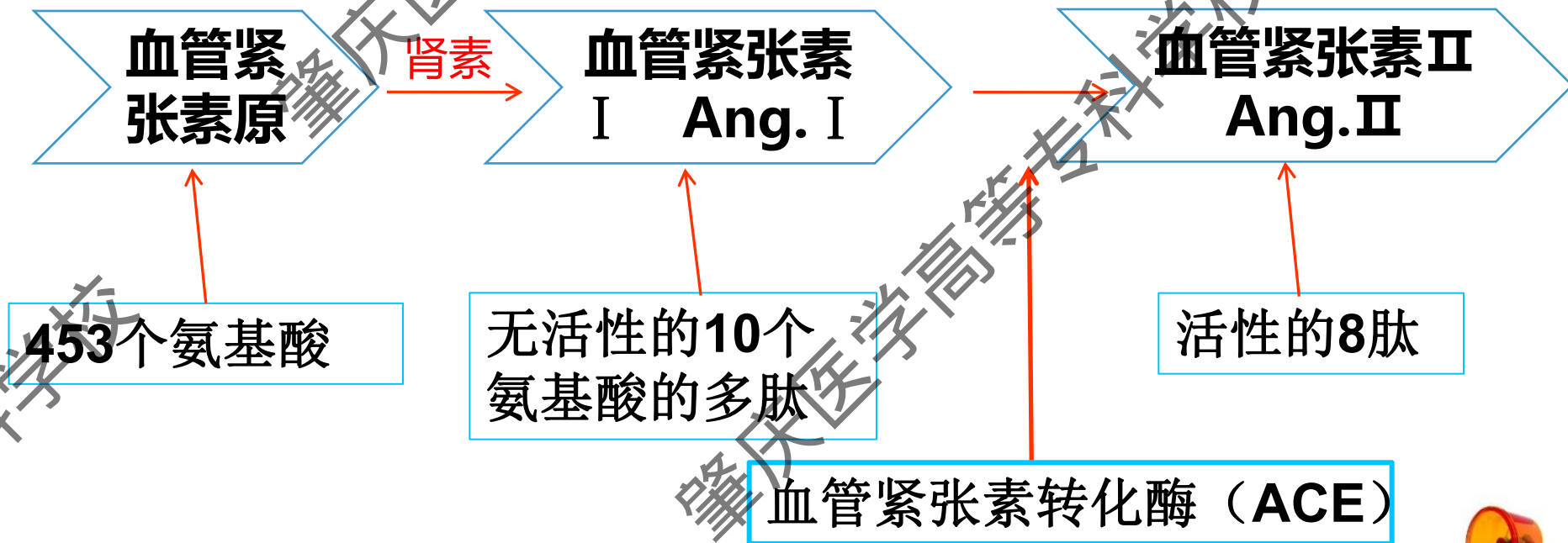


## 第四节 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素II受体拮抗剂

**Angiotensin Converting Enzyme  
Inhibitors & Angiotensin II Receptor  
Antagonists**



- 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 $\text{Na}^+$ 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



科学学校



- 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



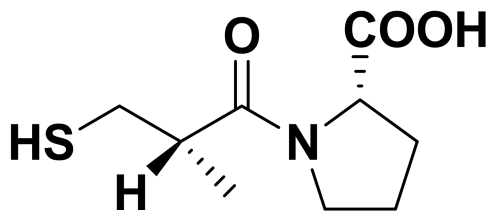
04-1

# 一、卡托普利的发现

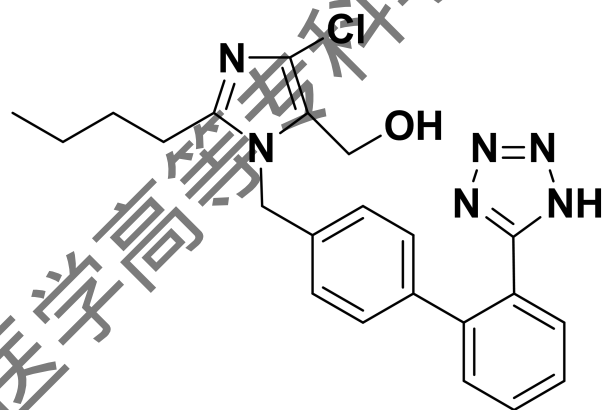
## 一、ACE 抑制剂

### —卡托普利

## 二、AngII受体拮抗剂



卡托普利



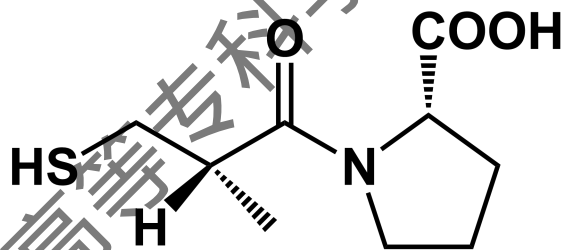
氯沙坦



# 一、卡托普利的发现

## 卡托普利

- Captopril, 开博通, 巯甲丙脯酸
- 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



二个手性碳原子

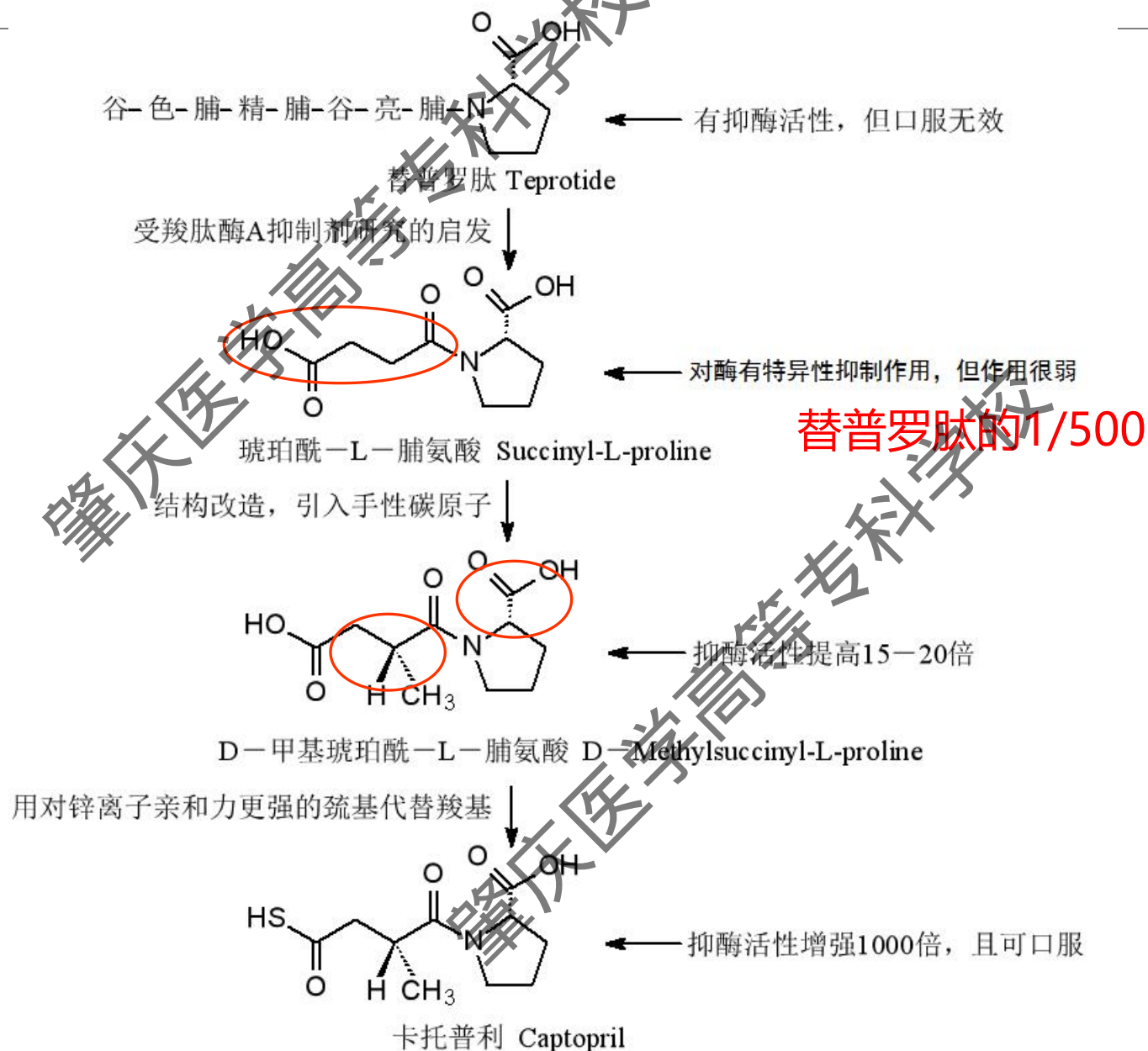


# 一、普利类药物的发现

- 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

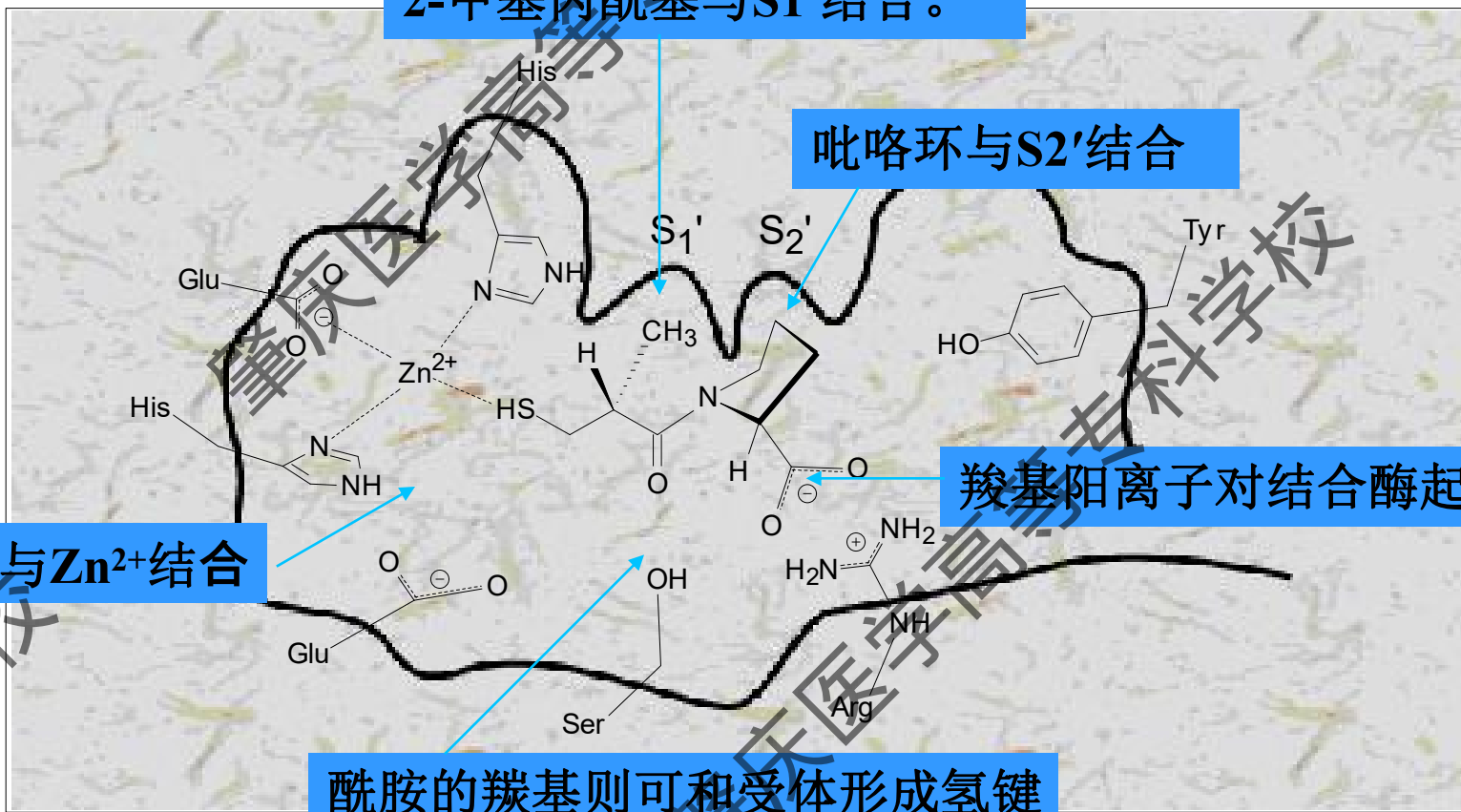
2-甲基丙酰基与S1'结合。

吡咯环与S2'结合

巯基与 $Zn^{2+}$ 结合

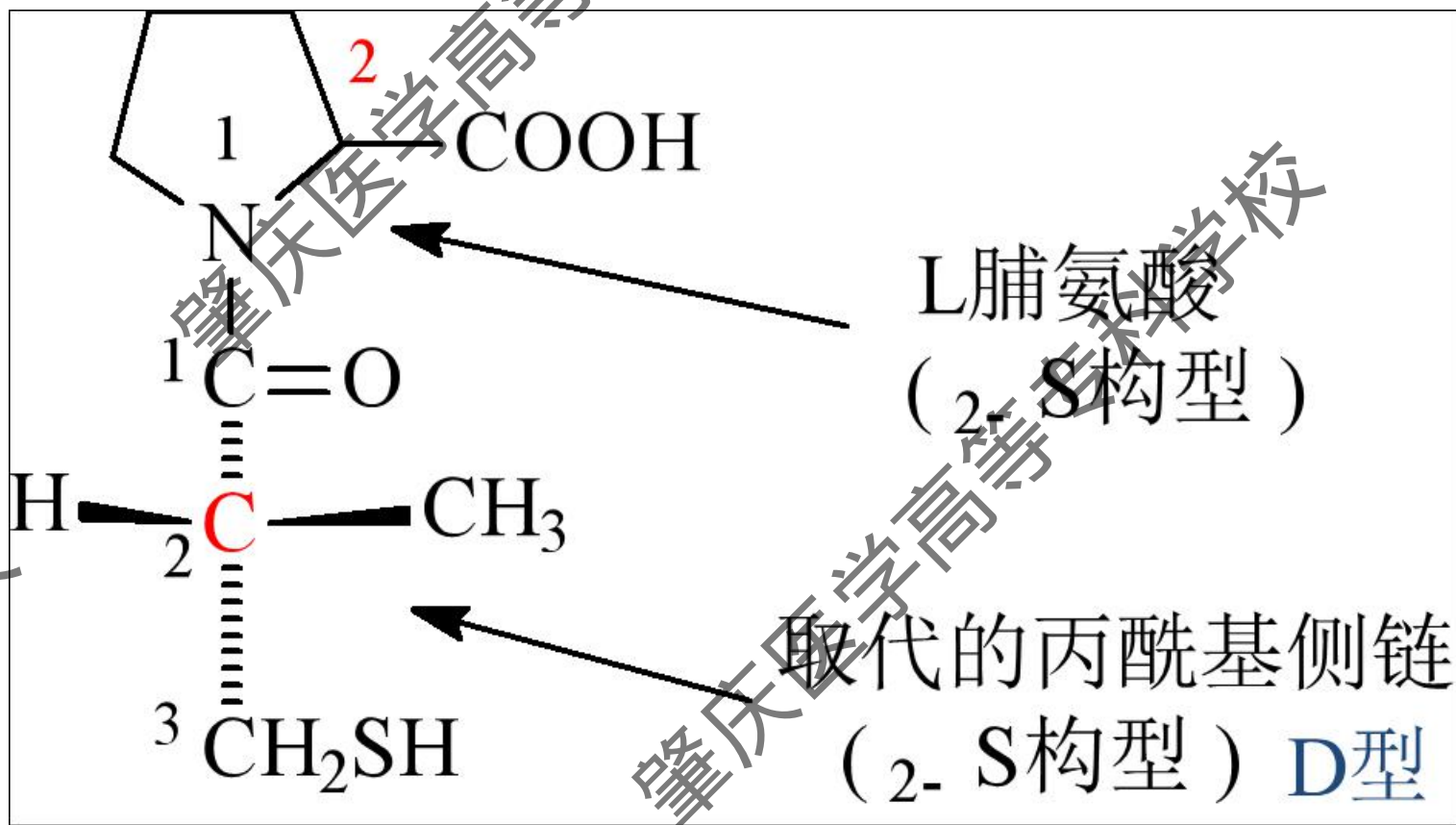
羧基阳离子对结合酶起重要作用

酰胺的羰基则可和受体形成氢键



# 一、普利类药物发现

## • 卡托普利 两个手性碳：均为S构型

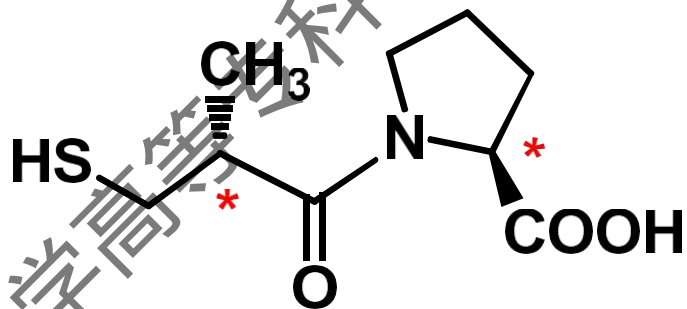


## 二、普利类药物的分类

- 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)



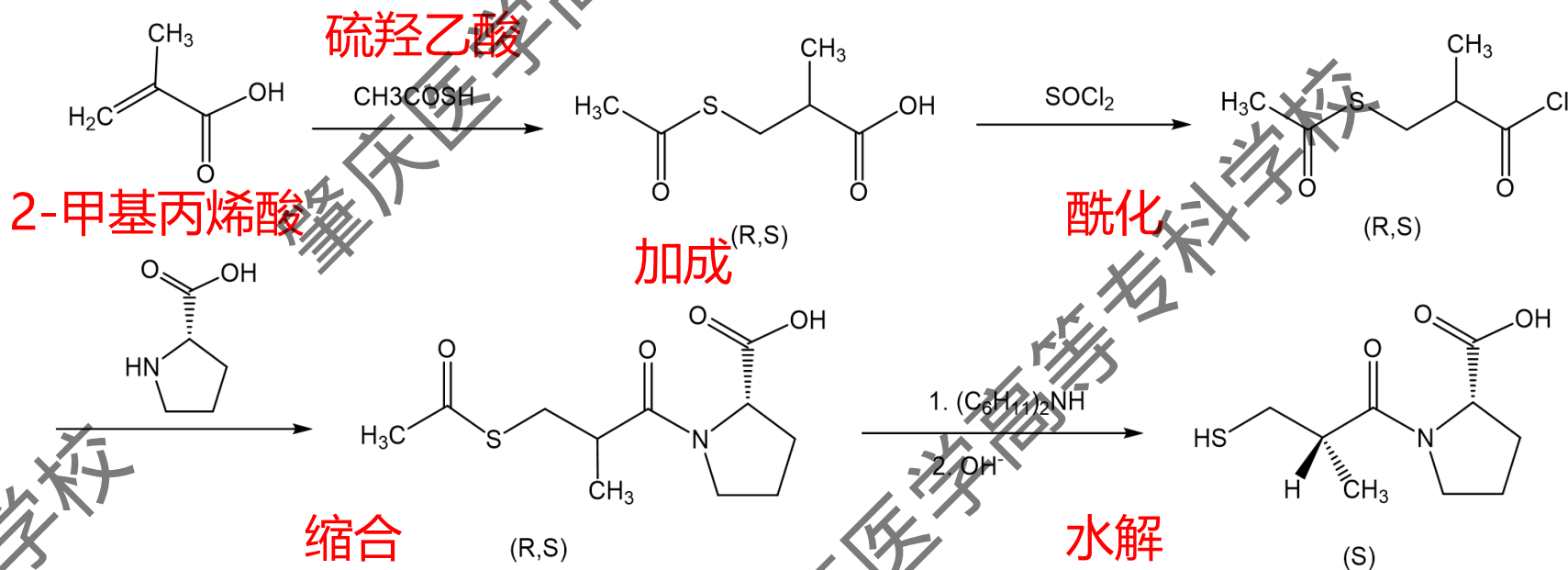
别名：巯甲丙脯酸

化学名：(2*S*)-1-[(2*S*)-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 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ )和浓度的影响,  $\text{pH} < 3.5$ 、浓度较高时, Captopril的水溶液较稳定

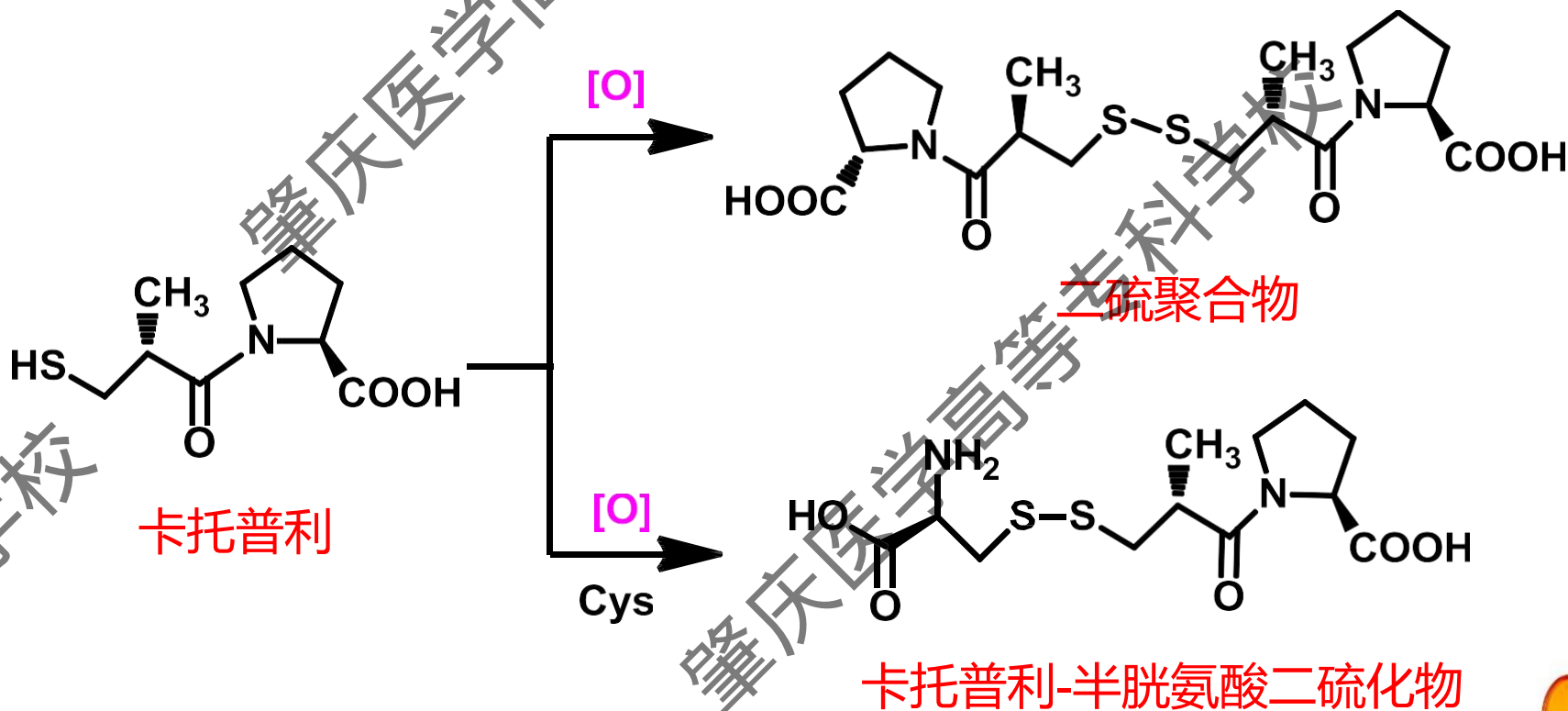
### b. 水解:

- 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

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

身課堂

## • 临床用途及不良反应

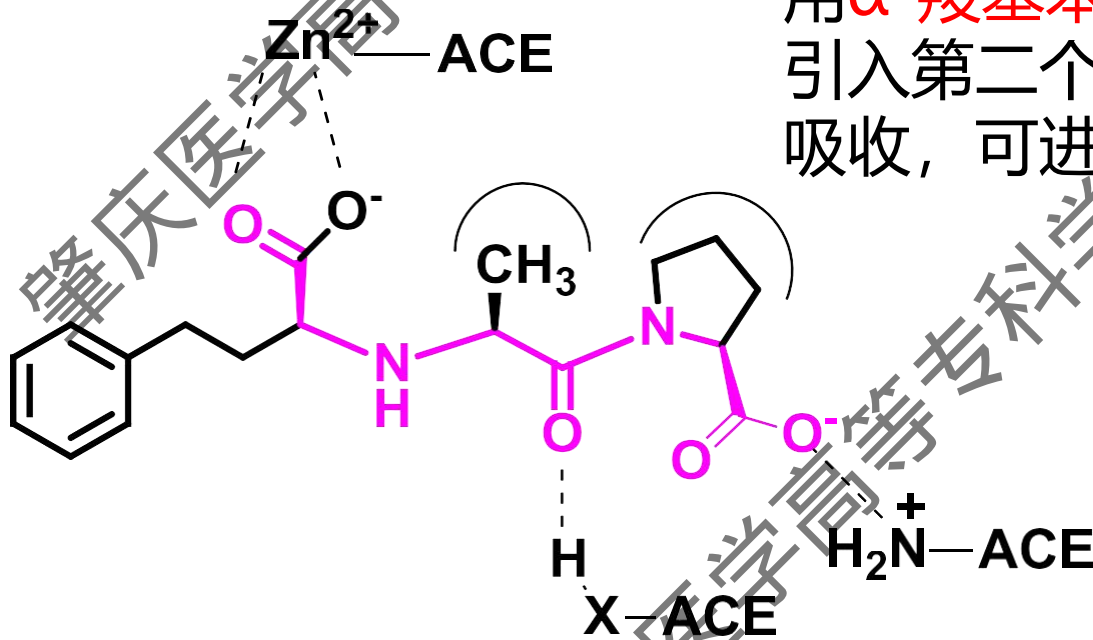
- 第一个口服有效的ACEI，1981年在美国上市。
- 用于高血压、心力衰竭与心肌梗死后的心功能不全等。
- -SH引起的不良反应：
  - 用药后有干咳、皮疹、嗜酸性粒细胞增高；
  - 味觉丧失、蛋白尿的副作用。



## (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。

用 $\alpha$ -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。



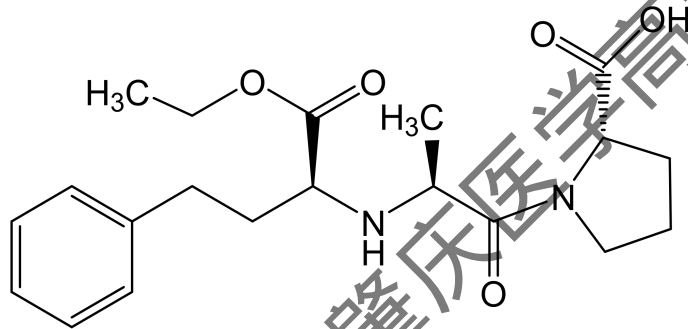
依那普利拉

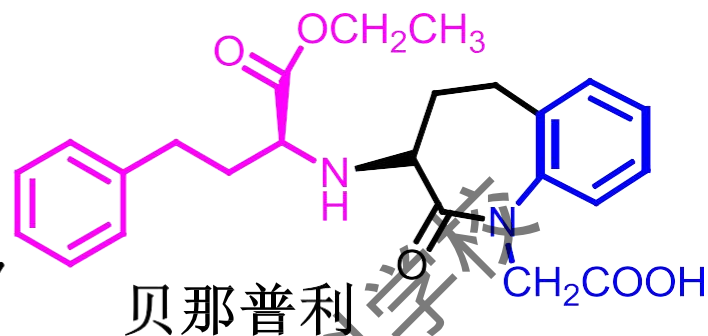
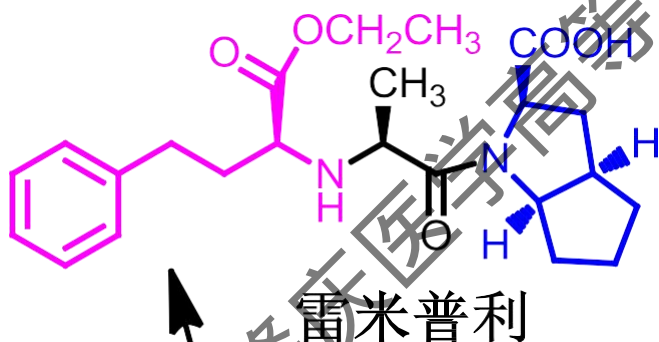
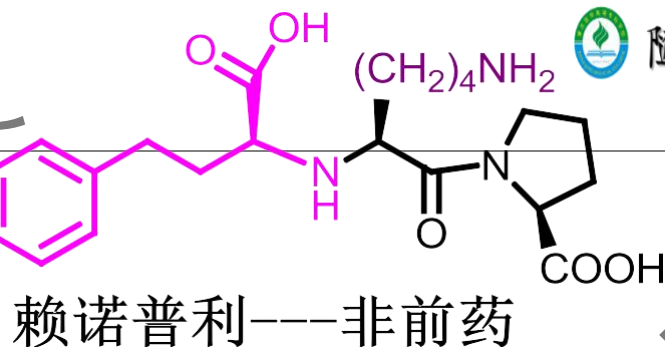
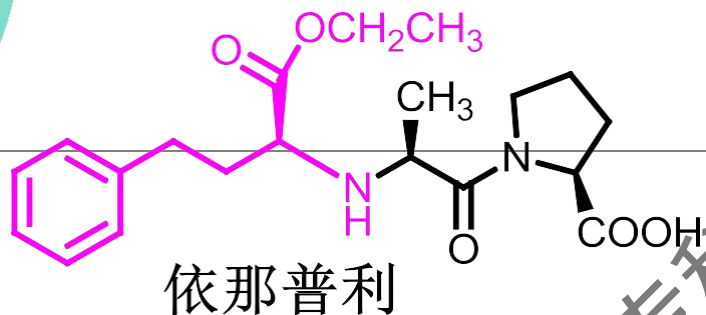




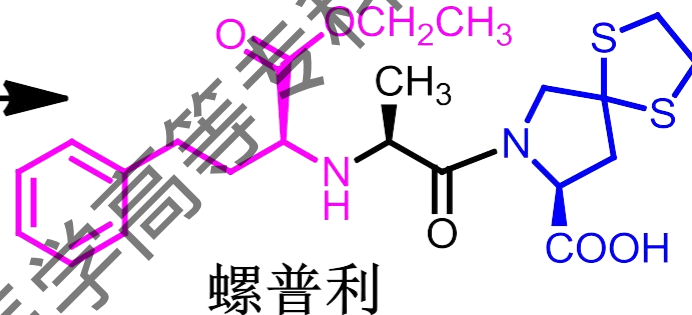
## (二) 含二羧基的ACE抑制剂：依那普利

- 用 $\alpha$ -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-氧代-4-苯基丁基-2-基)氨基

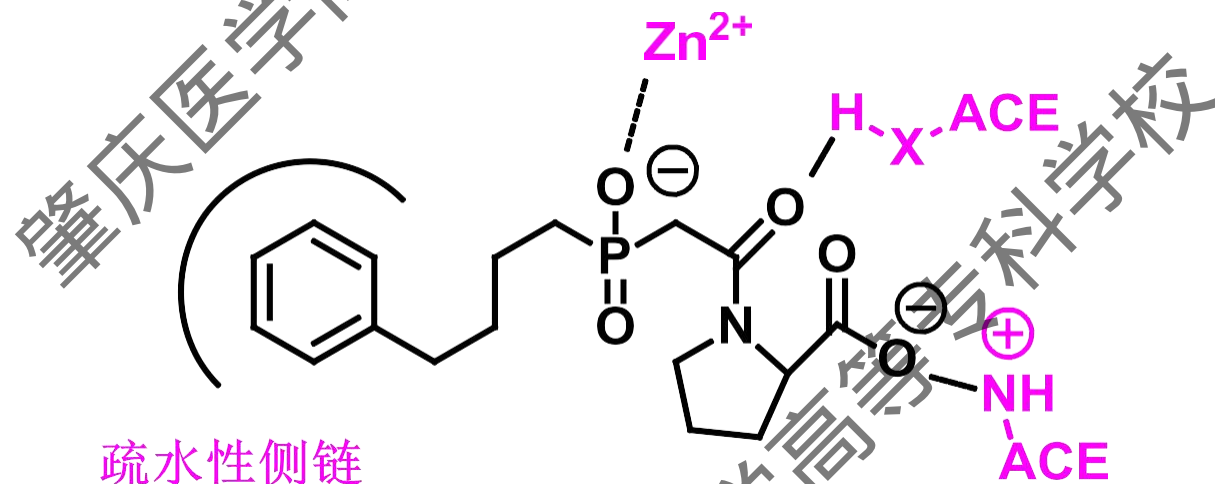


不同的环系取代导致药物吸收、排泄、作用时间及剂量不同



### (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



隨身課堂

- 含磷酰结构

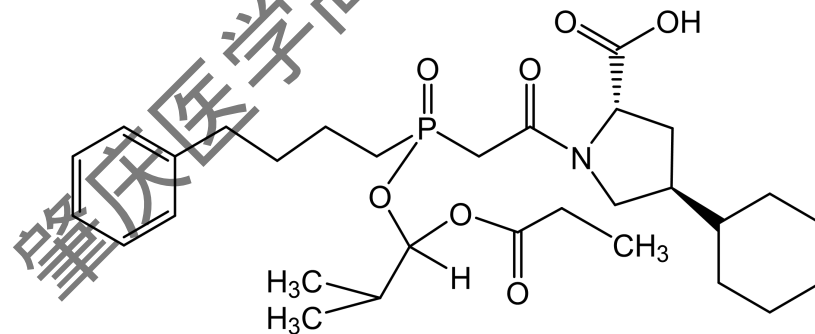
- 以磷酰基与ACE酶的 $Zn^{2+}$ 结合

- 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；

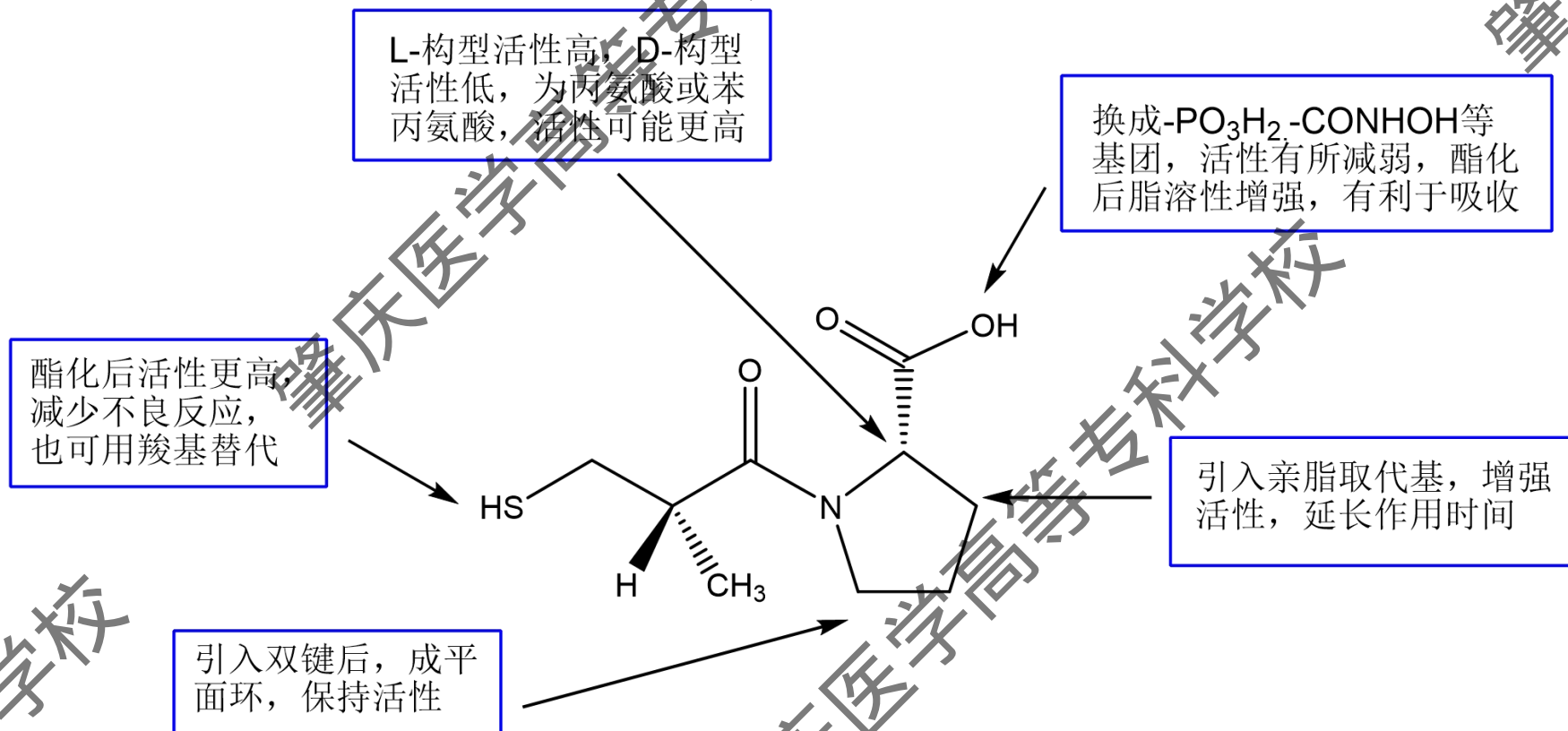
- 如肾功能损伤，则在肝代谢；

- 无蓄积毒性。



## (四) ACEI类药物的构效关系

P197 随身课堂



## (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

# 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

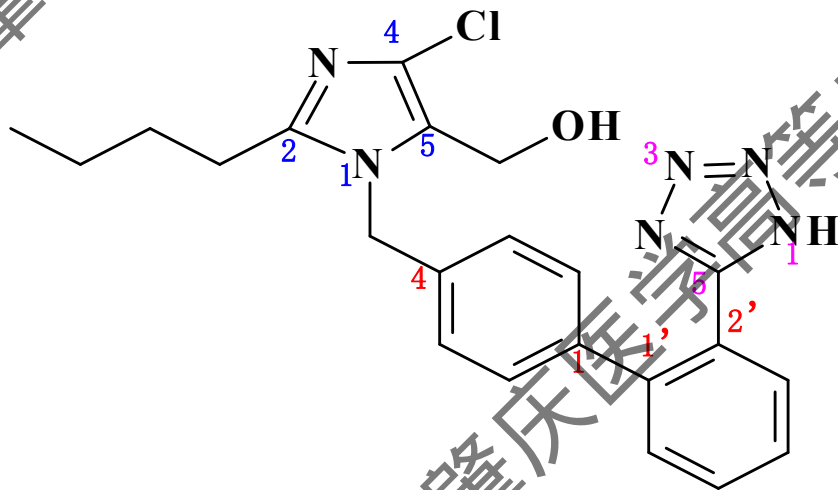
Ang II 受体



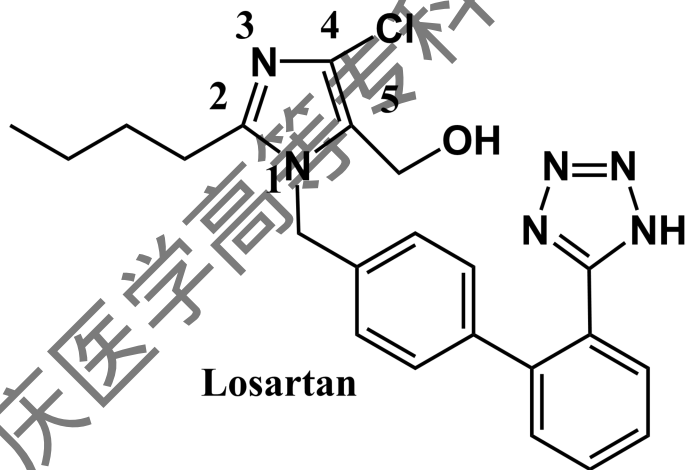


# 一、氯沙坦的发现 - 结构改造

- 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。



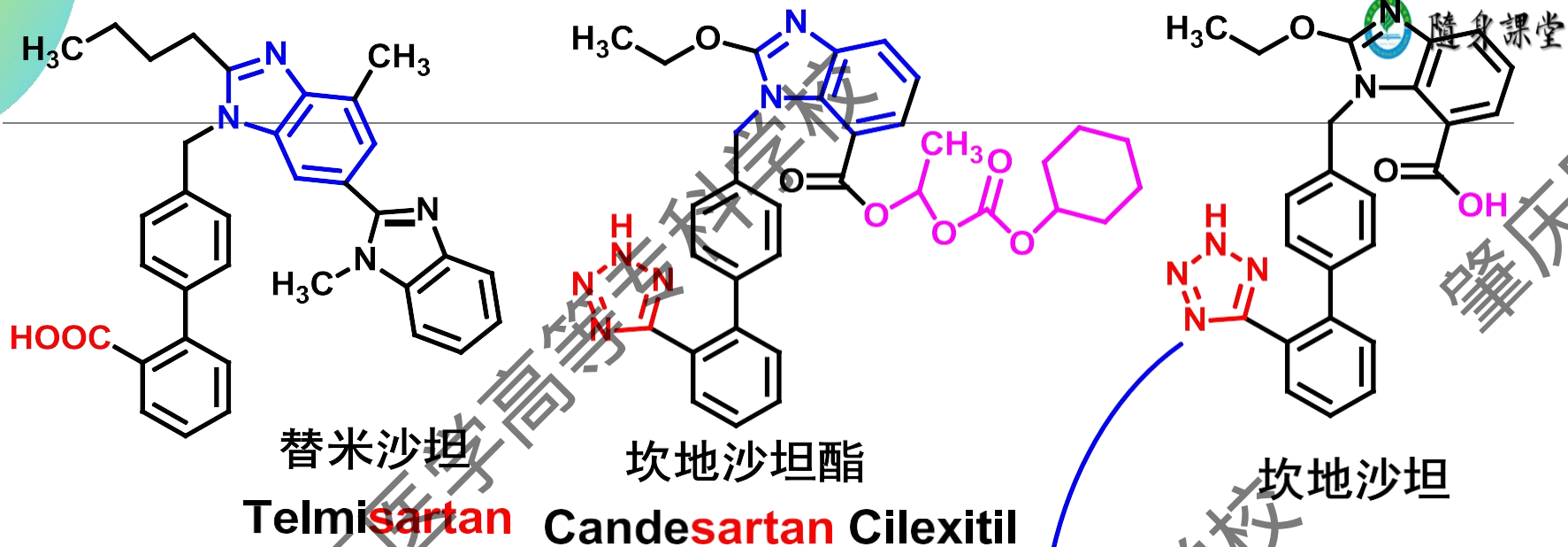
## 二、氯沙坦的同类药物



氯沙坦

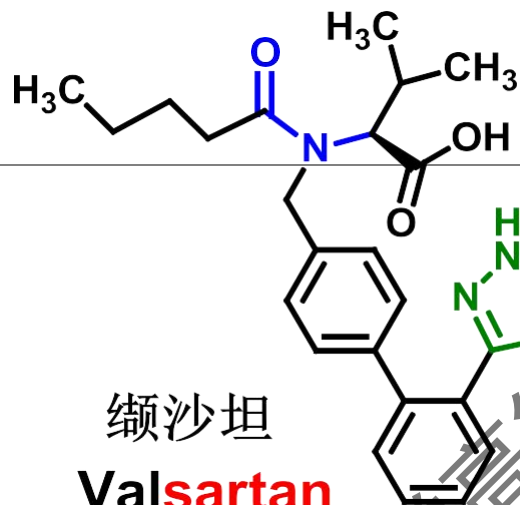
- 联苯四唑类：氯沙坦 厄贝沙坦
- 非联苯四唑类：依普沙坦 替米沙坦



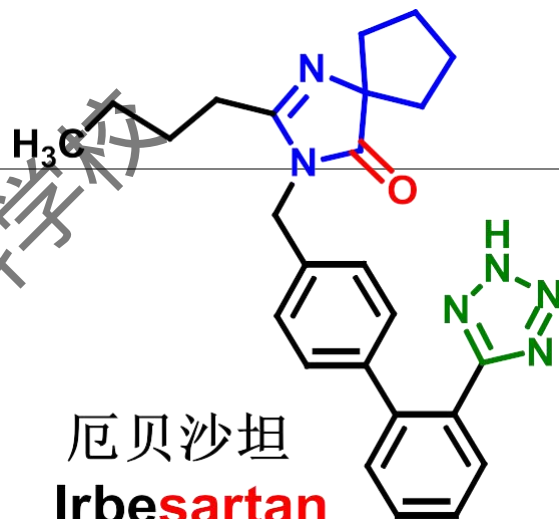


- ◆ 苯并咪唑环可以提高与受体的疏水结合能力和药效。
- ◆ 坎地沙坦酯是一个前药。
- ◆ 坎地沙坦分子中的四氮唑用氧代噁二唑替代即得阿齐沙坦。





缬沙坦  
**Valsartan**



厄贝沙坦  
**Irbesartan**

- ◆ **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、Ang II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

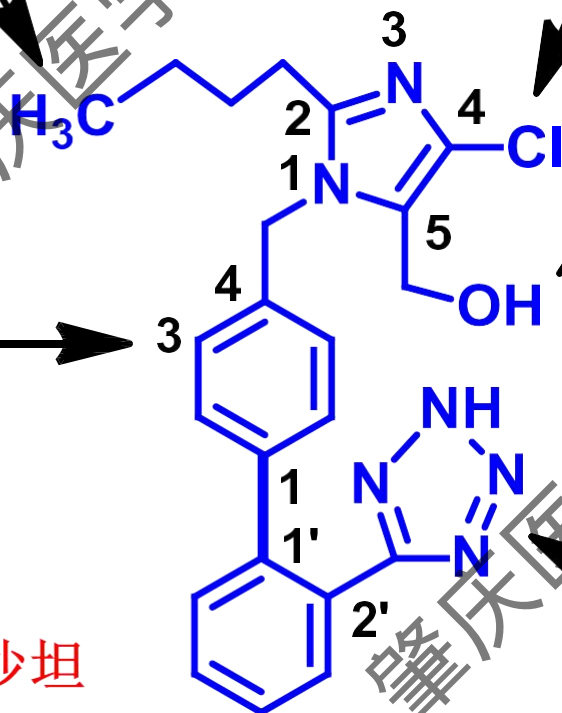
引入体积大、电荷性高的亲脂性基团有利于活性

以能形成氢键的小基团较好，如醇、醛、酸

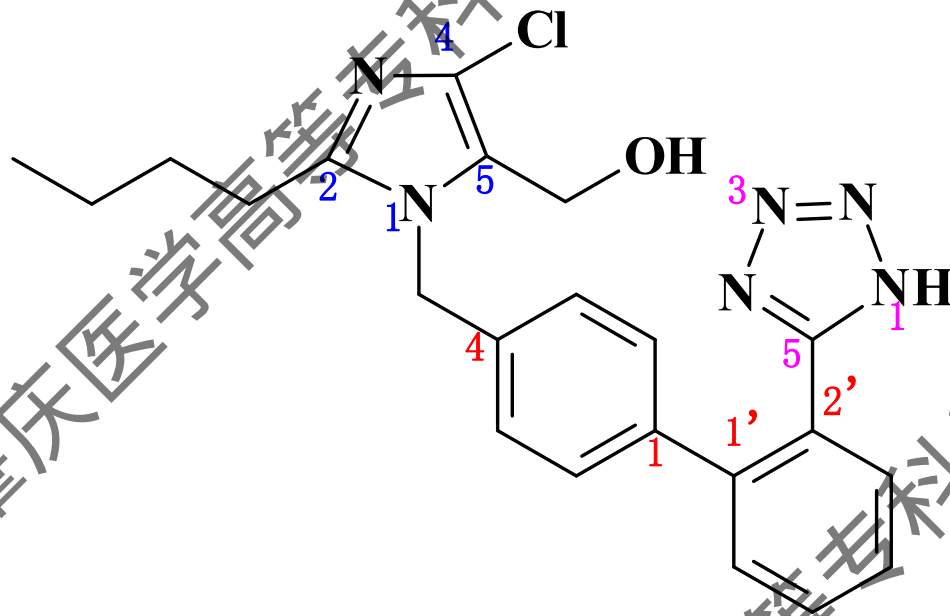
如有取代基  
活性下降

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  $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$  等

氯沙坦



## 四、典型药物：氯沙坦(Losartan)



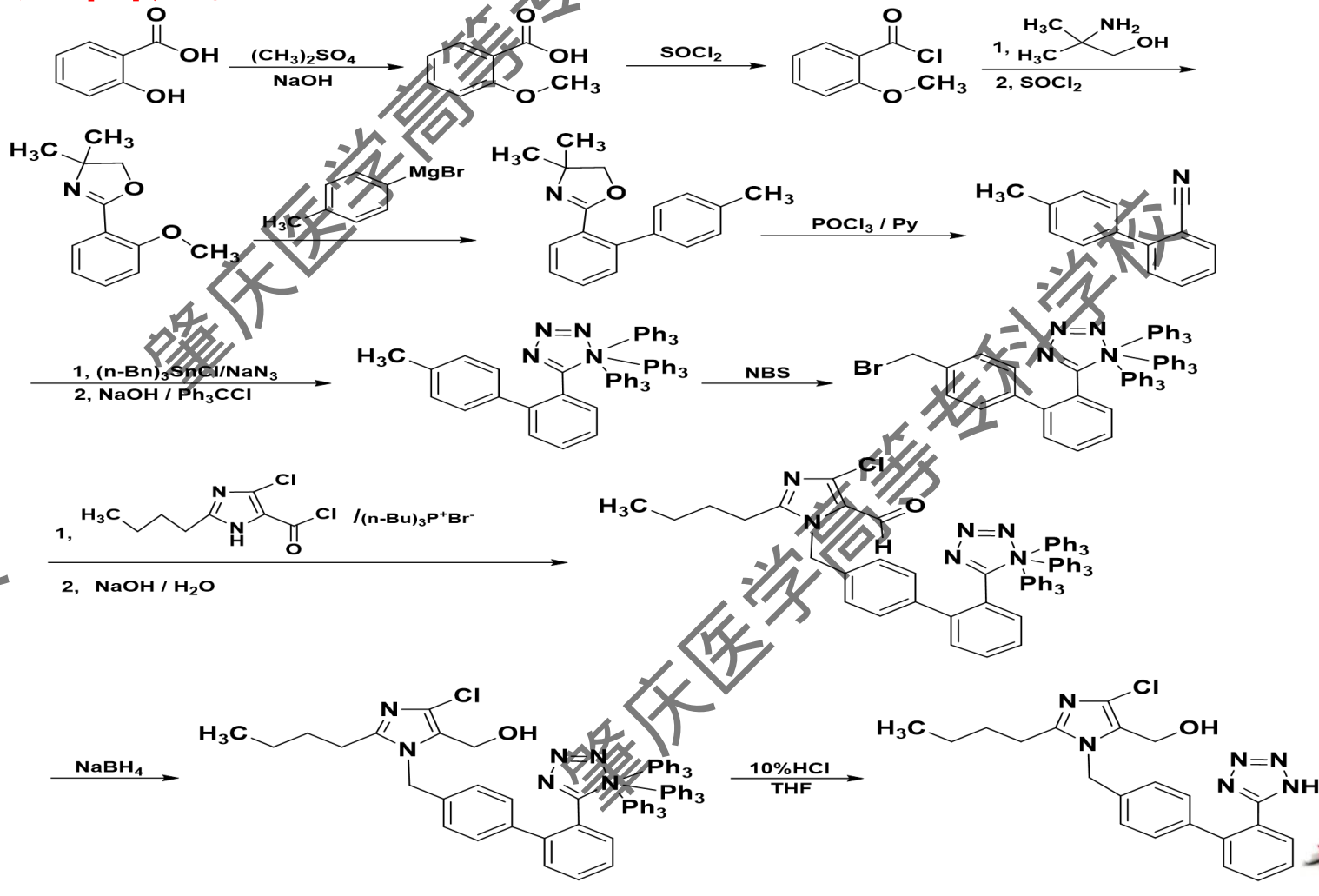
化学名：2-丁基-4-氯-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1, 1'-联苯]-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-甲醇，  
又名：洛沙坦





# 四、典型藥物：氯沙坦(Losartan)

## • 1、合成 P201

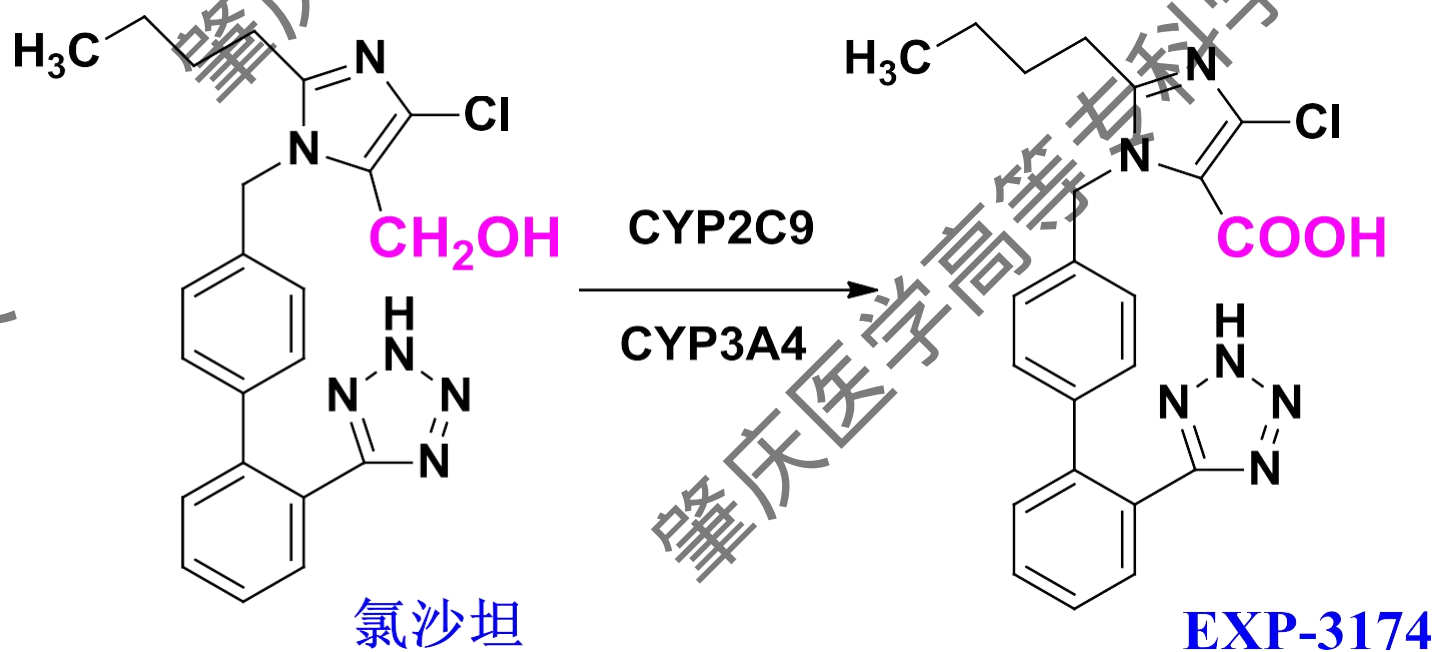


## 四、典型药物：氯沙坦(Losartan)

### • 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 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。





隨身課堂

## 《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

