

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 796–801 (1977)

Günther Lambrecht

Struktur-Wirkungs-Beziehungen von aromatisch substituierten Piperidin-Derivaten, 3. Mitt.

Über Ester des 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-3-pyridinols¹⁾

Aus dem Fachbereich Biochemie und Pharmazie, Pharmakologie für Naturwissenschaftler, der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M.
(Eingegangen am 18. Oktober 1976)

Es wurden Ester aliphatischer Carbonsäuren des 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-3-pyridinols synthetisiert und am Ileum des Meerschweinchens auf Atropinwirkung, nach der hot-plate-Methode auf analgetische Wirkung und mit Hilfe eines Motilitätstestes auf zentrale dämpfende Wirkung untersucht. Die Verbindungen wirken schwach spasmolytisch und zeigen eine zentral dämpfende Wirkung. Ein analgetischer Effekt konnte nicht nachgewiesen werden.

Structure-Activity Relationships of Piperidine Derivatives with Aromatic Substituents, III

Esters of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-3-pyridinol were synthesized and tested for pharmacological activity. They show a weak spasmolytic activity and a depression of the spontaneous motor activity of mice. None of the compounds showed any analgesic activity.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über aromatisch substituierte Piperidinderivate berichteten wir über die pharmakologische Aktivität von Verbindungen des Typs **1** und **2**^{1,2)}. Dabei zeigte sich, daß die bei den Verbindungen vom Typ **1** auftretende analgetische Wirkung stark von der Konfiguration abhängig ist. Die am stärksten analgetisch wirkende Verbindung ist der rechtsdrehende *cis*-Äthylester mit etwa der halben Wirkungsstärke von Pethidin. Überraschenderweise besitzen aber die entsprechenden inversen Ester vom Typ **2** keinerlei analgetische Aktivität. Dies erstaunt umsomehr, als der inverse Ester des Pethidins dieses in seiner Wirkung noch übertrifft¹⁾. Allerdings findet man die gleichen Verhältnisse wie bei unseren Substanzen auch in der Isopethidinreihe. Das Isopethidin (**3**) selbst wirkt etwa halb so stark analgetisch wie Pethidin³⁾ und wurde auch klinisch eingesetzt⁴⁾. Die inversen Ester des Isopethidins (**4**) besitzen dagegen keine analgetische Wirkung mehr⁵⁾.

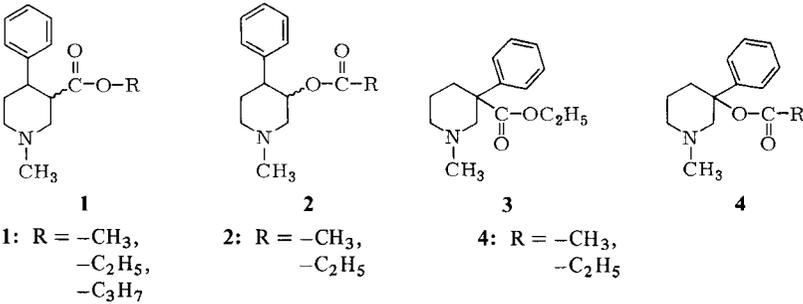
1 2. Mitt.: G. Lambrecht, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 459 (1975).

2 G. Lambrecht und E. Mutschler, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 676 (1975).

3 R. Jacoby, K. Nieforth und R. Willette, J. Med. Chem. 17, 453 (1974).

4 A. Glazebrook und A. Branwood, Lancet 249, 528 (1945).

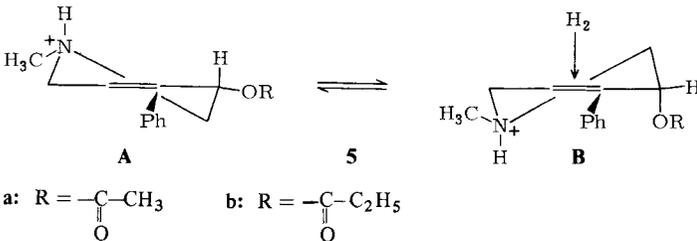
5 M. Iorio, H. Michalek und G. Āamia, Eur. J. Med. Chem. Chim. Thér. 1973, 233.



Für das Fehlen jeglicher analgetischer Wirkung bei den Estern 2 bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an. Einmal könnte die Konstitution der Esterseitenkette der entscheidende Faktor für die Wechselwirkung mit dem Morphinrezeptor sein. Infrage kämen z.B. die größere Beweglichkeit des Äthersauerstoffs der Estergruppe bei 1 und damit verbunden die veränderten Abstände des Äthersauerstoffs und der Carbonylgruppe zum tertiären Stickstoff. Zum zweiten könnte die räumliche Lage (Torsionswinkel zwischen der Phenylgruppe und dem Piperidinring) der äquatorialen Phenylgruppe bei 2 die Anpassung an die bindenden Stellen des Rezeptors verhindern. Bei den cis- bzw. trans-Estern 2 dürften die Konformationen bevorzugt sein, bei denen die Ebene des Aromaten um einen bestimmten Winkel gegen die Ebene des Piperidinringes verdreht ist²⁾. Eine planare Anordnung ist unwahrscheinlich.

Pharmakokinetische Parameter wie Resorption, Verteilung bzw. Eindringen in das zentrale Nervensystem dürften bei der strukturellen Ähnlichkeit der Verbindungen 1–4 nicht die entscheidende Rolle spielen.

Im Rahmen dieser Arbeit versuchten wir einen Beitrag zu der Bedeutung der räumlichen Anordnung des Phenylrestes für die Wechselwirkung mit dem Morphinrezeptor der Verbindungen 2 zu liefern. Die bei 2 aus sterischen Gründen energetisch ungünstige planare Anordnung des Aromaten und der Ebene des Piperidinringes läßt sich weitgehend erzwingen, wenn man in 4,5-Stellung des Ringsystems eine Doppelbindung einführt. Durch die Konjugation des aromatischen Systems mit der olefinischen Doppelbindung liegen dann die beiden Ringsysteme praktisch in einer Ebene. Die pharmakologische Untersuchung von 5a und 5b sollte daher zeigen, ob ein planares System bei Verbindungen des Typs 2 für die Wechselwirkung mit dem Morphinrezeptor günstiger ist.



Da uns bei der Bestimmung der akuten Toxizität von **5** an Mäusen eine zentral bedingte Dämpfung der Versuchstiere auffiel, untersuchten wir die beiden Ester außer auf ihre analgetische und spasmolytische Aktivität auch auf ihre Wirkung auf die spontane motorische Aktivität der Tiere.

Das 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-3-pyridinol wurde nach einem von *Lyle* und *Krueger*⁶⁾ beschriebenen Verfahren hergestellt. Acylierung des Aminoalkohols mit Acetanhydrid bzw. Propionsäureanhydrid lieferte die Ester **5a** und **5b**.

In der stabileren Halbsessel-Konformation von **5** kann die Esterseitenkette pseudo-äquatorial (*e'*) oder pseudoaxial (*a'*) angeordnet sein. Die bevorzugte Lage läßt sich mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmen.

Tabelle 1: Chemische Verschiebungen (δ -Werte, ppm) und Signalbreiten (Hz) in den ¹H-NMR-Spektren von **5a** und **5b** als Hydrobromide

Verbindung	Lös.-mittel	N-CH ₃	CH ₃ -C=O bzw. CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -C=O	H-3	C ₆ H ₅	H-5	W _{1/2} H-3
5a	DMSO-d ₆ ^{a)}	3,08s	2,07s		6,25m	7,58s	6,67s	7,0 ± 0,5
5b	DMSO-d ₆ ^{a)}	3,08s	0,98t	2,30q	6,25m	7,55s	6,65t	7,0 ± 0,5
5a	D ₂ O ^{b)}	3,04s	2,01s		6,14m	7,40s	6,33m	7,0 ± 0,5
5b	D ₂ O ^{b)}	3,06s	0,98t	2,32q	6,17m	7,41s	6,36m	7,0 ± 0,5

a) 60 MHz. b) 90 MHz.

In beiden Lösungsmitteln hat W_{1/2} einen Wert um 7 Hz. *Lyle* und *Krueger*⁶⁾ geben für **5a** einen Wert von 6,00 Hz an, machen aber keine Angabe über das Lösungsmittel. Der Wert von 7 Hz zeigt, daß das Proton an C-3 weitgehend *e'* orientiert ist und damit die Estergruppe *a'*, **5a** und **5b** liegen demnach weitgehend in der Konformation **B** vor.

Einen weiteren Hinweis für die Bevorzugung der Konformation **B** in Lösung ergibt die katalytische Hydrierung von **5**. Unter der Annahme, daß die Hydrierung als cis-Addition an der weniger gehinderten Seite des Moleküls abläuft^{7,8)}, ergibt sich für die Stereospezifität der Hydrierung folgendes:

Das Hydrierungsprodukt der cis-Addition hängt bei ausschließlichem Angriff des Wasserstoffs an der weniger gehinderten Seite nur noch von der Orientierung der Estergruppe ab. Bei *a'*-Stellung in der Konformation **B** resultiert der entsprechende Phenylpiperidinoester mit 3,4-cis-Konfiguration, bei *e'*-Stellung in der Konformation **A** von **5** sollte der hydrierte trans-Ester erhalten werden. Die Hydrierung von **5a** mit Pd/C

6 R. Lyle und W. Krueger, J. Org. Chem. 32, 2873 (1967).

7 K. McLarlane und A.F. Casy, Can. J. Chem. 50, 2149 (1972).

8 F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 50ff., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965.

ergab ausschließlich den cis-konfigurierten Phenylpiperidinolester, der über einen Vergleich mit authentischem Material¹⁾ identifiziert wurde. Auch dies spricht für einen hohen Anteil der Konformation **B** von **5** in Lösung.

Wie die UV-Spektren von **5** im Vergleich zu dem unsubstituierten 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**6**) zeigen, wird durch den Substituenten in 3-Stellung bei **5** die Konjugation zwischen dem aromatischen System und der olefinischen Doppelbindung praktisch nicht gestört.

Tabelle 2: UV-spektroskopische Daten (H₂O), Hydrobromide

Verbindung	λ max, nm	log ϵ
5a	238	4,09
5b	238	4,06
6	242	4,08
Styrol ^{a)}	248	4,14

a) in MeOH⁹⁾

Methodik

Vgl.²⁾ Die spasmolytische Aktivität von **5** wurde am isolierten Ileum des Meerschweinchens untersucht. Die Affinität wurde als pA₂- bzw. pD₂'-Wert berechnet. Als Agonist wurde Acetylcholinchlorid verwendet. Die LD₅₀ wurde an Mäusen (s.c.) ermittelt. Für jede Dosis wurden 10 Tiere eingesetzt. Die Prüfung auf analgetische Wirkung erfolgte mit der hot-plate-Methode an Mäusen (s.c.).

Prüfung auf die motorische Aktivität von Mäusen

Die Wirkung von **5** auf die spontane motorische Aktivität von Mäusen wurde mit einem Motilitätsmeßgerät der Firma P. Laue, Elektromechanik Elmshorn, Typ ZW 41 (Photozellen-Lichtschranken-Unterbrechung) untersucht. Von jeder Substanz wurden 4 Dosierungen geprüft. Als Standard wurde Haloperidol benutzt. 2 Gruppen von je 5 Mäusen wurden für einen Test eingesetzt. Die eine Gruppe erhielt die zu prüfende Substanz und die andere Gruppe physiologische Kochsalzlösung s.c. (Nackenhaut). Die motorische Aktivität beider Tiergruppen wurde in Abständen von 30 min während 10 min gemessen, jeweils nach einer Anpassungszeit von 2 min an die neue Umgebung im Meßgerät. Insgesamt wurden die Messungen über 6 Std. durchgeführt. Außerhalb der Meßzeit erhielten die Tiere Wasser und Futter ad libitum. Die nach 12 Messungen erhaltenen Impulszahlen wurden für jede Gruppe addiert und die Impulszahl für die Kontrolltiere als 100 % gesetzt. Die hemmende Wirkung der geprüften Verbindungen auf die Motorik wurde als % Hemmung gegenüber den Kontrollen ausgedrückt. Mit den so erhaltenen Werten ergibt sich bei halblogarithmischer Auftragung (log Dosis gegen % Hemmung) eine Gerade (Regressionsanalyse, Methode der kleinsten Abweichungsquadrate). Aus dieser wurden die ED₅₀-Werte entnommen und die Vertrauensgrenzen (95 %) errechnet.

9 D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der org. Chemie, S. 30, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

Pharmakologische Ergebnisse

Tabelle 3: Pharmakologische Parameter von 5

Verbindung	pA ₂ ^{a)}	pD ₂ ^{'a)}	n ^{b)}	LD ₅₀ , mg/kg	ED ₅₀ , mg/kg motor. Akt.- Hemmung
5a	4,17 ± 0,31	3,12 ± 0,36	6	145(136–155) ^{c)}	70,8(44,5 – 112,6) ^{c)}
5b	4,84 ± 0,27	3,26 ± 0,29	6	205(171–246)	50,1(25,7 – 97,7)
Haloperidol					0,36(0,10– 1,28)

a) Meerschweinchenileum, $\bar{x} \pm s$. b) Anzahl der Einzelbestimmungen. c) Vertrauensgrenzen (95 %).

5a und 5b wirken am isolierten Ileum spasmolytisch. Sie gehören dem kompetitiv/nicht-kompetitiven Wirkungstyp an. Insgesamt ist ihre Affinität gering. Sie liegt etwa eine halbe Zehnerpotenz unter der Affinität der entsprechenden hydrierten Ester 2¹⁾.

Beide Ester besitzen eine signifikante, dosisabhängige, hemmende Wirkung auf die motorische Aktivität. Vorbehandlung der Versuchstiere mit 150 mg/kg Iproniazid ist ohne Einfluß auf die Motilitätsänderung durch 5a und 5b. D.h. die zentral dämpfende Wirkung kommt nicht durch eine Freisetzung von biogenen Aminen (Reserpin-Typ) zustande.

An der mit Urethan narkotisierten Ratte führen beide Ester zu einer lang anhaltenden starken Blutdrucksteigerung (2 mg/kg), gefolgt von einem starken Blutdruckabfall. Am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens zeigt sich konzentrationsabhängig eine dualistische Wirkung. In kleinen Konzentrationen wirken beide Ester positiv inotrop. Höhere Konzentrationen (3×10^{-4} M) wirken negativ inotrop bis zum totalen Block. Dieser ist durch Atropin nicht aufhebbar, wohl aber durch Noradrenalin.

Bis zu einer Dosierung von 100 mg/kg konnte keine analgetische Wirkung festgestellt werden. D.h. das Fehlen einer planaren Geometrie an C-3–C-4–C-5 bei Verbindungen des Typs 2 kann nicht bzw. nicht alleine für die fehlende analgetische Wirkung verantwortlich gemacht werden. Der Konstitution der Esterseitenkette an C-3 scheint uns daher für die Wechselwirkung von 2 mit dem Morphinrezeptor ebenfalls eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Weitere Untersuchungen mit Verbindungen des Typs 1 und 2, bei denen die Estergruppe bzw. die Geometrie an C-3–C-4–C-5 gezielt verändert ist, sollen daher zur weiteren Klärung der Anforderungen beitragen, die der Morphinrezeptor an Konstitution und Geometrie von substituierten 4-Phenylpiperidinen stellt.

Für die Bereitstellung von Sachmitteln und für wertvolle Diskussionen haben wir Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler (Pharmakologie f. Naturwiss., Universität Frankfurt) herzlich zu danken. Herrn Prof. Dr. H. Ölschläger und Herrn Prof. Dr. H. Linde (Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Frankfurt) danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren, Frau Ch. Röttger für die sorgfältige Mitarbeit bei den pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

DC: Kieselgel 60 zur DC „Merck“. Fließmittel: Benzol/Aceton 7 + 3, NH₃-Atmosphäre. Detektion: Dragendorff's Reagens. Schmp. (unkorrigiert); Schmp.-Bestimmungsapparat nach Tottoli (W. Büchi, Schweiz). Analysen: Inst. f. Org. Chemie, Universität Frankfurt (Prof. Dr. Ried). IR-Spektren: Gerät Acculab 2 von Beckman (Paraffinöl). ¹H-NMR-Spektren: Bruker WH-90 mit 8k/4k Datenspeicher, Pulsbreite 1,2 μsec, 2proz. Lösg., 50 scans; bzw. Varian-Gerät Modell A 60, 10proz. Lösg.; Angaben in ppm (δ-Skala), bezogen auf TMS = O. UV-Spektren: Spektrophotometer Modell 24 Beckman, c = 3,4 x 10⁻⁵ M in H₂O.

Darstellung der Ester 5a und 5b

0,01 mol 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (7) wurden in 15 ml Acetanhydrid bzw. Propionsäureanhydrid gelöst, 8 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Danach war dc kein 7 mehr nachzuweisen. Nach dem Ansäuern mit 5 ml 12proz. HCl wurde mit Äther ausgeschüttelt, die saure Wasserphase mit K₂CO₃ alkalisiert und mit Äther extrahiert. In die trockene Ätherphase (K₂CO₃) wurde HBr Gas eingeleitet und die ausgefallene Kristallfraktion aus Aceton umkristallisiert. Rf von 7 0,27.

Tabelle 4: Konstanten von 5a und 5b

Verbindung (HBr-Salze)	Ausb. (%)	Schmp. °	Rf	Analyse	Ber.: Gef.:				IR cm ⁻¹ C=O
					C	H	Br	N	
5a	60	219–220 ^{a)}	0,55	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₂ (312,20)	53,85 53,73	5,81 5,92	25,59 25,57	4,48 4,44	1740
5b	60	173–174	0,62	C ₁₅ H ₂₀ BrNO ₂ (326,23)	55,22 55,28	6,17 6,21	24,49 24,73	4,29 4,24	1740

a) Lit.¹⁰⁾ 230–232°.

Hydrierung von 5a

0,2 mmol 5a wurden in 5 ml Äthanol gelöst und mit Pd/C 10proz. hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in das HCl-Salz überführt und aus Methyläthylketon/Äthanol/Äther umkristallisiert. Der Vergleich (IR, Schmp., DC) mit authentischem Material¹⁾ zeigte, daß es sich bei dem Hydrierungsprodukt um das cis-Acetat von 2 handelte. Der entsprechende trans-Ester konnte in den Mutterlagen nicht nachgewiesen werden.

10 R. Lyle und W. Krueger, J. Org. Chem. 32, 3613 (1967).