

芳杂基哌嗪基脒类化合物的设计、合成及 5-HT 和 NE 重摄取双重抑制活性

文 辉, 杨 静, 张建军, 王亚芳, 冀呈雪, 杨光中*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 本文基于药效团模型的指导和课题组前期的研究结果, 设计合成了一类全新结构类型的芳杂基哌嗪基脒类化合物, 通过 ^1H NMR、HRMS 对化合物结构进行了确证, 并完成了初步的体外药理活性评价。结果表明这些化合物显示不同程度的 5-HT 和 NE 重摄取抑制活性, 值得进一步研究。

关键词: 5-羟色胺; 去甲肾上腺素; 药效团模型; 双重重摄取抑制剂

中图分类号: R916.2

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 03-0303-06

Design, synthesis and 5-HT/NE dual reuptake inhibitory activity of aromatic heterocyclic arylamidine derivatives

WEN Hui, YANG Jing, ZHANG Jian-jun, WANG Ya-fang, JI Cheng-xue, YANG Guang-zhong*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Based on the pharmacophore information and the analysis of structure–activity relationship of SSRIs and SNRIs, a series of substituted aromatic heterocyclic arylamidine derivatives were designed and synthesized in order to search for lead compounds with dual activity. All of them were new compounds, and their structures were confirmed by ^1H NMR and HRMS. Preliminary *in vitro* pharmacological tests showed that all target compounds exhibited 5-HT reuptake inhibitory activity and some compounds exhibited NE reuptake inhibitory activity. These aromatic heterocyclic arylamidine designed can be further optimized for finding more potent 5-HT/NE dual reuptake inhibitors and antidepressant candidates as well.

Key words: serotonin; norepinephrine; pharmacophore model; dual reuptake inhibitor

最近几年, 抑郁症患病率和严重程度呈现明显升高趋势, 成为影响人类健康和生活质量的最严重疾病之一, 而且也是导致自杀的首要原因^[1]。在我国, 目前抑郁症患者人数可能已超过 2 600 万, 抑郁症及其药物治疗已引起我国医疗卫生界和全社会的高度关注。抑郁症与 5-羟色胺 (5-HT) 系统和去甲肾上腺素 (NE) 系统关系最为密切, 与多巴胺 (DA) 系统也可能有关^[2]。已有的抗抑郁药的治疗靶标大多针对上述相关神经递质的转运, 通过对再摄取的抑制提高递质在细胞外 (突触间) 的浓度和传递, 从而产生治疗效

果。临床研究表明, 同时影响 5-HT 和 NE 这两个系统的抗抑郁药如文拉法辛和度洛西汀在增强疗效、缩短起效时间及减少不良反应等方面优于单一作用的抗抑郁药^[3], 具有比现有的选择性 5-HT 重摄取抑制剂起效快, 长期使用副作用较小等优点, 所以研究具有 5-HT 和 NE 双重作用的新型抗抑郁药已成为当前这一领域的一个热点课题^[4]。

1 分子设计与化学合成

1.1 分子设计

本课题组曾利用 Catalyst 系统, 以具有抑制 5-HT 和 NE 重摄取作用的化合物作为对象, 分别建立 5-HT 和 NE 三维药效团模型, 其中 5-HT 的药效团模型由四个化学特征组成: 一个氢键受体 (HA), 一个疏水

收稿日期: 2008-11-04.

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7062045).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165311, E-mail: yanggz@imm.ac.cn

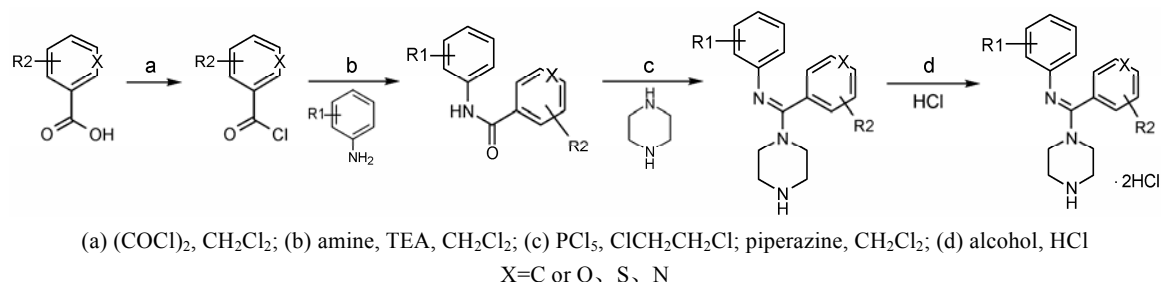
中心 (HY), 一个芳环 (RA) 和一个正电中心 (PI); NE 的药效团模型由一个氢键受体 (HA), 两个疏水中心 (HY) 和一个正电中心 (PI) 组成^[5]。所建立的这两个药效团模型对化合物活性有较好的预测能力, 可用于指导新化合物的设计。对两个药效团模型的比较分析表明, 它们有很大的相似性, 同时也存在明显的差异。这为设计对 5-HT 和 NE 重摄取具有双重抑制作用的抑制剂提供了重要的指导和依据。

同时本课题组设计合成了一类全新结构的二芳基哌嗪基胺类化合物^[6–8], 药理实验发现该类化合物具有较好的 5-HT 重摄取抑制活性, 并显示一定的 NE 重摄取抑制活性。将已有的哌嗪取代二芳基胺类化合物与 5-HT 重摄取抑制剂和 NE 重摄取抑制剂药效团模型匹配得到一些重要的结构信息: ① 两个芳环及末端 N 原子是必需的结构单元, 它们是影响 5-HT 和 NE 活性的主要作用部位, 并且两个芳环要处于 C=N 双键同侧的 Z 构型 (顺式), 才能符合两个药效团模型的要求; ② 末端 N 原子上可能存在电荷-电荷相互作用或氢键相互作用, 而且 N 上取代基也有一定的体积限制; ③ 两个芳环中有一个大的稠环能增强活性。

为了寻找新的高活性低毒副作用的 NE/5-HT 重摄取双重抑制作用的新抗抑郁药, 本文在已构建的 5-HT 和 NE 药效团模型指导下和对哌嗪取代二芳基胺类化合物的构效关系分析的基础上, 对此类化合物进行结构优化, 设计了两类含杂原子的芳基哌嗪基胺类化合物。用一个芳杂环代替二芳基胺类化合物中的一个芳香环 (如喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩等), 并且两个芳环体积为一大一小, 希望在保持原分子形状基本不变的前提下, 改善分子的水溶性, 同时芳杂环中杂原子是一个新的可能的氢键受体, 可以进一步考察分子作用位点和构效关系, 找到活性更好的化合物。

1.2 化学合成

设计目标化合物的合成方法如图 1 所示。



Scheme 1 The synthetic route for compound I–II

本系列化合物的反应产率较低, 可能是由于生成了两种副产物: 哌嗪双取代产物和芳环上有氯原子取代的产物。第一个副产物的产生原因可能是哌嗪的两个 N 原子均与氯代酰胺反应而形成的。第二个副产物产生的原因可能是在五氯化磷和酰胺化合物反应时, 五氯化磷中可能存在 Cl_2 , 发生芳香亲电取代反应, 生成氯代副产物。另外, 含杂原子的芳环在进行反应时, 杂原子也可能产生新的副反应, 导致最终产率降低。

为减少双取代副产物的生成, 需要保持反应中无水哌嗪 (或 2-甲基哌嗪) 相对过量。将过量的哌嗪加入到 2-氯-N-取代苯基亚苄胺的溶液中, 可以最大程度地减少副产物。另外, 为了避免氯代副产物的产生, 在反应中必须严格进行无水操作, 采用氮气保护, 尽量缩短反应时间, 控制温度。作者通过改进反应条件, 可以减少副产物的产生, 提高了产率。目标化合物的光谱数据见表 1。

2 药理活性实验结果和构效关系分析

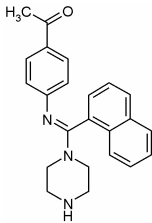
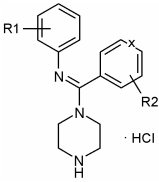
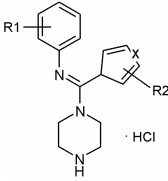
本文合成的所有化合物均进行了大鼠突触体 $[^3\text{H}]$ -5-HT 重摄取抑制实验和 $[^3\text{H}]$ -NE 重摄取抑制实验^[9]。分别采用丙咪嗪 (测定 5-HT 重摄取抑制活性) 和文拉法辛 (测定 NE 重摄取抑制活性) 作为阳性对照药, 数据见表 2。另外, 以本实验室前期合成的不含杂原子的芳基哌嗪基化合物 YW-A 作为对照。对于 5-HT 和 NE 重摄取抑制率 ($1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下) 大于 80% 的样品进行复筛, 测定并计算 5 个浓度水平的抑制率, 得出量效曲线, 计算出 IC_{50} 。部分化合物 IC_{50} 值见表 3。

体外药理活性测定结果显示, 所合成的 25 个目标化合物对 5-HT 和 NE 重摄取均有不同程度的抑制作用。初步的构效关系研究发现: I 类化合物, 取代基 R1 或 R2 为吸电子基团时不利于活性提高, 并且取代基的体积有一定限制。芳环上 N 的取代位置有一定影响, 但尚未发现规律性的变化。另外, 杂原子 N 在体积小的芳环上时活性更好。其中: 化合物 YW-1

Table 1 HRMS and ^1H NMR (300 MHz) data of compounds (YW-1–YW-25)

Compd. (D ₂ O)	HRMS, <i>m/z</i> Target [M+H] ⁺ (calcd.)	δ
YW-1	385.098 0 (385.098 9)	3.18–4.12 (br, 8H, piperazinyl-H), 7.15–7.35 (m, 1H, ArH), 7.53–7.56 (m, 1H, ArH), 7.73–8.22 (m, 7H, ArH)
YW-2	351.136 8 (351.137 6)	3.24–3.84 (br, 8H, piperazinyl-H), 7.37 (m, 1H, ArH), 7.58–7.67 (m, 3H, ArH), 7.86–7.90 (m, 2H, ArH), 8.02–8.07 (m, 2H, ArH), 8.61–8.62 (m, 2H, ArH)
YW-3	423.216 7 (423.217 9)	3.31 (s, 3H, -OCH ₃), 3.30–3.60 (br, 8H, piperazinyl-H), 6.37 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 7.58 (m, 3H, ArH), 7.80–7.95 (m, 4H, ArH), 8.05–8.10 (m, 3H, ArH)
YW-4	411.198 0 (411.198 5)	3.30–3.57 (m, 8H, piperazinyl -H), 6.62 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.75 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.59 (m, 3H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.88 (m, 4H, ArH), 8.08 (m, 2H, ArH)
YW-5	407.223 8 (407.223 5)	1.91 (s, 3H, phenyl-CH ₃), 3.30–4.10 (br, 8H, piperazinyl-H), 6.61 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.68 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.60 (m, 3H, ArH), 7.75 (m, 1H, ArH), 7.87 (m, 4H, ArH), 8.07 (m, 2H, ArH)
YW-6	427.168 8 (427.168 4)	3.30–3.80 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.54 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 7.48 (m, 3H, ArH), 7.62 (m, 1H, ArH), 7.73 (m, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.99 (m, 4H, ArH)
YW-7	438.190 4 (438.192 4)	3.27 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.65 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, ArH), 7.56 (m, 2H, ArH), 7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, ArH), 7.85 (m, 5H, ArH), 8.07 (m, 3H, ArH)
YW-8	345.206 9 (345.207 3)	2.08 (s, 3H, phenyl-CH ₃), 2.88 (s, 3H, quinoliny-CH ₃), 3.20–3.80 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.93 (m, 4H, ArH), 8.06 (m, 2H, ArH), 8.12 (m, 2H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH)
YW-9	361.201 7 (361.202 2)	2.66 (s, 3H, quinoliny-CH ₃), 3.47 (s, 3H, -OCH ₃), 3.20–4.00 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.63 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, ArH), 6.72 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.78 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, ArH), 7.87 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, ArH), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 8.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH)
YW-10	365.152 3 (365.152 7)	2.58 (s, 3H, quinoliny-CH ₃), 3.20–3.80 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.49 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.62 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.62 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, ArH), 7.75 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, ArH), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH)
YW-11	349.182 0 (349.182 3)	2.87 (s, 3H, quinoliny-CH ₃), 3.20–3.90 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.79 (m, 2H, ArH), 6.95 (m, 2H, ArH), 8.10 (m, 4H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH)
YW-12	336.170 8 (336.171 2)	3.41 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.56 (s, 3H, -OCH ₃), 3.74 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.80 (m, 4H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH), 7.52 (m, 2H, ArH)
YW-13	340.121 1 (340.121 9)	3.72 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 4.07 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 7.29 (m, 4H, ArH), 7.41 (m, 1H, ArH), 7.58 (m, 2H, ArH), 7.72 (m, 2H, ArH)
YW-14	324.150 9 (324.151 2)	3.45 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.79 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.81 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.97 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.44 (m, 2H, ArH), 7.56 (m, 2H, ArH)
YW-15	351.146 7 (351.145 7)	3.64 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 4.10 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 7.26 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.57 (m, 3H, ArH), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, ArH), 8.18 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH)
YW-16	338.222 6 (338.222 0)	1.19 (m, 5H, cyclohexanyl-H), 1.64 (m, 5H, cyclohexanyl-H), 3.28 (m, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 3.58 (m, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 6.35 (m, 2H, ArH), 6.53 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 6.95 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH)
YW-17	356.098 2 (356.098 8)	3.44 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.44 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.15 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.40 (br, 2H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.80 (m, 2H, ArH)
YW-18	340.128 4 (340.127 8)	3.54 (m, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 4.05 (m, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.92 (m, 2H, ArH), 7.17 (m, 2H, ArH), 7.40 (m, 2H, ArH), 7.84 (m, 3H, ArH)
YW-19	352.146 5 (352.147 8)	3.37 (m, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.58 (s, 3H, -OCH ₃), 3.78 (m, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 6.77 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 7.30 (m, 2H, ArH), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.75 (m, 2H, ArH)
YW-20	367.121 6 (367.122 3)	3.51 (m, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 4.07 (m, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 7.35 (m, 5H, ArH), 7.81 (m, 2H, ArH), 7.98 (m, 2H, ArH)
YW-21	336.153 4 (336.152 3)	2.06 (s, 3H, phenyl-CH ₃), 3.64 (m, 8H, piperazinyl-H), 6.53 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.24 (m, 2H, ArH), 7.62 (m, 1H, ArH), 7.71 (m, 1H, ArH)
YW-22	348.200 3 (348.202 2)	3.47 (s, 3H, N-CH ₃), 3.31 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.55 (s, 3H, -OCH ₃), 3.77 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.52–6.65 (m, 5H, ArH), 7.00 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 6.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.9 Hz, ArH), 7.15 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 6.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.9 Hz, ArH), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz, ArH), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz, ArH)
YW-23	353.152 2 (353.152 7)	3.47 (s, 3H, N-CH ₃), 3.72–4.2 (br, 8H, piperazinyl-H), 7.01 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.37 (m, 2H, ArH), 7.58 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.97 (m, 3H, ArH)
YW-24	337.183 3 (337.182 3)	3.51 (s, 3H, N-CH ₃), 3.24 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 4.04 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.71 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.87 (m, 3H, ArH), 7.11 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.23 (m, 2H, ArH)
YW-25	333.207 3 (333.206 7)	2.04 (s, 3H, phenyl-CH ₃), 3.31 (br, 4H, piperazinyl C3-H, C5-H), 3.47 (s, 3H, N-CH ₃), 3.85 (br, 4H, piperazinyl C2-H, C6-H), 6.64 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 6.76 (m, 1H, ArH), 6.83 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.03 (m, 1H, ArH), 7.20 (m, 2H, ArH), 7.48 (m, 1H, ArH)

Table 2 Physical and inhibition data of 5-HT and NE reuptake

Compd.	R1	R2	X	Yield/%	mp/°C	5-HT	NE
						Ratio with Imipramine ^a	Ratio with Venlafaxine ^b
Imipramine						1	—
Venlafaxine						—	1
YW-A						1.01	0.78
							
YW-1	4-Cl; 5,6-ph	2-Cl	3-N	49	166–168	0.57	1.01
YW-2	4-Cl; 5,6-ph	H	4-N	52	155–157	0.97	0.74
YW-3	4-OCH ₃	3-ph; 5,6-ph	4-N	37	176–178	0.93	0.38
YW-4	4-F	3-ph; 5,6-ph	4-N	30	250–253	0.77	0.33
YW-5	4-CH ₃	3-ph; 5,6-ph	4-N	41	222–224	0.67	0.29
YW-6	4-Cl	3-ph; 5,6-ph	4-N	44	217–219	0.81	0.12
YW-7	4-NO ₂	3-ph; 5,6-ph	4-N	50	183–185	0.25	0.07
YW-8	4-CH ₃	3-CH ₃ ; 5,6-ph	4-N	72	165–167	0.89	0.28
YW-9	4-OCH ₃	3-CH ₃ ; 5,6-ph	4-N	43	143–145	0.85	0.19
YW-10	4-Cl	3-CH ₃ ; 5,6-ph	4-N	36	189–191	0.96	0.12
YW-11	4-F	3-CH ₃ ; 5,6-ph	4-N	33	160–162	0.56	0.09
							
YW-12	4-OCH ₃	3,4-ph	2-O	52	172–174	0.46	0.83
YW-13	4-Cl	3,4-ph	2-O	24	194–196	0.36	0.20
YW-14	4-F	3,4-ph	2-O	52	182–184	0.44	0.63
YW-15	4-NO ₂	3,4-ph	2-O	36	127–129	0.43	0.27
YW-16	4-cyclohexyl	H	2-O	63	127–129	0.06	0.26
YW-17	4-Cl	3,4-ph	2-S	23	171–173	0.06	0.63
YW-18	4-F	3,4-ph	2-S	82	146–148	-0.14	0.45
YW-19	4-OCH ₃	3,4-ph	2-S	54	151–153	0.34	0.39
YW-20	4-NO ₂	3,4-ph	2-S	86	215–217	0.10	0.28
YW-21	4-CH ₃	3,4-ph	2-S	64	132–134	0.10	0.23
YW-22	4-OCH ₃	N-CH ₃ ; 3,4-ph	2-N	34	137–139	0.75	0.11
YW-23	4-Cl	N-CH ₃ ; 3,4-ph	2-N	23	140–142	0.64	0.02
YW-24	4-F	N-CH ₃ ; 3,4-ph	2-N	37	130–132	0.46	0.39
YW-25	4-CH ₃	N-CH ₃ ; 3,4-ph	2-N	33	133–135	0.57	0.16

The inhibitory data of all compounds were tested as $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ^amean the ratio with inhibitory data of Imipramine, ^bmeans the ratio with inhibitory data of Venlafaxine, “—” The inhibitory data not tested, subtractive inhibitory data can regard as zero

Table 3 Affinities of some compounds for 5-HT and NE

Compd.	5-HT		NE	
	Ratio with Imipramine	IC ₅₀	Ratio with Venlafaxine	IC ₅₀
Imipramine	1	5.90E-07	—	—
Venlafaxine	—	—	1	1.31E-08
YW-A	1.01	1.10E-08	0.78	1.00E-08
YW-1	0.57	—	1.01	1.00E-08
YW-2	0.97	3.30E-07	0.74	1.00E-06

“—” The IC₅₀ value not tested

的 NE 重摄取抑制活性较高, 化合物 **YW-2** 的 5-HT 和 NE 重摄取抑制活性都较高; II 类化合物, 含有苯并咪唑、苯并噻吩以及吲哚类大体积芳环的化合物活性都不理想。另外, 含有杂原子 O、S 的化合物活性也低于含 N 的化合物。

从两类化合物的数据来看, 总的来说, 与不含杂原子的芳基哌嗪基化合物相比较, 杂原子的引入对活性没有明显的提高, 并且杂原子在小体积芳环上的活性要优于在大体积芳环上的活性, 杂原子在芳环上的位置影响不明显。另外, 芳环上的取代基体积要适中, 并且强吸电子取代基不利于活性的提高。

结论

本文在课题组前期建立的 5-HT 重摄取抑制剂药效团模型和 NE 重摄取抑制剂药效团模型的指导下, 以及在已设计合成的二芳基哌嗪基脒类化合物构效关系分析的基础上, 设计并合成了 25 个芳杂基、哌嗪基脒类化合物, 并完成了初步的体外药理活性评价。大部分化合物均具有一定的 5-HT 和 NE 重摄取抑制活性, 其中化合物 **YW-1**、**YW-2** 显示出较强的 5-HT 和 NE 重摄取抑制活性。但与不含杂原子的二芳基、哌嗪基脒类化合物相比, 活性未见明显提高, 上述结果仅仅是体外试验的结果, 整体动物抗抑郁实验尚在进行中。

实验部分

Yanaco-500 型显微熔点仪; Varian Mercury 300 型核磁共振仪, TMS 为内标; LC/MSD TOF 质谱仪 (Agilent Technologies)。柱层析硅胶为 H 型 (青岛海洋化工厂); 实验所用试剂均为市售化学纯, 并对部分试剂进行了无水处理。

1-[N-(4-氯-1-萘基)亚胺-1-(2-氯-3-吡啶)甲基]哌嗪盐酸盐 (化合物 **YW-1**) 的合成

1 N-(4-氯-1-萘基)-1-(2-氯-3-吡啶基)酰胺的制备

反应瓶中加入 2-氯烟酸 0.69 g (4.4 mmol) 和 20

mL 干燥的二氯甲烷, 加一滴 DMF, 室温搅拌下滴加草酰氯 0.84 g (6.6 mmol), 加毕, 室温继续搅拌 2 h。减压蒸干, 用干燥的二氯甲烷溶解待用。反应瓶中加入 4-氯-1-萘胺 0.70 g (3.96 mmol), 用干燥的二氯甲烷搅拌溶解, 加入干燥的三乙胺 0.44g (4.4 mmol), 冰浴冷却, 搅拌下滴加上述酰氯溶液, 加毕, 室温继续搅拌 2 h。减压蒸除溶剂, 得到的固体用 10% 氢氧化钠溶液和水依次洗涤, 烘干, 用乙醇重结晶, 得白色结晶 1.13 g (收率 90%)。

2 1-[N-(4-氯萘基)亚胺-1-(2-氯-3-吡啶)甲基]哌嗪盐酸盐 (**YW-1**) 的制备

反应瓶中加入 *N*-(4-氯-1-萘基)-1-(2-氯-3-吡啶基)酰胺 0.56 g (1.8 mmol) 及 1, 2-二氯乙烷 20 mL, 在 50 °C 加热 30 min, 然后加入五氯化磷 0.38 g (1.8 mmol), 在 90 °C 搅拌反应 2 h。减压蒸干, 剩余物冷至室温, 用干燥的二氯甲烷溶解后, 冰浴状态下滴加到无水哌嗪 0.47 g (5.4 mmol) 的二氯甲烷溶液中, 室温搅拌反应 2 h, 减压蒸除溶剂, 剩余物加乙醚和饱和碳酸钠水溶液, 振摇, 静置分层, 分出有机层, 用饱和碳酸钠水溶液、10% 氢氧化钠水溶液依次洗涤两遍, 然后用 1 mol·L⁻¹ 盐酸萃取。酸性萃取液用二氯甲烷和乙醚依次洗涤两遍后, 用 10% 氢氧化钠水溶液调 pH 至碱性, 然后用乙醚萃取。乙醚萃取液干燥后蒸去溶剂, 用柱层析分离, 蒸干溶剂, 用干燥的丙酮溶解, 滴加无水乙醇-氯化氢饱和溶液至 pH 值为 4, 得到白色固体 0.4 g (收率 49%)。

化合物 **YW-2**~**YW-25** 的合成方法同 **YW-1**, 所有化合物结构信息见表 1。

3 药理活性实验

将雄性 Wistar 大鼠断头处死, 取前脑加入 10 倍体积的 0.32 mol·L⁻¹ 蔗糖溶液制成 10% 的组织匀浆, 离心 10 min, 取上清液, 将各化合物配制成 5×10⁻³ mol·L⁻¹ 浓储备液, 再依次稀释成 5×10⁻⁴、5×10⁻⁵、5×10⁻⁶、5×10⁻⁷、5×10⁻⁸ mol·L⁻¹ 的溶液, 分别加入样品管后加入 800 μL 含 50 nmol·L⁻¹ [³H]-5-HT 或者 [³H]-NE 的 Krebs 液, 37 °C 温育 10 min (非特异结合管除外) 后, 放入冷水中终止反应, 经细胞收集器抽滤并用冷生理盐水洗膜 3 次。将玻璃纤维滤膜依次放入计数瓶中, 滤膜晾干后瓶内加入闪烁液 4 mL, 摇匀, 放置一段时间后, 用液闪仪测定 [³H] 的放射活性。之后, 按下式计算测试样品对突触体重摄取 [³H]-5-HT 或者 [³H]-NE 的抑制百分率: [³H]-5-HT 或者 [³H]-NE 摄取抑制百分率=100%×(最大摄取-样品测定值)/(最大摄取-本底)。

References

- [1] Musselman DL, Evans DL, Neweroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment [J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55: 580–592.
- [2] Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs [J]. J Clin Psychiatry, 1996, 57 (suppl. 4): 9–13.
- [3] Li HD, Peng WX. The progress of depression medication [J]. Foreign Med Sci (Section of Psychiatry) (国外医学精神病学分册), 1997, 24: 129–133.
- [4] Moltzen EK, Bang AB. Serotonin reuptake inhibitors: the corner stone in treatment of depression for half a century — a medicinal chemistry survey [J]. Current Topic Med Chem, 2006, 6: 1801–1823.
- [5] Qin F, Guo YS, Wen H, et al. Pharmacophore identification and comparison of serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors [J]. Acta Chim Sin (化学学报), Accepted.
- [6] Yang J, Wang XF, Yang GZ. Design, synthesis and evaluation of novel selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Chem J Chin Univ (高等学校化学学报), 2007, 28: 1503–1507.
- [7] Yang J, Wang XF, Yang GZ. Design, synthesis and *in vitro* evaluation of phenylbenz-amidine derivatives as SSRIs [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18: 814–816.
- [8] Qin F, Wang NS, Yang GZ. Synthesis and 5-HT reuptake inhibition activity of biarylbenzamidines derivatives [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 619–625.
- [9] Gerhard VH, Wolfgang HV. Drug Discovery and Evaluation — Pharmacological Assays (2nd Edition) [M]. New York: Springer, 1997: 390–391.

中国药学期刊岛津杯
第九届全国药物分析优秀论文评选交流会
征 文 通 知

为推动我国药物分析事业的发展,促进药物分析技术的交流,在中国药学会支持下,中国药学会药物分析专业委员会、《中国药学期刊》编辑部和岛津国际贸易(上海)有限公司曾先后于1992, 1995, 1997, 1999, 2001, 2003, 2005, 2007年8次分别在北京、苏州、西安、武汉联合举办中国药学期刊岛津杯全国药物分析优秀论文评选交流会,该会议已成为药物分析界的品牌会议。2009年即将举办中国药学期刊岛津杯第九届全国药物分析优秀论文评选交流会。征文通知如下。

1 征文内容: ① 近几年国内外药物分析新理论、新技术、新方法研究; ② 现代分析手段和检测技术在药物分析中的应用; ③ 新药质量标准的建立和要求; ④ 注射剂的质控和安全性研究; ⑤ 药物血药浓度监测和药代动力学; ⑥ 药物生物利用度和溶出度的研究; ⑦ 药物快速分析检定新方法、新技术; ⑧ 毒物快速分析检定; ⑨ 药典标准的相关研究; ⑩ 计算机和数学在药物分析领域中的应用; ⑪ 药物分析技术在打假中的应用。

2 征文要求: 要求未公开发表及未在全国性会议上交流过,有一定创新性和指导意义。论文体例、格式请参见本刊2009年第1期稿约。

3 其它事宜:

本次会议通过论文交流后将由国内著名药物分析专家组成评委会,评选出优秀论文一等奖3名(每名奖金3000元)、二等奖6名(每名奖金2000元)、三等奖10名(每名奖金1000元)。获得一、二等奖的论文在征得作者同意后将发表在《中国药学期刊》上发表。

征文截止时间: 2009年4月30日(以邮戳为准)。稿件及信封请注明“岛津征文”字样并附单位介绍信。同时将电子文件发至: daojinbei@yahoo.com.cn; zgyxzz@cpa.org.cn (标题请注明岛津征文)。

联系地址及联系方式: 地址: 北京朝阳区建外大街4号建外SOHO九号楼1803室(邮编: 100022)。联系人: 李亚娟 田菁 电话: 010-58699275/80 转 831/829; 传真: 010-58699295。

4 会议时间及地点: 2009年5月(暂定)。地点: 广州市(暂定)。

5 应征论文被录用后,将通知作者,论文录用与否,一律不退稿,请自留底稿。

中国药学会药物分析
专业委员会

中国药学期刊编辑部
2009年1月