

· 新药发现与研究实例简析 ·

新药创制是复杂的智力活动，涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹，而构建化学结构是最重要的环节，因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等性质。本栏目以药物化学视角，对有代表性的药物的成功构建，加以剖析和解读。

首创性药物经历的艰辛过程，在于对靶标的可药性和对先导物结构全然未知，在反复探究的互动中相互验证而相得益彰。杜邦公司的研发者“捡起”武田的苗头化合物，通过分子模拟比对苗头与配体结构的异同，对分子结构的各个位置作“地毯式”的变换与考察，通过逐步构效关系分析，做阶段性的理性推断，成为下一轮设计的起点。对比氯沙坦 (56) 与苗头物 (2) 的结构，分子骨架发生了巨大的变化，外周的药效团虽依稀存在，但体内活性已有显著提升。氯沙坦的研制彰显出先导物优化中丰富的药物化学内涵。(编者按)

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015-0537

经典药物化学方法研制的氯沙坦

郭宗儒

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

1 降压药的组合靶标——肾素-血管紧张素系统

1.1 肾素、血管紧张素转化酶和血管紧张素受体 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是 20 世纪 60 年代就已证实在维持心血管的正常发育、电解质和体液平衡以及调节血压等方面起主要作用。肝脏中产生的血管紧张素原是种糖蛋白，在蛋白水解酶肾素 (renin) 的催化作用下，裂解成十肽血管紧张素 I (Ang I)，后者经血管紧张素转化酶 (ACE) 的作用，裂解成八肽血管紧张素 II (Ang II)，Ang II 具有收缩外周血管升高血压作用。

在 RAS 系统中至少有这三个作用环节可作为降低高血压治疗心血管疾病的靶标，即肾素抑制剂、ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂。图 1 列出了由血管紧张素原生成 Ang II 的生化过程和药物干预的环节 (靶标)。

1.2 研发背景 RAS 系统早在 19 世纪就已经知晓，但并没有循此路径研发降压新药。在 20 世纪 70 年代以前，降压药主要为 β -阻断剂、 α -阻断剂、利尿剂和钙通道拮抗剂等，由于这些药物都有不同程度的不良反应，人们致力于研究以 RAS 为作用环节的药物。

20 世纪 60 年代阐明了 ACE 的功能，成为率先研究的作用靶标，目标是可口服的 ACE 抑制剂，于

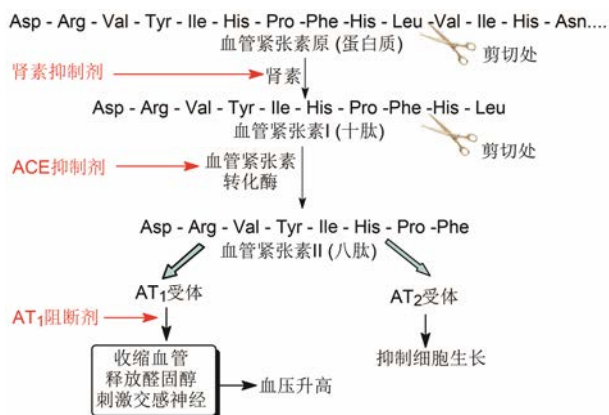


图 1 肾素-血管紧张素系统和药物干预的环节

1981 年上市了降压药卡托普利 (captopril)，是在 ACE 的功能和活性化合物的互动中，成功上市的首创药物，这也确证了 ACE 的可药性 (druggability)。后续跟进了更多的“普利”类降压药。

普利类虽然没有已往降压药的不良反应，却有引起干咳和血管性水肿等副作用，这是因为 ACE 类似于激肽酶 II，可水解血浆中的激肽和 P 物质，ACE 抑制剂导致激肽和 P 物质在血浆中水平增高，引起上述不良反应。因而促使人们研究肾素-血管紧张素系统的另一个靶标—血管紧张素 II 受体拮抗剂，旨在阻

断 Ang II 的功能, 不干扰 ACE 酶的功能。

血管紧张素 II 受体有两种亚型: AT1 和 AT2, Ang II 受体拮抗剂的降压作用主要是抑制 AT1 受体。

1.3 血管紧张素 II 的结构特征 血管紧张素 II 为八肽 (1), 通过对各个氨基酸的变换考察对 AT1 受体的激动/拮抗作用, 提示结构中的 3 个芳香氨基酸: Tyr4、His6 和 Phe8 是必须的残基, His6 对于受体-配体的分子识别至关重要, Tyr4 和 Phe8 是必要的激动性基团, 其余 5 个氨基酸起辅助或肽链构象的支撑作用。Tyr4-Ile5 形成弯曲构象, Pro7 的特殊结构构成了 Pro7-Phe8 键转折, 这样使得 Tyr4、His6 和 Phe8 侧链的芳环簇集在一起, 这已由二维核磁共振研究所揭示 (Matsoukas JM, Bigam G, Zhou N, et al. ¹H-NMR studies of [Sar¹] angiotensin II conformation by nuclear overhauser effect spectroscopy in the rotating frame (ROESY): clustering of the aromatic rings in dimethylsulfoxide. *Peptides*, 1990, 11: 359–366)。

Tyr4、His6 和 Phe8 残基之间还存在内在的协同性作用: 由于残基之间的靠近效应, Phe8 的羧基负离子经过 His6 咪唑环的质子传递, 促进了 Tyr4 酚羟基失去质子, 形成稳定的酚负氧离子, 在与 AT1 结合和引发效应中起重要作用。该三元体的电子传递与活化与丝氨酸蛋白酶的三元体 Asp-His-Ser 的电子传递有相似之处, 如图 2 所示。此外, Ile5 占据的疏水空间也是拮抗剂结合的位点。

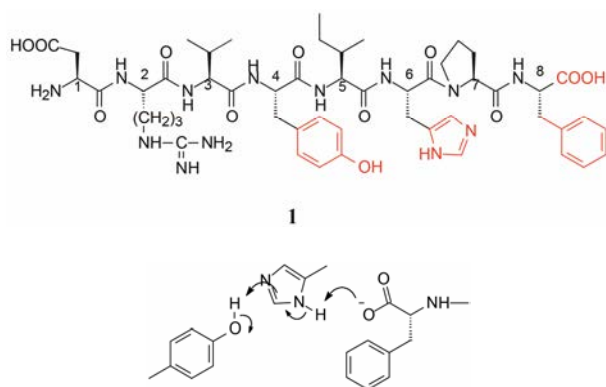
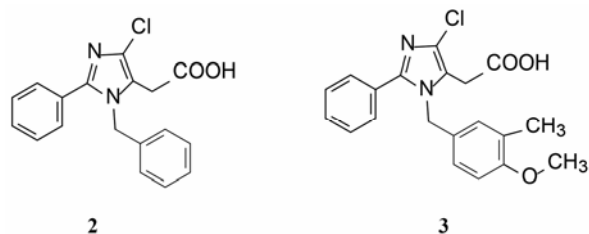


图 2 AT1 中 Phe-His-Tyr 三元体电子转移示意图

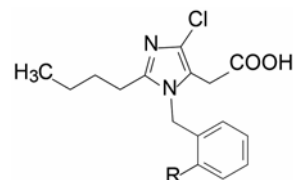
2 苗头化合物

2.1 武田药厂最早发现了非肽类 AT1 受体拮抗剂 武田药厂在研究利尿降压药中发现化合物 2 (CV-2198) 既有利尿作用也有降压活性, 并且发现在呈现降压作用的剂量下, 并不产生利尿作用, 证明了是由于选择性地抑制 Ang II 受体所致 ($IC_{50}=40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。武田经优化得到的化合物 3 进行了临床研究, 虽然有降

压和利尿作用, 但降血压作用微弱, 从而放弃了该项目的研究, 未料到这个放弃却成就了杜邦 (后并入默克) 公司。



2.2 对苗头化合物的结构分析 杜邦公司对于开发口服的 AT1 受体拮抗剂有浓厚兴趣, 苗头化合物载于武田专利 (Furukawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K. US Patent, 4355040, 1982), 其中化合物 4~6 对 AT1 有选择性弱抑制作用。遂以化合物 6 为模版, 用分子模拟方法比较了 6 与 Ang II 的结构特征, 发现二者某些基团或片段在结构或性质上具有相似与对应性, 在此基础上进行了如下的分析和推理: ① AT1 受体结合的配体分子为八肽, 6 显示较弱的拮抗作用可能是分子过于短小, “遮盖”不住受体活性部位。加大 6 的分子尺寸应有利于提高活性。② Ang II 的 C-端羧基与 AT1 的互补性正电基团发生静电引力, 例如 6 的羧基是必要的功能基, 因为羧基被酯化或酰胺化活性显著降低。推测乙酸基相当于 C 端的 Phe8 的羧基, 以负离子形式与受体的正电荷结合。③ 分子模拟将化合物 6 的羧基与 Ang II 的 C-羧基尽可能叠合, 此时咪唑环的氮原子相当于 Ang II 的组氨酸的咪唑片段。④ 苄基相当于 Ang II 的 N-端疏水性残基位置, 正丁基则对应于 Val3 的疏水性异丙基侧链。



化合物	R	$IC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
4	NO ₂	15
5	Cl	40
6	H	150

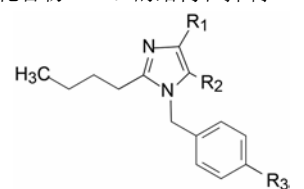
3 结构变换——苗头向先导物的过渡



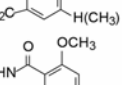



为了将苗头化合物过渡到先导物 (hit-to-lead), 以化合物 6 为起始物, 对咪唑环上各个位置的取代基进行了变换, 进行广泛的构效关系研究, 分别或 (尤其是) 同时变换苯环的取代、羧甲基、氯原子和正丁

基等, 探索各部位对活性的影响。在对构效关系未知的情况下同时变换两个或三个位置的基团, 而不是逐个单一位点的变换, 可以节省化合物的合成数量, 避免发生化合物“大面积”无效的困地, 获得事半功倍的效果。深入地考察特定位置的构效关系则在先导物的优化阶段 (Duncia JV, Chiu AT, Carini DJ, et al. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. *J Med Chem*, 1990, 33: 1312-1329)。

3.1 以苯基取代为主的变换 首先考察苯环的 4 位基团变化对活性的影响, 代表性的化合物及其活性列于表 1 中。

表 1 代表性的化合物 7~19 的结构和抑制 AT1 受体的活性



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
7	Cl	CH ₂ CO ₂ H	CO ₂ H	1.6
8	Cl	CH ₂ OH	CO ₂ H	1.7
9	CH ₂ OH	Cl	CO ₂ H	100
10	Cl	CH ₂ OH	CH ₂ CO ₂ H	13
11	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	NH ₂	100
12	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	NO ₂	100
13	Cl	CH ₂ OH	OCH ₃	100
14	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.14
15	Cl	CH ₂ OCH ₃		0.28
16	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.38
17	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.08
18	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.032
19	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.19

分析表 1 化合物的构效关系, 可概括如下: ① 苯环的 4 位连接羧基 (化合物 7) 活性比无取代基的提高一个数量级。有利于提高活性的原因, 推测是模拟了底物 Tyr4 的羟基或 Asp1 的羧基, 提供了负电荷与受体的正电荷结合, 增强了对受体的亲和力。若 4 位用氨基、硝基或甲氧基取代 (化合物 11~13) 失去了活性, 佐证了羧基的重要性。② 咪唑环上的羧甲基

被酯化或换成羟甲基或甲氧甲基不影响活性, 例如化合物 8 的活性与 7 相同。③ 苯环的 4-氨基被邻苯二甲酰单酰化, 化合物 14 IC₅₀=0.14 μmol·L⁻¹, 推测增加分子的长度, 增加了与受体结合的机会, 并且仍存在对结合有利的羧基。苯基酰胺的邻位若再被取代, 例如甲氧基、甲基等 (化合物 17 和 18) 活性更高, 提示 2,6 位的取代基限制酰胺键的转动, 使分子构象更有利于同受体结合。④ 以联苯的结构引出羧基的化合物 19 也有较高的活性, 可理解为增加了分子长度、疏水性和存在位置适宜的羧基, 这些都有利于同受体结合。图 3 是对上述邻苯二甲酰胺类化合物构效关系的示意图。

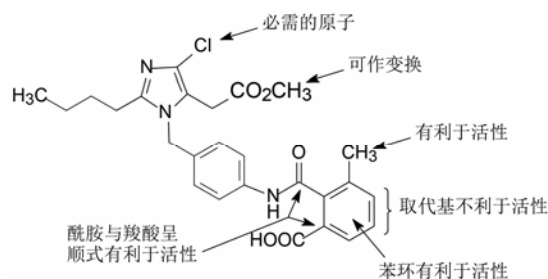


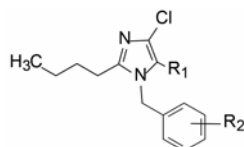
图 3 邻苯二甲酰胺类化合物的构效关系

3.2 羧基的位置和电子等排置换 羧基是必须的药效团特征。为了调整化合物的亲脂性-亲水性的平衡, 以及提高分子的代谢稳定性, 用三氟甲磺酰胺基或四唑基替换羧基, 亲脂性较强的三氟甲磺酰胺基因三氟甲磺酰基的拉电子作用使氮上的氢原子呈酸性 (氮负离子被稳定); 代谢稳定的四唑基的环上唯一氢原子的离解常数 pK_a=4 (负离子离域于 4 个氮原子上而稳定)。合成的代表性化合物列于表 2 中。

表中化合物的结构与活性的关系提示如下: ① 三氟甲磺酰基的强拉电子效应使氨基上的氢呈易离解的酸性氢, 化合物 20 的活性与相应的羧酸化合物 7 相当; 同样, 25 的三氟甲磺酰胺基也是化合物 15 的羧基电子等排体, 活性基本相同。② 三氟乙酰基 (化合物 21) 或甲磺酰胺基化合物 24 的氢的酸性弱, 活性比相应的化合物 15 活性显著低。③ 化合物的三氟甲磺酰胺基若移至间位或对位例如 26 和 27, 活性降低, 提示邻位取代的必要性。④ 羧基被四唑基置换如化合物 22 的活性与 7 相同, 但四唑环改变位置如化合物 23 的活性则减弱。

3.3 连接基酰胺片段改换成酰胺基 -NHCO- → -CONH- 与咪唑环相连的苯基经酰胺键引出的 2-羧基苯基 (或 2-四唑基苯基) 显示有较强的抑制 AT1

表 2 酸性基团及其位置变换对活性的影响

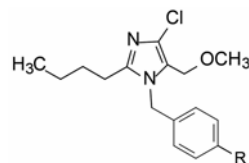


化合物	R ₁	R ₂	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
20	CH ₂ CO ₂ CH ₃	4-NHSO ₂ CF ₃	2.1
21	CH ₂ CO ₂ CH ₃	4-NHCOCF ₃	27
22		4-	1.2
23		3-	3.8
24	CH ₂ CO ₂ CH ₃		2.3
25	CH ₂ CO ₂ CH ₃		0.5
26	CH ₂ CO ₂ CH ₃		84
27	CH ₂ CO ₂ CH ₃		100
28	CH ₂ OCH ₃		0.012

受体的活性，考察该酰胺片段 (-NHCO-) 的连接方向对活性的影响，合成了有代表性的酰胺(-CONH-)连接的化合物 29~31，列于表 3 中。分析结构与活性表明，酰胺连接基构成的化合物低于相应的胺酰基化合物，例如化合物 29 的活性低于 15 大约 20 多倍；30 的活性比相应的 18 活性低 15 倍。因而，两个苯环之间应以胺酰基的方向连接。在末端苯环的羧基邻位引入基团如化合物 30 的活性显著提高，与前述的三氟磺酰胺系列引入邻位基团的增效效果相同。将化合物 29 的羧基改换成四唑基，活性也有较大的提升，是因为增加了亲脂性有利于结合 (Duncia JV, Chiu AT, Carini DJ, et al. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. J Med Chem, 1990, 33: 1312-1329)。

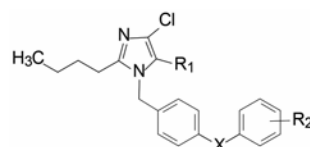
3.4 两个苯环之间连接基的进一步变换 优化至此，已确定了咪唑环上优化的基团为 2-丁基、4-氯和 5-羧甲基 (或羟甲基、甲氧甲基)，末端苯环存在邻位的酸性基团。然而尚未对两个苯环之间的连接基作系统的考察，即连接基的长度和走向对活性的影响。为此设计的新化合物是变换苯环之间连接基的长度和原子组成，表 4 列出了化合物的结构和活性。

表 3 胺酰连接基 (逆向酰胺) 的结构与活性



化合物	R	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
15		0.28
29		8.0
18		0.032
30		0.50
31		0.57

表 4 变换苯基之间的连接基的化合物结构和活性



化合物	X	R ₁	R ₂	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
14	HNCO	CH ₂ CO ₂ CH ₃	2-COOH	0.14
32	CO	CH ₂ OH	2-COOH	0.16
33	CO	CH ₂ OCH ₃	2-COOH	0.15
34	OCH ₂	CH ₂ OH	2-COOH	0.92
35	OCH ₂	CH ₂ OCH ₃	2-COOH	1.2
36	OCH ₂	CH ₂ OCOCH ₃	2-COOH	1.8
37	<i>trans</i> -CH=CH	CH ₂ OH	2-COOH	5.4
38	HNCONH	CH ₂ OCH ₃	2-HNSO ₂ CF ₃	2.4
39	O	CH ₂ OH	2-COOH	0.4
40	S	CH ₂ OH	2-COOH	0.4
41	单键	CH ₂ OH	3-COOH	0.47
42	单键	CH ₂ OCOCH ₃	3-COOH	2.5
43	单键	CH ₂ OCH ₃	3-COOH	2.9
44	单键	CH ₂ OH	4-COOH	11.0
45	单键	CH ₂ OH	2-COOH	0.23

连接基的变换引起活性的变化可归纳如下：① 以化合物 14 为基准，胺酰基片段呈共轭平面结构，连接的两个苯环为反式构象，变换为单原子连接的羧基，化合物 32 和 33 活性保持不变，二苯醚 (39)、二苯硫醚 (40) 和联苯化合物 41 的活性与 14 相近，提示单原子或单键相连的化合物的活性与胺酰基的双原子的连接基本不变。② 以氧亚甲基-OCH₂-连接的化合物例如 34~36，活性低于单原子 (或单键) 连

接的化合物,可能是3个连续的柔性键使得活性构象难以固定。③反式乙烯基连接形成的蒎化合物活性显著降低,推测分子的形状和基团的空间走向发生了改变。脲基连接的化合物**38**活性也较低。

研究至此,对合成的高活性化合物进行了动物实验,用肾型高血压大鼠静脉注射 $10\sim 45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,一些化合物可降低血压超过 30 mmHg 。然而经口给药除化合物除**45**外都没有降压作用。**45**灌胃肾型高血压大鼠 $11\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,可降低血压 30 mmHg (Carini DJ, Duncia JV, Johnson AL et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: *N*-[(benzyloxy) benzyl]imidazoles and related compounds as potent antihypertensives. *J Med Chem*, 1990, 33: 1330-1336; Carini DJ, Duncia JV, Aldrich PE, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of *N*-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem*, 1991, 34: 2525-2547)。

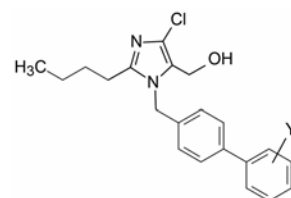
4 里程碑式的先导物——联苯化合物

4.1 口服有效的2'-羧酸联苯化合物 上述用单原子连接两个苯环的化合物体外显示活性高,体内注射肾动脉结扎大鼠有明显降血压作用,但经口给药无效,说明这些化合物胃肠道未能吸收。然而由单键连接的联苯化合物如**41**、**44**和**45**,体外和大鼠注射给药都显示活性,但灌胃给模型大鼠只有**45**有效,如表5所示。

化合物**41**和**45**体外抑制AT1的活性相当,但灌胃给药只有**45**显示体内有效。曾解释为邻位羧基处

于强疏水性的联苯“角落”中,羧基的极性被掩蔽,因而有助于过膜吸收,而3-羧基未被掩蔽。然而,测定**41**和**45**的分配系数, $\log P$ 值分别是1.17和1.38,相差无几,说明不是溶解和过膜性的问题。

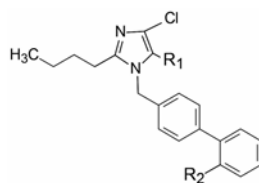
表5 联苯化合物的羧基位置对体内外活性的影响。^{*}ED₃₀表示降低大鼠血压 30 mmHg 的灌胃剂量



化合物	Y	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	ED ₃₀ /mg·kg ⁻¹ (po) [*]
41	3-COOH	0.49	无作用
44	4-COOH	11.0	无作用
45	2-COOH	0.23	11

4.2 2'-羧基的置换 端基苯环的邻位具有酸性基团如羧基对于抑制AT1受体是必要的。用羧基的电子等排体酰胺基团替换羧基,如表6所示的构效关系,若R₂是没有酸性的CONH₂(**47**)基本没有活性,酰胺胺(**48~50**)略显酸性,则稍有活性;化合物**51**和**52**的氨基同时与酰化和磺酰化连接,双方拉电子提高了酸性强度,抑制活性与2'-羧基相当;而将酰胺的连接方向变换为胺酰基如三氟甲磺酰胺**54**的活性最强,而**55**的R₁为甲氧甲基,活性稍弱。然而这些化合物的体内活性都不如羧基化合物**45**。

表6 羧基的酰胺类电子等排体置换对活性的影响。^{*}此处的IC₅₀定义是,化合物抑制50% [³H]血管紧张素II (2 nmol·L⁻¹) 与大鼠肾上腺皮质微粒体结合的浓度。^{**}除ED₃₀表示降低大鼠血压 30 mmHg 外,其余数值均为降低血压 15 mmHg 。



化合物	R ₁	R ₂	pK _a	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ [*]	体内活性/mg·kg ⁻¹ iv (po) ^{**}
45	CH ₂ OH	COOH	5	0.23	3 (ED ₃₀ = 11)
46	CH ₂ OCH ₃	COOH	5	0.099	10 (100)
47	CH ₂ OH	CONH ₂	23	35	未测
48	CH ₂ OH	CONHOH	10.5	4.1	3 (>30)
49	CH ₂ OH	CONHOCH ₃	10.9	2.9	10 (无活性)
50	CH ₂ OH	CONHOCH ₂ Ph	18.85	4.9	10 (无活性)
51	CH ₂ OH	CONHSO ₂ Ph	8.44	0.14	>3 (>30)
52	CH ₂ OCH ₃	CONHNHSO ₂ Ph	未测	0.20	>3 (>30)
53	CH ₂ OH	NHCOCF ₃	9.5	6.3	10 (无活性)
54	CH ₂ OH	NHSO ₂ CF ₃	4.5	0.083	10 (100)
55	CH ₂ OCH ₃	NHSO ₂ CF ₃	4.5	0.19	10 (100)

化合物 **45** 的羧基 pK_a 为 5.0, 用其他酸性基团替换, 如 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{Ph}$ 、 NHCOCF_3 或 NHSO_2CF_3 , 它们的 pK_a 为 4.5~10.5, 虽然体外对 AT1 有抑制活性, 但灌胃大鼠均无降压作用。

4.3 2'-酸性基团被四(三)唑环取代 将 R_2 酸性基团换作四唑基, 化合物 **56** 的体内活性显著提高, 不仅强于相应的羧基化合物 **45**, 而且口服灌胃的活性强于注射途径, 说明四唑基有利于提高化合物的生物利用度, 可能是由于离解后的负电荷均匀地分散在环上, 弥散的负电荷更有利于过膜和结合的缘故。然而换成三唑的化合物 **58**~**61**, 即使引入拉电子基团例如氰基、羧酯基或三氟甲基, 对离体受体或体内活性都显著降低, 可能是环上的取代基的位阻效应, 不利于同受体结合。表 7 列出了四唑和三唑环取代的结构与活性。

4.4 四唑环与苯环连接的构效关系 为了探讨四唑基与苯环的相对位置对活性的影响, 在两环之间加入单原子或两原子间隔基, 分别为 **62** 和 **63** (表 8), 活性下降 1 个数量级, 提示该酸性基团不能拉长; 将四唑环移至苯环的 3-或 4 位 (化合物 **65** 和 **66**) 活性也下降, 表明酸性基团在 2 位对呈现活性的不可动摇性。化合物 **67**~**69** 是在末端 2'-四唑苯环上引入第二

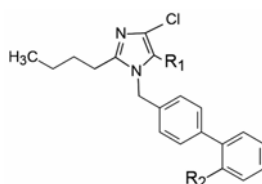
个取代基, 活性也显著降低, 提示苯环与受体结合的腔穴空间有限, 似乎不能容忍多余的基团存在。

4.5 咪唑环上 4-位卤素的变换 考察咪唑环上 4 位取代基对活性的影响, Cl、Br、I、H 或 CF_3 等取代基的体外活性大都相近, 但灌胃给药降低大鼠血压的活性仍以化合物 **56** 最佳 (表 9)。

4.6 咪唑环 2 位烷基和 5 位极性侧链的变换 以联苯基的 2'位固定为羧基, 咪唑环 4 位固定为氯、5 位为羟甲基作为模板化合物, 合成了咪唑 2 位为乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基和反式 1-丁烯基等不同的化合物, 体外具有相近的活性, 体内以正丁基和反式 1-丁烯基活性最强, 提示 4 个碳原子的长度最佳。

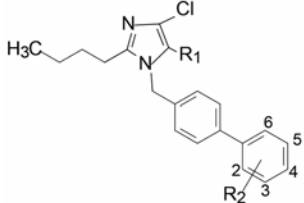
固定 2-正丁基-4-氯取代, 联苯基的 2'位为羧基或四唑基, 变换咪唑 5 位的极性基团, 例如羟甲基、氨基、各种酰胺甲基、羧基、甲氧羰基、甲酰基或氨酰基等片段, 体内实验表明活性最强的取代基是羟甲基和羧基 (Carini DJ, Duncia JV, Aldrich PE, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of *N*-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem*, 1991, 34: 2525-2547)。

表 7 四唑和三唑环取代的化合物结构与活性。*此处的 IC_{50} 定义是, 化合物抑制 50% $[^3\text{H}]$ 血管紧张素 II ($2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 与大鼠肾上腺皮质微粒体结合的浓度。*除 ED_{30} 表示降低大鼠血压 30 mmHg 外, 其余数值均为降低血压 15 mmHg



化合物	R_1	R_2	pK_a	$\text{IC}_{50}/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ *	体内活性/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ iv } (po)$ **
56	CH_2OH		5-6	0.019	$\text{ED}_{30} = 0.80$ ($\text{ED}_{30} = 0.59$)
57	CH_2OCH_3		5-6	0.032	1 (3)
58	CH_2OH		未测	0.28	>1 (>10)
59	CH_2OH		7.0	0.26	>1 (>10)
60	CH_2OH		未测	0.37	1 (10)
61	CHO		未测	13	>10 (无活性)

表 8 四唑基于末端苯环的连接状态与活性的相关性。^{*}此处的 IC₅₀ 定义是, 化合物抑制 50% [³H]血管紧张素 II (2 nmol·L⁻¹) 与大鼠肾上腺皮质微粒体结合的浓度。^{**}除 ED₃₀ 表示降低大鼠血压 30 mmHg 外, 其余数值均为降低血压 15 mmHg



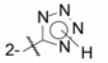
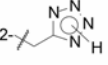
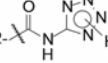
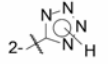
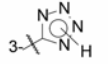
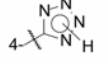
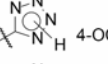
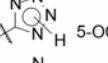
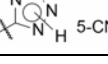
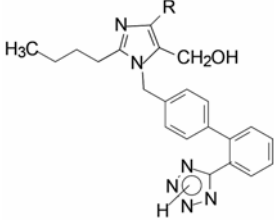
化合物	R ₁	R ₂	IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹ [*]	体内活性 / mg·kg ⁻¹ iv (p _o) ^{**}
56	CH ₂ OH		0.019	ED ₃₀ = 0.80 (ED ₃₀ = 0.59)
62	CH ₂ OCH ₃		0.30	10 (100)
63	CH ₂ OCH ₃		0.70	10
64	CHO		0.02	0.3 (3)
65	CHO		>1	>10 (30)
66	CHO		>10	>3 (30)
67	CH ₂ OH		0.58	ED ₃₀ = 1.75 (>10)
68	CH ₂ OH		0.12	ED ₃₀ = 6.03 (>10)
69	CH ₂ OH		0.51	3 (30)

表 9 咪唑环的 4 位取代基对活性的影响。^{*}此处的 IC₅₀ 定义是, 化合物抑制 50% [³H]血管紧张素 II (2 nmol·L⁻¹) 与大鼠肾上腺皮质微粒体结合的浓度。^{**}除 ED₃₀ 表示降低大鼠血压 30 mmHg 外, 其余数值均为降低血压 15 mmHg



化合物	R	IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹ [*]	体内活性 / mg·kg ⁻¹ iv (p _o) ^{**}
56	Cl	0.019	ED ₃₀ = 0.80 (ED ₃₀ = 0.59)
70	Br	0.019	0.3 (3)
71	I	0.020	1 (10)
72	H	0.029	未测
73	CF ₃	0.012	ED ₃₀ = 0.59 (>3)

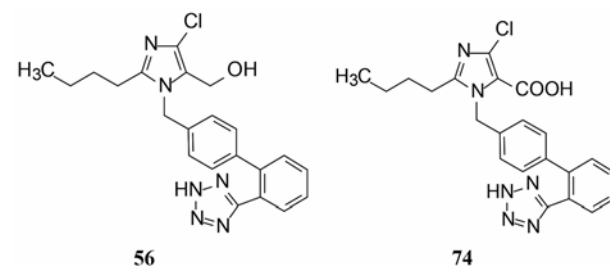
5 候选化合物的确定和氯沙坦的上市

以上叙述的有代表性化合物中, **56** 显示了体外和

体内的强效抑制受体和降压活性, 特别是经胃肠道吸收, 对肾型高血压大鼠呈现显著降压作用, 加之由于适宜的药代动力学性质, 研发的杜邦公司 (后并入默克) 将其确定为候选化合物, 命名为氯沙坦 (losartan), 进入临床研究, 于 1995 年由默克公司开发上市, 成为第一个口服降压的血管紧张素 II 受体拮抗剂。

6 氯沙坦的代谢活化

氯沙坦在体内被 CYP2C9 和 3A4 氧化代谢, 羟甲基转变成羧基化合物 (**74**, EXP-3174), 口服剂量大约 14% 转变成 **74**, 其抑制 AT₁ 的活性高于氯沙坦 40 倍, 而且半衰期也长于氯沙坦。这个代谢活化过程启示了后续的沙坦类药物的分子设计。



7 氯沙坦与 AT₁ 的结合模式

根据氯沙坦的药效团与 AngII 重要功能基分布的相似性, 以及研发历程中揭示的构效关系, 推测出氯沙坦与 AT₁ 受体的结合方式, 映射出氯沙坦呈现药理作用的结构特征, 也为后续研究的沙坦药物提供了设计依据。图 4 是氯沙坦与 AT₁ 受体结合模式的示意图。

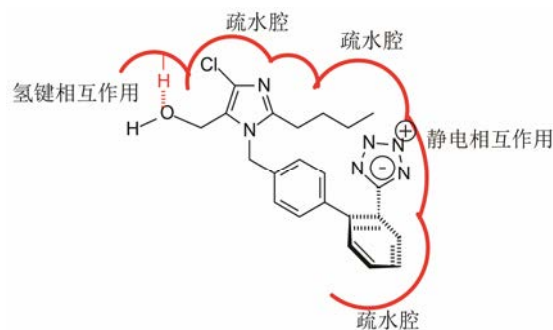


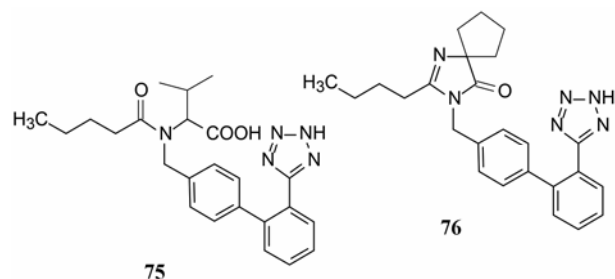
图 4 氯沙坦与 AT₁ 受体结合模式的示意图

8 后续有代表性的沙坦

8.1 缬沙坦和厄贝沙坦 氯沙坦作为首创药物, 前无借鉴, 研发历程长。后续的缬沙坦 (**75**, valsartan) 作为模拟创新药物, 采用了药效团和骨架迁越的策略。保持了联苯四唑的骨架和亲脂性的正丁基, 但割裂了咪唑环成简化的酰胺, 酰基的平面性模拟了吡

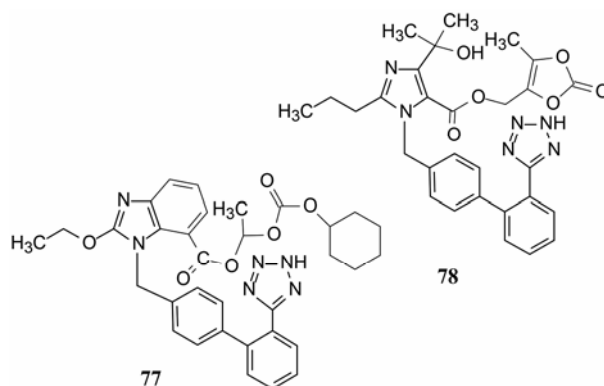
唑环的亚胺片段, 并巧妙的使用缬氨酸, 既构建了羧基, 又使异丙基代替亲脂性的氯原子。缬沙坦由 BMS 研发于 1995 年上市 (Carini DJ, Duncia JV, Aldrich PE et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of *N*-(biphenylmethyl)-imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem*, 1991, 34: 2525-2547)。

厄贝沙坦 (**76**, irbesartan) 保持氯沙坦的大部分结构片段, 但用二氢吡唑酮替换羟甲基吡唑, 氯沙坦的氯原子用亲脂性的 4 位的螺戊基代替。厄贝沙坦由赛诺菲-安万特研发, 于 1998 年上市 (Bernhart CA, Perreaut PM, Ferrari BP, et al. A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide at1 angiotensin ii receptor antagonists. *J Med Chem*, 1993, 36: 22, 3371-3380)。



8.2 坎地沙坦酯和奥美沙坦酯 这是两个前药型的 AT1 受体拮抗剂。坎地沙坦酯 (**77**, candesartan cilrxtetil) 的骨架结构是苯并咪唑甲酸连接四氮唑联苯甲基,

预构的羧基不利于过膜吸收, 制备成活泼酯以掩蔽羧基的负电荷。在胃肠道吸收后, 被酯酶迅速水解, 释放出坎地沙坦。坎地沙坦与 AT1 受体结合, 复合物的离解速率常数很小, 因而一次给药有长时间作用。坎地沙坦酯由武田药厂研发, 1997 年批准上市 (Nishikawa K, Naka T, Chatani F, et al. Candesartan cilixeltil: a review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens*, 1997, Suppl 2: S9-17)。



奥美沙坦酯 (**78**, omlesartan medoxomil) 与氯沙坦的骨架结构相同, 正丁基变为正丙基, 氯原子被羟异丙基代替, 羟甲基用羧基替换, 后者酯化成前药提高了口服生物利用度 (Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens*, 2002, Suppl 2: S13-16)。