成钠盐。但巴比妥的酸性（ pK_a 4.12）弱于碳酸，其钠盐不稳定，容易吸收空气中的二氧化碳而析出巴比妥沉淀。

苯巴比妥 (Phenobarbital)

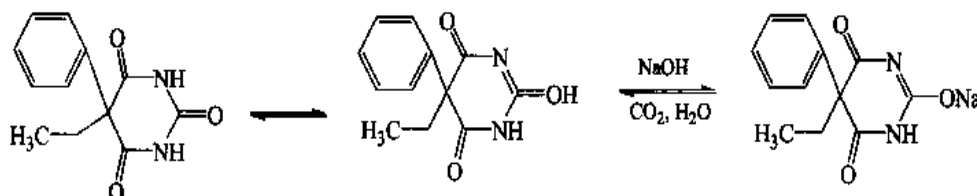


化学名为 5-乙基-5-苯基-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*) 嘧啶三酮; 5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione, 商品名为鲁米那 (Luminal)。

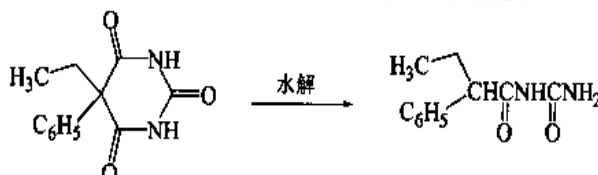
本品为白色有光泽的结晶或白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦, mp.174.5~178℃。

本品除具有催眠、镇静作用, 还能治疗癫痫大发作。

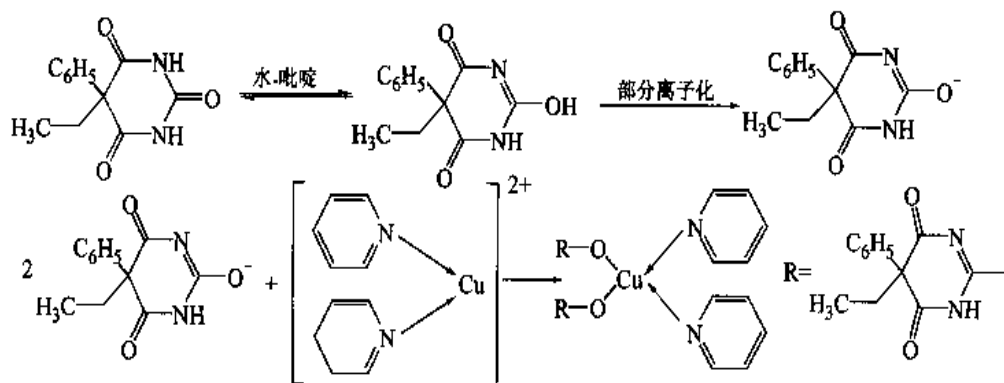
本品不溶于水, 由于具有弱酸性, 可与氢氧化钠反应生成苯巴比妥钠后制成水溶性的注射用药。苯巴比妥钠溶液吸收空气中的 CO₂ 或与酸性药物配伍使用, 会析出苯巴比妥沉淀。



因分子中具有酰脲结构, 本品水溶液放置过久则易水解, 产生苯基丁酰脲沉淀而失去活性。为避免水解失效, 苯巴比妥钠盐常预先制成粉针, 临用时溶解配制。苯巴比妥钠露置于空气中, 易吸潮, 亦可发生水解反应。

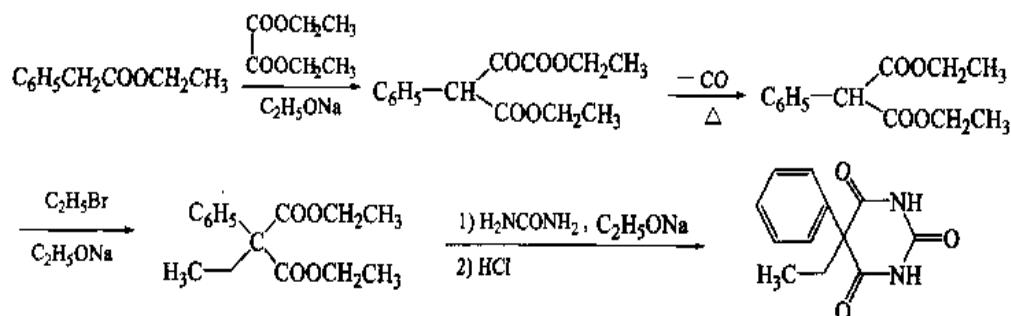


本品具有双缩脲的特征反应, 由于具有弱酸性, 可在水-吡啶中烯醇化, 部分解离为负离子, 再与吡啶、硫酸铜作用生成紫色的苯巴比妥铜盐络合物, 而含硫巴比妥类药物的该反应呈绿色, 因此, 可以用该反应来区别含硫和非含硫的巴比妥类药物。



巴比妥钠盐水溶液与硝酸银或硝酸汞试液作用所生成的白色银盐沉淀,可以溶于碳酸钠或氨试液。

苯巴比妥的合成方法不能采用合成通法,原因是引入5位相应的苯卤烃不活泼,所以不能直接在丙二酸二乙酯上引入苯环。将苯乙酸乙酯在醇钠催化下与草酸二乙酯缩合引入苯基,然后加热脱羧,制得2-苯基丙二酸二乙酯,再用溴乙烷进行乙基化,最后与脲环合而得苯巴比妥钠,经酸化得到苯巴比妥。其合成路线如下:



苯巴比妥的作用机理是抑制脑干网状结构上行激活系统的传导功能,减弱传入冲动对大脑的影响。

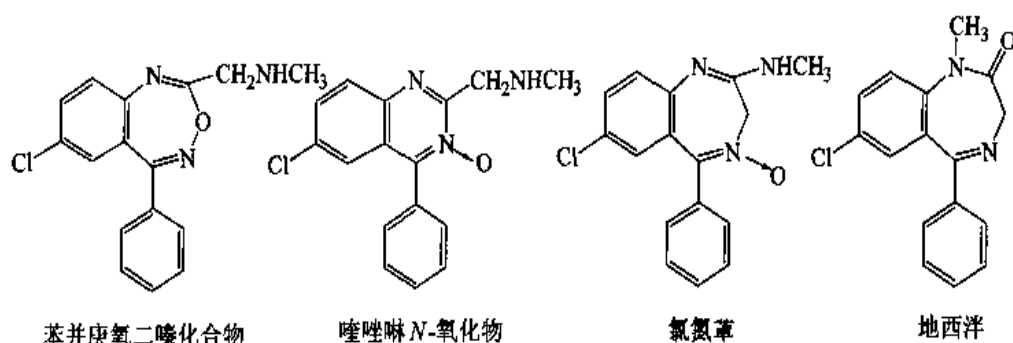
巴比妥类药物是第一代催眠药,长期用药可导致成瘾。用量大时可抑制呼吸中枢而造成死亡。

第二节 苯二氮䓬类催眠镇静药 (Sedative-hypnotics of Benzodiazepines)

苯二氮䓬类催眠药是20世纪60年代初发展起来的第二代镇静催眠药物,其中1,4-苯二氮䓬类的催眠镇静作用最强,而且副作用比巴比妥类药物小,目前在临床上已几乎取代了第一代的巴比妥类,成为镇静、催眠、抗焦虑的首选药物。

一、1,4-苯二氮䓬类药物的发现 (Discover of Benzodiazepines)

1,4-苯二氮䓬类是偶然发现的新型镇静催眠药物。20世纪50年代 Stembach 在合成苯并庚氧二嗪时,合成路线没有打通,仅得到了六元环的并合物喹唑啉N-氧化物,经药理活性测定,不具有预想的安定作用。后来在清洗仪器时,发现瓶中还析出了一些白色结晶,Stembach 没有把这些结晶当废物丢弃,而是检测了这些结晶的活性,意外地发现其具有很好的安定作用。经结构测定,确定是七元环的并合产物,这就是氯氮䓬(Chlordiazepoxide, 利眠宁, Librium)。推测这种结构变化是喹唑啉N-氧化物在放置时经历了分子内亲核反应并扩环的过程,形成了1,4-苯二氮䓬结构,由此开发了新的一类安定药物。



20 世纪 60 年代初, 氯氮草首先应用临床, 用于治疗失眠。后来发现氯氮草分子中脘的结构及氮上的氧并不是生物活性所必需的, 经结构修饰得到地西泮 (Diazepam, 安定, Valium)。地西泮的活性超过氯氮草, 合成方法更简单, 而且毒性更低, 于是发展了一类 1,4-苯二氮草-2 酮类的化合物, 目前临床上使用的药物大部分即属于此种结构类型。

二、苯二氮草类的发展和构效关系 (Development and Structure-Activity Relationships of Benzodiazepines)

地西泮的作用比氯氮草强, 但仍有一定的毒副作用。研究地西泮的代谢时, 发现它在体内经 *N*-脱甲基, 3 位氧化等生物转化后生成的代谢产物奥沙西泮 (Oxazepam, 舒宁), 仍是活性物质, 其作用强度与地西泮相同, 但副作用低于地西泮, 现已成为临床常用药物。受奥沙西泮的启发, 又发展了 3-羟基的衍生物替马西泮 (Temazepam, 羟安定) 和劳拉西泮 (Lorazepam, 去甲氯羟安定)。3 位经羟基取代后产生了不对称碳原子, 光学异构体的活性有差别, 这可能与七元环的构象有关, 不同构象时, 药物与苯二氮草受体的亲和力大小不同 (图 6-4)。当 3 位是两个氢时, 苯二氮草的七元亚胺-内酰胺两种船式的构象在室温下很容易相互转换 (图 6-4a,b), 不能完全以稳定的构象与受体作用。奥沙西泮由于 3 位羟基取代, 以羟基为平伏键的构象为稳定构象 (图 6-4c), 对受体的亲和力强, 故奥沙西泮右旋体的作用比左旋体强。这也说明七元苯二氮草环是与受体亲和力最强的部位。

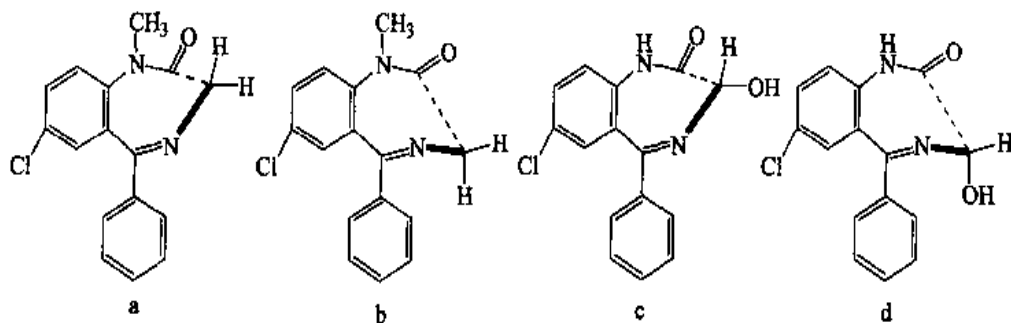


图 6-4 苯二氮草类药物的构象

研究该类药物的构效关系时发现, 1,4-苯二氮草苯环上的取代基对生物活性

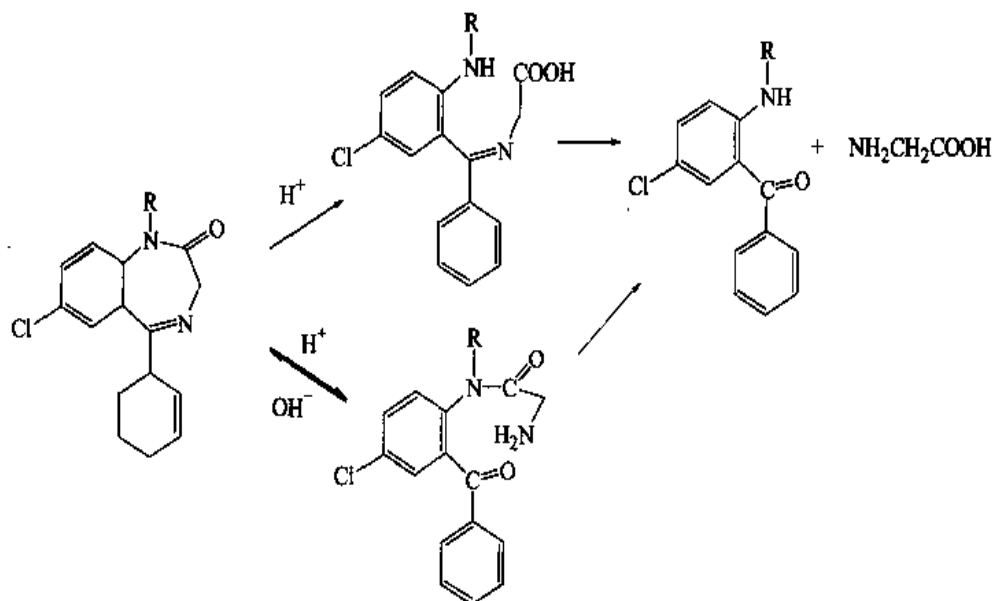


图 6-5 苯二氮䓬类的水解开环反应

五、苯二氮䓬类的代谢 (Metabolism of Benzodiazepines)

该类药物的代谢主要在肝脏进行，主要有去 *N*-甲基、1,2 位开环、C-3 位上羟基化、苯环酚羟基化、氮氧化物还原等。其中，*N*-甲基、和 C-3 位上羟基化得到活性的代谢物，已发展成临床常用的镇静催眠药。羟基代谢物与葡萄糖醛酸结合而被排出体外。图 6-6 所示是地西洋的代谢过程。

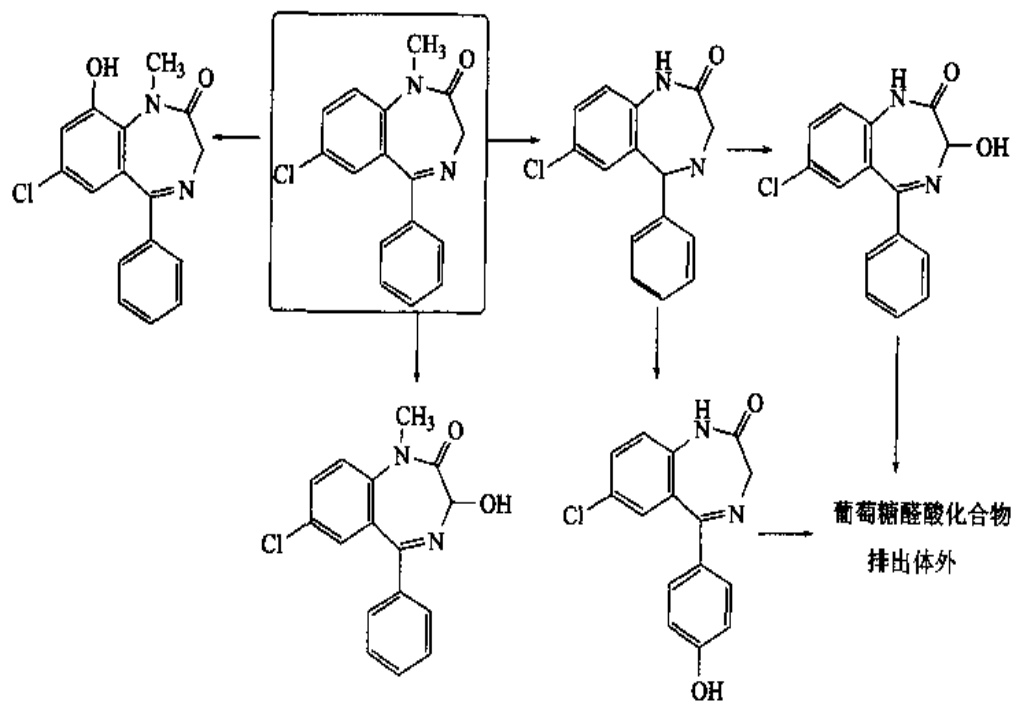
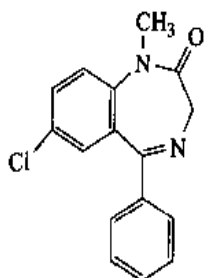


图 6-6 地西洋的代谢过程

地西洋 (Diazepam)



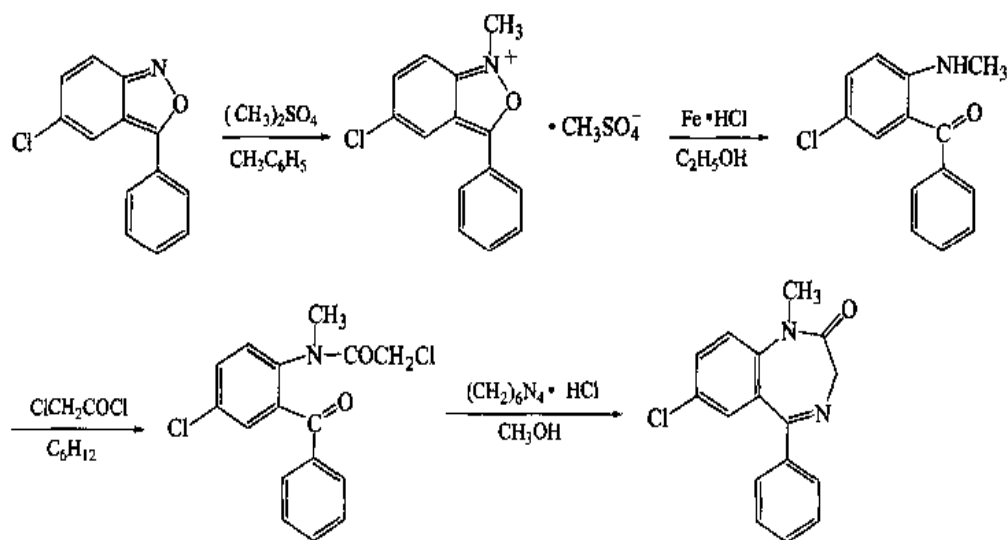
化学名为 1-甲基-5-苯基-7-氯-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮; (1-methyl-5-phenyl-7-chloro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one), 又名安定。

本品为白色或类白色结晶性粉末; 无臭, 味微苦; mp. 130~134℃。在水中几乎不溶, 在乙醇中溶解, pK_a 为 3.4。

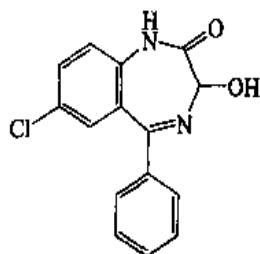
本品由于分子中具有酰胺及烯胺的结构, 遇酸或碱受热易水解开环。可以 1,2 位开环, 也可以 4,5 位开环, 两过程可同时进行 (参见图 6-5), 生成 2-甲氨基-5-氯-二苯甲酮和甘氨酸, 前者与奥沙西洋的水解产物不同, 为芳仲胺, 不能进行重氮化偶合反应。

本品可进行生物碱的一般反应, 加碘化铋钾试液, 产生橙红色沉淀。

本品的合成以 3-苯-5-氯噁呢为原料, 在甲苯中以硫酸二甲酯经甲基化反应引入 *N*-甲基。由于生成的 1-甲基-3-苯基-5-氯噁呢是季铵, 可与甲磺酸成盐。在乙醇中用铁粉还原得到 2-甲氨基-5-氯二苯甲酮, 再与氯乙酰氯经酰化反应, 生成 2-(*N*-甲基-氯乙酰胺基)-5-氯二苯甲酮, 最后在甲醇中与盐酸乌洛托品作用环合而得。



奥沙西洋 (Oxazepam)

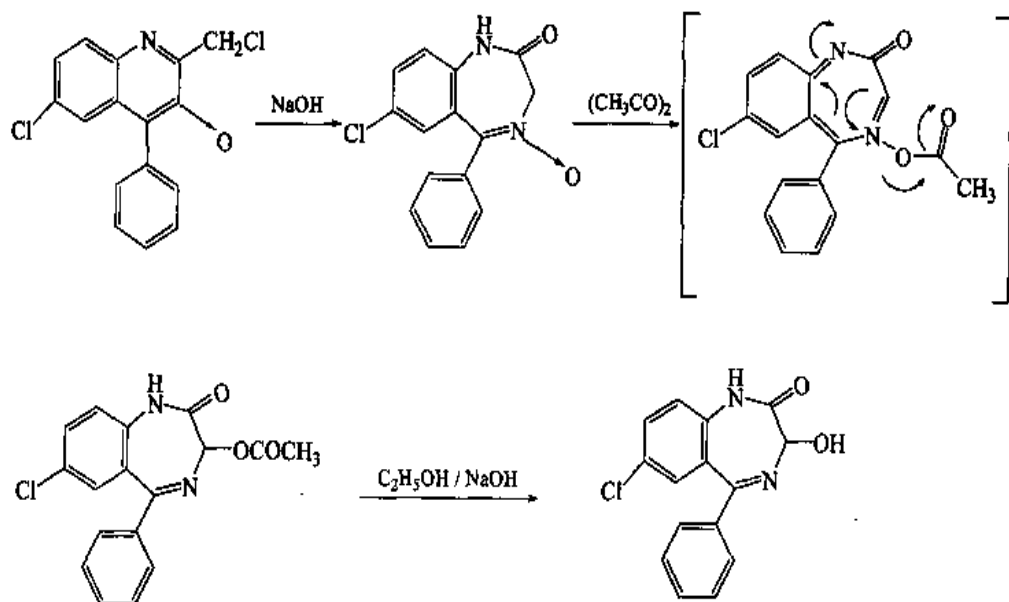


化学名为 5-苯基-3-羟基-7-氯-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮; (5-phenyl-3-hydroxy-7-chloro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one), 又名舒宁, 去甲羟安定。

本品为白色或类白色结晶性粉末, 几乎无臭; 对光稳定, mp. 198~202℃ (分解)。微溶于乙醇, 氯仿, 不溶于水, pK_a 11.6 (HA), 1.8 (HB⁻)。

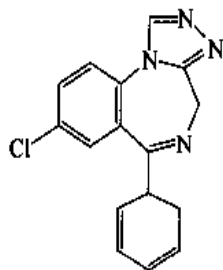
本品是地西洋的代谢产物, 毒性低, 副作用小。对焦虑, 紧张, 失眠均有效, 还能控制癫痫大发作和小发作。

在酸或碱中加热, 可水解生成 2-苯甲酰基-4-氯苯胺、乙醛酸和氨, 前者具有芳伯胺的特征反应, 加亚硝酸钠试液, 再加碱性 β -萘酚, 生成橙红色沉淀, 可用来区别水解后不能生成芳伯胺的苯二氮杂革药物 (见图 6-5)。



本品的合成方法和地西洋不同的是 3-羟基的引入, 采用 Polonovski 重排^[4]的方法, 形成酯化合物 7-氯-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮-杂革-3-基乙酸酯, 再用等当量的碱处理, 得到羟基化合物。

艾司唑仑 (Estazolam)



化学名称为 6-苯基-8-氯-4*H*-[1,2,4]-三氮唑[4,3-*a*][1,4]苯并二氮杂草；[6-phenyl-8-chloro-4*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine]，又名舒乐安定。

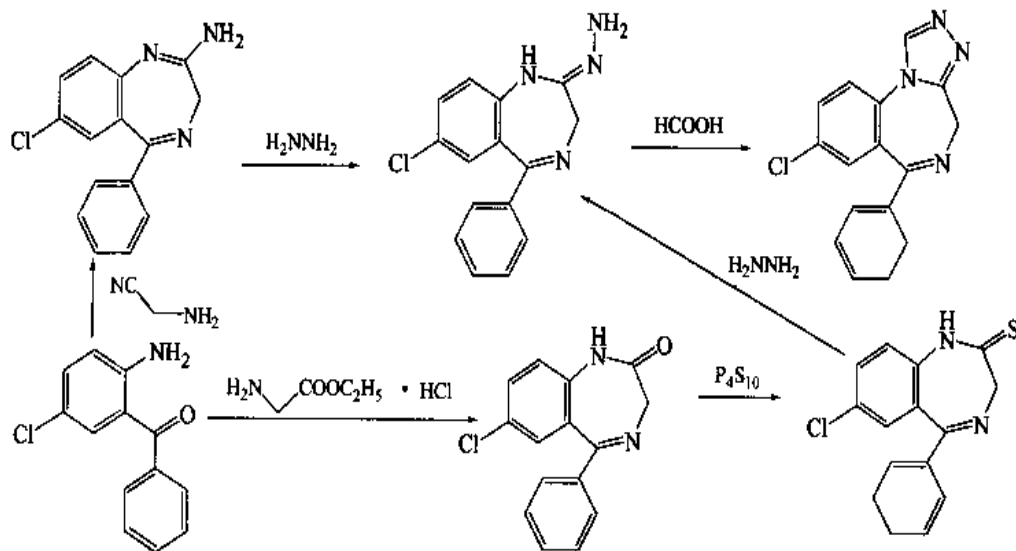
本品为白色或类白色结晶性粉末；无臭，味微苦。易溶于氯仿或醋酐，溶于甲醇，略溶于乙醇或醋酸乙酯，几乎不溶于水；mp.230~231℃。

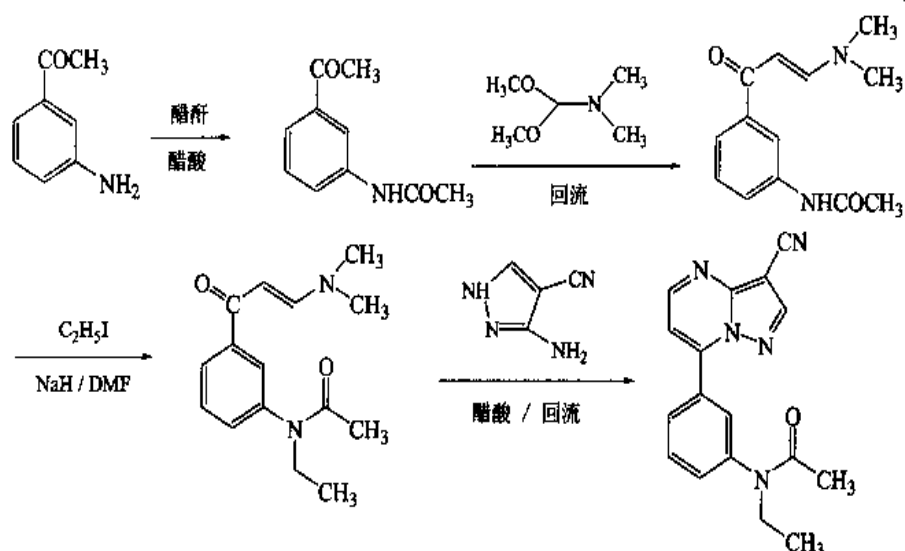
本品的苯二氮杂草结构在 1,2 位上并入了三唑环，不仅增强了代谢稳定性，使药物不易于 1,2 位水解开环，而且增加了药物与受体的亲和力，因此增强了药物的生理活性，是新型的苯并二氮杂草类药物，其镇静催眠作用比硝西泮强 2.4~4 倍。还具有广谱抗惊厥作用。

但本品的 5,6-亚胺键不稳定，在酸性条件下极不稳定，室温即可水解开环，和非三唑类相似，在碱性条件下，亦能可逆性地闭环，不影响药物的生物利用度。

本品加盐酸煮沸 15 min，三唑环可开环，能进行芳香伯胺的特征反应。

本品的结构特点是苯二氮杂草在 1,2 位并入三唑环，其合成方法有特殊性。常用的两种路线均以 2-氨基-5-氯二苯甲酮为原料。第一条路线^[4]是与氨基乙腈环合，再用肼引入第三个氮原子，经甲酸处理形成三唑环，得到艾司唑仑。另一条路线^[5]是 2-氨基-5-氯二苯甲酮先和甘氨酸乙酯盐酸盐反应形成七元的 2-酮苯二氮杂草，与 P₄S₁₀ (phosphorus pentasulfide) 生成 2-硫苯二氮杂草，再经与第一条路线相同的过程得到艾司唑仑。



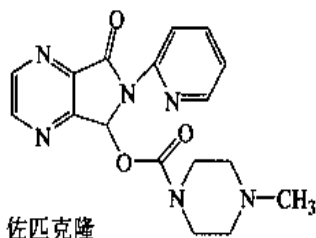


本品与唑吡坦类似，它能与苯二氮杂卓受体（BZR₁）相互作用，形成中枢神经 GABA_A 受体-Cl⁻ 离子通道复合物。故副作用低，没有精神依赖性。除镇静催眠和抗癫痫外，还是一种肌肉、骨骼肌松弛剂。

本品有一个恒定的脂水分配系数（log P=1.23），半衰期短，为 1~7h。

二、吡咯酮类（Pyrrolone）

在临床上使用的吡咯酮类的药物有佐匹克隆^[8]（Zopiclone，吡嗪哌酯），它的催眠作用迅速，并可提高睡眠质量，被称为“第三代催眠药”，但长期用药后若突然停药会产生戒断症状。

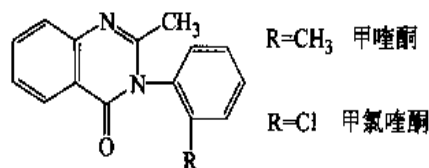


佐匹克隆

佐匹克隆作用在 GABA_A 受体-Cl⁻ 离子通道复合物的特殊位点上，这些作用位点与苯二氮杂卓的结合点完全不同。它的代谢产物从唾液中排泄，所以服药后口腔中会有苦味。

三、喹唑酮类（Quinazolinones）

如甲喹酮（Methaqualone）和甲氯喹酮（Mecloqualone），前者又称安眠酮。这两种药物的特点是起效快，10~30min 即可产生作用，维持 6~8h，可用于神经衰弱、失眠，也可麻醉前给药。



R=CH₃ 甲喹酮

R=Cl 甲氯喹酮

该类药物长期使用会产生依赖性，而且停药后有戒断症状，所以一些国家已经限制其在临床上的使用。

四、氨基甲酸酯类（Carbamate Derivatives）

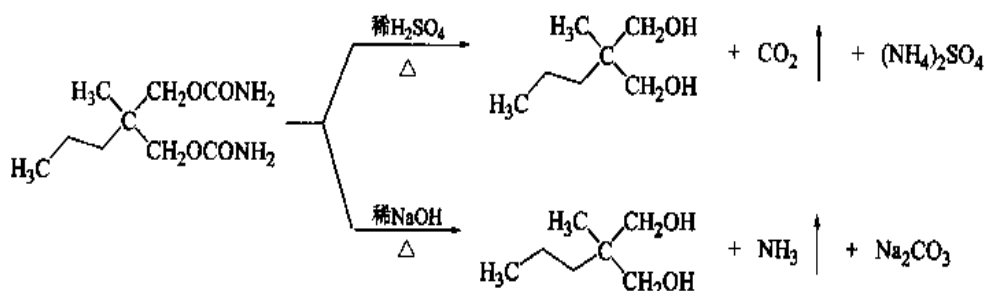
1951 年在研究丙二醇的氨基甲酸酯衍生物时，发现甲丙氨酯（Meprobamate，眠尔通）有中枢神经抑制作用，可用于治疗神经官能症的焦虑、紧张和失眠。

研究表明，甲丙氨酯作用在 GABA_A 受体中甲丙氨酯特别的识别部位，可促

进氯离子通道开放而产生中枢抑制效应。另外，它还能抑制脊髓多突触的反射作用，因此可作为肌肉松弛药。

甲丙氨酯结构中存在不稳定的氨基甲酸酯，在稀酸或稀碱中加热时均易水解，且都水解产生油状的 2-甲基-2-丙基-1,3-丙二醇，在稀酸条件下生成二氧化碳，可使澄清的石灰水产生沉淀，在稀碱条件下生成氨气，可使蓝色石蕊试纸变红。

本品属于弱安定药，较安全，适合于儿童使用，临床上用于神经官能症的紧张、焦虑、失眠和中枢性肌肉松弛。



第四节 抗 癲 痫 药 (Antiseizure)

癫痫是一种由多种原因引起的脑内异常放电而导致的神经性疾病。临床上根据发作时的症状，将癫痫分为三种类型，即全身性发作（generalized seizure）、部分发作（partial seizure）和非典型发作（unclassified），（包括一些精神性发作）。抗癫痫药可用于减少和防止癫痫发作，由于大部分病人需要长期用药，因此要十分注意该类药物的毒性和副作用。

一、抗癫痫药物的作用机理（Action Mechanisms for the Antiseizure Drugs）

抗癫痫药物的作用机理大致与四方面的靶点有关。

第一，与离子通道（ion channels）有关。癫痫的发病原因之一是脑内神经元的异常放电和扩散，抗癫痫药物可阻断电压依赖性的 Na^+ 通道，降低或防止过度的放电。

第二，可通过提高脑内组织受刺激的兴奋阈，提高正常脑组织的兴奋阈，从而减弱来自病灶的兴奋扩散，防止癫痫发作。

第三，与 GABA 系统的调节有关。癫痫发作的原因之一是 GABA 系统失调，GABA 含量过低，减少了抑制性的递质。GABA 的代谢过程是在 GABA 转氨酶（GABA-T）的作用下脱氨失活，为了阻断酶的活性，一部分抗癫痫药物是作为 GABA-T 的抑制剂，延长 GABA 失活的过程，从而使 GABA 含量增加。

第四，对异常钙信号（aberrant calcium signaling）的调节。GABA 可与两种

受体结合, 即 GABA_A 和 GABA_B 受体。多数 GABA 与 GABA_A 受体在氯离子通道结合, 从而抑制中枢神经。也有一部分 GABA 与 GABA_B 受体结合, 该受体与惊厥的发作频率有关, GABA_B 受体通过 G 蛋白及第二信使与钙离子通道相连, 通过对钙离子第二信使的调节, 可以控制癫痫发作的频率。

最早溴化钾曾用于对癫痫的治疗, 由于毒性大, 后被镇静催眠药苯巴比妥取代, 直到 1938 年发现苯妥英钠后, 才形成了专门治疗癫痫的药物。目前临床上常用的抗癫痫药物按结构类型, 可分为巴比妥类及其同型物、苯二氮䓬类、乙内酰脲类及其同型物、二苯并氮杂䓬类、GABA 类似物、脂肪酸类和磺酰胺类等。

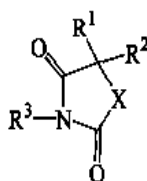
二、苯二氮䓬类 (Benzodiazepines)

具有镇静、催眠作用的苯二氮䓬类药物作用机理与 GABA 有关, 因此也具有抗惊厥作用, 地西泮、硝西泮、氯硝西泮等 (见第二节) 在临床上可作抗癫痫药。这类药物的品种较多, 可以用于长期治疗癫痫的当属氯硝西泮, 为广谱的抗癫痫药物。该类药物的作用机理主要与增强 GABA 能神经功能有关, 作用于 GABA 受体, 加速了与 GABA 受体偶联的氯离子通道开放的频率, 使氯离子内流增加。

三、酰脲类 (Ureides)

酰脲类抗癫痫药物主要有巴比妥类和乙内酰脲类 (Hydantoins), 将乙内酰脲化学结构中的—NH—以其电子等排体—O—或—CH₂—取代, 则分别得到噻唑烷酮类 (Oxazolidinediones) 和丁二酰亚胺类 (Succinimides)。表 6-2 列出丁酰脲类抗癫痫药物的结构类型。

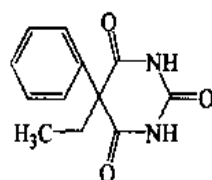
表 6-2 酰脲类抗癫痫药的主要结构类型



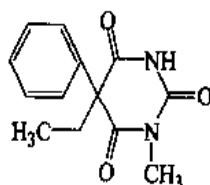
结构类型	X	结构类型	X
巴比妥类		噻唑烷酮类	
乙内酰脲类		丁二酰亚胺类	

苯巴比妥是第一个用于治疗癫痫的巴比妥类药物, 主要用于大发作。苯巴比妥的 1 位 N 引入甲基则得到甲苯比妥 (Mephobarbital), 由于亲脂性增加, 作用

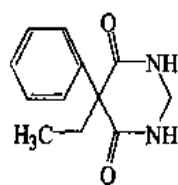
时间比苯巴比妥长。苯巴比妥的 C-2 去氧后得到衍生物扑米酮 (Primidone, 扑痫酮), 它是一种前药, 在体内代谢生成苯巴比妥而发挥药效。扑米酮的另一代谢产物苯乙基丙二酰胺为活性代谢物, 仍有很强的抗惊厥作用, 而且半衰期是 24~48 h, 所以扑米酮的作用时间比苯巴比妥长。



苯巴比妥

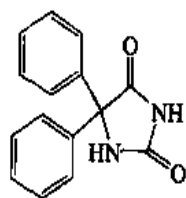


甲苯比妥

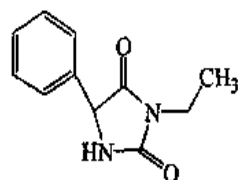


扑米酮

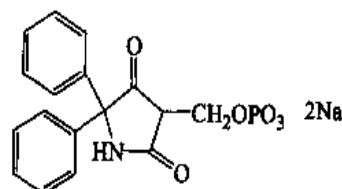
乙内酰脲类的典型药物是苯妥英 (Phenytoin), 它抗惊厥作用强, 虽然毒性较大, 并有致畸形的副作用, 但仍是控制大发作的常用药物。它的作用机理是可阻断电压依赖性的钠通道, 降低 Na^+ 电流。并可抑制突触前膜和后膜的磷酸化作用, 减少兴奋神经递质的释放。上述作用稳定了细胞膜, 抑制神经元反复放电活动而达到抑制癫痫发作的疗效。近年的研究还发现, 乙内酰脲具有增加脑内抑制性递质 GABA 含量的功能。乙内酰脲类药物还有乙苯妥英 (Ethotoin) 和磷苯妥英 (Fosphenytoin)。乙苯妥英的抗癫痫作用仅为苯妥英的 1/5, 但毒性很小, 口服易吸收。磷苯妥英是一个水溶性的苯妥英磷酸酯前药, 已发展成为苯妥英的替代品。



苯妥英

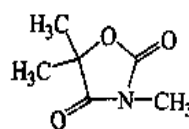


乙苯妥英

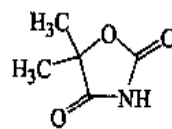


磷苯妥英

将乙内酰脲化学结构中的 $-\text{NH}-$ 以其电子等排体 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 取代, 分别得到噁唑烷酮类 (Oxazolidinediones) 和丁二酰亚胺类 (Succinimides)。噁唑烷酮类的三甲双酮 (Trimethadione) 和二甲双酮 (Dimethadione) 可用于控制癫痫小发作, 但对造血系统毒性较大。

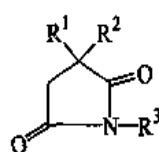


三甲双酮



二甲双酮

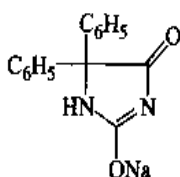
丁二酰亚胺类常用药物有苯琥胺 (Phensuximide)、甲琥胺 (Methsuximide) 和乙琥胺 (Ethosuximide)。乙琥胺与其他酰脲类药物不同, 具有独特的作用机理, 它对丘脑神经元的 Ca^{2+} 电流具有



R^1	R^2	R^3	
H	C_6H_5	CH_3	苯琥胺
CH_3	C_6H_5	CH_3	甲琥胺
CH_3	C_2H_5	H	乙琥胺

选择性的阻断作用。乙琥胺对癫痫大发作效果不佳, 常用于小发作和其他类型的发作, 是失神性发作的首选药。

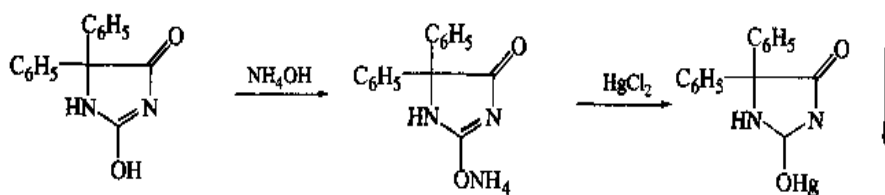
苯妥英钠 (Phenytoin Sodium)



化学名为 5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮钠盐; 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione sodium salt, 又名大伦丁钠 (Dilantin Sodium)。

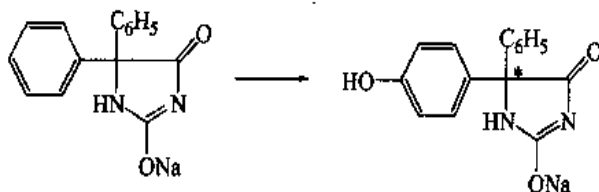
苯妥英几乎不溶于水, 可溶于乙醇。苯妥英具弱酸性, 可溶于氢氧化钠溶液中生成苯妥英钠, 水溶液呈碱性, 露置于空气中吸收二氧化碳析出白色游离的苯妥英, 所以苯妥英钠及其水溶液都应密闭保存或新鲜配制。

本品水溶液加酸会析出游离的苯妥英, 游离的苯妥英加氨试液, 形成铵盐溶解, 再加二氯化汞试液, 产生不溶于氨试液白色汞盐沉淀, 加硝酸银有相同反应。本品与吡啶硫酸铜试液作用, 生成蓝色络合物。这些反应可用来鉴别苯妥英钠与其他巴比妥类药物。



苯妥英钠主要被肝微粒体酶代谢, 其主要代谢产物是 5-(4-羟苯基)-5-苯乙内酰脲, 代谢产物结构中含有手性碳, 与葡萄糖醛酸结合而排出体外。约 20% 以原形由尿液排出。苯妥英钠具有“饱和代谢动力学”的特点, 如果用量过大或短时间内反复用药, 可使代谢酶饱和, 代谢将显著减慢, 并易产生毒性反应。

本品为治疗癫痫大发作和部分性发作的首选药, 但对癫痫小发作无效。此外, 本品还能治疗心率失常和高血压。



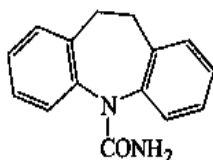
四、亚氨基芪类 (Iminostilbenes)

亚氨基芪 (Iminostilbenes) 通常又称二苯并氮杂茛苳类, 卡马西平 (Carbamazepine, CBZ, 酰胺咪嗪) 是美国 FDA1974 年批准的第一个该类药物。因为其化学结构与三环类的抗抑郁药相似, 最初用于治疗三叉神经痛, 后来发现其还具有很强的抗癫痫作用。主要用于苯妥英钠等其他药物难以控制的大发作、复杂的部分性发

作或其他全身性发作。

卡马西平的 10-酮基衍生物奥卡西平 (Oxcarbazepine) (图 6-7) 也有很强的抗癫痫活性。

卡马西平 (Carbamazepine)



化学名为 5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-甲酰胺; 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, 又名酰胺咪嗪。

本品是由两个苯环与七元氮杂环并合而成的二苯并氮杂䓬类化合物, 三个环通过烯键相连形成共轭体系。

本品加硝酸加热, 显橙红色。

本品的作用机理是对外周苯二氮䓬受体有激活作用, 阻断 Na 通道而产生抗癫痫作用。对精神运动性发作最有效, 对大发作、局限性发作和混合型癫痫也有效。

本品由于水溶性差, 口服后从胃肠道吸收较慢。

本品在肝脏内代谢, 生成有抗癫痫活性的 10,11-环氧 CBZ (Carbamazepine 10,11-epoxide), (图 6-7) 但此活性代谢产物有一定的副作用和毒性, 最终代谢生成没有活性的 10,11-二羟基卡马西平。

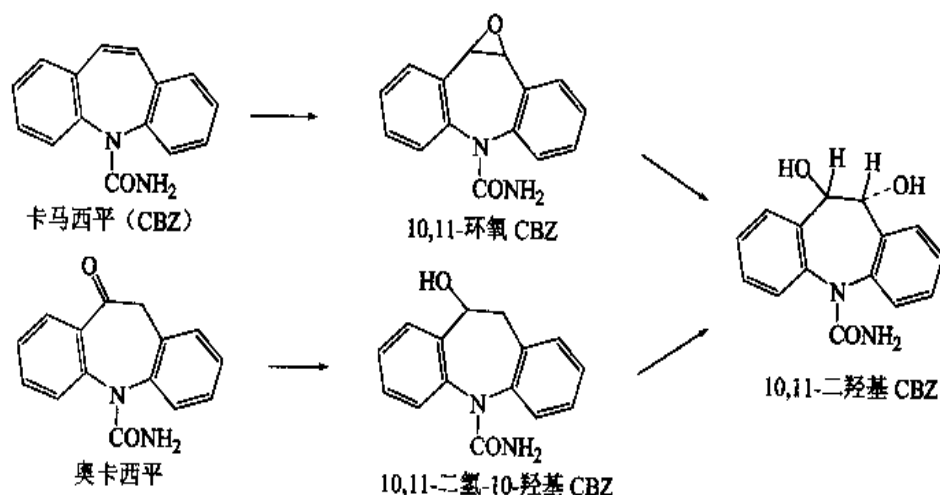


图 6-7 卡马西平在肝脏的代谢过程

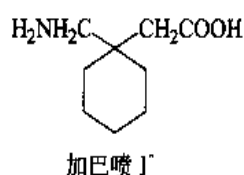
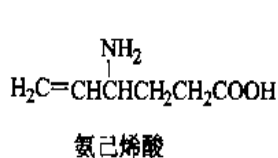
奥卡西平 (Oxcarbazepine), 又称氧代卡马西平, 它的理化性质、药理作用与卡马西平相同, 但易从胃肠道吸收。在体内几乎全部代谢生产 10,11 二氢-10

羟基 CBZ 代谢物 (10-Hydroxy-Carbamazepine) (图 6-7), 该代谢物具有很强的抗癫痫作用, 半衰期可达 9 h。由于它不代谢成 10,11-环氧化物, 所以没有由其引起的副作用, 具有不良反应低, 毒性小的优点。

五、GABA 类似物 (Analogy of GABA)

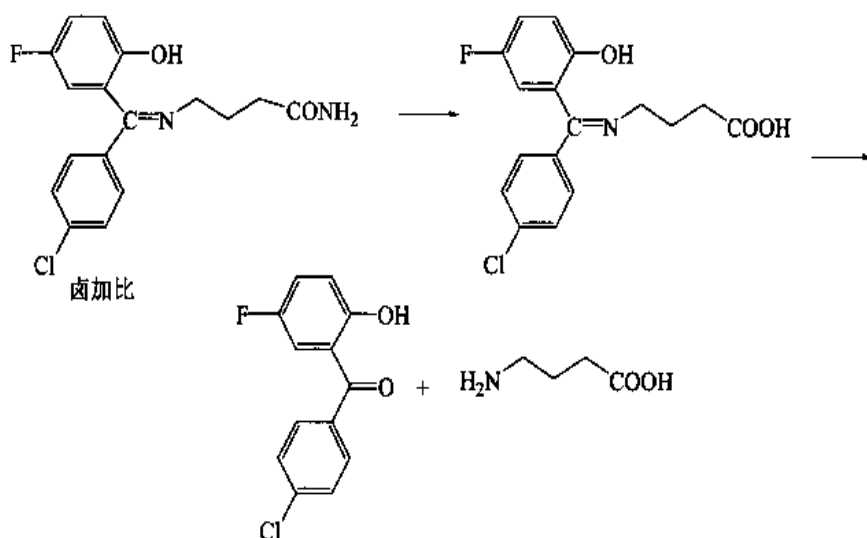
该类药物是从 GABA 的结构出发, 设计而成的与 GABA 神经能有关的药物。

氨基烯酸 (Vigabatrin) 是 γ -氨基丁酸的结构类似物, 对 GABA 氨基转移酶有不可逆的抑制作用, 从而提高脑内 GABA 浓度而发挥抗惊厥作用, 是治疗指数高、比较安全的一种抗癫痫药。本品口服易吸收, 1h 后血药浓度可达高峰。分子中具有不对称碳原子, 对酶具有明显的立体选择性, (*S*)-异构体对酶的抑制作用强于 (*R*)-异构体。



加巴喷丁 (Gabapentin), 为 1-(甲氨基) 环己烷乙酸, 是一种环状的 GABA 衍生物。由于亲脂性强, 易透过血脑屏障, 所以对急性发作型的病人有很好的作用, 应用于全身强直阵发性癫痫, 毒性小, 不良反应少。

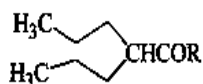
卤加比 (Halogabide)^[9]也是一种拟 γ -氨基丁酸药, 其结构中二苯亚甲基增加了 γ -氨基丁酰胺的亲脂性, 促使药物向脑内分布和转移, 然后经氧化脱氨基或转氨基代谢, 产生有活性的相应酸, 继而亚胺键断裂, 形成二苯甲酮衍生物、 γ -氨基丁酰胺及 γ -氨基丁酸, 可看做外源性 γ -氨基丁酸或 GABA 的前体药物。其本身及活性代谢产物都可直接作用于 GABA 受体, 但由于对肝脏毒性较大, 长期用药使转氨酶升高, 故要慎用。



六、脂肪酸类 (Carboxylic Acids)

丙戊酸 (Valproic acid, VAP) 是 1963 年 Meunier 在筛选抗癫痫药物时, 意

外发现作为溶剂的 VPA 本身有很强的抗癫痫作用, 进而研究和发展了一类具有脂肪酸结构的抗癫痫药物。1964 年丙戊酸钠 (Sodium valproate) 首先在临床作为抗惊药使用。构效关系研究发现, 如果把分支碳链延长到 9 个碳原子, 则产生镇静作用。另外, 如果取消分支, 直链脂肪酸的抗惊厥作用很弱。

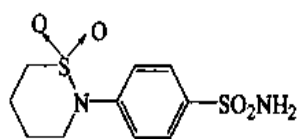


R=OH 丙戊酸
R=ONa 丙戊酸钠
R=NH₂ 丙戊酰胺

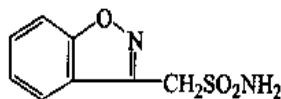
VAP 的酰胺衍生物丙戊酰胺 (Valpromide) 是广谱抗癫痫药, 构效关系研究认为伯酰胺的作用比其他酰胺强, 丙戊酰胺比 VAP 的作用强 2 倍。它的作用机理说法较多, 一些实验推断该类药物可以阻断电压依赖性的钠通道、钙通道, 另外还增加 GABA 能神经系统的抑制功能。由于它能抑制 GABA-T 酶的活性, 抑制 GABA 的降解代谢过程, 所以增加了脑内 GABA 的含量。

七、其他类 (Miscellaneous)

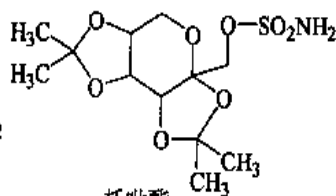
一些具有磺酰胺类结构的化合物也具有抗癫痫的作用, 如舒噻美 (Sultiame), 它是苯磺内酰胺的衍生物, 是一种碳酸酐酶抑制剂。由于对碳酸酐酶的抑制, 使脑中钠离子增加, 细胞膜的稳定性增加。唑尼沙胺 (Zonisamide) 是另一种磺酰胺类的药物, 其作用机理是抑制脑内的异常放电, 主要用于控制大发作, 它对碳酸酐酶有抑制作用。



舒噻美

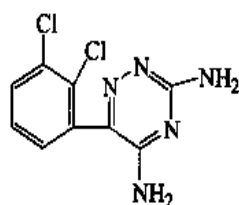


唑尼沙胺



托吡酯

另一磺酰胺类抗癫痫新药是托吡酯 (Topiramate) [10], 它是吡喃果糖的衍生物, 作用机理不很清楚, 但大概也与 GABA 受体-氯离子通道有关。



拉莫三嗪

苯基三嗪类化合物拉莫三嗪 (Lamotrigine) 是 5-苯基-1,2,4-三嗪衍生物, 是一种新型的抗癫痫药, 对局部和全身发作都有效。其作用机理是能有效地抑制脑内兴奋性递质的释放, 如谷氨酸、天门冬氨酸等, 从而产生抗惊厥作用。

参 考 文 献

- 1 王尧, 杜子威主编. 神经生物化学与分子生物学. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 185~194
- 2 Timghy M D, Richard W O. *Basic Neuro-Chemistry*. 5th ed. New York: Raven Press, 1994. 390~397
- 3 Luddens H, wisden W. *Trends Pharmacol Sci*. 1991, 12 (1): 49~51

第七章 精神神经疾病治疗药

(Psychotherapeutic Drug)

人类的精神活动是最高级的活动,各种原因均可能造成精神失常,主要表现为各种精神分裂症、焦虑、抑郁、狂躁等。世界人口的 0.5%~1.5%会在某一时间经历精神病发作,但仅有 50%的人承认自己患有这类疾病,且只有 1%的患者接受了精神病治疗。由于引起精神疾病的病因非常复杂,所以对药物的作用机理也有多种假说。多巴胺假说是最为公认的机理之一,认为大部分药物作用于多巴胺(Dopamine, DA)受体,是多巴胺受体的拮抗剂,对精神活动有选择性抑制作用,在不影响意识清醒的情况下,清除躁狂不安、精神错乱、忧郁、焦虑等症状。

本类药物的品种很多,分类方法也各有不同,本章根据药理作用特点和作用机理主要介绍四类。抗精神病药(Antipsychotic drugs),主要用于精神分裂症,使病人恢复正常理智;抗焦虑药(Anxiolytic agents),可消除紧张和焦虑状态;抗抑郁药(Antidepressive drugs),可治疗抑郁症,改善患者的情绪;抗躁狂药(Antimanic drugs),主要治疗病态的情感活动过度高涨。

第一节 抗精神病药

(Antipsychotic Drugs)

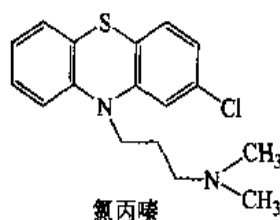
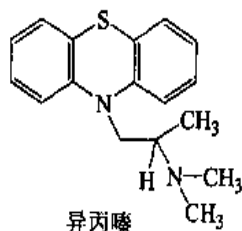
对于精神神经疾病的治疗,早期是用溴化钾,或者用电体克方法,直到 20 世纪 50 年代氯丙嗪的发现,才促进了治疗精神病的各种类型药物的发展。

按化学结构分类,抗精神病药物主要有吩噻嗪类、硫杂蒯类、丁酰苯类、苯二氮草类及其衍生物和酰苯胺类等。

一、吩噻嗪类(Phenothiazines)

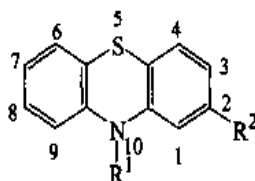
1. 吩噻嗪类药物的发现、发展及构效关系研究

吩噻嗪类抗精神病药物是在研究吩噻嗪类抗组胺药异丙嗪(Promethazine)的构效关系时发现的,将侧链异丙基用直链的丙基替代,抗组胺作用减弱,而产生抗精神病的作用。如果 2 位以氯取代,则抗过敏作用消失,抗精



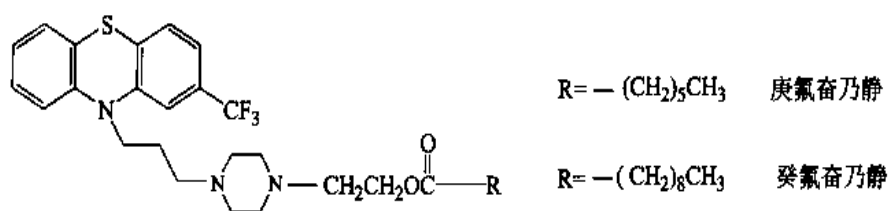
侧链末端的碱性基团(表 7-1 的 R^1), 常为叔胺, 可为脂肪叔胺基, 如二甲氨基, 也可为氮杂环, 常用哌啶基或哌嗪基。以哌嗪取代的侧链作用最强, 表 7-1 中的作用剂量显示, 奋乃静(Perphenazine)、氟奋乃静(Fluphenazine)、三氟拉嗪(Trifluoperazine)的活性都要比氯丙嗪强十几倍到几十倍。侧链的结构还与副作用有一定关系, 侧链为脂肪胺时, 如氯丙嗪, 具有中等锥体外系副作用, 侧链为哌啶时, 如硫利达嗪, 锥体外系副作用较小。

表 7-1 临床常用抗精神病药物的活性及副作用



药 物	R^1	R^2	作用剂量 mg/d	镇静作 用	帕金森症 副作用
氯丙嗪	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	Cl	300~800	+++	++
三氟丙嗪	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	CF_3	100~150	++	+++
乙酰丙嗪	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	$COCH_3$			
乙酰奋乃静	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	$COCH_3$	60~120	++	++
奋乃静	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	Cl	8~32	++	+++
氟奋乃静	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	CF_3	1~20	+	+
三氟拉嗪	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	CF_3	6~20	+	+
硫利达嗪	$-(CH_2)_2-N(CH_2CH_2OH)_2$	SCH_3	200~600	+++	+
硫乙拉嗪	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	SCH_2CH_3	10~30	+	+
哌普嗪	$-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$	$SO_2N(CH_3)_2$	50~100		

氟奋乃静的作用强, 但作用时间只能维持一天, 利用其侧链上的伯醇基, 制备其长链脂肪酸酯类的前药, 前药在注射部位贮存并缓慢释放出氟奋乃静, 可使药物维持作用时间延长。如庚氟奋乃静(Fluphenazine Enanthate)及癸氟奋乃静(Fluphenazine Decanoate), 前者注射一次作用可维持 1~2 周, 后者可维持作用 2~3 周。这种前药的修饰方法还适用于其他 N 上有羟乙基哌嗪取代的抗精神病药物, 如哌普嗪的棕榈酸酯作用时间可长达一个月。



吩噻嗪三环用各种生物电子等排体替代时,也具有治疗精神病作用,由此发展了硫杂蒽类的抗精神病药物及三环类的抗抑郁药。

2. 吩噻嗪类药物与受体的作用方式

吩噻嗪类药物作用靶点是多巴胺受体,多巴胺受体可分为 A、B、C 三个部分,与受体之间的相互作用也有 A、B、C 三个方面(图 7-1)。

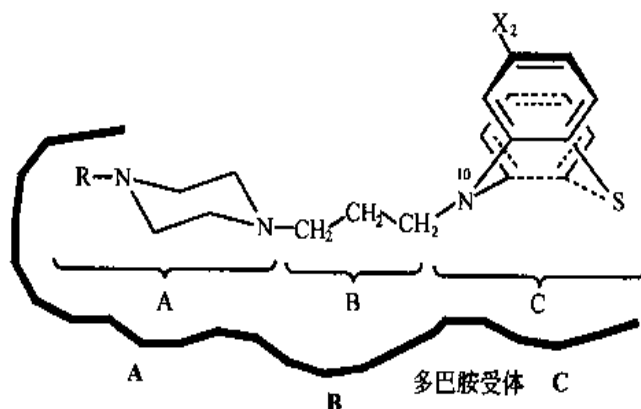


图 7-1 吩噻嗪药物与多巴胺受体的作用模型

其中 B 部分(N-10 上三个碳的侧链部分)的立体专属性最高, C 部分(吩噻嗪三环部分)次之, A 部分(R^1)的立体专属性最小。

B 部分必须由三个成直链的碳原子组成,若将三个碳原子的直链变为支链,与多巴胺受体的 B 部分在立体上不匹配,抗精神病活性明显下降。这种支链结构可能与 H_1 受体的亲和力较大,故抗组胺作用较强。

C 部分即吩噻嗪环部分是和受体表面作用的重要部分。吩噻嗪环沿 N-S 轴折叠,大部分的抗精神病药物的二面角在一个相同的范围之内。由于分子沿 N-S 轴和受体发生相互作用,苯环上取代基远离受体表面,故立体影响较小,2 位取代基尤其是吸电子取代基,可使 N 原子和 S 原子的电子密度降低,有利于和受体的相互作用。

A 部分的专属性不及 B、C 部分,可变性较大。发现当侧链末端为二乙胺基取代时,由于其空间体积大于二甲胺基,活性很弱,而当乙基成为环的一部分时,如哌嗪基,分子立体宽度比二乙胺基小,作用较强。说明受体的 A 部分应为一较窄的凹槽,与药物的 A 部分发生结合。

一般 2 位无取代基的化合物无抗精神病作用,通过氯丙嗪和多巴胺的 X-射线衍射结构测定(图 7-2)发现,氯丙嗪苯环 2 位氯原子的存在,引起了分子的不对称性。当侧链与氯取代的苯环同侧时,称为顺式构象,当侧链倾斜于无氯取代的苯环方向时,称为反式构象。图 7-2 中的 A、B 分别是顺式氯丙嗪和多巴胺的优势构象, C 是顺式氯丙嗪与多巴胺的优势构象能部分重叠,而 D 则表明反式氯丙嗪与多巴胺的构象不能重叠。证实氯丙嗪的顺式构象正好与多巴胺的构象能部分重叠,与多巴胺受体是相匹配的,有利于药物与多巴胺受体的作用。这也是为什么 2 位有取代基时活性强的原因。

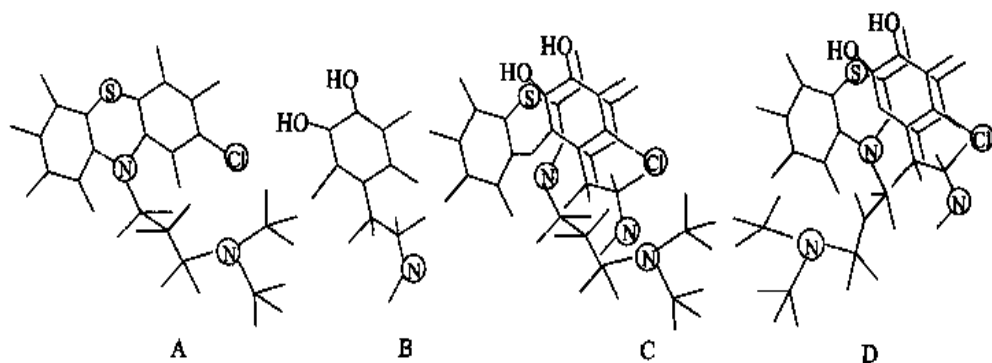


图 7-2 氯丙嗪和多巴胺的 X-射线衍射结构

3. 吩噻嗪类药物的代谢

吩噻嗪类药物在体内的代谢过程是非常复杂的,产物至少在几十种^[2]以上。该类药物的代谢主要受 CYP450 酶的催化,在肝脏进行。以氯丙嗪为代表的代谢过程及产物见图 7-3。

代谢的过程主要是氧化,其中 5 位 S 经氧化后生成亚砷及其进一步氧化成砷,两者均是无活性的代谢物。苯环的氧化以 7 位酚羟基为主,还有一些 3-OH 氯丙嗪, 8-OH 氯丙嗪产物。这些羟基氧化物可进一步与葡萄糖醛酸结合,或生成硫酸酯,排出体外。羟基氧化物可在体内烷基化,生成相应的甲氧基氯丙嗪。另一条代谢途径是 N-10 或侧链 N 的脱烷基反应,前者的产物是单脱甲基氯丙嗪,后者的产物是双脱甲基氯丙嗪。这两种代谢物在体内均可以与多巴胺 D_2 受体作用,故为活性代谢物。

4. 吩噻嗪类药物的合成方法

吩噻嗪类药物的合成通法一般是以邻氯苯甲酸为原料,经 Ullmann 反应,制得 2 位相应取代的二苯胺,与铁粉加热脱去羧基,在碘的催化下与硫环合,形成三环吩噻嗪母核,再于碱性缩合剂催化下与相应的卤代侧链缩合得到。

盐酸氯丙嗪的 2 位为氯取代,故以间氯苯胺为原料与邻氯苯甲酸制得 2-羧基-3-氯-二苯胺。用硫环合时,生成少量 4-氯吩噻嗪,该化合物在氯苯中溶解度

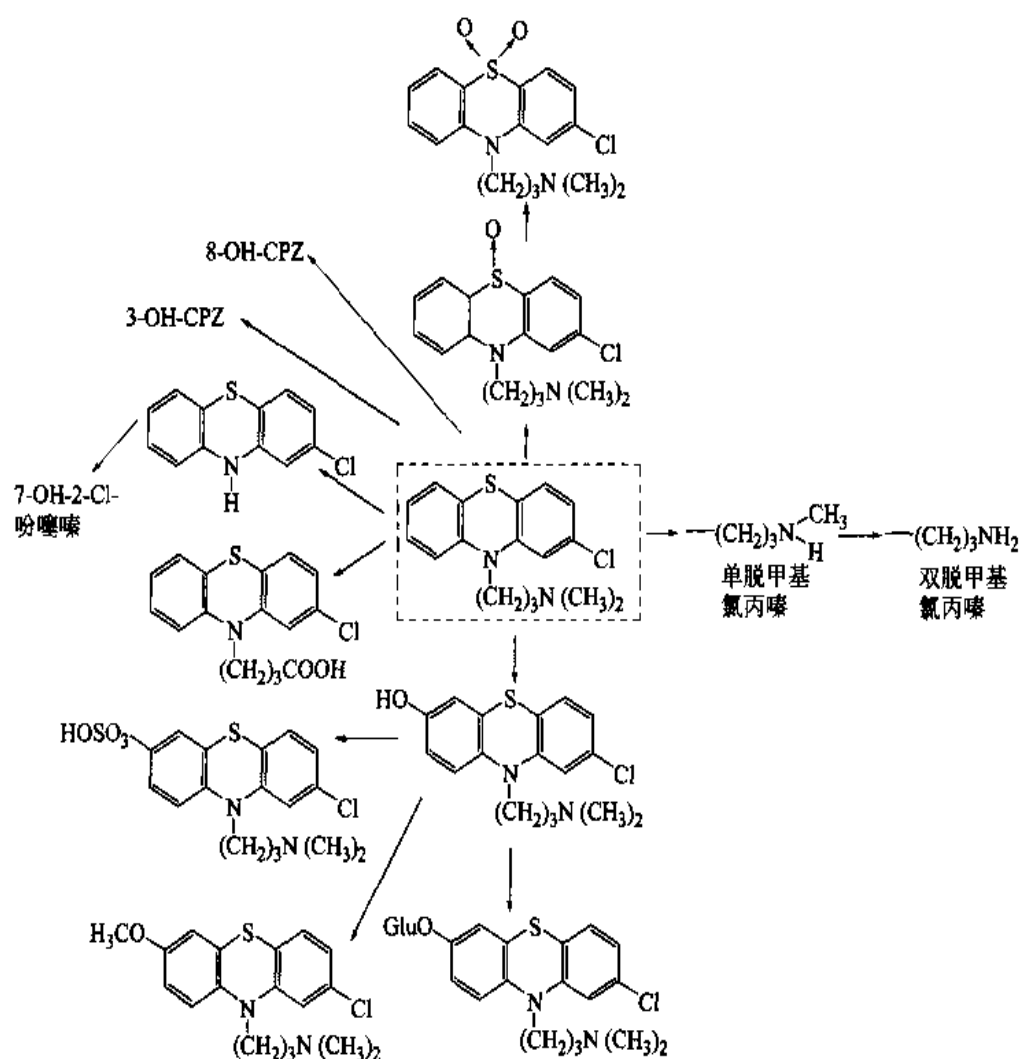
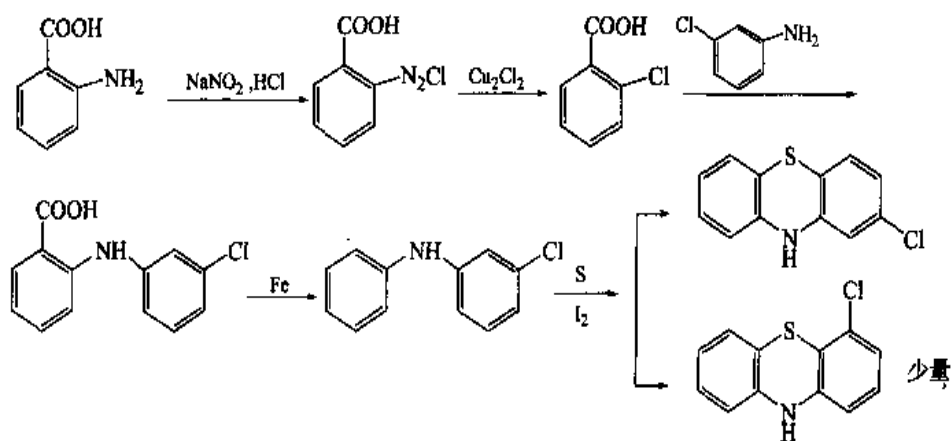
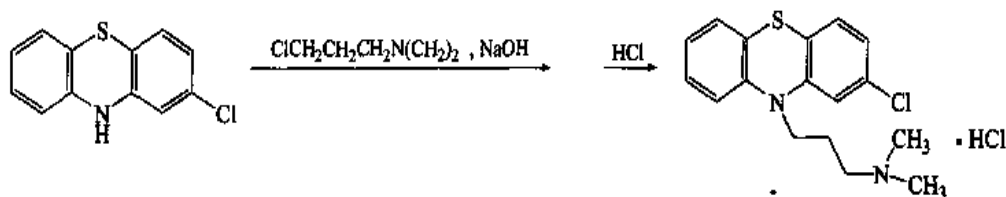


图 7-3 氯丙嗪在体内的主要代谢过程

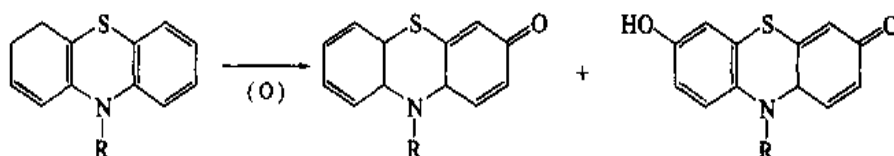
大, 可用氯苯作溶剂, 2-氯吩噻嗪析出结晶, 而 4-氯吩噻嗪留在母液中。以 1-氯-3-二甲氨基丙烷为侧链缩合得到氯丙嗪后, 用饱和盐酸醇溶液成盐得到盐酸氯丙嗪。





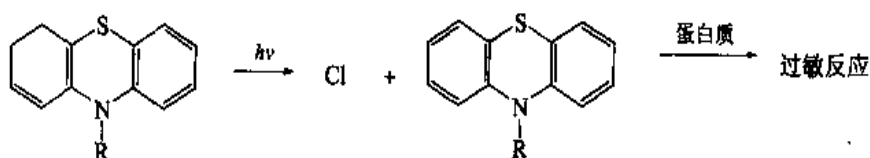
5. 吩噻嗪类药物的一般性质

该类药物具有吩噻嗪母核，环中的 S 和 N 都是很好的电子给予体，所以特别容易氧化。氧化产物非常复杂，大约有十几种，最初的氧化产物是醌式化合物。

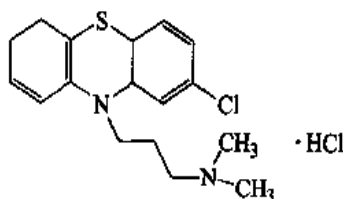


在空气中放置，渐变为红棕色。日光及重金属离子对氧化有催化作用，遇氧化剂则被迅速氧化破坏。

使用吩噻嗪类药物后，有一些病人在日光强烈照射下会发生严重的光化毒反应。如氯丙嗪遇光会分解，生成自由基，并进一步发生各种氧化反应，自由基与体内一些蛋白质作用时，发生过敏反应。故一些病人在服用药物后，在日光照射下皮肤会产生红疹，称为光毒化过敏反应。这是氯丙嗪及其他吩噻嗪药物的毒副作用之一。服用氯丙嗪后应尽量减少户外活动，避免日光照射。



盐酸氯丙嗪 (Chlorpromazine Hydrochloride)



化学名为 *N, N*-二甲基-2-氯-10*H*-吩噻嗪-10-丙胺盐酸盐; *N, N*-dimethyl-2-chloro-10*H*-phenothiazine-10-propanamine hydrochloride; 又名冬眠灵。

本品为白色或乳白色结晶性粉末，微臭，味极苦，有吸湿性，极易溶于水，水溶液显酸性，5%水溶液的 pH 为 4~5，易溶于乙醇或氯仿，不溶于乙醚或苯，mp. 194~198°C。

由于吩噻嗪环的 S 和 N 有丰富的电荷密度，易被氧化，在空气或日光中放置，

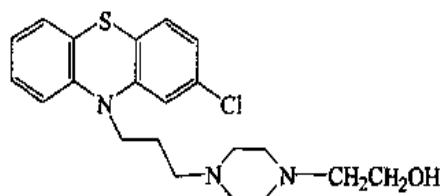
渐变为红色。氧化产物非常复杂，最少有 12 种以上。因此注射液中需加入对氢醌、连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠或维生素 C 等抗氧剂，以阻止氧化变色。

本品水溶液加硝酸后，显红色，同时生成瞬即消失的白色浑浊；稍经放置，红色变深；加热，溶液迅速变为无色。

本品与三氯化铁作用，可显示稳定的红色。

本品的作用机理是通过阻断脑内多巴胺受体，产生抗精神病作用。但它的副作用也与此机理有关，主要是帕金森综合征，不能静坐，或者运动障碍。临床用于治疗精神分裂症和躁狂症，亦用于镇吐，强化麻醉及人工冬眠等。氯丙嗪可抑制脑干网状结构的上行激活系统，故还有很强的镇静作用。可以影响延脑的呕吐中枢活动，故有抑制呕吐的作用。

奋乃静 (Perphenazine)



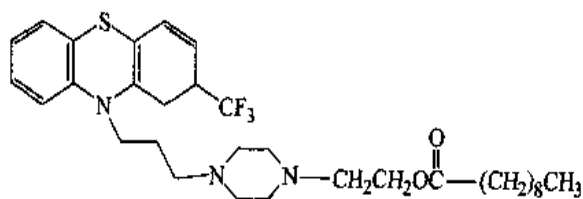
化学名为 4-[3-(2-氯吩噻嗪-10 基)-丙基]-1-哌嗪乙醇；4-[3-(2-chloro-phenothiazin-10-yl)-propyl]-1-piperazineethanol。

本品为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微苦。极易溶于氯仿，溶于乙醇，几乎不溶于水，mp. 94~100℃。

由于分子结构中含有吩噻嗪环，对光敏感，易被氧化，在空气或日光中放置，会氧化逐渐变为红棕色。水溶液中加入氧化剂浓硫酸，呈品红色，加热颜色变深。本品溶于稀盐酸，加热到 80℃，加过氧化氢数滴，药物被氧化呈深红色，放置后，红色渐褪去。

本品具有安定作用，抗精神病作用比氯丙嗪强 6~8 倍。用于慢性精神分裂症、躁狂症、焦虑症及精神失常等，亦有镇吐作用。但可产生严重的锥体外系副作用，忌与肾上腺素合用，否则可能会引起严重的低血压。

癸氟奋乃静 (Fluphenazine Decanoate)



化学名为 4-[3-[2-(三氟甲基)-10*H*-吩噻嗪-10-基]丙基]-1-哌嗪乙醇癸酸酯；
4-[3-(2-trifluoromethyl-10-*H*-phenothiazin-10-yl)-propyl]-1-piperazineethanol decanoate.

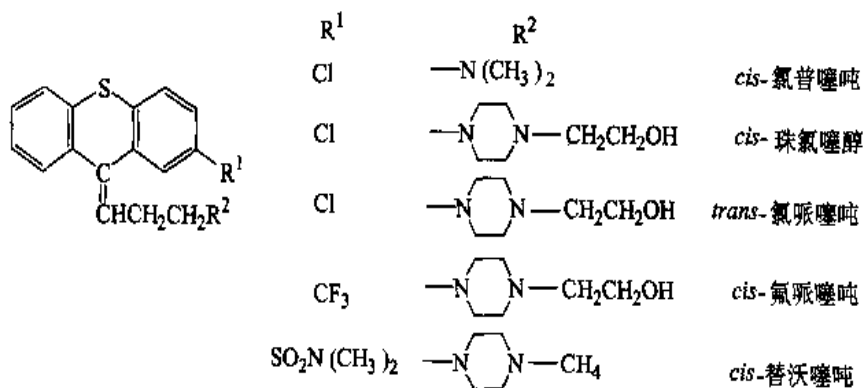
本品是氟奋乃静与癸酸的酯，为淡黄色或黄棕色的黏稠液体，以灭菌的油溶液注射给药。除与奋乃静相似，易氧化，可与浓硫酸、硝酸等氧化试剂反应外，还有氟的特征反应，加入碳酸钠和碳酸钾在 600℃ 炽灼，放冷，酸化后与茜素锆显黄色。

本品的作用机理和氯丙嗪相同，可治疗精神分裂症，对幻觉、妄想和紧张性兴奋的疗效比较好。注射一次可维持作用 2~3 周，特别适用于对口服治疗不合作和需要巩固疗效的患者。

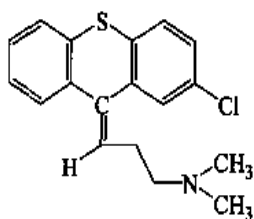
二、硫杂蒽类 (Thioxanthenes)

将碳原子取代吩噻嗪环上 10 位氮原子，形成噻吨类 (Thioxanthenes)，又称硫杂蒽类。由于硫杂蒽衍生物的母核一般与侧链以双键相连，故有几何异构体存在。若 2 位取代基与侧链在同侧，称为顺式 (*cis*-) 异构体，一般是 *Z* 型；2 位取代基与侧链在异侧，称为反式 (*trans*-) 异构体，一般是 *E* 型。此类药物一般是顺式体的抗精神病的活性大于反式体。如顺式氯普噻吨 (Chlorprothixene) 的抗精神病活性是反式体的 5~7 倍。推测原因，可能是顺式异构体与多巴胺受体的构象能部分重叠而有利于与受体的相互作用。

硫杂蒽类的常用药物氯普噻吨 (Chlorprothixene，又名泰尔登，Tardan)，对精神分裂症和神经官能症疗效较好、作用比氯丙嗪强，毒性也较小。氯普噻吨的侧链以羟乙基哌嗪取代，得到珠氯噻醇 (Zuclopenthixol)，活性增强，作用与氟哌啶醇相同。它是顺式异构体，其反式异构体为氟哌噻吨 (Clopenthixol)，作用比氟哌啶醇弱。2 位是三氟甲基取代的衍生物是氟哌噻吨^[3] (Flupenthixol)，其活性超过珠氯噻醇。替沃噻吨 (Tiotixene，氨砒噻吨，Thiothixene) 是新型的 2 位以磺酰氨基取代的硫杂蒽类药物。



氯普噻吨 (Chlorprothixene)

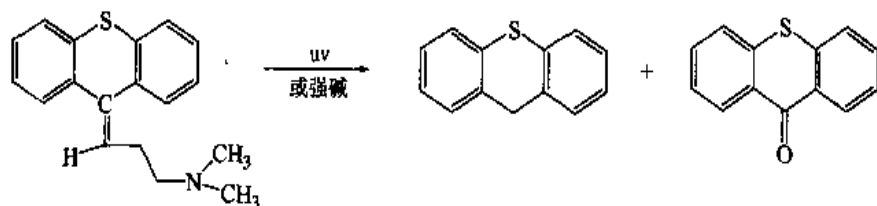


化学名为(*Z*)-*N,N*-二甲胺-3-(2-氯-9*H*-亚噻吨基)-1-丙胺, 3-(2-chloro-9*H*-thioxanthen-9-ylidene)-*N,N*-dimethyl-1-propanamine。

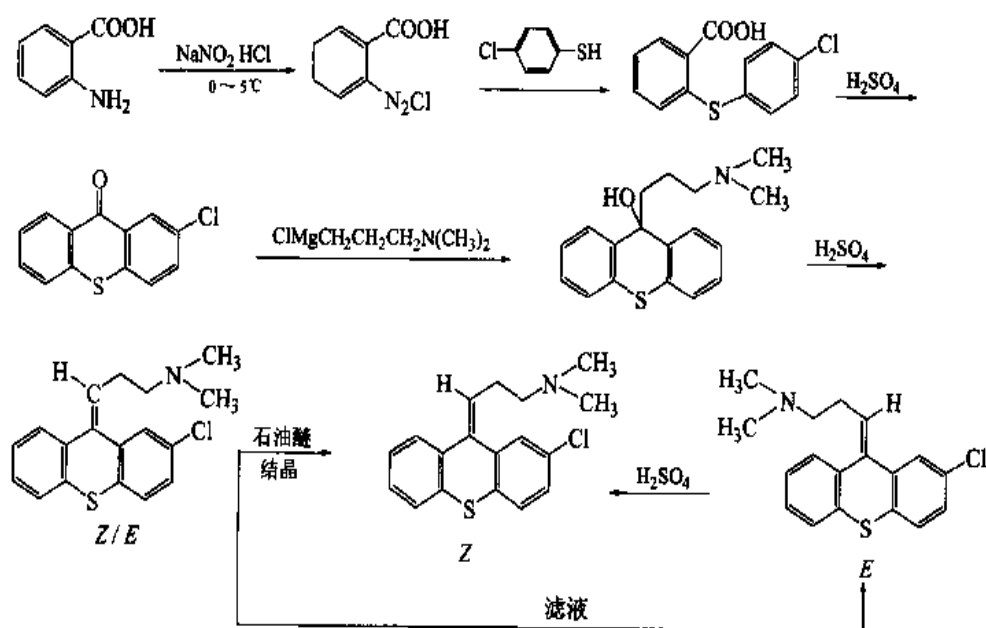
本品是淡黄色结晶性粉末, 具氨臭, 易溶于氯仿或乙醚, 溶于乙醇, 不溶于水, mp. 97~98℃。具碱性, 侧链的二甲胺基能与盐酸成盐。

本品加硝酸后显亮红色, 在紫外灯下其溶液显绿色。

本品在室温条件下比较稳定, 在光照和碱性条件下, 可发生双键的分解, 生成 2-氯噻吨和 2-氯噻吨酮。



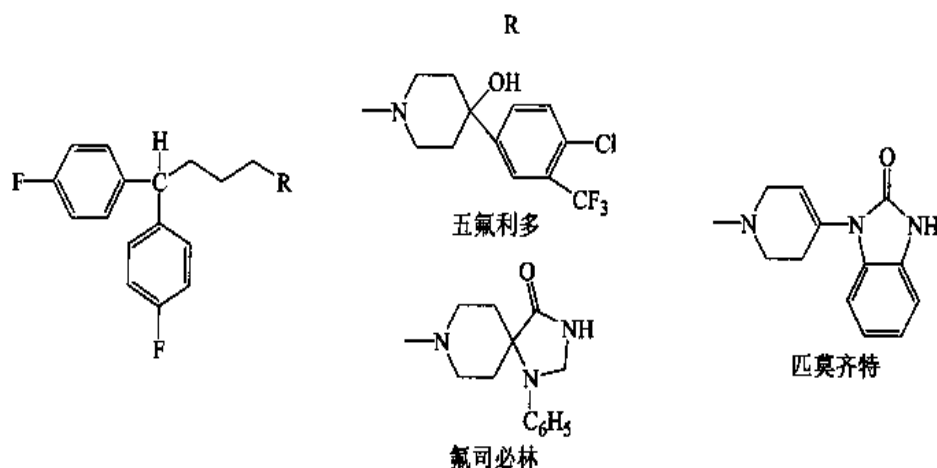
本品合成的关键是噻吨环的合成。以邻氨基苯甲酸经重氮化, 生成的重氮化物与对氯苯硫酚缩合生成 4-氯二苯硫-2'-羧酸, 经脱水环合, 得到三环物 2-氯噻吨酮。以二甲胺基氯丙烷的格氏试剂经 Grignard 反应, 再用硫酸脱水, 得到 *E* 和



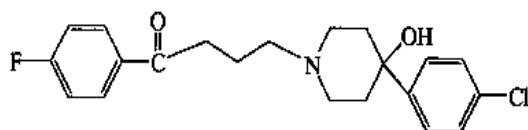
嗪的 700 倍。利用这一特点,把氟哌利多与镇痛药一起静脉注射,能产生特殊的称为“神经安定镇痛术”的麻醉状态,可用于某些小手术的麻醉。

丁酰苯类药物的锥体外系副作用较大,将氟哌利多的氧用其电子等排体硫替代,得到替米哌隆(Timiperone),其抗精神病的作用强而锥体外系或运动系统的副作用则很小,但其他方面的不良反应也较多。

在对丁酰苯类的结构改造中,用 4-氟苯甲基取代丁酰苯部分的酮基,发现了二苯丁基哌啶类(Diphenylbutylpiperidines)药物。五氟利多(Penfluridol)的结构与氟哌啶醇近似,因阻断 D_2 受体而产效。它是长效的抗精神病药物,由于亲脂性强,口服吸收后,先储存在脂肪组织中,然后缓慢释放。五氟利多透入和离开脑组织都比较缓慢,所以口服一次能维持一周。氟司必林(Fluspirilene)和匹莫齐特(Pimozide)也属于二苯丁基哌啶类。氟司必林具有长效作用,深部肌肉注射一次,可维持一周。



氟哌啶醇 (Haloperidol)



化学名为 1-(4-氟苯基)-4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-丁酮;
[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-(4-fluorophenyl)-1-butanone。

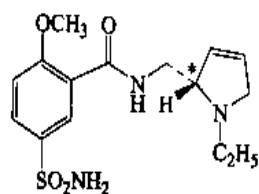
本品为白色或类白色结晶性粉末,无臭,无味;溶于氯仿,略溶于乙醇、微溶于乙醚,几乎不溶于水;mp. 147~149℃,对光敏感。

本品的合成方法是以氟苯为原料,与 4-氯丁酰氯经 Friedel-Crafts 反应,形成 4-氯-1-(4-氟苯基)丁酮-1。再用 1-氯-4-异丙烯基苯与氯化铵、甲醛缩合,再经盐酸加热脱水重排生成 4-(4-氯苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,经溴化氢加成、水解生成 4-(4-氯苯基)哌啶-4-醇。后者与 4-氯-1-(4-氟苯基)丁酮-1 缩合而得到本品。

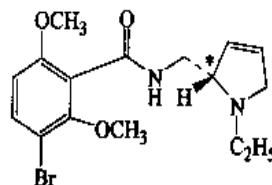
长效药氟哌啶醇癸酸酯是本品和癸酸的酯化物，在肌组织中逐渐释放，经酶水解产生氟哌啶醇进入血液。可每4周注射一次。

四、苯酰胺类 (Benzamides)

苯酰胺类 (Benzamides) 药物是20世纪70年代后发展起来的一类作用强而副作用相对低的抗精神病药物。在对局麻药普鲁卡因的结构改造中，发现甲氧普胺有很强的止吐作用，并有轻微的镇静作用。深入研究其作用机理，发现与拮抗多巴胺受体有关，因此进一步对苯甲酰胺类结构进行研究，发现了舒必利 (Sulpiride) 等苯酰胺类的抗精神病药物。舒必利不仅能抗精神病和抗抑郁，同时还有止吐及抑制胃液分泌作用。它的作用机理是对中脑边缘系统多巴胺功能的亢进有明显的抑制作用，并有神经肌肉副作用。由于它能阻滞疼痛冲动经丘脑束向网状结构的传导，因此具有镇痛作用。



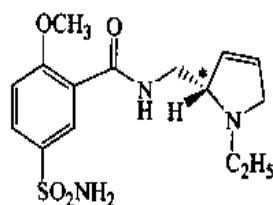
舒必利



瑞莫必利

S-(-)瑞莫必利 (Remoxipride) 是舒必利的类似物，虽作用弱，但它是相对特异性的多巴胺 D_2 受体拮抗剂，对 D_1 受体亲和力小，对多巴胺刺激的腺苷酸环化酶的活性无影响。它的生物利用度大于90%，半衰期4~7h。用于精神分裂症。

舒必利 (Sulpiride)



化学名为 *N*-[甲基-(1-乙基-2-吡咯烷基)]-2-甲氧基-5-(氨基磺酰基)-苯甲酰胺；*N*-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(Aminosulfonyl)-benzamide]。

本品为白色结晶性粉末，无臭，味苦，微溶于乙醇、丙酮，几乎不溶于水、乙醚、氯仿及苯，在氢氧化钠溶液中极易溶解，mp. 177~180℃， pK_a 为9.1。在氢氧化钠中加热，水解释放出氨气，能使湿润的红色石蕊试纸变蓝。

结构中具有手性碳，故具有光学异构体，左旋体 *S*-(-)具有抗精神病活性，临床使用外消旋体。

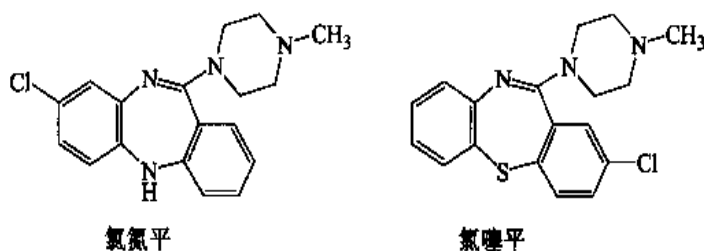
本品于1989年在国内上市，没有明显的镇静作用，适用于治疗精神分裂症及焦虑性神经官能症，也有用于止吐，止吐作用是氯丙嗪的166倍，并有抗抑郁

作用。它的优点是很少有锥体外系副作用。

其作用机理是对多巴胺 D_2 受体有选择性阻断作用，与其他抗精神病药物不同的是，它对多巴胺能神经元的作用与腺苷酸环化酶的功能无关。

五、二苯二氮䓬类及其衍生物 (Dibenzodiazepines and Derivatives)

对吩噻嗪类的噻嗪环进行结构改造，将 6 元环扩为二氮䓬环得到氯氮平 (Clozapine)，于 1966 年开始在临床上使用，为广谱的抗精神病药物。但发现其有严重的致粒细胞减少的副作用，受到美国 FDA 的严格限制。后来发现该药的锥体外系副作用小，1990 年又重新批准使用。



对氯氮平进行构效关系的研究，发现 5 位的 $-NH-$ 以生物电子等排体 O 或 S 取代时，可保留相同的抗精神病作用。5 位 $-NH-$ 替换为 S 时，形成二苯并硫氮杂䓬 (Dibenzosulfazepines)，例如氯噻平 (Clothiapine)，具有很好的抗幻觉、妄想的作用，可用于精神分裂症。5 位 $-NH-$ 替换为 O 时，得到抗抑郁药物。

六、抗精神病药物的作用机理 (Action Mechanism of antipsychotics)

上述大部分抗精神病药物的作用机理是作用于多巴胺受体，长期使用会反馈地引起多巴胺神经受体反常的增加，或多或少都有锥体外系副作用，这些药物称为经典型抗精神病药物。锥体外系症状主要是帕金森征 (Parkinson's disease)，表现为运动障碍：坐立不安，不停地动作；震颤、僵硬等。

为了解决这一问题，深入研究了精神病的发病机理。精神分裂症的发病机理比较复杂，一般认为可能与脑内神经递质多巴胺有关^[4]。多巴胺是重要的神经递质之一，当脑内多巴胺能神经功能过强，多巴胺过量，或多巴胺受体超敏，就容易产生精神分裂症，因此抗精神病药物的作用主要与阻断多巴胺受体有关。大部分药物是多巴胺受体的拮抗剂。

目前已发现多巴胺 (DA) 受体有 5 种亚型，分别是 DA_1 、 DA_2 、 DA_3 、 DA_4 和 DA_5 ^[5]。其中以 DA_1 和 DA_2 为主， DA_1 受体主要分布在突触后，而 DA_2 受体在突触前和突触后均有分布。 DA_2 受体兴奋时，能抑制腺苷酸环化酶，降低 cAMP 的含量。所以，选择性地抑制 DA_2 受体，可产生很强的抗精神病作用。

多巴胺在脑内分布很不均匀，大部分集中分布在纹状体、黑质和苍白球。脑内 DA 的作用有几条通路 (图 7-5)，其中中脑-边缘通路 (Mesolimbic pathway)

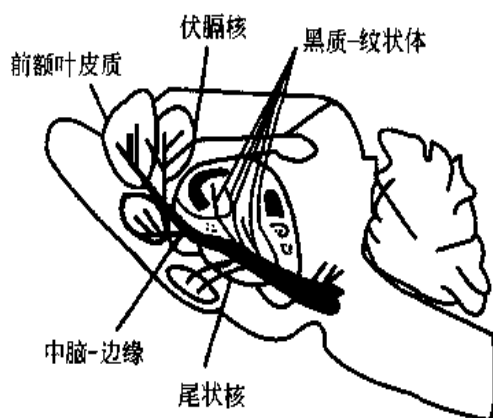


图 7-5 脑内多巴胺的主要通路

和中脑-皮质通路 (Nigrostriatal pathway) 与精神、情绪、情感等行为活动有关。精神分裂症患者往往是这两条通路功能失常, 并伴有脑内 DA 受体增多, 抗精神分裂症药通过阻断这两条通路的 D_2 受体而发挥疗效; 第三条通路是结节-漏斗通路 (hypophyseal-infundibular), 主管垂体前叶的内分泌功能; 另外一条通路是黑质-纹状体通路 (nigro-striatal), 属于锥体外系, 使运动协调, 当此通路的功能减弱时会引起帕金森病, 功能亢进则出现多

动症。如果药物在阻断前两条通路时, 同时阻断黑质-纹状体和结节-漏斗通路, 会分别导致锥体外系副作用和内分泌方面改变, 这就是锥体外系副作用产生的机理。

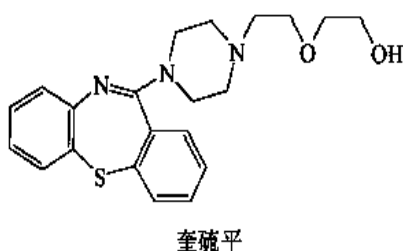
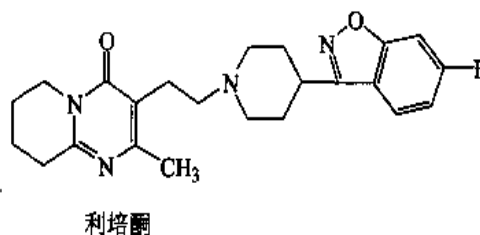
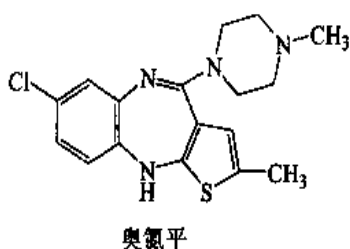
本章介绍的大部分药物都是 DA_2 受体拮抗剂, 但多巴胺理论也有不完善的地方, 有些药物对 DA_2 受体作用并不强, 却有良好的抗精神病作用。说明抗精神病药物是多靶点的, 目前对脑内非多巴胺受体研究较多的是 5-羟色胺的亚型 $5-HT_2$ 受体。5-羟色胺是神经系统中含量最多的神经递质, 控制大脑的许多功能, 与情绪、抑郁等有着密切关系。5-羟色胺受体有 $5-HT_1 \sim 5-HT_7$ 共 7 种亚型, 多项研究发现, $5-HT_2$ 受体拮抗剂可以使黑质纹状体通路的多巴胺释放, 使多巴胺神经调节运动的功能得以恢复。从这一启示出发, 设想如果一种药物既能拮抗 DA_2 受体, 又能拮抗 $5-HT_2$ 受体, 可以通过两个神经系统的相互作用降低锥体外系副作用, 就是理想的非经典抗精神病药物。

第二节 非经典抗精神病药物 (Atypical Antipsychotic Drugs)

近年来, 随着精神药理学的发展, 对药物毒副作用发生机理, 特别针对锥体外系反应和迟发性运动障碍进行了深入的研究。精神分裂症与中枢多巴胺能系统功能过强有关, 现有药物大部分是不同的多巴胺受体拮抗剂。抗精神病作用与锥体外系副作用的区别是: 当对边缘系统及皮层的多巴胺能系统抑制时, 可产生抗精神病作用, 而对黑质-纹状体多巴胺能系统的抑制则产生锥体外系不良反应。苯甲酰胺类如舒必利的锥体外系副作用极少, 主要原因是它能特异性的拮抗多巴胺

DA₂受体,只抑制边缘系统神经细胞,对纹状体和黑质中的神经影响较小。另外,还发现氯氮平可以选择性抑制多巴胺神经,特异性地作用于中脑皮层的多巴胺神经元,因而较少产生锥体外系副作用,基本不发生迟发性运动障碍。这说明抗精神病作用与锥体外系副作用是可以分开的,从此开创了精神病药物研究的新篇章,发展了一类非经典精神病药物。

受氯氮平研究思路的启示,开发的非经典的药物有利培酮(Risperidone)、奥氮平(Olanzapine)和奎硫平(Quetiapine, Seroquel)等。它们的特点是对5HT₂及多巴胺DA₂受体均有拮抗活性,疗效高而锥体外系不良反应很少。

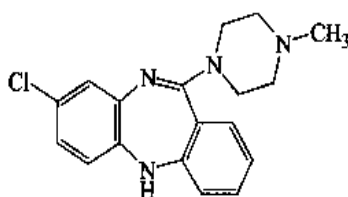


奥氮平对中枢神经系统的多种受体都具有作用,包括:5-HT_{2A}、5-HT₃、5-HT₆,多巴胺受体D₁~D₅,毒蕈碱受体M₁~M₅,等。因此奥氮平对精神病有广泛的疗效。另外,它只选择性地减少中脑边缘系统的多巴胺神经元活动,对纹状体的运动功能影响小,所以几乎没有锥体外系副作用,适用于各种精神分裂症。

利培酮属于非经典的新一代抗精神病药物,于1997年上市^[6]。它的独特之处在于,是高选择性的5HT₂/DA₂受体平衡拮抗剂,因此减少了锥体外系的作用。它对多巴胺D₂受体的阻断作用极强,可控制幻觉、妄想等神经分裂症的阳性症状,又对5HT₂受体有一定的阻断作用,可改善思维贫乏、感情冷漠等精神分裂症的阴性症状。因此适用于各种精神分裂症,对焦虑和抑郁症都有效。利培酮口服吸收完全,在肝脏受P450酶催化,生成9-羟基利培酮具有抗精神病活性。原药的半衰期只有3h,而9-羟基利培酮的半衰期长达24h。

奎硫平在临床上以它的反丁烯二酸应用,它虽然对DA₂和5-HT₂的结合力比较弱,作用不如其他的抗精神病药物,但对两者亲和力的比值比较高,因此几乎不产生锥体外系副作用。

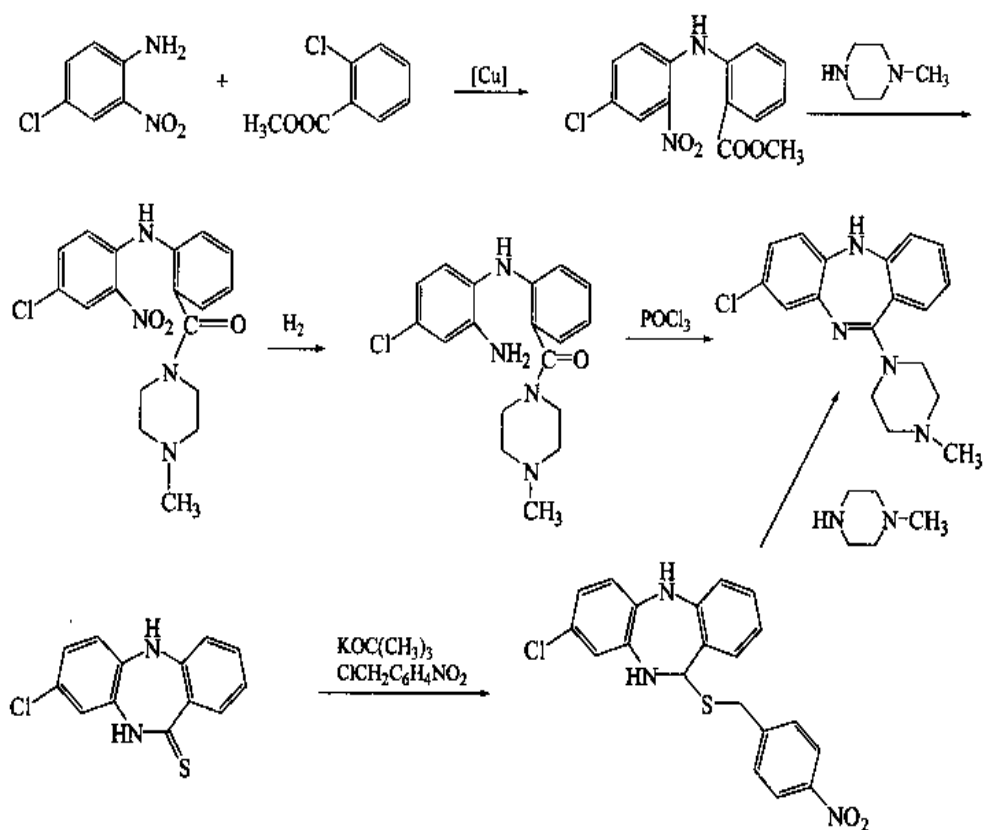
氯氮平 (Clozapine)



化学名为 8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草；8-chloro-11-(4-methy-1-piperazinyl)-5H-dibenzo [b, e] [1,4]diazepine。又名氯扎平。

本品为淡黄色结晶性粉末，易溶于氯仿，溶于乙醇，几乎不溶于水，略溶于异丙醇，mp. 183~184℃。

本品的合成方法是以 4-氯-2-硝基苯胺为原料^[7]，铜催化与 2-氯苯甲酸甲酯缩合后，再与 1-甲基哌嗪缩合，催化氢化还原硝基，生成 4-氯-2-氨基-2'-[1-(4-甲基)哌嗪基甲酰胺基] 二苯胺，再用三氯氧磷加热环合得到。也可从 8-氯-11-硫代-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e]-1,4-二氮杂草出发，得到目的物。



本品作用于脑边缘系的多巴胺受体，调节多巴胺与 D₁ 受体和 D₂ 受体的结合功能，并具有拮抗 5-HT₂ 作用。本品还能与许多非多巴胺能的受体相结合。

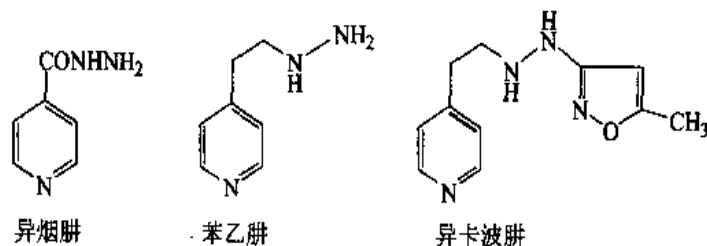
本品口服吸收迅速，几乎 100% 吸收，吸收后迅速广泛分布到各种组织，由

抗抑郁药按作用机理,从靶点分析,可分为去甲肾上腺素重摄取抑制剂(也常被称为新三环类抗抑郁药),5-羟色胺重摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂。

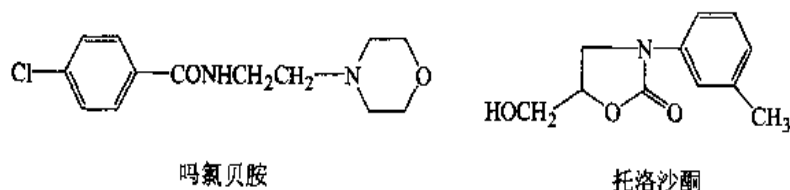
一、单胺氧化酶抑制剂 (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI)

单胺氧化酶(MAO)是一种催化体内单胺类递质代谢失活的酶,单胺氧化酶抑制剂可以通过抑制去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺等单胺类递质的代谢失活,而减少脑内5-HT和NA的氧化脱胺代谢,使脑内受体部位神经递质5-HT或NA的浓度增加,利于突触的神经传递而达到抗抑郁的目的。

单胺氧化酶抑制剂的发现是一偶然发现。在治疗肺结核的过程中,意外发现肺结核病人服用异烟肼(Isoniazid)后,有与体征不相符的现象,情绪明显提高。研究发现这是由于异烟肼有强烈的抑制单胺氧化酶的作用。受其启发,又合成了苯乙肼(Phenelzine)和异卡波肼(Isocarboxazid)等。但这些药物含肼的结构复杂,毒性大,副作用多,限制了在临床上的应用。



后来发现,单胺氧化酶有两种亚型,分别是MAO-A和MAO-B。MAO-A与去甲肾上腺素和5-HT的代谢有关。所以如果特异性地与MAO-A作用,则能提高药物的选择性而增强抗抑郁作用。这类药物用于临床的第一个药物是近年来开发的吗氯贝胺(Moclobemide),它在体内高度选择性和可逆性地抑制MAO-A,称为可逆性MAO-A抑制剂。



托洛沙酮(Toloxatone)是一种新型结构的抗抑郁药,可以选择性地抑制MAO-A活性,阻断5-HT和NA的代谢。与吗氯贝胺相同,也属于可逆性的酶抑制剂。由于其口服吸收迅速,30 min即可达到血药浓度的高峰。

吗氯贝胺 (Moclobemide)



化学名为 4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺; *N*-(morpholinoethyl)-4-chlorobenzamide。

本品是以异丙醇重结晶而得的白色结晶性粉末, mp.138~139℃。

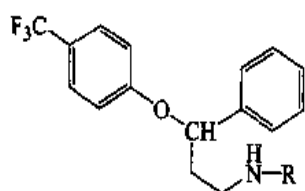
本品(简称 Moc)是苯甲酰胺的衍生物, 于 1990 年首先在瑞典上市。是特异性单胺氧化酶 A(MAO-A)的可逆性抑制剂^[8], 临床用于治疗精神抑郁症。

在体外实验中本品对大鼠脑内 MAO-A 活性产生较弱的抑制作用, 但在体内可呈现较明显的抑制作用^[9]。因此, 推测药物在体内经生物转化后可产生有活性的代谢产物。

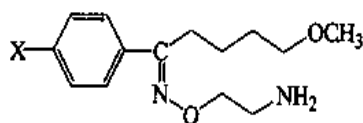
本品无催眠副作用, 一天 2 次服用 200mg 也不会产生明显的镇静作用。与不可逆的酶抑制剂相比, 本品在停药后, 单胺氧化酶的活性恢复快, 不良反应轻。不过由于其在体内代谢速度快, 开始使用时需要较大剂量。

二、5-羟色胺重摄取抑制剂 (Serotonin-reuptake Inhibitors)

5-羟色胺 (5-HT) 重摄取抑制剂的作用机理是抑制神经细胞对 5-HT 的重摄取, 提高其在突触间隙中的浓度, 从而可以改善病人的低落情绪。该类药物治疗性强, 副作用明显低于三环类。常用的药物有氟西汀 (Fluoxetine) 及其代谢产物去甲氟西汀 (Demethyl fluoxetine)。



R=CH₃ 氟西汀
R=H 去甲氟西汀

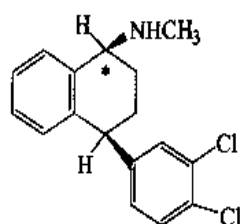


X=Cl 氟伏沙明
X=CF₃ 氟伏沙明

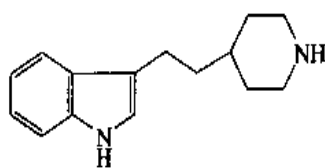
氟西汀是新一代的非三环类的抗抑郁药, 临床上常用其盐酸盐。它是 5-羟色胺 (5-HT) 重摄取抑制剂, 选择性强, 安全性大。本品口服吸收好, 生物利用度达 100%。半衰期长达 70 h, 是长效的口服抗抑郁药。能明显改善抑郁症状, 以及焦虑和睡眠障碍。由于其代谢物去甲氟西汀具有与氟西汀相同的药理活性, 而且半衰期长达 330 h, 会产生药物积蓄及排泄缓慢的现象。因此肝病和肾病患者需要考虑用药安全问题。过去临床上使用氟西汀的消旋体, 现已将 *R*-氟西汀分离, 降低了毒性和副作用, 安全性更高。

氯伏胺 (Clovoxamine), 氟伏沙明和氟伏沙明 (Fluvoxamine) 都能强烈抑制 5-羟色胺的再吸收, 而对中枢的多巴胺的摄取无影响。氟伏沙明的优点是没有兴奋和镇静作用, 也不影响单胺氧化酶的活性及 NA 的重摄取。

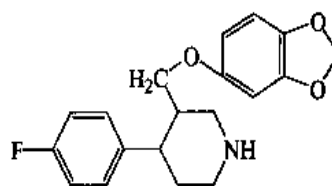
舍曲林 (Sertraline) 和吲达品 (Indalpine) 为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。



舍曲林



明达品

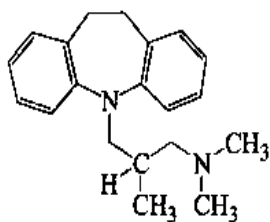


帕罗西汀

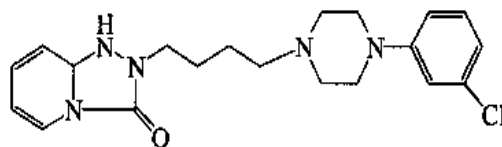
舍曲林是近年发现的新型抗抑郁药，其 1*S*-*cis* (+) 异构体具有抗抑郁活性，为强效的特异性的 5-HT 吸收抑制剂。其 (+) 异构体的活性要比 (-) 异构体大好几倍。与其他抗抑郁药相比，舍曲林的抑制程度强，通过干扰 5-HT 的重摄取，可预防抑郁症早期发作的复发。舍曲林由于不会改变心脏的传导作用，所以适合老年人使用。其半衰期在 22~36 h，它的代谢产物 *N*-去甲舍曲林的药理作用低于舍曲林，是其 1/20，但半衰期长达 62~104 h。舍曲林治疗抑郁症的效果显著，如果持续服用，可以预防抑郁症复发。

帕罗西汀 (Paroxetine, Paxil) 属于四环类抗抑郁药，临床用其马来酸盐，比氯米帕明易耐受。它能竞争性地干扰神经递质进入神经元膜的主动转运过程，从而选择性地抑制突触对 5-HT 的重吸收，对用三环类抗抑郁药难以奏效的病人有较好的作用。帕罗西汀有两个手性碳，其 *trans*- (-)-异构体具有抗抑郁作用，只有 *S*, *S* 型的活性最高，是其对映体的 131 倍。

曲米帕明 (Trimipramine) 副作用小，没有中枢抑制作用，显效快，副作用小。它的特点是与脑内 5-HT₂ 受体有高度的亲和力，可直接作用于受体，而不影响 5-HT 及 NA 的再摄取。除治疗抑郁，还用于治疗焦虑、失眠和精神分裂症。曲唑酮 (Trazodone) 是三唑吡啶类的抗抑郁药，由于对心血管系统的毒性小，比较适合用于老年或有心血管病的抑郁症患者。这两个药物都被称为“第二代”抗抑郁药。



曲米帕明

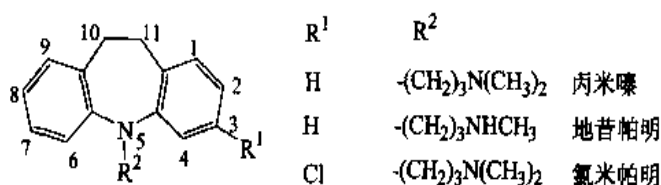


曲唑酮

三、去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (Norepinephrine-reuptake inhibitors)

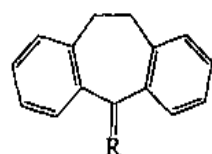
脑内去甲肾上腺素功能亢进可表现为狂躁，而功能低下则表现为抑郁。神经突触对去甲肾上腺素的重摄入，可降低脑内去甲肾上腺素的含量，因此去甲肾上腺素重摄入抑制剂是重要的抗抑郁药。

利用生物电子等排原理, 将吩噻嗪类分子中的硫原子以生物电子等排体 1,2-亚乙基—CH₂—CH₂—或电子等排体 1,2-亚乙烯基—CH=CH—取代时, 便形成了二苯并氮杂茛类抗抑郁药。如丙米嗪 (Imipramine), 是通过抑制神经末梢对 NA 和 5-HT 的再摄取, 减少 NA 和 5-HT 的氧化脱胺代谢, 增加突触间隙的 NA 和 5-HT 的浓度, 促进神经传递, 而产生抗抑郁作用。但显效慢, 大多数患者在使用一周以后才可观察到疗效。它在体内脱甲基生成活性代谢产物地昔帕明 (Desipramine, 去甲米嗪) 也有明显的抗抑郁作用。



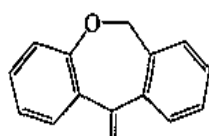
氯米帕明 (Clomipramine) 是起效快的抗抑郁药, 它同时还能抗焦虑。氯米帕明除了作去甲肾上腺素重摄取的抑制剂外, 对 5-羟色胺的重摄取作用也很强, 是广谱的抗抑郁药。它在肝脏代谢生成活性的代谢产物去甲氯米帕明, 其血药浓度是原药的 2 倍, 亦具有抑制去甲肾上腺素重摄取的作用。

仿照硫杂茛类的结构类型, 采用生物电子等排体原理, 将二苯并氮杂茛母核中的氮原子以碳原子取代, 并通过双键与侧链相连, 便形成二苯并环庚二烯类抗抑郁药。例如阿米替林 (Amitriptyline) 可选择性地抑制中枢突触部位对去甲肾上腺素的再摄取, 它的活性代谢产物去甲替林 (Nortriptyline), 抗抑郁作用比丙米嗪强, 可提高患者的情绪。氯氮平类似结构的衍生物多塞平 (Doxepin, 多虑平) 是油状的异构体化合物, 具有较强的抗抑郁作用, 由于其镇静作用较强, 常用于治疗焦虑性抑郁症。



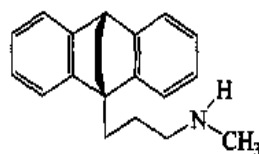
R = —CH(CH₂)₂N(CH₃)₂ 阿米替林

R = —CH(CH₂)₂NHCH₃ 去甲替林



多塞平

·HCl



马普替林

马普替林 (Maprotiline) 属于 9,10-二氢茛的 9,10-亚乙基桥环衍生物, 也称为四环类抗抑郁药, 为选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂, 对 5-HT 几乎没有作用。是广谱的抗抑郁药, 副作用比丙米嗪小而且奏效快。由于它有适度的镇静作用, 解除因抑郁引起的焦虑, 不影响白天的活动, 晚上使用还有一定的催眠作用。

将氯氮平 5 位的 N 用 O 取代, 形成二苯并氧氮杂茛 (Dibenzoxazepines), 洛沙平 (Loxapine) 是代表药物之一。阿莫沙平 (Amoxapine) 是洛沙平的脱甲基活

促进 5-HT 合成, 可使情绪稳定。也有人认为碳酸锂的机理是抑制脑内神经突触部位的去甲肾上腺素释放, 并促进其再摄取, 使去甲肾上腺素的含量降低, 稳定病人的情绪, 除用于躁狂症, 还能治疗神经分裂症。碳酸锂虽然口服吸收完全, 但由于通过血脑屏障慢, 因此显效慢。

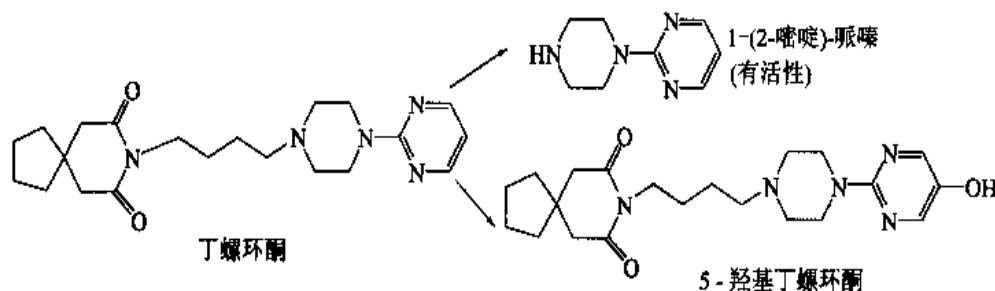
二、抗焦虑药 (Antianxiety Drugs)

焦虑症是一种持续性的情绪紧张、惊恐不安, 常伴有自主神经功能障碍。

目前临床上以苯二氮草类药物为首选药, 如 1,4-苯二氮草类的地西洋 (Diazepam)、硝西洋 (Nitrazepam)、氯硝西洋 (Clonazepam)、奥沙西洋 (Oxazepam)、劳拉西洋 (Lorazepam)、三氮唑 (Triazolam) 等均是常用的抗焦虑药 (见第六章有关部分)。

丁螺环酮 (Buspirone) 属于新型的氮杂螺环癸烷双酮类抗焦虑药, 它的作用机制比较复杂, 公认的机理认为它是特异性的突触 5-HT_{1a} 受体的激动剂, 可加强 5-HT 系统的功能和增加 5-HT 的含量。它几乎可以 100% 的迅速吸收, 但易代谢, 半衰期只有 2~3 h。

丁螺环酮口服吸收后在肝脏代谢, 体内经氧化脱烃, 生成的 1-(2-嘧啶)-哌嗪仍具有抗焦虑活性, 而嘧啶环上的氧化代谢产物没有活性。



丁螺环酮的优点是没有镇静催眠作用, 不会引起嗜睡的副作用, 特别适合于驾驶、高空作业等人员使用。

参 考 文 献

- 1 赵爱玲, 赵靖平. 国外医学精神病分册. 2002, 29(2): 101~104
- 2 David A W, Thomas LL. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 416
- 3 居粉英, 王祖咏. 新药与临床. 1996, 15(1): 19~21
- 4 Kane J M. *Drugs*, 1993, 46(4): 585~597
- 5 Knoerzer T A, Nichols D E, Brewster W K. *J Med Chem*, 1994, 37: 2453~2460
- 6 顾牛范, 姚芳传. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(5): 318~321
- 7 Liegeois, Jean-Francois F D, Dolembreux B E. US 5393752 (1995)
- 8 Fitton A.M. *Drugs*, 1992, 43(4): 561~596

- 9 Burton C J, Callingham B, Morton A J. *J Pharmacy Pharmacol*, 1984, 36(supple): 53w

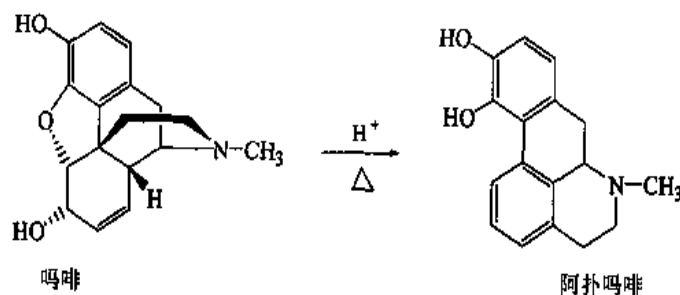
选 读 资 料

- 1 Chilmonezyk Z. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(10): 791~801
- 2 稽汝运. 国外药学——合成药. 生化、制剂分册, 1991, 12(2): 66~77
- 3 邹冈 主编. 基础神经药理学. 北京: 科学出版社, 1999. p203~233
- 4 赵靖平, 杨德森. 国外医学精神分册, 1999, 26(3): 140~143

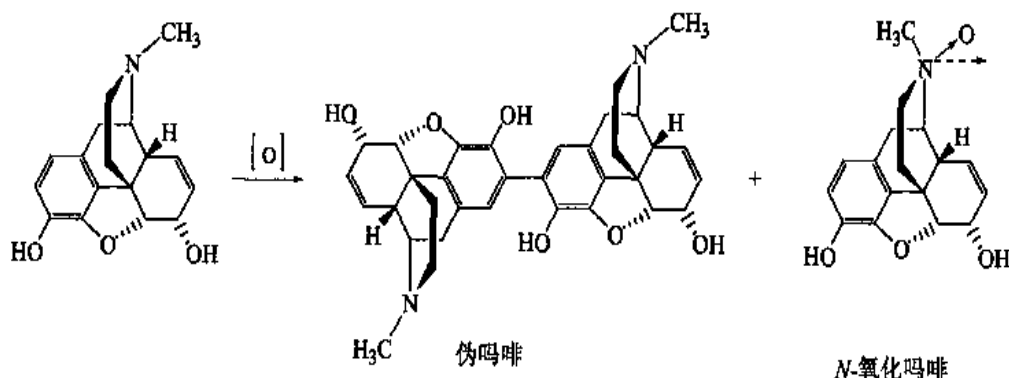
5个手性中心, 5个手性中心分别为 $5R, 6S, 9R, 13S, 14R$ 。五个环耦合的方式为: B/C 环呈顺式, C/D 环呈顺式, C/E 环呈反式, 这样的耦合方式使吗啡环的立体构象呈 T 型。有效的吗啡构型是左旋吗啡, 而右旋吗啡则完全没有镇痛及其他生理活性。左旋吗啡对所有的疼痛都有效, 但是容易成瘾。左旋吗啡还具有呼吸抑制、血压降低、恶心、呕吐、便秘、排尿困难等副作用。由左、右旋体药效作用的截然不同, 可以看到吗啡类的镇痛活性与其立体结构严格相关。

吗啡的结构中含有五个重要的官能团, 这些官能团决定了吗啡的化学性质。吗啡结构的 3 位是具有弱酸性的酚羟基, 17 位是碱性的 *N*-甲基叔胺, 因此, 吗啡具有酸碱两性, 有两个 pK_a , 分别为 9.9 (HA) 和 8.0 (HB^+)。通常将吗啡的碱性基团与酸, 如盐酸、硫酸等成盐后供药用, 如临床常用的盐酸吗啡。

吗啡结构的 6, 7, 8 位为烯丙醇的结构体系, 而 D 环是由连接 A 环和 C 环的氧桥形成的, 相当于二氢呋喃环。烯丙醇和氧桥结构使得吗啡对酸性条件比较敏感。当吗啡在酸性条件下加热时, 可脱水并发生分子重排, 生成阿扑吗啡 (Apomorphine), 可兴奋中枢的呕吐中枢, 起到催吐的作用。



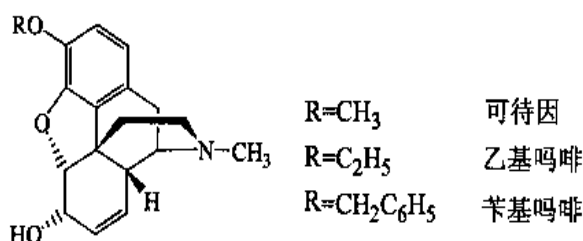
吗啡结构中的 3 位酚羟基除具酸性外, 还易被氧化。吗啡遇空气和光照发生氧化生成伪吗啡 (Pseudomorphine), 又称双吗啡 (Dimorphine), 和 *N*-氧化吗啡, 其中, 伪吗啡的毒性较大。因此, 应对吗啡避光保存。



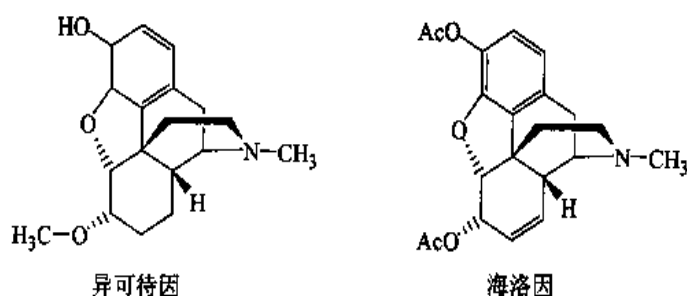
吗啡临床用做镇痛药物, 由于其毒副作用, 尤其是成瘾性和呼吸抑制作用较为突出, 因此, 需要对吗啡进行结构改造。

为了研究吗啡中所含有的有效基团,人们合成了大量的吗啡衍生物,并从中总结出了吗啡的活性位点。吗啡结构中含有三个极性基团:3位的酚羟基,6位的羟基和叔胺,因为阿片类镇痛药是作用于中枢神经系统的,增加药物的亲脂性有助于其通过血脑屏障,提高脑内药物的含量。

人们将3位酚羟基烷基化后得到了可待因(Codeine)、乙基吗啡(Ethylmorphine)和苄基吗啡(Peronine)等。3位酚羟基烷基化后,镇痛活性降低,成瘾性也相应降低。可待因的镇痛作用是吗啡的1/6~1/12,成瘾性小,可作为镇咳药。乙基吗啡的镇痛强度与副反应介于可待因及吗啡之间。可待因在体外实验中显示其活性仅有吗啡的0.1%,而体内实验显示为吗啡的20%活性,将可待因直接注入中枢神经系统,没有生理活性现象,这表明酚羟基甲基化后的可待因在体内可以转化为吗啡而产生生理活性,同时说明3位酚羟基是重要的活性结构。



6位上的羟基经过烷基化或者去羟基后,得到的一系列化合物的镇痛活性并没有减弱,而是增强了,同时副作用也增大了。如异可待因(Heterocodeine),是6位甲基化的产物,其活性是吗啡的5倍,而6-去羟基吗啡的活性与吗啡相似或略强。这表明6位羟基不是活性位点。吗啡的3,6-二乙酸酯就是海洛因(Heroin),它的活性是吗啡的两倍,是主要毒品之一。

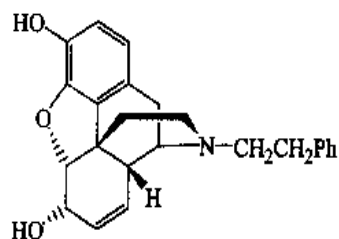


对N-甲基基团的研究表明,氮原子形成的叔胺结构是必需的,而甲基并不是必要的。甲基缺失形成仲胺,活性下降75%,而成为季铵盐,则完全没有活性,这可能是由于极性太大,无法通过血脑屏障引起的。在氮上的烷基取代,从甲基到丁基,取代吗啡的活性逐步减弱,而连接上更大的基团时,活性又会增加。苯乙基吗啡(N-苯乙基去甲吗啡),它的镇痛作用为吗啡的14倍。

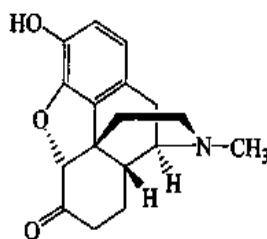
除了吗啡结构中的三个极性基团,人们对吗啡结构中的其他部分进行合成对

比研究后,发现7,8位的双键并不是活性位点。

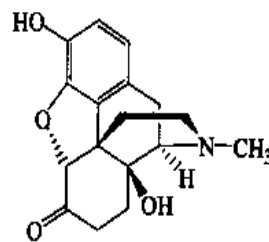
氢吗啡酮(Hydromorphone)是将吗啡结构中的7,8位双键还原及6位羟基氧化成酮而得到的,其镇痛活性是吗啡的8倍。当氢吗啡酮14位上的氢原子用羟基取代,得到羟吗啡酮(Oxymorphone),镇痛作用显著增加。显示可能受体上存在有一个氨基酸残基,能与14位羟基形成氢键类作用力结合,或者14位的羟基可能诱导叔胺形成季铵而增加氮原子的正电性,使结合能力增强。



苯乙基吗啡

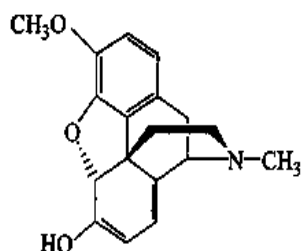


氢吗啡酮

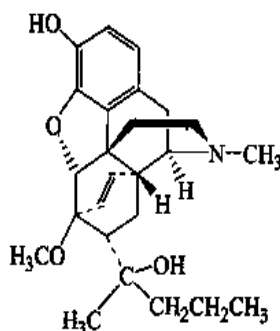


羟吗啡酮

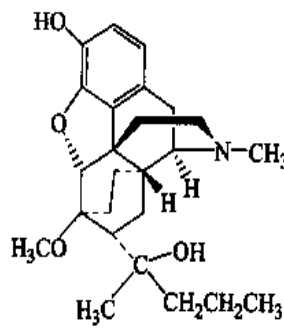
蒂巴因(Thebaine)是天然阿片的成分之一,也有较强的镇痛活性,但同时会产生惊厥副作用。蒂巴因具双烯结构,因此,可以将蒂巴因和单烯烃化合物进行Diels-Alder反应,形成一个新的稠环,得到埃托啡(Etorphine)等。埃托啡的镇痛作用为吗啡的2000~10000倍,但埃托啡的治疗指数低,其呼吸抑制作用难以被阿片受体拮抗剂逆转,故未能用于临床。二氢埃托啡(Dihydroetorphine)的镇痛作用强于埃托啡,其戒断症状及精神依赖性均明显轻于吗啡,但易形成耐受性,且成瘾性强,滥用威胁大。



蒂巴因

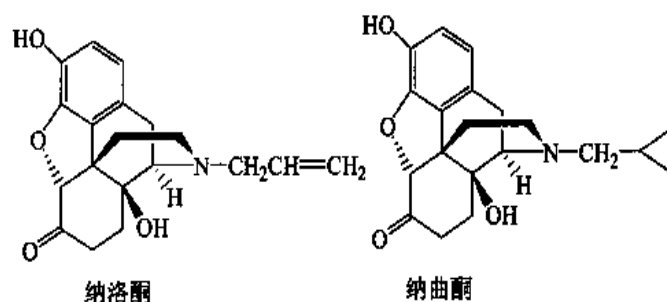


埃托啡



二氢埃托啡

人们在对吗啡的构效关系研究中发现,若将吗啡结构中的N-甲基换成N-烯丙基,或N-环丙甲基,或N-环丁甲基,则导致吗啡对受体的活性作用发生逆转,由激动剂转为拮抗剂。如阿片受体拮抗剂纳洛酮(Naloxone)及纳曲酮(Naltrexone),小剂量即能迅速逆转吗啡类的作用,是研究阿片受体的理想工具药,临床上还用于吗啡类药物中毒后的解救。

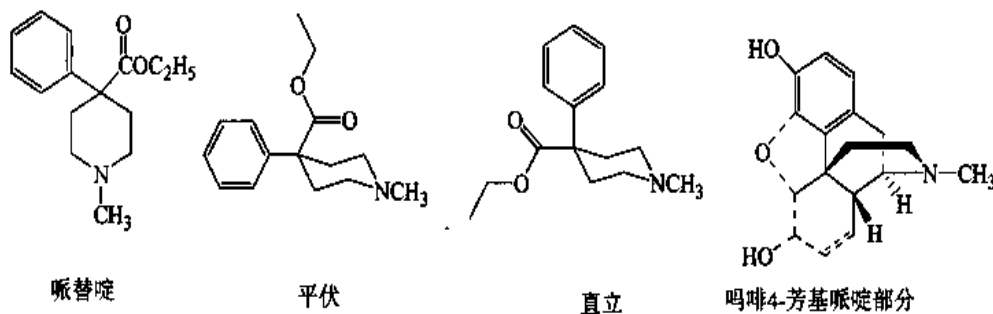


第二节 合成镇痛药 (Synthetic Analgesics)

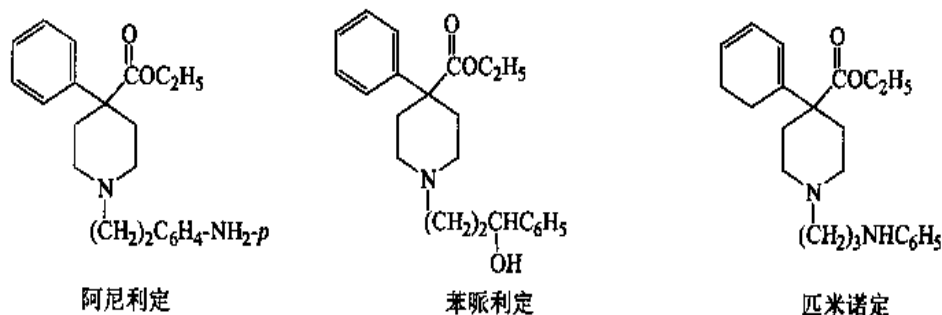
合成镇痛药的分子结构中不存在吗啡结构母体。主要有哌啶类、氨基酮类、吗啡烃及其衍生物苯吗喃类衍生物等几大类。

一、哌啶类 (Piperidines)

第一个合成镇痛药哌替啶 (Pethidine) 是于 1939 年在研究阿托品的类似物时意外发现的。比较哌替啶和吗啡的化学结构, 以及吗啡活性基本结构, 可以看到它们有若干相似之处。哌替啶存在两种构象: 一种为苯环处于直立键, 另一种则处于平伏键。前者与吗啡结构中 4-芳基哌啶部分的空间结构一致, 被认为是哌替啶的活性构象。但是, 随着阿片受体研究发展, 哌替啶的活性作用有另一种解释, 这在后面进行阐述。

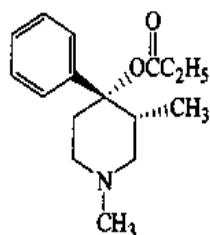


与吗啡结构修饰研究中苯乙基吗啡相似, 哌替啶的 *N*-苯基衍生物的镇痛作用也同样增强。阿尼利定 (Anileridine)、苯哌利定 (Phenoperidine) 及匹米诺定

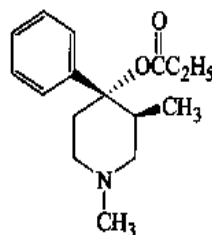


(Piminodine) 等均已应用于临床。

将哌替啶的 4-甲酸乙酯部分转变为同分异构的 4-哌啶醇丙酸酯, 同时在哌啶环 3 位引入甲基得到了阿法罗定(Alphaprodine, α -Prodine)和倍他罗定(Betaprodine, β -Prodine)。动物实验表明阿法罗定作用与吗啡相当, 而倍他罗定则是吗啡的 5 倍。但由于两者在人体内均能发生消除反应, 生成类似神经毒剂的有害物质, 在临床上已经停止使用。

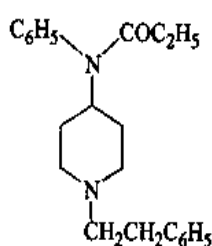


阿法罗定

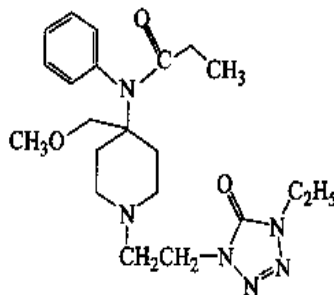


倍他罗定

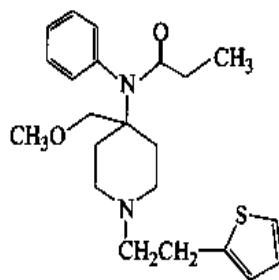
进一步对哌替啶的结构进行修饰, 找到了芬太尼(Fentanyl)。它的发现开创了哌啶类中的一个分类, 被称之为 4-苯胺基哌啶类, 而前面的则被称为 4-苯基哌啶类。芬太尼是 μ 受体激动剂, 镇痛作用约为哌替啶的 500 倍, 吗啡的 80 倍。以芬太尼为基础, 开发了一系列太尼类药物。如阿芬太尼(Alfentanil), 舒芬太尼(Sufentanil), 卡芬太尼(Carfentanil), 瑞芬太尼(Remifentanyl)等。舒芬太尼的治疗指数高达 25200, 安全性好。阿芬太尼和舒芬太尼起效快, 维持时间短, 临床用于手术中辅助麻醉。瑞芬太尼因为分子结构中的酯键可迅速被非特异性血浆酯酶和组织酯酶水解, 作用时间短促, 无累积性阿片样效应, 停止给药后迅速复



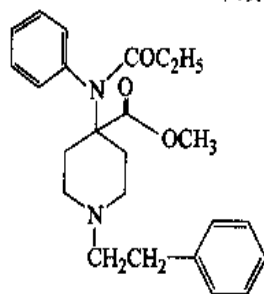
芬太尼



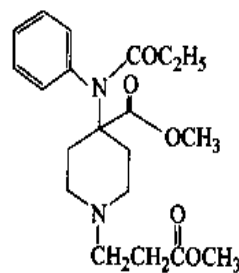
阿芬太尼



舒芬太尼



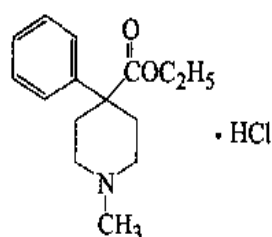
卡芬太尼



瑞芬太尼

原，适用于诱导和维持全身麻醉期间止痛、插管和手术切口止痛等。

盐酸哌替啶 (Pethidine Hydrochloride)

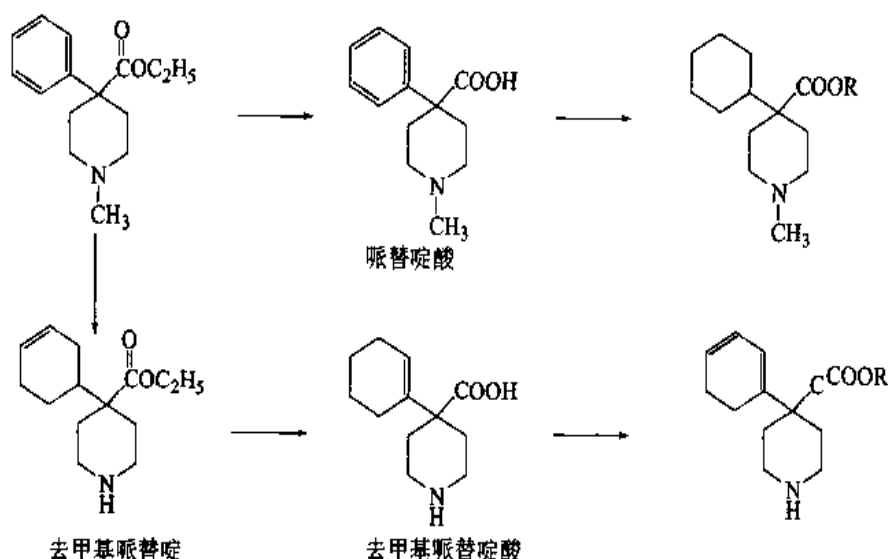


化学名为 1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐; 4-phenyl-1-methyl-4-piperidine-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride; 又名度冷丁 (Dolantin)。

本品为白色结晶性粉末，味微苦、易吸潮，遇光易变黄，无臭或几乎无臭，水及乙醇中易溶，在氯仿中溶解，乙醚中几乎不溶。熔点为 185~189℃。

本品为 μ 受体激动剂，镇痛作用约为吗啡的 1/10，作用维持时间较短，可用于各种创伤性疼痛及平滑肌痉挛引起的内脏剧痛，也可用于麻醉前给药以起镇静作用。不良反应与吗啡相比较轻，有成瘾性不宜长期使用。

本品代谢迅速，在肝脏中经酯酶水解生成无活性的哌替啶酸 (pethidinic acid)，或者脱甲基生成去甲基哌替啶 (norpethidine)，再水解生成去甲基哌替啶酸 (norpethidinic acid)，与葡萄糖醛结合后由肾脏排泄。去甲基哌替啶无镇痛作用且消除很慢，积累可产生毒性。



本品的合成可用苯乙腈为原料，在碱性缩合剂钠胺存在下与二(β -氯乙基)-甲胺环合生成 4-苯基-4-氰基哌啶，然后酸性水解，再酯化成羧酸乙酯，最后在乙醇中与盐酸作用得到哌啶盐酸盐。该合成方法中二(β -氯乙基)-甲胺的毒性较大，需

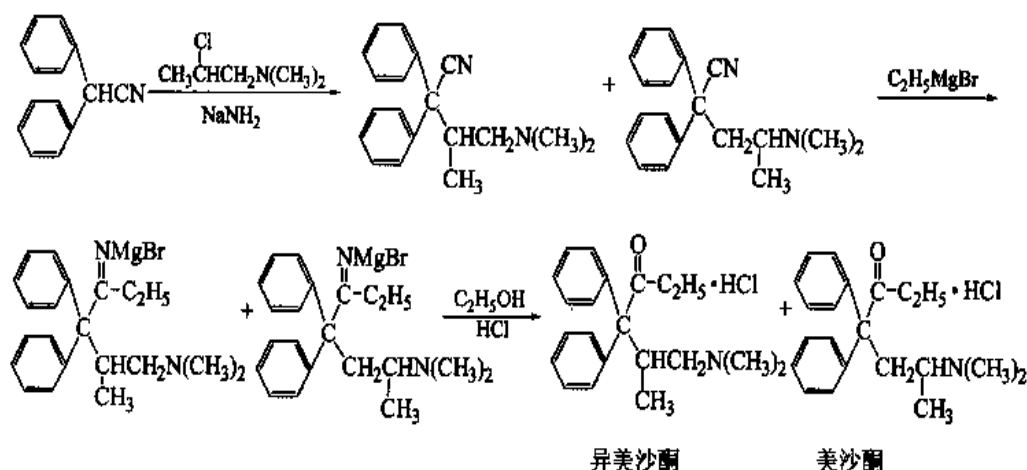
4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride, 又名芬那酮 (Phenadone)、阿米酮 (Amidone)。

本品为无色结晶或白色结晶性粉末, 无臭。乙醇及氯仿中易溶, 水中溶解, 在乙醚中几乎不溶。mp. 230~234℃。

本品的镇痛作用比吗啡、哌替啶稍强, 成瘾性等副反应也相应较小, 适用于各种原因引起的剧痛。常作为依赖阿片病人的维持治疗药。长期应用也能成瘾。本品的毒性较大, 有效剂量与中毒量较接近, 安全性小。

本品体内代谢途径为: 在肝脏内经 *N*-脱甲基后生成的仲氨基与酮羰基环合生成无活性的吡咯烷衍生物; 同时美沙酮的酮基也可被醇脱氢酶还原生成美沙醇 (Methadol)。美沙醇的镇痛活性弱于美沙酮, 它经 *N*-脱甲基后得到活性镇痛剂去甲基美沙醇和二去甲基美沙醇, 半衰期比美沙酮长。因此美沙酮的镇痛作用较长。

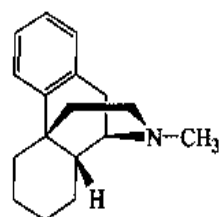
本品的合成可用二苯乙腈为原料, 在钠胺或丁醇钾催化下与 2-氯-*N,N*-二甲基丙胺作用生成几乎等量的 2,2-二苯基-4-二甲胺基戊腈及异构体 2,2-二苯基-3-二甲胺基丁腈。二者经与溴化乙基镁进行 Grinard 反应后, 分别得到消旋的美沙酮和异美沙酮。美沙酮和异美沙酮都是高效镇痛药。



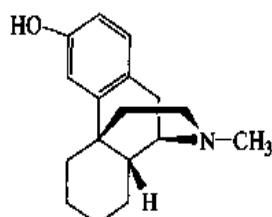
三、吗啡烃类及苯并吗喃类 (Morphinane and Benzomorphan)

吗啡烃 (morphinane) 是吗啡分子去除呋喃环后的衍生物。结构中 B/C 环呈顺式, C/E 环呈反式, 与吗啡立体结构相同。*N*-甲基吗啡喃 (*N*-Methylmorphinan) 镇痛作用弱, 在其结构中引入 3-羟基, 左旋体称为左啡诺 (Levorphanol), 镇痛作用约为吗啡的 4 倍, 研究认为是由于对 μ 受体的亲和性增加和较大的亲脂性所引起的。布托啡诺 (Butorphanol) 是 μ 受体拮抗剂, κ 受体激动剂。这种具有激动-拮抗作用的药物也称为拮抗性镇痛药。它与完全激动剂不同, 对痛觉缺失有最高限度效应。在与一个 μ 激动剂同时给药时, 由于对 μ 受体具有拮抗作用, 可能出现急性戒断症状。布托啡诺对减轻中度至重度疼痛作用安全而有效, 并有较低依

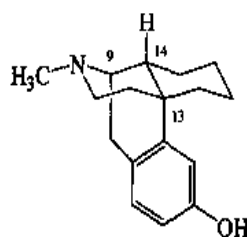
赖性和滥用倾向。前面提到的纳洛酮，也是吗啡烃类化合物。



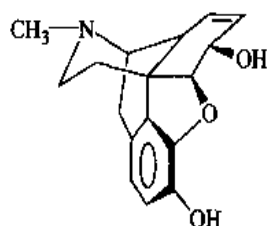
N-甲基吗啡喃



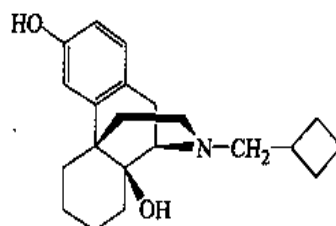
左啡诺



左啡诺构型

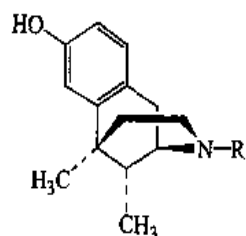


吗啡构型



布托啡诺

将吗啡烃类的 C 环也打开，形成 6,7-苯并吗喃。研究发现 C 环裂开后在原处保留小的烃基作为 C 环残基，立体构型与吗啡相似，镇痛作用增强。1959 年首先研制出了非那佐辛 (Phenazocine)，为 μ 受体激动剂，镇痛作用是吗啡的 10 倍，其后又研制出了喷他佐辛 (Pentazocine)、氟痛新 (ID-1229) 等优良镇痛药。喷他佐辛是 μ 受体的微弱拮抗剂， κ 受体激动剂，成瘾性很小。氟痛新镇痛作用比喷他佐辛强，并具有安定和肌肉松弛作用。

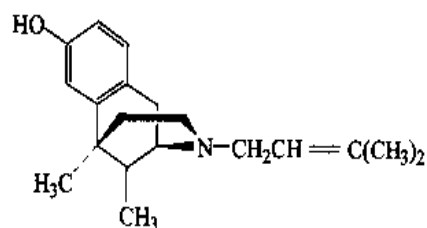


R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 非那佐辛

R = $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 喷他佐辛

R = $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ 氟痛新

喷他佐辛 (Pentazocine)



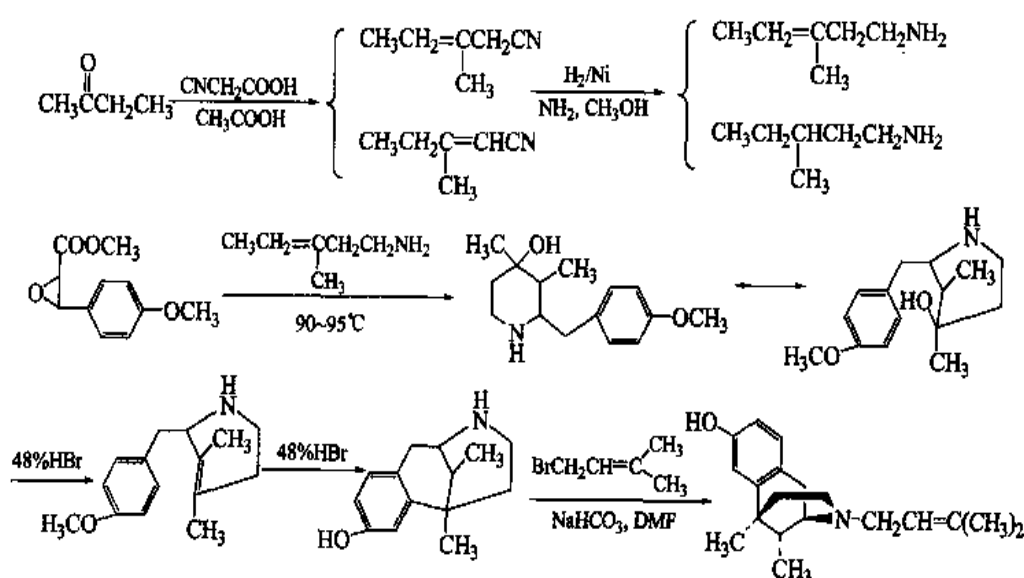
化学名为 (2 α ,6 α ,11R)-1,2,3,4,5,6-六氢-6,11-二甲基-3-(3-甲基丁烯基)-2,6-亚甲基-3-苯并辛因-8-醇(2-二甲丙烯基-5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯并吗喃); (2 α ,6 α ,11R)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-

3-benzazocin-8-ol)。又名镇痛新。

本品为白色粉末，无臭，微有苦味。易溶于氯仿，可溶于甲醇、乙醇、乙醚及丙酮，微溶于苯及乙酸乙酯，不溶于水。熔点 145.2~147.2℃。

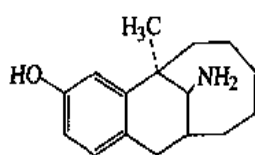
本品的镇痛作用约为吗啡的 1/6。口服给药，由于首过效应，生物利用度仅为 20%~50%。本品在肝脏中代谢后的产物均没有活性。临床上口服剂型一般用其盐酸盐，皮下肌肉注射、静脉注射给药剂型用其乳酸盐。用于减轻中度至重度疼痛，成瘾性小，为非麻醉药品，但应防止滥用。

本品合成是以丁酮为原料，在乙酸中与氰乙酸进行缩合及脱羧反应后，生成 3-甲基戊烯-3-腈及 3-甲基戊烯-2-腈，前者在催化氢化中生成 3-甲基戊烯-3-胺，后者因为双键和腈基共轭，生成饱和的 3-甲基戊胺。3-甲基戊烯-3-胺与对甲氧苯基缩水甘油酸甲酯环合生成 2-对甲氧基苄基-3,4-二甲基-4-羟基哌啶，再与 48% 的氢溴酸作用，首先哌啶环上叔醇脱水成双键，然后环合及去 O-甲基生成 2'-羟基-5,9-二甲基-6,7-苯并吗喃。最后在 DMF 中以碳酸氢钠为缩合剂，与 1-溴异戊烯-2 缩合即得。

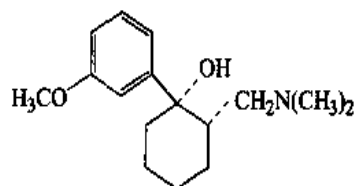


四、其他 (Others)

氨基四氢萘衍生物地佐辛 (Dezocine) 临床用做镇痛药，具有激动-拮抗双重作用，成瘾性小。它的 β -取向的氨基相当于阿片受体配体的叔胺碱性基团。曲马朵 (Tramadol) 为具有吗啡样作用的环己烷衍生物，也可看做是 4-苯基哌啶类似物。为 μ 阿片受体激动剂，它还能通过对单胺重摄取的抑制作用，阻断疼痛脉冲的传导，为中枢性镇痛药。它对呼吸抑制作用低，短时间应用时成瘾性小，可以替代吗啡、哌替啶，用于中重度急慢性疼痛的止痛。临床上尚使用其外消旋混合物。



地佐辛



曲马朵

第三节 阿片受体和阿片样物质 (Opiate Receptors and Opiate-Like Substances, OLS)

一、阿片受体 (Opiate Receptors)

阿片类药物的镇痛作用具有高效性、选择性及立体专属性。如吗啡的左旋体具有镇痛及副作用等生理活性，而右旋体则完全没有活性。这使得人们考虑吗啡类药物可能是通过受体起作用。20 世纪 70 年代初期，先后分别采用 ^3H 取代的纳洛酮、埃托啡和双氢吗啡为配基进行研究，证实了阿片受体的存在。这些阿片受体最初被定义为一种具高亲和力、可饱和的、可在脑膜上与阿片生物碱进行立体化学特异性结合的受体。

当时，人们认为镇痛作用和副作用是由于阿片受体有不同的类型，吗啡由于选择性差，能与所有类型的阿片受体结合，所以镇痛效应和副作用同样明显。人们希望找到能和阿片受体中和镇痛有关的受体专一性的药物，后来发现确实存在 3 种不同类型的阿片受体，这 3 种受体 μ 、 δ 、 κ 各有其不同的药理学特性和解剖学定位^[1]。并可进一步细分为 μ_1 、 μ_2 ； δ_1 、 δ_2 ； κ_1 、 κ_2 、 κ_3 共 6 个亚型^[2]。但是，研究发现与当初的想法不一致， μ 受体镇痛活性最强，成瘾性也最强，是产生副作用的主要原因； δ 受体成瘾性小，镇痛作用也不明显； κ 受体镇痛活性介于前两者之间，但在镇痛的同时有明显的致焦虑作用，有证据表明 κ 受体对 μ 受体介导的反应有调节作用^[3,4]。 μ 受体中的亚型 μ_1 受体为调节痛觉神经传导的高度亲和结合位点；而 μ_2 受体控制呼吸抑制作用， μ 受体的典型激动剂为吗啡、舒芬太尼等。 κ 受体激动剂有喷他佐辛等。而 δ 受体的激动剂多半为肽类化合物。

阿片受体的研究还在不断的探索进行中，现有的成果提示人们在开发安全有效、低成瘾性的镇痛药时，注意点由 μ 受体转向 κ 受体或者 δ 受体。对阿片受体研究已有 20 多年，它们的许多药理特性也已弄清，但因阿片受体的纯化极为困难，故对其分子水平的结构和功能知之甚少。因此，研究的主要方法是受体的克隆，这包括编码受体蛋白的 DNA (cDNA)，即对应于受体 mRNA 和 (cDNA) 的分离及其在细菌或其他细胞中的表达，以及证实此表达产物具有阿片受体的预期活性。如是，就可以用现代分子生物学技术对受体详加研究了。目前，受体家族代

表性成员的基因均已被克隆成功,并确认了它们的基因编码和功能, μ_1 、 μ_2 的编码为 MOR; δ_1 、 δ_2 的编码为 DOR; κ_1 、 κ_2 的编码为 KOR; κ_3 的编码则还不清楚^[5~7]。阿片受体基因编码的发现和确认,阿片受体功能的研究,阿片镇痛药作用机制的进一步阐明,将有助于研制和开发新的无成瘾性、镇痛效果好、副作用小的阿片类镇痛剂。

Becket 和 Casy 于 1954 年根据吗啡及合成镇痛药的共同药效构象提出了吗啡受体活性部位模型(见图 8-1),按照这个模型,主要结合点为:①一个负离子部位;②一个适合芳环的平坦区;③一个与烃基链相适应的凹槽部位。

但是,吗啡类的镇痛活性与其立体结构严格相关,而右旋吗啡完全没有药效及其他生理活性,由此推定受体的结合点上还存在一定的立体空间要求。如图 8-2 所示。

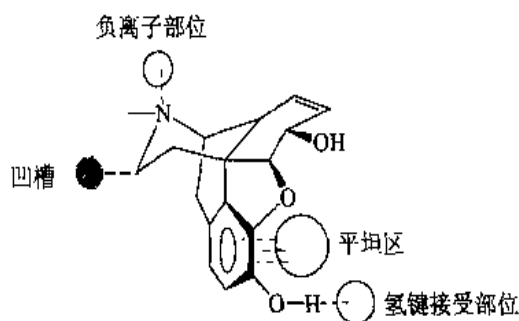


图 8-1 吗啡与受体结合模型

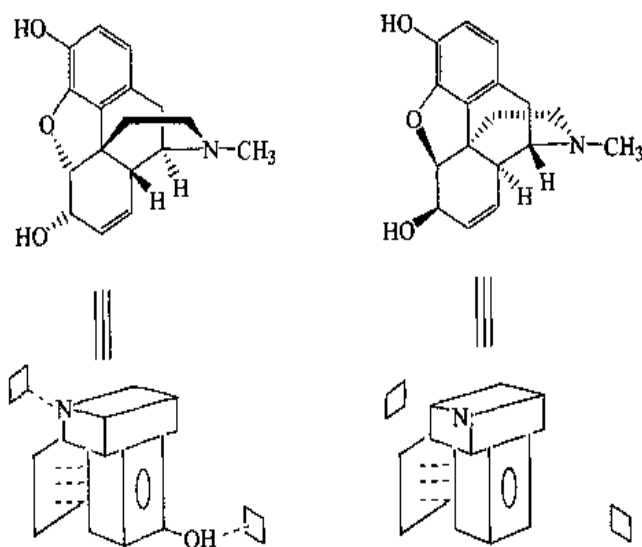
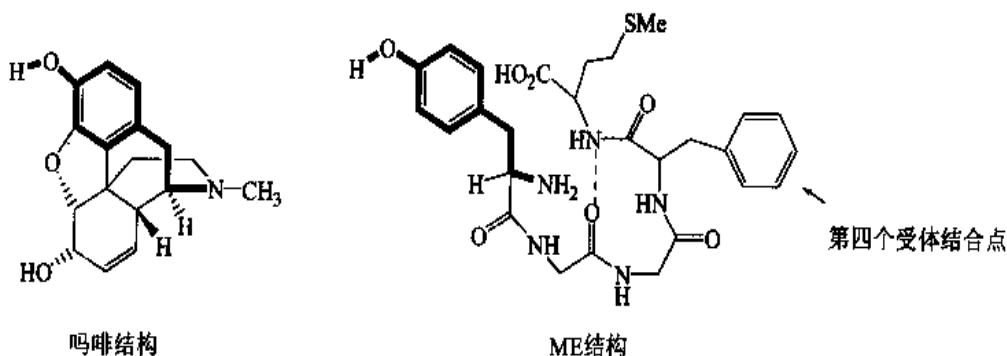


图 8-2 吗啡立体结构与受体的关系

Portoghese 注意到对于刚性结构的吗啡、吗啡喃和苯吗喃类,当 *N*-取代基改变时,镇痛活性相应改变,说明刚性结构的吗啡化合物以相同的方式与受体结合;而柔性结构的哌替啶等,*N*-取代基的改变不能产生像刚性结构的吗啡等那样的活性改变,参见图 8-3。因此认为,刚性和非刚性的阿片样镇痛药的 *N*-取代基部分分别结合在受体的不同部位。吗啡的苯环上有 3-羟基时,活性增大,而哌替啶的苯环相应位置上有羟基时,活性消失,因此认为,两者的芳环结构部分也是分别

两者迥异, 但空间构象上, X 衍射法分析证实 LE 和 ME 分子中两个甘氨酸之间的 β 转折形成一个 U 型构象, 与吗啡构型相仿。



目前, 发现的内源性阿片肽至少有 15 种, 长度从 5 个到 33 个氨基酸不等。这些内源性阿片肽的氮端都连接着 ME 或者 LE。表明 ME 和 LE 是内源性阿片肽与受体结合的重要部分。从垂体中分离得到的与镇痛及精神活动相关的多肽, 称为内啡肽 (Endorphin), 结构中 N 端 1~5 肽片段具有 ME 序列, 其中 β -内啡肽的作用最强, 为 31 肽化合物, 镇痛活性 10 倍于吗啡, 同时, 它还具有内分泌调节功能, 可能是一种神经递质和神经调质。

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gly-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Lys-Gly-Glu

内啡肽

又从猪脑及垂体中分离提纯得到强啡肽 (Dynorphin), 含 17 个氨基酸, 结构中 N 端 1~5 肽片段具有 LE 序列。强啡肽是已知的内源性阿片肽中活性最强的一个, 对豚鼠回肠的作用较 LE 强 700 倍以上, 并具有独特的调节作用, 有可能用来治疗阿片成瘾的病人。

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

强啡肽

脑啡肽对 δ 受体有较强的选择性, 被认为是 δ 受体的内源性配体; 强啡肽对 κ 受体选择性强, 故认为是 κ 受体的内源性配体; 而 β 内啡肽对 μ 受体和 δ 受体均有较强的结合力, 因而不能认为 β 内啡肽为 μ 受体的专一性配体。在自然界存在的化合物中, 吗啡是 μ 受体的选择性配体。但这种生物碱在体内含量极微, 不可能发挥重要的生理作用。直至 1997 年, Zadina 等^[9]发现在脑内存在着 μ 型阿片受体高选择性的、强效的内源性配体, 该配体化学上属于四肽, 其性能类似吗啡, 被命名为 endomorphin (译为内吗啡肽)。

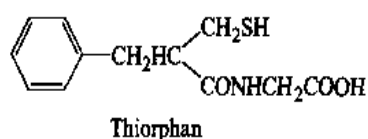
多肽类物质容易在肽酶的作用下降解, 因此, 改变内阿片肽分子部分结构, 阻断或延长其酶解作用时间可增强其药理效应, 这为寻找高效非成瘾性镇痛药的

研究提供了新方向。Gly²用D-Ala²取代, Gly³-Phe⁴分别予以甲基化, Met⁵或Leu⁵分别进行酰胺化等, 都可阻断或延缓肽酶的作用。如美克法胺(Metkefamide)及FK-33824都具有较高镇痛活性。FK-33824脑室注射镇痛作用为吗啡的1000倍, 为ME的3万倍, β -内啡肽的23倍, 且口服也有效, 剂量约为吗啡的1/5。

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Me-Met-NH₂ 美克法胺

Thr-D-Ala-Gly-Me-Phe-Met(o)ol FK-33824

增加内阿片肽镇痛活性的另一种方法是对多肽酶进行抑制。Thiorphan是二肽羧肽酶的抑制剂, 可显著地加强电针和吗啡的镇痛效应, 而这种加强可被纳洛酮逆转^[11]。



阿片受体与阿片样物质的研究, 目前还处于发展中, 有些推断与假说随着研究的逐步深入将会不断修正, 相信随着人们对阿片受体和阿片样物质的认识不断深入, 对疼痛有关的生理、病理基础理论以及痛觉感觉信息调节等方面会有重大突破, 合成无吗啡样副作用的新型镇痛药并非只是梦想。

参 考 文 献

- 1 Goldstein A, Naidu A. *Mol Pharmacol*. 1989, 36:265~272
- 2 Cherny N I. *Drugs*. 1996, 51(5):713~737
- 3 Millan MJ. *Trends Pharmacol Sci*. 1990, 11:70~76
- 4 Pan ZZ. *Trends Pharmacol Sci*. 1998, 19:94~98
- 5 Kieffer B L. *Cell Mol Neurobiol*. 1995, 15: 615~635
- 6 Yasuda K, Raynor K, Kong H, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993, 90(14):6736~6740
- 7 allent M, Dichter MR. *Neuroscience*. 1998, 85(3):873~885
- 8 Martn W R. *Pharmacol Rev*. 1983, 35(4):283~323
- 9 Kolesnikov YA, Jain S, Wilson R, et al. *J. Pharmacol Exp Ther*. 1996, 279 : 502~506
- 10 袁红斌, 王成才, 王新华. *中国疼痛医学杂志*. 2002, 8(1): 31~34
- 11 Zadina JE, Hackler L, Ge L J, et al. *Nature*. 1997, 386: 499~501

选 读 资 料

- 1 David S. Fries "Opioid Analgesics" In: David A. Williams, Thomas L. Lemke "Foye's Medicinal Chemistry". 5th edition. A wolters kluwer Compahy, 2002. p453~479
- 2 Patrick GL "The Opium Analgesics" In: "Introduction of Medicinal Chemistry" Oxford Univ. Press, 1977. p246~280 Oxford

第九章 非甾体抗炎药

(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)

非甾体抗炎药 (Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 是全球用量最大的一类药物。非甾体抗炎药以抗炎为主, 兼有解热镇痛作用, 临床主要用于抗炎、抗风湿; 而通常所说的解热镇痛药物大多也具有抗炎作用; 另外, 风湿性关节炎的治疗除了用非甾体抗炎药外, 还可使用抗痛风药物, 因此, 将这两部分内容放在本章一并介绍。

解热镇痛药物作用于外周神经, 可使发热病人体温下降至正常, 而不影响正常人的体温。该类药物对头痛、牙痛、神经痛和关节痛等镇痛作用效果较好, 而对外伤性及内脏平滑肌痉挛引起绞痛无效。其中大多数药物还兼有抗炎作用, 可使炎症反应时的红肿热痛症状减轻, 明显控制风湿性及类风湿性关节炎的症状, 但不能根治, 也不能防止疾病的发展及并发症的发生。

对于炎症的治疗, 早期曾使用糖皮质激素类甾体抗炎药 (Steroidal antiinflammatory drugs, SAIDs), 但使用中经常产生依赖性, 且易引起肾上腺皮质功能衰退等副作用。1971 年, Vane 提出阿司匹林是通过抑制环氧合酶阻断前列腺素 (PG) 的合成而产生抗炎作用的。由此, 促进了非甾体抗炎药的发展, 使之迅速发展成为一类临床上常用的多品种的抗炎药物。非甾体抗炎药以抗炎作用为主, 兼有解热、镇痛作用, 如吡罗昔康 (Piroxicam) 兼具有抗炎和镇痛作用, 而布洛芬 (Ibuprofen)、萘普生 (Naproxen) 等具有抗炎、镇痛和解热三种作用。由于这类药物在化学结构上与甾体类的肾上腺皮质激素不同, 故称为非甾体抗炎药。

第一节 非甾体抗炎药的作用机理

(Mechanism of Action for Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)

一、花生四烯酸的代谢途径与炎症 (The Biological Pathway of Arachidonic Acid and Inflammatory)

炎症的产生是一个复杂过程, 多种因素均能生成“致炎物质”, 其中一种机理与花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的代谢过程有关。细胞膜磷脂在磷脂酶催化下生成花生四烯酸, 花生四烯酸是 5,8,11,14-二十碳四烯酸 (图 9-1)。

当细胞膜受刺激时, AA 的释放增加, AA 的代谢在炎症过程中起着重要作用。

AA 的代谢途径见图 9-1。

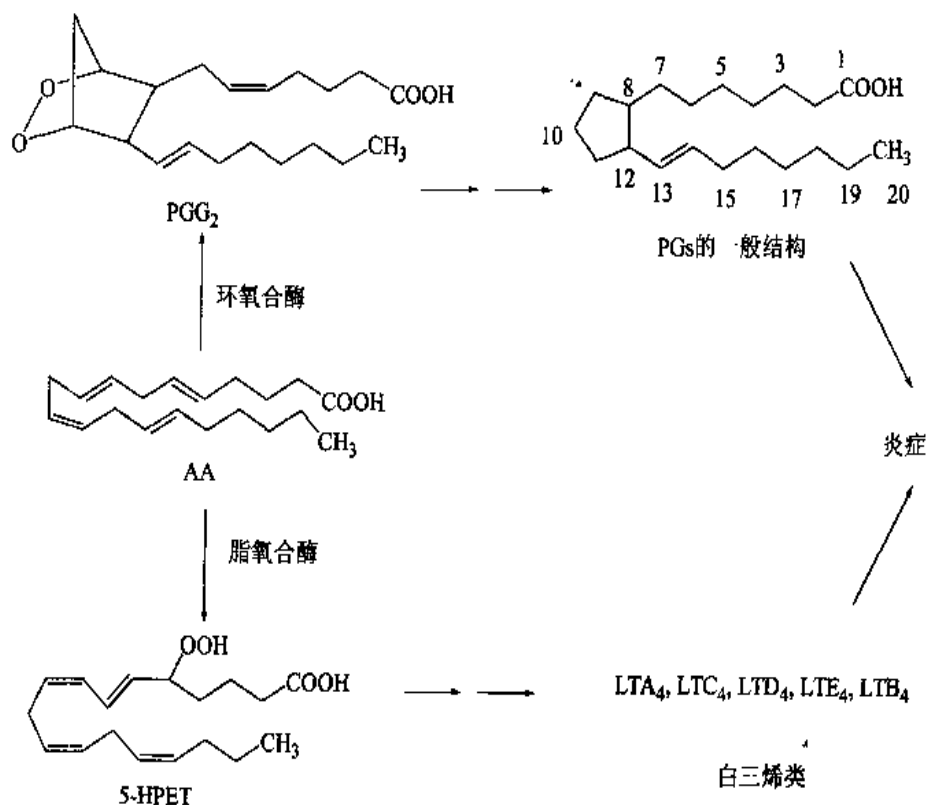


图 9-1 与炎症有关的花生四烯酸的代谢过程

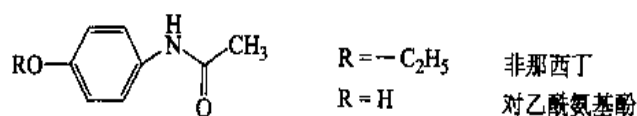
1. 前列腺素

花生四烯酸有两条代谢途径，其一是在环氧合酶（cyclooxygenase, COX）催化下，氧化代谢成前列腺素和血栓素两大系统。

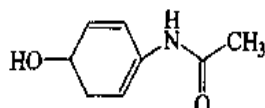
前列腺素类（Prostaglandins, PGs）在体内普遍存在于各组织中，其生物活性广泛而复杂。前列腺素是一类含有 20 个碳原子的不饱和脂肪酸，分子中有一个五元环和两条侧链。按照五元环上取代基团和双键位置的不同，把前列腺素分为 PGA、PGB、PGC、PGD、PGE、PGF、PGG、PGH、PGI 等九种。其中 PGE_2 、 PGI_2 和 PGD_2 能扩张血管，增加血管通透性，并能增强其他炎症介质的致炎作用，促进炎症发展； PGE_2 还是最强的致热物质之一，引起体温升高。

前列腺素类是一类“致炎物质”的总称，在所有损伤组织中，均有 PGs 类物质的合成与释放。前列腺素类是由花生四烯酸经环氧合酶的作用而合成的，当各种致炎因素刺激组织细胞时，细胞膜的膜磷脂酶被激活，膜磷脂在磷脂酶催化下水解，生成花生四烯酸^[1]。游离的花生四烯酸在环氧化合酶（Cyclooxygenase, COX）催化下经环氧化、过氧化先后生成 PGG_2 的环内过氧化物中间体，再在不同的组织和细胞中继续代谢生成不同的其他前列腺素类产物（图 9-1）。

苯胺具有一定的解热镇痛作用,但毒性太大不能药用。1886年将苯胺乙酰化,得到乙酰苯胺,称为退热冰,曾用于临床。由于它在体内容易水解生成苯胺,故毒性仍很大,已被淘汰。后来在研究苯胺和乙酰苯胺在体内代谢过程时,发现两者均被氧化生成毒性较低的对氨基酚。将对氨基酚的羟基醚化,得到非那西丁(Phenacetin),它的解热镇痛作用增强,曾广泛用于临床,由于对肾的毒性极大,目前已停用。1948年Brodie发现非那西丁的代谢产物对乙酰氨基酚(扑热息痛)毒性及副作用都较低,临床上用于镇痛和退烧。对乙酰氨基酚有较强的解热镇痛作用,但无抗炎作用及抗风湿作用,这可能是由于不同组织中的环氧合酶对药物的敏感性不同的结果。



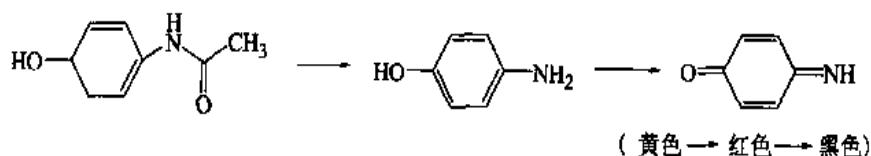
对乙酰氨基酚 (Paracetamol)



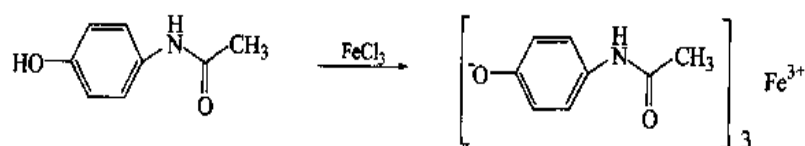
化学名为 *N*-(4-羟基苯基)-乙酰胺; *N*-(4-hydrophenyl)acetamide, 又名扑热息痛。

本品为白色结晶或结晶性粉末,无臭,味微苦,在热水或乙醇中易溶,在丙酮中溶解,在冷水中略溶, mp.168~172°C。

对乙酰氨基酚是酰胺结构, pK_a 为 9.51, 在 pH6 和 45°C 以下稳定, 在 pH6 和 25°C 时, 半衰期可达 21.8 年, 但在潮湿的条件下易水解成对氨基酚。水解产物对氨基酚可进一步发生氧化降解, 生成醌亚胺类化合物, 颜色逐渐变深, 由黄色变成红色至棕色, 最后成黑色。酸性及碱性均能促进水解反应, 故制剂及保存要注意。

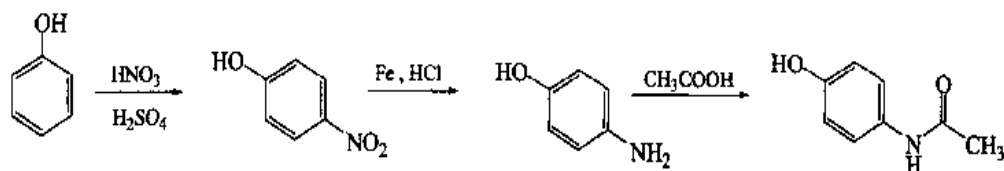


本品结构中具有酚羟基, 遇三氯化铁试液产生蓝紫色。

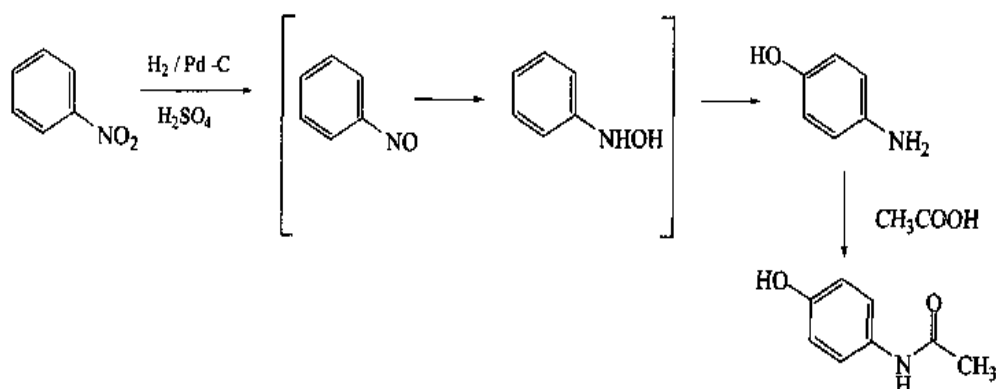


本品在酸性介质中水解后生成对氨基酚，滴加亚硝酸钠试液，生成重氮盐，再加碱性β-萘酚试液，生成红色偶氮化合物，可用于鉴别反应。

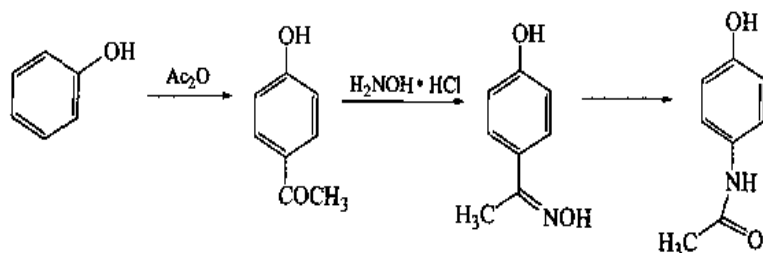
对乙酰氨基酚的合成方法有许多，但核心是制备对氨基酚。最早的合成路线是以苯酚硝化得对硝基酚，再经铁粉盐酸还原生成对氨基酚，最后用冰醋酸乙酰化而得到。



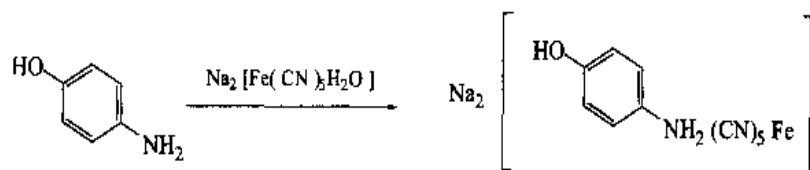
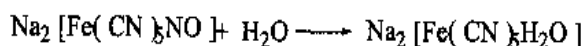
后来又有报道，直接以硝基苯为原料，氢化还原，在酸性条件下转位得到中间体对氨基酚。此路线收率较高，可达90%左右，且成本低。



20世纪90年代，又将此路线进行改进，以苯酚为原料，经乙酰化，Freis重排，脎化后进行 Beckmann 重排后得到对乙酰氨基酚，其构思巧妙，方法独特^[5]。



对氨基酚是制备过程中的中间体，也是贮存过程中的水解产物。由于对氨基酚毒性较大，药典规定检查其含量。检查原理是对氨基酚为芳香伯胺，与亚硝基铁氰化钠在碱性条件下生成蓝色配位化合物。



对乙酰氨基酚在体内的代谢主要是受 CYP450 酶系的催化, 代谢的途径和产物较多, 图 9-3 是对乙酰氨基酚主要的代谢过程。除了和体内葡萄糖醛酸结合或形成硫酸酯直接排出体外, 一些代谢产物均能产生毒性。如氮氧化物, 可引起血红蛋白溶血症的贫血, 并毒害肝细胞; 对乙酰氨基酚氧化产物乙酰基亚胺醌具有毒性; 其另一氧化产物与肝蛋白结合, 可引起肝脏坏死和肾衰竭。非那西丁被淘汰的原因是其水解代谢产物对氨基苯乙醚会造成高铁血红蛋白血症, 溶血性贫血。

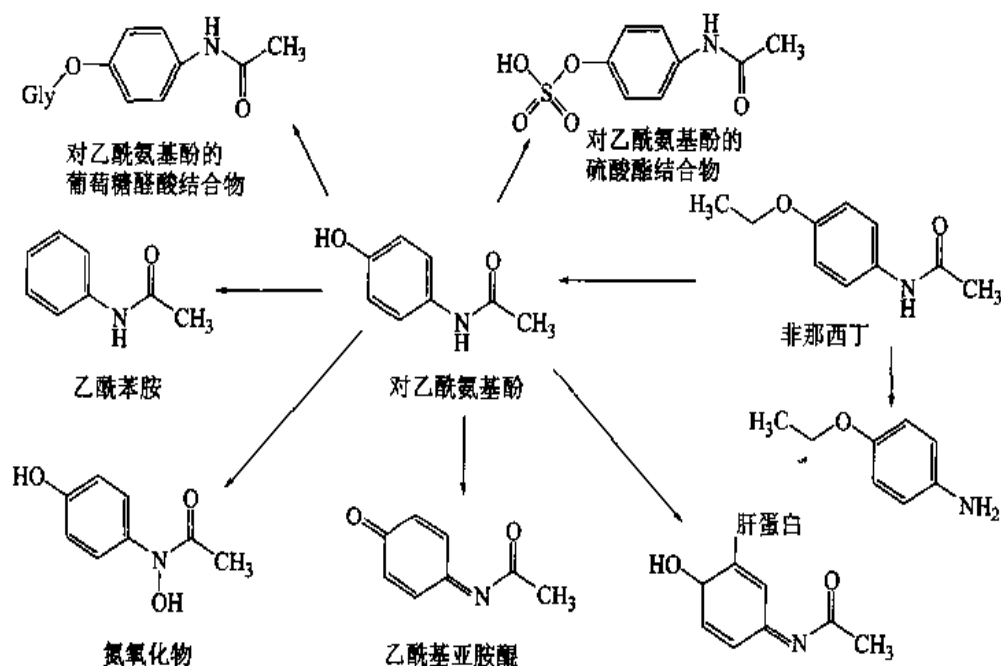


图 9-3 对乙酰氨基酚主要的代谢过程

本品具有解热、镇痛作用，但无抗炎作用，用于发热、疼痛等。其作用机制为花生四烯酸环氧酶的抑制剂。其解热镇痛效果与阿司匹林基本相同，对关节炎、风湿症、头痛和神经痛有镇痛作用。

第三节 非甾体抗炎药 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)

一、非选择性的非甾体抗炎药 (Nonselective NSAIDs)

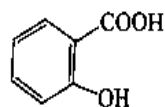
1. 水杨酸类

植物来源的水杨酸是人类最早使用的药物之一，早在 15 世纪就有记载咀嚼柳树皮可以减轻疼痛。1838 年，人们从植物中提取得到水杨酸，1860 年 Kolbe 首次用苯酚钠和二氧化碳成功地合成得到水杨酸，从而开辟了一条大量且廉价合成水

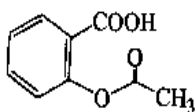
杨酸的途径。1875 年 Buss 首次将水杨酸钠作为解热镇痛和抗风湿药物用于临床。

水杨酸的酸性比较强 ($pK_a 3.0$), 即使将其制成钠盐后, 对胃肠道的刺激仍比较大, 因此, 对水杨酸的结构改造一直是人们关注的重点。1886 年, 水杨酸苯酯被合成并用于临床。1859 年 Gilm 首次合成得到乙酰水杨酸, 但 40 年后 (1899 年) 才由 Bayer 公司的 Dreser 应用于临床, 改名为阿司匹林 (Asprin), 至今已有 100 多年的历史。

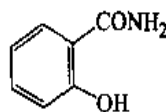
阿司匹林呈弱酸性 ($pK_a 3.5$), 解热镇痛作用比水杨酸钠强, 副作用相对较小, 但若大剂量或长期使用时仍对胃黏膜有刺激作用, 甚至引起出血。



水杨酸

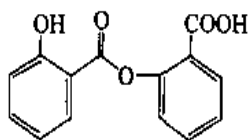


阿司匹林

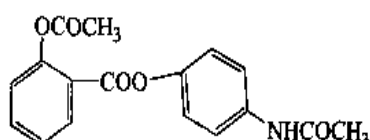


水杨酰胺

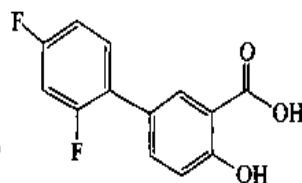
在水杨酸结构中, 羧基是产生抗炎作用的重要基团, 也是引起胃肠道刺激的主要官能团, 降低羧酸的酸性, 例如, 制成水杨酰胺 (Salicylamide), 也保留镇痛作用, 且对胃肠道几乎无刺激性, 但抗炎作用也基本消失。将二分子水杨酸进行分子间酯化, 得到双水杨酸酯 (Salsalate), 口服后在胃中不分解, 而在肠道的碱性条件下逐渐分解成两分子水杨酸, 因而几乎无胃肠道的副作用。为了减小阿司匹林的副作用, 采用前药原理和拼合原理, 将阿司匹林的羧基和对乙酰氨基酚的羟基进行缩合, 得到贝诺酯 (Benorilate, 扑炎痛, 又名苯乐来), 口服对胃无刺激, 在体内分解又重新生成原来的两个药物, 共同发挥解热镇痛作用, 这种前药又称为协同前药 (mutual prodrug)。贝诺酯的副作用较小, 适合老人和儿童使用。



双水杨酸酯



贝诺酯

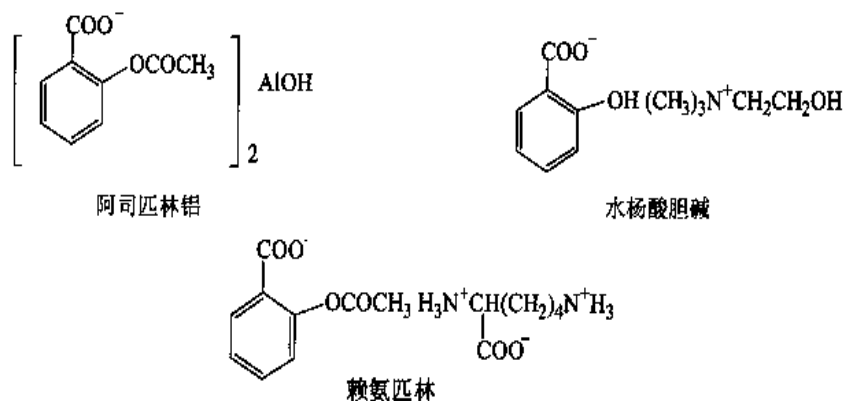


二氟尼柳

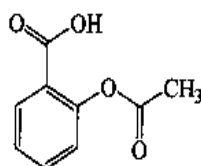
在水杨酸的 5-位引入芳香环, 可以增加其抗炎活性, 例如, 引入二氟苯基得到二氟尼柳 (Diflunisal), 其抗炎和镇痛活性均比阿司匹林强 4 倍, 体内的维持时间长达 8~12h, 胃肠道的刺激性小, 可用于关节炎、手术后或癌症引发的疼痛的治疗。

利用水杨酸和阿司匹林中羧基的酸性, 将它们制成盐的形式, 如阿司匹林铝 (Aluminium acetyl salicylate), 水杨酸胆碱 (Choline salicylate), 赖氨酸水杨酸 (Lysine acetylsalicylate) 等。其中, 水杨酸胆碱的解热镇痛作用比阿司匹林大 5 倍, 口服

吸收比阿司匹林迅速，且胃肠道的副作用较小；赖氨匹林的吸收良好，对胃肠道的刺激性小，且水溶性增大，可以制成注射剂使用。

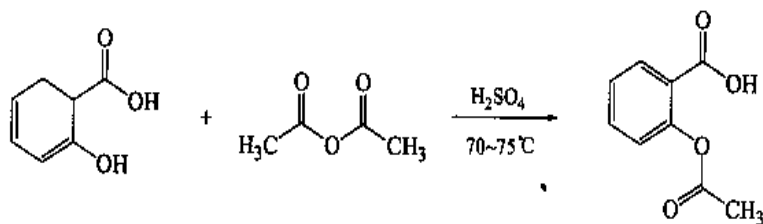


阿司匹林 (Aspirin)

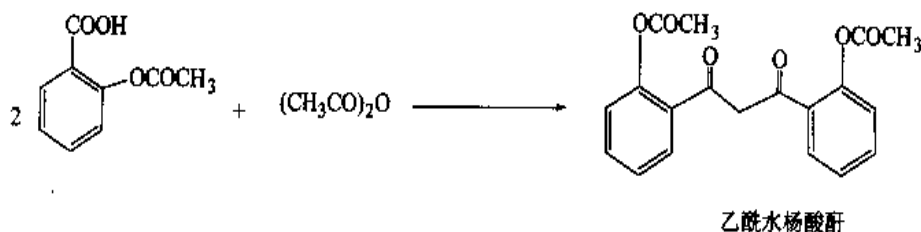


化学名为 2-(乙酰氧基)苯甲酸；2-(Acetyloxy)benzoic acid。又称乙酰水杨酸。本品为白色结晶或结晶性粉末，mp.135~140℃；无臭或微带醋酸臭，味微酸；遇湿气缓缓分解。

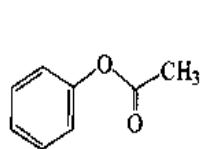
本品的制备是以水杨酸为原料，在硫酸催化下经醋酐乙酰化而得。



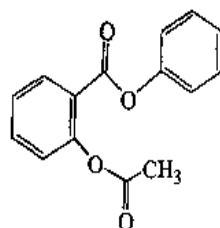
在阿司匹林的合成过程中，由于醋酐具有较强的脱水作用，会产生副产物乙酰水杨酸酐，乙酰水杨酸酐会引起较强的过敏性反应，故成品中其含量应控制在 0.003% 以下。



另外，水杨酸原料中可能混有苯酚等杂质，在制备阿司匹林的过程中会产生乙酰苯酯和乙酰水杨酸苯酯，它们在碳酸钠中不溶，故药典中规定应检查阿司匹林在碳酸钠中不溶性杂质。

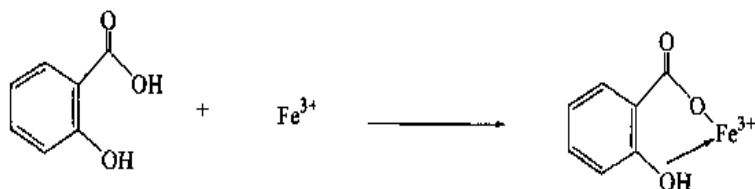


乙酰苯酯

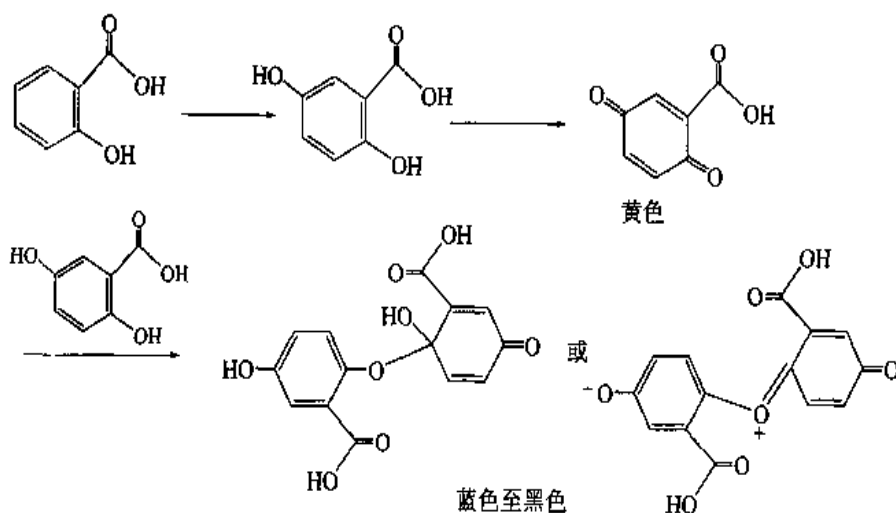


乙酰水杨酸苯酯

本品在制备过程中，会由于反应不完全而带入未反应的水杨酸；在成品储存过程中，也会发生酯基的水解，而产生水杨酸。利用水杨酸结构中酚羟基的性质，可加入 FeCl_3 溶液，呈现紫色而进行鉴别。



水杨酸的存在不仅会增加对人体胃肠道的刺激性，而且还较易氧化生成一系列醌式有色物质，这是阿司匹林不稳定变色的主要原因。



本品口服易吸收，服后 2h，血药浓度达到峰值，在肝脏代谢，先水解成水杨酸，再和甘氨酸或葡萄糖醛酸结合，大部分以结合物的形式排出体外。尿中也发现少量苯环上的氧化代谢物。参见图 9-4。

本品具有较强的解热镇痛作用和消炎抗风湿作用。临床上用于感冒发烧、头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛和痛经等，是风湿热及活动型风湿性关节炎的首选药

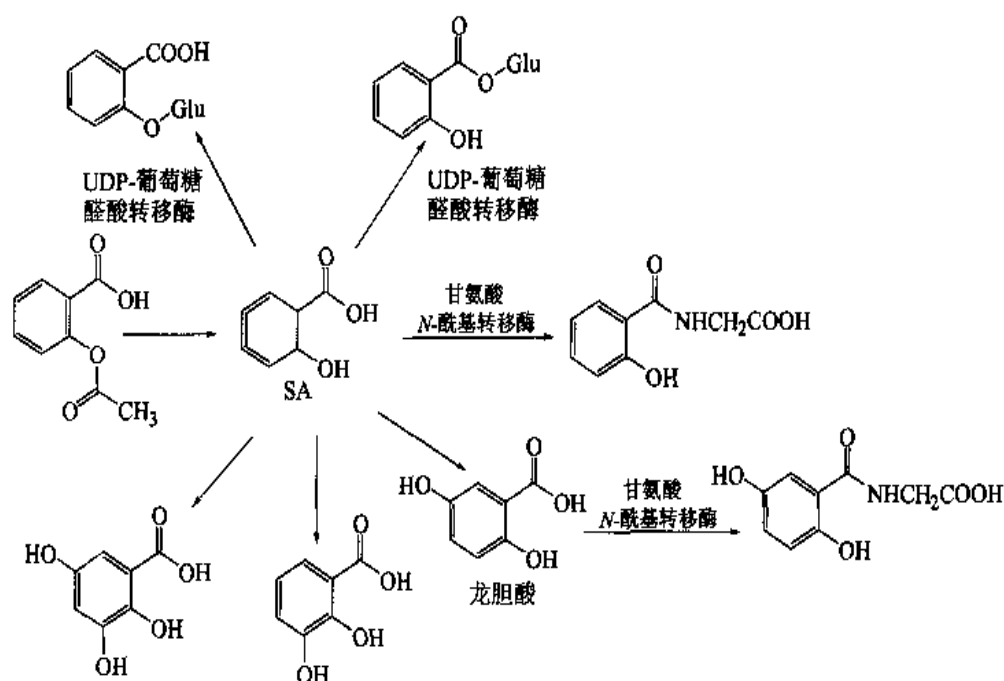


图 9-4 阿司匹林的代谢途径

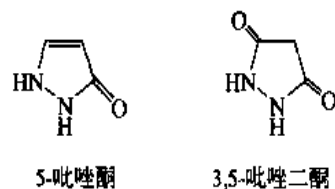
物。本品是花生四烯酸环氧合酶的不可逆抑制剂，结构中的乙酰基能使环氧合酶活动中心的丝氨酸乙酰化，从而阻断了酶的催化作用，乙酰基难以脱落，酶活性不能恢复，进而抑制了前列腺素的生物合成。本品对血小板有特异性的抑制作用，可抑制血小板中血栓素（TXA₂）的合成。而TXA₂具有血小板聚集作用，并可引起血管收缩形成血栓，因此，本品还可用于心血管系统疾病的预防和治疗。

本品长期服用会引起胃肠道出血，这主要是由于前列腺素对胃黏膜具有保护作用，而本品抑制前列腺素的生物合成，使得黏膜易于受到损伤；另外，由于前列腺素E对支气管平滑肌有很强的收缩作用，本品的前列腺素合成抑制作用还会导致过敏性哮喘的发生。

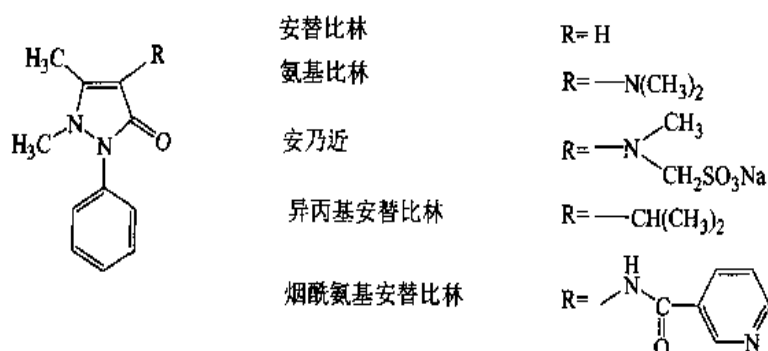
2. 吡唑酮类

吡唑酮类解热镇痛药有 5-吡唑酮和 3,5-吡唑二酮两种结构类型。

5-吡唑酮类药物是较早用于解热镇痛的药物之一，这类药物是在对抗疟药奎宁进行结构改造时意外发现的。在用苯肼和乙酰乙酸乙酯合成奎宁类衍生物时，得到非奎宁结构的化合物，进一步研究发现，这一化合物无抗疟活性，却有很好的解热镇痛作用，1884 年首次将该化合物即安替比林（Phenazone, Antipyrine）用于临床，由于其毒性大，未能在临床长期使用。在对其进行结构改造的过程中，受吗啡结构中具有甲氨基的启发，在安替比林的分子



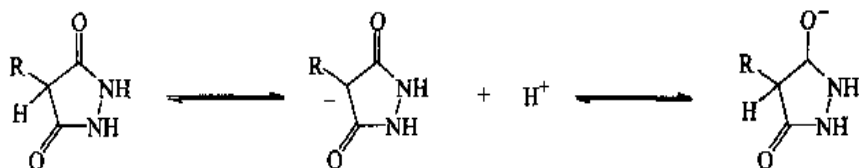
中引入二甲氨基, 得到氨基比林 (Aminophenazone, Aminopyrine)。氨基比林的解热镇痛作用比安替比林持久, 且对胃肠道无刺激性, 曾广泛用于临床, 但该药可引起白细胞减少及粒细胞缺乏等不良症状, 已被淘汰。为了增加氨基比林的水溶性, 将氨基比林二甲胺基中的一个甲基换成亚甲基磺酸钠基团, 得到水溶性大的安乃近, 可注射使用, 其解热镇痛作用强而迅速, 但仍会引起粒细胞减少, 对造血系统毒性较大, 目前在美国等国家已完全禁止使用。为了增强这类药物的解热镇痛作用, 降低毒副作用, 合成了一系列的 5-吡唑酮类化合物, 如异丙基安替比林 (Propyphenazone), 烟酰胺氨基安替比林 (Nicotinoylaminoantipyrine) 等, 它们的解热镇痛作用较好, 毒性较小。



为了提高吡唑酮类化合物的镇痛活性, 瑞士科学家于 1946 年合成了 3,5-吡唑二酮类化合物。3,5-吡唑二酮类化合物的结构中具有两个羰基, 酸性增强, 同时抗炎作用也增强。1949 年发现保泰松 (Phenylbutazone), 具有较强的消炎作用, 解热镇痛作用较弱, 还具有促尿酸排泄作用, 在当时是关节炎治疗的一大突破。但保泰松的酸性与阿司匹林相仿, 会产生胃肠道刺激作用, 此外, 对肝、肾及血象都有不良影响, 还会产生过敏反应。1961 年在保泰松的体内代谢物中发现了羟布宗 (Oxyphenylbutazone, 又名羟基保泰松), 同样具有抗炎抗风湿作用, 且毒副作用较小。在保泰松的另一个代谢产物 γ -羟基保泰松结构的基础上, 进行进一步氧化, 得到 γ -酮基保泰松 (γ -Ketophenylbutazone), 有较强的消炎镇痛作用和利尿酸排泄作用。

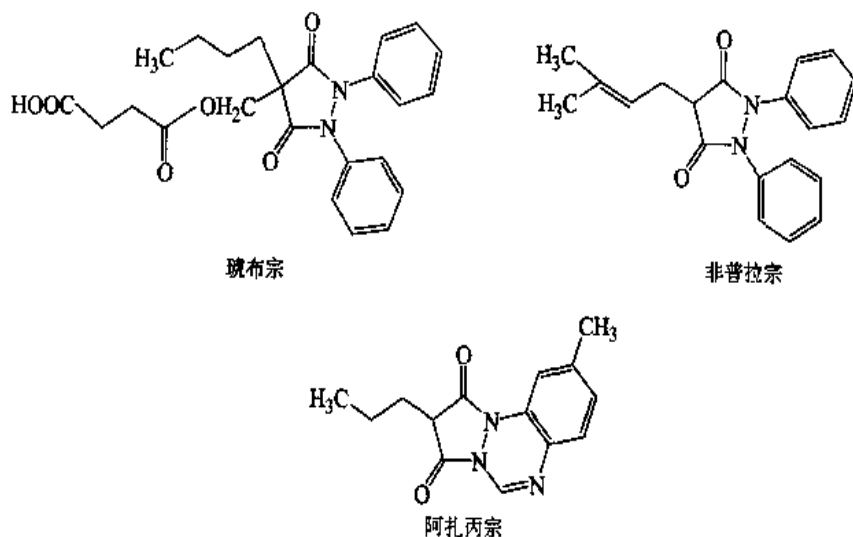


3,5-吡唑二酮类化合物 3,5 位的二羰基增强了 4 位氢的酸性,一般认为该类药物的抗炎作用与化合物的酸性有密切关系。羧布宗的 pK_a 为 4.5, 保泰松为 4.4。



为了降低 3,5-吡唑二酮类化合物的酸性,将 4 位氢用琥珀酸酯类结构取代得到羧布宗 (Suxibuzone), 在体内可转化为保泰松而产生作用,对胃肠道的刺激作用仅为保泰松的 1/10。在结构修饰中,采用拼合原理将治疗胃病的药物吉法酯 (Gefarnate) 中的有效基团异戊烯基引入到保泰松的结构中,得到非普拉宗 (Feprazone), 可明显减少对胃肠道的刺激及其他副作用。

在吡唑酮的 1,2 位引入芳杂环得到阿扎丙宗 (Azapropazone), 其消炎镇痛作用比保泰松强,且毒性降低,用于治疗各种风湿性疾病^[6]。



3. 芬那酸类

芬那酸类药物具有邻氨基苯甲酸的结构。又称为灭酸类药物,是 20 世纪 60 年代发展起来的一类药物。这类药物是采用药物化学经典的生物电子等排原理,将水杨酸的羟基换成氨基而得到。这类药物有较强的消炎镇痛作用,临床上用于治疗风湿性及类风湿性关节炎。和水杨酸类药物相比,并无明显的优点,且副作用较多,除胃肠道刺激外,还会引起粒性白细胞缺乏症、血小板减少性紫斑,以及神经症状等。在临床上的应用已大大减少。

甲芬那酸 (Mefenamic acid) 是 1947 年在美国上市的第一个芬那酸类药物,抗炎活性是保泰松的 1.5 倍;甲氯芬那酸 (Meclofenamic acid) 是芬那酸类药物中

吲哚美辛具有较强的酸性，对胃肠道的刺激较大，且对肝功能和造血系统也有影响。在对其进行结构改造时，利用生物电子等排原理，用 $-\text{CH}=\text{}$ 代替 $-\text{N}=\text{}$ ，将吲哚环改为茚环，得到了舒林酸 (Sulindac)，后者抗炎效果是吲哚美辛的 1/2，镇痛效果略强于吲哚美辛。舒林酸是一个前体药物，需要在体内经肝代谢后，甲基亚砷基团还原为甲硫基后才能产生生物活性 (图 9-5)。而甲硫基化合物自肾脏排泄较慢，半衰期长。因此，舒林酸临床使用时，起效慢，作用持久，副作用小，耐受性较好。

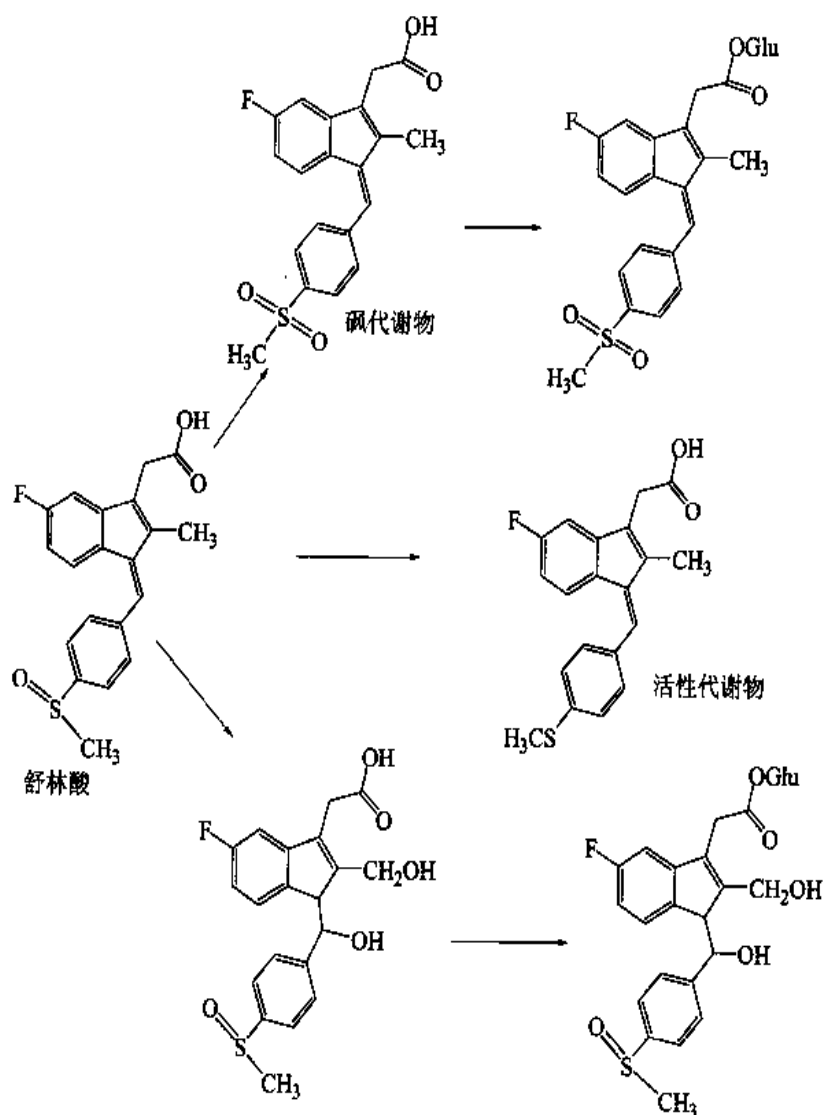
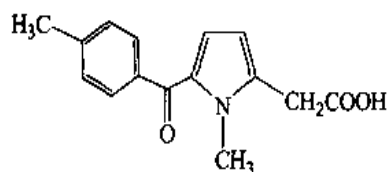


图 9-5 舒林酸的代谢 (Glu 为葡萄糖醛酸)

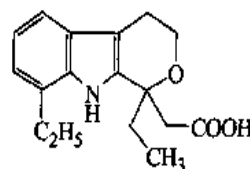
吡咯乙酸类化合物托美丁 (Tolmetin) 可以看做是吲哚乙酸去除苯环后的衍生物，具有较强的消炎镇痛作用。托美丁的消炎和镇痛作用分别为保泰松的 3~13 倍和 8~15 倍，口服后吸收迅速，完全，是一种安全、速效、低毒、副作用小

的药物，临床上用于治疗类风湿性关节炎、强直性脊椎炎等。

依托度酸 (Etodolac) 是吡喃乙酸类化合物，是 20 世纪 70 年代发现的。依托度酸可以选择性地抑制炎症部位前列腺素的生物合成，消炎镇痛作用和阿司匹林相当，而对胃和肾脏的前列腺素的合成没有影响，因此副作用较低。

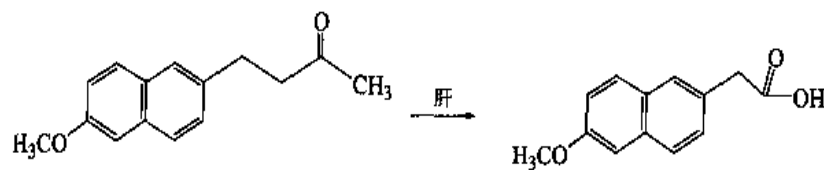


托美丁



依托度酸

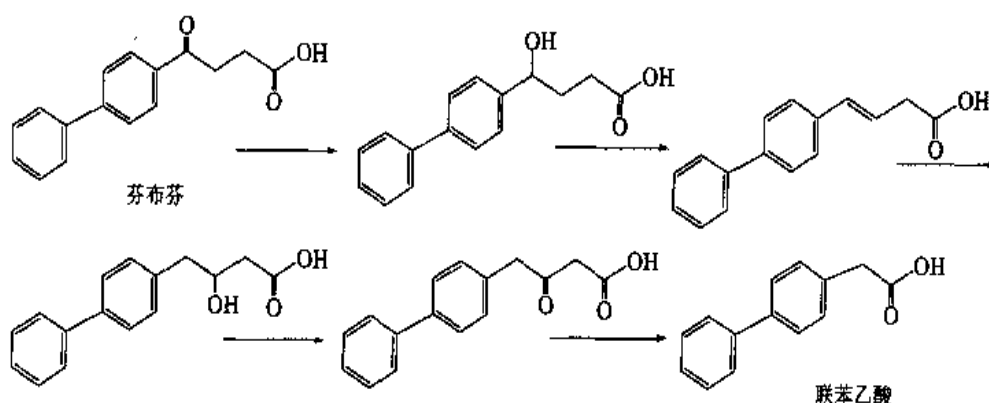
萘丁美酮 (Nabumetone) 是非酸性的前体药物，在体内经肝脏代谢后产生活性代谢物 (6-甲氧基-2-萘乙酸)，对 (COX-2) 产生抑制作用。萘丁美酮本身不具酸性，不会对胃肠道产生刺激，另外，萘丁美酮可选择性地作用于引起炎症反应的 COX-2，而对胃肠道的 COX-1 无影响。萘丁美酮的抗炎作用是阿司匹林的 13 倍，吲哚美辛的 1/3，双氯芬酸钠的 1/2，临床上主要用于类风湿性关节炎的治疗。



萘丁美酮

6-甲氧基-2-萘乙酸

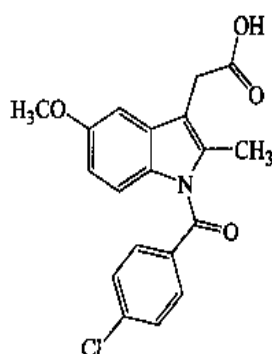
芬布芬 (Fenbufen) 是酮酸类的前体药物，在体内代谢生成联苯乙酸而发挥作用。



联苯乙酸

联苯乙酸是环氧合酶抑制剂，其消炎作用的强度介于吲哚美辛与阿司匹林之间，口服芬布芬可避免直接服用联苯乙酸对胃肠道的刺激，胃肠道反应较小。芬布芬临床上用于类风湿性关节炎、风湿性关节炎；亦可用于牙痛、手术后疼痛及外伤疼痛。

吲哚美辛 (Indometacin)

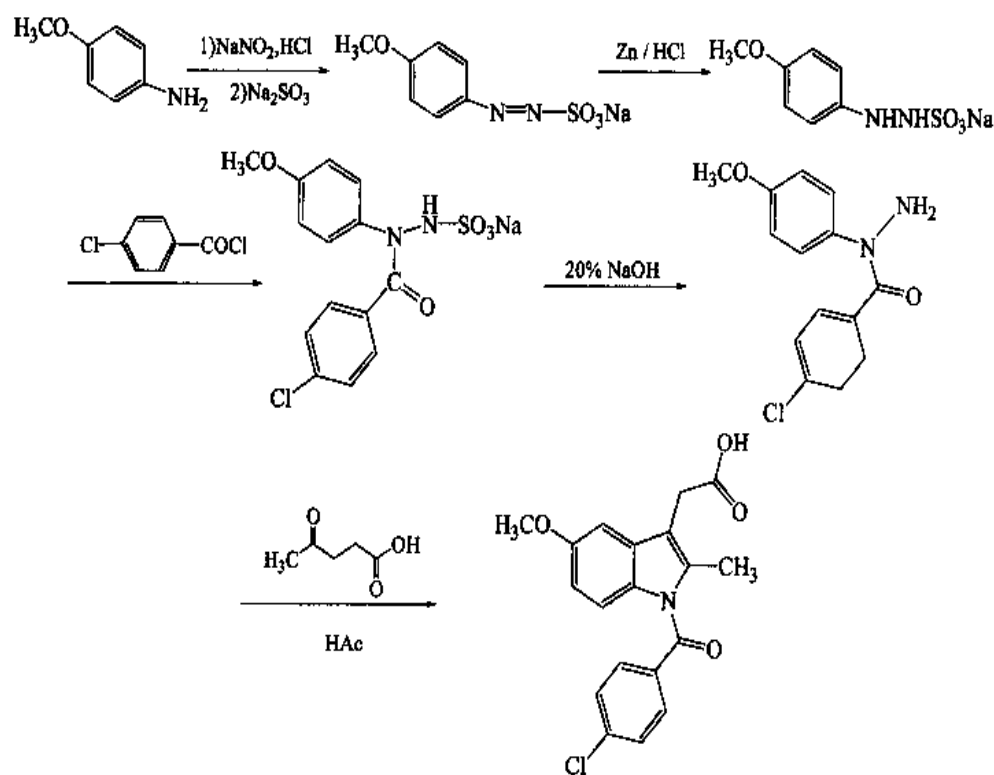


化学名为 2-甲基-1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-1*H*-吲哚-3-乙酸; 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetic acid.

本品为类白色或微黄色结晶性粉末; 几乎无臭, 无味; mp. 158~162℃; pK_a 4.5.

室温下本品在空气中稳定, 但对光敏感。水溶液在 pH 2~8 时较稳定, 强酸或强碱条件下水解。

吲哚美辛合成的关键是吲哚乙酸的合成, 一般采用 Fischer 吲哚合成法进行成环反应。以对甲氧基苯胺为原料, 经重氮化、成盐、还原得对甲氧基苯肼磺酸钠。再经对氯苯甲酰氯酰化, 水解去保护基, 得 *N*-对氯苯甲酰对甲氧基苯肼, 最后与 4-氧代戊酸环合得吲哚美辛。



口服吲哚美辛的吸收较好, 约 2~3h 达到血药高峰。吲哚美辛在体内可水解, O-脱甲基和与葡萄糖醛酸结合, 代谢产物均无活性。

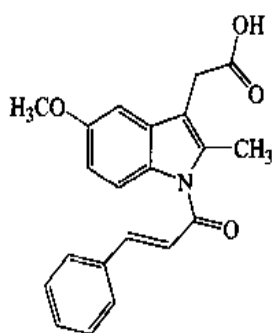
本品对缓解炎症疼痛作用明显, 是最强的前列腺素合成酶抑制剂之一。因副作用较大, 主要作为对水杨酸类有耐受性、疗效不显著时的替代药物, 也可用于急性痛风和炎症发热。

在非甾体抗炎药中, 吲哚美辛对中枢神经系统的影响最为显著, 表现为精神抑郁、幻觉和精神错乱等, 对肝功能与造血系统也有影响, 过敏反应和胃肠道反应亦较常见。

吲哚美辛的构效关系研究得到以下结论。

① 3 位的乙酰基是抗炎活性的必需基团, 其酸性强度与抗炎活性成正比, 若将羧基改为其他基团, 则抗炎活性消失。

② 2 位甲基取代比芳基取代的活性强。因为甲基的立体作用使 N-芳烷基处于与具有甲氧基的苯环同侧的优势构象, 加强了和受体的结合。

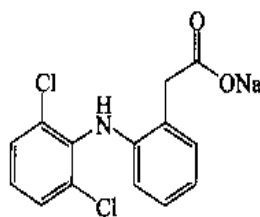


吲哚拉辛

③ 5 位的甲氧基可以用烷氧基、二甲氨基、乙酰基、氟等基团取代, 取代后得到的化合物比未取代的化合物及 5-氯取代的化合物活性强。

④ 1 位 N-酰基化比 N-烷基化的抗炎活性强, N-芳酰化的活性较好。N-芳酰基对位取代基对活性的影响顺序为: Cl, F, CH₃S > CH₃SO, SH > CF₃。利用插烯原理在羰基和苯核之间引入乙烯链, 得到吲哚拉辛 (Indolacin), 仍有抗炎活性。

双氯芬酸钠 (Diclofenac Sodium)



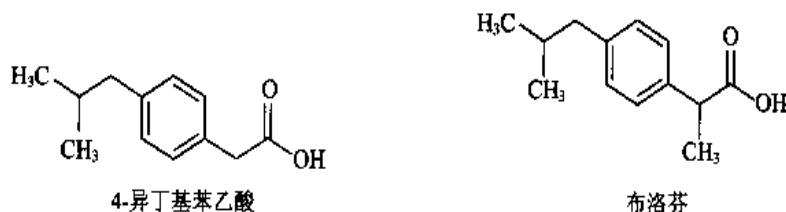
化学名为 2-[(2,6-二氯苯基)氨基] 苯乙酸钠; 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] benzeneacetic acid sodium salt, 又名双氯灭痛。

本品为白色或类白色结晶性粉末, 无臭; 略溶于水, 易溶于乙醇。1%水溶液的 pH 为 6.5~7.5, 双氯芬酸的 pK_a 4.5。

本品的抗炎、镇痛和解热作用很强。其镇痛活性为吲哚美辛的 6 倍, 阿司匹

本品的主要副作用为胃肠道反应，肝肾损害或有溃疡病史者慎用。

(2) 芳基丙酸类 在 20 世纪 60 年代末，研究植物生长刺激素时发现一些芳基乙酸类化合物具有消炎作用，以后对其衍生物进行研究。曾把 4-异丁基苯乙酸作为消炎镇痛药用于临床。但长期或大剂量使用后，会导致谷草转氨酶增高。以后在其羧基的 α -碳原子上引入甲基得布洛芬 (Ibuprofen)，不但解热镇痛作用增强，毒性也有所降低，在临床得到广泛的应用。



对芳基丙酸类药物的构效关系的研究得出以下几点结论。

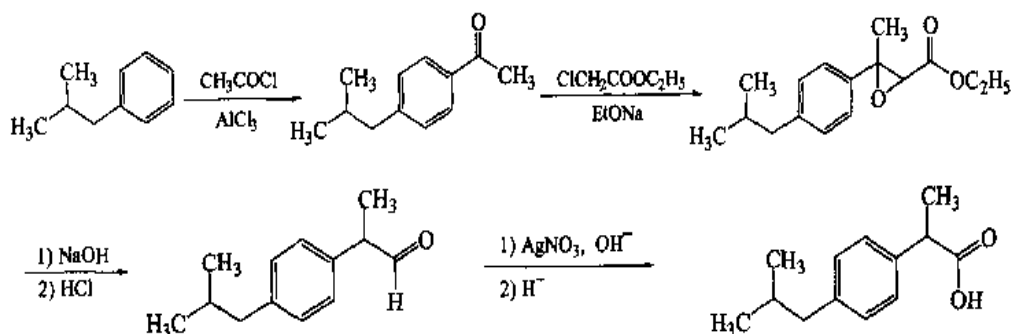
- ① Ar 为一平面结构芳香环或芳杂环。
- ② 羧基与芳香环 Ar 之间相距一个或一个以上碳原子；在羧基的 α 位有一个甲基，以限制羧基的自由旋转，使其保持适合与受体或酶结合的构象，以增强消炎镇痛作用。
- ③ 在芳环（通常是苯环）上可以引入另一个疏水基团，如烷基、芳环（苯环或芳杂环），也可以是环己基、烯丙氧基等。这个疏水基团可以在羧基的对位或间位，如在羧基的间位引入疏水基团得到的非诺洛芬 (Fenoprofen)、酮洛芬 (Ketoprofen)、噻洛芬酸 (Tiaprofenic acid)、舒洛芬 (Suprofen) 等，活性均有所加强。
- ④ 在芳环（通常是苯环）的对位引入另一疏水基团后，还可在间位引入一个吸电子基团，如 F, Cl 等，可以加强抗炎活性。这是因为间位的取代基可以使对位的疏水基团（尤其是苯环）产生扭转，与芳基丙酸的芳环处于非共平面状态，这有利于与受体或酶的结合。如氟比洛芬 (Flurbiprofen) 和吡洛芬 (Pirprofen)，活性均有所加强。

表 9-1 列举了一些常用的芳丙酸类抗炎药。

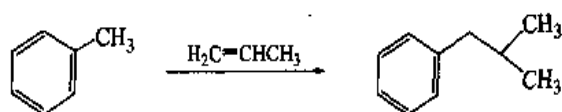
芳丙酸类药物的羧基 α 位碳原子为手性碳原子，同一化合物的对映异构体之间在生理活性、毒性、体内分布及代谢等方面均有差异。通常(S)-异构体的活性高于(R)-异构体，如萘普生(S)-异构体的活性是(R)-异构体的 35 倍，而布洛芬(S)-异构体的活性比(R)-异构体强 28 倍。但目前，仅萘普生和布洛芬是以单一的纯异构体上市，其余的此类药物仍以消旋混合物的形式用于临床。

这类药物有一个特殊的现象，在体内手性异构体间会发生转化，通常是无效的(R)-异构体转化为有效的(S)-异构体，其中，以布洛芬最为显著，无效的 R-(-)-

化后得布洛芬。



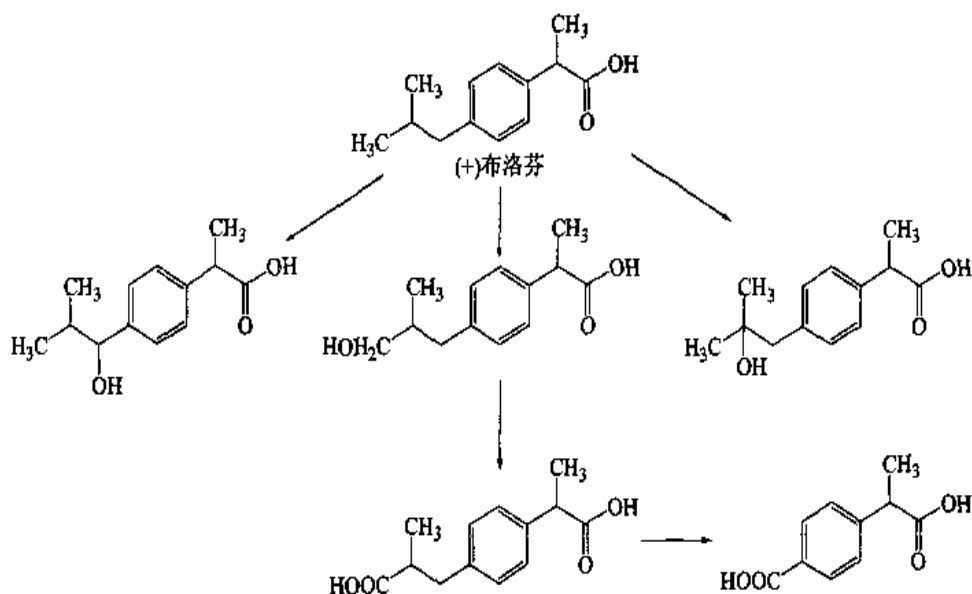
异丁基苯的制备是在钠-碳（或钠-氧化铝）的催化下进行的。



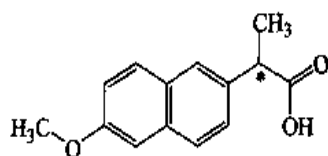
本品的消炎、镇痛和解热作用均大于阿司匹林，是阿司匹林的 16~32 倍，胃肠道副作用小，对肝、胃及造血系统无明显副作用。临床上广泛用于类风湿关节炎、风湿性关节炎等，一般病人耐受性良好，治疗期间血液常规及生化值均未见异常。

本品口服吸收快，1h 左右血药浓度可达峰值，药物广泛分布于各组织中，24h 内有 50% 以上代谢物从尿中排泄，代谢物主要为其异丁基的氧化物。

由于布洛芬(*S*)-异构体在体内会转化为(*R*)-异构体，通常布洛芬是以外消旋形式上市的，由于考虑到病人机体差异对这种转化的影响，近年来也有 *S*-(+)-布洛芬推向市场，其用药剂量仅为消旋体的 1/2。



萘普生 (Naproxen)



化学名为(+)- α -甲基-6-甲氧基-2-萘乙酸; (*S*)-6-methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid.

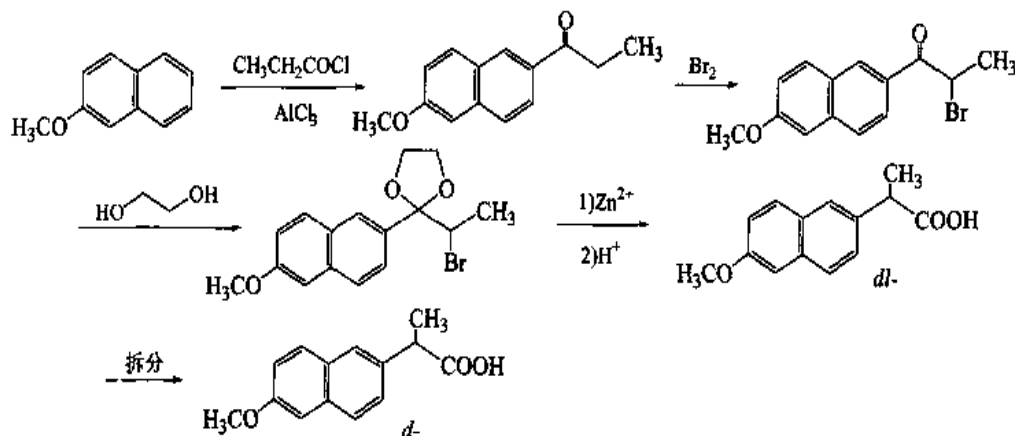
本品为白色或类白色的结晶性粉末, mp. 153~158°C, 几乎不溶于水, 溶于醇, 略溶于醚。 $[\alpha]_D^{20}$ 为 +63°~+68.5° (C=1, CHCl₃)。在日光照射下变色, 需避光保存。pK_a 4.2。

本品为右旋光学活性体。生物活性是阿司匹林的 12 倍, 布洛芬的 3~4 倍, 但比吲哚美辛低, 仅为其 1/300。

本品结构中 6-甲氧基的位置非常重要, 若将此取代基移至其他位置, 则抗炎活性减弱, 若以较小的亲脂性基团, 如 Cl—, CH₃S—和 CHF₂O—等取代此甲氧基, 仍能保持其抗炎活性, 若以较大的基团取代, 则活性降低。

本品的合成方法比较多, 可采用类似于布洛芬的合成方法, 经 Darzens 缩合制备; 也可采用 α -卤代丙酰萘重排, 在此方法中, 以 6-甲氧基萘为原料, 用丙酰氯经 Friedel-Crafts 酰化得到 α -丙酰基-6-甲氧基萘, 然后经 α -溴代(也可是氯代)、缩酮化, 再在 Lewis 酸催化下重排、水解、拆分得到。

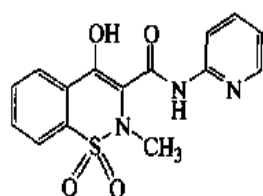
本品口服吸收迅速而完全, 部分以原型从尿中排出, 部分以葡萄糖醛酸结合物的形式或以无活性的 6-去甲基萘普生从尿中排出。本品与血浆蛋白有高度的结合能力, 故有较长的半衰期 (12~15 h)。



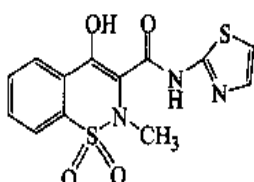
本品适用于风湿性关节炎、类风湿性关节炎、风湿性脊椎炎等疾病。

5. 1,2-苯并噻嗪类 (1,2-Benzothiazines)

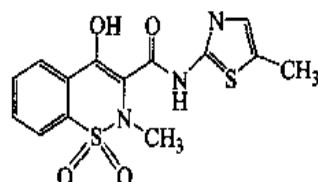
1,2-苯并噻嗪结构的抗炎药被称为昔康类 (Oxicams)，是一类结构中含有酸性烯醇羟基的化合物。该类药物是 20 世纪 70 年代 Pfizer 公司为了得到不含羧酸的抗炎药，筛选了不同结构的苯并杂环化合物后而得到的。本类药物虽无羧基，但亦有酸性， pK_a 在 4~6 之间。该类药物的副反应的发生率较高，但意外的是，一般非甾体抗炎药的胃肠道刺激的反应较小。后来发现，该类药物对 COX-2 的抑制作用比 COX-1 的作用强，有一定的选择性。代表药物有吡罗昔康 (Piroxicam)、舒多昔康 (Sudoxicam)、美洛昔康 (Meloxicam)、替诺昔康 (Tenoxicam) 和伊索昔康 (Isoxicam)，均为抗炎镇痛效果强、毒性小的长效药物。美洛昔康对环氧合酶-2 (COX-2) 的选择性较高，因而致溃疡的副作用小。安吡昔康 (Ampiroxicam) 是吡罗昔康的前体药物，口服后在胃肠道中转化为吡罗昔康产生作用，其副作用比原药低。这类药物的半衰期都比较大，吡罗昔康可达 36~45 h。



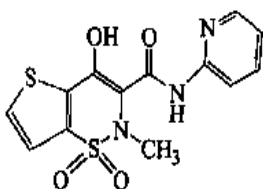
吡罗昔康



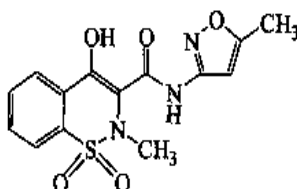
舒多昔康



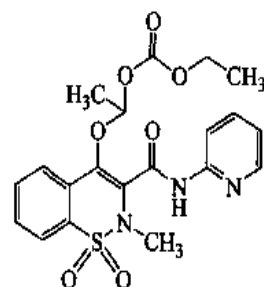
美洛昔康



替诺昔康

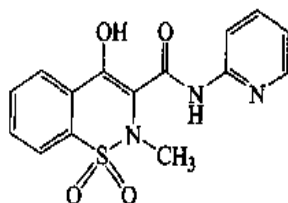


伊索昔康



安吡昔康

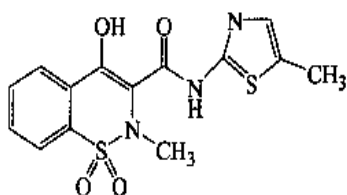
吡罗昔康 (Piroxicam)



化学名为 2-甲基-4-羟基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺 1,1-二氧化物; 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide。又名炎痛喜康。

吡罗昔康具有酸性， pK_a 为 6.3，其他昔康类药物的 pK_a 大多为 4~6，原因是昔康类药物分子中存在着互变异构，形式 B 较稳定，也有人解释为有一插烯的

美洛昔康 (Meloxicam)



化学名为 2-甲基-4-羟基-N-[2-(5-甲基)噻唑基]-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物; 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide。

本品具有较强的抗炎活性, 可有效地治疗类风湿关节炎和骨关节炎。

本品对与炎症有关的 COX-2 的抑制活性较对 COX-1 的抑制活性强, 因而具有强的抗炎作用和较少的胃肠道、肾脏副作用。

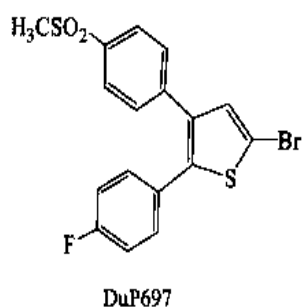
二、选择性环氧合酶-2 抑制剂 (Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors)

非甾类抗炎药通过抑制环氧合酶 (COX), 抑制炎症部位前列腺素的合成, 而产生抗炎作用。由于其胃肠道反应的副作用较多, 限制了其使用。

曾试图将非甾类抗炎药的抗炎作用和毒副作用分开, 例如作成阿司匹林的前药, 寻找不带羧基的抗炎药等, 但一直未能取得长足的进步。这是因为抗炎药也使对胃黏膜有保护作用的前列腺素的分泌受到抑制, 产生了胃肠道反应的毒副作用。即副作用和抗炎作用是平行发生的。

在 20 世纪 90 年代, 人们发现 COX 存在两种亚型, COX-1 和 COX-2。COX-1 存在于大多数组织中, 其功能是合成前列腺素, 来调节细胞的正常生理活性, 也对胃肠道黏膜起保护作用。COX-2 是一个诱导酶, 可被有丝分裂原, (如 LPS) 和炎性细胞因子 (如 TNF、IL-1、PAF)、内毒素等刺激, 导致 COX-2、mRNA 及相应的蛋白快速增加, 进而引起前列腺素产生增加, 导致炎症反应^[8]。

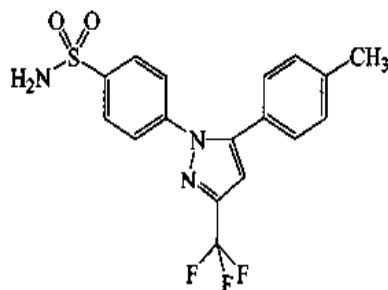
在研究 COX-1、COX-2 的分布, 性质与功能的基础上, 人们提出研究选择性 COX-2 的非甾类抗炎药, 可以避免或减少药物对胃肠道的损害, 以后的研究结果证实了这一假定。



幸运的是, COX-2 的结构与 COX-1 有较大的差异, 与底物的结合点和空间都有不同, 使选择性的 COX-2 抑制剂的开发成为可能。在 20 世纪 90 年代得到了含两个刚性芳环的 DuP697, 可选择性的抑制 COX-2。以此作为先导, 得到了一系列的 COX-2 酶抑制剂, 在 90 年代末上市的有塞利昔布 (Celecoxib) 和罗非昔布 (Rofecoxib), 大量的药物还处在研究之

中。上述研究是目前最活跃领域之一。

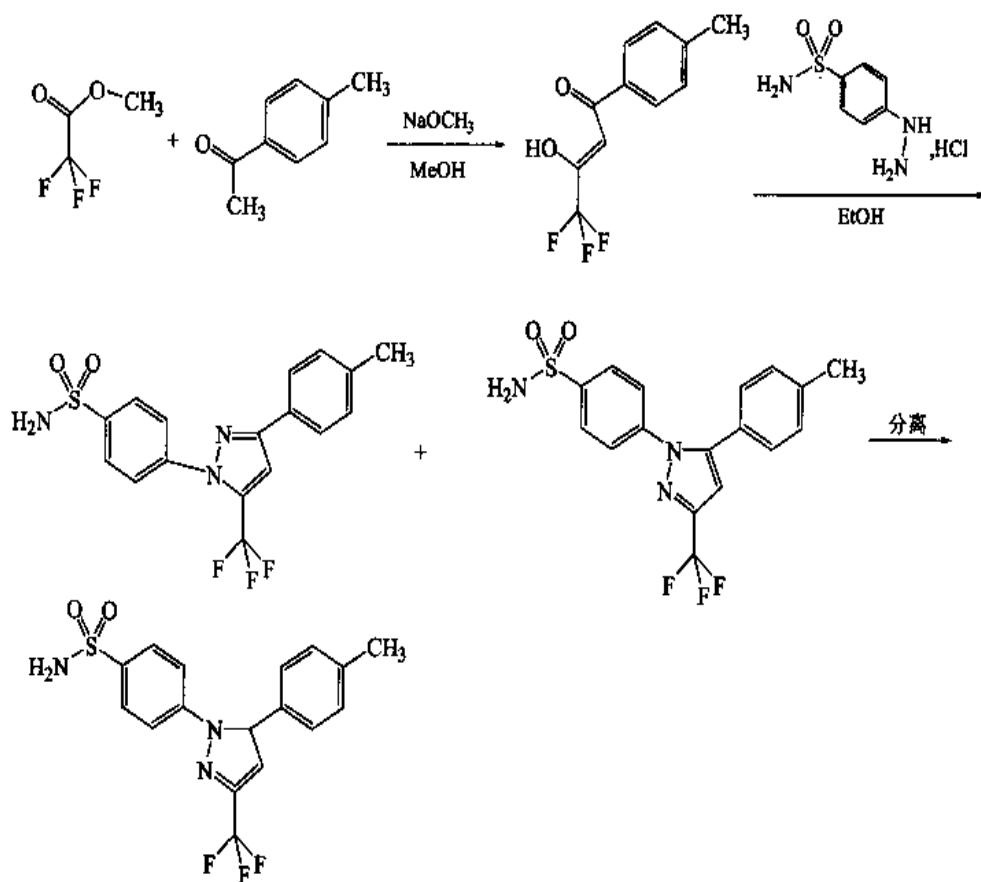
塞利昔布 (Celecoxib)



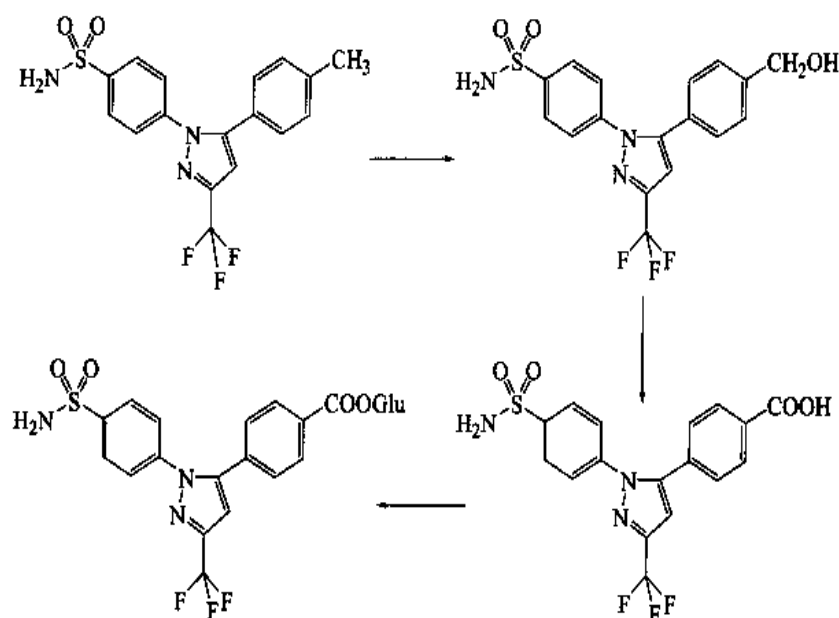
化学名为 4-[5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基]-1H-吡咯-1-基]苯磺酰胺；4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfon amide。又名塞来昔布、西乐葆。

本品为白色粉末或浅黄色粉末，不溶于水，溶于甲醇、乙醇、二甲亚砜等有机溶剂，mp. 160~163℃。

本品的合成是以 4-甲基苯乙酮为原料，与三氟乙酸甲酯反应，得到中间体苯丙酮衍生物，后者与 4-氨基磺酰苯肼缩合制得。但在环合过程中，由于苯肼的不对称性，得到两个产物，需要进行分离。



本品口服吸收快且完全，生物利用度大约为 99%，吸收后广泛分布于全身各组织、在肝中经 P450 (CYP2C9) 氧化代谢，即为苯环上 4-甲基(苄基)的羟基化，并进一步氧化成羧酸。羧酸代谢物可与葡萄糖醛酸结合，从尿中消除。

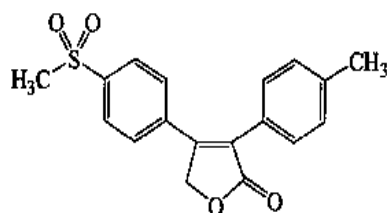


本品多剂服用后清除半衰期为 8~12 h。本品还是 CPYZ6 酶的抑制剂，当合并用的药物的代谢与 CYP2C9, CYP2D6 等有关时，需要注意药物的相互影响。例如，扎鲁司特、氟康唑和氟伐他汀等与本品同服时，可使本品代谢减慢而升高血药浓度。

本品是 1999 年上市的 COX-2 抑制剂，有报道其对 COX-2 的抑制作用是对 COX-1 的 400 倍。

本品用于治疗类风湿性关节炎和骨关节炎引起的疼痛。

罗非昔布 (Rofecoxib)



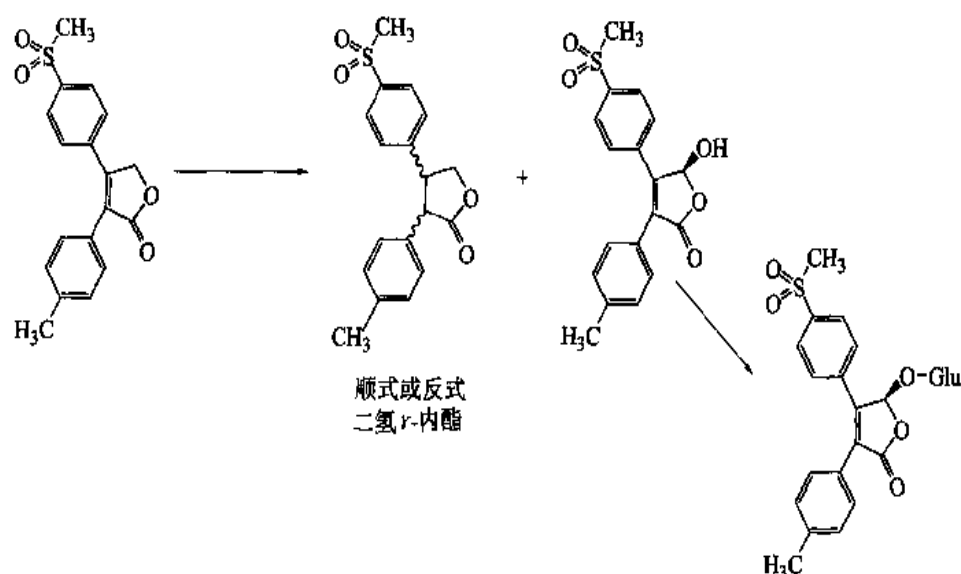
化学名为 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮; 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone。

本品为白色到类白色，或浅黄色的粉末，微溶于水。

本品口服易于吸收，2~3h 达到血药浓度的峰值，生物利用度平均为 93%。

罗非昔布剂量的 72% 以代谢物的形式从尿中排泄，主要的代谢产物是还原得

到的顺式或反式的二氢 γ -内酯衍生物, 也分离到羟基代谢物的葡萄糖醛酸苷结合物, 代谢过程如下式:

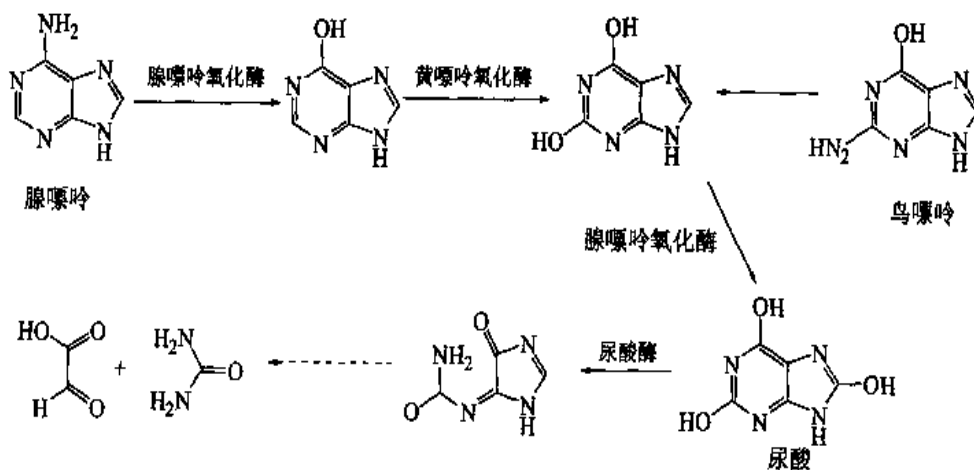


本品的代谢与 CYP450 酶系统的关系较小。本品主要用于骨关节炎的治疗, 未见胃肠道副作用的报道。

第四节 痛风治疗药 (Agents Used to Treat Gout)

痛风是由于体内嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少而引起的一类疾病, 其特征是患者的血浆、尿中的尿酸根 (Urate ion) 水平增高。正常的男性尿酸根水平约为 1000~1200mg, 而女性约为一半。痛风病人的尿酸根水平为正常水平的 2~3 倍。

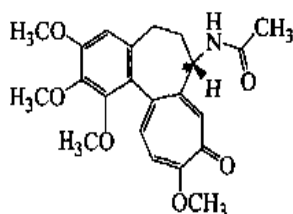
尿酸是人体代谢的正常产物。从腺嘌呤、鸟嘌呤代谢到尿酸、尿素和乙醛酸。代谢途径如下:



尿酸是弱酸 ($pK_{a1}=5.7$ $pK_{a2}=10.3$), 水溶性很小。在生理 pH 时, 以较易溶的尿酸钠的形式存在。在肾脏中, 尿酸可被重吸收。当体内尿酸的生成增加或排泄减少, 可导致尿酸水平增加。当超出其溶解限度后, 尿酸钠会沉积在关节组织里, 引起炎症反应。慢性痛风可因尿酸钠的侵蚀导致永久的关节损害。

临床上使用的抗痛风药根据作用机制可分为以下三类: ①用药物控制尿酸盐对关节造成的炎症, 如秋水仙碱, 通常也采用非甾类抗炎药来缓解急性痛风的疼痛; ②增加尿酸排泄速率的药物, 如丙磺舒; ③通过抑制黄嘌呤氧化酶来抑制尿酸生成的药物, 如别嘌醇。后两类药物可减少血液中的尿酸水平, 被用于慢性痛风的治疗。

秋水仙碱 (Colchicine)



本品为百合科植物丽江山慈菇 (*Iphigenia indica Kunth et Benth.*) 的球茎中得到的一种生物碱。

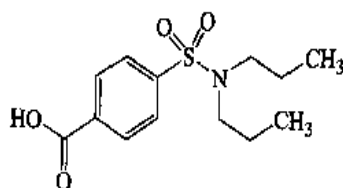
本品为淡黄色结晶性粉末, mp.142~150℃。遇光颜色变深, 需避光密闭保存。

秋水仙碱对急性痛风性关节炎有选择性的消炎作用, 对一般性的疼痛、炎症及慢性痛风均无效。秋水仙碱不影响尿酸盐的生成、溶解和排泄, 故无降低血中尿酸水平的作用。其主要作用是通过与粒细胞的微管蛋白结合, 妨碍粒细胞的活动, 消炎和抑制粒细胞的浸润。

秋水仙碱能抑制细胞菌丝分裂, 有一定的抗肿瘤作用。本品毒性较大, 长期用药可产生骨髓抑制, 胃肠道反应是严重中毒的前兆, 症状出现应立即停药。

秋水仙碱在肝中代谢, 主要的代谢产物是酰胺水解得到的伯胺衍生物。

丙磺舒 (Probenecid)



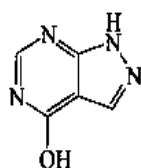
化学名为对[(二丙氨基)磺酰基]苯甲酸; 4-[(dipropylamino) sulfonyl]-benzoic acid。

本品为白色结晶性粉末，无臭，味微苦，mp.198~201℃。易溶于丙酮，略溶于乙醇和氯仿，几乎不溶于水。p*K*_a 3.4。

本品抑制尿酸盐在近曲肾小管的主动再吸收，增加尿酸的排泄而降低血中尿酸盐的浓度，可缓解或防止尿酸盐结晶的生成，减少关节的损伤，亦可促进已形成的尿酸盐的溶解。无抗炎、镇痛作用，用于慢性痛风的治疗。

本品可竞争性地抑制弱有机酸类药物，如青霉素在肾小管的分泌，增加这些抗生素的血药浓度和延长它们的作用时间。可作为辅助用药。

别嘌醇 (Allopurinol)

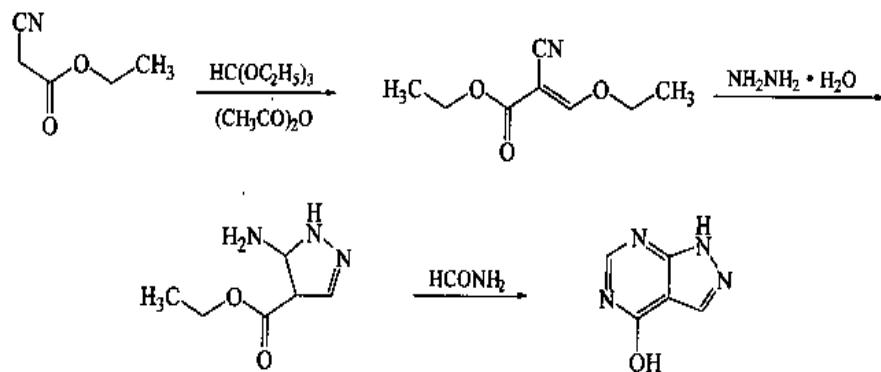


化学名为 1,5-二氢-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇；1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one。

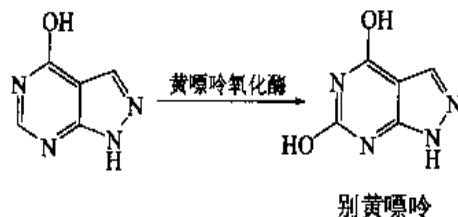
本品为白色或类白色结晶性粉末，几乎无臭，mp.350℃以上。在碱液中易溶，微溶于水或乙醇，不溶于氯仿。

别嘌醇在 pH 3.1~3.4 时最稳定，pH 升高时本品分解成 3-氨基吡唑-4-羧酸胺。

本品的合成系由氰乙酸乙酯与原甲酸三乙酯缩合得 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯，再依次与水合肼、甲酰胺二次环合而成。合成路线如下：

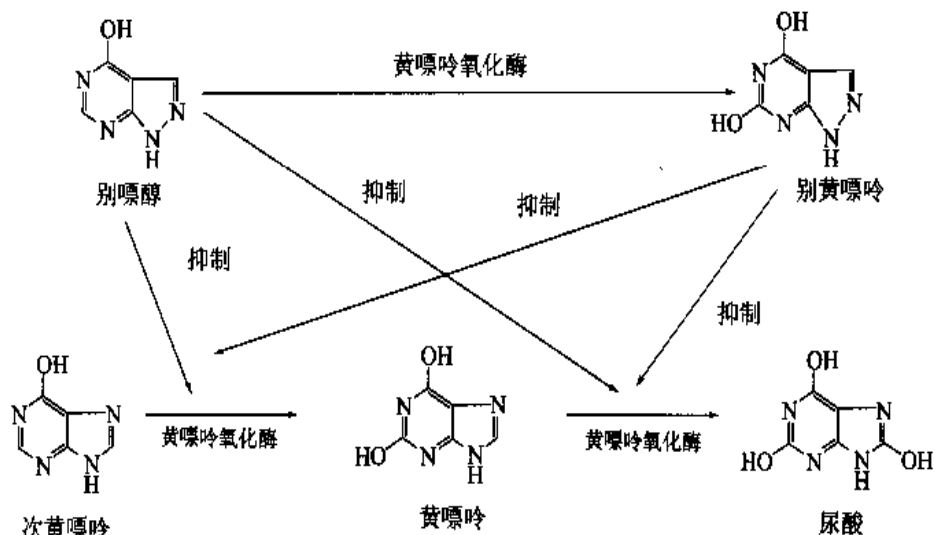


本品口服吸收后经肝脏代谢，约有 70% 的量代谢为有活性的别黄嘌呤。



别黄嘌呤对黄嘌呤氧化酶也有抑制作用，其半衰期比别嘌醇更长（约

18~30h)。该活性代谢物所起的作用是别嘌呤作用的一个重要部分。本品可抑制肝酶活性,与其他药物如茶碱、6-巯嘌呤等合并用药时可使其清除率减少,需加以注意。



本品及其代谢产物,可抑制黄嘌呤氧化酶,进而使尿酸的生物合成减少,降低血中尿酸浓度,减少尿酸盐在骨、关节及肾脏的沉着。

临床用于痛风,痛风性肾病。

参 考 文 献

- 1 Vane J R, Botting R M . The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J*, 1990. 66(suppl 4): 217
- 2 李玲. 环氧化酶-2 及其研究进展. 国外医学分子生物学分册, 1999. 225: 896
- 3 Vane J R, Bakhle Y S, Botting R M . *Rev Pharmacol Toxicol*, 1998. 38: 97~120
- 4 Picot D, Lill P J, Garabito R M . *Nature*, 1994. 367(6460): 243~249
- 5 Lazer E S, Miao CK, Cynin C L . *J Med Chem*, 1997. 40(6): 980~989
- 6 Vane J, *Drugs*, 1987. 33 (suppl 1): 18~27

选 读 资 料

- 1 Borne RF. Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents In: "Foye's Principles of Medicinal Chemistry". 2002. 751~793
- 2 Prasit P and Riendeau D. *Ann Rep Med Chem*. 1997. 32: 211~220
- 3 师海波等. 选择性 COX-2 抑制剂研究进展. 见抗炎免疫药理学进展. 吴曙光等主编. 上海: 第二军医大学出版社, 2001. p74~79
- 4 颜文革, 张守芳. 非甾体抗炎药物及其作用机理进展. 沈阳药科大学学报, 2001. 18 (1): 64
- 5 许铁男编译. 解热、镇痛、抗炎药新药展望. 见: 国外医药——合成药、生化药、制剂分册. 1996, 17(6): 328~330

乙酰胆碱受体根据对不同生物碱反应的不同,可分为两类:一类对毒蕈碱(Muscarine)较为敏感,称为毒蕈碱乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR),即 M 受体;另一类对烟碱(Nicotine)较为敏感,称为烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR),即 N 受体。M 受体广泛分布于中枢和周围神经系统,它在调节副交感神经系统靶器官的功能中起着关键性的作用。

现已确认 M 受体有 5 个亚型,各亚型有着不同的解剖部位分布、化学特异性和作用^[1, 2],见表 10-1。配基(或药物)与受体结合后,根据其产生的内在活性,可分为受体激动剂和受体拮抗剂。

表 10-1 乙酰胆碱受体分型及其性质

亚 型	分 布	生 理 功 能	激动剂药物作用	拮抗剂药物作用
M	M ₁	大脑皮质、海马、纹状体、周围神经节和分泌腺体	与传递神经元的兴奋冲动有关,调节大脑的各种功能,还调节汗腺、消化腺体的分泌	治疗早老性痴呆症
	M ₂	中枢神经系统较低脑区和心脏等周围效应器组织	引起心肌收缩力减弱、心率降低、传导减慢	治疗心动徐缓性心律失常
	M ₃	腺体和平滑肌	血管平滑肌舒张、胃肠道和膀胱平滑肌收缩、括约肌松弛、瞳孔缩小、腺体分泌增加	治疗痉挛性血管病、手术后腹胀、尿潴留
	M ₄	腺体和平滑肌	抑制钙离子通道	缺乏特异性配基
	M ₅	大脑	孤儿受体 ^[3]	缺乏特异性配基
N	N ₁	神经节	释放乙酰胆碱	治疗早老性痴呆症
	N ₂	神经骨骼肌接头		治疗高血压 松弛骨骼肌

M 受体属 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),氨基酸残基以 α 螺旋组成 7 个跨膜区段,配基结合部位在第 3 跨膜螺旋(TM3)。比如乙酰胆碱的季铵氮原子与 M₁受体的 TM3 区段上天冬氨酸(Asp 105)的羧基阴离子形成离子键,参见图 10-2。激动剂与 M 受体结合后,通过 G 蛋白介导,再经过第二信使,诱导一系列生化反应。

N 受体分为 N₁受体和 N₂受体。N₁受体又称为 N_N受体(nicotinic neuronal receptor); N₂受体又称为 N_M受体(Nicotinic muscle receptor)。它们的分布、功能、激动剂和拮抗剂的作用见表 10-1。

N 受体为通道性受体(channel-linked receptor),由 5 个亚基(α_1 , α_2 , β , γ , δ)组成。每个亚基都含有 4 个跨膜 α 螺旋(M1~M4),5 个亚基的 M2 侧面绕中心轴围成通道(图 10-3)。乙酰胆碱的结合部位在受体的质膜外表面上 2 个 α 亚基

N 端的 Cys 192 和 Cys 193 之间的二硫键附近, 当 2 个 α 亚基上的位点都结合上乙酰胆碱分子, 受体可发生分子构象改变, 离子通道打开, 阳离子可选择性通过, 产生膜电位变化, 从而引发细胞膜的去极化 (Depolarizing), 触发动作电位, 产生生物效应。由于受体通道受配基调控, 所以又称为配基门控离子通道 (Ligand gated ion channel)。

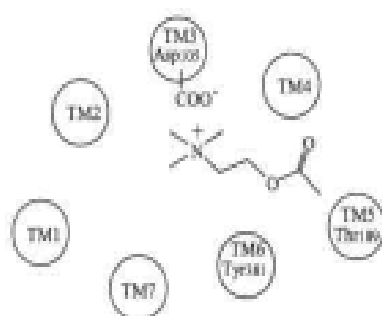


图 10-2 乙酰胆碱与 M_1 受体作用模型图
 M_1 受体的 7 个跨膜螺旋区段用圆圈表示: Asp 105, Thr 189 和 Tyr 381 分别表示天冬氨酸, 苏氨酸和酪氨酸残基

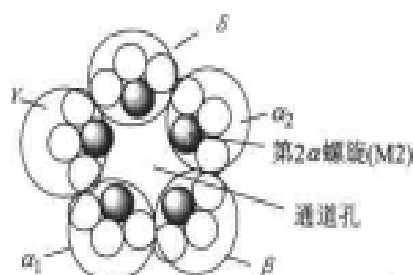


图 10-3 N 受体结构的横切面
 受体由 α_1 α_2 β γ δ 5 个亚基组成, 每个亚基含 M1-M4 螺旋, 其中 M2 螺旋围成通道

第一节 拟胆碱药 (Cholinergic Agents)

拟胆碱药, 又称胆碱能药物 (Cholinergic agents), 是一类具有与乙酰胆碱相似作用的药物。按其作用机制的不同, 可分为直接作用于胆碱受体的拟胆碱药 (Cholinomimetic drugs, 又称胆碱受体激动剂, cholinoreceptor agonists), 和通过抑制内源性乙酰胆碱的水解反应而发挥间接作用的乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Acetylcholinesterase inhibitors) 两类。

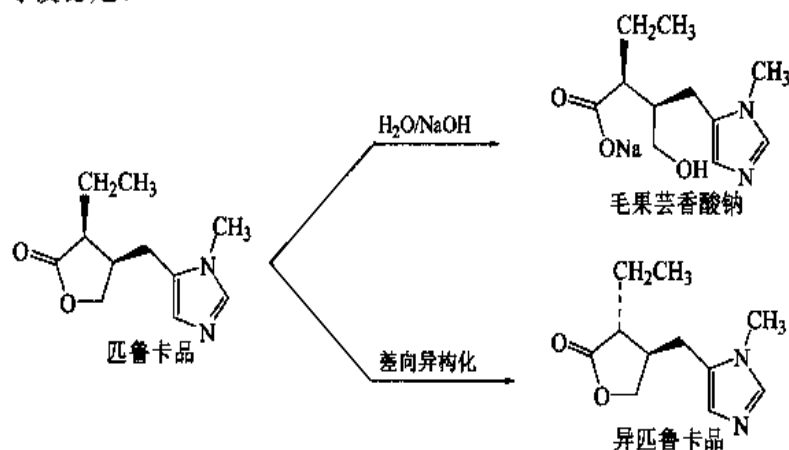
一、胆碱受体激动剂 (Cholinoceptor Agonists)

乙酰胆碱作为神经传导的递质在生理上具有重要的意义, 但它不能作为药物使用。这是由于乙酰胆碱在体内很快被乙酰胆碱酯酶水解而丧失活性, 并且作用选择性不高, 临床上无实用价值。因此, 拟胆碱药必须性质较稳定, 同时具有较高的选择性。

1. 完全拟胆碱药

完全拟胆碱药的作用与乙酰胆碱相似, 既作用于 M 受体, 也作用于 N 受体。如槟榔碱 (Arecoline), 其分子中不含季铵碱部分, 可能是分子质子化以后形成活性形式, 它的毒副反应较大, 现已少用。卡巴胆碱 (Carbachol Chloride) 又名氯化氨甲酰胆碱, M 和 N 胆碱受体作用均很强, 对平滑肌作用强, 临床用于降低平

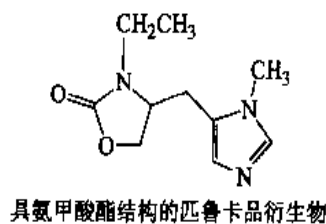
于顺式构型,空间位阻较大,不甚稳定,当加热或在碱中温热时可迅速地发生 C-3 差向异构化成异匹鲁卡品。在稀氢氧化钠溶液中,内酯环被开环成无药理活性的毛果芸香酸钠而溶解。匹鲁卡品在中性或微酸性溶液中也能缓缓分解变质, pH 4.0~5.5 时较稳定。



将不稳定的内酯环上 3 位碳原子替换为氮原子,成为具氨甲酸酯结构的生物电子等排体,作滴眼液时其稳定性可大大提高,作用时间也得到延长。

3. 烟碱样作用拟胆碱药

烟碱从烟草浸出液中提取,可兴奋 N 受体,包括 N_1 受体和 N_2 受体,一般出现先兴奋后抑制的双相作用。由于烟碱作用广泛且复杂,故无临床实用价值,仅用做受体研究的工具。烟草燃烧的烟雾中含有烟碱和其他致病物质,与多种疾病如癌症、溃疡病、心血管系统疾病、中枢神经系统疾病和呼吸系统疾病的发生有关。



具氨甲酸酯结构的匹鲁卡品衍生物

二、胆碱受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Cholinergic Agonists)

乙酰胆碱是 M 胆碱受体的天然配基,研究并理解乙酰胆碱结构和性质的关系有助于揭示配基与受体作用的本质,为基于结构的 M 胆碱受体激动剂和拮抗剂的设计提供指导。

乙酰胆碱为直链柔性分子。以分子轨道计算和 X 射线晶体结构测定、核磁共振谱 (NMR) 测定对乙酰胆碱构象作理论计算和实验测定,结果都表明乙酰胆碱分子的优势构象为顺错式, α 碳原子上的季铵氮原子和 β 碳原子上的酰基氧原子的二面角 τ 接近于 60° (图 10-4)。这是一个能量有利的构象,季铵氮原子上正电荷可以和酰基氧原子的负电荷发生静电作用,从而稳定了顺错式构象。但是刚性的环状类似物的立体化学研究^[4]表明,配基与 M 受体作用时,季铵氮原子与酰基

氧原子的二面角 τ 为 137° ，接近于反错式，与优势构象式的二面角 $\tau=60^\circ$ 相差很大。说明配基与受体作用的药效构象并不一定是能量稳定的优势构象式。对于 M 受体，药效构象是呈反式的反错式。这种柔性分子的药效构象，随受体亚型不同而表现出明显差异。

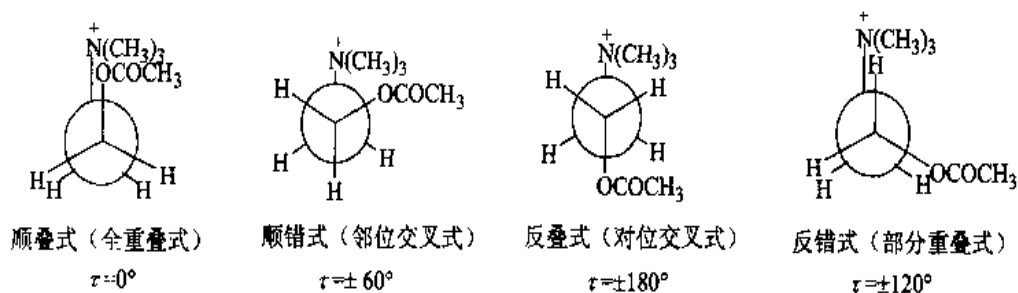
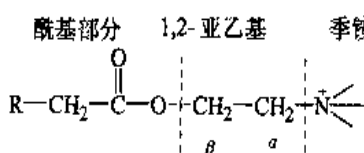


图 10-4 乙酰胆碱构象异构体的 Newman 投影式

根据大量配基的构效关系研究，得到 M 受体激动剂的基本药效基团模型：必须含有带正电荷的氮原子，以与受体上羧基



阴离子结合；必须含有一个氧原子，最好是酯基氧原子，可与受体形成氢键；酯基末端的烃基与受体的疏水口袋发生疏水作用；氮

原子与酯氧原子以 1,2-亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 相连。

结构的改变能引起胆碱活性的变化，其规律总结如下。

- (1) 氮原子可以是质子化的叔氮原子，但以季铵盐最佳。
- (2) 氮原子上所连烃基的大小不能超过甲基。如以乙基取代则拟胆碱活性降低；如被 3 个乙基取代，则由激动剂转化为拮抗剂。
- (3) 氮原子与酯的氧原子有间隔 2 个碳原子的合适的距离，即氮原子与酯基末端的烃基上氢原子之间相距 5 个原子会产生最大的活性。这一规律称为“5 原子规则”。

(4) 亚乙基上 α 位被甲基取代，则 M 作用和 N 作用均降低。亚乙基上 β 位被甲基取代，则 N 作用大大降低，同时可以减缓乙酰胆碱酯酶的酶解作用，延长作用时间。亚乙基上连上甲基，将会产生手性碳原子。不同构型的分子表现出的拟胆碱活性有极大的差异，说明配基与受体的结合具有空间特异性。

(5) 酯基也可以变换成氨甲酰基，将保留拟胆碱活性，比如卡巴胆碱和氯贝胆碱。由于氨基甲酸酯亲电性较弱，水解活性比羧酸酯小，因此不易被乙酰胆碱酯酶催化水解，也不易在胃肠道中水解，可以口服给药。

三、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Acetylcholinesterase Inhibitors)

乙酰胆碱酯酶抑制剂可作为胆碱能补偿疗法的主要药物治疗老年性痴呆症。

早老性痴呆症 (Presenile dementia, 又称 Alzheimer's disease, AD, 阿尔茨海默病) 是老年人群中常见和多发的智能障碍综合征, 发病率仅次于心脑血管疾病和癌症, 位居第三。其病变包括出现脑内神经细胞形成的以 β 淀粉样蛋白 (β -Amyloid protein, $A\beta$) 为核心的老年斑、神经元纤维缠结、神经元减少和血管淀粉样改变^[5], 因此 $A\beta$ 可能成为治疗 AD 药物新的靶点。 $A\beta$ 由淀粉样前体蛋白水解而来, 抑制相关的 β 和 γ 分泌酶就可预防 β 淀粉样形成。目前有许多化合物或蛋白证明有抑制 $A\beta$ 生成和抑制 $A\beta$ 神经毒性的作用^[6]。AD 的病因迄今仍不清楚, 但已知脑内胆碱能神经退行性病变是导致痴呆和认知功能缺损的主要原因, 因此胆碱能神经递质补偿疗法是主要的研究方向^[7]。

还有其他针对 AD 的治疗药物, 如保护神经药物, 改善脑功能和促智药物等。

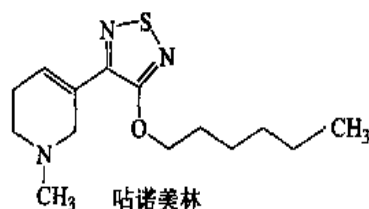
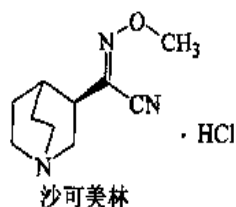
胆碱能补偿疗法可从以下四方面着手。

(1) 补充乙酰胆碱的合成前体胆碱, 增加乙酰胆碱的形成^[8]。

(2) 乙酰胆碱酯酶抑制剂可阻碍乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解, 从而增强并延长乙酰胆碱的生理作用^[8]。

(3) 乙酰胆碱释放增强剂, 促进乙酰胆碱从突触前末梢释放^[9]。N 受体激动剂能促进乙酰胆碱的释放。还有一些激素, 如促甲状腺素释放激素本身为神经递质, 还能提高乙酰胆碱的转化和生成, 对学习和记忆有改善作用。另外一些受体抑制剂, 如 M_2 受体拮抗剂、5-HT₃ 受体拮抗剂、组胺 H₃ 受体拮抗剂、腺苷受体拮抗剂也能促进乙酰胆碱的释放。这些新类型的 AD 治疗药物都已开发出, 进入临床前或临床研究^[10]。

(4) M_1 受体激动剂^[11]。 M_1 受体在认知过程和短时记忆起着重要作用。 M_1 受体激动剂可以模拟乙酰胆碱作用, 并且 AD 患者在整个病程中 M_1 受体数目不会减少, 因此 M_1 受体激动剂既能减轻 AD 的症状, 还能延缓病情的发展。对槟榔碱进行结构改造, 包括四氢吡啶环的变化和酯基的生物电子等排体取代, 得到了一些选择性好、代谢稳定的 M_1 受体激动剂^[12]。目前有沙可美林 (Sabcomeline) 和咕诺美林 (Xanomeline) 等新药已进入临床试验, 即将上市。

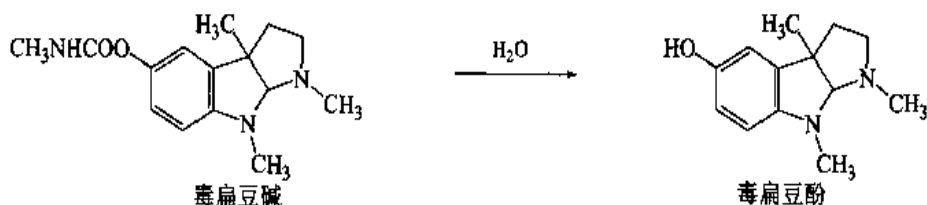


乙酰胆碱酯酶抑制剂 (acetylcholinesterase inhibitors, AChEIs) 的作用机制是通过抑制突触间乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的活性, 延缓释放出的乙酰胆碱水解的速度, 提高乙酰胆碱水平, 达到治疗目的。但由于能释放乙酰胆碱的神经元会随

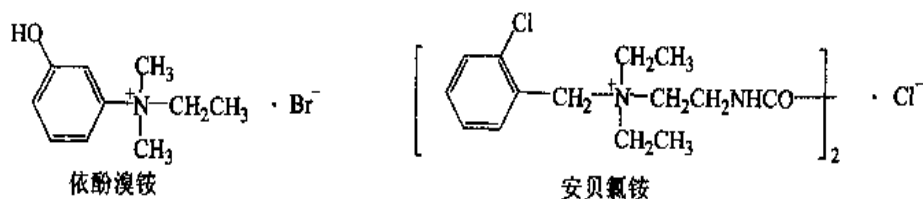
着病程进展而数目减少, 因此疗效会减弱。此外乙酰胆碱酯酶抑制剂还有非胆碱能作用, 如改善记忆损害, 以及通过抑制 β -淀粉蛋白的形成而起到保护神经的作用。

乙酰胆碱酯酶抑制剂临床上还可用于治疗青光眼，解除有机磷中毒等。

毒扁豆碱 (Physostigmine), 又名依色林 (Eserine), 是西非洲出产的毒扁豆中提取的一种生物碱。它是最先发现的抗胆碱酯酶药, 拟胆碱作用比乙酰胆碱大 300 倍。临床上使用其水杨酸盐治疗青光眼和缩瞳。由于天然资源有限, 不易合成, 且其水溶液很不稳定, 放置后逐渐被水解成毒扁豆酚 (Physostigmol), 失去抑制胆碱酯酶的作用。又因其毒性较大, 药理作用缺乏特异性, 并有成瘾性等缺点, 限制了其临床应用, 人们对其进行了合成代用品的研究。

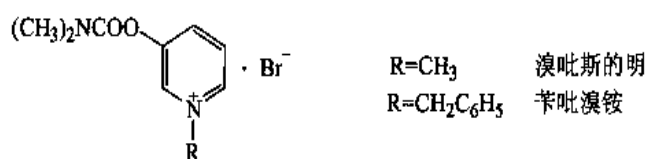


在毒扁豆碱的结构改造中发现,叔胺基替换成季铵基可增强抗胆碱酯酶的作用。联想到乙酰胆碱本身也是一季铵化合物,因此季铵阳离子被认为是抑制乙酰胆碱酯酶的基本部分。毒扁豆碱能竞争性地参与胆碱酯酶中阴离子位点的结合,从而相对地减少了酶与乙酰胆碱作用的机会,产生抑制胆碱酯酶效果,为可逆的胆碱酯酶抑制剂(reversible inhibitor)。一些不带或带有氮甲酰氧结构的季铵类药物,如依酚溴铵(Edrophonium Bromide, 艾的酚, 腾喜龙, Tensilan), 安贝氯铵(Ambenonium Chloride, 酶抑宁, 酶斯的明)等,主要抑制神经肌肉联接处的胆碱酯酶,而对其他部位很少作用,临床上用于治疗重症肌无力和腹胀等。

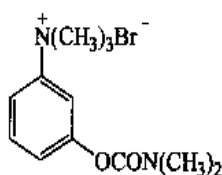


毒扁豆碱水解成毒扁豆酚后失去抑制胆碱酯酶的活性，这一事实提示了氨基甲酸酯基团对酶抑制作用的重要性，因而合成了大量酚类的氨基甲酸酯类化合物进行研究。结果发现毒扁豆碱结构中两个杂环对抑制胆碱酯酶活性并不是必要的，最简单的 *N*-甲基氨基甲酸苯酯也有相当程度的抗胆碱酯酶作用。构效关系研究表明，季铵盐的作用更为明显，苯核上引入二甲氨基能使作用增强。*N*-甲基氨基甲酸酯衍生物的药理作用虽强，但不稳定，在水中很易水解而失去活性，经改变成 *N,N*-二甲氨基甲酸酯后则不易水解，从而找到疗效较好的新斯的明 (Neostigmine)，其溴化物溴新斯的明可用于治疗重症肌无力，腹气胀，尿潴留等。

临床上应用的新斯的明类似物还有溴吡斯的明 (Pyridostigmine Bromide) 和苄吡溴铵 (Benzpyrinium Bromide) 等。



溴新斯的明 (Neostigmine Bromide)

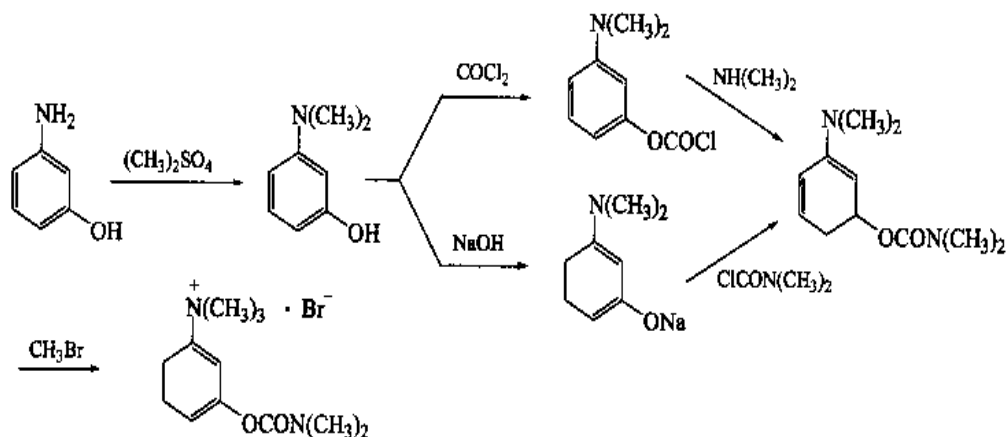


化学名为溴化 *N,N,N*-三甲基-3-[(二甲氨基)甲酰氧基]苯铵: 3-[[*(Dimethylamino)carbonyl*][oxy]-*N,N,N*-trimethylbenzenaminium bromide。

本品为白色结晶性粉末，无臭，味苦，有引湿性，在水中极易溶解，在乙醇或氯仿中易溶，在乙醚中几乎不溶。mp. 171~176℃（分解）。

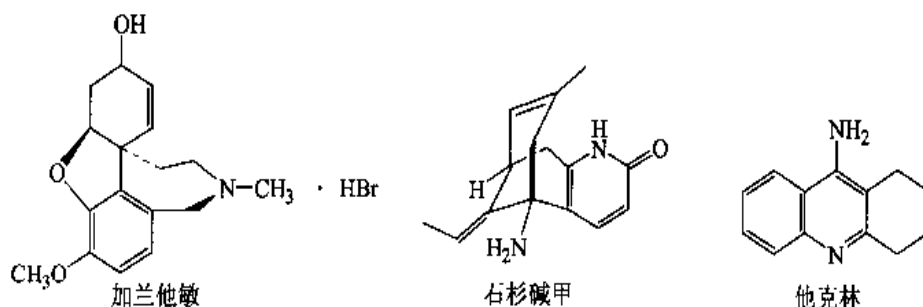
本品是可逆性胆碱酯酶抑制剂，有兴奋平滑肌、骨骼肌的作用。由于结构中含季铵基团，不易通过血脑屏障。临床上主要用于腹气胀和重症肌无力等，并可作为非去极化肌松药的拮抗剂。

本品合成的关键是氨基甲酸酯的制备，可用间二甲氨基苯酚在苯或氯仿中与光气反应制得氯甲酸酯，再与二甲胺反应后，以溴甲烷季铵化，即得产品。也可将间二甲氨基苯酚用氢氧化钠成盐后与二甲氨基甲酸酯氯酯化，再经季铵化制得。



加兰他敏 (Galantamine) 是从石蒜科植物石蒜中提取得到的一种生物碱, 体外抗胆碱酯酶的效价约为毒扁豆碱的 1/10。它除具有抗胆碱酯酶作用外, 还可提高乙酰胆碱感受器的感受性, 主要用于治疗小儿麻痹症的后遗症, 进行性肌营养不良症及重症肌无力等。由于它能明显抑制大脑皮层乙酰胆碱酯酶, 提高大脑皮层乙酰胆

碱浓度, 翻转巨细胞基底神经核群损毁产生的智能障碍, 有可能用于治疗 AD。

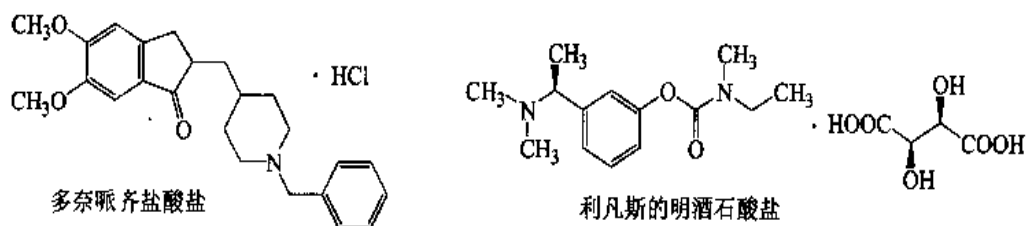


石杉碱甲 (Huperzine A) ^[13] 是从千层塔植物中分离得到的生物碱, 能高度选择性地、可逆地抑制乙酰胆碱酯酶, 进入脑后, 选择性地分布在前脑皮层及海马区, 能改善脑功能、对脑血管硬化、AD 记忆障碍也有作用。天然的石杉碱甲为左旋体, 酶抑制活性为其对映体的 35 倍。

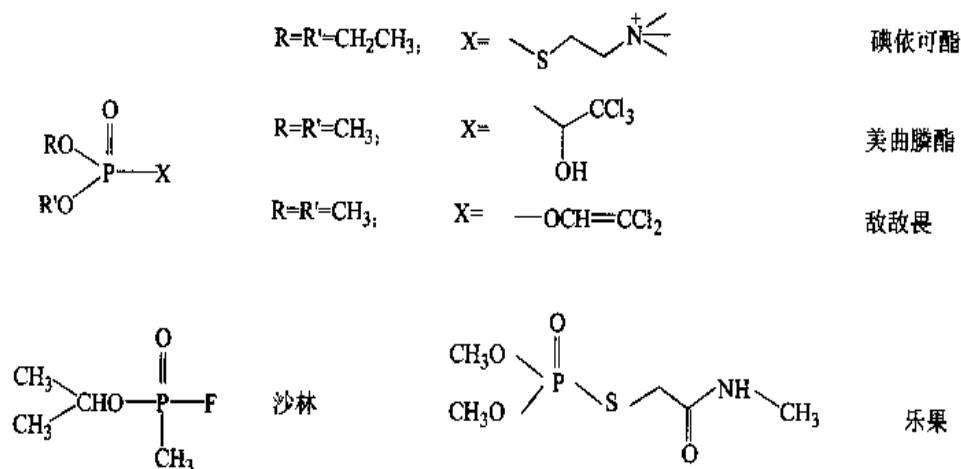
他克林 (Tacrine) 又名单吡啶氨, 属另一结构类型的可逆性胆碱酯酶抑制剂, 抑酶强度比毒扁豆碱弱一个数量级。可作为呼吸和中枢神经系统的兴奋剂。后发现它对认知缺陷症状有惊人的改善, 经临床证实, 成为第一个 AD 治疗药物。该药疗效肯定, 但肝脏毒性较大。为克服这些缺点, 许多他克林衍生物和类似物已被合成, 得到许多抑制能力更强的化合物 ^[14]。

多奈哌齐 (Donepezil) 是 1997 年上市的治疗 AD 新药。与第一代乙酰胆碱酯酶抑制剂他克林相比, 对中枢乙酰胆碱酯酶有更高的选择性和专一性, 多奈哌齐口服吸收良好, 相对生物利用度为 100%, 代谢为 4 个主要代谢产物并经尿排泄。多奈哌齐可提高 AD 病人的认知能力和综合功能, 临床用于治疗轻度至中度 AD, 也可治疗脑外伤的记忆障碍。不良反应主要与胆碱能作用有关, 包括恶心、呕吐、腹泻、胃肠不适、失眠和头晕等, 但一般是暂时的和轻微的。多奈哌齐没有任何肝脏毒性, 是一种良好耐受的药物 ^[15]。

利凡斯的明 (Rivastigmine) 在 2000 年上市, 与多奈哌齐同属选择性作用于大脑的第二代乙酰胆碱酯酶抑制剂, 但呈拟似不可逆抑制, 作用时间长 ^[16]。本品作用强度中等, 比毒扁豆碱作用弱, 对脑中乙酰胆碱酯酶更有特异性, 口服吸收 96% 以上, 抑制作用可持续 10 h, 以肝中被乙酰胆碱酯酶水解代谢为主, 代谢完全, 极少部分被 P450 酶代谢, 代谢物活性不到原形药的 10%。本品适用于轻、中度 AD 的治疗, 但需要他克林和多奈哌齐辅助治疗。



有机磷酸酯由于可与乙酰胆碱酯酶的酶解部位反应生成磷酰化乙酰胆碱酯酶,从而抑制酶对乙酰胆碱的催化水解,属不可逆酶抑制剂(irreversible inhibitor),如碘依可酯(Ecothiopate Iodide)。由于其不可逆酶抑制性导致的毒性,仅限于局部使用,用于治疗原发性开角型青光眼和内斜视的调节。有些生成的磷酰化乙酰胆碱酯酶更不易被水解,甚至不能被恢复,故用作杀虫剂和神经毒剂,如有机磷酸酯类杀虫剂美曲磷酯(Metrifonate, 敌百虫, Dipterex)、敌敌畏(Dichlorvos, DDVP)、乐果(Dimethoate, Rogor)和神经毒剂沙林(Sarin)等。不可逆胆碱酯抑制剂还可作为研究开发治疗AD药物的先导化合物。



综上所述,胆碱酯酶抑制剂按化学结构可分为三类。第一类具有一个季铵阳离子部分,可与胆碱酯酶负离子部位形成离子键,很容易从酶部位离去,所以作用时间很短,一般仅5~15 min,为可逆酶抑制剂。第二类结构中含有氨甲酰基,虽结构与乙酰胆碱相似,与胆碱酯酶反应后生成氨甲酰化胆碱酯酶,但水解恢复成胆碱酯酶的速度比乙酰胆碱与胆碱酯酶反应生成的乙酰化胆碱酯酶的水解速度慢得多,故作用时间较长,可维持数小时,为拟似不可逆酶抑制剂(pseudoirreversible inhibitor)。而第三类磷酸酯与胆碱酯酶作用生成的磷酰化胆碱酯酶更不易被水解,所以作用时间可长达100 h以上,属不可逆酶抑制剂。

乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的酶解机理和乙酰胆碱酯酶三维结构的研究表明,酶的单体含有537个氨基酸,其Trp84残基的色胺芳环中心是相应于乙酰胆碱季铵氮阳离子的阴离子受点,两者相距0.48 nm,与阳离子相互作用;季铵氮原子与Phe330的苯环中心相距0.52 nm,是阳离子和芳香环的第二个相互作用部位。该酶和其他丝氨酸水解酶一样,有一个三体(Ser200-His440-Glu327)催化中心,位于由14个芳香氨基酸残基组成的芳香峡谷的底部,见图10-5^[17]。

乙酰胆碱酯酶三体催化中心Glu327的游离羧基作为阴离子位点与乙酰胆碱的季铵离子相互作用,通过Ser200羟基氧亲核进攻乙酰胆碱分子的酯羰基。这一

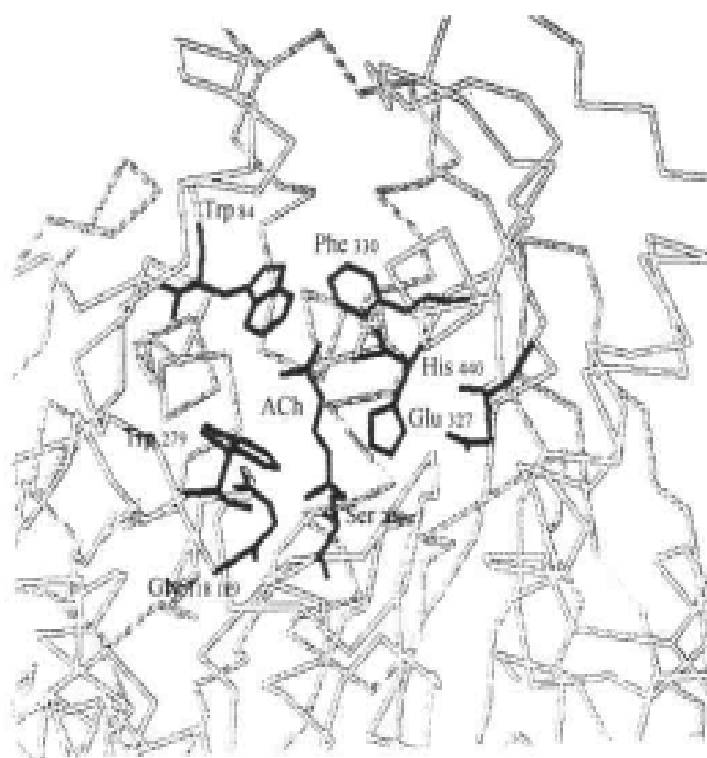


图 10-5 AChE 和 ACh 复合物模型

反应同时受到 His440 残基活化, His440 残基的咪唑环可使羰基氧发生部分质子化, 增加羰基碳原子的正电荷而使反应变得容易。生成的水解中间体酰化丝氨酸进一步被活化的水分子水解, 回复生成乙酰胆碱酯酶和乙酸, 见图 10-6。

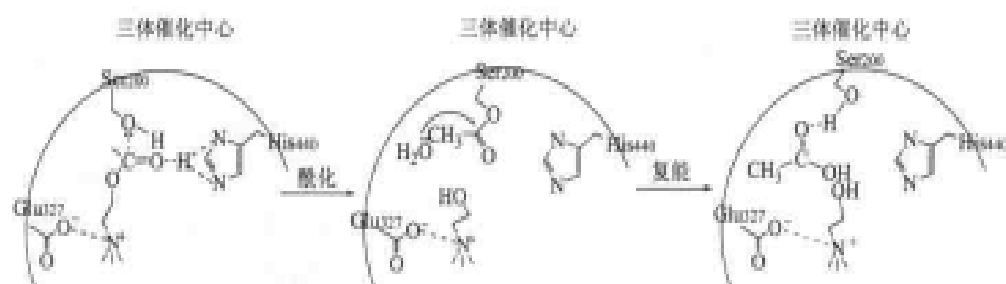


图 10-6 AChE 上三体催化中心及催化水解机理

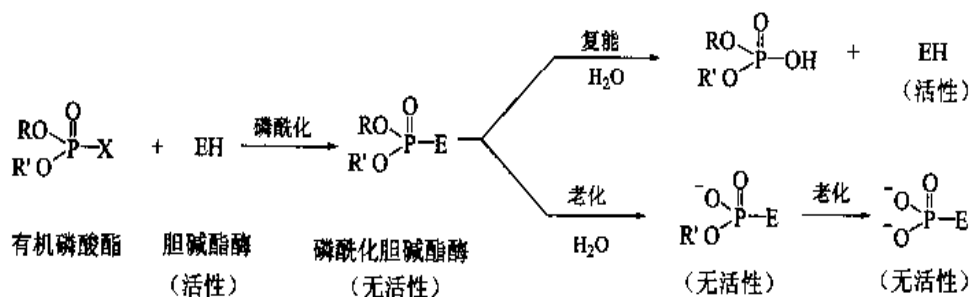
重新生成的乙酰胆碱酯酶恢复原来催化的活性, 因此去酰化反应过程又称为酶的复能 (Reactivation)。如果底物为毒扁豆碱等氨基甲酸酯类化合物, 则生成中间体氨基甲酸酯。由于氨基甲酸酯的氮原子上孤对电子与羰基共轭, 氨基甲酸酯更为稳定, 不易发生水解, 乙酰胆碱酯酶则较长时间处于无催化活性的氨基甲酸酯形式, 可产生乙酰胆碱积聚的效应。如果乙酰胆碱酯酶被杀虫剂或神经毒剂磷酸化, 则更不易水解, 使酶在很长时间失去活性, 导致体内乙酰胆碱浓度异常增高,

引起支气管收缩和惊厥等反应，直至死亡。

他克林等药物与乙酰胆碱酯酶有很强的亲和力, 药物分子竞争性地占据酶的活性中心, 阻碍了乙酰胆碱的水解。他克林和乙酰胆碱酯酶复合物的三维结构研究结果显示复合物的结合方式与乙酰胆碱-酶复合物的结合方式不同。他克林环上氯原子与 His440 主链上的酰胺键形成氢键, 9 位氨基则键合一个水分子, 整个分子处于 Trp84 和 Phe330 残基之间。由此可见, 不同的抑制剂与酶的结合方式均有所不同^[18]。

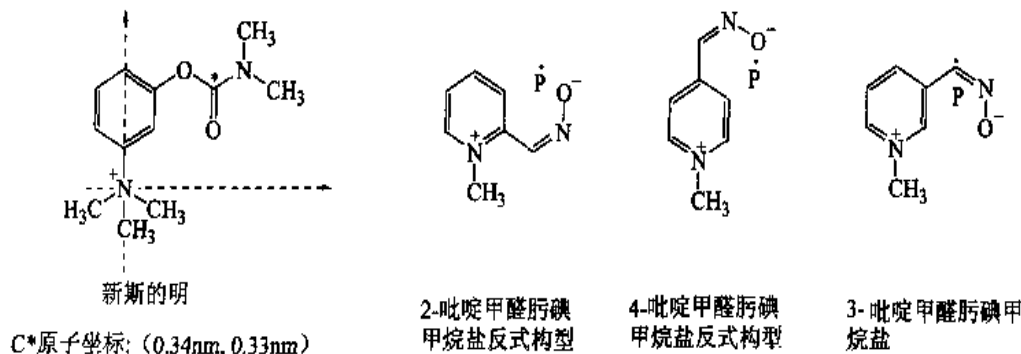
四、有机磷酸酯的抗胆碱酯酶作用和胆碱酯酶复能药 (Cholinesterase Inhibition of Organophosphates and Cholinesterase Reactivator)

有机磷酸酯、磷酸胺、磷酰氟等是一类强烈的不可逆胆碱酯酶抑制剂，可与乙酰胆碱酯酶酶解部位反应形成磷酰化酶。生成的磷酰化酶还可继续向两个方向转化，发生酶的复能，或者发生酶的老化（Ageing）。老化是指磷酰化胆碱酯酶分子中磷酸酯键水解开裂，脱去烷基，生成磷酸酯阴离子。由于分子中磷原子亲电性进一步减小，难以再发生水解去磷酰基，因此必须在酶的老化之前及时救治。如何使被磷酰化的胆碱酯酶恢复活性，解救有机磷农药的中毒，构成了胆碱酯酶复能药（Cholinesterase reactivator，又称胆碱酯酶活化药）的研究领域。



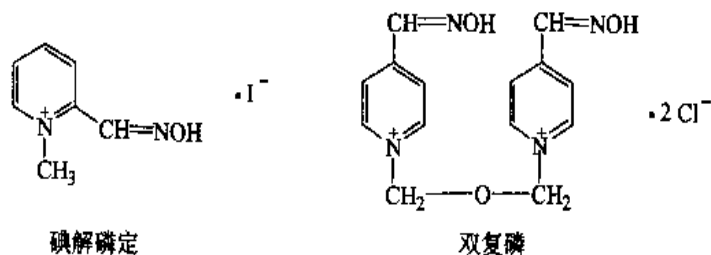
由于磷酸化胆碱酯酶的水解速度很慢，所以需要采用比水更强的亲核试剂分解磷酸酯键，使酶复能。理想的复能药应与胆碱酯酶有强的选择性结合作用，并含有强的亲核基团，且其位置接近于酶中磷酸化丝氨酸残基。Wilson 早在 20 世纪 50 年代根据酶-配基契合原理设计出吡啶甲醛肟季铵盐的结构，分子中的季铵基可与胆碱酯酶结合，固定于酶的阴离子部位上，这时如果分子中的亲核基团肟基氧原子与磷酸化胆碱酯酶的磷原子处于适宜的距离，就能进行亲核取代反应，发挥复能的作用。新斯的明分子中二甲酰氨基甲酸酯的羰基碳原子位置可能就相当于磷酸化胆碱酯酶的磷原子的位置，从新斯的明与胆碱酯酶作用的模型出发，并以季铵氮原子为平面坐标的零点，可计算磷原子在 XY 坐标上位置为 (0.34 nm, 0.33 nm)。Wilson 同时计算了三种吡啶甲醛肟碘甲烷季铵盐的 6 个可能构型异构体，认为 2-吡啶甲醛肟碘甲烷盐（碘解磷定）的反式构型最为合适，实验结果证明其复能力也最强。4 位异构体也有顺、反两种构型，但仅反式构型具有胆碱

酯酶的复能活性。3 位异构体的顺、反构型均不适合空间要求，无复能活性。



碘解磷定 (Pralidoxime Iodide, 解磷毒, 派姆, PAM)。为有机磷农药解毒剂, 能与有机磷酸酯类直接作用, 结合成无毒的化合物由尿中排出。但它仅对形成不久的磷酰化胆碱酯酶有复能作用, 对老化的磷酰化胆碱酯酶复能效果差。

碘解磷定虽是季铵盐, 但在水中溶解度不大 (48 mg/mL), 故需静脉注射给药。用 Cl^- 替代 I^- 制得的盐, 称氯解磷定 (Pralidoxime Chloride), 易溶于水 (640 mg/mL), 可肌肉注射给药, 毒性较低。它们均难通过血脑屏障, 对中枢神经系统的解毒作用效果差。



双复磷 (Obidoxime Chloride) 是二氯甲醚的双 4-吡啶甲醛肟的季铵盐。因它容易通过血脑屏障, 并兼有阿托品样作用, 故能同时解除有机磷酸酯类引起的烟碱样、毒蕈碱样及中枢神经系统症状。

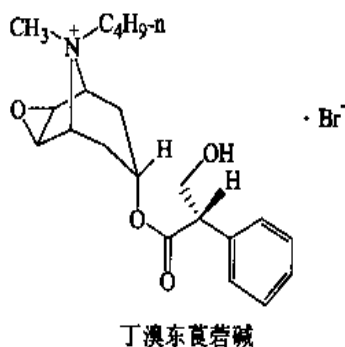
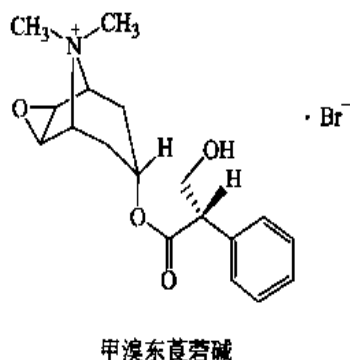
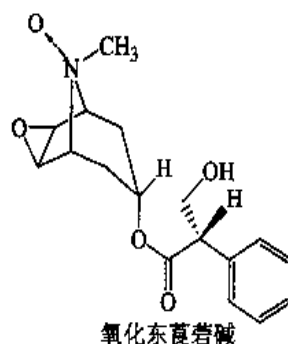
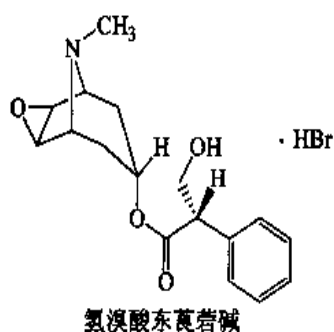
第二节 抗胆碱药 (Anticholinergic Agents)

拟胆碱药用于治疗胆碱能神经系统兴奋性低下引起的病理状态, 而抗胆碱药则通过抑制乙酰胆碱的生物合成或释放, 及阻断乙酰胆碱同受体的作用, 来治疗胆碱能神经过度兴奋引起的病理状态。阻断乙酰胆碱与受体相互作用的抗胆碱药已在临床上广泛应用, 它并不抑制乙酰胆碱在神经末梢的释放, 但可以与胆碱受体结合, 阻碍乙酰胆碱与胆碱酯酶相互作用, 从而干扰由胆碱能神经传递引起的生理功能。按作用部位和阻断受体亚型的不同, 抗胆碱药可分为三类: M 受体拮

化物,具有较强的松弛支气管平滑肌作用,用于治疗支气管哮喘。后马托品(Homatropine)是半合成的阿托品类似物(莨菪醇与杏仁酸成酯)。扩瞳作用好,且无抑制分泌的副作用。替沃托品(Tiotropine)是一种新型的吸入型长效支气管扩张剂,2002年在国外上市,为阿托品的类似物,功能同异丙托溴铵,但选择性好,作用时间持久,不良反应轻微。

氢溴酸东莨菪碱(Scopolamine Hydrobromide),东莨菪碱又名莨菪胺、天仙子碱(Hyoscine),可从分离莨菪碱后剩留的母液中提取得到。游离碱为黏稠液体,市售品是氢溴酸盐三水合物,常含有一些外消旋体(因碱处理时莨菪酸结构部分的手性碳原子易被消旋)。为结晶性粉末,无臭,味苦、辛,稍有风化性。水中易溶,乙醇中略溶,氯仿中微溶,乙醚中不溶,mp. 195~199℃(分解)。 $[\alpha]_D^{24} \sim -27^\circ$ (C=5, H₂O)。

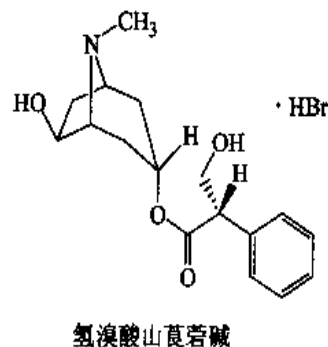
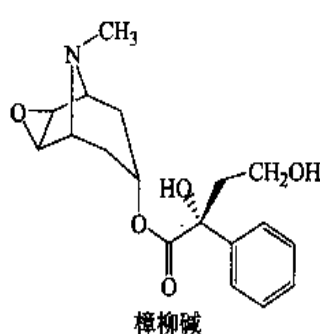
本品是选择性 M₁ 受体阻断剂,具中枢抑制作用。用于麻醉前给药、眩晕病、震颤麻痹、精神病和狂躁症等。



东莨菪碱的 N-氧化物为氧化东莨菪碱(Genoscolamine),进入体内转变成东莨菪碱,故毒性减小,效用相仿。甲溴东莨菪碱(Scopolamine Methobromide)和丁溴东莨菪碱(Scopolamine Butylbromide)分别是东莨菪碱与溴甲烷和溴丁烷所成的季铵盐,极性增加,故无中枢抑制作用。前者用于溃疡和胃肠道痉挛等,后者除具有平滑肌解痉作用外,尚有神经肌肉接头和神经节阻滞作用,可作胃肠道内窥镜检查的术前用药。

樟柳碱 (Anisodine) 是我国从唐古特莨菪中分离出的生物碱, 解痉作用与山莨菪碱相似, 对有机磷农药中毒有明显的解毒作用。

氢溴酸山莨菪碱 (Anisodamine Hydrobromide) 是从茄科植物山莨菪根中提取得到的一种生物碱的氢溴酸盐。本品为白色结晶性粉末, 无臭。在水中极易溶解, 在乙醇中易溶, mp. 176~181°C。[α]_D²⁰ -9°~-15°。人工合成品又称 654-2, 为外消旋体。



本品药理作用与阿托品类类似, 具有明显的外周抗胆碱作用。对乙酰胆碱引起的平滑肌痉挛有松弛作用, 也能解除血管痉挛, 改善微循环, 并有镇痛作用, 可使降低的血压升高。其抑制唾液分泌、散瞳作用约为阿托品的 1/20~1/10, 中枢作用较弱。

阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱和樟柳碱等颠茄类生物碱的药理实验表明, 当分子中存在环氧基时, 由于脂溶性增大, 易进入中枢, 产生中枢样副作用; 若环氧基开环, 形成羟基, 则由于极性较大, 而使中枢作用减弱。东莨菪碱有环氧基, 其产生精神样副作用强于阿托品。如果将其环氧基开环形成羟基, 即为山莨菪碱, 中枢作用显著减弱。樟柳碱的结构中同时具有环氧基及羧酸 α 位羟基, 其中枢作用弱于东莨菪碱, 但比山莨菪碱强。这说明在东莨菪碱的托品酸 α 位, 或在托品烷环上 6 位引入羟基均能减小中枢作用。

二、合成抗胆碱药 (Synthetic Anticholinergic Agents)

颠茄生物碱虽是强效的抗胆碱药, 由于它们药理活性广泛, 在应用时常导致副作用的产生, 如阿托品用作胃肠道平滑肌解痉时, 常引起口干、心悸、视力模糊等不良反应。近 10 年来随着对 M 受体亚型的分类及对其功能的进一步了解, 寻找副作用小、选择性更高的 M 受体阻断剂成为抗胆碱药物研究的热点。若能选择性地作用于胃黏膜壁细胞上的 M_1 受体, 则可抑制胃腺细胞分泌胃酸和胃蛋白酶原, 从而可防止消化性溃疡的发展; 对胃肠平滑肌 M_2 受体的阻断, 则可抑制胃肠平滑肌的痉挛, 解除病人的疼痛。

将阿托品的结构简化、衍化得到的氨基醇酯类衍生物是主要的结构类型。

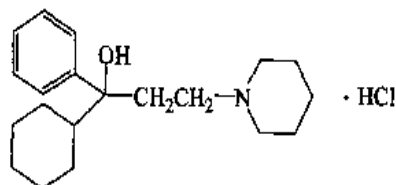
临床应用的合成 M 受体阻断剂根据氨基醇酯类的氨基不同, 可分为叔胺和季铵两类。

1. 叔胺类

叔胺类 M 受体阻断剂口服较易吸收, 解痉作用较明显, 也具胃酸分泌的抑制作用。临床品种多, 结构上主要有两种。

(1) 二环丙醇胺类 二环丙醇胺类因疏水性较大, 更易进入中枢, 被列为中枢性抗胆碱药, 用以抑制中枢内乙酰胆碱的作用, 改善多巴胺含量减少而失调的状态; 用于治疗帕金森症引起的震颤、肌肉强直和运动功能障碍。

盐酸苯海索 (Benzhexol Hydrochloride)

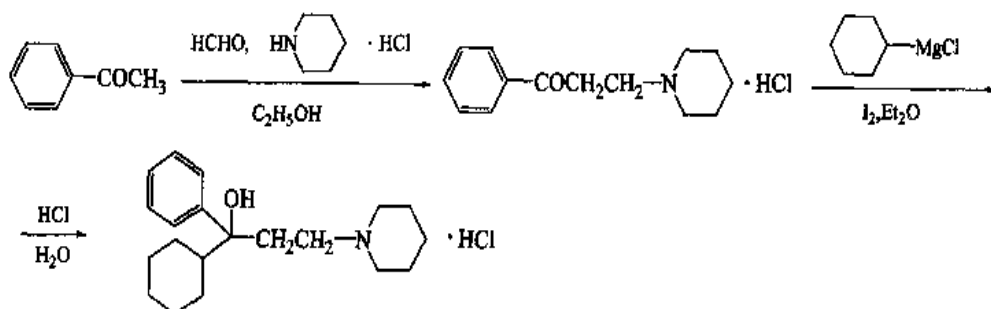


化学名为 1-环己基-1-苯基-3-(1-哌啶基)-1-丙醇盐酸盐; 3-(1-Piperidyl)-1-cyclohexyl-1-phenyl-1-propanol hydrochloride, 又名安坦 (Artane), 盐酸三己芬迪 (Trihexyphenidyl hydrochloride)。

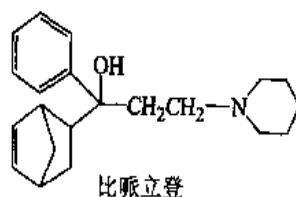
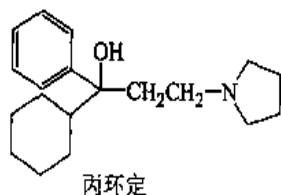
本品为白色轻质结晶性粉末, 无臭、味微苦, 后有刺痛麻痹感。本品微溶于水, 饱和水溶液的 pH 为 5~6。在甲醇、乙醇或氯仿中溶解, 在乙醚中不溶。mp. 250~256°C (分解)。

本品能阻断中枢神经系统和周围神经系统中的毒蕈碱样胆碱受体, 且对前者有较好的选择性, 外周作用较弱。故临床主要用于治疗震颤麻痹。

本品合成是以苯乙酮为原料, 与甲醛、盐酸哌啶在乙醇中进行 Mannich 反应得 β -哌啶基苯丙酮盐酸盐, 再与氯代环己基镁进行 Grignard 反应而得到。



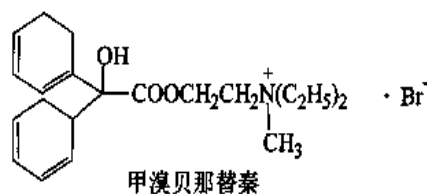
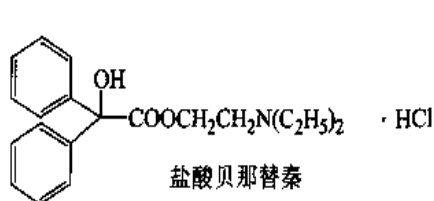
该类中枢性拟胆碱药物还有丙环定 (Procyclidine) 和比哌立登 (Biperiden)。



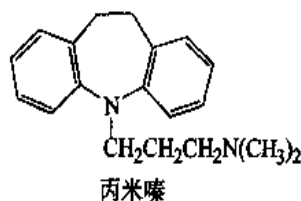
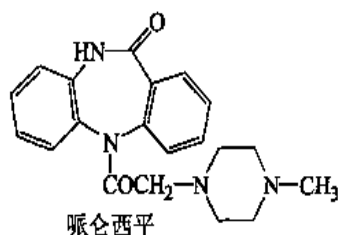
(2) 取代苯乙酸酯类 贝那替秦 (Benactyzine) 又名胃复康。为白色结晶性

粉末，无臭、味苦。易溶于水和乙醇，不溶于乙醚、丙酮等有机溶剂。mp. 176~181℃。贝那替秦具有阿托品样的解痉作用，强度为阿托品的 1/4~1/5。也有抑制胃酸分泌作用，尚有中枢安定作用。可用于胃酸过多症、胃和十二指肠溃疡病等。可出现妄想、幻觉、感觉迟钝等拟精神等较强的副作用。

贝那替秦用溴甲烷季铵化成季铵类药物甲溴贝那替秦 (Benactyzine Methobromide)，则不仅能增强解痉作用，还因不易透过血脑屏障，能减弱中枢副作用。

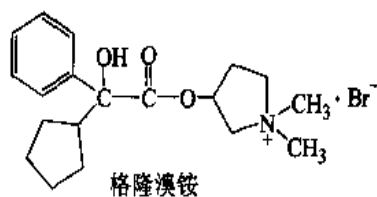


哌仑西平 (Pirenzepine) 是一选择性 M_1 受体拮抗剂。虽然在化学结构上哌仑西平不同于上述两种结构类型，而与抗抑郁药丙米嗪 (Imipramine) 相似，但仅有毒蕈碱样作用而无丙米嗪样其他药理作用。该化合物七元环结构中—NHCO—和侧链酰基是对 M 受体有高度选择性的重要因素，并且侧链的哌嗪乙酰基由于柔性较差，增加了对 M_1 受体的选择性。而当侧链为高度自由柔性的烷氨丙基 [$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$] 时，则对 M_1 受体没有选择性。



哌仑西平对胃黏膜的 M_1 受体有高度亲和力，而对平滑肌、心肌和唾液腺等 M 受体亲和力低。在一般治疗剂量时，能显著抑制胃酸分泌和减少胃蛋白酶原和胃蛋白酶的分泌，而很少有扩瞳、心悸、口干、排尿困难等副作用。由于该药不能透过血脑屏障，故无中枢作用。哌仑西平还具有 H_2 受体拮抗作用，也可减少胃酸分泌，起到双重阻滞作用。治疗胃溃疡疗效与 H_2 受体拮抗剂西咪替丁相仿。

2. 季铵类

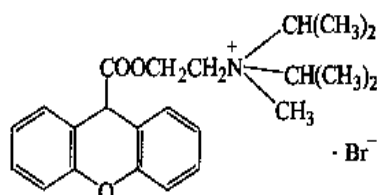


季铵类药物因不易通过血脑屏障，很少发生中枢作用，对胃肠道平滑肌的解痉作用较强，并有不同程度的神经节阻断作用。中毒量时可致神经肌肉传递阻断，引起呼吸麻痹。但本类药物口服吸收较差。

格隆溴铵 (Glycopyrronium Bromide) 为节后拟胆碱药，抑制胃酸分泌的作用

显著，而对胃肠道解痉作用不明显。适用于胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃酸分泌过多及痉挛等。

溴丙胺太林 (Propantheline Bromide)

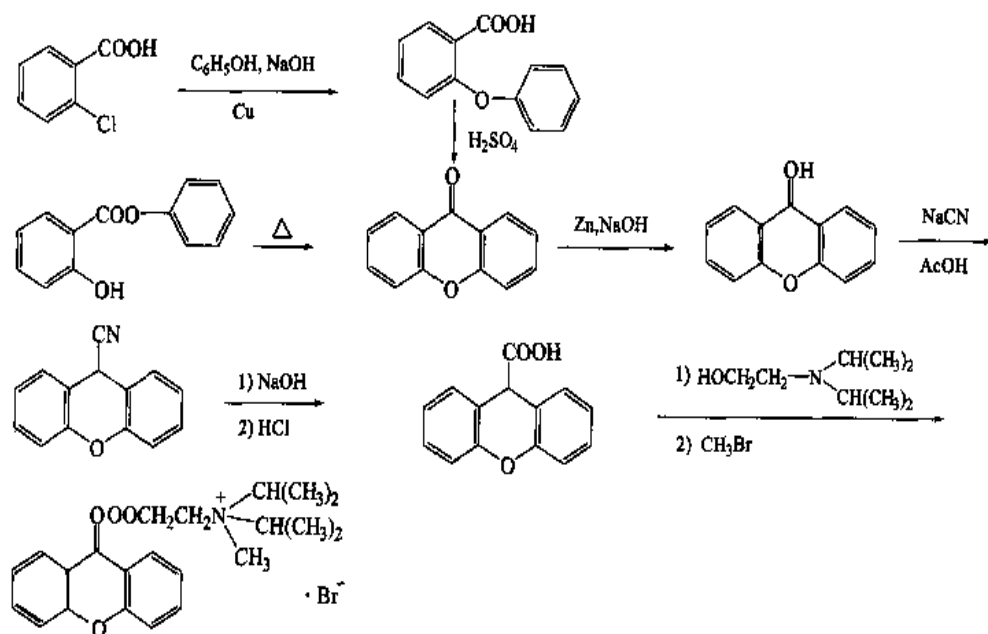


化学名为溴化 *N*-甲基-*N*-(1-甲基乙基)-*N*-[2-(9*H*-咕吨-9-基甲酰氧基)乙基]-2-丙铵；*N*-Methyl-*N*-(1-methylethyl)-*N*-[2-(9*H*-xanthen-9-ylcarbonyl)oxy] ethyl]-2-propaninium bromide，又名普鲁本辛 (Probanthine)。

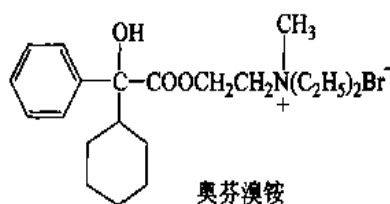
本品为白色或类白色结晶性粉末，无臭、味极苦；微有引湿性。在水、乙醇或氯仿中极易溶解，在乙醚中不溶。mp. 157~164℃ (分解)。

本品具有胃肠道选择性，抑制胃肠道平滑肌的作用较强，且较持久，很少发生中枢作用。适用于胃及十二指肠溃疡、胃炎、幽门痉挛、胰腺炎、结肠痉挛、妊娠呕吐及多汗等。

本品的合成关键是构造咕吨酮环，后者可以水杨酸苯酯为原料，经高温裂解环合制成，也可由邻氯苯甲酸与苯酚在氢氧化钠和铜粉催化下制成邻苯氧基苯甲酸，再用浓硫酸加热环合制得。得到的咕吨酮用锌粉碱性还原成咕吨醇，再经氰化、水解得咕吨-9-羧酸，后者与二异丙胺乙醇在二甲苯中蒸馏脱水酯化，最后用溴甲烷季铵化得溴丙胺太林。



临床上应用的季铵盐类合成抗胆碱药还有奥芬溴铵 (Oxyphenonium Bromide, 安胃灵) 等。



奥芬溴铵

三、M 胆碱受体拮抗剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Muscarinic Antagonists)

阿托品作为拟胆碱药的原型, 为指导设计合成拟胆碱药提供了结构模板。阿托品的结构与乙酰胆碱存在着共同之处 (见图 10-7)。

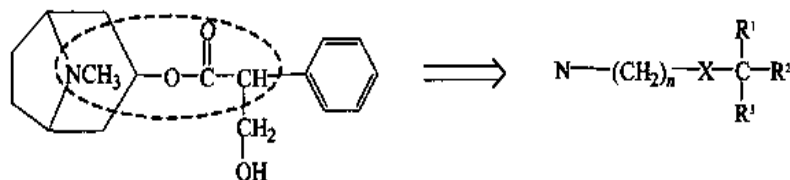


图 10-7 阿托品结构中的乙酰胆碱类似部分及 M 胆碱受体拮抗剂的基本结构

虽然氮原子与酯基氧原子相隔 2 个以上原子, 但在空间上距离近似于乙酰胆碱分子的长度。阿托品和乙酰胆碱的结构中最重要的差异在于分子中酰基的大小。可以假定拮抗作用的主要因素是酰基上的大基团。进一步构效关系研究结果表明。

(1) R^1 和 R^2 必须是饱和的或芳香的碳环或杂环, 但环太大会增加立体位阻, 妨碍与 M 受体的结合而降低活性。 R^1 与 R^2 可以相同, 也可不同, R^1 和 R^2 还可稠合成三元环。这些环状基团与 M 受体上相应的亲脂性区域通过疏水键或范德华力发生附加结合, 阻断乙酰胆碱对受体的作用。

(2) R^3 可以是 H, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CONH}_2$ 。当 R^3 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 时, 成为与 M 受体结合的定位基团, 与受体形成有利的氢键作用力, 而使活性增大。

(3) X 部分可以无, 此时为二环丙醇胺类; 也可以是酯键结构, 则为取代苯乙酸酯类。

(4) 氮原子可以为叔胺, 也可以为季铵, 后者活性更大。质子化的叔胺或季铵可以与 M 受体的负离子结合部位结合。

(5) 一般碳链长度 $n=2\sim4$, 但 $n=2$ 时活性最大。从分子模型示意图 (图 10-8) 可见, 取代苯乙酸酯类拮抗剂, 质子化氮原子和苯环相距约 5 个原子, 但采取扭曲型构象, 拮抗活性大; 二环丙醇胺类拮抗剂仅相距 3 个原子, 仍有较强的拮抗活性; 如果为取代苯丙酸酯类, 苯环和质子化氮原子相距 6 个原子, 拮抗活性较小。

综上所述, 合成 M 胆碱受体拮抗剂的结构特征为: 分子具含氮正离子基团,

与 M 受体负离子结合部位作用；还具有较大的阻断基团（环状基团），与 M 受体上相应的亲脂性结合部位作用；正电基团和阻断基团借连接链以合适的间距相连；环状基团附近的羟基可增加与受体的作用力。M 胆碱受体拮抗剂与乙酰胆碱竞争共同的 M 胆碱受体，拮抗剂通过以上作用力与受体结合，竞争性地阻断了乙酰胆碱与受体的结合而呈现抗胆碱作用。

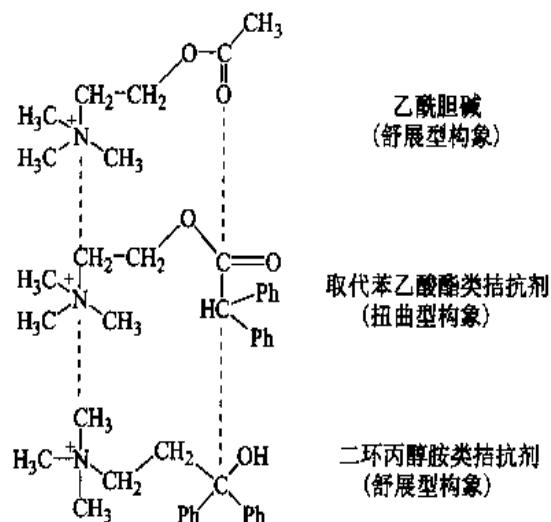


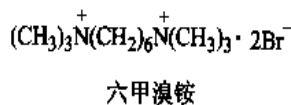
图 10-8 合成 M 胆碱受体拮抗剂活性构象和药效基团间距示意图

四、N 胆碱受体拮抗剂 (Nicotinic Antagonists)

1. N 胆碱受体拮抗剂类型

根据对 N 胆碱受体亚型的选择性不同，N 胆碱受体拮抗剂分为 N_1 受体拮抗剂和 N_2 受体拮抗剂。

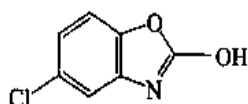
(1) N_1 受体拮抗剂 (Type-1 nicotinic antagonists) 或 N_1 受体阻断剂 (N_1 receptor blockers): 又称神经节阻断药 (Ganglioplegic)。在交感和副交感神经节能选择性地占据 N_1 受体控制的离子通道，或与 N_1 受体结合，稳定突触后膜，阻碍递质乙酰胆碱与受体结合，从而阻断神经冲动在神经节中的传递，导致血管舒张，血压降低。这类药物临床上主要用于高血压危象的治疗。如美卡拉明 (Mecamylamine, 又称美加明) 和六甲溴铵 (Hexamethonium Bromide)。(参见第十二章 心血管系统用药，本章不作讨论)。最近研究发现，美卡拉明还可直接对抗不可逆胆碱酯酶抑制剂的中毒效应，并有协同 M 受体的抗毒效应^[19]。



(2) N_2 受体拮抗剂 (Type-2 nicotinic antagonists) 或 N_2 受体阻断剂 (N_2

Receptor blockers): 又称神经肌肉阻断药 (Neuromuscular blocking agents)。能阻止乙酰胆碱与骨骼肌神经肌肉接头处 (运动终板) 上的 N_2 受体结合, 阻碍神经冲动的传递, 引起骨骼肌的松弛。临床上作为肌松药用于全麻辅助药, 因此 N_2 受体拮抗剂又称骨骼肌松弛药 (Skeletal muscular relaxants)。

广义上的肌肉松弛药 (Muscle relaxants) 简称肌松药, 除了主要的骨骼肌松弛药之外, 还包括中枢性肌松药 (Central muscle relaxants)。后者作用于中枢神经系统的多突触神经通道, 阻滞冲动传递而产生肌松作用, 用于治疗骨骼肌疾病及



氯唑沙宗

神经肌肉疾病的肌肉疼痛、痉挛或强直, 如纤维组织炎、黏液囊炎、肌炎、扭伤和肌肉劳损等。其代表性药物为氯唑沙宗 (Chlorzoxazone), 是一种口服中枢性强效肌肉松弛药。

骨骼肌松弛药按阻断方式分为非去极化型 (Nondepolarizing) 和极化型 (Depolarizing) 两类。非去极化型骨骼肌松弛药能与乙酰胆碱竞争骨骼肌运动终板上的 N_2 受体, 使受体不能产生去极化而产生肌松作用。极化型骨骼肌松弛药能与 N_2 受体结合而产生持久的去极化, 使运动终板对乙酰胆碱的反应性下降而引起肌松作用。

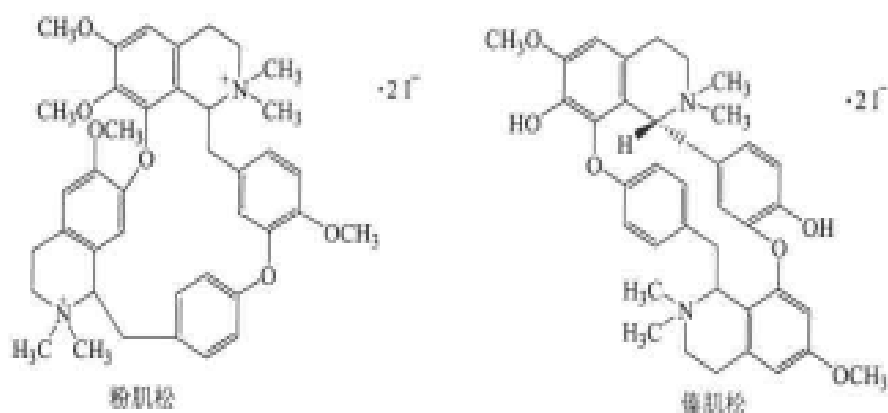
2. 非去极化型骨骼肌松弛药

非去极化型骨骼肌松弛药, 又称竞争型肌松药, 能与运动终板膜的 N_2 胆碱受体相结合, 但结合后它们本身并不能产生去极化作用, 而且由于与乙酰胆碱竞争同一受体, 故能阻止神经冲动时所释放的乙酰胆碱对运动终板膜所引起的去极化作用, 结果使骨骼肌松弛。在临床使用中, 非去极化型肌松药容易调控, 较安全。这类肌松药可被乙酰胆碱酯酶抑制剂, 如新斯的明等所拮抗。非去极化型骨骼肌松弛药按化学结构可分为苄基异喹啉和氨基甾体两大类。

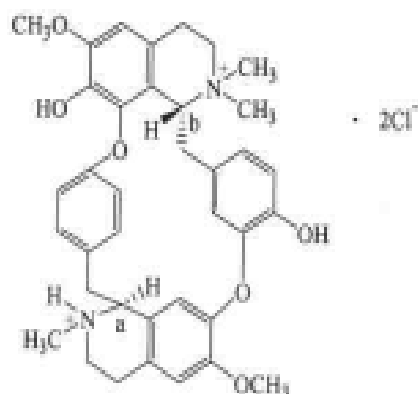
(1) 苄基异喹啉类药物 最早应用于临床的肌松药是从防己科植物 *Chondrodendron tomentosum* 中提取出的有效成分右旋筒箭毒碱 (*d*-Tubocurarine Chloride), 广泛用作肌松剂及辅助麻醉药。

我国药学工作者从防己科植物中发现几种肌松作用良好的药物, 如从防己科海南轮环藤 (*Cyclea heinanensis* Aeyr) 中分离出的左旋筒箭毒碱 (*l*-Tubocurarine) 经季铵化制成的氯甲左筒箭毒碱 (*l*-Tubocurarine Methochloride), 肌松作用与右旋筒箭毒碱相似, 可代替右旋筒箭毒碱使用。又如从我国防己科植物粉防己 (*Stephania tetrandra*) 的根中分离得到的汉防己甲素 (Tetrandrine), 经季铵化制成的粉肌松 (汉肌松, Tetrandrine Dimethiodide), 具有明显的骨骼肌松弛作用, 而对呼吸肌无明显影响, 能较好地克服腹部手术时中药麻醉肌肉松弛不足的缺点。此外, 从中草药锡生藤 (*Cissampelos pareira* L. var *typica* Diels) 中分离出锡生碱

(Hayatine 锡生藤碱)，经季铵化得无旋光性的傣肌松 (Hayatine Methiodide)，效价也与右旋氯筒箭毒碱相似。



右旋氯筒箭毒碱 (*d*-Tubocurarine Chloride)



本品为白色或类白色结晶性粉末，无臭。mp. 268℃ (部分分解)。可溶于水 (1:20) 和乙醇 (1:25)，不溶于丙酮、乙醚和氯仿。水溶液稳定，1%水溶液 pH 4~6，加热稳定。[α]_D = +210°~224°。

右旋氯筒箭毒碱有 2 个手性碳原子 a 和 b，构型分别为 *S* 和 *R*。X 射线晶体结构表明，整个分子呈折叠构象，两个四氢异喹啉环平面近似平行，中间两个取代苯环与之相垂直。两个氮原子的距离为 0.897 nm (图 10-9)。

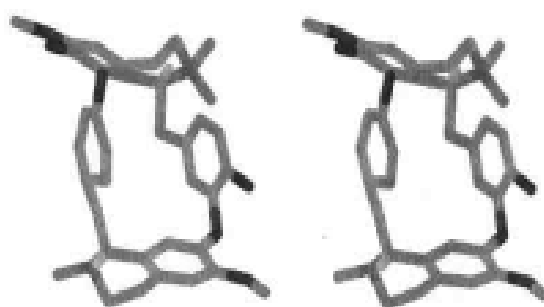


图 10-9 右旋氯筒箭毒碱的优势构象式 (立体视图对)

作用下发生非特异性酯水解反应，迅速代谢为无活性的代谢物季铵羧酸（图 10-10），它在体内代谢失活并不经过肝和肾的酶催化反应，因此不影响肝、肾功能，不会产生积蓄中毒，副作用减少，可用于肾衰竭病人。

由于阿曲库铵碘化物水溶性较小，不适合制备注射剂，因此转化为苯磺酸盐。

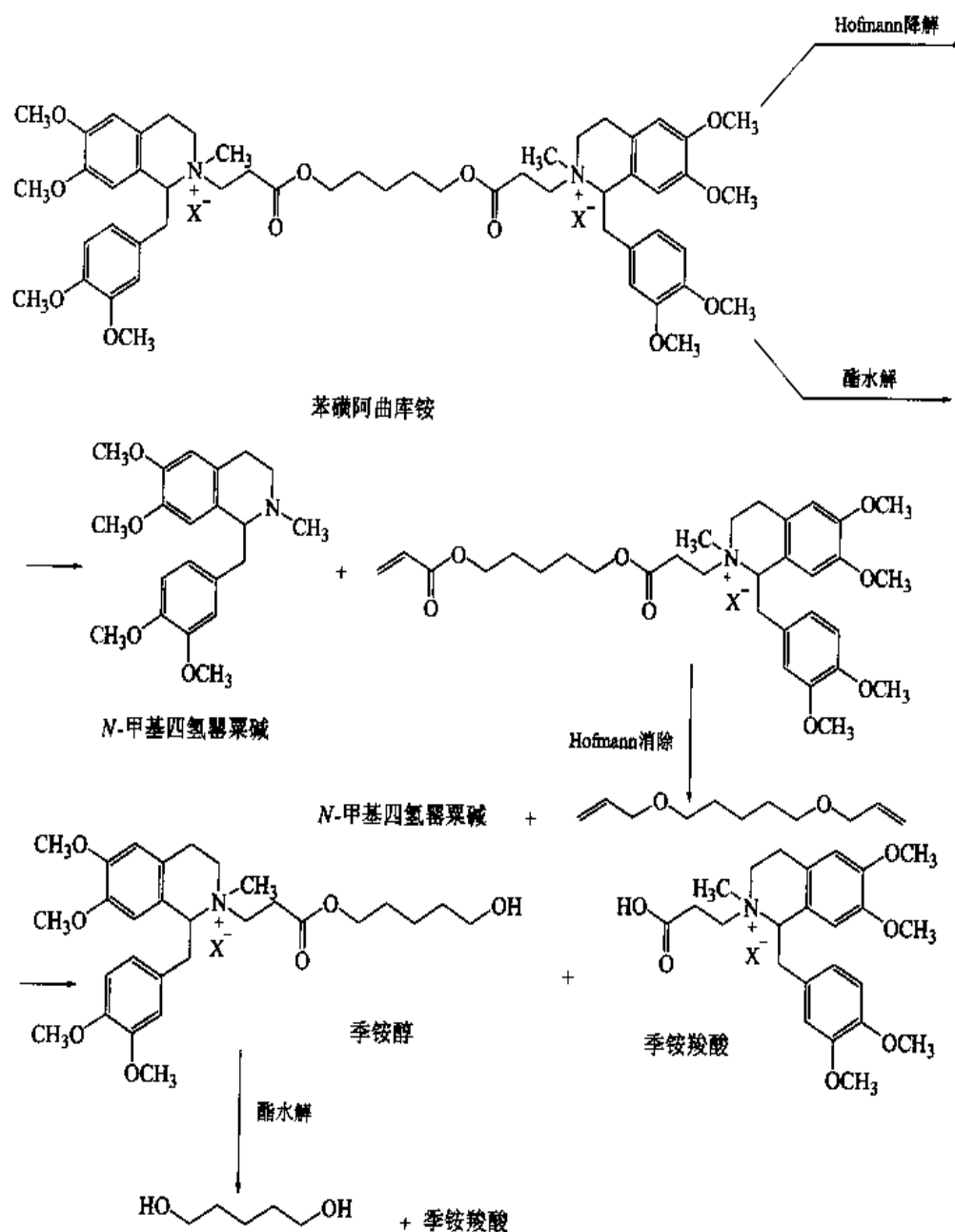
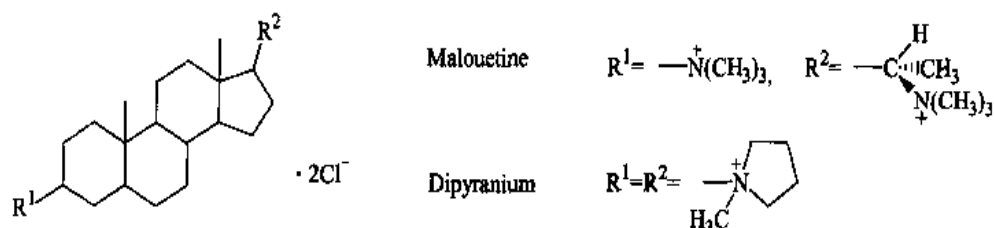


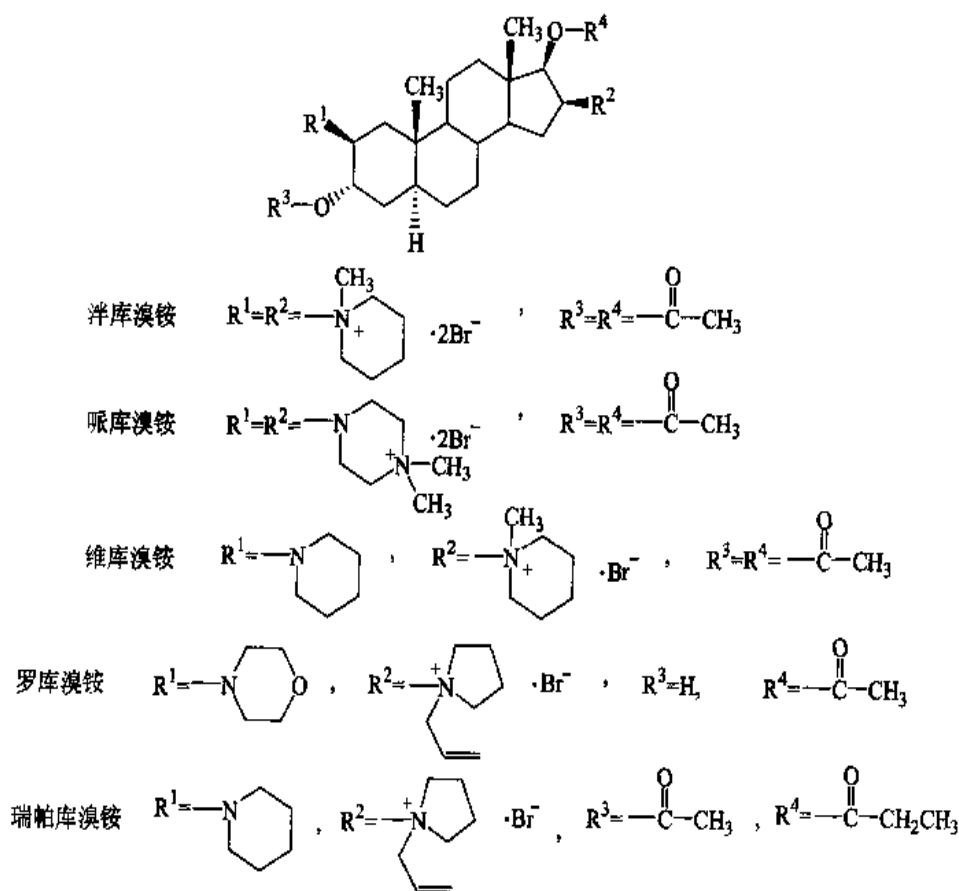
图 10-10 阿曲库铵的代谢失活途径

本品因易发生碱催化的 Hofmann 消除反应和酸、碱催化的酯水解反应，因此制备注射剂应调至最稳定的 pH 3.5，并应在低温贮藏。

氮原子的邻位有适当的附加取代基。随后进行结构修饰合成了泮库溴铵 (Pancuronium Bromide) 等合成物。这些化合物分子中甾环的 2 和 16 位存在着季铵氮原子, 其邻位 (3 和 17 位) 被乙酰氧基取代, 因此可看成具有乙酰胆碱结构片断。虽然此类药物属雄甾烷衍生物, 但无雄性激素样作用, 也无神经节阻滞作用。



泮库溴铵 (Pancuronium Bromide) 属非去极化型肌肉松弛药, 起效快, 无激素样作用, 亦无乙酰胆碱样作用, 因此对心血管系统作用小, 不释放组胺, 无明显副作用。其作用强度约为右旋氯筒箭毒碱的 5~10 倍, 作用持续时间与右旋氯筒箭毒碱相近。由于季铵盐 β 位有吸电子基团取代, 因此容易发生 Hofmann 消除反应, 受热不稳定。本品约 30% 在肝脏内分解失活, 主要代谢物为 3-脱乙酰基物及少量的 17-脱乙酰基物和 3,17-双脱乙酰基物, 大部分以原形经肾脏排出。适用于外科手术麻醉的辅助用药, 也可用于惊厥疾病导致的肌肉痉挛。



近年报道的氨基甾体类药物有哌库溴铵和维库溴铵、罗库溴铵和瑞帕库溴铵。这类药物分子结构中两个季铵基的间距 $>1\text{ nm}$ ，显现了较好的肌松作用。

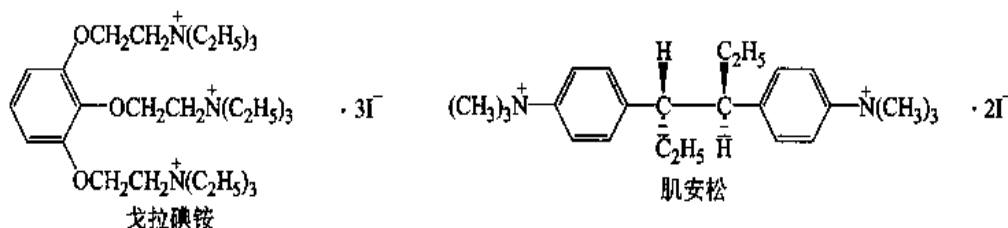
哌库溴铵 (Pipcuronium Bromide) 又名阿端 (Arduan)，为泮库溴铵的哌嗪鎓类似物，2 个季铵氮原子间距较大。该药作用持续时间适中，副作用较小，对心脏病的患者无影响。

维库溴铵 (Vecuronium Bromide) 又名诺科隆 (Norcuron)，是一个新的中效非去极化型神经肌肉阻断剂，结构与泮库溴铵相似，区别仅在于为单季铵结构，作用与泮库溴铵和右旋氯筒箭毒碱相似，作用持续时间较短，不诱发组胺释放，无支气管痉挛和血压下降等副作用，对心血管系统几乎无影响。

罗库溴铵 (Rocuronium Bromide) 又名爱可松 (Esmeron)，为泮库溴铵的 3-脱乙酰基类似物。该药起效迅速，但对神经接头处胆碱受体亲和力较低，故效价较弱，仅为哌库溴铵的 $1/8$ 。作用时间与维库溴铵和阿曲库铵相似。

瑞帕库溴铵 (Rapacuronium Bromide) 是又一种新型非去极化型甾醇类肌松药，同时兼有快速起效和中 (短) 持续作用时间，现已进入 III 期临床实验研究^[20]。

(3) 其他类药物 其他结构类型的非去极化型肌松药有戈拉碘铵，它是在研究胆碱酚醚时发现的三乙基胆碱没食子酚醚。在研究十甲季铵的结构改造中得到肌安松 (Paramylon)，为非去极化型肌松药，用作中药麻醉、针刺麻醉时的辅助药。



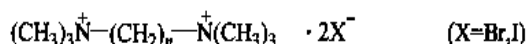
戈拉碘铵 (Gallamine Triethiodide) 又名三碘季铵酚，弛肌碘，为非去极化型肌肉松弛药，作用与右旋氯筒箭毒碱相似，但仅为其作用的 $1/5$ ，能被新斯的明拮抗。戈拉碘铵起效快，时效较短，可用于全麻时使肌肉松弛，也用于气管插管或中药麻醉的肌肉松弛，缺点是能阻断迷走神经，使心律加快。戈拉碘铵在体内不被代谢，以原形随尿排出，肾脏是排泄的惟一途径，故肾功能不全者禁用。

3. 去极化型骨骼肌松弛药

去极化型肌松药能与运动终板膜上的 N_2 胆碱受体牢固而持久地结合，产生类似于乙酰胆碱但更为持久的去极化状态，有时还能引起肌纤维短暂挛缩。它们与乙酰胆碱不同之处在于去极化作用持久，并使终板膜对乙酰胆碱的敏感性降低，阻断神经冲动的传递，使骨骼肌张力下降而产生肌肉松弛。乙酰胆碱酯酶抑制剂不仅不能对抗这类肌松药的作用，反而能加强之，因此不能用新斯的明来解毒。

这类药物的研究始于对氯筒箭毒碱构效关系分析，发现其分子内的季铵结构

是肌松作用的有效基团,且两个季铵氮原子间的距离对肌松作用影响很大。氯筒箭毒碱两个季铵氮原子之间距离为 1.3 ~ 1.5 nm。1948 年合成了一系列结构较简单的双季铵化合物,称为烃铵盐类。其通式为:



这类化合物的药理作用与两个季铵基的距离有关。当 $n = 9 \sim 12$ 时,距离为 1.3 ~ 1.5 nm,呈现箭毒样作用,如十烃溴铵 (Decamethonium Bromide), 临床用作肌肉松弛剂; $n > 12$ 时,箭毒样作用减弱; 当 $n = 5 \sim 6$ 时,距离为 0.6 ~ 0.9 nm,与乙酰胆碱相当,为 N_1 受体拮抗剂,主要阻断神经节上的乙酰胆碱作用,用于治疗高血压症,如六甲溴铵 (Hexamethonium Bromide)。

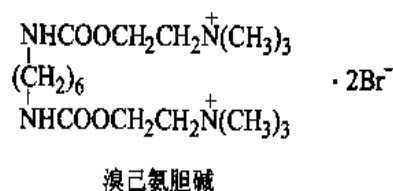
后来发现碳链中的次甲基被氧原子或硫原子取代的双季铵盐也都有肌肉松弛作用,其中较好的有氯琥珀胆碱。



氯琥珀胆碱 (Suxamethonium Chloride) 为目前常用的去极化类肌松药,能与 N_2 胆碱受体相结合,产生与乙酰胆碱相似且持久而稳定的去极化作用。氯琥珀胆碱肌肉松弛作用快,持续时间短,易于控制。临床静注用于气管内插管,静滴用于手术肌松。

氯琥珀胆碱是一个典型的软药,易在体内代谢为无活性和无毒的代谢物,因此作用时间短,可控性好,副作用少。本品在血液中迅速地被胆碱酯酶水解,1min 内可水解血液内总量的 90%,因此给药后琥珀胆碱仅有少量能到达神经肌肉接头处。该水解分两步进行:第一步由琥珀胆碱水解为琥珀单胆碱,第二步再由后者水解成琥珀酸和胆碱。不经过代谢,直接由尿排出的原形琥珀胆碱一般不少于 2%。

此外,有的肌松药还具有去极化和非去极化双重作用。典型的双相型肌松药有溴己氨胆碱。



溴己氨胆碱 (Hexcarbacheoline Bromide), 对神经肌肉阻滞具有双重性质,起初发生短时间的去极化,持续几分钟,继之为较长时间的非去极化的类箭毒样肌松作用,此时可用新斯的明拮抗其作用。适用心脏血管大手术。缺点为抑制呼吸,不易控制。

参考文献

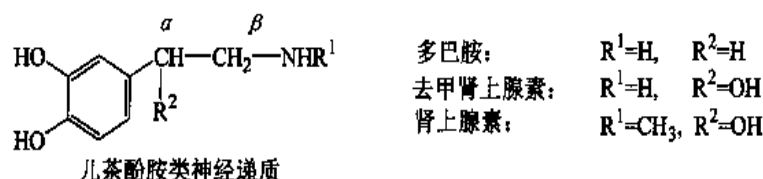
- 1 Caulfield J P and Birdsall N J M, *Pharmacological Reviews*. 1998, **50**: 279~290
- 2 李新. 国外医学药学分册. 2001, **28**(1): 26~28
- 3 王昊, 陆阳, 陈红专. 孤儿毒蕈碱乙酰胆碱受体 m₃ 的研究进展. 见: 苏定冯, 缪朝玉, 王永铭 主编. 药理学进展. 2002. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 177~183
- 4 Armstrong P D, Gannon J G, Long J P. *Nature*. 1968, **220**: 65~66
- 5 余上才, 李晓玉. β -淀粉样蛋白在早老性痴呆发病过程中的作用. 见: 王永铭, 苏定冯 主编. 药理学进展. 2000. 北京: 科学出版社, 2000. 88~98
- 6 肖飞, 罗焕敏. 国外医学药学分册. 2002, **29**(5): 272~278
- 7 周瑾, 唐希灿. 胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔采末病的回顾与展望. 见: 苏定冯, 缪朝玉, 王永铭 主编. 药理学进展. 2001. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 37~51
- 8 胡海峰, 朱宝泉, 龚炳永. 国外医药——抗生素分册. 1999, **20**(2): 81~87
- 9 黄杭, 陈历胜. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册. 1997, **18**(2): 67~74
- 10 杨杉, 恽榴红. 中国药学杂志. 1998, **7**(7): 393~396
- 11 陈红专, 邱瑜, 荣征星. M 胆碱受体激动剂治疗阿尔采末病研究进展. 见: 苏定冯, 缪朝玉, 王永铭 主编. 药理学进展. 2002. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 52~59
- 12 胡国强, 黄文龙, 张惠斌. 药学进展. 2001, **25**(6): 326~329
- 13 Bai D L, Tang X C, He X C. *Curr Med Chem*. 2000, **7**(3): 335~374
- 14 李加荣, 郭永建, 杨新华, 李媛艳. 中国药物化学杂志. 2003, **13**(1): 51~56
- 15 吴伟洁, 许青. 中国新药与临床杂志. 2000, **19**(1): 49~51
- 16 赵文, 朱珠. 中国药学杂志. 2001, **36**(8): 570~571
- 17 Brufani M, Filocamo L, Lappa S, Maggi A. *Drugs Fut*. 1997, **22**(4): 397~410
- 18 Kaur J, Zhang M Q. *Curr Med Chem*. 2000, **7**(3): 273~294
- 19 崔文玉, 张雁芳, 汪海. 解放军药科学报. 2002, **18**(6): 327~329
- 20 韩文斌. 中国药学杂志. 2000, **35**(6): 424~425

选读资料

- 1 李乐, 魏丕敬, 金正均. 选择性毒蕈碱样胆碱受体激动剂和拮抗剂的研究进展. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册. 1997, **18**(1): 8~13
- 2 Rees T M, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterases in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today*. 2003, **39**(1): 75~83
- 3 Brufani M, Filocamo L, Lappa S, Maggi A. New acetylcholinesterase inhibitors. *Drugs Fut*. 1997, **22**(4): 397~410
- 4 张明强, 林克江, 尤启东. 可逆乙酰胆碱酯酶抑制剂分子模型和定量构效关系. 见: 彭司勋 主编. 药物化学进展(1). 北京: 化学工业出版社, 2001. 88~110
- 5 徐积恩. 新的神经肌肉阻断剂. 国外医学——合成药、生化药、制剂分册. 1996, **17**(6): 333~337

第十一章 作用于肾上腺素能受体的药 (Drugs Affecting Adrenergic Receptor)

肾上腺素能受体 (Adrenergic receptor), 亦称肾上腺素受体 (Adrenoceptor), 是能与去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE, 旧称 Noradrenaline, NA) 或肾上腺素 (Epinephrine, E, 旧称 Adrenaline, AD) 结合的受体总称。肾上腺素能药物 (Adrenergic drugs) 是一大类作用于肾上腺素能受体的药物, 主要包括拟肾上腺素药 (Adrenergic agents) 和抗肾上腺素药 (Adrenergic antagonists)。药物与肾上腺素受体结合后, 如果产生与 NE 相似的作用, 就称为拟肾上腺素药; 如果结合后不产生或较少产生拟似 NE 的作用, 反而阻断 NE 与受体结合, 产生与 NE 相反的作用, 就称为抗肾上腺素药。去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺 (Dopamine, DA), 均为含有儿茶酚 (Catechol) 结构的生物胺神经递质, 所以又称为儿茶酚胺 (Catecholamines)。去甲肾上腺素和肾上腺素在机体应激时, 由神经末梢释放, 作用于肾上腺素能受体而产生效应。



肾上腺素能神经系统在调节血压、心率、心力、胃肠运动和支气管平滑肌张力等方面起着重要作用。根据对递质或拟肾上腺素药反应性的不同, 肾上腺素能受体可分为 α 和 β 两大类, 各有 α_1 、 α_2 和 β_1 、 β_2 、 β_3 、 β_4 等几种亚型, 近年来发现, α_1 和 α_2 受体又可进一步细分为 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和 α_{2C} 等亚型。肾上腺素受体各亚型均属 G 蛋白偶联受体 (表 11-1)。

不同亚型的受体在各脏器和组织的效应细胞上的分布部位和密度不一。 α_1 受体主要存在于突触后膜, 分布在大多数由神经支配的血管平滑肌、扩瞳肌、毛发运动平滑肌和心脏、肝脏; α_1 受体激动时引起平滑肌收缩, 表现为皮肤黏膜血管和内脏血管收缩, 外周阻力增大, 血压上升, 瞳孔收缩, 毛发竖立, 心肌收缩力增强。 α_2 受体主要存在于突触前膜, 也存在于中枢神经系统突触后膜、血小板、胰腺 β 细胞、某些非神经支配的血管平滑肌和脂肪细胞上; α_2 受体激动时, 反馈抑制递质去甲肾上腺素的释放, 降低血压, 血小板凝集, 抑制非神经支配的血管平滑肌收缩, 抑制脂肪分解。 β_1 受体主要分布于心肌; β_1 受体兴奋时, 心肌收缩

表 11-1 肾上腺素受体的分类、分布、效应和典型配基

特 征	肾上腺素受体				
受体	α 受体		β 受体		
亚型受体	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
偶联 G 蛋白	Gp	Gi	Gs		
主要分布	心脏效应细胞、血管平滑肌、扩瞳肌、毛发运动平滑肌	突触前膜和后膜、血小板、血管平滑肌、脂肪细胞	心脏、肾脏、脑干	子宫肌、气管、胃肠道、血管壁	脂肪组织
激动后效应	收缩平滑肌，增加心收缩力，升压	抑制去甲肾上腺素释放，降压	增强心脏功能，升压	舒张支气管、子宫和血管平滑肌，平喘	分解脂肪
激动剂	去氧肾上腺素	可乐定	多巴酚丁胺	特布他林	BRL 37344
阻断剂	哌唑嗪	育亨宾	美托洛尔	ICI 118551	LGP 20712A

力加强，心率加快，从而增加心脏排血量，血压升高，并可使胃肠道平滑肌松弛，加强脂肪分解。 β_2 受体主要存在于呼吸道、子宫和血管平滑肌、骨骼肌和肝脏效应细胞上； β_2 受体兴奋时，支气管、子宫和血管平滑肌松弛，促进骨骼肌对钾离子的摄取，加强糖原分解。 β_3 受体分布于脂肪细胞，激动时能促进脂肪分解和增加氧耗。

具有兴奋 α_1 受体作用的药物，临床上用于升高血压和抗休克；具有兴奋中枢 α_2 受体作用的药物，临床上用于降低血压；具有兴奋 β_1 受体作用的药物用于强心和抗休克；具有兴奋 β_2 受体作用的药物，临床上用于平喘和改善微循环；具有兴奋 β_3 受体作用的药物，可以发展成为治疗肥胖症和糖尿病的药物。

三种儿茶酚胺递质在体内有着共同的合成代谢途径（图 11-1）。L-酪氨酸是合成的起始原料，在胞浆内经酪氨酸羟化酶作用形成左旋多巴，再经多巴脱羧酶

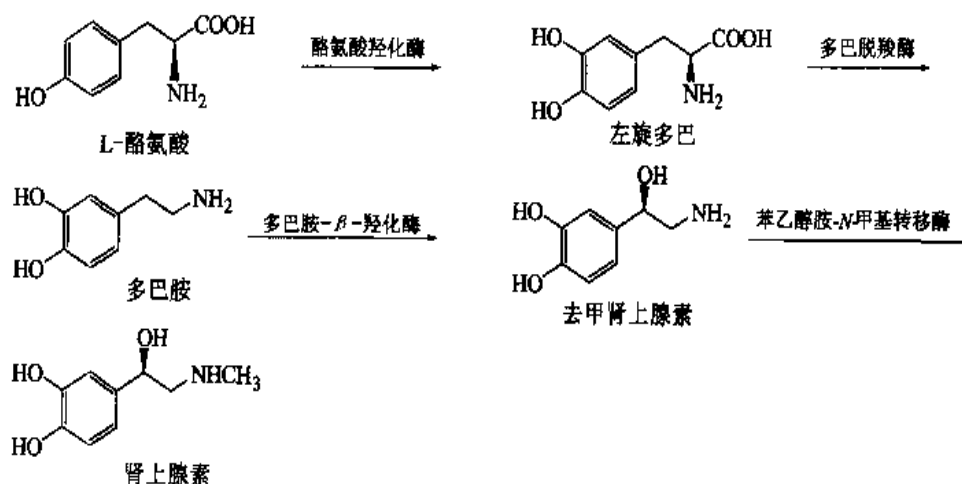


图 11-1 儿茶酚胺的生物合成途径

催化而形成多巴胺。多巴胺进入囊泡后经多巴胺- β -羟化酶转化形成去甲肾上腺素，在苯乙醇胺-*N*-甲基转移酶的作用下，去甲肾上腺素可进一步形成肾上腺素。

儿茶酚胺递质合成后就储存在囊泡中，神经冲动传导到神经末梢后，产生去极化，递质释放到突触间隙，与受体发生结合，继而诱发生化反应。儿茶酚胺递质与受体的结合是可逆的。递质的消除途径主要为重摄取，其余约 1/5 的递质经儿茶酚-*O*-甲基转移酶 (COMT) 或单胺氧化酶 (MAO) 酶解失活 (图 11-2)。

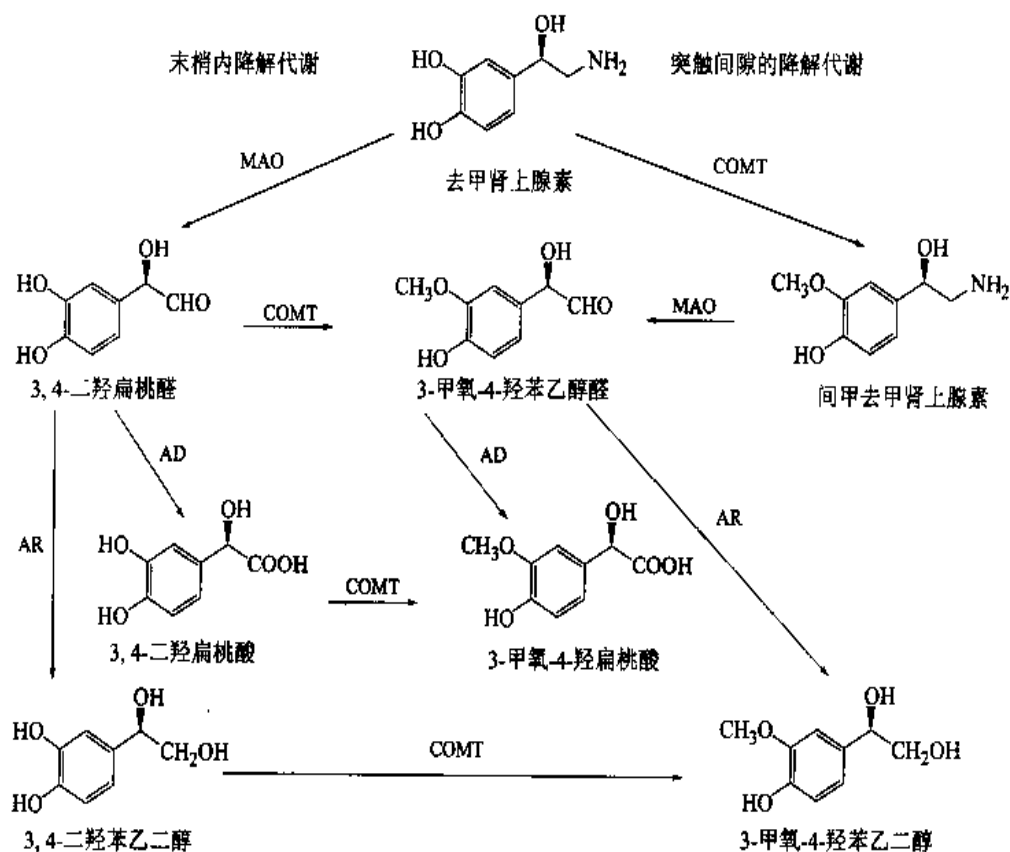


图 11-2 去甲肾上腺素的代谢途径

MAO—单胺氧化酶；COMT—儿茶酚胺-*O*-甲基转移酶；AR—醛还原酶；AD—醛脱氢酶

去甲肾上腺素酶解作用因它们所处部位的不同而异。释放到突触间隙的去甲肾上腺素，首先被甲基化，再氧化脱氨；而在胞浆中的酶解次序则正好相反。去甲肾上腺素在脑内的最终代谢产物是 3-甲氧-4-羟苯乙二醇；而外周的最终代谢产物是 3-甲氧-4-羟扁桃酸。肾上腺素的代谢途径和步骤与去甲肾上腺素相同，二者氧化脱氨的过程也相同。

肾上腺素受体各亚型均为 G 蛋白偶联受体，与配基结合后，受体分子构象发生改变，在膜上位移，在胞内侧与 G 蛋白结合，可活化与受体相偶联的腺苷酸环化酶系统。腺苷酸环化酶系统由受体、鸟苷酸调节蛋白 (G 蛋白) 和腺苷酸环化

酶三部分组成。该系统活化后，可引发一系列的生理效应。不同受体亚型的作用机制和生理效应均有所差别。受体分子的结构为单一多肽链，不同亚型由不同数量的氨基酸残基组成，如 α_1 为466~560个； α_2 为450~461个； β_2 为388~477个；肽链以 α 螺旋7次跨越细胞膜，环绕排列成袋状以适合与配基的结合（图11-3）。受体与配基相互作用时，配基上质子化的氮原子与第3跨膜螺旋（TM3）上天冬氨酸残基相对应，儿茶酚胺类的对位和间位酚羟基与受体的第5跨膜螺旋（TM5）上两个丝氨酸残基成氢键；苯乙胺类 β 位羟基可与第4跨膜螺旋（TM4）上的丝氨酸残基成氢键；芳环结构则与受体苯丙氨酸残基相互作用。排列在跨膜螺旋上的受点氨基酸序号，各亚型均有所不同，如天冬氨酸序号： β_1 为138， β_2 为113， β_3 为117。因此，各亚型对配基具选择性。

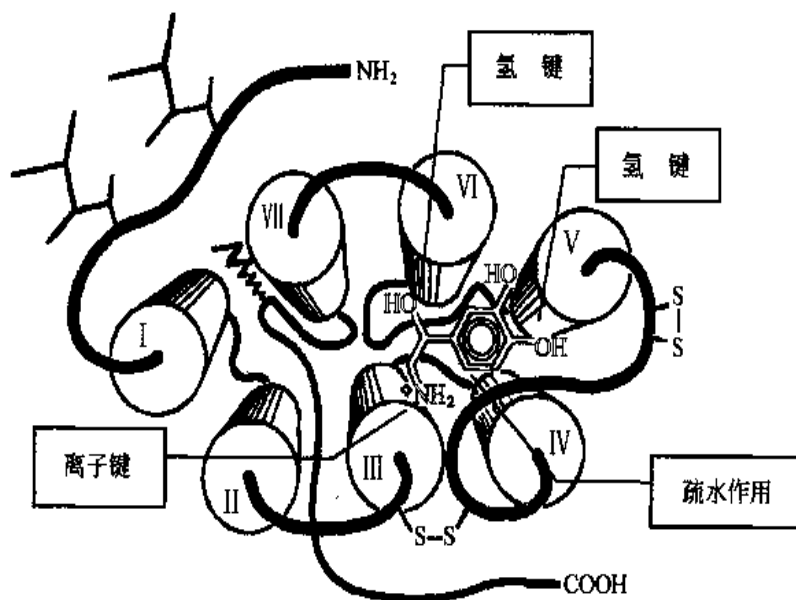


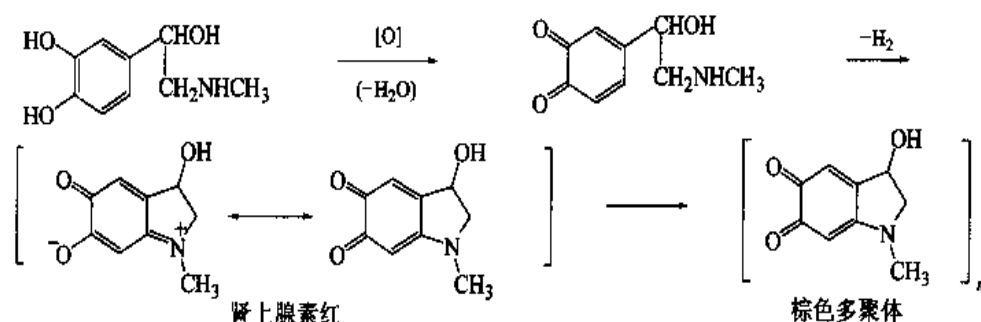
图11-3 β_2 肾上腺素受体的7次跨膜结构及其与肾上腺素结合的模型图
(从细胞外侧观察)

第一节 拟肾上腺素药 (Adrenergic Agents)

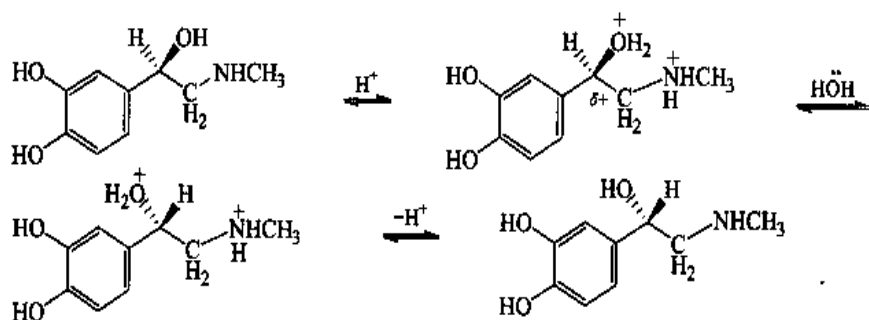
拟肾上腺素药物 (Adrenergic agents) 或称肾上腺素受体激动剂 (Adrenergic agonists)，是一类化学结构与肾上腺素相似的胺类药物，能产生与肾上腺素能神经兴奋相似的效应，故又称拟交感作用药 (Sympathomimetics) 或拟交感胺 (Sympathomimetic amines)。根据药物的结构和作用机制不同，分为直接作用药、间接作用药和混合作用药三类。直接作用药在化学结构上为儿茶酚胺类，如异丙肾上腺素，能直接与肾上腺素受体结合发挥兴奋作用；间接作用药在化学结构上

化学名为(R)-4-[2-(甲氨基)-1-羟基乙基]-1,2-苯二酚; (R)-4-[(1-Hydroxy-2-methylamino) ethyl]-1,2-benzenediol, 又称 Adrenaline。

本品为白色或类白色结晶性粉末, 在水中极微溶解, 乙醇、氯仿、乙醚、脂肪油或挥发油中不溶; 无机强酸或强碱溶液中易溶, 氨溶液或碳酸钠溶液中不溶, 饱和水溶液显弱碱性反应。mp. 211~212°C (分解)。其盐酸盐 mp. 157°C; 酒石酸盐 mp. 147~154°C (分解)。[α]²⁵-50.0° ~ -53.5° (4%, 1 mol/L 盐酸)。在中性或碱性水溶液中不稳定, 遇碱性肠液能分解, 故口服无效。与空气或日光接触易氧化成醌, 进而聚合成棕色多聚体而失效。

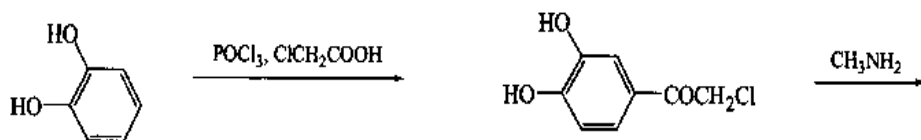


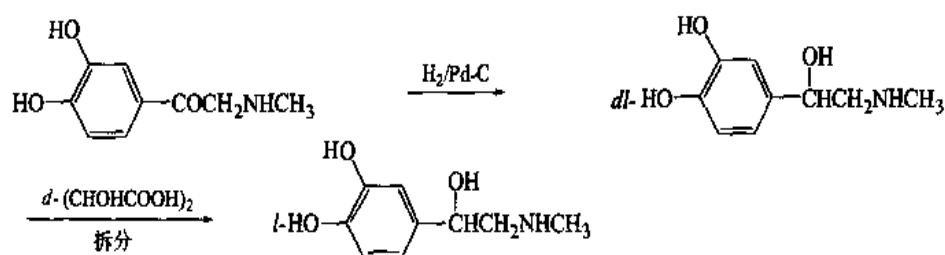
本品水溶液加热或室温放置后可发生消旋化而降低效用。尤其在酸性(pH<4)情况下, 消旋速度更快。对酸、碱、氧化剂和温度的敏感性、不稳定性是儿茶酚胺类药物的化学通性。



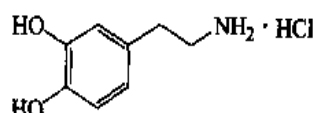
本品是内源性活性物质, 能兴奋心脏, 收缩血管, 松弛支气管平滑肌。临床上用于过敏性休克、心搏骤停的急救, 控制支气管哮喘的急性发作, 与局部麻醉药合用以延缓局部麻醉药的扩散及吸收, 延长作用时间, 并能减少中毒危险。

本品在临床上使用的形式为盐酸盐或酒石酸盐注射液。其合成方法可将邻苯二酚在氧氯化磷存在下用氯乙酸进行氯乙酰化, 反应生成 α -氯-3,4-二羟基苯乙酮中间体, 再经甲胺胺化, 氢化, 最后用酒石酸拆分制得肾上腺素。





盐酸多巴胺 (Dopamine Hydrochloride)

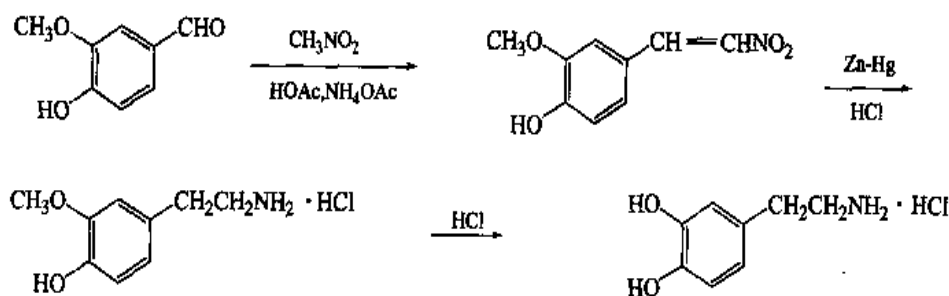


化学名为 4-(2-氨基乙基)-1,2-苯二酚盐酸盐; 4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol hydrochloride。

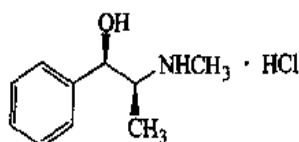
本品为白色或类白色有光泽的结晶，无臭，味微苦。水中易溶，无水乙醇中微溶，氯仿或乙醚中极微溶解。mp. 234~249℃。本品露置空气中及遇光颜色渐变深。

多巴胺是体内生物合成去甲肾上腺素及肾上腺素的前体，亦为中枢神经的递质，但因不易透过血脑屏障，主要表现为外周作用。本品可直接兴奋 α 和 β 受体，但对 β_2 受体作用较弱。对外周血管有轻微收缩作用，对肾脏、肠系膜及冠状血管表现为扩张作用，为选择性血管扩张药。临床上用作抗休克药，常用于急性心肌梗死、创伤、肾功能衰竭及心脏手术等引起的休克。本品口服无效，作用持续时间短暂。

本品为苯乙胺结构类化合物，其合成可以香草醛为原料，在冰醋酸和醋酸铵存在下与硝基甲烷缩合，再经锌汞齐还原、去甲基等反应制得盐酸多巴胺。



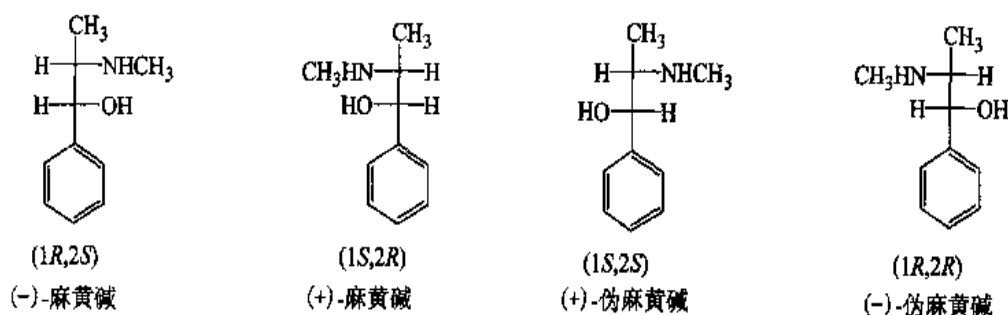
盐酸麻黄碱 (Ephedrine Hydrochloride)



化学名为 (1R, 2S)-2-甲氨基-1-苯丙-1-醇盐酸盐; (1R, 2S)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride，又称盐酸麻黄素。

本品为白色针状结晶或结晶性粉末，无臭，味苦。在水中易溶，乙醇中溶解，不溶于乙醚和氯仿。mp. 217~222℃。[α]²⁰ -33.0°~-35.5° (5%, H₂O)。水溶液稳定，遇空气、日光、热不易被破坏。

麻黄碱含有两个手性碳原子。其构型是 1*R*, 2*S*，呈赤藓糖型。分子中与羟基相连的碳原子与去甲肾上腺素 *R* 构型一致。能兴奋 α 、 β 两种受体，直接发挥拟肾上腺素作用。但它也能促进肾上腺素能神经末梢释放递质，间接地发挥拟肾上腺素作用。但麻黄碱的右旋对映体 (1*S*, 2*R*) 就没有直接作用，只有间接作用。麻黄碱的苏阿糖型非对映异构体称为伪麻黄碱 (Pseudo ephedrine)，拟肾上腺素作用比麻黄碱稍弱，没有直接作用，但中枢副作用较小，广泛用作鼻充血减轻剂，也是很多复方感冒药的主要成分。



麻黄碱口服后易被肠道吸收。大部分以原形从尿中排泄。由于代谢和排泄较慢，故作用持久。临床上用于支气管哮喘、过敏反应及鼻黏膜充血肿胀引起的鼻塞等的治疗。

我国麻黄资源很丰富，麻黄内麻黄碱的含量很高，约占总生物碱的 40%~90%，因此，麻黄碱主要从麻黄中直接提取。将麻黄科植物木贼麻黄或草麻黄用水浸煮，水液用氢氧化钠碱化后以甲苯提取，加草酸中和至 pH 6~7，减压浓缩，析出的草酸麻黄碱用氯化钙饱和溶液置换即得盐酸麻黄碱粗品，经重结晶制得成品。麻黄碱亦可用发酵法制取。

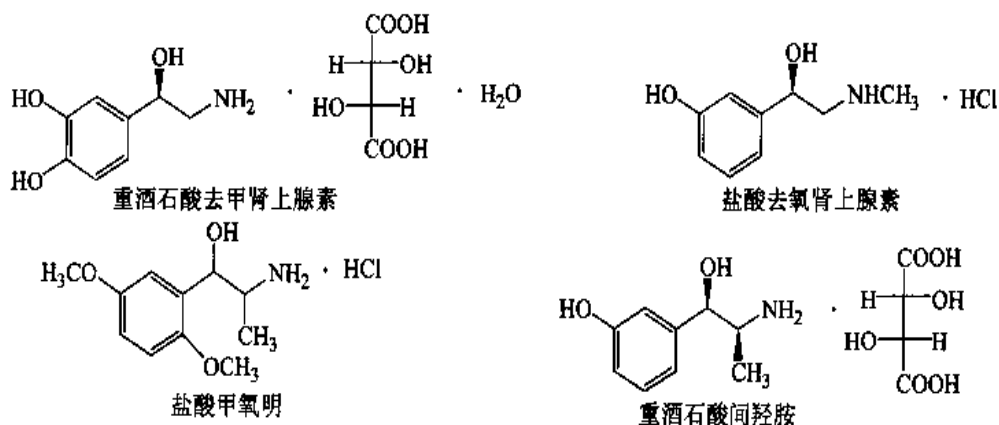


麻黄碱为二类精神药品，同时又是多种麻醉药品（如 *N*-甲基苯丙胺，俗称冰毒、摇头丸）的合成中间体，因此对生产和处方剂量均有特殊管理要求。

苯丙醇胺 (Phenylpropanolamine)，简称 PPA，即去甲麻黄碱，因能激动肾上腺素受体，有松弛支气管平滑肌、收缩血管及中枢兴奋作用，曾广泛用于治疗鼻黏膜充血和作为复方感冒药的配伍，近年因发现能诱发心率失常、心肌损害等严重不良反应，在国内外市场上被紧急撤除。

二、 α 受体激动剂 (α Agonists)

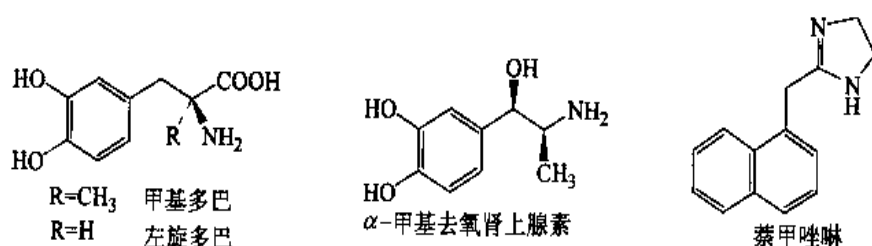
α 受体激动剂分为选择性 α_1 、 α_2 受体激动剂和缺乏选择性的 α 受体激动剂三类。



重酒石酸去甲肾上腺素 (Norepinephrine bitartrate), 也是内源性活性物质, 对 α_1 和 α_2 受体均有激动作用, 临床上用其重酒石酸盐单水合物。它的收缩血管和升高血压作用较肾上腺素强, 而兴奋心脏、扩张支气管作用较弱, 用于各种原因引起的周围循环衰竭。

盐酸去氧肾上腺素 (Phenylephrine hydrochloride, 又名苯福林), 和盐酸甲氧明 (Methoxamine hydrochloride) 是选择性地直接作用于 α_1 受体的拟肾上腺素药, 具有收缩血管、升高血压的作用。按其化学结构不属于儿茶酚衍生物, 故不被儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 所代谢, 其作用时间比儿茶酚胺类药物长得多, 可口服。由于它们的升压作用中等, 并不增加心输出量, 用于抗休克无突出优点。甲氧明可引起由迷走神经介导的心动过缓, 临床限于低血压患者升压。去氧肾上腺素可兴奋虹膜瞳孔扩大肌引起散瞳, 不松弛睫状肌, 不会影响晶体凸度, 用于散瞳检查眼底。

重酒石酸间羟胺 (Metaraminol bitartrate) 可直接作用于 α 和 β 受体, 但主要作用于 α 受体。它可被肾上腺素能神经末梢摄取, 进入突触前膜附近囊泡, 通过置换作用促使囊泡中贮存的去甲肾上腺素释放, 间接地发挥拟交感作用。本品有较强的收缩周围血管和中度增加心肌收缩力作用。临床上用于防治低血压和作为心源性或感染性休克的辅助治疗, 作用持久。临床上应用的是其重酒石酸盐。



甲基多巴 (Methyldopa) 是左旋多巴 (Levodopa) 的同系物。临床使用的是外消旋体, 其中 *S*(+) 体的活性较强, 特别对 α_2 受体有高度立体选择性, 其 α_2 受体活性是 *R*(-) 体的 23 倍, α_1 受体活性是 *R*(-) 体的 2 倍。甲基多巴为前体药物, 当它进入中枢神经系统后, 在芳香族氨基酸脱羧酶 (AAADC) 及多巴胺- β -羟化酶 (D β H) 的作用下被代谢成类似于去甲肾上腺素的假递质 α -甲基去甲肾上腺素, 后者与中枢突触后膜 α_2 受体相互作用, 抑制交感神经冲动的传出, 导致血压下降。甲基多巴口服吸收较好, 服后 4 h 血药浓度达峰值。由于它须经中枢代谢成 α -甲基去甲肾上腺素后发挥作用, 所以在服后 12~24 h 内起效, 作用可维持 2 天。

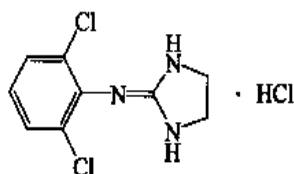
左旋多巴是去甲肾上腺素和肾上腺素体内生物合成的中间体。由于它能通过血脑屏障, 在中枢经多巴脱羧酶脱羧成多巴胺, 与中枢 D₁ 受体作用。临床上用于抗震颤麻痹和治疗肝昏迷。

甲基多巴由于分子中有两个相邻的酚羟基, 易氧化变色, 因此制剂中常加入亚硫酸氢钠或维生素 C 等还原剂, 以增加其稳定性, 同时应避光保存。甲基多巴在碱性溶液中更易氧化, 氧化过程中因形成吲哚醌类化合物而使溶液逐渐变深, 后者进一步聚合成黑色聚合物。

甲基多巴为消化道给药。为增加药物的水溶性, 可将其转化为甲基多巴乙酯的盐酸盐, 有利于制备成注射液。

萘甲唑啉 (Naphazoline, 又名鼻眼净), 为非苯乙醇胺结构的化合物, 属非选择性 α 受体激动剂, 具局部血管收缩作用, 用于过敏性及炎症性鼻充血, 急性鼻炎, 对麻黄碱有耐受性者可选用。

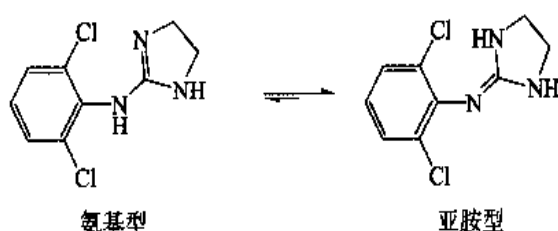
盐酸可乐定 (Clonidine Hydrochloride)



化学名为 *N*-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-胺盐酸盐; *N*-(2,6-Dichlorophenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine hydrochloride, 又名氯压定。

本品为白色结晶性粉末, 无臭, 略有甜味。mp. 305℃, 游离碱 mp. 130℃。在水或乙醇中溶解, 在氯仿中极微溶解, 在乙醚中几乎不溶。可乐定的 p*K*_a 为 8.3, 在生理 pH 条件下约 80% 电离成阳离子形式。

中性的可乐定分子有着亚胺型和氨基型两种互变异构体, 主要以亚胺型形式存在。



在亚胺型形式中, 2 个体积较大的苯环邻位氯原子使得苯环与咪唑环难以处在共轭的共平面状态。从立体效应上考虑, 理想的稳定构象应为非平面的构象, 其中苯环平面与咪唑环平面正交 (二面角呈 90°)。用量子化学半经验方法计算得到二面角为 74° , 盐酸可乐定晶体 X 衍射结果显示苯环平面与咪唑环平面二面角呈 76° , 实验值与计算值基本一致。可乐定质子化后, 正电荷约有一半位于胍基碳原子上, 其余通过共振均匀分布于胍基的 3 个氮原子上, 分子呈非平面构象[图 11-4(a)]。在与 α 受体作用的活性构象中, 该构象与去甲肾上腺素的构象[图 11-4(b)]有着共同的特征[图 11-4(c)], 药物分子的芳环中心与质子化氮原子的平均距离为 0.51 nm , 氮原子或胍基正离子电荷中心高出芳环平面约 0.13 nm 。

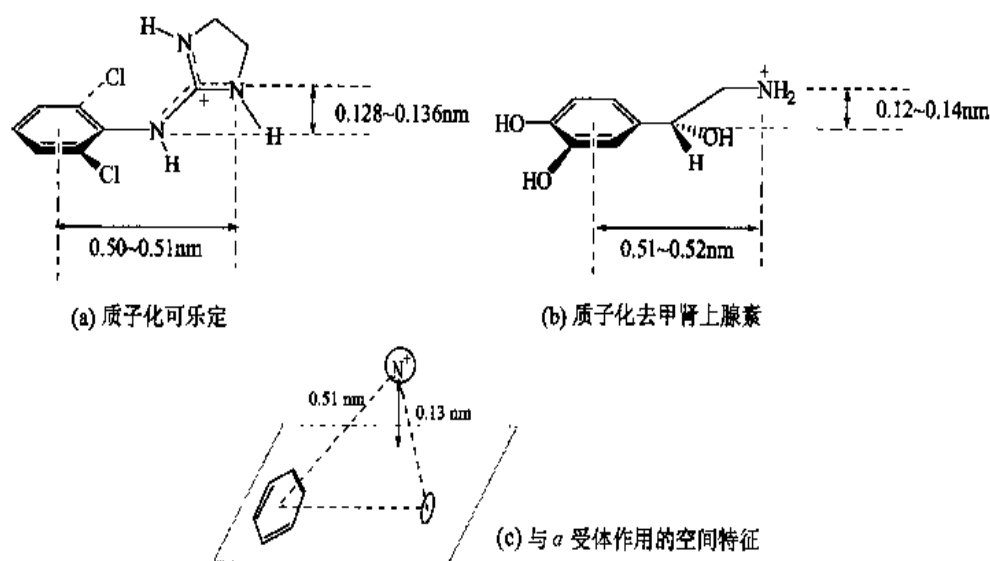


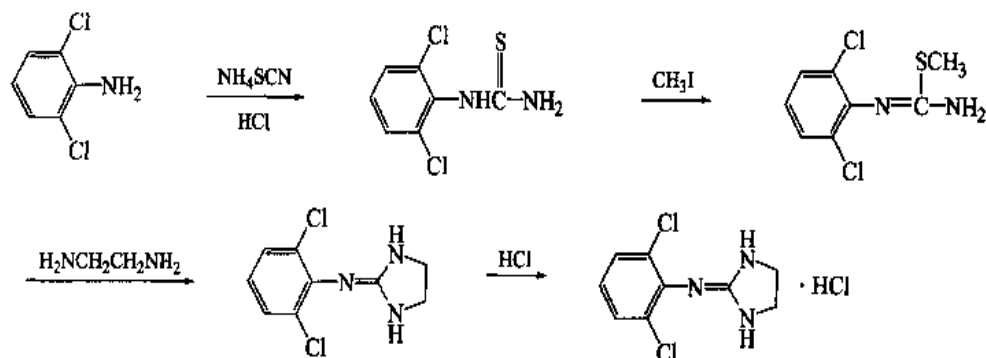
图 11-4 去甲肾上腺素和可乐定与 α 受体相互作用的分子构象

本品为良好的中枢性降压药, 起初用于解除鼻充血等症状。少量鼻内给药后发现具有降压作用, 后经动物及临床试验证实了其降压效果。可乐定直接激动延髓和下丘脑前区与视前区的 α_2 受体, 使外周交感神经的张力降低, 心率减慢, 心输出量减少, 外周阻力略有降低, 从而导致血压下降。这一降压作用是兴奋突触后 α_2 受体的结果。但由于也可兴奋 α_1 受体、胆碱受体、阿片受体和多巴胺受体, 从而产生镇静、口干、嗜睡等副作用。

本品口服迅速吸收, 生物利用度达 95% 以上, 服后 0.5 h 产生降压作用, 可

维持 6 h。本品大部分在肝脏代谢，主要代谢物为无活性的 4-羟基可乐定和 4-羟基可乐定的葡萄糖醛酸酯和硫酸酯。临床上主要用于原发性及继发性高血压。可乐定还有拟阿片受体的多种作用，表现出有效的镇痛作用，故还可用作阿片成瘾患者的戒毒治疗。

本品合成的关键是 2-氨基咪唑啉环的成环反应，可通过先制备 *N*-(2,6-二氯苯基)-*S*-甲基异硫脲，然后与乙二胺缩合而得到该环。



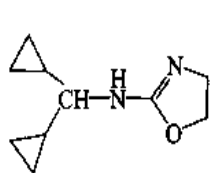
莫索尼定 (Moxonidine) 为 α_2 受体激动剂，可使外周血管阻力下降，另外，还可直接产生中枢性降压作用。临床用于治疗原发性高血压，不良反应有口干、疲乏等。

利美尼定 (Rilmenidine) 以咪唑环作为咪唑啉环的电子等排体，该药副作用较小，不抑制心脏收缩，不改变肾功能。胍那苄 (Guanabenz) 和胍法辛 (Guanfacine)

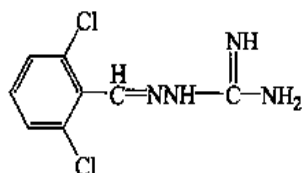


莫索尼定

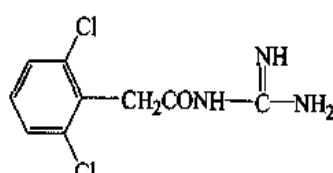
为可乐定的咪唑啉环开环类似物，作用与可乐定相似，但胍法辛较弱。它们均适用于中、轻度高血压，不良反应也与可乐定相似，但很轻微。



利美尼定



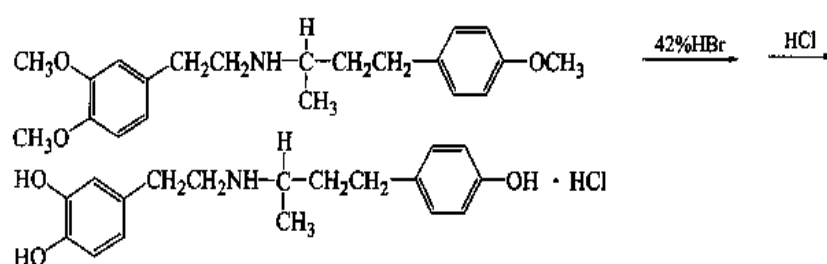
胍那苄



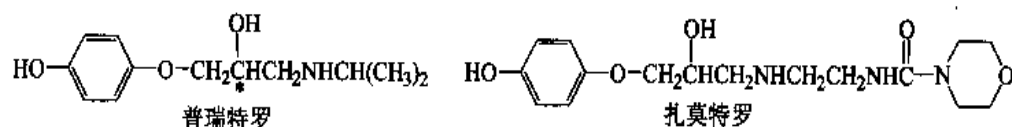
胍法辛

三、选择性 β 受体激动剂 (Selective β Agonists)

异丙肾上腺素 (Isoprenaline) 为最早使用的人工合成品，临床用其盐酸盐外消旋体。能兴奋 β_1 和 β_2 受体，有强心、扩张外周血管和松弛支气管平滑肌的作用，可兴奋心脏而加快心率。临床用于治疗支气管哮喘发作，但产生心悸、心动过速等较强的心脏兴奋副作用。因此寻找具有正性肌力作用而无异丙肾上腺素加快心率等副作用的选择性 β_1 受体激动剂是强心药物的研究思路。



普瑞特罗 (Prenalterol) 化学结构与 β 受体阻断剂相似, 为芳氧基丙醇胺类化合物。普瑞特罗是选择性 β_1 受体激动剂, 并且对肺与血管 β_2 受体无明显作用。能直接兴奋心肌, 正性肌力作用强, 对心率影响不明显。普瑞特罗分子中不含有儿茶酚结构, 故可静注, 亦可口服。适用于急慢性心力衰竭患者的治疗, 被认为是洋地黄的主要替代药物。

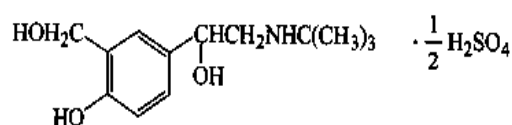


扎莫特罗 (Xamoterol) 选择性作用于心脏 β_1 受体, 使心脏兴奋。当交感神经功能低下时, 可产生正性肌力和正性频率作用, 而当交感神经功能亢进时, 则产生负性肌力作用, 因此具有良好的双重作用。临床用于伴有心肌梗塞的心力衰竭, 特别适用于哮喘及疲劳症状使活动受限的患者。

2. 选择性 β_2 受体激动剂

通过对儿茶酚胺的构效关系研究, 人们认识到儿茶酚胺结构中氮原子上取代基的改变, 可以影响药物对不同亚型受体的亲和力。当氮原子上取代基增大, 将减小心血管作用, 而增加 β_2 受体激动作用 (详见下一节肾上腺素受体激动剂的构效关系有关叙述)。针对儿茶酚胺结构类药物在体内易在 COMT 作用下甲基化而失活的特点, 经结构改造得到一系列非儿茶酚胺结构的选择性 β_2 受体激动剂, 其代表性药物为沙丁胺醇。经进一步的结构改造, 改善了药物的药动学性质, 延长了作用时间, 许多药物还可以多途径给药。因 β_2 受体激动剂能松弛支气管平滑肌和扩张外周血管, 同时能对平滑肌细胞膜有稳定作用, 可抑制组胺和慢反应物质等过敏性介质的释放, 从而减轻由于这些介质引起的支气管痉挛和呼吸道黏膜充血。临床上用于治疗外周血管疾病和支气管哮喘。由于对呼吸道的作用较全面, 是一类较优良的平喘药。

硫酸沙丁胺醇 (Salbutamol Sulfate)



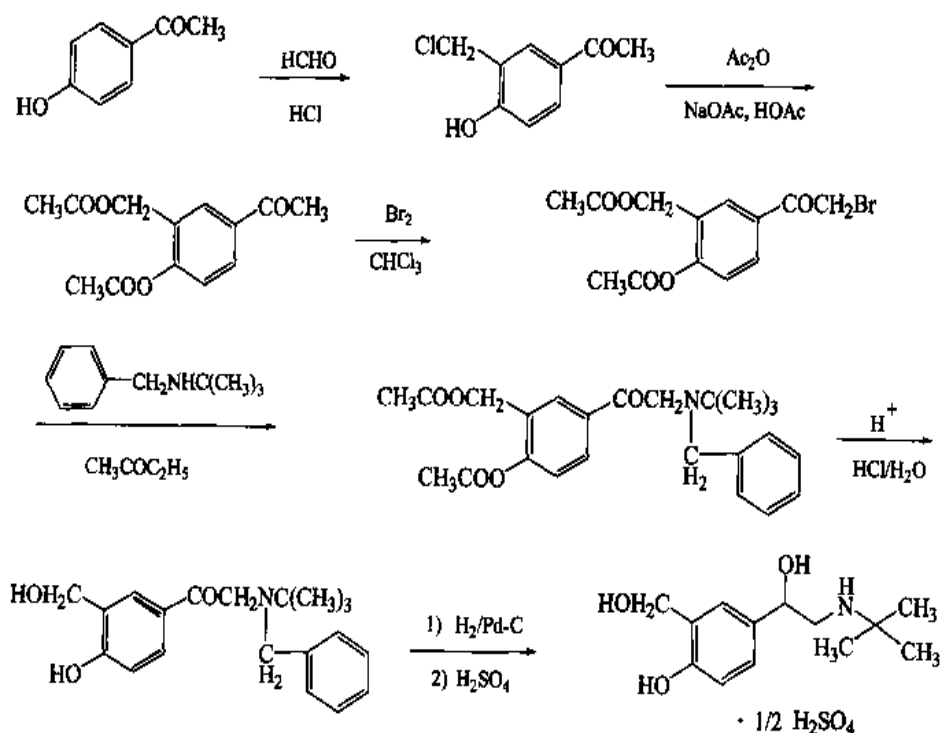
化学名为 1-(4-羟基-3-羟甲基苯基)-2-(叔丁氨基)乙醇硫酸盐; 2-(*tert*-Butylamino)-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethanol sulfate, 又名 Albutamol, 舒喘灵。

本品为白色或近白色结晶性粉末, 水中易溶, 乙醇中极微溶解, 氯仿或乙醚中几乎不溶。mp. 151~155°C (分解)。

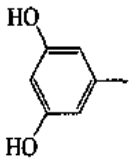
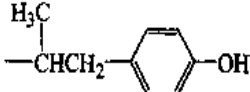
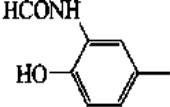
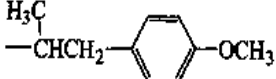
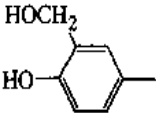
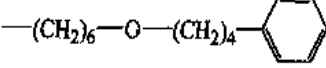
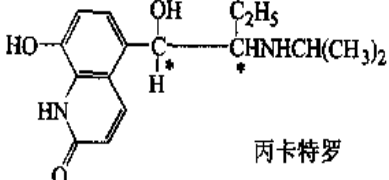
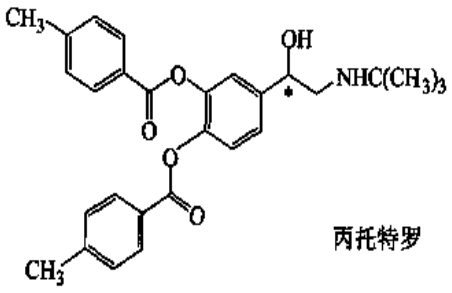
本品能选择性地激动支气管平滑肌的 β_2 受体, 有明显的支气管舒张作用, 较异丙肾上腺素强 10 倍以上, 且作用持久。对心脏的 β_1 受体激动作用较弱, 增加心率的作用仅为异丙肾上腺素的 1/7。由于为非儿茶酚胺结构, 故口服有效, 且作用时间较长。临床上主要用于治疗喘息型支气管炎、支气管哮喘、肺气肿患者的支气管痉挛等。

不良反应有肌肉震颤等。最近研究表明这与消旋体中的右旋沙丁胺醇激动骨骼肌慢收缩纤维的 β_2 受体有关, 而左旋沙丁胺醇无此不良反应^[2]。

本品分子中含有苯乙醇胺结构, 可通过取代的苯乙酮经溴代、胺化和还原而制得, 该路线中的关键中间体 4-羟基-3-羟甲基苯乙酮需经多步反应才能得到, 具体合成路线如下: 以对羟基苯乙酮为原料, 在酚羟基邻位引入氯甲基, 再与乙酸酐反应得到 4-乙酰氧基-3-乙酰氧甲基苯乙酮。经溴化、缩合反应后, 再用酸性水解除去乙酰保护基, 催化氢解除去氮原子上的苄基, 制成游离碱, 最后以硫酸酸化成盐。整条路线虽步骤较多, 但反应可控性好, 收率高, 是一条较通用的合成路线。



续表

-Ar	-R	
		非诺特罗
		福莫特罗
		沙美特罗
		丙卡特罗 丙托特罗

这些药物的合成,多以取代苯乙酮为原料,经取代基转换,引入氨基等步骤。以福莫特罗的合成为例,可以用对羟基苯乙酮为原料,经 4'-甲氧基-3'-硝基苯乙酮中间体而合成^[3,4]。

比托特罗 (Bitolterol) 是可尔特罗的前药形式,其中将儿茶酚胺羟基转化为对甲苯甲酸酯,使药物的脂溶性增大,作用时间延长。比多特罗吸入给药后,其结构中的酯键被酯酶水解,释放出活性药物可尔特罗而产生药效。后者在 COMT 的作用下可进一步灭活。比多特罗的作用时间由可尔特罗的 4 h 增加至 8 h,可减少给药间隔时间,方便用药。

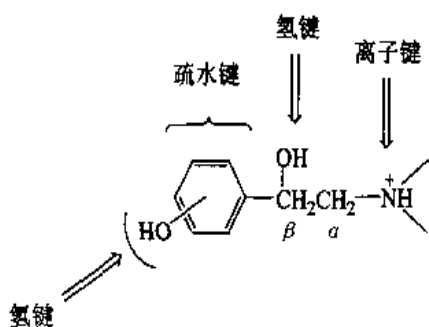
四、肾上腺素受体激动剂的构效关系 (Structure-Activity Relationships of Adrenergic Receptor Agonists)

直接作用于受体的拟肾上腺素药的化学结构必须与受体活性部位相适应,使之能形成药物-受体复合物,继而发生特定的生理活性作用。在拟肾上腺素药物的发展过程中,构效关系研究起着重要的指导作用。根据研究结果,肾上腺素受体各亚型激动剂的构效关系可归纳如下。

(1) 具有苯乙胺,大多为苯乙醇胺的母体结构。分子结构中苯环可与受体形成疏水键,质子化氨基可形成离子键,苯环上间位酚羟基和侧链的 β -羟基是与受

体形成氢键的作用位点。

(2) 苯环上羟基可显著地增强拟肾上腺素作用。3, 4-二羟基化合物(儿茶酚胺类)比含一个羟基的化合物活性大; 苯环上无羟基时, 作用减弱, 如肾上腺素的作用强度为麻黄碱的 100 倍。但含有儿茶酚胺结构的药物易被 COMT 或 MAO 催化代谢破坏, 一般作用时间短暂, 不宜口服; 反之, 无儿茶酚胺结构者, 作用比较持久, 口服有效。



(3) 苯乙醇胺结构的 β 位碳原子连有羟基, 其立体构型与活性有关。 R 构型为优映体 (eutomer), S 构型为劣映体 (distomer)。例如支气管扩张作用, 肾上腺素的 R 与 S 对映体活性比 (eudismic ratio, ER) 为 45; 异丙肾上腺素的 R 与 S 的 ER 为 800。这是因为药物分子通过以上作用位点与受体相互作用, 构型所造成的差异是由于不是所有的作用位点均能与受体匹配。

(4) 在苯乙醇胺结构侧链的 α 碳原子上引入甲基, 有利于 β_2 受体激动剂的外周血管扩张作用, 并且中枢兴奋作用增强。但没有 α 甲基者, 将更有利于支气管扩张作用。大多数 α 烷基取代物的 β_2 受体活性下降, 这可能是由于 α 烷基取代物在构象上产生苯环与烷基间的斥力, 影响儿茶酚胺与 β 受体结合的立体互补性, 导致活性下降。但 α 甲基的引入可阻碍 MAO 对氨基的氧化脱氨代谢, 故有时可延长作用时间。如麻黄碱、甲氧明、间羟胺。

(5) 侧链氨基上被非极性烷基取代时, 基团的大小对受体的选择性有密切关系。在一定范围内, N -取代基愈大, 对 β 受体选择性也愈大, 相对地 α 受体的亲和力就愈小。但氨基上必须保留一个氢未被取代。比如去甲肾上腺素主要表现为 α 受体激动作用, 肾上腺素对 α 和 β 受体均有激动作用, 异丙肾上腺素主要表现为 β 受体激动作用, 而沙丁胺醇等则为选择性的 β_2 激动剂。这是由于在 β_2 受体上与氨基结合的作用位点相邻近部位有一亲脂性口袋, 可以与 N -烷基发生有利的疏水键合, 而 α 受体上无此口袋。所以, 当氨基上氢原子被大的烷基如异丙基(异丙肾上腺素)或叔丁基取代后, 表现为选择性的 β 受体激动活性。

(6) α -或 β -碳原子可以被杂原子取代, 如可乐定、利美尼定、胍那苄和胍法辛。 α -碳原子和侧链氨基氮原子可构成杂环的一部分。如咪唑环类的可乐定、蔡甲唑林和噻唑啉类的利美尼定。咪唑环也可开环成胍基, 如胍法辛和胍那苄。它们均为直接作用的 α_2 受体激动剂。

(7) α 激动剂有一定的构型和构象要求, 去甲肾上腺素光学异构体的活性为 $R(-) > S(+)$, 对映体活性比 ER 为 100。而连接氨基的碳原子(α 碳原子)上引入

烷基后, α 碳原子也成为手性中心, 其构型对受体选择性有影响。如 α -甲基多巴胺, R 构型对 α 受体两个亚型的选择性比值 α_2/α_1 为 2, S 构型的选择性比值为 23。这表明 α_2 受体上存在着对苯乙胺类 α 碳原子的另一个识别受点, 而 α_1 受体缺乏这个能力。 $R(-)$ 去甲肾上腺素对受体 α_1 和 α_2 均有活性, 其活性构象为苯基与氨基处于反式位置。而有相似立体排列的可乐定分子则是 α_2 选择性激动剂。构效关系研究表明可乐定分子中苯环和咪唑氮原子是以两点结合的方式与 α_2 受体作用的 (见图 11-4)。

(8) 当选择性 β_2 受体激动剂上 N -取代基为很长的亲脂性基团时, 药物脂溶性和作用时间大大增加, 如沙丁胺醇的脂水分配系数 $\log P$ 值为 0.66, 作用时间为 4h, 而沙美特罗的 $\log P$ 值为 3.88, 作用时间增加至 12 h。沙美特罗与 β_2 受体结合时, 分子中长链取代基末端的苯环可以与 β_2 受体发生特殊的结合, 作为定位基团起到固定药物分子的作用^[5]。受体与药物分子苯环侧链结合的部位在肽链 149~158 位氨基酸残基, 处于第 4 跨膜螺旋 (TM4) 区段, 药物被这一特殊亲脂作用力固定后分子中其余部位可以绕着固定点转动, 脱离正常的 β_2 受体结合位点 TM3 的 Asp 113 和 TM5 的 Ser 204/207, 也可再转回到正常结合位点, 兴奋受体, 因此可增加与受体的结合力, 延长作用时间 (图 11-5)。

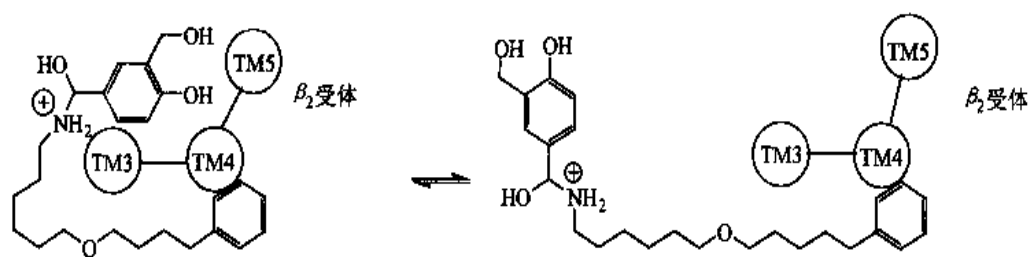


图 11-5 沙美特罗与 β_2 受体作用的模型图

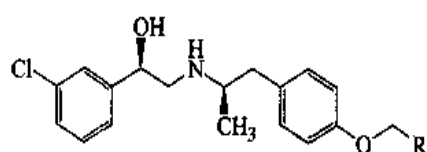
五、 β_3 受体激动剂 (β_3 Adrenoceptor agonist)

β 肾上腺素受体最初被分为 β_1 和 β_2 两种亚型, 并一直被普遍接受。20 世纪 80 年代, 研究发现一些新合成的 β 受体激动剂可刺激啮齿动物脂肪组织的脂解作用和增加能量消耗, 增加机体对胰岛素的敏感性, 但对 β_1 或 β_2 受体活性影响很小, 该脂解作用不被传统的 β 阻断剂试探性阻断, 由此提出了一类非典型的 β 亚型, 称为 β_3 肾上腺素受体。 β_3 受体主要存在于脂肪组织、胆囊、小肠和膀胱。人的 β_3 受体已克隆成功。由于 β_3 受体激动剂的特殊的药理活性, 有着发展成为减肥和抗糖尿病药物的良好前景而受到广泛重视^[6]。

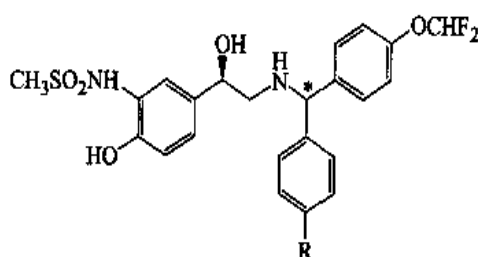
比较人的 3 种 β 受体亚型, 发现它们的氨基酸序列较为保守, β_3 受体与 β_1 受体 and β_2 受体的氨基酸序列的同源性分别为 52% 和 43%。以定点突变技术和计算机

分子模型方法对比表明, β_3 受体 TM1 中的 Gly 被 Ala (β_1 受体) 或 Phe (β_2 受体) 取代。在这些与配基的结合位点中, β_1 受体和 β_2 受体的氨基酸残基较大, 因此如果增大配基氨基上的取代基, 可能使配基与 β_1 受体和 β_2 受体的结合在空间上受到限制, 而增加对 β_3 受体的选择性。

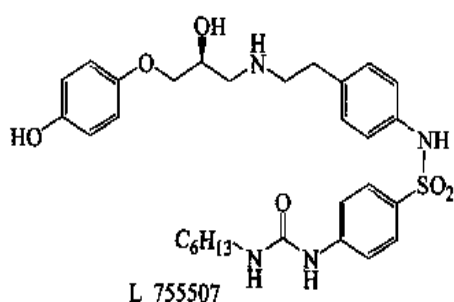
β_3 受体激动剂主要有芳乙醇胺类 (如 BRL 35135, BRL 37344, BMS 187413, BMS 194449, BMS 196085)、芳氧丙醇胺类 (如 L 755507) 和其他种类 (如 CP 80629)^[7], 现大多正处于临床前或临床研究阶段。



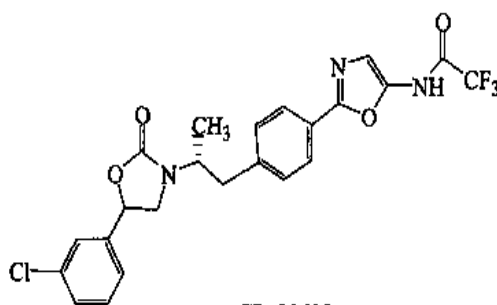
R=COOCH₃: BRL 35135
R=COOH, 外消旋体: BRL 37344
R=SO₃H: BMS 187413



R=OCHF₂: BMS 194449
R=H, R型: BMS 196085



L 755507



CP 80629

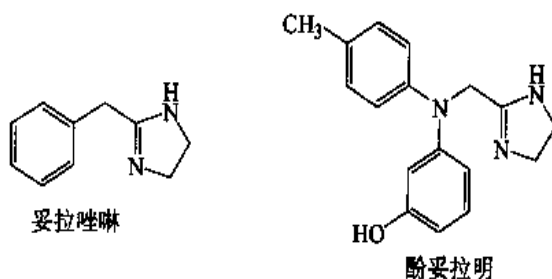
第二节 抗肾上腺素药 (Adrenergic Antagonists)

抗肾上腺素药是一类能与肾上腺素能受体结合, 而内在活性极小或无, 不产生或较少产生拟肾上腺素作用, 却能阻断肾上腺素能神经递质或外源性肾上腺素药与受体作用的药物。根据这类药物对 α 和 β 两种肾上腺素受体的选择性不同, 分为 α 受体阻断剂和 β 受体阻断剂。

一、 α 受体阻断剂 (α Adrenergic Blockers)

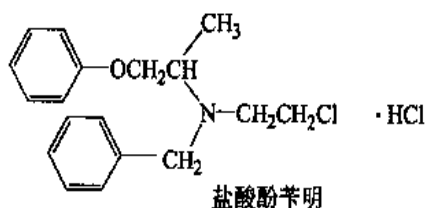
α 受体阻断剂按对受体亚型的选择性不同分为 α_1 受体阻断剂、 α_2 受体阻断剂和非选择性的 α 受体阻断剂, 后者通常称为一般 α 受体阻断剂 (general α -blocker)。

1. 非选择性 α 受体阻断剂

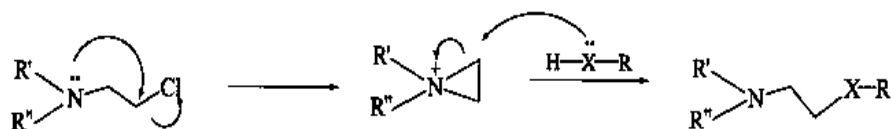


妥拉唑啉 (Tolazoline) 和酚妥拉明 (Phentolamine) 类 α 受体阻断剂与受体的结合的方式与去甲肾上腺素有某些相似之处, 也以氢键、离子键和疏水键作用力与受体结合, 这种结合与激动剂和受体的结合是互相竞争的, 作用较短暂, 属短效 α 受体阻断剂, 它们均能阻断 α_1 和 α_2 受体, 但作用较弱。治疗剂量时尚不能完全对抗肾上腺素神经递质及拟肾上腺素药兴奋 α 受体的作用。临床适用于治疗外周血管痉挛性疾病, 如肢端动脉痉挛症、手足发绀等。但主要用于嗜铬细胞瘤的诊断及肿瘤摘除手术时防止高血压危象。

由于分子中含有组胺的部分结构, 它们均有较强的组胺样作用。常见有皮肤潮红, 胃酸分泌增加, 易诱发溃疡病等不良反应。



盐酸酚苄明 (Phenoxybenzamine Hydrochloride) 是最早被发现的 β -卤代烷基类 α 受体阻断剂, 其化学结构与抗肿瘤药氮芥类似, 不过仅含一个卤代烷基。它在生理 pH 条件下存在着质子化药物和游离碱的平衡, 游离碱形式中的氨基为一亲核试剂, 可发生分子内反应取代 β -氯原子形成吡丙啶鎓离子, 该鎓离子能作为亲电试剂与 α 受体的亲核基团发生烷基化反应, 生成稳定的共价键, 不能被肾上腺素递质逆转。所以本药物是一种不可逆的 α 受体阻断剂, 作用持久, 属长效 α 受体阻断剂。由于酚苄明中含有活性较大的 β -氯乙胺结构, 它在体内易与其他酶发生反应, 故毒性和副作用较多。此外它还可抑制突触前肾上腺素能神经末梢释放的去甲肾上腺素再摄取。



R' 或 R'' 为芳烷基; $R-X-H$ 为受体;

$-XH$ 为受体中的亲核基团, 如 $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-OPO_3H_2$

由于前列腺增生组织中富含 α 受体, 当其受到刺激时肌肉收缩会引起排尿困

难。酚苄明能选择性阻断前列腺中 α 受体,使前列腺体纤维组织松弛。酚苄明还能扩张周围血管,临床上用于治疗前列腺增生引起的非机械性尿道梗阻导致的排尿困难,改善外周血管痉挛性疾病,如手足发绀及冻疮后遗症等。

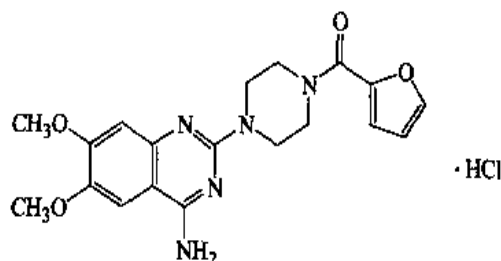
非选择性 α 受体阻断剂由于它在阻滞 α_1 受体的同时阻滞突触前 α_2 受体,这样就促使去甲肾上腺素释放,从而可引起心率和心肌收缩力的增加,部分抵消了阻滞 α_1 受体产生的降压作用,因此降压作用弱,时间短,不良反应多。

2. 选择性 α_1 受体阻断剂

选择性 α_1 受体阻断剂能通过降低总外周血管阻力,使血压下降,而心排血量无明显变化,并较少引起心动过速的副作用,起到良好的降压效果^[8]。所以选择性 α_1 受体阻断剂的研究开发,对高血压的治疗有着重大意义。

α_1 受体还可细分为3种亚型,尿道及前列腺平滑肌主要分布着 α_{1A} 受体,功能亢进时造成梗阻,膀胱主要分布着 α_{1D} 受体,功能亢进时导致膀胱不稳定^[9],它们的阻断剂研究报道较多,是治疗前列腺增生症较为理想的药物^[10]。

盐酸哌唑嗪 (Prazosin Hydrochloride)

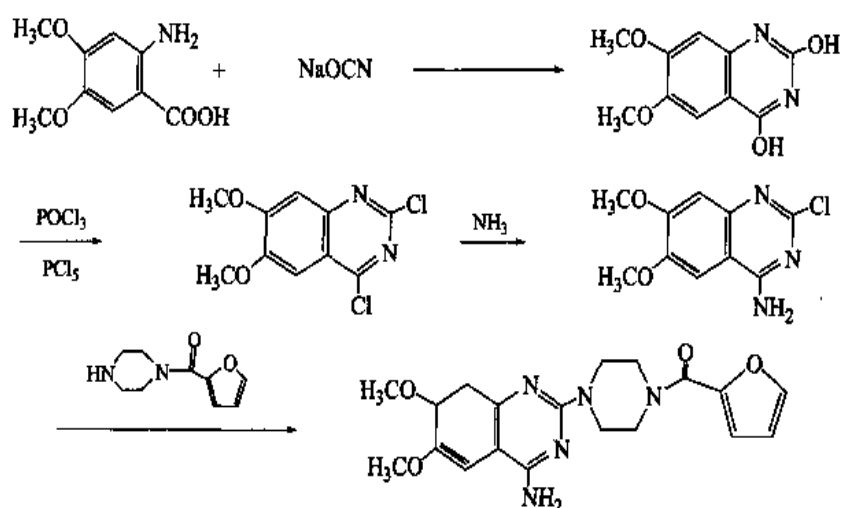


化学名为 1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-(2-呋喃甲酰)哌嗪盐酸盐; 1-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furanylcabonyl)piperazine hydrochloride, 又名脉宁平, 降压嗪。

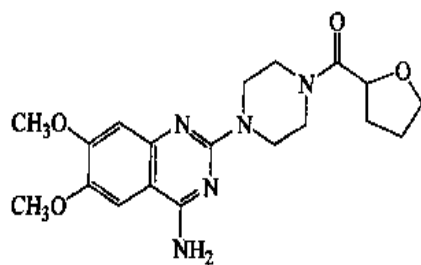
本品为白色或类白色结晶性粉末; 无臭、无味, 在乙醇中微溶, 在水中几乎不溶。

哌唑嗪在上世纪 60 年代末发现, 是第一个选择性的 α_1 受体阻断剂, 其抗高血压作用通过选择性阻滞突触后 α_1 受体, 使外周小动脉扩张, 外周阻力降低而所致。降压时很少发生反射性心动过速。本品还能扩张动脉和静脉, 降低心脏的前负荷和后负荷, 心功能改善。临床用于治疗各种病因引起的高血压和充血性心力衰竭。

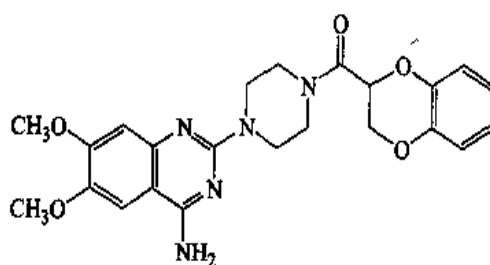
本品的合成关键是形成喹唑啉环, 用取代的邻氨基苯甲酸为原料和氰酸钠反应, 缩合形成取代的 1,3-二羟基喹唑啉, 再经氯代, 氨解, 得 4-氨基-2-氯代-6,7-二甲氧基喹唑啉。该中间体和 1-(2-呋喃甲酰基)哌嗪反应可得盐酸哌唑嗪。产品随结晶溶剂和条件不同可有 α 、 β 、 γ 和 δ 等多种晶型, 产品对晶型有一定要求, α 晶型的抗高血压作用最好。



还有多种唑啉类药物，如特拉唑嗪（Terazosin）和多沙唑嗪（Doxazosin）。哌唑嗪、特拉唑嗪和多沙唑嗪三种药物均含有 4-氨基-6,7-二甲氧基唑啉环并在 2-位与哌嗪氮原子相连，结构差异仅在哌嗪另一个氮原子上所连的基团不同，这导致了药物的药动学性质的不同。当哌唑嗪分子中的呋喃环还原成四氢呋喃，药物分子便成为特拉唑嗪，亲水性增加，与 α_1 受体亲和力只有哌唑嗪的 1/3，毒性降低，半衰期是哌唑嗪的 2~3 倍，因此特拉唑嗪 1 日只需服用 1 次。特拉唑嗪还可使前列腺平滑肌舒张而防止尿道阻塞，用于治疗良性前列腺肥大。将哌唑嗪的呋喃环转换为苯并二氧六环，即为多沙唑嗪，半衰期更长，血药浓度较低。

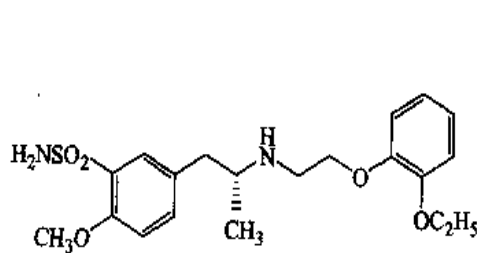


特拉唑嗪

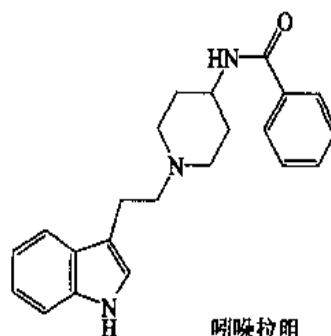


多沙唑嗪

坦洛新（Tamsulosin）和吲哚拉明（Indoramine）是非唑啉类的 α_1 受体阻断剂，后者用于治疗原发性高血压、肾性高血压等症。因其能扩张气管并增加周围血管的血流量，在患哮喘并发高血压患者对 β 受体阻断剂禁用的情况下也可选用。



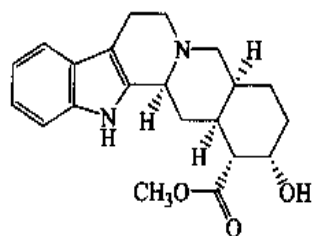
坦洛新



吲哚拉明

3. 选择性 α_2 受体阻断剂

育亨宾 (Yohimbine) 是从植物 *Pausinystlia yohimbe* 树皮中分离得到的吲哚



育亨宾

类生物碱, 对中枢和外周 α_2 受体的选择性比对 α_1 受体的选择性大得多, 使血管平滑肌扩张, 增加外周副交感神经张力, 降低交感神经张力, 因而扩张阴茎动脉, 增加阴茎海绵体血流量。育亨宾常用作研究 α_2 受体的工具药, 也用于治疗体位低血压、动脉硬化、男性性功能障碍^[11]。在国外已作为治疗性功能障碍药物上市。

二、 β 受体阻断剂 (β Adrenergic Blockers)

β 受体阻断剂是 20 世纪 60 年代发展起来的一类治疗心血管疾病的药物。它对抗兴奋心脏的作用, 降低血压, 减慢心率, 减弱心肌收缩力, 降低心肌耗氧量。临床上主要用于治疗心律失常、心绞痛、高血压、心肌梗死等心血管疾病, 也用于治疗甲状腺功能亢进、肥厚型心肌病、嗜铬细胞瘤、偏头痛和青光眼等, 应用较广泛。

β 受体兴奋可引起血管舒张, 而 β 受体被阻断后似乎应产生升压作用, 但 β 受体阻断剂却可使血压下降, 原因之一是由于突触前膜 β 受体有正反馈作用, 兴奋时促进神经递质去甲肾上腺素的释放, 产生交感神经兴奋而血压升高, 心率加快。当 β 受体阻断剂作用于突触前 β 受体, 抑制了神经递质的释放, 使交感神经功能下降, 血压降低。

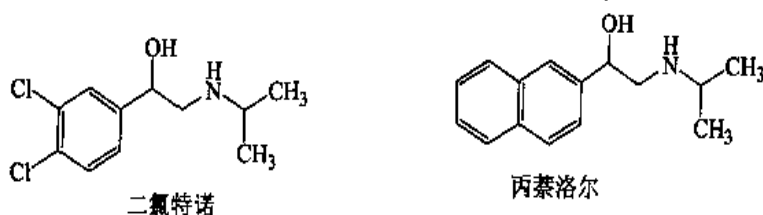
β 受体阻断剂根据是否有内源性拟交感活性 (即有无激动作用), 分为两大类。有内源性拟交感活性的阻断剂对心率、心功能和房室传导影响较小, 可慎用于伴心动过缓和高龄患者。 β 受体阻断剂也可按脂溶性大小, 分为亲脂性和亲水性两类: 亲脂性多为非心脏选择性, 如普萘洛尔、希丙洛尔, 一般经肝脏代谢, 易通过血脑屏障; 水溶性 β 受体阻断剂, 如阿替洛尔、索他洛尔, 多属心脏选择性制剂, 通常不经肝脏代谢, 由肾脏排泄, 半衰期长, 首过效应小。根据半衰期长短可分为长效类 (如阿替洛尔), 短效类 (如美托洛尔) 和超短效类 (如艾司洛尔)^[12]。

能同时阻断 β_1 和 β_2 受体的非选择性 β 受体阻断剂称为一般 β 受体阻断剂 (general β -blocker)。一般 β 受体阻断剂会产生 β_2 阻断副作用。例如普萘洛尔, 由于它对 β_2 受体也能阻断, 在治疗心血管血管疾病时, 因 β_2 受体同时被阻断, 可引起支气管痉挛和糖代谢的副反应, 故禁用于哮喘和糖尿病患者。另一类称为选择性 β_1 受体阻断剂 (selective β_1 -blocker), 它对 β_1 受体具有较高的选择性, 主要影响心脏, 对气管和糖代谢影响较少, 可慎用于哮喘和糖尿病患者。故在心血管疾

病治疗上有其优越性。

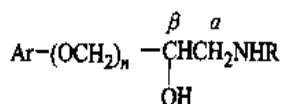
在正常人心肌中, β_1 受体占 75%~78%, β_2 受体占 20%~25%, 但在衰竭心脏, β_1 受体下调到 60%~70%, 而 β_2 受体增至 40%。如果 β 受体阻断剂能同时阻断这两个亚型的受体, 在治疗心衰中将发挥重要作用^[13]。在排除支气管哮喘、外周血管阻塞性疾病的情况下, 采用一般 β 受体阻断剂可能会产生比选择性 β_1 受体阻断剂更强的抗高血压作用^[14]。

异丙肾上腺素是一个较强的 β 受体兴奋剂, 当苯环上 3,4-位羟基移至 2,3-位或 3,5-位后, 其 β 受体兴奋作用可减弱至数十分之一。如除去两个酚羟基, 内源性拟交感活性将大大减弱。异丙肾上腺素结构中两个酚羟基分别被氯原子取代得到二氯特诺 (Dichloroisoproterenol, 二氯异丙肾上腺素), 这是第一个发现的 β 受体阻断剂, 它能阻断异丙肾上腺素引起的支气管平滑肌舒张作用和心脏兴奋作用。但它又是一个部分激动剂, 有较强的内源性拟交感活性, 因而未能应用于临床。经构效关系分析, 这种拟交感活性与儿茶酚胺芳环上的极性取代基的结构有关。因此将二氯特诺结构上的两个氯原子以稠合的苯环取代, 得到丙萘洛尔 (Prone-thalol), 该药有着很强的 β 受体阻断作用, 且几乎没有内源性拟交感作用, 但是由于有中枢神经系统的副作用及致癌作用, 也未被临床应用。



研究中发现, 在苯乙醇胺的芳环和 β 碳原子之间插入 $-\text{OCH}_2-$ 得芳氧丙醇胺类, 其中发现许多化合物无拟交感活性, 并且阻断 β 受体作用比苯乙醇胺类强。比如丙萘洛尔分子的萘环改为 α -位取代, 并插入 $-\text{OCH}_2-$ 基, 得到 β 受体阻断剂普萘洛尔。

1. β 受体阻断剂的基本结构类型和常用药物



β 受体阻断剂绝大多数都具有 β 受体激动剂异丙肾上腺素分子的基本骨架。按其化学结构可分为苯乙醇胺类 ($n=0$) 和芳氧丙醇胺类 ($n=1$) 两种类型。临床上应用的 β 受体阻断剂已超过 40 种。常用的有普萘洛尔和其他非选择性 β 受体阻断剂 (见图 11-6), 阿替洛尔和其他选择性 β_1 受体阻断剂 (见图 11-7)。

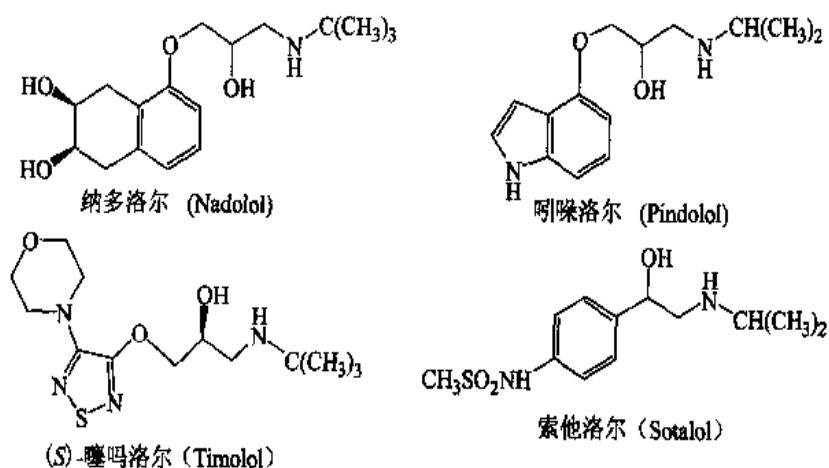


图 11-6 非选择性 β 受体阻断剂

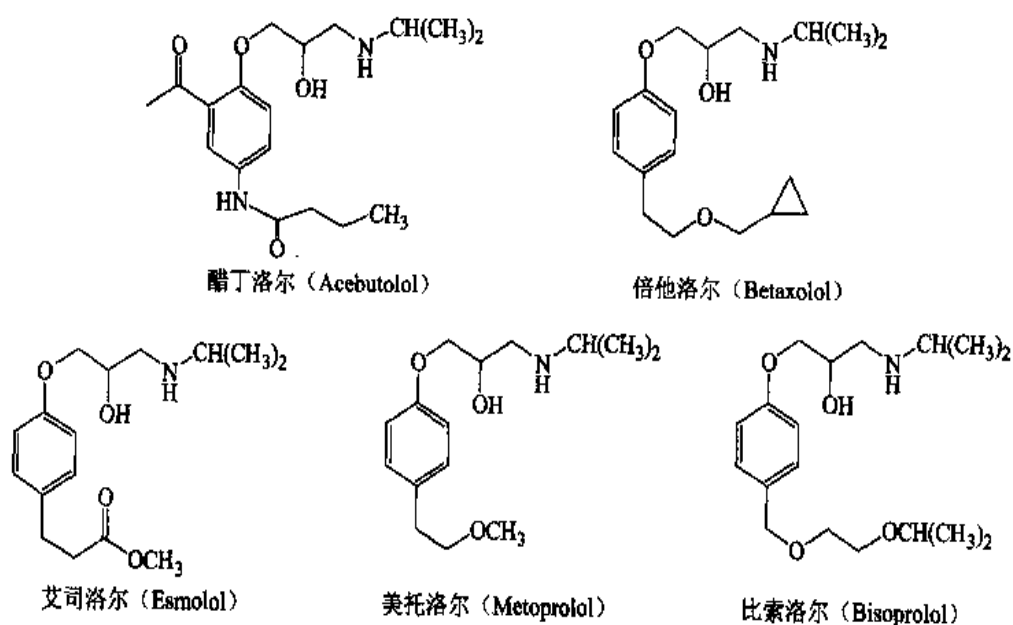
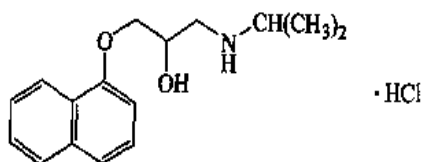


图 11-7 选择性 β_1 受体阻断剂

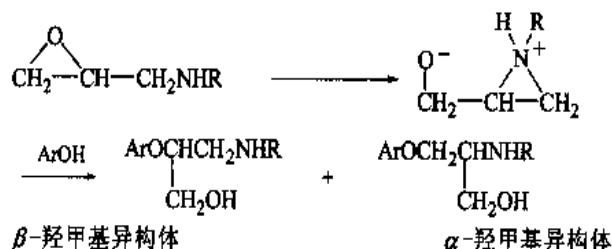
盐酸普萘洛尔 (Propranolol Hydrochloride)



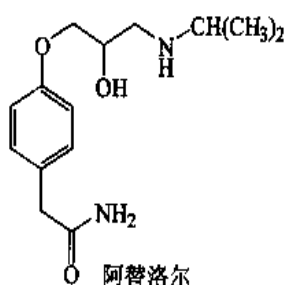
化学名为 1-异丙氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇盐酸盐; 1-[(1-Methylethyl)amino]-3-(1-naphthalenyloxy)-2-propanol hydrochloride, 又名心得安。

本品为白色或类白色结晶性粉末; 无臭, 味微甜后苦。在水或乙醇中溶解,

如果先制成烷氨基环氧丙烷侧链, 然后与酚盐反应, 由于在碱性条件下环氧化物分子内的碱性部分能发生重排, 形成氮丙环衍生物, 开环后可生成副产物 β -羟甲基异构体和 α -羟甲基异构体。

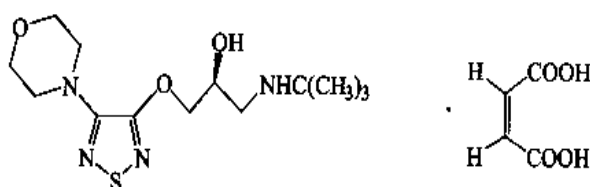


阿替洛尔 (Atenolol) 是目前应用的选择性最高的 β_1 受体阻断剂, 它对血管和



支气管的作用很小, 对抗异丙肾上腺素的作用与普萘洛尔相似, 可使心脏收缩力减弱, 心律减慢。无内源性拟交感作用。阿替洛尔的亲脂性很小 (脂水分配系数为 0.008), 主要在肾脏消除, 因此肾功能不全患者慎用。因其脂溶性低, 与中枢神经系统有关的副作用小。阿替洛尔能有效地治疗心绞痛、高血压和心律失常, 降压作用出现较快, 作用持久。

马来酸噻吗洛尔 (Timolol Maleate)



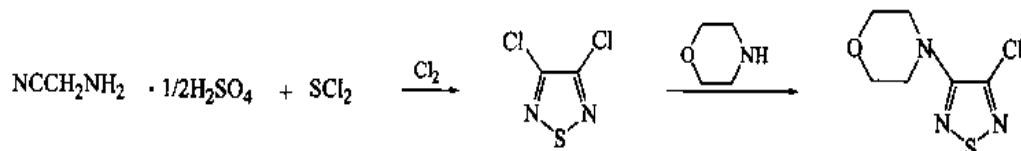
化学名为(S)-1-(叔丁氨基)-3-[(4-吗啉基-1, 2, 5-噻二唑-3-基)氧]-2-丙醇顺丁烯二酸盐; (S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-[[[4-morpholinyl]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol *cis*-butenedioate。

本品为白色结晶性粉末, 在冰醋酸中易溶, 在甲醇或水中溶解, 在乙醇中略溶, 在氯仿或丙酮中微溶, 在异丙醇中极微溶解, 在环己烷或乙醚中几乎不溶。在 pH 12 以下的水溶液中稳定。mp. 199~203℃ (分解)。

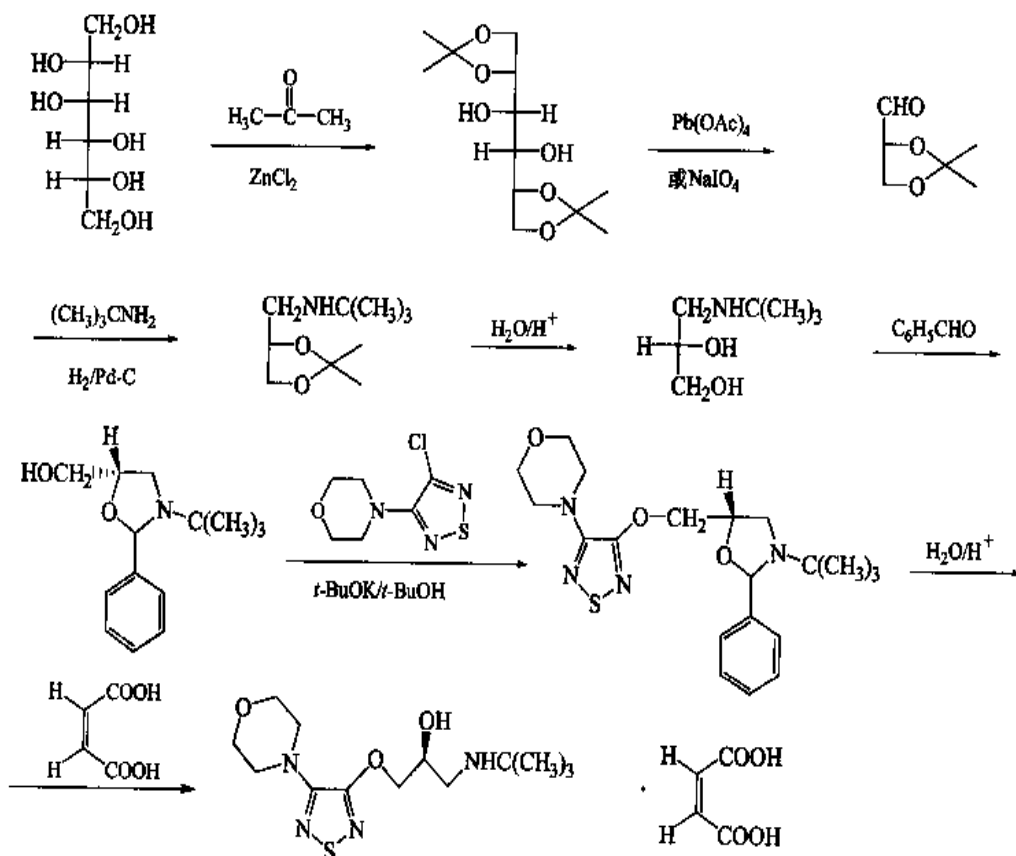
本品为强效的非选择性 β 受体阻断剂, 其作用比普萘洛尔强 8 倍以上。既无膜稳定作用, 又无内源性拟交感活性, 临床上可用于治疗心绞痛和高血压。本品还能减少眼房水生成、降低眼内压, 用于治疗青光眼。在治疗心绞痛、高血压方面优对映体是 S(-)体, 抗高血压活性的 ER 是 50~90。但在减少眼液生

成的作用方面, 优对映体 *S*(-)-体的 ER 仅为 3。用于治疗青光眼时, 使用 *R*(+) 体, 虽然抑制眼液生成的作用较 *S*(-)-体弱, 但由于几乎没有 β 阻断作用^[15], 且不缩小瞳孔, 对眼无刺激性, 不引起眼的局部麻醉作用, 为较理想的降眼压药物。

噻吗洛尔的芳环部分 3-氯-4-吗啉-1,2,5-噻二唑的合成, 可用氨基乙腈硫酸盐与二氯化硫在通氯下反应得 3,4-二氯噻二唑, 再与吗啉缩合制得。



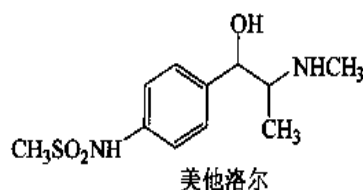
光学活性的侧链部分可用 D-甘露醇为起始原料, 然后与叔丁胺反应成希夫碱, 钯炭氢化, 水解得侧链 *S*-叔丁氨基丙二醇, 再用苯甲醛保护成噻唑烷衍生物。这一不对称的转化方法也可用来合成其他芳氧丙醇胺类药物的侧链。最后将噻唑烷衍生物在叔丁醇钾存在下与 3-氯-4-吗啉基-1,2,5-噻二唑缩合, 水解, 成盐得左旋马来酸噻吗洛尔。



也可从氯代甘油与叔丁胺反应制得外消旋的叔丁氨基丙二醇侧链后, 按上述路线制成 *dl*-噻吗洛尔游离碱, 再经光学拆分后与顺丁烯二酸成盐制得。

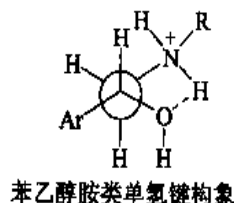
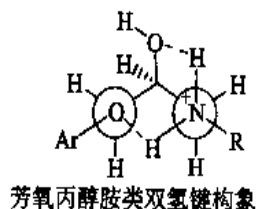
美托洛尔 (Metoprolol), 又名倍他洛克。临床应用的是其酒石酸盐。该药

(2) 侧链取代基 β 受体阻断剂的侧链 α -位一般没有取代基, 如果被烃基或芳基取代后, 阻断作用便减弱, 并且取代基越大, 减弱程度越大。但 α -位引入甲基, 可增加对 β_2 受体的选择性。选择性 β_2 受体阻断剂的结构特征通常为含有 α -甲基的苯乙醇胺类化合物, 并且苯环上的羟基一般被其他基团取代, 例如美他洛尔 (Metolol)。



在芳氧丙醇胺类结构中, 除了与苯乙醇胺类相同的醇羟基可以与氧或氮原子上的氢形成氢键外, 分子中的醚氧原子还可以与氮原子上氢形成第2个氢键。分子内双氢键使芳氧丙醇胺类的结构具有一定的刚性, 其氮原子与芳环之间的距离正好符合与 β 受体契合的空间要求。而苯乙醇胺类分子中只能形成一个分子内氢键, 分子具有一定的柔性, 芳环与氮原子之间的距离存在一定程度的可变性。显然, 前者与 β 受体契合程度要比后者好, 因此, 芳氧丙醇胺类的 β 受体阻断作用比苯乙醇胺类强。

(3) *N*-取代基 侧链氨基上取代基对 β 受体阻断活性的影响大体上与 β 激动剂相平行。氮原子没有任何取代的伯胺化合物虽有一定的活性, 但以异丙基和叔丁基取代的活性最高。活性次序为叔丁基 > 异丙基 > 仲丁基, 异丁基, 仲戊基。烷基碳原子小于3-或烷基碳链更长, 或 N,N -双取代的叔胺, 均使活性下降。用芳基或金刚烷类基团取代的仲胺活性全部丧失。氮原子季铵化后只有很低的活性。



(4) 手性碳的立体化学 β 受体阻断剂的侧链部分在受体上的结合部位与 β 激动剂的结合部位相同, 它们的立体选择性是一致的。即在苯乙醇胺类中, 同醇羟基相连的 β 碳原子 *R* 构型具有较强的 β 受体阻断作用, 其对映体 *S* 构型的活性则在大大降低甚至消失。在芳氧丙醇胺类中, 由于插入了氧原子, 命名时优先基团顺序发生改变, 而绝对构型是等同的, 因此 β -碳原子 *S* 构型的立体结构与苯乙醇胺类 *R* 构型相当。所以左旋的 *S* 构型普萘洛尔拮抗异丙肾上腺素所引起的心动过速的作用强度为其右旋体 *R* 构型的100倍以上。

(5) 两种结构类型的分子构象 芳氧丙醇胺类的侧链比苯乙醇胺类有所延长, 似乎会影响官能团与同一受点的结合, 但从分子模型中可见, 芳氧丙醇胺仍然可以采取类似于苯乙醇胺的构象, 其中两者侧链上的羟基和氨基可定位于空间

上近似相同的位置(图 11-8)。理论计算证实了芳氧丙醇胺与苯乙醇胺重叠的构象为低能构象。

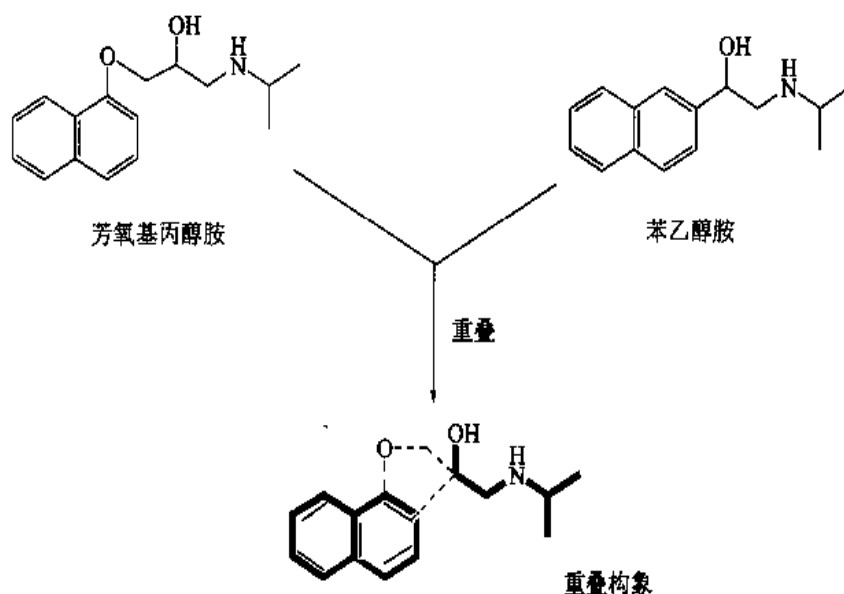


图 11-8 芳氧丙醇胺与苯乙醇胺的重叠示意图

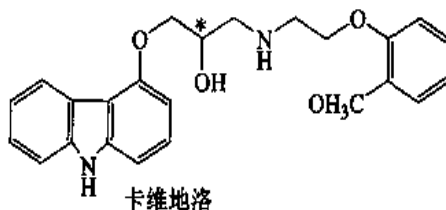
普萘洛尔和丙萘洛尔可以在空间上重叠,关键的官能团可以占据近似相同的位置,如重叠图中粗线所示,虚线为不能重叠的部分,在与受体作用中并非必需

三、对 α 受体和 β 受体都有阻断作用的药物(Mixed α/β -Adrenergic Blockers)

β 受体阻断剂应用已有 40 余年历史,已形成对治疗高血压等心血管疾病具有确切疗效的基本药物,但也存在着不良反应。 β 受体阻断后, α 受体收缩血管的效应失去抗衡。针对这一不足,曾将 α 受体阻断剂哌唑嗪与 β 受体阻断剂普萘洛尔合用,发现有协同作用。为此设计了在同一分子中能对 α 受体和 β 受体都产生阻断作用的药物,在设计时发现,将 β 受体阻断剂分子中氨基上取代烷基改成芳烷基,可产生 α 受体阻断作用。

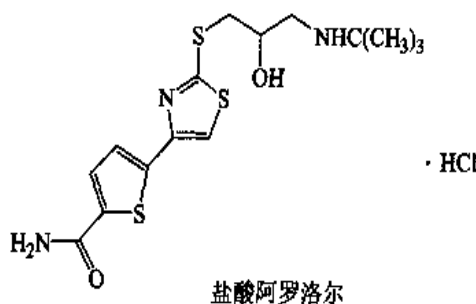
拉贝洛尔(Labetalol),又名柳安苳心定,是第一个获得成功的具 α_1 、 β_1 和 β_2 阻断活性的抗高血压药物, β 受体阻断活性约为 α 受体阻断活性的 1.5 倍,其分子结构中含有两个手性碳原子,临床上使用的是其 4 个立体异构体的混合物,其中 *S,S* 和 *R,S* 两个异构体是无活性的;*S,R* 构型是 α_1 受体阻断剂,它对 α 受体的亲和力比酚妥拉明弱;*R,R* 构型[地来洛尔(Dilevalol)]对 β 受体阻断作用比普萘洛尔弱,约为普萘洛尔的 1/2 ~ 1/3,但为 α 受体阻断活性的 3 倍,它的优点是不产生体位性高血压,曾单独开发为药物上市,但不久发现它有肝脏毒性而迅速从市场撤除。而同样情况下的拉贝洛尔无肝脏毒性^[17]。目前临床应用的仍是 4 个异构体的外消旋体。拉贝洛尔的降压作用是由于降低了全身血管的阻力。因它同时具有了 α_1 受体和 β 受体的阻断活性,不会显著地改变心率和心输出量。由于阻断了

α_1 受体, 静注后数分钟即可降压, 起效迅速, 临床用于治疗原发性高血压。



卡维地洛 (Carvedilol) 为非选择性 β_1 、 α_1 受体阻断剂。对于 β_1 受体, 优对映体 S(-) 体的 ER 为 100, 但对于 α_1 的阻断作用较弱, 临床使用的是其外消旋体。卡维地洛能抑制交感神经兴奋和儿茶酚胺释放, 还能扩张血管, 阻滞钙调子通道, 用于治疗高血压。由于分子结构中的咪唑环部分能起抗氧化作用, 还具有消除自由基和抗氧化的独特功能^[18]。

盐酸阿罗洛尔 (Arotinolol hydrochloride) 是具有 β 受体阻断和适度 α 受体阻断作用的降压药, 可以在降低血压的同时抑制 α 受体的兴奋, 降低交感神经的张力, 使降压效果更理想。适用于原发性高血压、心绞痛等症^[19]。



参 考 文 献

- 1 周权, 姚彤炜, 曾苏. 中国药学杂志, 1999, 34(11): 564~565
- 2 余自成, 刘皋林. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册. 2002, 23(6): 336~339
- 3 程丽, 郭丽, 郭子维, 吴勇. 中国药物化学杂志. 2002, 12(5): 295~297
- 4 赵丽琴等. 中国药物化学杂志. 2000, 10(4): 275~287
- 5 Green, S A, et al., *J Biol Chem*. 1996, 271: 24029~24035
- 6 高本波, 韩启德. 中国药理学通报. 1998, 14(1): 1~4
- 7 赵国明等. 中国药物化学杂志. 2001, 11(3): 177~180
- 8 王骏, 王鸣和. 世界临床药物. 2003, 24(5): 280~284
- 9 朱有华. 当代医学. 2000, 6(11): 21~23
- 10 彭久合, 魏玉金, 魏玉秋. 中国药物化学杂志. 1998, 7(7): 389~392
- 11 黄训瑞, 林徽. 海峡药学. 1999, 11(2): 4~5
- 12 杨福英. 现代诊断与治疗. 1995, 6(6): 371~373
- 13 朱文玲. β 受体阻滞剂在心力衰竭中应用的进展. 见: 药理学进展(2002). 苏定冯, 缪朝玉, 王永铭 主编. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 118~123
- 14 韩启德. 肾上腺素受体与高血压. 见: 药理学进展(1998). 金正均, 王永铭, 苏定冯 主编. 北京: 科学出版社, 1998. 1~6
- 15 华维一. 药物手性及其生物活性. 见: 药物化学进展(1). 彭司勋 主编. 北京: 化学工业出版社, 2001. 18~38

- 16 李琼, 谭玲. 中国药学杂志. 1998, 33(12): 765~766
- 17 于新蕊. 国外医学药学分册. 2001, 28(1): 40~42
- 18 孙琰, 张代民. 广东医学. 2002, 23(10): 1101
- 19 井春梅. 中国药学杂志. 1998, 7(7): 438~439

选 读 资 料

- 1 韩启德. 肾上腺素受体研究进展. 生理科学进展. 1995, 26(2): 103~109
- 2 金国章. 去甲肾上腺素和肾上腺素. 见: 邹冈主编. 基础神经药理学. 第二版. 北京: 科学出版社, 1999. 167~234
- 3 黄诒森, 钱晖. 药物和受体. 见: 张均田 主编. 新药发现的药理学基础. 北京: 化学工业出版社, 2002. 44~117
- 4 Machida C A. Adrenergic receptor protocols. New Jersey: Humana Press, 2000
- 5 孙立, 戴德哉. 选择性作用于肾上腺素受体的药物. 药学进展. 2003, 27(1): 34~37

第十二章 抗高血压药和利尿药 (Antihypertensive Agents and Diuretics)

高血压是指动脉血压升高超过正常值,根据世界卫生组织(WHO)建议,成年人血压(收缩压/舒张压)超过 140/90mmHg 为高血压诊断标准。高血压是脑卒中、心力衰竭、肾衰竭的主要危险因素,与冠心病和糖尿病关系密切。90%以上的高血压病因不明,为原发性高血压。部分病人的高血压是肾脏或内分泌疾病的症状之一,为症状性高血压。伴有症状性高血压的常见疾病有肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症和妊娠中毒症等。原发性高血压病因一般不明,但可以通过应用抗高血压药物控制血压,能大幅度减小脑卒中的危险性和高血压引起的心力衰竭、肾衰竭等心脏和肾脏的并发症的发生率,从而延长高血压患者的寿命。

血压的高低取决于循环血量、外周血管阻力和心排出量,主要通过交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统进行调节。抗高血压药物按其作用机理分为:作用于交感神经药物、血管扩张药物、作用于肾素血管紧张素系统的药物、钙离子通道拮抗剂等。利尿药在临床上也用于高血压的治疗(图 12-1)。

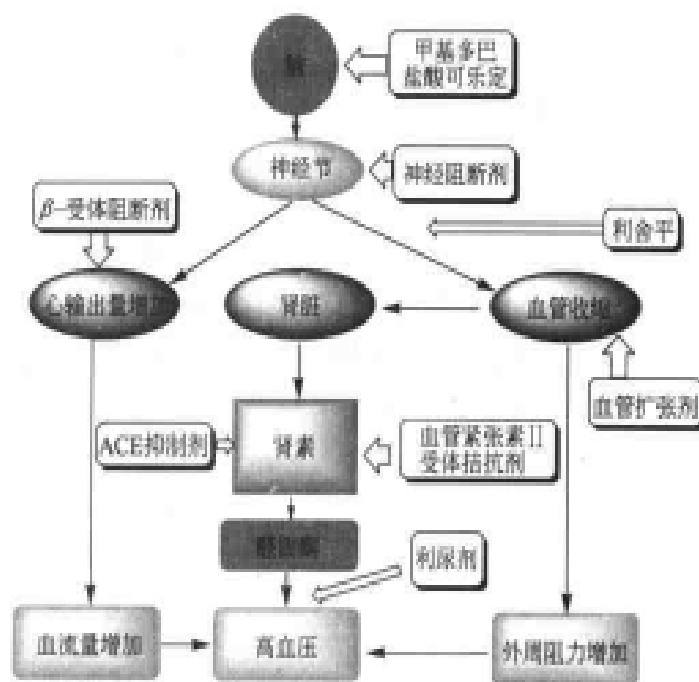
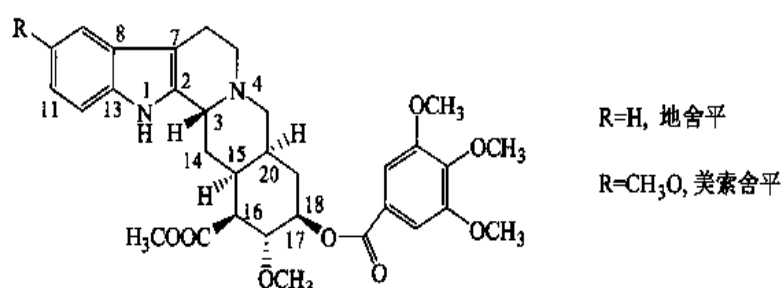


图 12-1 各类抗高血压药物的作用部位

压作用可靠, 疗效与盐酸可乐定相当。利美尼定为噻唑类化合物, 是咪唑经生物电子等排置换后所得。对咪唑啉 I 亚型受体的亲和力是 α_2 -受体的 2.5 倍, 不抑制心脏收缩, 不改变肾功能, 副作用较小。利美尼定的另一重要作用是减少钠潴留。

2. 作用于神经末梢的药物

1918 年印度首次报道了一种萝芙木植物 (*Rauwolfia serpentina*) 根提取物的降压作用, 这种植物的根在印度用于治疗毒蛇咬伤以及作为镇静镇痛药物已被使用了数百年。1949 年西方也作了报道, 其中有效成分为利舍平 (Reserpine)、地舍平 (Deserpidine) 和美索舍平 (Methoserpidine) 等。



利舍平抑制转运 Mg-ATP 酶的活性以影响去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺进入神经细胞内囊束泡中储存, 使这些神经递质不能被重新吸收、储存和再利用, 而被单胺氧化酶很快破坏失活, 导致神经末梢递质耗竭, 使肾上腺素能传递受阻, 降低交感神经紧张和引起血管舒张, 因而表现出降压作用。其降压作用的特点是缓慢、温和而持久。利舍平能进入中枢神经系统, 耗竭中枢的神经递质去甲肾上腺素和 5-羟色胺, 也可以治疗某些精神疾病。

此类药物还有胍乙啶 (Guanethidine) 及其类似物胍那佐定 (Guanazodine) 和胍那决尔 (Guanadrel), 它们的降压机理为干扰交感神经末梢去甲肾上腺素的释放, 也耗竭去甲肾上腺素的贮存。胍乙啶作用较强, 用于中度和重度舒张压高的高血压以及由肾盂肾炎、肾炎及肾动脉狭窄引起的高血压。由于不能通过血脑屏障, 没有利舍平的镇静、忧郁等症状; 但能导致起立性低血压、血流不足等副作用。



可发生水解。碱性水解断裂两个酯基，生成利舍平酸（Reserpilic acid）。研究表明，利舍平酸也有活性。

本品体内代谢途径较为复杂。尿中含有多种分解产物，如 11-去甲氧利舍平，11-去甲氧利舍平，3,4,5-三甲氧基苯甲酸，3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸。

本品的构效关系研究表明：16 位、18 位的酯基、17 位的甲氧基对于其抗高血压活性是至关重要的；将酯键水解或脱甲基，其活性均减弱或消失；如分子中的 C、D 环芳构化，活性也消失；将 11 位或 17 位的甲氧基除去仍保持活性。

本品分子中有 6 个手性碳，且集中在 C、D 环，其全合成难度较大，1958 年被有机合成大师 Woodward 合成，本品的全合成被认为天然产物合成的范例。

首先对利舍平进行逆合成分析，在 C 环断开得吲哚片断和具有多个手性中心的十氢萘片断，将 D 环的酰胺键断开在利用 Diels-Alder 反应，可将其起始原料定为氢醌和 2,4-戊二烯酸甲酯（图 12-2）。利舍平的全合成见图 12-3。

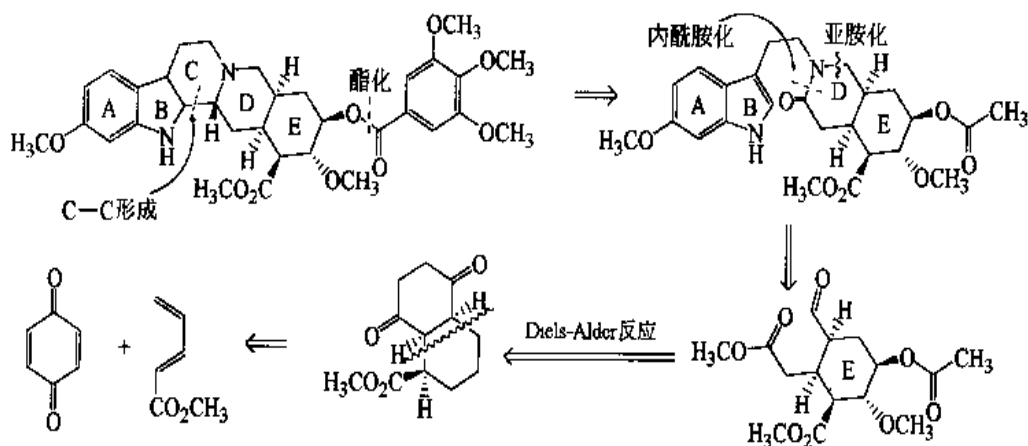


图 12-2 利舍平的逆合成分析

利用对苯醌和戊二烯酸甲酯经过 Diels-Alder 反应生成化合物（I），构建 3 个所需的手性中心。利用分子（I）具有的立体优构型，进行选择性的还原，形成 2 个手性碳原子，得到化合物（II），再经过溴化反应，选择位阻小的方向得到 2 个所需的手性构型，得到化合物（II'）。（II'）经甲醇钠取代，NBS 溴代和重铬酸钠氧化得到化合物（III）。（III）以锌粉还原，使环氧环开环并且消除溴化氢，同时内酯环开环还原，得到化合物（IV）。（IV）以重氮甲烷将其羧基酯化，用乙酸酐使分子中的羟基乙酰化，四氧化锇选择性将烯烃氧化为二羟基物，再以高氯酸氧化，得醛基和羧基两个官能团，继而再以重氮甲烷将羧基甲酯化，得到化合物（V），至此 E 环上的手性单位全部形成。化合物（V）与 6-甲氧基色胺缩合和分子内的酰化反应形成 D 环，再在三氯氧磷的作用下形成 C 环，得到化合物（IV）。（IV）经钠硼氢还原得到化合物（VII），已具利舍平的基本骨架。但需注



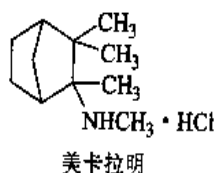
Journal of Management Education 36(7) 809-824
© The Author(s) 2012
Reprints and permissions:
<http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

意此时, 3-位氢为手性, 将其酯键用 KOH 水解, 再用 DCC 进行内酯化反应, 在戊酸中加热使 3 位的构性翻转得到化合物 (VII)。(VII) 经碱性水解, 再与 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯酰化得利舍平, 整个合成路线的设计十分巧妙。

本品用于治疗轻度至中度的早期高血压, 作用缓慢、温和而持久。因有安定作用, 故对老年和有精神病症状的患者尤为适宜。对严重和晚期病例, 常与肼屈嗪, 双氢氯噻嗪等合用, 以增加疗效。

3. 神经节阻断药

神经节阻断药的作用主要是与乙酰胆碱竞争受体, 切断神经冲动的传导, 引起血管舒张, 血压下降。这类药物主要为具有位阻的胺类或季铵类化合物, 如美卡拉明 (Mecamylamine), 潘必啉 (Pempidine) 等。



神经节阻断药的降压作用强而可靠, 但对肾上腺素能神经和胆碱能神经均可产生重大作用, 没有选择性, 故副作用多, 如口干、便秘、排尿困难及视力模糊等。季胺类药物口服给药吸收效果差, 故一般是注射应用, 其作用发生快, 作用强, 一般用于高血压危象, 由于近年来其他较新降压药的出现, 对于一般性高血压神经节阻断剂已少应用。

二、血管扩张药物 (Vasodilators)

血管扩张药为不通过调节血压的交感神经和体液系统而直接松弛血管平滑肌的药物, 此类药物具有较强的降压作用, 并且由于不抑制交感神经活性, 所以体位性低血压作用不明显。但长期使用可引起血浆中儿茶酚胺水平和肾素活性的升高, 从而引起心律增快, 心肌耗氧量增加以及体液滞留, 因而诱发心绞痛及削弱降压效果, 与 β -肾上腺素受体拮抗剂或利尿药合用可加强其降压作用并抵消其副作用。

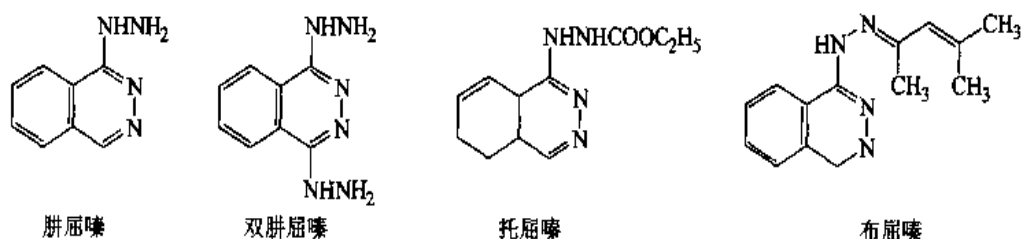
此类药物按作用机理可分为两类: 钾通道调节剂和 NO 供体药物。

1. 钾通道调节剂

钾通道调节剂有苯并吡嗪类衍生物、米诺地尔 (Minoxidil) 和吡那地尔 (Pinacidil)。

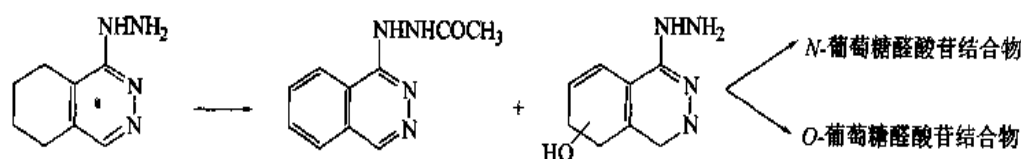
苯并吡嗪类衍生物的代表为肼屈嗪 (Hydralazine), 具有中等强度的降压作用。其类似物多有降压作用, 在其分子中引入肼基, 得到双肼屈嗪 (Dihydralazine), 其作用较缓慢、持久, 适用于肾功能不全型高血压。将肼屈嗪的肼基以乙氧羰基

酰化后以其前体药物托屈嗪 (Todalazine) 起作用, 可减少副反应。将胍屈嗪与甲基丙烯甲酮成脎得布屈嗪 (Budralazine), 后者作用时间长, 对心脏的刺激作用弱。

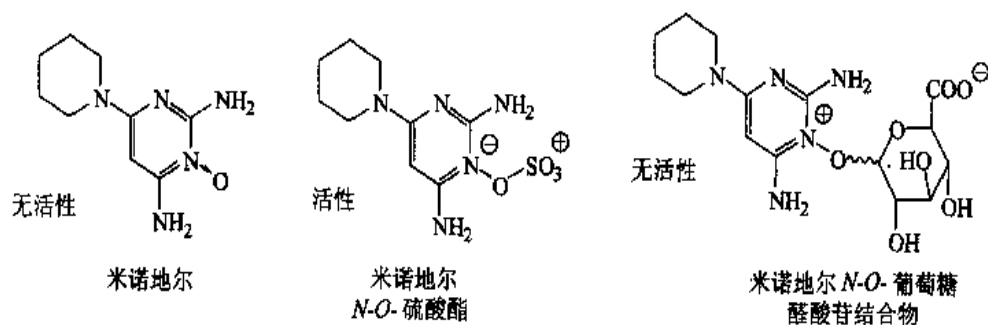


苯并胍嗪类药物的作用靶点激活 ATP 敏感钾通道, 通过激活此通道在血管平滑肌上产生直接松弛作用, 这种激活增加了来自引起血管平滑肌细胞超极化, 细胞的钾离子外流, 延长了钾通道的开放, 导致在动脉比静脉更大的松弛作用。

苯并胍嗪类药物在胃肠道吸收较好, 其代谢反应乙酰化、羟基化和葡萄糖醛酸结合。此类药物的乙酰化受基因调控, 分为快乙酰化和慢乙酰化两类, 因此应依据其代谢速度调整使用剂量。



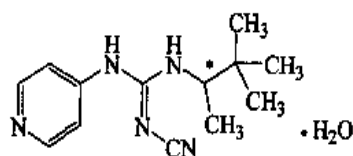
米诺地尔 (Minoxidil) 又名长压定, 本身无药理活性, 但在胃肠道被吸收后, 在肝脏中经磺基转移酶 (sulfotransferase) 代谢生成活性代谢物米诺地尔硫酸酯, 使血管平滑肌细胞上的 ATP 敏感性钾通道开放, 发挥降压作用。米诺地尔口服吸收后, 30min 内起效, 2~8h 其作用达最大, 持续时间为 2~5d, 这种持续的降压作用为其活性代谢物的贡献。另一代谢物为 N - O -葡萄糖醛酸苷结合物, 为失活物质。米诺地尔的副作用之一为多毛症, 其促进毛发生长的原因为激活调解毛发杆蛋白基因因而促进毛发杆的生长和成熟。已有将米诺地尔作为治疗男性脱发外用药的报道。



吡那地尔属于氟脲类钾通道开放剂, 为高效血管扩张药, 其降压作用强于哌

唑嗪。

吡那地尔 (Pinacidil)

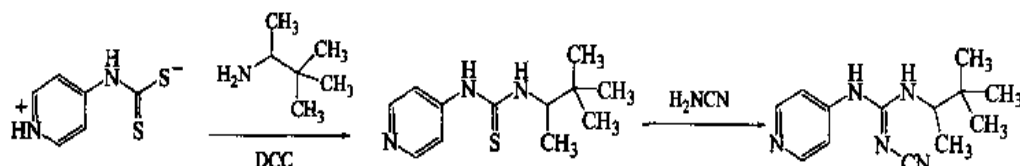


化学名为 (±) *N*-氰基-*N*¹-(4-吡啶基)-*N*¹-(1,2,2-三甲基丙基)胍单结晶水;
(±) *N*-Cyano-*N*¹-4-pyridinyl-*N*¹-(1,2,2-trimethylpropyl) guanidine monohydrate.

本品为白色结晶粉末, mp.164~165℃。口服吸收迅速, 1h 后血药浓度达峰值, 与血浆蛋白结合率约 50%, 生物利用度约 60%, $t_{1/2}$ =3h。

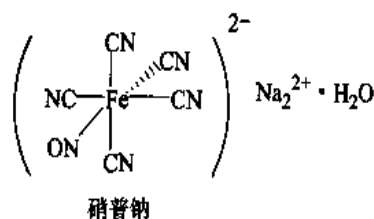
吡那地尔的基本结构为三取代胍, 其取代基分别为吡啶基、氰基和烷基。其构效关系大致如下, 氰基亚胺基团被硫和—NH—取代后, 活性较低; 吡啶基与胍基连接的位置, 以 3 位吡啶基取代活性较好。吡啶基虽可以由苯环置换, 但苯环的对位应有 NO₂ 或 CN 取代; 烷基一般是短的支链烷基。吡那地尔结构有一个手性碳原子, 药用虽为消旋体, 但活性的贡献却是 (–)-*R* 构型的对映体。

本品的合成以 4-吡啶氨基肟酸为原料, 在 DCC 存在下与 3,3-二甲基-2-丁胺反应, 再与氨氰缩合制得。



2. NO 供体药物

NO 供体药物的代表为硝普钠 (Sodium Nitroprusside), 化学名为亚硝酸铁氰化钠, 其作用机理为: 在体内被代谢为 NO, 激活血管平滑肌细胞及血小板的鸟苷酸环化酶, 使 cGMP 的形成增加, 导致血管扩张。临床上静注硝普钠, 可产生迅速的降压作用, 控制其滴速可控制血压下降速度。本品用以治疗高血压危象和难治性心力衰竭。



硝普钠

硝普钠在体内可能由谷胱甘肽, 或与红细胞和组织内的巯基反应, 迅速被代谢为活性代谢产物 NO, 形成氰化物, 并由在肝脏中的硫氰酸酶代谢为硫氰酸盐排出体外。此代谢为硝普钠在体内作用的限速段, 用药不当会引起硫氰化物的蓄积。

硝普钠受光照易分解, 所以静脉注射时需避光, 长期或大剂量使用时, 可引起氰化物中毒和甲状腺功能低下的症状。

三、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists)

1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统是一种复杂的调节血流量、电解质平衡以及动脉血压所必需的高效系统。这个系统的两个主要部分是肾素和血管紧张素转移酶。肾素是一种天冬氨酸蛋白酶，它能使在肝脏产生血管紧张素原转化为血管紧张素 I，血管紧张素 I 在血管紧张素 I 转化酶 (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) 的作用下生成血管紧张素 II，最后转化为能促进醛固酮分泌的血管紧张素 III 并灭活。血管紧张素 II 是一种作用极强的肽类血管收缩剂，它能促进去甲肾上腺素从神经末梢释放，在高血压病中产生重要的作用 (图 12-4)。

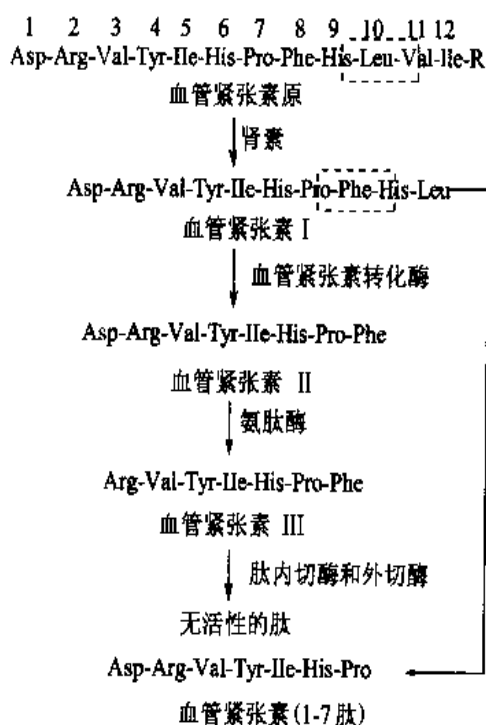


图 12-4 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

(一种活性八肽)，氨肽酶能够通过去掉 N-端的精氨酸残基，进一步使血管紧张素 II 转化成七肽的血管紧张素 III，最后，通过羧肽酶、氨肽酶以及肽链内切酶的进一步作用，导致无活性肽片段的生成^[1]。

肾素对血管紧张素 II 的生成速率起决定作用，肾素的释放受到血液动力学信号、神经元信号以及体液信号的精确控制 (图 12-5)。

ACE 是一种锌蛋白酶，在血管紧张素 II 生成过程中，ACE 的酶催化作用并不是一个速率限制步骤，ACE 是一种相对非特异性的二肽羧肽酶，它对底物要求仅是一个三肽，这个三肽的惟一结构特征是在肽序列中倒数的第二个氨基酸不能为脯氨酸，而血管紧张素 II 肽序列中倒数第二位含有一个脯氨酸，因此，血管紧张素 II 不能被 ACE 进一步催化代谢。ACE 对缓激肽通道也有作用，缓激肽能引

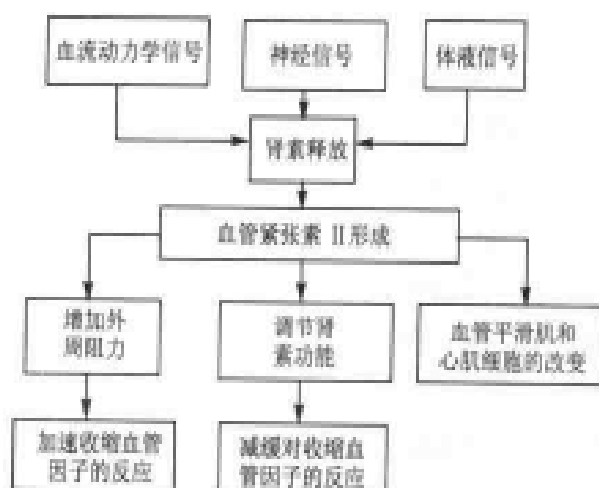


图 12-5 血管紧张素 II 的生成与作用

起局部血管舒张、产生疼痛、增加血管渗透性以及刺激前列腺素的合成。在 ACE 的作用下，缓激肽被降解，生成非活性肽，因此 ACE 也称为激肽酶 II，它不仅可产生有效血管收缩作用，而且还可以使血管舒张物质失活（图 12-6）。

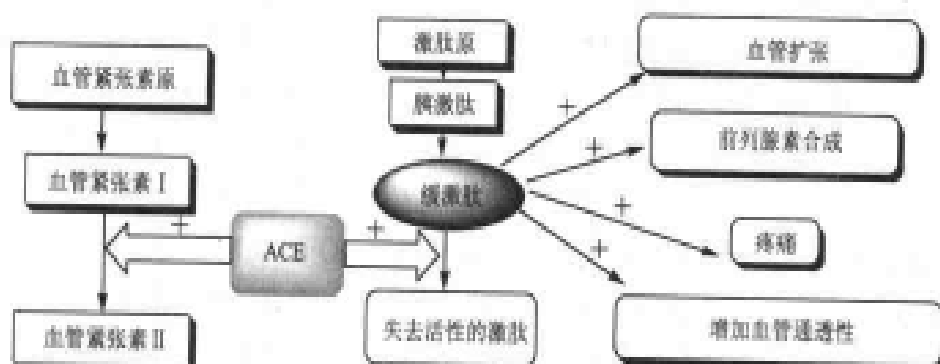


图 12-6 ACE 与缓激肽的作用示意

血管紧张素 II 所产生的大部分作用都归因于肾素-血管紧张素-醛固酮系统，因此，此系统已经成为抗高血压药物研究的作用靶点，能阻断血管紧张素 II 的合成或阻断血管紧张素 II 与受体结合的化合物，即可减弱肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用。

2. ACE 抑制剂

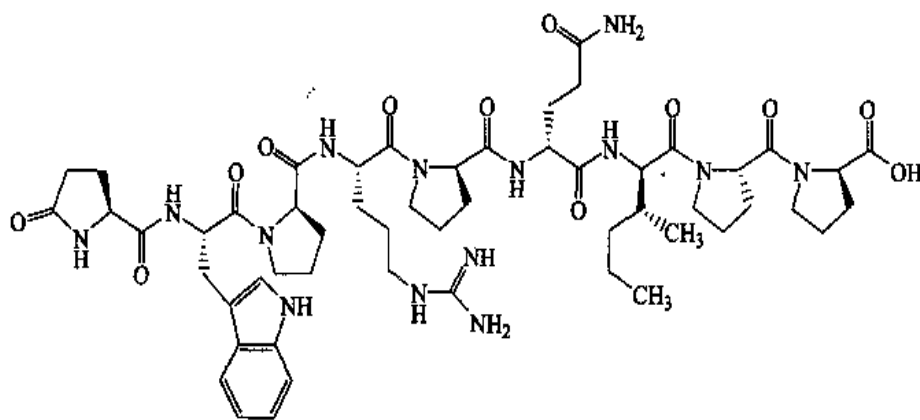
目前，已有多种 ACE 抑制剂被批准上市，基于化学组成将此类药物分成三类：含巯基的 ACE 抑制剂、含二羧基的 ACE 抑制剂和含磷酸基的 ACE 抑制剂。所有 ACE 抑制剂药物都能有效地阻断血管紧张素 I 向血管紧张素 II 转化，同时都具有相似的治疗与生理作用。这些药物的主要不同之处在于它们的作用效果和药代参数。

ACE 抑制剂可用于治疗高血压、充血性心力衰竭 (CHF)、左心室功能障碍或肥大 (LVD 或 LVH)、急性心肌梗死以及糖尿病性肾病。所有的 ACE 抑制剂都具有相同的生理作用, 因此应该有相同的治疗效果, 在当前临床使用药物中, 它们的用途各不相同。在众多用于治疗高血压的药物中, ACE 抑制剂是其中的一类, 在许多情况下, 它们都有效。且既可以单独使用, 也可以与其他药物联合使用。ACE 抑制剂特别适用于患有 CHF、LVD 或糖尿病的高血压病人。ACE 抑制剂能引起动脉和静脉的扩张, 这不仅降低血压, 而且对患有 CHF 的病病人的前负荷和后负荷都有较好的效果。

ACE 抑制剂的不良作用为血压过低、血钾过多、咳嗽、皮疹、味觉障碍、头痛、头晕、疲劳、恶心、呕吐、痢疾、急性肾衰竭、嗜中性白细胞减少症、蛋白尿以及血管浮肿等, 其中一部分副作用归因于个别药物的特定官能团, 而其他则直接与这类药物的作用机理有关。研究表明, 皮疹和味觉障碍的高发生率与卡托普利的巯基有关。

(1) 含巯基的 ACE 抑制剂 在 1965 年, Ferreira 报道了巴西窝蝮蛇的毒液含有能增强缓激肽作用效果的因子 BPFs, 经分离发现它们是一种含有 5~13 个氨基酸残基的肽类。BPFs 增强缓激肽的作用的原因, 可能在于抑制了酶对缓激肽的降解。此后, Bakhle 和他的合作者报道了这些肽还能抑制血管紧张素 I 向血管紧张素 II 转化。因为 BPFs 具有双重功能, 既能抑制激肽酶的降解, 又能抑制血管紧张素 II 的生物合成。因此, 将 BPFs 看成为抗高血压药的先导化合物。

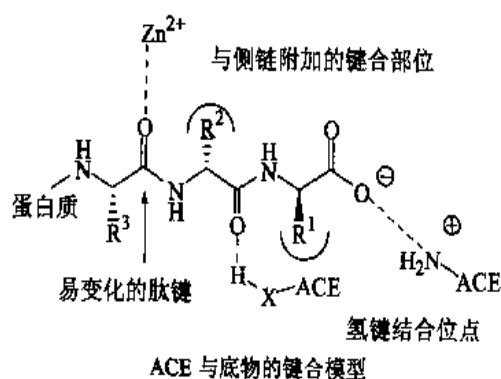
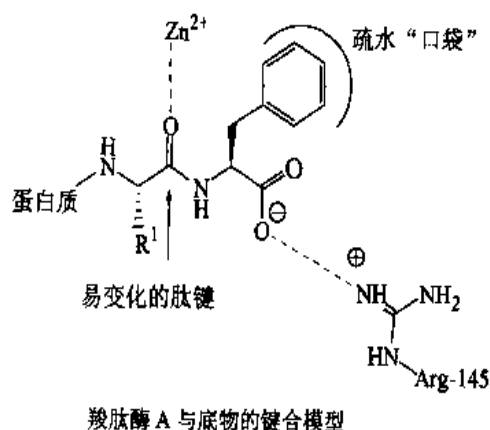
最初从 BPFs 分离出的替普罗肽 (Teprotide, SQ 20881; 壬肽抗毒素) 是一种九肽, 它在人体内对 ACE 具有较大的抑制作用, 能有效地降低继发性高血压患者的血压, 在治疗心脏衰竭方面 also 具有良好的效果。然而, 由于肽类化合物口服活性差, 替普罗肽并没有表现出良好的临床价值。



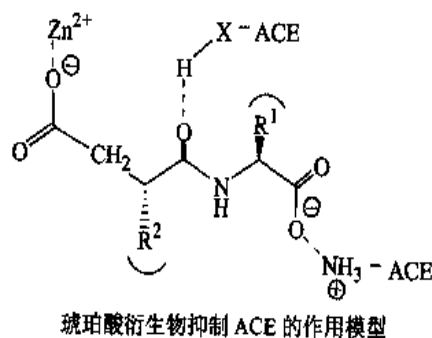
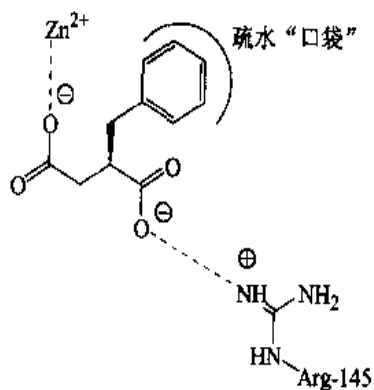
替普罗肽

对替普罗肽和其他肽类类似物的研究, 加深了对 ACE 性质的认识, 根据酶

对底物结合的特异性，并借助于对与 ACE 具有类似的性质的羧肽酶 A 的研究，提出此酶活性位点的假想模型。羧肽酶 A 与 ACE 都是一种含锌的外肽酶，底物与羧肽酶 A 的结合包括三种主要的相互作用；首先，带负电荷的氨基酸底物的羧基连接到酶上带正电荷的 Arg-145 氨基上；其次，酶的疏水“口袋”提供与 C-端芳香或非极性残基特异性的结合；最后，锌离子位于不稳定的肽键附近，其作用是，当一个水分子进攻倒数第二个氨基酸残基与 C-端氨基酸之间的肽键时，它能够使带负电荷的四面体中间态保持稳定。与之相似，底物与 ACE 的结合也被认为有三种或四种相互作用。首先，假定血管紧张素 I 带负电荷羧基与 ACE 带正电荷的氨基以离子键形式结合；第二，ACE 中锌离子的作用与羧肽酶的锌离子相似，由于 ACE 切断的是二肽而不是单独的氨基酸，因此，锌离子被假定定位于远离正离子中心的两个氨基酸之间，以便靠近不稳定的肽键；第三，侧链 R^1 和 R^2 能够有助于总体结合亲和力。然而，与羧肽酶 A 不同是，ACE 没有与 C-端疏水氨基酸结合的特异性位点和疏水“口袋”；最后，其终端肽键是稳定的，这被假定作为氢键与底物结合。

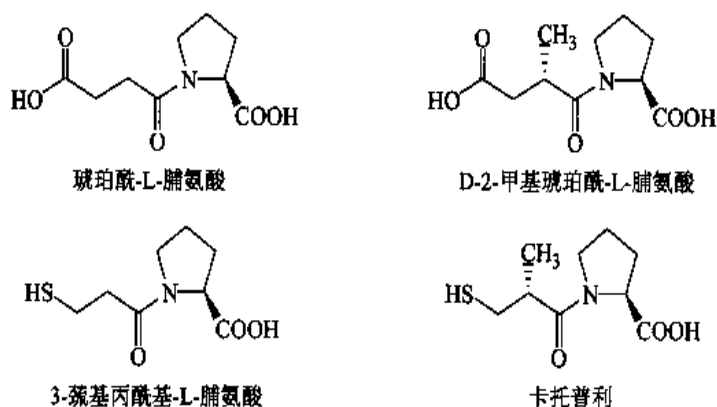


卡托普利和其他 ACE 抑制剂的发展，起源于对羧肽酶 A 抑制剂 D-2-苯基琥珀酸的认识。D-2-苯基琥珀酸与羧肽酶 A 的结合时，锌离子连接到羧基上，而并



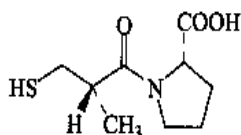
不是连接到不稳定的肽键上, 琥珀酸类衍生物的作用模式包含了肽的两个水解产物的结构特征。

应用上述对 ACE 描述的假想模型, 研究人员合成了一系列琥珀酸衍生物, 由于脯氨酸是对 ACE 有抑制作用的结构特征, 因此设计的 ACE 抑制剂都含有脯氨酸结构。第一个合成得到的 ACE 抑制剂是琥珀酰-L-脯氨酸, 尽管它对 ACE 有特异性抑制作用, 但它的作用效果仅为替普罗肽的 1/500。以其他氨基酸取代脯氨酸得到的衍生物, 对 ACE 抑制作用都较差, 因此使用 L-脯氨酸的类似物来研究其构效关系。为使琥珀酰-L-脯氨酸的结构与肽的结构相似, 在其 2 位上引入甲基, 得到 D-2-甲基琥珀酰-L-脯氨酸, 其作用与替普罗肽类似, 作用强度也有所提高, 约为替普罗肽的 1/300。D-2-甲基琥珀酰-L-脯氨酸的亚甲基可以看做氨基酸中氨基的替代基团, 所以 D-构型比 L-构型更为重要。通过对 D-2-甲基琥珀酰-L-脯氨酸的 2-位甲基与底物的 R² 取代基比较, 可以看出甲基占据了与 L-氨基酸侧链相同的位点。在对琥珀酰-L-脯氨酸的结构修饰中, 发现若引入对锌离子亲和力较大的其他基团时, 活性可以增强。用巯基丙酸来取代琥珀酸, 得到 3-巯基丙酰-L-脯氨酸



基-L-脯氨酸, 该化合物的 IC₅₀ 值为 200nM, 其作用比琥珀酰-L-脯氨酸强 100 倍, 另外, 在抑制血管紧张素 II 引起的血管收缩和血管加压的效应的方面, 其作用是替普罗肽的 10~20 倍。当在 3-巯基丙酰基-L-脯氨酸的 2-位引入甲基时, 其活性得到进一步的提高, 即为卡托普利, 为第一个上市的 ACE 竞争性抑制剂。

卡托普利 (Captopril)



化学名为 1-(3-巯基-2-D-甲基-1-氧丙基)-L-脯氨酸; 1-(3-Mercapto-2-D-methyl-1-oxopropyl)-L-proline。又名巯甲丙脯酸。

依那普利拉中仲胺邻近的羧基离子化后,能有效地提高仲胺的碱性,使其 pK_a 值达到 8.02,而依那普利的 pK_a 值仅为 5.49。因此,在小肠内,依那普利拉中仲胺易被离子化,与邻近的羧基形成两性离子;而在依那普利中,它主要以非离子形式存在。

尽管依那普利在体外实验中,其活性是依那普利拉的 1/1000,但在小肠内两者对 ACE 都有相同的抑制作用,随后的研究表明依那普利在体内在酯酶作用下经历一个生物活化过程(图 12-8)是依那普利拉的前药。

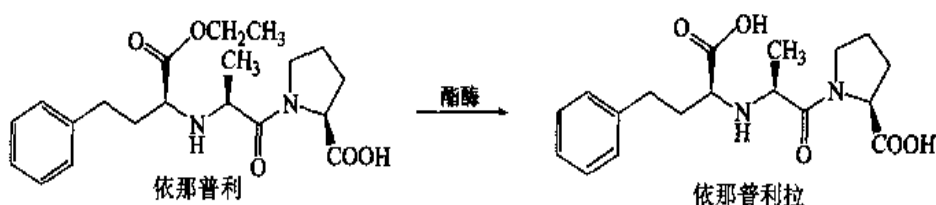
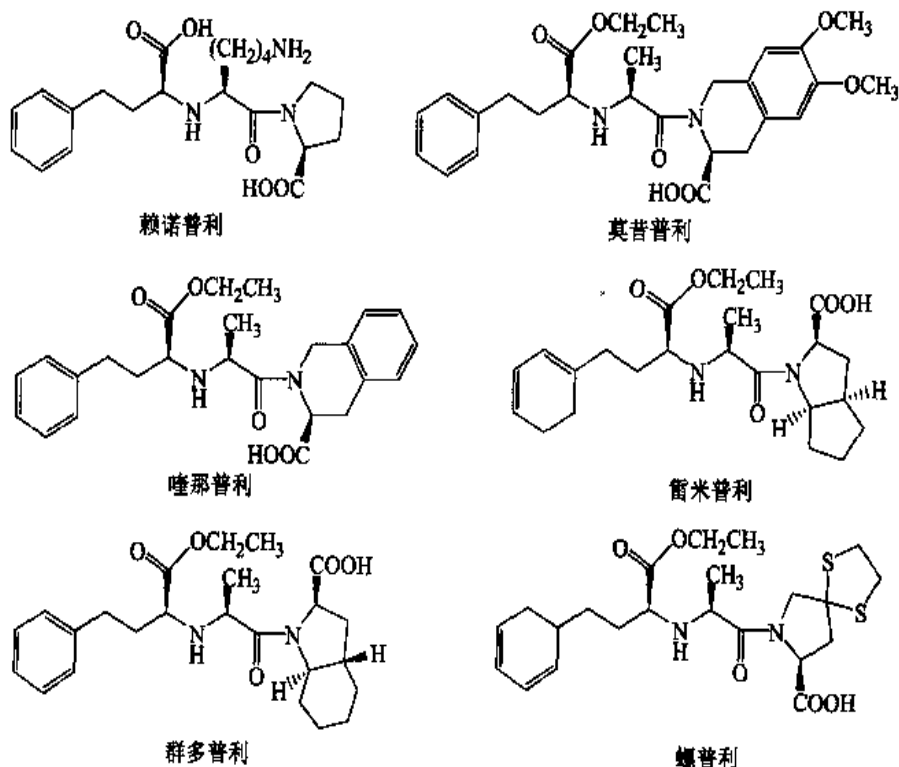
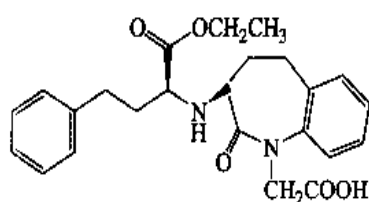


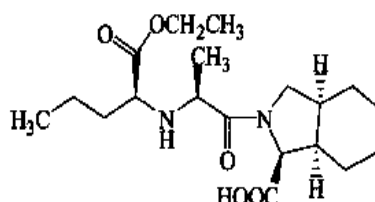
图 12-8 依那普利的生物活化

临床上使用的其他 8 种含羧基的 ACE 抑制剂结构如下, 其中赖诺普利 (Lisinopril) 结构较为特殊。首先, 和依那普利拉相比, 赖诺普利含有一个碱性残基— $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; 其次赖诺普利结构中的两个羧基没有被酯化, 因此不需要代谢激活。与依那普利相比, 尽管赖诺普利多了一个可离子化羧基基团, 口服活性不如依那普利, 但赖诺普利的口服吸收却优于依那普利拉。赖诺普利和卡托普利也是目前惟一使用的两个非前药的 ACE 抑制剂。





贝那普利



培哚普利

临床上使用的其他的 ACE 抑制剂在结构上主要区别在于 C-端连有与依那普利和卡托普利类似的环状氨基酸。赖诺普利含有一个脯氨酸的吡咯啉环，而所有其他药物含有较大的二环或螺环。卡托普利的吡啶啉类似物的研究表明与羧肽酶 A 一样，ACE 也含有类似的疏水“口袋”，这导致了当初提出的模型进行修改并促进了含有较大的疏水环系的 ACE 抑制剂的进展（图 12-9）。

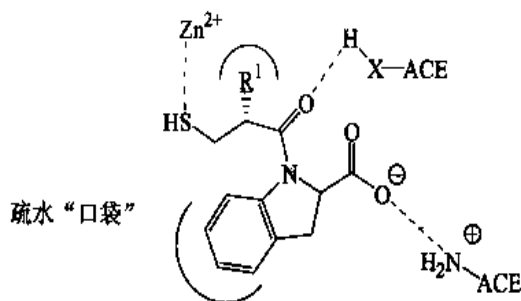
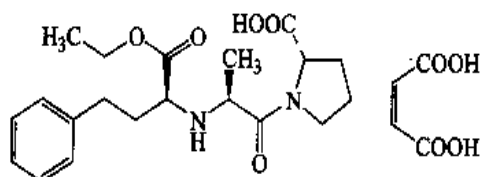


图 12-9 修改的 ACE 抑制剂键合模型

贝那普利 (Benazepril)、莫昔普利 (Moexipril)、培哚普利 (Perindopril)、喹那普利 (Quinapril)、雷米普利 (Ramipril)、螺普利 (Spirapril) 以及群多普利 (Trandolapril) 结构中环系使与药物结合能力和作用增强，这样的环系也导致药物在吸收、蛋白结合、排泄、起效、作用持续时间以及剂量不同。

马来酸依那普利 (Enalapril Maleate)



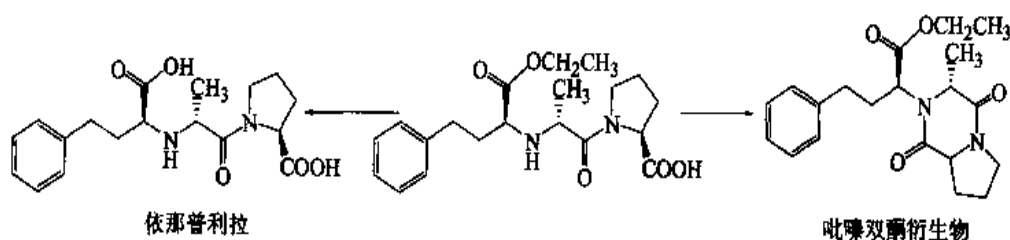
化学名为(S)-1-[N-[1-(乙氧羰基)-3-苯丙基]-L-丙氨酰]-L-脯氨酸-顺-2-丁烯二酸盐(1:1); (S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenyl propyl]-L-alanyl]-L-proline. (Z)-2-butene dioate (1:1) salt.

本品是一种白色无臭结晶粉末。mp.143~144℃，其中 $pK_{a1}2.97$, $pK_{a2}5.35$ 。依那普利结构中有三个手性中心，故呈现旋光性， $[\alpha]_D^{25} - 42.30$ (甲醇, 1%)，能溶于水、丙酮，易溶于甲醇、乙醇和 DMF，难溶于氯仿、乙醚、正己烷等。

通过核磁共振确定依那普利结构中的丙氨酰脯氨酸的酰胺键, 发生慢旋转现象, 由此断定脯氨酸的吡咯环存在顺、反两种异构体 (*cis* 和 *trans*)。

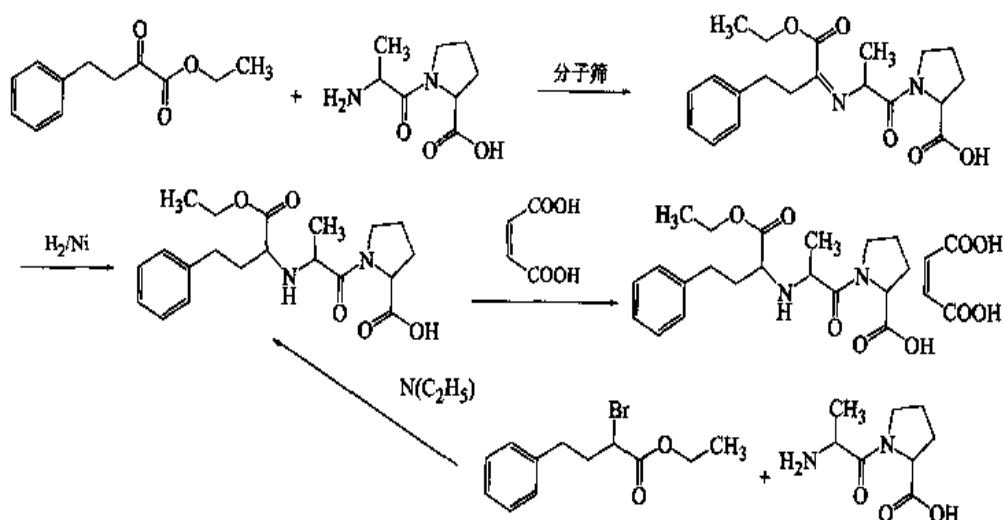
依那普利水溶液在 pH3 时, 最为稳定。降解速率与 pH 值有关。在室温条件, pH3, t_{90} 262 天, 大约 10% 主要降解为吡嗪双酮衍生物。相同温度条件, pH2 或 pH5, t_{90} 114 天, 其 pH2 条件下, 降解主产物为吡嗪双酮衍生物, pH5 条件下, 降解产物为依那普利拉。

与卡托普利一样, 固体状态的马来酸依那普利非常稳定, 室温贮存数年不会降解, 马来酸依那普利水溶液可水解为依那普利拉和吡嗪双酮衍生物。



依那普利是依那普利拉的乙酯, 依那普利拉为一种长效的血管紧张素转化酶抑制剂, 依那普利为其前体药物。经口服给药, 依那普利水解代谢活化为依那普利拉, 可治疗原发性高血压。只能静脉注射。

马来酸依那普利的合成是以 α -酮基-苯丁酸乙酯和 L-丙氨酰-L-脯氨酸缩合得希夫氏碱, 经氢化还原亚胺键, 得到 *S,S,S* 和 *R,S,S* 两种旋光异构体。与马来酸成盐在乙腈中分部结晶制得。本品也可用 2-溴苯丁酸乙酯与 L-丙氨酰-L-脯氨酸缩合制得。



(3) 含有磷酰基的 ACE 抑制剂 非巯基 ACE 抑制剂研究也促进了含磷 ACE 抑制剂的发展, 次磷酸类化合物能够以与依那普利相似的方式和 ACE 结合, 锌离子与次磷酸的相互作用与巯基和羧基与锌离子的结合方式相类似。另外, 与依

那普利和其他双羧酸 ACE 抑制剂一样, 此类化合物也能够形成离子键、氢键以及疏水键, 其特征不在于次磷酸的结构更接近于 ACE 水解血管紧张素 I 时的四面体过渡态的结构(图 12-10)。

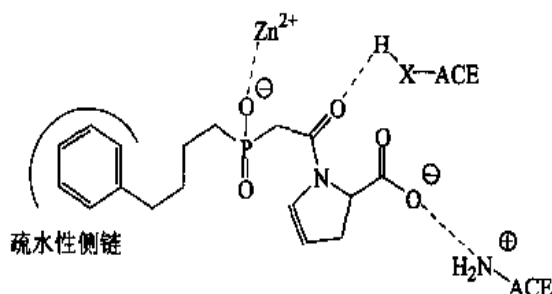


图 12-10 次磷酸酯类似物与 ACE 的结合

但是, 与依那普利和其他双羧酸 ACE 抑制剂不同的是, 次磷酸化合物磷原子和脯氨酸的 N 原子之间的距离比双羧酸 ACE 抑制剂的四面体碳到脯氨酸的 N 原子的距离短了两个原子, 而含磷药物的脯氨酸 N 原子到疏水性苯环之间的距离比双羧酸 ACE 抑制剂多出一个原子长度, 这种距离间的差异也许是造成其活性差异的原因。与双羧酸 ACE 抑制剂类似, 对 C-端疏水环系的结构改造促进了次磷酸的 4-环己烷脯氨酸类似物的发展, 得到的福辛普利拉 (Fosinoprilat) 作用效果优于卡托普利, 但低于依那普利拉。类似于双羧酸 ACE 抑制剂, 福辛普利拉具有强疏水性和弱口服活性, 其前药福辛普利包含一个酰氧基烷基, 这个酰氧基烷基能使福辛普利具有较好的脂溶性, 同时也能提高其生物利用度, 福辛普利经肠壁和肝的酯酶催化, 便形成了活性的福辛普利拉 (图 12-11)。

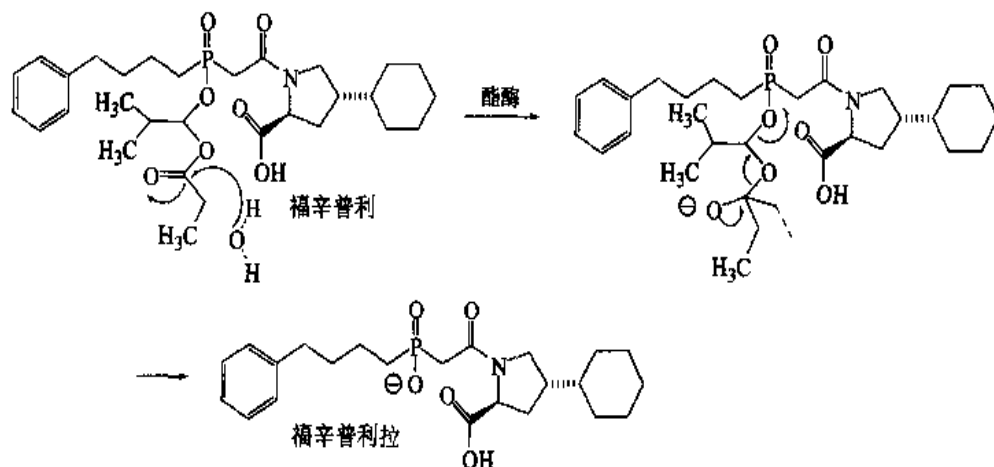
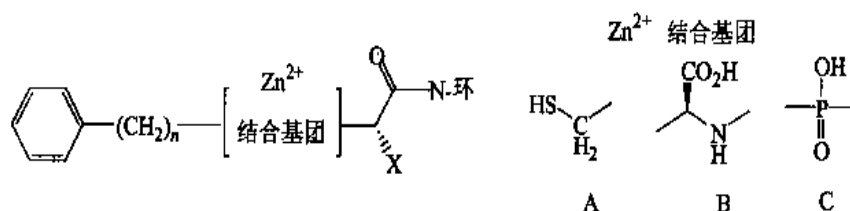


图 12-11 福辛普利的生物活化

福辛普利为含磷酸结构 ACE 抑制剂, 以磷酸基与 ACE 酶的锌离子结合, 福辛普利在体内能经肝或肾所谓双通道代谢而排泄。对肝功能不佳者, 在肾代谢,

如肾功能损伤,则在肝代谢,无蓄积毒性。适用肝或肾功能不良病人使用^[2]。

(4) ACE 抑制剂的构效关系 ACE 是一个具有立体选择性的药物靶点。由于在临床上的 ACE 抑制剂是以二肽或三肽作为 ACE 的底物而起作用的,因此假想它们应包含与自然界的 L-氨基酸的构型一致的立体化学结构。在 ACE 抑制剂的早期发展阶段,就发现羧基末端的 L-氨基酸用 D-氨基酸取代后得到的化合物几乎没有 ACE 抑制作用。后来,这种假想得到了进一步的证实,若改变羧基端氨基酸(即 N-环部分)或 X 的构型,抑制活性会减少至 1/100~1/1000。在依那普利及其他双羧酸的 ACE 抑制剂中,都满足 S,S,S 的构型并得到较佳的酶抑制作用。



对 ACE 抑制剂的构效关系研究,可归纳如下:

- ① N-环上必须含有与 ACE 底物 C-端羧酸相似的羧基;
- ② 在 N-环上连有较大疏水基团有利于增加药效和改变药代动力学参数;
- ③ 与锌离子结合的部位可以为 A 部分、B 部分或 C 三部分;
- ④ A 部分的巯基有利于与锌离子结合,但会产生皮疹和味觉障碍;巯基还会由于形成二硫化物而减少其作用时间;
- ⑤ B 部分和 C 部分是模仿肽水解的过渡态,以羧基或磷酰基与锌离子结合,将羧基或磷酸基酯化可得其可口服的前药;
- ⑥ X 通常为与丙氨酸侧链相似的甲基,在双羧酸衍生物中,当 X 为正丁氨基时,为非前体药物的口服 ACE 抑制剂;
- ⑦ 当 ACE 抑制剂的立体化学与 L-氨基酸的立体化学一致时,可获得最佳活性。

卡托普利和福辛普利都是酸性药物,而其他 ACE 抑制剂都是两性药物, N-环上连有羧基为所有的 ACE 抑制剂的共同结构特征,羧酸的 pK_a 值为 2.5~3.5,在正常生理的 pH 值下,它主要以离子形式存在。位于双羧酸系列中的仲胺,其 pK_a 值大小和离子化程度依赖于邻近的羧基官能团是否处于前药或活性状态。在前药状态里,它与一个酯相邻,此时碱性较低,在正常生理的 pH 值下,主要以非离子形式存在;在活性状态中,它与一个离子化的羧基相邻,它将提高胺的碱性和离子化程度;同样地,呈碱性的胺也提高相邻的羧基的酸性,以致它的 pK_a 值通常低于连接在 N-环上的羧基的 pK_a 值,如依那普利的 pK_a 值分别是 3.39 和 2.30。赖诺普利中,两个羧基的 pK_a 值分别为 3.3 和 1.7。

ACE 抑制剂的 $\text{Log}P$ 值和其他药动学参数与其活性也有较大的关系,除了依

那普利和赖诺普利之外, 所有其他化合物都具有良好的脂溶性, 含疏水的二环系的化合物, 其脂溶性高于含有脯氨酸的化合物的脂溶性, 贝那普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利以及群多普利的 $\text{Log}P$ 值分别为 1.74, 1.26, 1.84, 1.59 和 2.14, 都高于卡托普利 ($\text{Log}P$ 为 1.02) 和依那普利 ($\text{Log}P$ 为 0.71)。依那普利拉的疏水性高于其前药, 它也是当前惟一以静脉注射为给药方式的 ACE 抑制剂。就溶解性来说, 赖诺普利是疏水性最强的 ACE 抑制剂, 但与依那普利拉不同的是它具有口服活性。对于这种现象一个可能解释是在十二指肠里, 赖诺普利以双两性

离子形式存在。在双两性离子中, 离子化基团能够相互结合, 赖诺普利能够以网状中性电荷形式通过脂双层 (图 12-12)。

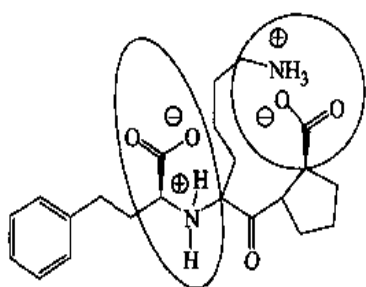
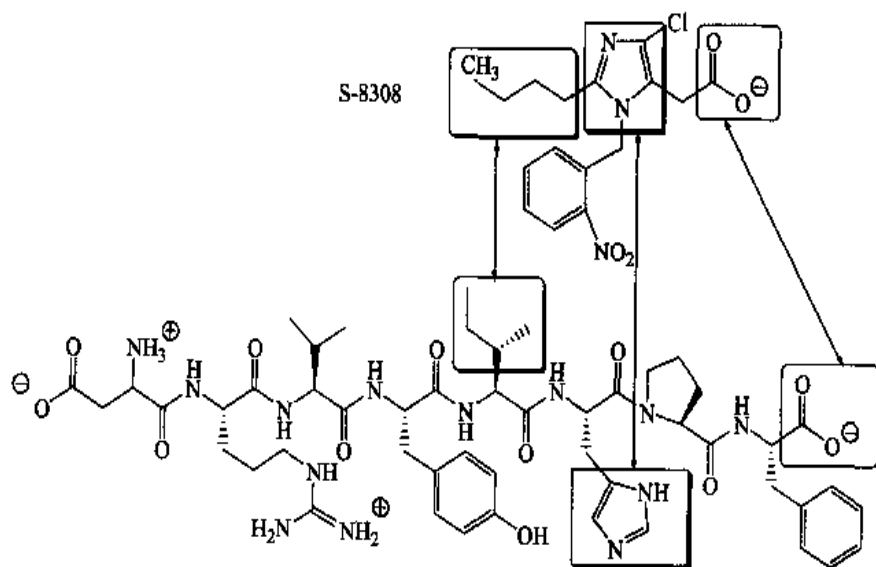


图 12-12 赖诺普利的双两性离子形成

3. 血管紧张素 II (A II) 受体拮抗剂

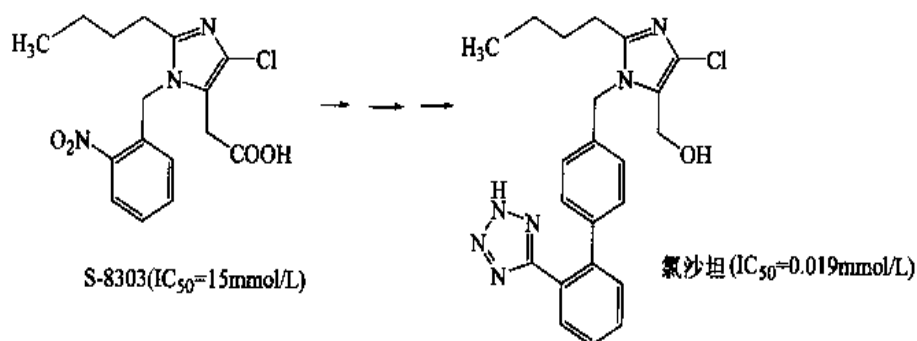
A II 受体最初被作为阻断高血压蛋白原酶-血管紧张素途径的靶点, A II 受体拮抗剂的研发始于 20 世纪 70 年代早期, 以天然激动剂的类似物为基础的肽类为研究热点, 以肌丙抗增压素八肽为其原型化合物, 在其结构中, A II 的 Asp1 和 Phe8 残基分别被 Sar 和 Ile 残基取代。肌丙抗增压素以及其他肽类似物具有降低血压的功能, 然而, 这些化合物缺乏口服吸收度, 并且还显示部分不必要的激动剂活性。因此, 近年来的研究方向主要集中对拟肽的研究, 洛沙坦为第一个非肽的 A II 受体拮抗剂^[3]。

(1) A II 受体拮抗剂的进展 A II 受体拮抗剂的研发可追溯到 1982 年, 当时发现以 S-8308 为代表的咪唑-5-乙酸类似物具有抗高血压作用, 其作用机制是能特异性阻断 A II 受体。尽管这些化合物是相对弱的拮抗剂, 但它们不具有激动剂

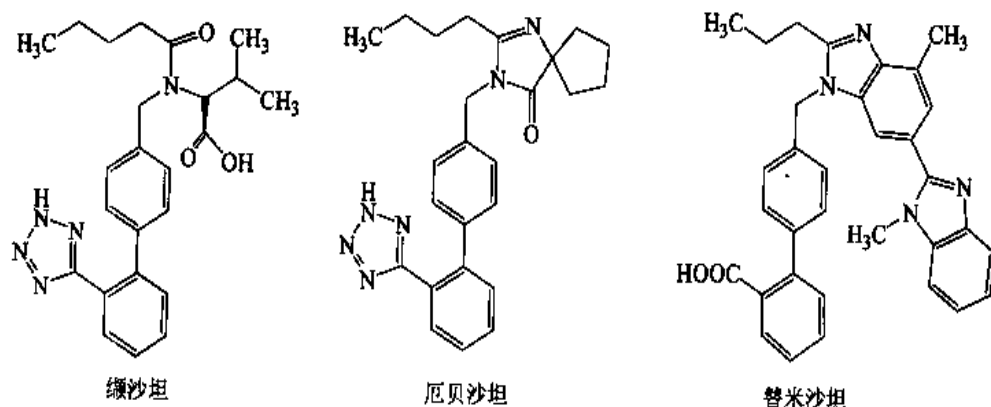


活性。通过计算机分子叠合法模型揭示带有 S-8308 结构的 AII 拮抗剂与 AII 的三个共同的结构特征: S-8308 的离子化羧基与 AII 的 C-端羧基相关联; S-8308 的咪唑环与 His6 残基的咪唑侧链相关联; S-8308 的正丁基与 Ile5 烃基侧链相关联。S-8308 的苄基被认为位于 AII 的 N-端的方向上; 但它与受体没有较大的相互作用。

以提高其与受体结合力和脂溶性为目标, 对 S-8308 进行了大量的结构改造, 并确定脂溶性对其提高口服利用度起重要作用, 正是由于这些改造导致了具有对 AII 受体有高度亲和力和具口服活性的氯沙坦 (Losartan, 洛沙坦) 的问世。



通过对洛沙坦的结构修饰的到其双苯基类似物的缬沙坦 (Valsartan)、厄贝沙坦 (Irbesartan, 依贝沙坦)、坎地沙坦 (Candesartan) 以及替米沙坦 (Telmisartan)。每个药物的结构特征都有与氯沙坦不同之处。缬沙坦是第一个不含咪唑环的 AII 受体拮抗剂, 其作用稍高于氯沙坦 ($IC_{50}=8.9\times 10^{-9}\text{mol/L}$), 缬沙坦的酰胺基与氯沙坦的咪唑环上的 N 成为电子等排体, 能与咪唑环上的 N 一样, 与受体形成氢键。厄贝沙坦为缺乏氯沙坦中羟基的螺环化合物, 但与受体结合的亲和力却是氯沙坦的 10 倍, 羧基的氢键或离子偶极结合能模拟氯沙坦的羟基与受体的相互作用, 而螺环能提高与受体的疏水结合能力。坎地沙坦西酯 (Candesartan Cilexetil) 和替米沙坦为都有苯并咪唑环的 AII 拮抗剂, 并且提高了与受体的疏水结合能力和药效, 坎地沙坦西酯是一个前药, 在体内迅速并完全地代谢成活性化合物, 即坎地沙坦。



(2) A II受体拮抗剂构效关系 通常A II受体拮抗剂都具有下面的基本结构(图12-14):

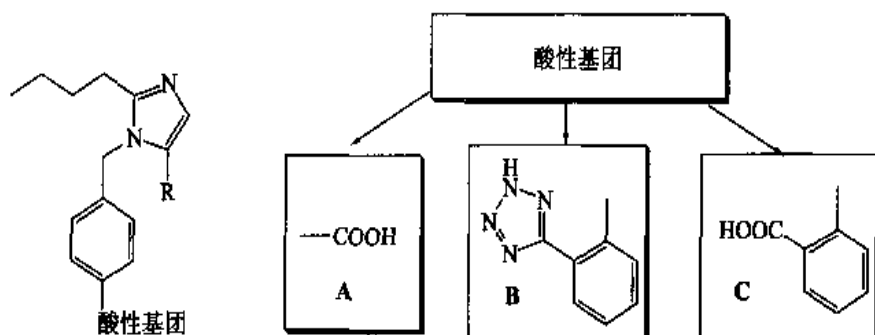
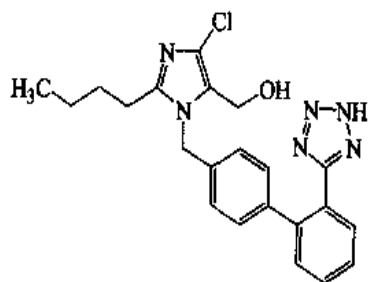


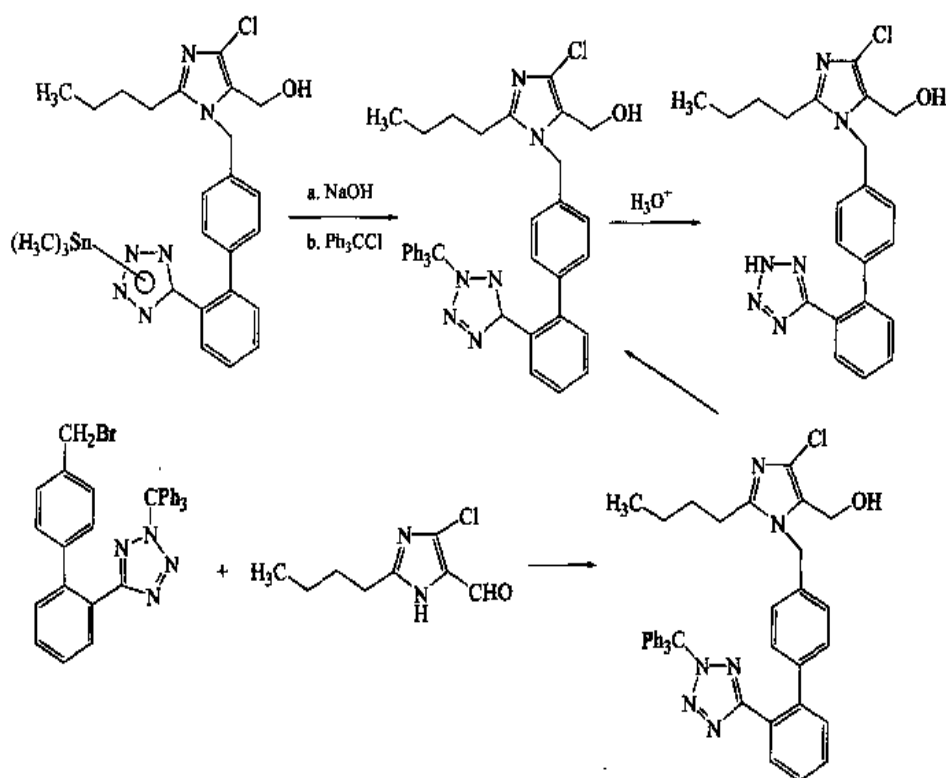
图 12-14 A II 受体拮抗剂的基本结构

①“酸性”基团被认为是模拟 Tyr4 的酚羟基或者血管紧张素 II Asp1 中的羧基, 这些“酸性基团”包括了羧基 (A), 四唑基苯基 (B) 或者羧基苯基 (C); ②在双苯基系列中, 四唑基和羧基必须位于苯环邻位上时, 其活性最佳 (就代谢稳定性、亲脂性和口服生物利用度这三方面而言, 四唑基优于其他基团); ③模型化合物中的叔丁基提供疏水性, 它为模拟血管紧张素 II 的 Ile5 的侧链, 正如在坎地沙坦和替米沙坦中所看那样, 此叔丁基可以被苯并咪唑环取代; ④咪唑环或其电子等排体模拟了血管紧张素 II 的 His6 侧链; ⑤取代基 R 包括羧基、羟甲基、醚基或者烷基链, 取代基 R 可模拟血管紧张素 II Phe8。所有这些基团被认为与 AT₁ 受体相互作用, 其作用方式包括离子键、离子偶极键和疏水作用。

几乎所有 A II 受体拮抗剂都为酸性, 在氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦和坎地沙坦中的四唑环基的 pK_a 值大约为 6, 在正常的生理 pH 值条件下, 四唑环基至少有 90% 被离子化; 在缬沙坦、坎地沙坦、替米沙坦和依普沙坦中的羧基的 pK_a 值在 3~4 之间, 因此在体内基本上被离子化。目前临床上使用的 A II 受体拮抗剂虽具有多种类型的结构, 脂溶性都不是很好。但四唑环基的亲脂性高于羧基的亲脂性, 加之由于四唑环含有四个氮原子, 与羧基相比四唑环基更易贡献电荷。因此, 含四唑环基的化合物具有更高的亲和力和生物利用度。

氣沙坦 (Losartan)





四、钙离子拮抗剂 (Calcium Blockers)

1. 钙离子拮抗剂作用机理

Ca^{2+} 是兴奋-收缩偶联作用的关键元素, 兴奋-收缩偶联作用发生在心血管系统内, Ca^{2+} 扮演了细胞信使这个角色, 能够联结细胞内外的兴奋效应。细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加将导致 Ca^{2+} 与调节蛋白结合, 也就是与位于心肌和骨骼肌的心肌钙结合蛋白或者与位于血管平滑肌的钙调素结合。它们的最初结合使位于肌动蛋白分子上的肌球蛋白结合位点显露出来, 随后肌动蛋白与肌球蛋白之间的相互作用引起肌肉收缩。一旦细胞内 Ca^{2+} 浓度下降, 所有这些过程将朝相反的方向发展。在这种情况下, Ca^{2+} 从结合位点脱离, 而肌球蛋白的结合位点被隐藏, 肌动蛋白和肌球蛋白不再相互作用, 肌肉收缩也停止。

依据 Ca^{2+} 通道的激活方式, Ca^{2+} 通道可分为电压依赖性和受体操纵性, 根据通道的电导和开放性, 电压依赖性 Ca^{2+} 通道又进一步分为多种亚型, 其中 L-亚型的 Ca^{2+} 内流持续时间长达 10~20ms, 亦称为慢 Ca^{2+} 内流, 中介多种生理效应, 并于多种疾病发病机制相关, 该通道为本节论述的 Ca^{2+} 通道阻断剂的作用靶点。

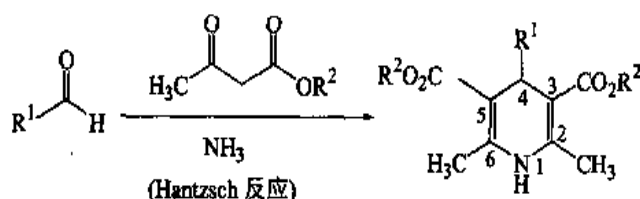
钙离子拮抗剂并不是简单地“塞住孔口”, 也不是阻断钙离子通道。相反, 钙离子拮抗剂是通过连接在位于 L 通道的 α_1 亚单位内的特异性受体部位而发挥作用的。受体与维拉帕米、地尔硫草和 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂相结合的方式各不相同, 当维拉帕米与其受体的结合时, 可抑制地尔硫草和 1,4-二氢吡啶类钙离

子拮抗剂与它们各自受体的结合, 同样地, 地尔硫草或 1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂与其受体的结合也会抑制维拉帕米与受体的结合。相反, 地尔硫草或 1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂各自与受体结合时可以相互提高另一个药物与受体的结合。

2. 钙离子拮抗剂的分类

目前临床上应用的钙离子拮抗剂已有 10 种, 依其化学结构将其分为四类: 1, 4-二氢吡啶类 (如硝苯啶)、苯基烷基胺类 (如维拉帕米)、苯并噻嗪类 (如地尔硫草) 以及二氨基丙醇醚类 (如 Bepridil)。

(1) 1, 4-二氢吡啶类 二氢吡啶类化合物最早出现于 1882 年, 当时, Hantzsch 在合成取代吡啶化合物时将此类化合物作为中间体。50 年后, 当 1, 4-二氢吡啶环与辅酶 NADH 的“氢-转移”过程有关的这一性质被发现后, 人们对这类化合物的兴趣日益增加, 随后对其进行了大量的生物化学研究; 然而直到 20 世纪 70 年代初, 1, 4-二氢吡啶类化合物的药理性质才被完全了解。Hantzsch 反应生成一个对称化合物, 在这个化合物的结构中, 3, 5 位有两个相同的酯, 而 2, 6 位是两个相同的取代烷基。通过后续对 C-4 取代基 R^1 , C-3 和 C-5 的酯基 R^2 , C-2 和 C-6 的烷基以及 1 位 NH 的取代基修饰, 确定了这类化合物的基本结构。



二氢吡啶类为特异性高, 作用很强的一类药物, 具有很强的扩血管作用, 在整体条件下不抑制心脏, 适用于冠脉痉挛、高血压、心肌梗死等, 可与 β -受体阻滞剂、强心苷合用。硝苯地平(Nifedipine)及其他钙离子阻滞剂主要有以下特点: ①更高的血管选择性; ②针对某些特定部位的血管系统(如冠状血管、脑血管), 以增加这些部位的血流量; ③减少迅速降压和交感激活的副作用; ④改善并增强抗动脉粥样硬化作用。

临床上可供使用的 1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂较多, 主要代表性的药物有硝苯地平、非洛地平(Felodipine)、尼卡地平(Nicardipine)、尼莫地平(Nimodipine)、尼群地平(Nitrendipine)、氨氯地平(Amlodipine)、尼索地平(Nisoldipine)、拉西地平(Lacidipine)、伊拉地平(Isradipine)等(表 12-1)。

对 1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂衍生物的构效关系研究, 得出以下结果^[5]。

① C-4 位常为苯环[芳杂环(如吡啶环)仍保持效用, 但因动物实验有毒性而不被使用], 若 C-4 位为小的非平面烷基或环烷基, 则效用大为减少。

表 12-1 二氢吡啶类钙离子拮抗剂的化学结构

结构通式				
药物	R ¹	R ²	R ³	X
氨氯地平	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	2-Cl
非洛地平	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	2, 3-Cl ₂
尼卡地平	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	3-NO ₂
硝苯地平	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	2-NO ₂
尼莫地平	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	3-NO ₂
尼索地平	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CO ₂ CH ₃	2-NO ₂
尼群地平	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	2-NO ₂

② 苯环上的取代基 X 的大小和位置对活性有很大的影响，但电子效应则影响不大。在邻位或间位取代，则活性最大；而无取代或对位取代，则活性大为减少，当邻位或间位的 X 为吸电子基团或供电子基团时，仍具有良好的活性。邻位和间位取代基的重要性在于“锁定”1, 4-二氢吡啶环的构型，以便使 C-4 位上的芳环垂直于1, 4-二氢吡啶环，这种垂直构型已被证实对于1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的活性是必需的。

③ 1, 4-二氢吡啶环是必要的，N-1 上不宜带有取代基，若带有取代基或使用氧化性环（嘧啶）或还原性环（吡啶），则活性大为减少，甚至作用消失。

④ C-3、C-5 位上的羧酸酯优于其他基团。若为其他吸电子基团，则拮抗活性减少，甚至可能表现为激动活性。例如，当以—NO₂取代伊拉地平的羧酸酯时，则从钙通道阻断药变为钙通道开放剂或激动剂，因此，这类药物称为钙通道调节剂更为适合。

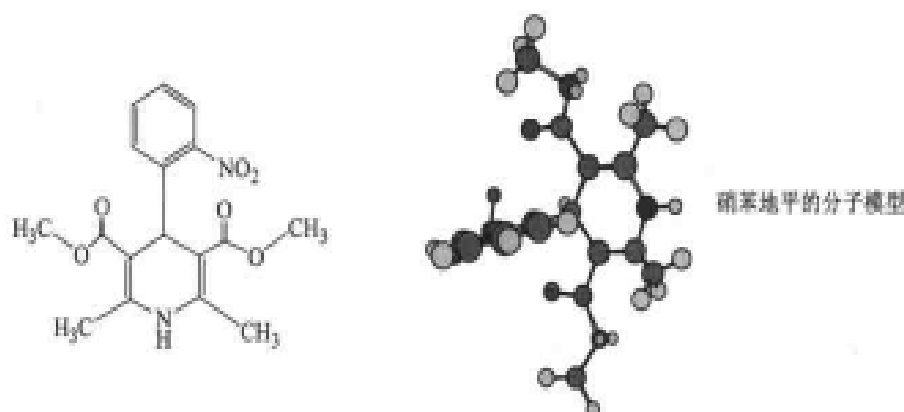
⑤ 当 C-3、C-5 位上的羧酸酯不一致时，C-4 位的 C 原子将成为手性碳，因此将具有立体选择性。另外，有证据表明二氢吡啶环的 C-3、C-5 位并不一致。硝苯地平是一个结构对称的1, 4-二氢吡啶类衍生物，它的晶体结构已经表明3位羧基与 C-2~C-3 键共平面，但5位羧基与 C-5~C-6 键不共平面，研究表明，化合物的不对称性能提高其作用选择性，因此这类化合物已被优先发展。硝苯地平是第一个上市的1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂，也是惟一的一个对称化合物。

⑥ 所有的1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的 C-2 和 C-6 位上的取代基都为甲基，但氨氯地平例外，和硝苯地平相比，氨氯地平具有更好的活性，这表明1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂所作用的受体在此位置上能接受较大的取代基，因此可

以通过改变这些取代基来提高活性。

通过对维拉帕米、地尔硫草和 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的酸碱性进行比较,发现所有这些化合物都呈碱性,并且 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的碱性远低于维拉帕米及地尔硫草的碱性,维拉帕米及地尔硫草都含有叔胺,其 pK_a 值分别为 8.9 和 7.7。相反,1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的氮原子是共轭的氨基酸酯的一部分,它的电子通过共振而离域,从而质子化作用减弱。在生理 pH 下,维拉帕米和地尔硫草主要以离子化形式存在,而 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂基本上不被解离。但氨氯地平 and 尼卡地平例外,与氨氯地平 and 尼卡地平的 1,4-二氢吡啶环相连的侧链上都含有碱性氨基,在生理 pH 下,侧链上的胺将基本上被离子化。由于药物与受体的最初相互作用是离子吸引,因此 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂环氮与维拉帕米和地尔硫草的叔胺间的碱性差异使 1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂的结合部位与维拉帕米和地尔硫草的结合部位不同,氨氯地平 and 尼卡地平存在双重结合位点。

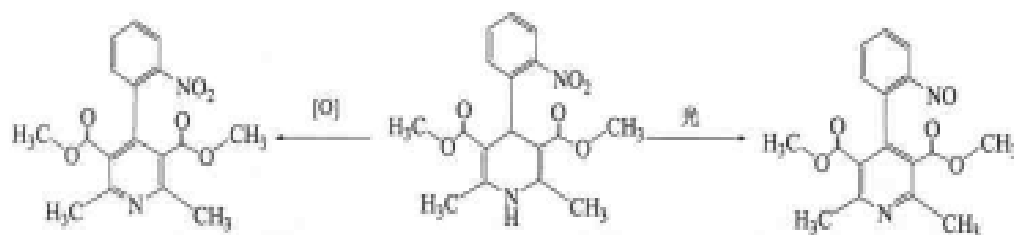
硝苯地平 (Nifedipine)



化学名为 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-吡啶 3,5-二羧酸二甲酯; 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester.

本品为黄色无臭无味的结晶粉末。mp.172~174℃, 无吸湿性, 极易溶于丙酮、二氯甲烷、氯仿, 溶于乙酸乙酯, 微溶于甲醇、乙醇, 几乎不溶于水。

本品在光照和氧化剂存在条件下分别生成两种降解氧化产物, 其中光催化氧化反应除了将二氢吡啶芳构化以外, 还能将硝基转化成亚硝基。



本品口服经胃肠道吸收完全, 1~2h 内达到血药浓度最大峰值, 有效作用时间持续 12h; 经肝脏代谢, 硝苯地平的体内代谢物均无活性, 80% 由肾脏排泄。

除尼索地平外, 所有的钙离子拮抗剂都经历肝首过效应, 1, 4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂被肝脏细胞色素 P450 酶系 (CYP450) 氧化代谢, 产生一系列失活的代谢物。二氢吡啶环首先被氧化成一个失活的吡啶类似物, 随后这些代谢物通过水解、环合以及氧化进一步被代谢 (图 12-15)。

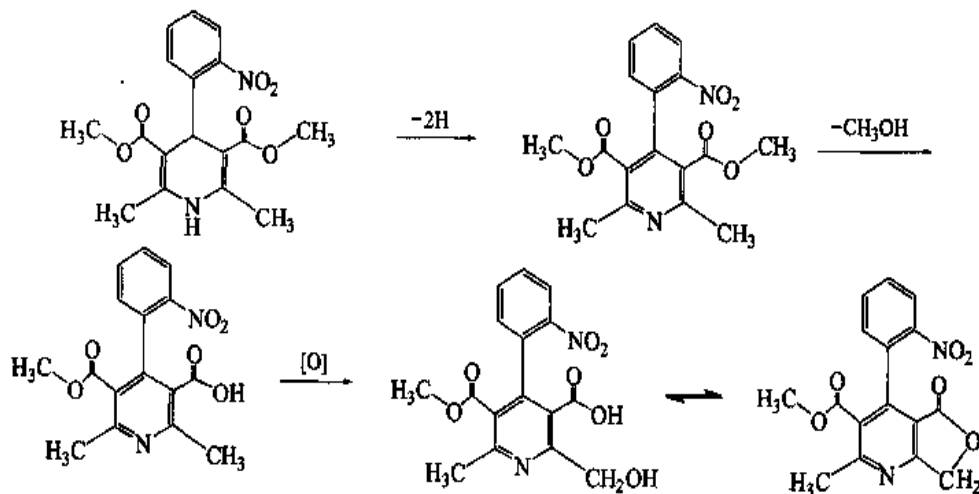
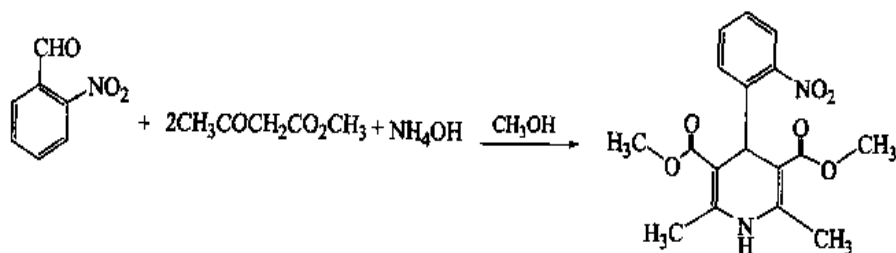


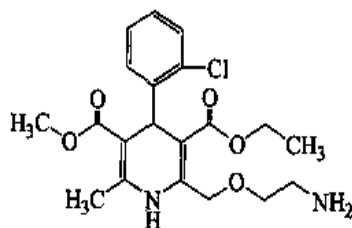
图 12-15 硝苯地平的代谢途径

1, 4-二氢吡啶类钙拮抗剂与柚子汁一起服用时, 会产生药物-食物相互作用, 导致 1, 4-二氢吡啶类钙拮抗剂的体内浓度增加, 这种相互作用的机理可能是由于存在于柚子汁中的黄酮类和香豆素类化合物抑制了肠内的 CYP450 酶。

硝苯地平结构含有一个对称二氢吡啶衍生物部分。所以以邻硝基苯甲醛为原料和二分子乙酰乙酸甲酯和过量氨水在甲醇中回流即可得到。



氨氯地平 (Amlodipine)



化学名为(±)-2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二甲酸-3-乙酯-5-甲酯; 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid-3-ethyl-5-methyl ester.

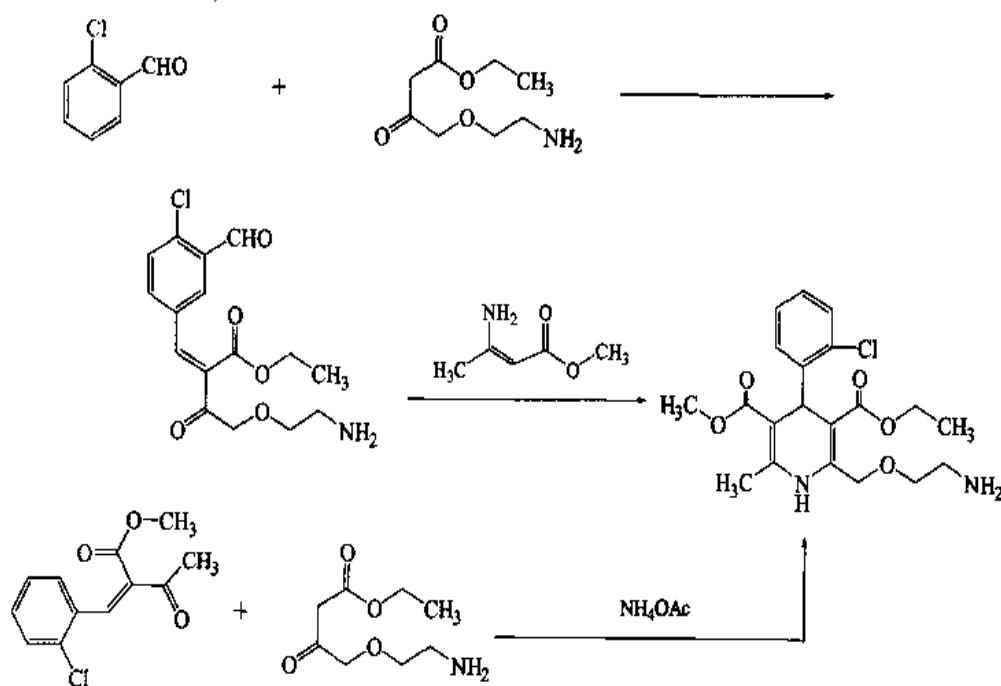
本品为马来酸盐, 微溶于水, 略溶于乙醇, mp.178~179℃。

本品既作用于 Ca^{2+} 通道的 1,4-二氢吡啶类结合位点, 也作用于硫氮革类结合位点, 因此, 起效较慢, 但作用时间较长。可直接舒张血管平滑肌, 具有抗高血压作用。可扩张外周小动脉, 使外周阻力降低, 从而降低心肌耗氧量。另外扩张缺血区的冠状动脉及冠状小动脉, 使冠心病人的心肌供氧量增加。用于治疗高血压和缺血性心脏病。

本品的生物利用度近 100%, 其吸收不受食物影响, 血药浓度稳定。主要在肝脏代谢为氧化的吡啶衍生物, 代谢物无药理活性。

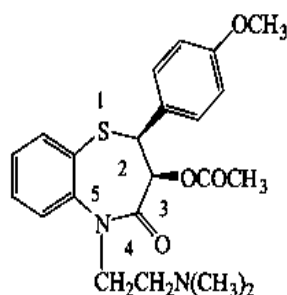
本品的 1,4-二氢吡啶环上所连接的两羧酸酯结构不同, 使其 4 位 C 原子具手性。但目前临床仍用外消旋体。

氯氮地平由于分子的不对称, 故合成方法与硝苯地平不同。反应分两步进行, 先用取代苯甲醛和乙酰乙酸酯类化合物缩合, 形成的中间体再和巴豆酸酯缩合成环而制得。其合成方法如下:

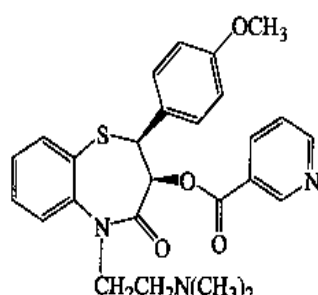


(2) 苯硫氮革类 此类药物主要有地尔硫革(Diltiazem)和尼克硫革(Nicltiazem), 对其进行改造发现 2 位苯环上的 4 位以甲基或甲氧基取代活性最强, 但增加苯环上的甲氧基数目或以 4-氯、2,4-二氯、4-羟基取代, 其活性都会减弱或消失, 而无

取代时活性也会减弱。



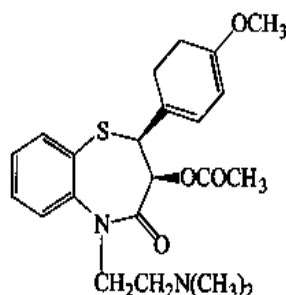
地尔硫草



尼克硫草

5 位氮上的取代基对其活性也有较大的影响, 仅叔胺有效, 伯胺、仲胺、季铵均无效; 若氮原子上无取代基, 也无活性。在所有取代基中, 以二甲胺乙基的活性最强。

地尔硫草 (Diltiazem)



化学名为 (2*S*-顺)-3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲胺基)乙基]-2, 3-二氢-2-(4-甲氧基苯基)-1, 5-苯并硫氮草-4 (5*H*) 酮; (2*S*-*cis*)-3-(Acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2, 3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1, 5-benzothiazepin-4(5*H*)-one。

本品的盐酸盐为针状结晶, mp. 207.5~212°C, 有旋光性, $[\alpha]_D^{25} +98.3^\circ (C=1.002, \text{甲醇})$, 易溶于水, 甲醇, 氯仿, 不溶于苯。

地尔硫草为苯并硫氮草类衍生物, 分子结构中有两个手性碳原子, 具有 4 个立体异构体, 即反式 *d*-和 *l*-异构体, 以及顺式 *d*-和 *l*-异构体, 其中以顺式 *d*-异构体活性最高, 其活性大小顺序依次为顺式 *d*->顺式 *dl*->顺式 *l*->反式 *dl*-体。冠脉扩张作用对 *d*-*cis* 异构体具立体选择性, 临床仅用其 *d*-*cis* 异构体。

本品口服吸收迅速完全, 但有较高的首过效应, 导致生物利用度下降 (大约为 25%~60%), 体内有效期为 6~8h。地尔硫草经肝肠循环, 主要代谢途径为脱乙酰基、*N*-脱甲基和 *O*-脱甲基化 (见图 12-16)。去乙酰基地尔硫草保持了母体冠状血管扩张作用的 25%~50%, 并且达到母体血药浓度的 10%~45%。

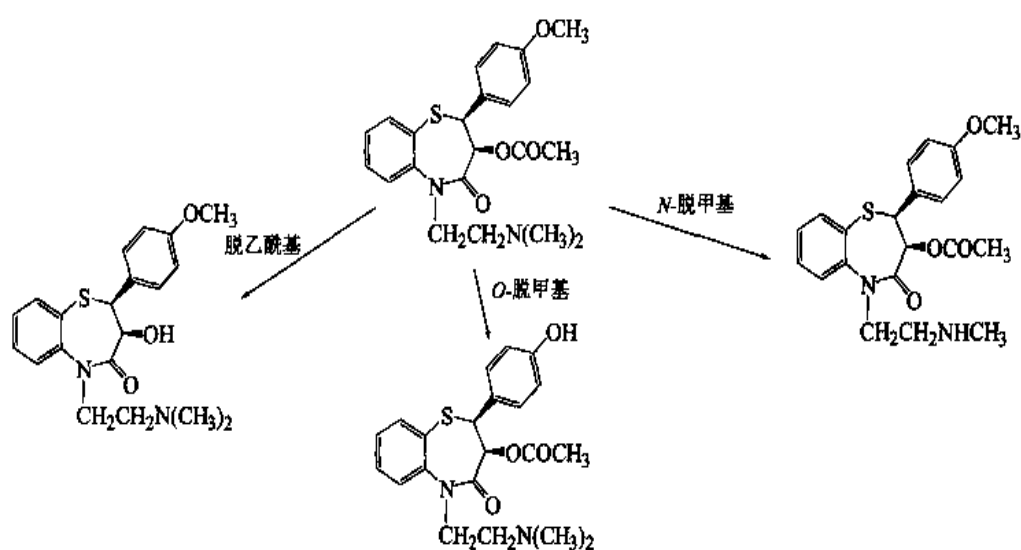
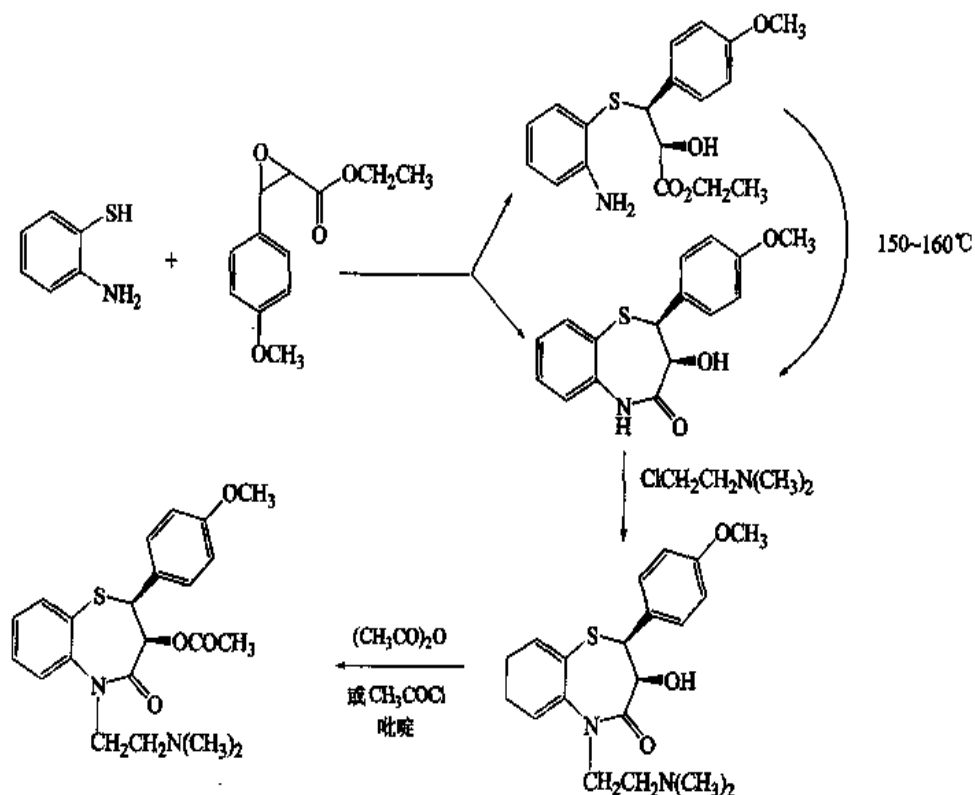


图 12-16 地尔硫草的代谢途径

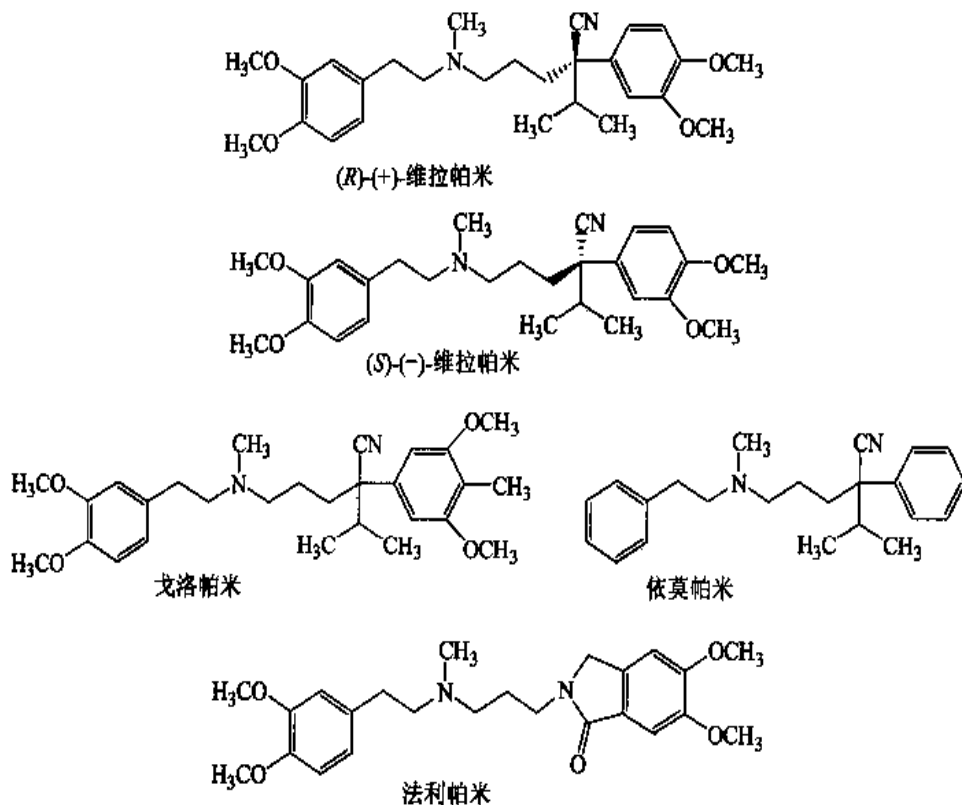
地尔硫草的合成是以 2-氨基硫酚与 4-甲氧苯基缩水甘油酸酯反应而得。反应除了生成产物苯并硫氮草环衍生物外，还有开环化合物，不过这个开环化合物加热到 150~160℃，即可环合并最后生成产物。



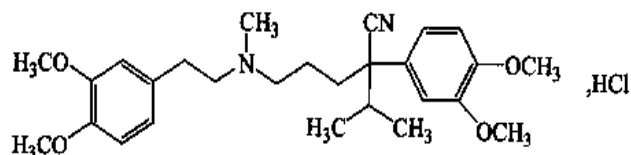
地尔硫草也是一个高选择性的钙离子拮抗剂，具有扩血管作用，特别是对大的冠状动脉和侧支循环均有较强扩张作用，临床常用于治疗包括变异型心绞痛在

内的各种缺血性心脏病，也有减缓心率作用。长期服用，对预防心血管意外的发生是有效的，无耐药性或明显副作用发生。

(3) 芳烷基胺类 芳烷基胺类的药物主要有维拉帕米 (Verapamil)、戈洛帕米 (Gallopamil)、依莫帕米 (Emopamil) 及法利帕米 (Falipamil)，此类药物都具有手性中心，其光学异构体的活性大多不同。如伊莫帕米的左旋体较右旋体的活性大，戈洛帕米在临床上使用为左旋体。



盐酸维拉帕米 (Verapamil Hydrochloride)



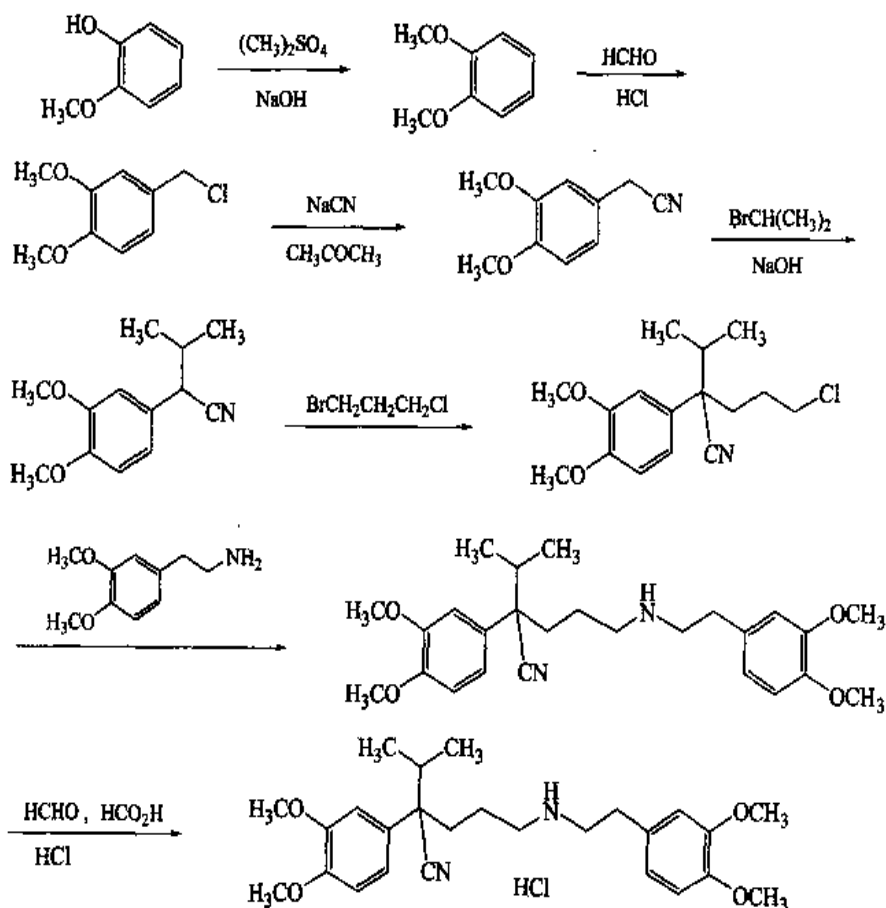
化学名为 5-[(3, 4-二甲氧基苯乙基)甲基氨基]-2-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-异丙基-戊腈盐酸盐; 5-[(3, 4-Dimethoxyphenethyl)methylamino]-2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl valerionitrile hydrochloride.

维拉帕米易溶于酸性水中 (pH<6.7)，难溶于中性或碱性水中。本品为白色无臭结晶粉末，易溶于水、乙醇、甲醇、DMF、二氯甲烷、微溶于异丙醇、乙酸乙酯，难溶于己烷。mp.140~144℃。

本品呈弱酸性, $pK_a=8.6$ 。化学稳定性良好, 不管在加热、光化学降解条件, 还是酸、碱水溶液, 均能保持不变, 然而维拉帕米的甲醇溶液, 经紫外线照射 2h 后, 降解 50%。

维拉帕米口服吸收后, 经肝脏代谢, 生物利用度为 20%, 维拉帕米的代谢物主要为 *N*-脱甲基化合物去甲维拉帕米。去甲维拉帕米保持了大概 20% 母体活性, 并且能够达到甚至超过母体的稳定血药浓度。令人感兴趣的是, 活性较高的 *S*(-) 异构体的肝脏首过效应高于活性较低的 *R*(+) 异构体, 这一点是很重要的, 因为当静脉给药时, 维拉帕米将延长肺动脉回流 (PR) 的时间间隔直至大于口服给药时的 PR 间隔, 原因在于当肠外注射给药时, 活性较高的对映体并没有优先被代谢。

本品的合成是以愈创木酚为原料, 经甲基化、氯甲基化、氰化得到 3,4-二甲氧基苯乙腈, 再与溴代异丙烷进行烃化反应, 烃化位置在苄位, 得 α -异丙基-3,4-二甲氧基苯乙腈, 然后用溴氯丙烷进行烷基化反应, 再与 3,4-二甲氧基苯乙胺缩合, 甲醛、甲酸进行甲基化, 最后与盐酸成盐而制得。



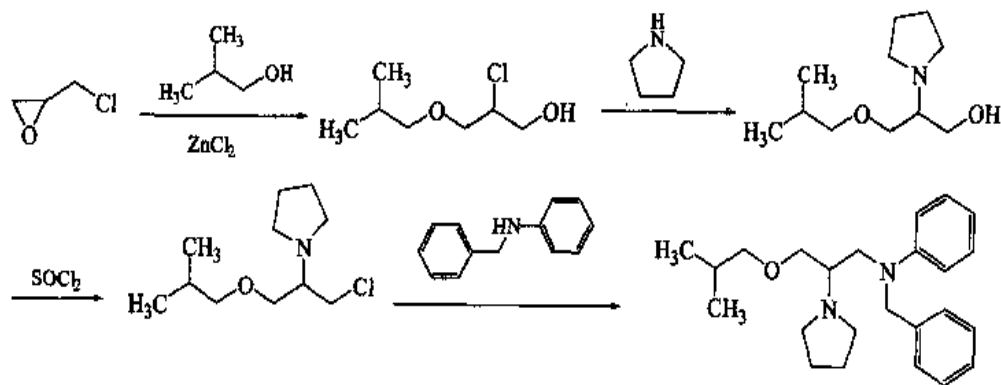
维拉帕米主要阻滞心脏 Ca^{2+} 通道, 抑制慢反应电活动, 降低舒张期自动除极化速率, 减慢窦房结冲动发放频率。使房室结传导减慢。作用有剂量依赖性和频

本品为黏性液体, bp_{0.1} 184℃, n_D^{20} 1.5538。

本品的作用机制与其他钙离子拮抗剂不同,它不仅阻断电势-依赖性的 L 钙离子通道,还能阻断快速 Na⁺通道和阻断受体-操纵性的钙离子通道。这些附加作用使苄普地尔具有抑制心脏传导、减慢 AV 结传导、延长不应期、减慢心跳频率以及延长 QT 间隔等作用^[6]。

苄普地尔是一个碱性药物,其氮杂戊环的 pK_a 值大约为 10,在生理 pH 值下,氮杂戊环基本上被离子化。苄普地尔本身具有高脂溶性。在非离子化的状态下,它的理论 pK_a 值为 5.8,而在生理 pH 值情况下,它的实测 pK_a 值为 2.0。

苄普地尔的合成主要为卤烃的氨化反应,环氧氯丙烷在氯化锌的存在条件下,与 2-甲基丙醇反应后,和四氢吡咯烷化,再经氯化亚砷将醇羟基氯化,最后与 N-苯基苄胺缩合而制得。



苄普地尔能治疗慢性稳定性心绞痛,鉴于潜在的不良作用,建议只有对其他治疗药物不耐受或者没有达到最佳回应的病人才能服用。苄普地尔可以单独使用,也可以与 β -受体拮抗剂联合使用。

第二节 利尿药 (Diuretics)

大多数利尿药会影响原尿的重吸收,也会影响 K⁺、Na⁺、Cl⁻等各种电解质的浓度和组成比例。也有些利尿药作用于某些酶和受体,间接影响原尿的重吸收,导致尿量增加和肾脏加快对尿的排泄。

在临床上利尿药常作为抗高血压药物。这是因为它们具有如下作用来影响血压的下降。①排钠利水,降低血容量;②原发性高血压患者的肾上腺 β_2 受体密度增加,可达到正常人的 2 倍,长期服用利尿药后,可使 β_2 受体密度下降 40%,从而使交感神经冲动所产生的血管收缩作用的敏感性降低;③利尿药间接使细胞内 Na⁺降低,阻止了高血压患者的钠、钙交换倒流,也调节了血压。

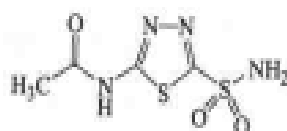
利尿药可分为：碳酸酐酶抑制剂、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 协转运抑制药、 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 协转运抑制药、阻断肾小管上皮 Na^+ 通道药物、盐皮质激素受体阻断药。

一、碳酸酐酶抑制剂 (Carbonic Anhydrase Inhibitors)

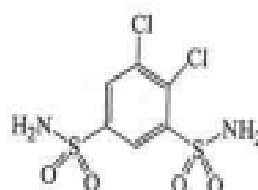
碳酸酐酶抑制剂为催化二氧化碳和水生成碳酸的一种酶，它是体内广泛存在的一种酶，主要分布于肾脏皮质、胃黏膜、胰腺、红细胞、眼和中枢神经系统。碳酸可解离为 H^+ 及 HCO_3^- ，而 H^+ 在肾小管腔中可与 Na^+ 交换，使 Na^+ 被吸收。碳酸酐酶被抑制时，可使 H_2CO_3 形成减少，造成肾小管内可与 Na^+ 交换的 H^+ 减少，管腔中 Na^+ 、 HCO_3^- 重吸收少，结果使 Na^+ 排出量增加而产生利尿作用，由于排 Na^+ 的同时也有 HCO_3^- 排除，故尿液呈碱性，血液 pH 值下降（高氯血酸中毒）及钾排出增加。



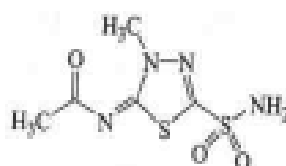
在磺胺类药物应用后不久，即发现某些病人的尿中 Na^+ 、 K^+ 及 pH 都高于正常值，出现酸中毒、尿液呈碱性和中度利尿作用，究其原因由于体内，特别是肾脏内碳酸酐酶部分受到抑制的结果，引起 Na^+ 、 HCO_3^- 和水的排出。这促使对磺胺类化合物利尿作用的研究，1953 年碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺 (Acetazolamide) 应用于临床，虽较磺胺的利尿作用强 2~3 倍，但其利尿作用还是较弱，加之增加 HCO_3^- 的排出而造成代谢性酸血症，且长期服用会产生耐受性，目前很少单独作为利尿药物使用。但乙酰唑胺具有使房水生成减少的作用，可降低青光眼病人的眼内压，因此现主要用于治疗青光眼。双氯非那胺 (Dichlorphenamide) 虽作用较乙酰唑胺缓慢，但作用持久，加之其分子含有两个磺酰胺基，其碳酸酐酶抑制作用较强，临床上主要用于治疗原发性青光眼、继发性青光眼急性期和术前控制眼内压，特别适用于对乙酰唑胺有耐药性的患者。此类药物还有醋甲唑胺 (Methazolamide)、依索唑胺 (Ethoxzolamide)，其作用于乙酰唑胺类似。



乙酰唑胺



双氯非那胺



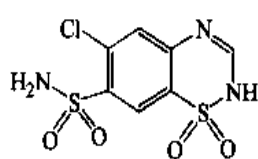
醋甲唑胺



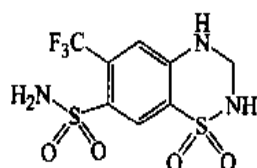
依索唑胺

于竞争性抑制 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 协转运的 Cl^- 结合部位而利尿。它亦有微弱碳酸酐酶抑制活性, Cl^- 和 HCO_3^- 排除均衡, 不易引起酸碱平衡混乱, 为最常用的利尿药物和抗高血压药物。此类药物不引起体位性低血压, 并能增加其他抗高血压药物的效能, 减少其他抗高血压药物的体液滞留副作用, 也可用于尿崩症的治疗, 此类药物的不良反应为低血钾、血糖上升和高血尿酸症。因可使肾小球滤过率降低, 故肾功能不全的病人慎用。

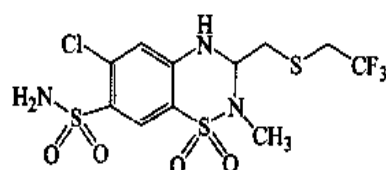
在苯磺酰胺的磺酰胺基的间位引入第二个磺酰胺基后, 发现二苯磺酰胺类化合物较单取代物有更强的利尿作用, 加之在分子中的氯原子和氨基, 使得其利尿作用更强, 但此类药物显微弱的碳酸酐酶抑制作用。当氨基被脂肪酸酰化时可进一步增强利尿作用, 酰基以 4~6 个碳原子时利尿作用达到最高。但当甲酰化时意外得到关环化合物噻嗪, 为可口服强利尿药物并且其耐受性好。当将噻嗪的分子内双键氢化时得到氢噻嗪, 虽其利尿性质与噻嗪类似, 但其强度较噻嗪强 10 倍以上, 以噻嗪和氢噻嗪为先导化合物合成许多苯并噻嗪类利尿药物。



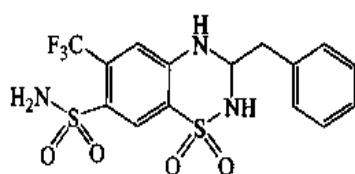
噻嗪(Chlorothiazide)



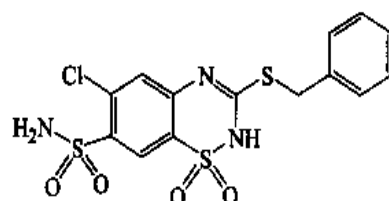
氢噻嗪(Hydroflumethiazide)



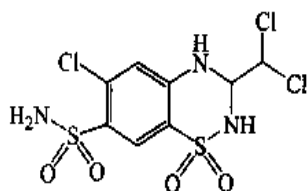
泊利噻嗪(Polythiazide)



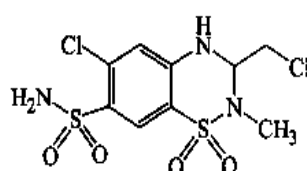
苯噻嗪(Bendroflumethiazide)



苯噻嗪(Benzthiazide)

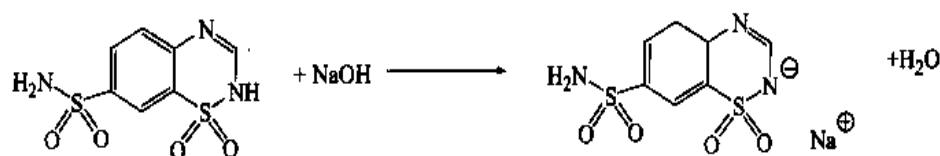


三氯噻嗪(Trichlormethiazide)



甲噻嗪(Methyclothiazide)

结构与活性关系研究表明: 苯并噻嗪类药物为弱酸类化合物, 2 位上的氢由于受到 1 位磺酰胺基的强吸电作用而显酸性, 7 位的磺酰胺基也能为整个分子贡献酸性, 但小于 1 位的贡献。这些酸性的质子可与碱作用形成水溶性盐以制备注射剂。反应式如下:



6 位的吸电子基团有利于利尿作用, 氯原子和三氟甲基为佳, 三氟甲基由于其脂溶性大于氯, 因此比氯取代有更长的作用时间。若以甲基、甲氧基等功电子基团置换时, 其利尿作用明显减少 (表 12-2)。

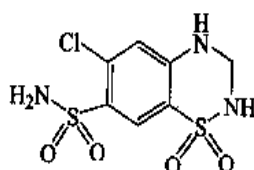
表 12-2 噻嗪类利尿药的药效和药代动力学性质

药 物	相对活性	碳酸酐酶抑制活性/IC ₅₀ (M)	生物利用度/%	达峰时间/h	半衰期/h	作用时间/h	pK _a 值 HA
氯噻嗪	0.8	2×10 ⁻⁶	<25	4	1~2	6~12	6.8/9.5
苄噻嗪	1.3	10 ⁻⁷	NA	NA	NA	12~18	
氢氯噻嗪	1.4	2×10 ⁻⁵	>80	4	6~15	6~12	7.0/9.2
三氯噻嗪	1.7	6×10 ⁻⁵	var	6	NA	24	8.6
甲氯噻嗪	1.8		var	6	NA	>24	9.4
泊利噻嗪	2.0	5×10 ⁻⁷	var	6	NA	24~48	9.8
氢氟噻嗪	1.3	2×10 ⁻⁴	inc	3~4	17	18~24	8.9/10.7
苄氟噻嗪	1.8	3×10 ⁻⁴	>90	4	8.5	6~12	8.5

注: NA——未得到数据; var——吸收变化较大; inc——不完全吸收。

7 位的磺酰胺基被置换或除去, 则或降低或失去活性。将 3, 4 位的双键饱和的衍生物较原化合物的利尿作用强 10 倍。在 3 位引入亲脂性基团可明显增加利尿活性, 3 位以烷基、环烷基、卤素、芳烷基、巯基等亲脂基团取代时, 可增加作用时间, 2 位烷基取代也可减少整个分子的极性延长其作用时间。

氢氯噻嗪 (Hydrochlorothiazide)



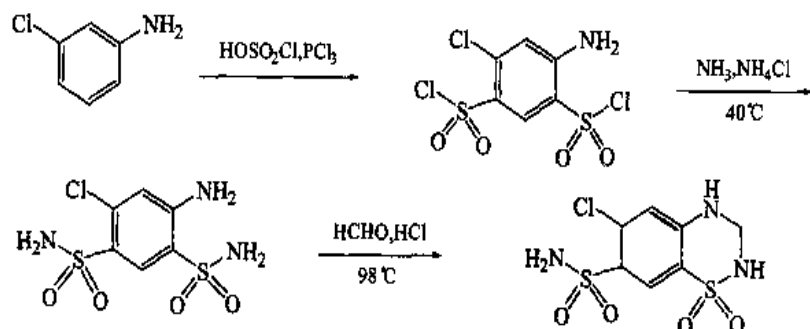
化学名为 6-氯-3, 4-二氢-2H-1, 2, 4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺 1, 1-二氧化物;
6-Chloro-3, 4-dihydro-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, 1, 1-dioxide.

本品为白色结晶, 无臭, 略带苦味, 因磺酰基的吸电子效应, 氢氯噻嗪具有酸性, 易溶于无机碱水溶液 (如 NaOH 和氨水), 有机碱和正丁胺, 在中性、酸性水溶液中, 溶解度则较小。在胃液和肠液中, 溶解度分别为 1.08×10⁻⁵g/mL 和 1.09×10⁻⁵g/mL。氢氯噻嗪难溶于醋酸、氯仿、乙酸乙酯, 略溶于甲醇、乙醇, 易

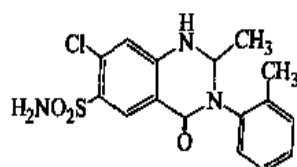
溶于丙酮。

固态氢氯噻嗪室温贮存 5 年, 未见发生显著降解, 230℃ 加热 2h, 仅见颜色略变黄色, 其他物理性质未有显著变化, 对日光稳定, 但不能在强光下曝晒。

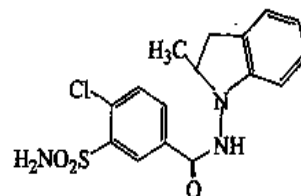
本品的合成是以间氯苯胺与过量的氯磺酸进行氯磺化反应, 生成 4-氯-5-氨基-间苯二磺酰氯, 然后在氯化铵水溶液中, 通入氨气, 至 pH8~9 左右, 制得 4-氯-6-氨基-间苯二磺酰胺, 再与等摩尔的甲醛缩合, 即可制备得到。



非苯并噻嗪类 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 协转运抑制药主要有美托拉宗 (Metolazone) 和吲达帕胺 (Indapamide), 美托拉宗为将苯并噻嗪分子中的砜基用酮置换的化合物, 其利尿作用持续时间为 12~24h, 有效剂量 2.5~20mg/d。吲达帕胺分子中含有极性的氯苯酰胺和非极性甲基吲哚啉结构, 它含有磺酰氨基但不含有噻嗪环, 吲达帕胺在胃肠道中迅速被吸收, 作用时间为 14~18h, 它具有松弛血管平滑肌的作用, 因此临床上用于治疗高血压及水、电解质滞留性疾病, 特别是水或腹水。



美托拉宗



吲达帕胺

三、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-}2\text{Cl}^-$ 协转运抑制剂 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-}2\text{Cl}^-$ Cotransport Inhibitors)

此类药物作用于肾髓襻上升支的粗段, 抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-}2\text{Cl}^-$ 协转运, 影响尿的稀释和浓缩功能, 排 Na^+ 量可达原尿 Na^+ 量的 15%, 作用强而快, 所以又被称为髓襻利尿药或高效能利尿药。此类药物能增加肾血流量, 对水电解质平衡有较大的影响, 主要用于其他利尿药效果不好而又急需利尿的情况, 如急性肾衰竭在早期的无尿期或急性肺水肿。

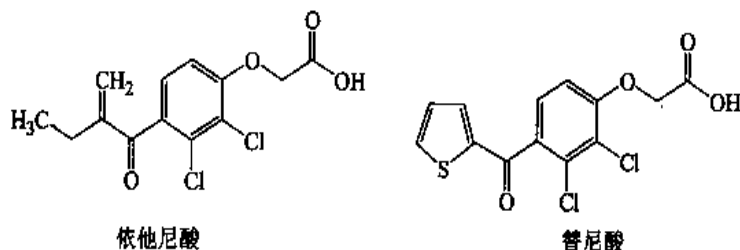
本类药物按其化学结构可分为含磺酰氨基结构的利尿药、苯氧乙酸类利尿药和 4-噻唑啉酮类利尿药。

含磺酰氨基结构的利尿药主要有呋塞米 (Furosemide)、布美他尼 (Bumetanide)、托拉塞米 (Torasemide)、阿佐塞米 (Azosemide) 和希帕胺 (Xipamide) 等。

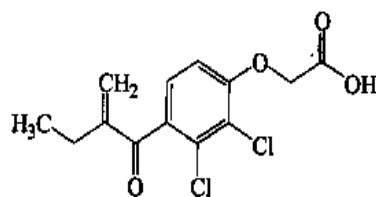
布美他尼为高效利尿药，其分子中苯氧基替代了此类其他药物中的氯原子或三氟甲基，有苯氧基的吸电子能力与氯原子或三氟甲基类似，并将 6 位的氨基移至 5 位，这些微小变化并不能改变其与呋塞米相同的作用靶点，但却极大的增加其利尿作用，约为呋塞米的 40~60 倍。在 4 位的苯氧基若被苯氨基或苯硫基取代，同样也显示较好的利尿作用，但其 5 位的丁胺基若被呋塞米中的呋喃甲基取代时则效果不佳。

托拉塞米是对呋塞米进一步结构修饰得到的高效利尿药物，将呋塞米结构中的磺酰胺基用磺酰硫脲取代，其作用与其他高效利尿药类似，但与呋塞米等其他药物的不同之处在于它不作用于近曲小管，因此不增加磷酸盐和碳酸盐的分泌，故被 FDA 推荐用于治疗高血压和充血性心肌衰竭和肝硬化伴随的水肿。

苯氧乙酸类利尿药物有依他尼酸 (Etacrynic Acid) 和替尼酸 (Tienillic Acid)。依他尼酸为强利尿药，利尿作用强而迅速，时间较短。替尼酸为依他尼酸的衍生物，它为第一个不升高血浆中尿酸水平的利尿药，并伴有降压作用，但对肝脏有损伤作用。



依他尼酸 (Etacrynic Acid)

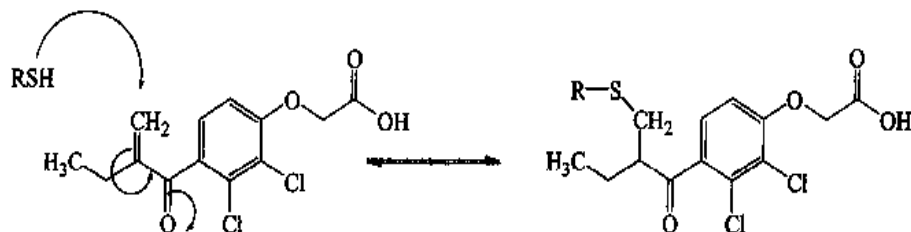


化学名为 2,3-二氯-4-(2-亚甲基丁酰)苯氧乙酸; [2,3-Dichloro-4-(2-methylenebutyryl)phenoxy]acetic acid, 又名利尿酸。

本品为白色结晶粉末，无臭，味微苦涩。mp.121~125℃，不溶于水，易溶于乙醚 (1:3.5) 和乙醇 (1:1.6)，为中等强度酸， pK_a 3.50。

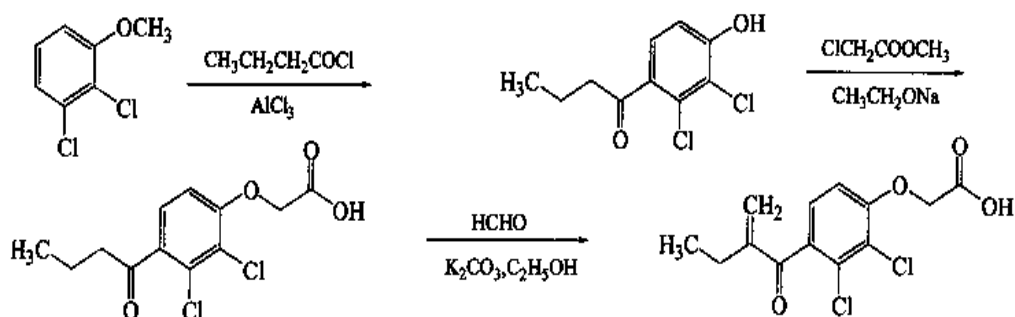
依他尼酸虽为高效利尿药物，但它的设计与呋塞米却不相同，在有机汞类利尿药发现后，考虑利用其他可与巯基反应的化合物能与酶系统中的巯基结合，抑制肾小管对 Na^+ 的再吸收从而达到利尿作用，考虑到与巯基相邻的双键活性强，能与巯基结合的特点，所以设计出对位不饱和酮取代的苯氧乙酸类化合物，具有较强的利尿作用。在其苯环的 2,3 位引入氯原子或甲基可增强活性，烯基末端上

的氢原子对药物有重要作用,这使得分子具有一定的酸性,在肾脏能和巯基进行烷化反应。而分子中的亲脂部分可提供对酶的亲和力。从而得到了依他尼酸。但实际上药物分子和酶的作用比这更为复杂。



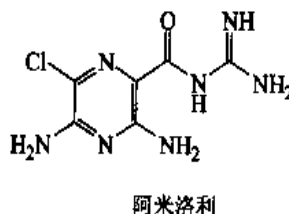
依他尼酸因分子中具有 α 、 β 不饱和酮结构,在水溶液中不稳定。加氢氧化钠试液煮沸,支链上的亚甲基分解产生甲醛,与变色酸钠在硫酸溶液中反应,呈深紫色。

本品的合成是以 2,3-二氯苯甲醚为原料,经 Friedel-Crafts 酰化反应得 2,3-二氯-4-丁酰苯酚,然后以乙醇钠为缩合剂与氯乙酸甲酯进行 O-烷基化反应得 2,3-二氯-4-丁酰苯氧乙酸,最后与甲醛缩合即得本品。



四、阻断肾小管上皮 Na^+ 通道药物 (Blocking Agents of Luminal Sodium Channels)

本类药物作用于肾小管的远端及集合管,阻断管腔侧的 Na^+ 通道而起利尿作用,此节段的肾小管基膜侧钠泵为 Na^+ 的重吸收提供动力,又于肾小管管腔侧有 Na^+ 通道存在,对 Na^+ 通透性大于基膜侧,从而产生负电位,促进 K^+ 的重吸收。故本类药物有排钠保钾作用。此类药物的代表药物为氨苯蝶啶 (Triamterene) 和阿米洛利 (Amiloride)。



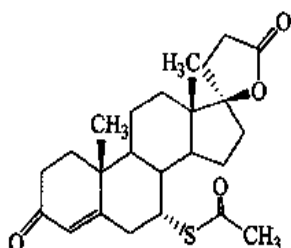
早期发现蝶啶衍生物如 2,4-二氨基-6,7-二甲基蝶啶易集中在肾脏,有利尿作

用,进一步结构衍化后,得到氨苯蝶啶。该类物质在远曲小管会影响阳离子的交换作用,阻断 Na^+ 的重吸收和 K^+ 的排出,其作用结果与醛固酮拮抗剂类似,也有高血钾的副作用。口服后,氨苯蝶啶约有 50% 吸收,在 30min 内显效,代谢产物亦有利尿活性。阿米洛利是蝶啶的开环衍生物,所以阿米洛利也有同氨苯蝶啶相似的保钾排钠的利尿作用,但阿米洛利在作用时间和代谢方面都强于氨苯蝶啶,副作用较氨苯蝶啶要小。

五、盐皮质激素受体阻断药 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists)

肾远曲小管和集合管上皮的胞浆含盐皮质激素受体,醛固酮从肾小管基膜进入胞浆,与盐皮质激素受体结合,形成复合物进入胞核,与相应的 DNA 片段结合,引起多基因表达,使原来处于静止状态的 Na^+ 通道及 Na^+ 泵激活,并使线粒体酶活性增加,加速 Na^+ 的转运,加强肾小管腔内的负压,驱动 H^+ 和 K^+ 分泌进管腔。盐皮质激素受体阻断药竞争性抑制醛固酮和盐皮质激素受体的结合,而发挥保钾利尿作用。此类药物主要有螺内酯 (Spironolactone)。

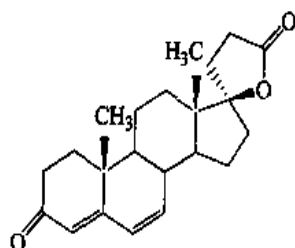
螺内酯 (Spironolactone)



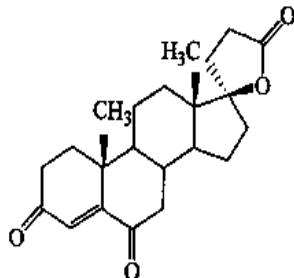
化学名为 17-羟基-7 α -乙酰巯基-3-氧-17 α -孕-4-烯-21-羧酸- γ 内酯; 17-Hydroxy-7 α -acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid- γ -Lactone, 又名安体舒通。

本品为略黄白色结晶粉末, mp. 203~209 $^{\circ}\text{C}$, 熔融时同时分解, 有少许硫醇气味。有旋光性, 比旋度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -33.5^{\circ} (\text{CHCl}_3)$, 难溶于水, 易溶于氯仿、乙醇。

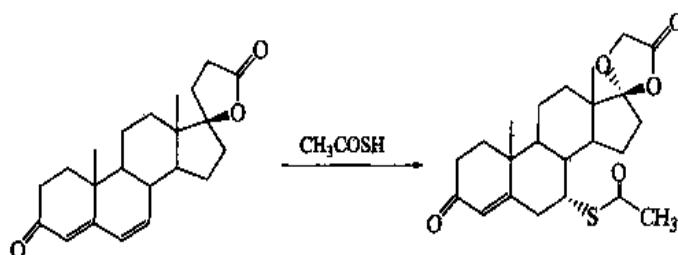
本品在空气中稳定, 室温放置 7 天未见变色, 现仅只发现螺内酯可降解为坎利酮 (Canrenone) 和二烯酮 (Dienone), 降解在一般药剂中和化学纯产品中很少发生。据测定, 在 46 $^{\circ}\text{C}$ 条件放置 5 年, 只有 1% 或更少的坎利酮生成。



坎利酮



二烯酮



内酯环。该内酯环中的双键经钯炭很容易地被再次还原。经沃氏氧化后，再次用 DDQ 氧化在 6, 7 位引入双键，再和乙硫羟酸反应而制得。

本品的一个主要副作用是高血钾症，所以有时与固定剂量的氢氯噻嗪联合使用。螺内酯还有抗雄激素作用，可引起阳痿和男性女性化，同时还有微弱孕激素作用导致妇女月经不调。所以醛固酮拮抗剂的开发集中在合成无其他性激素作用的特异性药物方面。二氢螺内酯能升高抗醛固酮的活性。而螺内酯的化学结构中，在 1, 2 位引入了双键后，则降低对雄激素、孕激素受体的亲和性。这与蛋白同化激素降低雄激素样作用的药物设计方法是一致的。

参 考 文 献

- 1 Jackson E K and Garrison J C. "Renin and angiotensin". In: "the Pharmacological Basis of Therapeutics". ed by Hardman J G, Limbird L E, Molinoff P B, et al. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996. 733~758
- 2 Kastis J B, Garland W T, Delaney C, et al. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 58: 660~665
- 3 Timmermans P B, Wong P C, Chiu A T, et al. *Pharmacol. Rev.*, 1993, 45: 205~213
- 4 McChellan K J, Balfour J A. *Drugs*. 1998, 55: 713~718
- 5 Zouller J. *American Druggist*. 1998, 215(2): 46~53
- 6 Annon. *The Medical Letter*. 1991. 33: 54~55

选 读 资 料

- 1 Rankin G O. "Diuretics" In: "Foye's Principles of Medicinal Chemistry". 5th Edition. ed by Williams D A and Lemke T L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002. 518~532
- 2 Harrold M W. "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Antagonists and Calcium Blockers". In: "Foye's Principles of Medicinal Chemistry". 5th Edition. ed by Williams D A and Lemke T L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002. 533~561
- 3 Williams D A. "Central and Peripheral Sympatholytics and Vasolidators" In: "Foye's Principles of Medicinal Chemistry". 5th Edition. ed by Williams D A and Lemke T L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002. 562~579

第十三章 心脏疾病用药和血脂调节药

(Drug Affecting the Cardiac Disease and Plasma Lipids Regulators)

第一节 强心药物

(Cardiac Agents)

严重的心肌收缩力损伤可引起慢性心力衰竭，心脏不能将血泵至外周部位，无法满足机体代谢需要，这种心力衰竭称为充血性心力衰竭 (Congestive Hearts Failure, CHF)，CHF 是一种常见病，其起因为心肌局部缺血、高血压、非阻塞性心肌病变及先天性心脏病等。

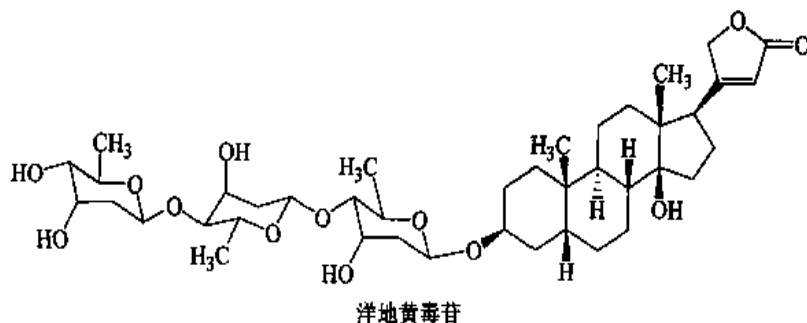
强心药为可以加强心肌收缩力的药物，又称为正性肌力药。按产生正性肌力作用的途径，将强心药分为如下四类：①抑制膜结合的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性的强心苷；②具 β -受体激动作用的 β -受体激动剂；③激活腺苷环化酶，使 cAMP 的水平增高，从而促进钙离子进入细胞膜，增强心肌收缩力的磷酸二酯酶抑制剂；④加强肌纤维丝对 Ca^{2+} 的敏感性的钙敏化药。

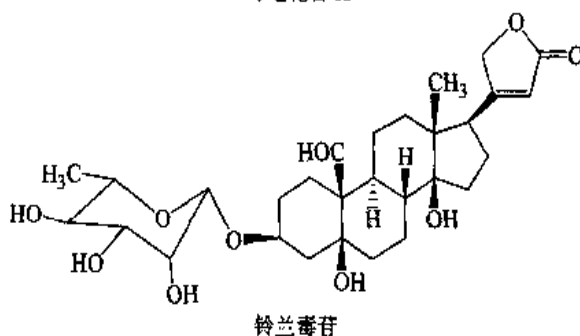
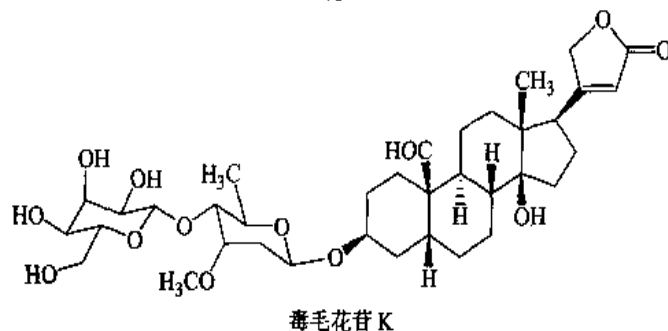
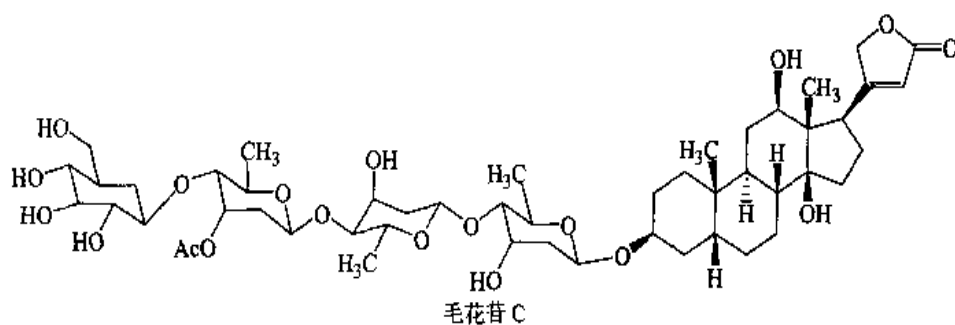
一、强心苷类 (Cardiac Glycosides)

强心苷类早在公元前 1500 年便作为药用，同时也是一种有毒物质。强心苷纯品的使用至今已有百余年。目前，仍是治疗心衰的重要药物。

临床上应用的强心苷类的种类较多，主要有紫花洋地黄强心苷类、毛花洋地黄强心苷类、毒毛旋花子强心苷类、羊角拗强心苷类、夹竹桃强心苷类和铃兰强心苷类等。其中，主要品种有洋地黄毒苷 (Digitoxin)、地高辛 (Digoxin)、毛花苷 C (Lanatoside C)、毒毛花苷 K (β -Strophanthin-K) 以及铃兰毒苷 (Convallatoxin)。

这类药物的作用性质基本相似，不同点在于起效速度、作用强度和作用持续时间。其主要缺点是安全范围小、强度不够大。另外，在吸收、消除途径及速度



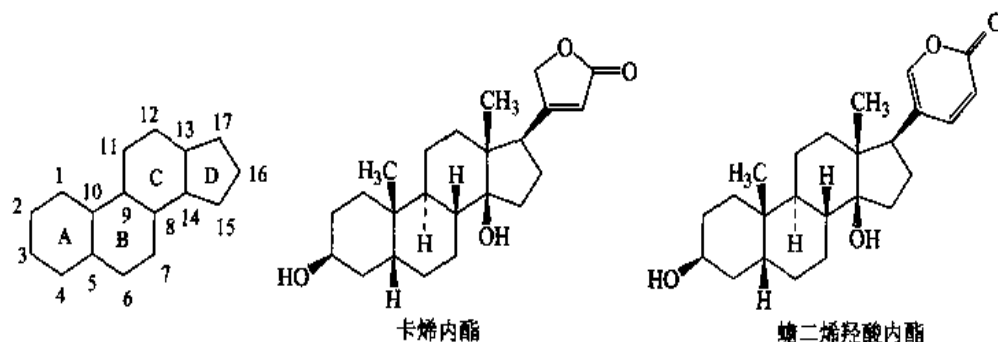


等方面也需要改进。

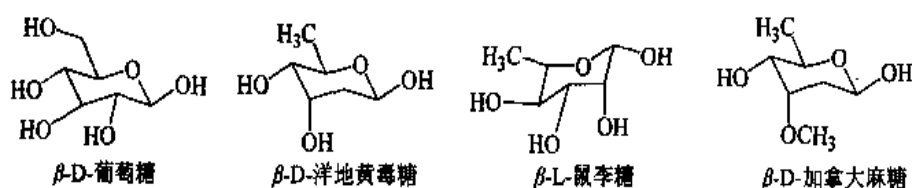
强心苷的作用机理：心肌细胞浆内的 Ca^{2+} 是触发心肌兴奋-收缩偶联的关键物质，胞浆内的游离 Ca^{2+} 能和心肌钙结合蛋白（tropinin）结合，解除原肌球蛋白（tropomyosin）对肌动蛋白（actin）和肌球蛋白（myosin）相互作用的抑制，从而使肌动蛋白在横桥间滑动，把化学能转化为机械能。强心苷能升高胞浆内游离的 Ca^{2+} 浓度，对时相和动作电位的改变与收缩张力的提高平行。这种作用被认为与强心苷抑制细胞膜 Na^+-K^+ ATP 酶有关， Na^+-K^+ ATP 酶又称为钠泵，对于维持细胞内外的离子梯度有重要的作用，它能利用水解释放的能量，使 3 个 Na^+ 逆浓度梯度主动转运出细胞外的同时 2 个 K^+ 主动转运进入细胞内。 Na^+-K^+ ATP 酶受到抑制时，细胞内 Ca^{2+} 游离浓度升高， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换加强，从而进入细胞内的 Ca^{2+} 增多，细胞浆内游离 Ca^{2+} 的小量增多可触发 Ca^{2+} 从内浆网释放。所以强心苷药物对 Na^+-K^+ ATP 酶具有选择性的抑制作用。

同其他苷类药物类似，强心苷类药物由糖苷基和配糖基两部分组成，其糖苷基部分与其他甾体类药物有一定的差别，在强心苷类药物分子中，环 A-B 和环 C-D 之间为顺式耦合，而环 B-C 之间为反式耦合，这种耦合方式决定其分子形状

的U形特征,分子中位于C-10和C-13的两个甲基与3位羟基均为 β -构型,3位羟基通常与糖相连接。而14位的 β -羟基通常为游离。在17位的内酯环也是此类药物的特征之一,此类药物在植物体内通常为五元环,而在动物体内则为六元环。又将前者称为卡烯内酯(Cardenolide),后者称为蟾二烯羧酸内酯(Bufadienolide),C-17位上的内酯环的构型对其活性也有影响, β -构型活性降低,另外,若双键被饱和,则活性也降低。



强心苷的糖多连接在3位的羟基上,这些糖多为D-葡萄糖(D-Glucose)、D-洋地黄毒糖(D-Digitoxose)、L-鼠李糖(L-Rhamnose)以及D-加拿大麻糖(D-Cymarose)。



糖的连接方式多为 β -1,4-苷键,有些糖会以乙酰化的形式出现,由于改变了苷的脂溶性,所以对药物代谢动力学的影响很大。

强心苷中的糖苷基并不具有强心作用,但它却可以影响配糖基的作用强度,3位羟基上的糖越少,其强心作用越强。而糖苷基与配糖基相连的键为 α -体或 β -体对活性并无影响。

强心苷的结构与活性的关系研究表明:17位的 α,β -不饱和内酯环和甾体环对于酶的抑制是非常重要的,饱和的内酯环活性较低,此内酯环也可以被立体、电性参数与内酯环相似的开链不饱和腈取代,其活性还有所提高。研究表明;17位的羰基氧或腈基的氮对药物与心肌上 Na^+,K^+ -ATP酶的相互作用是至关重要的。另外,强心苷分子的甾体部分对于其活性的贡献也是必不可少的,单独的 α,β -不饱和内酯环是无强心作用的,甾核的四个环的结合方式中,尤其以C-D环的顺式至关重要^[1]。

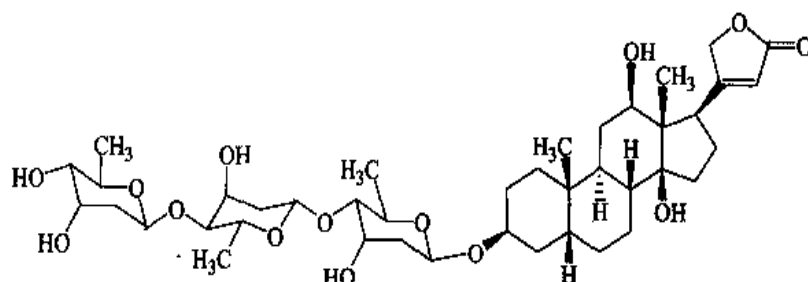
在甾核上的其他位置,如在C-1, C-5, C-11, C-12和C-16等位置引入羟基,可以增加强心苷的极性,口服时吸收率降低,因此强心作用持续较短。若当羟基

酯化后,口服生效速度较快,蓄积时间长。但静脉注射的强心作用较游离的羟基化合物弱。

C-19 甲基被氧化为羟甲基或醛基时活性增强,若再进一步氧化为羧基,则活性显著降低。以氢置换 C-19 甲基,活性也显著降低。

将强心苷水解成苷元后,水溶性减小,正性肌力作用明显减弱,苷元脂溶性增大,易进入中枢神经系统,产生严重的中枢毒副作用,因此,苷元不能作为治疗药物。

地高辛 (Digoxin)



化学名为(3 β ,5 β ,12 β)-3 β -[(O-2,6-脱氧- β -D-核-己吡喃糖基-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-二脱氧- β -D-核-己吡喃糖基-(1 \rightarrow 4)-2,6-二脱氧- β -D-核-己吡喃糖基)氧代]-12,14-二羟基卡-20 (22) 烯内酯; (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O-2,6-Dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxycard-20(22)-enolide。

本品为白色透明结晶性粉末,味苦,难溶于水和醚,易溶于吡啶,微溶于烯醇和氯仿。

本品在体内可迅速吸收并分布于组织中,生物利用度约为 60%~80%,治疗血药浓度为 0.5~1.5ng/mL,而中毒血药浓度为 2ng/mL,治疗窗狭窄。因此,应严格控制药品的使用剂量并监测其生物利用度。本品主要以原型在尿中排泄,比洋地黄毒苷排泄快,静脉注射 1mg 后,在 24h 内尿排出剂量为 26.8%,其中 93.9% 为原型,剂量的 14.8% 从粪便中排泄,主要为代谢产物,其中之一为地高辛失去一分子糖产生的双洋地黄毒糖异羟洋地黄毒苷。

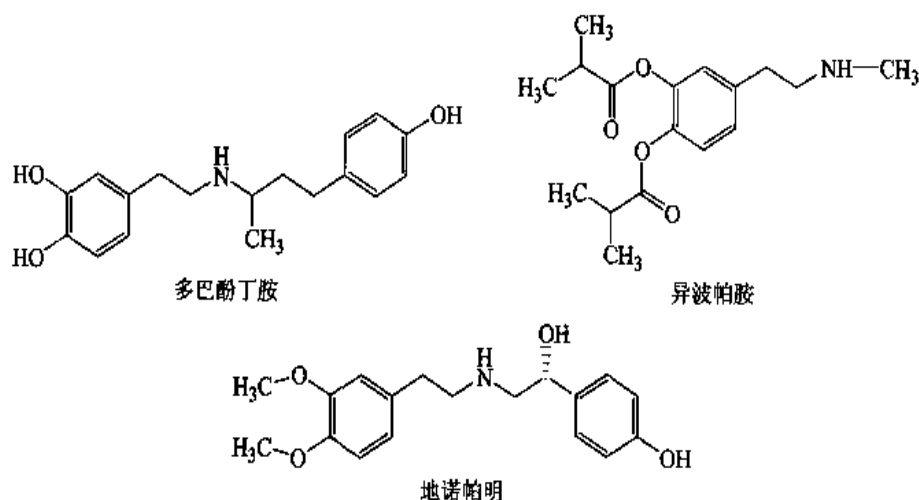
地高辛临床上主要用于治疗急性或慢性心力衰竭,尤其对心房颤动及室上性心动过速有利,不宜与酸、碱类药物配伍。

二、 β -受体激动剂类 (β -Adrenergic Agonists)

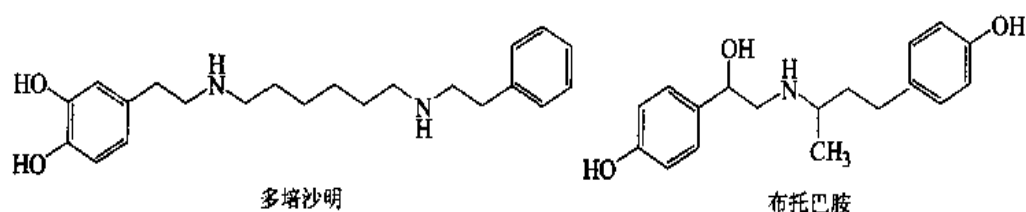
β -受体激动剂(参见第十一章)中也有部分药物在临床上用作强心药物,心肌上的肾上腺素受体多为 β_1 -受体,当兴奋 β_1 -受体时,可产生一个有效的心肌收缩作用,其机理在于能激活腺苷环化酶,使 ATP 转化为 cAMP,促进钙离子进入

心肌细胞膜,从而增强心肌收缩力。然而,大多数的肾上腺素激动剂由于可加速心率和产生血管收缩作用,限制了治疗心衰的价值。

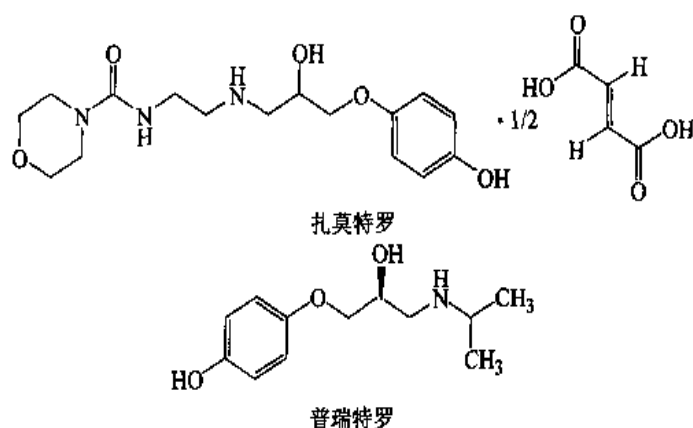
临床上治疗心衰使用的肾上腺素 β_1 -受体激动剂为多巴胺衍生物。多巴胺(Dopamine)为去甲肾上腺素的前体,因此,尽管具有强的兴奋 β_1 -受体作用,但仍存在一些副作用。然而,多巴胺的衍生物却保持了强心作用并且对心率、动脉收缩及心律失常的影响较小。多巴酚丁胺(Dobutamine)为此类药物的代表,它为心脏 β_1 -受体选择性激动剂。虽有轻微的 α 受体兴奋作用,但主要为 β_1 -受体兴奋作用,用于治疗心衰。



但由于多巴酚丁胺在体内可由儿茶酚-O-甲基转移酶(Catechol-O-methyltransferase, COMT)催化代谢,所以仅限注射剂。为解决其口服问题,对多巴酚丁胺进行一些结构修饰,得到异波帕胺(Ibopamine)、地诺帕明(Denopamine)、多培沙明(Dopexamine)及布托巴胺(Butopamine)等。

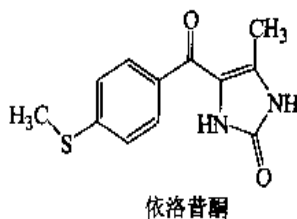
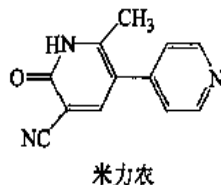
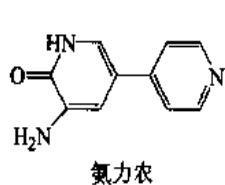


非多巴胺衍生物的 β -受体激动剂,主要有扎莫特罗(Xamoterol)和普瑞特罗(Prenalterol)。扎莫特罗对心脏具有选择性兴奋作用,当交感神经功能低下时,可产生正性肌力作用和正性频率作用,而当交感神经亢进时,可产生负性肌力作用。适用于对使用普萘洛尔等其他 β -受体阻断剂可能在休息时产生心肌抑制或心动过速的中速心衰病人。普瑞特罗是选择性的心脏 β_1 -受体激动剂,对肺与血管的 β_2 -受体则无明显兴奋作用,用于治疗伴有心肌梗死的心力衰竭的治疗。



三、磷酸二酯酶抑制剂 (Phosphodiesterase Inhibitors)

磷酸二酯酶抑制剂 (Phosphodiesterase inhibitors, PDEI) 为与强心苷类作用靶点不同的强心药。其作用为水解和灭活 cAMP 和 cGMP, 目前已经发现 7 种同工酶, 其中 PDE-III 型位于细胞膜, 活性也高、选择性强, 为心肌细胞降解 cAMP 的主要亚型, 抑制 PDE-III 的活性, 明显减少心肌细胞 cAMP 的降解而提高 cAMP 含量。因此, 将研究强心药的靶点集中在 PDE-III。1978 年, 氨力农 (Amrinone) 作为磷酸二酯酶抑制剂第一次在临床上使用。此类药物对心脏有正性肌力作用, 对血管平滑肌和支气管平滑肌有松弛作用, 对血小板聚集有抑制作用, 并能增加心排出量, 减轻前后负荷, 缓解 CHF 症状。但氨力农仅限于洋地黄等药物治疗无效的住院患者心衰时短期治疗。限制其临床应用的原因是副作用较多, 主要为血小板下降, 肝酶异常, 心律失常及严重低血压等。米力农 (Milrinone) 是氨力农的同系物, 对 PDE-III 选择性更高, 强心活性为氨力农的 10~20 倍, 不良反应很少, 且口服有效, 但仍有致心律失常的潜在危险。依洛昔酮 (Enoximone) 是咪唑酮类衍生物, 为 PDE-III 强效选择性抑制剂, 主要代谢产物为亚砷衍生物和痕迹量的酮。二者均有较母体弱的强心活性。本品可长期口服, 耐受性良好。匹罗昔酮 (Piroximone) 为依洛昔酮的类似物, 但作用比后者强 5~10 倍。



阈电位, 也降低自律性。

② 减少后除极与触发活动 早后除极的发生与 Ca^{2+} 内流增多有关, 因此钙拮抗剂药物对之有效。迟后除极所致的触发活动与细胞内 Ca^{2+} 过多和短暂的 Na^+ 内流有关, 因此钙拮抗剂药物和钠通道阻滞药对之有效。

③ 改变膜反应性而改变传导性 增强膜反应性改善传导或减弱膜反应性而减弱传导都能取消折返激动, 前者因改善传导而取消了单向阻滞, 因此可停止折返激动, 某些促 K^+ 外流, 加大最大舒张电位的药物, 如苯妥英钠有此作用; 后者因减慢传导而使单向传导阻滞发展成双向传导阻滞, 从而停止折返激动, 某些抑制 Na^+ 内流的药物, 如奎尼丁有此作用。

④ 改变有效不应期及动作电位时程而减少折返。

二、抗心律失常药的分类 (Classification of Antiarrhythmic Drugs)

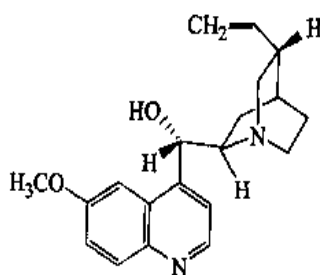
通常依 Vaughn Williams 法, 将抗心律失常药分为四类: I 类为钠通道阻滞剂, I 类还可进一步分为 I_A 、 I_B 、 I_C 三类; II 类为 β -受体阻断剂; III 类为延长动作电位时程药物; IV 类为钙拮抗剂。见表 13-1。

表 13-1 抗心律失常药物的作用及分类

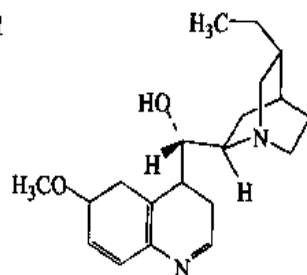
分 类	典 型 药 物	作 用
I_A	奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺	降低去极化最大速率, 延长动作电位时间
I_B	利多卡因、妥卡尼、美西律	降低去极化最大通量, 缩短动作电位时间
I_C	氟尼卡	降低去极化最大速率, 对动作电位时间无影响
II	普萘洛尔	抑制交感神经活性
III	胺碘酮、托西溴苄胺、索他洛尔	抑制钾离子外流, 延长心肌动作电位时程
IV	维拉帕米	抑制钙离子缓慢内流

1. I_A 类抗心律失常药物

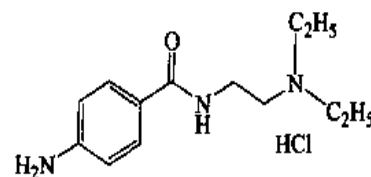
奎尼丁 (Quinidine) 是此类药物中最早被发现并应用于临床的, 主要用于治疗阵发性心动过速、心房颤动和早搏。临床上使用的 I_A 类还有局麻药普鲁卡因 (Procaine) 及普鲁卡因胺 (Procainamide)、丙吡胺 (Disopyramide) 和西苯唑啉 (Cibenzoline)。



奎尼丁

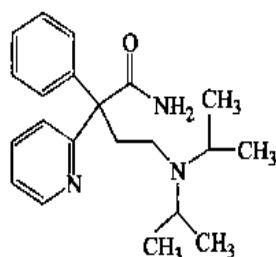


双氢奎尼丁

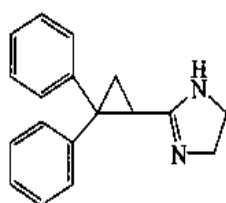


普鲁卡因胺

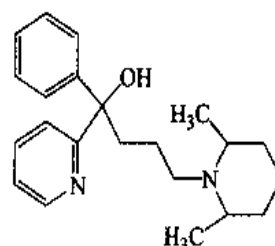
普鲁卡因虽具有活性,但由于易水解,不宜口服,所以常使用其同系物普鲁卡因胺,它的作用与奎尼丁相似,但更为安全,既可口服也可注射给药。丙吡胺为广谱抗心律失常药,其作用和用途与奎尼丁相似,但对某些奎尼丁无效的病例亦有效,副作用小,故认为可以代替奎尼丁和普鲁卡因酰胺。西苯唑啉既可口服,又可注射,疗效准确,副作用少,优于奎尼丁和普鲁卡因酰胺。吡美诺(Pirmenol)为近年来开发的较好的 I_A 类抗心律失常药,能减慢心房、心室肌和特殊传导系统的传导速度,延长心房和心室复极,可口服或注射给药,吸收完全,抗心律失常谱宽,安全范围大,不良反应少。



丙吡胺

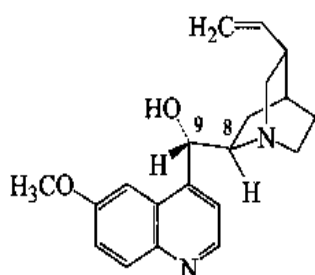


西苯唑啉



吡美诺

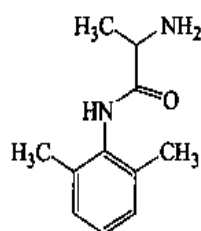
奎尼丁 (Quinidine)



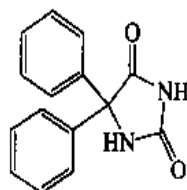
化学名为(9S)-6'-甲氧基辛可宁-9-醇: (9S)-6'-Methoxycinchonan-9-ol。

本品游离碱为白色无定形粉末,味苦。微溶于水,溶于乙醇、乙醚、氯仿,奎尼丁硫酸盐为白色针状结晶见光变暗,溶于水、沸水、乙醇、氯仿,不溶于乙醚。在不同的溶剂中,其比旋度不同, $[\alpha]_D^{25} + 212^\circ$ (95%乙醇), $[\alpha]_D^{25} + 260^\circ$ (HCl) 其游离碱的 $pK_{a1} 5.4$, $pK_{a2} 10.0$ 。1%的硫酸盐水溶液的 pH 6.0~6.8。

奎尼丁是从金鸡纳树皮中发现的生物碱之一,与奎宁为非对映体。奎尼丁分子中有两个氮原子,其中奎宁环的叔氮原子碱性较强。可制成各种盐类应用,常用的有硫酸盐、葡萄糖酸盐、聚半乳糖醛酸盐等。口服时这些盐都有较好的吸收(大约 95%),由于硫酸盐水溶性小,只适宜于制作片剂。而葡萄糖酸盐则水溶性大、刺激性少适于制成注射液,但在临床上奎尼丁的注射液使用较少。双氢奎尼丁(Dihydroquinidine)为奎尼丁分子中双键氢化的衍生物,与奎尼丁具类似的药效和药代动力性质,但毒性稍大。



妥卡尼

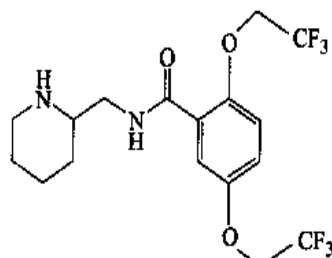


苯妥英

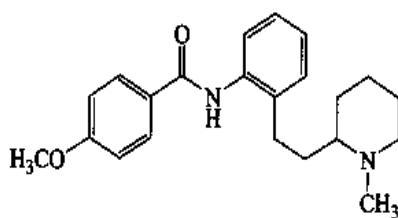
妥卡尼可以口服用于治疗室性早搏，优点是无明显负性肌力作用，致心律失常作用小，也比较安全，容易被肝脏代谢破坏。苯妥英能抑制洋地黄中毒时所出现的触发活动，并可改善洋地黄中毒时伴发的传导阻滞，故成为洋地黄中毒而致心律失常的首选药物。

3. I_c 类抗心律失常药物

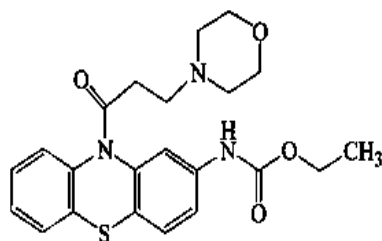
I_c 类抗心律失常药物降低去极化最大速率，对动作电位时间无影响。其代表药物为氟卡尼 (Flecainide)，氟卡尼具有 I_c 类药物的共同特点，具有强的钠通道抑制能力，对心肌自律性及传导性有强的抑制作用，明显延长有效不应期，在消除冲动形成及传导异常上均有作用，消除室性早搏的效率很强。恩卡尼 (Encainide) 为其同类药物，适用于持续性心动过速，亦用于有症状的非持续性室性心动过速和频发室性早搏复合波患者。普罗帕酮 (Propafenone) 对心肌传导细胞有局部麻醉作用和膜稳定作用，由于结构中含有 β -受体阻断剂的结构片段，所以有一定程度的 β -受体阻滞活性，并还具有钙拮抗活性。



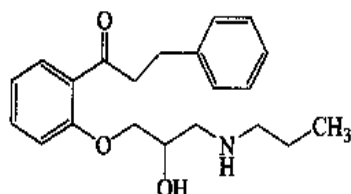
氟卡尼



恩卡尼



莫雷西嗪

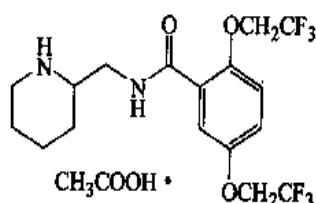


普罗帕酮

莫雷西嗪 (Moracizine) 是一新的抗心律失常药物，化学结构与冠脉扩张剂氯吩嗪相似，也有中度扩张作用和解痉作用等。兼有 I_b 和 I_c 类抗心律失常的特性。主要作用是加速复极的第 2,3 位相，从缩短动作电位时间和延长有效不应期，用

于治疗房性和室性早搏、阵发性心动过速、心房颤动或扑动。禁忌症为心脏传导严重障碍、严重低血压及肝肾功能不全。

醋酸氟卡尼 (Flecainide Acetate)



化学名为(±)-*N*-(2-哌啶基甲基)-2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺; (±)-*N*-(2-Piperidiny methyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide acetate.

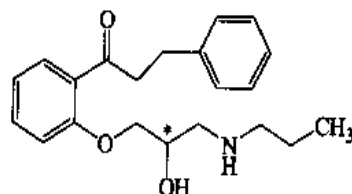
本品为白色颗粒状固体, 无臭, mp. 105~107℃, 因结构中含有六氢吡啶环。碱性比较强, 既能和盐酸成盐也能和醋酸成盐, 药用醋酸盐, 醋酸氟卡尼为白色结晶固体, mp. 145~147℃, 解离常数 pK_a 9.3。能溶于水, 在乙醇中溶解度更大 (300mg/ml, 37℃)。

本品有两个光学异构体, *R* 型异构体为左旋 $[\alpha]_D^{25}-3.30^\circ$ (甲醇), mp. 102~104℃, *S* 型异构体为右旋 $[\alpha]_D^{25}+3.4^\circ$ (甲醇), mp. 104~105℃。

本品为广谱的抗心律失常药, 有稳定心肌细胞膜, 延长复极化作用, 用于抑制和控制室和室上心律失常, 而对房性心律过速也是有效的, 口服后, 在胃肠道能迅速吸收完全, 生物利用度达到 85%~90%。首过代谢也很微弱。在体内广泛分布包括心膜在内的许多器官中。但只有极少量进入中枢, 消除半衰期大约为 19h, 尿液 pH 值能影响消除速度, 碱性(pH 7.2~8.3)延长作用时间, 酸性(pH 4.4~5.8)则缩短作用时间。

该类物质也有相当严重的致心律失常作用, 甚而导致罕见的不能复苏的室性心动过速或纤维性颤动, 经大规模实验调查后发现氟卡尼可明显增加心肌梗死病人的死亡率。

普罗帕酮 (Propafenone)



化学名为 1-[2-[2-羟基-3-(丙胺基)丙氧基]苯基]-3-苯基-1-丙酮; 1-[2-[2-Hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phenyl]-3-phenyl-1-propanone.

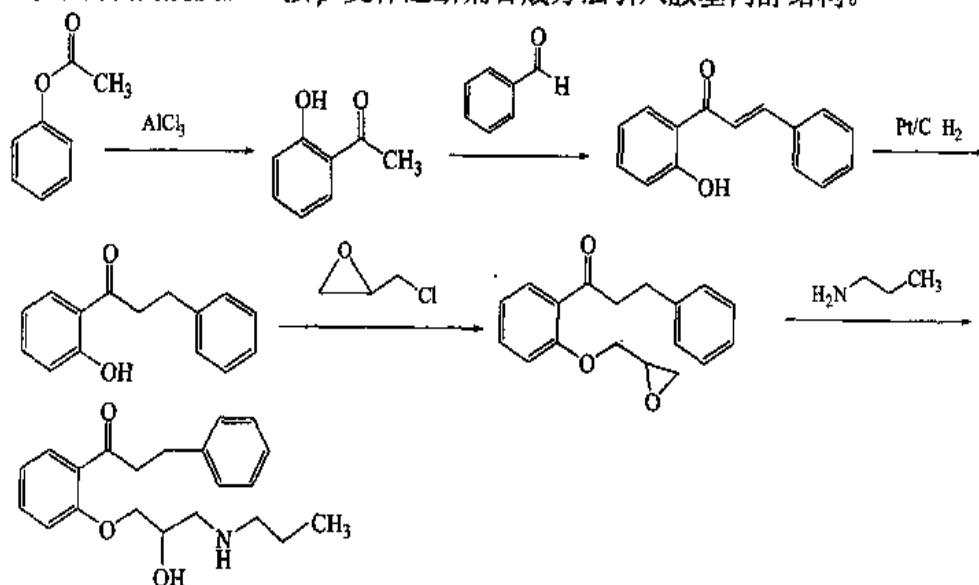
本品为白色结晶, 无臭, 味苦。mp. 171~174℃。溶于乙醇、四氯化碳和热水,

略溶于冷水，不溶于乙醚。

本品可抑制心肌 Na^+ 、 K^+ 内流，具有膜稳定作用，可降低快反应、慢反应动作电位和 4 相除极速率，降低心房和心室的兴奋性，降低自律性和抑制房室结的传导性。由于结构中含有 β -受体阻断剂的结构片段，所以有一定程度的 β -阻滞活性并还具有钙拮抗活性。

本品具有两个对映的旋光异构体 (*R*) 和 (*S*)，在药效和药物代谢动力学方面存在明显的立体选择性差异，两者均具有钠通道阻滞作用，但 (*S*) 型异构体的 β -受体阻断作用是 (*R*) 型异构体的 100 倍，单独应用 (*S*) 型体和 (*R*) 型体时，(*S*) 型异构体的代谢消除率大于 (*R*) 型异构体。但长期应用消旋体的制剂后，(*S*) 型体的代谢消除率又小于 (*R*) 型体，这归于在体内的光学异构体的相互作用。(*R*) 型异构体通过竞争 CYP2D6 而减慢 (*S*) 型异构体的代谢，(*S*) 型异构体在体内的消除减少，而 (*R*) 型异构体的消除增大，(*R*) 型异构体竞争性抑制 (*S*) 型异构体的体内消除。这归于两异构体在体内氧化过程均由细胞色素 P450 II D6 酶所介导，(*R*) 型异构体与 (*S*) 型异构体均与细胞色素 P450 II D6 酶结合并发生相互抑制作用，但 (*R*) 型异构体对酶的亲和力大于 (*S*) 型异构体，所以先于与酶的结合位点作用，其自身代谢有所加强，减少 (*S*) 型异构体与酶的结合概率，从而使 (*S*) 型异构体的消除减慢，血药浓度增加。

本品的合成是以苯甲酸乙酯为起始原料，在三氯化铝的催化下发生重排，得到邻羟基苯乙酮。后者与苯甲醛反应的产物，经催化氢化将其分子中双键还原，再与环氧氯丙烷反应，按 β -受体阻断剂合成方法引入胺基丙醇结构。



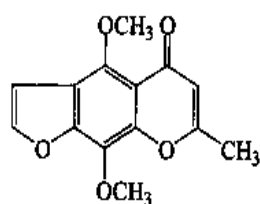
本品口服吸收完全，肝内迅速代谢，代谢产物为 5-羟基丙胺苯丙酮，也有抗心律失常作用。

本品在临床上用于室性或室上性异位搏动和心动过速、预激综合征等。

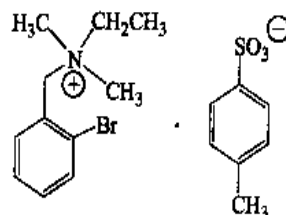
4. 钾通道阻断剂

钾通道阻断剂也被称为III类药物, 它可产生 APD 延长效应, 这主要取决于对各种钾外流通道的抑制作用。这类药物的作用原理是选择作用于心肌延迟整流钾通道, 延长动作电位的时程, 即延长二期平台期。

胺碘酮 (Amiodarone) 为其代表药物, 属于苯并呋喃衍生物, 是在改造具有解痉和扩冠作用的天然产物凯林 (khellin) 的结构时获得的, 主要作用是延长房室结、心房肌和心室肌的动作电位时程和有效不应期。胺碘酮还有抗颤动作用。对其他抗心律失常药无效的顽固性阵发性心动过速常能奏效。

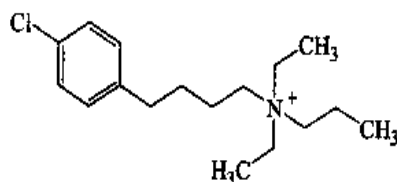


凯林

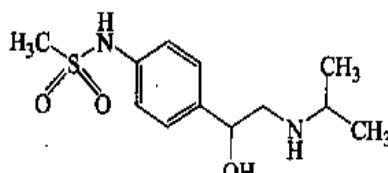


托西溴苄铵

临床上使用的同类药物还有托西溴苄铵 (Bretylium tosylate)、氯非铵 (Clofilium), 索他洛尔 (Sotalol) 和 *N*-乙酰普鲁卡因胺 (*N*-Acetyl procainamide) 等。这类药物的电生理特点是延长心肌细胞动作电位时程, 从而延长有效不应期。但不影响传导及最大除极速率, 并能够使传导循环中的折返兴奋到心肌组织时, 组织仍处于不应期, 从而使心律失常消失, 恢复窦性心律。这类药物被称为延长动作电位时程药物, 又称复极化抑制药, 进一步研究表明这类药物作用机制是抑制钾通道。

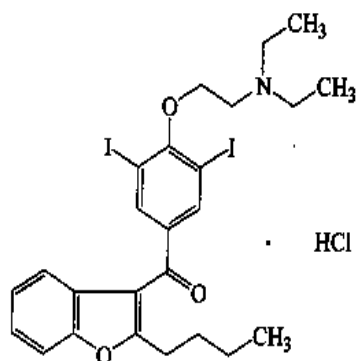


氯非铵



索他洛尔

盐酸胺碘酮 (Amiodarone Hydrochloride)



HCl

化学名为 (2-丁基-3-苯并呋喃基) [4-[2-(二乙胺基)乙氧基]-3,5-二碘苯基] 甲酮盐酸盐; (2-Butyl-3-benzofuranyl)[4-(2-(diethyl amino)ethoxy)-3,5-diiodophenyl]

methanone hydrochloride.

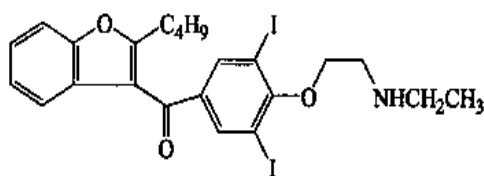
本品为类白色或淡黄色结晶粉末, 无臭无味。易溶于氯仿、甲醇, 溶于乙醇, 微溶于丙酮、四氯化碳、乙醚, 几乎不溶于水, $pK_a 6.56$ (25°C)。mp. $156\sim 158^\circ\text{C}$ 。

虽然固态的胺碘酮盐酸盐较为稳定, 但应避光密闭贮藏。在水溶液 (包括 $pH=7.4$ 的磷酸缓冲液) 则可发生不同程度的降解, 而它的有机溶液 (如甲醇、乙醇、乙腈、氯仿等) 的稳定性比水溶液好。

本品口服吸收慢, 生物利用度约为 30%, 蛋白结合率高达 95%, 因此起效极慢, 一般在一周左右才出现作用, 体内半衰期平均 25d, 体内分布广泛, 可蓄积在多种器官和组织内。其电生理作用是延长心房肌、心室肌及传导系统的动作电位时程和有效不应期。

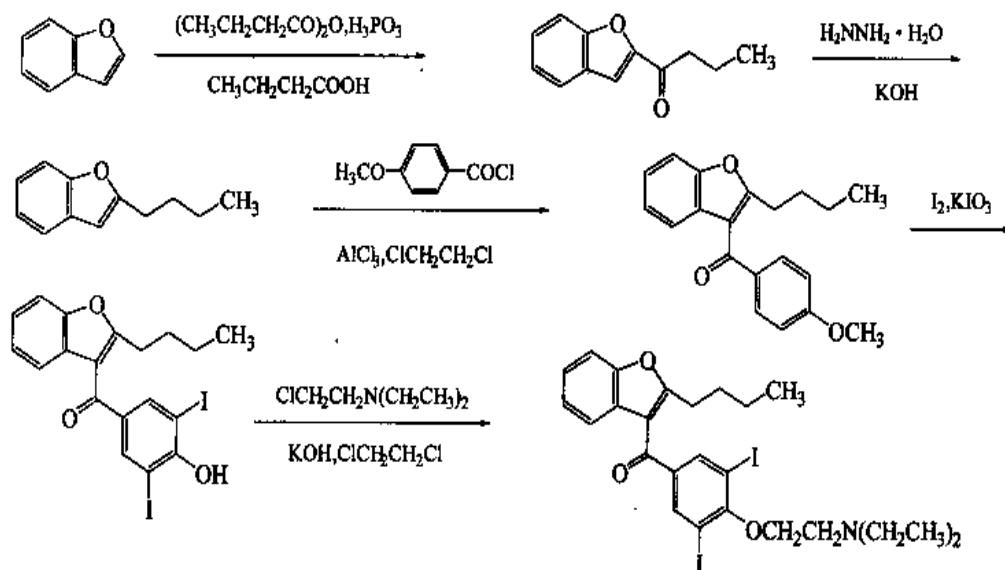
本品 20 世纪 60 年代用于治疗心绞痛, 70 年代用于治疗心律失常, 为广谱抗心律失常药物。另外本品对 α 、 β 受体也有非竞争性阻断作用。对钠、钙通道均有一定阻滞作用。

本品的主要代谢物为去乙基胺碘酮, 与胺碘酮有类似的药理作用。



去乙基胺碘酮

本品的合成是以苯并呋喃为起始原料, 与丁酸酐进行酰化反应, 经黄鸣龙还原反应将酮羰基还原, 再进行 Friedel-Crafts 酰化反应在苯并呋喃的 2 位上引入对甲氧基苯甲酰基, 利用其甲氧基对苯核活化和定位作用, 引入 3,5 位的碘, 最后经氧烃化反应得到。



长期使用本品会导致皮肤色素沉积，眼角膜亦可发生微弱沉着。因与甲状腺素有相似的结构，故能引起甲状腺功能紊乱。大剂量用药时，少数病例可发生低血压、心力衰竭等。

5. II类 β -受体阻断剂和IV类钙离子拮抗剂

β -受体阻断剂具有较好的抗心律失常作用，约占所有抗心律失常药物数目的一半，为抗心律失常的重要药物。这类药物还有良好的抗高血压和抗心绞痛作用。详见第十一章

许多钙离子拮抗剂是抗心律失常药的良药，临床上常用的是维拉帕米、地尔硫草和苧普地尔，已在第十二章第一节介绍。

第三节 抗心绞痛药物 (Antianginal Drugs)

缺血性心脏病的主要症状为心绞痛，其原因多为冠状动脉粥样硬化引起的心肌缺血的短暂发作。其病理生理基础为氧的供需平衡失调，心肌耗氧量增加、冠脉供氧不足或血携氧能力降低等均可诱发心绞痛的发作。因此治疗心绞痛的合理途径是增加供氧或降低耗氧。但目前已知有效的抗心绞痛药物主要是通过降低心肌耗氧量而达到缓解和治疗目的的。根据化学结构和作用机理，抗心绞痛药物可分为：硝酸酯及亚硝酸酯类；钙离子拮抗剂和 β 受体阻断剂类。其中钙离子拮抗剂在第十二章第一节中介绍， β 受体阻断剂在第十一章第二节中介绍。本节只介绍硝酸酯及亚硝酸酯类药物。

硝酸酯及亚硝酸酯类 (Nitrates and Nitrites)

硝酸酯及亚硝酸酯类是最早应用于临床的抗心绞痛药物。自 1857 年亚硝酸异戊酯 (Amyl nitrite) 引入临床以来, 这类药物治疗心绞痛已有 100 多年的历史, 尽管随着钙拮抗剂和 β 受体阻断剂的发展, 使心绞痛的治疗有了更多的选择, 但硝酸酯及亚硝酸酯类仍为治疗心绞痛的可靠药物。

本类药物都是醇或多元醇与硝酸或亚硝酸而成的酯，目前在临床上使用的已超过 10 种。最早的亚硝酸异戊酯因其副作用多，现已少用。目前临床上使用的此类药物主要有硝酸甘油 (Nitroglycerin)、丁四硝酯 (Erythrityl tetranitrate)、戊四硝酯 (Pentaerythrityl tetranitrate)、硝酸异山梨醇酯 (Isosorbide dinitrate) 及其代谢产物单硝酸异山梨醇酯 (Isosorbide mononitrate)，以及甘露六硝酯 (Mannityl nitrate)。除了有机硝酸酯类外，还有吗多明 (Molsidomine) 和硝普钠 (Sodium Nitroprusside) 等。

