

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827984.0

C07D285/135

C07D417/04

C07D285/14

A61K 31/433

A61K 31/4439

A61K 31/497

A61K 31/5377

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617864A

[22] 申请日 2002.12.11 [21] 申请号 02827984.0

[30] 优先权

[32] 2001.12.11 [33] JP [31] 377456/2001

[32] 2002.8.16 [33] JP [31] 237399/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2002/012961 2002.12.11

[87] 国际公布 WO2003/051854 日 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.10

[71] 申请人 协和发酵工业株式会社

地址 日本东京都

共同申请人 富士胶片株式会社

[72] 发明人 村形力 加藤一彦 太田义久

中井龙一郎 山下顺范 高桥健

仲野智久 井野洋二

[74] 专利代理机构 北京北新智诚知识产权代理有限公司

代理人 程凤儒

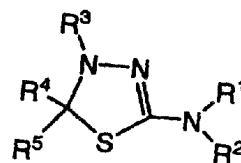
A61P 35/00

权利要求书 9 页 说明书 100 页

[54] 发明名称 噻二唑啉衍生物

[57] 摘要

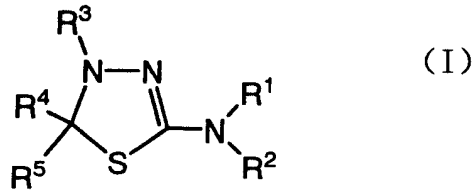
(式中, R<sup>1</sup>和 R<sup>4</sup>相同或不同, 表示氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级炔基、取代或未取代的低级烯基等、R<sup>5</sup>表示取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基等, R<sup>2</sup>表示 -C(=W)R<sup>6</sup>等, R<sup>3</sup>表示氢原子或 -C(=W<sup>A</sup>)R<sup>6A</sup>等) 提供由上述通式表示的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 含有由如下通式 (I) 表示的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂,



<式中,

R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基;

R<sup>2</sup> 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、

- C(=W)R<sup>6</sup>

[式中,

W 表示氧原子或硫原子;

R<sup>6</sup> 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、

- NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

(式中,

R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基, 或者

R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基)、

- OR<sup>9</sup>

(式中,

R<sup>9</sup> 表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的芳基), 或者

- SR<sup>10</sup>,

(式中,

$R^{10}$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的芳基) ]、

-  $NR^{11}R^{12}$

{式中,

$R^{11}$  和  $R^{12}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基, 或者

-  $C(=O)R^{13}$  [式中,

$R^{13}$  表示

取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、

-  $NR^{7A}R^{8A}$  (式中  $R^{7A}$  和  $R^{8A}$  各与前面的  $R^7$  和  $R^8$  具有同样的意义), 或者

-  $OR^{9A}$  (式中  $R^{9A}$  和前面的  $R^9$  具有同样的意义) ]} 或者

-  $SO_2R^{14}$  (式中,

$R^{14}$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂环基)

或者  $R^1$  和  $R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基、

$R^5$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基, 或者

$R^4$  和  $R^5$  一起表示 -  $(CR^{28}R^{29})_{m1} - Q - (CR^{28A}R^{29A})_{m2} -$

{式中,

Q 表示单键、取代的或未取代的亚苯基或亚环烷基,

$m1$  和  $m2$  相同或不同, 表示 0~4 的整数, 但  $m1$  和  $m2$  不能同时为 0,

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$  和  $R^{29A}$  相同或不同

表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、

-  $OR^{30}$  [式中,  $R^{30}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、

-  $CONR^{31}R^{32}$  (式中  $R^{31}$  和  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基)、

-  $SO_2NR^{33}R^{34}$  (式中  $R^{33}$  和  $R^{34}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) 或

-  $COR^{35}$  (式中  $R^{35}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) ]

- NR<sup>36</sup>R<sup>37</sup> [式中,

R<sup>36</sup> 和 R<sup>37</sup> 相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、

- COR<sup>38</sup> (式中 R<sup>38</sup> 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的低级烷氧基、取代的或未取代的芳氧基、氨基、取代的或未取代的低级烷基氨基、取代的或未取代的二低级烷基氨基或取代的或未取代的芳基氨基) 或

- SO<sub>2</sub>R<sup>39</sup> (式中 R<sup>39</sup> 表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) ] 或者

- CO<sub>2</sub>R<sup>40</sup> (式中,

R<sup>40</sup> 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基或取代的或未取代的芳基)

当 m<sub>1</sub> 或 m<sub>2</sub> 是 2 以上的整数时, R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>28A</sup> 和 R<sup>29A</sup> 可以分别相同或不同, 也可以与相邻的两个碳原子结合的各个 R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>28A</sup> 和 R<sup>29A</sup> 一起形成键),

R<sup>3</sup> 表示氢原子或 - C(=W<sup>A</sup>)R<sup>6A</sup> (式中, W<sup>A</sup> 和 R<sup>6A</sup> 分别与前面的 W 和 R<sup>6</sup> 具有同样的意义) )>。

2. 如权利要求 1 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>4</sup> 表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基, R<sup>5</sup> 表示取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基, 或者 R<sup>4</sup> 与 R<sup>5</sup> 一起表示 - (CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m<sub>1</sub></sub> - Q - (CR<sup>28A</sup>R<sup>29A</sup>)<sub>m<sub>2</sub></sub> - 。

3. 如权利要求 1 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>5</sup> 是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

4. 如权利要求 1 或 2 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>5</sup> 是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基。

5. 如权利要求 1 或 2 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>5</sup> 是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的噻嗯基。

6. 如权利要求 1~5 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>4</sup> 是取代的或未取代的低级烷基。

7. 如权利要求 1 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起表示 - (CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m<sub>1</sub></sub> - Q - (CR<sup>28A</sup>R<sup>29A</sup>)<sub>m<sub>2</sub></sub> - 。

8. 如权利要求 1 中所述的抗肿瘤剂, 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起表示 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m<sub>1</sub></sub> - Q - (CH<sub>2</sub>)<sub>m<sub>2</sub></sub> - 。

9. 如权利要求 7 或 8 中所述的抗肿瘤剂, 其中 Q 是取代的或未取代的亚苯基。

10. 如权利要求 1~9 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  是氢原子或取代的或未取代的低级烷基。

11. 如权利要求 1~9 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  是氢原子。

12. 如权利要求 1~11 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^2$  是  $-C(=W)R^6$ 。

13. 如权利要求 12 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^6$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

14. 如权利要求 12 或 13 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $W$  是氧原子。

15. 如权利要求 1~9 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基。

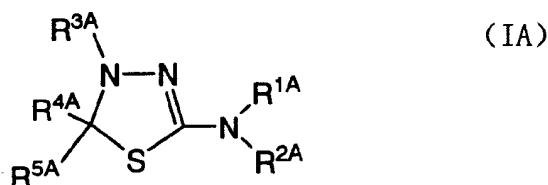
16. 如权利要求 1~15 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^3$  是  $-C(=W^A)R^{6A}$ 。

17. 如权利要求 16 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^{6A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

18. 如权利要求 16 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^{6A}$  是低级烷基。

19. 如权利要求 16~18 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $W^A$  是氧原子。

20. 如通式 (IA) 表示的噻二唑啉衍生物或其可药用盐:



{式中,

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  分别与上述  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  具有同样的意义, 但是  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是同样的, 是  $-CONHR^{8B}$  (式中  $R^{8B}$  表示取代的或未取代的低级烷基或取代的或未取代的芳基) 而且

(i) 当  $R^{4A}$  是氢原子时, 或

(ii) 当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为取代的或未取代的低级烷基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个就是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的低级炔基或取代的或未取代的低级烯基,

[但是

(a) 当  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是氢原子, 而且  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基、4-硝基苯基、4-氨基苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基或 4-甲氧基-3-硝基苯基;

(b) 当  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  是氢原子,  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是甲基、乙基、苯基、4-甲氧基苯基、2-萘磺酰基甲基、4-溴苯磺酰基甲基或 4-氯苯磺酰基甲基;

(ii) 而且  $R^{4A}$  是氢原子时,

$R^{5A}$  不是苯基、4-硝基苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-二甲基氨基苯基或吡啶基;

(c) 当  $R^{1A}$  是氢原子,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是甲基、乙基、丙基、丁基、己基、戊基、苯基、苄基、乙酰基甲基、叔丁氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、4-溴苯磺酰基甲基、4-溴苯磺酰基乙基、4-氯苯磺酰基甲基、3,4-二氯苯磺酰基甲基、3,4-二氯苯磺酰基乙基、3,4-二甲基苯磺酰基甲基、苯磺酰基甲基、4-甲基苯磺酰基甲基、4-甲基苯磺酰基乙基、4-(乙酰基氨基)苯磺酰基乙基、二(4-溴苯基磺酰基)-2-苯基乙基、2-(4-甲基苯磺基)-2-苯基乙基、2-萘磺酰基乙基、2-萘磺酰基甲基、苯乙基、3-苯甲酰氧基苯基、2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基、2-呋喃基、5-硝基-2-呋喃基、5-甲基-2-呋喃基、2-噁嗪基、5-氯-2-噁嗪基、3-乙酰氧基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-氟苯基、3-乙酰基氨基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-乙基苯基、4-甲基苯基、4-溴苯基、4-壬氧基苯基、4-苯基苯基、3,4-二甲氧基苯基、1,3-苯并二噁唑-5-基、4-(苯并咪唑-2-基氨基)苯基、4-(1-甲基苯并咪唑-2-基氨基)苯基、3-吡啶基、2-萘基、2-乙酰基氨基-4-乙酰基-1,3,4-噁二唑啉-5-基或 4-乙酰基氨基苯磺酰基甲基;

(ii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为苯基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-硝基苯基、乙氧羰基甲基、异丁基、仲丁基、正丁基或乙酰基氨基甲基;

(iii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为 2-乙酰氧基苯基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 2-苯基乙烯基;

(iv) 而且当  $R^{4A}$  是氢原子或 4-甲氧基苯基时,

$R^{5A}$  不是 4-甲氧基苯基;

(v) 而且当  $R^{4A}$  是氢原子时,

$R^{5A}$  不是苯基、4-硝基苯基、4-氯苯基、4-二甲基氨基苯基或吡啶基;

(vi) 而且当  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$  (式中  $m1$ 、 $m2$  和  $Q$

分别具有如上所述相同的意义) 时,

Q 是单键, 而且  $m_1$  和  $m_2$  之和不是 5;

(vii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为 1, 2, 3-三乙酰氧基丙基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 3, 4-二氢-3-氧代-2-噻唞啉基;

(viii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为乙基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是乙基;

(d) 当  $R^{1A}$  和  $R^{4A}$  是氢原子, 而且

(i)  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  同样都是丙酰基或苯甲酰基时, 或者

(ii)  $R^{2A}$  是丙酰基,  $R^{3A}$  是乙酰基时,

$R^{5A}$  不是苯基;

(e) 当  $R^{1A}$  和  $R^{3A}$  是氢原子,

$R^{2A}$  是乙酰基, 而且

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基或 3, 4-二氯苯磺酰基乙基;

(f) 当  $R^{1A}$  是苯基,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 4-乙酰氧基-6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-3-基或 2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基;

(ii) 而且  $R^{4A}$  是苯基时,

$R^{5A}$  不是苯基;

(g) 当  $R^{1A}$  是甲基,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且  $R^{4A}$  是氢原子时,

$R^{5A}$  不是苯基;

(ii) 而且  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是乙氧羰基乙基或乙氧羰基丙基;

(h) 当  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{4A}$  是甲基, 而且  $R^{5A}$  是吡啶基时,

$R^{3A}$  不是  $-COR^C$  (式中  $R^C$  表示甲基、氯甲基、甲氧基、乙氧羰基甲基或乙氧羰基乙烯基);

(j) 当  $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的一个为氢原子,

$R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的另外一个为乙基, 而且

$R^{3A}$  是氢原子或乙酰基时,

$R^{4A}$  和  $R^{5A}$  不能同时为甲基;

(k) 当  $R^{1A}$  是 4-氯苯基,

- $R^{2A}$  是氢原子, 而且  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是(1-甲基苯并咪唑-2-基氨基)苯基, 而且  
 $R^{3A}$  不是乙酰基;
- (m) 当  $R^{1A}$  是苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基或 4-甲氧基苯基,  
 $R^{2A}$  是氢原子, 而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  是甲基时,  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、4-氯苯氧基乙酰基、2-氯苯氧基乙酰基、3-甲基苯氧基乙酰基或苯基氨基羰基;
- (n) 当  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基,  
(i) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个为 1H-苯并三唑-1-基甲基时,  
 $R^{1A}$  不是环己基、苄基、苯基、2-甲基苯基或 4-甲氧基苯基,  
(ii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个为 2-甲基苯并咪唑-1-基甲基或 2-乙基苯并咪唑-1-基甲基时,  
 $R^{1A}$  不是环己基、苯基或 4-溴苯基;
- (o) 当  $R^{1A}$  是氢原子,  
 $R^{2A}$  是乙酰基, 而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  是甲基时,  
 $R^{3A}$  不是苯甲酰基;
- (p) 当  $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的一个为氢原子,  
 $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的另外一个为甲基, 而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  都是甲基或乙基时,  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、3-硝基苯甲酰基、2-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、2-三氟甲基苯甲酰基或 3-三氟甲基苯甲酰基;
- (q) 当  $R^{1A}$  是甲基,  
 $R^{2A}$  是甲基氨基羰基, 而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  都是甲基或乙基时,  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、2-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、2-三氟甲基苯甲酰基、3-三氟甲基苯甲酰基或 4-三氟甲基苯甲酰基}}。

21. 如权利要求 20 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{4A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基,  $R^{5A}$  是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳

基, 或者  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$  (式中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$ 、 $R^{29A}$ 、 $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  分别与前面具有相同的意义)。

22. 如权利要求 20 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基。

23. 如权利要求 20 或 21 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基。

24. 如权利要求 20 或 21 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的噻嗯基。

25. 如权利要求 20~24 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{4A}$  是取代的或未取代的低级烷基。

26. 如权利要求 20~24 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{4A}$  是取代的低级烷基。

27. 如权利要求 20 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$  (式中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$ 、 $R^{29A}$ 、 $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  都与前面具有同样的意义)。

28. 如权利要求 20 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$  (式中  $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  都具有和前面同样的意义)。

29. 如权利要求 27 或 28 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $Q$  是取代的或未取代的亚苯基。

30. 如权利要求 20~29 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{1A}$  是氢原子或取代的或未取代的低级烷基。

31. 如权利要求 20~29 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{1A}$  是氢原子。

32. 如权利要求 20~31 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{2A}$  是  $-C(=W)R^6$  (式中  $W$  和  $R^6$  分别与前面的具有同样的意义)。

33. 如权利要求 32 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^6$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

34. 如权利要求 32 或 33 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $W$  是氧原子。

35. 如权利要求 20~29 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基。

36. 如权利要求 20~35 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{3A}$  是  $-C(=W^A)R^{6A}$  (式中  $W^A$  和  $R^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义)。

37. 如权利要求 36 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{6A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

38. 如权利要求 36 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $R^{6A}$  是低级烷基。

39. 如权利要求 36~38 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐, 其中  $W^A$  是氧原子。

40. 含有如权利要求 20~39 中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的药物。

41. 含有如权利要求 20~39 中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂。

42. 如权利要求 20~39 中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐在制造抗肿瘤剂中的应用。

43. 恶性肿瘤的治疗方法, 其特征在于, 给予有效量的如权利要求 20~39 中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐。

## 噻二唑啉衍生物

技术领域

本发明涉及含有噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂以及可用于治疗肿瘤的噻二唑啉衍生物或其可药用盐。

背景技术

在癌的化学疗法中，使用了紫杉烷、长春花碱等各种微血管作用剂、异构酶抑制剂、烷基化剂等抗癌剂。这些药物具有骨髓毒性或神经障碍等副作用或者出现耐药性等问题。经常需要改善这些问题的新型抗癌剂。

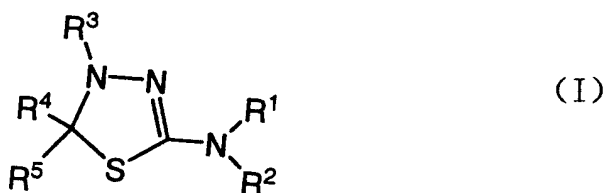
已知噻二唑啉衍生物具有复制因子生长抑制剂 6 (STAT6) 活化抑制活性或整合素拮抗剂作用、防治和杀害有害生物的作用(特开 2000-229, 959、WO 01/56, 994、US-6, 235, 762)。还已知其具有抗菌活性、抑制 ACE 活性等[J. Bangladesh Chem. Soc., 第 5 卷, 127 页 (1992 年)、WO 93/22, 311、特开昭 62-53, 976]。

发明的内容

本发明的目的是提供用于治疗人类恶性肿瘤，比如乳腺癌、胃癌、卵巢癌、直肠癌、肺癌、脑癌、喉癌、血液系统癌、包括膀胱癌和前列腺癌的泌尿生殖系统癌、肾癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、子宫癌等的噻二唑啉衍生物及其可药用盐。本发明的另一个目的是提供含有噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成份的抗肿瘤药物。

本发明涉及如下的 (1) ~ (43)。

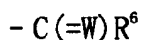
(1) 含有由如下通式 (I) 表示的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂，



〈式中，

R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 相同或不同，表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基；

$R^2$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、



[式中,

W 表示氧原子或硫原子;

$R^6$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、



(式中,

$R^7$  和  $R^8$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基, 或者

$R^7$  和  $R^8$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基)、



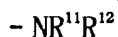
(式中,

$R^9$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的芳基), 或者



(式中,

$R^{10}$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的芳基) ]、



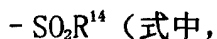
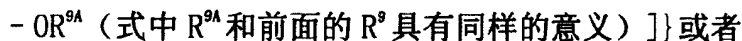
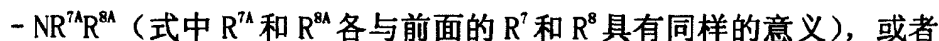
{式中,

$R^{11}$  和  $R^{12}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基, 或者



$R^{13}$  表示

取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、



$R^{14}$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、取代的

或未取代的芳基和取代的或未取代的杂环基)

或者  $R^1R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基、

$R^5$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基, 或者

$R^4$  和  $R^5$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{m_1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m_2}-$

{式中,

Q 表示单键、取代的或未取代的亚苯基或亚环烷基,

$m_1$ 和 $m_2$ 相同或不同, 表示 0~4 的整数, 但 $m_1$ 和 $m_2$ 不能同时为 0,

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$ 和 $R^{29A}$ 相同或不同

表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、

-  $OR^{30}$  [式中,  $R^{30}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烯基、

-  $CONR^{31}R^{32}$  (式中  $R^{31}$  和  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基)、

-  $SO_2NR^{33}R^{34}$  (式中  $R^{33}$  和  $R^{34}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) 或

-  $COR^{35}$  (式中  $R^{35}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) ]

-  $NR^{36}R^{37}$  [式中,

$R^{36}$  和  $R^{37}$  相同或不同, 表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、

-  $COR^{38}$  (式中  $R^{38}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的低级烷氧基、取代的或未取代的芳氧基、氨基、取代的或未取代的低级烷基氨基、取代的或未取代的二低级烷基氨基或取代的或未取代的芳基氨基) 或

-  $SO_2R^{39}$  (式中  $R^{39}$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基) ]或者

-  $CO_2R^{40}$  (式中,

$R^{40}$  表示氢原子、取代的或未取代的低级烷基或取代的或未取代的芳基)

当  $m_1$  或  $m_2$  是 2 以上的整数时,  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$  和  $R^{29A}$  可以分别相同或不同, 也可以与相邻的两个碳原子结合的各个  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$  和  $R^{29A}$  一起形成键},

$R^3$  表示氢原子或  $-C(=W^A)R^{6A}$  (式中,  $W^A$  和  $R^{6A}$  分别与前面的 W 和  $R^6$  具有同样的意义) >。

(2) 如上(1)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^4$  表示取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基,  $R^5$  表示取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基, 或者  $R^4$  与  $R^5$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{n1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{n2}-$ 。

(3) 如上述(1)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^5$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

(4) 如上述(1)或(2)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^5$  是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基。

(5) 如上述(1)或(2)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^5$  是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的噻嗯基(チエニル)。

(6) 如上述(1)~(5)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^4$  是取代的或未取代的低级烷基。

(7) 如上述(1)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^4$  和  $R^5$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{n1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{n2}-$ 。

(8) 如上述(1)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^4$  和  $R^5$  一起表示  $-(CH_2)_{n1}-Q-(CH_2)_{n2}-$ 。

(9) 如上(7)或(8)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $Q$  是取代的或未取代的亚苯基。

(10) 如上述(1)~(9)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  是氢原子或取代的或未取代的低级烷基。

(11) 如上述(1)~(9)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  是氢原子。

(12) 如上述(1)~(11)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^2$  是  $-C(=W)R^6$ 。

(13) 如上述(12)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^6$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

(14) 如上述(12)或(13)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $W$  是氧原子。

(15) 如上述(1)~(9)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基。

(16) 如上述(1)~(15)中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^3$  是  $-C(=W^A)R^{6A}$ 。

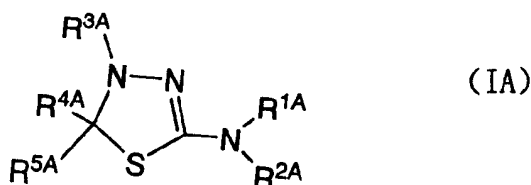
(17) 如上述(16)中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^{6A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的

环烷基。

(18) 如上述 (16) 中所述的抗肿瘤剂, 其中  $R^{6A}$  是低级烷基。

(19) 如上述 (16) ~ (18) 中任何一项中所述的抗肿瘤剂, 其中  $W^A$  是氧原子。

(20) 如通式 (IA) 表示的噻二唑啉衍生物或其可药用盐:



{式中,

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  分别与上述  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  具有同样的意义, 但是  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是同样的, 是  $-CONHR^{8B}$  (式中  $R^{8B}$  表示取代的或未取代的低级烷基或取代的或未取代的芳基) 而且

(i) 当  $R^{4A}$  是氢原子时, 或

(ii) 当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个取代的或未取代的低级烷基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个就是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的低级炔基或取代的或未取代的低级烯基,

[但是

(a) 当  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是氢原子, 而且  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基、4-硝基苯基、4-氨基苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基或 4-甲氧基-3-硝基苯基;

(b) 当  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  是氢原子,  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  中的一个甲基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是甲基、乙基、苯基、4-甲氧基苯基、2-萘磺酰基甲基、4-溴苯磺酰基甲基或 4-氯苯磺酰基甲基;

(ii) 而且  $R^{4A}$  是氢原子时,

$R^{5A}$  不是苯基、4-硝基苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-二甲基氨基苯基或吡啶基;

(c) 当  $R^{1A}$  是氢原子,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,

(i) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个甲基时,  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是甲基、

乙基、丙基、丁基、己基、戊基、苯基、苄基、乙酰基甲基、叔丁氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、4-溴苯磺酰基甲基、4-溴苯磺酰基乙基、4-氯苯磺酰基甲基、3,4-二氯苯磺酰基甲基、3,4-二氯苯磺酰基乙基、3,4-二甲基苯磺酰基甲基、苯磺酰基甲基、4-甲基苯磺酰基甲基、4-甲基苯磺酰基乙基、4-(乙酰基氨基)苯磺酰基乙基、4-溴苯磺酰基乙基、2-(4-甲基苯磺酰基)-2-苯基乙基、2-(4-甲基苯磺基)-2-苯基乙基、2-萘磺酰基乙基、2-萘磺酰基甲基、苄基、3-苯甲酰氧基苯基、2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基、2-呋喃基、5-硝基-2-呋喃基、5-甲基-2-呋喃基、2-噻吩基(チエニル)、5-氯-2-噻吩基、3-乙酰氧基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-氟苯基、3-乙酰基氨基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-乙基苯基、4-甲基苯基、4-溴苯基、4-壬氧基苯基、4-苯基苯基、3,4-二甲氧基苯基、1,3-苯并二噁唑-5-基、4-(苯并咪唑-2-基氨基)苯基、4-(1-甲基苯并咪唑-2-基氨基)苯基、3-吡啶基、2-萘基、2-乙酰基氨基-4-乙酰基-1,3,4-噻二唑啉-5-基或4-乙酰基氨基苯磺酰基甲基;

(ii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为苯基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-硝基苯基、乙氧羰基甲基、异丁基、仲丁基、正丁基或乙酰基氨基甲基;

(iii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为 2-乙酰氧基苯基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 2-苯基乙基;

(iv) 而且当  $R^{4A}$  为氢原子或 4-甲氧基苯基时,

$R^{5A}$  不是 4-甲氧基苯基;

(v) 而且当  $R^{4A}$  为氢原子时,

$R^{5A}$  不是苯基、4-硝基苯基、4-氯苯基、4-二甲基氨基苯基或吡啶基;

(vi) 而且当  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$  (式中  $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  分别具有如上所述相同的意义) 时,

$Q$  是单键, 而且  $m1$  和  $m2$  之和不是 5;

(vii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为 1,2,3-三乙酰氧基丙基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 3,4-二氢-3-氧代-2-噻啉基;

(viii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为乙基时,

$R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是乙基;

(d) 当  $R^{1A}$  和  $R^{4A}$  为氢原子, 而且

(i)  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  同样都是丙酰基或苯甲酰基时, 或者

(ii)  $R^{2A}$  为丙酰基,  $R^{3A}$  为乙酰基时,

$R^{5A}$  不是苯基;

- (e) 当  $R^{1A}$  和  $R^{3A}$  是氢原子,  
 $R^{2A}$  是乙酰基, 而且  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是苯基或 3,4-二氯苯磺酰基乙基;
- (f) 当  $R^{1A}$  是苯基,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基, 而且  
(i)  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 4-乙酰氧基-6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-3-基  
或 2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基;  
(ii)  $R^{4A}$  是苯基时,  
 $R^{5A}$  不是苯基;
- (g) 当  $R^{1A}$  是甲基,  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基, 而且  
(i)  $R^{4A}$  是氢原子时,  
 $R^{5A}$  不是苯基;  
(ii)  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是乙氧羰基乙基或乙氧羰基丙基;
- (h) 当  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{4A}$  是甲基, 而且  $R^{5A}$  是吡啶基时,  
 $R^{3A}$  不是  $-COR^C$  (式中  $R^C$  表示甲基、氯甲基、甲氧基、乙氧羰基甲基或乙氧羰基乙烯基);
- (j) 当  $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的一个为氢原子,  
 $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的另外一个为乙基, 而且  
 $R^{3A}$  是氢原子或乙酰基时,  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  不能同时为甲基;
- (k) 当  $R^{1A}$  是 4-氯苯基,  
 $R^{2A}$  是氢原子, 而且  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基时,  
 $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个不是 (1-甲基苯并咪唑-2-基氨基) 苯基, 而且  
 $R^{3A}$  不是乙酰基;
- (m) 当  $R^{1A}$  是苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基或 4-甲氧基苯基,  
 $R^{2A}$  是氢原子, 而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  是甲基时,  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、4-氯苯氧基乙酰基、2-氯苯氧基乙酰基、3-甲基苯氧基乙酰基或苯基氨基羰基;
- (n) 当  $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  是乙酰基,

- $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的一个为甲基，
- (i) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个为 1H-苯并三唑-1-基甲基时，  
 $R^{1A}$  不是环己基、苄基、苯基、2-甲基苯基或 4-甲氧基苯基，
- (ii) 而且当  $R^{4A}$  或  $R^{5A}$  中的另外一个为 2-甲基苯并咪唑-1-基甲基或 2-乙基苯并咪唑-1-基甲基时，  
 $R^{1A}$  不是环己基、苯基或 4-溴苯基；
- (o) 当  $R^{1A}$  为氢原子，  
 $R^{2A}$  为乙酰基，而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  为甲基时，  
 $R^{3A}$  不是苯甲酰基；
- (p) 当  $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的一个为氢原子，  
 $R^{1A}$  或  $R^{2A}$  中的另外一个为甲基，而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  都是甲基或乙基时，  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基（三甲基乙酰）、3-硝基苯甲酰基、2-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、2-三氟甲基苯甲酰基或 3-三氟甲基苯甲酰基；
- (q) 当  $R^{1A}$  为甲基，  
 $R^{2A}$  为甲基氨基羰基，而且  
 $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  都是甲基或乙基时，  
 $R^{3A}$  不是乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、2-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、2-三氟甲基苯甲酰基、3-三氟甲基苯甲酰基或 4-三氟甲基苯甲酰基]]}。

(21) 如上述 (20) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{4A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基， $R^{5A}$  是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基，或者  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ （式中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$ 、 $R^{29A}$ 、 $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  分别与前面具有相同的意义）。

(22) 如上述 (20) 中所述的抗肿瘤剂，其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基、取代的或未取代的环烷基。

(23) 如上述 (20) 或 (21) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基。

(24) 如上述 (20) 或 (21) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{5A}$  是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的噻嗯基。

(25) 如上述 (20) ~ (24) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用

盐，其中  $R^{4A}$  是取代的或未取代的低级烷基。

(26) 如上述 (20) ~ (24) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{4A}$  是取代的低级烷基。

(27) 如上述 (20) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$  (式中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{28A}$ 、 $R^{29A}$ 、 $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  都与前面具有同样的意义)。

(28) 如上述 (20) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{4A}$  和  $R^{5A}$  一起表示  $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$  (式中  $m1$ 、 $m2$  和  $Q$  都具有和前面同样的意义)。

(29) 如上述 (27) 或 (28) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $Q$  是取代的或未取代的亚苯基。

(30) 如上述 (20) ~ (29) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{1A}$  是氢原子或取代的或未取代的低级烷基。

(31) 如上述 (20) ~ (29) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{1A}$  是氢原子。

(32) 如上述 (20) ~ (31) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{2A}$  是  $-C(=W)R^6$  (式中  $W$  和  $R^6$  分别与前面的具有同样的意义)。

(33) 如上述 (32) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^6$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

(34) 如上述 (32) 或 (33) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $W$  是氧原子。

(35) 如上述 (20) ~ (29) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基。

(36) 如上述 (20) ~ (35) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{3A}$  是  $-C(=W^A)R^{6A}$  (式中  $W^A$  和  $R^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义)。

(37) 如上述 (36) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{6A}$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基。

(38) 如上述 (36) 中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $R^{6A}$  是低级烷基。

(39) 如上述 (36) ~ (38) 中任何一项中所述的噻二唑啉衍生物或其可药用盐，其中  $W^A$  是氧原子。

(40) 含有如上述 (20) ~ (39) 中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐

作为有效成分的药物。

(41) 含有如上述(20)~(39)中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂。

(42) 如上述(20)~(39)中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐在制造抗肿瘤剂中的应用。

(43) 恶性肿瘤的治疗方法,其特征在于,给予有效量的如上述(20)~(39)中任何一项的噻二唑啉衍生物或其可药用盐。

下面把用通式(I)和通式(IA)表示的化合物分别称为化合物(I)和化合物(IA)。对于其他通式序号的化合物也是同样的。

在化合物(I)和化合物(IA)中的各基团的定义中,

(i) 作为低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基和二低级烷基氨基中的低级烷基部分,可以举出比如直链或支链的碳原子数1~10的烷基,具体有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

二低级烷基的两个低级烷基部分可以是相同的,也可以是不同的。

(ii) 作为环烷基,可以举出比如碳原子数3~8的环烷基,具体有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

作为亚环烷基,可以举出比如碳原子数3~8的亚环烷基,具体有亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环辛基等。

(iii) 作为低级烯基,可以举出比如直链或支链的碳原子数2~8的烯基,具体有乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基等。

(iv) 作为低级炔基,可以举出比如直链或支链的碳原子数2~8的炔基,具体有乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基等。

(v) 作为芳基、芳氧基和芳基氨基的芳基部分,可以举出比如苯基、萘基等。

(vi) 作为杂环基,可以举出比如脂肪族杂环基、芳香族杂环基等。作为脂肪族杂环基,可以举出由含有比如选自氮原子、氧原子或硫原子中至少一个原子的5元或6元的单环脂肪族杂环基、由3~8个环缩合的二环或三环的含有选自氮原子、氧原子和硫原子中至少一个原子的缩合环脂肪族杂环基,具体有吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶烷基、哌嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、1-哌啶基、吗啉代、噁唑基、二氧戊环基、四氢吡喃基等。作为芳香族杂环基,可以举出比如含有由选自比如氮原子、氧原子和硫原子的至少一个原子的5元或6元单环芳香族杂环基、3~8元环缩合的二环或三环含有选自氮原子、氧原子和硫原子中至少一个原子的缩合环芳香族杂环基等,具体有呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、哌啶基、咪

唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑基、吡喃基等。

(vii) 作为与相邻的氮原子一起形成的杂环基，可以举出比如含有至少一个氮原子的脂肪族杂环基等。含有该至少一个氮原子的杂环基，还可以含有氧原子、硫原子或另外的氮原子，可以举出比如吡咯烷基、吗啉代、硫代吗啉代、吡啶烷基、哌啶子基、哌嗪基、高哌啶基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、azolidinyl、全氢氮杂基、全氢 azosinyl、琥珀酰亚胺基、吡咯烷基、戊二酰亚胺基、哌啶烷基等。

(viii) 作为在取代的低级烷基、取代的低级烷氧基、取代的低级烯基、取代的低级炔基、取代的环烷基、取代的低级烷基氨基和取代的二低级烷基氨基中的取代基，可以举出相同或不同的比如取代数 1~3 的卤素、氧代、羟基、硝基、叠氮基、环烷基、芳基、杂环基、

取代的芳基（在该取代的芳基中的取代基与在下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义）、

取代的杂环基（在该取代的杂环基中的取代基与在下面的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义）、

—CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> 式中，

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 相同或不同，表示氢原子、羟基、环烷基、低级烷基、低级烯基、芳基、杂环基、

取代的芳基（在该取代的芳基中的取代基与在下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义）、

取代的杂环基（在该杂环基中的取代基与在下面的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义）或

取代的低级烷基（作为该取代的低级烷基中的取代基，可以举出相同或不同的比如取代数 1~3 的羟基、低级烷基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、芳基、杂环基、

—CONR<sup>15A</sup>R<sup>16A</sup> 式中，

R<sup>15A</sup> 和 R<sup>16A</sup> 相同或不同，表示氢原子、羟基、低级烷基或取代的低级烷基（作为在该取代的低级烷基中的取代基 (a)，可以举出相同或不同的取代数 1~3 的羟基、低级烷氧基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、芳基、杂环基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基等），或者

R<sup>15A</sup> 和 R<sup>16A</sup> 与相邻的氮原子一起形成杂环基]

—NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> 式中，

$R^{41}$  和  $R^{42}$  相同或不同, 表示

氢原子、低级烷基、低级烷酰基、芳酰基、芳基、杂环基、

取代的低级烷基 (在该取代的低级烷基中的取代基与在上述取代的低级烷基中的取代基 (a) 具有同样的意义)、

取代的低级烷酰基 (作为在该取代的低级烷酰基中的取代基 (b), 可以举出相同或不同的取代数 1~3 的羟基、低级烷氧基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基等)、

取代的芳酰基 (在该取代的芳酰基中的取代基与在上面的取代的低级烷酰基中的取代基 (b) 具有同样的意义)、

取代的芳基 (在该取代的芳基中的取代基与在下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义) 或

取代的杂环基 (在该取代的杂环基中的取代基与在下面的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义), 或者

$R^{41}$  和  $R^{42}$  与相邻的氮原子一起形成杂环基或取代的杂环基 (在该与相邻的氮原子一起形成的杂环基中的取代基和下面的与相邻的氮原子一起形成的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义) }} 或者

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与相邻的氮原子一起形成杂环基或取代的杂环基 (在该与相邻的氮原子一起形成的取代的杂环基中的取代基和下面的与相邻的氮原子一起形成的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义) >、

$-\text{CO}_2R^{26}$  {式中,

$R^{26}$  表示

氢原子、低级烷基、环烷基、低级烯基、低级炔基、芳基、

取代的芳基 (在该取代的芳基中的取代基和在下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义) 或

取代的低级烷基 [作为在该取代的低级烷基中的取代基 (c) 可以举出相同或不同的, 例如取代数 1~3 的

羟基、卤素、低级烷基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、芳基、杂环基、

$-\text{CONR}^{15B}\text{R}^{16B}$  (式中  $R^{15B}$  和  $R^{16B}$  分别与前面的  $R^{15}$  和  $R^{16}$  具有同样的意义)、

$-\text{NR}^{41A}\text{R}^{42A}$  (式中,  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  分别与前面的  $R^{41}$  和  $R^{42}$  具有同样的意义) 等]、

$-\text{COR}^{26A}$  (式中,  $R^{26A}$  与前面的  $R^{26}$  具有同样的意义)、

$-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  <式中,

$R^{17}$  和  $R^{18}$  相同或不同, 表示

氢原子、低级烷基、低级烯基、芳酰基、芳基、杂环基、环烷基、芳烷

氧羰基、

取代的低级烷基(作为在该取代的低级烷基中的取代基(d),可以举出同样和不同的比如取代数1~3的

羟基、低级烷氧基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、芳基、杂环基、

取代的芳基(在该取代的芳基中的取代基与下面的取代的芳基中的取代基(xii)具有同样的意义)、

取代的杂环基(在该取代的杂环基中的取代基与下面的取代的杂环基中的取代基(xiii)具有同样的意义)、

-  $O(CH_2CH_2O)_nR^{19}$  (式中, n 表示1~15的整数,  $R^{19}$  表示低级烷基)、

-  $CONR^{15c}R^{16c}$  (式中,  $R^{15c}$  和  $R^{16c}$  分别与前面的  $R^{15}$  和  $R^{16}$  相同)、

-  $SO_2R^{24}$  [式中,  $R^{24}$  表示低级烷基、芳基或

取代的芳基(在该取代的芳基中的取代基与在下面的取代的芳基中的取代基(xii)具有同样的意义)]、

-  $NR^{41b}R^{42b}$  (式中,  $R^{41b}$  和  $R^{42b}$  与前面的  $R^{41}$  和  $R^{42}$  具有同样的意义) }、

取代的芳基(在该取代的芳基中的取代基与下面的取代的芳基中的取代基(xii)具有同样的意义)、

取代的杂环基(在该取代的杂环基中的取代基与在下面的取代的杂环基中的取代基(xiii)具有同样的意义)、

-  $COR^{26b}$  {式中,

$R^{26b}$  表示

低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基、

取代的低级烷基(在该取代的低级烷基中的取代基与前面的取代的低级烷基中的取代基(c)具有同样的意义)、

取代的芳基(在该取代的芳基中的取代基与在下面的取代的芳基中的取代基(xii)具有同样的意义)、

-  $NR^{26c}R^{26d}$  (式中  $R^{26c}$  和  $R^{26d}$  相同或不同, 分别与上述  $R^{26}$  具有同样的意义) 或

-  $OR^{27}$  [式中,  $R^{27}$  表示

低级烷基、芳基、

取代的低级烷基(在该取代的低级烷基中的取代基与前面的取代的低级烷基中的取代基(c)具有同样的意义) 或

取代的芳基(在该取代的芳基中的取代基与下面的取代的芳基中的取代基(xii)具有同样的意义)]} 或者

-  $\text{SO}_2\text{R}^{26\text{E}}$  (式中,  $\text{R}^{26\text{E}}$  和前面的  $\text{R}^{26}$  具有同样的意义) 或者

$\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  与相邻的氮原子一起形成杂环基或取代的杂环基 (在该与相邻的氮原子一起形成的取代的杂环基中的取代基与在下面的与氮原子一起形成的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义) >

-  $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{X}$  (式中,

$\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  相同或不同, 表示低级烷基, 或者  $\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  与相邻的氮原子一起形成杂环基,

$\text{R}^{22}$  表示低级烷基,

$\text{X}$  表示氯、溴和碘等各种原子)、

-  $\text{OR}^{23}$  (式中,

$\text{R}^{23}$  表示

低级烷基、环烷基、芳基、杂环基、

取代的芳基 (在该取代的芳基中的取代基与下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义)、

取代的杂环基 (在该取代的杂环基中的取代基与下面的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义)、

取代的低级烷基 [作为该取代的低级烷基中的取代基 (e), 相同或不同, 可以举出比如取代数 1~3 的

羟基、卤素、低级烷氧基、氧代、羧基、低级烷氧羰基、芳基、杂环基、

取代的芳基 (在该取代的芳基中的取代基与下面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义)、

取代的杂环基 (在该取代的杂环基中的取代基与下面的取代的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义)、

-  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{19\text{A}}$  (式中,  $n\text{A}$  和  $\text{R}^{19\text{A}}$  分别与前面的  $n$  和  $\text{R}^{19}$  具有同样的意义)、

-  $\text{CONR}^{15\text{D}}\text{R}^{16\text{D}}$  (式中,  $\text{R}^{15\text{D}}$  和  $\text{R}^{16\text{D}}$  分别与前面的  $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  具有同样的意义)、

-  $\text{NR}^{41\text{C}}\text{R}^{42\text{C}}$  (式中,  $\text{R}^{41\text{C}}$  和  $\text{R}^{42\text{C}}$  分别与前面的  $\text{R}^{41}$  和  $\text{R}^{42}$  具有同样的意义) ]、

-  $\text{COR}^{26\text{F}}$  (式中,  $\text{R}^{26\text{F}}$  与前面的  $\text{R}^{26}$  具有同样的意义) 或者

-  $\text{CONR}^{15\text{E}}\text{R}^{16\text{E}}$  (式中,  $\text{R}^{15\text{E}}$  和  $\text{R}^{16\text{E}}$  分别与前面的  $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  具有同样的意义) }

-  $\text{SR}^{23\text{A}}$  (式中,  $\text{R}^{23\text{A}}$  与前面的  $\text{R}^{23}$  具有同样的意义)、

-  $\text{SO}_2\text{R}^{25}$  [式中,

$\text{R}^{25}$  表示

低级烷基、环烷基、芳基、

取代的低级烷基 (在该取代的低级烷基中的取代基与前面的取代的低级烷基

中的取代基 (c) 具有同样的意义)、

取代的芳基 (在该取代的芳基中的取代基与前面的取代的芳基中的取代基 (xii) 具有同样的意义) 或

-NR<sup>15F</sup>R<sup>16F</sup> (式中, R<sup>15F</sup>和 R<sup>16F</sup>与前面的 R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>具有同样的意义) ]、

—OSO<sub>2</sub>R<sup>25A</sup> (式中, R<sup>25A</sup>与前面的 R<sup>25</sup>具有同样的意义) 等。

在这里表示的低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基氨基和二低级烷基氨基中的低级烷基部分、芳基和芳酰基中的芳基部分、环烷基、低级烯基、低级炔基、杂环基和与相邻的氮原子一起形成的杂环基, 分别与前面的低级烷基 (i)、芳基 (v)、环烷基 (ii)、低级烯基 (iii)、低级炔基 (iv)、杂环基 (vi) 和与相邻的氮原子一起形成的杂环基 (vii) 具有同样的意义。而在这里表示的低级烷酰基中的低级烷基部分与前面的低级烷基 (i) 具有同样的意义, 卤素 (ix) 表示氟、氯、溴或碘等各种原子, 作为芳烷氧羰基中的芳烷基部分 (xi), 可以举出比如碳原子数 7~15 的芳烷基, 具体有苜基、苜乙基、联苜甲基、萘甲基等。

(xii) 作为取代的芳基、取代的芳氧基、取代的芳基氨基和取代的亚苜基中的取代基, 是相同和不同的, 可以举出比如取代数 1~3 的

卤素、低级烷基、硝基、氧代、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、低级烷基氨基羰氧基、二低级烷基氨基羰氧基、低级烷酰基、低级烷酰胺基、低级烷酰氧基、芳基、芳磺酰基、杂环胺基、芳酰基、羧基、低级烷氧羰基、氰基、亚甲基二氧、

取代的低级烷基 (作为在该取代的低级烷基中的取代基 (f) 可以举出比如相同或不同的, 取代数 1~3 的卤素、氧代、羧基、低级烷氧羰基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、羟基、低级烷氧基等)、

取代的芳磺酰基 (在该取代的芳磺酰基中的取代基与前面的取代基 (f) 具有同样的意义)、

取代的杂环胺基 (在该杂环胺基中的取代基与前面的取代基 (f) 具有同样的意义)。

在这里表示的低级烷基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、低级烷基氨基羰氧基、二低级烷基氨基羰氧基 (该二低级烷基氨基羰氧基中的两个低级烷基部分可以是相同的, 也可以是不同的)、低级烷氧羰基和低级烷氧基中的低级烷基部分、杂环胺基的杂环基部分、芳基、芳磺酰基和芳酰基中的芳基部分和卤素分别与上述低级烷基 (i)、杂环基 (vi)、芳基 (v) 和卤素 (ix) 具有同样的意义。而作为在这里表示的低级烷酰基、低级烷酰胺基和低级烷酰氧基中的低级烷酰基部分 (x), 可以举出比如直链或支链的碳原子数 2~9 的烷酰基, 具体有乙酰基、丙酰基、丁酰

基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基等。

(xiii) 作为在取代的杂环基和与相邻的氮原子一起形成的杂环基中的取代基，除了在前面的取代芳基中取代基 (xii) 所定义的基团以外，还可以举出氧代等基团。

化合物 (I) 和化合物 (IA) 的可药用盐包括比如可药用的酸加合盐、金属盐、铵盐、有机胺加合盐、氨基酸加合盐等。作为酸加合盐，可以举出比如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐、醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、天门冬氨酸盐、谷氨酸盐、琥珀酸盐等有机酸盐；作为金属盐，可以举出比如钠盐、钾盐等碱金属盐、镁盐、钙盐等碱土金属盐、铝盐、锌盐等；作为铵盐，可以举出铵、四甲铵等的盐；作为有机胺加合盐，可以举出比如吗啉、哌啶盐等加合盐；作为氨基酸加合盐，可以举出比如赖氨酸、甘氨酸、苯基甘氨酸等的加合盐。

下面说明化合物 (I) 和化合物 (IA) 的制造方法。

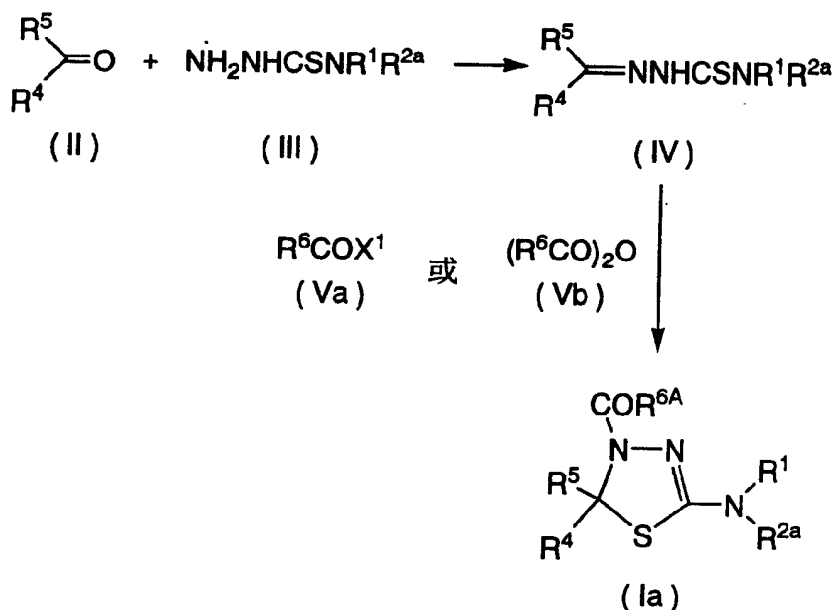
在如下所示的制造方法当中，在实施方法的条件下所定义的基团要发生变化或者对于实施方法不适当的情况下，要通过使用导入和脱离在有机化学中经常使用的保护基团的方法[在比如 T. W. Greene 等的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis), Wiley & Sons Inc. 1981 年版]，得到目的化合物。根据需要还可以变更导入取代基等的反应工序的顺序。

化合物 (I) 可以按照如下的反应工序制造。

对于化合物 (IA) 也可以使用与如下所示的化合物 (I) 相同的制造方法制造。

#### 制造法 1

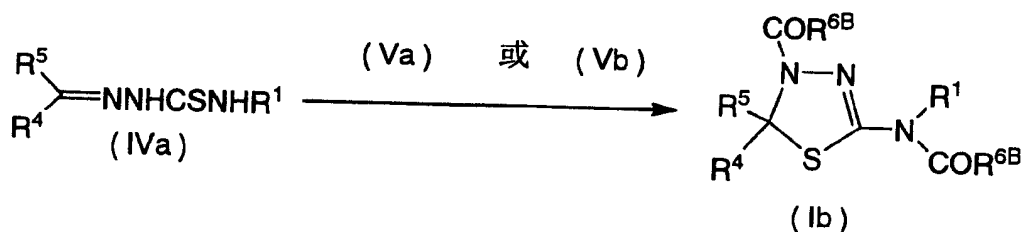
在化合物 (I) 当中，作为  $R^2$  是氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基，或者  $R^1$  和  $R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基， $R^3$  是  $-C(=O)R^{6A}$  的化合物 (Ia)，能够按照公知的方法[比如 J. Heterocyclic Chem. 第 21 卷，599 页 (1984 年) 等]，由化合物 (II) 和化合物 (III)，经由化合物 (IV) 合成。



(式中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义,  $\text{X}^1$  与前面的  $\text{X}$  具有同样的意义,  $\text{R}^{2a}$  表示前面的  $\text{R}^2$  定义中的氢原子、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基, 或者  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^{2a}$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基)。

### 制造法 2

在化合物 (I) 当中, 作为  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  同样是  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$  (式中  $\text{R}^{6B}$  和前面的  $\text{R}^6$  具有同样的意义) 的化合物 (Ib), 可以按照公知的方法 [比如 J. Bangladesh Chem. Soc., 第 5 卷, 127 页 (1992 年)、J. Org. Chem., 第 45 卷, 1473 页 (1980 年)、东德专利 243,930 等] 由在制造法 1 中得到的化合物 (IV) 中  $\text{R}^{2a}$  是氢原子的化合物 (IVa) 和化合物 (Va) 合成或化合物 (Vb) 合成。

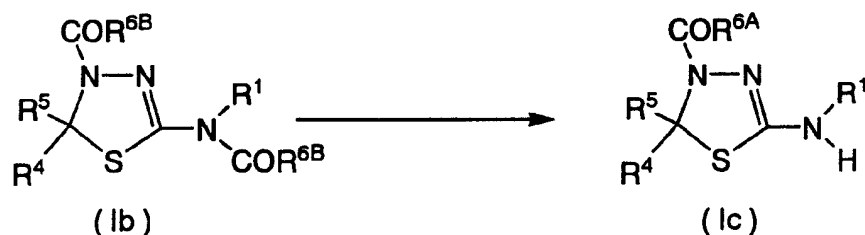


(式中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^{6B}$  分别与前面具有同样的意义)。

### 制造法 3

在化合物 (Ia) 中, 作为  $\text{R}^2$  是氢原子,  $\text{R}^3$  是  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$  的化合物 (Ic), 可以

由在制造法 2 中得到的化合物 (Ib) 通过如下的工序来合成。



(式中,  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6A}$  和  $R^{6B}$  都与前面的具有同样的意义)。

可以通过在 N,N-二甲基甲酰胺等反应惰性溶剂中, 在适当的碱, 比如氢氧化钠存在下, 在  $0\sim 80^\circ\text{C}$  的温度下, 将化合物 (Ib) 进行 10min~10h 的处理, 得到化合物 (Ic)。相对于化合物 (Ib), 优选使用 1~5 当量的碱。

化合物 (Ic) 还可以通过如下的方法合成。

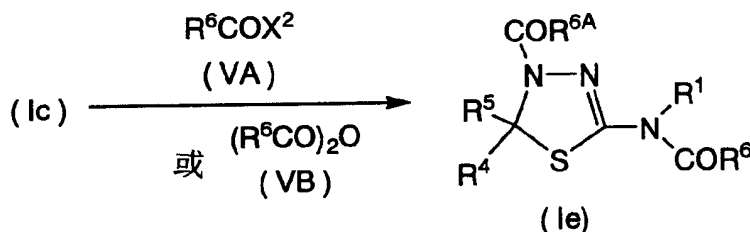
可以在比如含水或无水甲醇、乙腈、氯仿等反应惰性溶剂中, 在适当的碱比如水合肼、氢氧化钠水溶液存在下, 在  $0\sim 50^\circ\text{C}$  的温度下, 将化合物 (Ib) 处理 1~10h, 就可以得到化合物 (Ic)。相对于化合物 (Ib), 碱的用量优选为 2~10 当量。

还可以通过如下的方法合成化合物 (Ic)。

在比如甲醇、叔丁醇等溶剂中, 在还原剂比如硼氢化钠等存在下, 根据需要在七水合氯化铈存在下, 在  $-10\sim 100^\circ\text{C}$  的温度下, 将化合物 (Ib) 处理 0.1~15h, 就可以得到化合物 (Ic)。相对于化合物 (Ib), 还原剂的用量优选为 1~200 当量。

#### 制造法 4

在化合物 (I) 当中, 作为  $R^2$  是  $-\text{C}(=\text{O})^6$ 、 $R^3$  是  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$  的化合物 (Ie), 可以通过如下的工序, 由在制造法 1 或制造法 3 中得到的化合物 (Ic) 合成。



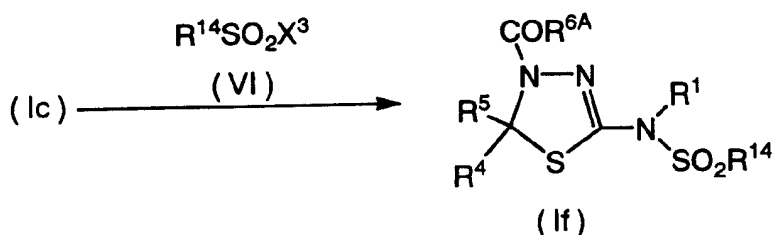
(式中,  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义,  $X^2$  与前面的 X 具有同样的意义)。

可以在比如丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷等活性或惰

性溶剂中，在适当的碱，比如吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶 (DMAP)、氢氧化钠等存在下，将化合物 (Ic) 与化合物 (VA) 或化合物 (VB) 一起，在 0~120°C 的温度下反应 2~12h，而得到化合物 (Ie)。相对于化合物 (Ic)，碱和化合物 (VA) 或化合物 (VB) 的用量优选分别为 1~3 当量。

#### 制造法 5

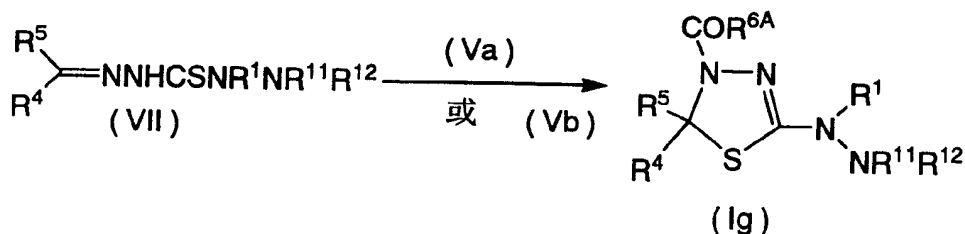
在化合物 (I) 当中，作为 R<sup>2</sup> 是 -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>，R<sup>3</sup> 是 -C(=O)R<sup>6A</sup> 的化合物 (If)，可以按照比如在《新实验化学讲座》，第 14 卷，1803 页 (丸善株式会社，1978 年发行) 中所述的方法，由在制造法 1 或制造法 3 中得到的化合物 (Ic) 合成。



(式中，R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6A</sup> 和 R<sup>14</sup> 分别与前面的具有同样的意义，X<sup>3</sup> 与前面的 X 具有同样的意义)

#### 制造法 6

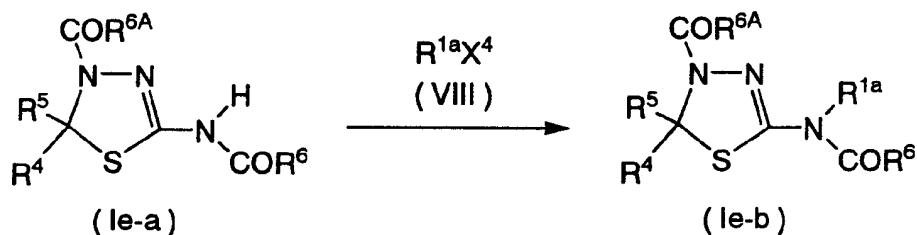
在化合物 (I) 当中，作为 R<sup>2</sup> 是 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>，R<sup>3</sup> 是 -C(=O)R<sup>6A</sup> 的化合物 (Ig)，可以按照比如在 Indian J. Chem., B 集, 31B (8) 卷, 547 页 (1992 年)、Phosphorus Sulfur & Silicon & Related Elements, 第 122 卷, 307 页 (1997 年) 中所述的方法，由按照在 Indian J. Chem., B 集, 31B (8) 卷, 547 页 (1992 年) 中所述的方法得到的化合物 (VII) 合成。



(式中，R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 分别与前面的具有同样的意义)

### 制造法 7

在化合物 (Ie) 当中, 作为  $R^1$  是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基的化合物 (Ie-b), 可以通过如下的工序, 由在制造法 4 中得到的化合物 (Ie) 中  $R^1$  是氢原子的化合物 (Ie-a) 合成。



(式中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义,  $X^4$  与前面的  $X$  具有同样的意义,  $R^{1a}$  表示前面的  $R^1$  定义中的取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级炔基、取代的或未取代的低级烯基或取代的或未取代的环烷基)

在比如  $N,N$ -二甲基甲酰胺等反应惰性溶剂中, 在适当的碱比如氢氧化钠存在下, 在  $0^\circ\text{C}$ ~室温之间, 将化合物 (Ie-a) 与化合物 (VIII) 一起反应 1~24h, 就能够得到化合物 (Ie-b)。相对于化合物 (Ie-a), 碱和化合物 (VIII) 的用量优选分别是 2~5 当量和 2~3 当量。

### 制造法 8

在化合物 (I) 当中, 作为  $R^3$  是氢原子的化合物 (Ih), 可以按照在 Phosphorus Sulfer & Silicone & the Related Elements, 第 122 卷, 307 页 (1997 年)、Chem. Ber., 第 123 卷, 691 页 (1990) 中所述的方法合成。

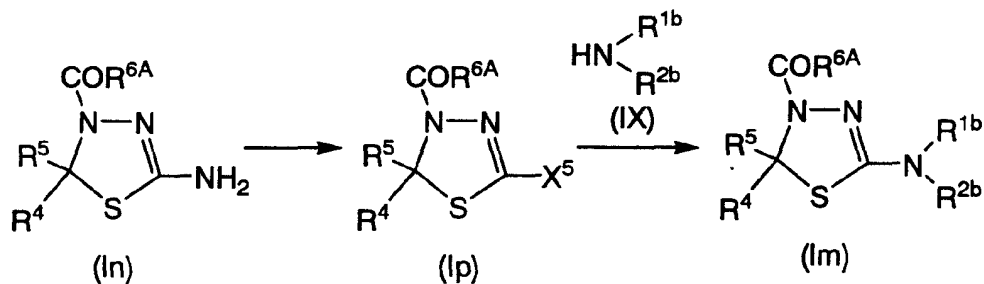
### 制造法 9

在化合物 (I) 当中, 作为  $R^2$  和/或  $R^3$  分别是  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^6$  和/或  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{6A}$  的化合物 (Ij), 可以通过将在上述制造法 1~7 中得到的化合物 (Ia)~化合物 (Ih) 中分别对应的  $R^2$  和/或  $R^3$  分别是  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$  和/或  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$  的化合物 (Ik) 硫化来合成。

比如在甲苯、四氢呋喃等溶剂中, 在室温~溶剂的沸点之间的温度下, 用适当的硫化剂, 比如 2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷酸乙烷-2,4-二硫化物 (Lawesson's 试剂)、五硫化磷等处理化合物 (Ik) 得到化合物 (Ij)。相对于化合物 (Ik), 硫化剂的用量优选为 2~10 当量。

### 制造法 10

在化合物 (I) 当中, 作为  $R^3$  是  $-C(=O)R^{6A}$ 、 $R^1$  和  $R^2$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基的化合物 (Im), 可以通过如下的工序, 由在制造法 1 中得到的化合物 (Ia) 中的  $R^1$  和  $R^{2a}$  是氢原子的化合物 (In) 或在制造法 3 中得到的化合物 (Ic) 中  $R^1$  是氢原子的化合物 (In) 合成。



(式中,  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^{6A}$  分别与前面的具有同样的意义,  $X^5$  与  $X$  具有同样的意义,  $R^{1b}$  和  $R^{2b}$  与相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基, 该与相邻的氮原子一起形成的杂环基, 与前面的与相邻的氮原子一起形成的杂环基 (vii) 具有同样的意义, 在与相邻的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基与前面的杂环基中的取代基 (xiii) 具有同样的意义)

化合物 (Ip) 可以按照在比如 Chem. Commun., 第 8 卷, 873 页 (1998 年) 等中所述的方法等由化合物 (In) 得到。

比如可以在二氯甲烷等反应惰性溶剂中, 在  $0\sim 60^\circ\text{C}$  之间的温度下, 将化合物 (Ip) 与化合物 (IX) 一起反应 10min~24h, 得到化合物 (Im)。相对于化合物 (Ip), 化合物 (IX) 的用量优选为 2~50 当量。

化合物 (Im) 可以按照比如在 Synthesis-Stuttgart, 第 5 卷, 420 页 (1991 年) 中所述的方法等, 由在制造法 4 中得到的化合物 (Ie) 中,  $R^1$  是氢原子、 $R^6$  是被羧基取代的烷基的化合物 (Ie-c) 合成。

化合物 (Im) 可以按照在比如《新实验化学讲座》, 第 14 卷, 1174 页 (丸善株式会社, 1978 年发行) 中所述的方法等, 由在化合物 (Ie) 中  $R^1$  是氢原子,  $R^6$  是被卤素取代的烷基的化合物 (Ie-d) 合成。

在化合物 (I) 当中,  $R^3$  是  $-C(=S)R^{6A}$ ,  $R^1$  和  $R^2$  和相邻的氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基的化合物 (Ij-a) 可以由化合物 (Im) 与上述制造法 9 同样得到。

在化合物 (I) 中, 可以根据除了上述工序以外的其他公知方法 [比如 R. C.

Larock 等著的《综合有机变换》(Comprehensive Organic Transformations) (1989年)等]进行在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 中所含官能团的变换。

通过实施适当组合的上述方法,能够得到在所需位置具有所需官能团的化合物(I)。

在上述制造方法中的中间体和目的化合物,能够通过有机合成化学中经常使用的精制方法,比如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、高速液相色谱、薄层色谱、硅胶色谱等各种色谱等进行精制分离。在中间体中,可以不经精制就供下一步反应使用。

在化合物(I)中,存在着空间异构体、几何异构体、光学异构体和互变异构体等,但只要含有此化合物,其所有可能的异构体及其混合物都可用作本发明的抗肿瘤剂。

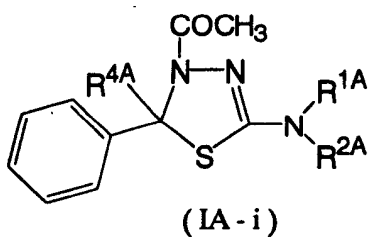
在取得化合物(I)的盐时,在以盐的形式得到化合物(I)的情况下,可以就地进行精制,而在以游离的形式得到的情况下,可以把化合物(I)溶解或悬浮在适当的溶剂中,通过添加酸或碱形成盐而分离。



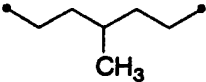
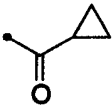
化合物(I)或其可药用盐也可以以和水或各种溶剂的加合物的形式存在,这样的聚合物也可以用于本发明的抗肿瘤剂。

在表1~表10中显示出按照本发明得到的化合物(IA)的具体例子。但是,本发明的化合物并不限于这些。

在本发明的抗肿瘤剂中使用了表1~表10中所举例的化合物,但在此以外在本发明中使用的化合物的具体例子显示在表11~表13中。但是在本发明中使用的化合物并不限于这些。

表 1



实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>
2	2	·H	·COCH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	4	·H	·COCH <sub>3</sub>	·CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	5	·H	·COCH <sub>3</sub>	
7	7	·CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
8	8	·CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
8	9	·CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
9	10	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
9	11	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
129	136	·H	·CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
130	137	·H	·CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>
131	138			·CH <sub>3</sub>
132	139			·CH <sub>3</sub>
133	140	·H	·CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
134	141	·H	·COCH=CHCH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
135	142	·H		·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
136	143	·H	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
137	144	·H	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
138	145	·H	·COCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

第1表 (继续)

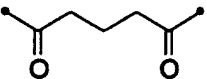
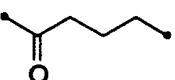
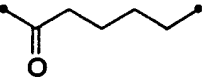
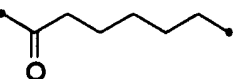
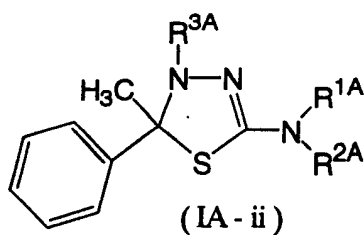
实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>
139	146	-H	-COCH <sub>2</sub> Cl	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
140	147	-H	-COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
141	148	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
142	149	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
143	150			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
144	151	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
145	152			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
146	153	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
147	154			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
148	155	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
149	156			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

表 2



实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
10	12	·CH <sub>2</sub> Ph	·CH <sub>2</sub> Ph	·COCH <sub>3</sub>
10	13	·CH <sub>2</sub> Ph	·COCH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>
12	15	·CH <sub>3</sub>	·H	·COCH <sub>3</sub>
13	16	·CH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>
14	17	·CH <sub>3</sub>	·H	·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	18	·CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	19	·CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	20	·CH <sub>3</sub>	·CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	21	·CH <sub>3</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
76	79	·CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>
77	80	·CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
77	81	·CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
78	82	·H	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
79	83	·CH <sub>3</sub>	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
79	84	·CH <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
80	85	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
81	86	·H	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
81	87	·H	·COCH <sub>3</sub>	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

\*Ph : 苯基

第2表 (继续)

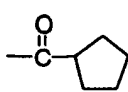
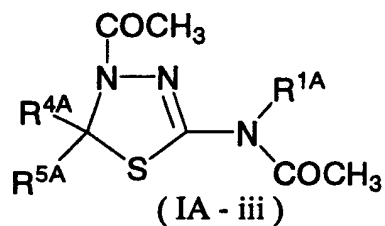
实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
82	88	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·COCH <sub>3</sub>
83	89	·H		·COCH <sub>3</sub>
84	90	·H	·H	·COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
84	91	·H	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
85	92	·H	·COCH <sub>3</sub>	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
86	93	·H	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·COCH <sub>3</sub>

表 3



实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
22	25	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH=CHPh
23	26	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
24	27	-H		
25	28	-H		
26	29	-H		
28	31	-H		
29	32	-H	-CH <sub>3</sub>	
30	33	-H	-CH <sub>3</sub>	
31	34	-H	-CH <sub>3</sub>	
32	35	-H	-CH <sub>3</sub>	
33	36	-H	-CH <sub>3</sub>	
34	37	-H	-CH <sub>3</sub>	
35	38	-H	-CH <sub>3</sub>	

\*Ph : 苯基

第3表 (继续)

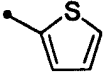
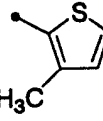
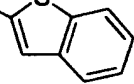
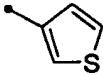
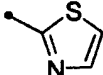
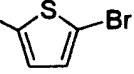
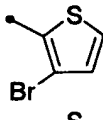
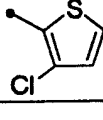
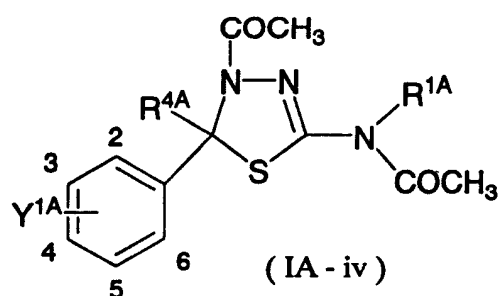
实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
38	41	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	
39	42	-H	-CH <sub>3</sub>	
40	43	-H	-CH <sub>3</sub>	
41	44	-H	-CH <sub>3</sub>	
42	45	-H	-CH <sub>3</sub>	
125	132	-H	-CH <sub>3</sub>	
126	133	-H	-CH <sub>3</sub>	
127	134	-H	-CH <sub>3</sub>	

表 4

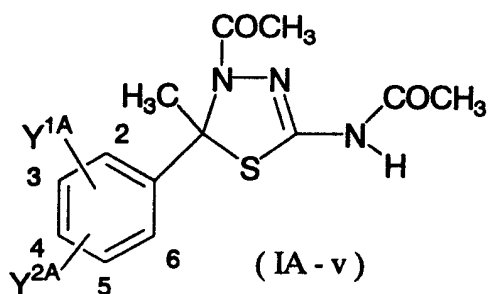


实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	Y <sup>1A</sup> (取代位置)
43	46	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (2)
44	47	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (3)
45	48	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (4)
46	49	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2)
47	50	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub> (2)
48	51	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub> (3)
50	53	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (2)
51	54	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (3)
52	55	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (4)
53	56	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (2)
54	57	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl (2)
55	58	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (3)
56	59	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (4)
57	60	-H	-CH <sub>3</sub>	-Br (2)
58	61	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (2)
60	63	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub> (3)
61	64	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (4)
62	65	-H	-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub> (2)

第4表 (继续)

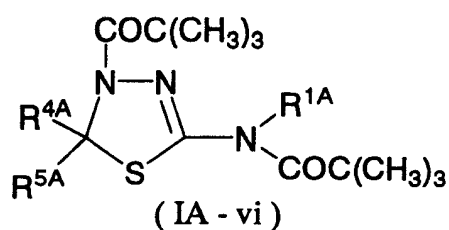
实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	Y <sup>1A</sup> (取代位置)
65	68	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (2)
66	69	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (3)
67	70	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (4)
68	71	-H	-CH <sub>3</sub>	-CN (3)
69	72	-H	-CH <sub>3</sub>	-CN (4)
70	73	-H	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub> (3)
71	74	-H	-CH <sub>3</sub>	-COOH (2)
118	125	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (3)
119	126	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH (3)
120	127	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (3)

表5



实施例 序号	化合物 序号	Y <sup>1A</sup> (取代位置)	Y <sup>2A</sup> (取代位置)
72	75	-OCH <sub>3</sub> (2)	-OCH <sub>3</sub> (6)
73	76	-OH (3)	-OH (5)
74	77	-OH (3)	-OH (4)
75	78	-CH <sub>3</sub> (2)	-CH <sub>3</sub> (4)

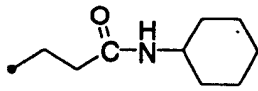
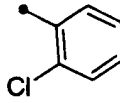
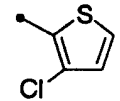
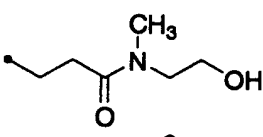
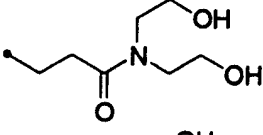
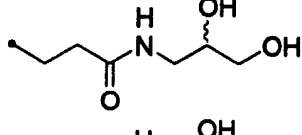
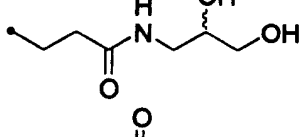
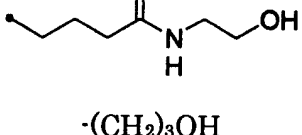
表 6



实施例 序号	化合物 序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
87	94	·H	·CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
88	95	·H	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
89	96	·CH <sub>3</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
90	97	·H	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
91	98	·H	·CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	·Ph
92	99	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
94	101	·H	·CH <sub>2</sub> NHCOCF <sub>3</sub>	·Ph
97	104	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·Ph
98	105	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	·Ph
99	106	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	·Ph
100	107	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	·Ph
101	108	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHOH	·Ph
102	109	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	·Ph
103	110	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·Ph
104	111	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	·Ph

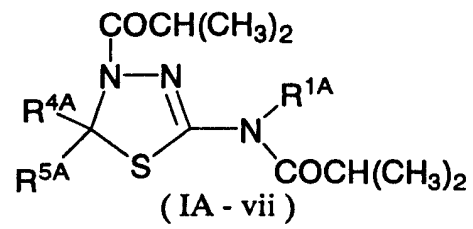
\*Ph : 苯基

第6表 (继续)

实施例 序号	化合物序 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
105	112	-H	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-Ph
106	113	-H		-Ph
107	114	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$	-Ph
108	115	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	-Ph
109	116	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_3$	-Ph
110	117	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$	-Ph
123	130	-H	-CH <sub>3</sub>	
128	135	-H	-CH <sub>3</sub>	
154	161	-H		-Ph
155	162	-H		-Ph
156	163	-H		-Ph
156	164	-H		-Ph
157	165	-H		-Ph
158	166	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	-Ph
159	167	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{NH}_2$	-Ph

\*Ph : 苯基 、化合物 164 : 化合物 163 的异构体

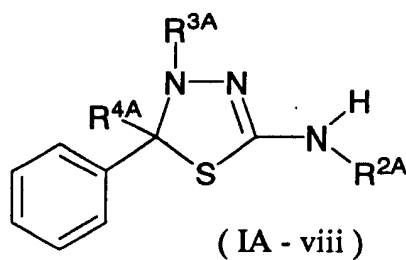
表 7



实施例序号	化合物序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
93	100	·H	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
95	102	·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
96	103	·H	·CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·Ph
121	128	·H	·CH <sub>3</sub>	
122	129	·H	·CH <sub>3</sub>	
124	131	·H	·CH <sub>3</sub>	

\*Ph : 苯基

表 8



实施例序号	化合物序号	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
111	118	-H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
112	119	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
113	120	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
114	121	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Br	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
115	122	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
116	123	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
117	124	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
150	157	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
151	158	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
153	160	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CSCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
160	168	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
160	169	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
161	170	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
161	171	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

第8表 (继续)

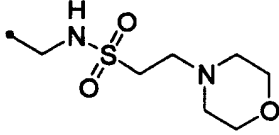
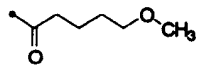
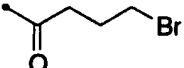
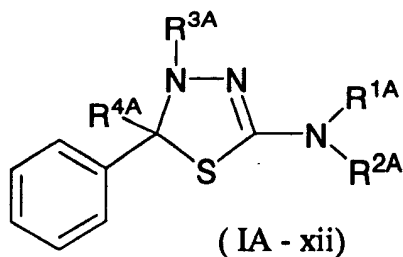
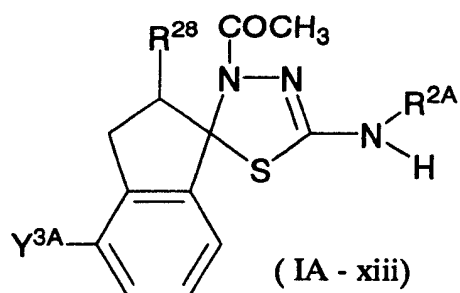
实施例 序号	化合物 序号	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
162	172	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	
163	173	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
164	174	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
165	175	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
166	176	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
167	177	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
168	178	-H	-COCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
169	179	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
170	180	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
171	181	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
174	184		-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
175	185	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
176	186	-H	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
177	187	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
180	190	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
181	191		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>

表 9



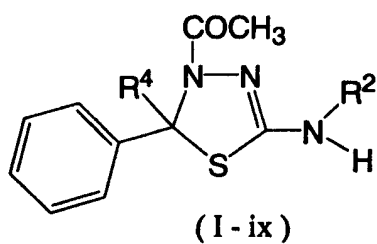
实施例序号	化合物序号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
152	159			·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
172	182			·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
173	183			·COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
178	188			·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
179	189			·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
182	192			·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
183	193			·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH
184	194			·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH

表 10



实施例序号	化合物序号	R <sup>2A</sup>	R <sup>28</sup>	Y <sup>3A</sup>
185	195	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·OCOCH <sub>3</sub>	·H
186	196	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·OH	·H
187	197	·H	·H	·OCOCH <sub>3</sub>
188	198	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·H	·OCOCH <sub>3</sub>
189	199	·COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	·H	·OH

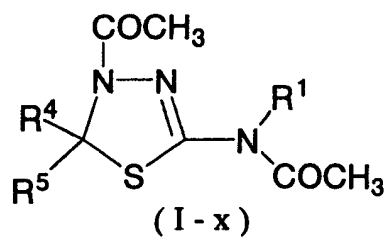
表 11



实施例序号	化合物序号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
1	1	·COCH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
3	3	·COCH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
6	6	·COCH <sub>3</sub>	·Ph
11	14	·H	·CH <sub>3</sub>

\*Ph : 苯基

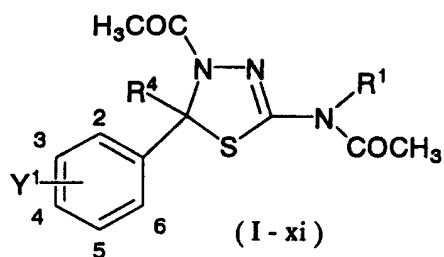
表 12



实施例序号	化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
19	22	·H	·CH <sub>3</sub>	·CH <sub>3</sub>
20	23	·H	·CH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
21	24	·H	·CH <sub>3</sub>	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
27	30	·H		
36	39	·H	·CH <sub>3</sub>	
37	40	·H	·CH <sub>3</sub>	

\*Ph : 苯基

表 13



实施例序号	化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Y <sup>1</sup> (取代位置)
49	52	·H	·CH <sub>3</sub>	·OCH <sub>3</sub> (4)
59	62	·H	·CH <sub>3</sub>	·OCOCH <sub>3</sub> (3)
63	66	·H	·CH <sub>3</sub>	·NO <sub>2</sub> (3)
64	67	·H	·CH <sub>3</sub>	·NO <sub>2</sub> (4)

下面用试验例说明代表性化合物 (I) 的药理活性。

**试验例 1: 对人类直肠癌细胞 HCT116 的增殖抑制作用**

以每穴  $1 \times 10^3$  个的比例, 在 96 穴滴定板 (メルク社制造, 167008) 上分别注入 HCT116 细胞 (ATCC 序号: CCL-247)。在 5% 的二氧化碳培养器内, 在 37°C 下培养该板 24h 以后, 在其中加入分阶段稀释的试验化合物, 合计为 100 $\mu$ L/穴, 再在 5% 二氧化碳培养器内, 在 37°C 下培养 72h。在此培养基中以 50 $\mu$ L/穴分别注入 XTT[3'-[1-(苯基氨基羰基)-3,4-四唑盐]-二(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸钠水合物] 标识混和液 (ロシユ・ダイアグノスティックス社制造, 1465015) 以后, 在 5% 二氧化碳的培养器中, 在 37°C 下培养 1h, 使用小平板分光光度计 (バイオラッド社制造, 型号 550) 测定在 490nm 和 655nm 处的吸光度。以抑制 50% 增殖的浓度  $GI_{50}$  表示抑制细胞增殖的活性。

$GI_{50}$  的计算方法: 计算出各个穴在 490nm 处的吸光度减去在 655nm 处吸光度 (吸光度差) 的值。以没有用试验化合物处理的细胞得到的吸光度差作为 100%, 通过与用已知浓度的化合物处理的细胞得到的吸光度差进行比较, 计算出抑制 50% 的细胞增殖的化合物浓度, 作为  $GI_{50}$ 。

在表 14 中显示出在试验例 1 中得到的化合物的结果。显示出化合物 138、152、165、170、173 和 199 的  $GI_{50}$  值都不到 10  $\mu$ mol/L。

表 14

化合物序号	$GI_{50}$ ( $\mu$ mol/L)
1	1.0
7	0.48
18	0.62
41	0.60
46	0.57
57	0.53
69	0.23
82	0.18
99	0.063
104	0.074
107	0.061
134	0.40

化合物 (I) 或化合物 (IA) 或其可药用盐, 可以以原样单独给药, 但通常希

望以各种医药制剂的形式提供。它们的医药制剂可以给动物或者人使用。

涉及本发明的医药制剂，可以单独含有作为活性成份的化合物（I）或化合物（IA）或其可药用盐，或者含有它们与任意的其他用于治疗的有效成分的混合物。这样的医药制剂，可以通过在制剂学中已知的任何方法，将活性成份与可药用的一种或几种载体混和来制造。

作为给药途径，在治疗时希望使用的最有效的，可以举出经口服，或者经静脉等肠道外的途径。

作为给药的形态，可以举出比如锭剂、注射剂等。

作为使用的制剂载体，可以举出比如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、淀粉、硬脂酸镁、脂肪酸缩水山梨糖醇酯、酸的甘油酯、聚乙烯醇、注射用蒸馏水、生理盐水、丙二醇、聚乙二醇、乙醇等。涉及本发明的医药制剂还可以含有其他各种赋形剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂、表面张力调节剂、乳化剂等。

在用于上述目的的情况下，化合物（I）或化合物（IA）或其可药用盐，通常是全身或局部，以经口或非经口的方式给药。给药量和给药次数，因给药方式、患者年龄、体重、应该治疗的症状的性质或严重程度不同而异，但对于成人，通常每人每次在 0.1~1000mg/kg，优选在 0.5~500mg/kg 的范围内，每日一次至数次经口或非经口给药，或者每日 1~24 小时的范围内经静脉内连续给药。但是有关它们的给药量和给药次数要根据上述各种条件而变动。

### 具体实施方式

实施本发明的最佳形态

下面通过实施例详细说明本发明。

在实施例中使用的核磁共振波谱 ( $^1\text{H}$  NMR) 是在 270MHz 或 300MHz 下测定的，根据化合物和测定条件不同，有时不能明确地观察到交换性氢。作为信号多重度的标记，使用通常使用的标记，而 br 表示见到的宽信号。

#### 实施例 1 (化合物 1)

工序1:将苯乙酮 (4.00g, 33.3mmol) 和氨基硫脲 (3.15g, 34.6mmol) 溶解于甲醇 (30mL) 中。在此溶液中加入盐酸 (0.1mL)，在室温下剧烈搅拌 15h。在反应液中加入水 (30mL)，过滤析出的结晶。用水、二异丙醚洗涤过滤的结晶，然后干燥，得到苯乙酮=氨基硫脲 (5.64g, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)

工序 2: 将如上所述得到的苯乙酮-氨基硫脲 (300mg, 0.889mmol) 溶解于无水乙酸 (1.0mL, 11mmol) 中, 回流加热 1h, 然后边剧烈搅拌边冷却到室温。在反应液中加入二异丙基醚 (3mL), 过滤析出的结晶。将过滤的结晶悬浮在二异丙基醚中, 在搅拌 3h 以后过滤出结晶, 干燥得到化合物 1 (195mg, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (br s, 5H), 11.63 (br s, 1H)

### 实施例 2 (化合物 2)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由苯丙酮 (541mg, 3.92mmol) 和氨基硫脲 (382mg, 4.18mmol) 得到苯丙酮=缩氨基硫脲 (759mg, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.85 (br q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 8.24 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上述得到的苯丙酮=缩氨基硫脲 (559mg, 2.70mmol) 得到化合物 2 (601mg, 76%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (dt,  $J = 7.1, 7.3$  Hz, 1H), 2.85 (dt,  $J = 7.1, 7.3$  Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 11.59 (br s, 1H)

### 实施例 3 (化合物 3)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由正丁基(苯基)甲酮 (649mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (367mg, 4.03mmol) 得到正丁基(苯基)甲酮=缩氨基硫脲 (589mg, 63%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.38-1.49 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.26 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的正丁基(苯基)甲酮=缩氨基硫脲 (200mg, 0.850mmol) 得到化合物 3 (168mg, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

#### 实施例 4 (化合物 4)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由异丙基(苯基)甲酮 (608mg, 4.10mmol) 和氨基硫脲 (364mg, 3.99mmol) 得到异丙基(苯基)甲酮=缩氨基硫脲 (613mg, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 7.28 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的异丙基(苯基)甲酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.36mmol) 得到化合物 4 (217mg, 52%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.75 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H)

#### 实施例 5 (化合物 5)

与实施例 1 的工序 1 和工序 2 同样, 由环丙基(苯基)甲酮 (649mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (367mg, 4.03mmol) 得到化合物 5 (130mg, 10%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.60-0.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.54 (br d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 9.40 (br s, 1H)

#### 实施例 6 (化合物 6)

与实施例 1 的工序 1 和工序 2 同样, 由苯甲酮 (0.20g, 2.19mmol) 和缩氨基硫脲 (400mg, 2.20mmol) 得到化合物 6 (150mg, 29%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.25-7.52 (m, 10H), 9.13 (br s, 1H)

#### 实施例 7 (化合物 7)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4-甲基氨基硫脲 (1.00g, 9.51mmol) 和苯乙酮 (1.33mL, 11.4mmol) 得到苯乙酮=4-甲基缩氨基硫脲 (1.51g, 77%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的苯乙酮=4-甲基氨基硫脲 (1.00g, 9.51mmol) 得到化合物 7 (1.03g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41(s, 3H), 7.28-7.36 (m, 5H)

### 实施例 8

在 60% 的氢化钠 (110mg, 2.70mmol) 在  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (10.0mL) 中的溶液里加入在实施例 1 中得到的化合物 1 (50.0mg, 1.80mmol), 再在室温下搅拌 30min。在反应液中加入乙基碘 (0.22mL, 2.70mmol), 再在室温下搅拌 12h。在反应液中加入 5% 的氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/1 将残渣进行硅胶色谱提纯, 得到化合物 8 (120mg, 22%) 和化合物 9 (330mg, 60%)。

#### 化合物 8

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 7.21-7.45 (m, 5H)

#### 化合物 9

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.91 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H)

### 实施例 9 (化合物 10 和化合物 11)

与实施例 8 同样, 由在实施例 1 得到的化合物 1 (0.50g, 1.80mmol) 和正丙基碘 (0.26mL, 2.70mmol) 得到化合物 10 (0.15g, 26%) 和化合物 11 (0.27g, 48%)。

#### 化合物 10

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.61 (br q,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.14 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.21-7.47 (m, 5H)

#### 化合物 11

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 5H)

### 实施例 10 (化合物 12 和化合物 13)

与实施例 8 同样, 由在实施例 1 中得到的化合物 1 (500mg, 1.80mmol) 和苯

基溴 (0.32mL, 2.70mmol) 得到化合物 12 (120mg, 16%) 和化合物 13 (0.22g, 33%)。

#### 化合物 12

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 7.14-7.49 (m, 15H)

#### 化合物 13

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.11 (br s, 2H), 7.22-7.38 (m, 10H)

#### 实施例 11 (化合物 14)

在实施例 1 的工序 1 中得到的苯乙酮=缩氨基硫脲 (10.0g, 51.8mmol) 中加入无水醋酸 (4.90mL, 51.9mmol) 和吡啶 (8.40mL, 104mmol), 在室温下搅拌 12h。将反应液减压浓缩以后, 加入乙酸乙酯、2mol/L 的氢氧化钠水溶液进行分液。用饱和氯化铵水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥以后, 减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/1 将残渣进行硅胶色谱提纯, 得到化合物 14 (9.22g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H)

#### 实施例 12 (化合物 15)

在 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 中溶解在实施例 7 中得到的化合物 7 (550mg, 1.89mmol), 加入 60% 的氢化钠 (0.23g, 5.75mmol), 在室温下搅拌 30min。在反应液中加入水, 由乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化铵水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/1 将残渣进行硅胶色谱提纯, 得到化合物 15 (0.31g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (br d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.92 (br s, 1H), 7.25-7.47 (m, 5H)

#### 实施例 13 (化合物 16)

在 60% 的氢化钠 (50.0mg, 1.20mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中的溶液里加入在实施例 11 中得到的化合物 14 (100mg, 0.41mmol), 在室温下搅拌 30min。在反应液中加入甲基碘 (0.08mL, 1.24mmol), 再在室温下搅拌 12h。在反应液中

加入5%的氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，然后用无水硫酸钠干燥，减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/1将残渣进行硅胶色谱提纯，得到化合物16(70.0mg, 67%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 7.23-7.48 (m, 5H)

#### 实施例14 (化合物17)

与实施例12同样由下面所述的实施例16中得到的化合物19(1.00g, 3.13mmol)得到化合物17(580mg, 71%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.88 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 4.02 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H)

#### 实施例15 (化合物18)

在丙酮(2.0mL)中溶解在实施例14中得到的化合物17(100mg, 0.38mmol)，加入氯乙酰基(0.15mL, 2.11mmol)、吡啶(0.15mL, 1.85mmol)，在室温下搅拌2h。在反应液中加入乙酸乙酯、2mol/L的氢氧化钠水溶液然后进行分液。用饱和氯化铵水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，在用无水硫酸钠干燥以后，减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/2将残渣进行硅胶色谱提纯，得到化合物18(0.07g, 58%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.23-7.42 (m, 5H)

#### 实施例16 (化合物19)

在实施例7的工序1中得到的苯乙酮=4-甲基缩氨基硫脲(2.00g, 9.66mmol)中加入无水丙酸(8.67mL, 67.6mmol)，在100°C下加热搅拌3h。在反应液中加入乙酸乙酯、2mol/L的氢氧化钠水溶液，在室温下搅拌30min后进行分液。用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，在用无水硫酸钠干燥以后，减压蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/2将残渣进行硅胶色谱提纯，得到化合物19(1.39g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

### 实施例 17 (化合物 20)

与实施例 16 同样,由在实施例 7 的工序 1 中得到的苯乙酮=4-甲基缩氨基硫脲 (2.00g, 9.66mmol) 和无水丁酸 (11.1mL, 67.8mmol) 得到化合物 20 (1.55g, 46%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.15-1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

### 实施例 18 (化合物 21)

与实施例 16 同样,由在实施例 7 个工序 1 中得到的苯乙酮=4-甲基缩氨基硫脲 (2.00g, 9.66mmol) 和无水异丁酸 (11.2mL, 67.5mmol) 得到化合物 21 (1.43g, 43%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.05-1.25 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.25 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.21-7.45 (m, 5H)

### 实施例 19 (化合物 22)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样,由丙酮 (4.8g, 40mmol) 和氨基硫脲 (364mg, 3.99mmol) 得到苯乙酮=缩氨基硫脲 (215mg, 41%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样,由在上面得到的丙酮=缩氨基硫脲 (150mg, 1.14mmol) 得到化合物 22 (151mg, 61%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.98 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 9.06 (br s, 1H)

### 实施例 20 (化合物 23)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样,由 2-己酮 (401mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (364mg, 3.99mmol) 得到 2-己酮=缩氨基硫脲 (671mg, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.17-2.23 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由在上面得到的 2-己酮=缩氨基硫脲(300mg, 1.73mmol) 得到化合物 23 (255mg, 57%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 3H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.84-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H)

#### 实施例 21 (化合物 24)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由苄基丙酮 (593mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (367mg, 4.03mmol) 得到苄基丙酮=缩氨基硫脲 (788mg, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.92 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.43 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的苄基丙酮=缩氨基硫脲(300mg, 1.36mmol) 得到化合物 24 (382mg, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (dd,  $J = 2.3, 10.2$  Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (dd,  $J = 2.2, 10.2$  Hz, 1H), 2.87 (br d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.95 (br s,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 8.39 (br s, 1H)

#### 实施例 22 (化合物 25)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由亚苄基丙酮 (610mg, 4.17mmol) 和氨基硫脲 (371mg, 4.07mmol) 得到亚苄基丙酮=缩氨基硫脲 (730mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的亚苄基丙酮=缩氨基硫脲 (300mg, 0.889mmol) 得到化合物 25 (195mg, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.57 (br s, 1H)

#### 实施例 23 (化合物 26)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 5-壬酮 (569mg, 4.00mmol) 和氨基硫

脲 (364mg, 3.99mmol) 得到 5-壬酮=缩氨基硫脲 (553mg, 64%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.20-1.53 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 5-壬酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.39mmol) 得到化合物 26 (245mg, 59%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H)

#### 实施例 24 (化合物 27)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由  $\alpha$ -萘满酮 (604mg, 4.13mmol) 和氨基硫脲 (368mg, 4.04mmol) 得到  $\alpha$ -萘满酮=缩氨基硫脲 (797mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.78-1.82 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.97 (br s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的  $\alpha$ -萘满酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.37mmol) 得到化合物 27 (324mg, 78%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 7.01 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

#### 实施例 25 (化合物 28)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由  $\beta$ -萘满酮 (607mg, 4.15mmol) 和氨基硫脲 (379mg, 4.16mmol) 得到  $\beta$ -萘满酮=缩氨基硫脲 (684mg, 75%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的  $\beta$ -萘满酮=缩氨基硫脲 (334mg, 1.53mmol) 得到化合物 28 (301mg, 65%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.14 (br d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.23-3.41 (m, 1H), 4.38 (br d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.02-7.25 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H)

#### 实施例 26 (化合物 29)

工序 1: 与实施例 i 的工序 1 同样, 由 1-茛酮 (1.06g, 8.00mmol) 和氨基硫脲 (740mg, 8.12mmol) 得到 1-茛酮=缩氨基硫脲 (1.54g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.85-2.89 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.87 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-茛酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.46mmol) 得到化合物 29 (184mg, 44%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H)

#### 实施例 27 (化合物 30)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由环己酮 (393mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (364mg, 3.99mmol) 得到环己酮=缩氨基硫脲 (479mg, 70%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.55 (br s, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的环己酮=缩氨基硫脲 (200mg, 1.17mmol) 得到化合物 30 (214mg, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.25-1.53 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

#### 实施例 28 (化合物 31)

与实施例 1 的工序 1 和工序 2 同样, 由 2-降冰片烷酮 (452mg, 4.10mmol) 和氨基硫脲 (377mg, 4.14mmol) 得到化合物 31 (214mg, 20%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.32-1.67 (m, 5H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 3.60 (br d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H)

#### 实施例 29 (化合物 32)

与实施例 1 的工序 1 和工序 2 同样, 由 1'-萘乙酮 (344mg, 2.02mmol) 和氨

基硫脲 (190mg, 2.08mmol) 得到化合物 32 (214mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.89-7.99 (m, 3H), 11.50 (br s, 1H)

### 实施例 30 (化合物 33)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-萘乙酮 (342mg, 2.10mmol) 和氨基硫脲 (189mg, 2.07mmol) 得到 2'-萘乙酮=缩氨基硫脲 (448mg, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.86-8.05 (m, 4H), 8.28-8.34 (m, 3H), 10.28 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-萘乙酮=缩氨基硫脲 (250mg, 1.03mmol) 得到化合物 33 (302mg, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

### 实施例 31 (化合物 34)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基吡啶 (485mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (369mg, 4.05mmol) 得到 1-(2-吡啶)乙酮=缩氨基硫脲 (694mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.38 (s, 3H), 7.37 (br t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.78 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.41 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.56 (br d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(2-吡啶基)乙酮=缩氨基硫脲 (304mg, 1.56mmol) 得到化合物 34 (160mg, 37%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (br t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.38 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.68 (br t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.58 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 1H)

### 实施例 32 (化合物 35)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3-乙酰基吡啶 (484mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (388mg, 4.00mmol) 得到 1-(3-吡啶基)乙酮=缩氨基硫脲 (722mg, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.54-8.57 (m, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(3-吡啶基)乙酮=缩氨基硫脲 (205mg, 1.05mmol) 得到化合物 35 (213mg, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.31 (br dd,  $J = 5.4, 7.9$  Hz, 1H), 7.75 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.52 (br d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

#### 实施例 33 (化合物 36)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4-乙酰基吡啶 (507mg, 4.19mmol) 和氨基硫脲 (408mg, 4.46mmol) 得到 1-(4-吡啶基)乙酮=缩氨基硫脲 (722mg, 95%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(4-吡啶基)乙酮=缩氨基硫脲 (318mg, 1.64mmol) 得到化合物 36 (389mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.30 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.60 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H)

#### 实施例 34 (化合物 37)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由乙酰基吡嗪 (489mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (366mg, 4.00mmol) 得到 1-吡嗪基乙酮=缩氨基硫脲 (714mg, 92%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-吡嗪基乙酮=缩氨基硫脲 (400mg, 2.05mmol) 得到化合物 37 (489mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 8.06 (br s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 1.7, 2.7$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H)

#### 实施例 35 (化合物 38)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基吡咯 (437mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (374mg, 4.09mmol) 得到 1-(2-吡咯基)乙酮=缩氨基硫脲 (408mg, 55%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(2-吡咯基)乙酮=缩氨基硫脲 (314mg, 1.72mmol) 得到化合物 38 (504mg, 95%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.17-6.22(m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H)

#### 实施例 36 (化合物 39)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基咪喃 (444mg, 4.00mmol) 和

氨基硫脲 (368mg, 4.03mmol) 得到 1-(2-咪喃基)乙酮=缩氨基硫脲 (441mg, 60%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(2-咪喃基)乙酮=缩氨基硫脲 (180mg, 0.982mmol) 得到化合物 39 (217mg, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

#### 实施例 37 (化合物 40)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基噻吩 (521mg, 4.13mmol) 和氨基硫脲 (376mg, 4.11mmol) 得到 1-(2-噻吩基)乙酮=缩氨基硫脲 (636mg, 78%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(2-噻吩基)乙酮=缩氨基硫脲 (498mg, 2.50mmol) 得到化合物 40 (549mg, 78%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.89 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 6.9, 7.2$  Hz 1H), 7.24 (br d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H)

#### 实施例 38 (化合物 41)

与实施例 8 同样, 由在实施例 37 中得到的化合物 40 (260mg, 0.918mmol) 得到化合物 41 (148mg, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (br q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.91 (br t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.24 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

#### 实施例 39 (化合物 42)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基-3-甲基噻吩 (561mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (374mg, 4.09mmol) 得到 1-(3-甲基-2-噻吩基)乙酮=缩氨基硫脲 (410mg, 48%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(3-甲基-2-噻吩基)乙酮=缩氨基硫脲 (260mg, 1.22mmol) 得到化合物 42 (335mg, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 6.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 9.37 (br s, 1H)

#### 实施例 40 (化合物 43)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 1-(苯并[b]噻吩-2-基)乙酮 (705mg,

4.00mmol) 和氨基硫脲 (370mg, 4.05mmol) 得到 1-(苯并[b]噻吩-2-基) 乙酰=缩氨基硫脲 (990mg, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.40 (s, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(苯并[b]噻吩-2-基) 乙酰=缩氨基硫脲 (500mg, 2.01mmol) 得到化合物 43 (599mg, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.79 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 11.75 (br s, 1H)

#### 实施例 41 (化合物 44)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3-乙酰基噻吩 (520mg, 4.12mmol) 和氨基硫脲 (366mg, 4.00mmol) 得到 1-(3-噻吩基) 乙酰=缩氨基硫脲 (839mg, 98%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.52 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.83 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(3-噻吩基) 乙酰=缩氨基硫脲 (458mg, 2.30mmol) 得到化合物 44 (540mg, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.05 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.47 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 1H)

#### 实施例 42 (化合物 45)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基噻唑 (379mg, 4.15mmol) 和氨基硫脲 (366mg, 4.00mmol) 得到 1-(2-噻唑基) 乙酰=缩氨基硫脲 (711mg, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.67 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.87 (br d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(2-噻唑基) 乙酰=缩氨基硫脲 (374mg, 1.87mmol) 得到化合物 45 (374mg, 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H)

#### 实施例 43 (化合物 46)

与实施例 1 的工序 1 和工序 2 同样, 由 2'-甲基苯乙酮 (627mg, 4.67mmol) 和氨基硫脲 (374mg, 4.09mmol) 得到化合物 46 (141mg, 10%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.99 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H)

#### 实施例 44 (化合物 47)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-甲基苯乙酮 (540mg, 4.02mmol) 和氨基硫脲 (369mg, 4.04mmol) 得到 3'-甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (791mg, 89%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.36mmol) 得到化合物 47 (316mg, 79%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H)

#### 实施例 45 (化合物 48)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-甲基苯乙酮 (536mg, 3.99mmol) 和氨基硫脲 (382mg, 4.19mmol) 得到 4'-甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (767mg, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (200mg, 0.965mmol) 得到化合物 48 (224mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H)

#### 实施例 46 (化合物 49)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-乙基苯丙酮 (649mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (378mg, 4.14mmol) 得到 2'-乙基苯丙酮=缩氨基硫脲 (672mg, 71%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-乙基苯丙酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.27mmol) 得到化合物 49 (759mg, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 7.13 (br t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H)

#### 实施例 47 (化合物 50)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-甲氧基苯乙酮 (601mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (366mg, 4.00mmol) 得到 2'-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (891mg, 92%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (50.0mg, 0.224mmol) 得到化合物 50 (64.0mg, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.90 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.91 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.27 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H)

#### 实施例 48 (化合物 51)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-甲氧基苯乙酮 (601mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (377mg, 4.12mmol) 得到 3'-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (713mg, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.46 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (500mg, 2.24mmol) 得到化合物 51 (419mg, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.01 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.25 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H)

#### 实施例 49 (化合物 52)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-甲氧基苯乙酮 (362mg, 2.41mmol) 和氨基硫脲 (225mg, 2.46mmol) 得到 4'-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (448mg, 83%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-甲氧基苯乙酮=缩氨基

硫脲 (200mg, 0.896mmol) 得到化合物 52 (248mg, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.56 (br s, 1H)

#### 实施例 50 (化合物 53)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-氟苯乙酮 (558mg, 4.04mmol) 和氨基硫脲 (385mg, 4.12mmol) 得到 2'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (704mg, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (200mg, 0.948mmol) 得到化合物 53 (199mg, 71%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)

#### 实施例 51 (化合物 54)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-氟苯乙酮 (553mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (372mg, 4.07mmol) 得到 3'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (772mg, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.69 (br d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.88 (br d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 用上面得到的 3'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (233mg, 1.10mmol) 得到化合物 54 (242mg, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H)

#### 实施例 52 (化合物 55)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-氟苯乙酮 (553mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (376mg, 4.11mmol) 得到 4'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (769mg, 91%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-氟苯乙酮=缩氨基硫脲 (208mg, 0.986mmol) 得到化合物 55 (251mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H)

#### 实施例 53 (化合物 56)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 用 2'-氯苯乙酮 (344mg, 2.23mmol) 和氨基硫脲 (194mg, 2.12mmol) 得到 2'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (362mg, 58%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (200mg, 1.14mmol) 得到化合物 56 (347mg, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H)

#### 实施例 54 (化合物 57)

与实施例 8 同样, 用在实施例 53 中得到的化合物 56 (200mg, 1.14mmol) 得到化合物 57 (347mg, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.35 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91-3.93 (br s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H)

#### 实施例 55 (化合物 58)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-氯苯乙酮 (319mg, 2.06mmol) 和氨基硫脲 (188mg, 2.06mmol) 得到 3'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (211mg, 45%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 用上面得到的 3'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (200mg, 1.14mmol) 得到化合物 58 (347mg, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

#### 实施例 56 (化合物 59)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-氯苯乙酮 (344mg, 2.23mmol) 和氨基硫脲 (194mg, 2.06mmol) 得到 4'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (362mg, 58%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (164mg, 0.720mmol) 得到化合物 59 (193mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H)

### 实施例 57 (化合物 60)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-溴苯乙酮 (415mg, 2.08mmol) 和氨基硫脲 (190mg, 2.08mmol) 得到 2'-溴苯乙酮=缩氨基硫脲 (392mg, 69%)。

$^1\text{H NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.28 (s, 3H), 7.29-7.76 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-溴苯乙酮=缩氨基硫脲 (254mg, 0.933mmol) 得到化合物 60 (328mg, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.13 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (br s,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.86 (br s, 1H)

### 实施例 58 (化合物 61)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-羟基苯乙酮 (544mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (377mg, 4.12mmol) 得到 2'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (649mg, 78%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.31 (s, 3H), 6.85 (br t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.88 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.25 (br t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.53 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (233mg, 1.10mmol) 得到化合物 61 (322mg, 70%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.12 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H)

### 实施例 59 (化合物 62)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-羟基苯乙酮 (546mg, 4.01mmol) 和氨基硫脲 (379mg, 4.15mmol) 得到 3'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (654mg, 78%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (262mg, 1.25mmol) 得到化合物 62 (351mg, 84%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.07 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (br t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

### 实施例 60 (化合物 63)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-羟基苯甲醛 (488mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (378mg, 4.15mmol) 得到 3'-羟基苯甲醛=缩氨基硫脲 (732mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 6.80 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-羟基苯甲醛=缩氨基硫脲 (300mg, 1.43mmol) 得到化合物 63 (322mg, 70%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.31 (br t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H)

### 实施例 61 (化合物 64)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-羟基苯乙酮 (544mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (387mg, 4.25mmol) 得到 4'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (830mg, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 2.23 (s, 3H), 6.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (202mg, 0.965mmol) 得到化合物 64 (199mg, 61%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.07 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H)

### 实施例 62 (化合物 65)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2'-硝基苯乙酮 (673mg, 4.08mmol) 和氨基硫脲 (365mg, 3.99mmol) 得到 2'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (785mg, 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 2.27 (s, 3H), 7.32 (br s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.96 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (431mg, 1.81mmol) 得到化合物 65 (548mg, 94%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.49-7.71 (m, 4H), 11.73 (br s, 1H)

#### 实施例 63 (化合物 66)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-硝基苯乙酮 (661mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (370mg, 4.05mmol) 得到 3'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (910mg, 75%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 2.37 (s, 3H), 7.67 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.23 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (br s,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (506mg, 2.12mmol) 得到化合物 66 (409mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.53 (br t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.73 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.15 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H)

#### 实施例 64 (化合物 67)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4'-硝基苯乙酮 (350mg, 2.12mmol) 和氨基硫脲 (195mg, 2.13mmol) 得到 4'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (475mg, 94%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-硝基苯乙酮=缩氨基硫脲 (397mg, 1.67mmol) 得到化合物 67 (216mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H)

#### 实施例 65 (化合物 68)

将在实施例 58 中得到的化合物 61 (118mg, 0.352mmol) 溶解于甲醇 (5mL) 中, 加入碳酸钾 (200mg, 1.48mmol), 在室温下搅拌 10min。将反应液过滤, 减压浓缩过滤液。将残渣溶解于乙酸乙酯, 然后加入水和 1mol/L 盐酸进行分液。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸出溶剂。将得到的黄色油状物溶解于甲醇 (3mL), 加入二异丙基醚 (10mL), 过滤产生的结晶, 得到干燥的化合物 68 (96.9mg, 94%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.72 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.83 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.88 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H)

#### 实施例 66 (化合物 69)

与实施例 65 同样, 由在实施例 59 中得到的化合物 62 (140mg, 0.417mmol) 得到化合物 69 (101mg, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.66 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.76 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H)

#### 实施例 67 (化合物 70)

与实施例 65 同样, 由在实施例 61 中得到的化合物 64 (110mg, 0.328mmol) 得到化合物 70 (88mg, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

#### 实施例 68 (化合物 71)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3-乙酰基苄腈 (581mg, 4.00mmol) 和氨基硫脲 (370mg, 4.05mmol) 得到 3'-氰基苯乙酮=缩氨基硫脲 (863mg, 99%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-氰基苯乙酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.34mmol) 得到化合物 71 (274mg, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

#### 实施例 69 (化合物 72)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4-乙酰基苄腈 (290mg, 2.0mmol) 和氨基硫脲 (185mg, 2.02mmol) 得到 4'-氰基苯乙酮=缩氨基硫脲 (430mg, 98%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 4'-氰基苯乙酮=缩氨基硫

脲 (380mg, 1.74mmol) 得到化合物 72 (494mg, 94%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.54 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 11.73 (br s, 1H)

#### 实施例 70 (化合物 73)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-三氟甲基苯乙酮 (765mg, 4.07mmol) 和氨基硫脲 (370mg, 4.05mmol) 得到 3'-三氟甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (888mg, 63%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-三氟甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (300mg, 1.15mmol) 得到化合物 73 (270mg, 68%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.43 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H)

#### 实施例 71 (化合物 74)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰基苯甲酸 (381mg, 4.17mmol) 和氨基硫脲 (381mg, 4.17mmol) 得到 2'-羧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (489mg, 52%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2'-羧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (363mg, 1.53mmol) 得到化合物 74 (313mg, 64%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20-3.30 (br s, 1H), 7.88-8.15 (m, 3H), 8.32-8.33 (br m, 1H)

#### 实施例 72 (化合物 75)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2',6'-二甲氧基苯乙酮 (606mg, 3.98mmol) 和氨基硫脲 (374mg, 4.09mmol) 得到 2',6'-二甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (747mg, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2',6'-二甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (363mg, 1.61mmol) 得到化合物 75 (441mg, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H)

### 实施例 73 (化合物 76)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3', 5'-二羟基苯乙酮(613mg, 4.03mmol) 和氨基硫脲 (376mg, 4.11mmol) 得到 3', 5'-二羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (707mg, 78%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 10.19 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3', 5'-二羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (622mg, 2.76mmol) 得到化合物 76 (591mg, 69%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.10 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 9.27 (br s, 2H), 11.59 (br s, 1H)

### 实施例 74 (化合物 77)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3', 4'-二羟基苯乙酮(606mg, 3.98mmol) 和氨基硫脲 (374mg, 4.09mmol) 得到 3', 4'-二羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (747mg, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.72 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.18 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 10.09 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3', 4'-二羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (363mg, 1.61mmol) 得到化合物 77 (441mg, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.62 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.66 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.56 (br s, 1H)

### 实施例 75 (化合物 78)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2', 4'-二甲基苯乙酮(598mg, 4.04mmol) 和氨基硫脲 (366mg, 4.00mmol) 得到 2', 4'-二甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (110mg, 12%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2', 4'-二甲基苯乙酮=缩氨基硫脲 (100mg, 0.452mmol) 得到化合物 78 (107mg, 77%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H)

#### 实施例 76 (化合物 79)

工序 1: 在水合肼 (1.00mL, 20.6mmol) 的乙腈 (5.00mL) 溶液里加入异硫氰酸烯丙酯 (2.00mL, 20.4mmol), 在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 30min。在反应液中加入二乙醚 (50mL), 过滤出析出的固体。干燥过滤出的固体, 得到 4-烯丙基氨基硫脲 (1.22g, 46%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 4.11 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.47 (br s, 2H), 5.03 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 19.1$  Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H)

工序 2: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由苯乙酮 (1.09mL, 9.34mmol) 和上面得到的 4-烯丙基氨基硫脲 (1.22g, 9.31mmol) 得到苯乙酮=4-烯丙基缩氨基硫脲 (1.74g, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 4.25 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.10 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.61 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 10.3 (br s, 1H)

工序 3: 将上面得到的苯乙酮=4-烯丙基缩氨基硫脲 (30mg, 0.11mmol) 溶解于氯仿 (0.5mL), 加入乙酰氯 (0.17mL, 2.32mmol)、吡啶 (0.190mL, 2.31mmol), 在室温下搅拌 5h。在反应液中加入 2mol/L 的氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/2 将残渣进行硅胶色谱提纯, 得到化合物 79 (25mg, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.47-4.53 (m, 2H), 5.24 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

FAB-MS ( $m/z$ ) : 318 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 77 (化合物 80 和 81)

工序 1: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 76 的工序 2 中得到的苯乙酮=4-烯丙基缩氨基硫脲 (694mg, 2.97mmol)、异丁酰氯 (0.63mL, 5.97mmol) 和吡

啉 (0.43mL, 5.26mmol) 得到化合物 80 (42mg, 5%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (quin.,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.84-4.00 (m, 3H), 5.19 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.49 (m, 5H)

工序 2: 与实施例 15 同样, 由上面得到的化合物 80 (623mg, 2.05mmol)、乙酰氯 (0.59mL, 8.30mmol) 和吡啉 (0.77mL, 8.28mmol) 得到化合物 81 (527mg, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 5.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 78 (化合物 82)

与实施例 76 的工序同样, 由在实施例 1 的工序 1 中得到的苯乙酮=缩氨基硫脲 (306mg, 1.59mmol)、特戊酰氯 (0.40mL, 3.21mmol) 和吡啉 (0.26mL, 3.22mmol) 得到化合物 82 (269mg, 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.46 (m, 5H), 7.90 (m, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 360 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 79 (化合物 83 和 84)

工序 1: 与实施例 12 同样, 由在实施例 18 中得到的化合物 21 (1.00g, 2.88mmol) 得到化合物 83 (537mg, 67%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (br, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H)

工序 2: 与实施例 15 同样, 由上面得到的化合物 83 (536mg, 1.93mmol)、乙酰氯 (0.28mL, 3.87mmol) 和吡啉 (0.32mL, 3.90mmol) 得到化合物 84 (233mg, 38%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H)

FAB-MS (m/z) : 320 ( $\text{M}^++1$ )

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ): 实测值 (%) C: 60.16; H: 6.63; N: 13.15。计算值 (%) : C: 60.27; H: 6.73; N: 13.20。

#### 实施例 80 (化合物 85)

工序 1: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由在实施例 1 的工序 1 中得到的苯乙酮=缩氨基硫脲 (517mg, 2.68mmol) 和无水异丁酸 (2.22mL, 13.4mmol) 得到化合物 85 (176mg, 20%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.20 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 334 ( $\text{M}^++1$ )

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ): 实测值 (%) C: 61.23; H: 6.95; N: 12.60。计算值 (%) : C: 61.22; H: 6.93; N: 12.63。

#### 实施例 81 (化合物 86 和 87)

工序 1: 与实施例 11 同样, 由在实施例 1 的工序 1 中得到的苯乙酮=缩氨基硫脲 (1.01g, 5.22mmol) 无水异丁酸 (1.73mL, 10.4mmol) 和吡啶 (0.84mL, 10.4mmol) 得到化合物 86 (588mg, 43%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)

工序 2: 与实施例 15 同样, 由上面得到的化合物 86 (256mg, 0.97mmol) 和无水醋酸 (0.46mL, 4.88mmol) 得到化合物 87 (47mg, 16%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H)

### 实施例 82 (化合物 88)

与实施例 15 同样, 由在实施例 11 中得到的化合物 14 (502mg, 2.14mmol) 和无水异丁酸 (1.77mL, 10.7mmol) 得到化合物 88 (53mg, 8%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.48 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 306 ( $M^{++1}$ )

### 实施例 83 (化合物 89)

与实施例 15 同样, 由在实施例 11 中得到的化合物 14 (303mg, 1.29mmol)、环戊烷羰基氯 (0.32mL, 2.59mmol) 和吡啶 (0.21mL, 2.60mmol) 得到化合物 89 (274mg, 64%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.50-1.95 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (quin.,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 330 ( $M^{+1}$ )

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ ): 实测值 (%) C: 60.30; H: 6.49; N: 12.41。  
计算值 (%) : C: 60.45; H: 6.49; N: 12.05。

### 实施例 84 (化合物 90 和 91)

工序 1: 与实施例 11 同样, 由在实施例 1 的工序 1 中得到的苯乙酮=缩氨基硫脲 (507mg, 2.63mmol)、无水异戊酸 (1.05mL, 5.30mmol) 和吡啶 (0.43mL, 5.26mmol) 得到化合物 90 (123mg, 13%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.82-1.00 (m, 6H), 2.12 (quin.,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.34 (br, 2H), 7.20-7.48 (m, 5H)

工序 2: 与实施例 15 同样, 由上面得到的化合物 90 (105mg, 0.38mmol)、异丁酰氯 (0.08mL, 0.76mmol) 和吡啶 (0.06mL, 0.80mmol) 得到化合物 91 (128mg, 98%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.18 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 2.13 (quin.,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.56 (m, 4H), 7.20-7.48 (m, 5H), 8.15 (br s, 1H)

### 实施例 85 (化合物 92)

工序 1: 在苯乙酮 (4.00mL, 34.3mmol) 的乙醇 (15mL) 溶液中加入水合肼 (6.67mL, 138mmol), 回流加热 4h。将反应液冷却后加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/2 将残渣进行硅凝胶色谱提纯, 得到苯乙酮=脞 (5.39g, ~100%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.00 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.22-7.60 (m, 5H)

$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 11.3, 125.1, 127.7, 127.9, 139.1, 146.7

工序 2: 在硫氰酸铵 (3.40g, 44.6mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液中加入乙酰氯 (2.80mL, 37.1mmol), 在 70°C 下搅拌 10min。在反应液中加入在上面得到的苯乙酮=脞 (5.36g, 40.0mmol), 回流加热 20min。在反应液冷却后, 加入饱和氯化铵水溶液, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥并蒸出溶剂。用乙酸乙酯/正己烷=1/2 将残渣进行硅凝胶色谱提纯, 得到苯乙酮=4-乙酰基缩氨基硫脲 (148mg, 2%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.6 (br s, 1H)

工序 3: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的苯乙酮=4-乙酰基缩氨基硫脲 (30mg, 0.13mmol)、特戊酰氯 (32  $\mu\text{L}$ , 0.26mmol) 和吡啶 (20  $\mu\text{L}$ , 0.26mmol) 得到化合物 92 (36mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.23-7.46 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 24.0, 27.2, 39.4, 80.5, 125.1, 128.0, 128.6, 143.0, 143.1, 169.0, 176.7

AP-MS (m/z): 318 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 86 (化合物 93)

与实施例 1 的工序 2 同样, 由在实施例 11 中得到的化合物 14、(201mg, 0.853mmol) 和特戊酰氯 (0.21mL, 1.71mmol) 得到化合物 93 (123mg, 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.20-7.51 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 319 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 87 (化合物 94)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由苯丙酮 (382mg, 4.18mmol) 和氨基硫脲 (541mg, 3.92mmol) 得到苯丙酮=缩氨基硫脲 (759mg, 88%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的苯丙酮=缩氨基硫脲 (256mg, 1.24mmol)、特戊酰氯 (597  $\mu\text{L}$ , 4.84mmol) 和吡啶 (391  $\mu\text{L}$ , 4.84mmol) 得到化合物 94 (270mg, 58%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.15 (dd,  $J = 7.1, 7.3$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.29 (qd,  $J = 7.3, 14.6$  Hz, 1H), 3.10 (qd,  $J = 7.1, 14.6$  Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 377 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 88 (化合物 95)

工序 1: 将 2-氨基苯乙酮盐酸盐 (6.10g, 35.5mmol) 溶解于二氯甲烷 (60mL), 加入三乙胺 (7.56g, 74.9mmol)。将此溶液冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 然后加入甲磺酰氯 (2.84mL, 36.5mmol), 在同样温度下搅拌 5min, 再在室温下搅拌 2h。在反应液中加入水、1mol/L 的盐酸, 用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥有机层以后, 减压蒸出溶剂。将残渣悬浮在氯仿 (5mL) 中, 在搅拌以后过滤出结晶, 得到 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮 (4.58g, 57%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由上面得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮 (4.58g, 20.2mmol) 和氨基硫脲 (1.84g, 20.2mmol) 得到 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (3.08g, 51%)。

工序 3: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (1.31g, 4.36mmol)、特戊酰氯 (2.10g, 17.4mmol) 和吡啶 (1.38g, 17.4mmol) 得到化合物 95 (1.81g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.3, 13.8$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.5, 13.8$  Hz, 1H), 5.10 (br dd,  $J = 5.3, 8.5$  Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 453 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 89 (化合物 96)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由在实施例 88 中得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮 (209 mg, 0.98 mmol) 和 4-甲基氨基硫脲 (106mg, 1.00mmol) 得到 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩 4-甲基氨基硫脲 (122mg)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩 4-甲基氨基硫脲 (122mg, 0.41mmol)、特戊酰氯 (128  $\mu$ L, 1.04mmol) 和吡啶 (80  $\mu$ L, 1.04mmol) 得到化合物 96 (68mg, 15%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (dd,  $J = 13.9, 6.4$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 13.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H)  
AP-MS (m/z) : 467 ( $\text{M}^+-1$ )

#### 实施例 90 (化合物 97)

工序 1: 与实施例 88 的工序 1 同样, 由 2-氨基苯乙酮盐酸盐 (714mg, 4.16mmol)、三乙胺 (1.45mL, 10.4mmol) 和乙磺酰氯 (0.434mL, 4.58mmol) 得到 2-(乙磺酰胺基)苯乙酮 (367mg, 39%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由上面得到的 2-(乙磺酰胺基)苯乙酮 (367mg, 1.61mmol) 和氨基硫脲 (147mg, 1.61mmol) 得到 2-(乙磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (327mg, 43%)。

工序 3: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由 2-(乙磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (99mg, 0.330mmol)、特戊酰氯 (162  $\mu$ L, 1.32mmol) 和吡啶 (130  $\mu$ L, 1.58mmol) 得到化合物 97 (39mg, 25%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J = 5.1, 13.5$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.5$  Hz, 1H), 4.99 (br dd,  $J = 5.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.25-7.38 (br s, 5H), 7.93 (br s, 1H)

#### 实施例 91 (化合物 98)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-甲氧基苯乙酮 (288mg, 1.92mmol) 和氨基硫脲 (179mg, 1.96mmol) 得到 2-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (367mg, 62%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2-甲氧基苯乙酮=缩氨基硫脲 (128mg, 0.573mmol)、特戊酰氯 (211  $\mu$ L, 1.72mmol) 和吡啶 (152  $\mu$ L, 1.88mmol) 得到化合物 98 (132mg, 59%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.51 (s, 3H), 4.36 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.88 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 392 ( $M^{+1}$ )

### 实施例 92 (化合物 99)

工序 1: 将甲磺酰胺 (0.476g, 5.00mmol) 溶解于  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (10mL), 加入 60% 的氢化钠 (0.275g, 5.00mmol), 在水冷却下搅拌 20min。在反应液中加入 3-氯苯丙酮 (843mg, 5.00mmol), 在水冷却下搅拌 1h, 再在室温下搅拌 15h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸钠干燥以后, 减压蒸出溶剂。用氯仿/甲醇=20/1 将残渣进行硅胶色谱提纯, 得到 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮 (240mg, 21%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由上面得到的 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮 (388mg, 1.71mmol) 和氨基硫脲 (156mg, 1.71mmol) 得到 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (219mg, 45%)。

工序 3: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (200mg, 0.696mmol)、特戊酰氯 (342  $\mu\text{L}$ , 2.78mmol) 和吡啶 (219  $\mu\text{L}$ , 2.78mmol) 得到化合物 99 (218mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 467 ( $M^{-1}$ )

### 实施例 93 (化合物 100)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 92 的工序 2 中得到的 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (173mg, 0.604mmol)、异丁酰氯 (316  $\mu\text{L}$ , 3.02mmol) 和吡啶 (292  $\mu\text{L}$ , 3.62mmol) 得到油状化合物。将此油状化合物溶解于甲醇 (10mL), 加入碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol), 剧烈搅拌 1h。然后过滤反应液, 将过滤液浓缩以后, 加入氯仿、水和 1.0mol/L 的盐酸, 用氯仿进行萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。将残渣由分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 进行精制, 得到化合物 100 (111mg, 41%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 0.99-1.07 (m, 12H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 2H), 7.15 (br t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 11.6 (br s, 1H)

### 实施例 94 (化合物 101)

工序 1: 与实施例 88 的工序 1 同样, 由 2-氨基苯乙酮盐酸盐(5.47g, 31.9mmol)、三乙胺 (11.1mL, 80.0mmol) 和无水三氟乙酸 (4.96mL, 35.1mmol) 得到 2-(三氟乙酰胺基)苯乙酮 (4.38g, 59%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由上面得到的 2-(三氟乙酰胺基)苯乙酮 (3.00g, 13.0mmol) 和氨基硫脲 (1.18g, 13.0mmol) 得到 2-(三氟乙酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲。

工序 3: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 2-(三氟乙酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲、特戊酰氯 (50mmol, 6.16mL) 和吡啶 (60.0mmol, 4.85mL) 得到化合物 101 (1.72g, 28%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.95 (dd,  $J = 3.0, 13.5$  Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J = 3.7, 13.5$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 471 ( $M^{-1}$ )

### 实施例 95 (化合物 102)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 88 的工序 2 中得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (100mg, 0.333mmol)、异丁酰氯 (140  $\mu\text{L}$ , 1.33mmol) 和吡啶 (108  $\mu\text{L}$ , 1.33mmol) 得到化合物 102 (64.6mg, 39%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 3H), 4.01 (dd,  $J = 4.8, 14.2$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 7.8, 14.2$  Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

### 实施例 96 (化合物 103)

将在实施例 95 中得到的化合物 102 (40.0mg, 0.0805mmol) 溶解于甲醇 (10mL) 中。在此溶液里加入碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol), 剧烈搅拌 1h、过滤反应液, 将反应液浓缩, 然后加入氯仿、1mol/L 的盐酸和水, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 将残渣由分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 进行精制, 得到化合物 103 (24.2mg, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J = 5.0, 13.9$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.2, 13.9$  Hz, 1H), 5.35 (br dd,  $J = 5.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

#### 实施例 97 (化合物 104)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3-(二甲基氨基)苯丙酮(910mg, 4.26mmol) 和氨基硫脲 (387mg, 4.25mmol) 得到 3-(二甲基氨基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (491mg, 46%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 3-(二甲基氨基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (210mg, 0.839mmol)、特戊酰氯 (496  $\mu\text{L}$ , 3.78mmol) 和吡啶 (326  $\mu\text{L}$ , 3.78mmol) 得到化合物 104 (116mg, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.46 (ddd,  $J = 8.8, 4.3, 11.3$  Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.90 (br s, 1H)

#### 实施例 98 (化合物 105)

工序 1: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由 3-甲氧甲酰基苯丙酮(8.13g, 42.3mmol) 和氨基硫脲 (3.86g, 42.3mmol) 得到 3-甲氧甲酰基苯丙酮=缩氨基硫脲 (10.6g, 94%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 3-甲氧甲酰基苯丙酮=缩氨基硫脲(7.76g, 29.2mmol)、特戊酰氯(14.4mL, 117mmol)和吡啶(11.3mL, 140mmol) 得到化合物 105 (9.70g, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.89 (br s, 1H)

#### 实施例 99 (化合物 106)

将氢氧化钠 (2.7g, 67mmol) 溶解于水 (23mL) 中, 然后加入甲醇 (30mL) 进行搅拌。在此溶液中加入在实施例 98 中得到的化合物 105 (9.65g, 22.3mmol), 在室温下搅拌 5h。在反应液中加入 1mol/L 的盐酸 (20mL)、水 (30mL), 过滤析出的白色结晶。用水和二异丙基醚洗涤得到的结晶, 然后减压干燥, 得到化合物 106 (8.92g, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.00-2.51 (br s, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H)

#### 实施例 100 (化合物 107)

将在实施例 99 得到的化合物 106 (1.21g, 2.88mmol) 冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 加入草酰氯 (5mL), 在  $0^\circ\text{C}$  下反应 1h。从反应液中减压蒸出溶剂, 将残渣真空干燥。在残渣中加入四氢呋喃, 在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌以后, 加入 4mol/L 的氨-甲醇溶液 (5mL, 20mmol), 在室温下搅拌 3h。在反应液中加入 1mol/L 的盐酸 (20mL) 和水 (30mL), 由氯仿进行萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 由无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 在得到的残渣中加入二异丙基醚, 过滤出析出的白色结晶。用水和二异丙基醚洗涤得到的结晶以后, 减压干燥, 得到化合物 107 (8.92g, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.17 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.81-2.03 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.49-2.75 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 10.93 (br s, 2H)

#### 实施例 101 (化合物 108)

与实施例 100 同样, 由在实施例 99 中得到的化合物 106 (0.104g, 0.248mmol)、草酰氯 (5mL)、羟基胺盐酸盐 (0.017g, 0.245mmol) 和三乙胺 (0.062g, 0.614mmol) 得到化合物 108 (65mg, 60%)。

APCI-MS (m/z): 433 ( $\text{M}^-1$ )

#### 实施例 102 (化合物 109)

与实施例 100 同样, 由在实施例 99 中得到的化合物 106 (1.20g, 2.86mmol)、草酰氯 (5mL) 和 4mol/L 的甲胺-甲醇溶液 (10mL, 40mmol) 得到化合物 109 (1.08g, 87%)。

AP-MS (m/z): 431 ( $\text{M}^-1$ )

#### 实施例 103 (化合物 110)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3-(二甲基氨基羰基) 苯丙酮 (4.00g, 18.7mmol) 和氨基硫脲 (1.70g, 18.7mmol) 得到 3-(二甲基氨基羰基) 苯丙酮=缩氨基硫脲 (3.67g, 79%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 3-(二甲基氨基羰基) 苯丙酮=缩氨基硫脲 (2.00g, 7.99mmol)、特戊酰氯 (3.94mL, 32.0mmol) 和吡啶 (3.11mL, 38.4mmol) 得到化合物 110 (1.64g, 49%)。

AP-MS (m/z): 447 ( $\text{M}^+1$ )

### 实施例 104 (化合物 111)

与实施例 100 同样,由在实施例 99 中得到的化合物 106(51.8mg, 0.124mmol)、草酰氯 (0.5mL)、乙醇胺 (7.58mg, 0.248mmol) 和三乙胺 (18.8mg, 0.186mmol) 得到化合物 111 (480mg, 84%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 8.01 (br s, 1H)

### 实施例 105 (化合物 112)

与实施例 100 同样,由在实施例 99 中得到的化合物 106(51.8mg, 0.124mmol)、草酰氯 (0.5mL)、正丁胺 (18.14mg, 0.248mmol) 和三乙胺 (18.8mg, 0.186mmol) 得到化合物 112 (400mg, 68%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25-1.60 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.94 (br s, 1H)

### 实施例 106 (化合物 113)

与实施例 100 同样,由在实施例 99 中得到的化合物 106(51.8mg, 0.124mmol)、草酰氯 (0.5mL)、环己胺 (24.6mg, 0.248mmol) 和三乙胺 (18.8mg, 0.186mmol) 得到化合物 113 (50mg, 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.05-1.50 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

### 实施例 107 (化合物 114)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样,由 4-甲氧甲酰基苯丁酮(0.588g, 2.85mmol) 和氨基硫脲 (0.260g, 2.85mmol) 得到 4-甲氧甲酰基苯丁酮=缩氨基硫脲 (0.700g, 88%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样,由上面得到的 4-甲氧甲酰基苯丁酮=缩氨基硫脲、特戊酰氯 (0.549mL, 4.45mmol) 和吡啶 (0.431mL, 5.34mmol) 得到化合

物 114 (318mg, 64%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.03-3.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

#### 实施例 108 (化合物 115)

与实施例 99 同样, 由在实施例 107 中得到的化合物 114 (254mg, 0.567mmol)、氢氧化钠 (70.0mg, 1.75mmol)、水 (2mL) 和乙醇 (4mL) 得到化合物 115 (234mg, 95%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H)

#### 实施例 109 (化合物 116)

与实施例 100 同样, 由在实施例 108 中得到的化合物 115 (50.0mg, 0.115mmol)、草酰氯 (0.5mL) 和 40% 的甲胺-甲醇溶液 (5mL) 得到化合物 116 (0.028g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 4H), 2.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

#### 实施例 110 (化合物 117)

与实施例 100 同样, 由在实施例 108 中得到的化合物 115 (51.5mg, 0.119mmol)、草酰氯 (0.5mL) 和 4mol/L 的氨-甲醇溶液 (5mL) 得到化合物 117 (0.024g, 47%)。

AP-MS (m/z) : 431 ( $M^-1$ )

#### 实施例 111 (化合物 118)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 88 的工序 2 中得到的 2-(甲磺酰胺基) 苯乙酮=缩氨基硫脲 (1.00g, 3.49mmol)、无水醋酸 (659 $\mu$ L, 6.98mmol) 和吡啶 (565 $\mu$ L, 6.98mmol) 得到化合物 118 (302mg, 26%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 329 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 112 (化合物 119)

将在实施例 111 中得到的化合物 118 (10.6mg, 0.0323mmol) 溶解于四氢呋喃 (80mL) 中, 在此溶液中加入二甲基氨基吡啶 (7.9mg, 0.0646mmol)、吡啶 (7.8  $\mu$ L, 0.0969mmol), 冷却到 0°C。在此溶液中加入特戊酰氯 (20  $\mu$ L, 0.162mmol), 在 0°C 下搅拌 5min, 再在室温下搅拌 4h。在反应液中加入水、1mol/L 盐酸, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=12/1) 精制残渣, 得到化合物 119 (5.3mg, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.2, 14.0$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.9$  Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.11 (br s, 1H)

#### 实施例 113 (化合物 120)

将在实施例 88 的工序 2 中得到的 2-(甲磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲(300mg, 1.05mmol) 溶解于四氢呋喃 (18mL) 中, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (641mg, 5.25mmol) 和特戊酰氯 (0.13mL, 1.1mmol), 在室温下搅拌。然后分别在 1h 以后和 2h 以后分别加入特戊酰氯 (0.065mL, 0.53mmol), 总共搅拌 3.6h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 精制残渣, 得到化合物 120 (88mg, 收率 22%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 6.2, 13.7$  Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd,  $J = 7.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 371 ( $\text{M}^++1$ )

#### 实施例 114 (化合物 121)

将 6-溴己酸 (469mg, 2.41mmol) 溶解于二氯甲烷 (15mL) 中, 加入草酰氯 (0.28mL, 3.2mmol), 在室温下搅拌 2h。由反应液中减压蒸出溶剂, 将得到的残渣溶解于二氯甲烷 (15mL) 中, 加入在实施例 113 中得到的化合物 120 (297mg, 0.802mmol)、吡啶 (0.20mL, 2.4mmol), 在室温下搅拌 1h。将反应液减压浓缩以后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=30/1) 精制残渣, 得到化合物 121 (315mg, 收率 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.6$

Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.2, 13.6$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.2, 13.6$  Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 5.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H)  
AP-MS ( $m/z$ ): 547 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 115 (化合物 122)

将在实施例 114 中得到的化合物 121 (315mg, 0.575mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (9.5mL) 中, 加入迭氮钠 (187mg, 2.88mmol), 在 80°C 下搅拌 2h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用分离薄层色谱 (己烷/乙酸乙酯=1/2) 精制残渣, 得到化合物 122 (211mg, 收率 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 4H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.13 (dd,  $J = 7.2, 14.3$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.3, 13.5$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 510 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 116 (化合物 123)

将在实施例 115 中得到的化合物 122 (23.6mg, 0.0463mmol) 溶解于四氢呋喃 (1.0mL) 中, 加入三苯基磷 (36.4mg, 0.139mmol), 在室温下搅拌 25min。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇/氨=5/0.8/0.2) 精制残渣, 得到化合物 123 (7.1mg, 收率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.31 (s, 9H), 1.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.14 (br s, 3H), 4.65 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 484 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 117 (化合物 124)

将在实施例 116 中得到的化合物 123 (5.0mg, 0.010mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.4mL) 中, 加入吡啶 (0.0025mL, 0.031mmol)、乙酰氯 (0.0015mL, 0.021mmol), 在室温下搅拌 0.8h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 精制残渣, 得到化合物 124 (3.9mg, 收率 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 5.2, 13.6$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.2, 13.5$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 5.4, 8.2$  Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 9.08 (s, 1H)

FAB-MS ( $m/z$ ) : 526 ( $M^{++1}$ )

#### 实施例 118 (化合物 125)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 3'-羟基苯乙酮 (279mg, 2.05mmol) 和 4-乙基氨基硫脲 (242mg, 2.03mmol) 得到 3'-羟基苯乙酮=4-乙基缩氨基硫脲 (342mg, 70%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 3'-羟基苯乙酮=4-乙基缩氨基硫脲 (200mg, 0.843mmol)、无水醋酸 (260mg, 2.53mmol) 和吡啶 (108  $\mu\text{L}$ , 1.34mmol) 得到化合物 125 (90mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.30-3.47 (br s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)

#### 实施例 119 (化合物 126)

与实施例 65 同样, 由在实施例 118 中得到的化合物 125 (187mg, 0.515mmol)、甲醇 (10mL) 和碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol) 得到化合物 126 (81mg, 49%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 3.40 (br s, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 11.6 (br s, 1H)

#### 实施例 120 (化合物 127)

将在实施例 66 中得到的化合物 69 (50.5mg, 0.172mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5mL)。在此溶液中加入三乙胺 (17.4mg, 0.172mmol)、异氰酸乙酯 (13.6  $\mu\text{L}$ , 0.172mmol), 在室温下搅拌 12h。在反应液中加入 1mol/L 的盐酸、水, 进行分液。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 用薄层色谱 (氯仿/甲醇/水=90/10/1) 精制残渣, 得到化合物 127 (53.3mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.06 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H)

### 实施例 121 (化合物 128)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 59 的工序 1 中得到的 3'-羟基苯乙酮=缩氨基硫脲 (398mg, 1.90mmol)、异丁酰氯 (1.56mL, 7.60mmol) 和吡啶 (721mg, 9.12mmol) 得到化合物 128 (500mg, 63%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.00 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H)

### 实施例 122 (化合物 129)

与实施例 65 同样, 由在实施例 121 中得到的化合物 128 (420mg, 1.00mmol) 和碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol) 得到化合物 129 (298mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.94 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.15 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H)

### 实施例 123 (化合物 130)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 53 的工序 1 中得到的 2'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (253mg, 1.11mmol)、特戊酰氯 (546  $\mu\text{L}$ , 4.44mmol) 和吡啶 (389  $\mu\text{L}$ , 4.80mmol) 得到化合物 130 (389mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

### 实施例 124 (化合物 131)

与实施例 76 的工序 3 同样, 由在实施例 53 的工序 1 中得到的 2'-氯苯乙酮=缩氨基硫脲 (400mg, 1.89mmol)、异丁酰氯 (594  $\mu\text{L}$ , 5.67mmol) 和吡啶 (538mg, 6.80mmol) 得到化合物 131 (389mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H)

### 实施例 125 (化合物 132)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 1-(5-溴-2-噻嗯基)乙酮 (630mg, 3.07mmol) 和氨基硫脲 (281mg, 3.07mmol) 得到 1-(5-溴-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲 (7.33mg, 86%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(5-溴-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲 (2.11mg, 0.758mmol) 和无水醋酸 (10mL) 得到化合物 132 (158mg, 58%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H)

### 实施例 126 (化合物 133)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 1-(3-溴-2-噻嗯基)乙酮 (108mg, 0.388mmol) 和氨基硫脲 (36.5mg, 0.399mmol) 得到 1-(3-溴-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(3-溴-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲和无水醋酸 (10mL) 得到化合物 133 (139mg, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

### 实施例 127 (化合物 134)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮 (137mg, 0.853mmol) 和氨基硫脲 (78mg, 0.853mmol) 得到 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲和无水醋酸 (10mL) 得到化合物 134 (158mg, 58%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H)

### 实施例 128 (化合物 135)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮 (92.9mg, 0.578mmol) 和氨基硫脲 (52.9mg, 0.578mmol) 得到 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮=缩氨基硫脲 (96.1mg, 71%)。

工序 2: 与实施例 76 的工序 3 同样, 由上面得到的 1-(3-氯-2-噻嗯基)乙酮=

缩氨基硫脲 (86.9mg, 0.372mmol)、特戊酰氯 (138  $\mu$ L, 1.12mmol) 和吡啶 (108  $\mu$ L, 1.34mmol) 得到化合物 134 (90mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 6.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H)

#### 实施例 129 (化合物 136)

将在实施例 11 中得到的化合物 14 (41mg, 0.17mmol) 溶解于乙腈 (0.5mL) 中, 加入二碳酸二叔丁酯 (0.114mg, 0.522mmol)、DMAP (43mg, 0.35mmol), 在室温下搅拌 1h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 精制残渣, 得到化合物 136 (24mg, 41%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.47 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.14-7.48 (m, 6H)

AP-MS (m/z): 334 ( $\text{M}^- - 1$ )

#### 实施例 130 (化合物 137)

将在实施例 11 中得到的化合物 14 (74mg, 0.31mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL), 加入 60% 的氢化钠 (50mg, 1.3mmol)、二甲基氨基甲酰氯 (0.116mL, 1.26mmol), 在室温下搅拌 1h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。由分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=40/1, 然后乙酸乙酯/正己烷=3/1) 精制残渣, 得到化合物 137 (44mg, 46%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 7.20-7.45 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 307 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 实施例 131 (化合物 138)

工序 1: 将溴化铜 (II) (130mg, 0.583mmol) 溶解于乙腈 (5.4mL) 中, 加入冰冷的亚硝酸叔丁酯 (0.093mL, 0.78mmol), 在搅拌 10min 后, 加入在实施例 11 中得到的化合物 14 (180mg, 0.486mmol), 缓慢地将温度升至室温, 同时搅拌 1h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。由硅胶色谱提纯 (乙酸乙酯/正己烷=1/18) 残渣, 得到 3-乙酰基-5-溴-2-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑啉 (145mg, 84%)。

工序 2: 将在上面得到的 3-乙酰基-5-溴-2-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑啉 (50mg, 0.17mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5mL) 中, 加入哌啶 (0.033mL, 0.33mmol), 在室温下搅拌 20min。再在反应液中加入哌啶 (0.165mL, 1.67mmol), 在相同温度下搅拌 5.5h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。由分离薄层色谱 (氯仿) 精制残渣, 得到化合物 138 (12mg, 24%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.60 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)

AP-MS (m/z): 304 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 132 (化合物 139)

与实施例 131 的工序 2 同样, 由在实施例 131 的工序 1 中得到的 3-乙酰基-5-溴-2-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑啉 (61mg, 0.20mmol) 和 4-甲基哌啶 (0.483mL, 4.08mmol) 得到化合物 139 (38mg, 59%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44-1.71 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 7.20-7.49 (m, 3H), 7.46 (m, 2H)

AP-MS (m/z): 318 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 133 (化合物 140)

将在实施例 111 中得到的化合物 118 (50mg, 0.15mmol) 溶解于二氯甲烷 (2mL) 中, 加入吡啶 (0.031mL, 0.38mmol)、己酰氯 (0.053mL, 0.38mmol), 在室温下搅拌 2.5h。在反应液中加入吡啶 (0.012mL, 0.15mmol) 和己酰氯 (0.021mL, 0.15mmol), 在同样温度下搅拌 1h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。由分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=15/1) 精制残渣, 得到化合物 140 (52mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 0.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.22-1.41 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.4, 13.9$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.9$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 5.4, 8.1$  Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 427 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 134 (化合物 141)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (100mg, 0.305mmol)、吡啶 (0.062mL, 0.78mmol) 和巴豆酰氯 (0.075mL, 0.78mmol) 得到化合物 141 (22mg, 18%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.91 (dd,  $J = 1.7, 7.0$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 5.6, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.6, 13.9$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 5.6, 7.6$  Hz, 1H), 5.86 (dd,  $J = 1.7, 15.2$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.0, 15.2$  Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 8.49 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 397 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 135 (化合物 142)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (50mg, 0.15mmol)、吡啶 (0.062mL, 0.76mmol) 和环丙基甲酰氯 (0.070mL, 0.76mmol) 得到化合物 142 (42mg, 70%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 0.87-0.98 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.97 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 397 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 136 (化合物 143)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (80mg, 0.24mmol)、吡啶 (0.069mL, 0.85mmol) 和 2-乙酰氧基异丁酰氯 (0.12mL, 0.85mmol) 得到化合物 143 (24mg, 22%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.65 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 5.5, 14.0$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.1, 14.0$  Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J = 5.5, 8.1$  Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 457 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 137 (化合物 144)

将在实施例 136 中得到的化合物 143 (21mg, 0.045mmol) 溶解于甲醇 (1.6mL) 和水 (0.8mL) 的混和溶剂中, 加入氢氧化锂 (11mg, 0.45mmol), 在室温下搅拌 3.5h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。由分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=9/1) 精制残渣,

得到化合物 144 (11mg, 56%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.6, 13.9$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.8, 13.9$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 5.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 9.36 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 415 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 138 (化合物 145)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (50mg, 0.15mmol)、吡啶 (0.031mL, 0.38mmol) 和甲氧基乙酰氯 (0.035mL, 0.38mmol) 得到化合物 145 (53mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.00 (dd,  $J = 5.8, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.8, 13.9$  Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J = 5.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 8.94 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 401 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 139 (化合物 146)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (100mg, 0.305mmol)、吡啶 (0.062mL, 0.76mmol) 和氯乙酰氯 (0.061mL, 0.76mmol) 得到化合物 146 (105mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J = 5.6, 14.0$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 7.8, 14.0$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 5.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 8.87 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 405 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 140 (化合物 147)

将在实施例 139 中得到的化合物 146 (50mg, 0.12mmol) 溶解于甲醇 (1mL) 中, 加入 50% 的二甲胺水溶液 (0.033mL), 在室温下搅拌 1h。再加入 50% 的二甲胺水溶液 (0.033mL), 在相同温度下搅拌 1.5h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用分离薄层色谱 (氯仿/丙酮=1/1) 精制残渣, 得到化合物 147 (20mg, 39%)

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H),

4.61 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 414 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 141 (化合物 148)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (297mg, 0.903mmol)、吡啶 (0.183mL, 2.26mmol) 和 4-(氯甲酰基)丁酸甲酯 (0.312mL, 2.26mmol) 得到化合物 148 (304mg, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.00 (m, 2H), 2.32-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 5.4, 13.9$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.9, 13.9$  Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 5H), 8.54 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 457 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 142 (化合物 149)

与实施例 137 同样, 用一水合氢氧化锂 (206mg, 4.91mmol) 处理在实施例 141 中得到的化合物 148 (262mg, 0.573mmol) 以后, 在反应液中加入冰和 0.5mol/L 的盐酸, 用氯仿和甲醇的混和溶剂进行萃取。将萃取液浓缩以后, 用硅胶色谱 (氯仿/甲醇=43/7) 精制残渣, 得到化合物 149 (222mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 1.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 441 ( $M^{-1}$ )

#### 实施例 143 (化合物 150)

将在实施例 142 中得到的化合物 149 (83mg, 0.19mmol) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (3.2mL) 中, 加入亚硫酸 (チオニル) 氯 (3.2mL), 在 60°C 下搅拌 2.5h。将反应液减压浓缩以后, 用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 精制残渣, 得到化合物 150 (61mg, 76%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 3.7, 13.9$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 9.6, 13.9$  Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J = 3.7, 9.6$  Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 425 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 144 (化合物 151)

与实施例 133 同样,由在实施例 111 中得到的化合物 118(100mg, 0.305mmol)、吡啶 (0.062mL, 0.76mmol) 和 4-溴丁酰氯 (0.088mL, 0.76mmol) 得到化合物 151 (113mg, 78%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.47 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.5, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.9, 13.9$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 5.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.18 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 476 ( $\text{M}^-$ )

#### 实施例 145 (化合物 152)

将在实施例 144 中得到的化合物 151 (70mg, 0.15mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.8mL), 加入 60%的氢化钠 (9mg, 0.2mmol), 在室温下搅拌 2h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用分离薄层色谱 (氯仿/甲醇=9/1) 精制残渣, 得到化合物 152 (51mg, 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.5, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.1, 13.9$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 5.5, 8.1$  Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 397 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 146 (化合物 153)

与实施例 133 同样,由在实施例 111 中得到的化合物 118(100mg, 0.305mmol)、吡啶 (0.087mL, 1.1mmol) 和 5-溴戊酰氯 (0.143mL, 1.07mmol) 得到化合物 153 (120mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.75-1.98 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.5, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.9, 13.9$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J = 5.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.22 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 491, 493 ( $\text{M}^{++1}$ )

#### 实施例 147 (化合物 154)

与实施例 145 同样,由在实施例 146 中得到的化合物 153 (60mg, 0.12mmol) 和 60%的氢化钠 (7mg, 0.2mmol) 和得到化合物 154 (36mg, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.81-2.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 4.8, 13.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 8.4, 13.8$  Hz, 1H), 5.41 (dd,  $J = 4.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 411 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 148 (化合物 155)

与实施例 133 同样, 由在实施例 111 中得到的化合物 118 (99mg, 0.30mmol)、吡啶 (0.061mL, 0.75mmol) 和 6-溴己酰氯 (0.115mL, 0.754mmol) 得到化合物 155 (122mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.40-1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.4, 14.0$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 7.9, 14.0$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 5.4, 7.9$  Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 8.06 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 505, 507 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 149 (化合物 156)

与实施例 145 同样, 由在实施例 148 中得到的化合物 155 (63mg, 0.12mmol) 和 60%的氢氧化钠 (7mg, 0.2mmol) 得到化合物 156 (17mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.55-1.78 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.87 (dd,  $J = 7.9, 13.7$  Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.29 (dd,  $J = 5.6, 13.7$  Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 6H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 425 ( $M^{+1}$ )

#### 实施例 150 (化合物 157)

将在实施例 92 中得到的化合物 99 (1.50g, 3.21mmol) 溶解于甲醇 (30mL) 中, 在  $50^\circ\text{C}$  下缓慢地加入硼氢化钠 (1.21g, 32.0mmol), 在同样温度下搅拌 1.5h。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (氯仿/甲醇=20/1) 精制残渣, 得到化合物 157 (0.26g, 21%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.31 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 385 ( $M^{+1}$ )

### 实施例 151 (化合物 158)

与实施例 133 同样, 由在实施例 150 中得到的化合物 157 (97mg, 0.25mmol)、吡啶 (0.051mL, 0.63mmol) 和 4-溴丁酰氯 (0.073mL, 0.63mmol) 得到化合物 158 (114mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.49 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 8.00 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 533, 535 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 152 (化合物 159)

与实施例 145 同样, 由在实施例 151 中得到的化合物 158 (110mg, 0.206mmol) 和 60%的氢氧化钠 (12mg, 0.31mmol) 得到化合物 159 (64mg, 68%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (br t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 453 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 153 (化合物 160)

将在实施例 112 中得到的化合物 119 (21mg, 0.052mmol) 溶解于甲苯 (1mL) 和四氢呋喃 (1mL) 的混和溶剂中, 加入 2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二(二氧磷基)乙烷-2,4-二硫化物 (Lawesson 试剂) (43mg, 0.11mmol), 在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌 5h。用分离薄层色谱(氯仿/甲醇=20/1)精制反应液, 得到化合物 160 (15mg, 67%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J = 7.3, 13.8$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.54 (dd,  $J = 7.3, 13.8$  Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 429 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 154 (化合物 161)

与实施例 100 同样, 由在实施例 99 中得到的化合物 106 (0.165g, 0.393mmol)、草酰氯 (2mL)、2-(甲基氨基)乙醇 (295mg, 3.93mmol) 和三乙胺 (476mg, 4.72mmol) 得到化合物 161 (70mg, 37%)。

AP-MS (m/z): 475 ( $M^- - 1$ )

#### 实施例 155 (化合物 162)

与实施例 100 同样,由在实施例 99 中得到的化合物 106(0.165g, 0.393mmol)、草酰氯(2mL)和二乙醇胺(413mg, 3.93mmol)得到化合物 162(135mg, 68%)。

AP-MS (m/z): 507 ( $M^+ + 1$ )

#### 实施例 156 (化合物 163 和化合物 164)

与实施例 100 同样,由在实施例 99 中得到的化合物 106(0.099g, 0.237mmol)、草酰氯(1.25mL)和 3-氨基-1,2-丙二醇(92  $\mu$ L, 1.19mmol)得到化合物 163(6.2mg, 5%) 和化合物 164(36.1mg, 31%)。

化合物 163

AP-MS (m/z): 493 ( $M^+ + 1$ )

化合物 164

AP-MS (m/z): 493 ( $M^+ + 1$ )

#### 实施例 157 (化合物 165)

与实施例 100 同样,由在实施例 108 中得到的化合物 115(0.102g, 0.236mmol)、草酰氯(1.25mL)和 2-氨基乙醇(144mg, 2.36mmol)得到化合物 165(37mg, 33%)。

AP-MS (m/z): 477 ( $M^+ + 1$ )

#### 实施例 158 (化合物 166)

将在实施例 98 中得到的化合物 105(0.200g, 0.461mmol)溶解于四氢呋喃(2mL)中,在 0°C 下加入氢化锂铝(30mg, 0.791mmol),在室温下搅拌 2h。在反应液中加入水,在加入 30%的氢氧化钠水溶液以后,过滤出不溶物,减压浓缩过滤液。

用分离薄层色谱(氯仿/甲醇=9/1)精制残渣,得到化合物 166(64.0mg, 34%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65 (m, 1H),

2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.95

(br s, 1H)

AP-MS (m/z): 404 ( $M^- - 1$ )

#### 实施例 159 (化合物 167)

将在实施例 158 中得到的化合物 166(0.0448g, 0.110mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中,在 0°C 下一边搅拌一边加入氨基磺酰氯(51.1mg, 0.442mmol),在 0°C 下搅拌 20min。在反应液中加入水搅拌以后,过滤析出的晶体,进行减压干燥。用分离薄层色谱(氯仿/甲醇=30/1)精制得到的固体,得到化合物 167(30.2mg,

57%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 483 ( $\text{M}^-$ -1)

#### 实施例 160 (化合物 168 和化合物 169)

工序 1: 将 2-氨基苯乙酮盐酸盐 (4.56g, 26.6mmol) 溶解于二氯甲烷 (250mL) 中, 加入三乙胺 (9.30mL, 66.7mmol), 在室温下搅拌 10min。将反应液冷却到  $0^\circ\text{C}$  以后, 加入氯甲烷磺酰氯 (纯度 90%, 3.60mL, 36.3mmol), 在同样温度下搅拌 1h。在反应液中加入 2mol/L 的盐酸, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。在残渣中加入二乙醚, 过滤出析出的结晶, 干燥得到 2-(氯甲基磺酰胺基)苯乙酮 (5.00g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.67 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 247 ( $\text{M}^+$ )

工序 2: 将如上所述得到的 2-(氯甲基磺酰胺基)苯乙酮 (1.00g, 4.05mmol) 和氨基硫脲盐酸盐 (1.03g, 8.07mmol) 溶解于甲醇 (60mL) 中。在此溶液中加入浓盐酸 (1.00mL), 在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 2h。浓缩反应液, 在残渣中加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液然后进行分液。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (乙酸乙酯/正己烷=1/1 和 2/1) 精制残渣, 得到 2-(氯甲基磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (0.51g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.17 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.85 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 319 ( $\text{M}^+$ )

工序 3: 将如上所述得到的 2-(氯甲基磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (7.48g, 23.4mmol) 溶解于氯仿 (250mL) 中, 加入吡啶 (11.4mL, 141mmol)、特戊酰氯 (8.70mL, 70.6mmol), 在室温下搅拌 30min。在反应液中加入无水醋酸 (4.40mL, 46.6mmol), 再在室温下搅拌 15h。在反应液中加入 2mol/L 的盐酸, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (乙酸乙酯/正己烷=1/1 和 2/1) 精制残渣, 得到化合物 168 (3.56g, 25%) 和化合物

169 (1.77g, 14%)。

化合物 168

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.16 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J = 11.3, 8.0$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 11.3, 2.5$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 446 ( $\text{M}^+$ )

化合物 169

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 404 ( $\text{M}^+$ )

#### 实施例 161 (化合物 170 和化合物 171)

工序 1: 将 2-氨基苯乙酮盐酸盐 (1.00g, 5.85mmol) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 加入三乙胺 (2.50mL, 17.9mmol) 在室温下搅拌 10min。将反应液冷却到  $0^\circ\text{C}$  后, 加入氯乙磺酰氯 (0.92mL, 8.80mmol), 在同样温度下搅拌 15min。在反应液中加入 2mol/L 的盐酸, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层之后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。将残渣加入到乙酸乙酯和正己烷的混和溶剂中进行结晶, 得到 2-(乙烯基磺酰胺基)苯乙酮 (0.42g, 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 4.54 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.94 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.53 (br dd,  $J = 16.2, 9.9$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 7.65 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.93 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H)

AP-MS (m/z) : 225 ( $\text{M}^+$ )

工序 2: 将在上面得到的 2-(乙烯基磺酰胺基)苯乙酮 (0.32g, 1.42mmol) 和氨基硫脲盐酸盐 (0.27g, 2.13mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 中。在此溶液中加入浓盐酸 (2 滴), 在室温下搅拌 3h。浓缩反应液, 在残渣中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液进行分液。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (乙酸乙酯/正己烷=1/1) 精制残渣, 得到 2-(乙烯基磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (0.25g, 58%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 4.10 (s, 2H), 5.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 16.8, 9.9$  Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H),

7.42 (br s, 1H), 7.52-7.53 (m, 3H), 7.81 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H)

AP-MS (m/z) : 297 (M<sup>+</sup>)

工序 3: 将在上面得到的 2-(乙烯基磺酰胺基)苯乙酮=缩氨基硫脲 (0.25g, 0.83mmol) 溶解于丙酮(10mL)中, 加入吡啶(0.34mL, 4.17mmol)、特戊酰氯(0.31mL, 2.50mmol), 在室温下搅拌 30min。在反应液中加入无水醋酸 (0.16mL, 1.66mmol), 再在室温下搅拌 3 天。浓缩反应液, 在残渣中加入乙酸乙酯和 2mol/L 的盐酸进行分液。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层之后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (乙酸乙酯/正己烷=1/1) 精制残渣, 得到化合物 170 (0.18g, 52%) 和化合物 171 (0.10g, 26%)。

化合物 170

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 424 (M<sup>+</sup>)

化合物 171

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 466 (M<sup>+</sup>)

#### 实施例 162 (化合物 172)

将在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 170 (0.05g, 0.11mmol) 溶解于乙腈 (3mL) 中, 加入吗啉 (0.10mL), 在 80°C 下搅拌 2h。浓缩反应液以后, 用硅胶色谱 (氯仿/甲醇=10/1) 精制残渣, 得到化合物 172 (0.04g, 77%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.78 (dq<sub>uin</sub>, J = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 4.04 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 511 (M<sup>+</sup>)

### 实施例 163 (化合物 173)

与实施例 162 同样, 由在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 170 (0.05g, 0.11mmol) 和 70% 的乙胺水溶液 (0.10mL) 得到化合物 173 (0.03g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.10 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (quin,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 4.00 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 470 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 164 (化合物 174)

与实施例 162 同样, 由在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 170 (0.05g, 0.11mmol) 和 2mol/L 的二甲胺的甲醇溶液 (0.10mL) 得到化合物 174 (0.03g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.00 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 469 ( $\text{M}^+$ )

### 实施例 165 (化合物 175)

与实施例 162 同样, 由在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 170 (0.05g, 0.11mmol) 和 2-氨基乙醇 (0.10mL) 得到化合物 175 (0.03g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.64 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.98 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 485 ( $\text{M}^+$ )

### 实施例 166 (化合物 176)

与实施例 162 同样, 由在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 171 (0.05g, 0.11mmol) 和 70% 的乙胺水溶液 (0.10mL) 得到化合物 176 (0.01g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.18 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.73 (br q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (br q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.18 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 512 ( $\text{M}^{++1}$ )

### 实施例 167 (化合物 177)

与实施例 162 同样, 由在实施例 161 的工序 3 中得到的化合物 171 (0.05g, 0.11mmol) 和 2mol/L 的二甲胺的甲醇溶液 (0.10mL) 得到化合物 177 (0.02g, 39%)。  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (br q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.18 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 512 ( $\text{M}^{+1}$ )

### 实施例 168 (化合物 178)

与实施例 11 同样, 由在实施例 98 的工序 1 中得到的甲氧甲酰基苯丙酮=缩氨基硫脲 (0.144g, 0.543mmol)、无水醋酸 (77  $\mu\text{L}$ , 0.814mmol) 和吡啶 (79  $\mu\text{L}$ , 0.977mmol) 得到化合物 178 (64.0mg, 38%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H)

### 实施例 169 (化合物 179)

与实施例 15 同样, 由在实施例 168 中得到的化合物 178 (0.0200g, 0.0650mmol)、特戊酰氯 (16  $\mu\text{L}$ , 0.130mmol) 和吡啶 (15  $\mu\text{L}$ , 0.182mmol) 得到化合物 179 (24.0mg, 94%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 390 ( $\text{M}^{-1}$ )

### 实施例 170 (化合物 180)

将在实施例 93 中得到的化合物 100 (304mg, 0.0690mmol) 和七水合氯化铈 (257mg, 0.690mmol) 溶解于甲醇 (800mL) 中, 每次少量加入硼氢化钠 (522mg, 13.8mmol), 在室温下搅拌 20min。减压浓缩反应液, 加入 1mol/L 的盐酸 (100mL), 用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (氯仿/丙酮/乙酸乙酯/正己烷=9/1/1/1) 精制残渣, 得到化合物 180 (217mg, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 371 ( $\text{M}^{+1}$ )

### 实施例 171 (化合物 181)

与实施例 15 同样, 由在实施例 170 中得到的化合物 180 (100mg, 0.270mmol)、吡啶 (65.4  $\mu\text{L}$ , 0.810mmol) 和特戊酰氯 (83.4  $\mu\text{L}$ , 0.676mmol) 得到化合物 181 (87.3g, 71%)。

AP-MS (m/z): 455 ( $\text{M}^{+1}$ )

### 实施例 172 (化合物 182)

将在实施例 170 中得到的化合物 180 (60.6mg, 0.170mmol) 溶解于二氯甲烷中, 加入吡啶 (63.2  $\mu$ L, 0.788mmol) 和 5-溴戊酰氯 (23.0  $\mu$ L, 0.172mmol), 在室温下搅拌 5h。在反应液中加入 1mol/L 的盐酸, 用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。将残渣溶解于二甲基硫醚 (0.3mL), 加入醋酸钠 (58.7mg), 在 100°C 下搅拌 5min。在反应液中加入水 (20mL) 和 1mol/L 的盐酸 (20mL), 在用氯仿萃取后, 用无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。用分离薄层色谱 (氯仿/丙酮/乙酸乙酯/正己烷=9/1/1/1) 精制残渣, 得到化合物 182 (42.5mg, 45%)。

AP-MS (m/z): 453 ( $M^+$ +1)

### 实施例 173 (化合物 183)

将在实施例 170 中得到的化合物 180 (100mg, 0.270mmol) 和吡啶 (31.5  $\mu$ L, 0.389mmol) 溶解于二氯甲烷 (2mL) 中, 在 0°C 下加入 4-溴丁酰氯 (37.5  $\mu$ L, 0.324mmol), 在室温下搅拌 5h。在反应液中加入 1mol/L 的盐酸, 用氯仿萃取后, 由无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。在残渣中加入甲醇 (20mL) 和碳酸钾 (1.0g), 在室温下剧烈搅拌 20min。在反应液中加入水和 1mol/L 的盐酸, 在用氯仿萃取后, 用无水硫酸钠干燥有机层, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (氯仿/丙酮/乙酸乙酯/正己烷=9/1/1/1) 精制残渣, 得到化合物 183 (27.6mg, 37%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 437 ( $M^-$ -1)

### 实施例 174 (化合物 184)

与实施例 173 同样, 用吡啶 (88.0  $\mu$ L, 1.09mmol) 和 5-溴戊酰氯 (121  $\mu$ L, 0.908mmol) 处理在实施例 170 中得到的化合物 180 (84.1mg, 0.227mmol) 以后, 用甲醇和碳酸钾 (1.0g) 进行处理, 得到化合物 184 (89.1mg, 81%)。

AP-MS (m/z): 485 ( $M^+$ +1)

### 实施例 175 (化合物 185)

与实施例 92 工序 3 同样, 由 3-(甲磺酰胺基)苯丙酮=缩氨基硫脲 (14.4g, 47.9mmol)、丙酰氯 (16.7mL, 192mmol) 和吡啶 (18.6mL, 230mmol) 得到化合物 185 (16.7g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H),

4.55 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.01 (br s, 1H)

实施例 176 (化合物 186)

与实施例 170 同样, 由在实施例 175 中得到的化合物 185 (16.7g, 40.5mmol)、七水合氯化铯 (15.1g, 40.5mmol) 和硼氢化钠 (12.8g, 338mmol) 得到化合物 186 (11.7g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.27-3.47 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H)

实施例 177 (化合物 187)

与实施例 15 同样, 由在实施例 176 中得到的化合物 186 (96.0mg, 0.269mmol)、吡啶 (65.4  $\mu\text{L}$ , 0.810mmol) 和特戊酰氯 (83.4  $\mu\text{L}$ , 0.676mmol) 得到化合物 187 (90.3mg, 76%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 441 ( $\text{M}^{++1}$ )

实施例 178 (化合物 188)

与实施例 172 同样, 由在实施例 176 中得到的化合物 186 (100mg, 0.221mmol)、吡啶 (85  $\mu\text{L}$ , 1.05mmol)、4-溴丁酰氯 (110  $\mu\text{L}$ , 0.949mmol) 和碳酸钾 (1.0g) 得到化合物 188 (42.5mg, 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.50-2.81 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 424 ( $\text{M}^{-1}$ )

实施例 179 (化合物 189)

与实施例 172 同样, 由在实施例 176 中得到的化合物 186 (60.6mg, 0.170mmol)、吡啶 (63.2  $\mu\text{L}$ , 0.788mmol)、5-溴戊酰氯 (110  $\mu\text{L}$ , 0.949mmol) 和碳酸钾 (1.0g) 得到化合物 189 (27.6mg, 37%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.54-2.75 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 439 ( $\text{M}^{+1}$ )

#### 实施例 180 (化合物 190)

与实施例 170 同样, 由在实施例 98 中得到的化合物 105 (1.01g, 2.33mmol) 和硼氢化钠 (2.20g, 58.2mmol) 得到化合物 190 (86.5mg, 0.248mmol)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H)

#### 实施例 181 (化合物 191)

与实施例 133 同样, 由在实施例 180 中得到的化合物 190 (86.5mg, 0.248mmol) 和 4-溴丁酰氯 (57  $\mu\text{L}$ , 0.495mmol) 得到化合物 191 (89.5mg, 29%)。

AP-MS (m/z): 496 ( $\text{M}^- - 1$ )

#### 实施例 182 (化合物 192)

将在实施例 181 中得到的化合物 191 (89.5mg, 0.18mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中, 加入 60% 的氢化钠 (14mg, 0.359mmol), 在室温下搅拌 1h。在反应液中加入醋酸和水, 用乙酸乙酯萃取。在用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (乙酸乙酯/正己烷=2/1) 精制残渣, 得到化合物 192 (30.2mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.36 (s, 9H), 2.17-2.42 (m, 3H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.38-3.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H)

#### 实施例 183 (化合物 193)

与实施例 99 同样, 由在实施例 182 中得到的化合物 192 (30.2mg, 0.723mmol) 和氢氧化钠 (8.7mg, 0.217mmol) 得到化合物 193 (21.7mg, 74%)。

AP-MS (m/z): 402 ( $\text{M}^- - 1$ )

#### 实施例 184 (化合物 194)

与实施例 100 同样, 由在实施例 183 中得到的化合物 193 (21.7mg, 0.054mmol)、草酰氯 (0.25mL) 和 2-氨基乙醇 (16  $\mu\text{L}$ , 26.9mmol) 得到化合物 194 (7.3mg, 30%)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.17-2.28 (m, 3H), 2.54-2.82 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.72 (dd,  $J = 4.0, 6.0$  Hz, 2H), 3.96 (br q,  $J = 7.0$  Hz,

2H), 7.32-7.34 (m, 5H)

#### 实施例 185 (化合物 195)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 2-乙酰氧基-1-茛酮 (4.1g, 21.6mmol) 和氨基硫脲盐酸盐 (3.0g, 23.7mmol) 得到 2-乙酰氧基-1-茛酮=缩氨基硫脲 (3.23g, 57%)。

工序 2: 与实施例 1 的工序 2 同样, 由上面得到的 2-乙酰氧基-1-茛酮=缩氨基硫脲 (335.5mg, 1.27mmol)、吡啶 (13mL) 和无水醋酸 (136  $\mu$ L, 1.53mmol) 得到 3-乙酰基-5-氨基螺[1,3,4-噻二唑啉-2,1'-茛]-2'-基乙酸酯 (187.4mg, 48%)。

工序 3: 将在上面得到的 3-乙酰基-5-氨基螺[1,3,4-噻二唑啉-2,1'-茛]-2'-基乙酸酯 (163.8mg) 溶解于二氯甲烷 (2.0mL) 中, 加入吡啶 (520  $\mu$ L, 6.44mmol) 和特戊酰氯 (661  $\mu$ L, 5.36mmol), 在室温下搅拌 24h。在反应液中加入水和氯仿, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层以后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂。用硅胶色谱 (氯仿/乙酸乙酯=3/2) 精制残渣, 得到作为非对映体混合物的化合物 195 (118.0mg, 57%)。

AP-MS (m/z): 390 ( $M^+$ +1)

#### 实施例 186 (化合物 196)

将在实施例 185 中得到的化合物 195 (90.3mg, 0.233mmol) 溶解于 10% 的氨-甲醇溶液 (4.8mL) 中, 在室温下放置 6h。在浓缩反应液以后, 用硅胶色谱 (氯仿/乙酸乙酯=3/2) 精制残渣, 得到作为非对映体混合物的化合物 196 (16.6mg, 20%)。

FAB-MS (m/z): 348 ( $M^+$ +1)

#### 实施例 187 (化合物 197)

工序 1: 与实施例 1 的工序 1 同样, 由 4-乙酰氧基-1-茛酮 (2.51g, 13.2mmol) 和氨基硫脲盐酸盐 (1.85g, 14.5mmol) 得到 4-乙酰氧基-1-茛酮=缩氨基硫脲 (2.78g, 80%)。

工序 2: 与实施例 11 同样, 由上面得到的 4-乙酰氧基-1-茛酮=缩氨基硫脲 (364.5mg, 1.38mmol)、无水醋酸 (123  $\mu$ L, 1.38mmol) 和吡啶 (112  $\mu$ L, 1.38mmol) 得到化合物 197 (193.9mg, 39%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 6.99 (dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (m, 2H)

### 实施例 188 (化合物 198)

与实施例 15 同样,由在实施例 187 中得到的化合物 197(108.8mg, 0.356mmol)、吡啶(346  $\mu$  L, 4.28mmol)和特戊酰氯(439  $\mu$  L, 3.56mmol)得到化合物 198(136mg, 98%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H)

### 实施例 189 (化合物 199)

与实施例 186 同样,由在实施例 188 中得到的化合物 198(83.1mg, 0.214mmol)和 10%的氨甲醇溶液(4.2mL)得到化合物 199(70.0mg, 94%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.62 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H)

### 实施例 190 (锭剂)

用通常的方法得到如下组成的锭剂

化合物 1	5mg
乳糖	60mg
马铃薯淀粉	30mg
聚乙烯醇	2mg
硬脂酸镁	1mg
焦油色素	微量

### 产业上利用的可能性

按照本发明提供的噻二唑啉衍生物及其可药用盐可以用于治疗人类的恶性肿瘤,比如乳腺癌、胃癌、卵巢癌、直肠癌、肺癌、脑肿瘤、喉癌、血液系统的癌、包括膀胱癌和前列腺癌的泌尿生殖器癌、肾癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、子宫癌等癌症。提供含有噻二唑啉衍生物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤剂。