

非酸性非甾体抗炎药物的研究概况

第二军医大学药理学系 张立综述* 杨济秋审校

解热镇痛药是临床上最常用的药物之一。近年来一些新类型的解热镇痛药多向消炎镇痛方面发展,主要作用特点是控制炎症,在炎症改善的同时起到镇痛和解热作用。多用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎和其它炎症引起的疼痛。故称为“消炎镇痛药”,又称为非甾体消炎药 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, 简称NSAID)。

炎症的发生是一个复杂的过程。近十几年来的研究证明,花生四烯酸在体内代谢产物与炎症密切相关,发炎时释放过多的前列腺素,还产生缓激肽、组织胺、5-羟色胺、慢反应物质(SRS-A)等炎症介质。这些介质互相影响共同引起疼痛、血管扩张、局部发热、组织水肿等一系列炎症症状。现已弄清具有强烈致炎作用的慢反应物质就是由白三烯LTC₄、LTD₄、LTE₄所组成⁽¹⁾,从而证实了非甾体消炎药的主要作用机理是抑制环氧化酶和脂质氧化酶的活性,使PGE₁、PGE₂、PGF₂α和白三烯类等炎症介质合成受阻。

综观目前国内外对非甾体消炎药在研究、生产和临床应用上的情况,仍以酸性药物为主。现在临床上主要应用的消炎镇痛药,大多数是带有酸性基团的化合物。如阿司匹林、保太松、氟灭酸、消炎痛、布洛芬、炎痛喜康等,其pKa在3.5~5.5之间。虽然它们有显著的消炎作用,但它们都能引起不同程度的胃肠刺激,导致胃溃疡、胃出血等严重症状,从而限制了这些药物的治疗作用。这些酸性抗炎药对胃肠毒性作用的原因是复杂的,Auzzi等人认为主要有两方面的原因⁽²⁾,一是药物抑制了胃粘膜处PGI₂的合成,削弱了PGI₂对胃粘膜的保护作用;二是因为药物分子中的酸性基团对胃的直接腐蚀性。鉴于以上原因,国外近年来研制了不少不同结构类型的非酸性非甾体抗炎药,它

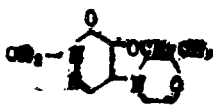
们都能使胃肠道有良好的耐受性。因此发展有效的非酸性抗炎药,减少甚至消除药物对胃肠道的毒性,提高药物的治疗指数,是目前药物研究中一项令人感兴趣的课题。

现将近年来一些疗效较好的非酸性非甾体抗炎药和一些有显著抗炎活性且毒副作用小的非酸性抗炎化合物的研究情况简述于下。

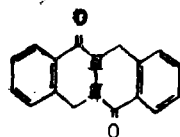
一、吡嗪类

在安替比林分子中,1位和5位之间插入一个碳原子进行扩环,可导出以吡嗪环为基本骨架的一类化合物,具有消炎镇痛作用。以3-(2H)吡嗪酮为基本骨架,通过变换功能基的位置研究消炎镇痛作用的构效关系,发现4-乙氧基-2-甲基-5-吗啉-3-(2H)吡嗪酮(M-73101)⁽³⁾(1)它的活性极为显著,镇痛作用强于氨基比林,消炎作用优于保太松,而且副作用较小,有可能用于临床。

双酞酮(Diflalone)⁽⁴⁾(2)为二个并合的吡嗪环结构,是一优良的非酸性非甾体消炎药,具有较高的消炎抗风湿活性,其疗效与保太松、布洛芬相同,优于阿司匹林,作用持续时间长,副作用少,几乎无毒(小鼠口服LD₅₀=6350mg/kg);然而最令人感兴趣的是双酞酮对胃肠道无刺激性,不导致胃溃疡。这表明切断消炎作用与致胃溃疡作用之间的联系是完全可能的。另外在治疗风湿病而长期使用消炎镇痛药时,往往使肾病发生率增加;与其它消炎镇痛药不同,双酞酮不引起尿排泄和尿电解质平衡的变化,不产生肾脏酶排泄的改变,因而对肾脏是安全的。



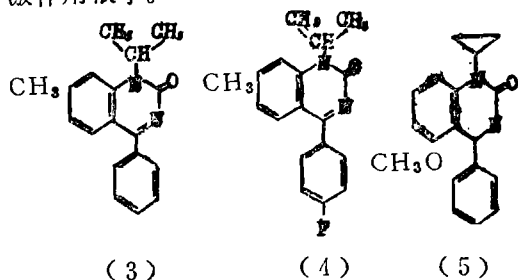
(1)



(2)

二、喹啉类⁽⁵⁾

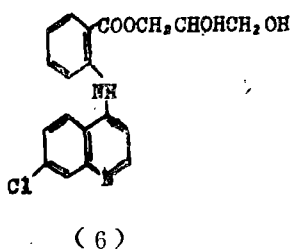
在Hill等人的研究中,发现喹啉类衍生物具有消炎、镇痛和解热作用,其中三个化合物已经过临床试验,成为有效的消炎镇痛药。丙喹酮(Proquazone)(3)对关节炎的抑制作用较消炎痛强,临床上认为对关节炎及慢性关节炎有效。镇痛效果较阿司匹林、马耳芬更有效,不良反应为呕气、恶心等胃不适感。氟丙喹酮(Fluproquazone)(4)其消炎镇痛作用比消炎痛、双氯灭酸及保太松强。环丙喹酮(Cioproquazone)(5)消炎抗风湿作用同布洛芬,稍强于保太松。镇痛作用弱于消炎痛,强于甲灭酸,解热作用强于阿司匹林和保太松,对胃肠刺激作用很小。



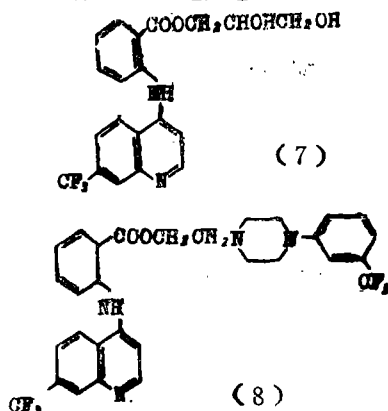
三、喹啉类

(一) 苯胺喹啉类⁽⁶⁾

鉴于邻氨基苯甲酸类的杂环类似物有很强的抗炎镇痛作用,合成了含喹啉的邻氨基苯甲酸衍生物,它们与甘油生成的酯,如格拉芬宁(Glafenin)(6)和氟塔芬宁(Floctalenine)(7)都具有很强的镇痛作用。格拉芬宁的镇痛作用为阿司匹林的7~10倍,消炎作用也比阿司匹林好,几乎无毒(小鼠口服LD₅₀为3560mg/kg),无成瘾性。当把具有镇痛作用的4-取代苯基-1-哌嗪醇引入喹啉取代的邻氨基苯甲酸分子中,生成相应的酯,镇痛作用增强,如安特

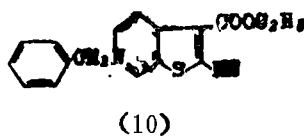
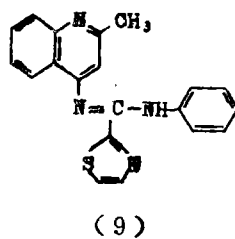


拉芬宁(Antrufenine)(8)具有显著的镇痛作用,耐受性良好,毒性极低(小鼠口服LD₅₀为4000mg/kg)。



(二) 其它带喹啉环衍生物

喹啉啞啞胍(SR-1368)⁽⁷⁾(9)经动物试验表明具有显著的抗炎活性及抑制PG合成的作用,副作用少,抗炎镇痛作用弱于消炎痛,但毒性仅为消炎痛的1/40,致胃溃疡作用仅为消炎痛的1/34,仍不失为一个有希望的药物。



四、吡啶类

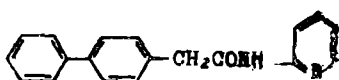
一些带有吡啶结构的化合物表现出明显的抗炎活性。非酸性抗炎药噁啉吡啶(Tinoridine)(10)镇痛作用强于阿司匹林和保太松,消炎作用强于羟基保太松,解热作用比氨基比林强,而对胃肠的刺激性却比阿司匹林、保太松等小得多。近年来报道具有显著抗炎活性的吡啶类化合物还有2-[(苯硫)甲基]吡啶⁽⁸⁾(11),这类化合物在动物实验中显示出减少渗出物体积和白细胞积聚的作用,消炎痛等无此作用,而氢化

可的松有此作用，可能其为一类作用方式不同于现有非甾体消炎药的新型抗炎剂。联苯酰胺吡啶 (Diphenpyramide, Z-876) ⁽⁹⁾

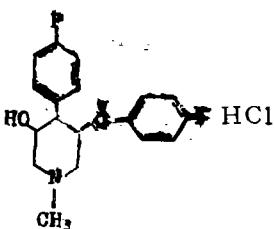
(12) 也具有显著的消炎镇痛和促尿酸排泄作用，其抗炎作用比保太松强，而毒性较低，致胃溃疡作用很弱。哌啶类药物氟苯哌啶酮 (Flazalone) ⁽¹⁰⁾ (13) 的活性谱在非甾体消炎药中比较突出，它除了具有与保太松同等强度的消炎作用外，还具有某些免疫活性。这在其它非甾体消炎药中是少见的。



(11)



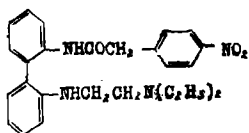
(12)



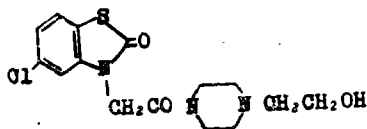
(13)

五、羟二胺类

某些具有羟二胺结构的化合物也有明显的抗炎活性。如 2-〔N-〔(对-硝基苯基)乙酰)氨基〕-2'-〔N-〔(二乙氨基)-乙基〕胺〕-二苯 ⁽¹¹⁾ (14)；动物实验证明其抗炎、抑制水肿作用强于阿司匹林、保太松，抑制痛风作用优于阿司匹林，为保太松的 1/2。但毒性低为其特点。非酸性消炎药氯噻哌醇 (Tiaramide) (15) 消炎作用比炎痛静和羟基保太松显著，镇痛作用与炎痛静相同，口服吸收良好，20分钟可达最高血浓度。



(14)

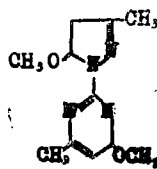


(15)

六、五元芳杂环类

(一) 吡啶类

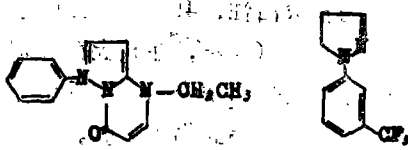
以安替比林为代表的吡啶酮类药物虽然有明显的解热镇痛作用，但都有相当的毒性，可引起白细胞减少或粒性白细胞缺乏症。因此以吡啶为基本结构进行进一步的改造，发现在吡啶环 2 位上以杂环取代仍具有良好的消炎镇痛作用，而毒性大大降低。如甲氧咪唑 (Metopyrimazole) (16)，其镇痛作用为氨基比林的 3~5 倍，抗炎作用优于保太松。吡啶环 4、5 位与苯环并合的衍生物——炎痛静 (Benzylamine) (17)，本品呈现的消炎作用为保太松的 2 倍，能降低关节肿胀，抑制疼痛，产生解热作用。据 Auzzi 等人报道 ⁽⁴⁾ 4-乙基-4, 7-2 H₃-2-苯基-吡啶并〔1, 5-a〕咪啉-7-酮 (18) 为一类新型的消炎镇痛药，具有强的消炎、止痛作用，而不致溃疡，认为该化合物可能具有抗溃疡作用。BW-755c ⁽¹³⁾ (19) 可抑制环氧化酶和脂质氧化酶的活性，并抑制白细胞游走，具有显著抗炎作用，而对胃肠道几乎无损害。



(16)



(17)



(18)



(19)

(二) 咪唑类

近几年有人报道一系列2-芳基或2杂环苯并咪唑类化合物作为消炎镇痛药⁽¹⁴⁾。

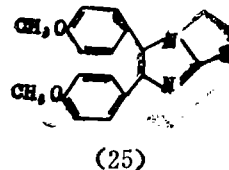
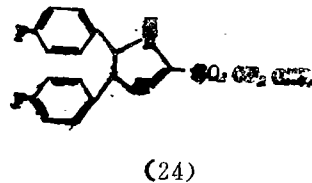
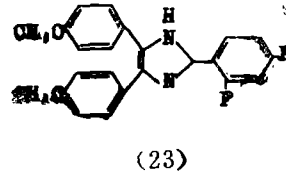
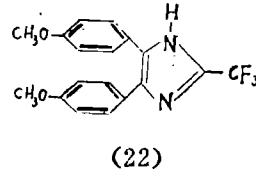
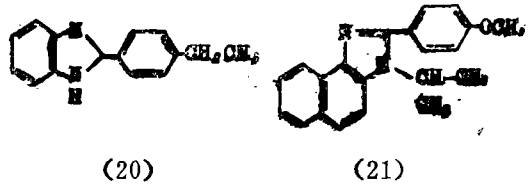
其中2-(5-乙基吡啶-2)苯并咪唑(KB-1043)(20)具有良好的消炎镇痛和解热作用。消炎作用比保太松强2~3倍,镇痛作用相当于保太松,与酸性药物相比,几乎对胃肠无刺激,治疗指数大于保太松。这类化合物共同的结构特征是有有一个2位芳基取代而且与另一芳基并联的咪唑环。据此,Toza等人设计并合成了一系列2-芳基萘并[1.2-d]咪唑类化合物⁽¹⁵⁾,经动物实验证实具有良好的抗炎活性。其中3-(1-甲基乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-3H-萘并[1.2-d]咪唑(21)性能优良,消炎作用近似于保太松,解热镇痛作用强于阿司匹林,最突出的是其毒性低(LD₅₀ > 1000mg/kg),并不致胃肠溃疡,已进入临床,有可能成为优良的消炎镇痛药物。

二芳基咪唑类化合物也是令人重视的具有抗炎活性的结构类型。Lombardino等人在对非酸性抗炎剂的研究中报道过一系列2,4,5-三芳基咪唑化合物⁽³⁾,在角叉菜胶鼠爪水肿试验中具有可与保太松相比的抗炎活性。其中最突出的是氟咪唑(Flumizole)(22),其抗炎作用比消炎痛强25%,已进入临床试验。最近又报道了氟咪唑的衍生物奋氟咪唑(Fenflumizole)⁽¹⁶⁾(23),其抑制花生四烯酸生物活性的强度为消炎痛的20倍以上,但抑制PGI₂的作用却比消炎痛弱170倍,这也许正是它对胃肠道具有保护作用的原因。

最近Sharpe等人研究了一系列4,5-二芳基(2-硫代)-1H-咪唑类化合物,具有显著的抗炎活性,其中最有效的是Ti-flamizole⁽¹⁷⁾(24),在抗大鼠佐剂关节炎试验中其作用是消炎痛的8倍,已作为抗关节炎新药进行全面的临床试验。

针对类风湿炎性疾病有免疫失调的特

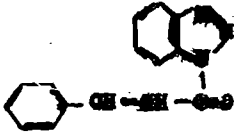
征,有人设想把具有显著抗炎作用的非酸性芳基咪唑类化合物和免疫调节剂左旋咪唑的有效结构特征融为一体,期望得到抗炎与免疫调节双重作用。因此设计并合成了5,6-二芳基-2,3-二氢咪唑并[1,2-b]噻唑类⁽¹⁸⁾,如5,6-二(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑(25),动物实验证明这一“混合体”确实保留了氟咪唑的抗炎作用,又具有左旋咪唑样的免疫调节活性。也就是说它既能缓解关节炎的症状,又能使免疫功能恢复正常,减少或防止对组织胺的损伤。对这类药物的研究有可能在炎症治疗学上发生有意义的新进展⁽¹⁹⁾。



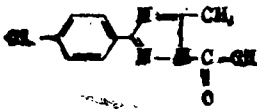
(三) 三氮唑、四氮唑类

三氮唑类化合物苯并三唑 (Benzotriazole) ⁽²⁰⁾ (26) 具有显著的抗炎活性; 1-乙酰基-3-(4-氯苯基)-5-甲基-1,2,4-三唑 (27) 是新型非酸性抗炎剂, 其抗炎作用与布洛芬有不同的选择性, 抗关节炎作用稍强于布洛芬, 毒性低 (小鼠口服LD50 = 3200mg/kg), 对胃肠道刺激性小。

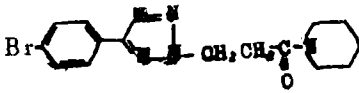
四氮唑衍生物 Broperamole ⁽²¹⁾ (28), 全身抗炎作用为保太松的5~6倍, 局部抗炎作用比氢化可的松弱, 但仍有临床应用价值, 在抗炎剂量时对胃肠无刺激性。



(26)



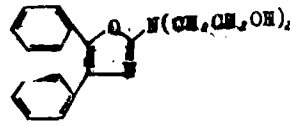
(27)



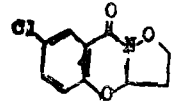
(28)

(四) 恶唑类

非酸性消炎镇痛药地他唑 (Ditazole) ⁽²²⁾ 具有良好的抗炎、解热及外周止痛作用。其突出特点是无毒、无副作用 (小鼠口服LD50 = 11380mg/kg)。治疗指数高, LD50/ED50是消炎痛的11倍, 保太松的6.7倍。氯苯恶酮 (Seclazone), 口服具有良好的消炎止痛和解热作用, 几乎无副作用。



(29)



(30)

小结

比较而言, 非酸性抗炎药大多数具有中等强度的抗炎作用 (有少数作用很强, 消炎作用超过消炎痛), 但它们以毒性小、胃肠道耐受性好和治疗指数大为突出优点, 越来越受到人们的重视。目前对于类风湿性关节炎和其它具有免疫异常的炎症病在治疗学上的改进主要在两个方面进行: 1. 寻找低的致胃溃疡作用的有效消炎药物; 2. 对免疫调节剂的研究⁽¹⁰⁾。非酸性的二芳基咪唑类化合物比较集中地代表了这个研究方向, 特别是二芳基咪唑并噻唑化合物兼有抗炎和免疫调节双重作用。现在非甾体抗炎免疫药物的研究已有开端, 可以预计进一步了解它们的作用方式和机理, 有可能找到毒性低、胃肠道耐受性好、抗炎效果优良的新型药物。

主要参考文献

- [1] Bongeat P; J Biol Chem, 254: 2643, 1979
- [2] Auzzi G et al; J Med Chem, 26: 1706, 1983
- [3] Sato M et al; Arzneim-Forsch, 31: 1738, 1981
- [4] Schiatti P et al; Arzneim-Forsch, 24: 2003, 1974
- [5] Hill RC et al; Arzneim-Forsch, 31: 873, 1981
- [6] Manoury PM et al; J Med Chem, 22: 554, 1979
- [7] Bramm E et al; J Med Chem, 23: 13, 1980
- [8] Fortma H et al; J Med Chem, 26: 218, 1983
- [9] Caliar S et al; Arzneim-Forsch, 27: 2086, 1977

- [10] yale HL et al; *Arzneim-Forsch*, 27 : 1396, 1977
- [11] Calcinari R et al; *J Med Chem*, 24 : 632, 1981
- [12] Catanese B; *Arzneim-Forsch*, 16 : 1354, 1966
- [13] Paton DA; *Drugs Future*, 5 : 337, 1980
- [14] Tsukamoto G et al; *J Med Chem*, 23 : 734, 1980
- [15] Toza E et al; *J Med Chem*, 27 : 610, 1984
- [16] Correll T et al; *Acta pharmacol Toxicol*, 53 : 297, 1983
- [17] Sharpe TR et al; *J Med Chem*, 28 : 1188, 1985
- [18] Lantos I et al; *J Med Chem*, 27 : 72, 1984
- [19] Hill DT et al; *J Med Chem*, 28 : 1169, 1985
- [20] Stratmann J et al; *Arzneim-Forsch*, 30 : 1250, 1980
- [21] Leeling J et al; *Arzneim-Forsch*, 30 : 1109, 1980
- [22] Caprino L; *Arzneim-Forsch*, 23 : 1287, 1973

寻求“逆转”癌症的新药

科学家们基于癌细胞和正常细胞的不同，运用新的途径进行药物设计，目的在于生产更有选择的抗癌活性的化合物。

多数现有药物的设计是杀死癌细胞，据信同时对健康细胞也有杀灭作用，这不是最好的途径。一种代替的办法是试图将恶性肿瘤的细胞转变为正常细胞。将癌症作为一种可逆的疾病，是基于种种原因，癌细胞是一些被固定在未成熟状态的正常细胞，继续增生，而不是分化为成熟的特殊细胞。

目前正在研究一种药物能迫使癌细胞通过阻挡而进入成熟，这样即让其转为非恶性的细胞。这种细胞分化药物要比主要用于杀灭癌细胞的药物毒性低。现已发现有些药物能够在培养基中开始使白细胞分化。这些药物包括新蕙环类 (marcellomycin和aclacinomycin A)，两个核苷类 (tiazaforin和selnazofurin) 及代谢拮抗物 6-硫鸟嘌呤。对它们的研究已达到分子水平的机理，涉及到细胞分化的诱导。部分药物对动

物肿瘤显有活性，现在进行初步临床实验，看来对正常细胞无何损害。

传统抗癌药物对细胞的分化作用随肿瘤类型的不同而异。若能研究一种技术在治疗前从人体中取出肿瘤细胞来预先筛选病人，试验哪一种药物是最有效的，也许是非常有意义的。

至今抗肿瘤药物的研究中已经引进“生化调节”的概念。选择结合的方法使得一种药物首先为另一种药物“建立基础”，便于它更有效地杀灭癌细胞。“生化调节”就是用一种药物调整细胞内的代谢途径去产生抗肿瘤的效果更加有选择性，或使宿主对某一药物得以有选择性的保护。调节剂本身没有杀灭细胞作用，只是使第二种药物更加有效。

癌细胞既具有定性的异质性，也具有定量的异质性 (对某一药物的逐级反应)，以致在耐受剂量范围多数药物因具有较低的治疗指数，即使对于具有很小抵抗力的细胞都