

4-甲氧羰基芬太尼 1-位衍生物的合成及生物活性

易 毛 朱国政 李建国 陈冀胜

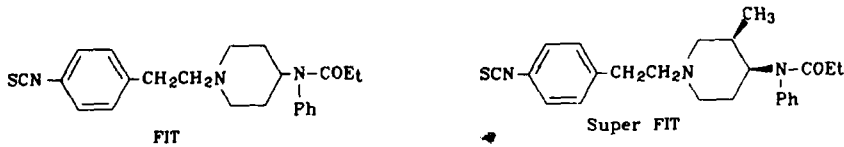
(中国人民解放军药物化学研究所, 北京 102205)

摘要 合成了 5 个 4-甲氧羰基芬太尼 1-位衍生物, 有 4 个化合物的分子中带有可与阿片受体发生烷化反应的官能团。镇痛试验结果表明, 它们都有典型的吗啡样镇痛活性。离体组织试验结果表明, 这些新化合物均作用于阿片受体, 其中化合物 2, 4 和 5 为新型的阿片受体不可逆配体。

关键词 4-甲氧羰基芬太尼; 阿片受体; 不可逆配体; 烷基化试剂

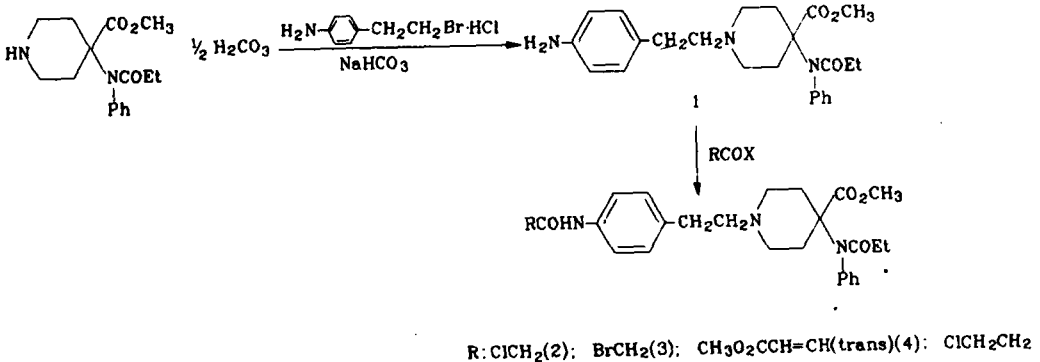
阿片受体不可逆结合的激动剂和拮抗剂是研究阿片受体的结构和功能, 区分受体亚型及分离、纯化受体的有效工具^(1,2)。

芬太尼和 3-甲基芬太尼有很高的镇痛活性, 作为阿片受体不可逆配体研究已分别合成了 FIT⁽³⁾ 和 Super FIT⁽⁴⁾, 二者均不可逆地酰化 δ 阿片受体。



4-甲氧羰基芬太尼在作用上不仅有很高的选择性, 而且有很强的镇痛活性⁽⁵⁾。因此, 在 4-甲氧羰基芬太尼分子的 1-位引入某些可烷基化阿片受体的官能团对寻找高专一性的阿片受体不可逆配体是很有意义的。我们在 4-甲氧羰基芬太尼分子的 1-位侧链苯环上引入一些可进行烷化反应的基团, 合成了 5 个未见文献报道的化合物。

仿照文献方法⁽⁶⁾制备化合物 1, 再与相应的酰氯或酰溴作用得化合物 2~5, 这些化合物除 5 外均以结晶水合物形式存在。其合成路线如图 1, 物理数据见表 1。



Scheme 1 Synthetic route of compounds 1~5.

Tab 1 Structures, physical properties, spectrum data and pharmacological activities of compounds 1~5

Compd	Yield(%) ^a	MP(°C) ^b	Formula	Analysis ^c	MS(m/z)	ED ₅₀
						(nmol/mouse, 95% confidence limits)
1	85	108.5~	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	CHN	410(M+1) ⁺	0.138
		110.0	• 2H ₂ C ₂ O ₄ • 1½H ₂ O			(0.138~0.139)
2	78	214.0~	C ₂₆ H ₃₂ N ₃ O ₄ Cl	CHNCl	486(M+1) ⁺	0.849
		215.0	• HCl • ½H ₂ O			(0.527~1.367)
3	67	208.5~	C ₂₆ H ₃₂ N ₃ O ₄ Br	CHNBr	303(M-79-147) ⁺	5.47
		209.5	• HBr • H ₂ O			(4.31~6.96)
4	50	210.5~	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₆	CHN	520(M-1) ⁺	10.54
		211.5	• HCl • ½H ₂ O			(4.13~26.95)
5	76	221.0~	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄ Cl	CHNCl	464(M-35) ⁺	0.286
		223.0	• HCl			(0.094~0.869)
Morphine						2.02
Etorphine						0.012

a. No effort was made to optimize yields. b. Melting points were uncorrected.

c. The analytical results were within ±0.4% of the theoretical values.

对合成的化合物进行了镇痛及离体组织实验。

在镇痛试验时,选择体重 20.3±3.4 g 的昆明种小白鼠,雌雄兼用,通过脑室给药(icv),用光照甩尾测痛法测定各化合物的镇痛作用剂量 ED₅₀值,其结果列于表 1。从镇痛作用的结果不难看出,在 4-甲氧羰基芬太尼 1-位苯环的对位引入某些烷化基团后,尽管仍然保持其吗啡样镇痛活性,但其镇痛强度远远低于 4-甲氧羰基芬太尼本身,这说明 1-位苯环位置上的取代基的空间效应对镇痛活性有较大影响。

在小鼠输精管(MVD)上进行电刺激收缩抑制作用的离体组织试验结果,表明所合成的全部化合物对电刺激诱发的 MVD 收缩均有较强的抑制作用,在给药前或后给予纳络酮(Nx)均可拮抗它们的作用,表明这些新化合物都作用于阿片受体。实验还发现,化合物 1 和 3 与经典的阿片类化合物吗啡及芬太尼在 MVD 上的抑制作用相似,均可被 5~10 次冲洗所洗掉,表明这两个化合物与阿片受体的结合为可逆结合。而化合物 2, 4 和 5 对被抑制的肌条经多达 15 次冲洗仍不易恢复,表明这三个化合物与阿片受体的结合非常牢固。其中,化合物 2 在被抑制的 MVD 肌条上冲洗 10 次后仍不恢复,给予 Nx 可拮抗 2 的作用,再冲洗 10 次,结果 Nx 被洗脱,这时肌条恢复到给 Nx 前的抑制状态,再给 Nx,可再次拮抗。4 和 5 与 2 的作用相似,揭示这三个化合物与阿片受体的结合为不可逆结合。

在放射配基取代试验里,化合物 2(250 μmol/L)与大鼠脑 P₂ 膜于 30°C 保温 20 min 后,加入 50 mmol/L Tris-HCl 缓冲液(pH7.5)20 ml,混悬后于 0°C 下 16000×g 离心 20 min,弃去上清液,重复 5 次,然后分别测定化合物 2 对 [³H]羟甲基芬太尼和 [³H]依托芬与阿片受体特异结合的影响。结果表明,5 次冲洗不能消除化合物 2 的置换作用,4 和 5 与 2 的作用相似。再次表明,化合物 2, 4, 和 5 与阿片受体的结合是不可逆的。

针对在离体组织上的纳络酮的拮抗试验结果,我们还做了许多放射受体结合试验。大量的受体结合试验表明纳络酮与化合物 2 作用于阿片受体的同一个结合点。由于实验内容较多,这部分工作将由药理工作者另文发表。

从上面的离体组织实验可以看出,尽管化合物 2 与 3 化学性质相似,但与阿片受体的结合

一个表现为不可逆性,另一个则表现为可逆性,这可能是由于化合物 3 分子中的 Br 比化合物 2 分子中的 Cl 更容易离去,因此,作为亲电试剂,化合物 3 比化合物 2 更活泼,因而 3 对阿片受体选择性不及 2。或许化合物 3 在未靠近阿片受体时,由于其较高的反应活性而与实验环境中的其它亲核基团发生化学反应,从而失去与阿片受体的烷基化能力。

实 验 部 分

熔点用 FP5+FP52 型显微熔点仪测定;质谱用 JMS-D300 质谱仪测定;元素分析由 1106 型微量元素分析仪测定;卤素通过滴定分析法测定。

1-[2-(4-氨基苯基)乙基]-4-[N-(1-丙酰基)-N-苯氨基]-4-哌啶甲酸甲酯(1)

于 100 ml 圆底烧瓶中依次加入 4-[N-(1-丙酰基)-N-苯氨基]-4-哌啶甲酸甲酯半碳酸盐⁽⁹⁾6.15 g(19.2 mmol),2-(4-氨基苯基)乙基溴盐酸盐 4.64 g(19.6 mmol),无水 NaHCO₃ 5.21 g(62 mmol)及无水甲醇 50 ml。搅拌回流 49 h。冷却,过滤,滤液除去溶剂后得黄色粘稠液体。加入水 20 ml 及氯仿 20 ml,振荡使之溶解,分离有机相,水相用氯仿提取(10 ml×2),有机相合并,水洗(20 ml×2),无水 Na₂CO₃ 干燥。处理后得 9.0 g 棕色粘稠液体。用绝对乙醚充分提取,提取液除去乙醚后得产物 5.8 g,为黄色粘稠液。取此游离碱 300 mg,溶于丙酮,滴加丙酮-草酸溶液,析出白色沉淀,经异丙醇两次重结晶,得白色结晶,mp 108.5~110.0℃。元素分析 C₂₄H₃₁N₃O₃·2H₂C₂O₄·3/2H₂O,理论值% C 54.55, H 6.17, N 6.82;实测值% C 54.58, H 5.91, N 6.83。

1-{2-[4-(2-氯乙酰氨基)苯基]乙基}-4-[N-(1-丙酰基)-N-苯氨基]-4-哌啶甲酸甲酯半水合盐酸盐(2)

于 10 ml 圆底烧瓶中加入化合物 1 220 mg (0.538 mmol),无水氯仿 3 g。搅拌下滴加氯乙酰氯 220 mg (1.95 mmol)与氯仿 1 g 所组成的溶液,加毕,加热回流 12 h。稍冷后加入绝对乙醚 5 ml,摇匀后放置过夜。过滤,依次用氯仿、乙醚洗涤,得粗品。在绝对乙醇中煮沸三次得粉末状白色固体,mp 214~215℃。元素分析 C₂₈H₃₂N₃O₄Cl·HCl·1/2H₂O,理论值% C 58.76, H 6.40, N 7.91, Cl 13.37;实测值% C 58.64, H 6.49, N 7.58, Cl 13.46。

按照相似的方法,用溴乙酰溴,富马酰单甲酯及 β-氯丙酰氯代替氯乙酰氯,可分别得到化合物 3,4 和 5。

4-[N-(1-丙酰基)-N-苯氨基]-4-哌啶甲酸甲酯半碳酸盐

于 500 ml 锥形瓶中加入 4-[N-(1-丙酰基)-N-苯氨基]-4-哌啶甲酸甲酯⁽⁶⁾ 8.0 g (27.6 mmol)及 200 ml 市售无水乙醚,震荡使之溶解。通二氧化碳气体,直到不析出固体为止。过滤,乙醚洗(10 ml×3),得白色固体,重 6.15 g,mp 65.0~68.0℃。

参 考 文 献

- 1 Takemori AE and Portoghese PS. Affinity labels for opioid receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25:193.
- 2 李明霞、金荫昌. 阿片受点不可逆配体及其在阿片受点研究中的应用. *药学报* 1985; 20:940.
- 3 Burke TRJ, et al. Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 7. Synthesis and pharmacological properties of irreversible ligands specific for μ or δ opiate receptors. *J Med Chem* 1984; 27:1570.

- 4 Burke TRJ, et al. Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 12. Cis-(+)-3-methylfentanyl isothiocyanate, a potent site-directed acylating agent for δ opiate receptors. *Ibid* 1986;29,1087.
- 5 杨玉龙,等. 4-甲氧羰基-4-N-丙酰苯胺哌啶 1 位衍生物的合成及其镇痛作用. 药学报 1990;25,253.
- 6 Weijlard, J. et al. N-[β -(p-aminophenyl)ethyl]-4-phenyl-4-carboethoxy piperidine salts thereof and processes of preparing the same. *US Pat* 2,966,490,1960.
- 7 李灵源,等. 与阿片受体结合比较牢固的四个阿片胺类化合物. 中国药理学报 1985;6,152.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF THE 1-SUBSTITUTED 4-METHOXYCARBONYL FENTANYL DERIVATIVES

M Yi, GZ Zhu, JG Li and JS Chen

(*Institute of Pharmaceutical Chemistry, PLA, Beijing 102205*)

ABSTRACT Five derivatives of 4-methoxycarbonyl fentanyl were synthesized, four of them carry in the molecules some radicals that may alkylate opiate receptors. Their analgesic activities were measured and the irreversible inhibitory effects of all compounds on the electrically elicited contraction of MVD were investigated. The analgesic test showed that the compounds in this series possess analgesic activity with typical morphine-like action. The isolated tissue experiment indicated that these new compounds were all capable of binding with opiate receptors, and that compounds 2, 4 and 5 were determined to be a new irreversible ligand of opiate receptors.

Key words 4-Methoxycarbonyl fentanyl; Opiate receptor; Irreversible ligand; Alkylating reagent