

# 血管紧张素 II 受体拮抗剂替米沙坦研究进展

王莉清<sup>1</sup>, 陈志龙<sup>2</sup>, 张招贵<sup>1</sup>, 王建国<sup>2</sup>(1. 南昌大学化学系, 江西 南昌 330047; 2. 第二军医大学海医系毒物药物研究室, 上海 200433)

**摘要** 目的: 综述血管紧张素 II 受体拮抗剂替米沙坦研究进展。方法: 对替米沙坦构效关系、药效、药理作用、毒性以及代谢等方面进行探讨。结果与结论: 替米沙坦选择性地、不可逆转地拮抗 AT<sub>1</sub> 受体, 而对其他受体, 尤其是心血管系统的受体无影响, 是一种很好的非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂。

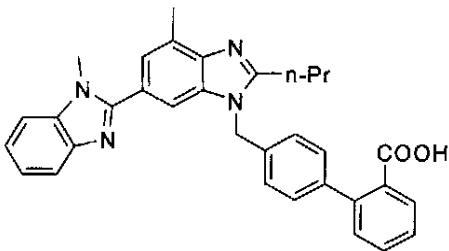
**关键词** 替米沙坦; 血管紧张素 II; 受体拮抗剂; 构效关系

中图分类号: R972 文献标识码: B 文章编号: 1006- 0111(2003)01- 0032- 04

替米沙坦是一种新型的口服非肽 Ang II 受体拮抗剂。它选择性、不可逆转地拮抗 Ang II 的 AT<sub>1</sub> 受体而不影响包括心血管调节的其它受体系统<sup>[1,2]</sup>。

替米沙坦(telmisartan), 又称 BIBR277, 系由德国贝林格·因格海姆(Boehringer Ingelheim) 公司开发的 I 类新药。1998 年 11 月 10 日, 美国食品药品监督管理局批准其片剂的上市申请, 商品名为 Mircardis, 1999 年 2 月首次在美国上市, 2000 年 2 月在英国上市。

替米沙坦的化学名为 4-[(1,4-二甲基-2-丙基[2,6-二-1-氢-苯并咪唑]-1-基)甲基]-[1,1'-二苯基]-2-羧酸, 即 4-[(1,4-二甲基-2-丙基[2,6-二-1-氢-苯并咪唑]-1-基)甲基]-[1,1'-二苯基]-2-羧酸, 分子式为 C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 相对分子质量为 514.63。它是白色无臭结晶粉末, 几乎不溶于水和 pH 3-9 的水溶液, 略溶于强酸(盐酸除外), 溶于强碱。结构式如下:



## 1 合成方法<sup>[3]</sup>

4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯与丁酰氯反应生成酰胺产物(1), 再经硝化在间位加上一个硝基, 催化氢化还原硝基成氨基得(3), (3) 环合得含咪唑环的化合物(4), 水解脱去酯基的产物(5) 与邻甲氨基

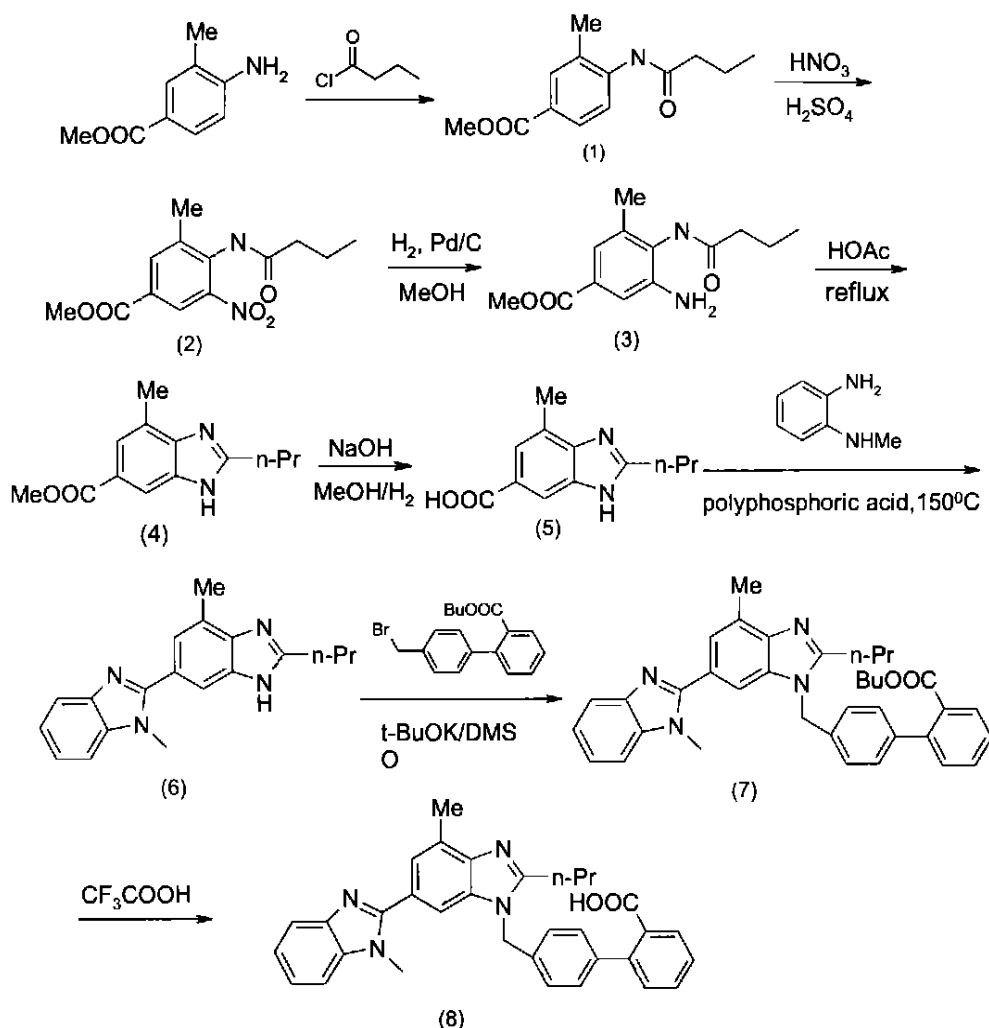
苯胺反应生成(6), (6) 在叔丁醇钾与 DMS 中与 4'-甲基溴-2-甲酸丁酯联苯反应所得产物脱去酯基即为 Telmisartan。

## 2 构效关系

Ang II 受体拮抗剂的 3 大部分结构为: 咪唑环结构, 4-亚甲基-1,1'-联苯结构, 四氮唑结构。以此为模板进行结构修饰和改造, 可得到良好的 AT<sub>1</sub> 受体拮抗剂。其中含一个附加的苯并咪唑或咪唑吡啶或吡啶的化合物是 IC<sub>50</sub> 在低纳摩尔范围内的高度活性的拮抗剂, 这些芳香杂环最重要的共同特性是其 N 原子附近有相当高的电子密度, 杂环上的 N 可作为氢键接受体, 因而使受体亲和力升高。含 4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑) 取代的替米沙坦, 用羧基取代四氮唑, 是一种口服的非常有效且具长期效应的拮抗剂<sup>[3]</sup>。在肾性高血压大鼠实验中, 口服剂量 3mg·kg<sup>-1</sup>, 降压作用可维持 24h, 作用强度与 EXP3174 相当, 是 DUP753 的 100 倍。它对大鼠肺膜的 IC<sub>50</sub> 为 3.7nM, 对兔大动脉的 K<sub>B</sub> 为 0.33nM。它依赖剂量地降低清醒的肾性高血压大鼠(0.3 和 1mg·kg<sup>-1</sup>, 口服 4d, 每天一剂) 和自发性高血压大鼠(1 和 3mg·kg<sup>-1</sup>, 每天一剂, 服用 4d) 的 MABP。4-甲基取代并不能显著地增加亲和力, 但引进它可以避免烷基化反应中的立体异构体混合。具有相似的联苯和苯并咪唑结构的有 TCV-116、CV-11974 等。TCV-116 的 C2 取代基为甲氧基, C7 为 CO<sub>2</sub>CH(Me)OCO<sub>2</sub>-Cyh 取代<sup>[4]</sup>, 它口服拮抗 Ang II 高血压效应的 ED<sub>50</sub> 值为 0.069mg·kg<sup>-1</sup>, 口服 1mg·kg<sup>-1</sup> 降压作用超过 24h, 生物利用度为 28%~33%, 吸收后在体内迅速水解成 CV11974, 作用增强, 是 EXP3174 的 10 倍<sup>[5]</sup>。联苯四氮唑型 CV11974 含有位置上模拟 EXP3174 羧酸

基团的 C7 羧酸取代基, C2 上是甲氧基取代基, 它是一种有效的体内拮抗剂 ( $K_i = 0.64 \text{ nM}$ , 对  $\text{AT}_1$  的

$\text{IC}_{50} = 28 \text{ nM}$ , 兔大动脉)<sup>[6]</sup>。



### 3 药效

体外试验证实, 替米沙坦可竞争性抑制血管紧张素 II 与大鼠肺组织中  $\text{AT}_1$  受体的结合 (阻滞常数  $k_i$  为  $3.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 但并不影响放射性标识的血管紧张素对离体大鼠肾上骨髓质中  $\text{AT}_2$  受体的结合 ( $k_i > 10000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

替米沙坦的  $\text{AT}_1$  拮抗效应大约是洛沙坦钾的 6 倍 ( $k_i$  分别为  $3.7$  和  $23.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 替米沙坦不会影响其它肽 (如内皮素) 或非肽 (如乙酰胆碱和儿茶酚胺) 配体的结合力。

替米沙坦能不可克服的可逆地拮抗离体兔主动脉组织中血管紧张素 II 引起的收缩, 离解常数为  $0.33 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

在麻醉并刺毁脑脊髓的大鼠中, 静脉注射替米沙坦  $0.1$  到  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 可使 Ang II 剂量-反应曲线随剂量非平行地右移。在麻醉的大鼠中同剂量的

替米沙坦也能依赖剂量地减少静脉注射 Ang II ( $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 引起的升压反应, 其显著拮抗效果能至少维持  $2 \text{ h}$ <sup>[7]</sup>。对于刺毁脊髓的大鼠, 拮抗效应为替米沙坦 > 坦洛沙坦 > 伊贝沙坦<sup>[8]</sup>。

口服替米沙坦显著地、依赖剂量的降低各种高血压实验模型的血压, 包括肾血管高血压大鼠<sup>[9]</sup>、自发性高血压大鼠<sup>[9,10]</sup>、钠耗竭性的猕猴<sup>[11]</sup>和转基因大鼠<sup>[12]</sup>。对清醒的大鼠静脉注射, 替米沙坦依赖剂量和时间的穿透血脑屏障, 从而拮抗由 Ang II 引起的升压效应<sup>[13]</sup>。

口服 ( $0.3$  到  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 或静脉注射 ( $0.03$  到  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 替米沙坦引起狗的利尿和排钠作用, 但不会引起钾和肌酸酐的分泌<sup>[14,15]</sup>。

通过心脏重量和心肌束的直径估计, 口服抗高血压剂量 ( $1$  和  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 替米沙坦 9wk 后心肌肥大显著减小<sup>[16]</sup>。而且, 在经替米沙坦治疗的动物中观察不到未经治疗控制的动物中严重的肾小球硬

化症和蛋白质症状<sup>[17]</sup>。

在 Ang II 的随机取样、双盲式的、安慰剂控制的包括 48 名健康男性自愿者的研究中, 单剂口服替米沙坦 20、40 和 80mg 能依剂量地拮抗高血压效应, 在 40mg 剂量时拮抗效应接近最高<sup>[18]</sup>。该剂量的药物起效时间和持续时间分别为 0.3 和 35.4h, 表明每天一次的治疗是可行的<sup>[19]</sup>。醛固酮和去甲肾上腺素水平不受替米沙坦影响, 但引起血液 Ang II 水平和血液肾素活性的补偿性增加。

#### 4 药理作用

替米沙坦是非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 通过选择性阻滞多种组织(如血管平滑肌肾上腺)中的血管紧张素 II 与 AT<sub>1</sub>受体的结合, 阻断血管紧张素 II 引起的血管收缩和醛固酮分泌, 且不依赖于 Ang II 的合成通路。它对 AT<sub>1</sub>比 AT<sub>2</sub>的亲合力约高 3000 倍, 且不抑制血管紧张素转换酶 ACE, 因此不影响对缓激肽的反应, 也不与其它激素受体和离子通道结合或产生阻断作用。口服后吸收迅速, 30min 到 1h 内达血浆峰值, 消除相 t<sub>1/2</sub> 为 24h。体外试验数据表明, 替米沙坦不可克服的拮抗性一部分同它与 AT<sub>1</sub>受体的结合分裂较慢有关<sup>[20]</sup>。

#### 5 毒性

替米沙坦是长效、高效、低毒的新型 AT<sub>1</sub>拮抗剂, 其耐受性良好, 适用于对其它降压药不能耐受或过敏的各型高血压患者。

替米沙坦毒性的早期症状是低血压和心动过速, 当副交感神经兴奋时会出现心动过缓。对于有低血压危险因素(充血性心力衰竭, 高剂量利尿剂或正在利尿治疗、透析或严重血容量不足)的高血压患者, 易出现眩晕、晕厥、体位性症状等低血压表现和发烧、淋巴结肿大、喉痛等症状, 还可能出现感觉呼吸或吞咽困难, 面部、口唇、舌、声门、喉头、肢端等部位肿胀<sup>[21]</sup>。

通过对 3700 多名(包括 1900 例治疗 6mo 以上, 至少 1300 例治疗 1 年以上)患者的考察表明, 替米沙坦不良反应轻微, 常见的不良反应包括上呼吸道感染(7%), 背痛(3%), 鼻窦炎(3%), 腹泻(3%), 嗜睡, 头晕目眩和过敏反应。下列不良反应的发生率与安慰剂相当(发生率为 1% 左右): 流感样症状、消化不良、肌痛、尿路感染、腹痛、头痛、眩晕、乏力、咳嗽、高血压、胸痛、恶心、外周水肿等。替米沙坦引起咳嗽的概率为 3%, 低于依那普利(5.6%)<sup>[22]</sup>。

#### 6 代谢

替米沙坦主要通过肝脏结合成为无活性的葡萄

糖醛酸化物, 细胞色素 P450 酶不参与其代谢。它与白蛋白和  $\alpha_1$  酸糖蛋白结合, 蛋白结合率在 99.5% 以上。在 20~160 剂量范围内呈现非线性消除, 服用 4wk 有很长的半衰期, 末端消除半衰期约为 24h, 作用持续时间至少 24h。每日一次服法的血浆蓄积指数为 1.5~2.0, 血浆总体清除率  $> 800 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。它直接作用, 很少转化, 大部分以原形药物从胆汁排出, 进入粪便。血透和血滤不能将其从体内除去。替米沙坦不可克服地抑制 Ang II 诱导的收缩。因为它能引起血清地高辛增加, 当地高辛与替米沙坦联用时应监控地高辛水平。替米沙坦与华法林联用期间华法林水平可能下降<sup>[23]</sup>。80mg 替米沙坦与 12.5mg 双氢克尿噻联用对轻中型高血压患者有很好的疗效和耐受性, 其抗高血压活性比相应的单独治疗更高<sup>[24]</sup>。

#### 7 结束语

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是调节全身血压、维持电解质体液平衡的重要内分泌系统, 其最终生理活性物质血管紧张素 II(Ang II)可通过内分泌、自分泌、旁分泌及细胞内分泌发挥各种生理效应。Ang II 的生物学效应由细胞表面的特异性受体介导, 只特异性地作用于 Ang II 受体, 对其它的酶和受体无作用。根据药理特性并经放射性氨基酸结合法测定, 可将血管紧张素受体分为 AT<sub>1</sub>和 AT<sub>2</sub>等亚型。其中 AT<sub>1</sub>受体介导绝大多数已知 Ang II 效应。与血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI 相比, AT<sub>1</sub>受体拮抗剂的优点有: ACEI 对 RAAS 的阻断是不完全的, 而 AT<sub>1</sub>受体拮抗剂对 RAAS 的阻断较 ACEI 完全; AT<sub>1</sub>受体拮抗剂对激肽酶无作用, 不会出现干咳不良反应; AT<sub>1</sub>受体拮抗剂阻断了肾素释放的负反馈调节, 故肾素释放增加, 循环 Ang II 水平升高, 这种高水平 Ang II 通过未阻断的 AT<sub>2</sub>受体将产生有利作用, 如通过 AT<sub>2</sub>受体介导的抗增殖作用、促凋亡作用和激活激肽/NO/cGMP 途径, 对心血管和肾脏起到额外的保护作用。

Ang II 受体拮抗剂疗效好、副作用小、安全可靠、没有首剂低血压效应, 更容易为高血压患者特别是老年患者所接受。据专家预测, 21 世纪初, Ang II 受体拮抗剂将支配抗高血压的药物市场。

替米沙坦是一种非肽类 Ang II 受体拮抗剂, 它对各种程度高血压患者都有临床效应, 且作用强度大、应用剂量小、作用时间长、耐受性好、谷峰(T/P)比值高( $> 80\%$ ), 是一种疗效较好的抗高血压药物。

目前我们正以替米沙坦为母体, 研究探索活性更好、口服生物利用度更高、毒副作用更小的新型 Ang II 受体拮抗剂。

参考文献:

[1] Laragh J. The Renin System and the Renal Regulation of Blood Pressure[J]. In *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed.; Seldin, K W, Giebisch G, Eds; Raven Press: New York, 1992: 1411.

[2] Hall J E, Brands M W The Renin- Angiotensin- Aldosterone Systems (Renal Mechanisms and Circulatory Homeostasis)[J]. In *The Kidney; Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed.; Seldin D W, Giebisch G Eds; Raven Press: New York, 1992: 1455.

[3] Ries U J, Mihm G, Narr B, *et al.* 6- Substituted benzimidazoles as new nonpeptide biological activity and structure- activity relationship [J]. *J Med. Chem.*, 1993, 36: 4040.

[4] Kubo K, Kohara Y, Imamiva E, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazolecarboxylic acids[J]. *J Med. Chem.* 1993, 36: 2182.

[5] Shibouta Y, Inada Y, Ojima M, *et al.* Pharmacological profile of a highly potent and long- acting angiotensin II receptor antagonist [ (2' - (1H- tetrazol- 5- yl) biphenyl- 4- yl) methyl] - 1H- benzimidazole- 7- carboxylic acid (CV- 11974), and its prodrug 1- (cyclohexyloxy- carbonyloxy) - ethyl- 2- ethoxy- 1- [2' - (1H- tetrazol- 5- yl) biphenyl- 4- yl) methyl] - 1H- benzimidazole- 7- carboxylate (TCV- 116) [J]. *J Pharmacol. Exp Ther.*, 1993, 266(1): 114.

[6] Noda M, Shibouta Y, Inada Y, *et al.* Inhibition of rabbit aortic angiotensin II receptor by CV- 11974, a new nonpeptide A II antagonist[J]. *Biochem Pharmacol.* 1993, 46: 311.

[7] Wienen W, Huel N, Van MJCA. *et al.* Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. BIBR277[J]. *Br J Pharmacol* 1993, 110: 245.

[8] Balt JC, Mathy MJ, Pfaffendorf M, *et al.* Inhibition of angiotensin II- induced facilitation of sympathetic neurotransmission in the pithed rat: a comparison between losartan, irbesartan, telmisartan, and captopril[J]. *J Hypertens.* 2001, 19(3): 465.

[9] van Meel JCA, Huel N, Entzeroth M, *et al.* Antihypertensive effects of the angiotensin receptor antagonist. BIBR277, in conscious renal hypertensive and spontaneously hypertensive rats [abstract][J]. *Br J Pharmacol.* 1993, 108 (Suppl) : 191

[10] Wienen W, Entzeroth M, Diederens W, *et al.* Pharmacology and antihypertensive effects of telmisartan. An AT<sub>1</sub>- selective angiotensin II receptor antagonist [poster][C]. 1st International Symposium on Angiotensin II Antagonism: 1997 28 - Oct 1: London.

[11] Winquist R, Panzenbeck M, Madwed J, *Et al.* The effects of BIBR277, an angiotensin II type I (AT<sub>1</sub>) receptor antagonist in conscious monkeys [abstract][J]. *FASEB J* 1994, 188 (Pt2): A882

[12] van Meel JCA, Redemann N, Haigh RM. Hypotensive effects of the angiotensin II antagonist telmisartan in conscious chronically- instrumented transgenic rats[J]. *Arzneimittel Forschung* 1996, 46: 755.

[13] Gohlke P, Weiss S, Jansen A, Wienen W, *et al.* AT<sub>1</sub> receptor antagonist telmisartan administered peripherally inhibits central responses to angiotensin II in conscious rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 , 298(1): 62.

[14] Schierok H, Pairet M, Huel N, *et al.* Effects of telmisartan, a new angiotensin AT<sub>1</sub> receptor antagonist., on renal excretory function in conscious dogs [abstract][C]. 1st International Symposium on Angiotensin II Antagonism: 1997, 28- Oct 1: London.

[15] Schierok H, Pairet M, Huel N, *et al.* Effects of telmisartan on renal excretory function in conscious dogs [J]. *J Int Med Res.* 2001, 29(2): 131.

[16] Bohm M, Lippoldt A, Wienen W, *et al.* Reduction of cardiac hypertrophy in TGR (mREN2) 27 by angiotensin II receptor blockade[J]. *Mol Cell Biochem.* 1996, 163/164: 217.

[17] Bohm M, Lee MA, Kreutz R, *et al.* Angiotensin II receptor blockade in TGR (mREN2) 27: effects of renin- angiotensin system gene expression and cardiovascular functions[J]. *J. Hypertens* 1995, 13: 891.

[18] Neutel J M. Use of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the selective angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, and other antihypertensive drugs [J]. *Blood - Press - Monit.* 2000; 5 Suppl 1: S35- 40 .

[19] Van Heiningen PNM, van Lier JJ, *et al.* Single dose study on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the angiotensin II antagonist BIBR0277SE [abstract][J]. *Pharm. World Sci* 1994 Jun 10. 16 Suppl. D: D4.

[20] Maillard Marc P, Perregaux Christine, Centeno Catherine, *et al.* In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist[J]. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep, 302(3): 1089.

[21] Anon. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. *Arch Intern Med.* 1997, 157: 2413

[22] Dunselman P H. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators[J]. *Int- J- Cardiol.* 2001; 77(2-3): 131- 8: discussion 139.

[23] Karen J, McClellan and Anthony Markham , *Telmisartan*[J]. *Drugs.* 1998, 56(6): 1039.

[24] McGill J B, Reilly P A. Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate hypertension. *Clin - Cardiol.* 2001 Jan, 24(1): 66.