

嵇汝运編著



神 經 系 統 藥 物 化 学

科 学 出 版 社

神 經 系 統 藥 物 化 學

嵇汝運編著

科 學 出 版 社

1963

內 容 簡 介

本书共分十五章。除第一章对葯物化学和第二章对神經系統葯物作了概括的論述外,其他各章对各种神經系統葯物的合成、疗效、副作用、在动物体内外的試驗、临床的記錄等方面都作了頗为詳尽的闡述;对这些葯物的合成路綫和作用机理亦作了探討,并提出了今后的研究方向;而且还对这些葯物的化学結構,以及它們的結構与葯理作用之間的关系作了清晰的闡述,从而为合成新葯物指出了可循的途径。編著者同时亦指出,寻找新葯物还必须了解机体、葯物和外來因素間的相互关系,才能总結出统一的指导性理論。本书搜集有关的国内外文献亦頗为丰富,尤其着重于介紹近年来的新文献。本书对葯物化学及葯物学研究工作以及有关学科的教学工作者与高年级学生,都有参考价值。

神 經 系 統 葯 物 化 学

嵇汝运 編 著

*

科学出版社出版 (北京朝陽門大街117号)

北京市书刊出版业营业許可証出字第061号

中国科学院印刷厂印刷 新华书店总經售

*

1963年4月第一版

书号:2708 字数:225,000

1963年4月第一次印刷

开本:850×1168 1/32

(京)0001—2,400

印张:8 3/4

定价:1.50元

前 言

解放以来,在党的英明领导下,我国制药工业有了飞跃的进步,人民保健需用的药物大多已能自给自足,近年来更试制成功数以百计的新产品,很多药品的质量也已达到或接近国际水平。从此,国外拥有的药物品种中绝大多数我们都已能自制,更进一步,国外未有的合成药物我们也正开始试行创造。各国成药的仿造或改良、使用的技术多半限于化学工艺范围;至于创造前所未有的新药,药物化学的知识便更为需要了。

无论中外各国,古代用以治病的药物大多是植物生药。十九世纪以后,从中分离出一些有效成分,但大多含量很低,价格昂贵,并且化学结构又较复杂,人工合成不易。为了企图简化结构,找出更易制备的药物,人们开始研究药物化学,找寻化学结构与药理作用间的关系。许多学者认为具有某种药理作用的不同药物,在分子中都有共同的基本结构,称为“有效基团”,这可说是药物化学发展的第一阶段。二十世纪三十年代以后,磺胺药物的发现揭开了合成药物的全盛时代,其间发现许多药物的作用机制是對抗作用,对抗在生物体代谢过程中产生重要功用的一些物质,后者称为代谢物。药物和代谢物在生物体内作用在同一受体,两者的结构都必须适应受体的结构,才易与它作用,那么药物和代谢物本身的结构自也应有很大程度的相似,因而在药物化学发展的第二阶段,化学结构与药理作用间关系的探讨每借助于代谢物的结构。默察国内外研究工作的趋势,今天正在药物化学发展第三阶段的前夜,药学者进而探讨研究生物体内受体的结构,以及受体所代表的化合物在机体生化作用中的功用,从受体的结构与功用联系药物的结构与效应,从而说明药物的结构对于药理作用的影响。总括說

来, 葯物化学的发展在过去偏于現象的总结, 将来可能着重理論的闡明, 而今天則正在过渡时期, 因此可以说: 葯物化学是尚在形成发展中的年輕学科。

化学結構与葯理作用間关系的探討, 虽属理論研究, 但找寻这規律的目的, 却为了以更有效的方法, 創造更多更好新葯, 为临床医疗服务。在另一方面, 找寻新葯的过程中又不免試驗了无数天然或人工合成的化合物, 其間千百个化合物中不一定能找到多少具有葯理作用的物質。确有葯理作用的化合物中, 又只有少数在有效剂量下毒性低、副作用少、能适合临床的要求。在这反复試驗中, 却积累了化学結構与葯理作用間相因相果的无数宝贵資料, 便于在葯物化学研究中进一步总结为規律和創造新理論。

在各种类型葯物中, 神經系統葯物在近二十年来发展异常迅速, 每年涌现不少新葯, 不仅因为在人体机能的調整方面, 神經系統起着主宰地位, 神經系統葯物用以調整許多机能紊乱, 在临床上有广闊的用途; 并且在生理学家、生物化学家、葯物学家等协力研究下, 对于传递神經冲动的一些化学介質已在近年来获有丰富知識, 为进一步研究开辟了探索的途径。倘将神經系統葯物研究中已获得的資料加以系統收集、分析整理, 非但对于神經系統葯物进一步寻找更多新葯有参考价值, 并且在葯物化学研究方面, 闡明化学結構与葯理作用間关系的規律与理論过程中, 似乎也是必要的先行工作。

葯物化学既还是在形成中的年輕学科, 国内出版的书籍較少, 論述化学結構与葯理作用間关系的更为不多, 因拟拋砖引玉, 在本书中試行系統地介紹若干种类型神經系統葯物的发展情况, 以及化学結構的变化对于葯理作用的影响。在收集的文献中, 偏重于近十年来新进展, 对于教科书上已有記載的葯物只作簡略的叙述。虽然也择要概述了几种重要葯物的合成方法, 却并不作为重点。本书写成后虽复經补充修改, 却因限于水平, 缺点必仍很多, 热望同志們批評指正!

本书承中国科学院葯物研究所高怡生教授、胥彬教授、金国章

同志、邹岡同志等审阅并提供了宝贵意见,药物研究所领导与周围同志给予了鼓励与帮助,特表谢忱!

嵇汝运

中国科学院药物研究所

1962年9月5日

目 录

前 言	vii
第一章 导言	1
药物与化学	1
生物对抗	2
影响药物作用的重要因素	2
立体异构	4
化学结构的改变	5
第二章 神经系统药物概说	7
神经系统的作用	7
交感及副交感神经系统	8
交感及副交感神经冲动的传递	9
神经系统药物概说	11
神经系统药物的展望	13
第三章 拟肾上腺素作用药物	15
第四章 拟胆碱作用药物之一——乙酰胆碱同型化合物	23
乙酰胆碱及其生理作用	23
带有各种官能团的季铵化合物	25
环状化乙酰胆碱	29
覃毒碱	30
第五章 抗肾上腺素作用药物	34
天然生物碱	34
苯基醚	35
苯并二氧己环类化合物	36
二氢间二氮茂衍生物	37
β -卤代乙胺	38
对二氮己环衍生物	42

交感神經阻斷葯	43
第六章 抗胆碱作用葯物之一——对抗蕈毒碱样作用的 化合物	48
阿托品及东莨菪碱	49
带有各种取代基的乙酸与氨基醇所形成的酯	52
氨基醇类化合物	57
酰胺类化合物	59
第七章 抗胆碱作用葯物之二——神經节阻斷葯	63
季铵盐	63
双季铵盐	64
不对称双季铵盐	71
胺盐	76
第八章 抗胆碱作用葯物之三——神經肌阻斷葯	85
箭毒	85
双季铵盐	86
胆碱醚	92
胆碱酯及酰胺	94
第九章 拟胆碱作用葯物之二——抗胆碱酯酶葯	102
毒扁豆碱及有关合成化合物	103
季铵盐	106
磷酸衍生物	110
第十章 局部麻醉葯	115
普鲁卡因及其有关化合物	116
酰胺	123
醚及酮化合物	131
氮己环衍生物	133
第十一章 抗組織胺葯	141
过敏症与組織胺	141
乙二胺衍生物	142
硫氮杂蒽衍生物	145
对二氮己环衍生物	147

二氫間二氮茂衍生物	147
羥基乙胺的醚衍生物	149
丙胺及丙烯胺衍生物	153
第十二章 催眠葯	158
巴比妥酸衍生物	158
巴比妥酸的合成	163
非巴比妥类催眠葯	165
第十三章 抗惊厥葯	170
巴比妥衍生物	170
乙内酰脲衍生物	171
1, 3-氧氮杂戊环二酮衍生物	173
丁二酰亚胺衍生物	175
三氮杂戊环二酮	176
酰脲与酰胺衍生物	177
第十四章 安神葯	183
安定葯及中枢松弛葯	184
蛇根草中生物碱	184
硫氮杂蒽衍生物	187
二苯甲基化合物	196
氨基甲酸丙酯	197
苯并二氧己环衍生物	199
氮杂环化合物	201
回苏葯及抗抑郁葯	202
交感性胺及其类似化合物	203
胍化合物	206
致幻葯	208
安神葯的作用机理	211
第十五章 鎮痛葯	219
嗎啡及其分子上基团的改变	219
嗎啡喃及苯并嗎啡烷衍生物	223
度冷丁及有关化合物	227
普魯丁及普魯梅多尔	233

美沙酮及其同型化合物	239
氨乙基苯并咪唑	246
延胡索素	247
中英对照名詞索引	254
英中对照名詞索引	261

第一章 导 言

药物与化学 药物是人类用以与疾病斗争的武器，它本身是具有生物作用的化学物质。药物的应用虽已经历了漫长岁月，但是它的生物作用及化学成分间的关系在过去却并未获得应有的重视。直到本世纪初期，把用作局部麻醉剂的天然生物碱“可卡因”的化学结构研究清楚，继而对有关结构化合物进行了试验，终于导致合成药物的发现，才使人们认识到化学结构对于药物作用的重要性。本世纪三十年代后，磺胺药物的问世开始了合成药物的全盛时代，优良的疗效非但改变了医治疾病的面貌，其化学结构与药物作用的关系更予人以更深入的理解。从此，药物化学便逐渐形成专门学科了。

随着现代科学日新月异的进步，各种类型特效新药正在不断涌现，这些陆续问世的药物分别经下列三种途径发现：(1)发现生物碱、激素、维生素等天然产品的生物作用适于药用后，许多天然产品也改以更为经济的合成方法制备；(2)模仿或改造天然产品的部分结构以合成新化合物；天然产品中有的带有不良副作用，有的来源有限，改良结构以后，非但减少了副作用，且可以合成供应，更降低了价格；(3)也有并不凭借天然产品结构，而从一些理论或想法出发，制成具有生物作用的化合物，又几经改良，终而成为新药。

无论改造天然产物，或完全设计合成化合物，首先找到的化合物虽有若干生物作用，却不尽合乎药用；有的治疗作用不强，有的不良副作用太多。进一步继续制备并试验无数类似结构化合物，从而掌握化学结构上的细微改变对于药物作用的影响，必能逐渐设法使需要的药理作用不断增强，不良的副作用分别去除或降低，终于导致合乎临床应用药物的发现。总结不同类型药物的化学结构

与葯理作用間关系,又为发现更多新葯提供宝貴綫索。

生物对抗 葯物使机体功能增进的作用叫做兴奋作用,使机体功能降低的作用叫做抑制作用。

生物的生命活动伴随着无数生物化学变化。生化反应循着一定规范进行,保证了机体的正常代谢。各种不同酶的催化作用,控制了一系列互相配合着的生化反应。酶是具有高度特异性的复杂物质,它只催化特殊的变化。葯物引入机体,常足以影响体内的生化变化,有的使某种反应变速,引起机能亢进,表现的是兴奋作用;有的使某种变化趋缓,发生机能降低,表现的是抑制作用。

机体的生化变化究竟怎样影响生理作用,现在还很少了解。酶的化学结构更是耐人寻味。在另一方面,却已在体内找出一些代谢过程中起着重要作用的物质,有些还称为“生长因素”。如果找到一些物质,能与“生长因素”相对抗,影响其生化反应,便也将改变机体的生理作用,因而达到兴奋或抑制的目的。

怎样对抗“生长因素”的生化反应?一个可能是用作葯物的物质与“生长因素”的化学结构相近,因此与酶的亲和力相仿,便能以竞争的姿态争先与酶作用,相对地便减少了“生长因素”与酶作用的机会,于是固有的生化作用受到了干扰,原来的生理反应发生了改变。这种作用机理,叫做生物对抗,是近代葯物学中广泛应用的原则。

乙酰胆碱、肾上腺素、组织胺等物质已证明在人体内产生重要的生理作用,许多类似结构物质与之发生竞争作用,从而改变其原有的生理作用,有的使作用增强,有的使作用减弱,详情将在以后各章中讨论。

影响葯物作用的重要因素 吸收、分布、代谢是影响葯物在体内作用的重要因素。

葯物必须可溶于水,才能由体液运转至作用所在。机体以内,葯物还必须越过若干半透膜,始能深入组织,发挥葯效。口服葯物必须经过胃肠道吸收。作用于中枢神经葯物,必须透过血脑屏障。葯物必须可溶于脂,才能透过这些半透膜。这样,葯物必须既溶于

水,又溶于脂,有一定油水分配比例。因此,在药物的化学结构中,往往都带有亲脂的有机基团,另一方面,又必须带有一个亲水的极化基团,才能达到一个适宜的油水分配比例。药物中一般常见的亲水基团有羧基 -COOH ,磺胺基 $\text{-SO}_2\text{NH}_2$,氨基 -NH_2 或取代氨基 -NR_2 ,季铵基 -NR_3^+ 等,羟基 -OH 也有若干亲水性。常见的亲脂基团则有苯基 $\text{-C}_6\text{H}_5$,或其他芳香基,烷基 $\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}$,酯键 -COOR ,醚键 -COR ,醚键 -OR ,硫醚键 -SR 等。

药物进入体内,必须在作用的部位有较高浓度,才能充分发挥效用。因此,理想的药物在体内分配时大部分集中在发生作用的组织所在;反之,如果在各种组织内普遍平均分配,非但药效不显,而且药物也势必与其他组织发生作用,因而引起毒性及副作用。

药物一经进入体内,机体常会通过代谢将它排除体外,排除的迟速,势必影响药物的效用。如果药物未及发挥作用,就已受到代谢作用排除,药物便将无效,或者有效时间太短;反之,如果药物效用已经发挥,而仍迟迟不被排除,蓄积体内,势必产生副作用。理想的药物,必须有适当的排除时限。其次,药物有效时间的长短,也影响给药方法。持续期短的药物不适于口服,因为口服药物要经过胃肠道吸收,相隔较长时间才能到达作用部位。

药物有的直接排泄体外,有的先经某种化学变化,然后排泄。易溶于水的物质往往排泄较快,难溶或不溶于水的物质排泄较慢,可能先经过代谢变化,成为水溶性物质,然后排出体外。至于代谢变化,不外氧化、还原、水解、酰化、甲基化以及与葡萄糖醛酸或若干氨基酸等缩合。凡化学结构上易于发生代谢反应的,便易于代谢去除。硫化化合物易受氧化,含硫的催眠药的有效时间便较短。酯键很易水解,酯键药物的持续期便不长。带有羟基的化合物易与葡萄糖醛酸缩合,然后排泄体外。若干脂溶性物质蓄积在体内脂肪中,不易进入体液或血液中,排泄或代谢便也较慢。机体不同部分的组织或酶有着不同化学结构,与药物的亲和力也就各异。研究药物的化学结构对于在各种组织内的吸收影响,足以了解那些药物有着更为满意的分布情况。

葯物化学的目的之一,正是研究葯物的物理与化学性質,試驗化学結構的变异对于吸收、分布、代謝的影响,以便終于能找出理想的葯物。

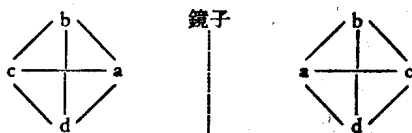
立体异构 化合物的同素体由于所带原子或基团在空間排列不同,发生异构現象,称为立体异构。立体异构又有几何异构及旋光异构之分。

化合物的两个原子間如以单鍵結合,原子間可以自由旋轉;如果两个原子以双鍵結合,或相連成环时,自由旋轉便受到限制,这两个原子所带的不同基团的空間排列有下列两种可能,也即成为几何异构体:



通常把两个相同的基在同一边的化合物叫做順式异构体,不在同一边的称为反式异构体。如果四个基都不同,便将两个較相似基团在同一边的叫做順式。

原子間虽以单鍵相連,但如一个原子带有四个不同取代原子或基团的,也有可能发生立体异构。在立体結構上碳原子的四个单鍵成为正四面体,碳原子本身处在四面体的中心,四个取代基分占四面体的四个頂点。如果这四个基团各异,便能成为两种立体异构,两者的关系有如鏡子旁的实物与鏡象:



这两种异构体能将偏光面旋轉,一个将偏光面向左轉,这异构体便叫做左旋体;另一个向右轉,叫做右旋体。这种异构現象叫做旋光异构。旋光异构不仅发生在带有四个不同取代基的碳原子的化合物,如果分子本身不对称,能成为两个鏡象般的空間排列异构体的,也可发生旋光异构,詳情請參閱有机化学書籍。

藥物化學中對於立體異構的興趣，淵源於異構體藥理性質的不同。就腎上腺素而論，左旋異構體的生理作用效能達到右旋體的 27 倍。以後各章中還要說到立體異構體的藥理性質不同的許多實例。

藥物進入體內，多半要與酶或組織作用，可是酶或組織的成分也多屬立體異構體，其所帶基團也有一定的空間排列。這些基團與藥物所帶的基團，當有一定的作用力才能使藥物吸附在組織或酶上。那麼，顯然一種排列的藥物分子與酶的作用力會大於另一種排列，也就是說一種立體異構體與酶的吸附力大於另一種異構體。由於兩種異構體吸附力的強弱不同，便會發生不同程度的生化反應，或者產生不同的分配以及不同速率的代謝，因而影響藥理作用強度的互異。天然藥物多屬一種立體構型，合成藥物却常為兩種異構體的混合物，便須設法將其分開。

化學結構的改變 一種新藥物的問世，常會引起藥學工作者的興趣，試將其分子結構改變，借以觀察它對於藥理作用的影響，從中進一步再找尋新藥。有些改變會影響藥物的療效，或是加強了，或是降低了，從中獲得一些規律；有些改變會影響藥物的毒性或副作用，試驗的目的是探求怎樣減少不良副作用；有些改變會影響藥物的物理或化學性質，因而影響在體內的分配、吸收、排泄，從這些結果還能改變藥物的劑型或給藥途徑。

在研究藥物的化學結構與藥理作用間關係時，必須認識一個藥物的藥理作用，取決於其化學結構整體以及因而產生的理化性質，包括帶有的基團、空間排列、電子密度的分布、溶解度、酸鹼度等。另一方面，在產生同樣類型藥理作用的諸種不同化合物中，往往又有共同的結構因素，這因素可稱為產生這藥理作用的主要結構。在改變化學結構的試驗中，初期的目的往往是尋找分子中哪一部分是主要結構。例如腎上腺素類似藥多為苯乙胺衍生物，那麼苯乙胺是產生擬腎上腺素作用的主要結構；在各種不同天然或合成的鎮痛藥中，結構上多有一個季碳原子，並以兩個碳原子的碳鏈，連結一個叔胺基團。當然，主要結構並不限於帶有某些基團，

也可能是某种典型的电子密度分布。

药物的分子中除了主要结构以外,还有其他结构部分,药物化学研究便接着试行改变这部分结构。有的将其中烃基的碳原子更动,制成同系物,例如甲基换以乙基,苯基换以苄基;有的将分子中的官能团的性质改变,例如酯键换以酰胺,羟基换以巯基,酮键换以亚砷基;有的将分子中的某个原子或某个基团换成电子等排异构体,例如氮原子换以磷原子或砷原子,苯基换以硫茂基或氮茂基;有的将分子中取代基的位置更变,例如将 α -位置上的取代基(即在官能团旁第一个碳原子上的取代基)迁移至 β -位置(即在官能团旁第二个碳原子上的取代基)上,或自苯环的邻位改换至对位或间位上;有的增加或减少分子中的取代基团,加进取代基团足以增加空间阻碍,从而减低化合物的化学活性,加进亲水或亲脂性的基团更能影响药物在油水中的分配比例,从而改变药物在体内的渗透吸收。

究竟怎样改变结构才能导致理想的药物呢?每类药物或是各个化合物的情况都有所不同,在以后各章中,将分别叙述各种药物化学结构的改变对于疗效以及副作用的影响。然而,进一步将各别药物的变化关系总结为各种不同类型药物的共同规律,却是药物化学的研究方向。

第二章 神經系統藥物概說

神經系統的作用 按照巴甫洛夫(Павлов)神經論的觀點,神經系統是複雜機體的一切活動的指揮者與調整者,例如人類的一切活動,包括思維、動作、對外界的感覺與對環境的適應,莫不由神經系統起着主導作用。有機體是完整的統一體,機體的各部分不但保持着密切的聯繫,並且也有着動的平衡,這種聯繫與平衡是通過中樞神經的活動而保持着的。同時,有機體與其周圍環境之間也保持着密切的聯繫與平衡,這也是中樞神經的活動範圍所能達到的。中樞神經系統活動的基本方式是反射,反射是生物對外來動因發出的必然的又是規律性的反應。反射有條件反射與非條件反射之分。非條件反射是先天的,是動物生下來就有的永久性的神經聯繫,是對於直接有利或有害的事物本身的反應,例如嘔吐、咳嗽等;條件反射是後天性的,是動物與外界環境多次接觸過程中逐漸養成的暫時性神經聯繫,是對於信號刺激發生的反應。

反射活動包括神經系統的一系列活動,例如人體受到光、聲、氣味等外界刺激時,先由身體外圍的眼、耳、鼻等感受器發生興奮,興奮傳布到神經末梢便轉為神經衝動,通過了傳入神經,傳遞到中樞神經系統,經過中樞神經系統的分析與綜合,並各個中樞之間的聯繫,便把神經衝動傳遞到傳出神經,再到達肌肉、腺體等各種效應器,發生機體對這刺激的各种反應,例如肌肉收縮、腺體分泌等。上面說到的感受器是感受體內外各種刺激的結構,胃空時感覺餓,膀胱積尿時感覺脹,是內部感受器受到刺激引起的;味覺、嗅覺、視覺、觸覺等則系外部感受器受刺激所引起的。傳入神經起始於感受器,傳出神經則終止於肌肉或腺體。肌肉按其構造與特性,可分為橫紋肌、平滑肌和心臟肌。橫紋肌(又稱骨骼肌)是附着在骨骼上的肌肉,往往一端附在某一骨上,另一端又附在另一骨上,收縮時