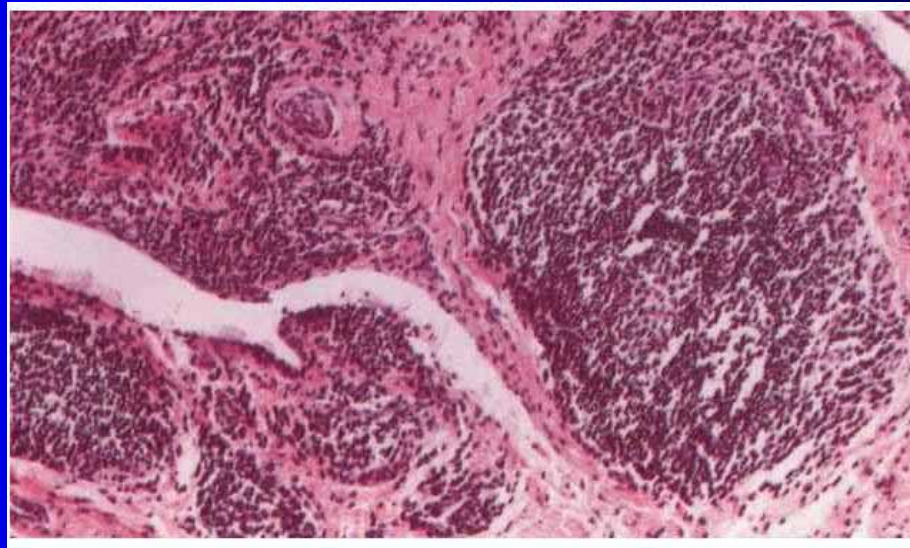


## 第二节 非甾体抗炎药

Nonsteroidal Antiinflammatory  
Agents

# 炎症

- 机体对感染的一种**防御机制**
  - 主要表现为**红肿，疼痛等**



# 抗炎药物的作用

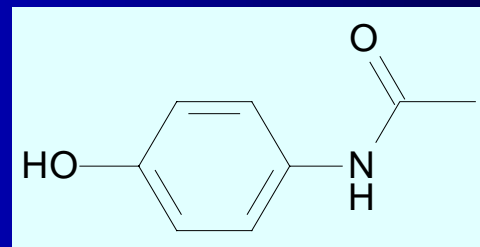
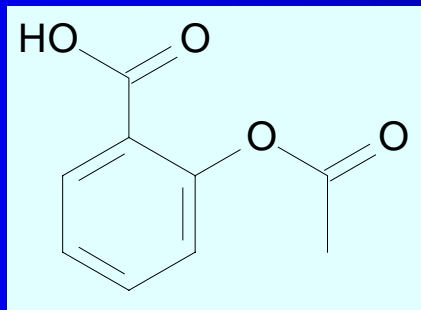
- 治疗胶原组织疾病

- 如风湿、类风湿性、关节炎、风湿热、骨关节炎、红斑狼疮和强直性脊椎炎等疾病



# 解热镇痛药

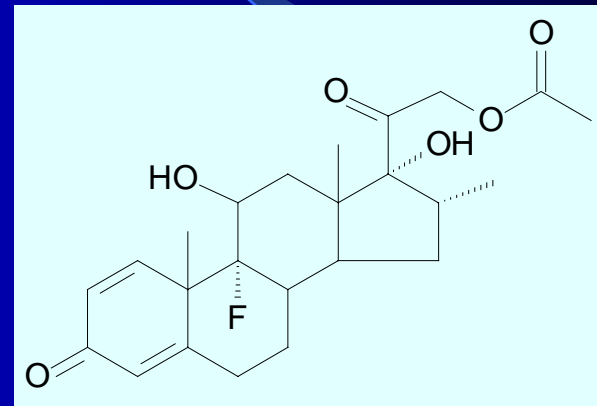
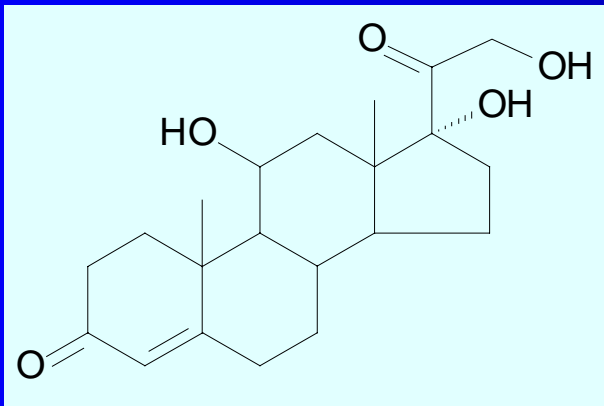
- 除苯胺类外，解热镇痛药多具有抗炎作用
  - 但长期和大量使用有胃肠道反应



# 简介

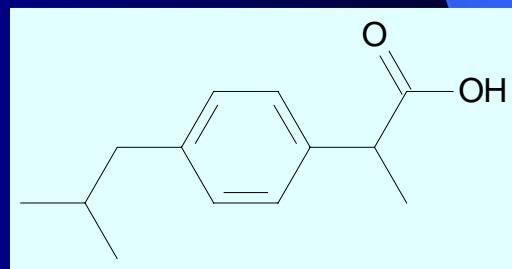
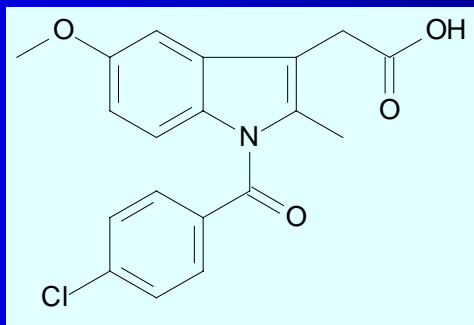
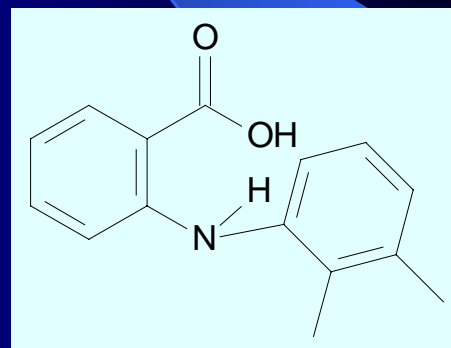
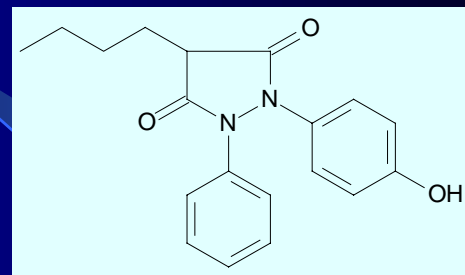
- 始于19世纪末水杨酸钠的使用，Aspirin 一直作为抗炎药物在临床上使用
- 从20世纪40年代起抗炎药物的研究和开发得到迅速发展

# 甾体抗炎药



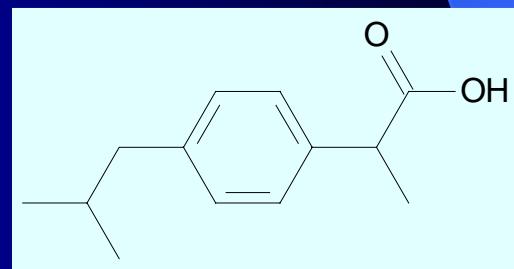
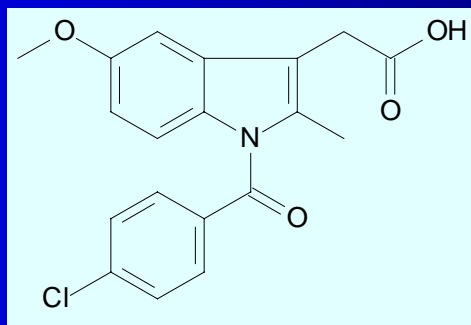
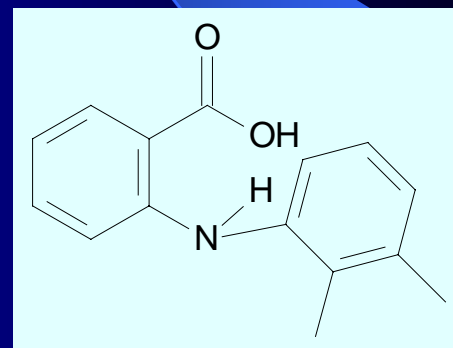
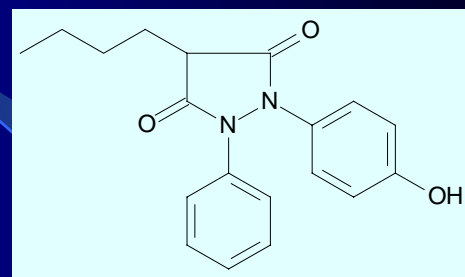
# 分类

- 吡唑酮类
- 邻氨基苯甲酸类
- 吲哚乙酸类
- 芳基烷酸类
- 其它

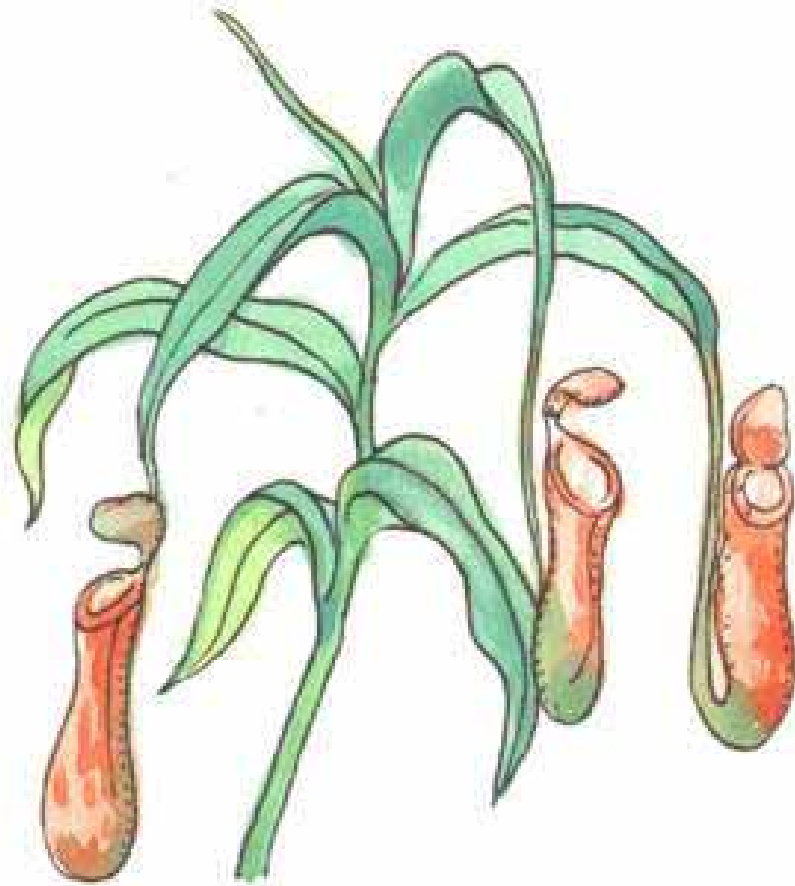


# 重点学习药物

- 吡唑酮类 - 羟布宗
- 邻氨基苯甲酸类 - 甲芬那酸
- 吲哚乙酸类 - 吲哚美辛
- 芳基烷酸类 - 布洛芬
- 其它 - 吡罗昔康



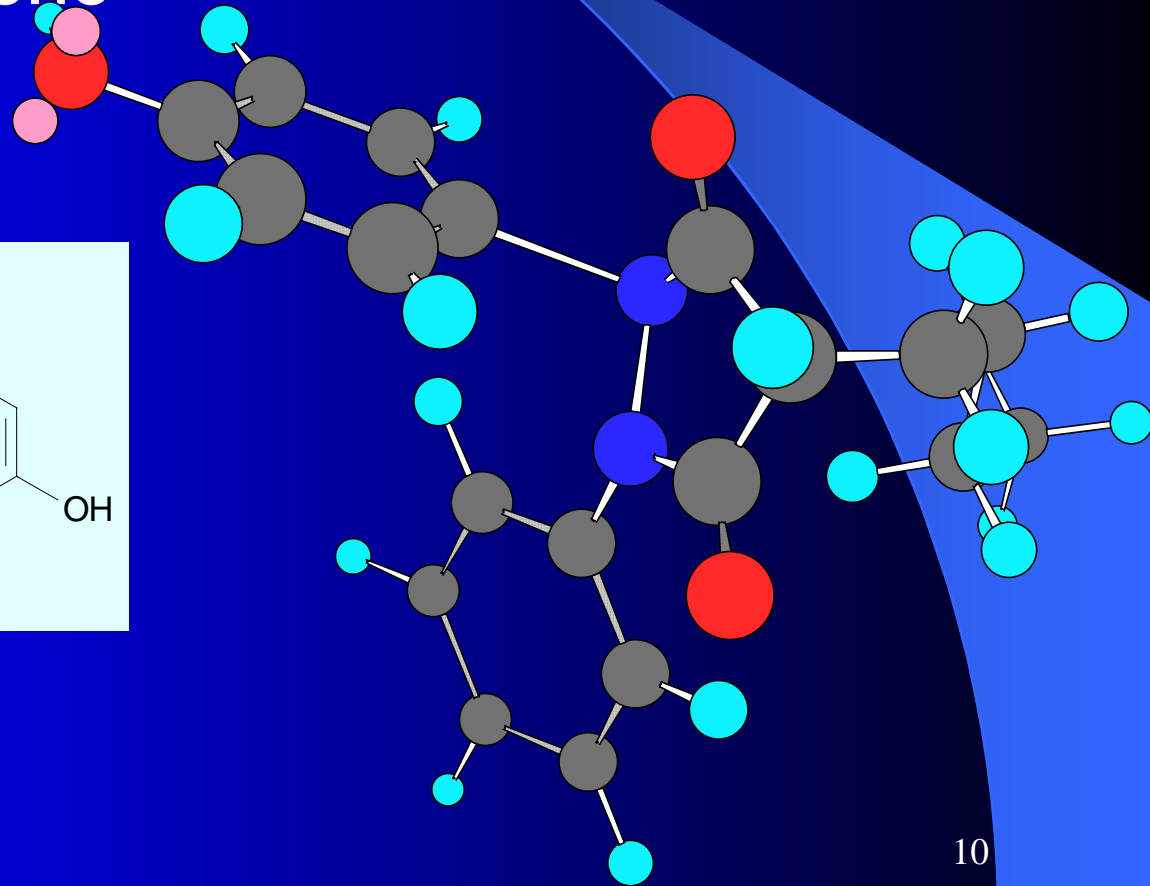
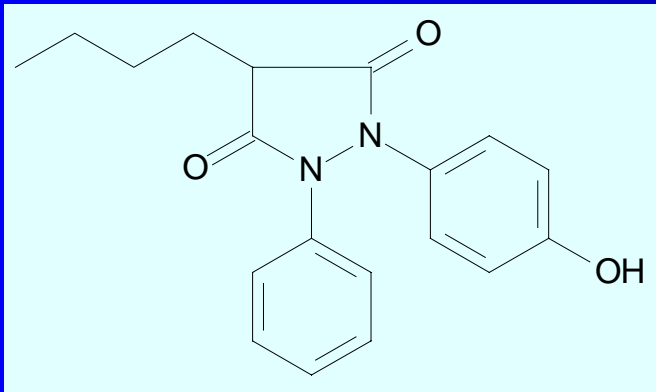




猪笼草（捕虫植物）

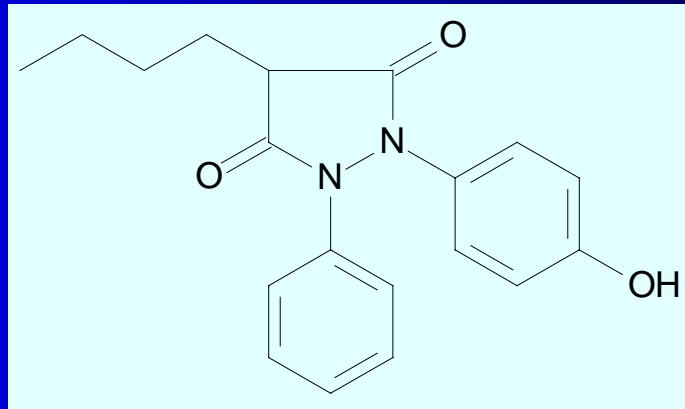
# 羟布宗

- Oxyphenbutazone
- 羟基保泰松



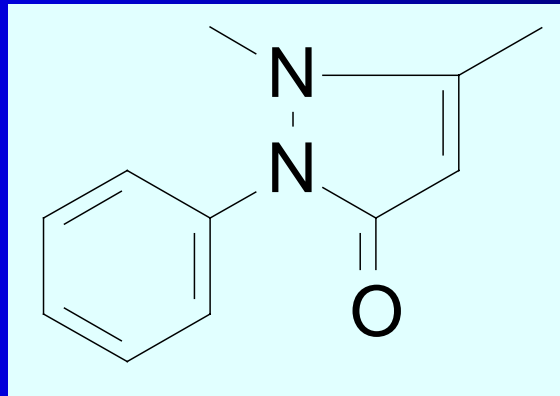
# 结构和化学名

- 4-丁基-1-(4-羟基苯基)-2-苯基-3,5-吡唑烷二酮
- 4-Butyl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-3,5-pyrazolidinedione



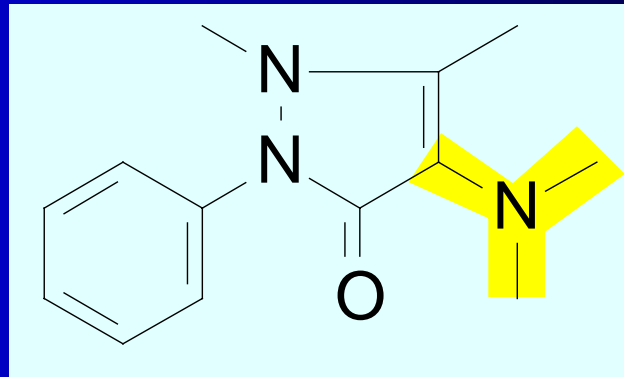
# 发现-安替比林

- 1884年合成安替比林（Antipyrine）
  - 研究奎宁类似物的过程中偶然发现的具有解热镇痛作用的药物



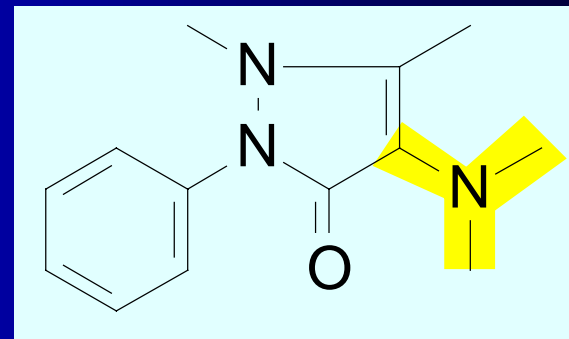
# 发现-氨基比林

- 在Antipyrine分子中引入二甲氨基
  - 受吗啡结构中有甲氨基的启发
- 解热镇痛作用 比Antipyrine优
  - 但作用稍慢



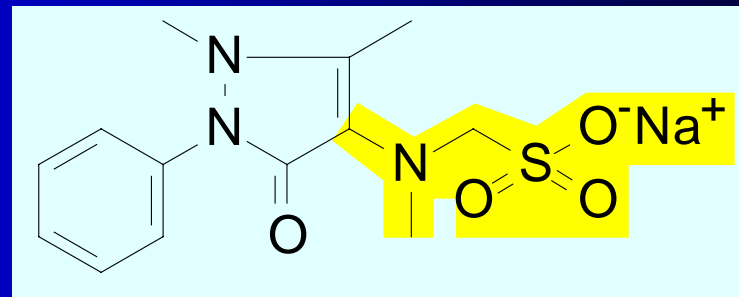
# 发现-淘汰氨基比林

- 曾广泛用于临床
  - 镇痛、解热和抗风湿效果与Aspirin和水杨酸钠相似
- Antipyrine和Aminophenazone都可引起白细胞减少及粒细胞缺乏症等
  - 各国相继淘汰



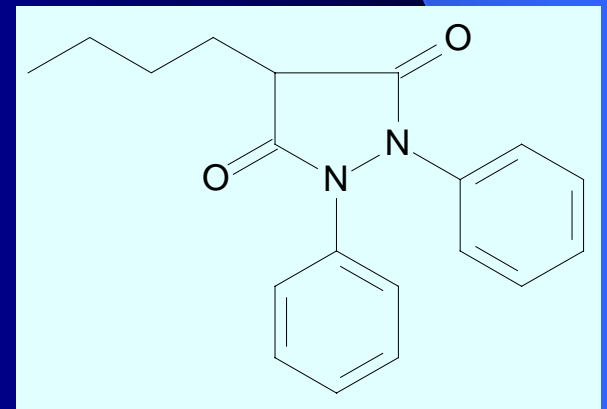
# 发现-安乃近

- 在Aminophenazone的分子中引入水溶性基团亚甲基磺酸钠，得到安乃近
  - 主要用于解热
- 毒性较低，但仍可引起粒细胞缺乏症
- 水溶性大，可以制成注射剂



# 发现-保泰松

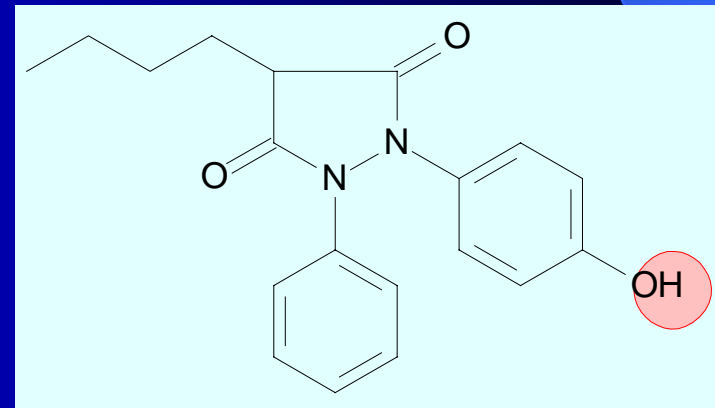
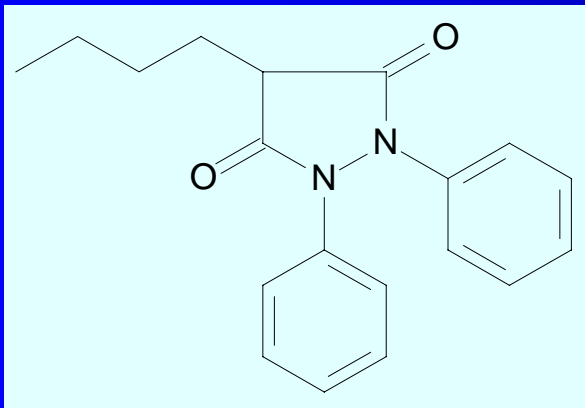
- 1946年合成具有3,5-吡唑烷二酮结构的保泰松
- 作用类似Aminophenazone
- 解热镇痛作用较弱，而抗炎作用较强
- 临床上用于类风湿性关节炎、痛风
- 毒副作用较大
  - 胃肠道副作用及过敏反应
  - 对肝脏及血象有不良的影响





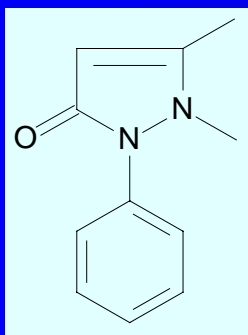
# 发现-羟布宗

- 1961年发现Phenybutazone体内的代谢物**羟布宗**（Oxyphenbutazone）
  - 具有消炎抗风湿作用
  - 毒性低，副作用小

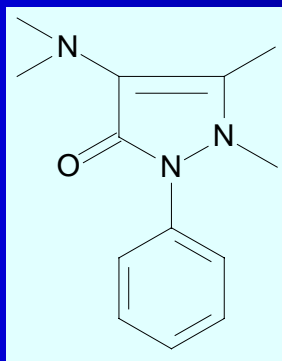


# 发现-小结

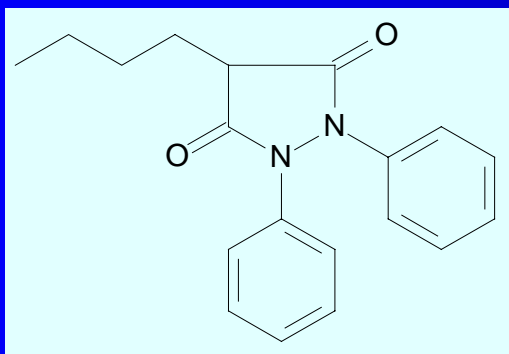
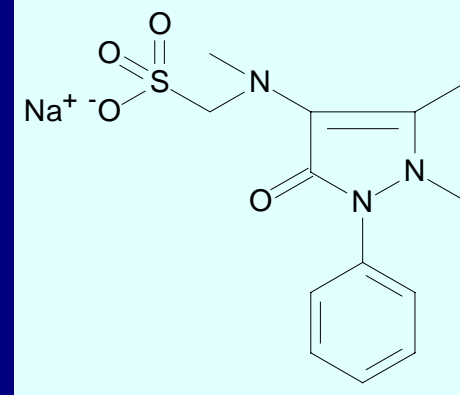
安替比林



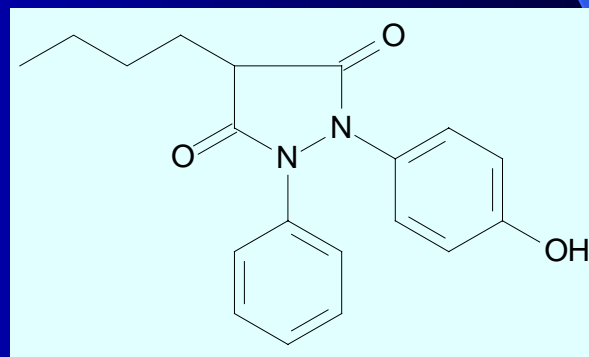
氨基比林



安乃近



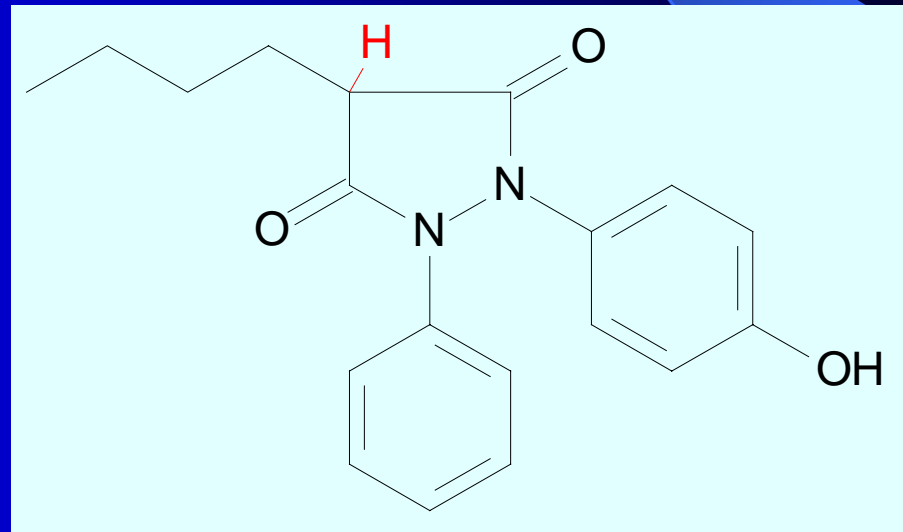
保泰松



羟布宗

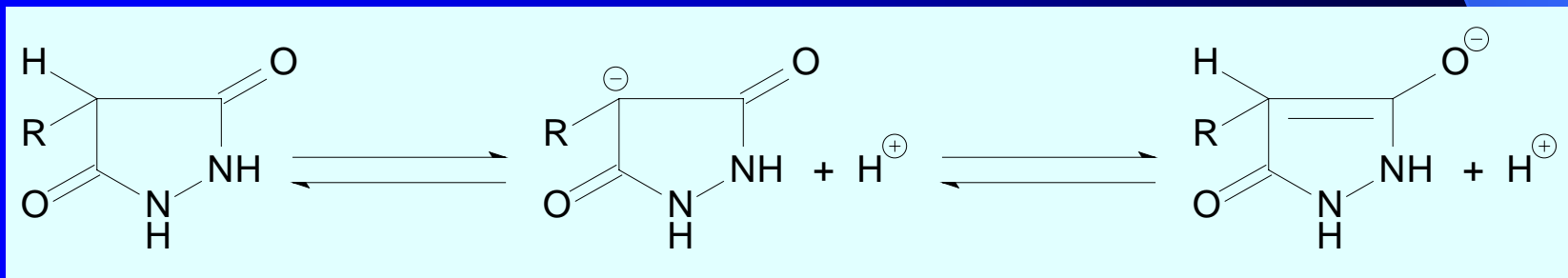
# 理化性质

- 1, 酸性
- 2, 鉴别



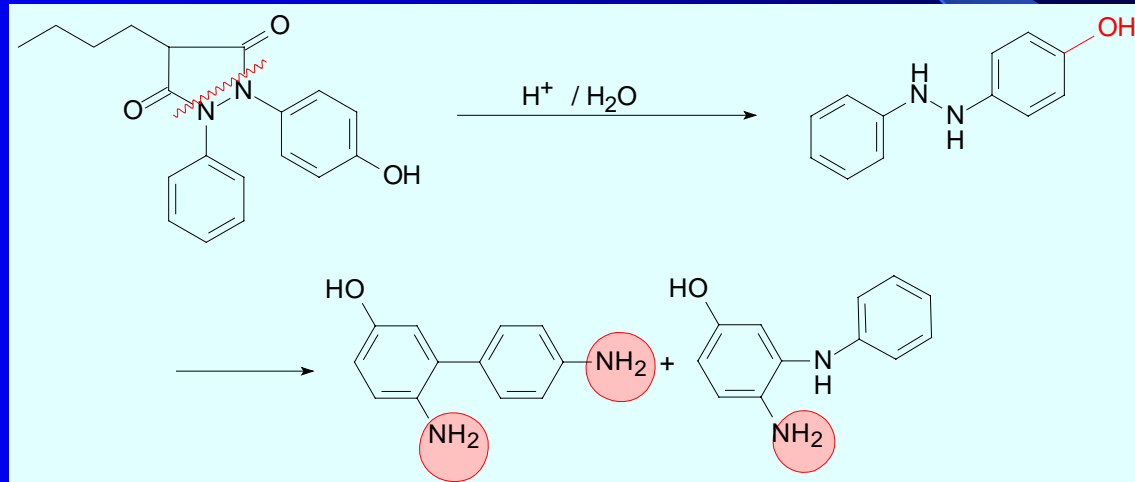
# 酸性

- 3,5-吡唑烷二酮类药物的**抗炎作用**与化合物的酸性有密切关系
  - 二羰基增强4-位的氢原子酸性
- 易溶于氢氧化钠和碳酸钠溶液



# 鉴别

- 酸水解后重排，呈**芳伯胺**反应



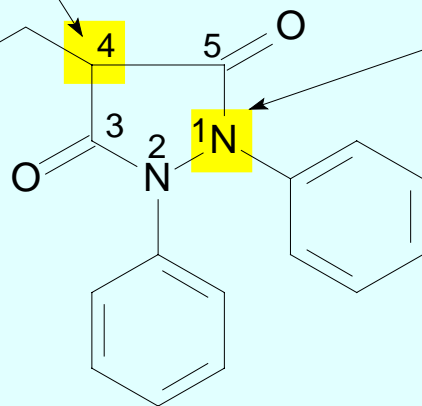
- 与亚硝酸钠试液作用生成黄色重氮盐
- 再与b-萘酚偶合生成橙色沉淀

# Pheny Ibutazone的构效关系

—H, 活性增加, —CH<sub>3</sub>取代活性消失

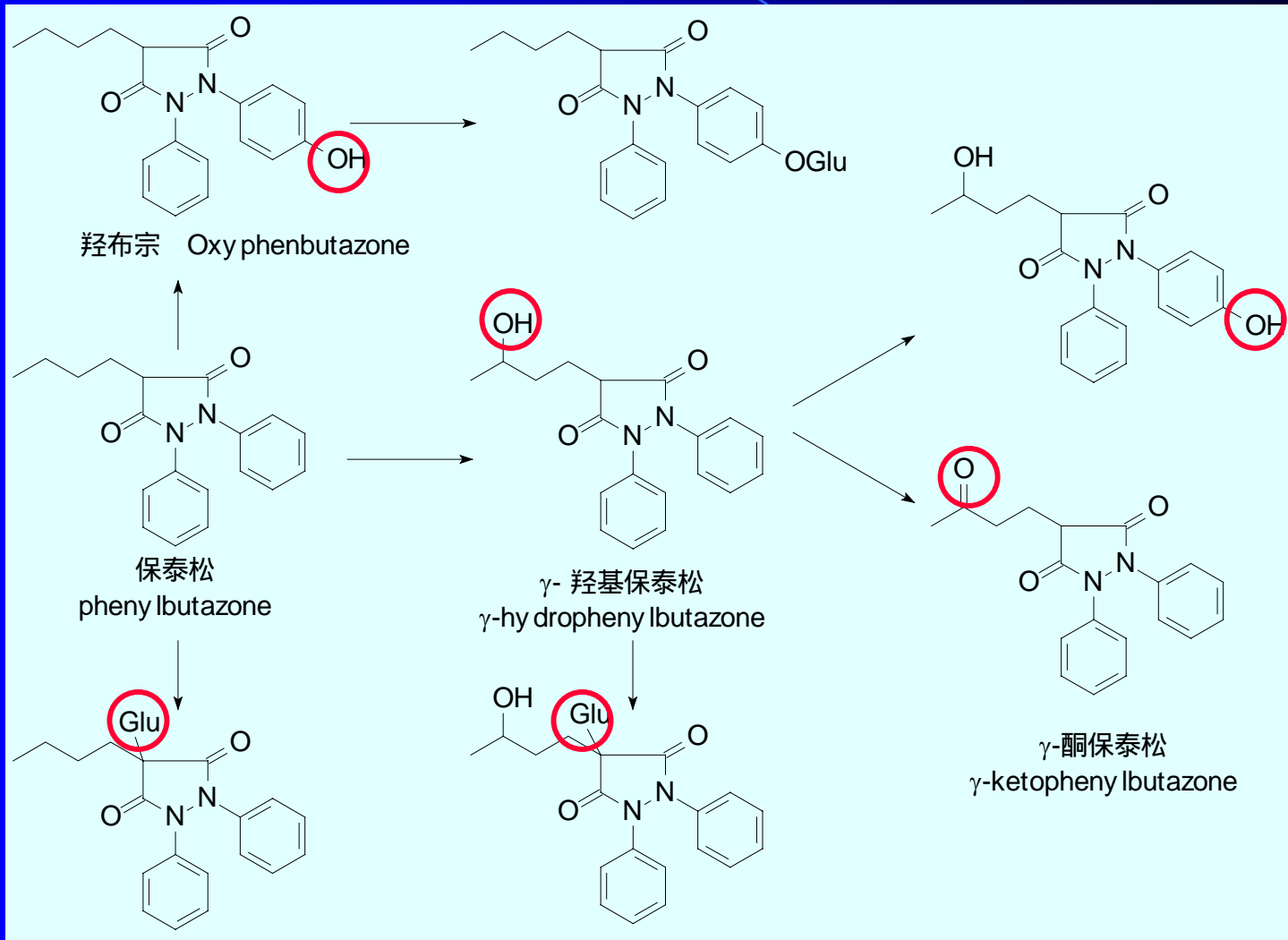
吡咯、异恶唑环替代吡唑环有活性  
环戊烷、环戊烯烷无活性

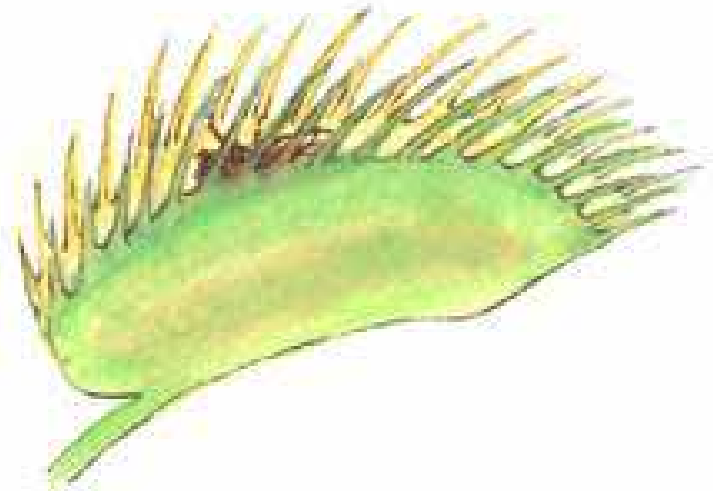
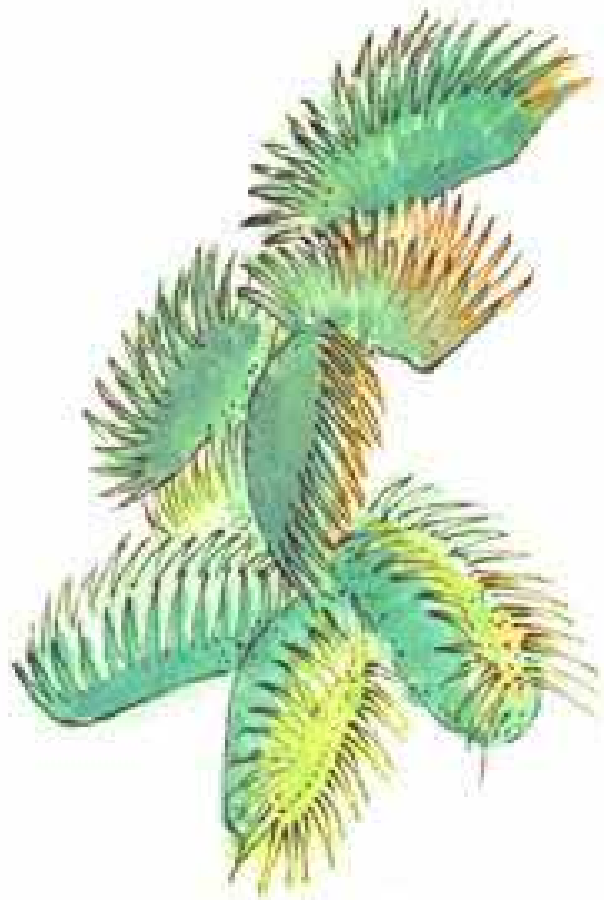
丙基、烯丙基也有抗  
炎作用, r-羟基正丁基  
无活性, r-酮基正丁基  
活性增加



—OH活性增加, —CH<sub>3</sub>, —Cl, —NH<sub>2</sub>也有活性

# 保泰松的体内代谢



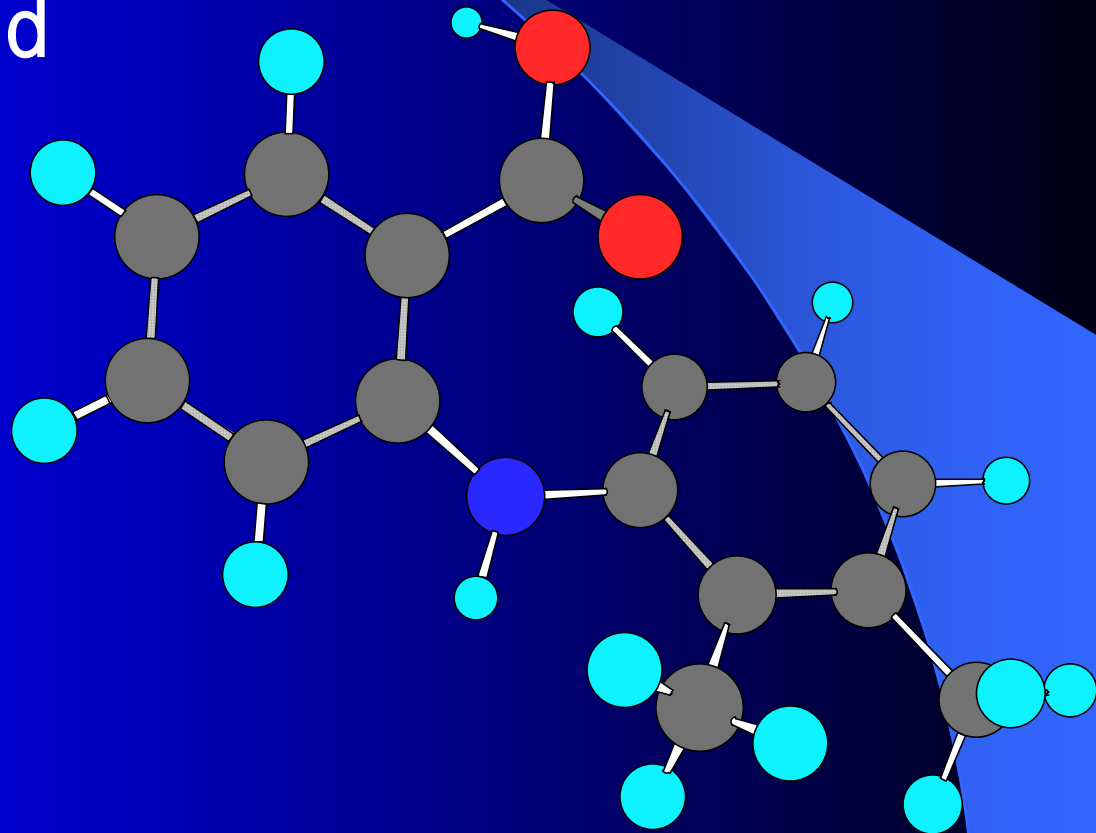
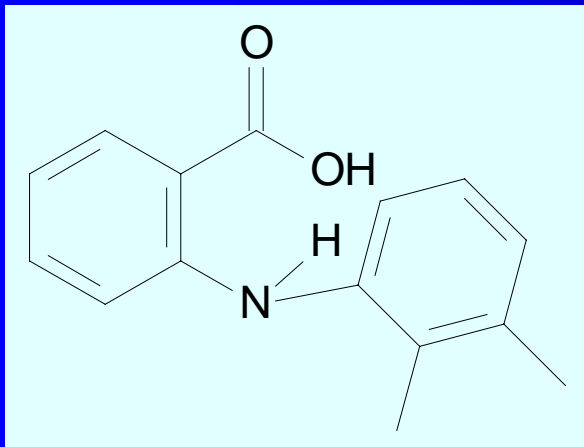


捕蝇草（捕虫植物）



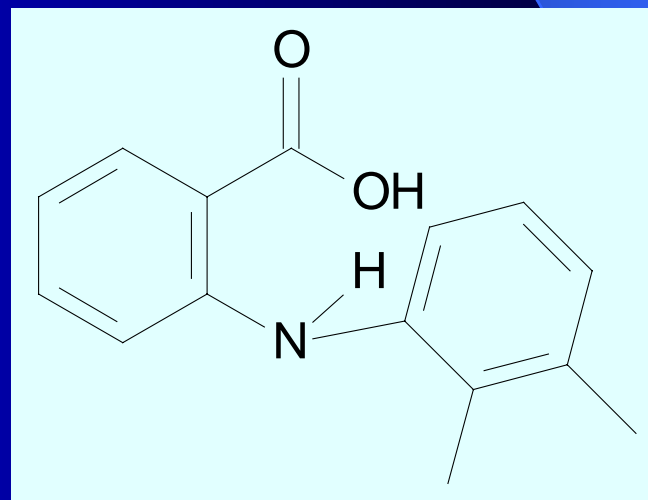
# 甲芬那酸

- Mefenamic Acid



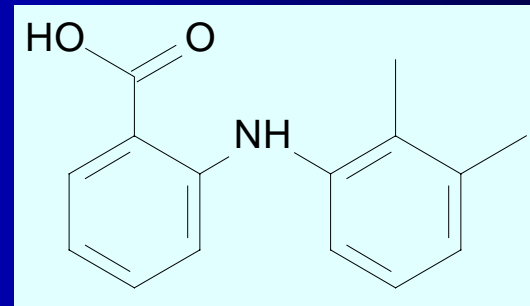
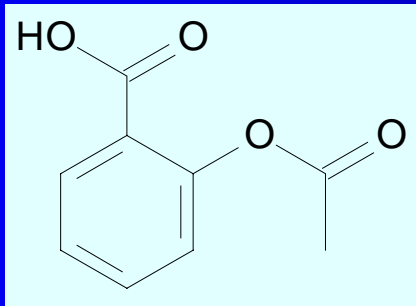
# 结构和化学名

- 2-[(2,3-二甲基苯基)氨基]苯甲酸
- 2-[(2,3-Dimethylphenyl) amino]benzoic acid



# 发现

- 采用生物电子等排原理设计
  - 以氮原子取代Salicylic acid中氧原子的衍生物
- 较Salicylic acid类药物并无明显的优点



# 生物电子等排代换

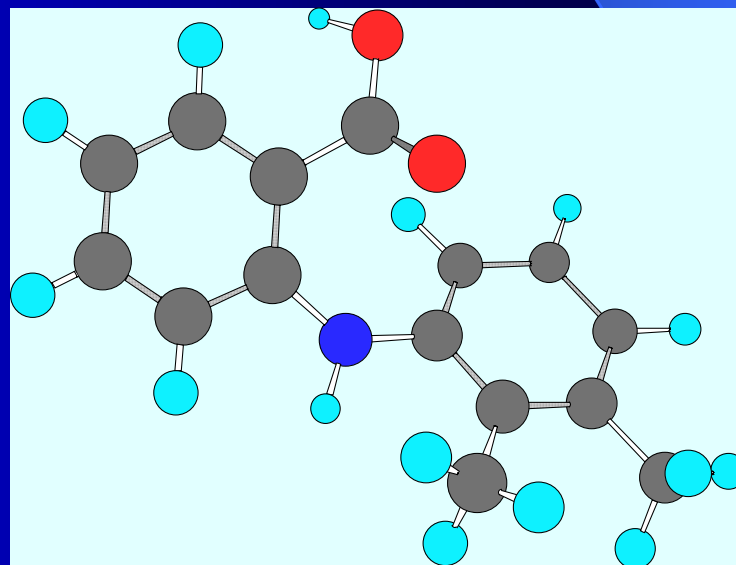
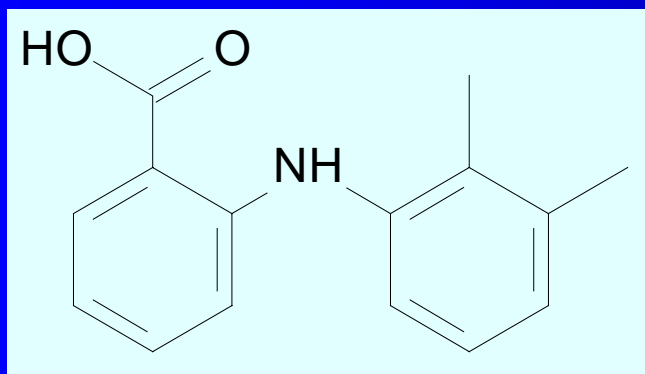
- 传统的电子等排方法的发展
  - 不仅具有相同总数的“外层电子”
  - 在很多方面存在相似性
    - 分子大小、分子形状（包括键角，杂化度）
    - 构象、电子分布
    - 脂水分配系数、 $pK_a$
    - 化学反应活性和氢键形成能力等等

# Bioisostere

- A bioisostere is a **compound** resulting from the exchange of an atom or of a group of atoms with another, broadly similar, atom or group of atoms.
- The **objective** of a bioisosteric replacement is to create a new compound with similar biological properties to the parent compound.
- The bioisosteric replacement may be physicochemically or topologically based.

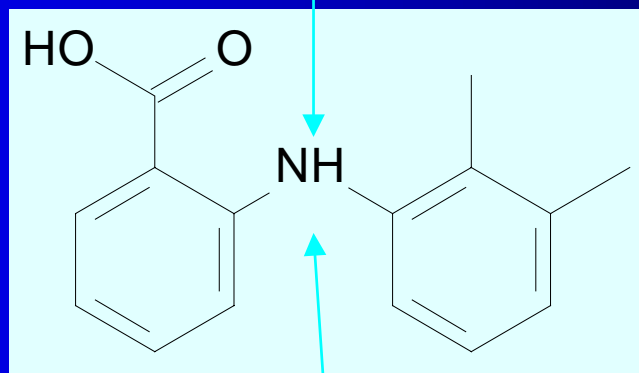
# 结构特点

- 苯环与邻氨基苯甲酸**不共平面**
  - 由于位阻
  - 可能更适合于抗炎药物受体的要求



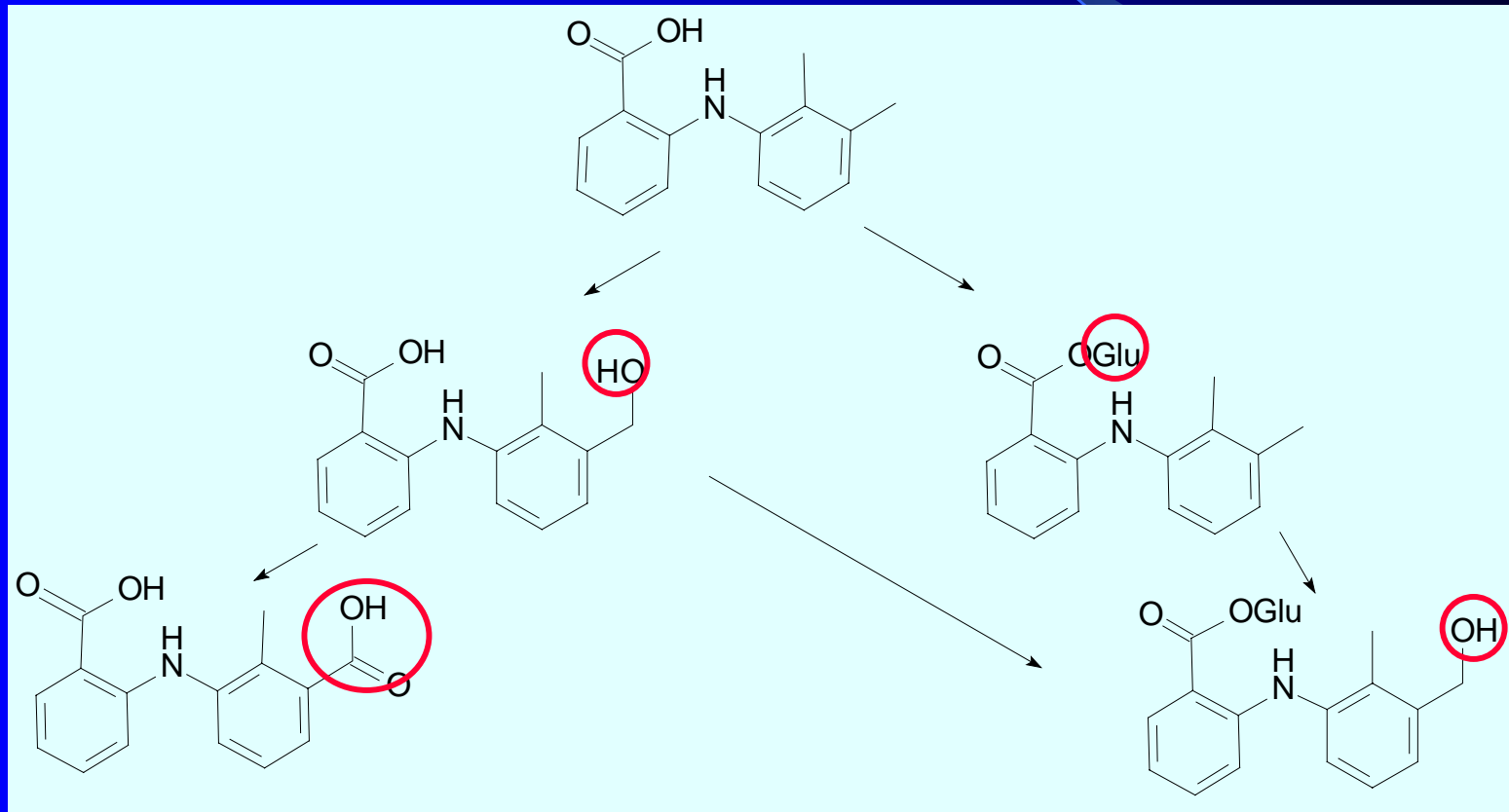
# 构效关系

氮原子若以O, S, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, NCH<sub>3</sub>或COCH<sub>3</sub>置换, 活性降低。



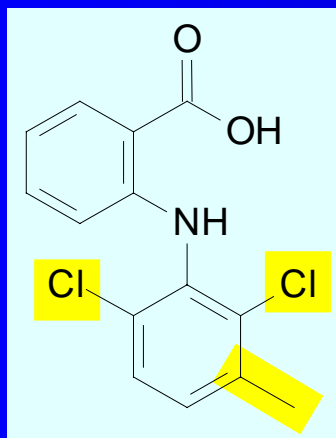
若将氨基移到羧基的对位或间位, 与Salicylic Acid结构相似性降低, 活性消失。

# Meclofenamic acid的代谢

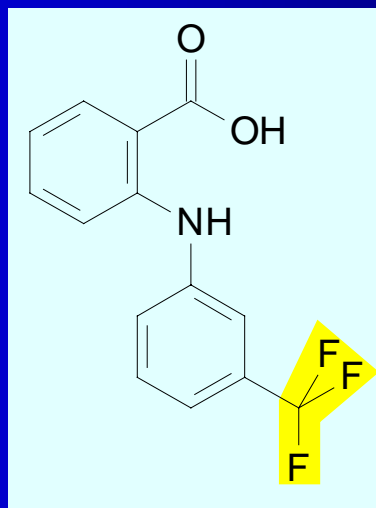




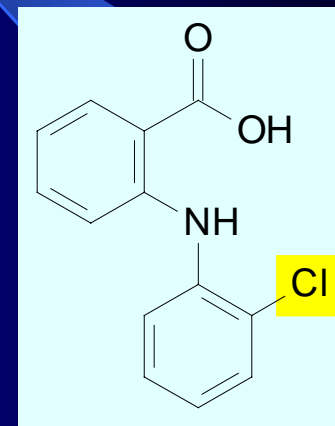
# 同类药物



甲氯芬那酸



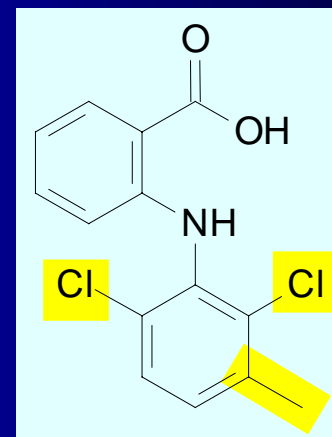
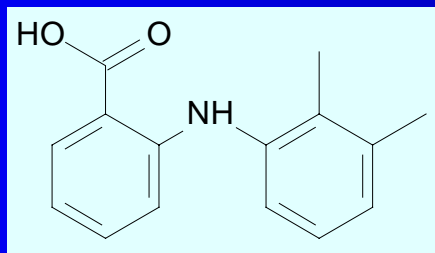
氟芬那酸

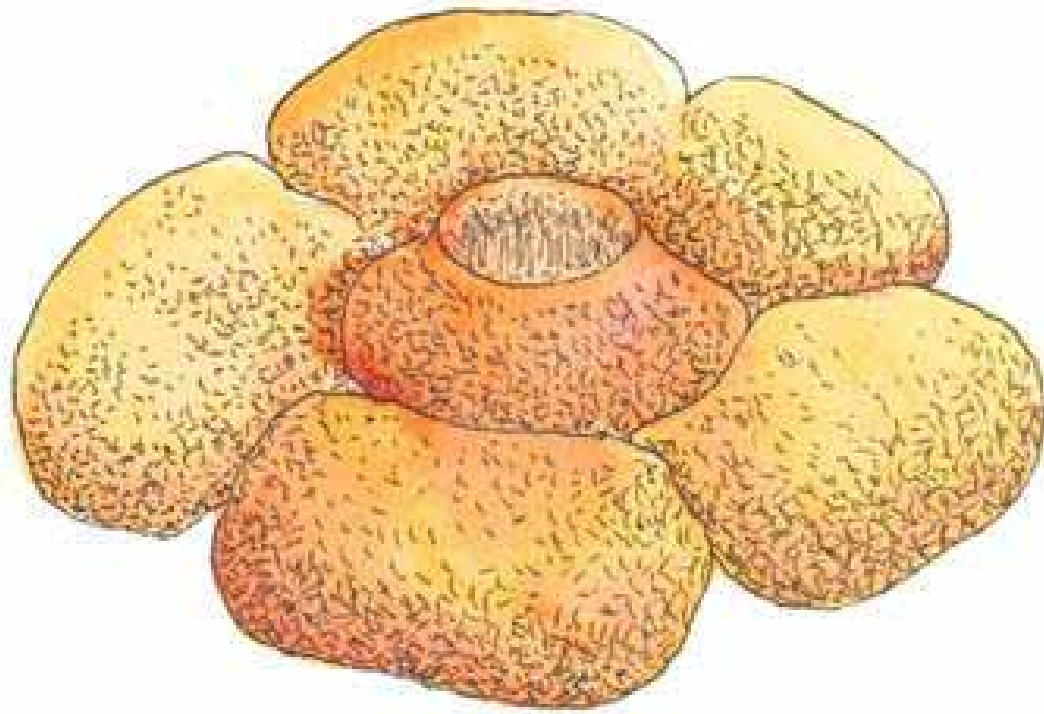


氯芬那酸

# 临床作用

- 用于风湿性和类风湿性关节炎
  - 抗炎活性约PhenyIbutazone的1.5倍
  - Meclofenamic acid作用为Mefenamic acid的25倍

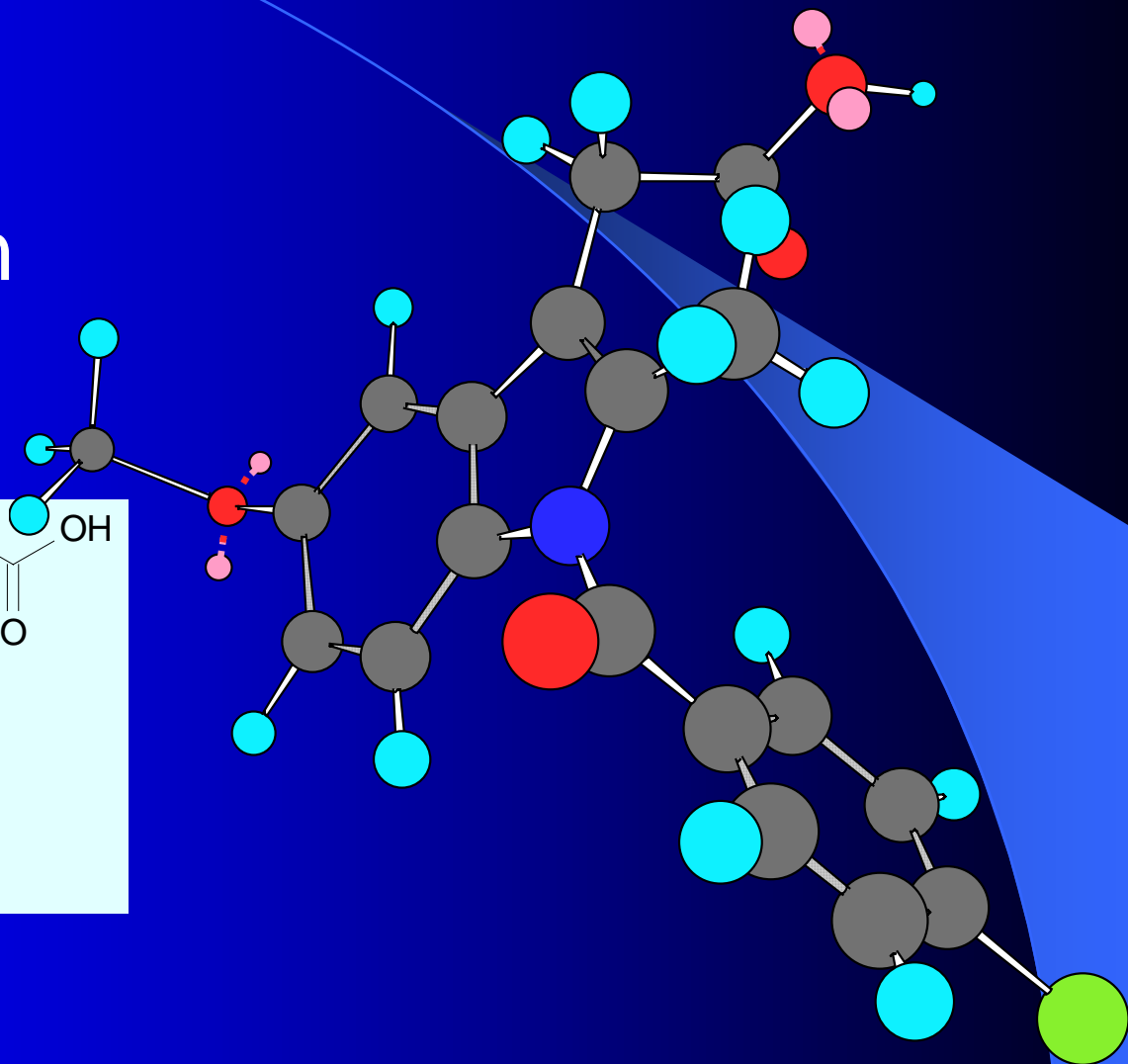
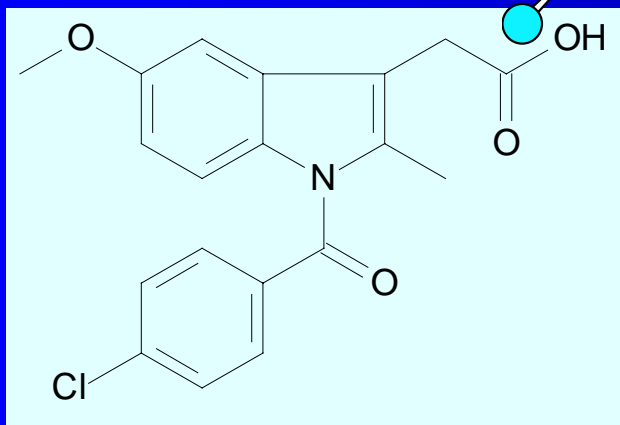




大王花

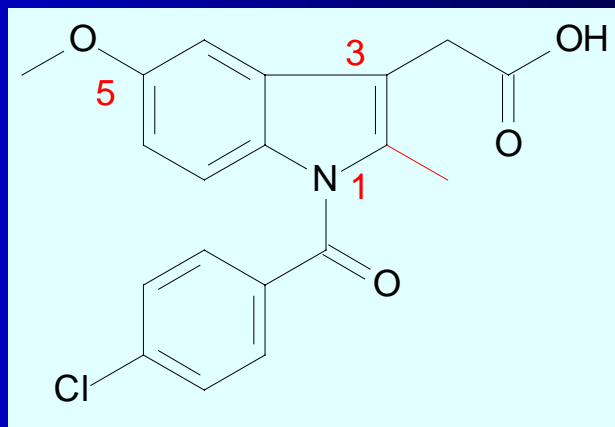
# 吲哚美辛

- Indometacin
- 消炎痛



# 结构和化学名

- 1- (4-氯苯甲酰基) -5-甲氧基-2-甲基-1*H*-吲哚-3-乙酸
- (1- (4- Chlorobenzoyl ) -5-methoxy-2-methyl -1*H*-indol -3-acetic acid )



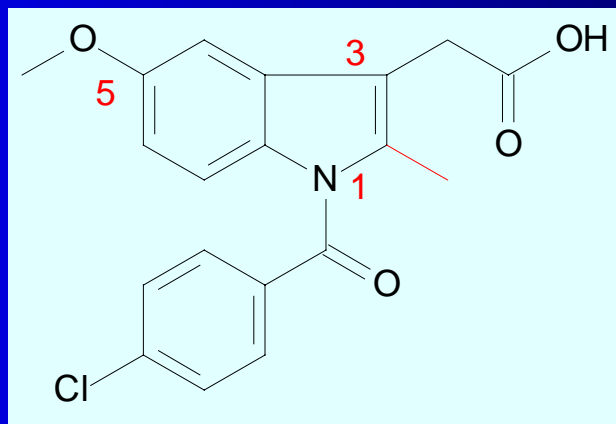
# 发现

- **5-羟色胺** (Serotonin, 5HT) 为炎症的化学致痛物质
  - Serotonin的体内生物来源与色氨酸 (Tryptophan) 有关
  - 发现风湿患者体内Tryptophan代谢水平较高



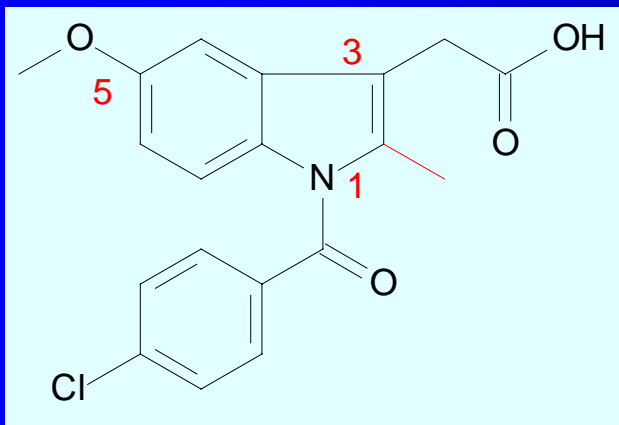
# 发现

- 对吲哚乙酸类衍生物进行了研究
- 约300多个吲哚类衍生物中得到  
Indometacin



# 发现

- 不能拮抗5-HT，不能纠正色氨酸的异常代谢
- 偶然性



消炎痛的出现也并不偶然，  
它不过是我们大量抗炎研究工  
作的必然酬报罢了

沈宗瀛先生

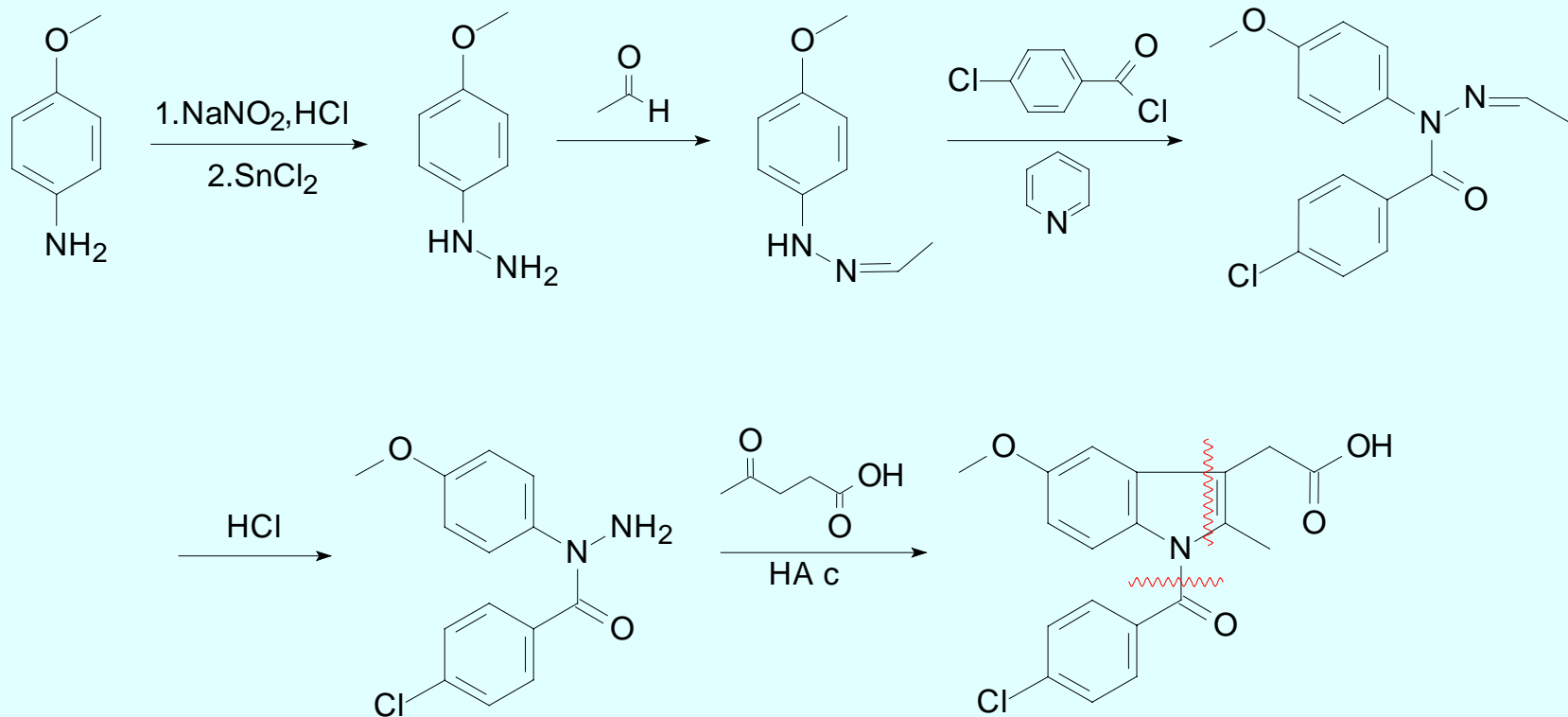


# 推荐书籍

- 苏怀德 主编
- 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社
- 1992

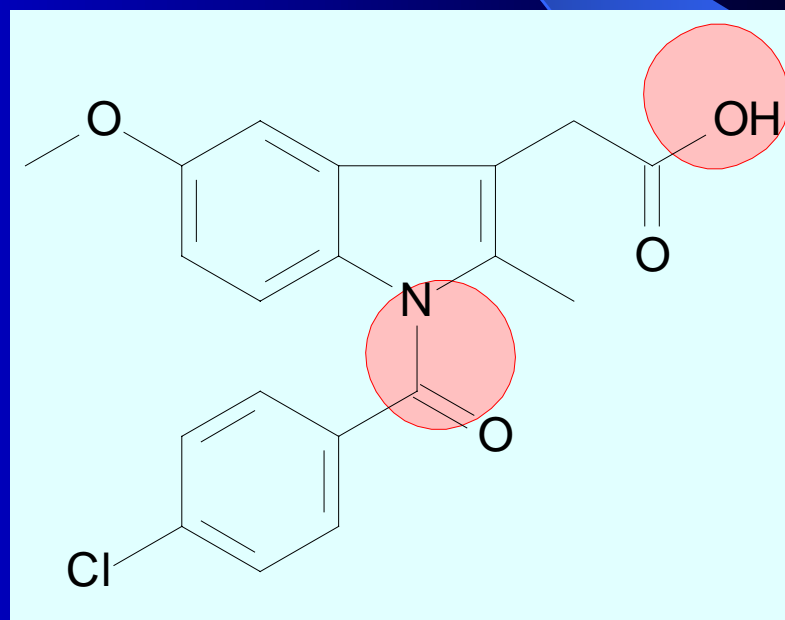


# Indometacin的合成



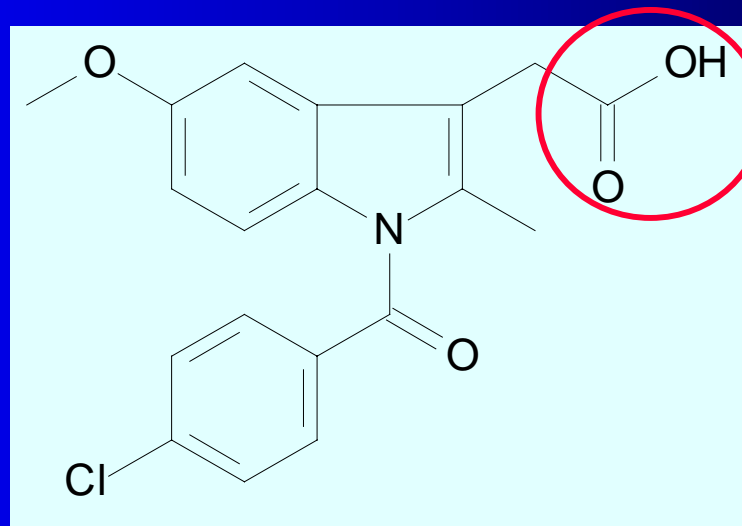
# 理化性质

- 1, 酸性
- 2, 水解性
- 3, 鉴别反应



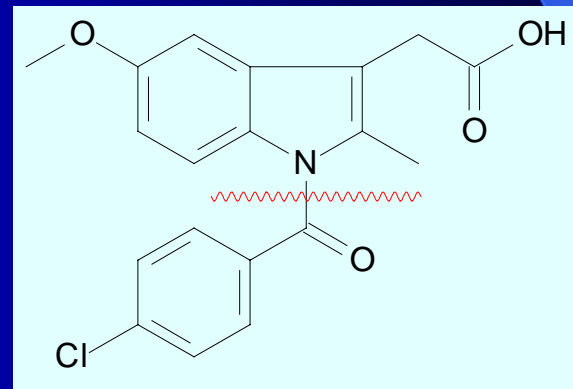
# 酸性

- $pK_a = 4.5$ 
  - 几乎不溶于水，可溶于氢氧化钠溶液



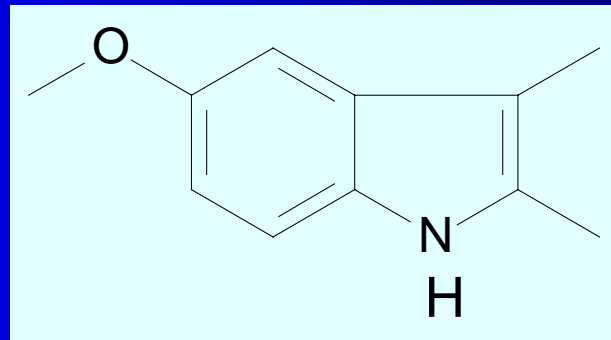
# 水解性

- 可被强酸或强碱水解
  - 水溶液在pH 2~8时较稳定
- 室温空气中稳定，但对光敏感



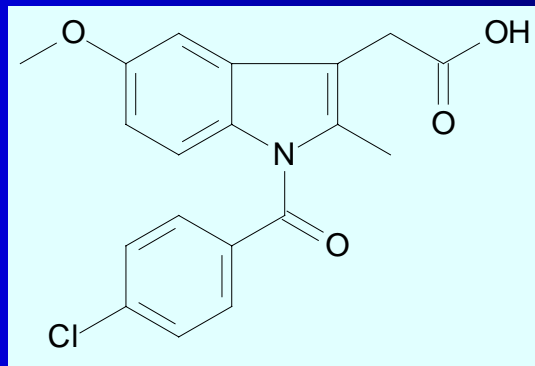
# 水解产物的变化

- **脱羧**生成5-甲氧基-2,3-二甲基吲哚
- 可以被氧化成有色物质



# 鉴别反应

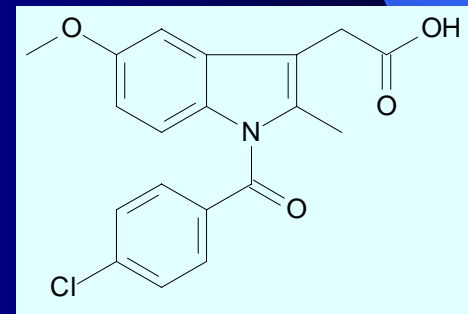
- 本品的氢氧化钠溶液与重铬酸钾溶液和硫酸反应，呈紫色
- 与亚硝酸钠和盐酸反应，呈绿色，放置后渐变黄色



水解

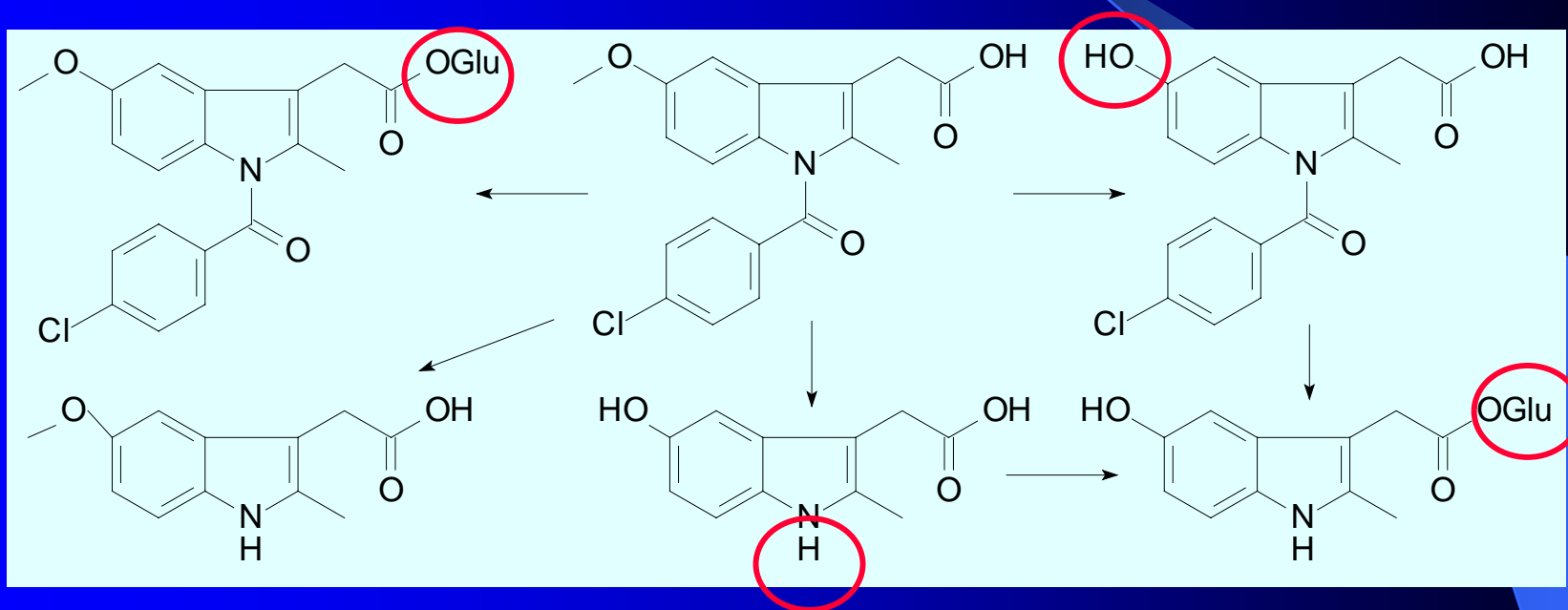
# 吸收与代谢

- 口服吸收迅速
  - 2~3小时血药浓度达峰值
- 与血浆蛋白高度结合（97%）
  - 酸性物质（ $pK_a=4.5$ ）
- 代谢失活，
  - 大约50%为去甲基衍生物
  - 10%与葡萄糖醛酸结合





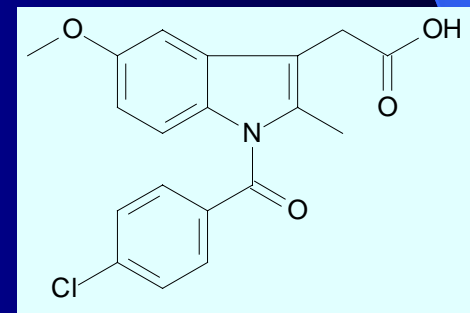
# 代谢



结合  
水解  
脱甲基

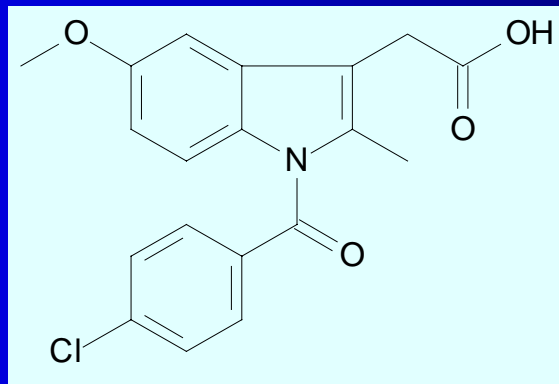
# 作用

- 强力的镇痛消炎药
  - 约为Phenybutazone的25倍
  - 解热作用强于Aspirin和Paracetamol
  - 镇痛作用为Aspirin的10倍
- 治疗风湿性和类风湿性关节炎
- 毒副作用较严重



# 作用机理

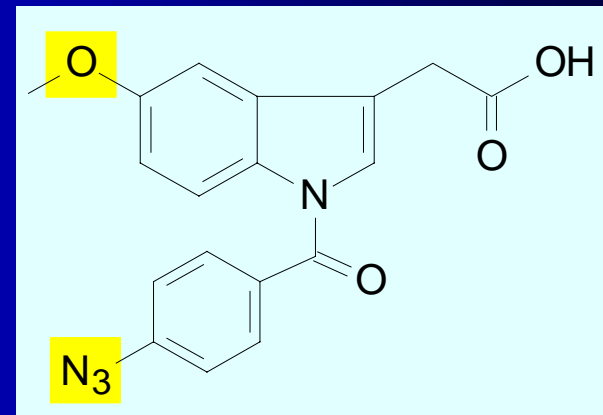
- 不是对抗5-羟色胺
- 而是抑制Prostaglandins的生物合成



# 同类药物

- 齐多美辛 (Zidometacin)

- 为Indometacin中氯原子以**叠氮基**取代的化合物
- 动物实验显示比Indometacin的抗炎作用强，且毒性较低





仙人球