含芳氧乙胺结构异喹啉衍生物的合成及降压活性

孙宏斌 朱继文[1] 倪沛洲[1] 夏 霖[1]

(药物化学研究室;[1]有机化学教研室)

摘 要 为了寻找新的活性强、毒副作用小的 α_1 受体阻断剂,设计合成了 27 个未见文献报道的含芳氧乙胺结构的异喹啉衍生物,结构经元素分析和光谱数据确证。对部分化合物进行了降压活性实验,多数化合物显示不同程度的降压活性。

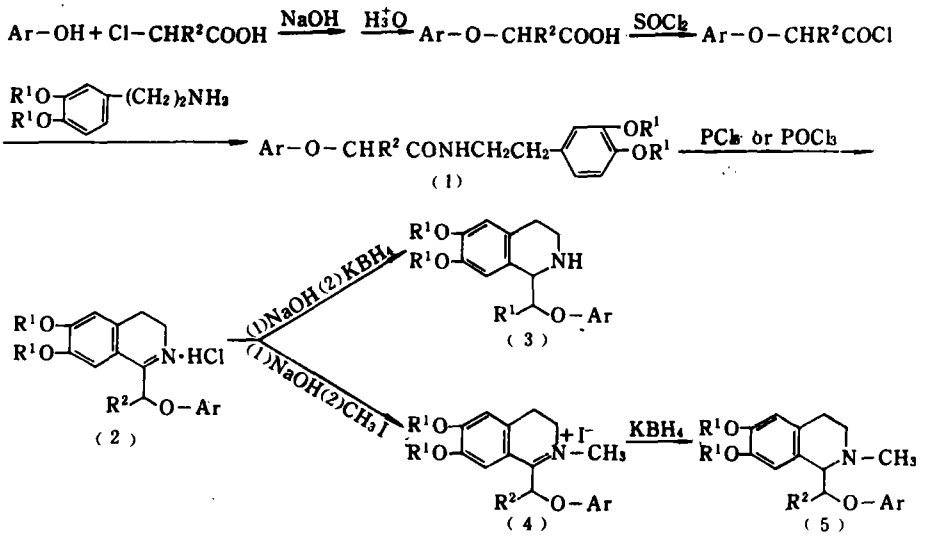
关键词 α_1 受体阻断剂;异喹啉衍生物;芳氧乙胺结构;降压活性

由于多种原因,α_1 受体阻断剂哌唑嗪未被经常用于高血压的一线治疗。随着这类药物的其它成员的问世,有关 α_1 受体阻断剂在疗效和安全性上均优于其它类抗高血压药物的报道不断出现[1-3]。在现有的 α_1 受体阻断剂中,有一类是含芳氧乙胺结构的开链异喹啉衍生物[4,5]。有报道认为芳氧乙胺结构是 α_1 受体阻断剂的一个母体结构[6]。此外,我们还注意到一些异喹啉衍生物具有钙拮抗和 α 受体阻断活性[7]。基于以上事实,根据拼合原理,我们设计了三种类型的化合物,以期获得新型抗高血压药。

在合成 I 型和 II 型化合物时,我们采用了 Bischler- Napieralski 环合法[8](见 Chart I)。合成 III 型化合物时,采用了两条途径。一条途径是先合成四氢异喹啉母核,再进行 *N*-烷基化反应。该法反应的收率很低(见 Chart II)。另一途径是先合成 *N*-烷基取代的苯乙胺类化合物,再经 Bischler-Napieralski 环合或 Pictet-Spengler 环合[9]得到 III 型化合物(见 Chart III)。

本文报道了 27 个化合物,均未见文献报道,结构经元素分析和光谱数据确证。理化数据见表 1。

Chart I



收稿日期 1993-01-11

Chart Ⅰ

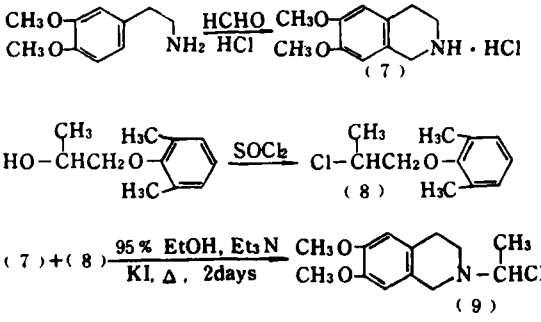
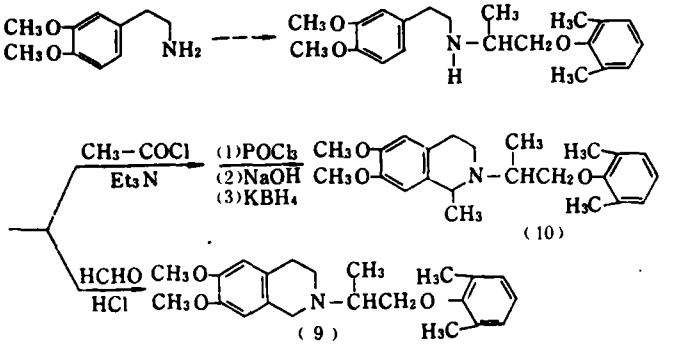
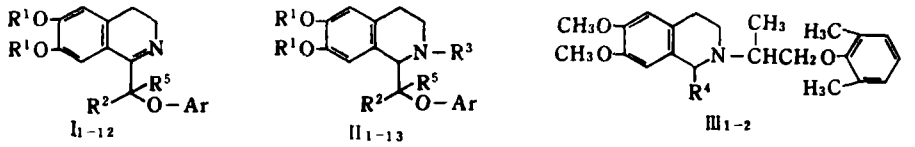
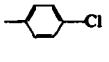


Chart Ⅱ

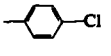
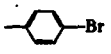
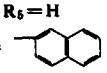


Tab 1. Structures, physical properties and spectral data of compounds (Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ)

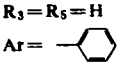
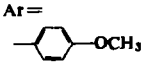
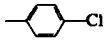
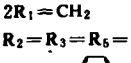
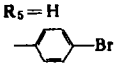
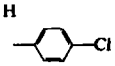
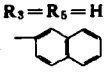


Compd.	Structure	Formula	mp, C (Solv.)	Yield, %	Anal., %			^{1}HNMR, δ ppm	MS, *m/e*	IR, KBr, cm^{-1}
						Calcd	Found			
I_1	$R_1=CH_3$	$C_{19}H_{21}NO_3$	119-121	69.1	C	63.95	64.39	2.15(s,3H),3.3(m,	311(M^+)	2967
	$R_2=R_5=H$	· HCl	EtOH		H	6.45	6.57	4H)3.8(s,3H),3.86	296	1655
	Ar= 	$\cdot\frac{1}{2}H_2O$			N	3.92	3.91	(s,3H)4.66(s,2H)	280(100%)	1605
								6.59-7.2(m,6H)	191	1340
I_2	$R_1=R_2=R_5$	$C_{20}H_{22}ClNO_3$	184.5-185	73.5	C	60.61	60.92	1.89 (s, 6H), 3.35	359(M^+)	3005
	$=CH_3$	· HCl	Acetone		H	5.81	5.83	(m, 4H), 3.73 (s,	232(100%)	1630
	Ar= 				N	3.54	3.64	3H), 3.9 (s, 3H)	191,128	1600
								6.82-7.3(m,6H)		1280

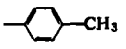
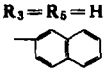
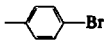
(*Continued Tab* 1.)

Compd.	Structure	Formula	mp, ℃ (Solv.)	Yield, %	Anal., %		¹HNMR, δ ppm	MS, *m/e*	IR, KBr, cm⁻¹
					Calcd	Found			
I_3	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{21}NO_3$ · HCl	167-168 (dec.) Acetone	70.4	C 65.61 H 6.33 C 4.03	65.61 6.26 3.76	1.65(d,3H),3.3(m, 4H),3.88-3.94(2s, 6H),6.33(q,1H) 7.02-7.43(m,7H)	311(M^+) 296(100%) 218,191	3020 1630 1600 1270
I_4	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{20}ClNO_3$ · HCl	197-197.5 (dec.) EtOH-Et_2O	71.4	C 59.69 H 5.50 N 3.66	59.83 5.63 3.66	1.82-1.89(d,3H), 3.4(m,4H),3.99(s, 6H),6.4(q,1H) 7.14-7.29(m,6H)	345(M^+) 330 218(100%) 191	3005 1650 1600 1340
I_5	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{19}Cl_2NO_3$ · HCl · $\frac{3}{4}$i-C_3H_7OH	124-126 (dec.) i-C_3H_7OH	59	C 55.25 H 5.63 N 3.03	55.22 5.93 3.11	1.82(d,3H),3.5(m, 4H),3.92-3.98(2s, 6H),6.31(q,1H)- 7.08-7.76(m,5H)	380(M^+) 365,218 191	3040 2840 1650 1600 1280
I_6	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{23}NO_3$ · 1 $\frac{1}{2}$($C_2H_2O_4$ · H_2O)	144-145 H_2O	49.1	C 60.66 H 6.37 N 3.08	60.88 6.33 3.35	1.88(d,3H),2.3(s, 3H),3.5(m,4H) 3.96(s,3H),3.98(s, 3H),6.4(q,1H),6.8- 7.2(m,6H)	325(M^+) 310(100%) 218 191	3580 3420 1720 1650 1600
I_7[a]	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{21}H_{26}INO_3$	182-183 (dec.) EtOH	83.7	C 53.96 H 5.57 N 3.0	53.79 5.59 3.01	1.96(d,3H),2.2(s, 3H),3.4(m,4H) 3.89(s,3H),4.01(s, 3H),4.13(s,3H),6.1 (q,1H),6.7-7.06 (m,6H)	340(M^+) 325,206 142(100%)	2930 1630 1600 1280
I_8[a]	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{23}BrINO_3$	171-173 (dec.) EtOH	85.7	C 45.11 H 4.32 N 2.63	44.98 4.34 2.71	1.55(d,3H),3.35 (m,4H),3.91-3.98 (2s,6H),4.19(s, 3H),5.8(q,1H) 6.73-7.46(m,6H)	405(M^+) 390 206 142(100%)	3005 1630 1600 1280
I_9	$2R_1=CH_2$ $R_2=R_5=H$ Ar= 	$C_{21}H_{17}NO_3$ · HCl	188-189 (dec.) MeOH -Et_2O	68.5	C 68.57 H 4.90 N 3.81	68.38 5.09 4.07	3.09(t,2H),3.9(t, 2H) 5.77(s,2H) 6.25(s,2H),7.12- 7.97(m,9H)	331(M^+) 188,175 144	3030 1670 1600 1280
I_{10}	$2R_1=CH_2$ $R_2=R_5=H$ Ar= 	$C_{17}H_{15}NO_3$ · HCl · $\frac{1}{2}H_2O$	198-200 (dec.) EtOH	48.8	C 62.48 H 5.21 N 4.29	62.74 5.28 4.60	3.09(t,2H),3.95(t, 2H),5.63(s,2H) 6.19(s,2H),6.82- 7.67(m,7H)	281(M^+) 266,188 175	3040 1660 1600 1280
I_{11}	$R_1=CH_3$ $R_2=R_5=H$ Ar= 	$C_{22}H_{21}NO_3$ · HCl · 1 $\frac{1}{4}H_2O$	161-163 EtOH-Et_2O	55.3	C 65.02 H 6.03 N 3.45	65.11 6.09 3.49	3.16-3.5(m,4H) 3.91(s,6H),5.89(s, 2H),6.64-7.65(m, 9H)	无(M^+) 289,218 144	3010 1650 1600 1270
I_{12}	$R_1=R_2=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{23}NO_3$ · HCl · $\frac{1}{2}H_2O$	125-127 EtOH-Et_2O	60.5	C 64.78 H 6.75 N 3.78	64.24 6.62 3.68	1.95(d,3H),2.27(s, 3H),2.97-3.5(m, 4H),3.91(2s,6H) 6.3(q,1H)6.8-7.1 (m,6H)	325(M^+) 310(100%) 218 191	

(*Continued Tab* 1.)

Compd.	Structure	Formula	mp, ℃ (Solv.)	Yield, %	Anal, %			^{1}HNMR, δ ppm	MS, *m/e*	IR, KBr, cm^{-1}
						Calcd	Found			
I_1	$R_1=CH_3$ $R_2=R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{23}NO_3$ · HCl	200-201 EtOH	89.5	C H N	65.23 6.87 4.01	65.04 6.88 4.05	2.15(s,3H), 3.1(m, 4H), 3.79-3.86(2s, 6H), 4.5(d,2H) 4.65 (t,1H), 6.59-7.2(m, 6H)	312(M^+-1) 206 192(100%) 121	2950 1600 1340 1280
I_2	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{21}NO_3$ · HCl · $\frac{1}{4}H_2O$	246-247 (dec.) EtOH	88.4	C H N	64.41 6.92 3.95	64.31 7.08 3.88	1.2(d,3H), 3.15(m, 4H), 3.76(s,6H), 4.8 (d,1H) 5.3(m,1H) 6.82-7.15(m,7H)	312(M^+-1) 206 192(100%) 94	2950 2750 1600 1330
I_3	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{25}NO_4$ · HCl	245-246 EtOH	90.1	C H N	63.24 6.85 3.69	62.97 7.20 3.60	1.6(d,3H), 3.2(m, 4H), 3.72 (s, 3H) 3.75(s,6H), 4.8(d, 1H), 5.2 (m, 1H) 6.8-7.2(m,6H)	342(M^+-1) 220 192(100%) 151	2950 2775 1600 1345
I_4	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{22}ClNO_3$ · HCl	242-244 (dec.) EtOH-H_2O	92.5	C H N	59.38 5.99 3.64	59.55 6.03 3.73	1.2(d,3H), 3.1(m, 4H), 3.76 (s, 6H) 4.78(d,1H), 5.3(m, 1H), 6.82-7.41 (m, 6H)	346(M^+-1) 220 192(100%) 155	2950 2750 1600 1260
I_5	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{25}NO_3$ · HCl	216-218 (dec.) EtOH	89.5	C H N	66.02 7.15 3.85	65.73 7.24 3.89	1.5(d,3H), 2.18(s, 3H), 3.2 (m, 4H) 3.78(s,3H), 3.85(s, 3H), 6.7-7.4(m,6H)	326(M^+-1) 220 192(100%) 132	3020 2720 1610 1260
I_6	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{25}NO_3$ · HCl · $\frac{3}{4}H_2O$	234-236 (dec.) EtOH	82.5	C H N	63.66 7.29 3.71	63.71 7.0 3.91	1.5(d,3H), 2.3(s, 3H), 3.25 (m, 4H) 3.8(s,3H), 3.86(s, 3H), 4.72(d,1H) 5.0 (m, 1H), 6.65-7.25 (m,6H)	326(M^+-1) 220 192(100%) 107	2960 2710 1610 1340
I_7	$2R_1=CH_2$ $R_2=R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{17}H_{17}NO_3$ · HCl	221-223 (dec.) EtOH	84.3	C H N	63.85 5.63 4.38	63.76 5.70 4.39	3.13(m,4H), 4.3(m, 3H), 5.96 (s, 2H) 6.68-7.05(m,7H)	282(M^+-1) 176(100%) 107	3030 2720 1600 1320
I_8	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{19}H_{22}BrNO_3$ · HCl	235-237 (dec.) EtOH	85.1	C H N	53.21 5.37 3.27	53.56 5.61 2.94	1.26 (d, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 4.75(d,1H) 5.3 (m,1H)		3010 2730 1600 1280
I_9	$R_1=R_2=R_5=CH_3$ $R_3=H$ Ar= 	$C_{20}H_{24}ClNO_3$ · HCl	218-219 (dec.) EtOH	87.1	C H N	60.30 6.28 3.52	60.48 6.57 3.67	1.34 (s, 6H), 3.03 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H) 4.70 (s, 1H), 6.6-7.18(m,6H)	无(M^+) 192,160 92	3020 2720 1610 1260
I_{10}	$2R_1=CH_2$ $R_2=R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{21}H_{19}NO_3$ · HCl · $\frac{1}{4}H_2O$	235-236 (dec.) MeOH -Et_2O	91.3	C H N	67.38 5.48 3.74	67.59 5.65 3.99	3.04-3.3 (m, 4H) 4.61-4.78 (m, 3H) 5.96 (s, 2H), 6.7-7.81(m,9H)	333(M^+) 332(M^+-1) 176(100%) 144	3060 2905 1600 1250

(*Continued Tab* 1.)

Compd.	Structure	Formula	mp, ℃ (Solv.)	Yield, %	Anal, %		¹HNMR, δ ppm	MS, *m/e*	IR, KBr, cm⁻¹
					Calcd	Found			
Ⅰ₁₁	$R_1=R_2=CH_3$ $R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{25}NO_3$ · HCl	236-238 (dec.) EtOH	86.5	C 66.02 H 7.15 N 3.85	65.84 7.44 3.68	1.25(d,3H),2.26(s,3H),3.14(m,4H) 3.78(s,6H),4.78(d,1H),4.78(d,1H) 5.11(m,1H),6.75-7.05(m,6H)	326(M^+-1) 311 220 192(100%)	3000 2760 1610 1260
Ⅰ₁₂	$R_1=CH_3$ $R_2=R_3=R_5=H$ Ar= 	$C_{22}H_{23}NO_3$ · HCl	230-231 (dec.-) EtOH	78.8	C 68.48 H 6.23 N 3.63	68.02 6.32 3.69	3.2(m,4H),3.89(s,6H),4.3(m,3H) 6.6-7.8(m,9H)		2950 2830 1600 1330
Ⅰ₁₃	$R_1=R_2=R_3=CH_3$ $R_5=H$ Ar= 	$C_{20}H_{24}BrNO_3$ · HCl EtOH $-Et_2O$	188-190	85.2	C 54.24 H 5.65 N 3.16	53.89 5.71 3.24	1.4(d,3H),1.89(s,3H),3.2-3.5(m,4H),3.9(s,6H),4.4(d,1H),5.0(m,1H) 6.7-7.5(m,6H)		3010 2450 1610 1270
Ⅰ₁	$R_4=H$	$C_{22}H_{29}NO_3$ · HCl · H_2O	242-246 (dec.) EtOH	41.4	C 64.47 H 7.81 N 3.42	64.18 7.67 3.93	1.73(d,3H),2.3(s,6H),3.09(m,4H) 3.52(m,1H),3.81-3.83(2s,6H),4.26(d,2H),4.48(s,2H) 6.67-6.96(m,5H)	355(M^+) 340,220 191,135	2940 2580 1610 1260
Ⅰ₂	$R_4=CH_3$	$C_{23}H_{31}NO_3$ · HCl	216-218 (dec.) MeOH $-Et_2O$	48.5	C 68.06 H 7.64 N 3.45	67.76 8.02 3.21	1.65(d,3H),1.94(d,3H),2.23(s,6H) 3.02(m,1H),3.15-3.39(m,4H),3.85(2s,6H),4.05(d,2H),5.16(q,1H) 6.5-6.9(m,5H)	369(M^+) 354 234(100%) 191 135	3005 2450 1610 1330

* This compound is dihydroisoquinoline methiodide.

1　合成部分

熔点在RD-Ⅰ型熔点仪上测定，温度计读数未经校正。红外光谱仪为PERKIN-ELMER 983型，固体KBr压片。核磁共振仪为JEOL-FX 90 Q型，TMS为内标。质谱仪为ZAB-HS型。元素分析仪为CARLO ERBA 1106型。

α-(4-氯苯氧基)丙酸

取对氯苯酚(12.9 g 0.1 mol)，加水20 ml，氢氧化钠(10 g，0.25 mol)。搅拌下，加入α-氯丙酸(10.9 g，0.1 mol)，加热2 h。冷至室温，加入适量水，以6 mol/L盐酸调pH 1～2，有白色固体析出。用乙醚提取(50 ml×3)，提取液水洗两次，再用0.5 mol/L碳酸钠溶液反提取(50 ml×3)。酸化反提取液，有白色固体析出。抽滤，水洗，得白色固体11.9 g，收率59.2%，mp 112-114℃(文献[10] mp 114.5-115℃)。IR (KBr) ν 3050-2500，1720，1608，1500 cm⁻¹。

其它芳氧羧酸参照此法制备。

1-[α-(4-氯苯氧基)]丙酰胺基-2-(3,4-二甲氧基)苯基-乙烷

取3,4-二甲氧基苯乙胺(10 g，0.055 mol)，加入10%氢氧化钠35 ml，冰浴搅拌下，滴加α-(4-氯苯氧基)丙酰氯(0.056 mol)。水浴加热2 h，冷至室温，乙酸乙酯提取(50 ml×3)，提取液依次用0.5 mol/L碳酸钠、1%盐酸和饱和氯化钠洗，无水硫酸镁干燥。减压蒸去乙酸乙酯，得棕色油状物12.7 g，直接用于下步反应。IR ν 3350，1640，1600 cm⁻¹。

其它酰胺类中间体参照此法制备。

6,7-二甲氧基-1-[1-(4-氯苯氧基)]乙基-3,4-二氢异喹啉盐酸盐(Ⅰ₁)

取 1-[α-(4-氯苯氧基)]丙酰胺基-2-(3,4-二甲氧基)苯基-乙烷(6.5 g,0.018 mol),加氯仿 30 ml,五氯化磷(4.2 g,0.02 mol),室温搅拌 4 h。减压蒸去氯仿,加适量水,以 10%氢氧化钠调 pH 9～10,乙酸乙酯提取(20 ml×3),提取液依次用饱和氯化钠和水洗至中性,无水硫酸镁干燥。通氯化氢至 pH 1～2,有浅黄固体析出。抽滤,无水乙醇-乙醚重结晶,得浅黄晶体 4.9 g,收率 71.4%,mp 197-197.5 ℃(dec.)。

其它二氢异喹啉衍生物参照此法制备。

6,7-二甲氧基-1-[1-(4-氯苯氧基)]乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Ⅰ4)

取 Ⅰ4(2.5 g,6.5 mmol),加入无水甲醇 30 ml,以固体氢氧化钠调 pH 9～10,分批加入硼氢化钾(1.5 g,27.8 mmol),室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂,加入适量水,乙醚提取,提取液水洗 3 次,无水硫酸镁干燥。通氯化氢至 pH 1～2,有白色固体析出。抽滤,乙醇-水重结晶,得白色针状晶体 2.3 g,收率 92.5%,mp 242-244 ℃(dec.)。

其它Ⅱ型四氢异喹啉的制备参照此法。

6,7-二甲氧基-2-甲基-1-[1-(4-溴苯氧基)]乙基-3,4-二氢异喹啉碘化物(Ⅰ8)

取 6,7-二甲氧基-1-[1-(4-溴苯氧基)]乙基-3,4-二氢异喹啉盐酸盐(1.0 g,2.34 mmol),加入无水乙醇 10 ml,以固体氢氧化钠调 pH 10～11,过滤。滤液中加碘甲烷 5 ml,室温放置过夜,有黄色粒状结晶析出。抽滤,无水乙醇重结晶,得黄色晶体 1.1 g,收率 85.7%,mp 171-173 ℃(dec.)。

其它二氢异喹啉碘化物参照此法制备。

1-(2,6-二甲基)苯氧基-2-氯-丙烷

取 1-(2,6-二甲基)苯氧基-2-羟基-丙烷(22.5 g,0.125 mol)和无水甲苯 60 ml,冰浴下加入无水吡啶 7.5 ml,氯化亚砜 17 ml,室温搅拌 20 min 后,水浴加热 6 h。蒸去低沸物后,减压蒸馏,收集 110-118 ℃/11-12 mmHg 馏份,得 18.7 g,直接用于下步反应。

6,7-二甲氧基-2-[1-甲基-2-(2,6-二甲基)苯氧基]乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Ⅱ1)

方法(a) 取 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1.0 g,4.4 mmol),加入 95%乙醇 20 ml,三乙胺 0.5 ml,1-(2,6-二甲基)苯氧基-2-氯-丙烷(0.9 g,4.6 mmol),碘化钾 0.1 g,回流 48 h,减压蒸去低沸物,加入适量水,乙酸乙酯提取(10 ml×3),提取液依次用饱和氯化钠和水洗至中性,无水硫酸镁干燥。通氯化氢至 pH 1～2,有白色固体析出。抽滤,无水乙醇重结晶,得白色晶体 0.3 g,收率 17.6%,mp 242-246 ℃(dec.)。

方法(b) 取 1-(2,6-二甲基)苯氧基-2-(3,4-二甲氧基)苯乙胺基-丙烷盐酸盐(3.0 g,7.9 mmol),加入无水甲醇 20 ml,多聚甲醛 0.25 g,回流 7 h。减压蒸去甲醇,加入 2 mol/L 盐酸 50 ml,浴温 100 ℃加热 4 h。冷至室温,加适量水稀释,碱化至 pH 9～10,乙醚提取,提取液水洗 3 次。蒸去乙醚,残留物经硅胶柱层析分离(乙酸乙酯∶石油醚=1∶6),得油状物。加入经氯化氢饱和的无水乙醇,析出白色晶体。抽滤,无水乙醇重结晶,得 1.3 g,收率 41.4%,mp 244-246 ℃(dec.)。

6,7-二甲氧基-1-甲基-2-[1-甲基-2-(2,6-二甲基)苯氧基]乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Ⅱ2)

取 1-(2,6-二甲基)苯氧基-2-(3,4-二甲氧基)苯乙胺基-丙烷(3.4 g,0.01 mol),加入氯仿 20 ml,三乙胺 2.5 g,搅拌下滴加乙酰氯 1.5 ml,室温搅拌 10 min,回流 2 h。冷至室温,减压蒸去低沸物,加入适量水,乙酸乙酯提取,提取液依次用 1%盐酸、饱和氯化钠和水洗至中性,无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂,得浅黄色油状物。加入氯仿 20 ml,三氯氧磷 10 ml,回流 1 h。减压蒸去低沸物,向残留物中加入无水甲醇 40 ml,以氢氧化钠调 pH 10～11。分批加入硼氢化钠 0.4 g,室温搅拌过夜。减压蒸去甲醇,加入适量水,乙醚提取(20 ml×3)。提取液水洗至中性,无水硫酸镁干燥。蒸去乙醚,加入经氯化氢饱和的无水乙醇,无结晶析出。加入适量无水乙醚,析出白色晶体。抽滤,甲醇-乙醚重结晶,得 1.95 g,收率 48.5%,mp 216-218 ℃(dec.)。

2 药理部分

选择了 10 个化合物进行正常血压麻醉大鼠的降压实验。Wistar 大鼠,体重 170～200 g,20%乌拉坦麻醉(1.2 g/kg),肝素钠体外抗凝,颈总动脉插管测量血压。给药(5 mg/kg,iv)后,记录 1 min 至 60 min 的血压变化,结果见表 2。所试化合物多数具有不同程度的降压活性。其中化合物 Ⅰ1、Ⅰ3、Ⅱ1、Ⅱ5 具有较好的降压效果。进一步的药理实验及构效关系研究有待进行。

Tab 2. Effects of the compounds(5 mg/kg) on arterial blood pressure in anesthetized rats. $\bar{x}\pm SD$

Compd	Pretreatment, mmHg	% Fall in arterial pressure							
		1 min	3 min	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
I_1	113.3±6.1	22.1±6.8	23.4±4.3	24.6±2.2	28.2±2.1	31.1±2.92	31.5±5.4	31.6±6.6	31.1±6.1
I_2	112.7±6.4	6.5±0.8	6.5±0.8	6.4±0.7	6.2±1.1	6.1±1.0	2.5±1.1	0.2±0.3	0.2±0.3
I_3	116.7±3.1	11.4±1.3	24.6±1.58	26.9±2.2	28.6±2.2	28.6±2.2	28.6±2.2	28.6±1.35	28.6±1.35
I_4	108±8	30.5±7.0	21.7±9.5	20.6±8.7	8.4±4.6	6.0±3.7	5.6±2.2	1.8±1.4	1.8±1.7
I_5	102.7±16.2	25.7±9.9	16.0±5.85	12.7±4.7	8.4±6.6	7.8±6.75	6.4±5.5	3.9±3.5	2.1±2.0
I_6	112.7±5.0	2.4±1.1	1.7±1.69	0.5±0.7	0.2±0.4	-1.1±0.5	0.1±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0
I_9	112.5±8.1	24.9±1.8	17.7±3.0	4.7±5.0	0.58±1.0	-3.1±5.8	-1.7±1.1	-1.4±2.1	-1.4±2.1
I_{10}	107.3±3.1	2.45±1.1	2.44±1.0	4.4±6.7	5.5±7.7	-6.2±1.1	-6.2±1.1	-6.2±1.1	-6.2±1.1
I_{11}	101.3±6.1	23.51±4.9	26.32±2.0	27.6±3.1	25.7±1.5	24.6±1.67	23.9±4.7	20.5±2.2	20.4±2.5
I_{15}	106.7±11.5	32.9±6.7	28.7±6.1	26.3±5.5	23.1±9.1	21±12.3	21±12.2	20.6±9.7	20.7±8.1

致　谢　徐坚、杨贵成和徐进宜三位老师对本文药理实验给予了热情帮助。

参考文献

1 Ramsay LE, Parnell L, Waller PC. Comparison of nifedipine, prazosin and hydralazine added to treatment of hypertensive patients uncontrolled by thiazide diuretic plus beta-blocker. *Postgrad Med J*, 1987; **63**: 99

2 Tomada F, Takata M, Yoshida K, *et al*. Hemodynamic and endocrinological effects of a new selective α_1-blocking agent, terazosin, in patients with essential hypertension : results of long-term treatment. *Am J Mypertens*, 1989; **2**: 834

3 Ames RP, Chrysant SG, Gonzalez F, *et al*. Effectiveness of doxazosin in systemic hypertension. *Am J Cordiol*, 1989; **64**: 203

4 Kazuo Honda, Chieko Nakagawa, Michio Terai. Further studies on (±)-YM-12617, a potent and selective α_1-adrenoceptor antagonist and its individual optical enantiomers. *Naunyn-Schmiedeberg' s Arch pharmacol*, 1987; **336**: 295

5 徐进宜，夏霖，倪沛洲．苯乙胺类化合物的合成及心血管活性．中国药科大学学报，1992; **23**(4): 203

6 Kazuya Mitani, Toshihiko Yoshida, KojiMorikawa, *et al*. Novel Phenoxyallcylamine derivatives 1. Synthesis and pharmacological activities of α-isopropyl-α-[(Phenoxyalkylamino) alkyl]- benzeneacetonitrile derivatives. *Chem Pharm Bull*, 1988; **36**(1): 367

7 黄文龙，宋学勤，彭司勋等．取代四氢异喹啉衍生物的合成及其生物活性．药学学报，1990; **25**(11): 815

8 Whaley WM, Govindachari TR. The preparation of 3, 4 dihydroisoquinolines and related compounds by the Bischler Napieralski reaction. *Org Reaction*, 1951; **6**: 74

9 Whaley WM, Govindachari TR. The Pictet Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds. *Org Reaction*, 1951; **6**: 151

10 Rawcett CH, Wain RL, Wightman F. Studies on plant growth-regulating substances Ⅶ. The growth promoting activity of certain aryloxy- and arylthio- alkanecarboxylic acids. *Ann Appl Biol*, 1955; **43**(3): 342

Synthesis and Hypotensive Activity of Isoquinoline Derivatives Containing Aroxylethylamine Moiety

Sun Hongbin, Zhu Jiwen[1], Ni Peizhou[1], Xia Lin[1]

Division of Medicinal Chemistry; [1]*Department of Organic Chemistry*

In search for new α_1-adrenoceptor blockers with high effect and low side-effect, 27 new isoquinoline derivatives having the aroxylethylamine moiety were designed and synthesized. The preliminary pharmacological results showed that the majority of the compounds possessed varying degrees of hypotensive activity. Further pharmacological tests and SAR research are under investigation.

Key words　α_1-Adrenoceptor blockers; Hypotensive activity; Isoquinoline derivatives; Aroxylethylamine moiety