

# 第三节 抗精神病药

## Antipsychotic Drugs



1

抗精神病药的概述

2

吩噻嗪类

3

噻吨类

4

丁酰苯类

5

二苯并二氮卓类及其衍生物



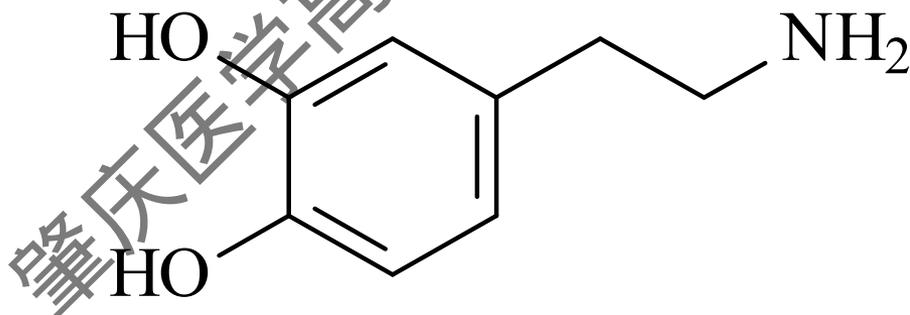
# 一、抗精神病药的概述

- 抗精神病药的作用
  - 在不影响意识清醒的条件下，对重症精神病的症状控制有明显效果，如控制兴奋、躁动、幻觉及妄想等症状。
  - 也称抗精神分裂症药、强安定药。
- 适用于治疗精神分裂症、器质性精神病及躁狂-抑郁症的躁狂期。



# 一、抗精神病药的概述

- **病因：**精神分裂症可能与患者脑内DA过多有关



- 本类药物能阻断中脑-边缘系统及中脑-皮质通路的DA受体，减低DA功能，发挥抗精神病作用。
- **副作用：**运动功能障碍锥体外系反应。
- - - 非经典抗精神病药物



# 一、抗精神病药的概述

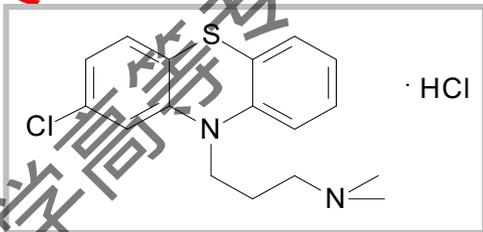
- 作用特点：
- 具有不同程度的镇静作用
- 抗精神病作用不是通过镇静，而是药物的选择性对抗和治疗作用
- 长期应用一般无成瘾性。



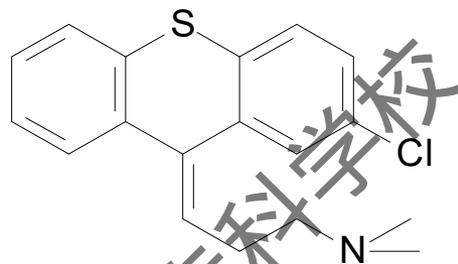
# 一、抗精神病药的概述

## • 按化学结构分类:

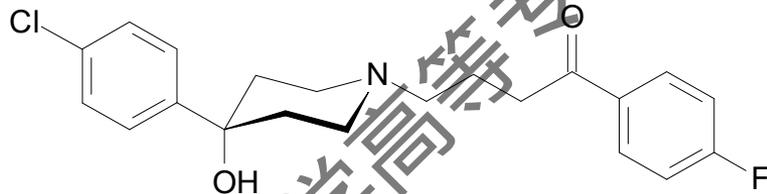
• 1. 吩噻嗪类



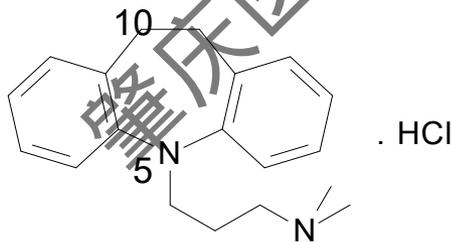
• 2. 噻吨类 (硫杂蒽类)



• 3. 丁酰苯类



• 4. 二苯并二氮草类



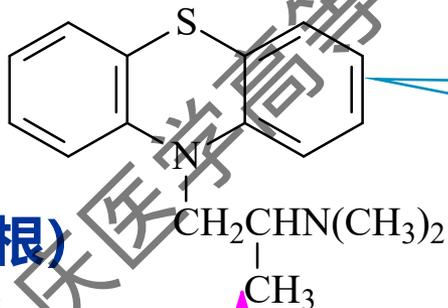
• 5. 其他类



# 二、吩噻嗪类

## 1. 发现

异丙嗪 (非那根)  
抗组胺药



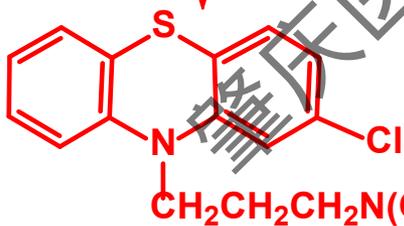
增加侧连的碳原子数

导入氯原子, 使酯溶性增加, 更易透过血脑屏障

安定作用增强

抗组织胺作用 ↓

安定作用 ↑



盐酸氯丙嗪

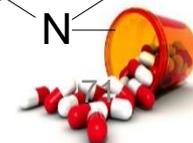
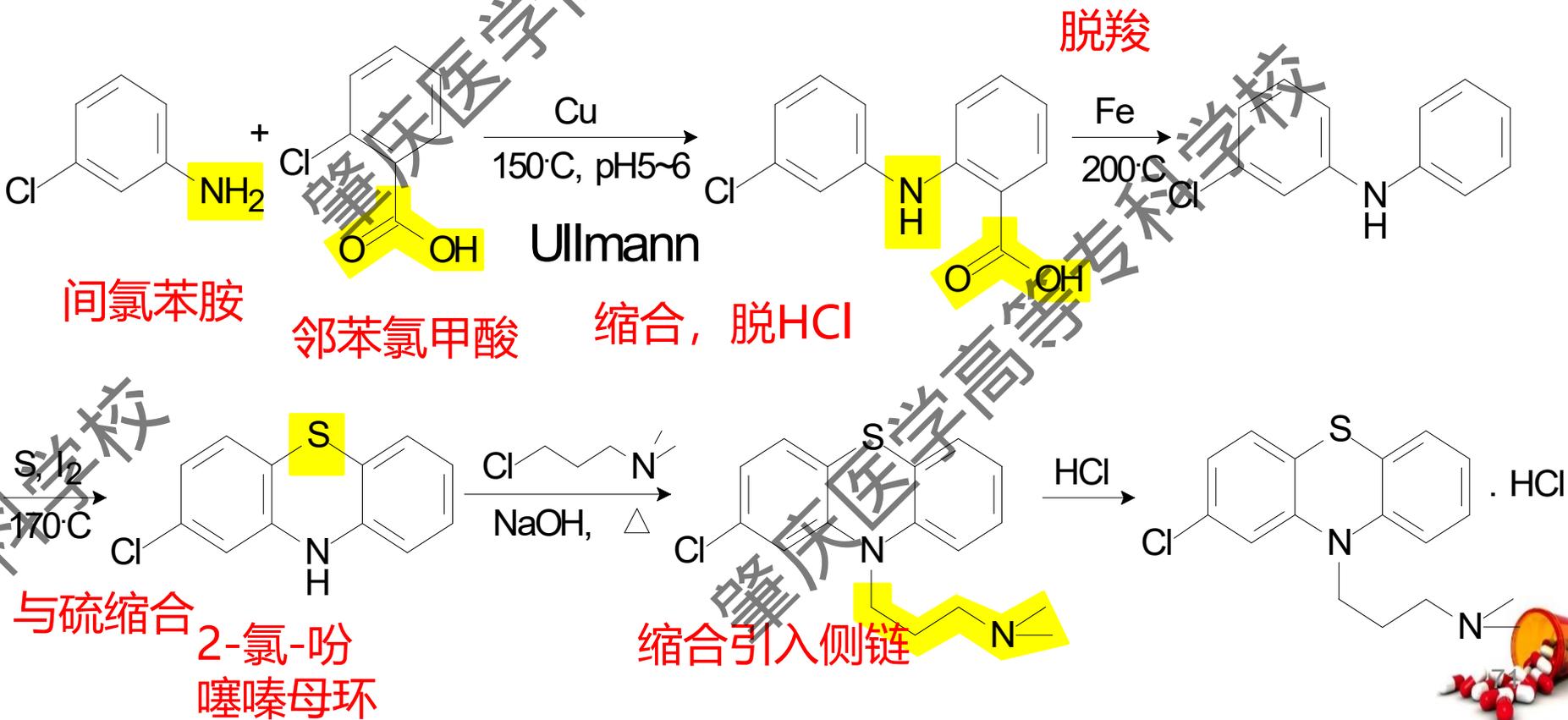
CCCCN(C)N1c2cc(Cl)ccc2Sc3ccccc13 · HCl



# 二、吩噻嗪类

## 2. 氯丙嗪的合成路线

母核 + 侧链



## 二、吩噻嗪类

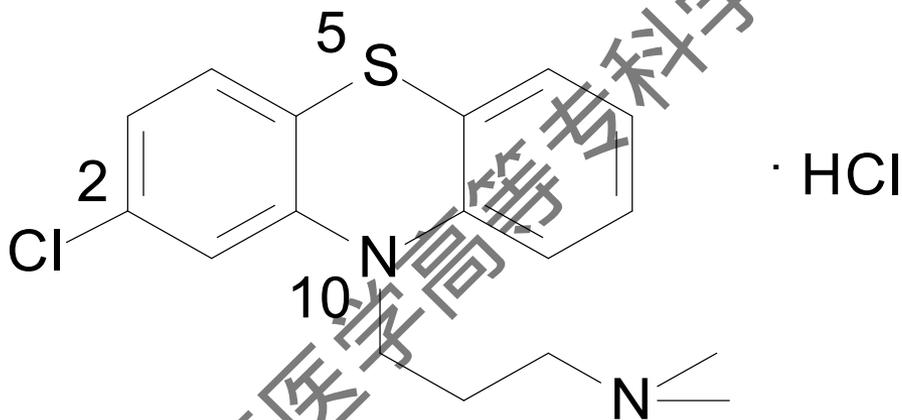
### • 3. 临床应用:

- 多方面的药理作用，安定作用较强
- 治疗精神分裂症和狂躁症
  - 亦用于镇吐、强化麻醉及人工冬眠等。
- 多巴胺神经系统与运动功能有关，因此抗精神病药可能损害运动功能，产生**锥体外系副反应**。
- 以类似帕金森症最为常见，表现为震颤、麻痹、呼吸吞咽困难、静坐不能，动作怪异等。



## 二、吩噻嗪类

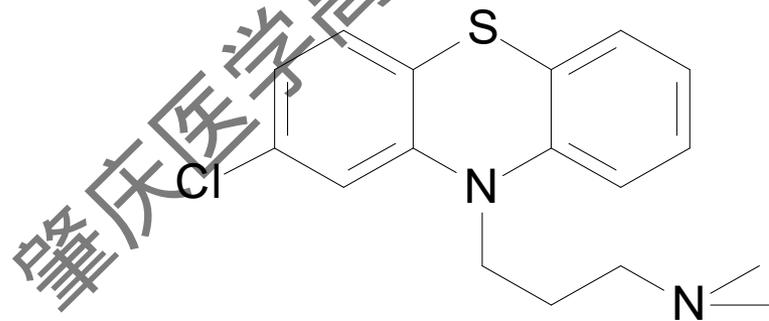
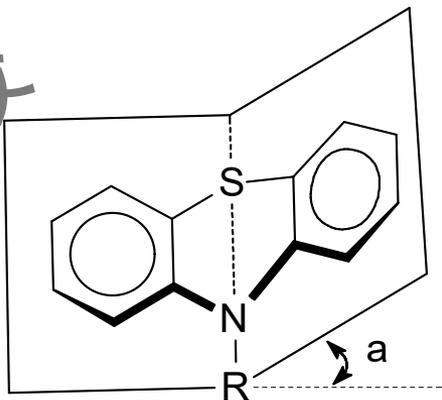
- **4. 典型药物** 盐酸氯丙嗪
- 化学名：N, N-二甲基-2-氯-10H-吩噻嗪-10-丙胺  
盐酸盐
- 又名：冬眠灵



## 二、吩噻嗪类

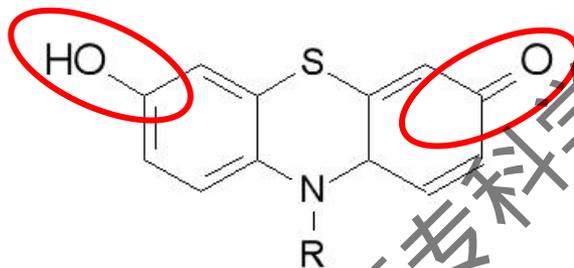
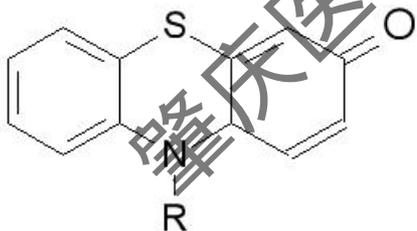
### • 4.1 吩噻嗪环的基本结构及特点

- 为两个苯环，联结一个含硫和氮原子的主环的三环结构化合物
- 三环结构不在同一平面
- 二个苯环沿N-S轴折叠形成平面弯曲角 $\alpha$



## 二、吩噻嗪类

- 4.3 理化性质 还原性
- 苯并噻嗪母环，易被氧化



深红色

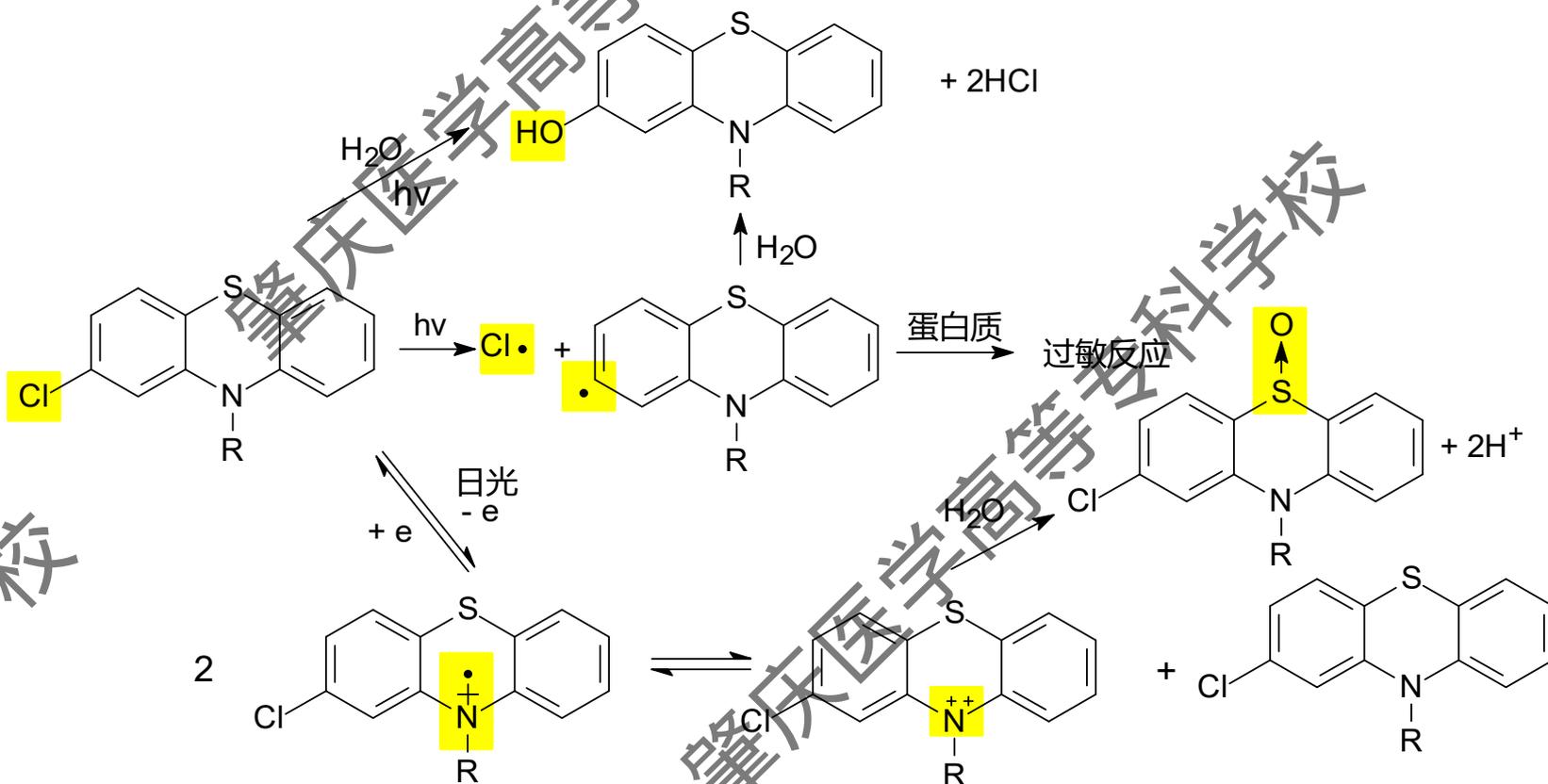
- 注射液 在日光作用下变质，pH值下降（加入抗氧化剂如维生素C、亚硫酸氢钠）；
- 部分病人 用药后发生严重的光化毒反应。



# 二、吩噻嗪类

## • 4.4 理化性质

### 光化毒过敏反应



## 二、吩噻嗪类

### • 4.5 鉴别反应

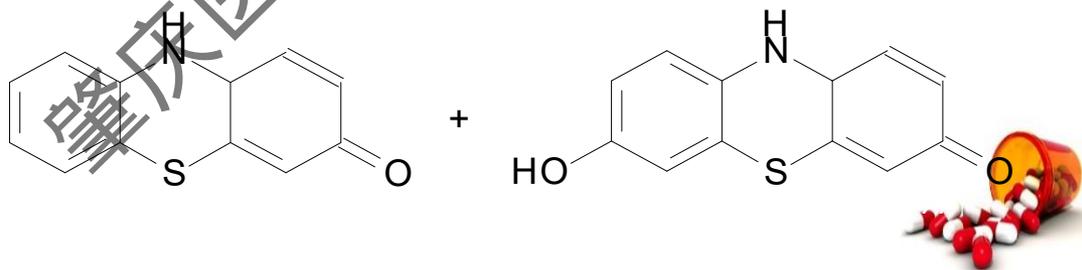
#### • A. 氧化变色

- 加硝酸

- 形成自由基或醌式结构而显**红色**

#### • B. 苦味酸盐结晶

- (mp.175~179°C)



## 二、吩噻嗪类

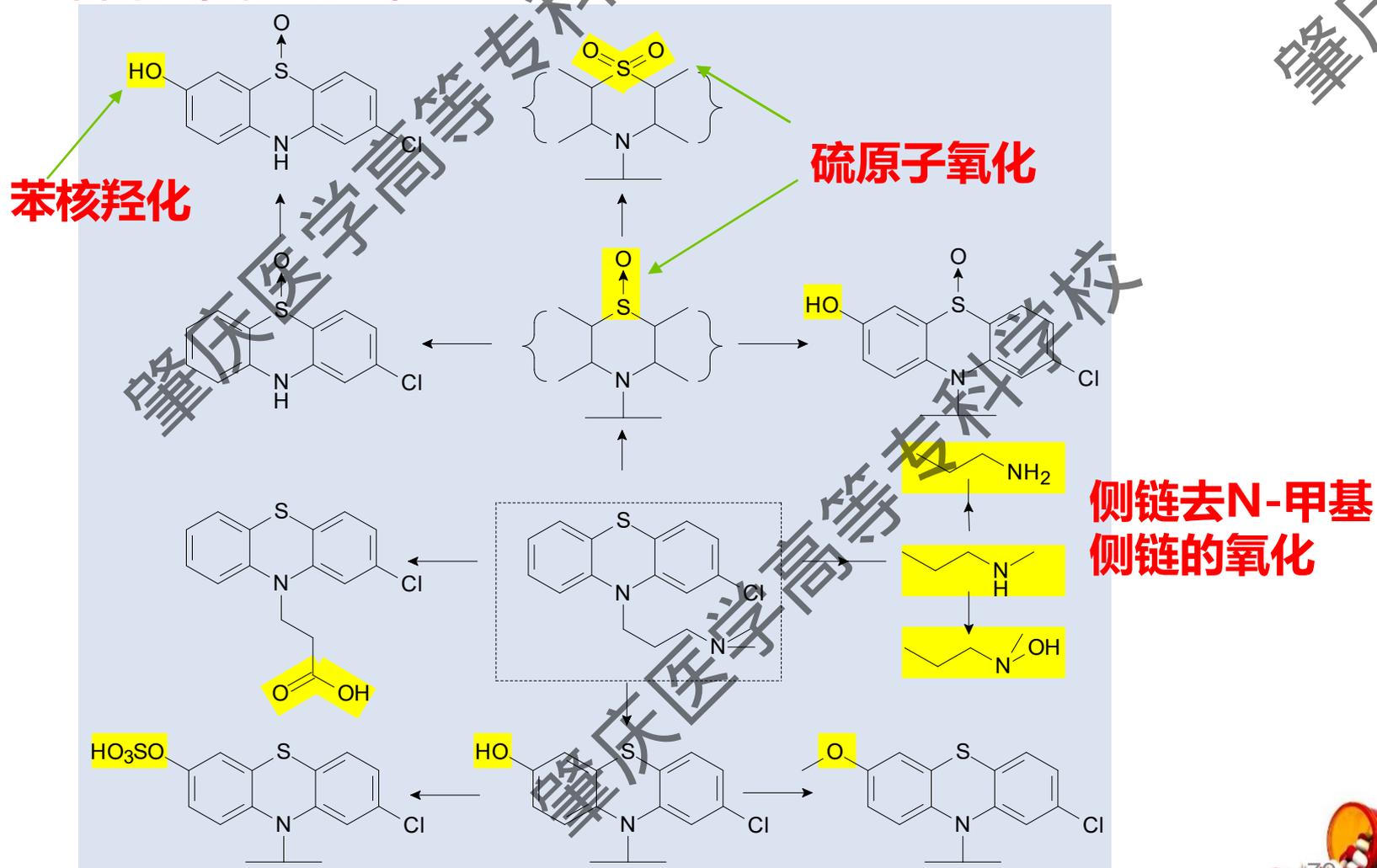
### • 4.6 体内代谢

- 肝脏：经微粒体药物代谢酶**氧化**
- 体内代谢极复杂
  - 在尿中存在20多种代谢物
  - 可检测的代谢物有100多种
- 主要有
  - 硫原子氧化、苯核羟化
  - 侧链去 *N*-甲基、侧链的氧化等



# 二、吩噻嗪类

## 4.6 体内代谢过程



## 二、吩噻嗪类

### • 4.7 临床应用:

- 与多巴胺受体结合，阻断神经递质多巴胺与受体的结合从而发挥治疗作用。

- 治疗精神分裂症和狂躁症

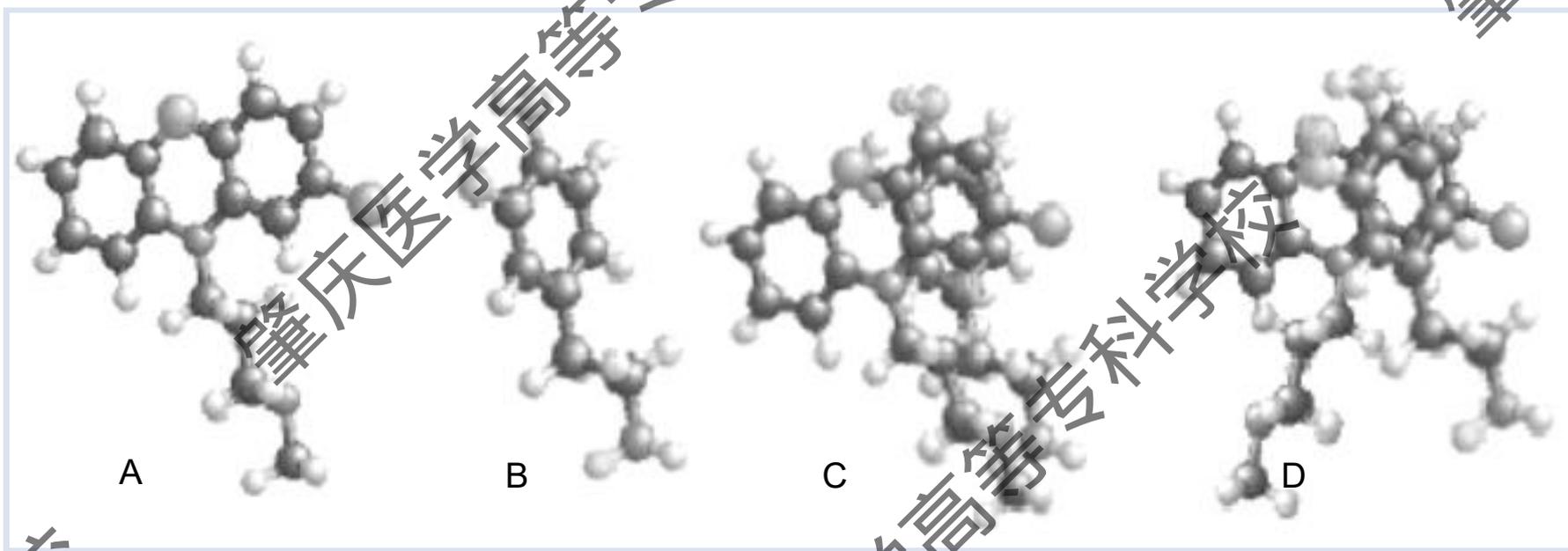
  - 大剂量用于镇吐、强化麻醉及人工冬眠等。

- 副作用：口干、乏力、嗜睡、便秘、光毒化反应。



## 4.8 X-线衍射结构测定

Chlorpromazine和多巴胺的构象能部分重叠



A

B

C

D

Chlorpromazine

多巴胺

重叠的优势构象



## 二、吩噻嗪类

### • 4.9 2位的氯原子的作用

• 引起分子不对称性

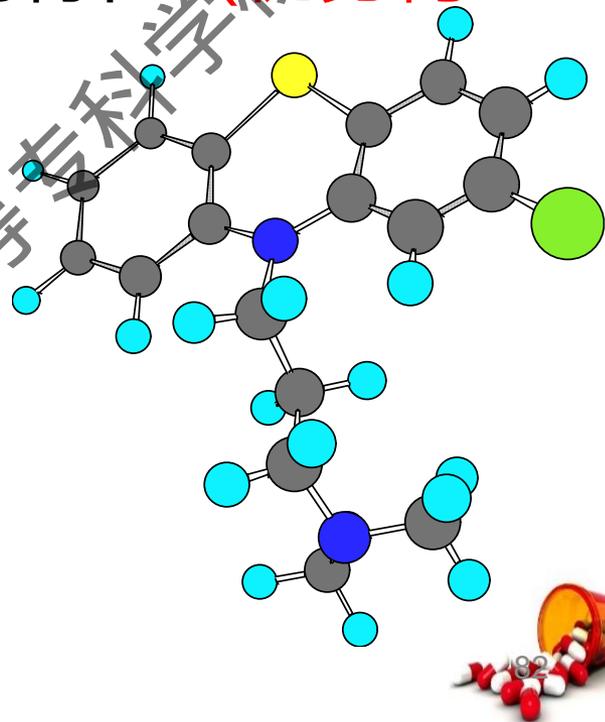
• 抗精神病作用药物的重要的结构特征 (优势构象构象)

• 侧链倾斜于含氯原子的苯核

• 失去氯

• 无抗精神病作用

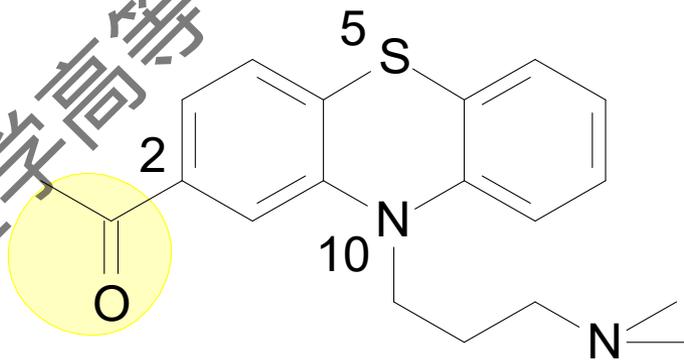
• 2位有取代基时, 活性增强



# 5. 氯丙嗪的衍生物

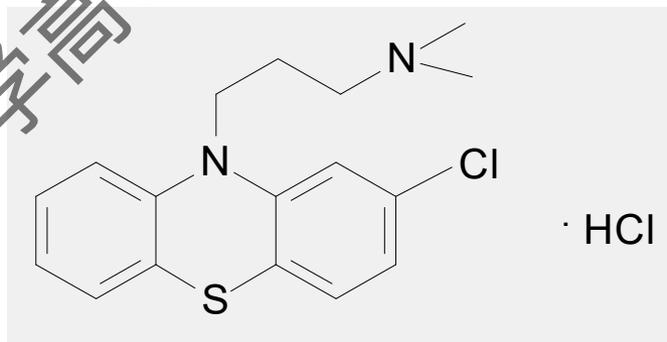
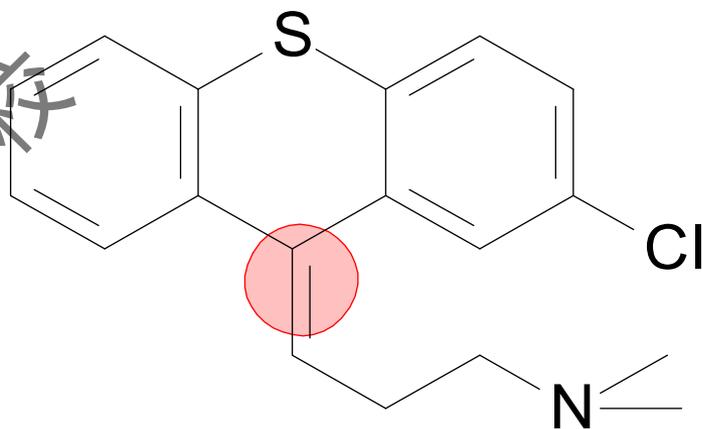
改造部位：吩噻嗪环上的取代基、10位N上的取代基及三环的生物电子等

乙酰丙嗪



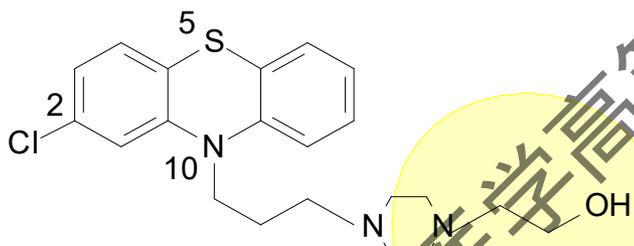
作用弱，但毒性低

氯普噻吨 (泰尔登)

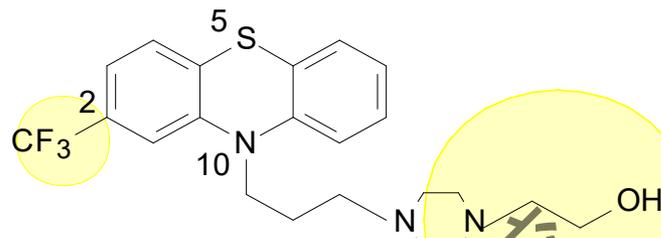


# 5. 氯丙嗪的衍生物

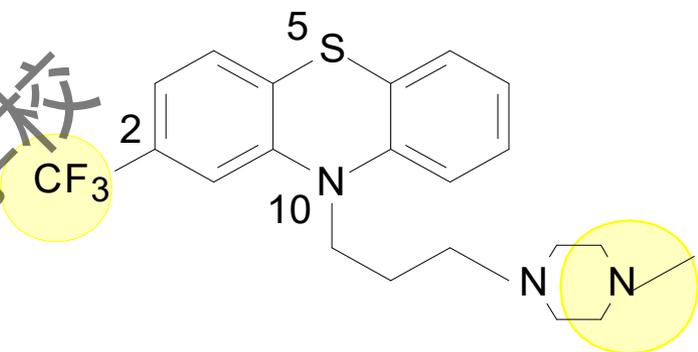
奋乃静



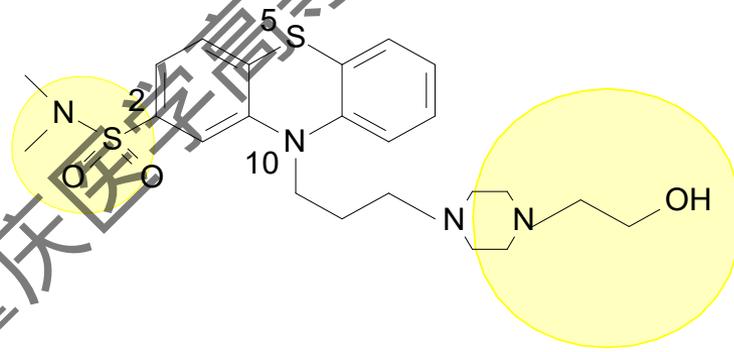
氟奋乃静



三氟拉嗪

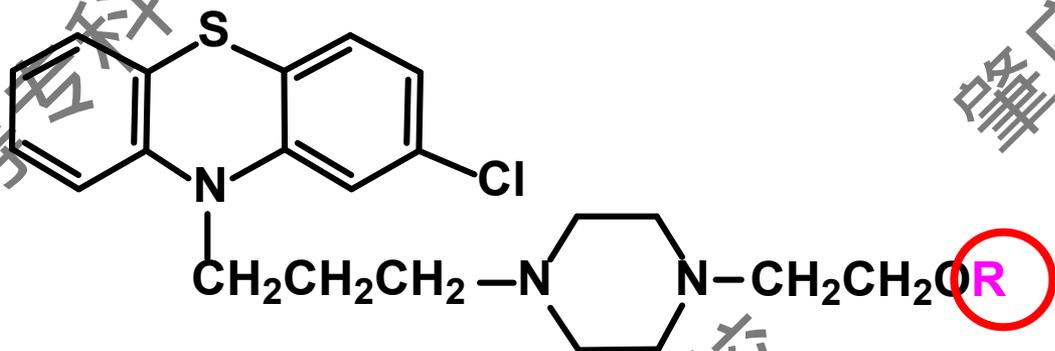


哌泊塞嗪



# 5. 氯丙嗪的衍生物

## 长效药物——前药



R  
-COC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>  
-COC<sub>9</sub>H<sub>19</sub>

药名

奋乃静庚酸酯(Perphenazine Enanthate)

奋乃静癸酸酯(Perphenazine Decanoate)

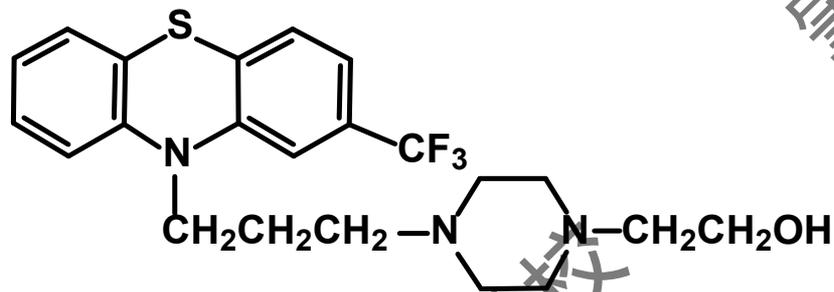
◆ 利用其侧链的羟基与长链的脂肪酸成酯，改变其脂溶性，可以延长其作用时间。

◆ 制成供注射的长效药物，维持1~3周，特别使用于拒服药物、服药不合作以及需长期治疗的患者。

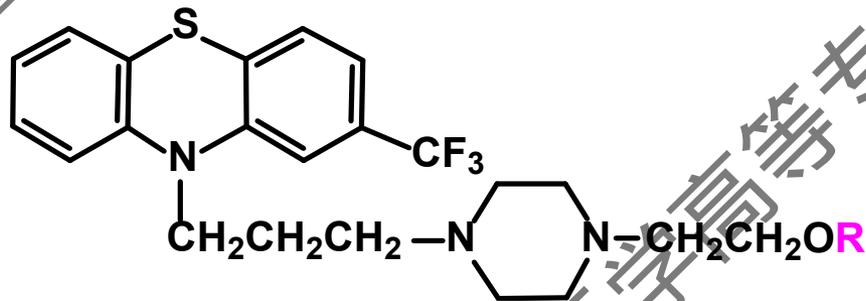


# 5. 氯丙嗪的衍生物

在奋乃静的结构改造中，以 $-CF_3$ 置换结构中的 $-Cl$ ，得到活性更强的氟奋乃静。



氟奋乃静(Fluphenazine)



**R**

**药名**

$-COC_6H_{13}$

氟奋乃静庚酸酯(Fluphenazine Enanthate)

$-COC_9H_{19}$

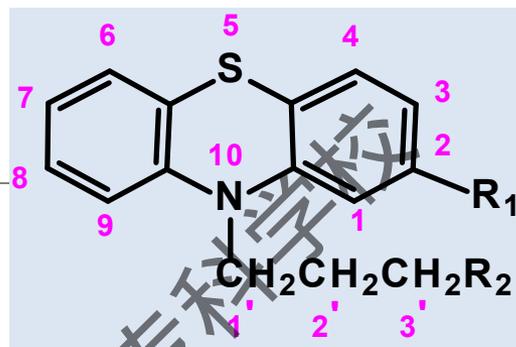
氟奋乃静癸酸酯(Fluphenazine Decanoate)



$R_1 = \text{CF}_3 > \text{Cl} > \text{COCH}_3 > \text{H} > \text{OH}$

## 5. 氯丙嗪的衍生物

P89



Name	$R_2$	$R_1$
氯丙嗪(Chlorpromazine)	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
乙酰丙嗪(Acetylpromazine)	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{COCH}_3$
三氟丙嗪(Triflupromazine)	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CF}_3$
奋乃静(Perphenazine)		$-\text{Cl}$
氟奋乃静(Fluphenazine)		$-\text{CF}_3$
三氟拉嗪(Trifluoperazine)		$-\text{CF}_3$
硫乙拉嗪(Thiethylperazine)		$-\text{SC}_2\text{H}_5$
甲硫达嗪(Thioridazine)		$-\text{SCH}_3$

氯丙嗪指数

1

3.6

9.8

37.2

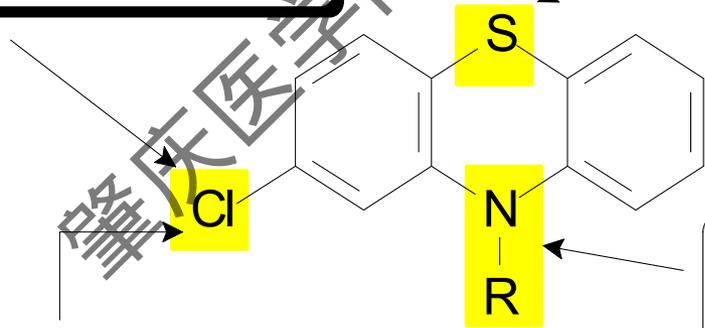
7.8



# 6. 吩噻嗪类药物的构效关系

氯原子是活性必要原子。

硫原子可由-C-或-C-C、-C=C-取代，仍具有抗精神病活性。



此氮原子可用C-替代仍保持药效。

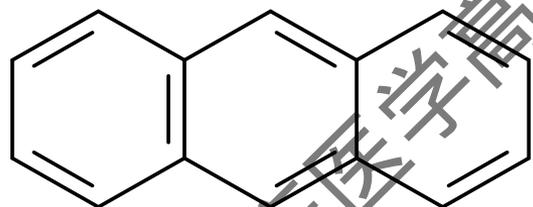
用吸电子基团取代，如 $-CF_3$ ，活性增加3-5倍。也可用 $-COCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 。

侧链可以改变，如用哌嗪替代 $-N(CH_3)_2$ 形成新的类型，改变油水分配系数，哌嗪上尚可取代。

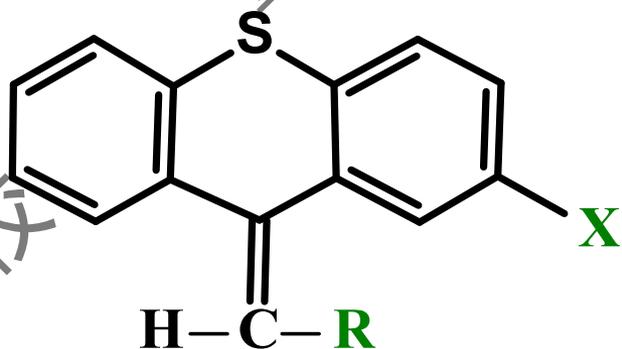
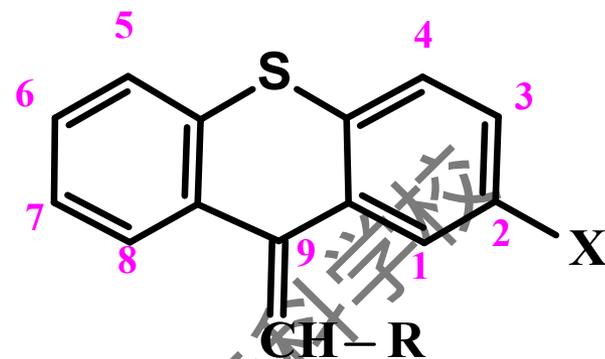


## 二、噻吨类 (硫杂蒽类)

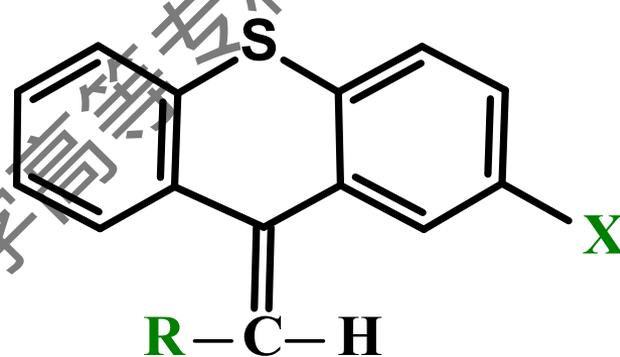
生物电子等排体原理：用C代替10位N，双键与碱性侧链双连 **P94**



蒽(anthracene)



顺式(Z)

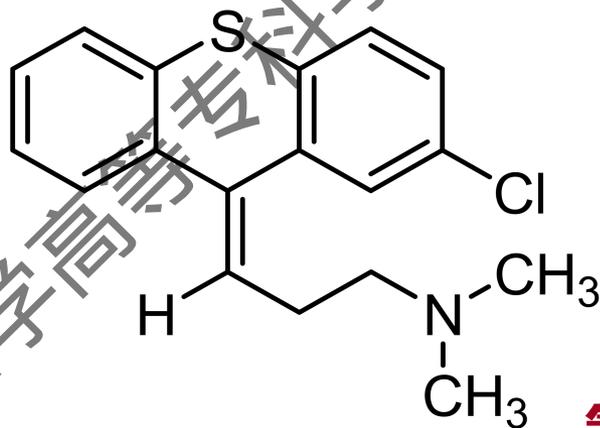


反式(E)

抗精神病:  $Z > E$ ; 抗组胺作用:  $E > Z$



## 二、噻吨类（硫杂蒽类）



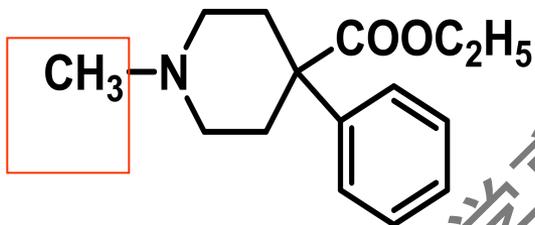
**氯普噻吨(泰尔登)**

具有与氯丙嗪相同的侧链，但其抗精神病作用较后者弱而镇静催眠作用较氯丙嗪强，并有较强的抗抑郁症和抗焦虑作用（Z:E = 7:1）。

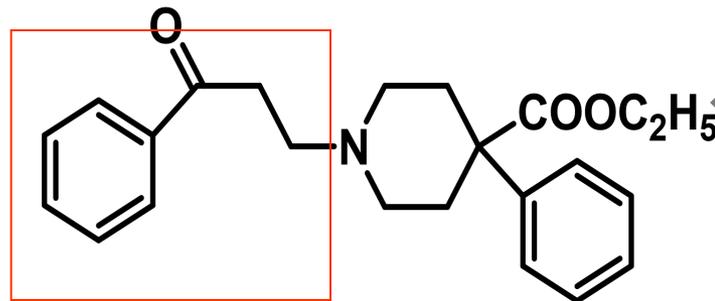
临床上氯普噻吨用于治疗伴有抑郁和焦虑症、更年期抑郁症、焦虑性神经官能症等。



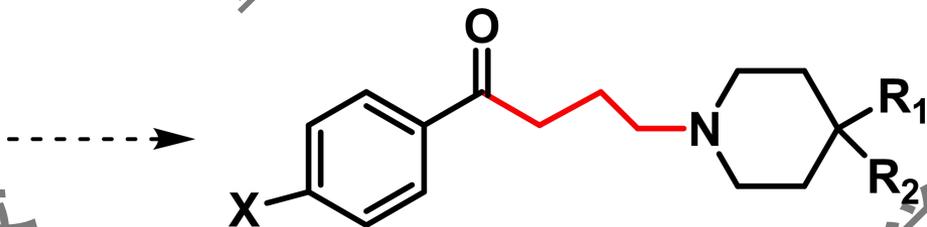
# 三、丁酰苯类 P95



哌替啶 pethidine  
镇痛药



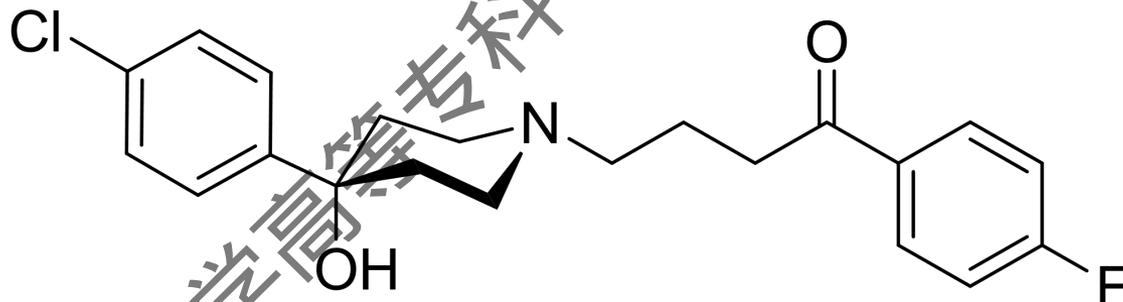
镇痛作用增强



镇痛作用减弱，中  
枢抑制作用加强



## 三、丁酰苯类



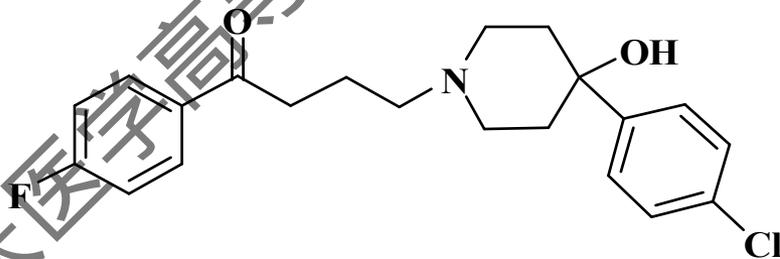
### 氟哌啶醇 (Haloperidol)

- 镇静作用强于氯丙嗪，主要用于急慢性精神分裂、躁狂症，重症精神病；
- 有锥体外系的副作用及致畸作用；
- 作用时间短，可将其制成癸酸酯，每月注射一次。



# 三、丁酰苯类

- **典型药物：** 氟哌啶醇 Haloperidol

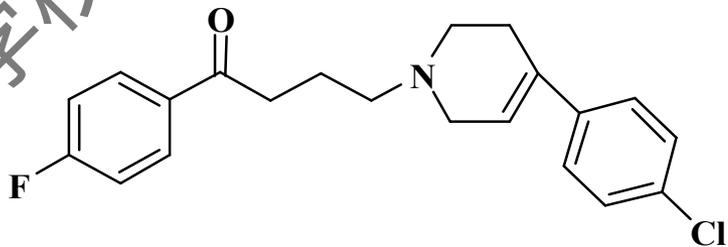


- **化学名：** 1-(4-氟苯基)-4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-丁酮。
- **结构特点：** 丁酰苯类结构。

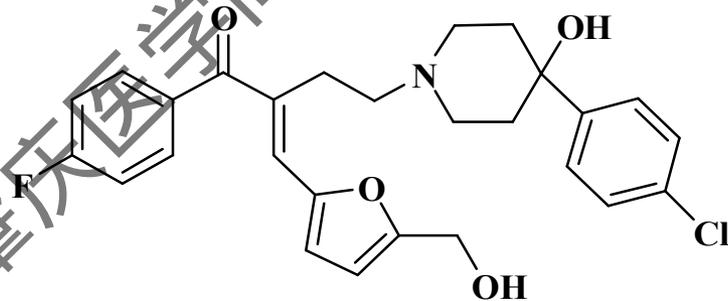


# 三、丁酰苯类

- 1.理化性质 **稳定性**
- 本品在室温、避光条件下，可贮存五年。但受光照后变色。在105℃干燥时，发生部分降解，易出现哌啶环上脱水降解。
- 本品制造片剂的辅料乳糖不得含有5-羟甲基-2-糠醛杂质，否则，本品将与该杂质发生加成反应，而使药物变质。



氟哌啶醇脱水物

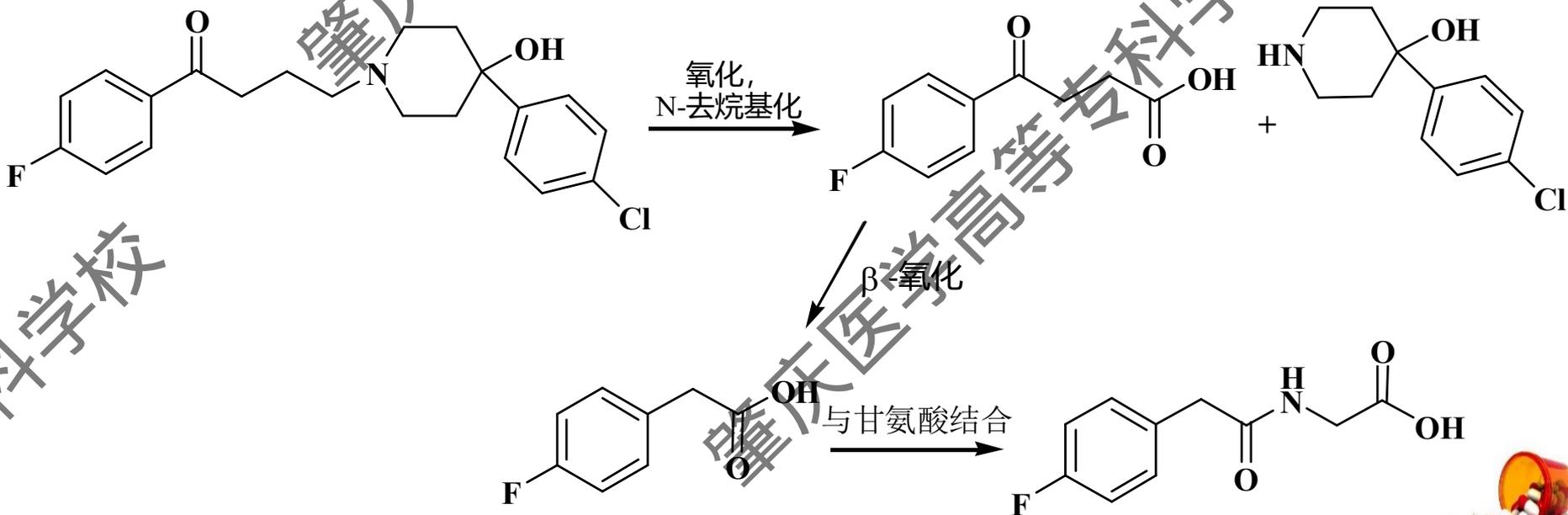


氟哌啶醇与5-羟甲基-2-糠醛的加成产物



# 三、丁酰苯类

- **2.体内代谢** 本品口服后，在胃肠道吸收较好，在肝脏代谢，肾脏消除，有**首关效应**。代谢以氧化性N-脱烷基反应和酮基的还原反应为主。



## 三、丁酰苯类

### • 3. 临床应用

- 各种急、慢性精神分裂症和躁狂症，对镇吐也有效。
- 锥体外系副作用高达80%，有致畸作用。

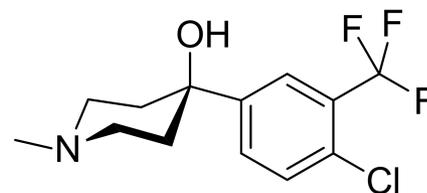
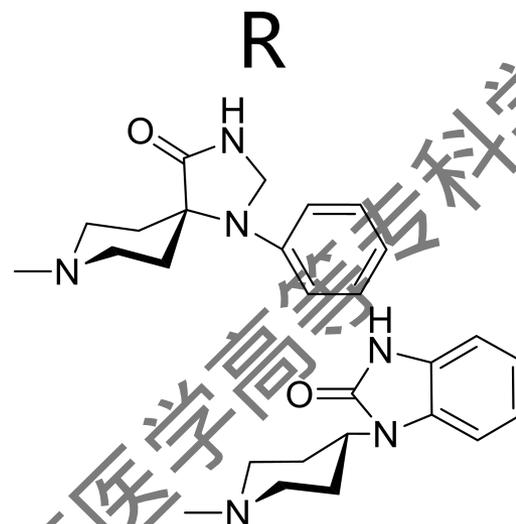
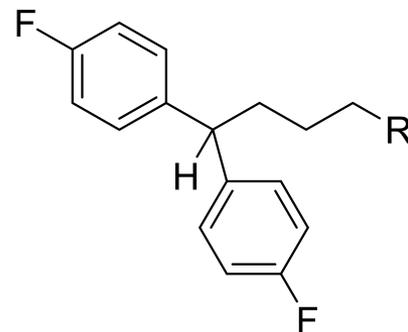
- **4. 用药注意事项** 本品溶液中加入咖啡时产生沉淀。服用时饮茶与咖啡均影响其吸收，降低疗效。



# 三、丁酰苯类

## 其他同类药物

用4-氟苯甲基取代丁酰苯，得二苯丁基哌啶类，作为多巴胺受体阻断剂和钙离子通道拮抗剂。



药物名称

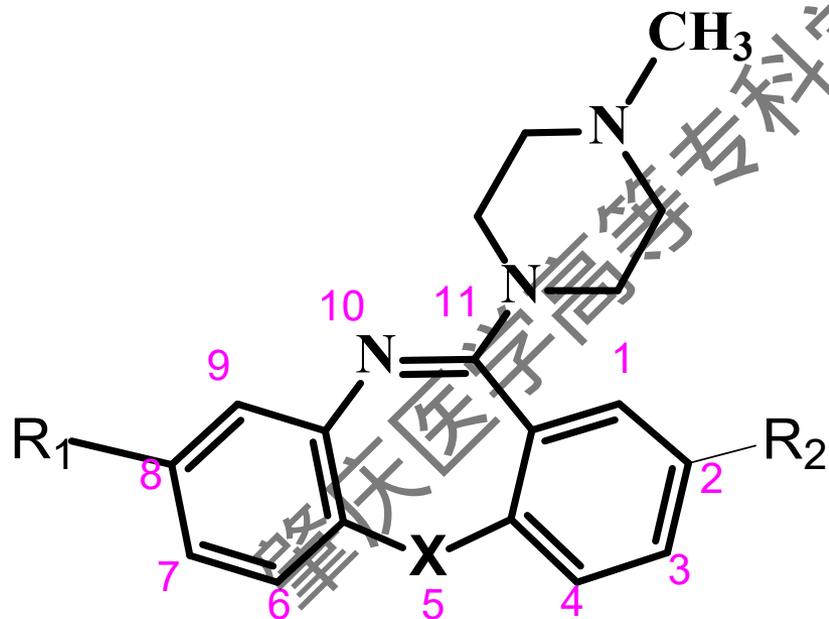
匹莫齐特  
pimozide

氟斯必林  
fluspirilene

五氟利多  
penfluridol



# 四、二苯并二氮草类



$X = \text{NH}$  二苯并二氮草类

$X = \text{O}$  二苯并氧氮草类

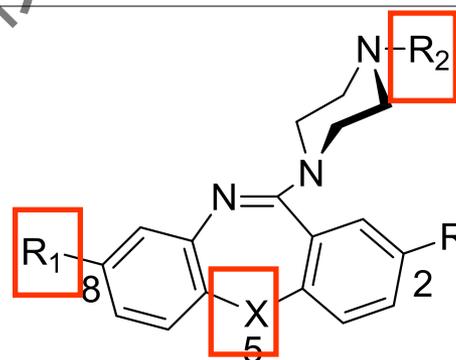
$X = \text{S}$  二苯并硫氮杂草类

- 非典型抗精神病药物，其作用机制是拮抗5-羟色胺（5-HT）受体，锥体外系副反应较轻。
- 主要代表药物有**氯氮平**。



# 氯氮平clozapine结构改造后的药物 P97

**研究目标：**分开抗精神病作用与锥体外系副作用 Clozapine具有较好的抗精神病作用，锥体外系反应轻且基本上不发生迟发性运动障碍。



名称	取代基			
	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
氯氮平 clozapine	—NH—	—H	—Cl	—CH <sub>3</sub>
洛沙平 loxapine	—O—	—Cl	—H	—CH <sub>3</sub>
阿莫沙平 amoxapine	—O—	—Cl	—H	—H
氯噻平 clothiapine	—S—	—Cl	—H	—CH <sub>3</sub>

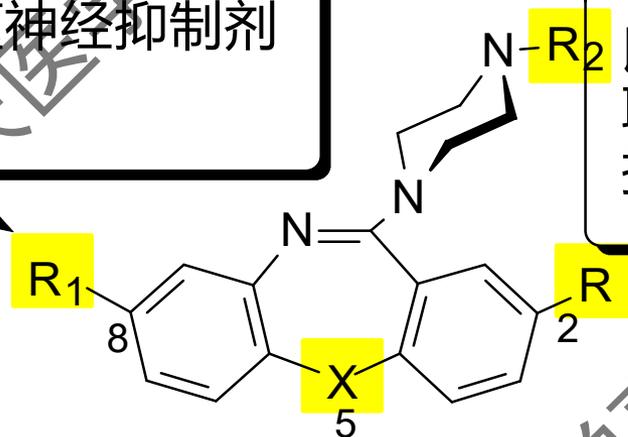


# 四、二苯并二氮草类

- 构效关系：改造部位集中在2, 5, 8位的取代

以氯、溴、甲基、氢等基团取代，保留中枢神经抑制剂的非典型性质。

以氯、溴、甲基、氢等基团取代，具有典型抗精神病药抗多巴胺能活性。

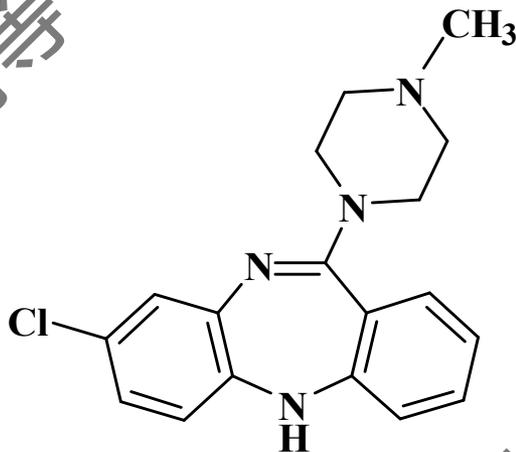


以电子O、S等排体取代，为抗精神病药。



## 四、二苯并二氮草类

- **典型药物：** 氯氮平 Clozapine



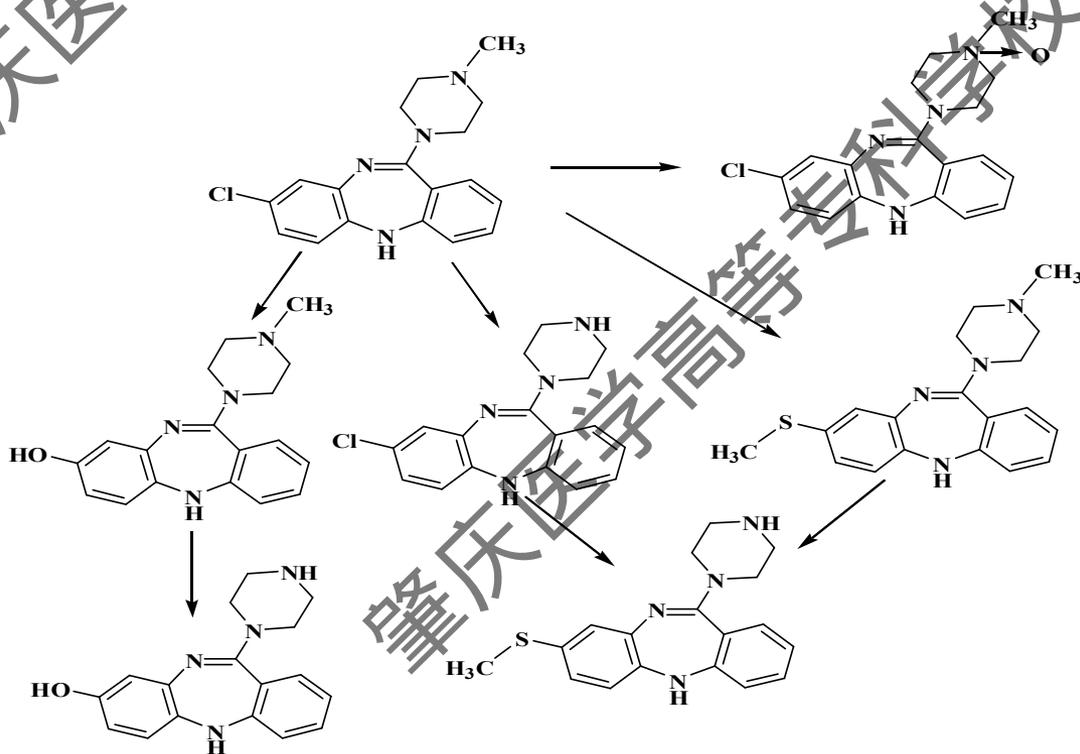
- 化学名： 8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草。

- 结构特点： 二苯氮草类，三环母核不在一个平面、哌嗪基。



# 四、二苯并二氮草类

- 体内代谢** 本品口服吸收好，肝脏的首过效应较显著，生物利用度为50%。本品体内代谢物复杂，主要是**N-去甲基氯氮平**、**苯环氧化的酚去甲基氯氮平**、**N-氧化氯氮平**和**脱氯产物**等。



## 四、二苯并二氮草类

- 作用机制：阻断多巴胺受体的作用，抑制多巴胺与D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受体的结合，并具有抗5-HT<sub>2</sub>受体的作用。
- 临床用于难治性精神分裂症。
  - 锥体外系反应轻
  - 对其他药物治疗无效的病人也可能有效
- **治疗毒性** 在微粒体或嗜中性白血球和骨髓细胞中
  - 产生**硫醚**类代谢物，从而产生毒性



## 五、苯甲酰胺衍生物 P99

- 本类药物是在局部麻醉药普鲁卡因的结构改造中得到的。一类含有**吡咯烷基**的苯甲酰胺衍生物，其代表药物为**舒必利**（sulpiride）。
- 该药选择性阻断多巴胺受体，没有明显的镇静作用，适用于治疗精神分裂症及顽固性呕吐。
- 止吐作用是氯丙嗪的166倍，并有抗抑郁作用，且很少有锥体外系副作用。





隨身課堂

## 《药物化学》

# 抗精神病药

敬请关注下一节内容

# 抗抑郁药

