

·综述·

## 小分子钠通道阻滞剂镇痛构效关系的研究进展

李雯<sup>1\*</sup>, 周游<sup>2</sup>, 刘宏民<sup>2</sup>, 尤启冬<sup>3</sup>

(郑州大学 1. 化学工程学院, 2. 药学院, 河南 郑州 450001; 3. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 疼痛是常见的临床症状之一, 目前钠通道被公认为镇痛药物研究的分子靶位。钠通道阻滞剂型镇痛药物通过有效阻滞钠通道, 能起到很好的镇痛作用, 但临床上现有的镇痛药物均存在种种缺陷, 难以满足治疗需要。因此, 寻找全新结构类型和全新作用机制的钠通道阻滞剂型镇痛先导化合物对研发新一代镇痛药物具有重要意义。本文综述了近年来报道的小分子钠通道阻滞剂型镇痛药物先导化合物的研究, 详细讨论了它们的化学结构、钠通道阻滞作用和构效关系, 并评述了它们的现有问题和未来发展方向。

**关键词:** 钠通道阻滞剂; 先导化合物; 镇痛药物; 构效关系

中图分类号: R916.2

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 02-0101-08

## Recent advances in the structure-activity relationship study of small-molecule sodium channel blockers with analgesic effects

LI Wen<sup>1\*</sup>, ZHOU You<sup>2</sup>, LIU Hong-min<sup>2</sup>, YOU Qi-dong<sup>3</sup>

(1. College of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;

3. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Pain is one of the common clinical symptom, previous studies have implicated sodium channels as a key constituent in pain signaling. Sodium channel blockers with efficient sodium channel blockade effect play an important role in analgesic treatment. However, most drugs used in clinic have many drawbacks and can not meet the demand of the clinical use. Therefore, for the development of new generation of sodium channel blockers, it is of great significance to find small molecule sodium channel blocking lead compounds with novel chemical scaffolds and new structures, sodium channel blocking activity and structure-activity relationship are discussed in detail, and current problems and trends in future research are also emphasized.

**Key words:** sodium channel blocker; lead compound; analgesic agent; structure-activity relationship

镇痛药物在疼痛治疗中扮演着非常重要的角色。镇痛作用强, 毒副作用小的新型镇痛药物的研究和开发正日益成为全世界研究的热点。寻找并发现镇痛的分子靶标对于镇痛药物的研发具有重要意义, 这使得人们可以在分子水平揭示药物作用的机制, 对设计开发新分子实体, 从而得到更为有效的药物提供了研究的基础。

随着分子生物学与电生理、尤其是膜片钳技术的

发展, 人们对钠通道的研究越来越深入<sup>[1-4]</sup>。神经冲动的传导是通过钠离子迅速和瞬息的流入而实现的, 钠通道阻滞剂通过与神经细胞膜上的钠通道结合, 阻断神经冲动的产生和传导。钠通道阻滞剂的种类很多, 大分子钠通道阻滞剂多为来自植物或动物的天然产物 (河豚毒素、旋肉藻毒素、箭毒蛙毒素、海葵毒素、乌头碱等), 对钠通道有强大的阻滞作用, 其中大多数毒素已发展成为钠通道研究试剂; 小分子钠通道阻滞剂类的药物与心律失常 (利多卡因、美西律)<sup>[5, 6]</sup>、癫痫 (苯妥英、拉莫三嗪)<sup>[7]</sup>、疼痛 (卡马西平)<sup>[8-10]</sup> 的治疗关系密切, 近年来, 越来越多的学者对钠通道

收稿日期: 2008-09-03.

\*通讯作者 Tel: 86-371-67781712, E-mail: liwen@zzu.edu.cn

是镇痛药物研究的作用靶标达到共识,小分子钠通道阻滞剂型镇痛药物研究领域异常活跃。

研究表明<sup>[11-24]</sup>,钠通道阻滞剂是治疗疼痛的有效方式,可用于神经性疼痛、炎性疼痛等的镇痛治疗。神经性疼痛常由外周神经损伤引起,在神经损伤后,由于钠通道在周围神经形成的神经瘤末端及细胞体中表达发生改变,从而导致了异常放电,各种钠通道发生了种类重组及表达水平的变化,在神经性疼痛的形成中起着重要作用;Na<sub>v</sub>1.8钠通道在炎症性疼痛的产生和维持中都起着重要的作用,这是由于钠通道在感觉神经元上分布广泛,采用膜片钳技术的研究表明,炎性分子(如前列腺素、5-羟色胺)在DRG神经元中能调节TTX-R钠电流,从而表现为炎性疼痛。

目前临床应用的钠通道阻滞剂型镇痛药物(如利多卡因、美西律、卡马西平)数量较少,而且存在诸多缺陷:如对钠通道的阻滞缺乏选择性,产生非靶标作用从而导致副反应,以及生物利用度低,神经阻滞作用时间不长等。这限制了钠通道阻滞剂型药物在临床镇痛方面的应用。因此,除了优化改良现有药物的结构和制剂外,寻找全新结构类型同时具有理想的药动学参数的钠通道阻滞剂型镇痛药物先导物成为研究热点。

总之,钠离子通道的亚型较多,分布很广,对感觉神经元上的钠通道具有高选择性的小分子化合物在痛觉传递中产生有效的阻滞作用,有望成为高效低毒的镇痛药物。以下对小分子钠通道阻滞剂型镇痛药物研究的构效关系进行综述。

### 1 三环类化合物<sup>[25]</sup>

近年来,三环类抗抑郁药物(1~8,图1)被研究证实为长效的钠通道阻滞剂,可用于神经痛的治疗。

体内研究表明,阿米替林(1)在体内比布比卡因大鼠坐骨神经阻滞作用长数倍,皮下渗透钠通道阻滞时间也比布比卡因长。同样,丙米嗪(3)、多塞平(6)(5 mmol·L<sup>-1</sup>)在体内比布比卡因(15.4 mmol·L<sup>-1</sup>)具

有更强的神经阻滞作用。曲米帕明(5)、地西帕明(4)(5 mmol·L<sup>-1</sup>)具有较短的神经阻滞作用。去甲替林(2)、普罗替林(7)、马普替林(8)无神经阻滞作用。

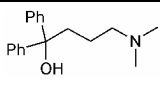
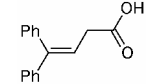
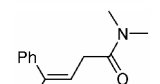
可见此类化合物中仲胺的钠通道阻滞作用比叔胺弱的多;氮原子所连碳链上连有支链会降低钠通道阻滞作用。阿米替林是高度亲脂性的,lgP = 4~5,而利多卡因为2.44,布比卡因为3.41,可见,与酰胺类局麻药相比,阿米替林更易于被脂肪、细胞膜、器官和多种药物受体蛋白结合,随着亲脂性的增加,钠通道阻滞作用也增强,有望开发出长效镇痛药物。

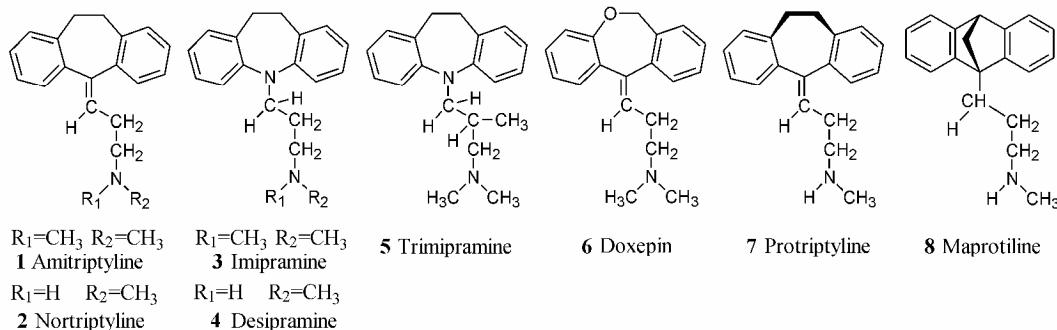
### 2 $\gamma$ -不饱和丁胺类化合物

以三环类化合物为先导化合物,将连结两个苯环的脂链断开,得到一系列 $\gamma$ -不饱和丁胺类化合物(9~11,表1),这类化合物可选择性阻滞hNa<sub>v</sub>1.2通道<sup>[26]</sup>。

连结两个苯环的脂链断开后,化合物的钠通道阻滞作用增强,同作为对照物的阿米替林相比,阻滞作用增加了50%以上。研究发现,在单侧芳环2-位引入氯原子、甲氧基、甲基,或3-位引入氯原子、甲基,或4-位引入氯原子、甲氧基生成的系列衍生物,对钠通道Site2位点亲和的<sup>[3</sup>H]-BTX,都有很好的阻滞活性。对氨基部分进行修饰会降低钠通道阻滞活性,证实氨基部分在与钠通道蛋白的亲和对钠电流的阻滞中扮演了重要角色。

**Table 1** Chemical structures and biological activities of compounds 9-11

Compound	ID	Percent inhibition of [ <sup>3</sup> H]-BTX at 10 $\mu$ m (%)
	9	71
	10	27
	11	25

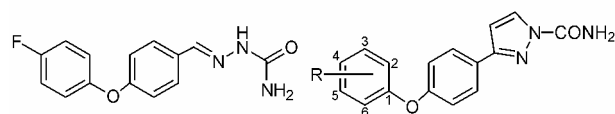


**Figure 1** Chemical structures of compounds 1-8

目前针对神经性疼痛最有效的临床治疗药物, 主要还是三环类抗抑郁药, 尤其是阿米替林。但是使用该类药物的同时患者会出现困倦, 视力模糊, 心律失常和心脏传导阻滞等不良反应。因此, 源于阿米替林分子骨架的  $\gamma$ -不饱和丁胺类化合物, 有望成为副作用降低的神经性疼痛的治疗药物。

### 3 苯氧基苯基吡唑类化合物

2004年 Yang 等报道了一系列的 3-(4-苯氧基苯基) 吡唑类化合物 (13~15, 图 2), 具有钠通道阻滞作用, 可产生显著的抗异常性疼痛作用。



12 V102862

Compound	R	hSKM <sub>1</sub> K <sub>i</sub> / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
13	H	0.035 $\pm$ 0.007(3)
14	4-F	0.031 $\pm$ 0.013(3)
15	4-NO <sub>2</sub>	0.031 $\pm$ 0.013(3)

Figure 2 Chemical structures of compounds 12–15 and biological activities of compounds 13–15

动物模型实验显示, 化合物 V102862 (12) 为强效的状态依赖性钠通道阻滞剂<sup>[27]</sup>, 在海马神经元上钠通道阻滞活性 K<sub>i</sub> 值为 0.6  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 体内代谢研究表明, 氨基脲部分为其代谢位点。此化合物水溶性差, 因此, 以其为先导化合物, 根据生物电子等排原理, 对其代谢位点缩氨基脲部分进行取代<sup>[28]</sup>, 得到吡唑类化合物, 其钠通道阻滞活性 K<sub>i</sub> 值为 0.025~0.69  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与卡马西平 (100 mg·kg<sup>-1</sup>, po) 相比, 化合物 15 (10 mg·kg<sup>-1</sup>, po) 产生更为显著的抗异常性疼痛作用。研究表明: 远端苯基对于保持分子活性是必要的, 远端苯环对位或邻位引入吸电子取代基 (-F, -NO<sub>2</sub>) 可有效增强钠通道阻滞作用; 吡唑环存在一个氢供体会有效增强钠通道阻滞作用; 吡唑环上氮原子甲基化会降低钠通道阻滞作用。对于该类化合物的进一步研究有望获得强效的镇痛药物。

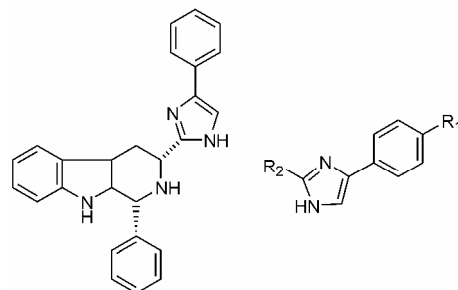
### 4 芳基咪唑类化合物

2004年 Liberatore 等<sup>[29]</sup>报道了 2-烷基-4-芳基咪唑类化合物 (17~20, 图 3) 具有强效钠通道阻滞作用。

该类化合物由结构复杂的  $\beta$ -咔啉 (16) 衍生而来, 采用药物研究中将先导化合物环系剖裂的方法, 将  $\beta$ -咔啉结构简化为化合物 17~20 后, 对钠通道 2-位的亲和力比  $\beta$ -咔啉显著提高。研究表明 R<sub>2</sub> 基团亲脂性增加能够增大活性, 二烷基优于二丙基。亲和力最高的是化合物 19, 它对钠通道的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 8 nmol·L<sup>-1</sup>, 明显优于利多卡因 (IC<sub>50</sub> 值为 56 $\times$ 10<sup>3</sup>

nmol·L<sup>-1</sup>)、拉莫三嗪 (IC<sub>50</sub> 值为 31 $\times$ 10<sup>3</sup> nmol·L<sup>-1</sup>)、卡马西平 (IC<sub>50</sub> 值为 167 $\times$ 10<sup>3</sup> nmol·L<sup>-1</sup>)。

这类化合物有望成为更为有效的、具有选择性的镇痛药物。



16  $\beta$ -Carbolines

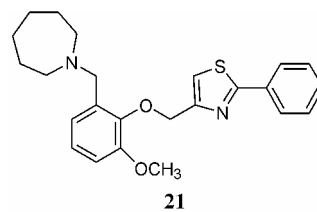
Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Na <sup>+</sup> binding IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>
17	H	(Pentyl) <sub>2</sub> -CH	86
18	F	(Pentyl) <sub>2</sub> -CH	25
19	Phenyl	(Pentyl) <sub>2</sub> -CH	8
20	Phenyl	Hexyl	16
Carbamazepine			167 000

Figure 3 Chemical structures of compounds 16–20 and biological activities of compounds 17–20

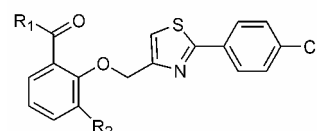
### 5 取代苯氧烷基咪唑类化合物

2005年 Liang 等<sup>[30]</sup>报道了取代苯氧烷基咪唑类化合物有望成为钠通道阻滞剂型慢性疼痛的治疗药物。

Liang 等以取代苯氧烷基咪唑类化合物 21 (图 4) 为先导化合物, 将脂烃基胺氧化为相应的酰胺, 设计



21



Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	VIPR Na <sub>v</sub> 1.7 binding (IC <sub>50</sub> , $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
22		OCH <sub>3</sub>	19.4
23		OCH <sub>3</sub>	6.5
24		OCH <sub>3</sub>	3.7
25		H	1.0

Figure 4 Chemical structures of compounds 21–25 and biological activities of compounds 22–25

合成了 C1-环状酰胺类 (22~25, 图 4) 及 C2-O-烷基支链类 (26~28, 图 5) 系列衍生物, 讨论了芳烃氯原子、取代一系列脂环胺对钠通道阻滞活性的影响。研究表明: 当与噻唑环相连的苯环对位引入氯原子时, 活性提高至  $2.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 苯环再连接上一个苯环成为联芳基后的化合物 ( $\text{Na}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} 4.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 比只有一个苯环的化合物 ( $\text{Na}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} 9.0 \sim >30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 活性更高。环庚氨基取代为其他环胺酰基时, 随环的缩小, 钠通道阻滞活性提高至  $1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 苯环上的甲氧基取代为其他基团时, 以甲基的活性最高  $0.55 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

动物疼痛模型实验研究表明, 该类化合物为选择性阻滞功能依赖型钠通道, 可口服给药, 具有镇痛效果, 有望成为有效的慢性痛治疗药物。

Compound	R	VIPIR $\text{Na}_v1.7$ ( $\text{IC}_{50}, \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
26		9.0
27		0.86
28		0.55

Figure 5 Chemical structures and biological activities of compounds 26-28

### 6 苯并庚氮酮酰胺类化合物

$\text{hNa}_v1.7$  作为一个重要的疼痛靶标已经通过相关手段得到证实。2007 年, 具有苯并庚氮酮酰胺结构的化合物 29 被报道具有强效的  $\text{hNa}_v1.7$  通道阻滞活性, 但口服吸收困难、清除率高。

根据生物电子等排原理, 将先导化合物进行烷基取代得到苯并庚氮酮酰胺类化合物 (30~33, 图 6), 当 R 为不同取代基 (脂肪烃基、芳香烃基) 时, 苯基、邻三氟苯基的钠通道阻滞活性较好<sup>[31]</sup>。

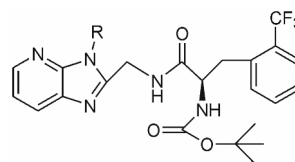
Compound	R	$\text{hNa}_v1.7$ ( $\text{IC}_{50}, \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
30	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	131
31	Ph	22
32	$\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{CH}_3$	203
33	( <i>c</i> -Pr) $\text{CH}_3$	172

Figure 6 Chemical structures of compounds 29-33 and biological activities of compounds 30-33

动物实验表明, 该类化合物口服吸收效果好, 镇痛效果确切, 有望成为神经性疼痛的治疗药物。

### 7 咪唑并吡啶类化合物

London 等<sup>[32]</sup>设计合成了咪唑并吡啶类化合物 (34~36, 图 7), 在动物神经性疼痛模型中显示了很好的减轻异常性疼痛的作用, 有望成为治疗神经性疼痛的药物。



Compound	R	$\text{hNa}_v1.7$ ( $\text{IC}_{50}, \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
34	$\text{CF}_3\text{CH}_2$	81
35	<i>t</i> -Bu $\text{CH}_2$	83
36	Ph $\text{CH}_2$	80

Figure 7 Chemical structures and biological activities of compounds 34-36

为改善先导化合物 29 的缺陷, 将内酰胺环改为咪唑并吡啶结构, 得到了系列化合物。构效关系研究表明: 咪唑  $\text{R}_1$  取代基不能小于叔丁基基团 ( $\text{hNa}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} 185 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 否则活性降低 ( $\text{hNa}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} \geq 1000 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。在 *N*-Boc 位置上将丁氧基取代为叔丁基和新戊基, 生成的类似物的  $\text{hNa}_v1.7$  阻滞活性相似。取代为苯基则会大大降低活性 ( $\text{hNa}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} 552 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 苯环 2-位引入取代基后活性增加。 $\text{R}_2$  取代基相同, 将咪唑上的取代基从苯基取代成环丙基苯甲基会降低  $\text{hNa}_v1.7$  阻滞活性。已知对 CYP3A4 酶的抑制会导致药物的相互作用, 对  $\text{R}_3$  位的结构修饰发现, 苯环 2- $\text{CF}_3$  取代类似物都是 CYP3A4 的活性抑制剂。在 3-位再引入取代基会增加对 CYP3A4 的抑制活性, 在对位的取代则会引起活性的明显下降。

经过结构改造, 改善了化合物的动力学性质, 动物体内实验表明, 该类化合物具有非常强效的镇痛效果。

### 8 丁二酰胺类化合物

通过高通量筛选, 获得了具有较高钠通道亲和力的化合物 BPBTS (37, 图 8), BPBTS 为有效的钠通道阻滞剂 ( $\text{Na}_v1.7$ :  $\text{IC}_{50} 0.15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 其结构为丁二酰胺一端连接联二噻吩亚甲基, 另一端连接磺酰胺联二苯亚甲基。

2005 年 Shao 等<sup>[33]</sup>对其进行了结构改造, 将丁二酰基中的两个羰基之间的乙基取代为烯、延长或缩短的碳链、环烃、芳烃等结构, 得到的化合物 (38~40, 图 8) 的钠通道阻滞活性为  $0.21 \sim 3.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 可见, 碳链延长、缩短、带有支链、成环、或芳烃, 都会

引起钠通道阻滞活性的下降; 酰胺基 N 上或亚甲基上连有甲基取代基时, 活性大大下降 ( $0.76 \sim >10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); 磺酰胺联二苯基被其他芳基取代, 活性也下降 ( $0.26 \sim >10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); 联二噻吩基被其他芳环取代, 活性为  $0.3 \sim >10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 以对位三氟氧苯基活性最高 ( $0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。

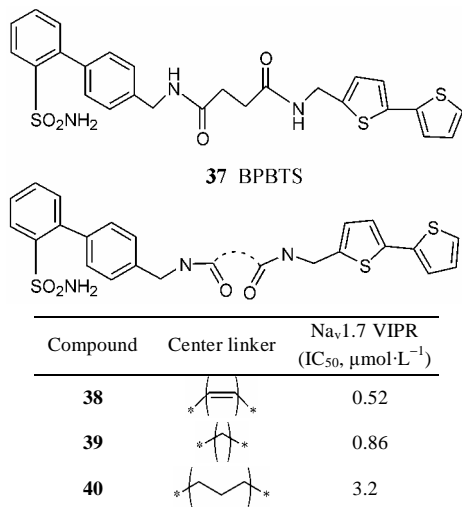


Figure 8 Chemical structures of compounds 37–40 and biological activities of compounds 38–40

2006 年 Ok 等<sup>[34]</sup>也对 BPBTS 进行了结构改造, 将其酰胺基改变为醇羟基, 改造为以下结构 (41~43, 图 9)。

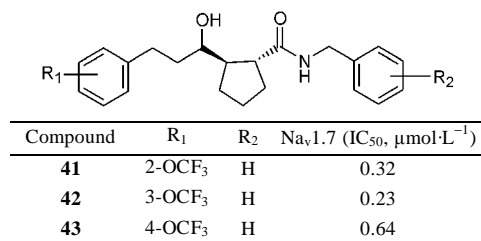


Figure 9 Chemical structures and biological activities of compounds 41–43

R<sub>1</sub> 为三氟甲氧基时, 活性为  $0.32 \sim 0.64 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。R<sub>2</sub> 为吸电子型取代基时, 活性为  $0.98 \sim 1.15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。整体而言, 含醇羟基取代的基团取代了 N-甲基氨基后, 得到了一系列具有体外钠通道阻滞活性, 并具有了改进的药理学性质的化合物。

动物实验表明, BPBTS 的结构改造物在炎性疼痛、神经痛的镇痛研究中表现出了强效的镇痛效果和改善的药理学性质。

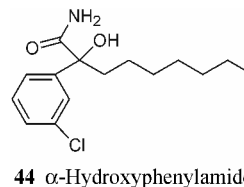
## 9 苯妥英类化合物

Brown 等<sup>[35]</sup>在抗癫痫药苯妥英钠的药效结构基础上, 引入羟基结构, 增强极性以减少中枢神经系统的镇静作用, 设计合成了苯妥英类似物  $\alpha$ -羟基苯基

酰胺 (44, 图 10)。

该化合物具有钠通道 hNa<sub>v</sub>1.5 阻滞活性, 可用于治疗神经性疼痛。与苯妥英相比,  $\alpha$ -羟基苯基酰胺能抑制通过 TTX-s 钠通道 [IC<sub>50</sub> 为  $(8.2 \pm 2.2) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $n=7$ )] 和 TTX-r 钠通道的钠电流 [IC<sub>50</sub> 为  $(28.9 \pm 1.8) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $n=8$ )]。而苯妥英对 TTX-s 和 TTX-r 钠通道钠电流的抑制分别是  $(26.2 \pm 4.0)\%$  和  $(25.5 \pm 2.0)\%$ 。

动物神经痛模型和人体临床研究证明, 该化合物可用于多种疼痛的镇痛治疗, 无镇静等副作用, 有望成为低毒性的高效钠通道阻滞剂型镇痛药物。



44  $\alpha$ -Hydroxyphenylamide

Figure 10 Chemical structure of compound 44

## 10 氨基甲酸酯类化合物

2007 年 Liberatore 等<sup>[36]</sup>以化合物 (45, 图 11) (IC<sub>50</sub>= $150 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for the site 2 Na<sup>+</sup> channel) 为基础, 考虑到咪唑基为钠通道结合结构, 将咪唑基引入结构中, 得到了一系列有效的钠通道高度亲和力的咪唑类化合物 (46~53, 图 11, 12)。

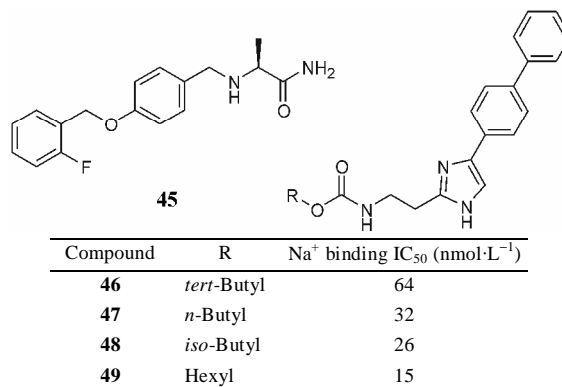
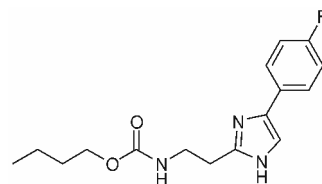


Figure 11 Chemical structures of compounds 45–49 and biological activities of compounds 46–49



Compound	R	Na <sup>+</sup> binding IC <sub>50</sub> (nmol·L <sup>-1</sup> )
50	Phenyl	32
51	Cyclohexyl	7
52	Pyrolidone	14
53	<i>iso</i> -Butyl	41

Figure 12 Chemical structures and biological activities of compounds 50–53

研究发现,咪唑连接的亚甲基碳链延长时,两个碳原子的结构钠通道阻滞活性增加;叔丁基取代为其他烃基时,正丁基活性比叔丁基活性好,己基的活性最高;联苯基中的苯基被其他基团取代时,脂肪烃基活性降低。

该类化合物是电压门控钠离子通道的高效选择性抑制剂,动物体内实验表明,该类化合物可用于治疗神经性疼痛。

### 11 羟基哌啶类化合物

2006年 Akada 等<sup>[37]</sup>报道了一种苯腈类化合物 M58373 (54, 图 13), 化学名 4-[2-(4-羟基-4-[[N-(4-异丙氧基苯基)-N-甲基氨基]甲基]哌啶)乙基]苯腈盐酸盐, 是一种治疗神经性疼痛的原形药物。研究发现 M58373 ( $1\sim 10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能有效抑制藜芦定诱导的物质 P 从背根神经节细胞的释放。物质 P 是一种神经递质, 有多项功能, 最主要的一项功能是把疼痛信号从周围神经传导到中枢神经, 从而在大脑皮层产生痛觉。M58373 还能高效抑制神经毒素与钠通道 Site2 位的亲和, 但是本身不会引起通道的活化。

动物神经性疼痛模型研究表明, 口服 M58373 ( $1\sim 10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 能减轻足部神经伤害引起的机械异常性疼痛和热痛觉过敏, 药理学研究显示, M58373 口服生物利用度高, 其药理学类型与美西律相似均表现为线性。然而, 该化合物会对心肌细胞动作电位产生不利影响。因此要将其作为治疗神经性疼痛的原形药物还需要进一步的研究。

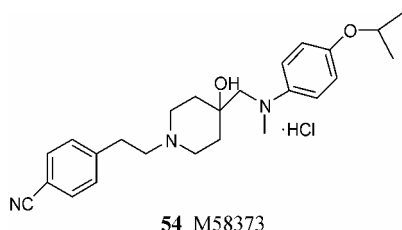


Figure 13 Chemical structure of compound 54

### 12 $\alpha$ -咪唑甲酰胺类化合物

$\alpha$ -咪唑甲酰胺类化合物 (图 14) 是一类钠通道阻滞剂, 但它对 hERG 钾通道同样具有高活性。研究

发现其结构中的环丙基酮、芳氧基、烷基哌嗪等部分与活性没有关系。Kort 等<sup>[38]</sup>以化合物 55 为先导化合物进行结构改造, 合成了系列  $\alpha$ -咪唑甲酰胺类化合物 (56~58, 图 14), 能高选择性地阻滞  $\text{Na}_v1.8$  钠通道。

研究发现, 对咪唑 5-位的芳香环进行修饰, 4-位引入小分子取代基 (1~3 个原子) 活性比较理想, 3-位引入取代基则活性降低。对酰胺中的羰基或氮原子用亚甲基取代的类似物对  $\text{Na}_v1.8$  没有阻滞活性。酰胺的 N-甲基化会导致活性的明显降低。在酰胺-芳基间引入一个或两个碳原子延长碳链, 虽然化合物耐受, 但并不能提供出色的阻滞活性或微粒体稳定性。在芳基酰胺芳香环的 3-位引入取代基, 或是同时在 3-位和 4-位取代形成并杂环或并芳杂环, 生成不同活性的  $\text{Na}_v1.8$  阻滞剂, 对老鼠背根神经节神经元的 TTX-r 钠电流有相似的阻滞活性, 能高选择性地阻滞  $\text{Na}_v1.8$ , 与  $\text{hNa}_v1.2$ 、 $\text{hNa}_v1.5$ 、 $\text{hNa}_v1.7$  以及 hERG 钾通道相比, 选择性 > 100 倍。

动物疼痛模型显示, 此类化合物能剂量依赖性地减轻神经性疼痛和炎性疼痛。虽然此类化合物也能渗透中枢神经系统, 但并无脱靶效应。与非选择性钠通道阻滞剂型镇痛药物如美西律、拉莫三嗪、卡马西平相比, 显示出更高的安全性, 剂量使用范围更广。

### 13 结语

近年来, 学者对钠通道是镇痛的作用靶标达到共识, 小分子钠通道阻滞剂型镇痛药物研究领域异常活跃。本文综述了近年来报道的新结构类型钠通道阻滞剂型镇痛药物的构效关系研究结果, 与之前的钠通道阻滞剂型镇痛药物利多卡因、卡马西平、拉莫三嗪相比, 这些结构新颖的钠通道阻滞剂类化合物具有更强的钠通道阻滞作用, 更高的作用选择性, 物理化学性质、药理学性质、生物利用度等也得到了改善。

随着对钠通道阻滞剂型镇痛药物作用机制的更广泛深入的了解, 对小分子钠通道阻滞剂的构效关系的深入阐明, 结合选择性钠通道阻滞剂的研发以及计算机辅助药物设计在药物研究中的应用, 以钠通道为靶点来开发新型的小分子钠通道阻滞剂型镇痛药物将是未来的研究方向之一。虽然这些化合物的

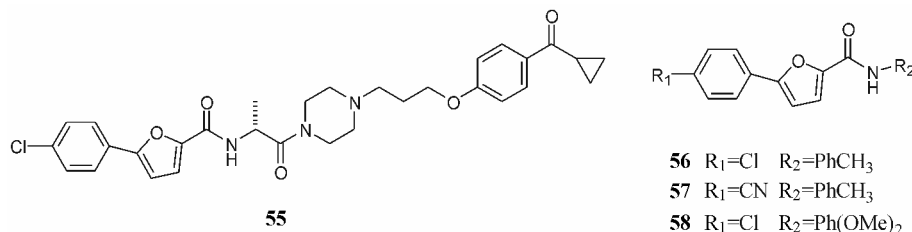


Figure 14 Chemical structures of compounds 55-58

研究多处于钠通道阻滞活性研究、动物实验研究阶段,但这些具有新结构类型的先导化合物代表了未来新型镇痛药物的发展方向。

## References

- [1] Cummins TR, Rush AM. Voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of neuropathic pain [J]. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7: 1597–1612.
- [2] Lang PM, Hilmer VB, Grafe P. Differential contribution of sodium channel subtypes to action potential generation in unmyelinated human C-type nerve fibers [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107: 495–501.
- [3] Zhang L, Li NF. Present condition of the studies of the epithelial  $\text{Na}^+$  Channel (ENaC) and its genes [J]. *Int J Genet*, 2007, 1: 29–33.
- [4] Yu YQ, Chen J. Structure and classification of voltage-gated potassium, calcium and sodium channels [J]. *Chin J Neuromed (中华神经医学杂志)*, 2005, 5: 515–520.
- [5] Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine [J]. *Circulation*, 2007, 116: 1449–1457.
- [6] Jia N, Dai DZ. Ion channel phosphorylation, arrhythmias and targets for drug development [J]. *Prog Pharm Sci*, 2007, 1: 1–8.
- [7] Yu N, Cai JQ. Molecular genetics progression of epilepsy and voltage-gated sodium channels [J]. *Int J Genet*, 2007, 1: 34–38.
- [8] Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers [J]. *Nature*, 2007, 449: 607–610.
- [9] Wei W. Sodium channels, the molecular targets of pain [J]. *Foreign Med Sci (Anesth Resusc) (国外医学 麻醉学与复苏分册)*, 2001, 22: 311–313.
- [10] Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family [J]. *Genome Biol*, 2003, 4: 207–213.
- [11] Wang YW, Tan H, Bian JJ. The effects of lidocaine on  $\text{Na}_v1.8$  sodium channel on *Xenopus laevis* oocyte [J]. *Prog Pharm Sci*, 2007, 7: 1–4.
- [12] Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for  $\text{Na}_v1.7$  (PN1) in acute and inflammatory pain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 12706–12711.
- [13] Duan B, Wu LJ, Yu YQ, et al. Upregulation of acid-sensing ion channel ASIC1a in spinal dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity [J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 11139–11148.
- [14] Zhai R, Wang JY. Relationship between voltage-gated sodium ion channels and neuropathic pain [J]. *Pain Clin J*, 2007, 3: 125–128.
- [15] Wang YW, Bian JJ, Deng XM, et al. Changes in expression of sodium channel  $\beta$  subunit mRNA in dorsal root ganglion in a rat model of neuropathic pain [J]. *Prog Pharm Sci*, 2006, 26: 555–557.
- [16] Bian JJ, Wang YW, Deng XM. The plasticity of voltage-gated sodium channel subunits and neuropathic pain [J]. *Pain Clin J*, 2006, 2: 240–244.
- [17] Cheng ZJ, Wang YW. Subunits of sodium channel and neuropathic pain [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci) (上海交通大学学报 医学版)*, 2006, 26: 318–320.
- [18] Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain [J]. *Nature*, 2006, 444: 894–898.
- [19] Waxman SG, Dib-Hajj S. Erythralgia: molecular basis for an inherited pain syndrome [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11: 555–562.
- [20] Dib Hajj SD, Rush AM, Waxman SG, et al. Gain of function mutation in  $\text{Na}_v1.7$  infamilial erythralgia induces bursting of sensory neurons [J]. *Brain*, 2005, 128: 1847–1854.
- [21] Gardiner MR, Keith AP, Moffatt LS, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes [J]. *Neuron*, 2006, 52: 767–774.
- [22] Zhang MM, Green BR, Catlin P, et al. Structure/function characterization of micro-conotoxin KIIIa, an analgesic, nearly irreversible blocker of mammalian neuronal sodium channels [J]. *Biol Chem*, 2007, 282: 30699–30706.
- [23] Yang CY, Wang KW. Voltage-gated sodium channel  $\text{Na}_v1.7$  and pain signal [J]. *Prog Physiol Sci*, 2007, 38: 351–354.
- [24] Tang XH, Song L, Liu H. Recent advances in the study of amitriptyline with local analgesic effects [J]. *West China Med J (西部医学)*, 2007, 22: 921–922.
- [25] Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, et al. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics [J]. *Pain*, 2003, 103: 49–55.
- [26] Hudgens DP, Taylor C, Batts TW, et al. Discovery of diphenyl amine based sodium channel blockers, effective against  $\text{hNa}_v1.2$  [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 8366–8378.
- [27] Dimmock JR, Puthucode RN, Smith JM, et al. (Aryloxy)aryl semicarbazones and related compounds: a novel class of anticonvulsant agents possessing high activity in the maximal electroshock screen [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 3984–3997.
- [28] Yang J, Gharagozloo P, Yao JC, et al. 3-(4-Phenoxyphenyl) pyrazoles: a novel class of sodium channel blockers [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 1547–1552.

- [29] Liberatore AM, Schulz J, Pommier J, et al. 2-Alkyl-4-arylimidazoles: structurally novel sodium channel modulators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 3521–3523.
- [30] Liang J, Brochu RM, Cohen CJ, et al. Discovery of potent and use-dependent sodium channel blocks for treatment of chronic pain [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 2943–2947.
- [31] Hoyt SB, London C, Ok H, et al. Benzazepinone Na(v)1.7 blockers: potential treatments for neuropathic pain [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 6172–6177.
- [32] London C, Hoyt SB, Parsons WH, et al. Imidazopyridines: a novel class of hNa<sub>v</sub>1.7 channel blockers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 1696–1701.
- [33] Shao PP, Ok D, Fisher MH, et al. Novel cyclopentane dicarboxamide sodium channel blocks as a potential treatment for chronic pain [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1901–1907.
- [34] Ok D, Abbadie C, Felix JP, et al. Synthesis and SAR of 1, 2-*trans*-(1-hydroxy-3-phenylprop-1-yl) cyclopentane carboxamide derivatives, a new class of sodium channel blockers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 1358–1361.
- [35] Ko SH, Jochnowitz N, Lenkowski PW, et al. Reversal of neuropathic pain by  $\alpha$ -hydroxyphenylamide: a novel sodium channel antagonist [J]. *Neuropharmacology*, 2006, 50: 865–873.
- [36] Liberatore AM, Schulz J, Favre-Guilmarc C, et al. Butyl 2-(4-[1, 1'-biphenyl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl) ethylcarbamate, a potent sodium channel blocker for the treatment of neuropathic pain [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1746–1749.
- [37] Akada Y, Ogawa S, Amano K, et al. Potent analgesic effects of a putative sodium channel blocker M58373 on formalin-induced and neuropathic pain in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536: 248–255.
- [38] Kort ME, Drizin I, Gregg RJ, et al. Discovery and biological evaluation of 5-aryl-2-furfuramides, potent and selective blockers of the Na<sub>v</sub>1.8 sodium channel with efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 407–416.