

第二节 钙通道阻滞剂

Calcium Channel Blockers



01

1

钙通道阻滞剂的概述

2

二氢吡啶类钙通道拮抗剂

3

苯并硫氮草类钙通道阻滞剂

4

苯烷基胺类钙通道拮抗剂

5

其他非选择性钙通道阻滞剂



一、钙通道阻滞剂的概述

• 1、钙通道拮抗剂的生理效应

Ca²⁺内流：细胞内Ca²⁺浓度增加，心肌收缩力增加，血管收缩加强，激素分泌、递质释放增加；

阻滞Ca²⁺内流：细胞内Ca²⁺浓度降低，心肌收缩力减弱，血管舒张激素分泌、递质释放减少。

• **钙通道拮抗剂** 是在通道水平上选择性地阻滞Ca²⁺经细胞膜上的钙离子通道进入细胞内，**减少细胞内Ca²⁺浓度的药物**，发挥**抗高血压、抗心绞痛、抗心律失常**等药理作用。



一、钙通道阻滞剂的概述

- 2、钙通道拮抗剂特点：
- 有选择性和非选择性之分；
- 与存在多种亚型，且在组织器官的分布及其生理特性不同有关；
- L-亚型钙通道主要存在于心肌、血管平滑肌中，是细胞兴奋时钙内流的主要途径；
- 二氢吡啶类钙拮抗剂对L-亚型钙通道具有特殊选择性。



一、钙通道阻滞剂的概述

3、分类：

1. 选择性钙通道拮抗剂

① 1, 4-二氢吡啶类：硝苯地平

② 苯并硫氮草类：地尔硫草

③ 烷基胺类：维拉帕米

2. 非选择性钙通道拮抗剂

④ 氟桂利嗪类：桂利嗪

⑤ 普尼拉明类：普尼拉明

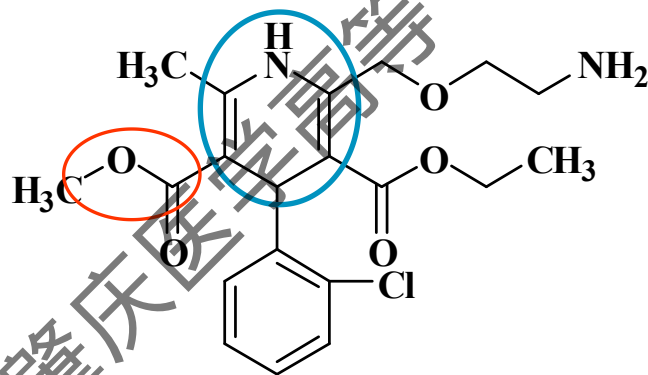
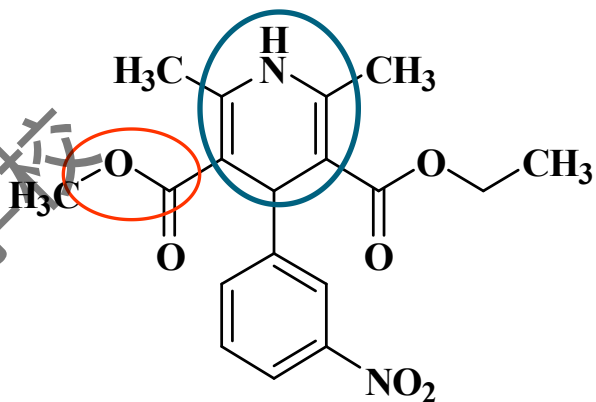
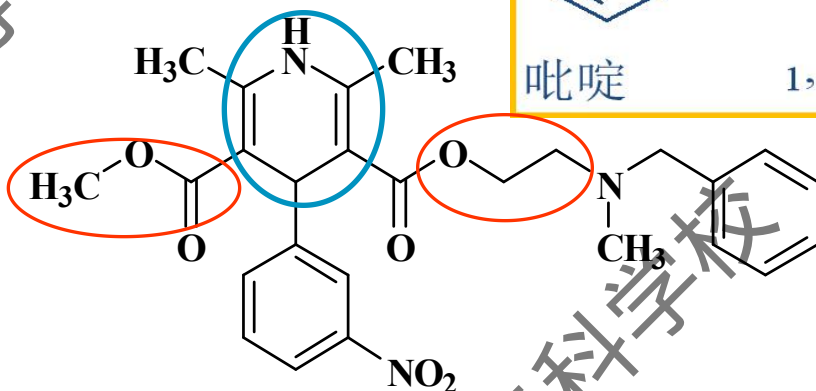
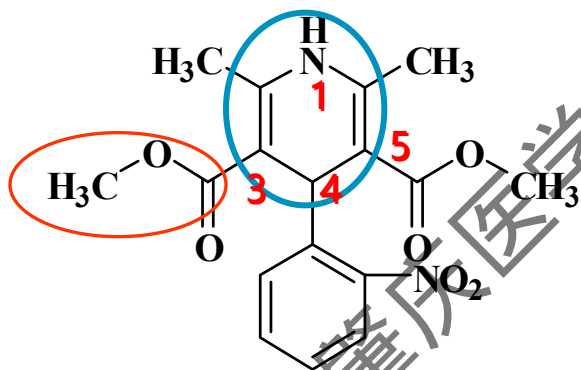
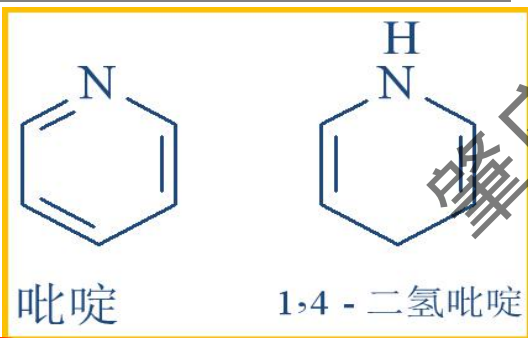




二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

P179

(一) 分类

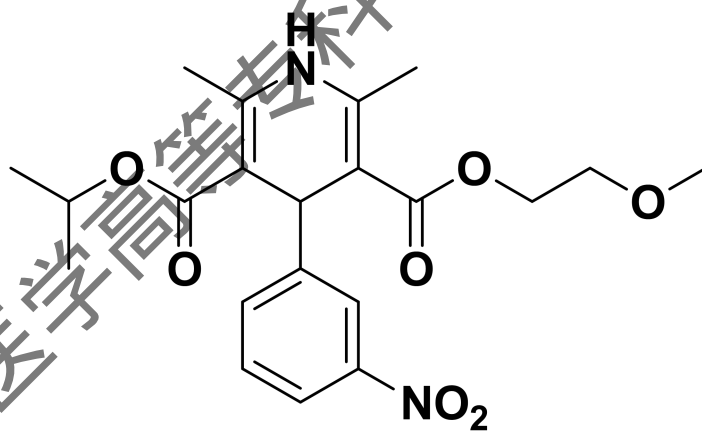




二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

P179

(一) 分类



尼莫地平 C4为手性碳，药品为消旋体。作用于**脑血管平滑肌**，治疗缺血性脑血管疾病，开辟了脑血管疾病有效的**新钙通道拮抗剂**。

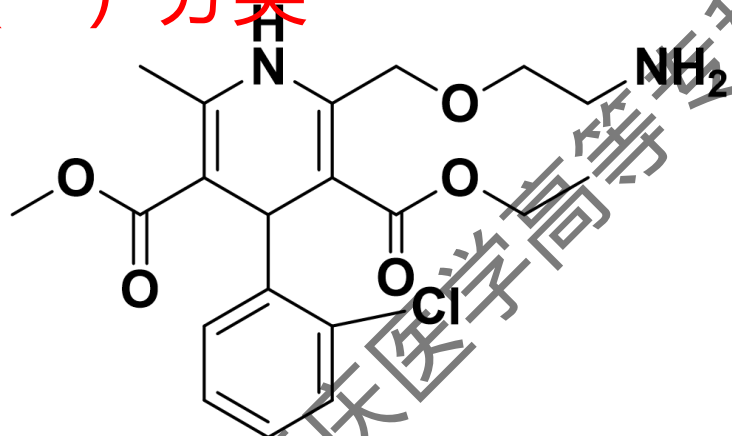




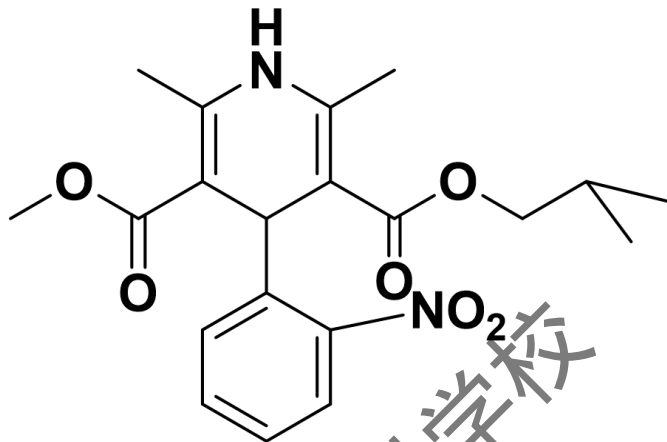
二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

P179

(一) 分类

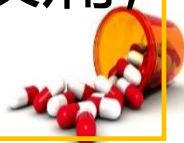


氨氯地平



尼索地平

- **氨氯地平**(洛活喜): 1990年上市, 降压, 抗心绞痛, $t_{1/2}$: 35~50h, 1次/天, 用量小, 活性大, 起效较慢, 但持续时间长, 副作用轻。第三代DHP。
- **尼索地平**: 1990年上市, 主要用于降压和抗心绞痛, 作用迅速。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

• (二) 二氢吡啶类药物的特点：

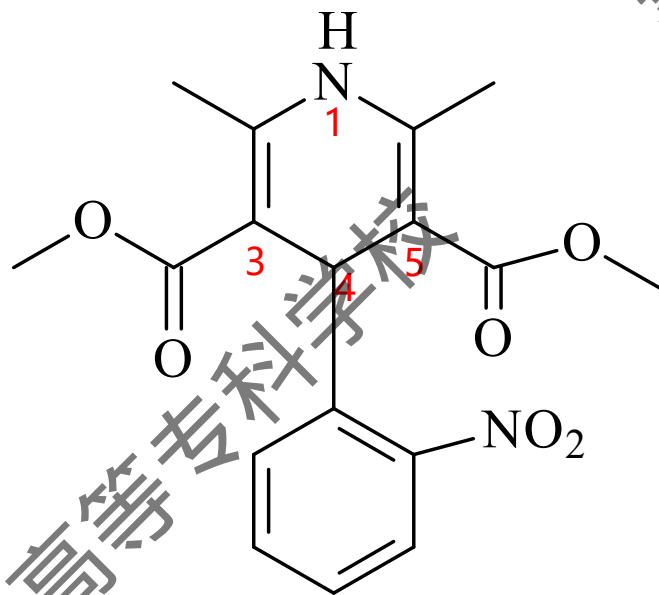
- 扩血管作用强，不抑制心脏
- 适用于冠脉痉挛（变异型心绞痛）
- 也用于重症高血压、心肌梗死、心动过缓及心力衰竭等。
- 可与 β -受体拮抗剂、强心苷合用。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

• (三) 二氢吡啶类药物的构效关系:

- 1、1,4-二氢吡啶环
- 2、3,5-甲酰酯基
- 3、3,5-甲酰酯基取代不同
- 4、4-取代苯基

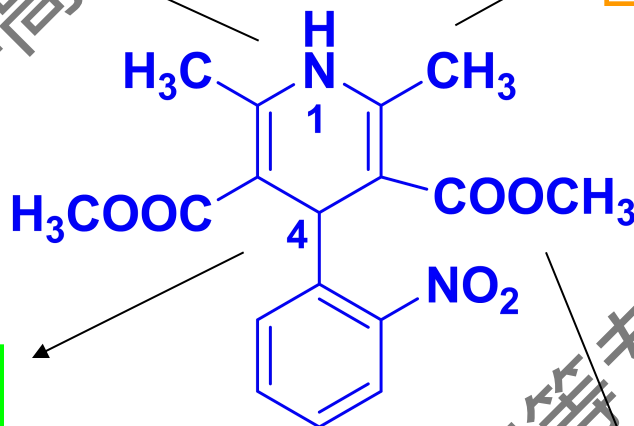


二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

P179  随身课堂

1,4-二氢吡啶环是必需结构，吡啶或六氢吡啶环则无活性，1位N不被取代为佳。

2,6-位取代基应为低级烷烃。



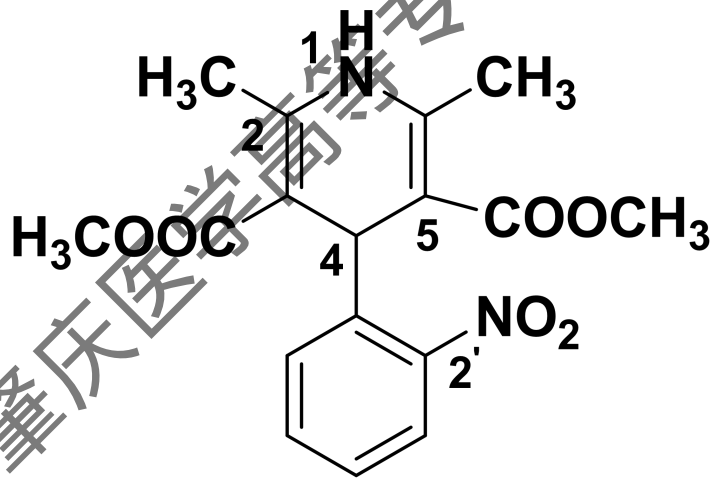
若C4有手性，立体结构有选择作用。4位取代苯基上邻、间位有吸电子基团时活性较佳。

3,5-位取代基酯基是必要结构， $-\text{COCH}_3$ ， $-\text{CN}$ 活性降低，硝基则激活钙通道。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：硝苯地平 Nifedipine



化学名：2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸二甲酯

结构特点：1,4-二氢吡啶环两侧的取代基相互对称，苯环2位有硝基取代。

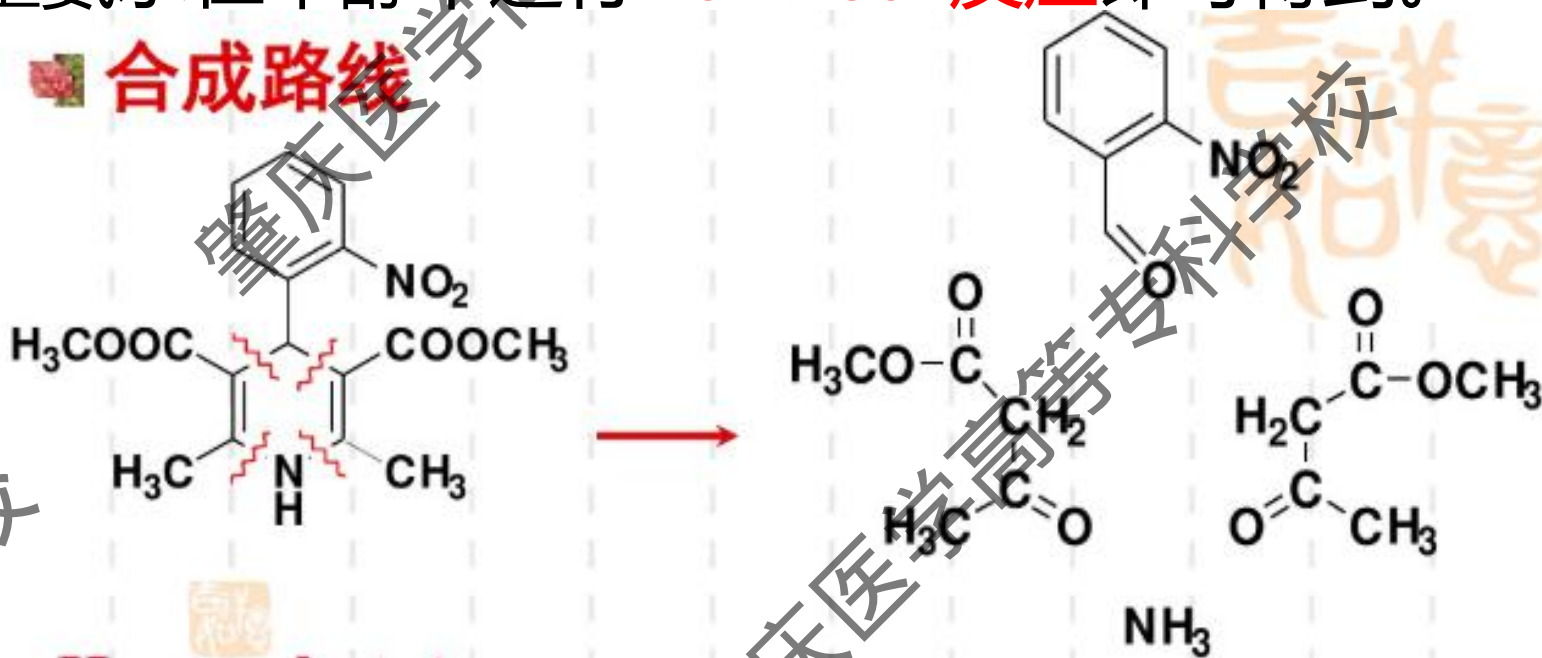


二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

• 1、合成

- 硝苯地平结构含有一个对称二氢吡啶衍生物部分，以邻硝基苯甲醛为原料和二分子乙酰乙酸甲酯和过量氨水在甲醇中进行Hantzsch反应即可得到。

合成路线



Hantzsch反应：两分子 β -羧基酸酯和一分子醛及一分子氨发生缩合反应，得到二氢吡啶衍生物，再用氧化剂氧化得到吡啶衍生物。这是一个很普遍的反应，用于合成吡啶同系物。

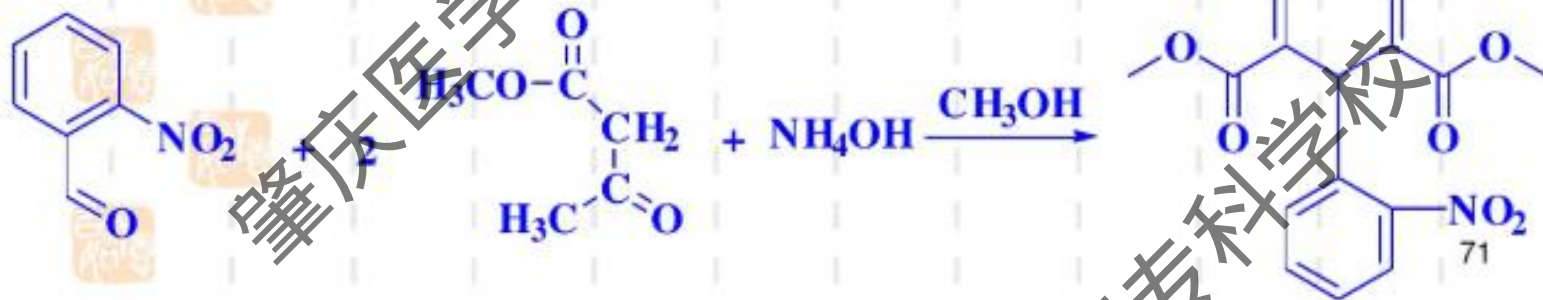


二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

• 1、合成

(四) 典型药物：硝苯地平

Hantzsch反应



邻硝基苯甲醛

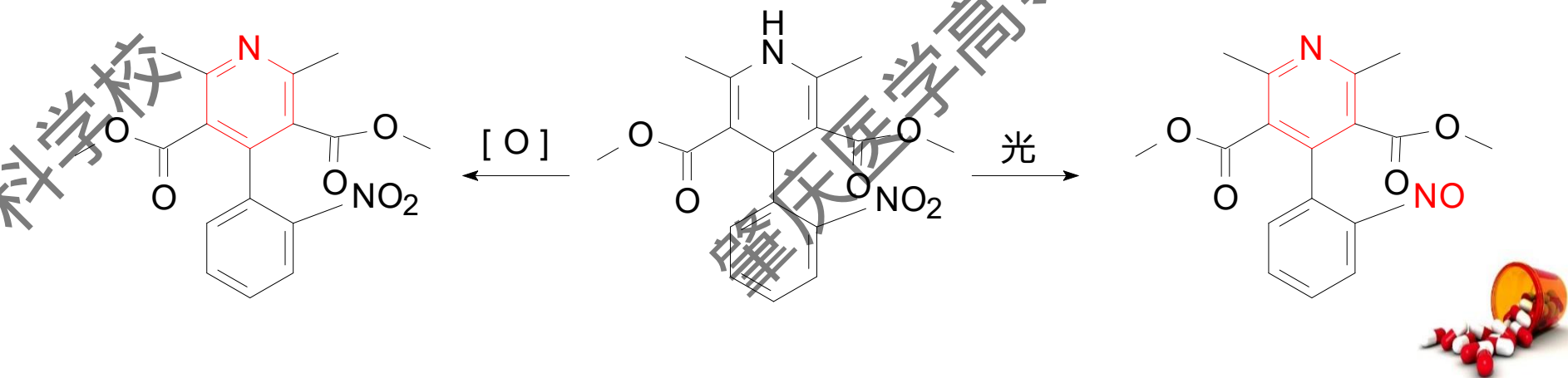
乙酰乙酸甲酯

Hantzsch反应：两分子β-羧基酸酯和一分子醛及一分子氨发生缩合反应，得到二氢吡啶衍生物，再用氧化剂氧化得到吡啶衍生物。这是一个很普遍的反应，用于合成吡啶同系物。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

- 2、理化性质
- (四) 典型药物：硝苯地平
- (1) 性状：黄色无臭无味的结晶性粉末。
- (2) 光歧化反应(地平类)：避光
- Nifedipine在光照和氧化剂存在的条件下,分别生成两种降解氧化产物: 1) 硝基苯吡啶衍生物(芳构化)
2) 亚硝基苯吡啶衍生物(有毒)



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：硝苯地平

- 3、体内代谢
- 口服经胃肠道吸收完全，1~2h内达到血药浓度最大峰值，有效作用时间持续12h
- 经肝代谢，80%由肾排泄，代谢物均无活性
- 代谢过程：芳构化 → 酯水解 → 甲基羟化 → 内酯化

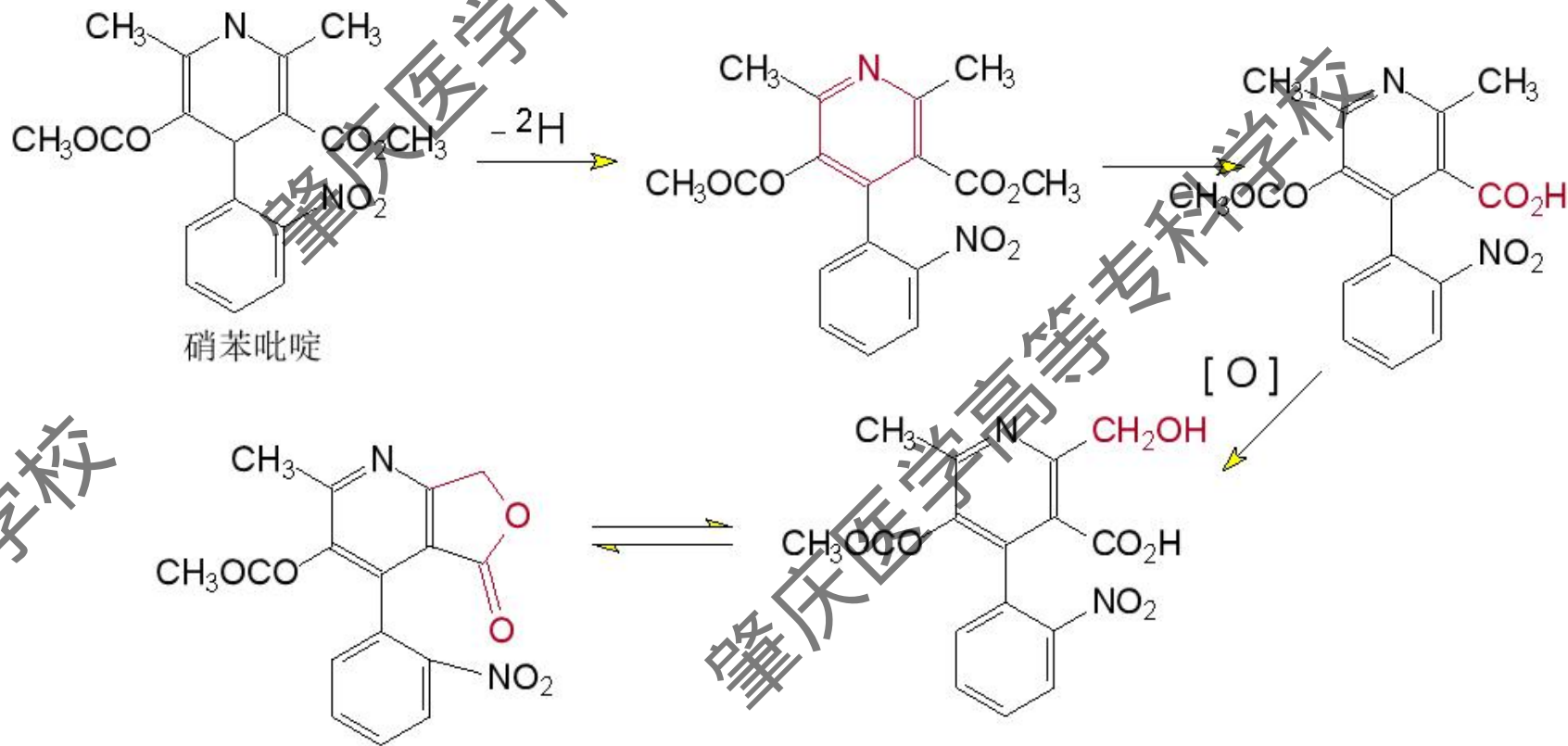


二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：硝苯地平

• 3、体内代谢

• 代谢过程: 芳构化 → 酯水解 → 甲基羟化 → 内酯化



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：硝苯地平

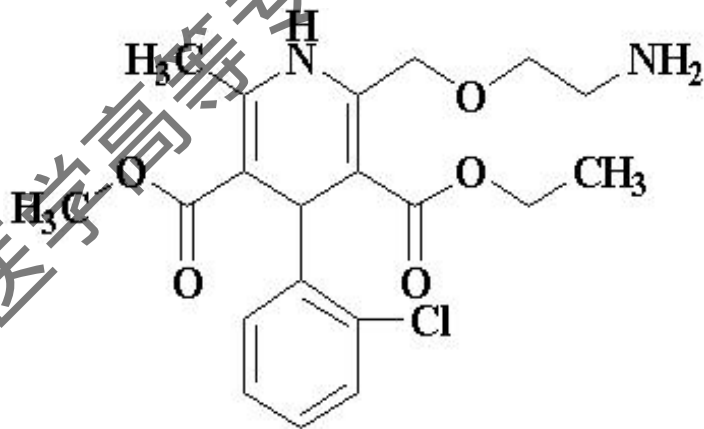
• 4、临床应用：

- 本品临床用于轻、中、重度高血压，各型心绞痛等。因能降低后负荷，故对充血性心衰亦有效。硝苯地平现已制成如渗透泵片剂及缓释制剂。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：苯磺酸氨氯地平



1、特点：本品为消旋体。

由于3，5位取代基不同，使C4具有手性，降压作用左旋体是右旋体的1000倍，右旋体易引起水肿等副作用，及几乎无降压作用。现已有**苯磺酸左氨氯地平**在售。



二、二氢吡啶类钙通道拮抗剂

(四) 典型药物：苯磺酸氨氯地平

• 2、体内代谢

- 本品在肝脏代谢，主要代谢产物有二氢吡啶环脱氢及其进一步脱氨或酯基水解等，代谢产物均无活性。

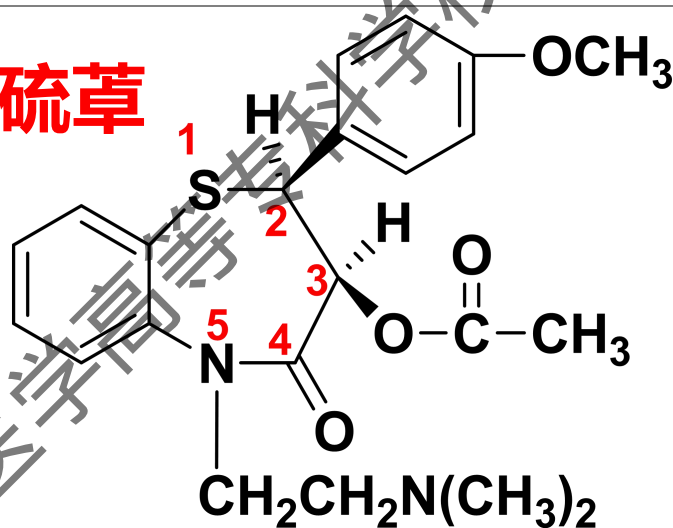
3、临床应用

治疗高血压，稳定型心绞痛。



三、苯并硫氮草类钙通道阻滞剂

典型药物：地尔硫草



地尔硫草

•1、特点

- 1) 对冠状动脉和侧支循环具有**较强**的扩张作用，也有缓慢心率作用。长期服用能预防心血管意外的发生，无耐药性或明显副作用。
- 2) 为苯并硫氮草类衍生物， C_4 、 C_5 为手性碳原子，且4、5位两个取代基为顺式， C_4 、 C_5 均为S构型，故有四个立体异构体，临床用D-异构体。



三、苯并硫氮草类钙通道阻滞剂

典型药物：地尔硫草

• 2、体内代谢

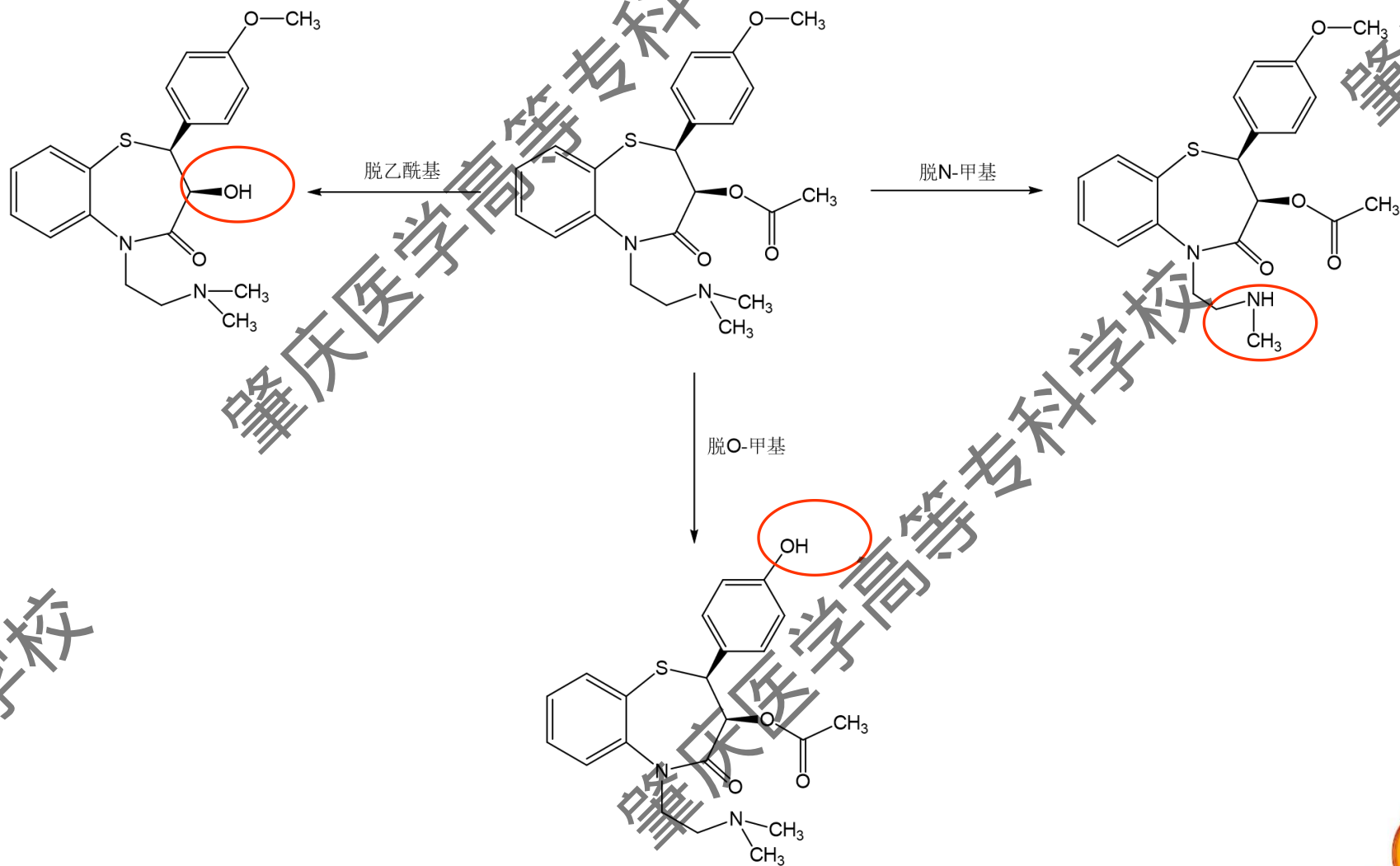
- 口服吸收迅速，有较高的首过效应，生物利用度为25 ~ 60%。
- 经肝肠循环，主要代谢途径为脱乙酰基、*N*-脱甲基和*O*-脱甲基化。 P185

• 3、临床应用

- 用于治疗变异型心绞痛在内的各种缺血性心脏病，以及室上性心律失常。

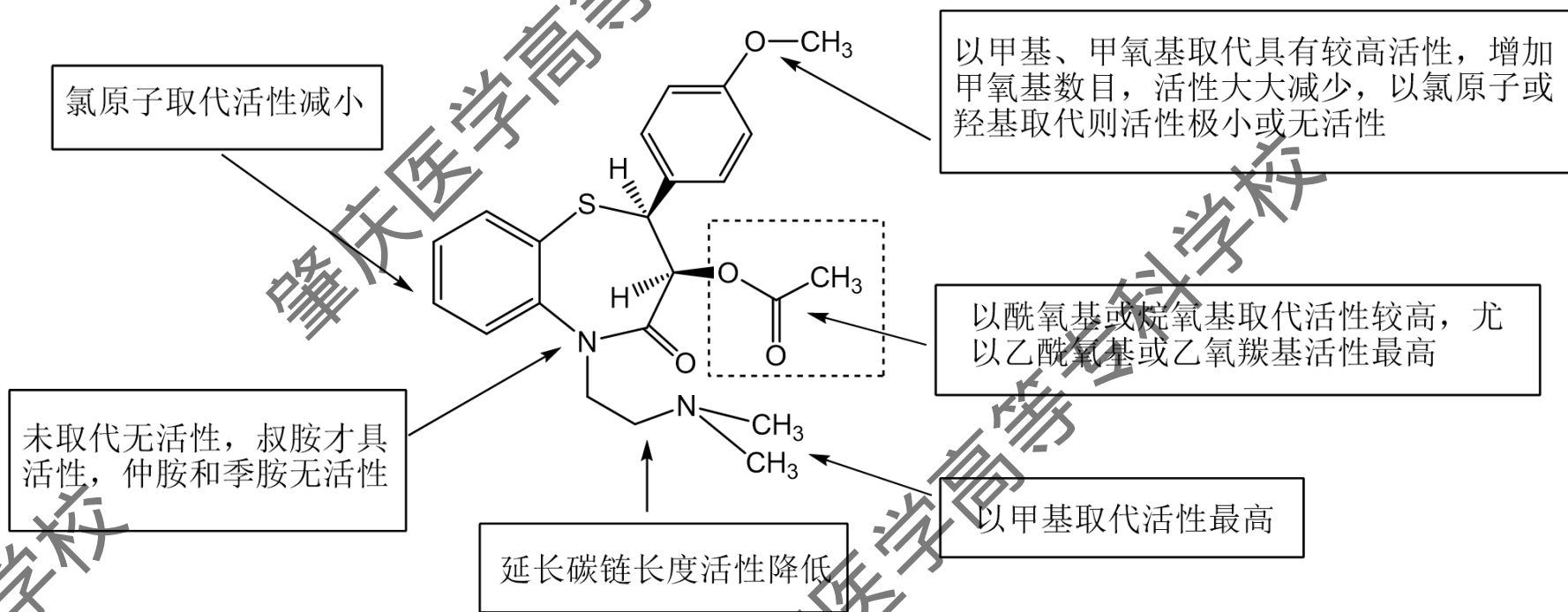


盐酸地尔草的代谢途径P185

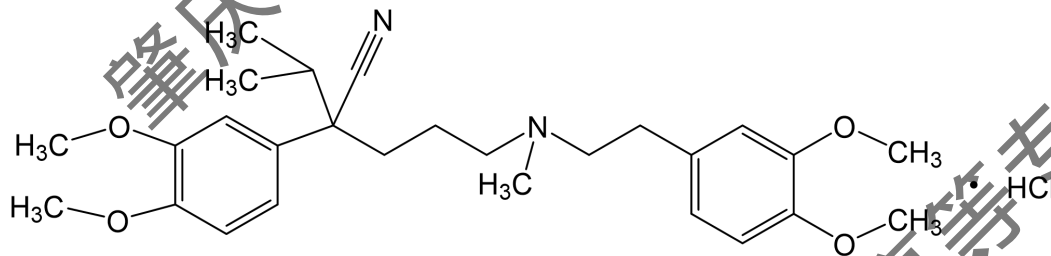


三、苯并硫氮草类钙通道阻滞剂

•5、构效关系



- 又名异博定，戊脉安
- 由叔氨氮原子连接两条多取代的苯烷基链形成近乎对称的叔胺化合物

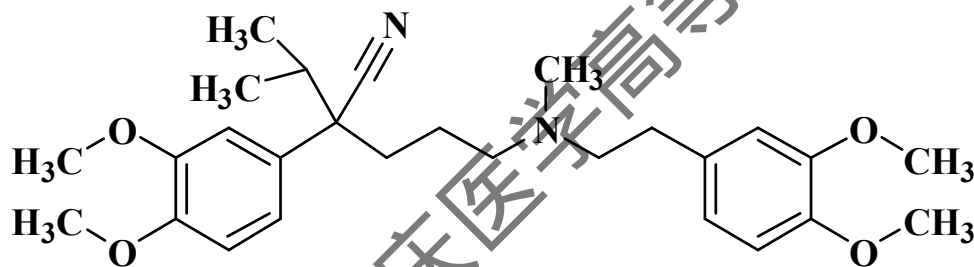


盐酸维拉帕米

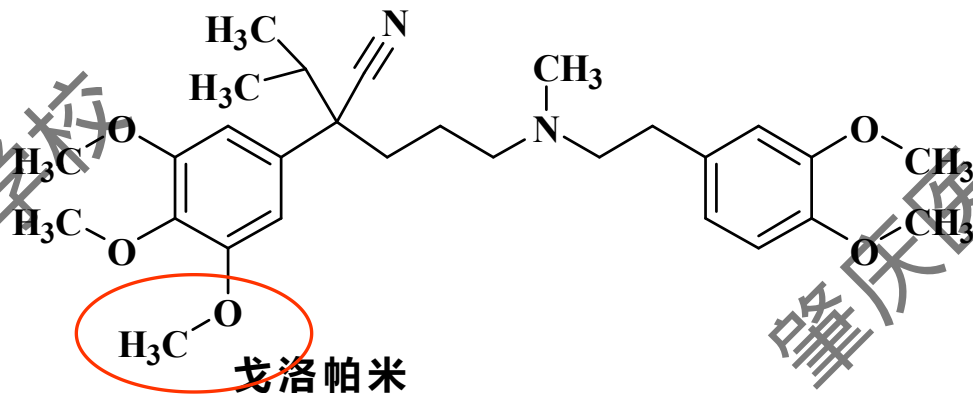


四、苯烷基胺类钙通道拮抗剂

• 1、代表药物



维拉帕米



戈洛帕米

结构特点：由叔氮原子连接两条多取代的苯烷基链形成近乎对称的叔胺化合物。

维拉帕米是室上性心动过速的首选药。但是其对外周血管的舒张作用弱于硝苯地平，降压和治疗心绞痛的作用也相对较弱。

戈洛帕米在苯环上比维拉帕米多了一个**甲氧基**取代，对心肌和平滑肌的作用均强于维拉帕米。



四、苯烷基胺类钙通道拮抗剂

- 盐酸维拉帕米又名戊脉安
- 人工合成的罂粟碱衍生物
- 由叔氮原子连接两条多取代的苯烷基链形成近乎对称的叔胺化合物。
- 1、理化性质
 - 稳定性：本品稳定性良好，在加热、光化学降解条件、酸性和碱性条件下，均能保持不变。但本品的甲醇溶液在紫外光下照射2小时可降解50%。
 - 本品含叔胺基，加硫氰酸铬铵试液，即生成淡红色沉淀。



四、苯烷基胺类钙通道拮抗剂

- 2、体内代谢 P187
- 口服吸收后，经肝代谢，生物利用度为20%
- 主要代谢产物：
 - *N*-去烷基，以及*N*-去甲基生成仲胺、伯胺化合物，称为降Verapamil，只有原药20%的活性；
 - *O*-去甲基成为无活性代谢物；
- 半衰期为4~8h。
- 人体内代谢物与动物体内代谢物相似。



四、苯烷基胺类钙通道拮抗剂

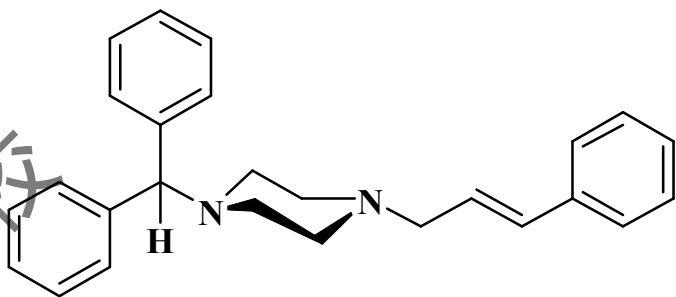
• 3、临床应用

- 临床使用消旋体，其左旋体(-)是室上性心动过速的首选药，右旋体(+)用于治疗急慢性冠状动脉功能不全引起的心绞痛，可预防心肌梗死，减少心绞痛的发作次数，还可预防阵发性室上性心动过速、早搏、心房颤动等。

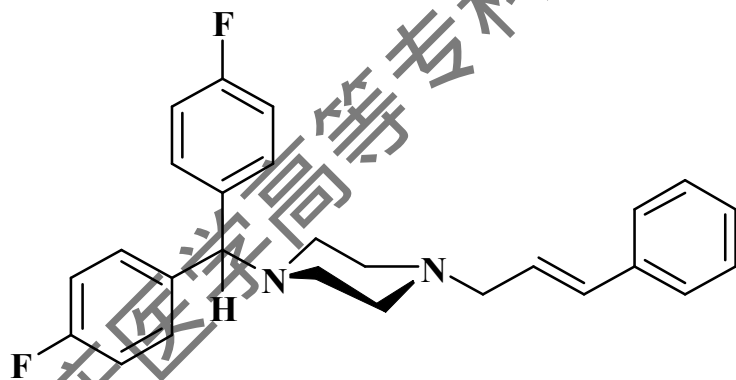


五、非选择性钙通道拮抗剂

- 其他类药物对钙通道的选择性不强，对钙通道的阻滞较弱，但是对钠、钾通道也有一定的阻滞作用。
- **氟桂利嗪类**（二苯哌嗪类）
 - 选择性作用于脑血管，用于脑血栓、脑中风等



桂利嗪



氟桂利嗪

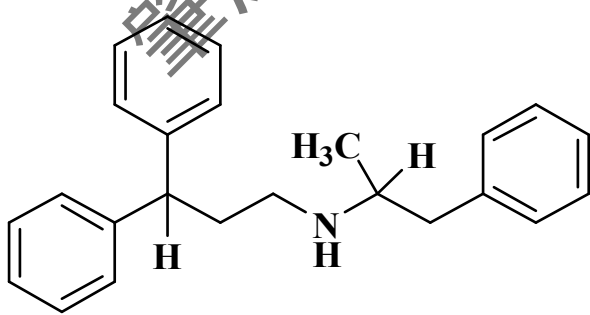


五、非选择性钙通道拮抗剂

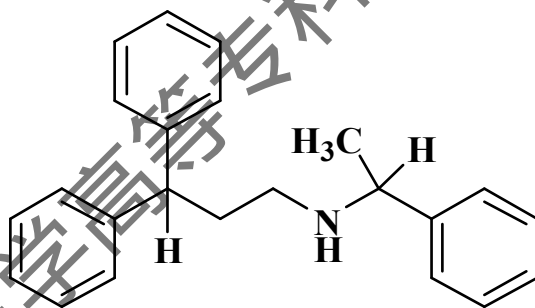
- 其他类药物对钙通道的选择性不强，对钙通道的阻滞较弱，但是对钠、钾通道也有一定的阻滞作用。

- 普尼拉明类

- 能扩外周及冠脉血管，用于心绞痛及心肌梗死等



普尼拉明



芬地林





隨身課堂

《药物化学》

钙通道阻滞剂

敬请关注下一节内容

钠，钾通道拮抗剂

