

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880006800.7

[51] Int. Cl.

C07C 279/20 (2006.01)

C07C 279/28 (2006.01)

C07C 317/42 (2006.01)

C07C 323/43 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 6 日

[11] 公开号 CN 101622227 A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

[22] 申请日 2008.3.19

[21] 申请号 200880006800.7

[30] 优先权

[32] 2007.3.19 [33] US [31] 60/895,662

[86] 国际申请 PCT/US2008/057519 2008.3.19

[87] 国际公布 WO2008/115999 英 2008.9.25

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.1

[71] 申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 麦克海里·乔威夫 纳加斯瑞·柴卡

琼-杰克库·卡迪厄 傅健民

拉金德·坎博日

维什努墨西·库德穆鲁

乔纳森·朗吉乐 刘世峰 孙建宇

塞尔戈·斯维里多夫 张载辉

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 韩克飞

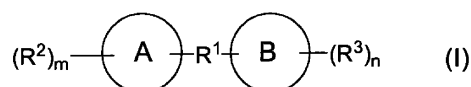
权利要求书 41 页 说明书 175 页

[54] 发明名称

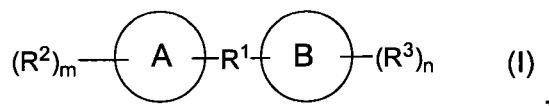
用于治疗铁失调的二芳基及二杂芳基化合物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗铁失调的通式(I)化合物,其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物;或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,其中 A、B、m、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 如本文所定义。本发明还涉及包含该化合物的药物组合物及使用该化合物治疗铁失调的方法。



1. 通式(I)化合物, 其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物, 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



其中:

$n$ 及 $m$ 各自独立地为1、2、3、4、5、6或7;

$\text{A}$  及  $\text{B}$  各自独立地为芳基或杂芳基;

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中 $p$ 为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;

至少一个 $R^2$ 及至少一个 $R^3$ 独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(O)-N=C[N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)]N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

且其它 $R^2$ 及 $R^3$ , 如果存在的话, 各自独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、

-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、

-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中 $t$ 各自独立

地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、

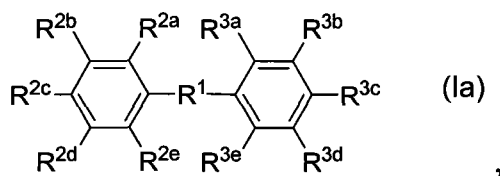
任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为通式(Ia)化合物：



其中：

$R^1$ 为化学键、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ； $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ； $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2且其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及

$-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为化学键;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;



$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

4. 如权利要求3所述的化合物，其中：

$R^1$ 为化学键；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 相同，且选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2e}$ 及 $R^{3e}$ 相同，且选自氢、烷基、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及 $R^{2d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 及 $R^{3d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

5. 如权利要求4所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为化学键;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2e}$ 及 $R^{3e}$ 相同, 且选自氢、烷基、 $-R^6-C(O)OR^8$ 及 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及 $R^{2d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 及 $R^{3d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

6. 如权利要求5所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为化学键;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2e}$ 及 $R^{3e}$ 相同, 且选自氢、烷基、 $-R^6-C(O)OR^8$ 及 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及 $R^{2d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素及卤代烷基;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 及 $R^{3d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素及卤代烷基;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或

任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 为氢或烷基。

7. 如权利要求6所述的化合物，其选自：

2-(2'-脒基硫基甲基-联苯-2-基甲基)-异硫脲；

(6,6'-二甲基联苯-2,2'-二基)双(亚甲基)二异硫脲二氢溴酸盐；

联苯-2,2',6,6'-四基四(亚甲基)四异硫脲；和

6,6'-双(脒基硫基甲基)联苯-2,2'-二甲酸二甲酯。

8. 如权利要求2所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-O-；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立  
地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立  
地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代

的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

9. 如权利要求8所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-O-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 相同，且选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

10. 如权利要求9所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-O-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$

及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2；  
 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$   
 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2；  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；  
 每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的  
 环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的  
 芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
 代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
 每一 $R^9$ 为烷基。

11. 如权利要求10所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-O-$ ；  
 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；  
 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；  
 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；  
 每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的  
 环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的  
 芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
 代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基。

12. 如权利要求11所述的化合物，其选自：

2-[2-(2-脒基硫基甲基-苯氧基)-苄基]-异硫脲；

2-(1-{2-[2-(1-脒基硫基-乙基)-苯氧基]-苯基}-乙基)-异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氟苯氧基]-4-硝基苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氟苯氧基]-5-氟苄基异硫脲;  
 2-[2-(2-脒基硫基甲基-3-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;  
 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-3-氟苯氧基]苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氟苯氧基]苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲;  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲;  
 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;  
 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲; 和  
 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]苄基异硫脲。

13. 如权利要求2所述的化合物, 其中:

$R^1$  为  $-S(O)_p-$  (其中  $p$  为 0、1 或 2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  及  $R^{2e}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中  $t$  各自独立

地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

14. 如权利要求13所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

16. 如权利要求15所述的化合物, 其中:



$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且  
每一 $R^9$ 为烷基。

17. 如权利要求16所述的化合物, 其选自:

2-[2-(2-脒基硫基甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苄基]异硫脲;

- 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-5-氟苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-硝基苄基异硫脲;  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苄基异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氨基苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基氨基苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基苯基硫基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-甲基脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-甲基异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺酰基)苄基]异硫脲;  
2-({2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}硫基)-5-氟苄基异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-异硫脲;  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺酰基)苄基异硫脲; 和  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯基]硫基}-5-氰基苄基异硫脲。

18. 如权利要求15所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_2-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且  
每一 $R^9$ 为烷基。

19. 如权利要求18所述的化合物, 其选自:

2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基磺酰基)苄基]-异硫脲; 和

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基磺酰基)-5-氟苄基]异硫脲。

20. 如权利要求14所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

21. 如权利要求20所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

22. 如权利要求21所述的化合物，其为2-(6-((氨基脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((氨基脒基)硫基甲基)苯。

23. 如权利要求14所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

24. 如权利要求23所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-S-$ ；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

25. 如权利要求24所述的化合物，其选自：

2-(6-(2-脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-脒基乙基)苯；

2-(6-(脒基甲基)苯基)硫基-1-(脒基甲基)苯；和

2-(6-(3-脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-脒基丙基)苯。

26. 如权利要求14所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2)；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独

立地为1或2且每一p为0、1或2；  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；  
每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、  
环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂  
芳烷基；  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

27. 如权利要求26所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；  
 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ ；  
 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独  
立地为1或2且每一p为0、1或2；  
 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独  
立地为1或2且每一p为0、1或2；  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；  
每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任  
选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任  
选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或  
任选取代的杂芳烷基；  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

28. 如权利要求27所述的化合物，其选自：

2-(6-((氰基脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基脒基)甲基)苯;  
 2-(6-(2-(氰基脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基脒基)乙基)苯; 和  
 2-(6-(3-(氰基脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基脒基)丙基)苯。

29. 如权利要求14所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

30. 如权利要求29所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独



立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

31. 如权利要求30所述的化合物, 其为1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苄基)胍。

32. 如权利要求14所述的化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 每一为烷基。

33. 如权利要求32所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

34. 如权利要求33所述的化合物，其为2,2'-硫基双(*N*-(二氨基亚甲基)苯甲酰胺)。

35. 如权利要求2所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-C(O)-；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及

$-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

36. 如权利要求35所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-C(O)-$ ；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

37. 如权利要求36所述的化合物，其选自：

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)苯；

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氟苯；

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氟苯；

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯；和

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯。

38. 如权利要求2所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-C(O)-$ ；

$R^{2c}$ 及 $R^{3c}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

39. 如权利要求38所述的化合物，其为4,4-二异硫脲二苯甲酮。

40. 如权利要求2所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-N(R^4)-$ ；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

41. 如权利要求40所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-N(R^4)-$ ；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

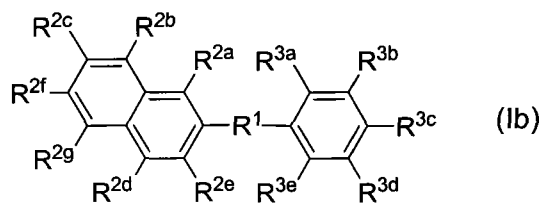
$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

42. 如权利要求41所述的化合物，其为2,2-(甲基氮烷二基)双(2,1-亚苯基)双(亚甲基)二异硫脲。

43. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为通式(Ib)化合物：



其中:

$R^1$ 为化学键、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ;  
 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、  
 卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立  
 地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$   
 及 $R^{2g}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;  
 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、  
 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立  
 地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2且其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 中的至  
 少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、  
 任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任  
 选取代的杂芳烷基;  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;  
 每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代  
 的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代  
 的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
 代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

44. 如权利要求43所述的化合物，其中：

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2)；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$  、  $-S(O)_tOR^9$  、  $-S(O)_pR^8$  、  $-S(O)_tN(R^8)_2$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

45. 如权利要求44所述的化合物，其中：



$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$  及  
 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、  
 环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂  
 芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

46. 如权利要求45所述的化合物，其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$  及  
 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

47. 如权利要求46所述的化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

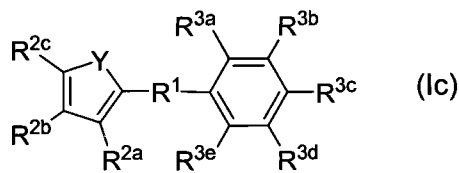
每一 $R^9$ 为烷基。

48. 如权利要求47所述的化合物，其选自：

2-[2-(1-脒基硫基甲基-萘-2-基硫基)-苄基]-异硫脲；和

2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苄基]-异硫脲。

49. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为通式(Ic)化合物:



其中:

Y为-O-、-S-或-N(R<sup>4</sup>)-;

R<sup>1</sup>为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及R<sup>2c</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2且其中R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及R<sup>2c</sup>中的至少一个独立地选自-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>及R<sup>3e</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2且其中R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>及R<sup>3e</sup>中的至少一个独立地选自-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

50. 如权利要求49所述的化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(O)-或-N( $R^4$ )-；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自 - $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、  
- $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、 - $R^6$ -O-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、  
- $R^6$ -C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、 - $R^6$ -C(=NCN)N( $R^4$ )R<sup>5</sup> 及  
- $R^6$ -N( $R^7$ )C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、- $R^6$ -CN、  
- $R^6$ -NO<sub>2</sub>、- $R^6$ -N( $R^8$ )<sub>2</sub>、- $R^6$ -C(O)OR<sup>8</sup>、- $R^6$ -C(O)N( $R^8$ )<sub>2</sub>、-N( $R^8$ )S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、  
-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N( $R^8$ )<sub>2</sub>、- $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、  
- $R^6$ -O-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、 - $R^6$ -C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup> 及  
- $R^6$ -N( $R^7$ )-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、  
- $R^6$ -CN、- $R^6$ -NO<sub>2</sub>、- $R^6$ -N( $R^8$ )<sub>2</sub>、- $R^6$ -C(O)OR<sup>8</sup>、- $R^6$ -C(O)N( $R^8$ )<sub>2</sub>、  
-N( $R^8$ )S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N( $R^8$ )<sub>2</sub>、  
- $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、 - $R^6$ -O-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>、  
- $R^6$ -C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>及- $R^6$ -N( $R^7$ )-C(=NR<sup>4</sup>)N( $R^4$ )R<sup>5</sup>，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

51. 如权利要求50所述的化合物, 其中:

Y为-S-;

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(O)-或-N( $R^4$ )-;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、  
 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、  
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

52. 如权利要求51所述的化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为- $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、- $R^6$ -CN、- $R^6$ -NO<sub>2</sub>、- $R^6$ -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、- $R^6$ -C(O)OR<sup>8</sup>、- $R^6$ -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、- $R^6$ -CN、- $R^6$ -NO<sub>2</sub>、- $R^6$ -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、- $R^6$ -C(O)OR<sup>8</sup>、- $R^6$ -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

53. 如权利要求52所述的化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为- $R^6$ -S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、- $R^6$ -CN、- $R^6$ -NO<sub>2</sub>、- $R^6$ -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、- $R^6$ -C(O)OR<sup>8</sup>、- $R^6$ -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、- $R^6$ -OR<sup>7</sup>、

$-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

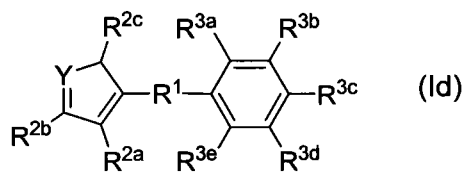
每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

54. 如权利要求53所述的化合物，其为(2-{[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲。

55. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为通式(Id)化合物：



其中：

Y为-O-、-S-或-N( $R^4$ )-；

$R^1$ 为化学键、-O-、-S( $O$ )<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-C( $O$ )-或-N( $R^4$ )-；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;  
 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、  
 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中  $t$  各自独立  
地为 1 或 2 且每一  $p$  为 0、1 或 2 且其中  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  中的至  
少一个独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;  
 $R^4$  及  $R^5$  各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、  
任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任  
选取代的杂芳烷基;  
 $R^6$  各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;  
每一  $R^7$  为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代  
的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代  
的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;  
 $R^8$  各自独立地为氢或烷基; 且  
每一  $R^9$  为烷基。

56. 如权利要求 55 所述的化合物，其中：

Y 为 -S-;

$R^1$  为化学键、-O-、 $-S(O)_p$ - (其中  $p$  为 0、1 或 2)、 $-C(O)$ - 或  $-N(R^4)$ -;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$  及  $R^{2c}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、



$-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

57. 如权利要求56所述的化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为化学键、-O-、 $-S(O)_p$ - (其中p为0、1或2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ；

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

58. 如权利要求57所述的化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2)；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

59. 如权利要求58所述的化合物, 其中:

Y为-S-;

$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

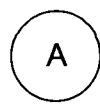
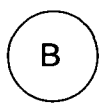
60. 如权利要求59所述的化合物, 其为(4-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲。

61. 药物组合物, 其包含药物可接受的赋形剂和通式(I)化合物, 其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物, 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



其中:

n及m各自独立地为1、2、3、4、5、6或7;

 A 及  B 各自独立地为芳基或杂芳基;

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;

至少一个  $R^2$  及至少一个  $R^3$  独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(O)-N=C[N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)]N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

且其它  $R^2$  及  $R^3$ , 如果存在的话, 各自独立地选自烷基、卤素、卤代烷

基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、

-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立

地为1或2且每一p为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、

任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代

的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代

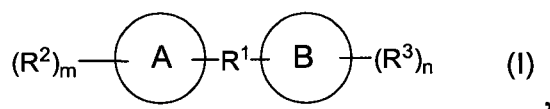
的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取

代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

62. 治疗哺乳动物的铁失调的方法, 其中所述方法包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的通式(I)化合物, 其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物, 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



其中:

$n$ 及 $m$ 各自独立地为1、2、3、4、5、6或7;

$\text{A}$  及  $\text{B}$  各自独立地为芳基或杂芳基;

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中 $p$ 为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;  
至少一个 $R^2$ 及至少一个 $R^3$ 独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(O)-N=C[N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)]N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

且其它 $R^2$ 及 $R^3$ , 如果存在的话, 各自独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、  
-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、  
任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

63. 治疗哺乳动物与铁失调相关的疾病或疾病状态的方法, 其中所述方法包括对有需要的所述哺乳动物给予治疗有效量的通式(I)化合

物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药：



其中：

$n$ 及 $m$ 各自独立地为1、2、3、4、5、6或7；

$\textcircled{A}$  及  $\textcircled{B}$  各自独立地为芳基或杂芳基；

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中 $p$ 为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-；至少一个 $R^2$ 及至少一个 $R^3$ 独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(O)-N=C[N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)]N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>；

且其它 $R^2$ 及 $R^3$ ，如果存在的话，各自独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>，其中 $t$ 各自独立地为1或2且每一 $p$ 为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

## 用于治疗铁失调的二芳基及二杂芳基化合物

### 发明领域

本发明涉及二芳基及二杂芳基化合物，其为二价金属转运蛋白-1抑制剂。因此，本发明化合物及包含该化合物的药物组合物可用于治疗哺乳动物中的铁失调。

### 发明背景

铁是对生命必不可少的金属，因为它是基本蛋白的主要组分，所述基本蛋白家族包括血红蛋白、细胞色素及NADH-辅酶Q还原酶。保持身体铁的体内平衡对健康极为重要，因为铁缺乏或过量会导致发病及死亡。

二价金属转运蛋白-1 (DMT1)也称为与天然抵抗性相关的巨噬细胞蛋白-2 (NRAMP2)和二价阳离子转运蛋白-1 (DCT1)，是在体内参与维持铁含量的广泛表达的跨膜蛋白。DMT1对于铁在小肠的十二指肠中的吸收特别重要，其中DMT1位于绒毛肠胞(villus enterocyte)的细胞质与刷状缘细胞膜中，并介导饮食非血红素铁自肠腔流入肠上皮细胞中(Gunshin等人, *J. Clin. Invest.*, 2005, 115:1258-1266)。一旦饮食铁被吸收越过肠壁，即没有自身体排泄铁的生理机制。因此，过量吸收的铁大部分保留在体内，且能够在整个生命中蓄积。铁的过量积聚会导致明显的组织损伤且诸如肝硬化或肝细胞癌的并发疾病的危险增加。因此，DMT1是控制肠铁吸收以维持身体铁的体内平衡的首要焦点。

存在强有力的证据证明DMT1活性与许多常见疾病紧密相关，所述疾病例如但不限于原发性铁超负荷失调、尤其是与遗传性血色素沉着相关的疾病(Rolfs等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, 282(4):G598-607)。此外，DMT1在患有低色小红细胞性贫血及相关失调的患者的肠铁高吸收中起重要作用(Morgan等人, *Blood Cell, Molecules, and Diseases*, 2002, 29(3):384-399)。

迄今为止, 仅存在三种已知的特异性调节或抑制DMT1的小分子药物样化合物(Welti等人, *Chem. Biol.*, 2006, 13:965-972)。因此, 亟需在哺乳动物中、优选在人类中有效地治疗铁失调、优选原发性铁超负荷与输血铁超负荷, 包括地中海贫血, 而没有不良副作用的药物。本发明提供了满足这些重要需求的化合物和方法。

### 发明概述

本发明涉及用于治疗铁失调的本发明的二芳基及二杂芳基化合物以及包含该化合物的药物组合物。

因此, 一方面, 本发明提供了通式(I)化合物; 其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物; 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



其中:

$n$ 及 $m$ 各自独立地为1、2、3、4、5、6或7;

$\text{A}$  及  $\text{B}$  各自独立地为芳基或杂芳基;

$R^1$ 为化学键、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ;

至少一 $R^2$ 及至少一 $R^3$ 独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

且其它 $R^2$ 及 $R^3$ , 如果存在的话, 各自独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、

$-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、

$-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、

$-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;



$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

$R^7$ 各自为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

$R^9$ 各自为烷基。

另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含药物可接受的赋形剂和通式(I)化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

另一方面，本发明提供了用于治疗哺乳动物中的铁失调的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供了用于治疗哺乳动物中与铁失调相关的疾病或疾病状态的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供了用于治疗哺乳动物中与由于铁在哺乳动物身体组织内蓄积而导致的铁失调相关的疾病或疾病状态的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发

明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供了用于治疗哺乳动物中的铁失调或与铁失调相关的疾病或疾病状态的方法，其中该铁失调、疾病或疾病状态与DMT1活性增加相关，且其中该方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供了抑制细胞、优选哺乳动物细胞中DMT1活性的方法，其中该方法包括使哺乳动物细胞与DMT1抑制量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药接触。

另一方面，本发明提供了治疗哺乳动物中的铁失调的方法，其中该铁失调通过抑制哺乳动物中的DMT1活性而改善，且其中该方法包括向哺乳动物给予DMT1抑制量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者DMT1抑制量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供了与一或多种其它本发明化合物或一或多种其它已接受的疗法或其任何组合联用的药物疗法，以增加现有或未来药物疗法的功效，或减少与已接受的疗法相关的不利事件。

在一实施方案中，本发明涉及将本发明化合物与已确立或未来疗法结合的药物组合物，用于本发明中所列的适应征。

另一方面，本发明涉及如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者包含药物可接受的赋形剂和如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的药物组合物在制备治疗哺乳动物中的铁失调中的用途。

### 发明详述

#### 定义

由表明在指定化学基团中发现的碳原子总数的简化符号在前面标示本文中命名的某些化学基团。例如，C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>烷基描述具有总共7至12个碳原子的如下文定义的烷基，以及C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>环烷基描述具有总共4至12个碳原子的如下文定义的环烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于说明书及所附权利要求书时，除非另有说明，否则下列术语具有如下所示的含义：

“氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。

“氰基”是指-CN基团。

“羟基”是指-OH基团。

“亚氨基”是指=NH取代基。

“硝基”是指-NO<sub>2</sub>基团。

“氧代”是指=O取代基。

“硫代”是指=S取代基。

“三氟甲基”是指-CF<sub>3</sub>基团。

“烷基”是指直链或支链的烃链基团，其仅由碳与氢原子组成，不含不饱和性，含有一至十二个碳原子，优选一至八个碳原子或一至六个碳原子，且通过单键连接至分子的其余部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非本说明书中另有明确说明，否则烷基可任选地被下列基团之一取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、

硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2), 其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基; 且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“烯基”是指直链或支链的烃链基团, 其仅由碳与氢原子组成, 含有至少一个双键, 含有二至十二个碳原子, 优选二至八个碳原子, 且通过单键连接至分子的其余部分, 例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本说明书中另有明确说明, 否则烯基可任选地被下列基团之一取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2), 其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基; 且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“炔基”是指直链或支链的烃链基团, 其仅由碳与氢原子组成, 含有至少一个三键, 任选地含有至少一个双键, 含有二至十二个碳原子, 优选二至八个碳原子, 且通过单键连接至分子的其余部分, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本说明书中另有明确说明, 否则炔基可任选地被一个或多个下列取代基取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及

$-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2), 其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“亚烷基”或“亚烷基链”是指直链或支链的二价烃链, 其将分子的其余部分连接至基团, 仅由碳与氢组成, 不含有不饱和性, 且含有一至十二个碳原子, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键连接至分子的其余部分, 并通过单键连接至该基团。亚烷基链对分子其余部分及对该基团的连接点能够通过链内的一个碳或任两个碳。除非本说明书中另有明确说明, 否则亚烷基链可任选地被下列基团之一取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2), 其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基; 且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“亚烯基”或“亚烯基链”是指直链或支链的二价烃链, 其将分子的其余部分连接至基团, 仅由碳与氢组成, 含有至少一个双键, 且含有二至十二个碳原子, 例如亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基等。亚烯基链通过单键连接至分子的其余部分, 并通过双键或单键连接至该基团。亚烯基链对分子的其余部分及对该基团的连接点能够通过链内的一个碳或任两个碳。除非本说明书中另有明确说明, 否则亚烯基链可任选地被下列基团之一取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2), 其中 $R^{14}$

各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“亚炔基”或“亚炔基链”是指直链或支链的二价炔链，其将分子的其余部分连接至基团，仅由碳与氢组成，含有至少一个叁键，且含有二至十二个碳原子，例如亚丙炔基、正亚丁炔基等。亚炔基链通过单键连接至分子的其余部分，并通过双键或单键连接至该基团。亚炔基链对分子的其余部分及对该基团的连接点能够通过链内的一个碳或任两个碳。除非本说明书中另有明确说明，否则亚炔基链可任选地被下列基团之一取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 为1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$  (其中 $p$ 为0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 为1至2)，其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“烷氧基”是指式 $-OR_a$ 基团，其中 $R_a$ 为如上定义的烷基，含有一至十二个碳原子。烷氧基的烷基部分可任选地被取代，如上文关于烷基所定义的那样。

“烷氧基烷基”是指式 $-R_b-O-R_a$ 基团，其中 $R_b$ 为如上定义的亚烷基链，且 $R_a$ 为如上定义的烷基。氧原子可结合至亚烷基链和烷基中的任何碳。烷氧基烷基的烷基部分可任选地被取代，如上文关于烷基所定义的那样。烷氧基烷基的亚烷基链部分可任选地被取代，如上文关于亚烷基链所定义的那样。

“芳基”是指烃环体系基团，其包含氢、6至18个碳原子及至少一个芳族环。对本发明的目的而言，芳基可以是单环、双环、三环或四环环体系，其可包括稠合或桥接的环体系。芳基包括但不限于由醋蒽烯、

茛、醋菲烯、蒽、萘、苯、1,2-苯并菲、茱萸、茛、不对称引达省(*as*-indacene)、对称引达省(*s*-indacene)、茛满、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯、茛及三亚苯衍生的芳基。除非本说明书中另有明确说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-”(例如在“芳烷基”中)旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的芳基,所述取代基独立选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 $t$ 为1至2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 $t$ 为1至2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中 $p$ 为0至2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 $t$ 为1至2),其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基; $R^{15}$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链;且每一 $R^{16}$ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“芳烷基”是指式- $R_b-R_c$ 基团,其中 $R_b$ 为如上定义的亚烷基链,且 $R_c$ 为如上定义的一个或多个芳基,例如苄基、二苄基等。芳烷基的亚烷基链部分可任选地被取代,如上文关于亚烷基链所述的那样。芳烷基的芳基部分可任选地被取代,如上文关于芳基所述的那样。

“芳烯基”是指式- $R_d-R_c$ 基团,其中 $R_d$ 为如上定义的亚烯基链,且 $R_c$ 为如上定义的一个或多个芳基。芳烯基的芳基部分可任选地被取代,如上文关于芳基所述的那样。芳烯基的亚烯基链部分可任选地被取代,如上文关于亚烯基所定义的那样。

“芳炔基”是指式- $R_e-R_c$ 基团,其中 $R_e$ 为如上定义的亚炔基链,且 $R_c$ 为一或多个如上定义的芳基。芳炔基的芳基部分可任选地被取代,如上文关于芳基所述的那样。芳炔基的亚炔基链部分可任选地被取代,如上文关于亚炔基链所定义的那样。

“环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烷基,其可包括稠合环体系或桥环体系,具有三至十五个碳原子,优选具有三至十个碳原子,且其为饱和或不饱和并通过单键与分子的其余部分

连接。单环基团包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。多环基团包括,例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在本说明书中另有明确说明,否则术语“环烷基”旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的环烷基,所述取代基独立选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中  $t$  为 1 至 2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (其中  $t$  为 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$  (其中  $p$  为 0 至 2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中  $t$  为 1 至 2), 其中  $R^{14}$  各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;  $R^{15}$  各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链; 且每一  $R^{16}$  为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“环烷基烷基”是指式- $R_bR_g$ 基团, 其中  $R_b$  为如上定义的亚烷基链, 且  $R_g$  为如上定义的环烷基。亚烷基链与环烷基可任选地被取代, 如上文定义的那样。

“环烷基烯基”是指式- $R_dR_g$ 基团, 其中  $R_d$  为如上定义的亚烯基链, 且  $R_g$  为如上定义的环烷基。亚烯基链与环烷基可任选地被取代, 如上定义的那样。

“环烷基炔基”是指式- $R_eR_g$ 基团, 其中  $R_e$  为如上定义的亚炔基, 且  $R_g$  为如上定义的环烷基。亚炔基链与环烷基可任选地被取代, 如上定义的那样。

“稠合”是指与本发明的化合物中既存的环结构稠合的本文所述任何环结构。当稠合环为杂环基环或杂芳基环时, 成为稠合的杂环基环或稠合的杂芳基环的一部分的既存环结构上的任何碳原子均可被氮原子置换。

“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

“卤代烷基”是指被一个或多个如前文定义的卤素取代的如前文定义



的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可以如前文关于烷基的定义那样被任选取代。

“卤代烯基”是指被一个或多个如前文定义的卤素取代的如前文定义的烯基。卤代烯基的烯基部分可以如前文关于烯基的定义那样被任选取代。

“卤代炔基”是指被一个或多个如前文定义的卤素取代的如前文定义的炔基。卤代炔基的炔基部分可以如前文关于炔基的定义那样被任选取代。

“杂环基”是指稳定的3至18元非芳族环基团，其由二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧及硫的杂原子组成。除非本说明书中另有明确说明，否则杂环基可为单环、双环、三环或四环环体系，其可包含稠合或桥接的环体系；且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；并且杂环基可为部分或完全饱和。这样的杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非本说明书中另有明确说明，否则术语“杂环基”旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的如上定义的杂环基，所述取代基选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中t为1至2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (其中t为1至2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$  (其中p为0至2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中t为1至2)，其中 $R^{14}$ 各自独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

基； $R^{15}$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链；且每一 $R^{16}$ 为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“N-杂环基”是指如上定义的杂环基，其含有至少一个氮，且其中杂环基对分子其余部分的连接点为通过杂环基中的氮原子。N-杂环基可任选地被取代，如上文关于杂环基所述的那样。

“杂环基烷基”是指式- $R_bR_h$ 基团，其中 $R_b$ 为如上定义的亚烷基链，且 $R_h$ 为如上定义的杂环基，并且如果杂环基为含氮杂环基，则杂环基可在该氮原子处与烷基连接。杂环基烷基的亚烷基链可任选地被取代，如上文关于亚烷基链所定义的那样。杂环基烷基的杂环基部分可任选地被取代，如上文关于杂环基所定义的那样。

“杂环基烯基”是指式- $R_dR_h$ 基团，其中 $R_d$ 为如上定义的亚烯基链，且 $R_h$ 为如上定义的杂环基，并且如果杂环基为含氮杂环基，则杂环基可在该氮原子处与亚烯基链连接。杂环基烯基的亚烯基链可任选地被取代，如上文关于亚烯基链所定义的那样。杂环基烯基的杂环基部分可任选地被取代，如上文关于杂环基所定义的那样。

“杂环基炔基”是指式- $R_eR_h$ 的基团，其中 $R_e$ 为如上定义的亚炔基链，且 $R_h$ 为如上定义之杂环基，并且如果杂环基为含氮杂环基，则杂环基可在该氮原子处与炔基连接。杂环基炔基的亚炔基链部分可任选地被取代，如上文关于亚炔基链所定义的那样。杂环基炔基的杂环基部分可任选地被取代，如上文关于杂环基所定义的那样。

“杂芳基”是指包含氮原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳环的5元至14-元环体系基团。就本发明的目的而言，杂芳基可为单环、双环、三环或四环体系，其可包括稠合环体系或桥接的环体系；且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地氧化；氮原子可任选地被季铵化。实例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋

喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、卞唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、中氮茛基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1*H*-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及苯硫基苯基硫基(即噻吩基)。除非本说明书中另有明确说明,否则术语“杂芳基”意谓包括任选地被一个或多个选自如下的取代基取代的如前文定义的杂芳基:烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$  (其中  $t$  为 1 至 2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (其中  $t$  为 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$  (其中  $p$  为 0 至 2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中  $t$  为 1 至 2), 其中  $R^{14}$  各自独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;  $R^{15}$  各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链; 且每一  $R^{16}$  为烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基。

“*N*-杂芳基”是指含有至少一个氮的且其中杂芳基基团与分子的其余部分的连接点是经杂芳基基团中的氮原子的如前文定义的杂芳基基团。*N*-杂芳基基团可以如前文所述的杂芳基基团那样被任选取代。

“杂芳烷基”指式- $R_bR_i$ 基团, 其中  $R_b$  为如前文定义的亚烷基链且  $R_i$  为如前文定义的杂芳基。杂芳烷基的杂芳基部分可以如前文关于杂芳基所定义的那样被任选取代。杂芳烷基的亚烷基链部分可以如前文关于亚烷

基链所定义的那样被任选取代。

“杂芳基烯基”是指式- $R_dR_i$ 基团，其中 $R_d$ 为如前文定义的亚烯基链且 $R_i$ 为如前文定义的杂芳基。杂芳基烯基的杂芳基部分可以如前文关于杂芳基所定义的那样被任选取代。杂芳基烯基的亚烯基链部分可以如前文关于亚烯基链所定义的那样被任选取代。

“杂芳基炔基”是指式- $R_eR_i$ 基团，其中 $R_e$ 为如前文定义的亚炔基链且 $R_i$ 为如前文定义的杂芳基。杂芳基炔基的杂芳基部分可以如前文关于杂芳基所定义的那样被任选取代。杂芳基炔基的亚炔基链部分可以如前文关于亚炔基链所定义的那样被任选取代。

“羟烷基”是指被一或多个羟基取代的如上定义之烷基。

“前药”是为了表示可在生理条件下或通过溶剂分解被转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指本发明化合物的药物可接受代谢前体。前药当被给予有需要的患者时可以是无活性的，但在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速地转变成本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解。前药化合物经常在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(参见 Bundgard, H., Design of Prodrugs (前药设计) (1985), pp. 7-9, 21-24, (Elsevier, Amsterdam))。关于前药的讨论提供于 Higuchi, T., et al, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems (前药作为新型递送体系)", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14及 Bioreversible Carriers in Drug Design (药物设计中的生物可逆性载体), Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 此两者均全部以参考文献的形式并于本文。

术语“前药”也是为了包括当这些前药被给予哺乳动物个体时，会在体内释放出本发明的活性化合物的任何共价结合的载体。本发明化合物的前药可通过修饰存在于本发明化合物上的官能团而制备，其方式使得在常规操作中或在体内这些修饰过的物质被分裂成为本发明的母体化合物。前药包括本发明的化合物，其中羟基、氨基或巯基结合在任何基团上，当本发明化合物的前药被给予哺乳动物个体时，其发生分裂以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于本发

明化合物中的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能团的酰胺衍生物等。

本文中所公开的发明的目的还包含所有同位素标记的通式(I)的药物可接受化合物，其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子置换。可被并入所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘的同位素，如分别为 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ 。这些放射性标记的化合物可用于协助测定或测量化合物的效力，例如通过表征对作用在DMT1上的药理学上重要位点的结合亲和性。某些以同位素标记的通式(I)化合物，例如那些并入放射性同位素的化合物，可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚，即 $^3\text{H}$ 与碳-14，即 $^{14}\text{C}$ ，由于其易于并入及现成的检测方法，而特别可用于此目的。

用较重的同位素的取代，例如氘，即 $^2\text{H}$ ，可获得由于较大代谢稳定性所导致的某些治疗优势，例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求，且因此在某些情况中可能是优选的。

用正电子发射同位素，譬如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ 的取代可用于正电子发射断层扫描成像术(PET)研究，以检验底物受体占领。同位素标记的通式(I)化合物可通过本领域技术人员所已知的常规技术或通过类似于下文陈述的制备与实施例所述的方法，使用适当的同位素标记的试剂替代先前所采用的未标记的试剂来制备。

本文中公开的发明还旨在涵盖所公开化合物的体内代谢产物。这样的产物可能由于例如所给药的化合物的氧化作用、还原作用、水解作用、酰胺化作用、酯化作用等产生，主要是由于酶过程。因此，本发明包括通过如下过程产生的化合物，该过程包括对哺乳动物给予本发明的化合物一段足以产生其代谢产物的时间。这样的产物通常由以下述方式确认，将本发明的放射标记的化合物以可检测的剂量给予动物，例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子或给予人类，使其经历发生新陈代谢作用的足够时间，并自尿液、血液或其它生物试样分离其转化产物。

“稳定化合物”与“稳定结构”旨在表示足够强健而从反应混合物中分离至有用的纯度，以及配制成有效治疗剂时留存下来的化合物。

“哺乳动物”包括人与圈养动物，例如实验用动物与家庭宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔子)，及非圈养动物，例如野生动物等。

“任选的”或“任选地”意谓随后描述的事件或状况可能发生或可能不发生，且叙述包括其中该事件或状况发生的情况及其中未发生的情况。例如，“任选取代的芳基”意谓芳基被取代或未被取代，且叙述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。当以“任选取代”描述官能团时而且官能团上的取代基也为“任选取代”等，则就本发明的目的而言，该重复限于五次，优选该重复限于二次。

“药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于被美国食品药品监督管理局许可为可接受的用于人或家畜动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

“药物可接受的盐”同时包括酸加成盐与碱加成盐。

“药物可接受的酸加成盐”是指保持游离态碱的生物有效性与性质的且不会在生物学或其它方面是不期望的、且与无机酸和有机酸形成的盐，该无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，该有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、茶-1,5-二磺酸、茶-2-磺酸、1-羟基-2-茶甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羧茶酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

“药物可接受的碱加成盐”是指保持游离酸的生物有效性与性质的且

不会在生物学或其它方面不期望的盐。这些盐是由将无机碱或有机碱加成于游离酸而制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苯明(benethamine)、苺星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱及咖啡因。

通常，结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本文中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可为水，该情况下的溶剂化物可为水合物。或者，溶剂可为有机溶剂。因此，本发明化合物可以水合物存在，包含单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及其相应的溶剂化合形式。本发明化合物可为真实的溶剂化物，但在其它情况下，本发明化合物可仅只是保留不定的水或水加上部分不定溶剂的混合物。

“药物组合物”是指本发明化合物与在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物，例如人，的介质的制剂。该介质包括所有供其使用的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效量”是指本发明化合物的量，当本发明化合物被给予哺乳动物，优选为人时，该量足以有效地治疗哺乳动物的，优选人的如下文定义的铁失调或与铁失调相关的疾病或疾病状态。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量取决于该化合物、铁失调、疾病或疾病状态及其严重性、给药方式以及待治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其本身的知识及本公开内容而决定。为了本发明的目

的,“治疗有效量”优选是足以抑制DMT1的活性的本发明化合物的量。

本文中使用的“进行治疗”或“治疗”涵盖哺乳动物,优选人的铁失调,或者哺乳动物,优选人的与铁失调相关的疾病或疾病状态的治疗,且包括:

(i) 预防哺乳动物中的铁失调或哺乳动物中与铁失调相关的疾病或疾病状态,在哺乳动物中出现;

(ii) 抑制哺乳动物中的铁失调或哺乳动物中与铁失调相关的疾病或疾病状态,即遏制其发展;

(iii) 缓解哺乳动物中的铁失调或哺乳动物中与铁失调相关的疾病或疾病状态,即使铁失调或疾病或疾病状态消退;

(iv) 减轻哺乳动物中的铁失调或哺乳动物中与铁失调相关的疾病或疾病状态的症状,即减轻症状但未解决潜在的铁失调、疾病或疾病状态;或

(v) 在患有铁失调或患有与铁失调相关的疾病或疾病状态的哺乳动物中,恢复和/或保持正常血清铁含量、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白、肝脏铁和/或体内铁含量。

本文中使用的术语“疾病”与“疾病状态”可互换使用或可能不同,特定病恙或疾病状态可能未具有已知的病因剂(以致尚未研究出病因),且因此尚未被认为是疾病,而仅为不期望的疾病状态或综合征,其中或多或少的特定病征组合已被临床医师确认。

本发明化合物或其药物可接受的盐可含有一个或多个不对称中心,且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式,其可以绝对立体化学为观点被定义为(*R*)-或(*S*)-,或对于氨基酸被定义为(*D*)-或(*L*)-。本发明旨在包括所有可能的异构体,以及其外消旋体和光学纯形式。光学活性(+)与(-)、(*R*)-与(*S*)-或(*D*)-与(*L*)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法与分段结晶。制备/分离个别对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成,或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)解析外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文中所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心时,且除非另有说明,否则这类化合物旨在包含*E*和*Z*几何异构体。同样



地，所有互变异构形式也将包含在内。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物，其是不可互换的。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物，且包括“对映异构体”，其是指其分子是彼此不可重迭的镜像的两种立体异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子移转至相同分子的另一个原子。本发明包含任何所述化合物的互变异构体。

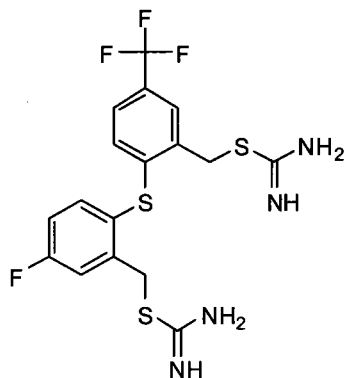
通式(I)的中间化合物也属于本发明范围内，及前文所提及的物质的所有多晶型物及其结晶型也在本发明范围内。

本文所用的化学命名协议与结构图为I.U.P.A.C.命名系统的修正形式，使用ChemDraw 10版软件程序(CambridgeSoft®)，其中本发明化合物在本文中被称为中心核心结构的衍生物，例如二芳基或二杂芳基结构。就本文采用的复杂的化学名称而言，在取代基所连接的基团之前命名该取代基。例如，环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基主链。所有键均在本文的化学结构图中被确认，但某些碳原子除外，其被假设与足够氢原子键合以完成化合价。

本文中取代基中括号的使用是用于保持间隔。因此，取代基中括号的使用表示括号内包含的基团与括号前的原子直接连接。例如， $R^1$ 的选择之一为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 基团。该基团的通式能够如下所示：



因此，例如，为如本文所述的通式(I)化合物的通式(Ia)化合物，其中 $R^1$ 为 $-S-$ ； $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为(氨基(亚氨基)甲基)硫基甲基； $R^{2b}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均为氢； $R^{2c}$ 为氟且 $R^{3c}$ 为三氟甲基，即下式化合物：

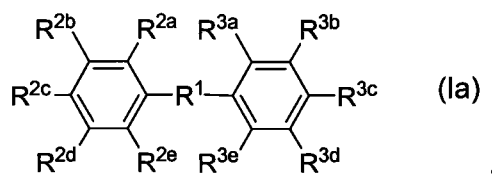


在本文中被命名为2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲。

### 本发明的实施方案

在上文发明概述中所述的本发明的各个方面中，某些实施方案是优选的。

在上文发明概述中所述的通式(I)化合物中，一实施方案为通式(Ia)化合物：



其中：

$R^1$  为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;  
 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、  
 -R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、  
 -R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、  
 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
 -R<sup>6</sup>-C(O)-N=C[N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)]N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及  
 -R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、  
 1或2且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 中的至少一个独立地选自  
 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
 -R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、

$-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2且其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为化学键;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 各自独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、

$-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为化学键；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 相同，且选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2e}$ 及 $R^{3e}$ 相同，且选自氢、烷基、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及 $R^{2d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 及 $R^{3d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$

及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;  
 R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地为氢或烷基;  
 R<sup>6</sup>各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;  
 每一R<sup>7</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;  
 R<sup>8</sup>各自独立地为氢或烷基; 且  
 每一R<sup>9</sup>为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

R<sup>1</sup>为化学键;  
 R<sup>2a</sup>及R<sup>3a</sup>均为-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2e</sup>及R<sup>3e</sup>相同, 且选自氢、烷基、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>及-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及R<sup>2d</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, 其中t各自独立地为1或2且每一p为0、1或2;  
 R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>及R<sup>3d</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;  
 R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地为氢或烷基;  
 R<sup>6</sup>各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;  
 每一R<sup>7</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;  
 R<sup>8</sup>各自独立地为氢或烷基; 且  
 每一R<sup>9</sup>为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为化学键;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2e}$ 及 $R^{3e}$ 相同且选自氢、烷基、 $-R^6-C(O)OR^8$ 及 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及 $R^{2d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素及卤代烷基;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 及 $R^{3d}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素及卤代烷基;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 各自为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 为氢或烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-(2'-脒基硫基甲基-联苯-2-基甲基)-异硫脲;

(6,6'-二甲基联苯-2,2'-二基)双(亚甲基)二异硫脲(dicarbamimidothioate)二氢溴酸盐;

联苯-2,2',6,6'-四基四(亚甲基)四异硫脲; 和

6,6'-双(脒基硫基甲基)联苯-2,2'-二甲酸二甲酯。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-O-$ ;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$  、  $-S(O)_tOR^9$  、  $-S(O)_pR^8$  、  $-S(O)_tN(R^8)_2$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中t各自独立

地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-O-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 相同且选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代

的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-O-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-O-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ;



$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-[2-(2-脒基硫基甲基-苯氧基)-苄基]-异硫脲;

2-(1-{2-[2-(1-脒基硫基-乙基)-苯氧基]-苄基}-乙基)-异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲(imidothiocarbamate);

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苄基异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氟苄基异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]苄基异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-3-氯苯氧基]苄基异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苄基异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲;

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲; 和

2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]苄基异硫脲。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  及  $R^{2e}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中  $t$  各自独立地为1或2且  $p$  各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中  $t$  各自独立地为1或2且  $p$  各自为0、1或2;

$R^4$  及  $R^5$  各自独立地为氢或烷基;

$R^6$  各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一  $R^7$  为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$  各自独立地为氢或烷基; 且

每一  $R^9$  为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$  为  $-S(O)_p-$  (其中  $p$  为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-[2-(2-脒基硫基甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲基-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-5-氟苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-硝基苄基异硫脲;  
2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苄基异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氨基苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基氨基苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基乙基苯基硫基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苄基]-异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲;  
2-[2-(2-甲基脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-甲基异硫脲;  
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺酰基)苄基]异硫脲;  
2-({2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}硫基)-5-氟苄基异硫脲;

2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-异硫脲;  
 2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺酰基)苄基异硫脲; 和  
 2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-氟苄基异硫脲。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_2-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基磺酰基)苄基]-异硫脲; 和  
 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基磺酰基)-5-氟苄基]异硫脲。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为2-(6-((氨基脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((氨基脒基)硫基甲基)苯。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。



在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-(6-(2-脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-脒基乙基)苯;

2-(6-(脒基甲基)苯基)硫基-1-(脒基甲基)苯; 和

2-(6-(3-脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-脒基丙基)苯。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任

选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-(6-((氰基脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基脒基)甲基)苯;

2-(6-(2-(氰基脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基脒基)乙基)苯; 和

2-(6-(3-(氰基脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基脒基)丙基)苯。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苄基)胍。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为2,2'-硫基双(*N*-(二氨基亚甲基)苯甲酰胺)。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为-C(O)-;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-C(O)-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 各自为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为选自以下的化合物:

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)苯;

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氟苯;

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氟苯;

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯; 和

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯。

在通式(Ia)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-C(O)-$ ;

$R^{2c}$ 及 $R^{3c}$ 各自为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物的一实施方案为4,4-二异硫脲二苯甲酮。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$R^1$ 为 $-N(R^4)-$ ；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 各自独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及 $R^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、



$-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、  
 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、  
 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$\text{R}^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $\text{R}^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$\text{R}^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $\text{R}^9$ 为烷基。

在通式(Ia)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ia)化合物，其中：

$\text{R}^1$ 为 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ；

$\text{R}^{2a}$ 及 $\text{R}^{3a}$ 均为 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

$\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{2c}$ 、 $\text{R}^{2d}$ 及 $\text{R}^{2e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^{3c}$ 、 $\text{R}^{3d}$ 及 $\text{R}^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 各自独立地为氢或烷基；

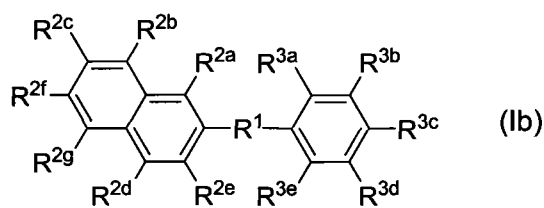
$\text{R}^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $\text{R}^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

通式(Ia)化合物一实施方案为2,2-(甲基氮烷二基)双(2,1-亚苯基)双(亚甲基)二异硫脲。

在如上文发明概述所述的通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(Ib)化合物：

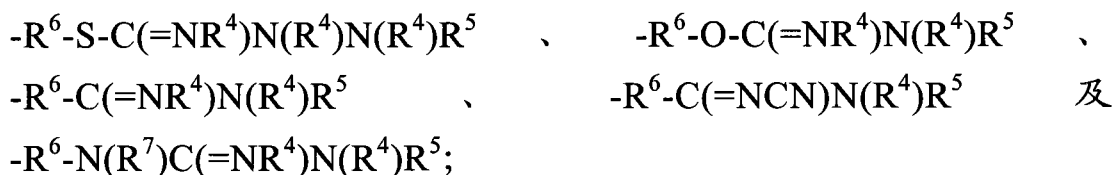


其中：

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2，且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 中的至少一个独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2，且其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 中的至少一个独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、



$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ib)化合物中, 一实施方案为如下的通式(Ib)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$  、  $-S(O)_tOR^9$  、  $-S(O)_pR^8$  、  $-S(O)_tN(R^8)_2$  、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ib)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ib)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$  及  
 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ib)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ib)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ib)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ib)化合物, 其中:

$R^1$ 为 $-S-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 及 $R^{2g}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

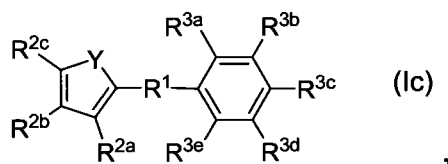
每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ib)化合物中，另一实施方案为选自以下的化合物：

2-[2-(1-脒基硫基甲基-萘-2-基硫基)-苄基]-异硫脲；和

2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苄基]-异硫脲。

在如上文发明概述所述的通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(Ic)化合物：



其中：

Y为-O-、-S-或 $-N(R^4)-$ ；

$R^1$ 为化学键、-O-、 $-S(O)_p-$  (其中p为0、1或2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2且其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 中的至少一个独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、

$-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、  
 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、  
 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中  $t$  各自独立地为1或2且  $p$  各自为0、1或2，且其中  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  中的至少一个独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^4$  及  $R^5$  各自独立地为氢或烷基;

$R^6$  各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一  $R^7$  为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$  各自独立地为氢或烷基; 且

每一  $R^9$  为烷基。

在通式(Ic)化合物中，一实施方案为如下的通式(Ic)化合物，其中：

$Y$  为  $-S-$ ;

$R^1$  为化学键、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中  $p$  为0、1或2)、 $-C(O)-$  或  $-N(R^4)-$ ;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  及  $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$  及  $R^{2c}$  各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、  
 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、  
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  及

$-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ic)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ic)化合物, 其中:

Y为-S-;

$R^1$ 为化学键、-O-、 $-S(O)_p$ - (其中p为0、1或2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 各自独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、



$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ic)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Ic)化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为 $-S(O)_p$ - (其中p为0、1或2)；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ic)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Ic)化合物, 其中:

Y为-S-;

$R^1$ 为-S-;

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

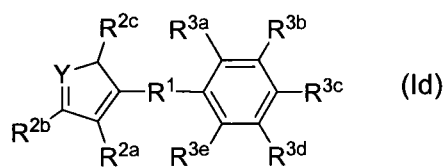
每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Ic)化合物中, 另一实施方案为(2-([2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基]甲基)-4-氟苯基]硫基)-3-噻吩基)甲基异硫脲。

在如上文发明概述所述的通式(I)化合物中, 另一实施方案为通式(Id)化合物:



其中:

Y为-O-、-S-或-N(R<sup>4</sup>)-;

R<sup>1</sup>为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及R<sup>2c</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2且其中R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及R<sup>2c</sup>中的至少一个独立地选自-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>及R<sup>3e</sup>各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2且其中R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>及R<sup>3e</sup>中的至少一个独立地选自-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地为氢或烷基;

R<sup>6</sup>各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一R<sup>7</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

R<sup>8</sup>各自独立地为氢或烷基; 且

每一R<sup>9</sup>为烷基。

在通式(Id)化合物中,一实施方案为如下的通式(Id)化合物,其中:

Y为-S-;

$R^1$ 为化学键、-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)、-C(O)-或-N(R<sup>4</sup>)-;

$R^{2a}$  及  $R^{3a}$  各自独立地选自 -R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NCN)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> 及  
-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>-CN、  
-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、  
-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> 及  
-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立地为1或2且p各自为0、  
1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、-R<sup>6</sup>-OR<sup>7</sup>、  
-R<sup>6</sup>-CN、-R<sup>6</sup>-NO<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、  
-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、  
-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-R<sup>6</sup>-O-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、  
-R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>及-R<sup>6</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, 其中t各自独立  
地为1或2且p各自为0、1或2;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代  
的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代  
的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Id)化合物中,另一实施方案为如下的通式(Id)化合物,其  
中:

Y为-S-;

$R^1$ 为化学键、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ;  
 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 各自独立地选自 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、  
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及  
 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;  
 $R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、  
 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、  
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$   
各自为0、1或2;  
 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、  
 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、  
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独  
立地为1或2且 $p$ 各自为0、1或2;  
 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基;  
 $R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链;  
每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代  
的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代  
的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取  
代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基; 且  
每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Id)化合物中, 另一实施方案为如下的通式(Id)化合物, 其  
中:

$Y$ 为 $-S-$ ;

$R^1$ 为 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2);

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ;

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、  
 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、  
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ , 其中 $t$ 各自独立地为1或2且 $p$   
各自为0、1或2;

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；

$R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且

每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Id)化合物中，另一实施方案为如下的通式(Id)化合物，其中：

Y为-S-；

$R^1$ 为-S-；

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$R^{2b}$ 及 $R^{2c}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自独立地为1或2且p各自为0、1或2；

$R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或烷基；

$R^6$ 各自独立地为化学键或者直链或支链的亚烷基链；

每一 $R^7$ 为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或

任选取代的杂芳烷基；  
 $R^8$ 各自独立地为氢或烷基；且  
每一 $R^9$ 为烷基。

在通式(Id)化合物中，另一实施方案为(4-{[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-4-氟苯基}硫基)-3-噻吩基)甲基异硫脲。

本发明的另一方面为药物组合物，其包含药物可接受的赋形剂和治疗有效量的如上文发明概述所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

本发明的该方面的一实施方案为药物组合物，其包含药物可接受的赋形剂和治疗有效量的如上所述的通式(I)化合物的实施方案，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

本发明的该方面的另一实施方案为药物组合物，其包含药物可接受的赋形剂和治疗有效量的如上所述的通式(II)化合物的实施方案，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

本发明的另一方面为用于治疗哺乳动物，优选人类的铁失调或哺乳动物，优选人类的与铁失调相关的疾病或疾病状态的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物的实施方案，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

该方面的一实施方案为其中与铁失调相关的疾病或疾病状态由铁在哺乳动物身体组织中的蓄积引起。

该方面的另一实施方案为其中铁失调为原发性铁超负荷失调。

在该实施方案中，优选实施方案为其中原发性铁超负荷失调独立地选自遗传性血色素沉着病、幼年型血色素沉着病、ferroportin疾病、新生

儿血色素沉着病、Bantu铁质沉着病、非洲铁超负荷、gracile综合征、共济失调和遗传性共济失调。更优选的实施方案为其中原发性铁超负荷为遗传性血色素沉着病。

该方面的另一实施方案为其中铁失调为继发性铁超负荷失调。

该方面的另一实施方案为其中铁失调为输血铁超负荷失调。

该方面的另一实施方案为其中疾病或疾病状态独立地选自地中海贫血( $\beta$ 和 $\alpha$ 、重型、轻型和中间型)、低色小红细胞性贫血、镰状细胞性贫血、小红细胞铁负荷贫血、遗传性高铁成红细胞性贫血、红细胞生成异常性贫血(dyserythropoietic anemia)、迟发型皮肤卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遗传性缺转铁蛋白血症、血浆铜蓝蛋白缺乏症、骨髓增生异常综合征、肺含铁血黄素沉着症、无铜蓝蛋白血症(aceruloplasminemia)及x-连锁高铁成红细胞性贫血。

该方面的另一实施方案为其中与铁超负荷相关的疾病或疾病状态独立地选自神经变性疾病(包括ALS、朊病毒疾病、帕金森病和阿尔茨海默病)、心血管疾病(包括动脉粥样硬化、缺血性脑血管疾病和缺血性发作)、炎症(包括关节炎与病毒性肝炎中的疾病进展)、癌症、胰岛素抗性、非酒精性肝病、酒精性肝病和传染病(包括HIV、疟疾和耶尔森氏菌属感染)。

本发明的另一实施方案为在哺乳动物优选人类中治疗与DMT1活性相关的铁失调或在哺乳动物优选人类中治疗与DMT1活性相关的疾病或疾病状态的方法，其中该方法包括对有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的本发明化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，或者治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含如上所述的本发明化合物的实施方案，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药，和药物可接受的赋形剂。

在该实施方案中，一实施方案为其中上调DMT1活性(即与DMT1的正常活性水平相比，DMT1的活性水平增加)。

在该实施方案中，另一实施方案为其中对哺乳动物所给予的治疗有效量为DMT1-抑制量。



本发明化合物的具体实施方案更详细地描述在下述部分中。

### **本发明化合物的利用性与测试**

本发明涉及如本文与上文发明概述中所述的化合物与包含该化合物的药物组合物，其可通过调节DMT1活性，优选抑制DMT1活性，在哺乳动物优选人类中用于治疗铁失调。

术语“铁失调”是指在哺乳动物优选人类中的疾病状态，其中身体中的铁含量在特定哺乳动物的正常范围之外(即异常铁含量)，例如与哺乳动物的正常铁血清含量相比升高或降低的铁血清含量，或与哺乳动物肝脏中的正常铁含量相比哺乳动物肝脏中升高或降低的铁含量。能够通过使用比色分析直接测量血清铁，或通过标准转铁蛋白饱和分析(其显示在血液中有多少铁与运载铁的蛋白结合)，或通过标准血清铁蛋白分析进行异常铁血清含量的测定。例如，45%或以上的转铁蛋白饱和含量通常预示异常高的铁血清含量。能够通过测定来自通过肝脏活组织检查所获得组织的肝脏铁含量，或通过诸如MRI和/或SQUID的成像技术测得肝脏中的异常铁含量。其它组织(例如脑、心脏)中铁含量的程度也可使用这些和其它成像技术估计。对本发明的目的而言，异常铁含量优选血清或组织中升高的铁含量。

因此，术语“铁失调”包括铁缺乏失调与铁超负荷失调两者。优选地，铁失调为铁超负荷失调，例如原发性铁超负荷失调(包括但不限于遗传性血色素沉着病、幼年型血色素沉着病、ferroportin疾病、新生儿血色素沉着病、Bantu铁质沉着病、非洲铁超负荷、gracile综合征、共济失调和遗传性共济失调，以及下述所有贫血，其中患者可不被输血，但可由于肠中红细胞系驱动增加并引起铁吸收增加而变得铁超负荷)，和继发性(或输血)铁超负荷失调，其能够由用于治疗许多不同贫血的反复输血引起，所述贫血包括但不限于地中海贫血( $\beta$ 和 $\alpha$ 、重型、轻型和中间型)、低色小红细胞性贫血、镰状细胞贫血、小红细胞铁负荷贫血、遗传性高铁成红细胞性贫血、红细胞生成异常性贫血、迟发型皮肤卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遗传性缺转铁蛋白血症、血浆铜蓝蛋白缺乏症、骨髓增生异常综合征、肺含铁血黄素沉着症、无铜蓝蛋白血症及x-连锁高铁成红细胞性贫血。

本发明的实践中特别关注的铁失调为铁超负荷失调,其中哺乳动物中的铁含量高于哺乳动物中的正常铁含量。这样的铁超负荷失调包括但不限于原发性铁超负荷失调(包括但不限于遗传性血色素沉着病、幼年型血色素沉着病、ferroportin疾病、新生儿血色素沉着病、Bantu铁质沉着病、非洲铁超负荷、gracile综合征、共济失调和遗传性共济失调,以及下述所有贫血,其中患者可不被输血,但可由于肠中红细胞系驱动增加并引起铁吸收增加而变得铁超负荷),和继发性(输血)铁超负荷失调(包括但不限于地中海贫血( $\beta$ 和 $\alpha$ 、重型、轻型和中间型))、低色小红细胞性贫血、镰状细胞贫血、小红细胞铁负荷贫血、遗传性高铁成红细胞性贫血、红细胞生成异常性贫血、迟发型皮肤卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遗传性缺转铁蛋白血症、血浆铜蓝蛋白缺乏症、骨髓增生异常综合征、肺含铁血黄素沉着症、无铜蓝蛋白血症及x-连锁高铁成红细胞性贫血。铁超负荷还可以引起神经变性疾病(包括ALS、朊病毒疾病、帕金森病、阿尔茨海默病)、心血管疾病(包括动脉粥样硬化、缺血性脑血管疾病和缺血性发作)、炎症性疾病和疾病状态(包括关节炎与病毒性肝炎中的疾病进展)、癌症、胰岛素抗药性、非酒精性肝病、酒精性肝病和传染病(包括HIV、疟疾和耶尔森氏菌属感染)中所发现的部分病理学。

本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物可通过调节DMT1活性,优选抑制DMT1活性,用于治疗铁失调。有证据显示DMT1的上调(即活性升高)在诸如遗传性血色素沉着病的基因异常引起的铁失调中起作用。遗传性血色素沉着病是由肠铁高吸收导致的铁超负荷失调。遗传性血色素沉着病的特征为铁从饮食中缓慢蓄积至毒性水平,而造成组织损伤和多器官功能障碍。患者,通常为人类,在其第四个与第五个十年间发展血色素沉着病的症状,伴随着肝硬化、肝脏肿瘤、关节炎、性腺功能减退症、糖尿病及心肌病的可改变组合。生物化学曲线显示升至45%以上的转铁蛋白饱和及高血清铁蛋白。在遗传性血色素沉着病中,其根本的基因缺陷为血色素沉着病基因(HFE)中染色体6p21上的突变。具有遗传性血色素沉着病的北欧人中的90%对于单一错义突变是纯合的,所述突变位于HFE基因的外显子4中的C282Y。

DMT1活性还已牵连低色小红细胞性贫血、地中海贫血、小红细胞

铁负荷贫血、遗传性高铁成红细胞性贫血、遗传性低色素性贫血、红细胞生成异常性贫血、丙酮酸激酶缺乏症、遗传性缺转铁蛋白血症和某些骨髓增生异常综合征的病因学与病理生理学，因为在铁有限贫血的程度、在十二指肠中DMT1的表达增加及通过延伸，经由DMT1的铁吸收增加之间有直接关联(Morgan等人, *Blood Cells Molecules and Diseases* (血球分子与疾病), 2002, 29: 384-399)。

还有证据显示DMT1在诸如获得性铁超负荷的铁失调中起作用。获得性铁超负荷的危险因素可能包括例如红肉的过度摄食、铁补充或将铁增加的食物。获得性铁超负荷还能够因使用铁制厨房用品、饮用未纯化的自来水、使用口服避孕药、血液输血及吸烟而发生。DMT1的表达模式与功能支持其作为对于治疗获得性铁超负荷及其它相关病患的候选靶。

除了小肠以外，DMT1还在肾脏中高度表达，这表明其在肾铁处理和可能的过滤铁再吸收中的作用(Ferguson等人, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2001, 280: F803-F814)，并且DMT1还涉及将铁通过转铁蛋白传输至末梢组织(Fleming等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, 85: 1148-1153)。当以会增加其全身暴露的方式服药时，DMT1抑制剂可通过抑制在肾脏中表达的DMT1用于铁经由尿液快速排出。

DMT1还可在调节至脑部的铁通量上起作用。由于有某些指征显示脑中的铁超负荷可在诸如阿尔茨海默病的脑部病理学疾病中起作用，因此当以会增加其全身暴露的方式服药时，DMT1抑制剂可发生作用以降低被脑部吸收的铁的量，并使得它们在血脑屏障上或在脑内起作用(Lehmann等人, 2006, *J. Med. Genet.*, 2006, 43(10): e52; Schenck等人, *Top. Magn Reson. Imaging.*, 2006, 17(1): 41-50)。

研究表明，由于肠铁吸收中的缺陷，DMT1活性有缺陷的突变小鼠(*mk/mk*)会发展低色小红细胞性贫血，其为缺铁性贫血的严重形式。相反，遗传性血色素沉着病的*hfe*<sup>-/-</sup>敲除小鼠模型的特征为肠铁吸收与全身铁超负荷增强。在HFE与DMT1两基因中带有突变的*hfe*<sup>-/-</sup>: *mk/mk*双重突变小鼠未能负载铁，这表明能够通过阻断铁经过DMT1蛋白的通量来预防血色素沉着病(*hfe*<sup>-/-</sup>) (Levy等人, *J. Clin. Invest.*, 2000, 105:

1209-16)。此外，患有遗传性血色素沉着病的人类患者的研究显示，在肠刷状缘处DMT1被不适当地上调。DMT1在遗传性血色素沉着病中的这种异常的过度表达是该疾病状态的原发性病理生理学的基础(Zoller等人, *Gastroenterology*, 2001, 120: 1412-1419)。这些发现已使得DMT1一般性地成为用于治疗铁超负荷失调的治疗靶，特别是用于治疗遗传性血色素沉着病的治疗靶。为了进一步支持DMT1作为治疗铁超负荷的治疗靶，临床研究已证实大部分过量铁负荷以亚铁(非血红素)的铁形式被吸收，与血红素铁不同(Lynch等人, *Blood*, 1989, 74: 2187-2193)。

虽然不希望被任何特定作用机制所束缚，但本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物可通过直接与会调节或控制铁通量的DMT1蛋白区域相互作用，而用于治疗铁失调。直接相互作用由以下事实所支持，这些化合物不是密切相关的转运蛋白天然抵抗性相关巨噬细胞蛋白-1 (NRAMP1)中的阳离子通量的有效抑制剂。通常，本发明化合物向下调节DMT1的活性，从而抑制DMT1吸收非血红素铁穿过细胞膜的能力。因此，本发明化合物被认为是DMT1抑制剂，且因此可用于治疗通过调节、优选抑制DMT1活性而改善的铁失调。作为DMT1抑制剂的本发明化合物还可在哺乳动物优选人类中用于降低正常或稍微异常的铁血清含量，其中铁血清含量的降低对哺乳动物优选人类提供治疗利益，例如中风后的神经保护活性。

本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物还可用于治疗或预防哺乳动物中与归因于铁在身体组织中的蓄积的遗传性血色素沉着病相关的症状、疾病和/或疾病状态，例如关节炎、肝病、心脏疾病、阳萎、早期绝经、异常皮肤色素沉着、甲状腺缺乏、对胰脏的损害、糖尿病和对肾上腺的损害(Sheth等人, *Annu. Rev. Med.*, 2000, 51: 443-464)。

本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物还可用于治疗或预防其它形式的血色素沉着病，包括但不限于幼年型血色素沉着病和新生儿血色素沉着病。幼年型血色素沉着病的发作早得多，且显示较严重症状，例如由年幼时的过量铁沉积引起的内分泌机能障碍、关节疾病及心脏异常。新生儿血色素沉着病为罕见的胎儿妊娠症状，其会造成胎儿肝

脏中的铁蓄积。

本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物还可用于治疗或预防输血铁超负荷。慢性输血是确立的疗法，用于重型地中海贫血、骨髓破坏及镰状细胞贫血与其它相关失调的并发症。随着输血过多，全身铁负荷蓄积。由于身体没有排除铁的天然方式，因此所输的血液中的过量铁累积，造成铁超负荷，且对组织和器官变得有毒性，特别是肝脏、心脏和胰脏。输血铁超负荷通常会造成患者过早死于器官衰竭。输血铁超负荷很不幸地通过铁吸收增加被增大，这是身体为了促进红血球生成而增加铁含量的自然反应，其本身被上述疾病状态所危害。通过抑制DMT1活性减少铁的吸收，可减少与输血铁超负荷相关的铁超负荷，并支持使用DMT1抑制剂治疗该疾病。

此外，由于铁产生能够造成发炎和组织损伤的反应性氧(自由基)的能力，本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物由于其通过调节DMT1活性，优选抑制DMT1活性而降低铁血清含量的能力，还可作为抗炎剂或神经保护剂使用。

本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物在调节DMT1活性，优选抑制DMT1活性中的一般价值，可使用本文或下文在生物学检测部分中所述的检测进行测定。或者，本发明化合物和包含本发明化合物的药物组合物在治疗人类的铁失调中的一般价值，可在用于证实化合物在治疗铁失调中的功效的工业标准动物模型中确立。

特别地，能够使用用于测定还原铁( $\text{Fe}^{2+}$ )吸收的多种体外与体内检测评估来确认本发明化合物调节DMT1活性，优选抑制DMT1活性的能力。一种这样的方案包括筛选具有调节DMT1活性的能力的化学剂，从而确认其为调节剂。通过直接测定铁通量(使用放射性标记的铁 $^{55}\text{Fe}$ )或通过测定可穿过细胞的诸如钙黄绿素的铁荧光团的荧光，能够在基于细胞的检测中测定DMT1的体外活性。使过度表达DMT1的稳定细胞系暴露至 $^{55}\text{Fe}$ ，或向其加载钙黄绿素，然后施加化合物。 $^{55}\text{Fe}$ 的通量降低或缺乏荧光猝灭作用表示所给予的调节剂已抑制DMT1功能(Picard等人, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275(46): 35738-45和Wetli等人, *Chem. Biol.* 2006年9月; 13(9): 965-72)。或者，在另一种形式中，能够使用电生理学技术以

在非洲蟾蜍属卵母细胞或其它基于细胞的体系中，测定横越具有DMT1的细胞膜的铁或其它金属流(Gunshin等人, *Nature*, 1997, 31; 388(6641): 482-8)。

其它检测可涉及表达内源DMT1的肠细胞或组织，使用相同的检测技术，例如萤光、放射性标记的铁或电生理学。人类Caco2细胞系能够用于这样的检测(Alvarez-Hernandez等人, *Biochimica. et. Biophysica. Acta.*, 1991, 1070: 205-208)。这些检测能够在去铁敏的存在下进行，以使得细胞铁缺乏并上调DMT1表达。或者，可使用肠组织，无论是以会吸收铁的肠环(Raja等人, *Cell. Biochemistry and Function*, 1987, 5:69-76; Leppert等人, *J. of Pharm. Sci.*, 1994, 83:976-981)或以离体的肠切片(Vaghefi等人, *Reprod. Nutr. Dev.*, 1998, 38:559-566)，其中能够在Ussing室中评估穿过上皮层的铁通量。在这些检测中，能够自铁充满或铁缺乏的动物切除组织。此外，能够测定该组织的血红素铁与非血红素铁的吸收能力。

这些检测能够在转染细胞中进行，或者在天然内源环境中或在重组环境中以内源方式表达所关注通道的细胞或组织中进行。本领域技术人员还知道并可采用测试本文公开的化合物的其它方法。

还能够在多种体内模型中测试本发明化合物，以便能够测定其是否在哺乳动物中减轻特定铁失调，特别是铁超负荷失调，伴随着最少不利事件。本文与下文在生物学检测部分中所述的检测可用于评估本发明化合物的体内活性。

例如，铁超负荷失调的典型大鼠模型能够通过以一种速率建立铁缺乏状态而产生，其接着会造成DMT1表达和活性的上调，造成铁吸收的增加。能够用这些模型来证实本发明化合物具有调节DMT1活性，优选抑制DMT1活性的能力，如通过在铁缺乏大鼠中增加血清铁含量所证实的那样。在这些大鼠模型中诱发铁缺乏，以模拟在患有诸如遗传性血色素沉着病的铁超负荷失调的人类以及患有地中海贫血的人类中观察到的DMT1过度表达与铁高吸收。

或者，铁缺乏以及因此的高吸收状态可通过饮食手段诱导，例如以苯胍处理，或通过静脉切开术(Refino等人, *Am. J. Clin. Nutr.* 1983,

37:904-909; Redondo等人, *Lab. Animal Sci.* 1995, 45:578-583; Frazer等人, *Gastroenterology*, 2002, 123:835-844)。或者, 还能够通过创造缺氧状态以刺激红血球生成来刺激铁吸收(Raja等人, *Br. J. Haematol.*, 1988, 68: 373-378)。在这些模型中, 能够如下评估化合物的功效: 测定迅速通过十二指肠的还原铁通量, 或通过测定血清铁、转铁蛋白饱和、铁蛋白及肝脏铁来监测长期暴露至化合物是否引起铁负荷量的降低。或者, 能够通过追踪经口给予的放射性铁的吸收来测定这些动物中的铁通量。还能够在铁充满的动物中进行这些实验, 虽然这些参数的变化不十分显著并且会因此更难以判断化合物的功效。

铁超负荷的遗传大鼠模型提供了显示DMT1抑制剂在预防进一步铁负荷中的功效的另一种形式。这些模型可应用于多种铁失调, 例如遗传性血色素沉着病(Levy等人, *Blood*, 1999, 94:9-11)、幼年型血色素沉着病(Huang等人, *J. Clin. Invest.*, 2005 115:2187-2191)、 $\beta$ -2-小球蛋白(de Sousa等人, *Immun. Lett.*, 1994, 39:105-111)、地中海贫血(Ciavatta等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1995, 92:9259-9263)、血转铁蛋白过少(Craven等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, 84(10):3457-61)及其它低色小红细胞性贫血。能够如下评估化合物的功效: 测定迅速通过十二指肠的还原铁通量, 或通过判断血清铁、转铁蛋白饱和、铁蛋白及肝脏铁来监测长期暴露至化合物是否引起铁负荷量的降低。或者, 能够通过追踪经口给予的放射性铁的吸收来测定这些动物中的铁通量。

通常, 本发明的成功治疗剂将符合某些或全部下列标准。口服利用度应低于5%。动物模型功效低于约0.1  $\mu\text{g/Kg}$ 至约100  $\text{mg/Kg}$ 体重, 而且目标人类剂量为0.1  $\mu\text{g/Kg}$ 至约100  $\text{mg/Kg}$ 体重, 尽管在该范围外的剂量可以是可接受的(“ $\text{mg/Kg}$ ”是指被给予化合物的个体每Kg体重的化合物mg数)。治疗指数(或毒性剂量与治疗剂量的比例)应大于100。功效(通过 $\text{IC}_{50}$ 值表示)应低于10  $\mu\text{M}$ , 优选低于1  $\mu\text{M}$ , 而最优选低于50  $\text{nM}$ 。 $\text{IC}_{50}$ (“抑制浓度-50%”)为本发明的检测中, 在特定时期内, 为达成抑制50%的DMT1所需要的化合物的量的量度。

在本发明的另一用途中, 本发明化合物能够于体外或体内研究中作为举例剂使用以用于比较, 以寻找可用于治疗铁失调或与铁失调相关的

疾病或疾病状态的其它化合物。

在本发明的另一用途中，本发明化合物能够用来制备用于在哺乳动物中治疗铁失调，或在哺乳动物中治疗与铁失调相关的疾病或疾病状态的药剂。

### **本发明的药物组合物与给药**

本发明还涉及含有本文中公开的本发明化合物的药物组合物。在一实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂中的本发明化合物，当被给予动物，优选哺乳动物，最优选人类时，其量可有效调节DMT1，优选抑制DMT1，以治疗铁失调。

能够经由用于类似用途的药剂的任何可接受的给药方式进行纯形式或适当药物组合物形式的本发明化合物或其药物可接受的盐的给药。能够通过将本发明化合物与适当的药物可接受载体、稀释剂或赋形剂组合来制备本发明的药物组合物，且可将本发明的药物组合物配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，例如片剂、胶囊、粉末、颗粒、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶、微球体和气溶胶。给予这样的药物组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道及鼻内。本文使用的术语肠胃外，包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输注技术。配制本发明的药物组合物，以允许其中所包含的活性成分在对患者给予该组合物时是生物可利用的。被给予个体或患者的组合物采取一种或多种剂量单位的形式，其中例如片剂可为单一剂量单位，而呈气溶胶形式的本发明化合物的容器可容纳多个剂量单位。制备这样的剂型的实际方法是本领域技术人员公知或显而易见的；例如，参阅*The Science and practice of Pharmacy* (制药科学与实践)，第20版(费城制药学与科学学院(Philadelphia College of Pharmacy and Science), 2000)。待给予的组合物无论如何将含有治疗有效量的本发明化合物或其药物可接受的盐，以根据本发明的教导治疗所关注的疾病或疾病状态。

本文使用的药物组合物还含有包括任何合适的稀释剂或赋形剂在内的药物可接受的载体，所述药物可接受的载体包括本身并不诱导对接受



所述组合物的个体产生有害抗体的任何药剂，并且可以给药而不会有不适当的毒性。药物可接受的载体包括但不限于液体，例如水、盐水、甘油和乙醇等。REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (雷明顿制药学) (Mack Pub. Co., N.J. current edition)中有药物可接受的载体、稀释剂以及其它赋形剂的详细讨论。

本发明的药物组合物可以为固体或液体形式。一方面，载体为微粒，使得组合物为例如片剂或粉末形式。载体可为液体，其中组合物为例如口服糖浆、可注射液体或可用于例如吸入给药的气溶胶。

当欲用于口服给药时，药物组合物优选为固体或液体形式，其中半固体、半液体、悬浮液及凝胶形式被包含在本文中被视为固体或液体的形式中。

作为供口服给药的固体组合物，药物组合物可被配制成粉末、颗粒、压缩片剂、丸剂、胶囊、口香糖、薄片或类似形式。这样的固体组合物通常会含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。此外，可以存在一种或多种下列物质：诸如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶的粘合剂；诸如淀粉、乳糖或糊精的赋形剂，诸如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等的崩解剂；诸如硬脂酸镁或Stereotex的润滑剂；诸如胶态二氧化硅的助流剂；诸如蔗糖或糖精的增甜剂；诸如薄荷油、水杨酸甲酯或橘子矫味剂的矫味剂；以及着色剂。

当药物组合物为诸如明胶胶囊的胶囊形式时，除了上述类型的物质以外，其可含有诸如聚乙二醇或油的液体载体。

药物组合物可为液体形式，例如酏剂、糖浆、溶液、乳剂或悬浮液。作为两种实例，该液体可供口服给药，或通过注射递送。当欲供口服给药时，优选组合物除了本发明化合物以外，含有一种或多种增甜剂、防腐剂、染料/着色剂和矫味增强剂。在意欲通过注射给药的组合物中，可以含有一种或多种表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂。

本发明的液体药物组合物，无论其为溶液、悬浮液或其它类似形式，均可包含一种或多种下列佐剂：无菌稀释剂，例如注射用水、盐水溶液，优选生理盐水、林格溶液、等渗氯化钠，可用作溶剂或悬浮介质

的诸如合成单或二酸甘油酯的不挥发油，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂；诸如苜醇或对羟基苯甲酸甲酯的抗菌剂；诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠的抗氧化剂；诸如乙二胺四乙酸的螯合剂；诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐的缓冲剂，以及诸如氯化钠或右旋糖的渗透性调节剂。能够将肠胃外制剂装入由玻璃或塑胶制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理食盐水为优选佐剂。可注射药物组合物优选无菌。

欲供肠胃外或口服给药用的本发明液体药物组合物应含有使得能够获得适当剂量的一定量的本发明化合物。通常，本发明化合物在组合物中的量为至少0.01%。当欲供口服给药时，该量可为组合物重量的0.1%至约70%。优选的口服药物组合物含有约4%与约50%的本发明化合物。制备本发明的优选药物组合物和制剂，使得肠胃外剂量单位含有稀释前本发明化合物重量的0.01%至10%。

本发明的药物组合物可供局部给药，在这种情况下，载体可适当地包括溶液、乳状液、软膏或凝胶基质。例如，该基质可包括一种或多种下列物质：石蜡油、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油，诸如水和醇的稀释剂，以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可存在于供局部给药的药物组合物中。若欲供经皮给药，则组合物可包括经皮贴剂或离子电渗装置。局部制剂可含有本发明化合物的浓度为约0.1%至约10% w/v (每单位体积的重量)。

本发明的药物组合物可以例如栓剂的形式供直肠给药，其将在直肠中溶解，并释放药物。供直肠给药的组合物可含有作为适当的非刺激性赋形剂的油质基质。这样的基质包括但不限于羊毛脂、可可豆脂和聚乙二醇。

本发明的药物组合物可包含改变固体或液体剂量单位物理形式的各种物质。例如，该组合物可包含形成环绕活性成分的包衣外壳的物质。形成包衣外壳的物质通常为惰性，且可选自例如糖、虫胶及其它肠溶性涂覆剂。或者，可将活性成分装入明胶胶囊中。

固体或液体形式的本发明药物组合物可包含与本发明化合物结合，从而帮助化合物递送的制剂。可以该能力发生作用的适当制剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白或脂质体。

本发明的药物组合物可由能够作为气溶胶给药的剂量单位组成。术语气溶胶用以表示多种体系，范围从具有胶态性质的那些至由气溶胶包装组成的体系。可通过液化或压缩气体，或通过分配活性成分的适当泵体系进行递送。本发明化合物的气溶胶可以单相、两相或三相体系递送，以递送活性成分。气溶胶的递送包括必要的容器、促动器、阀、亚容器等，其可一起构成药盒。本领域技术人员无需过度实验即可确定优选的气溶胶。

可通过制药领域公知的方法制备本发明的药物组合物。例如，能够通过将本发明化合物与无菌蒸馏水合并以形成溶液来制备意欲通过注射给药的药物组合物。可添加表面活性剂，以促进均匀溶液或悬浮液的形成。表面活性剂为以非共价方式与本发明化合物交互作用，以促进化合物在水溶液递送体系中的溶解或均匀悬浮。

本发明化合物或其药物可接受的盐以治疗有效量给予，其会随多种因素而改变，包括所采用的具体化合物的活性；化合物的代谢稳定性与作用时间长短；患者的年龄、体重、一般健康状态、性别及饮食；给药方式与时间；排泄速率；药物组合；具体的失调或疾病状态的严重性；及接受治疗的个体。通常，治疗上有效的日剂量(对70 Kg哺乳动物而言)为约0.001 mg/Kg(即0.07 mg)至约100 mg/Kg(即7.0 g)；治疗有效剂量优选(对70 Kg哺乳动物而言)约0.01 mg/Kg(即0.7 mg)至约50 mg/Kg(即3.5 g)；治疗有效剂量更优选(对70 Kg哺乳动物而言)为约1 mg/Kg(即70 mg)至约25 mg/Kg(即1.75 g)。

本文所提供的有效剂量范围并非旨在限制，而是代表优选剂量范围。但是，最优选剂量应当针对个别个体进行修订，如相关领域技术人员理解并可确定的那样(参阅，例如Berkow等人编著，*The Merck Manual* (Merck手册)，第16版，Merck and Co., Rahway, N.J., 1992；Goodman等人编著，*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman和Gilman的治疗学的药理学基础)，第10版，Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001)；*Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Avery的药物治疗：临床药理学和治疗学的原理与实践)，第3版，ADIS Press,

LTD., Williams和Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology* (药理学), Little, Brown and Co., Boston (1985); Osolci al.编著, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (雷明顿制药学), 第18版, Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology* (基础与临床药理学), Appleton和Lange, Norwalk, CT (1992))。

各治疗所需要的总剂量能够通过多剂量给药, 或如果需要的话, 在当天期间内以单一剂量给药。通常, 治疗以较少剂量开始, 其低于该化合物的最佳剂量。然后, 以小增量增加剂量, 直到在这些状况下达到最佳效果。诊断药物化合物或组合物可单独给药或联用针对该病理学或针对该病理学其它症状的其它诊断剂和/或药物给药。本发明化合物和/或组合物给药的接受者, 可为任何脊椎动物, 如哺乳动物。在哺乳动物中, 优选的接受者为灵长类动物(包括人、猿及猴子)、偶蹄类动物(包括马、山羊、牛、绵羊、猪)、啮齿类动物(包括小鼠、大鼠、兔子及仓鼠)及食肉类动物目(包括猫与狗)的哺乳动物。在鸟类中, 优选的接受者为火鸡、鸡及同一目中的其它成员。最优选的接受者为人。

对于局部应用而言, 优选给予有效量的根据本发明的药物组合物至邻近欲治疗的周围神经元的目标区域, 如皮肤表面、黏膜等。此量的范围通常为每次应用约0.0001 mg至约1 g的本发明化合物, 取决于被治疗的面积, 而不论其应用为诊断、预防或治疗, 症状严重性及所采用局部载体的性质。优选的局部制剂为软膏, 其中每cc软膏基质应用约0.001 mg至约50 mg活性成分。药物组合物可被配制成经皮组合物或经皮传递装置(“贴剂”)。这些组合物包括例如衬背、活性化合物储器、控制膜、内衬及接触粘合剂。这些经皮贴剂可用于提供连续脉动, 或依要求如预期递送本发明化合物。

本发明的组合物可通过采用本领域中已知的程序进行配制, 以便在对患者给药后, 提供活性成分的快速、持续或延迟释放。受控释放给药体系包括渗透泵体系与溶解体系, 其含有聚合物涂覆的储器或药物-聚合物基质制剂。受控释放体系的实施例示于美国专利第3,845,770与4,326,525号及P.J. Kuzma et al., *Regional Anesthesia* 22(6): 543-551 (1997), 其全部均并于本文供参考。

本发明的组合物也可经过鼻内给药体系递送，用于局部、全身及鼻至脑药物治疗。本领域技术人员已知受控颗粒分散(CPD)<sup>TM</sup>技术、传统鼻喷雾剂瓶、吸入器或雾化罐通过以嗅觉区域与鼻旁窦为目标提供药物的有效局部与全身递送。

本发明还涉及适合给予女性人类或雌性动物的阴道内壳层或核的给药装置。该装置可包含在聚合物基质中并被护套包围的活性药物成分，且其能够以实质上零级模式以天为基础释放该化合物，类似于如PCT专利第WO 98/50016号所述的用于施加睾丸激素的设计。

目前用于眼部递送的方法包括局部给药(眼药水)、结膜下注射、眼周围注射、玻璃体内注射、手术植入物及离子电渗法(利用小电流以输送离子化药物进入且经过身体组织)。本领域技术人员可将最适合的赋形剂与该化合物结合，以提供安全且有效眼内给药。

最适合途径取决于被治疗疾病状态的性质与严重性。本领域技术人员也熟悉确定给药方法(口腔、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂型、适当医药赋形剂及与将化合物递送至有需要的个体有关的其它事项。

### 联合疗法

本发明化合物在治疗铁失调中可有用地与一种或多种其它本发明化合物或一种或多种其它治疗剂组合，或作为其任何组合。例如，本发明化合物可与其它治疗剂组合，同时、相继或单独给药，所述其它治疗剂包括但不限于铁螯合剂，例如去铁斯若(deferasirox) (ICL-670)、去铁酮(deferiprone)及去铁敏；红细胞生成素(EPO)，例如rh-EPO。此外，作为DMT1活性抑制剂的本发明化合物还可与静脉切开术疗法组合，以治疗铁超负荷失调。

本文中使用的“组合”是指一种或多种本发明化合物与一种或多种其它本发明化合物或一种或多种其它治疗剂的任何混合物或替换。除非内容另外澄清，“组合”可包括与一种或多种治疗剂同时或依次递送本发明化合物。除非内容另外澄清，“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的剂型。除非内容另外澄清，“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的给药途径。除非内容另外澄清，“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、给药途径及药物组合物包括但不限于本文中

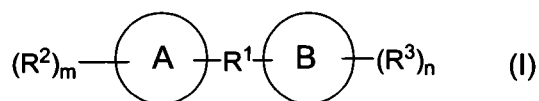
所述。

### 配件试剂盒

本发明也提供试剂盒，其含有包含一种或多种本发明化合物的药物组合物。该试剂盒还包括关于应用该药物组合物以治疗铁失调，以及如本文中所揭示其它应用的说明书。商业包装优选地含有一个或多个单位剂量的药物组合物。例如，这样的单位剂量可为足以制备静脉内注射的量。对本领域普通技术人员来说，显然对光线和/或空气敏感的化合物可能需要特殊包装和/或配制。例如，可使用对光不透明和/或经密封以免与环境空气接触和/或以适当涂层或赋形剂配制的包装。

### 本发明化合物的制备

以下反应方案例示了本发明化合物，即以下的通式(I)化合物，其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物，或者其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的制备方法：



其中 、、m、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如上文发明概述关于通式(I)化合物所定义的那样。

可以理解，在下文的说明中所描绘化学式的取代基和/或变量的结合只有在这样的结合导致稳定化合物时才是可允许的。

本领域技术人员还可以理解的是，在下文所述的方法中，中间化合物的官能团可能需要通过适当保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。对羟基的适当保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。对氨基、脒基及胍基的适当保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。对巯基的适当保护基包括-C(O)-R'' (其中R''为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苄基等。对羧酸的适当保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基能够根据本领域技术人员已知且如本文所述的的标准技术添加或移除。

保护基的应用详细描述于Greene, T. W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成的保护基) (2006), 4<sup>th</sup> Ed., Wiley 中。保护基也可作为聚合物树脂, 如Wang树脂或氯化2-氯三苯甲烷树脂。

本领域技术人员还会理解, 虽然本发明化合物的这样的受保护衍生物本身可能不具有药理学活性, 但其可被给予哺乳动物, 然后在身体中经代谢, 以形成具药理学活性的本发明化合物。这样的衍生物可因此被描述为“前药”。本发明化合物的所有前药均被包含在本发明的范围内。

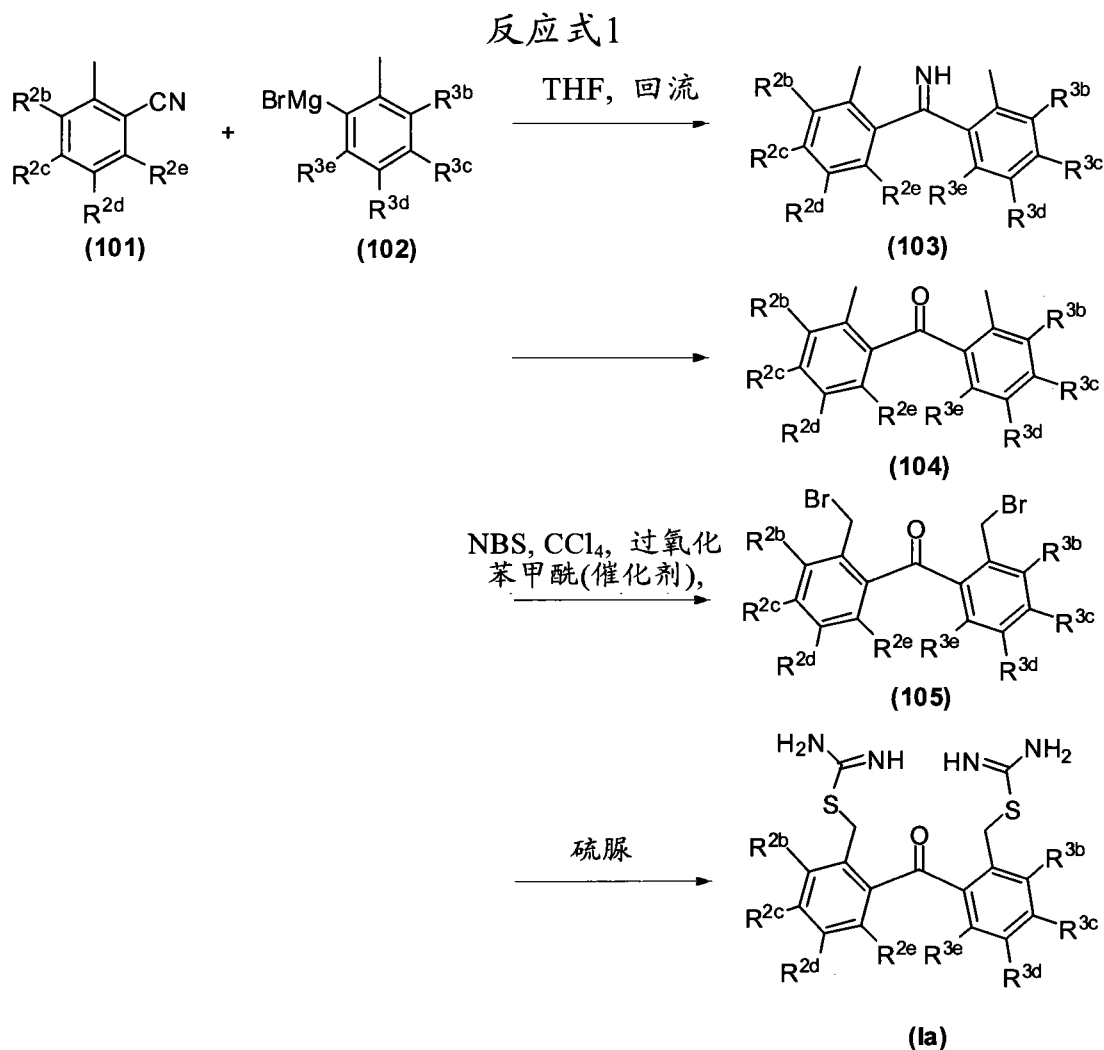
下列反应式举例说明制备本发明化合物的方法。可以理解, 本领域技术人员能够通过类似方法或通过本领域技术人员已知的方法制备这些化合物。还可以理解, 本领域技术人员能够以类似如下文所述的方式, 利用适当起始组分, 并根据需要修改合成参数, 而制备未明确地举例说明于下文的其它本发明化合物。通常, 起始组分可得自诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI及FluoroChem USA等的来源, 或根据本领域技术人员已知的来源合成(参阅, 例如Smith, M.B. and J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (高等有机化学: 反应、机制及结构), 5th edition (Wiley, December 2000))或按本文中所述制备。

用于下述反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。

在以下反应式中, 除非另外明确定义, 否则诸如 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 的R基团如上文发明概述关于通式(I)、通式(Ia)、通式(Ib)、通式(Ic)及通式(Id)化合物所定义。

#### **A. 通式(Ia)化合物之制备**

如上文本发明的实施方案中所述的通式(Ia)化合物为如上文发明概述中所述的通式(I)化合物, 且能够根据以下反应式1中所述的一般程序来合成, 其中 $R^1$ 为 $-C(O)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基)且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自如上文本发明的实施方案中所述。



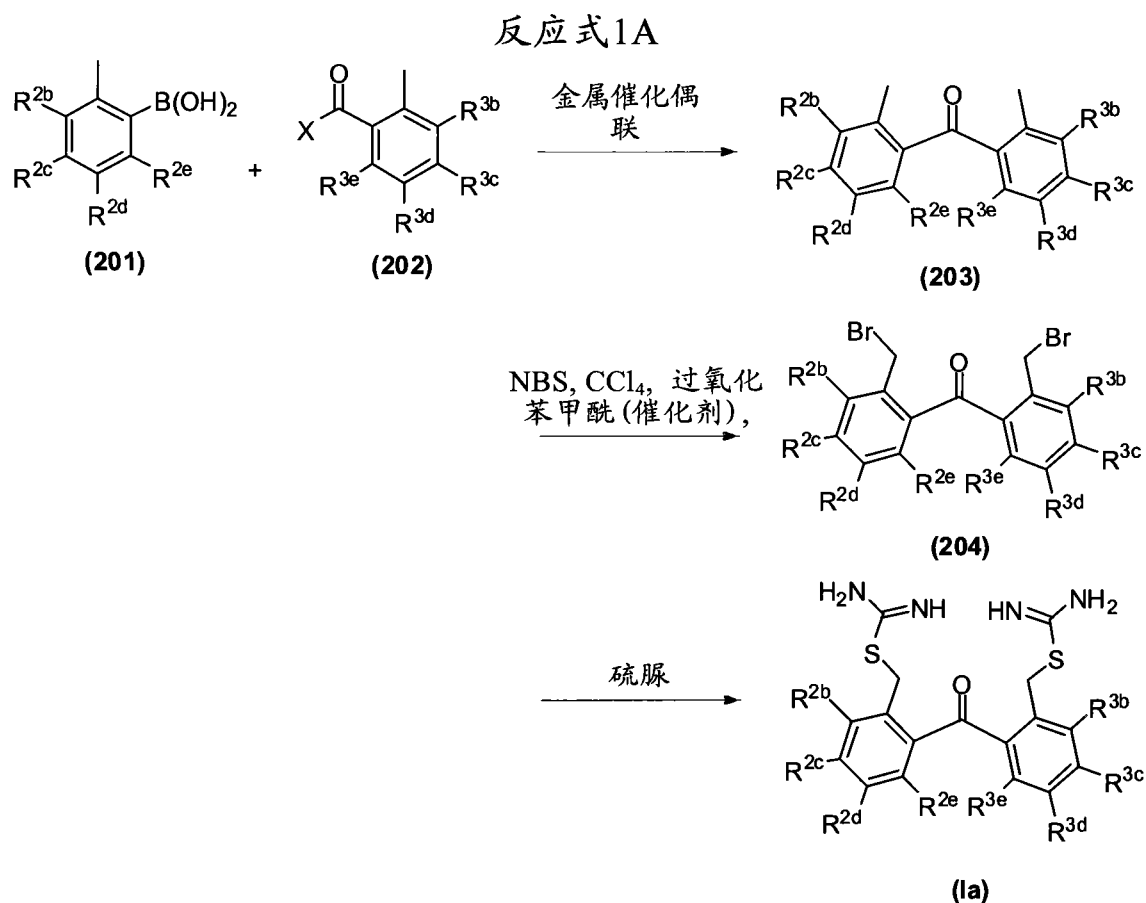
用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式1中如下制备通式(Ia)化合物：

使通式(101)氰基化合物与通式(102)格氏试剂(Grignard reagent)在回流下反应以产生通式(103)亚胺化合物，使通式(103)亚胺化合物在酸性条件下水解以形成通式(104)酮类化合物。用N-溴代丁二酰亚胺将通式(104)化合物溴化产生通式(105)二溴化合物，然后用硫脲置换溴，产生本发明的通式(Ia)化合物。

或者，能够根据如以下反应式1A中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ia)化合物，其中  $R^1$  为  $-C(O)-$ ， $R^{2a}$  及  $R^{3a}$  均为  $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一  $R^4$  为氢， $R^5$  为氢且  $R^6$  为亚甲基)且  $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$  及  $R^{3e}$  均如上文本发明的实施方案中所述，



且X为氯或溴:

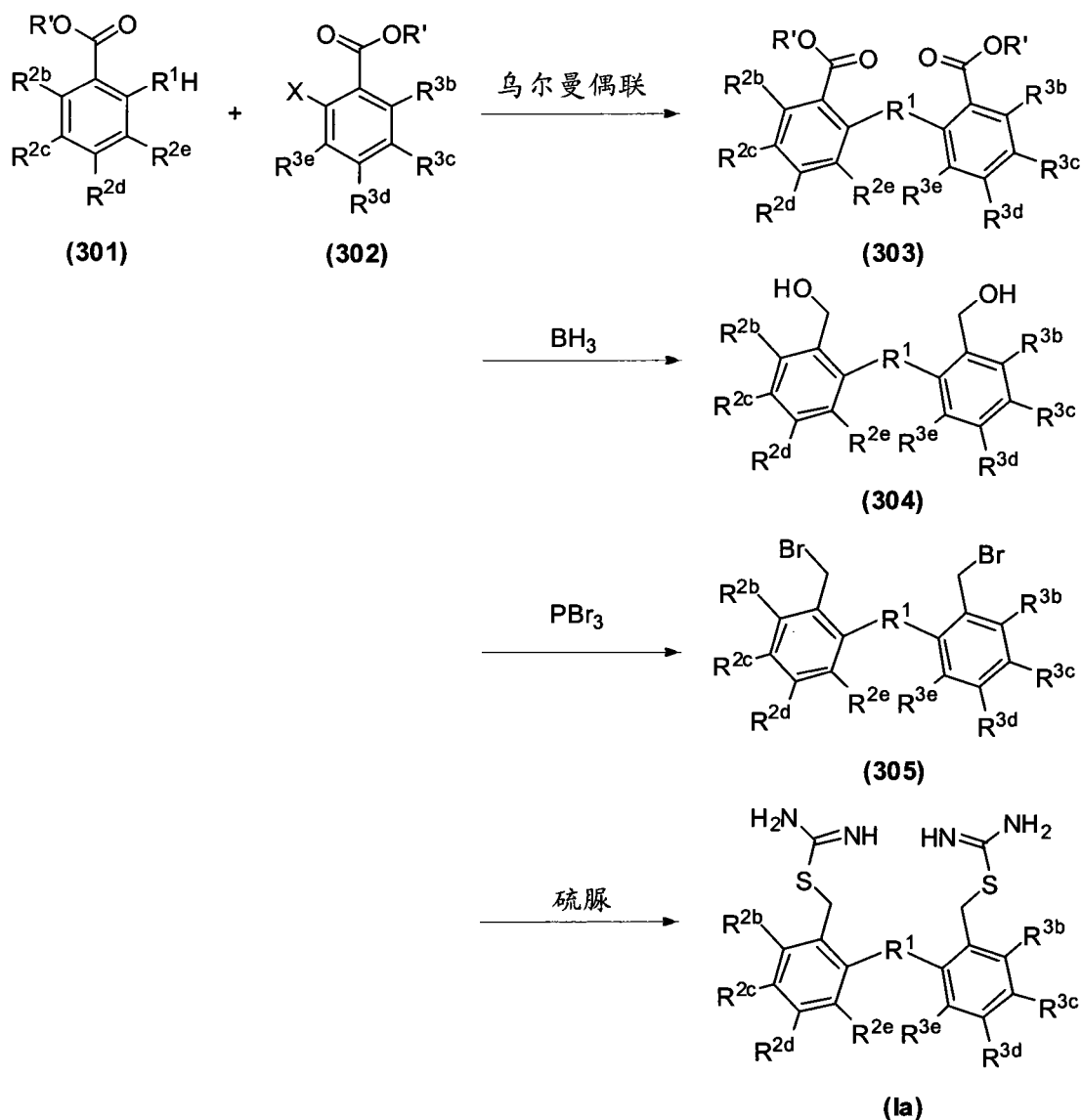


用于以上反应式的起始材料可商购，或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式1A中如下制备通式(Ia)化合物:

使通式(201)硼酸与通式(202)酰基卤化合物在金属催化偶合反应条件下，在诸如但不限于四(三苯基磷杂环戊二烯)钯(0)的金属催化剂和诸如但不限于碳酸铯的碱的存在下偶合以产生通式(203)酮类化合物。用N-溴代丁二酰亚胺使通式(203)化合物溴化产生通式(204)二溴化合物，然后用硫脲置换溴，产生本发明的通式(Ia)化合物。

或者，能够根据如以下反应式1B中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ia)化合物，其中 $R^1$ 为-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)或-N(R<sup>4</sup>)-， $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为-R<sup>6</sup>-S-C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-R<sup>5</sup> (其中每一R<sup>4</sup>为氢，R<sup>5</sup>为氢且R<sup>6</sup>为亚甲基)且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 各自如上文本发明的实施方案中所述，且X为氯或溴，且R'各自独立地为烷基或芳烷基:

## 反应式1B

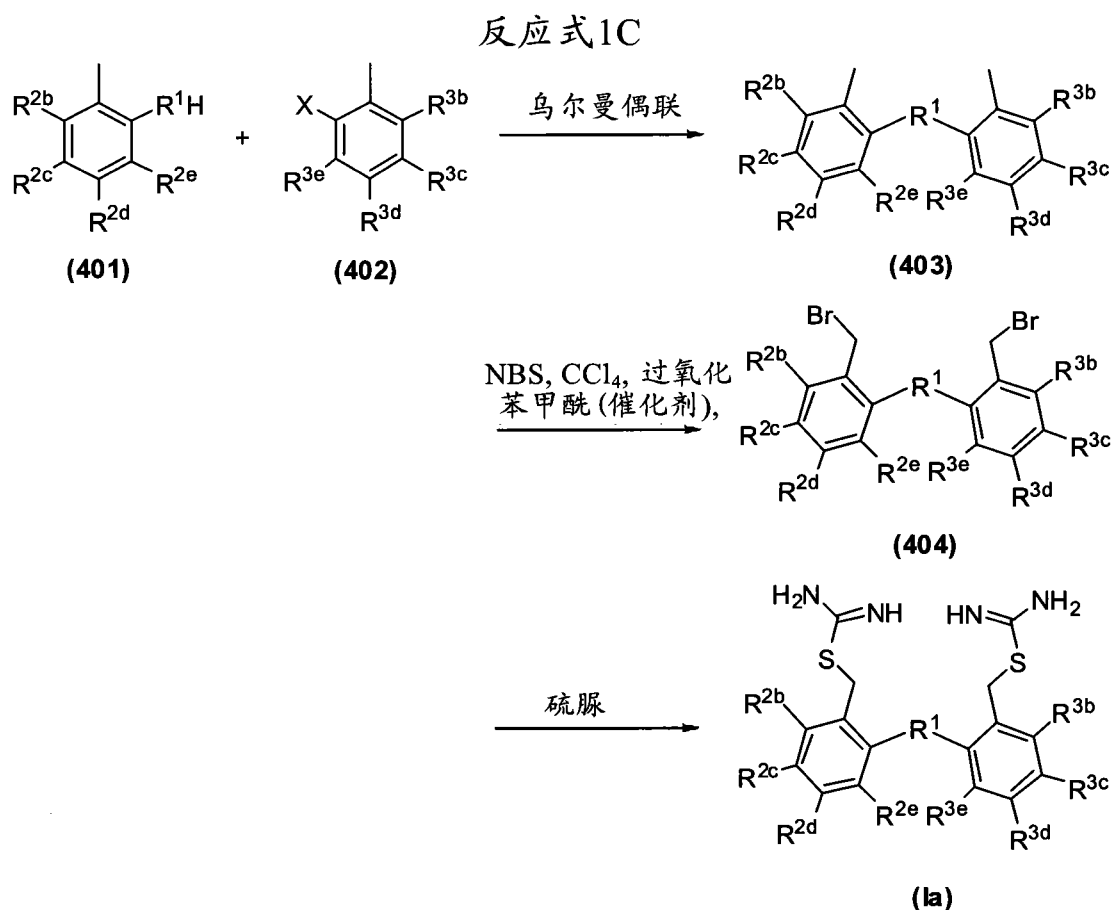


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式1B中如下制备通式(Ia)化合物：

使通式(301)化合物与通式(302)化合物在乌尔曼偶联条件下在铜粉存在下于120°C至200°C下耦合以产生通式(303)二酸化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原该二酸，产生二羟基化合物(304)。使通式(304)二羟基化合物与三溴化磷反应，产生通式(305)二溴化合物，然后以硫脲置换溴，产生本发明的通式(Ia)化合物。

或者，能够根据如以下反应式1C中所述的一般程序来合成本发明

的通式(Ia)化合物, 其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基)且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述, 且 $X$ 为氯或溴:

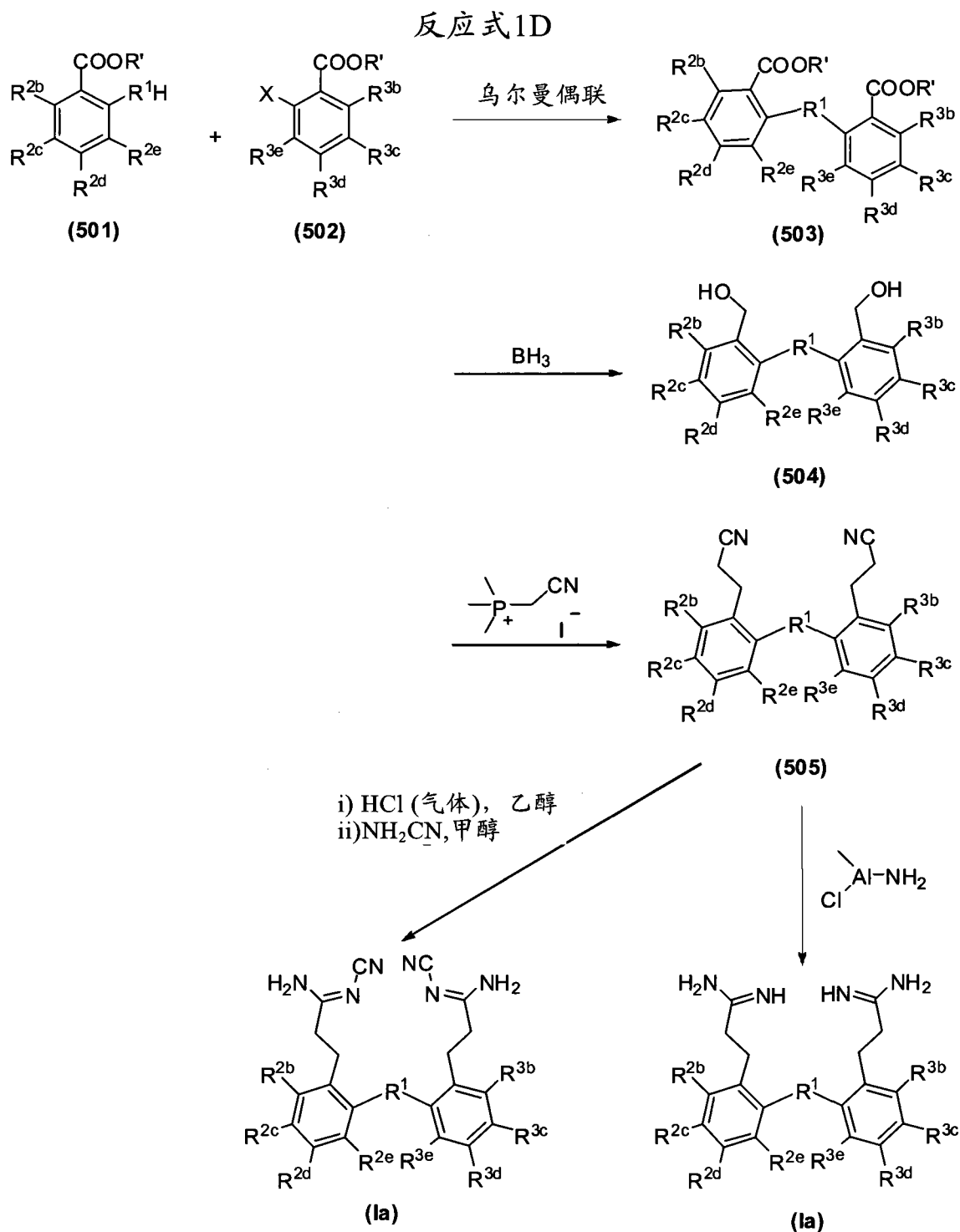


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式1C中如下制备通式(Ia)化合物:

使通式(401)化合物与通式(402)化合物在乌尔曼偶联条件下在Cu存在下于 $120^\circ\text{C}$ 至 $200^\circ\text{C}$ 下偶合以产生通式(403)二芳基化合物。用 $N$ -溴代丁二酰亚胺将通式(403)化合物溴化产生通式(404)二溴化合物, 然后以硫脲置换溴, 产生本发明的通式(Ia)化合物。

或者, 能够根据如以下反应式1D中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ia)化合物, 其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  (其中 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚乙

基), 或 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚乙基), 且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述, 且X为氯或溴, 且 $R'$ 为烷基:

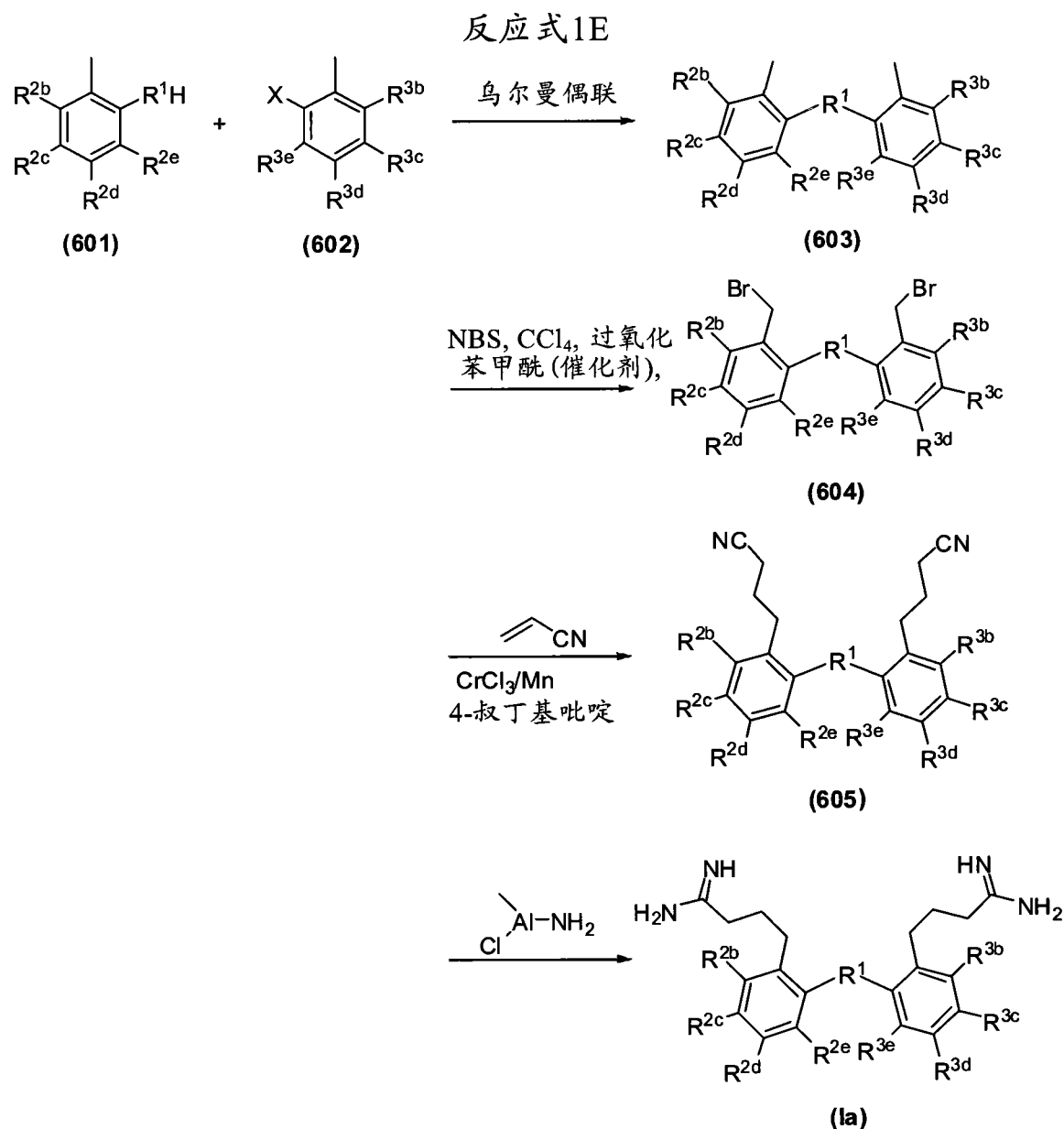


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式1D中如下制备

通式(Ia)化合物:

使通式(501)化合物与通式(502)化合物在乌尔曼偶联条件下在铜存在下于120°C至200°C下耦合以产生通式(503)化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原通式(503)化合物的羧酸酯基团,产生通式(504)二羟基化合物。使通式(504)化合物与碘化(氰基甲基)三甲基磷在诸如但不限于二异丙基乙胺的碱存在下反应以产生通式(505)氰基化合物。使通式(505)化合物与氯化胺基(甲基)铝反应以产生本发明的通式(Ia)化合物,其中 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚乙基)。或者,在诸如但不限于乙醇的醇溶剂中用氯化氢气体处理通式(505)化合物,然后与氨脒反应以产生本发明的通式(Ia)化合物,其中 $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$  (其中 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚乙基)。

或者,能够根据以下反应式1E中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ia)化合物,其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚丙基),且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述,且 $X$ 为氯或溴:

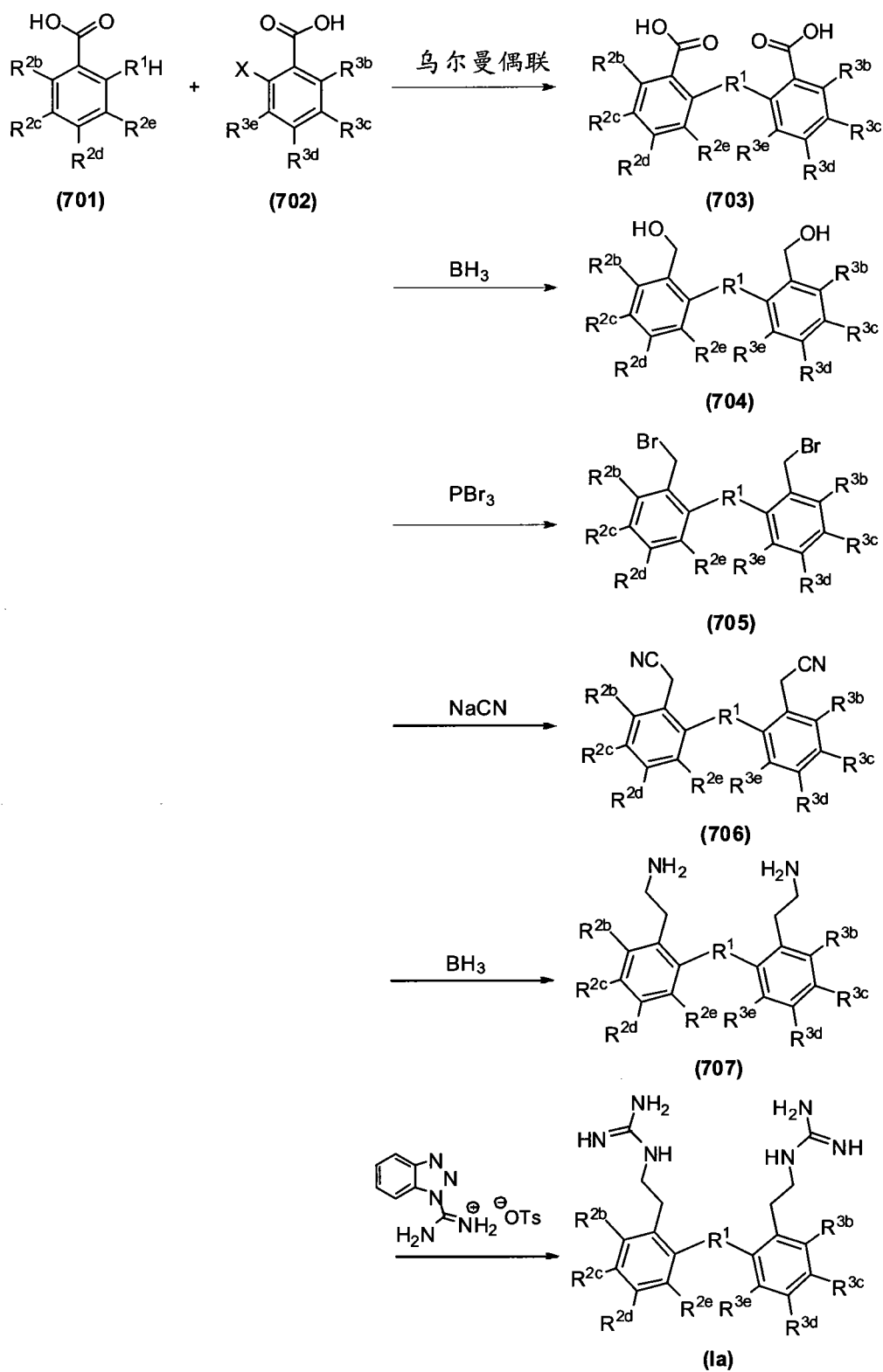


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式1E中如下制备通式(Ia)化合物：

使通式(601)化合物与通式(602)化合物在乌尔曼偶联条件下在铜粉存在下于120°C至200°C下偶合以产生通式(603)二芳基化合物。用*N*-溴代丁二酰亚胺将化合物(603)溴化产生通式(604)二溴化合物，然后使通式(604)二溴化合物与丙烯腈经由铬(III)介导的偶合反应偶合以产生通式(605)化合物。使通式(605)化合物与氯化胺基(甲基)铝反应以产生本发明的通式(Ia)化合物。

或者, 能够根据如以下反应式1F中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ia)化合物, 其中 $R^1$ 为-O-、-S(O)<sub>p</sub>- (其中p为0、1或2)或-N(R<sup>4</sup>)-,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为- $R^6$ -N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> (其中每一R<sup>4</sup>为氢, R<sup>5</sup>为氢, R<sup>6</sup>为亚乙基且R<sup>7</sup>为氢), 且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述, 且X为氯或溴:

## 反应式1F



用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式1F中如下制备



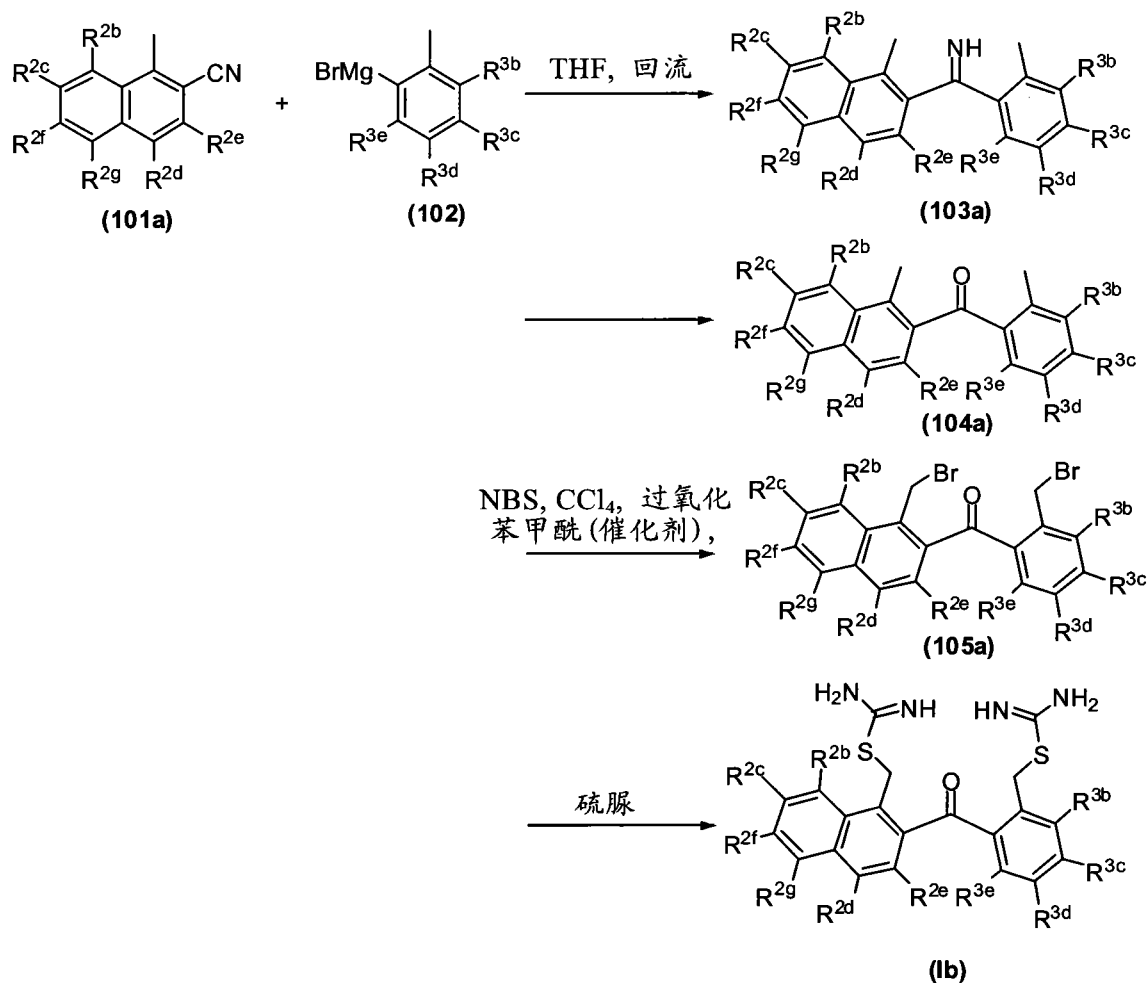
通式(Ia)化合物:

在乌尔曼偶联条件下、在铜存在下、于120°C至200°C下使通式(701)化合物与通式(702)化合物偶合以产生通式(703)二酸化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原通式(703)化合物的羧酸酯基团,产生通式(704)二羟基化合物。用溴置换通式(704)化合物的羟基,产生通式(705)二溴化合物。然后用氰基置换溴,产生通式(706)化合物,通过诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原通式(706)化合物以产生通式(707)二氨基化合物。在诸如但不限于二异丙基乙胺的碱的存在下,使通式(707)化合物与诸如但不限于1-苯并三唑甲脒甲苯磺酸盐的脒盐(amidinium)试剂反应,产生本发明的通式(Ia)化合物。

#### B. 通式(Ib)化合物的制备

如上文本发明的实施方案中所述的通式(Ib)化合物为如上文发明概述中所述的通式(I)化合物且能够根据以下反应式2中所述的一般程序来合成,其中 $R^1$ 为 $-C(O)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基), 且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 、 $R^{2g}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述。

## 反应式2

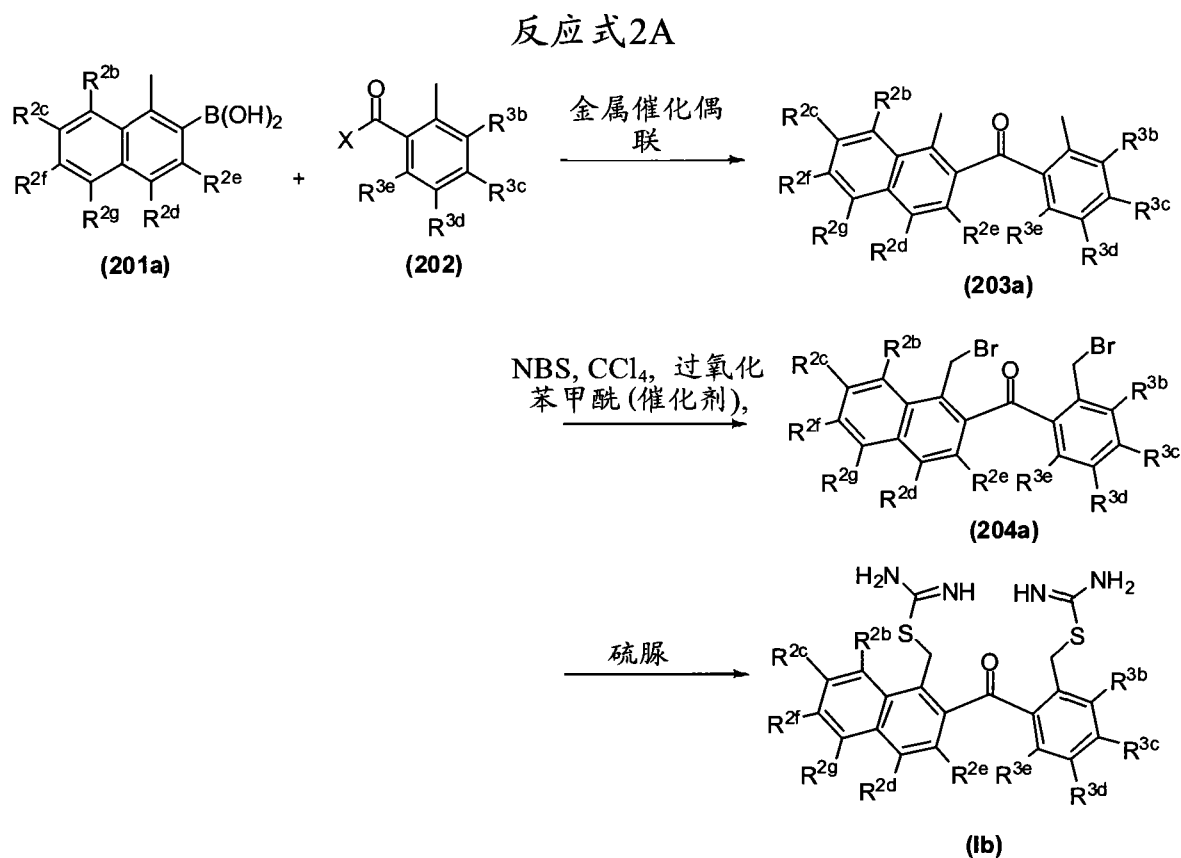


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式2中如下制备通式(Ib)化合物：

使通式(101a)氰基化合物与通式(102)格氏试剂在回流下反应以产生通式(103a)亚胺化合物，使通式(103a)亚胺化合物在酸性条件下水解以形成通式(104a)酮类化合物。用N-溴代丁二酰亚胺将化合物(104a)溴化产生通式(105a)二溴化合物，然后用硫脲置换溴，产生本发明的通式(Ib)化合物。

或者，能够根据如以下反应式2A中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ib)化合物，其中  $\text{R}^1$  为  $-\text{C}(\text{O})-$ ， $\text{R}^{2a}$  及  $\text{R}^{3a}$  均为  $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  (其中每一  $\text{R}^4$  为氢， $\text{R}^5$  为氢且  $\text{R}^6$  为亚甲基)且  $\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{2c}$ 、 $\text{R}^{2d}$ 、 $\text{R}^{2e}$ 、 $\text{R}^{2f}$ 、 $\text{R}^{2g}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^{3c}$ 、 $\text{R}^{3d}$  及  $\text{R}^{3e}$  均如上文本发明的实施

方案中所述, 且X为氯或溴:

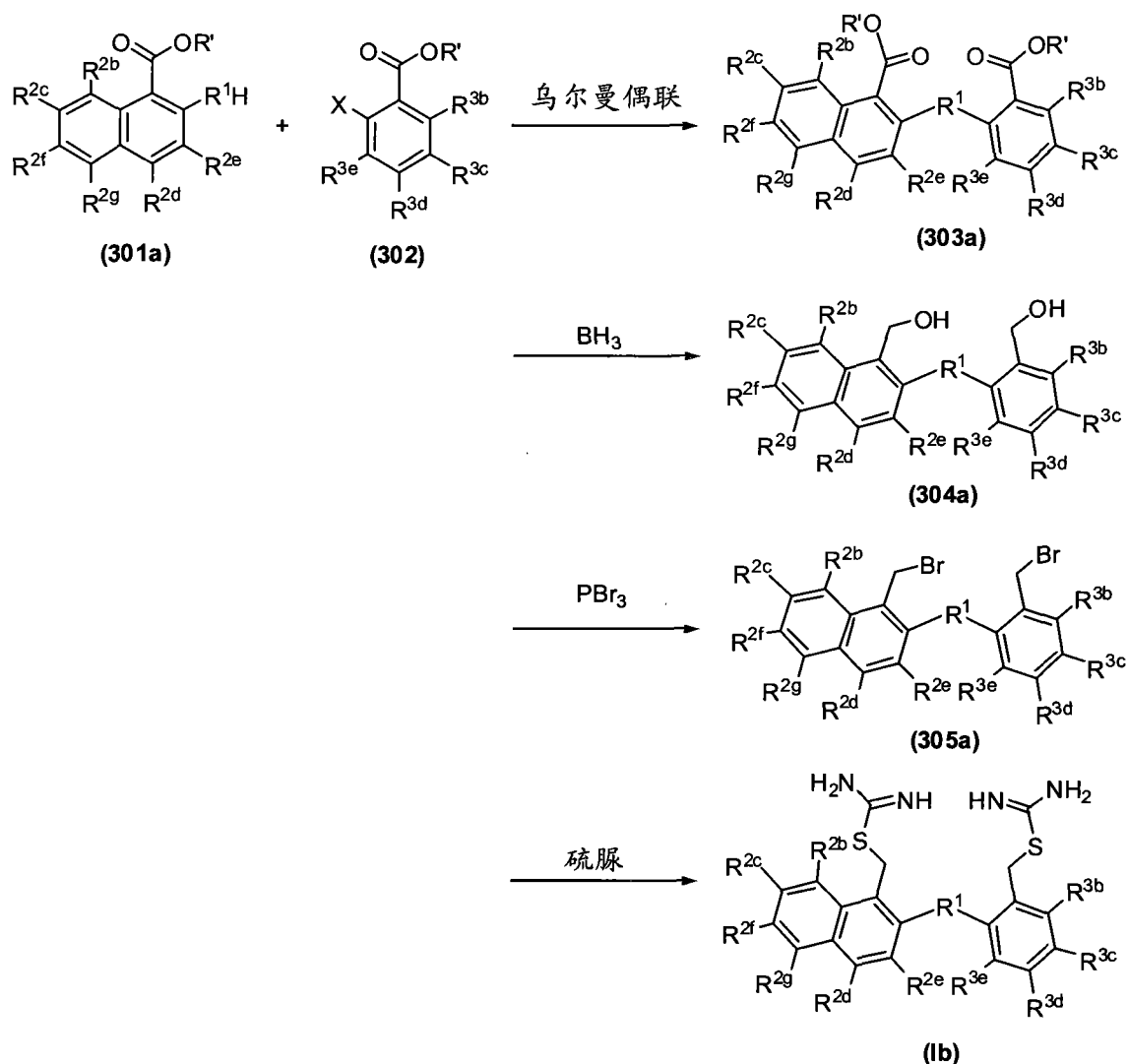


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式2A中如下制备通式(Ib)化合物:

在金属催化偶合反应条件下、在诸如但不限于四(三苯基膦)钯(0)的金属催化剂及诸如但不限于碳酸铯的碱的存在下使通式(201a)硼酸与通式(202)酰基卤化合物偶合以产生通式(203a)酮类化合物。用N-溴代丁二酰亚胺将通式(203a)化合物溴化, 产生通式(204a)二溴化合物, 然后用硫脲置换溴, 产生本发明通式(Ib)化合物。

或者, 能够根据如以下反应式2B中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ib)化合物, 其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基)且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 、 $R^{2g}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述, 且X为氯或溴, 且 $R'$ 各自独立地为烷基或芳烷基:

## 反应式2B

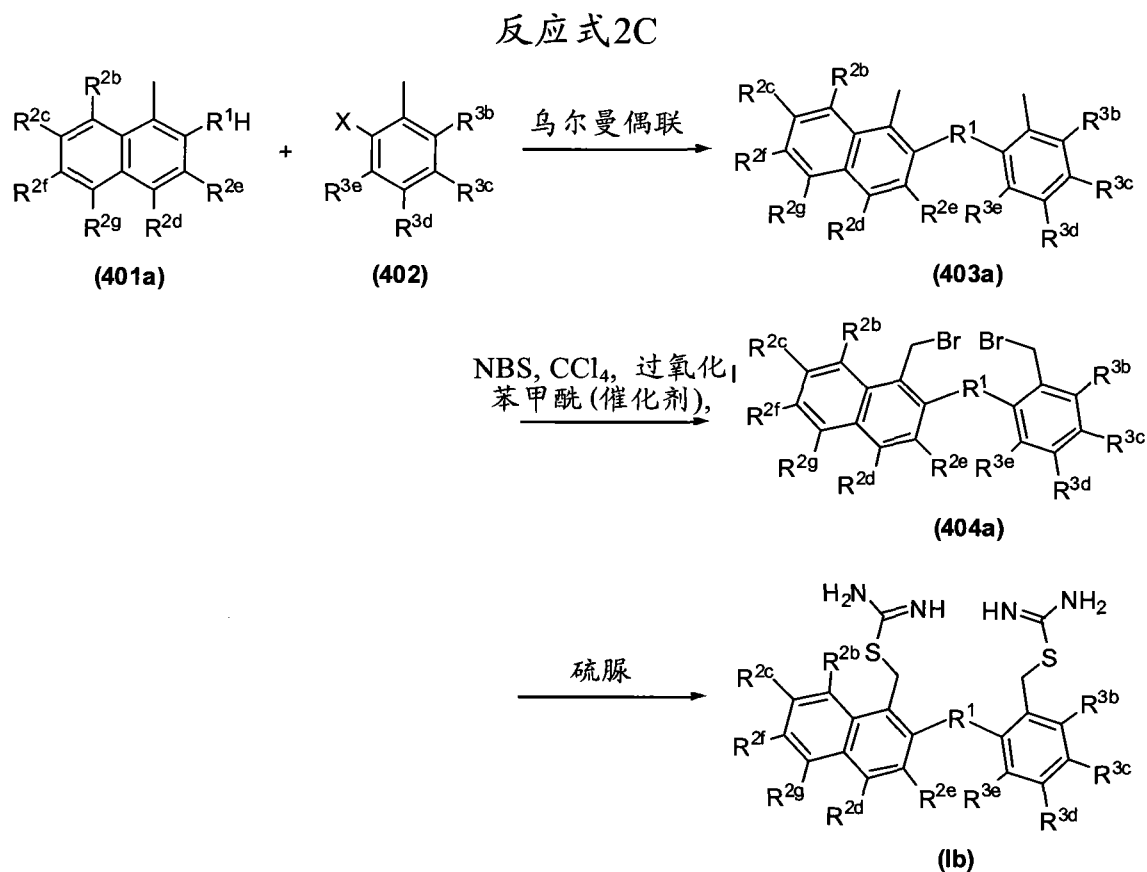


用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常，在反应式2B中如下制备通式(Ib)化合物：

在乌尔曼偶联条件下、在铜粉存在下、于 $120^\circ\text{C}$ 至 $200^\circ\text{C}$ 下使通式(301a)化合物与通式(302)化合物偶合以产生通式(303a)二酸化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原该二酸，产生二羟基化合物(304a)。使通式(304a)二羟基化合物与三溴化磷反应，产生通式(305a)二溴化合物，然后用硫脲置换溴，产生本发明的通式(Ib)化合物。

或者，能够根据如以下反应式2C中所述的一般程序来合成本发明的通式(Ib)化合物，其中 $\text{R}^1$ 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ，

$R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基)且 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ 、 $R^{2g}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如上文本发明的实施方案中所述, 且X为氯或溴:



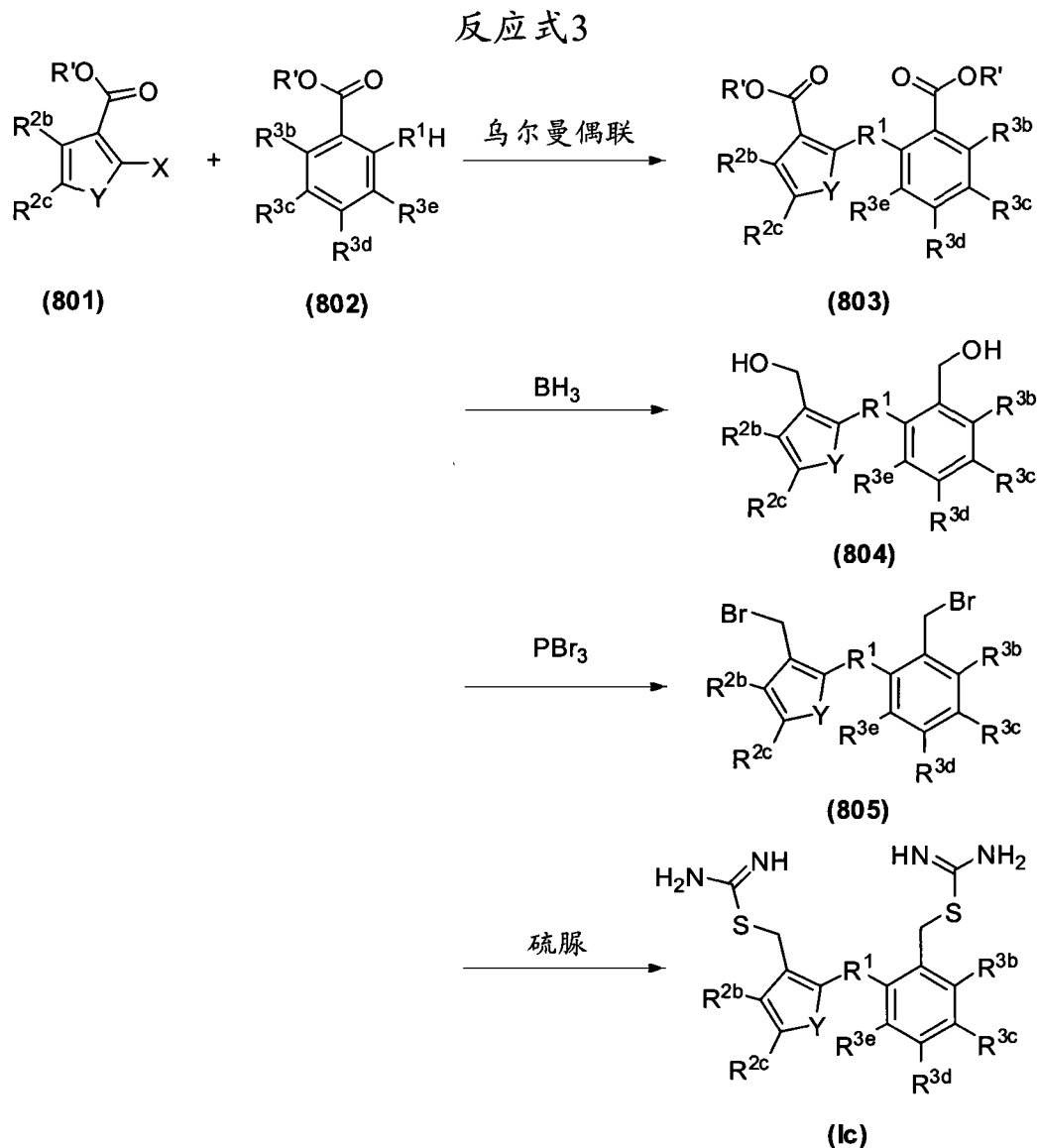
用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式2C中如下制备通式(Ib)化合物:

在乌尔曼偶联条件下、在铜粉存在下、于 $120^{\circ}\text{C}$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ 下使通式(401a)化合物与通式(402)化合物偶合以产生通式(403a)二芳基化合物。用N-溴代丁二酰亚胺将通式(403a)化合物溴化产生通式(404a)二溴化合物, 然后用硫脲置换溴, 产生本发明的通式(Ib)化合物。

### C. 通式(Ic)化合物的制备

如上文本发明的实施方案中所述的通式(Ic)化合物为如上文发明概述中所述的通式(I)化合物且能够根据以下反应式3中所述的一般程序来合成, 其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲

基), 且Y、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如本发明的实施方案中所述, 且X为氯或溴, 且 $R'$ 各自独立地为烷基或芳烷基:



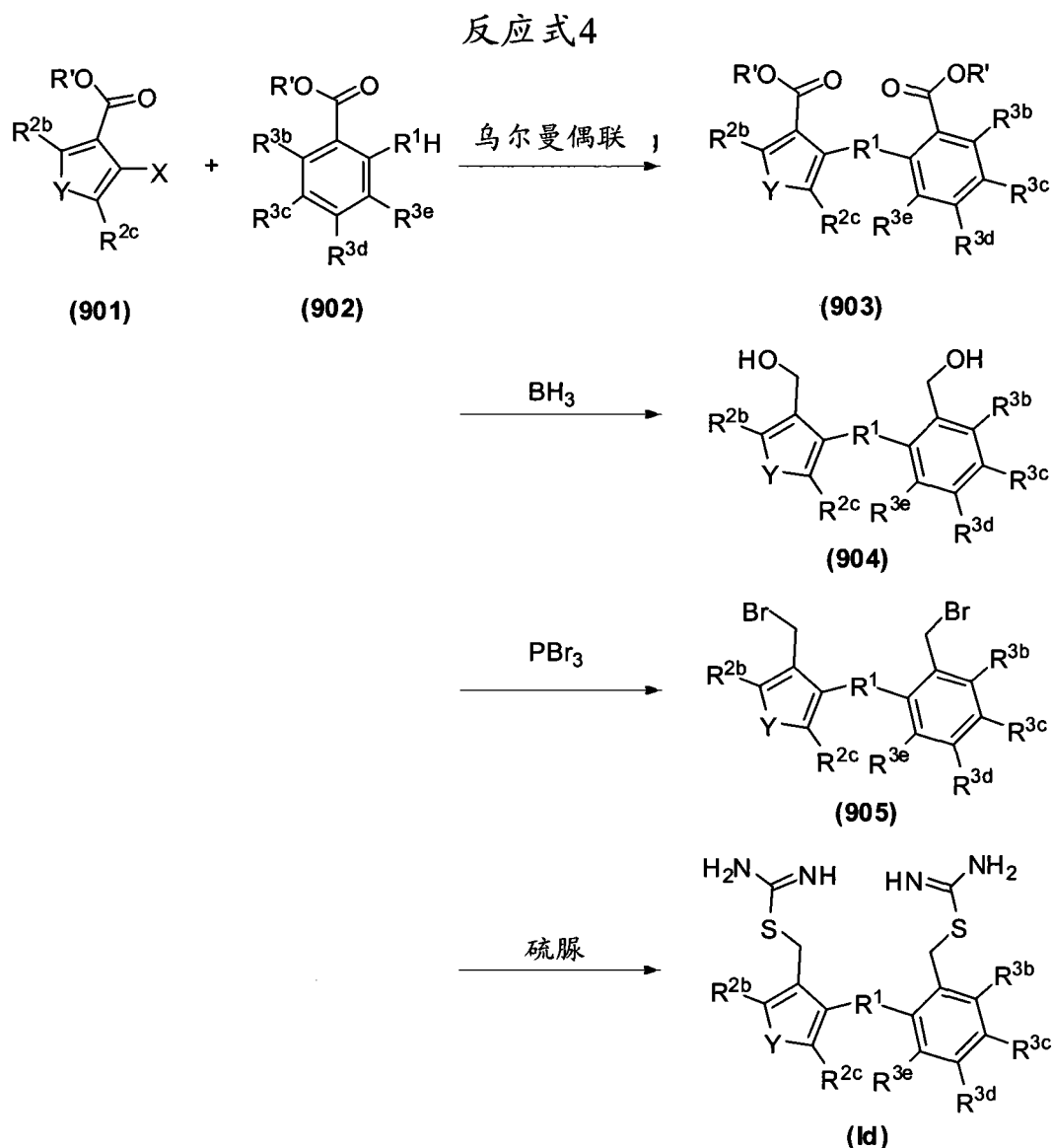
用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式3中如下制备通式(Ic)化合物:

在乌尔曼偶联条件下、在铜粉存在下、于 $120^{\circ}C$ 至 $200^{\circ}C$ 下使通式(801)化合物与通式(802)化合物偶合以产生通式(803)二酸化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原该二酸化合物, 产生通式(804)二羟基化合物。用三溴化磷使通式(804)二羟基化合物发生羟基与溴的置换, 产生通式(805)二溴化合物, 然后用硫脲置换溴, 产生本

发明的通式(Ic)化合物。

#### D. 通式(Id)化合物的制备

如上文本发明的实施方案中所述的通式(Id)化合物为如上文发明概述所述的通式(I)化合物且能够根据以下反应式4中所述的一般程序来合成, 其中 $R^1$ 为 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$  (其中 $p$ 为0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ,  $R^{2a}$ 及 $R^{3a}$ 均为 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$  (其中每一 $R^4$ 为氢,  $R^5$ 为氢且 $R^6$ 为亚甲基), 且 $Y$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 及 $R^{3e}$ 均如本发明的实施方案中所述, 且 $X$ 为氯或溴, 且 $R'$ 各自独立地为烷基或芳烷基:



用于以上反应式的起始材料可商购或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。通常, 在反应式4中如下制备通

式(Id)化合物:

在乌尔曼偶联条件下、在铜粉存在下、于120°C至200°C下使通式(901)化合物与通式(902)化合物偶合以产生通式(903)二酸化合物。用诸如但不限于硼烷-四氢呋喃复合物的还原剂还原该二酸化合物,产生通式(904)二羟基化合物。用三溴化磷使通式(904)二羟基化合物发生羟基与溴的置换,产生通式(905)二溴化合物,然后用硫脲置换溴,产生本发明的通式(Id)化合物。

以游离碱或酸形式存在的如上文及下文制备的所有本发明化合物可通过本领域技术人员已知的方法经由用合适的无机或有机碱或酸处理而转变为其药物可接受的盐。本文所制备化合物的盐可通过本领域技术人员已知的标准技术转变为其游离碱或酸。

提供涉及用于制备通式(I)化合物的中间体的制备的以下制备及涉及通式(I)化合物的制备的以下实施例作为指导以帮助实施本发明,但不旨在作为对本发明范围的限制。

#### 制备1

##### 1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯的制备

向双(2-甲酰基苯基)醚(2.26 g, 10.00 mmol)于无水乙醚中的搅拌混合物中逐滴添加甲基溴化镁溶液(8.40 mL 3 M溶液, 25.0 mmol)。将混合物缓慢加热至回流并在回流下搅拌1 h, 冷却至环境温度, 用氯化铵溶液及水洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂以获得1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯(2.17 g), 产率为84%:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.52 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 4H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.21 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.56 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H)。

#### 制备2

##### 2,2'-硫基二苯甲酸的制备

将2-溴苯甲酸(4.02 g, 20.00 mmol)、2-巯基苯甲酸(3.08 g, 20.00 mmol)、碳酸钾(5.85 g, 42.00 mmol)及铜粉(1.27 g, 20.00 mmol)于水(20 mL)中的混合物在密封管中于130°C至140°C下加热3 h, 冷却并过滤。将滤液用浓盐酸酸化以产生呈白色固体状的2,2'-硫基二苯甲酸(5.40 g), 产率为98%: mp 226-227°C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.10



(s, 2H), 7.80 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 2H)。

### 制备2.1

#### 6,6'-巯基双(3-氟苯甲酸)的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-氟苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的6,6'-巯基双(3-氟苯甲酸), 产率为92%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.45 (s, 2H), 7.61 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.5, 5.3$  Hz, 1H); MS (ES+)  $m/z$  (M-1) 309.0。

### 制备2.2

#### 2-(2-羧基苯基巯基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基巯基)-5-氟苯甲酸, 产率为91%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.28 (br s, 2H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.95-6.86 (m, 1H)。

### 制备2.3

#### 2-(2-羧基苯基巯基)-4-甲基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴-4-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基巯基)-4-甲基苯甲酸, 产率为96%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.01 (s, 2H), 7.80 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

### 制备2.4

#### 2-(2-羧基苯基巯基)-5-甲氧基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴-5-甲氧基苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基巯基)-5-甲氧基苯甲酸, 产率为93%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.11 (s, 2H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H),

7.27-7.24 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.72-6.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

### 制备2.5

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-甲基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-4-甲基苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-甲基苯甲酸，产率为92%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.1 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.16 (s, 3H)。

### 制备2.6

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-甲氧基苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸，产率为89%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.30 (s, 2H), 7.59 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)。

### 制备2.7

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氯苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-4-氯苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氯苯甲酸，产率为95%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.0 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)。

### 制备2.8

#### 2-(2-羧基苯基硫基)-3-甲基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-溴-3-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应，获得呈无色固体状

的2-(2-羧基苯基硫基)-3-甲基苯甲酸, 产率为92%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.09 (s, 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

### 制备2.9

#### 2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴-5-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲基苯甲酸, 产率为90%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 2H), 7.80 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

### 制备2.10

#### 2-(2-羧基苯基硫基)-4-氯苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴-4-氯苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-4-氯苯甲酸, 产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.28 (s, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

### 制备2.11

#### 2-(2-羧基苯基硫基)-4-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴-4-氟苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-4-氟苯甲酸, 产率为91%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.20 (s, 2H), 7.94 (dd,  $J = 8.7, 6.2$  Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.51 (dd,  $J = 10.2, 2.6$  Hz, 1H)。

### 制备2.12

#### 2-(2-羧基苯基硫基)-1-萘甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-溴萘甲

酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-1-萘甲酸，产率为94%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.20 (s, 2H), 8.20-8.12 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.29-6.26 (m, 1H)。

### 制备2.13

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-1-萘甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴萘甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-1-萘甲酸，产率为91%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.65 (s, 1H), 13.41 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.32 (dd,  $J = 5.2, 9.0$  Hz, 1H)。

### 制备2.14

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-4-氟苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氟苯甲酸，产率为96%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.33 (s, 2H), 7.95 (dd,  $J = 8.7, 6.2$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.40 (dd,  $J = 10.3, 2.5$  Hz, 1H)。

### 制备2.15

#### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-4,5-二氟苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸，产率为92%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.52 (s, 2H), 7.89 (dd,  $J = 10.9, 8.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 11.4, 7.5$  Hz, 1H)。

### 制备2.16

### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-硝基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-硝基苯甲酸反应, 获得呈黄色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-硝基苯甲酸, 产率为93%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.65 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H)。

#### 制备2.17

### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-3-硝基苯甲酸反应, 获得呈黄色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲酸, 产率为73%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.62 (br s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 6.66 (dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz, 1H)。

#### 制备2.18

### 2-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸, 产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.51 (br s, 2H), 8.10 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.73-7.56 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)。

#### 制备2.19

### 5-乙酰胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-乙酰胺基-2-溴苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的5-乙酰胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸, 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.66 (br s, 2H), 10.22 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。

#### 制备2.20

### 2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-氟苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸, 产率为92%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.55 (s, 2H), 7.82 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); MS (ES-)  $m/z$  325.1 (M-1)。

#### 制备2.21

### 6,6'-巯基双(3-氯苯甲酸)的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-氯苯甲酸反应, 获得呈无色固体状的6,6'-巯基双(3-氯苯甲酸), 产率为86%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.50 (s, 2H), 7.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)。

#### 制备2.22

### 2-(2-(羧甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-氟苯乙酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-(羧甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲酸, 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 9.2, 3.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.6, 6.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 9.2, 3.0$  Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.52 (dd,  $J = 8.9, 5.1$  Hz, 1H), 3.67 (s, 2H)。

#### 制备2.23

### 2-(2-(羧甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴-5-氯苯乙酸反应, 获得呈无色固体状的2-(2-(羧甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸, 产率为95%: MS (ES-)  $m/z$  339.1 (M-1)。

#### 制备2.24

### 2-(2-(羧甲基)苯基硫基)苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-溴苯乙酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应,获得呈无色固体状的2-(2-(羧甲基)苯基硫基)苯甲酸,产率为83%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.78 (s, 2H), 7.88 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.50 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 2H)。

#### 制备2.25

##### 2-(2-羧基苯基硫基)-5-氯苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴苯甲酸反应,获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-5-氯苯甲酸,产率为91%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.47 (ddd,  $J = 9.2, 8.1, 2.0$  Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)。

#### 制备2.26

##### 2-(2-羧基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸代替2-溴苯甲酸与2-巯基苯甲酸反应,获得呈无色固体状的2-(2-羧基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲酸,产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.63 (s, 2H), 8.10 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 2.8, 6.3$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 2.8, 6.3$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H)。

#### 制备2.27

##### 2-(2-羧基-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-氯-5-(甲基磺酰基)苯甲酸反应,获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸,产率为53%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.67 (br s, 2H), 8.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.5$

Hz, 1H), 3.19 (s, 3H)。

#### 制备2.28

##### 2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-氯-5-二甲基氨磺酰基苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸，产率为89%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.65 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 6 H)。

#### 制备2.29

##### 4-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与4-溴噻吩-3-甲酸反应，获得呈无色固体状的4-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸，产率为90%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.05 (br s, 2H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.33-7.21 (, 1H), 6.86 (br s, 1H)。

#### 制备2.30

##### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-溴噻吩-3-甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸，产率为91%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.05 (br s, 2H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70-7.47 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 6.95-6.74 (m, 1H)。

#### 制备2.31

##### 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酸的制备

根据如制备2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸与2-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲酸反应，获得呈无色固体状的2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酸，产率为85%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.93-13.01 (m, 2H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H),



7.43-7.28 (m, 2H), 3.04 (s, 3H); MS (ES-)  $m/z$  369.1 (M-1).

### 制备2.32

#### 4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈的制备

根据如制备2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氯-2-甲基苯硫酚代替2-巯基苯甲酸与4-溴-3-甲基苄腈反应, 获得呈无色固体状的4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈, 产率为41%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 2.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 2.3, 8.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

### 制备3

#### 2,2'-巯基二苯甲酸二甲酯的制备

向2,2'-巯基二苯甲酸(1.37 g, 5.00 mmol)于甲醇(40.0 mL)中的搅拌溶液中添加数滴亚硫酸氯。将混合物在回流温度下搅拌2 h。移除甲醇并用乙醚溶解固体残余物, 用饱和碳酸氢钠溶液及水洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。在真空中浓缩滤液。分离出呈无色固体状的2,2'-巯基二苯甲酸二甲酯(1.48 g), 产率为98%。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 2H), 3.73 (s, 6H)。

### 制备3.1

#### 6,6'-巯基双(3-氟苯甲酸)二甲酯的制备

根据如制备3中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用6,6'-巯基双(3-氟苯甲酸)代替2,2'-巯基二苯甲酸, 获得呈白色固体状的6,6'-巯基双(3-氟苯甲酸)二甲酯, 产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.66 (dd,  $J = 9.0, 2.9$  Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 9.0, 5.3$  Hz, 2H), 3.75 (s, 6H)。

### 制备3.2

#### 5-氟-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯的制备

根据如制备3中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(2-羧基苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2,2'-巯基二苯甲酸, 获得呈无色固体状的5-氟-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯, 产率为93%: MS (ES+)  $m/z$

321.1 (M+1)。

### 制备3.3

#### 5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯的制备

根据如制备3中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-硝基苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸，获得呈无色固体状的5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯，产率为87%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

### 制备3.4

#### 5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯甲酸甲酯的制备

根据如制备3中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸，获得呈无色固体状的5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯甲酸甲酯，产率为94%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

### 制备3.5

#### 5-氨基-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯的制备

根据如制备3中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-乙酰胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸，获得呈无色固体状的5-氨基-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯，产率为86%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

### 制备4

#### 1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯的制备

向2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯(1.20 g, 3.97 mmol)于乙醚/四氢呋喃

(1/1, 40.0 mL)混合物中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(0.68 g)。将混合物在环境温度下搅拌16 h。添加饱和硫酸钠溶液并用乙醚萃取混合物。用硫酸钠干燥有机层,过滤并浓缩以获得呈油状的1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯(0.95 g),产率为97%。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49-7.43 (m, 2H), 7.32-7.09 (m, 6H), 4.74 (s, 4H), 2.15 (s, 2H)。

#### 制备4.1

##### 5-氟-1-(羟甲基)-2-((4-氟-6-(羟甲基)苯基)硫基)苯的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用6,6'-硫基双(3-氟苯甲酸)二甲酯代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的5-氟-1-(羟甲基)-2-((4-氟-6-(羟甲基)苯基)硫基)苯,产率为84%:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (dd,  $J$  = 2.9, 9.3 Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.71 (s, 4H)。

#### 制备4.2

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-氟-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为88%:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.17 (ddd,  $J$  = 9.0, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)。

#### 制备4.3

##### (2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-4-甲基苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为80%:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.31 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 5.23 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 4.46 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)。

#### 制备4.4

#### (2-(2-(羟甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(2-(2-(羟甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为85%: MS (ES+)  $m/z$  259.1 (M-17)。

#### 制备4.5

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-甲基苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为76%: MS (ES+)  $m/z$  261.1 (M-17)。

#### 制备4.6

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为88%: MS (ES+)  $m/z$  277.1 (M-17)。

#### 制备4.7

##### (4-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氯苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为98%: MS (ES+)  $m/z$  281.1 (M-17), 283.1 (M-17)。

#### 制备4.8

##### (2-(2-(羟甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-6-甲基苯基硫基)苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(2-(2-(羟甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为88%: MS (ES+)  $m/z$  243.1 (M-17)。

#### 制备4.9

#### (4,5-二氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4,5-二氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为74%: MS (ES+)  $m/z$  265.1 (M-17)。

#### 制备4.10

##### (2-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-5-甲基苯基硫基)苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(2-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基硫基)苯基)甲醇,产率为74%: MS (ES+)  $m/z$  243.1 (M-17)。

#### 制备4.11

##### (4-氯-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-4-氯苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4-氯-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为79%: MS (ES+)  $m/z$  263.1 (M-17), 265.1 (M-17)。

#### 制备4.12

##### (4-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-4-氟苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为75%: MS (ES+)  $m/z$  247.1 (M-17)。

#### 制备4.13

##### (2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基苯基硫基)-1-萘甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇,产率为78%: MS (ES+)  $m/z$  279.1 (M-17)。

#### 制备4.14

#### (5-氟-2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-1-萘甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(5-氟-2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇,产率为81%: MS (ES+)  $m/z$  297.1 (M-17)。

#### 制备4.15

#### (4-氟-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氟苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4-氟-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为89%: MS (ES+)  $m/z$  265.1 (M-17)。

#### 制备4.16

#### (4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为79%: MS (ES+)  $m/z$  283.1 (M-17)。

#### 制备4.17

#### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)-苯基硫基)苯甲酸甲酯代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯,获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 10.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.60 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.46 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H)。

#### 制备4.18

#### (5-氨基-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备4中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-氨基

-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯, 获得呈无色固体状的(5-氨基-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)-甲醇, 产率为91%: MS (ES+)  $m/z$  262.1 (M+1)。

#### 制备4.19

##### 1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)(甲基)氨基)苯的制备

根据如制备4中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2,2'-(甲基氮烷二基)二苯甲酸二甲酯代替2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯, 获得呈无色油状的1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)(甲基)氨基)苯, 产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.48-7.40 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.04 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H), 3.00 (s, 3H)。

#### 制备5

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

在70°C下将5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯(0.94 g, 2.57 mmol)添加至硼氢化钠(0.39 g, 10.30 mmol)于四氢呋喃(30 mL)中的悬浮液中。将混合物搅拌15 min。逐滴添加甲醇(5 mL)。将混合物冷却至环境温度, 然后添加饱和氯化铵水溶液(10 mL)。将混合物搅拌1.5 h。分离有机层并用乙酸乙酯萃取水相。用硫酸钠干燥合并的有机溶液, 过滤并在真空中浓缩, 获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇(0.71 g), 产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.44 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.44 (s, 2H)。

#### 制备6

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇的制备

向2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸(1.45 g, 4.30 mmol)于四氢呋喃(55 mL)中的搅拌溶液中添加硼烷四氢呋喃复合物溶液(14.00 mL于四氢呋喃中的1 M溶液, 14.00 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜然后添加甲醇(15 mL)。在真空中移除溶剂, 并将残余物溶于乙

酸乙酯(75 ml)中。用水及碳酸氢钠洗涤该溶液,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,获得呈深色油状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇(1.02 g),产率为73%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.85-7.80 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.24 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 1H), 5.53 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.49 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.39 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H)。

#### 制备6.1

##### (5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈无色油状的(5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为51%: MS (ES+)  $m/z$  281.1 (M-17), 283.1 (M-17)。

#### 制备6.2

##### (5-(乙基胺基)-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用5-乙酰胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈无色油状的(5-(乙基胺基)-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为52%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.41-7.36 (m, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.11-2.91 (m, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

#### 制备6.3

##### 5-氯-1-(羟甲基)-2-((4-氯-6-(羟甲基)苯基)硫基)苯的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用6,6'-硫基双(3-氯苯甲酸)代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈无色固体状的5-氯-1-(羟甲基)-2-((4-氯-6-(羟甲基)苯基)硫基)苯,产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.46 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.47 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H)。



#### 制备6.4

##### 2-(5-氟-2-{[4-氟-2-(羟甲基)-苯基]硫基}苯基)乙醇的制备

根据如制备6中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(2-(羧甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应, 获得呈无色固体状的2-(5-氟-2-{[4-氟-2-(羟甲基)-苯基]硫基}苯基)乙醇, 产率为86%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 10.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 6.8, 1.8$  Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.56 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)。

#### 制备6.5

##### 2-(5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)乙醇的制备

根据如制备6中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(2-(羧甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应, 获得呈无色固体状的2-(5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)乙醇, 产率为86%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.5, 5.7$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)。

#### 制备6.6

##### 2-(2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)乙醇的制备

根据如制备6中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(2-(羧甲基)苯基硫基)苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应, 获得呈无色油状的2-(2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)乙醇, 产率为89%: MS (ES+)  $m/z$  243.1 (M-17)。

#### 制备6.7

##### (5-氯-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-[(2-羧基苯基)硫基]-5-氯苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应, 获得呈无色固体状的(5-氯-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)

甲醇，产率为85%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.60-7.50 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 8.9, 7.9, 2.0$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.48 (d,  $J = 3.9$  Hz, 4H)。

#### 制备6.8

##### (2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-[(2-羧基苯基)硫基]-5-(三氟甲基)苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应，获得呈无色固体状的(2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，产率为83%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)。

#### 制备6.9

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(2-羧基-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应，获得呈无色固体状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)苯基)甲醇，产率为80%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.3, 5.7$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 10.1, 3.0$  Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.64 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.47 (t,  $J = 5.7, 5.0$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H)。

#### 制备6.10

##### (4-(4-氟)-2-(羟甲基)苯基硫基)-3-(羟甲基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺的制备

根据如制备6中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应，获得呈粘性油状的(4-(4-氟)-2-(羟甲基)苯基硫基)-3-(羟甲基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺，产率为88%：MS

(ES+)  $m/z$  355.1 (M-17)。

#### 制备6.11

##### 1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)磺酰基)苯的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2,2'-磺酰基二苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈无色固体状的1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)磺酰基)苯,产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02-7.92 (m, 2H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.60-7.49 (m, 2H), 5.39 (t,  $J$  = 5.66 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 5.42 Hz, 4H)。

#### 制备6.12

##### 5-氟-1-(羟甲基)-2-((4-氟-6-羟甲基苯基)磺酰基)苯的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用6,6'-磺酰基双(3-氟苯甲酸)代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈无色固体状的5-氟-1-(羟甲基)-2-((4-氟-6-羟甲基苯基)磺酰基)苯,其未经纯化即用于下一步反应。MS (ES+)  $m/z$  297.1 (M-17)。

#### 制备6.13

##### 1-(2-羟乙基)-2-((6-(2-羟乙基)苯基)硫基)苯的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-((6-羧甲基苯基)硫基)苯基)乙酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈粘性油状的1-(2-羟乙基)-2-((6-(2-羟乙基)苯基)硫基)苯,产率为73%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 4.67 (br s, 2H), 3.56 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 2.84 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 4H)。

#### 制备6.14

##### (5-氟-2-(4-(羟甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用4-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈粘性油状的(5-氟-2-(4-(羟甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇,产率为72%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  =

5.4 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 9.9, 2.9$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。

#### 制备6.15

##### (5-氟-2-(3-(羟甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈粘性油状的(5-氟-2-(3-(羟甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇,产率为81%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.25 (dd,  $J = 2.8, 8.5$  Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.92 (dd,  $J = 5.5, 8.5$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2 H), 4.38 (br s, 2H), 4.25 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H)。

#### 制备6.16

##### (5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-(甲基磺酰基)苯基硫基)苯基)甲醇的制备

根据如制备6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸与硼烷反应,获得呈粘性油状的(5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-(甲基磺酰基)苯基硫基)苯基)甲醇,产率为44%: MS (ES+)  $m/z$  325.1 (M-17)。

#### 制备7

##### 双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷的制备

向(2-(2-(羟甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇(0.71 g, 2.51 mmol)于无水乙醚(40.0 mL)中的搅拌溶液中一次性添加三溴化磷(2.04 g, 7.52 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌16 h,用水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。在真空中浓缩滤液,获得呈无色固体状的双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷(1.00 g),产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.62 (s, 4H)。

#### 制备7.1

##### (2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷的制备

根据如制备7中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇代替(2-(2-(羟甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇与三溴化磷反应，获得呈无色固体状的(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷，产率为66%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22-7.16 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 4.62 (s, 4H)。

### 制备7.2

#### 3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备

根据如制备7中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)-3-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺代替(2-(2-(羟甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇与三溴化磷反应，获得呈无色固体状的3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-N,N-二甲基苯磺酰胺，产率为66%。MS (ES+) *m/z* 498.1 (M+1)。

### 制备7.3

#### 2,2'-磺酰基双((溴甲基)苯)的制备

根据如制备7中所述的程序，且进行非关键的改变，使用1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)磺酰基)苯代替(2-(2-(羟甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇与三溴化磷反应，获得呈淡粉色固体状的2,2'-磺酰基双((溴甲基)苯)，产率为47%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 4H), 4.83 (s, 4H)。

### 制备7.4

#### 4,4'-磺酰基双(3-(溴甲基)-1-氟苯)的制备

根据如制备7中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氟-1-(羟甲基)-2-((4-氟-6-羟甲基苯基)磺酰基)苯代替(2-(2-(羟甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇与三溴化磷反应，获得呈无色固体状的4,4'-磺酰基双(3-(溴甲基)-1-氟苯)，产率为21%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.17 (dd, *J* = 5.6, 8.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 2.7, 8.2, 8.7 Hz, 2H), 4.78 (s, 4H)。

### 制备8

#### 2,2'-(甲基氮烷二基)二苯甲酸二甲酯的制备

将*N*-甲基邻氨基苯甲酸甲酯(5.00 g, 30.27 mmol)及2-碘苯甲酸甲酯(7.62 g, 29.09 mmol)溶于二丁基醚(50 mL)中。添加碳酸钾(2.80 g, 20.0 mmol)、铜粉(0.53 g, 8.34 mmol)及碘化铜(0.42 g, 2.21 mmol)。将混合物在回流下加热70 h, 冷却并过滤。在真空中浓缩滤液并将残余物溶于乙醚中, 用水洗涤, 干燥并过滤。在真空中浓缩滤液并通过快速层析纯化残余物, 获得呈无色固体状的2,2'-(甲基氮烷二基)二苯甲酸二甲酯(1.32 g), 产率为15%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.21 (ddd,  $J = 8.3, 7.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 2H), 6.88 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 3.06 (s, 6 H), 3.01 (s, 3H)。

### 制备9

#### 2,2'-磺酰基二苯甲酸的制备

将2,2'-硫基二苯甲酸(0.55 g, 2.00 mmol)与高碘酸钠(1.30 g, 6.00 mmol)于水(15 mL)中混合。将混合物在油浴中于140°C下加热3小时并添加另一份高碘酸钠(0.40 g, 6.00 mmol)。将混合物加热2 h, 在真空中浓缩至干。用热甲醇萃取残余物。在真空中浓缩合并的萃取物, 获得呈无色固体状的2,2'-磺酰基二苯甲酸(0.60 g), 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.56 (s, 2H), 8.00 (dd,  $J = 1.2, 7.7$  Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 6 H)。

### 制备9.1

#### 6,6'-磺酰基双(3-氟苯甲酸)的制备

根据如制备9中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用6,6'-硫基双(3-氟苯甲酸)代替2,2'-硫基二苯甲酸, 获得呈无色固体状的6,6'-磺酰基双(3-氟苯甲酸), 产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.76 (s, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H)。

### 制备10

#### 2-(2-((6-羧甲基苯基)硫基)苯基)乙酸的制备

将2-(2-((6-氟甲基苯基)硫基)苯基)乙腈(2.00 g, 7.57 mmol)在回流下在氢氧化钠水溶液(1.21 g, 30.3 mmol, 40 mL)中搅拌7 h。将混合物用浓盐酸酸化并通过过滤来收集所得固体并干燥, 获得呈无色固体状的2-(2-((6-羧甲基苯基)硫基)苯基)乙酸(2.17 g), 产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR

(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.36 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J = 1.5, 7.4$  Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.03 (dd,  $J = 1.5, 7.4$  Hz, 2H), 3.69 (s, 4H)。

### 制备11

#### 3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩的制备

向(5-氟-2-(4-(羟甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇(0.64 g, 2.37 mmol)于二氯甲烷(20 mL)中的搅拌溶液中添加亚硫酰氯(2.80 mL, 23.00 mmol)并将混合物维持在环境温度下16 h, 用水洗涤。将有机层分离, 用硫酸钠干燥并过滤。在真空中浓缩滤液至干, 获得呈粉红色油状的3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩, 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 9.4, 2.9$  Hz, 1H), 7.19-7.10 (m Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

### 制备11.1

#### 3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩的制备

根据如制备11中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(5-氟-2-(3-(羟甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇代替(5-氟-2-(4-(羟甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇, 获得呈微绿色油状的3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩, 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)。

### 制备11.2

#### (2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲基磺酰基)苯基)硫烷的制备

根据如制备11中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(4-氟-2-羟甲基苯基硫基)-5-甲磺酰基苯基)甲醇代替(5-氟-2-(4-(羟甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇, 获得呈粉红色固体状的(2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲基磺酰基)苯基)硫烷, 产率为84%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83-7.76 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J = 9.5, 2.9$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.12 (s, 3H)。

## 制备12

### 4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯的制备

将碘化亚铜(0.19 g, 1.00 mmol)、*N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(0.42 g, 3.00 mmol)、碳酸铯(3.25 g, 10.00 mmol)、5-氯-2-甲基苯酚(1.07 g, 7.50 mmol)及1-溴-4-氟-2-甲基苯(1.32 g, 5.00 mmol)于二噁烷(10 mL)中的混合物在密封管中于120°C下加热16 h, 冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(200 mL)稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 20 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。在真空中浓缩滤液并通过用己烷洗脱的柱层析纯化残余物, 获得呈淡黄色固体状的4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯(0.42 g), 产率为39%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

## 制备12.1

### 4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-5-硝基苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-碘-4-硝基甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与5-氯-2-甲基苯酚反应, 获得呈无色固体状的4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-5-硝基苯氧基)苯, 产率为30%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.2$ , Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

## 制备12.2

### 1-氯-3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯的制备

根据如制备12中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-氯-6-碘甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与4-氟-2-羟基甲苯反应, 获得呈无色固体状的1-氯-3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯, 产率为75%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.83 (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 3.1$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.9, 4.9$  Hz, 1H), 6.50 (br d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

## 制备12.3



#### 4-氯-1-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-氯-5-碘甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯与4-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-1-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯，产率为52%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

#### 制备12.4

#### 4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-溴-4-氯甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯与4-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯，产率为66%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.76 (m, 2H), 6.65 (ddd, *J* = 8.2, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

#### 制备12.5

#### 4,4'-氧基双(1-氯-3-甲基苯)的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-氯-2-甲基苯酚代替5-氯-2-甲基苯酚与1-溴-4-氯-2-甲基苯反应，获得呈无色固体状的4,4'-氧基双(1-氯-3-甲基苯)，产率为69%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

#### 制备12.6

#### 4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘-5-硝基甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯与4-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈淡黄色固体状的4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，产率为88%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.14

(s, 3H)。

#### 制备12.7

##### 4-氯-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与4-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯，产率为89%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.00 (m, 5H), 6.73 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

#### 制备12.8

##### 1-氯-2-甲基-3-(邻甲苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与3-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的1-氯-2-甲基-3-(邻甲苯氧基)苯，产率为86%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-6.98 (m, 5H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

#### 制备12.9

##### 4-氯-1-甲基-2-(邻甲苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与5-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-1-甲基-2-(邻甲苯氧基)苯，产率为75%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.04 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

#### 制备12.10

##### 4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘-5-硝基甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与5-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，产率为58%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19-8.14 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

## 制备12.11

## 4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘-5-硝基甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与4-氯-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，产率为43%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17-8.13 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

## 制备12.12

## 4-氟-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯的制备

根据如制备12中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯与4-氟-2-甲基苯酚反应，获得呈无色固体状的4-氟-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯，产率为77%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-6.62 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

## 制备13

## 3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氯苯基硫基)苄腈的制备

向4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈(1.20 g, 4.38 mmol)于四氯化碳(35 mL)中的搅拌悬浮液中添加新重结晶的*N*-溴代丁二酰亚胺(1.59 g, 8.80 mmol)，然后添加过氧化苯甲酰(0.10 g, 0.44 mmol)。将混合物在回流下搅拌12 h，用二氯甲烷(70 mL)稀释并用水洗涤。分离有机层，用硫酸钠干燥并过滤。在真空中浓缩滤液并用乙酸乙酯研制残余物，获得呈无色固体状的3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氯苯基硫基)苄腈(0.385 g)，产率为20%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 1.8, 8.3$  Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.74 (s, 2H)。

## 制备13.1

## 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应，获得呈白色固体状的1-(溴甲

基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯, 产率为26%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (dd,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.0, 3.7$  Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)。

### 制备13.2

#### 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-5-硝基苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯, 产率为12%:  $R_f = 0.25$ (己烷)。

### 制备13.3

#### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-3-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-氯-3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-3-氯苯, 产率为50%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.13 (m, 3H), 6.99 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 2.9$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.9, 4.7$  Hz, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)。

### 制备13.4

#### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氟苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氯-1-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氟苯, 产率为37%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.98 (ddd,  $J = 8.9, 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)。

### 制备13.5

#### 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯, 产率为28%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (dd,  $J = 8.5, 6.3$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H), 6.78 (ddd,  $J = 8.2, 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 6.41 (dd,  $J = 9.9, 2.5$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.0 (s, 2H)。

#### 制备13.6

##### 4,4'-氧基双(3-(溴甲基)-1-氟苯)的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4,4'-氧基双(1-氟-3-甲基苯)代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的4,4'-氧基双(3-(溴甲基)-1-氟苯), 产率为10%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (dd,  $J = 8.4, 3.1$  Hz, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 2H), 4.55 (s, 4H)。

#### 制备13.7

##### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氟-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯, 产率为38%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)。

#### 制备13.8

##### 2,2'-氧基双((溴甲基)苯)的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2,2'-氧基双(甲基苯)代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的2,2'-氧基双((溴甲基)苯), 产率为23%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.27 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 2H), 7.12 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 0.9$  Hz, 2H), 6.84

(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.65 (s, 4H)。

#### 制备13.9

##### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-氯-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应，获得呈无色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯，产率为28%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.42 (m, 2H), 7.33-7.09 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)。

#### 制备13.10

##### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序，且进行非关键的改变，使用1-氯-2-甲基-3-(邻甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应，获得呈无色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯，产率为25%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 4H), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H)。

#### 制备13.11

##### 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-氯-1-甲基-2-(邻甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应，获得呈无色固体状的1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯，产率为24%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

#### 制备13.12

##### 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯的制备

根据如制备13中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4-氯-1-

甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯, 产率为19%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.0, 2.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

#### 制备13.13

##### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-硝基苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯, 产率为35%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)。

#### 制备13.14

##### 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氟苯的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氟-2-甲基-1-(邻甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氟苯, 产率为37%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.29-6.82 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H)。

#### 制备13.15

##### 双(2-(溴甲基)苯基)硫烷的制备

根据如制备13中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用二邻甲苯基硫烷代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苄腈与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的双(2-(溴甲基)苯基)硫烷, 产率为97%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 6H), 4.69 (s, 4H)。

## 制备14

## 1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯的制备

A. 2,2'-硫基二苯甲酸的制备

将氢氧化钠(40.00 g, 1000.00 mmol)添加至2-(2-氰基苯基硫基)苯甲酸(72.00 g, 282.35 mmol)的水(600 mL)溶液中。将混合物回流16 h, 冷却至环境温度并过滤。用乙醚(2 × 100 mL)洗涤所得固体并在80°C下在高真空中干燥, 获得呈白色固体状的2,2'-硫基二苯甲酸(74.88 g), 产率为97%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.12 (s, 2H), 7.80 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J$  = 7.8, 0.8 Hz, 2H); MS (ES+)  $m/z$  273.2 (M-1)。

B. 1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯的制备

向2,2'-硫基二苯甲酸(50.00 g, 182.46 mmol)的四氢呋喃(130 mL)冰冷溶液中逐滴添加四氢呋喃中的硼烷(570 mL 1 M溶液, 570.70 mmol)。然后将温度升至环境温度并在氮下搅拌16 h。用甲醇(100 mL)缓慢稀释反应混合物, 然后添加水(400 mL)。在用饱和碳酸氢钠水溶液碱化反应混合物后, 白色固体沉淀。在真空中移除甲醇并过滤残余物。在高真空中于60°C下干燥所得固体, 获得呈白色固体状的1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯(42.46 g), 产率为95%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.49-7.43 (m, 2H), 7.32-7.09 (m, 6H), 4.74 (s, 4H), 2.15 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  230 (M-17)。

## 制备15

## 1-(2-氨基乙基)-2-((6-(2-氨基乙基)苯基)硫基)苯二盐酸盐的制备

A. 双(2-(溴甲基)苯基)硫烷的制备

将三溴化磷(31.43 mL, 333.24 mmol)逐滴添加至1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯(41.00 g, 166.62 mmol)的乙醚(1000 mL)溶液中。将混合物在环境温度下在氮下搅拌3 h, 然后添加碎冰(300 g)。分离有机层并经由小的硅胶塞过滤并在真空中浓缩。将残余物自乙醚重结晶, 获得呈白色固体状的双(2-(溴甲基)苯基)硫烷(47.50 g), 产率为77%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.29-7.12 (m, 6H) 4.69 (s, 4H)。



### B. 1-(氰基甲基)-2-((6-(氰基甲基)苯基)硫基)苯二盐酸盐的合成

将双(2-(溴甲基)苯基)硫烷(31.90 g, 86.24 mmol)及氰化钠(8.88 g, 181.10 mmol)于水(5 mL)及乙醇(150 mL)中的混合物在氮下回流16 h。浓缩反应混合物, 并将残余物溶于乙酸乙酯(1000 mL)中。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并在真空中浓缩。使残余物自乙酸乙酯/己烷重结晶, 获得呈淡黄色固体状的1-(氰基甲基)-2-((6-(氰基甲基)苯基)硫基)苯(20.00 g), 产率为88%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.84 (s, 4H); MS (ES+)  $m/z$  287.2 (M+23)。

### C. 1-(2-氨基乙基)-2-((6-(2-氨基乙基)苯基)硫基)苯二盐酸盐的制备

向1-(氰基甲基)-2-((6-(氰基甲基)苯基)硫基)苯(12.00 g, 45.33 mmol)的四氢呋喃(500 mL)冰冷溶液中逐滴添加四氢呋喃中的硼烷(120.00 mL 1 M溶液, 120.00 mmol)。将反应混合物在回流下在氮下加热16 h, 冷却至环境温度并用水(110 mL)缓慢猝灭。用盐酸(37%)将溶液的pH值缓慢调节至约2, 且在酸化后获得白色固体。将所得混合物搅拌16 h, 用乙醚(500 mL)稀释并过滤。收集固体并在高真空中于60°C下干燥, 获得呈白色固体状的1-(2-氨基乙基)-2-((6-(2-氨基乙基)苯基)硫基)苯二盐酸盐(8.00 g), 产率为51%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.45-8.16 (br s, 6H), 7.45-7.21 (m, 6H), 7.07-7.01 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  137.7, 133.2, 131.2, 129.8, 127.9, 30.7; MS (ES+)  $m/z$  273.4 (M+1)。

#### 制备16

##### 1-(2-氰基乙基)-2-((6-(2-氰基乙基)苯基)硫基)苯的制备

在环境温度下向1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯(0.49 g, 2.00 mmol)及碘化(氰基甲基)三甲基磷(2.48 g, 10.2 mmol, 根据F. Zaragoza等人, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2518-2521制备)于丙腈(8.0 mL)中的搅拌溶液中缓慢添加二异丙基乙胺(2.2 mL, 12.6 mmol)。将混合物在97°C下搅拌24小时, 然后添加水(0.40 mL, 22.2 mmol)。将混合物在97°C下再搅拌15小时, 然后添加水(25 mL)及浓盐酸(2.0 mL)。用乙酸乙酯(3  $\times$  30 mL)萃取混合物。用无水硫酸钠干燥合并的有机层并过滤。

在真空中浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/己烷, 1/5)纯化残余物, 获得呈无色油状的1-(2-氰基乙基)-2-((6-(2-氰基乙基)苯基)硫基)苯(0.25 g), 产率为43%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.23 (m, 4H), 7.20 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 2.0$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 2.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 133.6, 132.1, 130.3, 128.7, 128.2, 118.9, 29.9, 18.1; MS (ES+)  $m/z$  293.3 (M+1)。

### 制备17

#### 1-(3-氰基丙基)-2-((6-(3-氰基丙基)苯基)硫基)苯的制备

将锰与铬(III)氯化物的混合物用氩冲洗20分钟, 然后添加四氢呋喃(10 mL)、4-叔丁基吡啶(1.0 mL, 6.8 mmol)及水(3.8  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时, 然后添加丙烯腈(0.45 mL, 6.80 mmol)及双(2-(溴甲基)苯基)硫烷(0.25 g, 0.68 mmol)。在环境温度下搅拌该混合物16小时并添加饱和氯化铵溶液(25 mL)。用乙酸乙酯(3  $\times$  30 mL)萃取混合物。用无水硫酸钠干燥合并的有机层并过滤。在真空中浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/己烷, 1/5)纯化残余物, 获得呈无色油状的1-(3-氰基丙基)-2-((6-(3-氰基丙基)苯基)硫基)苯(0.16 g), 产率为75%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.10 (m, 6H), 7.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.05-1.92 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.5, 134.2, 132.1, 130.1, 127.8, 127.7, 119.5, 32.9, 26.0, 16.8; MS (ES+)  $m/z$  321.3 (M+1)。

### 制备18

#### 二邻甲苯基甲酮的制备

##### A. 二邻甲苯基甲亚胺的制备

于0°C下在15分钟内向2-甲基苄腈(13.50 mL, 115.00 mmol)的无水四氢呋喃(100 mL)溶液中逐滴添加2-甲基苯基溴化镁(55.2 mL, 166.0 mmol)。将所得溶液在回流下在氮气氛下加热16小时, 然后倾倒入冰(50 g)上。用乙酸乙酯(3  $\times$  20 mL)萃取混合物并用盐水(30 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过用己烷中0至20%乙酸乙酯的梯度洗脱的快速层析纯化残余物, 获得呈透明油状

的二邻甲苯基甲亚胺(23.10 g), 产率为97%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (br s, 1H), 7.32-7.15 (m, 8H), 2.26 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  180.6, 131.1, 129.3, 125.9, 20.5; MS (ES+)  $m/z$  210.3 (M+1)。

#### B. 二邻甲苯基甲酮的制备

将二邻甲苯基甲亚胺(19.2 g, 91.8 mmol)于1-丙醇(120 mL)及6 N 盐酸(80 mL)中的混合物在环境温度下搅拌16 h并用1 M氢氧化钠溶液中和。用二氯甲烷( $3 \times 30$  mL)萃取混合物并用盐水(30 mL)洗涤合并的有机层, 用无水碳酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过以己烷中0至20%乙酸乙酯的梯度洗脱的快速层析纯化残余物, 获得呈米色固体状的二邻甲苯基甲酮(15.70 g), 产率为82%: mp 66-67°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.17 (m, 8H), 2.44 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 200.8, 139.0, 138.1, 131.4, 131.1, 130.3, 125.4, 20.7。

#### 制备18.1

##### (4-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮的制备

根据如制备18中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4-氟-2-甲基苯基溴化镁代替2-甲基苯基溴化镁与2-甲基苄腈反应, 然后在酸性条件下水解, 获得呈透明油状的(4-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮, 产率为68% (经两步骤):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.15 (m, 5H), 6.96 (dd,  $J = 9.7, 2.4$  Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.4, 167.7, 162.4, 142.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.9$  Hz), 139.1, 137.9, 135.0, 133.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.3$  Hz), 131.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz), 129.9, 125.5, 118.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 112.4, (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 21.0, 20.5。

#### 制备18.2

##### (5-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮的制备

根据如制备18中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用5-氟-2-甲基苯基溴化镁代替2-甲基苯基溴化镁与2-甲基苄腈反应, 然后在酸性条件下水解, 获得呈黄色油状的(5-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮, 产率为91% (经两步骤):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.38 (m,

1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.3, 162.1, 158.8, 140.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 5.6$  Hz), 138.6, 137.9, 133.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.5$  Hz), 132.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.2$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.2$  Hz), 130.6, 125.6, 117.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 20.9$  Hz), 116.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.4$  Hz), 20.8, 19.8。

### 制备19

#### (5-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮的制备

向5-氯-2-甲基苯基硼酸(3.00 g, 17.60 mmol)、碳酸铯(11.50 g, 35.20 mmol)、四(三苯基磷)钨(0) (1.02 g, 0.85 mmol)于无水甲苯(60 mL)中的混合物中添加邻甲苯甲酰氯(4.60 mL, 35.20 mmol)。将反应混合物在80°C下加热16小时, 冷却至环境温度, 并经由硅藻土垫过滤。将垫用乙酸乙酯(50 mL)洗涤并在真空中浓缩滤液。通过用己烷中0至20%乙酸乙酯的梯度洗脱的快速层析纯化残余物, 获得呈无色油状的(5-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮(3.20 g), 产率为75%。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.2, 140.7, 138.7, 137.8, 136.2, 132.7, 131.7, 131.7, 131.3, 130.8, 130.7, 129.5, 125.6, 20.9, 20.0。

### 制备19.1

#### (4-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮的制备

根据如制备19中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-甲基苯基硼酸代替5-氯-2-甲基苯基硼酸与4-氯-2-甲基苯甲酰氯反应, 获得呈透明油状的(4-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮, 产率为75%: $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.35 (m, 1H), 7.28-7.71 (m, 6H), 2.41 (s, 6H)。

### 制备20

#### 双(2-(溴甲基)苯基)甲酮的制备

将二邻甲苯基甲酮(1.00 g, 4.80 mmol)、*N*-溴代丁二酰亚胺(1.69 g, 9.60 mmol)及过氧化苯甲酰(0.005 g)于四氯化碳(60 mL)中的悬浮液在回流下在氮气氛围下加热3小时。将反应混合物冷却至环境温度并过滤。在真空中浓缩滤液。通过用己烷中0至20%乙酸乙酯的梯度洗脱的快速层析纯化残余物, 获得呈无色固体状的双(2-(溴甲基)苯基)甲酮(0.33

g), 产率为20%: mp 113-114°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.27 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H), 6.96-6.83 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.4, 167.7, 162.4, 142.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.9$  Hz), 139.1, 137.9, 135.0, 133.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.3$  Hz), 131.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz), 129.9, 125.5, 118.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 112.4, (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 21.0, 20.5.

### 制备20.1

#### (2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮的制备

根据如制备20中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(4-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮代替二邻甲苯基甲酮与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈白色固体状的(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮, 产率为17%: mp 98-99°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.45 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 4H), 7.02-6.94 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.82 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.8, 165.9, 142.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz), 138.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 134.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.2$  Hz), 131.8, 131.4, 131.1, 128.1, 118.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz), 115.0, (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz), 30.7, 30.0.

### 制备20.2

#### (2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮的制备

根据如制备20中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(5-氟-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮代替二邻甲苯基甲酮与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈透明油状的(2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮, 产率为10%: mp 118-119°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.50 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.79 (s, 2H).

### 制备20.3

#### (2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮的制备

根据如制备20中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(5-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮代替二邻甲苯基甲酮与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈透无色固体状的(2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮, 产率为35%: mp 152-153°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.26

(m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

#### 制备20.4

##### (2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮的制备

根据如制备20中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(4-氯-2-甲基苯基)(邻甲苯基)甲酮代替二邻甲苯基甲酮与*N*-溴代丁二酰亚胺反应, 获得呈无色固体状的(2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮, 产率为20%: mp 152-153°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.77 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.4, 139.8, 138.8, 137.0, 136.8, 134.1, 132.7, 132.4, 131.8, 131.7, 131.6, 130.9, 128.3, 30.6, 29.6。

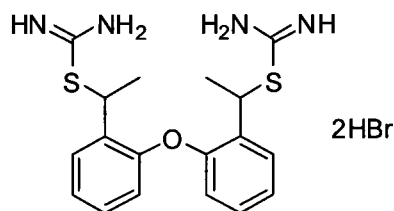
#### 制备21

##### 2-(2-((6-氰基甲基苯基)硫基)苯基)乙腈的制备

在环境温度下向1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯(3.55 g, 14.40 mmol)于氯仿(50 mL)中的搅拌溶液中一次性添加亚硫酸氯(10.50 g, 144.00 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌5小时并在真空中浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(150 mL)中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层并过滤。在真空中浓缩滤液。将残余物溶于乙醇(30 mL)中。在环境温度下在搅拌下将氰化钠(2.10 g, 43.20 mmol)的水(5 mL)溶液添加至乙醇溶液中。将混合物回流16小时并在真空中浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(150 mL)中并用水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层并过滤。在真空中浓缩滤液。通过用乙酸乙酯/己烷(1/5)洗脱的柱层析纯化残余物, 获得呈无色油状的2-(2-((6-氰基甲基苯基)硫基)苯基)乙腈(2.1 g), 产率为54%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.46 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 6H), 4.77 (s, 4H)。

#### 实施例1

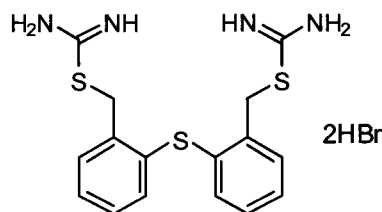
##### 2-(1-{2-[2-(1-脒基硫基乙基)苯氧基]苯基}乙基)异硫脲二氢溴酸盐的合成



向硫脲(0.17 g, 0.22 mmol)于水中的搅拌悬浮液中添加48%氢溴酸水溶液。搅拌该混合物10 min, 然后一次性添加1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯(0.26 g, 0.10 mmol)。将该混合物在80°C下搅拌3 h并冷却至环境温度。向混合物中添加乙醚(2.0 mL)。通过过滤收集固体并将其在空气中干燥, 获得2-(1-{2-[2-(1-脒基硫基乙基)苯氧基]苄基}乙基)异硫脲二氢溴酸盐(0.19 g), 产率为54%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 4H), 9.03 (s, 4H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.44 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS (ES+)  $m/z$  358.6 (M+1)。

#### 实施例1.1

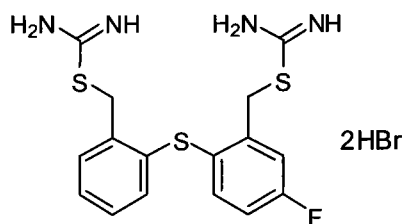
##### 2-[2-(2-脒基硫基甲基苄基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苄基)硫基)苄代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苄, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苄基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为74%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.28 (s, 4H), 9.10 (s, 4H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.65 (s, 4H); MS (ES+)  $m/z$  363.6 (M+1)。

#### 实施例1.2

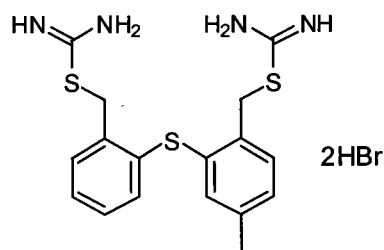
##### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苄基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐, 产率为69%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 4H), 9.06 (s, 4H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  381.1 (M+1)。

### 实施例1.3

2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

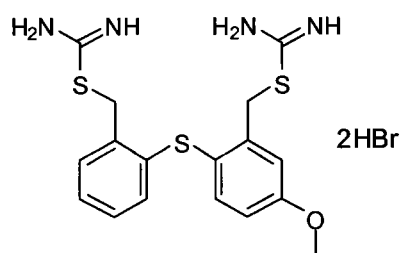


根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐, 产率为35%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.24 (br s, 4H), 9.09 (br s, 4H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J$  = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  377.1 (M+1)。

### 实施例1.4

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

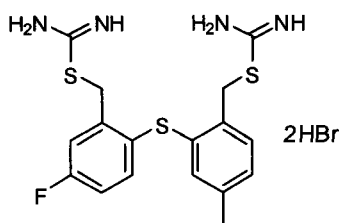




根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(2-(2-(羟甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为57%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.23 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* 393.1 (M+1)。

#### 实施例1.5

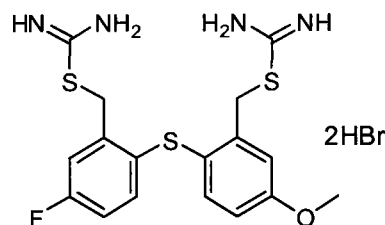
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为32%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.23 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.50 (dd, *J* = 2.6, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* 395.1 (M+1)。

#### 实施例1.6

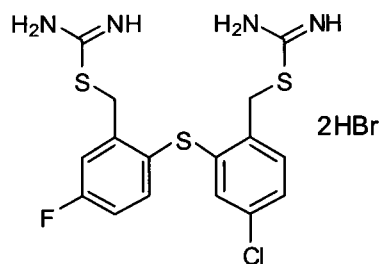
## 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)-5-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为91%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 411.1 (M+1)。

### 实施例1.7

## 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

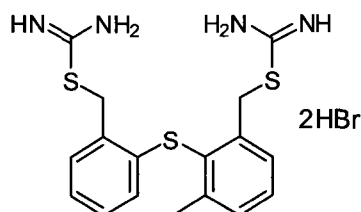


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(4-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐，产率为82%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.45-7.73 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H); MS (ES+) *m/z*

415.1 (M+1)。

### 实施例1.8

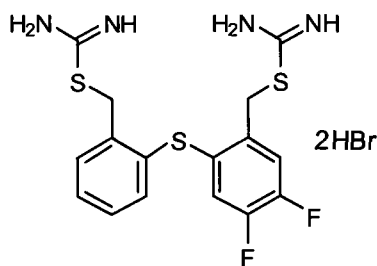
2-[2-(2-脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(2-(2-(羟甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为93%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 7.56-7.34 (m, 4H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.50-6.30 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 377.1 (M+1)。

### 实施例1.9

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

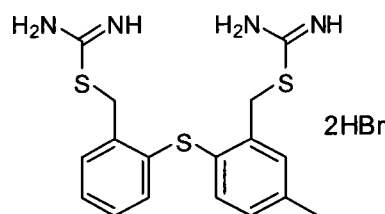


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(4,5-二氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为94%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 7.77 (dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* =

8.9, 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 10.6, 7.9$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  399.1 (M+1).

#### 实施例1.10

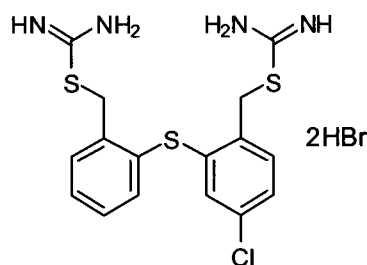
#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基硫基)苄基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为93%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 4H), 9.04 (s, 4H), 7.52 (dd,  $J = 5.9, 3.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  377.1 (M+1).

#### 实施例1.11

#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯苯基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

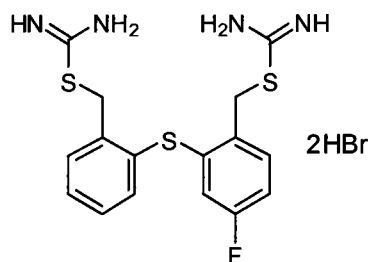


根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(4-氯-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苄基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯苯基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为53%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 7.63 (dd,  $J = 7.4, 1.6$

Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.3, 4.3, 1.7$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  397.1 (M+1)。

### 实施例1.12

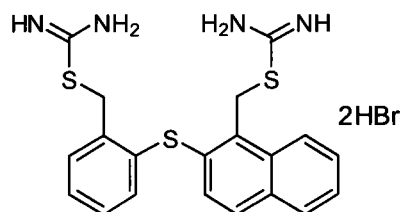
2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(4-氟-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐，产率为53%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 1.5, 7.6$  Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.66 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  381.1 (M+1)。

### 实施例1.13

2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

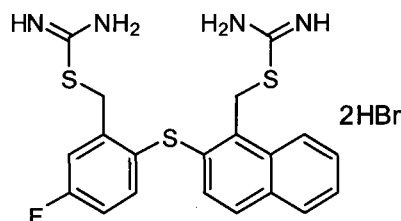


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐，产率为24%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.16 (dd,  $J = 11.7,$

5.3 Hz, 2H), 8.03 (dd,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J = 1.2, 7.7$  Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.21 (dd,  $J = 1.2, 7.7$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  413.1 (M+1)。

#### 实施例1.14

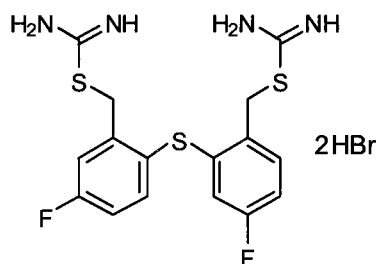
2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(1-(羟甲基)萘-2-基硫基)苄基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(1-脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为92%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (dd,  $J = 12.9, 6.6$  Hz, 2H), 7.90-8.10 (m, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 9.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.24 (dd,  $J = 8.5, 5.4$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  431.1 (M+1)。

#### 实施例1.15

2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

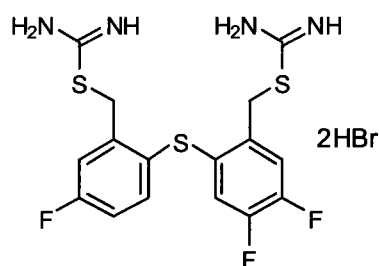


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(4-氟

-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为82%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 4H), 9.07 (s, 4H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.61 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  399.1 (M+1)。

#### 实施例1.16

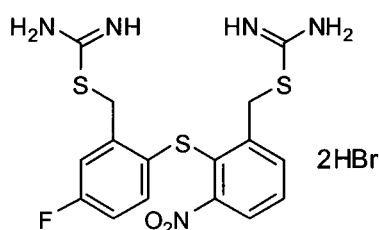
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为94%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.74 (dd,  $J = 11.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.6, 7.8$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 4H); MS (ES+)  $m/z$  417.1 (M+1)。

#### 实施例1.17

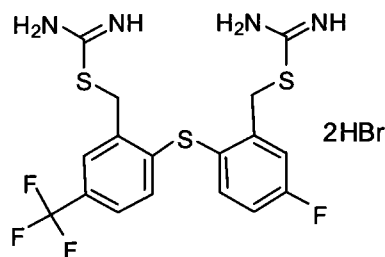
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为86%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.49-8.85 (m, 8H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.61 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 426.1 (M+1)。

#### 实施例1.18

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

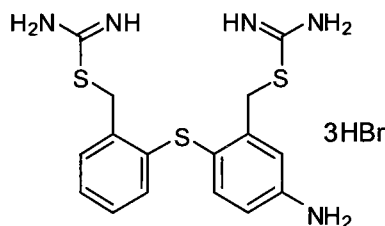


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氟-2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)-苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为88%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.42-8.92 (m, 8H), 7.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.0, 168.9, 164.7, 161.4, 143.0, 141.6, 139.3, 134.1, 129.7, 127.1, 122.4, 119.0, 118.7, 118.1, 117.9, 33.7, 33.3; <sup>19</sup>F NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -60.9, -109.7; MS (ES+) *m/z* 449.1 (M+1)。

#### 实施例1.19

2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氨基苄基]-异硫脲三氢溴酸盐的合成

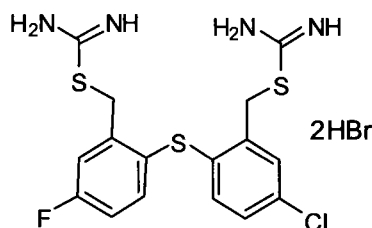




根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氨基-2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氨基苄基]-异硫脲三氢溴酸盐，产率为97%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.45-8.81 (m, 8H), 8.92 (s, 1H), 7.60-7.41 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.98-6.81 (m, 2H), 4.70-4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  378.1 (M+1)。

#### 实施例1.20

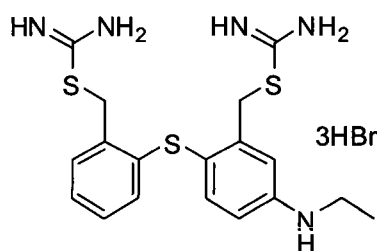
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为88%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J = 10.0$  Hz, 4H), 9.07 (d,  $J = 10.0$  Hz, 4H), 7.66 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 6.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.57 (s, 2H); MS (ES+)  $m/z$  415.1 (M+1)。

#### 实施例1.21

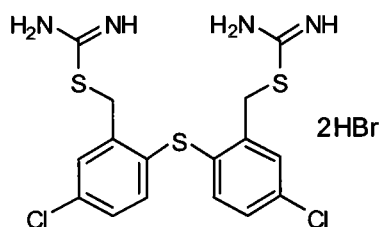
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基氨基苄基]异硫脲三氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(2-{{4-(乙基氨基)-2-(羟甲基)苯基}硫基}苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基氨基苄基]异硫脲三氢溴酸盐，产率为90%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.35-8.83 (m, 8H), 7.50-7.09 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.77-6.64 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 406.1 (M+1)。

### 实施例1.22

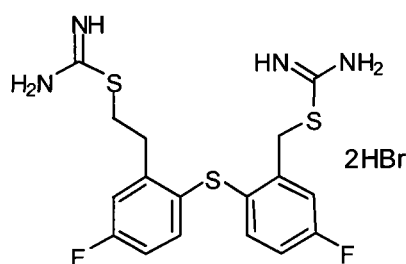
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苄基硫基)-5-氯苄基]异硫脲二氢溴酸盐的  
合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用5-氯-1-(羟甲基)-2-((4-氯-6-(羟甲基)苯基)硫基)苯代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为93%：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H); MS (ES+) *m/z* 431.1 (M+1), 433.1 (M+1)。

### 实施例1.23

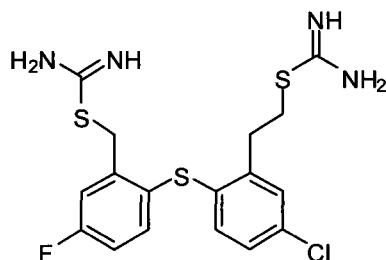
2-[2-(2-脒基巯基乙基-4-氟苄基巯基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的  
合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(5-氟-2-{[4-氟-2-(羟甲基)苯基]硫基}苯基)乙醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为81%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.45-8.75 (m, 8H), 7.49 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.24-7.03 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 3.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); MS (ES+)  $m/z$  413.1 ( $\text{M}+1$ ).

#### 实施例1.24

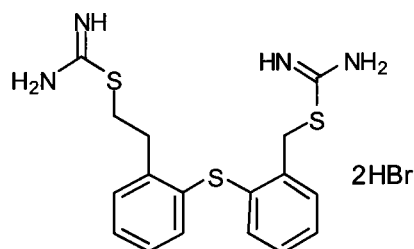
2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(5-氯-2-(4-氟-2-(羟甲基)苯基硫基)苯基)乙醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为74%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.36-8.85 (m, 8H), 7.64-7.42 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 3H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.7, 169.0, 140.9, 139.4, 136.7, 134.0, 132.7, 132.6, 130.4, 129.6, 129.6, 128.6, 33.6, 32.1, 30.4 MS (ES+)  $m/z$  429.1 ( $\text{M}+1$ ), 431.1 ( $\text{M}+1$ ).

## 实施例1.25

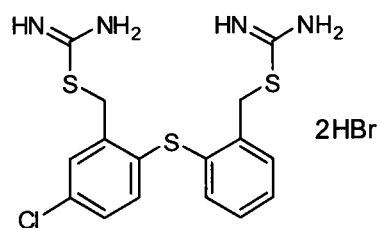
## 2-[2-(2-脒基硫基乙基苯基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苄基)乙醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基乙基苯基硫基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为97%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50-7.80 (m, 8H), 7.63-7.49 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.9, 169.4, 140.1, 135.6, 134.9, 133.6, 133.0, 132.2, 131.5, 131.0, 130.2, 128.8, 128.5, 33.9, 32.3, 30.9; MS (ES+)  $m/z$  377.1 (M+1)。

## 实施例1.26

## 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

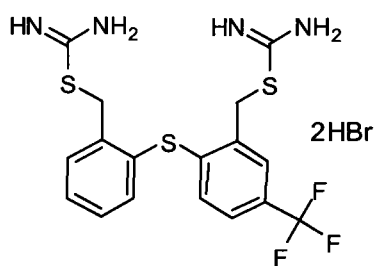


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(5-氯-2-(2-(2-(羟甲基)苯基硫基)苄基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为94%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.48-8.93 (m, 8H), 7.72 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.3, 169.0, 137.5, 136.1, 134.7, 134.3, 134.2, 133.9, 132.9, 131.7, 130.9, 130.5, 130.1, 129.4, 33.9, 33.5; MS (ES+)  $m/z$  399.1 (M+1)。

#### 实施例1.27

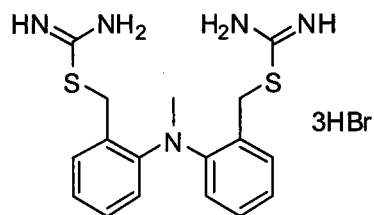
2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用(2-(2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为94%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.35-9.06 (m, 8 H), 7.95 (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 5 H), 6.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.2, 169.0, 142.9, 138.1, 136.3, 134.6, 132.0, 132.0, 131.8, 130.8, 130.3, 127.7, 126.6, 33.9, 33.3; MS (ES+)  $m/z$  431.1 (M+1)。

#### 实施例1.28

2,2'-(甲基氮烷二基)双(2,1-亚苯基)双-(亚甲基)二异硫脲(dicarbamimidothioate)三氢溴酸盐的合成

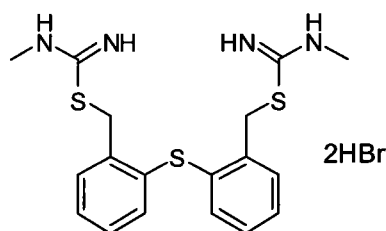


根据如实施例1中所述的程序，且进行非关键的改变，使用1-(羟甲基)-2-((6-羟甲基苯基)(甲基)氨基)苯代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基

基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2,2'-(甲基氮烷二基)双(2,1-亚苯基)双(亚甲基)二异硫脲三氢溴酸盐, 产率为75%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.40-8.67 (m, 8H), 7.52-6.76 (m, 8H), 5.74 (s, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.16 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  360.2 (M+1)。

#### 实施例1.29

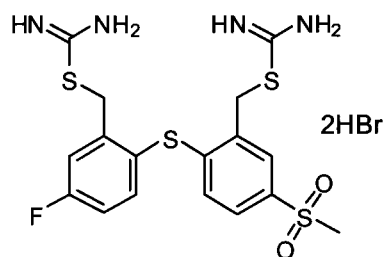
2-[2-(2-甲基脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-甲基异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(羟甲基)-2-((6-(羟甲基)苯基)硫基)苯代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯并使用甲基硫脲代替硫脲, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-甲基脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-甲基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为97%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.74 (q,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 9.48 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.67 (s, 4H), 2.87 (d,  $J = 5.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.9, 136.0, 135.1, 133.2, 131.5, 130.3, 128.9, 34.5, 31.2; MS (ES+)  $m/z$  391.1 (M+1)。

#### 实施例1.30

2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺酰基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

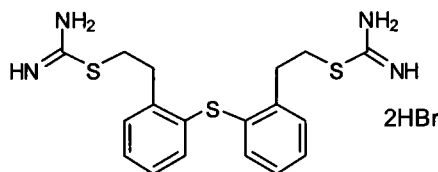


根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(5-氟

-2-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基硫基)-苯基)甲醇代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺酰基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为75%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.36 (s, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.18 (s, 2H), 9.08 (s, 2H), 8.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 9.5, 2.9$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.5, 5.7$  Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.0, 163.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 249.6$  Hz), 144.6, 142.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.6$  Hz), 139.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.2$  Hz), 139.0, 133.8, 129.3, 128.2, 126.7, 126.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz), 119.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$  Hz), 118.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 44.1, 33.8, 33.4; MS (ES+)  $m/z$  459.1 (M+1).

### 实施例1.31

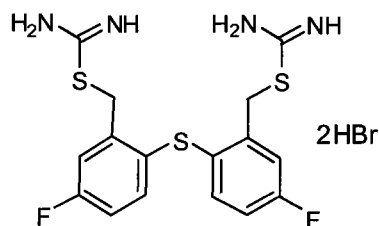
#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例1中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(2-羟乙基)-2-((6-(2-羟乙基)苯基)硫基)苯代替1-(1-羟乙基)-2-(6-(1-羟乙基)苯氧基)苯, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐, 产率为79%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.13 (br s, 4H), 9.00 (br s, 4H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.99 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.9, 139.5, 134.2, 132.2, 130.9, 128.7, 128.4, 32.3, 30.9; MS (ES+)  $m/z$  391.1 (M+1).

### 实施例2

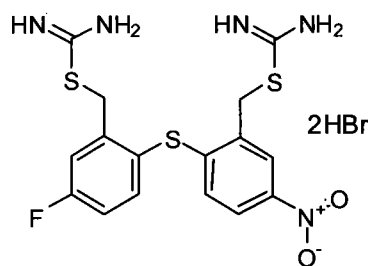
#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成



将硫脲(0.42 g, 5.54 mmol)添加至双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷(1.13 g, 2.77 mmol)于乙醇(35.0 mL)中的搅拌溶液中。将混合物在80°C下搅拌16 h并蒸发至干。将白色残余物自乙醇/乙腈(1/5)结晶, 获得2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐(0.91 g), 产率为82%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (br s, 4H), 9.08 (br s, 4H), 7.50 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.16 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 2H), 4.60 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.1, 161.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246.9$  Hz), 138.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 135.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.6$  Hz), 130.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 118.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$  Hz), 117.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.8$  Hz), 33.7; MS (ES+)  $m/z$  399.1 (M+1)。

#### 实施例2.1

#### 2-[[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成



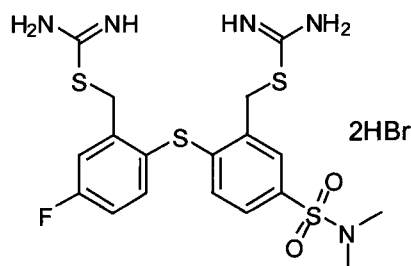
根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐(0.56 g), 产率为90%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.52-8.99 (m, 8H), 8.43 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR



(75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.9, 163.5 (d,  $J_{C-F}$  = 250.7 Hz), 147.2, 145.7, 142.3 (d,  $J_{C-F}$  = 8.7 Hz), 140.2 (d,  $J_{C-F}$  = 9.6 Hz), 133.7, 128.8, 126.0 (d,  $J_{C-F}$  = 3.1 Hz), 125.5, 124.5, 119.2 (d,  $J_{C-F}$  = 22.9 Hz), 118.2 (d,  $J_{C-F}$  = 21.8 Hz, 1C), 33.8, 33.1; MS (ES+)  $m/z$  426.1 (M+1).

### 实施例2.2

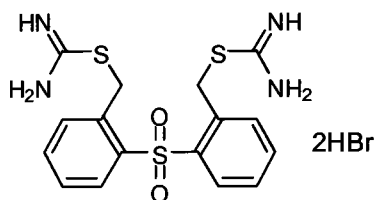
2-({2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}硫基)-5-氟苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-({2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}硫基)-5-氟苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为97%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.32 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 9.14 (br s, 2H), 9.05 (br s, 2H), 7.90 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.56 (s, 6 H); MS (ES+)  $m/z$  488.1 (M+1).

### 实施例2.3

2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基磺酰基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐的合成

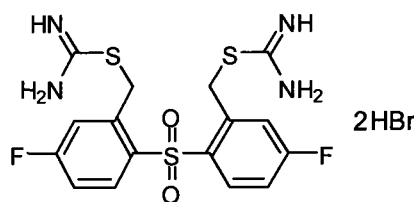


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2,2'-磺酰基双((溴甲基)苯)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基磺酰基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐,

产率为49%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.15 (br s, 4H), 9.02 (br s, 4H), 8.07 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 2H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 4H), 4.62 (s, 4H); MS (ES+)  $m/z$  395.1 (M+1)。

#### 实施例2.4

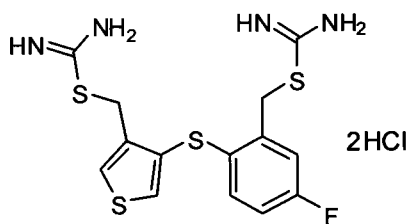
2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基磺酰基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用4,4'-磺酰基双(3-(溴甲基)-1-氟苯)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基磺酰基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为92%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.13 (br s, 4H), 9.02 (br s, 4H), 8.19 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 4.56 (s, 4H). MS (ES+)  $m/z$  431.1 (M+1)。

#### 实施例2.5

(4-{[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐的合成

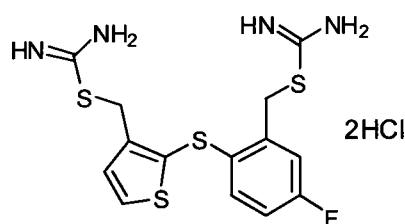


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的(4-{[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐, 产率为98%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53-9.14 (m, 8H), 7.83 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 1H),

6.99 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.37 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.6, 169.4, 161.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245.2$  Hz), 136.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 135.8, 133.3, 132.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.5$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.0$  Hz), 128.4, 127.9, 118.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 117.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 33.4, 28.8; MS (ES+)  $m/z$  367.1 (M+1)。

### 实施例2.6

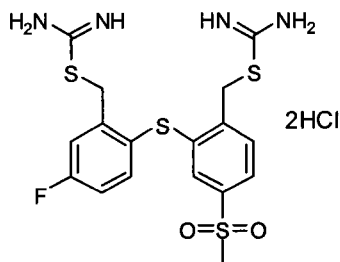
(2-{[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的(2-{[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐，产率为94%： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70-9.25 (m, 8H), 7.82 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.5, 169.2, 161.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245.8$  Hz), 146.0, 141.2, 136.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 132.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 132.6, 132.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 130.2, 128.9, 118.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 117.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.0$  Hz), 33.2, 28.8; MS (ES+)  $m/z$  387.1 (M+1)。

### 实施例2.7

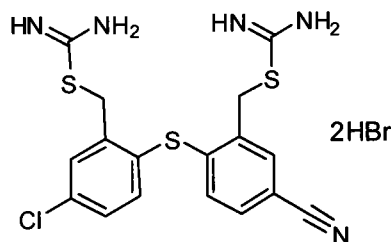
2-{[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺酰基)苄基异硫脲二盐酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲基磺酰基)苯基)硫烷代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-{[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺酰基)苄基异硫脲二盐酸盐, 产率为92%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50 (br s, 2H), 9.40 (br s, 2H), 9.36 (br s, 2H), 9.28 (br s, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.1, 162.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248.2$  Hz), 141.9, 140.8, 140.7, 138.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.7$  Hz), 139.8, 138.5, 132.2, 128.1, 126.2, 118.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 117.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz), 43.8, 33.6, 33.2; MS (ES+)  $m/z$  459.1 (M+1)。

### 实施例2.8

2-{[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯基]硫基}-5-氰基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

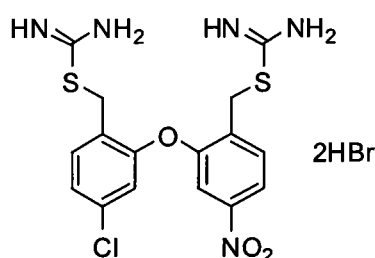


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氯苯基硫基)苄腈代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-{[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯基]硫基}-5-氰基苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为94%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.41-8.93 (m, 8H), 7.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.80

(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.54 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.8, 143.9, 140.8, 138.4, 135.4, 134.6, 134.2, 133.2, 131.6, 130.7, 130.3, 130.1, 118.5, 109.5, 33.5, 33.1; MS (ES+)  $m/z$  423.1 (M+1)。

### 实施例2.9

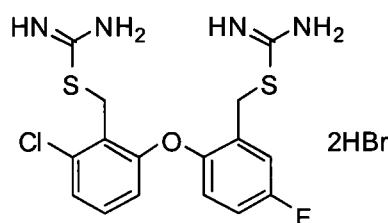
#### 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯代替双(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为65%: mp  $>220^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.11 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  168.8, 168.7, 153.6, 152.7, 147.5, 134.2, 131.1, 130.7, 130.5, 124.0, 123.2, 117.8, 117.3, 110.4, 28.3, 28.2; MS (ES+)  $m/z$  426.2 (M+1)及428.1 (M+1)。

### 实施例2.10

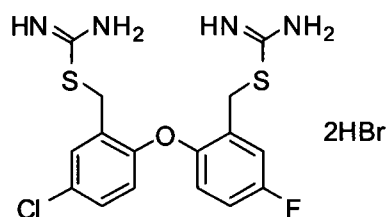
#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为90%: mp 204-206°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42-7.24 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J = 9.1, 4.6$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.53 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  169.5, 168.9, 159.3, 156.0, 148.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 134.1, 129.3, 126.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 123.2, 120.9, 119.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.7$  Hz), 116.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 115.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 114.1, 28.6, 26.7; MS (ES+)  $m/z$  399.2 (M+1) 401.2 (M+1)。

#### 实施例2.11

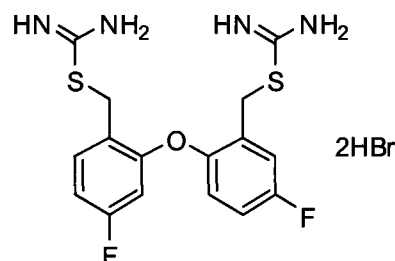
#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐, 产率为90%: mp > 230°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.17 (td,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  169.0, 168.9, 159.1, 155.9, 152.5, 148.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz), 129.2, 128.6, 127.1, 126.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 125.1, 119.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.6$  Hz), 117.1, 116.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 115.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 28.5 (m, 2C); MS (ES+)  $m/z$  399.2 (M+1)及 401.2 (M+1)。

#### 实施例2.12

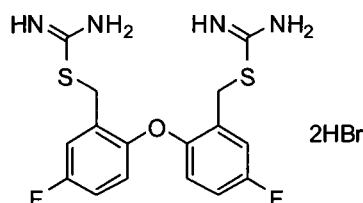
## 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为87%：mp > 240°C；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.57 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.6, 169.3, 164.6, 161.3, 160.3, 157.1, 156.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 10.1 Hz), 150.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.6 Hz), 133.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.8 Hz), 129.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.3 Hz), 121.6, 118.20 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.7 Hz), 117.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.25 Hz), 110.95 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 105.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 25.8 Hz), 29.89；MS (ES+) *m/z* 383.4 (M+1)。

### 实施例2.13

## 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

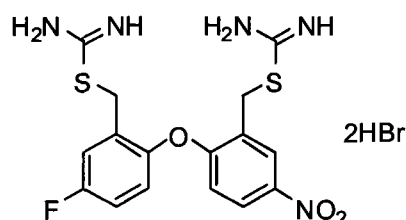


根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用4,4'-氧基双(3-(溴甲基)-1-氟苯)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二

氢溴酸盐，产率为84%：mp > 230°C； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.28-8.96 (m, 8H), 7.46 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 9.1, 4.7$  Hz, 2H), 4.52 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.3, 156.6, 151.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.3$  Hz), 128.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 120.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 118.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.0$  Hz), 117.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 29.95; MS (ES+)  $m/z$  383.4 (M+1)。

#### 实施例2.14

#### 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

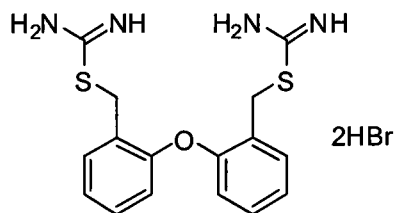


根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐，产率为88%：mp > 220°C； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  171.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.6$  Hz), 162.9, 162.0, 159.6, 150.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 144.4, 130.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 127.7, 127.2, 126.8, 124.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.9$  Hz), 119.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 118.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 171.1, 31.4, 31.3; MS (ES+)  $m/z$  410.2 (M+1)。

#### 实施例2.15

#### 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯氧基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐的合成

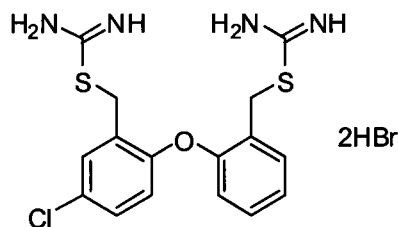




根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2,2'-氧基双((溴甲基)苯)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-(2-脒基硫基甲基-苯氧基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐，产率为39%：mp > 220°C；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 4H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 172.4, 156.2, 132.6, 131.7, 126.1, 125.6, 119.5, 31.8；MS (ES+) *m/z* 347.2 (M+1)。

#### 实施例2.16

2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-4-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

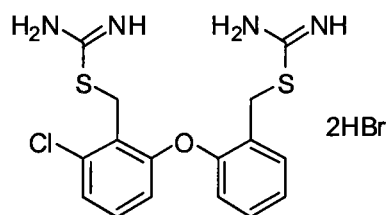


根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-4-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐，产率为88%：mp > 220°C；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.62-7.53 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 4H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 172.3, 172.0, 155.9, 155.2, 132.8, 132.1, 131.9, 131.5, 130.1, 128.3, 126.4, 126.0, 120.7, 119.9, 31.8, 31.4；MS (ES+) *m/z* 381.2 (M+1)。

#### 实施例2.17

2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-3-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴

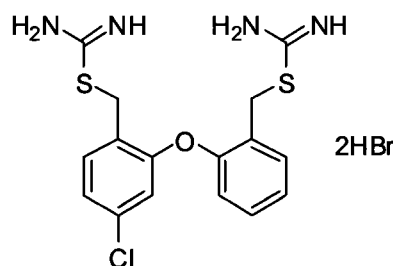
## 酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-3-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为93%: mp 150-152°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.46-7.22 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.5, 172.2, 157.7, 155.7, 137.0, 132.9, 132.2, 131.9, 126.5, 126.3, 126.2, 124.2, 120.2, 117.6, 31.8, 29.6; MS (ES+)  $m/z$  381.2 (M+1)。

## 实施例2.18

## 2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

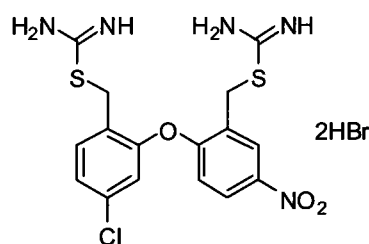


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-({[氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为74%: mp > 220°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.63-7.53 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  172.3, 172.2, 157.2, 155.4, 136.8, 133.7, 132.9, 132.0, 126.7, 126.5, 125.4, 124.9, 120.3, 119.0, 31.7, 31.4; MS (ES+)  $m/z$  381.2 (M+1)。

### 实施例2.19

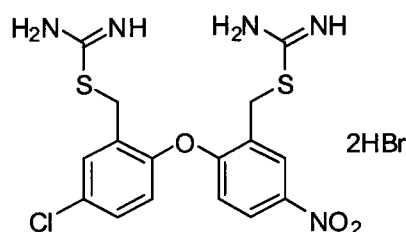
#### 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-5-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-5-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐，产率为84%: mp > 220°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  171.7, 161.2, 155.1, 144.9, 137.1, 134.1, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 126.6, 121.8, 118.1, 31.4, 31.2; MS (ES+)  $m/z$  426.2 (M+1), 428.2 (M+1)。

### 实施例2.20

#### 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-4-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

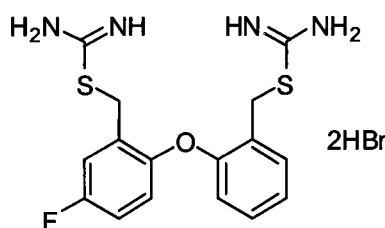


根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2-(溴

甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-硝基苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为91%: mp > 220°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 9.0$ , 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.7$ , 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.55 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171.7, 171.6, 161.5, 153.1, 144.7, 132.6, 132.2, 132.0, 129.9, 127.8, 127.3, 123.3, 117.9, 31.4, 31.3; MS (ES+)  $m/z$  426.2 (M+1), 428.2 (M+1)。

#### 实施例2.21

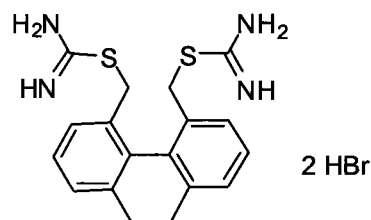
2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氟苯代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐, 产率为87%: mp > 220°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.40-8.90 (br s, 8H), 7.57 (dd,  $J = 7.5$ , 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 9.0$ , 3.0 Hz, 1H), 7.42-7.15 (m, 3H), 6.90 (dd,  $J = 9.0$ , 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.6, 169.3, 159.8, 156.7, 155.2, 150.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 12.7$  Hz), 131.7, 130.7, 128.4 ( $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 125.6, 124.4, 120.6 ( $J_{\text{C-F}} = 8.6$  Hz), 117.9, 117.2 ( $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 30.3, 29.9; MS (ES+)  $m/z$  365.3 (M+1)。

#### 实施例2.22

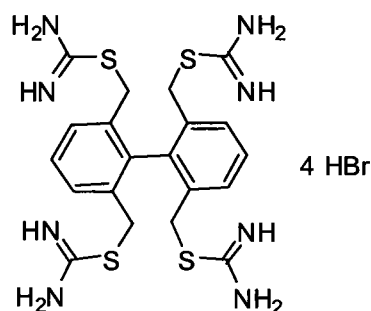
(6,6'-二甲基联苯-2,2'-二基)双(亚甲基)二异硫脲二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2,2'-双(溴甲基)-6,6'-二甲基联苯(根据Mislow等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86(9):1710-1733制备)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈无色固体状的(6,6'-二甲基联苯-2,2'-二基)双(亚甲基)二异硫脲二氢溴酸盐，产率为93%: mp 146-150°C (己烷);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (br s, 4H), 8.98 (br s, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 4.16 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 3.88 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.90 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.1, 137.7, 136.8, 131.6, 130.5, 128.5, 128.2, 33.5, 20.0; MS (ES+)  $m/z$  359.2 (M+1)。

#### 实施例2.23

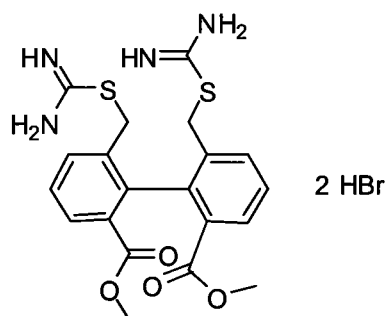
联苯-2,2'-6,6'-四基四(亚甲基)四异硫脲四氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序，且进行非关键的改变，使用2,2',6,6'-四(溴甲基)联苯(根据Mislow等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86(9):1710-1733制备)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，获得呈精细无色粉末状的联苯-2,2'-6,6'-四基四(亚甲基)四异硫脲四氢溴酸盐，产率为53%: mp 233-235°C (乙醇/乙腈);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (br s, 16H), 7.69-7.55 (m, 6H), 4.06 (s, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.9, 135.9, 133.5, 130.6, 129.9, 33.4; MS (ES+)  $m/z$  507.2 (M+1)。

#### 实施例2.24

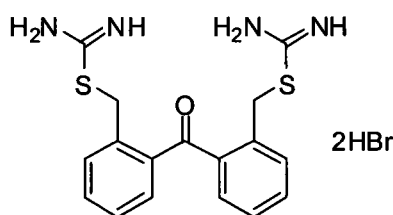
## 6,6'-双(脒基硫基甲基)联苯-2,2'-二甲酸二甲酯二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用6,6'-双(溴甲基)联苯-2,2'-二甲酸酯(根据Mislow等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86(9):1710-1733制备)代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的6,6'-双(脒基硫基甲基)联苯-2,2'-二甲酸二甲酯二氢溴酸盐, 产率为93%: mp 222-225°C (乙醇/叔丁基甲基醚);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (br s, 8H), 8.00 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 2H), 7.86 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 2H), 7.61 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 3.52 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.1, 165.8, 139.4, 134.5, 132.6, 130.2, 129.9, 128.6, 51.9, 33.2; MS (ES+)  $m/z$  447.2 (M+1)。

## 实施例2.25

## 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)苯二氢溴酸盐的合成

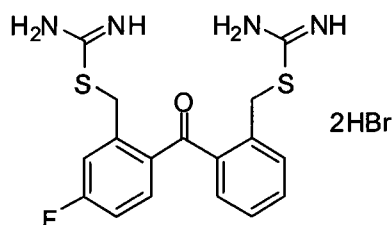


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用双(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)苯二氢溴酸盐, 产率为40%: mp 239-240°C (分解);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (br s, 4H), 9.04 (br s, 4H), 7.63 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.68 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  199.1, 169.5,

137.5, 135.9, 133.1, 132.3, 131.9, 128.7, 32; MS (ES+)  $m/z$  359.2 (M+1)。

### 实施例2.26

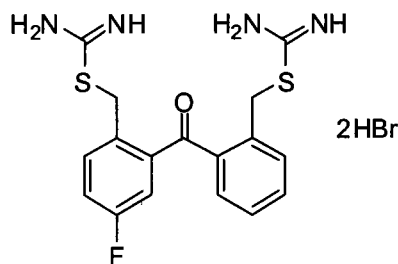
2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氟苯二氢溴酸盐的合成



根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氟苯二氢溴酸盐, 产率为37%: mp > 250°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.35-9.85 (m, 8H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 4.66 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.9, 169.5, 169.3, 139.9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 8.5 Hz), 137.5, 135.8, 135.5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 9.5 Hz), 133.9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.0 Hz), 133.0, 132.1, 131.8, 128.7, 119.0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 23.1 Hz), 115.5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.4 Hz), 32.8, 32.5; MS (ES+)  $m/z$  377.2 (M+1)。

### 实施例2.27

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氟苯二氢溴酸盐的合成

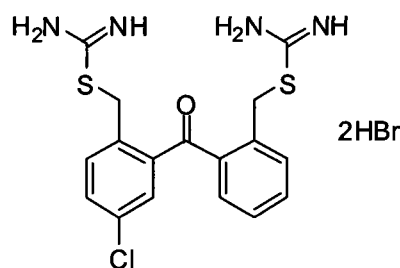


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲

基)-4-氟苯二氢溴酸盐, 产率为58%: mp > 250°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31-8.91 (m, 8H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.7, 169.4, 169.3, 164.1, 161.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248.0$  Hz), 139.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 6.2$  Hz), 136.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz), 134.2, 134.1, 133.5, 132.7, 131.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz), 128.8, 119.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz), 118.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 33.0, 32.1; MS (ES+)  $m/z$  377.2 (M+1)。

### 实施例2.28

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯二氢溴酸盐的合成

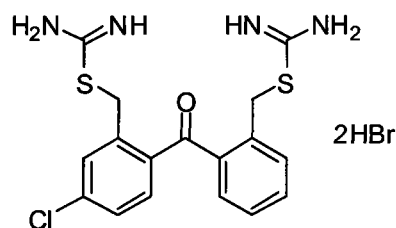


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替双(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯二氢溴酸盐, 产率为68%: mp > 250°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.36-9.04 (m, 8H), 7.80-7.67 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  97.6, 169.5, 169.2, 139.5, 136.5, 136.4, 134.6, 133.6, 133.5, 133.1, 132.7, 132.6, 131.9, 131.2, 128.8, 33.0, 32.2; MS (ES+)  $m/z$  393.1 (M+1)。

### 实施例2.29

2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯二氢溴酸盐的合成

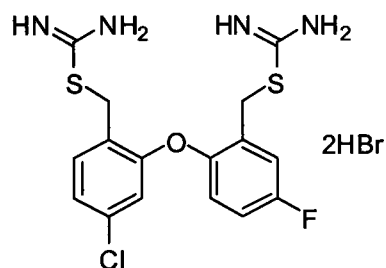




根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用(2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替双(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯二氢溴酸盐, 产率为16%: mp > 250°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24-8.92 (m, 8H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 4.62 (s, 4H); (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  198.1, 169.4, 169.2, 138.6, 137.4, 137.1, 136.1, 136.0, 134.2, 133.2, 132.3, 131.8, 131.4, 128.7, 128.6, 32.8, 32.4; MS (ES+)  $m/z$  393.2 (M+1)。

### 实施例2.30

2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氟苄基异硫脲二氢溴酸盐的合成

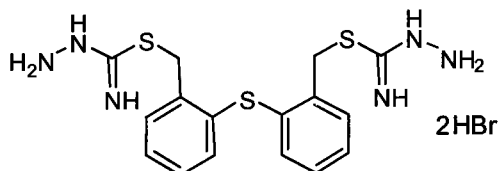


根据如实施例2中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氯苯代替双(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯二氢溴酸盐, 产率为93%: mp > 220°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  7.39-7.25 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  169.5, 168.9, 158.6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 92.5 Hz), 155.0, 148.6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 2.8 Hz), 134.1, 129.3, 126.1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 8.1 Hz), 123.2, 120.9, 119.5

(d,  $J_{\text{C-F}} = 8.7$  Hz), 116.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 115.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 114.1, 28.5, 26.6; MS (ES+)  $m/z$  399.2 (M+1), 401.2 (M+1).

### 实施例3

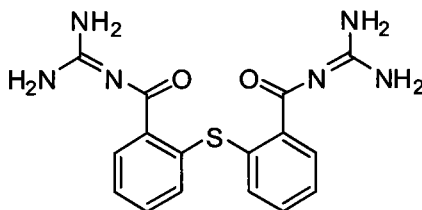
#### 2-(6-((氨基脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((氨基脒基)硫基甲基)苯二氢溴酸盐的合成



向双(2-(溴甲基)苯基)硫烷(0.74 g, 2.00 mmol)的乙醇(24 mL)溶液中添加氨基硫脲(thiosemicarbazide) (0.37 g, 4.08 mmol)。将该混合物维持在80°C下1 h并冷却至环境温度。在真空中移除乙醇。将沉淀在真空中于80°C下干燥16小时, 获得呈无色固体状的2-(6-((氨基脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((氨基脒基)硫基甲基)苯二氢溴酸盐(0.64 g), 产率为80%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (m, 10 H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.50 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.1, 136.6, 135.0, 133.1, 131.4, 130.0, 128.7, 33.7; MS (ES+)  $m/z$  393.1 (M+1)。

### 实施例4

#### 2,2'-硫基双(*N*-(二氨基亚甲基)苯甲酰胺)的合成

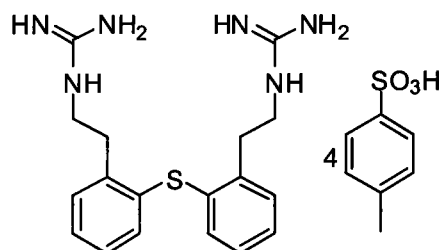


向2,2'-硫基二苯甲酸(0.55 g, 2.00 mmol)及*N*-甲基吗啉(0.48 mL, 4.4 mmol)于*N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)的冰冷溶液中添加异丁基氯甲酸酯(0.52 mL, 4.0 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。向以上混合物中添加*N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中的脒(0.59 g, 10 mmol), 其由盐酸脒(0.95 g, 10 mmol)及甲醇钠(0.54 g, 10.00 mmol)在环境温度

下制备。蒸发溶剂并通过柱层析(二氯甲烷/甲醇=4/1)纯化残余物, 获得呈无色固体状的2,2'-硫基双(*N*-(二氨基亚甲基)苯甲酰胺) (0.055 g), 产率为8%: mp > 220°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.78-7.70 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  170.1, 156.8, 136.8, 136.2, 134.9, 134.0, 130.1, 129.2; MS (ES+)  $m/z$  357.3 (M+1)。

### 实施例5

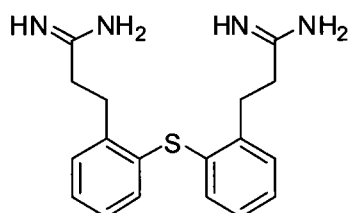
#### 1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苄基)胍(4-甲基苯磺酸酯)的合成



在环境温度下向1-(2-氨基乙基)-2-((6-(2-氨基乙基)苯基)硫基)苯二盐酸盐(0.35 g, 1.0 mmol)及1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-羧酰亚胺4-甲基苯磺酸酯(根据 A. Katritzsky 等人, *Synth. Commun.* 1995; 25(8):1173-1186制备) (0.67 g, 2.0 mmol)于*N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中的混合物中添加二异丙基乙胺(0.70 mL, 4.00 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。蒸发溶剂并通过柱层析(二氯甲烷/甲醇, 4/1)纯化残余物, 获得呈无色固体状的1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苄基)胍(4-甲基苯磺酸酯) (0.04 g), 产率为2%: mp > 200°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 8H), 7.38-7.03 (m, 16H), 3.45 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 4H), 3.04 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 4H), 2.36 (s, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158.6, 143.3, 141.9, 139.9, 135.7, 133.2, 131.7, 129.9, 129.2, 129.1, 126.9, 42.7, 34.1, 21.3; MS (ES+)  $m/z$  357.3 (M+1)。

### 实施例6

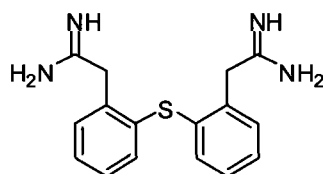
#### 2-(6-(2-胍基乙基)苯基)硫基-1-(2-胍基乙基)苯的合成



在0°C下向氯化铵(0.22 g, 4.10 mmol)于甲苯(5.0 mL)中的搅拌悬浮液中添加甲苯中的三甲基铝(2.05 mL 2.0 M溶液, 4.10 mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌2小时, 然后添加2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯(0.12 g, 0.41 mmol)。将该混合物在110°C下搅拌16小时并倾倒至氯仿与硅胶的混合物中。过滤混合物并用甲醇洗涤固体垫。将滤液在真空中干燥并将残余物溶于异丙醇与丙酮(20 mL/5 mL)的混合溶剂中。过滤混合物, 浓缩滤液并在真空中干燥, 获得呈无色固体状的2-(6-(2-脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-脒基乙基)苯(0.11 g), 产率为82%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.41 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.30 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.21 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.0, 140.7, 135.4, 133.2, 131.1, 129.3, 129.2, 34.1, 31.8; MS (ES+)  $m/z$  327.3 (M+1)。

#### 实施例6.1

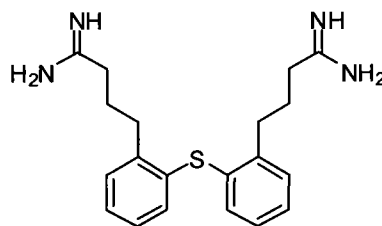
##### 2-(6-(脒基甲基)苯基)硫基-1-(脒基甲基)苯的合成



根据如实施例6中所述的程序, 且进行非关键的改变, 使用2-(6-(氰基甲基)苯基)硫基-1-(氰基甲基)苯代替2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯, 获得呈无色固体状的2-(6-(脒基甲基)苯基)硫基-1-(脒基甲基)苯, 产率为90%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53-7.32 (m, 6H), 7.18 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 4.08 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  170.9, 135.8, 134.3, 133.6, 132.5, 130.9, 130.0, 37.8; MS (ES+)  $m/z$  299.3 (M+1)。

#### 实施例6.2

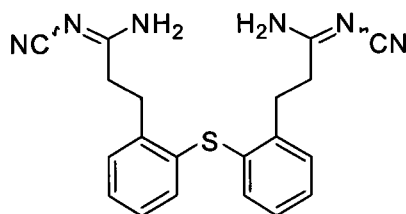
##### 2-(6-(3-脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-脒基丙基)苯的合成



根据如实施例6中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(6-(3-氰基丙基)苯基)硫基-1-(3-氰基丙基)苯代替2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯,获得呈无色固体状的2-(6-(3-脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-脒基丙基)苯,产率为67%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.27 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.16 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.10-1.96 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.8, 142.6, 135.4, 133.1, 131.2, 129.0, 128.7, 34.1, 33.3, 28.9; MS (ES+)  $m/z$  344.4 (M+1)。

#### 实施例7

##### 2-(6-(2-(氰基脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基脒基)乙基)苯的合成

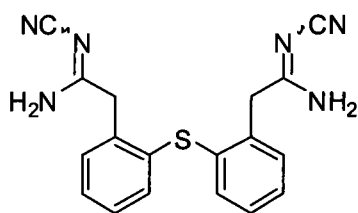


在0°C下使用干燥氯化氢气体使2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯(0.35 g, 1.20 mmol)的乙醇(10 mL)溶液饱和。将混合物在环境温度下搅拌16小时并在真空中浓缩。将残余物溶于甲醇(2 mL)中并将溶液倾倒入冷的碳酸钾溶液中。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取该混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机层并过滤。在真空中浓缩滤液。将残余物溶于甲醇(10 mL)中,然后添加氰胺(0.25 g, 6.00 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌16小时并在真空中浓缩。通过柱层析(乙酸乙酯/己烷, 2/1)纯化残余物,获得呈无色固体状的2-(6-(2-(氰基脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基脒基)乙基)苯(0.26 g),产率为57%: mp 188-190°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.25

(ddd,  $J = 7.3, 7.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.17 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 2H), 3.24-3.09 (br, 4H), 2.94-2.61 (br, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  141.6, 135.5, 133.1, 131.2, 129.0, 128.9, 36.5, 32.1; MS (ES+)  $m/z$  377.3 (M+1)。

### 实施例7.1

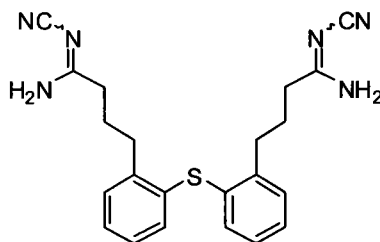
#### 2-(6-((氰基脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基脒基)甲基)苯的合成



根据如实施例7中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(6-(氰基甲基)苯基)硫基-1-(氰基甲基)苯代替2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯,获得呈无色固体状的2-(6-((氰基脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基脒基)甲基)苯,产率为9%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.40-7.30 (m, 4H), 7.26 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 2.0$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.96 (br, 4H); MS (ES+)  $m/z$  349.3 (M+1)。

### 实施例7.2

#### 2-(6-(3-(氰基脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基脒基)丙基)苯的合成

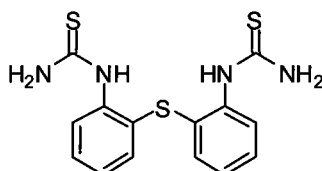


根据如实施例7中所述的程序,且进行非关键的改变,使用2-(6-(3-氰基丙基)苯基)硫基-1-(3-氰基丙基)苯代替2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯,获得呈无色固体状的2-(6-(3-(氰基脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基脒基)丙基)苯,产率为22%: mp 155-157°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.6$ , 2H), 7.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.9$  Hz,

4H), 2.65-2.34 (br, 4H), 2.00 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  143.1, 135.6, 133.1, 131.1, 128.8, 128.4, 35.5, 34.4, 28.9; MS (ES+)  $m/z$  405.3 (M+1)。

### 实施例8

#### 1,1'-(2,2'-硫基双(2,1-亚苯基))二硫脲的合成



A. 将2,2'-硫基二苯胺(0.43 g, 2.00 mmol)及苯甲酰基异硫氰酸酯(0.65 g, 4.00 mmol)于丙酮(15.0 mL)中的混合物在环境温度下搅拌1 h。收集白色沉淀并将其在空气中干燥, 获得*N,N'*-(2,2'-硫基双(2,1-亚苯基))双(氮烷二基))双(硫代亚甲基)二苯甲酰胺(1.04 g), 产率为94%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.40 (s, 2H), 11.39-11.03 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 4H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.95 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H); MS (ES+)  $m/z$  543.1 (M+1)。

B. 向*N,N'*-(2,2'-硫基双(2,1-亚苯基))双(氮烷二基))双(硫代-亚甲基)二苯甲酰胺(0.88 g, 1.61 mmol)的搅拌悬浮液中添加氢氧化钠(0.3 g)的水(15.0 mL)溶液。将该混合物在60°C下搅拌1 h并浓缩至干。通过柱层析纯化残余物, 获得呈无色固体状的1,1'-(2,2'-硫基双(2,1-亚苯基))二硫脲(0.41 g), 产率为75%:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.17-7.01 (m, 6H); MS (ES+)  $m/z$  335.1 (M+1)。

### 实施例9

与以上所述类似的方式, 利用适当取代的起始材料, 制备以下的本发明化合物:

2-(2'-脒基硫基甲基-联苯-2-基甲基)-异硫脲;

2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基)甲基]-5-氯苯氧基]-5-氟苄基异硫脲;

和

4,4-二异硫脲二苯甲酮。

### 生物学检测

用于测试本发明化合物活性的各种技术是本领域中已知的。为了能更充分地理解本文所述的本发明，阐述以下生物检定。应当理解，这些实施例仅用于说明的目的，而不应理解为以任何方式限制本发明。

#### 生物实施例1

##### DMT1活性测定(体外测定)

该实施例公开了各种体外检测，用于测试和剖析针对在内源或重组来源的细胞中稳定地表达的DMT1的测试试剂。这些测定能够使用过度表达DMT1的稳定细胞系，或表达内源DMT1的肠细胞与肠组织。还能够在表达DMT1的其它细胞类型中评估DMT1功能。具有最大相关性的为红细胞(例如K562细胞)或肝细胞(例如HepG3)。

能够以多种方式评估DMT1功能，包括监测铁荧光团(例如钙黄绿素)的荧光改变，监测经放射性标记的铁( $^{55}\text{Fe}$ 或 $^{59}\text{Fe}$ )的吸收(Picard等人，*J. Biol. Chem.*, 2000, 275(46): 35738-45和Wetli等人，*Chem. Biol.* 2006年9月; 13(9): 965-72)，或通过使用标准电生理学技术评估铁和其它金属进入细胞或组织中的流或输送(Gunshin等人，*Nature*, 1997, 388(6641): 482-8)。

这些测定的变型涉及孵育时间、细胞与组织的铁状态的改变(其可通过化学螯合剂或通过自铁缺乏动物采集而被调节)，所检测的金属阳离子与反应的pH值通常能够通过本领域技术人员已知的常规技术进行。

#### 生物学实施例2

##### 治疗铁失调的体内测定

该试验测定了本发明化合物在阻断大鼠的十二指肠中的亚铁吸收上的功效。通过喂食铁缺乏饮食3周引起血清铁与转铁蛋白饱和的显著降低，使得动物铁缺乏。由于铁缺乏的结果，十二指肠中的DMT1表达被上调。然后，以1 mg/kg给予试验动物亚铁的口服大丸剂(或“铁激发物(iron challenge)”)，而在激发后1小时造成血清铁的20倍增加。观察到当试验动物在铁激发前1小时服用化合物时，铁激发1小时后，血清铁含量的增加明显降低。本发明的化合物被证实实在30 mg/Kg至0.1 mg/Kg是有



效的。

当在上述测定中测试时,本发明的代表性化合物显示出如下文表1中所示的IC<sub>50</sub> (nM)活性含量,其中“A”是指1 nM至10 nM的IC<sub>50</sub>活性含量,“B”是指10 nM至100 nM的IC<sub>50</sub>活性含量,“C”是指100 nM至1.0 μM的IC<sub>50</sub>活性含量,并且“D”是指等于或大于1.0 μM的IC<sub>50</sub>活性含量。表1中所提供的实施例编号与本文的实施例相对应:

表1

| 实施例<br>编号 | 化合物名称                                        | IC <sub>50</sub> 活<br>性水平 |
|-----------|----------------------------------------------|---------------------------|
| 1         | 2-(1-{2-[2-(1-脒基硫基乙基)苯氧基]-苄基}乙基)-异硫脲         | D                         |
| 1.1       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苄基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐             | C                         |
| 1.2       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苄基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐         | C                         |
| 1.3       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐         | D                         |
| 1.4       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐        | D                         |
| 1.5       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-甲基苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐      | D                         |
| 1.6       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲氧基苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐     | C                         |
| 1.7       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯-苄基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐    | C                         |
| 1.8       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-6-甲基苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐         | D                         |
| 1.9       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐       | C                         |
| 1.10      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-甲基苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐         | C                         |
| 1.11      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氯苄基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐          | C                         |
| 1.12      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苄基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐         | C                         |
| 1.13      | 2-[2-(1-脒基硫基甲基苄基-2-基硫基)-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐         | D                         |
| 1.14      | 2-[2-(1-脒基硫基甲基苄基-2-基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐       | D                         |
| 1.15      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐       | C                         |
| 1.16      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4,5-二氟苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐    | C                         |
| 1.17      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苄基硫基)-3-硝基苄基]异硫脲二氢溴酸盐      | D                         |
| 1.18      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苄基硫基)-5-(三氟甲基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐 | D                         |
| 1.19      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苄基硫基)-5-氨基苄基]-异硫脲三氢溴酸盐         | C                         |
| 1.20      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氯苄基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐       | C                         |
| 1.21      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苄基硫基)-5-乙基氨基苄基]异硫脲三氢溴酸盐        | D                         |

| 实施例<br>编号 | 化合物名称                                                       | IC <sub>50</sub> 活<br>性水平 |
|-----------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1.22      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                      | D                         |
| 1.23      | 2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                      | C                         |
| 1.24      | 2-[2-(2-脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                      | C                         |
| 1.25      | 2-[2-(2-脒基硫基乙基苯基硫基)-苄基]异硫脲二氢溴酸盐                             | D                         |
| 1.26      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氟苄基]-异硫脲二氢溴酸盐                         | C                         |
| 1.27      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐                     | D                         |
| 1.28      | 2,2'-(甲基氮烷二基)双(2,1-亚苯基)双-(亚甲基)二异硫脲三氢溴酸盐                     | C                         |
| 1.29      | 2-[2-(2-甲基脒基硫基甲基苯基-硫基)苄基]-甲基异硫脲二氢溴酸盐                        | D                         |
| 1.30      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺酰基)苄基]异硫脲二氢溴酸盐                | C                         |
| 1.31      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基硫基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐                             | D                         |
| 2         | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苄基]-异硫脲二氢溴酸盐                   | C                         |
| 2.1       | 2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐           | B                         |
| 2.2       | 2-({2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}硫基)-5-氟苄基异硫脲二氢溴酸盐 | C                         |
| 2.3       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯基磺酰基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐                            | D                         |
| 2.4       | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯基磺酰基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                     | D                         |
| 2.5       | (4-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐         | C                         |
| 2.6       | (2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基异硫脲二盐酸盐         | D                         |
| 2.7       | 2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺酰基)苄基异硫脲二盐酸盐       | D                         |
| 2.8       | 2-{{2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-氟基苄基异硫脲二氢溴酸盐           | D                         |
| 2.9       | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氟苯氧基]-4-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐              | D                         |
| 2.10      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-3-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                       | D                         |
| 2.11      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                       | C                         |
| 2.12      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                       | C                         |
| 2.13      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苄基]异硫脲二氢溴酸盐                       | C                         |
| 2.14      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐              | C                         |

| 实施例<br>编号 | 化合物名称                                          | IC <sub>50</sub> 活<br>性水平 |
|-----------|------------------------------------------------|---------------------------|
| 2.15      | 2-[2-(2-脒基硫基甲基苯氧基)苄基]-异硫脲二氢溴酸盐                 | D                         |
| 2.16      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐      | D                         |
| 2.17      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-3-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐      | D                         |
| 2.18      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐      | D                         |
| 2.19      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐 | D                         |
| 2.20      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苄基异硫脲二氢溴酸盐 | D                         |
| 2.21      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]苄基异硫脲二氢溴酸盐      | C                         |
| 2.23      | 联苯-2,2'-6,6'-四基四(亚甲基)四异硫脲四氢溴酸盐                 | D                         |
| 2.24      | 6,6'-双(脒基硫基甲基)联苯-2,2'-二甲酸二甲酯二氢溴酸盐              | D                         |
| 2.25      | 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)苯二氢溴酸盐            | C                         |
| 2.26      | 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯二氢溴酸盐        | C                         |
| 2.27      | 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯二氢溴酸盐        | D                         |
| 2.28      | 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-4-氯苯二氢溴酸盐        | D                         |
| 2.29      | 2-(6-(脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(脒基硫基甲基)-5-氯苯二氢溴酸盐        | D                         |
| 2.30      | 2-[2-([氨基(亚氨基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氟苄基异硫脲二氢溴酸盐  | C                         |
| 3         | 2-(6-((氨基脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((氨基脒基)硫基甲基)苯二氢溴酸盐    | D                         |
| 5         | 1-(2-(2-(脒基甲基)苯基硫基)苄基)脒(4-甲基苯磺酸酯)              | D                         |
| 6         | 2-(6-(2-脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-脒基乙基)苯                 | D                         |
| 6.1       | 2-(6-(脒基甲基)苯基)硫基-1-(脒基甲基)苯                     | D                         |
| 6.2       | 2-(6-(3-脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-脒基丙基)苯                 | D                         |
| 7         | 2-(6-(2-(氰基脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基脒基)乙基)苯         | D                         |
| 7.1       | 2-(6-((氰基脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基脒基)甲基)苯             | D                         |
| 7.2       | 2-(6-(3-(氰基脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基脒基)丙基)苯         | D                         |
| 8         | 1,1'-(2,2'-硫基双(2,1-亚苯基))二硫脲                    | D                         |
| 9         | 2-(2'-脒基硫基甲基-联苯-2-基甲基)-异硫脲                     | D                         |

该测定的变型能够用于较长时期的研究。在该变型中，通过喂食铁缺乏饮食3周使动物再一次变得铁缺乏。然后，将动物切换回铁充满饮食，同时接受日服剂量的赋形剂或本文所述化合物。13天后，通过测定血清铁及其它铁指标，赋形剂动物恢复其铁状态。但是，经药物治疗的动物并未在这段时间内恢复，因为化合物正在阻断食物铁的吸收。能够在两种模型中测定的其它参数包括转铁蛋白饱和、血红蛋白、红细胞比容、肝脏铁及铁蛋白。更详细的测定能够涉及使用与亚铁的大丸剂不同的放射性金属。如果有的话，能够利用通过DMT1输送的多种金属来判断化合物对阳离子通过DMT1吸收的特异性。

铁超负荷的遗传大鼠模型提供了另一种形式，以显示DMT1抑制剂在发展进行时预防进一步铁负荷中的功效。这些模型可应用于多种人类铁超负荷失调，例如遗传性血色素沉着病(Levy等人, *Blood*, 1999, 94: 9-11, 1999)、幼年型血色素沉着病(Huang等人, *J. Clin. Invest.*, 2005 115: 2187-2191)、 $\beta$ -2-微球蛋白(de Sousa等人, *Immun. Lett.*, 1994, 39: 105-111, 1994)、地中海贫血(Ciavatta等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1995, 92: 9259-9263)、血转铁蛋白过少(Craven等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, USA. 84(10): 3457-61)及其它低色小红细胞性贫血。

在这些模型中，上述基因敲除动物在其生长时，以化合物饲养和治疗。能够通过下述方式评估化合物功效：在放射性通量研究中测定经由十二指肠的还原铁通量，或通过血清铁、转铁蛋白饱和、铁蛋白及肝脏铁判断来监测长期暴露于化合物是否会造成铁负荷量的降低。能够将这些模型与铁大丸剂或上述激发物一起使用，或者铁可自饮食被吸收。在适当情况下，能够通过自另一动物输入铁以使铁超负荷更为恶化而在啮齿动物中建立输血铁超负荷模型，如临床上在地中海贫血的治疗上所见到的那样。

本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请及非专利出版物，均以其全文并入本文供参考。

虽然已大致详细地描述了前述发明以帮助理解，但是，显然某些改变与修正可在所附权利要求书的范围内实施。因此，所述实施方案

---

应被认为是说明性而非限制性的，且本发明并不限于本文所给出的详细说明，而是可在所附权利要求的范围与等同物内修正。