

## 强效镇痛剂研究

## VI. 顺-3-甲基芬太尼的 4-N-丙酰基的结构改变与镇痛活性

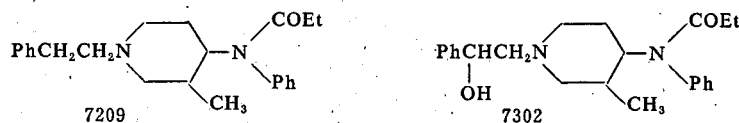
朱友成 吴瑞琴 仇达萍 黄忠明 张鸿萍 池志强

(中国科学院上海药物研究所)

**提要** 合成了一系列顺-3-甲基芬太尼 4-N-丙酰基的类似物。测定了镇痛活性及部分代表性药物的镇痛作用时间。初步结果表明, 该类衍生物有吗啡样镇痛活性, 化合物 1, 2, 3, 7 和 17 的镇痛活性均为吗啡的 100 倍以上。但均低于母体化合物顺-3-甲基芬太尼(7209)。化合物 4, 7, 17 的镇痛作用时间比芬太尼或顺-3-甲基芬太尼均有一定延长。

**关键词** 顺-3-甲基芬太尼; 镇痛活性; 镇痛作用时间; 芬太尼

芬太尼哌啶环 3 位引入甲基后, 镇痛强度显著增加<sup>(1~3)</sup>, 顺-3-甲基芬太尼(顺-7209)的镇痛活性为芬太尼 5~6 倍, 为吗啡的 1200 多倍<sup>(1)</sup>。系统改变 3-甲基芬太尼哌啶环 1 位上的苯乙基以及在哌啶环 4 位丙酰苯胺基的苯环上引入各种吸电子或推电子取代基后, 发现 1-苯乙基侧链上含有  $\beta$ -羟基的 3-甲基芬太尼(7302), 镇痛活性又有进一步提高, 顺-7302 的小鼠镇痛 (ip, 热板法)  $ED_{50}$  为 0.0022 mg/kg, 为芬太尼的 28 倍, 为吗啡的 6300 多倍<sup>(1)</sup>,



是研究镇痛原理和药物-受体相互作用的有用工具药物。为进一步阐明 3-甲基芬太尼类衍生物结构与活性间的关系, 对该类衍生物定量结构活性相关的研究提供更系统的药理数据, 另鉴于芬太尼代谢产物的研究表明, 4-N-丙酰基的水解是其代谢途径之一<sup>(4,5)</sup>, 设想若增加丙酰基部分的空间立体效应, 使机体内的水解酶不易接近药物分子, 有可能会延长作用时间, 于是对 3-甲基芬太尼的 4-N-丙酰基部分作了较系统的结构改变。由于顺-3-甲基芬太尼的镇痛活性比反式异构体至少强 4~5 倍, 且合成产率也高, 故本工作均制备其顺式异构体(顺式: 3-Me/4-N  $\left\langle \begin{array}{l} \text{COR} \\ \text{Ph} \end{array} \right.$ )。

图 1 表示改变 3-甲基芬太尼的 4-N-丙酰基类似物的合成步骤。按文献<sup>(1)</sup>的方法制得顺-I, 将顺 I 与  $\beta$ -溴代苯乙烷作用得顺-3-甲基芬太尼(顺-7209), 再用 48% 氢溴酸水解脱去 4-N-丙酰基得顺-III; 或者将顺-I 先用 48% 氢溴酸水解脱去 4-N-丙酰基得顺-II, 再将顺 II 与  $\beta$ -溴代苯乙烷反应同样可得中间体顺-III<sup>(3)</sup>。最后用各种不同的酰氯与顺 III 反应, 即可制得最终产品。因最终产品在 1600~1700  $\text{cm}^{-1}$  之间有很强的酰基红外吸收峰, 较中间体顺-III 有显著的红外吸收差异, 故最终产品除元素分析外, 还进行了红外光谱的鉴定。

合成的各个化合物常数、元素分析及镇痛活性见表 1。镇痛活性用热板法测定, 取 18~

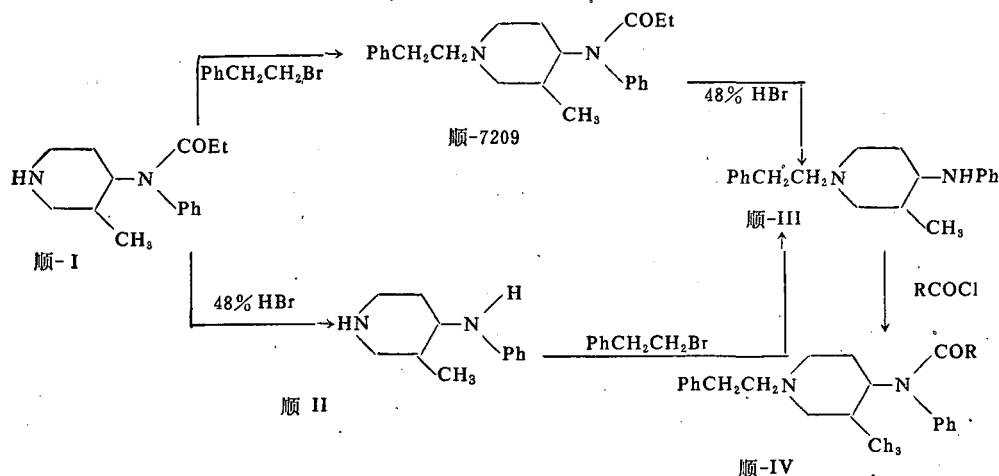


图1 合成步骤

22 g 成年健康雌性小白鼠，腹腔注射给药以李一威氏生物统计法计算镇痛作用半数有效量  $\text{ED}_{50}$ <sup>(6)</sup>。根据初步药理结果，我们有以下几点结构—活性关系的初步印象：1. 被试的所有化合物均有吗啡样的镇痛活性，化合物 1, 2, 3, 7 和 17 的镇痛强度均为吗啡 100 倍以上。上述化合物与芬太尼相比，除化合物 1 以外，其他都有所增强，但均弱于其母体化合物顺-3-甲基芬太尼(7209)。2. 酰基的碳链长度以 3 个碳原子为最强(7209)，大于或小于 3 个碳链长度的酰基，镇痛作用明显下降，碳链越长，镇痛活性越弱。3. 相同碳链长度的酰基如 7209、3 及 4，没有支链的化合物活性最大，支链越多，活性越小。4. 环烷基甲酰基的衍生物，镇痛活性也以小环为强，三元环的化合物 7 比六元环 8 强 100 倍以上。5. 芳环甲酰基衍生物也有较好的镇痛活性，苯甲酰基 9 为碳原子数相同的环己烷基甲酰基 8 的 4 倍左右。芳杂环甲酰基较苯甲酰基更为有利，尤以 2-咪喃甲酰基衍生物 17 为最佳。在苯环上引入推电子或吸电子取代基，均导致镇痛作用进一步下降。

选择四个代表性药物(3, 4, 7 和 17)用小鼠作镇痛作用时间测定，并与芬太尼和顺-3-甲基芬太尼进行比较。镇痛作用时间测定一般采用 Woolfe—赵氏<sup>(7,8)</sup>法即痛阈提高百分率统计测定。作者对上述方法作了改良：选择 18~22 g 健康成年雌性小白鼠，20 个为一组，将被试化合物按镇痛  $\text{ED}_{90}$  的等效剂量腹腔注射给药，给药后间隔一定时间测定一次动物对 55°C 热板热刺激的反应，凡在 30 秒内有热刺激反应的属阴性。然后按有效动物的百分数对时间作图，50% 以上的动物有镇痛作用的时间定为有效镇痛作用时间，50% 以下的为参考时间(见表 2)。以吗啡、芬太尼为例，对上述两种方法作了比较，Woolfe 法：吗啡有效镇痛

表 2 用 Woolfe—赵氏法和本文改良法测定吗啡、芬太尼镇痛作用时间的比较

时 间 (min)		1	3	5	7	10	15	20	25	30	40	50	60	80	100	120	140	160	有效时间 (min)
痛阈提高* (%)	吗啡	32	52	103	193	264	327	332	359	345	341	314	228	173	95	80	66	52	93
	芬太尼	83	160	164	104	73	47	26	11	4									6
有效率** (%)	吗啡	0	10	15	60	80	95	95	100	95	95	85	65	60	25	20	20	10	80
	芬太尼	15	63	63	47	26	21												4

\* Woolfe—赵氏法

\*\* 改良法

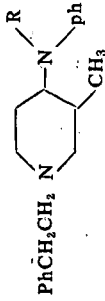
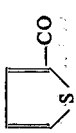
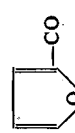


表 1 各化合物常数、元素分析及镇痛活性(小鼠, ip, 热板法)

编号	结 构 R	分 子 式	重结晶溶剂	熔点°C	元 素 分 析						红 外 ν <sub>c=O</sub> cm <sup>-1</sup>	镇 痛 ED <sub>50</sub> mg/kg	镇 痛 强度比 M=1
					计 算 值 %			实 验 值 %					
					C	H	N	C	H	N			
7209	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	164~166	71.39	8.08	7.24	71.51	7.98	7.08	1640	0.011	1263
1	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	145~7	70.85	7.84	7.51	71.11	8.14	7.73	1630	0.12	116
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	醋酸乙酯	173~4	71.62	8.56	7.12	71.89	8.30	6.99	1635	0.048	289
3		C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O·(COOH) <sub>2</sub>	甲醇-醋酸乙酯	193~4	68.70	7.54	6.16	68.41	7.72	6.17	1630	0.044	315
4	(CH) <sub>3</sub> CCO	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O·HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	甲醇-醋酸乙酯	220~22	70.82	8.56	6.60	70.44	8.34	6.65	1630	0.295	47
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	116~8	72.35	8.50	6.75	72.69	8.53	6.69	1634	0.245	57
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	醋酸乙酯	110~11	72.79	8.69	6.53	72.54	8.77	6.42	1633	2.5	5.6
7		C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	125~7	72.20	7.83	7.02	72.41	7.87	7.10	1639	0.031	448
8		C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	236~8	73.53	8.45	6.35	73.40	8.25	6.28	1655	6.35	2.2
9	PhCO	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	甲醇-醋酸乙酯	235~7	74.55	7.18	6.44	74.78	7.18	6.37	1642	1.5	9.3

续表

编号	结 构 R	分 子 式	重结晶溶剂	熔点°C	元 素 分 析						红 外 % <sub>c</sub> =0 cm <sup>-1</sup>	镇 痛 ED <sub>50</sub> mg/kg	镇 痛 强度比 M=1
					计 算 值 %		实 验 值 %						
					C	H	N	C	H	N			
10	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	异丙醇	234~5	74.90	7.41	6.24	74.66	7.22	6.49	1637	1.9	7.3
11	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	甲醇-醋酸乙酯	248~50	74.90	7.41	6.24	74.95	7.35	5.90	1644	13.4	1
12	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	石油醚 (60~90°C)	140	73.12	6.59	9.47	73.02	6.50	9.44	1631	54	0.26
13	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	石油醚 (60~90°C)	132~4	73.12	6.59	9.47	73.42	6.78	9.18	1650	4.8	2.9
14	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	甲醇-醋酸乙酯	242~4	72.32	7.15	6.02	72.09	7.15	5.80	1645	4.4	3.15
15	PHCH=CHCO	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O	石油醚 (60~90°C)	132~4	82.04	7.60	6.60	81.73	7.73	6.36	1646	0.39	37
16		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	异丙醇	179~81	66.46	7.03	6.16	66.72	6.72	6.23	1628	0.49	28
17		C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·(COOH) <sub>2</sub>	甲 醇 醋酸乙酯	212~3	65.20	7.51	5.64	64.78	6.20	5.37	1630	0.065	213
吗啡		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl		309~16								13.9	1
芬太尼		C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl		252~3								0.062	224

作用时间为 93 分钟, 芬太尼为 6 分钟。改良法: 吗啡 80 分钟, 芬太尼 4 分钟 (见表 2 和图 2)。实验结果表明, 改良法也能较好地反映药物的有效镇痛作用时间。

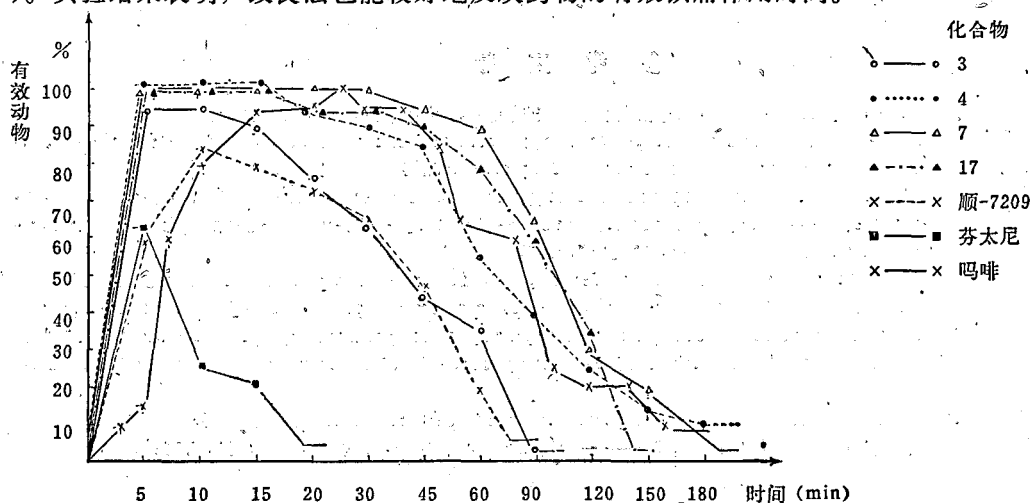


图 2. 四个代表化合物有效镇痛作用时间

测定四个代表性药物有效镇痛作用时间的实验结果见图 2。显而易见, 所试的四个化合物较芬太尼均有显著延长, 与顺-3-甲基芬太尼相比, 除化合物 3 与其相当外, 其余三个化合物也都有一定延长。实验结果表明, 单纯增加丙酰基的立体空间效应, 对延长镇痛作用时间虽有一定影响, 但并非主要因素, 与镇痛强度之间也无内在联系, 镇痛作用时间的长短, 主要取决于化合物本身对生物机体的反应性。

## 实 验 部 分\*

### 顺-3-甲基-4-苯胺基哌啶(顺-II)

将顺-I<sup>(1)</sup> 19 g 置于圆底瓶内, 加入新蒸 48% 氢溴酸 110 ml 后, 加热回流 5 小时, 冷却, 用水稀释至体积约 600 ml, 碳酸钾碱化, 氯仿提取, 有机层用碳酸钾干燥, 除去溶剂后减压蒸馏, 收集沸点 190~195°C/22 mm 馏出物得 13 g, 产率 89%。放置后固化。元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, 计算值 (%) C 75.74, H 9.53, N 14.72, 实验值 (%) C 75.60, H 9.58, N 14.75。

### 顺-1-(β-苯乙基)-3-甲基-4-苯胺基哌啶(顺-III)

方法 1: 将 29 g 顺-3-甲基芬太尼(顺-7209)盐酸盐加入新蒸 48% 氢溴酸 150 ml 中, 加热回流 5 小时, 用水稀释至体积约 600 ml 时, 用碳酸钾碱化, 乙醚提取, 碳酸钾干燥后除去乙醚, 减压蒸馏, 收集沸点 170~174°C/25 mm 馏分 17 g, 产率 78%。

方法 2: 将顺-II 15.5 g, β-溴代苯乙烷 15.5 g, 三乙胺 15 ml 及无水甲苯 400 ml 混溶后加热回流 24 小时, 析出大量三乙胺氢溴酸盐。用水洗涤三次后, 有机层用碳酸钾干燥, 除去溶剂后减压蒸馏, 收集沸点 232~238°C/34 mm 馏出物 21 g, 产率 84%<sup>(3)</sup>。

### 顺-N-[1-(β-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-乙酰苯胺(1)

将 1.5 g 顺-III, 5 ml 三乙胺, 3 g 乙酰氯加入 100 ml 无水甲苯中, 加热回流 5 小时, 析出三乙胺盐酸盐。滤去固体, 水泵减压下除去甲苯, 残渣溶于稀盐酸中, 用乙醚振摇洗涤三次后, 碳酸钾碱化, 析出油状物, 用乙醚提取, 碳酸钾干燥, 然后制成盐酸盐, 用甲醇一

\* 本文熔点、沸点均未经校正。

醋酸乙酯混合溶剂重结晶三次, 熔点 145~147°C。元素分析见表 1。

化合物 3~17 均用此法合成。

### 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镇痛活性. 药学报 16:97, 1981
2. Riley T N, et al: 4-Anilino piperidine analgesics I. Synthesis and analgesic activity of certain ring-methylated 1-substituted 4-propananilidopiperidines. *J Pharm Sci* 62:983, 1973
3. Van Bever W F M, 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* 17:1047, 1974
4. Frincke J M, et al: The major metabolites of fentanyl in the horse. *Drug Metab Dispos* 8:425, 1980
5. Van Rooy H H: The assay of fentanyl and its metabolites in plasma of patients using gas chromatography with alkali flame ionisation detection and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 223:85, 1981
6. Litchfield J T, et al: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96:99, 1949
7. Woolfe G, et al: The evaluation of the analgesic action of demerol. *Ibid* 80:300, 1944
8. 赵一等: 用热板法测定镇痛药对小鼠痛阈的影响——一个简单实验方法的介绍. 药学报 4:97, 1956

## STUDIES ON POTENT ANALGESICS VI MODIFICATION OF 4-N- PROPIONYL GROUP OF cis-3- METHYLFENTANYL AND ANALGESIC ACTIVITY

ZHU You-cheng, WU Rui-qin, CHOU Da-ping,  
HUANG Zhong-ming, ZHANG Hong-ping  
and CHI Zhi-qiang

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

### ABSTRACT

A series of 4-N-acyl analogs of cis-3-methylfentanyl were synthesized and their analgesic activity and duration of action of some representative compounds were tested. In preliminary pharmacological tests all compounds in this series exhibited typical morphine-like action. The analgesic activity of compounds 1, 2, 3, 7, 17 was over 100 times more potent than that of morphine. The duration of analgesic action of compounds 4, 7, 17 was longer than that of both fentanyl and cis-3-methylfentanyl.

Structure-activity relationships are briefly discussed.

Key words cis-3-Methylfentanyl; Analgesic activity; Duration of analgesic action; Fentanyl