

# N-(4-芳酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物的合成及抗炎活性

楼永军, 董金华\*, 徐莉英, 计志忠

(沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 目的 研究 N-(4-芳酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物的抗炎作用。方法 以对硝基苯胺为起始原料经三步反应合成目标化合物,并以二甲苯致小鼠耳肿胀模型测试目标化合物的抗炎活性。结果 共合成 11 个化合物,经 IR, <sup>1</sup>HNMR 和 MS 光谱确证结构;初步药理试验结果显示大部分化合物对二甲苯致小鼠耳肿胀具有较强的抑制作用。结论 N-(4-芳酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物具有较强的抗炎活性。

**关键词:** 苯甲酰苯胺; N-(4-氨基苯基)甲磺酰胺; N-(4-芳酰胺基苯基)甲磺酰胺; 抗炎作用

中图分类号: R915.11; R916.41; R962.1 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2004)07-0518-03

## Synthesis and anti-inflammatory activity of N-(4-arylamidophenyl) methanesulfonamide derivatives

LOU Yong-jun, DONG Jir-hua\*, XU Li-ying, JI Zhi-zhong

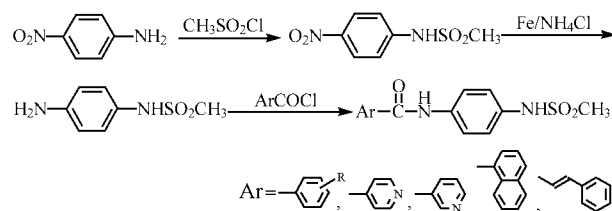
(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** **Aim** To study the anti-inflammatory activity of N-(4-arylamidophenyl) methanesulfonamide derivatives. **Methods** The target compounds were synthesized from *p*-nitroaniline via three steps and were evaluated for anti-inflammatory activity with the model of xylene-induced ear edema in mice. **Results** Eleven compounds were obtained and confirmed by IR, <sup>1</sup>HNMR and MS. Some compounds were shown to have significant anti-inflammatory activity. **Conclusion** N-(4-arylamidophenyl) methanesulfonamide showed appreciable anti-inflammatory activity.

**Key words:** benzanilide; N-(4-aminophenyl) methanesulfonamide; N-(4-arylamidophenyl) methanesulfonamide; anti-inflammation

苯甲酰苯胺类化合物具有广泛的生物活性,如抗炎、免疫抑制、抑制肿瘤转移等<sup>[1,2]</sup>,构效关系研究表明两个苯环上的取代基对这类化合物的生物活性有很大的影响<sup>[3]</sup>。鉴于目前已上市或处于临床研究的选择性的 COX-2 抑制剂大多含有甲磺酰胺基、磺酰胺基等抗炎活性基团,作者依据拼合原理,设计在苯甲酰苯胺结构中引入甲磺酰胺基,合成了 N-(4-苯甲酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物,以考察甲磺酰胺基对此类化合物抗炎活性的影响;同时根据生物

电子等排原理和插烯规则,用吡啶环、萘环和苯乙烯基代替苯甲酰基中的苯环,合成了 4 个 N-(4-苯甲酰胺基苯基)甲磺酰胺类似物。目标化合物参照文献<sup>[4,5]</sup>方法合成,合成路线见图 1。所合成的 11 个化合物均未见文献报道,其结构经波谱测试确证,有关理化数据见表 1。



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

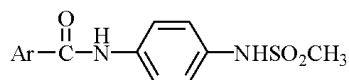
收稿日期: 2003-07-30.

通讯作者 Tel: 86-24-23843711-3420,

Fax: 86-24-23896050,

E-mail: dongjh66@hotmail.com

Table 1 Structures, spectral and experimental data of the target compounds



Compd.	Ar	MP/ °C	Yield/ %	<sup>1</sup> HNMR( δ, DMSO-d <sub>6</sub> )	IR(KBr) ν/cm <sup>-1</sup>	MS(EI) <i>m/z</i>	Elemental analysis/ %		
							Found(calcd.)		
							C	H	N
LD01		226 - 230	87	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.52 - 7.57(3H, m), 7.74(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.95(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 9.59(1H, s), 10.24(1H, s)	1 654, 1 603, 1 529, 1 513, 1 327, 1 157	290(M <sup>+</sup> ), 211, 105, 77	57.46 (57.92)	4.52 (4.86)	9.32 (9.65)
LD02		188 - 190	72	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.30 - 7.38(2H, m), 7.54 - 7.70(4H, m), 9.60(1H, s), 10.40(1H, s)	1 658, 1 604, 1 540, 1 512, 1 331, 1 149	308(M <sup>+</sup> ), 299, 123, 95, 75	54.46 (54.54)	4.32 (4.25)	9.02 (9.09)
LD03		247 - 250	38	2.96(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.36(2H, t, <i>J</i> = 9 Hz), 7.72(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 8.00 - 8.05(2H, m), 9.60(1H, s), 10.26(1H, s)	1 654, 1 604, 1 530, 1 512, 1 317, 1 146	308(M <sup>+</sup> ), 299, 123, 95, 75	54.28 (54.54)	4.18 (4.25)	9.13 (9.09)
LD04		198 - 201	86	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.45 - 7.53(2H, m), 7.55 - 7.58(2H, m), 7.68(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 9.59(1H, s), 10.49(1H, s)	1 668, 1 603, 1 527, 1 316, 1 151	324(M <sup>+</sup> ), 245, 139, 111, 75	51.52 (51.77)	4.02 (4.03)	8.30 (8.63)
LD05		269 - 271	58	2.96(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.61(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.72(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.98(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 9.61(1H, s), 10.31(1H, s)	1 652, 1 602, 1 527, 1 513, 1 322, 1 151	324(M <sup>+</sup> ), 245, 139, 111, 75	51.65 (51.77)	4.10 (4.03)	8.47 (8.63)
LD06		214 - 215	40	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.39 - 7.55(m, 3H), 7.68(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.70 - 7.73(1H, m), 9.60(1H, s), 10.47(1H, s)	1 668, 1 603, 1 527, 1 317, 1 150	370(M <sup>+</sup> ), 291, 183, 155, 105, 76	45.32 (45.54)	3.48 (3.55)	7.55 (7.59)
LD07		289 - 292	61	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.70 - 7.76(m, 4H), 7.90(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 9.61(1H, s), 10.31(1H, s)	1 653, 1 603, 1 538, 1 514, 1 334, 1 152	370(M <sup>+</sup> ), 291, 185, 155, 139, 104, 76	45.40 (45.54)	3.37 (3.55)	7.23 (7.59)
LD08		225 - 227	32	2.96(3H, s), 7.22(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.73(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.85(2H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 8.78(2H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 9.65(1H, s), 10.50(1H, s)	1 658, 1 606, 1 530, 1 514, 1 323, 1 152	291(M <sup>+</sup> ), 212, 106, 78	53.29 (53.60)	4.36 (4.50)	14.33 (14.42)
LD09		232 - 234	40	2.95(3H, s), 7.20(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.53 - 7.58(1H, m), 7.72(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 8.27(1H, d, <i>J</i> = 7 Hz), 8.74(m, 1H), 9.08(s, 1H), 9.62(s, 1H), 10.42(s, 1H)	1 652, 1 604, 1 560, 1 532, 1 513, 1 322, 1 152	291(M <sup>+</sup> ), 212, 106, 78	53.34 (53.60)	4.41 (4.50)	14.25 (14.42)
LD10		231 - 233	48	2.96(3H, s), 7.23(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.61 - 7.74(4H, m), 7.78(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 8.02 - 8.16(m, 3H), 9.60(s, 1H), 10.57(s, 1H)	1 651, 1 601, 1 537, 1 511, 1 322, 1 154	340(M <sup>+</sup> ), 261, 155, 127, 107, 77	63.22 (63.51)	4.53 (4.74)	8.18 (8.23)
LD11		228 - 230	59	2.95(3H, s), 6.82(1H, d, <i>J</i> = 15 Hz), 7.19(2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.43 - 7.68(8H, m), 9.58(1H, s), 10.21(1H, s)	1 662, 1 631, 1 602, 1 532, 1 512, 1 318, 1 145	316(M <sup>+</sup> ), 186, 131, 103, 77	60.47 (60.74)	5.02 (5.10)	8.46 (8.85)

用二甲苯致小鼠耳肿胀炎症模型对所合成的 11 个化合物进行了初步的活性筛选,并用 *t* 检验进行统计学处理,结果见表 2。实验结果显示:化合物 LD01, LD03, LD04, LD05, LD06, LD09, LD10 和 LD11 在 200 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量时对二甲苯诱导小鼠耳肿

胀的抑制作用比布洛芬强,抑制率达 40% 以上;化合物 LD07 和 LD08 的活性与布洛芬相当。初步研究结果表明:*N*-(4-苯甲酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物具有较强的抗炎活性,值得进一步研究。

**Table 2 Inhibitory effects on xylene-induced ear edema in mice in dosage 200 mg·kg<sup>-1</sup> (n = 10)**

Compound	Edema( $\bar{x} \pm s$ , mg)	Inhibition/ %
CMC	14 ± 5	-
Ibuprofen	10 ± 4 <sup>*</sup>	33.1
LD01	7 ± 4 <sup>**</sup>	47.9
LD02	13 ± 7	6.3
LD03	8 ± 4 <sup>**</sup>	45.8
LD04	8 ± 5 <sup>*</sup>	43.0
LD05	5.7 ± 1.8 <sup>**</sup>	59.9
LD06	8 ± 4 <sup>**</sup>	46.5
LD07	10 ± 5 <sup>*</sup>	32.4
LD08	9 ± 6 <sup>*</sup>	39.4
LD09	6.5 ± 2.3 <sup>**</sup>	54.2
LD10	7 ± 4 <sup>**</sup>	53.5
LD11	7 ± 4 <sup>**</sup>	50.7

<sup>\*</sup>P < 0.01, <sup>\*\*</sup>P < 0.001 vs control

## 实验部分

熔点用 Yanaco 显微熔点仪测定, 温度未经校正; 红外光谱用 Shimadzu IR-27G 型光谱仪测定, KBr 压片; 核磁共振氢谱用 Bruker ARX-300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱用 Finnigan SSQ-710 型质谱仪测定, 解离电压 70 eV; 元素分析用 MOD 1106 型元素分析仪测定。

### 1 N-对硝基苯基甲磺酰胺的制备

将对硝基苯胺 1.4 g (0.01 mol) 加入吡啶 14 mL 中, 冷却至 0 °C, 滴加甲磺酰氯 0.8 mL (0.01 mol)。滴毕, 室温搅拌 2 h。将反应液倒入碎冰中, 析出黄色固体, 抽滤, 水洗, 干燥后得 1.7 g, 收率 79%, mp 185.188 °C (收率 14.3%, mp 183 °C)<sup>[6]</sup>。

### 2 N-对氨基苯基甲磺酰胺的制备

依次将 N-对硝基苯基甲磺酰胺 1.0 g (4.6 mmol), 铁粉 1.2 g (22 mmol), 氯化铵 0.08 g (1.5 mmol) 和水 20 mL 加入三颈瓶中, 升温至 90 °C, 剧烈搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼水洗数次。用二氯甲烷(15 mL × 3) 萃取滤液, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 蒸除二氯甲烷, 剩余物于室温放置冷却, 析出固体, 抽滤, 干燥后得到产物 0.6 g, 收率 70%, mp 115.117 °C (mp 116.117.5 °C)<sup>[7]</sup>。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.86(s, 3H), 3.65(brs, 2H), 6.05(s, 1H), 6.59(d, 2H, J = 9 Hz),

6.99(d, 2H, J = 9 Hz)。

### 3 化合物 LD01 的制备

将苯甲酸 0.2 g (1.6 mmol) 和二氯亚砷 1.5 mL 加入圆底烧瓶中, 控温 70 °C, 回流 3 h, 蒸除过量的二氯亚砷, 加入 3 mL 干燥丙酮备用。

在三颈瓶中依次加入 N-对氨基苯基甲磺酰胺 0.3 g (1.6 mmol), 三乙胺 0.2 mL (1.6 mmol) 和丙酮 10 mL, 冰浴冷却, 滴加上述自制的苯甲酰氯。滴毕, 室温搅拌 6 h, 减压蒸出丙酮, 加入适量水搅拌 8 min, 抽滤析出固体, 水洗, 干燥后用丙酮重结晶, 得 0.4 g 粉末状固体。

同法制备化合物 LD02-LD11。

### 4 抗炎活性试验

雄性昆明种小鼠, 体重 1820 g, 禁食 12 h 后随机分组, 每组 10 只。灌胃给药(受试药物以 1% CMC 制成混悬液, 浓度为 10 g·L<sup>-1</sup>, 空白对照组用等体积的 1% CMC) 30 min 后, 右耳涂二甲苯 0.02 mL/只致炎。1 h 后处死小鼠, 用直径 8 mm 打孔器在双耳对称处打下耳片称重。以左右耳片重量差值为肿胀度指标, 将对照组与给药组进行统计学处理, 结果见表 2。

## References:

- [1] Hase T, Murase T, Suxuki Y, *et al.* Cell adhesion inhibitors, inflammation inhibitors, immunosuppressants and metastasis inhibitors containing 4-hydroxybenzanilides [P]. *Jpn Pat*: 7330595, 1995-12-19.
- [2] Goedecke AG. N-(O-aminophenyl) benzamides as neoplasm inhibitors [P]. *AT*: 388913, 1989-09-25.
- [3] Tang HJ, Zhang J, Dong JH, *et al.* Studies on the synthesis, antiinflammatory and antiallergic activities of salicylanilide and its analogues [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2000, 10(4): 250-252.
- [4] Yoshikawa K, Ohuchi Y, Sekiuchi K, *et al.* Sulfonanilide compounds [P]. *Eur Pat*: 317332, 1989-05-24.
- [5] Fan NT. *The Dictionary of Organic Synthesis* (有机合成事典) [M]. Beijing: Beijing Institute of Technology Press, 1992. 728.
- [6] Kostsova AG. Alkanesulfonic acids. Reaction of alkanesulfonyl chlorides with *p*-chloroanilide and *p*-nitroanilide [J]. *Zh Obshch Khim*, 1954, 24: 618 - 621.
- [7] Weissberger A. (Alkylsulfonamido) arylhydrazines [P]. *US Pat*: 2663732, 1953-12-22.