

2-乙酰氧基-5-乙酰氨基苯甲酸的合成及镇痛抗炎作用

蒲其松,张翔,曹弟勇,蔡春燕,余娴(川北医学院药理教研室,四川 南充 637000)

摘要:目的 合成 2-乙酰氧基-5-乙酰氨基苯甲酸并进行镇痛、抗炎作用的初步研究。方法 以水杨酸和苯胺为原料,经重氮、偶合、还原及酰化合成目标化合物,化学结构经元素分析、IR 和 $^1\text{H NMR}$ 确定;采用小鼠醋酸扭体、耳部肿胀法研究镇痛和抗炎作用。结果 目标化合物的熔点为 $170\sim 173\text{ }^\circ\text{C}$,中和法测含量 99.2% ,收率 42.7% (以水杨酸计)。小鼠灌胃后抑制醋酸所致疼痛的 ED_{50} 为 1.2 mmol/kg ,抑制二甲苯所致耳廓炎症的 ED_{50} 为 2.3 mmol/kg , LD_{50} 为 2598 mg/kg 。结论 2-乙酰氧基-5-乙酰氨基苯甲酸合成简单,收率稳定,具有比阿司匹林和对乙酰氨基酚更强的镇痛和抗炎作用。

关键词: 2-乙酰氧基-5-乙酰氨基苯甲酸;合成;镇痛;抗炎

中图分类号:R971⁺.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)01-0009-03

Synthesis of 2-acetoxy 5-acetamidobenzoic acid and study of the analgesic and anti-inflammatory effects

PU Qirong, ZHANG Xiang, CHAO Di-yong, CAI Chun-yan, YU Xian(*Department of Pharmacology North Sichuan Medical college Sichuan, Nanchong 637000, China*)

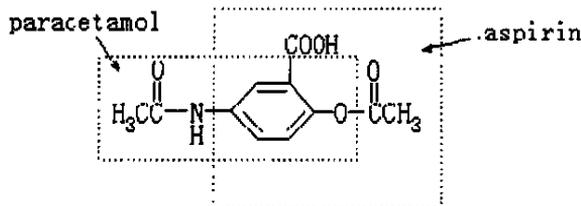
ABSTRACT:OBJECTIVE To synthesize 2-acetoxy 5-acetamidobenzoic acid as well as study the effects of the title compound on analgesia and anti-inflammation. **METHOD** Using salicylic acid and aniline as the starting materials, the title compound was synthesized by diazotization, coupled reaction, reduction and acetylation. The chemical structure of that was determined by elemental analysis, IR and $^1\text{H NMR}$. Analgesic effect and anti-inflammatory activity were assessed in mice with means of the twisting test by acetic acid and the ear swelling by xylene. **RESULTS** Melting point of the title compound was $170\sim 173\text{ }^\circ\text{C}$, the content was determined as 99.2% by neutralization and the overall yield was 42.7% (calculated as salicylic acid). The title compound administrated orally could inhibit the twisting test and ED_{50} was 1.2 mmol/kg . It also showed inhibition of ear swelling with ED_{50} at 2.3 mmol/kg and LD_{50} being 2598 mg/kg . **CONCLUSION** This synthetic route was simple and the yield was constant. The analgesic effect and anti-inflammatory activity of the title compound was stronger than aspirin and paracetamol.

KEY WORDS: 2-acetoxy 5-acetamidobenzoic acid; synthesis; analgesia; anti-inflammation

阿司匹林(ASP)和对乙酰氨基酚(PAR)迄今为止仍然是解热镇痛的两大支柱药物,如果在 ASP 的 5 位引入乙酰氨

基,就能在一个化合物中同时含有这两种药物的活性基团,可能具有两药的生物活性。本实验的目的是合成 2-乙酰氧

基-5-乙酰氨基苯甲酸(AABA),并进行初步的镇痛和抗炎作用研究。



title compound

1 实验材料

1.1 药品与试剂

水杨酸(salicylic acid 成都化学试剂厂,批号 981212);苯胺(aniline 重庆东方试剂厂,批号 990628);醋酐(acetic anhydride 成都化学试剂厂,批号 930121);阿司匹林(aspirin ASP,西北第二合成制药厂,批号 981215);对乙酰氨基酚(paracetamol PAR,潍坊第四制药厂,批号 960112);冰醋酸(acetic acid 成都化学试剂厂,批号 950822);二甲苯(xylene 山东薛城焦化厂,批号 920505)

1.2 动物

昆明种小鼠,18~23g,由本院实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 2-羟基-5-氨基苯甲酸的制备(1)

参见文献[1]方法,以苯胺和水杨酸为原料,经重氮化反应、偶合反应和还原反应制得类白色固体,熔点 273~276℃(分解)。

2.2 2-乙酰氧基-5-乙酰氨基苯甲酸的合成(AABA)

取(1)6g和醋酐 20 mL,加入园底烧瓶中,加热至 80℃使溶解,并保温反应 2h。反应毕,将反应物倒入 50 mL 冰水中,结晶过滤得粗品,将粗品用无水乙醇重结晶,得白色结晶性粉末(AABA) 7.8g, m.p. 170~173℃(温度计读数未校正),总收率 42.7%(以水杨酸计)。

2.3 定性鉴别

参见文献[2]中 ASP 和 PAR 的鉴别方法,取 AABA 适量,依法检查,显苯酚和苯胺的特征反应,游离水杨酸含量小于 0.1%。

2.4 含量测定

参见文献[2]中 ASP 含量的测定方法,AABA 含量为 99.2%。

2.5 结构确定

AABA 经中国科学院成都有机化学所进行元素分析、IR 和¹H-NMR 测定,结合定性鉴别、含量测定和合成方法,其结构与设计吻合。

元素分析 C₁₁H₁₁NO₃ 计算值(%):C 55.70, H 4.67, N 5.90; 实测值(%):C 55.68, H 4.70, N 5.96。IR(KBr cm⁻¹):3375(N-H),2919(C-H),1743(C=O,酯),1710(C=O,酸),1649,1541(N-H,酰胺),1495(苯环)。¹H-NMR(80 MHz, DMSO d₆, ppm):10.19(s, 1H, COOH), 8.21(d, 1H, CONH), 7.17(s, 2H, 芳核质子), 7.06(s, 1H, 芳核质子), 7.

80(m, 3H, 芳核质子), 2.23(s, 3H, CH₃CONH), 2.07(s, 3H, CH₃COO)。

2.6 对醋酸刺激疼痛的影响

参见文献[3]方法,小鼠 60 只,雌雄各半,随机分成 6 组,每组 10 只。按表 1 所列药物及剂量,ig 给药,每日一次,连续 3d。于末次给药 30 min 后,各鼠 ip0.7%醋酸 0.4 mL,观察记录给药后 5~20 min 内的扭体次数,结果见表 1。

由表 1 可见,AABA 产生 50%抑制率时的剂量是 1.2 mmol/kg,与 ASP 或 PAR 抑制率为 45%时的剂量比较,几乎是 2 倍以上,提示 AABA 中同时含有 ASP 和 PAR 的结构,可能使镇痛作用相加。

表 1 药物对醋酸致小鼠疼痛的影响(n=10)($\bar{x}\pm s$)

Table 1 effect of drugs treat with twist by HAc in mice

组别	剂量 (mmol/kg)	扭体 次数	抑制率 (%)	ED ₅₀ (mmol/kg)
SN		35.1±12.7		
ASP	2.8	19.3±7.3 ¹⁾	45	
PAR	2.6	20.1±8.3 ¹⁾	43	
AABA	1.7	15.1±5.9 ²⁾	57	
AABA	2.5	13.8±8.4 ²⁾	61	1.2±0.26(P=0.95)
AABA	3.8	10.5±9.3 ²⁾	70	

注:与生理盐水组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

Note:compared with saline group¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

2.7 对二甲苯致耳廓炎症的影响

参见文献[3]方法,雌性小鼠 50 只,随机分成 5 组,每组 10 只。按表 3 所列药物及剂量,ig 给药,每日一次,连续 3d。于末次给药 1h 后,以二甲苯 20μL 涂于小鼠右耳廓两面攻击,1h 后处死小鼠,剪下双耳,用直径 7.0mm 打孔器打下双耳同一部位耳片,分别于电子天平(感量 0.1 mg)称重,以左右耳片重差值为肿胀度,结果见表 2。

表 2 药物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响(n=10)($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Effect of drugs treat with ear swell by xylene in mice

组别	剂量 (mmol/kg)	耳肿胀度 (mg)	抑制率 (%)	ED ₅₀ (mmol/kg)
SN		10.4±2.0		
ASP	2.8	5.3±3.3 ¹⁾	49	
AABA	1.7	5.8±3.5 ¹⁾	44	
AABA	2.5	5.1±2.7 ²⁾	51	2.3±0.54(P=0.95)
AABA	3.8	4.5±3.3 ²⁾	57	

注:与生理盐水组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

Note:compared with saline group¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

由表 2 可见,AABA 有比 ASP 更强的抗炎活性。

2.8 急性毒性试验

参见文献[3]方法,小鼠 100 只,雌雄各半,随机分成 10 组,每组 10 只,ig 给药,观察两药 72h 内动物死亡数,以死亡率的概率单位与对数剂量进行线性回归,求得 LD₅₀,AABA 为 2598±387 mg/kg(P=0.95),ASP 为 1216±207 mg/kg(P=0.95),(ASP 文献值^[4]为 1100 mg/kg),表明其毒性比 ASP 更低。

3 讨论

ASP 和 PAR 虽然化学结构不同,但作用机制都是抑制体内 PG 的生物合成,由于抑制中枢和外周 PG 合成的差异,导致两药生物活性的不同:ASP 镇痛作用强,还具有抗炎作用,而 PAR 解热作用强,镇痛作用弱,几乎无抗炎作用^[5]。本次实验合成的 AABA,既含有 ASP 的结构,又含有 PAR 的结构,初步药理学试验表明,镇痛作用几乎是 ASP 和 PAR 的两倍,抗炎作用也比 ASP 强,提示分子结构中可能含有两个抑制 PG 合成的作用点,加之毒性较低,值得进一步研究。

参考文献

[1] 任红玉,李惠金,徐大江,等.马沙拉嗪的另一种合成法[J].中

国医药工业杂志,1995,26(12):531.

[2] 中国药典1995年版.(二部)[S].1995:195,325.

[3] 徐淑云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991:513,523,400.

[4] 李玲,吴蓝鸥,刘伟平,等.阿司匹林铜镇痛活性及毒副作用研究[J].昆明医学院学报,1996,17(4):1.

[5] 丁全福.药理学.第4版[M].北京:人民卫生出版社,2001:93.

收稿日期:2001-11-09