

K-受体激动剂 U-50488 类似物的合成及其镇痛作用

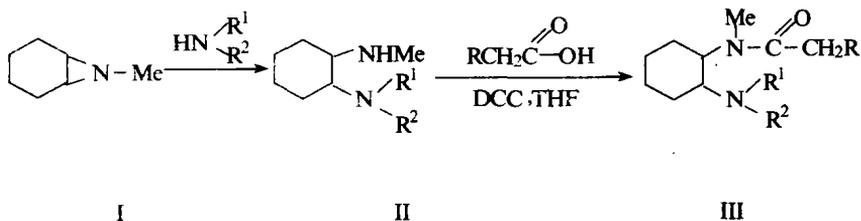
马斯才 杨玉龙 袁小妹*

(南京军区南京总医院药物研究所, 南京 210002)

提要 本文报道了某些 κ -型阿片受体激动剂 U-50488 结构类似物的合成。在小白鼠热板试验和扭体试验的结果表明, 反式环己二胺结构中 2 位氨基为五元环吡咯啉基时对 κ -活性有重要作用。以六元环氨基(哌啶基、哌嗪基、吗啉基)取代 2 位五元环氨基导致 κ -活性降低。另外, 也探讨了 1 位芳酰胺基结构改变对 κ -活性的影响。

关键词 镇痛活性; κ -受体激动剂; U-50488 结构类似物

自 1976 年 Martin 等首次提出动物体内存在不同类型的阿片受体⁽¹⁾以来, 经过行为药理、受体结合、生物实验等一系列研究, 已证实在哺乳动物中枢和外周组织中存在一类独立的 κ -型阿片受体。1982 年 Szmuszkovicz 等合成了一个高选择性的 κ -受体激动剂 U-50488^(2~6)。1986 年作者合成了 U-50488 的类似物 3, 4-二氯-N-甲基-N-[反式 2-(1- Δ^3 -吡咯啉基)环己基]苯乙酰胺盐酸盐(K-II)⁽⁷⁾, 发现在实验动物上其镇痛活性比 U-50488 强 3~5 倍, 具有典型的 κ -受体激动剂的作用; 并提出镇痛活性增强的原因可能是吡咯啉环上双键 π 电子增强了与 κ -受体结合的缘故。为了进一步探讨结构与活性的关系, 寻找镇痛活性更强的 κ -受体激动剂, 我们进一步合成了某些 U-50488 的结构类似物, 特别是以某些六元氮杂环替代 2 位五元吡咯啉基。该类化合物按图 1 的路线合成。



Scheme 1. Synthetic route of compounds.

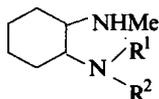
主要中间体的结构和理化常数列于表 1。

选择 18~22 g 健康成年雌性小白鼠进行药理试验。腹腔给药, 测定了各化合物的扭体试验和热板试验的 ED_{50} 值, 计算了二者的强度比。合成的化合物的结构、理化常数及镇痛活性强度列于表 2; 受体结合试验正在进行中, 结果另文报道。

本文于 1990 年 12 月 17 日收到。

* 现址: 中国人民解放军药物化学研究所, 北京 102205

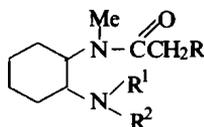
Tab 1 . Structures, melting points and spectra data of intermediates



Compd .		Formula	Yield %	BP* °C/ kPa(mmHg)	MS m/z
** a		C ₁₁ H ₂₂ N ₂	72.2	132/2.67(20)	182(M ⁺)
** b		C ₁₁ H ₂₀ N ₂	92.6	151 ~ 2/5.33(40)	180(M ⁺)
c		C ₁₂ H ₂₄ N ₂	89.9	134/2.67 (20)	196(M ⁺)
d		C ₁₁ H ₂₃ N ₃	78.3	170 ~ 2/2.67(20)	197(M ⁺)
e		C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O	87.5	150 ~ 2/2.67(20)	198(M ⁺)

* Boiling points were uncorrected; ** Known compound

Tab 2. Structures, physical properties, spectra data and analgesic activities of compounds tested



Compd ^a	NR ¹ R ²	R	Formula	MP ^b °C	Yield %	MS m/z	ED ₅₀ (mg/kg) HPT ^c	ED ₅₀ (HPT) WT ^d	ED ₅₀ (WT)
1		Ph	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O · HCl	198. ~ 200	77.4	300(M ⁺)	36.8	12.4	2.97
*2		4-ClPhO	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl · HCl	187 ~ 9	72.6	350(M ⁺)	32.2	31.9	1.01
3		Ph	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O · HCl · 1/2H ₂ O	196 ~ 9	67.7	298(M ⁺)	17.8	2.21	8.05
4		2-ClPhO	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl · HCl · 1/2H ₂ O	178.5 ~ 180	66	349 (M ⁺ +1)	25.1	2.34	10.73
5		4-ClPhO	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl · HCl · 1/2H ₂ O	213 ~ 5	60.9	348(M ⁺)	20.0	1.48	13.51
6		3,4-Cl ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ OCl ₂ · HCl · H ₂ O	196 ~ 8	73.2	382(M ⁺)	73.5	45.1	1.63
7 ^e		4-NH ₂ Ph	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O · 2HCl · 1/2H ₂ O	220 ~ 3	82.7	329(M ⁺)	67.1	79.2	0.85
8 ^f		2-ClPhO	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₂ Cl · HCl	215 ~ 7	80	364(M ⁺)	-	-	-
9		Ph	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O · HCl	214 ~ 6	74.3	314(M ⁺)	62.7	58.4	1.07
10		3,4-Cl ₂ Ph	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OCl ₂ · 2HCl · 1/2H ₂ O	191.5 ~ 3	73	383(M ⁺)	25.1	58.6	0.34

Continued

Compd ^a	NR ¹ R ²	R	Formula	MP ^b °C	Yield %	MS (m/z)	ED ₅₀		
							(mg/kg) HPT ^c	(ip) WT ^d	(ip) ED ₅₀ (WT)
11		Ph	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O·HCl·1/2H ₂ O	176 ~ 8	65.2	316(M ⁺)	20.2	31.8	0.63
12 ^e		3,4-C ₁₂ Ph	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·C ₁₂ H ₁₀ ·HCl·1/2H ₂ O	228 ~ 230.5	69.8	384(M ⁺)	70.8	19.9	3.56
13 ^h		Ph	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·HCl	238 ~ 240	68.2	316(M ⁺)	54.1	41.4	1.31
*U-50488		3,4-C ₁₂ Ph	-	-	-	-	11.7	0.39	30
*K-II		3,4-C ₁₂ Ph	-	-	-	-	3.7	0.073	51

a. Analytical errors were within $\pm 0.5\%$ for C and $\pm 0.3\%$ for N-H unless otherwise stated; b. Melting points were uncorrected; c. HPT: Mouse hot plate test (ip); d. WT: Mouse writhing test (ip); e. N: calculated 10.22; found 9.86; f. N: calculated 6.98; found 6.58; g. H: calculated 6.50; found 6.87; h. H: calculated 8.23; found 8.59; N: calculated 7.94; found 7.58; * Known compound.

实 验 部 分

熔点用 EP 52 型显微熔点测定仪测定; 红外光谱用 SP-200 型红外光谱仪测定; 元素分析用 1104 型联合分析仪测定; 质谱仪为 JMS-D 300 型。

N-甲基反式-2-(1-哌啶基)环己胺(IIc)^(2,3,7)

在烧瓶中加入 I 4 g, 哌啶 3.1 g, 水 5.5 ml 和 NH₄Cl 0.06 g, 于 115 ~ 117 °C 反应 16 h, 然后用固体 NaOH 饱和, 乙醚萃取。萃取液用无水 MgSO₄ 干燥后除去乙醚。残留物减压蒸馏, 得产品 6.2 g, bp 132 ~ 4 °C / 2.67 kPa (20 mmHg), 产率 89.8%。MS m/z 182 (M⁺)。

II a ~ e 用类似方法制备。

3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1-哌啶基)环己基]苯乙酰胺盐酸盐(6)^(2,3,7)

IIc 1.96 g, 3,4-二氯苯乙酸 2.05 g 和四氢呋喃 32 ml, 0 °C 搅拌至溶解。加入 DCC 2.06 g, 于 0 °C 反应 0.5 h。然后升至室温, 搅拌 24 h。过滤, 滤液浓缩, 残留物用乙醚溶解, 再加入 Na₂CO₃ 饱和水溶液, 搅拌, 静置。分出有机层, 水层用乙醚萃取, 合并有机相, 无水 MgSO₄ 干燥后浓缩。残留物用少量无水甲醇溶解, 加入 HCl 无水乙醚溶液, 有白色固体析出, 滤集, 用无水甲醇重结晶, 得白色晶体 1.6 g, 产率 73.2%, mp 196 ~ 8 °C。IR (KBr) cm⁻¹ 1640 (N-C=O)。元素分析 C₂₀H₂₈Cl₂N₂O·HCl·H₂O, 计算值 % C 54.86, H 7.09, N 6.40; 实验值 % C 55.08, H 7.04, N 6.20。MS m/z 382 (M⁺)。

用类似方法制备了其余的化合物。

结 果 与 讨 论

从表 2 可见, 在反式环己二胺 2 位胺基为不同环氨基的化合物中, 吡咯啉基化合物显示了较强的 κ -激动剂活性, 即便氯代苯氧乙酰胺化合物 4 和 5 也仍然有较高的 κ -活性。这与我们早先报道的碳碳双键的存在增加了与 κ -阿片受体结合的看法⁽⁷⁾是一致的。与 κ -

II 相比, 苯环上未被氯原子取代的化合物 3, κ -活性强度及选择性均显著降低, 表明苯环 3 位和 4 位上氯原子的存在对产生 κ -活性十分重要。这一点在 2 位为饱和五元环氨基(吡咯烷基)的化合物中尤其明显。苯环上未被取代的化合物 1 其扭体试验与热板试验活性强度比为 2.97, 只有 U-50488 的十分之一。在 2 位氨基为六元环氨基的化合物中, 扭体试验与热板试验活性强度比的大小依次为吗啉基 > 哌啶基 > 哌嗪基。后者的比值小于 1。比值最大的化合物 12 也只有 3.56。此外, 在这些六元环氨基化合物中, 苯乙酰基部分的苯环上 3 位和 4 位取代两个氯原子后其扭体与热板试验活性强度的比值并无显著提高, 甚至有所降低(哌嗪基化合物)。这些结果表明, 2 位为六元环氨基的化合物具有很弱的 κ -活性; 其原因很可能是六元环氨基的大小与结构不适合与 κ -受体结合。

参 考 文 献

1. Martin WR, et al. The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; **197**: 517.
2. Szmuszkovicz J, et al. Benzeneacetamide amine: Structurally novel non- μ opioid. *J Med Chem* 1982; **25**: 1125.
3. Szmuszkovicz J and Mick K. 2-Aminocycloaliphatic amide compounds. *US* 4145435; *CA* 1979; **91**: 39003g.
4. Von Voigtlander PF, et al. U-50488, a selective and structurally novel non- μ (κ) opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; **224**: 7.
5. Piercey MF, et al. U-50488, a pure κ receptor agonist with spinal analgesic loci in the mouse. *Life Sci* 1982; **31**: 1197.
6. Von Voigtlander PF. U-50488H a selective κ opioid agonist: Comparison to other reputed κ agonist. *Prog Neuro-Psycho-Pharmacol Biol Psychiatry* 1982; **6**: 467.
7. 马斯才, 等. 3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- Δ^3 -吡咯啉基)环己基]苯乙酰胺盐酸盐的合成及其镇痛活性的研究. *药理学报* 1986; **21**: 861.

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF ANALOGS OF U-50488, AN OPIATE KAPPA-AGONIST

SC Ma, YL Yang and XM Yuan

(Institute of Materia Medical of general Hospital of Nanjing 210002)

ABSTRACT In this paper, we report the synthesis and analgesic activities in mouse hot plate test and writhing test of some analogs of U-50488, a κ -agonist. Results showed that compounds in which the amino group was pyrrolinyl had higher κ -agonist activity and the substitution of two chlorine atoms in 3 and 4-positions of the benzene nucleus was very important to κ -activity. Furthermore, all of compounds in which the amino group was piperidyl, piperazinyl or morpholinyl exhibited very weak κ -agonist activity.

Key words Analgesic activity; κ -receptor agonist; Analogs of U-50488