

· 论 文 ·

噁唑烷酮醚类化合物的合成及其 Xa 因子抑制活性

李 慧, 杨凌云, 周金培, 张惠斌*

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘 要 以利伐沙班结构为基础, 根据其与人 Xa 因子相互作用的特点对其进行结构改造, 设计并合成了一系列未见报道的噁唑烷酮醚类化合物(7a~7m)。所合成化合物结构均经 IR, ¹H NMR 和 MS 确证, 并测定了目标衍生物 Xa 因子抑制活性。实验数据表明, 所合成化合物均表现出了一定的 Xa 因子抑制活性, 但活性低于利伐沙班。

关键词 噁唑烷酮醚类化合物; 利伐沙班; 衍生物; 合成; Xa 因子抑制剂; 抑制活性

中图分类号 R914; R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2013)05-0385-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130501

Synthesis and evaluation of oxazolidinone ether compounds as factor Xa inhibitors

LI Hui, YANG Lingyun, ZHOU Jinpei, ZHANG Huibin*

Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract According to the binding mode of rivaroxaban in complex with human factor Xa and the chemical structure of rivaroxaban, we have designed and synthesized the oxazolidinone ether compounds, which have not been reported in literatures. The structures of all the rivaroxaban derivatives synthesized were identified by IR, ¹H NMR and MS. The anti-factor Xa activity of the synthesized compounds was tested. The results showed that all of the tested compounds exhibited some activity, yet were less potent than rivaroxaban.

Key words oxazolidinone ether compounds; rivaroxaban; derivatives; synthesis; factor Xa inhibitors; inhibitory activity

This study was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2013ZX09301303-002); the Cooperative Innovation Foundation of Jiangsu Province-Pro prospective Joint Research Project (No. BY2011158); and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. JKY2011092)

心脑血管疾病已成为全球致病、致死率最高的病因之一。血栓症作为心脑血管疾病最常见诱因, 其发病率呈逐年递增趋势。临床使用的抗血栓药物主要有抗血小板聚集药、抗凝血药和直接溶栓药。目前市场上占主导的抗凝血药为维生素 K 拮抗剂华法林和肝素类抗凝药, 但是这些药物存在很多缺陷: 如华法林治疗窗窄、起效慢, 需要血液监控; 肝素类需要静脉注射, 而且大约有 1%~3% 的

患者会发展成为肝素诱导的血小板减少症 (HIT)^[1]。由于常规抗凝血药存在种种缺陷, 促使研究人员不断研发新型且效果更好的抗凝血药。

Xa 因子抑制剂是一类新型抗凝剂, 具有抗凝血作用强、可口服、与食物药物相互作用小等特点^[2]。目前在国外, 利伐沙班、阿哌沙班、伊多沙班等 Xa 因子抑制剂药物相继上市, 而国内研究绝大多数尚处于实验室阶段, 因此开发一系列安全而

* 收稿日期 2013-04-26 * 通信作者 Tel: 025-83271302 E-mail: zhanghb80@163.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2013ZX09301303-002); 江苏省产学研联合创新资金-前瞻性联合研究项目 (No. BY2011158); 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目 (No. JKY2011092)

有效的 Xa 因子抑制剂势在必行。

利伐沙班 (rivaroxaban, **1**) 为噁唑烷酮类化合物, 由拜耳/强生公司研发, 于 2008 年在加拿大和欧盟获得批准上市, 于 2009 年在澳大利亚上市, 现已在中国正式上市, 商品名为拜瑞妥 (Xarelto)^[3]。利伐沙班是全球首个上市的口服 Xa 因子抑制剂, 对 Xa 因子具有高度的选择性, 并具有生物利用度高、治疗窗宽、量效关系稳定、抗凝效果可预测、抗凝活性无需监控、与食物和药物相互作用小、临床使用方便等优点^[4]。临床用于成年患者髋关节置换术或膝关节置换术的治疗, 以预防静脉血栓和肺栓塞^[5]。由于种种临床优势和相当广阔的应用前景, 利伐沙班合成的研究具有较高价值, 是药学研究人员研究的热点^[6]。因此, 本研究参照利伐沙班与 Xa 因子结合的晶体衍射结构^[7] 以及 Xa 因子抑制剂的构效关系^[8], 设计合成了一系列噁唑烷酮醚类化合物, 并研究其 Xa 因子抑制活性, 以期

获得具有深入研究价值的活性化合物。

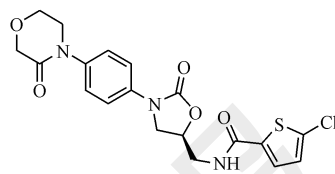
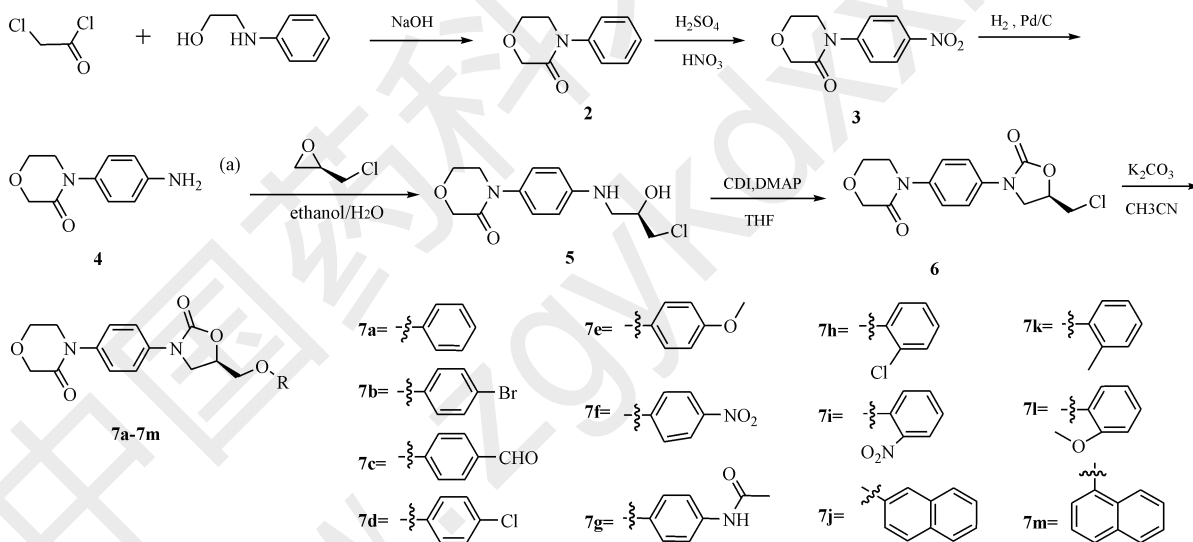


Figure 1 Structure of rivaroxaban (**1**)

1 合成路线

本研究采用路线 1 的合成方法合成目标化合物。采用此法合成的利伐沙班, 其手性得以保持, 所测旋光度与文献报道一致, 故目标化合物均视为手性保持。本研究参考文献[9-13], 将 2-苯胺基乙醇与氯乙酰氯反应生成苯基吗啉酮(**2**), 再经硝化、还原、与环氧氯丙烷缩合、CDI 环合, 得到化合物 **6**, 最后 **6** 与相应的苯酚缩合生成目标化合物 **7a~7m**。



Scheme 1 Synthesis of oxazolidinone ethers compounds

2 化学合成

2.1 试剂和仪器

实验中所用到的溶剂或试剂均为市售分析纯或化学纯产品, 除特别说明外, 未经处理直接使用; 熔点用天津市分析仪器厂 RY-1 型熔点仪测定, 温度计未校正; 结构确证所用仪器为 Shimadzu FTIR-8400S 型红外光谱仪、Bruker AV-300 型磁共振仪与 Agilent 110 LC-MS 或 Q-Tof micro 四极杆飞行时

间串联质谱仪。所有反应用高效薄层板在 254 nm 下检测, 所用展开剂为乙酸乙酯-石油醚或二氯甲烷-甲醇。

2.2 合成部分

4-苯基-3-吗啉酮(**2**) 在 500 mL 三颈瓶中, 加入乙醇 30 mL, 将 2-苯胺基乙醇 27.4 g (0.2 mol) 溶于其中, 然后与水 100 mL 搅拌混合, 加热至 38 °C, 取氢氧化钠 48 g (1.2 mol), 配成 45% 的水溶液, 与氯乙酰氯 47.7 mL (67.8 g, 0.6 mol) 同时滴入反应液中, 控制反应液温度在 38 ~ 43 °C, 滴加 60 ~ 80 min, pH 维持在 12 ~ 12.5。滴加完毕后, 反

应在 pH 12 ~ 12.5 下搅拌 10 min, 然后冷却至 2 °C (此温度下搅拌 30 min), 过滤沉淀, 用 2 °C 纯净水洗滤饼 2 次, 得白色固体 **2** (28.4 g, 80%), mp: 112 ~ 114 °C。

4-(4-吗啉-3-酮基) 硝基苯 (**3**) 在 250 mL 三颈瓶中加入浓硫酸 19.8 mL (36.4 g), 在 10 °C 左右将 4-苯基-3-吗啉酮 (**2**) 8.85 g (0.05 mol) 分 4 部分加入到浓硫酸中, 加热至 25 °C 并在此温度下搅拌 30 min, 固体逐渐溶解, 反应液从黄色逐步变为黄黑色。用冰盐浴使反应液温度降至 -5 °C, 将 65% 硝酸 5.09 g (0.053 mol) 逐滴加入, 反应液在 -5 °C 下搅拌 1 h。在内温 10 °C 时加入纯净水 65 mL, 随后加入 25% 氨水至 pH 为 7.4 (已有固体产生), 温度保持在 10 °C。丙酮 100 g 与反应液混合并加热至 40 °C, 分液得到有机相, 将有机相冷却至 10 °C, 搅拌 30 min, 有大量固体析出, 过滤得到米白色固体, 滤液浓缩后再次冷却得到土黄色固体。两部分均为产物 **3** (6.88 g, 62%), mp: 150 ~ 152 °C。

4-(4-吗啉-3-酮基) 苯胺 (**4**) 取 4-(4-吗啉-3-酮基) 硝基苯 (**3**) 2.5 g (0.011 mol) 溶于乙醇 25 mL 中, 加少许钯碳, 与 H₂ 在常温下接触反应过夜, 反应结束后, 加入乙醇 4 mL 和水 12 mL, 加热至 40 °C, 过滤除去催化剂, 滤液冷却后析出黄色晶体 **4** (1.1 g, 51%), mp: 169 ~ 171 °C。

(S)-N-(2-氯甲基)-2-羟乙基-4-(吗啉-3-酮基) 苯胺 (**5**) 在 250 mL 圆底烧瓶中加入 4-(4-吗啉-3-酮基) 苯胺 (**4**) 3.3 g (0.017 2 mol) 和左旋环氧氯丙烷 1.59 g (0.017 2 mol), 加入乙醇-水 (9:1) 的混合溶剂 85 mL, 回流 14 h, 起始原料缓慢溶解, 而后产物从溶液中析出。沉淀过滤后, 乙醚洗净, 真空干燥。母液蒸除溶剂后, 加入另一部分左旋环氧氯丙烷 0.80 g (0.008 5 mol) 悬浮于乙醇-水 (9:1) 45 mL, 并回流 13 h, 沉淀处理同上, 两部分沉淀合并得到白色固体 **5** (4.41 g, 90%), mp: 132 ~ 134 °C。

(S)-5-(氯甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**6**) 在 250 mL 圆底烧瓶中加入四氢呋喃 90 mL, 加入 (S)-N-(2-氯甲基)-2-羟乙基-4-(吗啉-3-酮基) 苯胺 (**5**) 3.6 g (0.013 mol), 接着加入 CDI 4.1 g (0.026 mol) 和催化剂量的 DMAP, 反应液在 60 °C 下搅拌 12 h 后加入另一部分 CDI 4.1 g (0.026 mol), 继续搅拌 12 h, 滤出沉淀, 用 THF 洗净, 干燥得白色固体。母液蒸除溶剂后用硅胶柱分离, 洗脱剂为乙酸乙酯-石油醚 (10:1), 分离纯化得白色固体 **6** (3.14 g, 80%), mp: 134 ~ 136 °C。

(R)-5-(苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**7a**) 将化合物 **6** 0.3 g (0.97 mmol) 和苯酚 0.14 g (1.45 mmol) 溶于乙腈 3 mL 中, 加入碳酸钾 0.2 g (1.45 mmol), 回流 12 h, 将反应液溶剂蒸除后, 加入二氯甲烷 5 mL 和水 5 mL, 二氯甲烷层用水和饱和食盐水各洗涤两次 (5 mL × 2), 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥过夜, 抽滤, 有机层溶剂蒸除得到纯白色固体 **7a** (0.32 g, 89.55%), mp: 180 ~ 182 °C。IR (KBr, cm⁻¹): 3 144, 1 737, 1 651, 1 519,

1 344, 1 248, 753。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 3.71 ~ 3.74 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.93 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.25 ~ 4.28 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 4.31 ~ 4.32 (2H, m, -O-CH₂-CO), 5.07 ~ 5.09 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.95 ~ 6.98 (2H, m, Ar-H), 7.28 ~ 7.33 (2H, m, Ar-H), 7.41 ~ 7.44 (3H, m, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, Ar-H)。EI-MS (*m/z*): 391 [M + Na]⁺。

(R)-5-(4-溴苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**7b**) 按照化合物 **7a** 的制备方法, 所用的酚为对溴苯酚, 产物为白色固体, 收率 85.89%, mp: 214 ~ 218 °C。IR (KBr, cm⁻¹): 3 062, 2 944, 1 736, 1 655, 1 518, 1 243, 821。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 3.70 ~ 3.74 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.91 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.24 ~ 4.25 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 4.27 ~ 4.32 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.06 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.94 ~ 6.96 (2H, d, *J* = 8.28 Hz, Ar-H), 7.41 ~ 7.44 (2H, d, *J* = 8.64 Hz, Ar-H), 7.46 ~ 7.48 (2H, d, *J* = 8.25 Hz, Ar-H), 7.59 ~ 7.62 (2H, d, *J* = 8.37 Hz, Ar-H)。EI-MS (*m/z*): 447 [M + H]⁺。

(R)-5-(4-醛基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**7c**) 按照化合物 **7a** 的制备方法, 所用的酚为对羟基苯甲醛, 产物为浅绿色固体, 收率 83.87%, mp: 243 ~ 245 °C。IR (KBr, cm⁻¹): 3 115, 2 838, 2 749, 1 729, 1 606, 1 519, 1 233。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 3.79 ~ 3.80 (2H, d, *J* = 4.53 Hz, -N-CH₂-CH-), 4.03 ~ 4.04 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 4.26 (2H, m, CH-CH₂-O-), 4.30 ~ 4.36 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 4.43 ~ 4.53 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.17 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 7.22 ~ 7.24 (2H, d, *J* = 8.28 Hz, Ar-H), 7.48 ~ 7.51 (2H, d, *J* = 8.46 Hz, Ar-H), 7.67 ~ 7.70 (2H, d, *J* = 8.49 Hz, Ar-H), 7.93 ~ 7.96 (2H, d, *J* = 8.19 Hz, Ar-H), 9.95 (1H, s, -CHO)。EI-MS (*m/z*): 419 [M + Na]⁺。

(R)-5-(4-氯苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**7d**) 按照化合物 **7a** 的制备方法, 所用的酚为对氯苯酚, 产物为白色固体, 收率 85.90%, mp: 212 ~ 214 °C。IR (KBr, cm⁻¹): 3 061, 2 886, 1 730, 1 654, 1 518, 1 243, 821。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 3.73 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.97 ~ 3.98 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 4.21 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.25 ~ 4.27 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 4.28 ~ 4.33 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.08 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.99 ~ 7.02 (2H, d, *J* = 8.67 Hz, Ar-H), 7.34 ~ 7.37 (2H, d, *J* = 8.70 Hz, Ar-H), 7.42 ~ 7.45 (2H, d, *J* = 8.61 Hz, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, *J* = 8.64 Hz, Ar-H)。EI-MS (*m/z*): 403 [M + H]⁺, 425 [M + Na]⁺。

(R)-5-(4-甲氧基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基) 苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮 (**7e**) 按照化合物 **7a** 的制备方法, 所

用的酚为对甲氧基苯酚,产物为白色固体,收率 87.54%, mp: 159 ~ 161 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 209, 1 750, 1 640, 1 592, 1 521, 1 406, 1 281。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.68 (3H, s, -O-CH₃), 3.72 ~ 3.74 (2H, d, J = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.91 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.24 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.26 (2H, s, -O-C H₂-CO), 5.05 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.85 ~ 6.93 (4H, m, Ar-H), 7.42 ~ 7.44 (2H, d, J = 8.70 Hz, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, J = 8.70 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 421 [M + Na]⁺。

(R)-5-(4-硝基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7f) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为对硝基苯酚,产物为白色固体,收率 86.87%, mp: 224 ~ 228 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 118, 2 980, 1 733, 1 596, 1 515, 1 342, 1 233。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.72 ~ 3.74 (2H, d, J = 5.20 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.99 ~ 4.10 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.24 (2H, m, -O-C H₂-CH₂), 4.44 ~ 4.46 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.12 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 7.18 ~ 7.21 (2H, d, J = 9.24 Hz, Ar-H), 7.42 ~ 7.45 (2H, d, J = 8.88 Hz, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, J = 8.91 Hz, Ar-H), 8.22 ~ 8.25 (2H, d, J = 9.18 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 414 [M + H]⁺。

(R)-5-[4-(N-乙酰基)氨基苯氧甲基]-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7g) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为对羟基乙酰苯胺,产物为白色固体,收率 83.23%, mp: 232 ~ 233 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 277, 1 743, 1 655, 1 514, 1 406, 1 235, 831。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.00 (3H, s, CO-CH₃), 3.70 ~ 3.74 (2H, d, J = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.94 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.22 ~ 4.24 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.27 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.06 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.89 ~ 6.92 (2H, d, J = 8.94 Hz, Ar-H), 7.41 ~ 7.50 (4H, m, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, J = 8.85 Hz, Ar-H), 9.79 (1H, s, Ar-NH-CO-)。EI-MS (m/z): 448 [M + Na]⁺。

(R)-5-(2-氯苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7h) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为邻氯苯酚,产物为白色固体,收率 86.54%, mp: 150 ~ 152 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 109, 1 736, 1 655, 1 518, 1 314, 1 242, 834。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.70 ~ 3.74 (2H, d, J = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.94 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.22 ~ 4.24 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.27 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.06 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.89 ~ 6.92 (2H, d, J = 8.94 Hz, Ar-H), 7.41 ~ 7.50 (4H, m, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, J = 8.85 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 425 [M + Na]⁺。

(R)-5-(2-硝基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7i) 按照化合物 7a 的制备方法,所

用的酚为邻硝基苯酚,产物为淡黄固体,收率 88.98%, mp: 172 ~ 175 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 2 363, 1 743, 1 652, 1 608, 1 527, 1 346。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.71 ~ 3.75 (2H, d, J = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.96 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.25 ~ 4.28 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.41 ~ 4.54 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.10 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 7.13 ~ 7.18 (1H, m, Ar-H), 7.41 ~ 7.44 (3H, m, Ar-H), 7.58 ~ 7.61 (2H, d, J = 8.49 Hz, Ar-H), 7.66 ~ 7.72 (1H, d, J = 8.85 Hz, Ar-H), 7.88 ~ 7.91 (1H, d, J = 8.85 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 436 [M + Na]⁺。

(R)-5-(2-萘氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7j) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为 2-萘酚,产物为白色固体,收率 84.87%, mp: 228 ~ 230 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 2 878, 1 732, 1 600, 1 517, 1 341, 1 230, 829。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.74 (2H, d, J = 8.88 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.99 ~ 4.04 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.21 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.27 ~ 4.33 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.39 ~ 4.46 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.15 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 7.17 ~ 7.20 (2H, d, J = 8.91 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, s, Ar'-H), 7.40 ~ 7.46 (2H, m, Ar-H), 7.50 (1H, m, Ar'-H), 7.64 ~ 7.66 (2H, d, J = 7.53 Hz, Ar'-H), 7.80 ~ 7.86 (3H, d, J = 9.06 Hz, Ar'-H)。EI-MS (m/z): 425 [M + Na]⁺。

(R)-5-(2-甲基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7k) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为邻甲苯酚,产物为白色固体,收率 43%, mp: 142 ~ 144 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 103, 2 979, 1 733, 1 603, 1 518, 1 246, 762。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.99 ~ 2.01 (3H, s, Ar-CH₃), 3.71 ~ 3.74 (2H, d, J = 5.92 Hz, -N-CH₂-CH-), 3.96 ~ 4.04 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.20 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.22 ~ 4.25 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.28 ~ 4.30 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.09 ~ 5.10 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.83 ~ 6.96 (2H, m, Ar-H), 7.10 ~ 7.19 (2H, m, Ar'-H), 7.41 ~ 7.44 (2H, d, J = 8.85 Hz, Ar'-H), 7.61 ~ 7.64 (2H, d, J = 8.88 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 405 [M + Na]⁺。

(R)-5-(2-甲氧基苯氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(7l) 按照化合物 7a 的制备方法,所用的酚为邻甲氧基苯酚,产物为白色固体,收率 86.76%, mp: 166 ~ 169 °C。IR (KBr, cm^{-1}): 3 003, 2 861, 1 743, 1 647, 1 507, 1 253, 750。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.68 (3H, s, O-CH₃), 3.71 ~ 3.74 (2H, m, -N-CH₂-CH-), 3.93 ~ 3.99 (2H, m, -N-CH₂-CH₂), 4.17 (2H, m, CH-CH₂-O), 4.20 ~ 4.22 (2H, m, -O-CH₂-CH₂), 4.25 ~ 4.28 (2H, s, -O-CH₂-CO), 5.04 ~ 5.06 (1H, m, -O-CH-(CH₂)₂-), 6.86 ~ 7.03 (4H, m, Ar'-H), 7.41 ~ 7.44 (2H, d, J = 8.52 Hz, Ar-H), 7.60 ~ 7.63 (2H, d, J = 8.61 Hz, Ar-H)。EI-MS (m/z): 421 [M + Na]⁺。

(*R*)-5-(1-萘氧甲基)-3-[4-(4-吗啉-3-酮基)苯基]-1,3-噻唑烷-2-酮(**7m**) 按照化合物**7a**的制备方法,所用的酚为1-萘酚,产物为灰色固体,收率87.91%,mp:178~180℃。IR(KBr,cm⁻¹):3 121,2 879,1 740,1 655,1 516,1 226,795。¹H NMR(DMSO-*d*₆,300 MHz) δ:3.74(2H,m,-N-CH₂-CH-),3.98(2H,m,-N-CH₂-CH₂),4.21(2H,m,CH-CH₂-O),4.39~4.43(2H,m,-O-CH₂-CH₂),4.48(2H,s,-O-CH₂-CO),5.22(1H,m,-O-CH-(CH₂)₂-),7.05(1H,s,Ar-H),7.36(1H,s,Ar-H),7.48(5H,s,Ar-H),7.68(2H,s,Ar-H),7.86(1H,s,Ar-H),7.96(1H,s,Ar-H)。EI-MS(*m/z*):441[M+Na]⁺。

3 Xa因子抑制活性测定结果和讨论

初步活性测试结果(表1)表明,所合成的噻唑烷酮醚类化合物均表现了一定的Xa因子抑制活性。初步构效关系分析表明:①苯环上吸电子基与供电子基取代都可增加化合物活性。如化合物**7a**抑制率仅为9.65%,而其他化合物抑制活性均大于13.0%。这可能是由于苯环取代基可与S1口袋的氨基酸残基相互作用从而使化合物与Xa因子的结合亲和力提高。②化合物邻对位取代均有利于增加药理活性,但是对位取代增加活性明显。如化合物**7d**、**7e**与**7f**的酶抑制率(%)分别为24.82、18.49与30.85;而其对应的邻位取代化合物**7h**、**7i**与**7j**的酶抑制率(%)分别为17.09、18.89与14.57。这可能是由于对位取代化合物立体构型与S1口袋的空间构象相吻合。此外,苯环邻位为甲基取代的化合物**7k**也具有相对较高的抑制活性。

对药理研究结果进行分析,推测化合物活性低于利伐沙班的原因有以下两点:①所合成衍生物与利伐沙班相比,缺失了一个氢键供体,且氢键受体由羰基氧变为醚键氧,与Xa因子的相互作用减弱;②与利伐沙班相比,所合成化合物S1与S4口袋的连接部分减少一个原子的长度,从而导致其不能与Xa因子进行很好的结合。进一步的结构优化还在进行中。

Table 1 Inhibitory effect of the target compounds against human FXa

Compd.	Inhibition/%	SD	Compd.	Inhibition/%	SD
7a	9.65	0.52	7h	17.09	5.21
7b	16.08	4.69	7i	18.89	5.83
7c	25.13	3.27	7j	14.57	0.28
7d	24.82	1.99	7k	29.55	0.71
7e	18.49	4.69	7l	17.89	5.49
7f	30.85	0.28	7m	20.20	0.00
7g	13.07	7.48	Rivaroxaban	89.35	6.54

参考文献

- [1] Melnikova I. The anticoagulants market[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2009,**8**(5):353-354.
- [2] Huang ZH. Advance in coagulation factor Xa inhibitor[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*,2012,**31**(9):505-510.
- [3] Louis M. Rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: a new option for thromboprophylaxis[J]. *Orthopedics*,2012,**35**(6):932-939.
- [4] Pinto DJ, Smallheer JM, Cheney DL, et al. Factor Xa inhibitors: next-generation antithrombotic agents[J]. *J Med Chem*,2010,**53**(17):6 243-6 274.
- [5] Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban[J]. *Ann NY Acad Sci*,2011,**1 222**(1):64-75.
- [6] Gao NN, Sun HB. Synthesis and factor Xa inhibitory activity of rivaroxaban derivatives[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2011,**42**(5):392-399.
- [7] Lee Y, Player MR. Developments in factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders[J]. *Med Res Rev*,2011,**31**(2):202-283.
- [8] Jing K, Zhang HB, Zhou JP, et al. Recent advances in the development of factor Xa[J]. *Chin New Drug J*(中国新药杂志),2012,**21**(20):2 380-2 387.
- [9] Thomas C, Bellway M, Straub A. Synthesis of 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone; CN, 1852902A[P]. 2006-10-25 [2013-04-20].
- [10] Mederski WWKR, Wendel PL, Wopssyk M. Practical and efficient processes for the preparation of 4-(4-aminophenyl) morpholin-3-ones on a larger scale: precursor of factor Xa inhibitors[J]. *Heterocycles*,2007,**74**(1):437-445.
- [11] Kimura M, Masuda T, Yamada K, et al. Efficient asymmetric syntheses, determination of absolute configurations and biological activities of 1-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-4-[2-hydroxy-3-(phenylamino)propyl]piperazine as a novel potent dopamine uptake inhibitor in the central nervous system[J]. *Bioorg Med Chem*,2004,**12**(11):3 069-3 078.
- [12] Christian H, Georg R, Jean-Philippe S, et al. Oxazolidinyl antibiotics: WO,2010/041218A2[P]. 2010-04-12 [2013-04-20].
- [13] Keglevich G, Bálint E, Karsai E, et al. Chemoselectivity in the microwave-assisted solvent-free solid-liquid phase benzylation of phenols: O-versus C-alkylation[J]. *Tetrahedron Lett*,2008,**49**(34):5 039-5 042.