

1-取代-2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯类化合物的合成及其降压活性

徐进宜 赵胜宝 吴晓明 华维一 傅纪华¹

(中国药科大学药物化学教研室; 生理教研室, 南京 210009)

摘要 为寻找新的高效的非肽类血管紧张素Ⅱ (AngⅡ) 受体拮抗剂, 以 losartan 为先导, 根据其 SAR, 结合计算机辅助分子结构模拟研究结果, 设计并合成了 8 个 1-取代-2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯类衍生物。所有目标化合物均未见文献报道, 其结构经 IR¹HNMR 和 MS 鉴定。初步药理研究表明, 化合物 II h 有一定的抗高血压活性。

关键词 AngⅡ 受体拮抗剂; 1-取代-2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯; 抗高血压

文献^[1]报道: 抗高血压新药 losartan (Dup-753) (I) 是一口服有效的、选择性的、竞争性的非肽类血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。研究表明, losartan 与临床广泛应用的 ACE 抑制剂其作用不同之处在于降压时无缓激肽增量, 不产生咳嗽等副作用^[2]。继 losartan 上市后, 以其为先导化合物进行结构修饰与改造已成为研究热点, 根据 losartan 的构效关系, 结构中的咪唑环并非必需, 可用各种杂环代替, 文献^[3]报道用二氢嘧啶环可成功取代 losartan 中的咪唑环, 且在二氢嘧啶环上引入羧酸酯有利于提高口服生物活性。同时根据计算机分子模拟研究结果: *N*-苄基吡咯四氮唑与联苯四氮唑优势构象类似, 药效基团的空间排列方式非常接近^[4]。因此, 我们利用拼合原理, 将二氢嘧啶环与 *N*-苄基吡咯四氮

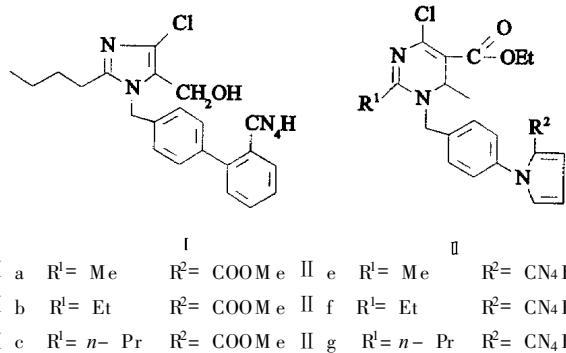
唑相结合, 设计合成了一系列 1-取代-2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯类化合物 (II a-h) 所有目标化合物均经 MS¹HNMR 及 IR 鉴定, 其理化常数见表 1

合成方法

以咪喃为原料, 经甲醚化, 加压氢化所得的 2,5-二甲氧基四氢咪喃, 与对甲苯胺环合为 *N*-对甲苯基-1H-吡咯 4, 再经 Vilsmeier 法邻位甲酰化, 成肟, 脱水得中间体 7, 在 NBS 作用下, 自由基溴代得苄基溴代物 8, 反应式见 Scheme I。中间体 7 经碱性水解、甲酯化、自由基溴代得苄基溴代物 11, 反应式见 Scheme II。以脘盐 14 和亚乙基丙二酸二乙酯 13 为原料经缩合、氯化制得 2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯, 反应式见 Scheme III。

目标物 II a-d 由 2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯与中间体 11 进行 *N*-烷基化反应制得, 目标物 II e-h 由 2-烷基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯与中间体 8 进行 *N*-烷基化反应, 再经 1,3-偶极反应、酸性水解制得, 反应式见 Scheme IV。

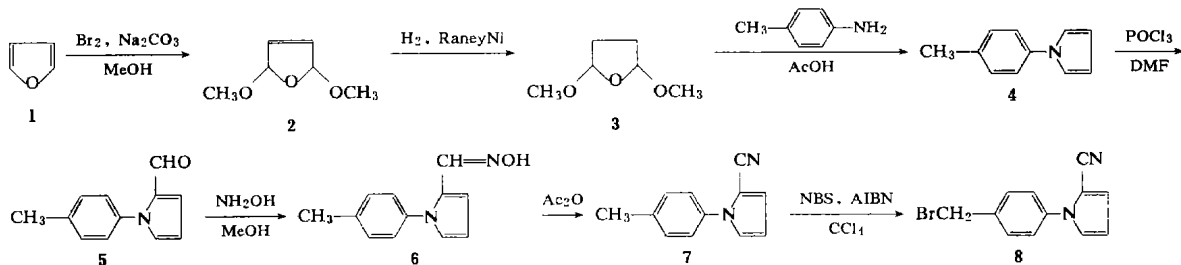
文献^[5]报道, 亚乙基丙二酸二乙酯 13 的制备



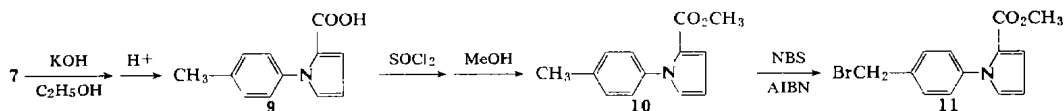
将三聚乙醛和乙酸酐混和加热至沸,再滴加丙二酸二乙酯,实验中发现收率较低,改用醇钠、吡啶等均未提高收率,参考文献^[6]将三聚乙醛解聚为乙醛,与丙二酸二乙酯、乙酸酐混和置于高压釜中,100℃反应过夜,收率提高至85%。亚乙基丙二酸二乙酯

13与脒盐14在碱性条件下缩合,生成的产物15以反式为主,有15%的顺式产物,该顺式产物不经分离,继续经三氯氧磷进行氯代反应,结果产物全部转化为16,收率提高16%。

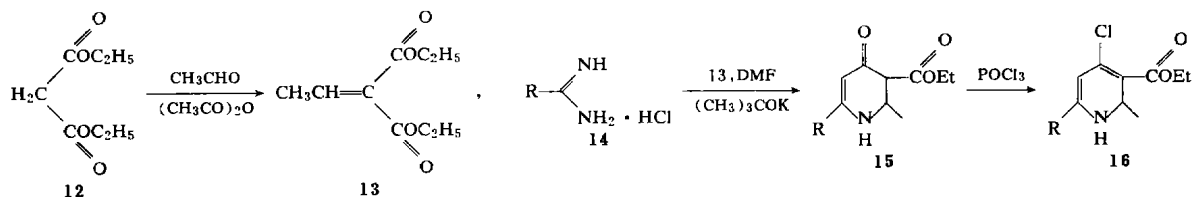
Scheme I



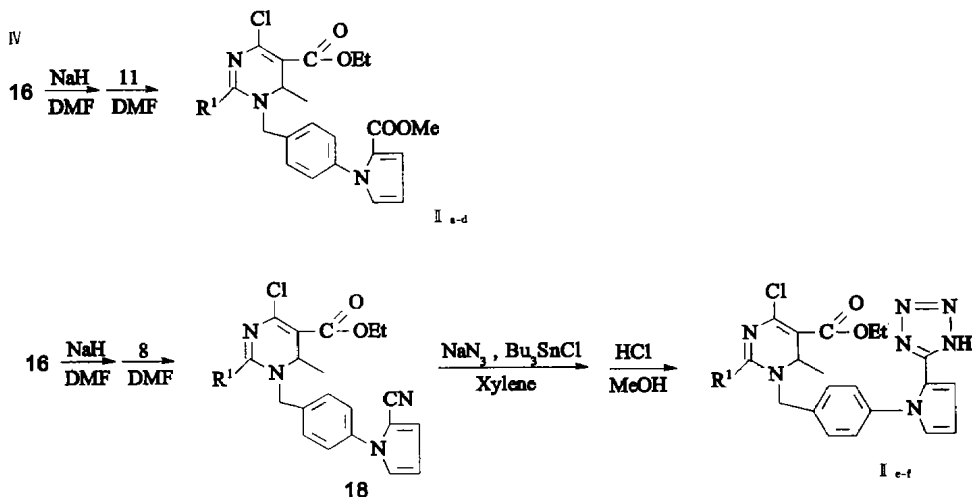
Scheme II



Scheme III



Scheme IV



Tab 1. Physical constants, yield and spectrum data of compounds II a-h

Compd.	Formula	MW	Yield (%)	FABMS m/z	IR(KBr) ν , cm ⁻¹	¹ HNM R(CDCl ₃) δ
II a	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ N ₃ Cl	429	24	430 (M+ 1)	1726, 1600	0.92(t, 3H), 1.3(m, 3H), 2.35(s, 3H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 2H), 1510, 1250
II b	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₃ Cl	443	27	444 (M+ 1)	1727, 1557	1.0(t, 3H), 1.2-1.4(m, 6H), 2.3(q, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1512, 1253

(续表 1)

Compd.	Form ula	MW	Yield (%)	FABM S m /z	IR(KBr) ν , cm^{-1}	$^1\text{HNM R}(\text{CDCl}_3)$
						δ
II c	C ₂₄ H ₂₈ O ₄ N ₃ Cl	457	26	458(M+ 1)	1712, 1600	0. 92(t, 3H), 1. 2-1. 4(m, 6H), 1. 6(m, 2H), 2. 5(t, 2H), 3. 7(s, 3H), 4. 2(m, 2H), 4. 6(q, 1H), 4. 7(s, 2H), 7. 0-7. 5(m, 7H)
II d	C ₂₅ H ₃₀ O ₄ O ₃ Cl	471	28	472(M+ 1)	1716, 1600	0. 98(t, 3H), 1. 15-1. 40(m, 8H), 1. 65(m, 2H), 2. 4(t, 2H), 3. 6(s, 3H), 4. 15(m, 2H), 4. 4(q, 1H), 4. 7(s, 2H), 7. 0-7. 5(m, 7H)
II e	C ₂₁ H ₂₂ O ₂ N ₇ Cl	439	46	440(M+ 1)	3440, 1600	0. 95(t, 3H), 1. 3- 1. 35(m, 3H), 2. 2(s, 3H), 4. 2- 4. 25(m, 2H), 1515, 1250 4. 65(m, 1H), 4. 7(s, 2H), 7. 0-7. 5(m, 7H)
II f	C ₂₂ H ₂₄ O ₂ N ₇ Cl	453	44	454(M+ 1)	3425, 1600	1. 0(t, 3H), 1. 2-1. 4(m, 6H), 2. 3(q, 2H), 3. 75(s, 3H), 4. 25(m, 1515, 1255 2H), 4. 6(q, 1H), 4. 75(s, 2H), 7. 0-7. 6(m, 7H)
II g	C ₂₃ H ₂₆ O ₂ N ₇ Cl	467	45	468(M+ 1)	3430, 1600	0. 95(t, 3H), 1. 2-1. 4(m, 6H), 1. 65(m, 2H), 2. 5(t, 2H), 3. 7(s, 1515, 1250 3H), 4. 2(m, 2H), 4. 6(m, 1H), 4. 7(s, 2H), 7. 0-7. 5(m, 7H)
II h	C ₂₄ H ₂₈ O ₂ N ₇ Cl	481	48	482(M+ 1)	3429, 1600	0. 98(t, 3H), 1. 2-1. 45(m, 8H), 1. 6- 1. 65(m, 2H), 2. 35(t, 3H), 1510, 1250 4. 2(m, 2H), 4. 5(q, 1H), 4. 75(s, 2H), 7. 0-7. 6(m, 7H)

实验部分

1. 1 化学合成

熔点用毛细管法测定,温度未经校正。红外光谱仪为 Pekin-Elmer 983型。核磁共振仪为 ACF-300 M Hz, Bruker型(TMS为内标)。质谱仪为 Nicolet-FTMS 2000型。

1-(4-甲基苯基)-1H吡咯-2-腈(7)

按文献方法^[6]制备,收率 8. 6%(以吡喃计), mp 54~ 56℃(文献: 56~ 58℃)。IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2250

1-(4-溴甲基苯基)-1H吡咯-2-腈(8)

将 7 9. 2 g (0. 05 mol)、NBS 8. 9 g (0. 05 mol)、AIBN 0. 1 g、四氯化碳 150 ml混合回流 4 h,冷却,抽滤,滤液浓缩至干,以醋酸乙酯和石油醚 1∶ 1研磨,析出淡黄色结晶 8 10. 4 g,收率 79%。 $^1\text{HNM R}(\text{CDCl}_3)$ δ 4. 5(s, 2H), 6. 4~ 6. 45(m, 1H), 6. 8-7. 5(m, 6H)。

1-(4-甲基苯基)-1H吡咯-2-酸(9)

按文献方法^[8]制备,收率 75%, mp 182~ 184℃(文献 182~ 184℃)。

1-(4-甲基苯基)-1H吡咯-乙酸甲酯(10)

将 9 6. 1 g (0. 03 mol)溶于氯化亚砷 30 ml,于 25℃搅拌 4 h,浓缩至干,冰浴下滴加甲醇 30 ml,升温至 25℃搅拌 16 h,浓缩至干,柱层析,以石油醚-二氯甲烷(2∶ 1)为洗脱剂,得白色固体 10 5. 2 g,收率 80%, mp 74~ 75℃, IR(KBr) νcm^{-1} : 3120, 2960, 1700, 1620, 1520, 820

1-(4-溴甲基苯基)-1H吡咯-乙酸甲酯(11)

将 10 4. 3 g (0. 02 mol)、四氯化碳 80 ml、NBS 3. 6 g (0. 02 mol)、AIBN 80 mg混合物回流 19 h,冷却,抽滤,滤液浓缩至干,残留物加入乙酸乙酯-石油醚研磨得黄色固体 11 2. 9 g,收率 50%, $^1\text{HNM R}(\text{CCl}_4)$ δ 3. 70 (s, 3H), 4. 50(s, 2H), 6. 26~ 6. 28(m, 1H), 6. 8-7. 5(m, 6H)。

亚乙基丙二酸二乙酯(13)

在三聚乙醛 50 ml中,滴入浓硫酸 2滴,加热分馏,收集 22~ 25℃馏分乙醛 36 g。

将乙醛 29 g (0. 66 mol)、丙二酸二乙酯 50 g (0. 31 mol)、乙酸酐 50 g (0. 49 mol)混和置高压釜中,100℃反应 24 h,减压蒸馏收集 102~ 105℃/1. 33 Kpa馏分,得 13 49 g,收率 85%, IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1645

戊脒盐酸盐(14)

按文献方法^[8]制备,收率: 88%, mp 192~ 193℃,将其制得苦味酸盐,元素分析(C₅H₁₂N₂·C₆H₅O₇N₃),计算值(%): C 40. 12, H 4. 56, N 21. 27;实验值(%): C 40. 30, H 4. 40, N 21. 19。2-基-1, 4, 5, 6-4H-6-甲基-4-羧基-5-噻啉甲酸乙酯(15d)

将 14 2 g (14. 7 mmol)溶于 5 ml DMF中,通氮气,冰浴下加入叔丁醇钾 1. 6 g (14. 3 mmol),搅拌 30 min,缓慢滴加 13 2. 3 g(溶于 DM F 10 ml),滴毕,升至室温反应 16 h。反应液加入等量乙酸乙酯和水,水层用乙酸乙酯提取,合并酯层,无水 Mg SO₄干燥,蒸除溶剂,得淡黄色油状物 15d 2. 8

g, 收率 80%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.91(t, 3H), 1.2-1.4(m, 8H), 1.59~1.61(m, 2H), 2.31(t, 2H), 3.15(d, 1H), 4.12~4.15(m, 1H), 4.23~4.26(m, 2H), 9.8(s, 1H)

同法制备 **15a**(R = Me), **15b**(R = Et), **15c**(R = n-Pr)

15a $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.92(t, 3H), 1.25~1.26(m, 3H), 2.35(s, 3H), 3.15(d, 1H), 4.12~4.18(m, 1H), 4.23~4.26(m, 2H), 9.8(s, 1H)

15b $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.01(t, 3H), 1.2-1.4(m, 6H), 2.28(t, 2H), 3.15(d, 1H), 4.15~4.18(m, 1H), 4.25~4.27(m, 2H), 9.6(s, 1H)

15c $^1\text{H NMR}$ δ 0.92(t, 3H), 1.2-1.4(m, 6H), 1.59(m, 2H), 2.27(6, 2H), 3.15(d, 1H), 4.15~4.18(m, 1H), 4.25~4.28(m, 2H), 9.6(s, 1H)
2-基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-5-嘧啶甲酸乙酯 (**16d**)

将 **15d** 1.7 g (7 mmol), 加入三氯氧磷 30 ml (330 mmol), 通氮气保护, 回流 6 h, 加入甲苯, 减压除去三氯氧磷, 得黑色油状物, 加入饱和 Na_2CO_3 溶液, 调 pH 至 7, 乙酸乙酯提取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 柱层析, 得淡黄色油状物 **16d** 1.0 g, 收率 55%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.92(t, 3H), 1.2-1.4(m, 8H), 1.71~1.75(m, 2H), 2.42(t, 2H), 4.19~4.22(m, 2H), 4.70~4.74(m, 1H), 7.20(s, 1H)

同法制备 **16a**(R = Me), **16b**(R = Et), **16c**(R = n-Pr)

16a $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.92(t, 3H), 1.25~1.28(m, 3H), 2.35(s, 3H), 4.20~4.25(m, 2H), 4.6~4.65(m, 1H), 7.25(s, 1H)

16b $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.0(t, 3H), 1.24~1.27(m, 6H), 2.32(q, 2H), 4.24(m, 2H), 4.66(q, 1H), 7.26(s, 1H)

16c $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.92(t, 3H), 1.2-1.4(m, 6H), 1.75~1.77(m, 2H), 2.42(t, 2H), 4.20~4.22(m, 2H), 4.70~4.72(m, 1H), 7.22(s, 1H)

2-基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-1-[4-(2-甲氧羰基-1H-吡咯)-苯甲基]-5-嘧啶甲酸乙酯 (II d)

将 **16d** 0.2 g (0.7 mmol) 溶于无水 DMF 3 ml 中, 加入无水 K_2CO_3 0.5 g (0.5 mmol), 室温搅拌 30 min 后, 再加入 **11** 0.2 (0.7 mmol) 溶于无水 DMF 5 ml, 加毕, 室温下搅拌 20 h, 浓缩至干, 残留物用乙酸乙酯提取, 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干, 柱层析, 得黄色油状物 II d 0.1 g, 收率 28%。

同法制备 II a, II b, II c

2-基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-1-[4-(2-氨基-1H-吡咯基)-苯甲基]-5-嘧啶甲酸乙酯 (**18d**)

将 **16d** 0.2 g (0.7 mmol) 溶于无水 DMF 3 ml 中, 加入无水 60% NaH 30 mg (0.7 mmol), 搅拌 20 min, 冰浴冷却, 滴加 **8** 0.2 g (0.7 mmol) 溶于 5 ml 无水 DMF, 升至 25°C , 搅拌 20 h, 加几滴甲醇, 蒸除溶剂, 残留物酯水分配, 酯层无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 柱层析, 得油状物 **18d** 0.2 g, 收率 60%。

IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2216, 1600, 1510, 1250

2-基-4-氯-1,6-二氢-6-甲基-1-[4-[2-(1H-四氮唑-5-基)-1H-吡咯-1-基]-苯甲基]-5-嘧啶甲酸乙酯 (II h)

氮气保护下, **18d** 0.2 g (0.5 mmol), 叠氮化钠 0.05 g (0.7 mmol), 三丁基氯化锡 0.2 g (0.6 mmol), 二甲苯 20 ml 回流 72 h, 浓缩, 残留物溶于无水甲醇, 通干燥 HCl 至饱和, 25°C 搅拌过夜, 蒸除甲醇, 残留物溶于 10% NaOH 溶液, 乙酸乙酯洗, 水层调 pH 至 3, 用乙酸乙酯提取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩得黄色固体 II h 0.15 g, 收率 58%。

同法制备 II e, II f, II g

1.2 初步药理实验

对所合成的化合物进行了动物体内试验, 分别观察了它们对肾性高血压大鼠血压及心率的影响。受试动物为 280~310 g 肾性高血压大鼠, 雌雄兼用, 20% 乌拉坦麻醉, 分离右颈总动脉, 插管并接压力换能器和 BPM H 型生理压力监测仪, 接心电图仪, 心电信号和血压信号经直流前置放大器后输入 A/D 卡转换供计算机采样, 由计算机自动采集及分析处理获得连续性血压和心电信息。iv 给药 (剂量 10 mg/kg, 药物用生理盐水化的 18% NaHCO_3 溶解)。记录 1~90 min 血压及心率变化数据, 结果发现化合物 II h 具有一定的降压作用, 降压时间持续 1 h 以上 (见表 2), 进一步的药理实验正在进行。

Tab 2. Antihypertensive activities of compoundsII h renal rats in anesthetized (x±s)

Compd.	Indices	Pretreatment		After treatment antihypertensive effect, %							
		Bp(k Pa)									
		HR(Beats/min)	1 min	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min		
NaHCO ₃ (18%)	SAP	28.56± 2.15	- 2.20± 2.19	2.42± 2.36	3.10± 7.22	- 2.10± 2.16	- 1.68± 0.80	- 2.52± 1.22	- 2.61± 1.31		
	DAP	19.26± 5.30	- 6.15± 8.22	- 5.62± 7.76	- 4.52± 8.86	- 2.29± 2.36	- 3.68± 2.19	- 5.65± 1.91	- 6.82± 2.11		
	HR	354± 42	- 1.22± 2.35	- 1.43± 1.68	- 2.86± 2.89	- 1.32± 1.01	- 1.62± 1.42	- 1.82± 2.41	- 2.62± 2.51		
	SAP	29.65± 4.23	- 0.62± 4.31	- 10.21± 4.56 **	- 15.21± 4.33 ** *	- 16.63± 3.26 ** *	- 15.21± 2.38 ** *	- 13.21± 2.01 ** *	- 10.31± 1.86		
II h	DAP	19.12± 5.68	- 6.23± 2.35	- 24.31± 2.46 **	- 26.72± 5.04 ** *	- 29.33± 6.32 ** *	- 28.31± 4.72 ** *	- 25.01± 4.45 ** *	- 13.22± 3.56 *		
	HR	332± 23	- 3.43± 2.54	- 3.22± 1.36 **	- 5.22± 2.30 *	- 4.83± 2.15 *	- 1.82± 2.34	- 1.03± 1.61	- 0.62± 1.42		

** *P* < 0.05, *** *P* < 0.01 compared with control

参考文献

1

Wong PC. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonistsVIII characterization of functioned antagonism displayed by Dup-753 an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, **252**(2): 719

2

Lindgran BR. ACE inhibitors and their influence on inflammation bronchial reactivity and cough. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1989, **4** 368

3

Karnail SA, Syed ZA, J Eileen B, *et al*. Dihydropyrimidine angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem*, 1992, **35** 4751

4

Philippe RB, David BR, Timothy SC, *et al*. Synthesis and SAR of nonpeptide potent trizolinone based angiotensinII receptor antagonists. *J Med Chem*, 1993, **36** 101

5

Yanai M, Naito T. Polarization in heterocyclic rings with aromatic character. Synthesis of pyrimidine homologs. *J Pharm Soc Jpn*, 1941, **61** 99

6

Fones W S. *Organic Synthesis*, coll. Vol 4, 293

7

Philippe RB, David BR. Nonpeptide AngII receptor autogonists. *J Med Chem*, 1993, **36** 101

8

David JC, John VD, Paul EA, *et al*. The discovery of a series of *N*-(biphenyl)methyl) imidazoles as potent active antihypertensives. *J Med Chem*, 1991, **34** 2525

Synthesis and Antihypertensive Activity of Ethyl 1-Substituted-2-Alkyl-4-Chloro-1, 6-Dihydro-6-Methyl-5-Pyrimidinecarboxylates

Xu Jinyi, Zhao Shengbao, Wu Xiaoming, Hua Weiyi, Fu Jihua¹
Department of Medicinal Chemistry; ¹Deparment of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Nonpeptide Angiotensin II receptor antagonist losartan(I) is orally bio-available and possesses good antihypertensive activity with a long duration of action. In order to search for the new drug with high potency, derived from the lead compound losartan, and based on the principle of bioisoterism and the result of computer-assisted molecular modeling study, eight derivatives of ethyl 1-substituted-2-alkyl-4-chloro-1, 6-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylates were designed and synthesized. Their structures were confirmed by IR ¹HNMR and MS spectroscopic elucidation. In preliminary biological tests, compoundII h showed an antihypertensive activity.

Key words All receptor antagonists, Ethyl 1-substituted-2-alkyl-4-chloro-1, 6-dihydro-6-methyl-5-pyrimidine-carboxylates, Antihypertensive activity