

季胺化4(3H)-喹唑啉酮类的药理学研究

胡宁 冯雷 摘译

早期的研究结果表明, 喹唑啉酮类的主要生理活性有: 镇静, 催眠, 抗痉挛, 肌肉松弛, 止痛和抗菌作用。其中大多数作用都涉及到了中枢神经系统。例如, 其强效衍生物安眠酮, 除具有催眠作用外, 还有显著的抗戊四唑(PTZ)诱发性痉挛作用。然而, 它同时也无法避免许多严重的副作用。

一般认为副作用与亲脂性的喹唑啉酮环有关。因此, 我们以2-甲基-3-氯乙酰氨基-4(3H)-喹唑啉酮与一些芳香胺作用, 使吡啶环上的氮季胺化, 产生亲水性更强的2-甲基-3-(取代吡啶)乙酰氨基-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐, 以提高活性, 同时降低副作用。

我们以雄性白化瑞士鼠为实验对象, 对1, 2, 3, 4和5五种化合物(见结构图)的运动能力抑制, 抗痉挛, 肌肉松弛, 止痛以及抗菌作用进行了研究, 并与安眠酮和阿司匹林的有关作用作了对比(结果见表1和表2)。结果表明, 安眠酮, 阿斯匹林和试验药物的实验结果与对照值有明显不同, 证明季胺化的4(3H)-喹唑啉酮类具有一些值得注意的性质。

一、对运动能力的影响

小鼠腹腔注射1~5后运动能力有明显变化(表1)。药理活性最高的是2和3。与对照组相比, 按100mg/kg给予2后45分钟, 自发运动能力下降了68%, 而5则没有明显作用。当剂量增加时, 45分钟以内就会出现运动减少。口服剂量为100mg/kg的安眠酮以后, 也能观察到运动能力的明显下降。2所引起的百分下降量与安眠酮(65%)相近。引起自发运动能力下降50%的剂量(TD₅₀)见

表1。

二、抗痉挛作用

最初以100mg/kg腹腔注射给药后, 在所有小鼠身上都观察到了不同程度的抗痉挛作用(表1)。初步结果表明1~3具有较强的抗痉挛作用。在这个剂量下, 2对PTZ诱发性痉挛具有100%的预防作用。取代基的变化对于抗痉挛作用具有实质性影响。1和3具有61%和64%的预防作用, 而4和5的作用分别为2的30%和20%。2在15mg/kg的剂量下, 仍具有39%的预防作用, 而同一剂量下的4和5已没有任何活性。与安眠酮比较, 2的作用更强。3的抗痉挛效力约为安眠酮的75%。按抗痉挛作用大小排列: 2>3>1>4>5。

试验药物抗PTZ诱发性痉挛的ED₅₀值见表1。活性最强的衍生物2, ED₅₀值为13.6mg/kg, 1和3的ED₅₀值分别为53.4和41.2mg/kg。所有小鼠按ED₅₀量注射给药后, 都存活了48小时。对比以上化合物的D₅₀/ED₅₀比值, 2的比值高于安眠酮。

三、肌肉松弛作用

通过牵拉试验发现, 10~100mg/kg腹腔注射这类化合物后, 没有产生肌肉松弛作用。

四、对环己巴比妥诱发睡眠时间的影响

25~100mg/kg口服给药后, 1~5对环己巴比妥诱发睡眠时间没有显著影响; 尽管如此, 剂量增至200mg/kg时, 还是略微延长了睡眠时间。安眠酮在30mg/kg时能明显延长睡眠时间。

五、止痛作用

以阿斯匹林为参照, 对这类化合物的止

痛作用进行了实验。在热板试验中,动物给予2和3后要比对照组动物较晚一些去舔爪子。止痛作用在给药后45分钟最强。2和3在这项试验中的得分为3,与阿斯匹林一致(表2)。

在Koster试验中,研究了这类化合物对乙酸引起的翻滚症状的止痛作用。结果发现,给药45分钟后,1~3能明显减少乙酸引起的翻滚次数。试验中,2的作用要比阿斯匹林强。当剂量为100mg/kg时,1和3的止痛作用分别相当于2的~44%和53%。4和5则没有明显的止痛作用。结果见表2。

六、抗菌作用

由于这类化合物具有季胺结构和喹唑啉酮结构,所以我们选用了金葡萄菌,大肠杆菌等九种常见菌进行了抗菌实验,结果未发现有任何抗菌作用。

七、R_m值

在石膏薄层板上,以磷酸盐缓冲液(0.01M, pH 7.4):乙酮(60:40)为展开剂,测定1~5的R_m值($R_m = \lg[(1/R_f) - 1]$, R_f为保留系数),结果分别为:0.087, 0.134, 0.036, -1.785, -1.892,其中非活性化合物4和5的R_m值为负,而活性化合物1~3却具有较高的R_m值。

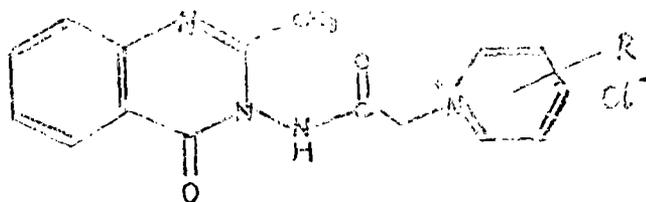
八、毒性试验

与母体药物安眠酮相比,1~5的急性毒

性(LD₅₀)要低3~7.5倍。给予LD₅₀量的1~3后,出现早期自发运动减少,身体状况下降,轻微全身震颤,运动失调和瞳孔放大等副作用,60分钟内死亡。而给予LD₅₀量的安眠酮后,出现自发运动减少,间断性全身震颤,最后发生阵挛性痉挛,60分钟内死亡。10只小鼠100mg/kg腹腔注射1~5后,三周内无严重副作用。

以上药理学研究结果表明,剂量为25~100mg/kg时,这类化合物具有不同程度的止痛,抗痉挛和自发运动能力抑制作用,其中2的药理活性最强。药理作用以高峰出现在给药后45~120分钟。它们的活性都直接和R_m值相关。4位上以甲基和乙基取代能产生活性很强的亲脂性较高的衍生物2和3,而衍生物4和5中引入了亲水性羰基后活性大大下降。非取代衍生物1,亲脂性中等,活性介于上述两类之间。另外,作为副作用,这类化合物都有催眠作用,而且它们在水中不溶,季胺化基团的引入消除或降低了催眠作用,提高了水溶性,同时也对药理作用的改善起了作用。

[Journal of Pharmaceutical Sciences
Vol. 81, No. 11, November 1992 1092
~1094]



化合物	R
1	H
2	4-CH ₃
3	4-C ₂ H ₅
4	3-CONH ₂
5	4-CONH ₂

图 化合物结构

表1 安眠酮和化合物在1~5小鼠身上试验的定量数据^a

化合物	ED _{50%}	TD _{50%}	TD _{50%} /ED _{50%}	LD _{50%}
安眠酮	24.9(22.4-27.1)	59	2.37	400
1	53.4(47.2-59.5)	107.6	2.01	1530
2	18.6(16.8-22.1)	53	2.85	1100
3	41.2(36.8-48.8)	91.6	2.22	1220
4	229(213.3-244.3)	292.1	1.23	2950
5	243(221.9-265.0)	336.4	1.38	2370

a: 安眠酮和试验药品的实验值与对照值明显不同

b: 单位是mg/kg

c: 括号内的值是一个范围

表2 化合物的止痛效果^a

化合物	热板试验得分	Koster试验	
		发作次数 ^b	止痛作用%
阿斯匹林	3	22±4.1	59
1	2	34±6.4	37
2	3	15±1.6	69
3	3	26±3.9	52
4	1	43±7.1	20
5	1	39±5.2	28

a: 剂量为100mg/kg,腹腔注射,给药后45分钟开始试验。数据为10只动物的平均值。

b: 平均值±标准差。对照组的值为54±2.0。

介绍一种最新止血药——立止血(Reptilase酶性止血针剂)

湖南省宁乡县人民医院(湖南410600) 丁洋 左福查

立止血首先在1936年由Klobusitzky成功地从巴西蝮蛇的毒液中分离和精制而得,是一种提纯的蛇酶制剂,又称蛇毒凝血酶,经过二十多年的临床试用后才投放市场。西德专利:220-1993(1972);美国专利:3849252(1974)。目前世界上生产该药的国家有西德、美国、法国、意大利、西班牙、瑞士

等。

立止血是一种高效、速效、长效、安全的止血药。注射后仅在出血部位产生止血作用而在血管内仅有去纤维蛋白原作用,没有血栓形成和凝血作用。小剂量(1~2u/次)时用作止血药,但不会使血管内的纤维蛋白原减少;大剂量(50u/次)时用作血液抗凝药,