几类作用于神經系統的药物

稽汝运

（中国科学院药物研究所）

有机化合物用作药剂已有很久的历史，十九世紀合成药品开始問世。Ehrlich 發現了許多对于細菌及寄生虫具有作用的化合物以后，药物化学一些基本理論逐漸創立，本世紀三十及四十年代中磺胺药物的輝煌成就，更使药物的化学結构以及药理作用間的关系变为魅人的課題。磺胺与对氨基苯甲酸間对抗作用的發現揭开了药物化学新的一頁，科学家掌握了对抗作用这一武器，設計制成了無数新药，在医疗各方面获有应用。新近十余年来药物化学發展集中在作用于神經系統的药物，新药的出現日新月异，發表的論文数以万計。神經系統支配着机体各部分的活动，药物对于神經系統的作用会有深远的影响，在临床上也有广泛的应用。本文因限于篇幅，祇列举几类药物的进展，虽是挂一漏万，却也可見药物化学發展的一般情况。

对抗及加强乙酰胆鹼作用的物質

支配內脏、平滑肌及腺体的傳出神經叫做自主神經系統，它又分为交感与副交感两种体系，內脏器官同时受这两种神經系統的支配。交感与副交感系統的机能互相对立但却互相配合。例如交感神經使心跳加快加强，促进血管收縮因而升高血压；副交感神經却使心跳减慢，使血管舒張因而降低血压。这两种神經系統的兴奋或抑制，調节并平衡了机体的活动。

自主神經从中樞到达內脏間在周圍部分要更換一次神經原，然后到达效应器，这两神經原叫做节前纖維与节后纖維。当交感或副交感神經节前纖維受到兴奋时，在末梢釋放化学物質，这物質引起节后神經原的兴奋；节后神經纖維也是以釋放化学物質的方式将神經刺激傳达到器官，借以支配器官的活动。交感或副交感神經节前纖維釋放的傳导物質，以及副交感神經节后纖維釋放的都是乙酰胆鹼(I)。如果找出一些

$CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3\ OH^-$

(I) Acetylcholine

物質来对抗或加强乙酰胆鹼的作用，就足以影响自主神經系統的傳导，也就影响了这神經系統所支配的器官的活动。

神經节阻滯劑[1] 在节前及节后神經纖維間对抗乙酰胆鹼的神經兴奋傳导作用的物質称为神經节阻滯劑。交感及副交感神經节前纖維既都依賴乙酰胆鹼傳导神經兴奋，神經节阻滯劑就能同时麻痹这两种神經系統，因而影响了两种机能相反的神經系統間的平衡。正常副交感神經抑制的去除可使心跳增加，交感神經收縮冲动的阻断可使血管舒張，血压降低。临床上这些物質作为降低血压，舒張动脉，手术时减少流血等用途，对高血压性头痛、消化性潰瘍痛、絞痛、灼性神經痛等也有止痛作用。

神經节阻滯劑大多是季銨盐，乙酰胆鹼 (I) 是一个季銨盐，与它有竞爭作用的必是結构相近的物質。四乙基季銨盐 (IIb) 是化学結构最簡单的阻滯劑，其近氮的碳原子上引进側鏈更能加强作用，例如二乙基二异丙基季銨盐(III)的作用較四乙基季銨盐加强了十二倍。这些簡单季銨盐临床上早已不用，因为后来發現二季銨盐，例如戊烷-1,5-双三甲基季銨盐 (Pentamethonium) (IVa) 及已烷-1,6-双三甲基季銨盐 (Hexamethonium)(IVb)的作用要强得多。这两个

$R_4N^+\ X^-$

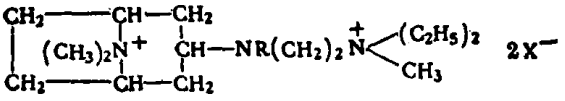
(II) a, $R=CH_3$
b, $R=C_2H_5$
c, $R=C_3H_7$

$(C_2H_5)_2(CHCH_3)_2N^+\ X^-$
$\quad\quad\quad

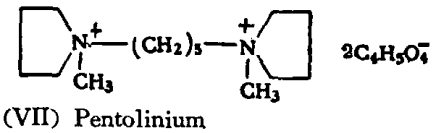
$R_3N^+(CH_2)_2Z(CH_2)_2N^+R_3$ $2X^-$

(V) a, Z=NCH_3 Azamethonium

b, Z=O c, Z=S



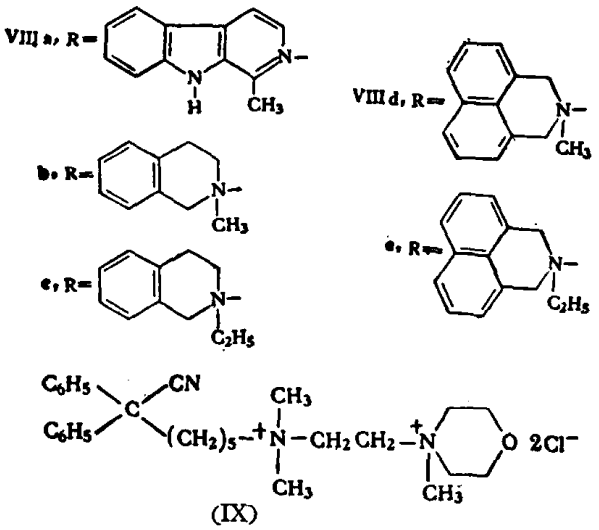
(VI) R=H 或 CH_3, X=Br 或 Cl



(VII) Pentolinium

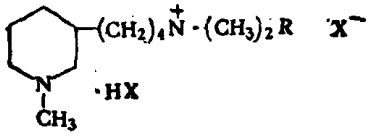
烷烃二季铵盐对于交感及副交感神經都能麻痹，因此在机体內产生的效应是多方面的，可是临床治病却祇求一种或少数几种作用，与之俱来的副作用是不希望的。治疗高血压病时企求降低血压作用，与之俱来的胃腸道运动的降低却又引起不便，因而作用富于特异性的药物是医疗应用的要求。新近 Gray 等[6]指出如果双季铵盐中一个季铵是較大的环状胺基所組成，而另一个却为三甲基氨基等較小基团时，具有强烈并持久的降低血压作用，但降压的程度并不与交感神經阻断的程度成正比例。化合物 VIIIa, b, c, d, e 是一些典型的化学結构，从这些类似的化合物中可能有希望找出副作用較小但降压效能却强的药物。Adamson 等[7]也找出許多含有羥、腈、醚、酯及双鍵等功能团的二季铵盐，其中 IX 在临床試驗中降低血压的时間长达 7—12 小时，而且副反应很小。

$R^+-(CH_2)_3-N^+(CH_3)_3$ $2Br^-$



(IX)

季铵盐口服的吸收不規則，对药效有影响。新近



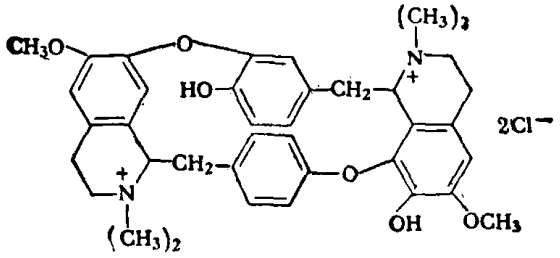
(X) a, R=CH_3

b, R=H

报导[8]叔胺盐中可找到神經节阻滞剂，例如在氮六圜衍生物 (X) 中，季铵盐 (Xa) 及叔铵盐(Xb) 都有时間較长的降低血压作用，可是后者毒性較低，治疗指数較为有利。找寻更多副作用小、吸收良好的有效叔铵盐将是神經节阻滞剂研究中不可忽視的方向。

神經肌阻滞剂[9] 副交感神經兴奋时在节后纖維也釋放乙酰胆鹼(I)，乙酰胆鹼再刺激肌肉使其發生收縮运动。如果一种物質在神經纖維与肌肉間对抗乙酰胆鹼的作用，它便能阻断神經兴奋向肌肉的傳遞，因而麻痹了肌肉。这种物質叫做神經肌阻滞剂。临床上在手术时用它放松腹部肌肉，借以减少全身麻醉剂的用量，因而降低过度麻醉剂引起的副作用；神經失常患者电疗时也用它以减低肌肉的搐搦。

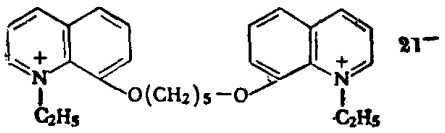
首先發現的神經肌阻滞剂是南美的箭毒，其中主要生物鹼有南美防己鹼(Tubocurarine)(XI)。后者虽有强大的神經肌阻滞作用，它却也能阻断神經节的傳导以及导致組織胺的游离，因而引起血压下降、支气管痙攣等副作用，它对于肌肉的麻痹延至呼吸肌时并使呼吸停止而呈窒息。因此合成药物的研究集中在怎样保持天然生物鹼的作用但避免不良副作用。



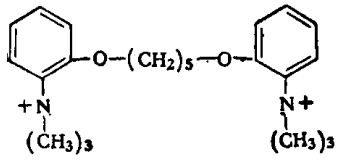
(XI) d-Tubocurarine chloride

南美防己鹼(XI)是一个二季铵盐。合成药物也模倣了这种結构，首先合成的是喹啉(XII)及苯胺衍生物(XIII)。它們的神經肌阻滞作用的强度与天然生物鹼相似，但也同样具有若干神經节阻滞作用，临床使用便有困难。其后研究轉向了結构較簡单的烷烃-α,ω-二季铵盐(IV)，發現以癸烷衍生物 (IVc) 作用最强，效能甚至較南美防己鹼更高[10]。烷烃二季铵盐中带有季铵的碳原子上引进取代基团足以削弱其作用，例如1,10-二苯基癸烷-1,10-双三甲基季铵盐(XV)是IVc的相似化合物，祇是季铵基連接在仲碳原子上，神經肌阻断作用却祇有IVc的十分之一[11]。上述許多药物中两个季铵基的距离是15Å 左右，或是間隔了十个碳原子，劳杜立芯(Laudolissin)[12](XVI)的設計一方面根据了这十个碳原子碳鏈，另一方面又按照了天然生物鹼的部分化学結构，它是一个作用很强的神經肌阻滞剂，而且有效时間长，因此临床上适用在較大手术。

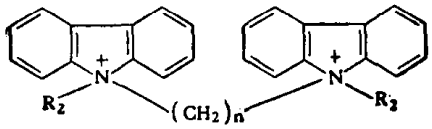
乙酰胆鹼 (I) 本身是一个季铵盐，与它結构相近的物質应当易于与它竞爭，也即易于对抗其作用，在



(XII)

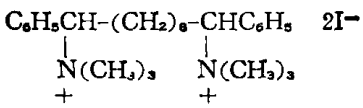


(XIII)

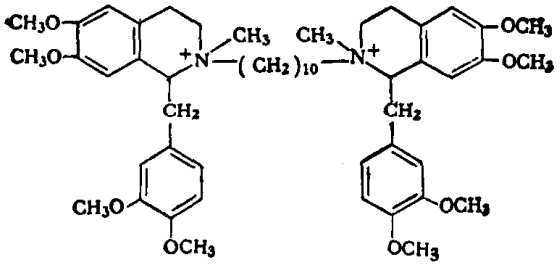


(XIV) a, R=CH_3

b, R=C_2H_5

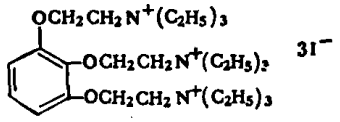


(XV)

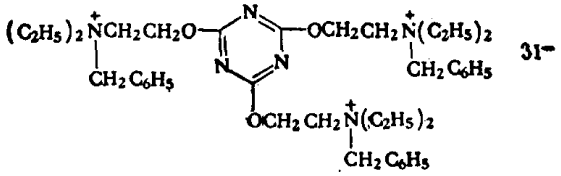


(XVI) Laudolissin

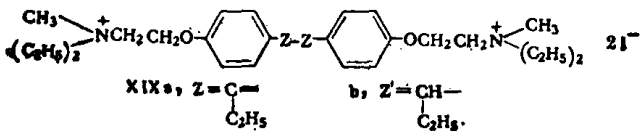
这样想法下不少胆鹼的醚或酯及其有关化合物曾經合成并試驗，其中邻苯三酚的三乙基-2-羟乙基季銨醚(Gallamine triethiodide) (XVII)[13]与南美防己鹼的作用相似，有效时間稍短，但对呼吸肌的抑制作用却較小，医疗上在不大的手术时使用它放松肌肉。Hohmann 等[14]报导与它結构类似的三氮杂苯衍生物(XVIII)的阻断效能更要高好几倍。若干1,2-二苯乙烯(例如XIXa)及1,2-二苯乙烷(例如XIXb)不但作用較南美防己鹼为强，而且有效时間也远长[15]。胆



(XVII) Gallamine triethiodide



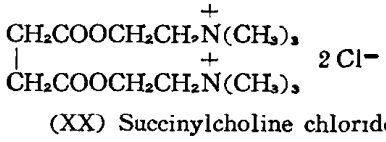
(XVIII)



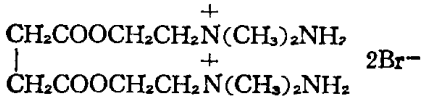
XIXa, Z=C(=CH_2)C_2H_5　　b, Z=CHC_2H_5

鹼的丁二酸酯(XX)[16]分子中季銨基的距离与IVc分子中相仿，也有与IVc相似的神經肌阻滞作用，可是它在体內能受胆鹼酯酶的催化迅速水解，因此有效时間特别短，临床手术进行时如果連續滴入靜脉，却反因其作用短促而易于控制肌肉放松的程度，它的副作用也較少，因此医疗上广用在較小手术。XXI及XXII是丁二酸二胆鹼酯(XX)的相似化合物，但作用远不及后者强[17]。酰胺水解較酯为难，作用时間自应較长，醌化合物(XXIII)[18]可以視作酰胺，它的作用强有效时間长，因此在較长手术时获有应用。

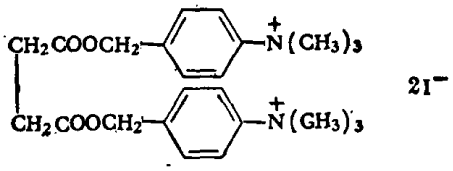
除上述許多季銨盐外，Megirian 等新近报导[19]若干螺构化合物(XXIV)及其氫化产物的神經肌阻断



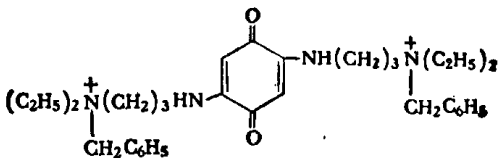
(XX) Succinylcholine chloride



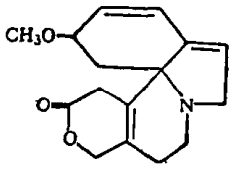
(XXI)



(XXII)



(XXIII) Mytolon



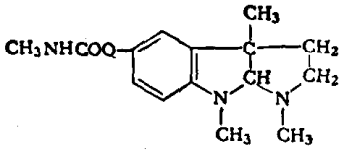
(XXIV) β-Erythrolidine

作用很强，这些化合物都是叔胺，可是螺旋結构改变后作用便消除了。

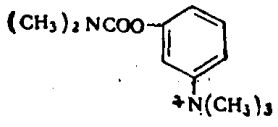
抗胆鹼酯酶药物[20]　乙酰胆鹼既在許多不同处所担負着神經兴奋的傳导作用，它所引起的生理作用也就是多种多样的：引起血管的扩大，血压的降低，心脏的抑制，瞳孔的縮小，胃、腸、膀胱和子宫平滑肌的收縮，以及涎液、泪液、胃液、胰腺及汗腺等的分泌。可是在另一方面，乙酰胆鹼一經釋放，立即受胆鹼酯酶的催化水解，变为胆鹼，因此乙酰胆鹼的生理作用祇是短暫的。如果一个化合物能抑制胆鹼酯酶的催化作用，乙酰胆鹼在体內存在时間将获延长，它的生理作用也就因而加强。抗胆鹼酯酶药物在临床上作

为控制手术后的腹部膨脹、蓄尿以及胃腸道的弛緩等用途。这些药物并且是上节所述神經肌阻滯剂的对抗剂，当在手术时由于神經肌阻滯剂的作用而呼吸受抑制时，抗胆鹼酯酶药物的应用足以恢复呼吸肌的功能。

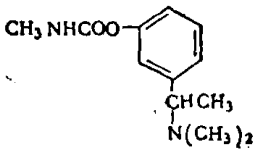
西非洲所产毒扁豆中的生物鹼毒扁豆鹼(Physostigmine, Eserine) (XXV)是最先發現的胆鹼酯酶抑制剂，XXVI 及 XXVII 是簡化其結构合成的新药，它們都是氨基甲酸的苯酚酯，抑制胆鹼酯酶的效能約与天然生物鹼相仿，其中普魯斯的明 (Prostigmine)(XXVI)在临床上用在收縮瞳孔。沒有酰化的相应羥基苯季銨盐(XXVIII)的抑酶作用远較 XXVI 为弱，但对抗神經肌阻滯剂的效能却很强[21]，其中 XXVIIIb 的副作用較小，临床已經使用。許多羥基杂环化合物的氨基甲酸酯也有抑制胆鹼酯酶的作用，其中最著名的是3-羥基吡啶的二甲氨基甲酸酯 (Pyridostigmine)(XXIX)，医疗上用以医治肌力衰弱。3-羥基吡啶的若干 Mannich 鹼 (XXX)[22]虽是叔胺化合物，效能却与 XXIX 相近，尤其增进肌肉紧



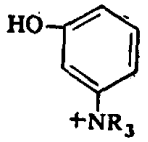
(XXV) Physostigmine



(XXVI) Prostigmine

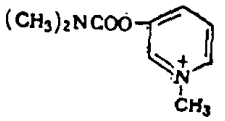


(XXVII) Miotine

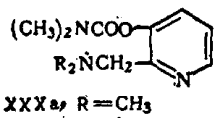


XXVIII a, $R=CH_3$

b, $R_3=(CH_3)_2C_2H_5$ Tensilon



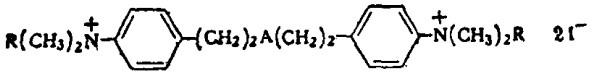
XXIX Pyridostigmine



XXX a, $R=CH_3$
b, $R=C_2H_5$

張的效能很强，而且有效时間也較长。

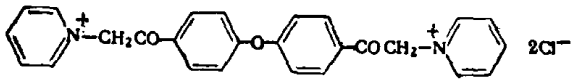
四烷基季銨盐(II)与乙酰胆鹼(I)的化学結构相近，也有抑制胆鹼酯酶作用，其中尤以 IIc 作用最强。烷烴二季銨盐 (IV, n=8−12) 的作用更强，但因也能阻断神經纖維与肌肉間的兴奋傳导，临床上不能单純地用为胆鹼酯酶抑制剂。Fulton 及 Mogey[23]找到若干含有羰基 (XXXIa) 及羥基 (XXXIb) 的相似化合物，不但抑制胆鹼酯酶的效能很强，并且特异性較高，神經肌阻滯作用不大，其中 XXXIc 还是神經肌阻滯剂的有效对抗剂[24]。Long 等[25]在比較了一系列芳醚衍生物以后，發現以 XXXII 的效能最强。XXXIII 是相似化合物。值得注意的叔銨盐 (XXXIIIa)及季銨盐(XXXIIIb)的效能相仿[26]。



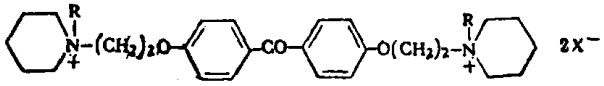
(XXXI) a, A=CO

b, A=CHOH

c, A=CO, $R=CH_2{:}CHCH_2$



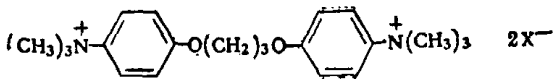
(XXXII)



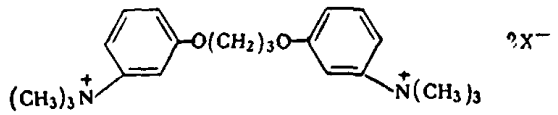
(XXXIII) a, R=H, X=Cl

b, $R=CH_3$, X=I

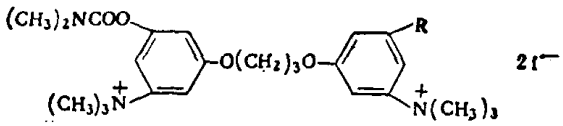
二季銨盐 (XXXIV, XXXV) 是胆鹼酯酶抑制剂，如在 XXXV 分子上再引入二甲氨基甲酸基后，作用更有極大的增加[27]。XXXVIa 及 b 的效能較 XXXV 高出了百万倍，这表明除了季銨陽离子的靜



(XXXIV)



(XXXV)

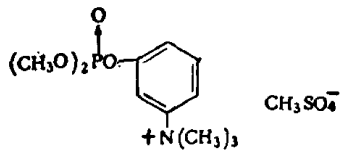


(XXXVI) a, R=H

b, $R=(CH_3)_2NCOO$

电吸力外，酯鍵与酶間的吸引力更增加了酶与药物間作用的力。

磷酸酯是假性胆鹼酯酶抑制剂，多为有毒物質，在农業上用作杀虫剂，但若干羥基苯基季銨盐的磷酸酯(例如 XXXVII)对眞性胆鹼酯酶却也有很强的抑



(XXXVII)

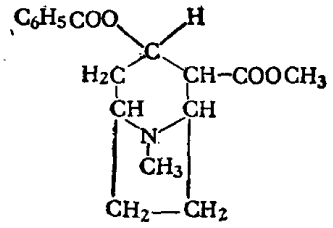
制作用[28]，而且作用时間也較长。

局部麻醉剂[29]

局部麻醉剂是在某一范圍內暫时阻断神經傳导使

失去痛覚的药物，在若干外科手术上用以止痛。局部麻醉剂止痛范圍的大小可由給药方法而异。例如，表面麻醉时将药施用在粘膜表面，祇有淺部的感覚神經末梢被麻痹，因此止痛范圍較小；浸潤麻醉时将药注射在皮下，較深处感覚神經被麻痹，止痛范圍較表面麻醉为大；在傳导麻醉时将药注射到神經干枝周圍，因此这神經所分布的区域都失去了痛覚。局部麻醉剂的机理尚未弄清，但也可能对抗乙酰胆鹼与某种酶的作用。

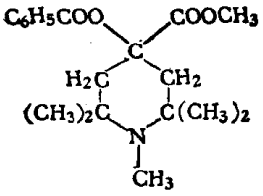
远在十九世紀后期，可卡叶中的植物鹼可卡因(Cocaine)(XXXVIII)就已用作局部麻醉剂，可是这个药物不但可能成癮，并且毒性太大，注射麻醉曾



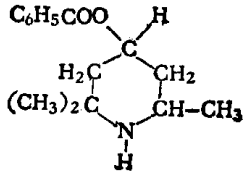
(XXXVIII) Cocaine

發生过多起中毒死亡事故，它的水溶液也很不安定，煮沸消毒就足分解，因而另找新药便有必要。

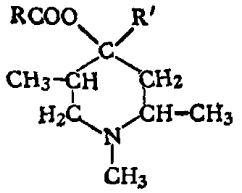
氮六圓衍生物 簡化可卡因化学結构首先合成了α-优卡因 (α-Eucaine) (XXXIX)，并再簡化成β-优卡因 (XL)。这两个药物的毒性虽較可卡因为小，但对組織有刺激，临床上早年一度应用便廢止了。自从普魯卡因（見下节）兴起后，这类化合物就不再研究，可是新近苏联学者 Назаров 等[30]簡化α-优卡因的結构，并且将分子上的苯甲酸改为其他酸基，合成一系列1,2,5-三甲基-4-烷氧羰基-4-羥基氮六圓的有机酸酯(XLI)，药理試驗發現其中肉桂酸酯(XLIa)，苯丙酸酯(XLIb)以及苯氧基乙酸酯(XLIc)的麻醉作



(XXXIX) α-Eucaine



(XL) β-Eucaine

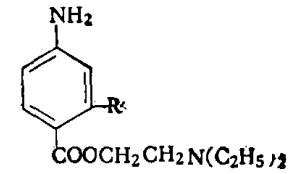


(XLI) a, R=C_6H_5CH:CH, R′=$COOCH_3$
b, R=$C_6H_5CH_2CH_2$, R′=$COOCH_3$
c, R=$C_6H_5OCH_2$, R′=$COOCH_3$
d, R=C_6H_5CH:CH, R′=C_6H_5
e, R=$C_6H_5CH_2CH_2$, R′=C_6H_5
f, R=$C_6H_5OCH_2$, R′=C_6H_5

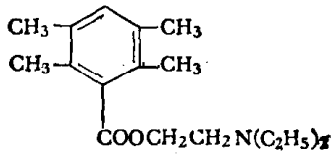
用很强而毒性較低。这三个化合物的甲氧羰基改成苯基后的相应化合物(XLId, e, f)也是毒性低的良好麻醉剂[31]。这些新化合物的麻醉作用都較可卡因强。

普魯卡因及其有关化合物[32] 普魯卡因 (XLIIa)是优卡因分子中氮六圓拆开的衍生物，它的毒性低，不易成癮，对組織沒有刺激，因此在現代临床上广获应用。外科手术有大小，所需时間也有长短，对麻醉药物的强度及有效时間的要求也随而不同。普魯卡因的麻醉作用不强，有效时間也短，較大手术势須連續注射，引起不便；它的穿透力也小，只能用作注射麻醉，因此有必要找寻作用更强有效时間更长的新药。

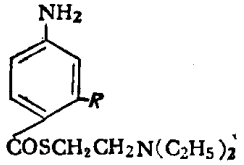
普魯卡因的有效时間較短可能由于它在体內易于水解，如在分子中苯环上引进取代基团应增加位阻而延迟水解。羥基普魯卡因 (XLIIb) 与其丙基醚 (XLIIc) 以及氯代普魯卡因都是取代化合物，后者(XLIId)不但有效时間較长，并且毒性也只有普魯卡因的一半，穿透力也較好，临床已經采用。被高度取代的 XLIII 的苯环上虽不帶氨基，麻醉作用也較普魯卡因加倍，有效时間更大为延长[33]。硫代普魯卡因(XLIVa)不但作用較强，生效也較速，邻位上如再引进取代基团，作用更为加强[34]，XLIVb 及 XLIVc 都是强麻醉剂。



(XLII) a, R=H Procaine
b, R=OH Hydroxyprocaine
c, R=OC_3H_7 Ravocaine
d, R=Cl Chloroprocaine



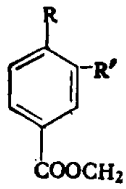
(XLIII)



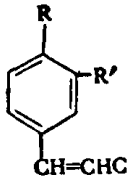
(XLIV) a, R=H Thiocaine
b, R=OC_3H_7
c, R=OC_4H_9

普魯卡因的氨基如烷基化后也增强麻醉作用，可是同时也增高毒性；作用及毒性也随着烷基中碳鏈的增长而增加。例如N-丁基同系物(Tetracaine, Pontocaine)(XLVa)的麻醉作用約为普魯卡因的10—15

倍，毒性也高出6—10倍，临床上应用在表面麻醉。这氨基并也可以别的适当基团取代，异丙基衍生物(XLVb)的麻醉作用較普魯卡因略有增强[35]，烷氧基取代物(XLVc)更使作用加强毒性減低[36]，二烷氧基取代物(XLVd)的作用更强[37,38]，其中尤其3-甲氧基-4-乙氧基化合物(XLVe)的麻醉作用为普魯卡因的八倍，相应的肉桂酸酯（即在側鏈上多加一个CH=CH基）作用尤增，例如3-乙氧基-4-甲氧基化合物（XLVIa）的作用較普魯卡因增加六倍，3-甲氧基-4-乙氧基化合物(XLVIb)增加十八倍。

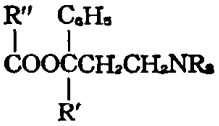


(XLV) a, R=C_4H_9NH, R′=H Tetracaine
b, R=$(CH_3)_2CH$, R′=H
c, R=烷氧基, R′=H
d, R=R′=CH_3O
e, R=C_2H_5O, R′=CH_3O



(XLVI) a, R=CH_3O, R′=C_2H_5O
b, R=C_2H_5O, R′=CH_3O

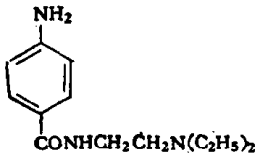
普魯卡因分子中側鏈的加长或引进取代基团都能延緩酯鍵的水解因而增强其麻醉作用，可惜这种化合物常有刺激性。新近苏联学者 Назаров 等[39]在改变止痛葯 Промедол 試驗中發現1-烷基-1-苯基-3-氨基丙醇的若干酯（XLVII）的麻醉作用很强，其中



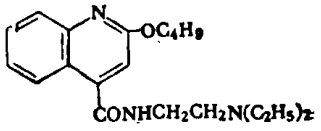
(XLVII)
a, R=CH_3, R′=C_2H_5, R″=$C_6H_5OCH_2$
b, R_2N=$(CH_2)_5N$, R′=C_2H_5, R″=C_6H_5
c, R_2N=$(CH_2)_5N$, R′=CH_3, R″=$C_6H_5OCH_2$

XLVIIa的作用高出普魯卡因十倍以上，毒性却并不随着增长，XLVIIb及XLVIIc也有較强麻醉作用。

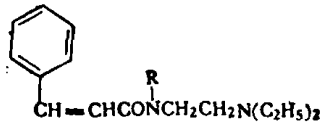
延迟普魯卡因水解的另一种方法是将側鏈酯鍵改为酰胺鍵。XLVIII是普魯卡因的相应酰胺，有效时間較长。辛可卡因 (Cinchocaine, Nupercaine)(XLIX)的麻醉作用較普魯卡因强40倍，是現在所知最强麻醉剂，有效时間也較长，但因毒性也較普魯卡因高了25倍，用作注射麻醉并不安全，却是良好的表面麻醉剂。肉桂酸酰胺(L)的麻醉作用也强[40]，氮原子上引进取代基团更加增加有效时間，N-苄基衍生物(Lb)較La延长了10倍左右。二元酸酰亚胺如邻苯二甲酰亚胺(LI)[41]及邻苯二磺酰亚胺(LII)[42]的有效时間都較长。



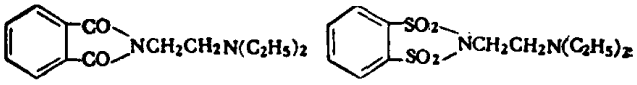
(XLVIII) Pronestyl



(XLIX) Cinchocaine



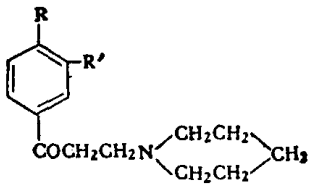
(L) a, R=H
b, R=$CH_2C_6H_5$



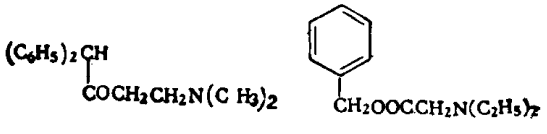
(LI) (LII)

普魯卡因的酯鍵如改成酮鍵，就不致水解为苯甲酸衍生物，这种氨基酮的麻醉作用很强[43]，特别是环状胺的衍生物。法利卡因 (Falicaine)(LIIIa)[44]的麻醉作用为可卡因的十倍左右，因其有效时間长，手术后也仍不感痛，但其毒性却較高。LIIIb也是相仿化合物，作用較强。我們[45]也曾發現相应的二苯基甲基酮(LIV)的麻醉作用达到普魯卡因的五倍左右。

普魯卡因 (XLIIa) 及其类似化合物 (XLIII, XLIV, XLV, XLVI, XLVII) 都是氨基醇的芳香酸酯，因此人們指出—$COO(CH_2)_nN$ 是發生麻醉作用的化学結构。新近苏联学者 Ремизов 等[46]合成了相反构型的酯，即是說在酯中把酸及醇的組成部分对調，得到氨基酸与芳香基取代醇所构成的酯 $N(CH_2)_nCOOCH_2Ar$，这种“反构”酯的麻醉作用較强，毒性却反而減低了。LV是一个典型的“反构”酯。



(LIII) a, R=C_3H_7O, R′=H Falicaine
b, R=CH_2:$CHCH_2O$, R′=CH_3



(LIV) (LV)

然而，不論是酯抑是“反构”酯，甚至酮或酰胺，

这些局部麻醉剂的結构有一个范畴：分子一边是一个带有环状基团(苯环或杂环)的亲脂部分，另一边是亲水的氨基，中間由一个电子等排的基团相連接。亲脂部分使它能溶于脂类化合物中，氨基却又能形成水溶性盐。

止痛剂[47]

止痛剂是減輕痛覚的药物，但它并不令人失去意識，也不干扰神經冲动的一般傳导。鴉片是自古已知的止痛剂，它的有效成分是生物鹼嗎啡(LVIa)。嗎啡的止痛效力虽好，却有許多不良副反应：抑制呼吸，發生眩暈、恶心及嘔吐并引起便秘，并易产生耐量，因易成癖，此外注射后还能刺激皮膚使發痒發痛。新药找寻集中在怎样保持鎮痛作用但減少副反应。

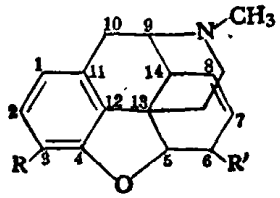
嗎啡分子上基团的改变 嗎啡分子上3-羥基的醚化或酯化导致止痛作用的減低，3-甲醚即可待因(LVIb)的止痛作用只有嗎啡的1/10，可是并不抑制呼吸，成癖作用也远小，广用为輕度止痛剂以及止咳鎮靜剂。3-乙醚(LVIc)及3-苄醚(LVId)的止痛作用与可待因相仿，但毒性較大。6-羥基的酯化或醚化却增加止痛作用，6-甲醚 (LVIe) 的止痛作用較嗎啡大一倍半，6-乙酰衍生物(LVIf)作用为嗎啡的四倍。海洛因 (LVIg) 是嗎啡二乙酸酯，毒性較大，呼吸抑制更甚，并且更易成癖。

改变嗎啡分子的另法是将7,8-双鍵氫化，LVIIa及LVIIb的止痛作用分别为嗎啡的十倍及五倍，但有效时間却較短。甲基二氫嗎啡酮(Metopon) (LVIIc)是LVIIb的7-甲基同系物，作用达到嗎啡的十一倍，有效时間也几长一倍，恶心、嘔吐、便秘等副作用較輕，成癖趋势較低，且可口服[48]。

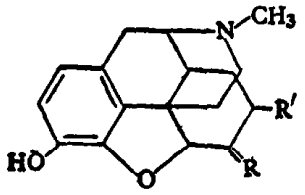
4,5-氧鍵的去除导致結构較簡衍生物脫氧嗎啡(Morphinan)(LVIIIa)，脫羥产物(LVIIIb)的左旋异构体叫做 Levorphanol，止痛效能为嗎啡的五倍[49]。

4-芳基氮六圜衍生物[50] 簡化及分化嗎啡分子曾合成了許多化合物，都沒有止痛作用。直到1938年，Eisleb 及 Schaumann[51]才报导4-乙氧羰基-4-苯基-N-甲基氮六圜(Pethidine, Meperidine, Demerol, Dolantin)(LIXa)有效，其止痛作用介乎嗎啡与可待因之間，对呼吸抑制較小，但也易成癮，临床上用它作为产科及手术后的止痛。

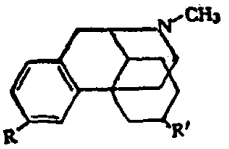
如将 LIXa 酯上的乙基改为其他烷基、苯基或苄基，止痛作用較小。LIXa 的苯基上也可容許引入取代基团，其中邻甲基及間羥基化合物(LIXb)作用且略有增加。氮原子上的甲基換成乙、丙、丁基或2-羥乙基等后止痛作用也減弱，換成較大基团則失效，可是新近發現[52]氮原子上带有苯乙基(LXa)或苯羥乙基(LXb)后不但止痛作用增加，而且毒性也減低。苯乙基的苯环对位上引入氨基后(LXc)，作用更較LIXa强10—12倍，同时生效快，有效时間长，沒有恶心、嘔吐或便秘等副作用，口服也同样有效[53]。此外氮原子上引入4-氧氮杂环乙基或丙基时止痛作



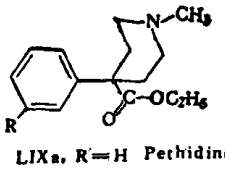
(LVI) a, R=R′=OH Morphine
b, R=OCH_3, R′=OH Codeine
c, R=OC_2H_5, R′=OH
d, R=$OCH_2C_6H_5$, R′=OH
e, R=OH, R′=OCH_3 Hterocodeine
f, R=OH, R′=$OCOCH_3$
g, R=R′=$OCOCH_3$ Heroin



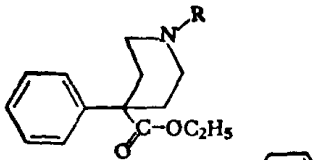
(LVII) a, R=H_2, R′=H
Dihydrodesoxymorphine-D
b, R=:O, R′=H
Dihydromorphinone
c, R=:O, R′=CH_3
Metopon



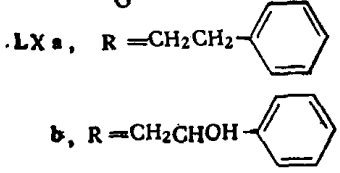
LVIIIa, R=R′=OH Morphinan
b, R=OH, R′=H



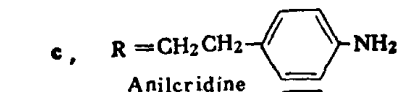
LIXa, R′=H Pethidine
b, R=OH Bemidone



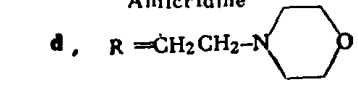
LXa, R=CH_2CH_2-C$_6$H$_5$



b, R=CH_2CHOH-C$_6$H$_5$

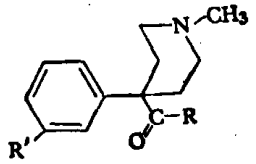


c, R=CH_2CH_2-C$_6$H$_4$-NH_2
Anilcridine



d, R=CH_2CH_2-N(C$_4$H$_8$O)

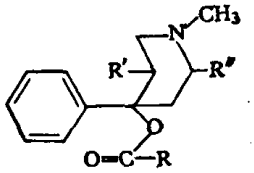
用也加强[54]，尤其 LXd 的效能較 LIXa 增加了 3—7 倍，毒性却并不相应增加。LIXa 分子中的酯鍵如改成酮鍵(LXIa)，止痛作用依然保存，尤其如苯环間位上引进羥基后作用更大增。LXIb 的效能为 LIXa



(LXI) a, R=C_2H_5, R′=H
b, R=CH_3, R′=OH
c, R=C_2H_5, R′=OH
Ketobemidone

的五倍，LXIc 更为十倍，不幸后者易于成癖，临床并不应用。

4-芳基-4-羥基-N-甲基氮六圜的脂酸酯 (LXII) 是 LIX 的"反酯"結构异构体，其中丙酸酯(LXIIa)[55]是 LIXa 的异构体，其 5-甲基异构体(LXIIb)的作用更强：两种几何异构体中順式异构体 (α-Prodine)的作用与嗎啡相仿，反式异构体(β-Prodine)則为嗎啡效能的五倍[56]，有效时間較短，产料临床用为止痛。新近苏联科学家 Назаров 等[57]把氮六圜上引进第二个甲基，在一系列 1,2,5-三甲基-4-苯基-4-羥基氮六圜脂酸酯中發現丙酸酯(LXIId)的止痛效能較嗎啡为强，而且毒性較小，不易成癖。这个化合物也有空間异构存在，γ-异构体叫做普魯梅多尔(Промедол)，β-异构体叫做异普魯梅多尔 (Изопромедол)。乙酸酯

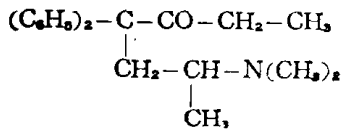


(LXII) a, R=C_2H_5, R′=R″=H
b, R=C_2H_5, R′=CH_3, R″=H
Prodine
c, R=CH_3, R′=R″=CH_3
d, R=C_2H_5, R′=R″=CH_3
e, R=C_3H_7, R′=R″=CH_3

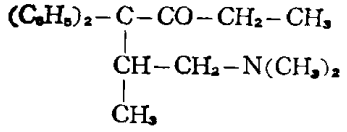
(LXIIc)或丁酸酯(LXIIe)的止痛作用較小，苯基被苄基或环己基等取代后止痛作用即告消失[58]。

米沙酮及其有关化合物[59] 6-二甲氨基-4,4-二苯基-3-庚酮叫做米沙酮 (Methadone, Dolophine, Amidone) (LXIII)，可以認作是 (LXI) 的氮六圜裂开的产物，止痛作用与嗎啡相仿，对呼吸抑制較少，可是仍有眩暈、恶心、嘔吐等副作用，并且缺乏如嗎啡所具有的催眠作用，临床上用作手术后鎮痛之用。

米沙酮上的乙基如以其他烷基代替作用就削弱，以苄基等較大基团替代作用几乎消灭。氨基与羰基間的間隔必須是两个碳原子，間隔碳鏈的加长足使止痛作用消失。二甲氨基換成其他叔胺作用仍可保持，但季銨化可使作用消失。C_6 上的甲基如果移至 C_5 上就成为异米沙酮 (LXIV)，它的止痛作用較小，但副反应也較小。米沙酮的两个苯基上引进取代基团或以环已基或其他杂环基替代都足以削弱止痛作用。

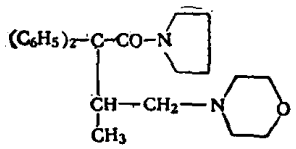


(XLIII) Methadone

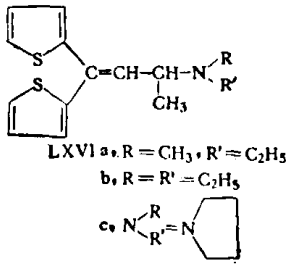


(XLIV) Isomethadone

米沙酮的羰基如以羧、酯、酰胺、胺、腈等功能团替代都使止痛作用消失或減弱，还原成仲醇后作用也減低，但如将这羥基酰化成酯后止痛作用却有很大提高[60]，超过了原来的酮，其中乙酸酯的效能最强，但毒性也最高[61]。这类酯的水溶液也不安定，临床并未采用。羰基換为硫基的相应化合物也有較强止痛作用，而且毒性也較小[62]，但也缺乏安定性。新近Janssen[63] 报导某些氮原子上带有环状取代基团的酰胺具有較强止痛作用，其中 LXV 的右旋异构体在动物試驗中效能为嗎啡的 10—40 倍，在人体初步試驗中效能也达嗎啡的三倍，并且副作用很低，口服也有效。



LXV



LXVI a, R=CH_3, R′=C_2H_5
b, R=R′=C_2H_5
c, N(R)(R′)=N

二硫茂基烯烃胺 (LXVI)[64] 与米沙酮的不同在于不含羰基，却也具有止痛作用，临床試驗效能为嗎啡的 1/10，恶心、嘔吐等副作用远低，催眠作用較强，有利于病人，可惜成癖趋势仍不能避免。

討論与展望

若干作用于神經系統的药物虽屬于不同的类型，却都是乙酰胆鹼的对抗剂。乙酰胆鹼釋放后可能先与酶(或机体組織中某些物質)發生物理或化学的結合，由于它活动的处所及結合的酶的不同，产生的生理作用也是多种多样的。作为乙酰胆鹼对抗剂的药物与乙

酰胆鹼的化学結构有着若干程度的相似，因此能与乙酰胆鹼相竞爭(与酶的結合)，因而減少了乙酰胆鹼与酶作用的机会，也就是改变了乙酰胆鹼本可产生的生理作用。可是，由于这些药物与各种不同种类酶的結合力的强弱不等，也就表現了它們間截然不同的作用：在四烷基季銨盐(II)中，四甲基盐(IIa)以神經肌阻断作用为主，四乙基盐(IIb)表現在神經节阻断作用，四丙基盐(IIc)的抑制胆鹼酯酶作用却較四甲基或四乙基化合物为高。在烷烃二季銨盐(IV)中，己烷衍生物(IVb)是神經节阻滞节，癸烷衍生物(IVc)却是神經肌阻滞剂；在相应的芴衍生物(XIV)中，碳鏈长短与药理作用間的关系却恰好相反，己烷二季銨盐(XIV, n=6)的神經肌阻滞作用比癸烷衍生物(XIV, n=10)为强[65]。許多药物往往与多种酶都有較强結合力，也就产生了多种作用：作用与副作用。癸烷二季銨盐(IVc)多少也有神經节阻断作用；Pethidine (LIXa)不但是止痛剂，也有局部麻醉作用；許多止痛剂不但抑制痛覚，而且也抑制呼吸中樞。医疗上要求的药物是作用单純的物質，副作用最少的，即是說，最好只在一个处所与一种酶相結合，發生一种生理作用的变化。結构簡单的化学物質(例如II, IV 等)可能易与不同类型的酶結合，产生多种作用；位阻較大、分子构型有定的物質与酶接近的机会受有限制(例如XXXI)，只有酶的化学結构适应它的构型的才易互相結合，那么它所表現的药理性質的特异性也就較高。特异性的探索将为今后药物化学研究的重要方向，要达到这个目的，首先就要弄清酶的化学結构以及乙酰胆鹼等神經兴奋化学傳导剂的生化作用，即是說药物化学必須与生物化学密切配合。寻找新药今天还在实驗方式时代，从万千不同类型化合物中找寻有效药物，摸索化学結构与药理作用間关系，从中并也間接地找到了酶的結构的一些綫索。Wilson 等[66]推测了胆鹼酯酶的結构，Beckett[67]研究了止痛剂旋光异构体間的药理性質，这些成績也足供生物化学方面的参考。

寻找作用效能高与作用时間长的药物虽常是药物化学的重要方向，但临床却需要作用效能与时間高低长短不等的整个系列药品。手术的长短有别，用药的方式有异，要求药物的性能也随着不同，已知药品远远还不能滿足医疗的要求，药物学家还必須努力寻找效能不等的無数新药。

药物間的对抗作用在医疗上用以抵消药物的副作用，嗎啡等止痛剂对呼吸的抑制作用可以 N-丙烯基嗎啡对抗，南美防己鹼等药物对呼吸肌的麻痺可用抗胆鹼酯酶药物对抗。效能高的药物如缺乏对抗剂，其作用将难以控制，临床也可能因而躊躇采用。同系物間結构相仿，对酶的結合可能竞爭，就会有对抗作用。己烷二季銨盐(IVb)对于癸烷衍生物(IVc)的神經肌阻滞有对抗作用，我們[68]發現胆鹼的高級脂酸酯对乙酰胆鹼也有对抗作用。药物間对抗作用的研究与应用是药物化学發展的另一重要方向。

近年来若干学者認为物理性質是药物作用的主要原因，Tolstoouhov[69]甚至不承認化学結构与药理作用間的关系，而强調了鹼性强度的关系。在他列举的一系列效能高的局部麻醉剂中，化学結构虽各不同，pK_b 却都在5.02—5.94的范圍以內。机体組織多由蛋白質組成，蛋白質是既酸性又鹼性的两性物質，有一定等电点，那么細胞与药物間的結合与药物的解离常数自应有密切关系。药物的物理性質与药理作用間关系将是药物化学研究不可忽視的新方向。

改变演化天然生物鹼的化学結构，往往导致效价高的合成新药。我国药用植物資源極为丰富，数千年来中医积聚的知識尤为珍貴，研究有效成分的化学結构是整理中药的重要方向之一，并且也是进一步合成新药的依据。近年来本所發現中国紫草鳥鹼的局部麻醉作用是可卡因的二倍[70]；延胡索的鎮痛作用虽不及嗎啡，其副作用却也远低[71]。中药的研究与發展不但应是我国药物化学發展的重要方向，而且也必将是我国药物学家無限美好的园地！

[1] Zaimis, J. Pharm. Pharmacol., **7**, 497 (1955).

[2] Bein and Meier, Experientia, **6**, 351 (1950).

[3] Fakstorp et al., Acta pharmacol. et toxicol., **11**, 319 (1955); **13**, 52 (1957).

[4] Andrews, Bergel and Morrison, J. Chem. Soc., 1953, 2998; 1954, 3483.

[5] Lape, Fort and Hoppe, J. Pharmacol., **116**, 462 (1956).

[6] Gray et al., J. Amer. Chem. Soc., **77**, 3533, 3536 (1955); O'de11, Luna and Napoli, J. Pharmacol., **114**, 306, 317 (1955).

[7] Adamson, Billinghurst, Green and Locket, Nature, **177**, 523 (1956).

[8] Phillips, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 2211 (1954).

[9] Bovet, Ann. N. Y. Acad. Sci., **54**, 407 (1951); Craig, Chem. Revs., **42**, 285 (1948); Foldes, Machaj, Hunt, McNall and Carberry, J. Amer. Med. Ass., **150**, 1559 (1952).

[10] Barlow and Ing, Nature, **161**, 718 (1948); Brit. J. Pharmacol., **3**, 298 (1948); Paton and Zaimis, ibid., **4**, 481 (1949).

[11] Protiva, Borovička und Pliml, Chem. Listy, **49**, 1802 (1955).

[12] Taylor and Collier, Nature, **167**, 692 (1951).

[13] Wien, Arch. int. pharmacodyn., **77**, 96 (1948).

[14] Hohmann and Jones, J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., **43**, 453 (1954).

[15] Cavallin., Costa Ferrari and Massarani, Arch. int. pharmacodyn., **99**, 283 (1954).
[16] Ginzel, Klupp and Werner, Arch. Exp. Path. Pharmacol., **213**, 453 (1951).
[17] Fredriksson, Acta pharmacol. et toxicol., **13**, 86 (1957).
[18] Cavallito, Soria and Hoppe, J. Amer. Chem. Soc., **72**, 2661 (1950).
[19] Megirian, Leary and Slater, J. Pharmacol., **113**, 212 (1955).
[20] Stempel and Aeschlimann, "Medicinal Chemistry", New York, **3**, 238 (1956); Bergel, J. Pharm. Pharmacol., **3**, 385 (1951); Avison, Chem. & Ind., 1954, 288; 稅汝运, 藥学通报, 1955, 199.
[21] Randall, J. Pharmacol., **100**, 83 (1950).
[22] Stempel and Aeschlimann, J. Amer. Chem. Soc., **74**, 3323 (1952).
[23] Fulton and Mogey, Brit. J. Pharmacol., **9**, 138 (1954).
[24] Ellis, Wnuck, Norton and DeBeer, Federation Proc., **13**, 40 (1954).
[25] Long and Schueler, J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., **43**, 79 (1954); Herrmann and Tust, J. Pharmacol., **117**, 75 (1956).
[26] Jacob et Funke, Compt. rend., **237**, 1809 (1953).
[27] Copp, J. Chem. Soc., 1953, 3116.
[28] Burgen and Hobbiger, Brit. J. Pharmacol., **6**, 593 (1951).
[29] Gray and Geddes, J. Pharm. Pharmacol., **6**, 89 (1954).
[30] Назаров, Уиковский и Волькенштейн, Ж. Общ. Хим., **26**, 3500 (1956).
[31] Назаров, Простаков, Михеева и Щаврыгина, Ж. Общ. Хим., **26**, 2812 (1956).
[32] Carney, "Medicinal Chemistry", New York, **1**, 280 (1951).
[33] Rabjohn, Fronabarger and Linstromberg, J. Org. Chem., **20**, 271 (1955).
[34] Luduena, Clinton and Laskowski, Science, **118**, **138 (1953).**
[35] Williams and Voss, J. Amer. Pham. Ass., Sci. Ed., **40**, 449 (1951); Gross and Voss, ibid., **46**, 167 (1957).
[36] Abreu, Richards, Weaver, Burch, Bunde, Bockstahler and Wright, J. Pharmacol., **115**, 419 (1955).
[37] Krayer, Farah and Uhle, J. Phamracol., **88**, 277 (1946).
[38] Perry, Jones and Pratt, J. Amer. Chem. Soc., **78**, 3403 (1956).
[39] Назаров и Черкасова, Ж. Общ. Хим., **25**, 1536, 1935 (1955).
[40] Villani, Lang and Papa, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 87(1954).
[41] Moore and Rapala, J. Amer. Chem. Soc., **68**, 1657 (1946).
[42] Masuda and Hamor, J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., **46**, 61 (1957).
[43] Profft, Chem. Tech., **4**, 241 (1952).
[44] Beani and Fowst, Arch. Ital. Sci. Farmacol., **5**, 287, 296, 301 (1955); Eggero, Dtsch. Gesundh. Wes., **6**, 1505 (1951).
[45] Wilson, 稅汝运, J. Chem. Soc., 1952, 1321.
[46] Ремизов и Хромов-Борьсов, Ж. Общ. Хим., **26**, 1471 (1956).
[47] Bergel and Morrison, Quaterly Rev., **2**, 349 (1948); Beckett, J. Pharm. Pharmacol., **4**, 425 (1952); Llyod., Pharmaceutical J., **177**, 286 (1956).
[48] Eddy, Ann. N. Y. Acad. Sci., **51**, 51 (1948).
[49] Fromherz, Arch. int. pharmacodyn., **85**, 387 (1951).
[50] Suter, "Medicinal Chemistry", New York, **2**, 218 (1956).
[51] Eisleb und Schaumann, Deut. Med. Woch., **65**, 967(1939); Schaumann, Arch. Exp. Path. Pharm., **196**, 109 (1940).
[52] Perrine and Eddy, J. Org. Chem., **21**, 125 (1956).
[53] Orahovats, Lehman and Chapin, J. Pharmacol., **119**, 26 (1957).
[54] Millar and Stephenson, Brit. J. Pharmacol., **11**, 27 (1956); Green and Ward, ibid., 32.
[55] Ziering et al., J. Org. Chem., **12**, 894, 904, 911 (1947).
[56] Randall and Lehmann, J. Pharmacol., **93**, 314 (1948); **99**, 163 (1950).
[57] Назаров, Простаков и Швецов, Ж. Общ. Хим., **26**, 2798 (1956); Назаров, Машковский, Рубенко, Простаков и Ищенко, Клинич. Медицина, **30** (8), 60 (1952).
[58] Назаров, Простаков, Красная и Михеева, Ж. Общ. Хим., **26**, 2820 (1956).
[59] Carney, "Medicinal Chemistry", New York, **3**, 1 (1956).
[60] Speeter, Byrd, Cheney and Binkley, J. Amer. Chem. Soc., **71**, 57 (1949); Beckett and Linnell, J. Pharm. Pharmacol., **2**, 418 (1950).
[61] Perrine and May, J. Org. Chem., **19**, 773 (1954).
[62] Klenk, Suter and Archer, J. Amer. Chem. Soc., **70**, 3846 (1948).
[63] Janssen, J. Amer. Chem. Soc., **78**, 3862 (1956).
[64] Green, Brit. J. Pharmacol., **8**, 2 (1953); Flintan and Keele, ibid., **9**, 106 (1954).
[65] Cavallito, Gray and Spinner, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 1862 (1954).
[66] Wilson and Bergmann, J. Biol. Chem., **186**, 683 (1950).
[67] Beckett, J. Pharm. Pharmacol., **6**, 986 (1954); **8**, 848 (1956).
[68] Schneider, Timms, 稅汝运, Wilson, Brit. J. Pharmacol., **12**, 30 (1957).
[69] Tolstoouhov, "Ionic Interpretation of Drug Action in Chemotherapeutic Research", New York, 1955.
[70] 金国章, 胥彬, 藥学学报, **5**, 39 (1957).
[71] 胥彬, 金国章, 生理学报, **21**, 150, 158 (1957).