



隨身課堂

《药物化学》

# 第四章 中枢神经系统药物

## Central Nervous System Drugs

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



# 目录

1

镇静催眠药

2

抗癫痫药物

3

抗精神病药

4

抗抑郁药

5

镇痛药

6

神经退行性疾病治疗药物



# 学习目标

- 1、熟悉镇静催眠药、抗癫痫药、抗精神病药、抗抑郁药、镇痛药和神经退行性疾病治疗药物的结构分类、结构特点。
- 2、掌握典型药物地西洋、苯妥英钠、盐酸氯丙嗪、盐酸吗啡的英文名、化学名、理化性质、合成方法体内代谢和临床应用。
- 3、了解神经退行性疾病治疗药物的结构分类、结构特点。



# 第一节 镇静催眠药

## Sedative-Hypnotics



01

1

镇静催眠药的概述

2

苯二氮草类

3

非苯二氮草类



# 一、镇静催眠药的概述

- ❖ **镇静药**：可使病人的紧张，烦躁、焦虑、失眠等精神过度兴奋受到**抑制**、变为平静、安宁的药物。
- ❖ **催眠药**：能抑制中枢神经系统的功能，使之进入睡眠状态的药物。



# 一、镇静催眠药的概述

- 两者并无明确界限，而只有量的差别。

小剂量

- 镇静作用

中等剂量

- 生理性睡眠

大剂量

- 麻醉、抗惊厥



# 一、镇静催眠药的概述

- ❖ 1. 苯并二氮草类：地西洋，奥沙西洋，等
- ❖ 2. 非苯二氮草类
  - ❖ 2.1 GABA<sub>A</sub>受体激动剂：唑吡坦巴比妥类：
    - 2.2 苯巴比妥，硫喷妥钠，等





# 一、镇静催眠药的概述

## 苯二氮草类

- 1.1,2酰胺键, 4, 5-亚胺键: 地西洋、奥沙西洋;
- 2.1,2位并五元含氮杂环 (咪唑、三唑环): 艾司唑仑、阿普唑仑;
- 3.4,5 位骈合: 氯沙唑仑、美沙唑仑

## 非苯二氮草类

- 1.GABA受体激动剂: 唑吡坦、阿吡坦
- 2.其它非苯二氮草类: 巴比妥类 (苯巴比妥、异戊巴比妥)
- 3.内源性促睡眠物质: 褪黑素、雷美替胺、他美替胺

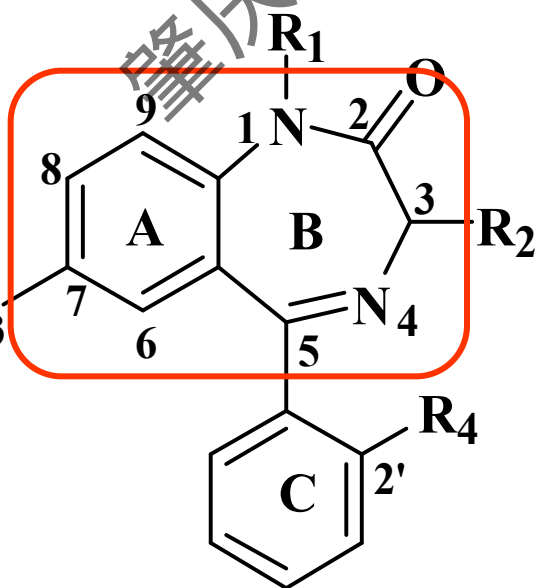


# 一、苯二氮草类

## (一) 苯二氮草类药物

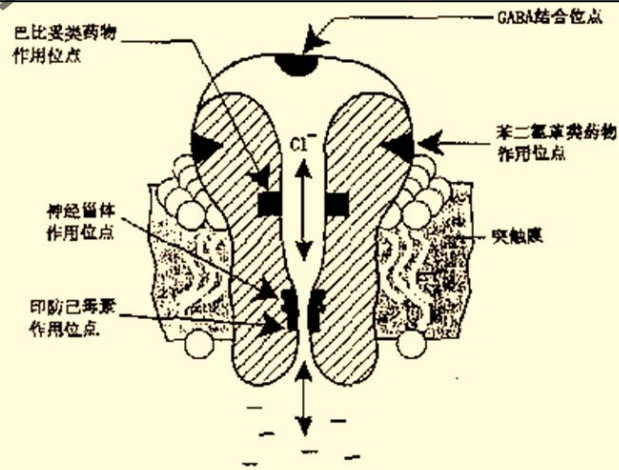
### 结构特点:

苯二氮草体系 - 苯环和七元亚胺内酰胺环并合的母核



## (二) 作用机制:

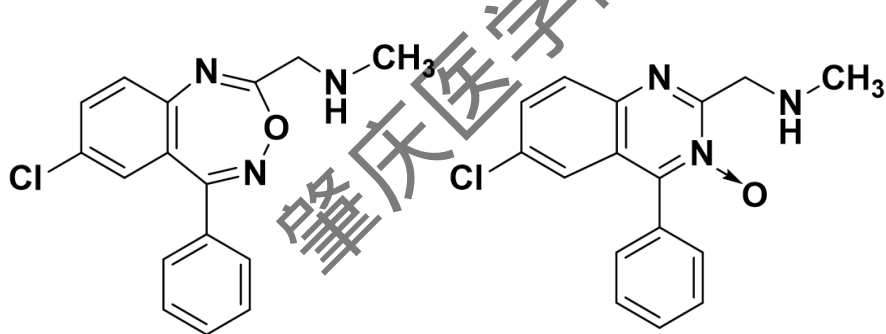
当苯二氮草类药物占据苯二氮草受体时，则GABA就更易打开Cl通道，促进Cl离子内流，导致镇静、催眠、抗焦虑，抗惊厥和中枢性肌松等药理作用。



# 一、苯二氮草类

## (三) 发展历程及代表药物:

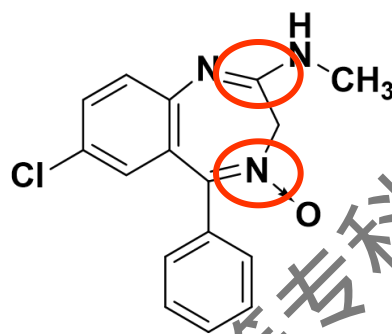
### 地西洋 - 偶然获得的创新药物



苯并庚氧二嗪化合物 喹唑啉 *N*-氧化物

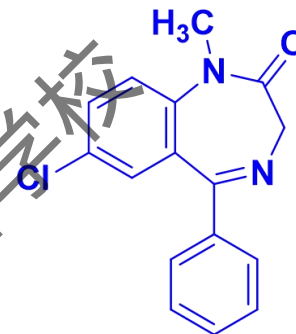
(Roche的目标化合物)

(反应的主要产物无活性)



氯氮草

(反应的副产物有活性)

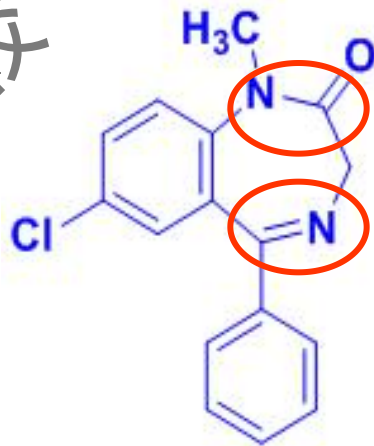


地西洋diazepam

(结构简化产物)



# 一、苯二氮草类

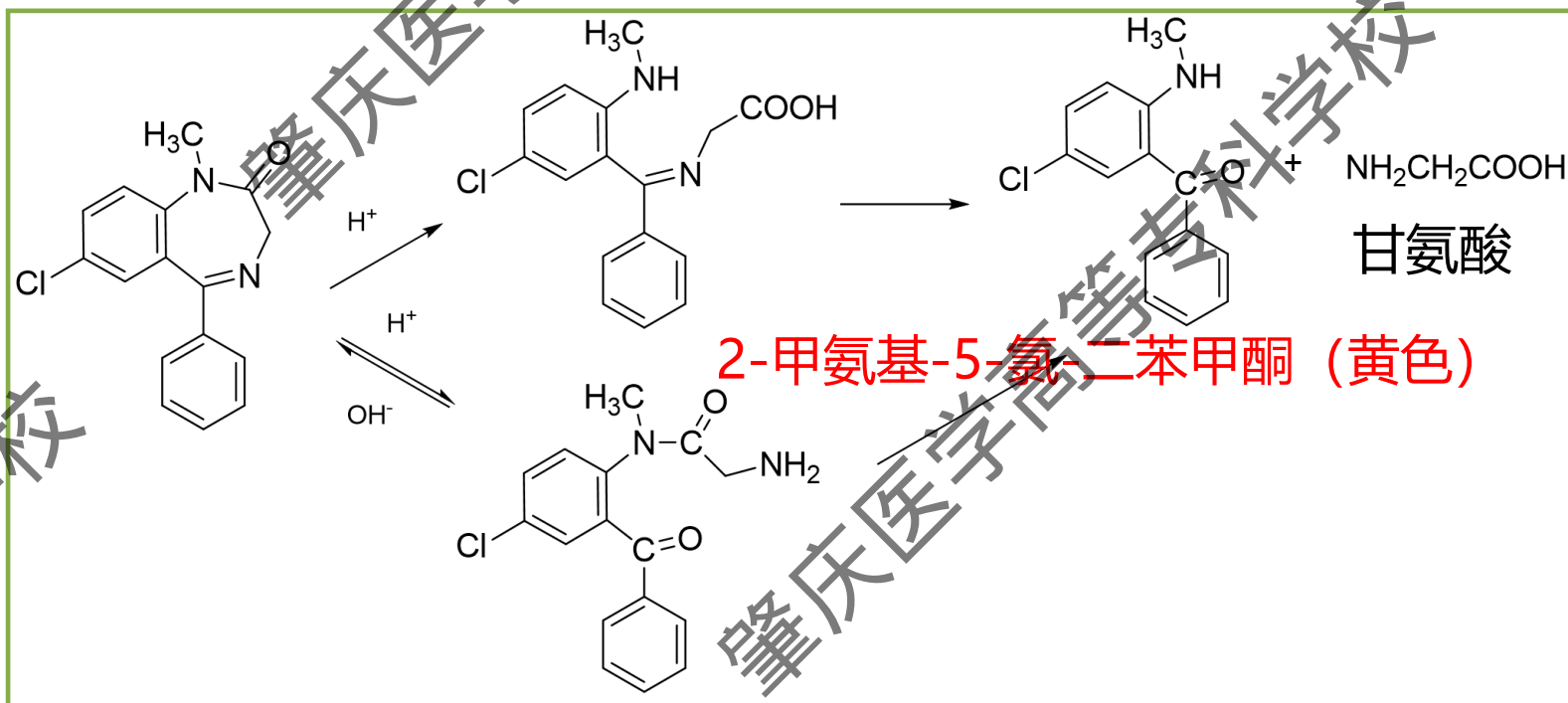
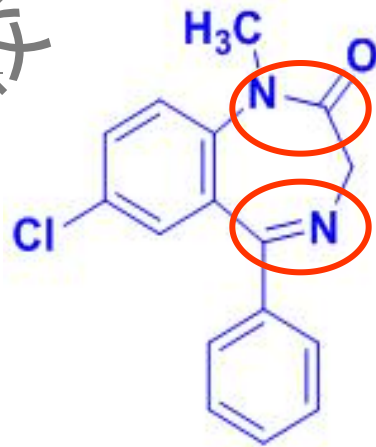


## 1.地西洋的结构特点:

- 1, 2位的酰胺键和4, 5位的亚胺键, 在酸性条件下两者都容易发生水解开环反应;
- 4, 5位开环是可逆性反应, 在酸性情况下水解开环, 中性和碱性情况下脱水闭环。
- 在胃酸作用下, 4, 5位水解开环, 开环化合物进入弱碱性的肠道, 又闭环形成原药。因此, 4, 5位间开环, 不影响药物的生物利用度。



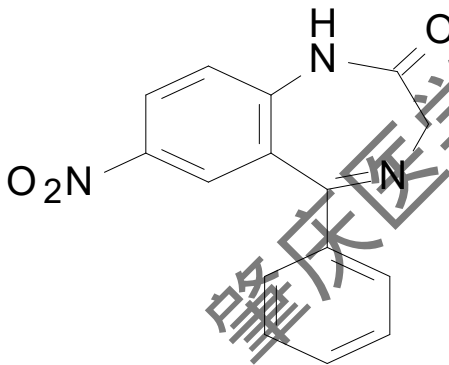
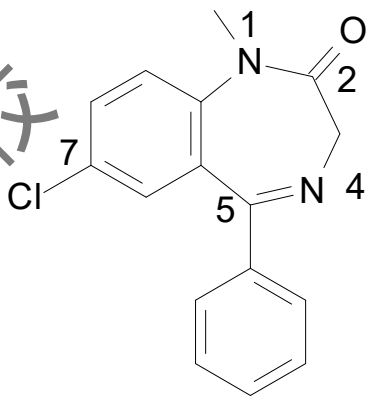
# 一、苯二氮草類



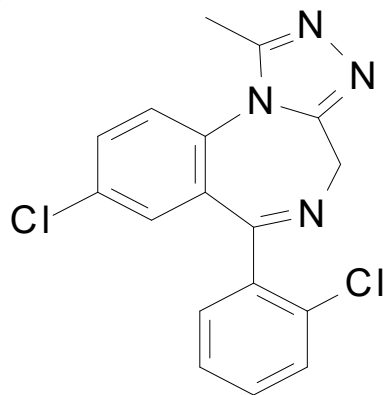
# 一、苯二氮草类

- 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)
  - 硝西洋、氯硝西洋、三唑仑等的作用之所以强，可能与此有关

硝西洋



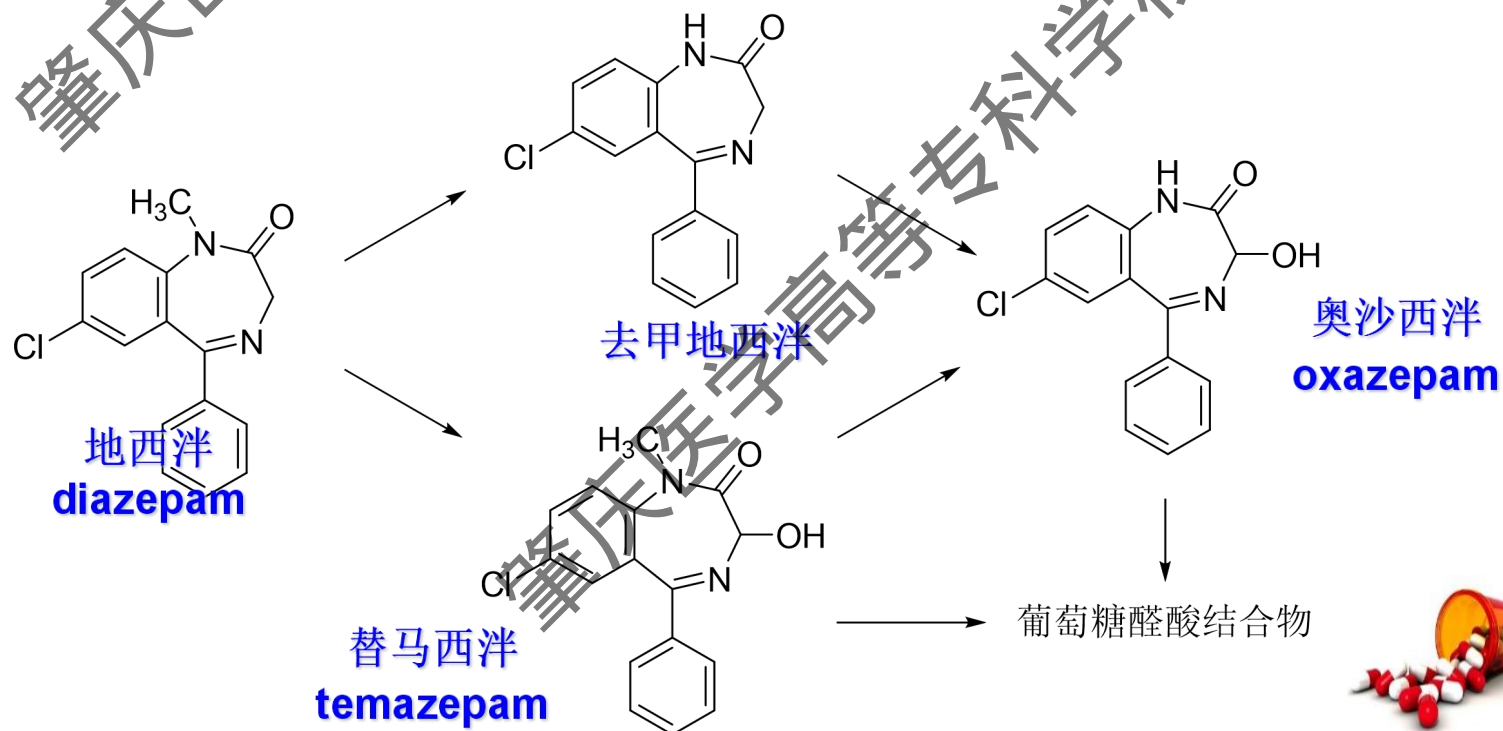
三唑仑



# 一、苯二氮草类

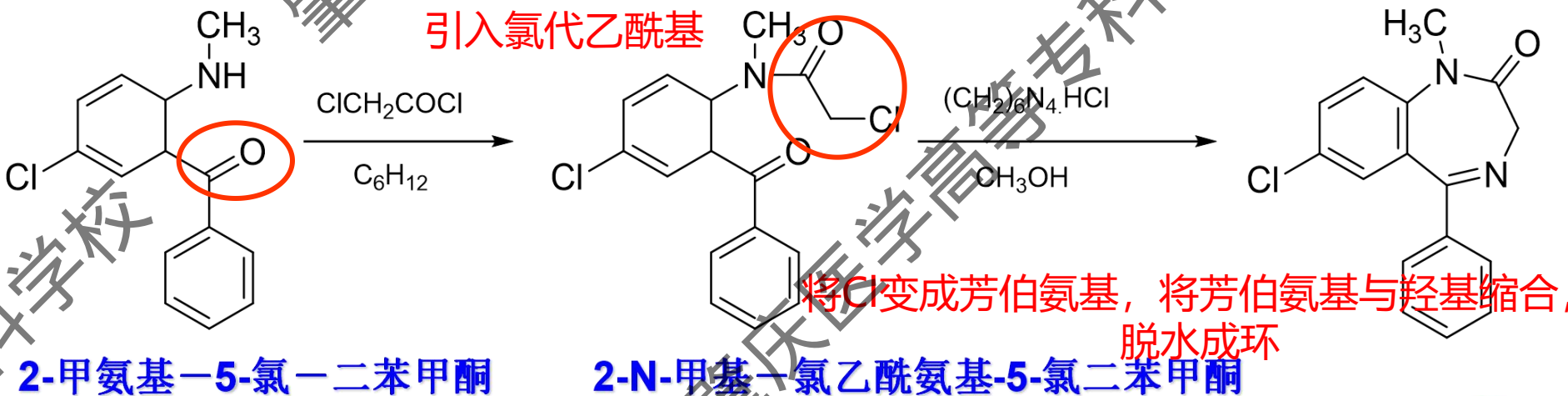
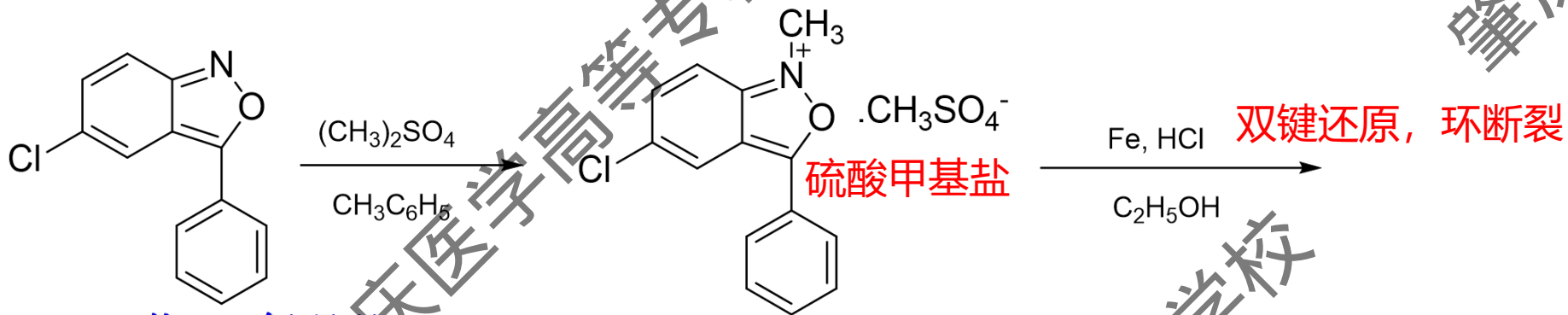
## 2. 地西洋的体内代谢过程

- C-3位羟基化生成temazepam（羰基 $\alpha$ 位碳原子易被氧化）；
- N去甲基生成去甲地西洋，继而C-3位羟基化生成oxazepam；
- temazepam和oxazepam均为活性代谢物，且副作用小，半衰期较短，适宜于老年人和肝肾功能不良者使用，已广泛用于临床。



# 一、苯二氮草类

## 4. 地西洋的合成



中间体

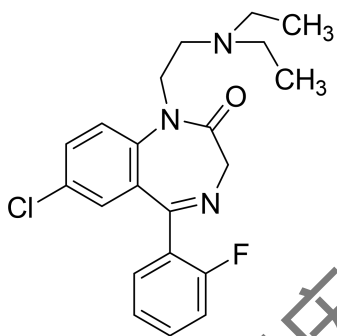
将Cl变成芳伯氨基，将芳伯氨基与羟基缩合，脱水成环



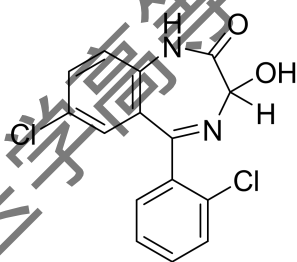


# 一、苯二氮草類

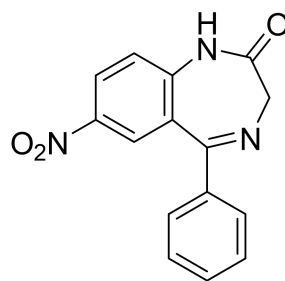
## (四) 其他本類藥物



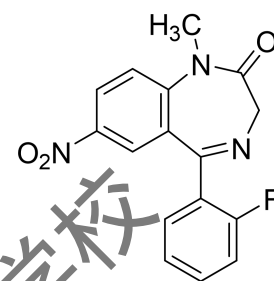
**flurazepam**  
氟西泮



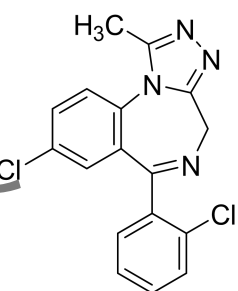
**lorazepam**  
勞拉西泮



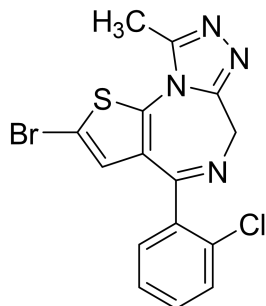
**nitrazepam**  
硝西泮



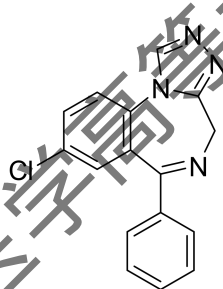
**flunitrazepam**  
氟硝西泮



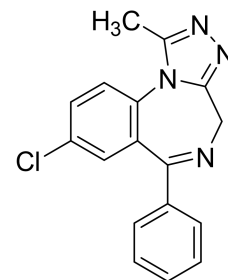
**triazolam**  
三唑仑



**brotizolam**  
替溴唑仑



**estazolam**  
艾司唑仑



**alprazolam**  
阿普唑仑

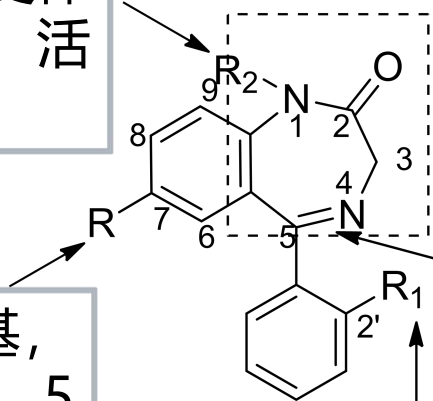


# 一、苯二氮草类

## (五) 构效关系

以长链烷基取代，如环氧甲基，可延长作用；1, 2位并入三唑环，增强药物与受体的亲和力和代谢稳定性，活性大大增强。

引入吸电子基团，如硝基，可使水解反应几乎都在4, 5位上进行，可明显增强活性；当A环被其他芳杂环，如噻吩、吡啶等取代，仍有较好的生理活性。



七元亚胺内酰胺环是活性必需结构；3位的一个氢原子可被羟基取代，虽然活性稍有下降，但毒性很低。

4, 5双键被饱和或并入四氢唑环，增加镇静和抗抑郁作用。

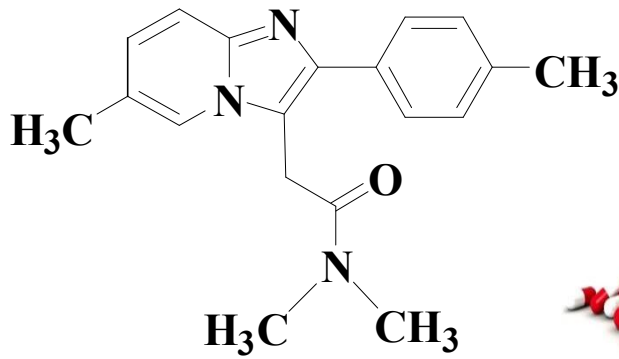
5位为苯基取代，专属性很强，若以其他基团替代，活性降低；在苯基2位引入吸电子基团，如氟，可明显增强活性。



## 二、非苯二氮草类

### (一)、非苯二氮草类GABA<sub>A</sub>受体激动剂

- **1.咪唑并吡啶类：**唑吡坦 zolpidem
- 第一个上市，欧美国家的主要镇静催眠药
- 常用**酒石酸盐**
- 选择性地与苯二氮草 $\omega_1$ 受体亚型结合
  - 与 $\omega_2$ 、 $\omega_3$ 受体亚型亲和力很差
  - 在正常治疗周期内，极少产生耐受性和身体依赖性



## 二、非苯二氮草类

### (一)、非苯二氮草类GABA<sub>A</sub>受体激动剂

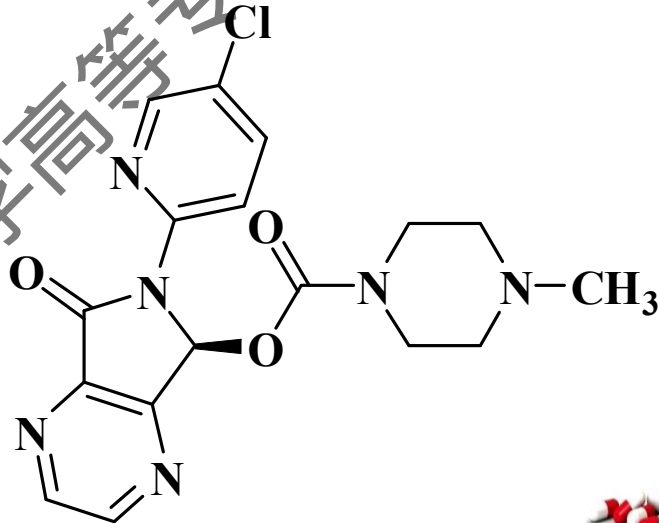
➤ **2.吡咯酮类：**佐匹克隆 zopiclone

➤ 1987年上市

➤ 苯二氮草 $\omega_1$ 受体亚型的选择性激动剂

➤ 第三代催眠药

➤ 无成瘾性和耐受性



## 二、非苯二氮草类

### (一)、非苯二氮草类GABA<sub>A</sub>受体激动剂

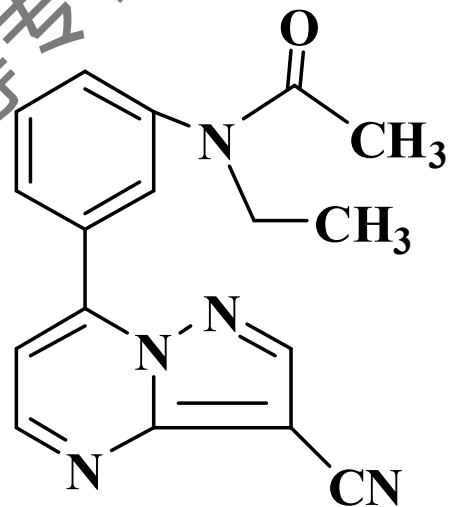
➤ 3.吡唑并咪啉类：**扎来普隆** zaleplon

➤ 苯二氮草 $\alpha_1$ 受体完全激动剂

➤ 镇静、抗焦虑、抗惊厥和抗癫痫作用

➤ 还可用作肌肉、骨骼肌松弛剂

➤ 副作用较小，没有精神依赖性



## 二、非苯二氮草类

### (二)、其他非苯二氮草类药物

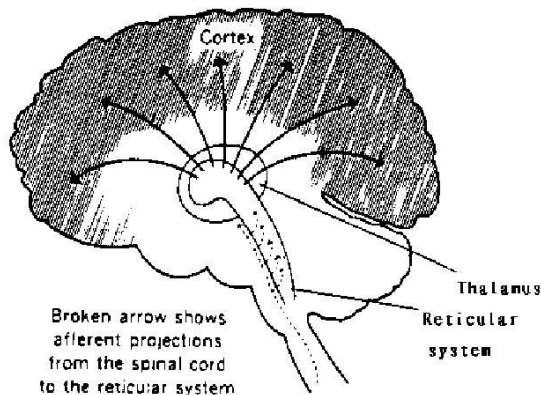
巴比妥类：

作用机制：

- 作用于网状兴奋系统的突触传递过程，
  - 通过抑制上行激活系统的功能；
  - 使大脑皮层细胞兴奋性下降；
- 产生镇静催眠及抗惊厥作用。

临床应用：

- 催眠药；
- 治疗癫痫大发作。



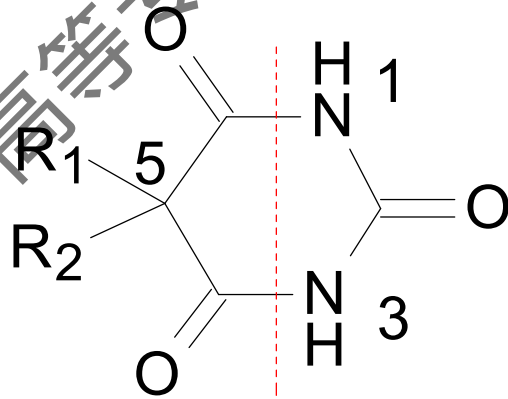
## 二、非苯二氮草类

### (二)、其他非苯二氮草类药物

#### 1. 巴比妥类

结构特点：

- 丙二酰脲(巴比妥酸) 衍生物 (丙二酸酯与脲缩合)
- 5位双取代

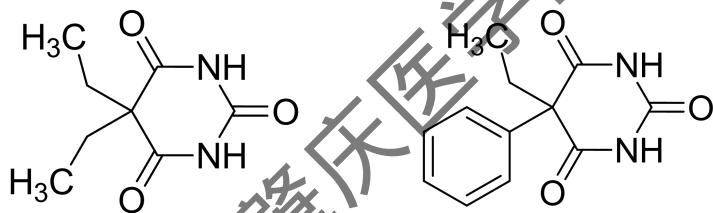


## 二、非苯二氮草类

### (二)、其他非苯二氮草类药物 (**巴比妥类药物**)

临床常用巴比妥类镇静催眠药物:

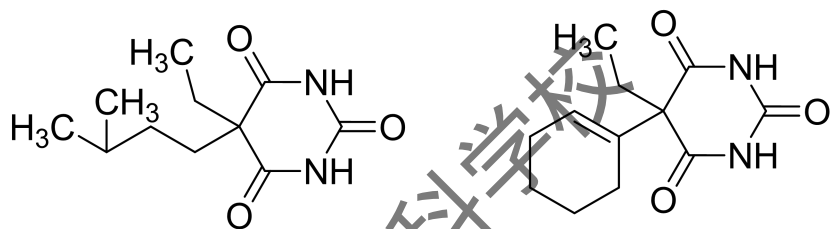
长时效 (4~12小时)



barbital

phenobarbital

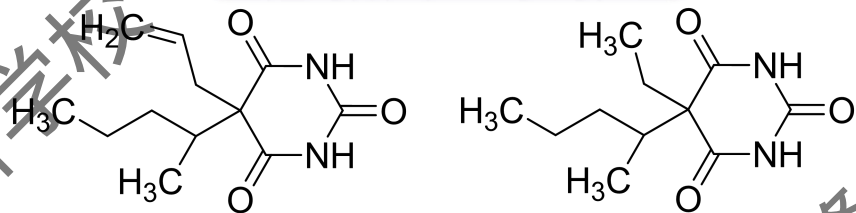
中时效 (2~8小时)



amobarbital

cyclobarbital

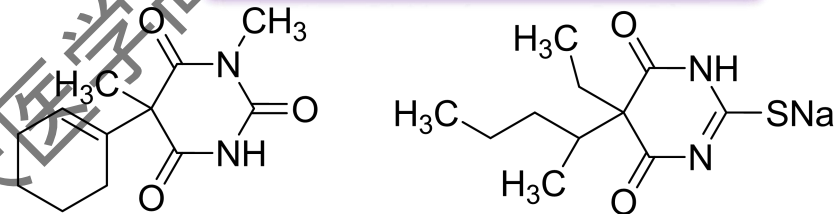
短时效 (1~4小时)



secobarbital

pentobarbital

超短时效 (0.5~1小时)



hexobarbital

thiopental sodium





## 二、非苯二氮草类

### (二)、其他非苯二氮草类药物

#### ➤ 2.其它内源性物质

➤ 褪黑素 (melatonin, MT)

➤ 雷美替胺

➤ 2005年首次在美国上市

➤ 褪黑素受体激动剂 (高选择性 $MT_1$ 、 $MT_2$ 受体激动剂)、起效快、半衰期短, 对GABA受体无亲和力, 长期用药没有依赖性, 不产生戒断症状

➤ 他美替胺

➤ 2014年上市

➤ 作用于MT、 $MT_1$ 和 $MT_2$ 受体, 通过减少睡眠潜伏期、提高睡眠效率和促进睡眠维持状态, 来改善睡眠紊乱。





隨身課堂

## 《药物化学》

# 镇静催眠药

敬请关注下一节内容

# 抗癫痫药

