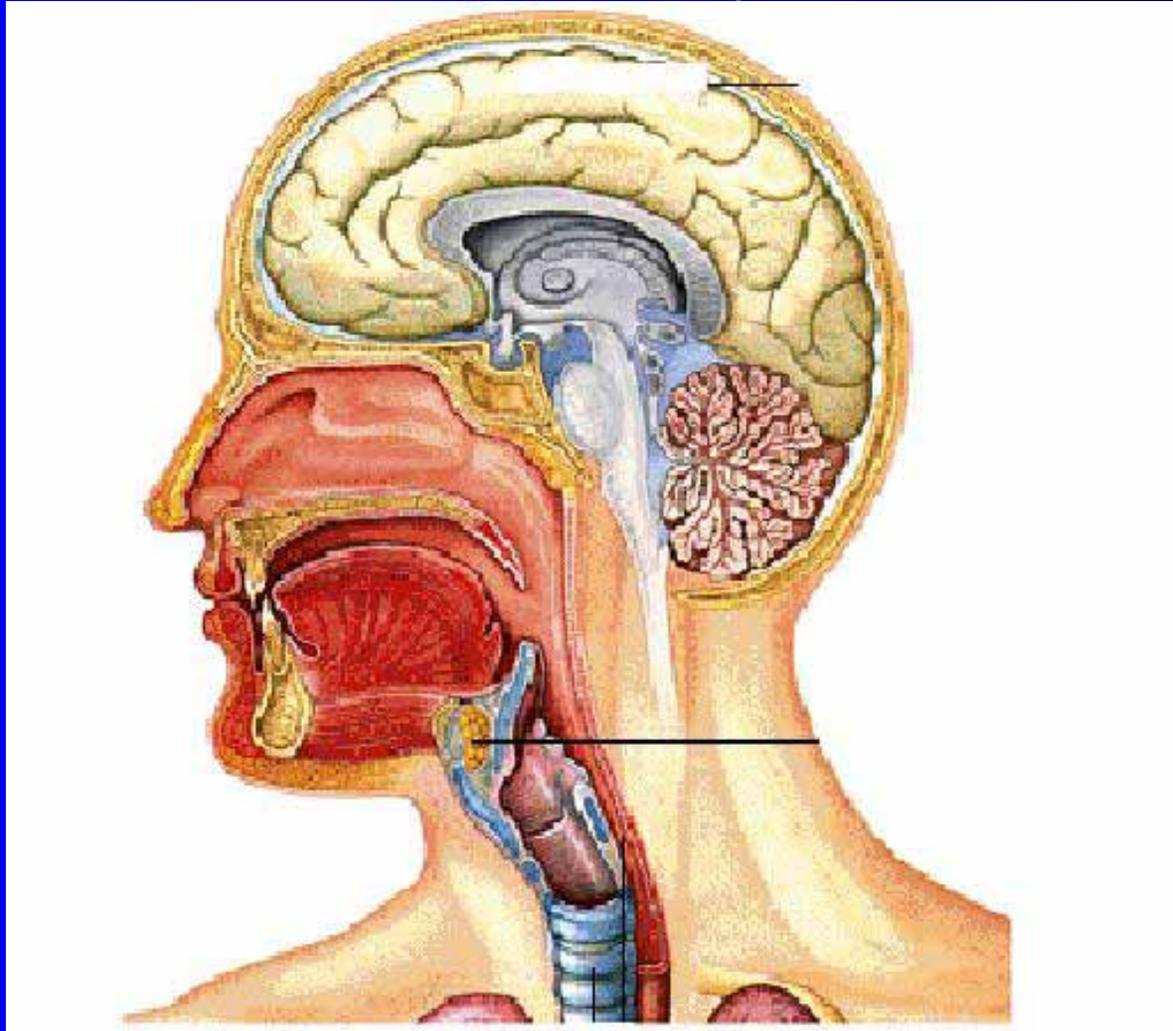


# 第二章

# 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

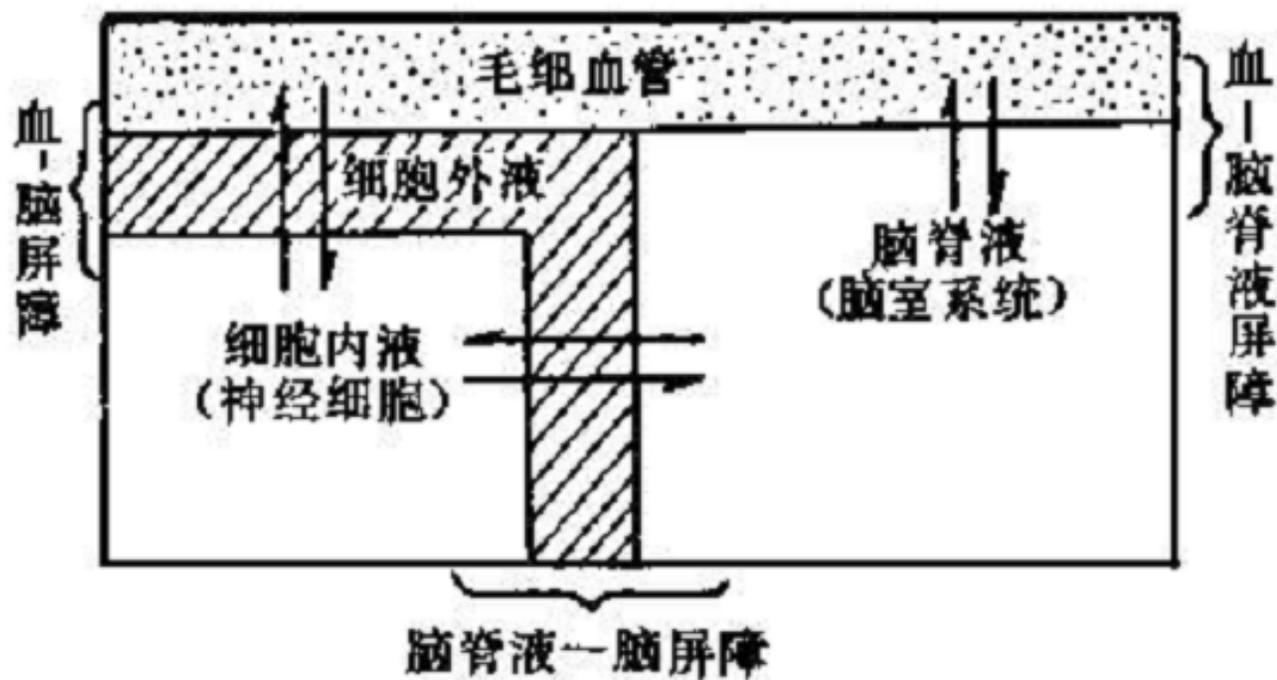


图 脑屏障示意图

# 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



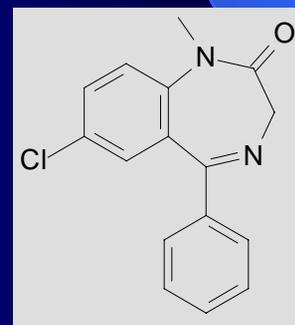
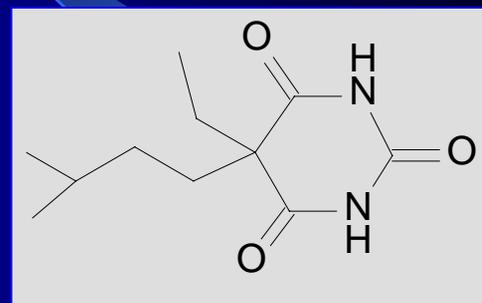
# 镇静催眠药的分类

- 按化学结构分为三类：

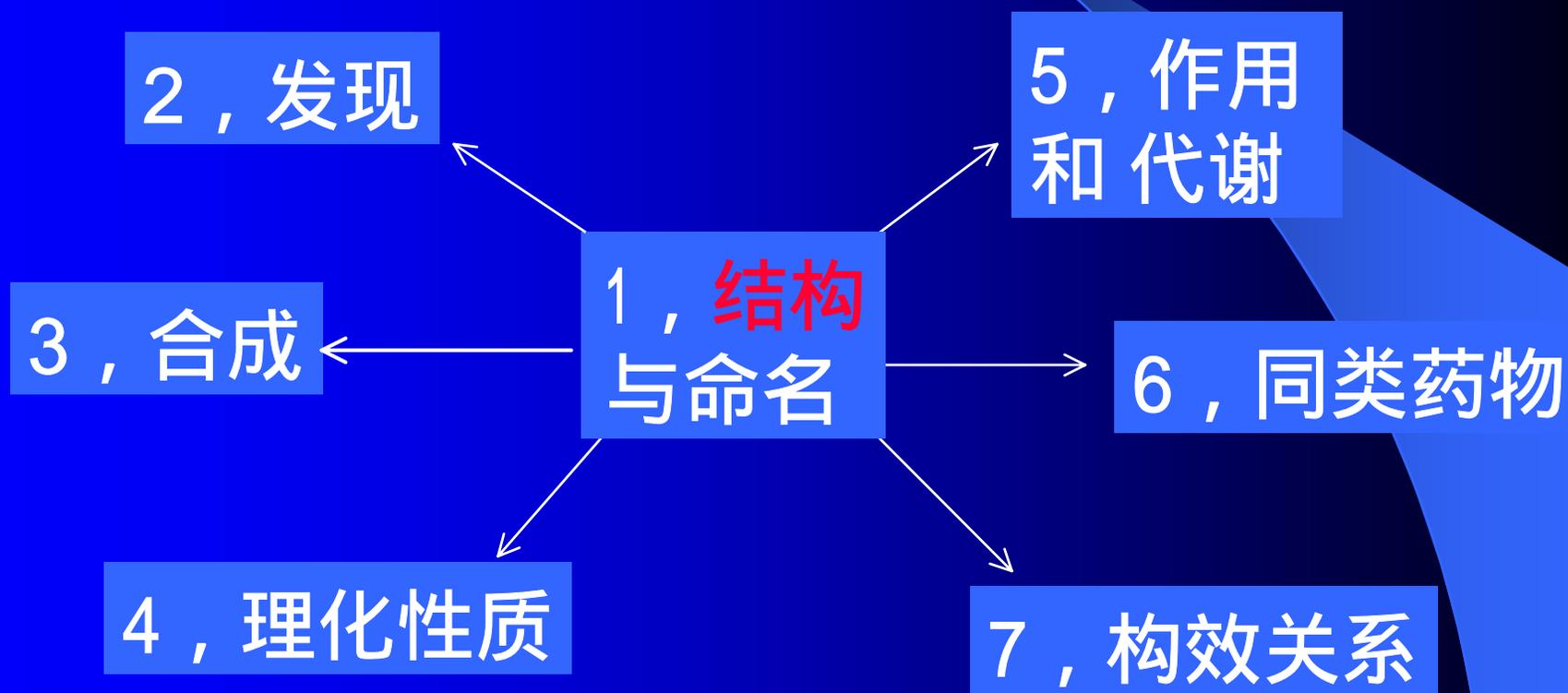
巴比妥类

苯二氮卓类

其它类

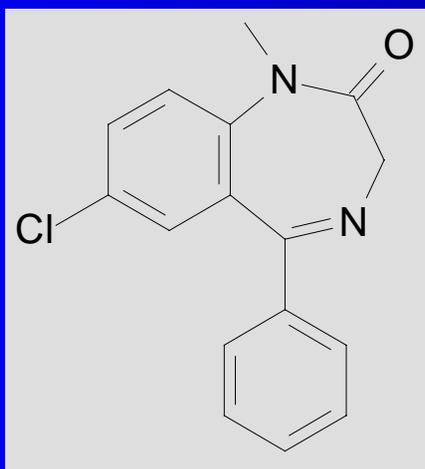
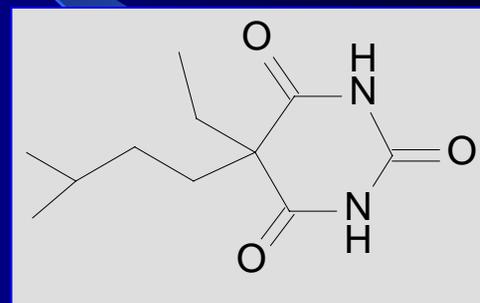


# 重点药物的学习内容



# 本节主要授课内容

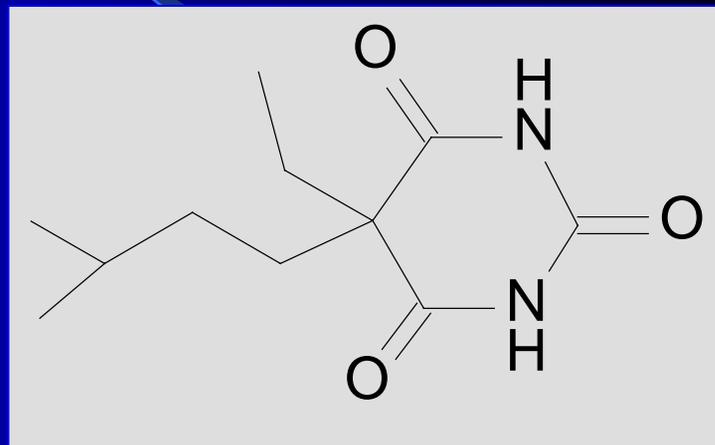
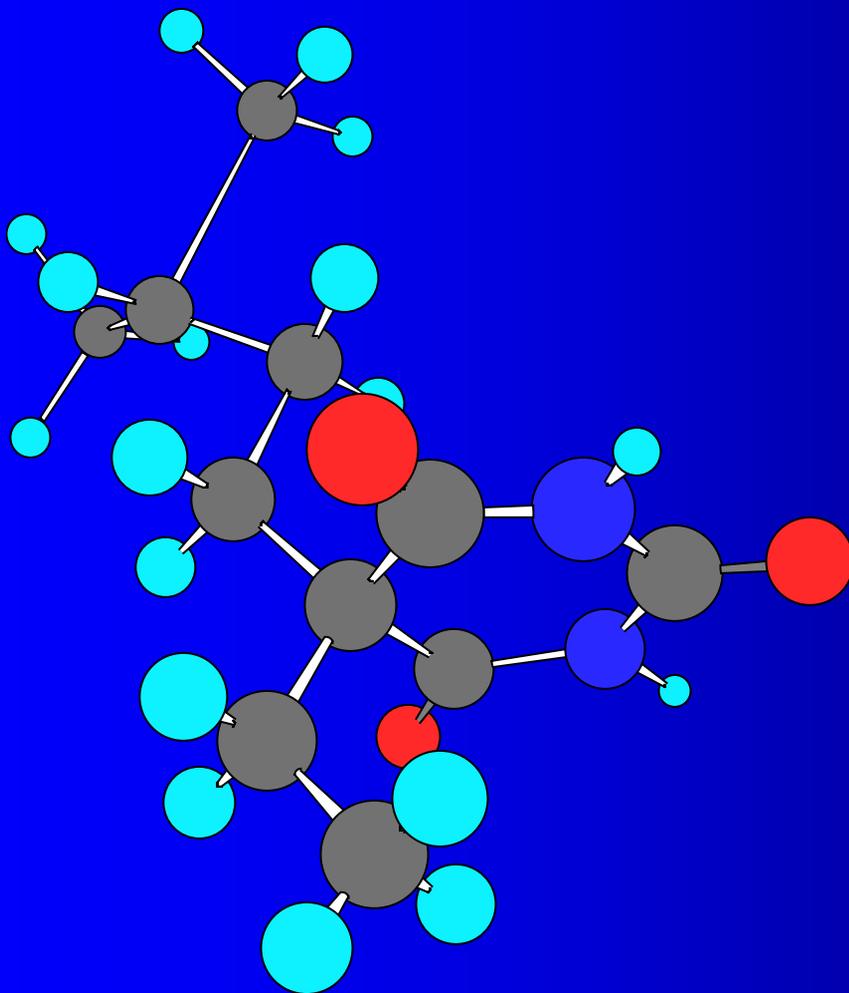
- 1. 异戊巴比妥
- 2. 地西洋





薔薇

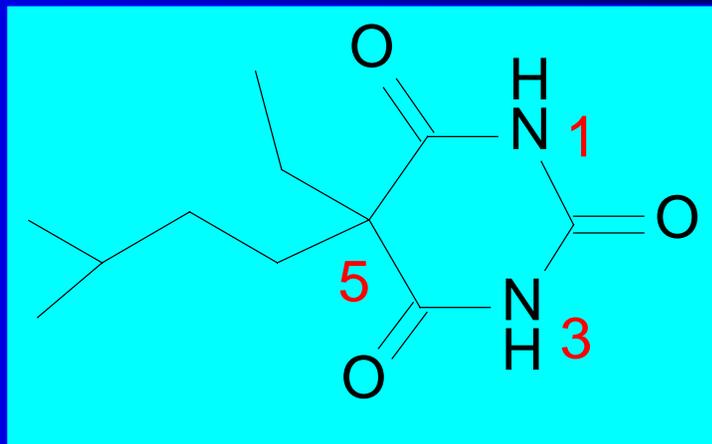
# 异戊巴比妥 Amobarbital



am(yl) = 戊基

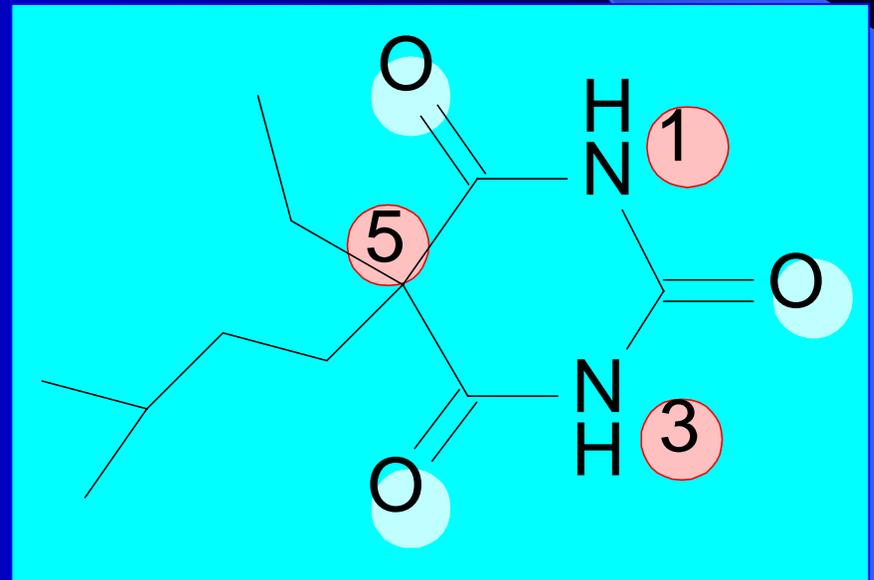
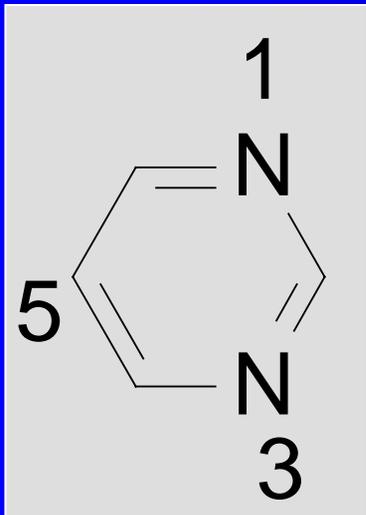
# 结构与命名

- 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



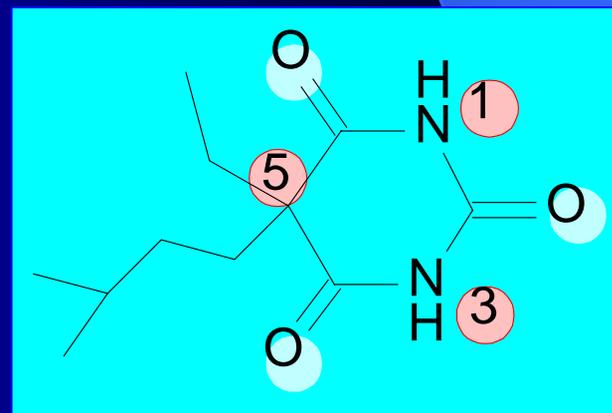
# 添加氢

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



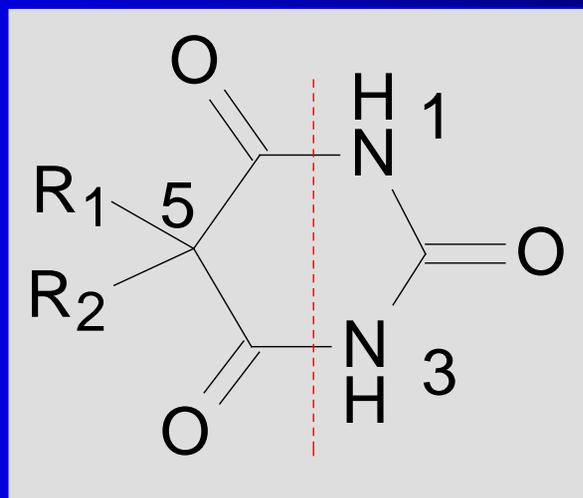
# 添加氢 ( Added Hydrogen )

- 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



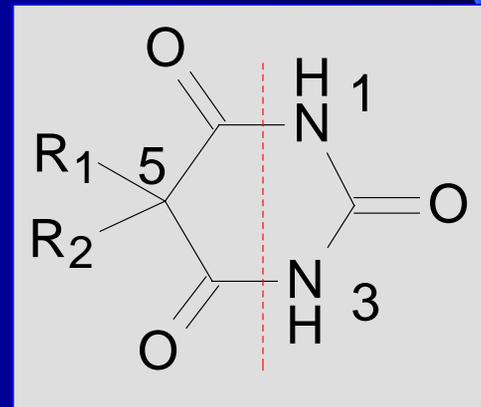
# 结构特点

- 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

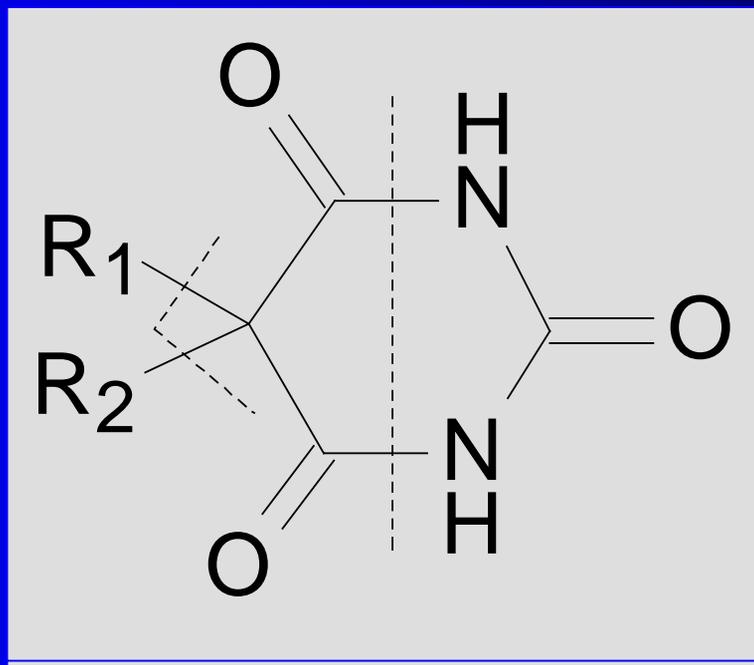
- 巴比妥 1903年
- 苯巴比妥 1912年 用于临床
- 2500种巴比妥类化合物被合成和研究
- 约50种在市面上销售



# 合成

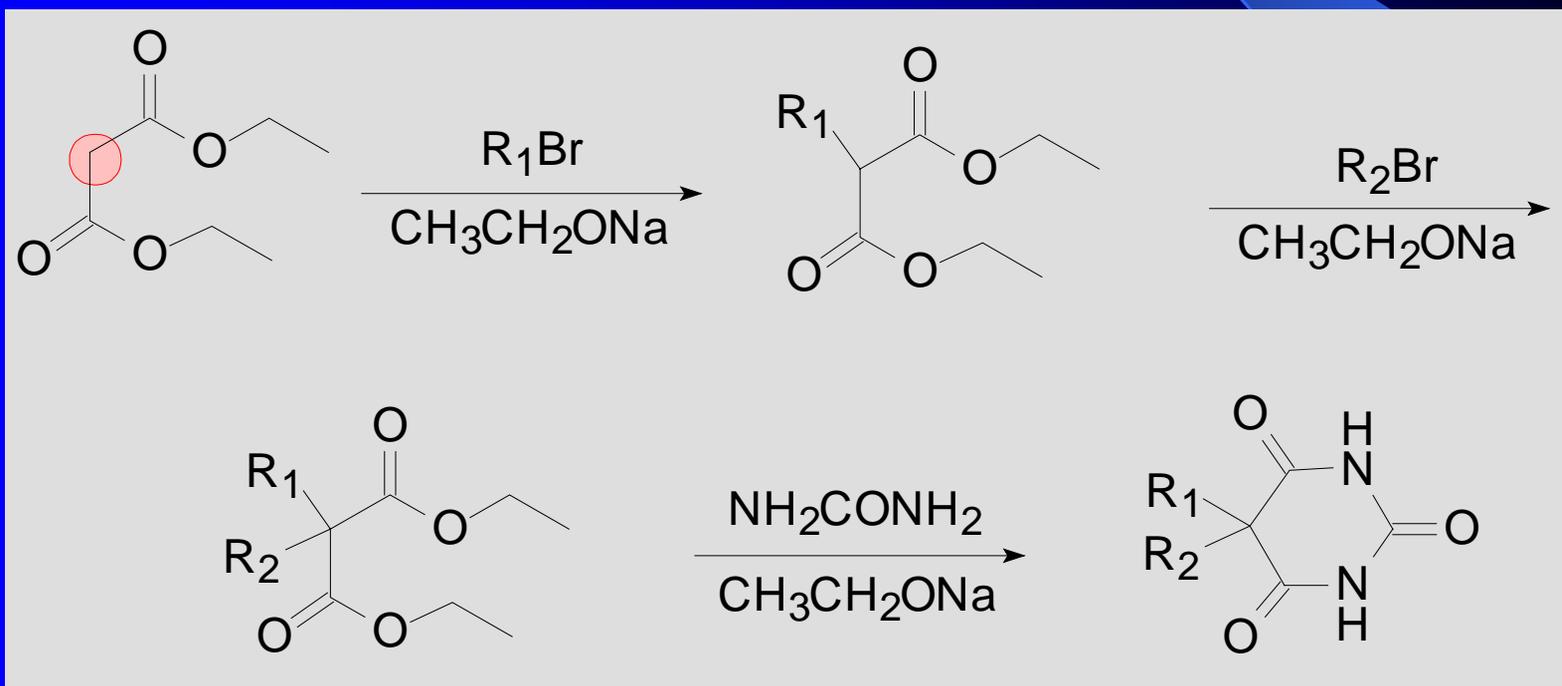
反向合成法

典型反应法



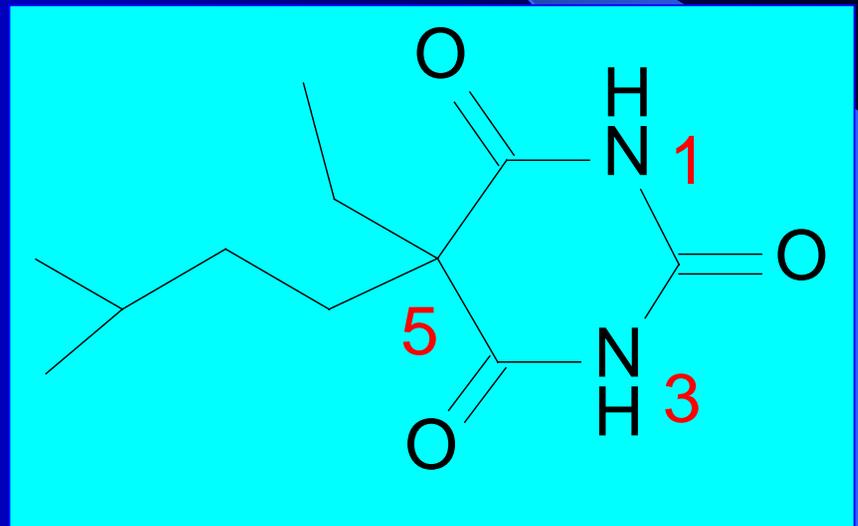
# 巴比妥类药物的合成通法

- 丙二酸二乙酯的合成方法



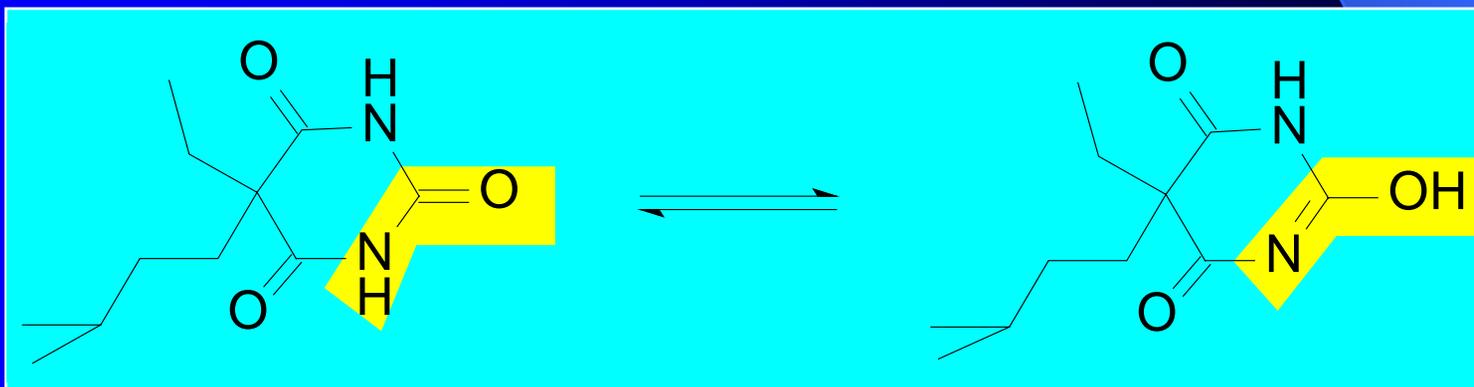
# 理化性质

- 1, 酸性
- 2, 水解性
- 3, 鉴别反应
  - 与金属离子反应



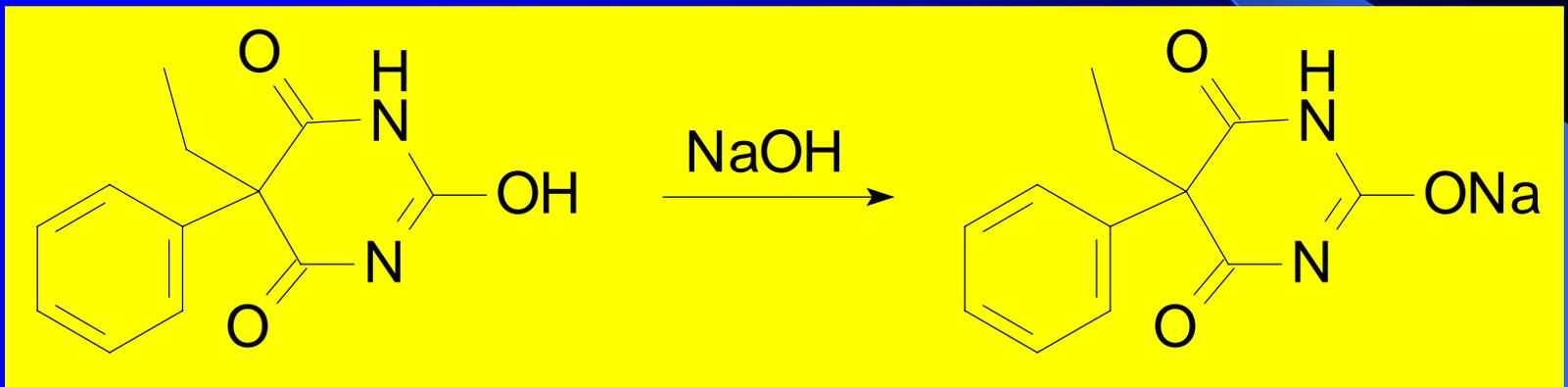
# 理化性质-酸性

- pKa为7.9
  - 溶于氢氧化钠或碳酸钠溶液



# 异戊巴比妥钠

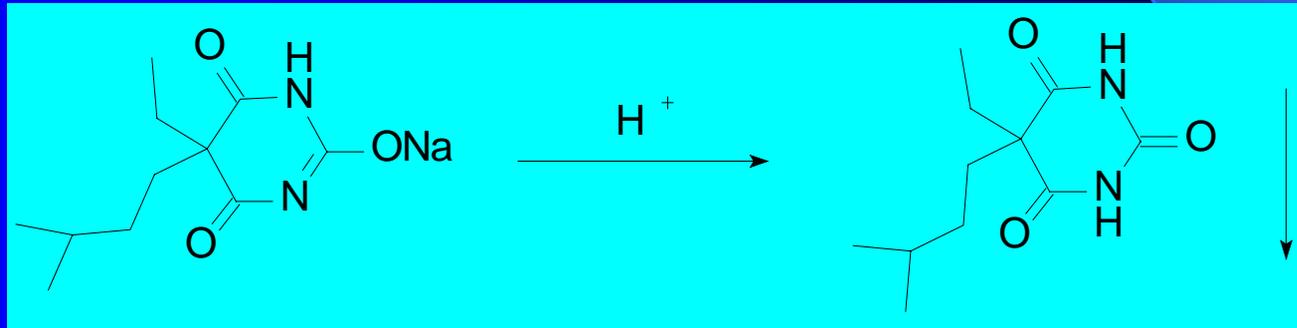
- 钠盐易溶于水，可作注射用药



- 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

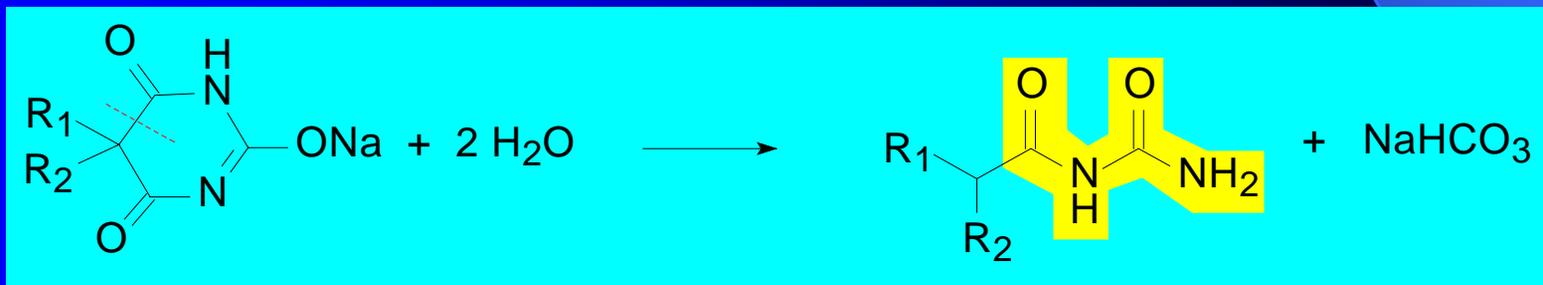
- 水溶液与酸性药物接触或吸收空气中 $\text{CO}_2$ ，可析出沉淀



- $\text{H}_2\text{CO}_3$ 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10℃ 贮存，二个月基本无变化

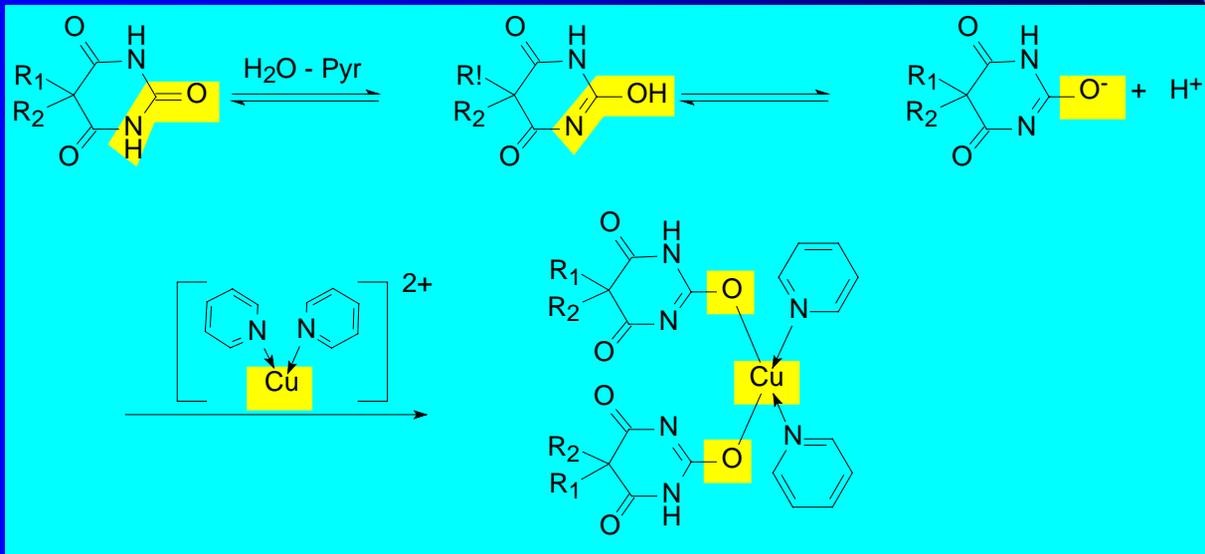
# 注射剂使用注意

- 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

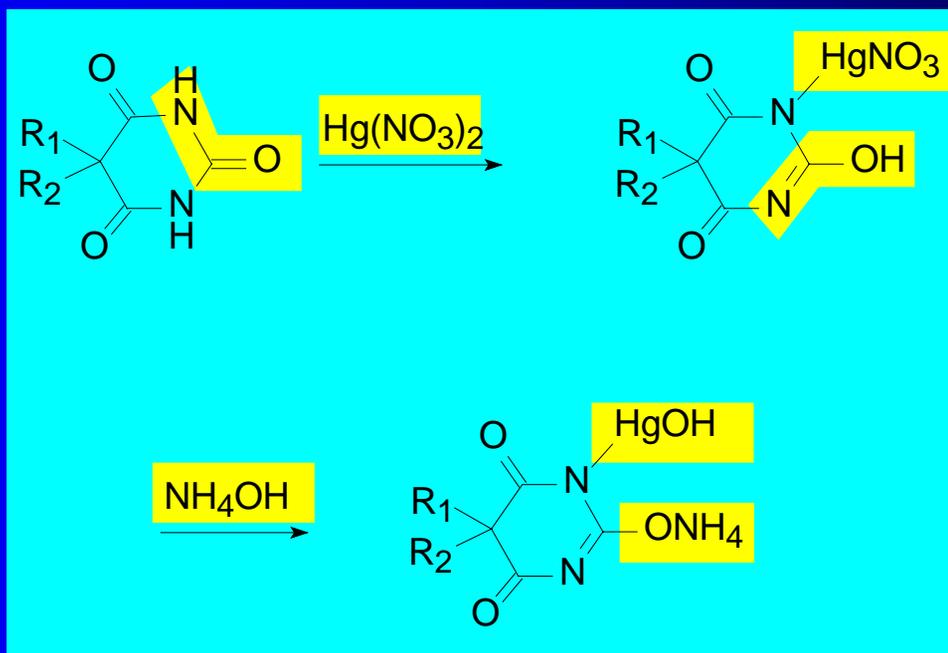
- 与金属离子反应（铜、汞、银）

- a, 与铜盐作用能产生类似双缩脲的紫色络合物



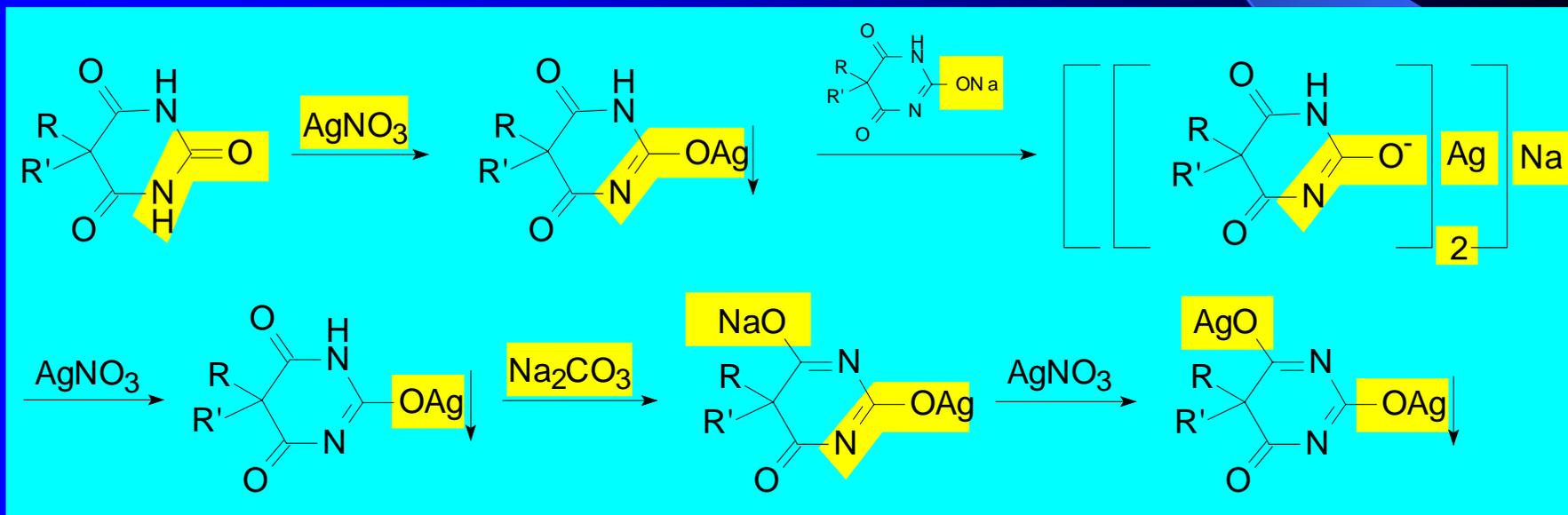
# 硝酸汞试液作用

- 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

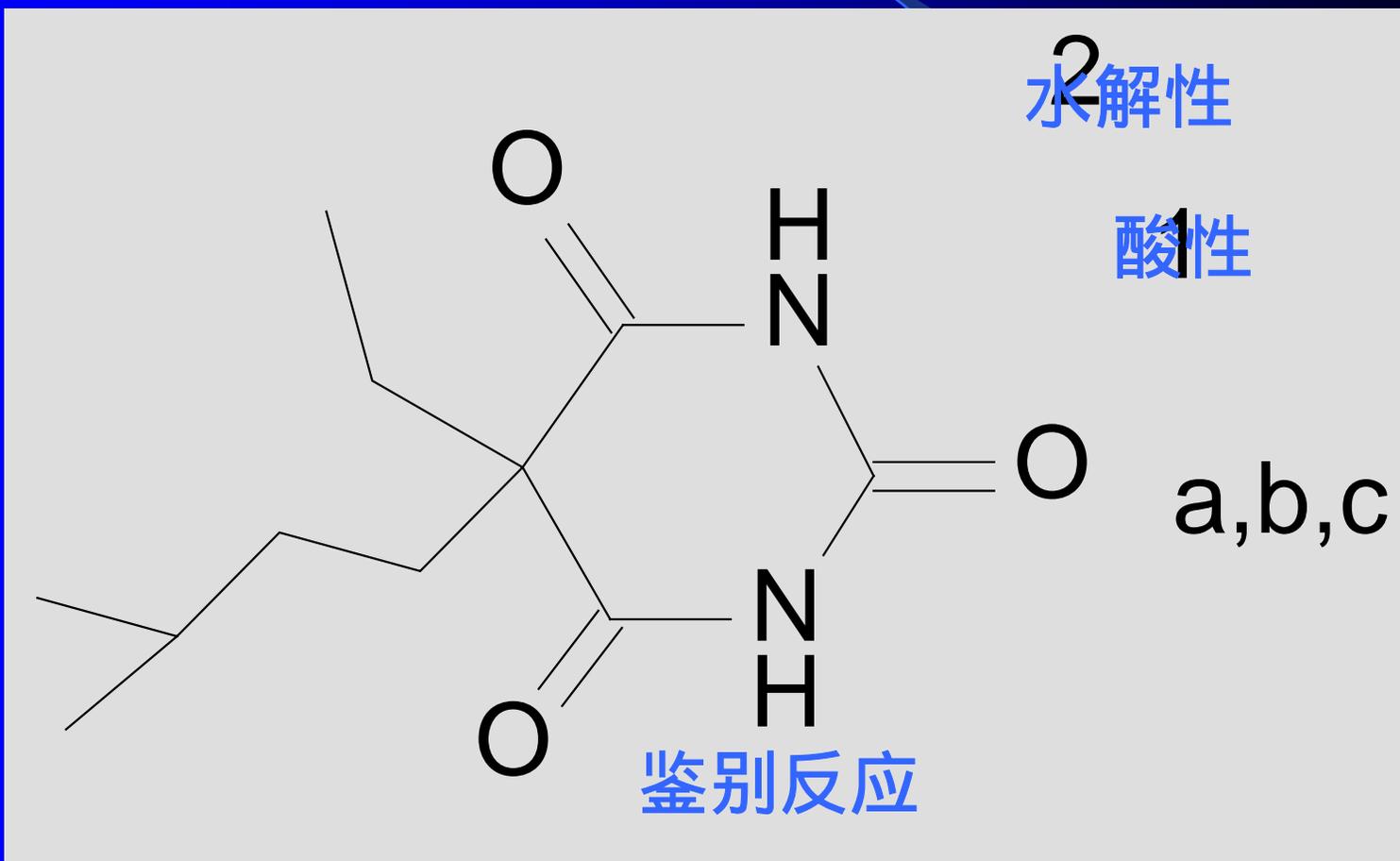


# 硝酸银试液作用

- C, 硝酸银试液作用
  - 银盐沉淀

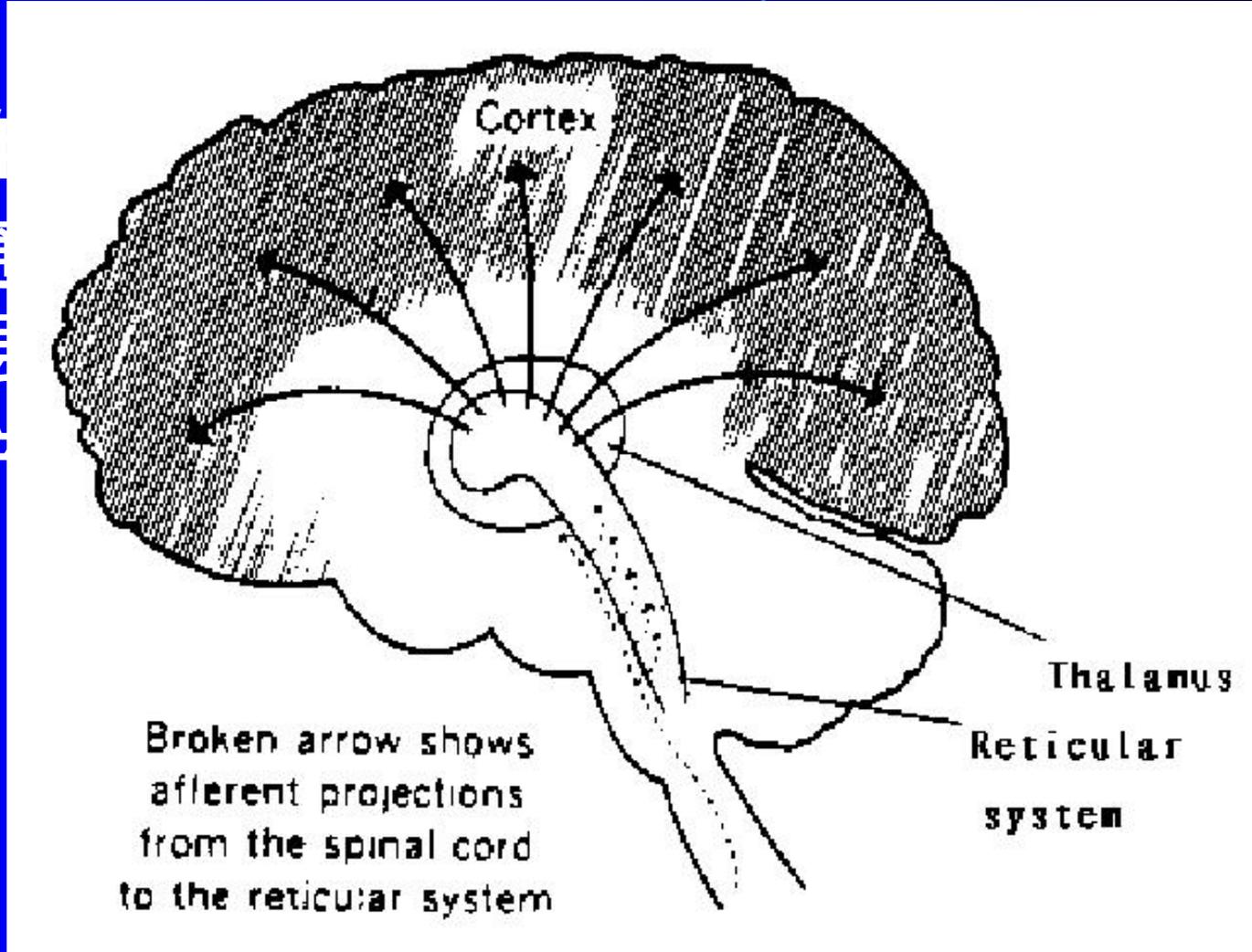


# 小结：结构与理化性质



# 作用

- 作用
- 通层产
- 产



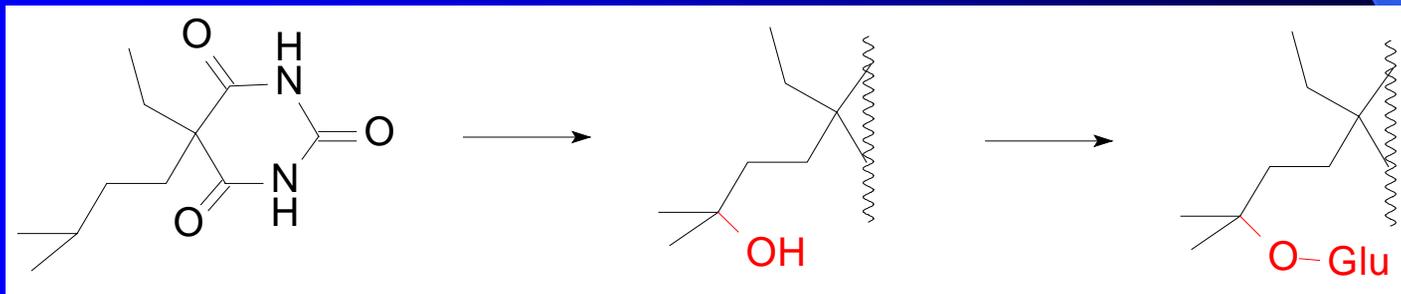
# 临床应用

- 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

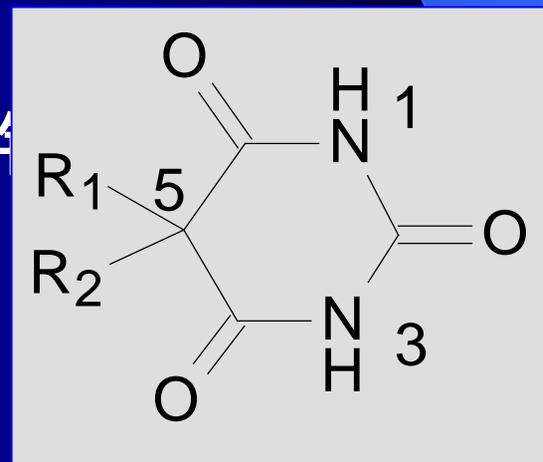
司可巴比妥

戊巴比妥

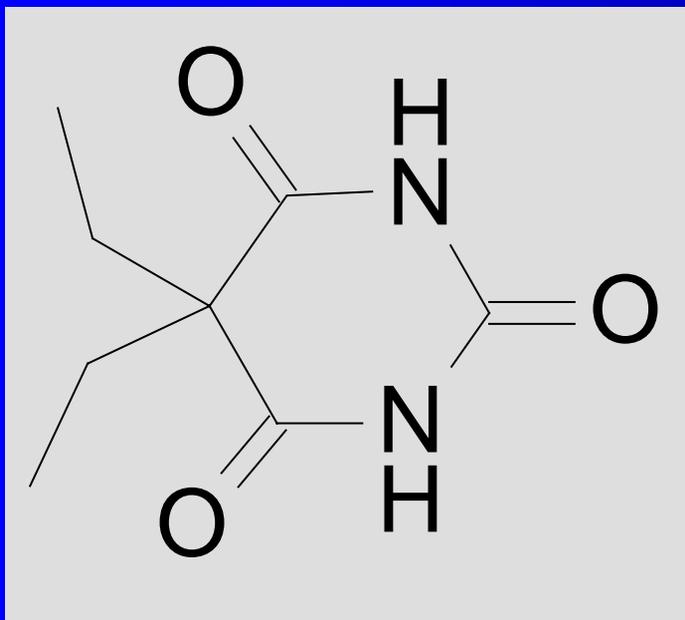
超短时

己锁巴比妥

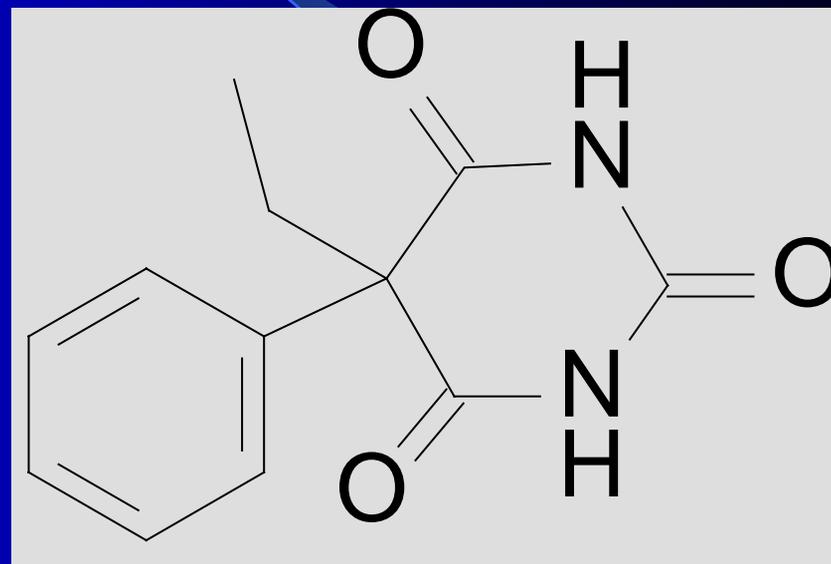
硫喷妥钠



# 长效巴比妥



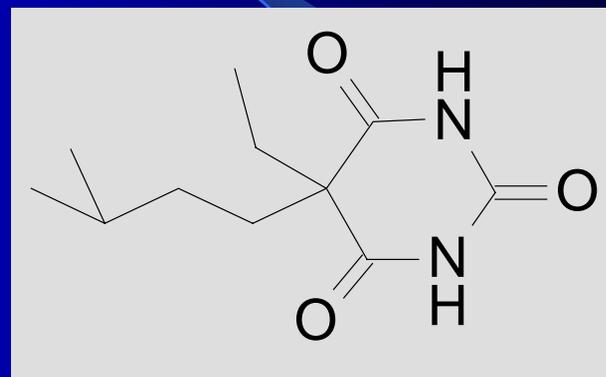
巴比妥



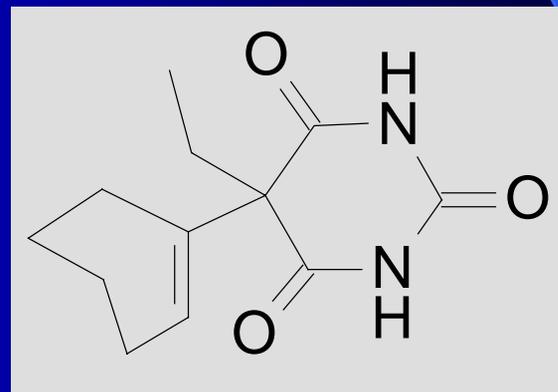
苯巴比妥

# 中效巴比妥

异戊巴比妥

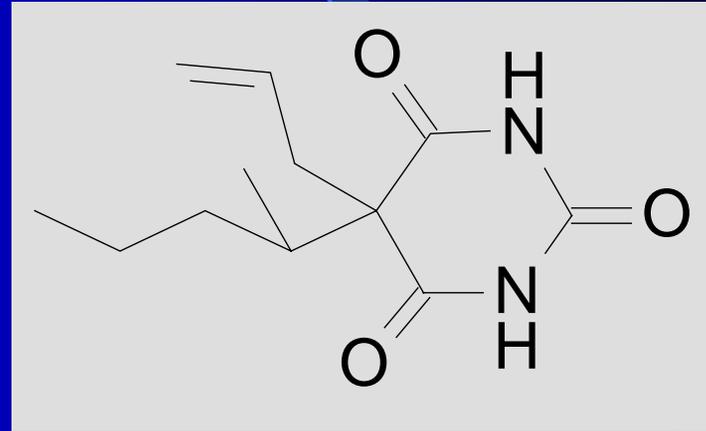


环己烯巴比妥

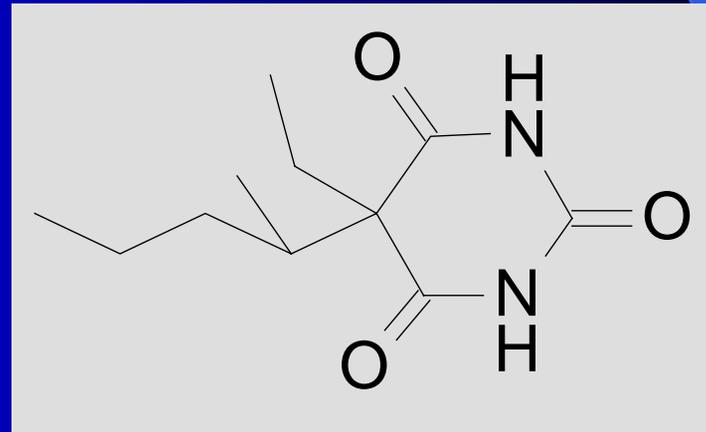


# 短效巴比妥

戊巴比妥

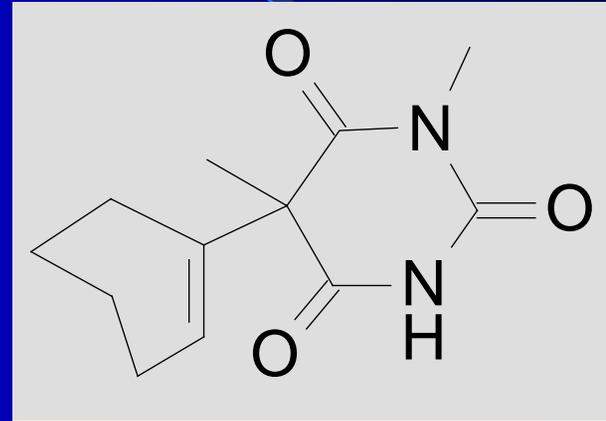


司可巴比妥

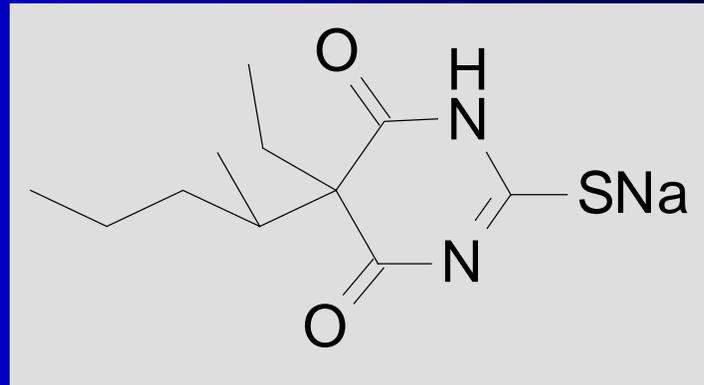


# 超短效巴比妥

己锁巴比妥

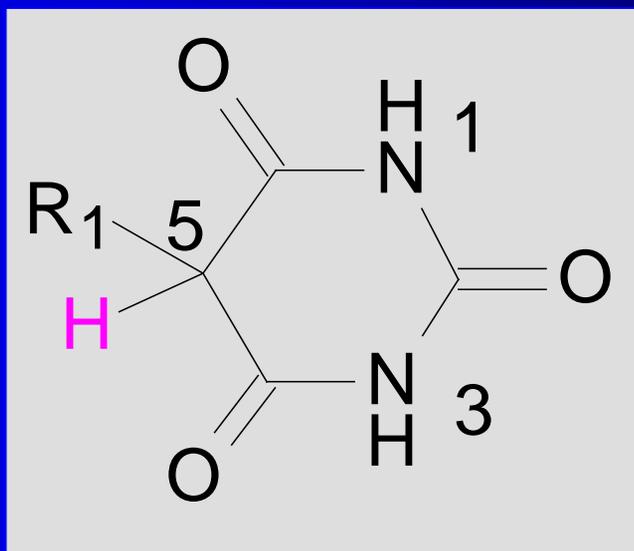


硫喷妥



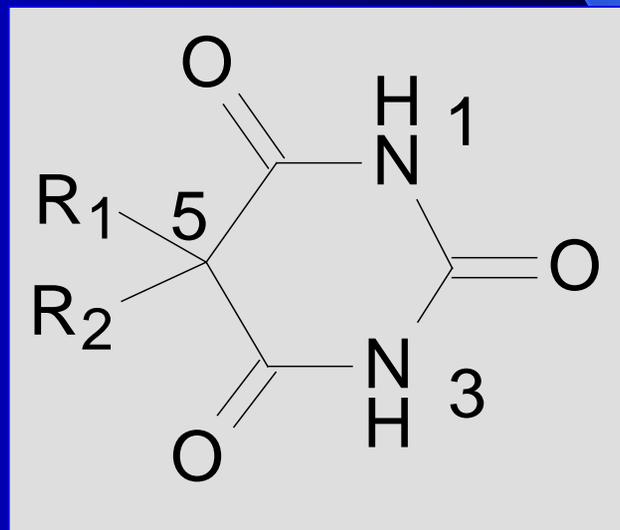
# 巴比妥药物的构效关系

- 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



# 巴比妥药物的构效关系

- 5位不同基团取代成不同的巴比妥类药物
  - 作用强弱和快慢-----药物的理化性质
  - 作用时间长短-----药物的体内代谢速度



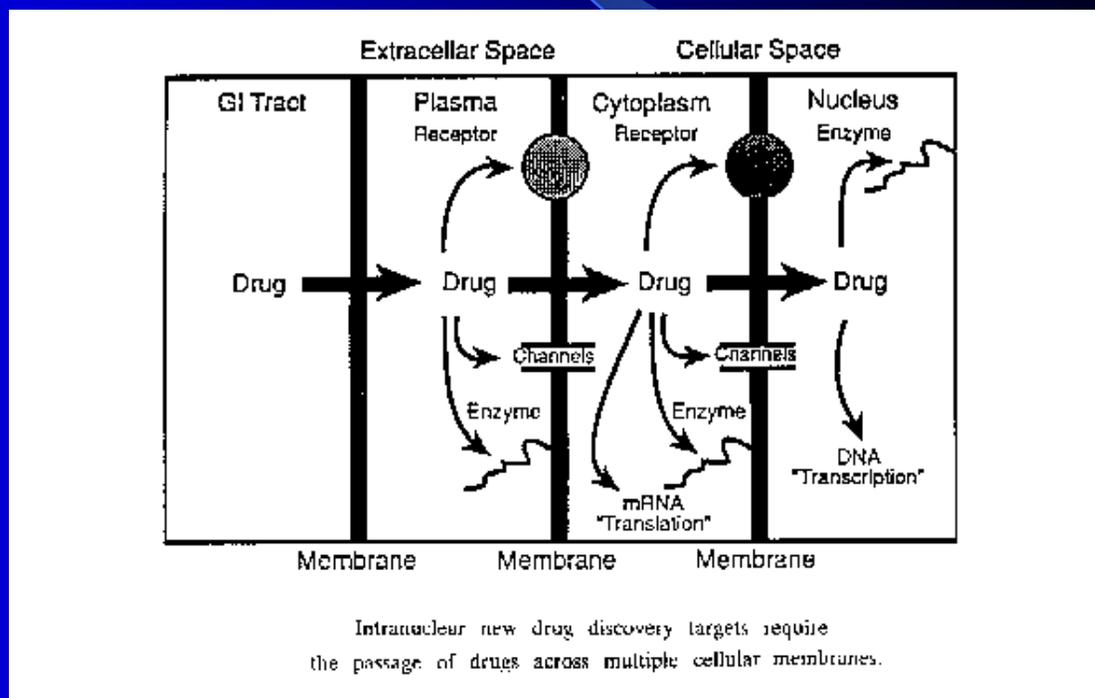
# 构效关系

- (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



# 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

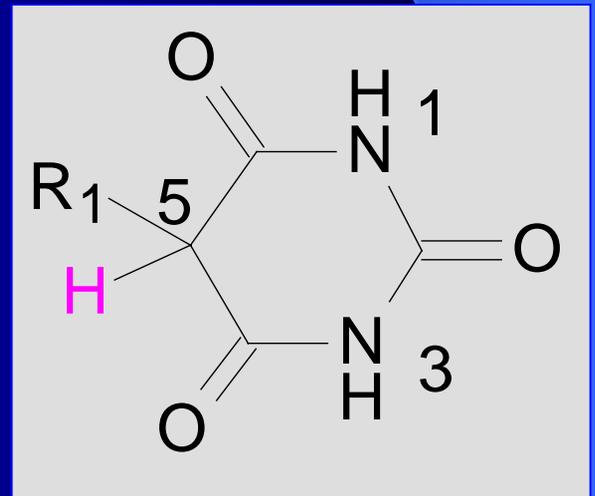
$$[B^-]/[HB] = \log^{-1}(pH - pKa)$$

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

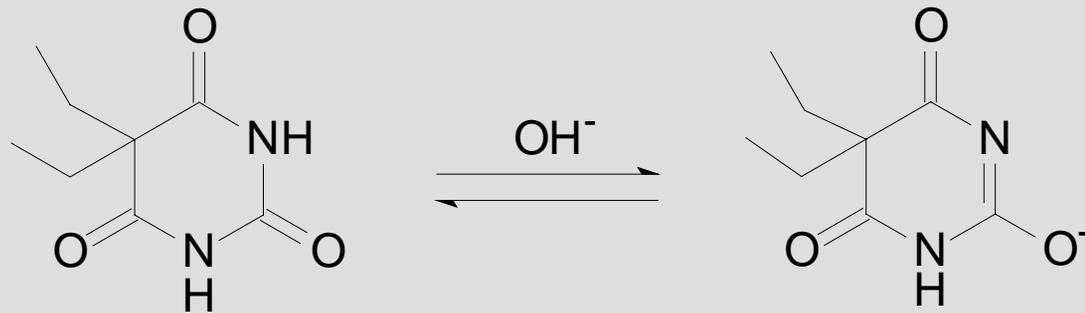
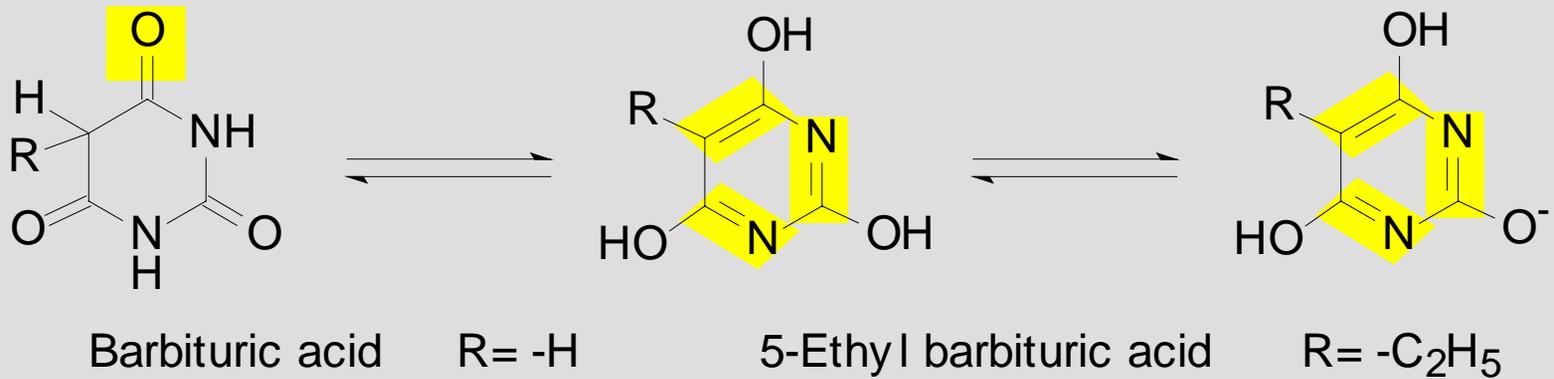
# 巴比妥酸无活性

- 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

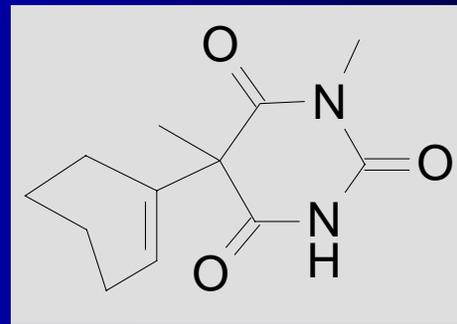
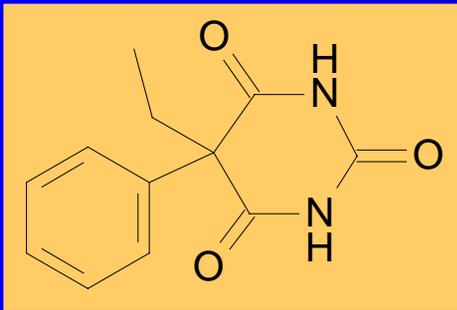


# 巴比妥酸易解离的解释



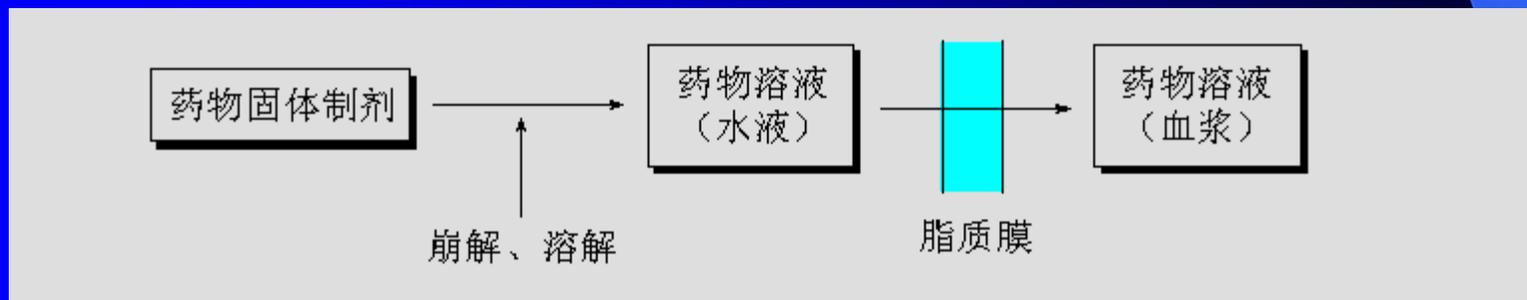
# 药物应有合适的解离度

- **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

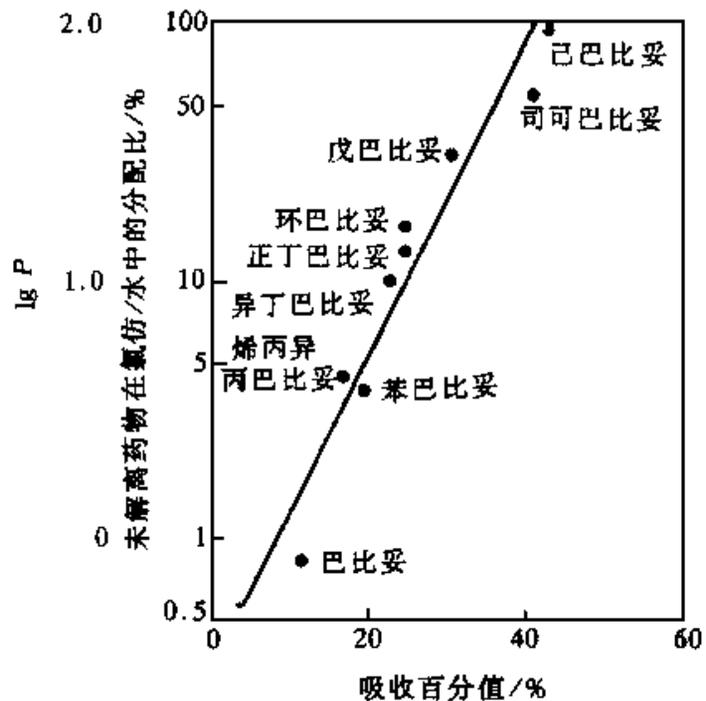
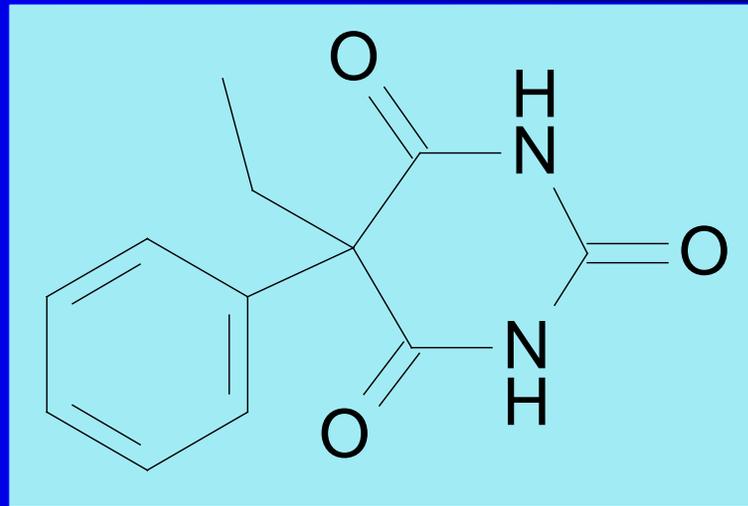


图 巴比妥类药，分配系数与吸收的关系

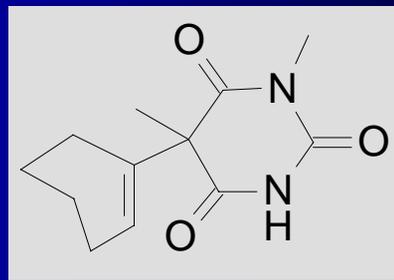
# 5位双取代基的总碳数

- 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



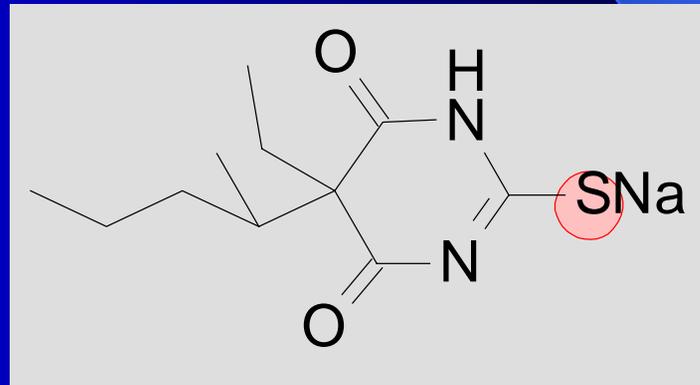
# 起效快的结构特点

- 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

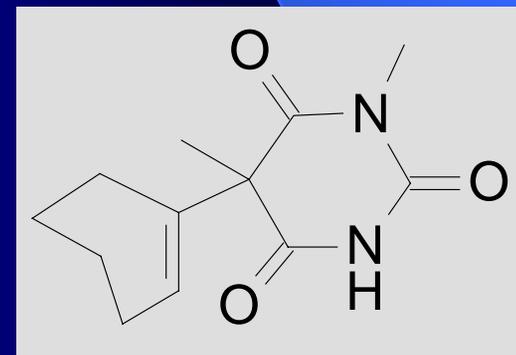
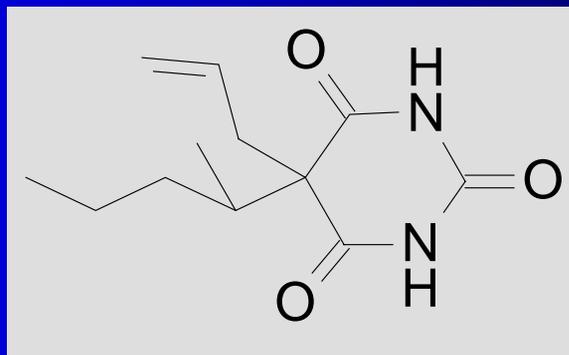
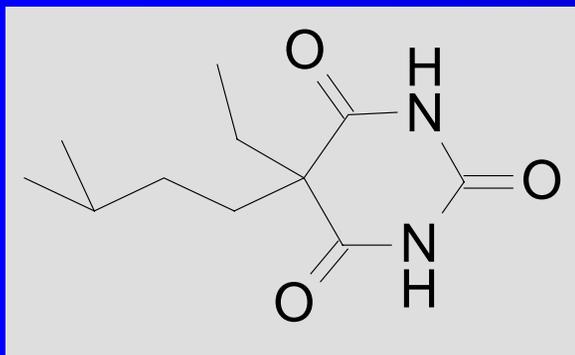
- 将C-2上的氧以硫代替，脂溶性增加
- Thiopental Sodium，起效快



■ 针尖麻醉

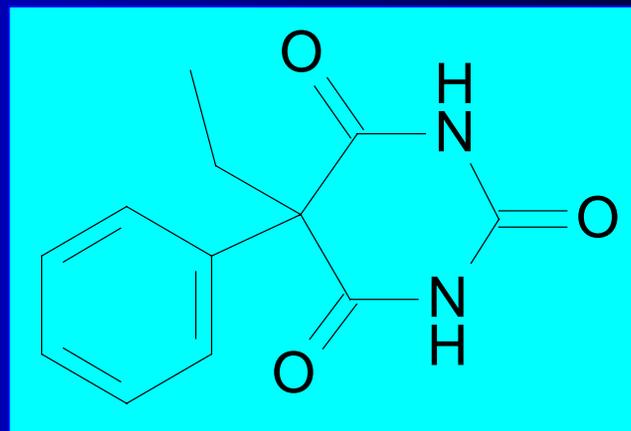
# 代谢与药物持续作用时间

- 易代谢 ↔ 药物作用时间短
- 不易代谢 ↔ 药物作用时间长



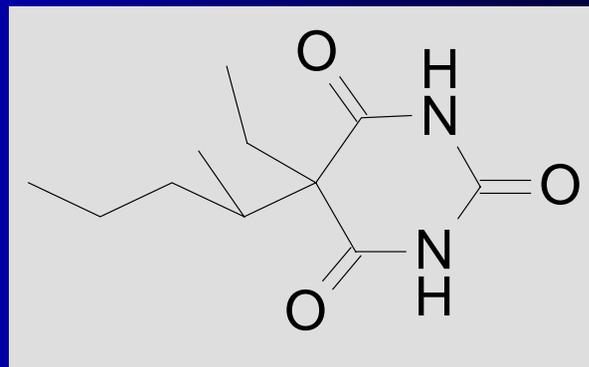
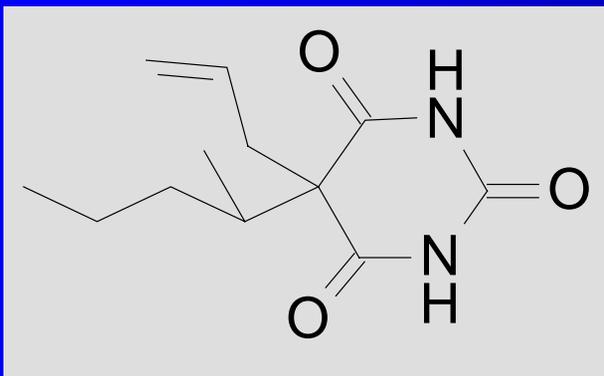
# 不易氧化可长效

- 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



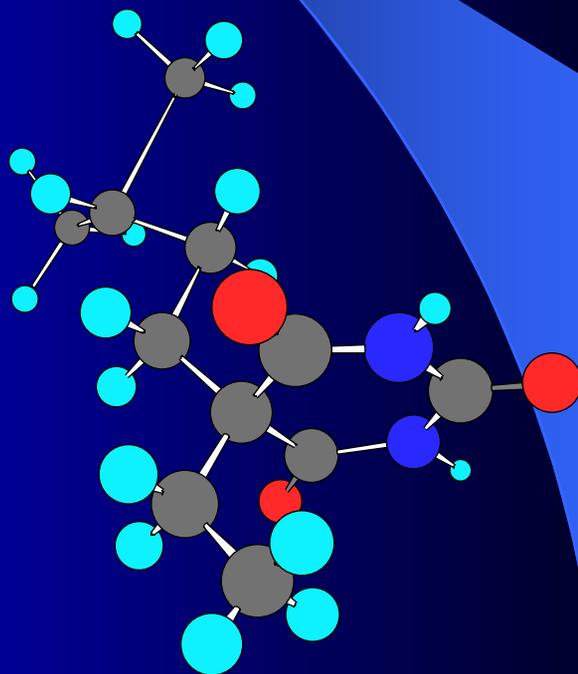
# 短效巴比妥的结构特点

- 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



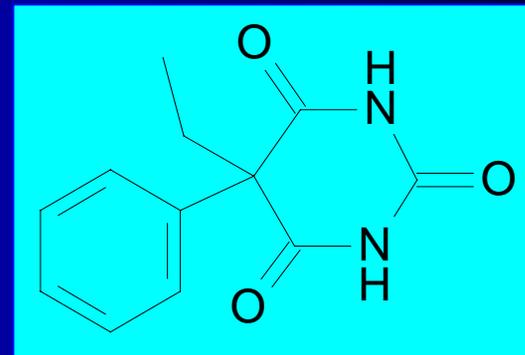
# 重点药物的学习内容

- 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

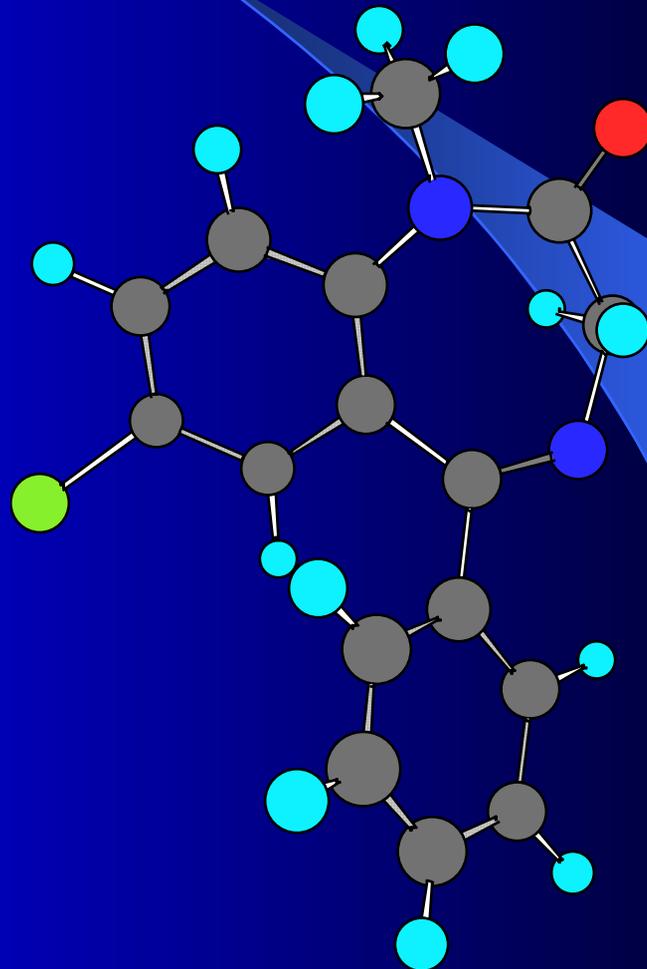
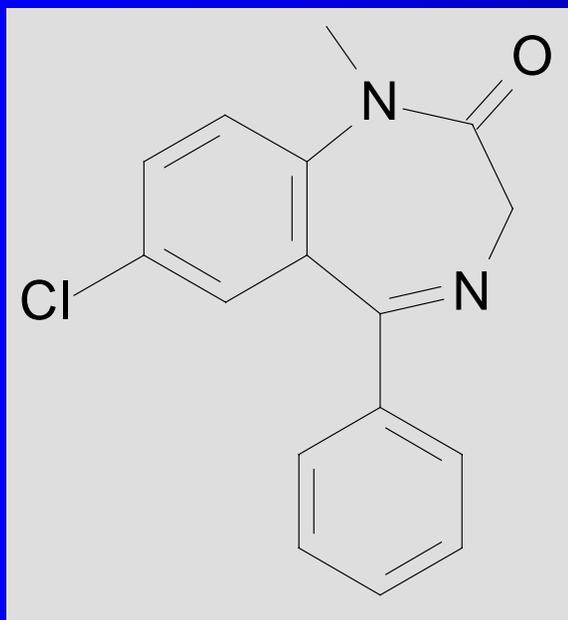




金花茶

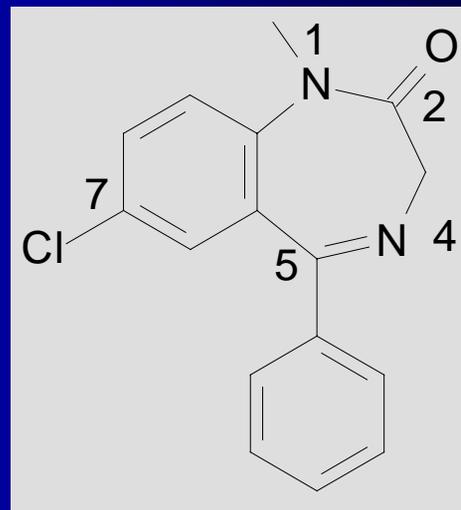
# 地西洋 Diazepam

- 安定
- 苯甲二氮卓



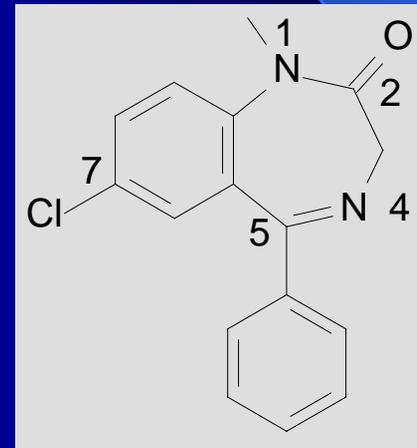
# 结构与命名

- 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



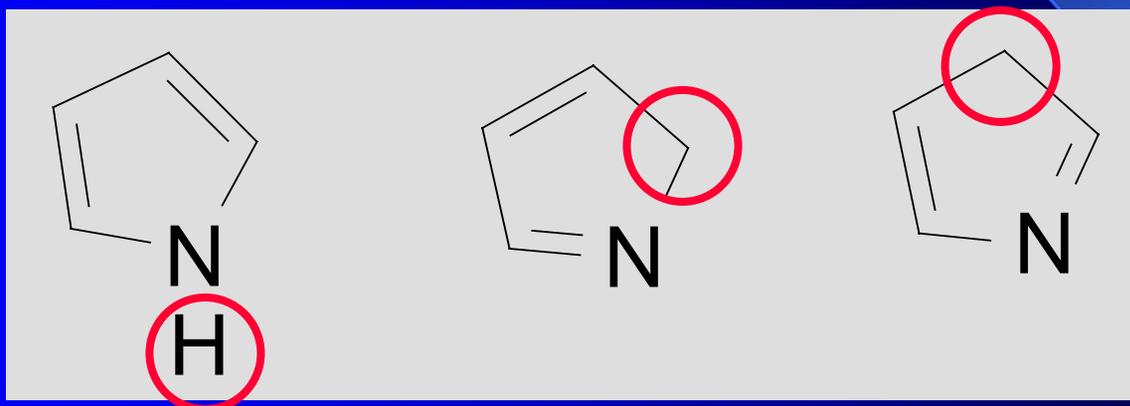
# 定位氢

- -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



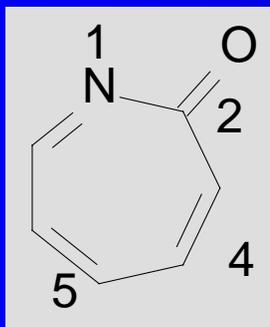
1H-吡咯

2H-吡咯

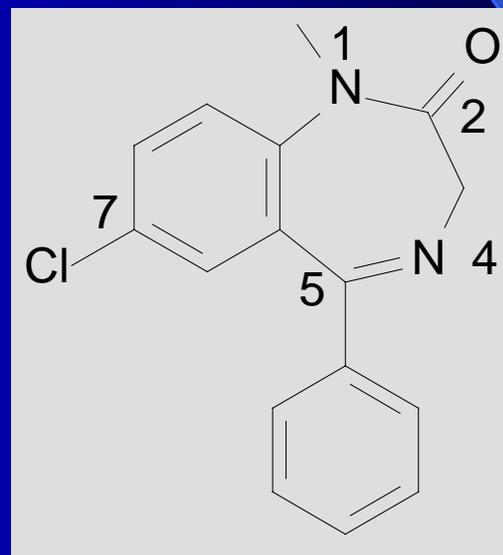
3H-吡咯

# 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

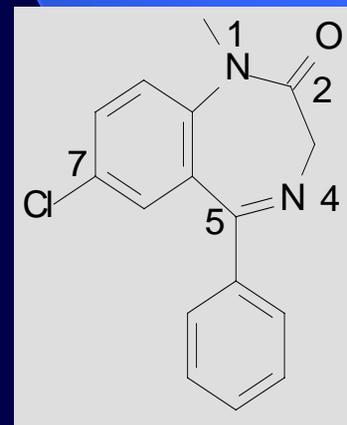


2H-卓酮



# 定位氢 vs 添加氢

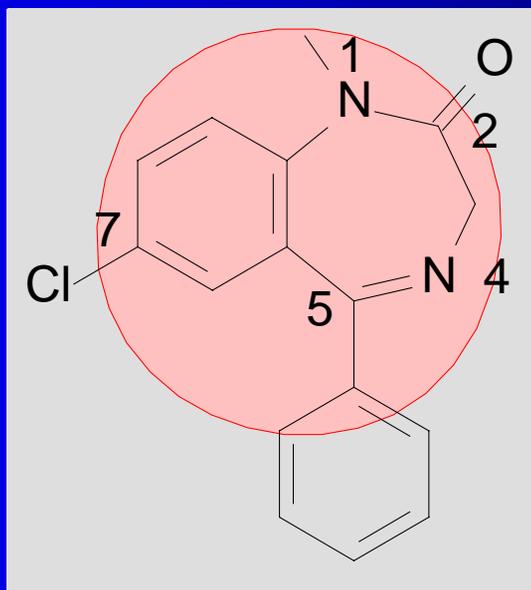
	应用	格式
添加氢	在环系上为了提供结构特征而添加的两个氢之一，不是结构位置上的那一个	由定位号、 <b>H</b> 、 <b>圆括号</b> ，接在结构特征定位号的后
定位氢	确定环上饱和元素位置，可指示主要功能基	由定位号和 <b>H</b> 置于环系之前



# 结构特点

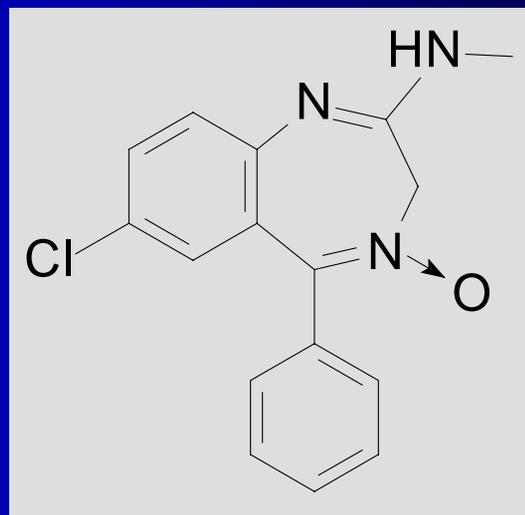
- 苯二氮卓类

- 苯环和七元亚胺内酰胺环并合的母核



# 发现-氯氮卓(利眠宁)

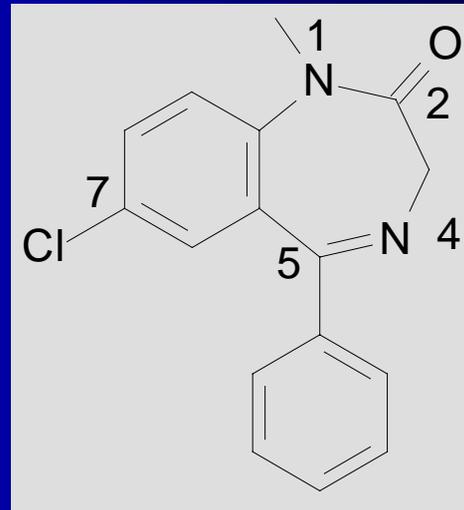
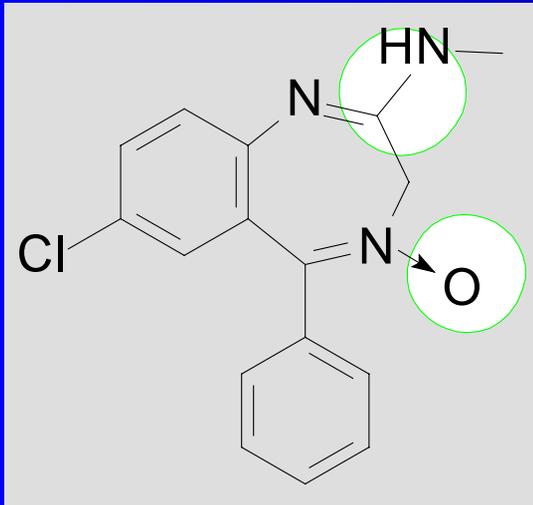
- Chlordiazepoxide (Librium), 第一个
- 临床治疗神经官能症
  - 如紧张、焦虑和失眠的药物



- From bench

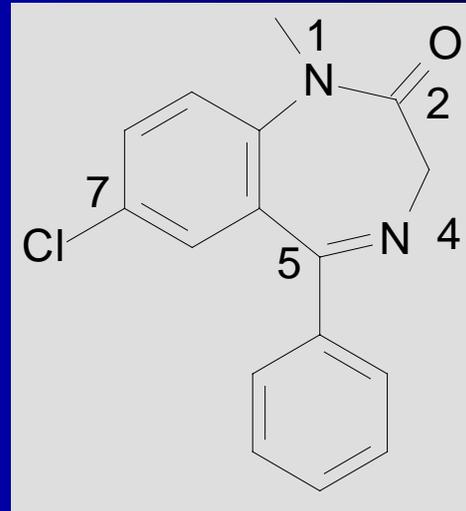
# Chlordiazepoxide的结构简化

- 氧和脒结构
  - 不是活性的必要部分
- 结构简化发现本品

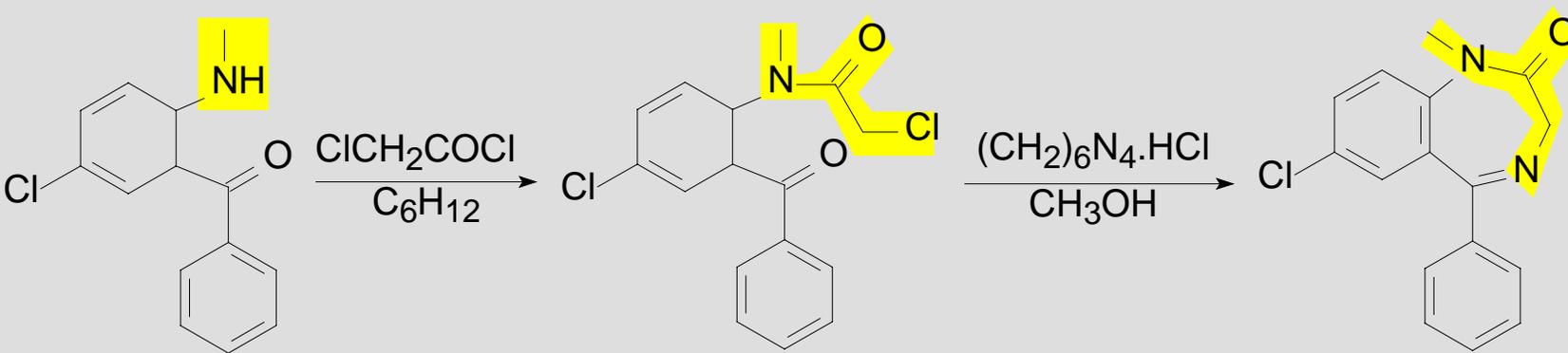
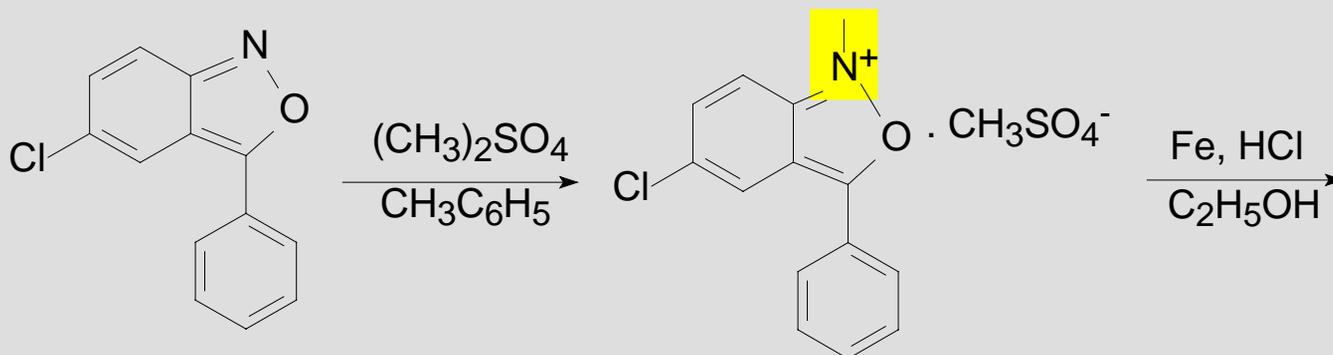


# 作用特点

- 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

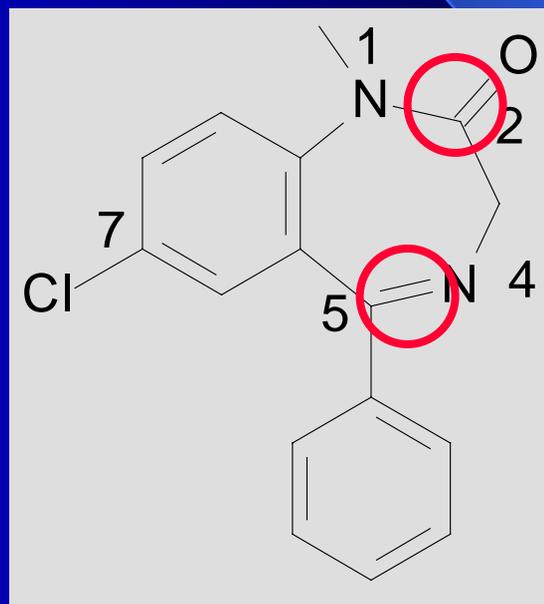


# 合成



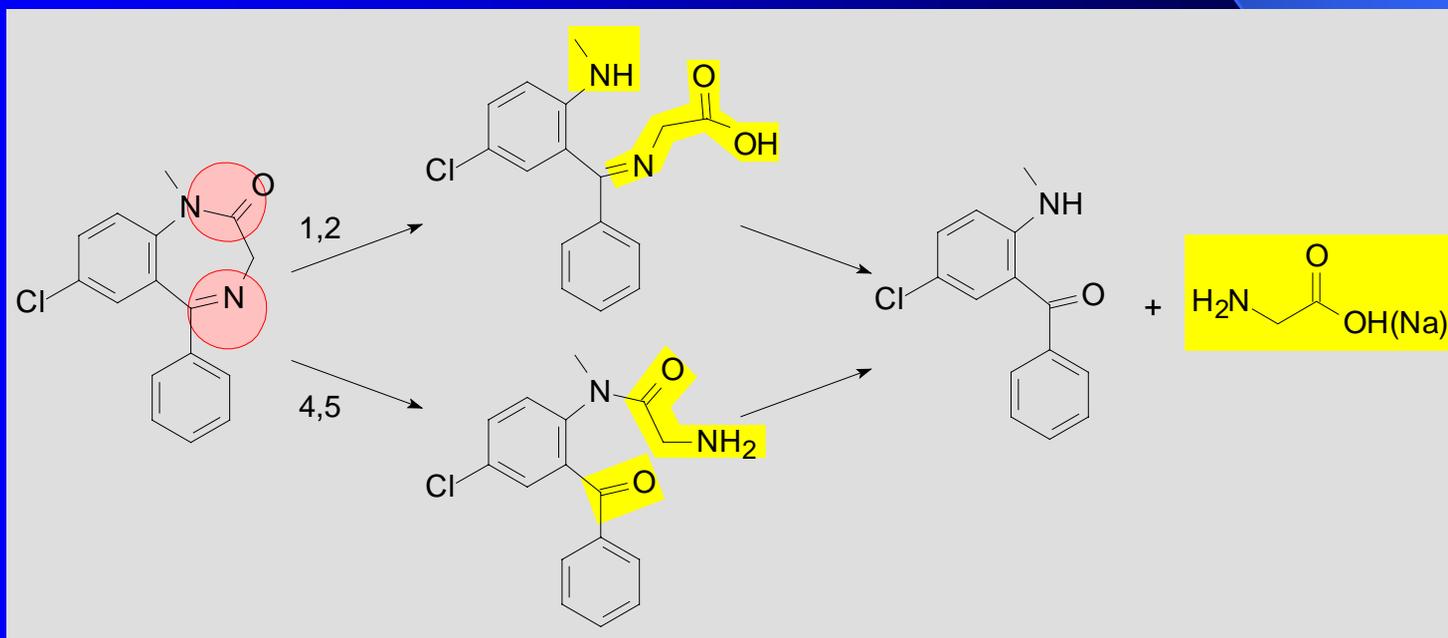
# 理化性质

- 1, 水解性



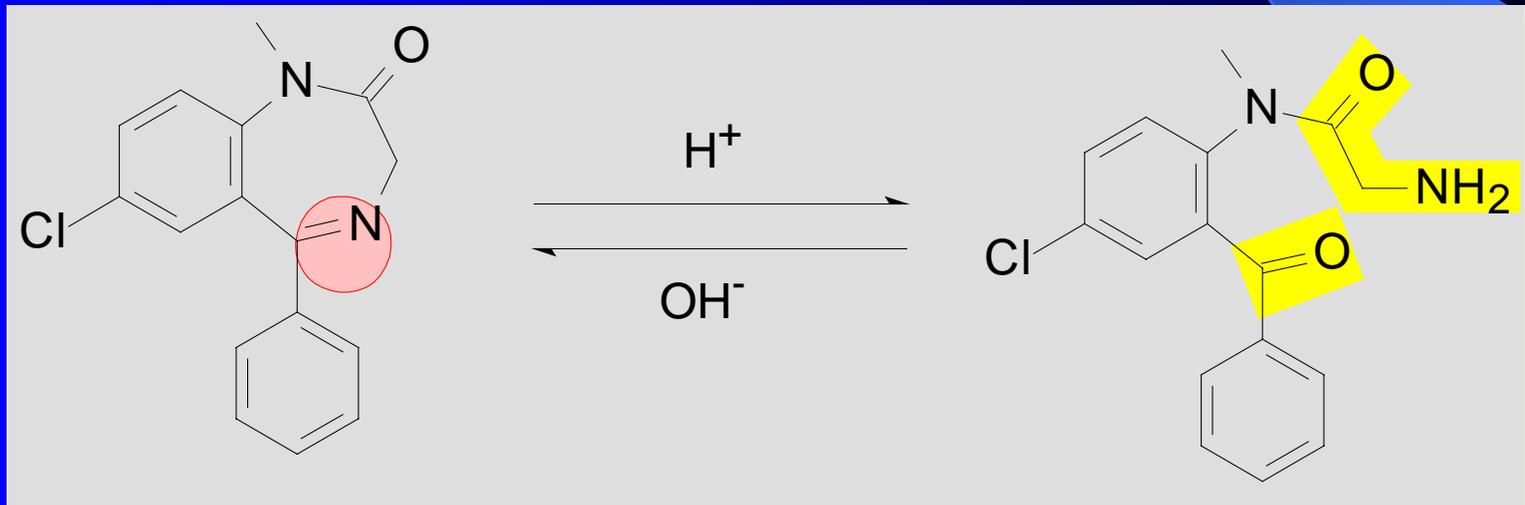
# 理化性质-水解性

- 酰胺
- 烯胺



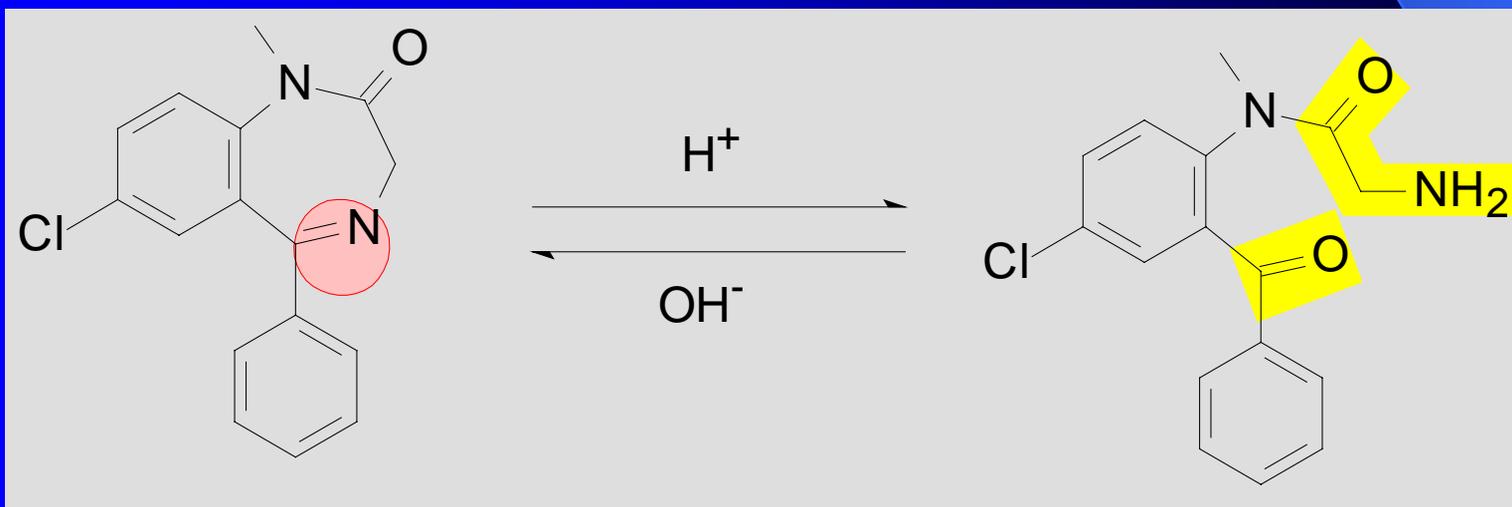
# 可逆性水解

- 在体温和酸性条件下，4、5位间开环
- 在中性时，重新环合



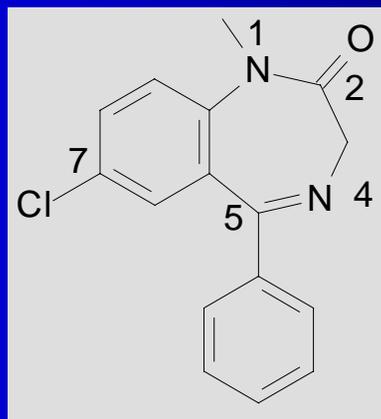
# 体内的水解与开环

- 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



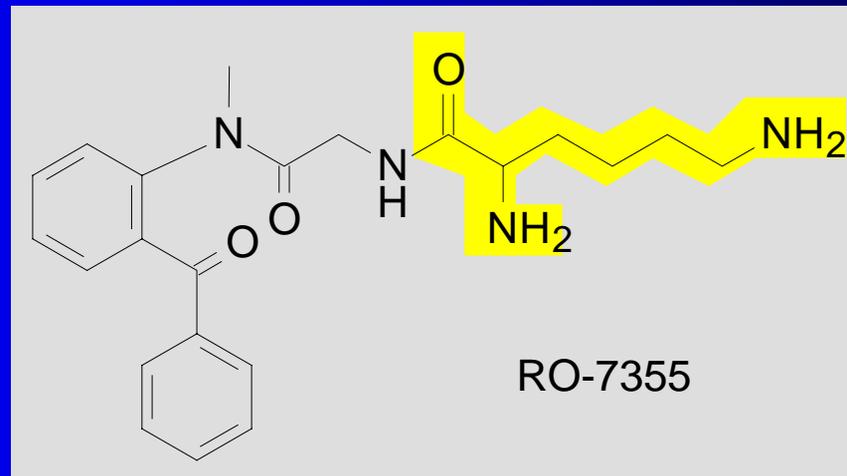
# 针对1, 2位水解的研究

- 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-NO<sub>2</sub>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。



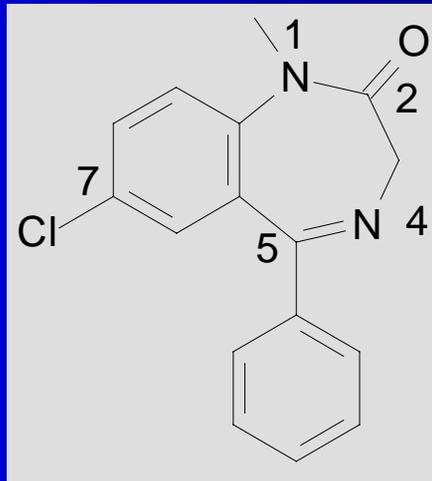
# 前体药物

- 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



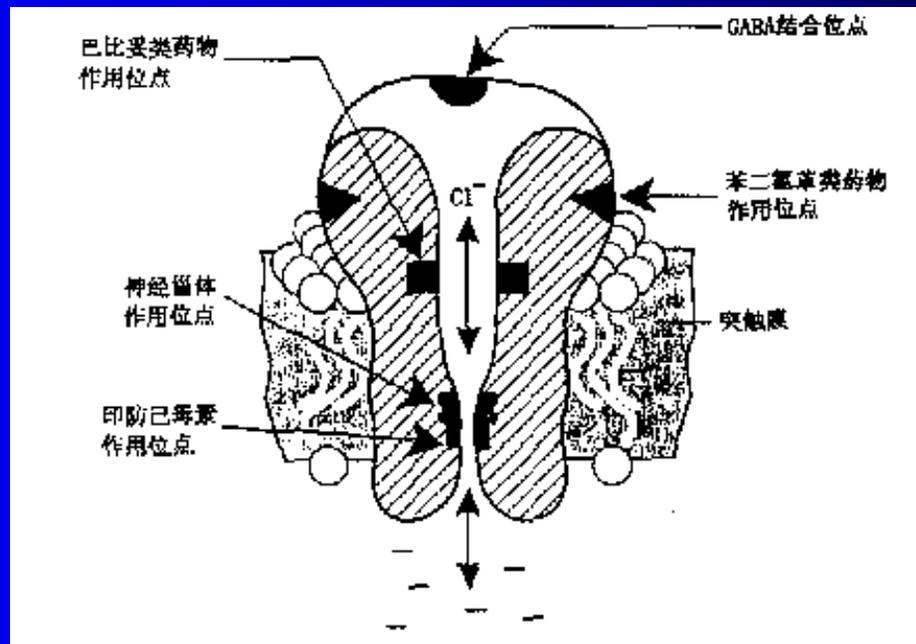
# 药物作用

- 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



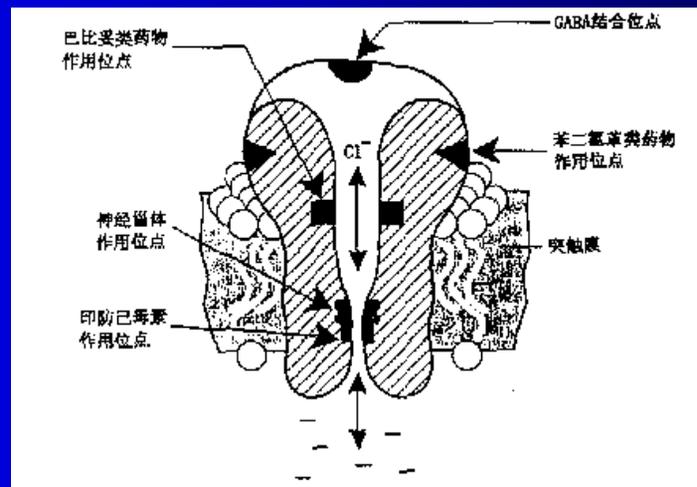
# 作用靶点

- 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



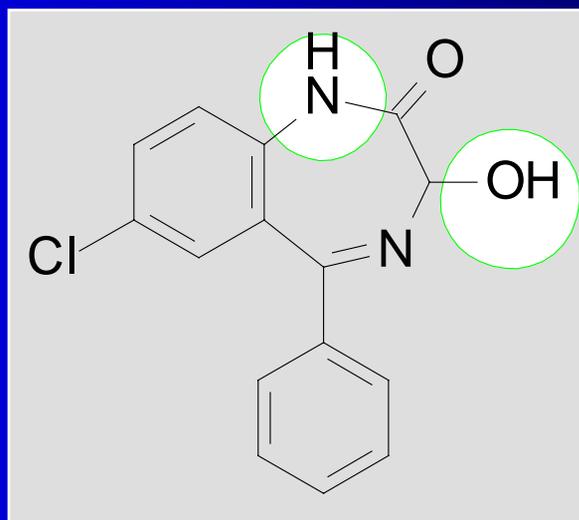
# 作用靶点

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



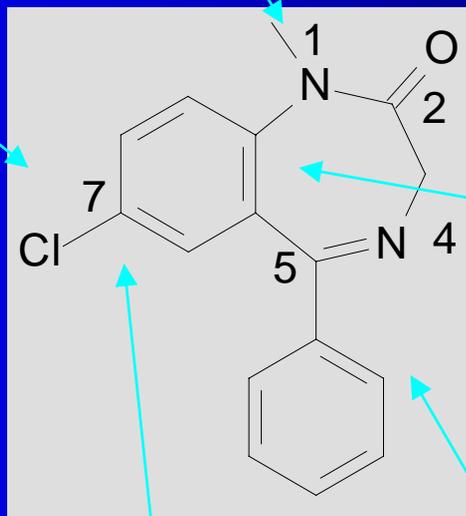
# 药物代谢

- 在肝脏进行
- 去甲基 ( $\text{NHCH}_3$ )
- 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-NO<sub>2</sub>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

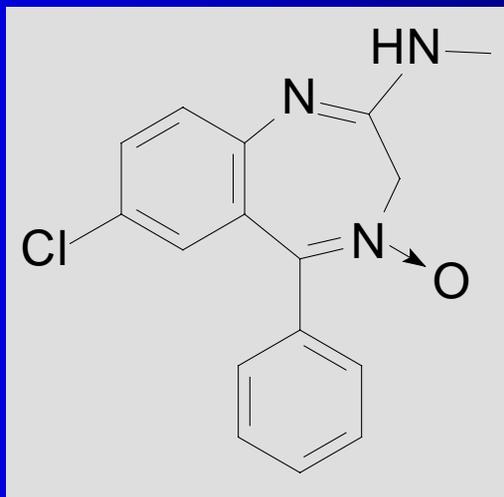


七元亚胺内酰胺环为活性必需结构

引入吸电子取代基，能显著增强活性

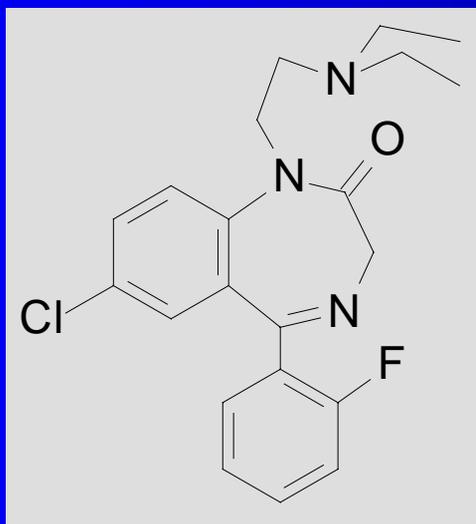
# 其它苯二氮卓类药物

## 氯氮平

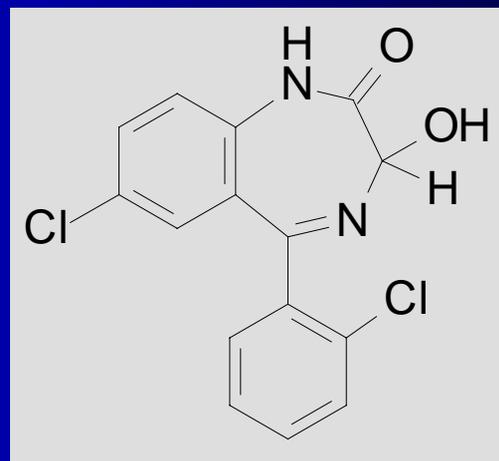


# 苯二氮卓类镇静催眠药物

## 氟西泮

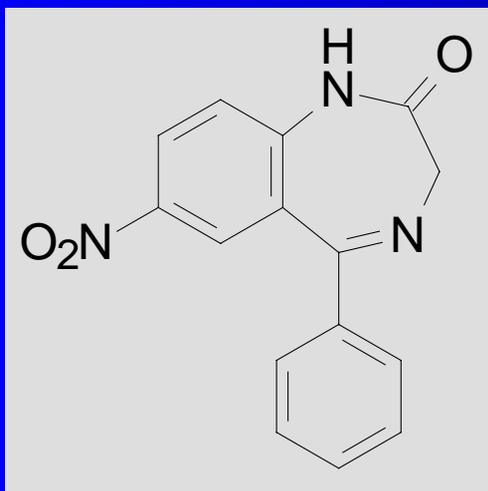


## 劳拉西泮

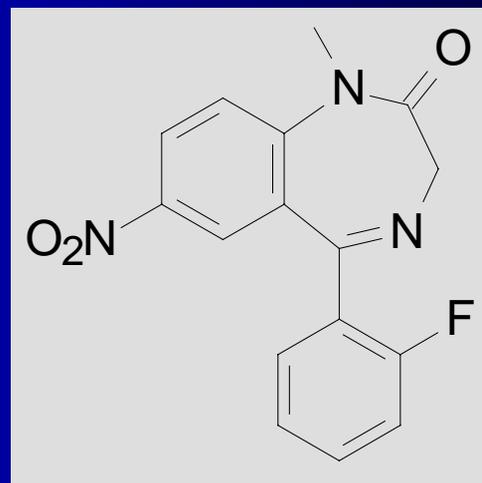


# 苯二氮卓类镇静催眠药物

## 硝西泮

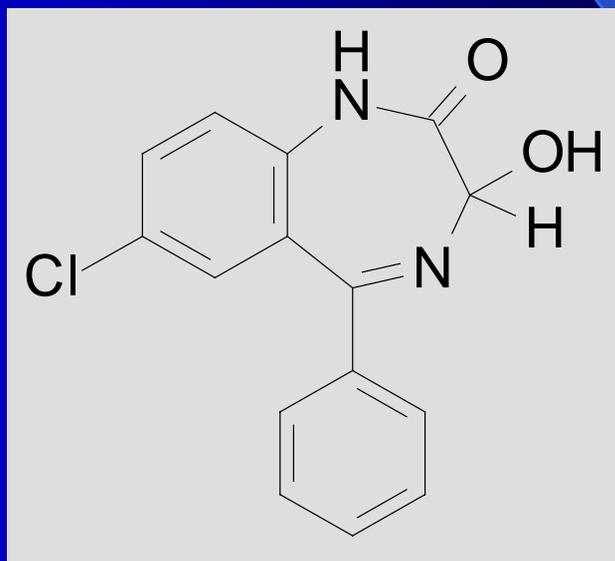


## 氟硝西泮

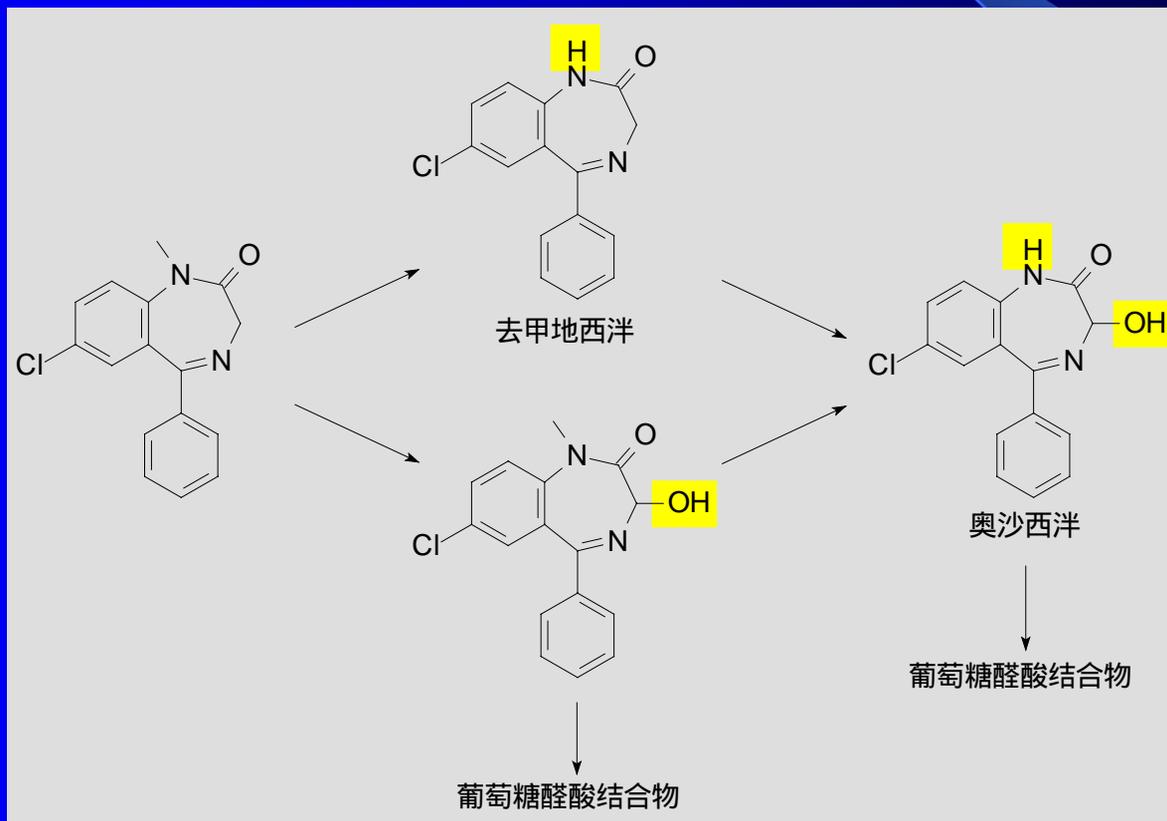


# 奥沙西洋 ( Oxazepam )

去甲羟安定

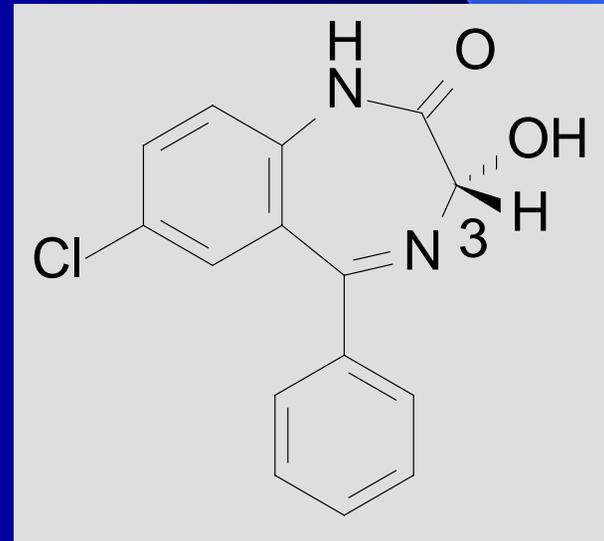
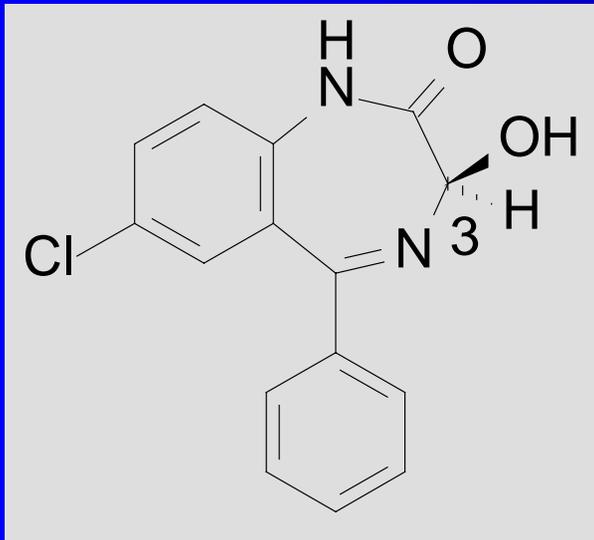


# Oxazepam的由来



# 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

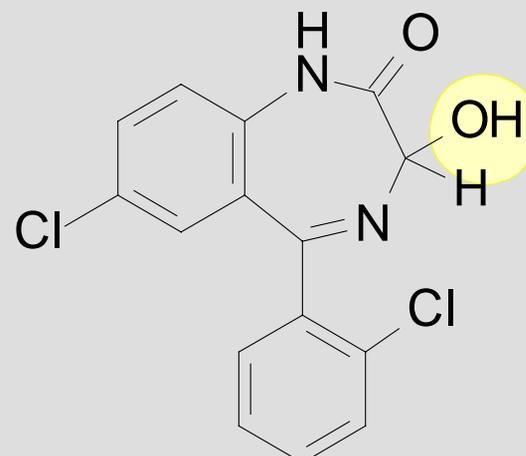
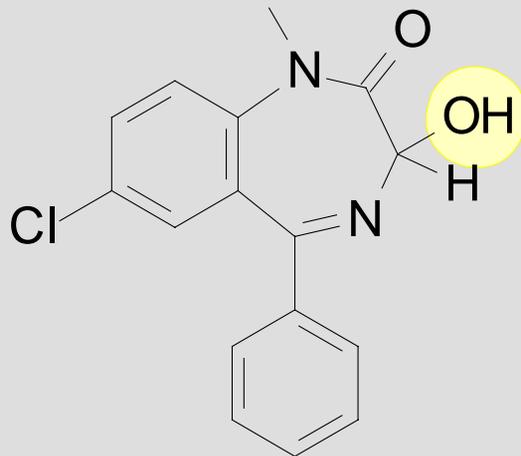
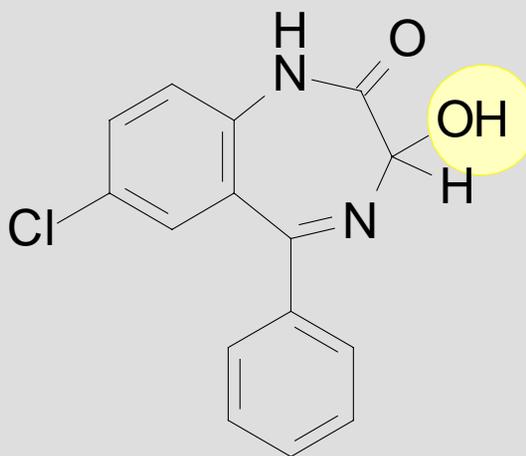


# 代谢物研究发现的镇静催眠药

奥沙西洋

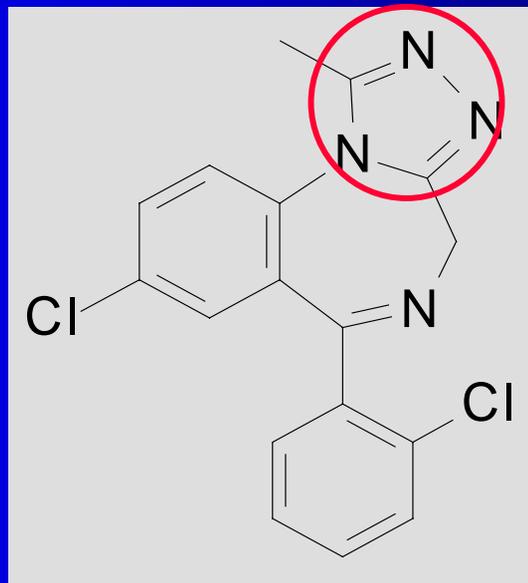
替马西洋

劳拉西洋



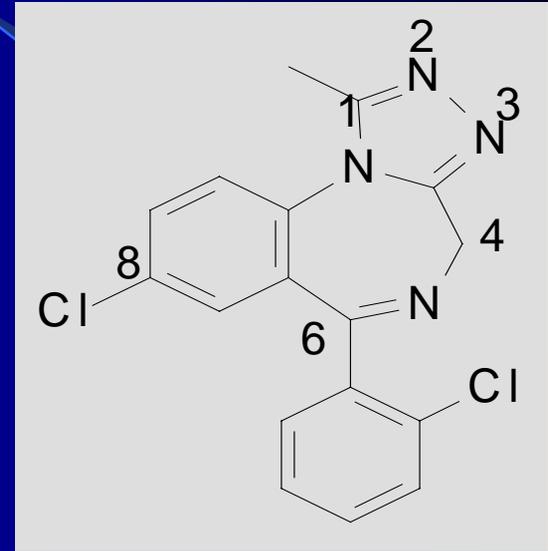
# 三唑仑 Triazolam

- 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。

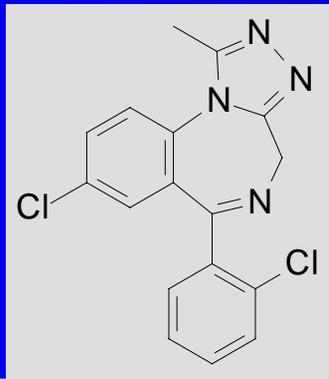


# Triazolam结构特点

- 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



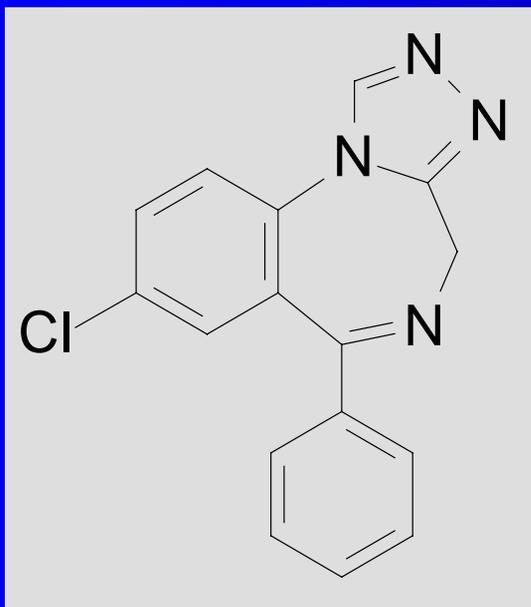
# 三唑仑 按一类麻醉药管理



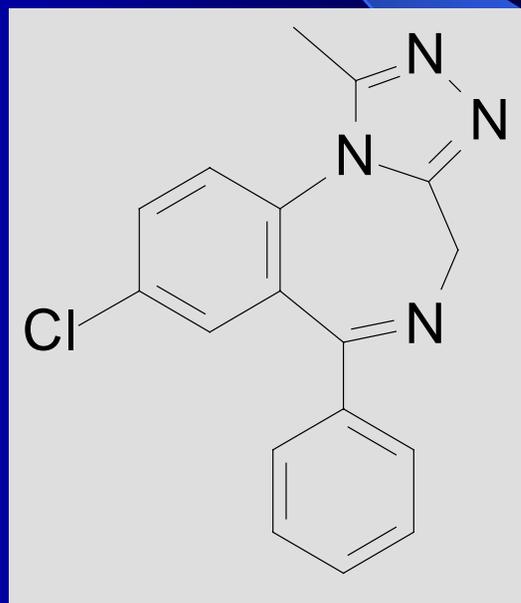
留言内容：【三唑仑】（Triazolam）（别名迷昏药、蒙汗药、麻醉药）强力的安眠镇定用药，致眠效果是安定的五十至一百倍，每次用药0.25mg~0.5mg，可以伴随酒精类共同服用，致眠效果大概持续六个小时以上。无任何味道，压碎后溶于水中，饮料里，或食品中，（咖啡除外）4片即可，十分钟起效，5元/片 200元/瓶 每瓶50片 2瓶以上选择货到付款 MyQQ：377070557 Email:Q-QQQQQQ@QQ.COM

# Triazolam结构类似的药物

艾司唑仑

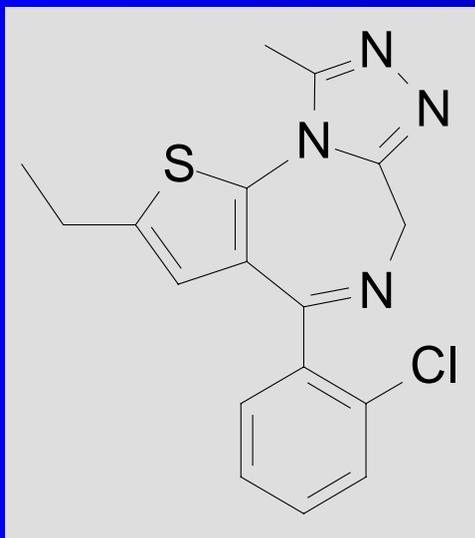


阿普唑仑

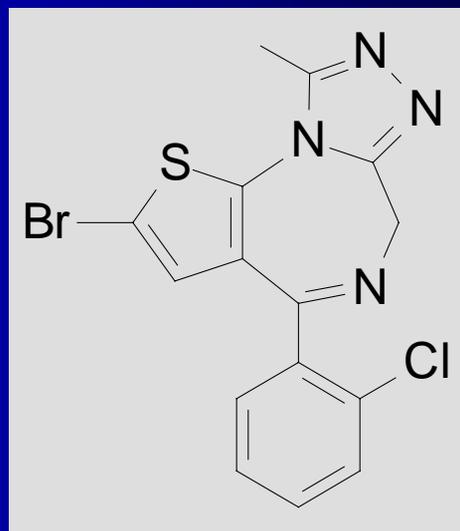


# 噻唑置换苯得的药物

## 依替唑仑



## 溴替唑仑

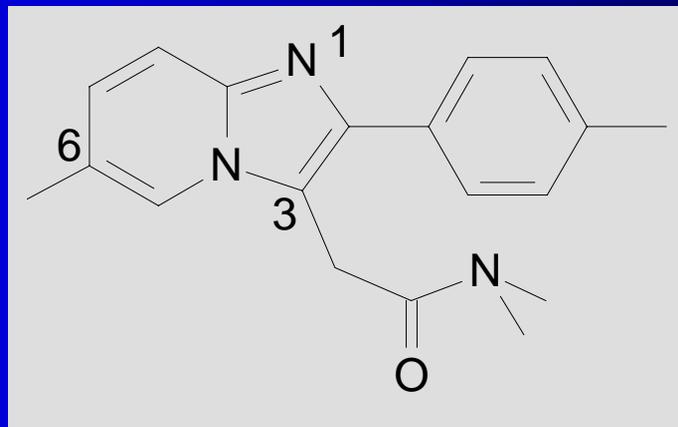




瓜叶菊

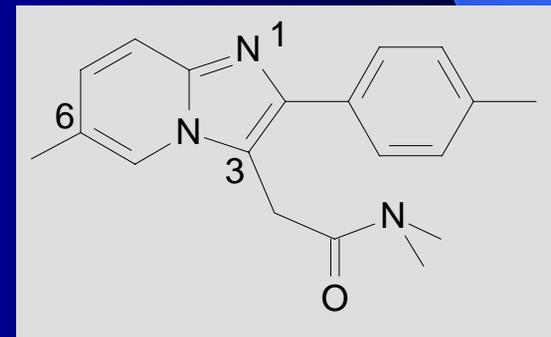
# 唑吡坦 Zolpidem

- 新结构类型



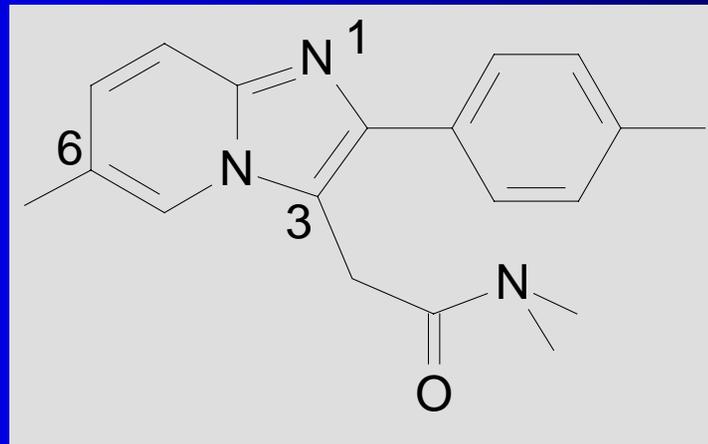
# 唑吡坦的介绍

- 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



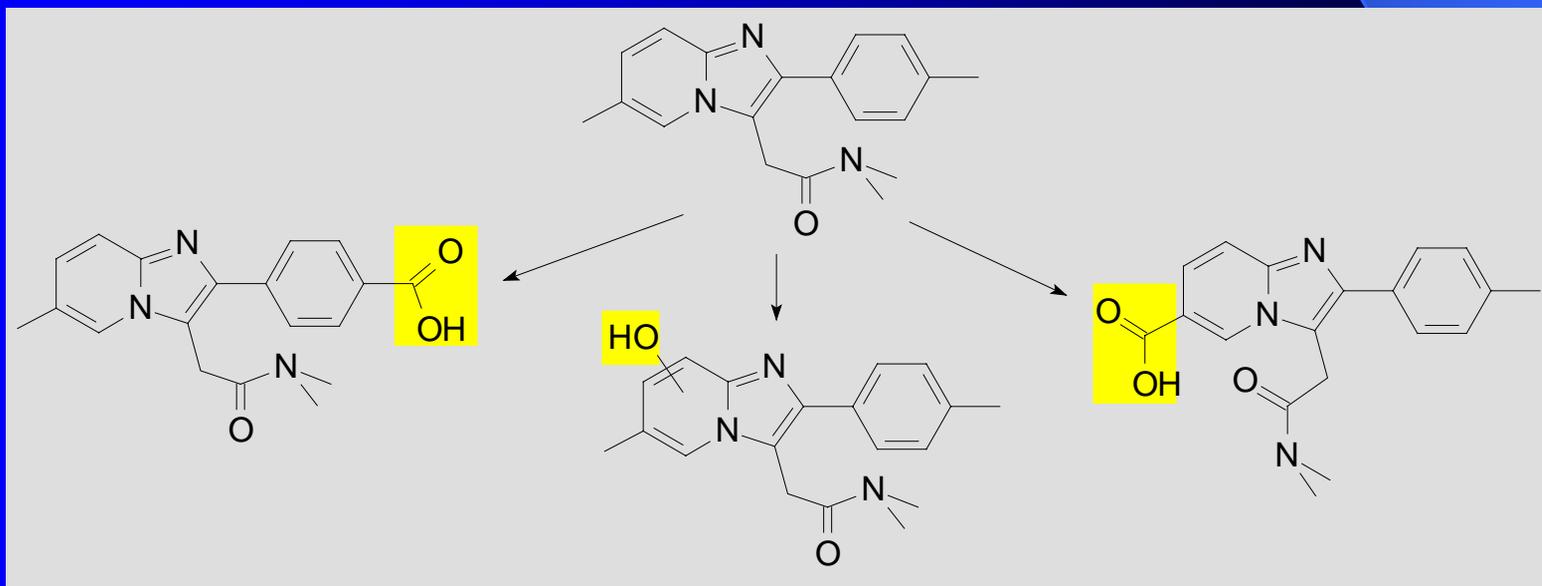
# 作用靶点

- 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

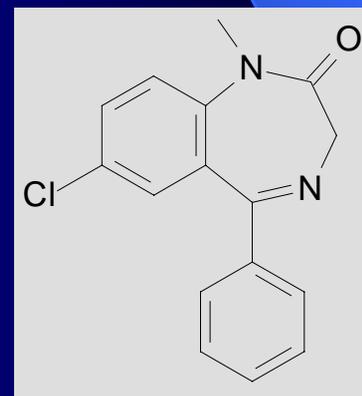
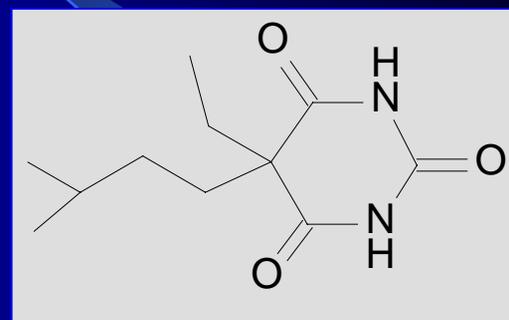
- 异戊巴比妥、地西洋

- 构效关系

- 巴比妥类、西洋类

- 命名

- 添加氢、定位氢、外加氢



● 谢谢！