

强 效 镇 痛 剂 研 究

V. N-[1-(β -羟基- β -苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺(7302)酯类衍生物的合成及镇痛活性

方苏南 葛邦轮 戴淇源 李庆桢
周德和 倪崇虎 吴瑞琴 黄忠明

(中国科学院上海药物研究所)

提要 本文报道了一系列N-[1-(β -酰氧基- β -苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺类衍生物及其化学结构与镇痛强度之间的关系,并测定了几个代表化合物的镇痛作用时间及与阿片受体亲和力。实验结果表明,7302的 β -羟基酯化后,均能维持一定的镇痛强度,其镇痛作用时间与母体化合物7302相近。从受体结合试验来看,酯化后与受体亲和的能力显著下降。

关键词 芬太尼; β -酰氧基-3-甲基芬太尼; 镇痛作用; 镇痛作用时间; 受体亲和力

作者⁽¹⁾曾报道在强效麻醉镇痛剂芬太尼的哌啶环上引入3位甲基后,镇痛强度获得预期的提高,其中N-[1-(β -羟基- β -苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺(7302)的镇痛强度ED₅₀为0.0022 mg/kg (i p 小鼠、热板法),比芬太尼强28倍,达吗啡的6000多倍,但作用持续时间较短。为进一步研究化学结构与镇痛强度间的关系,延长药物在机体内运转的过程并适当延长药物的镇痛作用时间,我们合成了一系列7302 β -羟基的酯类衍生物。

图1表示7302酯类衍生物的合成步骤。在无水三乙胺存在下将7302与各种不同的酰氯作用,制得相应的酯衍生物(III)。对于一些酰氯较难与7302直接起酯化作用者,先将7302与氢化钠在甲苯溶液中制成7302钠盐(II),然后与酰氯反应,得相应的酯(III)。氨基甲酸酯(I)是通过7302与光气反应制得相应的甲酰氯产物,再与各种不同的胺反应而制得。所合成的化合物及其镇痛强度列于表1。镇痛作用时间及药物与受体亲和力的关系分别列于表2、3。

7302 β -羟基的酯类衍生物虽有较强的镇痛活性,但强度都不如7302。从化学结构分析,影响强度的因素为:

1. 脂肪族酸的酯(化合物1~19),镇痛强度较高,但如果在脂链上带有脂环族或芳香族取代基团时,则稍影响镇痛活性,使镇痛强度较脂肪族酸的酯更为降低一些。

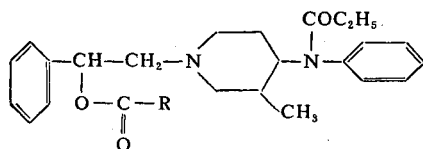
2. 芳香族酸的酯(化合物21~26),镇痛强度也较强,但若在芳环上引入取代基后,均比不带取代基的镇痛强度低。

3. 氨基甲酸酯(化合物30,31)镇痛强度比7302大为下降,仅达吗啡的强度水平。

从表2看出化合物2及29的镇痛作用时间与7302相差不多,没有达到延长镇痛时间的目的。

3-甲基芬太尼类衍生物的镇痛强度与受体亲和力间有较好的线性关系⁽⁴⁾。N-苯乙基侧

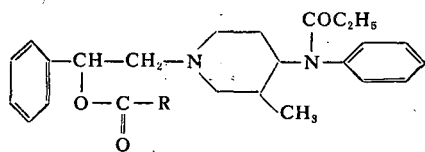
表 1 化合物结构与镇痛活性



小鼠 i p 热板法

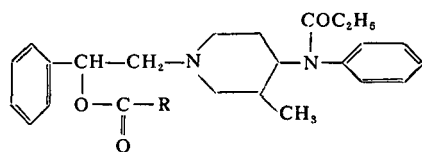
顺序	R	熔点 (°C)	分子式	ED ₅₀ (μg/kg)	镇痛 强度比 (吗啡=1)	计算值(%)			实验值(%)		
						C	H	N	C	H	N
1	CH ₃ -	205~207	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ ·HCl	14	993	67.47	7.48	6.28	66.97	7.32	6.13
2	C ₂ H ₅ -	194~196	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl	15	927	68.03	7.69		67.97	7.88	
3	n-C ₃ H ₇ -	184~186	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	9.5	1463	66.03	7.98	5.74	66.27	7.84	5.36
4	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	184~186	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₃ ·HCl· $\frac{1}{2}$ H ₂ O	11	1263	69.50	8.24	5.19	68.79	8.14	5.66
5	CH ₃ (CH ₂) ₆ -	166~168	C ₃₃ H ₄₈ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	12	1158	68.90	8.93	4.87	69.38	8.69	5.17
6	$\begin{matrix} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{matrix} \text{CH}-$	193~194	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₃ ·HCl	35	397	69.06	8.14	5.82	69.51	8.25	5.39
7	CH ₂ =CH-	194~195	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₃ HCl	8.5	1635	68.33	7.28	6.13	68.43	7.07	6.27
8	CH ₃ CH=CH-	194~196	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl· $\frac{1}{2}$ H ₂ O	29.8	466	67.53	7.54	5.83	67.72	7.54	5.05
9	$\begin{matrix} \text{CH}_2=\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	177~178	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	8.5	1635	66.32	7.63	5.81	66.11	7.83	5.93
10	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C}=\text{CH}-$	194~196	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₃ ·HCl· $\frac{1}{2}$ H ₂ O	4	3475	68.07	7.75	5.67	68.13	7.64	5.75
11	CH=CH-	196~197	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₃ ·HCl	26.3	528	72.09	7.00	5.26	71.84	7.15	5.44
12	CH=CH-	157~158	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₄ ·HCl·H ₂ O	17	818	66.59	6.89	5.17	66.67	6.94	5.24
13		180~181	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl	24	579	66.31	7.63	5.73	66.32	7.11	5.89
14		194~196	C ₃₃ H ₃₈ N ₂ O ₃ ·HCl	25	556	72.44	7.19	5.12	72.17	7.09	4.82
15		240~242	C ₃₄ H ₄₆ N ₂ O ₃ ·HCl	29.5	490	72.12	8.18	4.95	71.95	8.24	4.65
16		199~201	C ₃₁ H ₄₂ N ₂ O ₃ ·HCl	56.3	247	70.63	8.22	5.31	70.42	8.18	5.29
17	-CH ₂ -	195~196	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ ·HCl	18	772	71.45	7.16	5.38	71.58	7.06	5.49
18	-CH ₂ CH ₂ -	183~184	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₃ ·HCl	9.2	1510	71.82	7.35	5.24	72.06	7.53	5.01
19	-OCH ₂ -	198~200	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₄ Cl·HCl	16.3	853	65.03	6.52	4.89	65.35	6.50	4.79
20		200~202	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl	10.1	1376	70.49	7.09	5.64	70.54	6.68	5.75
21											
22		194~196	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ ·HCl· $\frac{1}{2}$ H ₂ O	166	83.7	70.23	7.28	5.29	69.90	7.33	5.10
23		162~164	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	46	320	69.06	7.36	5.19	68.63	7.51	4.93
24		136~138	C ₃₀ H ₃₃ N ₂ O ₃ Cl·HCl· $\frac{1}{2}$ H ₂ O	70	199	65.41	6.48	5.09	65.38	6.82	4.80

表 2 镇痛作用时间



顺序	化 合 物	ED ₅₀ (μg/kg)	作用时间 (min)
2	R=CH ₃	40	65
29	 吗啡 芬太尼 7302	26 14.7 mg/kg 40 2.8	120 100 15 100

表 3 镇痛强度与受体亲和力的关系



顺序	化 合 物	ED ₅₀ (μg/kg)	抑制 ³ H-DHM (mol) IC ₅₀
29		15	1.4 × 10 ⁻⁹
25	 芬太尼 3-甲基芬太尼 7302	665 62 11 2.2	1.3 × 10 ⁻⁸ 5.3 × 10 ⁻⁹ 8 × 10 ⁻¹⁰ 2.6 × 10 ⁻¹⁰

于3-甲基芬太尼类衍生物与受体的作用方式究竟如何, 尚有待于做更多的深入研究工作。

实 验 部 分

化学部分

N-[1-(β-正丙酰氧基-β-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺, 2

N-[1-(β-羟基-β-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺(7302) 1 g, 溶于无水苯 20 ml 中, 加入无水三乙胺 3 ml, 在不断搅拌下, 逐渐滴加丙酰氯 1.5 g, 略有放热。加热回流 3 小时, 冷却后, 苯层用水洗数次, 洗去三乙胺盐酸盐, 用无水碳酸钾干燥。过滤, 蒸去苯, 残留物在无水乙醚中制成盐酸盐, 用甲醇-醋酸乙酯重结晶, 得白色针状结晶 700 mg (56%), 熔点: 194~196°C, 元素分析见表 1。

表 1 中化合物 1, 4~6, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21, 24, 26, 28, 29 的制备方法与此相同。

N-[1-(β-邻氟苯甲酰氧基-β-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺, 25

将 7302 1 g 溶于 30 ml 无水甲苯中, 加入含量 50% 的氢化钠 150 mg, 加热回流 2 小时。倾出甲苯溶液, 粉状沉淀用无水甲苯洗二次, 合并。加入邻氟苯甲酰氯 500 mg (溶于 10 ml 无水甲苯中), 即有白色絮状沉淀出现, 加热 2~3 小时。冷后用水洗涤, 甲苯溶液用无水碳酸钾干燥。过滤, 蒸去溶剂, 残留物在无水乙醚中制成盐酸盐, 用甲醇-醋酸乙酯重结晶, 得白色结晶 800 mg (56%), 熔点: 195~197°C。

表 1 中化合物 3, 8, 12, 14, 16, 17, 19, 22, 23, 27 的制备方法与此相同。

N-[1-(β-氨基甲酰氧基-β-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺, 30

先将光气通入无水苯中待用。将 7302 2.4 g 溶于无水苯, 在冰浴冷却下逐渐滴入光气苯溶液 50 ml, 即有油状物析出。加入氨的氯仿溶液, 析出白色固体。过滤, 滤液在减压下抽去溶剂, 残留物在无水乙醚中制成盐酸盐, 用异丙醇重结晶, 得白色结晶 1 g (75%), 熔点: 256~258°C。

表 1 中化合物 31 的制备方法与此相同。

药理部分

镇痛强度的测定⁽²⁾

选择体重 18~22 g 雌性小白鼠, 腹腔注射给药, 用热板法测定各化合物的镇痛活性, 用李一威氏统计法计算镇痛作用的 ED_{50} 和 ED_{90} 。

镇痛时间的测定⁽³⁾

用 ED_{90} 之剂量, 先测出给药前痛反应时间, 给药后再定时测定痛反应延长时间。镇痛作用时间延长较对照提高 100% 以上定为镇痛有效时间。

受体亲和力的测定⁽⁴⁾

小鼠(体重 18~22 g), 快速断头取脑, 经匀浆与离心处理, 制备脑突触膜受体(P_2 部分), 以 3H -DHM 为配体, 在有/无 1000 倍过量的非标记的吗啡存在下, 分别测定部分酯类化合物在各种不同浓度时, 抑制 3H -DHM 与受体的特异结合率, 然后求出被测化合物对受体的亲和力(IC_{50})。

参 考 文 献

1. 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其镇痛作用. 药学报 16:97, 1981
2. Woofe G, et al: The evaluation of the analgesic action of demerol. *J Pharmacol Exp Ther* 80:300, 1944
3. 赵一等: 用热板法测定镇痛药对小白鼠痛阈的影响. 药学报 4:97, 1956
4. 金文桥等: 3-甲基芬太尼衍生物的合成. 镇痛活性及其与受体亲和力关系的研究. 中国科学 12:1219, 1980
5. CHI Z Q, et al: Studies on the action of 3-methyl fentanyl derivatives on the opiate receptors. Proceeding U S—China Pharmacology Symposium, p 253, Committee on Scholarly Communication with the People's Republic of China, Washington D C, 1980

STUDIES ON POTENT ANALGESICS
V. SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY
OF THE ESTER DERIVATIVES OF N-[1-(2-
HYDROXY-2-PHENYLETHYL)-3-METHYL-
4-PIPERIDYL]-N-PHENYLPROPANA-
MIDE (7302)

FANG Su-nan, GE Bang-lun, DAI Qi-yuan, LI Qing-zhen,
ZHOU De-he, NI Chong-hu, WU Rui-qin and
HUANG Zhong-ming

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT

In this paper, the structure and activity relationship of a series of ester derivatives of N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide(7302) is reported. It was found that after esterification of the β -hydroxy group of 7302, the analgesic activity could be maintained at a rather high level. The duration of analgesic action of some compounds could not be prolonged. In the binding test *in vitro*, it was found that the derivatives of esterification of 7302 decreased the affinity for receptor markedly.

Key words Fentanyl; Carboxyl-3-methyl fentanyl; Analgesic potency; Duration of analgesic action; Affinity for receptor