

5,6-二芳基-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮类化合物的合成及抗炎镇痛活性

赵丽琴*, 杨志, 张守芳

(沈阳药科大学有机合成研究室, 辽宁 沈阳 110015)

摘要: 目的 寻找高效低毒、有抗炎镇痛活性的新的吡咯里嗪酮类化合物。方法 以二芳基取代杂环类 COX-2 选择性抑制剂为模板, 以吡里酮为母体, 设计并合成了 5,6-二芳基-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮类化合物。用 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 确定其结构。用二甲苯致小鼠耳肿胀法和小鼠醋酸扭体法测定这些化合物的 (po $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 抗炎及镇痛活性。结果 合成了 17 个新化合物 (1-17)。生物实验结果显示, 多数化合物有一定的抗炎和 (或) 镇痛活性。结论 化合物 3, 8, 11, 14 和 15 抗炎活性优于对照药布洛芬; 化合物 9, 10 和 11 镇痛活性接近于对照药布洛芬, 值得进一步研究。

关键词: 2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮; 抗炎; 镇痛

中图分类号: R914.5; R962.1

文献标识码: A

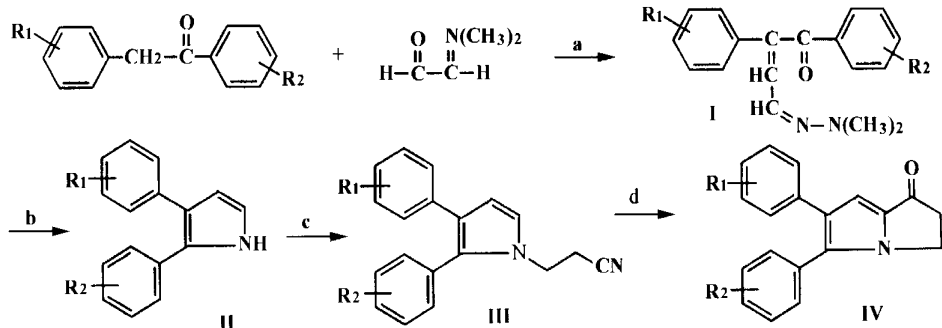
文章编号: 0513-4870(2001)04-0258-04

非甾体抗炎药 (NSAIDs) 是一类治疗急性炎症及疼痛的药物, 已广泛应用于临床。其抗炎作用机理是通过抑制环氧化酶 (COX), 进而阻断前列腺素 (PGs) 的生物合成^[1]。90 年代初发现^[2,3], COX 存在两种异构形式——COX1 和 COX2。COX1 为结构型酶, 存在于许多生物体组织中, 对维持细胞正常生理功能有重要意义; COX2 则是在炎症细胞中表达的一种诱导性酶。因此选择性地抑制 COX-2, 可有效抑制炎症, 并可消除或减低 NSAIDs 抑制 COX1 所引起的胃肠道等不良反应。目前, 已上市的 COX2 选择性抑制剂有 *ne mesulide*^[4], *meloxicam*^[5], *celecoxib*^[6] 和 *rofecoxib*。

本研究室发现, 民间药用菊三七的有效成分

(1*H*)-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮 (以下简称吡里酮) 有明显的抗炎镇痛作用, 但该化合物毒性较大, (po 小鼠 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $LD_{50} = 205 \pm 38\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。为此, 该室对吡里酮进行结构改造, 合成了新结构的化合物 5-(4-氯苯甲酰基) 吡里酮^[7], ZSF-47 及 ZSF-53^[8,9]。本文以吡里酮为母体, 并据文献^[10-12]报道的 COX-2 选择性抑制剂二芳基取代杂环类化合物构效关系特点, 合成了 5,6-二芳基取代吡里酮类化合物, 使其既有抗炎镇痛活性, 又有 COX-2 选择性抑制剂高特异性。

参照文献^[13,14]方法合成了目标化合物 (图 1)。将乙二醛单二甲胺和各种取代的二苯乙酮发生羟醛缩合, 较高收率地得脘酮化合物 (I)。I 用保险粉还



a. $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa} / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, reflux; b. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$, reflux; c. $\text{CH}_2 = \text{CHCN} / \text{TEBA} / \text{THF}$, $60 - 65\text{ }^\circ\text{C}$; d. $\text{HCl} / \text{ZnCl}_2 / \text{THF} / \text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$; $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O}$, $30 - 40\text{ }^\circ\text{C}$, $85 - 90\text{ }^\circ\text{C}$

Fig 1 Route of synthesis of the title compounds 1-17

原得到不能分离的胺, 其自动环合生成芳基取代吡咯 (II)。以 TEBA 为相转移催化剂, II 和丙烯腈发生 Michael 加成, 生成化合物 (III), 收率 60 - 70%。III 在 HCl/乙醚中发生 Hoesch 反应, 生成取代吡里酮衍生物 (IV), 但收率较低, 多在 20% 左右, 工艺尚

收稿日期: 2000-08-14

作者简介: 赵丽琴, 女, 博士后。

张守芳, 男, 教授, 博士生导师。

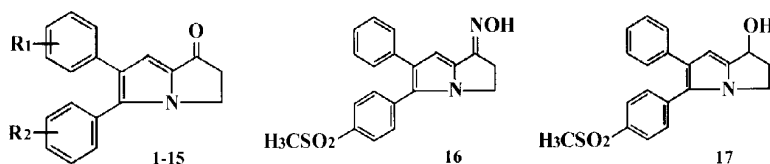
* 现址: 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850

Tel.: (010) 66931643, Fax: (010) 68211656,

E-mail: zhaolq98@yahoo.com.cn

需改进。新化合物的结构和物理常数见表 1 ; IR, ¹H NMR和 MS 数据见表 2。

Tab 1 Chemical structures and physical data of the title compounds 1 - 17



Compd	Formula	R ₁	R ₂	MP/ °C	Compd	Formula	R ₁	R ₂	MP/ °C
1	C ₁₉ H ₁₅ NO	H	H	212 - 213	10	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ NO ₃ S	3-CF ₃	4-SO ₂ CH ₃	143 - 145
2	C ₂₀ H ₁₇ NOS	H	4-SCH ₃	188 - 189	11	C ₂₃ H ₁₉ NO ₃ S	2,3-(=CH=CH) ₂	4-SO ₂ CH ₃	250 - 251
3	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ S	H	4-SO ₂ CH ₃	204 - 206	12	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂	H	4-OCH ₃	211 - 212
4	C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃ S	2-Cl	4-SO ₂ CH ₃	235 - 236	13	C ₂₀ H ₁₇ NOS	4-SCH ₃	H	230 - 231
5	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ S	4-CH ₃	4-SO ₂ CH ₃	157 - 159	14	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S	4-SOCH ₃	H	219 - 220
6	C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃ S	4-Cl	4-SO ₂ CH ₃	231 - 232	15	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ S	4-SO ₂ CH ₃	H	198 - 199
7	C ₂₀ H ₁₆ BrNO ₃ S	4-Br	4-SO ₂ CH ₃	225 - 227	16	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S			232 - 233
8	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄ S	4-OCH ₃	4-SO ₂ CH ₃	221 - 222	17	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ S			193 - 194
9	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄ S	4-OC ₂ H ₅	4-SO ₂ CH ₃	180 - 182					

Tab 2 IR, ¹H NMR and MS spectral data of the title compounds 1 - 17

Compd	IR/ KBr, cm ⁻¹	¹ H NMR / 300 MHz, CDCl ₃	EF MS (m/z)
1	1689 (C=O)	3.10 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.28 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.98 (s, 1H, -CH=); 7.23 (m, 5H, Ar-CH); 7.36 (m, 5H, Ar-CH)	273 (M ⁺)
2	1688 (C=O)	2.51 (s, 3H, SCH ₃); 3.09 (s, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.28 (s, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.96 (s, 1H, -CH=); 7.24 (m, 9H, Ar-CH)	319 (M ⁺)
3	1701 (C=O); 1303, 1148 (O=S=O)	3.12 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.14 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.34 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.95 (s, 1H, -CH=); 7.24 (m, 5H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH); 7.95 (d, 2H, Ar-CH)	350 (M ⁺)
4	1700 (C=O); 1305, 1149 (O=S=O)	3.08 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.17 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.43 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.94 (s, 1H, -CH=); 7.23 (m, 3H, Ar-CH); 7.38 (s, 1H, Ar-CH); 7.42 (d, 2H, Ar-CH); 7.90 (d, 2H, Ar-CH)	385 (M ⁺)
5	1698 (C=O); 1309, 1149 (O=S=O)	2.35 (d, 3H, CH ₃); 3.12 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 3.13 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 4.33 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.93 (s, 1H, -CH=); 7.11 (m, 4H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH); 7.95 (d, 2H, Ar-CH)	365 (M ⁺)
6	1698 (C=O); 1307, 1152 (O=S=O)	3.13 (t, 5H, COCH ₂ CH ₂ N, SO ₂ CH ₃); 4.33 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.92 (s, 1H, -CH=); 7.12 (d, 2H, Ar-CH); 7.26 (d, 2H, Ar-CH); 7.52 (d, 2H, Ar-CH); 7.97 (d, 2H, Ar-CH)	385 (M ⁺)
7	1699 (C=O); 1307, 1151 (O=S=O)	3.14 (t, 5H, COCH ₂ CH ₂ N, SO ₂ CH ₃); 4.33 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.92 (s, 1H, -CH=); 7.06 (d, 2H, Ar-CH); 7.41 (d, 2H, Ar-CH); 7.52 (d, 2H, Ar-CH); 7.98 (d, 2H, Ar-CH)	430 (M ⁺)
8	1696 (C=O); 1308, 1150 (O=S=O)	3.12 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.13 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 3.18 (s, 3H, OCH ₃); 4.33 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.83 (d, 2H, Ar-CH); 6.90 (s, 1H, -CH=); 7.11 (d, 2H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH); 7.95 (d, 2H, Ar-CH)	381 (M ⁺)
9	1700 (C=O); 1309, 1152 (O=S=O)	1.42 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃); 3.13 (t, 5H, COCH ₂ CH ₂ N, SO ₂ CH ₃); 3.73 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃); 4.33 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.82 (d, 2H, Ar-CH); 6.90 (s, 1H, -CH=); 7.10 (d, 2H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH); 7.95 (d, 2H, Ar-CH)	395 (M ⁺)
10	1689 (C=O); 1307, 1149 (O=S=O)	3.10 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.15 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.35 (d, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.99 (s, 1H, -CH=); 7.39 (m, 3H, Ar-CH); 7.49 (s, 1H, Ar-CH); 7.52 (d, 2H, Ar-CH); 7.89 (d, 2H, Ar-CH)	419 (M ⁺)
11	1700 (C=O); 1307, 1149 (O=S=O)	2.99 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.20 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.46 (d, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.99 (s, 1H, -CH=); 7.30 (m, 6H, Ar-CH); 7.83 (m, 5H, Ar-CH)	401 (M ⁺)
12	1686 (C=O)	3.08 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 3.84 (s, 3H, OCH ₃); 4.23 - 4.27 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.91 (s, 1H, -CH=); 6.94 (d, 2H, Ar-CH); 7.24 (m, 7H, Ar-CH)	304 (M+1)
13	1690 (C=O)	2.46 (s, 3H, SCH ₃); 3.10 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.28 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.95 (s, 1H, -CH=); 7.13 (s, 4H, Ar-CH); 7.34 (t, 2H, Ar-CH); 7.40 (d, 3H, Ar-CH)	320 (M+1)
14	1693 (C=O); 1050 (S=O)	2.73 (s, 3H, SOCH ₃); 3.11 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.29 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.99 (s, 1H, -CH=); 7.38 (m, 7H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH)	336 (M+1)
15	1693 (C=O); 1307, 1148 (O=S=O)	3.05 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.12 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.29 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 7.01 (s, 1H, -CH=); 7.38 (m, 7H, Ar-CH); 7.80 (d, 2H, Ar-CH)	352 (M+1)
16	1676 (C=N); 1309, 1150 (O=S=O)	3.10 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3.50 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 4.26 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ N); 6.81 (s, 1H, -CH=); 7.23 (m, 5H, Ar-CH); 7.48 (d, 2H, Ar-CH); 7.90 (d, 2H, Ar-CH)	366 (M ⁺)
17	1305, 1149 (O=S=O)	2.39 (m, 1H, C(OH)CH ₂ CH ₂ N); 2.83 (m, 1H, C(OH)CH ₂ CH ₂ N); 3.13 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 4.02 (m, 1H, C(OH)CH ₂ CH ₂ N); 4.27 (m, 1H, C(OH)CH ₂ CH ₂ N); 5.19 (m, 1H, CH(OH)CH ₂); 6.21 (s, 1H, -CH=); 7.21 (m, 5H, Ar-CH); 7.53 (d, 2H, Ar-CH); 7.87 (d, 2H, Ar-CH)	354 (M+1)

用二甲苯致小鼠耳肿胀法和小鼠醋酸扭体法对所合成的新化合物进行体内抗炎和镇痛活性测试。结果表明, p_0 200 mg·kg⁻¹, 多数化合物表现出一定的抗炎和(或)镇痛作用, 其中部分化合物作用显著, 化合物 3, 8, 11, 14 和 15 抑制小鼠耳肿胀的百分率分别为 65.2%, 48.9%, 56.4%, 53.4% 和 51.3%, 活性优于布洛芬(46.5%); 化合物 9, 10 和 11 抑制小鼠扭体的百分率分别为 92.7%, 92.7% 和 86.7%, 活性接近于布洛芬(94.0%)。

实验部分

熔点用 Yanaco 熔点测定仪测定, 温度未校正。红外光谱仪为 Bruker IR-FIS-55 型。核磁共振仪为 Bruker ARX-300 型, TMS 为内标。质谱仪为 Shimadzu GCMS QP-1000 型和 Finnigan LCQ LS/MS 型。

1 4-二甲胺-1,2-二芳基-2-丁烯-1-酮的合成

1,2-二芳基乙酮 10 mmol 和乙二醛单二甲胺 11 mmol 混悬于无水乙醇 10 mL 中, 搅拌下滴加 11 mmol 乙醇钠的乙醇溶液(金属钠 11 mmol 溶于乙醇 10 mL 中)。加热回流 2 h, 放置过夜。抽滤, 乙醇洗涤, 得淡黄色结晶产物。

2 2,3-二芳基吡咯的合成

4-二甲胺-1,2-二芳基-2-丁烯-1-酮 46 mmol 和硫代硫酸钠 280 mmol 混悬于乙醇-水 450 mL(2:1) 混合溶液中, 加热回流 3 h。冷却, 将反应液倾入大量冰水中。二氯甲烷提取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得产物。

3 3-二芳基-1-β-氰乙基吡咯的合成

2,3-二芳基吡咯 6.7 mmol 和丙烯腈 67 mmol 混溶于四氢呋喃 20 mL 中, 搅拌下加入 5-6 滴 40% 三乙基苄基氢氧化铵水溶液, 缓慢加热至 60-65℃ 反应 2 h。浓缩, 残留液溶于乙酸乙酯中。滤除不溶物, 滤液用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经柱色谱纯化。

4 5,6-二芳基-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮的合成

2,3-二芳基-1-β-氰乙基吡咯 3.1 mmol 溶于由无水四氢呋喃和无水乙醚组成的混合溶液中, 加入新炒制的氯化锌 3.2 mmol, 快速通入干燥 HCl 气体, 反应 2 h。放置, 倾出上清液, 析出固体, 用乙醚洗涤 2 次。加入水 40 mL, 搅拌下用 30% 氢氧化钠水溶液调 pH 至 4-4.5。加热至 30-40℃ 反应 1 h 后, 升温至 85-90℃ 反应 2 h。冷却, 二氯甲烷提

取, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得粗品。粗产物经柱色谱纯化。

5 6-苯基-5-(4-甲磺酰基苯基)-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮的合成

6-苯基-5-(4-甲磺酰基苯基)-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮(3) 1.7 mmol 和盐酸羟胺 1.7 mmol 混溶于乙醇 30 mL 中, 加入 4-5 滴吡啶, 加热回流 15 min。冷却, 析出固体, 抽滤, 得粗品。粗品经柱色谱得淡黄色结晶产物。

6 6-苯基-5-(4-甲磺酰基苯基)-2,3-二氢-1-羟基吡咯里嗪的合成

6-苯基-5-(4-甲磺酰基苯基)-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮(3) 1.7 mmol 溶于四氢呋喃 30 mL 中, 搅拌下分次加入硼氢化钠 4.3 mmol, 室温搅拌 0.5 h。蒸除溶剂, 残液经柱色谱得白色结晶产物。

7 抗炎和镇痛活性

用二甲苯致小鼠耳肿胀法和小鼠醋酸扭体法测定上述化合物, 结果化合物 3, 8, 11, 14 和 15 抗炎活性优于对照药布洛芬; 化合物 9, 10 和 11 镇痛活性接近于布洛芬。

致谢: 红外、核磁及质谱谱图由本校仪器测试中心测定; 药理筛选结果由本校药理研究室提供。

REFERENCES:

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs [J]. *Nat New Biol*, 1971, **231**(25): 232-235.
- [2] Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes [J]. *J Biol Chem*, 1990, **265**(28): 16737-16740.
- [3] Xie W, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of a mitogen responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing [J]. *Proc Acad Sci USA*, 1991, **88**(7): 2692-2696.
- [4] Huff R, Collins P, Kramer S. A structural feature of N-[2-(cycloxyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide (NS-398) that governs its selectivity and affinity for cyclooxygenase 2 (COX-2) [J]. *Inflamm Res*, 1995, **44**(1): 145-146.
- [5] Glaser KB, Lock YW, Sung ML, et al. Evaluation of marketed NSAIDs for cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 activity using recombinant human enzymes and whole human blood [J]. *Inflamm Res*, 1995, **44**(Suppl 3): S276.
- [6] Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]

- benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib) [J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(7): 1347 - 1365.
- [7] Zhang SF, Gao WF, Zheng H, *et al.* Synthesis of 3H-1,2-dihydro-1-pyrrolizinone derivatives [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1988, **23**(1): 28 - 33.
- [8] Zhang SF, Gao WF, Wu XJ, *et al.* New amino pyrrolizinone derivatives [P]. *China Pat*: 1104642A, 1995 - 07 - 05.
- [9] Zhang SF, Zhao XX, Gao WF, *et al.* Aminopyrrolizinone analogues for antiinflammatory and analgesia [P]. US, 5616604, 1997 - 04 - 01.
- [10] Reitz DB, Li JJ, Norton MB, *et al.* Selective cyclooxygenase inhibitors: novel 1,2-diarylcyclopentenes are potent and orally active COX-2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1994, **37**(23): 3878 - 3881.
- [11] Li JJ, Anderson GD, Burton EG, *et al.* 1,2-Diarylcyclopentenes as selective cyclooxygenase-2 inhibitors and orally active anti-inflammatory agents [J]. *J Med Chem*, 1995, **38**(22): 4570 - 4578.
- [12] Huang HC, Chamberlain TS, Seibert K, *et al.* Diarylindenes and benzofurans novel classes of potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1995, **5**(20): 2377 - 2380.
- [13] Cherkofsky SC. Antiinflammatory 4,5-diaryl-2-(substituted-thio) pyrroles and their corresponding sulfoxides and sulfones, useful for treatment of arthritis and related diseases [P]. US, 4267184, 1981 - 05 - 12.
- [14] Brauholtz JT, Mallion KB, Mann FG. The structure and properties of certain polycyclic indole- and quinoline- derivatives [J]. *J Chem Soc*, 1962, (11): 4346 - 4353.

5,6-DIARYL-2,3-DIHYDRO-1-PYRROLIZINONE DERIVATIVES SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITIES

ZHAO Li-qin, YANG Zhi, ZHANG Shou-fang

(Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015, China)

ABSTRACT: **AIM** To search for more potent and less toxic antiinflammatory and analgesic activity compounds. **METHODS** A series of 5,6-diaryl-2,3-dihydro-1-pyrrolizinone derivatives were designed and synthesized based on the structures of diarylheterocyclic COX-2 selective inhibitors. Their structures were determined on the basis of spectral data (IR, MS and ¹H NMR). Their antiinflammatory and analgesic activities *in vivo* were tested by xylene-induced mouse ear edema model and acetic acid-induced mouse writhing model *po* dose of 200 mg·kg⁻¹. **RESULTS** Seventeen new compounds (1 - 17) were synthesized. Many of these compounds showed antiinflammatory and analgesic activities. **CONCLUSION** Compound 3, 8, 11, 14 and 15 showed antiinflammatory activities more potent than ibuprofen. Compound 9, 10 and 11 showed analgesic activities comparable to ibuprofen. These compounds are regarded to be promising to develop new potent drugs.

KEY WORDS: 2,3-dihydro-1-pyrrolizinone; antiinflammation; analgesia