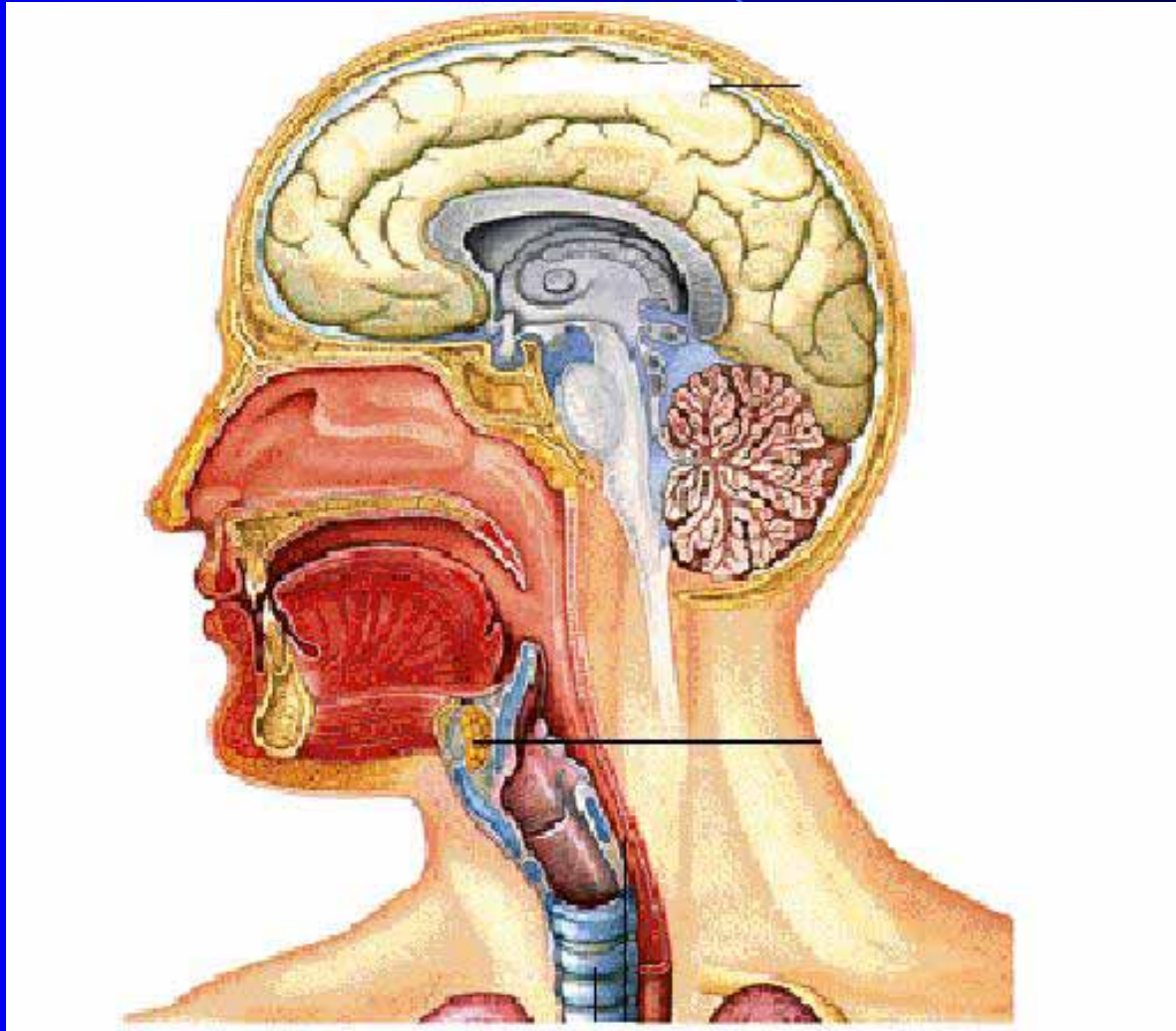


第二章

中枢神经系统药物

Central Nervous System Drugs

中枢神经系统



中枢神经的血脑屏障

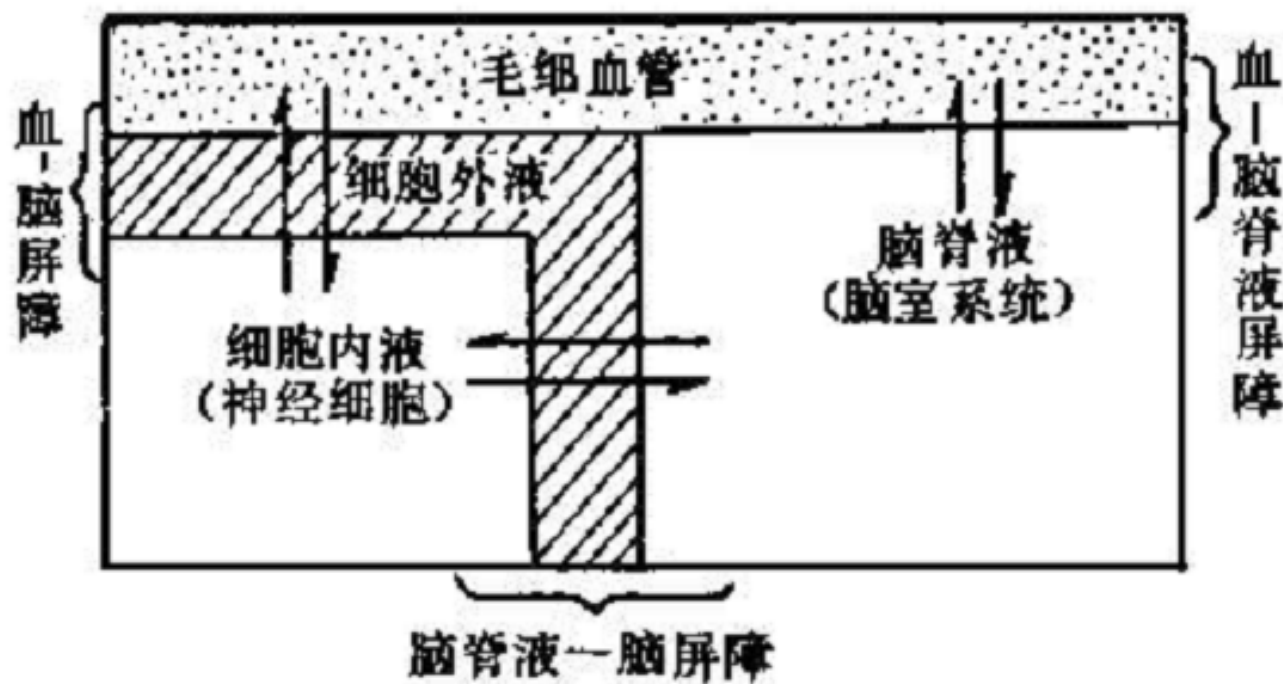


图 脑屏障示意图

第一节 镇静催眠药

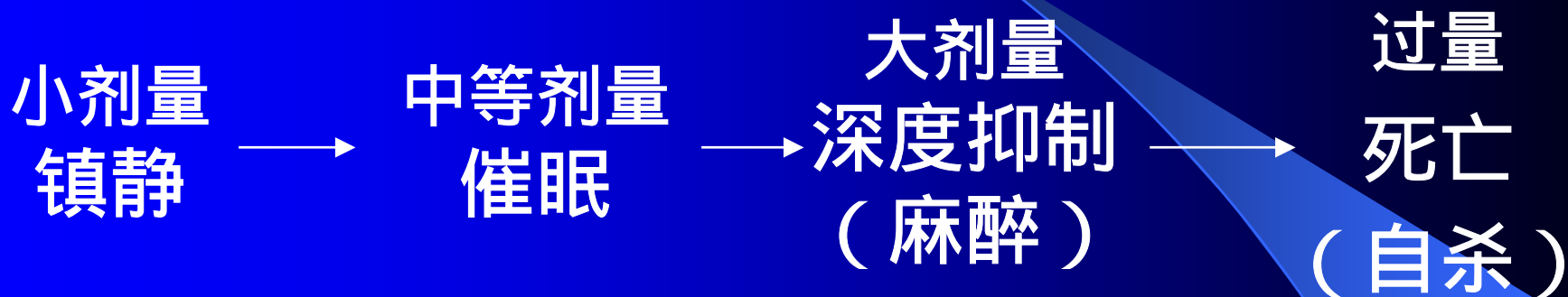
Sedative-hypnotics

催眠药和镇静药

- 催眠药:引起类似正常睡眠状态的药物
- 镇静药:使服用者处于安静或思睡状态的药物。
 - 1998年预计有2160万美国人患有失眠，
 - 在欧洲和日本为3070万



催眠镇静与剂量的关系



苯巴比妥的用法

镇静	催眠	麻醉
口服	口服	肌注
0.015-0.03g	0.03-0.09g	0.1-0.2g
一日三次	睡前服	术前1/2-1小时



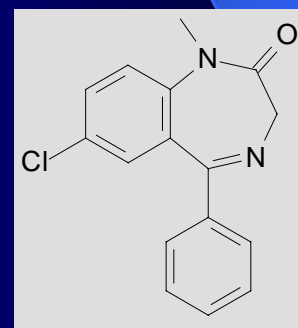
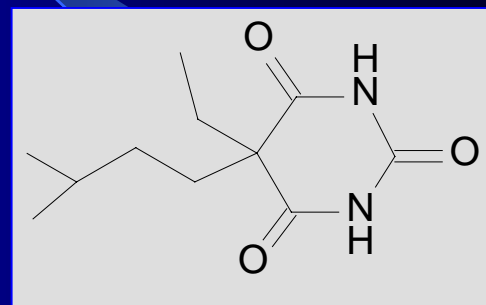
镇静催眠药的分类

- 按化学结构分为三类：

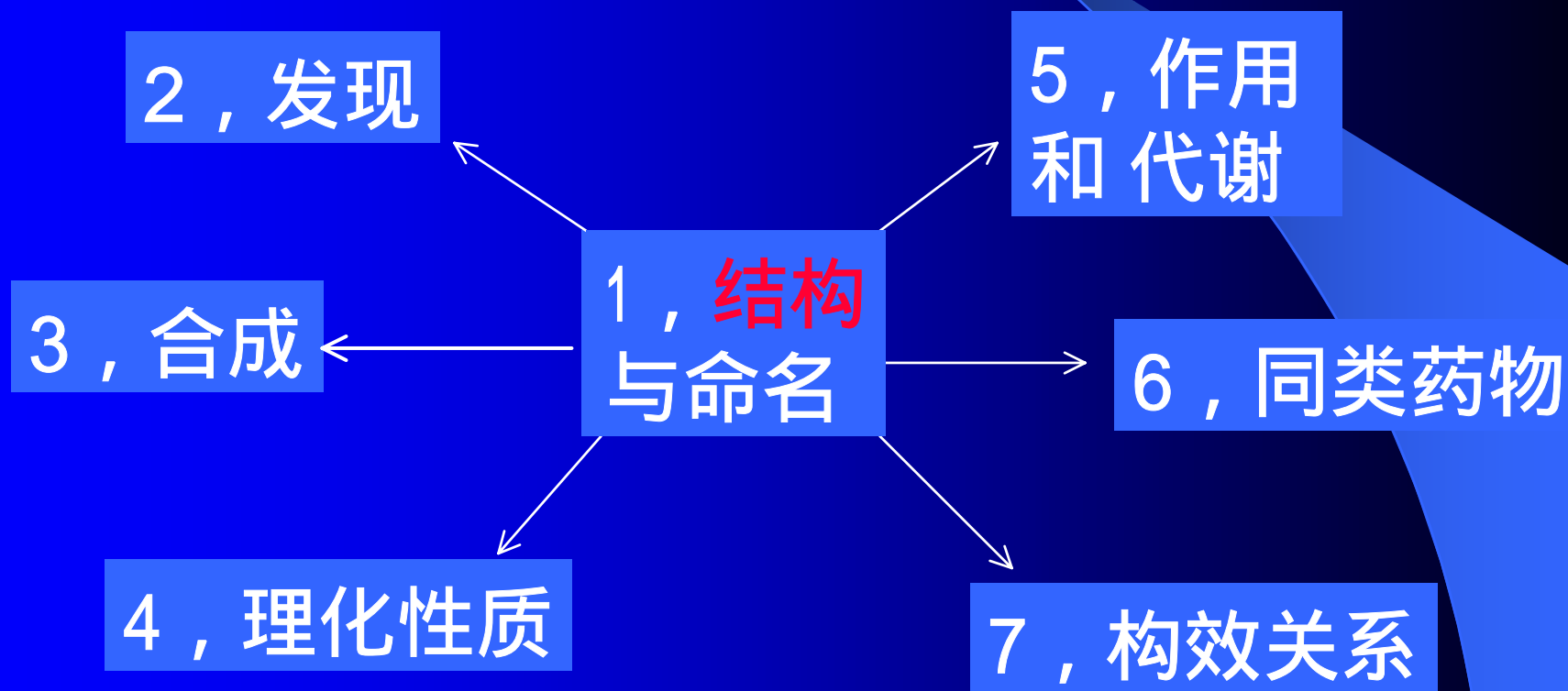
巴比妥类

苯二氮卓类

其它类

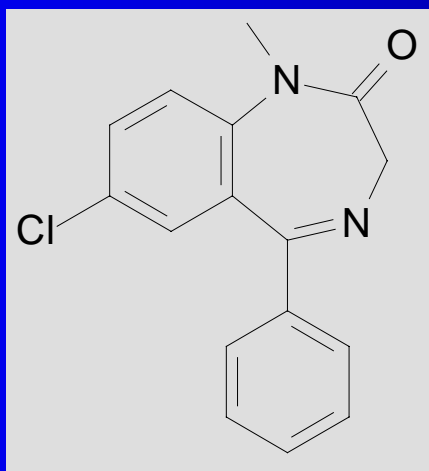
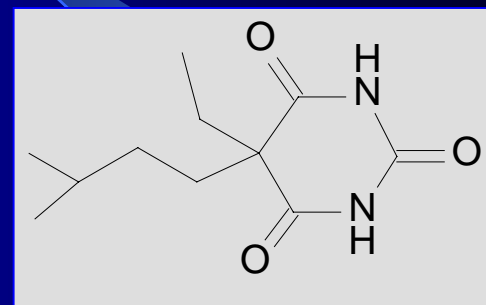


重点药物的学习内容



本节主要授课内容

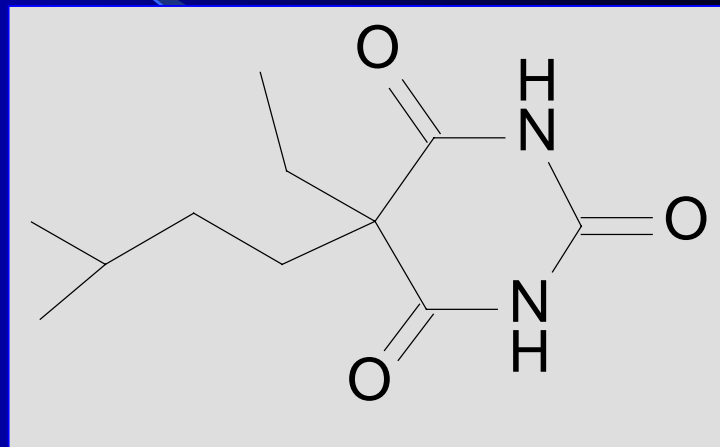
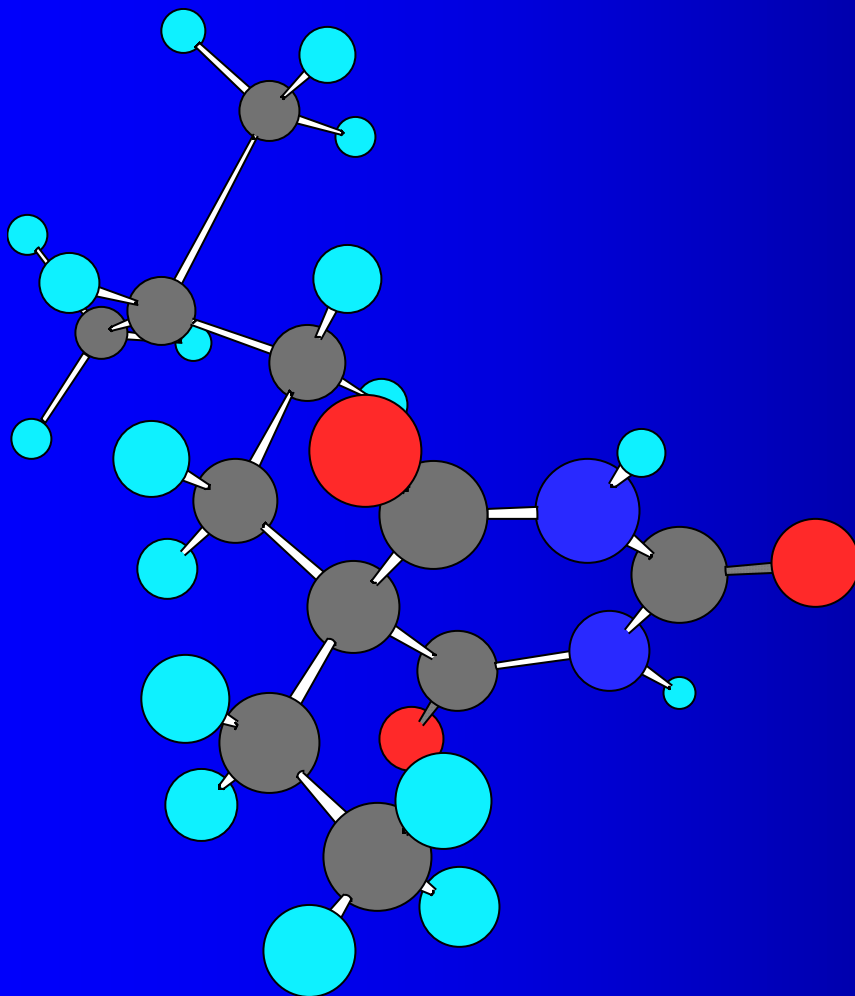
- 1. 异戊巴比妥
- 2. 地西洋





薔薇

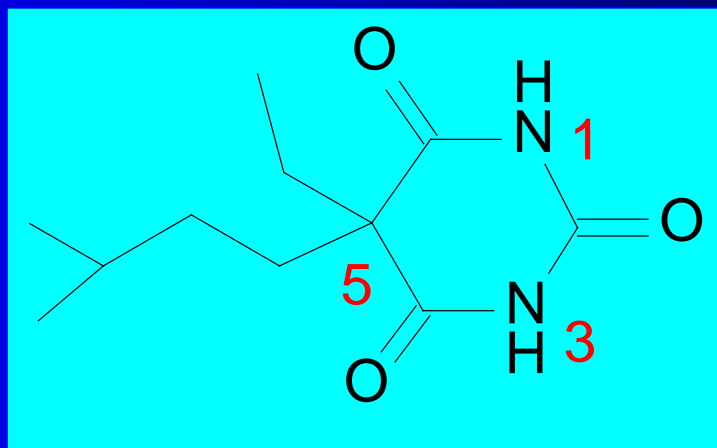
异戊巴比妥 Amobarbital



am(yl) = 戊基

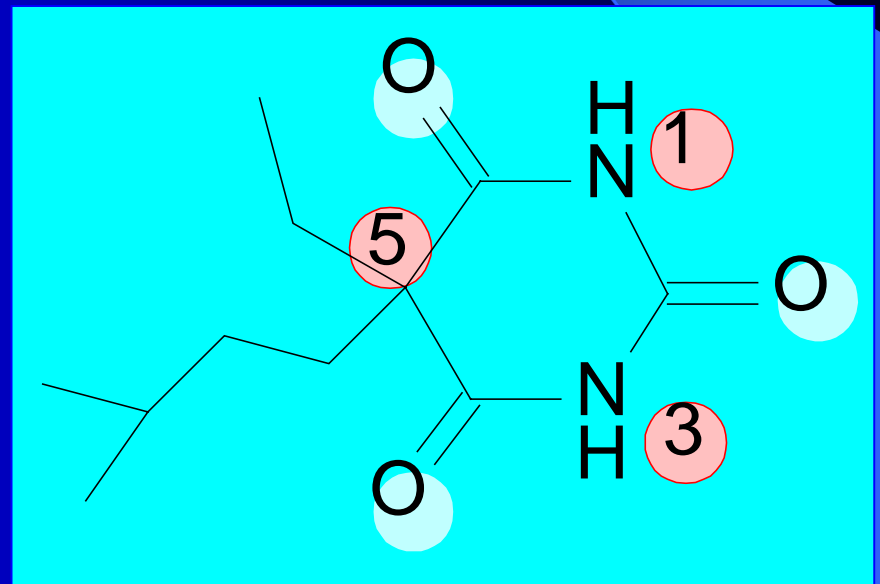
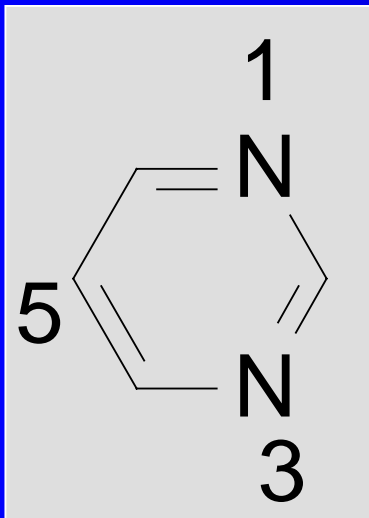
结构与命名

- 5-乙基-5-(3-甲基丁基)-2,4,6-(1H, 3H, 5H) 嘧啶三酮
- 5-Ethyl-5-(3-methylbutyl)-2,4,6-(1H, 3H, 5H) -pyrimidinetrione



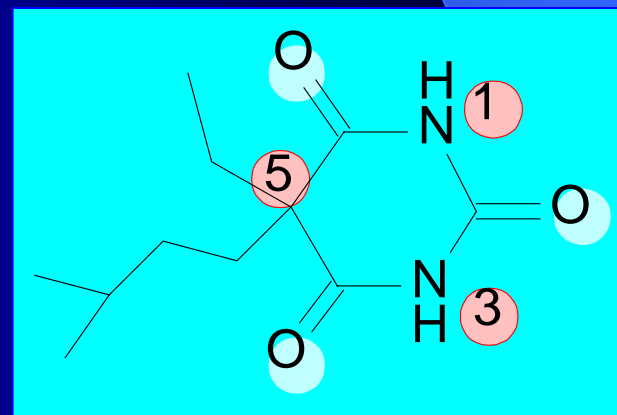
添加氢

- 5-Ethyl-5-(3-methylbutyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione



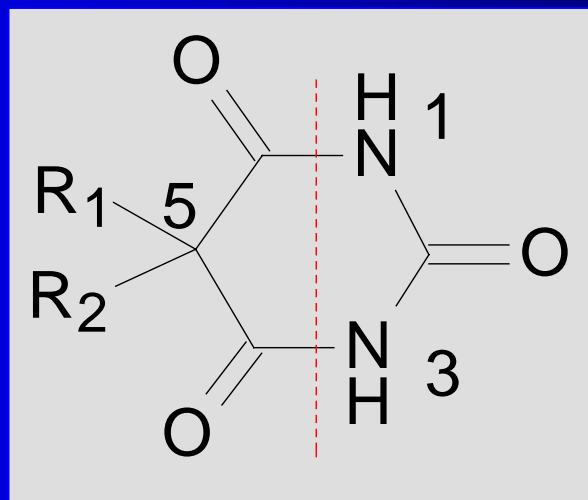
添加氢 (Added Hydrogen)

- 5-Ethyl-5- (3-methylbutyl) -2, 4, 6-
(1H, 3H, 5H) -pyrimidinetrione
- 在环系上为了提供**结构特征**而**添加**的两个**氢**中的一个 (不是结构位置上的那一个)
 - 由**定位号**和**H**, 加上**圆括号**
 - 紧接在结构特征定位号的后面



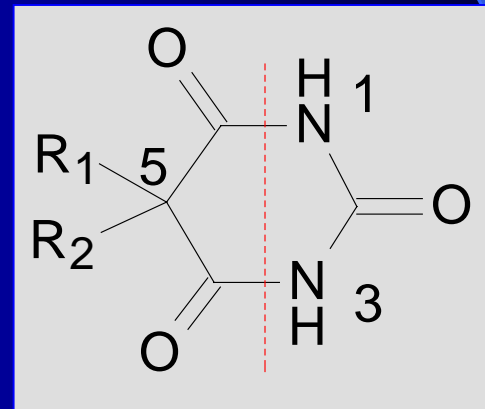
结构特点

- 环丙二酰脲（巴比妥酸）衍生物
- 5位被乙基和异戊基双取代



发现

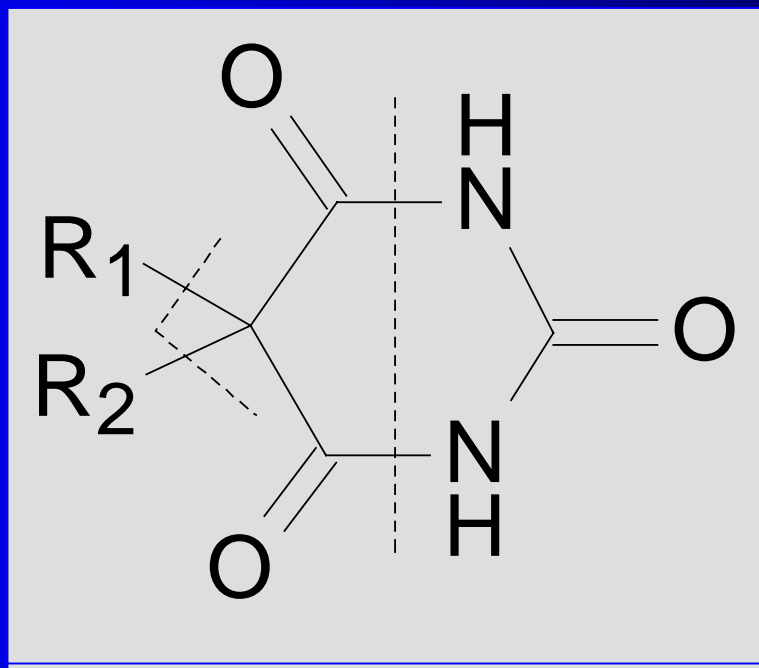
- 巴比妥 1903年
- 苯巴比妥 1912年 用于临床
- 2500种巴比妥类化合物被合成和研究
- 约50种在市面上销售



合成

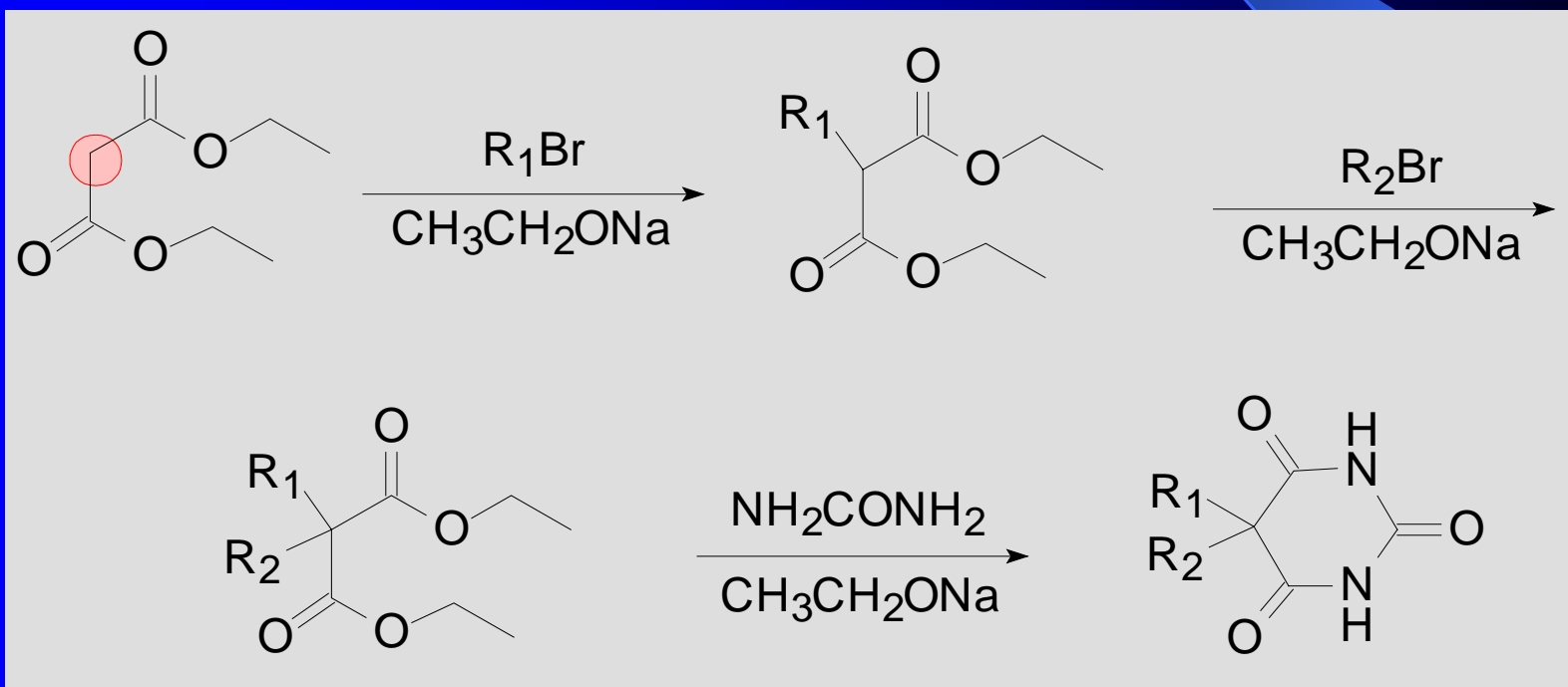
反向合成法

典型反应法



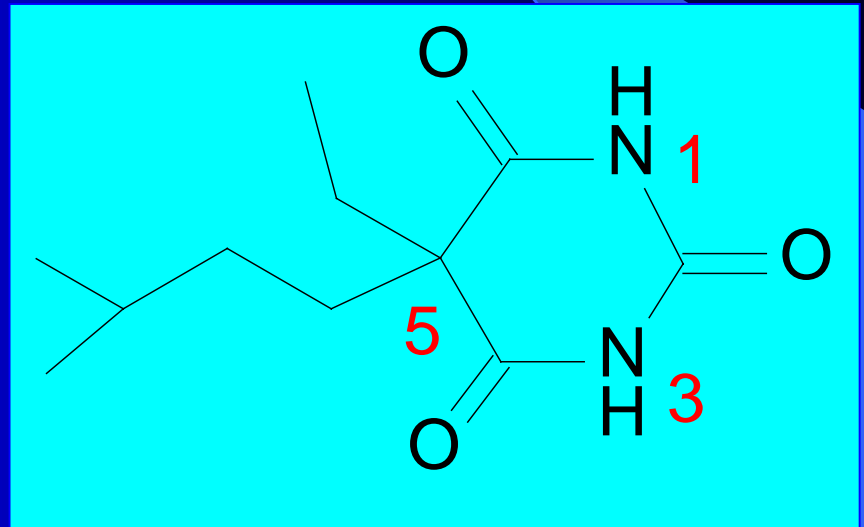
巴比妥类药物的合成通法

- 丙二酸二乙酯的合成方法



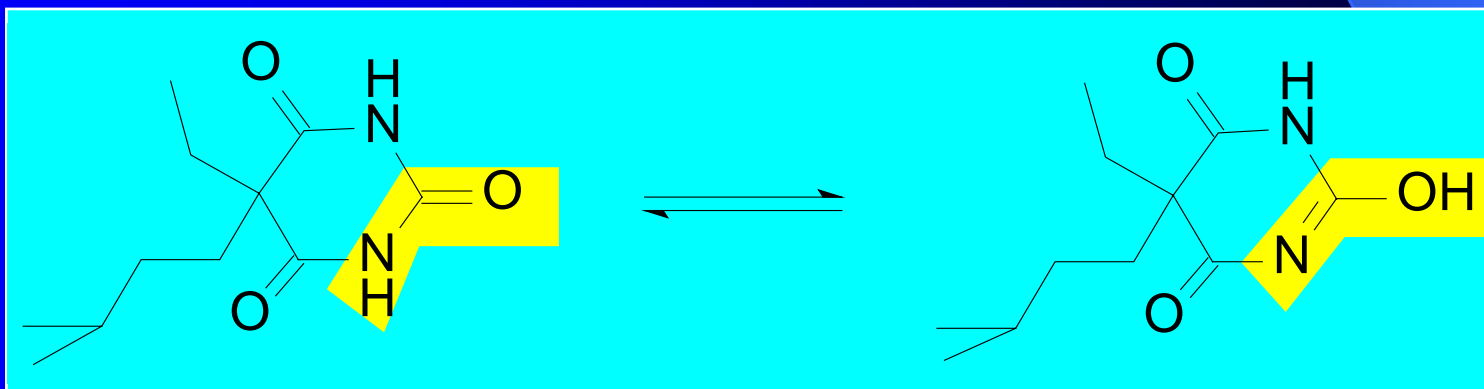
理化性质

- 1, 酸性
- 2, 水解性
- 3, 鉴别反应
 - 与金属离子反应



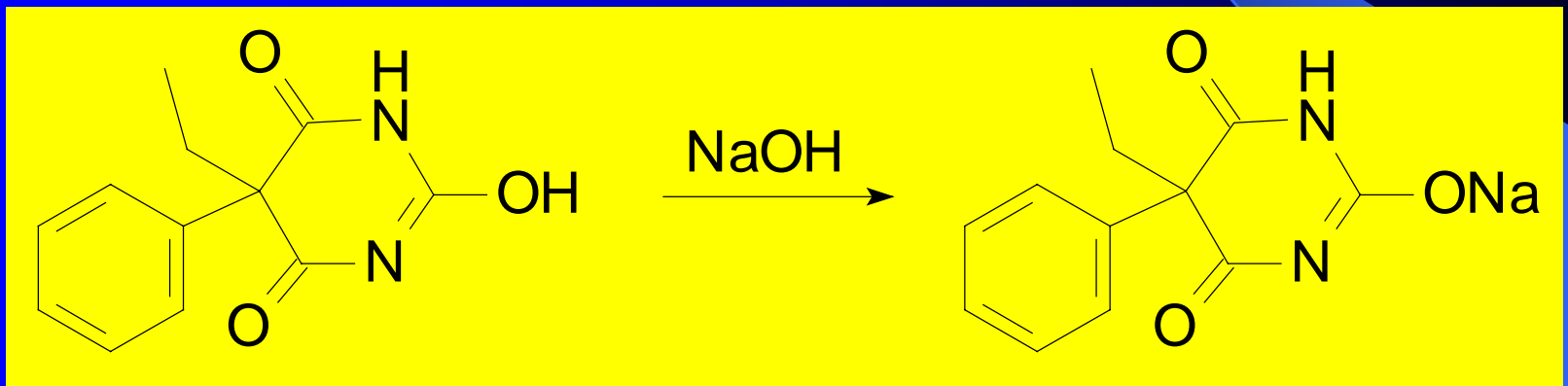
理化性质-酸性

- pKa为7.9
 - 溶于氢氧化钠或碳酸钠溶液



异戊巴比妥钠

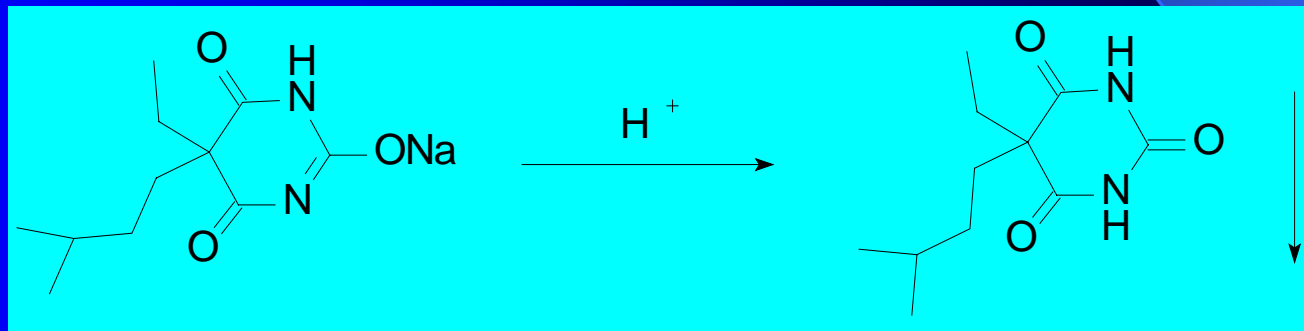
- 钠盐易溶于水，可作注射用药



- 水溶液呈碱性
 - 10% 钠盐水溶液pH为9.5

异戊巴比妥钠与酸反应

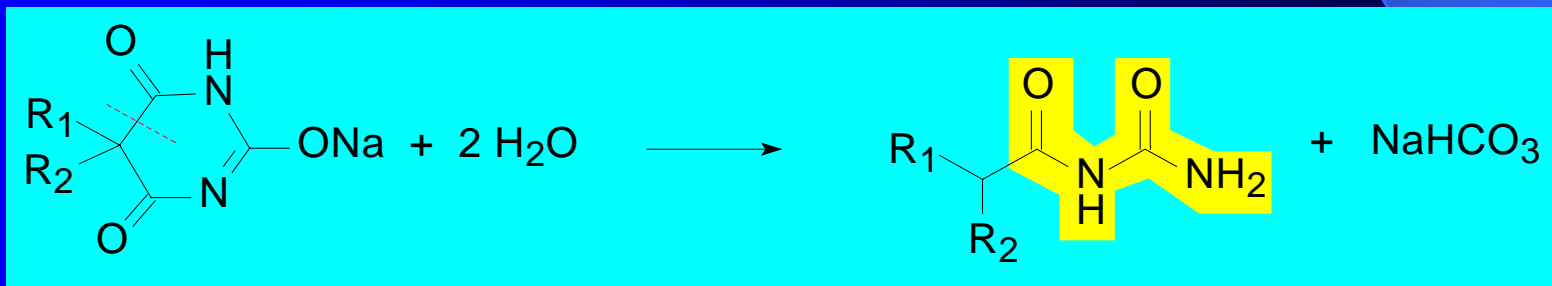
- 水溶液与酸性药物接触或吸收空气中 CO_2 ，可析出沉淀



- H_2CO_3 的 pKa 值 **3.9** , 6.35
- 异戊巴比妥的pKa 7.9

理化性质-水解性

- 酰脲结构 易水解
 - 其钠盐水溶液放置易水解



水解速度与温度

- 水解速度与温度有关
 - 10%溶液于35 贮存时，在一个月內分解达22%
 - 如于1 贮存，二个月基本无变化

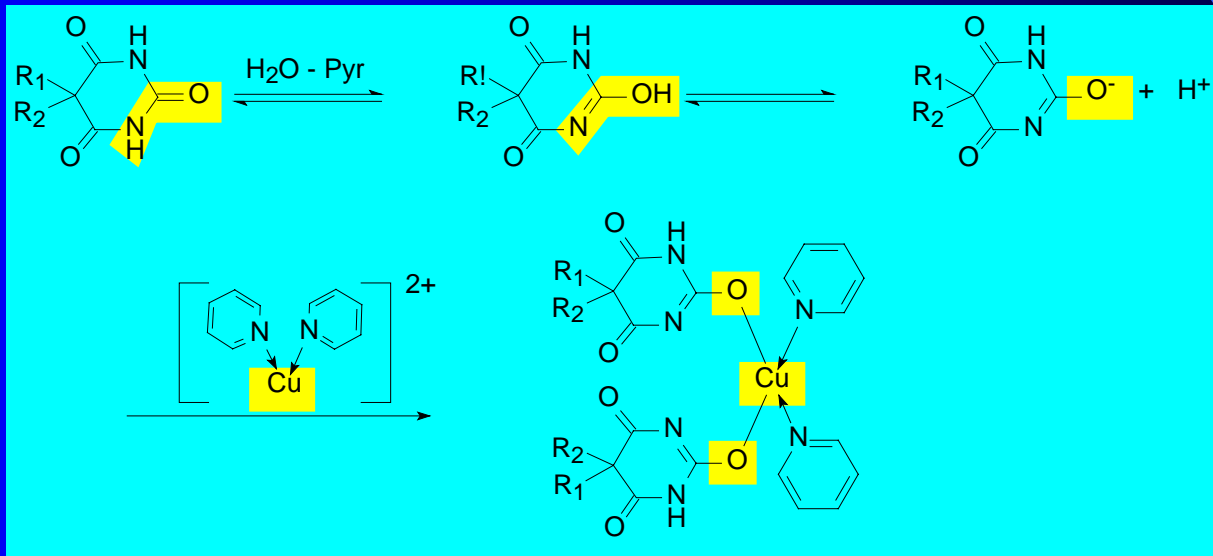
注射剂使用注意

- 为避免注射剂水解失效
 - 不能预先配制，进行加热灭菌，
 - 须制成粉针剂，临用时溶解。

理化性质-鉴别反应

- 与金属离子反应（铜、汞、银）

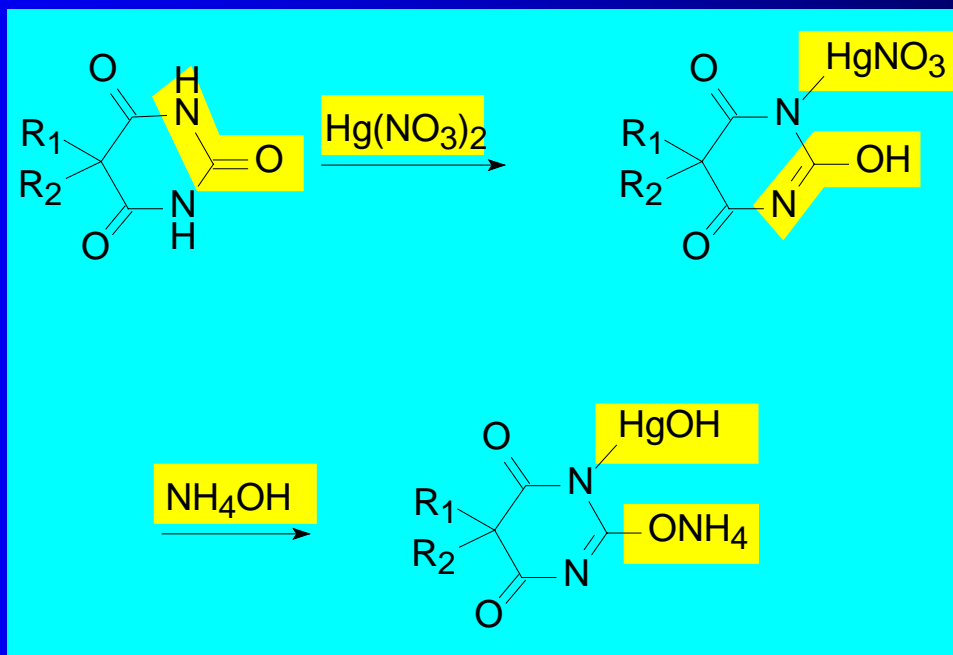
- a, 与**铜盐**作用能产生类似双缩脲的紫色络合物



硝酸汞试液作用

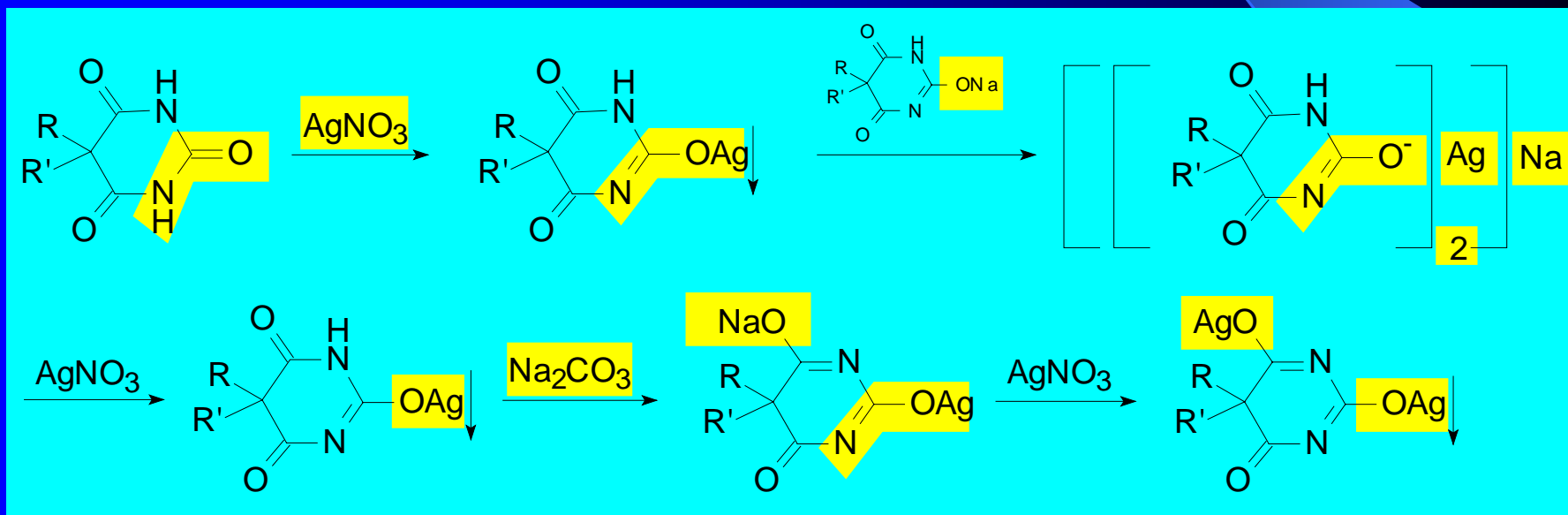
– b, 硝酸汞试液作用

- 白色胶状沉淀，溶于过量的试剂和氨试液中

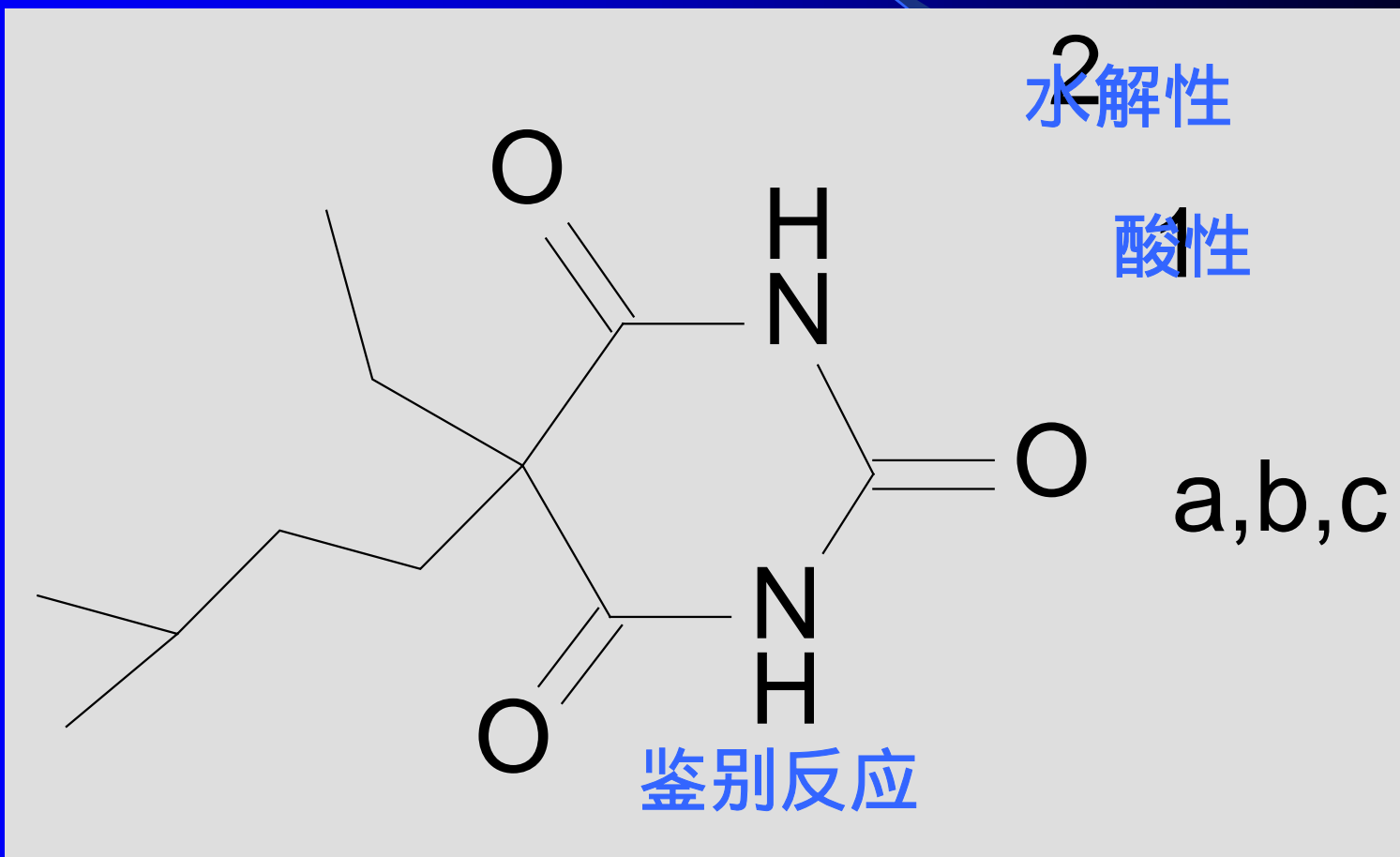


硝酸银试液作用

- C, 硝酸银试液作用
 - 银盐沉淀

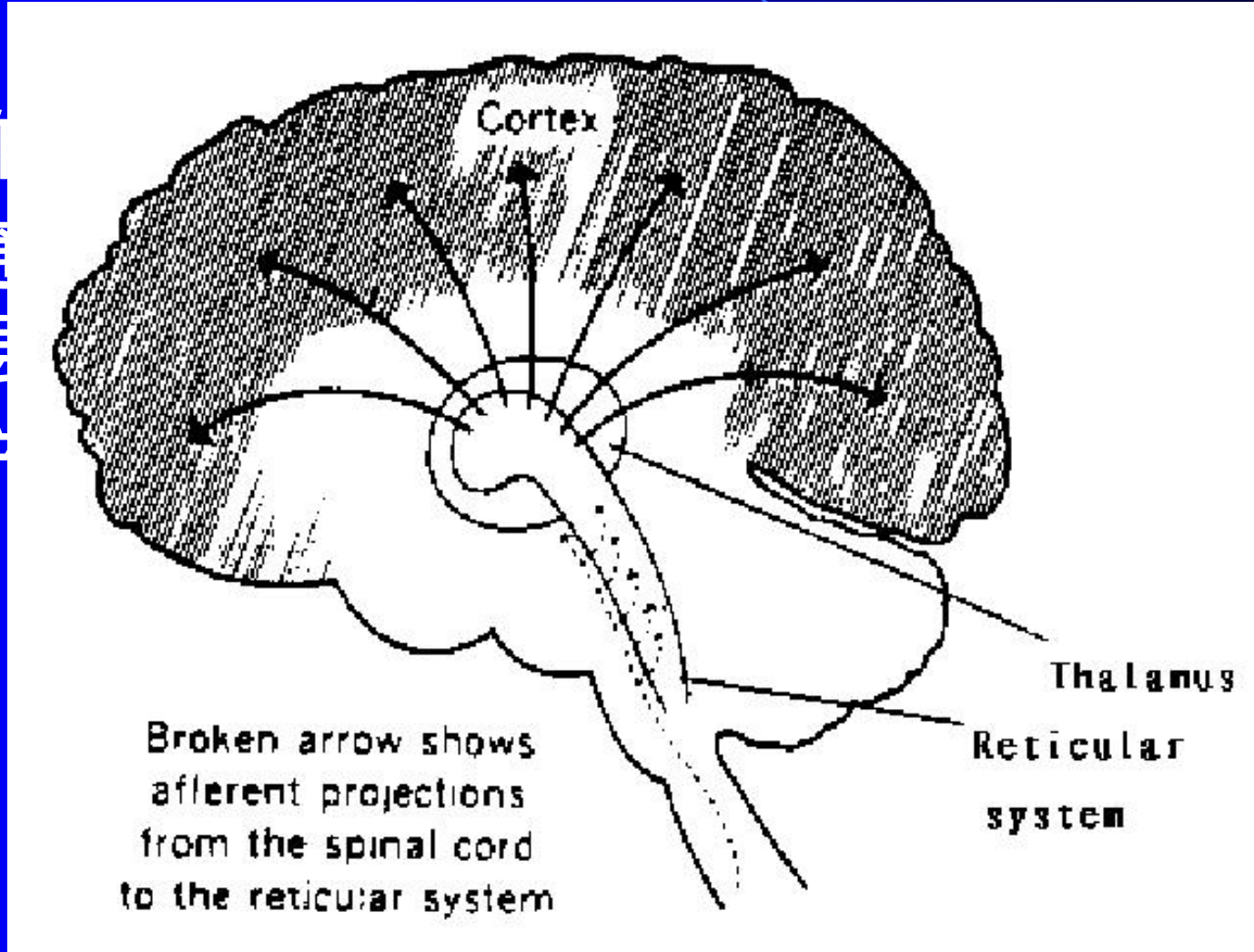


小结：结构与理化性质



作用

- 作用
- 通层产
- 产



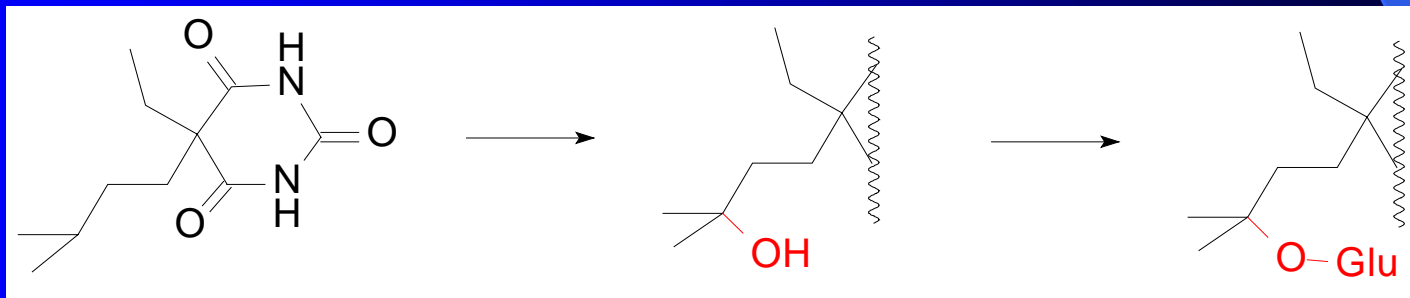
临床应用

- 长时间催眠药
- 治疗癫痫大发作



药物代谢

- 部分在肝脏代谢
- 氧化成 5-(3-羟基-3-甲基丁基) 5-乙基巴比妥
 - 成葡萄糖醛酸、硫酸酯结合物 排出体外



其它巴比妥类药物

- 类型

药物名称

长时

巴比妥

苯巴比妥

中时

异戊巴比妥

环己烯巴比妥

短时

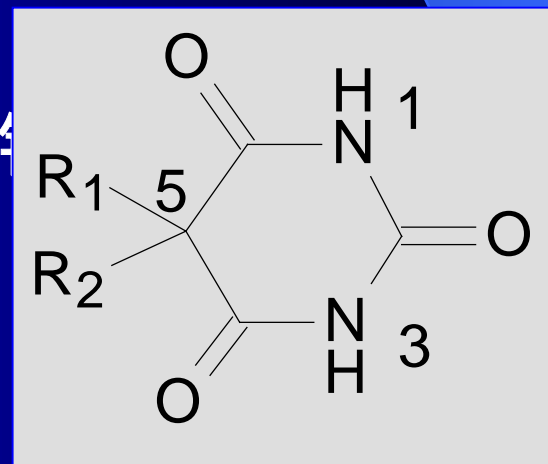
司可巴比妥

戊巴比妥

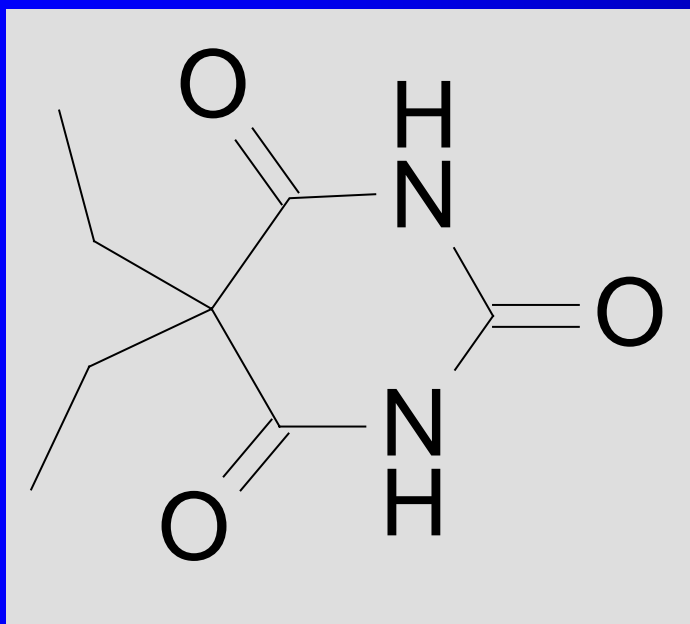
超短时

己锁巴比妥

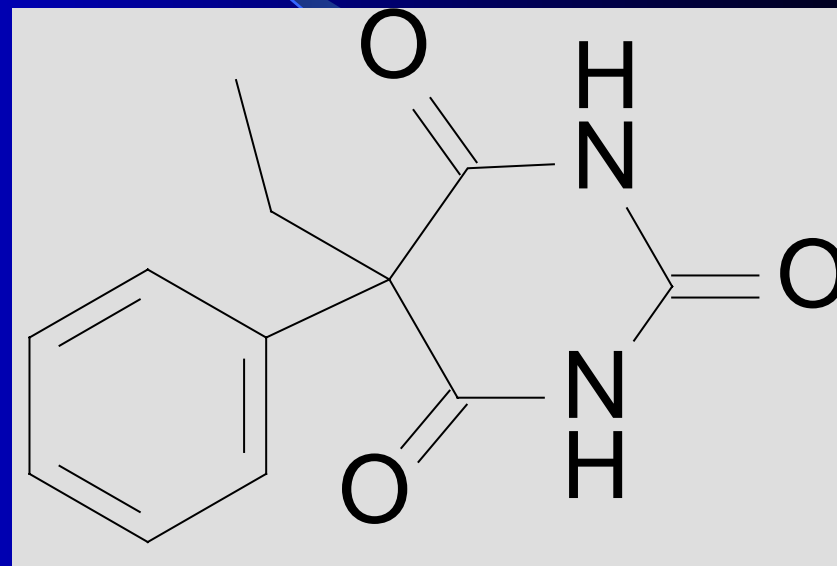
硫喷妥钠



长效巴比妥



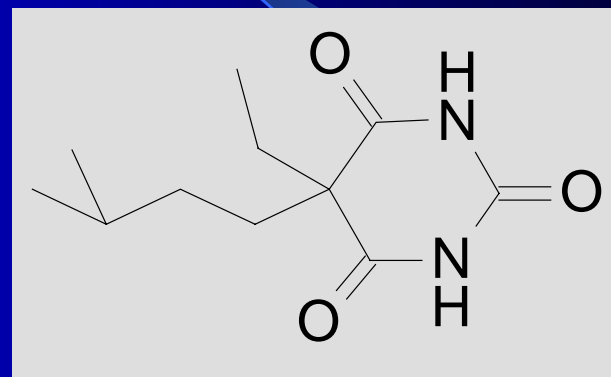
巴比妥



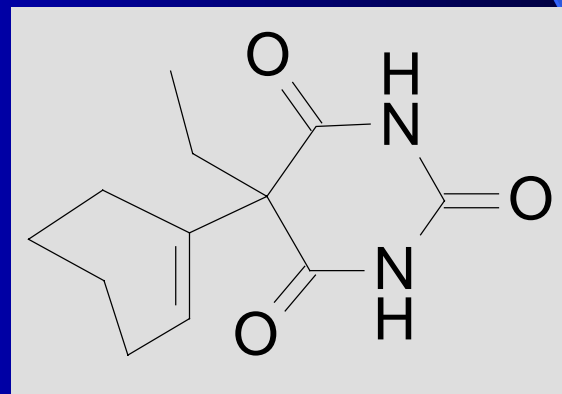
苯巴比妥

中效巴比妥

异戊巴比妥

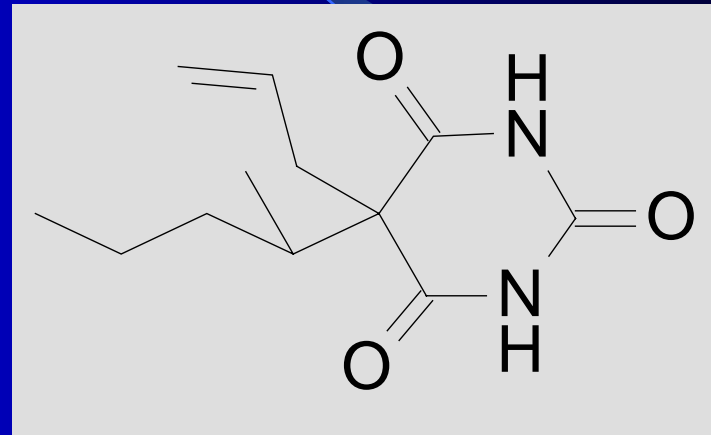


环己烯巴比妥

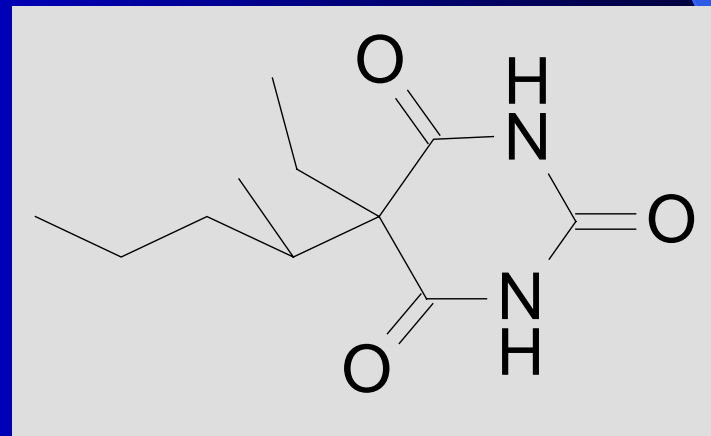


短效巴比妥

戊巴比妥

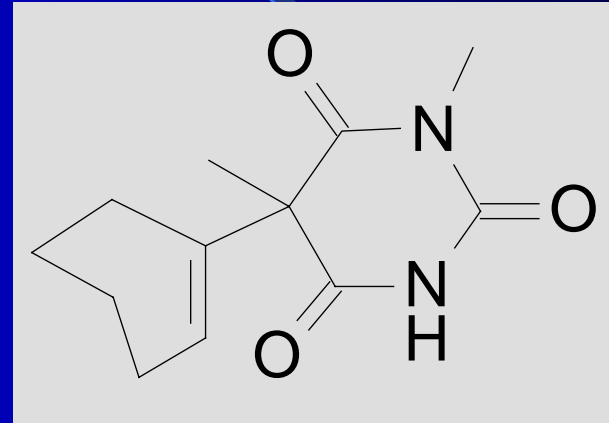


司可巴比妥

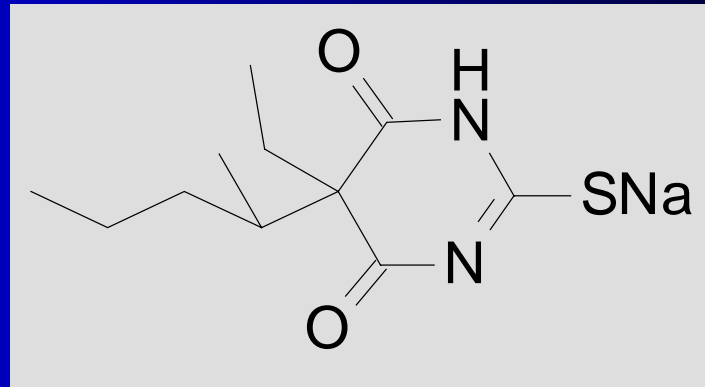


超短效巴比妥

己锁巴比妥

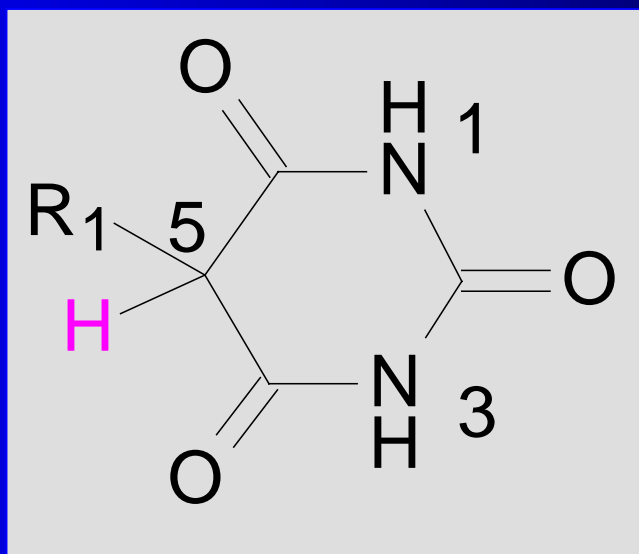


硫喷妥



巴比妥药物的构效关系

- 巴比妥酸无镇静催眠作用
 - 当5位的两个氢被取代后才呈现活性



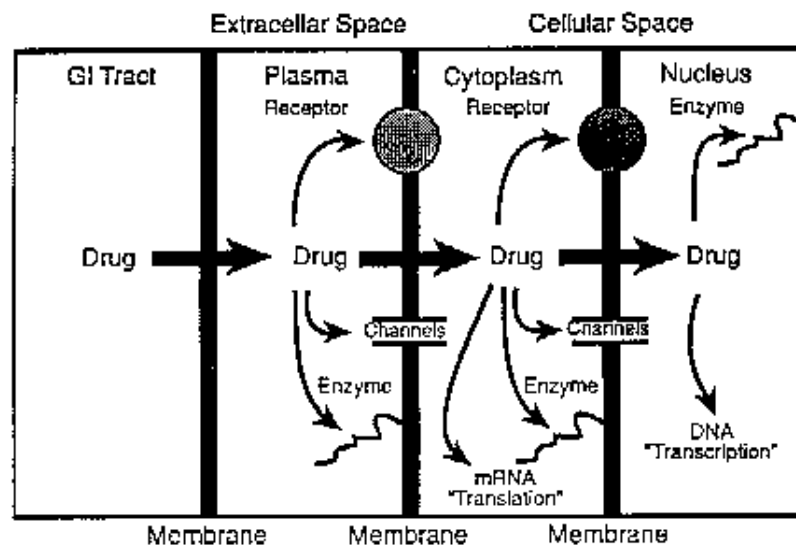
构效关系

- (1)、解离常数
- (2)、脂水分配系数
- (3)、体内的代谢过程

药物的分子和离子形式

- 应有适当的解离度

- 以分子形式透过生物膜
- 以离子形式产生作用



Intranuclear new drug discovery targets require the passage of drugs across multiple cellular membranes.

解离度与药效的关系

- 在生理pH7.4的条件下体内解离度

$$\lg \frac{[\text{RCOOH}]}{[\text{RCOO}^-]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

- 影响进入脑内药物的量
- 影响镇静、催眠作用的强弱和作用的快慢

巴比妥类的pKa与解离率

	<i>pKa</i>	未解离 %
巴比妥酸	4.12	0.05
苯巴比妥酸	3.75	0.02
苯巴比妥	7.40	50
丙烯巴比妥	7.7	66.61
异戊巴比妥	7.9	75.97
戊巴比妥	8.0	79.92
己琐巴比妥	8.4	90.91

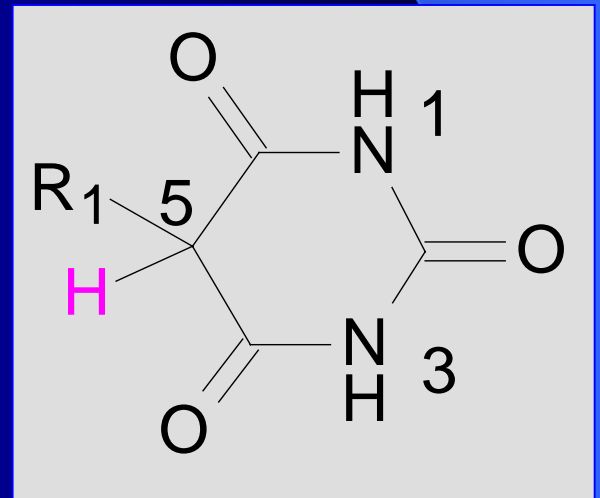
$$[B^-]/[HB] = \log^{-1}(pH - pKa)$$

$$\text{解离率} = \frac{[B^-]}{[B^-] + [HB]} = \frac{\log^{-1}(pH - pKa)}{1 + \log^{-1}(pH - pKa)}$$

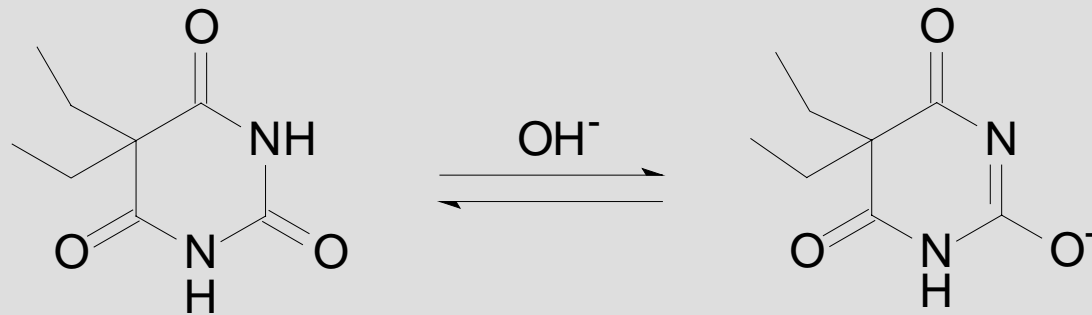
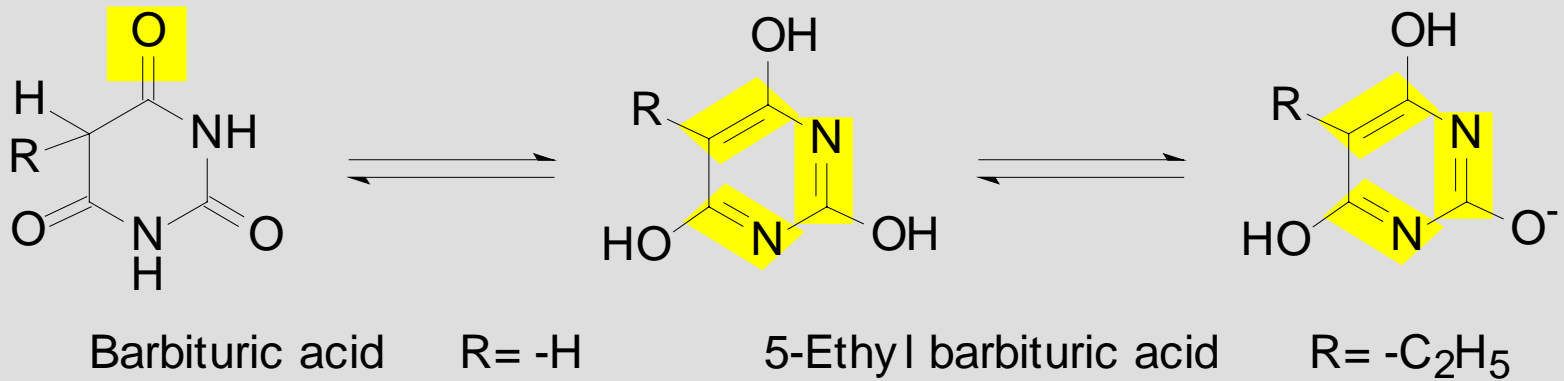
巴比妥酸无活性

- 巴比妥酸和5-苯基巴比妥酸几乎不能透过细胞膜和血脑屏障
 - 进入脑内的药量极微
 - 无镇静、催眠作用

	<i>pKa</i>	未解离百分率
巴比妥酸	4.12	0.05
苯巴比妥酸	3.75	0.02

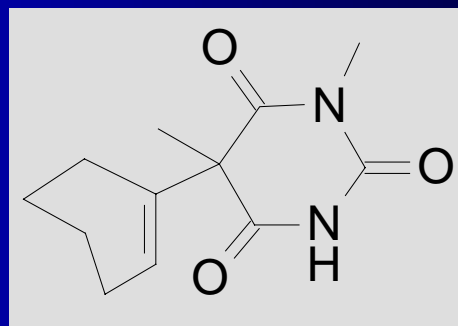
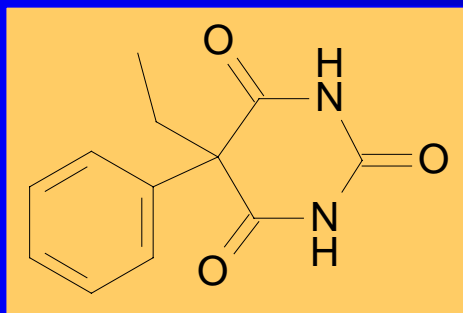


巴比妥酸易解离的解释



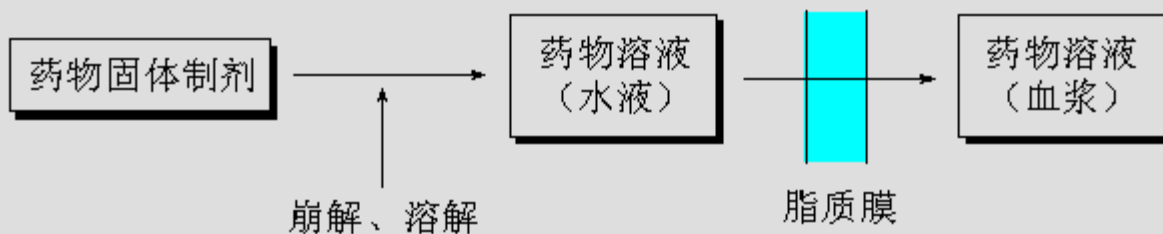
药物应有合适的解离度

- **分子态**易于吸收及进入中枢发挥作用
 - Phenobarbital、Hexobarbital未解离的分子分别为50%和90.91%
 - Hexobarbital 的作用比Phenobarbital快



作用与脂水分配系数的关系

- 一定的脂水分配系数
 - 保证药物既能在体液中转运，又能透过血脑屏障到达作用部位
 - 溶于水 在体液中转运
 - 溶于脂 透过细胞膜

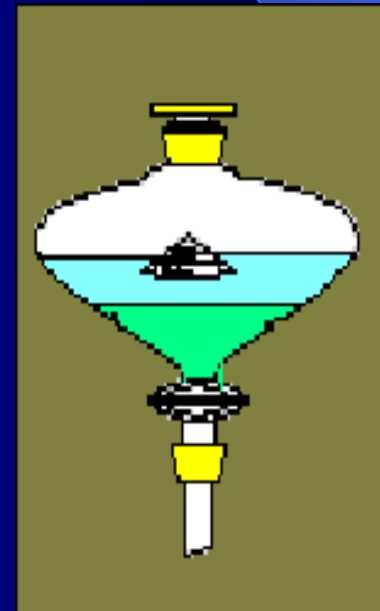


脂水分配系数

- 脂溶性和水溶性的相对大小
- 化合物在互不混溶的非水相和水相中分配平衡后

$$P = C_0/C_w$$

- 非水相常用正辛醇



脂水分配系数与吸收

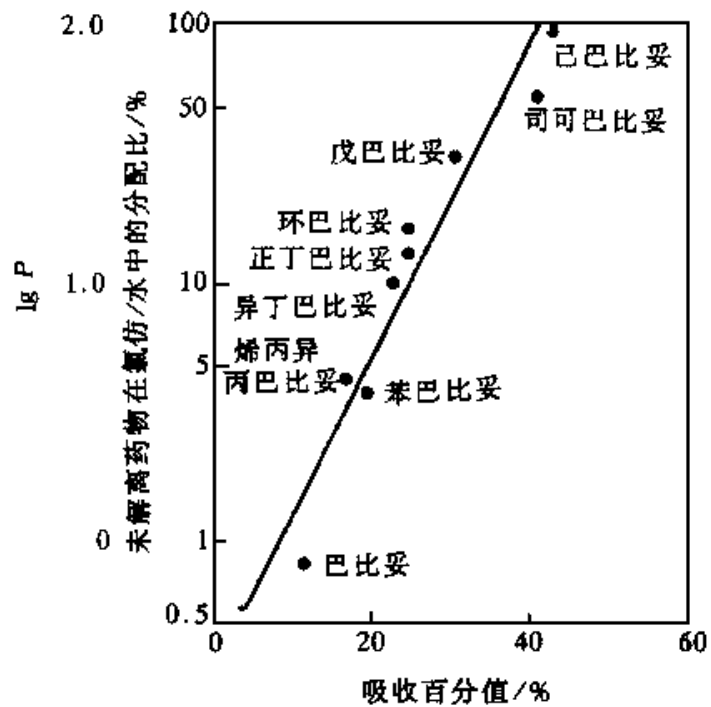
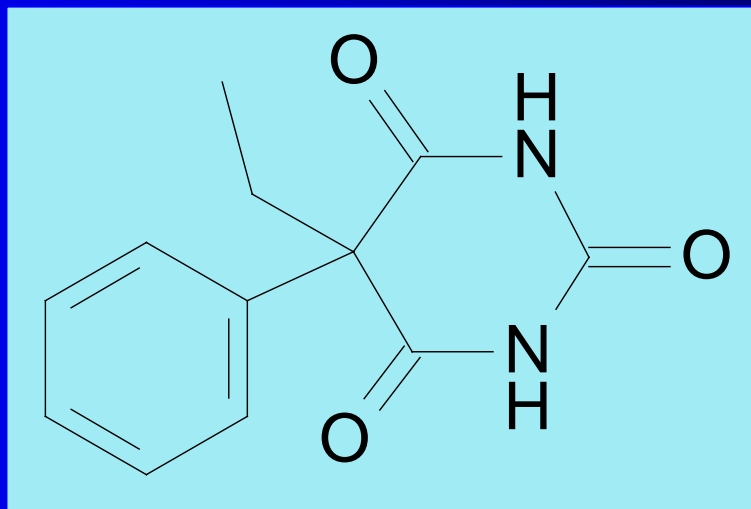


图 巴比妥类药，分配系数与吸收的关系

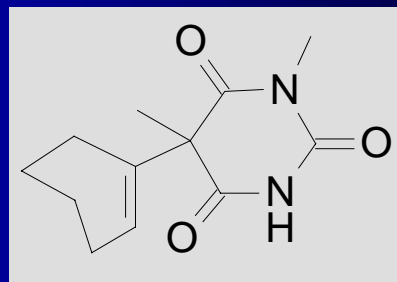
5位双取代基的总碳数

- 总碳数以4-8为最好
 - 使脂水分配系数保持一定比值
 - 具有良好的镇静催眠作用



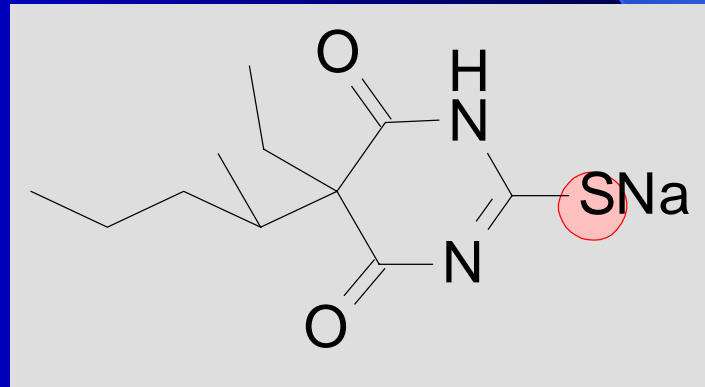
起效快的结构特点

- 碳数超过8，具有**惊厥**作用
- 在酰亚胺氮引入甲基，也可降低酸性和增加脂溶性
 - 如Hexobarbital pKa为7.4，在生理pH值时，大约有90.91%未解离，因此起效快。
 - 若在2个氮原子上都引入甲基，则产生惊厥作用。



Thiopental Sodium

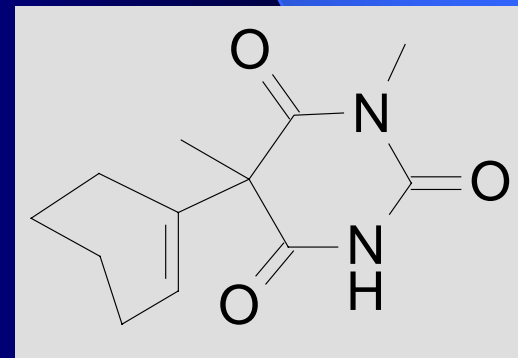
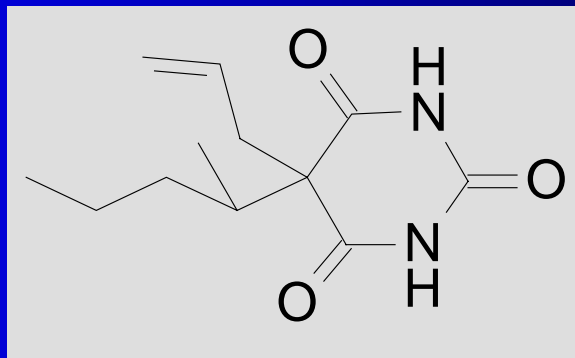
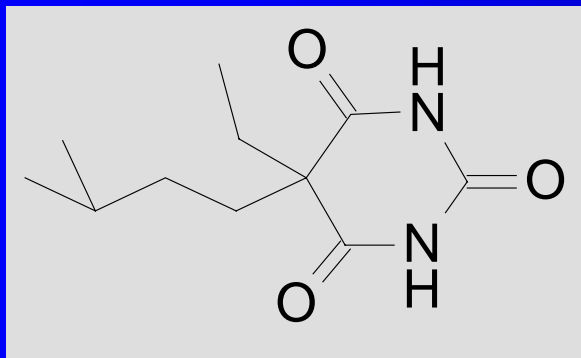
- 将C-2上的氧以硫代替，脂溶性增加
- Thiopental Sodium，起效快



■ 针尖麻醉

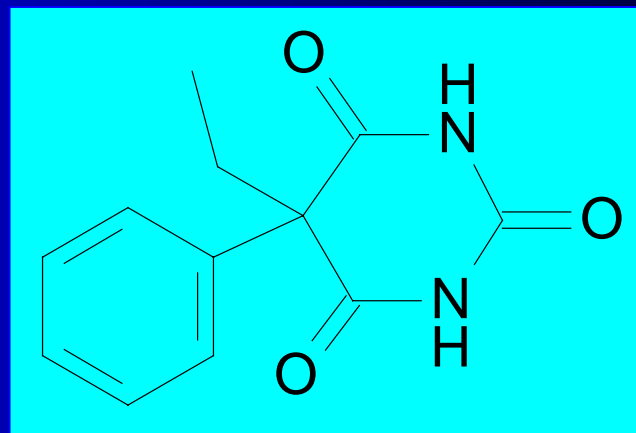
代谢与药物持续作用时间

- 易代谢 ↔ 药物作用时间短
- 不易代谢 ↔ 药物作用时间长



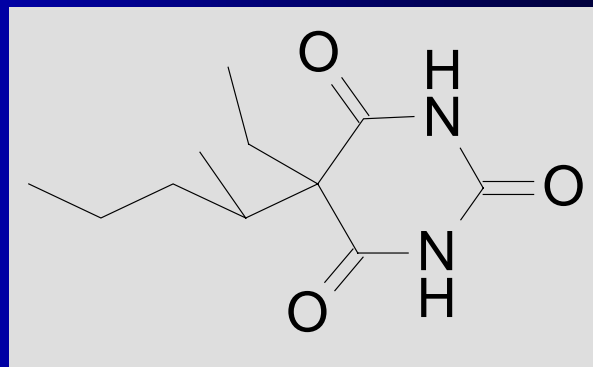
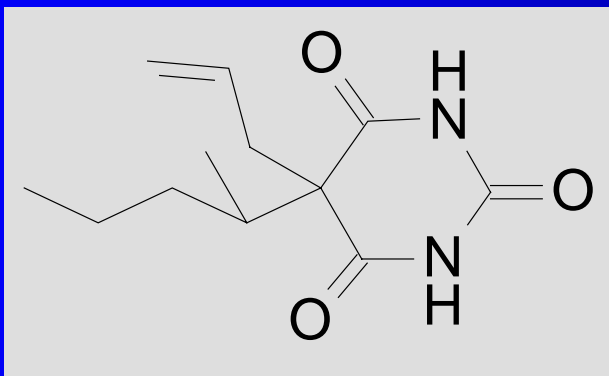
不易氧化可长效

- 5位取代基的氧化
 - 巴比妥类药物代谢的主要途径
- 饱和直链烷烃或芳烃时，作用时间长
 - 由于不易被氧化而重吸收



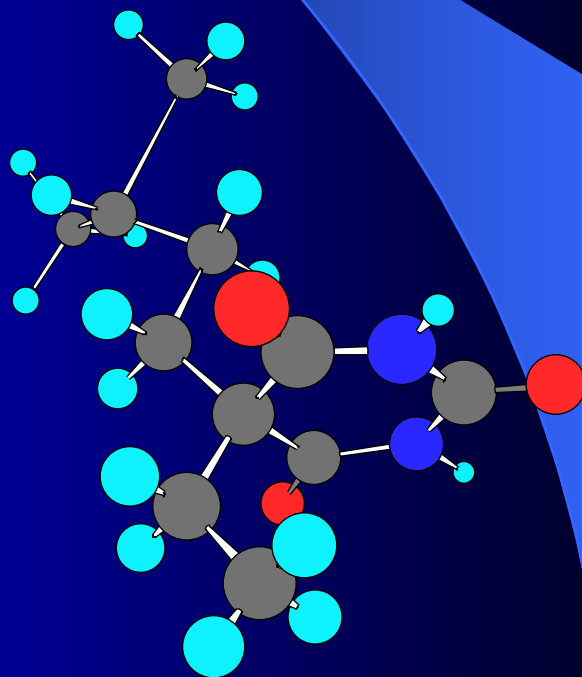
短效巴比妥的结构特点

- 5位取代基为支链 或不饱和 时，代谢迅速，
- 主要以代谢产物形式排出体外
 - 镇静、催眠作用时间短



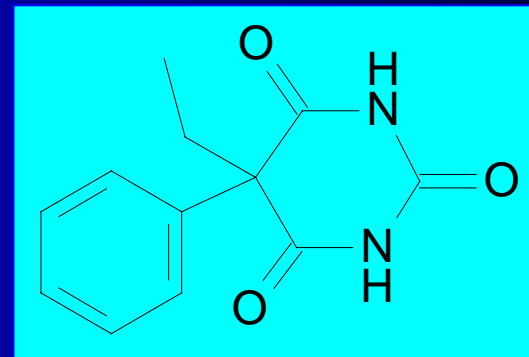
重点药物的学习内容

- 1, **结构**与命名
- 2, 发现
- 3, 合成
- 4, 理化性质
- 5, 作用 和 代谢
- 6, 同类药物
- 7, 构效关系



法国停止苯巴比妥用于非癫痫适应症

- 自2001年4月9日起暂停所有含苯巴比妥的产品用于非癫痫适应症
 - 苯巴比妥用于癫痫的疗效 无争议
 - 但含苯巴比妥产品不再用于诸如心脏健康病人的心悸、轻度焦虑或轻度睡眠紊乱等适应症

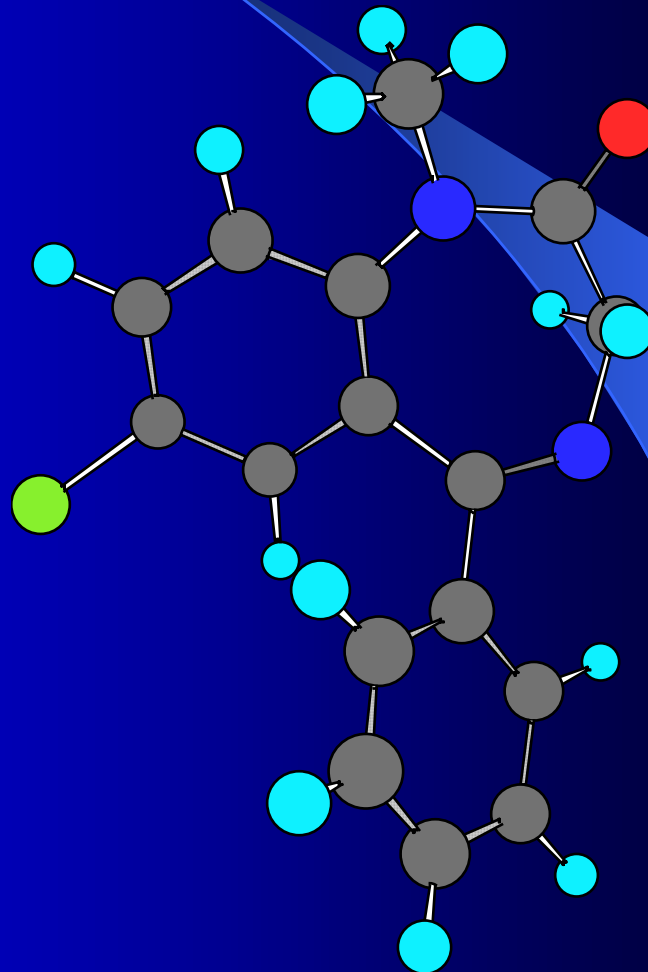
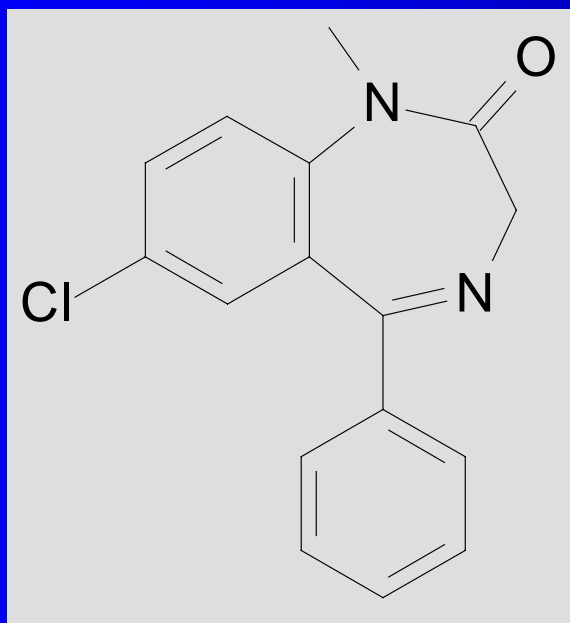




金花茶

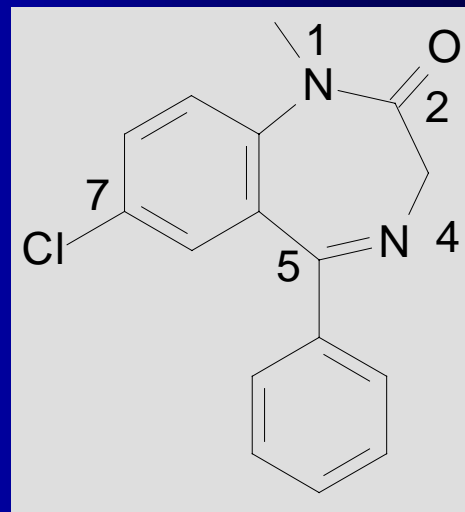
地西洋 Diazepam

- 安定
- 苯甲二氮卓



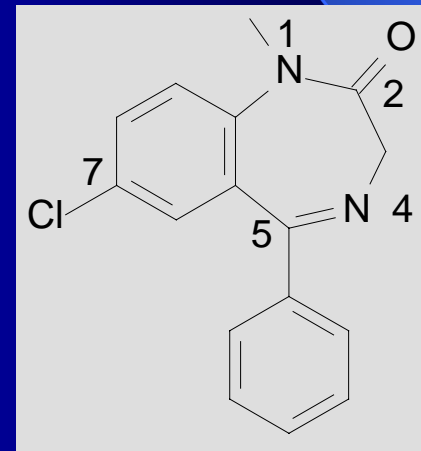
结构与命名

- 1-甲基-5-苯基-7-氯-1,3-二氢-2*H*-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮
- 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one



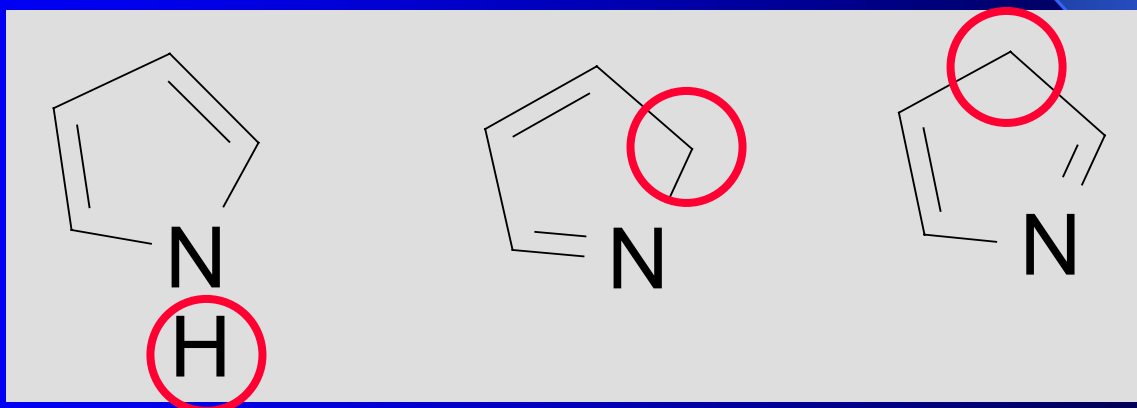
定位氢

- -2H-
- 置于环系前
- 表示
 - 环上饱和元素的位置
 - 可指示 主要功能基



定位氢（指示氢）

- Indicated hydrogen



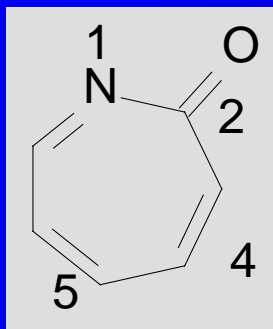
1*H*-吡咯

2*H*-吡咯

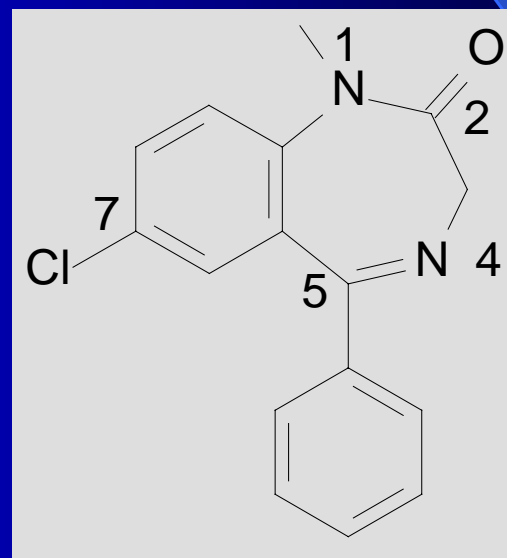
3*H*-吡咯

定位氢

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

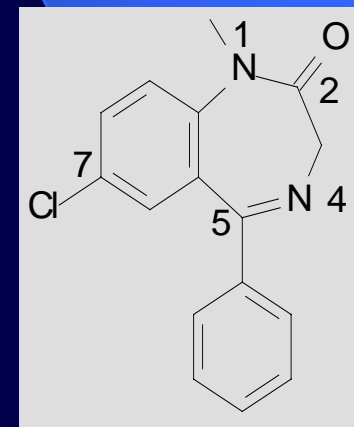
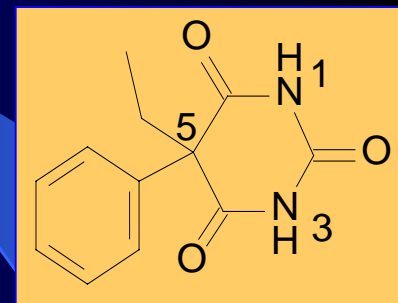


2H-卓酮



定位氢 vs 添加氢

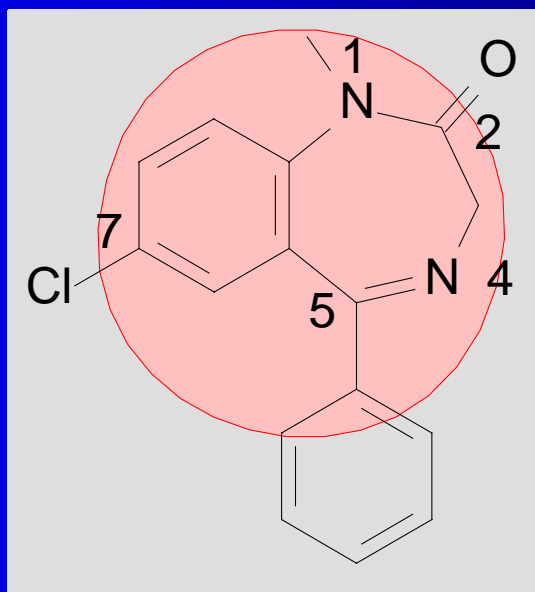
	应用	格式
添加氢	在环系上为了提供结构特征而 添加 的两个氢之一，不是结构位置上的那一个	由定位号、 H 、 圆括号 ，接在结构特征定位号的后
定位氢	确定 环上饱和元素 位置 ，可指示主要功能基	由定位号和 H 置于环系之前



结构特点

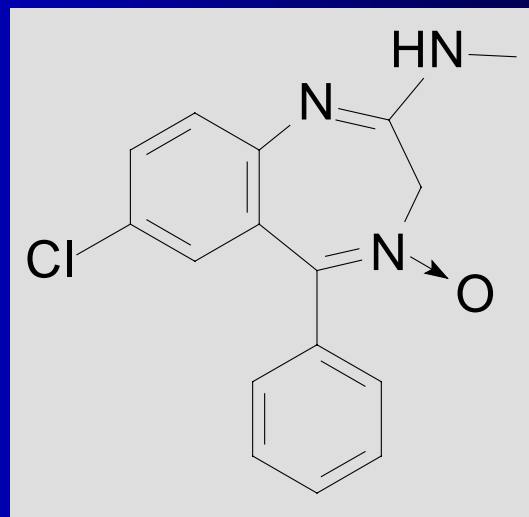
- 苯二氮卓类

- 苯环和七元亚胺内酰胺环并合 的母核



发现-氯氮卓(利眠宁)

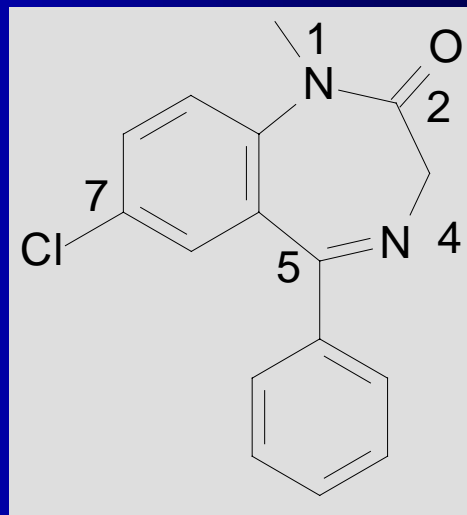
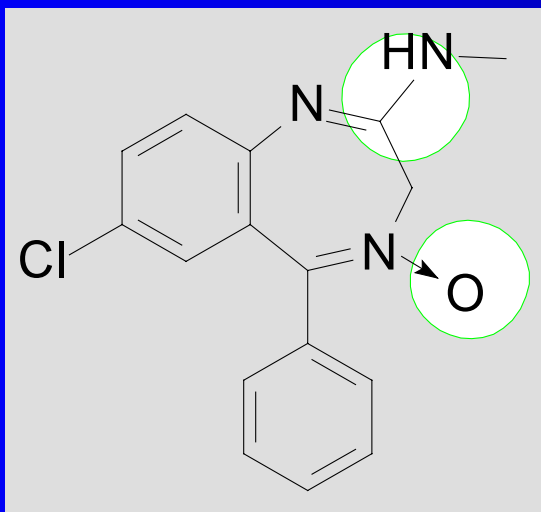
- Chlordiazepoxide (Librium), 第一个
- 临床治疗神经官能症
 - 如紧张、焦虑和失眠的药物



- From bench

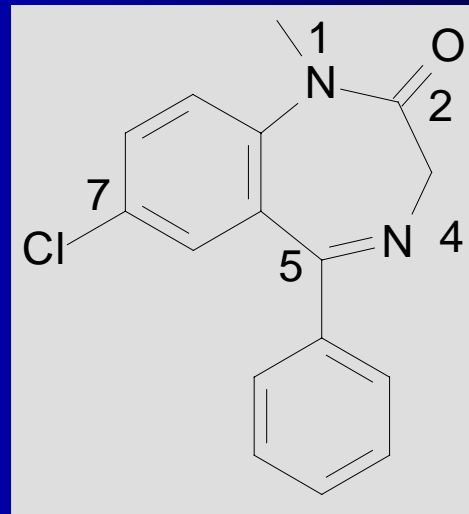
Chlordiazepoxide的结构简化

- 氧和脒结构
 - 不是活性的必要部分
- 结构简化发现本品

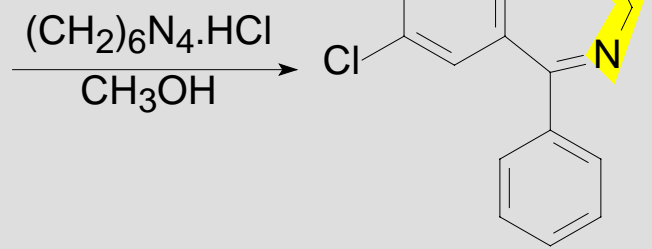
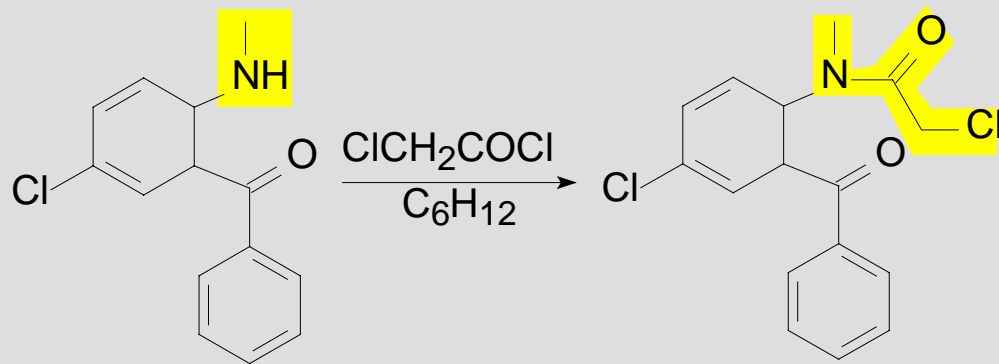
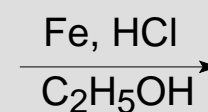
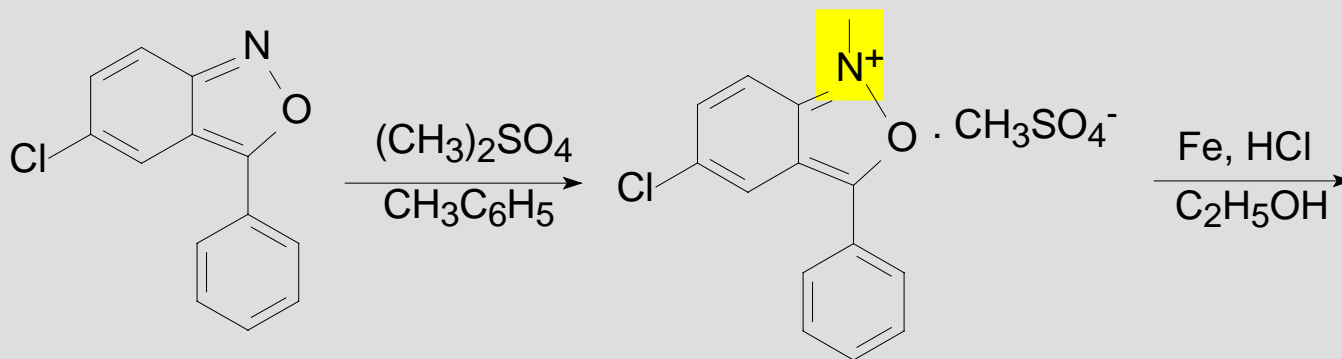


作用特点

- 较好的**抗焦虑**和镇静催眠作用
- 安全范围大
- 目前已完全取代了巴比妥类等传统镇静催眠药物

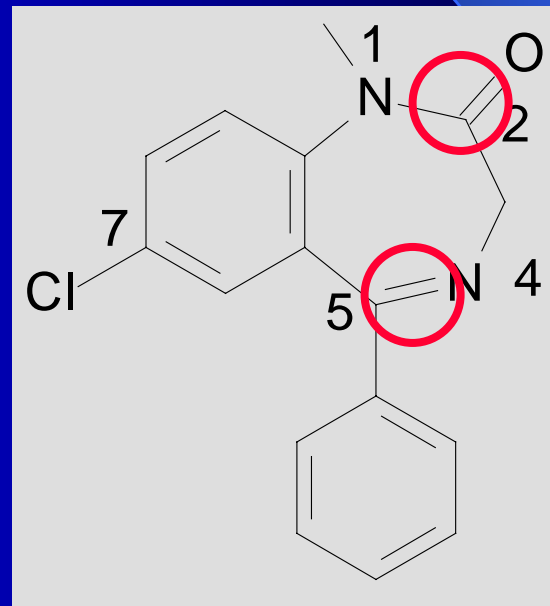


合成



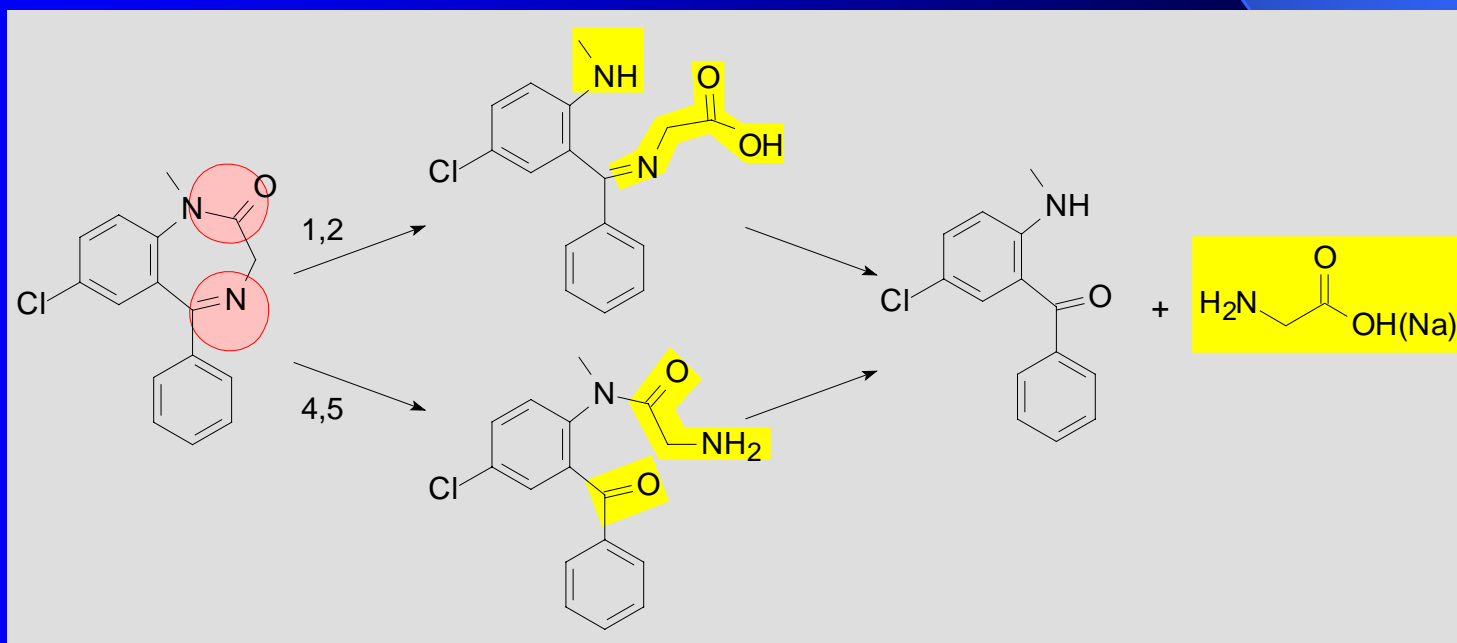
理化性质

- 1, 水解性



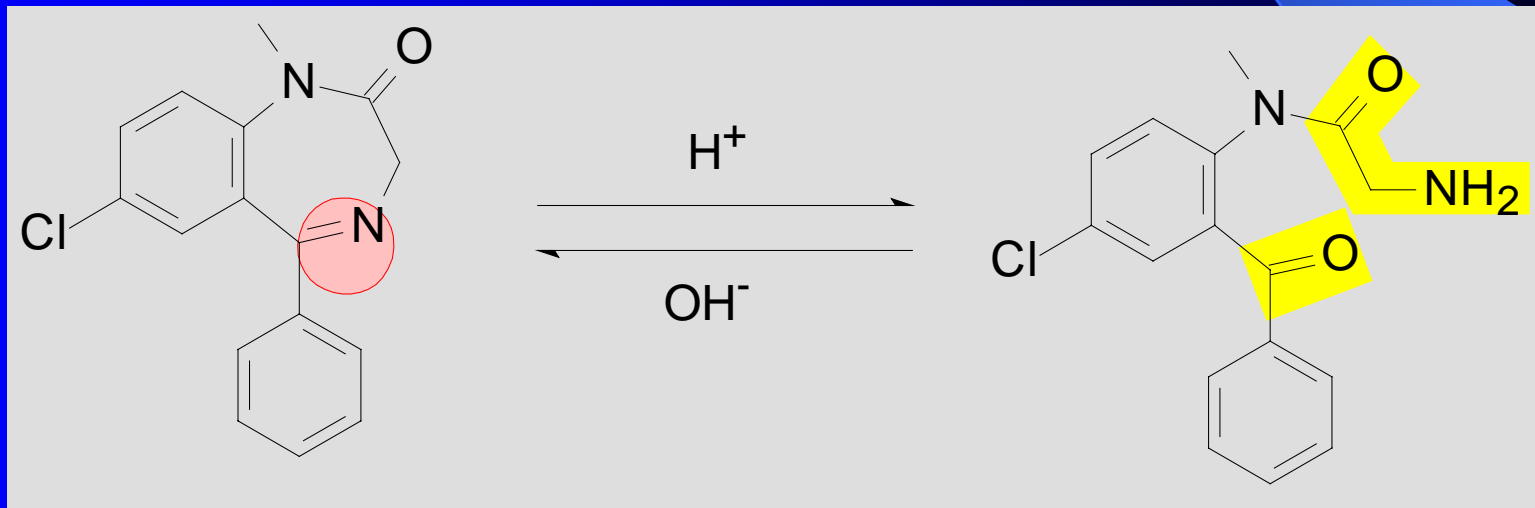
理化性质-水解性

- 酰胺
- 烯胺



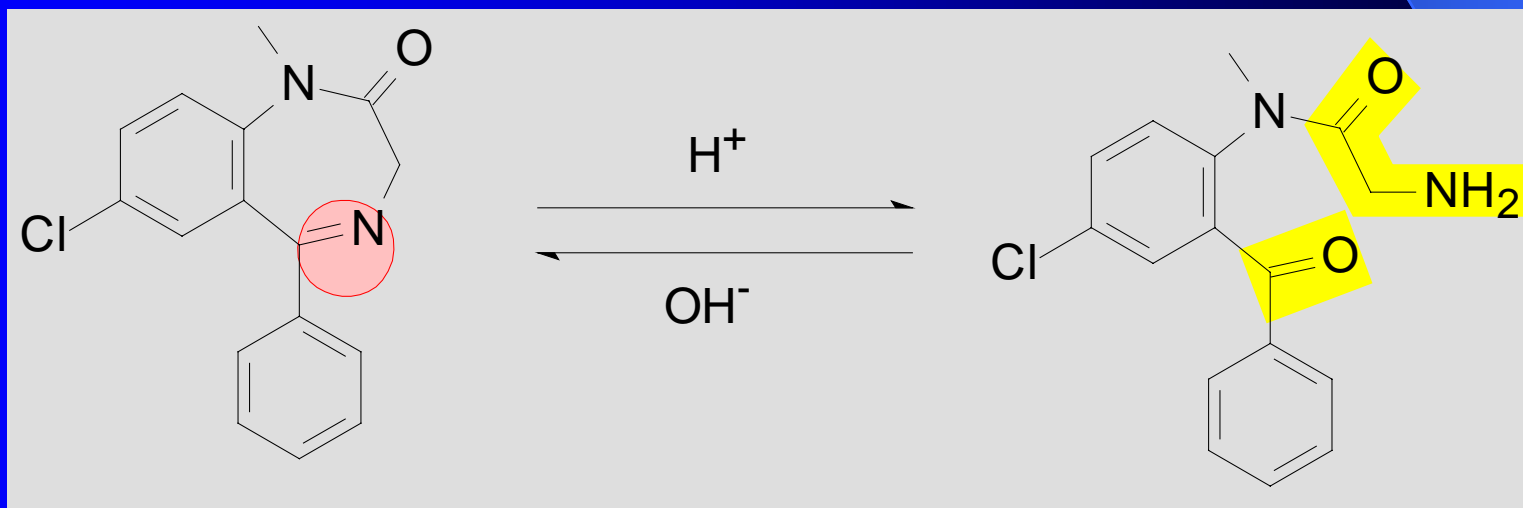
可逆性水解

- 在体温和酸性条件下，4、5位间开环
- 在中性时，重新环合



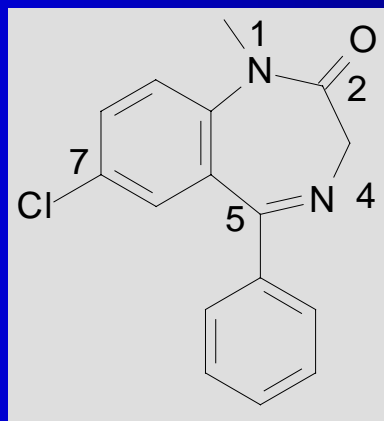
体内的水解与开环

- 在胃酸作用下，4, 5 开环
- 进入碱性肠道，又闭环
 - 4, 5 开环，不影响生物利用度



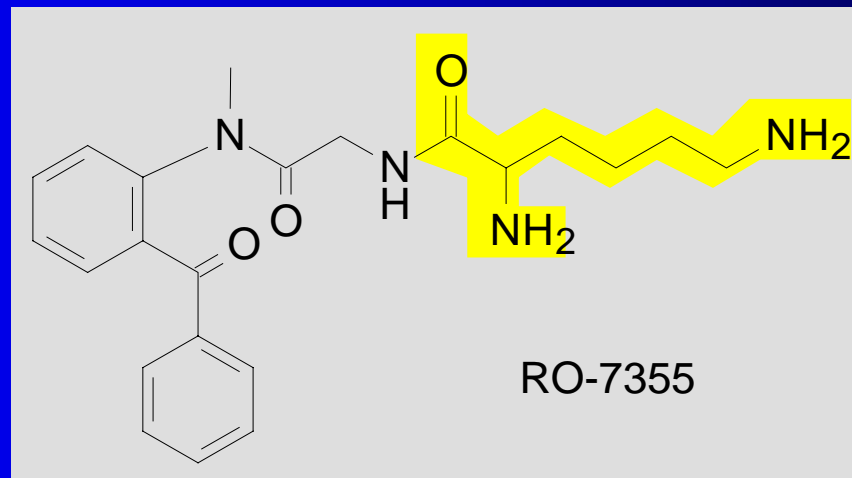
针对1, 2位水解的研究

- 在7位和1, 2位有强的**吸电子基团**存在时，水解反应几乎都在4, 5位上进行
 - （如-NO₂或三唑环等）
 - 硝西泮、氯硝西泮、三唑仑等的作用之所以强，可能与此有关。



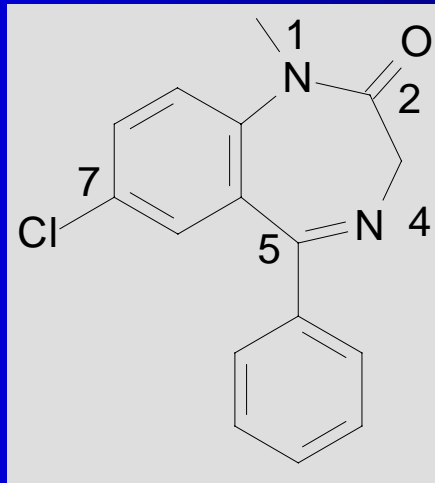
前体药物

- RO-7355 水溶性前药
 - 在体内经肽酶代谢
 - 成为1,4-苯并二氮卓而发挥作用



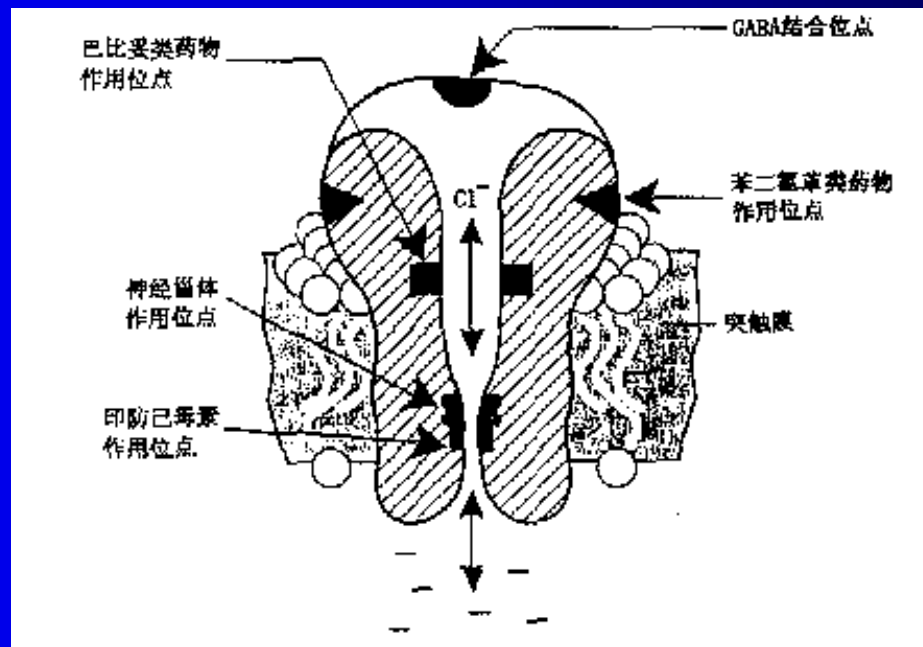
药物作用

- 发挥安定、镇静、催眠、肌肉松弛及抗惊厥作用
- 主要用于治疗神经官能症



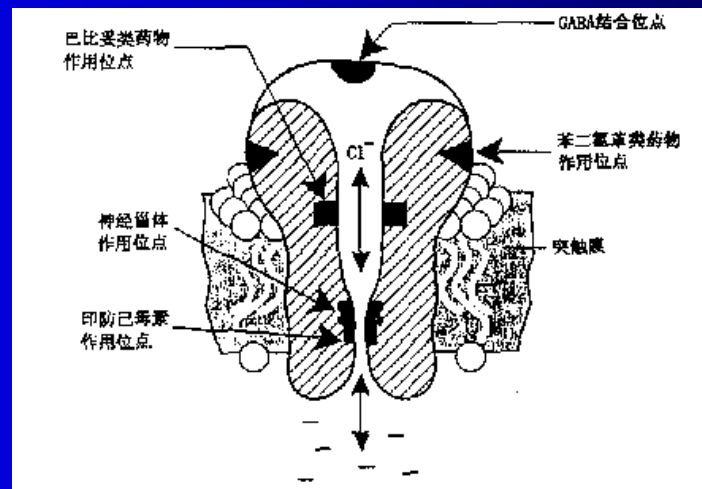
作用靶点

- 中枢的苯二氮卓受体
 - 分布与中枢抑制性递质 - 氨基丁酸 (GABA) 的 GABAA受体的分布基本一致



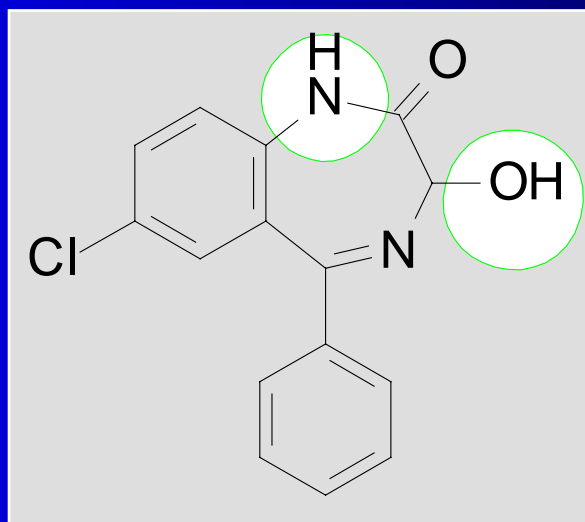
作用靶点

- 通过促进GABA与GABA受体的结合
- 使Cl⁻-通道开放的频率增加，更多的Cl⁻-内流。



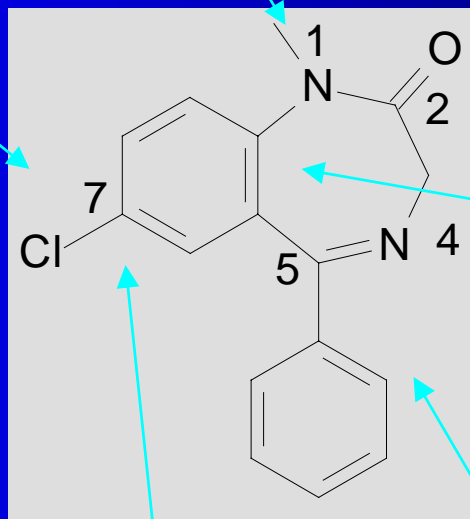
药物代谢

- 在肝脏进行
- 去甲基 (NHCH_3)
- C-3的羟基化
- 羟基代谢产物与葡萄糖醛酸 结合排出



构效关系

强的吸电子基团（如 $-\text{NO}_2$ 或三唑环等）存在时，水解反应几乎都在4, 5位上进行。安定作用增强

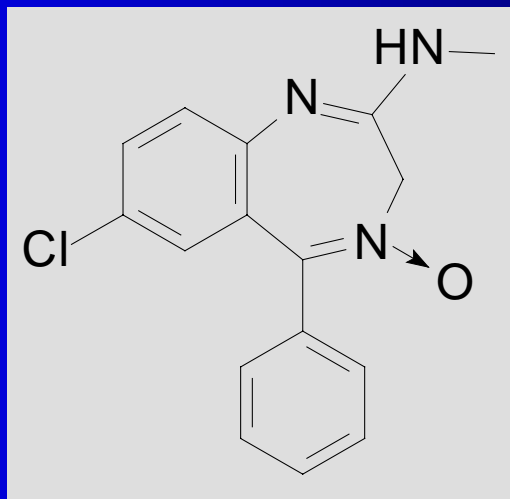


七元亚胺内酰胺环为活性必需结构

引入吸电子取代基，能显著增强活性

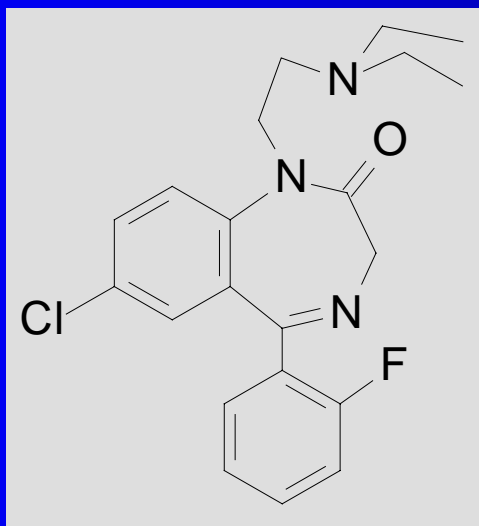
其它苯二氮卓类药物

氯氮平

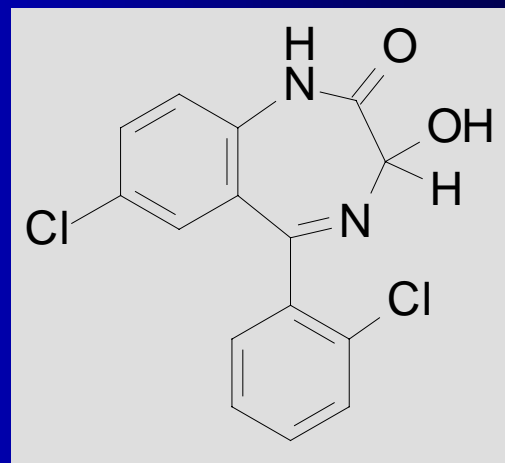


苯二氮卓类镇静催眠药物

氟西泮

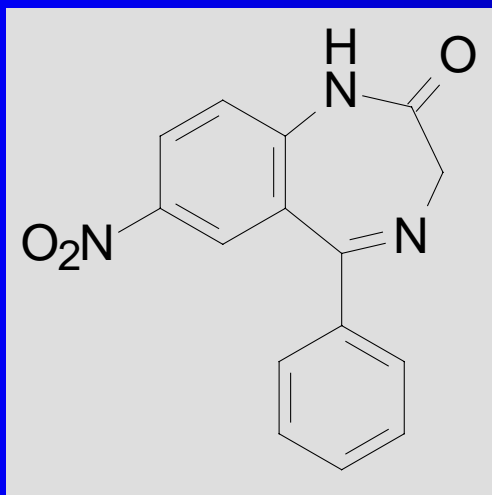


劳拉西泮

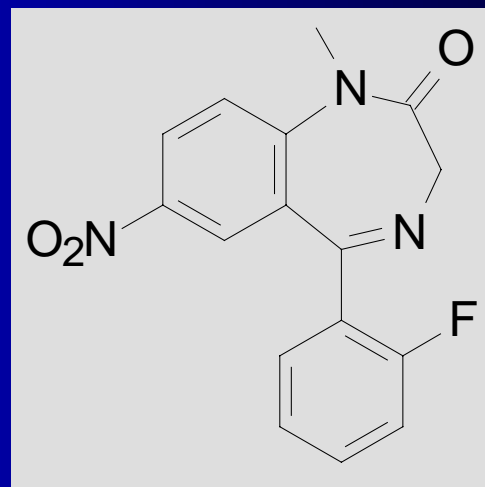


苯二氮卓类镇静催眠药物

硝西泮

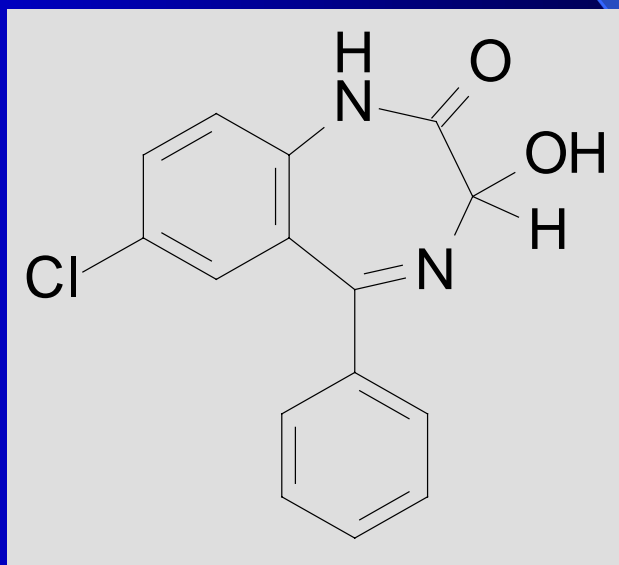


氟硝西泮

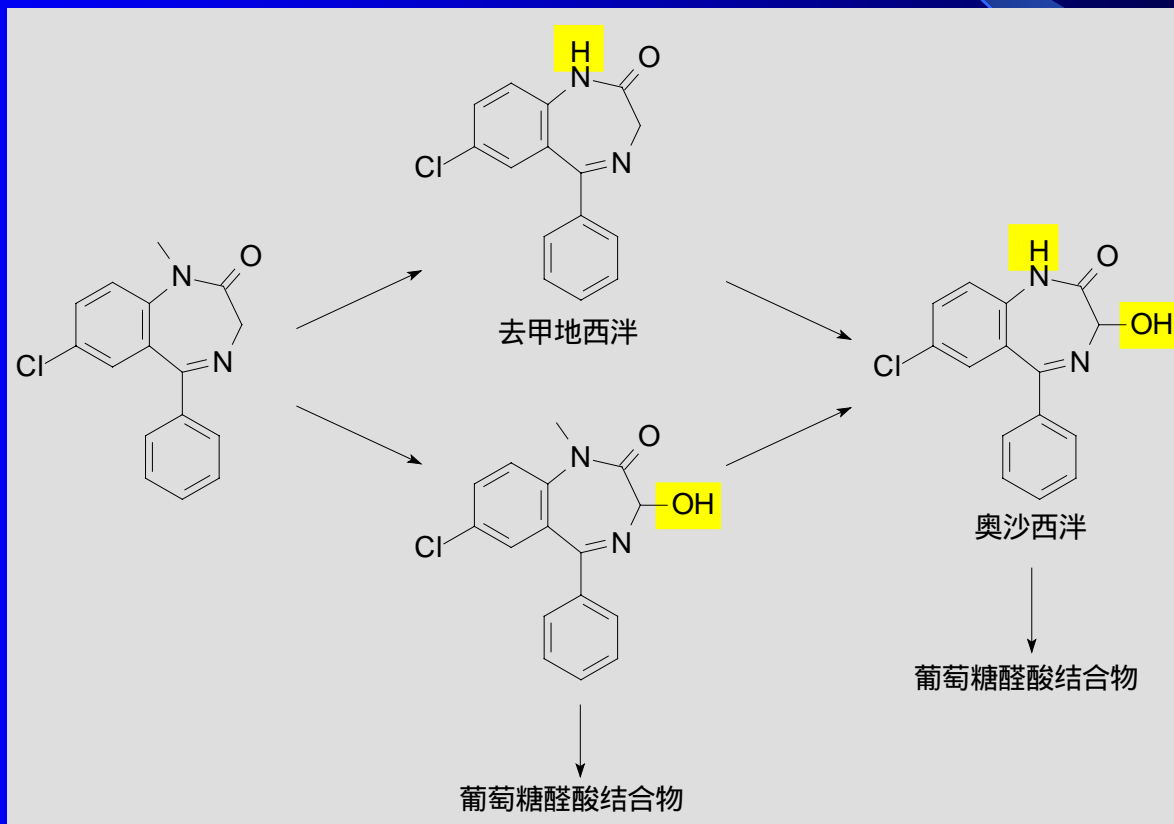


奥沙西洋 (Oxazepam)

去甲羟安定

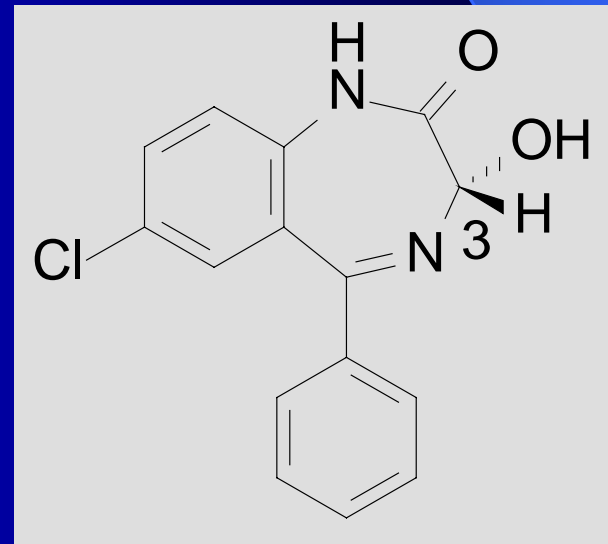
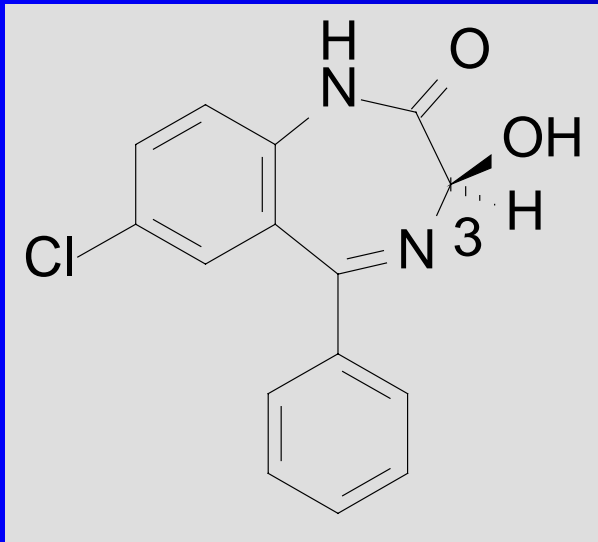


Oxazepam的由来



Oxazepam的作用

- 很好的催眠、镇静活性
- C-3为手性中心，具旋光
 - 右旋体的作用 > 左旋体

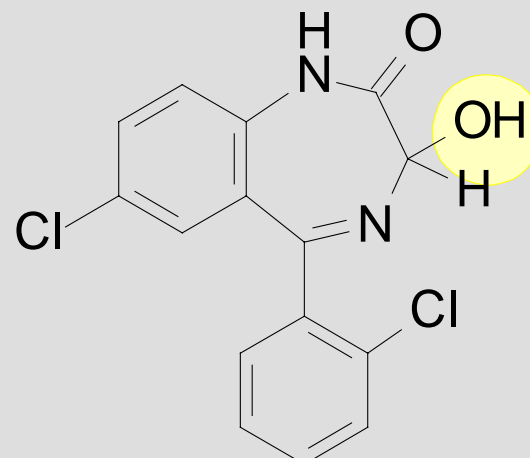
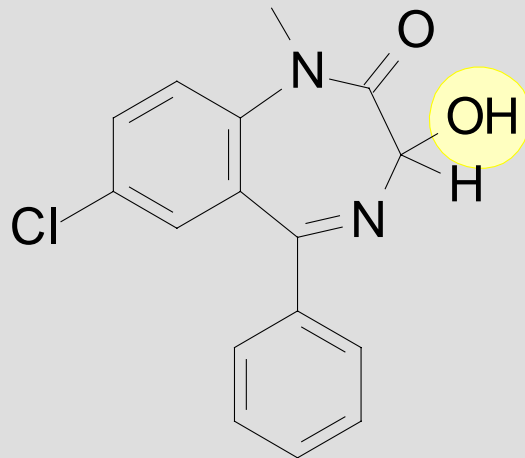
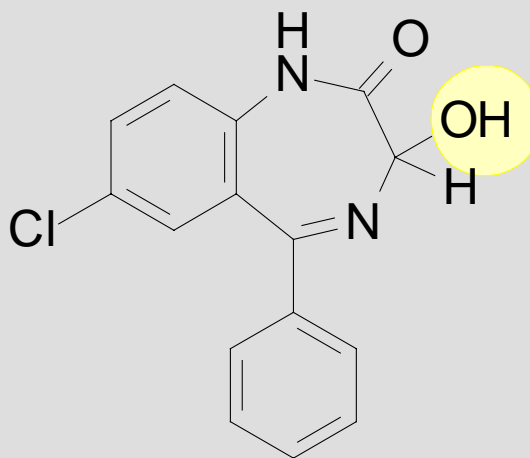


代谢物研究发现的镇静催眠药

奥沙西洋

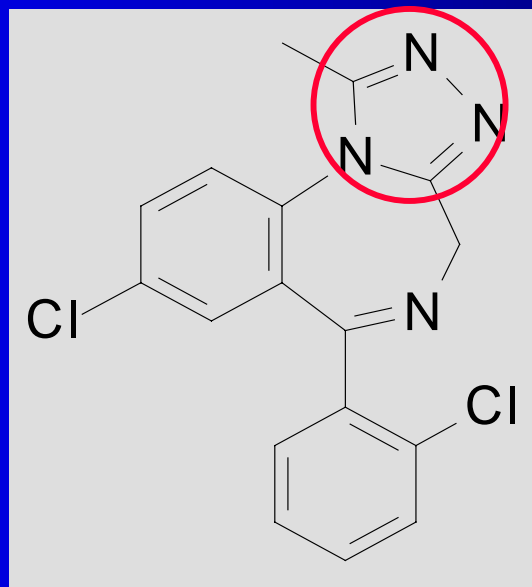
替马西洋

劳拉西洋



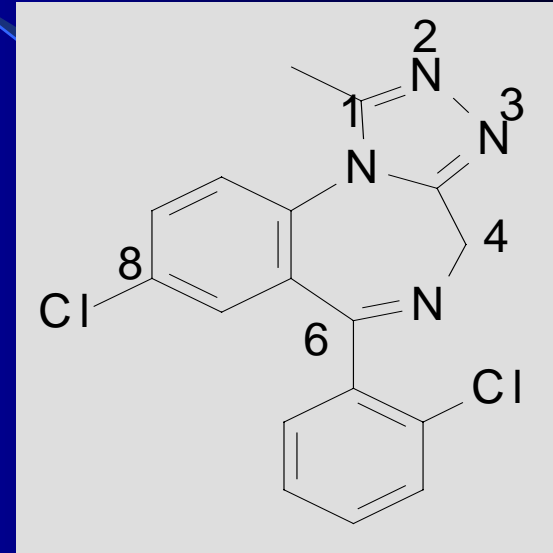
三唑仑 Triazolam

- 1, 2位有强的吸电子基团（三唑环等）
- 水解反应几乎都在4, 5位上进行。

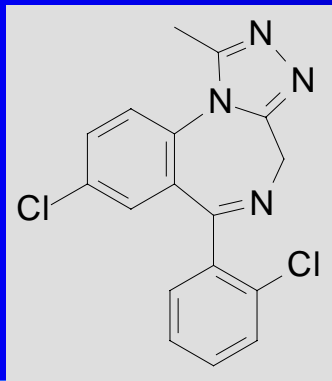


Triazolam结构特点

- 1, 2位并合而成。
 - 在苯二氮卓的1, 2位并入三唑环，
 - 增强了
药物与受体的亲和力和代谢稳定性，
从而增强了药物生理活性



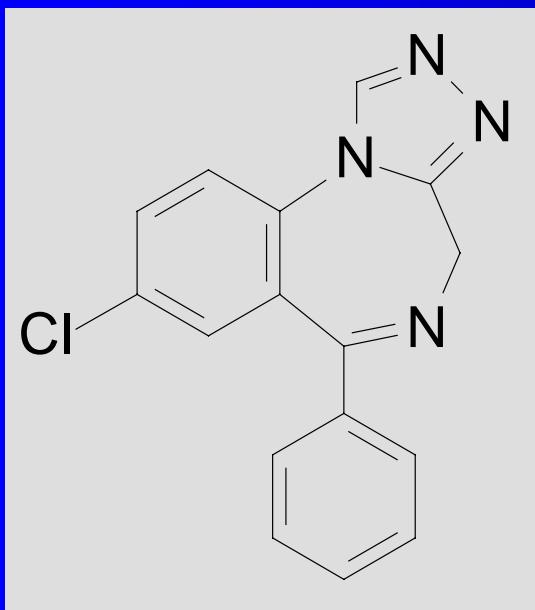
三唑仑 按一类麻醉药管理



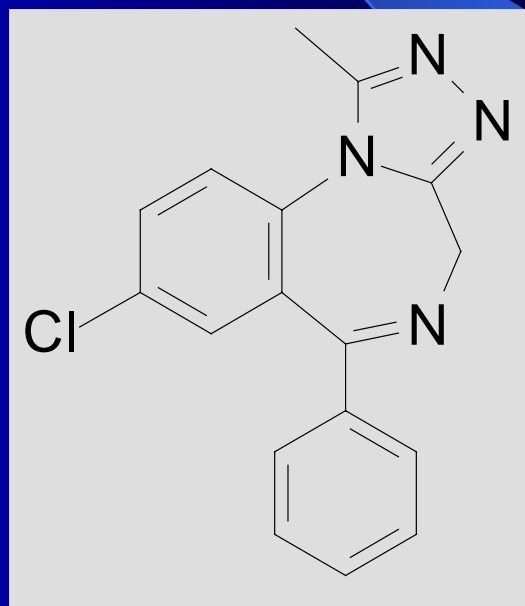
留言内容：【三唑仑】（Triazolam）（别名迷昏药、蒙汗药、麻醉药）强力的安眠镇定用药，致眠效果是安定的五十至一百倍，每次用药0.25mg~0.5mg，可以伴随酒精类共同服用，致眠效果大概持续六个小时以上。无任何味道，压碎后溶于水中，饮料里，或食品中，（咖啡除外）4片即可，十分钟起效，5元/片 200元/瓶 每瓶50片 2瓶以上选择货到付款 MyQQ：377070557 Email:Q-QQQQQQ@QQ.COM

Triazolam结构类似的药物

艾司唑仑

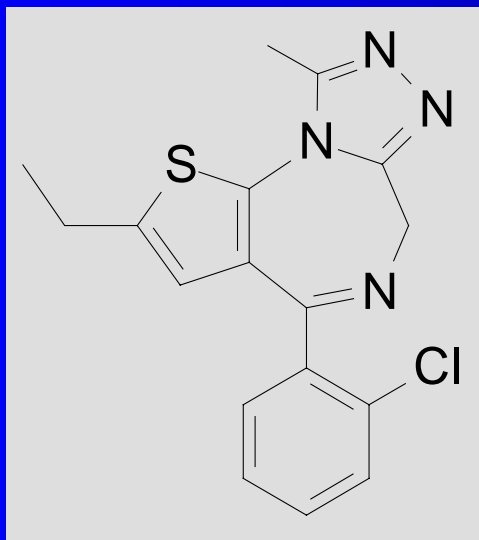


阿普唑仑

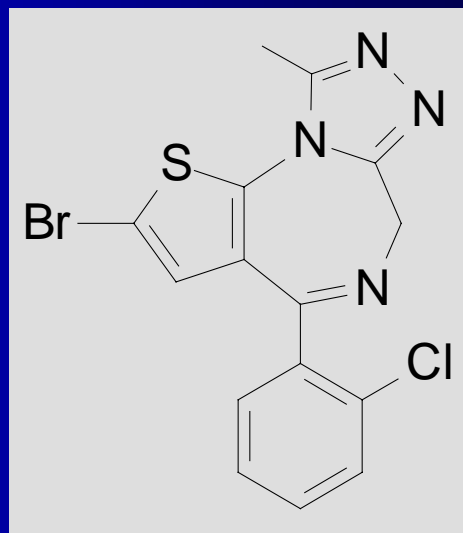


噻唑置换苯得的药物

依替唑仑



溴替唑仑

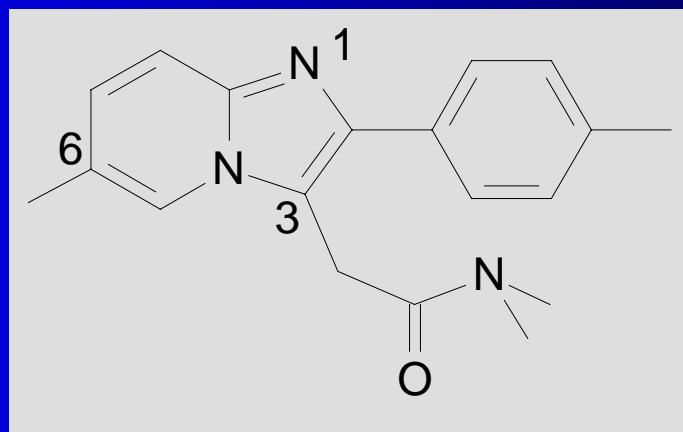




瓜叶菊

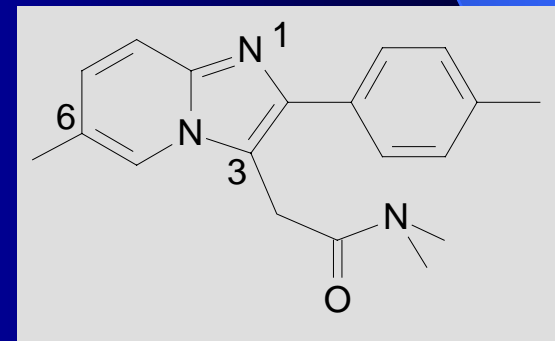
唑吡坦 Zolpidem

- 新结构类型



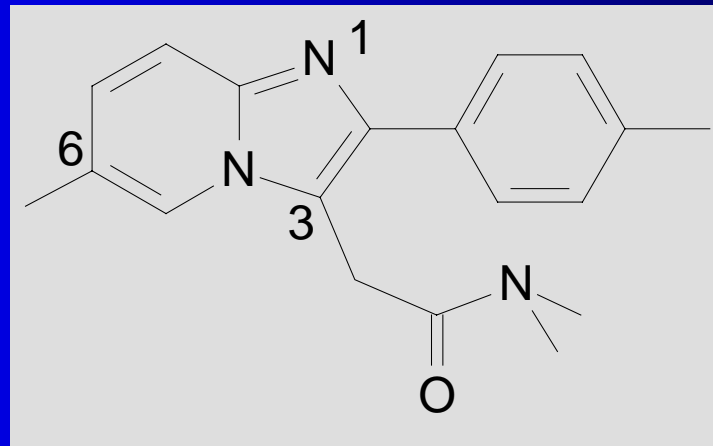
唑吡坦的介绍

- 第一个上市的咪唑并吡啶类镇静催眠药
- 目前已成为欧美国家的主要镇静催眠药
- 常用酒石酸盐



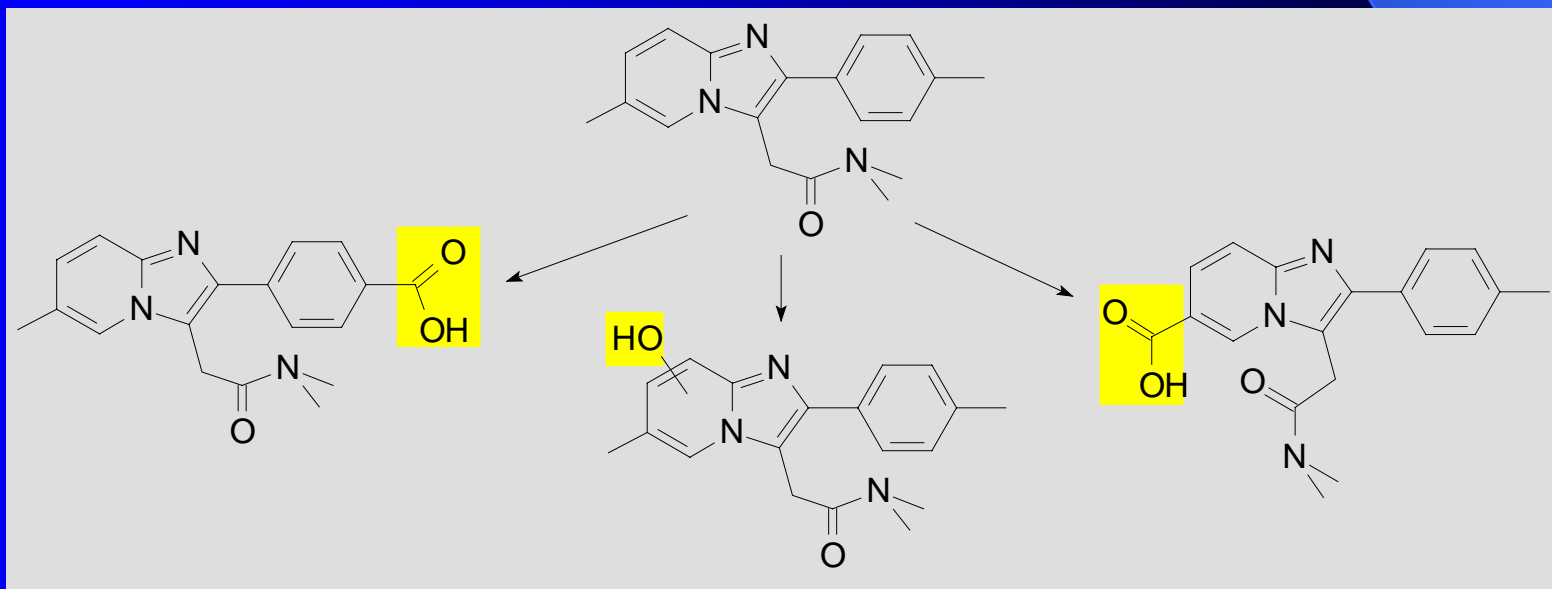
作用靶点

- 选择性地与苯二氮卓w1受体亚型结合
 - 与w2、w3受体亚型亲和力很差



体内代谢

- 口服给药后迅速吸收
- (first-pass effect) 代谢
- (氧化)



作用

- 具较强的镇静、催眠作用
 - 对呼吸系统无抑制作用
 - 抗惊厥和肌肉松弛作用较弱
- 在正常治疗周期内，极少产生耐受性和身体依赖性



干日红（杨梅花）

主要内容

- 重点药物

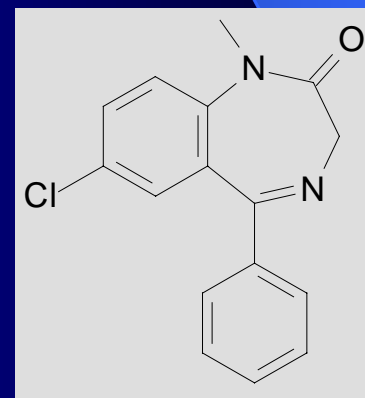
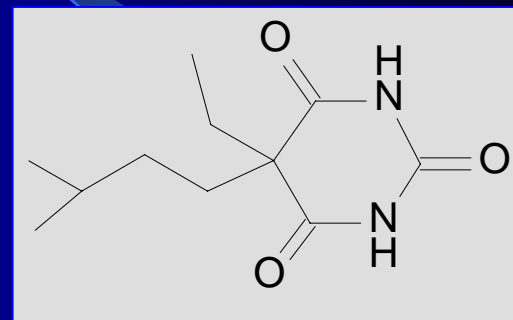
- 异戊巴比妥、地西洋

- 构效关系

- 巴比妥类、西洋类

- 命名

- 添加氢、定位氢、外加氢



● 谢谢！