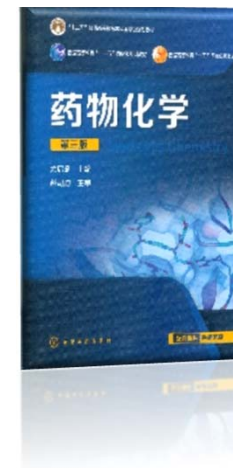


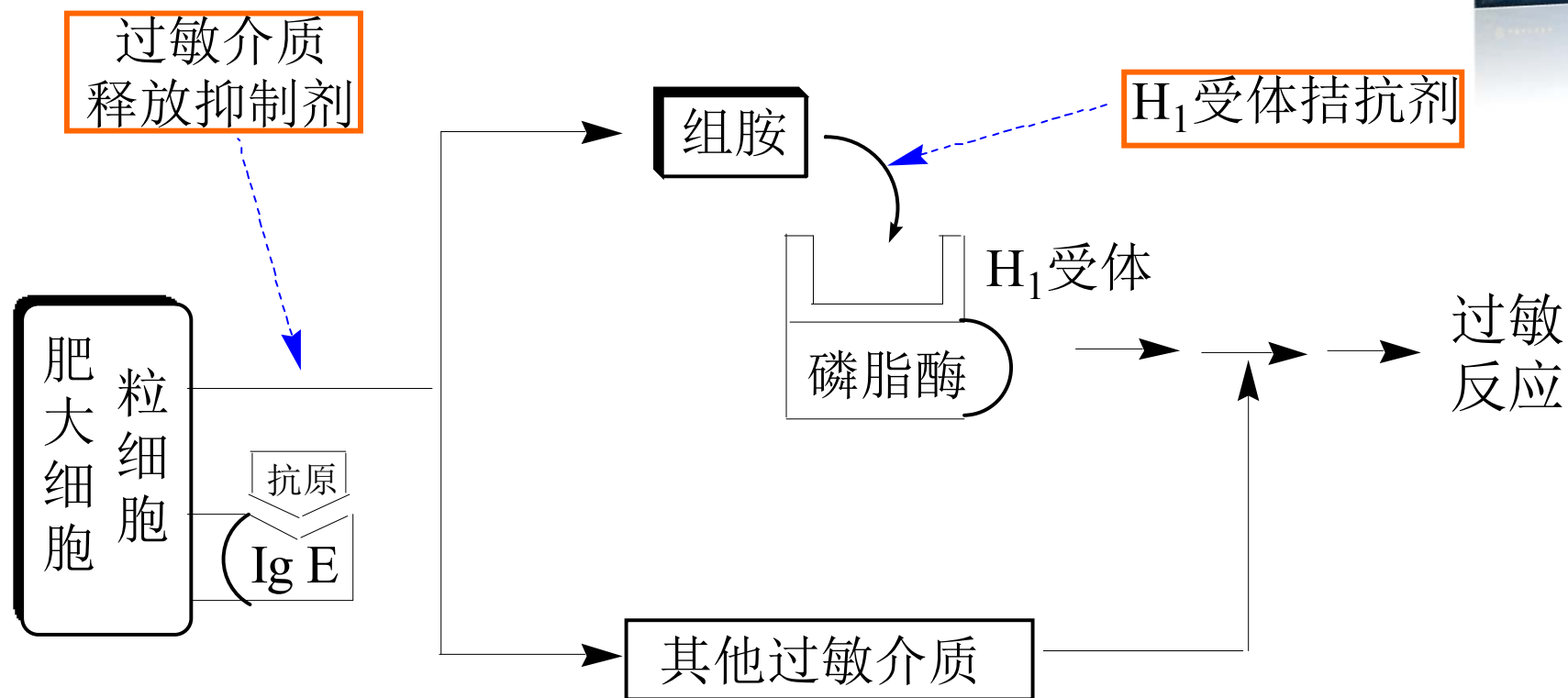
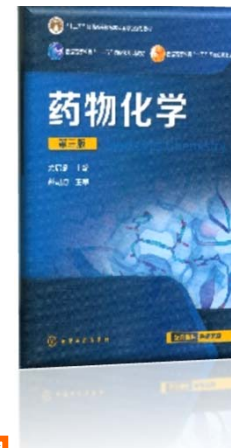
“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材



# 第十章 抗变态反应药物

## Antiallergic Agents

# 抗变态反应药物作用原理





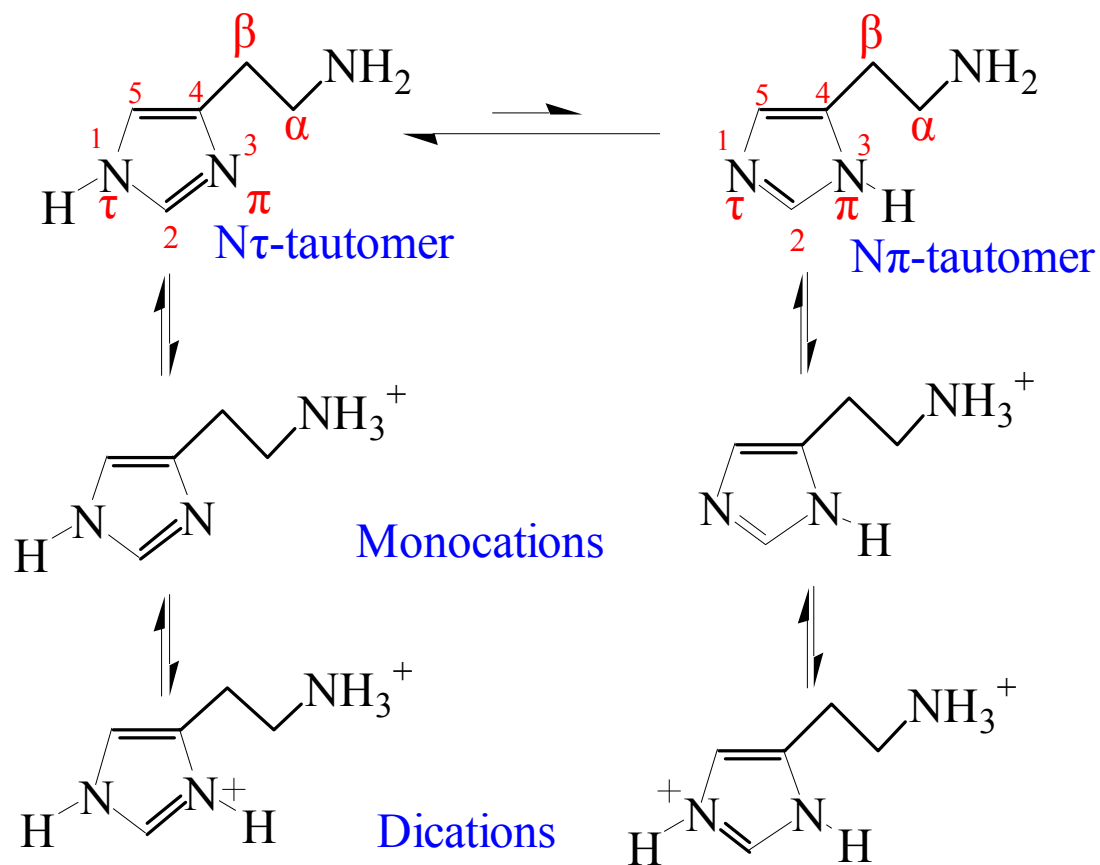
# 第一节 组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂 和抗变态反应药物

Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Antagonists  
and Related Antiallergic Agents

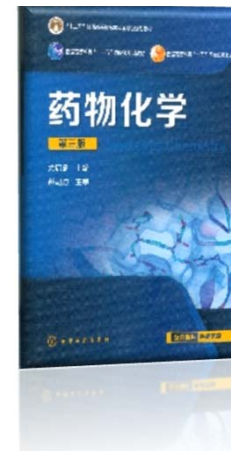
## 组胺 histamine

化学名：4(5)-(2-氨基乙基)咪唑

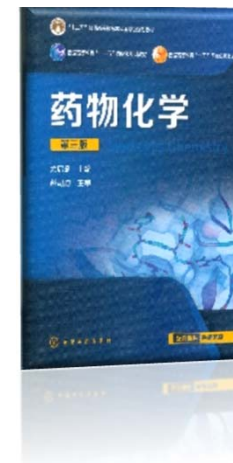
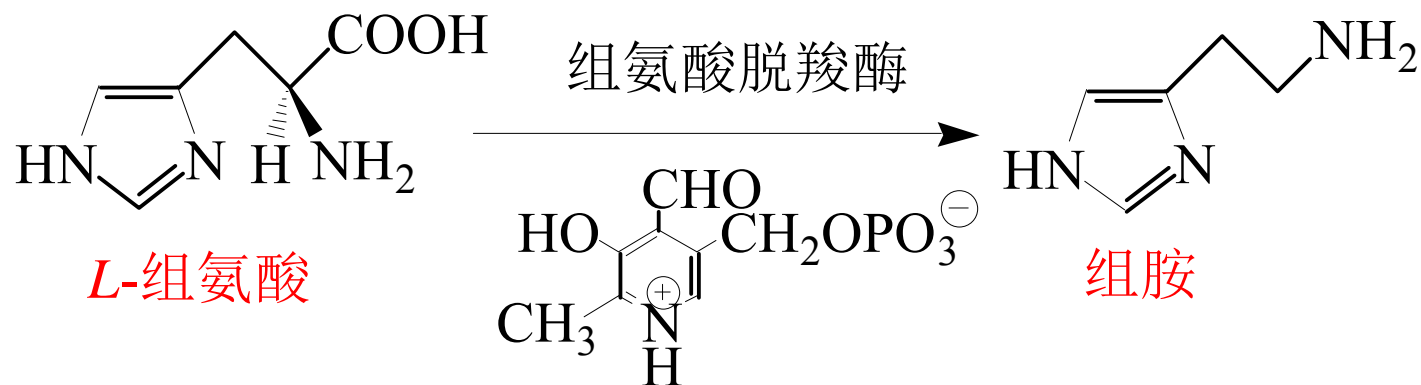
互变异构体：80%以 $N^{\tau}$ -H形式，20%以 $N^{\pi}$ -H形式存在



呈碱性， $N^{\pi} pK_{a_1} = 5.08$ ； $N^{\alpha} pK_{a_2} = 9.40$ ； $N^{\tau} pK_{a_3} = 14.0$



## 组胺的生物合成途径:



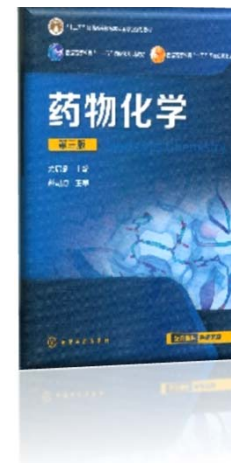
形成组胺-肝素蛋白络合物（无活性）

↓  
贮存于肥大细胞和嗜碱性粒细胞中

← 内源性和外源性刺激

↓  
组胺释放

↓  
与组胺受体作用 → 引发生理活动



## 组胺受体（H受体）——

## G蛋白偶联受体（G protein coupling receptor, GPCR）

### H受体的分型和生物活性作用

受体	存在组织	生理作用	药物作用
H <sub>1</sub>	肠、子宫、支气管、尿道、膀胱平滑肌 毛细血管 大脑	收缩 松弛 失眠（唤醒）	抗过敏
H <sub>2</sub>	胃 导气管和血管平滑肌 心脏 免疫活性细胞	酸分泌 松弛 正性变时和变力效应 抑制细胞功能	抗溃疡
H <sub>3</sub>	脑 肺	抑制组胺的合成与释放 抑制组胺的合成与释放 以及神经元的收缩	治疗癫痫、 CNS 疾病

## 抗组胺药物发展史

1933年：Fourneau和Bovet报道哌罗克生缓解支气管痉挛，而引起研究兴趣。但哌罗克生活性低，未能成药



1940's: 结构中引入第二个环可增加抗组胺活性，如苯海拉明和氯苯那敏——**第一代经典的抗组胺药物**。由于与其它药物结构相似，表现出不同程度的拟交感、抗5-羟色胺、镇静和类似抗胆碱的副作用，如发困、口干、视觉模糊等

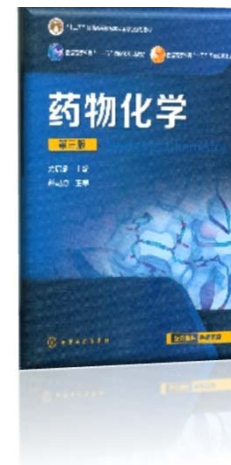


1980's: 寻找副作用小的抗组胺药物，发现阿伐斯汀等**第二代抗组胺药物，非镇静抗过敏药**。但仍有心脏毒性等副反应

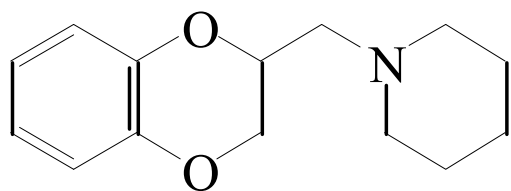


1990's: 发现第二代药的**体内代谢物**如非索那定和**光学异构体**如左卡巴斯汀H<sub>1</sub>受体拮抗活性更高——**第三代抗组胺药物**





# 一、经典的H<sub>1</sub>受体拮抗剂 Classical H<sub>1</sub>-Receptor Antagonists



哌罗克生



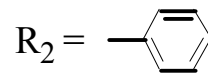
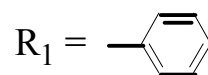
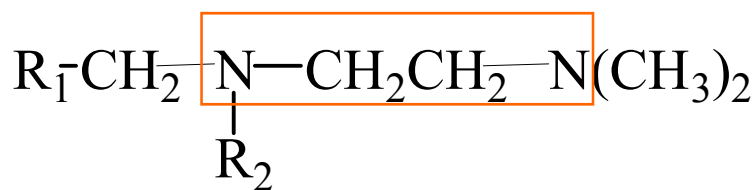
第一代抗组胺药

- 乙二胺类
- 氨烷基醚类
- 丙胺类
- 三环类

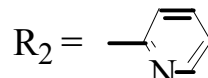
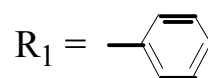




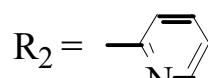
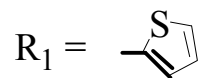
## 1、乙二胺类 ethylenediamines



芬苯扎胺



曲吡那敏



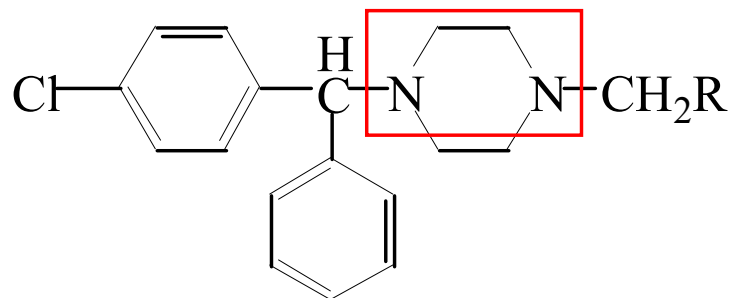
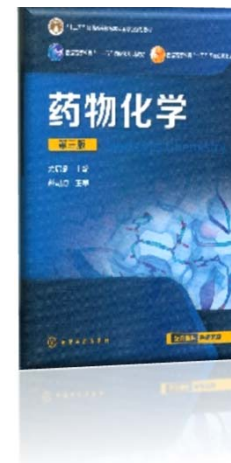
西尼二胺

芬苯扎胺, Phenbenzamine: 第一个乙二胺类抗组胺药

曲吡那敏, Tripelennamine: 作用较强、持久, 副作用较少

西尼二胺, Thenyldiamine: 作用更强, 副作用更少

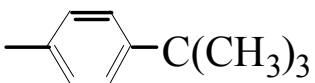
类型衍化方法——药物设计的常用方法之一。对模型化合物所含的官能团, 用体积大小和理化性质相似的其它基团进行置换, 得到与模型化合物生物活性相似的活性化合物。



环化成哌嗪环的乙二胺类

R = H

氯环利嗪

R = 

布克利嗪

R =  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

羟嗪

R =  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$

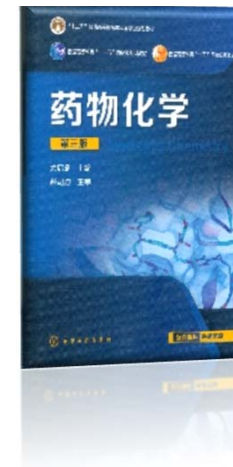
西替利嗪

氯环利嗪, Chlorcyclizine: 作用时间较长

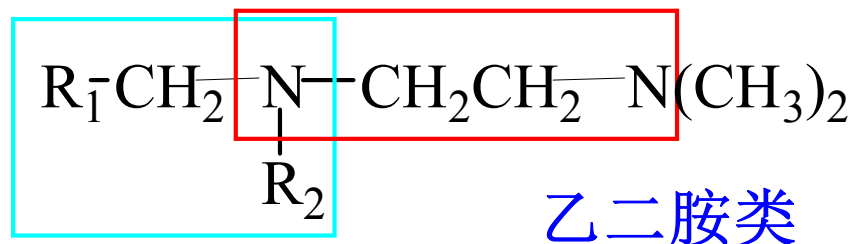
布克利嗪, Buclizine: 还有抗晕动作用 (中枢副作用)

羟嗪, Hydroxyzine: 抗焦虑药。有抗组胺作用, 及镇静、安定及肌松作用

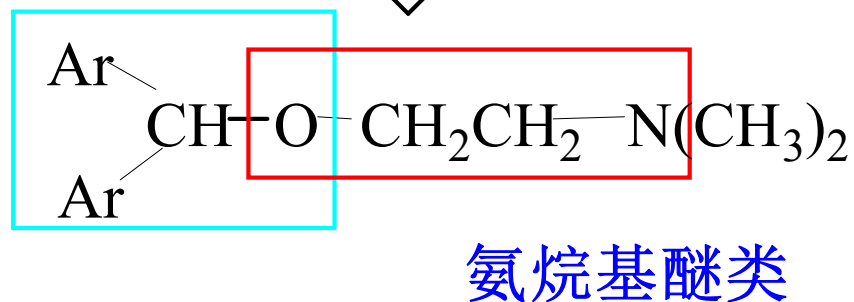
西替利嗪, Cetirizine:  $\text{H}_1$ 受体选择性好, 作用强, 迅速, 持久。为羟嗪的羧酸代谢物, 不易穿透BBB, 镇静作用少。左旋体比右旋体拮抗活性更强



## 2、氨烷基醚类 aminoalkyl ether analogs

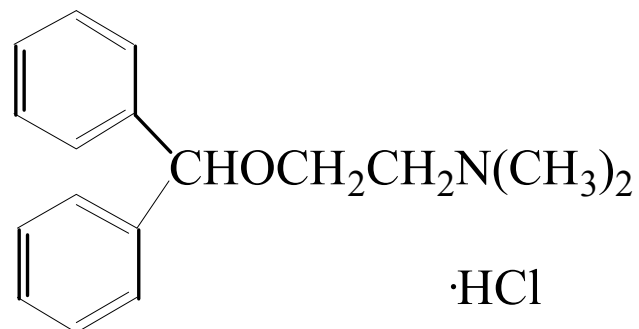


生物电子等排





## 盐酸苯海拉明 Diphenhydramine Hydrochloride

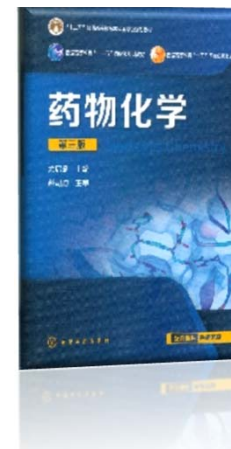


化学名：2-二苯甲氧基-*N,N*-二甲基乙胺盐酸盐

第一个氨烷基醚类药物

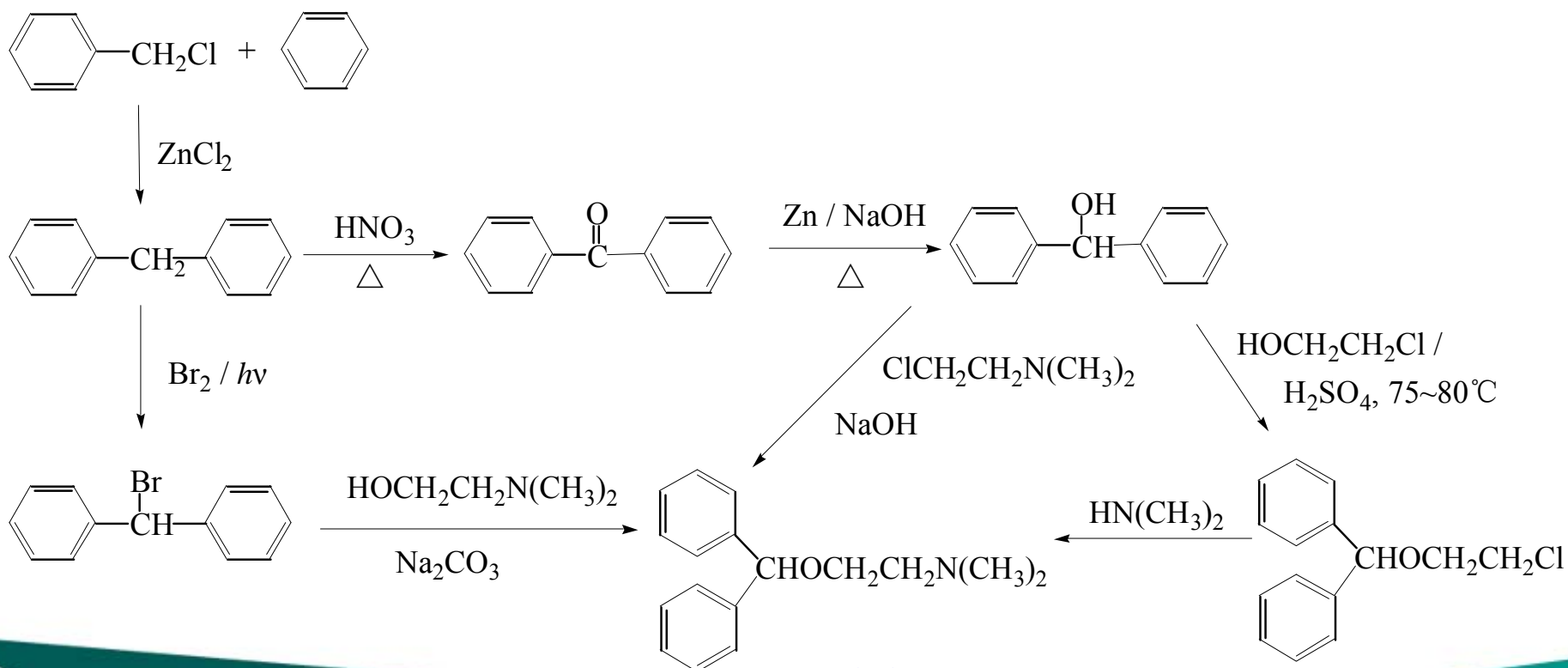
药理作用：竞争性阻断组胺H<sub>1</sub>受体而产生抗组胺作用，对CNS有较强的抑制作用，有镇静、防晕动和止吐作用；引起困倦和嗜睡

临床用途：用于荨麻疹、枯草热、过敏性鼻炎和皮肤瘙痒等皮肤、黏膜变态性疾病；预防晕动病及治疗妊娠呕吐



## 合成方法:

- 1、氯苄经F-C反应得二苯甲烷，再经氧化、还原得二苯甲醇，再与β-氯乙醇脱水成醚，胺化得苯海拉明，最后成盐
- 2、二苯甲醇与二甲氨基氯乙烷醚化制备
- 3、二苯甲烷经侧链溴代后直接醚化制取

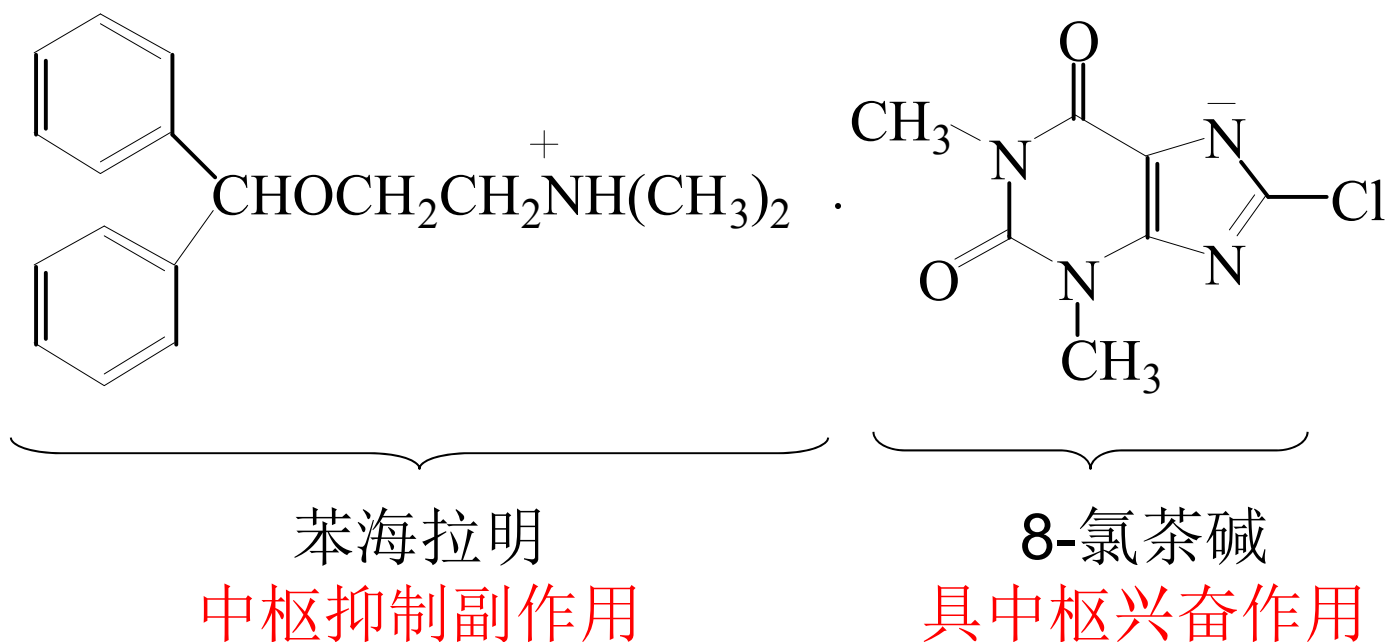


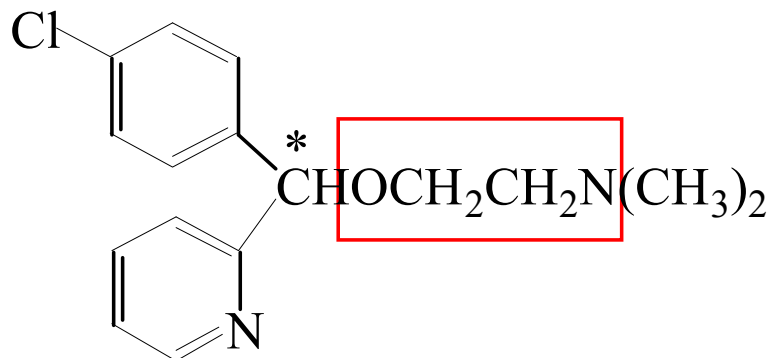
苯海拉明



## 茶苯海明, Dimenhydrinate, 晕海宁

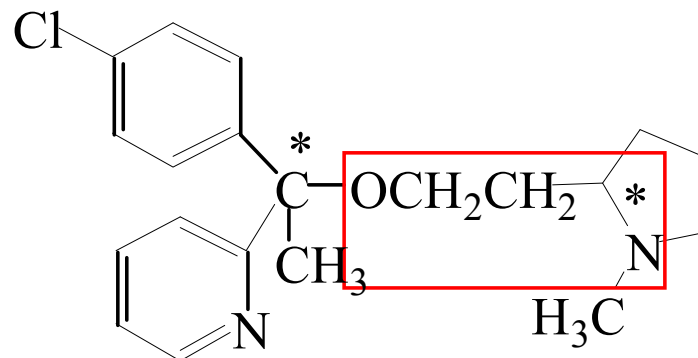
抗晕动病药物, 预防乘车、船引起的恶心呕吐  
易吸收, 30 min之内起效





卡比沙明, Carbinoxamine

优对映体: *S* (+) 体  
ER = 30



氯马斯汀, Clemastine

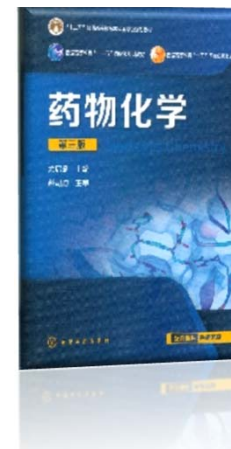
优对映体: *RR*和*RS* 体。ER = 29

*SR*构型活性小

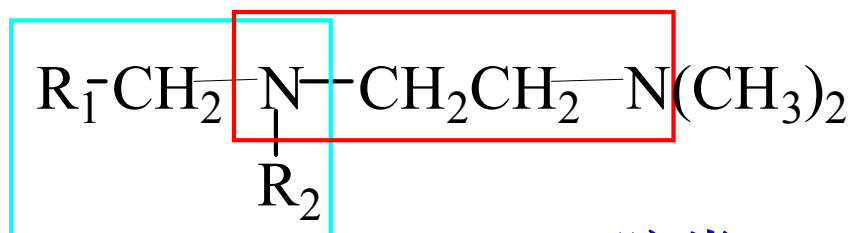
*SS*构型活性最小

氨基醚类药物中第一个非镇静性  
抗组胺药，作用强，起效快，嗜睡  
副作用轻微

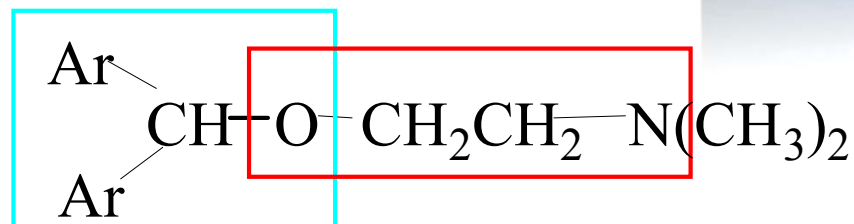




### 3、丙胺类, monoaminopropyl analogs

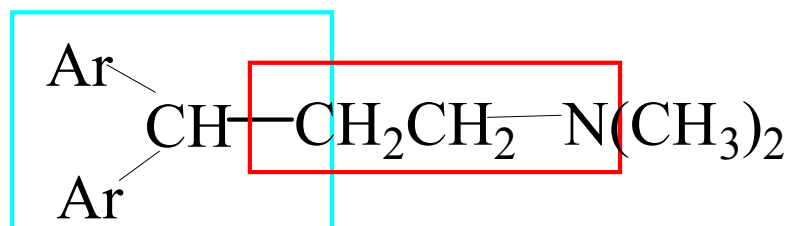


乙二胺类



氮烷基醚类

生物电子等排



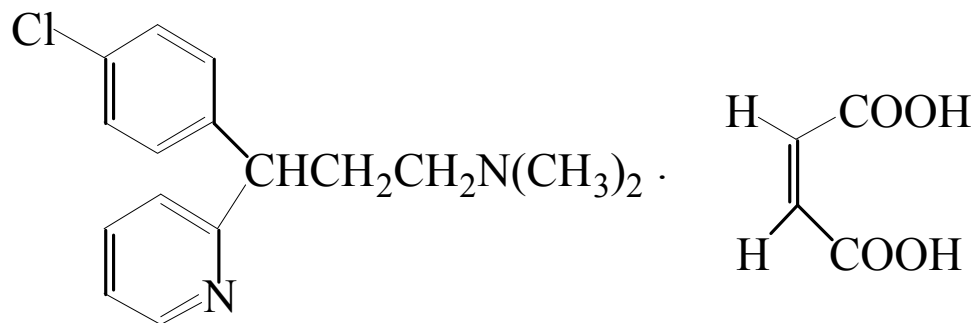
丙胺类





## 马来酸氯苯那敏, Chlorphenamine Maleate

化学名: (±)-3-(4-氯苯基)-*N,N*-二甲基-3-(2-吡啶基)丙胺顺丁烯二酸盐



对组胺H<sub>1</sub>受体的竞争性阻断作用强, 且作用持久

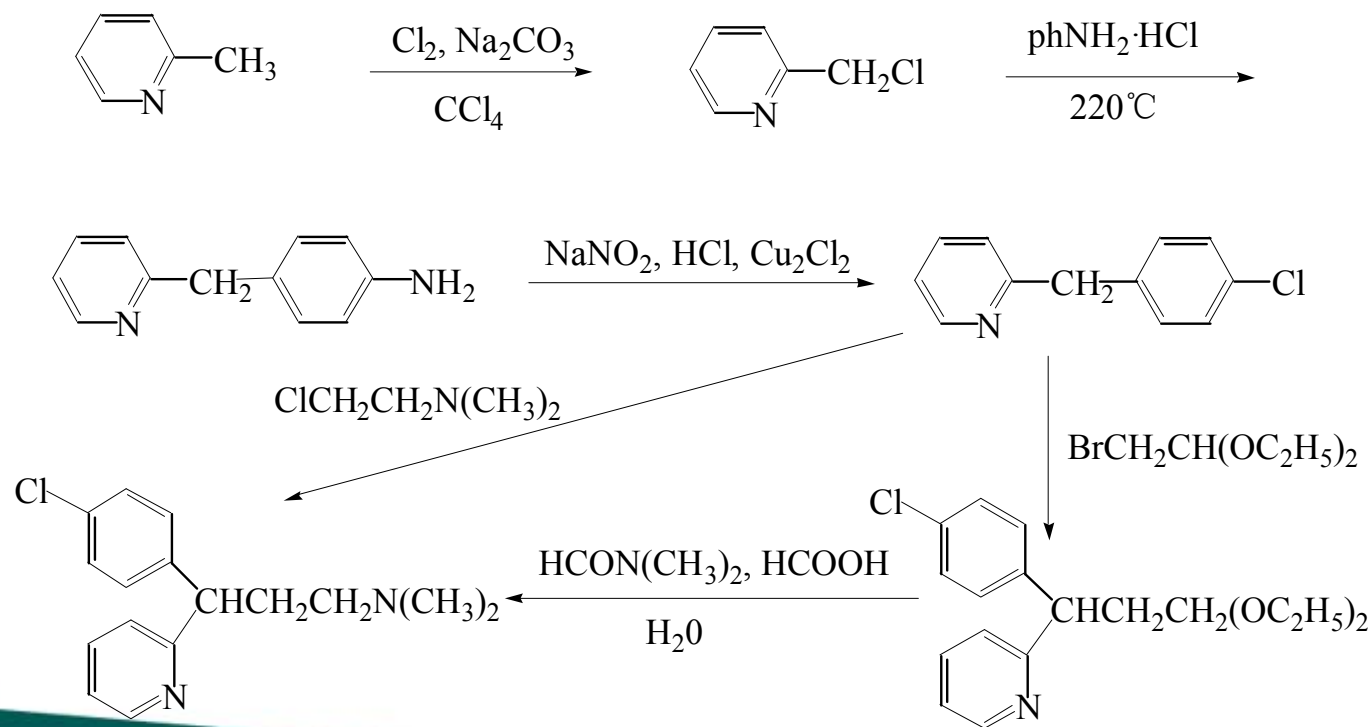
对中枢抑制作用较轻, 嗜睡副作用较小

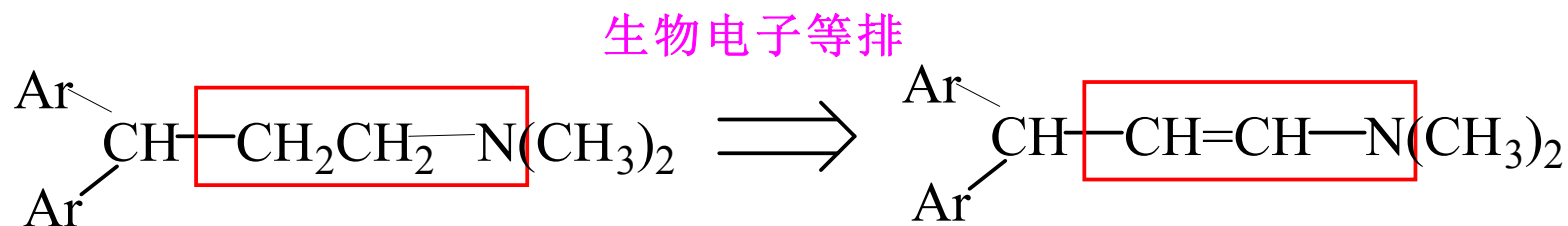
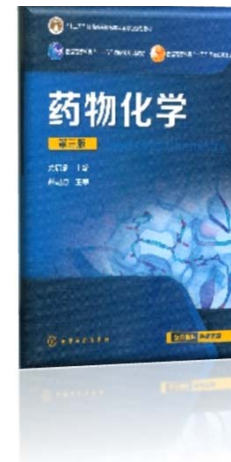
临床用途: 治疗枯草热、荨麻疹、过敏性鼻炎、结膜炎等。适用于日间服用

## 合成方法:

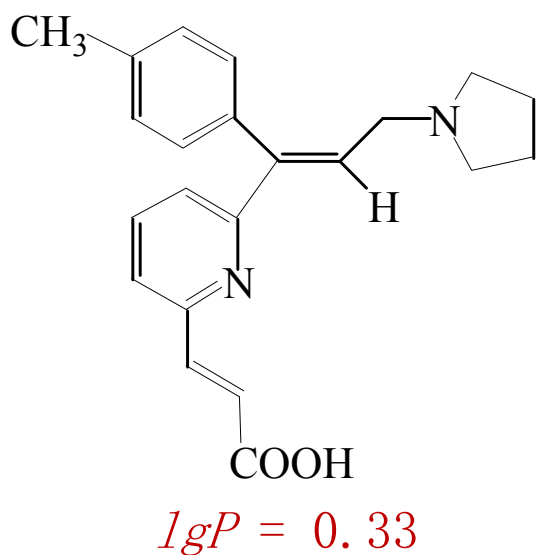
1、2-甲基吡啶X经氯化，然后与苯胺缩合，经Sandmeyer反应得2-对氯苄基吡啶；与溴代乙醛缩二乙醇缩合得缩醛，再与二甲基甲酰胺先水解生成醛和二胺，醛、二甲胺和甲酸经Leuckart反应缩合得氯苯那敏，最后成盐

2、将2-对氯苄基吡啶与二甲氨基氯乙烷直接缩合





## 阿伐斯汀, Acrivastine



为两性离子化合物，不能通过  
BBB，中枢副作用小

无镇静作用，属非镇静H<sub>1</sub>受体  
拮抗剂

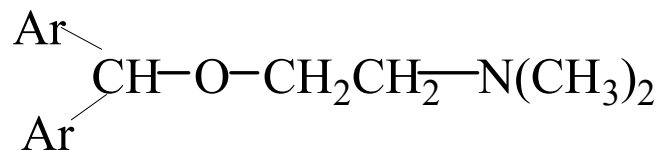
临床用途：治疗枯草热、风疹  
热等



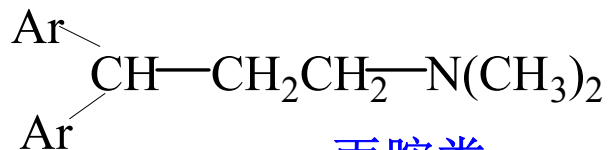
## 4、三环类, tricyclines



乙二胺类

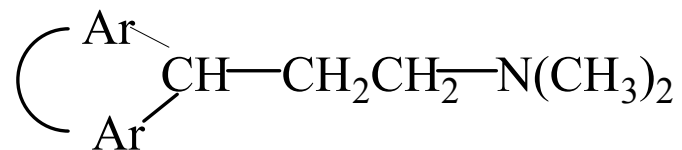
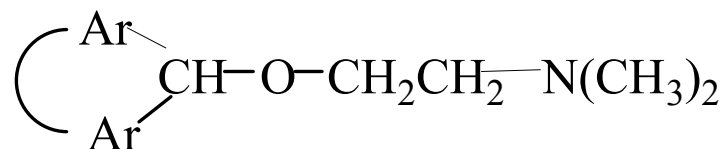
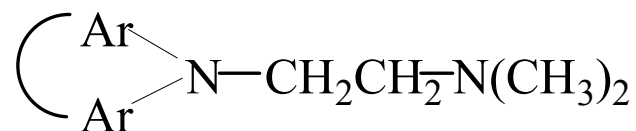
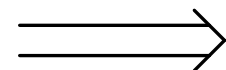


氮烷基醚类

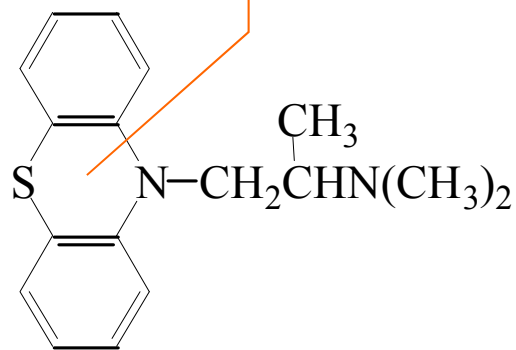
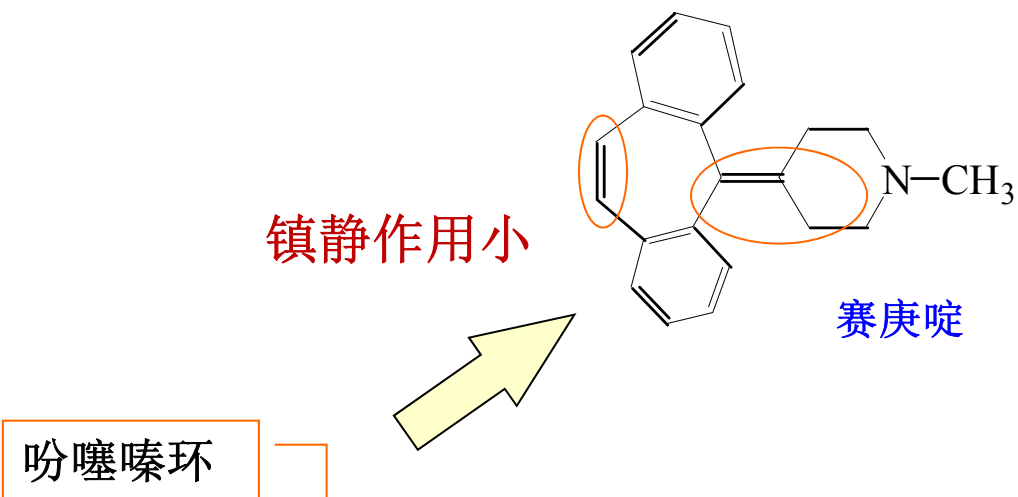
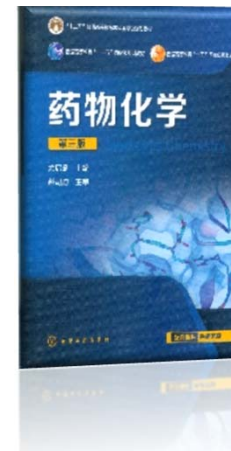


丙胺类

生物电子等排

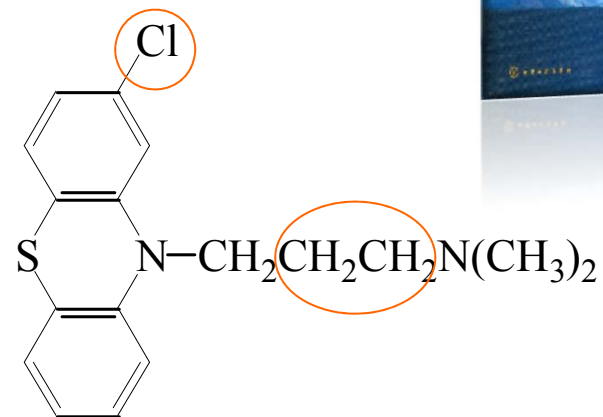


三环类

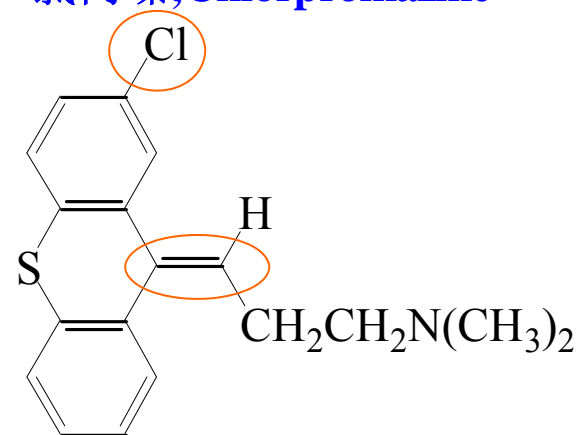


异丙嗪, Promethazine,  
非那根, Phenergen  
有镇静副作用

衍化为抗精神失常药

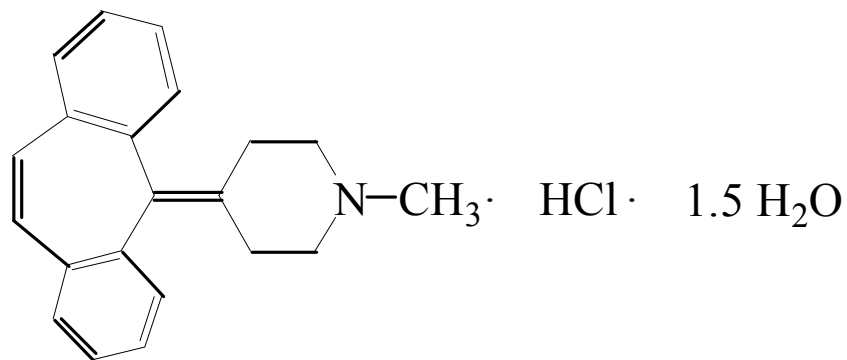


氯丙嗪, Chlorpromazine



氯普噻吨, Chlorprothixene

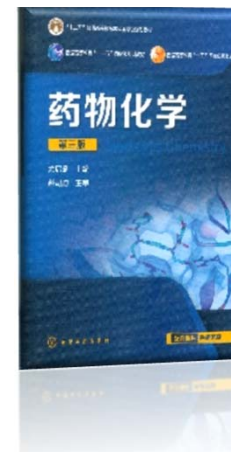
# 盐酸赛庚啶 Cyproheptadine Hydrochloride



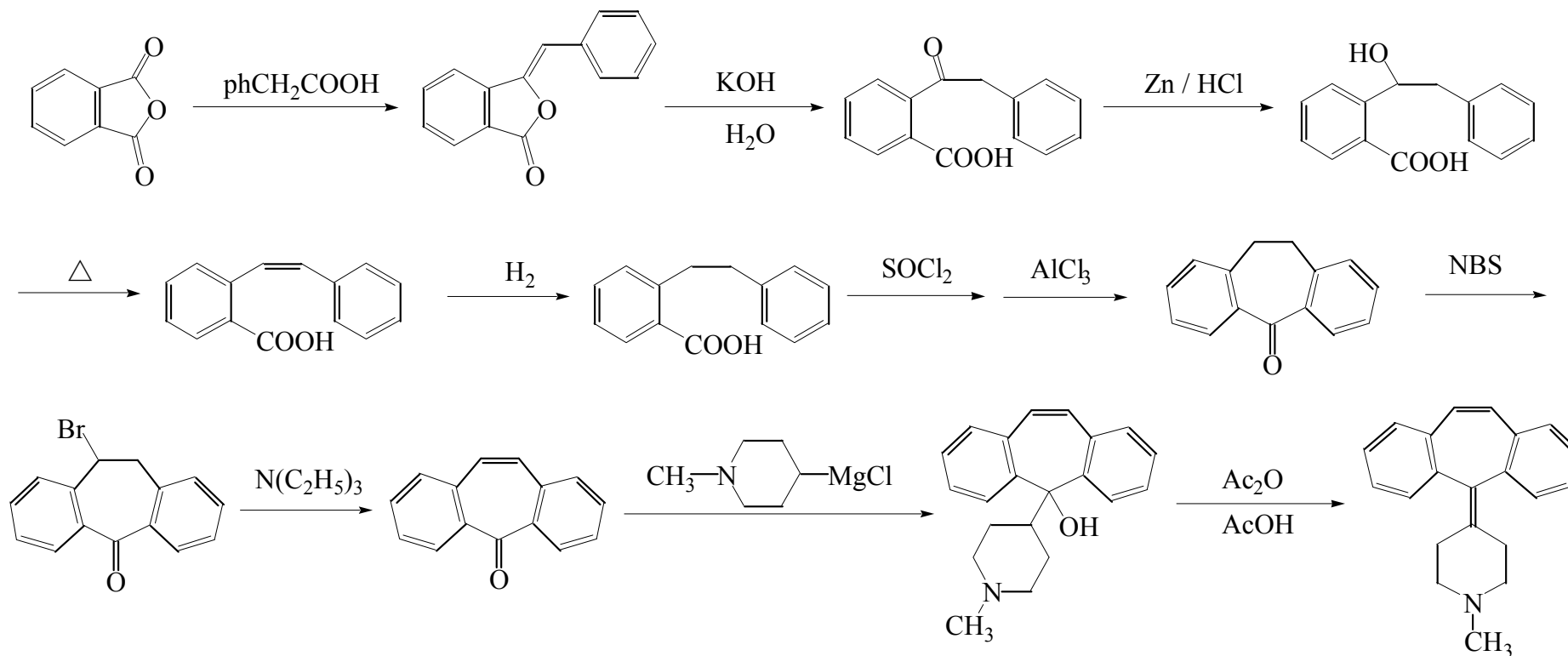
化学名：1-甲基-4(5*H*-二苯并[*a,d*]环庚三烯-5-亚基)哌啶盐酸盐倍半水合物

药理作用： $H_1$ 受体拮抗作用强于马来酸氯苯那敏和异丙嗪；有部分抗5-羟色胺和抗胆碱作用，并可抑制醛固酮和ACTH的分泌

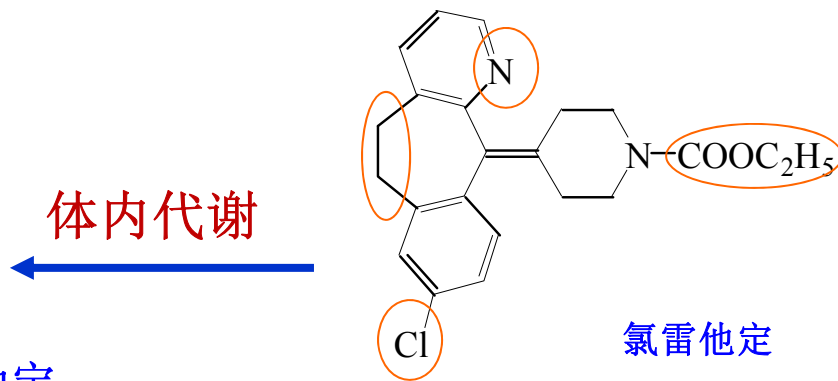
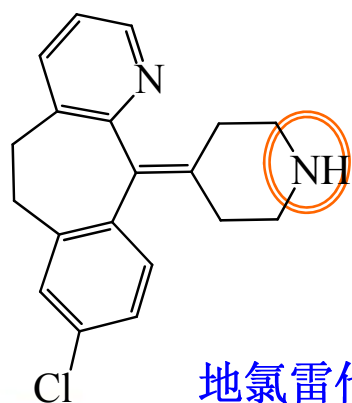
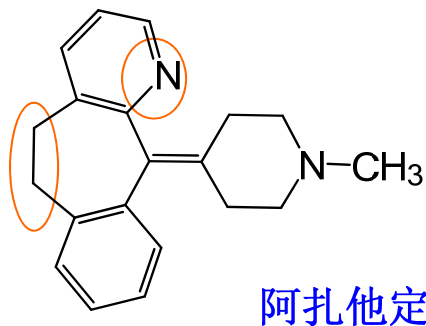
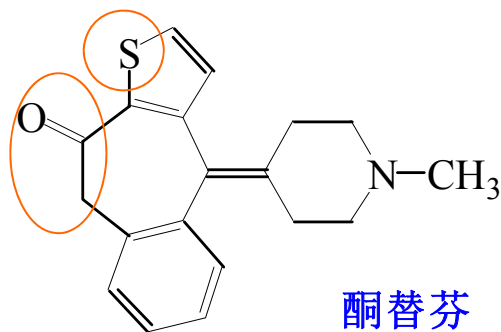
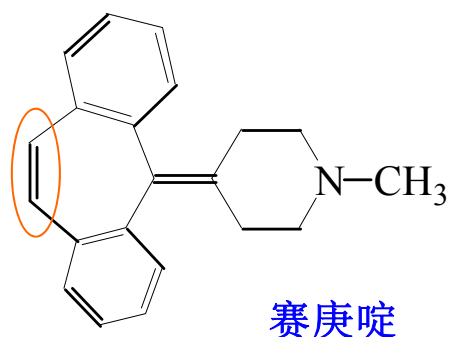
临床用途：治疗荨麻疹、湿疹、过敏性和接触性皮炎、皮肤瘙痒、过敏性鼻炎、支气管哮喘等。



合成方法：苯乙酸与邻苯二酸酐反应得亚苄基酐，经水解、锌粉还原、脱水、氢化、环合等反应制得二苯并环庚酮，再经溴代、脱溴化氢、格氏反应和脱水反应而得







体内代谢

H<sub>1</sub>受体选择性好

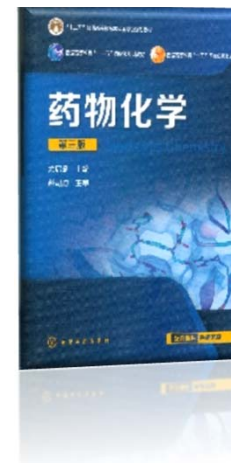
H<sub>1</sub>受体拮抗剂 +  
过敏介质释放抑制剂

H<sub>1</sub>受体拮抗作用增大，  
为氯苯那敏的3.4倍

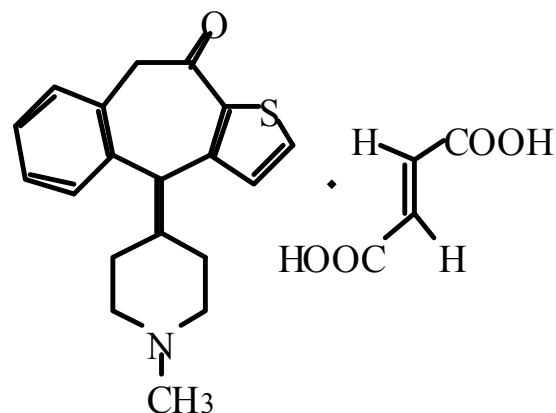
强效、长效、选择性  
外周H<sub>1</sub>受体拮抗剂

无镇静作用，无抗胆碱能活性





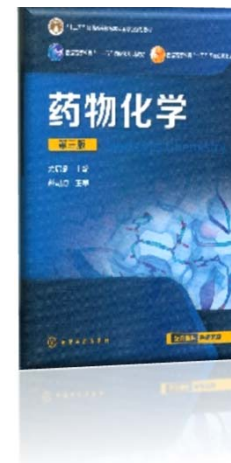
## 富马酸酮替芬, Ketotifen fumarate



化学名：4,9-二氢-4-(1-甲基-4-亚哌啶基)-10H-苯并[4,5]环庚并[1,2-b]噻吩-10-酮反丁二烯二酸盐

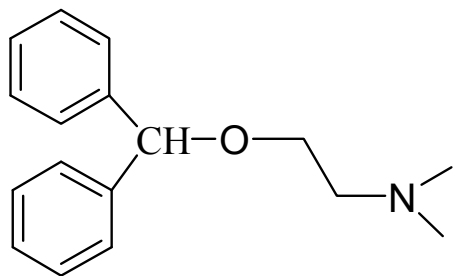
双重药理作用：H<sub>1</sub>受体拮抗剂作用 + 过敏介质释放抑制作用  
为碱性抗过敏药。

临床用途：对内源性及外源性哮喘有防治作用，对过敏性鼻炎、皮炎和结膜炎及荨麻疹等均有效。但有较强的中枢抑制、嗜睡副作用

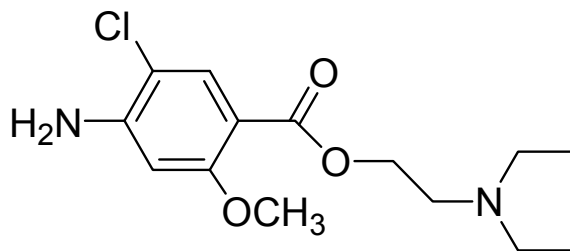


## 二、非镇静H<sub>1</sub>受体拮抗剂

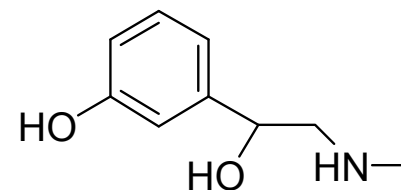
### Nonsedative H<sub>1</sub>-Receptor Antagonists



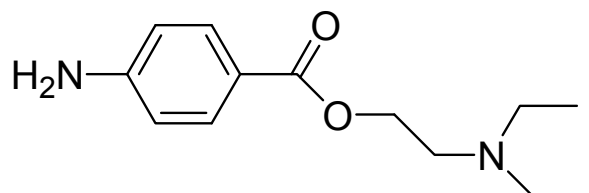
苯海拉明  
副作用大的H<sub>1</sub>受体拮抗剂



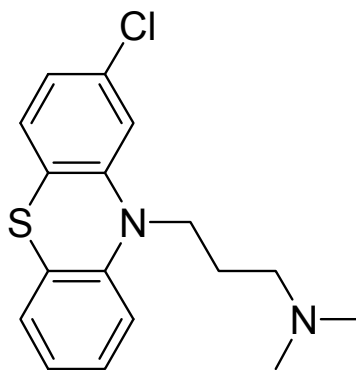
甲氧氯普胺  
5HT<sub>3</sub>受体拮抗剂



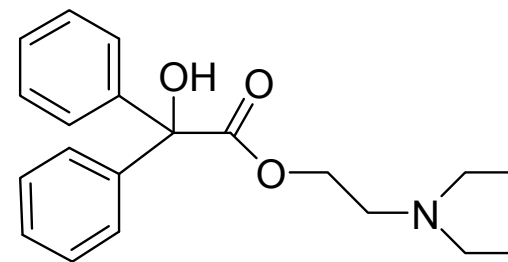
去氧肾上腺素  
 $\alpha$ 受体激动剂



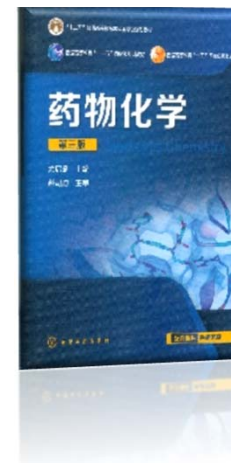
普鲁卡因 局麻药



氯丙嗪 抗精神病药



贝那替秦 M受体拮抗剂

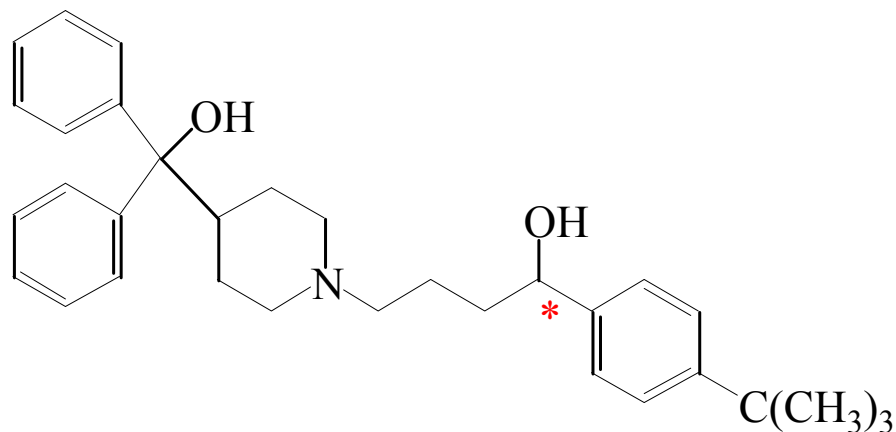


引起抗组胺药物副作用的原因:

- 对H<sub>1</sub>受体的选择性差, 产生抗5-羟色胺、抗胆碱和抗肾上腺能和安定副作用 ——改造结构
- 药物进入CNS, 中枢副作用 ——改善药动学特征

非镇静抗过敏药 ——H<sub>1</sub>受体选择性高、无镇静作用

## 特非那定 Terfenadine



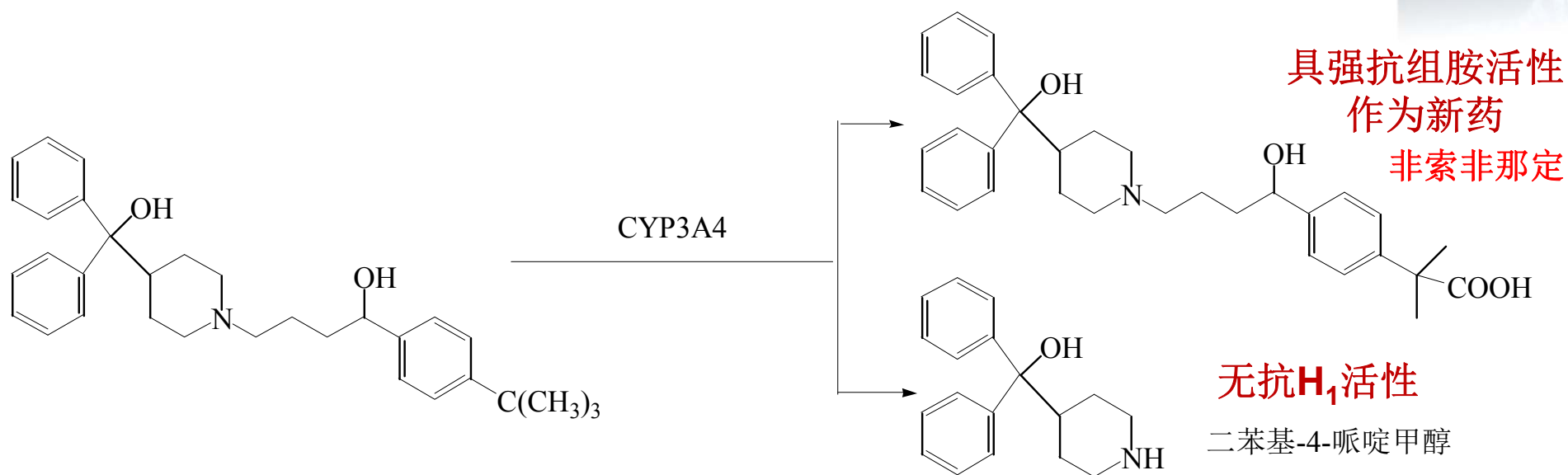
药理作用：外周H<sub>1</sub>受体选择性拮抗剂；还具抑制过敏介质释放的作用。不进入大脑，无中枢镇静作用，对α、β、M或H<sub>2</sub>受体的亲和力很低；无抗5-HT、抗胆碱和抗肾上腺能活性。**S**-异构体活性更高，作为新药

临床用途：治疗过敏性鼻炎、荨麻疹和哮喘，副作用小。

罕见心血管毒性，应加强不良反应监测



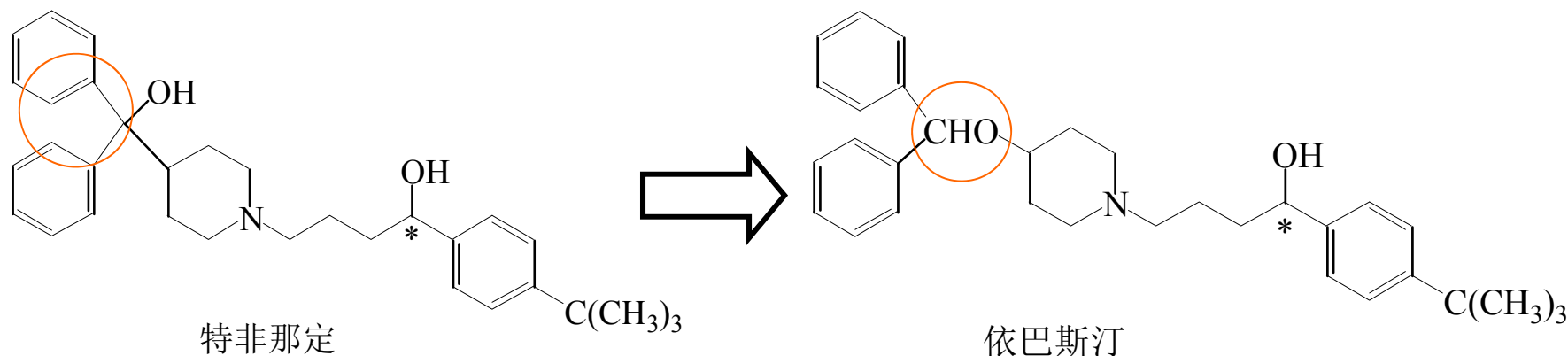
药代学性质：体内99.5%很快被代谢成羧酸化合物  
非索那非定和二苯基-4-哌啶甲醇



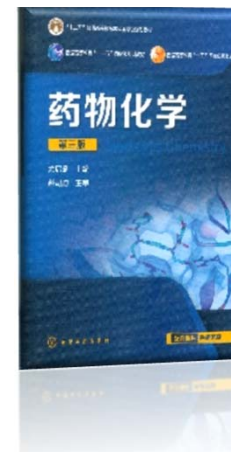
非索非那定为第三代H<sub>1</sub>受体拮抗剂



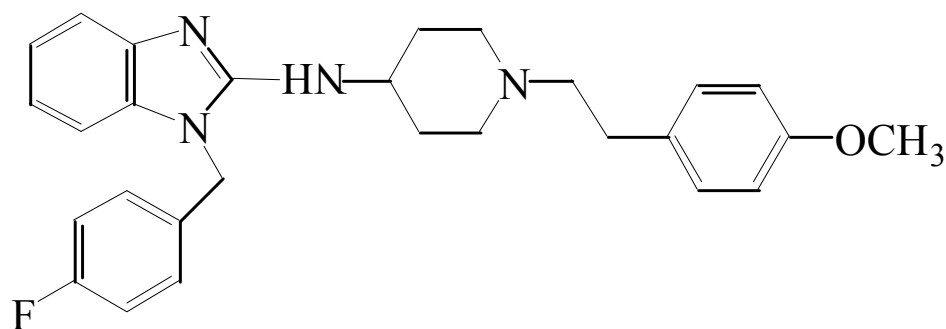
## 依巴斯汀 Ebastine



比特非那定作用更强，持续时间更长



## 阿司咪唑 Astemizole



寻找苯并咪唑胺类安定药时意外发现，经结构改造得到

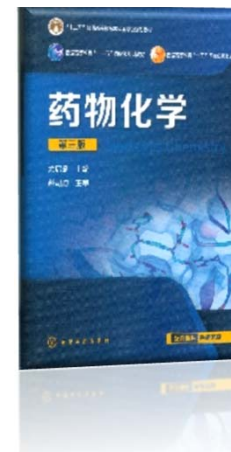
化学名：1-[(4-氟苯基)甲基]-N-[1-[2-(4-甲氧苯基)-乙基]-4-哌啶基]-1*H*-苯并咪唑-2-胺

药理作用：强效、长效H<sub>1</sub>受体拮抗剂，但选择性稍差，有5-HT<sub>2</sub>受体、α<sub>1</sub>受体拮抗活性。难通过BBB，为无中枢镇静和无抗胆碱作用的H<sub>1</sub>受体拮抗剂

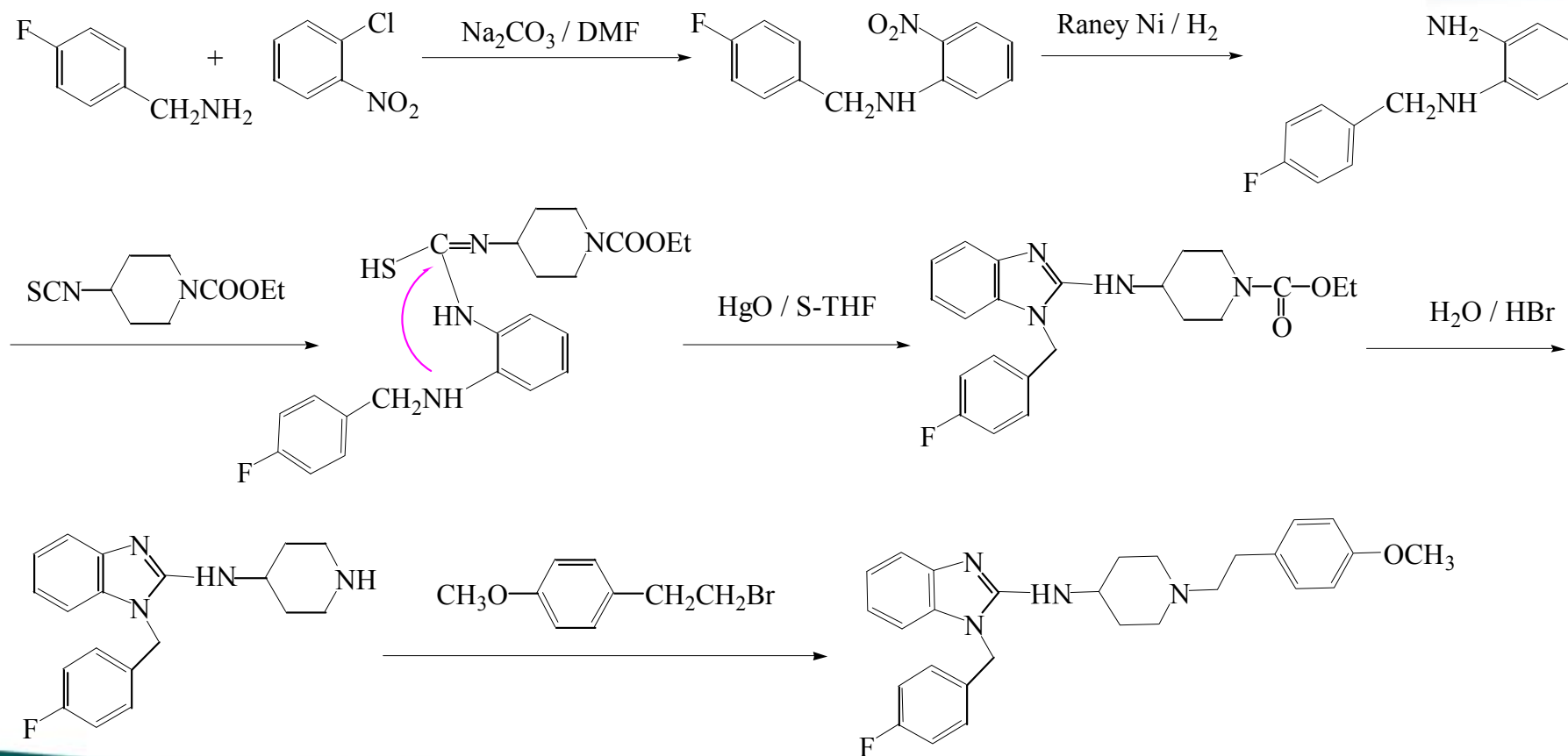
临床应用：治疗过敏性鼻炎、结膜炎、荨麻疹等过敏反应

副作用：导致心血管疾病



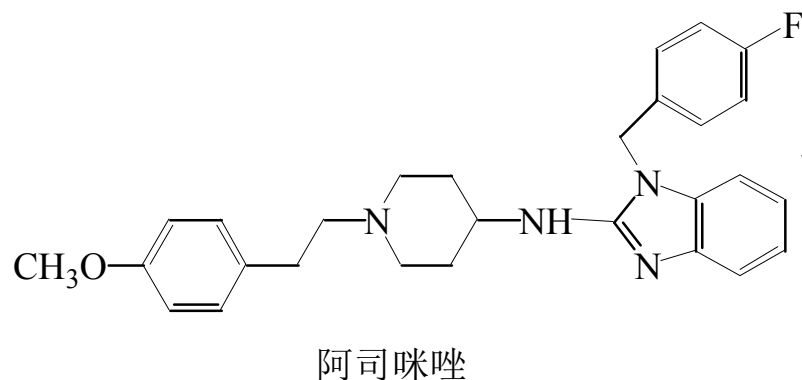


合成方法：对氟苄胺与邻硝基氯苯缩合，催化氢化，再与4-异硫氰基-1-哌啶甲酸乙酯缩合，在HgO和硫作用下环合得2-苯并咪唑胺取代物。经水解、脱羧后与对(2-溴乙基)苯甲醚缩合

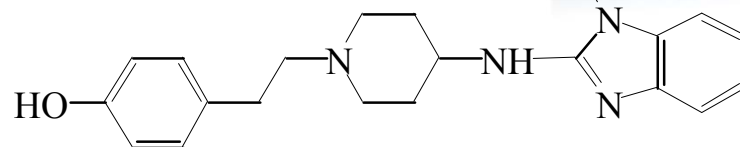




药代学性质：在肝代谢。产物中去甲阿司咪唑和诺阿司咪唑均有抗组胺作用

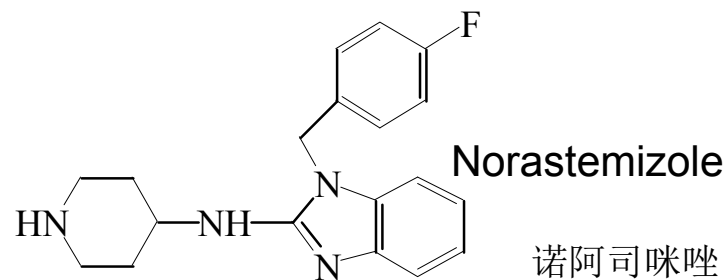


CYP3A4



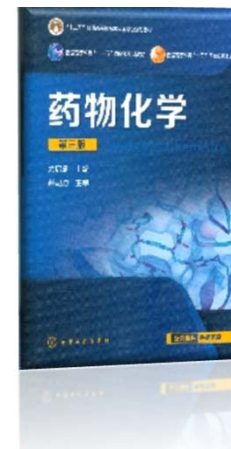
去甲阿司咪唑

有抗组胺作用

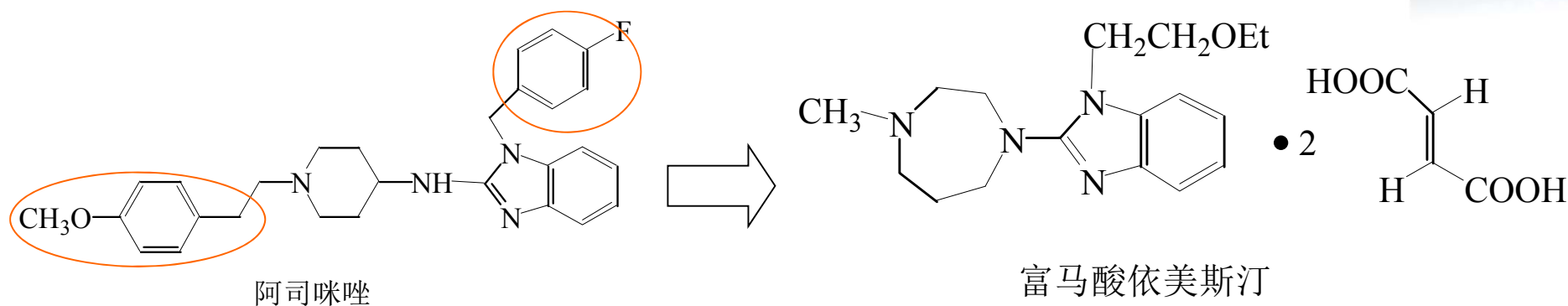


有H<sub>1</sub>受体拮抗作用  
作用更强，选择性更高  
成为新药

诺阿司咪唑为第三代H<sub>1</sub>受体拮抗剂

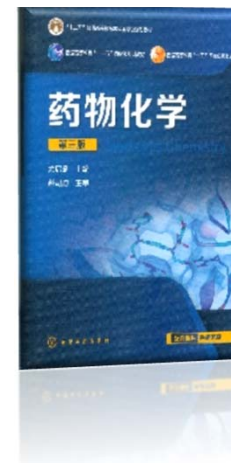


## 富马酸依美斯汀, Emedastine Difumarate

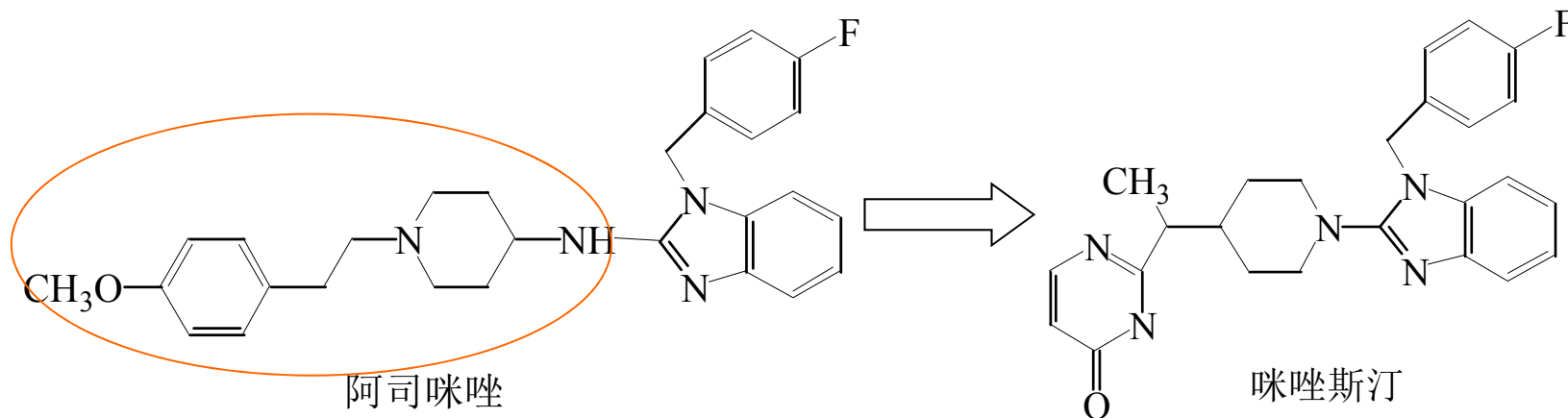


具较强的选择性和竞争性H<sub>1</sub>受体拮抗作用，起效快，抗胆碱和抗5-HT等中枢副作用较弱

适用于过敏性鼻炎和荨麻疹



## 咪唑斯汀, Mizolastine

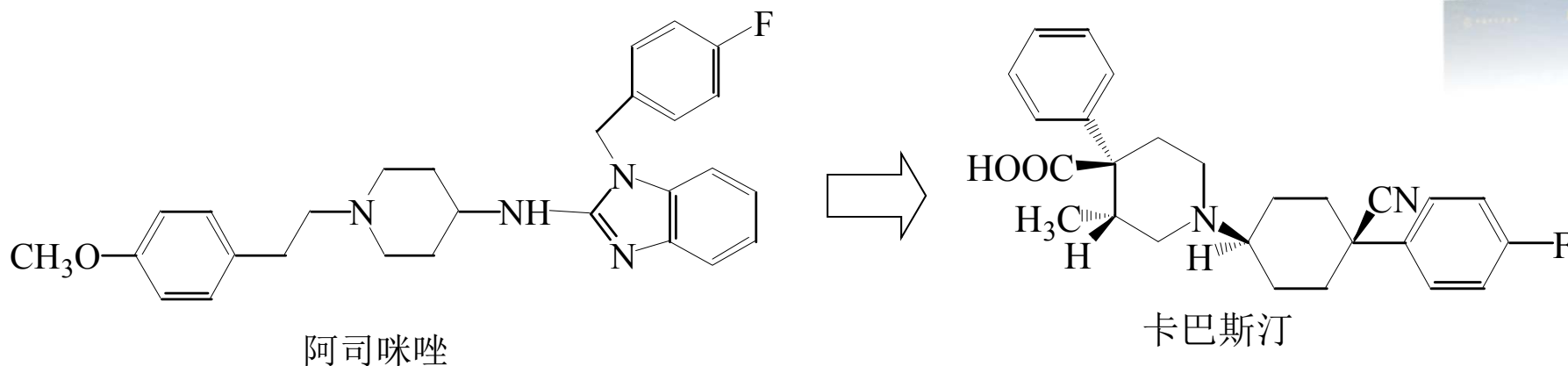


药理作用：高效、选择性H<sub>1</sub>受体拮抗剂，无抗胆碱、抗肾上腺素和抗5-羟色胺作用，还有5-脂氧酶抑制作用和抗炎免疫作用，服药后起效快，作用时间长

临床用途：治疗过敏性鼻炎、结膜炎和荨麻疹



## 卡巴斯汀, Cabastine

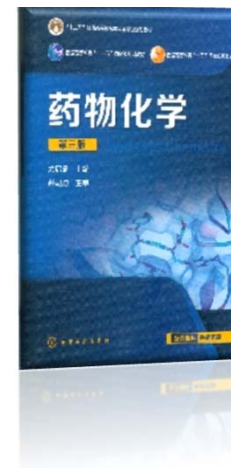


$H_1$ 拮抗活性更高,  $ED_{50}$ 比阿司咪唑强100倍

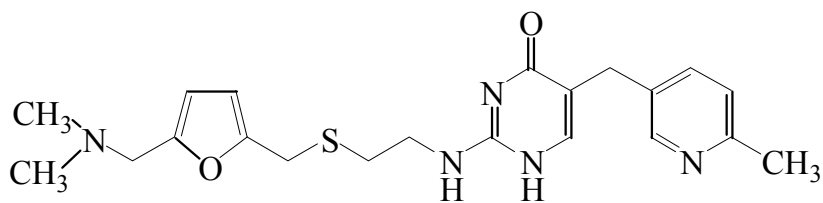
治疗剂量极低, 作用快而持久

左旋体左卡巴斯汀 (Levocabastine) 为高活性异构体, 已作为新药治疗变态反应性结膜炎和鼻炎

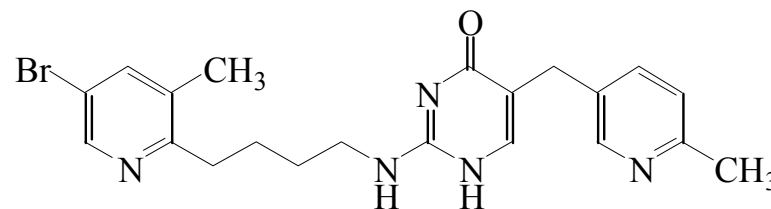
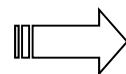
左卡巴斯汀为第三代 $H_1$ 受体拮抗剂



## 替美斯汀, Temelastine



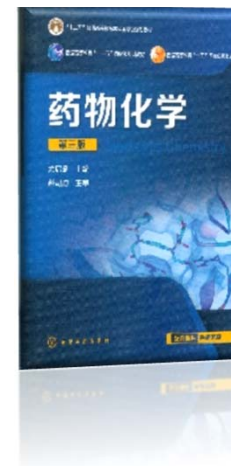
鲁匹替丁 **H<sub>2</sub>受体拮抗剂**



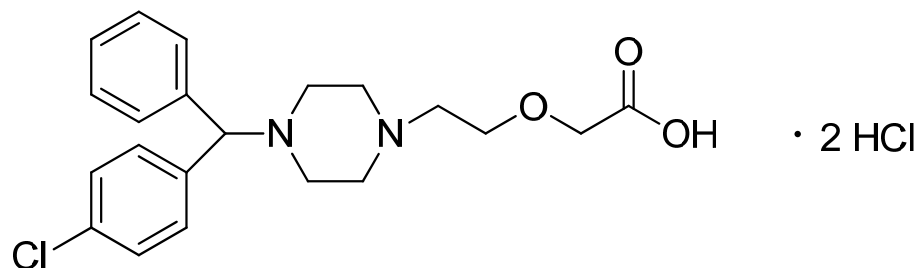
替美斯汀

高选择性H<sub>1</sub>受体拮抗剂

脂水分配系数较高  $P = 3900$ ，但形成氢键能力强，难以通过BBB，几无中枢神经作用



## 盐酸西替利嗪 (Cetirizine Dihydrochloride)



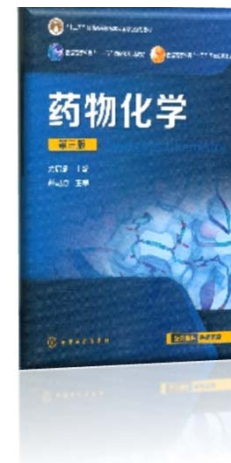
化学名：(±)-2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸二盐酸盐

为羟嗪的人体代谢物，可选择性拮抗H<sub>1</sub>受体。

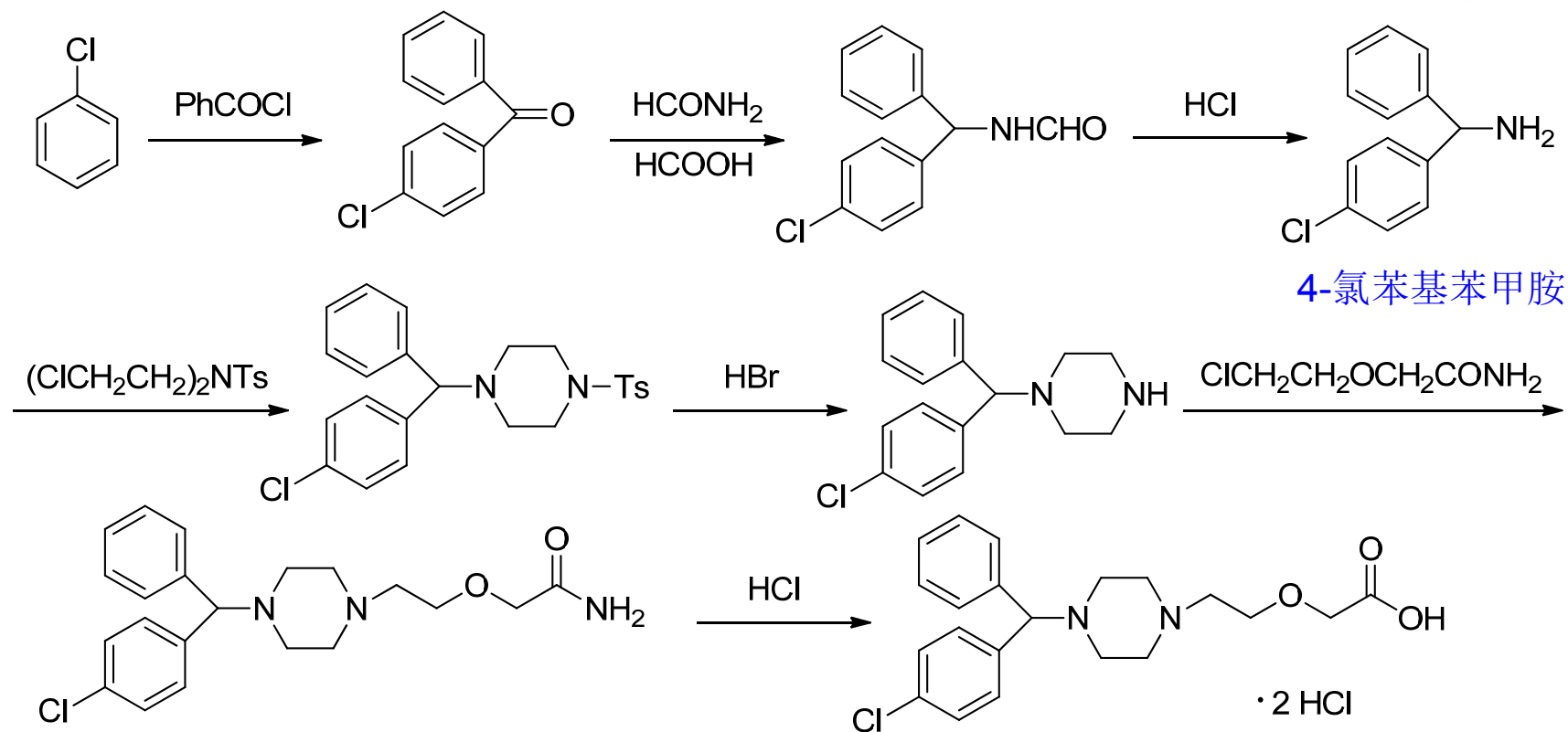
不易通过血脑屏障，对中枢无镇静作用。

适用于过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹等。

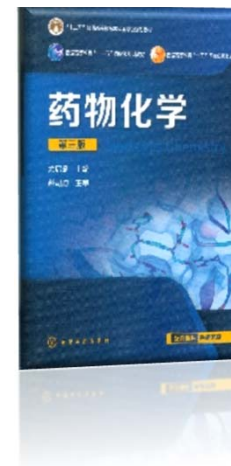
西替利嗪——*l* 体对H<sub>1</sub>受体亲和力比*d* 体大10倍，已开发出左西替利嗪



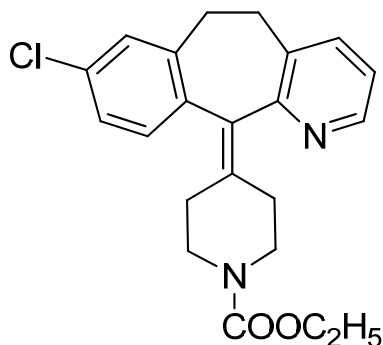
合成方法：以氯苯为起始原料，经傅-克苯甲酰基化、Leuckart反应和水解，得中间体4-氯苯基苯甲胺，再经环化、去保护、*N*-烷基化、水解得到。如将中间体4-氯苯基苯甲胺拆分，可制备左西替利嗪。







## 氯雷他定 (Loratadine)

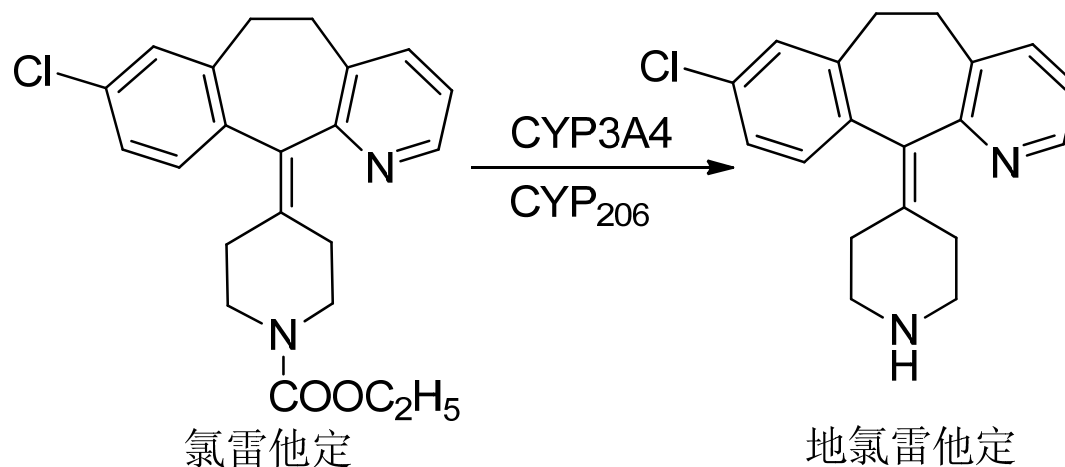
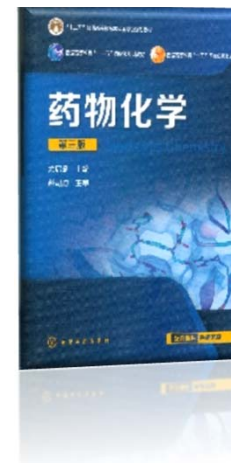


化学名：4-(8-氯-5,6-二氢-11*H*-苯并[5,6]环庚并[1,2-*b*]吡啶-11-亚基)-1-哌啶甲酸乙酯

结构上是赛庚啶的类似物。为强效、长效、选择性对抗外周H<sub>1</sub>受体的非镇静类H<sub>1</sub>受体拮抗剂，为第二代抗组胺药。无抗肾上腺素能和抗胆碱能活性及中枢神经抑制作用。

临床上用于治疗过敏性鼻炎、慢性荨麻疹及其他过敏性皮肤病。



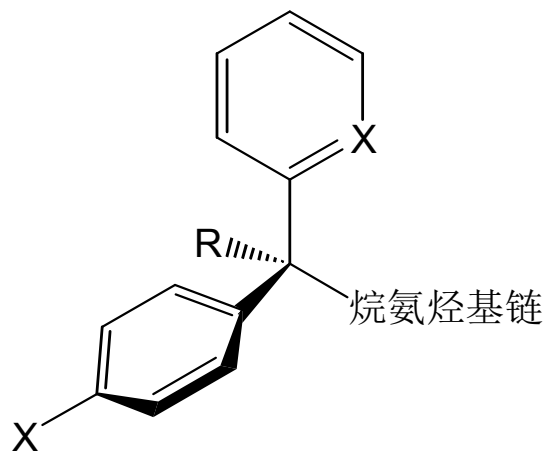


在体内代谢生成去乙氧羰基化合物，对H<sub>1</sub>受体选择性更好，药效更强，现已开发成新的抗组胺药地氯雷他定（Desloratadine），为新型第三代抗组胺药。无心脏毒性，且有起效快、效力强、药物相互作用少等优点。



## H<sub>1</sub>受体拮抗剂的立体化学

大多数H<sub>1</sub>受体拮抗剂都有手性的二苯甲基结构，在与H<sub>1</sub>受体相互作用时起关键作用，使不同对映异构体产生不同生物活性。



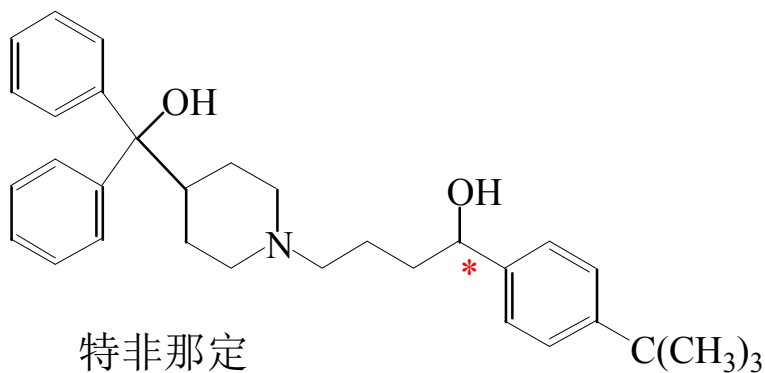
氯苯那敏——*d* 体对H<sub>1</sub>受体的亲和能力大约是其*l* 体的200倍，*d*-氯苯那敏对α受体及M受体的作用比对H受体的作用弱1000倍。

西替利嗪——*l* 体为优映体





若分子的手性来自于侧链的苯丁基哌啶醇，则由手性带来的生物活性差异相差不大。

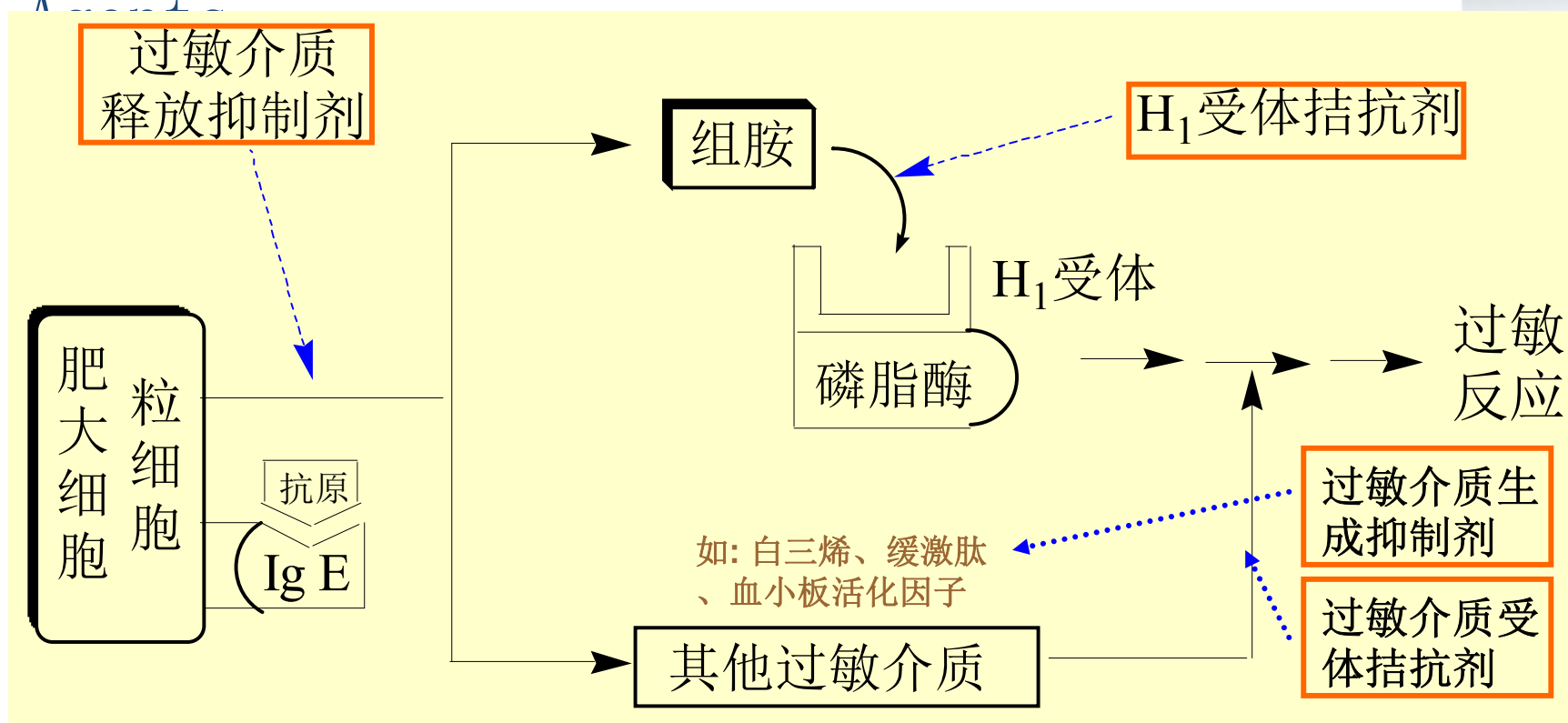


特非那定——二个对映异构体的活性基本接近，但在体内的代谢速度有所差异，造成活性的一定差异。

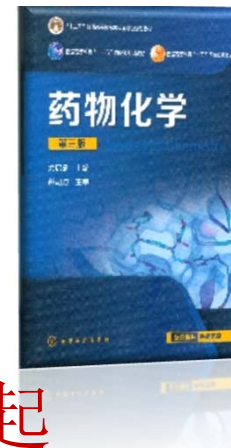


## 第二节 过敏介质与变态反应药物

### Allergic Mediators and Antiallergic



抗过敏——多途径、多靶点

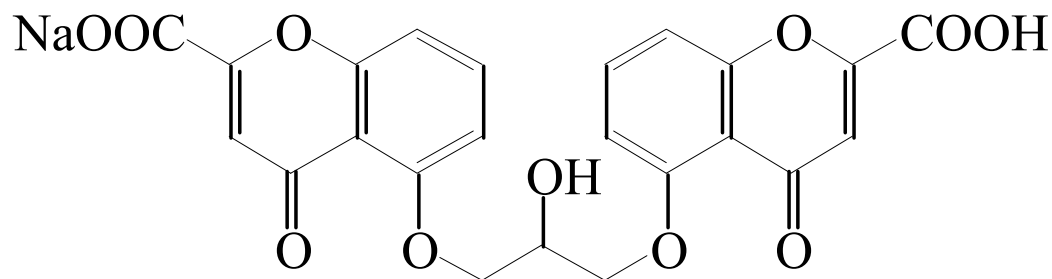


## 一、过敏介质释放抑制剂

### Inhibitor of Allergic Mediator Release

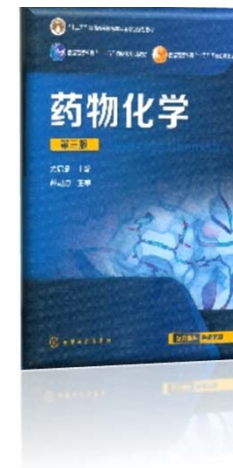
作用——稳定肥大细胞膜，减少抗原抗体反应引起的肥大细胞释放过敏介质

#### 色甘酸钠, Cromolyn Sodium

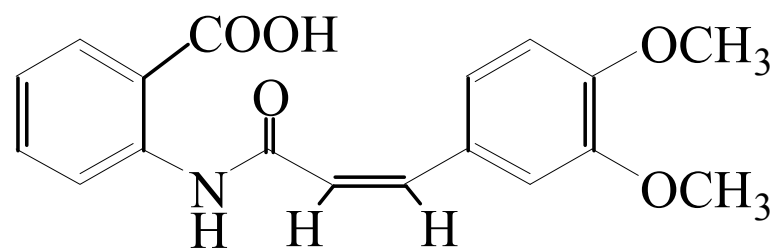


药理作用：增加细胞膜稳定性，抑制颗粒膜与浆膜的融合，阻止过敏介质的释放。为酸性抗过敏药

临床应用：治疗过敏性哮喘、过敏性鼻炎和季节性枯草热等



## 曲尼司特, Tranilast



作用机理与色甘酸钠相似

为酸性抗过敏药



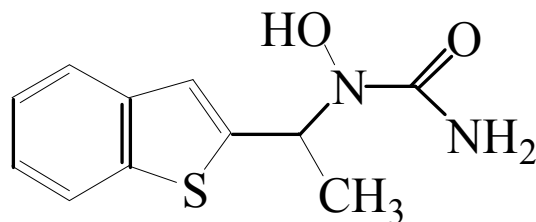
## 二、过敏介质拮抗剂

### Allergic Mediaor Antagonists

过敏介质：白三烯（leukotriene, LTs）——作用于白三烯受体，收缩支气管，增加微血管通透性，增强组胺导致的心率失常作用，引起皮肤炎症反应

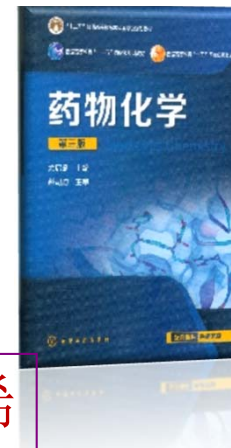
抗白三烯药物：白三烯受体拮抗剂和白三烯生成抑制剂

#### 齐留通, Zileuton

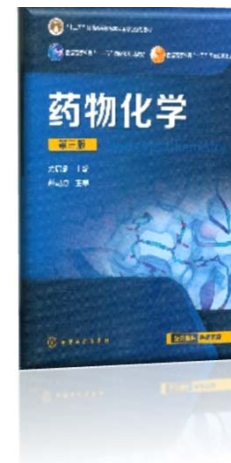
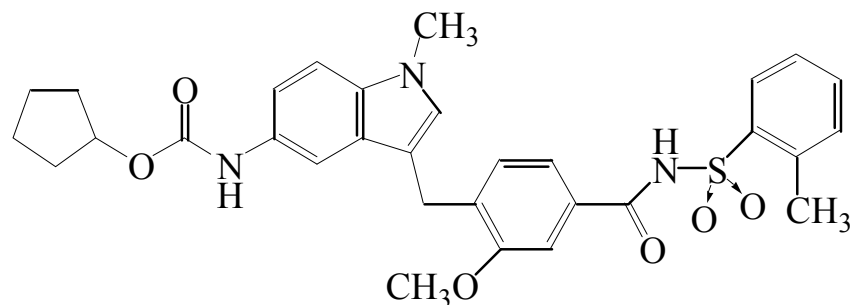


药理作用：抑制LTs的合成，还能抑制过敏反应引起的嗜酸性细胞向肺部的浸润

临床应用：治疗哮喘的长期用药



## 扎鲁司特, Zafirlukast

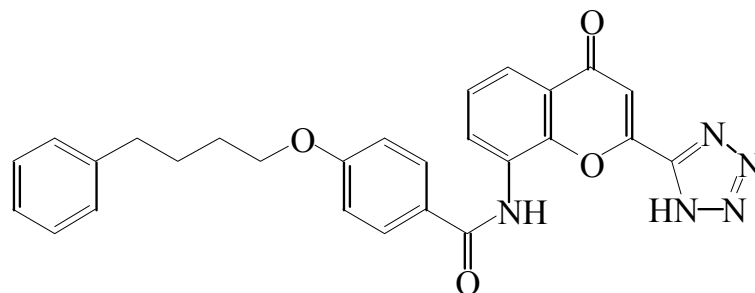


结构衍化天然白三烯而得

白三烯受体拮抗剂，亲和力为天然配基的2倍

临床应用：治疗中轻度哮喘

## 普鲁司特, Pranlukast



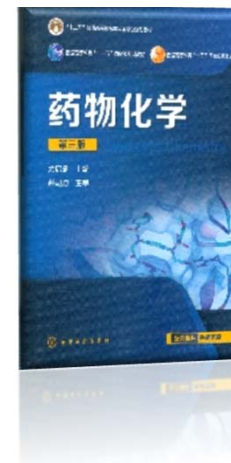
药理作用同扎鲁司特，特异性白三烯受体拮抗剂



过敏介质：激肽（**kinins**）——作用于激肽受体，引起炎症和过敏反应、气管平滑肌收缩、黏液分泌和血管通透性增加等

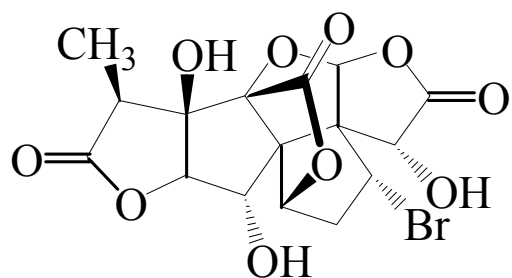
激肽受体拮抗剂：有效的抗过敏、抗炎症和治疗哮喘的药物

- 将激肽经结构修饰，可获得肽拟似物（**peptidomimetics**），能选择性地与激肽受体结合，产生拮抗活性
- 拟肽抑制剂的缺点：口服无效，体内半衰期短，易产生过敏反应等
- 非肽类的激肽受体拮抗剂可避免以上缺点



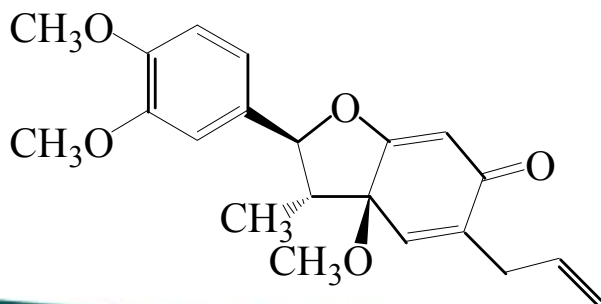
过敏介质：血小板活化因子（platelet activating factor, PAF）——作用于PAF受体，引起血小板聚集、释放5-HT等介质，引起支气管收缩、血管通透性增加

## 银杏内酯B, Ginkgolide B



天然的PAF受体拮抗剂  
具抗哮喘作用

## 海风酮, Kadsurenone



竞争性拮抗PAF与受体的结合，  
减轻过敏反应和支气管收缩



### 三、钙通道阻滞剂 Calcium channel blockers

肥大细胞内 $\text{Ca}^{2+}$  增加可导致过敏介质释放， $\text{Ca}^{2+}$  进入胞浆也可导致支气管平滑肌收缩

钙通道阻滞剂——抑制 $\text{Ca}^{2+}$  内流，潜在的抗过敏药

- 钙离子拮抗剂类抗高血压药物维拉帕米和硝苯地平能抑制哮喘
- 治疗剂量大于心血管剂量而不适用