

第五节 镇痛药

Analgesics



1

镇痛药的概述

2

吗啡及其衍生物

3

合成镇痛药

4

阿片受体和内源性阿片样镇痛物质



一、镇痛药的概述

- 疼痛：是一种感觉，是人体接受体内外的刺激而产生的一种痛苦的感觉反应，是多种疾病的常见症状之一。

- 分类：快痛（锐痛）和慢痛（钝痛）。

- 解除疼痛的办法：

全身麻醉药

局部麻醉药

镇痛药的分类

解热镇痛药（非甾体

抗炎药）

麻醉性镇痛药



一、镇痛药的概述

镇痛药是指作用于中枢神经系统，选择性地缓解或消除痛觉的阿片样镇痛剂（**Opioid agents**）。

镇痛药可以减轻由疼痛引起的不愉快情绪，如恐惧、紧张、焦虑、不安等，但并不影响意识，也不干扰神经冲动传导，其中大部分为麻醉性（或成瘾性）镇痛药（**Narcotic analgesics**）。



一、镇痛药的概述

- 镇痛药的分类
- **按来源分为：**吗啡生物碱类（吗啡及其衍生物）、半合成和全合成镇痛药三大类。
- **按机理分为：**阿片受体激动剂、混合的激动-拮抗剂（阿片受体部分激动剂）、阿片受体拮抗剂。



一、镇痛药的概述

- 受体的激动和拮抗
- **受体激动剂**为对受体有亲和力和内在活性的药物，能够与受体形成药物 - 受体复合物并激活受体产生效应。
- **受体拮抗剂**：与受体有较强的亲和力，但是无内在活性，本身不引起生理效应，却能阻断激动剂与受体结合的药物。

一、镇痛药的概述

- 阿片受体拮抗剂和拮抗性镇痛药
- 阿片受体分型及其效应 m 、 k 、 d 、 σ
 - m ：显著镇痛，抑制呼吸，缩瞳，欣快和成瘾
 - k ：镇痛、镇静，略烦躁
 - d ：镇痛，抑制呼吸强，降压，欣快
 - σ ：致幻，扩瞳，烦躁不安
- 拮抗剂可以逆转阿片样激动剂的药理作用。
- 具有拮抗-激动双重作用的药物也称为拮抗性镇痛药。



二、吗啡及其衍生物

(一) 吗啡的来源

阿片 (opium) 是罂粟科植物，罂粟的未成熟的蒴果被划破后流出的白色浆汁，干燥后呈棕黑色膏状物，内含生物碱，三萜类和甾类等多种复杂成分。

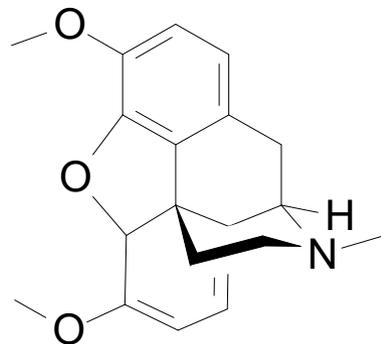
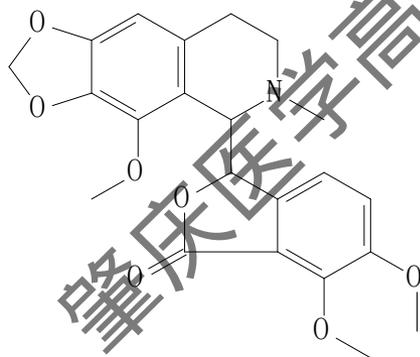
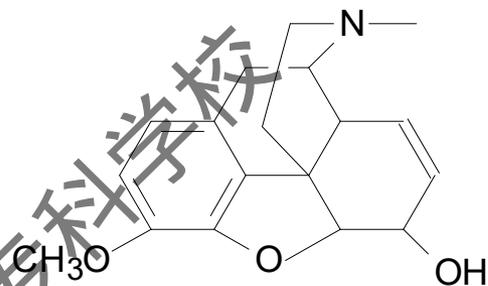
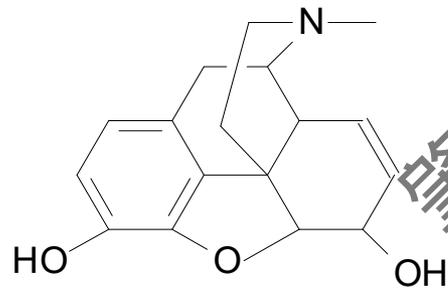


罂粟，是鸦片、吗啡、海洛因的原植物。

二、吗啡及其衍生物

(一) 吗啡的来源

- 吗啡 10 %
- 可待因 0.5 %
- 蒂巴因 0.2 %
- 罂粟碱 1.0 %
- 那可丁 6.0 %



二、吗啡及其衍生物

(二) 吗啡的发展

1805从阿片中提取分离得到纯品吗啡；

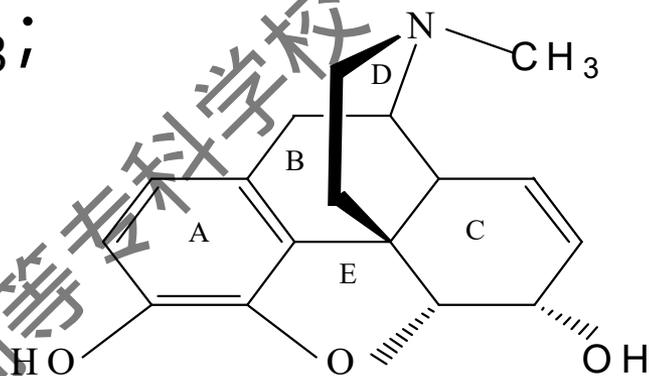
1847年确定分子式为 $C_{17}H_{19}NO_3$ ；

1927年阐明化学结构；

1952年人工全合成；

1968年证明其绝对构型；

70年代后，揭示出其作用机制。



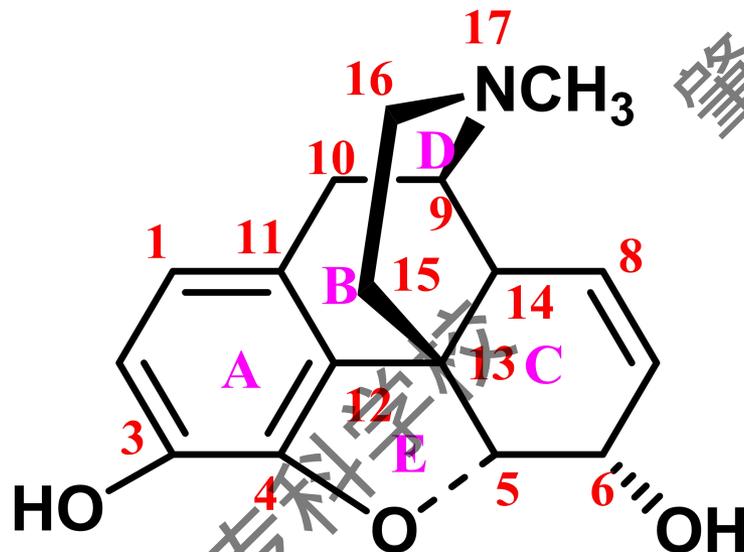
二、吗啡及其衍生物

(三) 典型药物

盐酸吗啡

Morphine

hydrochloride



- 天然吗啡具有左旋光性，由5个环稠合而成的刚性结构。
- B/C环呈顺式，C/D环呈反式，C/E环呈顺式，C5,C6,C14上的氢与D环顺势，分子中有5个手性中心 (5R,6S,9R,13S,14R)。
- 吗啡的镇痛活性与其立体结构严格相关，仅(-)-吗啡有活性。

(三) 典型药物：盐酸吗啡

1. 盐酸吗啡的性质

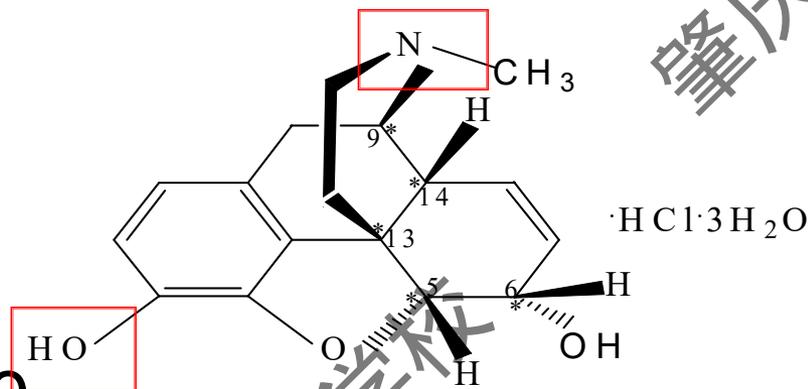
(1) 酸碱两性

3位酚羟基显弱酸性， pK_a 9.9

可与NaOH及Ca(OH)₂溶液成盐溶解

叔胺氮原子呈碱性， pK_a (HB⁺) 8.0

能与酸生成稳定的盐，如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐等，临床上常用盐酸盐



(三) 典型药物：盐酸吗啡

1. 盐酸吗啡的性质

(2) 还原性

本品水溶液在pH4时最稳定，在中性或碱性条件下极易被氧化，空气、温度、日光（紫外线）、重金属离子等可加快催化氧化反应。

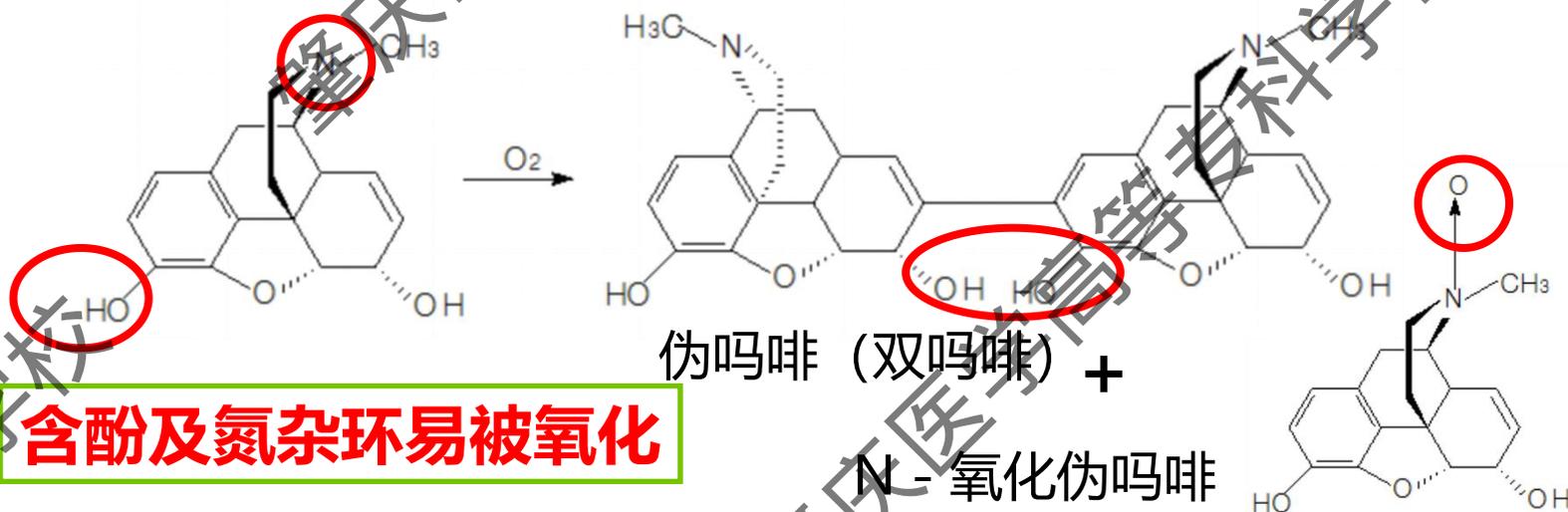
避光，密闭保存，凉处保存



(三) 典型藥物：鹽酸嗎啡

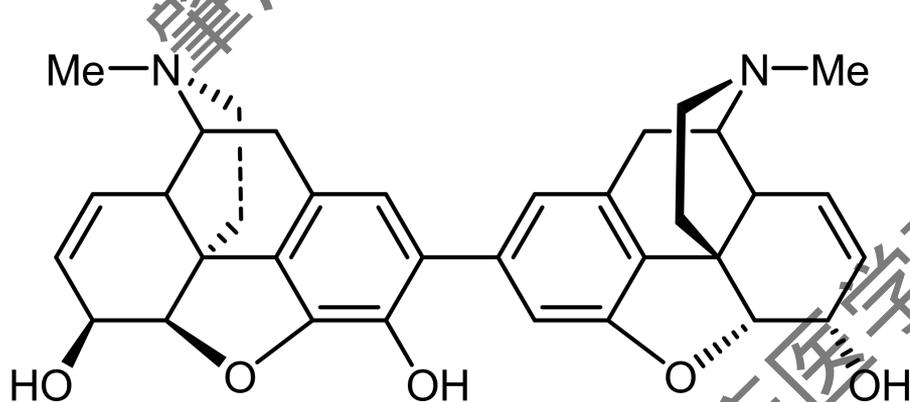
1. 鹽酸嗎啡的性質

(3) 還原性 - - 自動氧化反應，生成毒性較大的偽嗎啡和N-氧化嗎啡。

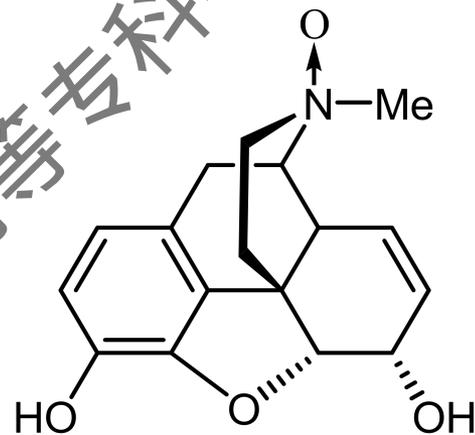


(三) 典型药物：盐酸吗啡

(3) 还原性 吗啡的稳定性受pH和温度影响
 pH=4最稳定，中性和碱性条件下极易被氧化；
 吗啡注射液，pH=3-5，充入氮气，加焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠等抗氧化剂。



双吗啡



N-氧化吗啡

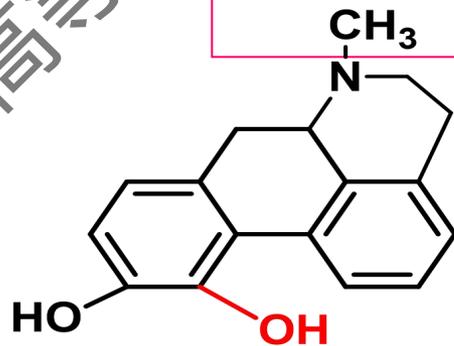
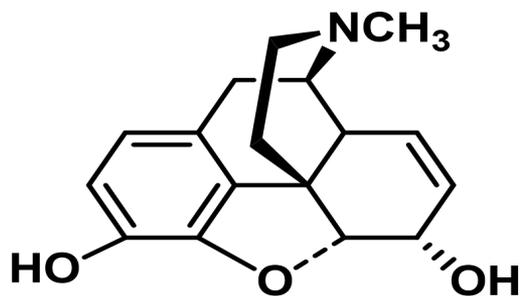


(三) 典型药物：盐酸吗啡

(4) 脱水重排反应

吗啡与盐酸或磷酸等加热，反应生成阿扑吗啡（催吐药），阿扑吗啡氧化生成暗紫红色邻醌化合物。

阿扑吗啡——多巴胺受体的激动剂，可兴奋中枢的呕吐中心，作为催吐剂。



阿扑吗啡



(三) 典型药物：盐酸吗啡

•2.体内代谢

•吗啡口服后在胃肠道吸收，但肝脏中的首过效应显著，生物利用度低，常皮下注射使用。

•3.临床应用

•为阿片 μ 受体强激动剂，镇痛作用强，还有一些镇咳和镇静作用，临床上用于抑制剧烈疼痛及麻醉前给药。

•不良反应较多，成瘾性强，滥用危害极大。

•需按国家颁布的《麻醉药品管理条例》管理。



阿片受体的兴奋效应

受体分型	镇痛	呼吸抑制	瞳孔	胃肠运动	平滑肌痉挛	镇静	欣快
μ	脊髓以上水平	++	缩小	减少	++	++	++
δ	脊髓水平	++	缩小	减少	++	++	++
κ	脊髓水平	+	-	-	-	+	烦躁不安+
σ	-	-	散大	-	-	致幻	烦躁不安++

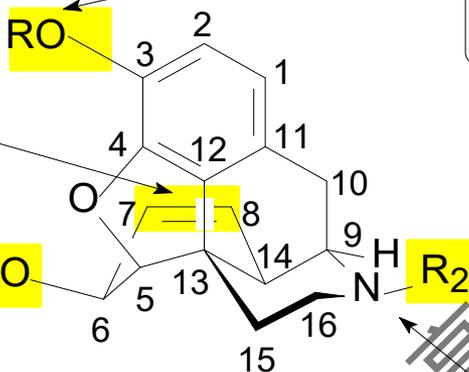
(四) 吗啡的结构改造

- 克服Morphine易上瘾、呼吸抑制等副作用

P106

双键可被还原，活性及成瘾性均增加

羟基被烷基化、酯化、氧化成酮或去除，活性及成瘾性均增加



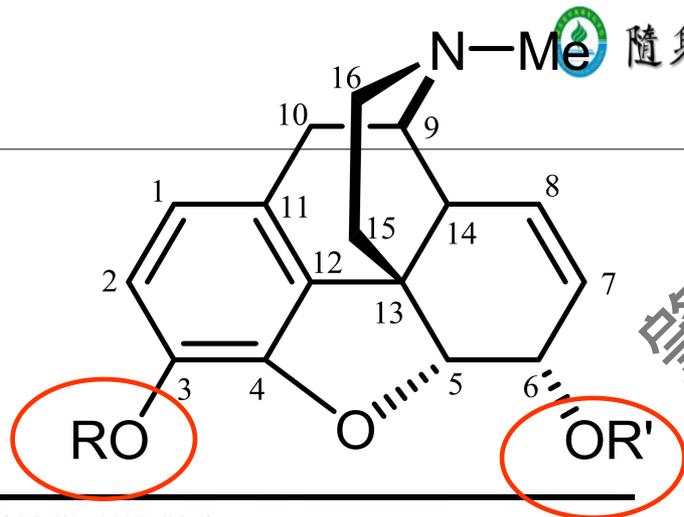
酚羟基被醚化、酰化，活性及成瘾性均下降，酚羟基为必需基团

N为镇痛活性的关键，可被不同取代基取代，可从激动剂转为拮抗剂



吗啡分子的结构修饰

1.3, 6位和17位的改造

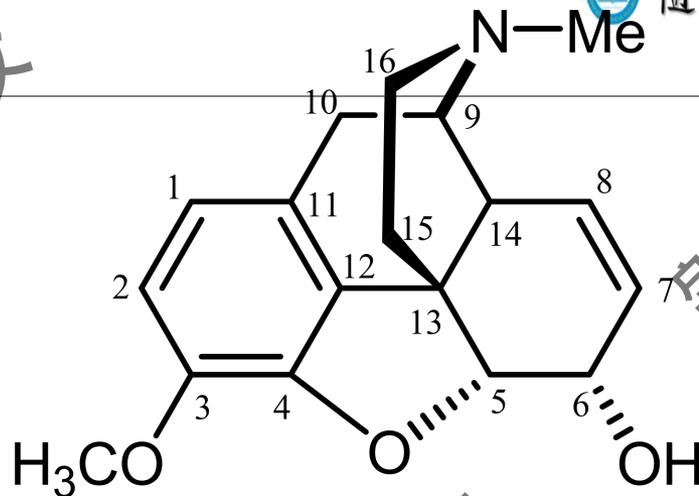


吗啡衍生物	R	R'	镇痛作用及特点
可待因 Codeine	-CH ₃	H	镇痛作用约为吗啡的 1/10, 主要用于镇咳
乙基吗啡 Ethylmorphine	-C ₂ H ₅	H	镇痛作用约为吗啡的 1/10, 主要用于镇咳
异可待因 Heterocodeine	H	-CH ₃	镇痛作用增强, 但惊厥和毒性作用也强, 无药用价值。
海洛因 Heroin	-COCH ₃	-COCH ₃	镇痛作用强于吗啡, 但较吗啡更易成瘾, 产生耐受性和身体依赖性, 属禁用毒品。



1. C3-OH的改造

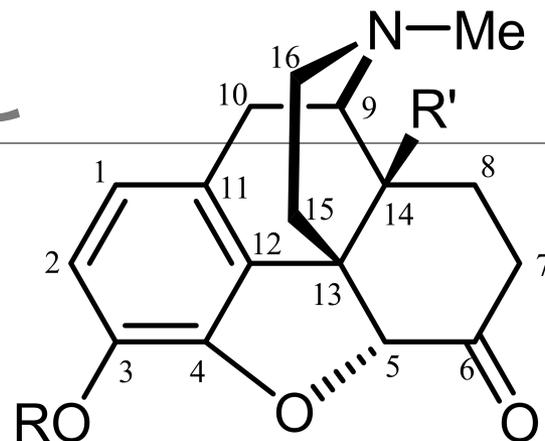
可待因 (Codeine)



- ❖ 可待因具左旋光性。在阿片中含量较低，主要以吗啡为原料经甲基化反应制备。
- ❖ 可待因分子中无游离酚羟基，性质较吗啡稳定，但遇光仍易变质，需避光保存。
- ❖ 可待因为弱 μ 激动剂，镇痛作用为吗啡的1/20，是临床上最有效的镇咳药，有中度成瘾性。

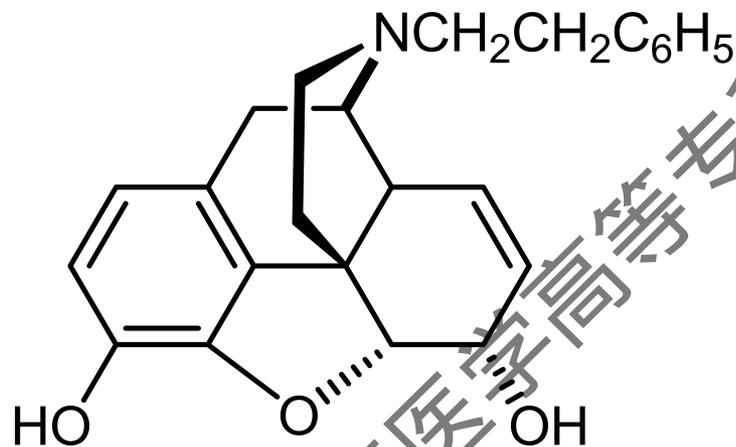


2.C6-OH的改造



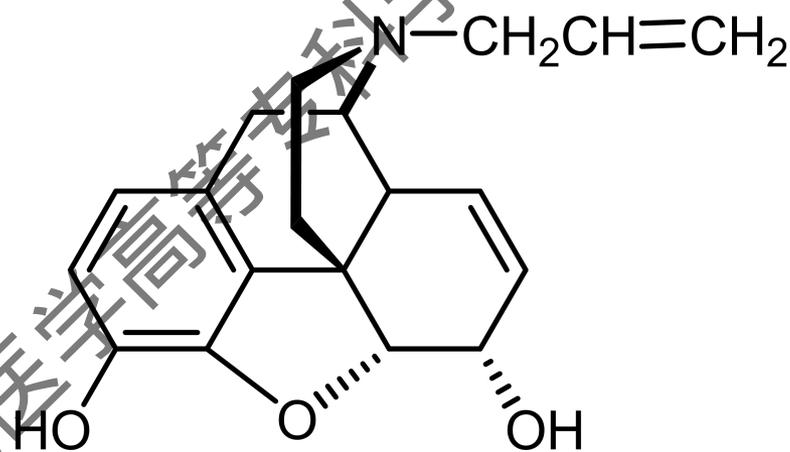
吗啡衍生物	R	R'	镇痛作用及特点
氢吗啡酮 Hydromorphone	H	H	镇痛作用约为吗啡 8~10 倍，可用于临床，但副作用也增大。
羟吗啡酮 Oxymorphone	H	-OH	镇痛作用强于吗啡，可用于临床，但副作用也增大。
氢可酮 Hydrocodone	-CH ₃	H	用作镇痛药，镇痛作用弱于吗啡。
羟考酮 Oxycodone	-CH ₃	-OH	用作镇痛药，镇痛作用弱于吗啡。

3.17位结构修饰



将吗啡的 $N-CH_3$ 用其他烷基、链烯烃或芳烃基取代，其中镇痛活性最强的是 $N-\beta$ - 苯乙基去甲吗啡 ($N-\beta$ - phenylthylnormorphine)，镇痛作用比吗啡强14倍左右。

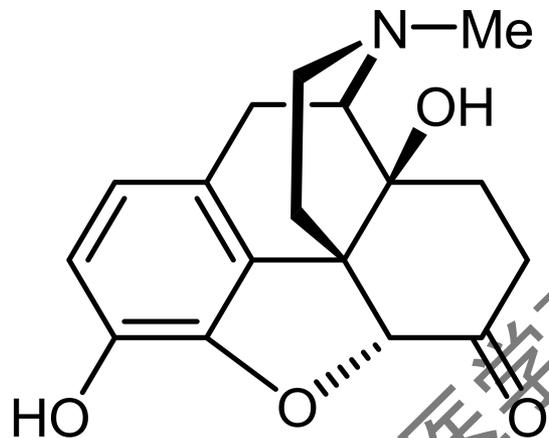
将吗啡的 $N-CH_3$ 用烯丙基取代，得到烯丙吗啡 ($Nalorphine$)，具有激动-拮抗双重作用，作为拮抗剂可以拮抗吗啡的全部生理作用，单独作为镇痛药，几乎无成瘾性，但它在镇痛剂量时有严重的焦虑、致幻等精神症状，不能用于临床。



烯丙吗啡

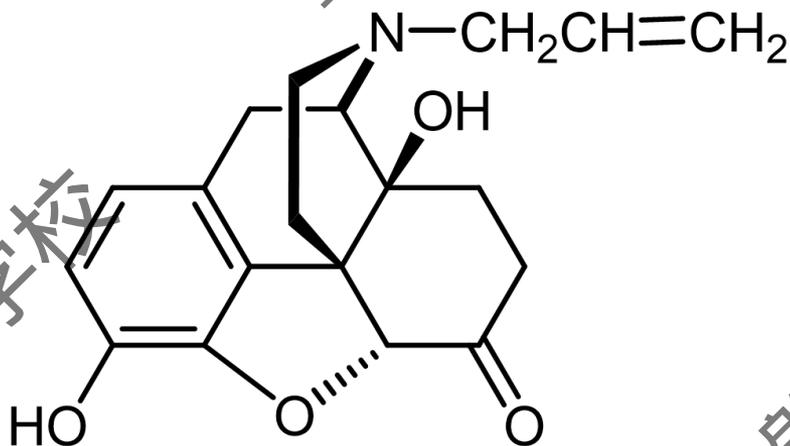


4.7, 8位双键的改造

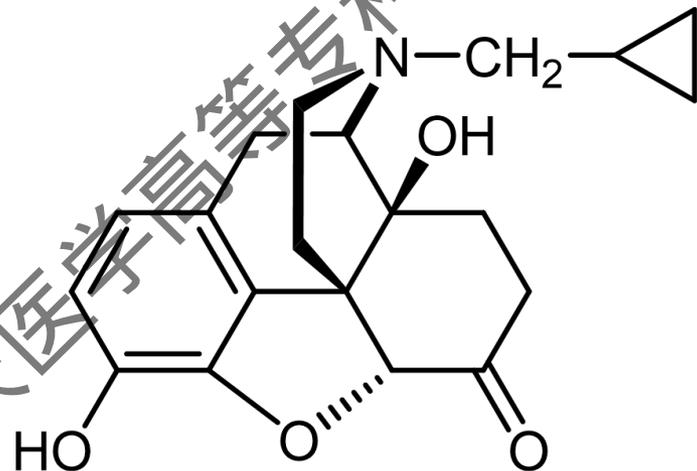


羟吗啡酮

羟吗啡酮的衍生物纳洛酮 (**Naloxone**) 及纳曲酮 (**Naltrexone**) 为阿片受体的纯拮抗剂，小剂量能迅速逆转吗啡类作用，临床上用作吗啡类药物中毒的解救药，也可以用作研究阿片受体的工具药。



纳洛酮



纳曲酮



(五) 吗啡类药物的构效关系

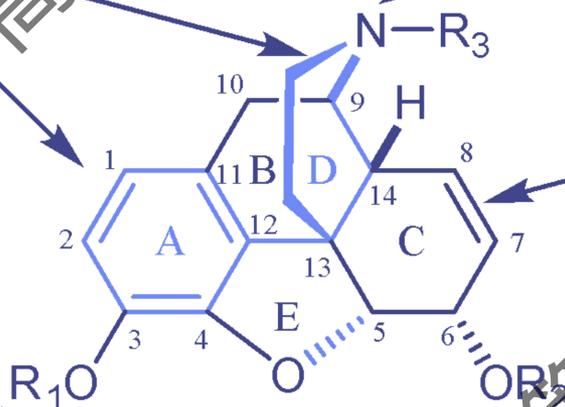
基本药效团

N为镇痛活性的关键，
可被不同取代基取代，
可从激动剂转为拮抗剂

双键可被还原，活性和成瘾性均增加

酚羟基被醚化、酰化，
活性及成瘾性均下降，
酚羟基为必需基团

羟基被烷基化、酯化、
氧化成酮或去除，活性和成瘾性均增加

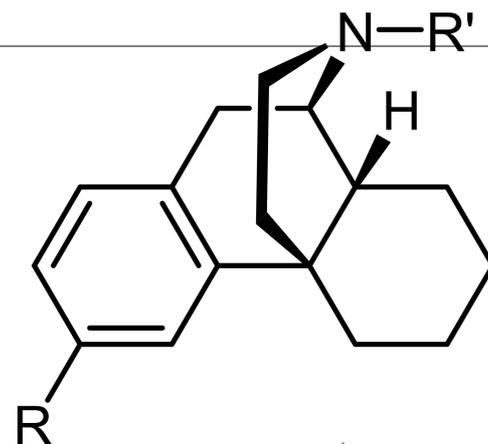


三、合成镇痛药

1. 苯吗喃类 P109
2. 苯并吗喃类 P109
3. 哌啶类 P110
4. 氨基酮类 P112

(一) 吗啡喃类

吗啡结构中去掉4,5-醚键后称为吗啡喃，结构与吗啡立体结构相同。



说明吗啡E环对活性无影响。

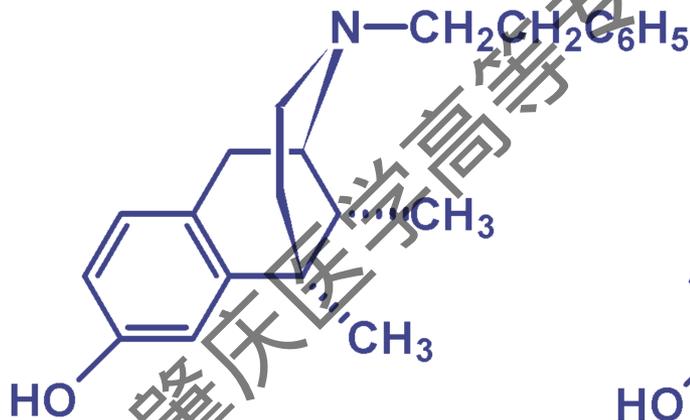
响。

药物名称	R	R'	镇痛作用及特点
N-甲基吗啡喃 <i>N-Methylmorphinan</i>	-H	-CH ₃	镇痛作用较弱。
左啡诺 <i>Levorphanol</i>	-OH	-CH ₃	镇痛作用约为吗啡的4倍。作用增强是因为其对 μ 受体的亲和性增加和较大的亲脂性。
布托啡烷 <i>Butophanol</i>	-OH	-CH ₂ - 	是 μ 受体拮抗剂, κ 受体激动剂, 成瘾性小。

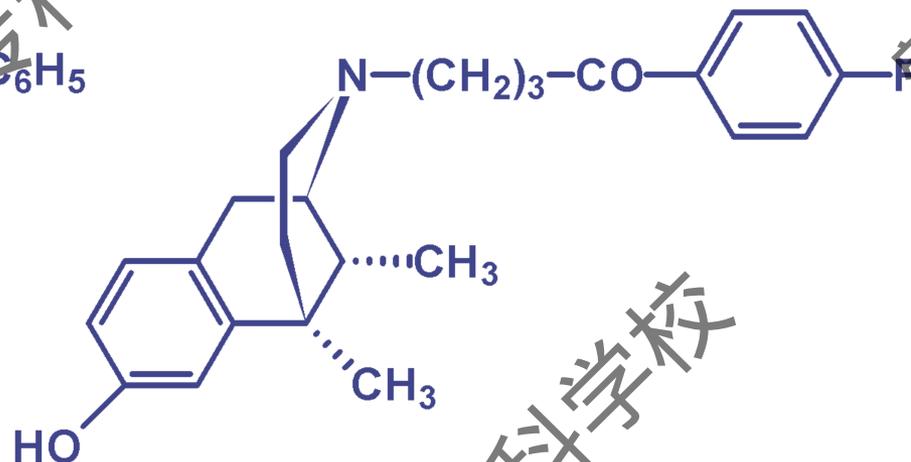


(二) 苯并吗喃类

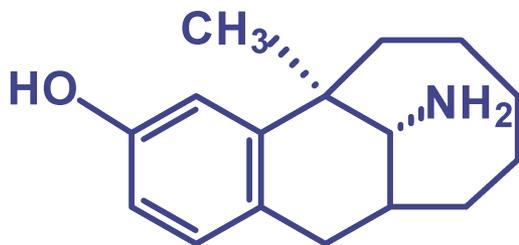
简化吗啡喃的结构，将C环打开，保留A、B、D环。



非那佐辛
Phenazocine



氟痛新
fluopentazocine



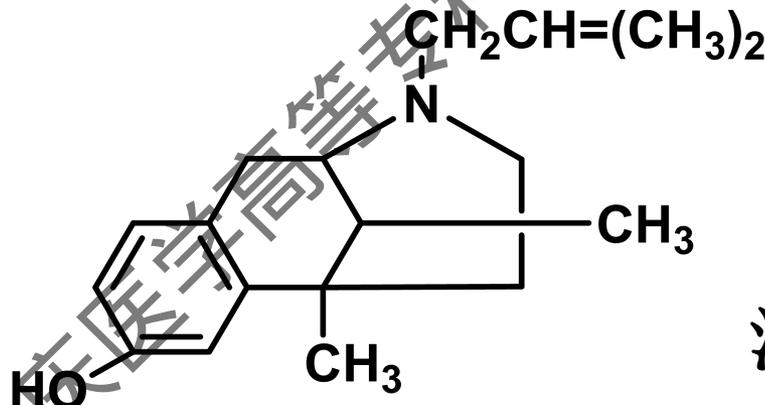
地佐辛 Dezocine

成癮性小，減輕中度至重度疼痛。



(二) 苯并吗喃类

典型药物：喷他佐辛 (Pentazocine)

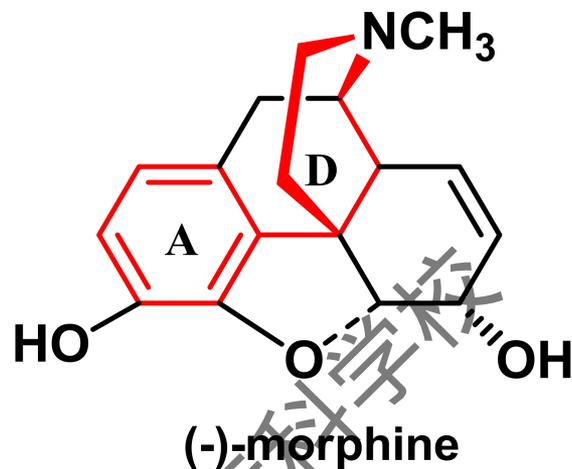
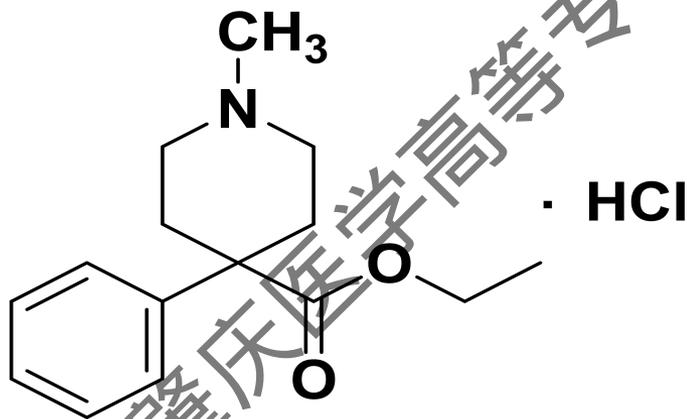


混合的激动-拮抗剂

- 作用于 κ 受体，小剂量时，镇痛作用好，大剂量时，轻度拮抗吗啡的作用，是一个混合的激动-拮抗剂；
- 镇痛作用为吗啡的1/3，哌替啶的3倍，成瘾性极小，称为“非麻醉性镇痛药”。



(三) 哌啶类 P110

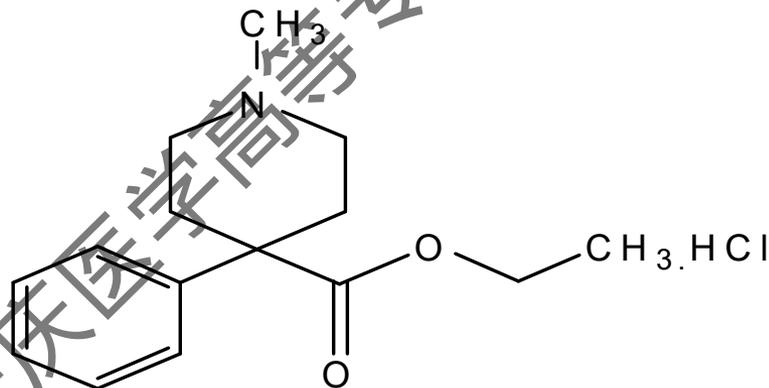


保留吗啡结构中的A环和D环的类似物。

虽为酯类药物，但由于4-苯基的空间位阻，水溶液短时间煮沸不致水解。

(三) 哌啶类

典型药物：**盐酸哌替啶** **Pethidine Hydrochloride**



化学名：1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐

又名：度冷丁 (Dolantin)



(三) 哌啶类

1. 性质

(1) 盐酸哌替啶 + NaOH 或 Na_2CO_3

→ 哌替啶 (油状物)

(2) 相对稳定 (空间位阻)

但在酸催化下也会水解



(三) 哌啶类

• 2. 体内代谢

- 本品可口服或注射，主要经肝脏代谢为哌替啶酸、去甲哌替啶和去甲哌替啶酸，然后与葡萄糖醛酸结合后经肾脏排出。



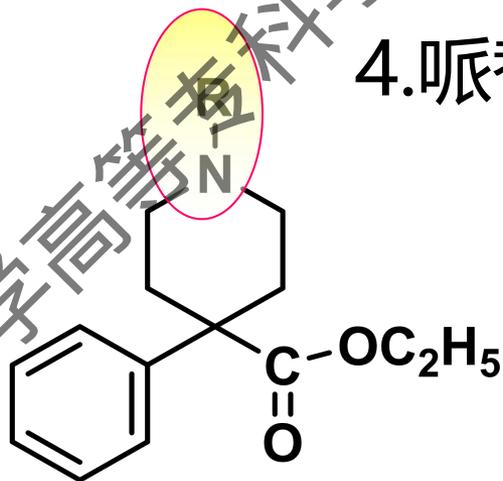
(三) 哌啶类

• 3. 临床应用

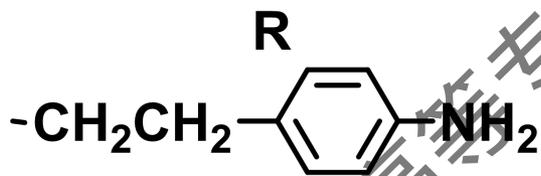
- 是典型的阿片 μ 受体激动剂，镇痛活性弱于吗啡（1/10），起效快，维持时间短，但成瘾性也弱，呼吸抑制较小，不良反应较少，口服效果比吗啡好。
- 临床上用于外伤性疼痛和平滑肌痉挛，分娩时镇痛及癌症患者晚期缓解疼痛，临床上应用广泛。



4. 哌替啶进行结构改造:



阿尼利定



依托利定



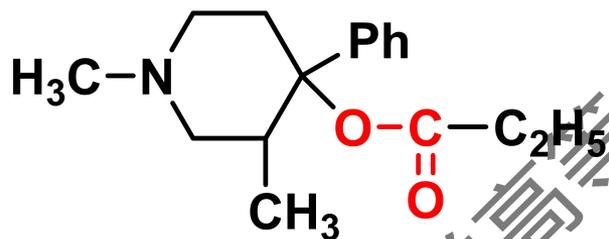
匹米诺定



N-取代基对活性影响不大



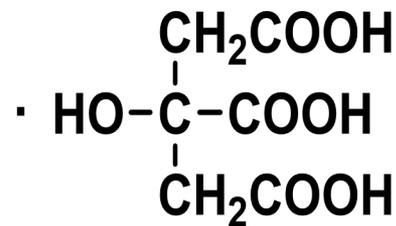
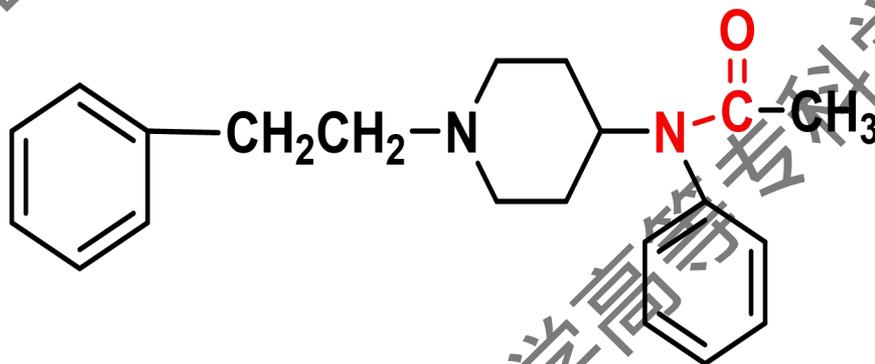
将羰基和氧交换：



安那度尔

活性增强，短时作用
但代谢产物有毒，只能
外用。

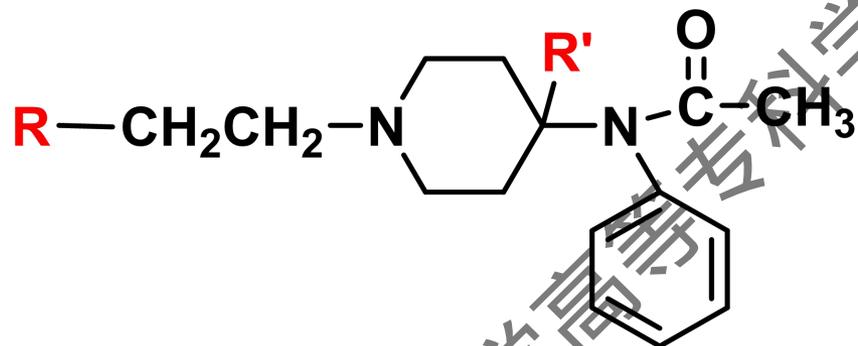
将O换成N：



枸橼酸芬太尼 fentanyl citrate

强效短时，镇痛活性强于吗啡，成瘾性弱。





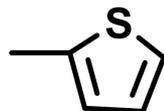
短效脂溶性药物，
用量小，副作用小

芬太尼



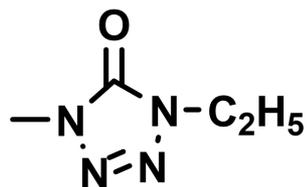
R'
H

舒芬他尼



CH₂OCH₃

阿芬他尼



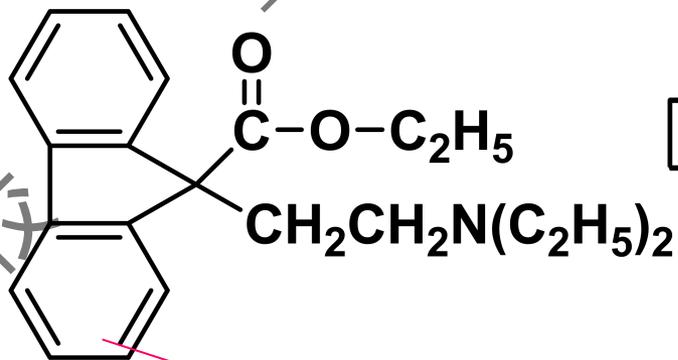
CH₂OCH₃

速效强效麻醉性镇痛
药，起效快，时间短

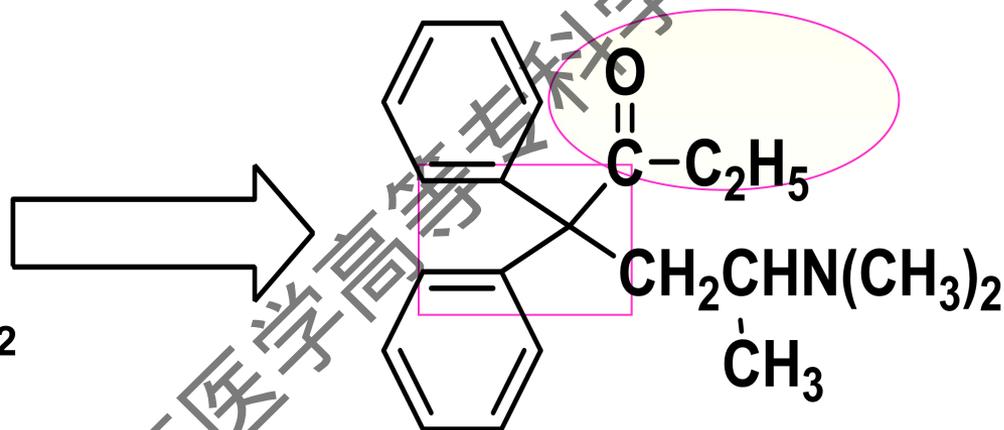


(四) 氨基酮类 (开链类)

保留吗啡结构中的A环苯环与碱性氮原子，其余四环均断开，无吗啡类药物通常具有的哌啶环，形成高度柔性的开链结构。典型药物为美沙酮和右丙氧芬。

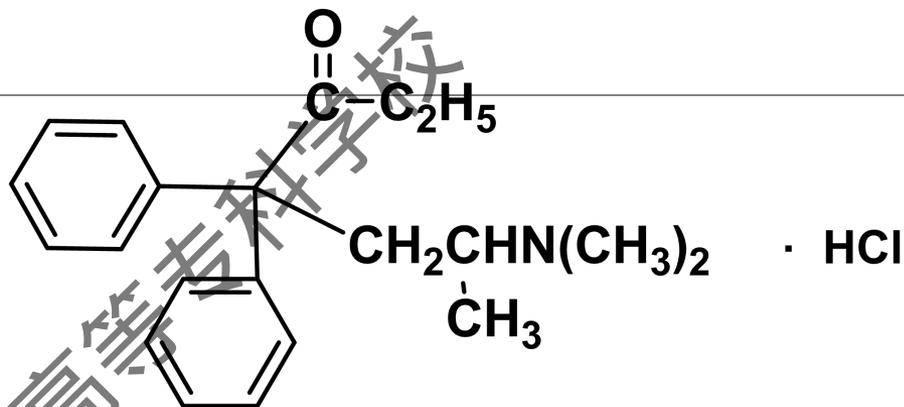


芬



美沙酮

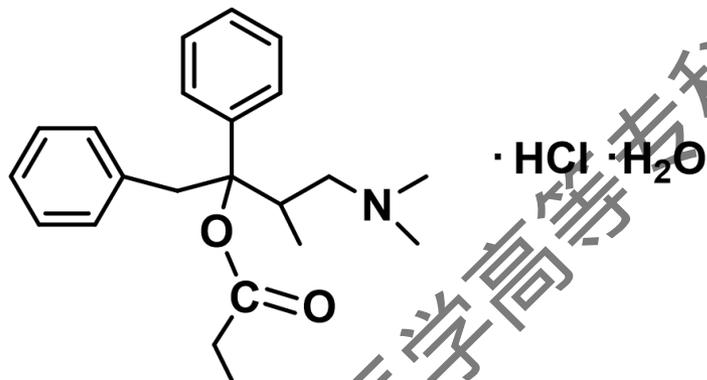




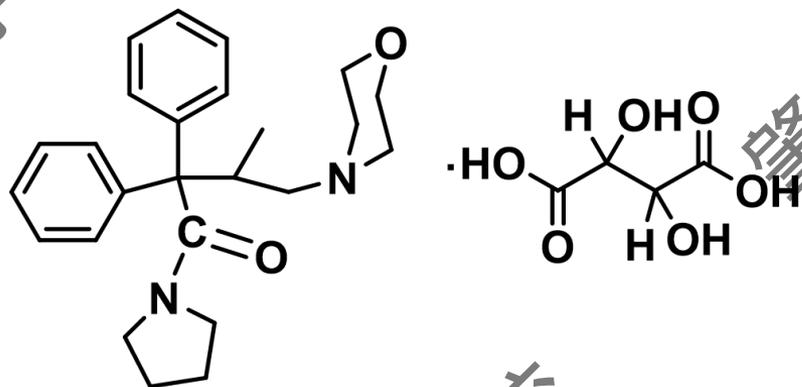
盐酸美沙酮 (Methadone Hydrochloride)

化学名：6-二甲氨基-4,4-二苯基-3-庚酮盐酸盐

- μ 受体激动剂，左旋体镇痛活性大于右旋体（约20倍），临床用其外消旋体。
- 镇痛作用与吗啡相当，并可镇咳，可口服。中毒剂量与有效剂量相当，有强烈的呼吸抑制。成瘾性较小。
- 作戒毒药物，对显著，戒断症状控制疗效脱毒治疗成功率高。



盐酸右丙氧酚



酒石酸右吗拉胺

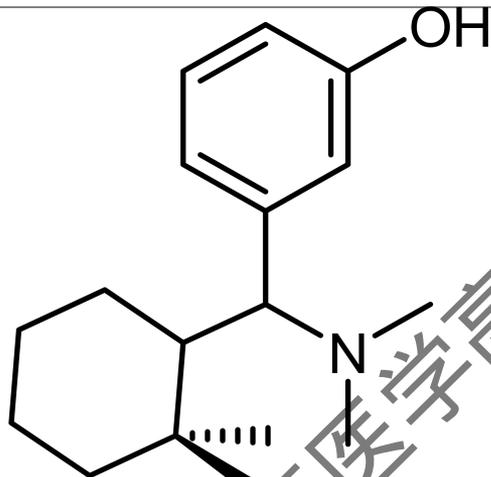
盐酸右丙氧酚(达尔丰)是 μ 受体激动剂，镇痛作用比较弱，几乎没有镇咳作用，成瘾性小，适用于中度和轻度疼痛；

左旋体用作镇咳药物。

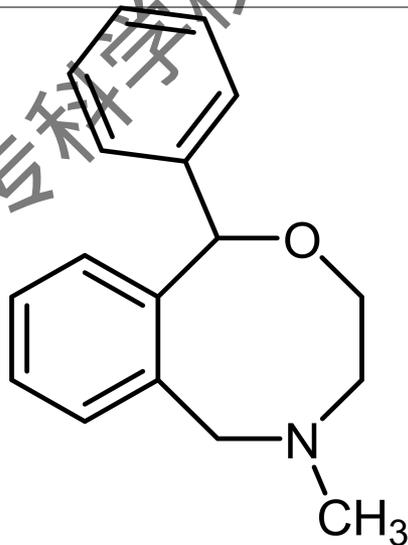
右吗拉胺缓解重度疼痛，同时具有镇咳作用。



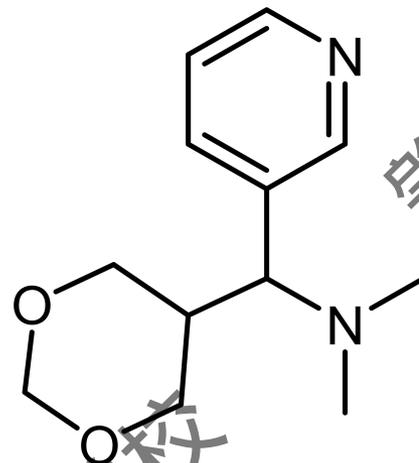
(五) 其他镇痛药



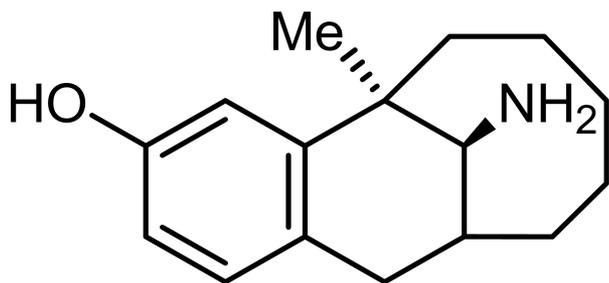
西拉马多



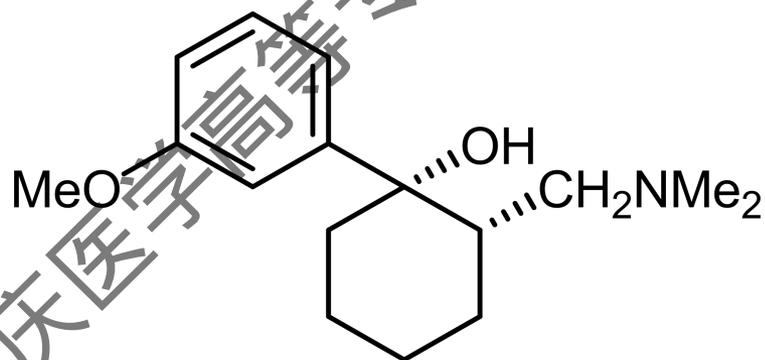
奈福泮



多匹可明



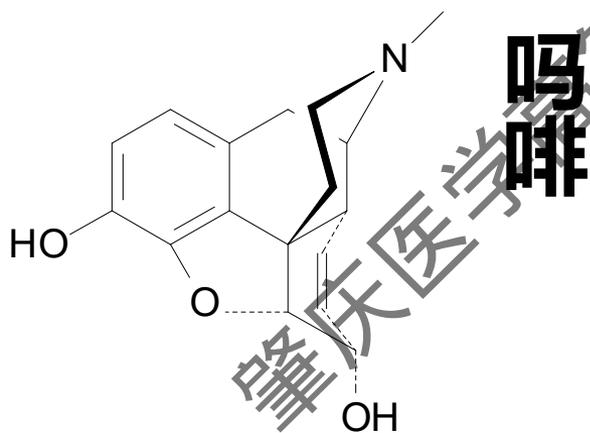
地佐辛



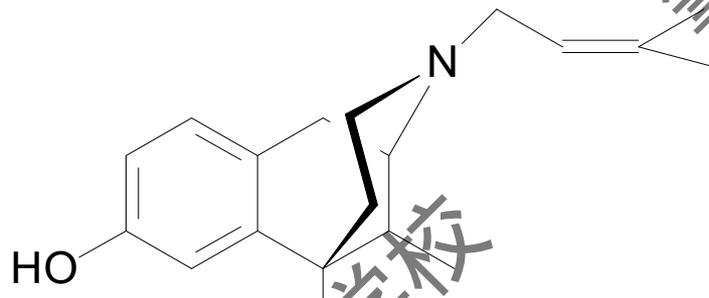
曲马多



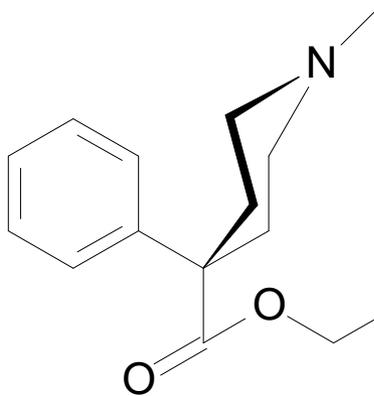
(六) 镇痛药的构象关系



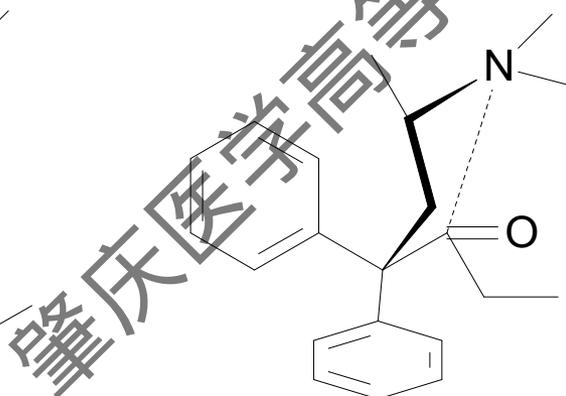
喷他佐辛



哌替啶

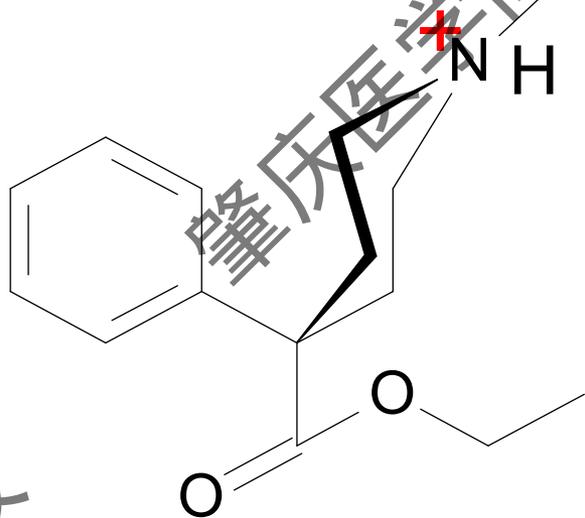


美沙酮



(六) 镇痛药的构象关系

Morphine类似物的结构特征



- ⑩ 平坦的芳环
- ⑩ 碱性中心
 - 碱性中心和平坦结构在同一平面上
- ⑩ 有哌啶类的空间结构
 - 烃基突出于平面的前方。

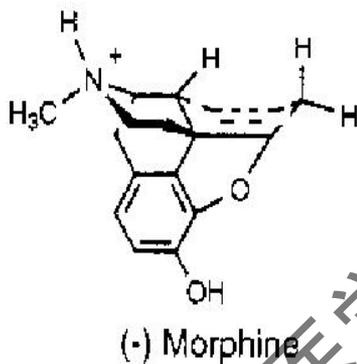
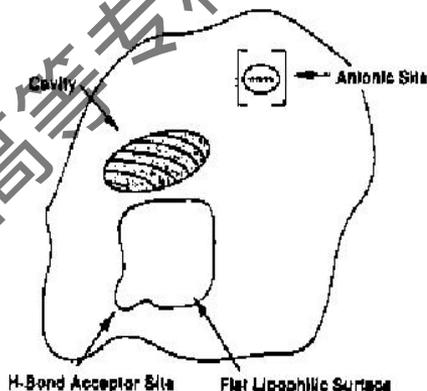


三点结合的受体图象

平坦的结构

阴离子部位

方向合适的空穴，
与哌啶环相适应



平坦的芳环

碱性中心，碱性中心和平坦结构在同一平面上

有哌啶或类似于哌啶的空间结构，而烃基突出于平面的前方



(七) 内源性镇痛性物质

- 1974年从哺乳动物脑内发现了二个脑啡肽 (Enkephalins)
 - 亮氨酸脑啡肽 (L-enkephalin)
 - 甲硫氨酸脑啡肽 (M-enkephalin)
- 在脑内分布与阿片受体分布相似
- 与阿片受体结合后产生Morphine样作用



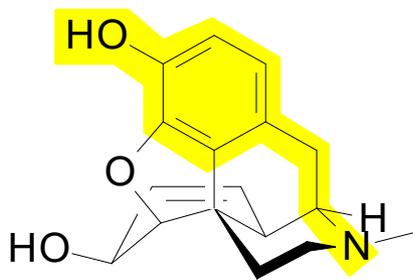
Tyr = 酪氨酸, Gly = 甘氨酸, Phe = 苯丙氨酸, Met = 蛋氨酸, Leu = 亮氨酸



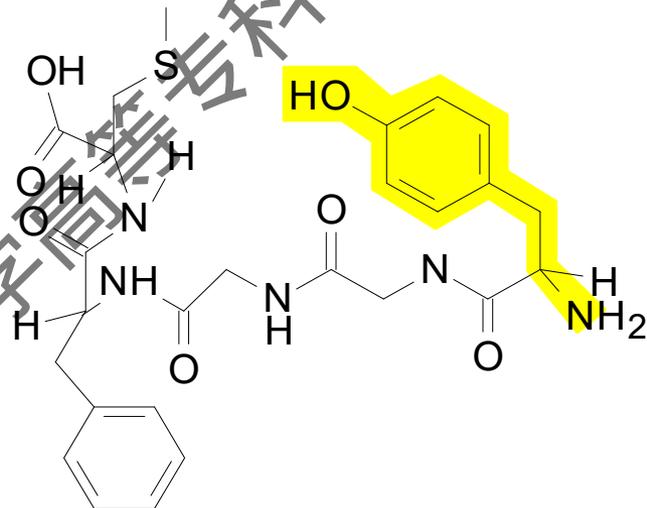
(七) 内源性镇痛性物质

⑩ 结构分析：吗啡具有类似脑啡肽的部分立体结构。

⑩ 代表药物：强啡肽、美克法胺、凯拉托芬、塞奥芬



吗啡



甲硫氨酸脑啡肽





隨身課堂

《药物化学》

镇痛药

敬请关注下一节内容

神经退行性疾病治疗药物

