

α -取代的对甲磺酰基苯丙烯酸的合成及抗炎活性

敖桂珍, 张奕华*, 季 晖¹, 邓 钢¹, 吴艳俊, 彭司勋(中国药科大学新药研究中心; ¹药理学教研室, 南京 210009)

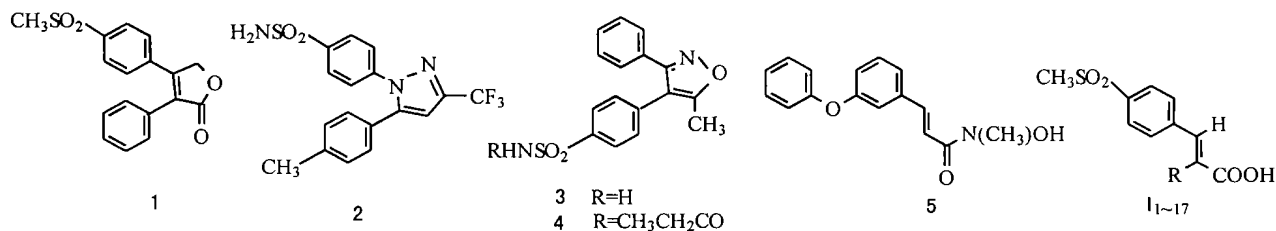
摘要 目的 寻找高效低毒的非甾体抗炎药。方法 以 COX-2 选择性抑制剂罗非昔布为先导化合物, 合成其开环衍生物, 应用二甲苯致小鼠耳肿胀模型和角叉菜胶致大鼠足跖肿胀模型评价其抗炎活性, 并考察连续经口给药对大鼠胃肠道的影响。结果 合成了 17 个目标化合物 (I₁₋₁₇), I₁₋₁₅ 未见文献报道, 其结构经 IR ¹H NMR MS 和元素分析确证。I_{1, 3, 7, 9, 10, 13, 15, 16} 对小鼠耳肿胀模型表现显著的抗炎活性, I_{1, 13, 15} 对大鼠角叉菜胶致足跖肿胀模型显示较强的抗炎活性, 在致炎后 3 h I₁₅ 的抗炎活性与双氯芬酸相当 ($P > 0.05$), I_{13, 15} 与罗非昔布相当 ($P > 0.05$)。上述活性化合物的胃肠道副作用小于双氯芬酸, 但略大于罗非昔布。结论 I_{13, 15} 值得深入研究。

关键词 罗非昔布; 对甲磺酰基苯丙烯酸; 抗炎活性; 胃肠道副作用; 合成

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0460-06

研制 COX-2 选择性抑制剂已成为近年来降低 NSAIDs 胃肠道副作用的有效途径之一^[1]。目前研究最多的为三环类化合物, 如 1999 年上市的罗非昔布 (Rofecoxib, 1) 和塞来昔布 (Celecoxib, 2), 正在 III 期临床研究的戊地昔布 (Valdecoxib, 3) 和帕瑞昔布 (Parecoxib, 4) 的钠盐。此类化合物大都含有顺式二苯乙烯的结构部分, 并且在一个苯环的对位含有药效基团——甲磺酰基或氨磺酰基^[2]。另据报道^[3], 一些

反式苯丙烯酸衍生物具有很强的抗炎活性, 如化合物 5 抑制 COX 和 5-脂氧酶 (5-LO) 的 IC₅₀ 分别为 3.0 μ mol/L 和小于 0.1 μ mol/L。本文以罗非昔布为先导化合物, 结合 5 的结构特征, 设计合成了化合物 I₁₋₁₇ (见表 1), 它们具有对甲磺酰基取代的反式苯丙烯酸和顺式二苯乙烯的结构特征, 期望这些化合物能显示较强的抗炎活性和较小的胃肠道副作用。



1 合成路线

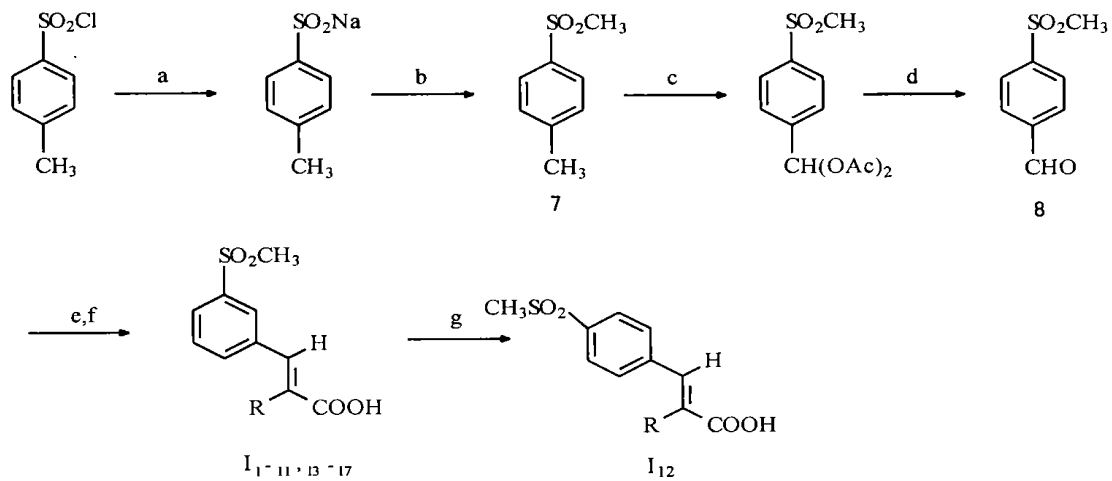
以对甲苯磺酰氯为原料, 通过还原, 酯化, 氧化, 水解得到对甲磺酰基苯甲醛 (8)。8 与取代乙酸经 Perkin 反应缩合得到目标化合物 I_{1-11, 13-17}。据文献报道^[4], 此类化合物为 E 型即反式苯丙烯酸型化合物。I₁ 经铁粉还原得到 I₁₂。合成路线见 Scheme 1。在进行 Perkin 反应时, 当苯乙酸的对位为吸电子基团如硝基、对甲磺酰基时, 可缩短反应时间, 以减少副反

应, 提高收率。I₁₋₁₇ 的理化常数见表 1。I₁₋₁₅ 未见文献报道, 其结构经 IR ¹H NMR MS 和元素分析确证, 数据见表 1 和表 2。

2 生物活性

2.1 抗炎活性——二甲苯致小鼠耳肿胀及角叉菜胶致大鼠足跖肿胀

二甲苯致小鼠耳肿胀实验结果表明, 与羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 比较, I_{1, 3, 7, 9, 10, 13, 15, 16} 有显著的



a. Na_2SO_3 , NaHCO_3 , 75°C ; b. $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, NaHCO_3 , reflux; c. CrO_3 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 5°C ; d. H_2SO_4 , reflux; e. RCH_2COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, K_2CO_3 , reflux; f. $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ or $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, K_2CO_3 , reflux; g. Fe , NH_4Cl , 95°C .

Tab 1. Structures, physical constants and elemental analysis of compounds **I₁₋₁₇**

Compd.	R	mp(°C)	Yield(%)	Formula	Element analysis(%)		
					Calcd(Found)		
					C	H	N
I ₁	4-NO ₂ Ph	206–208	66.3	C ₁₆ H ₁₃ NO ₆ S	55.33(55.40)	3.75(3.65)	4.03(3.62)
I ₂	4-ClPh	183–185	75.0	C ₁₆ H ₁₃ ClO ₄ S	57.05(57.32)	3.86(3.43)	
I ₃	2-ClPh	217–219	71.2	C ₁₆ H ₁₃ ClO ₄ S	57.05(56.93)	3.86(3.45)	
I ₄	4-CH ₃ SO ₂ Ph	248–250	68.4	C ₁₇ H ₁₆ O ₆ S ₂	53.06(53.42)	4.21(3.89)	
I ₅	Ph	196–198	74.9	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S	63.58(63.87)	4.64(4.32)	
I ₆	1-Naphthalenyl	119–121	77.4	C ₂₀ H ₁₆ O ₄ S [•] 1/2 H ₂ O	66.48(66.64)	4.71(4.83)	
I ₇	4-CH ₃ Ph	183–185	69.6	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ S [•] 1/5 H ₂ O	63.83(63.93)	5.13(5.09)	
I ₈	4-CH ₃ S Ph	179–181	80.6	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ S ₂	58.62(58.58)	4.60(4.18)	
I ₉	4-CH ₃ O Ph	205–206	67.8	C ₁₇ H ₁₆ O ₅ S	61.45(61.35)	4.82(4.64)	
I ₁₀	4-HO Ph	213–215	75.5	C ₁₆ H ₁₄ O ₅ S [•] 1/3 H ₂ O	59.26(58.95)	4.52(4.03)	
I ₁₁	4-PhCH ₂ O Ph	154–156	68.6	C ₂₃ H ₂₀ O ₅ S	67.65(67.58)	4.90(4.61)	
I ₁₂	4-NH ₂ Ph	186–188	72.8	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S [•] 1/2 H ₂ O	58.90(58.51)	4.91(4.38)	4.29(3.75)
I ₁₃	2,5-diCH ₃ O Ph	148–150	80.1	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ S	59.67(59.59)	4.97(4.71)	
I ₁₄	Ph S	176–178	71.0	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S ₂	57.49(57.49)	4.19(3.83)	
I ₁₅	Ph O	234–236	83.2	C ₁₆ H ₁₄ O ₅ S [•] 1/5 H ₂ O	59.70(59.96)	4.48(4.51)	
I ₁₆	CH ₃	182–184	75.4	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ S			
I ₁₇	H	265–267	75.6	C ₁₀ H ₁₀ O ₄ S			

Tab 2. MS, IR and ¹HNMRSpectral data of compounds **I₁₋₁₇**

Compd.	MS(m/z)	IR(cm ⁻¹)	¹ HNMR (300MHz, CDCl ₃ /DMSO- <i>d</i> ₆)
I ₁	370(M ⁺ Na ⁺)	3300–2600, 1669, 1304, 1147	2.97(s, 3H), 7.14(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.66(d, 2H), 7.88(s, 1H), 8.11(d, 2H)
I ₂	335(M–H)	3300–2600, 1687, 1302, 1150	3.04(s, 3H), 7.12(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.80(s, 1H)
I ₃	359(M ⁺ Na ⁺)	3300–2600, 1704, 1289, 1142	3.03(s, 3H), 7.14(d, 1H), 7.17~7.33(m, 3H), 7.39(t, 1H), 7.51(d, 1H), 7.78(d, 2H), 8.05(s, 1H)
I ₄	419(M ⁺ K ⁺)	3300–2600, 1682, 1301, 1148	3.17(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.28(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.76(d, 2H), 7.91~7.93(m, 3H)

Continued Tab 2

Compd.	M S(<i>m/z</i>)	IR(<i>cm</i> ⁻¹)	¹ H NMR (300M Hz, CDCl ₃ /DM SO, δ)
I ₅	301(M-H ⁻)	3200-2600, 1695, 1288, 1152	2.93(s, 3H), 7.11~7.14(m, 4H), 7.27~7.30(m, 3H), 7.61(d, 2H), 7.76(s, 1H)
I ₆	391(M+K ⁺)	3300-2600, 16811301, 1147	2.93(s, 3H), 7.11(d, 2H), 7.30(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.55(d, 2H), 7.63(d, 1H), 7.92(d, 2H), 8.18(s, 1H)
I ₇	339(M+Na ⁺)	3229-2600, 1685, 1303, 1152	2.41(s, 3H), 3.10(s, 3H), 7.10(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.76(d, 2H), 7.93(s, 1H)
I ₈	387(M+K ⁺)	3300-2600, 1675, 1305, 1148	2.51(s, 3H), 3.03(s, 3H), 7.12(d, 1H), 7.22~7.64(m, 5H), 7.76(d, 2H), 7.92(s, 1H)
I ₉	350(M+N ₄ ⁺)	3300-2600, 1705, 1309, 1149	3.05(s, 3H), 3.74(s, 3H), 6.84(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.66~7.70(m, 3H)
I ₁₀	341(M+Na ⁺)	3447, 3300-2600, 1688, 1290, 1140	3.01(s, 3H), 6.70(d, 2H), 6.91(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.64(d, 3H)
I ₁₁	447(M+K ⁺)	3300-2600, 1689, 1312, 1149	3.02(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.98(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26~7.47(m, 7H), 7.75(d, 2H), 7.89(s, 1H)
I ₁₂	318(M+H ⁺)	3471, 3300-2600, 1691, 1513, 1303, 1147	3.08(s, 3H), 6.06(d, 2H), 6.77(s, 1H), 7.21(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.81(d, 2H)
I ₁₃	361(M-H ⁻)	3300-2660, 1681, 1312, 1148	3.02(s, 3H), 3.60(s, 6H), 6.49(d, 1H), 6.84~6.90(m, 2H), 7.77(d, 2H), 7.88(t, 3H)
I ₁₄	352(M+N ₄ ⁺)	3300-2600, 1688, 1313, 1148	3.00(s, 3H), 7.18(m, 5H), 7.79(s, 4H), 8.15(s, 1H)
I ₁₅	341(M+Na ⁺)	3300-2600, 1689, 1310, 1149	3.18(s, 3H), 6.97(d, 2H), 7.04(t, 1H), 7.33(t, 2H), 7.94(m, 5H)
I ₁₆ [*]		3300-2600, 1674, 1312, 1148	2.03(s, 3H), 3.28(s, 3H), 7.65(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.96(d, 2H)
I ₁₇ [*]		3300-2600, 1686, 1310, 1150	3.19(s, 3H), 6.66(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.91(s, 4H)

* known compound

抗炎活性,与罗非昔布(RC)和双氯芬酸(DC)比较无显著性差异($P>0.05$) (见表3) 故进一步考察活性化合物对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的抗炎活性以及对胃肠道的不良反应 结果表明,在致炎后3h大鼠足跖容积明显增加 与CMC-Na比较, I₁₃, I₁₅可显著减轻大鼠足跖肿胀程度($P<0.05, P<0.01$)。 I₁₅的抗炎活性与DC相比无显著性差异($P>0.05$), I₁₃, I₁₅与RC相比无显著性差异($P>0.05$) (见表4)。

2.2 对胃肠道的影响

连续ig给药7d结果显示,各组大鼠在给药前后体重没有明显变化($P>0.05$);给药期间未见死亡;根据胃及十二指肠溃疡面积测定结果发现, RC和 I₇, I₉, I₁₀, I₁₃, I₁₅的胃肠道副作用明显小于DC($P<0.01, P<0.001$),其中I₁₀对胃肠道的损伤与CMC-Na相比无明显差别($P>0.05$),与RC相比也无显著差异($P>0.05$) (见表5)。上述结果表明:这些化合物对胃肠道的不良反应小于DC,但略大于RC。

Tab 3. Effect of I₁₋₁₇ on xylene-induced mice ear swelling($\bar{x}\pm s, n=10$)

Compd.	Dose (mg/kg)	Swollen extent (mg)	Inhibition (%)	Activity ratio
CMC-Na		11.9 $\pm$ 1.82 ^{###}	0	
DC	20	7.55 $\pm$ 2.43 ^{**}	36.55	1.01
RC	10	7.58 $\pm$ 2.42 ^{**}	36.30	1.00
I ₁	11	8.91 $\pm$ 3.23 [*]	25.12	0.69
I ₂	11	10.1 $\pm$ 2.74	14.29	0.39
I ₃	11	7.77 $\pm$ 2.17 ^{**}	34.71	0.96
I ₄	12	11.7 $\pm$ 2.00	0.02	0
I ₅	10	10.9 $\pm$ 3.32	0.08	0
I ₆	11	11.3 $\pm$ 1.90	0.05	0
I ₇	10	9.01 $\pm$ 2.19 [*]	24.29	0.67
I ₈	11	10.8 $\pm$ 3.43	0.09	0
I ₉	11	8.46 $\pm$ 3.68 [*]	28.91	0.80
I ₁₀	10	9.45 $\pm$ 3.21 [†]	20.59	0.57
I ₁₁	13	11.5 $\pm$ 2.69	0.04	0
I ₁₂	10	9.46 $\pm$ 4.10	20.50	0.56
I ₁₃	12	9.38 $\pm$ 3.54 [†]	21.18	0.58
I ₁₄	11	10.4 $\pm$ 3.06	12.94	0.36
I ₁₅	10	8.23 $\pm$ 3.79 [*]	30.84	0.85
I ₁₆	8	7.95 $\pm$ 2.91 ^{**}	33.19	0.91
I ₁₇	7	10.8 $\pm$ 3.21	0.10	0

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

$P<0.001$, vs RC

Tab 4. Effect of I_{1,3,7,9,10,13,15,16} on carrageenin-induced rat paw edema ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Compd.	Dose (mg/kg)	Edema (ml, 3 h)	Inhibition (%)	Activity ratio (3 h)
CMC-Na		0.57±0.18 ^{###}	0	
DC	10.0	0.20±0.11 ^{**}	64.91	1.23
RC	5.0	0.27±0.11 ^{**}	52.63	1.00
I ₁	5.5	0.38±0.08 ^{##}	33.33	0.63
I ₃	5.5	0.44±0.17	22.81	0.43
I ₇	5.0	0.41±0.14	28.07	0.53
I ₉	5.5	0.41±0.15	28.07	0.53
I ₁₀	5.0	0.41±0.15	28.07	0.53
I ₁₃	6.0	0.34±0.12 ^{*#}	40.35	0.77
I ₁₅	5.0	0.29±0.13 [*]	49.12	0.93
I ₁₆	4.0	0.43±0.15	24.56	0.47

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

Tab 5. Effects of compounds I_{1,3,7,9,10,13,15} on rat gastrointestinal ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Compd.	Dose (mg/kg)	Ulcer area of survival rats (mm ²)
CMC-Na		0.14±0.36 ^{##}
DC	5.0	6.46±3.38 ^{****}
RC	5.0	0.18±0.26 ^{##}
1	5.5	4.14±2.67 ^{****}
3	5.5	3.46±2.73 ^{***}
7	5.0	2.67±1.34 ^{**##}
9	5.5	1.15±0.95 ^{###}
10	5.0	1.12±1.30 [#]
13	6.0	1.84±1.66 ^{##}
15	5.0	1.16±1.07 ^{##}

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

3 构效关系

研究这类化合物的构效关系时发现 R=H即 α 位无取代 (I₇) 时无抗炎活性,提示 α 取代对抗炎活性是必须的。当 R 为芳环时,抗炎活性随环上取代基不同而异。苯环对位为吸电子的硝基 (I₁) 时抗炎活性较强,硝基还原后 (I₁₂) 活性降低。苯环对位由甲氧基取代 (I₉), 活性大于甲硫基取代 (I₃)。类似地, R 为苯氧基活性大于苯硫基 (I₁₅ vs I₄)。当苯环上甲氧基由一个增加到两个,即供电子基增加引起活性下降 (I₉ vs I₁₃), 但大鼠试验中 I₁₃ 活性大于 I₉, 说明动物种属差异对活性有一定影响。

药理结果表明,罗非昔布开环衍生物大部分具有较强的抗炎活性,而且胃肠道副作用显著小于 DC, 但略大于 RC。分析其原因可能是 RC 开环后对 COX-2 的选择性有所降低。目前,已有数种策略降低传统 NSAIDs 的胃肠道副作用,如将 NSAIDs 的羧基转化为相应的酰胺^[5],以提高其对 COX-2 的选择性;或者将其羧基转化为异羟肟酸衍生物,可均衡地抑制 COX/5-LO^[6];或者将其羧基与一氧化氮 (NO) 供体偶联,制备 NO 供体型 NSAIDs^[7,8]。我们从以上几个方面着手,正在合成 I_{13,15} 等化合物的羧酸衍生物,结果另文报道。

4 实验部分

4.1 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 Bruker ACF-300 MHz 或 AV-300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标。MS 用 HP1100 质谱仪测定。

对甲磺酰基甲苯 (7)

按文献方法^[9]制备, 收率 82.4%, mp 84~86℃ (文献: 83.5~87.5℃)。

对甲磺酰基苯甲醛 (8)

按文献方法^[10]制备, 收率 83%, mp 157~159℃ (文献: 157~159)。

E-2-(4-硝基苯基)-3-(4-甲磺酰基苯基)-丙烯酸 (I₁)

对甲磺酰基苯甲醛 (1.8 g, 10 mmol), 对硝基苯乙酸 (2.0 g, 11 mmol), 重蒸乙酸酐 (5 ml, 53 mmol) 和无水 K₂CO₃ (0.7 g, 5 mmol) 搅拌回流 30 min, 稍冷, 加水至混浊, 放置, 析出棕红色油状物, 倾去水层, 加入 2 mol/L NaOH 溶液 6 ml, 煮沸 1 h, 过滤, 滤液酸化, 析出棕褐色固体, 用 80% 乙醇重结晶, 得到黄色晶体 2.3 g。

I_{2-11, 13-15} 参照 I₁ 制备方法制得。

E-2-(4-氨基苯基)-3-(4-甲磺酰基苯基)-丙烯酸 (I₁₂)

将氯化铵 (0.16 g, 3 mmol) 溶于水 8 ml 中, 搅拌, 加热至 95℃, 加入铁粉 (1.1 g, 20 mmol), 保温 0.5 h 后, 加入 I₁ (2.3 g, 6.5 mmol), 搅拌, 95℃ 反应 2 h, 冷却, 加入 20% Na₂CO₃ 溶液, 调 pH 为 9, 过滤, 滤液用 6 mol/L 盐酸调 pH 为 7, 析出沉淀, 抽滤, 真空干燥, 得到黄色粉末 1.5 g。

E-2-甲基-3-(4-甲磺酰基苯基)-丙烯酸 (I₁₆)

对甲磺酰基苯甲醛 (1.8 g, 10 mmol), 丙酸酐 (1.5 ml, 12 mmol) 和无水 K₂CO₃ (0.7 g, 5 mmol) 回流搅拌 2 h, 稍冷, 加入 5 ml 水, 搅拌, 冷却, 析出棕褐色固体, 过滤, 滤渣加入 2 mol/L NaOH 溶液 6 ml, 煮沸 1 h, 过滤, 滤液酸化, 析出黄色

固体,用 95% 乙醇重结晶,得黄色粒状晶体 1.8 g

I₁₇参照 I₁₆制备方法制得。

4.2 药理实验

4.2.1 抗炎活性——二甲苯致小鼠耳肿胀^[11]及角叉菜胶致大鼠足跖肿胀^[12-14]

二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验,DC给药剂量为 20 mg/kg,RC给药剂量为 10 mg/kg,所有药物均用 0.5% CMC-Na 配制成 1.59×10^{-3} mol/L 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/10 g,角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验,DC给药剂量为 10 mg/kg,RC 给药剂量为 5 mg/kg,其它药物均用 0.5% CMC-Na 配制成 3.18×10^{-3} mol/L 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

4.2.2 对胃肠道的影响^[15]

DC给药剂量为 5 mg/kg,其它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 8 只大鼠,连续 ig 给药 7 d,测定给药前和给药末期(d7)体重的变化,并于末次给药后 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

参考文献

- [1] Cannon GW. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors[J]. *Drugs Today*, 1999, **35**(7): 487-496.
- [2] Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors - current status and future prospects[J]. *Eur J Med Chem*, 2001, **36**: 109-126.
- [3] Kneen G, Jackson WP, Islip PJ, *et al.* Preparation of arylhydroxamic acid derivative compositions containing them, and their use in medicine and other applications [P]. EP 196184, 1986-10-1.

- [4] 张奕华 (Zhang YH), 朱崇泉 (Zhu CQ), 曹观坤 (Cao GK) 等. 非甾体抗生育药的研究Ⅲ. 马兜铃次酸开环衍生物的合成及其抗生育活性 [J]. *南京药学院学报 (J Nanjing College of Pharmacy)*, 1983, **21**(1): 67-74.
- [5] Kalgutkar AS, Marrnet AB, Craws 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**: 2860-2870.
- [6] Flynn DL, Capiris T, Cetenko WJ, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug hydroxamic acids, dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1990, **33**: 2070-2072.
- [7] 李瑞文 (Liu RW), 张奕华 (Zhang YH), 季晖 (Ji H) 等. 苯磺酰基咪唑氮氧化物与双氯芬酸偶联化合物的合成及抗炎活性 [J]. *药学报 (Acta Pharm Sin)*, 2001, **36**(11): 821-826.
- [8] 李瑞文 (Liu RW), 张奕华 (Zhang YH), 季晖 (Ji H) 等. 苯基咪唑氮氧化物与双氯芬酸偶联化合物的合成及其抗炎镇痛活性 [J]. *药学报 (Acta Pharma Sin)*, 2002, **37**(1): 27-32.
- [9] Methyl *p*-tolylsulfone. O.S. 1941, Col Vol 1: 492.
- [10] Tsutomu M. *p*-Aminomethyl, phenyl allyl sulfone [P]. *Japan* 3073, 1951-6-13. *CA*. 1953, **47**: 5439e.
- [11] 徐叔云 (Xu SY), 卞如濂 (Bian RL), 陈修 (Cheng X) 主编. 药理实验方法学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 911.
- [12] 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**: 544-547.
- [13] 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**: 328-334.
- [14] Cirino G, Peers SH, Flower RJ, *et al.* Human recombinant lipocortin 1 has acute anti-inflammatory properties in the rat paw edema test [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**(9): 3428-3432.
- [15] 夏敏 (Xia M), 陶嘉泳 (Tao JR). 乙醇对小鼠胃粘膜的损伤机制 [J], *新消化病学杂志*, 1997, **5**(4): 211-212.

Synthesis and Anti-inflammatory Activity of α -Substituted *p*-Methylsulfonylcinnamic Acids

AO Gui-Zhen, ZHANG Yi-Hua, JI Hui¹, DENG Gang¹, WU Yan-Jun, PENG Si-Xun

Center of Drug Research; ¹ Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT **AIM** To search for new compounds with stronger anti-inflammatory activity and less gastrointestinal (GI) side effects. **METHODS** A series of α -substituted *p*-methylsulfonylcinnamic acids were designed and synthesized based on rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor. Their anti-inflammatory activity against xylene-induced mice ear swelling and carrageenan-induced rat paw edema was evaluated, and their GI side effects in the rats were examined. **RESULTS** Seventeen target compounds (I-17) were obtained, I-15 are new compounds, and their structures were identified by IR, ¹HNMR, MS and elemental analysis. I_{3, 7, 9, 10, 13, 15, 16} exhibited marked anti-inflammatory activity in xylene-induced mice ear swelling model. They were further evaluated in carrageenan-induced rat paw edema model. I_{3, 15} showed anti-inflammatory activity comparable to rofecoxib, and no significant difference between I₅ and diclofenac was found. Most of the compounds with anti-inflammatory activity had less GI side effects than diclofenac, but somewhat more than rofecoxib. **CONCLUSION** I_{3, 15} deserve to have further study.

KEY WORDS Rofecoxib; α -Substituted *p*-methylsulfonylcinnamic acids; Anti-inflammatory activity; Gastrointestinal side effects; Synthesis

。校园信息。

中国药科大学 13项科研项目获得国家“863计划”及国家“创新药物与中药现代化”重大专项资助

“十五”期间为加强原始创新、基础研究、应用基础研究及科技成果产业化,国家科技部启动了新一轮“863计划”和十三个国家重大专项。我校在上级及校领导关心支持下,经广大科研人员和科技管理部门的共同努力,在生物和农业技术领域、资源与环境技术领域,重大专项中创新药物研究领域取得了重大突破,13项科研项目获得了国家“863计划”及国家“创新药物与中药现代化”重大专项的资助。其中主持的项目有9项,分别是:“一类抗高血压新药盐酸非洛普的研究”、“抗心律失常一类新药盐酸关附甲素的研究”、“抗肿瘤一类新药藤黄酸的研究”、“中药复方二类新药‘心得康’颗粒剂的研制”、“逆转肿瘤多药耐药性新药NZ08的研究”、“功能基因亚功能片段制备和质量控制平台”、“新型高通量药物筛选模型的建立”、“I类抗肝炎新药鲨肝刺激物质HSS的临床前研究”、“I类抗肿瘤新药真菌多糖YCP的临床前研究”;与外单位协作科研4项,分别是“银杏内酯注射液”、“肾宝片剂的开发与创新研究”、“治疗糖尿病肾病一类新药大黄酸的研究”、“红花黄色素的活性研究”。这些重大项目的启动与实施必将对我校的基础研究、应用基础研究、学科建设、“211工程”建设产生深远的影响。