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。

临床可供选择的降压药种类繁多, 包括有钙拮抗剂 (地平类)、血管紧张素转化酶抑制剂 (普利类)、血管紧张素II受体 ($AT_1$) 拮抗剂 (沙坦类)、内皮素受体 ($ET_A$) 拮抗剂 (生坦类)、利尿降压类 (噻嗪类)、$\beta$受体阻滞剂 (洛尔类) 以及血管扩张剂 (地尔类) 等等。研制新的降压药倘无疗效特点, 很难入市。美国BMS公司研制的本品司帕生坦是$AT_1$和$ET_A$双功能拮抗剂, 从20世纪90年代启动研究$ET_A$拮抗剂发现磺酰氨基噻唑苗头化合物到2023年双靶标药物司帕生坦上市, 历时30年, 完全是依赖于药物化学构效关系的实验过程。司帕生坦的结构借用了$AT_1$拮抗剂厄贝沙坦的重要片段, 是基于两个受体的结合域的相似性, 在联苯骨架上做部分“移栽”, 而且司帕生坦对两个受体有相近的活性强度, 这对剂量设计和用药是非常重要的。本品除作为降压药外, 更有减少免疫球蛋白A肾病 (IgAN) 和局灶节段性肾小球硬化症患者的蛋白尿, 是第一个减少IgAN蛋白尿的非免疫抑制的首创性药物。 (编者按)

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0445

# 作用于双靶标的首创性抗高血压药物司帕生坦

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 引言

高血压是多因素引起的心血管疾病, 如今有多种类型降压药, 由于单一药物难以控制多数患者血压, 人们致力于研制作用于双靶标降压药, 以适应于更大的患者群。人体血管紧张素II (angiotensin II, Ang-II) 和内皮素I (endothelin 1, $ET_1$) 是强力收缩血管的两个内源性多肽, 二者与高血压发病机制密切相关: 高水平Ang-II可促进$ET_1$的合成和收缩血管作用; 而提高$ET_1$水平又增高Ang-I的合成和血管收缩, 这种双向正反馈机制显然成为治疗高血压的理想靶标。实验动物表明, 同时阻断肾素−血管紧张素系统 (主要由Ang-II作用于$AT_1$受体) 和内皮素系统 (主要由$ET_1$作用于$ET_A$受体) 产生的降压效果和保护心血管作用优胜于只作用于单一靶标。本品上市之前, $ET_1$和$ET_A$拮抗剂作用靶标都是单一受体, 例如$AT_1$受体拮抗剂替米沙坦 (telmisartan, 2001年上市, 勃林格殷格翰)、奥美沙坦 (olmesartan, 2002上市, 日本第一/三共) 和厄贝沙坦 (irbesartan, 2007年上市, 赛诺菲安万特) 等; $ET_A$受体拮抗剂如波生坦 (bosentan, Aeethon和基因泰克, 2001年上市)、安立生坦 (ambrisentan, Gilead和GSK, 2007年上市) 和马昔腾坦 (macitentan, 2013年上市, Acterion公司), 如图1所示。$ET_A$受体拮抗剂主要用于肺动脉高压病患者。

## 2 普筛发现苗头化合物磺胺噻唑

BMS公司研制本品可追溯到20世纪90年代, 通过普筛化合物库发现抗菌药磺胺噻唑 (**1**) 可抑制 [$^{125}$I] $ET_1$与血管平滑肌细胞的结合, 随之对其他含有磺酰胺的杂环化合物进行了活性评价, 表1列出了化学结构与活性 (抑制结合的$IC_{50}$和功能活性$K_B$)。

构效关系表明, ① 化合物的结合性 ($IC_{50}$) 与功能性 ($K_B$) 呈相关性, 但低$IC_{50}$值并非呈现功能的充分条件, 如化合物**2**; ② 噻唑可用异噁唑置换, 3,4-二甲基异噁唑是良好片段; ③ 苯环对位的氨基连接有适宜体积的疏水片段是呈现功能的保障, 例如正丙基取代化合物**6**有活性, 而苄基取代化合物**8**或二甲基取代的化合物**9**无活性。

## 3 化合物的结构演化

**3.1 增加亲脂性以提高功能性拮抗活性** 保持3,4-二甲基异噁唑氨磺酰基不变, 探索多种芳香氨基片段 (内容省略), 发现萘为母核的1,5-取代模式的化合物可增强活性, 表2列出了变换1,5-取代基的化合物。构效关系表明5-二甲氨基化合物**11**的抑制结合和阻断功能活性最强。用醋酸去氧可的松 (DOCA) 造成大鼠高血压模型, 此时主动脉和肠系膜血管床的$ET_1$水平显著高于单肾切除大鼠的$ET_1$水平, 而这两种大鼠血循

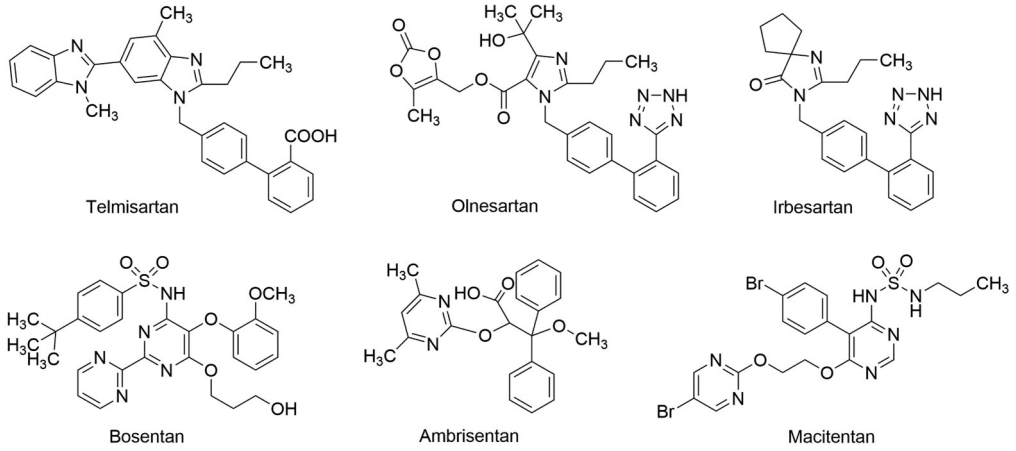
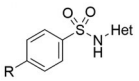
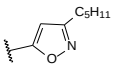
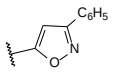



**Figure 1** The structures of marketed drugs of $AT_1$ and $ET_A$ receptor antagonists

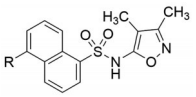
**Table 1** *N*-Heterocyclic-benzenesulfonamide analogs



| Compd. | Het | R | $IC_{50}$ /μmol·L$^{-1}$ | $K_B$ /μmol·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|
| **1** |  | $NH_2$ | 69 | > 100 |
| **2** |  | $NH_2$ | 0.78 | > 100 |
| **3** |  | $NH_2$ | 28 | – |
| **4** |  | $NH_2$ | > 32 | – |
| **5** |  | $NH_2$ | > 32 | – |
| **6** |  | $NH(CH_2)_2CH_3$ | 27 | 40 |
| **7** |  | OH | 9.2 | 100 |
| **8** |  | $NHCH_2C_6H_5$ | 9.8 | > 100 |
| **9** |  | $NH(CH_3)_2$ | 84 | – |
| **10** |  | CN | > 32 | – |

环中 $ET_1$ 水平相同, 提示 DOCA 大鼠的高血压模型源自组织器官中的高水平 $ET_1$。用 DOCA 造模大鼠一次灌胃化合物 **11**, 第一小时的动脉血压比对照组降低 25%, 12～24 h 后仍低于对照组 12%, 表明 **11** 是可口服吸收的作用于 $ET_A$ 受体的拮抗剂 (Stein PD, Hunt JT, Floyd DM, et al. The discovery of sulfonamide endothelin antagonists and the development of the orally active

**Table 2** 5-Substituted *N*-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalenesulfonamides



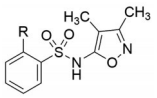
| Compd. | R | $IC_{50}$/μmol·L$^{-1}$ | $K_B$/μmol·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| **11** | $NH(CH_3)_2$ | 0.15 | 0.52 |
| **12** | $NHCOCH_3$ | 0.88 | 11 |
| **13** | $CH_2N(CH_3)_2$ | 2.8 | 20 |
| **14** | $NH_2$ | 4.0 | > 10 |
| **15** | $C(=CH_2)CH_3$ | 5.7 | – |
| **16** | $OCH_3$ | 6.5 | – |
| **17** | OH | 7.8 | 100 |
| **18** | COOH | 18.0 | – |
| **19** | H | 20.0 | – |

$ET_A$ antagonist 5-(dimethylamino)-*N*-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-l-naphthalenesulfonamide (BMS-182874). J Med Chem, 1994, 37: 329−331; Stein PD, Floyd DM, Bisaha S, et al. Discovery and structure-activity relationships of sulfonamide ETA-selective antagonizes. J Med Chem, 1995, 38: 1344−1354)。

**3.2 联苯磺酰胺化合物** 探索苯磺酰氨基杂环的构效关系, 发现磺酰基的邻位若有取代可提高活性, 表 3 列出的 2-取代化合物无论是拉电子或者推电子都提高活性, 推测 2 位取代基的位阻使分子的构象发生了有益的改变, 其中 2-联苯基化合物 **27** 的活性显著提高, 甚至超过化合物 **11** 的活性。因而以 2-联苯磺酰氨基异噁唑为骨架, 对其中一个苯环作取代基变换, 合成的化合物列于表 4。

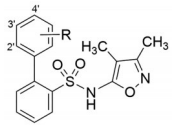
构效关系显示, ① 鉴于高活性的 **11** 有二甲氨基取代, 在联苯的 2′、3′和 4′连接该基团, 化合物 **29**、**33** 和 **35** 的活性都低于无取代的 **27**; 但 2′-和 3′-$NH_2$ (**28** 和 **32**) 的活性强于 **27**, 推测此处的氢键给体有利于提高活性; ② 4′位甲基取代 (**37**) 有利于活性, 进而变换不同

**Table 3** Structure and activity of *o*-substituted *N*-isoxazolylbenzenesulfonamide compounds



| Compd. | R | $K_i$/μmol·L$^{-1}$ | Compd. | R | $K_i$/μmol·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| **20** | Br | 8.0 | **24** | $CF_3$ | 0.7 |
| **21** | F | 4.7 | **25** | $CH(CH_3)_2$ | 0.6 |
| **22** | $NH_2$ | 5.9 | **26** | OPh | 2.1 |
| **23** | $NO_2$ | 3.5 | **27** | Ph | 0.09 |

**Table 4** SAR of *N*-isoxazolylbiphenylsulfonamide derivatives



| Compd. | R | $ET_A$ | | $ET_B$ |
|---|---|---|---|---|
| | | $K_i$/μmol·L$^{-1}$ | $K_B$/μmol·L$^{-1}$ | $K_B$/μmol·L$^{-1}$ |
| **27** | H | 0.09 | 7.6 | > 200 |
| **28** | 2′-$NH_2$ | 0.016 | 1.7 | > 200 |
| **29** | 2′-$N(CH_3)_2$ | 0.103 | 10 | > 200 |
| **30** | 2′-$NO_2$ | 0.14 | 30 | > 200 |
| **31** | 2′-$CH_2OH$ | 0.04 | 0.62 | > 200 |
| **32** | 3′-$NH_2$ | 0.062 | 9.0 | > 200 |
| **33** | 3′-$N(CH_3)_2$ | 0.112 | 7.9 | > 200 |
| **34** | 3′-$CH_2CH(CH_3)_2$ | 0.19 | 1.0 | 5.6 |
| **35** | 4′-$N(CH_3)_2$ | 0.054 | 4.9 | 6.0 |
| **36** | 4′-COOH | 4.4 | Not test | > 200 |
| **37** | 4′-$CH_3$ | 0.055 | 5.9 | 23 |
| **38** | 4′-$CH_2CH_2CH_3$ | 0.028 | 1.0 | 15 |
| **39** | 4′-$CH_2CH(CH_3)_2$ | 0.018 | 0.21 | 1.7 |
| **40** | 4′-$CH(CH_3)_2$ | 0.050 | 2.8 | 19 |
| **41** | 4′-$CH_2CH_2CH_2CH_3$ | 0.037 | 1.2 | 1.9 |
| **42** | 4′-$C(CH_3)_3$ | 0.061 | 2.0 | 15 |
| **43** | 4′-$CH_2C(CH_3)_3$ | 0.11 | 1.6 | 4.1 |
| **44** | 4′-$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ | 0.080 | 0.53 | 30 |
| **45** | 4′-$OCH_3$ | 0.033 | 2.4 | 250 |
| **46** | 4′-$OCH(CH_3)_2$ | 0.017 | 0.32 | 1.5 |
| **47** | 4′-$OCH_2CH(CH_3)_2$ | 0.032 | 1.3 | 2.8 |
| **48** | 4′-$OCH_2C_6H_5$ | 0.19 | 1.0 | 8.4 |
| **49** | 4′-$NHCH(CH_3)_2$ | 0.05 | 2.6 | 17 |
| **50** | 4′-$N(CH_3)CH(CH_3)_2$ | 0.06 | 0.88 | 20 |
| **51** | 4′-$OCH(CH_3)_2$ | 0.039 | 0.33 | 5.7 |
| **52** | 4′-$SOCH(CH_3)_2$ | 0.11 | 16 | 170 |
| **53** | 4′-$SO_2CH(CH_3)_2$ | 0.56 | Not test | > 200 |

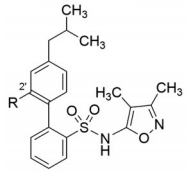
的烷基, 活性最强的是**39**, 对受体结合和功能活性都较强。但3′-异丁基**34**的活性低于**39**大约10倍, 提示对位局域的亲脂性是重要的, 而非整体分子的亲脂性作用。再加大烷基如**40**～**44**, 活性反而降低, 提示要求有限定的体积; ③ 4′-烷基对$ET_B$的也有一定的活性, 但对$ET_A$的选择性仍高达100倍; ④ 4′-烷氧基的构效关系与烷基相似, 但功能活性低于4′-烷基; ⑤ 4′-烷氨基、烷硫基和烷磺酰活性低, 羧基更低, 受体在此处不容负离子。

**3.3 联苯基用联芳杂环-苯基的替换** 联苯上面的苯环用2-或3-吡啶、2-嘧啶、2-或3-噻吩或2-吲哚置换, 得到的*N*-异噁唑磺酰氨基化合物的受体结合和功能活性都不如联苯系列 (结构与数据省略) (Murugesan N, Gu Z, Stein PD, et al. Biphenylsulfonamide endothelin receptor antagonists. 3. Structure-activity relationship of 4′-heterocyclic biphenylsulfonmides. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 517−520)。

**3.4 异噁唑环的变换** 保持4′-异丁基联苯骨架不变, 将3,4-二甲基异噁唑换作吡嗪或嘧啶, 或用大烷基置换甲基, 或去掉3-甲基都使活性降低 (结构与数据省略), 所以3,4-二甲基异噁唑是优选的片段。

**3.5 联苯的2′位取代基的变换** 化合物**28**是2′-氨基联苯化合物比无氨基的**27**活性高5倍, 推测此处的$NH_2$可能作为氢键供体或接受体而起作用。因此在4′-异丁基联苯系列合成了2′-氨基或氨基的衍生物和电子等排物, 以探索增加新的结合位点, 结构与活性列于表5。结果表明引入2′-$NH_2$, **54**的活性强于**39**大约3倍, 但2′-甲氨基**55**活性降低, 二甲氨基**56**尤甚, 佐证了NH的氢键贡献。2′-乙氨基**57**与**54**相近, 但再增大烷基 (**58**, **59**) 活性降低。羧甲基、甲酰氨基和甲基脲基化合物 (**61**、**62**和**63**) 的活性都较低。2′位用非氮基团取代, 有意义的是羟基化合物**66**的高活性, 而甲氧基**65**活性低,

**Table 5** 2′-Substituted-4′-isobutylbiphenyl derivatives

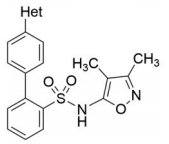


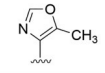
| Compd. | R | $ET_A$ | | $ET_B$ |
|---|---|---|---|---|
| | | $K_i$/μmol·L$^{-1}$ | $K_B$/μmol·L$^{-1}$ | $K_B$/μmol·L$^{-1}$ |
| **39** | H | 0.018 | 0.21 | 1.7 |
| **54** | $NH_2$ | 0.004 7 | 0.12 | 1.7 |
| **55** | $NHCH_3$ | 0.014 | 0.08 | 2.2 |
| **56** | $N(CH_3)_2$ | 0.33 | 1.0 | > 100 |
| **57** | $NHCH_2CH_3$ | 0.006 3 | 0.73 | 1.4 |
| **58** | $NHCH_2CH_2CH_3$ | 0.029 | 0.28 | 3.7 |
| **59** | $NHCH(CH_3)_2$ | 0.034 | 0.38 | 2.9 |
| **60** | $NHCH_2CH_2OH$ | 0.006 4 | 0.24 | 1.6 |
| **61** | $NHCH_2COOH$ | 0.089 | 0.1 | 12 |
| **62** | NHCHO | 0.017 | 0.68 | 6.9 |
| **63** | $NHCONHCH_3$ | 0.043 | 0.93 | 5.4 |
| **64** | F | 0.020 | 0.56 | 12 |
| **65** | $OCH_3$ | 0.074 | 2.0 | 54 |
| **66** | OH | 0.008 | 0.37 | 9.8 |
| **67** | $CH_3$ | 0.005 | 0.44 | 19 |
| **68** | $CH_2OH$ | 0.02 | 0.24 | 1.3 |
| **69** | COOH | 1.5 | Not test | 26 |
| **70** | $CONH_2$ | 0.1 | 2.4 | 12 |
| **71** | $CH_2NH_2$ | 0.1 | 1.9 | 9.6 |
| **72** | $CH_2NHCHO$ | 0.002 | 0.11 | 1.2 |

再一次说明氢键供体的重要性。无氢键作用的2′-甲基化合物**67**的结合作用也较强, 推测是维持了联苯较有利的结合构象, 但其功能活性降低。2′-羧基**69**和氨甲基**71**的活性很弱, 是因为带有电荷, 为$ET_A$受体所不容。然而将**71**的2′-$NH_2$甲酰化**72**的活性和功能大增, 是本系列活性最强的化合物。**71**的信息为以后的优化所借鉴 (Dascal D, Nirula V, Lawus K, et al. Shared determinants of receptor binding for subtype selective, and dual endothelin-angiotensin antagonists on the $AT_1$ angiotensin II receptor. FEBS Lett, 1998, 423: 15−20)。

**3.6 联苯的4′-取代基变换** 4′-异丁基联苯磺酰氨基二甲异噁唑 (**39**) 是高活性与选择性的$ET_A$受体拮抗剂, 4′位大于或小于异丁基的烷基都降低活性, 下面是探索4′-芳杂环取代对活性的影响, 合成的化合物列于表6。构效关系显示4′位被2-噁唑取代, 化合物**73**的结合与功能活性都优于异丁基**39**, **54**对$ET_A$的选择性也很高。噁唑环上连接甲基或二甲基, 都使得活性降低, 说明取代基体积加大不利于活性。4-噁唑化合物**79**与**73**活性相似, 有甲基取代仍降低活性。5-噁唑化合物**82**活性低于**73**和**79**。**73**代号为BMS193884, 确定为候选化合物, 拟研制成治疗充血性心力衰竭药物。但后来改变了研制策略为双靶标的目标物, **73**成为研制的起始化合物 (Murugesan N, Gu Z, Stein PD, et al. Biphenylsulfonamide endothelin receptor antagonists. 2. Discovery of 4′-oxazolyl biphenylsulfonamides as a new class of potent, highly selective $ET_A$ antagonists. J Med Chem, 2000, 43: 3111−3117)。

**Table 6** 4′-Heterocyclic substitution of *N*-isoxazolylbiphenylsulfonamide derivatives




| Compd. | Het | $ET_A$ | | $ET_B$ |
|---|---|---|---|---|
| | | $K_i$/nmol·L$^{-1}$ | $K_B$/nmol·L$^{-1}$ | $K_i$/nmol·L$^{-1}$ |
| **39** | 4′-$CH_2CH(CH_3)_2$ | 18 | 210 | 1 700 |
| **73** |  | 1.4 | 19 | 18 700 |
| **74** |  | 2 | 18 | 100 000 |
| **75** |  | 11 | 140 | 12 000 |
| **76** |  | 16 | 230 | 12 000 |
| **77** |  | 2 | Not test | 94 000 |
| **78** |  | 19 | 320 | 34 000 |
| **79** |  | 0.5 | 20 | 20 000 |
| **80** |  | 70 | 2 500 | 94 000 |
| **81** |  | 4.7 | 47 | 110 000 |
| **82** |  | 3.7 | 58 | 78 000 |

## 4 作用于双靶标的化合物优势和可能性

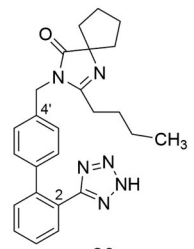
**4.1 动物同时给$AT_1$和$ET_A$拮抗剂的优势** 动物实验表明, 同时给$AT_1$和$ET_A$受体拮抗剂降低血压有叠加效应, 例如高血压犬单独给氯沙坦 ($AT_1$拮抗剂) 或波生坦 ($ET_A$拮抗剂) 降压幅度为20 mmHg, 而同时给药降压40 mmHg (Massart PE, Hodeige DG, Van Mechelen H, et al. Angiotensin II and endothelin-1 receptor antagonists have cumulative hypotensive effects in canine Page hypertension. J Hypertens, 1998, 16: 835−841), 伴有心力衰竭的高血压大鼠同时给$AT_1$和$ET_A$拮抗剂可阻止高血压和心肌扩大, 而单独用一种药没有作用 (Bohlender J, Gerbaulet S, Kramer J, et al. Synergistic effects of $AT_1$ and $ET_A$ receptor blockade in a transgenic, angiotensin II-dependent, rat model. Hypertension, 2000, 35: 992−997)。

**4.2 设计双功能分子的根据** 用定点中间氨基酸交换方法研究了具有双功能拮抗作用的化合物*N*-(苄氧羰基)-*L*-苯丙氨酸甲酯对内皮素和血管紧张素II受体的分子识别和结合模式, 发现两个受体具有相似性。比较图1所列的沙坦类和生坦类 (分别为$AT_1$和$ET_A$受体拮抗剂) 的化学结构可看出, 都是以联芳基为骨架, 而且在环的邻位含有酸性基团 (羧基、四唑基或芳氨磺酰基), 这个共有的药效团映射了对两个受体结合部位的相似性, 提供了设计双靶标分子的结构根据。

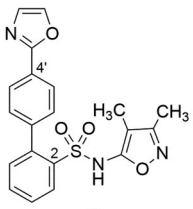
**4.3 片段整合策略设计$AT_1$和$ET_A$双受体拮抗剂** 上市的沙坦类$AT_1$拮抗剂大都是在2位含有酸性基团的联苯骨架, 酸性基团可以是羧基、四唑基或磺酰氨基, 例如厄贝沙坦 (**83**, irbesartan) 四唑环上氢的非定域化而呈现酸性 (p$K_a$大约4), 4′位的环状结构和疏水性也是必要的药效团, 这是$AT_1$拮抗剂的普遍特征, 但沙坦类对$ET_A$没有活性。

**73**是$ET_A$强效抑制剂, 联苯结构与磺酰氨基异噁唑是必需片段, 虽然2-磺酰氨基有一定的酸性, 却没有抑制$AT_1$的活性。为了设计双功能分子, 拼合**73**和**83**

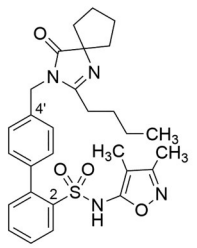
的药效团构建了化合物**84**和在2′位引入酰化脂肪胺片段的**85**。表7比较了这4个化合物的活性。结果表明, **85**具有双重抑制活性, 对$AT_1$和$ET_A$的活性分别为10和1.9 nmol·L$^{-1}$, 而与$AT_2$和$ET_B$亚型的结合作用$K_i$ > 10 μmol·L$^{-1}$, 说明有较高的选择性。清醒高血压大鼠灌胃**85**, 呈现的降低血压作用证明是同时抑制$AT_1$和$ET_A$双靶标实现的, 但作用强度不如厄贝沙坦和**73**, 而且犬和猴的口服生物利用度很低, $F$ < 10% (Murugesan N, Tellew JE, Gu Z, et al. Discovery of *N*-isoxazolyl biphenylsulfonamides as potent dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists. J Med Chem, 2002, 45: 3829−3835)。



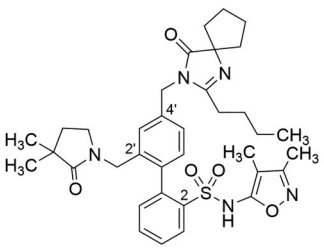
**83**



**73**



**84**



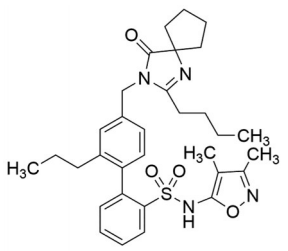
**85**

**Table 7** Comparison of dual antagonist activity of designed compounds

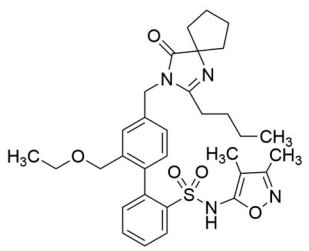
| Compd. | $AT_1/K_i$ /nmol·L$^{-1}$ | | $ET_A/K_i$ /nmol·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| | Rat | Human | |
| **73** | 1.4 | > $10^4$ | > $10^4$ |
| **83** | 0.8 | 1.1 | > $10^4$ |
| **84** | 4.7 | Not test | 39 |
| **85** | 10 | 6.9 | 1.9 |

**4.4 进一步优化结构** 优化**85**的目标有两个: 提高抑制$AT_1$和$ET_A$的活性强度, 改善药代动力学特别是生物利用度。优化的结构位点是2′位的基团和2位的异噁唑环。内容是降低相对分子质量和氢键供体或接受体, 以有利于吸收。

经过合成大量2′-取代的化合物并评价活性和药代性质, 选出化合物2′-丙基**86**和2′-乙氧甲基化合物**87**。与前述的化合物**73**、**83**和**85**作体内外活性比较, 体内模型是大鼠预灌胃30 μg·kg$^{-1}$受试化合物, 再分别注射AT-II或ET造成短暂的高血压状态, 测定血压变化。表8列出了化合物的活性和药代参数。



**86**



**87**

结果表明, **86**和**87**对$AT_1$和$ET_A$的抑制作用都很强, 抑制$AT_1$活性优于或近于厄贝沙坦**83**的活性, 抑制$ET_A$的受体虽不如**85**, 但血液循环中分布和透入细胞的能力明显优于**85**。然而**86**的猴口服生物利用度很低 ($F$ = 5%), 细胞透过率却很好, 提示可能因为肠道和肝脏的首过效应 (代谢) 所致, 代谢位点是2位侧链上的5-异噁唑环, 研究表明, 大鼠胃肠道的细菌可酶促裂解5-异噁唑环, 而对3-异噁唑没有作用, 因而合成了化合物**88**和**89** (Murugesan N, Gu Z, Spergel S, et al. Biphenylsulfonamide endothelin receptor antagonists. 4. Discovery of *N*-[[2′-[[(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-amino] sulfonyl]-4-(2-oxazolyl)[1,1′-biphenyl]-2-yl]methyl]-*N*, 3,3-trimethylbutanamide (BMS-207940), a highly potent and orally active $ET_A$ selective antagonist. J Med Chem, 2003, 46: 125−137)。

3-异噁唑连接的化合物**88**和**89**是**86**和**87**的同分异构体, 与磺酰氨基连接的位置不同, 体外对两个受体的活性差异变化不大, 但在大鼠血液中的存留时间明显延长, 意味着降低了首过效应的代谢作用, 尤其是化合物**89** (表9)。

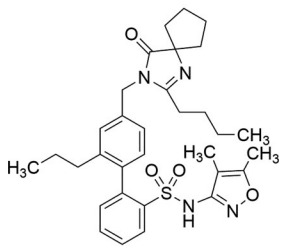
进而对**89**作深入的大鼠降压作用和药代动力学评价, 相同摩尔剂量下 (30 μmol·kg$^{-1}$·day$^{-1}$) 与厄贝沙

**Table 8** SAR of 2′-substituted *N*-5-isoxazolyl biphenylsulfonamide derivatives. * Orally 30 μg·kg$^{-1}$

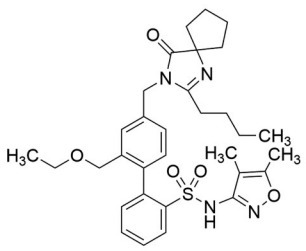
| Compd. | $AT_1/K_i$ /nmol·L$^{-1}$ | | $hET_A/K_i$ /nmol·L$^{-1}$ | AUC units*/ ATII pressor | AUC units*/ ET pressor | Caco-2/nm·s$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rat | Human | | | | |
| **73** | 1.4 | >$10^4$ | >$10^4$ | 13 500 | Inactive | 100 |
| **83** | 0.8 | 1.1 | 9 700 | Inactive | 9 700 | 250 |
| **85** | 10.0 | 6.9 | 1.9 | 5 800 | 7 900 | 30 |
| **86** | 2.6 | 5.1 | 9.3 | 15 900 | 8 600 | 240 |
| **87** | 1.4 | 0.6 | 5.4 | 13 900 | 3 900 | 170 |

**Table 9** SAR of 2′-substituted *N*-3-isoxazolyl biphenylsulfonamide derivatives

| Compd. | $AT_1$ $K_i$/nmol·L$^{-1}$ | | $hET_A$ | AUC units/ | AUC units/ |
|---|---|---|---|---|---|
| | Rat | Human | $K_i$/nmol·L$^{-1}$ | ATII pressor | ET pressor |
| **73** | 1.4 | >$10^4$ | >$10^4$ | 13 500 | Inactive |
| **83** | 0.8 | 1.1 | 9 700 | Inactive | 9 700 |
| **85** | 10.0 | 6.9 | 1.9 | 5 800 | 7 900 |
| **88** | 3.2 | 1.1 | 6.5 | 16 300 | 13 000 |
| **89** | 0.4 | 0.8 | 9.3 | 18 600 | 15 800 |



**88**



**89**

坦作比较, **89**降压幅度显著大于厄贝沙坦 (数据省略)。表 10 列出了对 3 种动物的药动学参数。此外, **89** 对 $AT_2$ 和 $ET_B$ 受体亚型作用很弱 ($K_i$ > 10 μmol·L$^{-1}$), 提示 **89** 的选择性很高 (Murugesan N, Gu Z, Fadnis L, et al. Dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists: synthesis of 2′-substituted *N*-3-isoxazolyl biphenylsulfonamides with improved potency and pharmacokinetics. J Med Chem, 2005, 48: 171−179)。

## 5 司帕生坦的批准上市

基于 **89** 对 $AT_1$ 和 $ET_A$ 的高活性和强度相近性 (宜于剂量设计)、高选择性和良好的药代动力学性质, 确定为活性化合物, 代号为 BMS-346567, 通用名为司帕生坦 (sparsentan), 经 III 期临床研究, 表明司帕生坦不仅是作用于双靶标的降压药, 而且可减少因疾病快速进展而发生的原发性免疫球蛋白 A 肾病患者的蛋白尿, 有效地减少免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 和局灶节段性肾小球硬化症患者的蛋白尿。与厄贝沙坦相比, 它是第一个减少 IgAN 蛋白尿的非免疫抑制的药物。2023 年司帕生坦经 FDA 批准在美国上市 (Komers R, Diva U, Inrig JK, et al. Study design of the phase 3 sparsentan *vs* irbesartan (DUPLEX) study in patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Kidney Intern Reports, 2020, 5: 494−502)。

**Table 10** Pharmacokinetic properties of **89**. *Data are shown as mean and SD omitted ($n$ = 3)

| Species (dose in mg·kg$^{-1}$) | Rat (6) | Dog (6.8) | Monkey (6) |
|---|---|---|---|
| Cl /mL·kg$^{-1}$·min$^{-1}$ | 1.9 | 1.3 | 13.2 |
| $V_{ss}$ /L·kg$^{-1}$ | 0.8 | 1.2 | 1.3 |
| Plasma $t_{1/2}$ /h | 4.1 | 2.4 | 13.6 |
| Mean residence time /h | 5.1 | 2.3 | 1.6 |
| $C_{max}$ /μg·mL$^{-1}$ | 12 | 11 | 1.7 |
| $t_{max}$ /h | 0.6 | 0.7 | 0.5 |
| Oral bioavailability /% | 40 | 86 | 21 |