

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D489/12

A61K 31/485

A61P 25/04

A61P 25/30



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01142149.5

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1233645C

[22] 申请日 2001.9.14 [21] 申请号 01142149.5

[71] 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院毒
物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 仲伯华 宫泽辉 王亚平 柳用绍

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

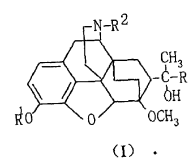
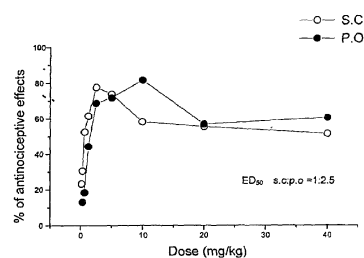
代理人 张 敏

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 1 页

[54] 发明名称 新的东罂粟碱衍生物及其医药用途

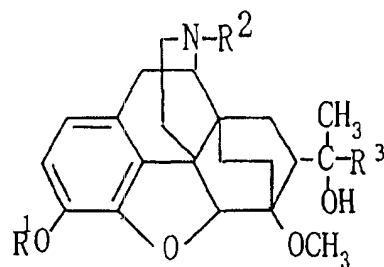
[57] 摘要

本发明公开了式(I)所示的东罂粟碱衍生物或其非毒性的药学上可接受的盐, 式中, R^1 是氢原子或甲基, R^2 是甲基, 环丙甲基、环丁甲基或烯丙基, R^3 为噻吩乙基 3~6 碳的环烷基甲基。这些化合物可用于制备镇痛药或阿片类成瘾的戒毒药。



(I)

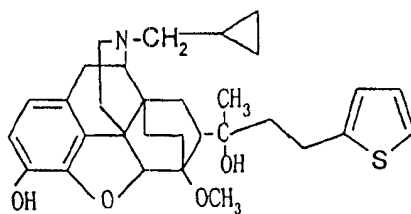
1. 式(I)所示结构的东罂粟碱衍生物或其非毒性的药学上可接受的盐,



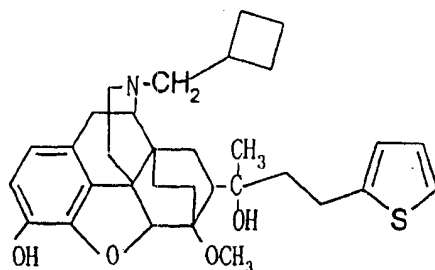
(I)

式中, R^1 是氢原子或甲基, R^2 是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基, R^3 是噻吩乙基。

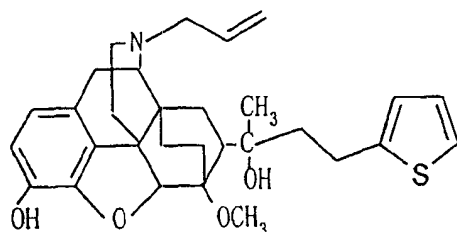
2. 根据权利要求1的东罂粟碱衍生物, 其特征在于该化合物的结构式为:



3. 根据权利要求1的东罂粟碱衍生物, 其特征在于该化合物的结构式为:

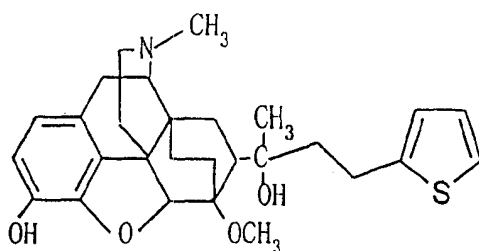


4. 根据权利要求1的东罂粟碱衍生物，其特征在于该化合物的结构式为：



6

5. 根据权利要求1的东罂粟碱衍生物，其特征在于该化合物的结构式为：



6

6. 药物组合物，含有根据权利要求1-5任一项所述的东罂粟碱衍生物。

7. 根据权利要求1-5任一项的东罂粟碱衍生物在制备镇痛药中的应用。

8. 根据权利要求1~5任一项的东罂粟碱衍生物在制备阿片类成瘾的戒毒药中的应用。

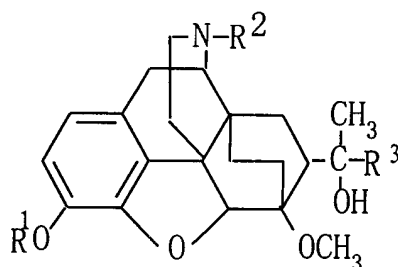
新的东罂粟碱衍生物及其医药用途

技术领域

本发明涉及新的东罂粟碱衍生物及其在制备镇痛药或阿片类成瘾的戒毒药中的应用。

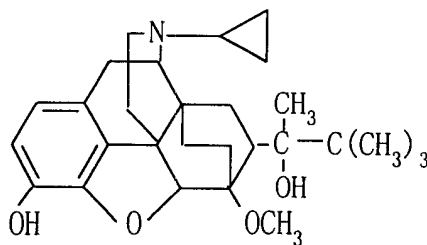
背景技术

英国专利 1136214 公开了下列化合物：



式中， R^1 是氢或甲基； R^2 是环丙甲基或烯丙基； R^3 是烷基、苯基或苯烷基；这些化合物具有强效中枢镇痛活性和吗啡拮抗剂的特性。

其中，丁丙诺啡（ R^1 是氢， R^2 是环丙甲基， R^3 是叔丁基）是一个成瘾性极低而又具有较强镇痛活性的镇痛药。其镇痛强度为吗啡的 25-30 倍，而依赖性潜力较低。临床已广泛用于镇痛和戒毒。但是，丁丙诺啡镇痛效能不高，只有 40%；口服生物利用度不高，必须注射或舌下含服。



丁丙诺啡

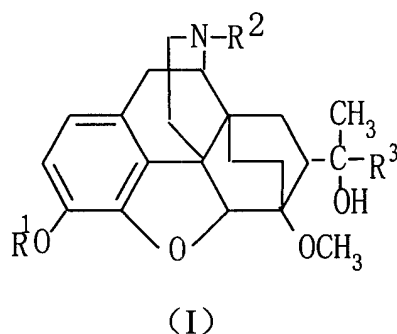
以后美国专利 3931189 公开了 R^2 为芳香杂环烷基取代的类似物，中国专利 CN1168377A 公开了 R^3 是环丁基或环丙基取代的类似物。

本发明的一个目的是提供镇痛效能强、口服生物利用度高和躯体依赖潜能小的新的东罂粟碱衍生物。

本发明的另一个目的是提供这些新的东罂粟碱衍生物作为镇痛药或用于戒毒的用途。

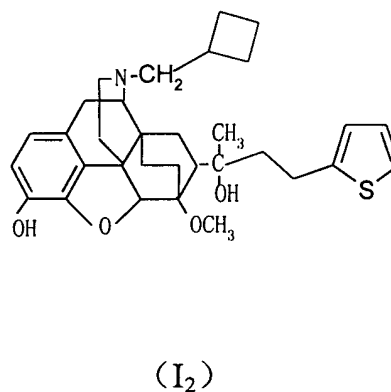
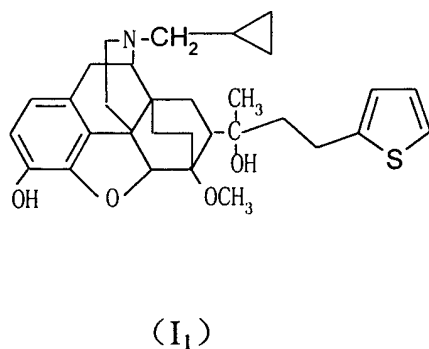
发明内容

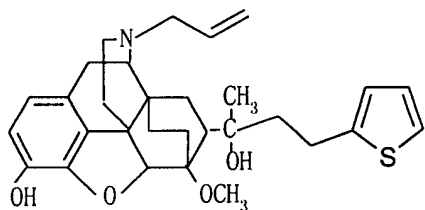
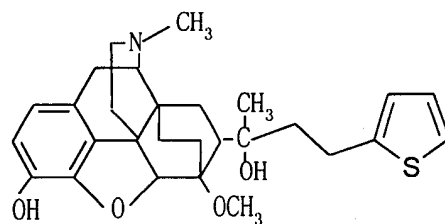
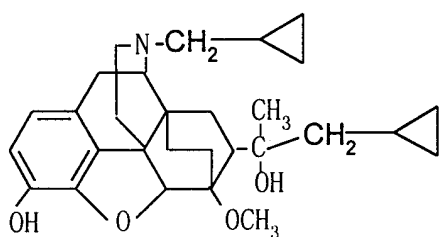
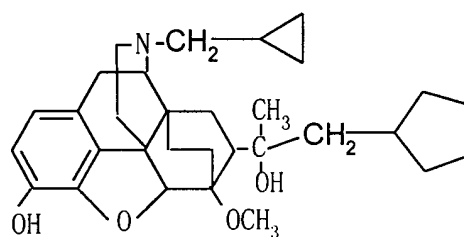
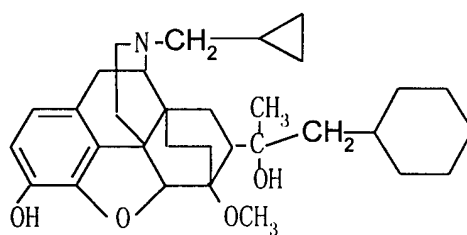
本发明的东罂粟碱衍生物的结构如下式 (I) 所示，



式中， R^1 是氢原子或甲基， R^2 是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基， R^3 是噻吩乙基或 3~6 碳的环烷基甲基。

优选的化合物是以下结构式所代表的化合物，

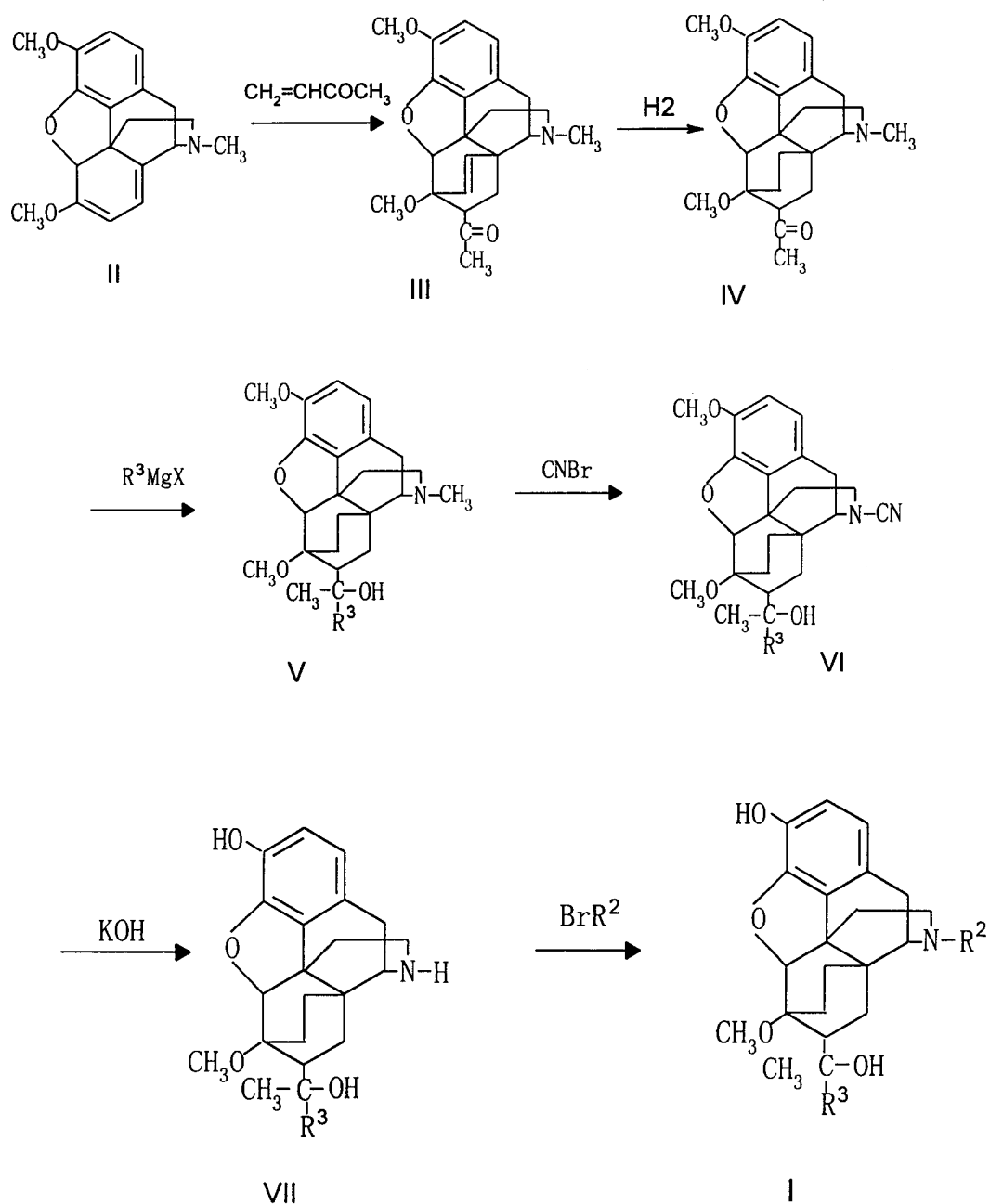


(I₃)(I₄)(I₅)(I₆)(I₇)

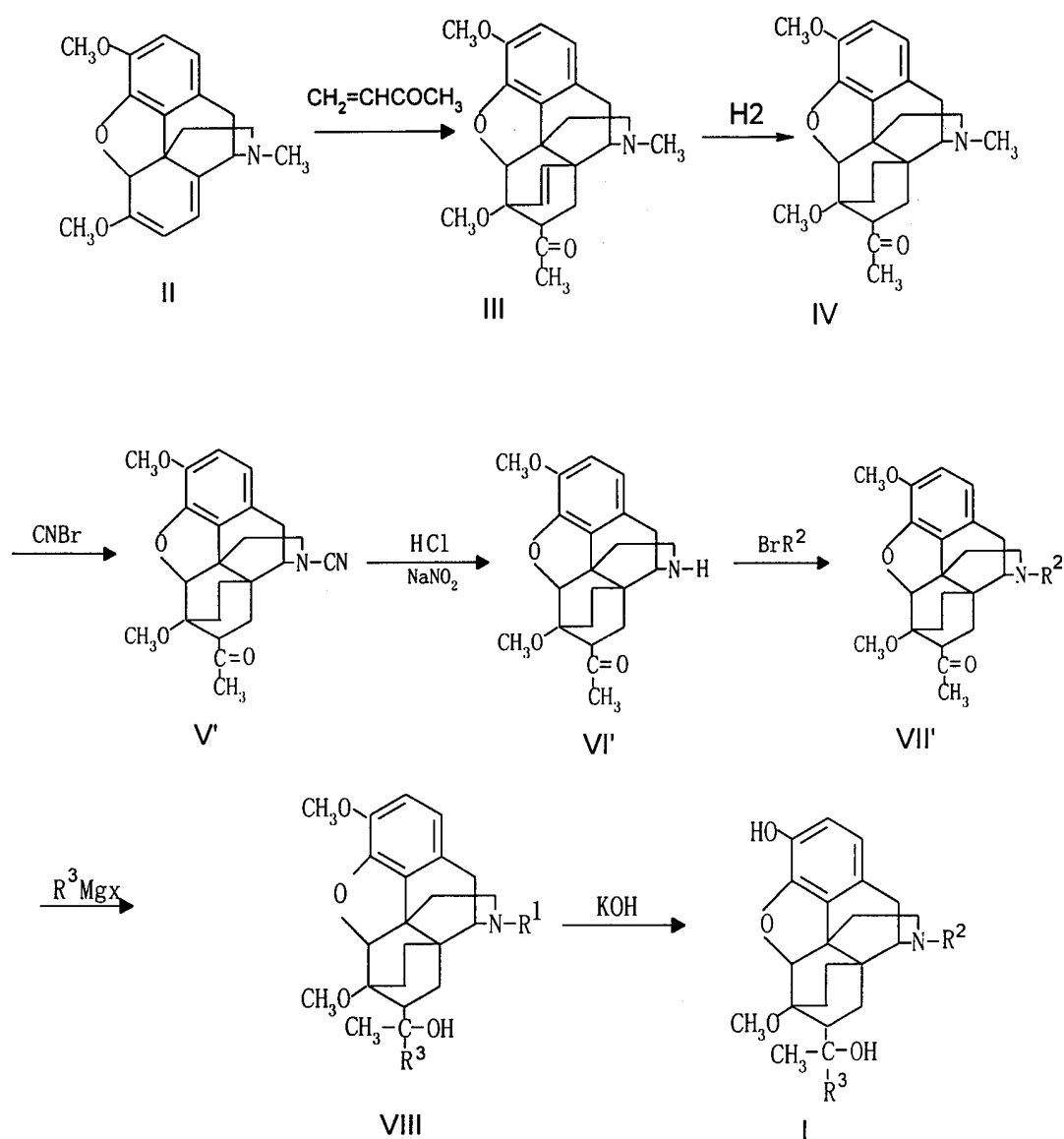
其中化合物 I₁ 的镇痛强度与丁丙诺啡相当，镇痛效能比丁丙诺啡强，最大镇痛效能可达 80%，而丁丙诺啡只有 40%；口服吸收好，有效时间长，小

动物躯体依赖潜能比丁丙诺啡小，精神依赖性与丁丙诺啡相似。

本发明中的化合物可通过以下合成路线来制备：



当 R³ 为 3~6 碳的环烷基甲基时，本发明的化合物可通过以下合成路线来制备：



附图简要说明

图 1 为化合物 I₁ 口服与皮下注射镇痛量效曲线比较

具体实施方式

下面结合附图用实施例具体说明本发明，这些实施例不应理解为任何意义上的对本发明的限制。

实施例 1. 7 α -乙酰基-6, 14-乙烯桥四氢蒂巴因(III)的合成

将蒂巴因(II) 49.8 g 和甲基乙烯酮 140 ml 投入反应瓶中，加热回流 1 小时，减压蒸除甲基乙烯酮，加入 60 ml 甲醇，加热溶解，冷却，滤集固体，

甲醇洗两次,干燥,得化合物 III 56.3 g。熔点 118-120℃,产率 89%。

实施例 2. 7 α -乙酰基-6, 14-乙基桥四氢蒂巴因(IV)的合成

将 19.2 g 化合物III, 4 g 10%的钨碳和 200 ml 无水乙醇置于氢化釜中,通入氢气 40-50 kg/cm², 于 50-60℃氢化反应 8-12 小时,反应完毕,滤除催化剂,减压浓缩,冷却,滤集固体,无水乙醇洗两次,干燥,得IV 15.4 g, 熔点 135-137℃,产率 80%。

实施例 3. 7 α -[(S)-1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6, 14-乙基桥四氢蒂巴因(V)的合成

将 β -溴乙基噻吩 6.38 g (0.03 mol)、镁屑 4.9 g (0.2 mol)和无水乙醚 100ml 制成格氏试剂。在回流搅拌下,滴加化合物IV 4.9 g (0.013 mol)的无水苯溶液 100 ml, 加毕,继续反应 3 小时,冷却,加入饱和的氯化氨溶液,再以乙醚提取,水洗,无水硫酸镁干燥。除溶剂,所得粗品用甲醇重结晶,得 V 4.54 g, 熔点 183-185℃, 产率 62%。元素分析 C₂₉H₃₇NO₄S 理论值 % C 70.30 H 7.47 N 2.83 实验值 % C 70.18 H 7.56 N 2.74

实施例 4. N-氰基-7 α -乙酰基-6, 14-内乙桥四氢去甲蒂巴因(V')的制备

取溴化氰 1.6 g 溶于 50ml 氯仿中,加入化合物IV 5g,回流反应 12 小时。减压蒸除溶剂,将剩余物用无水乙醇重结晶,得V' 3.2g, 熔点 198-200℃,产率 62.3%。

实施例 5. N-氰基-7 α -[(S)-1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6, 14-乙基桥四氢去甲蒂巴因(VI)的合成

将溴化氰 4.07 g(0.0385 mol)溶于 18 ml 无水二氯甲烷中,在回流搅拌下,滴加 4.54 g 化合物V(0.0092 mol)的无水二氯甲烷溶液 18 ml,继续反应 4 小时,蒸除溶剂,将剩余物用无水乙醇重结晶,得VI 4.23 g, 熔点 171-173℃,产率 91.1%。元素分析 C₂₉H₃₄N₂O₄S 理论值 % C 68.77 H 6.72 N 5.53 实验值 % C 68.81 H 6.72 N 5.40。

实施例 6. 7 α -乙酰基-6, 14-内乙桥四氢去甲蒂巴因(VI')的制备

取化合物 V' 3.82g 和 2 N 盐酸 45 ml,回流 2 小时,冷却到 0℃,慢慢滴加 0.78 g 亚硝酸钠水溶液至气体停止释放。将反应液用浓氨水碱化至 pH 8-9,氯仿提取,无水硫酸镁干燥,除溶剂后用甲醇重结晶,得 VI' 1.46g,熔点>300℃,产率 40.8%。

实施例 7. 7 α -[(S)-1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6, 14-内桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱盐酸盐(VII)的合成

取化合物 VI 4 g,氢氧化钾 10g 和缩二甘醇 50 g,在氮气流下,于 190-200℃加热 1 小时,倾入冰水中。加入饱和氯化铵水溶液中和至 pH 8-9,滤集固体,干燥,用甲醇重结晶,得 2.9 g,熔点 268-270℃,产率 72%。游离碱以盐酸乙醚成盐,得固体,熔点 286-287℃。元素分析 C₂₇N₃₃NO₄S.HCl.H₂O
理论值 % C 62.18 H 6.91 N 2.69 实验值 % C 62.30 H 6.87 N 2.38。

实施例 8. N-环丙甲基-7 α -乙酰基-6,14-内乙桥四氢去甲蒂巴因(VII')的制备

将化合物 VI' 11.82 g,环丙甲基溴 5.43 ml,碳酸氢钠 6.4g,DMF 275 ml 置于三口瓶中,在氮气流下,于 70℃反应 16 小时,过滤,减压蒸除溶剂,将剩余物以二氯甲烷提取,无水硫酸镁干燥,除溶剂。剩余物以甲醇重结晶,得 VII' 8.2g, mp 104-106℃,产率 60.74%。

实施例 9. N-环丙甲基-7 α -[(s)-1-羟基-1-甲基-2-环丙基-乙基]-6, 14-乙基桥四氢去甲蒂巴因(VIII)的合成

在三口瓶中加入镁屑 0.6 g,无水乙醚 20 ml。于搅拌下滴加 1.2 g 环丙甲基溴的无水乙醚溶液 30 ml。加入颗粒碘引发反应,回流至碘颜色消退。继续反应 2 小时。然后滴加 0.88 g 化合物 VII'的无水乙醚溶液 30 ml。加毕,回流反应 4 小时,冷却,加入饱和的氯化氨溶液。分出乙醚层,水层再以乙醚提取 2 次。合并提取液,以无水硫酸钠干燥。除溶剂,将剩余物以硅胶柱层析分离,收集所需组分,蒸干后以氯化氢乙醚溶液成盐,得 0.55 g,直接用于下步反应。

实施例 10. N-环丙甲基-7 α -[(S)-1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6,14-内桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱盐酸盐(I₁)的合成

取化合物 VII 7 g (0.015 mol), 环丙甲基溴 4.1g (0.03 mol), 碳酸氢钠 3.95 g (0.047 mol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 210 ml, 在氮气流下, 于 70℃ 反应 16 小时, 过滤, 减压蒸除溶剂。将剩余物以二氯甲烷提取, 无水硫酸镁干燥, 除溶剂, 粗品用硅胶柱分离, 固体用甲醇重结晶, 得 3.79g, 产率 48.4%, 熔点 170-172℃。取 1.4g 以无水乙醇溶解, 滴加氯化氢的无水乙醚溶液。收集析出的固体, 以无水乙醇重结晶, 得 1.21 g, mp 255-257℃, 产率 78.7%。元素分析 C₃₁H₃₈NO₄S·2HCl·0.5 H₂O 理论值 % C 65.61 H 7.17 N 2.47 S 5.64 实验值 % C 65.53 H 7.18 N 2.07 S 5.41。红外吸收光谱: 3406 cm⁻¹ (w), ν_{as} C₁₉-OH; 3224 cm⁻¹ (w), ν_{as} C₃-OH; 2989, 2926 cm⁻¹ (m), γ , C_{1,2}-H; 1634, 1609 cm⁻¹ (w), δ , ph-H, 噻吩基; 1080, 1023 cm⁻¹ (s), δ , C-N, C-O; 1023 cm⁻¹ (s), δ , 环丙甲基; 核磁共振氢谱: δ (ppm, CDCl₄): 7.12-6.90 (dd, 2H, Ar-H); 6.85-6.50 (ddd, 3H, 噻吩基); 5.17 (s, 1H, 3-OH); 3.56 (s, 1H, 5 β -H); 3.55 (s, 3H, 6-OCH₃); 3.00-1.61 (m, 15H, C_{20,21,15,16,9,10}, C_{1',2'}, C₁₉-OH); 1.40 (m, 3H, 19-CH₃); 1.10-0.09 (m, 11H, C_{17,18,7,8}, C_{3',4'}); 核磁共振碳谱: δ (ppm, CDCl₄): 119.471 (1C, C₁); 116.511 (1C, C₂); 117.352 (1C, C₃); 145.547 (1C, C₄); 97.370 (1C, C₅); 80.506 (1C, C₆); 47.188 (1C, C₇); 31.599 (1C, C₈); 58.254 (1C, C₉); 43.636 (1C, C₁₀); 123.944 (1C, C₁₁); 132.211 (1C, C₁₂); 45.686 (1C, C₁₃); 35.880 (1C, C₁₄); 35.607 (1C, C₁₅); 75.771 (1C, C₁₆); 17.726 (1C, C₁₇); 29.763 (1C, C₁₈); 75.771 (1C, C₁₉); 43.454 (1C, C₂₀); 23.494 (1C, C₂₁); 23.236 (1C, C₁₉-CH₃); 52.759 (1C, C₆-OCH₃); 146.004 (1C, C₂₂); 122.734 (1C, C₂₃); 128.047 (1C, C₂₄); 126.666 (1C, C₂₅); 59.787 (1C, C_{1'}); 9.393 (1C, C_{2'}); 3.974, 3.484 (2C, C_{3',4'})

实施例 11. N-环丁甲基-7 α -[(S)-1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6,14-内桥亚乙基四氢东罂粟碱盐酸盐(I₂)的合成

取化合物 VII 1 g (0.002 mol)、环丁甲基溴 0.64g (0.0043mol)、碳酸氢

钠 0.53 g, 碘化钠 0.1 g 加于 25 ml 二甲基甲酰胺, 在氮气流下, 于 70℃ 反应 16 小时, 过滤, 减压蒸除溶剂。将剩余物以二氯甲烷提取, 无水硫酸镁干燥, 除溶剂, 粗品用硅胶柱分离。收集所需组分, 减压蒸干。将残留物以无水乙醇溶解, 加入氯化氢乙醚溶液至酸性。析出固体用甲醇重结晶, 得 0.59g, 产率 50.4%, 熔点 241-3℃。元素分析 $C_{32}H_{40}NO_4S.HCl.1.5 H_2O$ 理论值 % C 64.27 H 7.36 N 2.34 S 5.35 实验值 % C 65.10 H 7.41 N 2.06 S 5.01

实施例 12. N-烯丙基-7 α -[(S) -1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6, 14-内桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱盐酸盐 (I₃) 的合成

取化合物 VII 1.5 g (0.003 mol)、烯丙基溴 0.6 g (0.004mol)、碳酸氢钠 0.53 g, 加于 20ml 二甲基甲酰胺, 在氮气流下, 于 70℃ 反应 16 小时, 过滤, 减压蒸除溶剂。将剩余物以二氯甲烷提取, 无水硫酸镁干燥, 除溶剂, 粗品用硅胶柱分离。收集所需组分, 减压蒸干。将残留物以无水乙醇溶解, 加入氯化氢乙醚溶液至酸性。析出固体用甲醇重结晶, 得 0.35g, 产率 22.0%, 熔点 228-30℃。元素分析 $C_{30}H_{36}NO_4S.HCl$ 理论值 % C 66.23 H 7.00 N 2.58 S 5.89 实验值 % C 66.40 H 7.14 N 2.36 S 5.80。

实施例 13. 7 α -[(S) -1-羟基-1-甲基-3-(2-噻吩基)-丙基]-6, 14-乙基桥东罂粟碱盐酸盐 (I₄) 的合成

取化合物 V 4g、氢氧化钾 10g 和缩二甘醇 50g, 在氮气流下, 于 190-200℃ 加热 1 小时, 倾入冰水中。加入饱和氯化铵水溶液中和至 pH8-9, 滤集固体, 干燥, 用甲醇重结晶。得 2.9g, 熔点 268-270℃, 产率 72%。游离碱以盐酸乙醚成盐, 得固体 3.1 g, mp >300℃, 分解。元素分析 $C_{28}H_{34}NO_4S.HCl$ 理论值 % C 64.86 H 6.95 N 2.70 S 6.18 实验值 % C 64.42 H 7.22 N 2.54 S 5.20。

实施 14. N-环丙甲基-7 α -[(s) -1-羟基-1-甲基-2-环丙基-乙基]-6, 14-乙基桥四氢去甲东罂粟碱盐酸盐 (I₅) 的合成

氢氧化钾 1.8 g 和缩二甘醇 8 ml, 在氮气流下, 于 205-6℃ 加热, 温度恒定

后加入 0.55 g 的化合物Ⅷ；继续搅拌反应 2 小时。然后将反应液倾入冰水中。加入饱和氯化铵水溶液，中和至 pH 8-9，滤集固体。然后以硅胶柱层析分离，收集所需组分。减压蒸除溶剂，将残留物以氯化氢乙醚溶液成盐，得 0.16 g，熔点 185-190℃，产率 30.0%。C₂₉H₄₀NO₄·HCl 理论值 % C 69.25 H 7.96 N 2.79 S 6.37 实验值 % C 69.24 H 7.72 N 2.45 S 6.68

按照制备 I₅ 的类似方法，由化合物Ⅶ'与环戊甲基氯经格氏加成反应和脱甲基反应制得 N-环丙甲基-7α-[(s)-1-羟基-1-甲基-2-环戊基-乙基]-6, 14-乙基桥四氢去甲东罂粟碱盐酸盐 (I₆)，mp 270℃, 分解。化合物Ⅶ'与环己甲基氯经格氏加成反应和脱甲基反应制得 N-环丙甲基-7α-[(s)-1-羟基-1-甲基-2-环戊基-乙基]-6, 14-乙基桥四氢去甲东罂粟碱盐酸盐 (I₇)，mp 241-6℃。

生物学评价

用小鼠和大鼠热板、热甩尾和扭体等方法对本发明的化合物进行了初步的生物学评价，结果如下。

一、镇痛作用

1、实验方法：

(1)小鼠热板试验（皮下/口服）

雌性小鼠，放置 55℃ 热板上，立刻计时，至第一次出现舔或踩后足时止，所得时间为给药前基础痛阈。然后给药（皮下/口服），每剂量组 8 只动物，再测痛阈。以 60 秒内不出现舔足或踩后足为镇痛 100%。以给药前后自身比较计算镇痛百分率(计算公式如下)，用 logit 软件测 ED₅₀ 值。

$$\text{镇痛}\% = \frac{\text{给药后时间} - \text{给药前时间}}{60 \text{ 秒} - \text{给药前时间}} \times 100\%$$

(2) 热甩尾法

将大鼠尾尖部放入 55℃ 恒温水浴中，立即计时，至尾尖部从水中甩

出止, 该时间为给药前基础痛阈。然后给药, 每组 8 只动物, 再测痛阈。以 15 秒内不甩尾为镇痛 100%。镇痛%和 ED₅₀ 值计算同上。

(3) 醋酸扭体法

小鼠, 雌雄各半。待测样品皮下给药 30 min 或口服给药 60 min 后, 腹腔注射 0.6%醋酸, 0.4ml/每只, 5min 后连续记录 15min 内扭体发生次数。镇痛百分率(组间比较)用下列公式计算, ED₅₀ 值用 Logit 软件程序计算。

$$\text{镇痛}\% = \frac{\text{对照组扭体次数} - \text{给药组扭体次数}}{\text{对照组扭体次数}} \times 100\%$$

2、实验结果

表 1. 化合物的镇痛活性

化合物	扭体实验		热板实验	
	ED ₅₀ (ug/kg)	最大效应 %	ED ₅₀ (ug/kg)	最大效应%
I ₁	116	100.0	860	81.7
I ₂	未测	未测	159	71.2
I ₄	未测	未测	15	100

化合物 I₁ 在小鼠热板法上的镇痛量效反应曲线与丁丙诺啡相似, 呈钟罩形, 最大效应低于 100%, 呈部分激动剂性质。在所有致痛模型上 I₁ 的镇痛效能都比丁丙诺啡强, 特别在强致痛模型上尤为突出。

在小鼠醋酸扭体法上, 化合物 I₁ 的镇痛效能达 100%, 丁丙诺啡为 92.5%。在小鼠热板法上, 化合物 I₁ 的最大镇痛效能为 81.7%, 而丁丙诺啡只有 40.3% (表 1)。在大鼠甩尾法和甲醛注射法上, 化合物 I₁ 的镇痛率或镇痛

效能都比丁丙诺啡强(表 2)。恒河猴肌注(im)化合物 I₁ 1-6 μ g/kg, 在热辐射甩尾法上能剂量依赖性的延长甩尾潜伏期;口服 6-24 μ g/kg 也能延长甩尾潜伏期, 但较弱(见表 4)。说明化合物 I₁ 具有较好的镇痛作用。

表 2. 化合物的镇痛活性

化合物	扭体实验		热板实验	
	ED ₅₀ (ug/kg)	最大效应 %	ED ₅₀ (ug/kg)	最大效应%
I ₅	6.39	100	200	71.2
I ₆	55.9	100	50	54.2
I ₇	未测	未测	159.1	94
Bup	7.3	90	1100	40

化合物 I₅~I₇ 在小鼠热板法试验中显示出比丁丙诺啡强的镇痛强度和效能, 最大效应低于 100%, 呈部分激动剂性质。

表 3 化合物 I₁ 和丁丙诺啡对大鼠的镇痛作用比较

药物	热甩尾法		甲醛注射法	
	ED ₅₀ (mg/kg)	最大镇痛率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)	最大镇痛率(%)
丁丙诺啡	8.75	64.7	0.34	97.7
化合物 I ₁	3.48	79.3	0.15	100.0

表 4、化合物 I₁ 对恒河猴热辐射甩尾的镇痛作用

剂量 μg/kg	给药 途径	甩尾潜伏期 (X±SD,秒)	剂量 μg/k g	给药 途径	甩尾潜伏期 (X±SD,秒)
0	im	3.5±0.2	0	po	4.0±0.7
1	im	4.8±2.1	6	po	5.1±1.8
2	im	6.5±3.6	12	po	6.0±1.9
4	im	7.9±2.5 *	24	po	6.7±2.3 *
6	im	9.2±3.1 *	48	po	5.7±0.5 *

注：与 0 剂量组比较 * p<0.05; n=5

用小鼠热板法比较化合物 I₁ 口服 (po) 和皮下注射 (sc) 的镇痛作用。从图 1 量效反应曲线分析, po 曲线比 sc 曲线略有右移, ED₅₀ 值 po 比 sc 大 2.5 倍, 但两种途径的最大镇痛效能无显著差别。在同样实验中丁丙诺啡 po 和 sc ED₅₀ 值相差 12.4 倍。在其它致痛模型上, 化合物 I₁ 的 po 与 sc ED₅₀ 的比值均比丁丙诺啡小(表 4)。这些结果表明化合物 I₁ po 吸收的生物利用度比丁丙诺啡强, 在两种模型上的化合物 I₁ 口服有效剂量均在 1-3 mg/kg。

二、躯体依赖性试验

1、实验方法

雄性小鼠, 每组 10 只。吗啡 24 mg · kg⁻¹, 丁丙诺啡 3.6mg · kg⁻¹ 和化合物 I₁ 5.0 mg · kg⁻¹, 均为最大镇痛剂量 (sc)。对照组给生理盐水 sc, 每日 3 次, 连续给药 14 天。最后一次给药后 4h, 纳洛酮 10mg · kg⁻¹ ip。记录每只动物 15 min 内的跳跃次数和 1 h 后的体重丢失。

雄性大鼠, 每组 10 只, 给药方法同上, 纳洛酮 10 mg · kg⁻¹ ip, 立即记录每只动物 15 min 内跳跃、湿狗运动、扭体、激惹、摇头、打哈欠和咬尾等戒断症状, 按强弱程度或出现的次数评分。记录 1h 后体重下降值。

2、实验结果

用最大镇痛剂量(约ED₉₅), 每日3次, 连续给药14天, 再用纳洛酮催促戒断。无论大鼠或小鼠, 均以吗啡依赖组动物的戒断症状最明显, 丁丙诺啡依赖动物的戒断反应也较对照组强, 以小鼠跳跃反应较明显。但化合物 I₁ 组动物均无戒断反应出现(表5、6), 与盐水对照组无显著差别。说明化合物 I₁ 的躯体依赖性很小

表 5. 口服与皮下注射镇痛作用比较

实验方法	药物	ED ₅₀ (mg/kg)		
		S.C	P.O	P.O/S.C
小鼠醋酸扭体法	丁丙诺啡	0.02	0.37	17.6
	化合物 I-1	0.08	0.64	8.2
小鼠热板法	丁丙诺啡	1.01	12.52	12.4
	化合物 I-1	0.57	3.10	5.4
大鼠甩尾法	丁丙诺啡	8.75	---*	测不出
	化合物 I-1	1.75	2.61	1.5

* 最大镇痛率<30%

表 6 小鼠躯体依赖性试验结果比较

药物	剂量 (mg · kg ⁻¹)	跳跃 (%)	跳跃 (次数)	体重丢失 (g)
生理盐水	—	20	2.1 ± 3.0	0.4 ± 0.4
吗啡	24.0×Tid×14d	100	49.5± 56.0**	1.6± 0.2**
丁丙诺啡	3.6×Tid×14d	80	14.6 ± 27.4*	0.8 ± 0.2
化合物 I ₁	5.0×Tid×14d	0	0 ± 0	0.5 ± 0.2

2. 精神依赖性

(1) 小鼠位置偏爱实验

雄性小鼠，每组 10 只。采用“有倾向性程序”，即以白盒为伴药盒，动物上午给药后放入白盒训练，下午给生理盐水后放入黑盒训练，每次训练 40min，训练周期 5 天。第六天测试，以 15min 内动物在伴药盒内停留的时间判断精神依赖潜能的强弱。

结果结果见表 7。由表 7 可见吗啡和丁丙诺啡在一定剂量范围内，都能使小鼠形成明显的位置偏爱行为。化合物 I₁ 也能形成，从已观察的 3 个剂量组分析，其依赖强度不比丁丙诺啡强(表 7)。

表 7. 大鼠躯体依赖性试验结果比较

药物	剂量 (mg · kg ⁻¹)	戒断症状 积分	体重丢失 (g)
生理盐水	—	1.8 ± 1.3	1.4 ± 0.6
吗啡	30 × Tid × 7d	8.0 ± 2.2**	12.0 ± 2.6**
丁丙诺啡	5 × Tid × 7d	4.0 ± 2.0	4.2 ± 2.5
化合物 I ₁	3 × Tid × 7d	2.2 ± 1.3	0.4 ± 0.6
生理盐水	—	1.8 ± 1.3	2.8 ± 1.3
吗啡	30 × Tid × 14d	6.4 ± 2.2**	4.2 ± 1.2
丁丙诺啡	5 × Tid × 14d	3.6 ± 1.1	4.2 ± 1.3
化合物 I-1	3 × Tid × 14d	2.8 ± 0.8	2.0 ± 1.9

表 8. 小鼠位置偏爱试验结果

药物	剂量 (mg/kg)	在伴药盒内停留 时间 (sec.)
生理盐水	---	316.2 ± 119.6
吗啡	10	566.6 ± 131.1**
丁丙诺啡	0.3	547.5 ± 175.0**
化合物 I ₁	1	415.3 ± 119.2
	3	452.3 ± 66.6 *
	10	474.0 ± 136.4*

(2) 自身给药形成实验

方法：雄性大鼠,350-400g; 恒河猴 4-6 kg, 戊巴比妥钠(40 mg • kg⁻¹ip)麻醉, 无菌行股静脉插管植入术。一端插入右心房, 另一端经皮下从背部肩胛中位穿出, 接自动给药装置。手术后 3 天开始实验, 化合物 I₁ 剂量为每次注射 0.1 mg • kg⁻¹。开始每天人为踏板注射药物, 训练踏板行为, 直至能自主踏板止。强化程序为固定比率 1:1(FR1)。实验期为 6 h, 每天两次(8:30-14:30; 18:00-24:00), 记录每个实验期内的踏板次数及药物注射量, 并以有效踏板时间计算出踏板频率。实验期内动物禁食, 自由饮水。

试验结果表明, Wistar 大鼠, 从静脉导管自身给药, 三个剂量(0.05、0.08、0.1 mg/kg/inj), 连续试验 35~40 天, 均未发现主动的觅药行为, 日均觅药次数<10 次。其中有一只大鼠发现有不稳定的踏板觅药行为, 但不能形成稳定的平台, 即不能形成稳定的自身给药行为。阿片受体部分激动剂丁丙诺啡也不能形成稳定的自身给药行为。

恒河猴, 静脉导管自身给药 0.025-0.05mg/kg inj, FR1-8hr/session。实验进行了 45 天, 均未能发现主动的觅药行为, 日均踏板次数<10 次。与丁丙诺啡相似, 数据符合阿片受体部分激动剂在自身给药形成实验中的特征。说明

化合物 I₁ 精神依赖性很弱。

3、替代实验

(1) 试验方法

同自身给药试验,大鼠先用海洛因(每次注射量 $0.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)形成稳定的自身给药行为之后,用化合物 I₁ $0.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量替换,以踏板次数和频率的变化评估精神依赖性。

恒河猴用盐酸吗啡 0.25mg/kg/inj 、FR1 形成稳定的平台,然后用化合物 I₁ 0.025mg/kg/inj 、盐酸吗啡 0.25mg/kg/inj 、丁丙诺啡 0.05mg/kg/inj 、盐酸吗啡 0.25mg/kg/inj 、化合物 I₁ 0.05mg/kg/inj 逐次替代,每次替代条件为前一个药的日 TDD 离散度 $<1/4\text{SD}$ 。

(2) 试验结果

当大鼠形成海洛因依赖之后,用化合物 I₁ 替代。初步结果观察到有 6 只大鼠能完成替代实验,但反应不一致。3 只大鼠在开始替代时未发现有明显的踏板次数增加,而另外 3 只有明显增加。但多数动物随给药时间延长而踏板次数减少。证明化合物 I₁ 有阿片受体激动效应和类似激动剂样的强化作用。

在恒河猴,化合物 I₁ 0.025mg/kg/inj 可以稳定替代盐酸吗啡 0.25mg/kg/inj ,与丁丙诺啡 0.05mg/kg/inj 的反应率相似;但是化合物 I₁ 0.05mg/kg/inj 不能替代盐酸吗啡 0.25mg/kg/inj 或丁丙诺啡 0.05mg/kg/inj ,日踏板次数在 10 次以下。说明化合物 I₁ 具有一定的精神依赖性潜力,反应类型与丁丙诺啡相似,但比丁丙诺啡弱。在大剂量下已有的操作条件反射在换药后突然停止,反应呈现拮抗作用。

4、Na⁺指数测定

(1) 实验方法

大鼠断头取脑,弃小脑后,用 Tris-HCl 缓冲液($50\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 7.4)制备脑匀浆, $20000 \times g$ 离心 20min, 重复两次。沉淀悬浮于 Tris-HCl 缓冲液中,调整蛋白浓度至 $5\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。每管加蛋白 0.5mg , ^3H -Naloxone $5\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (比活 53.7 Ci/mmol), 药物浓度 $1-100,000\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 非特异结合管加非标纳洛酮

(Naloxone) $10\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。含 Na^+ 管加 $\text{NaCl } 100\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，总反应体积 0.5ml 。 25°C 温育 60min ，经 4.9 型玻璃纤维滤纸负压抽滤，用冰冷的 Tris-HCl 缓冲液冲洗三次，每次 6ml 。凉干后加含 $0.5\%\text{PPO}$ 和 $0.03\%\text{POPOP}$ 的二甲苯 4ml ，避光放置过夜，用液闪仪(LKB1215)记录放射活性，用 logit 法计算 IC_{50} 。

(2) 实验结果

化合物 I-1 与吗啡和丁丙诺啡一样，均能竞争性抑制 $^3\text{H-Nal}$ 与大鼠脑膜阿片受体的结合。它对阿片受体的亲合力也比吗啡约大 100 倍，与丁丙诺啡相似。 Na^+ 指数为 0.42，为典型的拮抗剂特性(见表 9)。

表 9 $\text{Na}^+(100\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ 对不同阿片类药物与
大鼠脑膜阿片受体亲和力的影响

药物	$\text{IC}_{50} (\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})$		Na^+ 指数
	无 Na^+	含 Na^+	
吗啡	18	170	9.44
丁丙诺啡	0.45	0.30	0.67
化合物 I-1	0.19	0.08	0.42

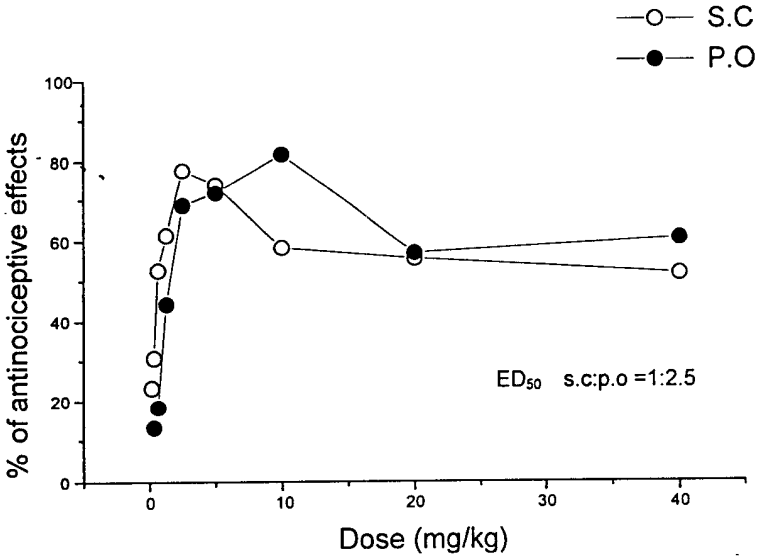


图 1