

· 综 述 ·

异喹啉类化合物的合成、 生物活性与构效关系研究

许国友* 华维一 (中国药科大学 新药研究中心, 南京 210009)

摘要 结合我室异喹啉类化合物心血管活性的研究, 主要就双苄基异喹啉类、原小蘖碱类和单苄基异喹啉类及有关化合物的钙拮抗、肾上腺素能 α 、 β 受体调控、抗心律失常、降压和抗血小板聚集等心血管作用进行了综述。阐述了某些化合物的作用机理和构效关系, 还介绍了异喹啉类化合物的三种制备法。

关键词 异喹啉类 抗心律失常药 降压药 构效关系

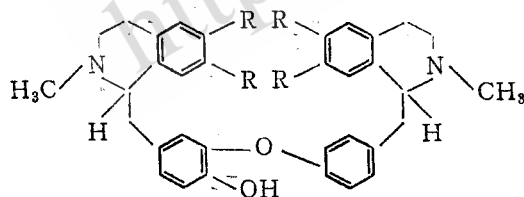
异喹啉类化合物(Isoquinolines, IQS)是生物碱中的一类重要化合物, 主要存在于防己科等数十种植物类群中。IQS在结构上可分为双/单苄基异喹啉类、苄腈非里啉啉类、苄腈诺西啉啉类、原小蘖碱类和阿朴非类, 自然界总数已达千余种。天然IQS如罂粟碱、吐根碱、加兰他明、筒箭毒碱、海芽亭、吗啡、可待因等早已成为重要的有效药物。某些合成的IQS如 β -受体激动剂喘速宁(三甲氧喹啉, Trimetoquinol)可治疗哮喘, 丁苯那唑(Tetraberazine)用作安定药, 诺米芬辛(Nomifensine)则为新一代抗抑郁药。现已发现IQS具有较为广泛的生理和药理活性, 包括抗菌、抗肿瘤、镇痛、抗心律失常、降压和调节免疫功能等。

IQS在神经系统的作用可参见有关综述^[1]。

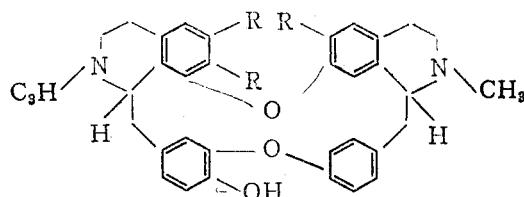
近年来, IQS在心血管活性方面的研究十分活跃^[2,3], 本文结合我室工作主要就天然和合成IQS的心血管活性研究的最近进展加以简要综述。

1 双苄基异喹啉类(Bisbenzylisoquinolines)

对具钙拮抗和抗心律失常作用的蝙蝠葛碱(Dauricine, 1)的结构修饰发现, 其酯化衍生物的活性提高, 而醚化衍生物活性显著下降, 表明分子中游离酚羟基可能为其活性所必需^[4]。具钙拮抗作用的小蘖胺(Berberamine, 2)的血管平滑肌松弛效应与维拉帕米相似, 它的对一硝基苯甲酰衍生物体外抑制钙调素一磷酸二酯酶活性远强于小蘖胺^[5]。



R = -OCH₃
Dauricine(1)

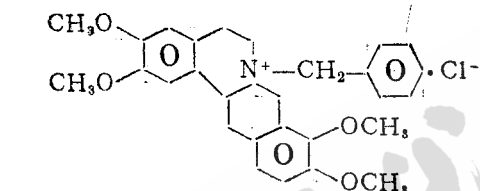


R = -OCH₃
Berberamine(2)

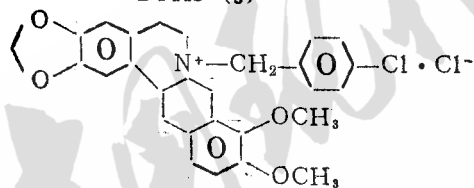
* 许国友, 男, 31岁。讲师。1983年毕业于原南京药学院制药化学专业, 1992年获中国药科大学药物化学专业理学博士学位。现主要从事心血管药物的研究与教学工作。

2 原小蘗碱类(Protoberberines)及其衍生物

以具心血管活性的小蘗碱(Berberine)、药根碱(Jatrorrhizine)和巴马汀(Palmatine)等天然生物碱为先导物,将它们还原后,再在氮原子上引入多种取代基合成了一系列四氢原小蘗碱型季铵衍生物^[6]。药理试验发现氯化苄基四氢巴马汀(Benzyltetrahydropalmatine Chloride, BTHP, 3)主要通过阻滞心肌钾通道产生抗心律失常作用^[7]。另一衍生物86017(4)对多种实验性心律失常有效,现已申请国内外十国专利,正作为抗心律失常新药处于研究中,可望不久进入临床试验。此外,该系列化合物对 α_1 -受体还具不同程度的亲和力,且随作为疏水参数的HPLC反相C₁₈柱保留因子K值及N-取代基侧链的疏水参数 π 值的增大而增强^[6]。



BTHP (3)



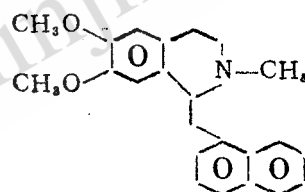
86017 (4)

3 苄基异喹啉类(Benzylisoquinolines)及其类似物

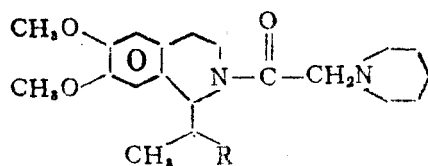
将双苄基异喹啉生物碱粉防己碱(Tetrandrine)还原裂解得到两个单苄基异喹啉化合物,发现此裂解物的钙拮抗活性下降^[8]。以裂解物为先导物,本室设计合成了一系列的苄基异喹啉类化合物共一百多个^[9-11]。其中,化合物86040(5)不仅具有较强的钙拮抗作用而且兼有一定的 α_1 受体阻滞活性^[12]。通过86040单晶X-衍射实验并与有关化合物的构象进行比较后发现其母环与1位取代基芳环间的夹角较小(约26°),而无活性的化合物相应夹角较大(近乎垂直)。提示底物与受体的结合部位在空间构象上尽量要求平面化^[12]。N-胺乙酰基取代的苄基四氢异喹啉化合物对二氢吡啶(Dihydropyridine, DHP)受体均有不同程度的亲和力,而

其它取代基取代的类似物对DHP受体的亲和力很弱。表明N-胺乙酰基为该系列化合物DHP受体亲和力所必需^[13]。活性最强的CPU 23(6) CPU 80(7)是通过作用于DHP受体,阻滞了L-型钙通道从而呈现钙拮抗作用^[14],而且降压作用均强于粉防己碱^[13]。分子力学计算及QSAR分析表明:该系列化合物DHP受体亲和力与分子范德华体积及母核氮原子电荷正相关,而与分子非正则能(Imp-
roper Energy)及疏水性负相关^[13];量子化学计算及QSAR分析提示:这些化合物与DHP受体的结合方式之一可能是形成“电荷转移复合物”(Charge Transfer Complex)^[13]。此外,还对苄基四氢异喹啉类化合物的腺苷A₁、A₂受体, α_1 、 α_2 受体亲和力,降压和减慢心率活性等进行了QSAR分析^[11]。

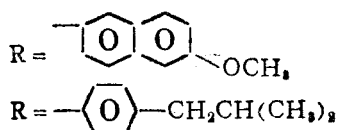
其它一些苄基异喹啉类化合物亦具有很强的心血管活性^[11],如化合物(8)具有较强的抗心律失常作用,毒性远低于利多卡因,为一有希望的新药; β -受体阻滞剂(9)的活性虽较普萘洛尔弱,但无部分激动副作用。我室合成的3,4-二氢异喹啉化合物IQ86034(10)具有较强的 α_1 受体阻滞和抗实验性心律失常作用^[15]。



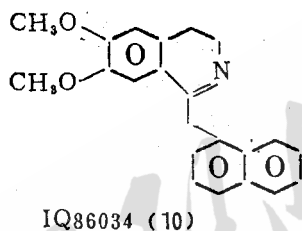
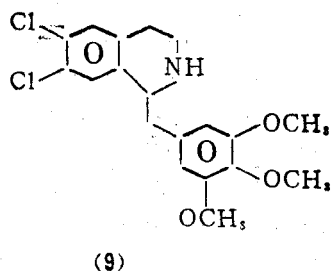
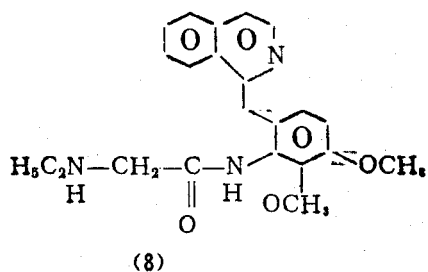
86040 (5)



CPU 23 (6)

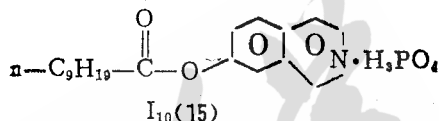
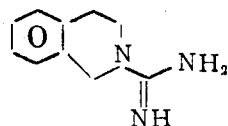
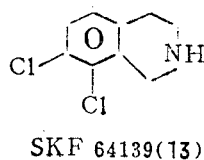
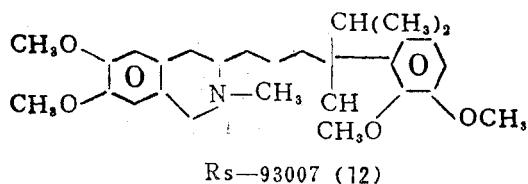
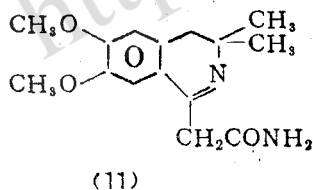


CPU 80 (7)



4 其它异喹啉类 (Miscellaneous Isoquinolines)

化合物(11)具有显著的抗心律失常活性^[16]。具钙拮抗和降压作用的Rs-93007(12)可视为维拉帕米的闭环类似物^[17]。SKF64139(13)则为具 α_1 受体阻滞活性的降压药物^[11]。2位以胍基取代的四氢异喹啉 Debrisoquine(14)作为降压新药现已上市^[17]。我室合成的7-取代异喹啉 I₁₀(15)具有较强的抗血小板聚集作用^[18]。



异喹啉母核的合成方法较多，一般常用的有下列三种环合法^[11]：Bischler-Napieralski 反应、Pictet-Spengler 合成法和 Pomeranz-Fritsch 反应，它们分别可直接得到3,4-二氢、1,2,3,4-四氢异喹啉和异喹啉母核。实验室通常采用 Bischler-Napieralski 反应制备苄基异喹啉类化合物。

以重要生物碱异喹啉化合物为先导物，应用计算机辅助设计方法合理地进行分子设计并合成新化合物，再结合现代药理、生化方法进行筛选，以寻找有特色的新药，仍为当前行之有效的寻找新药途径之一。相信在不久的将来，我国新药研究和开发将由过去仿制为主提高到以创新为目标水平上来。

参 考 文 献

- 1 Charisson PS. Pharmacological effects of tetrahydroisoquinoline derivatives. *Drugs Future*, 1989, 14:1179.
- 2 Phillipson JD. *The chemistry and biology of isoquinoline alkaloids*. Berlin:Springer-Verlag, 1985.
- 3 Shamma M and Montlot JL. *Isoquinoline alkaloids research:1972-1977*. New York & London: Plenum Press, 1978.
- 4 蔡惠明, 黄枕亚, 杨祯祥等. Q型信息群分辅助设计蝙蝠葛碱衍生物. *中国药科大学学报*, 1989, 20(1)
- 5 黄文龙, 杨祯祥, 彭司勋. 钙拮抗剂的研究、蝙蝠葛碱和小檗胺衍生物的合成. *医药工业*, 1987, 18:447
- 6 黄枕亚, 冯致华, 彭司勋, 等. 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, 19:249
- 7 Yao WX, Xia GJ, Zhang JS, et al. A new kalium channel blocker of Chinese medicinal origin — benzyltetrahydropalmatine chloride. 同济医科大学学报(英文版), 1990, 10(1)
- 8 黄文龙, 黄枕亚, 杨祯祥, 等. 粉防己碱还原裂解及其裂解产物的活性. 中国药科大学学报, 1988, 19:81
- 9 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. 药科学报, 1990, 25:815
- 10 Peng SX, Hua WY, Huang WL, et al. Development of cardiovascular drugs based on isoquinoline compounds from Chinese medicinal materials. *J Chin Pharm Sci*, 1993, 2(1):3.
- 11 许国友. 取代苄基四氢异喹啉类及相关化合物的合成、心血管活性与构效关系研究. 中国药科大学博士学位论文, 1992
- 12 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, 23:321
- 13 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、生物活性与构效关系研究. 中国药科大学学报, 1993, 24(4) (印刷中)
- 14 Dong H, Lee CM, Huang WL, et al. Cardiovascular effects of substituted tetrahydroisoquinolines in rats. *Br J Pharmacol*, 1992, 107:262.
- 15 姚伟星, 夏国瑾, 江明性, 等. 4种异喹啉类衍生物对 α -肾上腺素受体的阻断作用. 中国药理学通报, 1989, 5:349
- 16 Dautova RZ, Shklyayev VS, Syropyatov BYa, et al. Synthesis and antiarrhythmic and anticoagulant activities of 1-methylisoquinoline and isoquinolinecarboxylic acid derivatives. *Khim-Farm Zh*, 1989, 23: 172(CA 1989, 111(1):420x).
- 17 Hamilton HW, Hodges JC, Taylor DG Jr. Chapter 6. Antihypertensive agents. *Ann Rep Med Chem*, 1989, 24:51.
- 18 张惠斌, 冯玫华, 彭司勋. 取代异喹啉和喹啉衍生物的合成及其抗血小板聚集作用. 华东地区药物化学论文报告会论文集, 1990.

收稿日期: 1993—02—22

Study on the Synthesis, Biological Activity and Structureactivity Relationships of Isoquinolines

Xu Guoyou, Hua Weiyi

(Research Center of New Drugs, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract In combination with the previous research work of our laboratory, this review focused on the calcium antagonistic, α/β -adrenoceptor blocking, antiarrhythmis, hypotensive, and platelet aggregation inhibitory activities of bisbenzy lisoquinolines, protoberberines, benzy lisoquinolines and related compounds. In addition, it also describes the action mechanisms, structure-activity relationships and preparations of some compounds.

Key words Isoquinolines Antiarrhythmia Hypotension Structure-activity relationship