

阿片受体不可逆结合的激动剂和拮抗剂的研究

I. 7 α -氨基-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文衍生物的合成

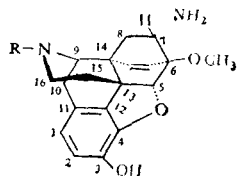
仇缀百 朱淬砺 杜敬长* 张安中** 盛美萍**

(上海第一医学院药理学系合成药物化学教研室)

提要 本文设计和合成了10个结构刚性、具反应活性基团的7 α -氨基-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文衍生物和它们的N-烯丙基类似物。药理筛选结果：N-甲基类衍生物大都有较强的镇痛活性，其中(11 a)不仅镇痛活性和安全比分别达吗啡的6和13倍，而且结合力强成瘾性小；(14)是有效的不可逆结合的激动剂，而(12 a)，(12 b)和(13)都有不可逆结合的拮抗作用，它们的拮抗强度均相当于纳洛酮。

关键词 阿片受体；不可逆结合；6,14-乙烯撑基-四氢奥利文；激动剂；拮抗剂

近年来麻醉性镇痛药的作用原理研究已深入到分子药理学的水平，并由药效基团模型间接推测受体图象而转入直接分离纯化受体，为此，寻找选择性高并能与受体共价(不可逆)结合的激动剂和拮抗剂作为受体研究的配基，已受到人们重视。Portoghese等⁽¹⁻³⁾先后将纳屈酮的6位酮基分别改变为氮芥烃化基和Michael受体电性质的富马酰胺单甲酯，获得具有不可逆结合的拮抗作用的CNA和FNA，并用作为受体研究的工具药。由于药物和受体结合时二者都可变构，对配基而言，即使比较刚性的五元稠杂环的啡骨架，其C₄-C₁₂-C₁₃-C₁₄部分按量子力学计算仍可扭转30°，这一柔度已足以明显改变氮原子和芳环的距离^(4,5)。而依托啡类强效镇痛药分子中的C环有6,14-乙烯撑基存在，使结构更为刚性。我们考虑到该类化合物的7 α 位与CNA等分子中的6 β 位相比，在立体结构上彼此相邻⁽⁶⁾。为此，本文设计和合成了7 α -氨基-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文(10 a^{***})，同时将哌啶环N-甲基用一般具有拮抗活性的烯丙基置换得(10 b^{***})。然后分别在7 α 氨基上连接不同的反应活性基团，所得的这些结构刚性的配基可能有利于受体-药物复合物的分离纯化；有利于提高对受体亚型的选择性；也有利于认识受体-药物相互作用时的激动拮抗关系。



10 a, R=CH₃; 10 b, R=CH₂CH=CH₂

表1 化合物按设计路线合成。以蒂巴因(1)为原料，参照文献⁽⁷⁾合成(2 a)和(2 b)，然后

本文于1983年2月8日收到

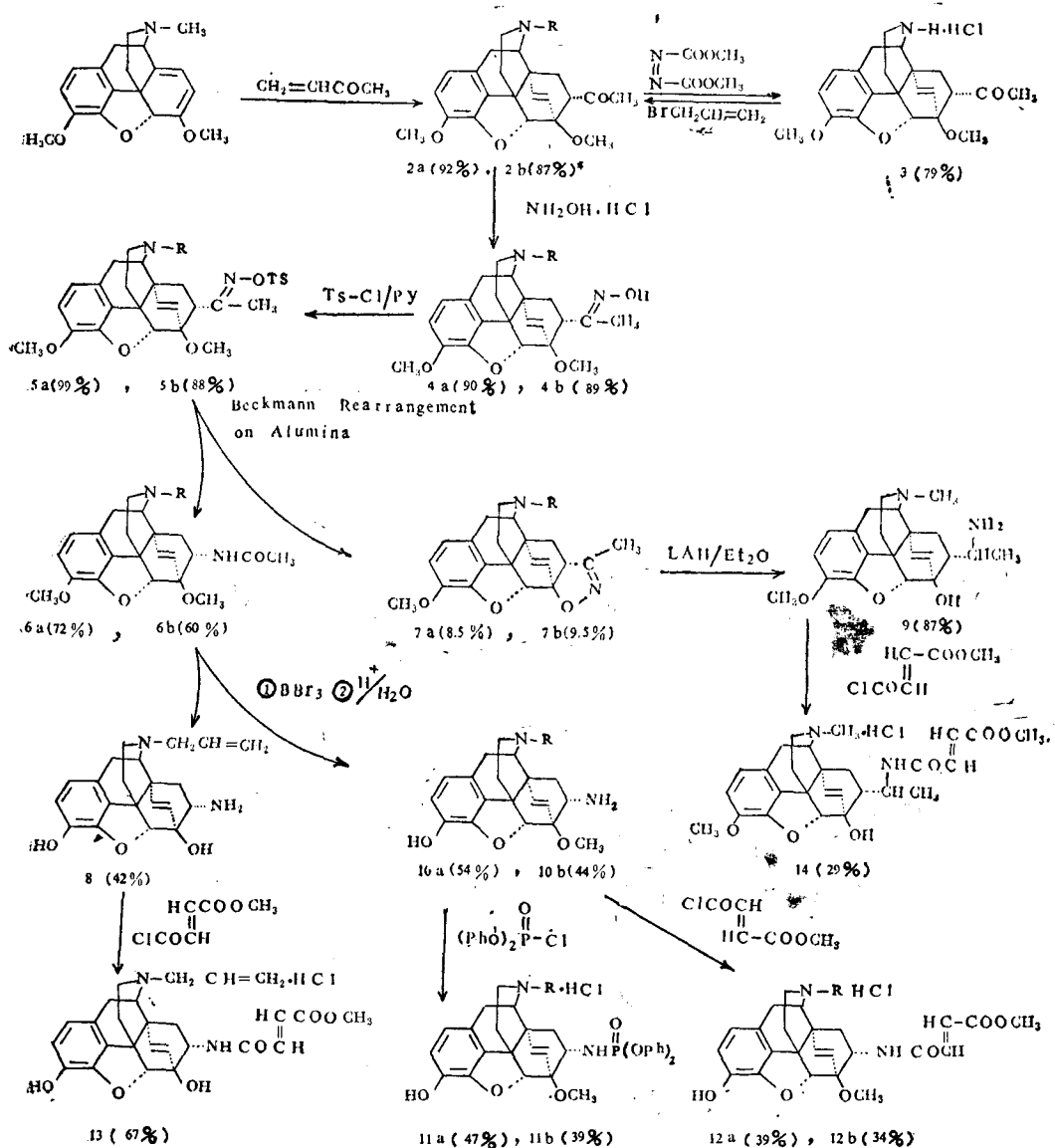
本文于1982年11月在全国合成新药创制讨论会上宣读过

* 军事医学科学院药理毒理研究所，参加药理筛选工作的还有该所的龚正华和韩树芬

** 本院针麻研究室

*** 氮上甲基取代为a类型化合物；氮上烯丙基取代为b类型化合物

分别经肟化、对甲苯磺酰化、氧化铝柱上的 Beckmann 重排、去氧上甲基和水解反应得 (10 a, b)。再分别与二苯酯磷酰氯反应得 (11 a, b); 与富马酰氯单甲酯反应得 (12 a, b)。



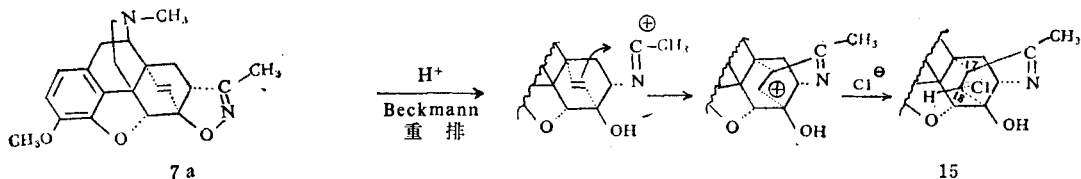
Scheme 1. Route of synthesis of compounds listed in tab 1

a series, $\text{R}=\text{CH}_3$; b series, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

* Compound number and yield.

在氧化铝柱上的 Beckmann 重排反应中还分离到一种副产物, 其结构为 6-去甲氧基-6,14-乙烯撑基-四氢蒂巴因[7,6-d]3'-甲基异噁唑啉(7 a)和它的 N-烯丙基类似物(7 b), 这种亲核性去甲基环合反应前已报道⁽⁸⁾。本文再用 LAH 还原开环法⁽⁹⁾将(7 a)转变为(9), 进一步证实了(7 a)的结构; 但用盐酸水解(7 a), 结果得含一个氯原子的未知物, 在核磁共振谱中, 无链烯质子峰, 而在 δ 3.93~4.03 处有一个 R 构型的 $\text{Cl}-\text{C}_{18}-\text{H}$ 的质子峰(该质子在分子中处于苯环的去屏蔽区, 使其向低场位移, 排除了它是 s 构型的可能); $\text{C}_{17}-\text{H}$ 和

C₈-αH 均因 C=N 的各向异性效应而向低场位移到 δ 2.2~2.85; δ 4.54 处的单峰, 加重水后消失, 表示为 C₆-OH 峰。经光谱的综合分析推测结构为 (15), 其形成的反应历程假设如下图。



(6)用三溴化硼去氧上甲基还获得 C₃, C₆ 位同时去甲基的副产物(8), 若增大三溴化硼配比, 延长反应时间, 则(8)为主产物。(8)和(9)分别与富马酰氯单甲酯反应可得(13)和(14)。

合成工作自(4 a, b)开始, 均为未知化合物的合成。

Tab 1. Physical and spectra data of compounds tested

Compd	Formula	Elemental analysis	MS m/e	IR cm ⁻¹	MP °C
7a	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	C, H, N	364(M ⁺), 189	1615(C=N)	188~193
7b	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	C, H, N	390(M ⁺), 215	1615(C=N)	136~138
5a	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₆ S·3H ₂ O	C, H, N	550(M ⁺), 77	1370(ν _{as} , -SO ₂ -), 1180(ν _s -SO ₂ -), 780(δ _{CH} , Ar)	184~187
5b	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₆ S·3H ₂ O	C, H, N	576(M ⁺), 91	1365(ν _{as} , -SO ₂ -), 1178(ν _s -SO ₂ -), 780(δ _{CH} , Ar)	118~121
11a	C ₃₂ H ₃₃ N ₂ O ₆ P·HCl·2H ₂ O	C, H, N, P	572(M ⁺), 297	1190(-OP=O), 930(C-O-P), 690(δ _{CH} , Ar)	150~152
11b	C ₃₄ H ₃₉ N ₂ O ₆ P·HCl·2H ₂ O	*	598(M ⁺), 323	1185(-OP=O), 935(C-O-P), 690(δ _{CH} , Ar)	170~178
12a	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ ·HCl·2H ₂ O	C, H, N	452(M ⁺), 297	1715(O-C=O), 1660(CONH)	216~220
12b	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₈ ·HCl·2H ₂ O	C, H, N	478(M ⁺), 323	1710(O-C=O), 1665(CONH)	216~220
13	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ ·HCl·2H ₂ O	C, H, N	464(M ⁺), 309	1715(O-C=O), 1660(CONH)	236~240(d)
14	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₈ ·HCl·H ₂ O	C, H, N	480(M ⁺), 324	1710(O-C=O), 1650(CONH)	228~230(d)

* Very hygroscopic

Tab 2. Results of analgesic action

Compd	ED ₅₀ mg/kg(mouse sc)				LD ₅₀ mg/kg(sc.)	Ratio (LD ₅₀ /ED ₅₀)		Assay in GPI	
	Writhing (0.6% AcOH)	Relative potency	Hot plate	Relative potency		Writhing	Hot plate	IC ₅₀ (nM)	Relative potency
7a	0.64	1.38	0.75	3.8	137	214	183	40	4.5
7b	51	0.017			>1500	>29.4		>10000	
5a	1.25	0.7	2.4	1.2	1000	800	417	7000	
5b	inactive		inactive					inactive	
11a	0.19	4.6	0.42	6.9	820	4316	1952	30	6
11b	25.5	0.034			>1000	>39.2		10000	
12a	9.5	0.093	17.3	0.17	140	14.7	8.1	400	0.45
12b	inactive				820			>100000	
13	167.5	0.0052						>100000	
14	2.1	0.42	7.2	0.4	315	150	44	50	3.6
Morphine	0.88	1	2.9	1	436	495	150	180	1

Tab 3. Biological activity data of 7 α -diphenyl ester phosphamide(11a)

Compd	ED ₅₀ mg/kg		Jumping response induced by nalorphine			Assay on GPI			
	Rat	Rabbit	No. of mouse	Mean No. of jumps (per mouse)	Incidence of jumping	IC ₅₀ (nM)	Time of 50% recovery (min)	Time of complete recovery (min)	Naloxone inversion
	Writhing (4% NaCl)	K ⁺ iontophoresis							
11 a	0.17	0.41	10	5	40	30	83	138	Positive reaction
morphine	0.57	4.9	10	34	90	180	20	60	

表 1 所列化合物采用小鼠醋酸扭体法⁽¹⁰⁾, 热板法⁽¹¹⁾和抑制豚鼠回肠(GPI)收缩的离体试验⁽¹²⁾进行药理筛选, 试验结果表明 N-甲基类衍生物都有一定的镇痛活性(表 2)。其中(7 a)和(11 a)均有新型药效基团,(11 a)的进一步药理试验结果显示它的镇痛活性强、毒性小, 而且作用时间也长, 并可被纳洛酮对抗, 说明它在阿片受体上的结合亲和力比吗啡强而持久(表 3)。从跳跃反应试验来看(生理盐水的对照值为零), (11 a)的成瘾性也低, 故正在作深入研究。

用小鼠输精管(MVD)作受体生物活性和结合力试验, 发现(14)于 1 μ M 浓度即可 100% 抑制 MVD 收缩, 经十遍连续洗涤后(约 100~120 分钟)仍有抑制收缩作用(吗啡在 10 μ M 时有 73% 的抑制收缩作用); (12 a)、(12 b)和(13)在 1 μ M 浓度下可完全反转吗啡的抑制收缩作用, 其拮抗强度与纳洛酮相仿(纳洛酮在 1 μ M 时可完全反转吗啡的作用), 经十遍连续洗涤后(约 100~120 分钟), 仍分别保留 30%、70%和 50%的抑制吗啡作用; 而吗啡和纳洛酮经四遍洗涤(约 40~50 分钟)则已失去活性, 说明此四个化合物对 MVD 上受体具不同程度的不可逆结合能力。为此, 我们认为(14)为不可逆结合的激动剂, 而(12 a), (12 b)和(13)为不可逆结合的拮抗剂。值得注意的是, (12 a)激动活性弱, 却与(12 b)一样具有相同强度的拮抗活性; 而在 7 α 位上亲电基团比(12 a)延出环外一个碳碳键长的(14), 就仍表现为正常的激动作用。对此有待进一步的药理研究。

实 验 部 分

用 Thiele's 熔点管测定熔点, 温度计读数未作校正。红外光谱仪为 PE-377, KCl 压片。核磁共振仪为 JNM-4 H 100, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标(例外者注明)。质谱仪为 JMS-D 300 S。元素分析误差范围均在 $\pm 0.4\%$ 以内。

7 α -乙酰基-6,14-乙烯撑基-四氢蒂巴因酯(4 a)及其 N-烯丙基类似物(4 b)

将 15 g(2 a)⁽⁷⁾溶于 15 ml 甲醇和 30 ml 吡啶中, 在搅拌下加入 15 g 盐酸羟胺, 回流 1 小时, 减压抽去溶剂。搅拌下加 150 ml 水, 析出结晶, 滤集, 冰水洗涤, 干燥, 得 16.5 g(4 a), mp 220~223°C(dec), 丙酮重结晶, mp 222°C(dec), 元素分析 C₂₃H₂₈N₂O₄·4 H₂O, C, H, N。IR ν_{\max} , cm⁻¹ 3320(OH), 1625(C=N)。

将 8.2 g(2 b)⁽⁷⁾的盐酸盐溶于 70 ml 甲醇和 20 ml 吡啶中, 搅拌下加入 8.2g 盐酸羟胺, 于浴温 60°C 反应 2.5 小时。冷却, 过滤, 固体用冰水洗涤, 干燥, 得(4 b)7.2 g, mp 274~278°C(dec), 甲醇重结晶得白色针晶, mp 275°C(dec)。元素分析 C₂₅H₃₀N₂O₄·2 H₂O, C, H, N。IR ν_{\max} , cm⁻¹: 3250(OH), 1620(C=N)。

7 α -乙酰基-6,14-乙烯撑基-四氢蒂巴因脲的对甲苯磺酸酯(5 a)及其 N-烯丙基类似物(5 b)

将 22.5 g 对甲苯磺酰氯的 75 ml 吡啶溶液加入到以冰盐浴降温的 15g(4a)的 75ml 吡啶溶液中, 同时搅拌。室温反应 3.5 小时, 加冰 600g, 放置。滤集固体, 冰水洗涤, 干燥, 得 (5 a) 19.4 g, mp 174~176°C。用硅胶柱层析精制后为白色针晶。

同上条件将 42.2 g 对甲苯磺酰氯的 140 ml 吡啶溶液加入到 21.2 g(4 b) 和 190 ml 无水吡啶中, 室温反应 8 小时, 加冰 2 kg, 放置。经类似上述操作得 (5 b) 25.6 g, mp 107~110°C。精品为白色针晶。

6-羟基-7 α -(1-胺基-乙基)-6,14-乙烯撑基-四氢蒂巴因(9)

将 500 mg(7 a)*溶于 30 ml 无水乙醚, 在搅拌下加到 0.7 g 四氢锂铝和 20 ml 无水乙醚的悬浮液中, 回流 10 小时。冷却后, 依次加入 0.7 ml 水, 0.7 ml 15% 氢氧化钠溶液和 2.1 ml 水, 过滤。固体用氯仿洗涤, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱层析分离, 得 (9) 400 mg, mp 97~100°C。元素分析 $C_{22}H_{28}N_2O_3$, N。IR $\nu_{max}cm^{-1}$ 3390, 3340, 3280(OH, NH₂)。¹HNMR δ_{ppm} 1.2(d, 3 H, J=6 cps, C—CH₃), 2.36(s, 3 H, N—CH₃), 2.3~2.5 (m, 4 H, C₁₀—2 H, C₁₆—H, N—CH—C), 3.81 (s, 3 H, O—CH₃), 4.75~4.9 (m, 3 H, NH₂, OH; 加重水后该峰消失)。MS m/e 368(M⁺, 22.58), 324(32.75)。

盐酸水解(7 a)制备(15)

100 mg(7 a)和 8 ml 4 N 盐酸回流反应 24 小时, 加炭脱色, 过滤, 调节 pH=9, 以氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱层析分离后用甲醇—乙酸乙酯重结晶, 得 40 mg(15), 白色矩形结晶, mp 268~270°C (显微熔点)。元素分析 $(C_{22}H_{25}N_2O_3Cl)Cl$ 。IR $\nu_{max}cm^{-1}$ 3380 (OH), 1635(C=N), 800 (C—Cl)。¹HNMR (Perkin-Elmer R 32 90 MC) δ_{ppm} 1.5~1.85 (m, 2 H, C₁₅—H), 2.2(s, 3 H, CH₃—C=N), 2.2~2.85(m, 6 H, C₈— α H, C₁₇—H, C₇— β H, C₁₀— α H, C₁₆—H), 2.35 (s, 3 H, N—CH₃), 3.3~3.5 (m, 3 H, C₁₀— β H, C₈— β H, C₉— α H), 4.0(s, 3 H, O—CH₃), 3.93~4.03(m, H, Cl—C₁₈—H), 4.54(s, H, OH; 重水交换后该峰消失), 4.84(s, H, C₅— β H), 6.82~7.07(dd, 2 H, 苯环氢)。MS m/e 402(M+2, 36.63), 400(M⁺, 基峰), 365(30.81)。

7 α -胺基-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文(10 a)和 N-烯丙基类似物(10 b) 以及 N-烯丙基-7 α -胺基-6,14-乙烯撑基-去甲四氢吗啡(8)

将 5 g(6 a)⁽⁸⁾的 50 ml 二氯甲烷溶液加到 4 ml 三溴化硼和 70 ml 二氯甲烷溶液中, 搅拌反应 10 min, 加冰 100 g, 分去二氯甲烷层, 水层中加入 35 ml 浓盐酸, 于浴温 150°C 反应 3 小时, 冷却后, 调节 pH=9, 氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 用硅胶柱层析分离得 2.31 g (10 a), 甲醇重结晶后为白色长方晶, mp 196~197°C。元素分析 $(C_{20}H_{24}N_2O_3)C, H, N$ 。IR $\nu_{max} cm^{-1}$, 3380, 3348, 3330, 3270(OH, NH₂)。¹HNMR δ_{ppm} 0.82(dd, 1H, J_{8 α 8 β} = 12cps, J_{8 α 7 β} = 4.5 cps, C₈— α H), 1.6~2.0(m, 2 H, C₁₅—H), 2.32(s, 3 H, N—CH₃), 2.2~2.52 (m, 4 H, C₁₀— α H, C₁₆—H, C₇— β H), 2.9~3.3 (m, 3 H, C₁₀— β H, C₈— β H, C₉— α H), 3.55~3.75(m, 3 H, OH, NH₂; 重水交换该峰消失), 3.57(s, 3 H, OCH₃), 4.45 (s, 1H, C₅— β H), 5.55(d, 1H, J_{17,18} = 9 cps, C₁₇—H), 5.67(dd, 1H, J_{17,18} = 9 cps, J_{18,5} = 2 cps, C₁₈—H), 6.45 (d, 1H, J_{1,2} = 8 cps, C₁—H), 6.55 (d, 1H, J_{1,2} = 8cps; C₂—H)。MS(MAT-711) m/e 340 (M⁺基峰), 297(76.16), 296(82.45)。

* (7 a), (7 b)和(6 a), (6 b)的合成实验参看文献(8)

4.5 g(6 b)⁽⁸⁾和 4.5 ml 三溴化硼反应 15 min, 可得 1.70 g(10 b), 甲醇重结晶后为白色针晶, mp 205~206°C。元素分析(C₂₂H₂₆N₂O₃)C, H, N。IR ν_{\max} cm⁻¹ 3350, 3280(OH, NH₂)。¹HNMR δ_{ppm} 3.08(d, 2 H, NCH₂C=C), 5.02~5.3(m, 3 H, CH=CH₂)。MS m/e 366(M⁺, 基峰), 323(95.61), 322(40.96)。(8)的得量为 1.58 g, 白色矩形结晶, mp 238~240°C (dec)。元素分析 C₂₁H₂₄N₂O₃ C, H, N。¹HNMR (Perkin-Elmer R 32 90 MC DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.6(s, br, 4 H, OH, Ar-OH, NH₂; 加重水后该峰消失)。MS m/e 352 (M⁺, 70.18), 336(17.46), 310(22.59), 309(基峰), 308(26.45)。

7 α -二苯酯磷酸胺基-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文盐酸盐(11 a)及其 N-烯丙基类似物的盐酸盐(11 b)

将 340 mg (10 a) 溶于 4 ml 氯仿和 0.5 ml 无水吡啶中, 搅拌, 冰浴冷却, 加入 0.25 ml (0.29 g) 二苯酯磷酸氯, 室温反应 4 小时。加冰 5 g, 调节 pH=8, 氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱层析分离后转变成盐酸盐, 得 300 mg(11 a)。¹HNMR (TFA/TMS) δ_{ppm} 3.15 (s, 3 H, NCH₃), 4.25(s, br, H, PONH), 7.15~7.4(q, 10 H, -(oph)₂)。

360 mg(10 b)与 0.35 ml 二苯酯磷酸氯反应 4 小时, 得 260 mg(11 b)。

7 α -单甲酯富马酰胺-6,14-乙烯撑基-四氢奥利文盐酸盐(12a)及其 N-烯丙基类似物盐酸盐(12 b)

在 1.0 g(10 a)的 20 ml 四氢呋喃溶液中加入 1.2 g 无水碳酸钠, 搅拌, 冰浴冷却, 滴加 0.45 ml(0.6 g)的富马酰氯单甲酯, 反应半小时后加冰 30 g, 氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱层析分离后转变成盐酸盐, 得(12 a) 600 mg。

470 mg(10 b)与 0.15 ml 富马酰氯单甲酯反应 25 分钟, 得(12 b)510 mg。

N-烯丙基-7 α -单甲酯富马酰胺-6,14-乙烯撑基-去甲四氢吗啡盐酸盐(13)和 6-羟基-7 α -(1-单甲酯富马酰胺乙基)-6,14-乙烯撑基-四氢蒂巴因盐酸盐(14)

700 mg(8)溶于 100 ml 四氢呋喃和 2 ml DMF 中, 与 0.25 ml 富马酰氯单甲酯反应 20 分钟, (13)的得量为 730 mg。

760 mg(9)溶于 15 ml 四氢呋喃和 2 ml 二氯甲烷中, 加 0.4 g 无水碳酸钠。再与 0.25 ml 富马酰氯单甲酯反应 20 min, 得 320 mg(14)。

致谢 大部分核磁共振谱由军事医学科学院测定; 红外光谱和质谱由我院仪器分析实验室陈御石、吴伟良和张兰年等测定; 元素分析由本系元素分析室王家权和余玲分析

参 考 文 献

1. Portoghese P S, et al: 6 β -[N, N-Bis(2-chloroethyl) amino]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan (chloranaltrexamine), a potent opioid receptor alkylating agent with ultralong narcotic antagonist activity. *J Med Chem* 21:598, 1978
2. Portoghese P S, et al: Chloroxymorphamine, an opioid receptor site directed alkylating agent having narcotic agonist activity. *Science* 204:316, 1979
3. Portoghese P S, et al: A novel opioid receptor site directed alkylating agent with irreversible narcotic antagonistic and reversible narcotic agonistic activity. *J Med Chem* 23:233, 1980
4. Loew G: Interaction of model opiate anionic receptor-site with characteristic N-substituted of rigid opiate PCILO and empirical energy calculation. In: Olson B C & Christoffersen R E, eds: *Computer Assisted Drug Design*, p 243, American Chemical Society, Washington D C, 1979
5. Cho T M, et al: Physicochemical basis of opiate-cerebroside sulfate interaction and its application to receptor theory. *Mol Pharmacol* 16:369, 1979
6. Portoghese P S, et al: Synthesis and pharmacologic characterization of an alkylating analogue (chloranaltrexamine) of naltrexone with ultralong lasting narcotic antagonists properties. *J Med Chem* 22:168, 1979

7. Bentley K W, et al: Novel analgesic and molecular rearrangements in the morphine—the thebaine group. I. Ketones derived from 6,14-endoetheno-tetrahydrothebaine. *J Am Chem Soc* **89**:3267, 1967; III. Alcohols of the 6,14-endoetheno-tetrahydrooripavine series and derived analogue of N-allylnormorphine and-norcodeine. *J Am Chem Soc* **89**:3281, 1967
8. 仇纛百、朱淬砺: 氧化铝柱上的 Beckmann 重排反应——一个新的异噁唑啉环合副产物. *化学学报* **41**:566, 1983
9. Perold G W, et al: The chemistry of the 2-isoxazolines: reductive cleavages. *J Am Chem Soc* **79**:465, 1957
10. Kaster R, et al: Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc* **18**:412, 1959
11. 赵一等: 用热板法测定镇痛药对小白鼠痛阈的影响. *药化学报* **4**:97, 1956
12. Kosterlitz H W, et al: Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists with particular reference to N-allylnoroxymorphine (Naloxone). *Br J Pharmacol* **33**:266, 1968

STUDIES ON IRREVERSIBLE BINDING OPIOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS

I. SYNTHESIS OF 7 α -AMINO-6, 14-ENDOETHENO-TETRAHYDRO-ORIPAVINE DERIVATIVES

QIU Zhui-Bai, ZHU Cui-Li, DU Jing-Chang, ZHANG An-Zhong and SHENG Mei-Ping

(Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Shanghai First Medical College)

ABSTRACT Ten derivatives of 7 α -amino-6, 14-endoetheno-tetrahydrooripavine, possessing chemoaffinity functional group in order to achieve irreversible attachment to the opiate-receptor complex, were designed and synthesized for the investigation of opioid receptor. Preliminary pharmacological results showed that most of the N-methyl compounds possess potent analgesic activity *in vivo* and *in vitro*. The analgesic potency and LD₅₀/ED₅₀ ratio of 7 α -diphenyl ester phosphamide (11 a) were 6 and 13 times as great as morphine respectively in mice by hot plate test. All monomethyl ester fumaramide compounds (12 a, 12 b, 13 and 14) exhibited apparent ability of irreversible binding in the MVD assay.

Key words Opioid receptor; Irreversible binding; 6,14-endoetheno-tetrahydro-oripavine; agonist; Antagonist