



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201206422 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100125787

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 21 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/26 (2006.01)

A61K8/40 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P17/16 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/23 比利時

2010/0456

(71)申請人：奧瑞佳國際股份有限公司 (比利時) AURIGA INTERNATIONAL (BE)
比利時

(72)發明人：杜伯斯 傑奎斯 DUBOIS, JACQUES (BE)；馬齊爾 阿佛列 MARCHAL, ALFRED (FR)；拉克羅易斯 戴米安 LACROIX, DAMIEN (BE)；卡波 傑洛米 CABOU, JEROME (FR)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

異硫氰酸酯及其衍生物之合成方法及其用途

A METHOD FOR SYNTHESIZING ISOTHIOCYANATES AND THEIR DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明揭示一種用於合成通式(I)之異硫氰酸酯及其衍生物之方法， $\text{SCN}-\text{R}_1-\text{R}_4-\text{R}_2$ (I) 其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷芳基或芳基， R_4 表示羰基、亞礦醯基、礦醯基、或硫化物基，其係包含將通式(II)之烷基烷基胺， $\text{NH}_2-\text{R}_1-\text{R}_4-\text{R}_2$ (II) 其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或芳基， R_4 表示羰基、亞礦醯基、礦醯基、或硫化物基，在硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應，而形成對應之上述異硫氰酸酯的步驟，本發明亦揭示由此方法所獲得之化合物及其用途。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201206422 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100125787

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 21 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/26 (2006.01)

A61K8/40 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P17/16 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/23 比利時

2010/0456

(71)申請人：奧瑞佳國際股份有限公司 (比利時) AURIGA INTERNATIONAL (BE)
比利時

(72)發明人：杜伯斯 傑奎斯 DUBOIS, JACQUES (BE)；馬齊爾 阿佛列 MARCHAL, ALFRED (FR)；拉克羅易斯 戴米安 LACROIX, DAMIEN (BE)；卡波 傑洛米 CABOU, JEROME (FR)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

異硫氰酸酯及其衍生物之合成方法及其用途

A METHOD FOR SYNTHESIZING ISOTHIOCYANATES AND THEIR DERIVATIVES AND USES THEREOF

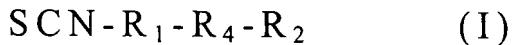
(57)摘要

本發明揭示一種用於合成通式(I)之異硫氰酸酯及其衍生物之方法， $\text{SCN}-\text{R}_1-\text{R}_4-\text{R}_2$ (I) 其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷芳基或芳基， R_4 表示羰基、亞礦醯基、礦醯基、或硫化物基，其係包含將通式(II)之烷基烷基胺， $\text{NH}_2-\text{R}_1-\text{R}_4-\text{R}_2$ (II) 其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或芳基， R_4 表示羰基、亞礦醯基、礦醯基、或硫化物基，在硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應，而形成對應之上述異硫氰酸酯的步驟，本發明亦揭示由此方法所獲得之化合物及其用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

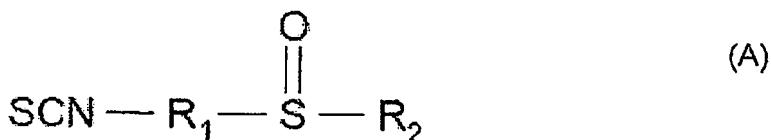
本發明關於一種用於合成通式(I)之異硫氰酸酯及其衍生物之方法，



其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或烷芳基， R_4 表示羰基、磺醯基、亞磺醯基、或硫化物基。

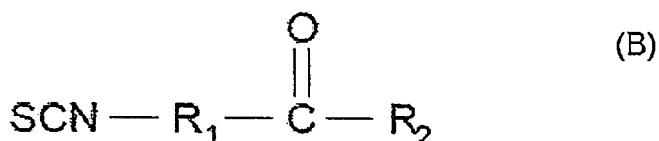
更具體而言，本發明關於一種用於合成硫氰酸酯(sulforaphane)(依照通式(I)之特定異硫氰酸酯，其中 R_1 表示丁基， R_2 表示甲基，及 R_4 表示亞磺醯基)及其衍生物之方法。

因此硫氰酸酯係具有以下之通式(A)，



其中 R_1 表示丁基， R_2 表示甲基。

本發明亦關於製造式(B)之硫氰酸酯類似物(如 6-異硫氰酸基己-2-酮，即依照通式(I)之特定異硫氰酸酯，其中 R_1 表示丁基， R_2 表示甲基，及 R_4 表示羰基)及其衍生物(如由硫氰酸酯或由 6-異硫氰酸基己-2-酮所獲得之硫脲，與醇或硫醇之偶合產物，以及硫氰酸酯及/或 6-異硫氰酸基己-2-酮)之方法。



【先前技術】

硫氰酸酯為自然地存在於十字花科蔬菜(如青花菜

或珠芽甘藍)之分子。此分子在 1990 年代引起極大之注目，因為據稱食用這些蔬菜則對健康產生有益之影響，主要為抗癌劑。

在保護細胞對抗侵害及癌症的領域中，迄今已以此分子進行許多研究，然而尚未克服各種限制且似乎阻礙大規模研究或任何商業應用之發展。

事實上，硫氰酸酯僅存在於高價市場，其乃因為該分子必須從植物萃取(因降解而損失極大)，所揭示為數不多之合成方法為低至中等產率且無再現性。此外，該分子不穩定，因此難以加入化粧或醫藥製品中。

一種合成烷基亞磺醯基烷基胺(具體而言為 4-甲基亞磺醯基丁胺)之方法及所合成之異硫氰酸酯係揭示於 WO 02/58664 號專利。

在此文件中，其將 4-氯丁腈溶於事先以鈉蒸餾之無水乙醇中，然後添加甲硫醇鹽。最後將所獲得之懸浮液過濾，將濾液濃縮及溶於乙醚。然後獲得含有粗 4-甲硫基丁腈之醚化溶液且投入其他步驟。

在此合成步驟中，其將 4-甲硫基丁腈之溶液加入氫化鋰-鋁之懸浮液而獲得甲硫基丁胺。然後在丙酮存在下將甲硫基丁胺以過氧化氫在 50°C 氧化一夜而獲得異硫氰酸酯先質，即 4-甲基亞磺醯基丁胺。

在依照 WO 02/058664 號專利文件之方法的後續階段中，4-甲基亞磺醯基丁胺係在硫光氣與 NaOH 存在下反應而形成 D,L-異硫氰酸酯(D,L-sulforaphane)。

不幸地，一方面此合成途徑之產率不太高，因為所

使用之步驟經常導致形成干擾後續步驟之副產物而需要對總產率有負面影響的中間純化步驟。事實上，WO 02/508664 號專利文件揭示產生異硫氰酸酯之步驟連同蒸餾步驟的產率為 31%，其導致 WO 02/508664 號專利文件所揭示之全部合成方法的總產率為 18%。另一方面，用於已知合成途徑之試劑均昂貴，對環境有害或具毒性。

因此現在需要以乾淨、無毒性之方式製造如後之硫氰酸酯或其類似物，例如 6-異硫氰酸基己-2-酮之形式，以及其衍生物，且產率良好。

【發明內容】

因此依照本發明之方法係提供一種所述方法，其起初包含將通式 (II) 之胺，



其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或烷芳基， R_4 表示羰基、亞磺醯基、磺醯基、或硫化物基，在硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應，而形成上述對應通式 (I) 之異硫氰酸酯。

以此方式，依照通式 (I) 之異硫氰酸酯化合物（例如硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮）係由其對應胺合成而避免使用劇毒物質硫光氣，且不必使用以硫光氣的「替代物」（如硫羰基二-三唑或硫羰基二咪唑，或甚至二吡啶硫碳酸二吡啶酯）進行之「硫羰基轉移」反應。這些替代物實際上可能有效率，但是關於原子卻不具經濟性，因此產生在合成結束時並非始終易於移除之副產物。此方法因此需要額外之步驟，如層析蒸餾或純化，

其對產率、對製造成本不利，且並非始終產生令人滿意的純度，特別是考量異硫氰酸酯係隨熱降解。

在依照本發明之方法中，使用硫化碳 CS_2 及重碳酸二第三丁酯 (BOC_2O) 僅產生簡單且易於以較低成本移除之副產物，因此對本發明方法的產率及對環境無任何影響。事實上，由本發明方法之反應所產生的副產物為： CO_2 、 COS 、 tBuOH 。

如前所述，關於進行足以研究其後對化粧或癌症治療的潛在效果之量的研究，本發明的目標之一為以乾淨及不昂貴之方式提供硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮及其衍生物或類似物，例如 sulforamate。

有利地，在依照本發明之方法中， R_4 表示亞礦醯基且該胺為烷基亞礦醯基烷基胺。更具體而言，該通式(I)之胺為 4-甲基亞礦醯基丁胺且該對應形成之異硫氰酸酯為硫氰酸酯。

在依照本發明方法之一個有利具體實例中，該烷基亞礦醯基烷基胺係將烷硫基烷基胺在基於三氟乙醇之溶劑溶液中氧化而獲得。

由以上可知，依照本發明之方法係使用三氟乙醇作為將烷硫基烷基胺氧化成為烷基亞礦醯基烷基胺之溶劑。使用三氟乙醇作為溶劑可獲得較快之動力學（在 0 °C 添加氧化劑之後為約 30 分鐘，然後在室溫歷時 1 小時）。此時間遠比 WO 02/58664 號專利文件短（以丙酮作為溶劑而在 50 °C 歷時一夜）。此外，依照本發明，所獲得之產物純且不具有亞礦醯基殘基，其表示氧化受控制

且不造成形成過度氧化之產物而混合因而產生之亞礦醯基。

此外，依照本發明，該氧化產物係在該步驟結束時以隔離方式獲得且純，如此可因結合其他步驟或將產物以此方式儲存而有彈性。在任何情形產率均較佳，因為不必結合許多純化步驟以獲得產物。

以此方式，因使用三氟乙醇作為氧化劑用介質而避免使用習慣上用於此型或硫氰酸酯合成之丙酮。如此較佳地控制反應（無過度氧化）而改良產率。

此合成步驟因此乾淨且因此不產生任何過度氧化產物，有利地回收較標準溶劑昂貴之氟化溶劑而進一步降低本發明方法的成本。

在依照本發明之一個替代方式中， R_4 表示羥基且該胺係包含酮基。

更具體而言，該包含酮基之胺為 4-甲酮基丁胺或 6-異硫氰酸基己-2-酮，且所形成之該對應異硫氰酸酯為 6-異硫氰酸基己-2-酮。

在依照本發明之一個偏好具體實例中，該方法亦包含將通式(I)之該對應異硫氰酸酯（例如硫氰酸酯或其類似物 6-異硫氰酸基己-2-酮）以一級或二級胺反應，而形成例如由硫氰酸酯或由 6-異硫氰酸基己-2-酮所衍生之硫脲。

實際上可意圖將選擇作為這些合成之參考分子的多種胺偶合，因為推論其具有去斑效果而可強化硫氰酸酯，可能及 6-異硫氰酸基己-2-酮（均為異硫氰酸酯）之

去斑效果。

通常人體快速地吸收異硫氰酸酯然後組合蛋白質、半胱胺酸或麩胱甘胺酸之硫醇。在人體中，此化合反應為可逆程序且該加成物可解離而再度釋放異硫氰酸酯。

在將異硫氰酸酯組合麩胱甘胺酸時，其然後經由硫醚尿酸之途徑代謝，最後主要成為 N-乙醯基半胱胺酸之加成物而在尿中排泄。

如上所述，因此異硫氰酸酯官能基涉及硫氰酸酯之代謝。其特別是與麩胱甘胺酸及胺基酸之硫醇反應，因此由於其結構接近且有異硫氰酸酯自由基而可提供 6-異硫氰酸基己-2-酮作為目標類似物。

顯然硫氰酸酯可藉此型相互反應誘發許多種指定效果（例如：刺激相 II 之酵素、抑制 AP1（涉及皮膚癌之轉錄因子）與硫氰酸酯及半胱胺酸之硫醇相互反應、...）。

此外，硫氰酸酯係在細胞中以其麩胱甘胺酸共軛形式累積。事實上，異硫氰酸酯之大部分細胞內形式為由異硫氰酸酯對麩胱甘胺酸的反應所形成之二硫胺甲酸酯形式。因此在細胞中累積之產物的 95% 為此形式。

此外，其證明雖然二硫胺甲酸酯形式為將硫氰酸酯儲存在細胞中（以高濃度快速累積）的形式，但是細胞無法直接吸收此形式，故係另以預先成形形式且取代對應異硫氰酸酯而存在。在此情形，第一階段為二硫胺甲酸酯之細胞外水解以回復成為自由異硫氰酸酯，其為然後可被細胞整合然後轉化而以二硫胺甲酸酯形式儲存之

形 式 。

這些以二硫胺甲酸酯形式儲存之異硫氰酸酯的高濃度快速累積似乎對其誘發相 II 酶素系統之能力，特別是抗癌防護效果，扮演重要的角色。

如上所述，顯然硫氰酸酯之衍生物，可能及 6-異硫氰酸基己-2-酮之衍生物（如與麩胱甘胺酸之偶合產物），可能無法被細胞直接儲存，而是首先在活體內分裂而回復成為硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮，其被細胞吞噬，然後成為麩胱甘胺酸而儲存。

因此依照本發明之胺-硫氰酸酯或胺-6-異硫氰酸基己-2-酮偶合結構在代謝期間亦在人體中分裂，其一方面釋放有去斑效果之硫氰酸酯（或 6-異硫氰酸基己-2-酮），另一方面則釋放亦扮演去斑劑之自由胺。結果這些硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮之衍生物可能有數種作用：硫脲本身為活性，或者代謝而釋放兩個各具有去斑效果或潛在去斑效果的分子。

當然，關於去斑效果，在此所述者亦適用於對抗色素沈著、防曬、對抗放射線之防護、上述之抗癌效果及其他效果。依照本發明，所選擇之胺係依此偶合化合物之所期望效果而定。

例如亦可意圖例如偶合已知胺以獲得 UV 過濾效果（例如：對胺基苯甲酸或鄰胺苯甲酸酯），或甚至偶合二胺（如哌井）以獲得具有 2 個「硫氰酸酯」或「6-異硫氰酸基己-2-酮」單元或中央二胺之具有兩個硫脲官能基的分子。

在本發明方法之一個有利具體實例中，該胺為通式 HNR_5R_6 之一級胺，其中 R_5 表示氫原子及 R_6 表示甲基亞礦醯基丁基。如此可獲得 1,3-貳（4-甲基亞礦醯基）丁基硫脲。

硫氰酸酯之衍生物係 揭述於專利申請案 WO 02/58664 號。依照此文件，此硫脲之合成係使用在水中降解硫氰酸酯之方法（將硫氰酸酯降解成為 4-甲基亞礦醯基丁胺，且後者對仍存在之硫氰酸酯反應而形成硫脲）。依照本發明之目的為以受控制之方式及高產率獲得此硫脲，例如在合適溶劑中從 2 種純試劑獲得。因此該反應係在低溫（45°C 而非 100°C）及在較短時間內（1 小時而非 24 小時）進行，且產率為約 97%，如此可獲得可用於後續分析之高純度產物。

在依照本發明之一個具體實例中，胺為通式 HNR_5R_6 之一級胺，其中 R_5 表示氫原子及 R_6 表示視情況地包括一個或以上之雜原子的線形、環形或分支烷基、烯基、烷芳基、芳基、炔基。

在依照本發明之另一個替代方式中，胺為通式 HNR_5R_6 之一級胺，其中 R_5 與 R_6 彼此獨立地表示視情況地包括一個或以上之雜原子的線形、環形或分支烷基、烯基、烷芳基、芳基、炔基。

在依照本發明之一個替代具體實例中，如後之硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮之類似物為由硫氰酸酯或 6-異硫氰酸基己-2-酮與親核性試劑（具體而言為醇或硫醇，且較佳為乙醇）之間的反應所形成之衍生物。

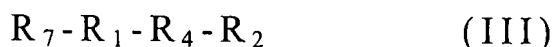
硫氰酸酯與硫醇（例如由甲硫醇鈉原地產生之甲硫醇）之間的反應則可獲得另一種硫氰酸酯衍生物，sulforamate。該合成更詳細地 揭述於以下之實施例。

6-異硫氰酸基己-2-酮與硫醇（例如由甲硫醇鈉原地產生之甲硫醇）之間的反應則可獲得 sulforamate 之羧基等致物，甲基-5-氧化己基胺二硫代甲酸酯。該合成更詳細地 揭述於以下之實施例。

在另一個具體實例中，依照本發明之方法係包含添加氧化劑，具體而言為過苯甲酸或其鹵化衍生物之一，特別是鄰氯苯甲酸，而將亞礦醯基自由基氧化成為礦醯基自由基。此氧化可在添加胺或親核性試劑的反應之前直接對硫氰酸酯進行，或者對所形成之類似物直接進行。

依照本發明之方法的其他具體實例係示於所附之申請專利範圍。

本發明之目的亦為藉本發明方法所獲得的通式(III)之合成及隔離化合物，



其中 R_4 為羧基、亞礦醯基或礦醯基、或硫化物基， R_7 表示胺基、異硫氰酸基、 $-NH-C(=S)-R'$ 型之基，其中 R' 為醇鹽($-DR''$)、硫醇鹽(SR'')、胺基($-NR''R'''$)型，且 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或烷芳基。

具體而言，本發明關於特定化合物：

- 由依照本發明之方法所獲得的合成硫氰酸酯，即通式(III)化合物，其中 R_4 為亞礦醯基及 R_7 表示異硫氰酸基， R_1 表示丁基及 R_2 表示甲基；

- 由依照本發明之方法所獲得的合成 6-異硫氰酸基己-2-酮，即通式(III)化合物，其中 R₄ 為羧基及 R₇ 表示異硫氰酸基，R₁ 表示丁基及 R₂ 表示甲基；

- 由依照本發明之方法所獲得之合成硫脲，具體而言為由依照本發明之方法所獲得的合成 1,3-貳 (4-甲基亞礦醯基) 丁基硫脲、N-(4-甲基亞礦醯基) 丁基哌啶-1-硫代醯胺、4-甲基-N-(4-甲基亞礦醯基) 丁基哌啶-1-硫代醯胺、N-(4-甲基亞礦醯基) 丁基嗎啉-4-硫代醯胺、1-(苄基哌啶-4-基)-3-4-(甲基亞礦醯基) 丁基硫脲。

此外，本發明亦關於由依照本發明之方法所獲得的式(III)之衍生物，其中 R₂ 為例如而不限於 O-乙基氨基二硫代甲酸酯基，即其中 R₇ 為 -NH-C(=S)-R'，且 R' 表示 OH，即將醇（例如乙醇）對硫氰酸酯、氧化硫氰酸酯（異硫氰酸 4-甲基礦醯基丁酯；R₄ 為亞礦醯基）偶合，

- 將一級或二級胺對氧化硫氰酸酯（例如 1-(4-甲基亞礦醯基) 丁基-3-(4-甲基礦醯基) 丁基硫脲及 1,3-貳 (4-甲基亞礦醯基) 丁基硫脲），對醇（或硫醇）與氧化硫氰酸酯之間的偶合產物，及對先質（如 4-甲基亞礦醯基丁胺）偶合所獲得之硫脲。

- 如上所述，將一級或二級胺對 6-異硫氰酸基己-2-酮偶合所獲得之硫脲。

依照本發明之化合物的其他具體實例係示於所附之申請專利範圍。

本發明亦關於依照本發明之化合物作為治療色素過度沉澱的去斑劑、相 II 酵素的誘發劑、抗癌治療的相 I

酵素抑制劑或調節劑、保護皮膚對抗放射線（UV 及其他放射線）、治療白髮、保護皮膚對抗 UV 及其影響（例如光治療、放射性治療、日光曬傷、DNA 損壞、感應、修復、訊息傳遞、致癌）、治療發炎與異位性皮炎、保護皮膚對抗污染影響、及治療路賽特(lucite)之用途。

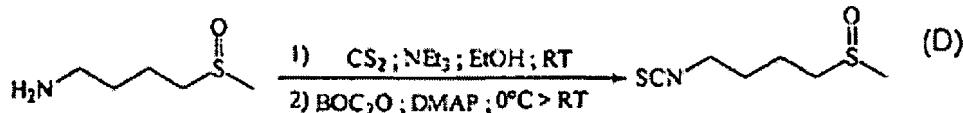
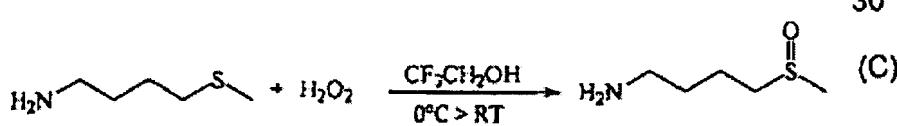
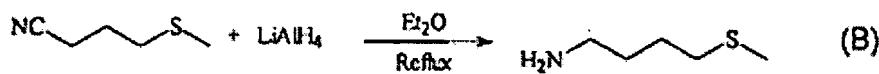
在本發明之定義中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' 、 R'' 、與 R''' 基各有利地為彼此獨立地具有 1 至 20 個碳原子，較佳為 1 至 18 個碳原子，例如 1 至 12 個碳原子。

依照本發明之用途的其他具體實例係示於所附之申請專利範圍。

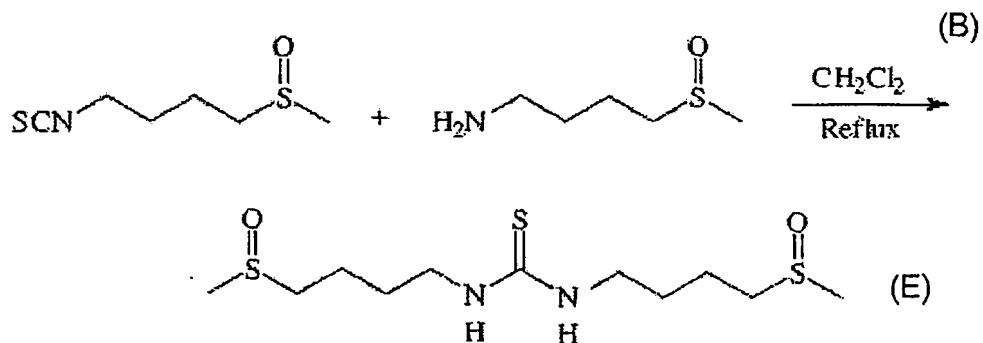
本發明之其他特點、細節及優點由以下所示之非限制性說明及參考非限制實施例而顯而易知。

【實施方式】

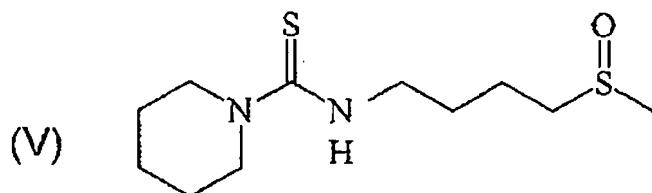
本發明因此關於一種合成硫氰酸酯之方法，其主要包含合成 4-甲硫基丁腈(A)、合成 4-甲硫基丁胺(B)、合成 4-甲基亞磺醯基丁胺(C)、及合成異硫氰酸酯（異硫氰酸 4-甲基亞磺醯基丁酯）(D)之連續步驟。這些步驟係示於以下。



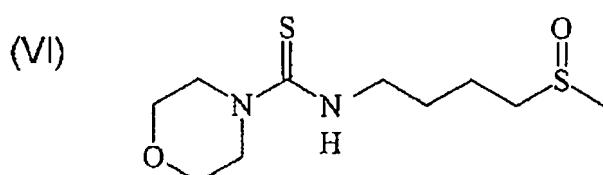
亦依照本發明，一旦形成硫氰酸酯則可將其以胺反應而形成異硫氰酸酯之衍生物，例如 1,3-貳（4-甲基亞磺醯基）丁基硫脲(A)：總體反應(E)。



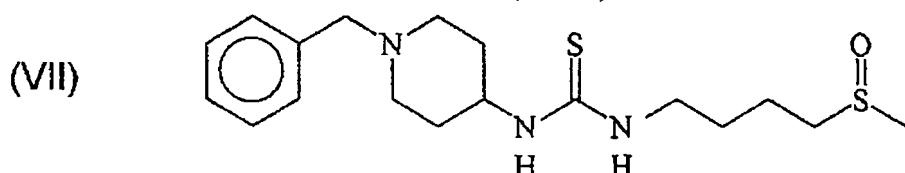
依照本發明添加胺、哌啶而可製造之另一種硫氰酸酯衍生物為 N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌啶-1-硫代醯胺。此化合物係具有式(V)。



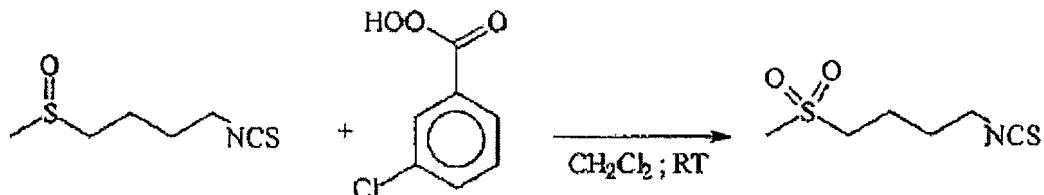
依照本發明添加胺、嗎啉而可製造之另一種硫氰酸酯衍生物為 N-(4-甲基亞磺醯基)丁基嗎啉-1-硫代醯胺。此化合物係具有式(VI)。



依照本發明添加胺、苄基哌啶而可製造之又一種硫氰酸酯衍生物為 (1-苄基哌啶-4-基)-3-4-(甲基亞磺醯基)丁基硫脲。此化合物係具有式(VII)。



此外，如前所述，本發明亦提供特定異硫氰酸酯衍生物之製備，例如後者依照反應(G)的氧化形式。



在本發明之定義中，依照本發明以類似上述方式亦獲得硫氰酸酯衍生物的其他氧化形式。衍生自氧化硫氰酸酯之硫脲係有兩種可能之情形：具有下式(VIII)之 1-(4-甲基亞磺醯基)丁基-3-(4-甲基磺醯基)丁基硫脲、及具有下式(IX)之 1,3-貳(4-甲基亞磺醯基)丁基硫脲。此外，將環形或非環形一級或二級胺對氧化硫氰酸酯偶合則可獲得其他之硫脲。這些胺係例如依照該胺之性質而選擇，又這些化合物係具有下式(X)。如果氧化硫氰酸酯之偶合係以醇完成，則獲得依照式(XI)之化合物。式(VIII至XI)係示於表1。

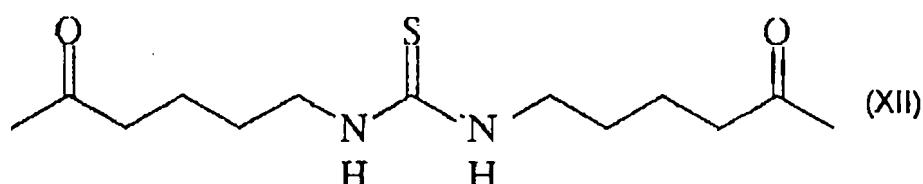
表 1

式號	產物
(VIII)	
(IX)	
(X)	
(XI)	

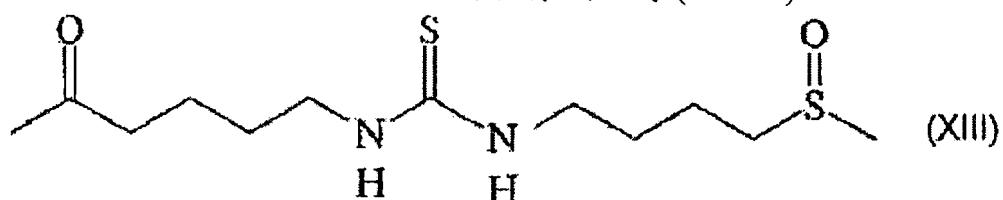
本發明因此亦關於一種合成 6-異硫氰酸基己-2-酮之方法，其係包含下述之合成步驟(H)。



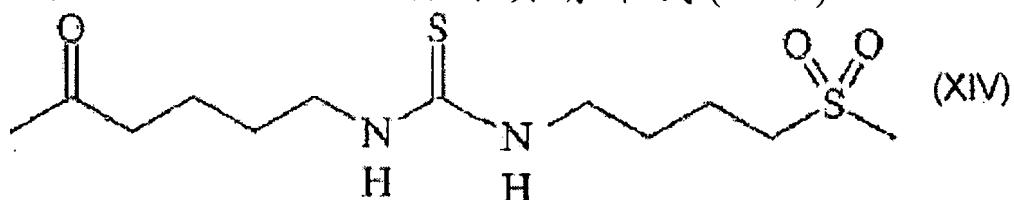
依照本發明可製造之 6-異硫氰酸基己-2-酮的各種類似物或衍生物係如下所述。例如依照本發明而可獲得之衍生物之一為 1,3-貳 (5-氧化己基) 硫脲。其係將 6-異硫氰酸基己-2-在水中降解。此化合物係具有下式(XII)。



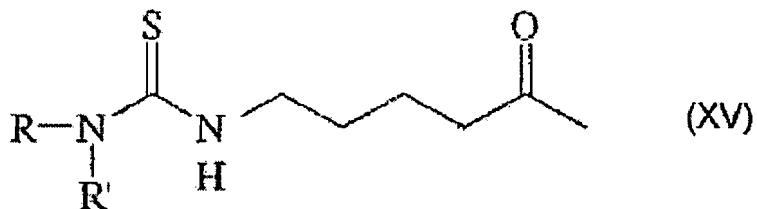
例如依照本發明添加 4-甲基亞礦醯基丁胺而可獲得的衍生物之一為 1-(4-甲基亞礦醯基) 丁基-3-(5-氧化己基) 硫脲。此化合物係具有下式(XIII)。



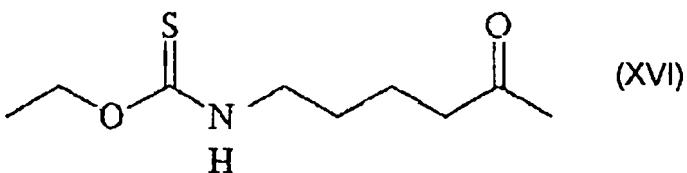
例如依照本發明添加 胺，4-甲基亞礦醯基丁胺而可獲得的衍生物之一為 1-(4-甲基亞礦醯基) 丁基-3-(5-氧化己基) 硫脲。此化合物係具有下式(XIV)。



例如依照本發明添加 嘧啉而可獲得的衍生物之一為 N-(5-氧化己基) 嘧啉-4-硫代醯胺。此化合物係具有下式(XV)。



例如依照本發明添加醇（乙醇）而可獲得的衍生物之一為 N-5-氧化己基氨基二硫代甲酸 O-乙酯。此化合物係具有下式 (XVI)。



[實施例 1：4-甲硫基丁腈之合成]

將 53.38 克之 4-氯丁腈（1 當量）於 250 毫升之乙醇的溶液置於等壓滴液漏斗中，其係安置於 1 公升燒瓶上方。

將 1.1 當量之甲硫醇鈉以甲硫醇鈉 (Sigma-Aldrich) 之 21% 水溶液引入反應器中。

將該燒瓶藉水-冰浴冷卻，及將系統脫氣，然後置於氮下且維持攪拌。

然後將含有腈之溶液在約 1 小時內（快速地逐滴）倒入反應器中。

經過此段時間之後則將冰浴移除以回到室溫。然後在此溫度將攪拌持續又 24 小時。

在反應結束時加入 400 毫升之水及 200 毫升之二氯甲烷。將溶液傾析且將水相再度以二氯甲烷萃取兩次。然後將所收集之有機相以水清洗，然後以硫酸鎂乾燥及過濾。

最後在轉動式蒸發器中移除溶劑。然後回收 58.59 克之無色液體，且無需任何額外之純化而銜接以後之步驟。產率係視為定量的。

TLC: 溶析液：己烷-Et₂O 50/50；

顯影劑：磷鉬酸；

Rf = 0.45

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 2.62 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂CN); 2.51 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂SCH₃); 2.10 (s, 3H, CH₂SCH₃); 1.94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 119.1; 32.6; 24.6; 15.8; 15.3

折射率：n_D²⁰ = 1.4814

[實施例 2: 4-甲硫基丁胺之合成]

將 17.26 克之 4-甲硫基丁腈（1 當量）於 80 毫升之無水醚的溶液置於等壓滴液漏斗中，其係安置於 1 公升燒瓶上方。將 1.5 當量之 LiAlH₄、及 300 毫升之無水二乙醚引入上方裝有冷卻劑之反應器中。

將組合件脫氣，然後置於氮下且在室溫維持攪拌。

然後將 4-甲硫基丁腈緩慢地倒入。此添加係造成介質加熱，然後控制添加速率以控制設定之回流。

在添加後將介質維持攪拌及回流歷時 3 小時。

經過此段時間之後則將反應器以水-冰浴冷卻，然後將 100 毫升之蒸餾水經滴液漏斗緩慢地倒入，以將過量

201206422

LiAlH_4 中和。

然後將混合物以玻料過濾且將濾液以醚清洗數次。

然後將濾液傾析，將有機相以木炭過濾，將濾液沖洗且將所收集之有機相以硫酸鈉乾燥。

最後在轉動式蒸發器中移除溶劑。然後回收 18.10 克之淡黃色液體，且無需任何額外之純化而銜接以後之步驟。產率係視為定量的。

TLC: IPC-溶析液：己烷- Et_2O 50/50；

顯影劑：磷鉬酸；

最終產物-溶析液： MeOH -5% HCOOH ；

顯影劑：磷鉬酸或茚三酮；

$R_f = 0.5$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 2.70 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2NH_2); 2.50 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2SCH_3); 2.09 (s, 3H, CH_2SCH_3); 1.65 - 1.48 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{NH}_2$)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; D_2O):

δ (ppm): 2.64 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2NH_2); 2.57 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2SCH_3); 2.11 (s, 3H, CH_2SCH_3); 1.68-1.47 (m, 4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 41.7; 34.1; 32.8; 26.5; 15.5

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; D_2O):

δ (ppm): 40.2; 33.2; 30.8; 25.8; 14.2

折 射 率： $n_{\text{D}}^{20} = 1.4831$

[實施例 3：4-甲基亞礦醯基丁胺之合成]

將 17.98 克之 4-甲硫基丁腈（1 當量）引入冷卻至 0 °C 的反應器中。將組合件脫氣然後置於氮下攪拌。然後將 75 毫升之三氟乙醇緩慢地倒入以形成胺溶液。因為偵測到放熱，故該添加應在 0°C 完成。

然後將 1.1 當量之過氧化氫（於水中 35%）在 30 分鐘內經等壓滴液漏斗逐滴倒入反應器中。

一旦添加結束，則使反應介質回到室溫且攪拌而在此溫度維持 1 小時。

經過此段時間之後則將 3 克之活性炭引入反應器中。在室溫攪拌 20 分鐘之後，將反應混合物以矽藻土過濾且將濾液以 100 毫升之乙醇清洗。

將濾液在轉動式蒸發器中以 50°C 之浴溫回收及濃縮。將產物以 60 毫升之二氯甲烷溶解且以 MgSO₄ 乾燥，然後以轉動式蒸發器將溶劑移除。

因而獲得 18.35 克之淡黃色液體，即產率為 90%。該產物係無需任何額外之純化而銜接以後之步驟。

TLC: 溶析液：MeOH-5% HCOOH；

顯影劑：磷鉬酸或茚三酮；

Rf = 0.45

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 2.79 - 2.62 (m, 4H, -S(O)-CH₂- + -CH₂-NH₂); 2.56 (s, 3H, CH₃); 1.87 - 1.76 (m, 2H, -CH₂-CH₂-); 1.71 - 1.59 (m, 2H, -CH₂-CH₂-); 1.57 (寬峰, 2H, NH₂)

¹H NMR (300MHz; D₂O):

δ (ppm): 2.92 (m, 2H, -S(O)-CH₂-); 2.70 (s, 3H, CH₃); 2.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-NH₂); 1.83 - 1.72 (m, 2H, -CH₂-CH₂-); 1.67 - 1.56 (m, 2H, -CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 54.39 (-CH₂-NH₂); 41.56 (-S(O)-CH₂-); 38.52 (CH₃-); 32.56 (-CH₂-CH₂-NH₂); 19.97 (-S(O)-CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; D₂O):

δ (ppm): 55.21; 42.81; 39.22; 33.29; 22.29.

折射率: n_D²⁰ = 1.4855

[實施例 4：硫氯酸酯之合成]

將 18.39 克之 4-甲基亞磺醯基丁胺（1 當量）及 200 毫升之無水乙醇引入反應器中，然後將混合物在室溫攪拌，脫氣及置於氮下。

然後將 1 當量之三乙胺倒入反應器中，繼而為 10 當量之二硫化碳。添加 CS₂ 為放熱且必須逐滴完成；推論介質為黃色。

將因而形成之混合物在室溫維持攪拌歷時 30 分鐘，之後冷卻至 0°C。

然後將溶於 100 毫升之無水乙醇的 0.99 當量之重碳酸二第三丁酯在約 30 分鐘內經等壓滴液漏斗加入。繼而以相同之方法添加 DMAP 於 50 毫升之無水乙醇的 3 莫耳 % 溶液。

然後將反應介質在 0°C 維持攪拌歷時 15 分鐘，然後將冰浴移除且在室溫將反應持續 2 小時。

將反應粗混合物轉移至單頸燒瓶中及在轉動式蒸發

器中濃縮，然後溶於 30 毫升之二氯甲烷而以木炭過濾。將濾液以二氯甲烷沖洗且將所收集之濾液再度置於轉動式蒸發器中。因而獲得 23.1 克之橙色油。

該原始產物本質上含有微量之殘餘 DMAP。起初考慮以層析管柱純化，但是亦可有利地僅以清洗代替。

然後將粗產物溶於 100 毫升之二氯甲烷以進行酸洗。然後將所獲得之溶液在 200 毫升之 1N HCl 存在下簡短地攪拌。在傾析後再度將水相以二氯甲烷萃取一次，且將所收集之有機相以水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥。最後在轉動式蒸發器中將溶劑移除。因而獲得 21.12 克之黃色（油狀）液體，即產率為 88%。

4 個步驟之反應總產率因此為 79%，已知高於文獻中對各種獲得異硫氰酸酯的途徑所 揭述之所有產率（習知上為約 7-50%）。

TLC: 溶析液： $AcOEt-MeOH$ 9/1；

顯影劑： 磷鉬酸；

$R_f = 0.3$

1H NMR (300MHz; $CDCl_3$):

δ (ppm): 3.60 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $-CH_2NCS$); 2.73 (m, 2H, $-S(O)-CH_2-$); 2.50 (s, 3H, CH_3); 1.82 - 2.00 (寬 m, 4H, $-CH_2-CH_2-$)

^{13}C NMR (75MHz; $CDCl_3$):

δ (ppm): 53.48 ($-CH_2-NCS$); 44.62 ($-S(O)-CH_2$); 38.71 ($CH_3-S(O)-$); 28.97 ($-CH_2-CH_2-NCS$); 20.067 ($-S(O)-CH_2-CH_2-$)

UV 光譜：

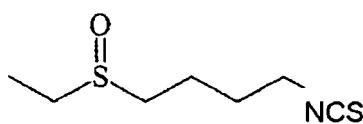
201206422

$\lambda_{\text{max}} = 242$ 奈米。

折 射 率： $n_D^{20} = 1.3516$

[實 施 例 5： 硫 氟 酸 酯 的 類 似 物 1-(乙 基 亞 磺 鹼 基)-4-異 硫 氟 酸 基 丁 烷 异 硫 氟 酸 酯 之 合 成]

重現實施例 1 至 4 之步驟，除了將實施例 1 之甲硫醇鹽以乙硫醇鹽代替，而獲得由下示所圖示之化合物 1-(乙基亞磺鈉基)-4-異硫氟酸基丁烷。



此異硫氟酸酯係依照與實施例 4 相同之方法，將對應胺（4-(乙基亞磺鈉基)丁胺）在二硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應而合成。該胺係依照此專利所 揭述之合成硫氟酸酯的前三個步驟，唯在第一步驟將 CH_3SNa 以 EtSNa 代替而獲得。

將 4-(乙基亞磺鈉基)丁胺於乙醇中在 1 當量之三乙胺與 10 當量之二硫化碳存在下反應。在反應後將混合物冷卻至 0°C ，之後對其添加 0.99 當量之重碳酸二第三丁酯與 3 莫耳% 之 DMAP 的乙醇溶液。在回到室溫且反應又 2 小時之後可將反應介質處理：將溶劑移除，以氫氟酸溶液清洗，傾析，及將溶劑移除。其獲得成為黃色液體之異硫氟酸酯，其在冷卻時固化，此步驟之產率為 87%。

反應之總產率（包括胺合成）為 87%。

TLC:

201206422

溶析液：EtOAc-MeOH 90/10；顯影劑：磷鉑酸；

R_f = 0.4

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 3.57 (t, 2H, J = 6.2 Hz, CH₂NCS); 2.68 (m, 4H, CH₂-(S=O)-CH₂); 1.91 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.32 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₃CH₂-(S=O)-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 50.44; 45.79; 44.57; 28.98; 20.07; 6.69

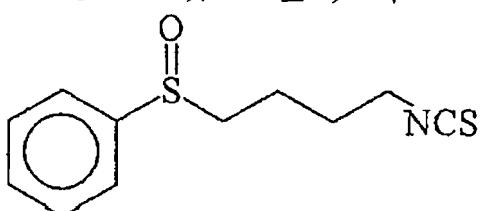
熔點：44°C

UV 光譜：

λ_{max} = 245 奈米

[實施例 6：硫氰酸酯的類似物(4-異硫氰酸基丁基亞礦醯基)苯異硫氰酸酯之合成]

重現實施例 1 至 4 之步驟，除了將依照實施例 1 之甲硫醇鹽以乙硫醇鹽代替，而獲得由下示所圖示之化合物 (4-異硫氰酸基丁基亞礦醯基) 苯：



此異硫氰酸酯係依照相同之硫氰酸酯方法，將對應胺 ((4-苯基亞礦醯基)丁胺) 在二硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應而合成。該胺係依照此專利所 揭述之合成硫氰酸酯的前三個步驟，唯在第一步驟將 CH₃SNa 以 PhSNa 代替而獲得。

將 4- (苯基亞礦醯基) 丁胺於乙醇中在 1 當量之三

乙胺與 10 當量之二硫化碳存在下反應。在反應後將混合物冷卻至 0°C，之後對其添加 0.99 當量之重碳酸二第三丁酯與 3 莫耳% 之 DMAP 的乙醇溶液。在回到室溫且反應又 2 小時之後可將反應介質處理：將溶劑移除，以氫氯酸溶液清洗，傾析，及將溶劑移除。其獲得成為非常黏黃色油之異硫氰酸酯，產率為 96%。

反應之總產率（包括胺合成）為 57%。

TLC:

溶析液：EtOAc-石油醚 2/1；顯影劑：磷鉬酸； $R_f = 0.2$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 7.47 - 7.61 (m, 5H, Ph); 3.51 (m, 2H, CH_2NCS); 2.79 (m, 2H, CH_2SPh); 1.84 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

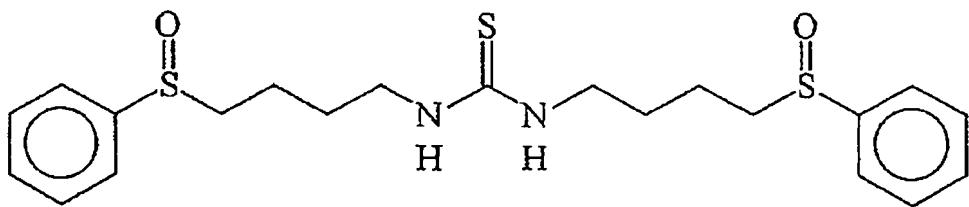
δ (ppm): 143.30; 131.01; 129.22; 123.81; 55.79; 44.48; 28.82; 19.40

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 241$ 奈米

[實施例 7：由實施例 6 所獲得之(4-異硫氰酸基丁基亞礦醯基)苯合成 1,3-貳 (4-苯基亞礦醯基) 丁基硫脲]

將實施例 6 之 (4-異硫氰酸基丁基亞礦醯基) 苯置於有水之反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 24 小時。在移除溶劑之後將反應粗混合物以矽膠層析管柱純化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。因而獲得黏油形式之硫脲，產率為 94% 且具有下式。



TLC:

溶析液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 9/1; 顯影劑: 磷鉬酸;

$R_f = 0.7$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 7.49 - 7.60 (m, 10H, Ph); 6.78 (寬峰, 2H, -NH-); 3.49 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{NH}-$); 2.80 (m, 4H, - $\text{CH}_2(\text{S=O})-$); 1.65 - 1.85 (m, 8H, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

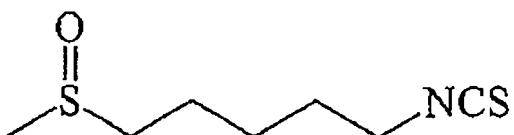
δ (ppm): 143.47; 131.13; 129.31; 123.87; 56.37; 43.47; 27.97; 19.82

UV 光譜:

$\lambda_{\text{max}} = 243$ 奈米

[實施例 8: 異硫氰酸酯: 異硫氰酸 5-甲基亞磺醯基戊酯之合成]

重現實施例 1 至 4 之步驟，除了將實施例 1 之 4-氯丁腈以 4-氯戊腈代替，而獲得由下示所圖示之化合物：異硫氰酸 5-甲基亞磺醯基戊酯：



此異硫氰酸酯係依照相同之硫氰酸酯方法，將對應胺 ((5-甲基亞磺醯基) 戊胺) 在二硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應而合成。該胺係依照此專利所 揭述之

合成硫氰酸酯的前三個步驟，唯將腈以其同系物代替而獲得。

將（5-甲基亞礦醯基）戊胺於乙醇中在1當量之三乙胺與10當量之二硫化碳存在下反應。在反應後將混合物冷卻至0°C，之後對其添加0.99當量之重碳酸二第三丁酯與3莫耳%之DMAP的乙醇溶液。在回到室溫且反應又2小時之後可將反應介質處理：將溶劑移除，以氫氯酸溶液清洗，傾析，及將溶劑移除。其獲得成為黃色液體之異硫氰酸酯，此步驟之產率為88%。

反應之總產率（包括胺合成）為86%。

TLC: 溶析液：EtOAc-MeOH 90/10；顯影劑：磷鉬酸；
Rf = 0.3

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 3.51 (t, 2H, J = 6.4 Hz, -CH₂CN); 2.661 (m, 2H, -CH₂(S=O)-; 2.53 (s, 3H, CH₃-(S=O)-); 1.51 - 1.61 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂-); 1.67 - 1.83 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 54.03; 44.57; 38.52; 29.40; 25.66; 21.77

折射率：n_D²⁰ = 1.5518

UV 光譜：

λ_{max} = 245 奈米

[實施例 9：1,3-貳(4-甲基亞礦醯基)丁基硫脲之合成]

將4.43克之在實施例4所獲得的硫氰酸酯（1當量）溶於10毫升之二氯甲烷，且置於等壓滴液漏斗中，其係安置於反應器上方，其中置有4.79克之4-甲基亞礦醯基

丁胺（1.1當量）及40毫升之二氯甲烷。

將混合物回流且攪拌而維持1小時。然後在轉動式蒸發器中將溶劑移除，然後將粗混合物溶於添加己烷之二氯甲烷而獲得硫脲沉澱。將因而獲得之固體研磨，然後連續地以二乙醚及以己烷清洗，之後乾燥。最後獲得7.6克之白色粉末，即產率為97%。

TLC: 溶析液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 8/2；

顯影劑：磷鉑酸或茚三酮；

$R_f = 0.45$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 6.91(寬 s, 2H, -NH-); 3.54 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{-NH-}$); 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, -S(O)- $\text{CH}_2\text{-}$); 2.57 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-S(O)-}$); 1.70 - 1.87 (m, 8H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 182.51; 53.60; 43.32; 38.49; 28.09; 19.98

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 239$ 奈米

熔點：89°C

[實施例 10: N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌啶-1-硫代醯胺之合成]

N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌啶-1-硫代醯胺係藉由在1當量之於實施例4所獲得的硫氰酸酯存在下，在二氯甲烷、1.1當量之哌啶中加熱回流1小時而合成。在反應結束時將溶劑蒸發。然後將硫脲結晶成為偏黃色固體，且將該固體水洗而將過量胺移除。將胺對硫氰酸酯

偶合之最終步驟的產率為 90%。

^1H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 6.16 (寬峰, 1H, -NH-); 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 4H, -CH₂-N-CH₂ 嘧啶); 3.70 (m, 2H, -CH₂-NH-C(S)-); 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-S(O)-); 2.54 (s, 3H, CH₃-S(O)-); 1.75 - 1.88 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.67 - 1.51 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂- 嘧啶)

^{13}C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 180.94; 53.36; 48.74; 44.94; 38.55; 28.00; 25.39; 24.20; 19.73

UV 光譜:

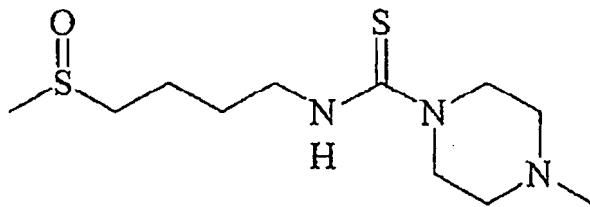
$\lambda_{\text{max}} = 218$ 及 242 奈米

熔點：92°C

[實施例 11: 4-甲基-N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌井-1-硫代醯胺之合成]

4-甲基-N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌井-1-硫代醯胺係藉由在 1 當量之於實施例 4 所獲得的硫氰酸酯存在下，在二氯甲烷、1.1 當量之哌井中加熱回流 1 小時而合成。在反應結束時將溶劑蒸發。然後將硫脲以矽膠層析管柱回收成為黏油，且將胺對硫氰酸酯偶合之最終步驟的產率為 97%。

4-甲基-N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌井-1-硫代醯胺係具有下式：

**¹H NMR (300MHz; CDCl₃):**

δ (ppm): 6.24 (寬峰，1H, -NH-)；3.84 (t, J = 4.9 Hz, 4H, -CH₂-N-CH₂-環)；3.74 (m, 2H, -CH₂-NH-C(S)-)；2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂S(O)-)；2.57 (s, 3H, CH₃-S(O)-)；2.43 (t, J = 5.1 Hz, 4H, -CH₂-N(Me)-CH₂-環)；2.30 (s, 3H, CH₃-N 環)；1.93 - 1.83 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 181.91; 54.45; 52.99; 47.30; 45.79; 45.03; 38.61; 27.67; 19.79

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 217$ 及 242 奈米

將 4-甲基-N-(4-甲基亞磺醯基)丁基哌井-1-硫代醯胺以乙酸乙酯結晶/再結晶為有利的，且可獲得熔點為 72°C 之固態化合物。

[實施例 12：N-(4-甲基亞磺醯基)丁基嗎啉-4-硫代醯胺之合成]

N-(4-甲基亞磺醯基)丁基嗎啉-4-硫代醯胺係藉由在 1 當量之於實施例 4 所獲得的硫氰酸酯存在下，在二氯甲烷、1.1 當量之嗎啉中加熱回流 1 小時而合成。在反應結束時將溶劑蒸發。然後將硫脲結晶成為白色固體，且將該固體水洗而將過量胺移除。將胺對硫氰酸酯偶合之最終步驟的產率為 95%。

201206422

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 6.46 (寬峰, 1H, -NH-); 3.83 - 3.69 (m, 10H, -CH₂-N-CH₂-環 + -CH₂-O-CH₂-環 + -CH₂-NH-); 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-S(O)-); 2.57 (s, 3H, CH₃-S(O)-); 1.96 - 1.81 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 182.43; 66.22; 52.84; 47.55; 44.97; 38.61; 27.49; 19.76

UV 光譜:

λ_{max} = 218 及 242 奈米

熔點: 101°C

[實施例 13: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-4-(甲基亞礦醯基)丁基硫脲之合成]

1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-4-(甲基亞礦醯基)丁基硫脲係藉由在 1 當量之於實施例 4 所獲得的硫氰酸酯存在下，在二氯甲烷、1.1 當量之苄基哌啶中加熱回流 1 小時而合成。在反應結束時將溶劑蒸發。然後將硫脲以矽膠層析管柱回收成為非常黏之油，其在冷凍庫中固化，且將胺對硫氰酸酯偶合之最終步驟的產率為 93%。

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 6.65(寬峰, 1H, -NH-); 6.34(寬峰, 1H, -NH-); 4.06(寬峰, 1H, -NH-CH-); 3.56(寬帶, 2H, -CH₂-NH-); 3.48 (s, 2H, -CH₂-ph); 2.71 - 2.82 (m, 4H, -CH₂-S(O)- + 哌啶環); 2.58 (s, 3H, CH₃-S(O)-); 2.18 - 1.42 (4 條多線整體, 10H, -CH₂-CH₂- + 哌啶環)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 181.33; 138.16; 129.07; 128.15; 126.97; 63.00;
53.48; 52.11; 51.04; 43.41; 38.55; 32.04; 28.00; 20.13

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 243$ 奈米

熔點：120°C

[實施例 14：硫氰酸酯與乙醇的偶合產物之合成]

將在實施例 4 所獲得之硫氰酸酯溶於無水乙醇。在氮下將其脫氣及沉降之後，將混合物回流直到完全轉化。最後在轉動式蒸發器中將乙醇移除。其獲得黏性黃色液體，將其以層析管柱純化而提供米黃色固體，產率為 84%。

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

如同 sulforamate，其偵測到少量互變異構物 (66%/33%)。

4-(甲基亞磺醯基)丁基硫代胺甲酸 O-乙酯：

δ (ppm): 6.65 (寬峰，1H, -NH-)； 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃)； 3.60 (q, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂-NH-C(S)-)； 2.75 (m, 2H, -CH₂-S(O)-)； 2.57 (s, 3H, -CH₃-S(O)-)； 1.86 - 1.79 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)； 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O-)

少量互變異構物：

δ (ppm): 7.10 (寬峰，1H, -NH-)； 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃)； 3.31 (q, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-NH-C(S)-)； 2.72 (m, 2H, -CH₂-S(O)-)； 2.57 (s, 3H, -CH₃-S(O)-)； 1.80

- 1.70 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 190.57; 66.22; 53.66; 44.15; 38.55; 28.22; 19.82; 14.20

UV 光譜：

λ_{max} = 242 奈米

熔點： 58°C

[實施例 15：硫氰酸酯之氧化]

將 1.77 克之在實施例 4 所獲得的硫氰酸酯（1 當量）及 15 毫升之二氯甲烷引入反應器中，然後在氮下將混合物脫氣及沉降。

將溶於 25 毫升之二氯甲烷的 1.6 當量之間氯苯甲酸置於等壓滴液漏斗中，且在室溫逐滴（在 20 分鐘內）倒入反應器中。該添加係造成製造氧化硫氰酸酯（即 1-異硫氰酸基-4-（甲基磺醯基）丁烷或異硫氰酸 4-甲基磺醯基丁酯）之放熱。

在室溫將攪拌維持 2 小時。其形成白色沉澱。

經過此時間之後則將反應器冷卻至 -20°C，且在此溫度維持 1 小時，然後進行過濾。

將濾液及固體以 NMR 分析。該固體係含有 MCPBA 之衍生物，而該濾液係含有氧化產物及一些微量之芳族殘渣與殘餘硫氰酸酯。

將產物以最少量之 NaHCO₃ 飽和溶液清洗以移除苯甲酸，然後以矽膠層析，溶劑為 CH₂Cl₂ 100% 然後

AcOEt T 100%。

在將溶劑蒸發之後獲得 1.27 克之固化偏黃色液體，產率為 66%。

TLC: 溶析液：AcOEt 100%；

顯影劑：磷鉬酸；

$R_f = 0.5$

1H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 3.61 (t, 2H, -CH₂-NCS); 3.07 (t, 2H, -S(O)₂-CH₂); 2.94 (s, 3H, CH₃-S(O)₂-); 2.07 - 1.85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)

^{13}C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 53.63; 44.44; 40.74; 28.55; 19.79

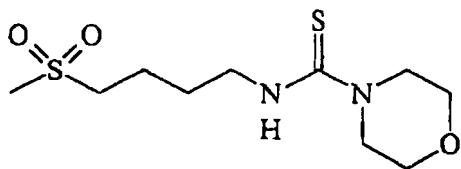
UV 光譜：

$\lambda_{max} = 245$ 奈米

熔點：58°C

[實施例 16：由得自在實施例 15 所獲得的氧化硫氰酸酯合成硫脲：N-(4-甲基亞磺醯基)丁基嗎啉-4-硫代醯胺]

將 1-異硫氰酸基-4-(甲基亞磺醯基)丁烷置於有二氯甲烷與 1.2 當量之嗎啉的反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 1 小時。在移除溶劑之後，將粗反應產物以乙酸乙酯結晶而純化。因而獲得成為白色固體之純硫脲，產率為 92% 且具有下式。

**TLC:**

溶析液：EtOAc；顯影劑：磷鉬酸；Rf = 0.3

¹H NMR (300MHz; DMSO):

δ (ppm): 7.73 (寬峰，1H, -NH-)；3.73 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂-)；3.57 (m, 4H, CH₂-N-CH₂-)；3.53 (m, 2H, -CH₂-NH-C(=S)-)；3.12 (m, 2H, -CH₂-(SO₂)-)；2.94 (s, 3H, CH₃-(SO₂))；1.66 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; DMSO):

δ (ppm): 181.70; 65.58; 53.14; 47.45; 44.45; 27.24; 19.28

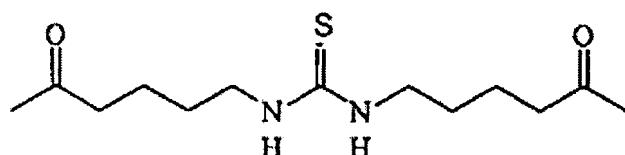
熔點：126°C

UV 光譜

λ_{max} = 221 奈米及 242 奈米

[實施例 17：合成硫脲：1,3-貳（5-氧化己基）硫脲之合成]

將 6-異硫氰酸基己-2-酮置於有水之反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 24 小時。在移除溶劑之後，將粗反應產物以矽膠層析管柱 (CH₂Cl₂/MeOH) 純化。如此獲得成為白色固體之純硫脲，產率為 72% 且具有下式。

**TLC:**

201206422

溶析液：CH₂Cl₂-MeOH 40/1；顯影劑：磷鉑酸；

Rf = 0.3

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 6.10 (寬峰，2H, -NH-)；3.44 (寬峰，4H, -CH₂NH-)；2.50 (m, 4H, CH₂-(C=O)-)；2.15 (s, 6H, CH₃-(C=O)-)；1.61 (m, 8H, -CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 209.00; 181.55; 43.86; 42.80 . 30.00; 28.21; 20.34

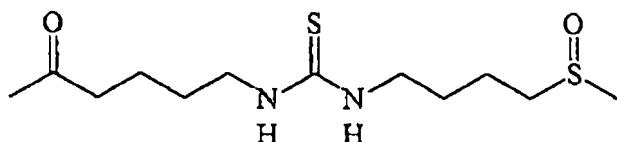
熔點：53°C

UV 光譜：

λ_{max} = 242 奈米

[實施例 18：合成硫脲：1-(4-(甲基亞磺醯基)丁基-3-(5-氧化己基)硫脲之合成]

將 6-異硫氰酸基己-2-酮置於有二氯甲烷與 2 當量之 4-甲基亞磺醯基丁胺（在實施例 3 所獲得之硫氰酸酯的該胺先質）的反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 3 小時。在移除溶劑之後，將粗反應產物以矽膠層析管柱(CH₂Cl₂/MeOH)純化。如此獲得成為淡黃色黏油之純硫脲，產率為 74%。



TL C:

溶析液：CH₂Cl₂-MeOH 9/1；顯影劑：磷鉑酸；Rf = 0.5

201206422

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 6.67 (寬峰，2H, -NH-)；3.55 (2H, -CH₂-NH-)；3.44 (2H, -CH₂-NH-)；2.75 (t, 2H, J = 7.2 Hz, -CH₂(S=O)-)；2.59 (s, 3H, -CH₃(S=O)-)；2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, -CH₂(C=O)-)；2.48 (s, 3H, -CH₃(C=O)-)；1.75 及 1.57 (m, 8H, -CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

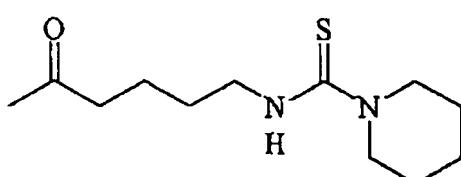
δ (ppm): 209.02; 182.12; 53.51; 43.87; 43.44; 42.87; 38.55; 30.01; 28.34; 28.00; 20.55; 20.07

UV 光譜：

λ_{max} = 242 奈米

[實施例 19：以 6-異硫氰酸基己-2-酮及哌啶偶合而合成硫脲]

將 6-異硫氰酸基己-2-酮置於有二氯甲烷與 1.2 當量之哌啶的反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 1 小時。在移除溶劑之後，將粗反應產物以矽膠層析管柱 (CH₂Cl₂/MeOH) 純化。因而獲得成為黏油之純硫脲，產率為 93% 且具有下式。



TLC:

溶析液：CH₂Cl₂-MeOH 40/1；顯影劑：磷鉬酸；

Rf = 0.5

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

201206422

δ (ppm): 5.88 (寬峰，1H, -NH-)；3.80 (m, 4H, N-CH₂)；3.63 (m, 2H, CH₂NH-)；2.51 (m, 2H, -CH₂(C=O)-)；2.15 (s, 3H, CH₃-(C=O)-)；1.62 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-及3個CH₂環)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

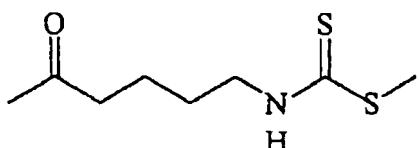
δ (ppm): 209.43; 181.09; 48.68; 45.39; 42.84; 30.04; 28.40; 25.39; 24.29; 20.05

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 216$ 奈米、248 奈米

[實施例 20：N-(5-氧化己基)胺基二硫代甲酸甲酯之合成]

將2當量之甲硫醇鈉溶於DMF。將混合物冷卻至0°C且加入2當量之37% HCl。將該混合物在此溫度維持1小時，然後添加1當量之6-異硫氰酸基己-2-酮。將介質在此溫度維持3小時，然後在室溫維持數小時。在以二氯甲烷萃取及酸洗之後，將有機相收集，乾燥且將溶劑蒸發。然後將所獲得之產物以矽膠層析管柱(CH₂Cl₂)純化。其獲得成為白色固體之純產物，產率為45%且具有下式。



TLC:

溶析液：CH₂Cl₂-MeOH 99/1；顯影劑：磷鉬酸；R_f = 0.4

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 7.32(寬峰, 1H, -NH-); 3.71 (m, 2H, -CH₂NH-); 2.63 (s, 3H, -S-CH₃); 2.51 (m, 2H, -CH₂-(C=O)); 2.15 (s, 3H, CH₃-(C=O)-); 1.65 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂-)

互變異構物（少量）：

δ (ppm): 7.75(寬峰, 1H, -NH-); 3.43 (m, 2H, -CH₂NH-); 2.67 (s, 3H, -S-CH₃); 2.51 (m, 2H, -CH₂-(C=O)); 2.15 (s, 3H, CH₃-(C=O)-); 1.65 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

δ (ppm): 208.94; 198.96; 46.70; 42.78; 30.01; 27.51; 20.37; 18.06

熔點：52°C

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 222$ 奈米； 253 奈米； 270 奈米

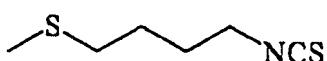
[實施例 21：異硫氰酸 4-甲硫基丁酯之合成]

重現實施例 1 及 2，然後直接進行實施例 4。其表示該異硫氰酸酯係依照相同之硫氰酸酯方法，將對應胺(4-甲硫基丁胺)在二硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應而合成。

該胺係依照此專利所揭示之合成硫氰酸酯的前面步驟，除了氧化步驟以外而獲得。

將 4-甲硫基丁胺於乙醇中在 1 當量之三乙胺與 10 當量之二硫化碳存在下反應。在反應後將混合物冷卻至 0°C，之後對其添加 0.99 當量之重碳酸二第三丁酯與 3 莫耳% 之 DMAP 的乙醇溶液。在回到室溫且反應又 2 小

時之後可將反應介質處理：將溶劑移除，以氫氯酸溶液清洗，傾析，及將溶劑移除。其獲得成為黃色液體之異硫氰酸酯，此步驟之產率為 92%且具有下式：



反應之總產率（包括胺合成）為 92%。

TLC:

溶析液：己烷 - CH_2Cl_2 2/1；顯影劑：磷鉬酸；

$R_f = 0.3$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 3.55 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NCS}$); 2.53 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$); 2.10 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$); 1.67 - 1.87 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 44.89; 33.26; 28.10; 28.8; 15.4

折射率： $n_D^{20} = 1.5278$

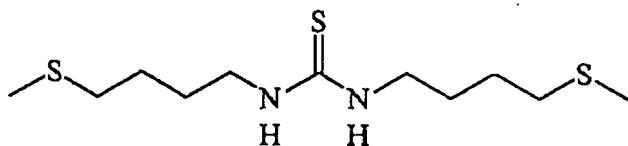
UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 243$ 奈米

[實施例 22：衍生自依照實施例 21 的硫脲：1,3-貳(4-甲硫基)丁基硫脲之合成]

將在實施例 22 所獲得之異硫氰酸 4-甲硫基丁酯置於有二氯甲烷與 1.2 當量之 4-甲硫基丁胺的反應器中，然後將混合物回流且在此溫度維持 2 小時。在移除溶劑之後，將粗反應產物以矽膠層析管柱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 純化。如此獲得成為固體之純硫脲，產率為 89%且具有下

式：



TLC:

溶析液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 99/1； 顯影劑： 磷鉑酸；

$R_f = 0.2$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 5.86(寬峰，2H, -NH-); 3.44 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH-}$);
 2.54 (t, 4H, $J = 6.8$ Hz; - $\text{CH}_2\text{-S-}$); 2.09 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-S-}$);
 1.70 (m, 8H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz; CDCl_3):

δ (ppm): 181.15; 43.48; 33.23; 27.36; 25.57; 15.04

熔點： 46°C

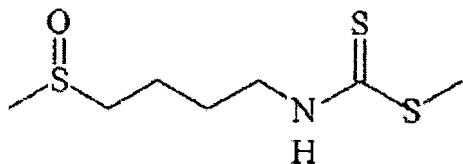
UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 243$ 奈米

[實施例 23： (4-甲基亞磺醯基)-1-(S-甲基胺基二硫代甲醯胺)丁烷 sulforamate 之合成]

將 5 當量之甲硫醇鈉溶於 DMF。將混合物冷卻至 0 °C 且加入 5 當量之 37% HCl。將該混合物在此溫度維持 1 小時，然後添加 1 當量之依照實施例 4 所獲得的硫氰酸酯。將介質維持攪拌，然後將溫度提高至室溫。在反應結束時，在以二氯甲烷萃取及酸洗之後，將有機相收集，乾燥且將溶劑蒸發。然後將所獲得之產物以乙酸乙酯結晶。其獲得成為偏白色固體之純產物且具有下式。

201206422



TLC:

溶析液：EtOAc/MeOH 40/2；顯影劑：磷鉬酸；Rf = 0.3

¹H NMR (300MHz; CDCl₃):

Sulforamate:

δ (ppm): 8.26 (s 大， 1H, -CH₂-NH-C(S)-) ; 3.77 (m, 2H, -CH₂-NH-) ; 2.75 (m, 2H, -S(O)-CH₂-); 2.59 (s, 6H, CH₃-S(O)-及-S-CH₃) ; 1.85 (m, 4H, -CH₂CH₂-)

互變異構物（少量）：

8.40 (寬 s, 1H, -SH) ; 3.48 (m, 2H, -CH₂-NH-) ; 2.76 (m, 2H, -S(O)-CH₂-); 2.64 (s, 6H, CH₃-S(O)-及-S-CH₃) ; 2.59 1.85 (m, 4H, -CH₂CH₂-)

¹³C NMR (75MHz; CDCl₃):

Sulforamate:

δ (ppm): 199.03; 53.36; 46.26; 38.49; 27.13; 20.16; 18.00

熔點：96°C

UV 光譜：

$\lambda_{\text{max}} = 250$ 及 272 奈米

[實施例 24：所合成化合物之去斑效率]

測試各種合成分子以測定其去斑力。該計劃係藉由在培養介質中維持黑色素細胞而評估其各對黑色素產生之影響。

對於這些測試，其係培育兩系之黑色素細胞，一為

SKMel 型人類黑色素細胞，另一為 B16F10 之鼠系。在此僅顯示對人類系所獲得之結果。

黑色素含量係在欲測試之分子存在下保溫 3 日及細胞分解後藉分光光譜法測定。

其使用已知之去斑劑麴酸作為將結果層級化之參考。結果係示於表 2，其顯示殘餘色素形成之百分比，其係計算成一為在活性成分存在下所產生之黑色素量對在對照培養（僅細胞）中所產生之黑色素量的比例，一為相同濃度之相關活性物質對麴酸的相對活性。

對各測量重複地分析。所示值係相當於計算平均值。在重複實驗時，殘餘色素形成百分比之平均變異係數為 3% 之級數（3 次試驗為 1.5% 至 6% 之間）。

表 2 顯示一組可涵蓋基本分子全族及專利中所提議之化學修改的典型分子（硫氰酸酯、其他之衍生異硫氰酸酯、氧化形式、對稱硫脲、其他之硫脲、對硫氰酸酯之異硫氰酸酯官能基添加親核性試劑所獲得之衍生物、...）對人類系 SKMel 所獲得之結果。此表列不為絕對性或限制性，且對其他分子獲得相同型式之結果。

此外，亦評估鹼性胺（硫脲之組分），其可用於證明本發明之結構關於去斑力相對於組成其之簡單胺實質上提供附加價值。

亦藉 MTT 測試對全部分子評估其細胞毒性。由此結果顯而易知在此所示之硫脲無毒 ($IC_{50} > 100 \mu M$)。因此可以遠比在此作為參考之 $5 \mu M$ 大的濃度使用而無任何細胞存活風險。至於實例，在將麴酸濃度由 5 增至 $100 \mu M$

201206422

時，殘餘色素形成百分比係由 97 降至 73%。對 1,3-貳
(4-(甲亞礦醯基)丁基硫脲進行相同之實驗而造成由 20
降至 14%之殘餘色素形成變動。然而因最低濃度提升，
此分子已非常有效率。

表 2：

族群	分子	Cc (μ M)	殘餘色素 形成(%)	對 5 μ M 之 效率/參考
參考：麴酸		5	97	1
異硫氰酸酯		5	34	22
		5	71	10
		5	63	12
		5	54	15
		5	84	5
其他衍生物		5	57	14
硫脲		5	20	27
		5	24	25
		5	21	23
		5	49	17
鹼性胺		5	67	11
		5	50	17

族群	分子	Cc (μM)	殘餘色素 形成(%)	對 5 μM 之 效率/參考
鹼性胺		5	86	5
硫脲		5	60	13
		5	59	14
		5	55	15

應了解，本發明絕不限於上述具體實例，且可對其進行許多修改而不背離所附申請專利範圍之範圍。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

201206422

發明專利說明書

PD1117958F

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：10125787

A61K 31/26 (2006.01)

※申請日：

A61K 8/40 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 17/04 (2006.01)

異硫氰酸酯及其衍生物之合成方法及其用途

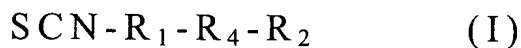
A61P 17/16 (2006.01)

A METHOD FOR SYNTHESIZING ISOTHIOCYANATES AND
THEIR DERIVATIVES AND USES THEREOF

A61Q 19/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種用於合成通式(I)之異硫氰酸酯及其衍生物之方法，



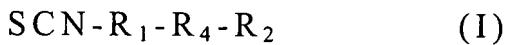
其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷芳基或芳基， R_4 表示羧基、亞磺醯基、磺醯基、或硫化物基，其係包含將通式(II)之烷基烷基胺，



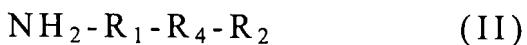
其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或芳基， R_4 表示羧基、亞磺醯基、磺醯基、或硫化物基，在硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應，而形成對應之上述異硫氰酸酯的步驟，本發明亦揭示由此方法所獲得之化合物及其用途。

三、英文發明摘要：

A method for synthesizing an isothiocyanate of general formula (I)



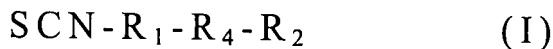
wherein R_1 and R_2 represent independently of each other an alkyl-aryl or aryl group, R_4 represents a carbonyl, sulfinyl, sulfonyl group or a sulfide group and of its derivatives comprising a step for reacting an alkylalkylamine having the general formula (II)



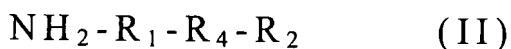
wherein R_1 and R_2 represent independently of each other an alkyl, aryl or alkylaryl group, R_4 represents a carbonyl, sulfinyl, sulfonyl or sulfide group, in the presence of carbon sulfide and of di-tert-butyl dicarbonate with formation of the corresponding aforesaid isothiocyanate, compounds obtained by this method as well as their uses.

七、申請專利範圍：

1. 一種合成通式(I)之異硫氰酸酯及其衍生物之方法：



其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或烷芳基， R_4 表示羧基、亞礦醯基、礦醯基、硫化物基，其係包含將通式(II)之胺，

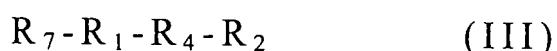


其中 R_1 與 R_2 彼此獨立地表示烷基、芳基或烷芳基， R_4 表示羧基、亞礦醯基、礦醯基、或硫化物基，在硫化碳及重碳酸二第三丁酯存在下反應而形成對應之上述異硫氰酸酯的步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_4 基表示亞礦醯基，及其中該胺為烷基亞礦醯基烷基胺。
3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該烷基亞礦醯基烷基胺係將烷硫基烷基胺在基於三氟乙醇之溶劑溶液中氧化而獲得。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中該通式(I)之胺為 4-甲基亞礦醯基丁胺，及該對應地形成之異硫氰酸酯為硫氰酸酯。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_4 基表示羧基，及其中該胺係包含酮基。
6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中包含酮基之該胺為 4-甲酮基丁胺，及該對應地形成之異硫氰酸酯為 6-異硫氰酸基己-2-酮。
7. 如以上申請專利範圍任一項之方法，其係包含將該對

應之通式(I)之異硫氰酸酯以一級或二級胺反應而形成硫脲。

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該胺為通式HNR₅R₆之一級胺，其中R₅表示氫原子及R₆為甲基亞礦醯基丁基。
9. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該胺為通式HNR₅R₆之一級胺，其中R₅表示氫原子及R₆為視情況地包括一個或以上之雜原子的線形、環形或分支烷基、烯基、烷芳基、芳基、炔基。
10. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該胺為通式HNR₅R₆之二級胺，其中R₅及R₆彼此獨立地表示視情況地包括一個或以上之雜原子的線形、環形或分支烷基、烯基、烷芳基、炔基。
11. 如申請專利範圍第1至6項中任一項之方法，其係包含該通式(I)之異硫氰酸酯與親核性試劑（具體而言為醇或硫醇）之間的反應。
12. 如申請專利範圍第2至4項及第6至11項中任一項之方法，其係包含添加氧化劑，具體而言為過苯甲酸或其鹵化衍生物之一，而將亞礦醯基自由基氧化成為礦醯基自由基。
13. 一種通式(III)之合成及隔離化合物，其係藉如申請專利範圍第1至12項中任一項之方法而獲得，



其中R₄為羧基、亞礦醯基或礦醯基、硫化物基，R₇表示胺基、異硫氰酸基、-NH-C(=S)-R'型之基，其中

R' 為 醇 鹽 (-DR'') 、 硫 醇 鹽 (SR'') 、 氨 基 (-NR''R''') 型 ，
且 R_1 與 R_2 彼此 獨 立 地 表 示 烷 基 、 芳 基 或 烷 芳 基 。

14. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 13 項 或 藉 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 12 項 中 任 一 項 之 方 法 而 獲 得 的 化 合 物 作 為 去 斑 劑 、 或 治 療 色 素 過 度 沉 澱 之 用 途 。
15. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 13 項 或 藉 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 12 項 中 任 一 項 之 方 法 而 獲 得 的 化 合 物 作 為 相 II 酵 素 的 誘 發 劑 、 作 為 抗 癌 治 療 的 相 I 酵 素 抑 制 劑 或 調 節 劑 、 保 護 皮 膚 對 抗 污 染 影 響 之 用 途 。
16. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 13 項 或 藉 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 12 項 中 任 一 項 之 方 法 而 獲 得 的 化 合 物 治 療 白 髮 、 保 護 皮 膚 對 抗 放 射 線 或 其 他 放 射 線 及 後 者 的 影 響 (例 如 皮 膚 之 光 治 療 、 放 射 性 治 療 、 日 光 曬 傷 、 DNA 損 壞 、 修 復 、 訊 息 傳 遞 及 致 癌) 、 治 療 路 賽 特 (lucite) 、 治 療 發 炎 (具 體 而 言 為 異 位 性 皮 炎) 之 用 途 。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。