



# 目 录

第一章 绪论 .....	(1)
第二章 中枢神经系统药物 .....	(9)
第一节 镇静催眠药 .....	(9)
第二节 抗癫痫药 .....	(17)
第三节 抗精神失常药 .....	(20)
第四节 镇痛药 .....	(27)
第五节 中枢兴奋药 .....	(35)
第三章 外周神经系统药物 .....	(47)
第一节 拟胆碱药和抗胆碱药 .....	(47)
第二节 拟肾上腺素药 .....	(57)
第三节 抗过敏药 .....	(61)
第四节 局部麻醉药 .....	(67)
第四章 解热镇痛类抗炎药及抗痛风药 .....	(73)
第一节 解热镇痛药 .....	(73)
第二节 非甾体类抗炎药 .....	(78)
第三节 抗痛风药 .....	(86)
第五章 消化系统药物 .....	(92)
第一节 抗消化道溃疡药物 .....	(92)
第二节 促胃肠动力药 .....	(99)
第三节 止吐药 .....	(102)
第四节 肝胆辅助用药 .....	(106)
第六章 呼吸系统药物 .....	(114)
第一节 平喘药 .....	(114)
第二节 镇咳祛痰药 .....	(121)



<b>第七章 循环系统药物</b> .....	(130)
第一节 $\beta$ 受体拮抗剂 .....	(130)
第二节 钙通道阻滞剂 .....	(136)
第三节 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂 .....	(142)
第四节 硝酸酯类和亚硝酸酯类药物 .....	(147)
第五节 钾通道和钠通道阻滞剂 .....	(151)
第六节 调血脂药 .....	(157)
第七节 抗血栓药 .....	(163)
<b>第八章 内分泌系统药物</b> .....	(173)
第一节 性激素 .....	(173)
第二节 肾上腺皮质激素 .....	(185)
第三节 胰岛素与口服降糖药 .....	(189)
第四节 调节骨代谢及形成药物 .....	(201)
<b>第九章 抗菌药物</b> .....	(207)
第一节 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	(207)
第二节 氨基糖苷类抗生素 .....	(224)
第三节 大环内酯类抗生素 .....	(226)
第四节 其他类抗生素 .....	(230)
第五节 喹诺酮类抗菌药 .....	(235)
第六节 磺胺类药物及抗菌增效剂 .....	(239)
第七节 抗结核药物 .....	(244)
第八节 抗真菌药物 .....	(248)
<b>第十章 抗病毒药物</b> .....	(254)
第一节 核苷类抗病毒药物 .....	(254)
第二节 非核苷类抗病毒药物 .....	(261)
<b>第十一章 抗肿瘤药</b> .....	(267)
第一节 烷化剂 .....	(267)
第二节 抗代谢药物 .....	(279)
第三节 抗肿瘤抗生素 .....	(286)
第四节 抗肿瘤植物药有效成分及其衍生物 .....	(290)



第十二章 维生素 .....	(300)
第一节 脂溶性维生素 .....	(300)
第二节 水溶性维生素 .....	(307)
第十三章 药物结构与药物作用 .....	(317)
第一节 物理化学性质与药物活性 .....	(317)
第二节 药物结构与药物活性 .....	(323)
第三节 药物化学结构与药物代谢 .....	(343)
药物化学实训 .....	(360)
实训项目一 药物化学实训的基本知识 .....	(360)
实训项目二 药物化学实训的基本操作技能 .....	(369)
实训项目三 合成抗感染药和抗生素的性质实训 .....	(374)
实训项目四 中枢神经系统药物和外周神经系统药物的性质实训 .....	(376)
实训项目五 心血管系统药物和解热镇痛药及非甾体抗炎药的性质实训 .....	(380)
实训项目六 激素和维生素类药物的性质实训 .....	(383)
实训项目七 药物的水解和氧化变质实训 .....	(386)
实训项目八 阿司匹林的合成 .....	(388)
实训项目九 对乙酰氨基酚的合成 .....	(390)
实训项目十 未知药物的确证 .....	(391)



# 第一章 绪论

## 一、药物化学的概念

药物是指用于预防、治疗和诊断疾病,有目的地调节机体生理功能的物质。根据药物来源和性质不同,可以分为天然药物、化学药物和生物药物。化学药物主要包括无机矿物质、合成有机药物或天然药物中提取的有效成分或通过发酵方法得到的抗生素或半合成抗生素,是一类既有明确药物疗效,又具有确切化学结构的化合物。化学药物是目前临床上使用的主要药物。

药物化学(Medicinal chemistry)是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律、阐明药物的化学本质的综合性学科,是建立在多种化学学科和生物学学科基础之上的一门独立的、有特定研究范围的基础应用学科,涉及无机化学、有机化学、物理化学、生物化学、免疫学、分析化学、分子生物学、生理学、毒理学、量子化学、结晶学、光谱学、计算机图形学等多学科,并为药理学、药物分析学、药剂学等所有药学专业学科服务,是药学领域中重要的带头学科。

## 二、药物化学的研究范围

药物化学的研究范围是:第一,如何有效利用现有化学药物,即普通药物化学。它是关于已知药物作用并临床应用的药物的合成、提取分离、分析确证、理化性质、构效关系以及化学结构改造等的研究。具体包括:①研究现有药物的合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新试剂、新工艺、新技术、新方法,即为生产化学药物进一步提供经济合理的方法和工艺,降低生产成本,获取最高经济效益。②研究现有药物的理化性质,探索其与临床用药的关系,建立临床用药的化学理论基础,指导临床用药,如解决药物的化学配伍禁忌问题,建立药物质量控制标准与方法等。③研究现有药物的构效关系,结合动物实验和药物的临床应用,观察药物的药效、不良反应,确定药效基团、毒性基团;对现有药物进行化学结构改造,进一步简化药物结构,增加疗效,降低毒副作用,发展新药。④研究现有药物在人体内的代谢过程、方式、产物,为新药开发提供理论基础。普通药物化学是我们学习的主要内容。第二,如何进行药物设计、发展新药即高等药物化学。它是关于怎样发现一个安全有效的药物的研究过程,上述过程即是不断探索开发新药的途径和方法,创制新药的过程。

## 三、药物化学的研究任务

药物化学的研究对象是化学药物,早期的药物化学以化学学科为主导,包括天然药物和化学药物的性质、制备方法和质量检测等内容。随着科技发展,天然药物化学、合成药物化学和药物分析等学科相继建立。现代药物化学则是以化学学科与生物学科互相渗透为主要特征的一门综合性学科,涉及生物学、医学和药学等各个学科,研究内容扩展到药物的化学结构与生物活



性之间的关系(构效关系)、药物在生物体内的代谢过程、药物分子在生物体中作用的靶点以及药物与靶点结合的方式,并从分子水平上解析药物作用机制和作用方式,运用计算机辅助进行药物设计等,研究与开发新药已成为现代药物化学的主要任务。

综上所述,药物化学既要研究化学药物的结构、理化性质及其变化规律,又要研究药物的体内代谢、作用机制及构效关系,其主要任务是寻找和开发新药。

基于研究对象和学科特点,药物化学的主要任务有如下三个方面:

#### (一)为有效利用现有化学药物提供理论基础

研究药物的化学结构与理化性质、化学稳定性、体内代谢、药效之间的关系及变化规律,可为药物的贮存与保管、剂型的选择与制备、药物分析方法的确立、临床合理用药及配伍、药物化学结构修饰等奠定必要的化学理论基础。因此,有效利用现有化学药物理论基础,在当前药物临床使用中已不可或缺,是药物化学的一项基本任务。

#### (二)为化学药物的生产提供经济合理的方法和工艺

药物化学的另一项基本任务是研究化学药物的合成原理,选择和设计适合我国国情的生产工艺路线和条件,提高合成水平,改进合成路线和工艺,降低生产成本,获取更大经济效益。将药物化学研究成果运用于药物生产实践,现已形成药物化学一个新的分支学科——化学制药工艺学。

#### (三)寻求优良新药,不断探索研究开发新药的途径与方法

通过多种途径和方法来寻找、发现具有进一步研究开发前景的先导化合物(lead compound),对其进行结构改造和优化,开发出疗效好、毒副作用小的新药是当今药物化学的首要任务。目前,创新药物的研究已经构成药物化学的一个重要分支学科——药物设计学。

### 先导化合物

先导化合物是通过各种途径或方法得到的具有一定生物活性的化合物,可以用来作为进行结构修饰和结构改造的模型,对其进一步优化可获得预期药理作用的药物。

总之,药物化学的总体目标是有效利用现有化学药物和研发新药,不断提供药物新品种,促进医药工业发展,提高人类健康水平。

## 四、药物的化学结构与命名

### (一)药物常见的化学结构及名称

化学药物大都是有机化合物,在其结构中存在基本骨架和化学官能团。其基本骨架主要包括两类:一类是只含有碳原子的脂肪烃环、芳烃环,另一类是除碳氢原子外,还含有氮、氧、硫等杂原子的杂环。药物结构中常见的化学骨架及名称见表 1-1。



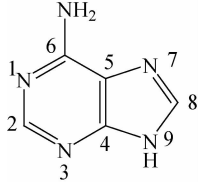
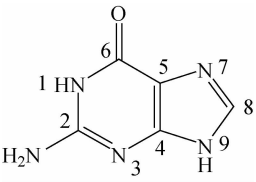
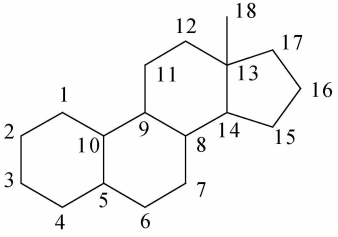
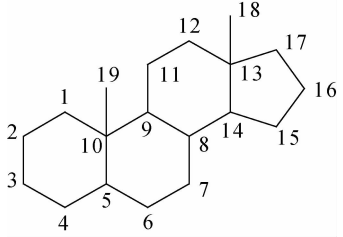
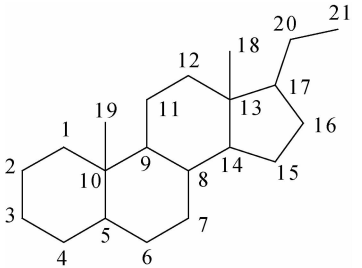
表 1-1 药物结构中常见的化学骨架及名称

名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
环戊烷		环己烷	
苯		萘	
呋喃		噻吩	
吡咯		吡唑	
咪唑		噁唑	
噻唑		三氮唑	
四氮唑		哌啶	
哌嗪		吡啶	
哒嗪		嘧啶	



续表

名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
吡嗪		茛	
吲哚		苯并咪唑	
喹啉		异喹啉	
苯并嘧啶		苯二氮草	
苯并噁唑		苯并咪唑	
吩噻嗪		尿嘧啶	
胸腺嘧啶		胞嘧啶	

名称	化学结构及编号	名称	化学结构及编号
腺嘌呤		鸟嘌呤	
雌甾烷		雄甾烷	
孕甾烷			

## (二)常见的药物命名

药物的名称包括药物的通用名、化学名和商品名。

### 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(Trade name),又称为品牌名(Brand name),药物也不例外。药品的商品名通常是针对药物的最终产品,即剂量和剂型已确定的含有一种或多种药物活性成分的药物。因此,含有相同药物活性成分的药物,在不同的国家不同的生产企业可能以不同的商品名销售,即使在同一个国家,由于生产厂商的不同,也会出现不同的商品名。药品的商品名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种药品,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. 药品的通用名

药品的商品名是每个企业自己所选用的药品名称,对于同一种药品来讲,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 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。

我国药典委员会编写的《中国药品通用名称(CADN)》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。

### 3. 药物的化学名

每个化学药物都有特定的化学结构,为了准确地表述药物的化学结构,通常使用其化学命名。

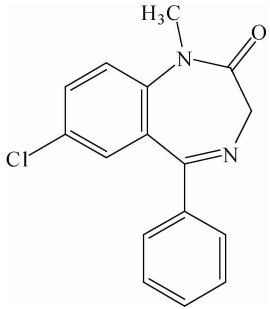
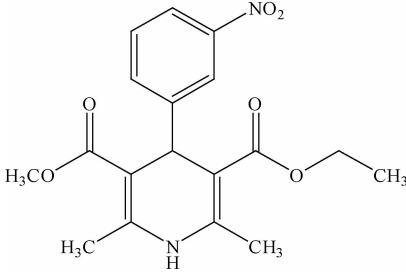
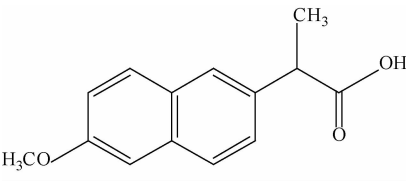
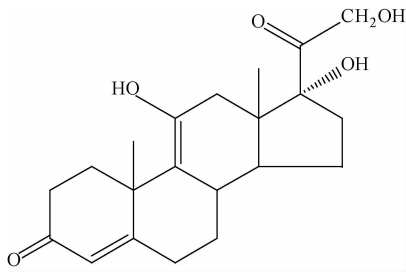
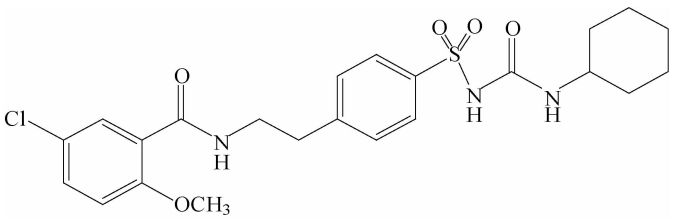
药物的化学名是根据其化学结构式来进行命名的,以一个母体为基本结构,然后将其他取代基的位置和名称标出。药物的化学名以药物的化学结构为基本点,反映药物的本质,具有规律性、系统性和准确性的特点,不会发生混淆和误解。

化学名称可参考国际纯化学和应用化学会(IUPAC)公布的有机化合物命名原则及中国化学会公布的《有机化学物质系统命名原则(1980年)》进行命名。由于美国化学文献(CA)的应用范围日益扩大,已被广泛接受,也成为药品化学命名的基本依据之一。化学命名的基本原则是从化学结构选取一特定的部分作为母体,规定母体的位次编排法,将母体以外的其他部分均视为其取代基,对于手性化合物规定其立体构型或几何构型。表 1-2 列出了一些药物的结构和命名。

表 1-2 药物的结构和命名举例

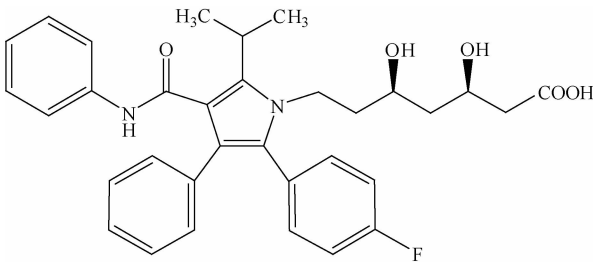
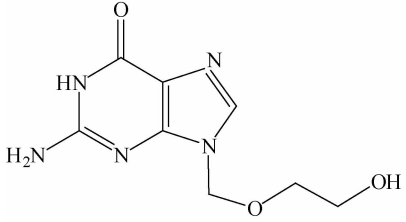
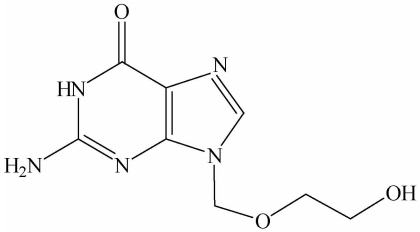
通用名	化学结构	母核结构	主要用途
氨苄西林		$\beta$ -内酰胺环	抗菌药物
环丙沙星		喹诺酮	抗菌药物

续表

通用名	化学结构	母核结构	主要用途
地西洋		苯二氮草环	苯二氮草类
尼群地平		1,4-二氢吡啶环	降压药
萘普生		萘环	非甾体类 抗炎药
氢化可的松		甾体	糖皮质激素
格列本脲		苯环	降糖药



续表

通用名	化学结构	母核结构	主要用途
阿托伐他汀		吡咯烷环	降血脂药
阿昔洛韦		鸟嘌呤环	抗病毒药
氯丙嗪		吩噻嗪环	抗精神病药



## 第二章 中枢神经系统药物

中枢神经系统药物对中枢神经活动起到抑制或兴奋的作用,用于治疗相关疾病。按其作用和治疗疾病分类,主要有镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神失常药、镇痛药、中枢兴奋药等。



### 第一节 镇静催眠药



#### 学习要求

掌握镇静催眠药结构类型。

掌握异戊巴比妥、地西泮的结构、名称、理化性质及用途。

熟悉巴比妥类药物和苯并氮杂卓类药物的构效关系。

熟悉苯巴比妥、奋乃静、唑吡坦的结构和用途。

了解硫喷妥钠、奥沙西泮、阿普唑仑的结构和用途。

镇静药(Sedatives)可使人处于安静或思睡状态,催眠药(Hypnotics)可引起类似正常的睡眠,两者并无严格区别,常因剂量不同产生不同效果,通常在小剂量时表现镇静作用,较大剂量时表现为催眠,大剂量时则产生麻醉、抗惊厥的作用。此类药物长期应用,几乎都可产生耐受性和依赖性,突然停药可产生戒断症状,临床应用时要严格控制剂量,避免长期使用。

镇静催眠药按化学结构可分为巴比妥类、苯二氮杂卓类及其他类。

#### 一、巴比妥类

##### (一) 结构分析

巴比妥类药物(Barbiturates)是巴比妥酸(丙二酰脲)的衍生物,此类药物是应用时间较长及较广泛的镇静催眠药。巴比妥酸本身并无治疗作用,只有5位碳上两个氢原子被其他基团取代后,才呈现活性。巴比妥类药物按其作用时间的不同可分为长效类(6~8h)、中效类(4~6h)、短效类(2~3h)和超短效类(1/4h)四种类型。

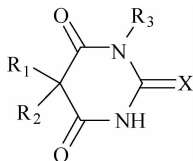






表 2-1 常用的巴比妥类药物

名称	类型	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
苯巴比妥 (Phenobarbital)	长效	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H	=O
异戊巴比妥 (Amobarbital)	中效	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	-H	=O
司可巴比妥 (Secobarbital)	短效	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	=O
海索巴比妥 (Hexobarbital)	超短效	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	=O
硫喷妥钠 (Thiopental Sodium)	超短效	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-SNa

(二)理化通性

1. 性状

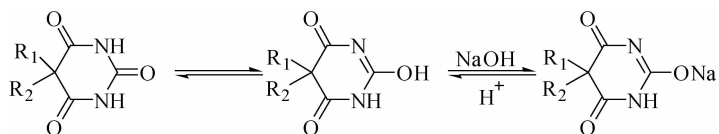
巴比妥类药物一般为白色结晶或结晶性粉末,加热多能升华,不溶于水,易溶于乙醇及有机溶剂;含硫巴比妥类药物,有不适臭味;在干燥空气中较为稳定,遇酸、氧化剂或还原剂时,其环通常不会破裂。

课堂互动

图示说明巴比妥类药物为什么具有弱酸性?

2. 弱酸性

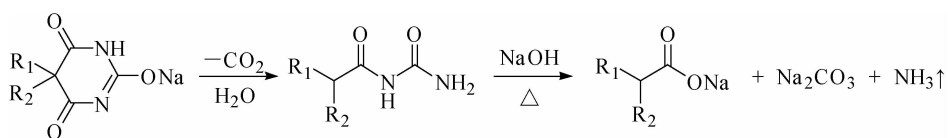
巴比妥类药物结构中的亚胺上的氢,受相邻两个羰基的影响,很活泼,能使酰亚胺基互变异构成烯醇式结构,显弱酸性。可与碱金属形成可溶性的盐类,如钠盐可供配制注射液使用,也可利用此性质,采用中和法测定其含量。



巴比妥类药物酸性比碳酸酸性弱,其钠盐水溶液不稳定,易吸收空气中二氧化碳而析出药物,使溶液呈现浑浊。故本类药物钠盐注射液不能与酸性药物配伍使用或暴露在空气中。

3. 水解性

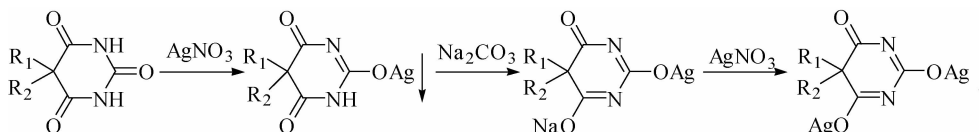
巴比妥类药物中的酰脲结构使其具有水解性,水解程度及产物与水解条件有关,随温度和pH值的升高,水解速度加快。其钠盐水溶液室温放置即可水解,钠盐在吸湿的情况下也能水解成无效的物质。因此巴比妥类药物钠盐注射液须制成粉针,临用时配制。



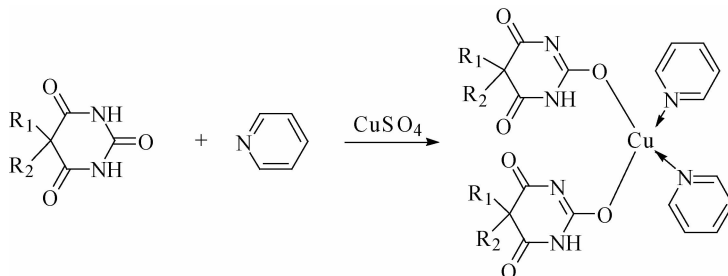
#### 4. 与金属离子成盐反应

巴比妥类药物具有丙二酰脲结构,可用丙二酰脲类的一般鉴别试验鉴别。

(1)与硝酸银作用:在碳酸钠溶液中与硝酸银试液作用,生成可溶性的一银盐,加入过量的硝酸银试液可生成不溶性的二银盐沉淀,该沉淀溶于氨试液。



(2)与吡啶-硫酸铜试液作用:与吡啶-硫酸铜试液作用显紫色或生成紫色沉淀,含硫巴比妥显绿色。



#### (三)影响巴比妥类药物作用的因素

巴比妥类药物属于结构非特异性的药物,其镇静催眠作用的强弱和快慢与药物的解离常数  $pK_a$  和脂溶性(脂水分配系数)有着密切关系,作用时间的长短与药物在体内代谢难易有关。

##### 1. 解离常数 $pK_a$ 对药效的影响

药物是以分子形式透过细胞膜,以离子形式发挥作用,这就要求药物要有一定的解离度。在生理  $pH(7.4)$  的条件下,巴比妥类药物在体内解离的程度不同,透过细胞膜和通过血脑屏障,进入脑内的药物量也有差异,因此镇静催眠作用的强弱和作用的快慢也就不同。巴比妥酸衍生物解离常数  $pK_a$  与其 5 位碳上取代基数目有关,见表 2-2。

表 2-2 几种巴比妥酸衍生物的  $pK_a$  和未解离百分率

名称	5 位碳上取代基数目	$pK_a$	未解离百分率	镇静催眠作用
巴比妥酸	0	4.12	0.05	无
5-苯基巴比妥酸	1	3.75	0.02	无
苯巴比妥	2	7.40	50	有
海索巴比妥	2	8.40	90.91	有



## 课堂互动

巴比妥类药物为结构非特异性药物,影响其活性强弱的因素主要有哪些?

由此可看出,巴比妥酸和 5-苯基巴比妥酸在生理 pH 的条件下,几乎全部解离,99%以上是离子状态,几乎不能透过细胞膜和血脑屏障,进入脑内的药量极微,故无镇静催眠作用。而 5,5-双取代衍生物如苯巴比妥和海索巴比妥未解离的分子分别占 50%和 90.91%,易被吸收和进入大脑中枢发挥作用,而且未解离比例大的海索巴比妥的作用比苯巴比妥快。

## 2. 脂溶性(脂水分配系数)对药效的影响

药物具有亲水性才能在体液中转运,具有亲脂性才能透过血脑屏障,到达作用部位。故药物必须有适当的脂溶性(脂水分配系数)。

① 巴比妥类药物 5 位碳上两个取代基,碳原子总数在 4~8 之间,脂水分配系数较合适,具有良好的镇静催眠作用;当碳原子总数超过 8 时,可导致化合物产生惊厥作用。5 位上有苯基如苯巴比妥,则具有抗癫痫作用。

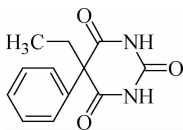
② 2 位碳上氧原子以硫原子替代如硫喷妥钠,则增大脂溶性,起效快,作用时间短。

③ 在亚胺的氮原子上引入一个甲基如海索巴比妥,可降低酸性和增加脂溶性,起效快。

## 3. 5 位碳上取代基对药物作用时间的影响

巴比妥类药物 5 位碳上取代基的氧化反应是代谢的主要途径。当 5 位碳上取代基为烷烃或苯环,在体内不易被氧化,作用时间长,为长效催眠药如苯巴比妥。当 5 位碳上取代基为不饱和和烯烃如司可巴比妥、海索巴比妥,在体内易被氧化,作用时间短,为短效催眠药。

[苯巴比妥(Phenobarbital)]又名鲁米那(Luminal)。



苯巴比妥

## 1. 结构分析

环丙二酰脲,甲基,苯基。

## 2. 化学名

5-乙基-5-苯基-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮。

## 3. 理化性质

### (1) 性状

本品为白色有光泽的结晶性粉末;无臭,味微苦。能溶于乙醇或乙醚,略溶于三氯甲烷,极微溶于水。熔点为 174.5~178℃。

### (2) 化学性质

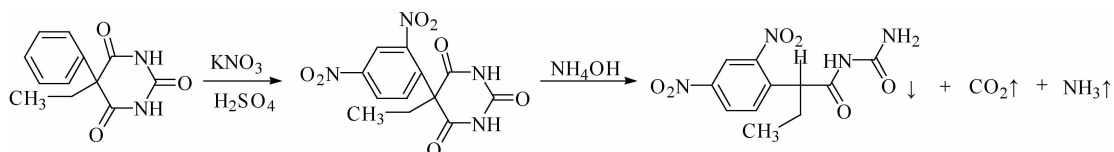
本品的酰亚胺基可互变异构成烯醇式结构,显弱酸性,pKa 为 7.40,在氢氧化钠或碳酸钠溶液中溶解。可得到苯巴比妥钠(Phenobarbital Sodium),其 10%水溶液 pH 值为 9.5~10.5,与酸性药物接触或吸收空气中的二氧化碳,可析出苯巴比妥沉淀。



本品固体在干燥空气中较稳定,钠盐溶液放置易水解,生成 2-苯基丁酰脲而失去活性。

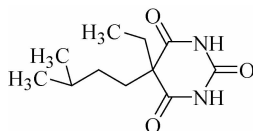
本品在碳酸钠溶液中与硝酸银试液作用,生成可溶性的一银盐,加入过量的硝酸银试液可生成不溶性的二银盐沉淀,该沉淀溶于氨试液。与吡啶-硫酸铜试液作用显紫红色。

本品分子中具有苯环,可与亚硝酸钠-硫酸试液作用,即显橙黄色,随即转橙红色。与甲醛-硫酸试剂作用,接界面产生玫瑰红色。可用于区别不含苯基的巴比妥类药物。



4. 作用及用途 本品具有镇静催眠和抗惊厥作用。临床上用于治疗焦虑、失眠,也可治疗惊厥及癫痫大发作;副作用为用药后有头晕和困倦等后遗症,久用可产生耐受性和依赖性,多次连用可出现蓄积中毒,以及呼吸抑制等。

〔异戊巴比妥(Amobarbital)〕



异戊巴比妥

#### 1. 结构分析

环丙二酰脲,甲基,异戊基。

#### 2. 化学名

5-乙基-5-(3-甲基丁基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。

#### 3. 理化性质

##### (1) 性状

本品为白色结晶性粉末,无臭,味苦。易溶于乙醇或乙醚,溶于三氯甲烷,极微溶于水。熔点为 155~158.5℃。

##### (2) 化学性质

本品的酰亚胺基可互变异构成烯醇式结构,显弱酸性,pKa 为 7.8。在氢氧化钠或碳酸钠溶液中溶解。可得到异戊巴比妥钠(Amobarbital Sodium),其 5%水溶液 pH 值为 9.5~11.5,与酸性药物接触或吸收空气中的二氧化碳,可析出异戊巴比妥沉淀。

#### 4. 作用及用途

临床用于镇静、催眠及抗惊厥。

## 二、苯二氮草类药物

苯二氮草(Benzodiazepines)类药物为 20 世纪 60 年代上市的一类镇静催眠药,同时具有抗焦虑、抗惊厥的作用,由于此类药物毒副作用较小,在临床上已几乎取代了巴比妥类,成为镇静、催眠、抗焦虑的首选药物。



(一) 苯二氮草类药物发展概况

苯二氮草类药物是 1,4-苯并二氮杂草的衍生物,1960 年首先用于临床的是氯氮草 (Chlordiazepoxide, 利眠宁), 用于治疗焦虑不安、精神紧张、失眠等病症。在氯氮草的结构改造中, 发现二氮草环上氮氧化和脒基的结构不是活性的必要部分, 经结构简化制得同类型的地西洋 (Diazepam, 安定), 作用较氯氮草强, 除治疗神经官能症外, 现认为是控制癫痫状态的较好药物。对地西洋进行结构改造, 得到一系列临床用药, 见表 2-3。



知识链接

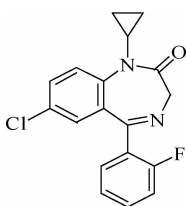
20 世纪 50 年代, F. Hoffmann-LaRoche 制药公司的研究人员 L·H·斯顿巴赫被安排开展镇静剂方面的研究, 由于博士期间的课题为苯并二氮草类染料的合成, 他从此方面入手寻找具有镇静作用的化合物, 结果均无所获。后来在清洗仪器时发现一个小瓶中有白色结晶析出, 他没有把这些结晶当做废物丢弃, 而是及时去检测了活性, 意外地发现其具有很好的安定作用, 经结构测定, 确定是七元环的骈合产物, 这就是氯氮草 (Chlordiazepoxide)。

表 2-3 常用苯二氮草类药物

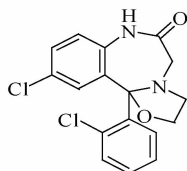
名称	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
地西洋 (Diazepam)	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl
硝西泮 (Nitrazepam)	-H	-H	-H	-NO <sub>2</sub>
氯硝西泮 (Clonazepam)	-H	-H	-Cl	-NO <sub>2</sub>
氟地西洋 (Fludiazepam)	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-Cl
替马西泮 (Temazepam)	-CH <sub>3</sub>	-OH	-H	-Cl
奥沙西泮 (Oxazepam)	-H	-OH	-H	-Cl
劳拉西泮 (Lorazepam)	-H	-OH	-Cl	-Cl

(二) 构效关系

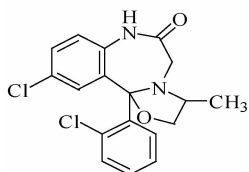
① A 环 (七元亚胺内酰胺环) 是活性必需的; ② A 环 1 位用甲基取代有利, 如地西洋, 链长增加, 可延长作用, 如氟托西泮 (Flutoprazepam) 为长效安定; ③ B 环 7 位引入吸电子基可明显增强活性, 如硝西泮 (Nitrazepam); ④ C 环 2 位引入吸电子基团 (Cl, F), 可增强活性, 如劳拉西泮 (Lorazepam)、氯硝西泮 (Clonazepam); ⑤ A 环 4, 5 位双键被饱和或并入四氢噁唑环增加镇静和抗抑郁作用, 如氯沙唑仑 (Cloxazolam), 美沙唑仑 (Mexazolam); ⑥ A 环 1, 2 位并入三唑环可以增强药物对受体的亲和力和代谢稳定性, 如艾司唑仑 (Estazolam)、阿普唑仑 (Alprazolam)、三唑仑 (Triazolam) 等。



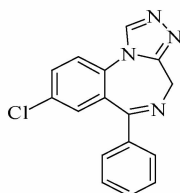
氟托西洋



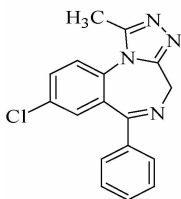
氯沙唑仑



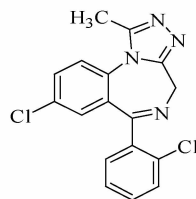
美沙唑仑



艾司唑仑

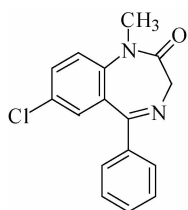


阿普唑仑



三唑仑

〔地西洋(Diazepam)〕



地西洋

## 1. 结构分析

1,4-苯并二氮杂草, 氯, 内酰胺, 亚胺。

## 2. 化学名

1-甲基-5-苯基-7-氯-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮。

## 3. 理化性质

## (1) 性状

本品为白色或类白色结晶性粉末; 无臭, 味微苦。易溶于三氯甲烷及丙酮, 可溶于乙醇, 几乎不溶于水。熔点为 130~134℃。

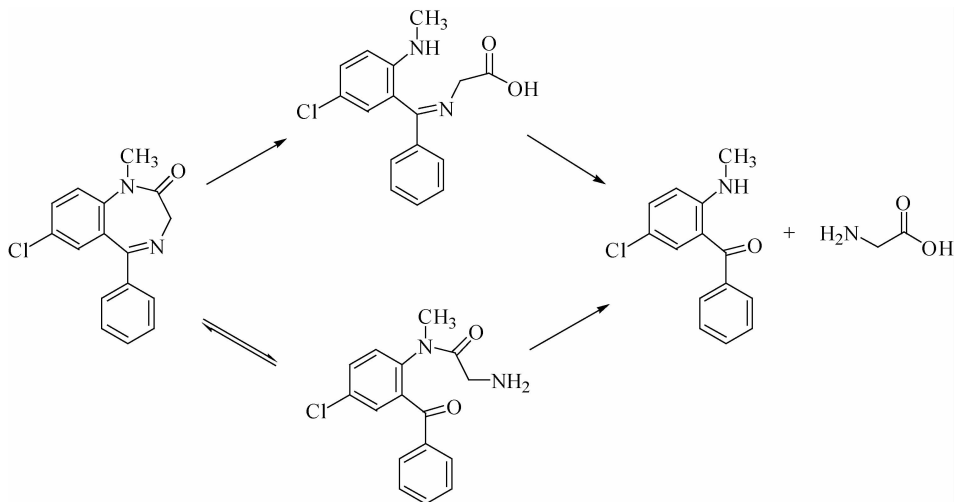
## 课堂互动

如何通过结构改造减少地西洋 1,2 位的水解开环?



## (2) 化学性质

本品分子中具有内酰胺及亚胺的结构,在酸或碱性溶液中,受热易水解,生成 2-甲氨基-5-氯-二苯甲酮和甘氨酸。水解开环发生在 1,2 位或 4,5 位,或两过程平行进行。4,5 位开环为可逆的,在酸性情况下开环,在中性和碱性情况下闭环。口服药物后,在胃酸作用下,4,5 位开环,当开环的衍生物进入碱性的肠道后,又闭环成原药。因此,4,5 位间开环,不影响药物的生物利用度。

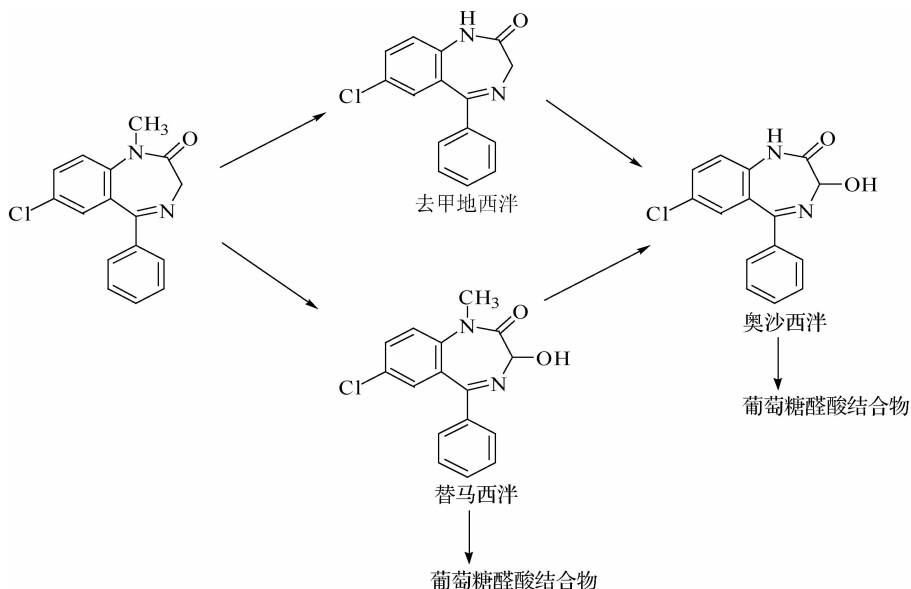


本品溶于硫酸,在紫外光灯(365 nm)下检视,显黄绿色荧光。

本品溶于稀盐酸,加碘化铋钾试剂,即产生橙红色沉淀,放置颜色加深。

## (3) 体内代谢

本品代谢产物仍有活性,被开发成药物使用,即为替马西洋、奥沙西洋,此后又发现了劳拉西洋。它们疗效与地西洋相似,毒副作用小。





#### 4. 作用及用途

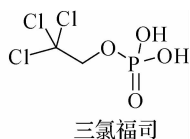
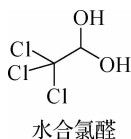
本品具有抗焦虑、镇静、催眠、抗癫痫等作用。临床用于治疗焦虑症、失眠及各种神经官能症。

### 三、其他类

#### (一) 醛类

水合氯醛(Chloral Hydrate)是最早用于催眠的有机药物,口服或直肠给药易从肠道吸收,起效快,是一种安全、可靠的催眠药。缺点是有特臭、味微苦及胃肠道刺激。

三氯福司(Triclofos)是水合氯醛的衍生物,作用和水合氯醛相似,无水合氯醛的不良反应。

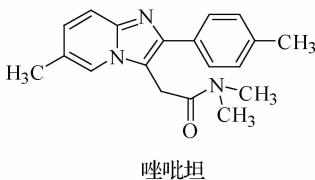
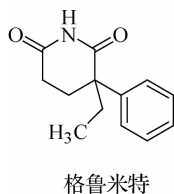


#### (二) 具有酰胺结构的杂环化合物

由于巴比妥类药物的结构共性较大,再在这类药物中寻找更理想的镇静催眠药较困难,因此合成了一系列含有酰胺结构的杂环化合物。

哌啶二酮类如格鲁米特(Glutethimide, 导眠能)和喹唑酮类如甲喹酮(Methaqualone, 安眠酮),作用的强度和时间的类似巴比妥类药物。

吡唑并吡啶类如唑吡坦(Zolpidem)和环吡咯酮类如佐匹克隆(Zopiclone)是新结构类型的催眠药,镇静催眠作用强,类似苯二氮草类药物,无成瘾性和耐受性。



## 第二节 抗癫痫药



### 学习要求

熟悉苯妥英钠、卡马西平的结构、名称、理化性质及用途。

了解抗癫痫药的结构类型。

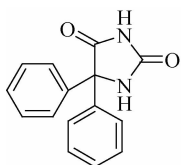
癫痫是由大脑局部神经元过度兴奋,产生阵发性放电,所导致的慢性、反复性和突发性的脑功能失调。表现为不同程度的运动、感觉、行为和自主神经障碍等症状。抗癫痫药可以抑制大脑神经的兴奋性,用于防止和控制癫痫的发作。临床采用联合用药治疗癫痫病的情况比较普



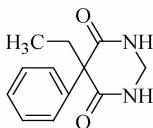
遍。大部分患者需要长期用药,要注意该类药物的毒性和副作用。

巴比妥类药物和苯二氮草类药物中的苯巴比妥和地西洋、氯硝西洋、硝西洋等药物在临床广泛用于癫痫病的治疗。

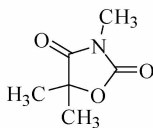
将巴比妥类药物分子的羰基去掉一个,为五元环的乙内酰脲类化合物,仍具有抗惊厥作用,由此发现了苯妥英(Phenytoin)。根据巴比妥类药物的结构改造还得到一些药物,通称环内酰脲类抗癫痫药物如扑米酮(Primidone)、三甲双酮(Trimethadione)、乙琥胺(Ethosuximide)。



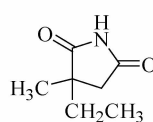
苯妥英



扑米酮

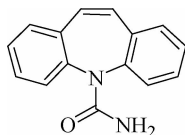


三甲双酮

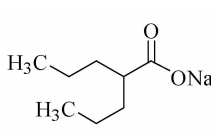


乙琥胺

常用的抗癫痫药物还有二苯并氮草类药物如卡马西平(Carbamazepine)和脂肪酸类如丙戊酸钠(Sodium Valproate)等。

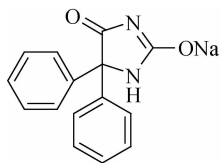


卡马西平



丙戊酸钠

〔苯妥英钠(Phenytoin Sodium)〕



苯妥英钠

### 1. 结构分析

咪唑烷二酮,苯基。

### 2. 化学名

5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮钠盐。

### 课堂互动

比较苯巴比妥和苯妥英钠的结构和性质有何异同?

### 3. 理化性质

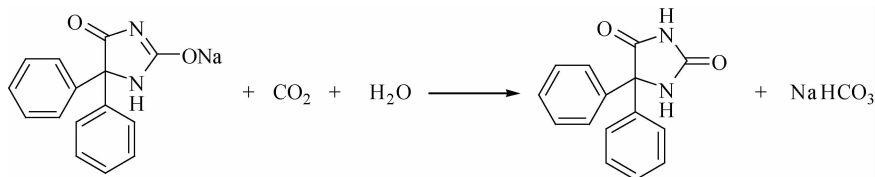
#### (1) 性状

本品为白色粉末;无臭、味苦;微有引湿性。易溶于水,溶于乙醇,几乎不溶于三氯甲烷或乙醚。

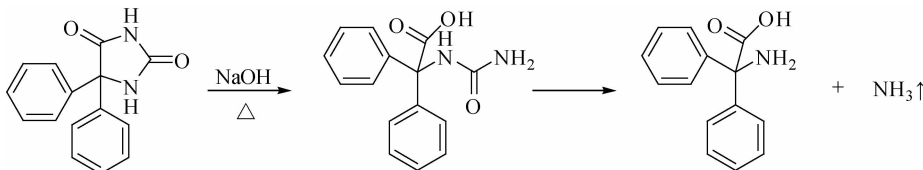
#### (2) 化学性质

本品可吸收空气中的二氧化碳,分解成苯妥英;水溶液显碱性反应,常因部分水解而发生浑

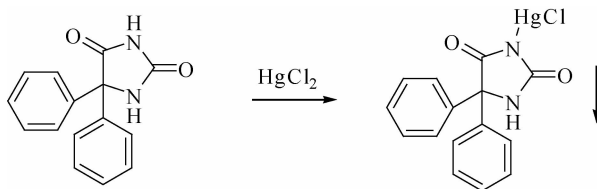
浊。故本品及水溶液都应密闭保存或新鲜配制。



本品分子中具有内酰胺结构,在碱性溶液中受热易水解,可生成二苯基脲基乙酸,最后生成二苯基氨基乙酸,并释放出氨。



本品水溶液加二氯化汞试液,可生成白色沉淀,在氨试液中不溶。

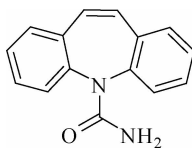


本品与吡啶-硫酸铜试液作用显蓝色。

#### 4. 作用及用途

本品具有抗癫痫和抗心率失常作用,对癫痫大发作效果好,也可用于三叉神经痛及某些类型的心律不齐;不良反应有行为改变、笨拙或步态不稳、思维混乱、发音不清,手抖神经质或烦躁易怒,对血象、肝功能及血钙等均有影响。

〔卡马西平(Carbamazepine)〕又名酰胺咪嗪。



卡马西平

##### 1. 结构分析

二苯并氮杂草,甲酰胺。

##### 2. 化学名

5*H*-二苯并[*b*,*f*]氮杂草-5-甲酰胺。

##### 3. 理化性质

###### (1) 性状

本品为白色或几乎白色的结晶性粉末,几乎无臭;易溶于三氯甲烷,略溶于乙醇,几乎不溶于水或乙醚。熔点为 189~193℃。



## (2) 化学性质

本品在干燥状态及室温下较稳定。片剂在潮湿的环境中可生成二水合物,导致片剂表面硬化、溶解和吸收困难,药效下降;长时间光照,可发生聚合和氧化反应,生成有色物,故需避光密闭保存。

本品与硝酸共热,显橙红色。

## 4. 作用及用途

本品用于治疗癫痫大发作和综合性局灶性发作,不良反应为视力模糊、复视、眼球震颤等中枢神经系统反应,以及头晕、乏力、恶心、呕吐等,对血象、肝功能等也有影响。

# 第三节 抗精神失常药



## 学习要求

掌握抗精神失常药结构类型。

掌握盐酸氯丙嗪的结构、理化性质、体内代谢及用途。

熟悉氟哌啶醇、氯氮平的结构、名称及用途。

了解吩噻嗪类药物的构效关系及抗精神病药的发展。

抗精神失常药(Antipsychotic Drugs)是用于治疗各种精神疾病的一类药物。根据药物的主要适应证,抗精神失常药可分为抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂症和抗焦虑药四类。

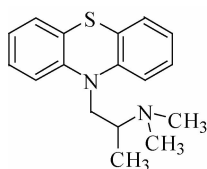
抗精神失常药物按化学结构可分为吩噻嗪类和其他类。

### 一、抗精神病药

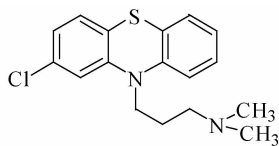
对精神神经疾病的治疗,早先采用溴化钾,或者用电休克等方法治疗。自20世纪50年代初期,开始使用氯丙嗪治疗精神病以来,药物治疗逐渐成为精神疾病治疗的主要手段。抗精神病药物可在不影响意识清醒的条件下,对精神病的症状控制产生明显效果,如控制兴奋、躁动、幻觉及妄想等。抗精神病药可根据化学结构,按母核不同分成如下几类:吩噻嗪类;噻吨类(硫杂蒯类);丁酰苯类;二苯氮草类;取代苯甲酰胺类等。其中吩噻嗪类、噻吨类(硫杂蒯类)、二苯氮草类统称为三环类,都是由吩噻嗪类的结构改造而来。

#### (一) 吩噻嗪类

吩噻嗪类药物是一类重要的抗精神失常药,最早应用临床的是抗组织胺药物异丙嗪(Promethazine),用以治疗由组织胺引起的过敏症,并兼有镇静作用。在研究异丙嗪的构效关系时,发现氯丙嗪(Chlorpromazine)具有很强的抗精神失常作用,而成为第一个治疗精神病的药物,氯丙嗪的发现为精神病的药物治疗开辟了新领域。



异丙嗪



氯丙嗪

氯丙嗪虽然具有较好的疗效,但其毒性和副作用也大,为了寻找毒副作用小、疗效好的新药,对氯丙嗪进行了构效关系的研究和一系列结构改造工作,见表 2-4。

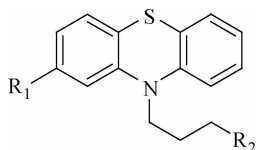


表 2-4 氯丙嗪结构改造后的药物

名称	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
乙酰丙嗪 (Acetylpromazine)	—COCH <sub>3</sub>	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
三氟丙嗪 (Triflupromazine)	—CF <sub>3</sub>	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
奋乃静 (Perphenazine)	—Cl	
氟奋乃静 (Fluphenazine)	—CF <sub>3</sub>	
三氟拉嗪 (Trifluoperazine)	—CF <sub>3</sub>	
氟奋乃静庚酸酯 (Fluphenazine Enanthate)	—CF <sub>3</sub>	
氟奋乃静癸酸酯 (Fluphenazine Decanoate)	—CF <sub>3</sub>	

吩噻嗪 2 位用乙酰基或三氟甲基取代氯,得乙酰丙嗪(Acetylpromazine)或三氟丙嗪(Triflupromazine)。将 10 位侧链上的二甲氨基以哌嗪衍生物取代,得到抗精神失常作用更强的药物,如奋乃静(Perphenazine)、氟奋乃静(Fluphenazine)和三氟拉嗪(Trifluoperazine)。其中三氟拉嗪对精神分裂症紧张型和妄想型的疗效较好。若将侧链有羟乙基哌嗪的药物与长链脂肪酸成酯,则成为长效药物,如氟奋乃静的庚酸酯(Fluphenazine Enanthate)、癸酸酯(Fluphenazine Decanoate),可每隔 2~3 周注射一次。

构效关系研究表明:① 吩噻嗪环上 2 位的氯原子是活性必需原子,可用其他吸电子基团取代,活性强弱顺序为:—CF<sub>3</sub>>—Cl>—COCH<sub>3</sub>;② 吩噻嗪母核与侧链上碱性氨基之间相隔 3

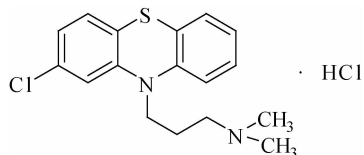


个碳原子是吩噻嗪类药物的基本结构特征。碳链延长或缩短则活性减弱或消失。若相隔 2 个碳原子,则抗精神病活性减弱而抗组胺作用增强;③ 侧链末端的碱性基团常为叔胺,可为开链的二甲胺基,也可为环状的哌嗪或哌啶基,其中以哌嗪基的作用最强;④ 将侧链含有羟基的药物与长链脂肪酸成酯,改变药物脂溶性,延长药物作用时间,可得到长效的抗精神失常药。

#### 知识链接

氯丙嗪是第一个用于治疗精神病的药物,在研究吩噻嗪类抗组胺药异丙嗪的过程中,发现其除了具有抗组胺作用外,还具有镇静作用,并能延长大鼠对巴比妥的睡眠时间。进一步研究异丙嗪的构效关系,发现氯丙嗪具有很强的抗精神失常作用。氯丙嗪于 20 世纪 50 年代初上市,用于治疗精神分裂症和躁狂症。氯丙嗪的发现改变了精神分裂症患者的预后,并在西方国家掀起了非住院化运动,使许多精神病患者不必被终身强迫关锁在医院里。氯丙嗪的发现具有里程碑式的意义,为精神病的化学治疗开辟了新的领域。

[盐酸氯丙嗪(Chlorpromazine Hydrochloride)]又名冬眠灵。



盐酸氯丙嗪

#### 1. 结构分析

吩噻嗪环,氯,N,N-二甲基。

#### 2. 化学名

N,N-二甲基-2-氯-10H-吩噻嗪-10-丙胺盐酸盐。

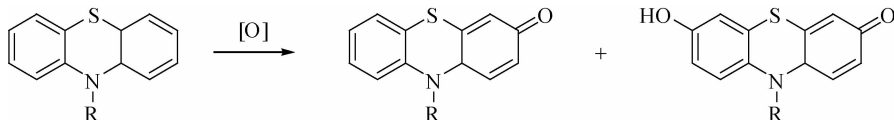
#### 3. 理化性质

##### (1) 性状

本品为白色或乳白色结晶性粉末,有微臭,味极苦,有引湿性。易溶于水、乙醇或三氯甲烷,不溶于乙醚或苯。熔点为 194~198℃。

##### (2) 化学性质

本品水溶液呈酸性反应,注射液的 pH 值应为 3.0~5.0,遇碱可析出游离氯丙嗪沉淀,故本品不能与碱性药物配伍使用;水溶液遇氧化剂时氧化变色。加硝酸后可能形成自由基或醌式结构而显红色,渐变淡黄色。与三氯化铁试液作用,显稳定的红色。



本品结构中的吩噻嗪环,易被氧化,在空气或日光中放置,逐渐变为红色。为防止变色,其注射液在生产中加入连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠或维生素 C 等抗氧化剂,部分病人用药后,在强烈日光照射下发生严重的光化毒反应。



## 课堂互动

抗精神失常药物主要有哪些结构类型？每类各举一例说明。

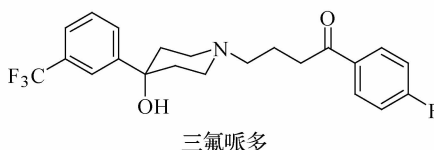
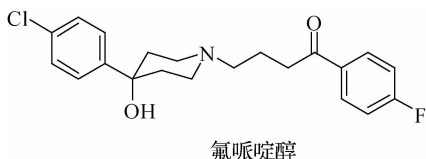
## 4. 作用及用途

本品临床用于治疗精神分裂症和躁狂症,大剂量时可用于镇吐、强化麻醉及人工冬眠;不良反应有口干、视物不清、上腹部不适、乏力、嗜睡、便秘等。对肝功能有一定影响,长期应用可引起锥体外系反应;对产生光毒性反应的病人,在服药期间要避免阳光的过度照射。

## (二)其它类

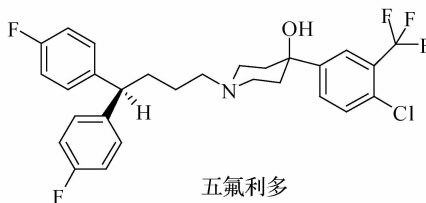
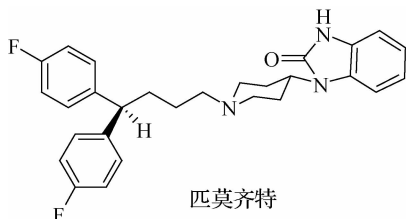
## 1. 丁酰苯类及其衍生物

在研究哌替啶类镇痛药的构效关系时,将哌啶环上的甲基改为丁酰苯基,除了镇痛作用外,还呈现类似氯丙嗪的作用。首先应用于临床的氟哌啶醇(Haloperidol),是一种有效的抗精神病药,对躁狂症和抑郁症都有效,无吩噻嗪类药物的毒性反应,之后又合成了作用更强的三氟哌多(Trifluoperidol)。



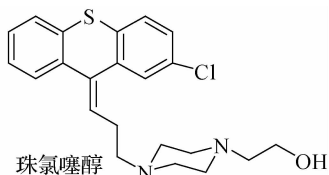
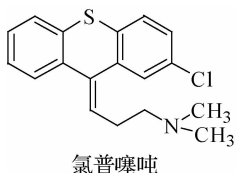
丁酰苯类构效关系研究表明:① 苯环的对位以氟原子取代,中枢抑制作用最强;② 羰基是必需结构;③ 与羰基相连的三个碳原子的末端,连接对位有取代基的哌啶环效果最好。

在改造丁酰苯类的结构过程中,发现了二苯丁基哌啶类抗精神病药,此类药物的共同特点是作用时间长,对各种类型的精神分裂症均有效,如匹莫齐特(Pimozide)和五氟利多(Penfluridol)。



## 2. 硫杂蒽类(噻吨类)

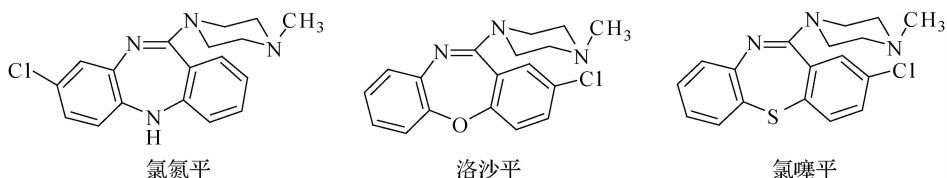
在氯丙嗪结构改造中,将吩噻嗪环的10位氮原子换成碳原子,并通过双键与侧链相连,得到硫杂蒽类抗精神病药如氯普噻吨(Clorprothixene,泰尔登)和珠氯噻醇(Zuclopentixol),早已广泛用于临床。





### 3. 二苯并氮草类

此类药物最早用于临床的是氯氮平(Clozapine),其作用机制与经典的抗精神病药物不同,被认为是非典型的抗精神病药物。与经典的抗精神病药物比较,锥体外系反应及迟发性运动障碍等毒副作用较轻,可用于治疗多种类型的精神分裂症。在氯氮平的结构改造研究中,又得到一些抗精神病药物如洛沙平(Loxapine)和氯噻平(Clothiapine)。

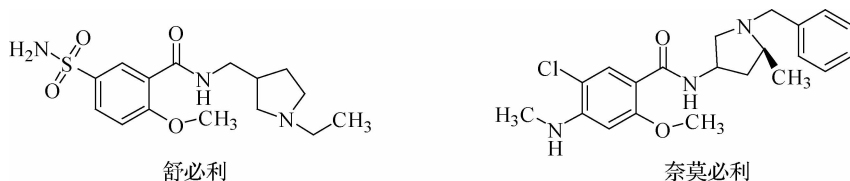


#### 知识拓展

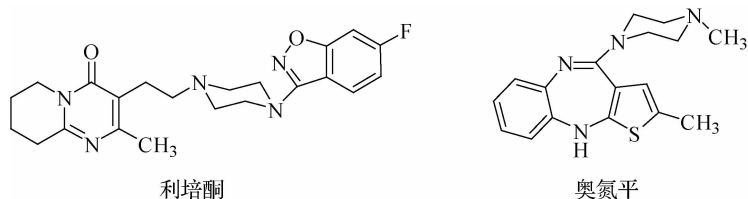
经典的抗精神病药物(Typical Antipsychotic Agents)是多巴胺受体拮抗剂,能阻断中脑-边缘系统及中脑-皮质系统通路的多巴胺受体,减低多巴胺的功能,从而发挥抗精神病作用。同时也导致了锥体外系的副反应。代表药物有氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇、舒必利等。非经典的抗精神病药物(Atypical Antipsychotic Agents)是指近年来问世的一些抗精神病药物。和传统的吩噻嗪类和氟哌啶醇药物不同,其拮抗多巴胺受体的作用较弱,可能是产生多巴胺和5-羟色胺受体的双相调节作用,其锥体外系的副反应较少,具有明显治疗精神病阳性和阴性症状的作用。代表药物有氯氮平、利培酮、奥氮平、齐拉西酮等。

### 4. 苯甲酰胺类

在普鲁卡因的结构改造中,得到苯甲酰胺类抗精神病药物如舒必利(Sulpiride)和奈莫必利(Nemonapride),具有较强的抗精神病和镇吐作用。



其他非典型的抗精神病药物还有利培酮(Risperidone)和奥氮平(Olanzapine),也没有或较少锥体外系反应及迟发性运动障碍等毒副作用。



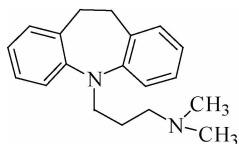
## 二、抗抑郁药

抑郁是情感活动发生障碍的精神失常症,表现为情绪异常低落,常有强烈的自杀倾向,并有自主神经或躯体性伴随症状。抑郁症现已成为世界第四大健康问题。抗抑郁药(Antidepress-

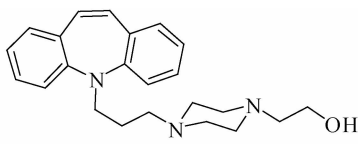


sants)可用于治疗抑郁症或抑郁状态。临床常用的抗抑郁药物按照作用机制的不同可分为单胺氧化酶抑制剂、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂和其他类。

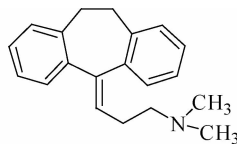
在氯丙嗪结构改造中,将吩噻嗪环的5位硫原子换成乙撑基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、乙烯基(-CH=CH-),使中间的环成为七元环,或同时将10位氮原子换成碳原子,得三环类抗抑郁药如丙米嗪(Imipramine)、奥匹哌醇(Opipramol)和阿米替林(Amitriptyline),此类药物副作用小,显效快,适用于治疗忧郁症。此类药物是通过抑制神经突触前端去甲肾上腺素和5-羟色胺的重摄取发挥作用。



丙米嗪

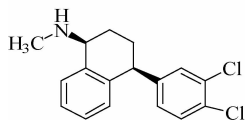


奥匹哌醇

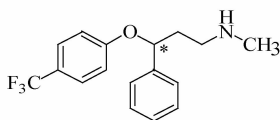


阿米替林

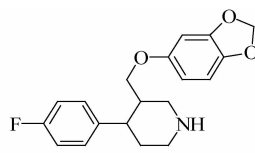
选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(Selected Serotonin-Reuptake Inhibitors, SSRIs)为第二代抗抑郁药,在临床上应用广泛。如氟西汀(Fluoxetine)及其代谢产物去甲氟西汀均可强烈抑制5-羟色胺的再吸收,而对中枢的去甲肾上腺素和多巴胺的摄取无影响,可提高5-羟色胺在突触间隙中的浓度,从而改善患者的情绪,为较强的抗抑郁药。



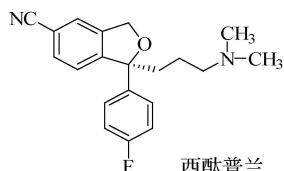
舍曲林



氟西汀



帕罗西汀



西酞普兰

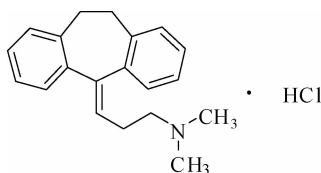


氟伏沙明

### 知识链接

在SSRIs类药物氟西汀上市后,抗抑郁药进入了一个崭新的时代。SSRIs与三环类近似,但无依赖性,不良反应低,是目前抗抑郁新药中开发最多的一类药物。SSRIs类的5个产品被我国精神医学界形象地称为“五朵金花”,分别是:氟西汀(百优解)、帕罗西汀(赛乐特)、舍曲林(左洛复)、氟伏沙明(兰释)以及西酞普兰(喜普妙)。

〔盐酸阿米替林(Amitriptyline Hydrochloride)〕



盐酸阿米替林



### 1. 结构分析

二苯并环庚烯,二甲氨基。

### 2. 化学名

*N,N*-二甲基-3-(10,11-二氢-5*H*-二苯并[*a,d*]环庚三烯-5-亚基)-1-丙胺盐酸盐。

### 3. 理化性质

#### (1) 性状

本品为白色或类白色粉末,无臭,味苦,有烧灼感,随后有麻木感,熔点为 195~199℃,溶于水、乙醇,不溶于乙醚。

#### (2) 化学性质

本品具双苯并稠环共轭体系。对光较敏感,易被氧化,故需避光保存。

### 4. 作用及用途

本品适用于各型抑郁症,或抑郁状态,疗效优于丙咪嗪,亦用于治疗小儿遗尿症。本品经肝脏代谢,主要代谢产物为去甲替林,仍具有活性。

## 三、抗焦虑药

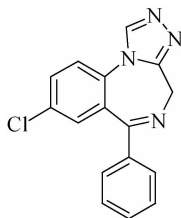
抗焦虑药物(Antianxiety Drugs or Anxiolytics)是指人体使用后,在不明显或不严重影响中枢神经其他功能的前提下,选择性地消除焦虑症状的一类药物。主要包括巴比妥类、苯二氮草类、非苯二氮草类、抗抑郁药和 $\beta$ 受体阻断药。目前临床上巴比妥类药已很少使用,常用的抗焦虑药物是苯二氮草类、非苯二氮草类和抗抑郁药。抗焦虑药物的主要适应症状是焦虑、紧张、恐惧、失眠。常用于各种焦虑障碍、心身疾病、睡眠障碍、应激障碍等疾病的治疗。

### (一) 苯二氮草类药物

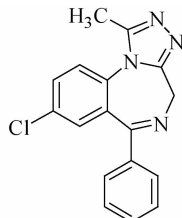
苯二氮草类药物为目前应用最广泛的抗焦虑药,对于控制精神焦虑,紧张和伴随的不安有明显效果。由于其抗焦虑作用快而强,副反应少,安全性高,因而为临床普遍采用。

阿普唑仑(Alprazolam)又名佳静安定,具有抗焦虑、抗抑郁、抗惊厥、肌肉松弛和镇静、催眠作用。临床主要用于抗焦虑和催眠治疗。口服吸收迅速完全,1~2h后达到高峰,半衰期 12~15h。

艾司唑仑(Estazolam)又名舒乐安定。本药作用于大脑边缘系统和脑干网状结构,并能降低大脑组织氧化过程,加强大脑保护性抑制作用。其中抗焦虑和镇静作用与地西洋、阿普唑仑相同,安眠作用与硝西泮相似。主要用于失眠、焦虑、紧张、恐惧等症。口服吸收良好,1~2h血浆浓度达到高峰。在肝脏代谢,代谢产物有活性,药物经肾脏排泄,也可入乳汁。



艾司唑仑



阿普唑仑

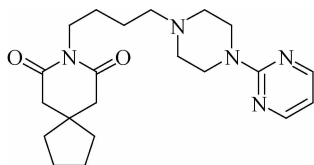


## (二) 非苯二氮草类药物

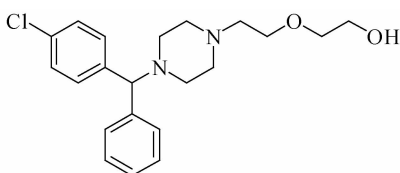
丁螺环酮(Buspirone)是一种新型的非苯二氮草类的药物,是氮杂螺环癸烷二酮化合物,是高选择性的抗焦虑药物,不与苯二氮草类受体亲和,也不对 GABA 受体产生影响。本药不具有镇静催眠作用和药物的依赖,也没有抗惊厥和肌肉松弛作用,对神经内分泌功能无影响。适用于急、慢性焦虑状态,对焦虑伴有轻度抑郁者也有效。

羟嗪(Hydroxyzine)又名安他乐,属皮质下活动抑制剂,能阻断中枢和外周的组胺受体,具有弱的抗焦虑、镇静催眠、中枢性肌肉松弛、抗胆碱及抗组胺作用。用于紧张、焦虑、激动性神经症及胃肠道疾病伴有的焦虑,也可用于催眠及心身疾病,如慢性过敏性皮肤病。

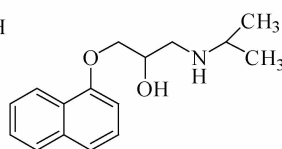
$\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂,主要药物为普萘洛尔(Propranolol,心得安),能阻断周围交感神经的 $\beta$ 肾上腺素能受体,对躯体性焦虑尤其是焦虑症的心血管症状,或有药物滥用倾向者普萘洛尔最为适宜。



丁螺环酮



羟嗪



普萘洛尔

## 第四节 镇痛药



### 学习要求

掌握吗啡、哌替啶的结构、理化性质、体内代谢及用途。

熟悉镇痛药的结构类型、构效关系和作用机制。

熟悉可待因、美沙酮的结构和用途。

了解喷他佐辛、芬太尼等其他镇痛药。

疼痛是许多疾病的常见症状,是直接作用于身体的伤害性刺激在脑内的反映,也是一种保护性警觉机能。剧烈疼痛不仅使病人痛苦,而且还会引起血压降低、呼吸衰竭,甚至导致休克而危及生命。现常用于镇痛的药物主要有两大类:一类是抑制前列腺素合成的解热镇痛药,通常用于外周的钝痛,在第四章讨论;另一类是作用于阿片受体的镇痛药,主要用于急性锐痛。两类药物的作用机制不同,适应证和副作用也不同。

本节讨论的镇痛药作用于中枢神经系统的阿片受体,通过激动阿片受体,激活脑内镇痛系统,阻断痛觉传导,提高痛阈,产生中枢性的镇痛作用。在治疗剂量下,它不影响意识和其他感觉(如触觉、听觉、视觉等)。大部分该类物质若连续、反复使用有麻醉作用和成瘾性,故又称为麻醉性镇痛药,并被联合国国际麻醉药品管理局列为管制药品,其镇痛效果和作用机制既不同



于解热镇痛药,也有别于麻醉药。

镇痛药按结构和来源分为吗啡及其半合成衍生物、合成镇痛药和内源性多肽类物质等三类,本章主要讨论前两类药物。

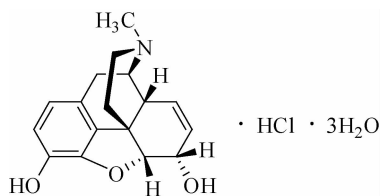
### 一、吗啡及其衍生物

阿片具有悠久的用药历史,很早就用于镇痛止咳。阿片是罂粟的浆果浓缩物,呈棕黑色膏状,内含 20 多种生物碱,其中吗啡的含量最高,约为 9%~17%。1805 年从阿片中分离提纯得到吗啡纯品,1847 年确定其分子式,1927 年阐明其化学结构,1952 年成功地完成全合成的工作,1968 年确定了其绝对构型。至此,吗啡成为最早发现并应用于临床的有效镇痛药。

#### 知识链接

阿片的原生植物是罂粟。将罂粟未成熟带籽果实中白色浆汁干燥后,形成棕黑色膏状物即得阿片(俗称烟土),我国历史上称其为鸦片。阿片主要含吗啡、可待因、蒂巴因和罂粟碱等 20 多种生物碱,其中吗啡含量最高,一般占 9%~17%。阿片的生物活性大部分是由吗啡所致,阿片作为粉剂和酞剂(阿片酞、复方樟脑酞)已经被广泛使用了许多世纪。

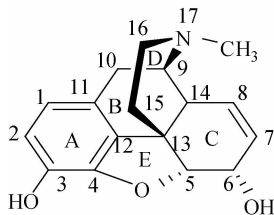
〔盐酸吗啡(Morphine Hydrochloride)〕



盐酸吗啡

#### 1. 结构分析

吗啡具有五个环,分别为 A、B、C、D、E。其中含有部分氢化的菲环(A、B、C),和一个哌啶环(D)。环上有五个手性碳原子(5R、6S、9R、13S、14R)。B/C 环呈顺式,C/D 环呈反式,C/E 环呈顺式。(一)-吗啡的构象呈三维的“T”型,A、B 和 E 环构成“T”型的垂直部分,C 和 D 环为其水平部分,吗啡的镇痛活性与其立体结构严格相关,仅(一)-吗啡有活性。



#### 2. 理化性质

##### (1) 性状

本品为白色、有丝光的针状结晶或结晶性粉末;无臭,遇光易变质。本品在水中溶解,在乙醇中略溶,在三氯甲烷或乙醚中几乎不溶。

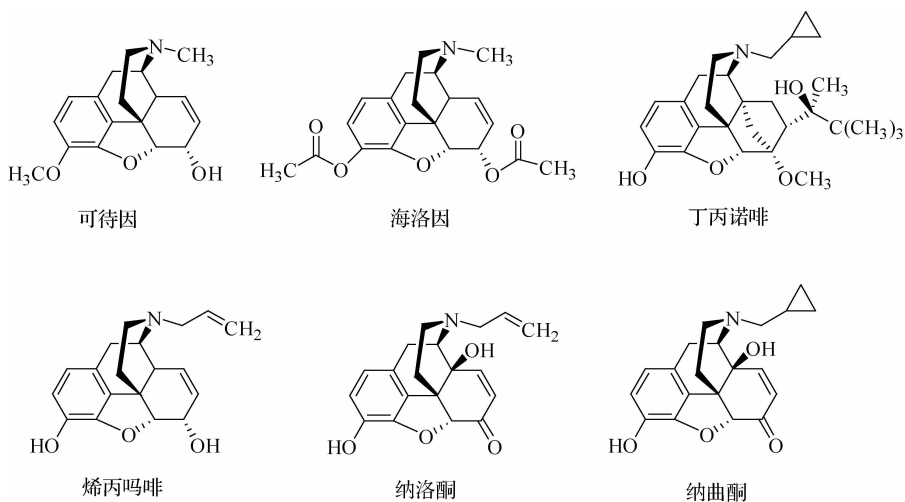




(2)吗啡 3,6 羟基的乙酰化。将吗啡 3,6 位羟基同时乙酰化,得到海洛因,镇痛作用为吗啡的 5~10 倍,但成瘾性也急剧增强,是毒品之王。

(3)将吗啡 6 位羟基氧化成酮,7,8 位双键还原,14 位引入羟基得羟吗啡酮。镇痛活性和成瘾性均增加;将羟吗啡酮的 3 位酚羟基甲基化后得羟考酮,则镇痛活性下降。羟考酮目前主要用于慢性中重度疼痛、癌性疼痛。

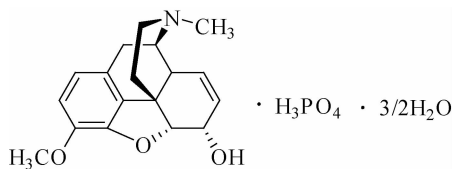
(4)吗啡 17 位 N-甲基的结构修饰。在对 17 位取代基的各种修饰中,发现了烯丙吗啡、纳洛酮和纳曲酮,其中烯丙吗啡和纳洛酮是以烯丙基取代了 17 位的 N-甲基,其镇痛活性降低,但可作为阿片受体的拮抗剂,可用于阿片类药物中毒的解毒及戒毒。



### 知识拓展

纳洛酮为白色结晶或类白色结晶性粉末,有吸湿性;在水、稀酸、强碱中溶解,在乙醇中微溶,在乙醚、三氯甲烷中几乎不溶。其水溶液显酸性。因含酚羟基可与  $\text{FeCl}_3$  试液反应显淡蓝紫色。纳洛酮为阿片受体专一性拮抗剂,其拮抗阿片受体的作用强度顺序为  $\mu$  受体  $>$   $\kappa$  受体  $>$   $\delta$  受体。是研究阿片受体的理想工具药,也是吗啡中毒的解毒剂。

〔磷酸可待因(Codeine Phosphate)〕



磷酸可待因

#### 1. 结构分析

与吗啡相似,3 位为甲氧基。

### 课堂互动

比一比,可待因与吗啡的结构有何相同之处? 如何用化学方法区分?



## 2. 理化性质

### (1) 性状

本品为白色细微的针状结晶性粉末；无臭，有风化性，水溶液显酸性反应。本品在水中易溶，在乙醇中微溶，在三氯甲烷或乙醚中极微溶解。

### (2) 化学性质

本品水溶液加入氨试液使呈碱性，不得生成沉淀。加入氢氧化钠溶液，可析出白色沉淀，熔点为 154~158℃。

本品与三氯化铁试液作用不显色，但与浓硫酸共热后，因 3 位醚键断裂生成酚羟基，与三氯化铁作用即显蓝色。

本品与含亚硒酸的硫酸反应显绿色，渐变为蓝色。

## 3. 作用及用途

本品为中枢性镇咳药。临床主要用于无痰的剧烈干咳，有轻度成瘾性。口服或肌肉注射均吸收良好。

## 二、合成镇痛药

对吗啡骨架作适当改变，依次打开 E、C、B、D 环，简化其结构，产生了苯基哌啶类、氨基酮类、苯吗喃类、吗啡烃类及其他类等全合成镇痛药。

### 课堂互动

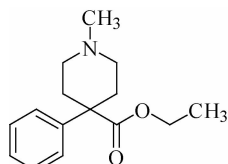
比一比，合成镇痛药的主要结构类型与吗啡的结构有何相同之处？

#### (一) 苯基哌啶类

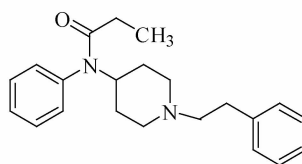
苯基哌啶类首先用于临床的是哌替啶，结构较吗啡简单，仅具有吗啡的 A 环和 D 环，镇痛作用约为吗啡的十分之一，具有起效快、作用时间短、成瘾性弱等特点，不良反应较少，口服效果较吗啡好。在哌替啶的构效关系研究中，发现了芬太尼，镇痛机制与吗啡相似，为阿片受体的强激动剂，具有高效、高亲脂性和持续时间短的特点，镇痛剂量对呼吸抑制作用轻、成瘾性较弱等特点，作用强度约为吗啡的 80 倍，哌替啶的 500 倍，常用其枸橼酸盐。

#### (二) 氨基酮类

氨基酮类镇痛药美沙酮为开链类阿片受体的激动剂，是一个高度柔性分子。美沙酮结构中有两个苯环及二甲氨基和酮基，但无哌啶环。



哌替啶

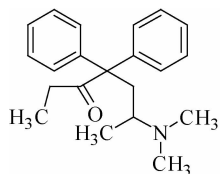


芬太尼

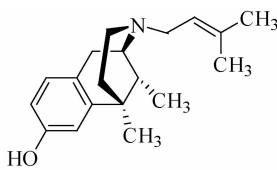


### (三) 苯吗喃类

苯吗喃类为三环化合物(相当于吗啡的 A、B、D 环),代表性药物有喷他佐辛(又名镇痛新),它是第一个用于临床的非成瘾性阿片类镇痛药。喷他佐辛结构中有三个手性碳原子,具有旋光性,其左旋体活性大于右旋体 20 倍,临床用其外消旋体。



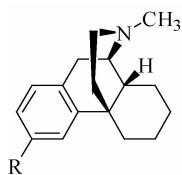
美沙酮



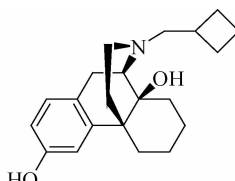
喷他佐辛

### (四) 吗啡喃类

吗啡喃类化合物是吗啡分子去除呋喃环后的衍生物。N-甲基吗啡喃(N-Methylmorphinan)镇痛作用弱,在其结构中引入 3-羟基,其左旋体称左啡诺(Levorphanol),镇痛作用是吗啡的 4 倍。布托啡诺被称为拮抗性镇痛药,该药物是阿片  $\kappa$  受体激动剂, $\mu$  受体拮抗剂,成瘾性小,对减轻中度至重度疼痛作用安全而有效。

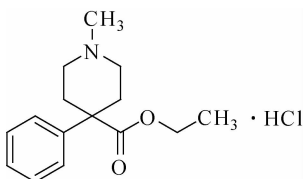


R=H, N-甲基吗啡喃  
R=OH, 左啡诺



布托啡诺

[盐酸哌替啶(Pethidine Hydrochloride)]又名度冷丁。



盐酸哌替啶

#### 1. 结构分析

酯键,哌啶环

#### 2. 化学名

1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐。

#### 3. 理化性质

##### (1) 性状

本品为白色结晶性粉末;无臭或几乎无臭。本品在水或乙醇中易溶,在三氯甲烷中溶解,在乙醚中几乎不溶。熔点为 186~190℃。

##### (2) 化学性质

本品具有酯的特性,在酸催化下易水解,但由于苯基的空间位阻和电子效应,酯键较稳定,在

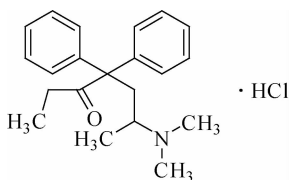


pH 为 4 时最稳定,短时间煮沸不会水解。本品与碳酸钠溶液作用,析出游离碱,为油滴状物。本品的乙醇溶液与三硝基苯酚的乙醇溶液反应,生成黄色结晶性沉淀,熔点为 188~191℃。

#### 4. 作用及用途

本品为阿片受体  $\mu$  受体激动剂,临床用于各种剧烈疼痛的止痛。镇痛作用比吗啡弱,仅有吗啡的 1/10,但成瘾性亦弱,不良反应少。由于其起效快,作用时间短,常用于分娩疼痛,对新生儿呼吸抑制作用影响较小。

〔盐酸美沙酮(Methadone Hydrochloride)〕



盐酸美沙酮

#### 1. 结构分析

二甲氨基,酮羰基。

#### 2. 化学名

(±)-4,4-二苯基-6-二甲氨基-3-庚酮盐酸盐。

#### 3. 理化性质

##### (1) 性状

本品为无色结晶或白色结晶性粉末;无臭。本品在乙醇或三氯甲烷中易溶,在水中溶解,在乙醚中几乎不溶。熔点为 230~234℃。

##### (2) 化学性质

本品分子中含有一个手性碳原子,具有旋光性。其左旋体活性大于右旋体。临床上常用其外消旋体。本品酮羰基位阻较大,因而化学反应活性较低,不发生一般羰基的反应如生成缩氨基脲或脎。本品的水溶液与甲基橙指示液反应,生成黄色沉淀。

#### 4. 作用及用途

本品为阿片受体激动剂,镇痛效果比吗啡、哌替啶强,其左旋体镇痛活性是右旋体的 20 倍。适用于各种剧烈疼痛,并有显著镇咳作用。毒性较大,有效剂量和中毒剂量比较接近,安全度小,但成瘾性较小,临床上主要用于吗啡、海洛因成瘾者的脱毒治疗。

#### 知识拓展

美沙酮属高度柔性开链化合物,因羰基易极化使碳原子带部分正电荷,与氨基氮原子上孤对电子有一定亲和力,可相互吸引并通过非共价键结合形成环状,故与苯基哌啶类有相似构象,呈现较强的镇痛作用。美沙酮的脱毒治疗就是人们常说的“以小毒换大毒”的典型运用。美沙酮的优点是作用时间长,口服效果好,治疗期戒毒痛苦少,同时对人的思维和行为不产生毒性影响。因此,美沙酮脱毒是目前国内外最常用的首选戒毒方法。



### 三、构效关系

吗啡及其衍生物的化学结构具有较大的区别,之所以均具有镇痛作用,大量的构效关系研究认为,这类药物与体内中枢神经系统中具有三维立体结构的阿片受体结合,而呈现镇痛作用。

#### 知识链接

经研究证实,阿片受体至少存在 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 三种不同类型。其中 $\mu$ 受体激动剂镇痛活性最强,成瘾性也最强; $\delta$ 受体激动剂成瘾性最小,镇痛作用也不明显; $\kappa$ 受体激动剂镇痛活性介于前两者之间,激活 $\kappa$ 受体后有一定的致焦虑作用。在构效关系研究中,人们对 $\mu$ 受体作用机制研究最多,对 $\kappa$ 受体模型的研究尚有待进一步检验,而对 $\delta$ 受体的研究还很少。

1954年根据吗啡及其衍生物的共同药效基团,人们提出了阿片受体的三点模型理论(图2-1)。即设想阿片受体主要包括三部分:①一个适合芳环的平坦区,可与药物的平坦芳香环发生疏水结合;②一个阴离子部位,能与镇痛药的阳离子发生静电结合作用;③一个合适的凹槽部位,能与药物的凸出部位相适应。

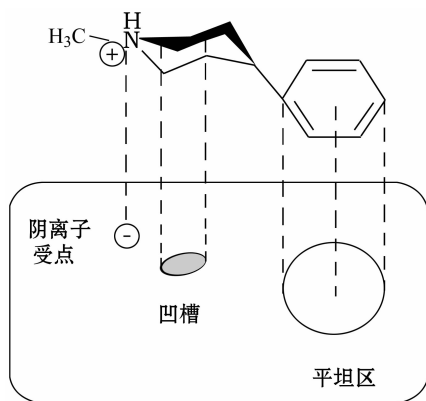


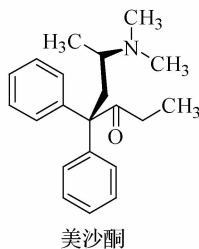
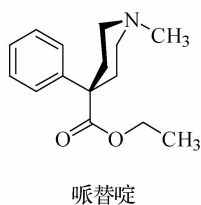
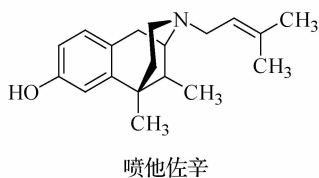
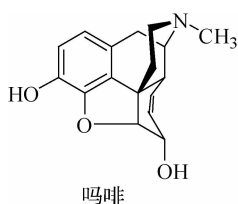
图 2-1 阿片受体三点模型

#### 课堂互动

中枢性镇痛药有哪些共同的结构特征?

相对于阿片受体,镇痛药的结构应包括以下三个部分:①分子结构中具有一个平坦的芳环结构;②分子中应具有一个碱性中心,在生理 pH 条件下,大部分电离为阳离子,碱性中心与平坦区的芳环在同一平面;③含有哌啶或类似哌啶的空间结构,而烃基部分在立体结构中应凸出于平面的前方。

吗啡及其衍生物都具有上述结构特点,结构简化后的全合成镇痛药如哌替啶、喷他佐辛等可通过键的旋转,也能全部或部分满足上述构象要求。美沙酮为开链化合物,通过羰基碳原子的部分正电荷与氮原子的未共用电子对的相互作用,形成了类似哌啶环的立体构象,从而满足了镇痛药的构象要求。



## 第五节 中枢兴奋药



### 学习要求

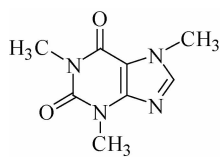
- 掌握中枢兴奋药的结构类型和作用机制。
- 掌握咖啡因的结构、理化性质及用途。
- 熟悉吡拉西坦的结构、理化性质及用途。
- 了解尼可刹米、盐酸甲氯芬酯的结构及用途。
- 了解中枢兴奋药的发展。

中枢兴奋药(Central Nervous System Stimulants)是能提高中枢神经系统活动功能的药物。通过选择性地兴奋延脑的呼吸中枢和血管运动中枢,使呼吸加快,血管收缩,血压升高,主要用于伤病严重和药物中毒(如巴比妥类药物中毒)时出现的呼吸、循环衰竭的急救,又称苏醒药(Analeptic)。用量过大可使中枢神经系统广泛强烈地兴奋,引起惊厥,由于能量衰竭,转入抑制,这种抑制称超限抑制,不能再被中枢兴奋药所消除,可因呼吸衰竭而危及生命。所以须控制用量,慎用,用药后要注意病人的反应。

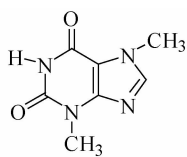
中枢兴奋药按照化学结构可分为生物碱类、苯乙胺类、酰胺类和其他类。

### 一、生物碱类

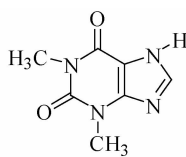
生物碱类中枢兴奋药主要有黄嘌呤类和其他类生物碱,黄嘌呤类药物主要有咖啡因(Caffeine)、可可碱(Theobromine)和茶碱(Theophylline),均为黄嘌呤(Xanthine)的甲基取代物,只是在取代位置和取代甲基的数目上稍有不同。咖啡因为1,3,7-三甲基黄嘌呤,茶碱为1,3-二甲基黄嘌呤,可可碱为3,7-二甲基黄嘌呤。



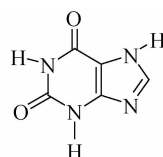
咖啡因



可可豆碱



茶碱



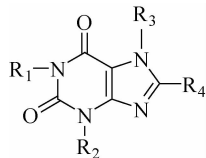
黄嘌呤

茶叶中含有 1%~5% 的咖啡因和少量茶碱和可可豆碱；咖啡豆中含有咖啡因；可可豆中含有较多的可可豆碱及少量的茶碱，均可人工合成生产。

咖啡因、茶碱和可可豆碱具有相似的药理作用，其中枢兴奋作用：咖啡因>茶碱>可可豆碱；兴奋心脏、松弛平滑肌及利尿作用：茶碱>咖啡因>可可豆碱。现在咖啡因主要用作中枢兴奋药，茶碱主要为平滑肌松弛药，可可豆碱现已不作药用。对黄嘌呤类生物碱进行结构修饰，获得了许多新的药物，如表 2-5 所示。

表 2-5 黄嘌呤生物碱类中枢兴奋药

名称	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
喘定	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH(OH)—CH <sub>2</sub> OH	H
咖麻黄碱	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH—CH(OH)(CH <sub>3</sub> )—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
巴米茶碱	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	—CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
己酮可可豆碱	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	H
丙戊茶碱	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
登布茶碱	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	—CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H

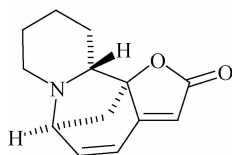


知识链接

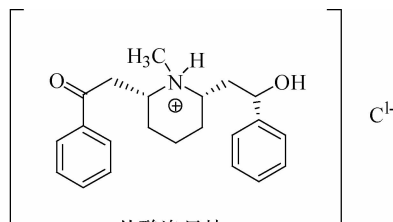
早在石器时代，人们发现咀嚼有些植物的种子、树皮或树叶有减轻疲劳和提神的功效。咖啡因是从茶叶、咖啡果中提炼出来的一种生物碱，适度地使用有祛除疲劳、兴奋神经的作用，可用于治疗神经衰弱和昏迷复苏；长期超剂量使用会对人体造成损害，一旦停止使用将出现精神萎靡、浑身困乏疲软等戒断症状，虽然其成瘾性较弱，戒断症状也不严重，但由于药物的耐受性而导致用药量不断增加时，咖啡因就不仅作用于大脑皮层，还能直接兴奋延髓，引起阵发性惊厥和骨骼震颤，损害肝、胃、肾等器官，因此被列入受国家管制的精神药品范围。



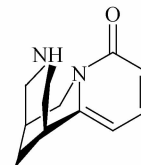
其他生物碱类中枢兴奋药包括一叶萩碱(Securinine)、盐酸洛贝林(Lobeline hydrochloride)、野靛碱(Cytosine)、土的宁(Strychnine)、尼麦角林(Nicergoline)等。



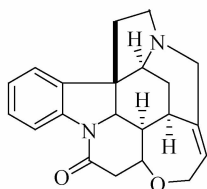
一叶萩碱



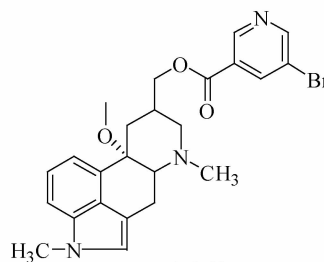
盐酸洛贝林



野靛碱

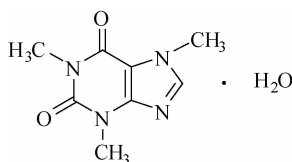


土的宁



尼麦角林

〔咖啡因(Caffeine)〕



咖啡因

### 1. 结构分析

黄嘌呤母核,甲基。

### 2. 化学名

1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮一水化合物。

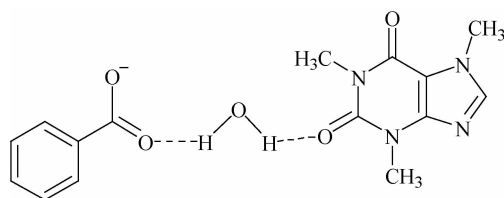
### 3. 理化性质

#### (1) 性状

本品为白色或带极微黄绿色,有绿色的针状结晶;无臭,味苦;有风化性;受热时易升华。在热水或三氯甲烷中易溶,在水-乙醇或丙酮中略溶,在乙醚中极微溶解。熔点为 235~238℃。

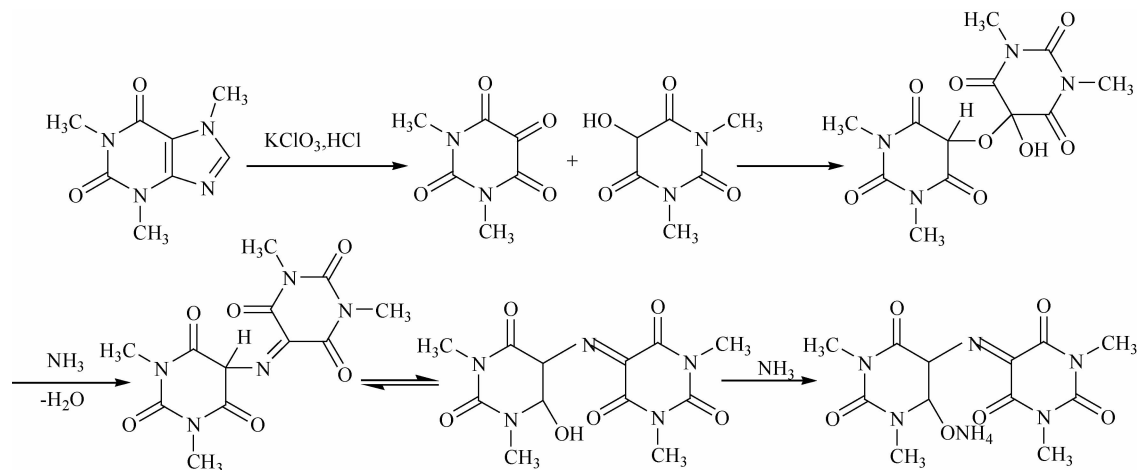
#### (2) 化学性质

本品的碱性极弱, $pK_a(HB^+)$  0.6,与强酸如盐酸、氢溴酸等也不能形成稳定的盐。为了增大溶解度,可与有机酸或其碱金属盐制成复盐,如安纳咖注射液(Caffeine and Sodium Benzoate Injection)就是咖啡因与苯甲酸钠的形成的复盐,与水分子形成分子间氢键,故水溶性增大,可制成注射剂。



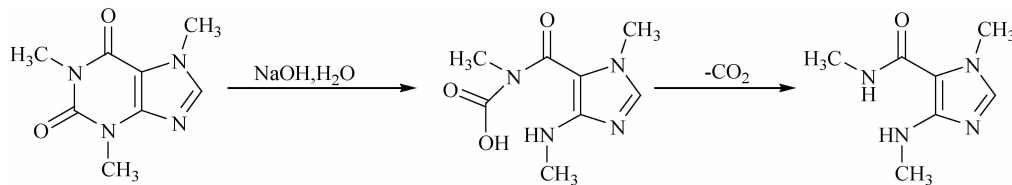
安钠咖注射液

本品与盐酸、氯酸钾在水浴上加热蒸干,所得残渣遇氨即生成紫色的四甲基紫脲酸铵,再加氢氧化钠,紫色即消失。此反应名为紫脲酸铵反应,是黄嘌呤类生物碱的特征鉴别反应。



本品的饱和水溶液与碘试液及稀盐酸反应,生成红棕色沉淀,在过量的氢氧化钠试液中沉淀复溶解,可用于鉴别。

本品具酰胺结构,对碱不稳定,与碱共热可分解为咖啡啉(Caffeidine),但石灰水碱性较弱不导致分解。



#### 4. 作用及用途

本品为中枢兴奋药。临床上主要用于严重传染病及中枢抑制药过量所导致的呼吸抑制和循环衰竭。此外,可配伍解热镇痛药治疗一般性头痛;配伍麦角胺治疗偏头痛。

### 二、酰胺类

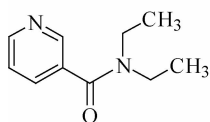
可分为芳酰胺类及脂酰胺类。尼可刹米(Nikethamide),又名可拉明(Coramine),为菸酸的结构类似物,是最早发现的芳酰胺类中枢兴奋药。

贝美格(美解眠,Bemegride)于1901年合成,而至1954年发现其具有抗巴比妥类的作用,4-位取代基的变化可对中枢兴奋作用有较大的影响。与巴比妥类相似,增大取代基的碳原子数

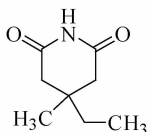


目可使药理作用向相反的方向变化。

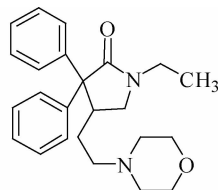
多沙普伦(吗啉吡咯酮, Doxapram)为贝美格的缩环衍生物。是一种新型中枢兴奋剂。对呼吸中枢有特异性的兴奋作用,而对中枢神经系统的兴奋作用较小,故安全范围比一般中枢兴奋药大。惊厥剂量为中枢兴奋剂量的70倍,国外已取代尼可刹米。能对抗安定引起的严重镇静作用,体内代谢迅速。美国药典已收载。



尼可刹米

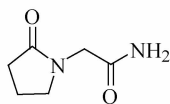


美解眠

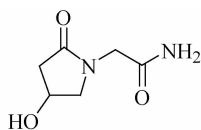


多沙普伦

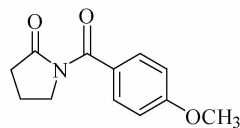
吡拉西坦(吡乙酰胺, 脑复康, Piracetam),为吡咯烷酮的N-乙酰胺衍生物,是一类新型促思维记忆药,可用于治疗脑外伤,一氧化碳及中枢抑制药中毒,老年痴呆,儿童智能低下等。在对本类药物广泛的研究过程中,通过改变2-吡咯烷酮的1,4,5位取代基团发现了一些能改善脑功能的药物,并用于临床或进行临床研究。1987年奥拉西坦(脑复智, Oxiracetam)在意大利上市,可促进磷酰胆碱和磷酰乙醇胺的合成,促进脑代谢,对记忆尤其是思维的集中比吡拉西坦更好,毒性小。同类药还有茴拉西坦(Aniracetam)、普拉西坦(Pramiracetam)、乙拉西坦(Etiracetam)、罗拉西坦(Rolziracetam)等。



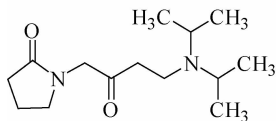
吡拉西坦



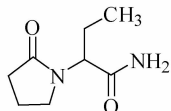
奥拉西坦



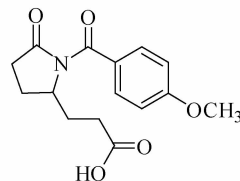
茴拉西坦



普拉西坦



乙拉西坦



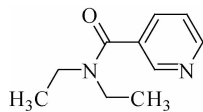
罗拉西坦

#### 知识链接

老年痴呆症常常发生在50岁以后,早期往往是以逐渐加重的健忘开始,如果不注意,通常不易发现;临床上按照病情的发展分为三个阶段:第一阶段为健忘期,主要表现是记忆力明显减退;第二阶段为混乱期,突出的表现是空间辨认障碍,容易迷路,不认识亲人或朋友;第三阶段是极度痴呆期,病人进入全面衰退状态,生活不能自理,如吃饭和穿衣均需人照顾,出现大小便失禁等症状。



〔尼可刹米(Nikethamide)〕



尼可刹米

### 1. 结构分析

吡啶, 甲酰胺

### 2. 化学名

*N,N*-二乙基-3-吡啶甲酰胺。

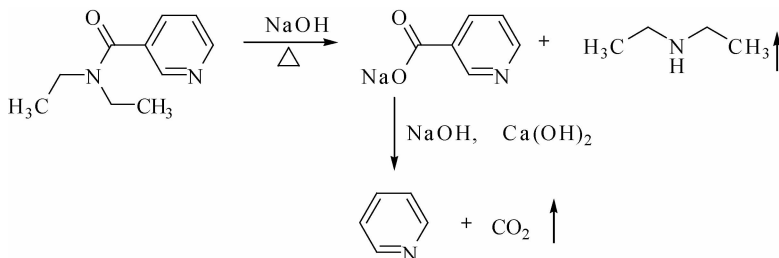
### 3. 理化性质

#### (1) 性状

本品为无色至淡黄色的澄清油状液体, 放置冷却, 即成结晶; 有轻微的特臭, 味苦; 有引湿性, 能与水、乙醇、三氯甲烷或乙醚任意混合; 熔点为 22~24℃。

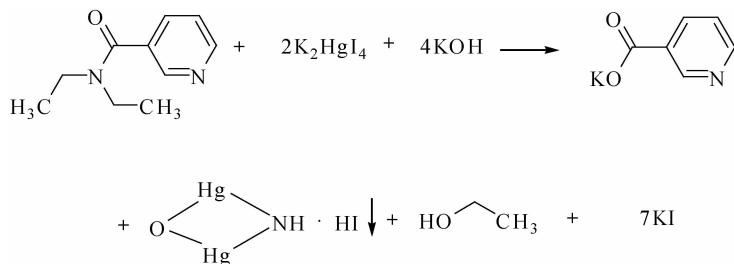
#### (2) 化学性质

本品分子结构中虽含有酰胺键, 但在一般条件下, 水解倾向较小, 其 25% 水溶液在 pH 为 3~7.5 时, 经高压灭菌或存放一年, 均无明显水解, 因此可制成注射液供临床使用。当与氢氧化钠试液共热时, 酰胺键可发生水解, 产生二乙胺, 具有氨臭, 能使湿润的红色石蕊试纸变蓝, 与适量钠石灰共热, 可进一步脱羧生成吡啶, 有特殊臭味。

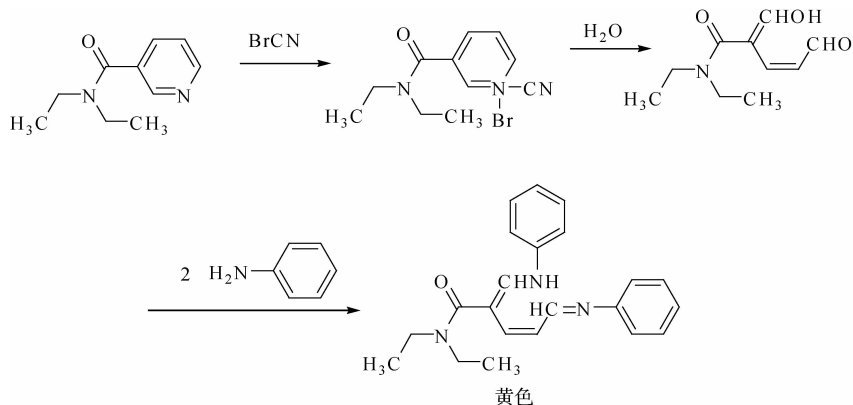


本品分子结构中的吡啶环可与重金属盐类形成沉淀, 用于鉴别。如与硫酸铜及硫氰酸铵试液反应生成草绿色沉淀。

本品与碱性碘化汞钾反应生成沉淀, 但不与碘化汞钾、碘或苦味酸试液产生沉淀, 化学反应式如下:



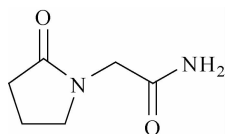
本品可发生戊烯二醛反应 (König 反应)。当溴化氰作用于吡啶环, 使环上的 N 原子由 3 价上升到 5 价, 吡啶环水解产生戊烯二醛, 再与苯胺缩合, 生成黄色的希夫碱。



#### 4. 作用及用途

本品为中枢兴奋药。临床上用于各种原因引起的中枢性呼吸抑制,其中对吗啡中毒引起的呼吸抑制效果较好,对巴比妥类药物中毒引起的呼吸抑制效果较差。

〔吡拉西坦(Piracetam)]又名脑复康、吡乙酰胺。



吡拉西坦

##### 1. 结构分析

内酰胺,链状酰胺。

##### 2. 化学名

2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)乙酰胺。

##### 3. 理化性质

本品为白色或类白色的结晶性粉末;无臭,味苦。在水中易溶,在乙醇中略溶,在乙醚中几乎不溶。熔点为 151~154℃。

##### 4. 作用及用途

本品有较强的促进记忆力功能,可以改善轻度及中度老年痴呆者的认知能力,但对重度痴呆者无效。另外,还可用于治疗脑震荡、脑外伤、脑动脉硬化、脑血管意外后遗症,能促进神经外科手术后昏迷患者的苏醒、老年精神衰退、儿童智力下降等疾病。

### 三、其他类

阿米三嗪甲烷磺酸盐(Almirine Bismesylate)为一新型呼吸兴奋药,可刺激外周化学感受器颈动脉窦,而不是直接作用于呼吸中枢。适用于慢性呼吸性衰竭,慢性阻塞性肺病,肺气肿,以及低氧血症。

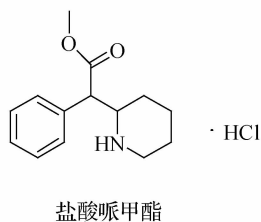
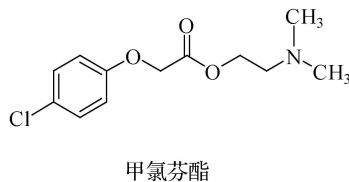
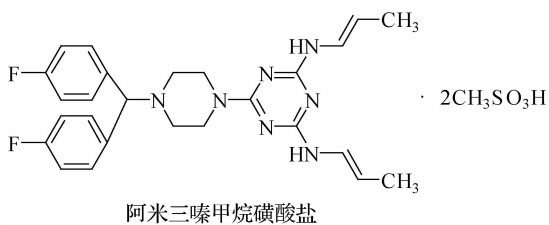
甲氯芬酯(氯酯醒,遗尿丁,Meclofenoxate)为中枢神经兴奋药,能促进细胞氧化还原过程,增加其对碳水化合物的利用,调节神经细胞代谢,对于抑制状态的中枢有兴奋作用。适用于治



疗意识障碍,外伤性昏迷,新生儿缺氧,某些中枢和周围神经症状,儿童遗尿症等。

盐酸吡硫醇(脑复新,Pyritinol Hydrochloride)能促进脑内葡萄糖及氨基酸的代谢,增加颈动脉血流量,调整脑血流量。临床用于脑震荡综合征,脑外伤后遗症,记忆力减退等症。

盐酸哌甲酯(利他林,Methylphenidate Hydrochloride),由碱性哌啶环2位与苯乙酸甲酯的 $\alpha$ 位碳相连而成。哌啶2位碳及苯乙酸酯的 $\alpha$ 位碳均为手性碳原子,具旋光性,临床上用其消旋体。



## 能力测试

### 一、选择题

#### (一) A 型题(单选题)

- 地西洋具有以下哪类结构母核( )
  - 环丙二酰脲类
  - 苯并二氮草类
  - 吩噻嗪类
  - 丁酰苯类
  - 二苯并氮杂草类
- 异戊巴比妥可与吡啶和硫酸铜溶液作用,生成( )
  - 绿色络合物
  - 白色胶状沉淀
  - 紫蓝色络合物
  - 氨气
  - 红色溶液
- 以下哪个药物为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药( )
  - 盐酸丙咪嗪
  - 盐酸氯丙嗪
  - 盐酸氟西汀
  - 卡马西平
  - 氯氮平
- 硫喷妥钠的作用时效是( )
  - 超长效(>8h)
  - 长效(6~8h)
  - 中效(4~6h)
  - 短效(2~3h)
  - 超短效(1/4h)
- 吗啡分子中具有( )手性碳原子
  - 二个
  - 三个
  - 四个
  - 五个



- E. 六个
6. 第一个用于临床的非成瘾性阿片类合成镇痛药是( )
- A. 喷他佐辛                      B. 吗啡                      C. 美沙酮                      D. 哌替啶
- E. 海洛因
7. 吗啡在光照下即能被空气氧化变质,这与吗啡具有( )
- A. 甲基结构有关                      B. 乙基结构有关
- C. 酚羟基结构有关                      D. 醚键结构有关
- E. 醇羟基结构有关
8. 黄嘌呤类生物碱的特征鉴别反应是( )
- A. 与中性  $\text{FeCl}_3$  显色                      B. 紫脲酸铵反应
- C. 重氮化加  $\alpha$ -萘酚显色                      D. 加  $\text{AgNO}_3$  产生沉淀
- E. 与吡啶-硫酸铜显色
9. 下列哪种化学鉴别方法可以区分吗啡和可待因( )
- A. 与中性  $\text{FeCl}_3$  显色                      B. 紫脲酸铵反应
- C. 重氮化加  $\alpha$ -萘酚显色                      D. 加  $\text{AgNO}_3$  产生沉淀
- E. 与吡啶-硫酸铜显色
10. 下列药物分子中不含内酰胺结构的是( )
- A. 异戊巴比妥                      B. 咖啡因                      C. 地西洋                      D. 苯妥英钠
- E. 吗啡
11. 奋乃静制成长链脂肪酸酯的前药的目的是( )
- A. 增强选择性                      B. 延长作用时间
- C. 提高稳定性                      D. 降低毒副作用
- E. 改善溶解度
12. 下列药物中临床上被用作催吐剂的是( )
- A. 伪吗啡                      B. 吗啡                      C. 双吗啡                      D. 阿扑吗啡
- E. 美沙酮
13. 下列药物中属于哌啶类的合成镇痛药有( )
- A. 布桂嗪                      B. 美沙酮                      C. 哌替啶                      D. 喷他佐辛
- E. 苯噻啶
14. 下列镇痛药中可用于戒除海洛因成瘾替代疗法的药物是( )
- A. 美沙酮                      B. 哌替啶                      C. 吗啡                      D. 右丙氧芬
- E. 芬太尼
15. 吗啡及合成镇痛药均具有镇痛活性,是因为( )
- A. 具有相似的疏水性                      B. 具有相似的化学结构
- C. 具有相似的构型                      D. 具有相同的药效构象
- E. 具有相似的电性性质
16. 苯巴比妥类药物为( )



- A. 两性化合物      B. 中性化合物      C. 弱酸性化合物      D. 弱碱性化合物  
E. 强碱性化合物

17. 以下镇痛药中以其左旋体供药用,右旋体无效的是( )

- A. 美沙酮      B. 芬太尼      C. 哌替啶      D. 布桂嗪  
E. 吗啡

18. 氯丙嗪在空气中和日光下放置渐变红色,是由于分子中含有( )

- A. 羟基      B. 哌嗪环      C. 吩噻嗪环      D. 苯环  
E. 侧链氨基

19. 脂溶性大,易进入中枢,起效快,半衰期短,按第一类精神药品管理的镇静药是( )

- A. 艾司唑仑      B. 奥沙西洋      C. 扎来普隆      D. 奥沙唑仑  
E. 三唑仑

20. 某些精神病患者在服用盐酸氯丙嗪后,在日光强烈照射下会发生严重的过敏反应,其原因是( )

- A. 氯丙嗪分子中的吩噻嗪环被氧化后与体内的蛋白质发生反应  
B. 氯丙嗪分子中的硫原子被氧化成亚砷后与体内的蛋白质发生反应  
C. 氯丙嗪分子中的碳-氯键遇光断裂生成吩噻嗪自由基与体内的蛋白质发生反应  
D. 氯丙嗪分子中的侧链碳原子被氧化成羰基后与体内的蛋白质发生反应  
E. 氯丙嗪分子中的侧链氮原子被氧化成氮氧化物后与体内的蛋白质发生反应

(二)B型题(每小题5个备选答案,备选答案可重复,可不选)

[1-4]

- A. 具有苯基哌啶结构      B. 具有3-庚酮结构  
C. 具有4-苯胺基哌啶结构      D. 具有N-甲基环己胺结构  
E. 具有哌嗪结构

1. 盐酸美沙酮( )  
2. 枸橼酸芬太尼( )  
3. 盐酸哌替啶( )  
4. 盐酸布桂嗪( )

[5-8]

- A. 硝西洋      B. 卡马西平      C. 丙戊酸钠      D. 加巴喷丁  
E. 苯妥英钠

5. 乙内酰脲类抗癫痫药( )  
6. 二苯并氮杂草类抗癫痫药( )  
7. 苯并二氮草类镇静催眠药( )  
8. 脂肪酸类抗癫痫药( )

[9-13]

- A. 盐酸氯胺酮      B. 盐酸哌替啶      C. 尼可刹米      D. 呋喃妥因  
E. 依他尼酸



9. 利尿药( )

10. 中枢兴奋药( )

11. 抗菌药( )

12. 麻醉药( )

13. 镇痛药( )

[14-17]

A. 唑吡坦

B. 阿普唑仑

C. 奥沙西洋

D. 奥拉西洋

E. 佐匹克隆

14. 地西洋在肝脏经 1 位去甲基, 3 位羟基化代谢, 生成的活性代谢产物开发成的药物( )

15. 第一个上市的咪唑并吡啶类镇静催眠药( )

16. 是奥沙西洋 5 位苯环的邻位上引入氯原子( )

17. 吡咯酮类药物, 被称为“第三代催眠药”( )

[18-21]

A. 烯丙吗啡

B. 可待因

C. 海洛因

D. 哌替啶

E. 阿扑吗啡

18. 吗啡 3 位甲基化可得到( )

19. 吗啡 3, 6 位乙酰化可得到( )

20. 吗啡 17 位引入烯丙基可得到( )

21. 吗啡在酸性溶液中加热, 脱水重排的产物是( )

[22-25]

A. 喷他佐辛

B. 可待因

C. 美沙酮

D. 哌替啶

E. 阿司匹林

22. 属于哌啶类的合成镇痛药是( )

23. 属于氨基酮类的合成镇痛药是( )

24. 属于苯吗喃类的合成镇痛药是( )

25. 属于吗啡半合成衍生物的是( )

## 二、简答题

1. 图示说明什么是内酰胺-内酰亚胺醇互变异构和巴比妥类药物具有酸性的原因。

2. 简要说明镇痛药的共同结构特征。

3. 举例说明合成镇痛药的结构类型。

4. 按照化学结构和来源举例说明中枢兴奋药的结构类型。

## 三、实例分析

### 案例 1

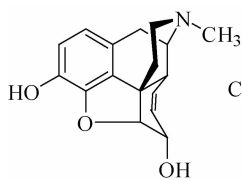
某医院的护士在配置好苯妥英钠注射液后, 由于特殊情况没有马上使用, 几小时后发现配置好的注射液变浑浊了, 适用你掌握的知识分析此现象。

### 案例 2

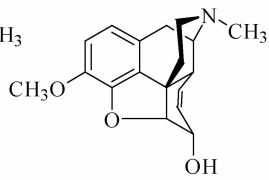
赵某因车祸严重受伤, 转院到你所在的医院, 从发生车祸到现在, 原医院对赵某使用吗啡镇



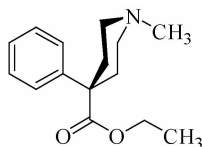
痛,已有4个多月。赵某的主治医生考虑到长期使用吗啡,可能导致药物的依赖性,并想到他曾在文献上见过,有关生产厂家推出的较少药物的成瘾性的新镇痛药的报导。医师想改换镇痛药物,并希望得到药剂师的帮助。



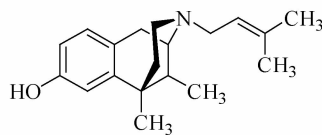
吗啡



可待因



哌替啶



喷他佐辛

问题:

- (1)在本案例中,上面每一种药物对阿片受体的作用如何?
- (2)什么是你的治疗目标?
- (3)如果可能,你推荐给患者采用什么药物?