

α -芳基-3,5-二甲氧基苯丙烯酸酰胺的合成及抗炎活性

敖桂珍^{1*}, 郑丽玲¹, 绪广林², 李 静¹

(¹ 苏州大学药学院, 苏州 215123; ² 南京师范大学生命科学院新药研究中心, 南京 210097)

摘要 目的:寻找高效低毒的非甾体抗炎药。**方法:**将具有抗炎活性的2-(2,4-二氯苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯酸(I)转化为酰胺衍生物,应用二甲苯致小鼠耳肿胀模型评价其抗炎活性。**结果:**合成了12个新化合物(II₁₋₁₂),其结构经IR、¹H NMR和高分辨MS确证。其中化合物II₃与阴性对照CMC-Na相比呈现显著的抗炎活性($P < 0.01$),与阳性对照阿司匹林相比有较强的抗炎活性($P < 0.05$)。**结论:**化合物II₃值得进一步研究。

关键词 3,5-二甲氧基苯丙烯酸酰胺;合成;抗炎活性

中图分类号 TQ460.31 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2009)04-0302-04

Synthesis and anti-inflammatory activity of α -aryl-3, 5-dimethoxyphenylpropenamides

AO Gui-zhen^{1*}, ZHENG Li-ling¹, XU Guang-lin², LI Jing¹

¹School of Pharmacy, Soochow University, Suzhou 215123;

²Center for Drug Research and Development, College of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China

Abstract Aim: To search for new compounds with stronger anti-inflammatory activities and less gastrointestinal side effects. **Methods:** 2-(2, 4-Dichlorophenyl) -3-(3, 5-dimethoxyphenyl) - propenoic acid (I) was converted to amides(II). Their anti-inflammatory activities against xylene-induced mice ear swelling were evaluated. **Results:** Twelve target compounds (II₁₋₁₂) were synthesized, and their structures were confirmed by IR, ¹H NMR and HR-MS. II₃ exhibited significant anti-inflammatory activity compared with CMC-Na ($P < 0.01$) and aspirin ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound II₃ deserves further investigation.

Key words α -aryl-3, 5-dimethoxyphenylpropenamides; synthesis; anti-inflammatory activity

降低胃肠道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。作者曾报道 α -芳基取代的对甲磺基苯丙烯酸类化合物具有较强的抗炎作用和较低的胃肠道副作用^[1],转化为相应的酰胺化合物后,大部分化合物的活性与双氯芬酸相当,但不同程度地降低了胃肠道不良反应^[2]。后来Moreau等^[3]证实这类化合物具有COX-2/5-LOX双重抑制作用,且对COX-2的选择性较好。Pontiki等^[4]发现一些 α -苯基-芳基丙烯酸类对LOX有较好的抑制活性。本课题组合成了一类

α -芳基-3,5-二甲氧基苯丙烯酸,发现一些化合物的抗炎活性显著强于阿司匹林($P < 0.05$, $P < 0.01$)^[5]。考虑到这类化合物结构中羧基的存在,可能会直接损伤胃表皮细胞。文献报道吲哚美辛的羧酸转化为酰胺后,对COX-2的选择性增加,胃肠道损伤减小^[6]。故本研究将2-(2,4-二氯苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯酸(I)转化为一系列酰胺衍生物(II₁₋₁₂),期望此类化合物能显示较强的抗炎活性和较小的胃肠道副作用。合成方法见路线1。

Scheme 1 Synthesis of compounds II₁₋₁₂

1 实验部分

1.1 材料

XT₅ 显微熔点测定仪,温度未经校正; Nicolet Avatar 360 型红外光谱仪; Varian Unity Inova 型核磁共振仪; Micromass TOF-MS 质谱仪。阿司匹林购自美国 Sigma 公司。其余试剂均为化学纯或分析纯。昆明种小鼠,雌雄兼用,体重(20 ± 2) g,购自东南大学实验动物中心,动物合格证号: SCXK(苏)2007-0003。

1.2 化学合成

2-(2,4-二氯苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-丙烯酸(I)的合成见文献[5]。

N-芳基-2-(2,4-二氯苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺(II₁₋₁₂)的合成

化合物 I (0.35 g, 1.0 mmol) 和无水 DMF

(0.08 mL, 1.0 mmol) 加至无水二氯甲烷 5 mL 中, 搅拌成混悬液, 在氮气保护条件下及冰浴中, 滴加草酰氯(0.4 mL, 4.5 mmol), 产生大量气体。室温搅拌 2 h 后得黄色澄清液, 减压蒸去溶剂和过量的草酰氯, 得黄色固体酰氯。

将所得的黄色固体溶于无水二氯甲烷 5 mL 中, 冰浴搅拌下滴加干燥吡啶 0.5 mL, 再滴加含芳胺(0.14 g, 1.0 mmol)的二氯甲烷溶液 1 mL。滴毕, 室温下搅拌 2 h, 然后加水 5 mL 终止反应, 用二氯甲烷(10 mL × 3)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, 柱色谱纯化, 洗脱液(石油醚-乙酸乙酯, 8:1), 合并洗脱液, 旋干。用石油醚-乙酸乙酯(3:2)重结晶, 得到化合物 II 的晶体, 收率 71.4% ~ 87.5%。化合物 II₁₋₁₂的结构、收率和熔点见表 1。

Table 1 Structures, melting point, yield and HR-MS data of the target compounds

Compl.	Ar	R	mp/°C	Yield/%	Appearance	HR-MS, $m/z(M)^+$	
II ₁	4-NO ₂ -Ph	H	191-192	82.5	Pale yellow crystals	472.059 3	472.059 2
II ₂	4-Br-Ph	H	151-152	86.1	White crystals	504.984 7	504.986 4
II ₃	4-Cl-Ph	H	148-149	86.4	White crystals	461.035 2	461.037 0
II ₄	4-CH ₃ -Ph	H	154-155	81.4	Pale yellow crystals	441.089 8	441.091 8
II ₅	4-CH ₃ O-Ph	H	135-136	71.4	White crystals	457.084 8	457.086 3
II ₆	α -naphthyl	H	176-177	82.8	Pale red crystals	477.089 8	477.090 4
II ₇	Ph	H	139-140	74.8	White crystals	429.071 2	429.070 0
II ₈	Ph	CH ₃	154-155	72.4	White crystals	443.086 9	443.087 7
II ₉	2-CH ₃ -Ph	H	134-135	74.4	White crystals	441.089 8	441.090 9
II ₁₀	4-EtOOC-Ph	H	163-164	85.2	White crystal	499.095 3	499.097 6
II ₁₁	4-F-Ph	H	166-167	78.8	Pale yellow crystals	445.064 8	445.063 9
II ₁₂	2-CH ₃ O-Ph	H	136-137	87.5	White crystal	457.084 8	457.085 1

1.3 药理活性实验

II 类化合物均用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配制成 1.59 mmol/L 的混悬液。阿司匹林给药剂量为 200 mg/kg。每组 10 只小鼠, 给药前禁食 12 h, 自由饮水。小鼠灌胃给药, 给药容量为 0.02 mL/g。给药 1 h 后将小鼠右耳郭两侧用微

量进样器均匀涂布二甲苯 20 μ L 致炎, 左耳郭做对照。致炎 1 h 后将小鼠脱颈椎处死, 沿耳郭基线取下两耳, 用打孔器(直径 7 mm)于同一部位各取下一耳片, 用电子天平称重。致炎耳片质量减去对照侧耳片质量即为肿胀度。将各组数据进行 *t* 检验, 比较组间差异的显著性, 计算抑制率。

Table 2 IR and ¹H NMR data of target compounds

Compd.	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H NMR (δ, CDCl ₃)
II ₁	3 401, 3 001, 1 678, 1 610, 1 528, 1 329	3. 62(s, 6H, CH ₃), 6. 17(s, 2H, ArH), 6. 39(s, 1H, ArH), 7. 29(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 43(d, 1H, J = 8. 4 Hz, ArH), 7. 68(m, 3H, ArH), 7. 98(s, 1H, = CH), 8. 22(d, 2H, J = 8. 8 Hz, ArH)
II ₂	3 417, 3 053, 1 636, 1 590, 1 532, 1 295	3. 61(s, 6H, CH ₃), 6. 16(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 6. 97(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 27(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 38(d, 2H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 40(d, 2H, J = 9. 2 Hz, ArH), 7. 63(s, 1H, = CH), 7. 94(s, 1H, ArH)
II ₃	3 415, 3 042, 1 638, 1 591, 1 532, 1 296	3. 61(s, 6H, CH ₃), 6. 16(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 6. 97(s, 1H, ArH), 7. 30(m, 2H, ArH), 7. 42(m, 4H, ArH), 7. 63(s, 1H, = CH)
II ₄	3 420, 3 056, 1 640, 1 601, 1 540, 1 321	2. 33(s, 3H, CH ₃), 3. 60(s, 6H, CH ₃), 6. 16(s, 2H, ArH), 6. 36(s, 1H, ArH), 6. 93(s, 1H, ArH), 7. 12(d, 2H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 29(d, 1H, J = 8. 1 Hz, ArH), 7. 35(d, 2H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 62(s, 1H, = CH), 7. 94(s, 1H, ArH)
II ₅	3 416, 3 010, 1 630, 1 600, 1 511, 1 295	3. 60(s, 6H, CH ₃), 3. 79(s, 3H, CH ₃), 6. 17(s, 2H, ArH), 6. 36(s, 1H, ArH), 6. 85(d, 2H, J = 7. 0 Hz, ArH), 7. 29(d, 1H, J = 8. 7 Hz, ArH), 7. 37(m, 3H, ArH), 7. 62(s, 1H, ArH), 7. 94(s, 1H, = CH)
II ₆	3 424, 3 072, 1 679, 1 584, 1 523, 1 318	3. 58(s, 6H, CH ₃), 6. 23(s, 2H, ArH), 6. 39(s, 1H, ArH), 7. 45(m, 6H, ArH), 7. 70(m, 2H, ArH), 7. 85(s, 1H, = CH), 8. 05(d, 2H, ArH)
II ₇	3 354, 3 004, 1 666, 1 596, 1 519, 1 332	3. 61(s, 6H, CH ₃), 6. 18(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 6. 99(m, 2H, ArH), 7. 32(m, 3H, ArH), 7. 47(d, 2H, J = 8. 8 Hz, ArH), 7. 63(s, 1H, = CH), 7. 95(s, 1H, ArH)
II ₈	3 441, 3 020, 1 643, 1 591, 1 365	3. 36(s, 3H, CH ₃), 3. 54(s, 6H, CH ₃), 6. 06(s, 2H, ArH), 6. 28(d, 1H, J = 8. 4 Hz, ArH), 6. 66(d, 1H, J = 8. 4 Hz, ArH), 6. 87(s, 2H, ArH), 7. 09(m, 3H, ArH), 7. 26(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH), 7. 43(s, 1H, = CH)
II ₉	3 422, 2 983, 1 685, 1 587, 1 354	2. 05(s, 3H, CH ₃), 3. 61(s, 6H, CH ₃), 6. 20(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 6. 92(s, 1H, ArH), 7. 06(d, 1H, J = 5. 9 Hz, ArH), 7. 22(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 32(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 41(t, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 64(s, 1H, = CH), 7. 98(d, 2H, J = 7. 6 Hz, ArH)
II ₁₀	3 419, 3 042, 1 701, 1 638, 1 595, 1 279	1. 39(t, 3H, CH ₃), 3. 61(s, 6H, CH ₃), 4. 37(m, 2H, CH ₂), 6. 17(s, 2H, ArH), 6. 38(s, 1H, ArH), 7. 14(d, 1H, J = 7. 9 Hz, ArH), 7. 41(d, 1H, J = 8. 8 Hz, ArH), 7. 56(d, 2H, J = 8. 8 Hz, ArH), 7. 65(s, 1H, ArH), 7. 96(s, 1H, = CH), 8. 00(d, 2H, J = 8. 4 Hz, ArH)
II ₁₁	3 361, 3 009, 1 665, 1 597, 1 509, 1 333	3. 61(s, 6H, CH ₃), 6. 16(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 7. 00(m, 2H, ArH), 7. 29(m, 1H, ArH), 7. 40(m, 3H, ArH), 7. 63(s, 1H, = CH), 7. 94(s, 1H, ArH)
II ₁₂	3 391, 3 004, 1 674, 1 599, 1 529, 1 334	3. 61(s, 6H, CH ₃), 3. 68(s, 3H, CH ₃), 6. 22(s, 2H, ArH), 6. 37(s, 1H, ArH), 6. 80(d, 1H, J = 7. 6 Hz, ArH), 6. 99(m, 2H, ArH), 7. 29(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 40(d, 1H, J = 8. 0 Hz, ArH), 7. 83(s, 1H, ArH), 7. 93(s, 1H, = CH)

2 结果

本文设计并合成了未见文献报道的 12 个化合物。目标化合物的结构经 IR、¹H NMR 和 HR-MS 确证, 数据见表 1 和表 2。药理活性实验结果见表 3。

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

Compd.	Dose/ (mg/kg)	Swollen extent /mg	Inhibition /%	Activity ratio
CMC-Na		9. 4 ± 2. 3	0	
Aspirin	200	4. 5 ± 2. 2*	41. 5	1. 0
II ₁	13. 8	5. 8 ± 5. 6	38. 3	0. 92
II ₂	16. 0	9. 3 ± 3. 7	1. 0	0. 02
II ₃	14. 6	3. 2 ± 2. 9**△	65. 9	1. 59
II ₄	14. 0	5. 4 ± 2. 8	42. 6	1. 03
II ₅	14. 4	7. 6 ± 4. 7	29. 8	0. 72
II ₆	15. 2	5. 7 ± 5. 6	39. 4	0. 95
II ₇	13. 6	6. 8 ± 1. 6	27. 6	0. 66
II ₈	14. 0	6. 8 ± 4. 4	27. 6	0. 66
II ₉	14. 0	7. 4 ± 4. 2	21. 3	0. 53
II ₁₀	16. 0	7. 5 ± 1. 9	20. 2	0. 49
II ₁₁	13. 0	6. 9 ± 2. 6	26. 6	0. 64
II ₁₂	14. 4	6. 7 ± 3. 4	28. 7	0. 69

* $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$ vs CMC-Na group; △ $P < 0. 05$ vs aspirin group.

3 讨论

二甲苯致小鼠耳肿胀模型筛选结果表明, 除化合物 II₂ 外, 其他目标化合物均表现出一定的抗炎活性, 其中化合物 II₁, II₄, II₆ 的抑制率与阳性对照药阿司匹林相似, 但与阿司匹林和阴性对照 CMC-Na 相比, 均没有显著性差异 ($P > 0. 05$)。化合物 II₃ 与 CMC-Na 相比表现显著的抗炎活性 ($P < 0. 01$), 与阿司匹林相比有较强的抗炎活性 ($P < 0. 05$), 抑制比为 1. 59。从目标化合物的结构来看, 酰胺氮上被对氯苯基取代, 活性最强; 其次为对甲苯基、α-萘基和对硝基苯基。这些结果为此类化合物的深入研究提供了实验依据。

参考文献

- [1] 敖桂珍 (Ao GZ), 张奕华 (Zhang YH), 季 晖 (Ji H), 等. α-取代对甲磺酰基苯丙烯酸的合成及抗炎活性[J]. 中国药科大学学报 (*J China Pharm Univ*), 2002, 33(6): 460-464.

- [2] 敖桂珍 (Ao GZ), 张奕华 (Zhang YH), 季 晖 (Ji H), 等. α -取代对甲磺酰基苯丙烯酸酰胺的合成及抗炎活性[J]. 药学报 (*Acta Pharm Sin*), 2003, **38**(9): 671 - 676.
- [3] Moreau A, Chen QH, Rao P, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of (*E*)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(aryl) acrylic acids as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, **14**(23): 7 716 - 7 727.
- [4] Pontiki E, Hadjipavlou L. Synthesis and pharmacochemical evaluation of novel aryl-acetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants, and anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **15**(17): 5 819 - 5 827.
- [5] 郑丽玲 (Zheng LL), 绪广林 (Xu GL), 敖桂珍 (Ao GZ), 等. α -取代的3,5-二甲氧基苯丙烯酸的合成及其抗炎活性[J]. 应用化学 (*Chin J Appl Chem*), 2008, **25**(4): 481 - 484.
- [6] 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): 2 860 - 2 870.

· 新信息 ·

十大最具潜力新药(一)

2009年5月4日美国行业评估商 Standard & Poor's 在其网站上发布了10个进入研发后期、预计未来两年有可能在美国上市的最具市场前景的新药。

1. Denosumab (骨质疏松症)/安进制药

状态: 2008年12月向FDA提交申请, 如在规定时限内获得FDA批准, 预计该产品将在2009年后期上市。

Denosumab是一种针对核因子 κ B配体受体活化因子(RANKL)的人源化单克隆抗体。RANKL是骨代谢过程中重要分子, 是骨重吸收主要信号。安进公司已经完成Denosumab对更年期妇女和药物引起的乳腺癌及前列腺癌患者骨质疏松的治疗和预防的III期临床研究, 取得了肯定结果。预防前列腺癌患者骨转移和预防乳腺癌、前列腺癌及实体瘤患者骨相关事件的III期临床试验将分别在2009年底和2010年结束。

2. Brilinta (AZD6140; 动脉血栓)/阿斯利康

状态: 正在进行III期临床研究, 预计2009年第四季度将在欧洲和美国上市。

Brilinta为抗血小板聚集药物, 是第一个可逆性腺苷二磷酸受体拮抗剂口服制剂。与现有的噻吩吡啶类药物相比, 预防急性冠脉综合征(ACS)患者血栓事件疗效更佳。目前进行的11 000名患者参加的PLATO临床研究已完成入组, 2009年中期即可完成。与其竞争对手氯吡格雷(波立维, Plavix)和普拉格雷(prasugrel)的主要差异在于其作用的可逆性。

3. Onglyza (Saxagliptin; 糖尿病)/阿斯利康和百时美施贵宝

状态: 已向欧洲和美国提交批准申请, 预计2009年年中将有结果。

Onglyza为二肽基肽酶4(DDP-4)抑制剂, 用于治疗2型糖尿病。一旦获得批准, Onglyza将使继默克的Januvia和诺华的Galvus之后的第3个DDP-4抑制剂, 而Galvus仍等待FDA的批准(欧洲已经批准上市)。

4. Belatacept (器官移植)/百时美施贵宝

状态: III期临床研究后期, 今年有望提交FDA批准, 为快速通道批准身份。

Belatacept为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)融合蛋白, 可选择性阻断T细胞活化过程, 用于降低器官移植排斥反应。与免疫抑制剂剂金标准环孢菌素相比, 副作用更少。