

# Bepridil衍生物的合成及其钙拮抗活性研究

盘 鹰 王礼琛<sup>1</sup> 黄嘉梓<sup>1</sup>

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

**摘要** Bepridil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Bepridil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; Bepridil衍生物; 合成

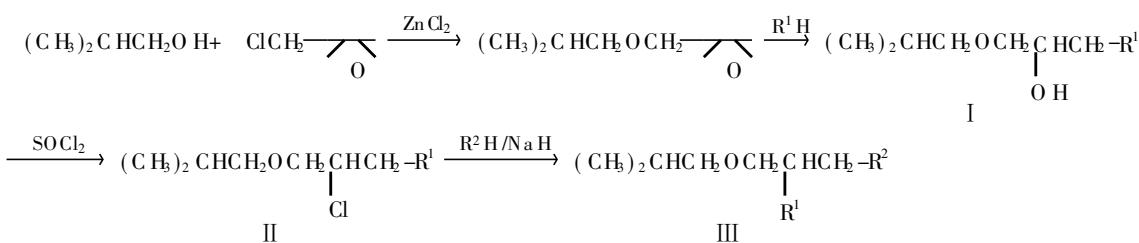
Bepridil是一种新型的细胞内钙通道阻滞剂,同时具有Na<sup>+</sup>阻滞作用<sup>[1]</sup>。在细胞膜上它可以通过抑制电压依赖性钙通道、受体控制性钙通道以及Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换来阻止Ca<sup>2+</sup>内流;在细胞内它又是一个钙调蛋白拮抗剂,可间接改变细胞内钙水平。Bepridil的这种双重作用,导致血管松弛,增加缺血区供氧并减少耗氧量,在细胞水平对缺血细胞有显著的保护作用。但它具有一般钙拮抗剂所存在的与血流动力学效应有关的继发作用,如使血压下降等。Bepridil的衍生物CERN-11956具有较高的钙拮抗活性,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Bepridil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Bepridil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<sup>[2]</sup>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I-(1-吡咯烷)-3-异丁氧基-2-丙醇或I-(1-哌啶烷)-3-异丁氧基-2-丙醇(I或I'),再经二氯亚砜氯化后,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<sub>a</sub>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<sub>b</sub>、III'<sub>a</sub>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 $\text{III}_c$ , $\text{III}'_b$ 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-ELM ER983,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-苯基取代苯胺

参照文献<sup>[3]</sup>制备。N-苯基苯胺,收率76.8%,bp 121~123°C / 0.13 kPa(Lit. 178~180°C / 1.60 kPa)。N-苯基-4-氯苯胺,收率66.4%,bp 166~168°C / 0.27 kPa(Lit. 175~177/0.4 kPa)

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

N-苯基-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<sup>[4]</sup>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 氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-N-苯基丙胺(III<sub>a</sub>)

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-苯基-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,水洗涤后,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<sub>a</sub>)。

1-[2-(1-吡咯烷基)-3-异 氨基 丙基吡咯烷酮-2](III<sub>b</sub>)

$\alpha$ -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 $\alpha$ -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<sub>b</sub>)。

1-[2-(1-吡咯烷基)-3-异 氨基 丙基可可碱](III<sub>c</sub>)

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<sub>c</sub>)。

1-(2-苯基)苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异 氨基丙烷(III<sub>d</sub>)

将2-苯基苯酚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<sub>d</sub>)。

1-[4-(2-甲氧基)乙基]苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异 氨基丙烷(III<sub>e</sub>)

按制备III<sub>d</sub>的方法制备。

1-[2-(1-吡啶烷基)-3-异 氨基 丙基吡咯烷酮-2](III'<sub>a</sub>)

以氯化物(II')代替氯化物(II)按制备III<sub>c</sub>的方法制备。

1-[2-(1-吡啶烷基)-3-异 氨基 丙基可可碱](III'<sub>b</sub>)

以氯化物(II')代替氯化物(II)按制备III<sub>b</sub>的方法制备。

1-[2-(1-吡啶烷基)-3-异 氨基丙烷](III'<sub>c</sub>)

以氯化物(II')代替氯化物(II)按制备III<sub>d</sub>的方法制备。

1-[4-(2-甲氧基)乙基]苯氧基-2-(1-吡咯烷基)-3-异 氨基丙烷(III<sub>d</sub>)

按制备III<sub>c</sub>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<sub>a~e</sub>)和化合物(III'<sub>a~d</sub>)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%O<sub>2</sub>,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  $\text{PIC}_{50}$  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.	$\text{PIC}_{50}$
Bepridil	5.48±0.34
Verpamil	5.7±0.11
III <sub>a</sub>	5.82±0.06
III <sub>d</sub>	5.32±0.40
III <sub>e</sub>	5.39±0.13
III' <sub>a</sub>	4.7±0.51
III' <sub>c</sub>	5.78±0.32
III' <sub>d</sub>	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. 钙拮抗剂苯普地尔的合成. 医药工业, 1987, **18**(11): 511
- 3 Fisch JJ, Kaska DD, Peterson CJ. Stereochemistry of the Bi-molecular 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 Lichen<sup>1</sup>, Huang Jiazi<sup>1</sup>

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

**Abstracts** Nine Berpridil derivatives were designed and synthesized, all of them have never reported before, and their structures were determined by IR, <sup>1</sup>H NMR 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