

4-烷氧甲酰基苯并噁唑酮类化合物的合成及其体外抗炎活性研究

李带田¹, 罗捷然¹, 唐莉¹, 李青山^{1,2*}

1. 山西医科大学 药学院, 山西 太原 030001

2. 山西中医药大学, 山西 太原 030024

摘要: 目的 设计并合成 4-烷氧甲酰基苯并噁唑酮类化合物, 并对其进行体外抗炎活性研究。方法 以 3-羟基-2-氨基苯甲酸为起始原料, 经过酯化、成环和取代反应合成目标化合物, 并对其进行结构确证。采用 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 炎症模型, 通过 Griess 法测定细胞培养液中 NO 的释放量, ELISA 法测定细胞培养液中 IL-6 和 IL-1 β 的量以评价化合物的体外抗炎活性。结果 共合成了 10 个目标化合物, 均通过 ESI-MS、¹H-NMR 及 ¹³C-NMR 对其结构进行确证。体外抗炎活性测定结果表明, 化合物 3d 在 25 μ mol/L 时对 IL-1 β 的抑制率达 63.96%, 对 IL-6 的抑制率达 60.99%, 与阳性对照药塞来昔布活性相当。结论 4-烷氧甲酰基苯并噁唑酮类化合物可通过抑制 NO、IL-6 和 IL-1 β 炎症因子的释放而发挥抗炎活性。

关键词: 苯并噁唑酮; 3-羟基-2-氨基苯甲酸; 塞来昔布; 合成; 抗炎活性

中图分类号: R914.2; R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)08-1397-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.002

Synthesis of 4-alkyloxycarbonyl-benzoxazolone compounds and their anti-inflammatory activities *in vitro*LI Dai-tian¹, LUO Jie-ran¹, TANG Li¹, LI Qing-shan^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China

Abstract: Objective To design and synthesize 4-alkyloxycarbonyl-benzoxazolone compounds, and to study their anti-inflammatory activity *in vitro*. **Methods** 3-Hydroxy-2-amino benzoic acid was used as the starting material to gain a series of target compounds through esterification, cyclization, and substitution reaction, and their structures were confirmed. Subsequently, all of the synthesized compounds were incubated with lipopolysaccharide (LPS) induced rat macrophage RAW264.7 cell, then the expression of NO, IL-1 β , and IL-6 were determined by Griess and ELISA assays kits to evaluate the anti-inflammatory activity *in vitro*. **Results** Ten benzoxazolone compounds were synthesized, and the structures were characterized by ESI-MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. The anti-inflammatory activity assays showed that compound 3d had good inhibitory activity against IL-1 β and IL-6 with inhibition rate of 63.96% and 60.99%, and it was near to that of the control drug celecoxib. **Conclusion** 4-Alkyloxycarbonyl-benzoxazolone compounds exhibit anti-inflammatory activity by inhibiting the expression of NO, IL-6 and IL-1 β .

Key words: benzoxazolone; 3-hydroxy-2-amino benzoic acid; celecoxib; synthesis; anti-inflammatory activity

炎症是机体对于外界有害刺激做出的一种防御反应, 通常情况下有利于机体痊愈^[1-3], 但持续性的炎症反应可能会引发各种各样的疾病, 包括糖尿病、心血管疾病和动脉硬化等, 甚至引发癌症^[4-6]。研究表明, 在炎症发生的同时, IL-1 β 、IL-6、NO 等细

胞内源性物质的浓度会明显提高^[7-12], 因此这 3 种物质常作为炎症检测指标。

苯并噁唑酮类化合物是某些植物次生代谢物产生的活性物质, 它对于该类植物发挥自我防御功能起到重要的作用^[13-14]。研究表明, 该类化合物具

收稿日期: 2017-05-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81602976); 山西省青年科技研究基金(201601D021159); 山西省回国留学人员重点科研资助项目(2014-重点 2); 山西省高等学校科技创新项目(2014132、2015150); 山西医科大学博士启动金(03201319)

作者简介: 李带田(1991—), 男, 湖南邵阳人, 硕士研究生, 主要从事药物合成的研究。E-mail: 793027903@qq.com

***通信作者** 李青山(1965—), 男, 湖南衡阳人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事基于机制的药物设计与合成研究。E-mail: sxqls@163.com

有一定的抗炎、抗菌、抗激素和抗肿瘤活性^[15-18]。6-氯苯并噻唑酮(氯唑沙宗)已经作为新型非甾体抗炎药应用于临床。本课题组在前期设计合成了系列4位取代的苯并噻唑酮衍生物, 研究结果显示该类化合物在体内均表现出一定的抗炎活性, 且其毒性极低, 然而其活性仍不及已上市抗炎药塞来昔布。因此, 本课题组拟在前期研究的基础上, 继续保留

苯并噻唑酮母环结构, 在4位引入烷氧甲酰基, 合成一系列化合物 **2a~2e**; 并在其N上引入取代基, 设计合成一系列结构新颖的 *N*-烷基-4-烷氧甲酰基苯并噻唑酮类衍生物 **3a~3e**, 以考察该类化合物的体外抗炎活性并进一步完善其构效关系, 为该类化合物进一步结构优化提供理论依据。目标化合物的合成路线见图1。

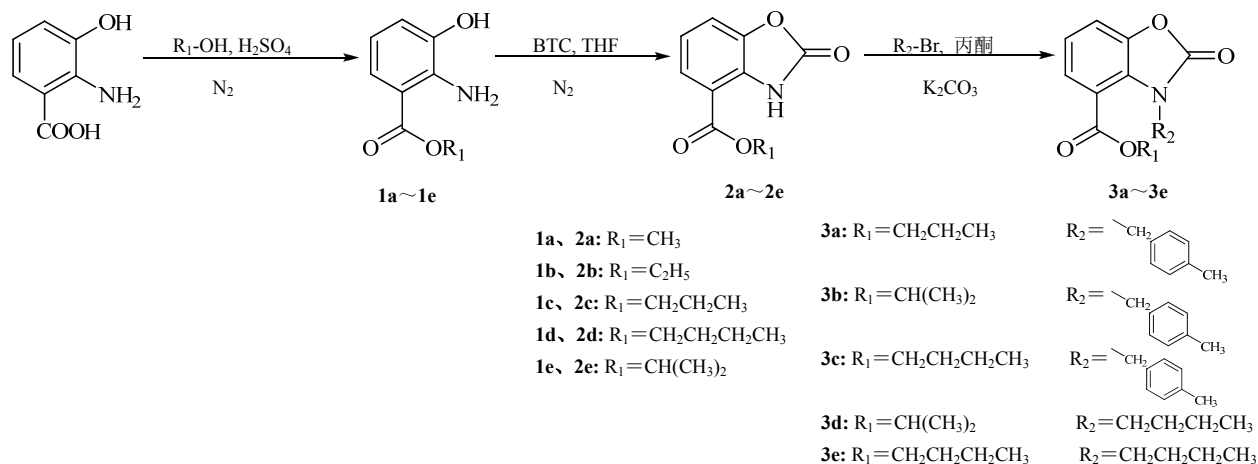


图1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compounds

1 仪器与试剂

N-1001V-WA 旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司); RCT 型磁力搅拌器(IKA Works); Bruker Advance II 600 MHz 核磁共振仪; Bruker Advance III HD 400 MHz 核磁共振仪; JA-2003 型电子天平(上海上平仪器公司); Bruker Daltonics Apex IV 70e 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪; Variskan Flash 全波长多功能酶标仪(Thermo Scientific Co. Ltd.)。

3-羟基-2-氨基苯甲酸(东京化成工业株式会社); 4-甲基溴苄(百灵威生物科技有限公司); 1-溴丁烷(梯希爱上海化成工业); 塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司); 氯唑沙宗片(上海复旦复华药业有限公司); 薄层硅胶 GF254 和 200~300 目柱色谱硅胶(青岛海洋化工有限公司); 标准胎牛血清, DMEM 高糖液体培养基, RAW264.7 细胞(Boster Co. Ltd.); NO 检测盒, IL-1 β 检测盒, IL-6 检测盒(Beyotime Co. Ltd.); 其他试剂均为国产常规试剂, 分析纯。

2 方法与结果

2.1 合成部分

2.1.1 2-氨基-3-羟基苯甲酸酯类化合物(1a~1e)

的合成 称取 3-羟基-2-氨基苯甲酸(50 mg)置于 25 mL 茄形反应瓶中, 加入 10 mL 无水甲醇, 搅拌状态下加入 1 mL 浓硫酸, 在氮气的保护下油浴回流反应 3 h 后, 冰浴条件下用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应体系中的硫酸, 待体系呈弱碱性后用醋酸乙酯萃取 3 次, 30 mL/次, 饱和氯化钠水溶液洗 3 次, 10 mL/次。合并醋酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥后, 于旋转蒸发仪旋干醋酸乙酯, 得化合物 **1a**, 直接投入下一步反应。以类似合成 **1a** 的方法合成化合物 **1b~1e**。

2.1.2 4-甲氧甲酰基苯并噻唑-2-酮(2a)的合成 向反应瓶中依次加入化合物 **1a** (167 mg, 1 mmol), 双(三氯甲基)碳酸酯(BTC, 360 mg, 1.2 mmol)和 15 mL 四氢呋喃, 于氮气保护下 50 °C 反应 5~7 h。反应结束后减压蒸馏除去溶剂, 石油醚-醋酸乙酯(5:1)洗脱, 柱色谱分离得黄色固体 **2a** (118 mg), 收率 61.5%。ESI-MS *m/z*: 192.33 [M-H]⁻。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.13 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.16 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-6-H),

4.00 (s, 3H, CH₃)。¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.63, 153.90, 144.23, 132.04, 124.56, 121.99, 114.24, 112.56, 52.67。

2.1.3 4-乙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(2b)的合成 参照化合物 **2a** 的合成方法, 以化合物 **1b** (181 mg, 1 mmol) 与双(三氯甲基)碳酸酯 (360 mg, 1.2 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得黄色固体 **2b** (136 mg), 收率 65.7%。ESI-MS *m/z*: 208.15 [M+H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.15 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-6-H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.43 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 165.11, 154.00, 144.14, 131.35, 124.44, 121.77, 113.97, 112.85, 61.73, 14.34。

2.1.4 4-丙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(2c)的合成 参照化合物 **2a** 的合成方法, 以化合物 **1c** (195 mg, 1 mmol) 与双(三氯甲基)碳酸酯 (360 mg, 1.2 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得黄色固体 **2c** (106 mg), 收率 47.9%。ESI-MS *m/z*: 222.07 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.15 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-6-H), 4.36 (t, *J*=6.7 Hz, 2H, O-CH₂), 1.89~1.77 (m, 2H, CH₂), 1.04 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃)。¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.32, 154.64, 144.23, 131.47, 124.44, 121.91, 114.10, 112.86, 67.31, 22.16, 10.54。

2.1.5 4-丁氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(2d)的合成 参照化合物 **2a** 的合成方法, 以化合物 **1d** (209 mg, 1 mmol) 与双(三氯甲基)碳酸酯 (360 mg, 1.2 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **2d** (126 mg), 收率 53.6%。ESI-MS *m/z*: 235.98 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.83 (s, 1H, NH), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.15 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-6-H), 4.39 (t, *J*=6.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.84~1.72 (m, 2H, CH₂), 1.48 (dq, *J*=14.8、7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃)。¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.21, 153.88, 144.14, 131.40, 124.34, 121.75, 113.95, 112.80, 65.53, 30.67, 19.18, 13.69。

2.1.6 4-异丙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(2e)的合成 参照化合物 **2a** 的合成方法, 以化合物 **1e** (195 mg, 1

mmol) 与双(三氯甲基)碳酸酯 (360 mg, 1.2 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **2e** (127 mg), 收率 57.5%。ESI-MS *m/z*: 222.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.28 (s, 1H, NH), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.14 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-6-H), 5.40~5.32 (m, 1H, CH), 1.41 (d, *J*=6.3 Hz, 6H, CH₃)。¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.66, 153.98, 144.11, 131.33, 124.39, 121.67, 113.82, 113.21, 69.51, 21.90。

2.1.7 3-(4'-甲基)苄基-4-丙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(3a)的合成 向反应瓶中依次加入化合物 **2c** (55 mg, 0.25 mmol)、对甲基溴苄 (93 mg, 0.5 mmol)、K₂CO₃ (52 mg, 0.375 mmol) 和 10 mL 无水丙酮, 65 °C 反应 4~5 h, TLC 监测反应进程, 反应结束后滤过去除 K₂CO₃, 减压蒸馏除去溶剂, 石油醚-醋酸乙酯 (10:1) 洗脱, 柱色谱分离得白色固体 **3a** (58 mg), 收率 70.5%。ESI-MS *m/z*: 326.17 [M+H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.10 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.04 (q, *J*=8.2 Hz, 4H, Ar'H), 5.42 (s, 2H, N-CH₂), 4.14 (t, *J*=6.7 Hz, 2H, OCH₂), 2.27 (s, 3H, Ar'-CH₃), 1.67 (dt, *J*=14.2、7.1 Hz, 2H, CH₂), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 165.46, 155.73, 143.86, 137.75, 133.00, 130.07, 129.66, 127.54, 125.74, 122.10, 116.98, 113.54, 67.68, 47.78, 22.24, 21.43, 10.79。

2.1.8 3-(4'-甲基)苄基-4-异丙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮(3b)的合成 参照化合物 **3a** 的合成方法, 以化合物 **2e** (55 mg, 0.25 mmol) 与对甲基溴苄 (93 mg, 0.5 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **3b** (39 mg), 收率 47.8%。ESI-MS *m/z*: 326.11 [M+H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.10 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.07~7.01 (m, 4H, Ar'H), 5.44 (s, 2H, N-CH₂), 5.15~5.07 (m, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, Ar'-CH₃), 1.24 (d, *J*=6.3 Hz, 6H, CH₃)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 164.91, 155.76, 143.85, 137.73, 133.13, 130.09, 129.71, 127.54, 125.80, 122.08, 117.39, 113.48, 69.76, 47.79, 22.08, 21.45。

2.1.9 3-(4'-甲基)苄基-4-丁氧甲酰基苯并噁唑-2-酮

(**3c**) 的合成 参照化合物 **3a** 的合成方法, 以化合物 **2d** (59 mg, 0.25 mmol) 与对甲基溴苄 (93 mg, 0.5 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **3c** (42 mg), 收率 49.3%。ESI-MS m/z : 340.11 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-5-H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Ar-7-H), 7.10 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-6-H), 7.04 (q, $J=8.1$ Hz, 4H, Ar'H), 5.42 (s, 2H, N-CH₂), 4.18 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, O-CH₂), 2.27 (s, 3H, Ar'-CH₃), 1.65~1.58 (m, 2H, CH₂), 1.41~1.32 (m, 2H, CH₂), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.03, 155.31, 143.43, 137.31, 132.58, 129.64, 129.25, 127.09, 125.32, 121.69, 116.56, 113.12, 65.55, 47.36, 30.46, 21.02, 19.13, 13.66。

2.1.10 3-丁基-4-异丙氧甲酰基苯并噁唑-2-酮 (3d) 的合成 参照化合物 **3a** 的合成方法, 以化合物 **2e** (55 mg, 0.25 mmol) 与 1-溴丁烷 (69 mg, 0.5 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **3d** (43 mg), 收率 62.4%。ESI-MS m/z : 278.09 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-5-H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Ar-7-H), 7.12 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-6-H), 5.26 (dt, $J=12.5$ 、6.3 Hz, 1H, CH), 4.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, N-CH₂), 1.57 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.40 (d, $J=6.2$ Hz, 6H, CH₃), 1.33 (dd, $J=15.1$ 、7.5 Hz, 2H, CH₂), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.03, 155.40, 143.88, 130.46, 125.96, 121.80, 116.71, 113.47, 69.85, 44.87, 30.90, 22.23, 19.99, 14.12。

2.1.11 3-丁基-4-丁氧甲酰基苯并噁唑-2-酮 (3e) 的合成 参照化合物 **3a** 的合成方法, 以化合物 **2d** (59 mg, 0.25 mmol) 与 1-溴丁烷 (69 mg, 0.5 mmol) 进行反应, 柱色谱分离得白色固体 **3e** (23 mg), 收率 30.8%。ESI-MS m/z : 292.03 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.62 (dd, $J=8.2$ 、1.0 Hz, 1H, Ar-5-H), 7.35 (dd, $J=7.9$ 、1.0 Hz, 1H, Ar-7-H), 7.12 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-6-H), 4.35 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, N-CH₂), 4.25~4.18 (m, 2H, O-CH₂), 1.83~1.73 (m, 2H, CH₂), 1.60~1.54 (m, 2H, CH₂), 1.54~1.44 (m, 2H, CH₂), 1.33 (dq, $J=14.7$ 、7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃)。

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.08, 154.97, 143.49, 130.18, 125.62, 121.41, 115.84, 113.20, 65.56, 44.56, 30.66, 30.48, 19.59, 19.19, 13.70, 13.69。

2.2 活性测试部分

将 RAW264.7 细胞置于 37 °C、5%CO₂ 培养箱中培养, 取对数期细胞接种于 24 孔板。分别给予无血清的 DMEM 培养液(对照组)、1.0 $\mu g/mL$ LPS(脂多糖, 模型组)、1.0 $\mu g/mL$ LPS 和 25 $\mu mol/L$ 待测化合物(化合物组)以及 1.0 $\mu g/mL$ LPS 和 25 $\mu mol/L$ 塞来昔布或氯唑沙宗(阳性药组)。加药作用 24 h 后, 收集上清液, 采用 Griess 法测定上清液中 NO 的量, 采用 ELISA 法测定上清液中 IL-1 β 和 IL-6 的量, 并计算各因子的抑制率^[19-20], 见表 1。

$$\text{抑制率} = (A_{\text{模型组}} - A_{\text{化合物组}}) / (A_{\text{模型组}} - A_{\text{对照组}})$$

表 1 目标化合物的抗炎活性 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Anti-inflammatory activities of target compounds ($\bar{x} \pm s$)

化合物	抑制率/%		
	NO	IL-1 β	IL-6
氯唑沙宗	48.5 $\pm$ 2.89	59.52 $\pm$ 4.96	33.12 $\pm$ 5.16
塞来昔布	88.89 $\pm$ 2.22	63.98 $\pm$ 9.13	45.08 $\pm$ 3.90
2a	3.43 $\pm$ 0.25	3.68 $\pm$ 10.92	33.44 $\pm$ 7.44
2b	6.17 $\pm$ 1.20	28.52 $\pm$ 4.69	21.05 $\pm$ 8.36
2c	16.29 $\pm$ 1.36	3.28 $\pm$ 0.20	28.40 $\pm$ 3.47
2d	17.18 $\pm$ 24.37	63.88 $\pm$ 20.77	34.81 $\pm$ 4.28
2e	21.66 $\pm$ 11.70	52.90 $\pm$ 15.02	46.46 $\pm$ 2.24
3a	84.69 $\pm$ 27.65	27.28 $\pm$ 0.06	68.80 $\pm$ 3.63
3b	8.10 $\pm$ 16.72	50.51 $\pm$ 11.10	42.04 $\pm$ 4.88
3c	35.13 $\pm$ 3.34	36.50 $\pm$ 12.47	28.34 $\pm$ 1.28
3d	30.13 $\pm$ 11.26	63.96 $\pm$ 21.58	60.99 $\pm$ 8.83
3e	23.70 $\pm$ 16.98	8.20 $\pm$ 10.68	31.02 $\pm$ 10.29

活性测试结果显示, 大多数化合物对 IL-1 β 和 IL-6 均有一定的抑制作用, 而对 NO 的影响较弱(除化合物 **3a**), 其中化合物 **3d** 对 IL-1 β 的抑制率达 63.96%, 对 IL-6 的抑制率达 60.99%, 与阳性对照药塞来昔布活性相当。构效关系研究显示 4 位取代烷基碳链长度与抗炎活性呈正相关, 随着碳链的延长与支链的增加, 对 IL-1 β 和 IL-6 的抑制活性增加, 而 N 上引入取代基有利于活性的增加。

3 讨论

3.1 合成部分

在合成化合物 **1a**~**1e** 时, 曾尝试 DCC 和 DMAP 作为缩合试剂, 反应时间长且生成副产物多, 后处理麻烦; 选取浓硫酸作为催化剂后, 反应时间缩短, 同时浓硫酸也可以除去反应中生成的水。酯化和成环反应需氮气保护, 以免 3 位酚羟基被氧化。在取代反应中, 苯并噁唑酮 3 位氮上的氢原子被取代, 生成氢卤酸, 为了加速反应的进行以及提高反应向右进行的彻底程度, 需加入碱作为缚酸剂。本实验最初选用了 3 种无机碱氢氧化钠、碳酸钠和碳酸钾。氢氧化钠能使反应速度明显加快, 但是会引起酯键的部分水解; 碳酸钠和碳酸钾都不会引起酯键断裂, 但是碳酸钠比碳酸钾的反应时间明显延长; 综合考虑之下, 选用了相对较温和的碳酸钾作为该步反应的缚酸剂。取代反应所用时间还与卤代烃的电子效应密切相关, 供电子效应强的卤代烃类化合物反应时间短, 产率高。

3.2 活性测试部分

体外抗炎活性测试结果显示, 大多数化合物可以通过抑制炎症介质 IL-1 β 和 IL-6 发挥抗炎活性。构效关系分析发现当苯并噁唑酮类化合物 4 位引入烷氧甲酰基取代时, 碳链的延长或支链的引入有利于抗炎活性的提高; 当 3 位 N 原子上的氢被取代时, 抗炎活性普遍提高。

参考文献

- [1] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [2] Hofer N, Kothari R, Morris N, *et al.* The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(6): 542.e1-542.e11.
- [3] Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study [J]. *J Pediatr*, 2016, 175: 47-53.e3.
- [4] Li J, Li D, Xu Y, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 27(3): 602-606.
- [5] Naumov R N, Panda S S, Girgis A S, *et al.* Synthesis and

QSAR study of novel anti-inflammatory active mesalazine-metronidazole conjugates [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(11): 2314-2320.

- [6] Paprocka R, Wiese M, Eljaszewicz A, *et al.* Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(13): 2664-2667.
- [7] Talwar H, Bauerfeld C, Bouhamdan M, *et al.* MKP-1 negatively regulates LPS-mediated IL-1 β production through p38 activation and HIF-1 α expression [J]. *Cell Signal*, 2017, 34: 1-10.
- [8] Bolton C H, Downs L G, Victory J G, *et al.* Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(6): 1189-1197.
- [9] Guirado A, López Sánchez J I, Ruiz-Alcaraz A J, *et al.* First synthesis and biological evaluation of 4-amino-2-aryl-6,9-dichlorobenzo[g]pteridines as inhibitors of TNF- α and IL-6 [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 66: 269-275.
- [10] Jones S L, Herbison P, Cowan J O, *et al.* Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(3): 601-608.
- [11] Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, *et al.* Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production [J]. *Nitric Oxide*, 2005, 12(2): 89-96.
- [12] Kaiser P K, Pineda R 2nd. A study of topical nonsteroidal anti-inflammatory drops and no pressure patching in the treatment of corneal abrasions [J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(8): 1353-1359.
- [13] Clifford D P, Edwards R V, Hewson R T. Synthesis and plant growth regulatory properties of substituted 2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl) benzoxazoles and benzothiazoles [J]. *J Agric Food Chem*, 1981, 29(3): 640-643.
- [14] Gerova M S, Stateva S R, Radonova E M, *et al.* Combretastatin A-4 analogues with benzoxazolone scaffold: synthesis, structure and biological activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 120: 121-133.
- [15] Abdelgawad M A, Belal A, Omar H A, *et al.* Synthesis, anti-breast cancer activity, and molecular modeling of some benzothiazole and benzoxazole derivatives [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2013, 346(7): 534-541.

- [16] Jin C, Fix S E, Kepler J A, *et al.* Synthesis and antihormonal properties of novel 11β -benzoxazole-substituted steroids [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1705-1708.
- [17] Vinsová J, Horák V, Buchta V, *et al.* Highly lipophilic benzoxazoles with potential antibacterial activity [J]. *Molecules*, 2005, 10(7): 783-793.
- [18] Salerno L, Pittalà V, Modica M N, *et al.* Structure-activity relationships and molecular modeling studies of novel arylpiperazinylalkyl 2-benzoxazolones and 2-benzothiazolones as 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptor ligands [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 716-726.
- [19] 张彦, 石羽, 刘思念, 等. 骨唾液酸蛋白对 Caspase 介导的 RAW264.7 细胞凋亡的抑制作用 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(4): 510-513.
- [20] 祁燕, 袁嘉丽, 万春平, 等. 三七总皂苷对巨噬细胞分泌 NO、TGF- β 1、MMP-9 的影响研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(23): 2509-2512.