

芳烷醇哌啶类化合物的合成及抗抑郁活性研究

郑永勇¹, 高 凯², 翁志洁¹, 李建其^{1*}

(1. 上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 200040;

2. 江苏惠中医药科技有限公司, 江苏 南京 210009)

摘要: 为寻找新型具有抗抑郁活性的单胺递质再摄取抑制剂, 设计合成了 15 个芳烷醇哌啶类未见文献报道的新化合物, 结构经 ¹H NMR 及 HR-MS 分析确证。大鼠脑突触体对 5-HT、NA 和 DA 再摄取抑制作用体外活性测试结果表明, 化合物 **4**、**5** 和 **8** 对 5-HT、NA 和 DA 再摄取抑制作用较强。小鼠强迫游泳实验发现, 化合物 **4**、**5** 和 **13** 具有显著的体内抗抑郁效果, 化合物 **4** 和 **5** 值得进一步研究。

关键词: 芳烷醇哌啶类化合物; 单胺递质再摄取抑制剂; 合成; 抗抑郁活性

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 03-0324-06

Synthesis and antidepressant activities of aryl alkanol piperidine derivatives

ZHENG Yong-yong¹, GAO Kai², WENG Zhi-jie¹, LI Jian-qi^{1*}

(1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China; 2. Jiangsu Huizhong Pharmatech Co., Ltd., Nanjing 210009, China)

Abstract: To explore novel monoamine reuptake inhibitor with antidepressant activity, a series of substituted aryl alkanol piperidine derivatives were designed and synthesized. All of them were new compounds, and their structures were confirmed with ¹H NMR and HR-MS. The results showed that compounds **4**, **5** and **8** displayed strong 5-HT, NA and DA reuptake inhibiting activities *in vitro*. Among the tested compounds, **4**, **5** and **13** exhibited potent antidepressant activities in the mice forced swimming test. Compounds **4** and **5** have potent antidepressant activities and are worth further development.

Key words: aryl alkanol piperidine derivative; monoamine reuptake inhibitor; synthesis; antidepressant activity

据世界卫生组织 (WHO) 统计^[1], 全球约有 1.21 亿人口遭受抑郁症的折磨。艾美仕 (IMS HEALTH) 的报告称, 当前抑郁症已成为第三大治疗领域^[2], 预计到 2020 年, 抑郁症将是危害人类健康缩短寿命的第二大病症。在我国抑郁症患者超过 2 600 万, 但是其中只有不到 10% 的人得到治疗。

抑郁症与脑内神经递质的异常或紊乱有关, 这些神经递质主要有 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素

(NA)、多巴胺 (DA) 等。同时作用于 5-HT、NA、DA 的三重再摄取抑制剂, 与目前已上市的抗抑郁药相比, 具有抗抑郁活性明显、起效快的特点^[3], 已成为当前抗抑郁药物研究的热点之一。5-HT、NA、DA 三重再摄取抑制剂目前还没有药物上市, 研发比较深入的有处于 II 期临床的 DOV 21947^[4]、SEP-225289^[5] (图 1) 等。

本课题组长期致力于新型抗抑郁药物的研究, 其中以 SIPI 5286 (图 2) 为代表的一系列芳烷醇哌啶类抗抑郁剂为 5-HT、NA、DA 三重再摄取抑制剂, 具有体内抗抑郁活性强、安全性高、耐受性好的特点^[6]。目前 SIPI 5286 作为新型三重再摄取抑制剂类抗抑郁

收稿日期: 2009-08-19.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772623).

*通讯作者 Tel: 86-21-55514600-288, Fax: 86-21-65312830,

E-mail: lijq@sipi.com.cn

药物处于临床前研究阶段。本文以 SIPI 5286 为先导结构, 进行优化和修饰, 以丰富结构类型, 建立候选新化合物梯队。

哌啶类结构常见于中枢神经类药物, 例如 5-HT 再摄取抑制剂 Paroxetine (图 2)。Petukhov 等^[7]报道了一系列具有较强多重单胺再摄取抑制活性的哌啶衍生物。多篇专利^[8, 9]亦提示哌啶类结构在抗抑郁化合物中应用的潜力。

为进一步发现抗抑郁活性高、毒副作用小的化合物, 本文根据生物电子等排原理, 对 SIPI 5286 结构中的哌啶环进行结构修饰, 分别采用哌啶环、4-羟基哌啶环、1, 2, 3, 6-四氢吡啶环、4-哌啶烯和 4-醚基哌啶替代哌啶环, 设计合成了 15 个化合物 (表 1)。所合成的新化合物进行大鼠脑突触体对 5-HT、NA 和 DA 再摄取抑制作用体外试验, 部分体外活性好的化合物进行小鼠强迫游泳实验, 考察其体内抗抑郁活性, 以发现具有多重单胺再摄取抑制活性的新型先

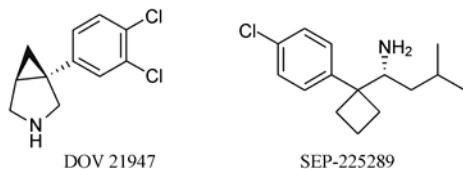


Figure 1 The structures of compounds in phase II clinical

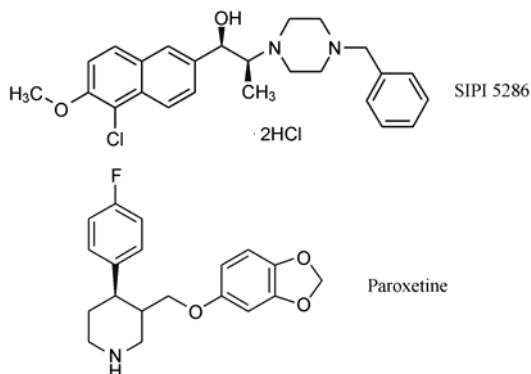


Figure 2 The structures of SIPI 5286 and Paroxetine

Table 1 The structures of target compounds

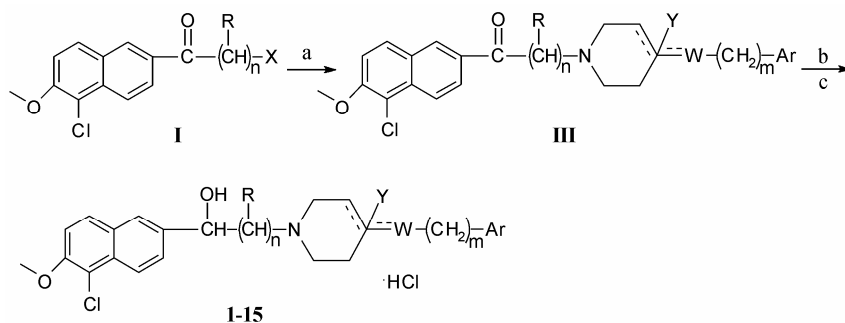
The general structure of target compounds is shown as a piperidine ring with a substituent Y at the 4-position, a substituent W-(CH₂)_m-Ar at the 2-position, and a side chain -CH(OH)-CH(R)-(CH₂)_n- at the 1-position. The piperidine ring is also substituted with a methoxy group and a chlorine atom at the 3-position.

Compd.	Isomer	Ar	R	n	m	W	Y	==
1	Erythro	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	H	S
2	Threo	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	H	S
3	Erythro	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	OH	S
4	Threo	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	OH	S
5	Erythro	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	H	D(I)
6	Threo	Ph	CH ₃	1	0	CH ₂	H	D(I)
7	Erythro	Ph	CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
8	Threo	Ph	CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
9	Erythro		CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
10	Threo		CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
11	Erythro		CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
12	Threo		CH ₃	1	0	CH	H	D(O)
13	/	Ph	H	2	0	CH	H	D(O)
14	Erythro	Ph	CH ₃	1	1	O	H	S
15	Threo	Ph	CH ₃	1	1	O	H	S

导结构。

以卤代芳酮 I 为原料, 与相应的哌啶类化合物 II 进行 N-烷基化反应得到中间体 III, 然后中间体 III 经 AlCl₃/Al(i-PrO)₃ 还原后, 分离得到相应的赤式 (erythro) 和苏式 (threo) 异构体, 再经 HCl/C₂H₅OH 成盐酸盐, 得目标产物 1~15, 三步总收率 14.2%~90.2% (合成路线 1)。

中间体 II 中 4-苄基-4-羟基哌啶按 van Niel 等^[10]的方法制得。4-苄基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐按 Gray 等^[11]的方法得到。4-苄基烯基哌啶盐酸盐、4-(3, 4-二氯苄基) 烯基哌啶盐酸盐、4-(4-氟苄基) 烯基哌啶盐酸盐的合成按 Borza 等^[12]的方法得到。4-苄氧基哌啶由 N-Boc 哌啶-4-醇经 Kwon 等^[13]的方法合成。



a: II, EtN(i-Pr)₂, CH₃CN; b: AlCl₃, Al(i-PrO)₃, i-PrOH; c: HCl, EtOH/EtOAc; X: Cl, Br

Scheme 1 Synthetic route of target compounds

结果与讨论

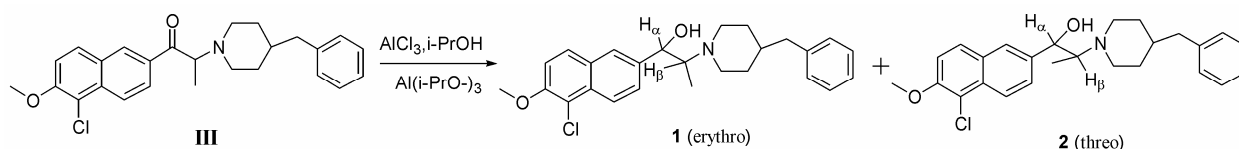
1 化学部分

合成的目标化合物的理化数据和光谱数据见表 2 和表 3。

芳酮中间体 **III** 经 $\text{AlCl}_3/\text{Al}(\text{i-PrO})_3$ 体系还原后, 可得赤式 (erythro) 异构体和苏式 (threo) 异构体两种构型的混合物, 一般可用柱色谱的方法分离得到。现以合成路线 2 说明化合物 **1** 和 **2** 的构型。

通过 $^1\text{H NMR}$ 确定两种构型结构中 H_α 与 H_β 之间的耦合常数, 借助 Karplus 公式, 可推得构型。发生耦合的两个 H 之间耦合常数的大小受其 H 与 C-C 键所形成的二面角大小的影响。由于大基团的空间排斥作用, 导致 threo 中耦合常数最大的构象为优势构象, 因此, threo 的 $J_{\alpha\beta}$ 大于 erythro 的 $J_{\alpha\beta}$ 。

化合物 **1** 的 $J_{\alpha\beta} = 4.0 \text{ Hz}$, 化合物 **2** 的 $J_{\alpha\beta} = 9.6 \text{ Hz}$, 由此判断化合物 **1** 为赤式构型 (erythro), 化合物 **2** 为苏式构型 (threo)。本文合成的其他具有 α -氨基醇链苏式赤式异构的化合物均可通过此方法判断构型。化合物 **1**、**3**、**5**、**7**、**9**、**11**、**14** 和 **2**、**4**、**6**、**8**、**10**、**12**、**15** 分别为赤式 (erythro) 异构体和苏式 (threo) 异构体。化合物 **13** 由相应中间体 **III** 经 $\text{AlCl}_3/\text{Al}(\text{i-PrO})_3$ 还原后制得。



Scheme 2 Synthetic route of compounds **1** and **2**

2 药理部分

2.1 大鼠脑突触体摄取 5-HT、NA 和 DA 的抑制实验 15 个化合物对大鼠脑突触体摄取 5-HT、NA 和 DA 的抑制实验结果见表 4, 选择再摄取抑制率 80% 以上的测定其 IC_{50} 值, 其中 5 个化合物对 5-HT 有较强抑制活性, 3 个化合物对 NA 有较强抑制活性, 4 个化合物对 DA 有较强抑制活性, 试验结果见表 5。

2.2 小鼠强迫游泳实验抗抑郁作用 采用“获得性绝望实验”中的小鼠强迫游泳实验 (forced swimming test), 以 venlafaxine 为阳性对照, 以 0.5% CMC-Na 溶液为空白对照, 取体外活性较好的 5 个化合物进行小鼠强迫游泳实验, 结果显示中剂量 ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的化合物 **4**、**5** 和 **13** 具有显著的体内抗抑郁效果 (表 6)。

以上研究结果表明: 化合物 **4** 和 **5** 不仅在体外表现出很好的抑制 5-HT、NA 和 DA 再摄取的活性, 体内小鼠强迫游泳实验也显示明显的抗抑郁活性, 具有深入研究的价值。

初步体内、外活性试验显示: ① 当哌啶环为 4-羟基哌啶、1, 2, 3, 6-四氢吡啶和 4-烯基哌啶时, 体外再摄取抑制活性较好; ② Ar 为苯基时, 体外再摄取活性强于取代苯基; ③ 当哌啶环为 4-羟基哌啶、1, 2, 3, 6-四氢吡啶时体内具有较强的抗抑郁活性。由于本文

Table 2 Physical properties of target compounds **1**–**15**

Compd.	Char.	Yield/%	mp/°C	HR-MS [M+H] ⁺	Calcd. [M+H] ⁺	Formula
1	White solid	37.0	256–258	424.198 7	424.196 5	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
2	White solid	22.8	254–256	424.198 5	424.196 5	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
3	White solid	30.4	276–278	440.189 5	440.191 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\cdot\text{HCl}$
4	White solid	25.0	272–275	440.190 0	440.191 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\cdot\text{HCl}$
5	White solid	35.2	254–256	422.182 5	422.180 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
6	White solid	37.9	251–252	422.181 4	422.180 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
7	White solid	33.8	211–213	422.182 7	422.180 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
8	White solid	21.1	206–208	422.182 0	422.180 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
9	White solid	29.2	241–243	490.101 2	490.102 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$
10	White solid	16.6	239–241	490.101 5	490.102 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$
11	White solid	26.7	223–225	440.170 0	440.171 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFNO}_2\cdot\text{HCl}$
12	White solid	14.2	218–219	440.172 5	440.171 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFNO}_2\cdot\text{HCl}$
13	White solid	90.2	203–206	422.181 9	422.180 9	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\cdot\text{HCl}$
14	White solid	20.3	204–207	440.192 8	440.191 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\cdot\text{HCl}$
15	White solid	37.7	197–200	440.190 5	440.191 4	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\cdot\text{HCl}$

Table 3 ^1H NMR data of target compounds 1–15

Compd.	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
1	0.83 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 1.25–1.35 (m, 2H, -(CH ₂) ₂ -CH-), 1.52–1.57 (m, 1H, CH-CH ₂ -Ph), 1.60–2.03 (m, 2H, -(CH ₂) ₂ -CH-), 2.03–2.31 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 2.55 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH-CH ₂ -Ph), 2.76–2.82 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 3.09–3.11 (m, 1H, -CHCH ₃), 4.01 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.98 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, >CH-OH), 7.13–7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.25–7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.73–7.76 (m, 2H, Ar-H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
2	0.75 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 1.28–1.45 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ -CH-), 1.54–1.59 (m, 1H, CH-CH ₂ -Ph), 1.72–1.75 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 2.51–2.58 (m, 2H, CH-CH ₂ -Ph), 2.62–2.71 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 2.86–2.89 (m, 1H, -CHCH ₃), 4.01 (s, 3H, -OCH ₃), 4.37 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, >CH-OH), 5.15 (br, 1H, >CH-OH), 7.14–7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.24–7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.56 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.73 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz, Ar-H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
3	0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, >CH-CH ₃), 1.51–1.61 (m, 4H, (CH ₂) ₂ -C-OH), 2.52–2.57 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 2.69–2.73 (m, 2H, -N-CH ₂ -), 2.81 (s, 2H, -CH ₂ -Ph), 2.94 (br, 1H, C-OH), 4.03 (s, 3H, -OCH ₃), 4.15 (m, 1H, CHCH ₃), 4.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH-OH), 5.75 (br, 1H, CH-OH), 7.18–7.36 (m, 6H, Ar-H), 7.59 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (m, 2H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
4	1.20 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, >CH-CH ₃), 1.72–1.77 (m, 2H, -(CH ₂) ₂ -C-OH), 2.35–2.47 (m, 2H, -(CH ₂) ₂ -C-OH), 2.88 (s, 2H, -CH ₂ -Ph), 3.27–3.44 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂), 3.77 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, CH-OH), 4.02 (s, 3H, -OCH ₃), 4.16 (br, 1H, C-OH), 4.50 (m, 1H, CHCH ₃), 5.79 (br, 1H, CH-OH), 7.21–7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 8.12 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
5	1.19 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, >CH-CH ₃), 2.79–2.82 (m, 6H, piperidine), 3.40 (s, 2H, -CH ₂ -Ph), 3.48–3.51 (m, 1H, CHCH ₃), 3.78–3.81 (m, 1H, >CH-OH), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 5.46 (s, 1H, -CH=), 5.85 (br, 1H, >CH-OH), 7.19–7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.28–7.33 (m, 3H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.94 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H)
6	1.10 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 2.08–3.90 (m, 6H, piperidine), 3.40 (s, 2H, -CH ₂ -Ph), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.21 (m, 1H, CHCH ₃), 4.64 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, >CH-OH), 5.45 (s, 1H, -CH=), 6.01 (br, 1H, >CH-OH), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.30–7.34 (m, 3H, Ar-H), 7.71 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.90 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
7	1.09 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, >CH-CH ₃), 2.40–2.70 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ =CH-), 2.80–3.20 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.35–3.42 (m, 1H, >CH-CH ₃), 4.02 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.35 (s, 1H, >CH-OH), 4.72 (br, 1H, >CH-OH), 6.10 (s, 1H, =CH-Ph), 7.15–7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.28–7.34 (m, 3H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
8	1.22 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, >CH-CH ₃), 2.50–3.00 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ =CH-), 3.01–3.20 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.49–3.51 (m, 1H, >CH-CH ₃), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.45 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, >CH-OH), 4.80 (br, 1H, >CH-OH), 6.47 (s, 1H, =CH-Ph), 7.17–7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.32–7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.81 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
9	1.17 (s, 3H, >CH-CH ₃), 2.95–3.46 (m, 8H, CH ₂), 3.50–3.51 (m, 1H, CHCH ₃), 4.02 (s, 3H, -OCH ₃), 5.69 (s, 1H, >CH-OH), 6.02 (br, 1H, >CH-OH), 6.37 (s, 1H, =CH-Ph), 7.03 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, Ar-H), 7.28 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, Ar-H), 7.33 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.96 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
10	1.17 (s, 3H, >CH-CH ₃), 2.97–3.45 (m, 8H, CH ₂), 4.03 (s, 3H, -OCH ₃), 4.09 (q, 1H, $J = 3.2$ Hz, CHCH ₃), 4.73 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, >CH-OH), 6.02 (br, 1H, >CH-OH), 6.39 (s, 1H, =CH-Ph), 6.98 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, Ar-H), 7.28 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, Ar-H), 7.32 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.88 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
11	0.99 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 2.97–3.12 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ =CH-), 3.55–3.56 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.65–3.79 (m, 1H, CHCH ₃), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.04 (m, 1H, >CH-OH), 5.95 (br, 1H, >CH-OH), 6.44 (s, 1H, =CH-Ph), 7.03–7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.18–7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.96 (s, 1H, Ar-H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
12	1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 2.80–3.00 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ =CH-), 3.55–4.03 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.89 (q, 1H, $J = 3.2$ Hz, CHCH ₃), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.12 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, >CH-OH), 4.73 (br, 1H, >CH-OH), 6.45 (s, 1H, =CH-Ph), 7.03–7.16 (m, 4H, Ar-H), 7.34 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.25 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
13	2.31–2.35 (m, 2H, -CHOHCH ₂ CH ₂ N), 2.50–2.80 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ -C=), 2.97–2.99 (m, 2H, -CHOHCH ₂ CH ₂ N), 3.20–3.26 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 4.02 (s, 3H, -OCH ₃), 4.89 (m, 1H, >CH-OH), 5.21 (br, 1H, >CH-OH), 6.47 (s, 1H, =CH-Ph), 7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.54 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.83 (s, 1H, Ar-H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
14	1.19 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, >CH-CH ₃), 2.02–2.08 (m, 1H, -(CH ₂) ₂ -CH-O-), 2.40–2.60 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ -CH-O-), 3.30–3.32 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.79–3.81 (m, 1H, >CH-CH ₃), 4.01 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.10 (d, $J = 2.4$ Hz, >CH-OH), 4.50 (s, 2H, -O-CH ₂ -Ph), 5.95 (s, 1H, >CH-OH), 7.23–7.37 (m, 4H, Ar-H), 7.51–7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66–7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 8.09 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)
15	1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, >CH-CH ₃), 2.16–2.44 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ -CH-O-), 2.65–2.67 (m, 1H, -(CH ₂) ₂ -CH-O-), 3.28–3.35 (m, 4H, -N-(CH ₂) ₂ -), 3.77–3.78 (m, 1H, >CH-CH ₃), 4.03 (s, 3H, -O-CH ₃), 4.10 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, >CH-OH), 4.72 (s, 2H, -O-CH ₂ -Ph), 6.06 (s, 1H, >CH-OH), 7.31–7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.51–7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.66–7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.78 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)

所涉及化合物数量有限, 讨论构效关系的样本数不是很充足, 因此构效关系研究还需进一步实验验证。

小结

对 SIPI 5286 进行电子等排, 以哌啶类结构代替哌嗪环, 共合成 15 个未见文献报道化合物, 结构经

^1H NMR 及 HR-MS 确证。大鼠脑突触体对 5-HT、NA 和 DA 再摄取抑制作用活性试验显示, 化合物 4、5 和 8 对 5-HT、NA 和 DA 再摄取抑制作用较强, 化合物 13 对 5-HT 和 DA 具有较强再摄取抑制活性。小鼠强迫游泳实验表明, 化合物 4、5 和 13 具有显著的体内抗抑郁效果, 化合物 4 和 5 值得进一步研究。

Table 4 Activity of monoamine transporters of target compounds (10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

Compd.	Inhibition ratio /%		
	[³ H]5-HT	[³ H]NA	[³ H]DA
DMSO	0	0	0
Venlafaxine	106.9 ± 1.7	86.4 ± 4.6	48.6 ± 4.1
DOV 21947	108.6 ± 3.8	61.9 ± 6.0	104.1 ± 4.2 [*]
1	105.6 ± 0.9	65.3 ± 6.7	93.1 ± 2.0 ^{*#}
2	58.4 ± 16.2 ^{*#}	38.6 ± 24.1 [*]	8.89 ± 21.68 [#]
3	69.4 ± 5.2 ^{*#}	23.2 ± 26.9 [*]	21.5 ± 12.6 [#]
4	94.9 ± 1.2 ^{*#}	93.0 ± 20.8 [*]	91.0 ± 0.9 ^{*#}
5	99.5 ± 1.6 [*]	62.6 ± 15.3	50.7 ± 21.8
6	96.9 ± 5.2	54.6 ± 9.3 [*]	21.6 ± 5.1 ^{*#}
7	96.4 ± 3.6 [*]	64.8 ± 16.6	27.6 ± 20.3 [#]
8	107.0 ± 0.5	87.4 ± 5.5 [#]	99.6 ± 2.9 [*]
9	96.9 ± 1.8 [*]	26.4 ± 33.7 [*]	20.6 ± 5.9 ^{*#}
10	45.7 ± 7.6 ^{*#}	49.4 ± 35.5	7.57 ± 8.68 ^{*#}
11	106.3 ± 2.3	18.8 ± 13.4 [#]	99.1 ± 4.3 [*]
12	82.9 ± 4.4 ^{*#}	63.1 ± 9.6	21.8 ± 22.3 [#]
13	104.4 ± 2.0	36.6 ± 19.1	92.4 ± 7.6 [*]
14	101.2 ± 2.6	-7.8 ± 26.9 ^{*#}	71.0 ± 17.5
15	91.8 ± 1.6 ^{*#}	41.8 ± 7.3	23.1 ± 16.8 [#]

P* < 0.05 vs venlafaxine; #*P* < 0.05 vs DOV 21947Table 5** Activity of monoamine transporters, IC₅₀ (mean ± SE, *n* = 4)

Compd.	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹		
	[³ H]5-HT	[³ H]NA	[³ H]DA
Venlafaxine	0.087 ± 0.002	0.32 ± 0.29	-
DOV 21, 947	0.017 ± 0.01	-	0.22 ± 0.04
1	0.16 ± 0.05	76.2 ± 74.0	2.08 ± 1.09
4	0.87 ± 0.21	0.067 ± 0.047	1.14 ± 0.36
5	0.31 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.57 ± 0.10
8	0.16 ± 0.04	0.26 ± 0.18	0.93 ± 0.32
11	2.01 ± 0.47	-	4.03 ± 1.32
13	0.39 ± 0.20	-	0.82 ± 0.17

-: Not tested

Table 6 The results of forced swimming test of 5 compounds *in vivo*

Compd.	Immobility time/s		
	LD 10 mg·kg ⁻¹	MD 20 mg·kg ⁻¹	HD 30 mg·kg ⁻¹
CMC-Na		138 ± 30.1	
Venlafaxine	80.8 ± 46.8 [*]	77.4 ± 47.2 ^{**}	57.1 ± 37.8 ^{**}
1	112.1 ± 30.9	101.8 ± 41.5 [*]	93.2 ± 57.4
4	82.1 ± 62.0 [*]	52.8 ± 32.0 ^{**}	74.9 ± 37.8 ^{**}
5	93.9 ± 52.4 [*]	85.3 ± 41.7 ^{**}	74.3 ± 44.0 ^{**}
8	160.2 ± 46.7	128.5 ± 64.5	107.1 ± 82.7 ^{**}
13	126 ± 25.6 ^{**}	94.2 ± 60.8 ^{**}	86.7 ± 44.9 ^{**}

P* < 0.05 vs venlafaxine; *P* < 0.01 vs venlafaxine

实验部分

熔点采用 WRR 型毛细管熔点仪测定, 温度未经校正。核磁共振仪为 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。THF 和无水乙醚经无水处理后重蒸, 其余试剂和溶剂均为市售分析纯或者化学纯。

1 化学合成

Erythro-4-苄基-N-[1-甲基-2-羟基-2-(5-氯-6-甲氧基萘-2-基)]乙基哌啶盐酸盐 (1) 和 **Threo-4-苄基-N-[1-甲基-2-羟基-2-(5-氯-6-甲氧基萘-2-基)]乙基哌啶盐酸盐 (2)** 的合成

2-溴-1-(5-氯-6-甲氧基萘基-2-基)-丙酮 (3.28 g, 10 mmol)、4-苄基哌啶 (1.40 g, 8 mmol)、二异丙基乙胺 (2.58 g, 20 mmol) 溶于 CH₃CN (50 mL) 中, 室温搅拌反应 12 h。浓缩溶剂至干, 加入 CH₂Cl₂ (50 mL)/H₂O (20 mL) 萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (20 mL×2) 后, 干燥、浓缩、成盐酸盐得白色固体 3.45 g, 收率 91.3%, mp 237.6~239.0 °C。MS (*m/z*): 422.1 [M+H]⁺。

异丙醇铝 (5.7 g, 28 mmol) 分散于异丙醇 (50 mL) 中, 加入无水 AlCl₃ (0.37 g, 2.8 mmol), 控温 45~50 °C 搅拌 4 h, 至溶液澄清, 加入上述合成的酮 (**III**), 控温 60~65 °C 搅拌反应 12 h。反应液浓缩至干, CH₂Cl₂ (50 mL)/H₂O (20 mL) 萃取, 有机层经饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水 MgSO₄ 干燥、过滤、浓缩后, 硅胶柱色谱分离 (CH₂Cl₂-MeOH = 300 : 1~75 : 1) 后用 HCl/C₂H₅OH 溶液成盐酸盐, 得赤式异构体化合物 **1** (1.36 g) 和相应苏式异构体化合物 **2** (0.84 g)。

化合物 **3~15** 的合成参照化合物 **1** 和 **2** 的合成方法, 物化性质、实验数据及谱图数据见表 2 和 3。

2 药理实验部分

2.1 化合物对脑突触体摄取 5-HT、NA 和 DA 的抑制实验 雄性 SD 大鼠拉颈处死后迅速断头取脑, 置于冰上, 分离相关脑组织 ([³H]5-HT、[³H]NA 再摄取试验取前额皮层, [³H]DA 再摄取试验取纹状体), 称重后, 加入 10 倍 (V/W) 冰冷 0.32 mol·L⁻¹ 蔗糖液, 玻璃-teflon 电动匀浆; 匀浆液 4 °C 下 1 000×g 离心 10 min; 取上清, 4 °C 下 17 000×g 离心 20 min; 取沉淀, 以 30 倍体积 KRH Buffer (125 mmol·L⁻¹ NaCl、4.8 mmol·L⁻¹ KCl、1.2 mmol·L⁻¹ CaCl₂、1.2 mmol·L⁻¹ MgSO₄、1.0 mmol·L⁻¹ KH₂PO₄、22 mmol·L⁻¹ NaHCO₃、25 mmol·L⁻¹ HEPES、10 mmol·L⁻¹ glucose、10 μmol·L⁻¹

pargyline、0.2 mg·mL⁻¹ ascorbic acid) 悬浮, 置于冰浴中备用。(其中 NA 再摄取实验所需皮层以 20 倍体积悬浮)。

受试品贮备液临用前取出解冻, 以 KRH Buffer 稀释至 100 μmol·L⁻¹, 取 50 μL 加入 500 μL 总反应体系中, 终浓度即为 10 μmol·L⁻¹, 再加入 50 μL 悬浮的突触体膜, 混匀, 37 °C 水浴中孵育 30 min; 加入 10 nmol·L⁻¹ [³H] 5-HT (50 nmol·L⁻¹ [³H] DA 或 60 nmol·L⁻¹ [³H] NA), 37 °C 水浴孵育 10 min 后立即取出加入 2 mL 冰冷的 150 mmol·L⁻¹ Tris-HCl 缓冲液终止反应, 真空抽滤收集样品于圆形玻璃纤维膜上, 以冰冷的 Tris-HCl 缓冲液 3 mL 洗膜 3 次; 取下滤膜, 远红外烤箱中烘烤 15 min 后置于 EP 管中, 加入 1.5 mL 闪烁液, 过夜后液体闪烁计数器检测。溶剂对照总结合管与非特异性结合管中不加受试物, 总结合管中加入 50 μL 溶剂, [³H] 5-HT 再摄取试验的非特异性结合管中加入 600 μmol·L⁻¹ Cocaine, [³H] NA 再摄取试验的非特异性结合管中加入 100 μmol·L⁻¹ DOV 21947, [³H] DA 再摄取试验的非特异性结合管中加入 600 μmol·L⁻¹ Cocaine。

各试样管特异性结合 CPM 值 = 各试管总结合 CPM 值 - 非特异性管 CPM 值。化合物对大鼠前额皮层/纹状体摄取 [³H] 5-HT/NA/DA 的抑制率(%) = 100% - 试药管特异性结合 (CPM 值) / 溶剂组特异性结合 (CPM 值) × 100%。各试药每次试验做双复管取均值, 重复实验 3 次, 数据以 mean ± SE 表示, 用方差分析法作统计学比较。

2.2 小鼠强迫游泳实验 将昆明种小鼠随机分成不同的给药组, 每组 10 只, 阳性对照组 (文拉法新) 按照 10 mg·kg⁻¹、20 mg·kg⁻¹、30 mg·kg⁻¹ 给药剂量分为高、中、低 3 个剂量组; 阴性对照组 (0.5% CMC-Na 溶液)、样品组按照与文拉法新等剂量给药。所有药物均为灌胃给药, 体积均为 0.2 mL/10 g。实验前一天对小鼠进行预游泳筛选。将小鼠放入水深 10 cm 的玻璃缸内 (高 20 cm, 直径 14 cm), 水温 25 °C, 使其游泳 6 min, 选择停止游泳时间在 70~160 s 之间的小鼠用于正式实验。24 h 后重新实验。给药后 1 h 时, 进行小鼠游泳实验, 将小鼠放入上述环境中游泳 6 min, 记录小鼠在 6 min 内后 4 min 累计停止游泳不动的时间。t 检验法对数据进行统计学处理。

致谢: 体外活性实验由南京医科大学胡刚教授课题组完成, 体内抗抑郁活性由上海医药工业研究院闵阳研究员课题组测试, 化合物的核磁、质谱分析由上海医药工业研究院分析组完成。

References

- [1] WHO the world health report 2001, mental health: new understanding, new hope [EB/OL]. <http://www.who.int/whr/2001/en/>.
- [2] World pharma sales 2001: US still driving growth [EB/OL]. http://www1.imshealth.com/web/content/0,3148,64576068_63872702_70260998_70328515,00.html.
- [3] Skolnick P, Popik P, Janowsky A, et al. "Broad spectrum" antidepressants: is more better for the treatment of depression? [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 3175-3179.
- [4] Skolnick P, Popik P, Janowsky A, et al. Antidepressant-like actions of DOV 21947: a "triple" reuptake inhibitor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 461: 99-104.
- [5] Barberich TJ. Sepracor Presents at 22nd Annual JPMorgan Healthcare Conference and Highlights New Clinical Programs [C]. San Francisco: J.P. Morgan 22nd Ann Healthcare Conference, 2004.
- [6] Li JQ, Huang LY, Dong WX, et al. Aryl alkanol piperazine derivatives and their uses as antidepressants: US, 2005267121A1 [P]. 2005-12-01.
- [7] Petukhov PA, Zhang J, Kozikowski AP, et al. SAR studies of piperidine-based analogues of Cocaine. 4. Effect of N-modification and ester replacement [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 3161-3170.
- [8] Webb MB, Stack GP, Asselin M, et al. Antidepressant piperidine derivatives of heterocycle-fused benzodioxans: US, 6939877 [P]. 2003-09-10.
- [9] El Ahmad Y, Fiez-Vandal PY, Laurent E, et al. N-(benzhydryloxyalkyl)-4-(carboxy/carbamoyl methyl)-piperidine derivatives as antidepressants: US, 5846980 [P]. 1998-12-08.
- [10] van Niel MB, Collins I, Beer MS, et al. Fluorination of 3-(3-(piperidin-1-yl) propyl)indoles and 3-(3-(piperazin-1-yl) propyl)indoles gives selective human 5-HT1D receptor ligands with improved pharmacokinetic profiles [J]. *J Med Chem*, 1999, 42: 2087-2104.
- [11] Gray AP, Bedford V, Heitmeier DE, et al. Treatment of depression with 4-substituted piperidines: US, 3632767 [P]. 1968-02-12.
- [12] Borza I, Horváth C, Farkas S, et al. New 4-benzylidene-piperidin derivatives: WO, 2006010964 [P]. 2006-02-02.
- [13] Kwon YE, Park JY, No KT, et al. Synthesis, *in vitro* assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Aβ₁₋₄₂ aggregation for Alzheimer's disease therapeutics [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 6596-6607.