

心血管药物研究——基于中草药有效成分的结构改造

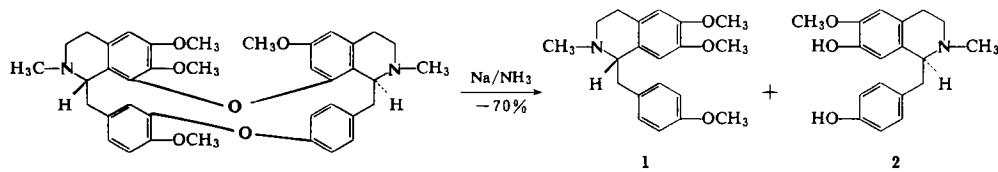
彭司勋 黄文龙

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009)

心血管疾病是一常见病,随着社会人口的老龄化,发病率日益上升,因此心血管药物一直是国内外研究的活跃领域。中国药科大学药物化学研究室近十年来对苄基异喹啉类、原小檗碱类、苯丙二醇胺类及苯骈吡喃类化合物的心血管活性进行了系统的研究。我们的指导思想是充分利用我国中草药资源,以其有效成分为先导物进行结构改造和优化,设计合成新化合物,寻找新型的心血管药物,研究重点为作用于钙或钾通道的化合物。另一方面,通过对天然复杂分子结构的剖析和改造,探索其活性基团或显效基本结构,结合构效关系分析,为进一步新药研究提供依据。

1 粉防己碱结构改造——异喹啉类化合物的合成和生物活性

异喹啉类化合物广泛存在于各种植物中,特别是中草

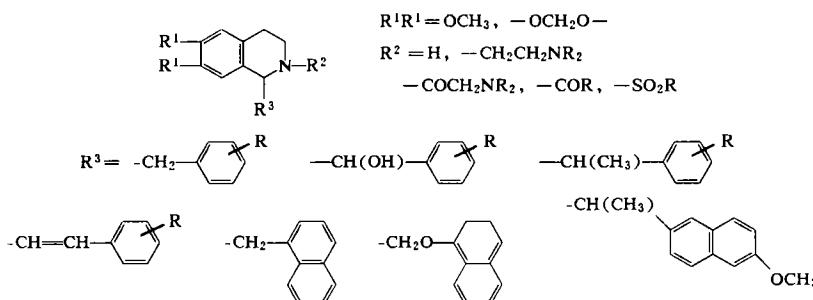


高化合物的钙拮抗活性,保持异喹啉母核6,7位取代基不变,主要对1位和2位进行改造,如1位以取代苄基或 β -萘甲基代替苄基,利用空间位阻使其构象接近于粉防己碱,2位取代基选择某些心血管药物的特征基团,并尽可能考虑

药的根和根茎中,具有多种生物活性^[1],如粉防己碱(Tetrandrine)具有钙拮抗作用和心血管活性^[1-2],但结构复杂,活性不强,为了简化结构并探索其活性基团,首先进行还原裂解,得到O-甲基杏黄罂粟碱(O-Methylarmepavine,1)和N-甲基乌药碱(N-Methyl Cooclaurine,2),两者都为右旋体。体外试验,裂解物钙拮抗作用低于粉防己碱,但有较强的α受体拮抗作用,粉防己碱则无此活性^[3,4]。

分析上述活性差异时,发现粉防己碱分子中苄基环和异喹啉环两个平面之间夹角为 26° ^[2],而可作裂解物(2)结构参比物的乌药碱两个平面几乎垂直,都无作用。这种构象上的差异,可能是导致两者钙拮抗作用差异的原因,也提示底物与受体结合部位在空间构象上要求趋于平面化^[5]。为此,以裂解物为先导物设计一系列苄基异喹啉类化合物时,主要考虑到这一因素,期望保留 α -受体拮抗作用的同时,提

到它们对构象产生的影响,共合成三类化合物:*N*-烃基取代,*N*-胺乙基/*N*-胺乙酰基取代,*N*-酰基/磺酰基取代及有关季铵衍生物^[6,9],它们通式如下:



选择上述化合物分别进行下列药理试验^[10,11]。

1.1 受体结合试验

α_1 受体亲和力, 腺苷 A₁ 和 A₂ 受体亲和力, L 型钙通道
二氢吡啶(DHP)受体亲和力, 发现 2 个化合物对 α_1 受体有

较强的亲和力,1个化合物对腺苷A₁活性最强,3个化合物对DHP受体有较强的亲和力。

1.2 体外钙拮抗和体内降压试验

62个化合物进行体外钙拮抗试验,发现4个化合物具

有较强的钙拮抗作用。其中 2 个化合物对正常和自发性高血压大鼠均有明显的降压作用,对心率影响小,并已证明作用于 *L*-型钙通道 DHP 受体。

1.3 抗血小板凝聚试验

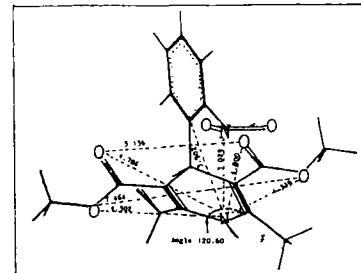
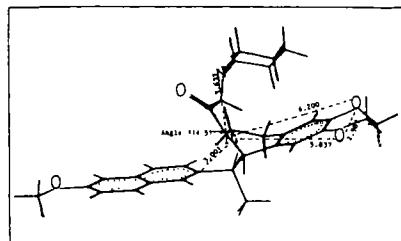
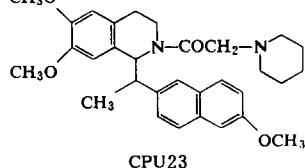
选取 30 个化合物进行体外抗血小板凝聚试验,发现 4 个化合物有活性,其中 1 个抗血小板凝聚作用最强,优于潘生丁和阿司匹林。

1.4 钙调素(CaM)拮抗试验

选取 20 个化合物进行 CaM 拮抗试验,发现 4 个化合物

有拮抗 CaM 活性,但强度不及双苄基异喹啉类化合物^[12]。

对上述化合物中的代表物 CPU23 从分子、细胞、组织器官和整体五个方面进行了较深入的研究,发现具有明显的抗高血压和抗心律失常活性,能选择性地抑制细胞外钙的跨膜内流,可扩张血管抑制心肌作用,强度不及硝苯啶,但比粉防己碱强,与钙通道的结合特性也不同于粉防己碱,类似于 DHP 类,作用部位在细胞膜 *L*-型钙通道的 DHP 结合位点上^[13]。



CPU23

NIF

对 CPU23 与硝苯啶的化学结构进行了分子模拟, 从所得优势构象的比较分析, 发现两者在空间构象, 结构特征及亲脂性方面有一定相似性, 说明异喹啉类化合物同样可与 DHP 受体结合, 从而进一步支持 CPU23 作用于 *L*-型钙通道 DHP 受体的药理学研究^[14]。

1.5 上述异喹啉类构效关系初步分析

取代苄基/萘甲基四氢异喹啉类化合物的钙拮抗活性几无差别,但不论取代苄基或萘甲基环与四氢异喹啉环的空间构象应尽可能趋向平面化,化合物季铵化未见明显作用。

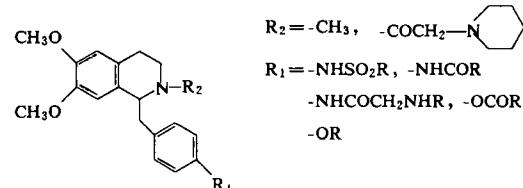
化合物与 DHP 受体亲和力试验表明, 异喹啉环 2 位 N 上取代基为胺乙酰基时活性最好, 若将羰基还原为次甲基或去除胺基, 活性显著下降; 取代胺基一般脂环胺的作用强于链烃胺基。

部分化合物 QSAR 研究,表明降压活性与分子非正则能(Improper energy)负相关,而与异喹啉母核氮原子电荷正相关;减慢心率活性则与氮原子电荷负相关,与分子疏水性正相关。因此,母核氮原子电荷愈大,降压活性愈强,反之,减慢心律作用增强,提示母核氮原子电荷大小,可能是选择性作用于血管或心脏的重要因素之一;量化计算分析化合物与 DHP 受体结合,可能是形成电荷转移复合物,但尚需进一步实验证实。季铵化合物对血压未见明显作用。

部分化合物的 α_1 受体亲和力也进行了 QSAR 研究^[15,16], 表明化合物与 α_1 受体亲和力随着疏水性(logP)和共轭效应(R)的增大而增强, 但随着摩尔折射度(MR)的增加而降低。化合物分子的非正则能愈大, 对 α_1 受体亲和力愈高。

鉴于苄基异喹啉类化合物异喹啉环与1位苄基芳环在空间构象上应趋于平面化,才具有较好的活性,这可能与苄

基芳环上取代基体积大小有关,为了获得趋于平面化的分子构象,在苄基芳环 4'位引入心血管药结构中常见的基团,在 2 位保留活性较好的甲基和哌啶乙酰基设计合成了 1-(4'-烃氧基),1-(4'-酰氧基),1-(4'-胺乙酰胺基),1-(4'-酰胺/磺酰胺基)苄基四氢异喹啉化合物,期望寻找作用于钙或钾通道的降压药或抗心律失常活性的化合物^[17-21]。

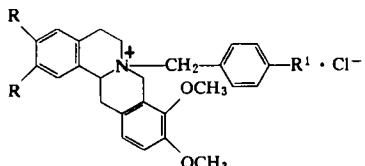


初步药理试验结果表明除 1-(4'-碘酰胺基) 苄基四氢异喹啉类对低钾和高钾诱导的血管收缩抑制作用较弱, 某些化合物对磷酸脂酶有抑制活性; 1-(4'-酰胺基) 类个别化合物用 SD 大鼠胸主动脉环以高钾诱导的血管收缩抑制作用与粉防己碱相当, 可能具钙拮抗作用, 另一化合物体内抗心律失常试验表明对室早, 室速和室颤均有保护作用; 1-(4'-羟基) 类 4 个化合物, 对低钾诱导的大鼠血管条收缩有抑制作用, 对高钾诱导的血管收缩无作用, 其中一个化合物对乌头碱诱发的大鼠抗心律失常有明显的保护作用; 1-(4'-胺乙酰胺基) 类个别化合物的作用与 1-(4'-酰胺基) 类相近; 1-(4'-酰氧基) 类部分化合物结构参数计算结果, 进一步证实了苄基四氢异喹啉类化合物构效关系的研究, 趋于平面化的分子构象才具有较好的心血管活性。

2 原小檗碱类结构改造——有关季铵化合物的合成和生物活性

四氢小檗碱和四氢巴马汀具有明显的抗心律失常和钙拮抗作用^[22]，但水溶性差。为了增加水溶性，同时保持某些

抗心律失常药季铵型结构特征,设计合成了一系列原小檗碱类季铵化合物,进行了钾通道和抗心律失常试验^[23]。发现氯化苄基四氢巴马汀(BTHP)主要阻滞心肌钾通道呈显抗心律失常作用,认为是一种新的钾通道阻滞剂^[24]。最新研究BTHP对豚鼠心室肌单细胞动作电位及延迟整流钾电流两种成分的影响,结果表明BTHP可显著延长无钾细胞外流条件下动作电位的APD₉₀,对后者两种成分均有不同程度的阻滞作用^[25]。另一化合物则为四氢小檗碱的季铵盐86017,对多种实验性心律失常有效,并有抗室颤和提高室颤阈值(VFT)作用,对缺血心肌和脑缺血也有保护作用^[26]。

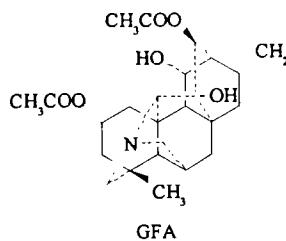


R, R = -OCH₃, R¹ = H BTHP
 R, R = -OCH₂O-, R¹ = Cl 86017

实验表明原小檗碱类季铵化能明显增强抗心律失常活性,并能改善化合物的水溶性。

3 关附甲素结构改造——酯类及苯丙二醇胺类化合物的合成和生物活性

关附甲素(Guanfu base A, GFA)是从中药关白附子的块根中提取的二萜生物碱。GFA能对抗乌头碱诱发的心律失常,主要通过阻滞钠通道发挥作用。现作为抗心律失常药进行I期临床试验。GFA结构复杂,难于合成。为此,我们以GFA为先导物进行结构修饰和改造,期望获得结构简化仍



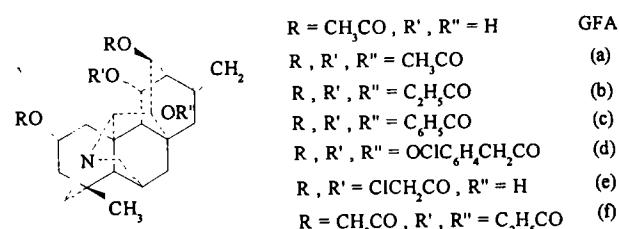
GFA 为钠通道阻滞剂,属Ⅰ类抗心律失常药,根据该类药物的构效关系分析,抗心律失常活性不仅与分子结构、理化性质有关,也与药物的分子量有关,当药物分子量超过 250 时,分子体积大,空间位阻也愈大,钠通道阻滞活性就愈弱。因此,我们以三碳链为基本结构,连接抗心律失常药物结构中常见的芳环代替亲脂性部分,简化结构,设计合成了系列苯丙二醇胺类化合物:鉴于Ⅱ类抗心律失常药结构中苯环对位连有吸电子 NO_2 基,又合成其 4-硝基基衍生物。

1.2.1 (苏)-苯丙二醇胺类化合物^[29] 观察GFA分子发现,分子中各基团都有特定的取向,为使合成的苯丙二醇胺类的邻二羟基的相对构型与GFA构型相适应,设计合成了苏式苯丙二醇胺类。

有抗心律失常活性的化合物,同时探索GFA分子中的药效基团或显效的基本结构,结合构效关系分析,为进一步研究提供依据。

2.1 结构修饰——GFA 酯类化合物的合成和生物活性^[27]

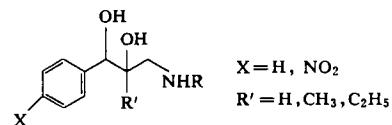
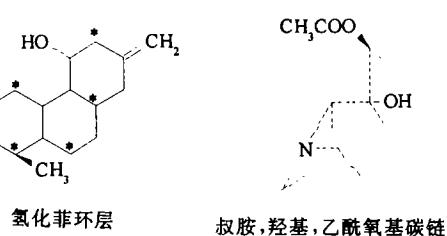
GFA 水解产物关附醇胺有四个羟基, 其二乙酰衍生物即为 GFA, 通过对羟基进行选择性酰化, 合成了 6 个 GFA 酯类化合物(a-f).



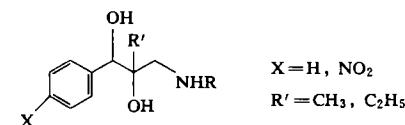
药理活性初筛发现,化合物(a),(b)和(f)对乌头碱诱发大鼠心律失常具有明显的保护作用,其中化合物(b)的电生理研究表明,它的抗心律失常作用可能主要是通过阻滞钠通道而实现,也具有钙拮抗作用。

2.2 结构改造——苯丙二醇胺类化合物的合成和生物活性^[28]

观察 GFA 的立体结构模型,发现整个分子为刚性结构,分为两层,其中一层为饱和的氢化菲环,另一层为含有叔胺、羟基和乙酰氨基的碳链,该碳链分别与氢化菲环层的 C_4 、 C_6 、 C_8 、 C_{10} 、 C_{12} 连接,牢牢固定在氢化菲环的下方,一般来说,氢化菲环很少发现具有生物活性,因而推测含有叔胺羟基和乙酰氨基的三碳链可能是 GFA 的活性基团。



1.2.2 (赤)-苯丙二醇胺类化合物^[30,31] 为了探索化合物中邻二羟基的构型对生物活性的影响,设计合成了赤-苯丙二醇胺类及其4-硝基和2-烷基衍生物。



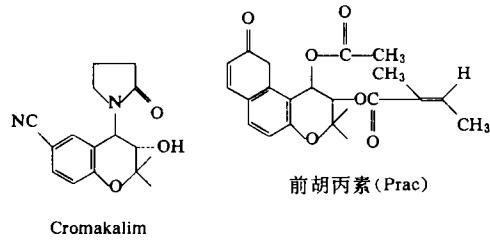
初步活性试验发现多数化合物具有一定的抗心律失常

活性,个别化合物的活性与 GFA 相近; 苯丙二醇胺结构中的苯环对位连接吸电性硝基使化合物活性明显降低; 苏式构型化合物的活性强于赤式, 可能苏式构型与 GFA 构型更接近, 当苯丙二醇胺结构中碳链 2-位引入乙基时化合物活性较相应的甲基取代物强。根据上述研究, 认为 GFA 结构的丙二醇胺骨架与 GFA 的抗心律失常活性密切相关, 可能为药效基团, 它与疏水性氢化菲环的空间相对分布, 对 GFA 活性, 也有一定影响。

4 前胡丙素结构改造——苯骈吡喃类化合物的合成和生物活性

前胡丙素 (Praeruptorin C, Prac) 是中药白花前胡的有效成分, 分子中有苯骈吡喃母核。前胡丙素具有钙拮抗作用和心血管活性, 能抑制钙诱导的血管平滑肌和心肌的收缩, 对心肌缺血再灌注损伤有保护作用等^[32,33]。

钾通道启开剂是 80 年代初开发的一类新型抗高血压药物, 这类药物在降压的同时对心肌有直接保护作用, 可以减少冠脉疾病的发病率, 目前钾通道启开剂中研究最多的是苯骈吡喃类, 其代表药物是 Cromakalim 及其左旋体 (Lemakalin)^[34]。

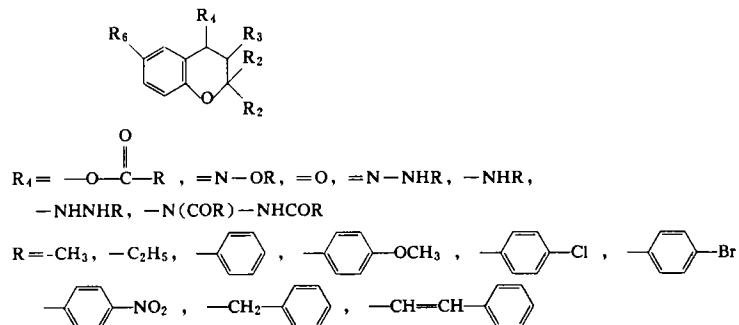


Cromakalim 可通过 ATP 敏感钾通道启开导致细胞膜超

$R_2R_2 = -CH_3, -(CH_2)_5-$

$R_3 = -H, -OH, -OCOR', -X$

$R_6 = -CN, -NO_2, -NHAc, -NSO_2CH_3$



性, 其中 6 个化合物在剂量 3 mg/kg 剂量下降低血压 30% 以上, 且持续时间可达 90 min 左右。

根据以上试验结果初步推断, 有三个化合物是可能 ATP 敏感钾通道开放剂, 另有 4 个化合物可能是作用于钾通道或钙通道或双重调节作用产生降压作用, 其通道选择性有待于进一步药理研究。

选择一个活性较好的化合物 S107 进行了较深入的研究, 结果表明 S107 的血管舒张活性与阳性药吡那第尔 (Pinacidil) 相当, 作用特点相似, 为一个新的钾通道启开剂。异构体活性 $(3S,4R) > (3R,4S) > (3S,4S)$ ^[43,44]。

极化, 间接阻止电压依赖型钙通道开放并影响细胞内钙离子贮存, 导致平滑肌松弛, 产生降压作用。

根据苯骈吡喃类钾通道启开剂的构效关系结合前胡丙素结构特征, 设计并合成各种类型的苯骈吡喃化合物, 期望发现钾通道启开或钙通道阻滞或具有双重调节作用的新型抗高血压药物。

苯骈吡喃类化合物构效关系研究表明保持该类化合物 C_3C_4 反式构型 ($3S,4R$), C_6 位用吸电子基取代, C_2 位烃基取代, 都具有一定的心血管活性, 而 C_4 位取代基结构变化较多, 构效关系复杂, 因此 C_6 位一般用 $NO_2, CN, AcNH$ 取代, C_2 位分别用偕二甲基和螺环取代, 重点研究 C_3 位和 C_4 位取代基对心血管活性的影响。

据此先后合成了 C_4 位 (R_4) 为酯及双酯类, 酮类, 脂及脂酶类, 酰腙类, 胺及酰胺类, 氨基酸酯类和醚类等系列化合物^[35~42]。

药理试验结果

体外钙拮抗试验 47 个化合物中 28 个化合物在 5×10^{-5} mol/L 浓度对高钾引起的神经细胞钙内流有不同程度的抑制作用, 其中化合物 I_{6a} 作用活性高于对照药维拉帕米。

体外低钾和高钾诱导的血管收缩抑制试验 155 个化合物 (包括中间产物) 中 15 个化合物在 10^{-5} 浓度时平均抑制率达 85% 以上, 多数化合物对高钾引起的血管收缩作用也有一定程度的抑制, 对活性较好的三个化合物进一步试验, 结果表明具有缩短动作电位时程和心肌保护作用。脯氨酸酯类和醚类的活性低于胺乙酰基腙类化合物。

体内降压试验 164 个化合物 (包括中间产物) 进行了麻醉 SD 大鼠降压试验, 19 个化合物显示了较好的降压活

参 考 文 献

- 1 方达超, 江明性. 粉防己碱抗钙作用的研究. 中华医学杂志, 1983, 63(12): 772
- 2 姚伟星, 夏国瑾, 江明性等. 粉防己碱对犬缺血心肌的保护作用. 药学学报, 1995, 30(9): 651
- 3 黄文龙, 黄忱亚, 彭司勋等. 粉防己碱的还原裂解及其裂解产物的活性. 中国药科大学学报, 1988, 19(2): 81
- 4 黄文龙, 张惠斌, 彭司勋. 粉防己碱裂解酚性副产物的分离和鉴别. 中国药科大学学报, 1993, 24(5): 269
- 5 黄文龙, 彭司勋, 张惠斌. 1-(α -萘甲基)-2-甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的化学研究和降压作用. 中国药科大学学报, 1992, 23(6): 321

- 6 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
- 7 郁 敏,华维一,彭司勋.四氢异喹啉类化合物的合成和抗血小板聚集活性.药学学报,1995,30(2):112
- 8 许国友,彭司勋,华维一.取代苄基/萘甲基异喹啉类及有关季铵衍生物的合成与生物活性.药学学报,1994,29(2):95
- 9 许国友,彭司勋,华维一.N-羧乙酰化苄基四氢异喹啉类及相关化合物的合成、生物活性及构效关系研究.中国药科大学学报,1993,24(4):193
- 10 Peng SX, Hua WY, Huang WL, et al. Development of cardiovascular drugs based on isoquinoline compounds from Chinese medicinal materials. *J China Pharm Sci*, 1993, 2(1):3
- 11 Dong H, Lee CM, Peng SX, et al. Cardiovascular effects of substituted tetrahydroisoquinolines in rats. *Br J Pharmacol*, 1992, 107;(1)262
- 12 HU ZY, Chen SL, Hao ZG, et al. Benzylisoquinolone compounds inhibit the ability of calmodulin to activate cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Cellular Signalling*, 1989, (2):181
- 13 董 辉.取代四氢异喹啉对大鼠的心血管作用.[博士论文].香港中文大学,1992
- 14 Xu GY, Huang WL, Wei BY, et al. Molecular modeling and conformational analysis of tetrahydroisoquinoline compound CPU 23 and nifedipine. *J China Pharm Univ*. 1996, 27(2):68
- 15 黄文龙,宋学勤,彭司勋等.取代苄基异喹啉化合物与 α -受体的亲和力及构效关系.中国药科大学学报,1993,24(2):65
- 16 黄文龙,许国友,韦苞洋等.四氢异喹啉衍生物 α -肾上腺素能受体亲和力的定量构效关系研究.中国药科大学学报,1994,25(2):65
- 17 何立文,黄文龙,彭司勋等.1-(4-羟基)苄基四氢异喹啉类化合物及相关化合物的合成与生物活性.药学学报,1998,33(10):741
- 18 何立文,黄文龙,彭司勋等.1-(4-酰胺基)苄基四氢异喹啉类化合物的合成与生物活性.药学学报,1998,33(11):864
- 19 何立文,黄文龙,彭司勋等.1-(4-酰氧基苄基)四氢异喹啉类化合物的合成.中国药物化学杂志,1998,8(4):265
- 20 何立文,黄文龙,彭司勋等.1-(4-胺乙酰胺基)苄基四氢异喹啉类化合物的合成及心血管活性.中国药物化学杂志,1998,8(3):196
- 21 何立文,黄文龙,彭司勋等.1-(4-磺酰胺基)苄基四氢异喹啉化合物的合成.中国药科大学学报,1998,29(3):157
- 22 李新天,王幼林,王金啼.四氢原小檗碱类药物对培养大鼠单个心肌细胞内游离 Ca^{2+} 的影响.药学学报,1995,30(8):567
- 23 黄忧亚,冯致华,彭司勋.四氢原小檗碱型季铵化合物的合成及其某些参数的测定.中国药科大学学报,1988,19(4):249
- 24 Yao WX, Xia GJ, Zhang JS, et al. *J Tongji Med Univ*, 1990, 10:1
- 25 Yan S, Li XH, Yao WX, et al. The effect of benzyltetrahydropalmatine (BTHP) on action potentials and the two components of delayed rectifying potassium currents in guinea pig ventricular myocytes. *J Chin Pharm Sci*, 1998, 7(4):214
- 26 Dan DZ, An LF, Wang YQ, et al. CPU 86017 suppression of arrhythmias induced by ischemia/reperfusion, ouabain, aconitine, and elevation of ventricular fibrillatory threshold. *Drug Develop Res*, 1996, 39:184
- 27 王如斌,彭司勋,华维一.关附甲素的结构修饰.中国药科大学学报,1992,23(5):257
- 28 王如斌,彭司勋,华维一.关附甲素的结构简化物及抗心律失常活性.药学学报,1993,28(8):583
- 29 任 勇,华维一,彭司勋.(苏)-苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性.中国药科大学学报,1996,27(9):513
- 30 任 勇,华维一,彭司勋等.(苏)-苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性.药学学报,1997,32(4):264
- 31 任 勇,华维一,彭司勋等.(赤)-2-烷基苯丙二醇胺类化合物合成及抗心律失常活性.中国药科大学学报,1996,27(5):261
- 32 Rao MR, Shen XH, Zou X. Effects of praeruptorin C and E isolated from 'Qian-Hu' on swine coronary artery and guinea-pig atria. *Eur J Pharmacol*, 1988, 155(3):293
- 33 王洪新,陶 亮,饶曼人.前胡丙素对培养乳鼠心肌细胞自发性收缩及动作电位的影响.药学学报,1995,30(11):812
- 34 Edwards G, Weston AH. Structure-activity relationships of K^+ channel openers. *Trends Pharmacol Sci*, 1990, 11(10):417
- 35 颜 靖,黄文龙,彭司勋等.4-酰氧基苯骈吡喃类化合物的生物活性及定量构效关系.中国药科大学学报,1996,27(7):385
- 36 颜 靖,黄文龙,彭司勋等.3,4-二酰氧基苯骈吡喃类化合物的生物活性及定量构效关系研究.中国药物化学杂志,1996,6(4):235
- 37 颜 靖,黄文龙,彭司勋等.3,4-二酰氧基苯骈吡喃类化合物的生物活性及定量构效关系研究.药学学报,1997,32(2):97
- 38 黄文龙,吴苏敏,颜 靖等.苯骈吡喃类化合物的合成及生物活性.中国药科大学,1997,28(4):193
- 39 黄文龙,吴苏敏,颜 靖等.苯骈吡喃酮类化合物的生物活性及定量构效关系研究.中国药科大学学报,1998,29(5):326
- 40 孙宏斌,华维一,彭司勋等.钾通道启开剂研究(I)-反式-4-氨基-3-羟基-3,4-二氢-2,2-二甲基-2-氢-1-苯并吡喃类化合物的合成及其心血管活性.高等学校化学学报,1997,18(5):730
- 41 孙宏斌,华维一,彭司勋.二氢苯并吡喃酮衍生物的合成及血管扩张活性.中国药科大学学报,1996,27(8):458
- 42 高 慧.苯骈吡喃类化合物的合成、生物活性及构效关系研究.[博士论文].中国药科大学,1998
- 43 王 霆,刘国卿,孙宏斌等.新苯并吡喃类钾通道开放剂S107的研究.中国药科大学报学报,1998,29(suppl):169
- 44 王 霆,刘国卿,孙宏斌等.S107光学异构体平滑肌舒张活性研究.中国药科大学学报,1998,29(suppl):179