

苯氧烷胺类化合物的合成及其抗高血压活性

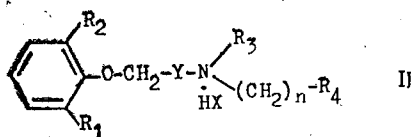
夏霖 倪沛洲 宋武 刘国卿

钱家庆* 李蓓* 桂冠华*

(中国药科大学, 南京 210009; *同济医科大学, 汉口 430030)

前以 2,6-二甲基苯氧乙叉为母体合成了一系列化合物⁽¹⁾, 其中 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙胺)-丙烷盐酸盐 (I) 有较强而持久的降压作用。进一步研究又表明它具有阻断 α -肾上腺素受体并兼有钙拮抗作用⁽²⁾。

我们在化合物 I 的结构基础上, 根据某些 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂和钙拮抗剂的结构特点及药理作用^(3~5) 设计合成了通式为 II 的苯氧烷胺类化合物, 并与已报道的 5 个化合物⁽¹⁾ (见表 1) 进行了放射配体实验和麻醉大鼠急性降压实验以期寻找对 α -受体选择性更好、降压作用更强的新化合物。



化合物 II_{a~g} 是以相应的醛或酮与相应胺缩合, 经还原, 再与盐酸成盐; 化合物 II_{h,i} 是用一般合成 β -阻断剂的方法合成; 化合物 II_{j,k} 是以相应的酚与氯代胺缩合而成; 化合物 III_a 和 III_b 是以 I 为原料进行氮酰化反应而得。所合成新化合物的物理常数及光谱数据见表 1 和表 2。

化合物进行了降压活性的初步研究, 选用麻醉大鼠静脉给药, 观察其对大鼠血压及心率的影响, 结果表明化合物 I, II_a, II_b, II_g, III_a 和 III_b 等具有明显的降压作用。同时进行了放射配体结合实验以比较不同结构对 α -受体亲和力及 α_1/α_2 受体选择性的影响, 放射配体用美国 Amersham 公司 (³H) clonidine 及 (³H) WB₄₁₀₁。实验结果见表 1, 大多数化合物其 α_1 -受体亲和力 IC₅₀ 值在 1 μ mol/L 以下, 其中化合物 II_b 可到 10 μ mol/L。而 α_1/α_2 的受体选择性大部分化合物均较差, 只有化合物 II_b 对 α_1 -受体呈现较好选择性, 其对 α_1 -受体阻断的 IC₅₀ 值比对 α_2 -受体阻断的 IC₅₀ 值小近 100 倍。

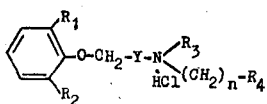
实验部分

测沸点, 熔点用的温度计读数未经校正。质谱仪为 Nicolet FTMS-20000, 核磁共振仪为 JEOL-90 Q。

1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-取代氨基丙烷盐酸盐 (II_{a~f})

各取代苯甲醛 20 mmol 室温下溶解在甲醇 25 ml 中, 加入 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氨基丙烷 20 mmol 加热 0.5 h, 冷却后分批加入 KBH₄ 20 mmol, 搅拌至固体不再消失, 蒸

Tab 1. Structures, physical properties and physiological activities of compounds



Compd ^a	Y	R ₃	R ₄	n	MP(°C) (Solvent)	Yield (%)	Adrenoceptor affinity			Anti-hypertension effects in anesthetized rat
							IC ₅₀ (μmol/L) ^b	α ₁ (A)	α ₂ (B)	
I		H		2	166~167 (EtOH-Et ₂ O)	36.5	0.15	42	28.0	Strong
IIa		H		1	150~151 (EtOH-i-C ₃ H ₇ OH)	16.4	1.2	5.0	4.2	Strong
IIb		H		1	180~181 (EtOH-Et ₂ O)	10.8	0.05	5.6	112	Strong
IIc		H		1	160~162 (EtOH-Et ₂ O)	21.5	2.3	54	23.5	Weak
II d		H		1	214~114 (EtOH)	9.8	1.2	3.9	3.2	/
IIe		H		1	161~162 (EtOH-Et ₂ O)	7.4	1.5	11	7.3	Weak
II f		H		0	197~199 (EtOH-Et ₂ O)	20.2	/	/	/	Weak
II g		H		0	190~192 (i-C ₃ H ₇ OH)	29.4	/	/	/	Strong
II h		H		0	138~140 (EtOH-Et ₂ O)	13.1	4.6	2.3	0.5	/
II i		H		2	99~100 (EtOH)	24.3	12	34	2.8	No effect
II j	CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	1	170~171 (EtOH-Et ₂ O)	62.0	16	1.1	0.1	No effect
II k	CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	1	146~147 (EtOH-Et ₂ O)	48.4	2.1	2.9	1.4	No effect
III a				2	94~97 (CH ₃ COOEt)	28.6	0.34	5.4	15.9	Strong
III b				2	87~89 (EtOH)	18.9	/	/	/	Strong

R₁=R₂=CH₃ except compound IIk(R₁=R₂=H),

a. Compound I, II d~f, II h had been reported. Element analyses for C, H and N of the unknown compounds are within 0.5% of the calculated values. All compounds are hydrochloride except III, IIIa and IIIb. b. IC₅₀ is 50 percent inhibition concentration.

Tab 2. Spectral data of compounds

Compd*	¹ HNMR (CDCl ₃) δ ppm	MS(m/z)
I	1.64(d,3H,CH ₃),2.25(s,6H,2ArCH ₃),3.35(m,4H,-CH ₂ CH ₂ -), 3.50(m,2H,-OCH ₂ -),3.85(d,6H,2OCH ₃),4.30(m,1H,CH), 6.95(t,3H,ArH),6.75(s,3H,ArH),9.95(s,2H,NH ₂)	208 192
IIa	1.56(m,3H,CH ₃),1.70(m,1H,CH),2.30(s,6H,2ArCH ₃), 3.80(s,2H,-OCH ₂ -),3.86(s,9H,3OCH ₃),4.23(m,2H,-NCH ₂ -), 6.94(s,5H,ArH),10.10(m,2H,NH ₂)	359(M ⁺) 181
IIb	1.59(d,3H,CH ₃),1.76(s,1H,CH),2.26(s,6H,2ArCH ₃), 3.85(m,2H,-NCH ₂ -),4.98(m,2H,-OCH ₂ -),5.88(s,2H,-OCH ₂ O-), 6.93(s,6H,ArH),10.15(s,2H,NH ₂)	313(M ⁺) 178
IIc	1.50(d,3H,CH ₃),1.79(s,1H,CH),2.25(s,6H,2ArCH ₃), 3.05(s,2H,-NCH ₂ -),4.25(m,2H,-OCH ₂ -),6.90(s,3H,ArH), 7.55(q,4H,ArH),10.15(s,2H,NH ₂)	347(M ⁺) 169
IIf	1.62(d,6H,2CH ₃),2.30(s,12H,4ArCH ₃),3.90~4.45(m,6H,2-OCH ₂ CH-), 6.94(s,6H,ArH),9.85(s,2H,NH ₂)	343(M ⁺) 206
IIg	1.15(m,11H,C ₆ H ₁₁),1.60(d,3H,CH ₃),1.84(s,1H,CH), 2.25(s,6H,2ArCH ₃),4.40(m,2H,-OCH ₂ -),6.95(s,3H,ArH), 9.45(s,2H,NH ₂)	261(M ⁺) 126
IIj	2.18(s,6H,2ArCH ₃),2.40(m,2H,-CH ₂ -),2.90(d,6H,N(CH ₃) ₂), 3.35(m,2H,-NCH ₂ -),3.83(t,2H,-OCH ₂ -),6.91(s,3H,ArH), 12.3(s,1H,NH)	207(M ⁺)
IIk	2.31(m,2H,CH ₂),2.85(d,6H,N(CH ₃) ₂),3.25(m,2H,-NCH ₂ -), 4.02(t,2H,-OCH ₂ -),7.0(m,5H,ArH),11.9(s,1H,NH)	179(M ⁺)
IIIa	1.55(d,3H,CH ₃),1.80(s,1H,CH),2.15(s,6H,2ArCH ₃),2.30(s,3H, ArCH ₃),3.25(m,4H,-CH ₂ CH ₂ -),3.71(s,3H,OCH ₃),3.82(s,3H,OCH ₃), 4.05(m,2H,-OCH ₂ -),6.65(s,3H,ArH),6.90(s,3H,ArH),7.05(d, 2H,ArH),7.75(d,2H,ArH)	344
IIIb	1.20(s,3H,CH ₃),2.15(s,6H,2ArCH ₃),2.95(s,2H,ArCH ₂), 3.50(m,4H,-NCH ₂ -,-OCH ₂ -),3.81(s,6H,2OCH ₃),4.30(s,1H,CH), 6.90(m,6H,ArH),7.40(s,5H,ArH)	163

*: All compounds are hydrochloride except IIIa and IIIb.

除溶剂,加水,用乙酸乙酯提取,无水 MgSO₄ 干燥,蒸除溶剂,加无水乙醚,通干燥 HCl 气体得相应粗品。经不同溶剂重结晶,分别得 II_a~_t。

1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-环己氨基丙烷盐酸盐 (II_t)

取 1-(2,6-二甲基苯氧基)丙酮 20 mmol 和环己胺 20 mmol 加入甲醇 25 ml 中,加热回流 0.5 h,冷却后分批加入 KBH₄ 20 mmol,搅拌,蒸除溶剂。乙醚溶解,水洗涤,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,通干燥 HCl 气体得粗品。经异丙醇重结晶得 II_t。

1-(2,6-二甲基苯氧基)-N,N-二甲基丙烷盐酸盐 (II_i)

取 2,6-二甲基苯酚 20 mmol 溶于甲苯 20 ml 中, 加金属钠 20 mmol, 滴入 3-氯-N,N-二甲基丙胺 25 mmol, 回流 5 h, 冷却后蒸除甲苯及过量 3-氯-N,N-二甲基丙胺。残液溶于无水乙醇, 加无水乙醚后通干燥 HCl 气体得白色固体, 用无水乙醇—无水乙醚重结晶得 II; 同法制备 II_k。

1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(N-对甲苯磺酰基)-3,4-二甲氧基苯乙胺基丙烷 (III_a)

取 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙胺基)丙烷 20 mmol 和对甲苯磺酰氯 25 mmol 液于无水吡啶 50 ml 中, 在通 N₂ 气体下加热回流 2 h, 冷却, 将反应液倒入冰水中, 放置得固体, 用乙醇重结晶, 得白色针状结晶。同法制备 III_b。

致谢 郭婉君, 芦亚玉, 李克庆参加部分工作。

关键词 α -受体亲和力; 降压活性; 苯氧烷胺;

参 考 文 献

1. 夏霖等. 慢心律 (Mexiletine) 类似物的合成. 药学报 1984; 19:656.
2. 倪西平, 等. 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙胺基)-丙烷盐酸盐的降压作用. 中国药理学报 1988; 9:64.
3. Timmermans MWM, et al. α -Adrenoceptors classification, localization, mechanisms and targets for drug. *J Med Chem* 1982; 25:1389.
4. 徐庆中译. 新药研究(18). 国外药学合成药生化药制剂分册 1987; 3:138.
5. Van Zwieten PA, et al. Central and peripheral α -adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4(suppl 1):19.

SYNTHESIS AND ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF SOME PHENOXYALKYLAMINE COMPOUNDS

L Xia, PZ Ni, W Song, GQ Liu, JQ Qian*, P Li* and FH Du*

(China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; *Tongji Medical University, Hankou 430030)

ABSTRACT Nine new compounds were synthesized and tested for their α -adrenoceptor affinity and antihypertensive activity together with 5 other previously reported compounds⁽¹⁾. Compounds I, IIa, IIb and IIIa showed high α -adrenoceptor affinity and strong antihypertensive activity.

Key words α -Adrenoceptor affinity; Antihypertensive activity; Phenoxyalkylamines