


3-甲基芬太尼衍生物 QSAR 研究*

朱友成 吴吉安 徐修容

(中国科学院上海药物研究所)

提要 用 Hansch 途径研究了一系列 3-甲基芬太尼衍生物理化性质与镇痛活性间的关系。初步结果表明,镇痛活性与化合物的油/水分配系数之间无规律性变化;与 R_2 取代基的立体效应(如 L , $B_1 \sim B_4$ 及 MR_{R_2}) 和疏水常数 (π_{R_2}) 间有一定的匹配关系;与 R_3 取代基的 Hammett 常数 (σ) 呈抛物线型。引入 1- β 羟基亦颇为有利。从作用机理推测,该类衍生物的 R_2 和  可能是与受体相结合的基团, R_1 可能仅起药物转运的载体作用, 1- β 羟基也可能通过氢键参与与受体的互补部位缔合。

关键词 芬太尼衍生物; 3-甲基芬太尼; 镇痛活性; 分配系数 ($\log P$); 疏水常数 (π); 克分子折射率 (MR); Verloop 常数 (L , B_1 , B_2 , B_3 , B_4); Hammett 常数 (σ); QSAR

芬太尼哌啶环 3 位引入甲基后,镇痛强度显著增加^(1~4), 现国外文献只报道了两个该类衍生物^(3,4)。作者于 1972 年首先设计合成了 3-甲基芬太尼 (7209), 嗣后对其结构进行了系统改造,合成了一系列该类衍生物^(1,2,5), 其中 1- β 羟基-3-甲基芬太尼 (7302) 作用最强,镇痛效能约为芬太尼的 28 倍,较著名强效镇痛药依托啡** (Etorphine) 也强 3 倍左右。为更有效地设计新化合物,对其可能的作用机理作些探讨。本文将 43 个化合物用 Hansch 途径进行了初步定量结构活性关系的研究。化合物通式见图 1。本文着重分析该类衍生物中 R_1 ,

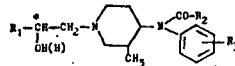


Fig 1. Structure of 3-methylfentanyl derivatives

R_2 和 R_3 三个取代基的变化对生物活性的影响。另考虑到镇痛药的作用强度通常与化合物的脂溶性密切相关,故也分析了 18 个不同作用强度的代表性化合物油/水分配系数与生物活性间的关系。

实 验 部 分

各化合物的理化常数和镇痛活性列于表 1,2。生物活性 ($\log 1/c$) 系经克分子校正后的镇痛 ED_{50} 值 (小鼠, 热板法, ip)^(1,2,5)。采用的超热力学参数有化合物的 $\log P$ 值, 分子量对数值 $\log MW$, R_1 , R_2 , R_3 的 π 值, R_2 的 MR_{R_2} 值和 Verloop 常数 L , B_1 , B_2 , B_3 , B_4 值及 R_3 的 σ 值。引进指示变量 I_0 (C^* 位置上以 OH 取代的为 1, 以 H 取代的为 0)。除分配系数 $\log P$ 值按文献 6 方法自行测定外,其余参数均引自文献^(7~9,12)。 MR 值以 1/10 校正。 R_1 和 R_2 一些结构较复杂的不易查得 π 值的取代基,参照文献 9 中个别取代基采用化合物

本文于 1983 年 9 月 30 日收到

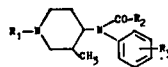
*: 本文在全国新药创制讨论会上宣读 (1982 年 11 月, 成都)

** 作者合成, 未发表数据

log P 作为取代基 π 值使用的方法, 选用文献 7 中化合物 log P 值作为 π 值进行计算。所有相关方程的计算都使用 BASIC 语言程序⁽¹⁰⁾在 TRS-80(I) 型微机上进行。

相关分析分五组进行: 第一组 18 个化合物 (1~17 及 28), 分析生物活性与 log P 值的关系。第二组 16 个化合物 (28~43), 取代基 R_1 为苯基, R_3 为 H, I_0 为 0, 分析 R_2 的变化与镇痛活性的关系。第三组 11 个化合物 (28~38), 在第二组 16 个化合物中可查得 R_2 的 Verloop 常数的仅 11 个化合物, 进一步分析 R_2 的 Verloop 常数和其他参数对镇痛活性的影响。第四组 39 个化合物 (5~43), 取代基 R_1, R_2, R_3 同时改变, 分析各取代基的变化与生物活性间的关系。第五组 34 个化合物 (5~38)。因有 5 个 (39~43) 未查得 Verloop 常数, 将第四组中剩下 34 个化合物作了生物活性与 Verloop 常数及其他参数间的相关分析。最后对 3 个较有意义的方程作了参数间相关系数平方矩阵的计算, 用于检验各参数间共线性程度 (表 4)。

Tab 1. Physicochemical properties and analgetic activities of 3-methylfentanyl derivatives



Compd	R_1	R_2	R_3	MW	ED_{50}^{*2} mole/kg	$\text{Log } \frac{1}{C}$	Log P
1	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C_2H_5	H	380.536	1.18×10^{-7}	6.928	3.04
2	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{O} \end{array}$	C_2H_5	H	364.486	8.79×10^{-7}	6.056	3.01

结果与讨论

经 200 多个逐步扩展方程计算后, 各组中具有代表性的方程列表 3。实验结果如下:

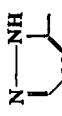
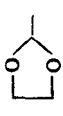
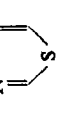
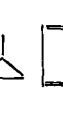

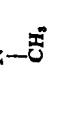
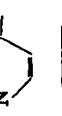
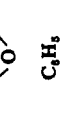
第 1 组结果归纳于表 3 中方程 1~3。三个方程的相关系数均小于 0.7, 表明生物活性与油/水分配系数 (log P) 之间无规律性变化。即使引进分子量校正参数 log MW 值也未能改善其相关性。

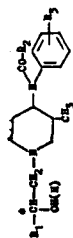
第 2 组结果为表 3 中方程 4~7。分别用 π_{R2} 和 MR_{R2} 参数与生物活性进行相关分析, 从方程 4, 6 可知, 它们均有明显的相关性, 若各引进平方项, 如 π_{R2}^2 (方程 5), MR_{R2}^2 (方程 7), 相关系数有些提高, 但不明显。方程 4~7 表明生物活性与 R_2 取代基的疏水性常数有一定相关, 同时也与同 π 参数有共线性的 MR_{R2} 参数 (π_{R2} 与 MR_{R2} 之间的相关系数平方为 0.756) 相关。









第 3 组结果见表 3 中方程 8~14。由方程 8, 11, 14 可见, 生物活性与 R_2 取代基的立体效应和疏水常数密切相关, 且有匹配关系, 其中方程 11 的相关系数可高达 0.95。

第 4 组结果列于表 3 中方程 15~24。比较方程 17 和 18 即可发现, 引入 σ^2 项对相关系数影响甚大 (从 0.669 上升到 0.872)。比较方程 22 和 24 也得出同样的结论。在方程 22 中同时或分别引入 $\pi_{R1}, \pi_{R2}, \pi_{R3}$ 参数 (如方程 18, 19, 20, 21), 相关性没有统计意义之变化, 说明 R_2 取代基的立体效应和 R_3 的电性影响较之 R_1, R_2 和 R_3 三个取代基的疏水常数更为重要。其中, 方程 23 为本组分析中较好的方程, 方程中的指示变量 I_0 有一定的正值贡献, 表明引入 1- β 羟基亦颇为有利。





Tab 2. Physicochemical properties and analgetic activities of 3-methylpentanyl derivatives

Compd	R ₁	R ₂	R ₃	I ₀ ⁴¹	MW	ED ₅₀ ⁴² mole/kg	Log C		π _{R1}	π _{R2}	π _{R3} ⁴³	MR _{R2} ⁴⁴	Verloep constants of R ₂ ⁴⁵				Log P	
							Found	Calcd ⁴³					L	B ₁	B ₂	B ₃		B ₄
3		C ₂ H ₅	H	O	458.506	7.86 × 10 ⁻⁶	5.105		—	1.00 ⁴⁶	0	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	1.92
4		C ₂ H ₅	H	O	436.512	2.78 × 10 ⁻⁷	6.556		—	1.00 ⁴⁶	0	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.12
5		C ₂ H ₅	H	O	461.568	8.28 × 10 ⁻⁶	7.082		6.786	0.44 ⁴⁶	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.75
6		C ₂ H ₅	H	I	366.933	2.76 × 10 ⁻⁷	6.559		6.922	1.21 ⁴⁷	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.58
7		C ₂ H ₅	H	I	355.484	2.99 × 10 ⁻⁷	6.524		6.922	0.75 ⁴⁶	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.57
8		C ₂ H ₅	H	I	369.514	7.05 × 10 ⁻⁶	7.152		6.922	1.31 ⁴⁴	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.81
9		C ₂ H ₅	H	I	565.566	1.35 × 10 ⁻⁷	6.870		6.922	0.65 ⁴⁶	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.28
10		C ₂ H ₅	H	O	479.560	3.17 × 10 ⁻⁷	6.499		6.786	0.46 ⁴⁶	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.68
11	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	I	366.506	6.01 × 10 ⁻⁹	8.221		6.922	2.13	1.00 ⁴⁶	1.03	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.97
12	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3-CH ₃ O	I	396.536	3.09 × 10 ⁻⁸	7.092		6.850	2.13	1.00 ⁴⁶	-0.02	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.90
13	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3-CF ₃	I	434.506	6.91 × 10 ⁻⁵	4.161		4.386	2.13	1.00 ⁴⁶	0.88	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	4.32
14	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3-OH	I	382.509	4.40 × 10 ⁻⁷	6.357		6.850	2.13	1.00 ⁴⁶	-0.67	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.21



Compd	R ₁	R ₂	R ₃	I ₀ st	MW	ED ₅₀ st mole/kg	Log $\frac{1}{C}$		π_{S_1}	π_{S_2}	π_{S_3}	MR _{R₂} st	σ^{st}	Verloop constants of R ₁ st				Log P	
							Found	Calcd st						L	B ₁	B ₂	B ₃		B ₄
15		C ₂ H ₅	2-CH ₃ O	I	439.029	1.05 × 10 ⁻⁸	4.979	5.284	1.81 st	1.00 st	-0.02	1.03	-0.27	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.89
16	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-CH ₃	I	416.993	2.88 × 10 ⁻⁸	5.541	6.181	2.13 st	1.00 st	0.56	1.03	-0.17	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	3.18
17		C ₂ H ₅	H	O	360.506	9.72 × 10 ⁻⁸	7.012	6.786	-0.27 st	1.00 st	0	1.03	0.00	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	2.18
18		C ₂ H ₅	H	O	440.385	4.14 × 10 ⁻⁷	6.383	6.786	-1.08 st	1.00 st	0	1.03	0.00	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
19	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-CH ₃ O	I	486.468	2.16 × 10 ⁻⁸	4.666	5.284	2.13 st	1.00 st	-0.02	1.03	-0.27	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
20	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4-CH ₃ O	I	433.001	1.85 × 10 ⁻⁸	5.733	5.284	2.13 st	1.00 st	-0.02	1.03	-0.27	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
21		C ₂ H ₅	3-CF ₃	I	440.540	1.68 × 10 ⁻⁸	4.775	4.386	1.81 st	1.00 st	0.88	1.03	0.43	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
22		C ₂ H ₅	3-OH	I	388.537	6.71 × 10 ⁻⁷	6.173	6.850	1.81 st	1.00 st	-0.67	1.03	0.12	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
23		C ₂ H ₅	3-CH ₃ O	I	439.029	1.71 × 10 ⁻⁷	6.767	6.850	1.81 st	1.00 st	-0.02	1.03	0.12	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
24		C ₂ H ₅	4-CH ₃ O	I	439.029	1.41 × 10 ⁻⁸	5.851	5.284	1.81 st	1.00 st	-0.02	1.03	-0.27	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
25	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3-OH	O	366.506	1.88 × 10 ⁻⁷	6.726	6.715	2.13 st	1.00 st	-0.67	1.03	0.12	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
26	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3-CH ₃ O	O	416.995	3.74 × 10 ⁻⁷	6.427	6.715	2.13 st	1.00 st	-0.02	1.03	0.12	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
27		C ₂ H ₅	H	I	556.582	2.50 × 10 ⁻⁸	7.602	6.922	0.65 st	1.00 st	0	1.03	0.00	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	
28	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	O	386.960	2.85 × 10 ⁻⁸	7.545	6.786	2.13 st	1.00 st	0	1.03	0.00	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	3.08
29	C ₆ H ₅	CH ₃	H	O	372.941	3.50 × 10 ⁻⁷	6.456	6.860	2.13 st	0.50 st	0	0.565	0.00	3.00	1.52	1.90	1.90	2.04	

Continued

Compd	R ₁	R ₂	R ₃	I ₀ ^{*1}	MW	ED ₅₀ ^{*2} mole/kg	Log $\frac{1}{C}$		π_{x_1}	π_{x_2}	π_{x_3}	MR _{x₂} ^{**}	σ^{**}	Verloop constants of R ₂ ^{**}					Log P
							Found	Calcd ^{**}						L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	
30	C ₆ H ₅	CH ₂ (CH ₂) ₂	H	O	400.996	1.20 × 10 ⁻⁷	6.921	6.577	2.13 ^{**}	1.50 ^{**}	0	1.496	0.00	5.05	1.52	1.90	1.90	3.49	
31	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ CH	H	O	454.574	9.68 × 10 ⁻⁷	6.014	6.577	2.13 ^{**}	1.30 ^{**}	0	1.496	0.00	4.11	2.04	2.76	3.16	3.16	
32	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ C	H	O	424.023	6.96 × 10 ⁻⁷	6.157	6.231	2.13 ^{**}	1.98 ^{**}	0	1.962	0.00	4.11	2.59	2.86	2.86	2.97	
33	C ₆ H ₅	CH ₂ (CH ₂) ₃	H	O	415.023	5.90 × 10 ⁻⁷	6.229	6.234	2.13 ^{**}	2.00 ^{**}	0	1.959	0.00	6.17	1.52	1.90	1.90	4.42	
34	C ₆ H ₅	CH ₂ (CH ₂) ₄	H	O	429.050	5.83 × 10 ⁻⁶	5.234	5.754	2.13 ^{**}	2.50 ^{**}	0	2.424	0.00	7.11	1.52	1.90	1.90	4.94	
35	C ₆ H ₅		H	O	398.980	7.77 × 10 ⁻⁶	7.110	6.655	2.13 ^{**}	1.21 ^{**7}	0	1.353	0.00	4.14	1.98	2.24	2.29	2.88	
36	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	O	435.015	3.45 × 10 ⁻⁶	5.462	5.618	2.13 ^{**}	2.13 ^{**}	0	2.536	0.00	6.28	1.70	1.70	3.11	3.11	
37	C ₆ H ₅		H	O	450.042	1.09 × 10 ⁻⁶	5.963	5.778	2.13 ^{**}	1.81 ^{**}	0	2.404	0.00	5.97	1.65	1.77	3.13	3.16	
38	C ₆ H ₅		H	O	441.061	1.44 × 10 ⁻⁶	4.842	5.447	2.13 ^{**}	2.51 ^{**}	0	2.669	0.00	6.17	2.04	3.16	3.16	3.49	
39	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	O	449.040	4.23 × 10 ⁻⁶	5.374	4.976	2.13 ^{**}	2.69 ^{**}	0	2.998	0.00	—	—	—	—	—	
40	C ₆ H ₅	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	O	449.040	2.98 × 10 ⁻⁵	4.526	4.976	2.13 ^{**}	2.69 ^{**3}	0	2.998	0.00	—	—	—	—	—	
41	C ₆ H ₅	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	H	O	443.556	1.08 × 10 ⁻⁵	4.967	4.704	2.13 ^{**}	1.85 ^{**}	0	3.169	0.00	—	—	—	—	—	
42	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	O	465.039	9.46 × 10 ⁻⁶	5.024	4.696	2.13 ^{**}	2.11 ^{**}	0	3.174	0.00	—	—	—	—	—	
43	C ₆ H ₅		H	O	478.546	1.36 × 10 ⁻⁷	6.866	6.376	2.13 ^{**}	1.34 ^{**}	0	1.788	0.00	—	—	—	—	—	

*¹: I₀ represented indicator variable; *²: ED₅₀ from mice, hot plate, ip; *³: Calculated from eq. 32;*⁴: π  + π CH₃ = 0.75 + 0.56 = 1.31; *⁵: $\frac{1}{10}$ MR_{x₂} values, from ref 7; *⁶: from ref 7;*⁷: from ref 12; *⁸: from ref 9

Tab 3. Equations correlating analgetic activities with physicochemical constants of 3-methylfentanyl derivatives

Sub-set 1. Bioactivities with various logP and logMW were correlated										
Equations	n	r	s	t ₁	t ₂	t ₃				
1 $\log 1/C=7.594-0.544 \log P$	18	0.299	0.972	-1.252						
2 $\log 1/C=-2.312+6.511 \log P-1.165(\log P)^2$	18	0.651	0.798	2.695	-2.952					
3 $\log 1/C=6.739+5.858 \log P-1.064(\log P)^2-3.083 \log MW$	18	0.671	0.808	2.276	-2.541	-0.810				
Sub-set 2. Bioactivities with various R ₂ were correlated as R ₁ =Ph and R ₃ =H										
Equations	n	r	s	t ₁	t ₂	t ₃				
4 $\log 1/C=7.960-1.122 \pi_{R_2}$	16	0.792	0.569	-4.860						
5 $\log 1/C=6.972+0.213 \pi_{R_2}-0.390 \pi_{R_2}^2$	16	0.814	0.563	0.180	-1.153					
6 $\log 1/C=7.976-0.968 MR_{R_2}$	16	0.856	0.483	-6.187						
7 $\log 1/C=7.001+0.176 MR_{R_2}-0.285 MR_{R_2}^2$	16	0.877	0.465	0.217	-1.439					
Sub-set 3. Introduction of Verloop constants in sub-set 2										
Equations	n	r	s	t ₁	t ₂	t ₃				
8 $\log 1/C=2.110-1.266 \pi_{R_2}+2.439 L-0.227 L^2$	11	0.861	0.496	-2.403	1.957	-1.964				
9 $\log 1/C=6.453+1.814 \pi_{R_2}-0.879 \pi_{R_2}^2-0.295 B_1$	11	0.888	0.466	1.466	-2.304	-0.661				
10 $\log 1/C=6.519+1.590 \pi_{R_2}-0.806 \pi_{R_2}^2-0.205 B_2$	11	0.879	0.465	1.331	-2.165	-0.685				
11 $\log 1/C=6.783+2.436 \pi_{R_2}-1.022 \pi_{R_2}^2-0.583 B_3$	11	0.953	0.296	3.049	-4.196	-3.331				
12 $\log 1/C=-2.347-0.806 \pi_{R_2}+8.744 B_3-1.823 B_3^2$	11	0.866	0.486	-3.075	1.386	-1.452				
13 $\log 1/C=2.069-1.592 \pi_{R_2}+3.480 B_4-0.414 B_4^2$	11	0.879	0.463	-4.319	2.175	-1.996				
14 $\log 1/C=5.593+1.269 \pi_{R_2}-0.802 \pi_{R_2}^2+0.301 B_4$	11	0.892	0.440	1.087	-2.277	-1.156				
Sub-set 4. Bioactivities with various R ₁ , R ₂ and R ₃ were analyzed										
Equations	n	r	s	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇
15 $\log 1/C=7.855-0.406 I_0-0.188 \pi_{R_1}-0.901 \pi_{R_1}-1.102 \pi_{R_2}$	39	0.648	0.771	-1.346	-1.080	-3.245	-2.526			
16 $\log 1/C=7.811-0.477 I_0-0.160 \pi_{R_1}-0.207 \pi_{R_2}-1.807 \pi_{R_3}-0.608 MR_{R_2}$	39	0.667	0.765	-1.565	-0.919	-0.330	-2.510	-1.233		
17 $\log 1/C=7.797-0.465 I_0-0.164 \pi_{R_1}-0.204 \pi_{R_2}-1.134 \pi_{R_3}-0.603 MR_{R_2}+0.329 \sigma$	39	0.669	0.776	-1.497	-0.926	-0.321	-2.474	-1.204	0.357	
18 $\log 1/C=7.801+0.091 I_0+0.086 \pi_{R_1}-0.270 \pi_{R_2}+0.386 \pi_{R_3}-0.748 MR_{R_2}+1.411 \sigma-19.758 \sigma^2$	39	0.872	0.519	0.406	0.688	0.635	0.993	-2.231	2.201	-6.362
19 $\log 1/C=7.701+0.076 I_0-0.054 \pi_{R_1}-0.908 MR_{R_2}+1.448 \sigma-17.339 \sigma^2$	39	0.866	0.514	0.344	0.452	-6.213	2.285	-7.357		
20 $\log 1/C=7.819+0.078 I_0-0.250 \pi_{R_2}-0.704 MR_{R_2}+1.434 \sigma-17.095 \sigma^2$	39	0.867	0.513	0.352	-0.595	-2.147	2.269	-7.468		
21 $\log 1/C=7.785+0.107 I_0+0.323 \pi_{R_3}-0.896 MR_{R_2}+1.401 \sigma-18.529 \sigma^2$	39	0.868	0.510	0.487	0.867	-6.693	2.226	-6.587		
22 $\log 1/C=7.746+0.085 I_0-0.882 MR_{R_2}+1.436 \sigma-17.095 \sigma^2(\sigma_0=0.042)$	39	0.865	0.508	0.387	-6.661	2.295	-7.540			
23 $\log 1/C=6.768+0.136 I_0+0.340 MR_{R_2}-0.313 MR_{R_2}^2+1.451 \sigma-17.091 \sigma^2(MR_{R_2}=0.543)(\sigma_0=0.042)$	39	0.874	0.498	0.625	0.418	-1.520	2.363	-7.682		
24 $\log 1/C=7.737-0.653 I_0-0.878 MR_{R_2}-0.363 \sigma$	39	0.572	0.818	-2.076	-4.119	-0.390				

continued

Sub-set 5. Introduction of Verloop constants in sub-set 4

Equations	n	r	s	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅
25 $\log 1/C = 8.499 - 0.406 I_0 - 0.226 \pi_{R_1} - 0.256\sigma - 0.373 L$	34	0.435	0.884	-1.219	-1.147	-0.254	-1.843	
26 $\log 1/C = 8.464 + 0.275 I_0 - 0.037 \pi_{R_1} + 1.484\sigma - 16.917 \sigma^2 - 0.429 L$	34	0.823	0.568	1.155	-0.282	2.118	-6.501	-3.288
27 $\log 1/C = 4.060 + 0.220 I_0 + 1.477 \sigma - 17.085\sigma^2 + 1.363 L - 0.175 L^2$	34	0.835	0.549	0.947	2.184	-6.969	1.077	-1.430
28 $\log 1/C = 15.151 + 0.363 I_0 + 1.520 \sigma - 17.075\sigma^2 - 8.772 B_1 + 2.052 B_1^2$	34	0.765	0.644	1.318	1.916	-5.939	-1.358	1.249
29 $\log 1/C = -11.340 + 0.382 I_0 + 1.526\sigma - 17.074 \sigma^2 + 15.963 B_2 - 3.499 B_2^2$	34	0.827	0.561	1.663	2.208	-6.813	2.911	-3.039
30 $\log 1/C = -4.229 + 0.312 I_0 - 1.505 \sigma - 17.079\sigma^2 + 9.676 B_3 - 2.090 B_3^2$	34	0.817	0.577	1.253	2.117	-6.632	1.324	-1.433
31 $\log 1/C = 6.817 + 0.425 I_0 + 1.539 \sigma - 17.071\sigma^2 + 0.172 B_4 - 0.094 B_4^2$	34	0.772	0.635	1.641	1.969	-6.025	0.093	-0.370

第 5 组结果列于表 3 中方程 25~31。方程 27 为该组中最好方程，表明 R_3 的 σ 值与 R_2 的 L 值之间有匹配关系。其结果与第 4 组中方程 23 基本一致。

上述相关分析结果表明：1. 生物活性与油/水分配系数之间无明显的线性关系。一般认为，大多数具有中枢活性的药物最适脂值 ($\log P_0$) 约等于 2。由表 1,2 可见，我们所测的 18 个具有代表性的 3-甲基芬太尼衍生物 $\log P$ 值都大于 2 (除化合物 3 $\log P = 1.92$)，而它们的镇痛强度差异最大可达近万倍。这说明 $\log P$ 值大于 2 的化合物易透过血脑屏障而到达作用部位，它们的脂溶性差异可能不会对其生物活性产生较大影响，相反决定它们镇痛强度的主要因素可能是它们与受体的亲和力。2. 第 2,3 组分析中可见，生物活性与 R_2 的立体效应参数 ($L, B_1 \sim B_4$ 及 MR_{R_2}) 和疏水常数 (π_{R_2}) 密切相关。3. 抛物线型的 σ 参数极为重要 ($\sigma_0 = 0.04$)，这表明 R_3 以 H 为最好。在苯环上引入吸电子或推电子取代基均导致镇痛活性明显下降。4. R_2 取代基的立体效应参数和 R_3 的电性影响较之 R_1, R_2, R_3 取代基的

Tab 4. The squared correlation matrices

For Eq 11

	π_{R_2}	$\pi_{R_2}^2$	B_3
π_{R_2}	1	0.962	0.135
$\pi_{R_2}^2$		1	0.100
B_3			1

For Eq 23

	I_0	MR_{R_2}	$MR_{R_2}^2$	σ	σ^2
I_0	1	0.292	0.265	0.0004	0.229
MR_{R_2}		1	0.980	0.0014	0.0767
$MR_{R_2}^2$			1	0.0012	0.070
σ				1	0.106
σ^2					1

For Eq 27

	I_0	σ	σ^2	L	L^2
I_0	1	0.0009	0.206	0.147	0.156
σ		1	0.107	0.0006	0.0167
σ^2			1	0.035	0.0377
L				1	0.992
L^2					1

疏水常数更为重要。5. 比较方程 23 和 27, 两者仅差 5 个化合物, 方程的形式有所改变 (由 23 的 MR_{R_2} 变为 27 的 L), 这是由于 MR_{R_2} 和 L 都代表了 R_2 取代基的大小所致, 所以两者有相同的贡献趋势。6. 化合物 5~43 $\log 1/c$ 的实验值和按方程 23 计算的计算值 (见表 3 和图 2), 除化合物 11 (1- β -羟基-3-甲基芬太尼, 7302) 外, 其余偏离均在 10% 以下。7302 偏离过大的原因 ($\Delta=1.343$) 可能是非对映异构体作用差异悬殊所致。作者⁽¹¹⁾已对 7302 非对映异构作了拆分, 发现作用最强的顺-A-7302, 比作用最弱的异构体反-B-7302 强 16 倍左右, 而用于本计算的化合物又为其最强的一个异构体。7. 方程 23 的 I_0 参数有一定的正值贡献, 表明引入 1- β 羟基亦颇为有利。

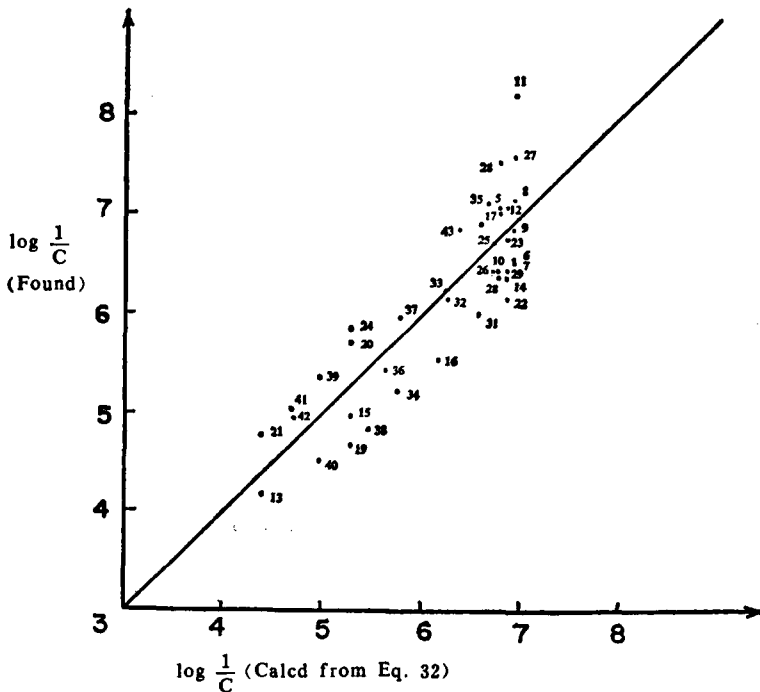


Fig 2. Correlation between the found $\log \frac{1}{C}$ and the calcd $\log \frac{1}{C}$

根据方程 23 所提供的有价值的信息, 我们进行了定向合成试验, 设计并合成了新化合物 44 (图 3), 其分子式为 $C_{22}H_{28}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$, 分子量为 442.51, 元素分析, 计算值%, C

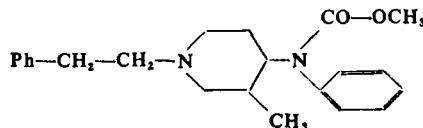




Fig 3. Structure of compound 44

65.14, H 6.83, N 6.33; 实验值%, C 65.09, H 6.87, N 6.31。熔点 $118 \sim 120^\circ C$ 。镇痛 ED_{50} 值为 0.164 mg/kg (小鼠, 热板法, ip)。换算后该化合物 $\log 1/C$ 实验值为 6.431, 按方程 23 计算, 其 $\log 1/C$ 为, ($MR_{CH_3O} = 7.87$)

$$\log 1/C = 6.768 + 0.340 \times 7.87 \times \frac{1}{10} - 0.313 \times \left(\frac{7.87}{10}\right)^2 = 6.843$$

显然, 实验值与计算值非常接近。该例证虽生物活性未能超出 3-甲基芬太尼的作用强度, 但表明方程 23 有一定的预测可靠性。将其参数代入第 5 组中的方程 27, $\log 1/C$ 的计算值为 6.713 ($L_{CH_3O} = 3.98$), 与实验值也十分接近。由此可见, 若将 R_2 , R_3 取代基的物化性质与各组中的较好的方程综合考虑, 适当匹配, 有可能取得效价更高的化合物, 给进一步合成提供较有意义的参考。从作用机制来推测, 取代基 R_2 和 , 可能是与受体相结合的基团, R_1

可能仅起药物转运的载体作用。作用方式 R_2 可能通过疏水性结合作用于带有特异性小穴的受体部位, , 以范德华力与受体结合, 1- β 羟基也可能通过氢键参与与受体的互补部

位缔合。

致谢 本工作在嵇汝运教授、池志强教授直接指导下进行

参 考 文 献

1. CHI ZQ, et al. Studies on the action of 3-methylfentanyl derivatives on the opiate receptors. In: Burns JJ and Tsuchitani PJ eds. *Proceedings of US-China Pharmacology Symposium*. Washington, D. C.: 1979:253.
2. 朱友成等. 强效镇痛剂研究. II. 3-甲基芬太尼类衍生物的合成及镇痛活性. *药学学报* 1981;16:97.
3. Riley TN, et al. 4-Anilinopiperidine analgesics. I. Synthesis and analgesic activity of certain ring-methylated 1-substituted 4-propananilidopiperidines. *J Pharm Sci* 1973;62:983.
4. Van Bever WFM, et al. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide and N-[3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide. *J Med Chem* 1974;17:1047.
5. 朱友成等. 强效镇痛剂研究. VI. 顺-3-甲基芬太尼 4-N-丙酰基的结构改变与镇痛活性. *药学学报* 1983;18:591.
6. 金文桥等. 3-甲基芬太尼衍生物的合成、镇痛活性及其受体亲和力关系的研究. *中国科学* 1980;(12):1219.
7. Hansch C and Leo A. Electronic, steric, hydrophobic (π) constants and partition coefficients. In: Hansch C and Leo A eds. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. New York: Wiley J & Sons, 1979:65~330.
8. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J Med Chem* 1972; 15:1006.
9. Hansch C and Coats E. A case study of substituent constants and regression analysis in enzymic structure-activity relationships. *J Pharm Sci* 1970;59:731.
10. 吴吉安、嵇汝运. QSAR-Hansch 分析计算机 BASIC 语言会话程序设计. *药学通报* 1980;15:429.
11. 朱友成等. 强效镇痛剂研究. VII. 1- β -羟基-3-甲基芬太尼 (7302) 及有关化合物非对映异构体的合成及镇痛活性. *药学学报* 1983;18:900.
12. Tute MS. Principles and practice of Hansch analysis: a guide to structure-activity correlation for the medicinal chemist. In: Harper NJ ed. *Advances in Drug Research*. Vol 6. Acad Press, 1971:1.

STUDIES ON QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR) OF 3-METHYLFENTANYL DERIVATIVES

ZHU You-Cheng, WU Ji-An and XU Xiu-Rong

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT The correlation between physicochemical properties and analgesic activities of a series of 3-methylfentanyl derivatives was studied. Physicochemical parameters used in the multiple regression analysis were partition coefficient ($\log P$), molecular weight ($\log MW$) of compounds, hydrophobic parameters (π) of substituents R_1 , R_2 and R_3 , Verloop constants (L , B_1 , B_2 , B_3 , B_4), molar refractivity

(MR) of R_2 and Hammett constants (σ) of R_3 . The indicator variable I_0 was assigned the value of 1 for compounds containing OH group at the asterisked carbon, otherwise, 0. Correlation analysis was performed in five sub-sets and the results are as follows:

1. No regular relationship between the analgesic activity and partition coefficients was found. The log P values in tables 1 and 2 showed that these compounds have higher lipid solubility. Thus, they could readily penetrate through blood-brain barrier and reach receptor sites. Their analgesic potency was mainly dependent on their specific receptor binding affinity.

2. The best correlation in each sub-set is equations 8, 20, 32, and 36. Their squared correlation matrices between different parameters used in the most significant equations showed that there is some degree of intercorrelation except equations 8 and 12.

3. σ^2 (equations 27~32) was found to be an important parameter ($\sigma_0=0.04$, $T>2$).

4. Introducing a β -hydroxy group is beneficial to analgesic activity.

5. According to the result of equation 32 a new compound 44 (fig 3) was designed and prepared, the observed $\log \frac{1}{c}$ of which is very close to the calculated value.

In summary, the bioactivity is closely dependent on the physicochemical properties of substituents R_2 and R_3 : strict parameter requirements of hydrophobic constant, steric parameters for R_2 and Hammett constants for R_3 . They are important groups interacting with receptor. R_3 may interact with receptor through Van der Waals-type forces and R_2 may bind to a hydrophobic cavity of certain size on the receptor surface, whereas substituent R_1 only play a carrier role in the drug transport process.

Key words Fentanyl derivatives; 3-Methylfentanyl; Analgesic activity; Partition coefficient (log P); Hydrophobic constant (π); Molar refractivity (MR); Verloop constants (L , B_1 , B_2 , B_3 , B_4); Hammett constant (σ); QSAR