

# 3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基]-苯乙酰胺盐酸盐的合成及其镇痛活性的研究

马斯才 陆苏南 李可中 王崇铨

(防化研究院, 北京)

U-50488H(K-I)是国外近年来报道的一个高选择性的K-阿片受体激动剂, 动物实验结果表明: 该化合物有较强的镇痛活性, 且成瘾性较低、呼吸抑制较弱、无吗啡样毒副作用的新型麻醉镇痛剂<sup>(1~3)</sup>。为了寻找一个对K-受体亲和性比U-50488H更大, 而选择性与其相当的K-阿片受体激动剂, 我们合成了3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基]-苯乙酰胺盐酸盐(K-II), 取得了较好的结果。

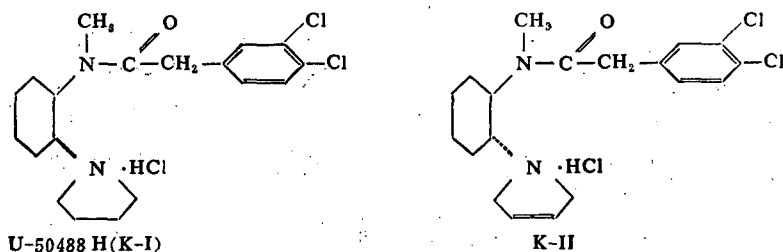
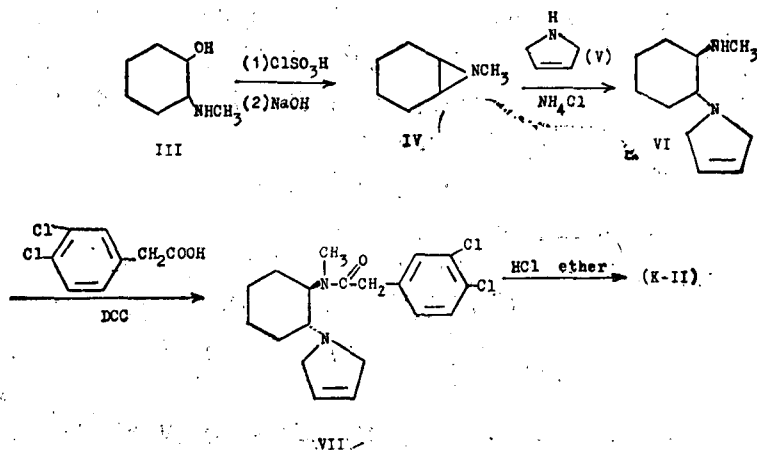


Fig 1. Structure of K-I and K-II

我们参照文献<sup>(4~6)</sup>的方法, 由反-2-甲基胺环己醇(III)和氯磺酸反应, 再用氢氧化钠处理, 得到N-甲基-7-氮杂双环[4,1,0]庚烷(IV), (IV)和 $\Delta^3$ -吡咯啉(V)<sup>(7,8)</sup>在氯化铵催化下反应, 生成N-甲基反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基胺(VI)<sup>(4)</sup>, (VI)和3,4-二氯苯乙酸在二环己基碳二亚胺存在下进行缩合脱水反应, 生成3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基]苯乙酰胺(VII)<sup>(4)</sup>, 再用氯化氢乙醚溶液处理制得盐酸盐(K-II)。合成路线如下:



Scheme 1. Route of Synthesis of K-II

由(III)制备(IV)时, Taguchi and Eto<sup>(6)</sup> 使用四氯化碳为溶剂, Szmuszkoicz<sup>(4)</sup> 没有使用溶剂, 二者收率分别为 37% 和 47%, 我们改用无水乙醚为溶剂, 收率提高到 74.4%。

我们将 K-I 和 K-II 采用小白鼠扭体和热板两种方法进行了镇痛活性测定, 结果见表 1。

Tab 1. Comparism of analgesic effects of K-II and K-I in mice

Compound	ED <sub>50</sub> with 95%CL. (mg/kg, ip)		ED <sub>50</sub> (hot plate)
	Hot plate	Writhing	ED <sub>50</sub> (writhing)
K-I (U-50488H)	11.7 (8.6~15.8)	0.39 (0.33~0.44)	30
K-II	3.7 (2.5~5.4)	0.073 (0.055~0.097)	51

\* CL=Confidence limit

实验结果表明: K-II 扭体实验的镇痛强度是 K-I 的 5 倍, 热板实验的镇痛强度是 K-I 的 3 倍。许多实验表明, K-受体激动剂对扭体实验的敏感程度要高于热板镇痛实验, 所以上述镇痛试验结果可表明, K-II 与 K-I 相比, 可能具有更高的 K-阿片受体亲和性。这两个化合物的分子结构是类似的, 唯一的不同就是化合物 K-II 的含氮五元环比化合物 K-I 多了一个碳-碳双键。我们认为双键的引入, 会在一定程度上改变五元环的构象, 并使(K-II)化合物增加了  $\pi$  电子云, 从而使化合物 K-II 可能通过电荷转移作用增强了与 K-受体的结合能力, 使其镇痛活性增强。关于化合物 K-II 与 K-I 受体的结合实验正在进行中。

## 实 验 部 分

熔点用 FP-52 型熔点仪测定; 折光用 2w 型阿贝折射仪测定; 红外光谱用 SP-200 型仪器测定; 元素分析用 1104 型联合分析仪测定; 质谱用 D-300 型仪器测定。

### N-甲基-7-氮杂双环[4.1.0]庚烷(IV)

在烧瓶中加入无水乙醚 300 ml 和 2-甲胺基环己醇 50 g (0.39 mol), 在搅拌下于 5~10°C 滴加氯磺酸 44 g (0.38 mol), 继续在室温下搅拌 1 h。倾出乙醚, 加入 20% NaOH 275 ml, 加热回流 2 h 后蒸馏, 收集 170 ml 馏出物。用固体 NaOH 饱和馏出物, 以乙醚萃取, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥萃取液。除去乙醚, 剩余物减压蒸馏, 收集 bp 30~32°C/20 mmHg 馏份 32.5 g (文献<sup>(4)</sup> bp 70~72°C/97 mmHg), 产率 74.4%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4577; IR 和文献相同; 元素分析 C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO, 计算值% N, 12.61; 实验值% N 12.23; 质谱 m/z M<sup>+</sup> 111。

### N-甲基反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)-环己胺(VI)<sup>(4)</sup>

在烧瓶中加入  $\Delta^3$ -吡咯啉 2.5 g (0.036 mol)、IV 2.0 g (0.018 mol), NH<sub>4</sub>Cl 0.06 g 和水 4.5 ml, 在 115~117°C 加热回流 17 h。冷至室温, 用固体 NaOH 饱和, 乙醚萃取。萃取液用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 滤液除去乙醚, 剩余物减压蒸馏, 收集 134°C/20 mmHg 馏份, 重 3.0 g, 产率 93%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.5017; IR  $\nu_{\max}$  3250 cm<sup>-1</sup> (N-H); 元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>, 计算值% C 73.33, H 11.11, N 15.56; 实验值% C 73.03, H 11.26, N 15.31%; 质谱 m/z 181 (M<sup>+</sup>)。

### 3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基]-苯乙酰胺盐酸盐(K-II)<sup>(4)</sup>

将 3,4-二氯苯乙酸 1.2 g (0.0059 mol) 和 VI 1.0 g (0.0055 mol) 溶于 15 ml 干燥的四氢呋喃中, 用冰盐水冷却到 0°C, 加入二环己基碳二亚胺(DCC) 1.1 g, 并在此温度搅拌 30 min,

然后室温搅拌 20 h。过滤，滤液蒸发至干。剩余物溶于乙醚，加入饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液，振摇后分出醚层。将醚层用水洗涤，无水  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤。滤液中加入少量无水甲醇，摇匀，然后加入氯化氢无水乙醚溶液，析出白色固体。滤集固体，得产品 1.9 g，产率 85%。无水甲醇重结晶后的产品，在  $65^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$  条件下干燥 24 h，得无结晶水产品，mp  $205\sim 207^\circ\text{C}$ ；IR  $\nu_{\text{max}}$   $1640\text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$ ,  $3400\text{ cm}^{-1}(\text{NH}^+)$ ；元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ ，计算值% C 56.51, H 6.20, N 6.94, Cl 26.39；实验值% C 56.20, H 6.33, N 6.72, Cl 26.31，质谱  $m/z$  366( $\text{M}^+$ )。

**关键词：**3,4-二氯-N-甲基-N-[反式-2-(1- $\Delta^3$ -吡咯啉基)环己基]苯乙酰胺盐酸盐；镇痛活性

### 参 考 文 献

1. Szmuszkowicz J and Von Voigtlander PF. Benzeneacetamide amines: Structurally novel non- $\mu$  opioids. *J Med Chem* 1982; 25:1125.
2. Piercey MF, et al. U-50488H, a pure kappa receptor agonist with spinal analgesic loci in the mouse. *Life Sci* 1982; 31:1197.
3. Von Voigtlander PF. U-50488H, a selective kappa opioid agonist: comparison to other reputed kappa agonist. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6:467.
4. Szmuszkowicz J and Mich K. 2-Aminocycloaliphatic amide compounds. *US Patent* 4,145,435; *CA* 1979; 91:39003g.
5. Taguchi T and Eto M. Thermal behavior of dl-trans and dl-cis-2-iodo-N, N-dimethyl cyclohexylamines. *J Am Chem Soc* 1958; 80:4075.
6. Paris O and Fanta PE. Cyclohexenimine 7-azabicyclo [4.1.0] heptane and the stereochemistry of ring-closure and opening. *J Am Chem Soc* 1952; 74:3007.
7. Ciamiciam GL and Dennstedt M. Einnirkung nascirenden Wasserstoffs auf Pyrrd. *Ber* 1883; 16:1536.
8. Andrews LH and Mcelvaia SM. Gamma-pyrrolidino and gamma-pyrrolinopropyl benzoates. *J Am Chem Soc* 1929; 51:887.

## SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 3, 4-DICHLORO-N-METHYL-N-[TRANS-2-(1- $\Delta^3$ -PYRROLINYL)-CYCLOHEXYL]-BENZENACETAMIDE HYDROCHLORIDE

MA Si-Cai, LU Su-Nan, LI Ke-Zhong and WANG Chong-Quan

(Research Institute of Chemical Defense, Beijing)

**ABSTRACT** 3,4-Dichloro-N-methyl-N-[trans-2-(1- $\Delta^3$ -pyrrolinyl)-cyclohexyl]-benzenacetamide hydrochloride (K-II) was synthesized from N-methyl-7-azabicyclo [4.1.0] heptane by treatment with 2,5-dihydropyrrole to give N-[trans-2(1- $\Delta^3$ -pyrrolinyl)-cyclohexyl]-N-methylamine which was amidated with 3,4-dichlorophenylacetic acid. K-II is an analogue of U-50488 H(K-I), a known kappa receptor agonist.

The results of animal tests showed that K-II is 3 times as potent as K-I as an analgesic in the mouse hot plate test and 5 times in the mouse writhing test and that the affinity of K-II for kappa receptor may be higher than that of K-I. The general behavioural effects of these two agents are similar in mice.

**Key word:** Kappa receptor agonist; Analgesic activity;

3, 4-Dichloro-N-methyl-N [trans-2-(1- $\Delta^3$ -pyrrolinyl)- cyclohexyl] benzenacetamide hydrochloride