



隨身課堂

《药物化学》

第六章 循环系统药物

Circulatory System Agents

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



目录

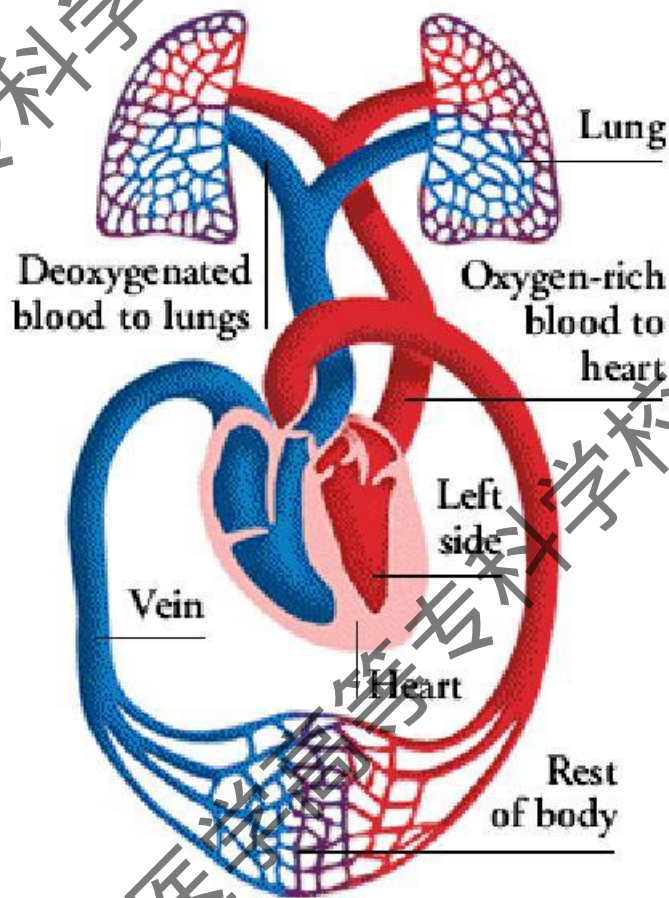
- ✓ β 受体拮抗剂
- ✓ 钙道阻滞剂
- ✓ 钠、钾通道阻滞剂
- ✓ 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张 II 受体拮抗剂
- ✓ NO供体药物
- ✓ 强心药
- ✓ 调血脂药
- ✓ 抗血栓药
- ✓ 其他心血管系统药物



一、循环系统药物概述

循环系统是分布于全身各部的连续封闭管道系统，它包括心血管系统和淋巴系统。

心血管系统包括心脏、动脉、毛细血管和静脉



维持生命最重要的系统



一、循环系统药物概述

- **心血管疾病 (CVD)** 是一类心血管系统的疾病。

- **包括：**高血压、心力衰竭、脑血管病（中风）、外周血管疾病、风湿性心脏病、先天性心脏病、心肌病、冠心病（心脏病发作）。

中枢神经系统的作用、神经末梢释放的递质、受体、离子通道、酶



一、循环系统药物概述

- 心血管疾病 (CVD) **按药效分类:**
 - 抗心绞痛药、抗高血压药、抗心律失常药
 - 强心药、抗血栓药、调血脂药等。



一、循环系统药物概述

- 心血管疾病 (CVD) **按作用机制分类:**
 - 作用于受体 (α 、 β 、Ang II) 药物
 - 作用于离子通道 (钙、钾、钠、氯等) 药物
 - 酶抑制剂 (ACE、HMG-CoA还原酶、凝血酶等)



一、循环系统药物概述

- 心血管疾病 (CVD) 按药效和作用机制分类：
 - β 受体拮抗剂 (高血压、心绞痛、心律失常)
 - 钙道拮抗剂 (高血压、心绞痛、心律失常)
 - 钠、钾通道拮抗剂 (心律失常)
 - 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张 II 受体拮抗剂 (高血压、心衰)
 - NO供体药物 (心绞痛、心衰)
 - 强心药
 - 调血脂药
 - 抗血栓药
 - 其他心血管系统药物



第一节 β -受体拮抗剂

β adrenergic receptor block agents



一、 β -受体的分布

- β -受体（肾上腺能 β 受体）：
 - β_1 - 受体—心脏
 - β_2 - 受体—血管及支气管平滑肌
- 但发现同一器官可同时存在 β_1 和 β_2 亚型
- 兴奋：
 - β_1 - 受体—心脏兴奋
 - β_2 - 受体—血管舒张、支气管舒张
- 拮抗：
 - β_1 - 受体—心脏抑制
 - β_2 - 受体—血管收缩、支气管收缩



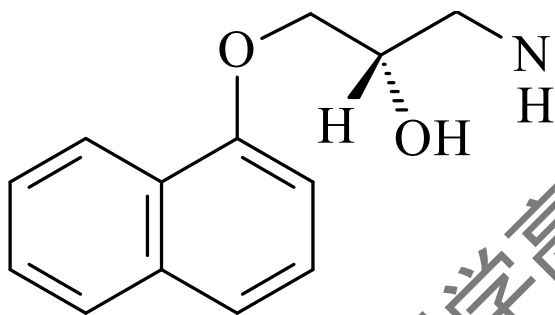
二、 β -受体拮抗剂分类 P173-175



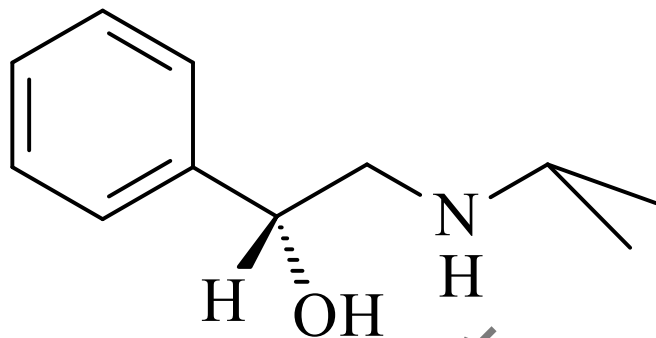
- ① **非选择性 β -受体拮抗剂**：同一剂量对 β_1 和 β_2 -受体产生相似幅度的拮抗作用，如普萘洛尔，纳多洛尔，吲哚洛尔、艾多洛尔
- ② **选择性 β_1 受体拮抗剂**：如普拉洛尔，美托洛尔和阿替洛尔
- ③ **非典型的 β 受体拮抗剂**：如 α 、 β 都有阻滞作用如拉贝洛尔，卡维地洛



三、 β -受体拮抗剂的基本结构类型

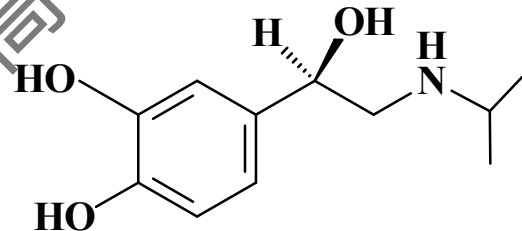


芳氧丙醇胺类 (①、②)



芳基乙醇胺类 (③)

1、芳环或杂环；2、乙醇型或氧代丙醇；3、较大取代的仲胺

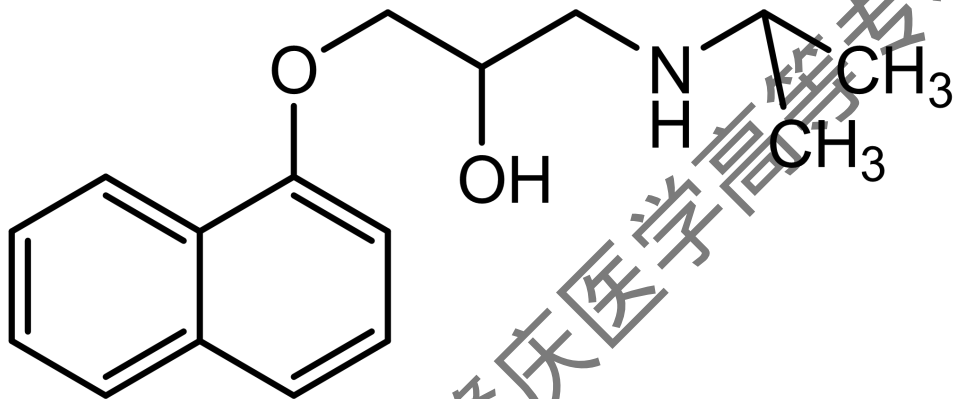


- 具有异丙肾上腺素的骨架
- 阻断 β -受体的作用芳氧丙醇胺类比芳基乙醇胺类强

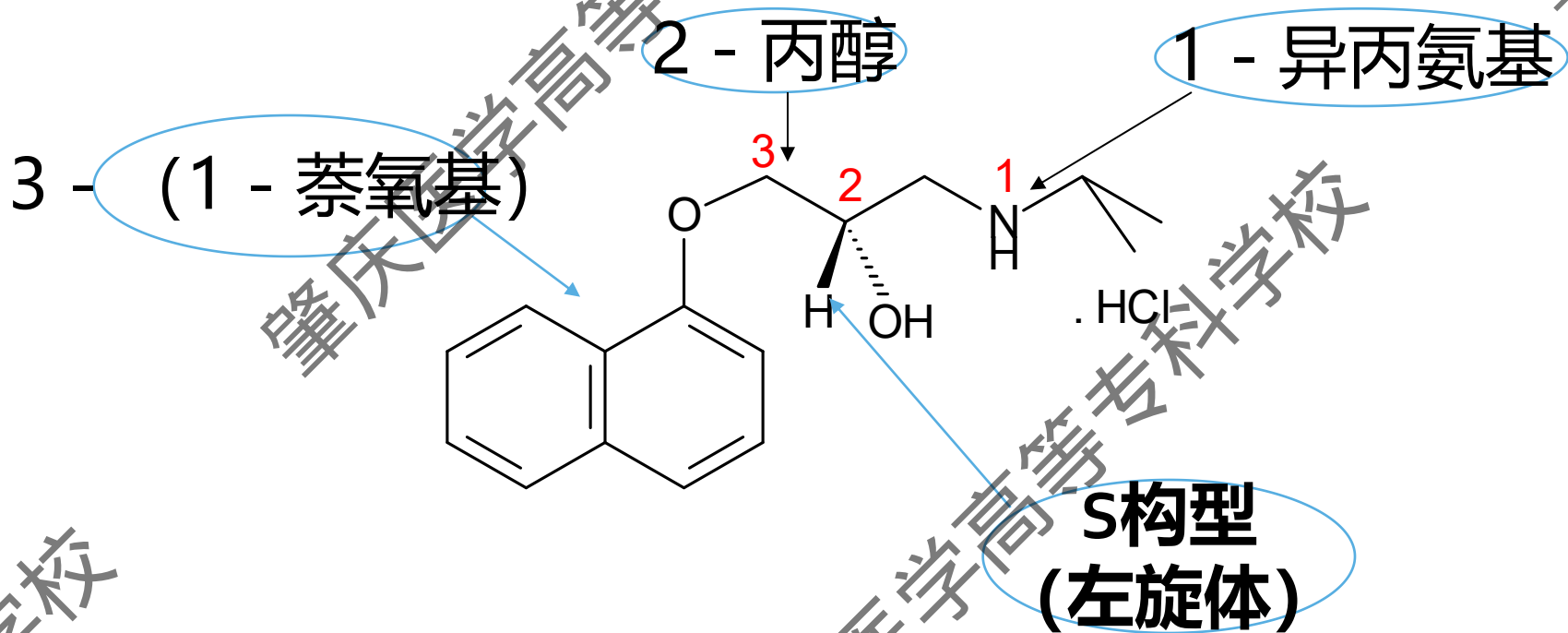


一、非选择性 β -受体拮抗剂

- **特点：**同一剂量对 β_1 和 β_2 -受体产生相似幅度的拮抗作用
- **典型药物：**普萘洛尔



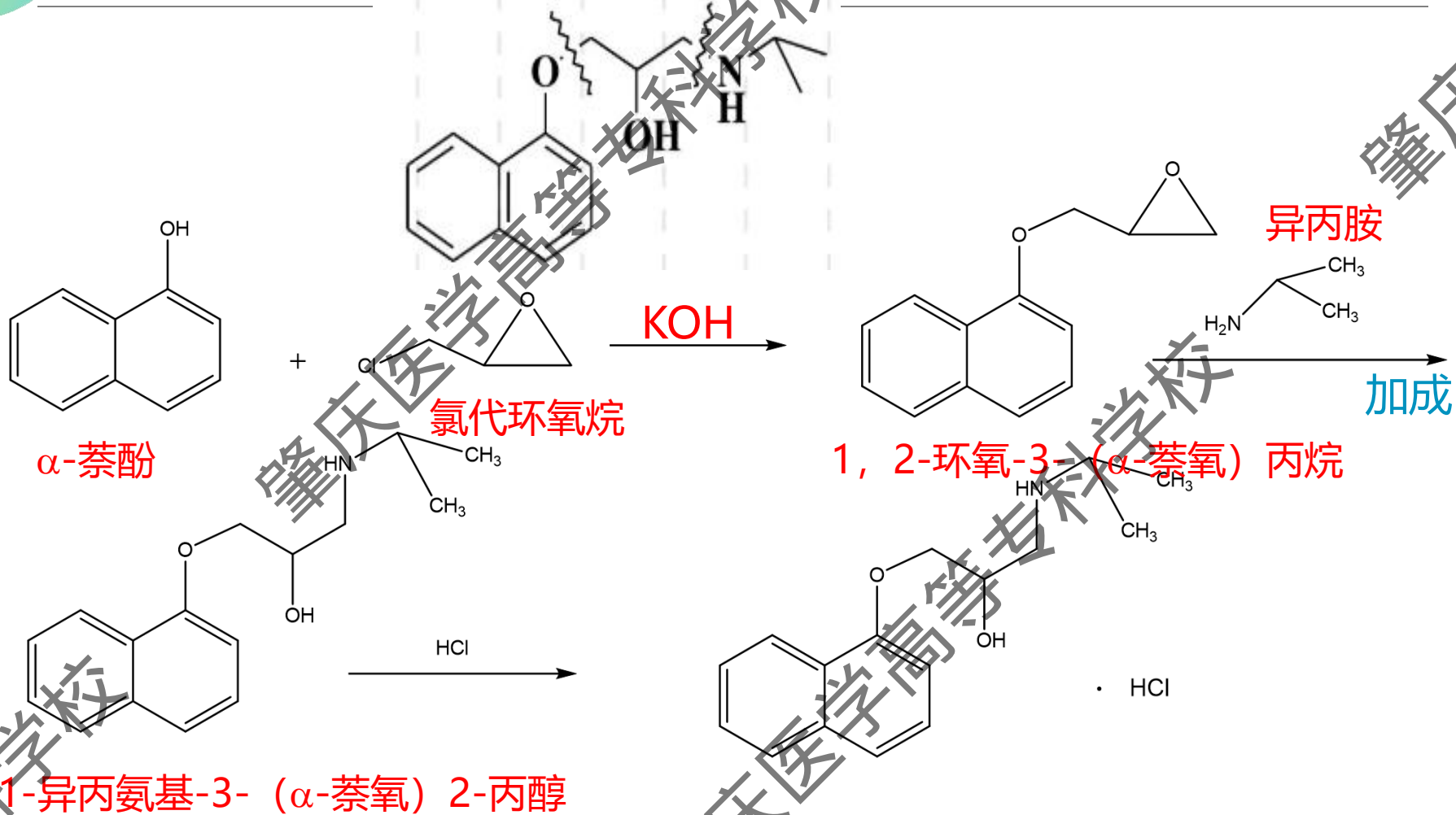
(一) 盐酸普萘洛尔的结构特点



化学名：1-异丙氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇盐酸盐，又名：心得安



(二) 盐酸普萘洛尔的合成



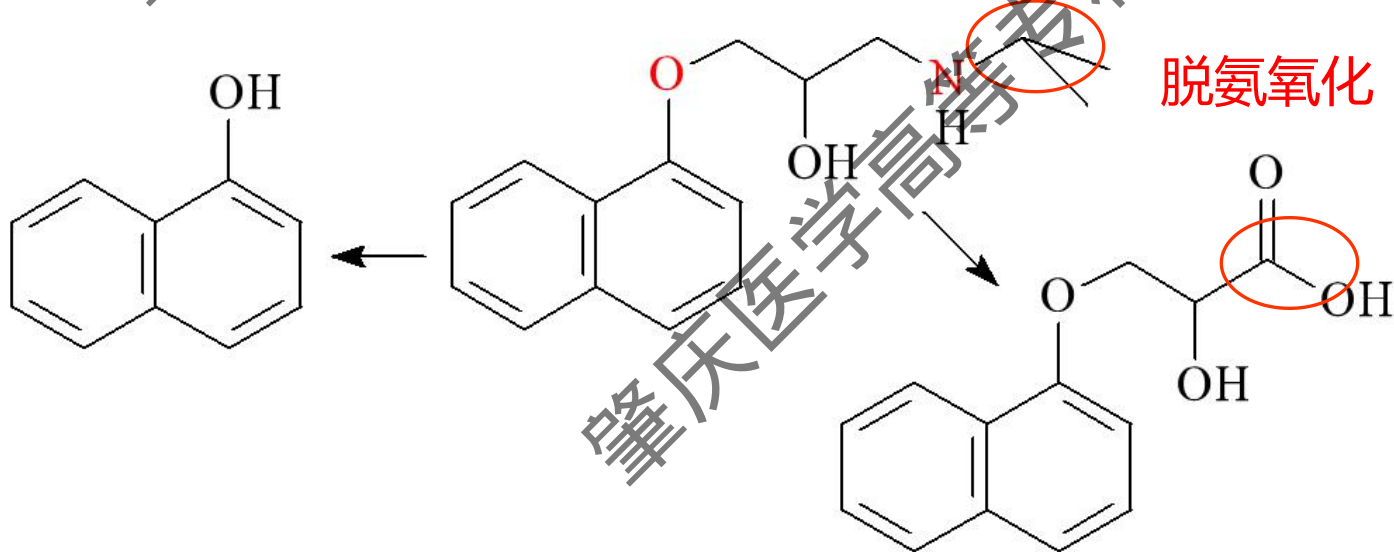
(三) 盐酸普萘洛尔的理化性质

- 1、光学活性：本品侧链含有一个手性碳原子 (C_2)，S构型左旋体的活性强，R构型右旋体的活性仅为S构型的1/100 ~ 1/50，临床药用品为外消旋体。
- 2、稳定性：本品对热稳定，在碱性条件下较稳定，对光、酸不稳定。光对其有催化氧化作用。在酸性水溶液可使**异丙氨基侧链**发生氧化分解。
- 3、本品水溶液与硅钨酸试液反应呈淡红色沉淀；与硝酸银试液生成不溶于硝酸的白色沉淀。



(四) 盐酸普萘洛尔的体内代谢

本品游离碱的脂溶性高，主要在肝脏代谢，生成 α -萘酚后，与葡萄糖醛酸结合排出，或侧链可氧化生成 α -羟基-3-(1-萘氧基)丙酸排出。肝损害患者慎用。



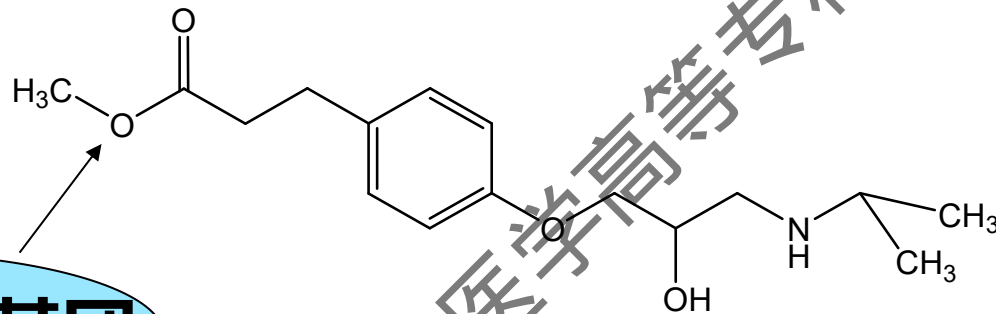
(五) 盐酸普萘洛尔的临床应用

- **心律失常**（房性及室性早搏，窦性心动过速）
- **心绞痛**（长期服用者，忌突然停药，支气管哮喘者忌用，变异型心绞痛不宜用。治心绞痛时多与硝酸酯类合用）
- **抗高血压**（过去常作一线药物使用，现多被长效 β -受体拮抗剂所代替）
- **支气管患者忌用。**



(六) 结构改造得超短效药物

- **优点：**能克服用于抗心律失常时抑制心脏和诱发哮喘的副作用。
- 艾司洛尔 (Esmolol)：血浆半衰期8min，用于室性心律失常，急性心肌局部缺血

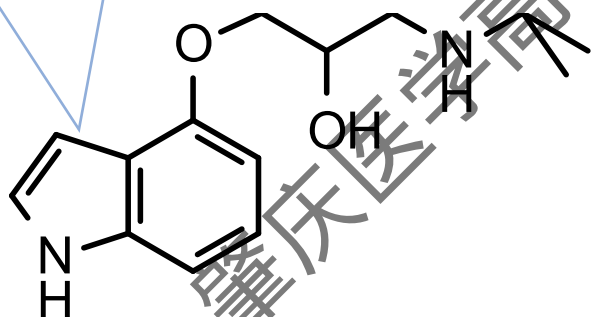


引入易水解基团

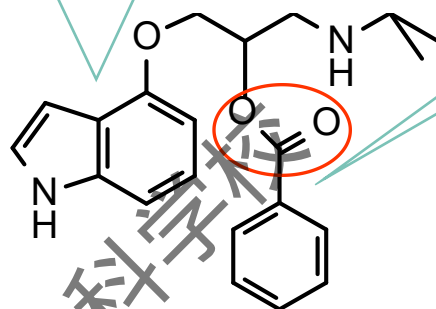


结构改造得长效药物（降压药）

吲哚洛尔
每周只需服1 - 2次

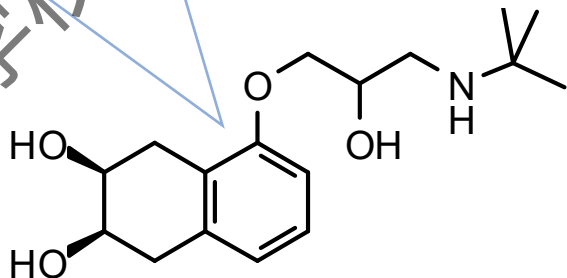


波吲洛尔
可产生96h作用



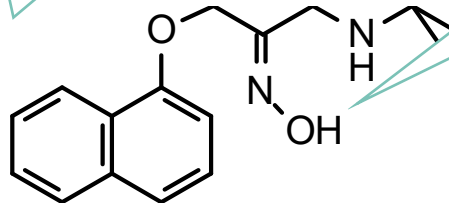
前药化

纳多洛尔
每日只需服一次



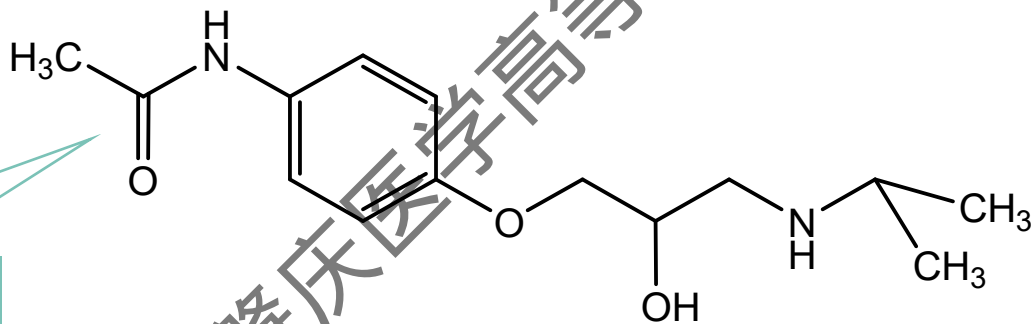
普萘洛尔的**羟肟**衍生物，先水解成酮，再还原成醇。用于青光眼

前药化



二、选择性 β_1 受体拮抗剂

- β 受体拮抗剂用于心律失常和高血压时，可发生支气管痉挛，并会延缓使用胰岛素后低血糖的恢复，使哮喘患者和糖尿病患者使用受到限制。
- 发现第一个选择性 β_1 受体拮抗剂**普拉洛尔**。

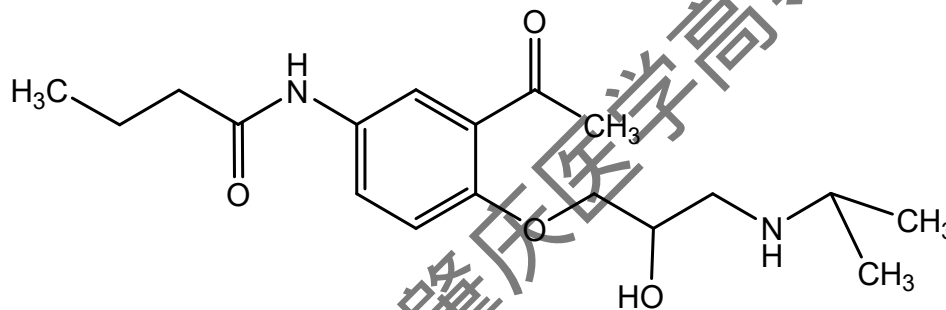


4-取代苯氧丙醇
胺类化合物



(一) 选择性 β_1 受体拮抗剂特点

- 氨基直接与芳环连接者都有微弱的部分激动作用。
- 对位胺取代加上邻位取代的药物如**醋丁洛尔**也是专一性 β_1 受体拮抗剂



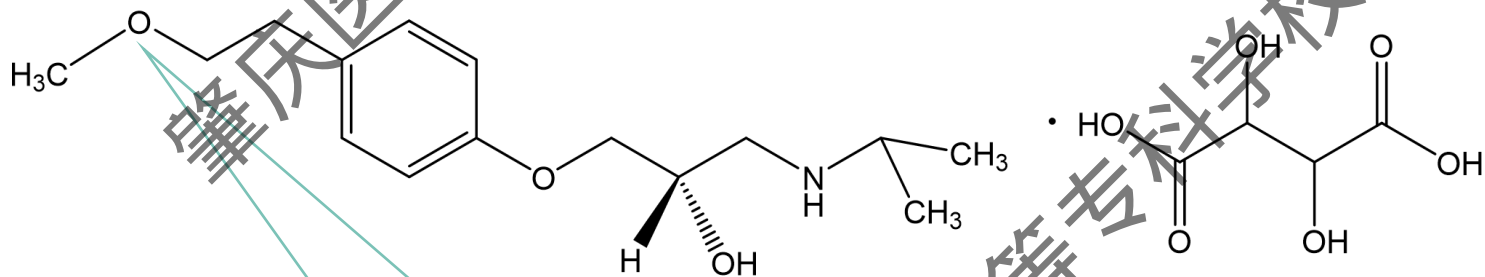
醋丁洛尔





(二) 典型藥物：酒石酸美托洛爾

- 治療高血壓、心絞痛。
- 不會引起支氣管收縮的副作用

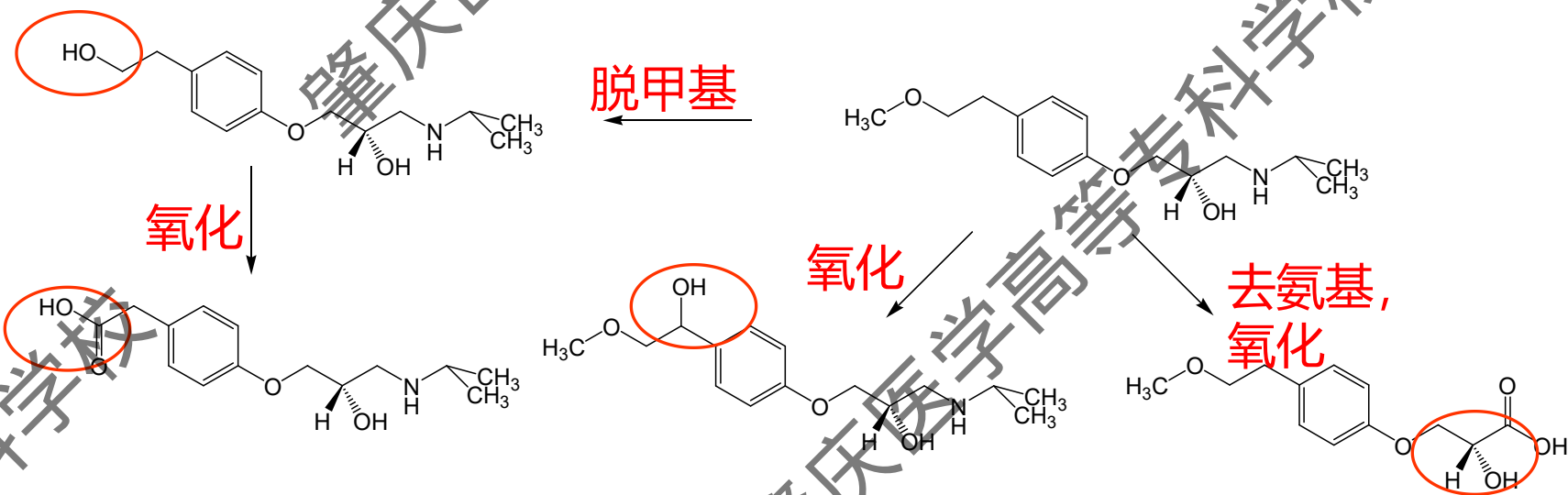


4-醚取代



(二) 典型药物：酒石酸美托洛尔

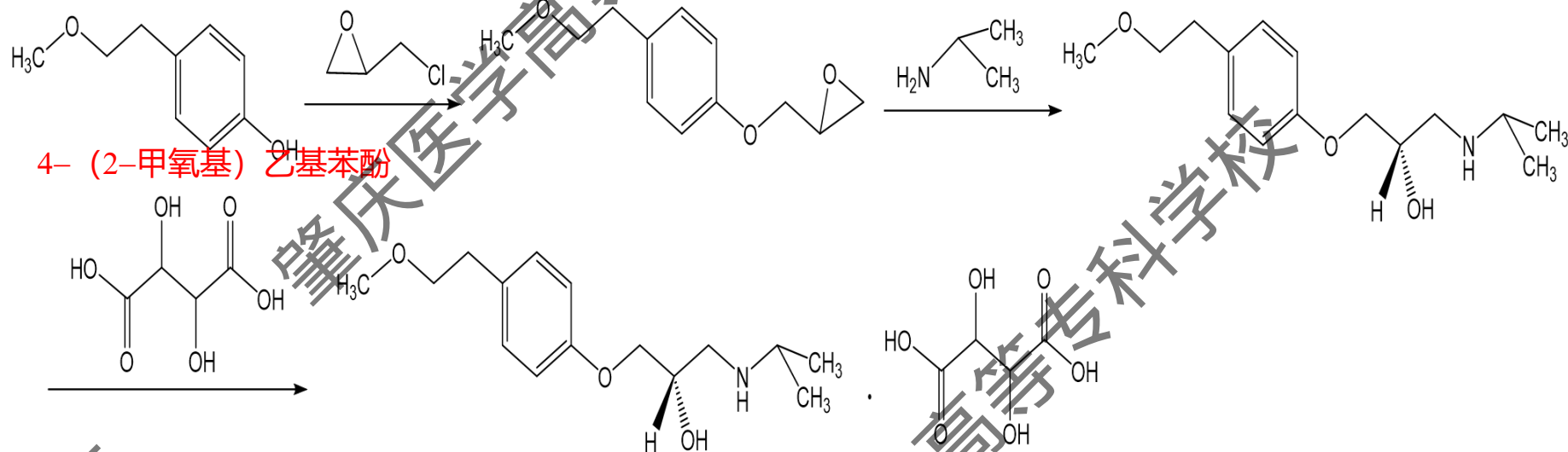
- 体内代谢：口服吸收完全，半衰期3 ~ 7h。
- 主要以代谢物形式经肾脏排出体外。
- 代谢途径：脱甲基、去氨基、氧化





(二) 典型藥物：酒石酸美托洛爾

酒石酸美托洛爾的合成路線

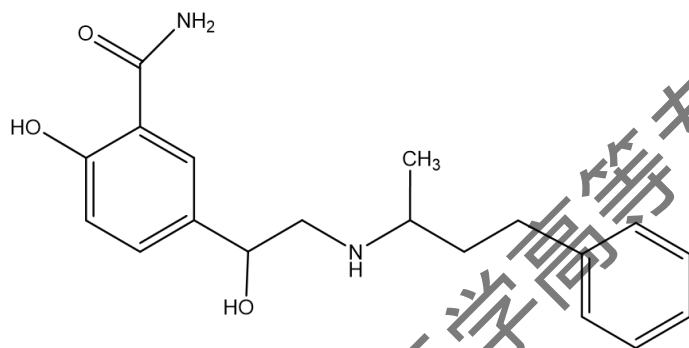


三、非典型 β 受体拮抗剂

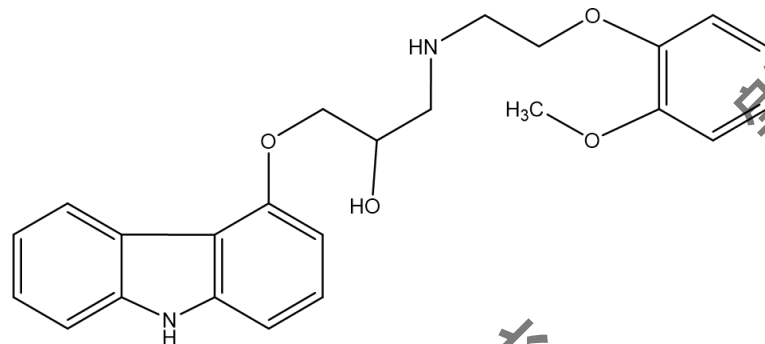
- 单纯 β -受体拮抗剂因血液动力学效应使外周血管阻力增高，致使肢端循环发生障碍，在治疗高血压时产生相互拮抗。
- 同时具 α_1 和 β 受体阻滞作用药物对降压有协同作用。
- 设计了使同一分子兼具 α_1 和 β 受体阻滞作用的药物。
- 用于重症高血压和充血性心力衰竭。



三、非典型 β 受体拮抗剂



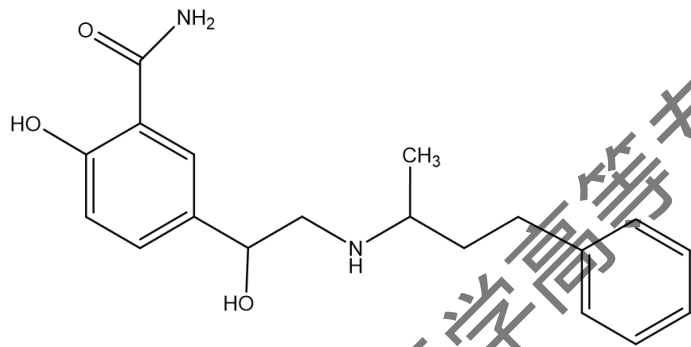
拉贝洛尔



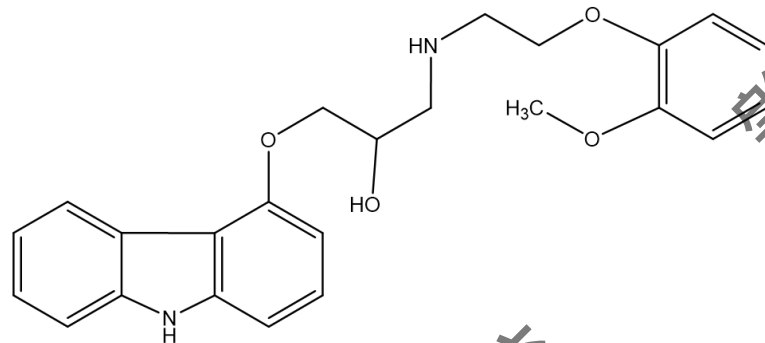
卡维地洛

- **拉贝洛尔**属于苯乙醇胺类，氮原子上有苯烷基取代基，母核是水杨酰胺，它对 α_1 和 β 受体均有阻滞作用，对突触前 α_2 受体无作用，是一个兼有血管扩张作用的 β 受体拮抗剂。可用于中度高血压，或用于嗜铬细胞瘤手术前和手术时控制血压以及心律失常。

三、非典型 β 受体拮抗剂



拉贝洛尔



卡维地洛

- **卡维地洛**属于芳氧丙醇胺类，除可用于高血压、不稳定型心绞痛外，最近研究显示，它在治疗充血性心力衰竭方面优于一般的选择性 β 受体拮抗剂。





四、 β 受体拮抗剂的构效关系P178

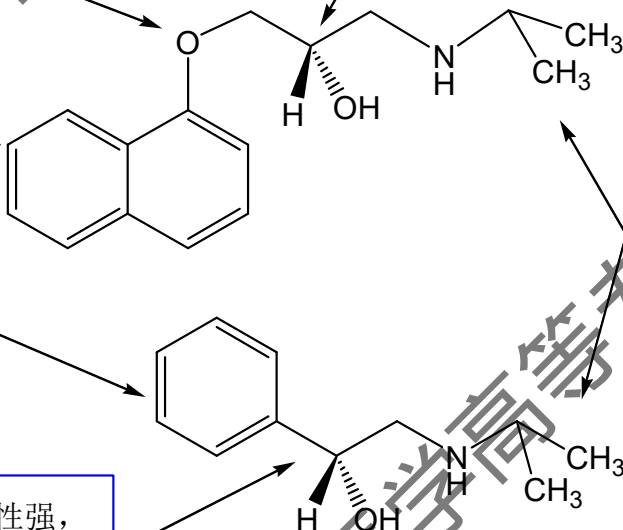
用S, CH_2 或 NCH_3 取代,
作用降低

S构型异构体活性强,
R构型异构体活性降低
或消失

可以是苯、萘、杂环、稠环
和脂肪性不饱和杂环等,可有
甲基、氯、甲氧基、硝基
等取代基,2,4-或2,3,6-同
时取代时活性最佳

以叔丁基和异丙基取代活性最高,
烷基碳原子数少于3或N,N-双取
代活性下降

R构型异构体活性强,
S构型异构体活性降低
或消失





隨身課堂

《药物化学》

β -受体拮抗剂

敬请关注下一节内容

钙通道阻滞剂

