

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 271/10 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610050996.2

[43] 公开日 2006年8月30日

[11] 公开号 CN 1824657A

[22] 申请日 2006.4.5

[21] 申请号 200610050996.2

[71] 申请人 贵州大学

地址 550025 贵州省贵阳市花溪区贵州大学
科技处

[72] 发明人 李黔柱 宋宝安 陈江 杨松
陈卓 许瑞卿 金林红 刘刚
薛伟 胡德禹

[74] 专利代理机构 贵阳东圣专利商标事务有限公司
代理人 徐逸心

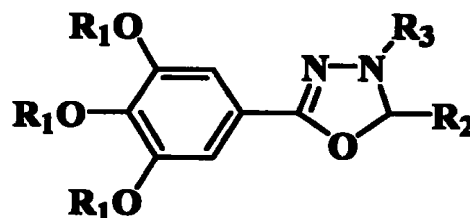
权利要求书 3 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

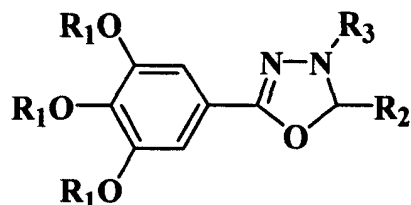
3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑衍生物及制备方法和用途

[57] 摘要

本发明公开了一种抗肿瘤作用的药物——3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑类衍生物及制备方法和生物活性，是由上述通式表示的化合物及其制备方法。通式中 R_1 、 R_2 、 R_3 如说明书中所定义。本发明介绍了以 3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼、芳香醛、酸酐为原料，以甲醇、乙醇、异丙醇、无水乙醇、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、二甲亚砜、环己烷、正己烷或其混合物为溶剂，经二步合成 3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑类衍生物。本发明部分化合物对人体前列腺癌细胞 PC3 有较好的抑制活性，在实验用药浓度为 $5 \mu\text{g/mL}$ 时，部分化合物对 PC3 细胞的抑制率可达 90% 以上。



1、一种具有抗肿瘤活性的化合物，其特征是所述化合物是 3-取代-2-芳基取代-5-(3, 4, 5-三烷氧基苯基)-1, 3, 4-噁二唑类衍生物，其中所述化合物具有下列通式：



其中

R_1 为 C1-6 烷基；

R_2 为 C5-14 的芳香环基团、含有 1 或多个选自 N、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 C5-14 杂芳环基团，并且上述环状基团上可被 1 个或多个独立选自下列取代基的基团所取代：(1)羟基，(2)卤原子，(3)腈基，(4)硝基，(5) C1-6 烷基、C2-6 链烯基或 C2-6 链炔基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代，(6) C1-6 烷氧基、C2-6 链烯氧基或 C2-6 链炔氧基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代，(7) C1-6 烷硫基、C2-6 链烯硫基或 C2-6 链炔硫基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代，(8) 被取代的羰基，所述取代基选自(i) C1-6 烷基，(ii) 氨基，(iii) C1-6 烷基氨基，(iv) C1-6 烷基氧基，(v) C1-6 烷基硫基，(vi) C3-8 环烷基，(9) 可被 1 或 2 各取代基取代的氨基，所述取代基选自 (i) C1-6 烷基，(ii) C2-6 链烯基，(iii) C2-6 链炔基，(iv) C1-6 烷基磺酰基，(v) C2-6 链烯基磺酰基，(vi) C2-6 链炔基磺酰基，(vii) C1-6 烷基羰基，(viii) C2-6 链烯基羰基，(ix) C2-6 链炔基羰基，(10) C1-6 烷基磺酰基，(11) C2-6 链烯基磺酰基，(12) C2-6 链炔基磺酰基，(13) C1-6 烷基亚磺酰基，(14) C2-6 链烯基亚磺酰基，(15) C2-6 链炔基亚磺酰基，(16) 甲酰基，(17) C3-8 环烷基或 C3-8 环烯基。

R_3 为被取代的羰基、硫羰基、砜基、亚砜基、磺酰基、亚磺酰基，其中被取代部分取代基选自(i) C1-10 烷基，(ii) 氨基，(iii) C1-10 烷基氨基，(iv) C1-10 烷基氧基，(v) C1-10 烷基硫基，(vi) C3-8 环烷基或 C3-8 环烯基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子、腈基、硝基、羟基、巯基取代基所取代，(vii) 氢，(viii) C3-8 环烷氧基或 C3-8 环烯氧基，其中各基团均

可以被至少一个或多个卤原子、腈基、硝基、羟基、巯基取代基所取代。

2、根据权利要求1所述的化合物，其中 R_1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

3、根据权利要求1所述的化合物，其中 R_2 为苯基、吡咯基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吗啉基、哌嗪基、三嗪基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、嘌呤基、吡嗪基、萘基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基、吲哚基、引唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、喹啉基、异喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、二苯并咪唑基、二苯并嘧啶基、二苯并吡啶基、咔唑基，并且上述环状基团可被1个或多个独立选自下列取代基的基团所取代：(1)卤原子，(2)腈基，(3)硝基，(4) C1-6 烷基、C2-6 链烯基或 C2-6 链炔基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代，(5) C1-6 烷氧基、C2-6 链烯氧基或 C2-6 链炔氧基，其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代。

4、根据权利要求3所述的化合物，其中 R_2 为 2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二甲氧基苯基、4-氯-3-硝基苯基、3,5-二氯苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基。

5、根据权利要求1中的任意一项所述的化合物，通式中 R_3 为乙酰基、丙酰基、异丙酰基、硫代乙酰基、硫代丙酰基、硫代异丙酰基。

6、根据权利要求1-5之一所述的化合物，其特征是部分合成的化合物如下：

- a. 3-乙酰基-2-(2-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- b. 3-乙酰基-2-(3-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- c. 3-乙酰基-2-(4-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- d. 3-乙酰基-2-(2-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- e. 3-乙酰基-2-(3-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- f. 3-乙酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑

- g. 3-乙酰基-2-(3,4-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- h. 3-乙酰基-2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- i. 3-乙酰基-2-(3,4-二氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- j. 3-乙酰基-2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- k. 3-乙酰基-2-(4-氯-3-硝基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- l. 3-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- m. 3-乙酰基-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- n. 3-乙酰基-2-(2,6-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑
- o. 3-乙酰基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑

7、根据权利要求1-6中任意一项所述的化合物用作抗肿瘤作用的药物。

8、根据权利要求1所述的具有抗肿瘤活性的化合物的制备方法，其特征在于以3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼、芳香醛、酸酐为原料，以甲醇、乙醇、异丙醇、无水乙醇、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、二甲亚砜、环己烷、正己烷或其混合物为溶剂，经二步合成：

第一步：取代芳醛-3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼的合成

在带有回流装置的三口园底烧瓶中投入3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼、芳香醛、溶剂，加热回流，0.5-5h反应完毕，即为取代芳醛-3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼。

第二步：3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

将第一步的产物溶于酸酐中，搅拌回流条件下反应0.5-5h，倒入碎冰中，过夜，抽滤，水洗，干燥，粗产品用丙酮-水重结晶，得白色固体，即为3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑。

3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑衍生物及制备方法 and 用途

技术领域

本发明是具有抗肿瘤作用的药物 3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑衍生物及其制备方法。

背景技术

近年来 1,3,4-噁二唑类化合物因具有广泛的生物活性如杀虫、杀菌、抗癌、消炎等,因而备受人们的关注[如文献:1. Chai, B.; Cao, S.; Liu, H. D.; Song, G. H.; Qian X H. *Heterocyclic Communications*, **2002**, 8(6), 601; 2. Hui, X. P.; Chu, C. H.; Zhang, Z. .; Wang, Q.; Zhang, Q. *India J Chem Soc*, **2003**, 41B, 2176. 3. Abdel, K. M.; Mohga, M. E.; Nasser, S. A. *Molecules*, **2003**, 8, 744; 4. Burbuliene, M. M.; Udrenaitė, E.; Gaidelis, P.; Vainlavicius, P. *Polish J Chem*, **2002**, 76, 557; 5. 李黔柱, 宋宝安, 陈江, 刘杰, 杨松, 胡德禹, 金林红, 农药. **2005**, 44(12), 538.]。

另外以没食子酸为原料合成出异黄酮类衍生物已有一些用作抗癌、抗氧化剂的报道。例如:三甲氧喹啉和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰茄呢基胺可治疗心脏病、抗癌及抗溃疡等[文献:1. 赵瑾, 宋金勇. 应用化学 **2003**, 20(1), 95; 2. Sopalvida-Boza, S.; Walizei, G. H.; Rezendo, M. C.; Vasquez, Y.; Mascayano C.; Mejias L. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1933.]。

1998 年陈寒松等人用 5-吡唑甲酸和 5-吡唑甲酰肼, 采用一锅法, 回流 6 小时得两个化合物, 收率为 55%~60%。采用活体小株法作杀菌试验, 结果表明: **1b**(X=Cl, X'=H) 在 0.05% 浓度下对水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*) 的抑制率为 70%。2000 年, 又将吡唑基、烷硫基引入 1,3,4-噁二唑, 合成了新型化合物 **2**, 合成收率为 70%~80%。用多菌灵(Carbendazim)作对照药剂, 在 100ppm 浓度下进行了抑菌活性测试, 结果表明: 取代基改变对化合物生物活性影响较大。其中, 化合物 **2**(R=Me, X=Cl) 对水稻纹枯病 (rice sheath blight) 的抑制率为 80%。[文献: 1. 陈寒松, 李正名. 2,5-二吡唑基-1,3,4-噁二唑的一锅煮法合成及生物活性[J]. 高等学校化学学报, 1998, 19(4): 572-573; 2. Chen H S, Li Z M, Han Y F. *Synthesis and fungicidal*

activity against *Rhizoctonia solani* of 2-alkyl(alkylthio)-5-pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles(thiadiazoles) [J]. *J. Agric Food Chem*, 2000, 48: 5312-5315.]

2004年胡国强等人以烟酸为起始原料,经过酯化,脘化,再与CS₂/KOH作用,闭环合成了5-(吡啶-3-基)1,3,4-噁二唑-2-硫醇。在pH=6及氯乙酸适当过量的条件下,此化合物很容易与氯乙酸在碳酸氢钠的醇溶液中反应,在POCl₃作用下,再与芳酰脘环合得目标化合物。在0.1mg/L药剂浓度下,化合物j(Ar=*p*-CH₃C₆H₄)对金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)的抑制活性与参照药剂诺氟沙星(NF)相当。化合物f(Ar=*m*-O₂NC₆H₄)、i(Ar=4-pyridyl)对格兰氏大肠埃希氏菌(*E.coli*)的抑制活性与诺氟沙星相当。[文献:胡国强,许秋菊,刘宝,等. 2-(3-吡啶)-5-[[5-芳基-1,3,4-噁二唑-2-基]亚甲基]硫代)-1,3,4-噁二唑的合成及抗菌活性[J]. *药学学报*, 2004, 39(4): 263-265.]

2000年El-masry等合成了含苯并咪唑母核的1,3,4-噁二唑新化合物,合成收率为86%。用滤纸片法(disk diffusion method)进行了抑菌活性测试。结果表明:在600μg/disk时,新化合物对金黄色葡萄球菌(*B.cereus*)的抑制率与对照药氨苄青霉素(Ampicilline)、庆大霉素(Gentamycine)相当,抑菌直径大于12毫米。[文献: Afaf H, Fahmy H H, Ali Abdelwahed S H. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives [J]. *Molecules*, 2000, 5: 1429-1438]

2002年Maslat等以二酰脘化合物为起始原料,在氢氧化钾的乙醇溶液中与二硫化碳作用,生成含双噁二唑环的新化合物,其在450μg/ml浓度下进行了抑菌活性测试,结果表明:此化合物对枯草杆菌(*B.subtilis*)、白色念珠菌(*C.albicans*)有活性,对格兰氏大肠埃希氏菌(*E.coli*)无活性。[文献: Ahmed O Maslat, Mahmud Abussaud, Hasan Tashtoush, et al. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives [J]. *Pol.J.Pharmacol*, 2002, 54: 55-59]

2003年khan等分别以水杨醛、1,3-苯二酚为起始原料,经两条路线合成了含吡喃酮的1,3,4-噁二唑新化合物。目标化合物的合成收率为40%~60%。采用管碟法(cup-plate method)在100μg/ml浓度下进行了抑菌活性测试,结果表明:部分化合物对格兰氏大肠埃希氏菌(*E.coli*)有较强的活性,抑菌直径为18~19mm(对照药Norfloxacin为28mm)。[Khan M S Y, Akhtar M. Synthesis of some new 2, 5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological activity [J]. *Indian Journal of Chemistry*, 42B (4): 900-904]

Yan Zhang等从1,2,3-三唑甲酰脘出发,在水相(不加PTC)中合成了系列含1,2,3-三唑环的1,3,4-噁二唑类化合物,合成收率为72%~75%。采用

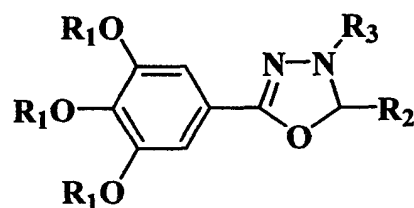
管碟法(cup-plate method), 在 100 μ g/mL 浓度下进行了抑菌活性测试。结果表明: 对格兰氏大肠埃希氏菌(*E.coli*), 两个化合物的抑菌直径大于 17mm; 对铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*), 四个化合物的抑菌直径大于 17mm; 对金黄色葡萄球菌(*S.aureus*), 一个化合物的抑菌直径大于 17mm。[文献: Zhang Y, Qiao R Z, Xu P F, et al. Synthesis and antibacterial activities of 2-(1-aryl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives [J]. Journal of the Chinese Chemical Society, 2002, 49: 369-373]

Sandeep Jain 等设计合成了系列 2-位为芳甲酰硫代的 1,3,4-噁二唑化合物, 合成收率为 81%~85%。以诺氟沙星(Norfloxacin)为对照, 目标化合物对大肠埃希氏菌(*E.coli*), 痢疾志贺菌(*S.dysenteriae*)、金黄色葡萄球菌(*S.aureas*)和枯草杆菌(*B.subtilis*)进行了抑菌活性测试, 结果表明: 其中一化合物具有较好抑菌活性。[文献: Sandeep Jain, Pradeep Mishra. Synthesis and antibacterial activity of 5-aryl-2-acyl thio-1,3,4-oxadiazoles [J]. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2004, 13 : April-June : 307-310]

近年来, 发明者研究小组为了寻找高效抗癌活性新化合物, 以原有没食子酸衍生化的合成为工作基础, 分子中引入噁二唑基团, 设计与合成了 3-取代-2-芳基取代-5-(3, 4, 5-三烷氧基苯基)-1, 3, 4-噁二唑类化合物, 开展具有抗癌活性杂环新化合物设计、合成与生物筛选。

发明内容

以原有的工作为基础, 衍生设计和合成一类新型 3-取代-2-芳基取代-5-(3, 4, 5-三烷氧基苯基)-1, 3, 4-噁二唑类化合物, 进行抗癌药物创制研究。其结构通式如下:



(I)

式中

R₁ 为 C1-6 烷基;

R₂ 为 C5-14 的芳香环基团、含有 1 或多个选自 N、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 C5-14 杂芳环基团, 并且上述环状基团上可被 1 个或多个独立选自下列取代基的基团所取代: (1)羟基,(2)卤原子, (3)腈基, (4)硝基, (5) C1-6 烷基、C2-6 链烯基或 C2-6 链炔基, 其中各基团均可以被至少一

个或多个卤原子取代基所取代, (6)C1-6 烷氧基、C2-6 链烯氧基或 C2-6 链炔氧基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代, (7) C1-6 烷硫基、C2-6 链烯硫基或 C2-6 炔硫基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代, (8) 被取代的羰基, 所述取代基选自(i)C1-6 烷基, (ii)氨基, (iii)C1-6 烷基氨基, (iv) C1-6 烷基氧基, (v) C1-6 烷基硫基, (vi)C3-8 环烷基, (9) 可被 1 或 2 各取代基取代的氨基, 所述取代基选自 (i) C1-6 烷基, (ii)C2-6 链烯基, (iii) C2-6 链炔基, (iv)C1-6 烷基磺酰基, (v)C2-6 链烯基磺酰基, (vi)C2-6 链炔基磺酰基, (vii)C1-6 烷基羰基, (viii)C2-6 链烯基羰基(ix)C2-6 链炔基羰基, (10) C1-6 烷基磺酰基, (11) C2-6 链烯基磺酰基, (12) C2-6 链炔基磺酰基, (13)C1-6 烷基亚磺酰基, (14)C2-6 链烯基亚磺酰基, (15) C2-6 链炔基亚磺酰基, (16) 甲酰基, (17)C3-8 环烷基或 C3-8 环烯基。

R_3 为被取代的羰基、硫羰基、砜基、亚砜基、磺酰基、亚磺酰基, 其中被取代部分取代基选自(i)C1-10 烷基, (ii)氨基, (iii)C1-10 烷基氨基, (iv) C1-10 烷基氧基, (v) C1-10 烷基硫基, (vi)C3-8 环烷基或 C3-8 环烯基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子、腈基、硝基、羟基、巯基取代基所取代, (vii)氢, (viii) C3-8 环烷氧基或 C3-8 环烯氧基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子、腈基、硝基、羟基、巯基取代基所取代。

以上所述的一种用于抗肿瘤作用的药物, 其化合物通式中 R_1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

以上所述的一种用于抗肿瘤作用的药物, 其化合物通式中 R_2 为苯基、吡咯基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吗啉基、哌嗪基、三嗪基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、嘌呤基、吡嗪基、萘基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、蔡啶基、吲哚基、引唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、喹啉基、异喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、二苯并咪唑基、二苯并嘧啶基、二苯并吡啶基、咔唑基, 并且上述环状基团可被 1 个或多个独立选自下列取代基的基团所取代: (1)卤原子, (2) 腈基, (3) 硝基, (4) C1-6 烷基、C2-6 链烯基或 C2-6 链炔基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代, (5)C1-6 烷氧基、C2-6 链烯氧基或 C2-6 链炔氧基, 其中各基团均可以被至少一个或多个卤原子取代基所取代。

以上所述的一种用于抗肿瘤作用的药物, 其化合物通式中 R_2 为 2-氟苯

基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二甲氧基苯基、4-氯-3-硝基苯基、3,5-二氯苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基。

以上所述的一种用于抗肿瘤作用的药物，其化合物通式中 R_3 为乙酰基、丙酰基、异丙酰基、硫代乙酰基、硫代丙酰基、硫代异丙酰基。

本发明内容中，C1-6 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、异己基、叔己基、新己基。

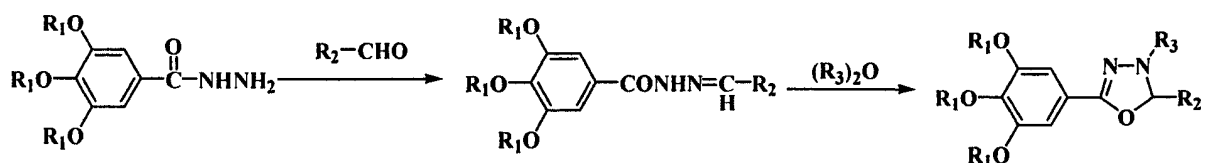
本发明内容中，C2-6 链烯基可为乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基（双键在 1 位、2 位或 3 位）、异丁烯基（双键在 1 位或 2 位）、戊烯基（双键在 1 位、2 位、3 位或 4 位）、异戊烯基（双键在 1 位、2 位或 3 位）、新戊烯基（双键在 1 位或 2 位）、己烯基（双键在 1 位、2 位、3 位、4 位或 5 位）、异己烯基（双键在 1 位、2 位、3 位或 4 位）、新己烯基（双键在 1 位、2 位或 3 位）。

本发明内容中，C2-6 链炔基可为乙炔基、丙炔基、炔丙基、丁炔基（叁键在 1 位、2 位或 3 位）、异丁炔基（叁键在 1 位或 2 位）、戊炔基（叁键在 1 位、2 位、3 位或 4 位）、异戊炔基（叁键在 1 位、2 位或 3 位）、新戊炔基（叁键在 1 位或 2 位）、己炔基（叁键在 1 位、2 位、3 位、4 位或 5 位）、异己炔基（叁键在 1 位、2 位、3 位或 4 位）、新己炔基（叁键在 1 位、2 位或 3 位）。

本发明内容中，卤原子可为氟、氯、溴、碘。

本发明内容中，可为一种药物组合物，其特征在于包含有效量的式 (I) 化合物，其用途是作为活性成分也可作为治疗和预防各种良性或恶性肿瘤。其中所述肿瘤包括前列腺癌、白血病、皮肤癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、淋巴癌、大肠癌、鼻咽癌、口腔癌，其中特别是指前列腺癌、胃癌和乳腺癌。

本发明是以 3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼、芳香醛、酸酐为原料，经二步合成，合成路线如下：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 如前所述，反应溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、无水乙醇、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、二甲亚砜、环己

烷、正己烷或其混合物。

第一步：取代芳醛-3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼的合成

在带有回流装置的三口园底烧瓶中投入 3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼、芳香醛、溶剂，加热回流，0.5-5h 反应完毕，即为取代芳醛-3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼。

本步骤适用于所有上述取代芳醛-3,4,5-三烷氧基苯甲酰肼的合成。

第二步：3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

将第一步的产物溶于酸酐中，搅拌回流条件下反应 0.5-5h，倒入碎冰中，过夜，抽滤，水洗，干燥，粗产品用丙酮-水重结晶，得白色固体，即为 3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑。

本步骤适用于所有上述 3-取代-2-芳基取代-5-(3,4,5-三烷氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成。

具体实施方式

实施例一、3-乙酰基-2-(2-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成（化合物编号为 a）

(1) 2-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

在带有回流装置的 50 mL 三口园底烧瓶中投入 3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼 2 mmol 和 10 mL 无水乙醇，搅拌，加热，当全部溶解后加入 2mmol 2-氟苯甲醛，加热回流 30min，冷却后抽滤，乙醇~DMF 重结晶，得到中间体 2-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼：无色晶体，产率 81.4%，m.p. 173~174 °C；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.722 (s, 3H, OCH₃), 3.860 (s, 6H, 2OCH₃), 7.250 ~ 7.973 (m, 6H, Ar-H), 8.705 (s, 1H, N=CH), 11.847 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 162.8, 162.3, 153.9, 140.8, 132.3, 128.5, 126.6, 125.3, 122.2, 116.4, 105.5, 60.4, 56.4; IR (KBr) ν: 3200, 3040, 1645, 1558, 1120 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₇FN₂O₄: C 61.44, H 5.16, N 8.43; found C 61.22, H 5.14, N 8.36.

(2) 3-乙酰基-2-(2-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

将第一步的产物 1mmol，加入 5mL 乙酸酐，搅拌回流条件下反应 2h，倒入碎冰中，过夜，抽滤，水洗，干燥，粗产品用丙酮-水重结晶，得白色固体，即为 3-乙酰基-2-(2-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑：白色固体，产率 71.5%，m.p. 138~140 °C；¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ:2.253 (s, 1H, CH₃), 3.775 (s, 3H, OCH₃), 3.858 (s, 6H, 2OCH₃), 7.134 (s, 1H, CH),

7.194~7.522 (m, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 167.4, 155.6, 142.1, 132.9, 132.8, 130.0, 129.9, 125.4, 125.4, 124.9, 124.8, 120.4, 116.8, 104.8, 89.3, 21.2; IR (KBr) ν : 3010, 1658, 1581, 977 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$: C 60.96, H 5.12, N 7.48; found C 60.74, H 4.95, N 7.37.

实施例二、3-乙酰基-2-(3-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成 (化合物编号为 b)

(1) 3-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成, 仅把2-氟苯甲醛换为3-氟苯甲醛, 得到中间体3-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼: 无色晶体, 产率69.4%, m.p. 147~149 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 3.720 (s, 3H, OCH_3), 3.856 (s, 6H, 2OCH_3), 7.234~7.582 (m, 6H, Ar-H), 8.465 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.833 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.6, 152.7, 146.3, 140.5, 136.9, 136.8, 131.0, 130.9, 128.3, 123.4, 116.9, 116.7, 113.1, 112.8, 105.2, 60.1, 56.0; IR (KBr) ν : 3184, 3024, 1645, 1568, 1120 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: C 61.44, H 5.16, N 8.43; found C 61.30, H 5.13, N 8.34.

(2) 3-乙酰基-2-(3-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成, 得到3-乙酰基-2-(3-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑: 白色固体, 产率62.9%, m.p. 140~141 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.266 (s, 1H, CH_3), 3.709 (s, 3H, OCH_3), 3.814 (s, 6H, 2OCH_3), 7.061 (s, 1H, CH), 7.183~7.504 (m, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 166.9, 154.5, 140.6, 139.2, 139.2, 131.1, 122.7, 119.0, 116.9, 116.7, 113.8, 113.5, 103.8, 91.0, 60.2, 56.0, 21.2; IR (KBr) ν : 3001, 1664, 1583, 1006 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$: C 60.96, H 5.12, N 7.48; found C 61.09, H 5.12, N 7.46.

实施例三、3-乙酰基-2-(4-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成 (化合物编号为 c)

(1) 4-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成, 仅把2-氟苯甲醛换为4-氟苯甲醛, 得到中间体4-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼: 无色晶体, 产率71.4%, m.p. 179~181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.769 (s, 3H, OCH_3), 3.864 (s, 6H, 2OCH_3), 7.157~7.791 (m, 6H, Ar-H), 8.461 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.247 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 165.7, 163.2, 154.1, 147.1, 132.1, 130.1, 130.0, 129.5, 116.5, 116.3, 105.9, 60.5, 56.4; IR (KBr) ν : 3200, 3010, 1643, 1546,

1128 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: C 61.44, H 5.16, N 8.43; found C 61.21, H 5.03, N 8.33.

(2) 3-乙酰基-2-(4-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(4-氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率67.5%, m.p. 134~136 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.253 (s, 3H, CH_3), 3.709 (s, 3H, OCH_3), 3.810 (s, 6H, 2OCH_3), 7.052 (s, 1H, CH), 7.173~7.541 (m, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.7, 154.5, 153.2, 140.6, 133.0, 129.1, 129.0, 119.0, 115.9, 115.6, 103.8, 91.3, 60.2, 56.0, 21.2; IR (KBr) ν : 3064, 1660, 1585, 1004 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$: C 60.96, H 5.12, N 7.48; found C 60.82, H 5.14, N 7.45.

实施例四、3-乙酰基-2-(2-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为d)

(1) 2-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为2-三氟甲基苯甲醛,得到中间体2-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺:无色晶体,产率81.3%, m.p. 214~216 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.777 (s, 3H, OCH_3), 3.867 (s, 6H, 2OCH_3), 7.331~8.319 (m, 6H, Ar-H), 8.777 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.547 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 154.2, 143.3, 133.5, 133.3, 130.6, 129.2, 128.5, 128.2, 127.9, 126.6, 126.5, 123.9, 106.1, 60.5, 56.5; IR (KBr) ν : 3180, 3040, 1647, 1548, 1124 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C 56.55, H 4.48, N 7.33; found C 56.52, H 4.22, N 7.30.

(2) 3-乙酰基-2-(2-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(2-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率66.5%, m.p. 226~227 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.317 (s, 3H, CH_3), 3.762 (s, 3H, OCH_3), 3.845 (s, 6H, 2OCH_3), 7.107 (s, 1H, CH), 7.402~7.874 (m, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.7, 155.4, 154.5, 135.7, 134.0, 131.1, 128.5, 127.2, 127.1, 126.4, 126.2, 104.9, 89.6, 60.6, 56.4, 21.2; IR (KBr) ν : 3010, 1662, 1583, 983 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: C 56.60, H 4.51, N 6.60; found C 56.43, H 4.30, N 6.51.

实施例五、3-乙酰基-2-(3-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为e)

(1) 3-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为3-三氟甲基苯甲醛,得到中间体3-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲:无色晶体,产率63.0%, m.p. 190~191 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.772 (s, 3H, OCH₃), 3.868 (s, 6H, 2OCH₃), 7.336~8.049 (m, 6H, Ar-H), 8.572 (s, 1H, N=CH), 11.447 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 154.1, 146.5, 136.8, 131.5, 131.1, 130.5, 129.3, 127.0, 126.3, 124.1, 106.0, 60.5, 56.0; IR (KBr) ν : 3180, 3010, 1647, 1558, 1124 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₈H₁₇F₃N₂O₄: C 56.55, H 4.48, N 7.33; found C 56.51, H 4.24, N 7.23.

(2) 3-乙酰基-2-(3-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(3-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率57.5%, m.p. 119~120 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.269 (s, 3H, CH₃), 3.711 (s, 3H, OCH₃), 3.815 (s, 6H, 2OCH₃), 7.074 (s, 1H, CH), 7.288~7.859 (m, 6H, Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 167.0, 154.6, 153.2, 140.6, 137.9, 130.7, 130.3, 126.7, 123.6, 118.9, 109.3, 103.8, 91.1, 60.2, 56.1, 21.2; IR (KBr) ν : 3001, 1664, 1583, 999 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₂₀H₁₉F₃N₂O₅: C 56.60, H 4.51, N 6.60; found C 56.87, H 4.38, N 6.64.

实施例六、3-乙酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为f)

(1) 4-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为4-三氟甲基苯甲醛,得到中间体4-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲:无色晶体,产率77.9%, m.p. 200~202 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.776 (s, 3H, OCH₃), 3.872 (s, 6H, 2OCH₃), 7.320~7.945 (m, 6H, Ar-H), 8.549 (s, 1H, N=CH), 11.447 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 162.4, 154.2, 146.5, 139.5, 131.6, 131.2, 129.3, 129.3, 128.4, 126.4, 126.4, 126.3, 123.7, 106.1, 60.5, 56.5; IR (KBr) ν : 3221, 3010, 1649, 1543, 1120 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₈H₁₇F₃N₂O₄: C 56.55, H 4.48, N 7.33; found C 56.41, H 4.29, N 7.27.

(2) 3-乙酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率59.4%, m.p. 120~122 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.069 (s, 3H, CH₃), 3.714 (s, 3H, OCH₃), 3.814 (s, 6H, 2OCH₃), 7.073 (s, 1H, CH), 7.273~7.829 (m, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 166.9, 154.6, 153.2, 140.8, 140.6, 127.7, 125.9, 125.8, 118.9, 103.8, 91.0, 60.2, 56.0, 21.2; IR (KBr) ν : 3010, 1660, 1581, 999 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₂₀H₁₉F₃N₂O₅: C 56.60, H 4.51, N 6.60; found C 56.96, H 4.51, N 6.58.

实施例七、3-乙酰基-2-(3,4-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成 (化合物编号为 g)

(1) 3,4-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为3,4-二氯苯甲醛,得到中间体3,4-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:无色晶体,产率67.0%, m.p. 193~194 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.538 (s, 3H, OCH₃), 3.895 (s, 6H, 2OCH₃), 7.191~7.795 (m, 5H, Ar-H), 8.229 (s, 1H, N=CH), 10.955 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 164.4, 152.8, 146.2, 141.1, 134.0, 133.8, 130.4, 128.9, 127.4, 126.2, 104.9, 60.7, 56.0; IR (KBr) ν : 3170, 3003, 1651, 1566, 1121 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₄: C 53.28, H 4.21, N 7.31; found C 53.55, H 4.23, N 7.37.

(2) 3-乙酰基-2-(3,4-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(3,4-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率58.8%, m.p. 157~159 °C; ^1H NMR (CDCl₃- d_1) δ : 2.372 (s, 3H, CH₃), 3.911 (s, 3H, OCH₃), 3.919 (s, 6H, 2OCH₃), 6.998 (s, 1H, CH), 7.098~7.566 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.0, 155.6, 153.5, 141.3, 136.5, 134.3, 133.2, 130.9, 128.7, 126.1, 119.1, 104.2, 91.1, 61.1, 56.4, 21.5; IR (KBr) ν : 3080, 1660, 1587, 997 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₅: C 53.61, H 4.27, N 6.59; found C 53.57, H 4.20, N 6.58.

实施例八、3-乙酰基-2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成 (化合物编号为 h)

(1) 2,5-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为2,5-二甲氧基苯甲醛,得到中间体2,5-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:淡黄色固体,产率63.2%, m.p. 216~218 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.734 (s, 3H, OCH₃), 3.768 (s, 3H, OCH₃), 3.829 (s, 3H, OCH₃), 3.871 (s, 6H, 2OCH₃), 7.191~7.795 (m, 5H, Ar-H), 8.229 (s, 1H, N=CH), 11.773 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR

(DMSO- d_6) δ : 162.8, 153.7, 153.2, 152.8, 143.4, 140.9, 128.7, 123.3, 118.2, 113.8, 109.7, 105.6, 60.6, 56.6, 56.5; IR (KBr) ν : 3170, 3003, 1651, 1566, 1126 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C 60.95, H 5.92, N, 7.48; found C 60.96, H 5.90, N 7.60.

(2) 3-乙酰基-2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到 3-乙酰基-2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:淡黄色固体,产率 60.0%, m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.383 (s, 3H, CH_3), 3.734 (s, 3H, OCH_3), 3.768 (s, 3H, OCH_3), 3.829 (s, 3H, OCH_3), 3.871 (s, 6H, 2OCH_3), 6.863 ~ 7.324 (m, 6H, CH and Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 167.4, 155.7, 153.7, 153.3, 152.0, 140.9, 140.2, 125.0, 120.0, 115.8, 113.9, 113.4, 112.9, 89.1, 61.0, 56.6, 56.3, 55.8, 21.5; IR (KBr) ν : 3020, 1662, 1583, 979 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C 60.57, H 5.81, N 6.73; found C 60.48, H 5.74, N 6.67.

实施例九、3-乙酰基-2-(3,4-二氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为 i)

(1) 3,4-二氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把 2-氟苯甲醛换为 3,4-二氟苯甲醛,得到中间体 3,4-二氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:淡黄色固体,产率 85.6%, m.p. 172~174 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.819 (s, 3H, OCH_3), 3.876 (s, 6H, 2OCH_3), 7.025~7.407 (m, 5H, Ar-H), 8.343 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.012 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 164.7, 141.5, 130.9, 127.4, 124.2, 117.4, 117.2, 115.3, 115.1, 105.1, 60.8, 56.0; IR (KBr) ν : 3207, 3020, 1643, 1554, 1128 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C 58.28, H 4.60, N, 8.00; found C 58.26, H 4.41, N, 8.06.

(2) 3-乙酰基-2-(3,4-二氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到 3-乙酰基-2-(3,4-二氟苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:白色固体,产率 68.0%, m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.368 (s, 3H, CH_3), 3.848 (s, 3H, OCH_3), 3.917 (s, 6H, 2OCH_3), 7.014 (s, 1H, CH), 7.064 ~ 7.266 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.0, 155.6, 153.5, 153.2, 141.6, 133.4, 123.2, 119.2, 117.8, 117.7, 116.0, 115.9, 104.6, 104.2, 91.1, 61.1, 56.4, 21.5; IR (KBr) ν : 3045, 1660, 1587, 993 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: C 58.16, H 4.62, N 7.14; found C 58.33, H

4.71, N 7.07.

实施例十、3-乙酰基-2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为j)

(1) 2,3-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为2,3-二甲氧基苯甲醛,得到中间体2,3-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:无色晶体,产率80.1%, m.p. 204~207 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.818 (s, 3H, OCH₃), 3.849 (s, 6H, 2OCH₃), 3.878 (s, 6H, 2OCH₃), 6.882~7.670 (m, 5H, Ar-H), 8.574 (s, 1H, N=CH), 11.012 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 164.2, 152.8, 152.3, 148.2, 144.4, 140.8, 127.9, 127.4, 124.4, 118.1, 113.8, 104.8, 61.4, 60.7, 56.0, 55.5; IR (KBr) ν : 3180, 1645, 1571, 1126 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₉H₂₂N₂O₆: C 60.95, H 5.92, N, 7.48; found C 60.95, H 5.74, N 7.57.

(2) 3-乙酰基-2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:淡黄色固体,产率60.0%, m.p. 154~156 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.376 (s, 3H, CH₃), 3.450 (s, 3H, OCH₃), 3.772 (s, 3H, OCH₃), 3.813 (s, 3H, OCH₃), 3.849 (s, 6H, 2OCH₃), 6.930 ~ 7.291 (m, 6H, CH and Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 167.3, 155.8, 153.3, 152.9, 147.7, 129.9, 124.4, 120.0, 119.4, 114.1, 104.6, 104.1, 89.4, 61.6, 56.3, 55.9, 21.5; IR (KBr) ν : 3045, 1662, 1579, 983 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₂₁H₂₄N₂O₇: C 60.57, H 5.81, N 6.73; found C 60.55, H 5.98, N 6.74.

实施例十一、3-乙酰基-2-(4-氯-3-硝基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为k)

(1) 4-氯-3-硝基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为4-氯-3-硝基苯甲醛,得到中间体4-氯-3-硝基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:淡黄色固体,产率81.3%, m.p. 214~216 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.818(s, 3H, OCH₃), 3.849 (s, 6H, 2OCH₃), 6.882~7.670 (m, 5H, Ar-H), 8.574 (s, 1H, N=CH), 11.012 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 164.5, 152.9, 147.9, 144.4, 140.8, 131.3, 132.1, 130.9, 127.8, 127.4, 124.2, 105.0, 60.7, 56.0; IR (KBr) ν : 3180, 1645), 1571, 1126 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₇H₁₆ClN₃O₆: C 51.85, H 4.10, N 10.67; found C 51.96, H 4.23, N 10.70.

(2) 3-乙酰基-2-(4-氯-3-硝基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-

噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(4-氯-3-硝基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:淡黄色固体,产率57.4%,m.p.176~177 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.378 (s, 3H, CH₃), 3.917 (s, 3H, OCH₃), 3.925 (s, 6H, 2OCH₃), 7.079 (s, 1H, CH), 7.101~7.996 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 168.3, 155.6, 153.4, 148.1, 141.5, 136.8, 132.5, 131.5, 128.6, 124.0, 118.8, 104.2, 90.4, 61.1, 56.4, 21.5; IR (KBr) ν : 3140, 1656, 1587, 997 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₉H₁₈ClN₃O₇: C 52.36, H 4.16, N 9.64; found C 52.35, H 4.11, N 9.92.

实施例十二、3-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为1)

(1) 3,5-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为3,5-二氯苯甲醛,得到中间体3,5-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:无色晶体,产率94.7%,m.p.224~226 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.898 (s, 3H, OCH₃) 3.919 (s, 6H, 2OCH₃), 7.091~7.600 (m, 5H, Ar-H), 8.374 (s, 1H, N=CH), 11.512 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 163.3, 153.2, 145.0, 141.1, 138.5, 135.1, 129.6, 128.5, 125.8, 105.7, 60.6, 56.6; IR (KBr) ν : 3172, 3007, 1649, 1583, 1128 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₄: C 53.28, H 4.21, N 7.31; found C 53.20, H 4.51, N 7.34.

(2) 3-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:无色晶体,产率70.5%,m.p.169~170 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.384 (s, 3H, CH₃), 3.913 (s, 3H, OCH₃), 3.923 (s, 6H, 2OCH₃), 6.979 (s, 1H, CH), 7.102 ~ 7.385 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 168.1, 155.6, 153.5, 141.3, 139.5, 135.6, 130.1, 125.3, 119.0, 104.2, 90.9, 61.1, 56.3, 21.5; IR (KBr) ν : 3078, 1664, 1585, 1010 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₅: C 53.66, H 4.27, N 6.59; found C 53.59, H 4.17, N 6.53.

实施例十三、3-乙酰基-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为m)

(1) 2,4-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为2,4-二甲氧基苯甲

醛, 得到中间体 2,4-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲: 淡黄色固体, 产率 70.0%, m.p. 206~208 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.840 (s, 3H, OCH₃), 3.888 (s, 6H, 2OCH₃), 3.917 (s, 6H, 2OCH₃), 6.418~7.270 (m, 5H, Ar-H), 8.039 (s, 1H, N=CH), 11.561 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 163.0, 159.6, 153.1, 143.6, 140.7, 128.9, 127.2, 115.5, 106.9, 105.5, 98.7, 60.6, 56.5, 56.2, 55.9; IR (KBr) ν : 3176, 3001, 1643, 1583, 1128 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₉H₂₂N₂O₆: C 60.95, H 5.92, N, 7.48; found C 61.07, H 6.06, N 7.55.

(2) 3-乙酰基-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成, 得到 3-乙酰基-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑: 白色固体, 产率 72.0%, m.p. 172~175 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.369 (s, 3H, CH₃), 3.728 (s, 3H, OCH₃), 3.827 (s, 3H, OCH₃), 3.866 (s, 9H, 3OCH₃), 6.448 ~ 7.276 (m, 6H, CH and Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 167.3, 162.4, 159.0, 155.7, 153.3, 130.8, 129.2, 120.2, 116.7, 105.7, 104.6, 104.1, 90.0, 89.6, 61.0, 56.3, 55.8, 21.6; IR (KBr) ν : 3060, 1660, 1585, 979 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₂₁H₂₄N₂O₇: C 60.57, H 5.81, N 6.73; found C 60.60, H 5.81, N 6.71.

实施例十四、3-乙酰基-2-(2,6-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成 (化合物编号为 n)

(1) 2,6-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲的合成

如实施例一(1)方法和条件合成, 仅把 2-氟苯甲醛换为 2,6-二氯苯甲醛, 得到中间体 2,6-二氯苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲: 无色晶体, 产率 80.0%, m.p. 232~234 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.902 (s, 3H, OCH₃), 3.933 (s, 6H, 2OCH₃), 7.261~7.437 (m, 5H, Ar-H), 8.474 (s, 1H, N=CH), 11.583 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 163.5, 152.7, 147.9, 143.4, 142.8, 134.7, 130.1, 128.3, 128.2, 127.5, 127.2, 104.9, 60.4, 55.8; IR (KBr) ν : 3194, 3068, 1651, 1544, 1126 cm^{-1} ; Anal. calcd for C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₄: C 53.28, H 4.21, N 7.31; found C 53.33, H 4.42, N 7.27.

(2) 3-乙酰基-2-(2,6-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成, 得到 3-乙酰基-2-(2,6-二氯苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑: 白色固体, 产率 78.3%, m.p. 211-213 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.384 (s, 3H, CH₃), 3.906 (s, 3H, OCH₃), 3.912 (s, 6H, 2OCH₃), 7.104 (s, 1H, CH), 7.251 ~ 7.691 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR

(DMSO- d_6) δ : 167.4, 155.3, 153.4, 141.0, 136.1, 131.2, 129.5, 119.5, 104.1, 89.4, 61.0, 56.3, 21.3; IR (KBr) ν : 3078, 1656, 1583, 997 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: C 53.66, H 4.27, N 6.59; found C 53.53, H 4.21, N 6.48.

实施例十五、3-乙酰基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成(化合物编号为 o)

(1) 3,4,5-三甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的合成

如实施例一(1)方法和条件合成,仅把2-氟苯甲醛换为3,4,5-三甲氧基苯甲醛,得到中间体3,4,5-三甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼:白色固体,产率80.0%, m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.717 (s, 3H, OCH_3), 3.734 (s, 3H, OCH_3), 3.847 (s, 6H, OCH_3), 3.869 (s, 6H, 2OCH_3), 7.261~7.437 (m, 4H, Ar-H), 8.474 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.745 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 163.1, 153.7, 153.2, 148.4, 140.9, 139.7, 130.3, 128.9, 105.6, 104.8, 60.6, 56.5, 56.4; IR (KBr) ν : 3200, 1641, 1577, 1122 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C 59.40, H 5.98, N 6.93; found C 59.30, H 6.02, N 6.92.

(2) 3-乙酰基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

如实施例一(2)方法和条件合成,得到3-乙酰基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑:无色晶体,产率67.3%, m.p. 124~126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.398 (s, 3H, CH_3), 3.717 (s, 3H, OCH_3), 3.734 (s, 3H, OCH_3), 3.847 (s, 6H, 2OCH_3), 3.869 (s, 6H, 2OCH_3), 6.707~7.136 (m, 5H, CH and Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.0, 155.6, 153.6, 153.4, 141.1, 139.3, 131.8, 119.5, 106.7, 104.4, 103.7, 92.7, 61.0, 60.8, 56.3, 56.2, 21.6; IR (KBr) ν : 3050, 1670, 1597, 1001 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$: C 59.19, H 5.87, N 6.27; found C 59.49, H 5.79, N 6.14.

实施例十六、MTT法测定化合物 I 对前列腺癌细胞株 PC3 细胞 72 小时增殖的抑制实验

MTT 试验方法

将 PC3 细胞接种于 96 孔细胞培养板中,每孔 2200 个细胞,在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , 饱和湿度的条件下培养 24 h,加入含处理因子的 1640 培养基(200 μL /孔),设空白对照和溶媒对照,每组 4 个平行,继续培养 72 h,加入 5 mg/mL MTT 20 μL 培养 4 h,于酶标仪上测定 OD_{570} 值,最后以溶媒对照组作参比计算抑制率。

试验结果

经测试,化合物 I 在药剂浓度 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 PC3 细胞抑制率为 93.9%,

表现出较好的抗癌活性。

实施例十七、MTT法测定化合物 **m** 对前列腺癌细胞株 PC3 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 **m** 在药剂浓度 5 μ g/mL 时对 PC3 细胞抑制率为 92.0%,表现出较好的抗癌活性。

实施例十八、MTT法测定化合物 **n** 对胃癌细胞株 BGC823 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 **n** 在药剂浓度 5 μ g/mL 时对 BGC823 细胞抑制率为 45.8%表现出一定的抗癌活性。

实施例十九、MTT法测定化合物 **a** 的中间体 2-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲对前列腺癌细胞株 PC3 细胞、乳腺癌细胞株 Bcap37 细胞、胃癌细胞株 BGC823 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 **a** 的中间体 2-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲在药剂浓度 1 μ g/mL 时对 PC3、Bcap37、BGC823 细胞抑制率分别为 70.6%、51.6% 和 58.9%,表现出较好的抗癌活性。

实施例二十、MTT法测定化合物 **c** 的中间体 4-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲对前列腺癌细胞株 PC3 细胞、乳腺癌细胞株 Bcap37 细胞、胃癌细胞株 BGC823 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 **c** 的中间体 4-氟苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲在药剂浓度 1 μ g/mL 时对 PC3、Bcap37、BGC823 细胞抑制率分别为 76.0%、50.9% 和 50.2%,表现出较好的抗癌活性。

实施例二十一、MTT法测定化合物 **f** 的中间体 4-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰脲对前列腺癌细胞株 PC3 细胞、乳腺癌细胞株 Bcap37 细胞、胃癌细胞株 BGC823 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 **f** 的中间体 4-三氟甲基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰

腺在药剂浓度 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 PC3、Bcap37、BGC823 细胞抑制率分别为 59.9%、47.4%和 61.8%，表现出较好的抗癌活性。

实施例二十二、MTT 法测定化合物 j 的中间体 2,3-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰腺对前列腺癌细胞株 PC3 细胞 72 小时增殖的抑制实验

试验方法同实施例十六。

试验结果

经测试,化合物 j 的中间体 2,3-二甲氧基苯甲醛-3,4,5-三甲氧基苯甲酰腺在药剂浓度 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 PC3 细胞抑制率为 53.2%，表现出较好的抗癌活性。

本发明实施例辅以说明本发明的技术方案，但实施例的内容并不局限于此。