

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)

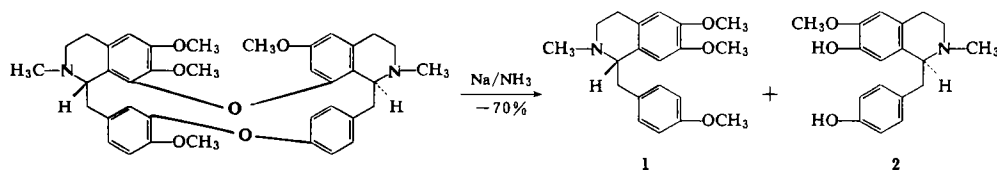
心血管疾病是一常见病,随着社会人口的老龄化,发病率日益上升,因此心血管药物一直是国内外研究的活跃领域。中国药科大学药物化学研究室近十年来对苄基异喹啉类、原小檗碱类、苯丙二醇胺类及苯吡啶类化合物的心血管活性进行了系统的研究。我们的指导思想是充分利用我国中草药资源,以其有效成分为先导物进行结构改造和优化,设计合成新化合物,寻找新型的心血管药物,研究重点为作用于钙或钾通道的化合物。另一方面,通过对天然复杂分子结构的剖析和改造,探索其活性基团或显效基本结构,结合构效关系分析,为进一步新药研究提供依据。

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

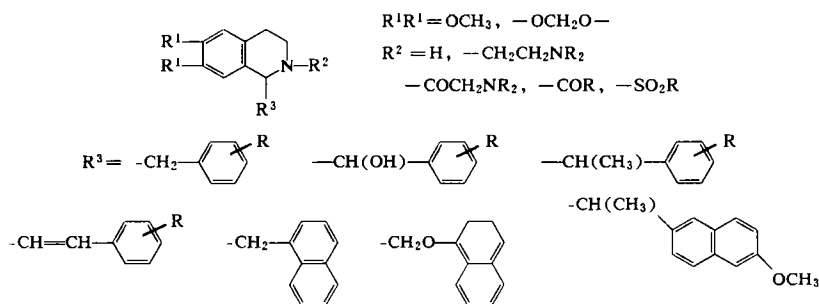
药的根和根茎中,具有多种生物活性^[1],如粉防己碱(Tetrandrine)具有钙拮抗作用和心血管活性^[1-2],但结构复杂,活性不强,为了简化结构并探索其活性基团,首先进行还原裂解,得到 *O*-甲基杏黄甾碱(*O*-Methylarmepavine, 1)和 *N*-甲基乌药碱(*N*-Methyl Coclaurine, 2),两者都为右旋体。体外试验,裂解物钙拮抗作用低于粉防己碱,但有较强的 α 受体拮抗作用,粉防己碱则无此活性^[3,4]。

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



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

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

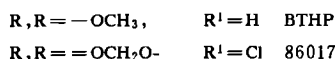
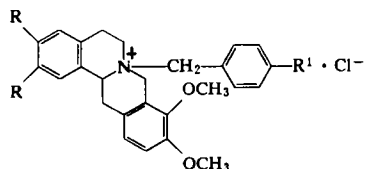
α_1 受体亲和力,腺苷 A_1 和 A_2 受体亲和力,*L* 型钙通道二氢吡啶(DHP)受体亲和力,发现 2 个化合物对 α_1 受体有

较强的亲和力,1 个化合物对腺苷 A_1 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

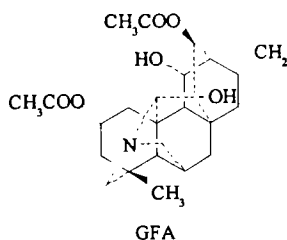
抗心律失常药季铵型结构特征,设计合成了一系列原小檗碱类季铵化合物,进行了钾通道和抗心律失常试验^[23]。发现氯化苄基四氢巴马汀(BTHP)主要阻滞心肌钾通道呈抗心律失常作用,认为是一种新的钾通道阻滞剂^[24]。最新研究BTHP对豚鼠心室肌单细胞动作电位及延迟整流钾电流两种成分的影响,结果表明BTHP可显著延长无钾细胞外流条件下动作电位的APD₉₀,对后者两种成分均有不同程度的阻滞作用^[25]。另一化合物则为四氢小檗碱的季铵盐86017,对多种实验性心律失常有效,并有抗室颤和提高室颤阈值(VFT)作用,对缺血心肌和脑缺血也有保护作用^[26]。



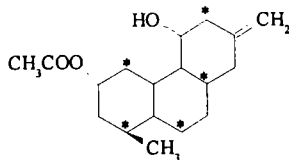
实验表明原小檗碱类季铵化能明显增强抗心律失常活性,并能改善化合物的水溶性。

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

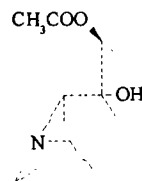
关附甲素(Guanfu base A, GFA)是从中药关白附子的块根中提取的二萜生物碱。GFA能对抗乌头碱诱发的心律失常,主要通过阻滞钠通道发挥作用。现作为抗心律失常药进行Ⅰ期临床试验。GFA结构复杂,难于合成。为此,我们以GFA为先导物进行结构修饰和改造,期望获得结构简化仍



GFA



氢化菲环



叔胺, 羟基, 乙酰氧基碳链

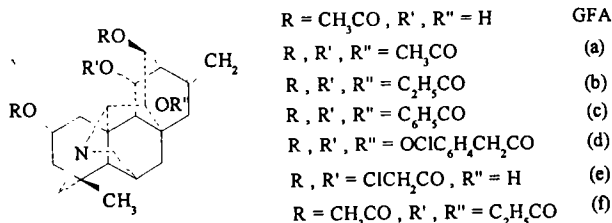
GFA为钠通道阻滞剂,属Ⅰ类抗心律失常药,根据该类药物的构效关系分析,抗心律失常活性不仅与分子结构、理化性质有关,也与药物的分子量有关,当药物分子量超过250时,分子体积大,空间位阻也愈大,钠通道阻滞活性就愈弱。因此,我们以三碳链为基本结构,连接抗心律失常药物结构中常见的芳环代替亲脂性部分,简化结构,设计合成了系列苯丙二醇胺类化合物;鉴于Ⅰ类抗心律失常药结构中苯环对位常连有吸电子NO₂基,又合成其4-硝基衍生物。

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]

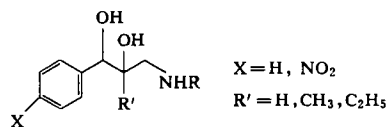
GFA水解产物关附醇胺有四个羟基,其二乙酰衍生物即为GFA,通过对羟基进行选择乙酰化,合成了6个GFA酯类化合物(a-f):



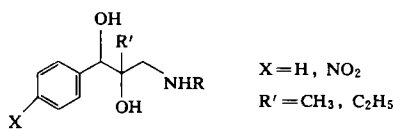
药理活性初筛发现,化合物(a),(b)和(f)对乌头碱诱发大鼠心律失常具有明显的保护作用,其中化合物(b)的电生理研究表明,它的抗心律失常作用可能主要是通过阻滞钠通道而实现,也具有钙拮抗作用。

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、羟基和乙酰氧基的碳链,该碳链分别与氢化菲环层的C₄, C₆, C₈, C₁₀, C₁₂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氧基的三碳链可能是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。



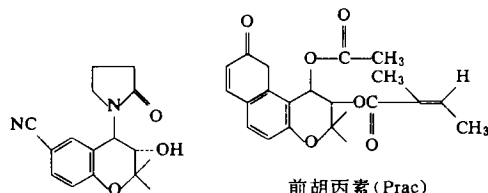
初步活性试验发现多数化合物具有一定的抗心律失常

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(Lemakalim)^[34]。



前胡丙素(Prac)

Cromakalim

Cromakalim 可通过 ATP 敏感钾通道启开导致细胞膜超

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 C₃C₄ 反式构型(3*S*,4*R*),C₆ 位用吸电子基取代,C₂ 位烷基取代,都具有一定的心血管活性,而 C₄ 位取代基结构变化较多,构效关系复杂,因此 C₆ 位一般用 NO₂,CN,AcNH 取代,C₂ 位分别用偕二甲基和螺环取代,重点研究 C₃ 位和 C₄ 位取代基对心血管活性的影响。

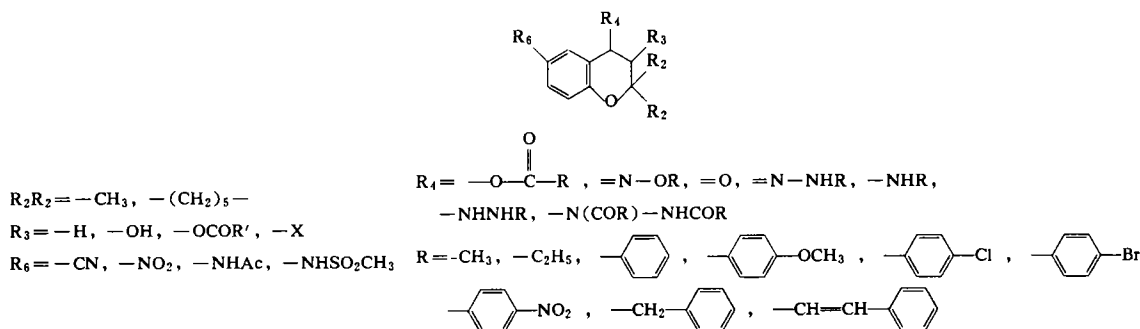
据此先后合成了 C₄ 位(R₄)为酯及双酯类,酮类,肟及肟酯类,酰胺类,胺及酰胺类,氨基酸酯类和醚类等系列化合物^[35~42]。

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 I₆₆ 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酯类化合物。

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



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地尔(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(3*S*,4*R*)>消旋体>(3*R*,4*S*)^[43,44]。

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. 药理学,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. *药学报*,1995,30(2):112
- 8 许国友,彭司勋,华维一.取代苄基/蔡甲基异喹啉类及有关季铵衍生物的合成与生物活性. *药学报*,1994,29(2):95
- 9 许国友,彭司勋,华维一.N-胺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-羟氧基)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)苄基四氢异喹啉类化合物的合成. *中国药科大学学报*,1998,29(3):157
- 22 李新天,王幼林,王金晔.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. *药学报*,1995,30(8):567
- 23 黄忱亚,冯政华,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 Clin 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 praeurotin 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 颜铮,黄文龙,彭司勋等.4-酰氧基苄基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 颜铮,黄文龙,彭司勋等.3,4-二酰氧基苄基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 颜铮,黄文龙,彭司勋等.3,4-二酰氧基苄基吡喃类化合物的生物活性及定量构效关系研究. *药学报*,1997,32(2):97
- 38 黄文龙,吴苏敏,颜铮等.苄基吡喃酮类化合物的合成及生物活性. *中国药科大学学报*,1997,28(4):193
- 39 黄文龙,吴苏敏,颜铮等.苄基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.苄基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