

α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酰胺的合成及抗炎活性*敖桂珍¹, 张奕华^{1**}, 季 晖², 邓 钢²

(中国药科大学 1. 新药研究中心; 2. 药理学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 寻找高效低毒的非甾体抗炎药。方法 合成 α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酰胺, 评价其抗炎活性, 并考察连续经口给药对大鼠胃肠道(GI)的影响。结果 合成了 25 个新化合物(II_{1-25}), 其结构经 IR、¹H NMR、MS 和元素分析确证。角叉菜胶致大鼠足跖肿胀模型试验结果显示, 12 个化合物($\text{II}_{1,3,5,7,8,10-12,17,18,20,23}$)的抗炎活性与双氯芬酸钠(DC)和罗非昔布(RC)相当($P > 0.05$)。其中 $\text{II}_{3,8,10,11,18,20}$ 的 GI 副作用均显著小于 DC($P < 0.01$), 与 RC 和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)无明显差别($P > 0.05$)。结论 α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酰胺抗炎活性强, GI 不良反应低, 值得深入研究。

关键词: α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酰胺; 合成; 抗炎活性; 胃肠道副作用

中图分类号: R916.4 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2003)09 - 0671 - 06

Synthesis and anti-inflammatory activity of α -substituted *p* (methanesulfonyl) phenylpropenamides

AO Gui-zhen¹, ZHANG Yi-hua^{1**}, JI Hui², DENG Gang²

(1. Center of Drug Discovery; 2. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: **Aim** To search for new compounds with strong anti-inflammatory activity and low gastrointestinal (GI) side effects. **Methods** A series of α -substituted *p* (methanesulfonyl) phenylpropenamides were synthesized. Their anti-inflammatory activities against xylene-induced mice ear swelling and carrageenan-induced rat paw edema were evaluated, and their GI side effects in rats were examined. **Results** Twenty-five target compounds (II_{1-25}) were obtained, and their structures were determined by IR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. Thirteen compounds ($\text{II}_{1,3,5,8,13,15,18,19,23}$) exhibited marked anti-inflammatory activity comparable to diclofenac sodium (DC) and rofecoxib (RC) in xylene-induced mice ear swelling model, and twelve compounds ($\text{II}_{1,3,5,7,8,10-12,17,18,20,23}$) showed remarkable anti-inflammatory activity comparable to DC and RC in carrageenan-induced rat paw edema. Compounds $\text{II}_{3,8,10,11,18,20}$ showed GI side effects less than DC ($P < 0.01$), and no significant difference compared with RC and CMC-Na ($P > 0.05$). **Conclusion** α -Substituted *p* (methanesulfonyl) phenylpropenamides showed strong anti-inflammatory activity but few GI side effects and deserve to be further investigated.

Key words: α -substituted *p* (methanesulfonyl) phenylpropenamides; synthesis; anti-inflammatory activity; gastrointestinal side effects

降低胃肠道(GI)副作用是近年来开发新型非甾体

抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的基本出发点之一。环氧化酶 2(COX 2)抑制剂能选择性地抑制炎症部位前列腺素(PGs)的生物合成,降低 GI 不良反应,是目前 NSAIDs 研究的重点和热点之一^[1]。作者前文^[2]的研究表明,一些 α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酰胺(I)具有较强的抗炎活性,对 GI 损伤显著小于双氯

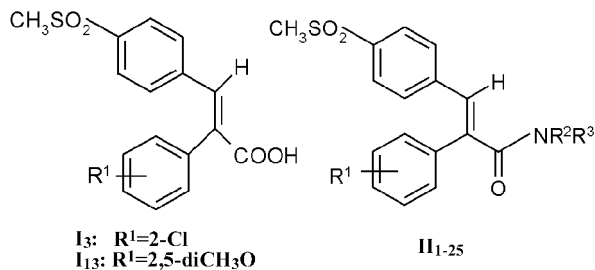
收稿日期: 2002-09-19。

* 本文工作曾获中国药学会的 Servier 奖(2002 年),亦在第三届世界华人药物化学研讨会(2002 年)上进行过介绍。

** 通讯作者 Tel: 86 - 25 - 6635503, Fax: 86 - 25 - 6635503,

E-mail: zyhtgd@hotmail.com

芬酸 (DC), 但大于 COX-2 抑制剂罗非昔布 (RC)。近据报道^[3], 一些传统的 NSAIDs 转化为酰胺衍生物后, 成为 COX-2 抑制剂。故本文将 I 类活性化合物 I₃ 和 I₁₃ 转化为相应的酰胺衍生物 (II₁₋₂₅), 希望此类化合物能显示更强的抗炎活性和较小的 GI 副作用。

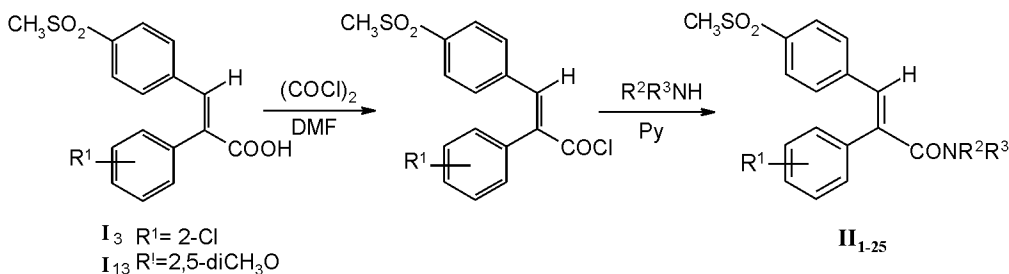


1 合成路线

将氯甲酸乙酯滴加至 I₃ 的溶液 (含三乙胺) 中, 生成混合酸酐, 再滴加丙胺或丁胺溶液, 得到目标化合物 II₂₀ 或 II₂₂, 但产率低, 仅 20% 左右。且混合酸酐与大部分胺类化合物并不反应。后改用活性较强的酰氯进行反应。当 I 类化合物用二氯亚砷进行酰氯化时, 所得产物成分复杂, 难以分离。而用草酰氯和无水 DMF 在冰浴中反应, 可顺利得到相应的酰氯, 然后在碱性条件下与胺类化合物反应生成 II₁₋₂₅, 产率 70% 以上。合成路线见 Scheme 1。II₁₋₂₅ 的理化常数见表 1。其结构经 IR¹、¹H NMR、MS 和元素分析确证, 数据见表 1 和表 2。

Table 1 Structures, physical constants and elemental analysis of compounds II₁₋₂₅

No.	R ¹	R ²	R ³	Mp/ °C	Yield/ %	Formula	Elemental analysis/ %		
							Found (Calcd.)		
							N	C	H
II ₁	2-Cl	4-NO ₂ Ph	H	239-241	83.4	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	5.91 (6.13)	57.76 (57.83)	3.42 (3.72)
II ₂	2-Cl	4-FPh	H	146-148	88.6	C ₂₂ H ₁₇ ClFNO ₃ S	2.84 (3.26)	61.67 (61.47)	3.49 (3.96)
II ₃	2,5-diCH ₃ O	4-FPh	H	182-184	83.8	C ₂₄ H ₂₂ FNO ₃ S	2.71 (3.08)	63.42 (63.30)	4.62 (4.84)
II ₄	2-Cl	4-ClPh	H	198-199	85.4	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃ S	2.69 (3.14)	58.91 (59.19)	3.36 (3.81)
II ₅	2,5-diCH ₃ O	4-ClPh	H	161-163	75.4	C ₂₄ H ₂₂ ClNO ₃ S · 0.2 H ₂ O	2.51 (2.95)	60.47 (60.61)	4.39 (4.71)
II ₆	2-Cl	4-BrPh	H	192-194	72.4	C ₂₂ H ₁₇ BrClNO ₃ S	2.48 (2.85)	54.13 (53.82)	3.08 (3.47)
II ₇	2-Cl	Ph	H	186-188	81.0	C ₂₂ H ₁₈ ClNO ₃ S	2.94 (3.40)	64.13 (64.16)	4.10 (4.37)
II ₈	2,5-diCH ₃ O	Ph	H	191-193	81.3	C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ S	2.79 (3.20)	65.60 (65.90)	5.11 (5.26)
II ₉	2-Cl	4-CH ₃ Ph	H	172-174	84.6	C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₃ S	2.92 (3.29)	64.51 (64.86)	4.37 (4.70)
II ₁₀	2-Cl	4-CH ₃ OPh	H	186-188	80.5	C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₄ S · 0.5 H ₂ O	2.77 (3.15)	62.02 (62.00)	4.31 (4.58)
II ₁₁	2-Cl	2-Pyridyl	H	179-181	80.0	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	6.35 (6.79)	61.16 (61.09)	3.86 (4.12)
II ₁₂	2-Cl	5-Me-thiazole-2-yl	H	108-110	77.5	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	6.25 (6.47)	55.49 (55.49)	3.52 (3.93)
II ₁₃	2-Cl	PhCH ₂	H	178-180	83.5	C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₃ S	2.92 (3.29)	65.04 (64.86)	4.46 (4.70)
II ₁₄	2-Cl	PhCH(CH ₃)	H	68-70	75.1	C ₂₄ H ₂₂ ClNO ₃ S	2.76 (3.19)	65.45 (65.53)	4.69 (5.01)
II ₁₅	2-Cl	4-NO ₂ Ph(CH ₂) ₂	H	65-67	74.5	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S · H ₂ O	5.27 (5.57)	57.49 (57.31)	4.29 (4.58)
II ₁₆	2-Cl	PhCH ₂ CH ₂	H	128-130	74.3	C ₂₄ H ₂₂ ClNO ₃ S	2.70 (3.19)	65.44 (65.53)	4.81 (5.01)
II ₁₇	2-Cl	CH ₃	H	191-193	72.6	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₃ S · 0.5 H ₂ O	3.49 (3.96)	57.98 (57.78)	4.25 (4.53)
II ₁₈	2-Cl	CH ₃	CH ₃	188-190	76.8	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃ S	3.45 (3.85)	59.28 (59.28)	4.71 (4.95)
II ₁₉	2-Cl	CH ₂ =CHCH ₂	H	144-146	74.4	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₃ S	3.28 (3.73)	60.54 (60.72)	4.51 (4.79)
II ₂₀	2-Cl	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	121-123	80.7	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₃ S	3.30 (3.71)	60.09 (60.40)	5.16 (5.30)
II ₂₁	2-Cl	(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂	H	102-104	77.8	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₃ S	3.12 (3.58)	61.10 (61.30)	5.41 (5.60)
II ₂₂	2-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	130-132	84.3	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₃ S	3.44 (3.58)	61.12 (61.30)	5.42 (5.62)
II ₂₃	2-Cl	cyc-C ₆ H ₁₁	H	149-151	79.0	C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₃ S	2.88 (3.35)	63.08 (63.23)	5.74 (5.75)
II ₂₄	2-Cl	C ₂ H ₅ OOCCH ₂	H	158-160	76.5	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₃ S	2.89 (3.32)	57.23 (56.94)	4.53 (4.74)
II ₂₅	2-Cl	C ₂ H ₅ OOCCH ₂	CH ₂ Ph	114-116	74.3	C ₂₇ H ₂₆ ClNO ₃ S · 0.5 H ₂ O	2.36 (2.72)	62.76 (62.90)	4.96 (5.12)



Scheme 1 Route of synthesis of compounds II₁₋₂₅

Table 2 MS, IR and ^1H NMR spectral data of compounds II₁₋₂₅

No.	MS(<i>m/z</i>)	IR(cm^{-1})	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ)
II ₁	479(M+ Na) ⁺	3 308, 1 673 , 1 500, 1 331 , 1 302, 1 146	3. 01(s, 3H, CH ₃) ,7. 18(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 29(s, 1 H, = CH-) ,7. 39 ~ 7. 44 (m, 2H, ArH) ,7. 49 ~ 7. 54 (m, 1 H, ArH) ,7. 62 ~ 7. 66(m, 3H, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,8. 05(s, 1 H, CONH) ,8. 18(d, 2H, J = 9. 1 Hz, ArH)
II ₂	452(M+ Na) ⁺	3 352, 1 672 , 1 495, 1 302 , 1 290, 1 147	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,6. 98 ~ 7. 04(m, 3H, = CH- , ArH) ,7. 18(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 28(d, 1 H, J = 1. 6 Hz, ArH) ,7. 37 ~ 7. 44(m, 3H, ArH) ,7. 46 ~ 7. 52(m, 1 H, ArH) ,7. 62(m, 1 H, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH) ,8. 05(s, 1 H, CONH)
II ₃	478(M+ Na) ⁺	3 340, 1 669 , 1 513, 1 304 , 1 278, 1 146	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,3. 72(s, 6H, CH ₃ O) ,6. 67(s, 1 H, = CH-) ,6. 67 ~ 7. 01 (m, 4H, ArH) ,7. 23(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 33(dt, 1 H, J = 1. 3 Hz, J = 7. 4 Hz, ArH) ,7. 40(dt, 1 H, J = 1. 8 Hz, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 54(dd, 1 H, J = 1. 2 Hz, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 72(d, 2H, J = 7. 42 Hz, ArH) ,7. 92(s, 1 H, CONH)
II ₄	484(M+ K) ⁺	3 352, 1 672 , 1 495, 1 302 , 1 290, 1 147	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,7. 05(s, 1 H, = CH-) ,7. 17(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 29(m, 3H, ArH) ,7. 37 ~ 7. 42(m, 3H, ArH) ,7. 47 ~ 7. 53(dt, 1 H, J = 1. 7 Hz, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 62(dd, 1 H, J = 1. 1 Hz, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH) ,8. 04(s, 1 H, CONH)
II ₅	494(M+ Na) ⁺	3 340, 1 669 , 1 513, 1 304 , 1 278, 1 146	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,3. 73(s, 6H, CH ₃ O) ,6. 68(s, 1 H, = CH-) ,7. 01(s, 2H, ArH) ,7. 23 ~ 7. 27(m, 4H, ArH) ,7. 37 (s, 1 H, ArH) ,7. 42(d, 2H, J = 8. 8 Hz, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 92(s, 1 H, CONH)
II ₆	514(M+ Na) ⁺	3 352, 1 672 , 1 493, 1 302 , 1 290, 1 147	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,7. 05(s, 1 H, = CH-) ,7. 18(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 28(d, 1 H, J = 6. 5 Hz, ArH) ,7. 34 ~ 7. 52(m, 6H, ArH) ,7. 61(d, 1 H, J = 7. 9 Hz, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,8. 04(s, 1 H, CONH)
II ₇	434(M+ Na) ⁺	3 348, 1 673 , 1 536, 1 313 , 1 300, 1 147	3. 02(s, 3H, CH ₃) ,7. 12 ~ 7. 21(m, 4H, = CH- , ArH) ,7. 30 ~ 7. 35(m, 2H, ArH) ,7. 41 ~ 7. 44(m, 1 H, ArH) ,7. 45 ~ 7. 51(m, 3H, ArH) ,7. 61(dd, 1 H, J = 1. 1 Hz, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 75(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,8. 06(s, 1 H, CONH)
II ₈	460(M+ Na) ⁺	3 372, 1 670 , 1 527, 1 316 , 1 301, 1 146	3. 01(s, 3H, CH ₃) ,3. 73(s, 6H, CH ₃ O) ,6. 69(s, 1 H, = CH-) ,7. 01(d, 2H, J = 1. 4 Hz, ArH) ,7. 10(t, 1 H, J = 7. 4 Hz, ArH) ,7. 23 ~ 7. 37(m, 5H, ArH) ,7. 46(d, 2H, J = 7. 7 Hz, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 93 (s, 1 H, CONH)
II ₉	464(M+ K) ⁺	3 372, 1 674 , 1 515, 1 312 , 1 302, 1 148	2. 30(s, 3H, CH ₃) ,2. 99(s, 3H, CH ₃) ,7. 04(s, 1 H, = CH-) ,7. 11(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 17(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 27(d, 1 H, J = 6. 2 Hz, ArH) ,7. 33(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 37-7. 47(m, 2H, ArH) ,7. 60(d, 1 H, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 73(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,8. 03(s, 1 H, CONH)
II ₁₀	464(M+ Na) ⁺	3 350, 1 665 , 1 511, 1 320 , 1 296, 1 145	3. 01(s, 3H, CH ₃) ,3. 79(s, 3H, CH ₃ O) ,6. 85(d, 2H, J = 9. 0 Hz, ArH) ,6. 96(s, 1 H, = CH-) ,7. 18(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 28(d, 1 H, J = 7. 4 Hz, ArH) ,7. 35 ~ 7. 42(m, 3H, ArH) ,7. 49(t, 1 H, J = 6. 1 Hz, ArH) ,7. 61 (d, 1 H, J = 7. 9 Hz, ArH) ,7. 74(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH) ,8. 05(s, 1 H, CONH)
II ₁₁	435(M+ Na) ⁺	3 394, 1 689 , 1 511, 1 314 , 1 300, 1 149	3. 01(s, 3H, CH ₃) ,7. 19-7. 24(m, 3H, = CH- , ArH) ,7. 27(d, 1 H, J = 7. 2 Hz, ArH) ,7. 39(t, 1 H, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 49(t, 1 H, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 59(d, 1 H, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 74-7. 81(m, 4H, ArH) ,8. 20(d, 1 H, J = 5. 0 Hz, ArH) ,8. 37(s, 1 H, CONH) ,8. 46(d, 1 H, J = 8. 5 Hz, ArH)
II ₁₂	455(M+ Na) ⁺	3 414, 1 673 , 1 517, 1 314 , 1 303, 1 149	2. 42(s, 3H, CH ₃) ,3. 00(s, 3H, CH ₃) ,7. 06(s, 1 H, = CH-) ,7. 37 ~ 7. 26(m, 4H, ArH) ,7. 39(t, 1 H, J = 7. 4 Hz, ArH) ,7. 49(t, 1 H, J = 7. 9 Hz, ArH) ,7. 60(d, 1 H, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 76(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,8. 12(s, 1 H, CONH)
II ₁₃	448(M+ Na) ⁺	3 396, 1 664 , 1 512, 1 312 , 1 304, 1 145	2. 99(s, 3H, CH ₃) ,4. 53 ~ 4. 58(dm, 2H, CH ₂) ,5. 72(s, 1 H, = CH-) ,7. 16(d, 2H, J = 8. 6 Hz, ArH) ,7. 20 ~ 7. 32 (m, 7H, ArH) ,7. 40(t, 1 H, J = 9. 4 Hz, ArH) ,7. 52(d, 1 H, J = 7. 9 Hz, ArH) ,7. 72(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH) ,8. 02(s, 1 H, CONH)
II ₁₄	462(M+ Na) ⁺	3 421, 1 657 , 1 511, 1 314 , 1 304, 1 149	1. 42(s, 3H, CH ₃) ,2. 99(s, 3H, CH ₃) ,5. 24(m, 1 H, CH) ,5. 58(s, 1 H, = CH-) ,7. 13(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 21 ~ 7. 35(m, 7H, ArH) ,7. 42(t, 1 H, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 55(d, 1 H, J = 7. 8 Hz, ArH) ,7. 71(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH) ,7. 95(s, 1 H, CONH)
II ₁₅	507(M+ Na) ⁺	3 395, 1 665 , 1 515, 1 345 , 1 301, 1 148	2. 93(t, 2H, CH ₂) ,2. 98(s, 3H, CH ₃) ,3. 69(q, 2H, CH ₂) ,5. 41(s, 1 H, = CH-) ,7. 07 ~ 7. 14(m, 3H, ArH) ,7. 25 ~ 7. 28(m, 3H, ArH) ,7. 39(t, 1 H, J = 7. 8 Hz, ArH) ,7. 50(d, 1 H, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 70(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 92(s, 1 H, CONH) ,8. 08(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH)
II ₁₆	462(M+ Na) ⁺	3 373, 1 663 , 1 521, 1 312 , 1 300, 1 148	2. 78(t, 2H, CH ₂) ,2. 97(s, 3H, CH ₃) ,3. 53 ~ 3. 59(m, 2H, CH ₂) ,5. 40(s, 1 H, = CH-) ,7. 03 ~ 7. 07(m, 3H, ArH) ,7. 12 ~ 7. 28(m, 6H, ArH) ,7. 37(t, 1 H, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 47(d, 1 H, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 69(d, 2H, J = 8. 3 Hz, ArH) ,7. 93(s, 1 H, CONH)
II ₁₇	372(M+ Na) ⁺	3 380, 1 665 , 1 524, 1 298 , 1 288, 1 147	2. 88(s, 3H, CH ₃) ,2. 99(s, 3H, CH ₃) ,7. 13 ~ 7. 19(m, 3H, = CH- , ArH) ,7. 26-7. 34(m, 2H, ArH) ,7. 42(dt, 1 H, J = 1. 7 Hz, J = 7. 5 Hz, ArH) ,7. 53(dd, 1 H, J = 1. 2 Hz, J = 8. 0 Hz, ArH) ,7. 71(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH) ,7. 95 (s, 1 H, = CONH)
II ₁₈	386(M+ Na) ⁺	1 632, 1 305 , 1 146	3. 00(s, 3H, CH ₃) ,3. 06(s, 3H, CH ₃) ,3. 16(s, 3H, CH ₃) ,6. 91(s, 1 H, = CH-) ,7. 26(d, 2H, ArH) ,7. 27 ~ 7. 30 (m, 2H, ArH) ,7. 36 ~ 7. 40(m, 2H, ArH) ,7. 73(d, 2H, J = 8. 5 Hz, ArH)

continued

No.	MS(<i>m/z</i>)	IR(<i>cm</i> ⁻¹)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
II ₁₉	398(M+ Na) ⁺	3 369, 1 663, 1 517, 1 315, 1 307, 1 148	2.99(s, 3H, CH ₃), 3.96(s, 2H, CH ₂), 5.11(m, 2H, CH ₂), 5.47(s, 1H, =CH-Ar), 5.76~5.82(m, 1H, =CH), 7.15(d, 2H, J=8.3 Hz, ArH), 7.20(d, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.34(t, 1H, J=6.2 Hz, ArH), 7.37(t, 1H, J=7.9 Hz, ArH), 7.54(d, 1H, J=6.8 Hz, ArH), 7.72(d, 2H, J=8.5 Hz, ArH), 7.97(s, 1H, CONH)
II ₂₀	400(M+ Na) ⁺	3 325, 1 657, 1 522, 1 300, 1 290, 1 153	0.83~0.87(t, 3H, CH ₃), 1.45~1.52(q, 2H, CH ₂), 2.98(s, 3H, CH ₃), 3.25~3.31(m, 2H, CH ₂), 5.41(s, 1H, =CH), 7.12~7.18(m, 3H, ArH), 7.33(t, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.40(t, 1H, J=7.9 Hz, ArH), 7.54(d, 1H, J=8.0 Hz, ArH), 7.70(d, 2H, J=8.2 Hz, ArH), 7.94(s, 1H, CONH)
II ₂₁	414(M+ Na) ⁺	3 295, 1 655, 1 523, 1 305, 1 292, 1 148	0.84(d, 6H, CH ₃), 1.71~1.80(m, 1H, CH), 2.99(s, 3H, CH ₃), 3.13(d, 2H, CH ₂), 5.42(s, 1H, =CH), 7.14~7.20(m, 3H, ArH), 7.35(t, 1H, J=8.8 Hz, ArH), 7.43(t, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.55(t, 1H, J=7.8 Hz, ArH), 7.71(d, 2H, J=8.5 Hz, ArH), 7.95(s, 1H, CONH)
II ₂₂	414(M+ Na) ⁺	3 311, 1 615, 1 529, 1 303, 1 292, 1 152	0.88(t, 3H, CH ₃), 1.22~1.34(m, 2H, CH ₂), 1.40~1.50(m, 2H, CH ₂), 2.99(s, 3H, CH ₃), 3.35(m, 2H, CH ₂), 5.38(s, 1H, =CH), 7.13~7.19(m, 3H, ArH), 7.35(t, 1H, J=7.1 Hz, ArH), 7.43(t, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.55(d, 1H, J=7.0 Hz, ArH), 7.71(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.95(s, 1H, CONH)
II ₂₃	440(M+ Na) ⁺	3 310, 1 651, 1 525, 1 314, 1 304, 1 150	1.03~1.61(m, 10H, CH ₂), 2.99(s, 3H, CH ₃), 3.89(m, 1H, CH), 5.20(s, 1H, =CH), 7.12~7.17(m, 3H, ArH), 7.33(t, 1H, J=7.4 Hz, ArH), 7.43(t, 1H, J=7.9 Hz, ArH), 7.53(d, 1H, J=8.0 Hz, ArH), 7.71(d, 2H, J=8.5 Hz, ArH), 7.92(s, 1H, CONH)
II ₂₄	460(M+ K) ⁺	3 397, 1 733, 1 662, 1 505, 13 05, 1 295, 1147	1.18(t, 3H, CH ₃), 3.16(s, 3H, CH ₃), 3.86(d, 2H, CH ₂), 4.07(q, 2H, CH ₂), 7.19~7.23(m, 3H, =CH, ArH), 7.39(t, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.48(t, 1H, J=7.5 Hz, ArH), 7.58(d, 1H, J=8.0 Hz, ArH), 7.72(d, 2H, J=8.5 Hz, ArH), 7.75(s, 1H, CONH), 7.89(t, 1H, J=5.6 Hz, ArH)
II ₂₅	534(M+ Na) ⁺	1 756, 1 643, 1 630, 1 314, 1 148	1.19~1.25(m, 3H, CH ₃), 3.00(s, 3H, CH ₃), 4.04~4.08(m, 2H, CH ₂), 4.18~4.20(m, 2H, CH ₂), 4.76~4.89(m, 2H, CH ₂), 7.05(s, 1H, =CH), 7.10~7.14(m, 3H, ArH), 7.29(m, 7H, ArH), 7.46~7.49(m, 1H, ArH), 7.71(d, 2H, J=8.0 Hz, ArH)

2 生物活性

2.1 二甲苯致小鼠耳肿胀试验结果 25 个受试化合物中有 19 个(II_{1,3,5,8,10-13,15,17-20,22,23,25})与阴性对照药羧甲基纤维素钠(CMC-Na)相比表现明显的抗炎活性(P<0.05, P<0.01, P<0.001)。其中 11 个化合物(II_{1,3,5,8,10-13,15,18,19})比活性与双氯芬酸钠(DC)和罗非昔布(RC)相当, 2 个化合物(II_{9,23})比活性高于 DC 和 RC, 但无显著性差异(P>0.05)(表 3)。

2.2 角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验结果 上述活性化合物进一步用角叉菜胶致大鼠足跖肿胀模型筛选。结果表明, 18 个受试物中 13 个(II_{1,3,5,7-12,17,18,20,23})与 CMC-Na 比较表现明显的抗炎活性(P<0.05, P<0.01, P<0.001), 12 个化合物(II_{1,3,5,7,8,10-12,17,18,20,23})与 DC 和 RC 活性相当(P>0.05)。其中 II_{3,5,18}比活性高于 DC 和 RC, 但无显著性差异(P>0.05)(表 4)。而先前研究的结果表明^[2], I₃ 和 I₁₃ 组大鼠的足跖肿胀度分别为 0.44 ± 0.17 和 0.34 ± 0.12, 虽与 CMC-Na 组(0.57 ± 0.18)比较表现明显的抗炎活性(P<0.05, P<0.01), 但比活性(0.43, 0.77) 低于 DC(1.23), 并有显著性差异(P<0.05, P<0.01)。

2.3 对大鼠胃肠道的影响 考察上述活性化合物对大鼠 GI 的影响, 发现 II_{3,8,10,11,18,20} 的 GI 副作用显

著小于 DC(P<0.01), 与 RC 和 CMC-Na 无明显差别

Table 3 Effect of compounds II on xylene-induced ear swelling in mice(n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Compd.	Dose / mg·kg ⁻¹	Swollen extent / mg	Inhibition / %	Activity ratio
CMC-Na		11.2 ± 2.3 ^{###***}	0	
DC	20.0	7.4 ± 1.7 ^{***}	33.60	0.87
RC	10.0	6.8 ± 2.2 ^{**}	38.47	1.00
II ₁	14.5	7.2 ± 2.6 ^{**}	35.32	0.92
II ₂	13.7	9 ± 4	21.08	0.55
II ₃	14.5	7.2 ± 2.3 ^{**}	34.77	0.90
II ₄	14.2	10 ± 4	10.81	0.28
II ₅	15.0	7.2 ± 1.4 ^{***}	35.23	0.92
II ₆	15.6	8.4 ± 2.8 [*]	24.77	0.64
II ₇	13.1	8.1 ± 2.6 [*]	27.39	0.71
II ₈	13.9	7.5 ± 2.6 ^{**}	32.79	0.85
II ₉	13.6	6.1 ± 2.8 ^{***}	45.23	1.18
II ₁₀	14.1	7.4 ± 2.2 ^{**}	33.60	0.87
II ₁₁	13.1	7.4 ± 2.8 ^{**}	32.97	0.86
II ₁₂	13.8	7 ± 3 ^{**}	35.86	0.93
II ₁₃	13.6	7.5 ± 2.8 ^{**}	32.25	0.84
II ₁₄	14.0	9 ± 3	22.07	0.57
II ₁₅	15.4	7.3 ± 2.6 ^{**}	34.41	0.89
II ₁₆	14.0	9.4 ± 2.1	15.68	0.41
II ₁₇	11.1	6.8 ± 2.4 ^{***}	38.74	1.01
II ₁₈	11.6	7.3 ± 2.5 ^{**}	33.96	0.88
II ₁₉	12.0	7 ± 3 ^{**}	38.65	1.00
II ₂₀	12.0	8 ± 3 [*]	27.57	0.72
II ₂₁	12.5	8 ± 4	28.11	0.73
II ₂₂	12.5	8 ± 4 [*]	26.94	0.70
II ₂₃	13.3	7 ± 3 ^{**}	39.91	1.04
II ₂₄	13.4	10 ± 3	7.21	0.19
II ₂₅	16.3	8.2 ± 2.4 [*]	25.95	0.67

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, \bar{x} CMC-Na; ### P<0.001, \bar{x} DC; *** P<0.001, \bar{x} RC

($P > 0.05$); $\text{II}_{5,7,12,17,23}$ 的 GI 副作用也显著小于 DC ($P < 0.05, P < 0.01$), 与 RC 相当 ($P > 0.05$), 但略大于 CMC-Na ($P < 0.05$) (表 5)。而先前研究的结果^[2]表明, I_3 和 I_{13} 组大鼠的 GI 溃疡面积分别为 3.5 ± 2.7 和 1.8 ± 1.7 , 与 RC (0.18 ± 0.26) 和 CMC-Na 组 (0.1 ± 0.4) 相比, 损伤显著大于 RC 和 CMC-Na ($P < 0.05, P < 0.01$)。

Table 4 Effect of compounds II on carrageenin induced paw edema in rats ($n = 9, \bar{x} \pm s$)

Compound	Dose / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Edema / mL	Inhibition / %	Activity ratio
CMC-Na		$0.92 \pm 0.17^{###**}$	0	0
DC	10.0	$0.58 \pm 0.16^{***}$	36.96	1.06
RC	5.0	$0.60 \pm 0.24^{**}$	34.78	1.00
II_1	7.3	$0.61 \pm 0.10^{***}$	33.70	0.97
II_3	7.2	$0.45 \pm 0.11^{***}$	51.09	1.47
II_5	7.5	$0.51 \pm 0.16^{***}$	44.57	1.28
II_6	7.8	0.78 ± 0.21	15.22	0.44
II_7	6.6	$0.67 \pm 0.19^*$	27.17	0.78
II_8	7.0	$0.62 \pm 0.17^{**}$	32.61	0.94
II_9	6.8	$0.74 \pm 0.11^{* \# \#}$	19.57	0.56
II_{10}	7.0	$0.63 \pm 0.14^{**}$	31.52	0.91
II_{11}	6.6	$0.65 \pm 0.15^{**}$	29.35	0.84
II_{12}	7.3	$0.67 \pm 0.16^{**}$	27.17	0.78
II_{13}	6.8	0.83 ± 0.10	9.78	0.28
II_{15}	8.7	0.79 ± 0.17	14.13	0.41
II_{17}	5.6	$0.64 \pm 0.18^{**}$	30.43	0.87
II_{18}	5.8	$0.48 \pm 0.16^{***}$	47.83	1.38
II_{19}	6.0	0.84 ± 0.21	8.70	0.25
II_{20}	5.4	$0.60 \pm 0.29^*$	34.78	1.00
II_{23}	6.6	$0.61 \pm 0.10^{***}$	33.70	0.97
II_{25}	8.2	0.82 ± 0.19	10.87	0.31

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, vs CMC-Na ; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, vs DC; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs RC

Table 5 Effect of compounds II on rat gastrointestinal ($n = 9, \bar{x} \pm s$)

Compd.	Dosage / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Ulcer area of survival rats / mm^2
CMC-Na		$0.03 \pm 0.04^{##}$
DC	5.0	$1.5 \pm 1.1^{* \# \#}$
RC	5.0	$0.19 \pm 0.25^{##}$
II_3	7.2	$0.05 \pm 0.05^{##}$
II_5	7.5	$0.32 \pm 0.26^{* \#}$
II_7	6.6	$0.22 \pm 0.16^{* \# \#}$
II_8	7.0	$0.03 \pm 0.04^{##}$
II_9	6.8	$0.5 \pm 0.3^{* \# \# \#}$
II_{10}	7.0	$0.18 \pm 0.19^{##}$
II_{11}	6.6	$0.12 \pm 0.11^{##}$
II_{12}	7.3	$0.26 \pm 0.23^{* \#}$
II_{17}	5.6	$0.29 \pm 0.25^{* \#}$
II_{18}	5.8	$0.09 \pm 0.10^{##}$
II_{20}	5.4	$0.07 \pm 0.05^{##}$
II_{23}	6.6	$0.21 \pm 0.21^{* \#}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, vs CMC-Na ; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs DC; * $P < 0.05$, vs RC

3 构效关系

由上述试验结果可见, I_3 和 I_{13} 的羧基转化为酰胺 (II) 后, 大部分化合物抗炎活性增强。其抗炎活性主要受羧基 α 位取代基和酰胺氮上取代基的影响。(1) R^1 由 2,5-二甲氧基取代时, 其抗炎活性大于由 2-氯取代的相应酰胺化合物 (II_3 vs II_2, II_5 vs II_4, II_8 vs II_7)。(2) R^2 由 4-硝基苯基取代活性大于苯基取代 (II_1 vs II_7); 类似地, R^2 为 4-硝基苯乙基 (II_{15}) 时抗炎活性较强, R^2 为苯乙基 (II_{16}) 时则没有活性; 烯丙基取代活性大于丙基取代 (II_{19} vs II_{20})。结果提示增加酰胺氮上取代基的电负性, 有利于提高抗炎活性。(3) R^2 由苄基取代 (II_{13}) 抗炎活性较强, 在苄位增加一个甲基 (II_{14}) 则失去活性; 类似地, R^2 由丙基取代 (II_{20}) 有抗炎活性, 在其 2 位上增加一个甲基 (II_{21}), 失去活性; 当酰胺氮上取代基由一个甲基增加至两个, 活性减弱 (II_{17} vs II_{18})。结果提示在酰胺氮上增加位阻可能会降低抗炎活性。

实验部分

1 化学合成

熔点用 b 形管测定, 温度未经校正。红外光谱用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定, KBr 压片法。¹H NMR 用 AV-300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标。MS 用 HP1100 质谱仪测定。

E-2-(2-氯苯基)-3-(4-甲磺酰基苯基)-丙烯酸 (I_3)

对甲磺酰基苯甲醛 (1.8 g, 10 mmol), 邻氯苯乙酸 (2.0 g, 11 mmol), 乙酸酐 (5 mL, 53 mmol) 和无水 K_2CO_3 (0.7 g, 5 mmol) 搅拌回流 2 h, 稍冷, 加水至混浊, 放置, 析出棕红色油状物, 倾去水层, 加入 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液 6 mL, 煮沸 1 h, 过滤, 滤液酸化, 析出棕褐色固体, 过滤, 滤渣用 80% 乙醇重结晶, 得到黄色晶体 2.3 g, 收率 71.2%, mp 217 ~ 219 °C。

E-2-(2,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲磺酰基苯基)-丙烯酸 (I_{13})

参照 I_3 的制备方法由 2,5-二甲氧基苯乙酸制得, 为黄色晶体, 收率 80.1%, mp 148 ~ 150 °C。

N-(4-硝基苯基)-E-2-(2-氯苯基)-4-(甲磺酰基苯基)-丙烯酰胺 (II_1)

I_3 (0.7 g, 2 mmol) 和无水 DMF (0.15 mL, 2 mmol) 加至无水二氯甲烷 10 mL 中, 搅拌成浑悬液, 在氮气保护下冰浴中, 滴加草酰氯 (0.8 mL, 1.2 g, 9 mmol), 有大量气体产生。室温搅拌 4 h, 得黄色澄清液, 减

压蒸去溶剂和过量的草酰氯,得黄色固体酰氯。将所得的酰氯溶于无水二氯甲烷 1 mL 中,冰浴下滴加无水吡啶 1 mL 及对硝基苯胺(0.28 g, 2 mmol)(用无水二氯甲烷 2 mL 稀释),滴毕,室温下搅拌 3 h 后,加水 5 mL 终止反应,用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取,合并二氯甲烷层,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,柱层析[丙酮-石油醚(60 ~ 90 °C) 1:3],得黄色粉末,丙酮-石油醚重结晶得黄色晶体 0.76 g,收率 83.4%, mp 239 ~ 241 °C。

II₂₋₂₅ 参照 II₁ 制备方法制得。

2 药理实验

2.1 抗炎活性 二甲苯致小鼠耳肿胀^[4], 角叉菜胶致大鼠足跖肿胀^[4,6] 二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验, DC 给药剂量为 20 mg·kg⁻¹, RC 给药剂量为 10 mg·kg⁻¹, 所有药物均用 0.5% CMC-Na 配制成 1.59 × 10⁻³ mol·L⁻¹ 的混悬液(与 RC 等摩尔浓度), 每组 10 只小鼠, 禁食 12 h 后 ig, 给药体积为 0.2 mL·kg⁻¹。角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验, DC 给药剂量为 10 mg·kg⁻¹, RC 给药剂量为 5 mg·kg⁻¹, 其他药物均用 0.5% CMC-Na 配制成 3.18 × 10⁻³ mol·L⁻¹ 的混悬液(与 RC 等摩尔浓度), 每组 9 只大鼠, 禁食 12 h 后 ig, 给药体积为 5 mL·kg⁻¹。

2.2 对胃肠道的影响^[7,8] DC 给药剂量为 5 mg·kg⁻¹, 其他各组给药剂量及药物配制同角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验。每组 9 只大鼠, 连续 ig 给药 7 d, 于末次给药后 1 h 取出胃及十二指肠, 经甲醛处理后置解剖镜下测定溃疡面积, 观察并比较药物对

大鼠胃肠道的影响。

References :

- [1] Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors- current status and future prospects [J]. *Eur J Med Chem*, 2001, **36** (2) :109 - 126 .
- [2] Ao GZ, Zhang YH, Ji H, *et al.* Synthesis and anti-inflammatory activity of α -substituted *p*-(methanesulfonyl) phenylpropenoic acids [J]. *J China Pharma Univ* (中国药科大学学报), 2002, **33**(6) :460 - 465 .
- [3] Kalgutkar AS, Marnett AB, Crows BC, *et al.* Ester and amide derivatives of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin as selective cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2000, **43**(15) :2860 - 2870 .
- [4] Xu SY, Bian RL, Chen X. Methodology of Pharmacology Experiment (药理实验方法学) [M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002, 911 .
- [5] Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1962, **111**(3) :544 - 547 .
- [6] Van Arman CG, Begany AJ, Miller LM, *et al.* Some details of the inflammations caused by yeast and carrageenin (with appendix on kinetics of the reaction) [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1965, **150**(2) :328 - 334 .
- [7] Xia M, Tao JY. Mechanism of alcohol injury to gastric mucosa of mice, *New J Digestive Disease* (新消化病学杂志), 1997, **5**(4) :211 - 212 .
- [8] Bandarage UK, Chen LQ, Fang XQ, *et al.* Nitrosothiol esters of diclofenac: synthesis and pharmacological characterization as gastrointestinal-sparing prodrug [J]. *J Med Chem*, 2000, **43**(21) :4005 - 4016 .