新型 3,6-二取代三唑并噻二唑衍生物的合成及细胞分裂周期 25B 磷酸酶和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制活性研究

李英俊^{*,a} 李继阳^a 彭立娜^a 高立信^b 靳焜^c
盛丽^b 张楠^a 王思远^a 李佳^{*,b}

(^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

(^b 中国科学院上海药物研究所 国家新药筛选中心 药物研究国家重点实验室 上海 201203)

(^c 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116012)

摘要 以邻苯二胺和一氯乙酸为初始原料, 经多步反应, 合成了一系列新型含苯并咪唑环和芳磺酰基的 3,6-二取代三唑并噻二唑衍生物 **7a~7y**. 利用 ¹H NMR、IR 和元素分析对新的中间体化合物 **3**、**4**、**6** 及目标产物 **7** 进行了结构表征. 对所合成的目标化合物进行了细胞分裂周期 25B 磷酸酶(Cdc25B)和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制活性筛选, 实验结果显示, 部分目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 显示出良好的抑制活性, 其中目标化合物 **7d** 对 Cdc25B 的抑制活性最高[IC₅₀=(7.72±0.73) μg/mL], **7u** 对 PTP1B 的抑制活性最高[IC₅₀=(3.31±0.57) μg/mL]. 值得注意的是, 化合物 **7b**、**7d**、**7l**、**7t** 和 **7u** 对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性. 这些活性的目标化合物是潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 在癌症和糖尿病治疗方面具有很好的应用前景.

关键词 三唑并噻二唑; 苯并咪唑; 芳磺酰基; 合成; Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂

Synthesis and Cell Division Cycle 25B Phosphatase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity Evaluation of Novel 3,6-Disubstituted Triazolothiadiazole Derivatives

Li, Yingjun^{*,a} Li, Jiyang^a Peng, Lina^a Gao, Lixin^b Jin, Kun^c
Sheng, Li^b Zhang, Nan^a Wang, Siyuan^a Li, Jia^{*,b}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b State Key Laboratory of Drug Research, National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)

(^c State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

Abstract A series of new 3,6-disubstituted triazolothiadiazole derivatives **7a~7y** containing benzimidazole and arylsulfonyl moieties have been synthesized by *o*-phenylenediamine and chloroacetic acid as starting materials via multistep reactions. The structures of the intermediates **3**, **4**, **6** and the target compounds **7** were characterized by ¹H NMR, IR spectra and elemental analysis. All synthesized target compounds were screened for their inhibitory activity against cell division cycle 25B phosphatase (Cdc25B) and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B). The results show that some of them display significant inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B. Among them, compound **7d** exhibits the highest inhibitory activity against Cdc25B [IC₅₀=(7.72±0.73) μg/mL] and **7u** exhibits the highest inhibitory activity against PTP1B [IC₅₀=(3.31±0.57) μg/mL]. It is noteworthy that compounds **7b**, **7d**, **7l**, **7t** and **7u** show higher inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B. They can be considered as potential Cdc25B and PTP1B inhibitors, and have great application prospects in the treatment of cancers and diabetes.

Keywords triazolothiadiazole; benzimidazole; arylsulfonyl; synthesis; Cdc25B and PTP1B inhibitors

* Corresponding author. E-mail: chemlab.lnnu@163.com

Received July 20, 2016; revised August 30, 2016; published online October 8, 2016.

Project supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20102126).

辽宁省自然科学基金(No. 20102126)资助项目.

三唑并噻二唑类化合物是一类具有广谱生物活性的稠杂环化合物, 具有抗癌^[1~5]、抗菌^[3,5~8]、抗炎止痛^[9~11]、抗氧化^[6,12]、抑制阿尔茨海默氏症^[13]等活性。通过对三唑并噻二唑母体骨架的 3-位和 6-位进行修饰, 引入新的取代基, 可以合成出新的三唑并噻二唑衍生物。因此, 具有广谱生物活性的三唑并噻二唑已成为药物开发中不可缺少的杂环骨架^[14], 三唑并噻二唑衍生物的合成与生物活性的研究已引起了人们广泛地关注。大量的文献报道显示, 苯并咪唑核的各种取代衍生物具有各种生物活性, 如抗癌、抗糖尿病、抗结核、抗菌、抗病毒和抗氧化等活性^[15]。近年来的研究显示, 在苯并咪唑核的不同位置引入磺酰基后所得到的目标化合物具有多种生物活性, 如抗结核^[16,17]、抗菌^[18]、选择性 CB2 激动剂^[19]、肝脏 X 受体激动剂^[20]等活性。因此, 将磺酰基引入到小分子中已成为药物分子结构改造的重要策略之一, 合理地引入磺酰基可以提高化合物的生物活性、改善小分子的药代动力学性质、降低 hERG 毒性^[21]。

大量研究证实, 在多种人类癌症中细胞分裂周期 25B 磷酸酶(Cdc25B)是过度表达的, 因此, Cdc25B 是抗癌治疗的一个重要靶标。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)已被确认是治疗 2 型糖尿病(T2D)及其并发症的一个治疗靶标^[22]。因此, 设计、合成并开发小分子 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂已经引起了人们广泛的关注。

鉴于上述事实, 为了得到在抗癌和抗糖尿病方面具有潜在应用价值的、选择性的、高活性的、新型的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 并继续进行我们的研究工

作^[23~25], 本文将 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑结构以及芳基分别引入到三唑并噻二唑核的 3-位和 6-位, 合成出一系列新型的含苯并咪唑环和芳磺酰基的三唑并噻二唑衍生物, 并评价它们抑制 Cdc25B 和 PTP1B 的生物活性。分子中同时含有苯并咪唑环和芳磺酰基的三唑并噻二唑类化合物目前尚未见文献报道。目标化合物合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 中间体和目标化合物的合成

1.1.1 中间体化合物 2 的合成

芳磺基在药物化学领域的巨大应用及其独特的生物活性已引起人们对其合成的广泛关注^[26]。在苯并咪唑环的 2-位引入芳磺基制备 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑得到了人们的关注, 近年来已报道了许多有关的合成方法, 如锌介导的串联一锅合成法^[27]、利用四丁基溴化铵(TBAB)为相转移催化剂的无溶剂研磨合成法^[28]、三乙醇胺为溶剂无相转移催化剂的合成法^[26]。

超声波辐射与相转移催化合成法是非常重要的、环境友好的绿色合成方法, 这两种合成方法可以加速许多化学反应速率, 提高产率, 提高安全性并且降低对环境的影响, 近几年已被大量应用于有机合成之中^[29,30]。但利用超声波辐射与固-液相转移催化(SL-PTC)联用技术来增加化学反应速率的研究报道很少。

鉴于此, 本文在中间体化合物 2 的合成中, 采用

Ar = C₆H₅; Ar' = C₆H₅ (**7a**), 3-CH₃C₆H₄ (**7b**), 4-CH₃C₆H₄ (**7c**), 3-CH₃OC₆H₄ (**7d**), 4-CH₃OC₆H₄ (**7e**), 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (**7f**), 3-ClC₆H₄ (**7g**), 4-ClC₆H₄ (**7h**), 3-FC₆H₄ (**7i**), 4-FC₆H₄ (**7j**), 3-O₂NC₆H₄ (**7k**), 4-O₂NC₆H₄ (**7l**)
Ar = 4-CH₃C₆H₄; Ar' = C₆H₅ (**7m**), 3-CH₃C₆H₄ (**7n**), 4-CH₃C₆H₄ (**7o**), 3-CH₃OC₆H₄ (**7p**), 4-CH₃OC₆H₄ (**7q**), 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (**7r**), 3-ClC₆H₄ (**7s**), 4-ClC₆H₄ (**7t**), 2-FC₆H₄ (**7u**), 3-FC₆H₄ (**7v**), 4-FC₆H₄ (**7w**), 3-O₂NC₆H₄ (**7x**), 4-O₂NC₆H₄ (**7y**)

图式 1 化合物 7a~7y 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compounds 7a~7y

超声波辐射与固-液相转移催化联用技术进行合成. 用三乙醇胺(TEOA)作相转移催化剂、乙腈为溶剂利用 KQ-500B 型超声波清洗器进行合成. 利用超声波辐射与固-液相转移催化联用技术合成 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑尚未见文献报道.

为了得到最佳的合成条件, 本文以中间体 2-氯甲基-1*H*-苯并咪唑(**1**)与对甲苯亚磺酸钠为原料, 在 0.27 equiv.相转移催化剂存在下, 合成中间体化合物 **2b** 为例, 考察了反应温度、超声波辐射时间、原料的物料比、溶剂、相转移催化剂(PTC)实验条件对产物产率的影响. 实验结果见表 1.

由表 1 数据可知, 当超声波辐射时间、物料比、溶剂和催化剂确定时(表 1, Entries 1~4), 在控温条件下, 化合物 **2b** 的产率随着反应温度的升高而增加, 在(60±2) °C 时产率最高, 为 74.5%. 由于溶剂乙腈的沸点为 81.6 °C, 若继续升温就会降低空化效应^[31], 因此, 确定反应的最佳温度为(60±2) °C. 当超声波辐射时间、物料比、溶剂和催化剂确定时, 控温和非控温条件(即超声波清洗器中的水温随反应进行自动升温)的实验结果显示, 化合物 **2b** 的产率在非控温条件下较高, 为 81.9%(表 1, Entries 4~5), 因此, 反应的最佳温度条件是非控温. 在非控温条件下, 当物料比、溶剂和催化剂确定时(表 1, Entries 6~9), 化合物 **2b** 的产率在 60 min 时与 90 和 120 min 的产率相当(81.4%~81.9%), 因此最

佳反应时间为 60 min. 在非控温条件下, 当反应时间为 60 min, 溶剂和催化剂确定时(表 1, Entries 10~13), 产率随物料比的增加(即对甲苯亚磺酸钠的增加)变化不明显, 因此, 最佳物料比为 1 : 1.01, 产率为 81.9%. 在非控温条件下, 当反应时间为 60 min, 物料比为 1 : 1.01, 催化剂确定(表 1, Entries 14~17), 溶剂为乙腈时化合物 **2b** 的产率最高(81.9%), 这是因为该反应为亲核取代反应, 极性溶剂有利于反应的进行. 氯仿和四氢呋喃因其沸点较低, 不利于空化效应的产生, 从而使产率有所降低. 在非控温条件下, 当反应时间为 60 min, 物料比为 1 : 1.01, 溶剂为乙腈(表 1, Entries 18~21), 催化剂为三乙醇胺(TEOA)时, 产率最高.

由上述的条件实验可知, 化合物 **2** 的最佳合成条件是: 2-氯甲基-1*H*-苯并咪唑与对甲苯亚磺酸钠的物料比为 1 : 1.01, PTC 为 TEOA, 溶剂为乙腈, 非控温条件, 超声波辐射时间为 60 min 时产率最高. 另外, 我们在上述的优化条件, 用无超声波辐射作用下进行合成, 结果没有得到化合物 **2**, 这说明超声波辐射条件对此反应的必要性. 该合成方法具有产率高、操作简便、反应时间短的优点. 表 1 中产率均为纯化后的产率. 利用所得最佳实验条件合成了化合物 **2a**, **2a** 和 **2b** 的产率分别为 80.0%和 81.9%.

1.1.2 中间体化合物 **3**、**4** 和 **6** 的合成

以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 在三乙胺

表 1 影响化合物 **2b** 产率的因素
Table 1 Effects of some factors on the yields of compound **2b**

Entry	Temperature/°C	Time/min	$n_1^a : n_2^b$ (molar ratio)	Solvent	Catalyst	Yield/%
1	30±2	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	63.8
2	40±2	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	70.8
3	50±2	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	73.2
4	60±2	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	74.5
5	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
6	非控温	30	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	75.6
7	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
8	非控温	90	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
9	非控温	120	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.4
10	非控温	60	1 : 1	CH ₃ CN	TEOA	80.0
11	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
12	非控温	60	1 : 1.05	CH ₃ CN	TEOA	81.2
13	非控温	60	1 : 1.1	CH ₃ CN	TEOA	79.4
14	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
15	非控温	60	1 : 1.01	CHCl ₃	TEOA	76.3
16	非控温	60	1 : 1.01	THF	TEOA	75.2
17	非控温	60	1 : 1.01	C ₆ H ₆	TEOA	71.6
18	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TEOA	81.9
19	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	PEG-600	74.3
20	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	TBAB	0
21	非控温	60	1 : 1.01	CH ₃ CN	—	0

^a2-氯甲基-1*H*-苯并咪唑; ^b对甲苯亚磺酸钠.

(Et₃N)存在下,将中间体 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑(2)与氯乙酸乙酯反应制得中间体 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑-1-乙酸乙酯(3). 中间体化合物 3 肼解制备出了中间体 2-芳磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑-1-乙酰肼(4). 在乙醇-氢氧化钾存在下,中间体 4 与 CS₂ 反应即可高产率地得到中间体 5. 中间体盐 5 无需纯化可直接进行下一步反应. 盐 5 继续与水合肼进行回流反应即可高产率地得到 4-氨基-5-[(2-芳磺酰基甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(6). 中间体化合物 3a~3b、4a~4b 和 6a~6b 是未见文献报道的新化合物.

1.1.3 目标化合物 7 的合成

中间体三氮唑 6 与各种芳香族羧酸在 POCl₃ 存在下进行回流缩合反应,得到了一系列新的含有苯并咪唑环和芳磺酰基的三唑并噻二唑衍生物 7a~7y. 在此合成过程中 POCl₃ 起活化芳酸中羰基的作用,使羰基中碳原子正电性增强,即增加了其亲电性能,使环化反应较容易进行^[32]. 文中所给产率均为纯化后的结果.

值得注意的是,用邻位取代的苯甲酸为原料进行上述合环反应时没有得到相应的稠杂环目标化合物(除 7u 之外),这可能是因为空间位阻的影响.

1.2 目标化合物 7 的结构确定

1.2.1 目标化合物 7 的 IR 谱

目标化合物的 IR 数据显示,化合物 7 在 3052~3085 cm⁻¹ 处出现的峰为芳环和苯并咪唑环上不饱和 C—H 伸缩振动吸收峰;在 2921~2996 和 2835~2898 cm⁻¹ 处出现的峰为饱和 C—H 的反对称与对称伸缩振动吸收峰;在 1603~1655 cm⁻¹ 处出现的弱峰为 C=N 伸缩振动吸收峰,在 1445~1598 cm⁻¹ 处出现的强峰为苯环骨架伸缩振动吸收峰. 由于强吸电子的磺酰基与苯环相连,使苯环的极性增大,从而导致苯环骨架伸缩振动吸收峰的强度增大;1304~1336 和 1149~1162 cm⁻¹ 处出现的强宽峰为 SO₂ 的反对称与对称伸缩振动吸收峰;在 1248~1294 cm⁻¹ 处出现的强峰为 C—O 伸缩振动吸收峰;在 1530~1537 和 1343~1349 cm⁻¹ 处出现的强峰为 NO₂ 的反对称与对称伸缩振动吸收峰. 未见中间体 6 的 NH₂ 伸缩振动吸收峰,表明已成功进行了环化,目标化合物 7 已被合成出来.

1.2.2 目标化合物 7 的 NMR 谱

目标化合物的 ¹H NMR 显示,在 δ 7.02~8.55 之间出现的峰为芳环和苯并咪唑环上质子的吸收峰;在 δ 6.15~6.22 之间出现的单峰为 CH₂SO₂ 中的质子吸收峰;在 δ 5.31~5.41 之间出现的单峰为 NCH₂ 中的质子吸收峰;在 δ 3.75~3.87 之间出现的单峰为 OCH₃ 中的质子吸收峰;在 δ 2.40~2.42 之间出现的单峰为 CH₃ 的质子

吸收峰. 未见到中间体化合物 6 的 SH 和 NH₂ 质子信号峰,并且芳氢的质子数目增多,这说明芳香羧酸的 COOH 基团与中间体化合物 6 的 SH 和 NH₂ 进行了反应,得到了目标化合物 1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑衍生物 7.

1.3 目标化合物 7 的生物活性研究

对所合成的目标化合物 7a~7y 进行了 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性的筛选(此部分工作由上海国家新药筛选中心协助完成). 初次筛选浓度为 20 μg/mL. 在此条件下表现出活性的样品,即抑制率>50%,再测其活性剂量依赖关系,即 IC₅₀ 值. 测试结果见表 2.

由表 2 筛选实验结果可知:目标化合物 7b、7d、7l、7t 和 7u 对 Cdc25B 具有较好的抑制活性,其中化合物 7d 的抑制活性最高[IC₅₀=(7.72±0.73) μg/mL]. 由表 2 数据可以得出结构与活性的关系. 化合物 7 对 Cdc25B 的抑制活性与 Ar 和 Ar' 中苯环取代基有关系. 当 Ar=C₆H₅ 时,Ar' 中苯环的 3-位引入供电子取代基 CH₃/CH₃O 时活性大大增强,且高于 Ar' 中苯环上无取代基以及 3-位含有吸电子基所对应化合物的活性(7b 和 7d 的抑制率高于 7a、7g、7i、7k);Ar' 中苯环的 4-位引入 NO₂ 时活性增强. 当 Ar=4-CH₃C₆H₄ 时,Ar' 中苯环的 4-位上引入 Cl 或 2-位引入 F 时(7t 和 7u),化合物的活性增强,并且其抑制率高于苯环上无取代基(7m)、含有供电子取代基(7n~7r)以及强吸电子取代基(7v~7y)的化合物.

由表 2 筛选实验结果还可看出,大部分目标化合物对 PTP1B 具有良好的抑制活性,其中化合物 7u 对 PTP1B 的抑制活性最高[IC₅₀=(3.31±0.57) μg/mL]. 考查结构与活性关系发现,化合物 7 对 PTP1B 的抑制活性与 Ar' 中苯环取代基的类型有关系,Ar 上的取代基对活性影响不太大. 当 Ar' 中苯环的 3-位引入 CH₃/CH₃O 时活性大大增强(7b 和 7d, 7n 和 7p),在 Ar' 中苯环引入卤素时活性较高(7g 和 7h, 7s 和 7t, 7u 和 7v),特别是在 2-位引入 F 原子时抑制活性最高(IC₅₀=3.31 μg/mL). 但当 Ar' 的苯环上含有强供电子或吸电子基团时均对 PTP1B 无抑制活性(7f 和 7r, 7j 和 7w).

值得注意的是,当 Ar=C₆H₅ 时,Ar' 中苯环的 3-位引入 CH₃/CH₃O 或 4-位引入强吸电子基 NO₂ 时,目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性(7b、7d 和 7l). 当 Ar=4-CH₃C₆H₄ 时,Ar' 中苯环的 4-位引入 Cl 或 2-位引入 F 时,目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性(7t 和 7u).

到目前为止,含有苯并咪唑环和芳磺酰基的三唑并噻二唑衍生物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性尚未见报道,研究结果表明,此类化合物是潜在的 Cdc25B 和

表 2 目标化合物 7 对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性

Table 2 Inhibitory activities of target compounds 7 against Cdc25B and PTP1B

Compd.	Ar	Ar'	Cdc25B ^a		PTP1B ^b	
			Inhibition% at 20 $\mu\text{g/mL}$	IC ₅₀ /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^c	Inhibition% at 20 $\mu\text{g/mL}$	IC ₅₀ /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^c
7a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	39.43	—	6.37	—
7b	C ₆ H ₅	3-CH ₃ C ₆ H ₄	52.80	19.13 $\pm$ 0.63	82.61	7.81 $\pm$ 0.70
7c	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	15.80	—	60.41	15.75 $\pm$ 1.40
7d	C ₆ H ₅	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	78.55	7.72 $\pm$ 0.73	82.33	6.48 $\pm$ 0.25
7e	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.80	—	49.18	—
7f	C ₆ H ₅	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	32.30	—	4.49	—
7g	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	48.75	—	75.51	7.92 $\pm$ 0.14
7h	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	7.50	—	79.11	7.26 $\pm$ 0.82
7i	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	30.47	—	13.87	—
7j	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	10.23	—	37.19	—
7k	C ₆ H ₅	3-O ₂ NC ₆ H ₄	32.38	—	45.10	—
7l	C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄	53.14	19.69 $\pm$ 0.93	75.44	8.80 $\pm$ 0.31
7m	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	30.14	—	95.08	4.70 $\pm$ 0.20
7n	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	14.51	—	93.76	5.04 $\pm$ 0.14
7o	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4.82	—	41.57	—
7p	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	35.09	—	73.31	10.89 $\pm$ 0.48
7q	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.68	—	95.69	8.01 $\pm$ 0.25
7r	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	37.94	—	5.73	—
7s	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	22.74	—	93.26	9.89 $\pm$ 0.59
7t	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	50.45	19.74 $\pm$ 2.58	82.71	13.84 $\pm$ 0.85
7u	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	95.06	8.69 $\pm$ 0.13	95.25	3.31 $\pm$ 0.57
7v	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	19.16	—	69.27	13.40 $\pm$ 3.82
7w	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	34.76	—	39.30	—
7x	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	7.01	—	84.11	8.75 $\pm$ 1.05
7y	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	42.88	—	48.80	—

^a 阳性对照药物: Na₃VO₄, IC₅₀=(0.76 $\pm$ 0.02) $\mu\text{mol/L}$. ^b 阳性对照药物: 齐墩果酸, IC₅₀=(1.52 $\pm$ 0.44) $\mu\text{g/mL}$. ^c “—”: 没计算, 因抑制率<50%.

PTP1B 抑制剂, 在癌症和糖尿病治疗方面具有很好的应用前景.

2 结论

以邻苯二胺和一氯乙酸为初始原料, 经过一系列反应合成出 25 个新的目标化合物, 即 3-[2-(芳磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-芳基-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑衍生物 7a~7y. 对所合成的目标化合物 7a~7y 进行了 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性的评价. 实验结果显示, 部分目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 表现出良好的抑制活性, 其中 7d 对 Cdc25B 的抑制活性最高, 7u 对 PTP1B 的抑制活性最高. 值得注意的是, 化合物 7b、7d、7l、7t 和 7u 对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性. 目标化合物是潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 在癌症和糖尿病的治疗方面具有潜在的应用价值. 研究结果证明, 三唑并噻二唑核是新的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂的潜在骨架. 苯并咪唑环、芳磺酰基以及芳基结构单元的引入, 所形成的新目标化合物可作为新型 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂研究中进一步进行结构修饰的领军化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-5 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 德国 TENSOR27 型 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; 德国 BRUKER 500 MHz 核磁共振仪, CDCl₃/DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪; KQ-500B 型超声波清洗器. 所用试剂均为分析纯.

3.2 合成

3.2.1 中间体化合物 1 的合成

中间体化合物 1 参考文献[33]合成, 产物为黄色针状晶体, 产率 60.0%, 其熔点和波谱数据与文献相同.

3.2.2 中间体化合物 2 的合成

在 100 mL 干燥的锥形瓶中依次加入 6 mmol 中间体化合物 1, 6.06 mmol 苯亚磺酸钠/对甲苯亚磺酸钠、1.6 mmol TEOA 和 30 mL 乙腈. 然后将反应瓶放入超声波清洗器中, 在非控温条件下超声波辐射反应 1 h. 反应结束后, 水浴蒸出溶剂, 加 30 mL 水, 搅拌, 加入 10 mL

乙醚萃取, 抽滤, 用少量乙醚冲洗滤饼, 彻底抽干后得到淡黄色粉末纯品 **2a** 和 **2b**. 产率分别为 80.0% 和 81.9%, 其熔点和波谱数据与文献[26]相同.

3.2.3 中间体化合物 **3**、**4** 和 **6** 的合成

中间体化合物 **3**、**4** 和 **6** 参照文献[32]合成. 它们均为未见文献报道的新化合物.

2-苯磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑-1-乙酸乙酯(**3a**): 浅棕黄色晶体, 产率 57.9%. m.p. 146.2~146.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.68~7.80 (m, 3H, ArH), 7.58 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.20 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.30 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.24 (s, 2H, NCH₂), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3065, 2935, 1744, 1614, 1583, 1461, 1445, 1307, 1210, 1160 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₂O₄S: C 60.32, H 5.06, N 7.82; found C 60.07, H 5.23, N 8.03.

2-(4-甲基苯磺酰基甲基)-1*H*-苯并咪唑-1-乙酸乙酯(**3b**): 浅棕黄色晶体, 产率 48.8%. m.p. 134.0~134.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.26 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.20 (td, *J*=7.4, 0.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.30 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.19 (s, 2H, NCH₂), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3065, 2950, 1752, 1615, 1595, 1461, 1317, 1210, 1160 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₂O₄S: C 61.27, H 5.41, N 7.52; found C 61.38, H 5.18, N 7.71.

2-苯磺酰基甲基-1*H*-苯并咪唑-1-乙酰肼(**4a**): 白色针状晶体, 产率 78.3%. m.p. 220.7~222.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.54 (s, 1H, CONH), 7.81 (dd, *J*=8.4, 1.1 Hz, 2H, ArH), 7.75 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.27 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.20 (td, *J*=7.6, 0.7 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.16 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.96 (s, 2H, NCH₂), 4.31 (s, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3370, 3329, 3276, 3215, 3059, 2922, 1673, 1631, 1464, 1321, 1164 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₆N₄O₃S: C 55.80, H 4.68, N 16.27; found C 56.07, H 4.88, N 16.13.

2-(4-甲基苯磺酰基甲基)-1*H*-苯并咪唑-1-乙酰肼(**4b**): 白色针状晶体, 产率 88.8%. m.p. 223.5~223.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.54 (s, 1H, CONH), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, ArH), 7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H,

BZM-H₄), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.27 (td, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.20 (td, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.11 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.95 (s, 2H, NCH₂), 4.32 (m, 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3314, 3294, 3200, 3051, 2993, 1681, 1618, 1598, 1505, 1463, 1317, 1155 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₈N₄O₃S: C 56.97, H 5.06, N 15.63; found C 56.82, H 5.17, N 15.41.

4-氨基-5-[(2-苯磺酰基甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**6a**): 白色粉末固体, 产率 81.6%. m.p. 234.8~236.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.60 (s, 1H, NH), 7.82 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, ArH), 7.76 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.27 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.21 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.67 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.60 (s, 2H, NCH₂), 5.29 (s, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3357, 3291, 3167, 3062, 2923, 1629, 1612, 1583, 1504, 1461, 1307, 1155 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₆O₂S₂: C 50.98, H 4.03, N 20.98; found C 50.76, H 4.21, N 21.10.

4-氨基-5-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**6b**): 白色粉末固体, 产率 85.8%. m.p. 259.3~260.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.60 (s, 1H, NH), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.27 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.21 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 5.67 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.60 (s, 2H, NCH₂), 5.23 (s, 2H, NH₂); IR (KBr) ν: 3293, 3152, 3038, 2965, 2892, 1615, 1595, 1579, 1465, 1320, 1155 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆O₂S₂: C 52.16, H 4.38, N 20.27; found C 52.32, H 4.24, N 20.02.

3.2.4 目标化合物 **7** 的合成通法

在干燥的 30 mL 的圆底烧瓶中依次加入 2 mmol 中间体化合物 **6**, 2 mmol 芳香酸和 8 mL POCl₃, 在 115~120 °C 的油浴中加热回流反应 7 h, 待反应结束后减压蒸出过量的 POCl₃, 加入 50 mL 冰水, 搅拌, 然后将混合物转入烧杯中, 用 10% NaOH 溶液调节溶液的 pH=8~9, 抽滤出固体, 用冰水洗涤滤饼至滤液 pH=7, 待彻底抽干后室温下干燥即得到粗产品. 用 DMF 重结晶即可得到纯品目标化合物 **7**.

3-[2-(苯磺酰基甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-6-苯基-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7a**): 褐色粉末, 产率 55.7%. m.p. 246.5~247.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.88 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, *J*=

7.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.77 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, Ar'H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.67 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.55~7.64 (m, 5H, Ar'H×2, Ar'H×2, BZM-H₇), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₅), 6.19 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.41 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3073, 2951, 2898, 1615, 1598, 1469, 1459, 1316, 1160 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₂₂N₆O₂S₂: C 59.74, H 4.41, N 16.72; found C 59.92, H 4.18, N 16.57.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-甲基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7b): 棕黄色粉末, 产率 43.2%. m.p. 207.0~207.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (dd, $J=8.0$, 1.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.55~7.68 (m, 5H, BZM-H₇, Ar'H×2, Ar'H×2), 7.45~7.53 (m, 2H, Ar'H×2), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₅), 6.19 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.38 (s, 2H, NCH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3055, 2926, 2857, 1612, 1584, 1462, 1319, 1149 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₂₀N₆O₂S₂: C 59.98, H 4.03, N 16.79; found C 59.73, H 4.14, N 17.01.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-甲基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7c): 米白色粉末, 产率 45.0%. m.p. > 260.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ar'H), 7.78 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, Ar'H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'H), 7.62 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM-H₅), 6.17 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.40 (s, 2H, NCH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3075, 2946, 2894, 1606, 1494, 1468, 1461, 1304, 1162 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₂₀N₆O₂S₂: C 59.98, H 4.03, N 16.79; found C 60.19, H 3.86, N 16.60.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7d): 褐色粉末, 产率 42.7%. m.p. 216.5~217.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar'H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar'H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.28 (t, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar'H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.23 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, BZM-H₅), 6.20 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.37 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃O); IR (KBr) ν : 3058, 2996, 2838, 1603, 1583, 1468, 1313, 1249, 1155 cm⁻¹. Anal. calcd for

C₂₅H₂₀N₆O₃S₂: C 58.13, H 3.90, N 16.27; found C 58.37, H 4.09, N 16.02.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7e): 米黄色粉末, 产率 40.4%. m.p. 230.8~231.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.87 (dd, $J=8.5$, 1.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.78 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.32 (td, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (td, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'H), 6.16 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.40 (s, 2H, NCH₂), 3.87 (s, 3H, CH₃O); IR (KBr) ν : 3062, 2927, 2841, 1606, 1494, 1468, 1310, 1261, 1159 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₂₀N₆O₃S₂: C 58.13, H 3.90, N 16.27; found C 57.97, H 4.03, N 16.45.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7f): 浅棕色粉末, 产率 41.7%. m.p. 227.8~228.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.85 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.71~7.80 (m, 2H, BZM-H₄, Ar'H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar'H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.32 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM-H₅), 7.02 (s, 2H, Ar'H), 6.21 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.37 (s, 2H, NCH₂), 3.86 (s, 6H, CH₃O×2), 3.76 (s, 3H, CH₃O); IR (KBr) ν : 3062, 2937, 2838, 1616, 1586, 1494, 1468, 1336, 1248, 1159 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₇H₂₄N₆O₅S₂: C 56.24, H 4.20, N 14.57; found C 56.46, H 3.99, N 14.74.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7g): 米白色粉末, 产率 57.5%. m.p. 221.6~222.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.71~7.88 (m, 7H, BZM-H₄, Ar'H×3, Ar'H×3), 7.55~7.65 (m, 4H, BZM-H₇, Ar'H×2, Ar'H), 7.33 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.20 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.35 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3062, 2930, 1616, 1573, 1461, 1320, 1153 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇ClN₆O₂S₂: C 55.33, H 3.29, N 16.13; found C 55.15, H 3.45, N 15.90.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(7h): 浅粉色粉末, 产率 52.1%. m.p. 249.6~250.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, Ar'H×2, Ar'H×2), 7.77 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, BZM-H₄), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'H), 7.62 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, BZM-

H₅), 6.18 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.39 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3062, 2927, 1616, 1596, 1468, 1310, 1159 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇ClN₆O₂S₂: C 55.33, H 3.29, N 16.13; found C 55.59, H 3.43, N 16.24.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-氟苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7i**): 淡黄色针状晶体, 产率 47.6%. m.p. 212.0~213.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.71~7.80 (m, 2H, BZM-H₄, ArH), 7.50~7.71 (m, 7H, BZM-H₇, ArH×2, Ar'H×4), 7.32 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.20 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.38 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3065, 2930, 1612, 1589, 1464, 1317, 1153 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇FN₆O₂S₂: C 57.13, H 3.40, N 16.66; found C 57.26, H 3.21, N 16.50.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7j**): 肉粉色粉末, 产率 52.7%. m.p. 241.3~242.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.85 (dd, *J*=8.5, 5.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.86 (dd, *J*=8.5, 1.0 Hz, 2H, ArH), 7.77 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.62 (t, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.46 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar'H), 7.32 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.18 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.39 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3062, 2937, 1603, 1494, 1468, 1310, 1159 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇FN₆O₂S₂: C 57.13, H 3.40, N 16.66; found C 56.92, H 3.53, N 16.41.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-硝基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7k**): 淡黄色针状晶体, 产率 45.5%. m.p. 237.0~237.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.55 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, Ar'H), 8.49 (ddd, *J*=8.4, 2.1, 0.9 Hz, 1H, Ar'H), 8.27 (ddd, *J*=7.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H, Ar'H), 7.90 (t, *J*=8.3 Hz, 1H, Ar'H), 7.84 (dd, *J*=8.5, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.73~7.79 (m, 2H, BZM-H₄, ArH), 7.60 (t, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.34 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.22 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.36 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3081, 2937, 1616, 1583, 1534, 1514, 1343, 1320, 1153 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇N₇O₄S₂: C 54.23, H 3.22, N 18.45; found C 54.38, H 3.04, N 18.59.

3-[2-(苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-硝基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7l**): 浅棕色粉末, 产率 52.4%. m.p. 202.2~207.8 °C; ¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ : 8.40 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, Ar'H), 8.11 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.85 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.77 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.62 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.33 (td, *J*=7.75, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.21 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.41 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr) ν : 3065, 2940, 1606, 1530, 1468, 1445, 1346, 1310, 1159 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₁₇N₇O₄S₂: C 54.23, H 3.22, N 18.45; found C 54.46, H 3.01, N 18.33.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-苯基-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7m**): 棕黄色粉末, 产率 52.0%. m.p. 216.2~217.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.83 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH), 7.73 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.68 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, Ar'H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.18 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.36 (s, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3058, 2923, 1616, 1596, 1468, 1458, 1320, 1153 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₂₀N₆O₂S₂: C 59.98, H 4.03, N 16.79; found C 60.23, H 4.15, N 17.03.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-甲基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7n**): 棕黄色粉末, 收率 46.2%. m.p. 222.0~222.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.70~7.80 (m, 3H, BZM-H₄, ArH×2), 7.56~7.66 (m, 3H, BZM-H₇, Ar'×2H), 7.44~7.51 (m, 2H, Ar'×2H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.33 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.18 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.33 (s, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3026, 2921, 2864, 1612, 1596, 1461, 1320, 1153 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₂N₆O₂S₂: C 60.68, H 4.31, N 16.33; found C 60.48, H 4.59, N 16.52.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-甲基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7o**): 浅棕色粉末, 产率 46.8%. m.p. >260.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.73 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.32 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.17 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.35 (s, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3062, 2921, 1609, 1494, 1468,

1320, 1155 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 60.68, H 4.31, N 16.33; found C 60.85, H 4.20, N 16.46.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7p**): 肉粉色粉末, 产率 48.4%. m.p. 198.0~198.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, BZM- H_4), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 3H, ArH $\times 2$, ArH), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM- H_6), 7.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (dd, $J=7.5$, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM- H_5), 6.19 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.32 (s, 2H, NCH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 2.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3062, 2937, 2835, 1655, 1596, 1583, 1468, 1320, 1290, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: C 58.85, H 4.18, N 15.84; found C 58.62, H 4.04, N 16.02.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7q**): 米白色粉末, 产率 44.0%. m.p. 243.0~244.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.72 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, BZM- H_4), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM- H_6), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM- H_5), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.15 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.35 (s, 2H, NCH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 2.42 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3065, 2937, 2841, 1606, 1494, 1468, 1310, 1261, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: C 58.85, H 4.18, N 15.84; found C 58.59, H 4.34, N 15.56.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7r**): 浅棕黄色粉末, 产率 44.9%. m.p. 246.2~246.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_4), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM- H_6), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM- H_5), 7.00 (s, 2H, ArH), 6.20 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.32 (s, 2H, NCH_2), 3.85 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{O}\times 2$), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 2.40 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3055, 2937, 2835, 1616, 1583, 1494, 1475, 1458, 1336, 1248, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$: C 56.94, H 4.44, N 14.23; found C 56.76, H 4.32, N 14.38.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7s**): 浅棕色粉末, 产率 48.5%. m.p. 241.6~242.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500

MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.82 (t, $J=1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.78~7.81 (m, 1H, ArH), 7.69~7.78 (m, 4H, BZM- H_4 , ArH $\times 2$, ArH), 7.58~7.68 (m, 2H, BZM- H_7 , ArH), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (td, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1H, BZM- H_6), 7.24 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, BZM- H_5), 6.20 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.31 (s, 2H, NCH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3062, 2933, 2581, 1616, 1596, 1458, 1320, 1149 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 56.12, H 3.58, N 15.71; found C 56.39, H 3.83, N 15.50.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7t**): 棕黄色粉末, 产率 50.7%. m.p. >260.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_4), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.32 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, BZM- H_6), 7.23 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, BZM- H_5), 6.18 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.35 (s, 2H, NCH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3052, 2927, 1616, 1596, 1471, 1323, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 56.12, H 3.58, N 15.71; found C 56.28, H 3.44, N 15.60.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(2-氟苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7u**): 棕黄色粉末, 产率 40.1%. m.p. 248.2~248.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.90 (td, $J=7.8$, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.70~7.81 (m, 4H, BZM- H_4 , ArH $\times 2$, ArH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.53 (dd, $J=11.5$, 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.39~7.49 (m, 3H, ArH $\times 2$, ArH), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM- H_6), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM- H_5), 6.19 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.34 (s, 2H, NCH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3055, 2923, 1616, 1596, 1458, 1320, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 57.90, H 3.69, N 16.21; found C 57.66, H 3.51, N 15.98.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基)甲基苯并咪唑]-1-亚甲基]-6-(3-氟苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7v**): 棕粉色粉末, 产率 49.7%. m.p. 250.0~251.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.71~7.78 (m, 3H, BZM- H_4 , ArH $\times 2$), 7.62~7.71 (m, 3H, ArH $\times 3$), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.51~7.57 (m, 1H, ArH), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (td, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1H, BZM- H_6), 7.24 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H, BZM- H_5), 6.19 (s, 2H, CH_2SO_2), 5.33 (s, 2H, NCH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3052, 2927, 1616, 1593, 1484, 1461, 1310, 1153 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 57.90, H 3.69, N 16.21; found C 58.18, H 3.47, N 16.46.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7w**): 棕红色粉末, 产率 51.0%. m.p. 258.8~259.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.91 (dd, *J*=8.8, 5.3 Hz, 2H, Ar'H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2H Ar'H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.45 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar'H), 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.32 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.17 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.35 (s, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3062, 2923, 1603, 1494, 1475, 1458, 1313, 1149 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₉FN₆O₂S₂: C 57.90, H 3.69, N 16.21; found C 57.64, H 3.85, N 16.40.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(3-硝基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7x**): 肉粉色粉末, 产率 48.5%. m.p. 250.9~251.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.54 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, Ar'H), 8.49 (ddd, *J*=8.3, 2.3, 0.8 Hz, 1H, Ar'H), 8.27 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ar'H), 7.90 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar'H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₄), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ar'H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.34 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.22 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.31 (s, 2H, NCH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3085, 2927, 1616, 1596, 1573, 1464, 1343, 1317, 1149 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₉N₇O₄S₂: C 55.04, H 3.51, N 17.97; found C 54.86, H 3.74, N 17.81.

3-[2-(4-甲基苯磺酰基甲基苯并咪唑)-1-亚甲基]-6-(4-硝基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**7y**): 棕色粉末, 收率 55.6 %. m.p. >260.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.40 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, Ar'H), 8.10 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 3H, BZM-H₄, Ar'H×2), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar'H), 7.33 (td, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, BZM-H₆), 7.24 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, BZM-H₅), 6.21 (s, 2H, CH₂SO₂), 5.36 (s, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3065, 2923, 2861, 1606, 1596, 1530, 1461, 1349, 1320, 1155 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₉N₇O₄S₂: C 55.04, H 3.51, N 17.97; found C 55.31, H 3.34, N 18.21.

3.3 目标化合物生物活性测试

目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性筛选实验方法按照参考文献[34,35]进行。

辅助材料(Supporting Information) 所有新中间体和目标化合物的 IR 和 ¹H NMR 谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Ramaprasad, G. C.; Kalluraya, B.; Sunil, K. B. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 3644.
- [2] Kamel, M. M.; Abdo, N. Y. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 75.
- [3] Ramaprasada, G. C.; Kalluraya, B.; Kumar, B. S.; Mallya, S. *Pharma Chem.* **2012**, 49, 1026.
- [4] Sunil, D.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Satyamoorthy, K.; Prasad, A. S. B. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 1074.
- [5] Badr, S. M. I.; Barwa, R. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4506.
- [6] Kotaiah, Y.; Nagaraju, K.; Harikrishna, N.; Rao, C. V.; Yamini, L.; Vijjulatha, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 195.
- [7] Hunashal, R. D.; Satyanarayana, D. *Int. J. Pharma Bio. Sci.* **2012**, 3, 183.
- [8] Prasad, D. J.; Ashok, M.; Karegoudar, P.; Poojary, B.; Holla, B. S. Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 551.
- [9] Akhter, M. W.; Hassan, M. Z.; Amir, M. *Arabian J. Chem.* **2014**, 7, 955.
- [10] Malladi, S.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Fun, H. K.; Telkar, S.; Mahmood, R.; Isloor, N. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 3272.
- [11] Husain, A.; Naseer, M. A. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 47.
- [12] Sujith, K. V.; Kalluraya, B.; Adhikari, A.; Vijayanarayana, K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 543.
- [13] Khan, I.; Ibrar, A.; Zaib, S.; Ahmad, S.; Furtmann, N.; Hameed, S.; Simpson, J.; Bajorath, J.; Iqbal, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6163.
- [14] Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 854.
- [15] Yadav, G.; Ganguly, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 419.
- [16] Ranjith, P. K.; Rajeev, P.; Haridas, K. R.; Susanta, N. K.; Row, T. N. G.; Rishikesan, R.; Kumari, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5228.
- [17] Gupta, S. K.; Pancholi, S. S. *Pharma Chem.* **2011**, 3, 274.
- [18] Al-Mohammed, N. N.; Alias, Y.; Abdullah, Z.; Shakir, R. M.; Taha, E. M.; Hamid, A. A. *Molecules* **2013**, 18, 11978.
- [19] Gijzen, H. J. M.; Cleyn, M. A. J. D.; Surkyn, M.; Van Lommen, G. R. E.; Verbist, B. M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 547.
- [20] Travins, J. M.; Bernotas, R. C.; Kaufman, D. H.; Quinet, E.; Nambi, P.; Feingold, I.; Huselton, C.; Wilhelmsson, A.; Goos-Nilsson, A.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 526.
- [21] Zhao, F.; Wang, J.; Ding, X.; Shu, S.-J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 490 (in Chinese).
(赵飞, 王江, 丁晓, 舒双杰, 柳红, 有机化学, **2016**, 36, 490.)
- [22] Mei, W.-W.; Guo, Y.-W.; Li, J.; Cai, M.-Y.; Ma, W.-Q.; Gong, J.-X.; Wang, X.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 533 (in Chinese).
(梅雯雯, 郭跃伟, 李 佳, 蔡妹艺, 马文泉, 龚景旭, 王学东, 有机化学, **2016**, 36, 533.)
- [23] Li, Y.-J.; Shi, X.-L.; Gao, L.-X.; Jin, K.; Sheng, L.; Wu, J.-H.; Peng L.-N.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 191 (in Chinese).
(李英俊, 史相玲, 高立信, 靳焜, 盛丽, 吴疆红, 彭丽娜, 李佳, 有机化学, **2015**, 35, 191.)
- [24] Li, Y.-J.; Yu, Y.; Jin, K.; Gao, L.-X.; Luo, T.-C.; Sheng, L.; Sao, X.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 129 (in Chinese).
(李英俊, 于洋, 靳焜, 高立信, 罗潼川, 盛丽, 邵昕, 李佳, 有机化学, **2015**, 35, 129.)
- [25] Li, Y. J.; Yu, Y.; Jin, K.; Gao, L. X.; Luo, T. C.; Sheng, L.; Shao, X.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4125.
- [26] Srinivas, K.; Dubey, P. K. *Chem. Sci. Trans.* **2014**, 3, 375.
- [27] Srinivas, K.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1584.
- [28] Dubey, P. K.; Reddy, P. V. V.; Srinivas, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1317.
- [29] Liu, S. L.; Dong, X. Y.; Wei, F.; Wang, X.; Lv, X.; Zhong, J.; Wu, L.; Quek, S. Y.; Chen, H. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 23, 100.

- [30] Srinivas, K.; Dubey, P. K. *Adv. Appl. Sci. Res.* **2014**, *5*, 336.
- [31] Darehkordi, A.; Ghazi, S. *Arabian J. Chem.* **2015**, DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.01.010.
- [32] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Xu, Y.-T. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 1577 (in Chinese).
(李英俊, 刘丽军, 靳焜, 孙淑琴, 许永廷, 化学学报, **2010**, *68*, 1577.)
- [33] Raban, M.; Chang, H.; Craine, L.; Hortelano, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2205.
- [34] Huang, W. G.; Jiang, Y. Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J. Y.; Lu, W.; Cai, J. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.
- [35] Sun, L. P.; Shen, Q.; Piao, H. H.; Ma, W. P.; Gao, L. X.; Zhang, W.; Nan, F. J.; Li, J.; Piao, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3630.

(Cheng, F.)