

• 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多维性质。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。

氨氯地平是跟随性研制的钙通道阻断剂,却由于突破了2,5位必须是二甲基的固有观念,用胺烷基链替换其中一个甲基,获得了良好的结构,不仅改善了物化和药代性质,还由于长链的末端氨基增添了与靶标的有益结合,赋予分子以独特的性质,例如增加了新的结合位点和在靶标处较长的驻留时间。分子设计的突破在药效、药代和物化性质等多方面取得了收获。

(编者按)

DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-0864

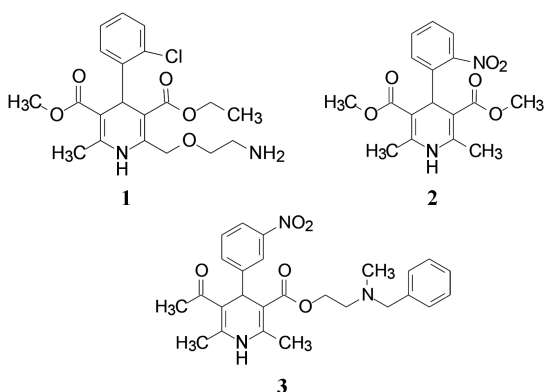
突破固有模式的氨氯地平的研制

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 研究背景和目标

钙通道阻断剂“地平”类药物现已是熟知的降压药物。20世纪80年代研制氨氯地平(1, amlodipine)时,上市或处于临床研究只是少数的几个如硝苯地平(2, nifedipine)和尼卡地平(3, nicardipine)等。地平类药物的结构特征是取代的二氢吡啶,具有扩张外周血管平滑肌和舒张冠状动脉作用,是降低血压和治疗心绞痛常用药物。



辉瑞公司研发新的地平类钙阻断剂的目标是:① 药理作用强于或不低于硝苯地平的作用;② 口服生物利用度高于硝苯地平;③ 降压作用的持续时间长,口服一天一次;④ 为提高溶解性和吸收性,结构中最好含有助溶性基团。

当时上市和在研的钙阻断剂都是中性分子(二氢吡啶中的NH因 $p-\pi$ 共轭,孤电子对离域化而碱性很

弱),水溶性低而不易吸收。虽然尼卡地平的3位侧链有碱性氮原子,溶解和吸收性较好,但因肝脏的首过效应生物利用度仍比较低。

2 活性评价

用大鼠主动脉螺旋条模型测定受试物体外活性。作用机制是钾离子造成细胞膜去极化,钙离子导致主动脉条收缩,受试物由于阻断电位敏感的L-型钙通道,抑制了钙离子的过膜流量,降低了血管收缩力,通过测定张力的变化,计算降低50%张力的化合物浓度,取负对数(pIC_{50}),因而受试物的 pIC_{50} 数值越大,表明活性越高。另一模型是用Langendorff方法将含有受试物的Krebs-Henseleit液灌注豚鼠的离体心脏,经连接的传感器测定心脏顶端的收缩力和心律,计算化合物引起心脏收缩力降低25%所需的化合物浓度,取负对数,数值越小化合物越安全。

3 分子设计

3.1 2位引入碱性侧链 为了增加化合物的水溶性和吸收性,二氢吡啶环的2或3位可引入碱性基团,然而尼卡地平的3位碱性侧链有不利的首过效应,而按照文献披露的构效关系2位优选的应为甲基或小的烷基(Bossert F, McGr H, Wehinger E. A new class of highly active calcium antagonists. *Angew Chem Int Ed Eng*, 1981, 20: 762-769),似乎难以解决助溶基团的引入。但最后还是挑战了既有的构效关系,在2位用胺烷基替换2-甲基,通过变换3个位置的基团调整碱性和亲脂性,优化活性和物化性质,跟随性药物超越了已有的

地平。表1列出了合成的化合物和活性。

表1的构效关系概括如下: ① 2位为二甲胺基乙氧甲基的化合物**4**活性与硝苯地平相近, 对心脏的脱靶作用所引起的负性收缩较弱, 选择性扩张血管作用为4倍 [antilog(8.1-7.5)], 说明钙通道拮抗剂可以突破2位只能为甲基的限制, 碱性长链仍可保持活性。② 碱

性环状物**5**或**6**的活性和选择性与**4**相近, 但一些含有两个碱性氮原子的环状化合物如**11**~**13**对心脏的不良反应强于扩张外周血管作用, 因而不利的。③ 化合物**11**的扩张血管活性高, 强于对心脏作用8倍, 因而选择性强。④ 将**1**的*o*-Cl变成*m*-Cl (**28**)或*p*-Cl (**31**), 活性显著下降, 尤其是对位取代是不可取的, 提示氯原

Table 1 Structures and activity of 4-substituted phenyl-2-aminoalkoxy-dihydropyridines. NT = not test

Compd.	<i>n</i>	R	X	pIC ₅₀	
				Ca ²⁺	Negitropy
4	2	2-ClC ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	8.1	7.5
5	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -NC ₄ H ₈	7.9	7.7
6	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	7.8	7.5
7	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	8.0	7.9
8	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ N- <i>i</i> -Pr	8.2	8.0
9	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ NPh-4-F	7.9	7.3
10	2	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ Ph-4-Cl	8.0	7.4
11	2	2-ClC ₆ H ₄		6.4	7.1
12	2	2-ClC ₆ H ₄		6.0	7.1
13	2	2-ClC ₆ H ₄		6.8	7.4
14	2	2-ClC ₆ H ₄	N(CH ₃)CH ₂ Ph	7.4	7.3
15	2	2-ClC ₆ H ₄	NHCH ₃	8.5	7.5
1 (<i>R,S</i>)	2	2-ClC ₆ H ₄	NH ₂	8.1	7.2
1 <i>S</i> (-)	2	2-ClC ₆ H ₄	NH ₂	8.7	NT
1 <i>R</i> (+)	2	2-ClC ₆ H ₄	NH ₂	5.8	NT
16	3	2-ClC ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	8.6	8.6
17	3	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	8.4	8.2
18	2	2-Thienyl	N(CH ₃) ₂	6.9	6.6
19	2	2-Pyridinyl	N(CH ₃) ₂	6.1	6.0
20	2	1-Naphthyl	N(CH ₃) ₂	7.1	7.7
21	2	2-CF ₃ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	7.4	7.6
22	2	2-NO ₂ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	8.0	7.1
23	2	2-CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₃	7.2	7.2
24	2	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₃	7.2	7.1
25	2	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	NHCH ₃	7.9	7.6
26	2	C ₆ H ₅	NH ₂	6.8	6.2
27	2	2-FC ₆ H ₄	NH ₂	7.8	6.6
28	2	3-ClC ₆ H ₄	NH ₂	7.9	6.6
29	2	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	NH ₂	7.9	6.6
30	2	2-Cl-3-CF ₃ C ₆ H ₃	NH ₂	8.5	7.3
31	2	4-ClC ₆ H ₄	NH ₂	6.0	6.0
32	2	2-ClC ₆ H ₄	N ₃	NT	NT
33	2	C ₆ H ₅	N ₃	NT	NT
34	2	2-FC ₆ H ₄	N ₃	NT	NT
35	2	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	N ₃	NT	NT
36	2	4-ClC ₆ H ₄	N ₃	NT	NT
37	2	2-ClC ₆ H ₄	Phthalimido	NT	NT
38	2	3-ClC ₆ H ₄	Phthalimido	NT	NT
39	2	2-Cl-3-CF ₃ C ₆ H ₃	Phthalimido	NT	NT
40	2	2-ClC ₆ H ₄		NT	NT
2		Nifedipine		8.4	7.5

子在2'位的重要性。⑤ 在邻位取代的基础上再作间位取代,活性和选择性仍很高,如化合物**30**。⑥ *o*-氯苯换成2-噻吩基、4-吡啶基或1-萘基(化合物**18~20**),活性下降。⑦ 化合物**16**和**17**分别是在**4**和**7**的侧链中增加一个亚甲基,活性显著下降。

3.2 高活性化合物的研究 化合物**4**、**15**、**1**和**30**呈现出高活性和选择性,进而用静脉注射麻醉犬评价,测定对冠状动脉和外周血管的血流量,结果表明这4个化合物都呈现出剂量依赖性的降低冠脉和外周血管阻力的作用。尤其是化合物**1**,灌胃清醒的肾型高血压犬,表现出剂量依赖性的降压作用,持续时间长于硝苯地平。

3.3 候选化合物的药代动力学 化合物**1**对于冠脉和外周血管呈现高活性和高选择性,进而研究了犬的药代动力学性质。口服给药的生物利用度接近100%,血浆半衰期为30 h,血浆清除率为 $11 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,分布容积 $25 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,作为跟随性药物这些数据显著超越了上市和先行的地平,表2列出了化合物**1**与硝苯地平 and 尼卡地平的药代数据。

Table 2 Pharmacokinetics of compound **1**, nifedipine, and nifedipine

Compd.	Clearance $/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	Vol. of distribution $/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	$t_{1/2}/\text{h}$
1	11	25	30
Nifedipine	38	3.6	1.0
Nicardipine	37	3.5	1.0

按照**1**的药代数据口服用药每日1次,用药到第4日即达到恒态浓度,血药浓度为单次用药的2倍,因而可低剂量用药,避免发生不良反应,适于高血压患者长期服用。

3.4 氨氯地平及其光活体 化合物**1**由于良好的药效和药代行为被确定为候选化合物,定名为氨氯地平(amlodipine),以苯磺酸盐进入开发研究。氨氯地平在二氢吡啶的4位连接了2'-氯苯基,2,4,5,6位为不同的基团取代,由于邻位氯原子的阻转效应,造成分子的不对称性,构成对映异构体,经拆分得到光活体1[S(-)]和1[R(+)],体外实验表明,1S(-)的活性为消旋体的2倍,是1R(+)-的1000倍(表1),因而S-氨氯地平作为优映体进一步开发。经三期临床研究证明是治疗高血压和心绞痛的良好口服药物,于1989年首先在英国上市,1993年在美国上市。

4 氨氯地平的作用机制

氨氯地平是血管选择性的钙通道阻断剂。在心肌、血管和其他细胞上存在的钙通道,当通道开启时钙流

入细胞引起细胞收缩。氨氯地平阻断钙通道的打开,干扰了上述过程,使冠状动脉和外周动脉舒张,缓解心肌缺血和降低血压。

^3H 标记的S-氨氯地平与大鼠心肌细胞膜温孵表明,与钙通道结合的离解速率 $k_{\text{off}} = 1.53 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$,5 h后复合物离解低于40%,复合物的慢速离解是氨氯地平的长效作用的原因之一。此外,氨氯地平与其他地平类药物不同的是,除结合于二氢吡啶结合位点外,还与苯胺和苯并硫氮萘位点结合,这可能与2位存在胺烷基链有关(Nayler WG, Gu XH. The unique binding properties of amlodipine: a long-acting calcium antagonist. J Human Hypertension, 1991, 5 (Suppl 1): 55-59)。

4-取代苯基二氢吡啶是地平类的共同结构,研究表明,二氢吡啶呈假船式构象,苯环以直立键占据船头,2'位氯原子的阻转效应迫使苯环平面与二氢吡啶船面呈垂直态排布,构成稳定的构型。形成的光学异构体可被钙通道选择性地识别与结合,S-氨氯地平为临床应用优映体。图1是氨氯地平的氨基被吗啉基磺酰后的化合物(**41**)的晶体结构的X-射线衍射图,可以看出2位侧链的氧原子与二氢吡啶的1位NH形成分子内氢键,固定了侧链的走向。

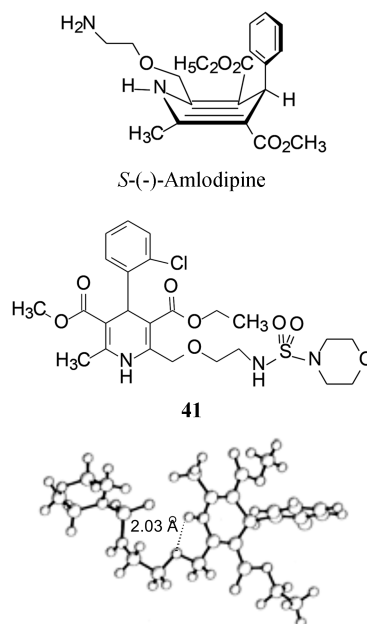
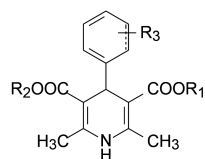


Figure 1 Crystallography of compound **41**

5 其他二氢吡啶类钙阻断剂

表3列出了氨氯地平上市前后地平类药物,可以看出这些药物的化学结构都是在二氢吡啶环的2,5的酯基和4位苯环取代基的变换,2,5-二甲基都维持不变,而只有氨氯地平的2位含有胺烷基链。

Table 3 Names and structures of "dipine" calcium channel blockers



Drug	R ₁	R ₂	R ₃	Drug	R ₁	R ₂	R ₃
Nimodipine	(CH ₂) ₂ OCH ₃	(CH ₃) ₂ CH	3-NO ₂	Nisodipine		CH ₃ CH ₂	2-NO ₂
Niludipine	(CH ₂) ₂ OEt	EtO(CH ₂) ₂	3-NO ₂	Manidipine		CH ₃	3-NO ₂
Nitrendipine	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3-NO ₂	Isradipine	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
Dorodipine	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂		Lacidipine	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂	
Felodipine	CH ₃	CH ₃ CH ₂	2,3-Cl ₂	Lercandipine		CH ₃	3-NO ₂