

心血管系统药物

- 1 强心药、抗心律失常药物和抗心绞痛药物
- 2 抗高血压药物
3. 抗高脂蛋白血药物和胆固醇生合成抑制药

- 第一节 强心药、抗心律失常药物和抗心绞痛药物**
Cardiac Glycosides, Antianginal, and Antiarrhythmic Drugs
- 1 强心药物(Cardiac agents)**
 - 2 抗心律失常药物(Antiarrhythmic Drugs)**
 - 3 抗心绞痛药物 (Antianginal Drugs)**

强心药物(Cardiac agents)

强心药（正性肌力药,按产生正性肌力作用的途径)

- ① 抑制膜结合的 Na^+ 、 K^+ -ATP酶的活性的强心苷类;
- ② β -受体激动作用的 β -受体激动剂类;
- ③ 激活腺苷环化酶,使cAMP的水平增高,从而促进钙离子进入细胞膜,增强心肌收缩力的磷酸二酯酶抑制剂;
- ④ 加强肌纤维丝对 Ca^{2+} 的敏感性的钙敏化药。

强心苷类

紫花洋地黄强心苷类

毛花洋地黄强心苷类

毒毛旋花子强心苷类

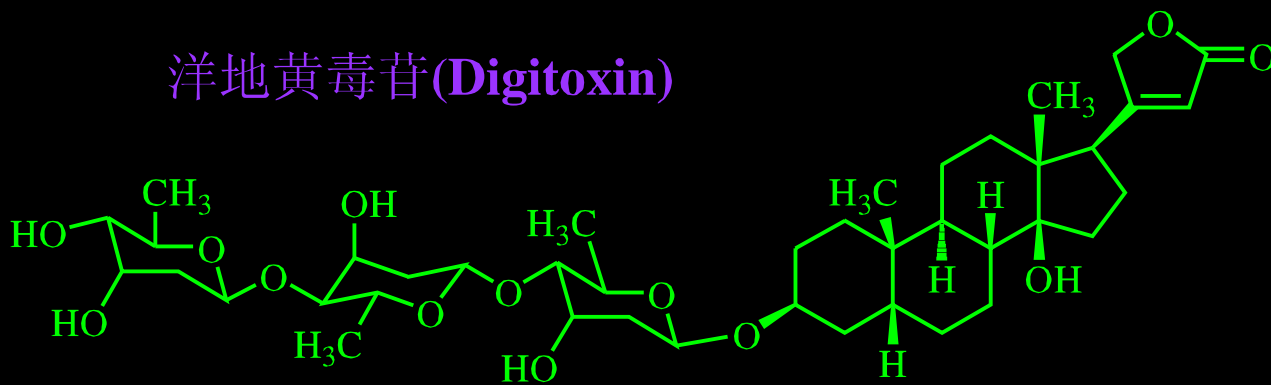
羊角拗强心苷类

夹竹桃强心苷类

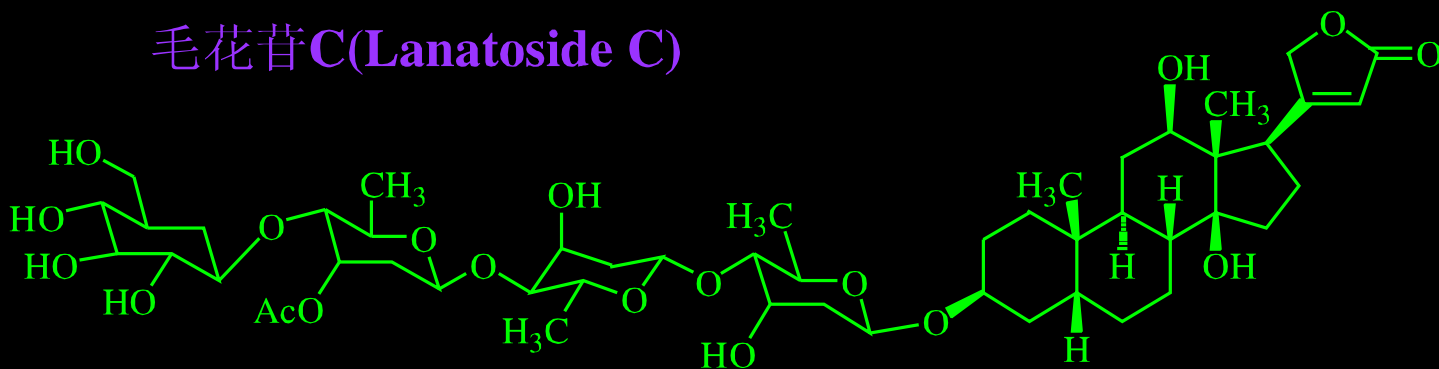
铃兰强心苷类

洋地黄毒苷(**Digitoxin**)、地高辛(**Digoxin**)、毛花苷
C(Lanatoside C)、毒毛花苷**K(β -Strophanthin-K)**、铃
兰毒苷(**Convallatoxin**)

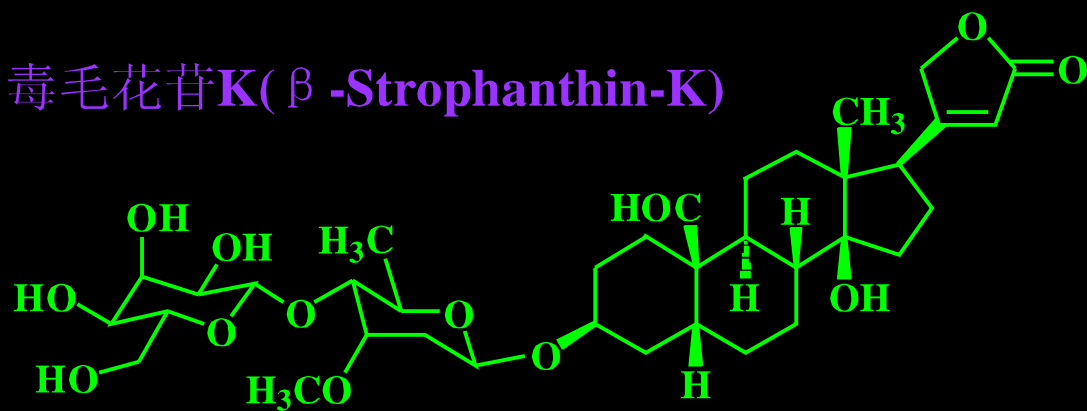
洋地黄毒苷(Digitoxin)



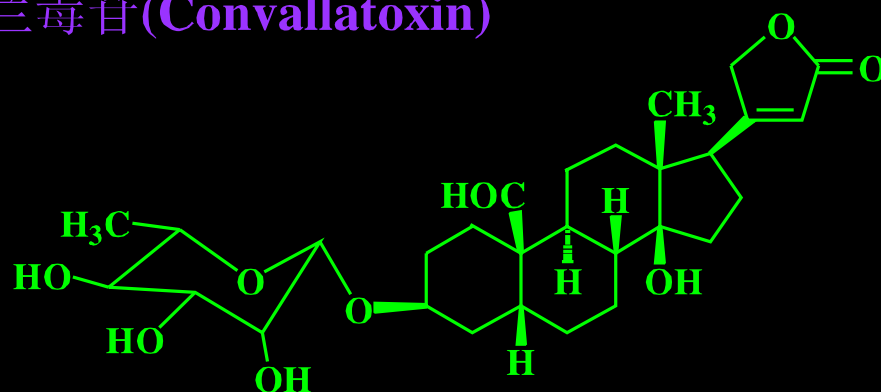
毛花苷C(Lanatoside C)



毒毛花苷K(β -Strophanthin-K)



铃兰毒苷(Convallatoxin)

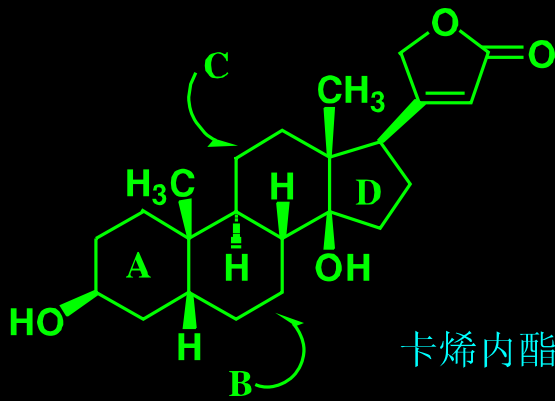


强心苷的作用机理：

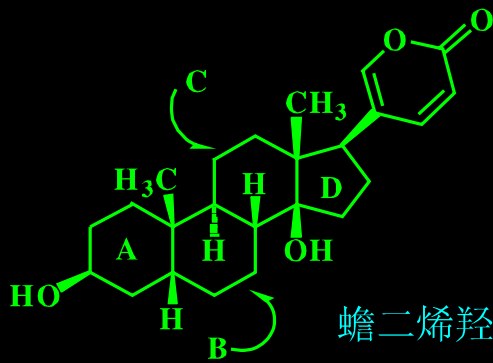
心肌细胞浆内 **Ca²⁺** 是触发心肌兴奋-收缩偶联的关键物质，胞浆内游离 **Ca²⁺** 能和肌钙蛋白 (**tropinin**) 结合，解除向肌球蛋白 (**tropomyosin**) 对肌动蛋白 (**actin**) 和肌球蛋白 (**myosin**) 相互作用的抑制，从而肌动蛋白在横桥间滑动，把化学能转化为机械能。

- 强心苷能升高胞浆内Ca²⁺游离，其时相和动作电位改变与收缩张力提高平行。这种作用被认为与强心苷抑制细胞膜Na⁺-K⁺ATP酶有关，Na⁺-K⁺ATP酶又称为钠泵，对于维持细胞内外的离子梯度有重要的作用，它能利用水解释放的能量，使3 Na⁺个逆浓度梯度主动转运出细胞外，2个K⁺主动转运进入细胞内。Na⁺-K⁺ATP酶受到抑制时，细胞内Ca²⁺游离浓度升高，Na⁺/Ca²⁺交换加强，从而使进入细胞内的Ca²⁺增多，细胞浆内游离Ca²⁺的小量增多可触发Ca²⁺从内浆网释放。所以强心苷药物对Na⁺-K⁺ATP酶都有选择性抑制作用。

强心苷类药物的结构特点



卡烯内酯(Cardenolide)



蟾二烯羟酸内酯(Bufadienolide)

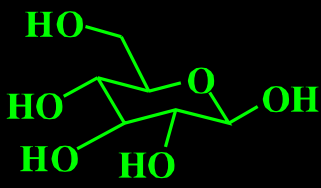
由苷元和糖两部分组成
环A-B和C-D之间为顺式稠合

B-C为反式稠合

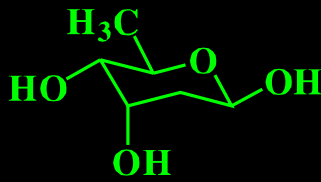
分子的形状是以U型为特征分子中
位于C-10和C-13的两个甲基与3位
羟基均为β-构型

3位羟基通常与糖相连接

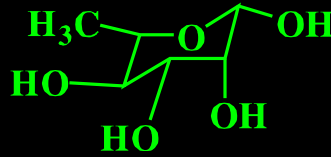
强心苷的糖



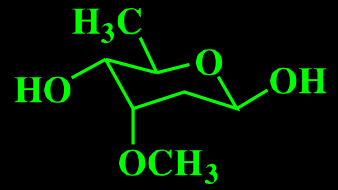
β -D-葡萄糖



β -D-洋地黄毒糖



β -L-鼠李糖



β -D-加拿大麻糖

糖基的作用

具有强心作用，但它却可以改变配糖基的作用，

3位羟基上的糖越少其强心作用越强。

糖苷基与配糖基相连的键为 α -体或 β -体对活性无影响。

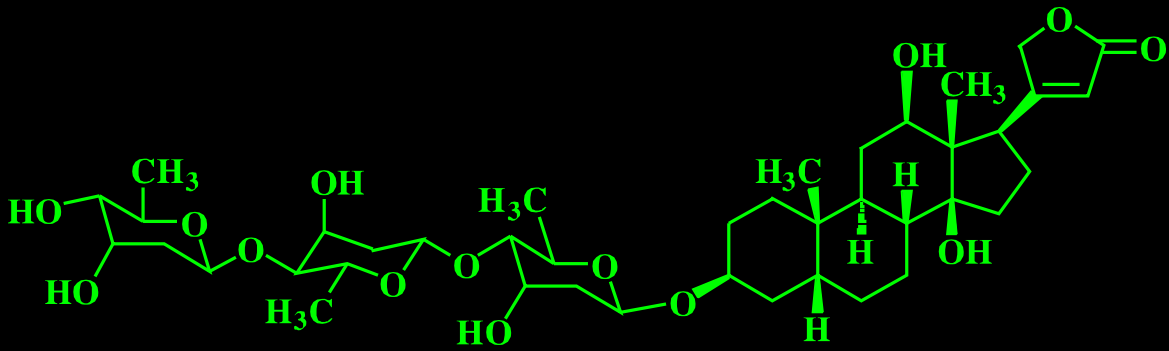
强心苷的结构与活性的关系研究

1. 17-位的 α, β -不饱和内酯环和甾体环对于的酶抑制是非常重要的饱和的内酯环活性较低，但此内酯环也可以被立体、电性与内酯环相似的开链不饱和腈取代，其活性还有所提高。
2. 强心苷分子的甾环部分对于其活性的贡献也是必不可少的，单独 α, β -不饱和内酯环是无强心作用的，特别甾核的四个环的结合方式，尤其是**C-D**环的顺式是至关重要的。

在甾核上的其他位置引入羟基，如在C1，C5，C11，12和C16等位置可以增加强心苷的极性，口服时其吸收率降低，因此强心作用持续较短。若当羟基酯化后，口服生效速度较快，蓄积时间长。但静脉注射的强心作用较游离的羟基化合物弱。

4. C19甲基被氧化为羟甲基或醛基时则增强活性，若再进一步氧化为羧基，则显著地降低活性。若以氢置换19甲基，活性也显著降低若将强心苷水解成苷元后，水溶性减小，正性肌力作用明显减弱，苷元脂溶性增大易进入中枢神经系统，产生严重的中枢毒副作用，因此苷元不能作为治疗药物。

地高辛 Digoxin



化学名：(3 β ,5 β ,12 β)-3 β -[(*O*-2,6-脱氧- β -D-核-己吡喃糖基-(1 \rightarrow 4)-*O*-2,6-二脱氧- β -D-核-己吡喃糖基-(1 \rightarrow 4)-2,6-二脱氧- β -D-核-己吡喃糖基)氧化-12,14-二羟基卡-20(22)烯内酯

(3 β ,5 β ,12 β)-3-[(*O*-2,6-Dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxycard-20(22)-enolide

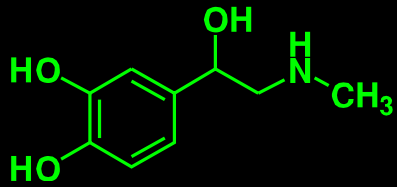
治疗血药浓度为0.5ng/ml~1.5ng/ml，而中毒血药浓度为2ng/ml

临床上用于治疗急性或慢性心力衰竭，尤其对心房颤动及室上性心动过速

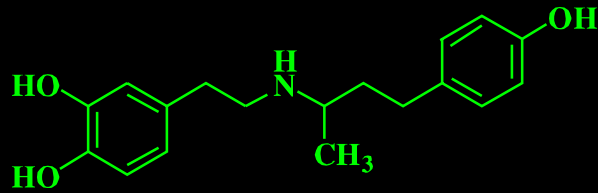
β -受体激动剂类

作用机理:

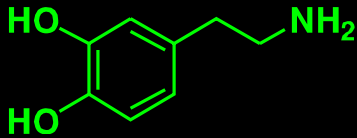
心肌上的肾上腺素受体多为 β 1-受体, 当兴奋 β 1-受体时, 可产生一个有效的心肌收缩作用, 其机理在于能激活腺苷环化酶, 使ATP转化为cAMP, 促进钙离子进入心肌细胞膜, 从而增强心肌收缩力。然而, 大多数的肾上腺素激动剂由于可加速心率和产生血管收缩作用, 限制了治疗心衰的价值。



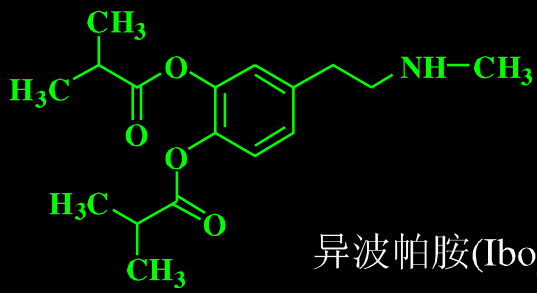
肾上腺素



多巴酚丁胺(Dobutamine)



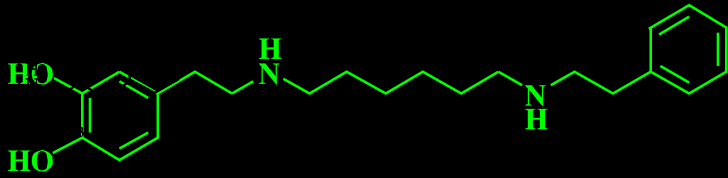
多巴胺



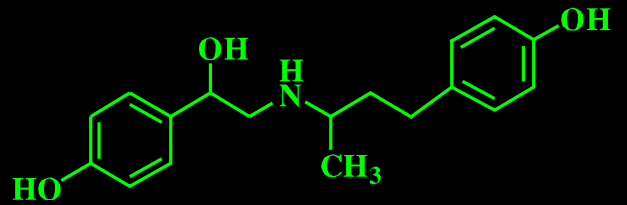
异波帕胺(Ibopamine)



地诺帕明(Denopamine)



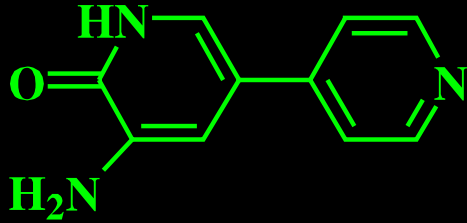
多培沙明(Dopexamine)



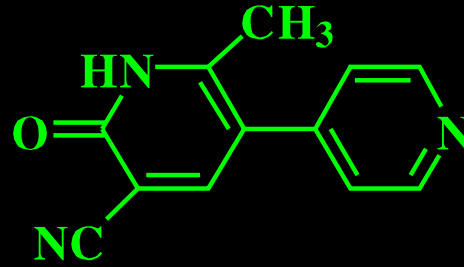
布托巴胺(Butopamine)

磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶抑制剂(**Phosphodiesterase,PDE**)的作用靶点; 为水解和灭活**cAMP**和**cGMP**, 目前已经发现**7**种同工酶, 其中**PDE-III**型位于细胞膜, 活性也高、选择性强, 为心肌细胞降解**cAMP**的主要亚型, 抑制**PDE-III**的活性, 将明显减少心肌细胞**cAMP**降解而提高**AMP**含量。

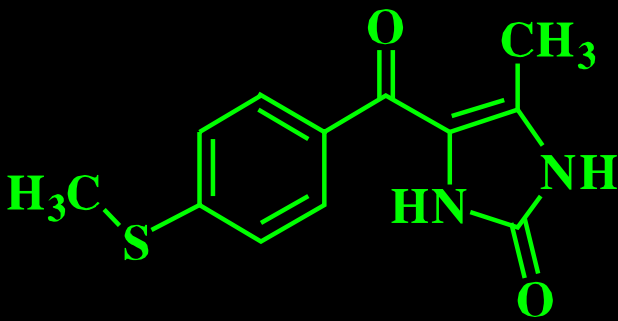


氨力农(Amirinone)

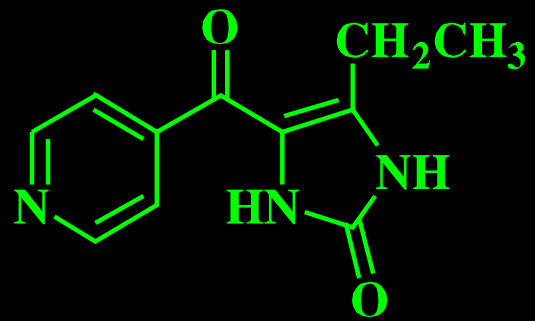


米力农(Milrinone)

对心脏有正性肌力作用，对血管平滑肌和支气管平滑肌有松弛作用，对血小板聚集有抑制作用，并能增加心排出量，减轻前后负荷，缓解**CHF**症状。但氨力农仅限于洋地黄等药物治疗无效的住院患者心衰时短期治疗。限制其临床应用的原因是副作用较多，主要为血小板下降，肝酶异常，心律失常及严重低血压等



依洛昔酮(Enoximone)



匹罗昔酮(Piroximone)

抗心律失常药物(Antiarrhythmic Drugs)

心律失常是心动规律和频率异常，此时心房心室正常激活和运动顺序发生障碍。心律失常分为心动过速和心动过缓型两种

1. 抗心律失常药物的作用机理

心脏电生理活动的正常节律受到很多因素的影响。起搏细胞功能失调或房室节传导阻滞都可以引起心律失常。一些疾病如动脉粥样硬化、甲状腺机能亢进以及肺病都可能是诱发因素。心律失常可由冲动形成障碍和冲动传导障碍或二者兼有所引起。心肌细胞的静息膜电位，膜内负于膜外约**-90mV**，处于极化状态。心肌细胞兴奋是哦，发生除极和复极，形成动作电位。

它分为5个时相，0相为除极，是 Na^+ 快速内流所致。

1相为快速复极初期，由 K^+ 短暂外流所致。

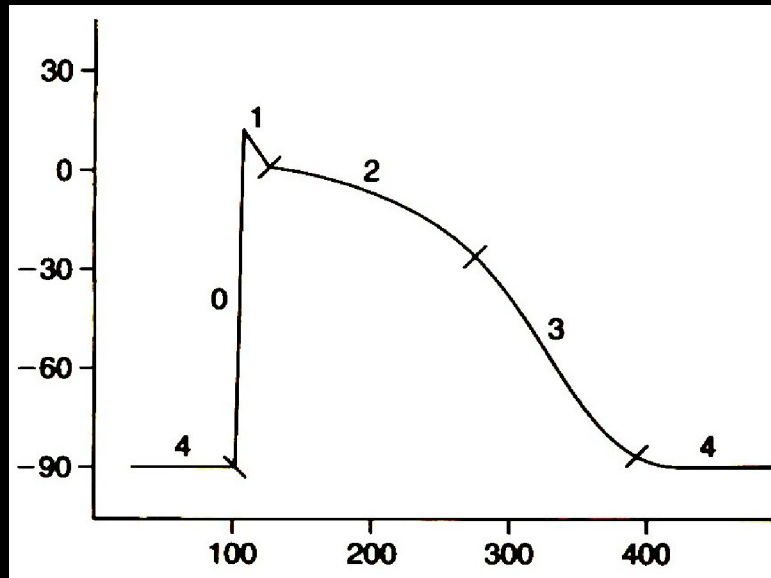
2相平台期，缓慢复极，由 Ca^{2+} 及少量 Na^+ 经慢通道内流与 K^+ 外流所致。

3相为快速复极末期，由 K^+ 外流所致。

0相至3相的时程合为称为动作电位时间 (action potential duration, APD)。

4相为静息期，非自律细胞中膜电位维持在静息水平，在自律细胞则为自发性舒张期除极，是特殊 Na^+ 内流

所至，其通道在-50mV开始开放，它除极达到阈电位就重新激发动作电位。复极过程中膜电位恢复到-60mV~-50mV时，细胞才对刺激发生可发生扩布动作电位。从除极开始到这以前的一段时间即为有效不应期(**effective refractory period,ERP**)，它反映快钠通道恢复有效开放所需要的最短时间，其时间长短一般与AOD的长短变化相应，但程度可有所不同。一个APD中，**ERP**数值大，就意味着心肌不起反映的时间延长，不易发生快速性心律失常。



①降低自律性

药物抑制快反应细胞4相 Na^+ 内流或抑制慢反应细胞4相 Ca^{2+} 内流就能降低自律性。药物促使 K^+ 外流，增大最大舒张电位，使其较远离阈电位，也降低自律性。

②减少后除极与触发活动
早后除极的发生与 Ca^{2+} 内流增多有关，因此钙拮抗剂药物对之有效。
迟后除极所致的触发活动与细胞内 Ca^{2+} 过多和短暂 Na^+ 内流有关，因此钙拮抗剂药物和钠通道阻滞药对之有效

- ③改变膜反应性而改变传导性
- 增强膜反应性改善传导或减弱膜反应性，而减弱传导都能取消折返激动，前者因改善传导而取消单向阻滞，因此，停止折返激动，某些促 K^+ 外流加大最大舒张电位的药物如；苯妥英钠有此作用；后者因减慢传导而使单向传导阻滞发展成双向传导阻滞，从而停止折返激动，某些抑制 Na^+ 内流的药如奎尼丁有此作用。
- ④改变有效不应期及动作电位时程而减少折返

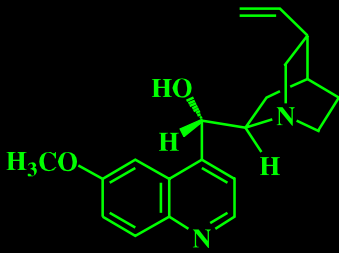
抗心律失常药的分类

分类	典型药物	作用
I _A	奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺	降低去极化最大速率，延长动作电位时间
I _B	利多卡因、妥卡尼、美西律	降低去极化最大通量，缩短动作电位时间
I _C	氟尼卡	降低去极化最大速率，对动作电位时间无影响
II	普萘洛尔	抑制交感神经活性
III	胺碘酮、托西溴苄胺、索他洛尔	抑制钾离子外流，延长心肌动脉电位时程
IV	维拉帕米	抑制钙离子缓慢内流

①IA类抗心律失常药物

奎尼丁(Quinidine)

化学名为(9S)-6'-甲氧基辛可宁-9-醇
(9S)-6'-Methoxycinchonan-9-ol)。



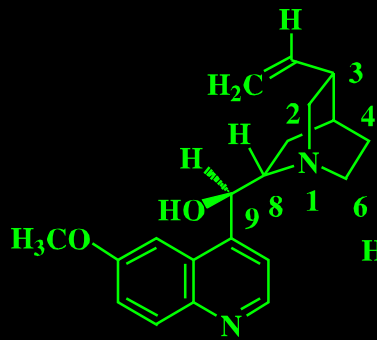
治疗阵发性心动过速、心房颤动和早搏的药物

奎尼丁的理化性质：

奎尼丁游离碱为白色无定形粉末，味苦。微溶于水，溶于乙醇、乙醚、氯仿，奎尼丁硫酸盐为白色针状结晶见光变暗，溶于水、沸水、乙醇、氯仿，不溶于乙醚。在不同的溶剂中，其比旋度不同，

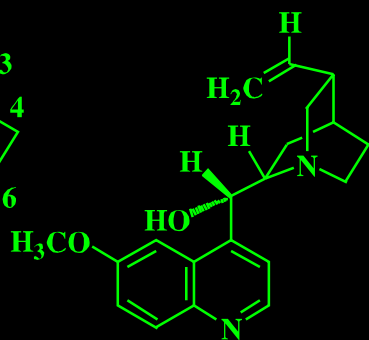
$[\alpha]_{25D} + 212^\circ$ (95%乙醇)， $[\alpha]_{25D} + 260^\circ$ (HCl)其游离碱的 $pka 15.4$ ， $pka 210.0$ 。1%的硫酸盐水溶液的 $pH 6.0 \sim 6.8$ 。

奎尼丁分子中有两个氮原子，其中奎宁环的叔氮原子碱性较强。可制成各种盐类应用，常用的有硫酸盐、葡萄糖酸盐、聚半乳糖醛酸盐等。口服时这些盐都有较好的吸收(大约95%)，由于硫酸盐水溶性小，只适宜于制作片剂。而葡萄糖酸盐则水溶性大、刺激性少适于制成注射液，但在临床上奎尼丁的注射液使用较少。



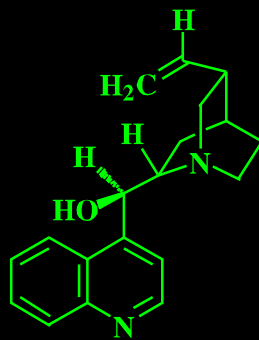
奎宁

(3R:4S:8S:9R)



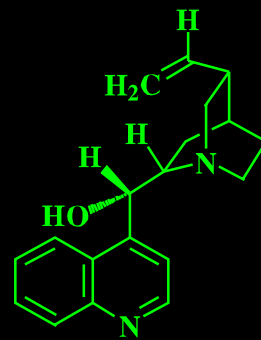
奎尼丁

(3R:4S:8S:9S)



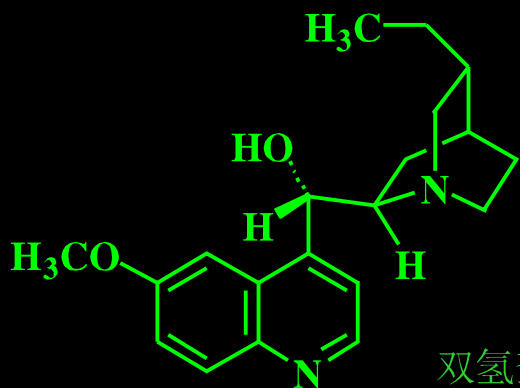
辛可宁

(3R:4S:8S:9S)



辛可尼定

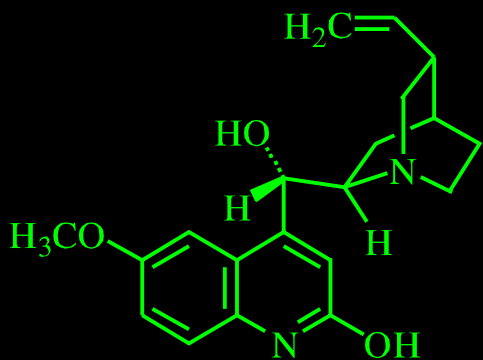
(3R:4S:8S:9R)



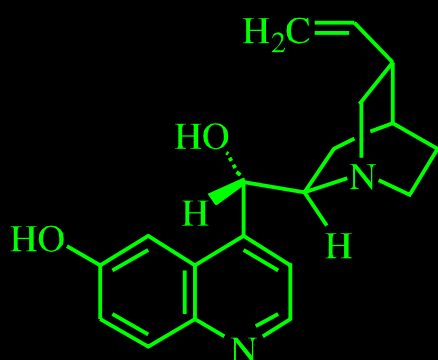
双氢奎尼丁

药物代谢

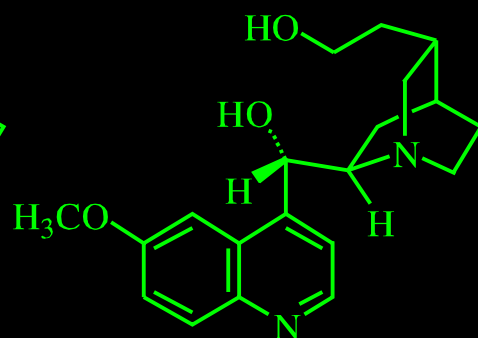
奎尼丁主要发生在肝脏



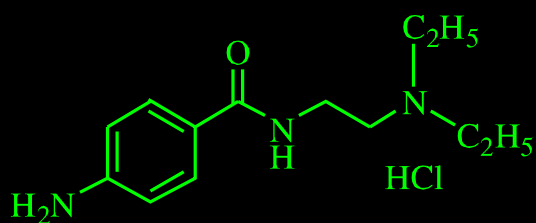
2-羟基奎尼丁



O-去甲基奎尼丁



乙烯基氧化物



普鲁卡因胺 **Procainamide**

化学名为**4-氨基-N-[2-(二乙胺)乙基]苯甲酰胺盐酸盐**。又名奴氟卡因胺。

4-Amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide monohydrochloride.

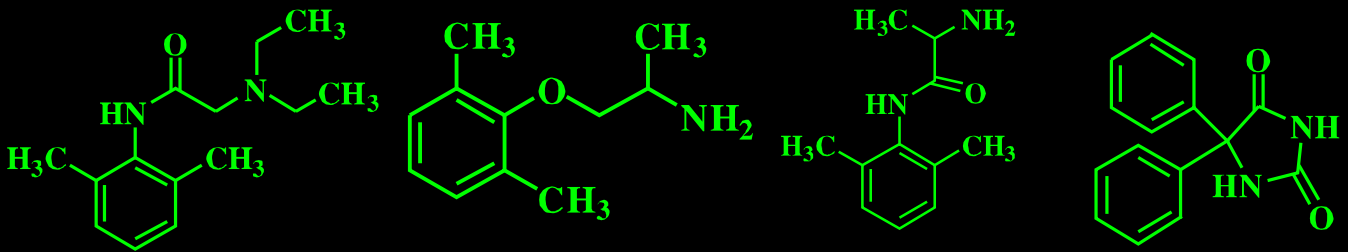
普鲁卡因胺源于发现局麻药物普鲁卡因具有短效的抗心律失常作用，但由于普鲁卡因的中枢毒性、作用时间短以及由于在体内迅速的水解和酶解不能口服的缺点，限制其在此方面的临床价值。因此将酯基以其电子等排体酰胺基置换得到了普鲁卡因胺。它对血浆的酯酶和化学水解都比较稳定，因此可以口服，生物利用度可达**70~80%**。

普鲁卡因体内代谢主要发生在肝脏，其产物为对氨基苯甲酸和有肝脏中的N-乙酰基转移酶催化生成N-乙酰基普鲁卡因胺，后者为活性代谢物，被称为乙酰卡尼具有抗心律失常活性，属于III类抗心律失常药物。这种乙酰化作用受基因调控，因此存在个体差异。

普鲁卡因用于治疗阵发性心动过速、频发早搏，心房颤动和心房扑动、快速型室性和房性心律失常。

I_B类抗心律失常药物

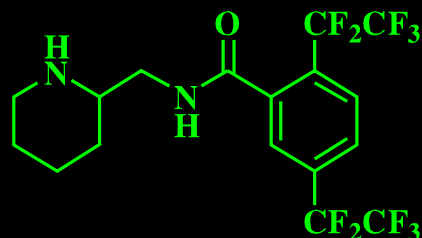
主要有利多卡因(Lidocaine)、美西律(Meixletine)、妥卡胺(Tocainide)和苯妥英(Phenytoin)



I_C类抗心律失常药物

I_C类抗心律失常药物降低去极化最大速率，对动作电位时间无影响

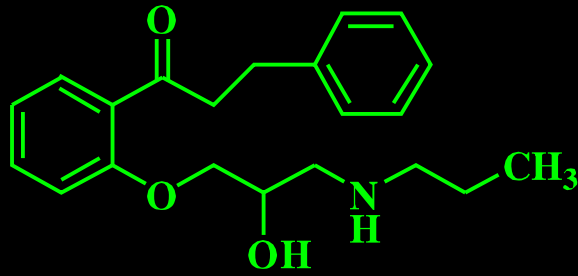
醋酸氟卡尼 **Flecainide Acetate**



化学名为(±)N-(2-哌啶基甲基)2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺
((±)-N-(2-piperidinyl methyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide)。

氟卡尼有两种光学异构体，R型为左旋 $[\alpha]_{26D}-3.30^\circ$ (甲醇)， $mp.102\sim 104^\circ C$ ，其盐酸盐 $[\alpha]_{26D}-20.0^\circ$ ，S型为右旋 $[\alpha]_{26D}+3.4^\circ$ (甲醇)， $mp.104\sim 105^\circ C$ ，其盐酸盐 $[\alpha]_{26D}+20.0^\circ$ 。

普罗帕酮(Propafenone)



化学名为**1-[2-[2-羟基-3-(丙胺基)丙氧基]苯基]-3-苯基-1-丙酮**

1-[2-[2-Hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phenyl]-3-phenyl-1-propanone。

普罗帕酮的作用特点:

可抑制心肌**Na⁺**、**K⁺**内流，具有膜稳定作用，可降低快反应、慢反应动作点为**O**和**4**相除极速率，降低心房和心室的兴奋性，降低自律性和抑制房室结的传导性。由于结构中含有β-受体阻断剂的结构片断，所以有一定程度的β-阻滞活性并还具有钙拮抗活性

因其具有两个对映的旋光异构体**(R)**和**(S)**，在药效和药物代谢动力学方面存在明显的立体选择性差异，两者均具有钠通道阻滞作用，但**(S)**型异构体的β-受体阻断作用是**(R)**型异构体的**100**倍，单次应用**(S)**型体和**(R)**型体时，**(S)**型异构体的代谢清除率大于**(R)**型异构体。但长期应用消旋体的制剂后，**(S)**型体的代谢清除率又小于**(R)**型体，

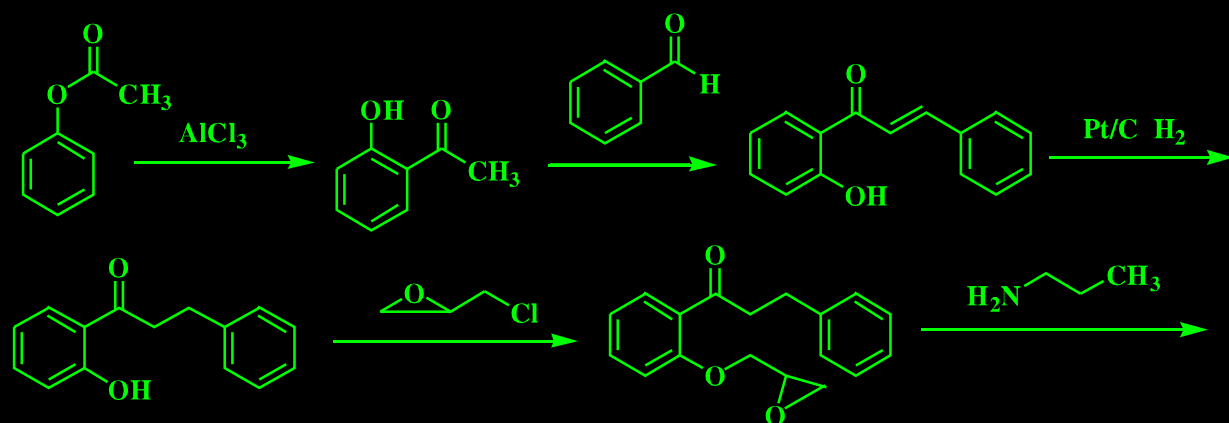
在体内的光学异构体的相互作用。(R)型异构体通过竞争CYP2D6减慢(S)型异构体的代谢，(S)型异构体在体内的消除减少，而(R)型异构体的消除增大，(R)型异构体竞争性抑制(S)型异构体的体内消除。

两异构体在体内氧化过程均由细胞色素P450 II D6酶所介导，(R)型异构体与(S)型异构体均与细胞色素P450 II D6酶结合并发生相互抑制作用，但(R)型异构体对酶的亲和力大于(S)型异构体，所以先于与酶的结合位点作用，其自身代谢有所加强，减少(S)型异构体与酶的结合机率，从而使(S)型异构体的消除减慢，血药浓度增加。

口服吸收完全，肝内迅速代谢，代谢产物为5-羟基丙胺苯丙酮，也有抗心律失常作用。

普罗帕酮临床上用于室性或室上性异位搏动和心动过速，预激综合征等

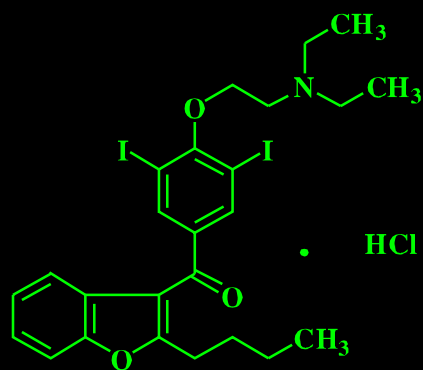
普罗帕酮的合成



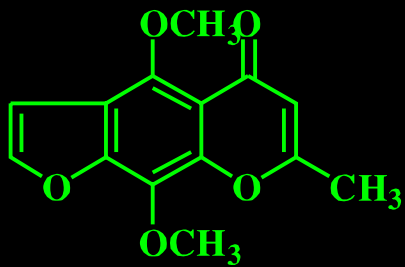
④钾通道阻断剂

钾通道阻断剂也被称为III类药物，它可使APD延长效应，这主要取决于对各种钾外流通道的抑制作用。这类药物的作用原理是选择作用于心肌延迟整流钾通道，延长动作电位的时程，既二期(平台)的延长

盐酸胺碘酮 Amiodarone Hydrochloride



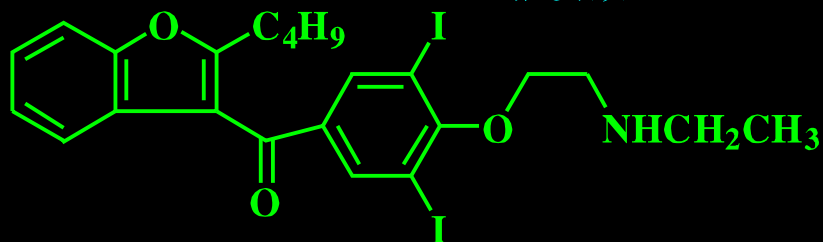
化学名为(2-丁基-3-苯并呋喃基)[4-[2-(二乙氨基)乙氧基]-3,5-二碘苯基]甲酮盐酸盐
((2-Butyl-3-benzofuranyl)[4-(2-(diethyl amino) ethoxy)-3,5-diiodophenyl] methanone hydrochloride)。



天然产物凯林

具有解痉和扩冠作用

主要作用是延长房室结、心房肌和心室肌的动作电位时间和有效不应期。胺碘酮还有抗颤动作用。对其它抗心律失常药无效的顽固性阵发性心动过速常能奏效。



胺碘酮的主要代谢物为去乙基胺碘酮，与胺碘酮有类似药理作用

II类 β -受体阻断剂和IV类钙离子拮抗剂

三、抗心绞痛药物 (Antianginal Drugs)

心绞痛原因多为冠状动脉粥样硬化引起的心肌缺血的短暂发作。其病理生理基础为氧的供需平衡失调，心肌耗氧量增加、冠脉供氧不足或血携氧能力降低等均可诱发心绞痛的发作

治疗心绞痛的合理途径是增加供氧或降低耗氧

抗心绞痛药物分类：

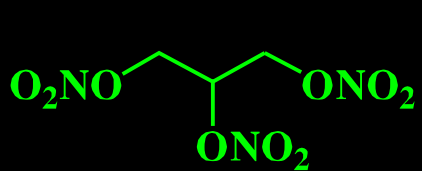
硝酸酯基亚硝酸酯类；

钙拮抗剂

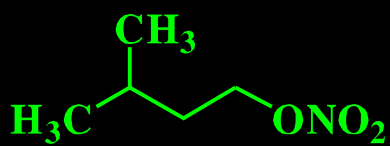
β 受体阻断剂及其他类型的抗心绞痛药物

硝酸酯和亚硝酸酯类

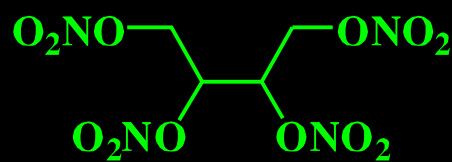
本类药物都是醇或多元醇与硝酸或亚硝酸而成的酯



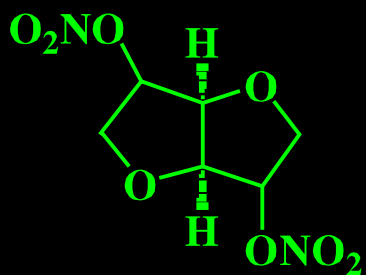
硝酸甘油



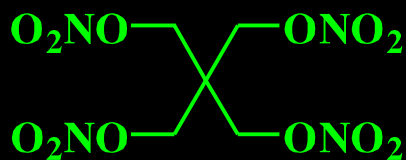
亚硝酸异戊酯



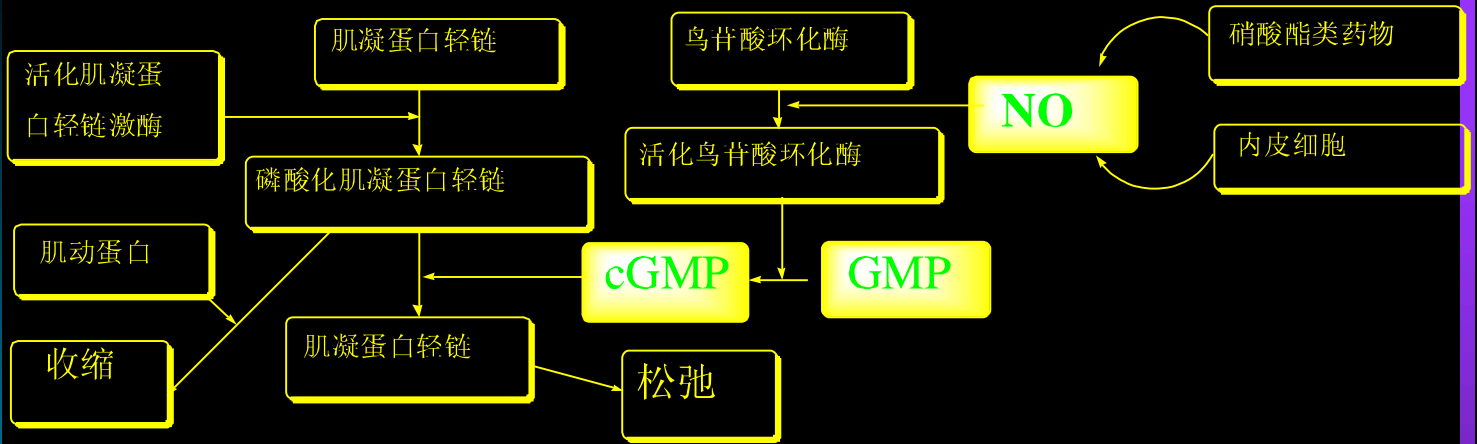
丁四硝酸酯



戊四硝酸酯



硝酸异山梨酯



硝酸酯类药物通过生物转化形成一氧化氮(NO)，NO具有高度的脂溶性，能通过细胞膜，激活鸟苷酸环化酶，使细胞内cGMP的含量增加，激动依赖性的蛋白激酶引起相应底物的磷酸化状态的改变，结果导致肌凝蛋白轻链去磷酸化。由于肌凝蛋白轻链去磷酸化过程调控平滑肌细胞收缩状态的维持，因此，松弛血管平滑肌。现已证明，NO既为内皮衍生的松弛因子(EDRF)在冠状粥样硬化以及急性缺血时，EDRF释放减少，外源性硝酸酯可以补充内源性NO的不足，这些非内皮依赖性的NO供体，对冠状动脉病变处于痉挛状态血管的松弛作用远远强于对正常血管段的作用

硝酸酯类药物的起效时间、最大有效时间和作用时程的关系

药物	起效时间(min)	最大有效时间(min)	作用时程(min)
亚硝酸异戊醇	0.25	0.5	1
硝酸甘油	2	8	30
硝酸异山梨醇酯	3	15	60
四硝酸赤藓醇酯	15	32	180
硝酸异戊四醇酯	20	70	330

硝酸酯类药物连续用药后可出现耐受性。原因是“硝酸酯受体”中的巯基被耗竭有关，给与硫化物还原剂能迅速反转这一耐受现象。

此类口服吸收较好，大经肝脏首过效应后大部分已被代谢，因此血药浓度极低。其药物代谢动力学特点是吸收快，起效快。本类药物在肝脏被谷胱甘肽、有机硝酸酯还原酶降解，脱去硝基成为硝酸盐而失效，并与葡萄糖酸结合，经肾排泄。主要为肾脏排泄，其次为胆汁排泄

硝酸异山梨酯 Isosorbide Dinitrate



化学名为1, 4, : 3, 6-二脱水-D-山梨醇-2, 5-二硝酸酯

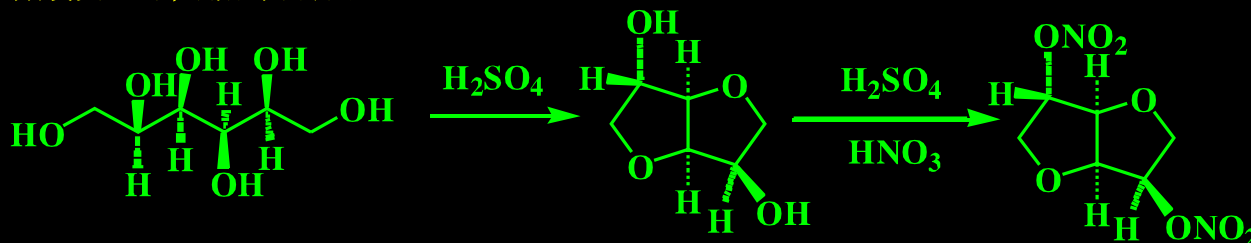
1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol 2,5-dinitrate。又名硝酸异梨醇，消心痛。

硝酸异山梨酯的结晶有稳定型和不稳定型两种

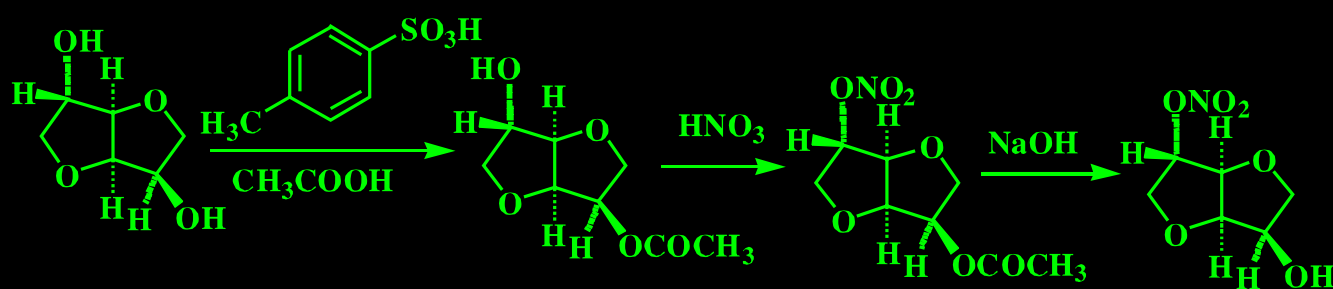
2-硝酸异山梨醇酯，半衰期为1.8~2h

5-硝酸异山梨醇酯，半衰期为5~7.6h

硝酸异山梨酯的合成



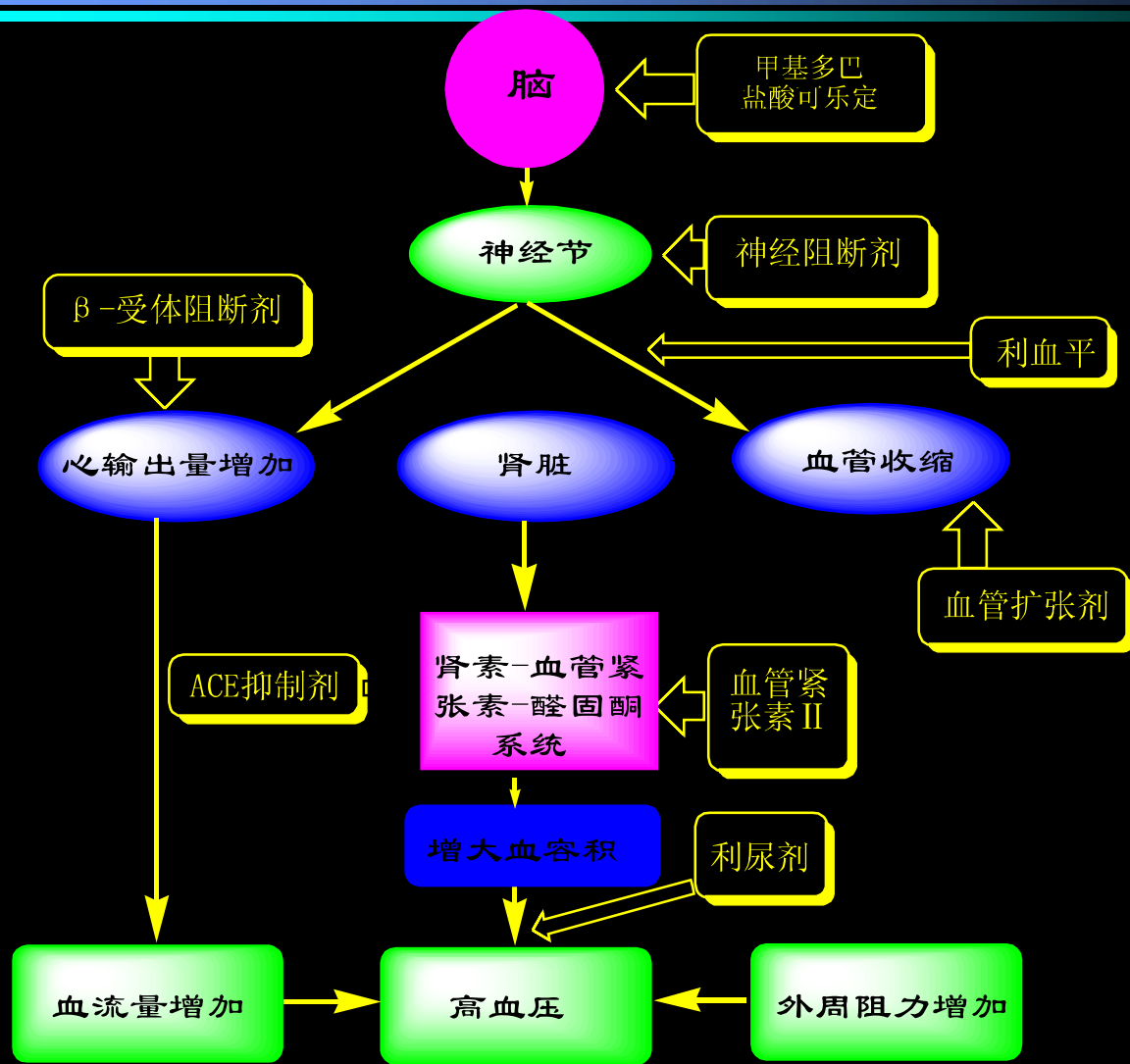
5-单硝酸异山梨醇酯的合成



第二节 抗高血压药物 (Antihypertensive Agents)

高血压是指动脉血压升高超过正常值，根据世界卫生组织(WHO)建议，成年人血压(收缩压/舒张压)超过**140/90mmHg**为高血压诊断标准。高血压是脑卒中、心力衰竭、肾衰竭的主要危险因素，与冠心病和糖尿病关系密切。**90%**以上的高血压病因不明，成为原发性高血压。部分病人的高血压是肾脏或内分泌疾病的症状之一，成为症状性高血压。常见伴有症状性高血压的疾病有肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症和妊娠中毒症等。原发性高血压病因一般不明，但合理通过应用抗高血压药物控制血压，能大幅度减少脑卒中的危险性和高血压引起的心力衰竭、肾衰竭等心脏和肾脏的并发症的发生率，从而延长高血压患者的寿命。

抗高血压药物按其作用机理分类为：抗交感神经药物、血管扩张药物、作用于肾素血管紧张素系统的药物、钙离子通道拮抗剂、利尿药等



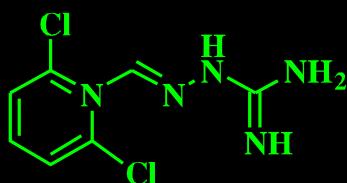
一、交感神经药物 Sympatholytic Drugs

交感神经药物主要包括中枢作用的降压药物、神经节的阻断药物、 β -肾上腺素受体拮抗剂、 α -肾上腺素受体拮抗剂、混合 α/β -肾上腺素受体拮抗剂及肾上腺素能神经元阻滞剂

此类药物多为具有高度脂溶性，可通过血脑屏障，产生中等强度的降压作用



盐酸可乐定



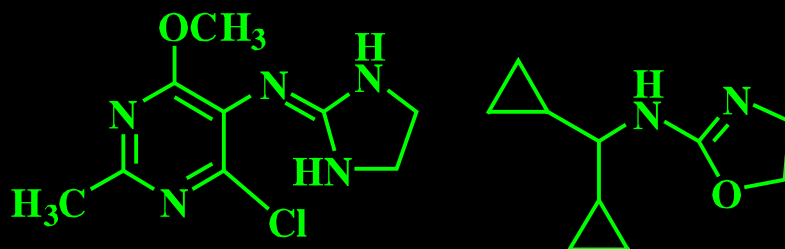
胍那苄



胍法辛

选择性的激动延髓孤束核次级神经元突触后膜的 α_2 -受体和延髓外侧核吻侧端的I1-咪唑啉受体，使外周交感神经活性降低从而导致血压下降

鉴于发现盐酸可乐定和其结构类似物所产生的中枢降压作用为刺激 α_2 -肾上腺素受体和 I_1 -咪唑啉受体，导致了新一代中枢抗高血压药物的开发，既 I_1 -咪唑啉受体拮抗剂的研究，莫索尼定(Mixonidine)和利美尼定(Rilmenidine)对 I_1 -咪唑啉受体显示出高度的亲和性，而对 α_2 -肾上腺素受体的亲和性较弱，因此在产生抗高血压作用时，几乎没有像盐酸可乐定等激动 α_2 -肾上腺素受体所产生那样的镇静、心动过缓和精神抑郁副作用。



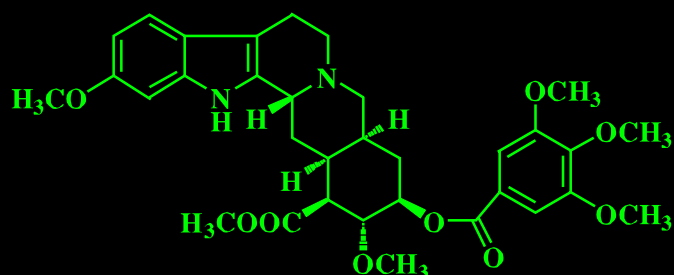
莫索尼定

利美尼定

莫索尼定为盐酸可乐定结构中的苯环置换为嘧啶环后的衍生物。莫索尼定降压作用可靠，疗效与盐酸可乐定相当。利美尼定为噁唑类化合物，是咪唑经生物电子等排置换后所得。对咪唑啉受体 I_1 亚型的亲和力是 α_2 -受体的 2.5 倍，不抑制心脏收缩，不改变肾功能，副作用较小。利美尼定的另一重要作用是减少钠潴留

2. 作用于神经末梢的药物

利舍平 **Reserpine**



化学名为**11, 17 α -二甲氧基-18 β -[(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰)氧]-3 β , 20 α -育亨烷-16 β -甲酸甲酯**
(11,17 α -Dimethoxy-18 β -(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy)- 3 β ,20 α -yohimban-16 β -carobxylic acid methyl ester)。

作用特点:

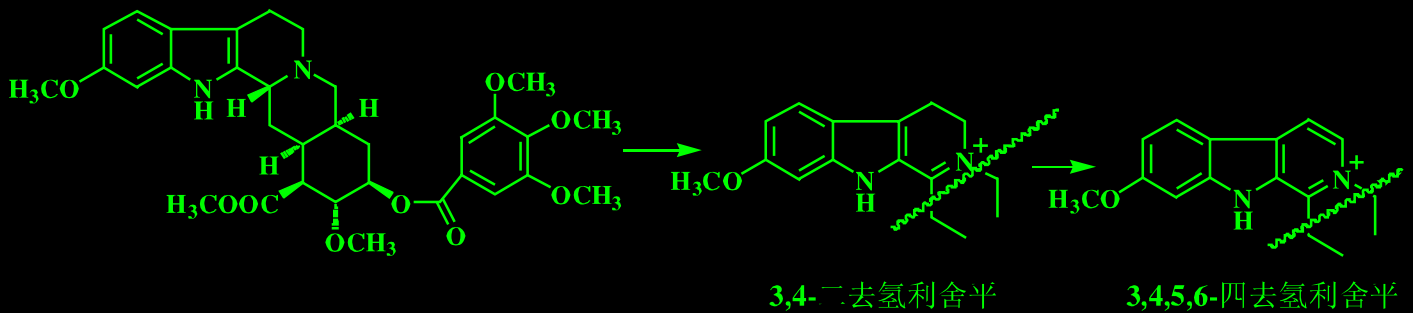
利舍平抑制转运**Mg-ATP**酶的活性以影响去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、**5-羟色胺**进入神经细胞内囊泡中储存，使这些神经递质不能被重新吸收、储存以备再次利用，而被单胺氧化酶很快破坏失活，导致神经末梢递质耗竭，肾上腺素能传递受阻，降低交感紧张和引起血管舒张，因而表现出降压作用。其降压作用的特点是缓慢、温和而持久。利舍平能进入中枢神经系统，耗竭中枢的神经递质去甲肾上腺素和**5-羟色胺**，也可以治疗某些精神疾病。

利舍平的理化性质；

略溶于水，易溶于氯仿、二氯甲烷、冰乙酸，溶于甲醇、乙醇、乙醚等。利舍平具有旋光性 $[\alpha]_{23D} -118^\circ$ (CHCl_3); $[\alpha]_{26D} -164^\circ$ ($C = 0.96$ 吡啶中); $[\alpha]_{26D} -168^\circ$ ($C = 0.624$ in DMF), 具有弱碱性, $pK_b 6.6$ 。mp. $264\sim 265^\circ\text{C}$ 。

利血平C15,C20上的氢和C17上的甲氧基为 α -构型。根据利舍平酸易形成 γ -内酯而不发生转向的事实，证明C16和C18的取代基处于同边为 β 构型。

在光和热的影响下，利舍平的3 β -H能发生差向异构化，生成无效的3-异利舍平(3-Isoreserpine)。



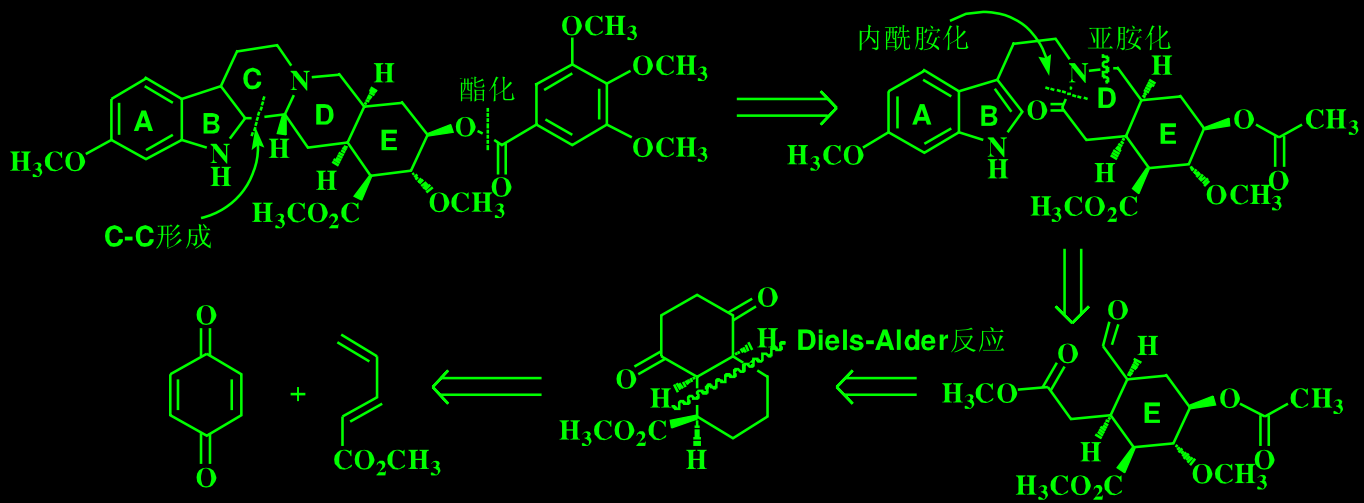
本品及其水溶液都比较稳定，最稳定的pH为3.0。但在酸、碱催化下水溶液可发生水解。碱性水解断裂两个酯基，生成利舍平酸(Reserpig acid)。研究表明，利舍平酸也有活性。

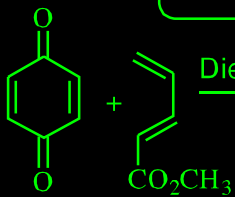
本品体内代谢途径较为复杂。尿中含有多种分解产物，如11-去甲氧利舍平酸，11-去甲氧利舍平，3,4,5-三甲氧基苯甲酸，3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸。

利舍平的构效关系研究：16位、18位的酯基、17位的甲氧基对于其抗高血压活性是至关重要的，将酯键水解或脱甲基其活性均减弱或消失，加分子中的C、D环芳构化活性也消失，将11位或17位的甲氧基除去仍保持活性。

利舍平的合成

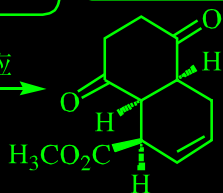
利舍平进行逆合成分析





利用此反应生成3个所需的手性中心

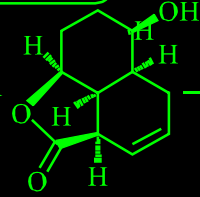
Diels-Alder反应



利用分子原有立体优构型,进行了选择性的还原得到2个手性碳

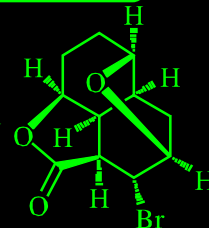
Al(*i*Pr)₃

*i*PrOH

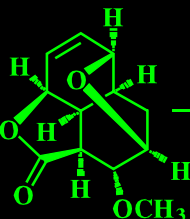


溴化反应选择位阻小的方向,在此得到两个所需的手性构性

Br₂



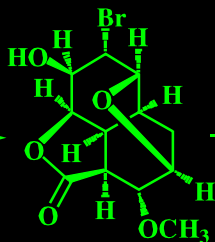
CH₃ONa
CH₃OH



NBS

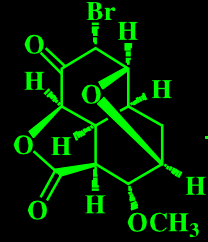
H₂SO₄

H₂O



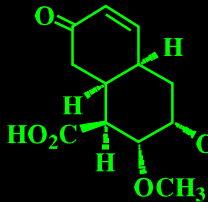
H₂Cr₂O₇

AcOH



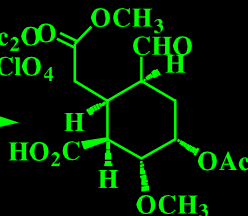
Zn

以锌粉还原,使环氧环开环并且消除溴化氢,打开内酯环并将其还原。

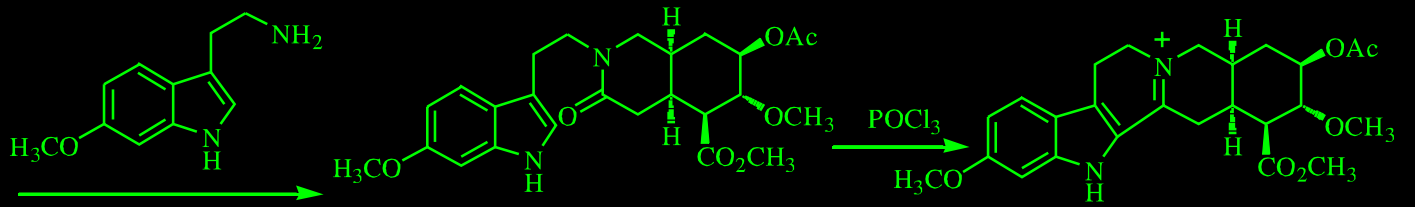


1. CH₂N₂
3. OsO₄
5. CH₂N₂

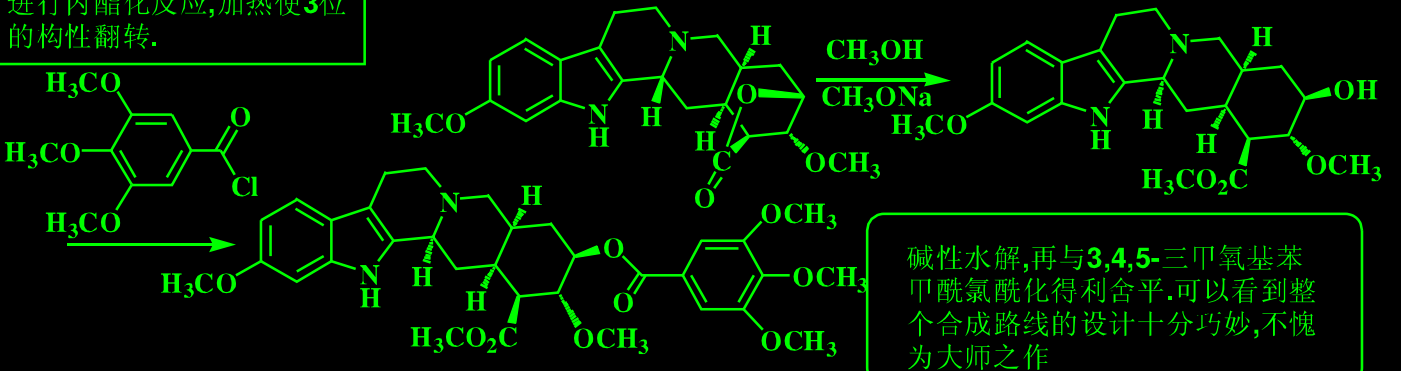
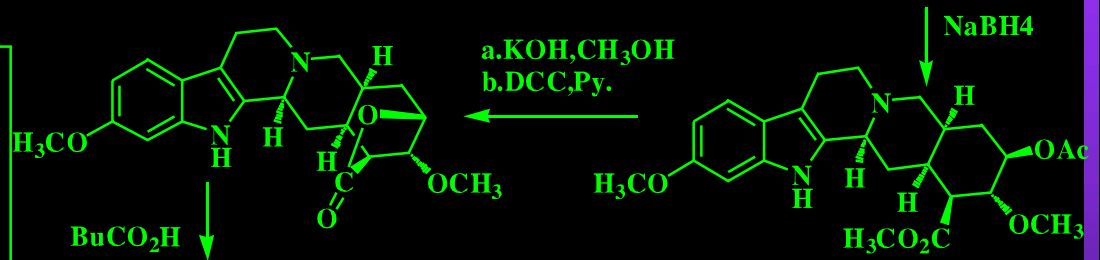
2. Ac₂O
4. HClO₄



以重氮甲烷将其羧基酯化,用乙酸酐使分子中的羟基乙酰化四氧化锇选择性将烯烃氧化为二羟基物,在以高氯酸氧化,得醛基和羧基两个官能团,在以重氮甲烷将羧基甲酯化,至此,E换上的手性单位全部形成



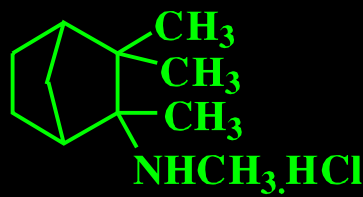
与6-甲氧基色胺缩合和分子内的酰化反应形成D环,在三氯氧磷的作用下形成C环,经钠硼氢还原得到利舍平的基本骨架,但需注意此时,3-位氢为构性,将其酯键水解,再进行内酯化反应,加热使3位的构性翻转.



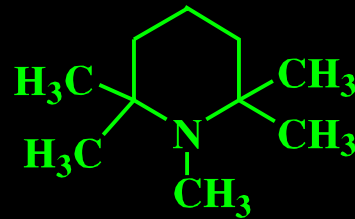
碱性水解,再与3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯酰化得利舍平.可以看到整个合成路线的设计十分巧妙,不愧为大师之作

3. 神经节阻断药

神经节阻断药的作用主要是与乙酰胆碱竞争受体，切断神经冲动的传导，引起血管舒张，血压下降。这类药物主要为具有位阻的胺类或季铵类化合物，如美卡拉明(**mecamylamine**)，潘必定(**Pempidine**)等。神经节阻断药的降压作用强而可靠，但对肾上腺素能神经和胆碱能神经均可产生重大作用，没有选择性，故副作用多，如口干、便秘、排尿困难及视力模糊等。季铵类药物口服给药吸收效果差，故一般是注射应用，其作用发生快，作用强，一般用于高血压危象，由于近年来其他较新降压药的出现，神经节阻断剂对于一般性高血压已少应用。



美卡拉明



潘必定

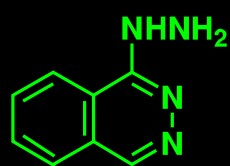
二、血管扩张药物(Vasodilators)

血管扩张药为不通过调节血压的交感神经和体液系统而直接松弛血管平滑肌的药物，此类药物具有较强的降压作用，并且由于不抑制交感神经活性，所以体位性低血压作用不明显

此类药物有钾通道调节剂和NO供体药物

1. 钾通道调节剂

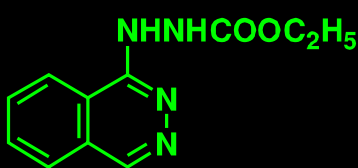
苯并咪唑类衍生物



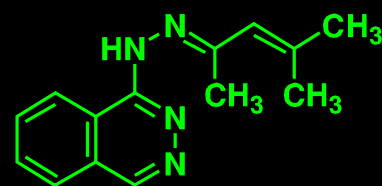
胍屈嗪



双胍屈嗪



托屈嗪

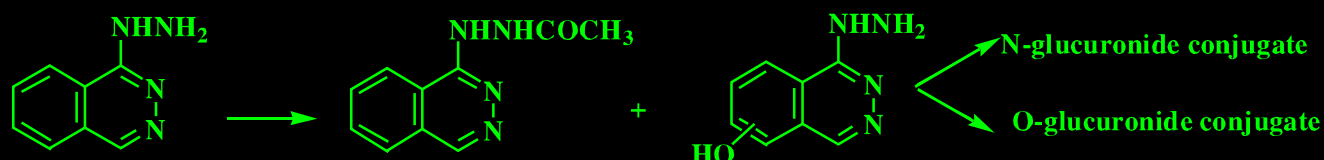


布屈嗪

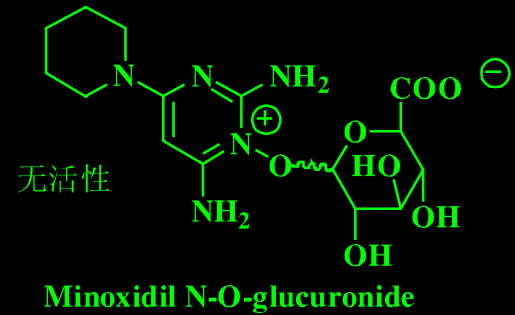
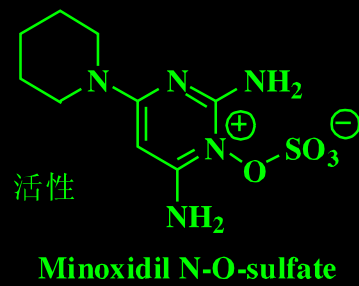
苯并咪唑类药物的作用靶点激活ATP敏感钾通道，通过激活此通道在血管平滑肌上产生直接松弛作用，这种激活增加了来自引起血管平滑肌细胞超极化，细胞的钾离子外流，延长了钾通道的开放，导致在动脉比静脉更大的松弛作用。

苯并咪唑类药物在胃肠道吸收较好，其代谢反应乙酰化、羟基化和葡萄糖醛酸共轭。

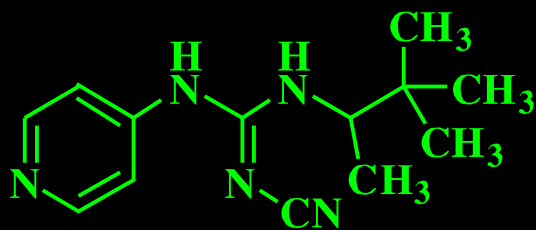
此类药物的乙酰化受基因调控，分为快乙酰化和慢乙酰化两类，因此应依于其代谢速度调整其使用剂量。



米诺地尔又名长压定，其本身无药理活性，米诺地尔在胃肠道被吸收，在肝脏中经转磺酶(**sulfotransferase**)代谢生成活性代谢物米诺地尔硫酸酯，使血管平滑肌细胞上的**ATP**敏感性钾通道开放，发挥降压作用。米诺地尔口服吸收后，**30**分钟内起效，**2~8**小时其作用达最大，持续时间为**2~5**天，这种持续的降压作用为其活性代谢物的贡献。



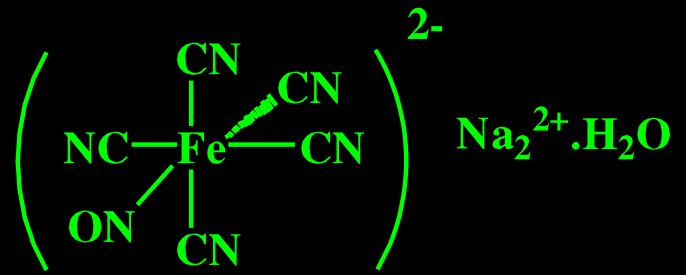
钾通道开放剂是氰胍类的吡那地尔Pinacidil



吡那地尔的基本结构为三取代胍，其取代基分别为吡啶基、氰基和烷基。其构效关系大致如下，氰基亚胺基团被硫和-NH-取代后，活性较低；吡啶基与胍基连接的位置，以3位吡啶基取代活性相应较好。吡啶基虽可以由苯环置换，但苯环的对位应有NO₂或CN取代；烷基一般是短的支链烷基。吡那地尔结构有一个手性碳原子，药用虽为消旋体，但活性的贡献却是(-)-R构型的对映体。

2. NO供体药物

硝普钠(Sodium Nitroprusside)



三、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists)

1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统是一种复杂、高效调节血流量，电解质平衡以及动脉血压所必需的高效系统。这个系统的两个主要部分是肾素和血管紧张素转移酶。肾素是一种天冬氨酰蛋白酶，它能使在肝脏产生血管紧张素原转化血管紧张素 I，血管紧张素 I 在血管紧张素 I 转化酶(**Angiotensin Converting Enzyme, ACE**)的作用下生成血管紧张素 II，最后转化为能促进醛固酮分泌的血管紧张素 III 并灭活。血管紧张素 II 是一种作用极强的肽类血管收缩剂并能促进去甲肾上腺素从神经末梢释放，还可通过激活原癌基因 *c-jun, c-fos, c-myc, egr-1* 等表达促进血管平滑肌生长和心脏结构重构，在高血压病中产生重要的作用。

血管紧张素原是一种 α_2 球蛋白，分子量为 **58,000** 至 **61,000**。血管紧张素原包含了 **452** 个氨基酸，主要存在于血浆，它由肝脏不断的合成和分泌。包括糖皮质激素，甲状腺激素，以及血管紧张素 II 在内的大量激素都可刺激血管紧张素原的合成，这种化合物最主要的部分是 **N-端**，特别是 **Lew10-Val11** 肽键，肾素可以催化将这个键断开，生成十肽的血管紧张素 I (一种非活性十肽)，然后，**ACE** 催化血管紧张素 I 的 **Phe8-His9** 肽键断开，生成了八肽的血管紧张素 II (一种活性八肽)，氨肽酶能够通过去掉 **N-端** 的精氨酸残基，进一步使血管紧张素 II 转化成七肽的血管紧张素 III，最后，通过羧肽酶、氨肽酶以及肽链内切酶的进一步作用，导致非活性肽片段的生成。

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-R

血管紧张素原

↓ 肾素

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

血管紧张素 I

↓ 血管紧张素 I 转化酶

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

血管紧张素 II

↓ 氨肽酶

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

血管紧张素 III

↓ *Endo-and Exopeptidase*

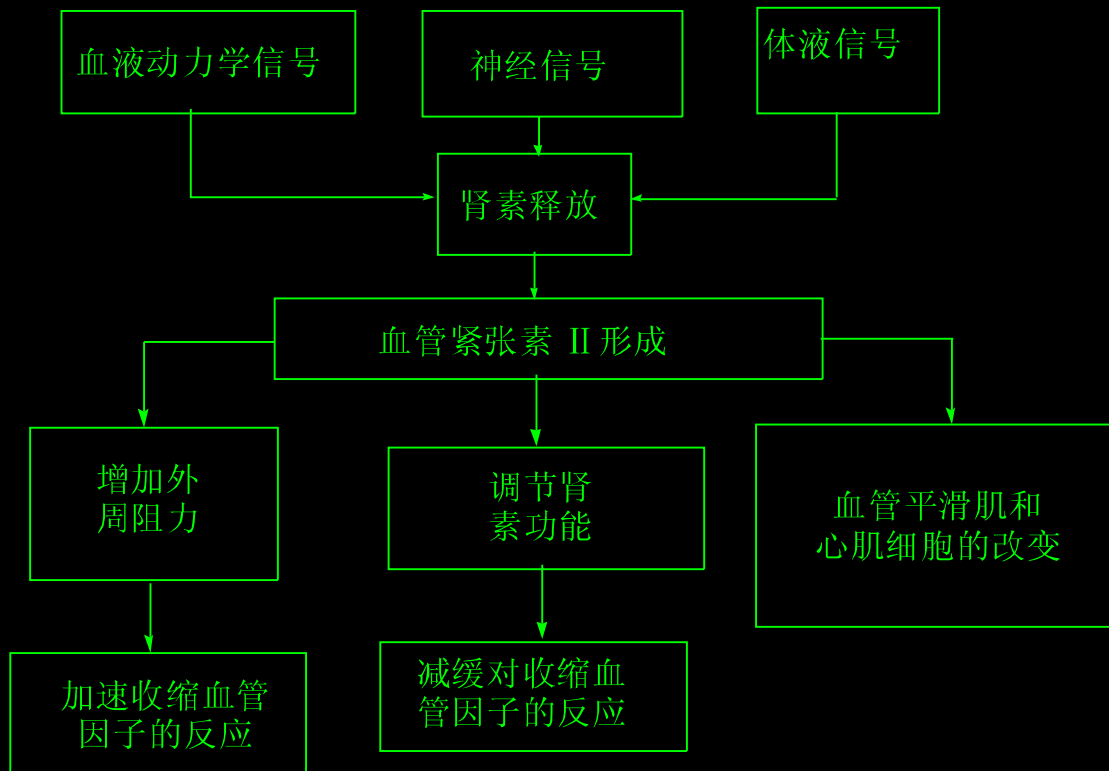
Inactive Peptides

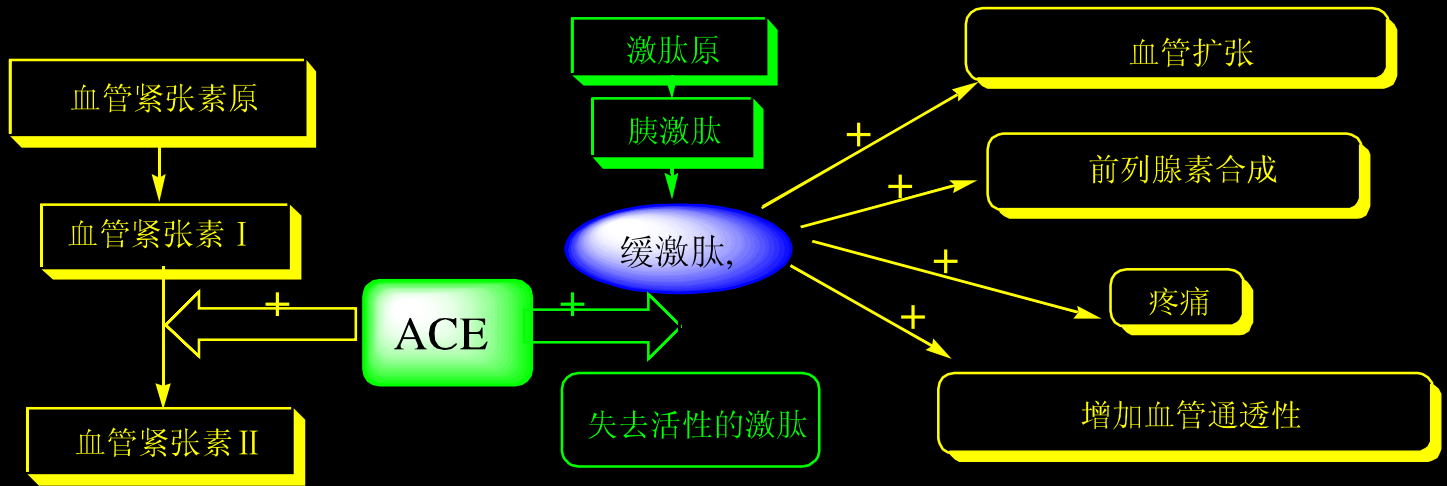
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro

血管紧张素1-7



肾素对血管紧张素II的生成速率起决定作用，其主要功能是切断血管紧张素酶原中的Lew10-Val11肽键，肾素的刺激作用能够被血液动力信号、神经元信号以及体液信号精确地控制。





ACE是一种锌蛋白酶，在血管紧张素II生成过程中，**ACE**的酶催化作用并不是一个速率限制步骤，**ACE**是一种相对非特异性的二肽羧肽酶，它对底物要求仅是一个三肽，这个三肽的唯一结构特征是在肽序列中倒数的第二个氨基酸不能为脯氨酸，而血管紧张素II肽序列中倒数第二位含有一个脯氨酸，因此，血管紧张素II不能被**ACE**进一步催化。**ACE**对缓激肽通道也显其作用，缓激肽是一种非肽，它能引起局部血管舒张、产生疼痛、增加血管渗透性以及刺激前列腺素的合成。在**ACE**的作用下，缓激肽被降解，生成非活性肽，因此**ACE**也称为激肽酶II，它不仅可产生有效血管收缩作用，而且还可以使血管舒张物质失活。

2. ACE抑制剂

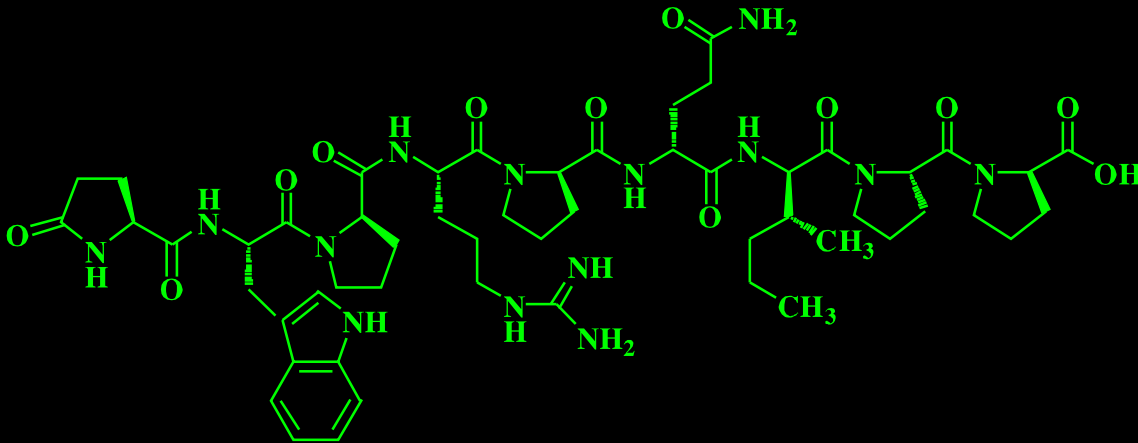
此类药物有三类:

含巯基的ACE抑制剂 卡托普利(**Captopril**)

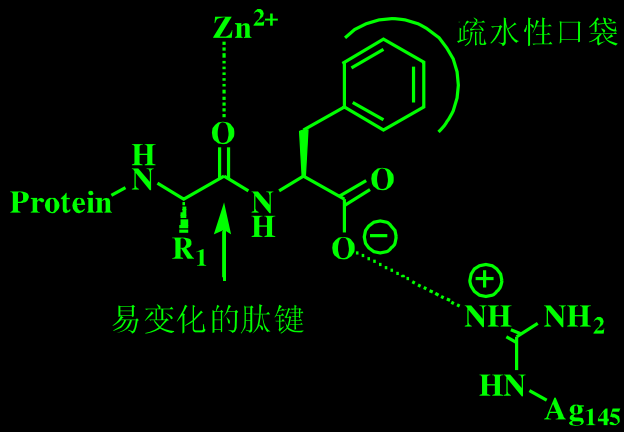
含二羧基的ACE抑制剂 依那普利马来酸盐 **Enalapril Maleate**

含磷酰基的ACE抑制剂 福辛普利(**Fosinpril**)

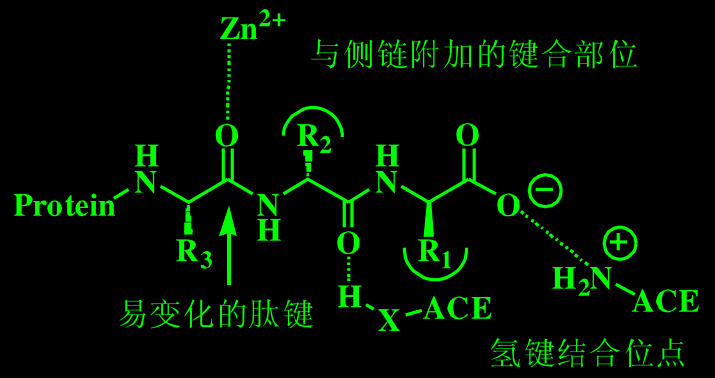
一、含巯基的ACE抑制剂 卡托普利(**Captopril**)



替普罗肽(**Teprotide**,SQ 20881,壬肽抗压素)

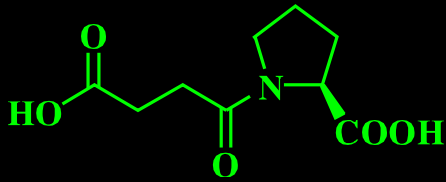


羧肽酶A与底物的键合模型



ACE与底物的键合模型

通过对替普罗肽和其它肽的类似物研究，提高对**ACE**性质的认识，根据对底物特异性和对**ACE**具有类似的性质的羧肽酶认识，提出此酶活性位点的假想模型。羧肽酶**A**与**ACE**相同是一种含锌的外肽酶，底物与羧肽酶**A**的结合包括三种主要的相互作用；首先，带负电荷的氨基酸底物的羧基连接到酶上带正电荷的**Arg-145**氨基上。其次，酶的疏水“口袋”提供与**C**-端芳香或非极性残基特异性的结合；最后，锌离子位于不稳定的肽键附近，其作用是当一个水分子进攻倒数第二个氨基酸残基与**C**-端之间含羧基的键时，它能够使带负电荷的四面体中间体保持稳定。同样，底物与**ACE**的结合也被认为有三种或四种相互作用。首先，假定血管紧张素 I 带负电荷羧基与**ACE**带正电荷的氨基以离子键形式结合。第二，与羧肽酶的锌离子类似，它们在**ACE**水解中扮演相同的角色，由于**ACE**切断的是二肽而不是单独的氨基酸，因此，锌离子被假定定位于远离正离子中心的两个氨基酸之间，以便靠近不稳定的肽键。第三，侧链**R1**和**R2**能够有助于总体结合亲和力。然而，与羧肽酶**A**不同是，**ACE**没有与**C**-端疏水氨基酸结合的特异性位点和疏水“口袋”，最后，其终端肽键是稳定的，这被假定作为氢键与底物结合。



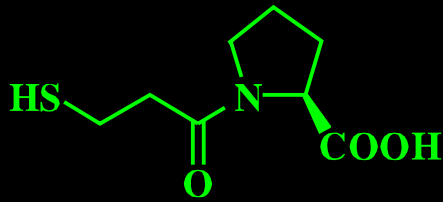
琥珀酸-L-脯氨酸

替普罗肽的1 / 500



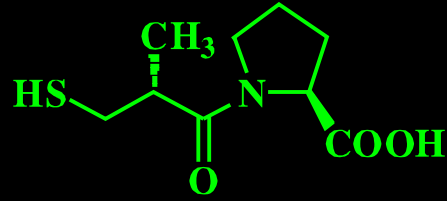
D-2-甲基琥珀酰-L-脯氨酸

替普罗肽的1 / 300



3-巯基丙酰基-L-脯氨酸

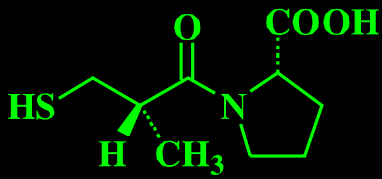
卡托普利



抑制血管紧张素 II 引起的血管收缩和血管加压的效应是替普罗肽的10到20倍

卡托普利 Captopril

化学名为**1-(3-巯基-2-D-甲基-1-氧丙基)-L-脯氨酸**
(**1-(3-Mercapto-2-D-methyl-1-oxopropyl)-L-proline**)。
又名开博通、巯甲丙脯酸。

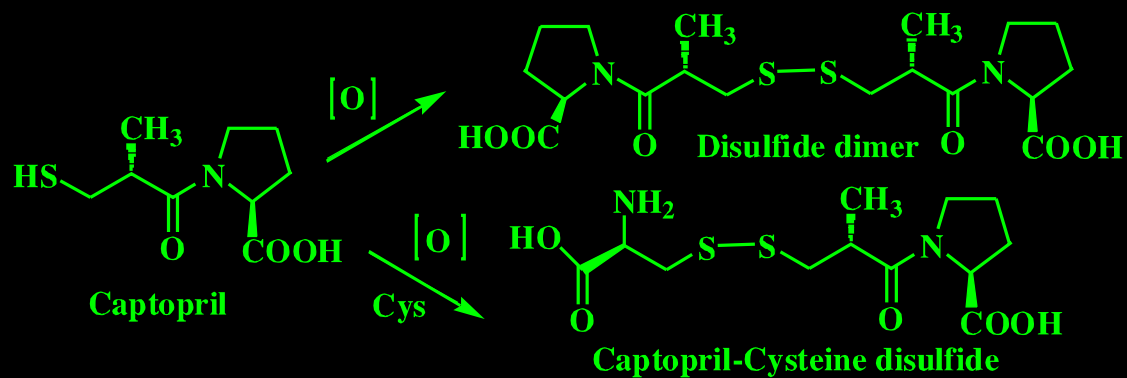


卡托普利的理化性质：

两种晶形，一种为不稳定的，熔点较低，**mp.87~88℃**，
另一种为稳定型，熔点较高，**mp.105.2~105.9℃**。

两个手性中心为**S**，**S**构型，用无水乙醇溶解后，测得其比旋度为**[α]_D25-127.8°**。
在生产过程中可出现**R**，**S**的异构体，其比旋度大约为**+50°**，卡托普利具有酸性，其羧酸的**pKa13.7**，其巯基也显示一定弱酸性，**pKa29.8**。本品在**25℃**下可溶于水、甲醇、乙醇、异丙醇、氯仿、二氯甲烷，在乙酸乙酯中略溶

卡托普利的体内代谢



卡托普利的作用特点：

具有舒张外周血管，降低醛固酮分泌，影响钠离子的重吸收，降低血容量的作用。使用后无反射性心率加快，不减少脑、肾的血流量，无中枢副作用，无耐受性，停药后也无反跳现象。

卡托普利的合成

