



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118974021 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202380032394.6

(22) 申请日 2023.03.30

(30) 优先权数据

10-2022-0039908 2022.03.30 KR

10-2022-0039910 2022.03.30 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2023/004255 2023.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/191533 KO 2023.10.05

(71) 申请人 高丽大学校产学协力团

地址 韩国首尔

(72) 发明人 徐载弘 南基达 金智瑛 金润在

姜用求

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 童春媛 林毅斌

(51) Int.Cl.

C07D 235/32 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 295/096 (2006.01)

C07D 307/64 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

权利要求书17页 说明书53页

(54) 发明名称

硫代苯并咪唑衍生物制备方法及用于其的新型中间体

(57) 摘要

本发明涉及硫代苯并咪唑衍生物的制备方法及其用于其的新型中间体,其使用包括0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate)的中间体或包括3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)的中间体来有效地合成具有抗癌活性的硫代苯并咪唑衍生物。

1. 一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法, 其中, 所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式1]表示, 其特征在于,

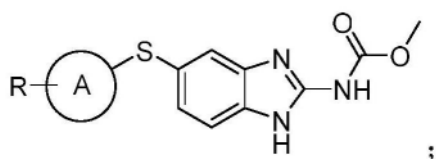
包括以下步骤:

步骤1, 将0-乙基二硫代碳酸钾添加到[化学式2]表示的化合物中来制备[化学式3]表示的化合物;

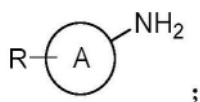
步骤2, 将5-氯-2-硝基苯胺添加到所述制备的[化学式3]表示的化合物中来制备[化学式4]表示的化合物; 以及

步骤3, 将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲添加到所述制备的[化学式4]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物,

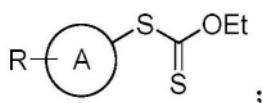
[化学式1]



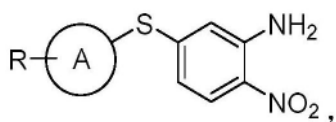
[化学式2]



[化学式3]



[化学式4]



在所述化学式1至4中,

A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

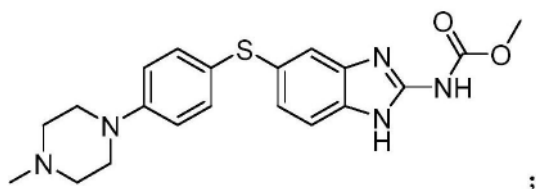
所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代, 或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

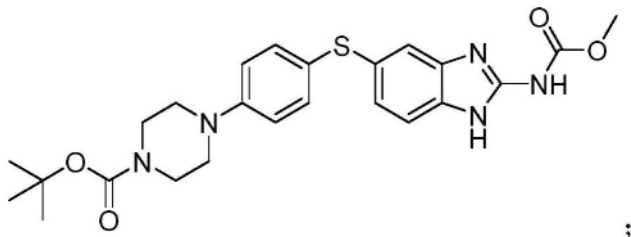
2. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,

所述[化学式1]表示的化合物为选自由下列[化学式1-1]至[化学式1-7]组成的群组中的任一种:

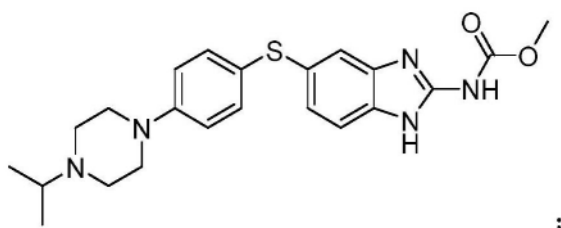
[化学式1-1]



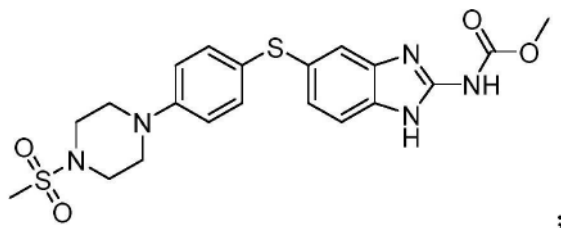
[化学式1-2]



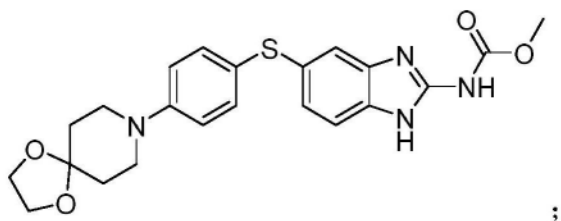
[化学式1-3]



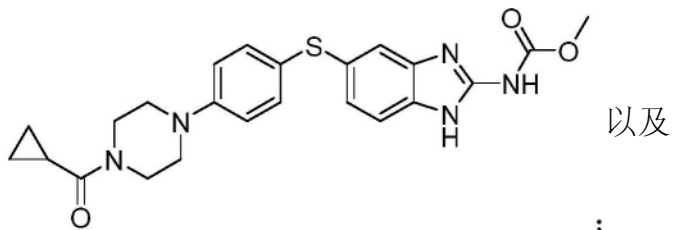
[化学式1-4]



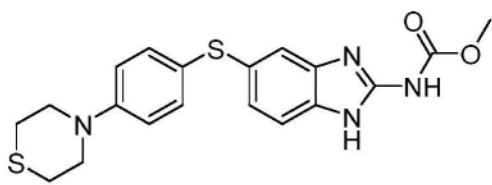
[化学式1-5]



[化学式1-6]

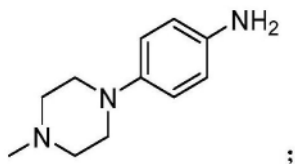


[化学式1-7]

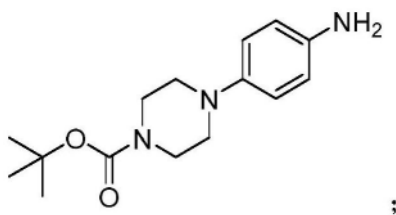


3. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于, 所述[化学式2]表示的化合物为选自由下列[化学式2-1]至[化学式2-7]组成的群组中的任一种:

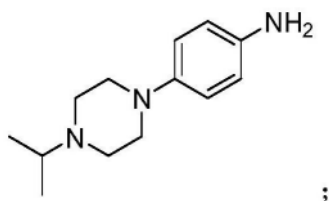
[化学式2-1]



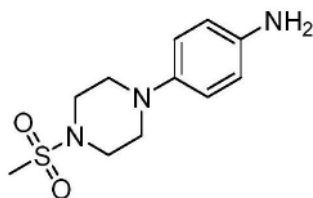
[化学式2-2]



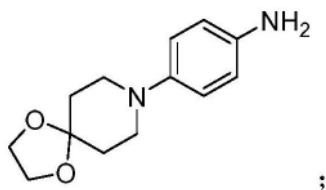
[化学式2-3]



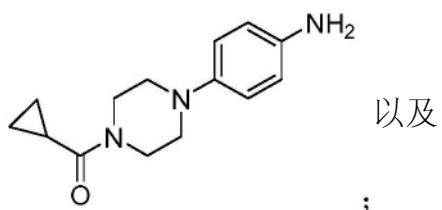
[化学式2-4]



[化学式2-5]

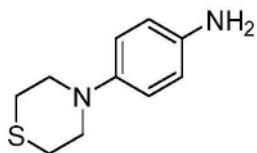


[化学式2-6]



以及

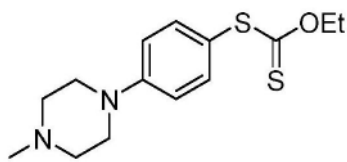
[化学式2-7]



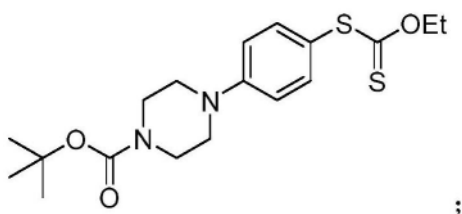
4. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,

所述[化学式3]表示的化合物为选自由下列[化学式3-1]至[化学式3-7]组成的群组中的任一种:

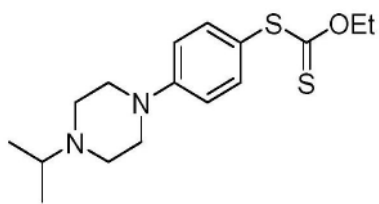
[化学式3-1]



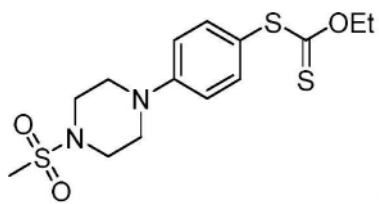
[化学式3-2]



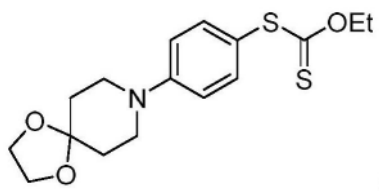
[化学式3-3]



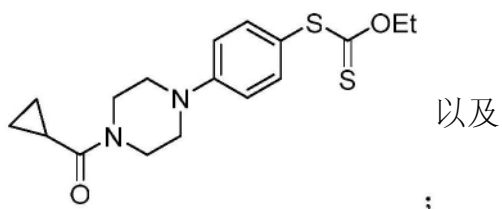
[化学式3-4]



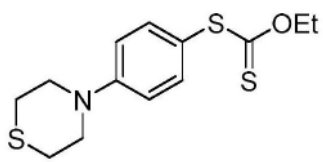
[化学式3-5]



[化学式3-6]

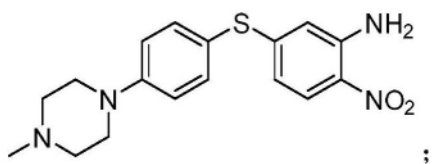


[化学式3-7]

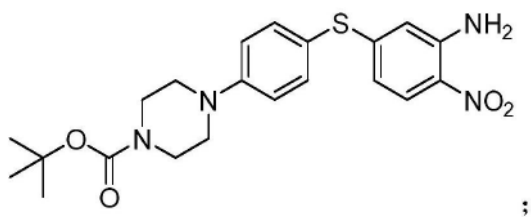


5. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,
 所述[化学式4]表示的化合物为选自由下列[化学式4-1]至[化学式4-7]组成的群组中的任一种:

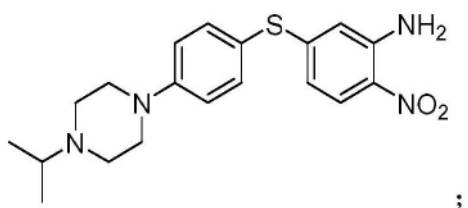
[化学式4-1]



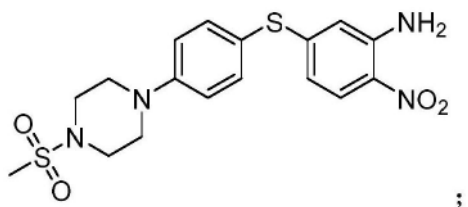
[化学式4-2]



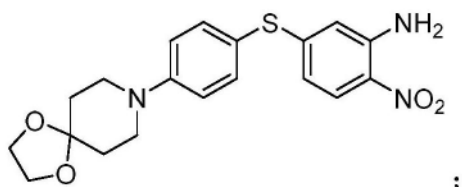
[化学式4-3]



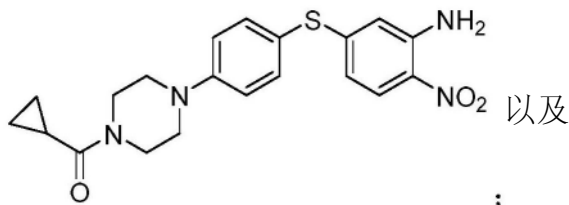
[化学式4-4]



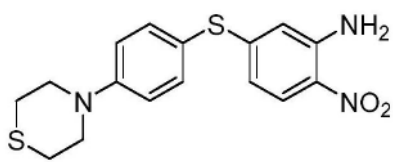
[化学式4-5]



[化学式4-6]



[化学式4-7]



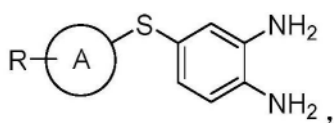
6. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,
在所述步骤1中, 添加硫酸 (H_2SO_4) 和亚硝酸钠 (NaNO_2) 并搅拌, 然后加入0-乙基二硫代碳酸钾。

7. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,
在所述步骤2中, 与5-氯-2-硝基苯胺同时添加甲醇钠 (MeONa) 或甲醇 (MeOH), 在不发生还原反应的情况下制备所述[化学式4]表示的化合物。

8. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,
在所述步骤3中, 与1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲同时添加乙酸 (AcOH) 和锌 (Zn)。

9. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于,
在所述步骤3中, 由所述[化学式4]表示的化合物合成下列[化学式5]后, 添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲来制备[化学式1]表示的化合物:

[化学式5]



在所述化学式5中,

A为 C_3 - C_{10} 环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

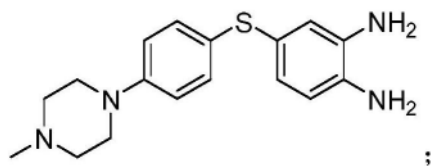
所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代, 或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

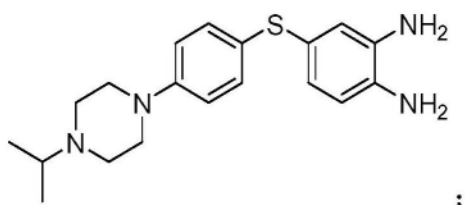
10. 根据权利要求9所述的制备方法, 其特征在于,

所述[化学式5]表示的化合物为选自由下列[化学式5-1],以及[化学式5-3]至[化学式5-7]组成的群组中的任一种:

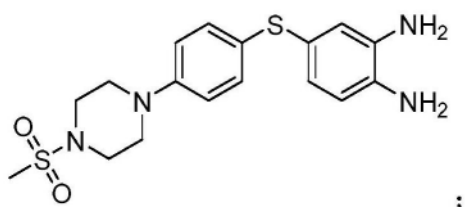
[化学式5-1]



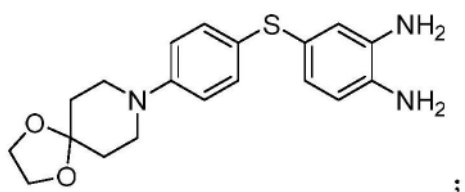
[化学式5-3]



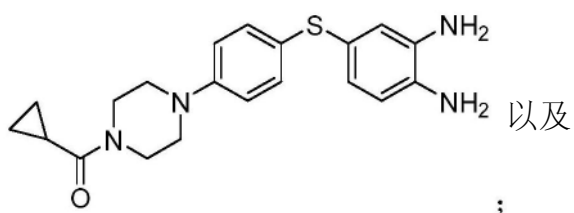
[化学式5-4]



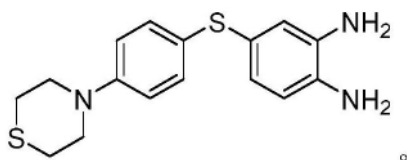
[化学式5-5]



[化学式5-6]



[化学式5-7]



11. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,
在所述步骤3中,将乙酸(AcOH)和锌(Zn)添加至[化学式4]表示的化合物来合成[化学式5]表示的化合物。

12. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,
在所述步骤3中,将甲醇(MeOH)和钯/碳(Pd/C)添加至[化学式4]表示的化合物来合成

[化学式5]表示的化合物。

13. 根据权利要求9所述的制备方法, 其特征在于,

在所述步骤3中, 将乙醇(EtOH)和氯化亚锡(SnCl_2)添加至[化学式4]表示的化合物来合成[化学式5]表示的化合物。

14. 一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法, 其中, 所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式1]表示, 其特征在于,

包括以下步骤:

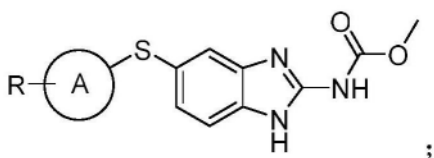
步骤1, 将0-乙基二硫代碳酸钾添加到[化学式2]表示的化合物中来制备[化学式3]表示的化合物;

步骤2, 将5-氯-2-硝基苯胺添加到所述制备的[化学式3]表示的化合物中来制备[化学式4]表示的化合物;

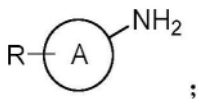
步骤3, 将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲添加到所述制备的[化学式4]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物; 以及

步骤4, 将氯化氢(HCl)添加到所述制备的[化学式1]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物的HCL盐,

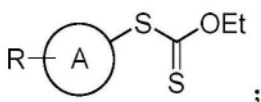
[化学式1]



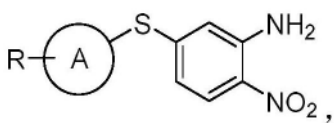
[化学式2]



[化学式3]



[化学式4]



在所述化学式1至4中,

A为 C_3 - C_{10} 环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代, 或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

15. 根据权利要求14所述的制备方法, 其特征在于,

在所述步骤4中, 向[化学式1]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯化氢(HCl)后, 依次

添加异丙醇和异丙醚来制备[化学式1]表示的化合物的HCl盐。

16. 根据权利要求14所述的制备方法,其特征在于,

在所述步骤4中,向[化学式1]表示的化合物添加二氯甲烷(CH_2Cl_2)和甲醇(MeOH)并冷却后,添加在二恶烷中饱和的氯化氢(HCl)来制备[化学式1]表示的化合物的HCl盐。

17. 根据权利要求14所述的制备方法,其特征在于,

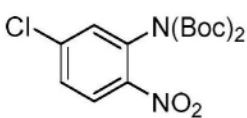
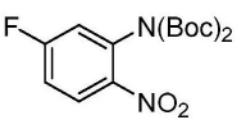
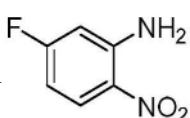
在所述步骤4中,向[化学式1]表示的化合物添加氯化氢(HCl)气体后,添加乙醚来制备[化学式1]表示的化合物的HCl盐。

18. 一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式6]表示,其特征在于,

包括以下步骤:

步骤1,将3-巯基丙酸甲酯、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 添加到[化学式7]表示的化合物中来制备[化学式8]表示的化合物;

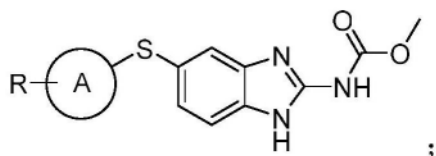
步骤2,将乙醇钠(EtONa)添加到所述制备的[化学式8]表示的化合物中来制备[化学式9]表示的化合物;

步骤3,将选自  ,  以及  组成的群组

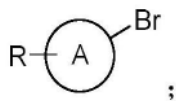
中的至少任一种添加到所述制备的[化学式9]表示的化合物中来制备[化学式10]表示的化合物;以及

步骤4,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲添加到所述制备的[化学式10]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物,

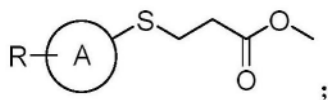
[化学式6]



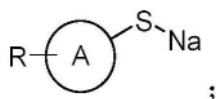
[化学式7]



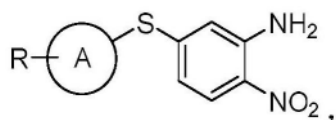
[化学式8]



[化学式9]



[化学式10]



在所述化学式6至10中,

A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

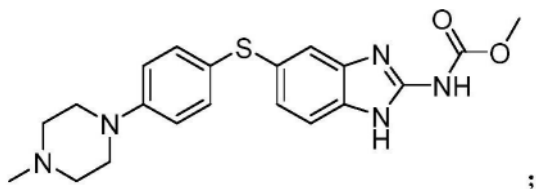
所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

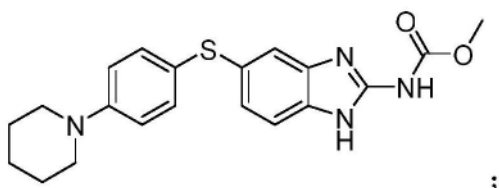
19. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,

所述[化学式6]表示的化合物为选自由下列[化学式6-1]至[化学式6-6]组成的群组中的任一种:

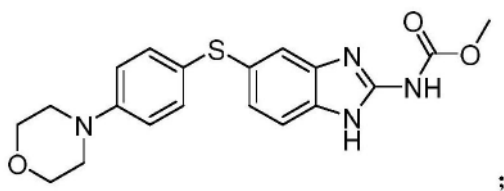
[化学式6-1]



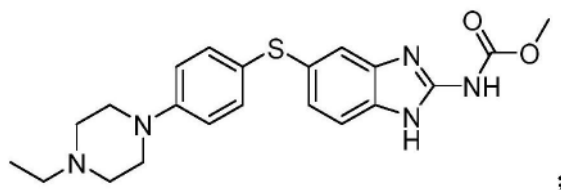
[化学式6-2]



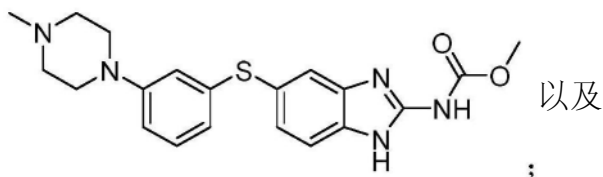
[化学式6-3]



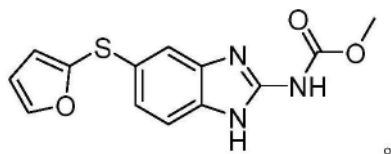
[化学式6-4]



[化学式6-5]

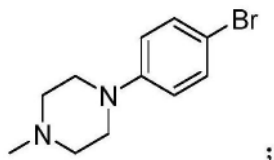


[化学式6-6]

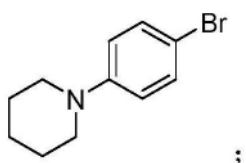


20. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,
所述[化学式7]表示的化合物为选自由下列[化学式7-1]至[化学式7-6]组成的群组中的任一种:

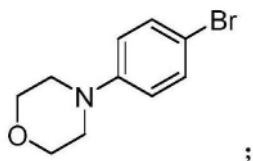
[化学式7-1]



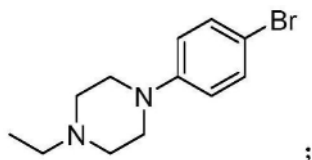
[化学式7-2]



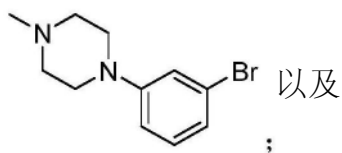
[化学式7-3]



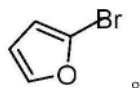
[化学式7-4]



[化学式7-5]

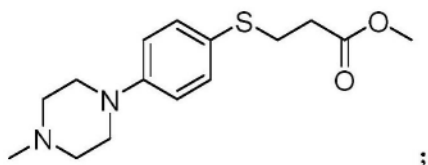


[化学式7-6]

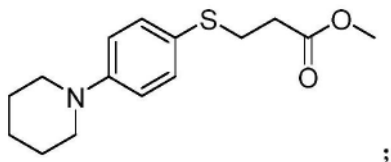


21. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,
所述[化学式8]表示的化合物为选自由下列[化学式8-1]至[化学式8-6]组成的群组中的任一种:

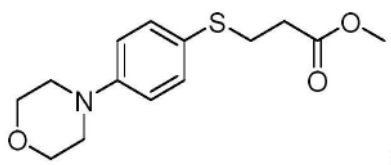
[化学式8-1]



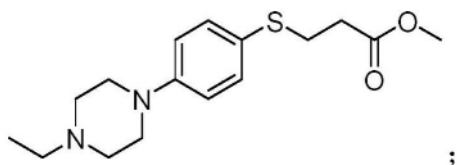
[化学式8-2]



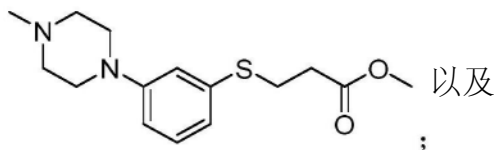
[化学式8-3]



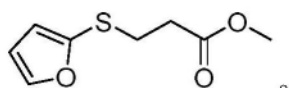
[化学式8-4]



[化学式8-5]

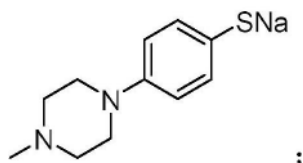


[化学式8-6]

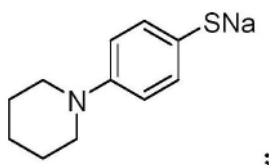


22. 根据权利要求18所述的制备方法, 其特征在于,
 所述[化学式9]表示的化合物为选自由下列[化学式9-1]至[化学式9-6]组成的群组中的任一种:

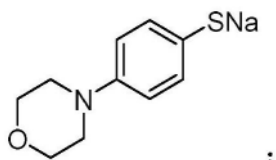
[化学式9-1]



[化学式9-2]

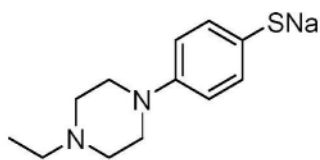


[化学式9-3]



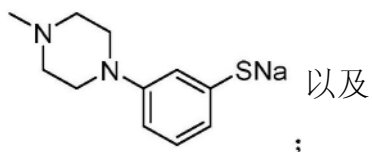
;

[化学式9-4]



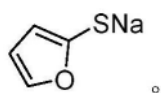
;

[化学式9-5]



以及

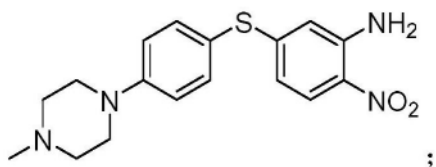
[化学式9-6]



。

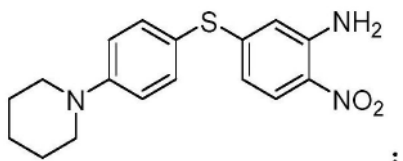
23. 根据权利要求18所述的制备方法, 其特征在于,
 所述[化学式10]表示的化合物为选自由下列[化学式10-1]至[化学式10-6]组成的群组中的任一种:

[化学式10-1]



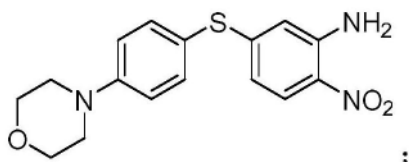
;

[化学式10-2]



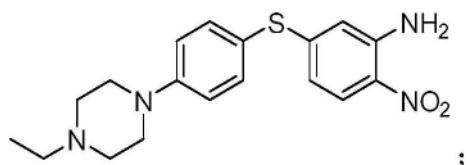
;

[化学式10-3]

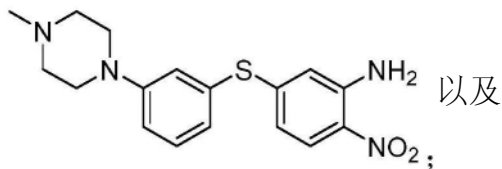


;

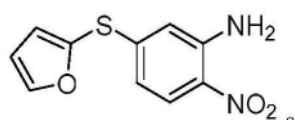
[化学式10-4]



[化学式10-5]



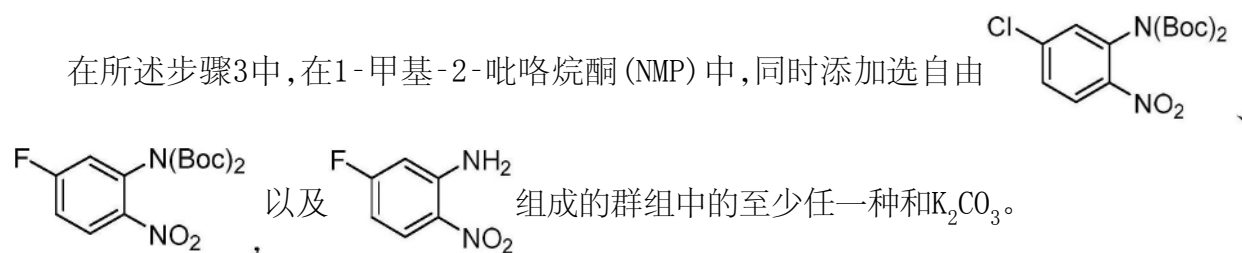
[化学式10-6]



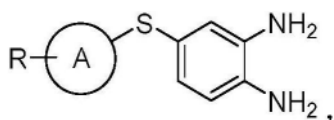
24. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,
在所述步骤1中,在二恶烷中向[化学式7]表示的化合物中依次添加3-巯基丙酸甲酯、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。

25. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,
在所述步骤2中,在无水四氢呋喃(THF)中向[化学式8]表示的化合物中添加20%乙醇钠(EtONa)。

26. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,



27. 根据权利要求18所述的制备方法,其特征在于,
在所述步骤4中,由[化学式10]表示的化合物合成下列[化学式11]后,添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲来制备[化学式6]表示的化合物,
[化学式11]



在所述化学式11中,

A为 C_3 - C_{10} 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

28. 根据权利要求27所述的制备方法, 其特征在于,

在所述步骤3中, 将甲醇 (MeOH)、氢气 (H_2) 和钯/碳 (Pd/C) 添加至[化学式10]表示的化合物来合成[化学式11]表示的化合物。

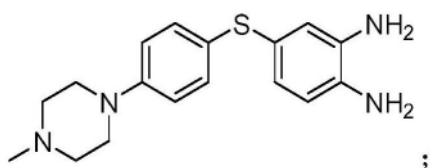
29. 根据权利要求27所述的制备方法, 其特征在于,

在所述步骤3中, 将乙酸 (AcOH) 和锌 (Zn) 添加至[化学式10]表示的化合物来合成[化学式11]表示的化合物。

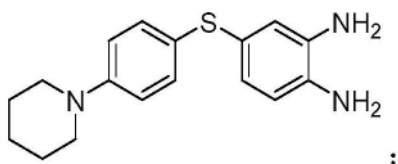
30. 根据权利要求27所述的制备方法, 其特征在于,

所述[化学式11]表示的化合物为选自由下列[化学式11-1]至[化学式11-6]组成的群组中的任一种:

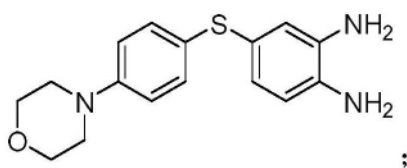
[化学式11-1]



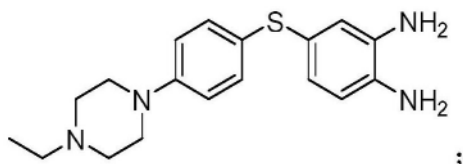
[化学式11-2]



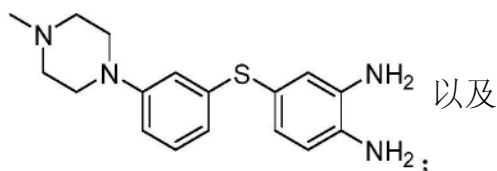
[化学式11-3]



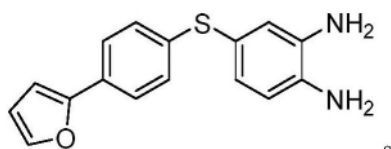
[化学式11-4]



[化学式11-5]

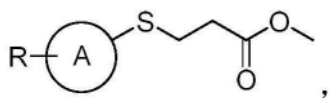


[化学式11-6]



31. 一种[化学式8]表示的化合物, 其特征在于,

[化学式8]



在所述化学式8中,

A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

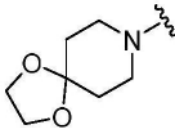
R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

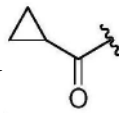
所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其特征在于,

所述A为选自由苯基、呋喃基、吡啶基和嘧啶基组成的群组中的至少任一种,

所述R为选自由哌嗪基、哌啶基、吗啉基、噻吩基、咪唑基、三唑基以及  组成的群组中的至少任一种,

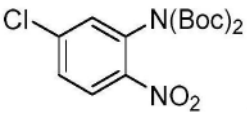
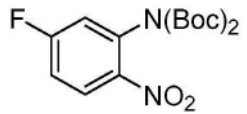
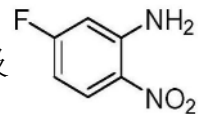
所述哌嗪基或哌啶基未被取代,或被选自由甲基、乙基、丙基、甲磺基以及  组成的群组中的至少任一种取代。

33. 一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式6]表示,其特征在于,

包括以下步骤:

步骤1,将3-巯基丙酸甲酯、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)以及Pd₂(dba)₃添加到[化学式7]表示的化合物中来制备[化学式8]表示的化合物;

步骤2,将乙醇钠(EtONa)添加到所述制备的[化学式8]表示的化合物中来制备[化学式9]表示的化合物;

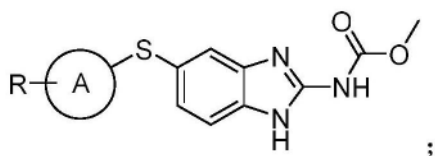
步骤3,将选自由  ,  以及  组成的群组

中的至少任一种添加到所述制备的[化学式9]表示的化合物中来制备[化学式10]表示的化合物;

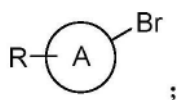
步骤4,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲添加到所述制备的[化学式10]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物;以及

步骤5,将氯化氢(HCl)添加到所述制备的[化学式6]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐,

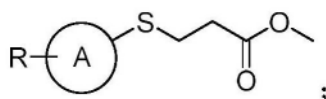
[化学式6]



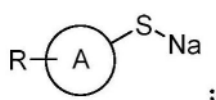
[化学式7]



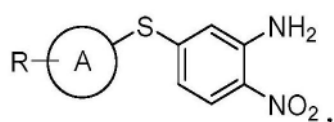
[化学式8]



[化学式9]



[化学式10]



在所述化学式6至10中,

A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,

所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,

所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

34. 根据权利要求33所述的制备方法,其特征在于,

在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯化氢(HCl)后,依次添加异丙醇和异丙醚来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐。

35. 根据权利要求33所述的制备方法,其特征在于,

在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物添加二氯甲烷(CH₂Cl₂)和甲醇(MeOH)并冷却后,添加在二恶烷中饱和的氯化氢(HCl)来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐。

36. 根据权利要求33所述的制备方法,其特征在于,

在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物添加氯化氢(HCl)气体后,添加乙醚来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐。

硫代苯并咪唑衍生物制备方法及其用于其的新型中间体

技术领域

[0001] 本发明涉及硫代苯并咪唑衍生物制备方法及其用于其的新型中间体。

背景技术

[0002] 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer(TNBC), ER-, PR-, HER2-)患者占所有乳腺癌患者的10%至15%,因缺乏激素受体(ER(雌激素受体)、PR(孕激素受体))以及HER2蛋白,无法从激素疗法或HER2靶向疗法中获益。目前三阴性乳腺癌的标准治疗完全依赖于一般的细胞毒性抗癌药物(紫杉烷(Taxane)类或蒽环(Anthracycline)类)。由于没有明确的靶向治疗药物,与乳腺癌相比,其他亚型的治疗策略十分单一。更为严重的是,多数患者在手术或化疗后2至3年内出现复发,还容易诱发肺、肝、脑、骨等其他脏器转移,降低患者生存率。

[0003] III期(stage-III)患者5年生存率(5-years overall survival)不到55%,已经出现癌症转移患者(advanced-stage)的5年生存率不到30%,这处于非常低的水平。该疾病是大多数患者在几年内死亡的非常严重的疾病。

[0004] 微管(microtubule)是细胞骨架的主要成分,是由基于 α 亚基和 β 亚基的微管蛋白(tubulin)异源多聚体组成。微管可实现许多细胞功能,例如细胞内运输、维持极性、传递细胞内信号、细胞迁移与增殖等。在有丝分裂期会形成纺锤丝,使得染色体排列在细胞中心后向两极分离。如果纺锤丝不能正常发挥作用,就可以抑制细胞分裂从而导致细胞凋亡(apoptosis),因此其作为抗癌药物的靶点而受到关注。

[0005] 靶向微管的药物大体分为稳定微管的药物和破坏微管稳定性的药物。首先,微管稳定剂包括紫杉烷(taxane)、紫杉醇(paclitaxel, Taxol)和多西他赛(decetaxel)等,它们可以防止微管解聚并促进聚合。大多数微管稳定物质会与紫杉烷结合位点或 β 微管蛋白的重叠位点(overlapping site)结合。其次,微管去稳定剂包括秋水仙碱(colchicine)和长春花生物碱(vinca alkaloid)等,它们与秋水仙碱结合位点或长春花结合位点结合。相比影响微管聚合物的药物,靶向微管本身的药物可以在更低的药物浓度下起作用,最终可以抑制细胞有丝分裂。因此,需要开发潜在的微管蛋白聚合抑制剂作为抗癌剂。

[0006] 另一方面,市面上的驱虫药中含有作为微管蛋白聚合抑制剂(tubulin polymerization inhibitor)的氟苯达唑(flubendazole)和阿苯达唑(Albendazole),并发现其可以通过细胞周期阻滞(cell cycle arrest)诱导细胞死亡,并对生长缓慢的癌细胞也具有凋亡作用,因此作为一种癌症治疗药物受到关注。但由于其在水中的溶解度低,难以在体内吸收,大量食用时会出现肝酶升高副作用,因此需要开发一种新结构的衍生物。

[0007] 因此,本发明人证实新型硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐可以作为微管蛋白聚合抑制剂来实现癌细胞的细胞周期阻滞(cell cycle arrest),从而诱导细胞凋亡(apoptosis),开发出了用于制备该衍生物的衍生物及其制备方法,由此完成了本发明。

发明内容

[0008] 要解决的技术问题

[0009] 本发明的目的在于提供一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法及其用于其的中间体。

[0010] 另外,本发明的另一目的在于提供一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法。

[0011] 然而,本发明要解决的技术问题并不局限于上述问题,未提及的其他问题将通过下面的说明由本领域技术人员明确理解。

[0012] 解决问题的技术方案

[0013] 为解决上述问题,本发明提供一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式1]表示,

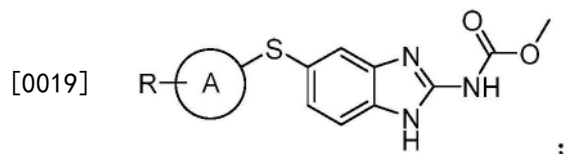
[0014] 包括以下步骤:

[0015] 步骤1,将0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate)添加到[化学式2]表示的化合物中来制备[化学式3]表示的化合物;

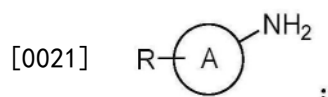
[0016] 步骤2,将5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline)添加到所述制备的[化学式3]表示的化合物中来制备[化学式4]表示的化合物;以及

[0017] 步骤3,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura)添加到所述制备的[化学式4]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物,

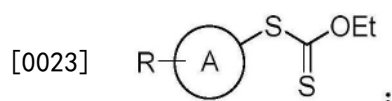
[0018] [化学式1]



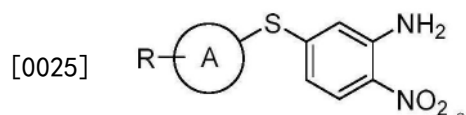
[0020] [化学式2]



[0022] [化学式3]



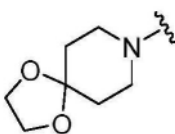
[0024] [化学式4]



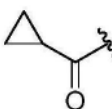
[0026] 在本发明的一实现例中,所述化学式1至4中,A为C₃-C₁₀环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,但实施方式并不受限于此。所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代,但实施方式并不受限于此。

[0027] 在本发明的一实现例中,所述A为选自由苯基(phenyl)、呋喃基(furanyl)、吡啶基

(pyridinyl) 和嘧啶基 (pyrimidinyl) 组成的群组中的至少任一种, 所述R为选自哌嗪基 (piperazinyl)、哌啶基 (piperidinyl)、吗啉基 (morpholinyl)、噻吩基 (thiophenyl)、咪唑

基 (Imidazolyl)、三唑基 (triazolyl) 以及  组成的群组中的至少任一种, 但实

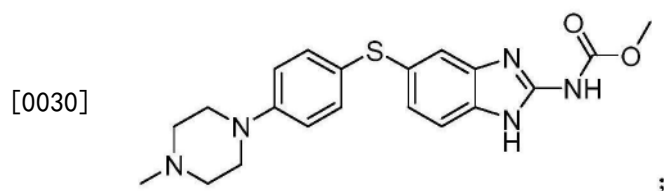
施方式并不受限于此。所述哌嗪基 (piperazinyl) 或哌啶基 (piperidinyl) 未被取代, 或被

选自甲基、乙基、丙基、甲磺以及  组成的群组中的至少任一种取代, 但实施方式

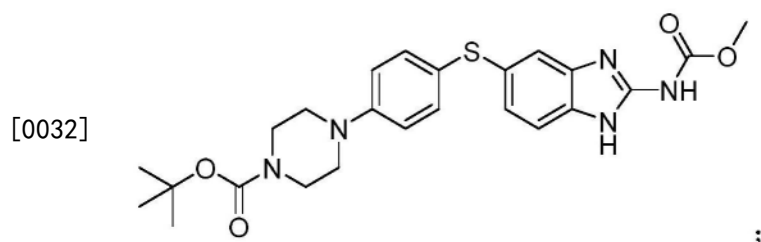
并不受限于此。

[0028] 在本发明的另一实现例中, 所述[化学式1]表示的化合物为选自下列[化学式1-1]至[化学式1-7]组成的群组中的任一种:

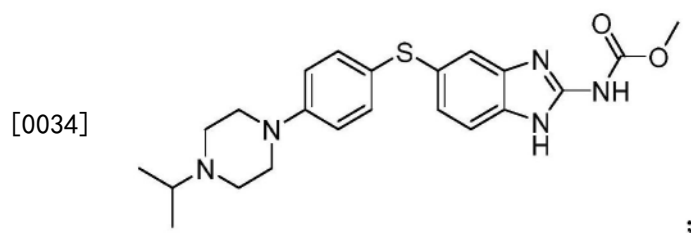
[0029] [化学式1-1]



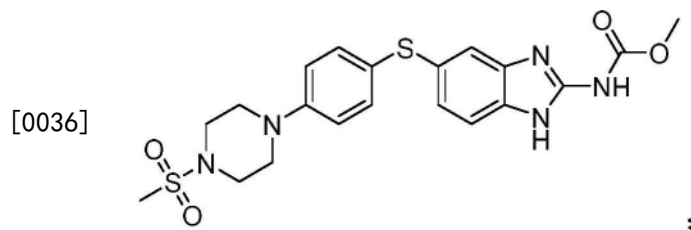
[0031] [化学式1-2]



[0033] [化学式1-3]

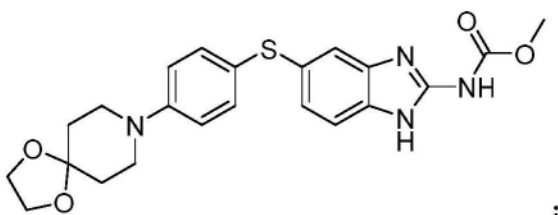


[0035] [化学式1-4]



[0037] [化学式1-5]

[0038]

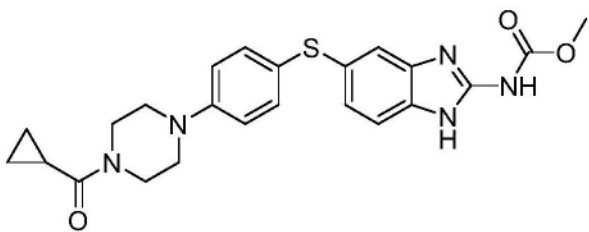


;

[0039]

[化学式1-6]

[0040]



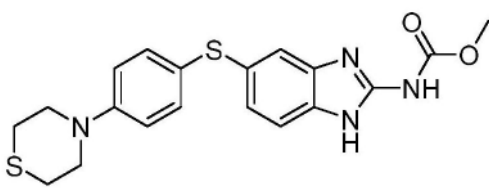
以及

;

[0041]

[化学式1-7]

[0042]



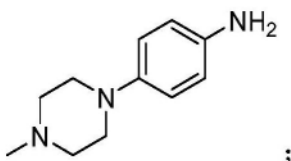
。

[0043] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式2]表示的化合物为选自由下列[化学式2-1]至[化学式2-7]组成的群组中的任一种:

[0044]

[化学式2-1]

[0045]

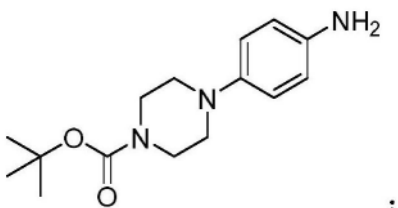


;

[0046]

[化学式2-2]

[0047]

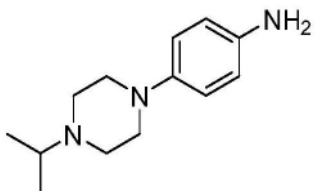


;

[0048]

[化学式2-3]

[0049]

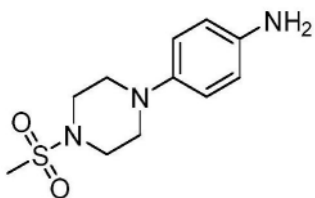


;

[0050]

[化学式2-4]

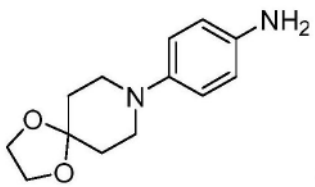
[0051]



[0052]

[化学式2-5]

[0053]

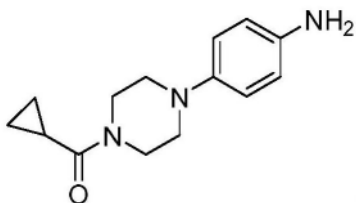


;

[0054]

[化学式2-6]

[0055]



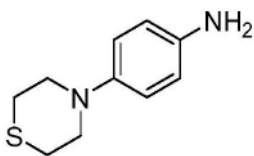
以及

;

[0056]

[化学式2-7]

[0057]



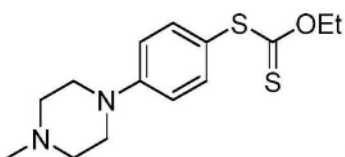
。

[0058] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式3]表示的化合物为选自由下列[化学式3-1]至[化学式3-7]组成的群组中的任一种:

[0059]

[化学式3-1]

[0060]

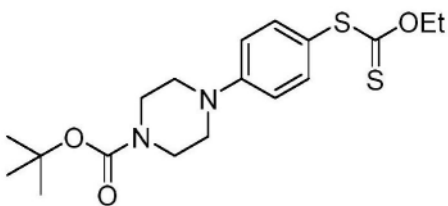


;

[0061]

[化学式3-2]

[0062]

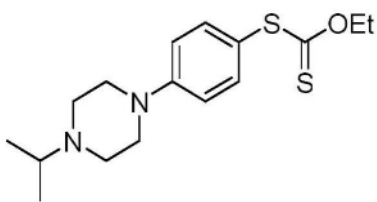


;

[0063]

[化学式3-3]

[0064]

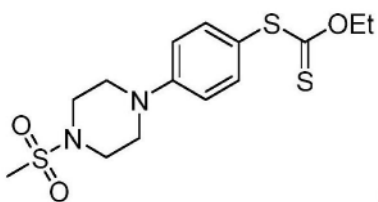


;

[0065]

[化学式3-4]

[0066]

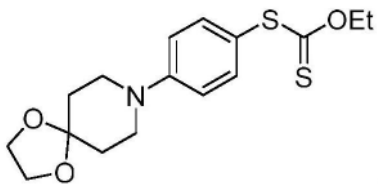


;

[0067]

[化学式3-5]

[0068]

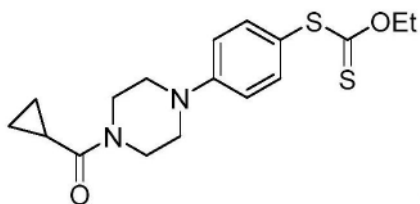


;

[0069]

[化学式3-6]

[0070]



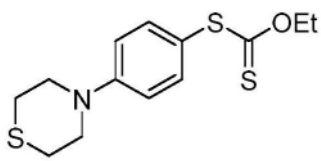
以及

;

[0071]

[化学式3-7]

[0072]



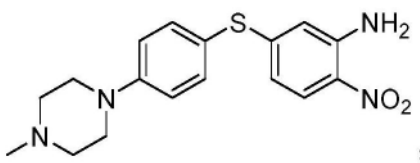
。

[0073] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式4]表示的化合物为选自由下列[化学式4-1]至[化学式4-7]组成的群组中的任一种:

[0074]

[化学式4-1]

[0075]

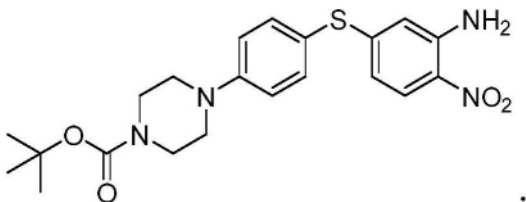


;

[0076]

[化学式4-2]

[0077]

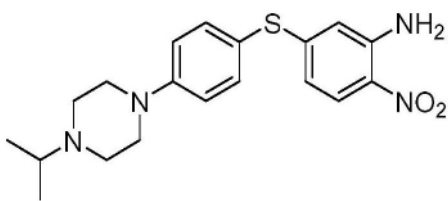


;

[0078]

[化学式4-3]

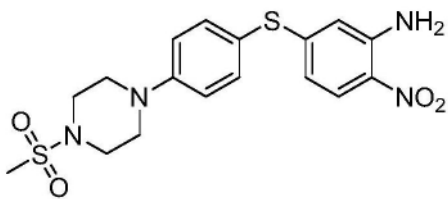
[0079]



;

[0080] [化学式4-4]

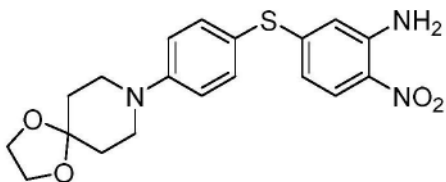
[0081]



;

[0082] [化学式4-5]

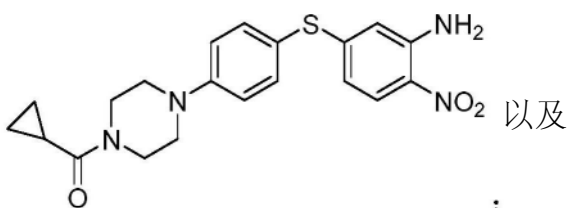
[0083]



;

[0084] [化学式4-6]

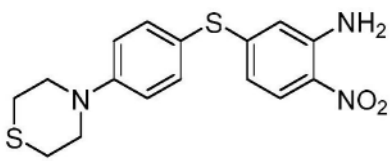
[0085]



;

[0086] [化学式4-7]

[0087]



。

[0088] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤1中,在-5-0℃添加硫酸(H_2SO_4)和亚硝酸钠($NaNO_2$)并搅拌2小时,然后在室温加入O-乙基二硫代碳酸钾并搅拌2小时。

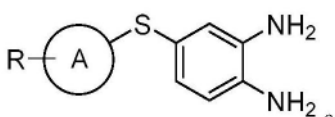
[0089] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤2中,与5-氯-2-硝基苯胺同时添加甲醇钠($MeONa$)或甲醇($MeOH$),在不发生还原反应的情况下制备所述[化学式4]表示的化合物。优选地,添加甲醇钠($MeONa$)后在55℃下搅拌16小时,或者添加甲醇($MeOH$)后在65℃下搅拌16小时。

[0090] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,与1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲同时添加乙酸($AcOH$)和锌(Zn)。

[0091] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,由所述[化学式4]表示的化合物合成下列[化学式5]后,添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲来制备[化学式1]表示的化合物:

[0092] [化学式5]

[0093]

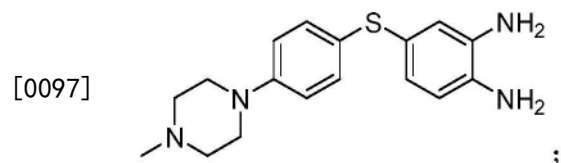


[0094] 在本发明的另一实现例中,在所述化学式5中,A为 C_3 - C_{10} 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,但实施方式并不受限于此。所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取

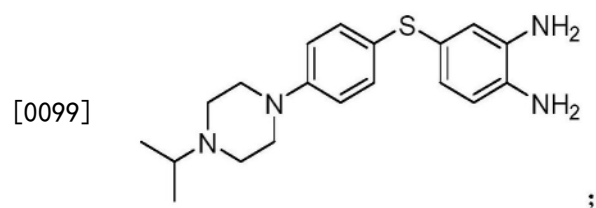
代,或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代,但实施方式并不受限于此。

[0095] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式5]表示的化合物为选自由下列[化学式5-1],以及[化学式5-3]至[化学式5-7]组成的群组中的任一种:

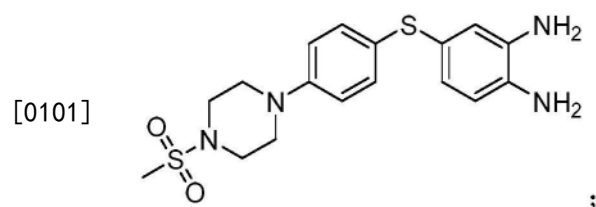
[0096] [化学式5-1]



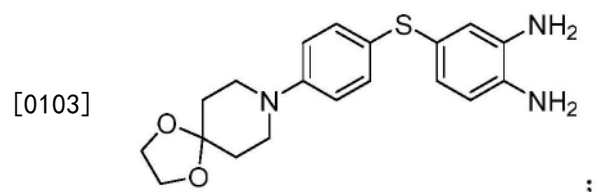
[0098] [化学式5-3]



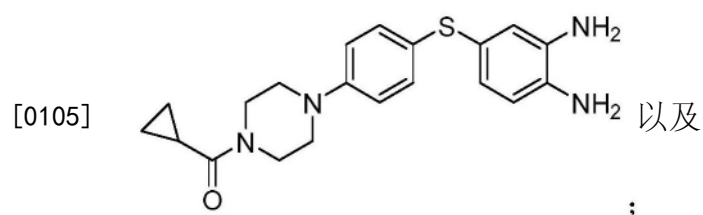
[0100] [化学式5-4]



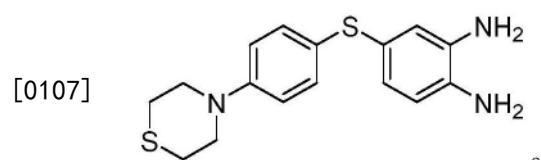
[0102] [化学式5-5]



[0104] [化学式5-6]



[0106] [化学式5-7]



[0108] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,将乙酸(AcOH)和锌(Zn)添加至[化学式4]表示的化合物来合成[化学式5]表示的化合物。

[0109] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,将甲醇(MeOH)和钯/碳(Pd/C)添加至

[化学式4]表示的化合物来合成[化学式5]表示的化合物。

[0110] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,将乙醇(EtOH)和氯化亚锡(SnCl_2)添加至[化学式4]表示的化合物来合成[化学式5]表示的化合物。

[0111] 另外,本发明提供一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式1]表示,

[0112] 包括以下步骤:

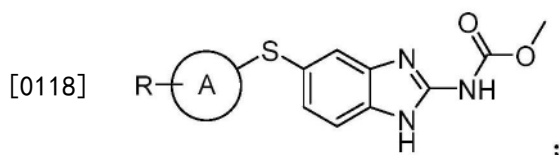
[0113] 步骤1,将0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate)添加到[化学式2]表示的化合物中来制备[化学式3]表示的化合物;

[0114] 步骤2,将5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline)添加到所述制备的[化学式3]表示的化合物中来制备[化学式4]表示的化合物;

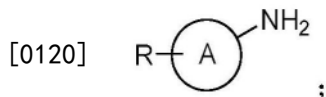
[0115] 步骤3,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura)添加到所述制备的[化学式4]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物;以及

[0116] 步骤4,将氯化氢(HCl)添加到所述制备的[化学式1]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物的HCl盐,

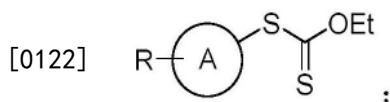
[0117] [化学式1]



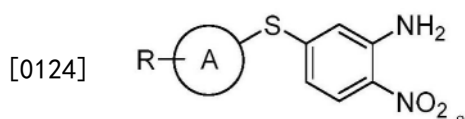
[0119] [化学式2]



[0121] [化学式3]



[0123] [化学式4]



[0125] 在本发明的一实现例中,在所述化学式1至4中,A为 C_3 - C_{10} 环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,但实施方式不限于此。所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代,但实施方式不限于此。

[0126] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤4中,向[化学式1]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯化氢(HCl)后,依次添加异丙醇和异丙醚来制备[化学式1]表示的化合物的HCl盐。

[0127] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤4中,向[化学式1]表示的化合物添加二氯

甲烷(CH_2Cl_2)和甲醇(MeOH)并冷却后,添加在二恶烷中饱和的氯化氢(HCl)来制备[化学式1]表示的化合物的 HCl 盐。

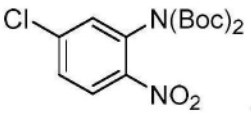
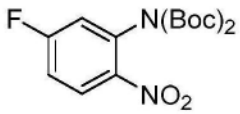
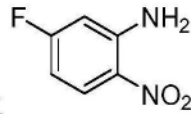
[0128] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤4中,向[化学式1]表示的化合物添加氯化氢(HCl)气体后,添加乙醚来制备[化学式1]表示的化合物的 HCl 盐。

[0129] 另外,为解决上述问题,本发明提供一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式6]表示,

[0130] 包括以下步骤:

[0131] 步骤1,将3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)、Xantphos、 N,N -二异丙基乙胺($\text{N,N-Diisopropylethylamine}$, DIEA)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 添加到[化学式7]表示的化合物中来制备[化学式8]表示的化合物;

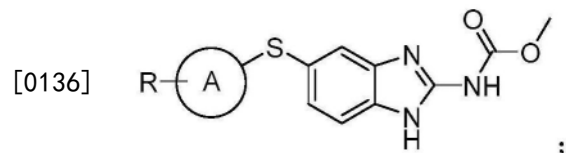
[0132] 步骤2,将乙醇钠(Sodium ethoxide, EtONa)添加到所述制备的[化学式8]表示的化合物中来制备[化学式9]表示的化合物;

[0133] 步骤3,将选自由 、 以及  组成的

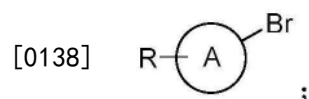
群组中的至少任一种添加到所述制备的[化学式9]表示的化合物中来制备[化学式10]表示的化合物;以及

[0134] 步骤4,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudothiourea)添加到所述制备的[化学式10]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物,

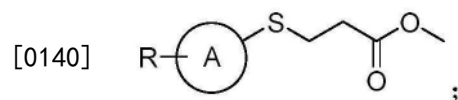
[0135] [化学式6]



[0137] [化学式7]



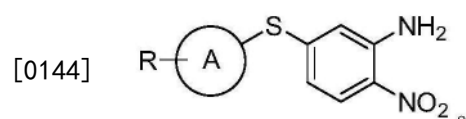
[0139] [化学式8]



[0141] [化学式9]



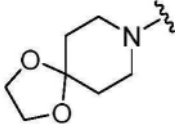
[0143] [化学式10]



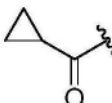
[0145] 在本发明的一实现例中,在所述化学式6至10中,A为 C_3 - C_{10} 环烷基、杂环烷基、芳

基或杂芳基, R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种, 所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代, 或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代, 所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

[0146] 在本发明的一实现例中, 所述A为选自由苯基 (phenyl)、呋喃基 (furanlyl)、吡啶基 (pyridinyl) 和嘧啶基 (pyrimidinyl) 组成的群组中的至少任一种, 所述R为选自由哌嗪基 (piperazinyl)、哌啶基 (piperidinyl)、吗啉基 (morpholinyl)、噻吩基 (thiophenyl)、咪唑

基 (Imidazolyl)、三唑基 (triazolyl) 以及  组成的群组中的至少任一种, 但实

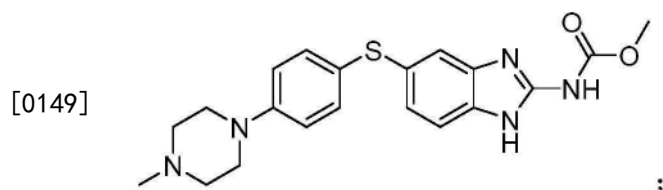
施方式并不受限于此。所述哌嗪基 (piperazinyl) 或哌啶基 (piperidinyl) 未被取代, 或被

选自由甲基、乙基、丙基、甲磺以及  组成的群组中的至少任一种取代, 但实施方式

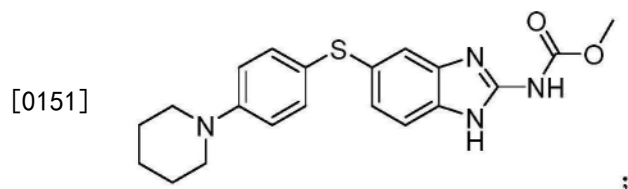
并不受限于此。

[0147] 在本发明的另一实现例中, 所述[化学式6]表示的化合物为选自由下列[化学式6-1]至[化学式6-6]组成的群组中的任一种:

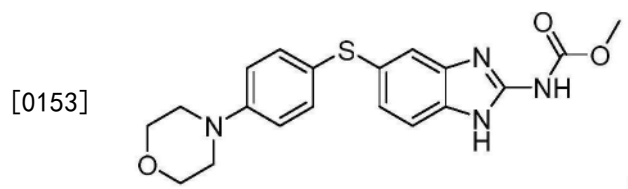
[0148] [化学式6-1]



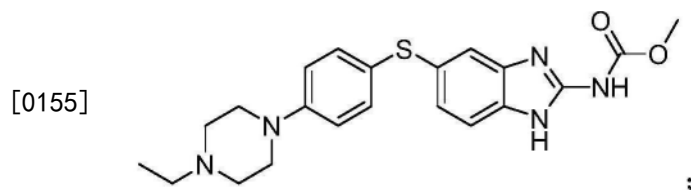
[0150] [化学式6-2]



[0152] [化学式6-3]



[0154] [化学式6-4]



[0156] [化学式6-5]

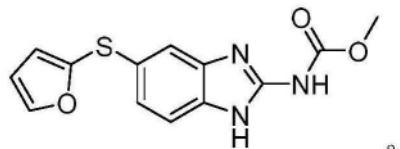
[0157]



[0158]

[化学式6-6]

[0159]

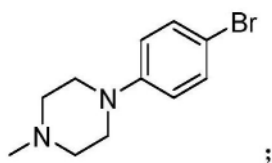


[0160] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式7]表示的化合物为选自由下列[化学式7-1]至[化学式7-6]组成的群组中的任一种:

[0161]

[化学式7-1]

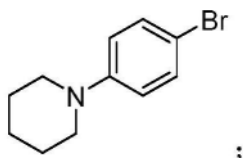
[0162]



[0163]

[化学式7-2]

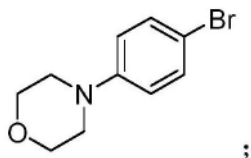
[0164]



[0165]

[化学式7-3]

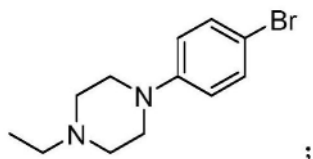
[0166]



[0167]

[化学式7-4]

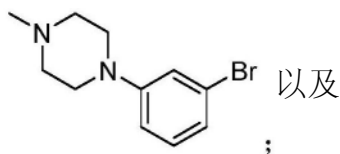
[0168]



[0169]

[化学式7-5]

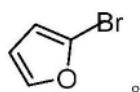
[0170]



[0171]

[化学式7-6]

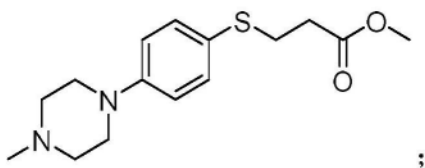
[0172]



[0173] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式8]表示的化合物为选自由下列[化学式8-1]至[化学式8-6]组成的群组中的任一种:

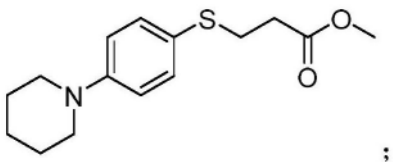
[0174] [化学式8-1]

[0175]



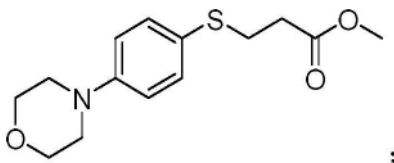
[0176] [化学式8-2]

[0177]



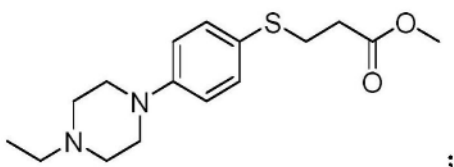
[0178] [化学式8-3]

[0179]



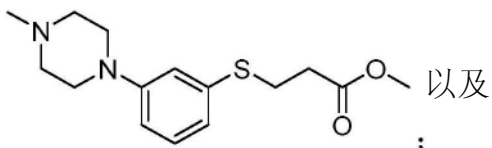
[0180] [化学式8-4]

[0181]



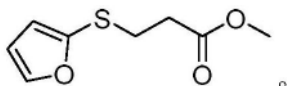
[0182] [化学式8-5]

[0183]



[0184] [化学式8-6]

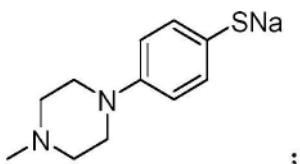
[0185]



[0186] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式9]表示的化合物为选自由下列[化学式9-1]至[化学式9-6]组成的群组中的任一种:

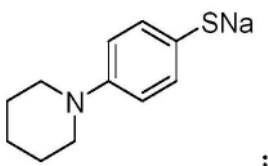
[0187] [化学式9-1]

[0188]

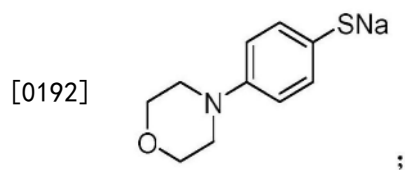


[0189] [化学式9-2]

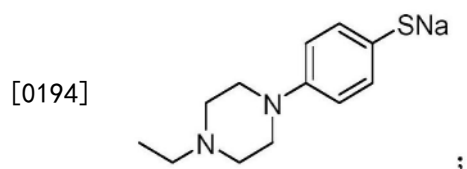
[0190]



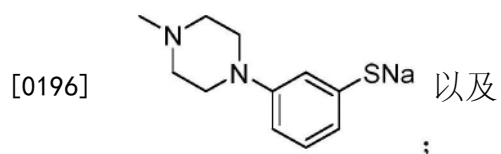
[0191] [化学式9-3]



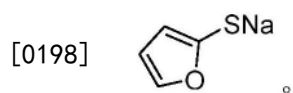
[0193] [化学式9-4]



[0195] [化学式9-5]

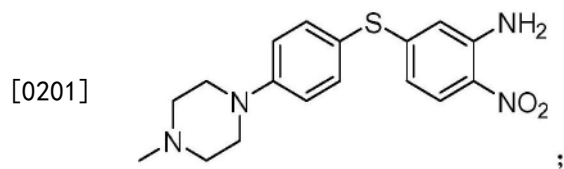


[0197] [化学式9-6]

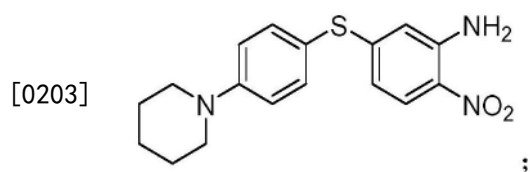


[0199] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式10]表示的化合物为选自由下列[化学式10-1]至[化学式10-6]组成的群组中的任一种:

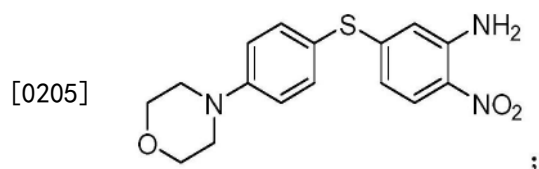
[0200] [化学式10-1]



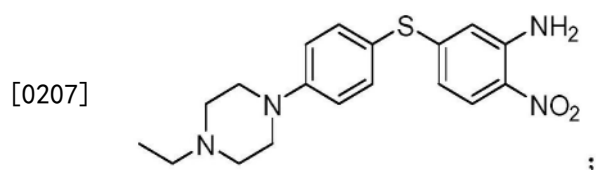
[0202] [化学式10-2]



[0204] [化学式10-3]

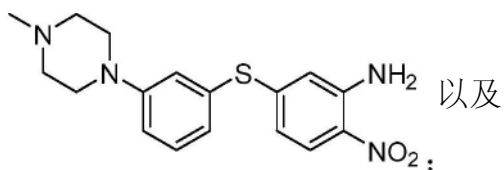


[0206] [化学式10-4]



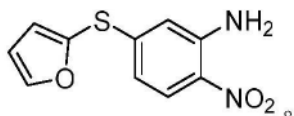
[0208] [化学式10-5]

[0209]



[0210] [化学式10-6]

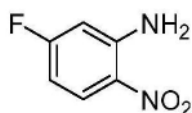
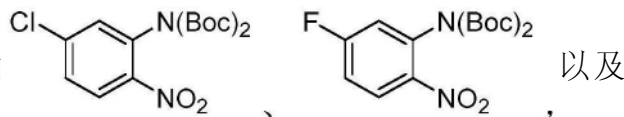
[0211]



[0212] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤1中,在二恶烷中向[化学式7]表示的化合物中依次添加3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(N,N-Diisopropylethylamine, DIEA)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。添加后在110℃下搅拌16小时。

[0213] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤2中,在无水四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)中向[化学式8]表示的化合物中添加20%乙醇钠(Sodium ethoxide, EtONa)。

[0214] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,在1-甲基-2-吡咯烷酮(1-Methyl-2-pyrrolidinone, NMP)中,同时添加选自由

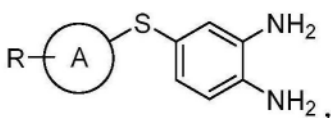


组成的群组中的至少任一种和 K_2CO_3 。添加后在130℃下搅拌16小时。

[0215] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤4中,由[化学式10]表示的化合物合成下列[化学式11]后,添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea)来制备[化学式6]表示的化合物。添加后在80℃下搅拌2小时。

[0216] [化学式11]

[0217]

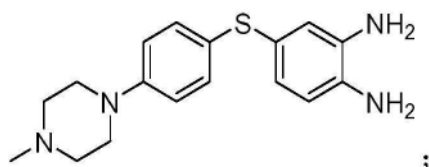


[0218] 在本发明的另一实现例中,在所述化学式6至10中,A为 C_3 - C_{10} 环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由 C_1 - C_{10} 链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被 C_1 - C_{10} 链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

[0219] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式11]表示的化合物为选自由下列[化学式11-1]至[化学式11-6]组成的群组中的任一种:

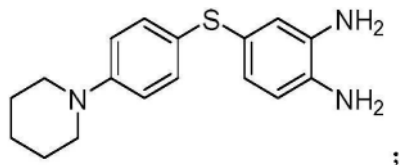
[0220] [化学式11-1]

[0221]



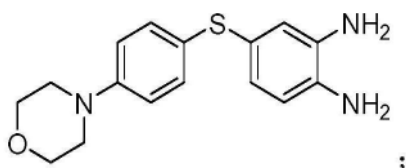
[0222] [化学式11-2]

[0223]



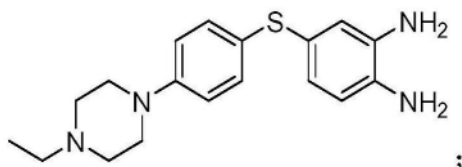
[0224] [化学式11-3]

[0225]



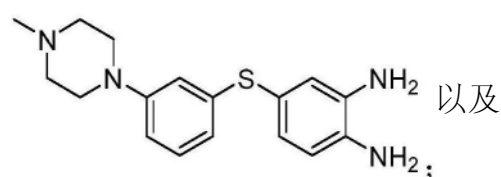
[0226] [化学式11-4]

[0227]



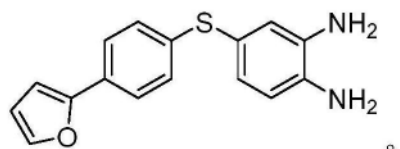
[0228] [化学式11-5]

[0229]



[0230] [化学式11-6]

[0231]



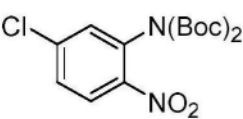
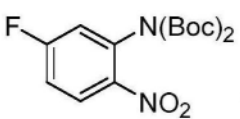
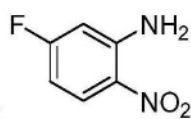
[0232] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤3中,将甲醇(MeOH)、氢气(H₂)和钯/碳(Pd/C)添加至[化学式10]表示的化合物来合成[化学式11]表示的化合物,或者,将乙酸(AcOH)和锌(Zn)添加至[化学式10]表示的化合物来合成[化学式11]表示的化合物。

[0233] 另外,本发明提供一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法,其中,所述硫代苯并咪唑衍生物由下列[化学式6]表示,

[0234] 包括以下步骤:

[0235] 步骤1,将3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(N,N-Diisopropylethylamine, DIEA)以及Pd₂(dba)₃添加到[化学式7]表示的化合物中来制备[化学式8]表示的化合物;

[0236] 步骤2,将乙醇钠(Sodium ethoxide, EtONa)添加到所述制备的[化学式8]表示的化合物中来制备[化学式9]表示的化合物;

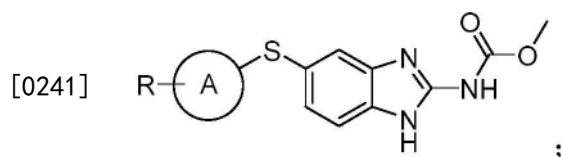
[0237] 步骤3,将选自由 、 以及  组成的

群组中的至少任一种添加到所述制备的[化学式9]表示的化合物中来制备[化学式10]表示的化合物;

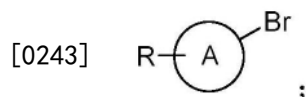
[0238] 步骤4,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura)添加到所述制备的[化学式10]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物;以及

[0239] 步骤5,将氯化氢(HCl)添加到所述制备的[化学式6]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物的HCL盐,

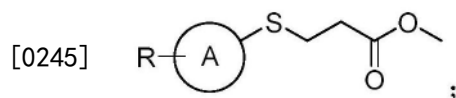
[0240] [化学式6]



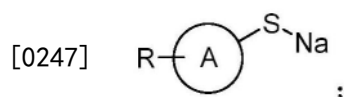
[0242] [化学式7]



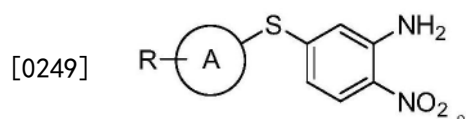
[0244] [化学式8]



[0246] [化学式9]



[0248] [化学式10]



[0250] 在本发明的一实现例中,在所述化学式6至10中,A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

[0251] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯化氢(HCl)后,依次添加异丙醇和异丙醚来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐。

[0252] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物添加二氯甲烷(CH₂Cl₂)和甲醇(MeOH)并冷却后,添加在二恶烷中饱和的氯化氢(HCl)来制备[化学式

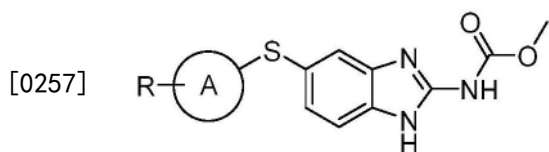
6]表示的化合物的HCl盐。

[0253] 在本发明的另一实现例中,在所述步骤5中,向[化学式6]表示的化合物添加氯化氢(HCl)气体后,添加乙醚来制备[化学式6]表示的化合物的HCl盐。

[0254] 发明效果

[0255] 本发明涉及一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法及用于其的新型中间体,其使用包括0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate)的中间体来有效地合成具有抗癌活性的[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物。另外,其使用包括3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)的中间体来有效地合成具有抗癌活性的[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物。

[0256] [化学式1]



[0258] 另外,通过本发明的制备方法合成的[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物在癌细胞中得到激活并抑制微管蛋白聚合,从而当向个体给药时可以诱导细胞死亡,从而表现出细胞毒性,可用于预防或治疗癌症。

[0259] 本发明的效果并不受限于此,本领域技术人员可以从下面的描述中清楚地理解未提及的其他效果。

[0260] 实施本发明的最佳形式

[0261] 本发明可以提供一种通过新型中间体制备硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的方法。

[0262] 本发明可以提供一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法,包括以下步骤:

[0263] 步骤1,将0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate)添加到[化学式2]表示的化合物中来制备[化学式3]表示的化合物;

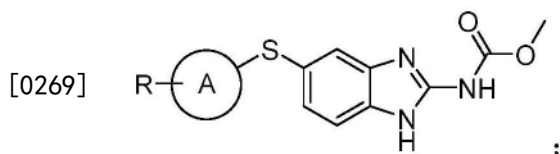
[0264] 步骤2,将5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline)添加到所述制备的[化学式3]表示的化合物中来制备[化学式4]表示的化合物;以及

[0265] 步骤3,将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura)添加到所述制备的[化学式4]表示的化合物中来制备[化学式1]表示的化合物。

[0266] 另外,本发明可以提供一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法,包括以下步骤:在所述步骤3之后,向[化学式1]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯来制备

[0267] [化学式1]表示的化合物的HCl盐。

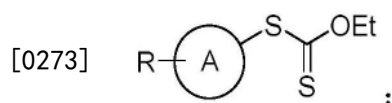
[0268] [化学式1]



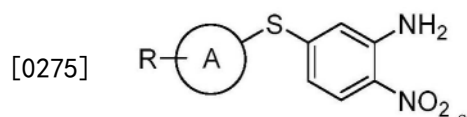
[0270] [化学式2]



[0272] [化学式3]



[0274] [化学式4]



[0276] 在本发明的一实施例中,在所述化学式1至4中,A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-

[0277] C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

[0278] 在本发明中,术语“取代”是指化合物分子中的原子或原子团被其他原子或原子团取代的反应。

[0279] 在本发明中,术语“链”是指具有链状结构的分子,链状结构是碳原子以链状连接的化学结构,有直链状和支链状。

[0280] 在本发明中,术语“环状”是指有机化合物骨架中的两端相连形成的环状结构。

[0281] 在本发明中,术语“链状或环状烷基”是指具有1至20个碳原子且仅由碳和氢原子组成的一价直链或支链或环状饱和烃残基。此类烷基的非限制性示例有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、2-丁基、3-丁基、戊基、正己基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0282] 在本发明中,术语“杂环烷基”通常是指饱和或不饱和(但不是芳族)环烃(Cyclohydrocarbon),选择性地,其可以是未取代的、单取代的或多取代的,并且其结构中至少一个选自N、O或S的杂原子。

[0283] 在本发明中,术语“芳基”是指具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基)的具有3至12个碳原子的不饱和芳香环化合物。此类芳基的非限制性示例有苯基、萘基等。

[0284] 在本发明中,术语“杂芳基”是指在构成环的原子中至少一个是具有N、O或S杂原子的单环或多个稠环。此类杂芳基的非限制性示例有吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、呋喃基等。

[0285] 在本发明中,“卤素”可以是氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)等。

[0286] 在本发明中,术语“药学上可接受的盐”是指化合物的剂型,其不会对施用该化合物的生物体造成严重刺激并且不会损害该化合物的生物活性与物理性质。药学上可接受的盐可以通过使本发明的化合物与盐酸、溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸;甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸等磺酸;酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、癸酸、异丁酸、丙二酸、琥珀酸、邻苯二甲酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、马来酸、水杨酸等有机碳酸进行反应制得。此外,可以通过使本发明的化合物与碱发生反应来形成铵盐、钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐等的盐;二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺等有机碱的

盐;及精氨酸、赖氨酸等氨基酸盐来制得。

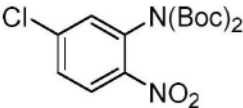
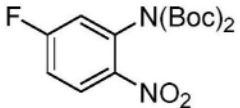
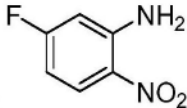
[0287] 此外,所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐不仅包括药学上可接受的盐,还包括可以通过常规方法制备的所有盐、水合物以及溶剂合物。

[0288] 此外,本发明还可以提供通过新型中间体来制备硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的方法。

[0289] 本发明还可以提供一种硫代苯并咪唑衍生物的制备方法,包括以下步骤:

[0290] 步骤1,将3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate)、Xantphos、N,N-二异丙基乙胺(N,N-Diisopropylethylamine, DIEA)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 添加到[化学式7]表示的化合物中来制备[化学式8]表示的化合物;

[0291] 步骤2,将乙醇钠(Sodium ethoxide, EtONa)添加到所述制备的[化学式8]表示的化合物中来制备[化学式9]表示的化合物;

[0292] 步骤3,将选自 、 以及  组成的

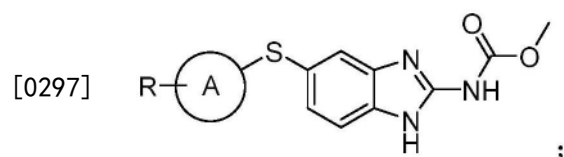
群组中的至少任一种添加到所述制备的[化学式9]表示的化合物中来制备[化学式10]表示的化合物;以及

[0293] 步骤4, 将1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea)加到所述制备的[化学式10]表示的化合物中来制备[化学式6]表示的化合物。

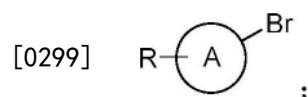
[0294] 另外,本发明可以提供一种硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐的制备方法,包括以下步骤:在所述步骤4之后,向[化学式6]表示的化合物中添加甲醇(MeOH)和氯来制备

[0295] [化学式6]表示的化合物的HCl盐。

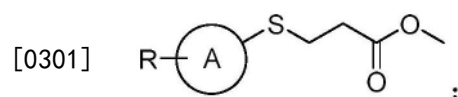
[0296] [化学式6]



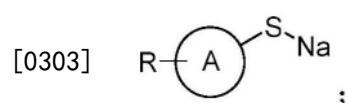
[0298] [化学式7]



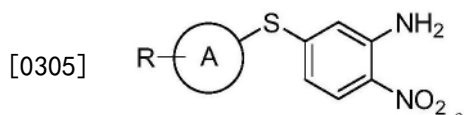
[0300] [化学式8]



[0302] [化学式9]



[0304] [化学式10]



[0306] 在本发明的一实施例中,在所述化学式6至10中,A为C₃-C₁₀环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,R为选自由氢、卤素、C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基组成的群组的至少任一种,所述环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基未被取代,或被选自由C₁-C₁₀链烷基、烷基磺酰基和羰基组成的群组的至少任一种取代,所述羰基可以被C₁-C₁₀链状或环状烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基取代。

[0307] 此外,所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐不仅包括药学上可接受的盐,还包括可以通过常规方法制备的所有盐、水合物以及溶剂合物。

[0308] 实施例中使用的术语仅用于说明特定实施例,并非用于限定范围。在内容中没有特别说明的情况下,单数表达包括复数含义。在本说明书中,“包括”或者“具有”等术语用于表达存在说明书中所记载的特征、数字、步骤、操作、构成要素、配件或其组合,并不排除存在或者额外附加一个或一个以上其他特征、数字、步骤、操作、构成要素、配件或其组合的可能性。

[0309] 在没有其他定义的情况下,包括技术或者科学术语在内的本文使用的全部术语,都具有本领域普通技术人员所理解的通常含义。通常使用的如词典定义的术语,应理解为相关技术内容中的含义,在本说明书中没有明确定义的情况下,不能解释为理想化或过于形式化的含义。

[0310] 下面,将参照附图对示例实施例进行详细说明。然而,可以对示例实施例进行多种改变。在本文中,本公开并不受限于示例实施例。示例实施例应当被理解为包括在本公开的构思和技术范围内进行的所有改变、及其等同物乃至其替代物。在说明示例实施例的过程中,当判断对于相关公知的结构或功能的具体说明会对本公开造成不必要地混淆时,省略其具体说明。

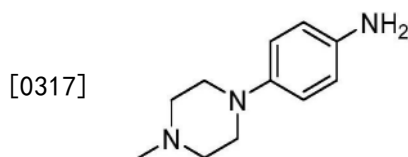
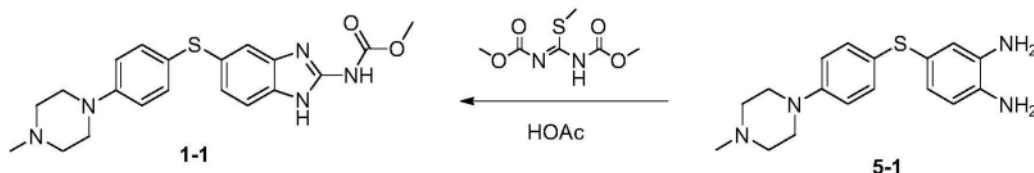
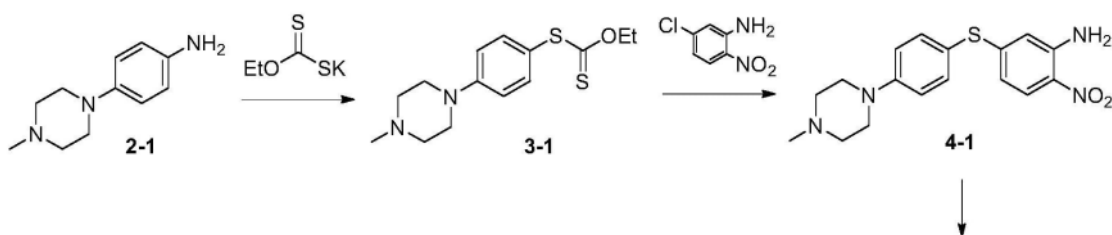
[0311] 下面,将参照附图对实施例进行详细说明。应当理解,可以对实施例进行多种改变,本申请的权利要求并不受限于下面的实施例。对实施例进行的所有改变、及其等同物乃至其替代物均属于本发明的权利要求范围。

具体实施方式

[0312] 实施例1.合成化学式1-1

[0313] 下面的反应式1示出了化学式1-1的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

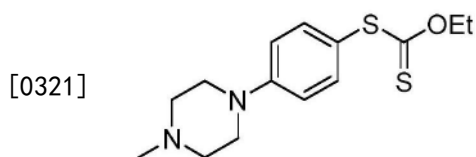
[0314] [反应式1]



[0318] 向4-氟硝基苯(4-Fluoronitrobenzene, 2.82g, 0.02mmol)的DMF (30mL) 溶液中依次添加甲基哌嗪(methylpiperazine, 2.64g, 1.2eq)和碳酸钾(Potassium carbonate, 4.14g, 1.5eq),将反应混合物在80-100℃下搅拌20小时后冷却至室温,倒入冷水(100mL)来缠身固体沉淀,将其过滤得到4.1g浅棕色固体状1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪(1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, 收率99%)

[0319] 向1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪(3.6g, 16.29mmol)的甲醇(100mL)溶液中加入Pd/C(5eq),在帕尔反应器(Parr reactor)中反应15小时,过滤并除去溶剂后得到3.0g黄色固体状4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(化学式2-1, 收率96%)。

[0320] 1.2.合成O-乙基-S-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-1)(O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate)



[0322] 1.2.1.方法1

[0323] 向THF/H₂O (40mL/40mL)中4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(化学式2-1, 1.95g, 10.2mmol)溶液中加入浓缩液。加入H₂SO₄ (1.70g, 17.3mmol)后接着在-5~0℃缓慢加入溶解在水(3mL)中的NaNO₂ (1.40g, 20.4mmol)并搅拌混合物2小时。然后向混合物添加O-乙基二硫代碳酸钾(Potassium O-ethyl carbonodithioate, 8.16g, 51mmol)并在室温下搅拌2小时。完成反应后,将混合物倒入水(100mL)中并用EA(100mL*2)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、浓缩,并通过反相柱层析(ACN/H₂O)纯化得到2.30g棕色油状O-乙基-S-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-1, 收率76%)。

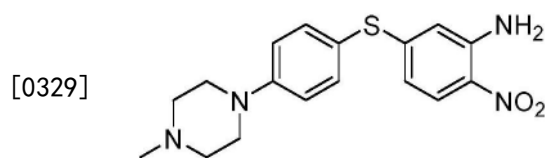
[0324] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ7.37 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.64 (q, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (t, 3H)

[0325] MS Calcd.:296;MS Found:297[M+H]⁺.

[0326] 1.2.2.方法2

[0327] 将4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(化学式2-1,3.0g,15.7mmol)的蒸馏水(45mL)溶液在冰浴中冷却至0℃,并缓慢滴加c-HCl(2.4mL),持续30分钟继续滴加预先制备的NaNO₃(1.3g,1.2eq)的蒸馏水(10mL)。在相同条件下,缓慢添加预先制备的O-乙基二硫代碳酸钾(3.77g,1.5eq)的蒸馏水(10mL)溶液,若无法搅动则将反应温度升至50℃后添加。将反应混合物搅拌1小时,然后用乙酸乙酯和氯仿溶剂萃取,干燥并过滤。使用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)以及二氯甲烷和甲醇(9:1,v/v)溶剂在适当条件下通过柱层析法分离得到R_f值为0.2的1.72g浅棕色固体状O-乙基-S-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-1,收率37%)。

[0328] 1.3.合成5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式4-1)



[0330] 1.3.1.方法1

[0331] 向THF/MeOH(20mL/10mL)中的O-乙基-S-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-1,1.00g,3.38mmol)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,1.16g,6.76mmol)以及CH₃ONa(MeOH中5M,2.0mL,10.14mmol),并将混合物在55℃下搅拌16小时。完成反应后,用AcOH将混合物调至pH=7-8,浓缩后用硅胶柱(PE/EA=5:1,然后DCM/MeOH=10:1)纯化得到966mg橙色固体状5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1,收率69%)。

[0332] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.45(s,1H),7.39(d,J=8.8Hz,2H),7.06(d,J=8.8Hz,2H),6.52(s,1H),6.27(d,J=9.2Hz,1H),3.26(m,4H),2.45(m,4H),2.23(s,3H)

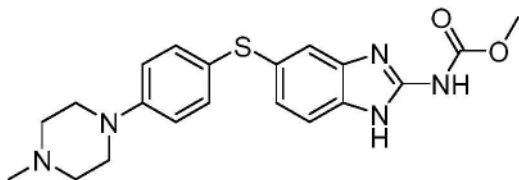
[0333] MS Calcd.:344;MS Found:345[M+H]⁺.

[0334] 1.3.2.方法2

[0335] 向O-乙基-S-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-1,0.89g,3.0mmol)的THF(30mL)溶液中添加预先制备的5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,0.52g,3.0mmol)的蒸馏水(10mL)和甲醇(50mL)混合溶液,并在65℃下反应16小时。将反应混合物冷却至室温后用有机溶剂萃取的同时保持pH在7-8。将所得反应混合物在适当条件下使用二氯甲烷和甲醇(9:1.v/v)溶剂通过柱层析法分离,得到R_f值为0.15的0.67g浅棕色固体状5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1,收率65%)。

[0336] 1.4.合成甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-1)

[0337]



[0338] 1.4.1.方法1

[0339] 向AcOH(15mL)中的5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1, 300mg, 0.87mmol)溶液加入1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura, 358mg, 1.74mmol)以及Zn(452mg, 6.96mmol),将混合物在75℃下搅拌2小时。完成反应后除去溶剂。将混合物溶解在MeOH(20mL)中,过滤,浓缩滤液,然后通过prep-HPLC纯化得到0.110g浅白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1,收率32%)。

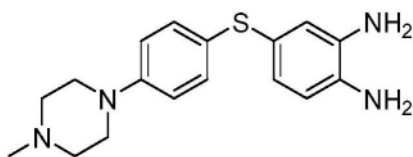
[0340] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.61 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.92 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.74 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

[0341] LCMS[流动相:85%water(0.1%TFA)以及15%CH₃CN-50%water(0.1%TFA)以及50%CH₃CN 6分钟,最终在上述条件下0.5分钟],纯度99%, $R_t=2.741\text{min}$;MS Calcd.:397;MS Found:398[M+H]⁺。

[0342] 1.4.2.方法2

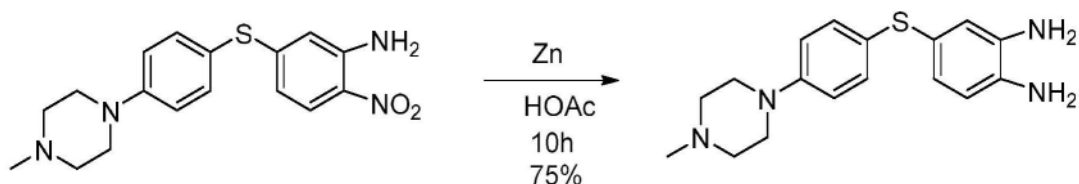
[0343] (1)合成4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式5-1)

[0344]



[0345] 1) 方法2-1

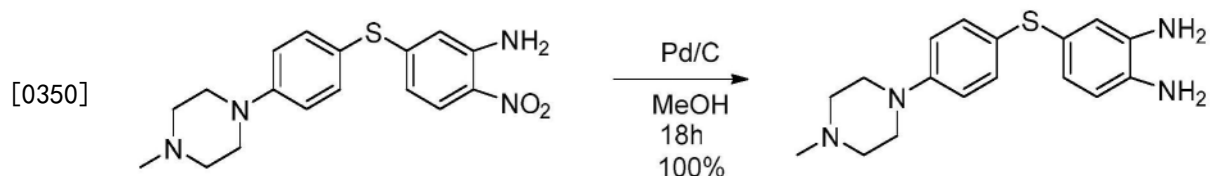
[0346]



[0347] 将5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1, 0.600g, 1.74mmol)溶解在乙酸(8mL)然后添加Zn粉(0.5g),接着在室温下搅拌10小时得到0.410g浅棕色固体状4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-1,收率75%)。

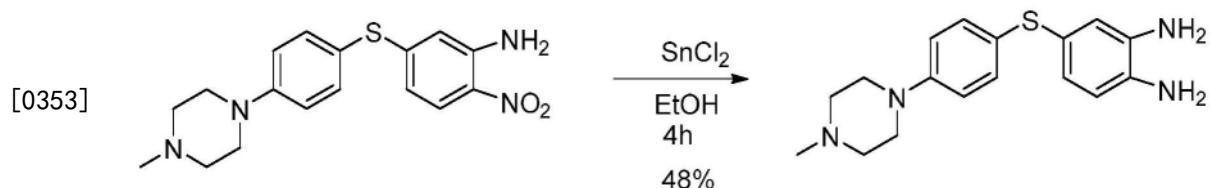
[0348] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 7.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57-4.66 (m, 4H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.40-2.42 (m, 4H), 2.19 (s, 1H),

[0349] 2) 方法2-2



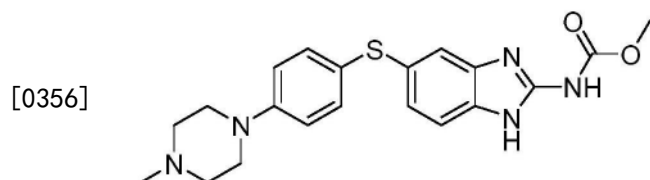
[0351] 向5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1, 1.248g, 3.624mmol)的MeOH(40mL)溶液中依次添加MeOH/NH₃(12mL)溶液和Pd/C(360mg),并在存在H₂气的条件下室温搅拌18小时。过滤反应混合物,浓缩滤液得到1.140g浅棕色固体状4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-1,收率100%)。

[0352] 3) 方法2-3



[0354] 向5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-1, 0.344g, 1.0mmol)的乙醇(10mL)溶液添加氯化亚锡二水合物(tin chloride two hydrate, 6eq),加热回流4小时后冷却至室温,然后加入水(50mL)。用过量的乙酸乙酯溶剂萃取后,通过减压蒸发除去溶剂并得到固体反应混合物。将所述混合物通过使用乙酸乙酯和己烷(1:3, v/v)溶剂的硅胶柱层析法分离纯化得到0.151g浅棕色固体状4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-1,收率48%)。

[0355] (2) 合成甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate)

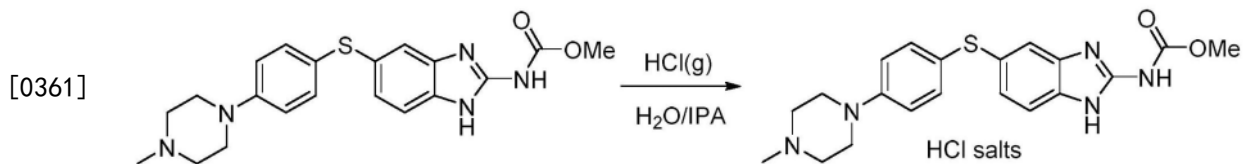


[0357] 将4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-1, 0.4g, 1.27mmol)和1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoourea, 1.5g, 2.5eq)溶解至5%乙酸乙醇溶液(4mL)后加热回流5小时。将甲醇(20mL)加入到反应混合物中,用冷水冷却得到固体产物并过滤。用甲醇洗涤过滤产物,除去尿素(Urea)副产物后干燥得到0.4g白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1,收率79%)。

[0358] 1.5. 合成甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt)



[0360] 1.5.1.方法1



[0362] 向甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1, 370mg, 0.93mmol)的甲醇(75mL)混悬液中每隔2分钟注入氯化氢(HCl)气体直到pH值小于1。减压蒸发反应物得到油状产物后再次加入异丙醇(Isopropyl alcohol, 37mL),在加热溶解后冷却至室温得到固体悬浮物。然后,将异丙醚(Isopropyl ether, 35mL)分批加入到所述固体悬浮物中,并在搅拌3小时后进行过滤。此时用IPA与IPE混合溶剂洗涤,并在50℃下热风干燥1小时,在40℃下真空干燥2小时,由此得到0.350g灰白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(收率87%)。

[0363] ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 2.93 (s, 3H), 3.08-3.14 & 3.19-3.25 (m, 4H), 3.61 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.64 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.04-7.44 (m, 7H)。

[0364] 1.5.2.方法2

[0365] 将甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1, 500mg, 1.257mmol)的 CH_2Cl_2 (30mL)和甲醇(30mL)混合溶液在冷冰浴中冷却,然后向其中加入在二恶烷中饱和的4摩尔盐酸溶液(HCl, 5.03mmol, 4eq)并搅拌1小时。完成反应后,减压蒸发除去溶剂并用丙酮洗涤得到灰白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(500mg, 收率91%)。

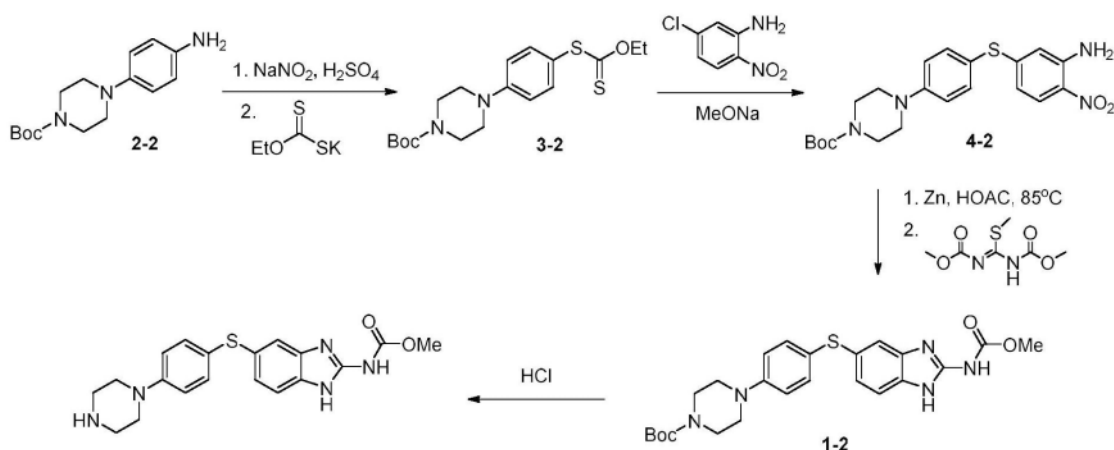
[0366] 1.5.3.方法3

[0367] 将氯化钠(NaCl)放入圆底烧瓶中,滴加浓硫酸($\text{c-H}_2\text{SO}_4$),将产生的氯化氢气体通过管注入到甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1, 40mg, 0.1mmol)的甲醇(10mL)悬浮液中,在变为酸性溶液的同时产生沉淀。除去部分溶剂并在加入乙醚的同时过滤得到灰白色产物甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(30mg, 收率69%)。

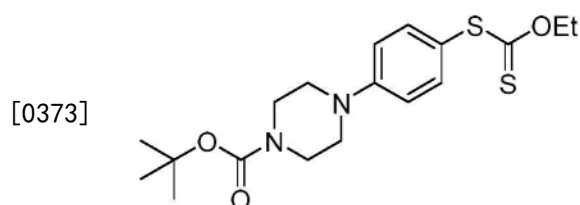
[0368] 实施例2.合成化学式1-2

[0369] 下面的反应式2示出了化学式1-2的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0370] [反应式2]

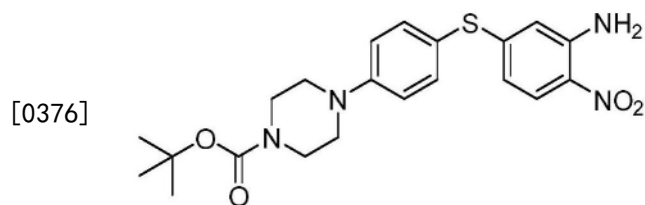


[0372] 2.1. 合成叔丁基4-(4-((乙氧基硫代羰基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(*tert*-butyl 4-(4-((ethoxycarbonothioyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate, 化学式 3-2)



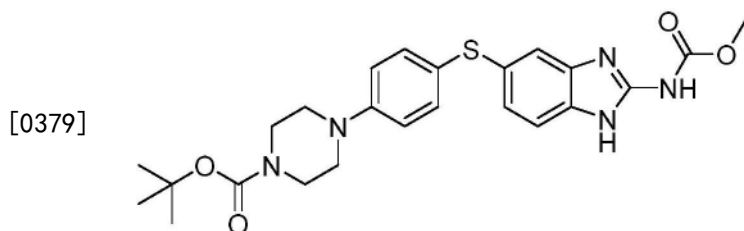
[0374] 向THF/H₂O (40mL/40mL) 中叔丁基4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸盐(4-(4-aminophenyl)piperazine-1-carboxylate, 化学式2-2, 2.77g, 10.2mmol) 溶液中加入H₂SO₄ (1.96g, 20.0mmol) 浓缩液。然后在-5℃至0℃下缓慢加入溶解在水(3.0mL)中的NaNO₂ (2.10g, 30mmol) 并搅拌2小时。添加0-乙基二硫代碳酸钾(Potassium 0-ethyl carbonodithioate, 9.60g, 60mmol) 并将混合物在室温下搅拌2小时。完成反应后, 将混合物倒入水(100mL) 中并用EA (100mL*3) 进行萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、浓缩, 并通过反相柱层析(ACN/H₂O) 纯化得到2.00g橙色固体状叔丁基4-(4-((乙氧基硫代羰基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(化学式3-2, 收率52%)。

[0375] 2.2. 合成叔丁基4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(*tert*-butyl 4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate, 化学式 4-2)



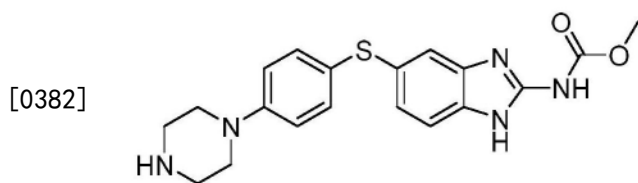
[0377] 向THF/MeOH/H₂O (30mL/50mL/10mL) 中的叔丁基4-(4-((乙氧基硫代羰基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(化学式3-2, 1.15g, 3.00mmol) 溶液添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline, 520mg, 3.00mmol) 与NaOH (480mg, 12mmol), 并将混合物在65℃下搅拌16小时。完成反应后, 用AcOH将混合物调至pH=7-8, 浓缩并通过反相柱层析(ACN/H₂O) 纯化得到600mg棕色固体状叔丁基4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(化学式 4-2, 收率46%)。

[0378] 2.3.合成叔丁基4-(4-((2-((甲氧基羰基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(tert-butyl 4-(4-((2-((methoxycarbonyl) amino)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl) thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate,化学式1-2)



[0380] 向AcOH (30mL) 中的叔丁基4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(tert-butyl 4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl) thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate,化学式4-2,500mg,1.16mmol) 溶液加入1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudothiourea,478mg,2.32mmol) 以及Zn粉(603mg,9.28mmol),将混合物在75℃下搅拌20小时。完成反应后除去溶剂。将混合物溶解在MeOH (50mL) 中、过滤,将滤液浓缩并通过反相柱层析(ACN/H₂O) 纯化得到300mg黄色固体状叔丁基4-(4-((2-((甲氧基羰基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(化学式1-2,收率53%)。

[0381] 2.4.合成甲基(6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl (6-((4-(piperazin-1-yl)phenyl) thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) carbamate)



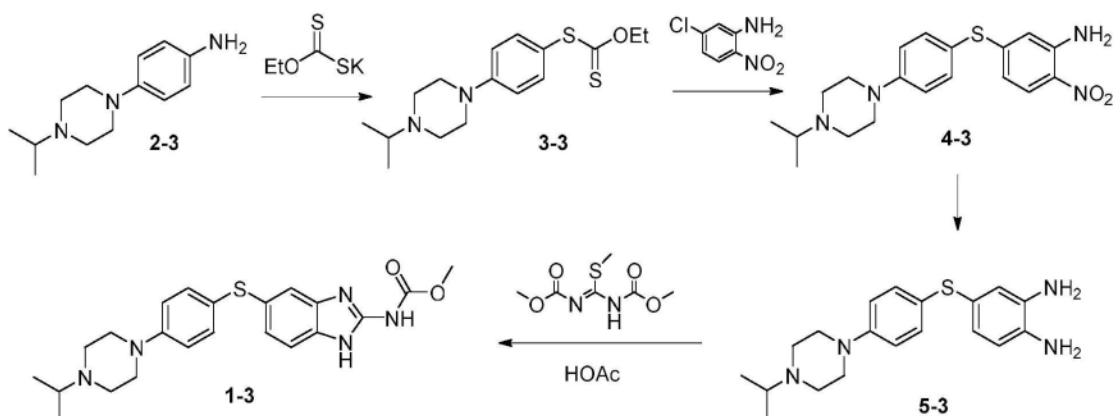
[0383] 向二恶烷(6mL) 中的叔丁基4-(4-((2-((甲氧基羰基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硫基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐(化学式1-2,300mg,0.62mmol) 溶液加入HCl/二恶烷(6mL,6mol/L),并将混合物在室温下搅拌2小时。完成反应后除去溶剂并加入Et₃N。将混合物浓缩并用prep-HPLC纯化得到100mg灰白色固体状甲基(6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(收率42%)。

[0384] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.33 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.90 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.74 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 4H), 2.82-2.79 (m, 4H)

[0385] 实施例3.合成化学式1-3

[0386] 下面的反应式3示出了化学式1-3的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

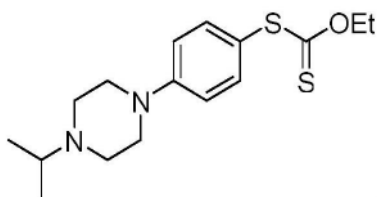
[0387] [反应式3]



[0388]

[0389] 3.1.合成O-乙基-S-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate,化学式3-3)

[0390]



[0391] 向4-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]苯胺(化学式2-3,2.192.19g,10mmol)的THF/ H_2O (50mL/50mL)混合溶液在0-5℃的冰浴中缓慢依次滴加硫酸(1.7g,17.3mmol)与溶解在水(3mL)中的 $NaNO_2$ (1.4g,20.4mmol)溶液。将反应混合物搅拌30分钟,加入O-乙基二硫代碳酸钾(Potassium O-ethyl carbonodithioate,8.18g,51mmol)并将混合物在室温下搅拌2小时。完成反应后,将混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,通过减压蒸发除去溶剂并进行浓缩后,利用使用乙腈/水的反相柱层析分离纯化得到O-乙基-S-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-3,收率38%)。

[0392] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.64 (q, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.70 (m, 5H), 1.38 (t, 3H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)

[0393] 3.2.合成5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式4-3)

[0394]



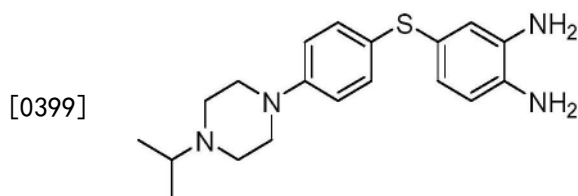
[0395] 向O-乙基-S-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-3,1.62g,5mmol)的THF/MeOH(30mL/15mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,1.72g,10mmol)和 CH_3ONa (MeOH中5M,4.0mL,20.28mmol),并将混合物在80℃下搅拌16小时。完成反应后,用氢氧化钠和乙酸水溶液将混合物调至pH=7-8,用二氯甲烷萃取后进行干燥来除去溶剂。所生成混合物经硅胶柱层析(Hexane/Ethylacetate 4:2,DCM/MeOH10:1)分离纯化得到浅黄色固体状5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-3,收率63%)。

[0396] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, J

$=8.8\text{Hz}, 2\text{H}$), $6.42 (\text{m}, 1\text{H})$, $6.26 (\text{s}, 1\text{H})$, $6.02 (\text{m}, 2\text{H})$, $3.33 (\text{m}, 4\text{H})$, $2.78 (\text{m}, 1\text{H})$, $2.71 (\text{m}, 4\text{H})$, $1.11 (\text{d}, J=6.4\text{Hz}, 6\text{H})$

[0397] 3.3.合成甲基(5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl (5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-3)

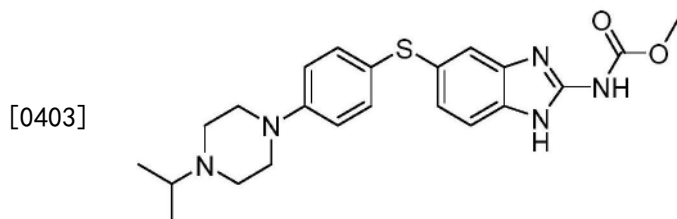
[0398] (1)合成4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式5-3)



[0400] 在5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-3,400mg,1.07mmol)的乙酸(7mL)溶液中添加活化锌粉(400%),并在室温下反应16小时。过滤反应混合物,减压蒸发滤液除去过量的乙酸,用碳酸氢钠弱碱化pH,然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-3,333mg,收率91%)。

[0401] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.33 (m, 4H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 1.28 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)

[0402] (2)合成甲基(5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl (5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-3)



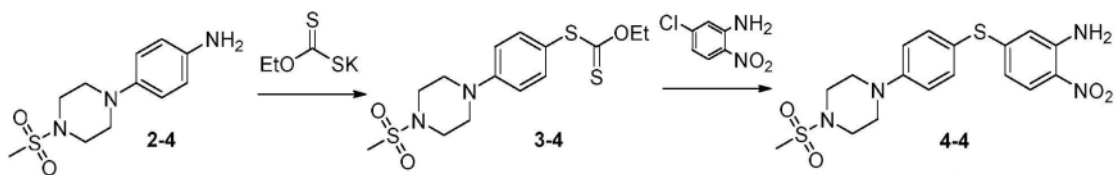
[0404] 在4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-3,150mg,0.44mmol)的5%乙酸乙醇溶液(3mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiurea,300mg,1.45mmol),并加热回流24小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物,通过使用乙酸乙酯和己烷混合溶剂的硅胶柱层析法分离纯化得到甲基(5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-3,110mg,收率59%)。

[0405] ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 11.74 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 1.00 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)

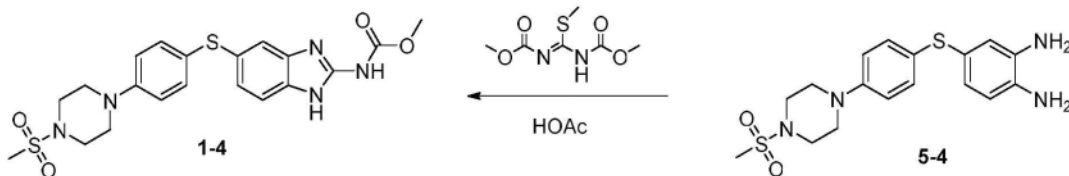
[0406] 实施例4.合成化学式1-4

[0407] 下面的反应式4示出了化学式1-4的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0408] [反应式4]



[0409]



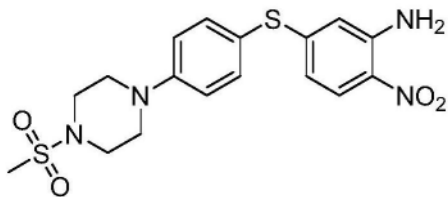
[0410] 4.1.合成O-乙基-S-(4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate,化学式3-4)

[0411] 在0℃冰浴中制备4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)aniline,化学式2-4,1.5g,5.87mmol)的THF/MeOH(17/30mL)溶液、溶解至蒸馏水(6mL)的亚硝酸钠(0.82g,11.74mmol),以及conc-盐酸(1.0mL)的混合液。在40℃下向乙基黄原酸钾(Potassium Ethylxanthate,6.0g,37.4mmol)的蒸馏水(15mL)溶液中缓慢滴加先前制备的混合物并反应1小时。完成反应后,将混合物倒入水(150mL)中并用EA(150mL*2)萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩,并用乙酸乙酯和正己烷纯化得到棕色固体状O-乙基-S-(4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-4,1.18g,收率56%)。

[0412] ^1H NMR (CDCl_3 ,400MHz) δ 7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.32(m,1H),6.97(m,2H),4.65(q,2H),3.38(m,6H),3.32(m,2H),2.86(s,3H),1.37(t,3H)

[0413] 4.2.合成5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式4-4)

[0414]



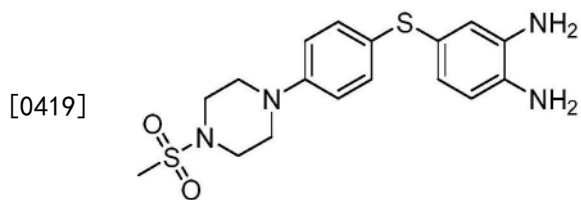
[0415] 向O-乙基-S-(4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-4,0.6g,1.66mmol)的THF/MeOH(15/20mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,0.314g,1.82mmol)后,进一步添加溶解于蒸馏水(5mL)的氢氧化钠粉末(sodium hydroxide powder,0.279g,6.97mmol)。将反应混合物在90℃下反应4小时,然后使用乙酸乙酯和己烷混合溶液分离纯化得到黄色固体状5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-4,0.494g,收率51%)。

[0416] ^1H NMR (CDCl_3 ,400MHz) δ 7.99(d,J=9.2Hz,1H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.00(d,J=8.8Hz,2H),6.42(m,1H),6.30(s,1H),6.03(s,2H),3.42(s,8H),2.87(s,3H),

[0417] 4.3.合成甲基(5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-

1H-benzo[d]imidazol-2-yl) carbamate, 化学式1-4)

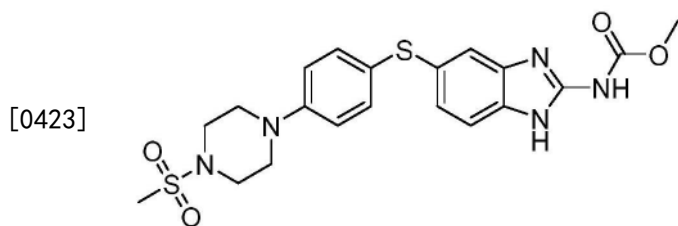
[0418] (1) 合成4-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine, 化学式5-4)



[0420] 向5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-4, 0.330g, 0.81mmol)的乙酸(acetic acid, 4mL)溶液中添加活化锌粉并在室温下反应10小时。过滤反应混合物, 减压蒸发滤液除去过量的乙酸, 用饱和碳酸氢钠溶液弱碱化pH, 然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状4-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-4, 210mg, 收率69%)。

[0421] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.78 (m, 8H), 3.40 (m, 4H), 2.84 (s, 3H),

[0422] (2) 合成甲基(5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) carbamate, 化学式1-4)



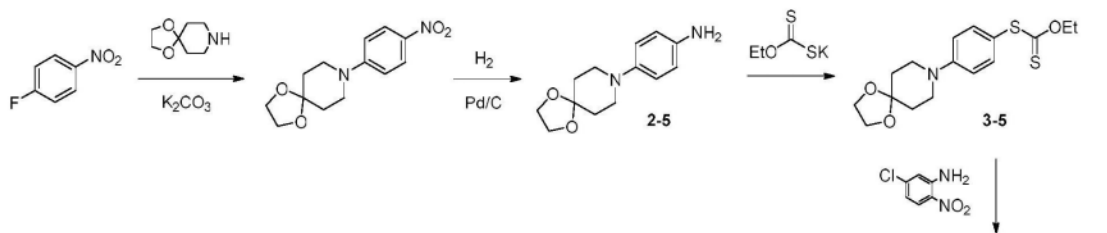
[0424] 向4-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-4, 140mg, 0.37mmol)的5%乙酸乙醇溶液(5mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea, 300mg, 1.45mmol)并在110°C反应5小时, 此时不溶物会得到溶解。随着反应时间逐渐产生白色沉淀物, 在50°C下加入甲醇(50mL)过滤, 然后进一步添加甲醇(100mL)进行洗涤直至尿素气味消失, 得到作为纯产物的甲基(5-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-4, 170mg, 收率100%)。

[0425] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 11.89 (m, 1H), 11.32 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (m, 8H), 2.92 (s, 3H)

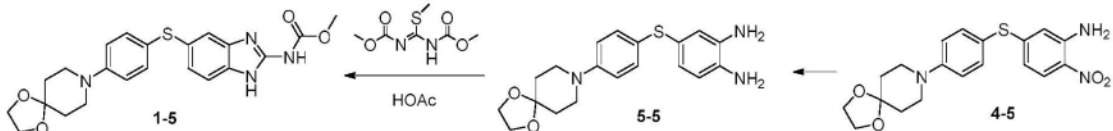
[0426] 实施例5. 合成化学式1-5

[0427] 下面的反应式5示出了化学式1-5的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0428] [反应式5]

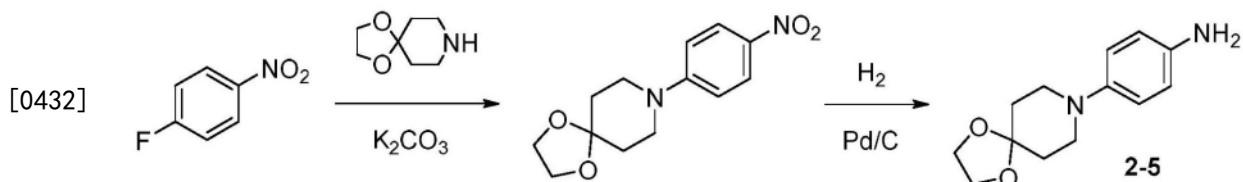


[0429]



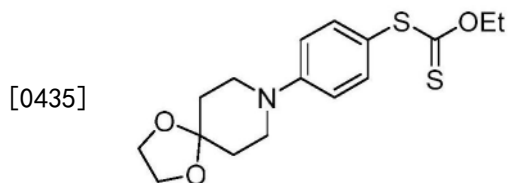
[0430] 5.1. 合成S-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯S-(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)O-ethyl carbonodithioate, 化学式3-5)

[0431] (1) 合成4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline, 化学式2-5)



[0433] 向对氟硝基苯(1-fluoro-4-nitrobenzene, 1.41g, 0.01mol)的DMF(10mL)溶液中添加1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(2.14g, 0.015mol)和碳酸钾(potassium carbonate, 2.76g, 0.02mol)并在100℃反应14小时。高温下从反应混合物中除去固体后冷却至室温,过滤所得固体沉淀物,得到浅黄色固体状8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(8-(4-nitrophenyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane, 2.34g)。将10%Pd/C(500mg)加入到所得固体产物的甲醇(70mL)溶液中,加压充入氢气后在帕尔反应器(Parr reactor)中反应18小时。过滤反应产物,浓缩滤液得到浅黄色固体状4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(化学式2-5, 1.522g, 收率65%)。

[0434] (2) 合成S-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(S-(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)O-ethyl carbonodithioate, 化学式3-5)



[0435]

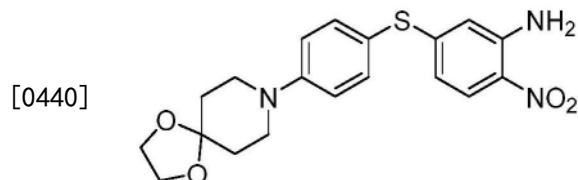
[0436] 在0℃冰浴中制备4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline, 化学式2-5, 1.1g, 4.69mmol)的蒸馏水(15mL)溶液、溶解在蒸馏水(5mL)的亚硝酸钠(470mg)和浓盐酸(0.8mL)混合液。在50℃下将乙基黄原酸钾(Potassium ethylxanthlate, 1.24g, 7.48mmol)的蒸馏水(3mL)溶液缓慢滴加至先前制备的混合物中并反应1小时。

[0437] 完成反应后,将混合物倒入水(70mL)中并用EA(70mL*2)萃取。有机层经无水硫酸

镁干燥,浓缩,并用乙酸乙酯和正己烷纯化得到棕色固体状S-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)0-乙基二硫代碳酸酯(化学式3-5,1.11g,收率68%)。

[0438] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.36 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.64 (q, 2H), 3.45 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.36 (t, 3H)

[0439] 5.2.合成5-((4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式4-5)



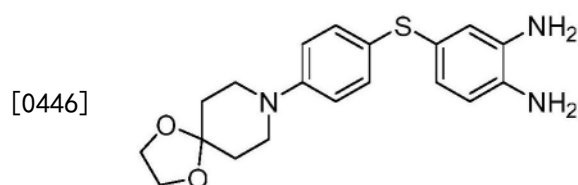
[0441] 向S-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)0-乙基二硫代碳酸酯(化学式3-5,770mg,2.27mmol)的THF/MeOH(23/38mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,0.314g,1.82mmol)后,进一步添加溶解于蒸馏水(7.6mL)的氢氧化钠粉末(sodium hydroxide powder,340mg)。将反应混合物在90℃下反应5小时,然后使用乙酸乙酯和己烷混合溶液分离纯化得到黄色固体状5-((4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-5,470mg,收率54%)。

[0442] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.47 (m, 4H), 1.86 (m, 4H),

[0443] 5.3.合成甲基(5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-5)

[0444] (1)合成4-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学

[0445] 式5-5)



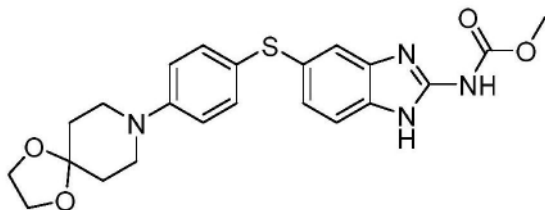
[0447] 向5-((4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式4-5,450mg,1.17mmol)的乙酸(7mL)溶液中添加活化锌粉(450mg)并在室温下反应7小时。过滤反应混合物,减压蒸发滤液除去过量乙酸,用饱和碳酸氢钠溶液弱碱化pH,然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状4-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-5,403mg,收率97%)。

[0448] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.33 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.35 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)

[0449] (2)合成甲基(5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)

phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式1-5)

[0450]



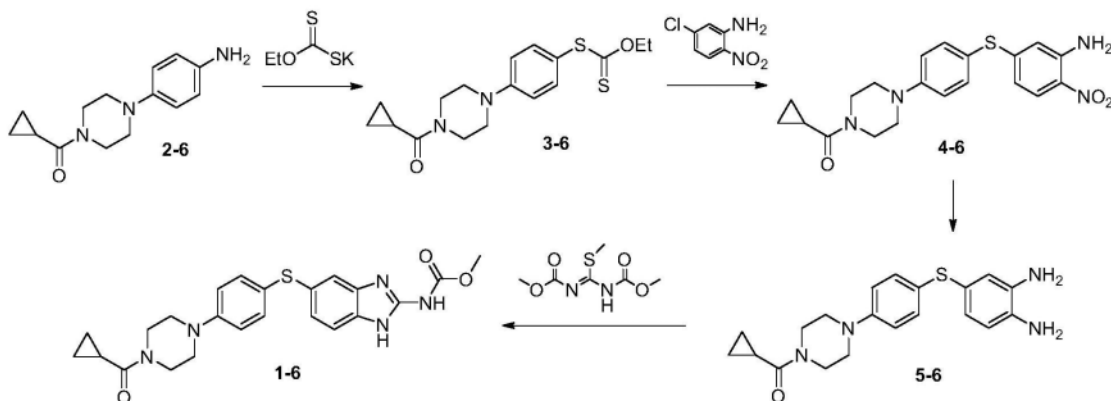
[0451] 向4-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-5, 350mg, 0.98mmol)的5%乙酸乙醇溶液(7mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea, 509mg, 2.47mmol)并在80℃反应24小时。随着反应时间逐渐产生白色沉淀物,在40℃下加入甲醇(50mL)过滤,然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失,得到作为纯产物的甲基(5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-5, 210mg, 收率49%)。

[0452] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.80 (m, 1H), 11.32 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 1.68 (m, 4H)

[0453] 实施例6. 合成化学式1-6

[0454] 下面的反应式6示出了化学式1-6的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

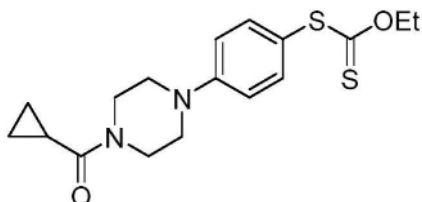
[0455] [反应式6]



[0456]

[0457] 6.1. 合成S-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯S-(4-(4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)O-ethyl carbonodithioate, 化学式3-6)

[0458]



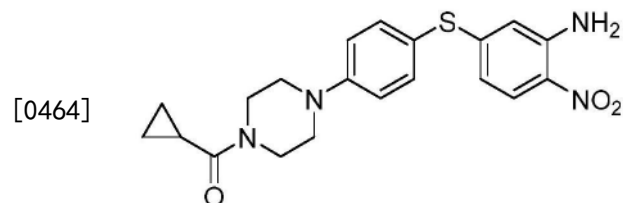
[0459] 在0℃冰浴中制备(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(化学式2-6, 1.22g, 5.0mmol)的蒸馏水(15mL)溶液、溶解在蒸馏水(5mL)的亚硝酸钠(525mg)和浓盐酸(0.95mL)混合液。在50℃下将乙基黄原酸钾(Potassium ethylxanthlate, 1.52g, 9.5mmol)的蒸馏水(3mL)溶液缓慢滴加至先前制备的混合物中并反应1小时。

[0460] 完成反应后,将混合物倒入水(800mL)中并用EA(80mL*2)萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩,并用乙酸乙酯和正己烷纯化得到棕色固体状S-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(化学式3-6,450mg,收率26%)。

[0461] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.64 (q, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.84 (m, 2H)

[0462] 6.2.合成(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮((4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone,化学

[0463] 式4-6)

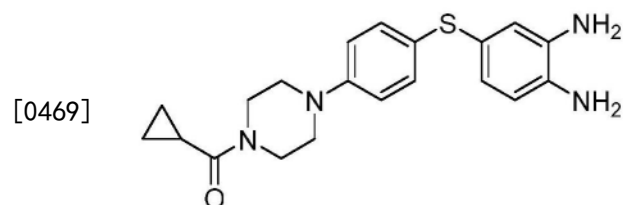


[0465] 向S-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(化学式3-6, 300mg, 0.86mmol)的THF/MeOH(10/15mL)溶液添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline, 177mg, 1.03mmol)后,进一步添加溶解于蒸馏水(4mL)的氢氧化钠粉末(sodium hydroxide powder, 170mg)。将反应混合物在90℃下反应5小时,然后使用利用乙酸乙酯和己烷(3:1, v/v)混合溶液的硅胶柱层析法分离纯化得到黄色固体状(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(化学式4-6, 150mg, 收率44%)。

[0466] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.84 (m, 2H)

[0467] 6.3.合成甲基(5-((4-(4-乙酰基哌啶-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-6)

[0468] (1)合成环丙基(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮(cyclopropyl(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)methanone,化学式5-6)

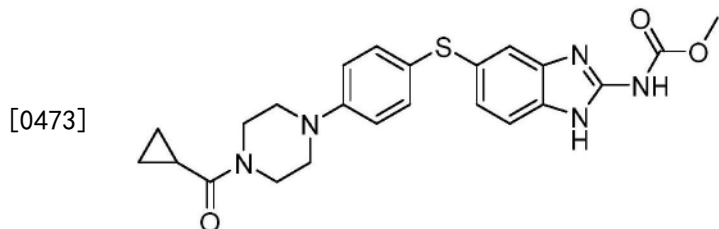


[0470] 向(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(化学式4-6, 150mg, 0.37mmol)的乙酸(3mL)溶液中添加活化锌粉(250mg)并在室温下反应14小时。过滤反应混合物,减压蒸发滤液除去过量乙酸,用饱和碳酸氢钠溶液弱碱化pH,然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状环丙基(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮(化学式5-6, 120mg, 收率87%)。

[0471] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$,

2H), 6.43 (d, J=9.4Hz, 2H), 4.94 (br. s, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)

[0472] (2) 合成甲基 (5-((4-(4-乙酰基哌啶-1-基) 苯基) 硫基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基甲酸酯 (methyl (5-((4-(4-acetylpiperidin-1-yl) phenyl) thio) -1H-benzo[d]imidazol-2-yl) carbamate, 化学式1-6)



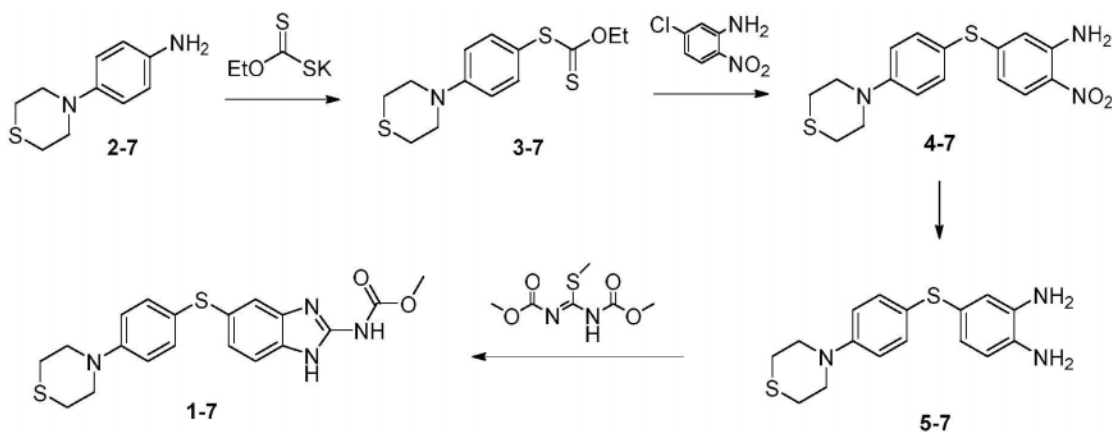
[0474] 向环丙基 (4-(4-((3,4-二氨基苯基) 硫基) 苯基) 哌嗪-1-基) 甲酮 (化学式5-6, 70mg, 0.19mmol) 的5%乙酸乙醇溶液 (1.5mL) 中添加1,3-双(甲氧基羰基) -S-甲基异硫脲 (1,3-Bis(methoxycarbonyl) -S-methylisothiurea, 110mg, 0.53mmol) 并加热回流5小时。在40℃下向反应物加入甲醇 (7mL) 过滤, 然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失, 得到作为纯产物的甲基 (5-((4-(4-乙酰基哌啶-1-基) 苯基) 硫基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基甲酸酯 (化学式1-6, 70mg, 收率81.6%)。

[0475] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.86 (m, 1H), 11.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 0.75 (m, 4H)

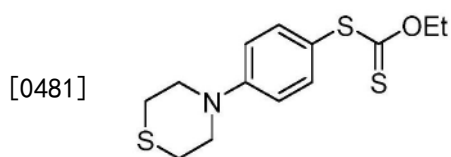
[0476] 实施例7. 合成化学式1-7

[0477] 下面的反应式7示出了化学式1-7的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0478] [反应式7]



[0480] 7.1. 合成O-乙基-S-(4-硫代吗啉代苯基) 二硫代碳酸酯 (O-ethyl S-(4-thiomorpholinophenyl) carbonodithioate, 化学式3-7)



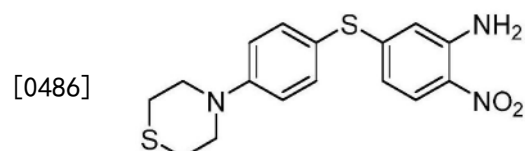
[0482] 在0℃冰浴中制备4-(4-硫代吗啉基) 苯胺 (4-(4-Thiomorpholinyl) benzenamine, 化学式2-7, 1.56g, 8.0mmol) 的蒸馏水 (20mL) 溶液、溶解在蒸馏水 (5mL) 的亚硝酸钠 (672mg)

和浓盐酸(1.2mL)混合液。在50℃下将乙基黄原酸钾(Potassium ethylxanthlate, 1.94g, 12.1mmol)的蒸馏水(3mL)溶液缓慢滴加至先前制备的混合物中并反应1小时。

[0483] 完成反应后,将混合物倒入水(100mL)中并用EA(100mL*2)萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩,并用乙酸乙酯和正己烷纯化得到棕色固体状O-乙基-S-(4-硫代吗啉代苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-7, 600mg, 收率75%)。

[0484] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.65 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)

[0485] 7.2. 合成2-硝基-5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)aniline, 化学式4-7)

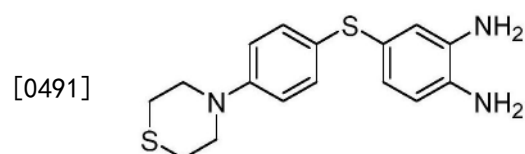


[0487] 向O-乙基-S-(4-硫代吗啉代苯基)二硫代碳酸酯(化学式3-7, 600mg, 2.0mmol)的THF/MeOH(20/30mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline, 364mg, 2.1mmol)后,进一步添加溶解于蒸馏水(7mL)的氢氧化钠粉末(sodium hydroxide powder, 336mg)。将反应混合物在90℃下反应5小时,然后使用乙酸乙酯和己烷混合溶液分离纯化得到黄色固体状2-硝基-5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯胺(化学式4-7, 500mg, 收率, 72%)。

[0488] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.77 (m, 4H)

[0489] 7.3. 合成甲基(5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式1-7)

[0490] (1) 合成4-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-thiomorpholinophenyl)thio)benzene-1,2-diamine, 化学式5-7)

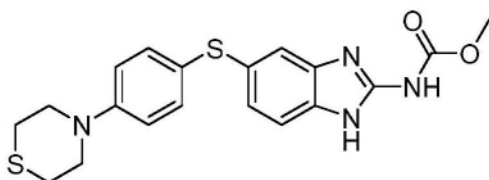


[0492] 向2-硝基-5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯胺(化学式4-7, 500mg, 1.44mmol)的乙酸(8mL)溶液中添加活化锌粉(500mg)并在室温下反应5小时。过滤反应混合物,减压蒸发滤液除去过量乙酸,用饱和碳酸氢钠溶液弱碱化pH,然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状4-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-7, 398mg, 收率87%)。

[0493] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.20 and 6.93 (2d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (br, s, 4H), 3.72 (m, 4H), 2.67 (m, 4H)

[0494] (2) 合成甲基(5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式1-7)

[0495]



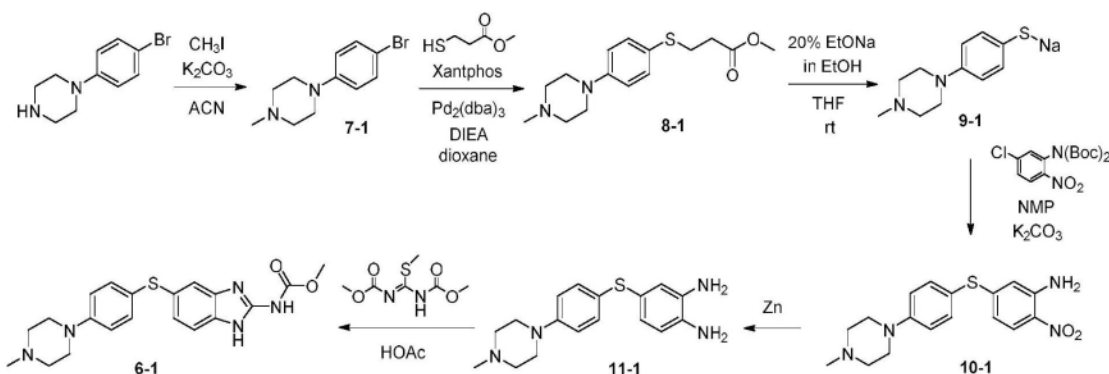
[0496] 向4-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式5-7,158mg,0.5mmol)的5%乙酸乙醇溶液(3mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,260mg,1.26mmol)并在80℃反应24小时。随着反应时间逐渐产生白色沉淀物,在40℃下加入甲醇(20mL)过滤,然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失,得到作为纯产物的甲基(5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-7,120mg,收率60.3%)。

[0497] ^1H NMR (DMSO- d_6 ,400MHz) δ 11.83 (m,1H),11.38 (m,1H),7.33 (m,2H),7.22 (d,J=8.4Hz,2H),7.04 (d,J=8.0Hz,1H),6.92 (d,J=Hz,2H),3.74 (s,3H),3.56 (m,4H),2.63 (m,4H)

[0498] 实施例8.化学式6-1的合成

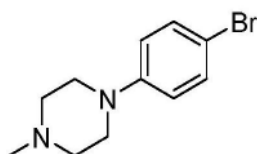
[0499] 下面的反应式8示出了化学式6-1的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0500] [反应式8]



[0502] 8.1.合成1-(4-溴苯基)-4-甲基哌嗪(1-(4-bromophenyl)-4-ethylpiperazine,化学式7-1)

[0503]

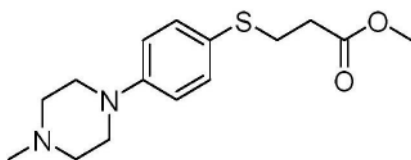


[0504] 向1-(4-溴苯基)哌嗪(1-(4-bromophenyl)piperazine(5.0g,20.73mmol,1.0eq)的无水乙腈(acetonitrile,25mL)溶液添加甲基碘(Methyl iodide,3.53mL,24.88mmol,1.2eq)以及 K_2CO_3 (5.73g,41.46mmol,2.0eq)。添加完成后,将反应物在 N_2 下于70℃搅拌3小时。过滤反应物并浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=5:1,v/v)纯化得到白色固体状化合物1-(4-溴苯基)-4-甲基哌嗪(化学式7-1,4.34g,收率82%)。

[0505] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d,J=8.4Hz,2H),6.64 (d,J=8.8Hz,2H),3.54 (m,4H),2.36 (m,4H),2.25 (s,3H)。

[0506] 8.2.合成甲基3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫代)丙酸酯(methyl 3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate,化学式8-1)

[0507]

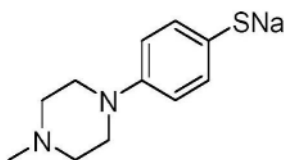


[0508] 向1-(4-溴苯基)-4-甲基哌嗪(化学式7-1, 4.45g, 17.45mmol, 1.0eq)的无水二恶烷(25mL)溶液中添加3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate, 13.6mL, 122.2mmol, 7.0eq)、Xantphos(2.02g, 3.49mmol, 0.2eq)。然后继续向该混合物添加N,N-二异丙基乙胺(DIEA, 9.15mL, 52.35mmol, 3.0eq)与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6g, 1.75mmol, 0.1eq), 然后将反应物在氮气下于110℃搅拌17小时。过滤反应物并浓缩滤液。将残余物再次溶解于少量二氯甲烷和乙酸乙酯中, 在适当浓度下经硅胶柱层析(Hexane:EtOAc=2:1, v/v)纯化得到黄色油状化合物甲基3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫代)丙酸酯(化学式8-1, 4.57g, 收率89%)。

[0509] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.15 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)。

[0510] 8.3. 合成4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)苯硫酚钠(sodium 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate, 化学式9-1)

[0511]

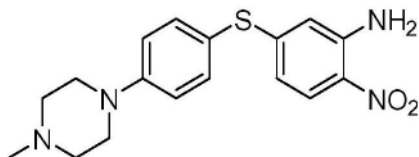


[0512] 向3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫代)丙酸酯(3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate, 化学式8-1, 2.68g, 9.1mmol, 1.0eq)的无水THF(50mL)溶液中加入20%乙醇钠(Sodium ethoxide, 4.64g, 13.65mmol, 1.5eq), 然后将反应物加热30分钟至室温。完成反应后, 将混合物浓缩得到棕色固体状化合物4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)苯硫酚钠(化学式9-1, 1.8g, 收率86%)。

[0513] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.55 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0514] 8.4. 合成5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline, 化学式10-1)

[0515]



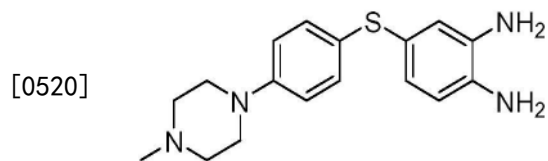
[0516] 将4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)苯硫酚钠(Sodium 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate, 化学式9-1, 1.8g, 7.81mmol, 1.0eq)溶解至无水N-甲基吡咯烷二甲基(40mL), 依次加入叔丁基(叔丁氧羰基)(5-氯-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(tert-butyl (tert-butoxycarbonyl) (5-chloro-2-nitrophenyl) carbamate, 2.91g, 7.81mmol, 1.0eq)以及 K_2CO_3 (3.23g, 23.43mmol, 3.0eq), 并将该溶液在 N_2 下于130℃搅拌18小时。

[0517] 完成反应后, 残余物经稀盐酸处理, 然后通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1, v/v)纯化得到橙色固体状化合物5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式

10-1, 2.30mg, 收率86%)。

[0518] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (br.s, 2H), 7.82-6.53 (m, 7H, 2X aromatic H), 3.64 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)

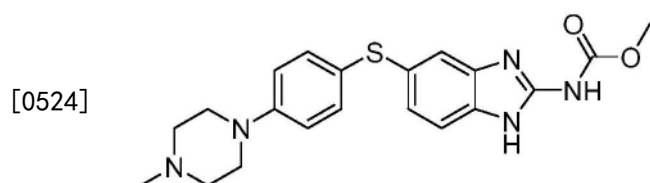
[0519] 8.5. 合成4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine, 化学式11-1)



[0521] 向5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-1, 2.3g, 6.68mmol, 1.0eq)的乙酸(30mL)溶液中添加活化锌粉(1.9g)并在室温下反应10小时。过滤反应混合物, 减压蒸发滤液除去过量乙酸, 用饱和碳酸氢钠溶液弱碱化pH, 然后用乙酸乙酯萃取纯化得到黄色固体状4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-1, 1.0g, 收率48%)。

[0522] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

[0523] 8.6. 合成甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式6-1)



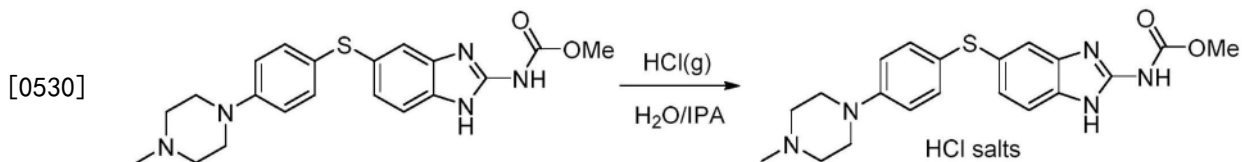
[0525] 向4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-1, 800mg, 2.54mmol, 1.0eq)的 CH_3COOH (20mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(575mg, 2.79mmol, 1.1eq), 并将混合物在80℃下搅拌2个小时, 然后通过LCMS确认反应完成。反应所产生的混合物经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液并通过Prep-TLC纯化等分试样得到白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-1, 632mg, 收率63%)。

[0526] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.90&11.70 (2x br.s, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 4H), 2.41-2.43 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

[0527] 8.7. 合成甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt)



[0529] 8.7.1.方法1



[0531] 向甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-1, 370mg, 0.93mmol)的甲醇(75mL)混悬液中每隔2分钟注入氯化氢(HCl)气体直到pH值小于1。减压蒸发反应物得到油状产物后再次加入异丙醇(Isopropyl alcohol, 37mL),在加热溶解后冷却至室温得到固体悬浮物。然后,将异丙醚(Isopropyl ether, 35mL)分批加入到所述固体悬浮物中,并在搅拌3小时后进行过滤。此时用IPA与IPE混合溶剂洗涤,并在50℃下热风干燥1小时,在40℃下真空干燥2小时,由此得到0.350g灰白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(收率87%)。

[0532] ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 2.93 (s, 3H), 3.08-3.14 & 3.19-3.25 (m, 4H), 3.61 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.64 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.04-7.44 (m, 7H)。

[0533] 8.7.2.方法2

[0534] 将甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-1, 500mg, 1.257mmol)的 CH_2Cl_2 (30mL)和甲醇(30mL)混合溶液在冷冰浴中冷却,然后向其中加入在二恶烷中饱和的4摩尔盐酸溶液(HCl, 5.03mmol, 4eq)并搅拌1小时。完成反应后,减压蒸发以除去溶剂并用丙酮洗涤得到灰白色固体状甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(500mg, 收率91%)。

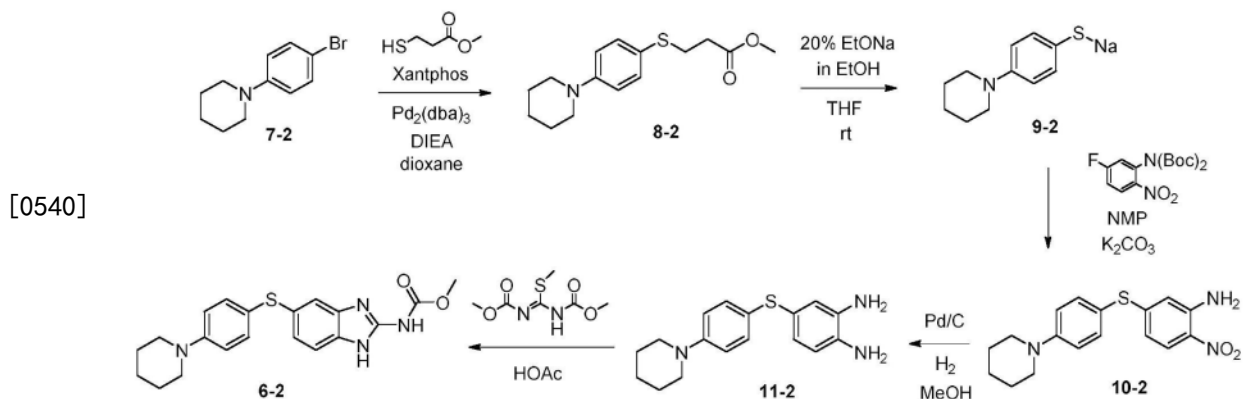
[0535] 8.7.3.方法3

[0536] 将氯化钠(NaCl)放入圆底烧瓶中,滴加浓硫酸($\text{c-H}_2\text{SO}_4$),将产生的氯化氢气体通过管注入到甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-1, 40mg, 0.1mmol)的甲醇(10mL)悬浮液中时,生成酸性溶液并形成沉淀。除去部分溶剂并加入乙醚的同时过滤得到灰白色产物甲基(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯盐酸盐(30mg, 收率69%)。

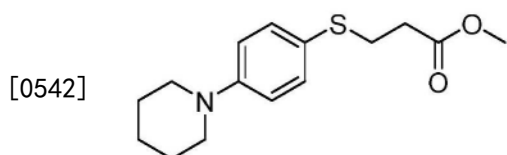
[0537] 实施例9.合成化学式6-2

[0538] 下面的反应式9示出了化学式6-2的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0539] [反应式9]



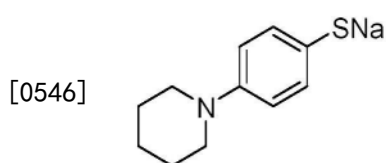
[0541] 9.1. 合成甲基3-((4-(哌啶-1-基)苯基)硫基)丙酸酯 (Methyl 3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)propanoate, 化学式8-2)



[0543] 向1-(4-溴苯基)哌啶 (化学式7-2, 5.0g, 20.83mmol, 1.0eq) 的无水二恶烷 (50ml) 溶液中添加3-巯基丙酸甲酯 (methyl 3-mercaptopropanoate, 16.13mL, 145.81mmol, 7.0eq)、Xantphos (2.4g, 4.17mmol, 0.2eq)。然后继续向该混合物添加N,N-二异丙基乙胺 (DIEA, 10.9mL, 62.49mmol, 3.0eq) 与Pd₂(dba)₃ (1.9g, 2.08mmol, 0.1eq), 然后将反应物在氮气下于110℃搅拌16小时。完成反应后, 将混合物冷却至室温。过滤反应物并浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析 (HE:EtOAc=40:1) 纯化得到5.9g黄色油状的化合物甲基3-((4-(哌啶-1-基)苯基)硫基)丙酸酯 (化学式8-2, 收率100%)。

[0544] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.17 (t, J=4.2Hz, 2H), 2.60 (s, J=4.2Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 5H)。

[0545] 9.2. 合成4-(哌啶-1-基)苯硫酚钠 (Sodium 4-(piperidin-1-yl)benzenethiolate, 化学式9-2)



[0547] 向甲基3-((4-(哌啶-1-基)苯基)硫基)丙酸酯 (化学式8-2, 3.6g, 12.9mmol, 1.0eq) 的无水THF (60mL) 溶液在室温下添加20% NaOEt (6.59g, 19.355mmol, 1.5eq)。将反应物在室温下加热1小时。完成反应后, 将混合物浓缩得到棕色化合物4-(哌啶-1-基)苯硫酚钠 (化学式9-2)。

[0548] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 1.58-1.90 (m, 5H)。

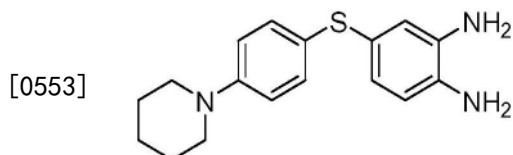
[0549] 9.3. 合成2-硝基-5-((4-(哌啶-1-基)苯基)硫基)苯胺 (2-Nitro-5-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)aniline, 化学式10-2)

[0550] 向4-(哌啶-1-基)苯硫酚钠 (化学式9-2, 3.45g, 16.05mmol, 1.0eq)、4-氟-2-二(叔丁氧羰基)硝基苯胺 (4-fluoro-2-di(tert-butoxycarbonyl)nitroaniline, 5.98g,

16.05mmol, 1.0eq) 以及 K_2CO_3 (6.65g, 48.15mmol, 3.0eq) 的无水1-甲基-2-吡咯烷酮 (1-Methyl-2-pyrrolidinon, NMP, 60mL) 的溶液中填充氮气后在130℃下搅拌16小时。完成反应后, 残余物经硅胶柱层析 (HE:EtOAc=20:1) 纯化得到0.630g黄色固体状2-硝基-5-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) 苯胺 (化学式10-2)。

[0551] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.25 (br.s, 2H), 3.54 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 5H)。

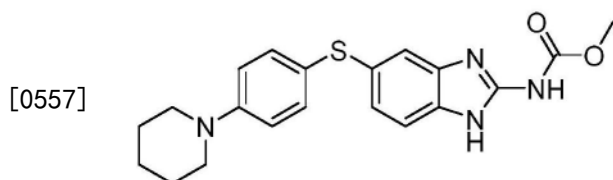
[0552] 9.4. 合成4-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) 苯-1,2-二胺 (4-((4-(Piperidin-1-yl) phenyl) thio) benzene-1,2-diamine, 化学式11-2)



[0554] 向2-硝基-5-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) 苯胺 (化学式10-2, 450mg, 1.37mmol, 1.0eq) 与Pd/C (110mg) 的MeOH (30mL) 溶液添加MeOH/ NH_3 (10mL), 然后在大气压下氢气 (H_2) 流中于室温搅拌18小时。然后过滤反应物并浓缩滤液得到0.370g紫色固体状4-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) 苯-1,2-二胺 (化学式11-2, 收率90.5%)。

[0555] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.21-7.25 (m, 2H), 6.85 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 4H), 3.14-3.16 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 6H)

[0556] 9.5. 合成 (5-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基甲酸酯 ((5-((4-(Piperidin-1-yl) phenyl) thio) -1H-benzo[d]imidazol-2-yl) carbamate, 化学式6-2)



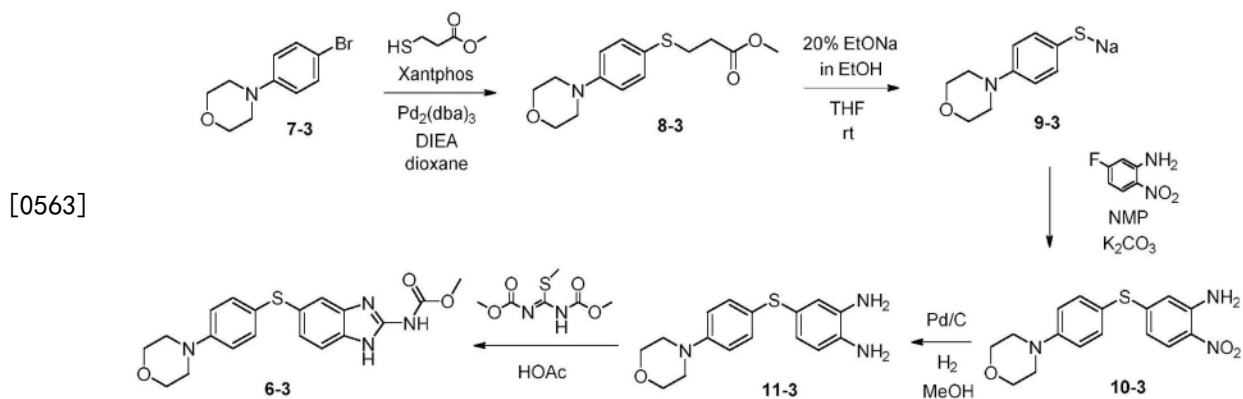
[0558] 向4-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) 苯-1,2-二胺 (化学式11-2, 100mg, 0.334mmol, 1.0eq) 的乙酸 (5mL) 溶液添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲 (1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea, 76mg, 0.367mmol, 1.1eq), 然后将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应物用DCM萃取并用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液浓缩并将所得混合物通过Prep-TLC纯化得到20mg白色固体状甲基 (5-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 硫基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基甲酸酯 (化学式6-2, 收率15.7%)。

[0559] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.08 (br.s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.53-1.59 (m, 6H)

[0560] 实施例10. 合成化学式6-3

[0561] 下面的反应式10示出了化学式6-3的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0562] [反应式10]

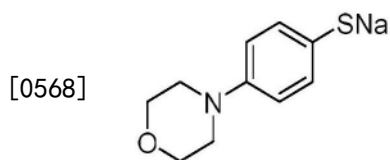


[0564] 10.1. 合成甲基3-((4-吗啉基苯基)硫基)丙酸酯(methyl 3-((4-morpholinophenyl)thio)propanoate, 化学式8-3)

[0565] 向4-(4-溴苯基)吗啉(化学式7-3, 7.0g, 30.9mmol, 1.0eq)的无水二恶烷(50ml)溶液添加3-巯基丙酸甲酯(18.6g, 154.9mmol, 5.0eq)、Xantphos(3.6g, 6.2mmol, 0.2eq)。向其中依次加入DIEA(12.2g, 92.9mmol, 3.0eq)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.4g, 1.6mmol, 0.05eq)后将反应物在110℃下搅拌16小时进行反应。完成反应后, 将混合物冷却至室温。过滤反应物并浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=8:1)分离纯化得到7.5g黄色油状甲基3-((4-吗啉基苯基)硫基)丙酸酯(化学式8-3, 收率91.2%)。

[0566] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.14 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H)。

[0567] 10.2. 合成4-吗啉基苯硫酚钠(sodium 4-morpholinobenzenethiolate, 化学式9-3)



[0569] 在室温下向甲基3-((4-吗啉基苯基)硫基)丙酸酯(7.4g, 26.3mmol, 1.0eq)的无水THF(100mL)溶液中加入20%NaOEt(10.7g, 31.6mmol, 1.5eq)。将反应物在室温下反应1小时。完成反应后, 浓缩混合物得到5.2g棕色油状液体化合物4-吗啉基苯硫酚钠(化学式9-3, 收率88.9%)。

[0570] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[0571] 10.3. 合成4-吗啉基-2-硝基苯胺(4-morpholino-2-nitroaniline, 化学式10-3)

[0572] 在氮气填充条件下向4-吗啉基苯硫酚钠(化学式9-3, 5.2g, 23.9mmol, 1.0eq)的无水1-甲基-2-吡咯烷酮(1-Methyl-2-pyrrolidinone, 60mL)溶液加入5-氟-2-硝基苯胺(5-fluoro-2-nitroaniline, 4.5g, 28.7mmol, 1.2eq)与 K_2CO_3 (9.9g, 71.8mmol, 3.0eq)后在130℃下搅拌16小时。完成反应后, 残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=20:1)纯化得到1.2g黄色固体状4-吗啉基-2-硝基苯胺(化学式10-3, 收率15.2%)。

[0573] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.27 (br. s, 2H), 7.76-6.52 (m, 7H, aromatic H), 3.60 (m, 4H), 3.18 (m, 4H)。

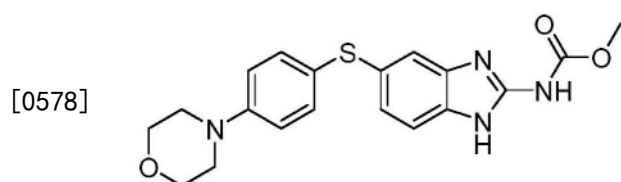
[0574] 10.4. 合成4-吗啉基苯-1,2-二胺(4-morpholinobenzene-1,2-diamine, 化学式

11-3)

[0575] 向4-吗啉基-2-硝基苯胺(化学式10-3, 1.2g, 3.6mmol, 1.0eq)的MeOH(20mL)溶液中加入Pd/C(300mg), 并在氢气(H₂)条件下于室温搅拌18小时。过滤反应物得到640mg紫色固体状4-吗啉基苯-1,2-二胺(化学式11-3, 收率60.1%)。

[0576] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.39-7.44(m, 3H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 6.52(d, J=1.6Hz, 1H), 6.24-6.27(m, 1H), 3.69-3.76(m, 4H), 3.19-3.23(m, 4H)

[0577] 10.5. 合成甲基(5-((4-吗啉基苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-morpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式6-3)



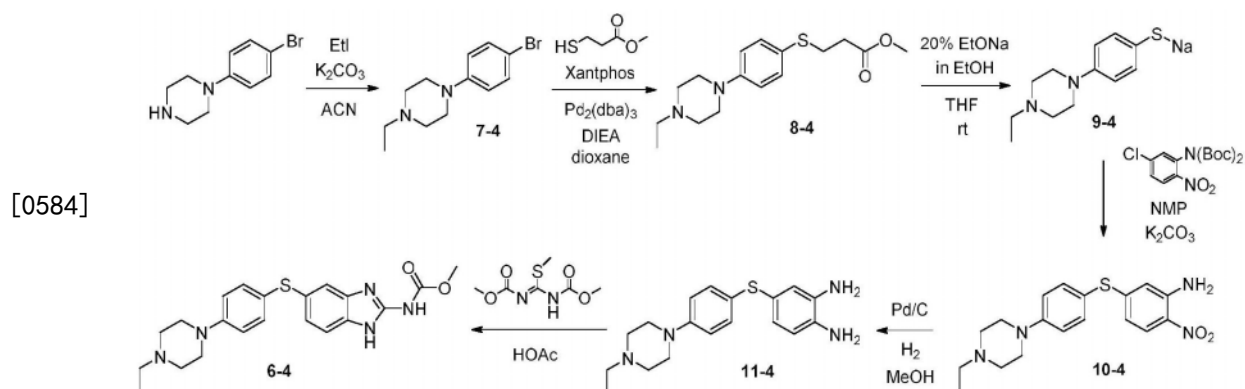
[0579] 向4-吗啉基苯-1,2-二胺(化学式11-3, 100mg, 0.332mmol, 1.0eq)的乙酸(5mL)溶液中加入1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea, 75mg, 0.365mmol, 1.1eq), 将混合物在80℃下搅拌2小时, 通过LCMS确认反应完成。用DCM萃取反应物后用饱和碳酸氢盐洗涤, 将有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并将该物质通过Prep-TLC纯化得到30mg白色固体状甲基(5-((4-吗啉基苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-3, 收率23.6%)。

[0580] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(d, J=8.8Hz, 2H), 7.02-7.05(m, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.71-3.73(m, 4H), 3.10-3.12(m, 4H)

[0581] 实施例11. 合成化学式6-4

[0582] 下面的反应式11示出了化学式6-4的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0583] [反应式11]

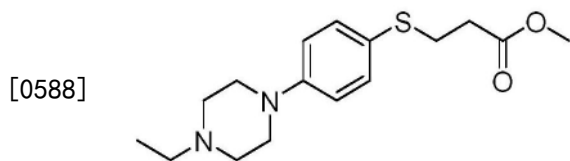


[0585] 11.1. 合成1-(4-溴苯基)-4-乙基哌嗪(1-(4-bromophenyl)-4-ethylpiperazine, 化学式7-4)

[0586] 向1-(4-溴苯基)-4-乙基哌嗪(10.0g, 41.83mmol, 1.0eq)的无水乙腈(acetonitrile, 50mL)溶液添加乙基碘(ethyl iodide, 4.0mL, 49.78mmol, 1.2eq)以及K₂CO₃

(11.47g, 82.96mmol, 2.0eq)。添加完成后,将反应物在 N_2 下于70℃搅拌2小时。过滤反应物并浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=5:1)纯化得到9.84g白色固体状化合物1-(4-溴苯基)-4-乙基哌嗪(化学式7-4,收率84.2%)。

[0587] 11.2.合成甲基3-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(methyl 3-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate,化学式8-4)



[0589] 向1-(4-溴苯基)-4-乙基哌嗪(化学式7-4,9.4g,34.9mmol,1.0eq)的无水二恶烷(50mL)溶液添加3-巯基丙酸甲酯(27.1mL,244.4mmol,7.0eq)、Xantphos(4.04g,6.98mmol,0.2eq)。在添加DIEA(18.3mL,104.7mmol,3.0eq)以及 $Pd_2(dba)_3$ (3.2g,3.5mmol,0.1eq)后,将反应物在110℃下在 N_2 气流下搅拌16小时。过滤反应物并浓缩浓缩液。残余物经硅胶柱层析(Hexane:EtOAc=2:1)纯化得到9.5g黄色油状甲基3-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(化学式8-4,收率88.29%)。

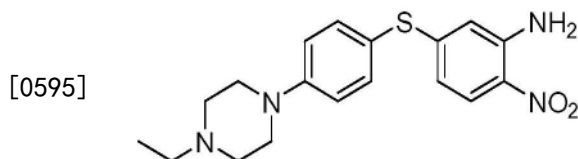
[0590] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64-3.44 (m, 8H), 3.17 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.50 (s, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.38 (q, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J=4.6$ Hz, 3H)。

[0591] 11.3.合成4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(sodium 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzenethiolate,化学式9-4)

[0592] 向3-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(化学式8-4,2.81g,9.1mmol,1.0eq)的无水THF(60mL)溶液加入20%乙醇钠(Sodium ethoxide,4.64g,13.65mmol,1.5eq),然后将反应物加热20分钟至室温。完成反应后,将混合物浓缩得到2.8g棕色固体状4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(化学式9-4)。

[0593] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.37 (m, 8H), 2.38 (q, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=4.4$ Hz, 3H)。

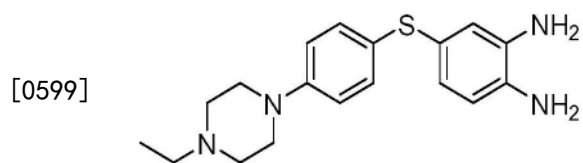
[0594] 11.4.合成5-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式10-4)



[0596] 将4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(化学式9-4,2.8g,11.5mmol,1.0eq)溶解在无水N-甲基吡咯烷二甲基(60mL),然后依次加入叔丁基(叔丁氧羰基)(5-氯-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(4.29g,11.5mmol,1.0eq)以及 K_2CO_3 (4.77g,34.5mmol,3.0eq)后,将溶液在 N_2 气流下于130℃搅拌16小时。完成反应后,残余物通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到520mg橙色固体状5-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-4)。

[0597] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.88-6.50 (m, 7H, aromatic H), 6.24 (br.s, 2H), 3.64 (s, 8H), 2.34 (q, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=4.4$ Hz, 3H)。

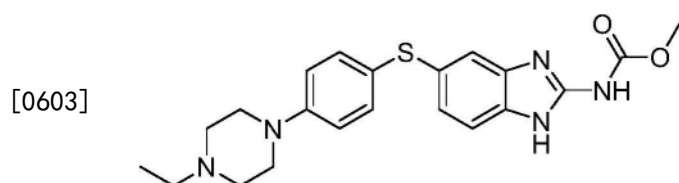
[0598] 11.5. 合成4-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine, 化学式11-4)



[0600] 向5-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-4, 520mg, 1.45mmol, 1.0eq)的MeOH(15mL)以及MeOH/NH₃(5mL)溶液中添加Pd/C(150mg), 并将该溶液在氢气(H₂)条件下于室温搅拌18小时。过滤反应物并浓缩滤液得到470mg紫色固体状4-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-4, 收率99.5%)。

[0601] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.22(d, J=8.4Hz, 2H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 6.73-6.78(m, 2H), 6.64(d, J=7.6Hz, 1H), 3.26-3.46(m, 8H), 2.78-2.92(m, 4H), 1.51-1.64(m, 2H), 1.29-1.30(m, 3H)

[0602] 11.6. 合成甲基5-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]获得咪唑-2-基)氨基甲酸酯(Methyl(5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式6-4)



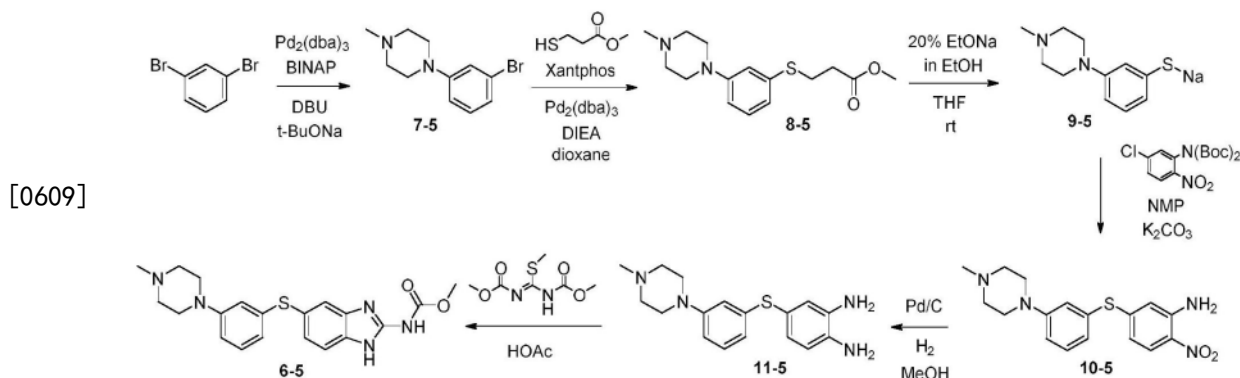
[0604] 向4-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-4, 100mg, 0.305mmol, 1.0eq)的乙酸(5mL)溶液添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea, 69mg, 0.335mmol, 1.1eq), 将混合物在80℃下搅拌2小时, 并通过LCMS确认反应完成。用DCM萃取反应物并用饱和NaHCO₃洗涤。浓缩滤液并通过Prep-TLC纯化产物得到白色固体状甲基5-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]获得咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-4, 44mg)。

[0605] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J=8.8Hz, 2H), 7.00-7.03(m, 1H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.13-3.15(m, 4H), 2.46-2.48(m, 4H), 2.32-2.37(m, 2H), 1.01-1.04(m, 3H)

[0606] 实施例12. 合成化学式6-5

[0607] 下面的反应式12示出了化学式6-5的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

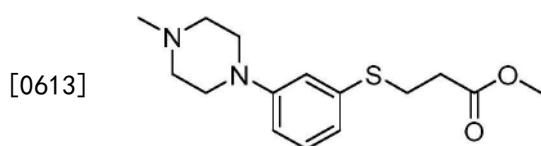
[0608] [反应式12]



[0610] 12.1. 合成1-(3-溴苯基)-4-甲基哌嗪(1-(3-bromophenyl)-4-methylpiperazine, 化学式7-5)

[0611] 向1,3-二溴苯(1,3-dibromobenzene, 9.0g, 38.5mmol, 1.0eq)的甲苯(100mL)溶液中分别添加1-甲基哌嗪(1-methylpiperazine, 19.2g, 192.4mmol, 5.0eq)、DBU(17.5g, 115.5mmol, 3.0eq)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.2g, 1.9mmol, 0.05eq),将反应混合物在 N_2 条件下于60℃加热16小时并搅拌,然后浓缩反应物。残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=60:1)分离纯化得到5.5g黄色油状1-(3-溴苯基)-4-甲基哌嗪(化学式7-5,收率56.3%)。

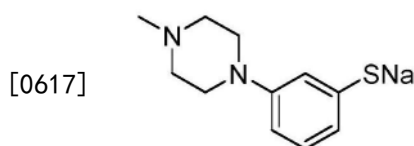
[0612] 12.2. 合成甲基3-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(methyl 3-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate, 化学式8-5)



[0614] 向1-(3-溴苯基)-4-甲基哌嗪(化学式7-5, 5.5g, 21.65mmol, 1.0eq)的无水二恶烷(50mL)溶液添加3-巯基丙酸甲酯(18.2mg, 155.55mmol, 7.0eq)。向其中依次加入Xantphos(2.5g, 4.33mmol, 0.2eq)、DIEA(8.4g, 64.95mmol, 3.0eq)以及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.0g, 2.165mmol, 0.1eq),添加完成后将反应物在 N_2 下于110℃搅拌24小时。过滤反应物并浓缩滤液。残余物通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到4.5g橙色油状甲基3-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(化学式8-5,收率70.7%)。

[0615] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.15 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.23 (s, 3H)。

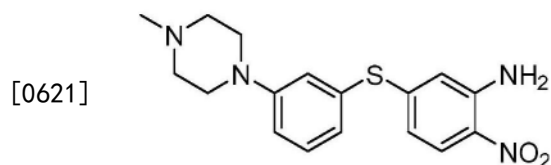
[0616] 12.3. 合成3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(sodium 3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate, 化学式9-5)



[0618] 向甲基3-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)丙酸酯(化学式8-5, 2.3g, 7.82mmol, 1.0eq)的无水THF(60mL)溶液中加入20%NaOEt(3.8g, 11.73mmol, 1.5eq)。将室温反应物加热10分钟。完成反应后,将混合物浓缩得到2.05g棕色固体状3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(化学式9-5)。

[0619] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

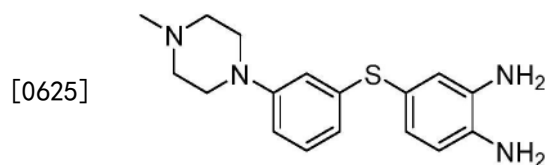
[0620] 12.4. 合成5-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline, 化学式10-5)



[0622] 向3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯硫酚钠(化学式9-5, 2.05g, 8.91mmol, 1.0eq)的无水N-甲基吡咯烷二甲基(60mL)溶液依次加入叔丁基(叔丁氧羰基)(5-氯-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(3.3g, 8.91mmol, 1.0eq)以及 K_2CO_3 (3.7g, 26.73mmol, 3.0eq), 并在 N_2 下于 130°C 搅拌16小时。完成反应后, 残余物经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$)纯化得到3.1g橙色固体状5-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-5)。

[0623] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84-6.58 (m, 7H, aromatic H), 6.43 (br. s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

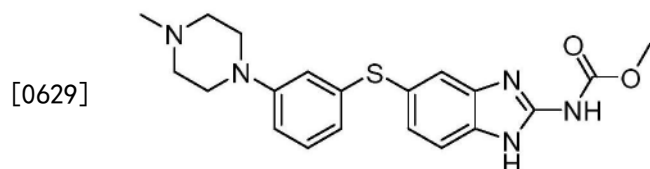
[0624] 12.5. 合成4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine, 化学式11-5)



[0626] 向5-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-5, 3.1g, 9.0mmol, 1.0eq)以及Pd/C(1.0g)的MeOH溶液(60mL)添加MeOH/ NH_3 (20mL), 并在 H_2 下搅拌18小时。将反应物过滤并将滤液浓缩得到600mg灰色固体状4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-5)。

[0627] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.12 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.60-6.63 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.14-3.17 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.34 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H)

[0628] 12.6. 合成甲基(5-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式6-5)



[0630] 向4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-5, 100mg, 0.318mmol, 1.0eq)的乙酸(CH_3COOH , 10mL)溶液添加1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea, 72mg, 0.35mmol, 1.1eq)。将反应混合物在 80°C 下搅拌2小时后, 通过LCMS确认反应完成。用DCM萃取反应物并用无水

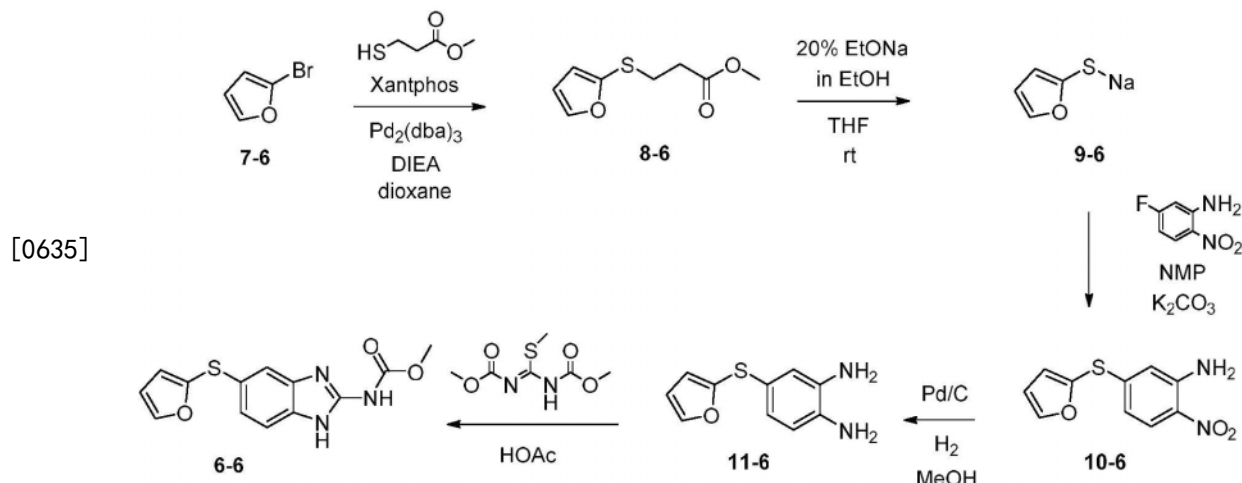
Na₂SO₄干燥并过滤sat. NaHCO₃有机层。浓缩滤液并用Prep-TLC纯化混合物得到20mg白色固体状甲基(5-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-5,收率15.87%)。

[0631] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.77 (d, J=6Hz, 2H), 6.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 4H), 2.38-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

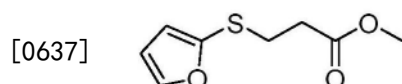
[0632] 实施例13.合成化学式6-6

[0633] 下面的反应式13示出了化学式6-6的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0634] [反应式13]



[0636] 13.1.合成甲基3-(呋喃-2-基硫基)丙酸酯(Methyl 3-(furan-2-ylthio)propanoate,化学式8-6)



[0638] 向2-溴呋喃(化学式7-6,2-Bromofuran,6.0g,40.8mmol,1.0eq)的无水二恶烷(50ml)溶液中依次添加3-巯基丙酸甲酯(methyl 3-mercaptopropanoate,31.6mL,285.6mmol,7.0eq)、Xantphos(4.787g,8.16mmol,0.2eq)、DIEA(21.4mL,122.4mmol,3.0eq)以及Pd₂(dba)₃(3.623g,4.08mmol,0.1eq)。添加完成后,将反应物在N₂下于110℃搅拌16小时。过滤反应物并浓缩滤液。将所得产物用硅胶柱层析(HE:EtOAc=40:1)纯化得到6.34g黄色油状液体甲基3-(呋喃-2-基硫基)丙酸酯(化学式8-6,收率83.4%)。

[0639] 13.2.合成呋喃-2-硫醇钠(sodium furan-2-thiolate,化学式9-6)

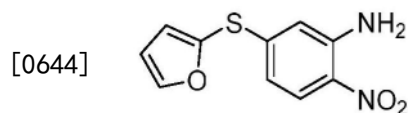


[0641] 在室温下向无水THF(60mL)中甲基3-(呋喃-2-基硫基)丙酸酯(化学式8-6,6.34g,34.08mmol,1.0eq)溶液添加20%NaOEt(14.06g,41.32mmol,1.2eq)。将反应混合物加热1小时来完成反应后,将混合物浓缩得到4.61g棕色固体状呋喃-2-硫醇钠(化学式9-6)。

[0642] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.55 (m, 1H).

[0643] 13.3.合成5-(呋喃-2-基硫基)-2-硝基苯胺(5-(furan-2-ylthio)-2-

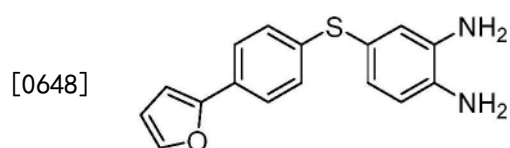
nitroaniline, 化学式10-6)



[0645] 将呋喃-2-硫醇钠(化学式9-6, 4.61g, 37.86mmol, 1.1eq)、5-氟-2-硝基苯胺(5.39g, 34.4mmol, 1.0eq)以及K₂CO₃(14.26g, 103.2mmol, 3.0eq)的无水N-甲基吡咯烷二甲基溶液(N-methylpyrrolidinedimethyl, 60mL)在N₂下于130℃搅拌16小时。完成反应后, 残余物经硅胶柱层析(HE:EtOAc=20:1)纯化得到860mg黄色固体状5-(呋喃-2-基硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-6)。

[0646] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.85-6.48 (m, 6H, aromatic H), 6.35 (br, s, 2H)。

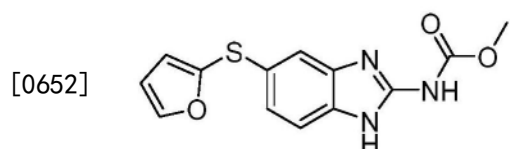
[0647] 13.4. 合成4-(呋喃-2-基硫基)苯-1,2-二胺(4-(furan-2-ylthio)benzene-1,2-diamine, 化学式11-6)



[0649] 将5-(呋喃-2-基硫基)-2-硝基苯胺(化学式10-6, 860mg, 3.624mmol, 1.0eq)以及Pd/C(360mg)添加到MeOH(36mL)与MeOH/NH₃(12mL)的混合溶剂中, 并在H₂条件下于室温搅拌18小时。过滤反应混合物并浓缩滤液得到750mg紫色固体状4-(呋喃-2-基硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-6, 收率100%)。

[0650] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δppm 7.49-7.50 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.39-6.41 (m, 1H), 3.37 (brs, 4H)

[0651] 13.5. 合成甲基(5-(呋喃-2-基硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-(furan-2-ylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate, 化学式6-6)



[0653] 向乙酸(CH₃COOH, 5mL)中4-(呋喃-2-基硫基)苯-1,2-二胺(化学式11-6, 100mg, 0.485mmol, 1.0eq)溶液中加入1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura, 100mg, 0.485mmol, 1.1eq), 将混合物在80℃下搅拌2小时。通过LCMS监测反应物以确认反应完成, 然后用DCM萃取并用饱和NaHCO₃溶液洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液并将反应残余物通过Prep-TLC纯化得到20mg白色固体状甲基(5-(呋喃-2-基硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式6-6, 收率14.2%)。

[0654] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 7.88-7.89 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

[0655] 虽然本公开包括具体的实例, 但是对于本领域的普通技术人员来说显而易见的是, 在不脱离权利要求及其等同内容的精神和范围的情况下, 可以在这些实例中对形式和细节进行各种改变。如果所说明的技术按照不同的顺序执行, 和/或如果所说明的系统、架

构、装置或电路中的构成要素按照不同的形态进行结合或组合,或者由其他构成要素或者等同物置换或代替,也能得到适当的结果。

[0656] 因此,其他体现、其他实施例及权利要求的等同物均属于所附权利要求书的范围。