

芳烷基-4-哌啶醇衍生物的合成及非阿片类镇痛活性研究

王冠¹, 张桂森², 郭琳², 陈洁³, 李建其^{1*}

(1. 上海医药工业研究院, 上海 200040; 2. 江苏恩华药业股份有限公司, 江苏 徐州 221007;

3. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘要: 以中枢兴奋性氨基酸 NMDA 受体多胺调节位点为靶点, 设计合成芳烷基-4-哌啶醇类全新化合物并研究它们的镇痛活性。以 Boc 保护的 4-哌啶酮或相应取代的 4-哌啶酮为原料, 在 CeCl_3/NaI 体系的催化下, 与相应的 α -卤代芳酮进行亲核加成反应等步骤共制备 30 个未见文献报道的新化合物, 经高分辨质谱及核磁共振氢谱确证结构。小鼠扭体法和热板法镇痛试验及阿片受体结合试验结果表明: 该类化合物具有较好的镇痛作用, 其中化合物 **8**、**13**、**22** 在两种镇痛模型上均显示很强的镇痛活性, 与阿片 μ 、 δ 、 κ 受体无明显亲和力, 具有作为非阿片类镇痛新药开发的潜在价值。

关键词: 芳烷基-4-哌啶醇衍生物; 合成; 非阿片类镇痛活性

中图分类号: R916.2

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 04-0371-08

Design, synthesis and antalgic activities of aralkyl-ketone-4-piperidol derivatives

WANG Guan¹, ZHANG Gui-sen², GUO Lin², CHEN Jie³, LI Jian-qi^{1*}

(1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China; 2. Jiangsu NHWA Pharmaceutical CO., LTD., Xuzhou 221007, China; 3. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: A series of aralkyl-ketone-4-piperidol derivatives were synthesized and tested for their analgesic activities. All of the novel 30 compounds were prepared from 4-piperidone and α -halo-aralkyl-ketone through five steps, including Boc protection, nucleophilic addition in presence of CeCl_3/NaI catalyst, deprotection, condensation and salification. Their structures were confirmed by ^1H NMR and HRMS. Preliminary *in vivo* pharmacological trials showed that most of the synthesized compounds revealed analgesic effects. Among the tested compounds, **8**, **13** and **22** exhibited potent analgesic activities in both mice writhing and mice hot plate model. The three compounds have low affinity for μ , δ , κ receptors, which is a chance to find a better precursor of non-opioid analgesic for further optimization.

Key words: aralkyl-ketone-4-piperidol derivatives; synthesis; non-opioid analgesic

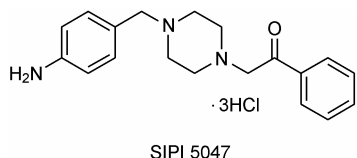
严重的急慢性疼痛是指各种损伤性刺激引起伤害性感受器兴奋, 通过伤害性信息传递信使的冲动, 传入到中枢神经系统引起伤害性感受和痛觉。主要包括肿瘤疼痛、术后疼痛、各种反复发作的慢性疼痛等, 困扰着数以千万计的患者, 是目前临床一大难题^[1, 2]。阿片类镇痛药物的成瘾性及呼吸抑制、胃蠕动减少等副作用^[3], 限制了它的广泛使用。寻找具有强镇痛效应, 又能克服上述副作用、安全用于临床的非阿片类

中枢镇痛药物成为该领域的研究热点和主要研究方向^[4-6]。

本课题组曾报道了针对 NMDA 受体多胺位点设计合成的以化合物 SIPI 5047 (图 1) 为代表的一系列芳烷基哌啶类衍生物, 该类化合物镇痛作用强, 毒副作用较小, 具有非阿片类中枢镇痛新药深入研究的价值^[7, 8]。但 SIPI 5047 存在化学稳定性差, 易氧化吸潮等缺陷, 且为三分子的盐酸盐, 酸性较强, 对胃肠道具有较大的刺激性。因此, 需要对其结构进行进一步修饰和优化。

收稿日期: 2008-09-04.

*通讯作者 Tel: 86-21-55514600-288, E-mail: lijq@sipi.com.cn

**Figure 1** The structure of SIPI 5047

Borza 等^[9]报道了对 NR_{2B} 受体拮抗剂艾芬地尔 (ifenproil) (图 2) 结构优化的研究, 采用 4-哌啶醇环替代苏式艾芬地尔结构中的哌嗪环, 经进一步结构优化得到的化合物 CP-101606 (图 2) 不仅对 NR_{2B} 受体亲和力提高 5 倍, 且对 α_1 受体的选择性亦提高 23 倍, 有效降低了副作用的发生率。该研究提示对哌嗪环的结构修饰和优化, 有可能提高 SIPI 5047 的镇痛活性, 减少其毒副作用。

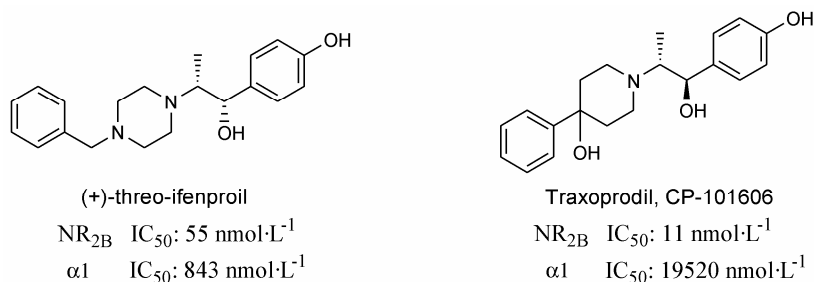
根据生物电子等排原理, 作者对 SIPI 5047 结构中的哌嗪环进行结构修饰, 分别采用 2, 5-二甲基哌嗪环、4-氯哌啶环、3-哌啶烯环和 4-哌啶醇环等基团

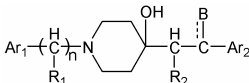
替代哌嗪环, 经动物体内镇痛初筛试验, 发现 4-哌啶醇作为等排基团的镇痛活性最好。为进一步发现镇痛活性高、毒副作用小的芳烷基-4-哌啶醇类化合物, 设计合成了 30 个新化合物 (表 1), 通过小鼠扭体法和热板法镇痛试验的初步筛选, 考察该类化合物的镇痛活性。部分活性较好的化合物进行了与阿片受体亚型 μ 、 δ 、 κ 的竞争性结合试验和小鼠急性毒性试验, 以考察该类化合物与阿片受体亚型的结合情况和作为非阿片类新型镇痛剂开发的可能性。

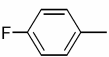
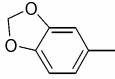
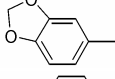
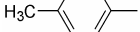
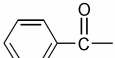
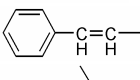
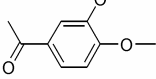
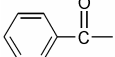
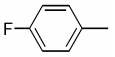
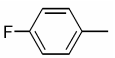
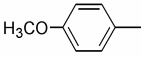
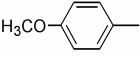
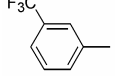
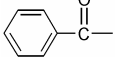
化学部分

根据合成路线 1, 以 *N*-苄基-4-哌啶酮或 *N*-间三氟甲基苯基-4-哌啶酮^[10]为原料, 与相应的 α -卤代芳酮进行亲核加成反应得到目标化合物 1~5, 收率 35%~40%。

以叔丁氧羰基保护的 4-哌啶酮为起始原料, 首先与相应的 α -卤代芳酮进行亲核加成反应得到化合物

**Figure 2** The structures of ifenproil and CP-101606**Table 1** The structures of target compounds

						
Compd.	Ar ₁	Ar ₂	B	R ₁	R ₂	n
1	Ph	Ph	O	H	H	1
2		Ph	O	H	H	0
3	Ph		O	H	H	1
4	Ph		O	H	H	1
5	Ph		O	H	H	1
6		Ph	O	H	H	1
7		Ph	O	H	H	1
8		Ph	O	H	H	1
9		Ph	O	H	H	1

Continued						
Compd.	Ar ₁	Ar ₂	B	R ₁	R ₂	n
10		Ph	O	H	H	1
11		Ph	O	H	H	1
12		Ph	O	H	H	1
13		Ph	O	H	H	1
14		Ph	O	CH ₃	H	1
15		Ph	O	H	H	1
16		Ph	O	H	H	0
17		Ph	O	H	H	1
18		Ph	O	H	H	3
19			O	H	H	1
20	Ph		O	CH ₃	H	1
21	Ph		O	CH ₃	H	1
22	Ph	Ph	O	CH ₃	H	1
23	Ph	Ph	O	C ₂ H ₅	H	1
24	Ph	Ph	O	Ph	H	1
25	Ph	Ph	O	H	CH ₃	1
26	Ph	Ph	O	Ph	CH ₃	1
27		Ph	OH	H	H	1
28		Ph	OH	H	H	0
29		Ph	OH	H	H	0
30	Ph	Ph	OH	Ph	H	1

I, 经酸性水解除去保护基得化合物 II, 再与相应的卤代物进行 *N*-烷基化反应得到目标化合物 6~26, 三步总收率 15%~32%。

在上述反应中, 4-哌啶酮类衍生物与 α -卤代芳酮的亲核加成是关键。文献^[11]报道, 氯化铯-碘化钠体系介导环酮和 α -卤代酮的碳-碳键形成反应。本文将该方法用于合成芳烷基-4-哌啶醇化合物, 反应条件温和, 反应时间短, 操作简单, 收率较高。

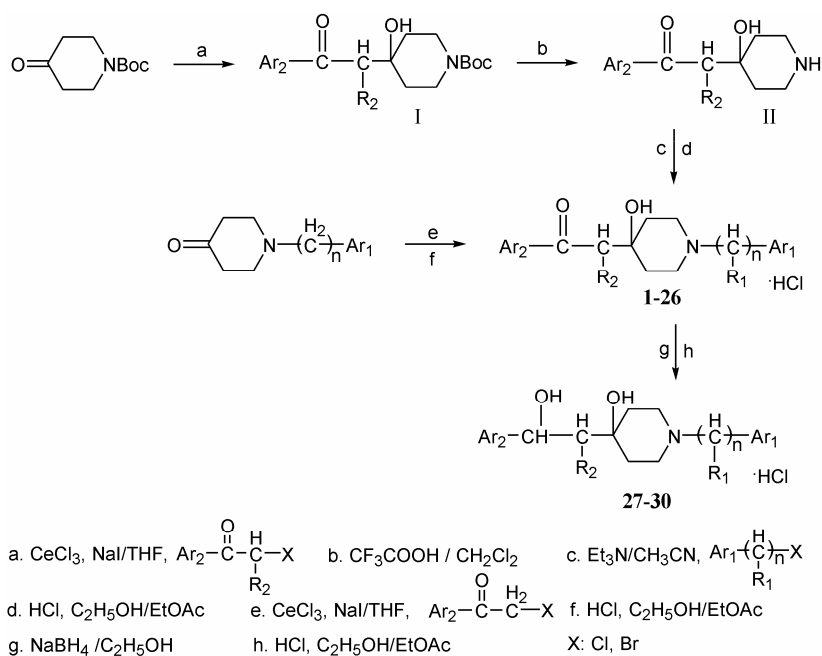
化合物 II 的 *N*-烷基化反应采用乙腈为溶剂, 三乙胺为去酸剂, 在 25~80 °C 下进行, 收率 60%~80%。

若反应温度较高, 时间较长, 将影响产物的质量和收率。

目标化合物 27~30 以相应的化合物 2、8、16 和 24 溶解于乙醇, 经硼氢化钠还原制备。

化合物 1、3~15、17~26 和 30 溶解于乙酸乙酯中, 用 5 mol·L⁻¹ HCl/C₂H₅OH 溶液调 pH = 2~3, 固体析出, 过滤, 采用乙酸乙酯/乙醇混合溶剂重结晶, 经过滤、干燥得到相应的盐酸盐化合物, 收率 80%~90%。

合成的化合物的理化性质和光谱数据见表 2 和表 3。



Scheme 1 Synthetic route of target compounds

Table 2 Physical properties of compounds 1–30

Compd.	Yield/%	mp/°C	HR-ESI-MS [M+H] ⁺	Calcd.[M+H] ⁺	Formula
1	38.6	162–164	310.182 9	310.180 7	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ ·HCl
2	37.8	117–119	364.153 5	364.152 4	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₂
3	40.3	186–188	328.171 6	328.171 3	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂ ·HCl
4	36.1	175–178	340.191 2	340.191 3	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ ·HCl
5	39.6	183–185	316.137 9	316.137 1	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S·HCl
6	20.1	218–220	355.165 5	355.165 8	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ ·HCl
7	18.7	188–189	325.191 8	325.191 6	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ ·2HCl
8	22.1	167–168	340.189 8	340.191 3	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ ·HCl
9	23.7	181–182	344.142 1	344.141 7	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₂ ·HCl
10	22.2	177–179	328.170 0	328.171 3	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂ ·HCl
11	22.5	197–198	328.169 9	328.171 3	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂ ·HCl
12	21.8	188–190	328.169 8	328.171 3	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂ ·HCl
13	19.2	186–188	354.169 3	354.170 5	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ ·HCl
14	15.1	173–175	368.187 1	368.186 2	C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ ·HCl
15	20.4	161–163	324.196 7	324.196 4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ ·HCl
16	28.1	104–107	324.161 0	324.160 0	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃
17	20.5	186–188	336.197 2	336.196 4	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂ ·HCl
18	17.9	199–201	426.229 8	426.228 1	C ₂₅ H ₃₁ NO ₅ ·HCl
19	18.3	165–167	356.166 9	356.166 2	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₃ ·HCl
20	21.2	182–184	342.188 5	342.186 9	C ₂₁ H ₂₄ FNO ₂ ·HCl
21	18.5	169–171	354.207 8	354.206 9	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ ·HCl
22	21.7	164–166	324.196 8	324.196 4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ ·HCl
23	19.8	139–141	338.212 2	338.212 0	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ ·HCl
24	17.9	148–151	386.210 8	386.212 0	C ₂₆ H ₂₇ NO ₂ ·HCl
25	31.9	185–187	324.197 3	324.196 4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ ·HCl
26	16.5	150–152	400.227 6	400.227 7	C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ ·HCl
27	18.4	94–95	342.207 3	342.206 9	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃
28	32.4	221–223	366.169 0	366.168 1	C ₂₀ H ₂₂ F ₃ NO ₂
29	23.7	75–78	326.172 7	326.175 6	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃
30	15.1	211–213	388.227 2	388.227 7	C ₂₆ H ₂₉ NO ₂ ·HCl

Table 3 Spectral data of compounds 1–30

Compd.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ	ESI [M+H] ⁺
1	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 1.98–2.07 (m, 2H, A-H), 3.08–3.35 (m, 4H, A-H), 3.18 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.27–4.39 (m, 2H, PhCH_2), 5.00 (br, 1H, OH), 7.20–8.10 (m, 10H, ArH), 10.08–10.50 (br, 1H, HCl)	310
2	1.71 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 1.76–1.83 (m, 2H, A-H), 3.12–3.20 (m, 2H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.47–3.52 (m, 2H, A-H), 4.62 (s, 1H, OH), 6.98–8.01 (m, 9H, ArH)	364
3	1.84 (d, 2H, <i>J</i> = 14.0 Hz, A-H), 1.97–2.06 (m, 2H, A-H), 3.10–3.23 (m, 4H, A-H), 3.15 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.25–4.38 (m, 2H, PhCH_2), 5.02 (br, 1H, OH), 7.30–8.07 (m, 9H, ArH), 10.18 (br, 1H, HCl)	328
4	1.80–1.84 (d, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz, A-H), 1.96–2.04 (m, 2H, A-H), 3.08–3.40 (m, 4H, A-H), 3.10 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.26–4.40 (m, 2H, PhCH_2), 4.98 (br, 1H, OH), 7.01–7.96 (m, 9H, ArH), 10.02 (br, 1H, HCl)	340
5	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.01–2.10 (m, 2H, A-H), 3.07–3.23 (m, 4H, A-H), 3.08 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.25–4.38 (m, 2H, PhCH_2), 5.06 (br, 1H, OH), 7.22–8.04 (m, 8H, ArH), 10.50 (br, 1H, HCl)	316
6	1.86 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.05–2.14 (m, 2H, A-H), 3.08–3.32 (m, 4H, A-H), 3.17 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.43–4.56 (m, 2H, PhCH_2), 5.01 (br, 1H, OH), 7.49–8.32 (m, 9H, ArH), 10.95–10.40 (br, 1H, HCl)	355
7	1.84 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 1.98–2.04 (m, 2H, A-H), 3.01–3.17 (m, 4H, A-H), 3.17 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.02–4.08 (m, 2H, PhCH_2), 4.97 (br, 1H, OH), 5.30 (s, 2H, NH_2), 6.56–7.99 (m, 10H, ArH), 9.98 (br, 1H, HCl)	325
8	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.01–2.06 (m, 2H, A-H), 3.05–3.16 (m, 4H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.17–4.30 (m, 2H, PhCH_2), 5.01 (br, 1H, OH), 6.97–7.99 (m, 10H, ArH), 10.42 (br, 1H, HCl)	340
9	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 1.99–2.08 (m, 2H, A-H), 3.05–3.37 (m, 4H, A-H), 3.18 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.38–4.40 (m, 2H, PhCH_2), 5.00 (br, 1H, OH), 7.45–8.03 (m, 10H, ArH), 10.30 (br, 1H, HCl)	344
10	1.86 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.04–2.11 (m, 2H, A-H), 3.11–3.40 (m, 4H, A-H), 3.17 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.31–4.44 (m, 2H, PhCH_2), 5.01 (br, 1H, OH), 7.28–8.03 (m, 10H, ArH), 10.57 (br, 1H, HCl)	328
11	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.00–2.09 (m, 2H, A-H), 3.08–3.35 (m, 4H, A-H), 3.18 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.29–4.40 (m, 2H, PhCH_2), 5.00 (br, 1H, OH), 7.27–8.01 (m, 10H, ArH), 10.38 (br, 1H, HCl)	328
12	1.85 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.00–2.09 (m, 2H, A-H), 3.06–3.19 (m, 4H, A-H), 3.17 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.25–4.38 (m, 2H, PhCH_2), 5.01 (br, 1H, OH), 7.25–8.03 (m, 10H, ArH), 10.44 (br, 1H, HCl)	328
13	1.81 (d, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz, A-H), 1.90–1.98 (m, 2H, A-H), 3.00–3.20 (m, 4H, A-H), 3.17 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.10 (s, 2H, PhCH_2), 4.96 (br, 1H, OH), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 6.95–7.98 (m, 8H, ArH), 9.40 (br, 1H, HCl)	354
14	1.64 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 1.76–2.20 (m, 4H, A-H), 2.85–3.50 (m, 4H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.53 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, CH_3CH), 4.94 (br, 1H, OH), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 7.13–8.01 (m, 8H, ArH), 10.01 (br, 1H, HCl)	368
15	1.84 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 1.97–2.07 (m, 2H, A-H), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.04–3.13 (m, 4H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.20–4.31 (m, 2H, PhCH_2), 5.00 (br, 1H, OH), 7.23–8.02 (m, 9H, ArH), 10.20 (br, 1H, HCl)	324
16	1.50–1.80 (m, 4H, A-H), 3.13–3.30 (m, 4H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.71 (s, 1H, OH), 7.34–8.00 (m, 10H, ArH)	324
17	1.89 (d, 2H, <i>J</i> = 14.0 Hz, A-H), 1.99–2.07 (m, 2H, A-H), 3.14–3.22 (m, 4H, A-H), 3.20 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.84 (d, 2H, <i>J</i> = 6.8 Hz, NCH_2), 5.03 (br, 1H, OH), 6.38 (td, 1H, <i>J</i> = 14.0 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz, $=\underline{\text{CHCH}_2}$), 6.84 (d, 2H, <i>J</i> = 14.0 Hz, ArCH=), 7.30–8.00 (m, 10H, ArH), 10.16 (br, 1H, HCl)	336
18	1.90–2.21 (m, 4H, A-H), 2.26–2.31 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}}$), 2.53 (s, 3H, COCH_3), 3.05–3.09 (m, 2H, NCH_2), 3.27 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.40–3.54 (m, 4H, A-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (t, 2H, OCH_2), 4.70 (br, 1H, OH), 6.75–8.45 (m, 8H, ArH), 11.12 (br, 1H, HCl)	426
19	1.92 (d, 2H, <i>J</i> = 13.6 Hz, A-H), 2.12–2.18 (m, 2H, A-H), 3.10–3.38 (m, 4H, A-H), 3.14 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 5.06 (s, 2H, NCH_2), 5.10 (br, 1H, OH), 7.33–8.13 (m, 9H, ArH), 10.05 (br, 1H, HCl)	356
20	1.69 (d, 3H, <i>J</i> = 5.2 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.77–1.87 (m, 2H, A-H), 1.98–2.24 (m, 2H, A-H), 2.82–3.50 (m, 4H, A-H), 3.02 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.45–4.70 (m, 1H, PhCH), 4.92 (br, 1H, OH), 7.29–8.07 (m, 9H, ArH), 10.73 (br, 1H, HCl)	342
21	1.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.4 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.75–1.85 (m, 2H, A-H), 1.94–2.15 (m, 2H, A-H), 2.84–3.17 (m, 4H, A-H), 3.07 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.64–4.74 (m, 1H, PhCH), 4.87 (br, 1H, OH), 7.00–7.95 (m, 9H, ArH), 10.12 (br, 1H, HCl)	354
22	1.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.78–2.15 (m, 4H, A-H), 2.87–2.97 (m, 2H, A-H), 3.03–3.06 (m, 1H, A-H), 3.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.48–3.52 (m, 1H, A-H), 4.49–5.52 (m, 1H, CH_3CH), 4.90 (br, 1H, OH), 7.44–7.97 (m, 10H, ArH), 9.74 (br, 1H, HCl)	324
23	0.64 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, CH_2CH_3), 1.78–1.86 (m, 2H, A-H), 1.98–2.05 (m, 2H, A-H), 2.15–2.26 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2.87–3.52 (m, 4H, A-H), 3.14 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 4.23–4.27 (m, 1H, PhCH), 4.87 (br, 1H, OH), 7.46–7.97 (m, 10H, ArH), 10.05 (br, 1H, HCl)	338
24	1.86 (d, 2H, <i>J</i> = 14.0 Hz, A-H), 2.13–2.21 (m, 2H, A-H), 3.04–3.22 (m, 4H, A-H), 3.20 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 5.00 (br, 1H, OH), 5.66–6.00 (m, 1H, Ph_2CH), 7.35–8.04 (m, 15H, ArH), 10.36 (br, 1H, HCl)	386
25	1.11 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.68–1.80 (m, 2H, A-H), 1.83–2.20 (m, 2H, A-H), 3.10–3.16 (m, 4H, A-H), 3.81 (q, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 4.28 (s, 2H, PhCH_2), 4.91 (br, 1H, OH), 7.42–7.99 (m, 10H, ArH), 10.22 (br, 1H, HCl)	324
26	1.12 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.65–1.83 (m, 2H, A-H), 2.06–2.41 (m, 2H, A-H), 3.03–3.18 (m, 4H, A-H), 3.81 (q, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 4.95 (br, 1H, OH), 5.59–5.62 (m, 1H, Ph_2CH), 7.28–7.99 (m, 15H, ArH), 10.85 (br, 1H, HCl)	400
27	1.67–1.71 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$), 1.76–2.20 (m, 4H, A-H), 3.01 (br, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 3.09–3.40 (m, 4H, A-H), 3.52 (s, 2H, NCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.04–5.13 (m, 2H, $\underline{\text{CHOH}}$, A-OH), 6.89–7.41 (m, 9H, ArH)	342
28	1.61–1.72 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$), 1.76–2.05 (m, 4H, A-H), 2.17–2.22 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 3.26–3.35 (m, 1H, A-OH), 3.38–3.62 (m, 4H, A-H), 4.95–5.23 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 7.15–7.61 (m, 9H, ArH)	366
29	1.56–1.67 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$), 1.70–2.18 (m, 4H, A-H), 3.13–3.28 (m, 2H, $\underline{\text{CHOH}}$, $\underline{\text{COH}}$), 3.34–3.48 (m, 4H, A-H), 4.86–4.93 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 7.17–7.45 (m, 10H, ArH)	326
30	1.61–1.71 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$), 1.76–1.87 (m, 2H, A-H), 2.21–2.28 (m, 2H, A-H), 2.89 (br, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 3.05–3.19 (m, 4H, A-H), 4.84–4.98 (m, 2H, $\underline{\text{CHOH}}$, A-OH), 5.60–5.88 (m, 1H, PhCH), 7.18–7.94 (m, 15H, ArH), 11.40 (br, 1H, HCl)	388

Note: A= Piperidine

药理活性结果

1 小鼠扭体法镇痛作用

17 个化合物的小鼠扭体法镇痛结果见表 4, 其中 10 个化合物在 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量下扭体抑制率大于 80%, 具有明显镇痛作用。

Table 4 Analgesic effect of 17 compounds on mice writhing model

Group	Aspirin $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Inhibitory rate / %		
		LD $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	MD $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	HD $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
1	95.05**	73.27*	59.41	91.09**
3	95.05**	60.78**	86.93**	81.70**
6	88.24**	100.0**	100.0**	100.0**
7	88.24**	100.0**	100.0**	100.0**
8	95.05**	55.40*	94.37**	100.0**
10	95.05**	57.14**	56.63**	62.76**
11	95.05**	54.08*	60.20**	73.47**
12	95.05**	69.44**	77.24**	71.46**
13	95.05**	95.89**	86.99**	98.63**
14	95.05**	87.05**	95.10**	100.0**
17	95.05**	61.70*	79.70**	87.23**
18	95.05**	44.39*	83.16**	98.47**
20	95.05**	89.54**	88.89**	96.08**
22	95.05**	49.39	85.10*	100.0**
23	95.05**	88.85**	65.75**	73.72**
27	95.05**	69.18**	86.99**	72.60**
30	95.05**	68.08**	49.77*	60.56**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

2 小鼠热板法镇痛作用

7 个化合物的小鼠热板法镇痛作用结果见表 5, 其中 3 个化合物在 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量下痛阈提高率大于 100%, 具有明显的镇痛作用。

Table 5 Analgesic effect of 7 compounds on mice hot plate model

Group	Model	Morphine $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Pain threshold increased / %		
			LD $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	MD $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	HD $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
1	20.09	212.95**	55.60	77.64**	120.83**
7	23.57	247.23**	38.29	75.62	190.48**
8	23.57	247.23**	71.69	117.78*	260.03**
13	29.83	198.22**	39.46	105.72*	214.65**
17	20.09	212.95**	58.26	71.66*	222.60**
22	20.09	212.95**	21.09	120.9**	271.28**
30	23.57	247.23**	86.80*	64.09	135.75*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

以上研究结果表明: 化合物 **8**、**13**、**22** 在两种小鼠致痛模型中, 均显示很强的镇痛活性, 具有深入研究的价值。

3 阿片受体亚型 μ 、 δ 、 κ 的竞争性结合实验^[12]

应用放射性配体结合实验测定化合物对阿片受体亚型 μ 、 δ 、 κ 的竞争结合能力来验证该类化合物的镇痛途径属非阿片类。

测定的 4 个化合物对阿片受体 3 种不同亚型均无高亲和力。实验结果见表 6。

Table 6 The affinity of 4 compounds to μ , δ , κ receptors

Compd.	Concentration / $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	μ / %	δ / %	κ / %
Naloxone	1×10^{-6}	100	100	100
8	1×10^{-5}	10.2 ± 2.4	13.1 ± 3.6	2.9 ± 2.0
13	1×10^{-5}	9.4 ± 0.04	4.1 ± 1.0	23.0 ± 2.2
22	1×10^{-5}	15.1 ± 0.2	16.6 ± 1.0	17.2 ± 1.0
30	1×10^{-5}	17.8 ± 1.8	5.2 ± 0.6	19.5 ± 1.3

4 急性毒性试验

化合物 **30** 进行序贯法之限度实验, 结果表明该化合物小鼠 po 的 LD_{50} 剂量大于 $2000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 为高度安全化合物; 化合物 **8** 进行了半数致死量法试验, 采用 Bliss 法计算, 结果表明小鼠 po 的 LD_{50} 剂量为 $273.66 (240.69 \sim 311.13) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 小鼠 sc 的 LD_{50} 剂量为 $252.6 (197.3 \sim 323.4) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 与其药效剂量相比, 具有较大的安全性。

初步构效关系分析

根据上述药理研究结果, 化合物的初步构效关系如下: ① Ar_1 为苯环时, 对位引入氨基、甲氧基、二氧亚甲基等供电子取代基, 化合物镇痛活性明显增强。② Ar_1 为苯环时, 对位引入氟、氯、硝基等吸电子取代基, 化合物镇痛活性减弱。③ Ar_2 为苯环时, 对位引入氟、甲氧基或用噻吩环取代苯环时, 镇痛活性减弱或丧失。④ R_1 为甲基时, 镇痛活性增强; R_1 为乙基或苯基时, 镇痛活性减弱。⑤ R_2 为甲基时, 镇痛活性丧失。⑥ 酮羰基被还原成醇时, 镇痛活性减弱或丧失。⑦ $n = 1$ 时, 镇痛活性较好, $n > 1$ 或 $n < 1$ 时, 镇痛活性减弱或丧失。

结论

本研究以 NMDA 受体多胺位点为药靶, 以 SIPI 5047 芳烷酮哌嗪类化合物的结构特征和生物活性为导向, 设计合成了芳烷基-4-哌啶醇类化合物 30 个, 其

结构经高分辨质谱、核磁共振氢谱确证。镇痛试验结果显示该类化合物具有较好的镇痛作用, 其中化合物 **8**、**13**、**22** 在两种动物模型上均显示较强的镇痛活性。阿片受体亚型 μ 、 δ 、 κ 的竞争性结合试验结果表明, 该类化合物与上述受体无明显亲和力, 可能属非阿片类镇痛途径。综上所述, 芳烷基-4-哌啶醇类衍生物是一类结构新颖、化学性质稳定、镇痛作用强、毒性较小的非阿片类作用机制的化合物。其中化合物 **8**、**13**、**22** 具有非阿片类新型镇痛剂深入研究的价值。

实验部分

熔点采用 WRR 型毛细管熔点仪测定, 温度未经校正。核磁共振仪 Varian INOVA-400 型, TMS 为内标; 质谱仪为 Finnign-MAT 212 型; 高分辨率质谱为 Agilent 6210 型。

1 *N*-芳(烷)基-4-芳烷甲酰烷基-4-哌啶醇(1~5)的制备

将无水氯化铯 (0.99 g, 4.0 mmol) 和碘化钠 (1.8 g, 12.0 mmol) 加入到 10 mL 无水四氢呋喃中, 激烈搅拌 0.5 h。芳甲酰烷基卤代物 (4.0 mmol) 和 *N*-芳(烷)基-4-哌啶酮 (4.0 mmol) 溶解于 10 mL 无水四氢呋喃中, 将该溶液滴加到上述悬浊液中, 室温反应 2 h。用饱和硫代硫酸钠水溶液 20 mL 终止反应, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (2×20 mL), 合并有机相, 有机相依次用水 (1×10 mL)、饱和食盐水 (1×10 mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 蒸去溶剂得粗品 **1**~**5**, 其中粗品 **2** 经硅胶柱层析纯化得纯品, 收率 37.8%。粗品 **1**、**3**~**5** 分别用 20 mL 乙酸乙酯溶解, 用 HCl/C₂H₅OH (5 mol·L⁻¹) 调 pH = 2~3, 析出固体, 过滤, 收集的固体用乙醇/乙酸乙酯重结晶, 得 *N*-芳(烷)基-4-芳烷甲酰烷基-4-哌啶醇 (**1**、**3**~**5**) 盐酸盐, 收率 35%~40%。

2 4-芳甲酰烷基-4-哌啶醇(II)盐酸盐的制备

将无水氯化铯 (0.99 g, 4.0 mmol) 和碘化钠 (1.8 g, 12.0 mmol) 加入到 10 mL 无水四氢呋喃溶剂中, 激烈搅拌 0.5 h。芳甲酰烷基卤代物 (4.0 mmol) 和 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (0.80 g, 4.0 mmol) 溶解于 10 mL 无水四氢呋喃中, 将该溶液滴加到上述悬浊液中, 室温反应 2 h。用饱和硫代硫酸钠水溶液 20 mL 终止反应, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (2×20 mL), 合并有机相, 有机相依次用水 (1×10 mL)、饱和食盐水 (1×10 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸除溶剂得红棕色油状物。

将上述油状物溶解于 2 mL 二氯甲烷中, 冰水浴降温, 控温 10 °C 以下, 滴加三氟乙酸 (20 mmol), 滴加完毕后, 升温至室温, 搅拌反应 0.5 h。冰水浴降温, 控温 10 °C 以下, 滴加饱和碳酸钠水溶液, 调 pH > 10, 用乙酸乙酯萃取 (6×20 mL), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (1×20 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至 20 mL, 用 HCl/C₂H₅OH (5 mol·L⁻¹) 调 pH = 3, 析出固体, 过滤收集固体, 得目标化合物 (**II**), 收率 30%~45%。

3 *N*-芳烷基-4-芳甲酰烷基-4-哌啶醇(6~26)的制备

将 4-芳甲酰烷基-4-哌啶醇 (**II**) 盐酸盐 (10 mmol), 芳烷基卤代物 (11 mmol) 和三乙胺 (11 mmol) 置于乙腈 (50 mL) 中, 25~80 °C 搅拌反应 2~10 h。反应液冷却, 过滤, 减压蒸干溶剂, 加水 50 mL, 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相用水 (1×20 mL)、饱和食盐水 (1×30 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸除溶剂, 得粗品 **6**~**26**, 其中粗品 **16** 经硅胶柱层析纯化得纯品。粗品 **6**~**15**、**17**~**26** 溶解于 20 mL 乙酸乙酯中, 用 HCl/C₂H₅OH (5 mol·L⁻¹) 调 pH = 2~3, 过滤析出的固体, 经乙醇/乙酸乙酯重结晶得目标化合物 (**6**~**15**、**17**~**26**) 的盐酸盐, 收率 60%~80%。

4 *N*-芳烷基-4-(1-烷基-2-羟基-2-苯乙基)-4-哌啶醇(27~30)的制备

N-芳烷基-4-苯甲酰甲基-4-哌啶醇 **2**、**8**、**16** 和 **24** (4.0 mmol) 溶解于 30 mL 乙醇溶液中, 分批加入硼氢化钠 (4.4 mmol) 混合后室温搅拌至反应完全。冰水冷却, 控温 < 20 °C, 滴加 3 mol·L⁻¹ 盐酸调至 pH = 4, 搅拌 0.5 h。用饱和碳酸氢钠水溶液调至中性, 加入 10 mL 水, 减压蒸除乙醇, 用 10% NaOH 水溶液调 pH = 10, 用乙酸乙酯萃取 (2×20 mL), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 20 mL 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸除溶剂, 得粗品 **27**~**30**, 其中粗品 **27**~**29** 经硅胶柱层析纯化得纯品。粗品 **30** 溶解于 20 mL 乙酸乙酯中, 用 HCl/C₂H₅OH (5 mol·L⁻¹) 调 pH = 2~3, 过滤析出的固体, 经乙醇/乙酸乙酯重结晶得目标化合物 **30** 的盐酸盐, 收率 70%~90%。

5 小鼠扭体法镇痛实验

采用昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 18~22 g, 按雌雄和体重随机分成: 模型组 (model group); 阿司匹林组 (300 mg·kg⁻¹); 各化合物高剂量组 (40 mg·kg⁻¹), 中剂量组 (20 mg·kg⁻¹) 和低剂量组 (10 mg·kg⁻¹), 每组 10 只小鼠。

模型组腹腔注射 0.6%醋酸溶液 (10 mL·kg⁻¹), 观察记录 15 min 内扭体次数; 阿司匹林对照组灌胃给予阿司匹林 (300 mg·kg⁻¹) 混悬液, 1 h 后腹腔注射 0.6%醋酸溶液 (10 mL·kg⁻¹), 观察记录 15 min 内扭体次数。给药组皮下注射不同浓度的化合物溶液, 1 h 后腹腔注射 0.6%醋酸溶液 (10 mL·kg⁻¹), 观察记录 15 min 内扭体次数。

扭体抑制率 = (未给药组扭体均数 - 给药组扭体均数) / 未给药组扭体均数 × 100%

6 小鼠热板法镇痛实验

采用雌性小鼠, 体重 18~22 g, 按体重随机分为: 模型组、吗啡对照组和 10 mg·kg⁻¹、20 mg·kg⁻¹、40 mg·kg⁻¹ 3 个不同剂量的给药组, 每组 10 只小鼠。室温约 20 °C, 热板温度 55.5 °C, 基础痛阈 5~30 s 为合格。所有小鼠先测 2~3 次基础痛阈, 淘汰不合格的小鼠。模型组直接测试 1 次痛阈; 吗啡对照组 (吗啡: 2 mg·kg⁻¹) 和给药组皮下注射药物, 约 1 h 后测痛阈作为给药后痛阈 [痛阈提高率 = (给药后痛阈 - 基础痛阈) / 基础痛阈 × 100%], 结果统计采用标准偏差和 *t* 检验。

7 阿片受体亚型 μ 、 δ 、 κ 的竞争性结合实验

受体竞争实验分为: 总结合管、非特异性结合管及试样管。总结合管中加入 30 μ g 膜蛋白、[³H] diprenorphine (终浓度为 0.4 nmol·L⁻¹), 用 50 mmol·L⁻¹ Tris-HCl (pH 7.4) 调节终体积至 200 μ L; 相对应的非特异结合管中另加 10 μ mol·L⁻¹ naloxone; 试样管分别加入待测化合物 (终浓度为 1×10⁻⁵ mol·L⁻¹), 37 °C 温育 30 min 后置冰浴终止反应。在 Millipore 样品收集器上经 GF/C (Whatman) 玻璃纤维滤纸负压抽滤。用冰冷的 50 mmol·L⁻¹ Tris-HCl (pH 7.4) 冲洗滤纸 3 次, 每次 4 mL, 滤纸烘干后置于 0.5 mL Eppendorf 管, 加 0.5 mL 亲脂闪烁液, Beckman LS6500 多功能液体闪烁计数器测定放射性强度。每一浓度为三复管, 每一独立实验重复 3~4 次。各试样管特异性结合 CPM 值 = 各试样管总结合 CPM 值 - 非特异性管 CPM 值。待测化合物对阿片受体不同亚型的竞争结

合抑制率 (%) = (100% - 试样管特异性结合 (CPM 值) / 溶剂组特异性结合 (CPM 值)) × 100%。各试药每次试验做双三复管取均值, 重复实验 2 次以上, 数据以 mean ± SE 表示, 用方差分析法作统计学比较。

References

- [1] Driessen B, Zarucco L. Pain: from diagnosis to effective treatment [J]. Clin Tech Equ Pract, 2007, 6: 126–134.
- [2] Farsi M, Gitto L. A statistical analysis of pain relief after surgical operations [J]. Health Policy, 2007, 83: 382–390.
- [3] de Leon-Casasola OA. Current developments in opioid therapy for management of cancer pain [J]. Clin J Pain, 2008, 24 Suppl 10: S3–7.
- [4] Buvanendran A, Reuben SS, Kroin JS. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management [J]. Tech Reg Anesth Pain Manage, 2007, 11: 19–26.
- [5] Forde G. Adjuvant analgesics for the treatment of neuropathic pain: evaluating efficacy and safety profiles [J]. J Fam Pract, 2007, 56: 3–12.
- [6] Verdu B, Decosterd I, Buclin T, et al. Antidepressants for the treatment of chronic pain [J]. Drugs, 2008, 68: 2611–2632.
- [7] Li JQ, Huang LY, Chen JX, et al. Design and synthesis of aralkyl-ketone piperazine derivatives and their antalgic activities [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007, 42: 1166–1175.
- [8] Li JQ, Huang LY, Chen JX, et al. Synthesis and central none-opioid analgesic activity of SIPI 5047 [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 611–618.
- [9] Borza I, Domany G. NR_{2B} selective NMDA antagonists: the evolution of the Ifenprodil-type pharmacophore [J]. Curr Top Med Chem, 2006, 6: 687–695.
- [10] Tortolani DR, Poss MA. A Convenient synthesis to *N*-aryl-substituted 4-piperidones [J]. Org Lett, 1999, 1: 1261–1262.
- [11] Fukuzawa S, Tsuruta T, Fujinami T, et al. Reaction of α -halogeno ketones with carbonyl compounds promoted by CeI₃, CeI₃-NaI, or CeI₃-SnCl₂ [J]. J Chem Soc, Perkin Trans.1, 1987, 1473–1477.
- [12] Xu SY, Bian RL, Chen X, et al. The experimental methodology of pharmacology [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.