

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 9 月 13 日 (13.09.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/161476 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 333/20 (2006.01) **A61K 31/27** (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 215/08 (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)
C07D 295/21 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/091212

(22) 国际申请日: 2017 年 6 月 30 日 (30.06.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710125659.3 2017年3月5日 (05.03.2017) CN

(71) 申请人: 北京化工大学(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路15号, Beijing 100029 (CN)。

(72) 发明人: 袁其朋(YUAN, Qipeng); 中国北京市朝阳区北三环东路15号, Beijing 100029 (CN)。 谢瑞(XIE, Rui); 中国北京市朝阳区北三环东路15号,

Beijing 100029 (CN)。 邓炳华(DENG, Binghua); 中国北京市朝阳区北三环东路15号, Beijing 100029 (CN)。 李岩(LI, Yan); 中国北京市朝阳区北三环东路15号, Beijing 100029 (CN)。

(74) 代理人: 北京律恒立业知识产权代理事务所(特殊普通合伙)(BEIJING LEALYEARS INTELLECTUAL PROPERTY AGENT FIRM); 中国北京市海淀区大钟寺13号华杰大厦二层B210室, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: AMIDE COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种酰胺类化合物及其制备方法和用途

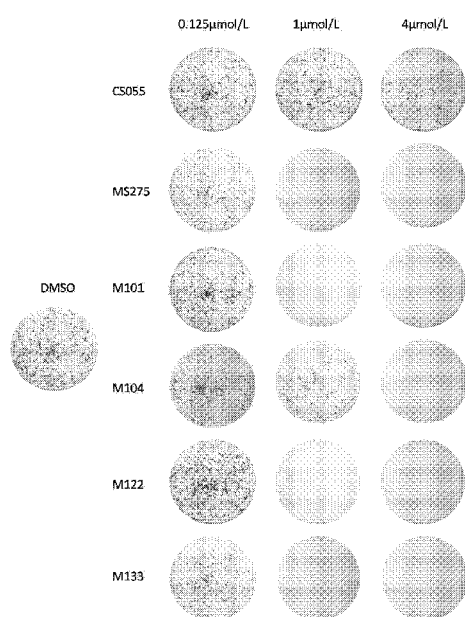
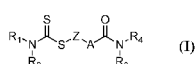


图 1



(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical chemistry. Provided are an amide compound and a preparation method and use thereof. The compound can inhibit cancer cell proliferation, thereby treating a cancer. Particularly, the compound has excellent activity of inhibiting cancer cell proliferation for human skin melanoma A375, human stomach cancer cell MGC80-3, human cervical cancer cell HeLa, human liver cancer cell SMMC7721, human lung cancer cell H1299, and human colon cancer cell HCT116. The compound has the structure shown in the following general formula I, wherein A, Z, R₁, R₂, R₃, and R₄ are as defined in the specification of the present application.

(57) 摘要: 一种酰胺类化合物及其制备方法和用途涉及药物化学领域。该化合物具有抑制癌细胞增殖的能力, 达到治疗癌症的目的。尤其对抑制人皮肤黑色素瘤A375、人胃癌细胞MGC80-3、人宫颈癌细胞HeLa、人肝癌细胞SMMC7721、人肺癌细胞H1299、人结肠癌细胞HCT116具有优异的抑制癌细胞增殖的活性。该化合物具有下列通式I所示的结构, 其中A、Z、R₁、R₂、R₃和R₄如本申请说明书中所定义。

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种酰胺类化合物及其制备方法和用途

技术领域

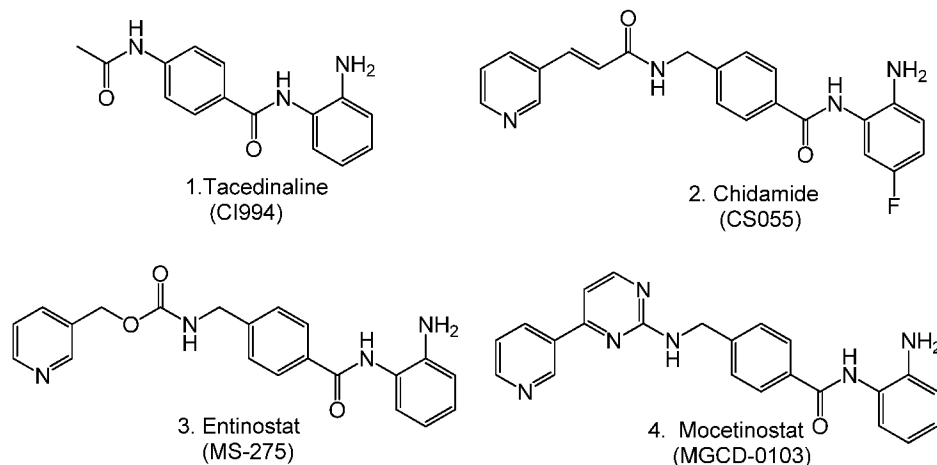
本发明涉及一类酰胺类化合物及其制备方法和用途。

背景技术

寻找和发现有效的非细胞毒抗肿瘤药物是目前抗肿瘤药物化学研究的一个重点，近年来，一类锌离子依赖性金属蛋白酶家族-组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)成为抗肿瘤药物设计的新靶点。

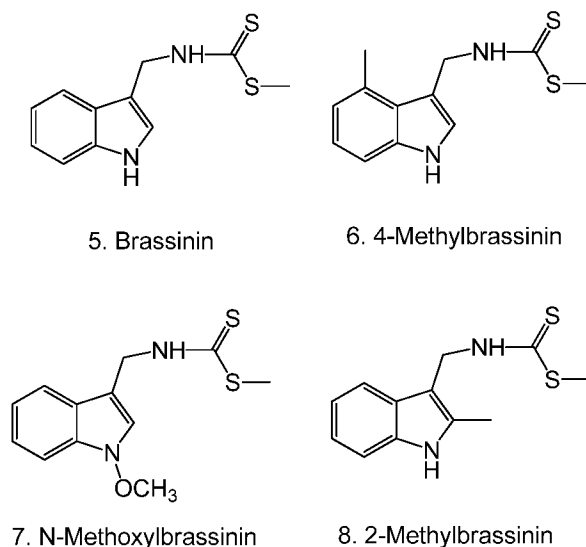
组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)和组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)为真核细胞中广泛存在的一类相互拮抗的蛋白酶，它们共同调控着组蛋白末端氨基酸残基的乙酰化，使之处于平衡状态。组蛋白的乙酰化和去乙酰化修饰为调控基因转录的一种方式，组蛋白的乙酰化程度通过影响染色质的结构进而影响基因的表达。在肿瘤细胞中 HDAC 过量表达，从而抑制了某些抑癌基因的表达。大量文献表明抑制 HDAC 的活性能有效地抑制肿瘤细胞的生长、转移和侵袭。HDAC 抑制剂已成为重要的抗肿瘤作用的靶标，其中有一类具有苯甲酰胺结构的 HDAC 抑制剂具有良好的口服生物活性和抗肿瘤活性而受到人们的关注。

许多酰胺类 HDAC 抑制剂正处于临床研究阶段，其中 Tacedinaline(1, CI-994)对 HDAC 显示出一定的抑制活性，具有广谱的抗肿瘤活性，成为第一个进入临床试验的酰胺类 HDAC 抑制剂，CI-994 目前在 II 期临床试验中与吉西他滨联用治疗非小细胞肺癌、结肠癌等实体瘤患者。西达本胺(2, Chidamide, CS055)是深圳微芯生物科技有限公司开发的已获准上市的组蛋白去乙酰化酶口服抑制剂，批准的适应症为复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤，西达本胺对肺癌，胃癌，肝癌，乳腺癌等的治疗正处于临床阶段。还有许多苯甲酰胺类化合物如 MS-275 (3)，MGCD-0103 (4)正处于临床阶段。



上面结构式是已上市或正处于临床研究的苯甲酰胺类化合物

氨基二硫代甲酸酯是一类具有广泛生物活性的化合物，如抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤活性。**Brassinin**(下图中所示的结构中的化合物 5) 是从十字花科植物卷心菜中提取出来的具有氨基二硫代甲酸酯结构的天然化合物，此化合物被发现具有很好的抗肿瘤活性。**Brassinin** 的一系列衍生物(下图中所示的结构中的化合物 6、7、8)已被合成，这些衍生物同样具有很好的抗肿瘤、抗氧化活性。



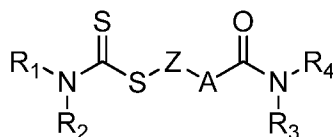
上面结构式是含有氨基二硫代甲酸酯结构的化合物

本专利发明人创造性地将具有广泛生物活性的氨基二硫代甲酸酯结构引入到新型 HDAC 抑制剂的开发中，合成了一系列新的骨架结构的酰胺类化合物，并对其 HDAC 抑制活性、体外抗肿瘤细胞活性、对肿瘤细胞单克隆形成影响、对肿瘤细胞周期影响 以及对肿瘤细胞凋亡影响进行评价，本专利中的化合物显示出比参比药物 **CI994** 和 **西达本胺** (**Chidamide**, **CS055**) 以及 **MS275** 更强的抗肿瘤活性以及对 HDAC 酶的选择性。

发明内容

本发明涉及一类化合物的设计与合成，为了克服现有技术的上述不足，本发明提供一种药效活性更优异的酰胺类化合物及其制备方法和用途。本发明之所以能够解决上述问题乃是通过以下技术方案给予实现：

在本发明的第一方面，提供了具有通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物或其前药分子：



I

其中，

A 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

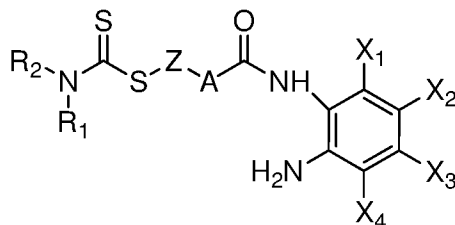
Z 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一：（1） R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者（2） R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也可以是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基；

R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、

磺基；

在本发明的第一方面的优先实施方式中，所述的化合物选自通式 II 所示化合物：



II

其中，

A 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

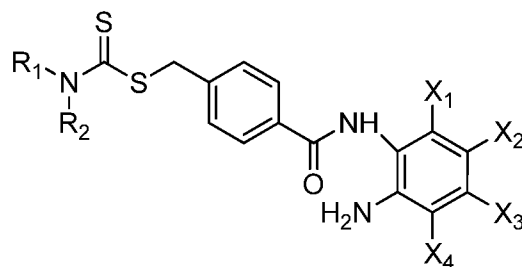
Z 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一：（1） R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者（2） R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也可以是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的

取代基；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基，烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基；

在本发明的第一方面的优先实施方式中，所述的化合物选自通式III所示化合物：



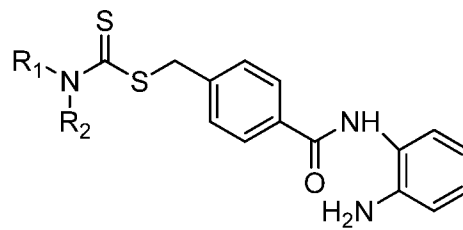
III

其中，

R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一：（1） R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者（2） R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也可以是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基，烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基；

在本发明的第一方面的优先实施方式中，所述的化合物选自式IV所示化合物：



IV

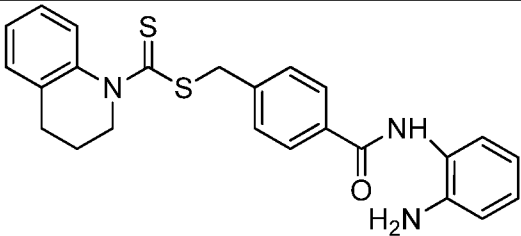
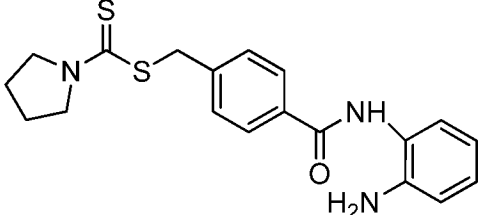
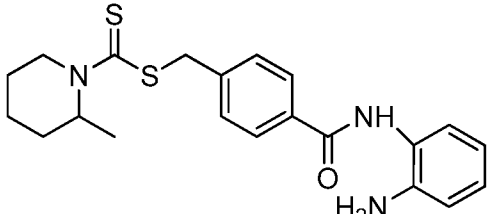
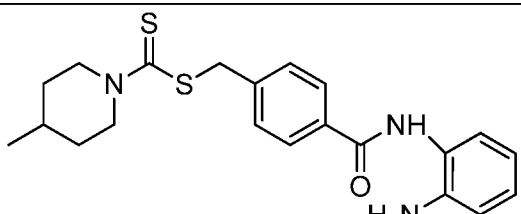
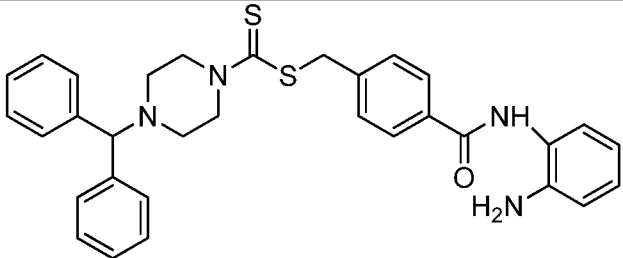
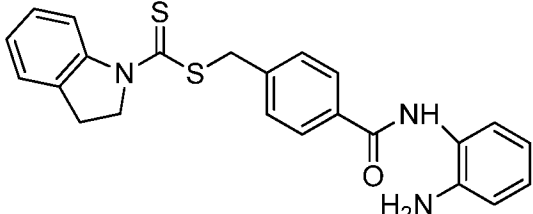
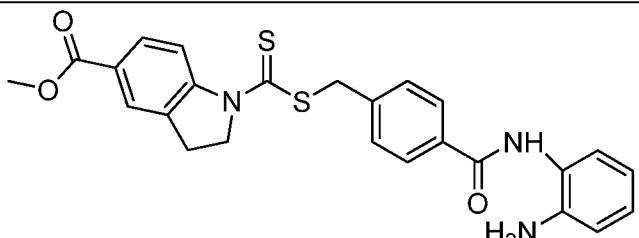
其中，

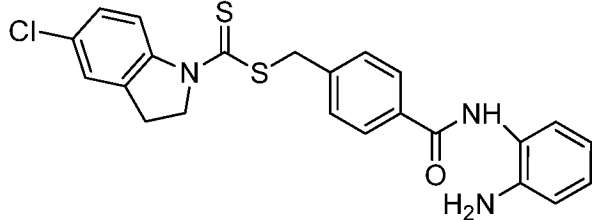
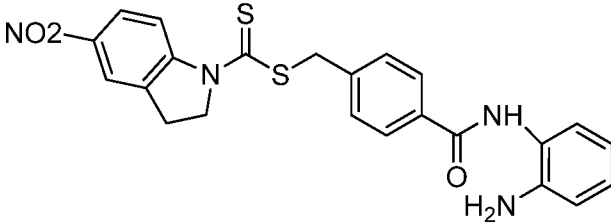
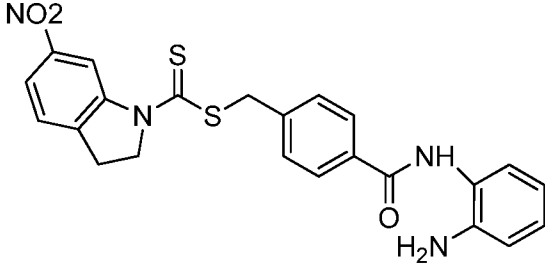
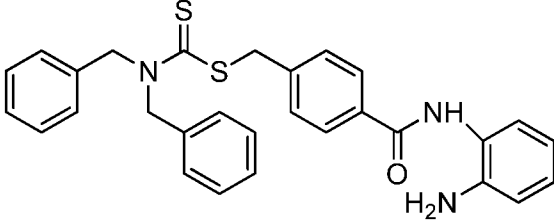
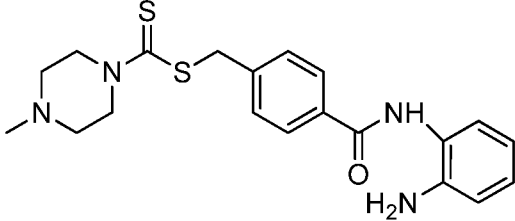
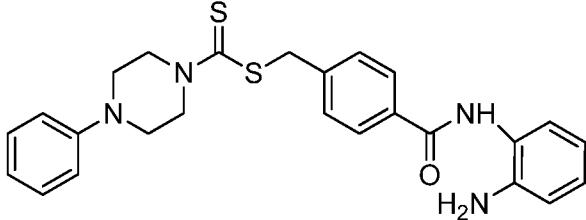
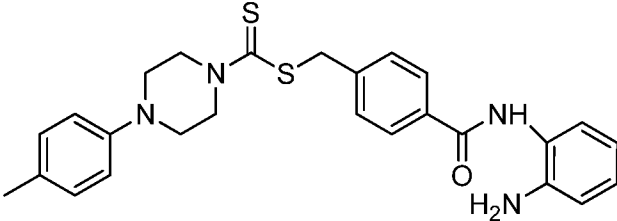
R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一：（1） R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者（2） R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也可以是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基；

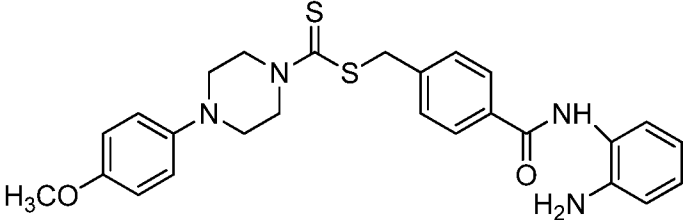
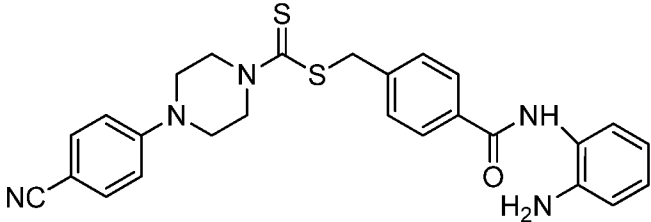
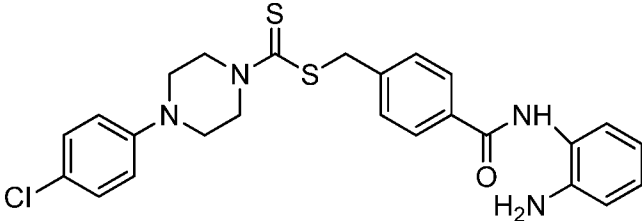
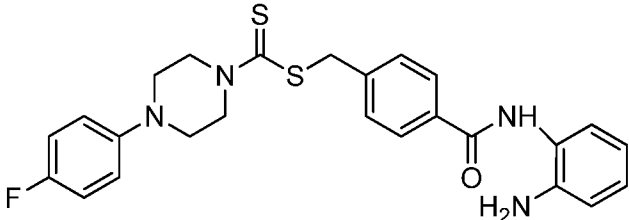
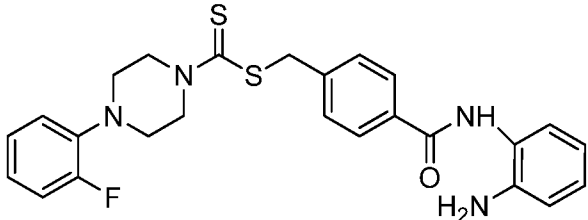
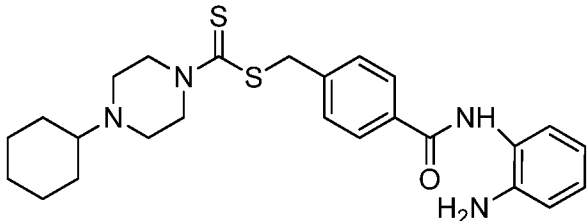
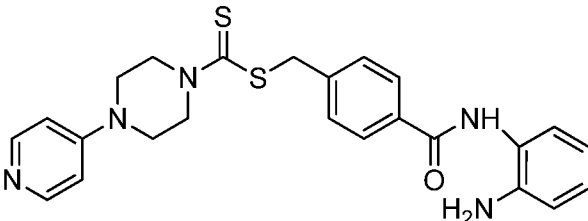
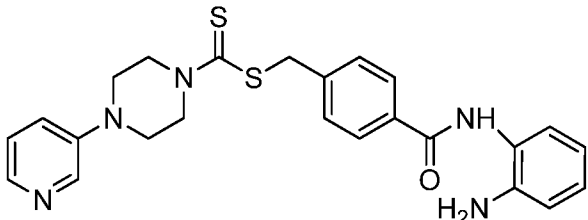
在本发明的第一方面的最优选实施方式中，提供了以下具体化合物：

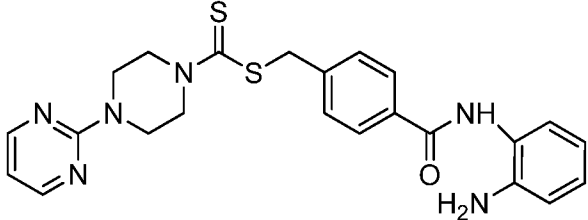
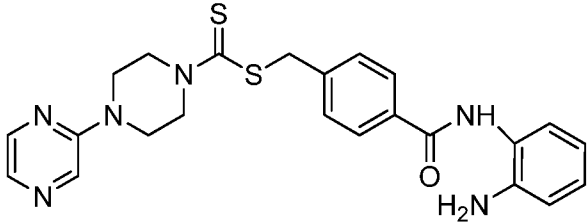
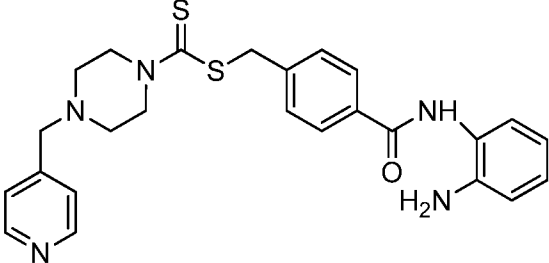
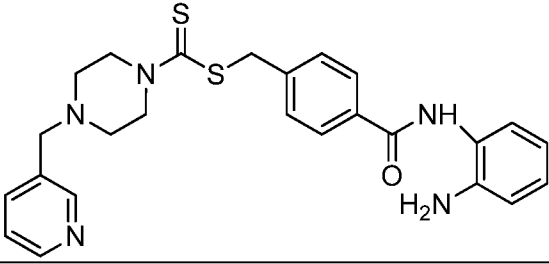
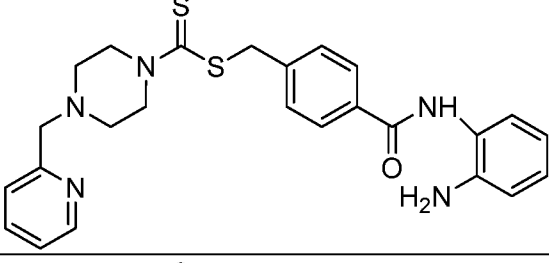
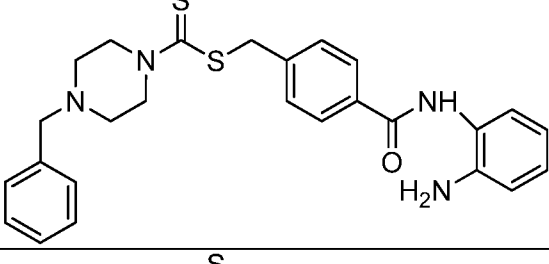
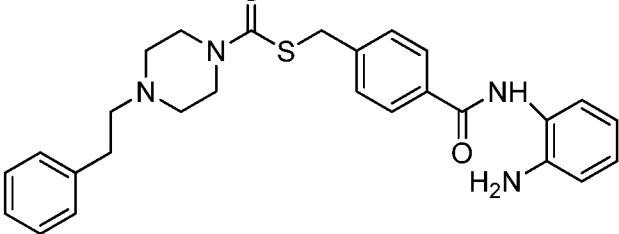
表 1 本发明合成其中一部分的化合物

化合物编号	化合物结构
M101	

M102	
M103	
M104	
M105	
M106	
M107	
M108	

M109	
M110	
M111	
M112	
M113	
M114	
M115	

M116	
M117	
M118	
M119	
M120	
M121	
M122	
M123	

M124	
M125	
M126	
M127	
M128	
M129	
M130	

M131	
M132	
M133	
M134	

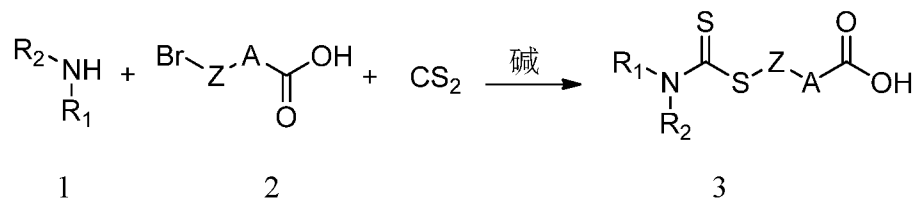
在本发明的第二方面，提供一种药物组合物，所述药物组合物包含：本发明第一方面所述化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物或其前药分子。

在本发明的第三方面，提供了上述通式 I 化合物及其药学上可接受的盐或其溶剂合物或其前药分子在制备用于治疗或预防抗肿瘤、抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化的药物方面的用途。

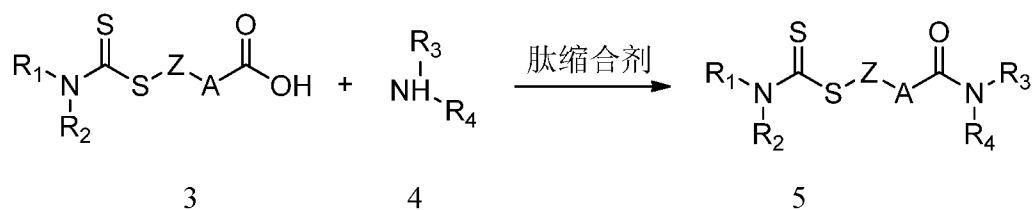
在本发明的第三方面的优选实施方式中，所述肿瘤或癌症选自于黑色素瘤、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、结肠癌、直肠癌、淋巴癌、血癌、骨髓癌、脑癌、皮肤癌、骨癌、鼻咽癌、胰腺癌、肾癌、甲状腺癌、前列腺癌，膀胱癌、食管癌、乳腺癌。

在本发明的第四方面，提供制备上述通式 I 化合物的方法，该方法包括如下步骤：

(a) 将化合物 1 与化合物 2 与二硫化碳在碱存在下反应得到化合物 3；



(b) 将化合物 3 与化合物 4 在肽缩合剂作用下反应得到化合物 5



其中 A、Z、R₁、R₂、R₃、R₄ 为本发明的第一方面提供化合物的通式 I 中所定义。

在本发明的第四方面的优选实施方式中，反应步骤 (a) 使用的碱选自：磷酸钾、碳酸钾、磷酸钠、碳酸钠、碳酸铯、氧化铝、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢化钠、氢氧化钾、二乙胺、三乙胺、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶；和/或反应步骤 (b) 所用肽缩合剂选自：苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸。

附图说明

图 1：化合物对肿瘤细胞单克隆形成能力的影响

具体实施方式

本发明中使用的术语“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、且不具有不饱和度（例如双键、三键或环）的基团，其涵盖了各种可能的几何异构基团与立体异构基团。该基团通过单间与分子的其余部分向连。作为烷基的非限制性实例，可以列举以下直链或支链的基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基及其另外七种异构体、正己基及其另外十六种异构体、正庚基及其各自异构体、正辛基及其各种异构体、正壬基及其各种异构体。

本发明中使用的术语“环烷基”是指至少 3 个碳原子组成的饱和非芳基环系，该环系可以是单环、双环、多环，也可以是稠环、桥环、螺环。作为环烷基的非限制性实例，可以列举以下基团：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基；以及由两个或多个上述单环通过公共边和公共碳原子形成的稠环、桥环、或螺环基团。

本发明中使用的术语“烯基”是指在上述烷基基团中（除甲基外）存在一个或多个双键的情况下所形成的基团。

本发明中使用的术语“炔基”是指在上述烷基基团中（除甲基外）存在一个或多个叁键的情况下所形成的基团。

本发明中使用的术语“烷氧基”是指氧原子与上述烷基相连、并且通过该氧原子以单键连接至分子其余部分的基团，其涵盖了各种可能的几何异构基团与立体异构基团。作为烷氧基的非限制性实例，可以列举以下直连或支链的基团：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、

正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基以及另外七种异构体、正己氧基以及另外十六种异构体、正庚氧基以及各种异构体、正辛氧基以及各种异构体、正壬氧基以及各种异构体。

本发明中使用的术语“芳基”是指由至少 6 个碳原子组成的芳香环系，该环系可以是单环、双环、多环，其中双环和多环可以由单环通过单键连接方式或稠合方式形成。作为芳基的非限制性实例，可以列举以下基团：苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、芘基、花基、戊搭烯基、庚搭烯基、三亚苯基、并四苯基、戊芬基、并五苯基、四邻亚苯基、己芬基、并六苯基、蔻基、三亚萘基、庚芬基、并七苯基、卵苯基、联苯基、联萘基。

本发明中使用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元芳香族杂环环系，该环系可以是单环、双环、多环，其中双环和多环可以由单环通过单键连接方式或稠合方式形成。作为杂芳基的非限制性实例，可以列举以下基团：噁唑基、异噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、呋唑基、异喹啉基、喹啉基、蔡啶基、嘌呤基、噻二唑基、吡啶噻基、吩噻基、香豆素基、吡啶并吡啶基、吡啶并哒嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；以及由上述杂芳基通过单键连接方式或稠合方式形成的基团。

本发明中使用的术语“杂环基”是指由碳原子和独立选自 N、O 或 S 的杂原子组成的非芳香族 3-18 元环系，该环系可以是单环、双环、或多环，也可以是稠环、桥环、螺环，并且可以任选地包含一个或多个双键。作为杂环基的非限制性实例，可以列举以下基团：吡啶基、苯并二氧杂环己基、苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、二氧戊环基、十氢异喹啉基、茛满基、吡啶基、异吡啶基、异苯并二氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、4-哌啶酮基、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、1-(二苯基甲基)哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基、哌啶基。

本发明中使用的术语“环烷基烷基”是指一个或多个氢原子被环烷基独立取代的烷基，其中所述环烷基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“烷基环烷基”是指一个或多个氢原子被烷基独立取代的环烷基，其中所述环烷基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“芳基烷基”是指一个或多个氢原子被芳基独立取代的烷基，其中所述的芳基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“烷基芳基”是指一个或多个氢原子被烷基独立取代的芳基，其中所述的芳基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“杂芳基烷基”是指一个或多个氢原子被杂芳基独立取代的烷基，其中所述的杂芳基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“烷基杂芳基”是指一个或多个氢原子被烷基独立取代的杂芳基，其中所述的杂芳基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“烷基杂环基”是指一个或多个氢原子被烷基独立取代的杂环基，其中所述的杂环基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“杂环基烷基”是指一个或多个氢原子被杂环基独立取代的烷基，其中所述的杂环基和烷基如上文所定义。

本发明中使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

本发明中所叙述的“取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基”是指上述取代基可单独取代基参与取代，或取代基之间自由组合形成新的取代基参与取代。作为此类取代基的非限制性实例，可以列举以下基团：烷基、环烷基、芳基、烷基环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、杂环基烯基、烯基杂环基、杂环基炔基、炔基杂环基、烷氧基羰基芳基、卤代芳基、氰基芳基、烷氧基羰基杂芳基、卤代杂芳基、氰基杂芳基、卤代芳基烷基、烷氧基芳基烷基、卤代杂芳基烷基、烷氧基杂芳基烷基、卤代杂芳基烯基、卤代杂芳基炔基、烷氧基杂芳基烯基、烷氧基杂芳基炔基。

通过以下的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细解释及展述，使本领域的普通技术人员能够更加容易地理解本发明，但不应该将此理解为本发明所述主题的范围仅限于以下的实例及限制本发明的任何或所有权利，更不应该背离本发明的精神。

实施例 1：合成本发明中的一部分化合物

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -二硫代羧酸酯 (M101) 的制备。

步骤 (1)：称量 1,2,3,4-四氢异喹啉 0.3g (2.25mmol)，4-溴甲基苯甲酸 0.484g (2.25mmol)，磷酸钾 0.478g (2.25mmol)，30ml 丙酮置于容积为 100ml 的单口圆底烧瓶中，常温磁力搅拌

30 分钟后, 加入二硫化碳 0.857g (11.25mmol), 继续常温磁力搅拌, 用薄层层析板跟踪反应进度, 最终反应完成时间为 1h。反应完成后使用真空旋转蒸发仪将反应体系旋干。

步骤 (2): 向步骤 (1) 中旋干后的体系中加入 15ml DMF (N,N-二甲基甲酰胺), 加入 BOP (苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐) 1.195g (2.70mmol), 三乙胺 0.912g (9.00 mmol), 常温搅拌 10min 后加入邻苯二胺 0.292g (2.7mmol), 继续常温磁力搅拌, 用薄层层析板跟踪反应进度, 最终反应时间为 2h。反应完成后, 向反应液中加入 350ml 乙酸乙酯萃取, 倒入分液漏斗中, 加入饱和碳酸钠水溶液洗 3 次, 饱和氯化钠洗 2 次, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋蒸得固体, 向固体中加入甲醇, 过滤, 用甲醇洗固体, 用乙醚洗固体并抽干得固体, 再经过柱层析纯化最终得灰白色固体 0.62g, 产率为: 63.7%; mp 150.8-152.1°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H), 7.95(d, J =7.2Hz, 2H), 7.56(d, J =7.3Hz, 2H), 7.26(m, 5H), 6.99(t, J =6.9Hz, 1H), 6.80(d, J =7.5Hz, 1H), 6.62(t, J =6.8Hz, 1H), 5.20(m, 2H), 4.92(s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.23(m, 2H) 2.99(m, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =27.7, 28.3, 47.8, 50.0, 51.1, 53.5, 116.1, 116.2, 123.3, 126.5, 126.6, 127.9, 129.0, 132.8, 133.6, 134.9, 140.2, 143.1, 164.9, 194.0ppm; $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 434.14(M+H) $^+$ 。

化合物 M102 至 M134 的制备方法与化合物 M101 相似, 只是将步骤(1)中的原料 1,2,3,4-四氢异喹啉分别替换为 1,2,3,4-四氢喹啉(0.3g, 2.25mmol)(化合物 M102); 四氢吡咯(0.16g, 2.25mmol) (化合物 M103); 2-甲基哌啶 (0.22g, 2.25mmol) (化合物 M104); 4-甲基哌啶 (0.22g, 2.25mmol) (化合物 M105); 1-(二苯基甲基)哌嗪 (0.57g, 2.25mmol) (化合物 M106); 二氢吡啶 (0.27g, 2.25mmol) (化合物 M107); 吡啶-5-羧酸甲酯 (0.40g, 2.25mmol) (化合物 M108); 5-氯二氢吡啶 (0.35g, 2.25mmol) (化合物 M109); 5-硝基二氢吡啶 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M110); 6-硝基二氢吡啶 (g, 2.25mmol) (化合物 M111); 二苄胺 (0.44g, 2.25mmol) (化合物 M112); 1-甲基哌嗪 (0.23g, 2.25mmol) (化合物 M113); 1-苯基哌嗪 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M114); 1-(4-甲基苯基)哌嗪 (0.40g, 2.25mmol) (化合物 M115); 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (0.43g, 2.25mmol) (化合物 M116); 1-(4-异氰基苯基)哌嗪 (0.42g, 2.25mmol) (化合物 M117); 1-(4-氯苯基)哌嗪 (0.44g, 2.25mmol) (化合物 M118); 1-(4-氟苯基)哌嗪 (0.41g, 2.25mmol) (化合物 M119); 1-(2-氟苯基)哌嗪 (0.41g, 2.25mmol) (化合物 M120); 1-环己基哌嗪 (0.39g, 2.25mmol) (化合物 M121); 1-(4-吡啶基)哌嗪 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M122); 1-(3-吡啶基)哌嗪 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M123); 1-(2-噻唑基)哌嗪 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M124); 1-(2-吡嗪基)哌嗪 (0.37g, 2.25mmol) (化合物 M125); 1-[(4-吡啶基)甲基]哌嗪 (0.40g,

2.25mmol) (化合物 M126); 1-[(3-吡啶基)甲基]哌嗪 (0.40g, 2.25mmol) (化合物 M127); 1-[(2-吡啶基)甲基]哌嗪 (0.40g, 2.25mmol) (化合物 M128); 1-苄基哌嗪 (0.40g, 2.25mmol) (化合物 M129); 1-苄乙基哌嗪 (0.43g, 2.25mmol) (化合物 M130); N-甲基-N-(4-吡啶甲基)胺 (0.27g, 2.25mmol) (化合物 M131); N-甲基-N-(3-吡啶甲基)胺 (化合物 M132); N-乙基-N-(4-吡啶甲基)胺 (0.31g, 2.25mmol) (化合物 M133); 3-甲氨基吡啶 (0.24g, 2.25mmol) (化合物 M134)。

化合物 M102 至 M134 的结构数据如下:

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 3,4-二氢喹啉-1 (2H) -二硫代羧酸酯 (M102)

灰白色固体; 产率 78.5%; mp 200.7-201.8°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.63(s, 1H), 7.92(d, J =8.1Hz, 2H), 7.60(m, 1H), 7.50(d, J =8.1Hz, 2H), 7.25 (m, 4H), 6.98 (t, J =7.7Hz, 1H), 6.80(m, 1H), 6.61 (t, J =7.4Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.36 (t, J =6.4Hz, 2H), 2.70(t, J =6.7Hz, 2H), 1.99(m, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =23.0, 25.5, 40.7, 51.9, 116.0, 116.1, 123.2, 125.7, 126.0, 126.4, 126.6, 127.5, 127.9, 128.7, 129.0, 133.6, 134.5, 139.6, 139.7, 143.1, 164.9, 196.7 ppm; $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 434.13(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基吡咯烷-1-二硫代羧酸酯 (M103)

灰白色固体; 产率 83.2 %; mp 116.3-117.2°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.64(s, 1H), 7.93(d, J =8.2Hz, 2H), 7.53(d, J =8.2Hz, 2H), 7.18(d, J =7.6Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.80(m, 1H), 6.61(m, 1H), 4.97(m, 2H), 4.66(m, 2H), 3.81(t, J =7.0Hz, 2H), 3.63(t, J =6.8Hz, 2H), 2.03(m, 2H), 1.93(m, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.54, 23.7, 25.6, 45.6, 50.5, 55.2, 116.1, 123.3, 126.5, 127.9, 128.8, 133.5, 140.7, 143.0, 164.9, 190.1ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 372.12(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 2-甲基哌啶-1-二硫代羧酸酯 (M104)

灰白色固体; 产率 79.3%; mp 106.3-108.4°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.67(s, 1H), 7.95(d, J =8.2Hz, 2H), 7.53(d, J =8.2Hz, 2H), 7.19(d, J =7.5Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.80(m, 1H), 6.61(m, 1H), 4.64(m, 6H), 3.07(m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.20(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.46, 18.0, 25.2, 29.6, 45.4, 54.1, 116.1, 123.1, 126.5, 127.9, 129.0, 133.5, 140.2, 143.0, 165.0, 193.6 ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 400.15(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-甲基哌啶-1-二硫代羧酸酯 (M105)

白色固体; 产率 48.1%; mp 154.7-155.9°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.64(s, 1H), 7.93(d, J =8.2Hz, 2H), 7.53(d, J =8.2Hz, 2H), 7.18(d, J =7.6Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.80(m, 1H),

6.61(m, 1H), 5.28(m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.64(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.26(m, 2H), 1.75(m, 3H), 1.11(m, 2H), 0.92(d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=21.0, 30.0, 33.2, 33.7, 50.1, 51.5, 116.1, 123.2, 126.5, 127.9, 128.9, 133.5, 140.3, 143.1, 164.9, 193.1\text{ppm}$; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z: 400.15(\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (二苯基甲基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M106)

白色固体; 产率 86.2%; mp 135.7-136.3°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.93(\text{d}, J=7.7\text{Hz}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, J=7.32\text{Hz}, 4\text{H}), 7.32(\text{t}, J=7.32\text{Hz}, 4\text{H}), 7.21(\text{m}, 3\text{H}), 6.98(\text{t}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 6.80(\text{d}, J=7.87\text{Hz}, 1\text{H}), 6.61(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.91(\text{s}, 2\text{H}), 4.63(\text{s}, 2\text{H}), 4.40(\text{s}, 1\text{H}), 4.28(\text{s}, 2\text{H}), 3.95(\text{s}, 2\text{H}), 2.41(\text{s}, 4\text{H})$; ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=14.0, 20.7, 50.9, 74.1, 116.0, 116.2, 123.2, 126.4, 126.6, 127.0, 127.6, 127.8, 128.6, 129.0, 133.6, 140.0, 142.1, 143.0, 164.9, 194.2\text{ppm}$; $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z: 553.20(\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基二氢吡啶-1-二硫代羧酸酯 (M107)

灰白色固体; 产率 59.4%; mp 162.9-163.5°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.66(\text{s}, 1\text{H}), 7.97(\text{d}, J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, J=8.0\text{Hz}, 2\text{H}), 7.38(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.27(\text{t}, J=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, J=6.3\text{Hz}, 2\text{H}), 6.99(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.80(\text{d}, J=7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.62(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.93(\text{s}, 2\text{H}), 4.71(\text{s}, 2\text{H}), 4.49(\text{m}, 2\text{H}), 3.2(\text{t}, J=7.8\text{Hz}, 2\text{H})$; ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=27.0, 116.1, 116.2, 117.9, 123.3, 125.5, 125.7, 126.4, 126.5, 126.7, 127.7, 127.9, 129.1, 129.4, 133.6, 135.4, 139.8, 143.1, 165.0, 190.2\text{ppm}$; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z: 420.12(\text{M}+\text{H})^+$.

1 - {[(4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基) 硫代] 硫羰基} 二氢吡啶-5-羧酸甲酯 (M108)

淡黄色固体; 产率 49.3%; mp 224.8-226.3°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.65(\text{s}, 1\text{H}), 9.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{m}, 4\text{H}), 7.58(\text{d}, J=8.2\text{Hz}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, J=7.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.99(\text{m}, 1\text{H}), 6.80(\text{t}, 1\text{H}), 6.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.94(\text{s}, 2\text{H}), 4.70(\text{s}, 2\text{H}), 4.54(\text{t}, J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 3.86(\text{s}, 3\text{H}), 3.27(\text{t}, J=8.1\text{Hz}, 2\text{H})$; ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=26.6, 52.1, 54.7, 116.0, 116.2, 117.3, 123.2, 126.1, 126.4, 126.7, 127.9, 128.5, 129.1, 133.7, 136.1, 139.5, 143.1, 147.2, 164.9, 165.5, 192.2\text{ppm}$; $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, MS (ES+) $m/z: 478.12(\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 5-氯二氢吡啶-1-二硫代羧酸酯 (M109)

白色固体; 产率 79.1%; mp 179.2-181.9°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.65(\text{s}, 1\text{H}), 7.96(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.33(\text{m}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, J=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 6.99(\text{t}, J=7.5\text{Hz}, 2\text{H}), 6.80(\text{d}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.61(\text{t}, J=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 4.92(\text{s}, 2\text{H}), 4.69(\text{s}, 2\text{H}), 4.50(\text{t}, J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{t}, J=7.8\text{Hz}, 2\text{H})$; ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=26.9, 54.0, 116.1, 116.2,$

118.9, 123.2, 125.3, 126.1, 126.4, 126.7, 127.9, 129.0, 129.1, 133.7, 138.0, 139.6, 143.1, 164.9, 190.6 ppm; $C_{23}H_{20}ClN_3OS_2$, MS (ES+) m/z : 454.08(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 5-硝基二氢吡啶-1-二硫代羧酸酯 (M110)

黄色固体; 产率 64.3%; mp 215.0-216.3 °C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.66(s, 1H), 9.26(d, J =8.2Hz, 1H), 8.23(m, 2H), 7.97(d, J =7.6Hz, 2H), 7.59(d, J =7.6Hz, 2H), 7.18(d, J =7.4Hz, 1H), 6.99(t, J =7.5Hz, 1H), 6.81(t, J =7.5Hz, 1H), 6.62(t, J =7.4Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.59 (t, J =8.1Hz, 2H), 3.32(t, J =7.8Hz, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =18.9, 26.7, 54.9, 116.2, 116.4, 117.2, 120.7, 123.4, 126.5, 126.7, 127.5, 127.9, 129.1, 129.4, 129.7, 133.8, 137.5, 139.2, 142.9, 143.7, 148.5, 164.9, 193.5ppm; $C_{23}H_{21}N_3OS_2$, MS (ES+) m/z : 465.10(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 6-硝基二氢吡啶-1-二硫代羧酸酯 (M111)

黄色固体; 产率 79.7%; mp 207.9-209.5 °C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =10.05(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.08(m, 1H), 7.97(d, J =7.9Hz, 2H), 7.60(t, J =7.6Hz, 3H), 7.19(d, J =7.6Hz, 1H), 6.99 (t, J =7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J =7.6Hz, 1H), 6.61(t, J =7.4Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.71(s, 2H), 4.57 (t, J =8.1Hz, 2H), 3.35(m, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =15.1, 27.3, 54.5, 64.9, 111.9, 116.1, 116.2, 120.9, 123.2, 125.9, 126.5, 126.6, 127.9, 129.1, 133.7, 139.4, 143.1, 143.7, 144.3, 145.8, 164.9, 192.4 ppm; $C_{23}H_{20}N_4O_3S_2$, MS (ES+) m/z : 465.10(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基二苄基二硫代氨基甲酸酯 (M112)

灰色固体; 产率 84.2%; mp 161.9-163.1 °C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.66(s, 1H), 7.95(d, J =7.9Hz, 2H), 7.53(d, J =8.1Hz, 2H), 7.35(m, 8H), 7.21(m, 3H), 6.99(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.62(m, 1H), 5.35(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.93(s, 2H), 4.70(s, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =54.5, 47.0, 116.1, 123.2, 126.5, 126.7, 127.5, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9, 139.9, 143.1, 165.0, 197.5 ppm; $C_{29}H_{27}N_3OS_2$, MS (ES+) m/z : 498.16(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-甲基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M113)

白色固体; 产率 59.1%; mp 271.3-273.5 °C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.68(s, 1H), 7.94(d, J =8.1 Hz, 2H), 7.52(d, J =8.1Hz, 2H), 7.18(d, J =7.7Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.79(m, 1H), 6.60(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.40(m, 4H), 2.22(s, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =45.1, 49.6, 51.1, 54.0, 116.1, 123.3, 126.5, 127.9, 128.9, 133.6, 140.1, 143.1, 164.9, 194.3 ppm; $C_{20}H_{24}N_4OS_2$, MS (ES+) m/z : 401.15(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-苯基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M114)

白色固体; 产率 69.3%; mp 159.5-160.8 °C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H),

7.96(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.56(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.25(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.20(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.96(m, 3H), 6.81(m, 2H), 6.62(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.93(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.40(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.30(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=47.5, 49.3, 50.7, 115.4, 116.0, 116.2, 119.2, 123.2, 126.4, 126.6, 127.9, 129.0, 133.6, 140.0, 143.0, 149.9, 164.9, 194.4$ ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:463.16 (\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (4-甲基苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M115)

白色固体; 产率 49.5%; mp 199.3-201.5°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.64$ (s, 1H), 7.94(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.61(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 4.68(s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.22(m, 4H), 2.2 (s, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=20.0, 48.3, 50.8, 54.8, 115.9, 116.1, 116.2, 123.3, 126.4, 126.6, 127.9, 128.2, 129.0, 129.4, 133.6, 140.0, 143.0, 147.9, 164.9, 194.3$ ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:477.17 (\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (4-甲氧基苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M116)

淡黄色固体; 产率 56.9%; mp 186.5-188.1°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.66$ (s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.56(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.89(m, 6H), 6.62(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.41(s, 2H), 4.06(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.14(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=15.1, 49.3, 51.0, 55.1, 114.3, 116.1, 116.2, 117.8, 123.2, 126.4, 126.6, 127.9, 129.0, 133.6, 140.0, 143.0, 144.3, 153.3, 164.9, 194.4$ ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, MS (ES+) $m/z:493.17 (\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (4-氰基苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M117)

淡黄色固体; 产率 68.3%; mp 216.4-218.0°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.66$ (s, 1H), 7.96(d, $J=7.97$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.56(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97(m, 3H), 6.81(m, 1H), 6.62(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.39(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.58(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=44.9, 48.5, 50.3, 98.1, 113.3, 116.1, 116.2, 120.0, 123.2, 126.4, 126.6, 127.9, 129.0, 133.3, 133.6, 140.0, 143.0, 151.9, 164.9, 194.5$ ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:488.15 (\text{M}+\text{H})^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (4-氯苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M118)

白色固体; 产率 59.2%; mp 197.9-199.7°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.65$ (s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.53(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.17(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.94(m, 3H), 6.78(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.59(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.66(m, 2H), 4.38(s, 2H), 4.05(m, 2H),

3.29(m, 4H) , 2.49(s, 1H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 47.7, 49.5, 51.0, 116.5, 116.7, 117.2, 123.2, 123.7, 126.9, 127.1, 128.4, 129.2, 129.5, 134.1, 140.5, 143.6, 149.2, 165.4, 194.9 ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 497.12(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (4-氟苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M119)

白色固体; 产率 49.8%; mp 173.4-175.7°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.55(d, J =8.1Hz, 2H), 7.19(d, J =7.6Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 6.99(m, 3H), 6.80(m, 1H), 6.62(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.40(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.23(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =48.5, 49.3, 50.8, 115.3, 116.1, 116.2, 117.4, 123.2, 126.5, 127.9, 129.0, 133.6, 140.1, 143.1, 146.9, 155.1, 157.5, 165.0, 194.5 ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 481.15(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (2-氟苯基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M120)

白色固体; 产率 53.6%; mp 175.8-177.1°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.55(d, J =8.0Hz, 2H), 7.08(m, 6H), 6.80(d, J =7.91Hz, 1H), 6.61(t, J =7.62Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.68(m, 2H), 4.43(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.14(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 14.0, 20.7, 49.6, 59.7, 115.9, 116.0, 116.1, 116.2, 119.6, 122.9, 123.0, 123.2, 124.8, 126.4, 126.6, 127.9, 129.0, 133.6, 138.7, 138.8, 140.0, 143.0, 153.6, 156.1, 164.9, 170.3, 194.6 ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 481.15(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-环己基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M121)

白色固体; 产率 73.3%; mp 178.6-181.4°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.54(d, J =7.4Hz, 2H), 7.20(d, J =7.3Hz, 1H), 6.99(t, J =7.0Hz, 1H), 6.81(d, J =7.7Hz, 1H), 6.62(t, J =6.9Hz, 1H), 4.93(s, 2H), 4.66(m, 2H), 4.24(s, 2H), 3.89(s, 2H), 2.59(s, 4H), 2.30(m, 1H) , 1.75(m, 4H) , 1.19(m, 6H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 25.2, 25.7, 28.2, 48.1, 50.2, 51.6, 62.2, 116.1, 116.2, 123.2, 126.4, 126.6, 127.8, 128.9, 133.5, 140.1, 143.0, 164.9, 193.9 ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 469.20 (M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-吡啶-4-基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M122)

淡黄色固体; 产率 91.5%; mp 139.8-141.5°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.64(s, 1H), 8.20(d, J =4.4Hz, 2H), 7.94(d, J =7.4Hz, 2H), 7.54(d, J =7.5Hz, 2H), 7.17(d, J =7.5Hz, 1H), 6.97(m, 1H), 6.79(m, 2H), 6.60(d, J =7.3Hz, 1H), 6.44(m, 1H), 4.90(s, 2H), 4.68(s, 2H), 4.38(s, 2H), 4.09(s, 2H) , 3.58(s, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 44.1, 107.7, 114.6, 116.0, 116.2, 117.2, 123.2, 126.6, 127.8, 129.0, 133.6, 140.0, 143.0, 148.9, 153.6 ppm; $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}_2$, MS (ES+)

m/z:464.15(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-吡啶-3-基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M123)

白色固体; 产率 60.3%; mp 190.3-191.7°C; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=9.63(s,1H), 8.13(d, J=4.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.54(m, 3H), 7.16(d, J=7.5Hz, 1H), 6.96(t, J=7.5Hz,1H), 6.79(m, 2H), 6.67(m, 1H), 6.59(t, J=7.4Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.36(s, 2H), 4.04(s, 2H) , 3.67(m, 4H) , 3.34(s, 1H) , 2.50(s, 4H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=44.0, 107.4, 113.7, 116.5, 116.6, 123.6, 126.9, 127.1, 128.3, 129.5, 134.1, 138.1, 140.5, 143.6, 148.0, 158.6, 165.4, 194.9ppm; C₂₄H₂₅N₅OS₂, MS (ES+) m/z:464.15(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-嘧啶-2-基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M124)

白色固体; 产率 54.2%; mp 192.9-194.2°C; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=9.65(s, 1H), 8.41(m, 2H), 7.95(d, J=8.1Hz, 2H), 7.55(d, J=8.1Hz, 2H), 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.69(t, J=4.9Hz, 1H), 6.61(t, J=7.4Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.89(m, 4H) ; ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=42.5, 49.2, 50.7, 110.6, 116.0, 116.2, 123.2, 126.4, 126.6, 127.9, 129.0, 133.1, 140.0, 143.0, 157.9, 160.8, 164.9, 194.5 ppm; C₂₃H₂₄N₆OS₂, MS (ES+) m/z:465.15 (M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-吡嗪-2-基哌嗪-1-碳二硫代羧酸酯 (M125)

白色固体; 产率 53.7%; mp 192.7-194.3°C; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=9.63(s,1H), 8.30(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91(m, 3H), 7.53(d, J=7.7 Hz, 2H), 7.16(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97(t, J=7.3Hz, 1H), 6.77(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.59(t, J=6.9 Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.67(m, 2H), 4.38(s, 2H), 4.07(m, 2H), 3.75(m, 4H), 3.33(s, 4H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=43.4, 49.3, 50.8, 116.5, 116.6, 123.7, 126.9, 127.1, 128.3, 129.5, 131.6, 133.2, 134.1, 140.5, 141.9, 143.6, 154.3, 165.4, 195.1 ppm; C₂₃H₂₄N₆OS₂, MS (ES+) m/z:465.15(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-(吡啶-4-基甲基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M126)

白色固体; 产率 49.2%; mp 174.5-176.3°C; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=9.63(s,1H), 8.54(m, 2H), 7.93(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.36(m, 2H), 7.18(d, J=7.5 Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.79(m, 1H), 6.61(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.58(s, 2H), 2.51(m, 4H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ= 49.6, 51.0, 51.9, 59.7, 116.0, 116.1, 123.2, 123.7, 126.4, 126.6, 127.8, 129.0, 133.6, 140.0, 143.0, 146.7, 149.5, 164.9, 194.3 ppm; C₂₅H₂₇N₅OS₂, MS (ES+) m/z:478.17(M+H)⁺.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-(吡啶-3-基甲基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M127)

白色固体; 产率 47.2%; mp 180.2-181.6°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.64(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(m, 1H), 7.94(d, J =7.9 Hz, 2H), 7.74(m, 1H), 7.53(d, J =8.1 Hz, 2H), 7.38(m, 1H), 7.19(d, J =7.6 Hz, 1H), 6.99(t, J =7.6 Hz, 1H), 6.80(d, J =7.7 Hz, 1H), 6.61(t, J =7.4 Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.49(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 49.6, 51.0, 51.8, 58.3, 116.0, 116.2, 123.2, 123.4, 126.4, 126.6, 127.8, 128.9, 132.9, 133.6, 136.6, 140.0, 143.0, 148.4, 150.0, 164.9, 194.2 ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 478.17(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (吡啶-3-基甲基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M128)

白色固体; 产率 42.5%; mp 169.2-170.8°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.63(s, 1H), 8.50(d, J =4.5Hz, 1H), 7.92(d, J =7.8Hz, 2H), 7.77(t, J =7.4Hz, 1H), 7.51(d, J =7.8Hz, 2H), 7.46(d, J =7.6Hz, 1H), 7.27(t, J =6.4Hz, 1H), 6.16(d, J =7.6Hz, 1H), 6.97(t, J =7.6Hz, 1H), 6.78(d, J =7.8Hz, 1H), 6.59(t, J =7.4Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.27(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.65(s, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 50.2, 51.6, 52.6, 63.3, 116.5, 116.6, 122.7, 123.3, 123.7, 126.9, 127.1, 128.3, 129.5, 134.0, 137.0, 140.5, 143.6, 149.3, 158.2, 165.4, 194.7ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 478.17(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4-苄基哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M129)

浅黄色固体; 产率 58.2%; mp 150.5-151.8°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.65(s, 1H), 7.95(d, J =8.1 Hz, 2H), 7.53(d, J =8.1Hz, 2H), 7.34(m, 5H), 7.20(d, J =7.5Hz, 1H), 6.99(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.62(t, J =7.5Hz, 1H), 5.20(m, 2H), 4.94(s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.48(m, 4H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =15.2, 49.7, 51.1, 51.9, 61.2, 64.9, 116.1, 116.2, 123.3, 126.5, 126.6, 127.1, 127.9, 128.2, 128.9, 129.0, 133.6, 140.1, 143.1, 165.0, 194.1 ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 477.18(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基 4- (2-苯基乙基) 哌嗪-1-二硫代羧酸酯 (M130)

白色固体; 产率 40.6%; mp 166.1-167.9°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.67(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.56(s, 2H), 7.27(m, 6H), 7.00(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.63(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.95(s, 2H), 2.77(s, 2H), 2.57(m, 6H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 32.5, 49.6, 51.1, 52.0, 58.8, 116.0, 116.1, 123.2, 125.8, 126.4, 126.6, 127.8, 128.2, 128.6, 128.9, 133.5, 140.1, 143.0, 164.9, 194.1 ppm; $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) m/z : 491.19(M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基甲基 (吡啶-3-基甲基) 二硫代氨基甲酸酯 (M131)

白色固体; 产率 63.9%; mp 152.5-154.0°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.63(d,

$J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.56(d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 7.93(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.20(m, 3H), 6.98(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.79(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.61(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, 1H), 5.14(s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.65(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 3.53(s, 1H), 3.39(s, 2H), 3.35(s, 4H), 2.51(s, 1H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=44.3, 55.9, 58.1, 116.0, 116.1, 121.5, 122.0, 123.2, 126.4, 126.6, 127.9, 128.9, 133.6, 139.9, 143.1, 144.6, 149.7, 149.9, 164.9\text{ppm}$; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:423.13$ (M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基甲基 (吡啶-3-基甲基) 二硫代氨基甲酸酯 (M132)

白色固体; 产率 72.5%; mp 148.9-150.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.63$ (s, 1H), 8.51(m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.16(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.97(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.59(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.36(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.90(s, 2H), 4.65(s, 2H), 3.49(s, 1H), 3.34(m, 7H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=44.5, 55.1, 57.0, 116.5, 116.6, 123.7, 124.1, 126.9, 127.1, 128.4, 129.4, 132.0, 134.1, 135.7, 140.4, 143.6, 149.2, 149.3, 165.4, 197.2\text{ppm}$; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:423.13$ (M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基乙基 (吡啶-4-基甲基) 二硫代氨基甲酸酯 (M133)

浅黄色固体; 产率 84.3%; mp 181.6-183.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.65$ (m, 1H), 8.55(s, 2H), 7.94(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.22(m, 3H), 6.98(m, 1H), 6.80(m, 1H), 6.61(m, 1H), 5.21(m, 2H), 4.92(s, 2H), 4.64(m, 2H), 3.83(m, 2H), 1.23(m, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=12.3, 47.6, 53.5, 55.7, 116.0, 116.1, 121.4, 121.9, 123.2, 126.4, 126.6, 127.8, 127.9, 128.9, 139.9, 143.1, 149.6, 149.9, 164.9, 196.3\text{ppm}$; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:437.14$ (M+H) $^+$.

4 - {[(2-氨基苯基) 氨基] 羰基} 苄基甲基 (吡啶-3-基) 二硫代氨基甲酸酯 (M134)

浅黄色固体; 产率 69.2%; mp 185.2-186.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=9.61$ (s, 1H), 8.63(m, 2H), 7.90(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.45(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.16(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.97(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.60(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.89(s, 2H), 4.54(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.36(s, 5H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=15.1, 64.8, 116.0, 116.1, 123.2, 124.5, 126.4, 126.6, 127.8, 128.9, 133.6, 135.0, 139.8, 143.0, 148.0, 149.7, 164.9\text{ppm}$; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$, MS (ES+) $m/z:409.11$ (M+H) $^+$.

实施例 2: 化合物抗肿瘤细胞增殖实验

(1) 实验细胞系, 选用六种癌细胞: 人皮肤黑色素瘤 A375、人胃癌细胞 MGC80-3、人宫颈癌细胞 HeLa、人肝癌细胞 SMMC7721、人肺癌细胞 H1299、人结肠癌细胞 HCT116。实验前, 六种癌细胞被保藏在液氮中, 首先取出癌细胞, 在 37 摄氏度的水浴锅中使其快速

升温到 37 摄氏度, 将细胞液离心去除上层冻存液, 细胞用培养基重新悬浮后, 转移到 24mL 细胞培养瓶中, 每瓶加入 6ml 培养基于 37 摄氏度, 含 5%CO₂ 的培养箱培养, (其中人皮肤黑色素瘤 A375、人胃癌细胞 MGC80-3、人宫颈癌细胞 HeLa, 在含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中, 用 0.25%胰蛋白酶常规消化后传代培养。人肝癌细胞 SMMC7721、人肺癌细胞 H1299、人结肠癌细胞 HCT116 在含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中, 用 0.25%胰蛋白酶常规消化后传代培养。) 等细胞生长达到培养瓶 70%-80%左右时, 先用 PBS 洗去培养基, 用 0.25%胰蛋白酶消化将细胞从培养瓶中脱落下来, 加入新鲜培养基离心后, 去除上层培养基, 再加入新鲜培养基重悬后 1: 2~3 传代。

(2) 当细胞生长稳定后, 将处于对数期的癌细胞用胰酶消化成单个细胞后, 用新鲜培养基稀释到 $(3\sim4) \times 10^4$ 个/ml 的细胞密度, 在 96 孔板中, 每孔加入 90 μ L 的细胞液, 在 37 摄氏度, 含 5%CO₂ 的培养箱中培养 12h, 加药 (把合成的化合物事先稀释到一系列不同的浓度, 将不同浓度的化合物溶液加入到 96 孔板中, 每个浓度重复 3 个复孔), 72 小时后, 96 孔板中每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 再培养 1 小时后, 用 BIO-RAD 酶标仪测定 450nm 波长处的吸光度值, 通过 Graphpad Prism 5 软件拟合得到抑制曲线, 最终得到 IC₅₀ 值。

表 2: 本发明所合成的化合物对三种不同癌细胞的抑制效果

化合物 名称	MGC80-3 (抑制率)		A375(抑制率)		HeLa(抑制率)	
	浓度 2 μ M	浓度 8 μ M	浓度 2 μ M	浓度 8 μ M	浓度 2 μ M	浓度 8 μ M
M101	80.9%	87.5%	55.5%	86.7%	54.4%	76.3%
M102	38.5%	87.5%	26.5%	81.5%	26.1%	35.7%
M103	27.0%	83.4%	30.2%	89.5%	51.3%	77.8%
M104	64.4%	86.9%	42.5%	85.2%	45.5%	76.3%
M105	28.1%	81.9%	32.7%	87.4%	46.8%	72.5%
M106	9.8%	9.9%	8.7%	8.4%	8.0%	13.8%
M107	44.0%	87.0%	25.7%	85.4%	38.0%	67.0%
M108	37.8%	73.1%	37.5%	79.2%	45.3%	60.1%
M109	57.7%	82.2%	31.9%	82.3%	40.1%	65.1%
M110	26.8%	33.2%	16.9%	29.5%	32.6%	43.6%
M111	30.6%	39.6%	22.1%	42.0%	45.7%	62.1%
M112	11.0%	30.7%	10.9%	32.5%	1.0%	18.9%
M113	29.6%	84.4%	36.6%	91.6%	52.6%	75.7%
M114	42.3%	87.4%	27.5%	88.6%	62.2%	73.1%
M115	33.4%	19.8%	25.8%	26.4%	25.3%	24.0%
M116	25.3%	22.9%	28.1%	35.9%	39.4%	52.3%
M117	34.5%	37.6%	41.4%	62.9%	71.6%	70.6%
M118	15.0%	17.2%	32.2%	29.0%	51.2%	44.8%

M119	18.8%	48.7%	20.9%	76.3%	60.8%	64.5%
M120	33.7%	86.4%	18.7%	79.5%	17.5%	59.2%
M121	16.9%	75.3%	31.7%	89.9%	30.6%	76.1%
M122	64.8%	87.1%	85.7%	90.7%	77.0%	77.4%
M123	27.6%	76.9%	40.5%	88.8%	66.2%	72.5%
M124	28.4%	64.8%	24.0%	67.9%	52.2%	73.9%
M125	27.1%	80.5%	29.1%	85.8%	70.4%	76.9%
M126	18.4%	79.3%	33.1%	89.5%	59.5%	72.9%
M127	37.7%	64.6%	31.5%	89.2%	69.7%	78.0%
M128	23.4%	65.2%	20.7%	82.4%	14.2%	61.4%
M129	18.1%	19.7%	10.6%	29.3%	20.6%	31.3%
M130	24.8%	53.8%	26.1%	76.6%	21.9%	37.0%
M131	38.1%	83.2%	31.4%	86.1%	29.5%	72.7%
M132	45.9%	85.5%	39.4%	83.8%	16.4%	68.7%
M133	71.6%	85.2%	67.2%	86.2%	63.5%	77.7%
M134	46.1%	82.5%	26.5%	87.7%	16.0%	70.5%
CS055	7.8%	54.5%	21.3%	54.3%	14.7%	41.4%
MS275	25.3%	67.2%	30.2%	88.7%	62.2%	76.6%
CI994	9.5%	22.4%	13.4%	33.5%	7.3%	24.3%

表 3：本发明所合成的化合物对六种不同癌细胞的抑制效果

化合物名称	IC ₅₀ (μM)					
	A375	MGC80-3	HeLa	SMMC7721	H1299	HCT116
M101	1.97±0.21	0.94±0.20	1.46±0.25	1.20±0.14	0.98±0.08	1.56±0.31
M104	2.61±0.32	1.61±0.27	2.30±0.42	2.95±0.46	1.30±0.22	1.32±0.10
M107	4.05±0.42	2.30±0.27	3.45±0.38	3.04±0.35	2.90±0.60	2.70±0.78
M108	5.88±0.87	3.28±0.58	3.58±0.66	>32	2.02±0.36	13.19±1.68
M109	5.28±0.90	1.89±0.44	/	1.88±0.21	3.28±0.67	3.21±0.61
M114	3.67±0.56	2.14±0.31	0.84±0.39	2.86±0.19	0.61±0.07	2.33±0.51
M119	9.40±1.46	17.15±3.98	/	>32	0.98±0.23	2.73±0.78
M122	1.27±0.16	1.58±0.20	0.79±0.20	1.34±0.07	2.49±0.41	0.54±0.14
M133	1.94±0.29	1.37±0.24	1.04±0.06	1.21±0.06	0.75±0.10	0.75±0.09
CS055	7.67±1.35	6.44±1.17	11.83±1.32	>26	16.26±2.45	2.28±0.77
MS275	3.67±0.99	4.89±0.42	1.60±0.31	5.97±0.48	6.74±0.82	0.47±0.12
CI994	11.29±1.12	11.60±1.04	18.02±2.45	/	33.79±3.85	7.71±0.86

表 2、表 3 的结果表明：本发明合成的含有氨基二硫代甲酸酯结构的酰胺类化合物对六种癌细胞均具有强的抑制活性，而且大部分化合物具有比参比药物更强的抗肿瘤效果，尤其对于人肝癌细胞，本专利中合成的含有氨基二硫代甲酸酯结构的酰胺类化合物 M101、M122 以及 M133 的药效强于参比药物西达本胺超过 21 倍，比参比药物 MS275 的药效强 5 倍。

实施例 3：化合物对 HDAC 酶的抑制实验

使用瑞士 Enzo® Life Sciences 公司生产的 HDAC 绿色荧光测试试剂盒（产品序号：BML-AK530）进行 HeLa 细胞核提取物的 HDAC 酶活性抑制实验，使用产品序号为 BML-AK511 的试剂盒进行 HDAC1 酶活性抑制实验，使用产品序号为 BML-AK512 的试剂盒进行 HDAC2 酶活性抑制实验，使用产品序号为 BML-AK516 的试剂盒进行 HDAC6 酶活性抑制实验。操作严格按照试剂盒说明书进行，15 μ L 的 HDAC 酶与 10 μ L 的待测化合物充分混合，将底物和上述混合物在 37 摄氏度放置 5 分钟以使底物和酶获得相同的起始温度，然后每孔快速加入 25 μ L 底物，将整个 96 孔板放置于 37 摄氏度孵育 30-60 分钟，然后向每孔中加入 50 μ L 终止液。此后将 96 孔板放置常温 10 分钟，用酶标仪测荧光强度。得到不同浓度化合物对 HDAC 酶抑制率后，通过 Graphpad Prism 5 软件拟合得到抑制曲线，最终得到 IC₅₀ 值。

表 4：本发明所合成的化合物对 HDAC 酶的抑制效果

化合物名称	HeLa 细胞核提取物的 HDAC 抑制 IC ₅₀ (μ M)	HDAC1 IC ₅₀ (μ M)	HDAC2 IC ₅₀ (μ M)	HDAC6 IC ₅₀ (μ M)	HDAC6/HDAC1 选择性系数	HDAC6/HDAC2 选择性系数
M101	/	2.57 $\pm$ 0.26	3.23 $\pm$ 0.63	>40	>15	>12
M122	0.72 $\pm$ 0.11	0.48 $\pm$ 0.06	0.47 $\pm$ 0.07	>40	>83	>85
M133	1.80 $\pm$ 0.21	1.38 $\pm$ 0.16	0.90 $\pm$ 0.19	>40	>29	>44
CI994	2.59 $\pm$ 0.48	1.62 $\pm$ 0.25	1.20 $\pm$ 0.23	>40	>24	>33
CS055	1.38 $\pm$ 0.22	0.54 $\pm$ 0.07	0.37 $\pm$ 0.05	7.11 $\pm$ 1.31	13	19
MS275	/	0.35 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.06	3.93 $\pm$ 0.52	11	8

表 4 的结果表明：本发明合成的含有氨基二硫代甲酸酯结构的酰胺类化合物对 HeLa 细胞核提取物的 HDAC、HDAC1 和 HDAC2 具有强的抑制活性，其中化合物 M122 比参比药物西达本胺和 CI994 具有更强的 HDAC1 酶抑制效果，同时本发明合成的含有氨基二硫代甲酸酯结构的酰胺类化合物对 HDAC6 几乎没有抑制效果（IC₅₀>40 μ M），因此本发明合成的化合物具有更强的 HDAC1 和 HDAC2 酶的选择性抑制。

实施例 4：化合物抗肿瘤细胞单克隆形成实验

取对数生长期的 SMMC7721 肝癌细胞铺于 6 孔板，每孔铺 3000 个细胞，立即用 0.125 μ mol/L、1 μ mol/L 和 4 μ mol/L 的 CS055、MS275、M101、M104、M122 和 M133 处理细胞，以 DMSO 处理组为空白对照，7 天后，移去每孔的培养基，加入 PBS（磷酸盐缓冲液）轻轻洗 2 遍，加入 3.7% 甲醛水溶液固定 20min，再用 PBS 轻轻洗两遍，0.1% 结晶紫水溶液染色 30min，PBS 洗 3 遍，观察实验结果并拍照。

由图 1 可看出本发明合成的化合物 M101、M104、M122 和 M133 比参比药物西达本胺

具有更强的抗肿瘤细胞单克隆形成的能力。

实施例 5：化合物诱导肿瘤细胞凋亡实验

取对数生长期的 SMMC7721 肝癌细胞铺于 6 孔板，每孔铺 16 万个细胞，12h 后加入 CS055、MS275、M101、M122 和 M133（浓度为 0.125 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 和 4 $\mu\text{mol/L}$ ）处理细胞，以 DMSO 处理为对照组，72 h 后收集每孔的培养基，用胰酶消化收集各孔细胞，1000rpm 离心 5min，去除离心后的上清，再用 PBS 洗两遍，然后加入 100 μL $\times$ binding buffer 缓冲液，5 μL of Alexa Fluor 488 annexin 和 1 μL 的碘化丙锭（100 $\mu\text{g/ml}$ ），避光室温孵育 15min，以 Alexa Fluor 488 annexin 和碘化丙锭单染的组别作为对照组，样品用 MoFlo XDP 流式细胞仪检测。

诱导肿瘤细胞凋亡的结果显示：本发明合成的化合物 M101、M104、M122 和 M133 在 4 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下能够分别诱导 54.00%、75.74%、56.96% 的 SMMC7721 肝癌细胞发生凋亡，而 CS055(西达本胺)仅能诱导 25.83% 的 SMMC7721 肝癌细胞凋亡，MS275 仅能诱导 42.66% 的 SMMC7721 肝癌凋亡。由此可见本发明所合成的化合物具有比参比药物西达本胺和 CI994 更强的诱导肿瘤细胞凋亡的能力。

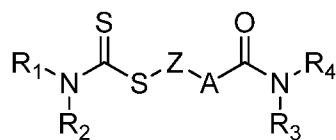
实施例 6：化合物阻断肿瘤细胞周期实验

取对数生长期的 SMMC7721 肝癌细胞铺于 6 孔板，每孔铺 16 万个细胞，12h 后加入 CS055、MS275、M101 和 M133（浓度为 0.125 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 和 4 $\mu\text{mol/L}$ ）处理细胞，以 DMSO 处理为对照组，72h 后收集每孔的培养基，用胰酶消化收集各孔细胞，1000rpm 离心 5min，去除离心后的上清，再用 PBS 洗两遍，细胞用 70%乙醇固定，PBS 洗两遍，加入 RNA 酶 37°C 避光孵育 30min，样品用 MoFlo XDP 流式细胞仪检测。

结果显示本发明合成的化合物能将 SMMC7721 肝癌细胞抑制在 G2/M 期，其中在 4 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下 M101 和 M133 显著将癌细胞周期阻断在 G2/M 期（加 DMSO 处理的对照组癌细胞处于 G2/M 期的比例为 14.14%，经过 4 $\mu\text{mol/L}$ 化合物 M101 或 M133 的处理后，处于 G2/M 期癌细胞的比例分别增加到 28.31% 和 48.94%，而使用 CS055 或 MS275 处理后，SMMC7721 肝癌细胞处于 G2/M 期的比例仅分别增加到 18.05% 和 21.24%）

权 利 要 求 书

1.一种药物，为式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物或其前药分子：



I

其中，

A 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

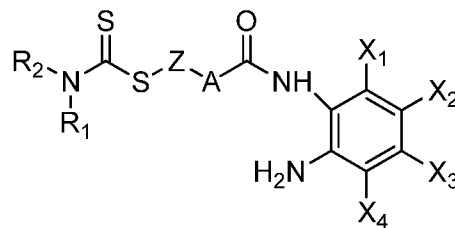
Z 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

R₁ 和 R₂ 满足下述两种情形之一：(1) R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脒基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者 (2) R₁ 和 R₂ 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，或者是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脒基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基；

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基

烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基，烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基；

2.根据权利要求 1 所述的药物，其特征在于，化合物为式 II 所示化合物：



II

其中，

A 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

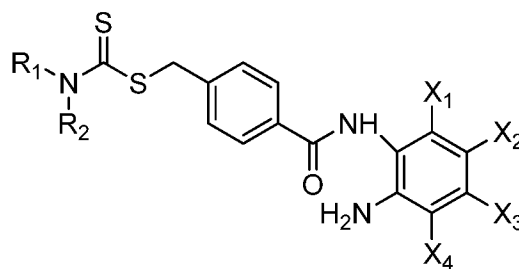
Z 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、磺基；

R₁ 和 R₂ 满足下述两种情形之一：(1) R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫

烷基、磺基；或者 (2) R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也或者是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脒基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基，烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脒基、磺基；

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物或其前药分子，其特征在于，选自式 III 所示化合物：



III

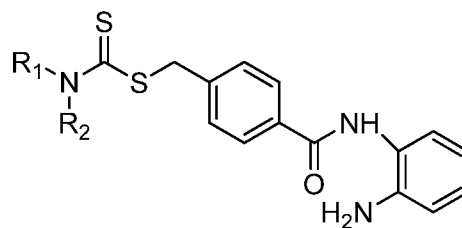
其中，

R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一：(1) R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基，任选不取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脒基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基；或者 (2) R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基，所述杂环基为单环、双环或三环，也或者是稠环、桥环或螺环，所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环基不取

代或者任选被一个或多个取代基所取代,所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基;

4.根据权利要求3所述的药物,其特征在于,化合物为式IV所示化合物:

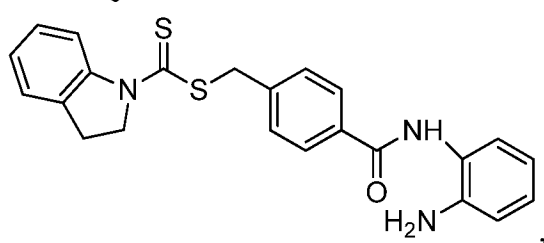
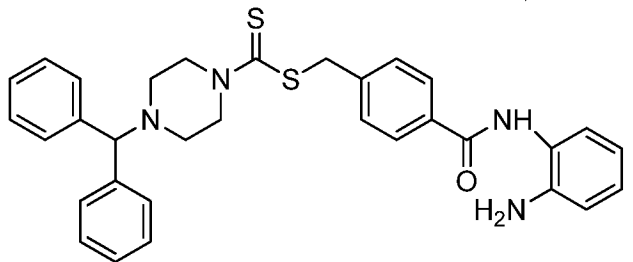
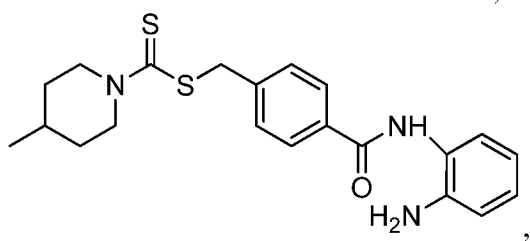
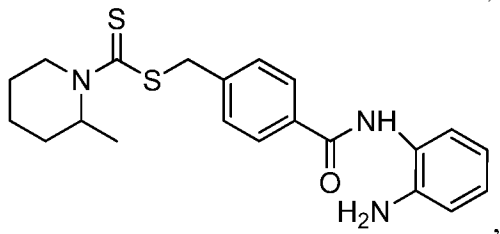
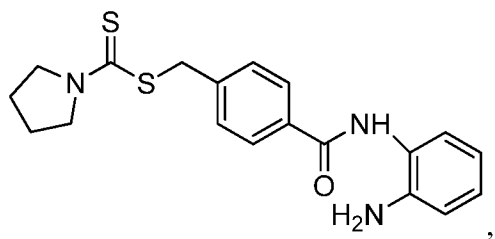
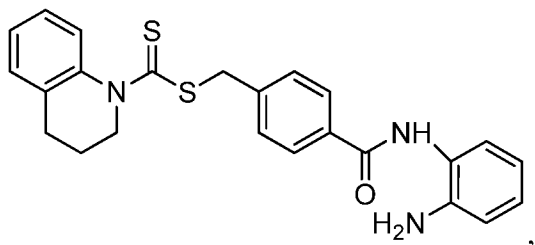
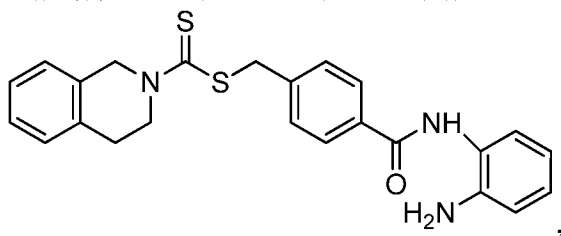


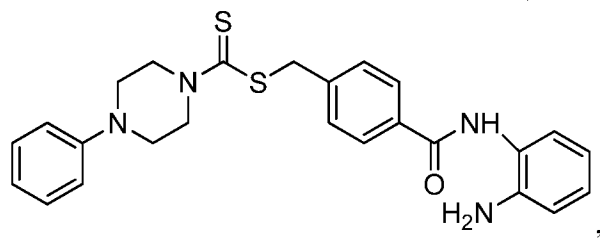
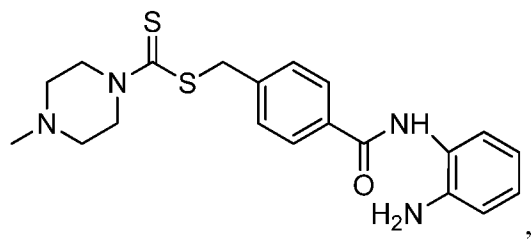
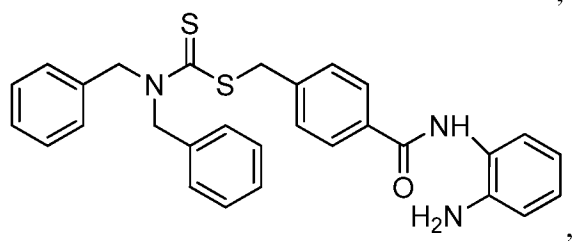
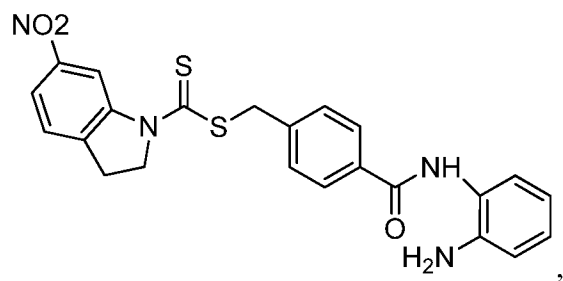
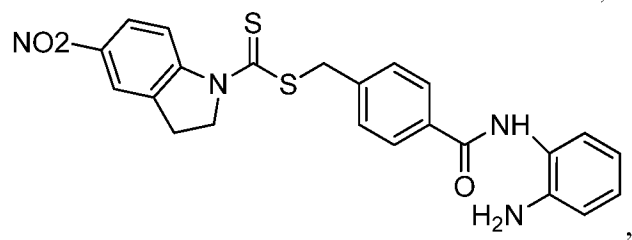
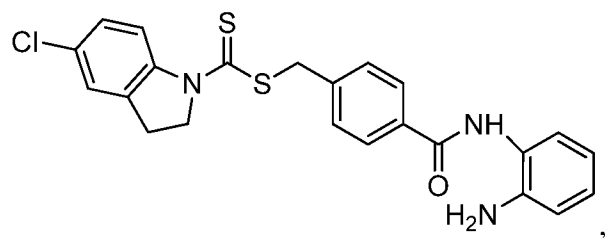
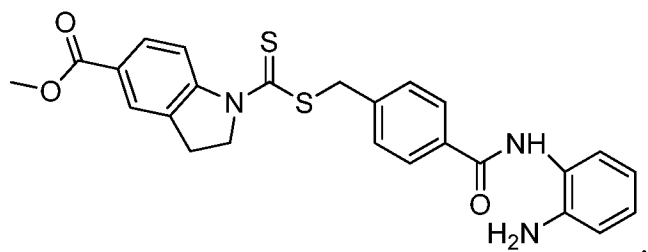
IV

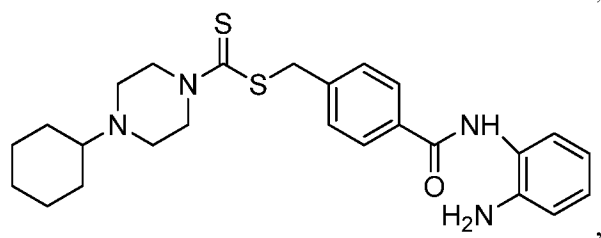
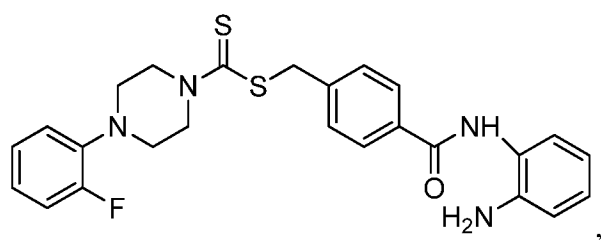
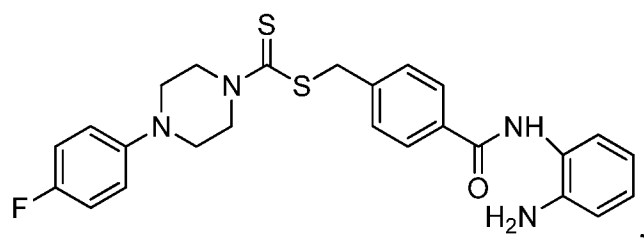
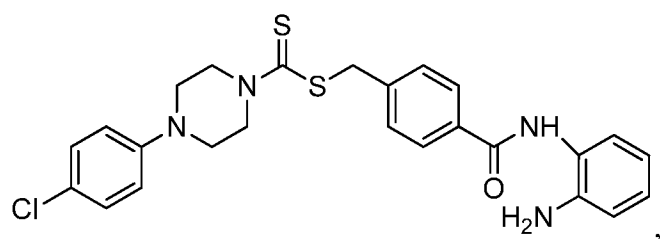
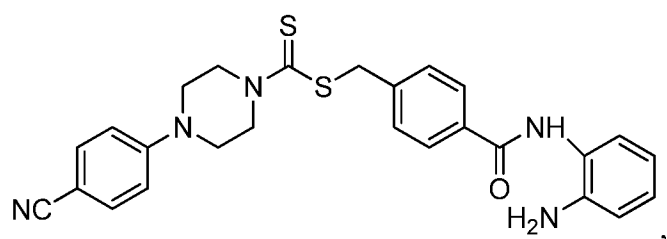
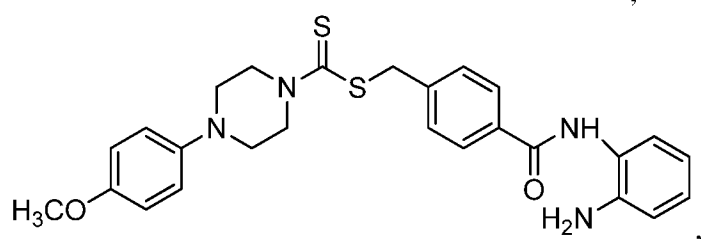
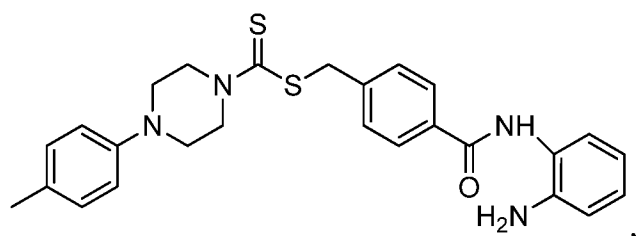
其中,

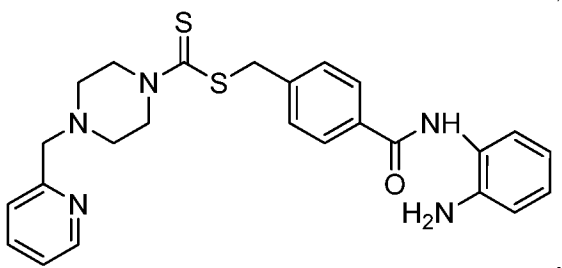
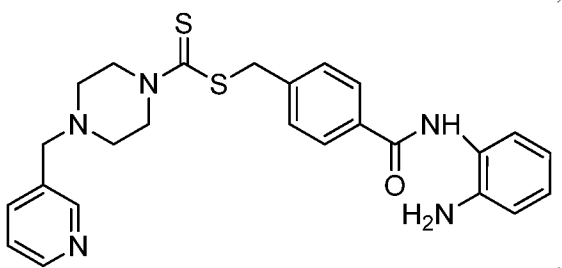
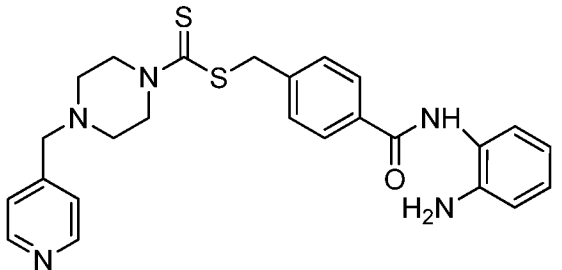
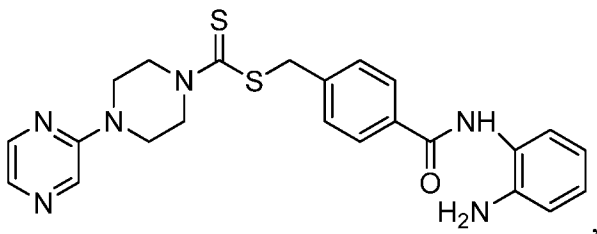
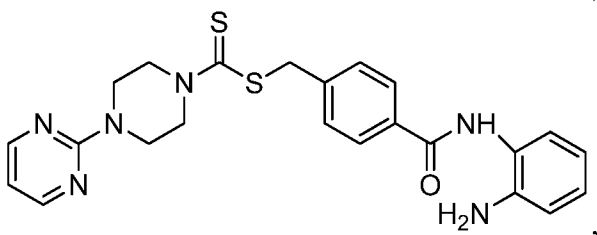
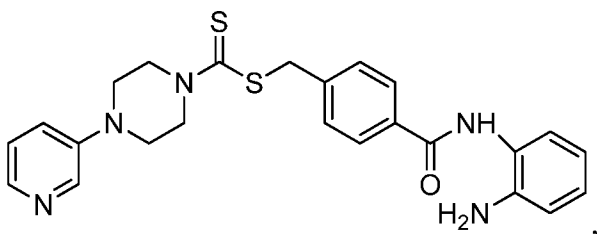
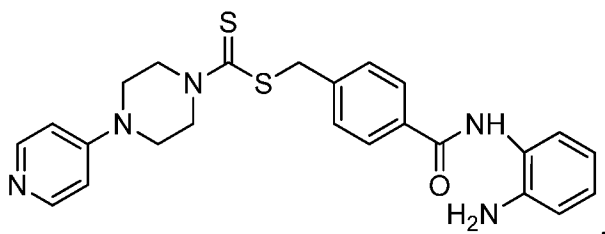
R_1 和 R_2 满足下述两种情形之一: (1) R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基, 上述烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷基杂环基、烯基、炔基, 任选不取代或被一个或多个取代基所取代, 所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、卤代芳基、烷氧基羰基、酰基氧基、酰胺基、脲基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、硫氰基、异硫氰基、硫烷基、磺基; 或者 (2) R_1 和 R_2 连同二者所连接的 N 原子共同形成杂环基, 所述杂环基为单环、双环或三环, 也或者是稠环、桥环或螺环, 所述杂环基只包含一个 N 原子或者除上述 N 原子外任选额外包含 1 个或 2 个或 3 个选自于 N、S 和 O 的杂原子, 所述杂环基不取代或者任选被一个或多个取代基所取代, 所述的取代基各自独立地选自于由烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、卤素、氰基、硝基、亚硝基、酰胺基、硫氰基、异硫氰基、脲基、磺基单独作为取代基或自由组合所形成的取代基;

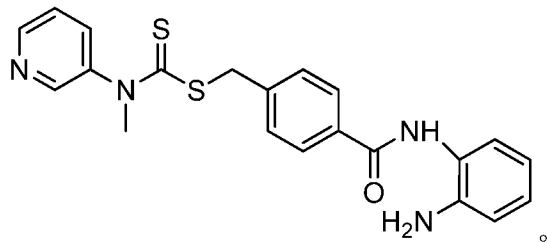
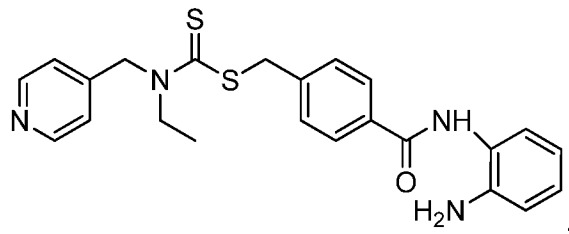
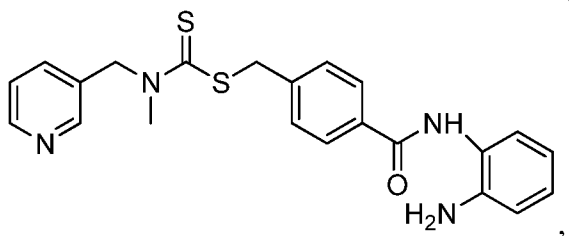
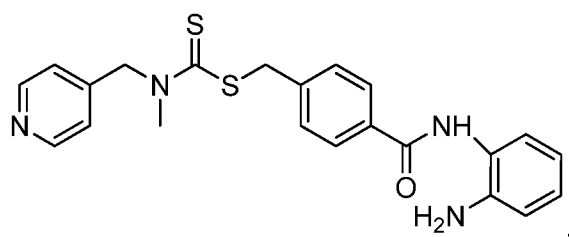
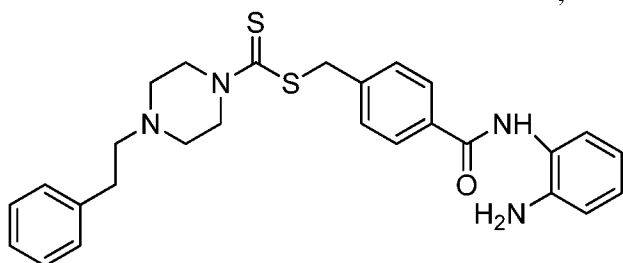
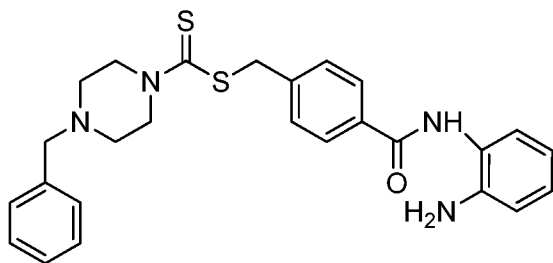
5. 根据权利要求 1 至 4 任意一项所述的药物, 其中所述的化合物选自:











6.一种药物组合物，所述药物组合物包含：权利要求 1 至 5 中任意一项所述的药物。

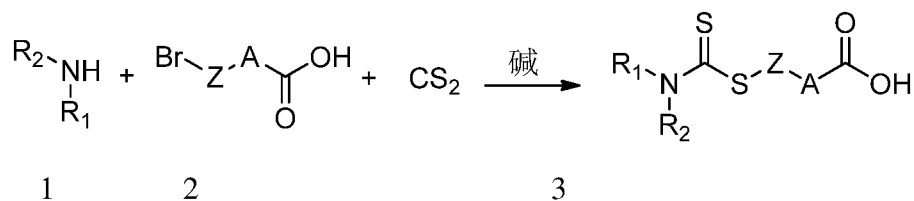
7.权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物在制备用于治疗或预防抗肿瘤、抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化的药物方面的用途。

8.如权利要求 7 所述的用途，所述肿瘤选自于黑色素瘤、癌症选自于胃癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、结肠癌、直肠癌、淋巴癌、血癌、骨髓癌、脑癌、皮肤癌、

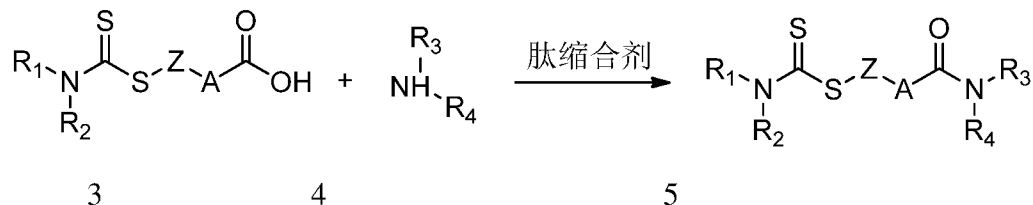
骨癌、鼻咽癌、胰腺癌、肾癌、甲状腺癌、前列腺癌、膀胱癌、食管癌、乳腺癌。

9.如权利要求1至5所述药物的制备方法，其特征在于化合物的制备包括以下步骤：

(a) 将化合物1与化合物2与二硫化碳在碱存在下反应得到化合物3；



(b) 将化合物3与化合物4在肽缩合剂作用下反应得到化合物5



其中A、Z、R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1中所定义。

10.如权利要求9所述的制备方法，其特征在于：

反应步骤(a)使用的碱选自：磷酸钾、碳酸钾、磷酸钠、碳酸钠、碳酸铯、氧化铝、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢化钠、氢氧化钾、二乙胺、三乙胺、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶；

反应步骤(b)所用肽缩合剂选自：

苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐、

六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷、

N,N'-二环己基碳二亚胺、

O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸。

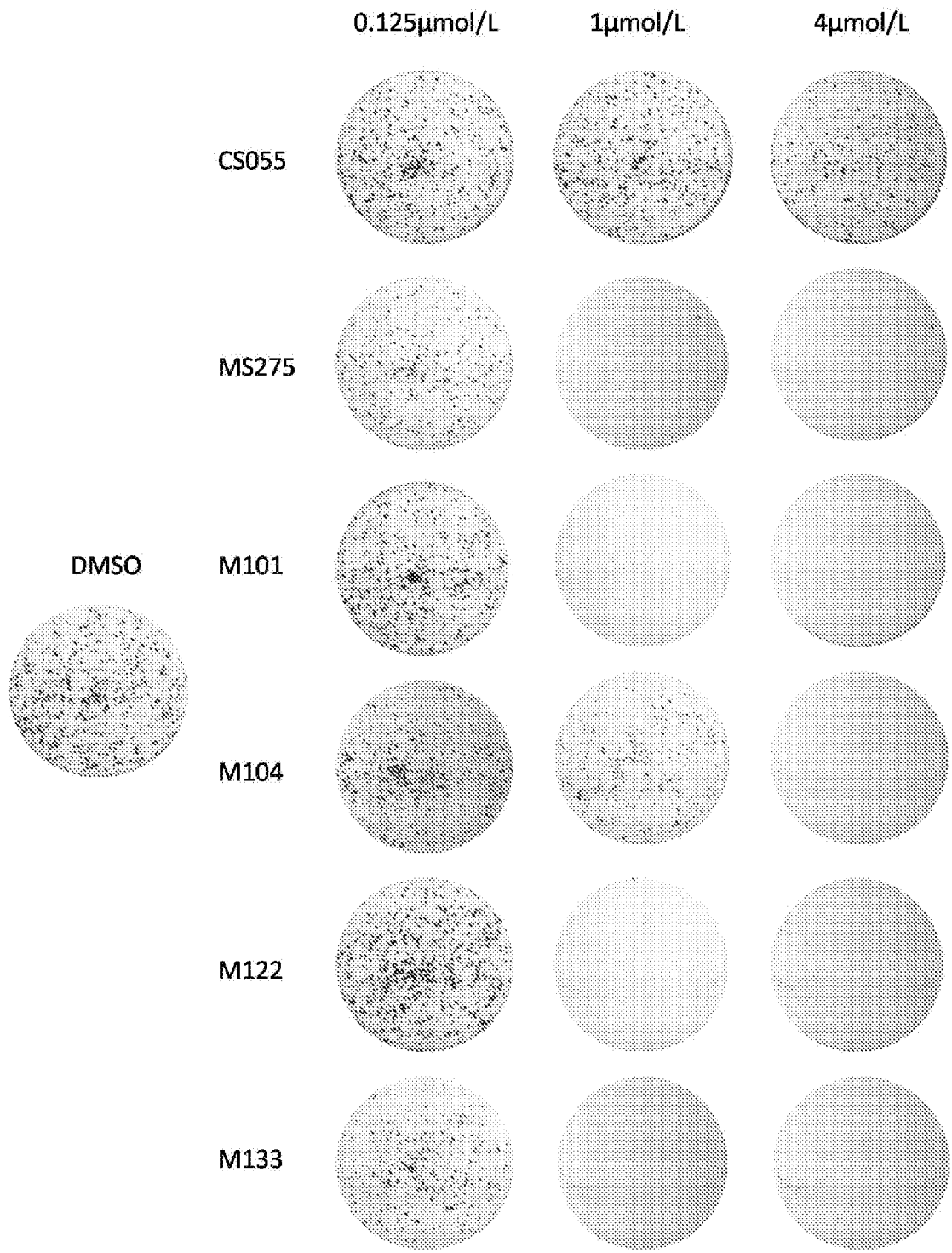


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/091212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 333/20 (2006.01) i; C07D 217/06 (2006.01) i; C07D 215/08 (2006.01) i; C07D 295/21 (2006.01) i; C07D 211/16 (2006.01) i;
A61K 31/27 (2006.01) i; A61K 31/47 (2006.01) i; A61K 31/445 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 333/-; C07D 217/-; C07D 215/-; C07D 295/-; C07D 211/-; A61K 31/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN (REGISTRY, CAPLUS): thionocarbamate, thiocarbamate, thiocarbonyl, carbodithioic, dithiocarbamate, heteroarylamine, aminocarbonyl, brassinin, histone deacetylase inhibitor, HDAC, antitumor, anticancer, antiproliferative, cytotoxic, 二硫代氨基甲酸酯, 氨基二硫代甲酸酯, 硫羰氨基甲酸酯, 二硫羰酯, 酰胺, 芸薹宁, 肿瘤, 癌, 增殖, 组蛋白, 去乙酰, 脱乙酰, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106146487 A (PEKING UNIVERSITY) 23 November 2016 (23.11.2016), claims 1-10, and description, paragraphs [0006]-[0276]	1-10
X	CN 106432208 A (PEKING UNIVERSITY) 22 February 2017 (22.02.2017), claims 1-10, and description, paragraphs [0006]-[0281]	1-8
X	CN 103319402 A (QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 25 September 2013 (25.09.2013), claims 1-7, and description, paragraphs [0005]-[0170]	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 November 2017	Date of mailing of the international search report 06 December 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WU, Yan Telephone No. (86-10) 82246701

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/091212

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007050963 A1 (LANKENAU INSTUTE FOR MEDICAL RESEARCH et al.) 03 May 2007 (03.05.2007), embodiments 1 and 2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/091212

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106146487 A	23 November 2016	None	
CN 106432208 A	22 February 2017	None	
CN 103319402 A	25 September 2013	CN 103319402 B	14 January 2015
WO 2007050963 A1	03 May 2007	EP 1940787 A4	01 July 2009
		EP 1940787 A1	09 July 2008
		US 2007105907 A1	10 May 2007
		US 2010166881 A1	01 July 2010
		US 7705022 B2	27 April 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/091212

A. 主题的分类

C07C 333/20(2006.01)i; C07D 217/06(2006.01)i; C07D 215/08(2006.01)i; C07D 295/21(2006.01)i;
C07D 211/16(2006.01)i; A61K 31/27(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C333/-; C07D217/-; C07D215/-; C07D295/-; C07D211/-; A61K31/-; A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN(REGISTRY, CAPLUS): thionocarbamate, thiocarbamate, thiocarbonyl, carbo-
dithioic, dithiocarbamate, heteroarylamide, aminocarbonyl, brassinin, histone deacetylase inhibitor,
HDAC, antitumor, anticancer, antiproliferative, cytotoxic, 二硫代氨基甲酸酯, 氨基二硫代甲酸酯, 硫羰氨
基甲酸酯, 二硫羰酯, 酰胺, 芸薹宁, 肿瘤, 癌, 增殖, 组蛋白, 去乙酰, 脱乙酰, 结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106146487 A (北京大学) 2016年 11月 23日 (2016 - 11 - 23) 权利要求1-10, 说明书第[0006]-[0276]段	1-10
X	CN 106432208 A (北京大学) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求1-10, 说明书第[0006]-[0281]段	1-8
X	CN 103319402 A (齐鲁制药有限公司等) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25) 权利要求1-7, 说明书第[0005]-[0170]段	1-8
A	WO 2007050963 A1 (LANKENAU INSTUTE FOR MEDICAL RESEARCH等) 2007年 5月 3日 (2007 - 05 - 03) 实施例1-2	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 11月 13日

国际检索报告邮寄日期

2017年 12月 6日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

吴燕

电话号码 (86-10)010-82246701

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/091212

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106146487	A	2016年 11月 23日	无			
CN	106432208	A	2017年 2月 22日	无			
CN	103319402	A	2013年 9月 25日	CN	103319402	B	2015年 1月 14日
WO	2007050963	A1	2007年 5月 3日	EP	1940787	A4	2009年 7月 1日
				EP	1940787	A1	2008年 7月 9日
				US	2007105907	A1	2007年 5月 10日
				US	2010166881	A1	2010年 7月 1日
				US	7705022	B2	2010年 4月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)