

1-(9H-咔唑-4-氧)-3取代氨基-2丙醇类化合物的合成及生物活性(II)

王礼琛^①, 张亦鳌, 张陆勇, 江振洲

(中国药科大学有机化学教研室; ¹新中新药研究中心, 南京 210009)

摘要 目的 寻找有 β 受体阻滞活性,且高效低毒的化合物。**方法** 以 β 受体阻滞剂咔唑洛尔为先导化合物,根据药物设计中的结构拼合原理,对其丙醇胺侧链进行结构修饰,设计并合成了3个1-(9H-咔唑-4-氧)-3取代氨基-2丙醇类化合物V₁₁~V₁₃及其6个相应的酯化物VI₁~VI₆。**结果和讨论** 所合成的目的物均未见文献报道,结构经红外光谱、核磁共振氢谱、质谱、元素分析或高分辨质谱确证。初步药理筛选结果显示,9个化合物均能够不同程度地拮抗异丙肾上腺素引起的心动过速,其中化合物V₁₂ VI₃, VI₄的活性与先导化合物相当。

关键词 β 受体阻滞剂; 咪唑洛尔; 合成; 1-(9H-咪唑-4-氧)-3取代氨基-2丙醇类化合物; 活性

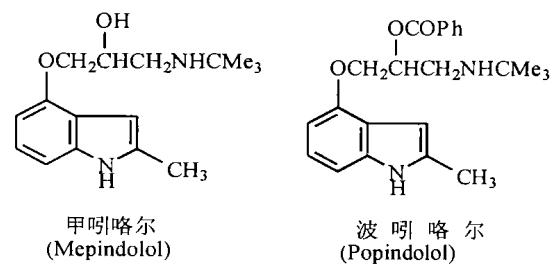
中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0466-04

高血压是危害人类健康最为常见的疾病之一,它是引起脑卒中、冠心病和心、肾功能衰竭的重要危险因素。各类治疗高血压的药物中的 β -受体阻断剂,在1997年11月全美高血压诊断、评估及治疗委员会(JNC)发布的高血压治疗新指南中^[1,2],被列为第一线降压药物之一。但 β -受体阻滞剂也存在一些缺点和副作用。例如给药前期引起总外周阻力升高,这一点对于老年性高血压的治疗来说十分有害;此外, β -受体阻滞剂易透过血脑屏障而进入脑组织,引起头晕、抑郁、嗜睡、多梦等中枢神经症状。该类药物主要的副作用是对血脂代谢的不良影响,导致血浆中甘油三酯积聚,降低高密度脂蛋白、胆固醇水平,从而增加发生冠状动脉粥样硬化的危险。

由于各类抗高血压药物均具有不同的优缺点和副作用,临幊上治疗高血压常采用联合用药的方式^[1,2]。这样,在不降低疗效的情况下,不仅减少了各组份的用量,同时也减弱了药物可能带来的不良反应。受临幊联合用药的启发,根据药物设计中的结构拼合原理,我们曾以 β -受体阻滞剂咪唑洛尔为先导化合物进行结构修饰。保留其分子中与受体有亲和力的咪唑环,对其侧链进行结构改造,引入了某些 β -受体拮抗剂中苯氧烷胺、苯乙胺等结构片断,合成了10个目标化合物V₁~V₁₀^[3]。初步药理实验表明:10个目标化合物均在不同程度上具有拮抗异丙肾上腺素引

起的心动过速的作用。

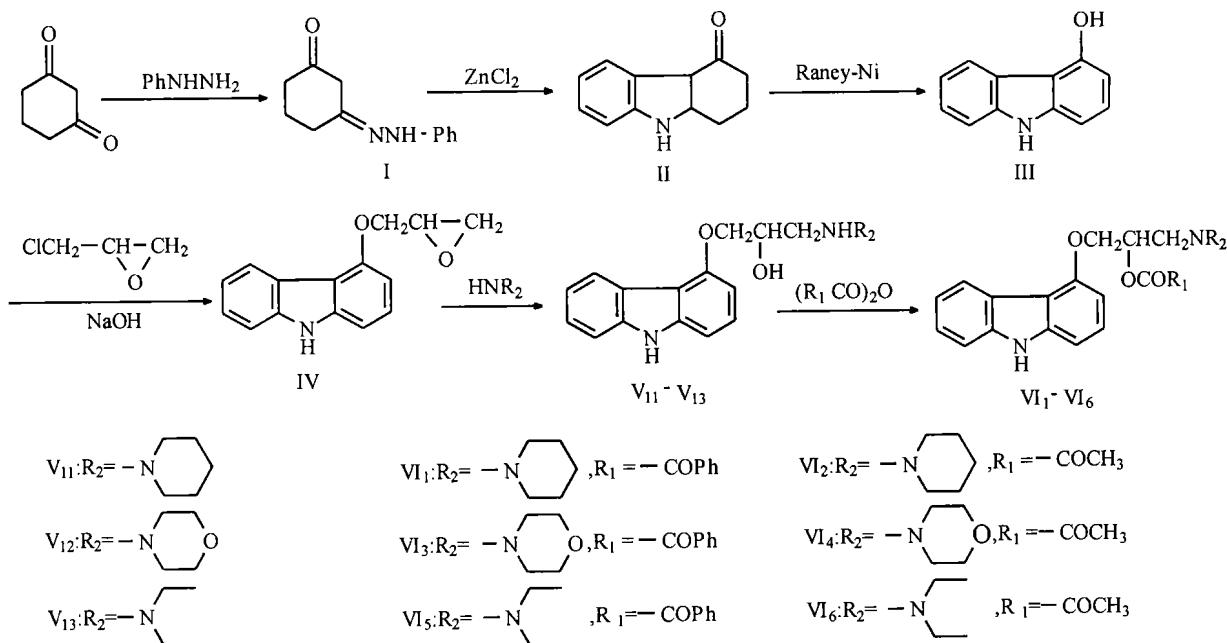
本文在此基础上,又设计合成了3个目标化合物V₁₁~V₁₃,初步药理实验表明V₁₂ V₁₃的活性也较好。于是,进行了进一步的结构修饰工作,对V₁₁ V₁₂ V₁₃的侧链醇羟基进行酯化修饰。因为高血压属慢性疾病,需长期坚持服药,因此长效药颇受欢迎。根据前药原理,药物在体内水解成原药而发挥药效,可望获得长效特性,并有可能提高药物活性。例如,波吲洛尔(Bopindolol)系甲吲洛尔(Mepindolol)侧链上的羟基酯化产物。



波吲洛尔拮抗异丙肾上腺素产生的心动过速,效能达到甲吲洛尔的5倍,持效较长,半衰期为10 h(甲吲洛尔为4 h),一周给药1~2次便可降低血压并减慢心率^[4]。因此,我们对化合物V₁₁~V₁₃分别进行了侧链

羟基的乙酰化和苯甲酰化, 得到化合物 VI₁~VI₆

本文所合成的9个目标化合物均未见文献报道, 它们的结构经红外光谱、核磁共振氢谱和高分辨质谱确证。初步药理实验表明, 9个化合物均在不同程度上具有拮抗异丙肾上腺素引起的心动过速的作用, 其中化合物 VI₁₃ VI₂ VI₁的活性较好(见表1)。



1 实验部分

1.1 合成

熔点用W1-1型显微熔点测定仪测定(未校正);红外光谱仪为Perkin-Elmer 983型;质谱仪为HP 5988A及Nicolet FTMS-2000;核磁共振仪为Teolox-90 Q, TMS为内标;薄层层析硅胶GF₂₅₄(青岛海洋化工厂生产),紫外254 nm处萤光显色。

1,3-环己二酮单苯腙(I)

参照文献方法^[5]制得, Yield 63%~65%, mp. 187~189°C, (文献^[5]: Yield 63%~65%, mp. 187~189°C)

1,2,3,4-四氢-2-酮(II)

按文献方法^[5]制得, Yield 61%~63%, mp. 220~222°C, (文献^[5]: Yield 63%~89%, mp. 220~222°C)

4-羟基咔唑(III)

按文献方法^[5]制得, Yield 87%~89%, mp. 160~163°C

参照文献方法^[5]以1,3环己二酮和苯肼为起始原料, 经缩合、重排、脱氢三步反应合成中间体4羟基咔唑III; III与环氧氯丙烷成醚, 得中间体4-(2,3环氧丙氧基)咔唑IV; IV再与哌啶、吗啉和二乙胺作用得目标化合物V₁₁~V₁₃, V₁₁~V₁₃分别与乙酸酐或苯甲酸酐作用制得目标化合物VI₁~VI₆。

(文献^[5]: Yield 89%, mp. 160~163°C)

4-(2,3环氧丙氧基)咔唑(IV)

按文献方法^[5]制得, Yield 78%~80%, mp. 130~132°C,

(文献^[5]: Yield 80%, mp. 130~132°C)

化合物V₁₁~V₁₃

例: 1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(1-哌啶基)-2-丙醇(V₁₁)的制备

将4-(2,3环氧丙氧基)咔唑0.720 g(0.003 mol), 哌啶0.320 g(0.0038 mol), 乙醇22 mL投入反应瓶中, 搅拌回流4 h, 减压蒸干溶剂后, 再用适当溶剂处理, 得半固体物0.423 g, Yield 62%, IR(KBr, cm⁻¹): 3199, 2945, 1585, 1508, 1103, 785, 722; ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.35~1.73(m, 6H, 六氢吡啶的3~4~5-H), 2.48~2.67(m, 6H, 六氢吡啶的2~6-H和-CH₂N), 3.21~3.40(br, 1H, -O-H), 4.23(m, 3H, ArOCH₂CH₂), 6.60~8.31(m, 7H, Ar-H), MS(m/z): 324(M⁺), 154, 98(100%); HRMS测得MW 324.184187, 给出分子式C₂₀H₂₄N₂O₂

同法制得:

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(1-吗啉基)-2-丙醇(V₁₂), Yield

64%, IR(KBr, cm⁻¹): 3406, 3272, 1606, 1586, 1509, 785, 723;

HNMR (CDCl₃): 2.38~2.84 (m, 6H, 吗啉的 2~6-H 和 -CH₂N), 3.71~3.80 (t, 4H, 吗啉的 2~5-H), 4.20 (m, 3H, ArOCH₂CH₂), 6.61~8.22 (m, 7H, Ar-H); MS (m/z): 326 (M⁺), 282, 183, 154, 100 (100%); HRMS 测得 MW 326.1642, 给出分子式 C₁₉H₂₂N₂O₃

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-乙胺基-2丙醇 (V₁₃), Yield 70%, V₁₃ 的盐酸盐 mp 193~196°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3303, 3217, 2979, 1606, 1586, 1509, 1103, 784, 721; ¹HNMR (DMSO-d₆+ CDCl₃) δ 1.34 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂), 3.36 (m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 4.26 (m, 3H, ArOCH₂CH₂), 4.58 (brs, 1H, -N⁺H); 6.61~8.27 (m, 7H, Ar-H), 10.06 (brs, 1H, -OH), 11.25 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 313 (M⁺, H, 100%), 222, 154, 130; HRMS 测得 MW 313.1895 (M⁺, H), 给出分子式 C₁₉H₂₄N₂O₂

化合物 V I~VI₆

例: 1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(1-哌啶基)-2丙醇乙酸酯 (V I)

将 V₁₁ 0.650 g (0.002 mol), 丙酮 5 mol, 三乙胺 1 ml 投入反应瓶中,于搅拌下向反应瓶中加入 0.320 g (0.003 mol) 乙酸酐,回流反应, TLC 检测反应终点。反应结束后,减压浓缩,向残渣中加入适量二氯甲烷,再于冷却下加入适量水; 用稀 NaOH 液调节 pH=10, 分去水层, 有机层用水洗涤后, 无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析: 石油醚-乙酸乙酯 (2:1) 洗脱, 得白色粉末状固体, Yield 31%, mp 56~57°C, IR (KBr, cm⁻¹): 3408, 2928, 1739, 1606, 1586, 1508, 1100, 786, 753, 722; ¹HNMR (DMSO-d₆+ CDCl₃) δ 1.48 (m, 6H, 六氢吡啶的 3~4~5-H), 2.06 (s, 3H, -COCH₃), 2.43~2.73 (m, 6H, 六氢吡啶的 2~6-H 和 -CH₂N), 4.38 (d, 2H, ArOCH₂), 5.48 (f, 1H, -CH(OAc)), 6.59~8.23 (m, 7H, Ar-H), 10.60 (brs, 1H, Ar-NH), MS (m/z): 367 (M⁺, H), 221, 154, 98 (100%); HRMS 测得 MW 367.2031 (M⁺, H), 给出分子式 C₂₂H₂₆N₂O₃

同法制得:

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(1-哌啶基)-2丙醇苯甲酸酯 (IV₁)

Yield 32%, mp 149~151°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3173, 2948, 1726, 1606, 1509, 1108, 785, 747, 717; ¹HNMR (DMSO-d₆+ CDCl₃) 1.76~1.99 (m, 6H, 六氢吡啶的 3~4~5-H), 3.76 (m, 6H, 六氢吡啶的 2~6-H 和 -CH₂N), 4.66 (d, 2H, ArOCH₂), 6.15 (f, 1H, -CHCOPh); 6.66~8.15 (m, 12H, Ar-H), 11.14 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 429 (M⁺, H), 154, 124, 98 (100%); HRMS 测得 MW 429.2162 (M⁺, H), 给出分子式 C₂₇H₂₈N₂O₃

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(3-吗啉基)-2丙醇苯甲酸酯 (V I₃)

Yield 18%, mp 151~153°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3304, 2978, 1733, 1606, 1509, 1110, 790, 750, 724; MS (m/z): 2.56 (t, 4H, 吗啉的 2~6-H), 2.91 (d, 2H, -CH₂-吗啉), 3.59 (t, 4H, 吗啉的 3~5-H), 4.53 (d, 2H, ArOCH₂); 5.80 (f, 1H, -CHCOPh), 6.67~8.25 (m, 12H, Ar-H), 10.12 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 431 (M⁺, H), 221, 126, 100 (100%); HRMS 测得 MW

431.197553 (M⁺, H), 给出分子式 C₂₆H₂₆N₂O₄

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-(3-吗啉基)-2丙醇乙酸酯 (V I₄)

Yield 39%, mp 58~60°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3406, 3251, 1732, 1606, 1509, 1111, 784, 752, 723; ¹HNMR (DMSO-d₆+ CDCl₃) δ 2.09 (s, 3H, -COCH₃), 2.54 (t, 4H, 吗啉的 2~6-H), 2.76 (d, 2H, -CH₂-吗啉), 3.69 (t, 4H, 吗啉的 3~5-H), 4.34 (m, 2H, ArOCH₂), 5.54 (f, 1H, =CHOAc), 6.58~8.21 (m, 7H, Ar-H), 10.76 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 368 (M⁺), 308, 221, 154, 126, 100 (100%); HRMS 测得 MW 368.171312, 给出分子式 C₂₁H₂₄N₂O₄

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-乙胺基-2丙醇苯甲酸酯 (V I₅)

Yield 20%, mp 125~127°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3415, 2970, 1712, 1605, 1508, 1110, 788, 758, 710; ¹HNMR (CD₃COCD₃): 1.04 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂), 2.64 (q, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 2.98 (d, 2H, -CH₂N_{Et2}), 4.51 (d, 2H, ArOCH₂), 5.73 (s, 1H, =CHOCOPh), 6.72~8.38 (m, 12H, Ar-H), 10.32 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 417 (M⁺, H), 222, 154, 86 (100%); HRMS 测得 MW 417.216644 (M⁺, H), 给出分子式 C₂₆H₂₈N₂O₃

1-(9H-咔唑-4-氧)-3-乙胺基-2丙醇乙酸酯 (V I₆)

Yield 18%, mp 98~101°C。IR (KBr, cm⁻¹): 3407, 2960, 1738, 1607, 1587, 1509, 1100, 754, 723; ¹HNMR (CD₃COCD₃) δ 1.02 (t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂), 2.06 (s, 3H, -COCH₃), 2.65 (q, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 2.80 (d, 2H, -CH₂NEt₂), 4.39 (d, 2H, ArOCH₂); 5.45 (s, 1H, =CHOAc), 6.67~8.30 (m, 7H, Ar-H), 10.40 (brs, 1H, Ar-NH); MS (m/z): 355 (M⁺, H), 294, 154, 86 (100%); HRMS 测得 MW 355.2077 (M⁺, H), 给出分子式 C₂₁H₂₆N₂O₃

1.2 生物活性

为了检测所合成的 9 个目标物的生物活性, 采用离体豚鼠心房组织, 对目的物进行了初步药理筛选^[6,7], 实验方法及结果如下 (以咔唑洛尔为阳性对照药, 溶剂 DMSO 为阴性对照)。

离体心房置于 37°C 的营养液中, 并通以 5% CO₂ 和 95% O₂ 的混合气。标本先稳定至收缩平稳, 然后加入一定量的盐酸异丙肾上腺素 (Iso), 观察记录心房搏动数变化。然后放去水浴中溶液, 用新鲜营养液洗 3~4 次, 待心房搏动基本恢复至给药前水平时, 加入受试样品 (均为盐酸盐, 溶于 DMSO 后再稀释到所需浓度), 再加入 Iso, 记录不同时间段的心房搏动情况。换液, 重复以上步骤。分别计算被测化合物存在与否情况下心房搏动增加百分数, 并由此得到抑制百分率。

初筛实验结果表明, 9 个化合物均能够不同程度地拮抗异丙肾上腺素引起的心动过速, 其中化合物 V₁₂, V₁₃, V I₃, V I₄ 的活性较好。对上述 4 个化合物做

进一步观察,计算 IC₅₀值(见表1)。

Tab 1. β -Adrenergic blocking actions of the compounds tested in the *in vitro* Guinea-pig atria

Compd.	Conc. (mol/L)	Inhibition (%)	n	IC ₅₀ (mol/L)
Carazolol	10 ⁻⁵	202.0±63.2	4	4.55×10 ⁻⁸
	10 ⁻⁶	93.0±8.3	4	
	10 ⁻⁷	68.2±6.1	3	
	10 ⁻⁸	24.2±11.8	3	
	10 ⁻⁹	3.0±2.6	3	
	10 ⁻⁵	139.5±20.2	3	2.19×10 ⁻⁸
	10 ⁻⁶	101.0±3.1	3	
	10 ⁻⁷	70.0±17.1	3	
	10 ⁻⁸	25.0±5.1	4	
V ₁₂	10 ⁻⁹	25.6±4.8	4	
	10 ⁻⁵	109.9	1	7.00×10 ⁻⁸
	10 ⁻⁶	88.7±18.0	4	
	10 ⁻⁷	46.7±25.5	3	
	10 ⁻⁸	28.9±9.6	3	
	10 ⁻⁹	1.7±2.9	3	
	10 ⁻⁵	264.2	1	1.82×10 ⁻⁸
	10 ⁻⁶	111.0±15.8	3	
	10 ⁻⁷	60.8±17.3	3	
V ₁₃	10 ⁻⁸	52.8±12.6	4	
	10 ⁻⁹	50.0±8.6	0	
	10 ⁻⁵	108.8	1	3.96×10 ⁻⁸
	10 ⁻⁶	76.4±18.6	3	
	10 ⁻⁷	59.9±16.6	3	
	10 ⁻⁸	32.9±9.5	3	
	10 ⁻⁹	9.0±2.5	3	
	10 ⁻⁵			
	10 ⁻⁶			

上述除 V₁₃外,其余3个化合物的活性均与咔唑洛尔接近,其中 V₁₂和 V₁₃的活性可能较阳性对照药好,有待进一步实验。此外,化合物 V I~V K的盐酸

盐的水溶性,均较其相应的非酯化物 V I~V K的盐酸盐水溶性有明显提高。研究表明,水溶性 β 受体阻滞剂半衰期较长,生物利用度的个体差异较小,对脂质代谢的不良影响也较小^[4],因此酯化修饰产物 V I~V K有可能较母体物具有更好的吸收性和生物有效性。

参 考 文 献

- [1] 钱方毅,李一石. 加强抗高血压药物的研究 [J]. 中国循环杂志 (Chin Circ J), 1998, 13(6): 321~325.
- [2] 山丽梅 (Shang LM). 美国的高血压治疗新指南 [J]. 国外医学药学分册 (Foreign Medical Science Section on Pharmacy), 1998, 25(4): 248~249.
- [3] 王礼琛 (WANG LS), 张亦望 (Zhang YJ). 1-(9H-咔唑-4-氧)-3取代氨基-2丙醇类化合物的合成及生物活性 (I). 中国药科大学学报 (J China Pharm Univ), 2001, 32(6): 408~411.
- [4] 王译民主编. 当代结构药物全集. 北京: 科学技术出版社, 1993, 1266~1445.
- [5] 张亦望,王礼琛,苗庆峰. 降压药咔唑洛尔的合成工艺改进 [J]. 中国药科大学学报 (J China Pharm Univ), 1998, 29(专刊): 40~42.
- [6] Hiroyuki Obase, Hideko Atsuno, Katsutoshi Goto, et al. Synthesis and adrenergic β -blocking activity of some propanolamine derivatives [J]. Chem Pharm Bull, 1978, 26(5): 1443~1452.
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修主编. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 776~777.

Synthesis and Bio activity of 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-Substituted Amino-2-Propanol Compounds II .

WANG Li-Chen, ZHANG Yi-Yun, ZHANG Lu-Yong¹, JIANG Zhen-Zhou

Department of Organic Chemistry; ¹Center of Drug Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT AIM The purpose is to make a search for new compounds with β -adrenergic receptor antagonistic action. **METHOD** Using carazolol as a lead compound, the 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-substituted amino-2-propanol compounds were designed and synthesized, all of which were not reported previously. Their structures were identified by IR, ¹H NMR, EA or HRMS. **RESULTS AND CONCLUSION**

The preliminary biological tests suggested that all the ten compounds could inhibit isoprenaline-induced tachycardia to different extent, and three of them showed better activity.

KEY WORDS β -Adrenergic receptor antagonist; 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-substituted amino-2-propanol compounds; Carazolol; Synthesis