(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118974041 A
(43)申请公布日 2024.11.15

(21)申请号 202380032390.8

(22)申请日 2023.03.30

(30)优先权数据
10-2022-0039893 2022.03.30 KR
10-2023-0041000 2023.03.29 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/KR2023/004258 2023.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/191536 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 409/12(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 235/32(2006.01)
C07D 491/113(2006.01)

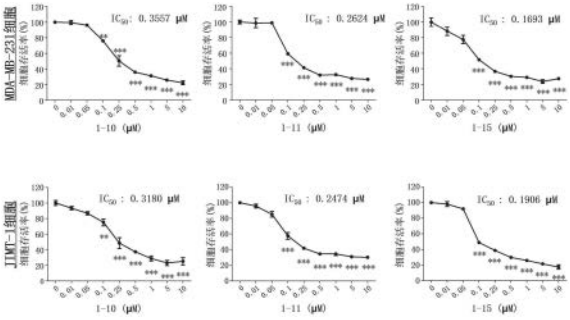
权利要求书6页 说明书48页 附图3页

(54)发明名称

硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐及其用途

(57)摘要

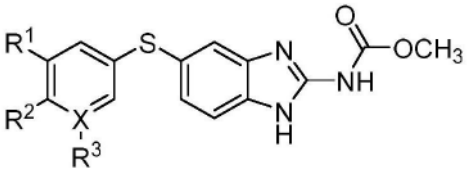
本发明涉及硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐以及含有该衍生物作为有效成分的用于预防或治疗癌症的组合物等,本发明的硫代苯并咪唑衍生物在癌细胞中被激活以抑制微管蛋白聚合(tubulin polymerization),并且向个体给药时可以阻断癌细胞周期并诱导细胞凋亡而产生细胞毒性,可用于预防和治疗癌症,优选用于预防或治疗HER-2阳性乳腺癌或三阴性乳腺癌。



CN 118974041 A

1.一种[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

[化学式1]



所述化学式1中,

X为选自C或N中的任一种,

R^1、R^2以及R^3各自独立地为选自由氢、卤素、-OR^4、-NR^5R^6、取代或未取代的C_3至C_{20}环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基,以及取代或未取代的磺酰胺基组成的群组中的任一种,

R^4为C_1-C_{12}的烷基,

R^5以及R^6各自独立地为选自由氢、C_1-C_{12}烷基、-$(CH_2)_n$-$N(R^4)_2$、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基,以及取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基组成的群组中的任一种,

n是0至6的整数。

2.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

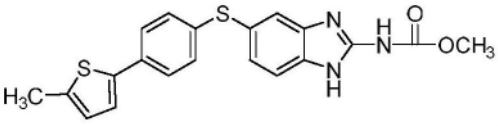
在所述[化学式1]中,

被取代的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或磺酰胺基是被选自由取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的磺酰基、取代或未取代的羰基、取代或未取代的羟基和杂芳基组成的群组中的至少任一种所取代。

3.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

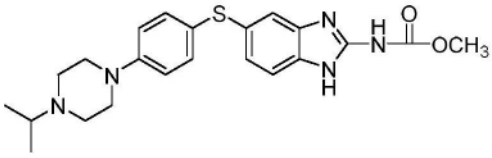
所述[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物为选自由下列化合物组成的群组中的任一种:

[化学式1-1]



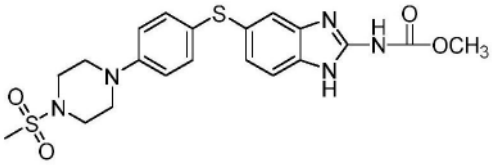
;

[化学式1-2]



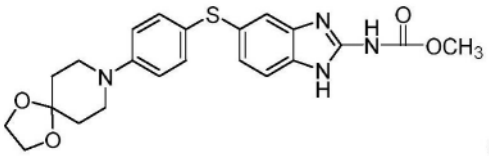
;

[化学式1-3]



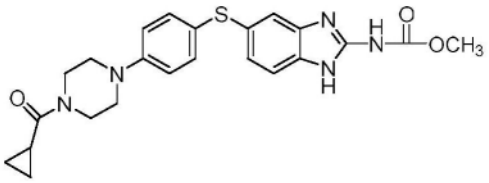
;

[化学式1-4]



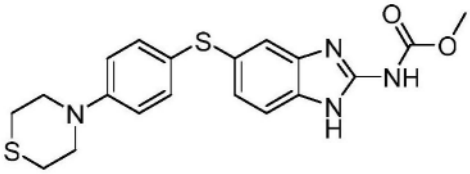
;

[化学式1-5]



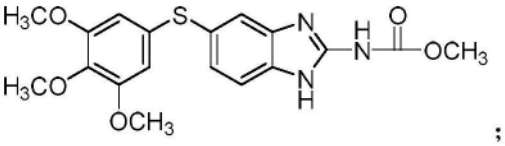
;

[化学式1-6]



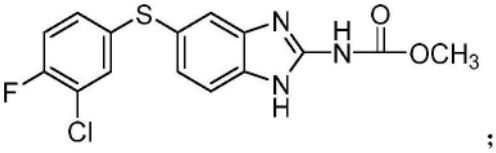
;

[化学式1-7]



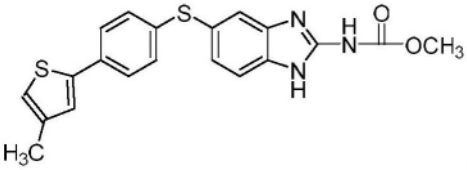
;

[化学式1-8]



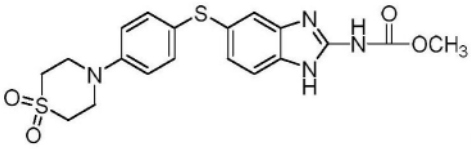
;

[化学式1-9]



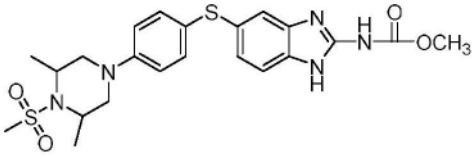
;

[化学式1-10]



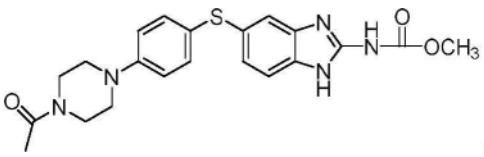
;

[化学式1-11]

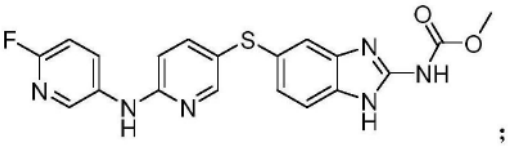


;

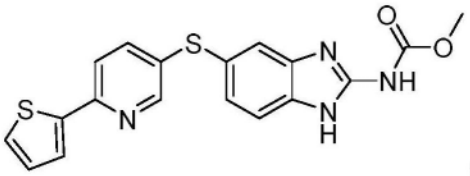
[化学式1-12]


;

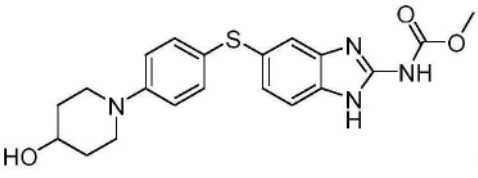
[化学式1-13]


;

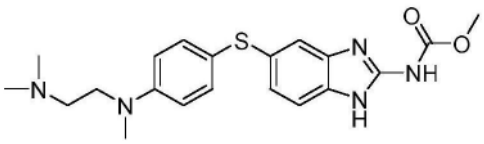
[化学式1-14]


;

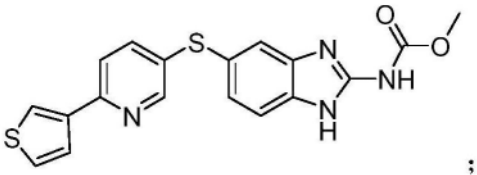
[化学式1-15]


;

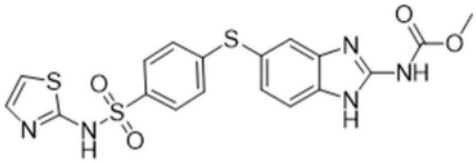
[化学式1-16]


;

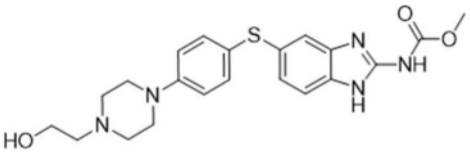
[化学式1-17]

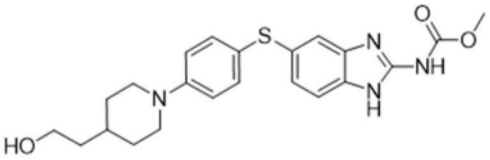

;

[化学式1-18]


;

[化学式1-19]

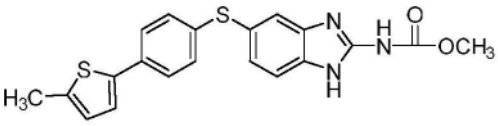

以及[化学式1-20]
;



。

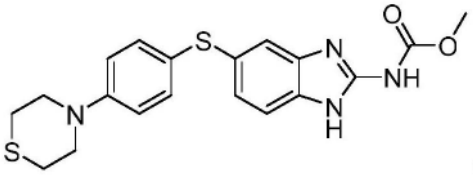
4.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

所述[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物为选自由下列化合物组成的群组中的任一种:[化学式1-1]



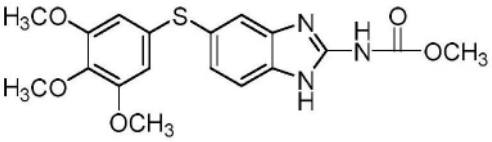
;

[化学式1-6]



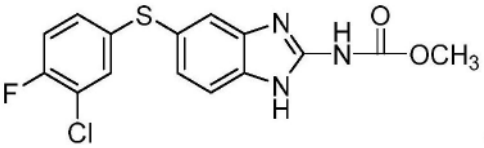
;

[化学式1-7]



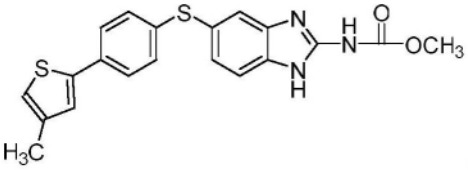
;

[化学式1-8]



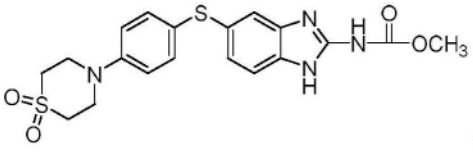
;

[化学式1-9]



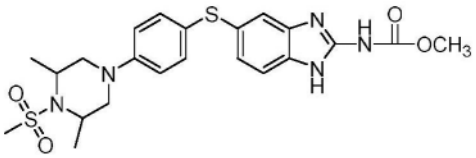
;

[化学式1-10]



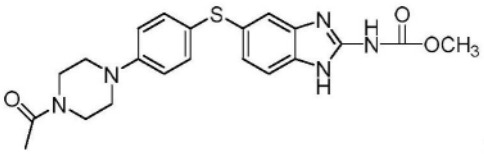
;

[化学式1-11]



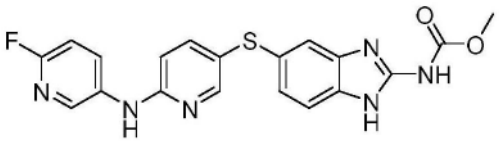
;

[化学式1-12]



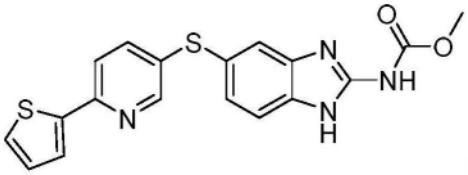
;

[化学式1-13]



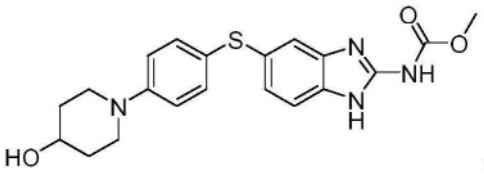
;

[化学式1-14]



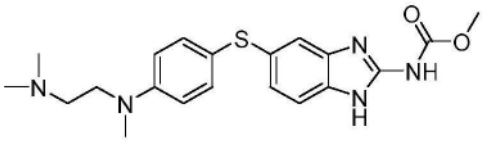
;

[化学式1-15]



;

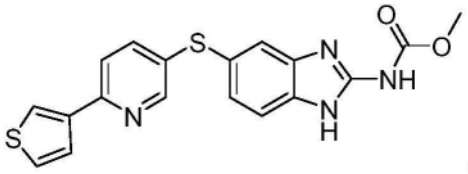
[化学式1-16]



以及

;

[化学式1-17]



。

5.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述硫代苯并咪唑衍生物阻滞微管蛋白聚合。

6.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐选自由盐酸盐、溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、葡糖酸盐、琥珀酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、富马酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、钠盐、钾盐、锂盐、钙盐以及镁盐组成的群组中的至少任一种。

7.根据权利要求1所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐是盐酸盐。

8.一种预防或治疗癌症的药物组合物,其特征在于,

包括权利要求1至7中任一项所述的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

9.根据权利要求8所述的预防或治疗癌症的药物组合物,其特征在于,

所述药物组合物通过阻滞癌细胞周期来诱导细胞凋亡。

10.根据权利要求8所述的预防或治疗癌症的药物组合物,其特征在于,

所述癌症是选自由皮肤癌、乳腺癌、子宫癌、食道癌、胃癌、脑瘤、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、外阴癌、肾癌、血癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、喉癌、头颈癌、甲状腺癌、肝癌、膀胱癌、骨肉瘤、淋巴瘤、血癌、胸腺癌、尿道癌以及支气管癌组成的群组中的至少任一种。

11.根据权利要求8所述的预防或治疗癌症的药物组合物,其特征在于,

所述癌症是HER-2阳性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐及其用途等。

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(Taxene)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年内会复发,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等副作用,因此需要开发一种新结构的衍生物。

[0007] 有关含有苯并咪唑部分(moiety)的缩氨基硫脲,现有公知技术公开于HD Patel等人的印度化学杂志,Vol.52B,2013年4月,535-545页(HD Patel et al.,Indian Journal of Chemistry,Vol.52B,April 2013,pp 535-545)等中。

[0008] 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),由此完成了本发明。

发明内容

[0009] 要解决的技术问题

[0010] 本发明的目的在于提供一种硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0011] 本发明的目的在于提供一种硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法。

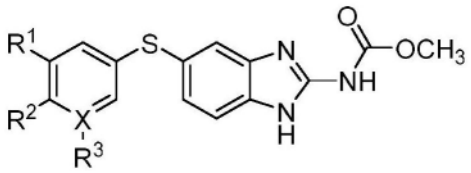
[0012] 本发明的另一目的在于提供一种用于预防或治疗癌症的药物组合物,其包含硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

[0013] 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。

[0014] 解决问题的技术方法

[0015] 为解决上述问题,本发明提供一种化学式1所示的硫代苯并咪唑衍生物,其外消旋体(ra cemate)、同分异构体(isomer)、溶剂合物(solvates)或其药学上可接受的盐,

[0016] [化学式1]

[0017] 

[0018] 所述化学式1中,

[0019] X为选自C或N中的任一种,

[0020] R^1、R^2以及R^3各自独立地为选自由氢、卤素、-OR^4、-NR^5R^6、取代或未取代的C_3至C_{20}环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基,以及取代或未取代的磺酰胺基组成的群组中的任一种,

[0021] R^4为C_1-C_{12}的烷基,

[0022] R^5以及R^6各自独立地为选自由氢、C_1-C_{12}烷基、-$(CH_2)_n$-$N(R^4)_2$、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基,以及取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基组成的群组中的任一种,

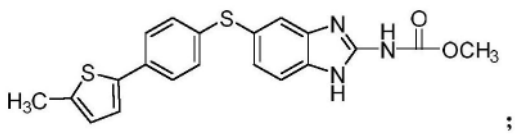
[0023] n是0至6的整数。

[0024] 在本发明的一实现例中,在所述[化学式1]中,

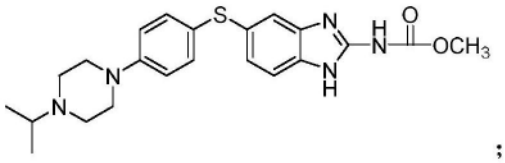
[0025] 被取代的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或磺酰胺基是被选自由取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的磺酰基、取代或未取代的羰基、取代或未取代的羟基和杂芳基组成的群组中的至少任一种所取代。

[0026] 在本发明的另一实现例中,所述[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物选自由下列化合物组成的群组中的任一种:

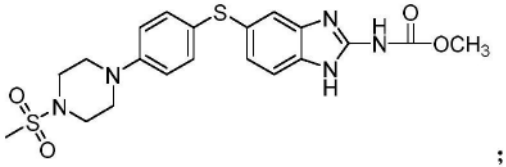
[0027] [化学式1-1]

[0028] ;

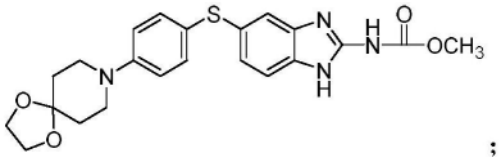
[0029] [化学式1-2]

[0030] ;

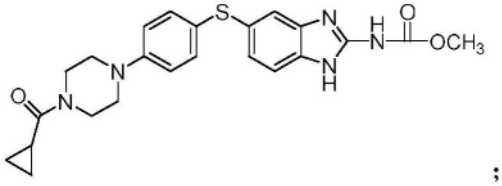
[0031] [化学式1-3]

[0032] ;

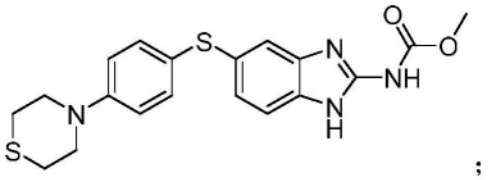
[0033] [化学式1-4]

[0034] ;

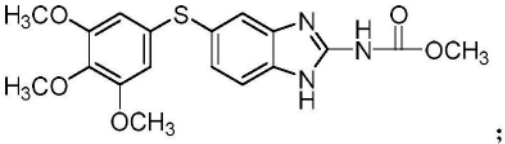
[0035] [化学式1-5]

[0036] ;

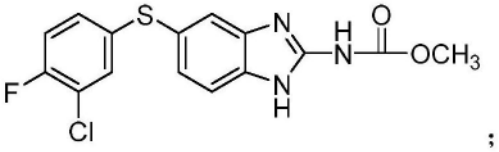
[0037] [化学式1-6]

[0038] ;

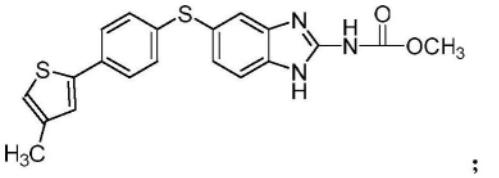
[0039] [化学式1-7]

[0040] ;

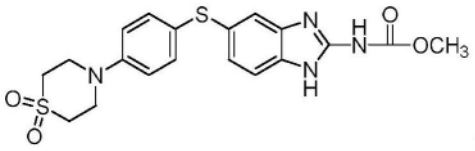
[0041] [化学式1-8]

[0042] ;

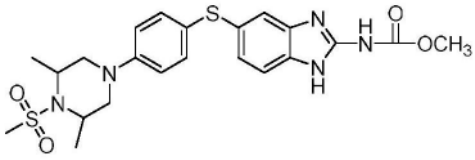
[0043] [化学式1-9]

[0044] ;

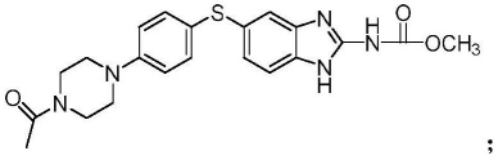
[0045] [化学式1-10]

[0046] ;

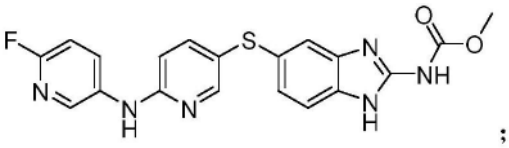
[0047] [化学式1-11]

[0048] ;

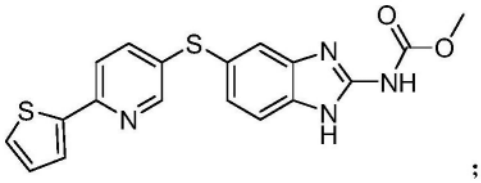
[0049] [化学式1-12]

[0050] ;

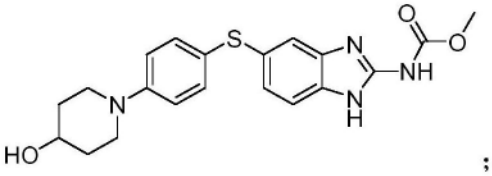
[0051] [化学式1-13]

[0052] ;

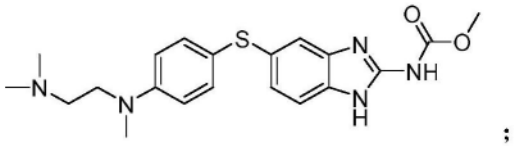
[0053] [化学式1-14]

[0054] ;

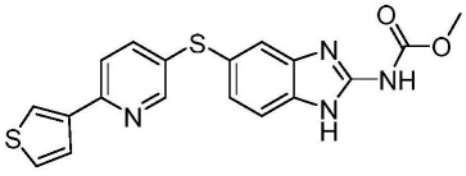
[0055] [化学式1-15]

[0056] ;

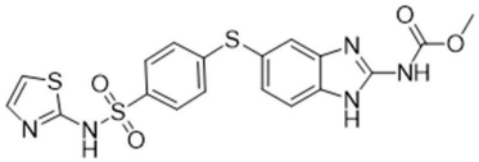
[0057] [化学式1-16]

[0058] ;

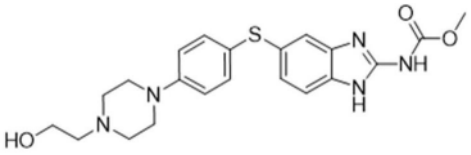
[0059] [化学式1-17]

[0060] ;

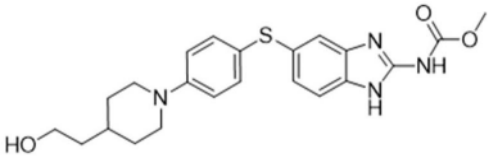
[0061] [化学式1-18]

[0062] ;

[0063] [化学式1-19]

[0064] 以及;

[0065] [化学式1-20]

[0066] 。

[0067] 作为本发明的另一实现例,所述硫代苯并咪唑衍生物可以阻滞微管蛋白聚合(tubulin polymerization)。

[0068] 作为本发明的另一实现例,所述硫代苯并咪唑衍生物的药学上可接受的盐可以选自盐酸盐、溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、葡糖酸盐、琥珀酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、富马酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、钠盐、钾盐、锂盐、钙盐以及镁盐组成的群组中的至少任一种。

[0069] 此外,本发明提供一种预防或治疗癌症的药物组合物,其包括所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

[0070] 此外,本发明提供一种癌症的预防或治疗方法,其包括将所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐施用于主体的步骤。

[0071] 本发明提供一种用于制备癌症预防或治疗用药物的所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的用途。

[0072] 此外,本发明提供一种癌症诊断方法,其包括将所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐施用于主体的步骤。

[0073] 本发明提供一种用于制备癌症诊断药物的所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的用途。

[0074] 在本发明的一实现例中,所述药物组合物是通过癌细胞周期阻滞(cell cycle arrest)来诱导细胞凋亡(apoptosis)。

[0075] 在本发明的另一实现例中,所述癌症可以选自由皮肤癌、乳腺癌、子宫癌、食道癌、胃癌、脑瘤、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、外阴癌、肾癌、血癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、喉癌、头颈癌、甲状腺癌、肝癌、膀胱癌、骨肉瘤、淋巴瘤、血癌、胸腺癌、尿道癌以及支气管癌组成的群组中的至少任一种,优选乳腺癌,更优选HER-2阳性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

[0076] 发明效果

[0077] 本发明涉及硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐以及含有该衍生物作为有效成分的预防或治疗癌症的组合物,本发明的硫代苯并咪唑衍生物在癌细胞中被激活以抑制微管蛋白聚合(tubulin polymerization),并且向个体给药时可以阻断癌细胞周期并诱导细胞凋亡从而产生细胞毒性,可用于预防或治疗癌症,优选用于预防或治疗HER-2阳性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

[0078] 然而,本发明要解决的技术问题并不受限于上述言及课题,未言及的其他课题将通过下面的记载由本领域普通技术人员明确理解。

附图说明

[0079] 图1显示了经本发明的硫代苯并咪唑衍生物处理后的MDA-MB-231细胞株的细胞存活率结果。

[0080] 图2显示了经本发明的硫代苯并咪唑衍生物处理后的JIMT-1细胞株的细胞存活率结果。

[0081] 图3显示了经不同浓度的本发明的硫代苯并咪唑衍生物处理后的MDA-MB-231细胞株和JIMT-1细胞株的细胞存活率结果以及IC_{50}值。

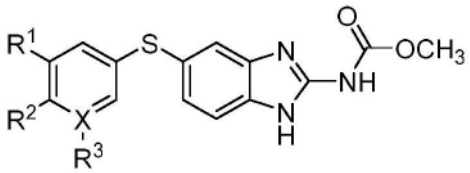
[0082] 实施发明的最佳形式

[0083] 本发明对硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐进行深入研究证实了该衍生物的抗癌活性,由此完成了本发明。

[0084] 更具体地,证实了所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的以下特点:其在癌细胞中得到激活来抑制微管蛋白聚合,并阻滞癌细胞周期以及诱导细胞凋亡,从而表现出细胞毒性。

[0085] 从以上结果可知,本发明可以提供由下列[化学式1]表示的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0086] [化学式1]

[0087] 

[0088] 所述化学式1中,

[0089] X为选自C或N中的任一种,

[0090] R^1、R^2以及R^3各自独立地为选自由氢、卤素、$-OR^4$、$-NR^5R^6$、取代或未取代的C_3至C_{20}环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂环烷基、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基、取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基,以及取代或未取代的磺酰胺基组成的群组中的任一种,

[0091] R^4为C_1-C_{12}的烷基,

[0092] R^5以及R^6各自独立地为选自由氢、C_1-C_{12}烷基、$-(CH_2)_n-N(R^4)_2$、取代或未取代的C_3至C_{20}芳基,以及取代或未取代的C_3至C_{20}杂芳基组成的群组中的任一种,

[0093] n是0至6的整数。

[0094] 在本发明中,术语“取代”是指化合物分子中的一个原子或原子团被其他原子或原子团取代的反应。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 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。

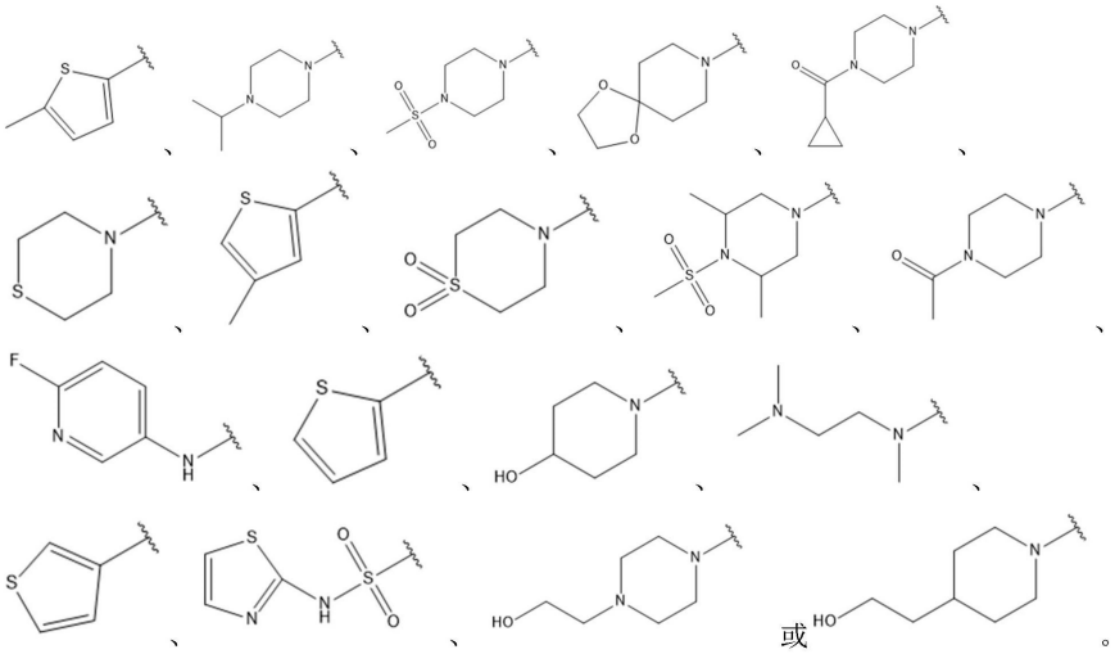
[0099] 在本发明中,术语“芳基”是指具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基)的具有3至12个碳原子的不饱和芳香环化合物。此类芳基的非限制性示例有苯基、萘基等。

[0100] 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、噻吩基等。

[0101] 在本发明中,“卤素”可以是氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)等。

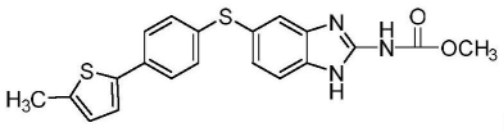
[0102] 本发明中,“羰基”是指-C(=O)-基,“磺酰基”是指-$S(=O)_2$-基,“磺酰胺基”是指-$S(=O)_2$-NH-基。

[0103] 在本发明中,更具体地,所述R^1、R^2以及R^3可以分别独立为氢、氟、氯、-OCH_3、

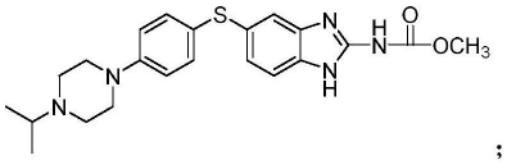
[0104] 

[0105] 在本发明的优选实现方式中,由所述化学式1所示的化合物优选是选自下列化合物组成的群组中的至少一种。

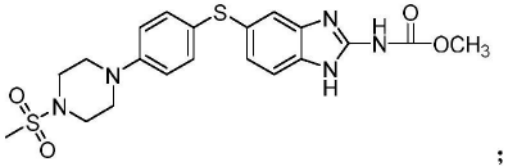
[0106] [化学式1-1]

[0107] 

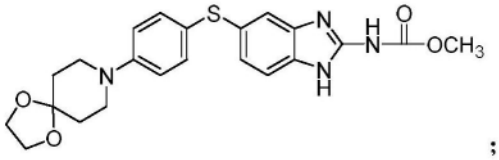
[0108] [化学式1-2]

[0109] 
;

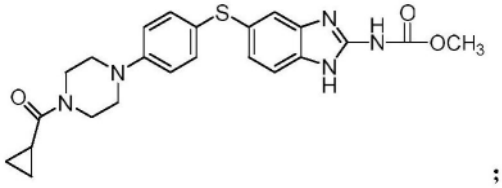
[0110] [化学式1-3]

[0111] 
;

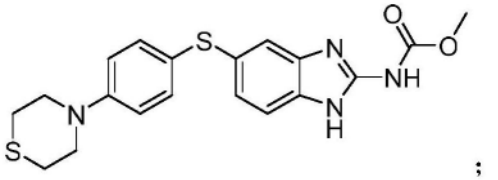
[0112] [化学式1-4]

[0113] 
;

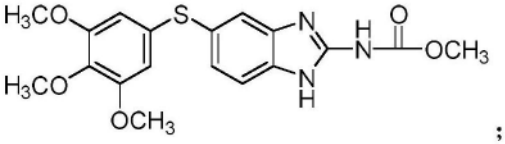
[0114] [化学式1-5]

[0115] 
;

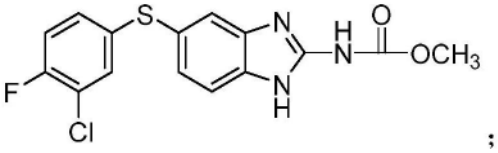
[0116] [化学式1-6]

[0117] 
;

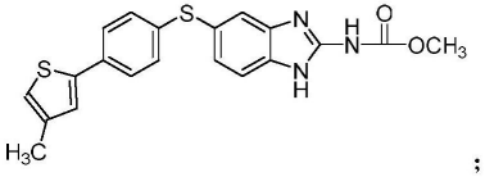
[0118] [化学式1-7]

[0119] 
;

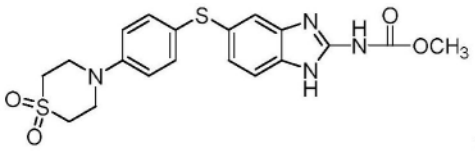
[0120] [化学式1-8]

[0121] 
;

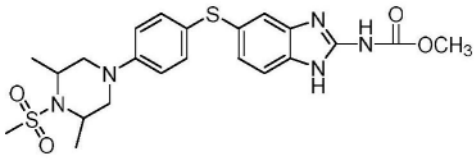
[0122] [化学式1-9]

[0123] 
;

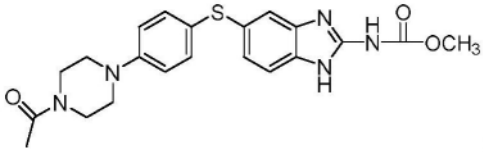
[0124] [化学式1-10]

[0125] 
;

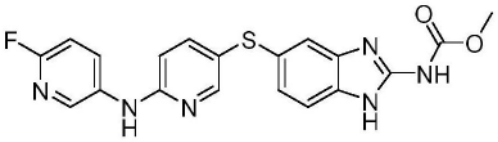
[0126] [化学式1-11]

[0127] 
;

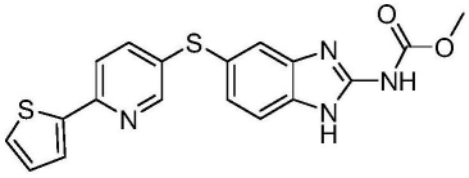
[0128] [化学式1-12]

[0129] 
;

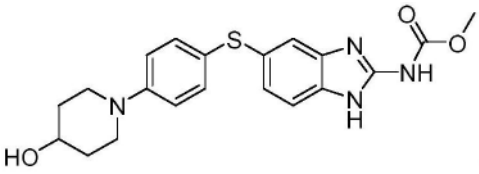
[0130] [化学式1-13]

[0131] 
;

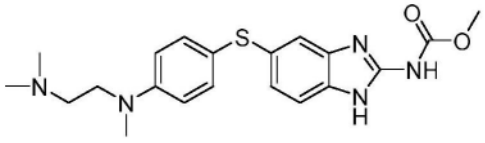
[0132] [化学式1-14]

[0133] 
;

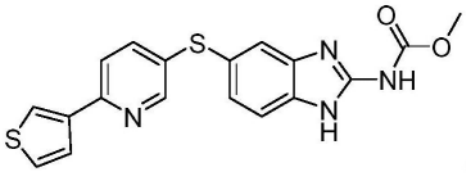
[0134] [化学式1-15]

[0135] 
;

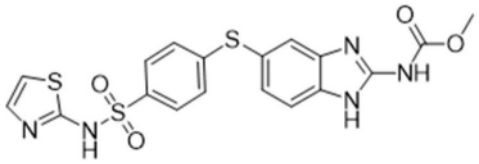
[0136] [化学式1-16]

[0137] 
;

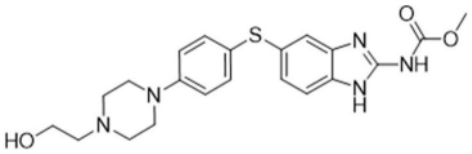
[0138] [化学式1-17]

[0139] 
;

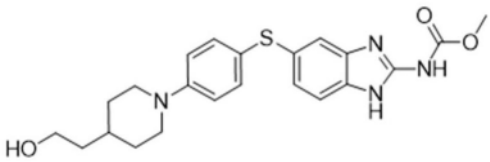
[0140] [化学式1-18]

[0141] ;

[0142] [化学式1-19]

[0143] 以及

[0144] [化学式1-20]

[0145] 。

[0146] 本发明的所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐在癌细胞中特异性激活,可以抑制微管蛋白聚合并诱导细胞死亡,可以用于以所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分的预防或治疗癌症的药物组合物。

[0147] 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。

[0148] 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、水合物以及溶剂化物。

[0149] 此外,本发明可以提供用于预防、治疗和/或诊断癌症的方法,其包括将所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐施用于主体的步骤。

[0150] 在本文中,术语“预防”是指通过施用本发明的组合物抑制或延迟癌症的发生、扩散或复发的全部行为;“治疗”是指通过施用本发明的组合物改善或有益于癌症症状的全部行为。

[0151] 在本文中,术语“药物组合物”旨在预防或治疗疾病,可以根据常规方法配制成多种形式进行使用。例如可制成散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂等口服剂型,也可制成外用剂、栓剂以及无菌注射液等形式进行使用。

[0152] 在本发明中,“作为有效成分包含”是指该成分的含量达到实现所期待生物学效果所必须或充分的含量。在实际应用中,根据治疗疾病目的来确定有效成分的含量,并且应不会引起其他毒性,例如,可以根据正在治疗的疾病或病症、正在施用的组合物的类型、主体的大小或疾病或病症的严重程度等多种因素进行改变。本发明所属领域的技术人员可以凭

经验确定单个组合物的有效含量,并不需要过多的实验。

[0153] 并且,本发明的药物组合物除了上述各剂型的有效成分外,还可以含有一种或多种药学上可接受的载体。

[0154] 所述药学上可接受的载体可以是盐水、无菌水、林格氏溶液、缓冲盐水、葡萄糖溶液、麦芽糖糊精溶液、甘油、乙醇以及这些组分的至少一种混合物,并且可以根据需要进一步包括抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂等其他通常的添加剂。此外,还可以进一步添加稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂来制成水溶液、混悬液、乳浊液等注射用制剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂。此外,可以优选使用本领域中适当的方法或使用雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Science,Mack Publishing Company,Easton PA)中公开的方法进行配置以适应不同疾病或成分。

[0155] 本发明的组合物可以根据所需方法以药学有效量通过口服或肠胃外给药,本发明的术语"药学有效量"是指在可适用的药物治疗的合理利益/风险比范围内,可以充分治疗疾病并且不会引发副作用的含量,可以根据许多因素以及其他医学领域公知的因素来确定有效量的水平,需考虑因素可以包括患者的健康状况、严重程度、药物活性、药物敏感性、给药方法、给药时间、给药途径和排泄率、治疗时间,同时配制或服用的药物等。

[0156] 进一步地,本发明的药物组合物可以施用于主体来预防、治疗和/或诊断癌症,所述癌症包括皮肤癌、乳腺癌、子宫癌、食道癌、胃癌、脑肿瘤、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、外阴癌、肾癌、血癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、喉癌、头颈癌、甲状腺癌、肝癌、膀胱癌、骨肉瘤、淋巴瘤、血癌、胸腺癌、尿道癌,或支气管癌等,优选是酸度高于正常细胞并可以通过微管蛋白聚合抑制剂来抑制细胞毒性的癌症,其非限制性示例包括乳腺癌,优选是HER-2阳性乳腺癌或三阴性乳腺癌等。

[0157] 在本发明中,术语"主体"可以是家畜或人类等需要预防、治疗和/或诊断癌症的任何哺乳动物,并没有特别限制,但优选为人类。

[0158] 本发明的药物组合物可以配制成施用于主体的多种剂型,代表性的肠胃外给药制剂是注射用制剂,优选为等渗水溶液或混悬剂。可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂以及助悬剂制备注射用制剂。例如,可以将各成分溶解于生理盐水或缓冲液中制成注射剂。此外,用于口服给药的剂型包括可摄取片剂、含服片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂和糯米纸囊剂等,上述剂型除了有效成分之外可以包括稀释剂(例如,乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸)与润滑剂(例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇)。所述片剂可以包含硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮等粘合剂,根据情况还可以进一步包括淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐等崩解剂、吸收剂、着色剂、调味剂和/或甜味剂。所述制剂可以通过常规的混合、制粒或包衣方法制备。

[0159] 并且,本发明的药物组合物还可以包括防腐剂、水化剂、乳化促进剂、用于控制渗透压的盐或缓冲剂等辅助剂,以及其他可用于治疗的物质,可以按照常规方法配制。

[0160] 本发明的药物组合物可以通过多种途径给药,包括口服给药、经皮给药、皮下给药、静脉内给药或肌肉给药,可以根据给药途径、患者的年龄、性别、体重与疾病严重程度等因素确定合适的活性成分的给药剂量。此外,本发明的组合物可以与能够提高所期待效果的公知化合物一起使用。

[0161] 根据本发明的药物组合物可以通过口服给药,或者静脉内、皮下、鼻内或腹膜内给药等肠胃外给药方式施用于人类或动物。口服给药方式还包括舌下给药。肠胃外给药方式包括皮下注射、肌肉内注射以及静脉注射等注射方法以及点滴方法。

[0162] 在本发明的药物组合物中,本发明的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的总有效量可以通过单次剂量给药(single dose)施用于患者,也可以通过分级治疗方法(fractionated treatment protocol)长时间多剂量给药(multiple dose)。可以根据疾病的严重程度改变本发明药物组合物的有效成分含量,但通常以成人为基准,每次给药的有效剂量可以是100μg至3,000mg,并一天多次给药。然而,所述硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的浓度取决于多种因素,例如患者的年龄、体重、健康状况、性别、疾病严重程度、饮食和排泄率等,可以考虑上述因素确定患者给药量。

[0163] 另外,本发明的药物组合物只要发挥本发明的效果,对其剂型、给药途径、给药方法没有特别限制,本发明的药物组合物除了作为有效成分的硫代苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐以外,还可以进一步包括公知的抗癌剂,可以与其他公知的治疗方法一起使用。

[0164] 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。

[0165] 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。

[0166] 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。

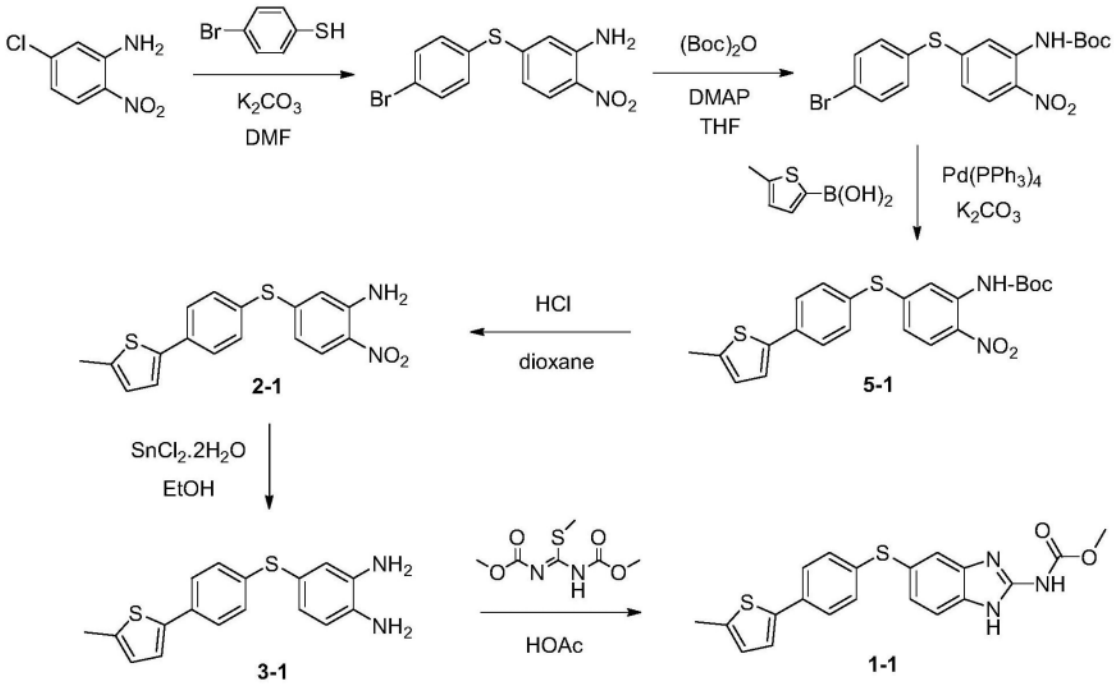
[0167] 下面,将参照附图对实施例进行详细说明。应当理解,可以对实施例进行多种改变,本申请的权利范围并不受限于下面的实施例。对实施例进行的所有改变、及其等同物乃至其替代物均属于本发明的权利范围。

具体实施方式

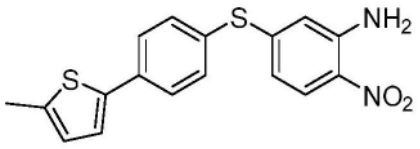
[0168] 制备例1.合成化学式1-1

[0169] 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。

[0170] [反应式1]

[0171] 

[0172] 1.1.合成5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-1)

[0173] 

[0174] (1)合成5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-Bromophenyl)thio)-2-nitroaniline)

[0175] 将碳酸钾(Potassium carbonate,1.24g)溶解于4-溴硫代苯酚(4-bromobenzenethiol,1.4g,8.7mmol)的DMF(10mL)溶液中,并在室温下添加预先制备的5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,1.49g,8.7mmol)的DMF(3mL)溶液。将反应混合物在90℃下搅拌3小时后冷却至室温,倒入冷水(500mL)中过滤并干燥沉淀物得到黄色固体状5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯胺(2.8g,收率99%)。

[0176] (2)合成叔丁基(5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(tert-Butyl(5-((4-bromophenyl)thio)-2-nitrophenyl)carbamate)

[0177] 向5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯胺(2.8g,8.7mmol)的四氢呋喃(THF,30mL g)溶液中添加二碳酸二叔丁酯(Di-tert-butyl dicarbonate,5.14g,23.5mmol)和DMAP(0.146mmol)加热回流1小时进行反应。通过TLC确认完成反应后,将反应物冷却至室温并减压蒸发除去溶剂。将产物溶解于甲醇(30mL)中,加入碳酸钾(potassium carbonate,5.2g)在室温下搅拌6小时,然后进行反应生成叔丁基(5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(1.48g,收率40%)。

[0178] (3)合成叔丁基(2-硝基-5-((4-(噻吩-2-基)苯基)硫基)苯基)氨基甲酸酯(tert-butyl(2-nitro-5-((4-(thiophen-2-yl)phenyl)thio)phenyl)carbamate,化学式5-1)

[0179] 向叔丁基(5-((4-溴苯基)硫基)-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(0.7g,1.6mmol)的DMF(5mL)溶液中分别添加(5-甲基噻吩-2-基)硼酸((5-methylthiophen-2-yl)boronic acid,

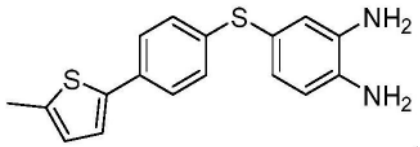
0.466g,3.28mmol,2.0eq)、四(三苯基膦)钯Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(Pd(PPh_3)$_4$,0.18g,0.16mmol,0.1eq)、碳酸钾(K_2CO_3,0.66g,4.80mmol,3eq)并在100℃下搅拌10分钟。将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷溶液萃取,将萃取液用盐水(Brine)溶液洗涤一次,用无水硫酸镁($MgSO_4$)干燥,减压蒸发,然后用乙酸乙酯和己烷(7:3,v/v)作为展开液通过硅胶柱层析法分离纯化得到浅黄色固体状叔丁基5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(化学式5-1,0.501g,收率67%)。

[0180] (4)合成5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-1)

[0181] 将叔丁基5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯基)氨基甲酸酯(化学式5-1,0.486g,1.1mmol)的4摩尔氯化氢/二恶烷(HCl,6mL)溶液在室温反应1小时,然后倒入冷的饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中,用过量二氯甲烷溶液萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发除去溶剂后通过硅胶柱层析法纯化得到5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-1,271mg,收率72%)。

[0182] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.02(s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,2H),7.53(d,J=8.4Jz,2H),7.22(s,1H),6.79(s,1H),6.49(d,J=9.2Hz,1H),6.38(s,1H),6.05(m,2H),2.55(s,3H)

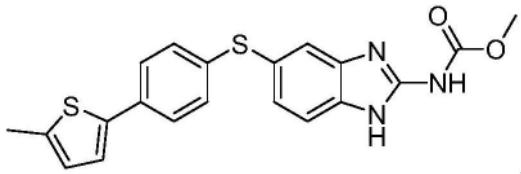
[0183] 1.2.合成4-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-1)

[0184] 

[0185] 向5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-1,270mg,0.79mmol)的乙醇(10mL)溶液中添加二水氯化亚锡(tin(II)chloride dihydrate,$SnCl_2.2H_20$,1.14g,5.04mmol,6.4eq)加热回流3小时,然后冷却至室温并加入水(35mL)。用过量乙酸乙酯溶剂萃取后,用无水硫酸镁干燥,减压蒸发除去溶剂得到固体产物。使用利用乙酸乙酯和己烷(1:3,v/v)溶剂的硅胶柱层析法分离纯化得到4-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-1,0.148g,收率60%)。

[0186] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.58(d,J=8.8Hz,2H),7.53(d,J=8.8Jz,2H),7.23(s,1H),6.83-6.49(m,4H),2.45(s,3H)

[0187] 1.3.合成甲基(5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-1)

[0188] 

[0189] 将4-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-1,0.103g,0.33mmol)和1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.55g,2.6mmole,8eq)溶解至3ml的5%乙酸乙醇溶液中,并在80℃下

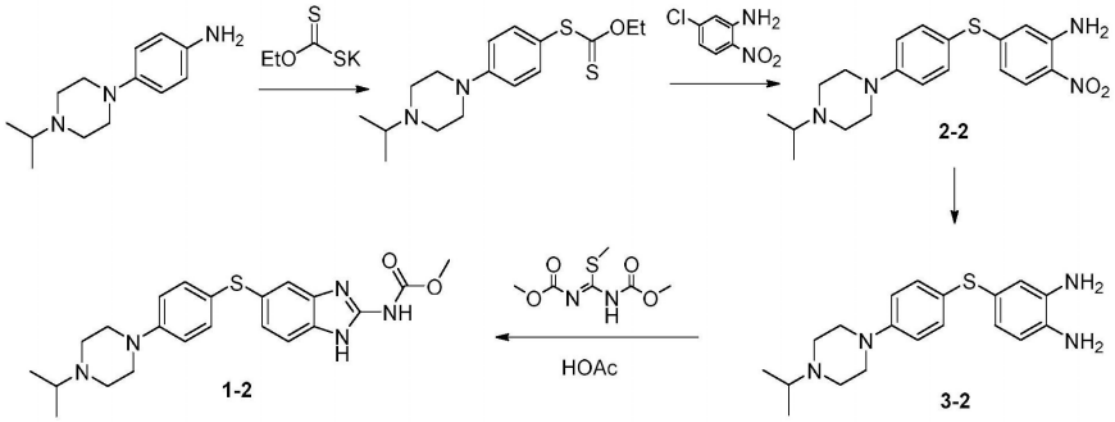
反应2小时。用TLC确认完成反应后,用过量二氯甲烷萃取,并用饱和碳酸氢钠水溶液中和后用无水硫酸钠干燥,接着通过硅胶柱层析法分离得到浅棕色固体状甲基(5-((4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-1,85mg,收率65%)。

[0190] 1H NMR(CDCl3,400MHz)δ2.21(s,3H),3.76(s,3H),7.02-7.28(m,5H),7.45(d,J=8.8Hz,2H),7.53(m,2H),11.42(m,1H),12.02(m,1H)

[0191] 制备例2.合成化学式1-2

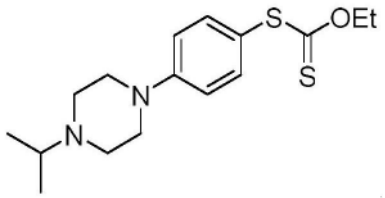
[0192] 下面的反应式2示出了化学式1-2的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0193] [反应式2]

[0194] 

[0195] 2.1.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2-2)

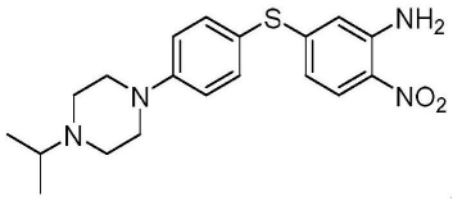
[0196] (1)合成O-乙基-S-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate)

[0197] 

[0198] 向4-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]苯胺(2.192.19g,10mmol)的THF/H_2O(50mL/50mL)混合溶液在0-5℃的冰浴中依次缓慢滴加硫酸(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%)。

[0199] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.34(d,J=8.8Hz,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),4.64(q,2H),3.32(m,4H),2.70(m,5H),1.38(t,3H),1.12(d,J=6.4Hz,6H)

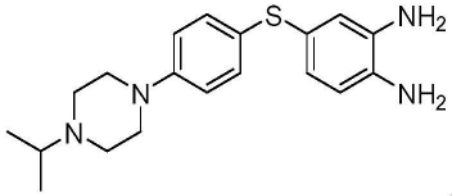
[0200] (2)合成5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-2)

[0201] 

[0202] 向O-乙基-S-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(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),并将反应混合物在80℃下搅拌6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/MeOH 10:1)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2-2,收率63%)。

[0203] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.44(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),6.42(m,1H),6.26(s,1H),6.02(m,2H),3.33(m,4H),2.78(m,1H),2.71(m,4H),1.11(d,J=6.4Hz,6H)

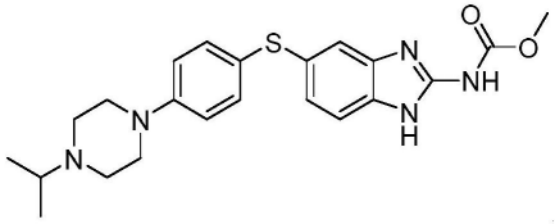
[0204] 2.2.合成4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-2)

[0205] 

[0206] 在5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-2,400mg,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3-2,333mg,收率91%)。

[0207] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.33(m,4H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,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=6.4Hz,6H)

[0208] 2.3.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1-2)

[0209] 

[0210] 在4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-2,150mg,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

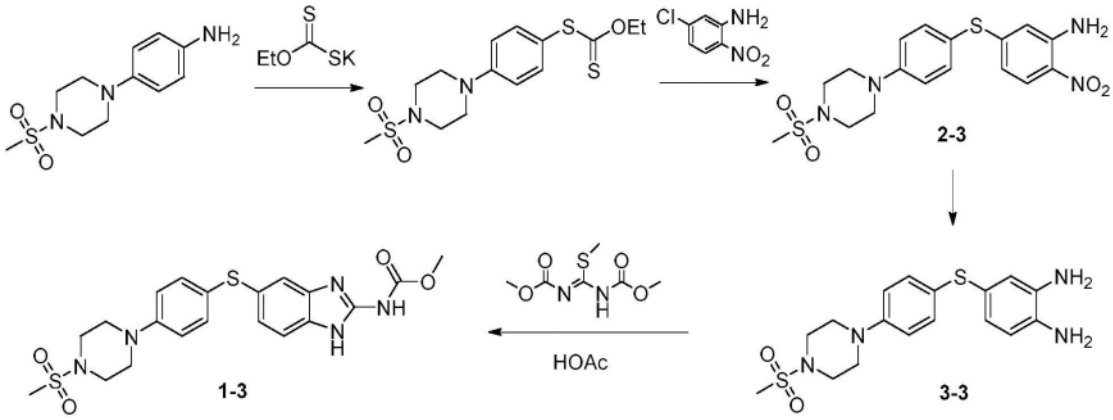
(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,300mg,1.45mmol),并加热回流24小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物,通过使用乙酸乙酯和己烷混合溶剂的硅胶柱层析法分离纯化得到甲基(5-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-2,110mg,收率59%)。

[0211] ^{1}H-NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.74(m,2H),7.34(m,1H),7.28(s,1H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.03(m,1H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),3.74(s,3H),3.12(m,4H),2.66(m,1H),2.56(m,4H),1.00(d,J=6.4Hz,6H)

[0212] 制备例3.合成化学式1-3

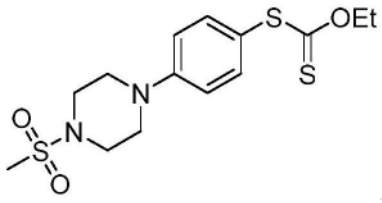
[0213] 下面的反应式3示出了化学式1-3的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0214] [反应式3]

[0215] 

[0216] 3.1.合成5-((4-(4-(甲基磺酰基)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2-3)

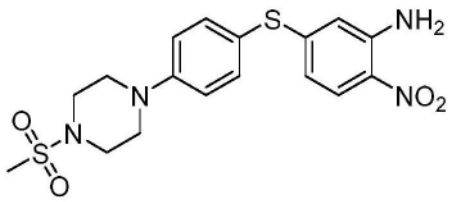
[0217] (1)合成O-乙基-S-(4-(4-甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate)

[0218] 

[0219] 在0℃冰浴中制备4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)aniline,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)以及浓盐酸(1.0mL)混合溶液。在40℃下将乙基黄原酸钾(Potassium Ethylxanthate,6.0g,37.4mmol)的蒸馏水(15mL)溶液缓慢滴加至先前制备的混合物中并反应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-甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(1.18g,收率56%)。

[0220] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.42(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)

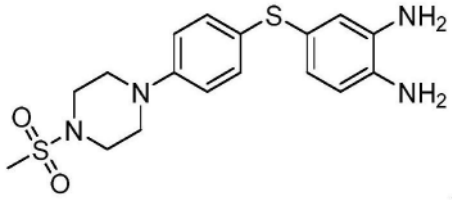
[0221] (2)合成5-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-3)

[0222] 

[0223] 向O-乙基-S-(4-(4-甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(0.6g,1.66mmol)的THF/MeOH(15/20mL)溶液中添加或过量添加蒸馏水中(5mL)的5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,0.314g,1.82mmol)与氢氧化钠粉末(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-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-3,0.494g,收率51%)。

[0224] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.99(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),

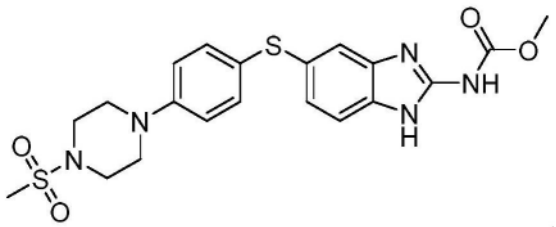
[0225] 3.2.合成4-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-3)

[0226] 

[0227] 向5-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-3,0.330g,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-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-3,210mg,收率69%)。

[0228] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.25(d,J=8.8Hz,2H),6.86(d,J=8.8Hz,2H),6.77(m,2H),6.67(d,J=8.0Hz,1H),3.78(m,8H),3.40(m,4H),2.84(s,3H),

[0229] 3.3.合成甲基(5-((4-(4-(甲基磺酰基)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1-3)

[0230] 

[0231] 向4-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-3,140mg,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℃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℃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-

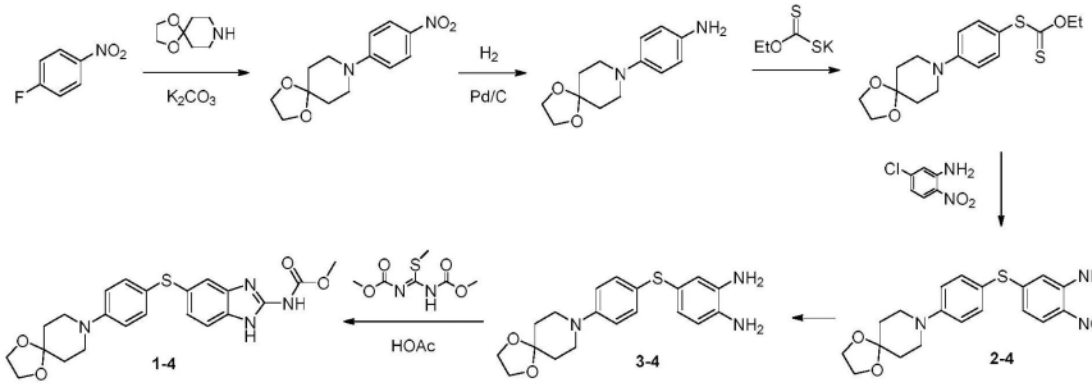
((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-3,170mg,收率100%)。

[0232] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.89(m,1H),11.32(m,1H),7.36(m,2H),7.23(d,J=8.8Hz,2H),7.06(m,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),3.74(s,3H),3.25(m,8H),2.92(s,3H)

[0233] 制备例4.合成化学式1-4

[0234] 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。

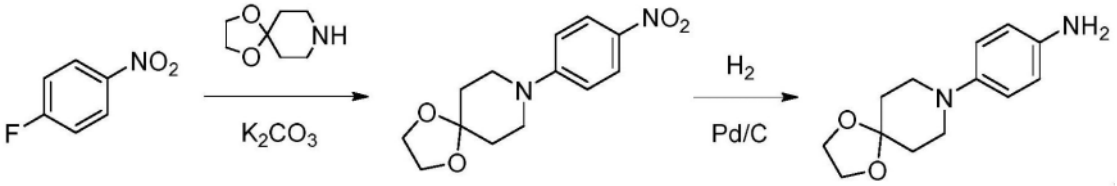
[0235] [反应式4]



[0236]

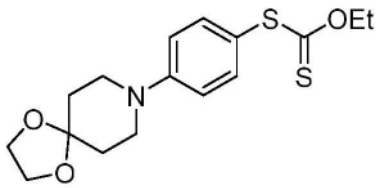
[0237] 4.1.合成5-((4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-4)

[0238] (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)

[0239] 

[0240] 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(1.522g,收率65%)。

[0241] (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)

[0242] 

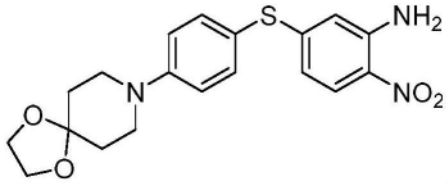
[0243] 在0℃冰浴中制备4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(4-(1,4-

dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline,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。

[0244] 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)O-乙基二硫代碳酸酯(1.11g,收率68%)。

[0245] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.36(d,J=8.8Hz,2H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),4.64(q,2H),3.45(m,4H),1.84(m,4H),1.36(t,3H)

[0246] (3)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2-4)

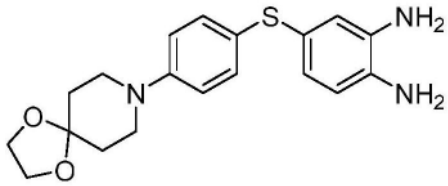
[0247] 

[0248] 向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(770mg,2.27mmol)的THF/MeOH(23/38mL)溶液中添加或过量添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,0.314g,1.82mmol)的蒸馏水(7.6mL)与氢氧化钠粉末(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2-4,470mg,收率54%)。

[0249] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.98(d,J=9.2Hz,1H),7.42(d,J=8.8Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,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),

[0250] 4.2.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

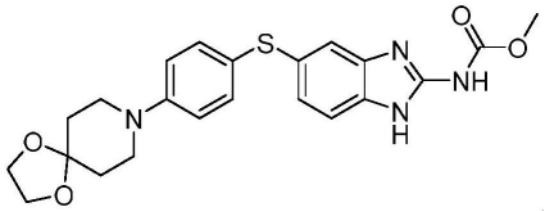
[0251] 式3-4)

[0252] 

[0253] 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2-4,450mg,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3-4,403mg,收率97%)。

[0254] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.33(d,J=8.8Hz,2H),7.08(s,1H),6.93(m,1H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),6.63(d,J=9.4Hz,1H),4.01(s,4H),3.35(m,4H),1.85(m,4H)

[0255] 4.3.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1-4)

[0256] 

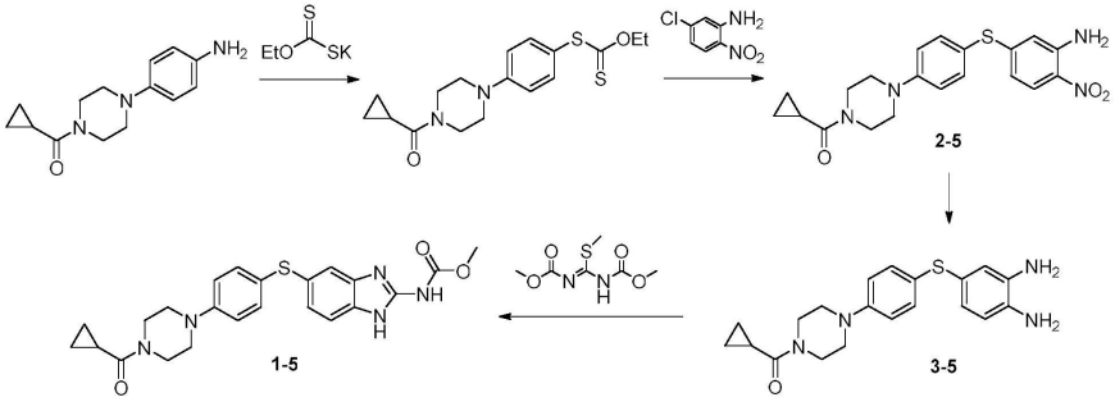
[0257] 向4-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-4,350mg,0.98mmol)的5%乙酸乙醇溶液(7mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,509mg,2.47mmol)并在80℃反应24小时。随着反应时间逐渐产生白色沉淀物,在40℃下加入甲醇(50mL)过滤,然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失,得到作为纯产物的甲基(5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-4,210mg,收率49%)。

[0258] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.80(m,1H),11.32(m,1H),7.33(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),7.04(m,1H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),3.90(s,4H),3.74(s,3H),3.28(m,4H),1.68(m,4H)

[0259] 制备例5.合成化学式1-5

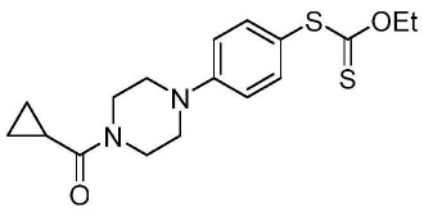
[0260] 下面的反应式5示出了化学式1-5的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0261] [反应式5]

[0262] 

[0263] 5.1.合成(1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-基)(环丙基)甲酮((1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-yl)(cyclopropyl)methanone,化学式2-5)

[0264] (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)

[0265] 

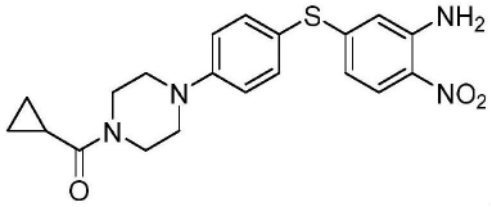
[0266] 在0℃冰浴中制备(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(1.22g,5.0mmol)的蒸馏水(15mL)溶液、溶解在蒸馏水(5mL)的亚硝酸钠(525mg)和浓盐酸(0.95mL)混合液。在50℃下将乙基黄原酸钾(Potassium ethylxanthlate,1.52g,9.5mmol)的蒸馏水(3mL)溶液缓慢滴加至先前制备的混合物中并反应1小时。

[0267] 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(450mg,收率26%)。

[0268] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.40(d,J=8.8Hz,2H),6.93(d,J=8.8Hz,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)

[0269] (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

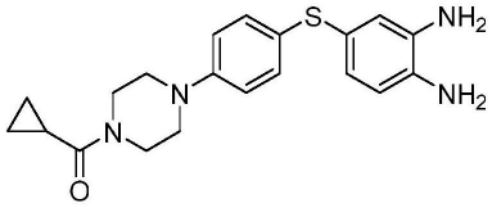
[0270] 式2-5)

[0271] 

[0272] 向S-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(300mg,0.86mmol)的THF/MeOH(10/15mL)溶液添加或过量添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,177mg,1.03mmol)的蒸馏水(4mL)与氢氧化钠粉末(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已烷(3:1,v/v)混合溶液的硅胶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2-5,150mg,收率44%)。

[0273] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.98(d,J=9.2Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,2H),6.69(d,J=8.8Hz,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)

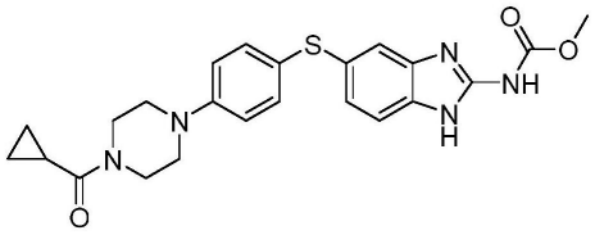
[0274] 5.2.合成环丙基(1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮(cyclopropyl(1-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-yl)methanone,化学式3-5)

[0275] 

[0276] 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2-5,150mg,0.37mmol)的乙酸(3mL)溶液中添加活化锌粉(250mg)并在室温下反应12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3-5,120mg,收率87%)。

[0277] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ7.23(s,1H),7.04(d,J＝8.8Hz,2H),6.58(d,J＝8.8Hz,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)

[0278] 5.3.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1-5)

[0279] 

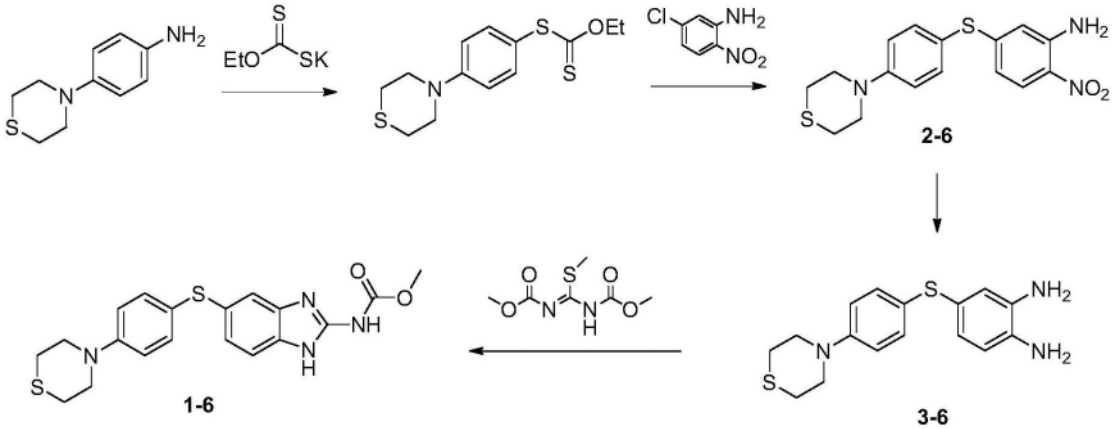
[0280] 向环丙基(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮(化学式3-5,70mg,0.19mmol)的5％乙酸乙醇溶液(1.5mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,110mg,0.53mmol)并加热回流5小时。在40℃下向反应物加入甲醇(7mL)过滤,然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失,得到作为纯产物的甲基(5-((4-(4-乙酰基哌啶-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-5,70mg,收率81.6％)。

[0281] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.86(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)

[0282] 制备例6.合成化学式1-6

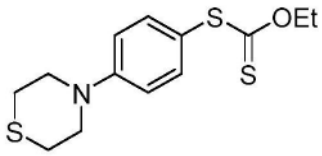
[0283] 下面的反应式6示出了化学式1-6的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0284] [反应式6]

[0285] 

[0286] 6.1.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2-6)

[0287] (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)

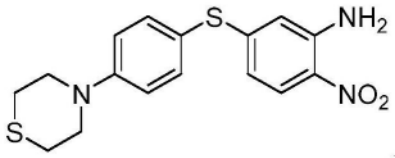
[0288] 

[0289] 在0℃冰浴中制备4-(4-硫代吗啉基)苯胺(4-(4-Thiomorpholinyl)benzenamine,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。

[0290] 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%)。

[0291] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.38(d,J=8.4Hz,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),4.65(q,2H),3.71(m,4H),2.76(m,4H),1.37(t,3H)

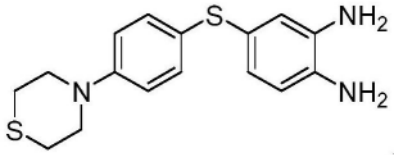
[0292] (2)合成2-硝基-5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)aniline,化学式2-6)

[0293] 

[0294] 向O-乙基-S-(4-硫代吗啉代苯基)二硫代碳酸酯(600mg,2.0mmol)的THF/MeOH(20/30mL)溶液中添加或过量添加5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,364mg,2.1mmol)的蒸馏水(7mL)与氢氧化钠粉末(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已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(500mg,收率,72%)。

[0295] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.42(d,J=8.8Hz,2H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.42(m,1H),6.28(s,1H),6.03(s,2H),3.72(m,4H),2.77(m,4H)

[0296] 6.2.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3-6)

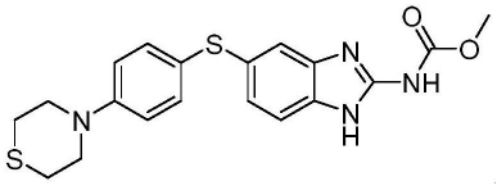
[0297] 

[0298] 向2-硝基-5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯胺(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(398mg,收率87%)。

[0299] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.40(d,J=8.8Hz,2H),7.20and6.93(2d,J=8.4Hz,2H),6.28(s,1H),4.95(br,s,4H),3.72(m,4H),2.67(m,4H)

[0300] 6.3.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1-6)

[0301] 

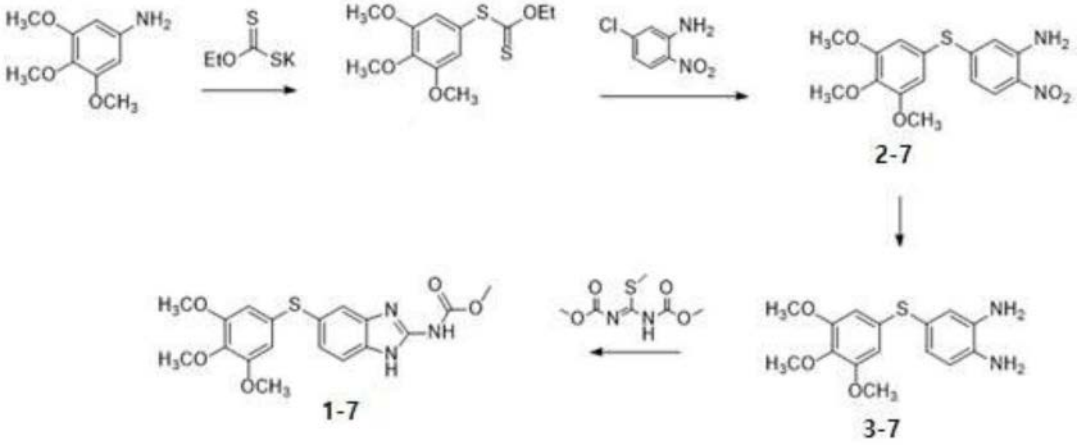
[0302] 向4-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)苯-1,2-二胺(158mg,0.5mmol)的5%乙酸乙醇溶液(3mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,260mg,1.26mmol)并在80℃反应24小时。随着反应时间逐渐产生白色沉淀物,在40℃下加入甲醇(20mL)过滤,然后进一步添加甲醇洗涤直至尿素气味消失,得到作为纯产物的甲基(5-((4-硫代吗啉代苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(120mg,收率60.3%)。

[0303] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.83(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)

[0304] 制备例7.合成化学式1-7

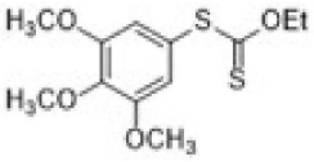
[0305] 下面的反应式7示出了化学式1-7的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0306] [反应式7]

[0307] 

[0308] 7.1.合成2-硝基-5-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((3,4,5-trimethoxyphenyl)thio)aniline,化学式2-7)

[0309] (1)合成O-乙基-S-(3,4,5-三甲氧基苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonodithioate)

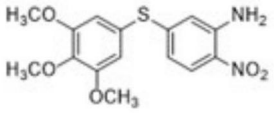
[0310] 

[0311] 向3,4,5-三甲氧基苯胺(1.48g,8.07mmol)蒸馏水(22mL)溶液中添加所制备的亚硝酸钠(1.2eq,0.672g)的蒸馏水(5mL)和浓盐酸(1.2mL)混合溶液,并加入O-乙基二硫代碳酸钾(Potassium O-ethyl carbonodithioate,1.95g,1.5eq)的蒸馏水(3mL)溶液并反应2小时。完成反应后,减压蒸发除去溶剂,然后用乙酸乙酯和正己烷(1:9,v/v)分离后再次用

乙酸乙酯和正己烷(1:3,v/v)分离得到浅黄色固体状O-乙基-S-(3,4,5-三甲氧基苯基)二硫代碳酸酯(0.9g,收率39%)。

[0312] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ6.76(s,2H),4.66(q,2H),3.91(s,3H),3.88(s,6H),1.37(t,3H)

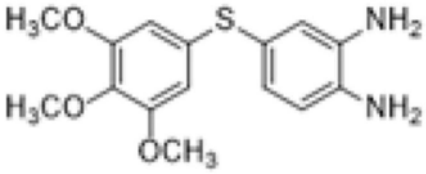
[0313] (2)合成2-硝基-5-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((3,4,5-trimethoxyphenyl)thio)aniline,化学式2-7)

[0314] 

[0315] 向O-乙基-S-(3,4,5-三甲氧基苯基)二硫代碳酸酯(0.68g,2.36mmol)的THF(24mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(0.416g,2.41mmol)的甲醇(40mL)溶液,然后将氢氧化钠(0.384g,9.60mmol)溶解于蒸馏水(8mL)中并添加至其中。将反应混合物维持在70℃并反应20小时。将反应物冷却至室温,将pH调节为8,减压蒸发除去混合溶剂,然后用乙酸乙酯和正己烷(1:3,v/v)分离得到黄色固体结晶2-硝基-5-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯胺(化学式2-7、0.35g,收率44%)。

[0316] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ8.02(d,J=8.8Hz,1H),6.80(s,2H),6.46(d,J=8.8Hz,1H),6.35(s,1H),6.08(s,2H),3.93(s,3H),3.88(s,6H)

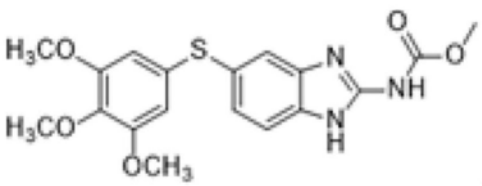
[0317] 7.2.合成4-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((3,4,5-trimethoxyphenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-7)

[0318] 

[0319] 向2-硝基-5-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯胺(0.300g,0.89mmol)的乙醇(10mL)溶液中添加氯化锡(II)(1.2g)加热回流20小时。减压蒸发去除反应混合物中的溶剂,用2N-NaOH调节pH至8以上,然后用乙酸乙酯萃取。此时,由于锡化合物过量难以萃取,因此过滤后进行。将所得混合物干燥、过滤,减压蒸发除去溶剂得到作为棕色产物的4-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-7,0.220g,收率80.6%)。

[0320] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ6.89(m,2H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),6.48(s,2H),3.83(s,3H),3.78(s,6H)3.51(s,2H),3.40(s,2H)

[0321] 7.3.甲基(5-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((3,4,5-trimethoxyphenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-7)

[0322] 

[0323] 向4-((3,4,5-三甲氧基苯基)硫基)苯-1,2-二胺(0.1g,0.326mmol,1.0eq)的5%乙酸乙醇乙酸(5mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis

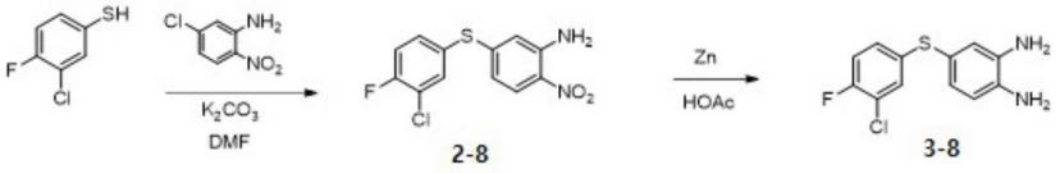
(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,75mg,0.485mmol,1.1eq),并加热混合物在80℃搅拌3小时。使用TLC监测并确认完成反应后,冷却并添加MeOH(10mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤来除去尿素(Urea),或者通过柱层析法纯化得到白色固体状甲基(5-(呋喃-2-基硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-7,0.105g,收率82.6%)。

[0324] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.94(m,1H),11.43(m,1H),7.48(s,1H),7.43(d,J=6.8hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),6.53(s,2H),3.75(s,3H),3.66(s,6H),3.62(s,3H)

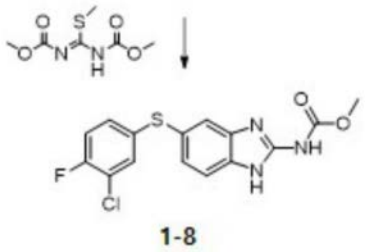
[0325] 制备例8.合成化学式1-8

[0326] 下面的反应式8示出了化学式1-8的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0327] [反应式8]

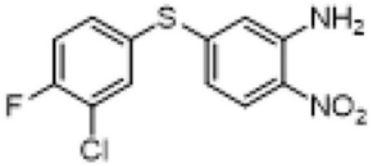


[0328]



[0329] 8.1.合成5-((3-氯-4-氟苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((3-chloro-4-fluorophenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-8)

[0330]



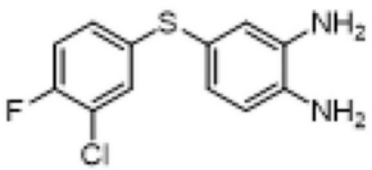
[0331] 向3-氯-4-氟苯硫酚(3-chloro-4-fluorobenzenethiol,1.41g,8.69mmol)的DMF(13ml)溶液中添加碳酸钾(1.24g,9.01mmol)和5-氯-2-硝基苯胺(5-chloro-2-nitroaniline,1.5g,8.69mmol)混合溶液,在65℃反应20小时。将反应混合物冷却至室温,然后用有机溶剂萃取的同时保持pH在7至8。

[0332] 使用二氯甲烷和甲醇(9:1.v/v)溶剂通过柱层析法分离所得反应混合物,得到R_f为0.20的浅棕色固体状5-((3-氯-4-氟苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-8,1.94g,收率75%)。

[0333] ^{1}H NMR($CDC1_3$,400MHz)δ8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.45(m,1H),7.26(m,1H),6.44(m,2H),6.08(s,2H)

[0334] 8.2.合成4-((3-氯-4-氟苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-8)

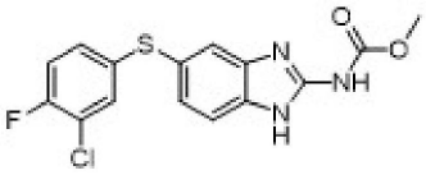
[0335]



[0336] 将5-((3-氯-4-氟苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-8,1.0g,3.35mmol)溶解于乙酸(10mL)中,加入锌粉(1.58g)后在室温下搅拌10小时,得到浅棕色固体状4-((3-氯-4-氟苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-8,0.90g,收率80%)。

[0337] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ7.18(d,J=6.8Hz,1H),7.03(m,2H),6.87(m,2H),6.73(d,J=8.0Hz,2H),3.57(s,2H),3.42(s,2H)

[0338] 8.3.合成甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((3-chloro-4-fluorophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-8)

[0339] 

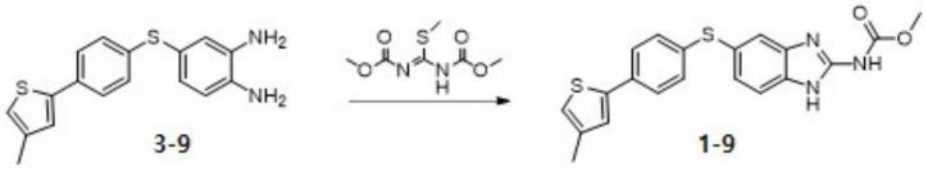
[0340] 向4-((3-氯-4-氟苯基)硫基)苯-1,2-二胺((化学式3-8,0.270g,0.969mmol,1.0eq)的5%乙酸乙醇(7mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,517mg),并加热混合物在80℃搅拌5小时。使用TLC监测并确认完成反应后,冷却并添加MeOH(10mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤来除去尿素(Urea)得到白色固体状甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-8,0.263g,收率75%)

[0341] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ12.01(m,1H),11.50(m,1H),7.55(s,1H),7.47(m,1H),7.38-7.27(m,2H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.11(m,1H),3.76(s,3H)

[0342] 制备例9.合成化学式1-9

[0343] 下面的反应式9示出了化学式1-9的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0344] [反应式9]

[0345] 

[0346] 9.1.合成4-((4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-(4-methylthiophen-2-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式1-9)

[0347] 制备方法与制备例1相同,但制备4-((3-氯)制备-4-氟苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-9)时中间反应物使用(4-甲基噻吩-2-基)硼酸((4-methylthiophen-2-yl)boronic acid)而不是(5-甲基噻吩-2-基)硼酸((5-methylthiophen-2-yl)boronic acid)。

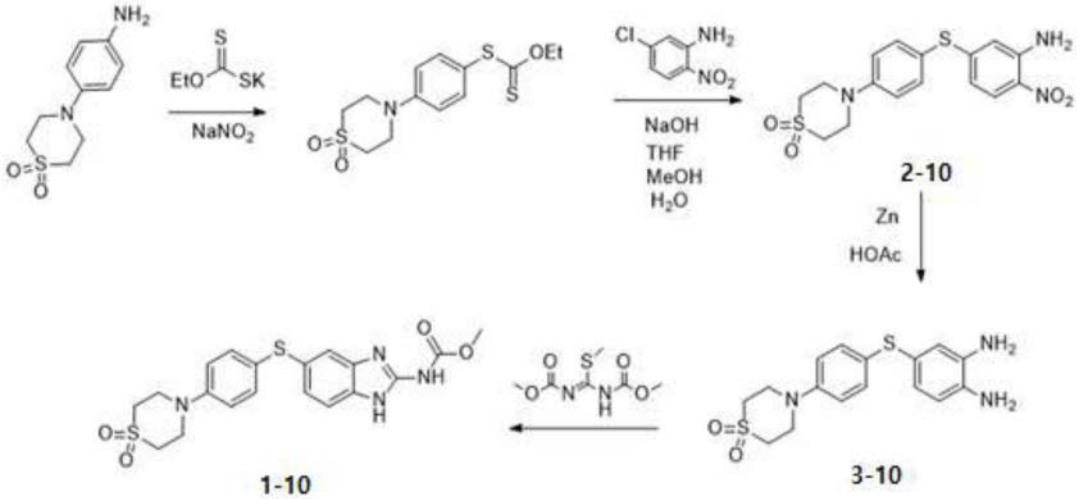
[0348] 向4-((3-氯-4-氟苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-9,0.080g,0.256mmol)的5%乙酸乙醇(4mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,190mg),并加热混合物在80℃搅拌3小时。使用TLC监测并确认完成反应后,冷却并添加MeOH(5mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤来除去尿素(Urea)得到白色固体状4-((4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式1-9,0.07g,收率70%)。

[0349] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ2.21(s,3H),3.76(s,3H),7.02-7.28(m,5H),7.45(d,J=8.8Hz,2H),7.53(m,2H),11.42(m,1H),12.02(m,1H)

[0350] 制备例10.合成化学式1-10

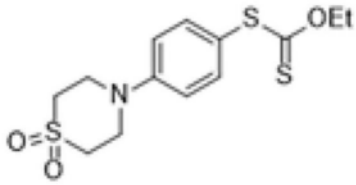
[0351] 下面的反应式10示出了化学式1-10的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0352] [反应式10]

[0353] 

[0354] 10.1.合成4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)thiomorpholine 1,1-dioxide,化学式2-10)

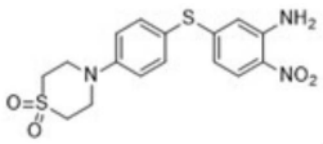
[0355] (1)合成S-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(S-(4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)O-ethyl carbonodithioate)

[0356] 

[0357] 向溶解在水(8.4mL)中的4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.727g,3.21mmol)中添加溶解在水(1.2mL)中的O-乙基二硫代碳酸钾(0.780g),向所得溶液添加$NaNO_2$(0.264g,3.80mmol)的蒸馏水(2.4mL)溶液,然后在80℃反应16小时。完成反应后,减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯萃取后除去溶剂,用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)分离得到黄色固体状S-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.981g,收率89.2%)。

[0358] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.44(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),4.66(q,2H),3.98(m,4H),3.15(m,4H),1.38(t,3H)

[0359] (2)合成4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)thiomorpholine 1,1-dioxide,化学式2-10)

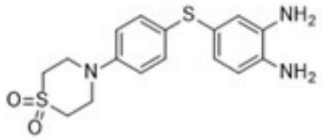
[0360] 

[0361] 向S-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.950g,2.866mmol)的THF(30mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(0.500g,1.738mmol)的MeOH(50mL)溶液,并将其溶于NaOH(0.550g)的蒸馏水(10mL)中。

[0362] 使反应混合物在80℃反应16小时。反应结束后,调节pH至8,减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯萃取,再次用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)分离后重结晶得到白色固体状4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(化学式2-10,0.850g,收率78.1%)。

[0363] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ8.00(d,J=9.2Hz,1H),7.50(d,J=8.8Hz,2H),6.98)d,J=8.8Hz,2H),6.41(m,1H),6.33(s,1H),6.05(s,2H),3.99(m,4H),3.17(m,4H)

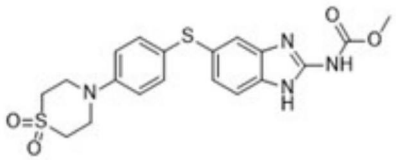
[0364] 10.2.合成4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)thiomorpholine 1,1-dioxide,化学式3-10)

[0365] 

[0366] 向4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(化学式2-10,0.800g,2.108mmol)的HOAc(8.0mL)溶液添加锌(0.500mg),并在50℃反应12小时。完成反应后,减压蒸除溶剂,然后用蒸馏水分解,用氢氧化钠水溶液调节pH至8,用乙酸乙酯萃取四次后除去溶剂,用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)分离后重结晶得到白色固体状4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(化学式3-10,0.210g,收率81.4%)。

[0367] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ7.24(d,J=9.2Hz,2H),6.82(m,4H),6.69(d,J=8.0Hz,1H),3.84(m,4H),3.47(m,4H),3.12(m,4H)

[0368] 10.3.合成甲基(5-((4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-10)

[0369] 

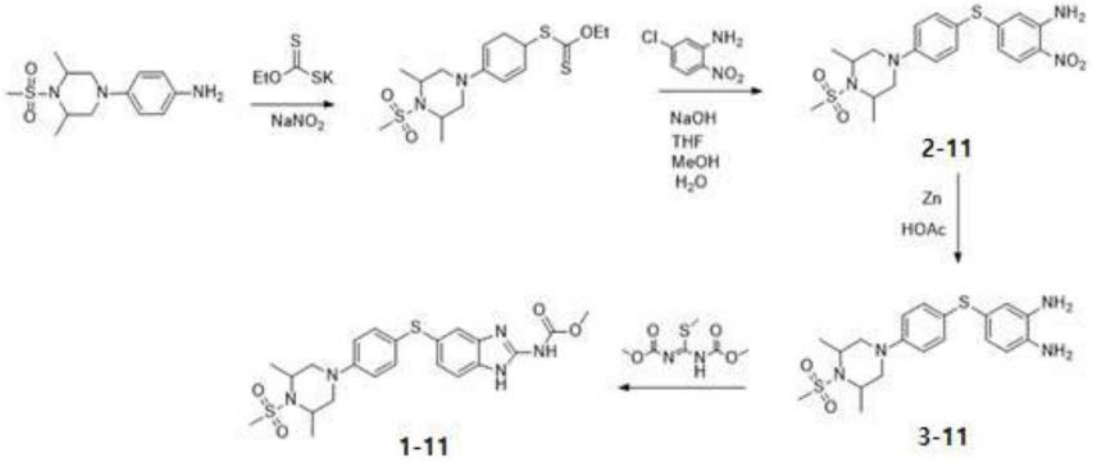
[0370] 向4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物的5%乙酸乙醇(3mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,267mg,1.29mmol),并加热混合物在80℃搅拌3小时。使用TLC监测并确认完成反应后,冷却并添加MeOH(10mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤来除去尿素(Urea)得到白色固体状甲基(5-((4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-10,0.150g,收率67%)。

[0371] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ11.80(m,1H),11.35(m,1H),7.35(s,2H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.07(m,1H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),3.78(m,4H),3.74(,3H),3.10(m,4H)

[0372] 制备例11.合成化学式1-11

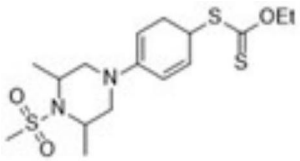
[0373] 下面的反应式11示出了化学式1-11的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0374] [反应式11]

[0375] 

[0376] 11.1.合成5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-11)

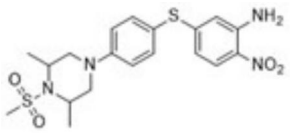
[0377] (1)合成S-(4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)环己-2,4-二烯-1-基)O-乙基二硫代碳酸酯(S-(4-(3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)cyclohexa-2,4-dien-1-yl)O-ethyl carbonodithioate)

[0378] 

[0379] 将4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺(2.0g,7.05mmol)溶解在盐酸(1.2mL)和水(23mL)中并在盐水冰浴中冷却,然后在相同条件下在30分钟内缓慢滴加$NaNO_2$(0.650g)的蒸馏水(5mL)溶液。然后将反应物调节至室温,并在40℃下加入溶解在水(5mL)中的O-乙基二硫代碳酸钾(1.8g)并反应4小时。完成反应后,减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯萃取后除去溶剂,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和已烷(1:3,v/v)分离得到黄色固体状S-(4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)环己-2,4-二烯-1-基)O-乙基二硫代碳酸酯(1.5g,收率54.5%)。

[0380] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.40(d,J=8.8Hz,2H),6.93(d,J=9.2Hz,2H),4.65(q,2H),4.22(m,2H),3.56(d,J=12.4Hz,2H),3.11(m,2H),2.93(s,3H),1.53(d,J=6.8Hz,6H),1.40(t,3H)

[0381] (2)合成5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(5-((4-(3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline,化学式2-11)

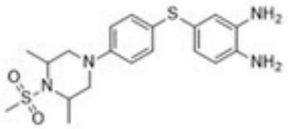
[0382] 

[0383] 向S-(4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)环己-2,4-二烯-1-基)O-乙基二硫代碳酸酯(1.2g,3.07mmol)的THF(30mL)添加5-氯-2-硝基苯胺(0.520g,3.01mmol)的MeOH(50mL)溶液,并溶解至NaOH(0.480g,12mmol)的蒸馏水(10mL)中。将反应混合物在90℃

反应7小时。完成后将pH调节至8,减压蒸除溶剂后用乙酸乙酯萃取并水洗。再次用乙酸乙酯和甲醇(1:3,v/v)分离后重结晶得到白色固体状5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-11,0.950g,收率71%)。

[0384] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.46(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),6.40(d,J=9.2Hz,1H),6.32(s,1H),6.05(s,2H),4.25(m,2H),3.56(d,J=12.4Hz,2H),3.12(m,2H),2.95(s,3H),1.55(d,J=6.8Hz,6H)

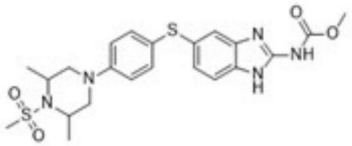
[0385] 11.2.合成4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)thiomorpholine 1,1-dioxide,化学式3-11)

[0386] 

[0387] 向5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-2-硝基苯胺(化学式2-11,0.170g,0.389mmol)的HOAc(2.0mL)溶液中添加锌(0.150mg),并在50℃反应15小时。完成反应后,减压蒸除溶剂,然后用蒸馏水分解,用氢氧化钠水溶液调节pH至8。用乙酸乙酯萃取四次后除去溶剂,用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)分离后重结晶得到白色固体状4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(化学式3-11,0.110g,收率70.2%)。

[0388] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ7.25(d,J=8.8Hz,2H),6.81(m,4H),6.67(d,8.0Hz,1H),4,15(m,2H),3.43(m,2H),3.37(d,J=12.0Hz,4H),3.29(m,2H),2.92(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,6H)

[0389] 11.3.合成甲基(5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-11)

[0390] 

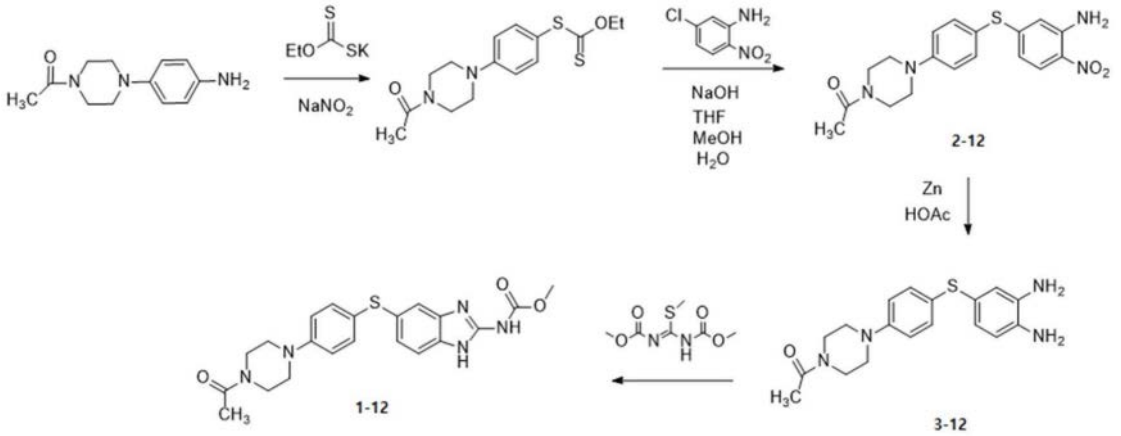
[0391] 向4-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-11,0.080g,0.197mmol)的5%乙酸乙醇溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,102mg,4.93mmol),并加热混合物在80℃搅拌3小时。使用TLC监测并确认完成反应后,冷却并添加MeOH(5mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤来除去尿素(Urea)得到白色固体状甲基(5-((4-(3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯((化学式1-11,0.08g,收率63%)。

[0392] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ11.82(m,1H),11.31(m,1H),7.33(m,2H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.04(m,1H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),4.03(m,2H),3.74(s,3H),3.59(m,2H),2.96(s,3H),2.90(m,2H),1.33(d,J=6.8Hz,6H)

[0393] 制备例12.合成化学式1-12

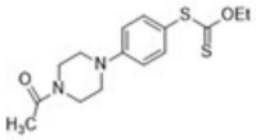
[0394] 下面的反应式12示出了化学式1-12的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0395] [反应式12]

[0396] 

[0397] 12.1.合成1-(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(1-(4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one,化学式2-12)

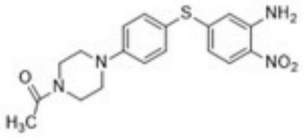
[0398] (1)合成S-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(S-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl)O-ethyl carbonodithioate)

[0399] 

[0400] 将1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(0.620g,2.83mmol)溶解在盐酸(0.4mL)和水(7mL)中并在盐水冰浴中冷却,然后在相同条件下在20分钟内缓慢滴加$NaNO_2$(0.236g)的蒸馏水(1.7mL)溶液。然后将反应物调节至室温,并在50℃下缓慢加入溶解在水(2mL)中的O-乙基二硫代碳酸钾(0.64g)并反应30分钟。完成反应后,减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯萃取后除去溶剂,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和已烷(1:3,v/v)分离得到黄色固体状S-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.630g,收率68.7%)。

[0401] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.40(d,J=8.8Hz,2H),6.94(d,J=8.4Hz,2H),4.64(q,2H),3.80(m,2H),3.67(m,2H),3.33(m,4H),2.17(s,3H),1.38(t,3H)

[0402] (2)合成1-(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(1-(4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one,化学式2-12)

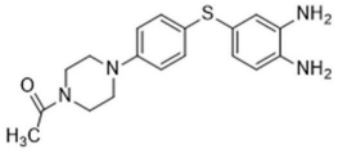
[0403] 

[0404] 向S-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.630g,1.94mmol)的THF(20mL)溶液中添加5-氯-2-硝基苯胺(0.338g,1.95mmol)的MeOH(42mL)溶液,并溶解至NaOH(0.312g,12mmol)的水(6.5mL)中。将反应混合物在90℃反应10小时。完成反应后将pH调节至8,减压蒸除溶剂后用乙酸乙酯萃取并水洗。再次用乙酸乙酯和甲醇(1:3,v/v)分离后重结晶得到白色固体状1-(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(化学式2-12,0.510g,收率70%)。

[0405] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.44(s,2H),7.41(d,J=8.4Hz,

2H),7.08(d,J＝8.4Hz,2H),6.53(s,1H),6.27(d,J＝9.2Hz,1H),3.60(m,4H),3.32(m,2H),3.25(m,2H),2.05(s,3H)

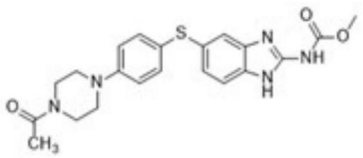
[0406] 12.2.合成1-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(1-(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one,化学式3-12)

[0407] 

[0408] 向1-(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(化学式2-12,0.180g,0.483mmol)的HOAc(2.0mL)溶液中添加锌(0.150mg),并在50℃反应10小时。完成反应后,减压蒸除溶剂,然后用蒸馏水分解,用氢氧化钠水溶液调节pH至8,用乙酸乙酯萃取四次后除去溶剂,用乙酸乙酯和甲醇(9:1,v/v)分离后重结晶得到白色固体状1-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(化学式3-12,0.140g,收率85%)。

[0409] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ7.25(d,J＝8.8Hz,2H),6.85(d,J＝8.4Hz,2H),6.77(m,2H),6.67(d,J＝7.6Hz,1H),3.79(m,2H),3.62(m,2H),3.43(m,4H),3.18(m,4H),2.15(s,3H)

[0410] 12.3.合成甲基(5-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-12)

[0411] 

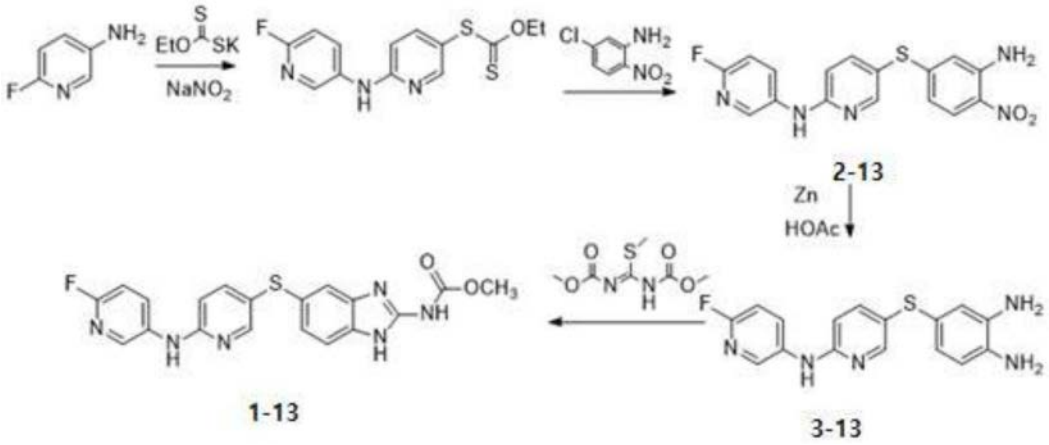
[0412] 向1-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(化学式3-12,0.090g,0.26mmol)的5%乙酸乙醇(2mL)中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,134mg,0.65mmol,2.6eq),并加热混合物在90℃搅拌24小时。然后充分冷却混合物并添加MeOH(5mL)过滤。此时,用MeOH充分洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺味,干燥得到白色固体状甲基(5-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-12,0.110g,收率92%)。

[0413] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ11.89(m 1H),11.79(m,1H),7.33(m,2H),7.23(d,J＝8.4Hz,2H),7.04(m,1H),6.95(d,J＝8.8Hz,2H),3.74(s,3H),3.60(m,7H),3.17(m,4H),2.03(s,3H)

[0414] 制备例13.合成化学式1-13

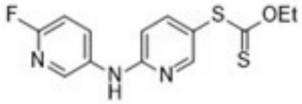
[0415] 下面的反应式13示出了化学式1-13的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0416] [反应式13]

[0417] 

[0418] 13.1.合成5-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-胺(5-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-amine,化学式2-13)

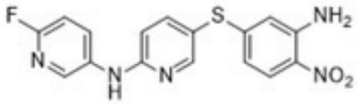
[0419] (1)合成O-乙基-S-(5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(5-((6-fluoropyridin-3-yl)amino)pyridin-3-yl)carbonodithioate)

[0420] 

[0421] 将6-氟吡啶-3-胺(0.297g,2.65mmol)溶解在盐酸(0.4mL)和水(8mL)中并在冰浴中冷却,然后在相同温度下在10分钟内缓慢滴加$NaNO_2$(186.3mg,2.7mmol)的蒸馏水(1.5mL)溶液。然后将反应物调节至室温,并缓慢加入预先制备的乙基黄原酸钾(potassium ethyl xanthate,528mg,3.3mmol)的蒸馏水(2ml)溶液并搅拌30分钟。完成反应后,用乙酸乙酯萃取,用少量水洗涤萃取液后除去溶剂,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和已烷(1:3,v/v)分离后除去溶剂得到黄色固体状O-乙基-S-(5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.300g,收率36.2%)。

[0422] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.26(s,2H),8.16(m,1H),7.64(d,J=6.4Hz,1H),6.99(m,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),6.62(s,1H),4.66(q,2H),1.41(t,3H)

[0423] (2)合成5-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-胺(5-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-amine,化学式2-13)

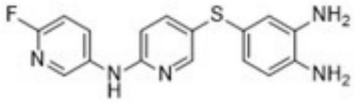
[0424] 

[0425] 将O-乙基-S-(5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.28g,0.91mmol)溶解至THF(10ml)、甲醇(15ml)、H20(3ml)混合溶液后,添加5-氯-2-硝基苯胺(159mg,0.92mmol)和NaOH(146mg,3.6mmol)并在80至90度下反应过夜。完成反应后,除去溶剂,用乙酸乙酯萃取,水洗,干燥除去溶剂。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和已烷(3:1,v/v)分离所得反应混合物,得到固体化合物5-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-胺(化学式2-13、0.20g,收率61.9%)。

[0426] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ9.75(s,1H),8.52(s,1H),8.33(s,2H),7.89(d,J=9.2Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.45(s,2H),7.16(m,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.51(s,1H),

6.36(d,J＝9.2Hz,1H)

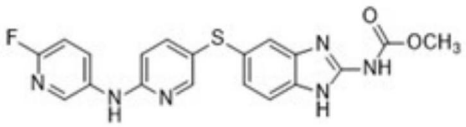
[0427] 13.2.合成4-((5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((5-((6-fluoropyridin-3-yl)amino)pyridin-3-yl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-13)

[0428] 

[0429] 将5-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-胺(化学式2-13,0.2g,0.56mmol)溶解至CH3COOH(3ml)后缓慢加入锌(160mg,2.46mmol)。接着,将混合物在室温下搅拌2小时后过滤,滤液完成反应后除去溶剂,用乙酸乙酯萃取,水洗,干燥除去溶剂。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和己烷(9:1,v/v)分离所得反应混合物,得到固体化合物4-((5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-13,0.150g,收率82%)。

[0430] ^{1}H NMR(DMSO,400MHz)δ9.39(s,1H),8.45(s,1H),8.27(m,1H),8.07(s,1H),7.48(d,J＝8.4Hz,1H),7.10(d,J＝9.2Hz,1H),6.80(d,J＝8.8Hz,1H),6.56(s,1H),6.48(m2H),4.69(s,2H),4.61(s,2H)

[0431] 13.3.合成甲基(5-((5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((5-((6-fluoropyridin-3-yl)amino)pyridin-3-yl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-13)

[0432] 

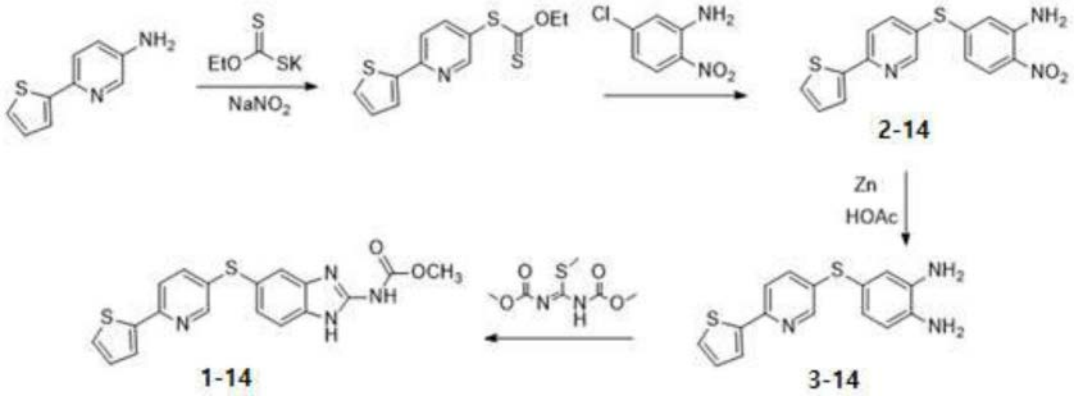
[0433] 将4-((5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-13,0.140g,0.43mmol)、1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,240mg,1.15mmol)和5%乙酸乙醇(3ml)混合物在80至90度的反应温度下反应过夜生成晶体。冷却过滤后,用50ml甲醇洗涤并干燥得到固体状化合物甲基(5-((5-((6-氟吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-13,0.150g,收率85%)

[0434] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ11.85(m,1H),11.33(m,1H),9.51(s,1H),8.47(s,1H),8.28(m,1H),8.23(s,1H),7.63(d,J＝9.2Hz,1H),7.33(m,2H),7.11(m,2H),6.85(d,J＝9.2Hz,1H),3.74(s,3H)

[0435] 制备例14.合成化学式1-14

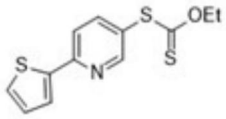
[0436] 下面的反应式14示出了化学式1-14的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0437] [反应式14]

[0438] 

[0439] 14.1.合成2-硝基-5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)thio)aniline,化学式2-14)

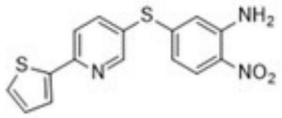
[0440] (1)合成O-乙基-S-(6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)carbonodithioate)

[0441] 

[0442] 将6-(噻吩-2-基)吡啶-3-胺(0.9g,5.1mmol)溶解在水(14mL)和C-HCl(0.75mL)的混合溶液中。将反应物在冰浴中冷却,并在保持温度的同时缓慢滴加硝酸钠(Sodium nitrate,0.4g,5.7mmol)和水(3mL)。将反应混合物升至室温,并向其中缓慢添加预先制备的乙基黄原酸钾(potassium ethyl xanthate,1.23g,5.97mmol)的水(3ml)溶液并搅拌30分钟。此时,当形成固体时,将温度升至50℃并进一步添加水和C-HCl(14mL+0.75mL)混合溶液。完成反应后,用乙酸乙酯萃取,水洗,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和己烷(9:1,v/v)分离后得到黄色固体状O-乙基-S-(6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.60g,收率42%)。

[0443] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ8.61(s,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.49(d,J=5.1Hz,1H),7.28(s,1H),7.16(m,1H),4.66(q,2H),1.38(t,3H)

[0444] (2)合成2-硝基-5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)thio)aniline,化学式2-14)

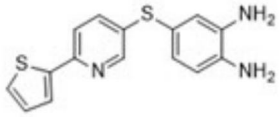
[0445] 

[0446] 将O-乙基-S-(6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.500g,1.78mmol)溶解至THF(18ml)、甲醇(30ml)、H_2O(6ml)混合溶液后,添加5-氯-2-硝基苯胺(312mg,1.79mmol)和NaOH(288mg,7.2mmol)并在100℃下反应8小时。完成反应后,减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯萃取,水洗,并经无水硫酸镁干燥以除去溶剂。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和己烷(1:1,v/v)分离所得反应混合物,得到固体化合物2-硝基-5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(化学式2-14,0.050g,收率25.6%)。

[0447] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ8.70(s,1H),8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.85(m,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.51(s,1H),7.18(m,1H),6.50(d,J=8.8Hz,1H),6.41(s,

1H),6.01(s,2H)

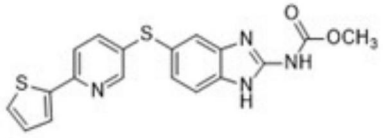
[0448] 14.2.合成4-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-14)

[0449] 

[0450] 将2-硝基-5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(化学式2-14,120mg,0.36mmol)溶解至CH_3COOH(2ml)中,然后少量分批缓慢加入锌粉(100mg)后将混合物在室温下反应2小时。然后,过滤并用二氯甲烷(methylene chloride)充分洗涤。收集滤液,用饱和碳酸氢钠中和的同时洗涤除去溶剂,然后再次用乙酸乙酯溶解,除去溶剂分离得到固体化合物4-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-14,95mg,收率87%)。

[0451] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ8.52(s,1H),7.83(s,1H),7.62(d,J=5.2Hz,1H),7.45(s,2H),7.33(m 1H),6.78(d,J=3.2Hz,1H),6.31(s,1H),6.24(d,J=2.8Hz,1H)

[0452] 14.3.合成甲基(5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-14)

[0453] 

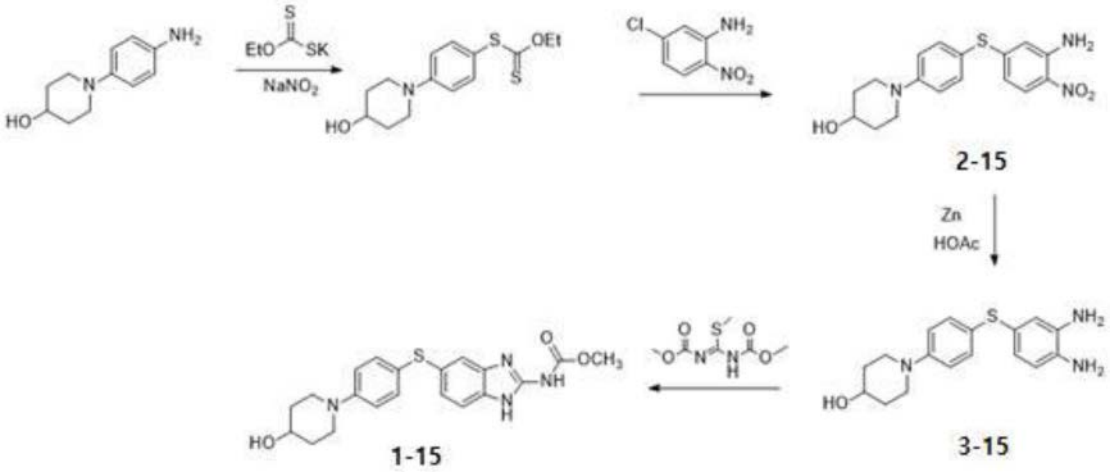
[0454] 将4-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-14,0.060g,0.2mmol)、1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,120mg,0.58mmol)一起添加至5%乙酸乙醇(2mL)溶液,并加热混合物在90℃搅拌24小时。将反应物充分冷却以产生固体,将其过滤的同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH充分洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺味,干燥得到白色固体状甲基(5-((6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-14,0.07g,收率78%)。

[0455] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.01(m,1H),11.57(m,1H),8.34(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.75(m,1H),7.63(d,J=4.8Hz,1H),7.47(s,2H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.22(d,J=1.6Hz,1H),7.16(d,J=4.0Hz,1H),7.14(d,J=8.8Hz,1H),3.76(s,3H)

[0456] 制备例15.合成化学式1-15

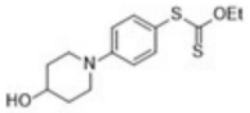
[0457] 下面的反应式15示出了化学式1-15的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0458] [反应式15]

[0459] 

[0460] 15.1.合成1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-ol,化学式2-15)

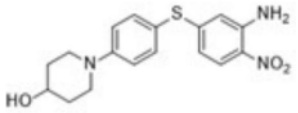
[0461] (1)合成O-乙基-S-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl)carbonodithioate)

[0462] 

[0463] 将1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇(1-(4-Aminophenyl)piperidin-4-ol,0.9g,5.0mmol)溶解在水(3.5mL)和C-HCl(0.72mL)的混合溶液中。将反应物在冰浴中冷却至0℃。在保持温度的同时缓慢滴加至预先制备的硝酸钠(Sodium nitrate,0.39g,5.6mmol)和水(3mL)溶液中,持续反应20分钟。将反应混合物调节至室温,并向其中缓慢添加预先制备的乙基黄原酸钾(potassium ethyl xanthate,1.18g,5.73mmol)的水(3ml)溶液并搅拌20分钟。此时,当形成固体难以搅拌时,将温度升至50℃或进一步添加水和C-HCl(14mL+0.75mL)混合溶液。完成反应后,用乙酸乙酯萃取,水洗,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和已烷(1:1,v/v)分离得到黄色固体状O-乙基-S-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(1.1g,收率78.6%)。使用乙酸乙酯和已烷(9:1,v/v)作为展开液进行TLC分析,TLC结果纯度优异。

[0464] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ7.36(d,J=8.8Hz,2H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),4.64(q,2H),3.94(m,1H),3.71(m,2H),3.07(m,2H),2.07(m,2H),1.71(m,2H),1.32(t,3H)

[0465] (2)合成1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-ol,化学式2-15)

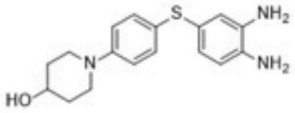
[0466] 

[0467] 将O-乙基-S-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)二硫代碳酸酯(1.0g,3.37mmol)溶解在THF(33ml)、甲醇(56ml)、H_2O(11.2ml)混合溶液后,依次添加5-氯-2-硝基苯胺(0.5806g,3.38mmol)和NaOH(536mg,13.4mmol)后在90℃下反应过夜。完成反应后,冷却至室温,减压蒸除2/3溶剂后过滤重结晶产物,此时用少量蒸馏水洗涤。获得黄色固体状1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(化学式2-15,0.98g,收率84%)。

[0468] ^{1}H NMR(CDC1$_3$,400MHz)δ7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.45(s,2H),7.36(d,J=8.8Hz,

2H),6.51(d,J＝8.8Hz,2H),6.451(s,1H),6.26(d,J＝9.2Hz,1H),4.45(s,1H),3.67(m,3H),2.99(m,2H),1.84(m,2H),1.46(m,2H)

[0469] 15.2.合成1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(1-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-ol,化学式3-15)

[0470] 

[0471] 将1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(化学式2-15,0.601g,1.74mmol)溶解至CH_3COOH(5ml)中,然后在注意放热反应的同时少量分批缓慢加入锌粉(200mg,2eq)后将混合物在室温下反应2小时。过滤反应物以除去锌粉并用乙酸乙酯洗涤。用饱和碳酸氢钠中和滤液,洗涤,减压蒸发除去溶剂的同时留下少量溶剂形成结晶。过滤所得固体,同时用乙酸乙酯和己烷(1:1,v/v)少量溶剂洗涤得到固体化合物1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(化学式3-15,0.45g,收率82%)。

[0472] ^1H NMR(DMSO,400MHz)δ7.04(d,J＝8.8Hz,2H),6.85(d,J＝8.8Hz,2H),6.57(s,1H),6.46(s,2H),4.63(m,3H),4.55(s,2H),3.62(m,1H),3.48(m,2H),2.80(m,2H),1.79(m,2H),1.42(m,2H)

[0473] 15.3.合成甲基(5-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-15)

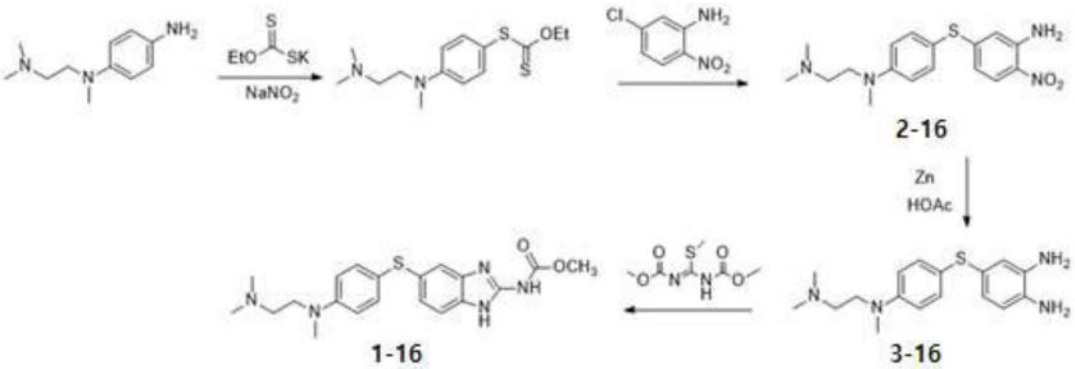
[0474] 向1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-醇(化学式3-15,0.10g,0.317mmol)的5%乙酸乙醇(4mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,200mg,0.97mmol),并加热混合物在90℃搅拌24小时。将反应物充分冷却并置于室温下形成固体,将其过滤并同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺味,干燥得到白色固体状甲基(5-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-15,0.11g,收率87%)。

[0475] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.57(m,2H),7.32(m,1H),7.29(s,1H),7.21(d,J＝8.8Hz,2H),7.03(m,1H),6.92(d,J＝8.8Hz,2H),4.64(s,1H),3.74(s,3H),3.65(m,1H),3.55(m,2H),2.90(m,2H),1.82(m,2H),1.45(m,2H)

[0476] 制备例16.合成化学式1-16

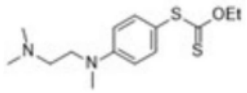
[0477] 下面的反应式16示出了化学式1-16的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0478] [反应式16]

[0479] 

[0480] 16.1.合成N1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(N1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)-N1,N2,N2-trimethylethane-1,2-diamine,化学式2-16)

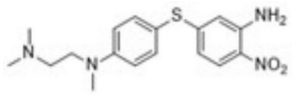
[0481] (1)合成S-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(S-(4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)phenyl)O-ethyl carbonodithioate)

[0482] 

[0483] 将1-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-N-甲基苯-1,4-二胺(1.1g,5.7mmol)溶解在水(15mL)和C-HCl(0.81mL)混合溶液中,将反应物在冰浴中冷却至0℃,并在保持温度的同时缓慢滴加至预先制备的硝酸钠(0.44g,6.38mmol)的水(4mL)溶液中并反应20分钟。将反应混合物调节至室温,然后向其中缓慢滴加预先制备的乙基黄原酸钾(1.33g,8.35mmol)的水(5ml)溶液并搅拌30分钟。此时,如果形成固体而难以搅拌,则将温度升至50℃或进一步添加水和C-HCl(14mL+0.75mL)混合溶液。完成反应后,用乙酸乙酯萃取,水洗,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和已烷(1:1,v/v)和乙酸乙酯和已烷(9:1,v/v)展开液分离,得到浅黄色固体状S-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.86g,收率51%)。

[0484] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ7.32(d,J=8.4Hz,2H),6.71(d,J=8.8Hz,2H),4.64(q,2H),3.52(t,2H),3.02(s,3H),2.50(t,2H),2.31(s,6H),1.36(t,3H)

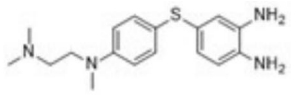
[0485] (2)合成N1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(N1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)-N1,N2,N2-trimethylethane-1,2-diamine,化学式2-16)

[0486] 

[0487] 将S-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)O-乙基二硫代碳酸酯(0.7g,2.35mmol)溶解至THF(23ml)、甲醇(39ml)、H_2O(7.8ml)混合溶液后,依次添加5-氯-2-硝基苯胺(0.406g,2.35mmol)和NaOH(0.375g,9.4mmol)并在90℃下反应过夜。完成反应后冷却至室温,减压蒸除溶剂,溶于乙酸乙酯溶剂,水洗。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和已烷(9:1,v/v)和乙酸乙酯和已烷(5:1,v/v)展开液分离后得到浅黄色固体状N1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(化学式2-16,0.68g,收率84%)。

[0488] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ7.858(d,J=9.2Hz,1H),7.449s,2H),7.34(d,J=8.4hz,2H),6.78(d,J=8.8Hz,2H),6.50(s,1H),6.25(d,J=8.8Hz,1H),3.46(m,2H),2.96(s,3H),2.39(m,2H),2.21(s,6H)

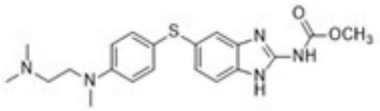
[0489] 16.2.合成4-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-16)

[0490] 

[0491] 将N1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(化学式2-16,0.3g,0.87mmol)溶解至CH_3COOH(5ml)中,然后在注意放热反应的同时少量分批缓慢加入锌粉(200mg,2eq)后将混合物在室温下反应1小时。过滤反应物以除去锌粉并用乙酸乙酯洗涤。用饱和碳酸氢钠中和滤液,洗涤,继续水洗后减压蒸发除去溶剂。采用硅胶柱层析法,依次注入作为展开液的乙酸乙酯和甲醇(5:1,v/v)和二氯甲烷和甲醇(9:1,v/v)进行分离得到浅黄色固体状4-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-16,0.25g,收率91%)。

[0492] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.30(d,J=8.8Hz,2H),6.66(m,5H),3.48(m,2H),3.29(s,4H),2.97(s,3H),2.51(m,2H),2.31(s,6H)

[0493] 16.3合成甲基(5-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-16)

[0494] 

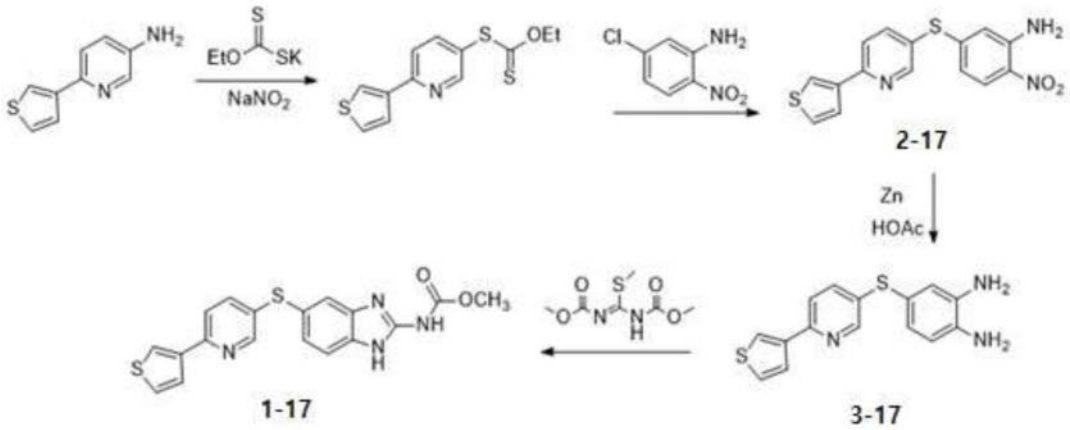
[0495] 向4-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-16,0.06g,0.18mmol)的5%乙酸乙醇(2mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.12g,0.58mmol),并加热混合物在90℃搅拌16小时并减压蒸发除去溶剂。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和甲醇(3:1,v/v)作为展开液分离反应产物得到浅灰色固体状甲基(5-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-16,0.045g,收率59%)。

[0496] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.57(m,1H),7.39(d,J=8.8Hz,2H),7.30(m,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.69(d,J=8.4Hz,2H),3.86(s,3H),3.48(m,2H),2.99(s,3H),2.49(m,2H),2.31(s,7H)

[0497] 制备例17.合成化学式1-17

[0498] 下面的反应式17示出了化学式1-17的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

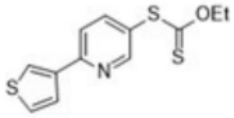
[0499] [反应式17]

[0500] 

[0501] 17.1.合成2-硝基-5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)thio)aniline,化学式2-17)

[0502] (1)合成O-乙基-S-(6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(O-ethyl S-(6-

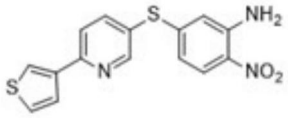
(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)carbonodithioate)

[0503] 

[0504] 将6-(噻吩-3-基)吡啶-3-胺(0.9g,5.1mmol)溶解在水(13mL)和C-HCl(0.75mL)混合溶液中,将反应物在冰浴中冷却至0℃,并在保持温度的同时缓慢滴加至硝酸钠(Sodium nitrate,0.40g,5.7mmol)和水(3mL)溶液中并反应20分钟。将反应混合物调节至室温,然后向其中缓慢滴加预先制备的乙基黄原酸钾(1.23g,5.97mmol)的水(5ml)溶液并搅拌30分钟。此时,如果形成固体而难以搅拌,则将温度升至50℃或添加水和C-HCl(14mL+0.75mL)混合溶液。完成反应后,用乙酸乙酯萃取,水洗,并使用硅胶层析法用乙酸乙酯和己烷(1:1,v/v)和乙酸乙酯和己烷(9:1,v/v)展开液分离后得到浅黄色固体状O-乙基-S-(6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.61g,收率42%)。

[0505] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.67(s,1H),8.02(s,1H),7.84(d,J=6.0Hz,1H),7.72(m,2H),7.45(m,1H),4.67(q,2H),1.38(t,3H)

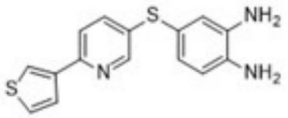
[0506] (2)合成2-硝基-5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(2-nitro-5-((6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)thio)aniline,化学式2-17)

[0507] 

[0508] 将O-乙基-S-(6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)二硫代碳酸酯(0.5g,1.78mmol)溶解至THF(18ml)、甲醇(30ml)和H_2O(6.0ml)的混合溶液中,依次加入5-氯-2-硝基苯胺(0.312g,1.79mmol)和NaOH(0.288g,7.2mmol),并将混合物在90℃反应过夜。完成反应后冷却至室温,减压蒸除溶剂后溶于乙酸乙酯溶剂,水洗。使用硅胶柱层析法利用乙酸乙酯和己烷(9:1,v/v)和乙酸乙酯和己烷(5:1,v/v)展开液分离后得到浅黄色固体状2-硝基-5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(化学式2-17,0.25g,收率43%)。

[0509] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ8.74(s,1H),8.0(d.J=8.8Hz,2H),7.88(d,J=6.4Hz,1H),7.72(d,J=6.8Hz,2H),7.48(s,1H),6.49(d,J=8.8Hz,1H),6.40(s,1H),6.09(s,2H),

[0510] 17.2.合成4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(4-((6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)thio)benzene-1,2-diamine,化学式3-17)

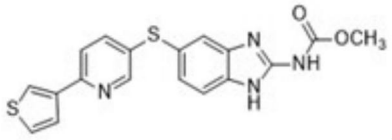
[0511] 

[0512] 将2-硝基-5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯胺(化学式2-17,0.22g,0.67mmol)溶解至CH_3COOH(3ml)中,然后在注意放热反应的同时少量分批缓慢加入锌粉(0.15g)后将混合物在室温下反应1小时。过滤反应物以除去锌粉并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用饱和碳酸氢钠水中和的同时洗涤,继续用水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤,并通过减压蒸发除去溶剂。使用硅胶柱层析法依次注入作为展开液的乙酸乙酯和己烷(5:1,v/v)和二氯甲烷和己烷(9:1,v/v)分离后得到浅黄色固体状4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-17,0.17g,收率85%)。

[0513] ^{1}H NMR(400MHz,CDCL3):δ8.50(s,1H),7.84(s,1H),7.62(d,J=5.2Hz,1H),7.48

(s,2H),7.39(m 1H),6.93(d,J=3.2Hz,1H),6.34(s,1H),6.27(d,J=2.8Hz,1H)

[0514] 17.3.合成甲基(5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-17)

[0515] 

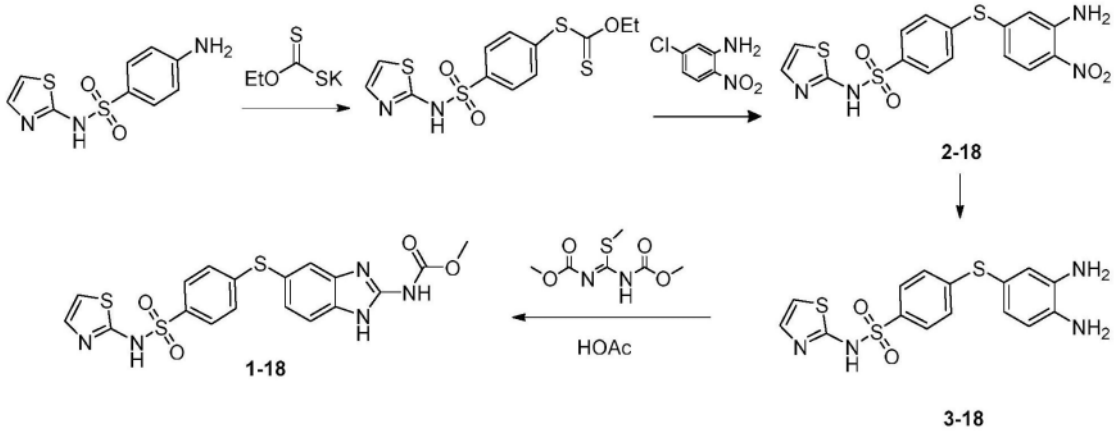
[0516] 将4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)苯-1,2-二胺(化学式3-17,0.06g,0.2mmol)溶解在5%乙酸乙醇溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.103g,0.50mmo),加热混合物在90℃搅拌20小时后减压蒸除溶剂。将反应物充分冷却以产生固体,将其过滤的同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH充分洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺味,干燥得到白色固体状甲基(5-((6-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-17,0.065g,收率78%)。

[0517] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.87(m,1H),11.82(m,1H),8.41(s,1H),8.14(s1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.09(s,1H),7.64(s,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.57(s,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),3.76(s.3H)

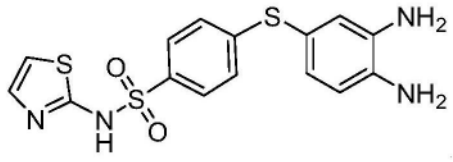
[0518] 制备例18.合成化学式1-18

[0519] 下面的反应式18示出了化学式1-18的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0520] [反应式18]

[0521] 

[0522] 18.1.合成4-((3,4-二氨基苯基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(4-((3,4-diaminophenyl)thio)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamide,化学式3-18)

[0523] 

[0524] 制备条件与制备例2.1和2.2相同,起始反应物使用磺胺噻唑(Sulfathiazole)而不是4-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]苯胺(4-[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]benzenamine)。

[0525] 4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(4-((3-amino-4-

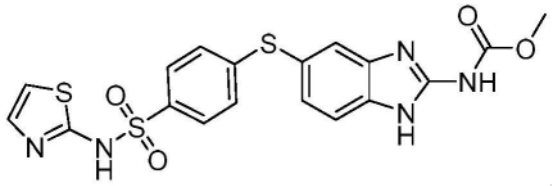
nitrophenyl)thio)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamide,化学式2-18)的NMR数据如下。

[0526] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.64(s,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.4Hz,2H),6.87(s,1H),6.58(s,1H),6.41(m,4H)

[0527] 4-((3,4-二氨基苯基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(化学式3-18)的NMR数据如下。

[0528] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.68(s,1H),7.72(d,J=8.8Hz,2H),7.11(m,3H),6.92(m,2H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),6.50(s,1H)

[0529] 18.2.合成甲基(5-((4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-18)

[0530] 

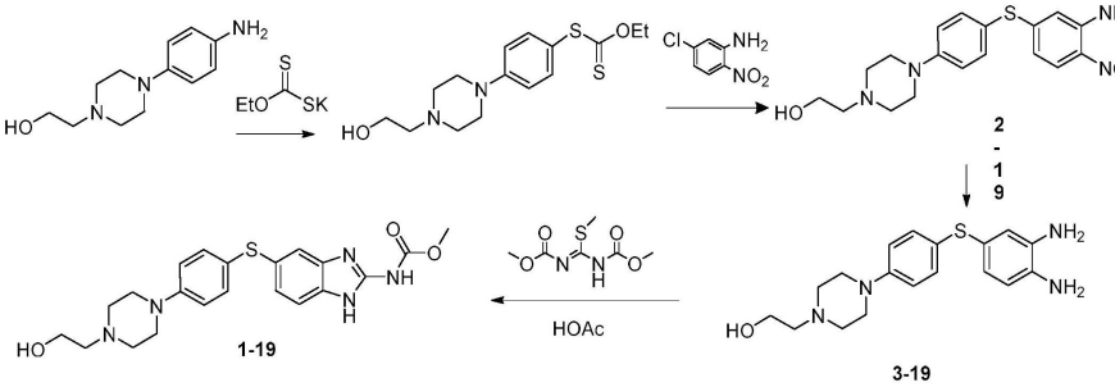
[0531] 向4-((3,4-二氨基苯基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(化学式3-18,0.12g,0.32mmol)的5%乙酸乙醇(4mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.210g,1.01mmol),并加热混合物在90℃搅拌4小时。将反应物充分冷却并置于室温下形成固体,将其过滤并同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺气味,干燥得到白色固体状甲基(5-((4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-18,0.110g,收率75%)。

[0532] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.70(m 1H),12.05(m,1H),11.56(m,1H),7.65(d,J=8.4Hz,2H),7.59(s,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.25(m,2H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),6.79(d,J=4.4Hz,1H),3.77(s,3H)

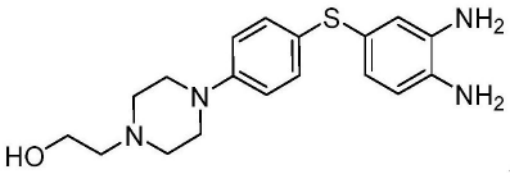
[0533] 制备例19.合成化学式1-19

[0534] 下面的反应式19示出了化学式1-19的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0535] [反应式19]

[0536] 

[0537] 19.1.合成2-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(2-(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol,化学式3-19)

[0538] 

[0539] 制备条件与制备例2.1和2.2相同,起始反应物使用2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2-(4-(4-Aminophenyl)piperazin-1-yl)ethanol)代替4-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]苯胺(4-[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]benzenamine)。

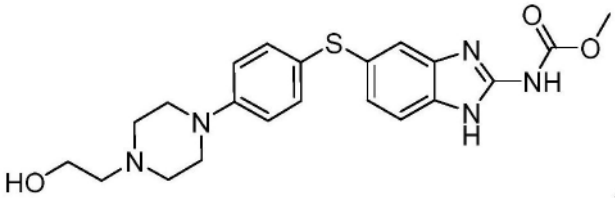
[0540] 2-(4-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(2-(4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol,化学式2-19)的NMR数据如下。

[0541] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.98(m,1H),7.45(d,J=9.6Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),6.44(m,1H),6.29(m,1H),6.02(s,2H),3.73(m,2H),3.35(m,4H),2.73(m,4H),2.86(m,2H)

[0542] 2-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的NMR数据如下。

[0543] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.04(d,J=8.4Hz,2H),6.85(d,J=8.4Hz,2H),6.569s,1H),6.46(s,2H),4.67(s,2H),4.58(s,2H),4.43(s,1H),3.51(s,2H),3.07(s,4H),2.51(m,4H),2.41(m,2H)

[0544] 19.2.合成甲基(5-((4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(methyl(5-((4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-19)

[0545] 

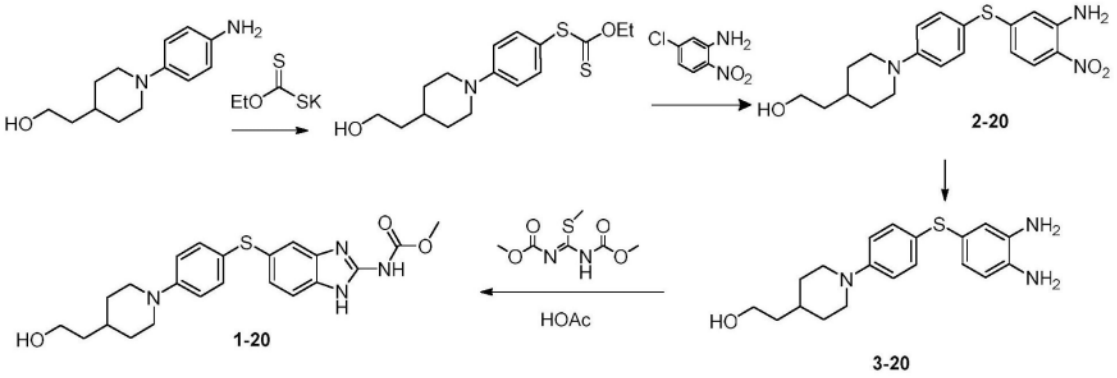
[0546] 向2-(4-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(化学式3-19,0.09g,0.260mmol)的5%乙酸乙醇(3mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.160g,0.78mmol),并加热混合物在90℃搅拌5小时。将反应物充分冷却并置于室温下形成固体,将其过滤并同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺气味,干燥得到白色固体状甲基2-(5-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸酯(methyl 2-(5-((4-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)acetate,化学式1-19,0.08g,收率72%)。

[0547] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(m,2H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),4.50(m,1H),3.74(s,3H),3.55(m,2H),3.15(m,4H),2.55(m,6H)

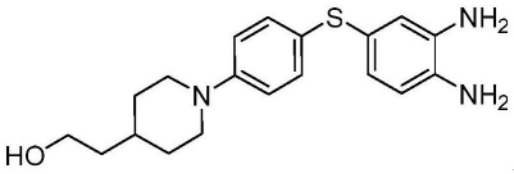
[0548] 制备例20.合成反应式1-20

[0549] 下面的反应式20示出了化学式1-20的硫代苯并咪唑衍生物的合成过程。

[0550] [反应式20]

[0551] 

[0552] 20.1.合成2-(1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(2-(1-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-yl)ethan-1-ol,化学式3-20)

[0553] 

[0554] 制备条件与制备例2.1和2.2相同,起始反应物使用2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(2-(1-(4-Aminophenyl)piperidin-4-yl)ethan-1-ol)代替4-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]苯胺(4-[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]benzenamine)。

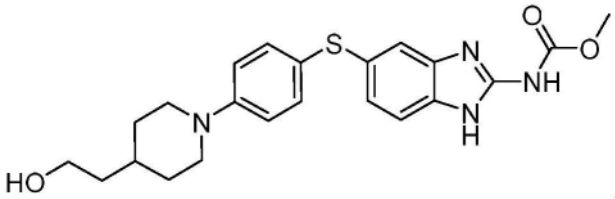
[0555] 2-(1-(4-((3-氨基-4-硝基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(2-(1-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-yl)ethan-1-ol,化学式2-20)的NMR数据如下。

[0556] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.864(d,J=9.2Hz,1H),7.45(s,2H),7.36(d,J=8.8Hz,2H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),6.52(s,1H),6.26(d,J=9.2Hz,1H),4.41(m,1H),3.83(d,J=12.8Hz,2H),3.48(m,2H),2.76(t,2H),1.76(d,J=12.8Hz,2H),1.60(m,1H),1.40(q,2H),1.22(m,2H)

[0557] 2-(1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-基)乙醇(2-(1-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperidin-4-yl)ethan-1-ol,化学式3-20)的NMR数据如下。

[0558] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.24(d,J=8.8Hz,2H),6.87(d,J=8.8Hz,2H),6.71(m,2H),6.65(d,J=8.0Hz,1H),3.76(s,2H),3.69(d,J=12.4Hz,2H),3.38(bs,4H),2.71(m,2H),1.84(d,J=12.8Hz,2H),1.40(m,3H),1.27(m,2H)

[0559] 20.2.合成甲基(5-((4-(4-(2-羟乙基)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-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate,化学式1-20)

[0560] 

[0561] 向2-(1-(4-((3,4-二氨基苯基)硫基)苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(化学式3-20,0.165g,0.45mmol))的5%乙酸乙醇(4mL)溶液中添加1,3-双(甲氧基羰基)-S-甲基异硫脲

(1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea,0.278g,1.35mmol),并加热混合物在90℃搅拌3小时。将反应物充分冷却并置于室温下形成固体,将其过滤并同时用MeOH洗涤。此时,用MeOH洗涤直至完全除去尿素残留的硫磺气味,干燥得到白色固体状甲基(5-((4-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)苯基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸酯(化学式1-20,0.152g,收率75%)。

[0562] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.71(m,2H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.27(s,1H),7.21(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,2H),4.39(m,1H),3.73(s,3H),3.70(m,2H),3.46(m,2H),2.66(m,2H),1.73(d,J=11.6Hz,2H),1.53(m,1H),1.38(m,2H),1.18(m,2H)

[0563] 实施例1.确认经硫代苯并咪唑衍生物处理的乳腺癌细胞株的细胞存活率

[0564] 实验中使用作为人三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)细胞株的MDA-MB-231(细胞接种数:1(M231)x 10^4细胞/孔(汇合度≧25%))和作为HER2阳性乳腺癌(HER2 positive breast cancer,HER2+BC)细胞株的JIMT-1(细胞接种数:1.2(JIMT)×10^4细胞/孔(汇合度≥25%))。

[0565] 将上述细胞株分别在含有10%胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)、链霉素-青霉素(streptomycin-penicillin,100U/mL)和二性霉素B(Fungizone,0.625μg/mL)的达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基(DMEM)中,以5% CO_2,37℃环境进行培养。

[0566] 利用化学式1-1至1-17的硫代苯并咪唑衍生物,分别以0、0.5、1和5μM的浓度处理所述人乳腺癌细胞株MDA-MB-231和JIMT-1达到72小时后,利用MTS检测法测量细胞存活率。MTS检测是将细胞附着于96孔板24小时后,用所述硫代苯并咪唑衍生物处理72小时,利用MTS(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑)显色4小时,然后使用Spectramax Plus384微孔板分析仪在490nm处测量吸光度。MDA-MB-231的结果如图1所示,JIMT-1的结果如图2所示。

[0567] 如图所示,证实化学式1-1至1-17的硫代苯并咪唑衍生物在人乳腺癌细胞株MDA-MB-231和JIMT-1中以浓度依赖性方式抑制细胞存活率。

[0568] 实施例2.确认经硫代苯并咪唑衍生物处理的乳腺癌细胞株的细胞存活率和IC_{50}值

[0569] 分别以0、0.01、0.05、0.1、0.25、0.5、1、5以及10μM的浓度的本发明的硫代苯并咪唑衍生物(化学式1-10、1-11和1-15)处理MDA-MB-231和JIMT-1细胞株后,确认了细胞存活率和相应的IC_{50}值。细胞株制备方法及实验方法与实施例1相同。结果如图3所示,确认到化学式1-10、1-11和1-15的硫代苯并咪唑衍生物具有0.15至0.35μM的低IC_{50}值。

[0570] 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。

[0571] 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。

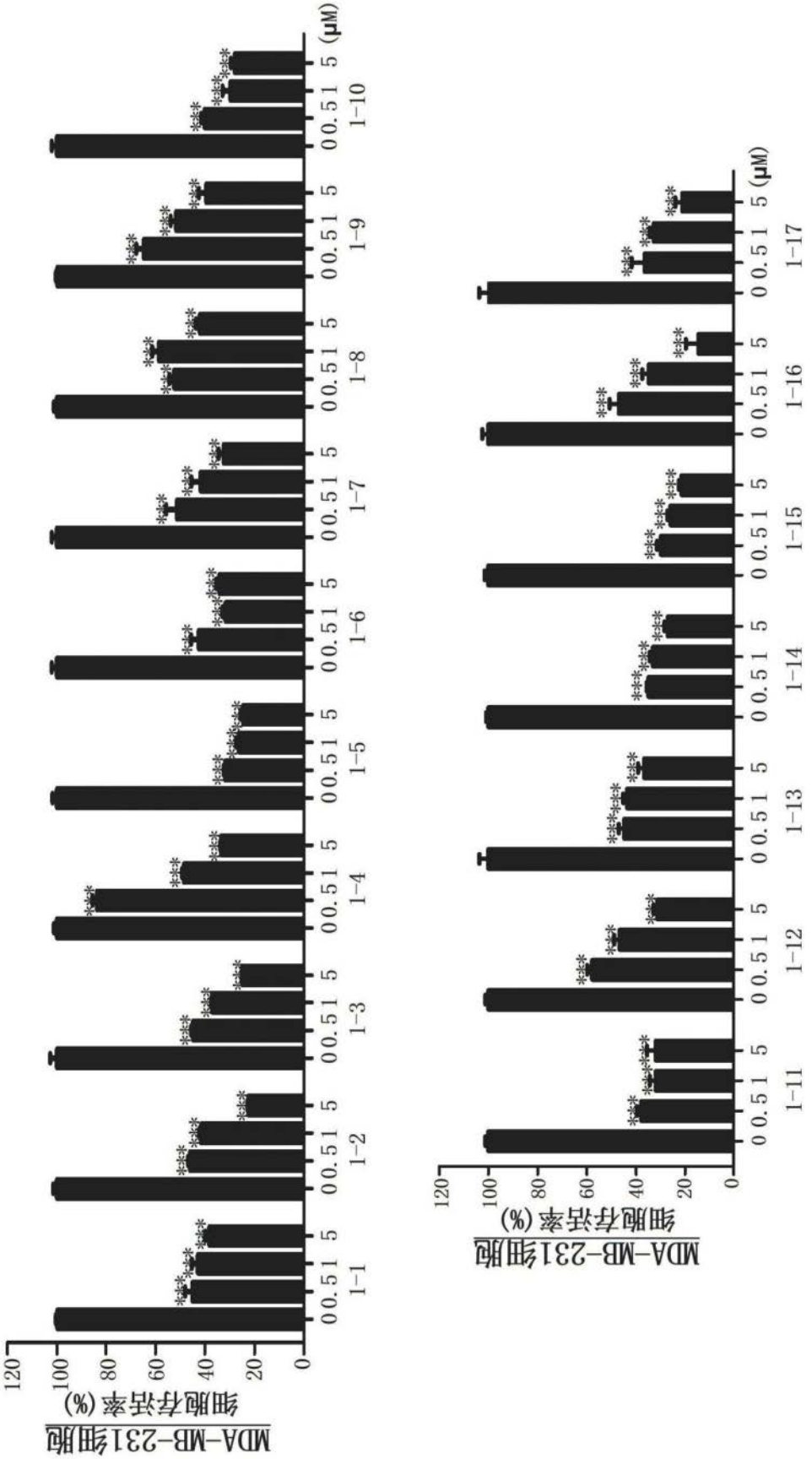

MDA-MB-231细胞
细胞存活率(%)
0
20
40
60
80
100
120
0 0.5 1 5 (μM)
1-1
1-2
1-3
1-4
1-5
1-6
1-7
1-8
1-9
1-10
1-11
1-12
1-13
1-14
1-15
1-16
1-17

图1

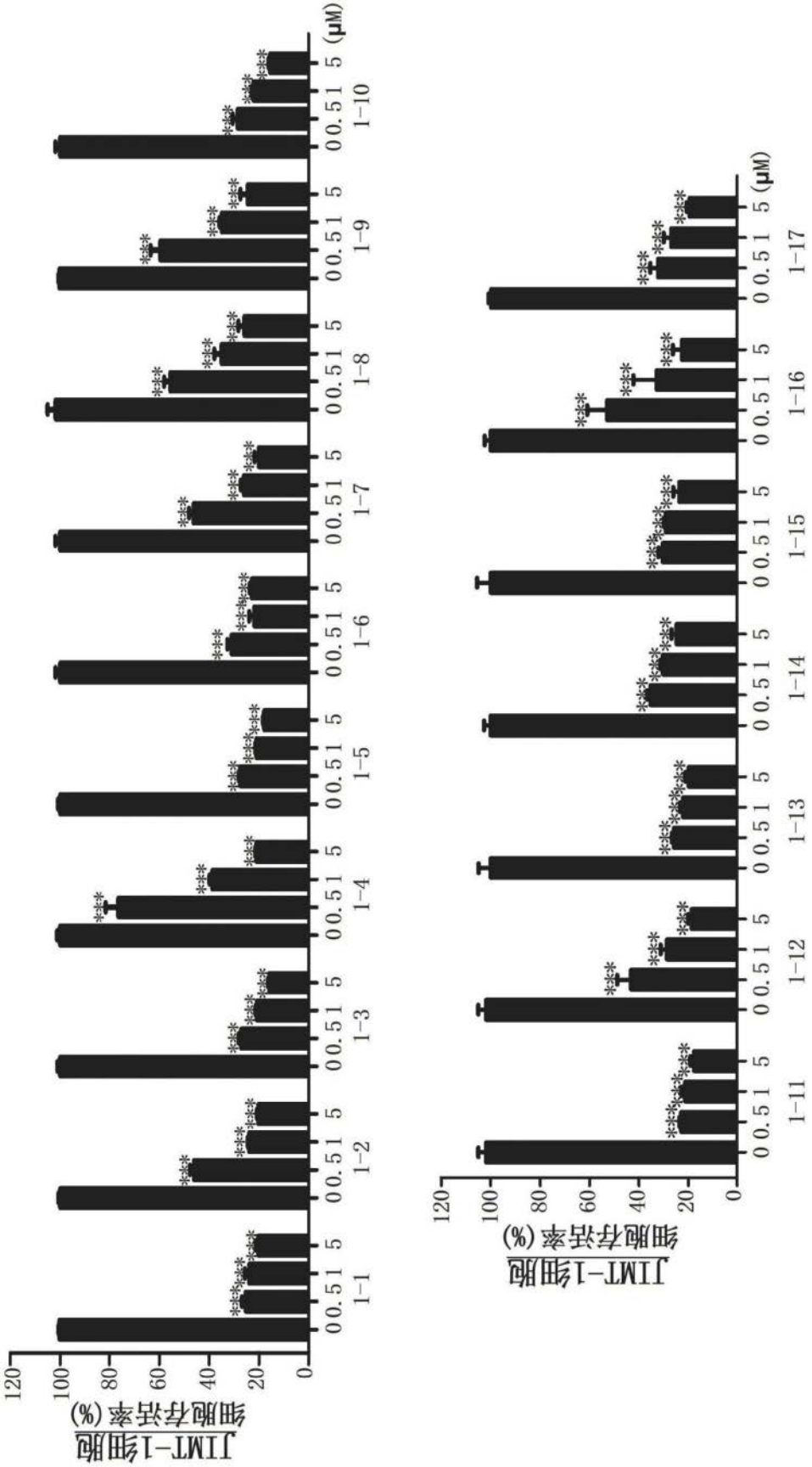

JIMT-1细胞
细胞存活率(%)
0
20
40
60
80
100
120
0 0.5 1 5 (μM)
1-1
1-2
1-3
1-4
1-5
1-6
1-7
1-8
1-9
1-10
1-11
1-12
1-13
1-14
1-15
1-16
1-17

图2

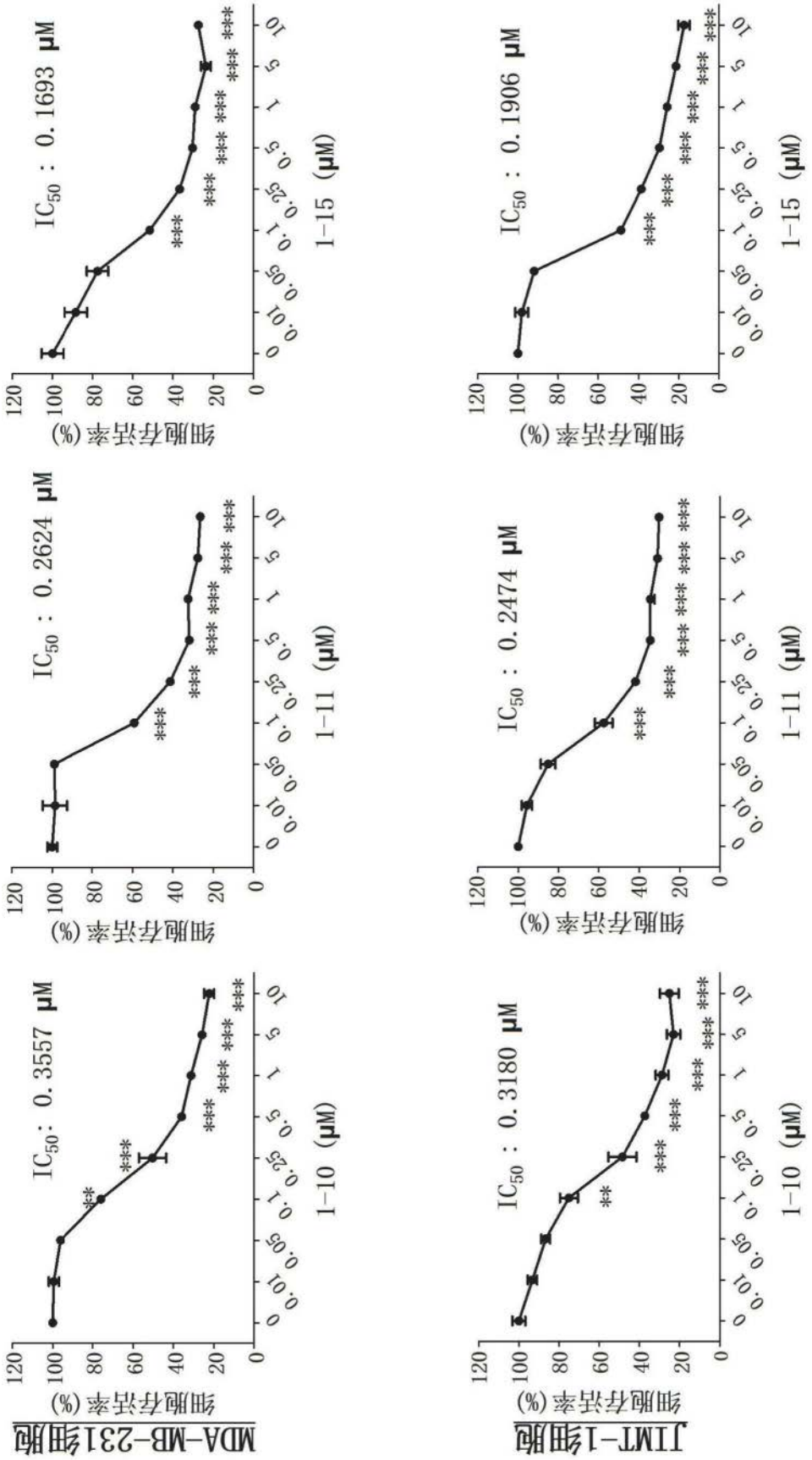

MDA-MB-231细胞
JIMT-1细胞
细胞存活率(%)
IC50 : 0.3557 μM
IC50 : 0.3180 μM
IC50 : 0.2624 μM
IC50 : 0.2474 μM
IC50 : 0.1693 μM
IC50 : 0.1906 μM
1-10 (μM)
1-11 (μM)
1-15 (μM)

图3