

编号: 0203

科学技术成果报告

兽用镇静、镇痛、肌松新药
“静松灵”的研制和应用

科学技术文献出版社

科学技术成果报告

兽用镇静、镇痛、肌松新药
“静松灵”的研制和应用

编辑者：中国科学技术情报研究所

出版者：科学技术文献出版社

印刷者：中国科学技术情报研究所印刷厂

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

开本：787×1092¹/₁₆。 印张：3 字数：70千字

1982年8月北京第一版第一次印刷

印数：1—1,675册

科技新书目：30—72

统一书号：14176·89 定价：0.48元

14176·89

目 录

一、前言.....	(1)
二、第一部份“2·6-二甲苯胺噻唑”和“2·6-二甲苯胺噻唑”的合成及其药理作用的初步观察.....	(2)
三、第二部份几种“二甲苯胺噻唑”类似物的合成及其镇痛、催眠作用的比较.....	(14)
四、第三部份“2·4-二甲苯胺噻唑”的药效观察.....	(21)
五、第四部份“二甲苯胺噻唑”中间体“硫代异氰酸二甲苯酯”不同合成方法的比较.....	(25)
六、第五部份“2·4-二甲苯胺噻唑”盐类的制备及其毒性与药效的初步观察.....	(28)
七、第六部份“二甲苯胺噻唑”的试制.....	(31)
八、第七部份“二甲苯胺噻唑”临床药效试验.....	(37)
九、参考文献.....	(43)

兽用镇静、镇痛、肌松新药 “静松灵”的研制和应用

中国农业科学院中兽医研究所

(赵荣材 张隆山)

一、前 言

“静松灵”是2-(2·4-二甲基苯胺基)-4H-5-二氢-1·3噻唑的商品名。化学结构式:



(简称2·4-二甲苯胺噻唑)

该药是在我们仿制合成了(以下均取简称)“2·6-二甲苯胺噻唑(隆朋)”“2·6-二甲苯胺噻唑”、“2·4-二甲苯胺噻唑”、“2·4-二甲苯胺噻唑”、“邻甲苯胺噻唑”、“苯胺噻唑”六种化合物并进一步明确其构效关系之后,结合我国原料和临床需要研制的。其主要特点是肌注或静注后,对家畜和多种野生动物具有较强的镇静、镇痛和肌松作用,同时也有一定的局麻作用,并且保持动物意识不完全丧失。

小动物药理实验表明,其药效:“2·6-二甲苯胺噻唑”最强,“2·4-二甲苯胺噻唑”次之,“隆朋”稍差;毒性:前两药也比“隆朋”小。

从大动物临床效果上看,三者无明显差别。

工艺处理上:“隆朋”和“2·6-二甲苯胺噻唑”碱及其盐酸盐比“2·4-二甲苯胺噻唑”易于结晶,工艺处理较后者方便。

从原料看:“2·4-二甲苯胺噻唑”原料易得,“2·6-二甲苯胺噻唑”原料,国内虽产,却难以组织,“隆朋”国内原料短缺。

综上所述,我们认为:目前国内推荐生产和应用“2·4-二甲苯胺噻唑”较为适宜,故1976—1978年完成了该药的工厂中间放大试验。所得产品经国内甘肃农大,山东农学院、广西农学院、广东佛山兽专、吉林特产研究所、北京动物园、上海西郊公园等14个单位在黄牛、水牛、牦牛、犏牛、骆驼、羊、马、骡、驴、犬、鹿和部分野生动物等多种动物1000余例的临床药效观察,证明效果确实,使用方便,安全范围大、应用广,优于国内现有的镇麻药。

1979年工厂试产品经中监所复验合格并对质量标准进一步审核修改后,根据1979年中国农业科学院农科(牧)便字134号批文精神,于1979年6月5日至6月9日,由中国农业科学院中兽医研究所和丹东市化工局主持,在辽宁省丹东市召开鉴定会。会上通过了技术鉴定证书并暂定商品名为“静松灵”。

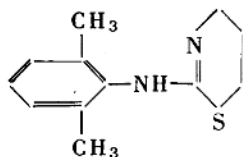
该药是在我们进一步研究了化学结构与药理作用之间的关系,特别是化学结构上噻唑基与噻唑基对药效与毒性的影响之后(实验表明,结构中引入噻唑基比引入噻唑基作用强,毒性小),结合我国原料和实际需要筛选出来的。因此,它是推荐生产和应用于我国兽医临床的一种新药。

多年来,我国兽医临床缺乏理想的镇麻药,特别是反刍动物。如牛和水牛除沿用古老的酒精外,一直没有理想的镇麻药。因此,该药的出现,对保障人、畜安全,治疗各种疾病,实行临床检查和外科、产科手术提供了方便。在畜牧、军马调教和养鹿业方面也得到了广泛应用。

丹东市兽药厂和兰州合成药厂曾先后试产,虽然目前产量还不小,但该药较受广大兽医工作者的欢迎。问题是大多数基层兽医工作人员对本药还不熟悉,有待进一步宣传推广。

二、第一部份“2·6-二甲苯胺噻唑”和 “2·6-二甲苯胺噻唑”的合成及其 药理作用的初步观察

二甲苯胺噻唑是近年来国外应用于兽医临床的一种新的镇麻剂。化学名:2-(2·6-二甲苯胺基)-5·6-二氢-4H-1·3-噻唑。其盐酸盐的商品名为隆膨(Rompun)。结构式:



分子式: $C_{12}H_{16}N_2S$

分子量: 220.3

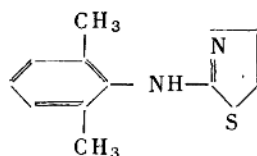
本品(碱)为白色结晶,易溶于氯仿、乙醚、苯,难溶于石油醚和水。熔点 $136\sim 138^{\circ}C$ 。多制备成盐酸盐后配成2~10%(以碱计算)水溶液,应用于临床。

1962年德国首次合成本药后,国外进行了大量的药理及临床方面的研究〔1—9〕。实验证明此药对家畜,特别是反刍动物能产生较好的镇麻效果,并且具有用量小,作用迅速,应用简便,使用安全等特点,因此,已广泛应用于牛、马等多种动物,作为镇静、镇痛、肌松和麻醉剂。对保定、运输及捕捉各种野生动物,实行各种临床检查和某些外科、产科手术也提供了方便条件。

我们结合国内情况拟定合成路线〔10〕,首先合成了2·6-二甲苯胺噻唑,但国外合成二甲

苯胺噻嗪的两种重要原料，丙醇胺和硫光气在国内来源不便，而硫光气又属极毒不利于生产。为了适应国内的情况，便于生产，我们参考国外资料^[11-12]，进一步合成了2-(2·6-二甲基苯胺基)-5-二氢-4H-1·3-噻唑。简称二甲苯胺噻唑。

结构式：



分子式： $C_{11}H_{14}N_2S$

分子量：206.3

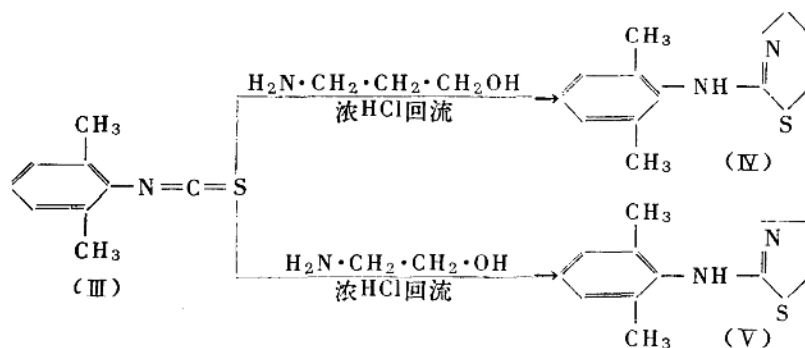
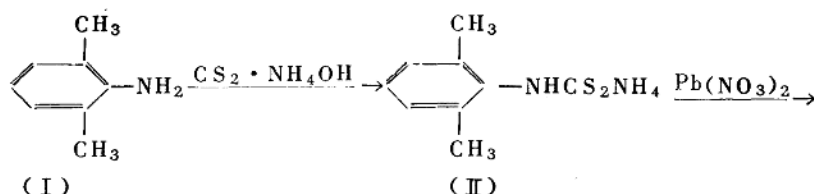
本品（碱）为白色结晶，易溶于氯仿、乙醚等有机溶剂，难溶于水和石油醚。

药理实验证明，本品具有与二甲苯胺噻嗪相同的作用和特点，而毒性比二甲苯胺噻嗪低，适于国内生产。在当前我国尚缺乏对反刍动物，特别是牛和水牛较为理想镇麻药的情况下，此药的出现，将有利于家畜外科疾病的防治。

现将这两种药物的合成，分析及初步药理实验结果报告于下。

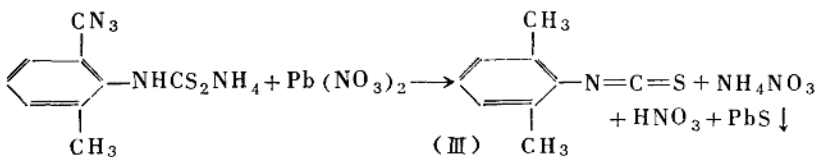
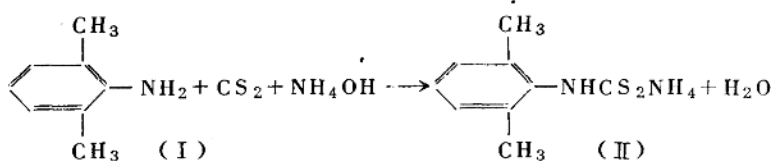
一、合 成

（一）合成路线



（二）硫代异氰酸2·6-二甲基苯酯（Ⅲ）的制备

1. 反应式:



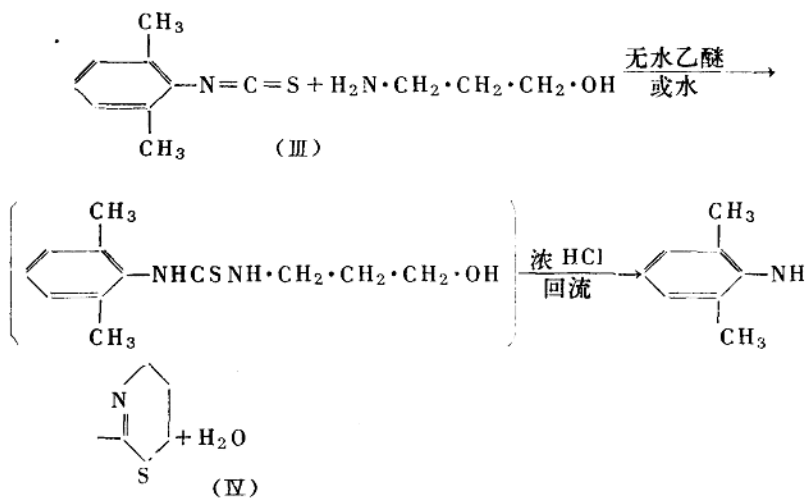
2. 操作：在装有电动搅拌器，并用冰盐冷却的500毫升圆底烧瓶中放置54克(43毫升，0.71克分子)二硫化碳和90毫升(1.3克分子)浓氨水溶液(比重0.9)。开动搅拌器，同时自分液漏斗内加入73克(约0.6克分子)的2·6-二甲基苯胺于混合物中，并于20分钟内加完。继续搅拌30分钟，静置、过夜，即有大量黄白色2·6-二甲基苯胺基硫羟羧酸胺结晶(Ⅱ)从淡红色母液中析出。

把生成的盐溶于800毫升水中（分四次加水到原来含盐的烧瓶中），并转移到5升圆底烧瓶中。一面搅拌，一面加入200克（0.6克分子）硝酸铅溶于400毫升水中的溶液，硫化铅即成为深棕色沉淀分离出来，不久即转变成黑色。将混合物水蒸汽蒸馏，收集馏出物于盛有5~10毫升1N硫酸的接受器中，直到馏出物不呈油状为止。约可收集2~3升，从水中分离的产物约72克，放置后易于析出结晶。

将油状物用少量氯化钙干燥，减压蒸馏，馏出物为淡黄色油状液体，即硫代异氰酸2·6-二甲基苯酯(Ⅲ)。 $n_D^{18.5} 1.6192$ ，收率73%左右(以2·6-二甲基苯胺计)。

(三) 2-(2,6-二甲基苯胺基)-4H-5,6-二氢-1,3-嘧啶(IV)的制备

1. 反应式:



2. 操作: 取(Ⅲ) 31克, 于15分钟内滴加到充分搅拌的含15克(0.2克分子) 3-氨基丙醇一(I)的100毫升乙醚悬液中, 乙醚开始沸腾。搅拌回流30分钟, 然后蒸掉乙醚, 得N-(2·6-二甲苯基)N羟丙基硫脲。加入浓盐酸100毫升, 加热搅拌回流1小时。冷却后, 用水稀释至约1,000毫升, 加少量活性炭煮沸脱色10分钟。抽滤、洗涤二次, 放冷。在冷却下一面搅拌, 一面滴加浓氢氧化钠溶液至生成大量白色沉淀, 静置后倾去上清液, 将沉淀水洗抽滤、干燥, 得(Ⅳ)的粗制品。收率76%左右。

上述反应如果用水代替乙醚作溶剂, 产率相近。

粗产物可用苯和石油醚重结晶。熔点136~138°C。

元素分析结果:

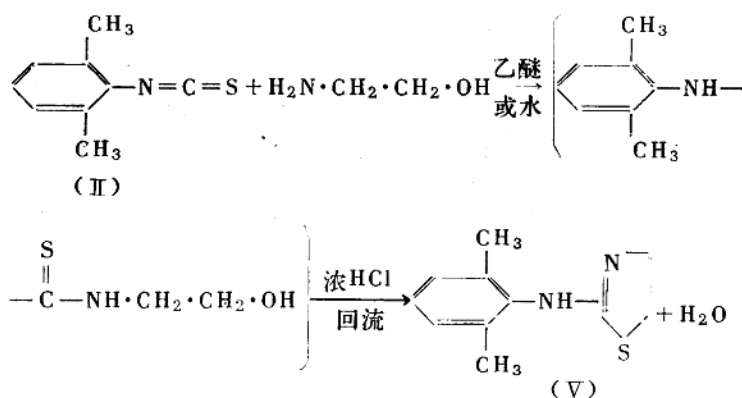
表 1

	C	H	N	S
计算值(%)	65.41	7.32	12.72	14.55
实验值(%)	66.41	7.43	13.07	14.00
	66.37	7.42	13.29	14.00

化合物(Ⅳ)的红外光谱与文献^[13]上的红外光谱一致。

(四) - (2·6-二甲基苯胺基)-4H-5-二氢-1·3-噻唑(V)的制备

1. 反应式:



2. 操作: 取(Ⅱ) 31克, 于20分钟内滴加到充分搅拌的含15克(应为11.6克, 此处过量)-乙醇胺的50~100毫升乙醚悬液中(将-乙醇胺滴入(Ⅱ)的悬液中亦可)。反应液呈白色乳浊。乙醚开始沸腾, 回流, 不断搅拌, 反应器壁上逐渐出现白色结晶。继续搅拌回流半小时, 生成大量白色沉淀。蒸掉乙醚, 得N-(2·6-二甲苯基)N-羟乙基硫脲。加入浓盐酸100毫升, 放置长毛细管2根, 直火加热回流2小时。加水稀释至约1000毫升, 加活性炭5克, 煮沸脱色5分钟, 抽滤。用少量水洗滤渣两次, 将滤液放冷, 加浓氢氧化钠或浓氨水至生成大量白色沉淀, 放置过夜, 抽滤。水洗2~3次, 收集沉淀, 干燥, 得化合物(Ⅴ)的粗制品约38克。收率95%以上。

粗制品于60~80%的乙醇中重结晶后可得纯品。熔点: 107~109.5°C

反应中如果以水代替乙醚作溶媒, 收率相近。

化合物(Ⅴ)的红外光谱与文献^[13]的红外光谱一致。

(五) 化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)的盐酸盐的制备

1. 制备(Ⅳ)的盐酸盐: 将(Ⅳ)的纯品溶解于乙醚或苯等有机溶剂中, 直接通入干燥氯化氢气至pH 2~3, 回收溶剂。残留物用丙酮和石油醚反复重结晶, 即得纯品。熔点163~166°C, 与文献^[1]一致。

2. 制备(Ⅴ)的盐酸盐: 将(Ⅴ)的纯品溶解于乙醚中, 直接通入干燥氯化氢气至pH 2~3, 回收乙醚。沉淀用丙酮和石油醚重结晶或直接加入适量丙酮, 搅拌均匀。使之析出结晶。熔点177~180°C。

二、分 析 方 法

化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)可以用下述方法进行定性鉴别和定量分析⁽¹⁴⁾。

(一) 定性鉴别

1. 取本品少许, 加少量稀盐酸溶解后, 可与碘化铋钾试剂生成浅黄色沉淀。
2. 取本品少许, 加少量稀盐酸溶解后, 可与碘化汞钾试剂生成白色沉淀。

(二) 含量测定

1. 测定方法: 高氯酸非水溶媒滴定法适于测定化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)的含量。

(1) 碱结晶的测定: 取本品约0.1克, 精密称定。加冰醋酸5毫升溶解, 加结晶紫指示液1滴, 用0.1N高氯酸冰醋酸标准液滴定至溶液显绿色, 并将滴定的结果用空白试验校正。

每1毫升的0.1N高氯酸标准液相当于22.03毫克的(Ⅳ)。每1毫升的0.1N高氯酸标准液相当于20.63毫克的(Ⅴ)。

(2) 盐酸盐结晶的测定: 如果被测样品为盐酸盐结晶, 则需事先加醋酸汞液2毫升(6%克/体积), 然后再按碱法测定含量。每毫升0.1N高氯酸标准液相当于(Ⅳ)的盐酸盐25.68毫克, 相当于(Ⅴ)的盐酸盐24.28毫克。

(3) 水溶液: 如果被测样品为水溶液(如注射液)则需首先按下法处理:

吸取定量水溶液(含量约为0.1克)置分液漏斗中, 加1N氢氧化钠5毫升, 以氯仿或乙醚分次振荡提取, 每次25毫升, 至少4次, 至完全提净。合并氯仿或乙醚液, 以蒸馏水洗液2次, 每次5毫升, 洗液再以乙醚20毫升洗涤1次。合并醚液, 在水浴上蒸干, 加冰醋酸5毫升溶解, 加结晶紫指示剂1滴, 用0.1N高氯酸冰醋酸标准液滴定至绿色。

2. 测定结果:

表 2

含 量 测 定 结 果

化 合 物	熔 点 °C	含 量 (%)
(Ⅳ)	136~138	100.90
(Ⅳ) 盐酸盐	163~166	99.42
(Ⅴ)	107~109.5	100.30
(Ⅴ) 盐酸盐	177~180	100.80

三、药 理 实 验

将上面制得的二甲苯胺噻嗪(Ⅳ)和二甲苯胺噻唑(Ⅴ)进行了初步的药理实验。其实验结果如下:

(一) 实验方法和结果

1. 急性毒性实验: 采用序贯法测定LD₅₀^[15], 结果见表3。

表3 化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)的半数致死量

动 物	化 合 物	给 药 方 法	半数致死量(毫克/公斤)
小 白 鼠	(Ⅳ)	皮下注射	125.10
小 白 鼠	(Ⅳ)的文献值	皮下注射	121.00
小 白 鼠	(Ⅴ)	皮下注射	256.30
小 白 鼠	(Ⅳ)	腹腔注射	68.39
小 白 鼠	(Ⅴ)	腹腔注射	172.10

2. 药效观察:

(1) 小动物镇静、镇痛、肌松、催眠实验:

①小白鼠扭体试验^[16]: 先给小白鼠腹腔注射被试药液, 经过10分钟后, 立即腹腔注射0.2%NaOH0.1毫升/10克体重, 观察有无扭体反应, 如无, 则认为有镇痛作用。

10只小白鼠注射化合物(Ⅳ)0.015毫克/克体重后, 均未发生扭体反应。说明有镇痛作用。

②外观行为与机械刺激观察: 腹腔注射不同剂量的化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)于小白鼠后, 可以观察到明显的活动减少、安静、精神沉郁、俯卧、肌肉松弛、嗜睡、睡眠及翻正反射消失等外观行为的改变。当用镊子、注射针等实验器具夹尾巴或针刺躯体时, 动物的嘶叫及挣扎等疼痛反应较正常动物明显迟钝或消失。其作用强度随给药剂量增大而加深。

③半数效量测定: 以小白鼠在腹腔给药后15分钟内出现翻正反射消失达1分钟以上者作为睡眠的指标, 测定了化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)催眠作用的半数有效量。结果如下:

表4 化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)催眠作用的半数效量

动 物	化 合 物	给 药 方 法	半数有效量(毫克/公斤)
小 白 鼠	(Ⅳ)	腹 腔 注 射	50.70
小 白 鼠	(Ⅴ)	腹 腔 注 射	85.94

(2) 大动物整体、手术及临床的初步观察:

①药液的配制: 取化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)的纯品一定量, 先用少量1N HCl溶液, 加蒸馏水配成2%溶液(g/v), 调pH 4~6, 过滤, 灭菌备用。

取化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)的盐酸盐(纯品)一定量,加注射用水溶解,配成相当于2%的纯碱的溶液(即每毫升含23.32毫克(Ⅳ)的盐酸盐相当于20毫克(Ⅳ);每毫升含23.54毫克(Ⅴ)的盐酸盐相当于20毫克(Ⅴ))。过滤,灭菌备用, pH 6~7。

②实验动物:本所牧场饲养之不同年龄、性别、体重的西北土种黄牛、本地马、藏系绵羊以及本所兽医院收集的部分病例。

全部实验动物除门诊病例外,给药前皆表现意识清醒、精神活跃、反应灵敏、痛觉锐敏、肌肉紧张有力,活动正常。

③给药方法及出现的症状:除马匹的一部分采用颈静脉注射外,其余全部肌肉注射。

牛接受0.2毫克/公斤体重以上剂量时,化合物(Ⅳ)与(Ⅴ)一般可于20分钟以内致动物出现明显症状并迅速达到高峰。主要表现为精神沉郁、活动减少、头颈下垂、眼半闭、唇下垂、大量流涎,少数牛只可见舌肌松弛并伸出口腔外。绝大多数牛只出现站立不稳、俯卧、嗜睡或呈睡眠状态。俯卧时头部多扭向躯体一侧。全身肌肉触摸时明显松弛,躯干及四肢上部针刺时无痛感,而前肢末端个别动物稍敏感。此种情况一般可维持1小时以上。在整个过程中意识一直没有完全丧失,个别牛只往往会在俯卧20~30分钟后站立起来,艰难地行走几步后,再卧下。

其症状经过一定时间后开始缓解,首先痛觉逐渐恢复,其次是肌松状况开始逐渐减轻和消失,由俯卧到能够站立行走,步态由不稳到逐渐恢复正常,最后动物还要保持较长时间的镇静状态,仍然表现为精神沉郁、活动减少,对外界刺激反应迟钝,然后症状随给药时间的增长逐渐减轻,最后完全恢复正常。

羊在接受(Ⅳ)1毫克/公斤体重以上剂量时,其表现与牛基本一致。

马肌肉注射0.5毫克/公斤体重以上时,两药均可于20分钟内发挥药效,并逐渐达到高峰。主要表现为精神不振、活动减少、头颈下垂、眼半闭、上下唇松弛、阴茎脱出、喷鼻、耳部活动减少,并出现后肢交替勉负重现象,柱立或轻轻依靠在支持物上。大剂量可出现站立不稳。有些马匹随给药剂量增加,可在肩部、颈部、腋下乃至躯干和全身出现微汗至大汗,一直保持意识清醒,但精神沉郁,嗜睡或呈熟睡状态。对外界刺激反应迟钝,但仍能保持防御能力。在睡眠中可由于微弱的外界刺激或干扰出现阵发性猛醒,在实验剂量范围内痛觉没有完全丧失,仅表现出轻度迟钝,但是镇静时间却很长,一般不会失去站立能力。

马静脉注射1毫克/公斤体重以上时,可在给药后1分钟左右出现明显的症状,并迅速达到高峰。头颈下垂、眼半闭、两唇下垂、阴茎脱出、站立不稳,甚至躺在保定栏或保定绳上。全身痛觉迅速消失,有些马匹在胸、肩、颈、腋下出汗,呈熟睡状态,有鼾声。对外界刺激反应迟钝或消失。一般维持半小时后,症状开始迅速缓解,首先是痛觉恢复,然后逐渐恢复正常站立姿态,对外界刺激开始敏感,但仍处于精神不振状态,约1小时可完全恢复正常。

实验情况可见表5~11。其中主要作用以轻度镇静、肌松,镇静、肌松,深度镇静、肌松表示。维持时间以维持最大镇痛时间计算。手术部位按外科手术常规处理。

手术中由于动物保持意识清醒,因此,为了保证人、畜安全和手术方便,应对动物施行适当的保定。

表 5

牛肌肉注射不同剂量 (Ⅳ) 后药效的初步观察

编号	性别	年龄	体重 (公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	药前情况	卧倒时间 (分)	作 用	维持时间
1	母	成	200	0.20	健康	15	镇静、肌松, 痛觉消失	60分钟左右
2	母	成	241	0.33	健康	14	镇静、肌松, 痛觉消失	60分钟左右
3	母	成	190	0.40	健康	8	镇静、肌松, 痛觉消失	100分钟左右
4	母	成	170	0.40	健康	8	镇静、肌松, 痛觉消失	120分钟左右
5	母	成	182	0.49	健康	9	镇静、肌松, 痛觉消失	观察60分钟 仍未恢复
6	母	成	200	0.40	健康	8	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右
7	母	成	204	0.50	健康	6	镇静、肌松, 痛觉消失	观察60分钟 仍未恢复
8	母	成	197	0.50	健康	10	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右
9	母	成	182	0.65	健康	1	镇静、肌松、痛觉消失	150分钟左右
10	公	1	146	0.48 半小时后补 0.82	左前 肢跛行	不卧 11	轻度肌松, 痛觉迟钝 肌松, 痛觉消失	30分钟左右
对照	母	1	125	德国进口样品	健康	4	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右

表 6

牛肌肉注射 (Ⅳ) 后手术效果的初步观察

编号	性别	年龄	体重 公斤	剂 量 毫克/公斤	药 前 体 况	卧倒时间 (分)	手术及效果观察	维持时间
1	母	成	197	0.40	健康	7	腹壁切开术 左侧腹胁部切口15厘米, 切开皮肤、肌肉、腹膜无 反应, 牵拉瘤胃壁及缝合 过程无痛感, 手术顺利	90分钟左右, 术后自行起立
2	母	成	190	0.40	健康	5	瘤胃切开术 左腹胁部纵切15厘米, 切开皮肤有轻度疼痛反应, 震颤, 牵拉瘤胃轻微挣扎, 整个缝合无反应, 手术顺 利	60分钟左右, 术后自行起立
3	母	1	134	0.50	健康	11	瘤胃切开术 左腹胁切口15厘米, 切 皮、肌肉、腹膜稍躁动, 切瘤胃无痛感, 缝合过程 无反应	90分钟左右, 术后自行起立

对照德国进口样品	母	成	170	0.50	健康	8	腹壁切开术 切左腹部15厘米, 切皮肤无痛感, 切肌肉有震颤, 缝合肌肉皮肤间有痛感, 手术顺利	60分钟左右、 术后自行起立
4	公	2	130	0.54	健康	7	剖杀, 痛觉消失, 肌肉松弛, 剖杀时无明显挣扎	
5	母	2	100	0.60	健康	6	剖杀, 痛觉消失, 肌肉松弛, 剖杀时无明显挣扎	

表 7 马肌肉注射及静脉注射不同剂量 (IV) 后药效的初步观察

编号	性别	年龄	体重 (公斤)	给药 途径	剂 量 (毫克/公斤)	药前 情况	作用 出现 时间 (分)	作 用	维 持 时 间	手 术
1	公	9	292	肌注	3.4	健康	5	镇静、肌松, 痛觉稍迟钝, 微汗	120分 钟左右	
2	公	11	294	肌注	3.4	左后 肢跛行	18	镇痛, 肌松, 痛觉稍迟钝	75 分 钟左右	
3	公	9	292	肌注	5.1	健康	5	深度镇静、肌松, 痛觉迟钝, 大汗	120分 钟左右	
4	公	11	294	静注	0.36	左后 肢跛行	2	镇静、肌松, 痛觉迟钝	30分 钟左右	
5 (骡)	公	老	250	静注	1.2	健康	3	镇静、肌松, 痛觉极迟钝	30 分 钟左右	
6	公	老	250	静注	3.4	健康	1	深度镇静、肌松, 痛觉消失	45分钟 左右	右侧部切口 3.5厘米, 切皮捣试缝合均无反应

表 8 羊肌肉注射不同剂量 (IV) 后药效的初步观察

编号	性别	年龄	体重 (公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	药前 情况	卧倒 时间 (分)	作 用	维持时间	剖 检
1	母	成	50	1	健康	20	镇静、肌松, 痛觉消失	60分钟左右	
2	母	成	47	1	健康	9	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右	
3	公	成	52.5	1	健康	20	镇静、肌松, 痛觉迟钝	60分钟左右	
4	母	成	50	3	健康	5	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右	
5	母	成	47	3	健康	5	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右	
6	公	成	52.5	3	健康	9	镇静、肌松, 痛觉消失	90分钟左右	

7	山羊	母	成	26.5	7	健康	1	镇静、肌松，痛觉消失	600分钟左右	
8		公	成	51	7	健康	12	镇静、肌松，痛觉消失	120分钟左右	
9		母	成	54	7	健康	14	镇静、肌松，痛觉消失	4小时后中毒死亡	心包积水 肺肠充血

表9 牛肌肉注射不同剂量 (V) 后药效的初步观察

编号	性别	年龄	体 重 (公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	药前 体况	卧倒时间 (分)	作 用	维持时间
1	母	成	250	0.20	健康	3	镇静、肌松，痛觉消失	60分钟左右
2	母	成	250	0.20	健康	不 卧	镇静、肌松，痛觉迟钝	60分钟左右
3	公	成	234	0.21	健康	10	镇静、肌松，痛觉迟钝	60分钟左右
4	公	成	310	0.30	健康	11	镇静、肌松，痛觉消失	60分钟左右
5	公	成	196	0.30	健康	4	镇静、肌松，痛觉消失	150分钟左右
6	公	成	222	0.31	健康	40	镇静、肌松，痛觉消失	120分钟左右
7	公	成	225	0.30	健康	8	镇静、肌松，痛觉迟钝	60分钟左右
8	母	成	226	0.30	健康	不 卧	镇静、肌松，痛觉消失	60分钟左右
9	母	成	226	0.33	健康	5	镇静、肌松，痛觉消失	60分钟左右
10	公	成	230	0.50	健康	5	深度镇静，肌松，痛觉消失	180分钟左右

表10 马、骡肌肉注射不同剂量 (V) 后临床药效的初步观察

编号	畜别	性别	年龄	体 重 (公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	应用病症	效 果
1	马	母	15	300	0.70	腹 痛	安静，止痛
2	马	公	成	300	0.70	腹壁赫尼亚	安静，止痛，整复顺利
3	马	公	成	300	0.70	下颌骨骨折	复位，缝合无反应
4	马	公	成	300	0.70	外 伤	外伤处理顺利
5	马	公	6	200	1.00	肠 变 位	安静，止痛
6	马	母	成	300	1.00 每日1次， 连续5日	外 伤	每次外伤处理皆顺利
7	马	公	成	300	1.30	腹 痛	安静，止痛，肌松
8	马	公	老	280	1.30	腹 痛	安静，止痛，肌松
9	马	母	2	180	0.70	腹 痛	安静，止痛，肌松
10	骡	母	老	350	0.50	破 伤 风	安静，肌松，症状缓解
11	骡	公	6	350	0.60	腹壁赫尼亚	安静，止痛，整复顺利
12	骡	母	成	350	0.60	颈 部 创 伤	安静，止痛缝合皮肤无反应

13	骡	母	12	350	0.70	破 伤 风	安静, 止痛, 症状缓解
14	骡	公	13	350	0.90	胸 下 脓 肿	安静, 止痛, 外伤处理无反应
15	骡	公	15	350	0.85 每日 1 次、 连续 5 日	腱 断 裂	每次外伤处理、缝合皆无反应
16	骡	公	13	350	0.85	腹 痛	安静, 止痛
17	骡	母	1	150	1.30	下颌骨骨折	复位、缝合无反应

表11

马、骡静脉注射不同剂量(Ⅴ)后临床药效的初步观察

编号	畜别	性别	年龄	体重 (公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	应用病症	效 果
1	马	母	14	280	0.70	口、舌肿胀	安静, 止痛, 肌松, 口腔检查顺利
2	马	公	14	280	1.00	屈腱断裂	安静, 止痛, 肌松, 麻醉, 缝合无反应
3	马	公	成	300	1.00	腹 痛	安静、止痛, 肌松, 麻醉
4	马	公	6	300	1.00	腹 痛	安静、止痛, 肌松, 麻醉
5	马	公	10	300	1.00	腹 痛	安静、止痛, 肌松, 麻醉
6	马	母	17	280	1.00	颈椎错位	安静, 止痛, 肌松, 麻醉, 颈椎复位术顺利
7	马	母	成	300	1.00 每日 1 次, 连续 2 日	腹 痛	安静, 止痛, 肌松, 麻醉, 两次效果一致
8	马	公	15	290	1.30	肘 肿	安静, 止痛, 肌松, 麻醉, 切除瘤体无反应
9	马	公	成	300	1.30	腹 痛	安静, 止痛, 肌松, 麻醉
10	骡	母	6	350	0.60 每日 1 次, 连续 2 日	肛 门 痿	安静, 止痛, 肌松, 每次创腔处理皆无反应
11	骡	母	老	300	1.00	腹 痛	安静, 止痛, 肌松, 麻醉
12	骡	公	6	350	1.20	外 伤	安静, 止痛, 肌松, 麻醉, 外伤缝合无反应

注: 表10、11, 马骡体重系估计的。

(二) 讨论与小结

1. 小白鼠急性毒性试验表明: 化合物(Ⅳ)皮下注射的LD₅₀值与文献值基本一致。化合物(Ⅳ)皮下注射的LD₅₀值和腹腔注射的LD₅₀值均明显低于化合物(Ⅴ), 说明化合物(Ⅴ)的毒性小。

2. 通过小动物及牛、马、羊的初步药效实验, 可以明显看出二甲苯胺噻唑(Ⅳ)和二甲苯胺噻唑(Ⅴ)均有显著的镇静、镇痛、肌松作用。其作用强度和维持时间取决于给药剂量, 剂量大作用强、时间长, 反之, 则小。

3. 上述初步实验表明二甲苯胺噻唑(Ⅴ)与二甲苯胺噻唑(Ⅳ)的药理作用及使用剂量基本一致。二甲苯胺噻唑与国外产品初步比较, 其作用亦基本相同。从催眠作用的半数

有效量(表4)来看,虽然化合物(V)ED₅₀85.94毫克/公斤比(Ⅳ)ED₅₀50.70毫克/公斤高,但由于化合物(Ⅳ)的ED₅₀值与LD₅₀值(表3)较接近,故使用时化合物(Ⅳ)不如(V)安全。

4. 二甲苯胺噻唑(Ⅳ)和二甲苯胺噻唑(V)能较好地被牛、马、羊接受,局部注射2%溶液未发现明显的不良刺激和反应。

全部实验动物(小动物除外)均接受药物注射2次以上。治疗马匹有的连续用药达6次,未出现不良反应及对药物产生耐受性的倾向。每次用药都能产生所期望的作用。如果因为给药剂量不足,不能出现理想的作用也可以重复给药。通过一头小公牛(表5)连续2次注射二甲苯胺噻唑(Ⅳ)来看,第二次增加剂量后,作用时间明显增长,作用强度也有增加。

大剂量时可出现一定程度的毒性反应。

牛接受0.6毫克/公斤体重以上剂量的(Ⅳ)时,可观察到呼吸困难,心音减弱,腹部腹胀等不良反应,但一般不会造成严重后果,2小时后可逐渐恢复正常。表5中10号牛前后两次给药(间隔30分钟)达1.3毫克/公斤体重,动物虽然处于深度镇静、肌松状态中,仍未完全丧失防御机能,约5小时后逐渐恢复正常。为防止动物腹部腹胀,用药前应注意使动物空腹。

羊接受7毫克/公斤体重二甲苯胺噻唑(Ⅳ)即发生中毒死亡,中毒后可见严重的心包积水。因此,用药量不宜超过7毫克/公斤体重。

马肌肉注射二甲苯胺噻唑(Ⅳ)5毫克/公斤体重以上时也出现一定的不良反应,如个别马匹大量出汗、呼吸不正常等,但一般也不会造成严重后果。马静脉注射时,作用快、程度深。有的马匹静脉注射1毫克/公斤体重即出现站立不稳等情况,或处于深度麻醉状态中,因此,给药剂量不宜过大,最好不要超过2毫克/公斤体重。

关于上述两药体内代谢过程本文未作详细探讨,据文献报导^[1-17],隆膨可被机体迅速吸收、代谢和排泄,在体内可分解成20多个代谢产物,最终产物是硫酸盐和二氧化碳。其中70%通过肾脏排泄,30%经肝、胆进入粪便排泄,大约1%活性物质未经改变地从尿中排出,经过肾脏可于10—15小时内排泄完全。用放射性元素(S³⁵和C¹⁴)标记的药物在大白鼠上的实验证明:注射后48小时,仅约2%活性物质残留在体内。牛肌肉注射0.2毫克/公斤体重24小时后,在肌肉组织中已不可能证实有任何隆膨存在,甚至在注射部位只有0.09微克/克。

5. 不同动物不同个体对两个药物的反应存在很大差异:实验表明牛对两个药物较敏感,马则较迟钝。肌肉注射,马的剂量超过牛的10倍时,其镇痛效果尚不完全。山羊与绵羊对药物的反应亦不一致(表8)。

此外,据国外报导^[1,5],习惯于人的野生动物用药量小于野生的怕人的动物,但是总的看来反刍动物较为敏感。

个体不同对药物反应也不一致。相同的给药剂量一般都能出现一定的药理作用,但其作用强度却往往有明显的不同,这在上述实验动物中均有表现。

给药途径不同,维持的作用时间、作用强度也不同。马静脉注射比肌肉注射作用快,维持时间短,一般1毫克/公斤体重即可达深度镇静、镇痛、肌松和麻醉状态。而肌肉注射5毫克/公斤体重时(表7),个别马匹镇痛效果仍不全,但维持镇静的时间却较长。

6. 从上述初步药理实验可以看出二甲苯胺噻唑(Ⅳ)和二甲苯胺噻唑(V)具有用量小、作用快、副作用小、镇静和镇痛作用强、使用安全方便等特点,目前在国内外对反刍动物

特别是牛和水牛^[4]尚无理想镇麻药的情况下,使用上述两药作为镇麻剂,可以满足一般手术和治疗的要求。此外,由于动物处于清醒状态,并且其镇静作用较肌松作用出现的早,消失的迟,因此,在动物倒卧与恢复站立期间不存在摔伤的危险。手术之后一般动物可自行起立,减少了手术之后由于动物不能清醒而仍需照料的麻烦。

马对该药虽然不如牛敏感,但也有很强的镇静、镇痛和肌松作用,因此,建议作为马的镇静剂、肌松剂和镇痛剂用于某些保定和治疗。也可以用作麻醉诱导剂或麻醉剂。如果与其他麻醉剂(如水合氯醛)^[1,3]局麻药(如普鲁卡因)等配合应用进行某些马的大手术,不仅效果更好而且还可以减少其他药物用量和副作用,使麻醉效果更为安全可靠。

马一次静脉注射适于一些小的短时间的手术操作。如需延长作用时间可在前次给药后20~30分钟再连续给药。

同样根据上述两药的药理作用也可试用于某些其他有关疾病的治疗。

7. 给药剂量: 根据上述实验情况,初步推荐以下几个剂量:

表12 化合物(Ⅳ)和(Ⅴ)对于不同动物的给药剂量

动物	给药途径	剂量(毫克/公斤)	用途
牛	肌肉注射	0.2~0.5	适于俯卧姿势的手术和治疗
马、骡	肌肉注射	1~3	适于一般镇静、肌松和镇痛
马、骡	静脉注射	1	适于一般外科手术
羊	肌肉注射	1~3	适于一般手术和治疗

三、第二部分几种“二甲苯胺噻唑”类似物的合成及其镇痛、催眠作用的比较

为了寻找便于国内生产和临床应用的兽用镇麻新药,我们在合成隆膨(Rompun)的基础上进一步改变结构,合成了几种二甲苯胺噻唑类似物。

我们在本刊1977年第2期曾报道了2-(2,6-二甲苯胺基)-5,6-二氢-4H-1,3-噻唑(简称2,6-二甲苯胺噻唑)和2-(2,6-二甲苯胺基)-5-二氢-4H-1,3-噻唑(简称2,6-二甲苯胺噻唑)的合成方法及初步药理作用。并初步讨论了化学结构与药理作用的关系,验证了苯环上二个甲基取代基对产生良好镇麻效果的重要作用,指出了所述化合物中噻唑基和噻唑基对药物毒性大小的影响。本文补充报告2-(2,4-二甲苯胺基)-5,6-二氢-4H-1,3-噻唑(简称2,4-二甲苯胺噻唑)、2-(2,4-二甲苯胺基)-5-二氢-4H-1,3-噻唑(简称2,4-二甲苯胺噻唑)和邻甲苯胺基-5-二氢-4H-1,3-噻唑(简称邻甲苯胺噻唑)的合成及其镇痛和催眠作用。同时观察其腹腔及皮下注射小白鼠后的急性毒性,并与2,6-二甲苯胺噻唑和2,6-二甲苯胺噻唑以及药理活性较弱的2-苯胺基-5-二氢-4H-1,3-噻唑(简称苯胺噻唑)在同一实验条件下进行比较,以便于进一步了解化学结构与药理作用之间的关系,为选择药效好、毒性低和国内工业原料丰富、利于生产和临床应用的化合物提供参考。