

5-取代-1-正丁基-3-吡唑烷酮类化合物的合成 及抗惊作用的构效关系*

全哲山** 李仁利 凌仰之

(北京医科大学药化教研室,北京 100083)

1-正癸基-3-吡唑烷酮是一种新的抗惊活性物质⁽¹⁾。杜明慧⁽²⁾、雷小平^(3,4)等相继合成了一系列3-吡唑烷酮类化合物,结果,1-正丙基-5-对氟苯基-3-吡唑烷酮的抗惊作用最强($EP_{50}=14.7$ mg/kg)。为了继续研究1位和5位取代基对抗惊活性的影响,我们将前人合成的35个化合物(表1中化合物1~35)进行了 Hansch 分析得到以下方程:

$$\text{Log } 1/c = 0.261(\pm 0.158)\Sigma Fr - 0.023(\pm 0.018)(\Sigma Fr)^2 - 0.384(\pm 0.181)I_2 \\ + 0.395(\pm 0.162)I_1 - 0.048(\pm 0.19)$$

$$n=35 \quad r=0.861 \quad s=0.172 \quad (\Sigma Fr)_0=5.586 \quad F_{4,28}=20.709$$

ΣFr 为1位和5位取代基的疏水性碎片常数之和⁽⁵⁾, I_1 , I_2 为指示变量。当5位为苯基,1位为正丙基时, $I_1=1$,其它取代基时, $I_1=0$; 当5位为苯基,1位为苄基时, $I_2=1$,其它取代基时, $I_2=0$ 。

上述方程表明,抗惊活性与疏水性碎片常数之和间呈较好的抛物线关系,当活性为最大值时, $\Sigma Fr=5.6$ 。

另外,雷小平等⁽³⁾研究的定量构效关系结果表明,当5位为取代苯基时,1位最适 Van der Waals 体积是 $0.731A^\circ$,该值与正丁基的 V 值 $0.707A^\circ$ 最接近。经合成1-正丁基-5-苯基-3-吡唑烷酮,并测定其抗惊活性, $ED_{50}=20.8$ mg/kg,活性略强于正丙基取代的化合物($ED_{50}=26.7$ mg/kg)。因此,我们预测1位和5位取代基疏水性碎片常数之和约5.6的5-取代-1-正丁基-3-吡唑烷酮类化合物将会有较好的抗惊活性。我们合成了7个具备这些条件的化合物(表1,化合物40~46),经测定其抗惊活性,结果与我们预测的结果基本一致,均有较好的抗惊活性。其中,5-对氯苯基-1-正丁基-3-吡唑烷酮的抗惊活性最强,其 $ED_{50}=9.1$ mg/kg,到目前为止,是这类化合物中抗惊活性最强者。这是定量药物设计方法在药物设计中预测同源物的生物活性的成功例子。

为了更好地进行定量构效关系的研究,将前人已合成的35个化合物同我们合成的7个目的物和4个中间体(表1,化合物36~46)共46个化合物的抗惊活性与 ΣFr ,三个指示变量 I_1 , I_2 和 I_3 进行逐步回归分析得到如下方程:

$$\text{Log } 1/c = 0.290(\pm 0.153)\Sigma Fr - 0.027(\pm 0.017)(\Sigma Fr)^2 - 0.312(\pm 0.171)I_2 \\ + 0.571(\pm 0.169)I_3 + 0.363(\pm 0.162)I_1 - 0.083(\pm 0.324)$$

$$n=46 \quad r=0.881 \quad S=0.181 \quad F=27.716$$

ΣFr 为1位和5位疏水性碎片常数之和, I_1 , I_2 和 I_3 为指示变量。

本文于1991年8月30日收到。

*国家自然科学基金和国家医药总局资助课题

**现址:吉林延边医学院药化教研室 邮政编码 133000


当5位为取代苯基,1位为正丙基时, $I_1=1$;1位为其它取代基时 $I_1=0$ 。说明1位引入丙基,使其活性增强。

当5位为苯基或氢,1位为苄基时, $I_2=1$;1位为其它取代基时, $I_2=0$ 。说明1位引入苄基后,使其活性降低。

当5位为取代苯基,1位为正丁基时, $I_3=1$;1位为其它取代基时 $I_3=0$ 。说明1位引入正丁基后,使活性增强最大,是1位最佳取代基。

定量构效关系的方程也表明,疏水参数为化合物抗惊活性的重要因素,抗惊活性与取代基的疏水性参数之间是较好的抛物线关系,当活性最大时, $(\Sigma Fr)_0=5.43$ 。按上述方程计算各化合物的活性 $\log 1/c$ 与实测值误差均很小。

Tab 1 The anticonvulsant activities of compounds 1~46 and the $\Sigma Fr, I_1, I_2, I_3$ values of the substituents.

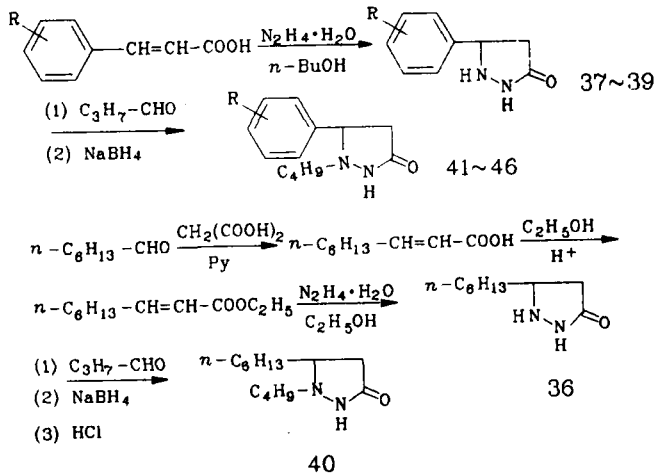
No	R ¹	R ⁵	log 1/c			$\Sigma Fr^{(6)}$	I ₁	I ₂	I ₃
			Obsd	Calcd	\Delta				
1	n-C ₇ H ₁₅	H	0.550	0.681	0.131	4.53	0	0	0
2	n-C ₁₀ H ₂₀	H	0.830	0.689	0.141	6.15	0	0	0
3	n-C ₁₂ H ₂₅	H	0.854	0.671	0.237	7.23	0	0	0
4	n-C ₈ H ₁₇	H	0.591	0.700	0.109	5.07	0	0	0
5	n-C ₉ H ₁₉	H	0.695	0.702	0.070	5.61	0	0	0
6	n-C ₁₃ H ₂₇	H	0.277	0.557	0.280	7.77	0	0	0
7	n-C ₁₁ H ₂₃	H	0.784	0.661	0.123	6.69	0	0	0
8	n-CH(CH ₃) ₂	H	0.343	0.402	0.059	2.07	0	0	0
9	-CH ₂ Ph-4-Cl	H	0.336	0.577	0.241	3.26	0	1	0
10	-CH ₂ Ph-3,4-Cl ₂	H	0.540	0.679	0.139	4.48	0	1	0
11	-CH ₂ Ph-4-CH ₃	H	0.388	0.589	0.201	3.36	0	1	0
12	-CH ₂ Ph	H	0.032	0.008	0.040	2.67	0	1	0
13	-CH ₂ Ph-4-CF ₃	H	0.556	0.609	0.053	3.55	0	1	0
14	H	-Ph	0.317	0.413	0.096	2.13	0	0	0
15	n-C ₅ H ₁₁	-Ph	0.825	0.690	0.127	5.00	0	0	0
16	n-C ₃ H ₇	-Ph	0.882	1.001	0.119	3.87	1	0	0
17	i-C ₃ H ₇	-Ph	0.424	0.627	0.203	3.74	0	0	0
18	-CH ₂ Ph	-Ph	0.841	0.359	0.482	4.34	0	1	0
19	-CH ₂ Ph-4-Cl	-Ph	0.188	0.384	0.196	4.93	0	1	0
20	-CH ₂ Ph-3-Cl	-Ph	0.548	0.384	0.164	4.93	0	1	0
21	-CH ₂ Ph-3,4-Cl ₂	-Ph	0.238	0.377	0.139	6.15	0	1	0
22	-CH ₂ Ph-4-CF ₃	-Ph	0.060	0.387	0.327	5.03	0	1	0
23	-CH ₂ Ph-3,4-O ₂ CH ₂	-Ph	0.258	0.241	0.017	3.06	0	1	0
24		-Ph	0.672	0.685	0.013	4.60	0	0	0
25	H	-Ph-4-Cl	0.872	0.524	0.348	2.84	0	0	0
26	H	-Ph-3,4-Cl ₂	0.771	0.644	0.127	3.94	0	0	0
27	H	-Ph-4-CH ₃	0.400	0.521	0.121	2.90	0	0	0
28	H	-Ph-4-OCH ₃	0.258	0.400	0.142	2.06	0	0	0
29	H	-Ph-4-F	0.735	0.437	0.298	2.27	0	0	0
30	n-C ₃ H ₇	-Ph	0.954	1.001	0.047	3.87	1	0	0
31	n-C ₃ H ₇	-Ph-4-Cl	1.137	1.1046	0.091	4.58	1	0	0
32	n-C ₃ H ₇	-Ph-3,4-Cl ₂	1.035	1.064	0.029	5.68	1	0	0

Continued

No	R ¹	R ⁵	log 1/c			ΣFr ⁽⁶⁾	I ₁	I ₂	I ₃
			Obsd	Calcd	Δ				
33	<i>n</i> -C ₃ H ₇	-Ph-4-CH ₃	1.049	1.045	0.004	4.64	1	0	0
34	<i>n</i> -C ₃ H ₇	-Ph-4-OCH ₃	0.929	0.995	0.066	4.04	1	0	0
35	<i>n</i> -C ₃ H ₇	-Ph-4-F	1.177	1.012	0.165	4.01	1	0	0
36	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	0.841	0.643	0.198	3.93	0	0	0
37	H	-Ph-3-OCH ₃ , 4-OC ₄ H ₉	0.668	0.641	0.027	3.91	0	0	0
38	H	-Ph-3-OCH ₃ , 4-OC ₅ H ₁₁	0.796	0.675	0.121	4.41	0	0	0
39	H	-Ph-4-OC ₅ H ₁₁	0.694	0.677	0.017	4.45	0	0	0
40	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1.083	1.257	0.174	6.25	0	0	1
41	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph	1.020	1.246	0.228	4.44	0	0	1
42	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph-4-Cl	1.443	1.272	0.171	5.15	0	0	1
43	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph-4-F	1.286	1.255	0.031	4.85	0	0	1
44	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph-3-OCH ₃ , 4-OC ₄ H ₉	1.324	1.258	0.066	6.22	0	0	1
45	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph-3-OCH ₃ , 4-OC ₅ H ₁₁	1.301	1.230	0.074	6.72	0	0	1
46	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-Ph-4-OC ₅ H ₁₁	1.287	1.227	0.060	6.76	0	0	1

根据以上的结果,我们设想与3-吡唑烷酮类化合物相结合的受体。在与1位和5位取代基相互作用的部位,可能是一个有一定空间限制的疏水区。当5位为苯基时,如1位引入苄基,则可能因苄基苯环的刚性,不能适应受体的要求,使其活性降低;而1位引入直链取代基后,则通过链的弯曲,能较好的与受体吻合,使其抗惊活性增强。而在5位引入芳环和脂肪链后,对抗惊活性影响没有多大差异。如5-取代苯基及5-正己基-1-正丁基-3-吡唑烷酮均有较好的抗惊活性。

化合物37~39的合成是以正丁醇为溶剂,甲苯带水,取代桂皮酸与水合肼环合而成。化合物40~46的合成是以5-取代苯基-3-吡唑烷酮与正丁醛生成 Schiff 碱后,再用 NaBH₄还原。化合物36的合成曾试用以2-壬烯酸为原料,直接与水合肼环合的方法,但反应时生成的副产物较多,难以分离。后改用将2-壬烯酸酯化后与水合肼反应的方法,缩短了反应时间,减少了副产物的生成。



目标化合物(40~46)和活性中间体(36~39)的理化常数与筛选结果见表2。化合物36~46均为未知物。

Tab 2 Physical constants, yields, ¹HNMR data and anticonvulsant activity of compounds 36~46

No	R ⁵	R ¹	mp °C	Yield %	ED ₅₀ mg/kg	¹ HNMR (DMSO-d ₆)
36	<i>n</i> -C ₈ H ₁₅	H	69~70	86	24.5	8.8(s, 1H, NHCO), 1.15(m, 10H, 5×CH ₂), 0.85(m, 3H, CH ₃)
37	-Ph-3-OCH ₃ 4-OC ₈ H ₉	H	182~3	51	56.7	9.22(s, 1H, NHCO), 7.05(m, 3H, Ar-H), 3.90(t, 2H, OCH ₂), 3.80(s, 3H, OCH ₃) 1.60(m, 4H, 2×CH ₂), 0.86(t, 3H, CH ₃)
38	-Ph-3-OCH ₃ 4-OC ₈ H ₁₁	H	177~8	58	44.5	9.21(s, 1H, NHCO), 7.04(m, 3H, Ar-H), 3.98(t, 2H, OCH ₂), 3.80(s, 3H, OCH ₃), 2.50(m, 2H, CH ₂), 1.05(m, 6H, 3×CH ₂), 0.90(m, 3H, CH ₃)
39	-Ph-4-OC ₈ H ₁₁	H	171~2	56	50.2	9.20(s, 1H, NHCO), 7.20(m, 4H, Ar-H), 3.98(t, 2H, OCH ₂), 1.58(m, 6H, 3×CH ₂), 0.95(t, 3H, CH ₃)
40	<i>n</i> -C ₈ H ₁₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	146~8	78	21.7	3.05(m, 2H, NCH ₂), 0.96(m, 6H, 2×CH ₃), 1.25(m, 6H, 3×CH ₂)
41	-Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	85~6	64	20.8	7.25(m, 5H, Ar-H), 2.66(m, 2H, NCH ₂), 1.42(m, 4H, 2×CH ₂), 0.86(t, 3H, CH ₃)
42	-Ph-4-Cl	<i>n</i> -C ₄ H ₉	95~6	54	9.1	7.41(m, 4H, Ar-H), 2.65(m, 2H, NCH ₂), 1.43(m, 4H, 2×CH ₂), 0.86(t, 3H, CH ₃)
43	-Ph-4-F	<i>n</i> -C ₄ H ₉	74~5	63	12.2	7.35(m, 4H, Ar-H), 2.81(m, 2H, NCH ₂), 1.45(m, 4H, 2×CH ₂), 0.88(t, 3H, CH ₃)
44	-Ph-3-OCH ₃ 4-OC ₈ H ₁₁	<i>n</i> -C ₄ H ₉	134~6	74	16.9	7.25(m, 3H, Ar-H), 3.08(m, 2H, NCH ₂), 4.04(t, 2H, OCH ₂), 3.83(s, 3H, OCH ₃), 1.56(m, 8H, 4×CH ₂), 0.94(m, 6H, 2×CH ₃)
45	-Ph-3-OCH ₃ 4-OC ₈ H ₁₁	<i>n</i> -C ₄ H ₉	161~2	79	18.4	7.25(m, 4H, Ar-H), 4.02(t, 2H, OCH ₂), 3.82(s, 3H, OCH ₃), 3.05(m, 3H, NCH ₂), 1.43(m, 10H, 5×CH ₂), 0.86(m, 6H, 2×CH ₃)
46	-Ph-4-OC ₈ H ₁₁	<i>n</i> -C ₄ H ₉	72~3	51	15.7	7.18(m, 4H, Ar-H), 4.02(m, 2H, OCH ₂), 2.64(m, 2H, NCH ₂), 1.60(m, 10H, 5×CH ₂), 0.96(m, 6H, 2×CH ₃)

a. Element analyses for C, H, N of all compounds are within $\pm 0.4\%$ of the calculated values.

b. Compounds 40, 44 and 45 are hydrochloride salt.

c. In addition to the ¹HNMR data listed in the table, all compounds have: 1.72~3.08(m, 2H, 4-H), 3.70~5.05(t, 1H, 5-H)

实 验 部 分

测熔点用温度计未经校正。校磁共振仪为 FX-90Q 型。

2-壬烯酸乙酯

将丙二酸 11.4 g 溶于无水吡啶 20 ml 中, 冰水冷却, 滴加新蒸庚醛 11.4 g, 室温搅拌 24 h, 再在油浴上加热 8 h, 倒至等体积水中, 摇动后, 分出油层, 水层用浓盐酸调至 pH 2, 苯提取 2 次, 油层和苯层合并, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏, 取 130~132°C/0.267 kPa (2 mmHg) 馏分, 为 2-壬烯酸, 产物重 12.8 g, 收率 73%。将此产物与无水乙醇 20 ml 混合, 加入几滴 H₂SO₄, 油浴回流 5 h, 蒸出溶剂, 加水 40 ml, 苯提取 2 次, 水洗, 饱和 Na₂CO₃ 洗涤, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏, 收集 110~112°C/0.798 kPa (6 mmHg) 馏分。重 11.6 g, 收率 72%。

5-正己基-3-吡唑烷酮(36)

将2-壬烯酸乙酯9.2 g与无水乙醇10 ml,50%水合肼5 ml混合,90℃回流5 h,蒸出溶剂,加入少量乙醚,放置数小时,析出白色结晶,过滤,用乙醇-乙醚混合液重结晶,得纯品,mp 69~70℃,收率86%。

5-取代苯基-3-吡唑烷酮(37~39)

将取代桂皮酸0.01 mol溶于适量的正丁醇中,加入50%水合肼0.02 mol,再加适量甲苯,于油浴加热带水反应5~9 h,减压蒸出溶剂,得油状物,加适量氯仿,置冰箱固化,产物用氯仿重结晶。

5-取代-1-正丁基-3-吡唑烷酮(40~46)

将5-取代-3-吡唑烷酮(0.005 mol)溶于适量无水甲醇中,滴加正丁醛(0.005 mol),40℃搅拌2 h,在冰浴冷却下加入NaBH₄(0.01 mol),室温搅拌30 min,蒸出甲醇,加入适量水,以CHCl₃萃取。萃取液用无水Na₂SO₄干燥,蒸除CHCl₃,残渣中加入适量乙醚,析出结晶(或通入干燥HCl气体,析出结晶)。

关键词 吡唑烷酮类;抗惊作用;定量构效关系

参 考 文 献

- 1 凌仰之,等. γ -氨基丁酸氨基转移酶抑制剂1-正癸基吡唑烷-3-酮及其类似物的合成. 医药工业 1986;17:18.
- 2 杜明慧,等. 1-取代吡唑烷酮类抗惊构效关系的研究. 药学报 1988;23:703.
- 3 雷小平,等. 5-苯基-1-取代吡唑烷酮-(3)化合物的合成及其抗惊活性的研究. 中国药物化学杂志 待发表.
- 4 雷小平,等. 5-取代苯基,1-氢及1-正丙基吡唑烷酮-3化合物抗惊作用 QSAR 的研究. 药学报 1990;25:684.
- 5 Leo A, et al. Calculation of hydrophobic constant (logP) from π and f constants. *J Med chem* 1975;18:865.

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND ANTI-CONVULSANT ACTIVITIES OF 5-SUBSTITUTED-1-BUTYL-3-PYRAZOLIDINONES AND THEIR SYNTHESIS

ZS Quan, RL Li and YZ Ling

(Department of Medicinal Chemistry, Beijing Medical University, Beijing 100083)

ABSTRACT According to the quantitative structure-activity relationship studies of 3-pyrazolidinones with different substituent on positions 1 and 5 reported previously, the anticonvulsant activity is parabolically related with the total fragment constant (Fr hydrophobic parameter) of the 1 and 5 substituents of 3-pyrazolidion. The optimum Fr was about 5.6. Therefore, eleven new 5-substituted-3-pyrazolidinones have been synthesized. Pharmacological test showed that they are all potent anticonvulsant agents. Among them 1-*n*-butyl-5-(*p*-chlorophenyl)-3-pyrazolidinone was shown to be the most potent so far synthesized.

Key words Pyrazolidinones; anticonvulsant activity; Quantitative structure—activity relationships(QSAR).