

第四节 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

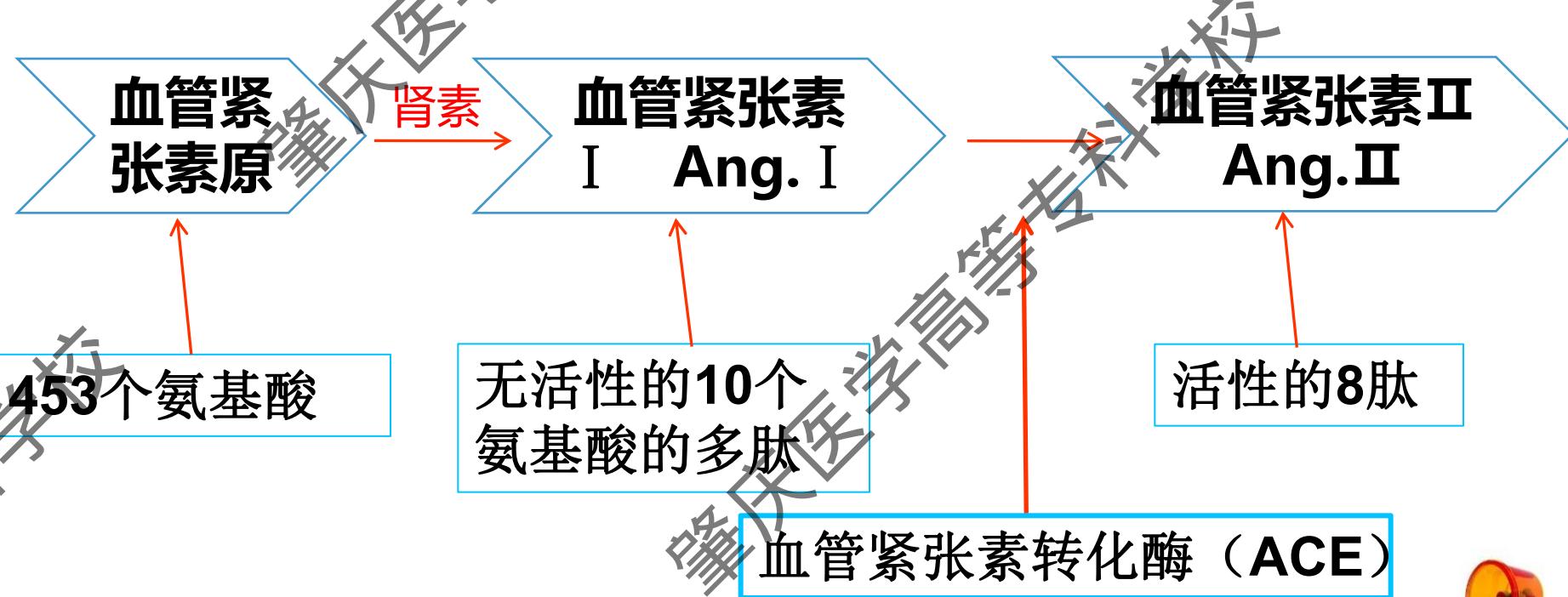
Angiotensin Converting Enzyme
Inhibitors &Angiotensin Ⅱ Receptor
Antagonists

04



• 血管紧张素转化酶(ACE): 关键酶

- 体内调节血压的肾素-血管紧张素系统



• 血管紧张Ⅱ Ang.Ⅱ 的作用

• 导致血压上升

- 强烈的收缩外周小动脉的作用

- 促进肾上腺皮质激素合成和醛固酮的分泌

- 重吸收 Na^+ 和水

- 增加了血容量

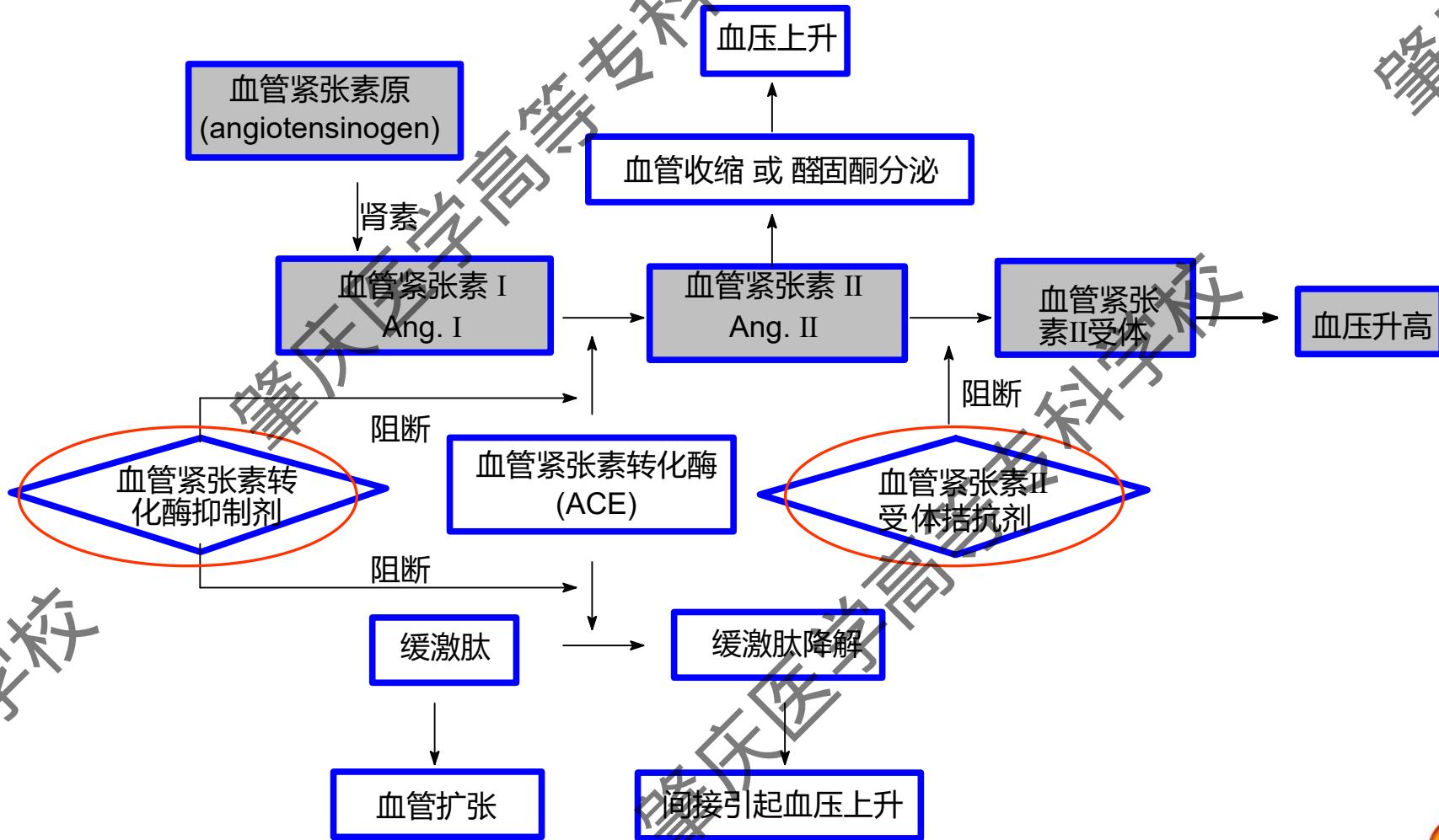
• 最强的升压活性物质

- 升压效力比去甲肾上腺素强40 ~ 50倍

- 0.1 ppm 仍有收缩血管作用



血管紧张素 II 对血压的调节作用



• 根据血管紧张素 II 对血压的调节作用设计抗

高血压药物

• ACE 抑制剂

• Ang II 受体拮抗剂

• 减少缓激肽的失活的药物



血管紧张素转化酶抑制剂Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

04-1

A cluster of blue and white capsules, some with text on them, is positioned in the bottom left corner of the slide.

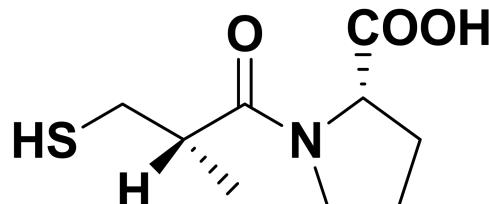
科学
校

一、卡托普利的发现

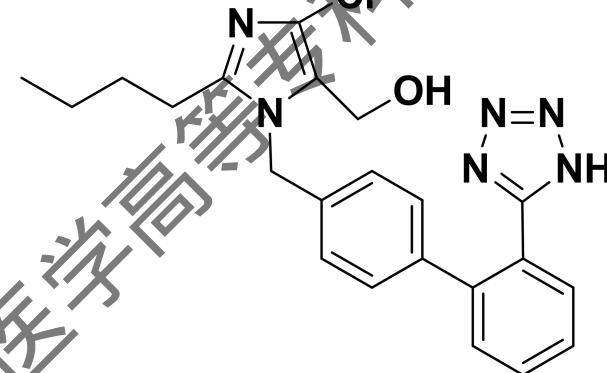
一、ACE 抑制剂

—卡托普利

二、AngII受体拮抗剂



卡托普利



氯沙坦



一、卡托普利的发现

卡托普利

• Captopril, 开博通, 羟甲丙脯酸

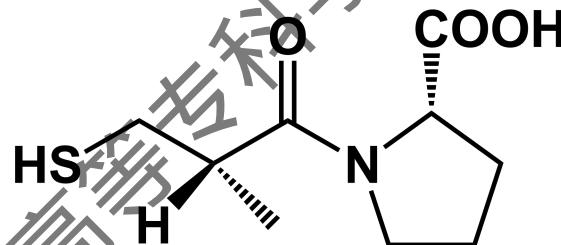
• 第一个口服的ACE抑制剂

• 舒张外周血管

• 降低醛固酮分泌

—影响钠离子的重吸收

—降低血容量的作用

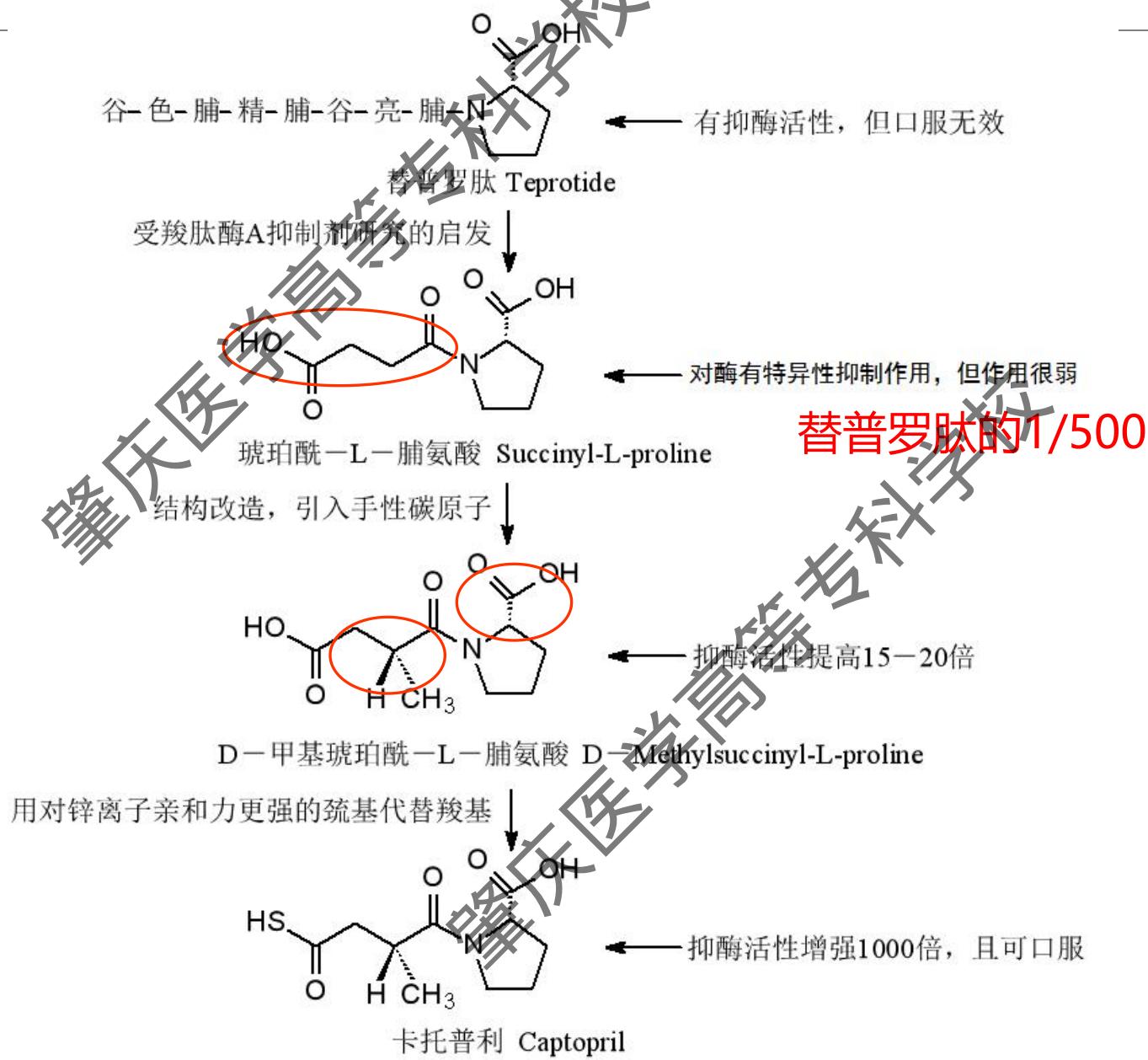


一、普利类药物的发现

- 1971年从巴西毒蛇的蛇毒
 - 分离纯化出九肽替普罗肽
 - (Teprotide, SQ 20881)
 - 谷-色-脯-精-脯-谷-亮-脯-脯
 - 可抑制ACE
 - 替普罗肽 口服吸收差、活性低
 - 临床应用价值小
- ◆ 通过对替普罗肽等的构效研究，提出羧肽酶 A 和
- ◆ ACE 活性位点的假想模型。羧肽酶 A与ACE
- ◆ 都是一种含锌的外肽酶。

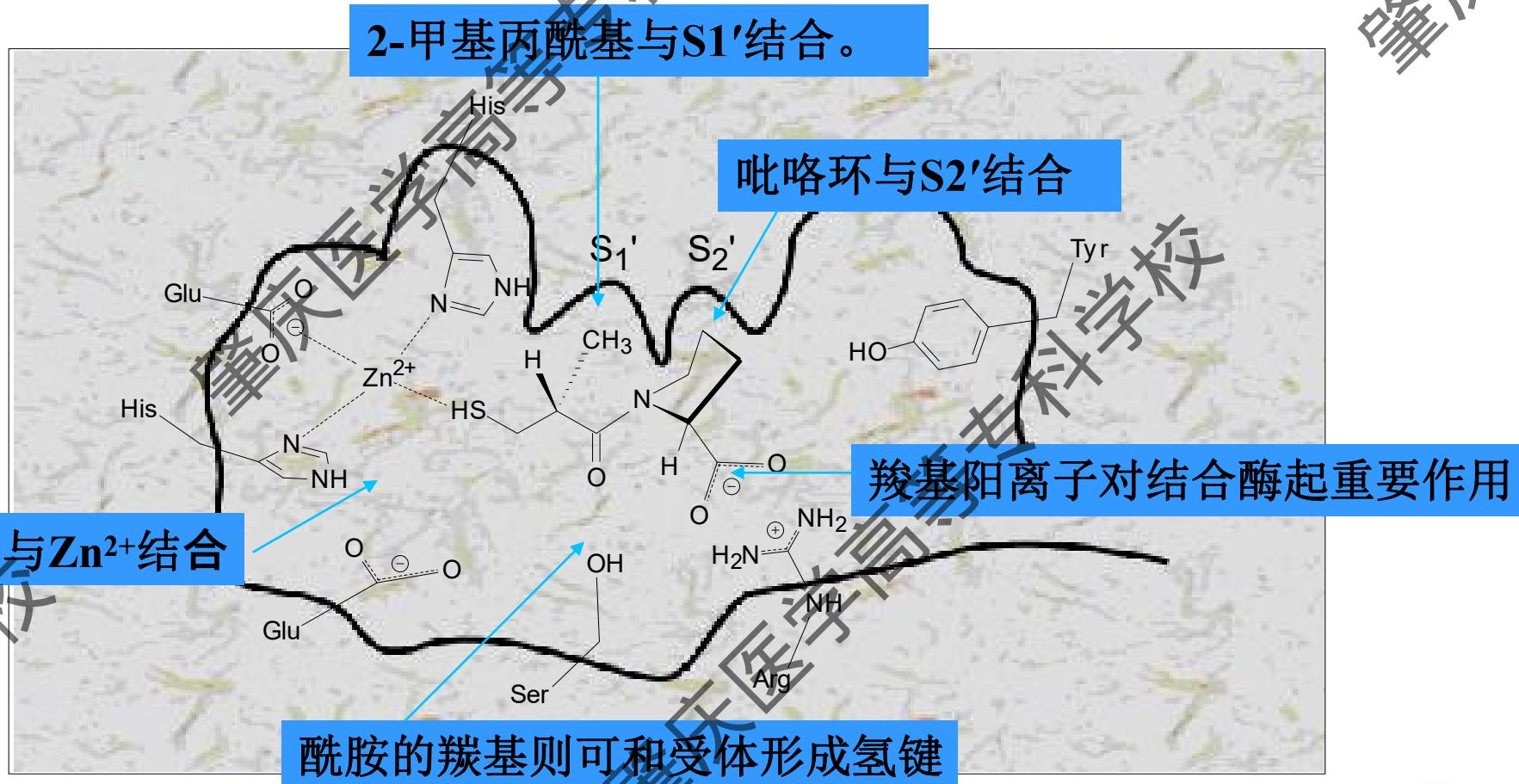


从先导物替普罗肽到卡托普利的结构改造过程



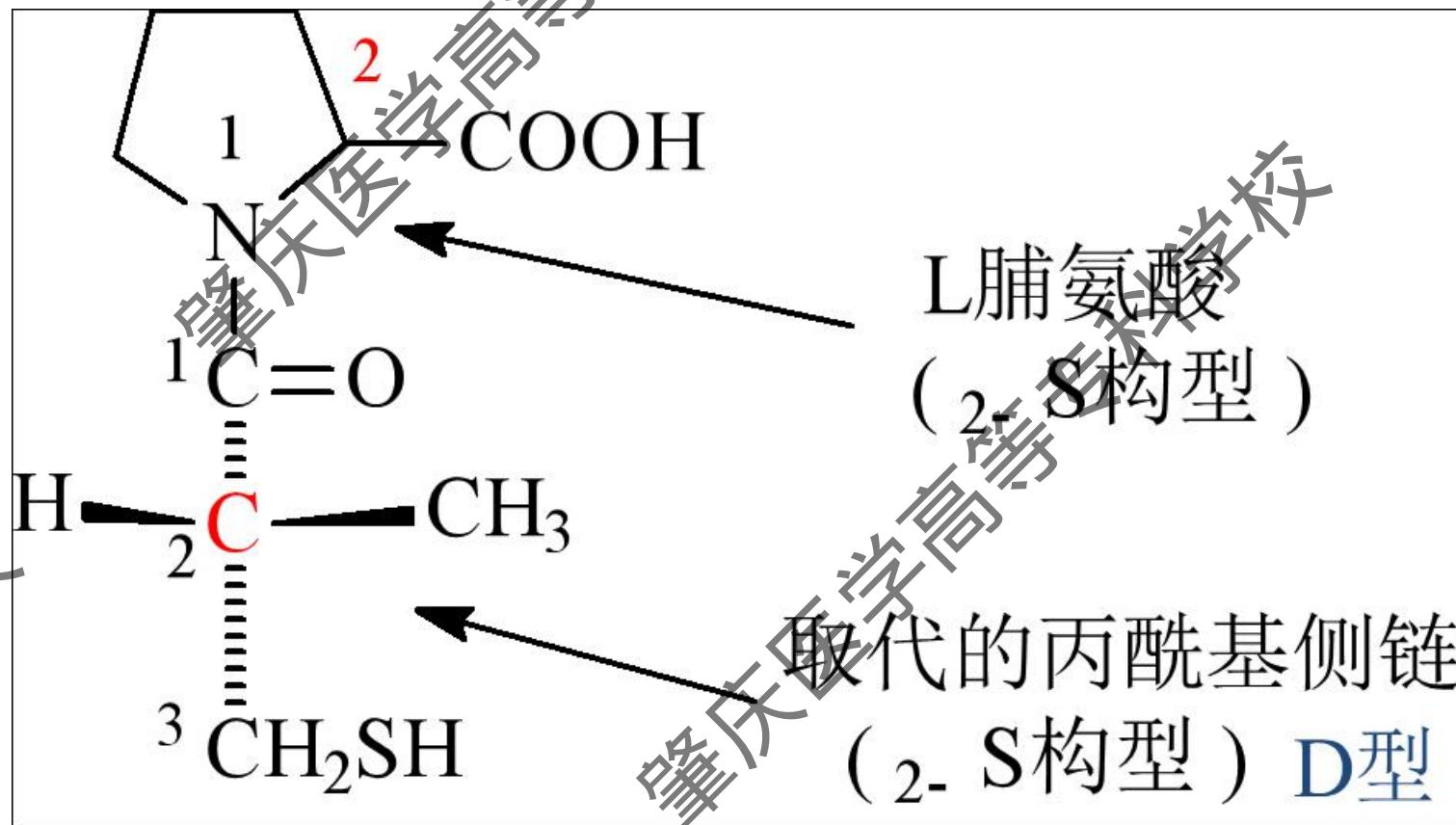
一、普利类药物的发现

Captopril与ACE相互作用



一、普利类药物的发现

• 卡托普利 两个手性碳：均为S构型



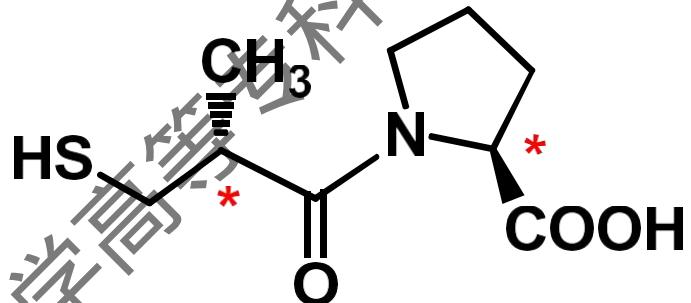
二、普利类药物的分类

- 基于化学结构，ACE抑制剂可分为三类：
 - (一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利
 - (二) 含二羧基的ACE抑制剂：依那普利
 - (三) 含磷酰基的ACE抑制剂：福辛普利

• 共同词尾：-pril, “普利”



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利 (Captopril)



别名：巯甲丙脯酸

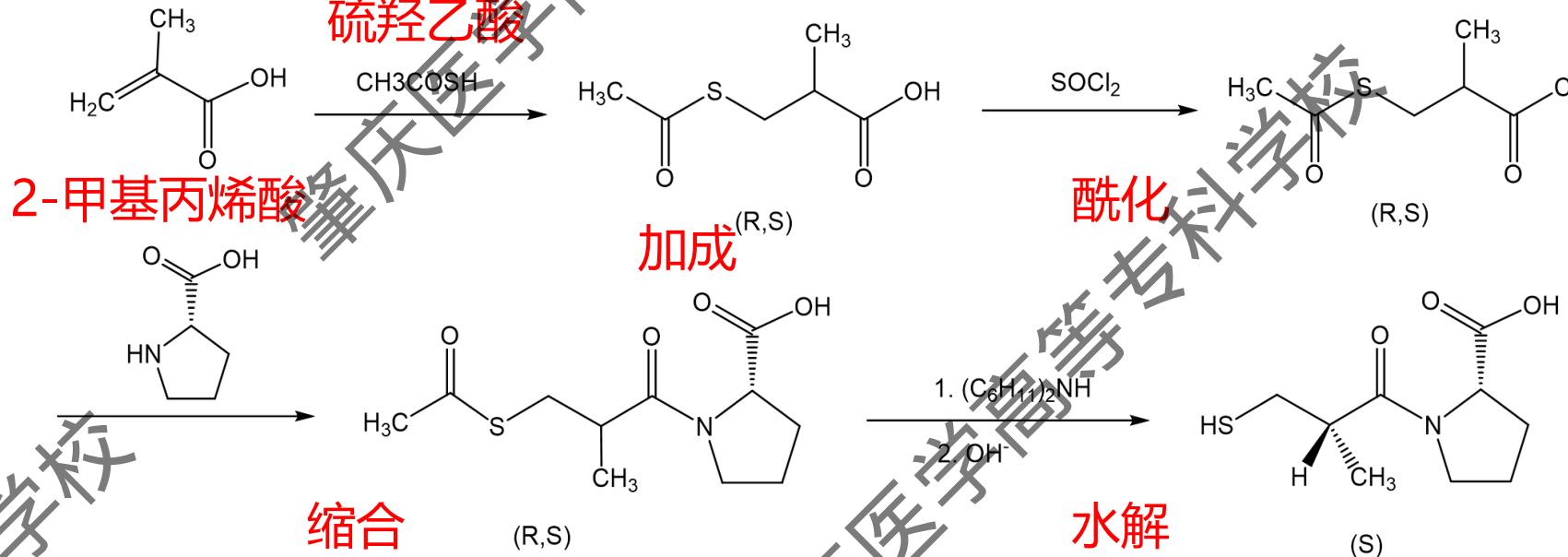
化学名：(2S)-1-[(2S)-2-甲基-3-巯基丙酰基]吡咯

烷-2-羧酸



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

• 1、Captopril的合成



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

- 2、理化性质
- 2.1 性状：白色晶体，二个手性 C, 为 S,S 构型，有大蒜气味 (巯基)
- 2.2 酸性：具有酸性，羧酸的 $pK_a 3.7$ ，巯基 $pK_a 9.8$ (较弱)



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

• 2.3 不稳定性:

a. 氧化:

- (含-SH) 水溶液易[O] → 二硫化合物 (-S-S-)
- [O] 受pH、金属离子(尤其 Cu^{2+} 、 Fe^{3+})和浓度的影响, $\text{pH} < 3.5$ 、浓度较高时, Captopril的水溶液较稳定

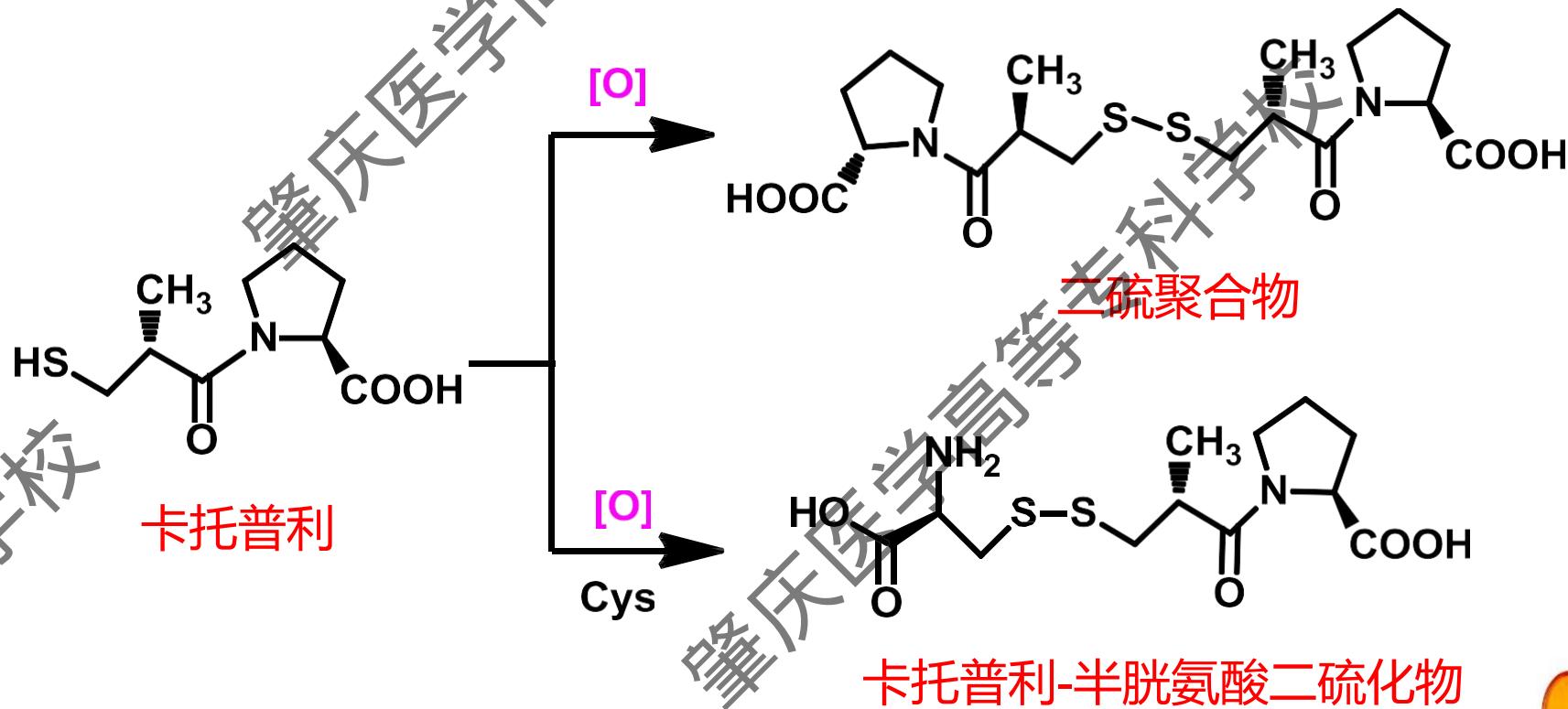
b. 水解:

- 酰胺结构 (需剧烈条件)



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

- 3、体内代谢：
- 口服后约50%以原型药经肾排出。



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

醫身課堂

- 3、体内代谢：
 - 代谢失活
 - 小部分在肝进行甲基化；
 - 大部分在血中氧化为二硫化物。
- **二硫化物**可在组织中再还原为活性状态，在肾、肺血管等部位抑制局部ACE，这可解释肾、肺中的ACE受卡托普利抑制时间远比血浆中长的现象，也可解释其降压时间远较其**血浆半衰期长**的原因。



(一) 含巯基的ACE抑制剂：卡托普利

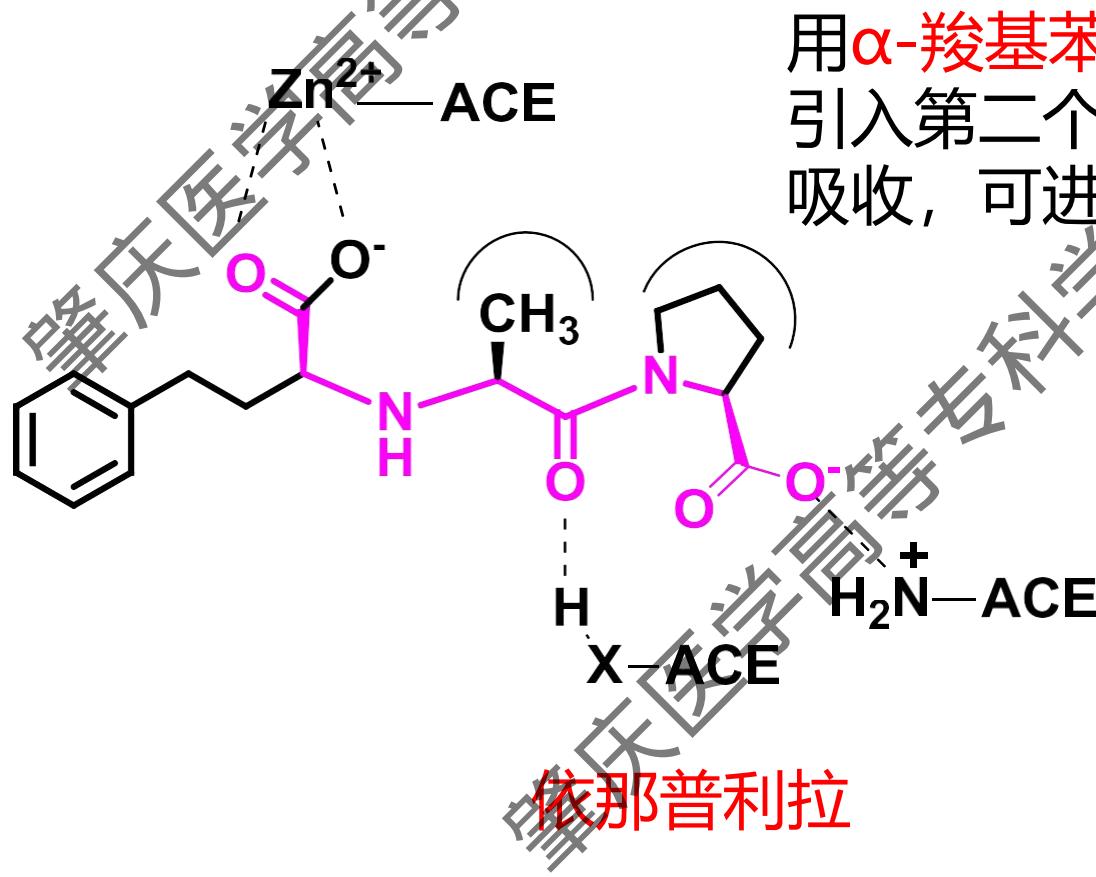
醫身課堂

- 临床用途及不良反应
- 第一个口服有效的ACEI，1981年在美国上市。
- 用于高血压、心力衰竭与心肌梗死后的心功能不全等。
- -SH引起的不良反应：
 - 用药后有干咳、皮疹、嗜酸性粒细胞增高；
 - 味觉丧失、蛋白尿的副作用。



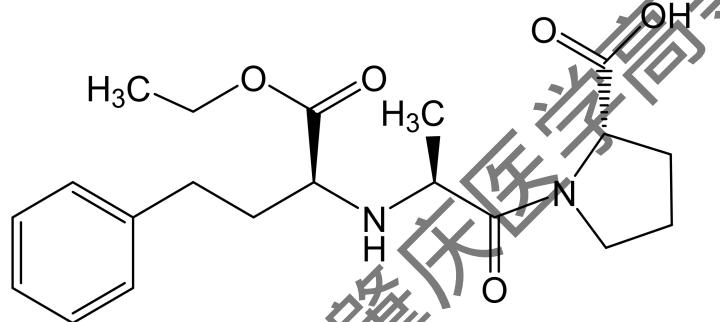
(二) 含二羧基的ACE抑制剂：依那普利拉

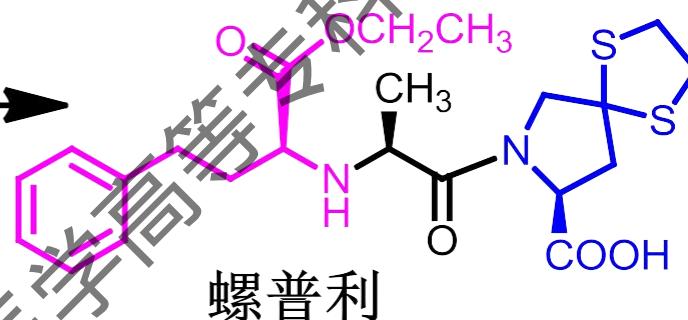
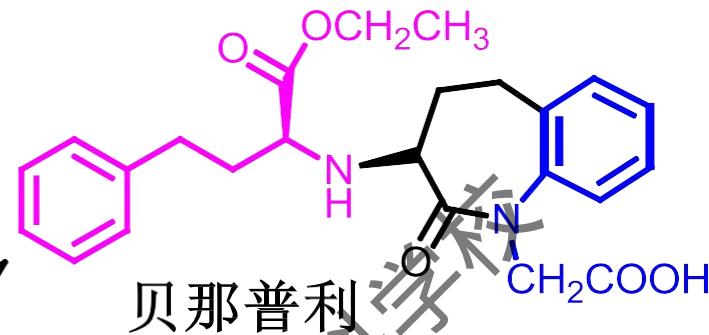
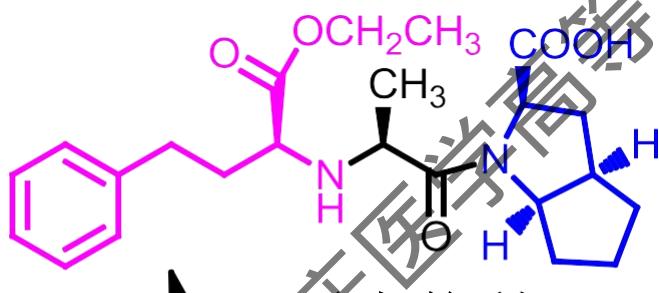
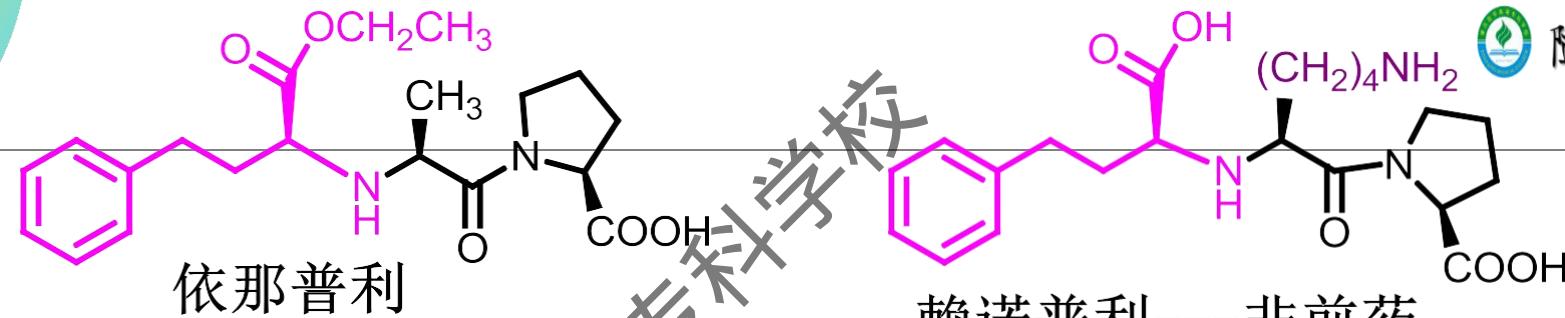
- ◆ 结构特征：羧基与锌离子配位，作用稍弱，但可克服巯基所带来的副作用。



(二) 含二羧基的ACE抑制剂：依那普利

- 用 α -羧基苯丙胺代替巯基
- 引入第二个羧基后，改善吸收，可进入中枢
- 再制成单乙酯成为前药，为长效抗高血压药
- 药用为其马来酸盐，1984年在美国上市





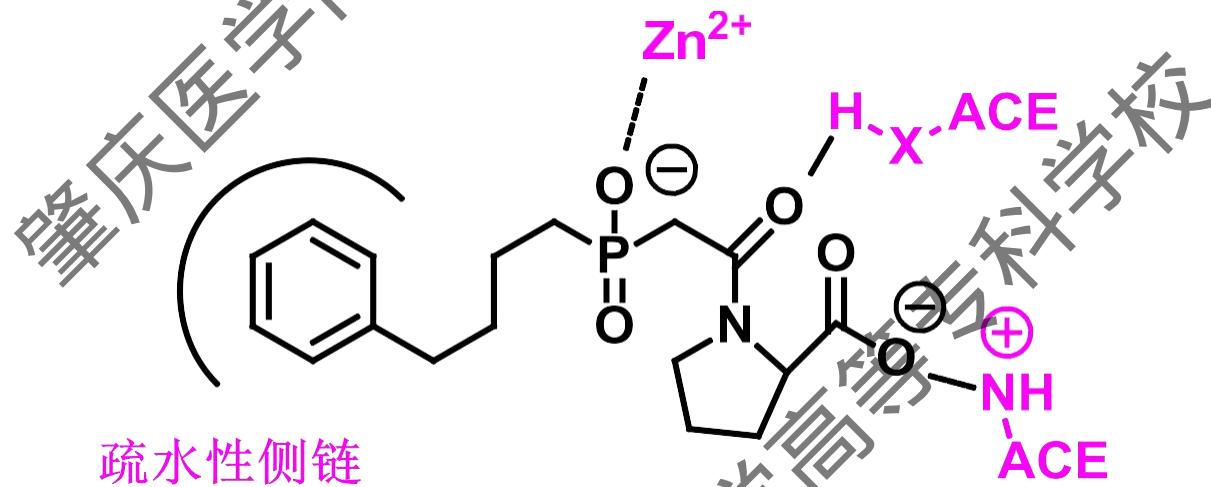
(S)-2-(1-乙氧基-1-氧化-4-苯基丁基-2-基)氨基

不同的环系取代导致药物吸收、排泄、作用时间及剂量不同



(三) 含磷酰基的ACE抑制剂：福辛普利

次膦酸与锌离子结合，次膦酸的结构更接近于ACE水解血管紧张素 I 时的四面体过度态的结构

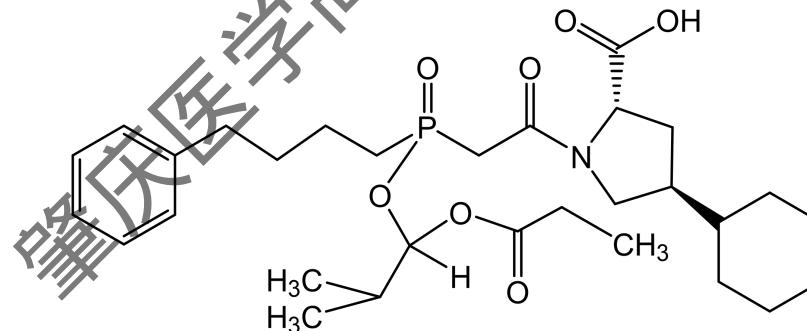


次膦酸酯类似物与ACE的结合



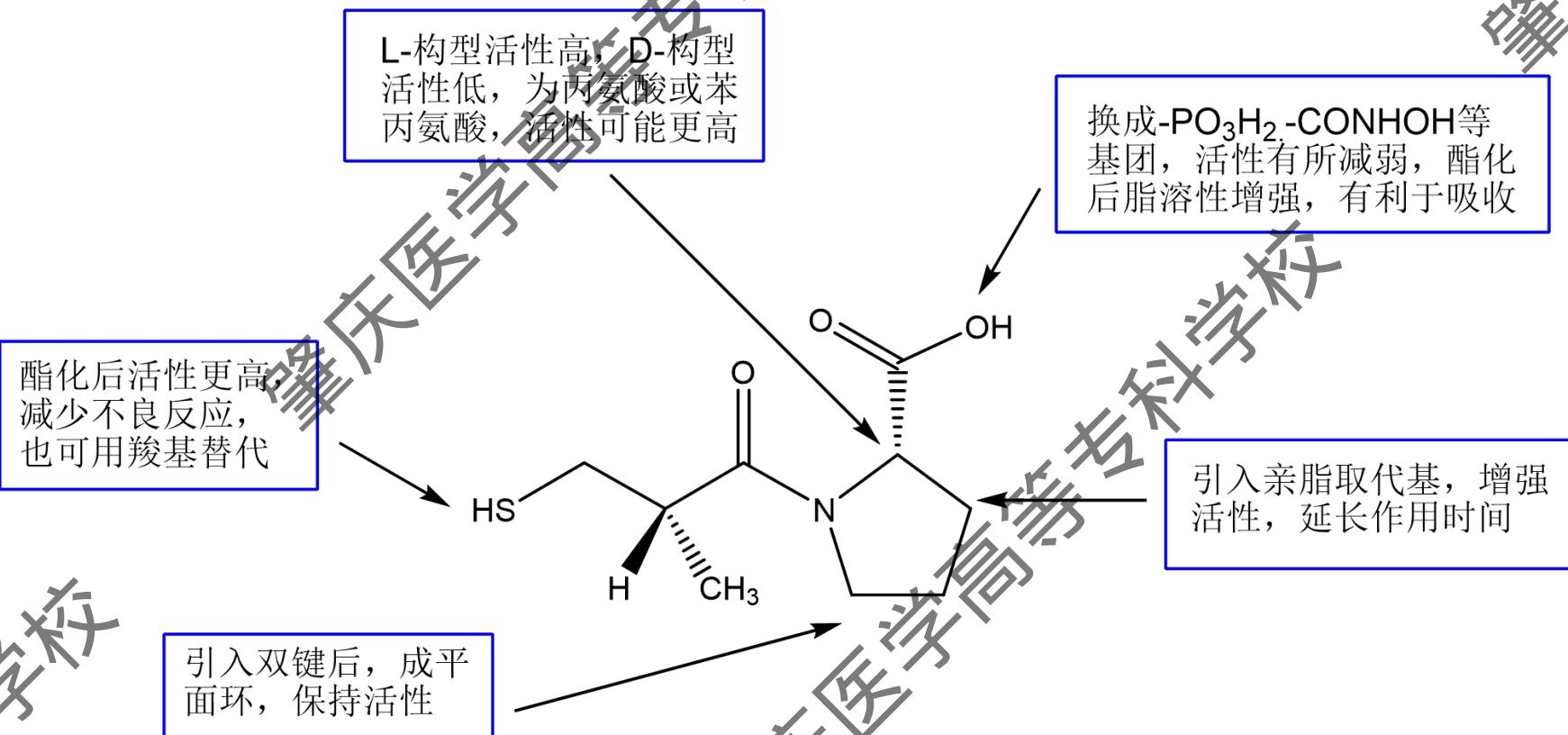
(三) 含磷酰基的ACE抑制剂：福辛普利

- 含磷酰结构
 - 以磷酰基与ACE酶的 Zn^{2+} 结合
- 在体内可经肝或肾所谓双通道代谢而排泄
 - 如肝功能不佳，在肾代谢；
 - 如肾功能损伤，则在肝代谢；
 - 无蓄积毒性。



(四) ACEI类药物的构效关系

P197 隨身課堂



(五) ACE 抑制剂的优点

- 适用于各型高血压，降压同时，不会产生反射性心率加快；
- 长期使用，不易引起电解质紊乱和脂质代谢障碍；
- 可防止和逆转高血压患者血管壁的增厚、心肌细胞的增生肥大。



(六) ACE 抑制剂的不足

- ACE对底物的选择性不高，ACE抑制剂也能抑制缓激肽和脑啡肽等生物活性肽的灭活，因而产生咳嗽、血管神经性水肿等副作用。
- ACE对RAS并不特异，Ang II也可由其它酶生成，ACE也不是Ang II的限速酶，长期使用ACE抑制剂会使肾素活性代偿性地增高，因此肾素抑制剂的特异性更好。



血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

Angiotensin Ⅱ Receptor Antagonists

04-2

科学学校



肇庆医学高等专科学校

肇庆医学高等专科学校

肇庆医

一、氯沙坦的发现

- 在ACEI发现之前，开始寻找血管紧张素 II 的受体拮抗剂
- 1970s初得到沙拉新 (8肽)
 - 对受体选择性差
 - 有部分激动作用
- 未能用于临床

Sar-精-缬-酪-缬-组-脯-丙

沙拉新

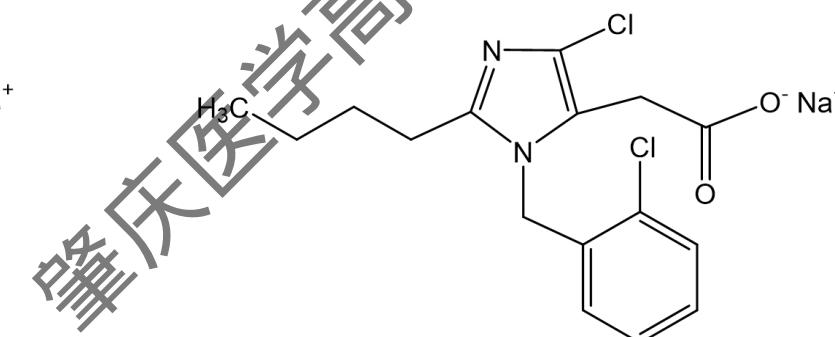
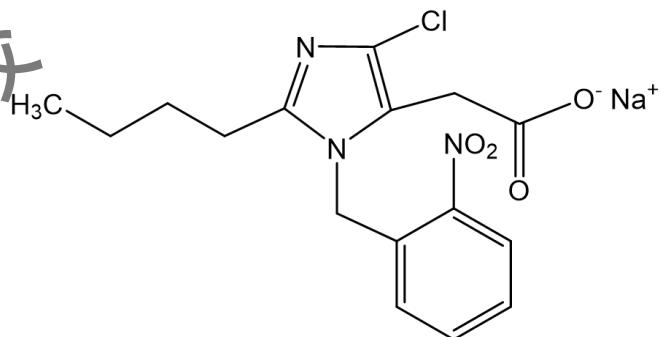
天-精-缬-酪-异-组-脯-苯

Ang II 受体

一、氯沙坦的发现 - 发现先导结构

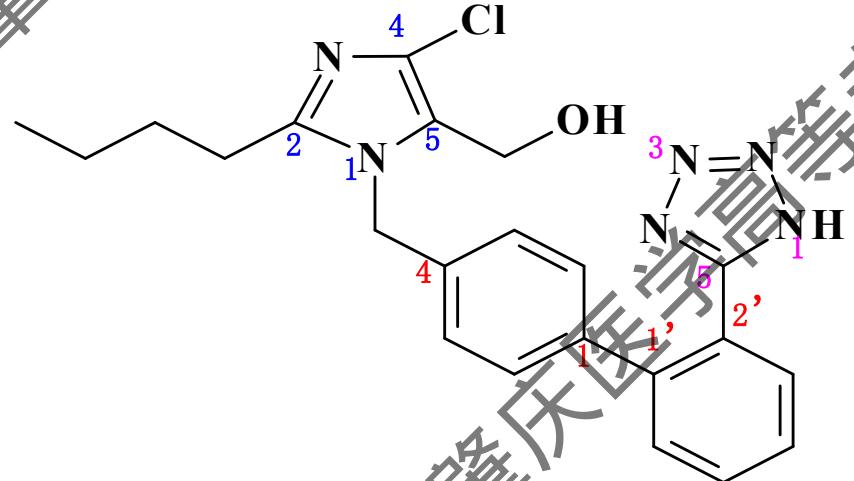


- 1976发现1-苄基咪唑-5-乙酸衍生物
- 在体外能拮抗血管紧张素Ⅱ的受体
 - 作用很弱
 - 有较好的选择性

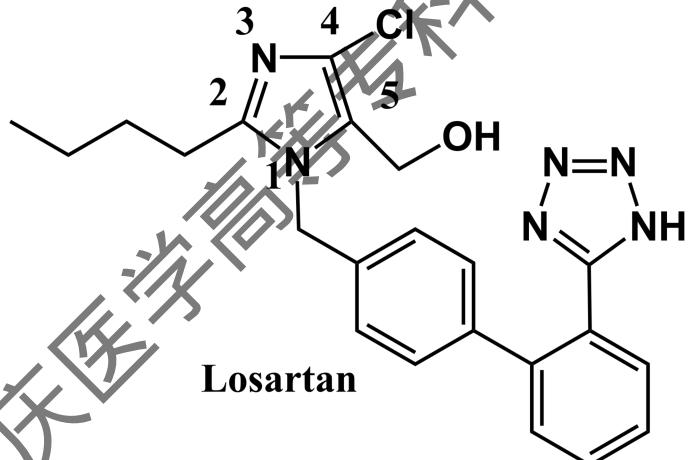


一、氯沙坦的发现 - 结构改造

- 先导化合物的发现与优化
- 得到可以口服，高活性的药物Losartan
- 其钾盐于1995年在美国上市，是第一个非肽类且选择性强的AngII受体结构拮抗剂。



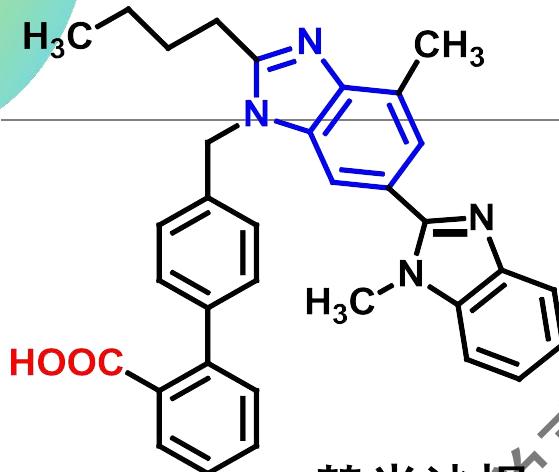
二、氯沙坦的同类药物



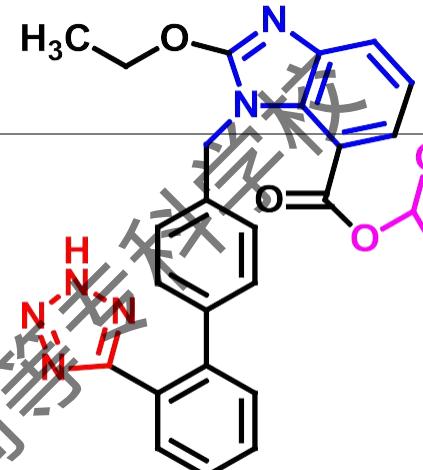
氯沙坦

- 联苯四唑类：氯沙坦 厄贝沙坦
- 非联苯四唑类：依普沙坦 替米沙坦

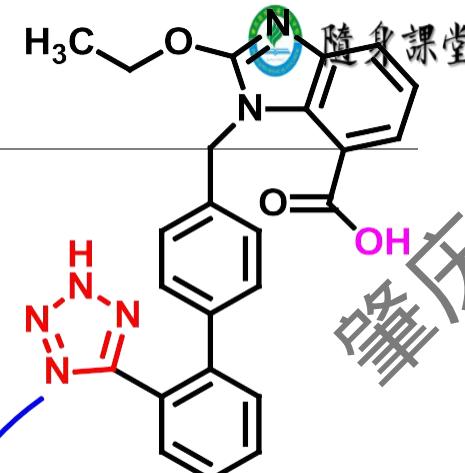




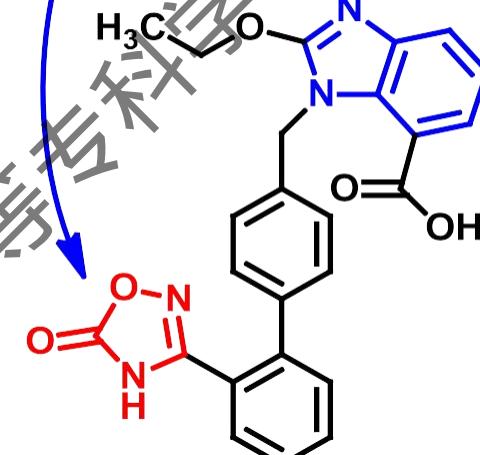
替米沙坦
Telmisartan



坎地沙坦酯
Candesartan Cilextil



坎地沙坦



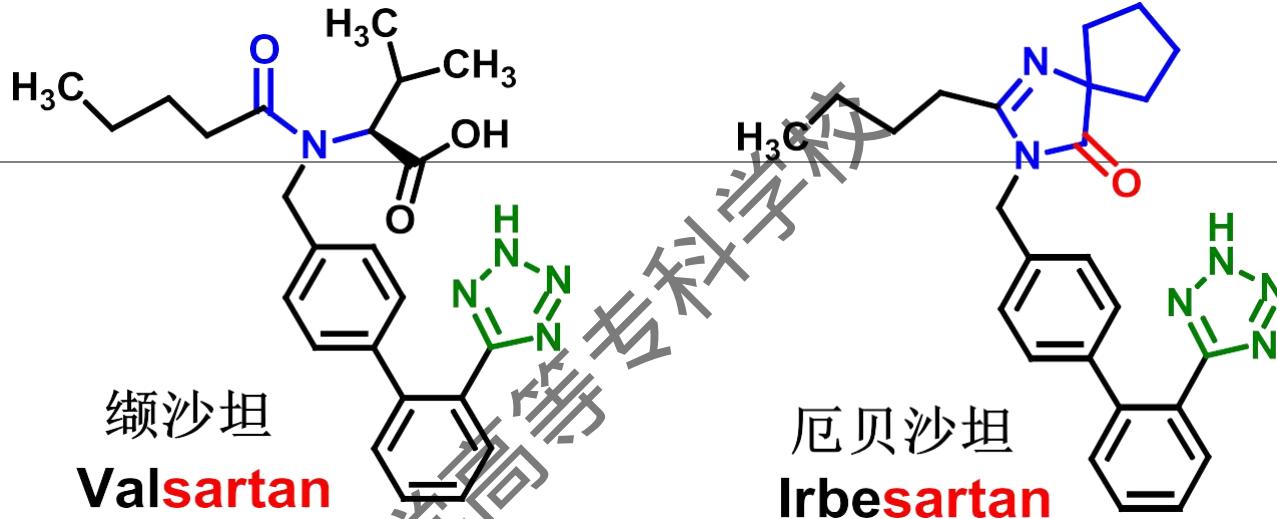
阿齐沙坦
Azilsartan

- ◆ 苯并咪唑环可以提高与受体的疏水结合能力和药效。

- ◆ 坎地沙坦酯是一个前药。

- ◆ 坎地沙坦分子中的四氮唑用氧代噁二唑替代即得阿齐沙坦。





- ◆ **缬沙坦**是第一个不含咪唑环的Ang II受体拮抗剂，其酰胺基与氯沙坦的咪唑环上的N成为电子等排体，能与受体形成氢键。
- ◆ **厄贝沙坦**为螺环化合物，分子中的羰基模拟氯沙坦的羟基与受体的相互作用，螺环能提高与受体的疏水结合能力。



二、氯沙坦的同类药物

- Ang II 受体拮抗剂的优点：
- AII受体拮抗剂具有良好的耐受性，副作用比 ACE抑制剂少，特别是干咳和血管水肿等副作用明显较轻。



三、AngⅡ受体拮抗剂的构效关系 P200

必须是3-4个碳原子的正烷烃基，如为分支烷烃、环烷烃、芳烃均降低活性

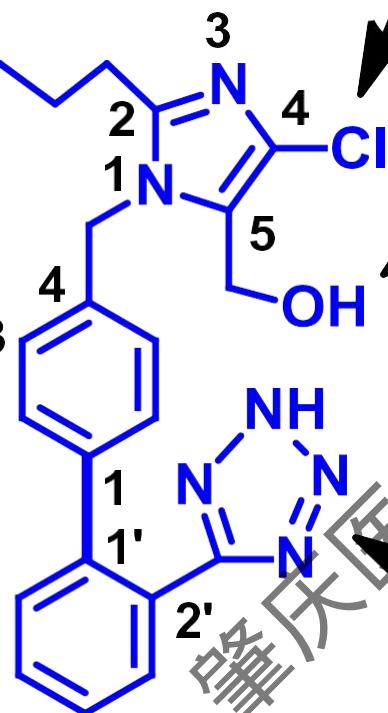
引入体积大、电荷性高的亲脂性基团有利于活性

以能形成氢键的小基团较好，如醇、醛、酸

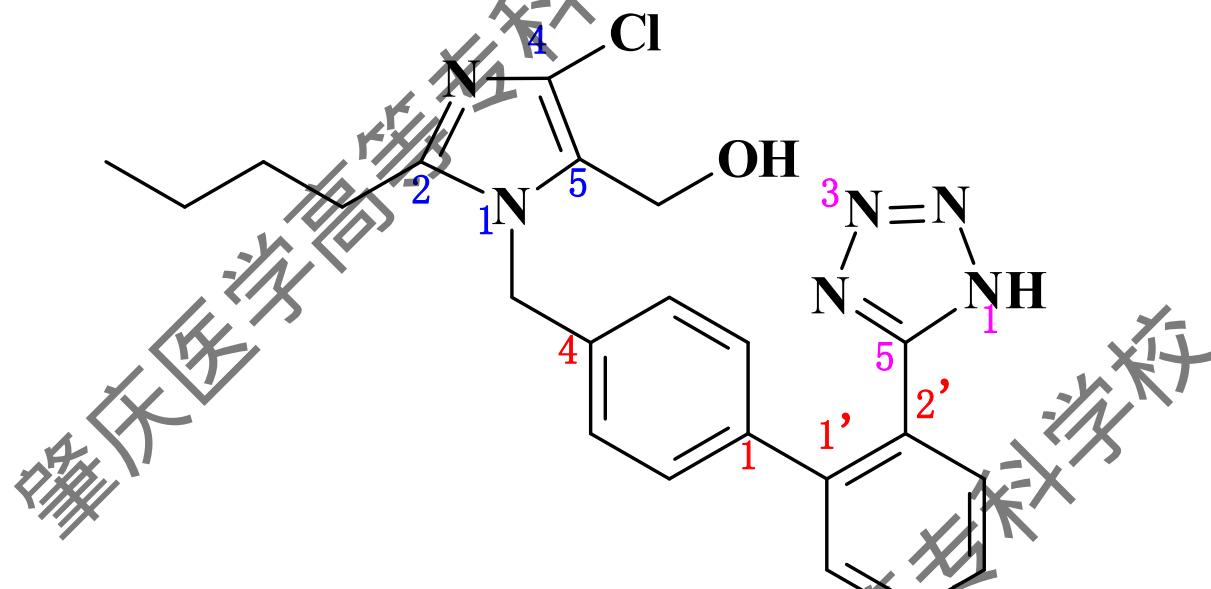
如有取代基活性下降

酸性越强，活性越高，常用四氮唑基或羧基；若为三氮唑基则需在苯环上引入吸电子基，如-CN、-CF₃等

氯沙坦



四、典型药物：氯沙坦(Losartan)



化学名：2-丁基-4-氯-1-[[2`-(1H-四唑-5-基)[1,1`-联苯]-4-

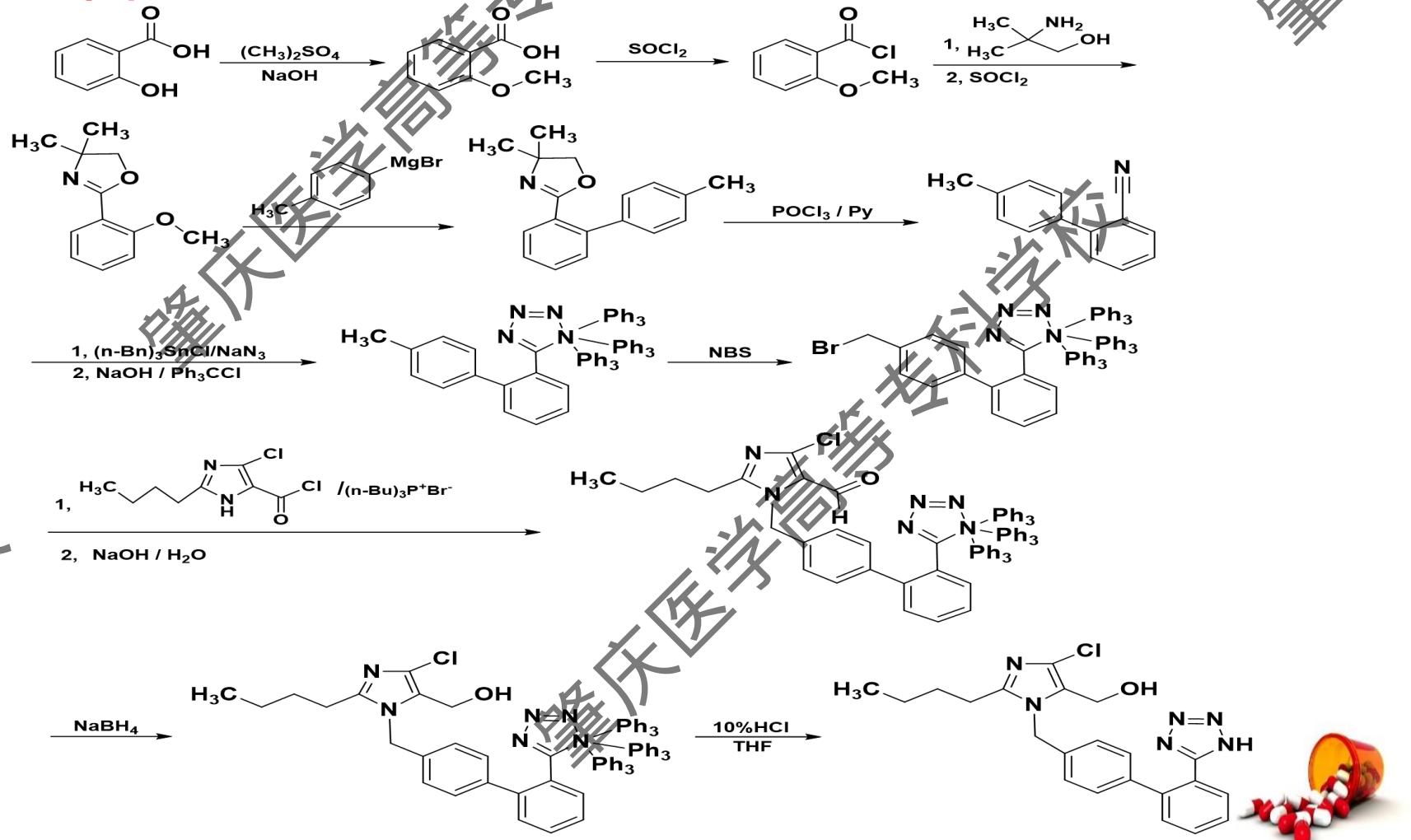
基]甲基]-1H-咪唑-5-甲醇，

又名：洛沙坦



四、典型药物：氯沙坦(Losartan)

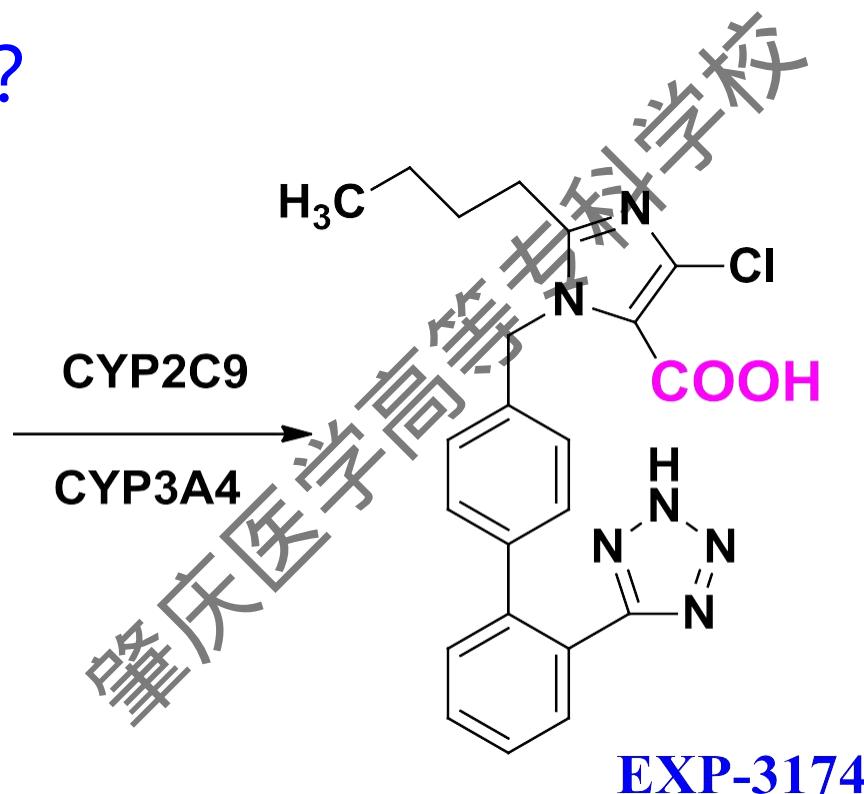
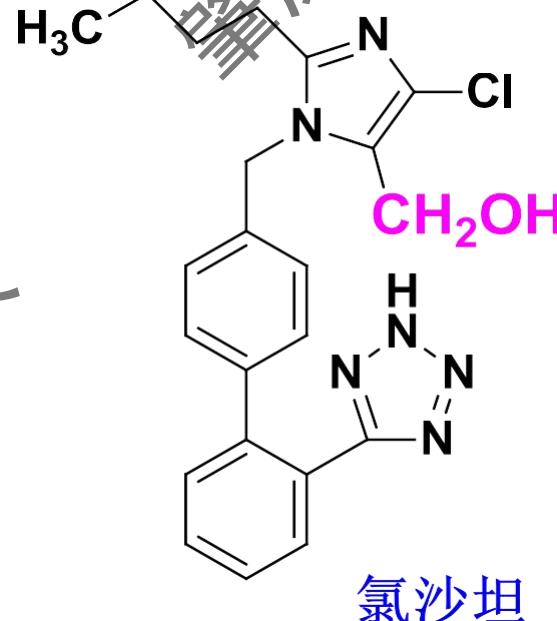
• 1、合成 P201



四、典型药物：氯沙坦(Losartan)

• 3、体内代谢

- 口服吸收迅速，生物利用度35%， $t_{1/2}$ 5.7h。代谢物EXP-3174的活性比氯沙坦强10-14倍。
- 氯沙坦是前药吗？



四、典型药物：氯沙坦(Losartan)

- 4、临床应用
- 第一个开发出的非肽类且选择性强的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。
- 特异性拮抗 AT_1 受体 ($Ang\text{II}$ 受体有两个亚型： AT_1 和 AT_2)，使收缩压和舒张压均下降。
- 具有良好的抗高血压、抗心肌肥厚、抗心力衰竭、利尿作用。





《药物化学》

血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素II受体拮抗剂

敬请关注下一节内容

NO供体药物

