

Bepriidil衍生物的合成及其钙拮抗活性研究

盘 鹰 王礼琛¹ 黄嘉梓¹

(汕头大学医学院化学教研室, 汕头 515031; ¹中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

摘 要 Bepriidil是一种新型的细胞内钙通道阻滞剂,同时具有钠离子阻滞作用。本文设计合成了 9个未见报道的 Bepriidil衍生物,初步药理实验表明,这些化合物均显示出钙拮抗活性。

关键词 钙拮抗剂; Bepriidil衍生物; 合成

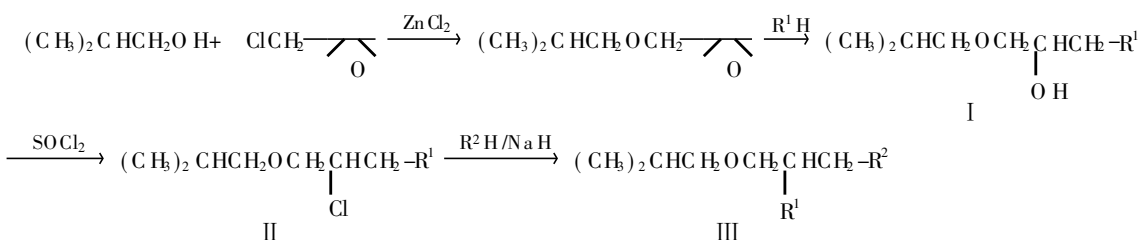
Bepriidil是一种新型的细胞内钙通道阻滞剂,同时具有 Na^+ 阻滞作用^[1]。在细胞膜上它可以通过抑制电压依赖性钙通道、受体控制性钙通道以及 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换来阻止 Ca^{2+} 内流;在细胞内它又是一个钙调蛋白拮抗剂,可间接改变细胞内钙水平。Bepriidil的这种双重作用,导致血管松弛,增加缺血区供血并减少耗氧量,在细胞水平对缺血细胞有显著的保护作用。但它具有一般钙拮抗剂所存在的与血流动力学效应有关的继发作用,如使血压下降等。Bepriidil的衍生物 CERN-11956具有较高的钙拮抗活性,但无明显的血流动力学效应。

为了寻找心、脑血管活性更强,副作用更小的钙拮抗剂,我们以 Bepriidil为先导化合物,参照 CERN-11956等钙拮抗剂,以及一些脑功能保护剂

如 Pyracetam, Oxpentifylline等的结构,根据药物设计中的结构相似及拼合原理,设计合成了 9个未见文献报道的 Bepriidil衍生物。它们的结构经红外光谱、核磁共振谱、质谱证实(见表 1)。大鼠主动脉螺旋条实验表明,这些化合物具有钙通道阻滞活性。

1 合成路线

合成方法参照文献^[2]以异丁醇、环氧氯丙烷和吡咯烷(或吡啶烷)为起始原料,用一锅法合成中间体 1-(1-吡咯烷)-3-异丁氧基-2-丙醇或 1-(1-吡啶烷)-3-异丁氧基-2-丙醇(I 或I'),再经二氯亚砷氯化后,在强碱存在下分别与取代苯胺、 α -吡咯烷酮、可可碱、2-苯基苯酚和 4-(2-甲氧基)乙基苯酚等缩合而得到目标化合物。合成路线如下:



最后一步反应,文献方法需用强碱 NaH ,要求无水。我们采用相转移催化法,用 NaOH 代替 NaH ,成功合成了目标化合物(III_a除外),简化了操作。

但用 α -吡咯烷酮与相应的氯化物反应制备 III_b, III_a'时,采用上述相转移催化法, TLC跟踪结果显示反应很难发生。经分析认为,该反应为亲核

性取代反应。 α -吡咯烷酮为内酰胺结构,羰基的吸电子作用使 N 上电子云密度降低,故亲核能力较弱。为了提高其亲核能力,我们先将 α -吡咯烷酮与甲醇钠作用制成 α -吡咯烷酮钠盐,其负离子的亲核能力较 α -吡咯烷酮增强,然后再在相转移条件下与相应的氯化物反应,获得了较满意的结果。

可可碱与相应的氯化物反应制备 III_c, III_b 时, 也发生了类似的情况。可可碱具有酰亚胺结构, 我们利用 N-1 位氢的弱酸性, 先将可可碱与 KOH 作用转变成可可碱钾盐, 使其亲核能力提高, 再在相转移条件下与相应的氯化物反应, 亦获得了较满意的结果。

2 实验部分

熔点用 b 型管测定, 温度计未校正。红外光谱仪为 PERKIN-ELMER 983, 核磁共振仪为 JEOL FX 90Q, TMS 内标。质谱仪为 Nicolet FTM S-2000 型。元素分析仪为 CARLO-ERBA 1106 型。

2.1 化学实验

N-苄基取代苯胺

参考文献^[3]制备。N-苄基苯胺, 收率 76.8%, bp 121~123°C / 0.13 kPa (Lit. 178~180°C / 1.60 kPa)。N-苄基-4-氯苯胺, 收率 66.4%, bp 166~168°C / 0.27 kPa (Lit. 175~177°C / 0.4 kPa)。

N-苄基-2-甲氧基苯胺, 收率 65.7%, bp 146~148°C / 0.27 kPa。

N-苄基-3-氯-4-氟苯胺, 收率 64.5%, bp 92~94°C / 0.27 kPa。

化合物 I 和 II

按文献^[4]制备。1-(1-吡咯烷基)-3-异丁氧基-2-丙醇 (I), 收率 70.0%, bp 106~107°C / 0.27 kPa (Lit. 146~149°C / 3.33 kPa)。

1-(1-哌啶烷基)-3-异丁氧基-2-丙醇 (I'), 收率 82.6%, bp 106~110°C / 0.27 kPa。

1-(1-吡咯烷基)-2-氯-3-异丁氧基丙烷 (II), 收率 70.0%, bp 90~92°C / 0.27 kPa (Lit. 136~139°C / 2.27 kPa)。

1-(1-哌啶烷基)-2-氯-3-异丁氧基丙烷 (II'), 收率 80.9%, bp 120~124°C / 0.27 kPa。

2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基-N-(3-氯-4-氟苯基)-N-苄基丙胺 (III_a)。

80% 钠氢 0.5 g (0.021 mol) 加入无水甲苯 10 ml 中, 升温至 70°C, 滴加 N-苄基-3-氯-4-氟丙胺 2.0 g (0.0085 mol), 氯化物 (II) 2.5 g (0.012 mol) 和甲苯 10 ml 的混合液, 加毕, 再回流 4 h。将反应液冷至 25°C, 缓慢滴加水 10 ml, 用甲苯 25 ml 提取, 水洗后, 无水碳酸钾干燥, 减压回收甲苯后, 残液用柱层析分离, 得黄色粘稠油状物 (III_a)。

1-[2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基吡咯烷酮-2] (III_b)。

α -吡咯烷酮 1.28 g (0.015 mol) 和甲醇钠 0.81 g (0.015 mol) 加入到无水甲苯 30 ml 中, 搅拌下缓慢升温蒸去甲醇和部分甲苯, 制得 α -吡咯烷酮钠盐。冷却, 加入研碎

的氯化三乙基苄胺 (TEBA) 0.34 g (0.0015 mol), 剧烈搅拌下, 滴加氯化物 (II) 5.0 g (0.023 mol), 1 h 滴完。搅拌放置过夜。次日升温至 110°C, 搅拌 3 h, 减压蒸去溶剂, 加水 10 ml, 用氯仿 3~5 ml 提取, 合并提取液, 水洗, 氯仿提取, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残液柱层析分离, 得淡黄色油状物 (III_b)。

1-[2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基丙基可可碱 (III_c)。

氢氧化钾 0.34 g (82%, 0.005 mol) 溶于水 2 ml 中, 加热, 分批加入可可碱粉末 0.9 g (0.005 mol), 加毕, 搅拌至澄清, 再加热蒸去水至糊状, 干燥得白色粉末状可可碱钾盐。

取可可碱钾盐 1.09 g (0.005 mol), 氯化三乙基苄胺 (TEBA) 0.114 g (0.005 mol) 和甲苯 10 ml, 加热至 50°C, 滴加氯化物 (II) 1.0 g (0.005 mol), 1 h 加毕。回流 5 h 后, 减压蒸去甲苯, 加水 10 ml, 氯仿提取, 合并提取液, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残液柱层析分离, 得淡黄色油状物 (III_c)。

1-(2-苄基)苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基丙烷 (III_d)。

将 2-苄基苯酚 1.84 g (0.01 mol), 氯化物 (II) 2.2 g (0.01 mol), 氯化三乙基苄胺 (TEBA) 0.23 g (0.01 mol), 50% 氢氧化钠 0.8 g (0.01 mol) 及甲苯 15 ml, 加热升温至 70°C 反应 5 h, 冷却反应液, 过滤, 分出有机层, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残液柱层析分离, 得淡黄色油状物 (III_d)。

1-[4-(2-甲氧基)乙基]苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基丙烷 (III_e)。

按制备 III_d 的方法制备。

1-[2-(1-吡啶烷基)-3-异丙基吡咯烷酮-2] (III_f)。

以氯化物 (II') 代替氯化物 (II) 按制备 III_c 的方法制备。

1-[2-(1-吡啶烷基)-3-异丙基丙基可可碱 III_b。

以氯化物 (II') 代替氯化物 (II) 按制备 II_b 的方法制备。

1-(2-苄基)苯氧基-2-(1-吡啶烷基)-3-异丙基丙烷 III_f。

以氯化物 (II') 代替氯化物 (II) 按制备 III_d 的方法制备。

1-[4-(2-甲氧基)乙基]苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异丙基丙烷 (III_d)。

按制备 III_e 的方法制备。

2.2 药理实验

采用大鼠动脉条实验测定化合物 (III_{a-e}) 和化合物 (III_{f-a-d}) 的钙拮抗活性。将上述化合物分别制成盐酸盐, 取大鼠主动脉制成螺旋条进行离体实验, 通 100% O₂, 保持在 37°C 的克氏液中, 在静息张力为 1.5 g 的条件下温培 1.5~2.0 h, 待走出一段

平稳的基线后,以高锰酸钾诱发血管收缩,通过张力传感换能器描记在台式平衡记录仪上.当收缩达到稳态时开始加药,浓度由小到大,并分别观察记录血管舒张的幅度,作出量效曲线,并求出 PIC_{50} 部分化合物钙拮抗活性数据见表 2

Tab 2 Calcium antagonist activities potassium induced rat aortic contraction($n=6, \bar{x} \pm s$)

Compd.	PIC_{50}
Bepridil	5.48 ± 0.34
Verpamil	5.7 ± 0.11
III _a	5.82 ± 0.06
III _d	5.32 ± 0.40
III _e	5.39 ± 0.13
III' _a	4.7 ± 0.51
III' _c	5.78 ± 0.32
III' _d	4.54 ± 0.56

致 谢 药理实验部分由本校药理研究室戴德哉教授、研究生汪红同学指导、协助完成。化合物红外光谱、质谱在本校理化测试中心测试,核磁共振氢谱由江苏省理化测试中心完成。

参 考 文 献

1 Gill A, Flaim SF, Damiano BP, *et al.* Pharmacology of Bepridil. *Am J Cardiol*, 1992, **69**(11): 11D

2 周智善. 钙拮抗剂苄普地尔的合成. 医药工业, 1987, **18**(11): 511

3 Fisch JJ, Kaska DD, Peterson CJ. Stereochemistry of the Bimolecular Metal Reduction of Benzaniline. *J Org Chem*, 1966, **31**: 453

4 *CA*, 1983, **99** 158245n

Synthesis and Calcium Channel Antagonist Activity of Bepridil Derivatives

Pan Ying, Wang Lichen¹, Huang Jiazi¹

Department of Chemistry, College of Medicine, Shantou University, Shantou 515031,
Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstracts Nine Bepridil derivatives were designed and synthesized, all of them have never reported before, and their structures were determined by IR, ¹HNM R and High-Resolution MS. The initial pharmacological test suggested that all the compounds showed calcium antagonist activity.

Key words Calcium channel blocker; Bepridil derivatives; Synthesis