



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103003236 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201180030187. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 17

*C07C 335/08* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*C07C 275/18* (2006. 01)

10-2010-0057970 2010. 06. 18 KR

*A61K 31/17* (2006. 01)

*A61P 31/18* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2011/004459 2011. 06. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/159137 KO 2011. 12. 22

(71) 申请人 爱维斯健有限公司

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 柳志昌 韩均熙 李哲镐 宋斗娜

郑求桓

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

公司 32200

代理人 楼高潮

权利要求书 10 页 说明书 29 页

### (54) 发明名称

新型硫脲或脲衍生物及其制备方法以及包含其作为活性成分预防或治疗艾滋病的药物组合物

### (57) 摘要

本发明涉及一种抑制 HIV 活性的新的硫脲或者脲衍生物。本发明还涉及一种用于制备硫脲或者脲衍生物的方法, 以及用于预防或者治疗艾滋病的药物组合物, 所述药物组合物包括所述硫脲或脲衍生物。所述硫脲或者脲衍生物对 HIV 具有高抑制活性, 其可以有效地应用于艾滋病的预防或治疗中。

1. 一种硫脲或者脲衍生物, 或者其药学上可接受盐, 其通过以下化学式 1 来表示:  
 < 化学式 1 >



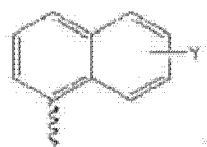
其中,

A 表示  $-\text{CH}_2$  或  $-\text{C}(=\text{O})$ ,

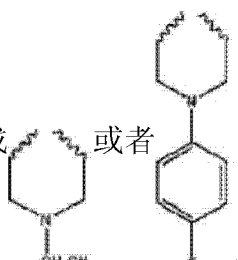
B 表示  $-\text{C}(=\text{O})$  或  $-\text{C}(=\text{S})$ ,

R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者

R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)<sub>2</sub>、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、

( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-,  5,6,7,8-四氢

化萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>- (吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基、或者 4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互耦合

在一起, 形成  或者 .

n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

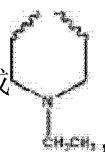
m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

Y 表示 H 或者羟基,

附加条件如下:

当 A、B 和 R1 分别表示  $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})$  和 H 的时候, 要排除如下的选择: 即 R2 表示 H, 并且 R3 表示  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、4-甲基-苯基、4-氯-苯基、或者 (吡啶-2-基)-乙基, 或者 R2 不表示 H 的时候排除如下的选择: 即 R2 和 R3 相互

耦合在一起, 形成 .

当 A、B 和 R1 分别表示  $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})$  和叔丁基的时候, 要排除如下的选择: 即 R2 为 H, 并且 R3 表示苯基、萘基、3-氯-苯基、3-甲苯基、2-氟-苯基或者 (吡啶-2-基)-甲基,

当 A、B 和 R1 分别表示  $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})$  和甲基的时候, 要排除如下的选择: 即 R2 表示

氢, 而且 R3 表示苯基、萘基或者吡啶-2-基,

当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=S)$  和 Cl 的时候, 要排除如下的选择: 即 R2 表示氢, 而且 R3 表示环己基或者萘基,

当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=O)$ , 和 H 的时候, 要排除如下的选择: 即 R2 表示氢, 而且 R3 表示苄基。

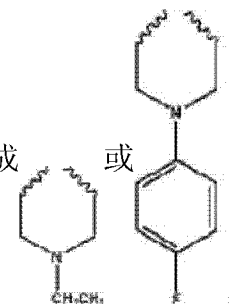
2. 权利要求 1 的硫脲或者脲衍生物, 或者药学上可接受盐, 其中

R1 表示 H、Cl、甲基、叔丁基、苯基、(叔丁基)-苯基、异丙氧基、苯氧基或者



R2 和 R3 可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、甲基、环己基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、、萘-1-基、5-羟基-萘-1-基、7-羟基-萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-1-基、吡啶-2-基、(吡啶-2-基)-甲基、(吡啶-2-基)-乙基、(吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹

啉-8-基、或者 4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互稠合在一起, 形成



n 为 0 或者 1 至 4 中的整数, 并且

X 表示 H、甲基、叔丁基、苯基、羟基、F、Cl 或 Br。

3. 权利要求 1 的硫脲或者脲衍生物, 或者药学上可接受的盐, 其中所述硫脲或者脲衍生物选自自由如下构成的组:

- 1) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲,
- 2) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-二甲基氨基-丙基)-硫脲,
- 3) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-硫脲,
- 4) 4-叔丁基-N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,
- 5) 3-(4-叔丁基-苯甲酰)-1-(2-二乙基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,
- 6) 3-(4-叔丁基-苯甲酰)-1-(2-二甲基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,
- 7) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-二乙基氨基-1-甲基-丁基)-硫脲,
- 8) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-甲基-苄基)-硫脲,
- 9) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-甲基-苄基)-硫脲,
- 10) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-丙氨基-丙基)-硫脲,
- 11) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-苄基-硫脲,
- 12) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-氯-苄基)-硫脲,
- 13) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-氯-苄基)-硫脲,
- 14) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,

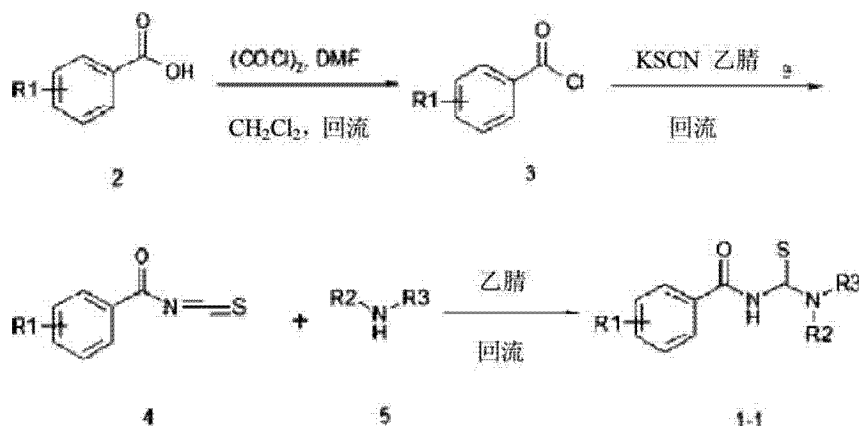
- 15) 4-叔丁基-N-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-硫代羰基]-苯甲酰胺,
- 16) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-环己基-硫脲,
- 17) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-氟-苄基)-硫脲,
- 18) 1-苯甲酰-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,
- 19) 1-苯甲酰-3-[2-(4-氯-苄基)-乙基]-硫脲,
- 20) 1-苯甲酰-3-(4-二乙基氨基-1-甲基-丁基)-硫脲,
- 21) N-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-硫代羰基]-苯甲酰胺,
- 22) 3-苯甲酰-1-(2-二乙基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,
- 23) N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-4-甲基-苯甲酰胺,
- 24) 1-环己基-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,
- 25) 1-(4-氯-苄基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,
- 26) 1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,
- 27) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(3-甲基-苄基)-硫脲,
- 28) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(4-苯基-丁基)-硫脲,
- 29) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(3-苯基-丙基)-硫脲,
- 30) 1-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,
- 31) 1-苯甲酰-3-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-硫脲,
- 32) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(吡啶-3-基甲基)-硫脲,
- 33) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基甲基)-硫脲,
- 34) 1-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,
- 35) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-硫脲,
- 36) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(萘-1-基)-硫脲,
- 37) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-硫脲,
- 38) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-氯-苯基)-硫脲,
- 39) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(萘-1-基)-硫脲,
- 40) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基)-硫脲,
- 41) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,
- 42) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲,
- 43) 1-(4-苯氧基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-硫脲,
- 44) 1-(联苯-4-羰基)-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-硫脲,
- 45) 1-(4'-叔丁基-联苯-4-羰基)-3-(3-氯-苯基)-硫脲,
- 46) 1-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-(萘-2-羰基)-硫脲,
- 47) 1-(联苯-4-羰基)-3-(3-氯-苯基)-硫脲,
- 48) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(萘-1-基)-硫脲,
- 49) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5,6,7,8-四氢化萘-1-基)-硫脲,
- 50) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(喹啉-5-基)-硫脲,
- 51) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-叔丁基-苯基)-硫脲,
- 52) 1-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-(4-异丙氧基-苯甲酰)-硫脲,
- 53) 1-(4-异丙氧基-苯甲酰)-3-(萘-1-基)-硫脲,

- 54) 1-(5-羟基-萘-1-基)-3-(4-异丙氧基-苯甲酰)-硫脲,  
55) 1-(4-异丙氧基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-硫脲,  
56) 1-(4-异丙氧基-苯甲酰)-3-(间甲苯基)-硫脲,  
57) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-苯基-丁基)-硫脲,  
58) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-苯基-丙基)-硫脲,  
59) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-硫脲,  
60) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-甲基-苄基)-硫脲,  
61) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(喹啉-8-基)-硫脲,  
62) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(间甲苯基)-硫脲,  
63) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡嗪-2-基)-硫脲,  
64) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-羟基-苯基)-硫脲,  
65) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(7-羟基-萘-1-基)-硫脲,  
66) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-硫脲,  
67) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-羟基-联苯-3-基)-硫脲,  
68) 1-联苯-3-基-3-(4-叔丁基-苯甲酰)-硫脲,  
69) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-氟-苯基)-硫脲,  
70) N-(2-氟苯基硫代氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺,  
71) N-(4-叔丁基苯基硫代氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺,  
72) N-(联苯-3-基硫代氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺,  
73) N-(7-羟基萘-1-基硫代氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺,  
74) 1-(4-叔丁基-苄基)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲,  
75) 1-(4-叔丁基-苄基)-3-(5-羟基-萘-1-基)-脲,  
76) 1-(4-叔丁基-苄基)-3-(3-氯-苯基)-脲,  
77) 1-(4-叔丁基-苄基)-3-环己基-脲,  
78) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-脲,  
79) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-脲,  
80) 1-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-脲,  
81) 1-环己基-3-(4-甲基-苯甲酰)-脲,  
82) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-脲,  
83) 1-苯甲酰-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-脲,以及  
84) 3-苯甲酰-1-(2-二甲基氨基-乙基)-1-甲基-脲。

4. 一种制备权利要求1化合物的方法,如在下述的反应方案1中所述的,包括:

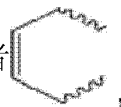
- 1) 使化学式2的羧酸化合物与草酰氯在有机溶剂中反应以合成化学式3的化合物,
- 2) 使在1)中合成的化学式3的化合物与硫氰酸钾(KSCN)在有机溶剂中反应以合成化学式4的化合物,以及
- 3) 使在2)中合成的化学式4的化合物与化学式4的胺化合物反应以获得化学式1-1的化合物:

[反应方案1]

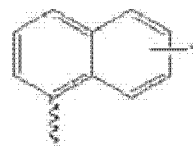


其中,

R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者

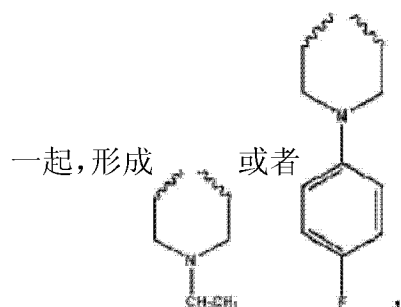


R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)2、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、



5, 6, 7, 8- 四氢

化喹-1-基、(喹-2-基)-甲基、(吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基或者 4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互稠合在



一起, 形成

或者

n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

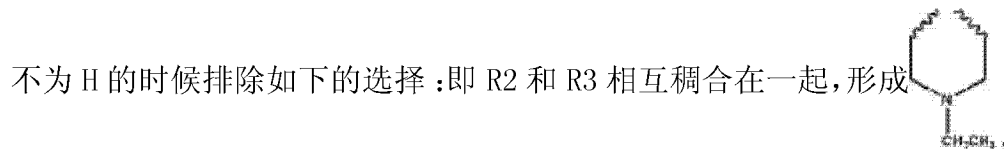
Y 表示 H 或者羟基,

附加条件如下:

当 A、B 和 R1 分别表示 -C(=O)、-C(=S) 和 H 的时候, 或者 R2 为 H 的时候, 要排除如下的选择: 即 R3 表示 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基、4-甲基-苯基、4-氯-苯基或者 (吡啶-2-基)-乙基, 或者 R2 不表示 H 的时候排除如下的选择: 即 R2 和 R3 相互稠合在



当 R1 表示 H, 或者 R2 为 H 的时候, 排除如下的选择: 即 R3 表示  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、4-甲基-苯基、4-氯-苯基或者 (吡啶-2-基)-乙基, 或者 R2



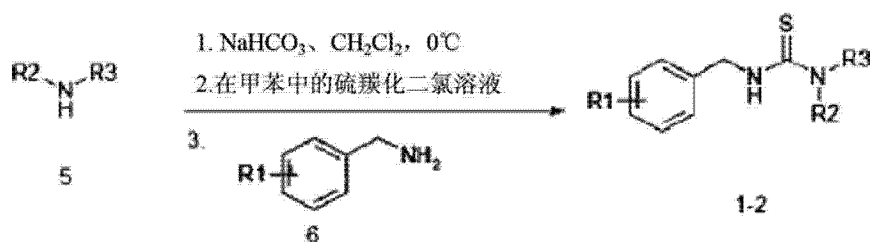
当 R1 表示叔丁基, R2 为 H 的时候, 排除如下: 即 R3 表示苯基或者 (吡啶-2-基)-甲基,

当 R1 表示甲基, R2 为 H 的时候, 排除如下: 即 R3 表示苯基或者吡啶-2-基, 以及

当 R1 表示 Cl, R2 为 H 的时候, 排除如下: 即 R3 表示环己基或萘基。

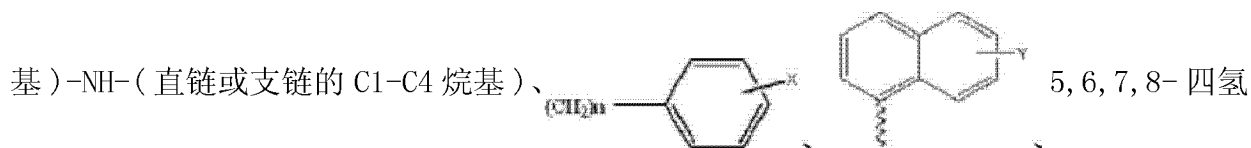
5. 一种权利要求 1 化合物的制备方法, 如以下反应方案 2 所示, 包括通过搅拌使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合, 并且使所获得的混合物与硫羰化二氯和化学式 6 的胺化合物相反应, 从而获得化学式 1-2 的化合物,

[ 反应方案 2 ]

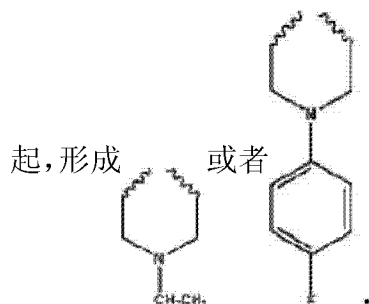


其中, R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基或者直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者

R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)<sub>2</sub>、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、



化萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基、4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互耦合在一



n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

Y 表示 H 或者羟基。

6. 一种权利要求 1 化合物的制备方法, 如以下反应方案 3 所示, 包括通过搅拌使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合, 并且使所获得的混合物与碳酰氯和化学式 6 的胺化合物相反应, 从而获得化学式 1-3 的化合物:

[ 反应方案 3 ]

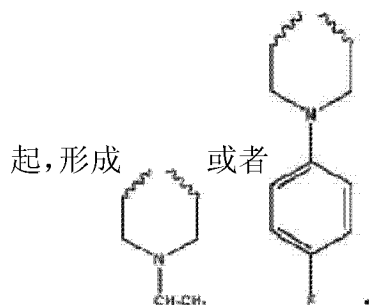


其中,

R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者

R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)<sub>2</sub>、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-[phenyl ring with substituent X], 5, 6, 7, 8-四氢化萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-[pyridine ring], (吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基、4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互稠合在一



n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

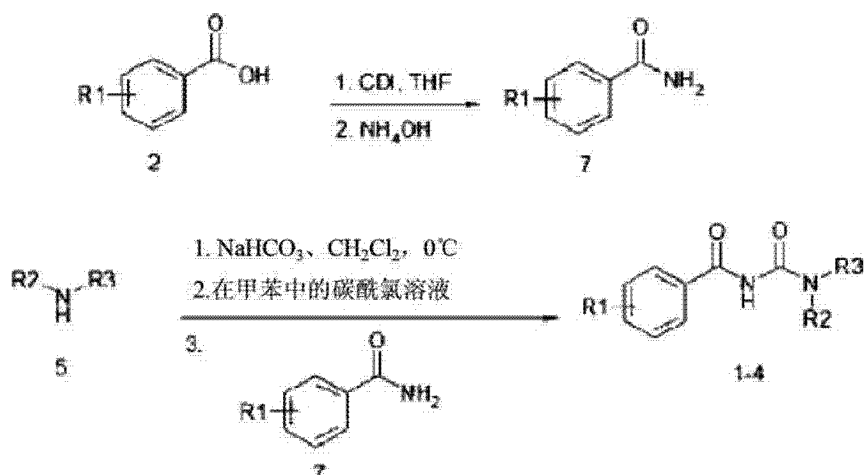
Y 表示 H 或者羟基。

7. 一种权利要求 1 化合物的制备方法, 如以下反应方案 4 所示, 包括:

1) 使化学式 2 的羧酸化合物与 1, 1'-羰基二咪唑在有机溶剂中反应以合成化学式 7 的化合物, 并且

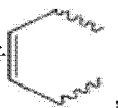
2) 通过搅拌使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合, 并且之后使所获得的混合物与碳酰氯和在 1) 中合成的化学式 7 的化合物相反应, 从而获得化学式 1-4 的化合物:

[ 反应方案 4 ]



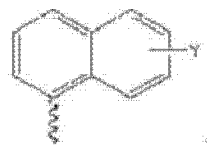
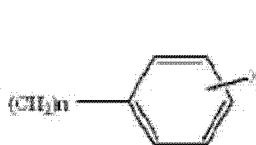
其中,

R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者



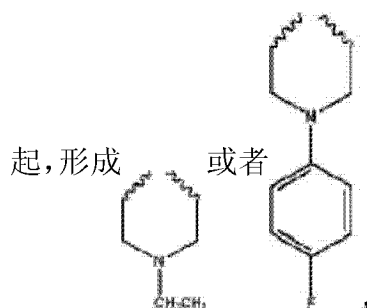
R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)<sub>2</sub>、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-

NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、



5, 6, 7, 8- 四氢化

萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、(吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基、4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互稠合在一



n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

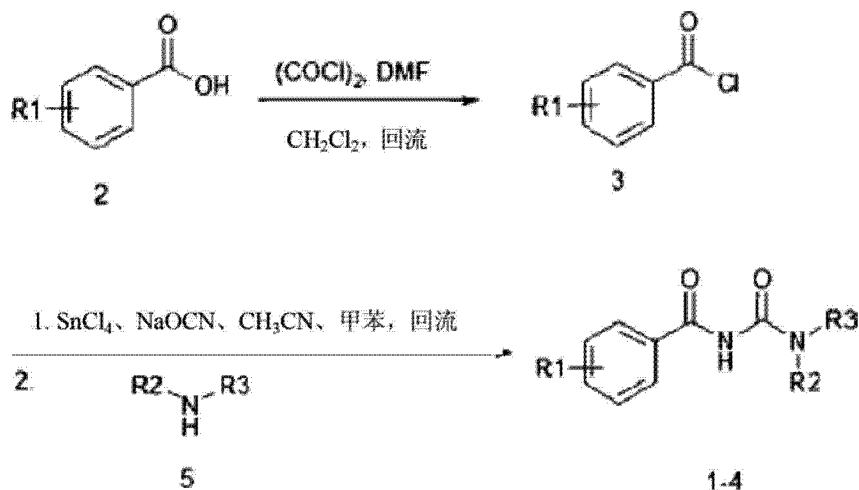
Y 表示 H 或者羟基, 附件条件为, 当 R1 表示 H, R2 为 H 的时候, 排除如下: 即 R3 表示苯基。

8. 一种权利要求 1 化合物的制备方法, 如以下反应方案 5 中所述的, 包括:

1) 使化学式 2 的羧酸化合物与草酰氯在有机溶剂中反应以合成化学式 3 的化合物, 并且

2) 使在 1) 中合成的化学式 3 的化合物与氯化锡( $\text{SnCl}_4$ )、氰酸钠( $\text{NaOCN}$ ) 和化学式 5 的胺化合物反应, 从而获得化学式 1-4 的化合物:

[ 反应方案 5 ]

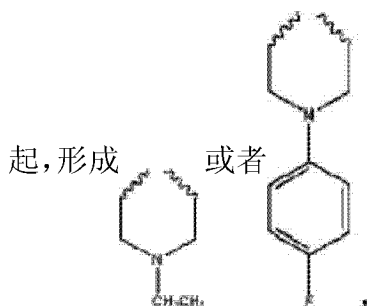


其中,

R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基或者

R2 和 R3, 其可以是相同的或者不同的, 分别表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)2、-(直链或支链的 C1-C4 烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、

( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-[苯基-X]、5, 6, 7, 8-四氢化萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>-[吡啶-3-基]-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基、4-羟基-联苯-3-基, 或者 R2 和 R3 相互耦合在一起, 形成



n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

m 为 0、1 或 2 的整数,

X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子, 并且

Y 表示 H 或者羟基, 具有如下的限制性条件, 即当 R1 表示 H, R2 为 H 的时候, 排除如下:

即 R3 表示苄基。

9. 一种用于预防或者治疗艾滋病的药物组合物,包括权利要求 1 所述的硫脲或者脲衍生物,或者所述硫脲或脲衍生物作为活性成分。

10. 一种用于预防或者治疗艾滋病的药物组合物,包括作为活性成分的化合物,其选自如下构成的组:

- 85) 4-叔丁基-N-(4-甲基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,
- 86) 1-苯甲酰-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-硫脲,
- 87) 1-苯甲酰-3-(4-甲基-苄基)-硫脲,
- 88) 1-苯甲酰-3-(3-二甲基氨基-丙基)-硫脲,
- 89) N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,
- 90) 1-苯甲酰-3-(4-氯-苄基)-硫脲,
- 91) 1-苯甲酰-3-苯基-硫脲,
- 92) 1-苯甲酰-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-硫脲,
- 93) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-苯基-硫脲,
- 94) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基甲基)-硫脲,
- 95) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-4-基甲基)-硫脲,
- 96) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-硫脲,
- 97) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-苯基-硫脲,
- 98) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-硫代己基-硫脲,
- 99) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,和
- 100) 1-苯甲酰-3-苄基-脲。

## 新型硫脲或脲衍生物及其制备方法以及包含其作为活性成分预防或治疗艾滋病的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的硫脲或者脲衍生物及其制备方法,以及包括所述新的硫脲或脲衍生物作为活性成分的用于预防或治疗艾滋病的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 艾滋病(AIDS)临床观察始于 1981 年,自 1984 年从 AIDS 患者中分离 HIV(人类免疫缺陷病毒)时,发现 HIV 导致 AIDS。

[0003] 从分类学意义上来说, HIV 为慢病毒属(Lentivirus)的一员,逆转录病毒科家族的一部分。HIV 粒子大体为球形,直径为约 10 微米。HIV 基因组由蛋白质囊(衣壳,核心蛋白)包封的两份 RNA 构成,而所述蛋白质囊由磷脂构成的病毒包膜所包围。HIV 基因组编码 10 个基因,相对于基因组的总体大小来说编码的基因数量很多。

[0004] HIV 感染通过病毒表面上的包膜糖蛋白(gp120)与靶细胞上的受体之间的相互作用来介导。充当受体的细胞表面蛋白质分子主要为 CD4 抗原。这就是为什么可在其表面上表达 CD4 的细胞(CD4+ 细胞)的原因,例如巨噬细胞和辅助 T 细胞为 HIV 的主要靶细胞。糖蛋白吸附到受体后,病毒磷脂包膜与细胞膜融合,随之 HIV 基因组和核衣壳释放到细胞中。进入靶细胞后,病毒 RNA 基因组通过病毒编码的逆转录酶转化为 DNA,所述逆转录酶随同病毒基因组在病毒粒子中运送。病毒 DNA 之后被运送至细胞核中并且与宿主细胞基因组整合。这一步骤是逆转录酶病毒所具有的独有特征之一。如此,整合的病毒 DNA 位于宿主细胞的最安全位置中处于休眠状态,同时由所述细胞供给病毒生长所必须的所有机能和资源。此外,HIV 保护自身免受免疫系统并生存下来,同时根据周围情况和条件增殖或进入感染的潜伏期。

[0005] 表征了两种类型的艾滋病病毒:HIV-1 和 HIV-2。HIV-1 发现于全世界的病人中并且是全世界 HIV 感染的主要原因。HIV-2 主要限于非洲西部。HIV-2 核酸序列只有 55% 与 HIV-1 相同,并且更加类似于 SIV(猿猴免疫缺陷病毒),其已知为猴艾滋病病毒。HIV-2 比 HIV-1 毒性较弱。HIV 不仅仅具有非常高的生物变异性,而且还具有非常高的遗传变异性。不同的艾滋病病人的 HIV 的核酸序列是不同的,并且甚至是相同的病人,在艾滋病的不同阶段 HIV 的核酸序列也是不同的。更加严重的是,当在同一时间从相同的病人体内取样时,HIV 的核酸序列依赖于所取样的组织也是有所不同的。这些 HIV 序列的多态性与所述病毒的不同生物特性相关度很高。基于不同的核酸序列,HIV 对靶细胞的感染偏好、病毒粒子生产力、细胞毒性、形成多核巨细胞的能力、潜伏期和活跃期,以及对中和抗体的敏感性不同。关于 HIV 的不同生物特性和 HIV 感染的发病机理之间关系的最新研究显示,从病人分离出的绝大多数的艾滋病病毒在早期阶段并没有产生多核巨细胞(不致多核巨细胞(NSI)),并且它们偏好感染巨噬细胞,然而随着 AIDS 的进展,HIV 逐渐地倾向于产生多核巨细胞(致多核巨细胞(SI)),并且优选地在辅助 T 细胞中复制,表明 HIV 的生物特性和 HIV 感染的发病机理之间存在着极大的关系。

[0006] 在 HIV 感染一周后,病毒增殖活跃且可以容易地在感染者的血液中检测到,也就是说,他或她逐渐患上病毒血症。之后,病毒在一周至两周的时间内迅速地降低至很低的水平,无法被分离。在维持一段显著时期的潜伏后,随着 AIDS 发病 HIV 积极复制,从而发生病毒血症。近期的 PCR 研究已经引起重视,因为其报道了 HIV 在休眠的时候也会复制。在 HIV 感染之后,CD4 细胞的水平在早起病毒血症期间快速地减少,并且之后恢复至恒定值(健康人群:500-1000CD4 细胞/mm<sup>2</sup>)。自从那点开始,CD4 细胞的血液水平在几年的时间里逐渐降低。当 CD4 细胞低于每立方毫米血液 200 个时,ARC (艾滋病相关症) 开始发作或者艾滋病开始发病。艾滋病患者会经历这样的情况,其中,免疫系统的渐进性破坏会导致威胁生命的机会性感染,例如卡氏肺孢子虫肺炎(Pneumocystiscarinii)肺炎的发展。初始病毒血症后 HIV 水平迅速降低的时期伴随着 CD8 细胞的激活期。已知 CD8T 细胞抑制细胞生长或者选择性地杀死病毒感染的细胞。因此,CD8T 细胞似乎负责免疫早期感染的病毒。抗体在病毒水平降低之后产生。CD8 细胞和抗体继续存在于感染开始至艾滋病发作的时间段中,但是它们的功能有所降低,或者被变性,并且它们甚至会促进 HIV 的感染。免疫系统是如何在感染的早期阶段表现出明显的抗病毒活性的仍然是一个尚未解决的问题。由于艾滋病对于人体的特异性,对 HIV 病因学的理解仍然处于十分低的水平。尽管科学家对 CD4 细胞水平降低是免疫缺陷的直接原因的事实达成共识,但对于 HIV 如何降低 CD4 细胞水平存在各种不同意见。关于 CD4 细胞水平的降低所提出的理论包括多核巨细胞的形成、非插入式病毒 DNA 的积聚、对宿主细胞膜结构的影响、程序性细胞死亡的诱导、来自于感染细胞的毒性物质的分泌、以及自体免疫介导细胞溶解。然而,迄今为止上述理论中没有一个被证明为事实或显示实践中在体内发生。使用猴艾滋病病毒 SIV 在猴子上进行 HIV 发病机制的广泛研究,但还没有产生任何新的发现。

[0007] 在当前可使用的艾滋病药物中最普遍的是 AZT (叠氮胸苷),其为 HIV 逆转录酶抑制剂。今天其仍然广泛使用,并被认为医学史上最具有效的药物之一。在 HIV 感染的早期阶段,这一药物在临床上是非常有效的,但是发现由于副作用,这一药物在延长病人生命上没有积极的效果。也就是说,AZT 会诱发骨髓毒性,并且随着时间的流逝可以使 HIV 变得抗 AZT。DDI、DDC 和 d4T,功能均类似于 AZT,并且通过 FDA 认证,并由 FDA 批准,发现其比 AZT 毒性较弱,但将 HIV 诱导为对其有抗性的。

[0008] 至今已经研发的多种不同的抗病毒方法,均在等待疗效检验。所述方法的实例为预防病毒吸附到细胞中、选择性地杀死病毒感染的细胞、使用抗病毒生长中起重要作用的酶的抑制剂(例如蛋白酶、整合酶、tat 抑制剂、rev 抑制剂等)、细胞因子治疗、注射 CD8 细胞以及基因治疗。对于 HIV 疫苗的研究也已经取得了很大的进展,例如使用灭活的病毒,或减弱病毒,其为活病毒,但不致病,生物工程表达的分离的病毒蛋白(亚单位疫苗)、抗独特型抗体以及直接注射 DNA 基因。然而,疫苗研发的最根本问题在于 HIV 病毒的过度多样性。例如,观察使用疫苗免疫的人,当遇到与研发疫苗所用的病毒相同的病毒时抑制病毒,但遇到取自不同患者的感染的细胞或病毒时不显示任何免疫保护作用。这种病毒多样性也仍然是一个待解决的问题。

[0009] 因此,急需能够克服现有技术中所遇到的问题的艾滋病药物,所述问题包括副作用以及常规艾滋病治疗的病毒耐药性。

## 发明内容

[0010] 技术问题

[0011] 关于本发明,本发明的发明人通过对艾滋病治疗的精细并深入的研究,从而发现新的硫脲或者脲衍生物,其具有出色的抑制 HIV 的活性,不具有副作用并且不会诱使病毒产生耐药性。

[0012] 技术方案

[0013] 本发明提供一种新的硫脲或者脲衍生物,一种新的硫脲或者脲衍生物的制备方法,以及一种用于预防或者治疗艾滋病的药物组合物,所述药物组合物包括作为活性成分的所述硫脲或者脲衍生物。

[0014] 有益效果

[0015] 由于具有出色的抑制 HIV 的活性,本发明的硫脲或者脲衍生物可用于预防或者治疗艾滋病。

[0016] 最佳方式

[0017] 根据本发明的一方面,本发明提供一种通过如下的化学式 1 表示的硫脲或者脲衍生物,或者其药学上可接受的盐:

[0018] [化学式 1]

[0019]

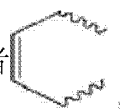


[0020] 其中,

[0021] A 表示  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,

[0022] B 表示  $-\text{C}(=\text{O})-$  或  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,

[0023] R1 表示 H、卤素原子、直链或支链的 C1-C4 烷基、苯基、直链或支链的 C1-C4 烷基取代的苯基、直链或支链的 C1-C4 烷氧基、C6-C20 芳氧基、或者



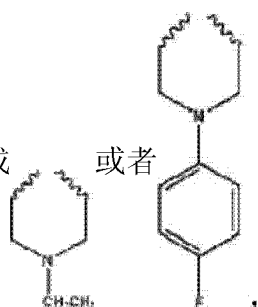
[0024] R2 或 R3,其可以是相同的或者不同的,独立地表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C3-C8 环烷基、-(直链或支链的 C2-C6 烷基)-N-(C1-C2 烷基)<sub>2</sub>、-(直链或支链的 C1-C4

烷基)-NH-(直链或支链的 C1-C4 烷基)、



氢化萘-1-基、(萘-2-基)-甲基、(吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹啉-8-基或者 4-羟基-联苯-3-基,或者 R2 和 R3

相互耦合在一起,形成



[0025] n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,

[0026] m 为 0、1 或 2 的整数,

[0027] X 表示 H、直链或支链的 C1-C4 烷基、C6-C20 芳基、羟基或者卤素原子,并且

[0028] Y 表示 H 或者羟基,

[0029] 附加条件如下:

[0030] 当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=S)$  和 H 的时候,要排除如下的选择:即 R2 表示 H,以及 R3 表示  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-N-(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$ 、苯基、4-甲基-苯基、4-氯-苯基或者 (吡啶-2-基)-乙基、或者 R2 不表示 H 的时候,排除如下的选择:R2 和 R3 相互耦



[0031] 当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=S)$  和叔丁基的时候,要排除如下的选择:即 R2 为 H,并且 R3 表示苯基、萘基、3-氯-苯基、3-甲苯基、2-氟-苯基或者 (吡啶-2-基)-甲基,

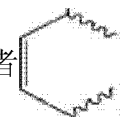
[0032] 当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=S)$  和甲基的时候,要排除如下的选择:即 R2 表示氢,而且 R3 表示苯基、萘基或者吡啶-2-基,

[0033] 当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=S)$  和 C1 的时候,要排除如下的选择:即 R2 表示氢,而且 R3 表示环己基或者萘基,

[0034] 当 A、B 和 R1 分别表示  $-C(=O)$ 、 $-C(=O)$  和 H 的时候,要排除如下的选择:即 R2 表示氢,而且 R3 表示苄基。

[0035] 在优选的实施方式中,所述硫脲或者脲衍生物通过化学式 1 表示,其中,

[0036] R1 表示 H、C1、甲基、叔丁基、苯基、(叔丁基)-苯基、异丙氧基、苯氧基或者

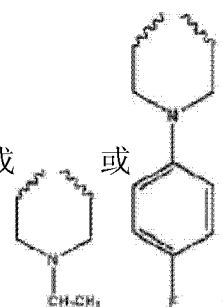


[0037] R2 和 R3 可以是相同的或者不同的,独立地表示 H、甲基、环己基、 $-CH_2CH_2-N-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-N-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-N-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2-N-(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-N-(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH-(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $CH_3$ 、



萘-1-基、5-羟基-萘-1-基、7-羟基-萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-1-基、吡啶-2-基、(吡啶-2-基)-甲基、(吡啶-2-基)-乙基、(吡啶-3-基)-甲基、2-氯-吡啶-4-基、吡嗪-2-基、喹啉-5-基、喹

啉-8-基、或者4-羟基-联苯-3-基或者R2和R3相互稠合在一起形成



[0038] n 为 0 或者 1 至 4 中的整数,并且

[0039] X 表示 H、甲基、叔丁基、苯基、羟基、F、Cl 或 Br。

[0040] 通过化学式 1 表示的根据本发明的化合物的具体例子包括:

[0041] 1) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲,

[0042] 2) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-二甲基氨基-丙基)-硫脲,

[0043] 3) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-硫脲,

[0044] 4) 4-叔丁基-N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,

[0045] 5) 3-(4-叔丁基-苯甲酰)-1-(2-二乙基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,

[0046] 6) 3-(4-叔丁基-苯甲酰)-1-(2-二甲基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,

[0047] 7) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-二乙基氨基-1-甲基-丁基)-硫脲,

[0048] 8) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-甲基-苄基)-硫脲,

[0049] 9) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-甲基-苄基)-硫脲,

[0050] 10) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-丙氨基-丙基)-硫脲,

[0051] 11) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-苄基-硫脲,

[0052] 12) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(4-氯-苄基)-硫脲,

[0053] 13) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(3-氯-苄基)-硫脲,

[0054] 14) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,

[0055] 15) 4-叔丁基-N-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-硫代羰基]-苯甲酰胺,

[0056] 16) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-环己基-硫脲,

[0057] 17) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(2-氟-苄基)-硫脲,

[0058] 18) 1-苯甲酰-3-(萘-2-基甲基)-硫脲,

[0059] 19) 1-苯甲酰-3-[2-(4-氯-苄基)-乙基]-硫脲,

[0060] 20) 1-苯甲酰-3-(4-二乙基氨基-1-甲基-丁基)-硫脲,

[0061] 21) N-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-硫代羰基]-苯甲酰胺,

[0062] 22) 3-苯甲酰-1-(2-二乙基氨基-乙基)-1-甲基-硫脲,

[0063] 23) N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-4-甲基-苯甲酰胺,

[0064] 24) 1-环己基-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,

[0065] 25) 1-(4-氯-苄基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,

[0066] 26) 1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,

[0067] 27) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(3-甲基-苄基)-硫脲,

[0068] 28) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(4-苯基-丁基)-硫脲,

[0069] 29) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(3-苯基-丙基)-硫脲,

[0070] 30) 1-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-(4-甲基-苯甲酰)-硫脲,

- [0071] 31) 1- 苯甲酰 -3-[2-(4- 氟 - 苯基) - 乙基] - 硫脲,
- [0072] 32) 1-(4- 甲基 - 苯甲酰) -3-( 吡啶 -3- 基甲基) - 硫脲,
- [0073] 33) 1-(4- 甲基 - 苯甲酰) -3-( 吡啶 -2- 基甲基) - 硫脲,
- [0074] 34) 1-[2-(3- 溴 - 苯基) - 乙基] -3-(4- 甲基 - 苯甲酰) - 硫脲,
- [0075] 35) 1-(4- 甲基 - 苯甲酰) -3-(2- 吡啶 -2- 基 - 乙基) - 硫脲,
- [0076] 36) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0077] 37) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 吡啶 -2- 基) - 硫脲,
- [0078] 38) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(3- 氯 - 苯基) - 硫脲,
- [0079] 39) 1-(4- 甲基 - 苯甲酰) -3-( 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0080] 40) 1-(4- 氯 - 苯甲酰) -3-(3- 二甲基氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙基) - 硫脲,
- [0081] 41) 1-(4- 氯 - 苯甲酰) -3-( 萘 -2- 基甲基) - 硫脲,
- [0082] 42) 1-(4- 氯 - 苯甲酰) -3-(5- 羟基 - 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0083] 43) 1-(4- 苯氧基 - 苯甲酰) -3-( 吡啶 -2- 基) - 硫脲,
- [0084] 44) 1-( 联苯 -4- 羰基) -3-(3- 二甲基氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙基) - 硫脲,
- [0085] 45) 1-(4' - 叔丁基 - 联苯 -4- 羰基) -3-(3- 氯 - 苯基) - 硫脲,
- [0086] 46) 1-(3- 二甲基氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙基) -3-( 萘 -2- 羰基) - 硫脲,
- [0087] 47) 1-( 联苯 -4- 羰基) -3-(3- 氯 - 苯基) - 硫脲,
- [0088] 48) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0089] 49) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(5, 6, 7, 8- 四氢化萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0090] 50) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 喹啉 -5- 基) - 硫脲,
- [0091] 51) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(4- 叔丁基 - 苯基) - 硫脲,
- [0092] 52) 1-(3- 二甲基氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙基) -3-(4- 异丙氧基 - 苯甲酰) - 硫脲,
- [0093] 53) 1-(4- 异丙氧基 - 苯甲酰) -3-( 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0094] 54) 1-(5- 羟基 - 萘 -1- 基) -3-(4- 异丙氧基 - 苯甲酰) - 硫脲,
- [0095] 55) 1-(4- 异丙氧基 - 苯甲酰) -3-( 吡啶 -2- 基) - 硫脲,
- [0096] 56) 1-(4- 异丙氧基 - 苯甲酰) -3-( 间甲苯基) - 硫脲,
- [0097] 57) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(4- 苯基 - 丁基) - 硫脲,
- [0098] 58) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(4- 苯基 - 丙基) - 硫脲,
- [0099] 59) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-[2-(2- 氯 - 苯基) - 乙基] - 硫脲,
- [0100] 60) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(3- 甲基 - 苄基) - 硫脲,
- [0101] 61) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 喹啉 -8- 基) - 硫脲,
- [0102] 62) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 间甲苯基) - 硫脲,
- [0103] 63) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-( 吡嗪 -2- 基) - 硫脲,
- [0104] 64) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(3- 羟基 - 苯基) - 硫脲,
- [0105] 65) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(7- 羟基 - 萘 -1- 基) - 硫脲,
- [0106] 66) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(2- 氯 - 吡啶 -4- 基) - 硫脲,
- [0107] 67) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(4- 羟基 - 联苯 -3- 基) - 硫脲,
- [0108] 68) 1- 联苯 -3- 基 -3-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) - 硫脲,
- [0109] 69) 1-(4- 叔丁基 - 苯甲酰) -3-(2- 氟 - 苯基) - 硫脲,

- [0110] 70) N-(2- 氟苯基硫代氨基甲酰基)-4- 异丙氧基苯甲酰胺,
- [0111] 71) N-(4- 叔丁基苯基硫代氨基甲酰基)-4- 异丙氧基苯甲酰胺,
- [0112] 72) N-( 联苯-3- 基硫代氨基甲酰基)-4- 异丙氧基苯甲酰胺,
- [0113] 73) N-(7- 羟基萘-1- 基硫代氨基甲酰基)-4- 异丙氧基苯甲酰胺,
- [0114] 74) 1-(4- 叔丁基- 苄基)-3-(5- 羟基- 萘-1- 基)- 硫脲,
- [0115] 75) 1-(4- 叔丁基- 苄基)-3-(5- 羟基- 萘-1- 基)- 脲,
- [0116] 76) 1-(4- 叔丁基- 苄基)-3-(3- 氯- 苯基)- 脲,
- [0117] 77) 1-(4- 叔丁基- 苄基)-3- 环己基- 脲,
- [0118] 78) 1-(4- 叔丁基- 苯甲酰)-3-(5- 羟基- 萘-1- 基)- 脲,
- [0119] 79) 1-(4- 叔丁基- 苯甲酰)-3-( 吡啶-2- 基)- 脲,
- [0120] 80) 1-(3- 二甲基氨基-2, 2- 二甲基- 丙基)-3-(4- 甲基- 苯甲酰)- 脲,
- [0121] 81) 1- 环己基-3-(4- 甲基- 苯甲酰)- 脲,
- [0122] 82) 1-(4- 甲基- 苯甲酰)-3-( 萘-2- 基甲基)- 脲,
- [0123] 83) 1- 苯甲酰-3-(3- 二甲基氨基-2, 2- 二甲基- 丙基)- 脲, 以及
- [0124] 84) 3- 苯甲酰-1-(2- 二甲基氨基- 乙基)-1- 甲基- 脲。
- [0125] 根据本发明化学式 1 的硫脲或者脲衍生物可以使用本领域已知的常规方法制成药学上可接受的盐或者溶剂化物。
- [0126] 药学上可接受盐的范围包括, 例如由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐。根据本发明化合物的酸加成盐可以使用常规的方法来制备, 例如通过在水中将硫脲或者脲衍生物溶解在过量酸中, 并在水溶性有机溶剂中沉淀所获得的盐, 所述水溶性有机溶剂例如甲醇、乙醇、丙酮或者乙腈。可替换地, 本发明的硫脲或者脲衍生物可以在水中与相同摩尔量的酸或醇(例如乙二醇单甲醚)一起被加热, 接着通过蒸发所获得的混合物并干燥或者抽滤该沉淀以制备其酸加成盐。
- [0127] 本发明的硫脲或者脲衍生物可以通过使用现有技术中已知的常规方法而制备成药学上可接受盐或者溶剂化物。
- [0128] 药学上可接受盐的范围包括, 例如由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐。根据本发明化合物的酸加成盐可以使用常规的方法来制备, 例如通过在水中将硫脲或者脲衍生物溶解在过量酸中, 并在水溶性有机溶剂中沉淀所获得的盐, 所述水溶性有机溶剂例如甲醇、乙醇、丙酮或者乙腈。可替换地, 本发明的硫脲或者脲衍生物可以在水中与相同摩尔量的酸或醇(例如乙二醇单甲醚)一起被加热, 接着通过蒸发所获得的混合物并干燥或者抽滤沉淀以制备其酸加成盐。
- [0129] 所述游离酸可以是无机酸或者有机酸。有用的无机游离酸的例子包括盐酸、磷酸、硫酸、硝酸和锡酸。有机酸的例子为甲磺酸、对甲苯磺酸、醋酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡糖酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、葡糖醛酸、天门冬氨酸、抗坏血酸、碳酸、香草酸、氢碘酸。
- [0130] 同样地, 与碱形成的金属盐也将落入本发明化合物的药学上可接受盐的范围内。在本发明中所使用的金属盐的例子包括碱金属盐和碱土金属盐。例如, 本发明的化合物可以在水中溶解于过量的碱金属氢氧化物或者碱土金属氢氧化物, 并且, 在溶液过滤后除去非溶解的化合物盐, 可以干燥滤液从而提供本发明化合物的药学上可接受的盐。药学上适

用的为钠盐、钾盐或钙盐。相应的银盐可以通过碱金属盐或者碱土金属盐与合适银盐(例如硝酸银)的反应而获得。

[0131] 除非另有说明,本发明的硫脲或者脲衍生物的药学上可接受盐包括存在于硫脲或者脲衍生物上的酸性或碱性基团的盐。举例来说,所述药学上可接受盐包括羟基基团的钠盐、钙盐或钾盐。对于氨基基团,示意性的例子氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐),和对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐),并且它们可以使用本领域已知的常规方法来制备。

[0132] 根据本发明的另一方面,本发明提出一种化学式 1 的硫脲或者脲衍生物的制备方法,如在反应方案 1 至 5 之一中所述的。

[0133] 在一种实施方式中,当化学式 1 中的 A 为  $-C(=O)$ 、并且 B 为  $-C(=S)$  时,化学式 1 的硫脲或者脲衍生物的制备方法包括:

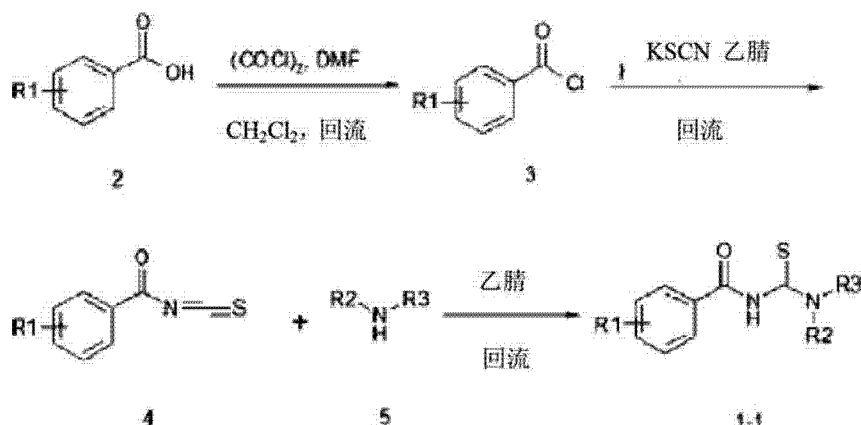
[0134] 1) 使化学式 2 的羧酸化合物与草酰氯在有机溶剂中反应以合成化学式 3 的化合物,

[0135] 2)使在1)中合成的化学式3的化合物与硫氰酸钾(KSCN)在有机溶剂中反应以合成化学式4的化合物,以及

[0136] 3) 使在 2) 中合成的化学式 4 的化合物与化学式 4 的胺化合物反应以提供化学式 1-1 的化合物, 如下反应方案 1 所示:

[0137] [反应方案 1]

[0138]

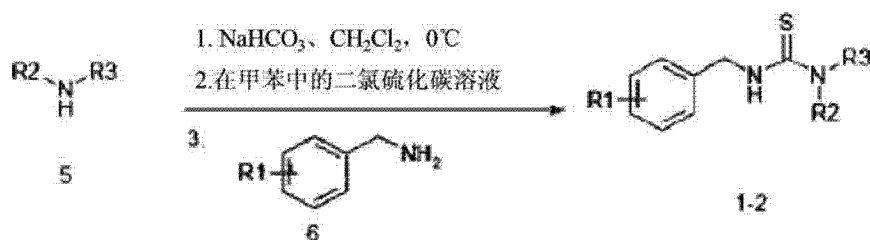


[0139] 其中, R1、R2 和 R3 如上述在化学式 1 中所定义的。

[0140] 在另一种实施方式中,当化学式 1 中的 A 为  $-\text{CH}_2-$ 、并且 B 为  $-\text{C}(=\text{S})$  时,化学式 1 的硫脲或者脲衍生物的制备方法包括使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合,并且使所获得的混合物与硫羰化二氯和化学式 6 的胺化合物相反应,从而提供化学式 1-2 的化合物,如以下反应方案 2 所示:

[0141] [反应方案 2]

[0142]

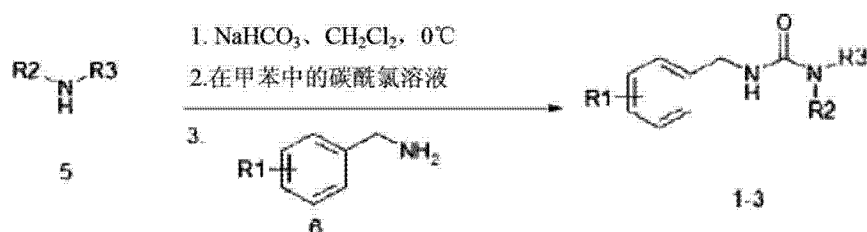


[0143] 其中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  如上述在化学式 1 中所定义的。

[0144] 在还一种实施方式中,当化学式 1 中的 A 为  $-\text{CH}_2-$ 、并且 B 为  $-\text{C}(=\text{O})$  时,化学式 1 的硫脲或者脲衍生物制备的方法包括使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合,并且使所获得的混合物与碳酰氯和化学式 6 的胺化合物相反应,从而提供化学式 1-3 的化合物,如以下反应方案 3 所示:

[0145] [反应方案 3]

[0146]



[0147] 其中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  如上述在化学式 1 中所定义。

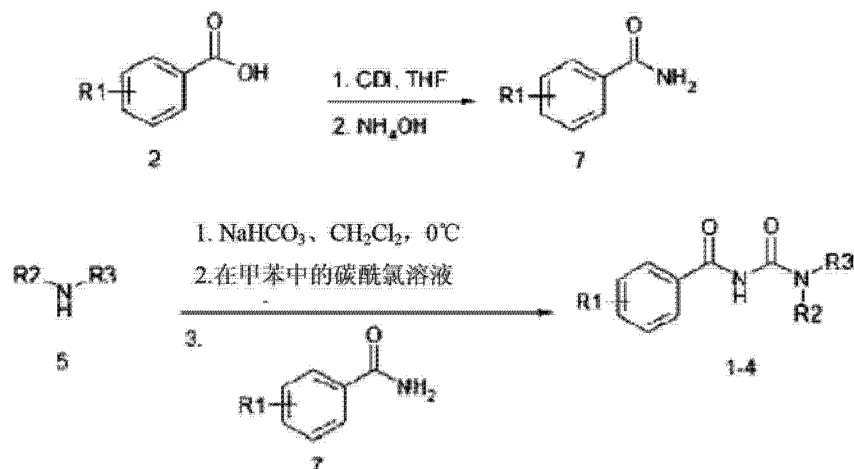
[0148] 在还一种实施方式中,当化学式 1 中的 A 为  $-\text{C}(=\text{O})$ 、并且 B 为  $-\text{C}(=\text{O})$  时,化学式 1 的硫脲或者脲衍生物的制备方法包括:

[0149] 1) 使化学式 2 的羧酸化合物与 1, 1'-羰基二咪唑在有机溶剂中反应以合成化学式 7 的化合物,并且

[0150] 2) 使化学式 5 的胺化合物与碳酸氢钠在有机溶剂中混合,之后使所获得的混合物与碳酰氯和在 1) 中合成的化学式 7 的化合物相反应,从而提供化学式 1-4 的化合物,如下反应方案 4 所示:

[0151] 反应方案 4

[0152]



[0153] 其中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  如上述在化学式 1 中所定义的。

[0154] 在还一种其它的实施方式中,当化学式 1 中的 A 为  $-\text{C}(=\text{O})$ 、并且 B 为  $-\text{C}(=\text{O})$  时,化

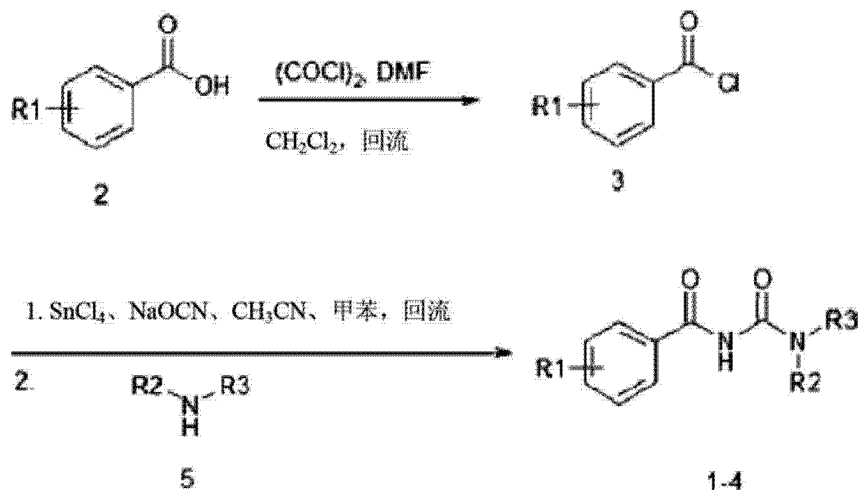
学式 1 的硫脲或者脲衍生物的制备方法包括：

[0155] 1) 使化学式 2 的羧酸化合物与草酰氯在有机溶剂中反应以合成化学式 3 的化合物, 并且

[0156] 2) 使在 1) 中合成的化学式 3 的化合物与氯化锡( $\text{SnCl}_4$ )、氰酸钠( $\text{NaOCN}$ ) 和化学式 5 的胺化合物反应, 从而提供化学式 1-4 的化合物, 如以下反应方案 5 所示:

[0157] [反应方案 5]

[0158]



[0159] 其中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  如上述在化学式 1 中所定义的。

[0160] 在反应方案 1 至 5 中所使用的有机溶剂选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲苯及其组合构成的组, 但不限于此。

[0161] 根据本发明的另一方面, 本发明提供一种用于预防或者治疗艾滋病的药物组合物, 其包括作为活性成分的化学式 1 的硫脲或者脲衍生物。

[0162] 在一种优选的实施方式中, 所述硫脲或者脲衍生物选自如下构成的组:

[0163] 85) 4-叔丁基-N-(4-甲基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,

[0164] 86) 1-苯甲酰-3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-硫脲,

[0165] 87) 1-苯甲酰-3-(4-甲基-苄基)-硫脲,

[0166] 88) 1-苯甲酰-3-(3-二甲基氨基-丙基)-硫脲,

[0167] 89) N-(4-乙基-哌嗪-1-硫代羰基)-苯甲酰胺,

[0168] 90) 1-苯甲酰-3-(4-氯-苄基)-硫脲,

[0169] 91) 1-苯甲酰-3-苯基-硫脲,

[0170] 92) 1-苯甲酰-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-硫脲,

[0171] 93) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-苯基-硫脲,

[0172] 94) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基甲基)-硫脲,

[0173] 95) 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-4-基甲基)-硫脲,

[0174] 96) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-硫脲,

[0175] 97) 1-(4-甲基-苯甲酰)-3-苯基-硫脲,

[0176] 98) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-硫代己基-硫脲,

[0177] 99) 1-(4-氯-苯甲酰)-3-(萘-2-基甲基)-硫脲, 和

[0178] 100) 1-苯甲酰-3-苄基-脲。

[0179] 本发明的硫脲或者脲衍生物通过抑制 HIV 病毒表达而表现出极佳的抗 HIV 活性。由此,本发明的硫脲或者脲衍生物可以用于预防或者治疗艾滋病。

[0180] 除了所述的硫脲或者脲衍生物,本发明的组合物进一步包括至少一种已知的用于抑制 HIV 活性的活性成分。

[0181] 出于施用的目的,所述药物组合物除了活性成分外进一步包括药学上可接受的载体。药学上可接受的载体的例子包括盐水、无菌水、林格氏溶液、缓冲盐水、葡萄糖溶液、麦芽糊精溶液、甘油、乙醇等。任选地,典型的添加剂,例如抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂等,可以添加到所述组合物中。制备的药物剂型包括注射剂(例如水溶液、悬浮液和乳液)、丸剂、胶囊、粒剂和片剂,活性成分可以与稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂和 / 或润滑剂混合。关于可以制成合适的药物剂型的药物组合物制剂可以参考文献(Remington's Pharmaceutical Science(最新版),MackPublishing Company,Easton PA)。

[0182] 本发明的组合物可以通过口服途径或者通过肠胃外途径施用(例如静脉内的、皮下的、腹膜内的、局部的,等等)。根据本发明的抑制剂的有效剂量取决于不同的因素,包括患者的体重、年龄、性别、健康状况、饮食、给药时间、给药方式、排泄速率、疾病严重程度,等等。总的来说,硫脲或者脲衍生物可以以单一剂量给予,并且优选地每天以多剂量施用,日剂量范围为 0.1mg~50mg/天,并且优选为 2mg~10mg/天。

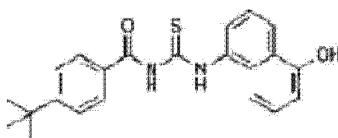
[0183] 为了有效地预防和治疗艾滋病,根据本发明的组合物可以单独使用或者与外科手术、激素疗法、药物和 / 或生物反应控制器组合使用。

[0184] 通过以下示意性的实施例,将更好的理解本发明,但是其不构成对本发明的限制。

## 具体实施方式

[0185] 实施例 1:根据反应方案 1 制备 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲

[0186]



[0187] 1,4-(叔丁基)-苯甲酰氯的合成

[0188] 室温下,使 4-叔丁基-苯甲酸(0.5g, 2.80mmol)与二氯甲烷(28mL, 0.1M)和 2M 草酰氯(4.2mL, 8.4mmol)相混合,并且将两滴或三滴的二甲基甲酰胺加入至获得的混合物中,接下来在 70°C 下搅拌 6 小时。在真空中浓缩生成标题化合物。

[0189] 2,4-(叔丁基)-苯甲酰异硫氰酸盐的合成

[0190] 室温下,使在 1 中合成的 4-(叔丁基)-苯甲酰氯与乙腈(24mL, 0.2M)和硫氰酸钾(1.08g, 11.2mmol)相混合,在 70°C 下搅拌 12 小时。之后,冷却反应混合物至室温,并且在通过过滤移除盐之后,在真空中浓缩以提供标题化合物。

[0191] 3,1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲的合成

[0192] 室温下,使在 2 中合成的 4-(叔丁基)-苯甲酰异硫氰酸盐与乙腈(24mL, 0.2M)和 5-氨基-萘-1-醇(0.89g, 5.60mmol)在流动下混合。将二氯甲烷加入至该混合物中,并且移除由此形成的盐,接着在减压下进行浓缩。浓缩物通过硅胶柱色谱法进行提纯,从而提供

标题化合物(0.37g,产率 :36.43%)。

[0193]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.78(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.23(d, J=8.5Hz, 1H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.5Hz, 2H), 7.63-7.55(m, J=4H), 7.40(t, J=8.5Hz, 1H), 6.88(d, J=7.0Hz, 1H), 1.39(s, 9H)

[0194] LC-MS( $\text{M}^+\text{H}$ ): 379

[0195] 实施例 2 至 73

[0196] 进行与在实施例 1 中相同的步骤来制备实施例 2 至 73 的化合物。表 1 中,汇总了实施例 2 至 73 化合物的结构式、MS 数据以及  $^1\text{H}$  NMR 数据。

[0197] 表 1

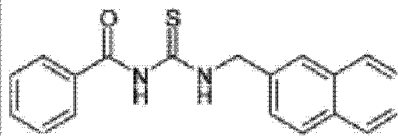
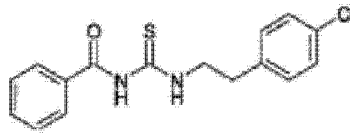
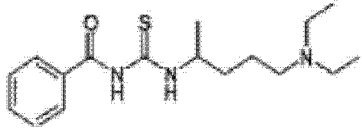
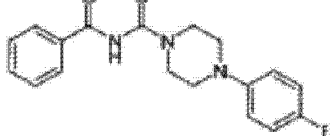
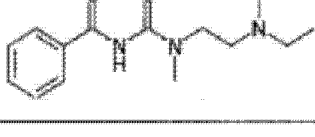
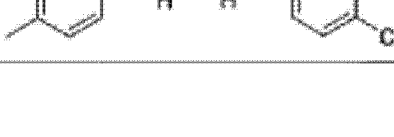
[0198]

| 实施例 | 结构 | LC-MS<br>(M <sup>+</sup> H) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|----|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   |    | 322                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.00(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.79-7.76(m, 2H), 7.54-7.52(m, 2H), 3.84(t, J=6.7Hz, 2H), 2.70(t, J=7.0Hz, 2H), 2.49(s, 6H), 2.07(t, J=7.5Hz, 2H), 1.36(s, 9H)                                                         |
| 3   |    | 350                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.93(s, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 2.37(s, 8H), 1.34(s, 9H), 1.05(s, 6H)                                                                                                       |
| 4   |    | 334                         |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 5   |    | 350                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.88-7.76(m, 2H), 7.53-7.44(m, 2H), 3.96(t, J=7.0Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.59-2.57(m, 4H), 2.47-2.43(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.01(t, J=7.0Hz, 3H), 0.88(t, J=7.0Hz, 3H)                                              |
| 6   |    | 322                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.91-7.80(m, 2H), 7.53-7.41(m, 2H), 4.05(t, J=6.8Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.77(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.30(s, 9H)                                                                                       |
| 7   |    | 378                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11.45(s, 1H), 10.85(t, J=8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.5Hz, 2H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 4.41(t, J=6.5Hz, 1H), 2.62(s, 6H), 1.64-1.56(m, 2H), 1.52-1.49(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.23(d, J=6.5Hz, 3H), 1.00(t, J=7.0Hz, 6H) |
| 8   |    | 341                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.01(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.77(d, J=8.5Hz, 2H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 4.88(d, J=5.0Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.36(s, 9H)                                                 |
| 9   |    | 341                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.93(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.78(d, J=10.5Hz, 2H), 7.53(d, J=10.5Hz, 2H), 7.35(d, J=7.5Hz, 1H), 7.28-7.21(m, 3H), 4.90(d, J=5.0Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 1.36(s, 9H)                                                   |

[0199]

|    |  |     |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |  | 336 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7.79(d, J=8.5Hz, 2H), 7.55(d, J=8.5Hz, 2H), 3.97(t, J=6.0Hz, 2H), 3.02(t, J=6.2Hz, 2H), 2.90(t, J=7.8Hz, 2H), 2.26(t, J=6.0Hz, 2H), 1.84-1.83(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.06(t, J=7.5Hz, 3H) |
| 11 |  | 341 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.82(s, 1H), 8.97(s, 1H), 7.77(d, J=11.0Hz, 2H), 7.53(d, J=9.0Hz, 2H), 7.37-7.34(m, 2H), 7.31-7.25(m, 3H), 4.00-3.96(m, 2H), 3.05(t, J=7.5Hz, 2H), 1.36(s, 9H)                         |
| 12 |  | 361 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.09(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.78(d, J=6.5Hz, 2H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 7.35(s, 4H), 4.90(d, J=5.5Hz, 2H), 1.36(s, 9H)                                                                   |
| 13 |  | 361 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.12(s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.78(d, J=8.5Hz, 2H), 7.52(d, J=8.5Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.33-7.27(m, 3H), 4.92(d, J=5.5Hz, 2H), 1.35(s, 9H)                                                 |
| 14 |  | 377 |                                                                                                                                                                                                                                        |
| 15 |  | 400 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.35(s, 1H), 7.72(d, J=10.5Hz, 2H), 7.44(d, J=8.5Hz, 2H), 6.94-6.90(m, 2H), 6.84-6.82(m, 2H), 4.31(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.20(d, J=25.5Hz, 4H), 1.28(s, 9H)                              |
| 16 |  | 319 |                                                                                                                                                                                                                                        |
| 17 |  | 345 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7.78(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.5Hz, 2H), 7.47(t, J=7.5Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.16(t, J=7.5Hz, 1H), 7.11(t, J=9.5Hz, 1H), 4.99(d, J=5.5Hz, 2H), 1.36(s, 9H)                       |

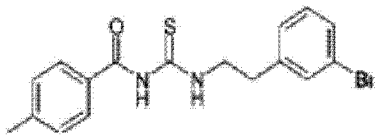
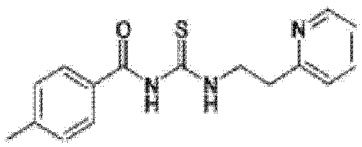
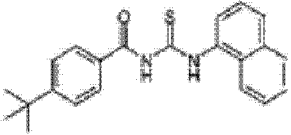
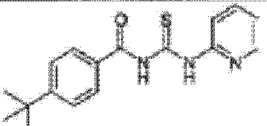
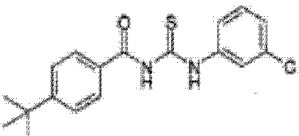
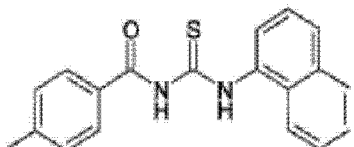
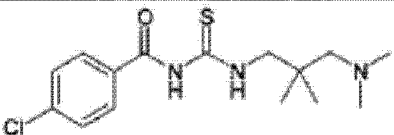
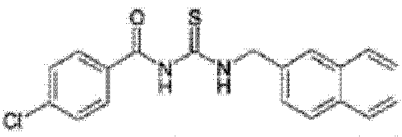
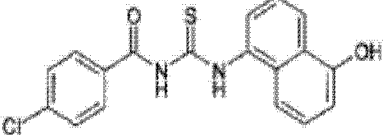
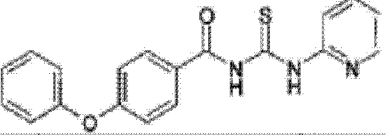
[0200]

|    |                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |    | 321 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.92(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.99(d, J=8.5Hz, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(d, J=7.5Hz, 2H), 7.55-7.38(m, 7H), 5.28(d, J=5.5Hz, 2H)                                          |
| 19 |    | 319 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.69(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 2H), 7.57(t, J=7.0Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 2H), 3.90-3.86(m, 2H), 2.95(t, J=7.0Hz, 2H)                    |
| 20 |    | 322 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(d, J=7.5Hz, 2H), 7.57(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.7Hz, 2H), 4.52-4.48(m, 1H), 3.10-2.90(m, 6H), 1.83-1.79(m, 4H), 1.31-1.27(m, 9H)                                    |
| 21 |   | 344 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.36(s, 1H), 7.79(d, J=7.5Hz, 2H), 7.55(t, J=7.5Hz, 1H), 7.45(t, J=7.8Hz, 2H), 6.95-6.90(m, 2H), 6.86-6.83(m, 2H), 4.32(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.22(d, J=25.0Hz, 4H)                                 |
| 22 |  | 294 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 23 |  | 292 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.43(s, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.20(d, J=7.5Hz, 2H), 4.18(s, 2H), 3.60(s, 2H), 2.53(d, J=30.5Hz, 4H), 2.43-2.38(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.02(t, J=7.3Hz, 3H)                                          |
| 24 |  | 277 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.68(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 2H), 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 4.24-4.21(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.02(d, J=9.5Hz, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 1.57-1.54(m, 1H), 1.42-1.30(m, 4H), 1.23-1.21(m, 1H) |
| 25 |  | 319 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.00(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.27(s, 3H), 7.26-7.232(m, 3H), 4.83(d, J=5.5Hz, 2H), 2.37(s, 3H)                                                                                 |

[0201]

|    |  |     |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |  | 280 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.96(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.23(d, J=8.0Hz, 2H), 3.74-3.70(m, 2H), 2.36-2.32(m, 5H), 2.19(s, 6H), 1.79(t, J=6.7Hz, 2H)                                            |
| 27 |  | 299 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.96(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 2H), 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 7.20(t, J=7.5Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07(d, J=7.5Hz, 1H), 4.82(d, J=5.5Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.31(s, 3H) |
| 28 |  | 327 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.72(s, 1H), 8.90(s, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26-7.20(m, 3H), 7.14(d, J=7.0Hz, 2H), 3.69-3.66(m, 2H), 2.64-2.62(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.71-1.68 (m, 4H)                             |
| 29 |  | 313 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.75(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 2H), 7.25-7.22(m, 4H), 7.16-7.12(m, 3H), 3.69-3.65(m, 2H), 2.68(t, J=7.5Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.03-1.97(m, 2H)                              |
| 30 |  | 308 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.55(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 2H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 3.57(d, J=4.5Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 6H), 2.22(s, 2H), 0.94(s, 6H)                                         |
| 31 |  | 303 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.77(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.765-7.61(m, 1H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.28-7.24(m, 2H), 7.06-7.02(m, 2H), 3.97-3.93(m, 2H), 3.02(t, J=7.2Hz, 2H)                            |
| 32 |  | 286 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.56(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.56-8.55(m, 1H), 7.76-7.71(m, 3H), 7.30-7.28(m, 3H), 4.94(d, J=6.0Hz, 2H), 2.42(s, 3H)                                                         |
| 33 |  | 286 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.68(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.68-8.67(m, 1H), 7.79(d, J=8.5Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 2H), 7.30(d, J=5.5Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 5.08(d, J=4.5Hz, 2H), 2.45(s, 3H)     |

[0202]

|    |                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34 |    | 377 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.82(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.32(d, J=8.5Hz, 2H), 7.24-7.22(m, 2H)                                             |
| 35 |    | 300 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.09(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.64(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.5Hz, 3H), 7.31(d, J=8.0Hz, 3H), 7.26-7.24(m, 1H), 4.21-4.17(m, 2H), 3.29(t, J=6.5Hz, 2H), 2.44(s, 3H) |
| 36 |    | 363 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.82(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.08(m, 2H), 7.91(d, J=8.5Hz, 2H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.54(m, 6H), 1.40(s, 9H)                                                  |
| 37 |    | 314 |                                                                                                                                                                                                                   |
| 38 |   | 347 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.65(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.80(t, J=2.0Hz, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.28(t, J=8.0Hz, 2H), 7.20-7.18(m, 2H), 1.30(s, 9H)         |
| 39 |  | 321 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.81(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.32-8.29(m, 1H), 8.05-8.01(m, 2H), 7.89-7.76(m, 3H), 7.61-7.53(m, 3H), 7.45-7.33(m, 2H), 2.49(s, 3H)                                   |
| 40 |  | 328 |                                                                                                                                                                                                                   |
| 41 |  | 355 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.91(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87-7.71(m, 4H), 7.58-7.47(m, 6H), 5.36(d, J=5.0Hz, 2H)                                                          |
| 42 |  | 357 |                                                                                                                                                                                                                   |
| 43 |  | 350 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.76-8.74(m, 1H), 8.18-8.05(m, 2H), 7.42(t, J=4.2Hz, 3H)                                                                                                           |

[0203]

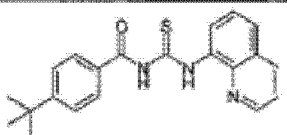
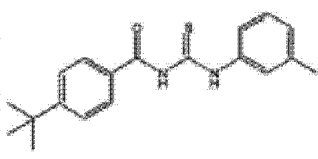
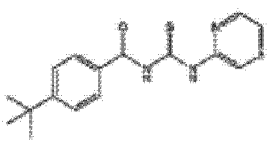
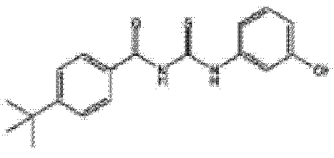
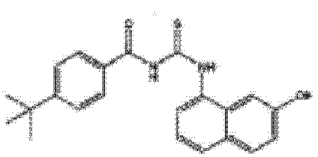
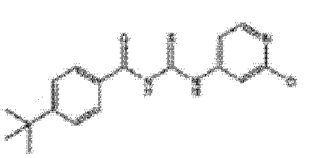
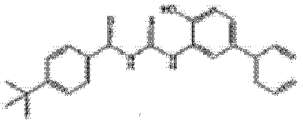
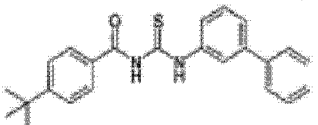
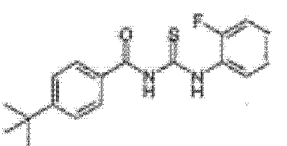
|    |  |     |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44 |  | 370 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.65(s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.74(d, J=9.0Hz, 2H), 7.65-7.64(m, 2H), 7.50(t, J=7.5Hz, 2H), 7.45-7.42(m, 1H), 3.69(s, 2H), 2.38(s, 8H), 1.06(s, 6H)                                             |
| 45 |  | 423 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.73(s, 1H), 9.14(s, 1H), 7.98-7.96(m, 2H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.79-7.77(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.55-7.53(m, 2H), 7.37(t, J=8.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 1.40(s, 9H)                               |
| 46 |  | 344 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.66(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.96(t, J=7.8Hz, 2H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.66-7.58(m, 2H), 3.70(d, J=5.0Hz, 2H), 2.42(s, 8H), 1.07(s, 6H)                                                               |
| 47 |  | 367 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.62(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.60-7.58(m, 2H), 7.53-7.51(m, 2H), 3.69(d, J=4.5Hz, 2H), 2.42(s, 8H), 1.08(s, 6H)                                                              |
| 48 |  | 363 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.82(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.08(m, 2H), 7.91(d, J=8.5Hz, 2H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.54(m, 6H), 1.40(s, 9H)                                                                                              |
| 49 |  | 367 |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 50 |  | 364 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.85(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.01-9.00(m, 1H), 8.45(d, J=8.5Hz, 1H), 8.21(d, J=8.5Hz, 1H), 8.11(d, J=7.5Hz, 1H), 7.91(d, J=8.5Hz, 2H), 7.84(t, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57-7.54(m, 1H), 1.40(s, 9H) |
| 51 |  | 369 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.59(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 2H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.57(d, J=8.5Hz, 2H), 7.45(d, J=8.5Hz, 2H), 1.38(s, 9H), 1.35(s, 9H)                                                                    |
| 52 |  | 352 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.54(s, 1H), 8.92(s, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H), 6.95(d, J=9.0Hz, 2H), 4.68-4.64(m, 1H), 2.41(s, 8H), 1.38(d, J=6.0Hz, 6H), 1.07(s, 6H)                                                                        |

[0204]

|    |  |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|--|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |  | 365 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.86(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.05(d, J=8.0Hz, 2H), 7.93(d, J=8.5Hz, 3H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61-7.54(m, 3H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 4.72-4.59(m, 1H), 1.43-1.41(m, 6H)                                                         |
| 54 |  | 381 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.83(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.30(d, J=8.5Hz, 1H), 8.06(d, J=7.5Hz, 1H), 7.93(d, J=9.0Hz, 2H), 7.61(d, 8.5Hz, 1H), 7.5(t, J=8.0Hz, 1H), 7.39(t, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.00(m, 3H), 6.89(d, 7.5Hz, 1H), 4.71-4.68(m, 1H), 1.41(s, 6H) |
| 55 |  | 316 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 13.32(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.83(d, J=8.5Hz, 1H), 8.45(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.5Hz, 2H), 7.82(t, J=7.7Hz, 1H), 7.20(t, J=6.0Hz, 1H), 6.99(d, J=8.5Hz, 2H), 4.68(t, J=6.0Hz, 1H), 1.40(d, J=5.5Hz, 9H)                       |
| 56 |  | 329 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.63(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.87-7.85(m, 2H), 7.55(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.32(t, J=7.7Hz, 1H), 7.11(d, J=7.0Hz, 1H), 7.01-6.98(m, 2H), 4.70-4.67(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.41-1.40(m, 6H)                                   |
| 57 |  | 369 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 58 |  | 355 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 59 |  | 375 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 60 |  | 341 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) 11.04(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.08-9.03(m, 1H), 8.19(d, J=8.5Hz, 1H), 7.83-7.77(m, 1H), 7.54-7.44(m, 2H), 7.29-7.10(m, 3H), 4.04(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.36(s, 9H)                                                                 |

4.00Hz, J=9.0Hz, 2H), 1.37(s, 9H)

[0205]

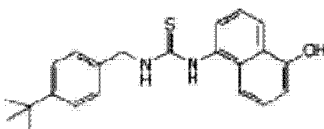
|    |                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 |    | 364 |                                                                                                                                                                                                                |
| 62 |    | 327 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO, 500MHz) : 12.67(s, 1H), 11.45(s, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(d, J=10Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(t, J=5.3Hz, 1H), 7.1(d, J=2.5, 1H), 2.33(s, 3H), 1.31(s, 9H) |
| 63 |    | 315 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) 13.21(s, 1H), 10.11(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.48-8.40(m, 2H), 7.87(d, J=8.5Hz, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 1.38(s, 9H)                                     |
| 64 |    | 329 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) : 12.7(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(m, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.19(d, J=7.9 1H), 6.78-6.39(m, 1H), 1.37(s, 9H)         |
| 65 |   | 379 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) 12.64(s, 1H), 9.28(s, 1H), 7.96(d, J=7.5Hz, 1H), 7.87-7.77(m, 4H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H), 7.40(t, J=7.7Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 1.39(s, 9H)       |
| 66 |  | 348 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) 13.18(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.39(d, J=5.0Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H), 7.76(d, J=6.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.5Hz, 2H), 1.37(s, 9H)                     |
| 67 |  | 415 |                                                                                                                                                                                                                |
| 68 |  | 389 |                                                                                                                                                                                                                |
| 69 |  | 331 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO, 500MHz) : 12.63(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.04(t, J=7.8Hz, 1H), 7.96(d, J=8.6Hz, 2H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.27-7.24(m, 1H), 1.32(s, 9H)                                                     |

[0206]

|    |  |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 |  | 333 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) : 12.80(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.42(t, J=4.0Hz, 1H), 7.87(d, J=5.0Hz, 2H), 7.18-7.28(m, 3H), 7.00(d, J=3.0Hz, 2H), 4.66-4.72(m, 1H), 1.41(s, 6H)                                                                                                        |
| 71 |  | 371 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) : 12.63(s, 1H), 8.99(s, 1H), 7.85(d, J=4.5Hz, 2H), 7.64(d, J=4.5Hz, 2H), 7.45(d, J=5.0Hz, 2H), 6.99(d, J=5.5, 2H), 4.684(m, 1H), 1.40(s, 6H), 1.35(s, 9H)                                                                                             |
| 72 |  | 391 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) : 12.80(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.99-8.00(m, 1H), 7.86-7.88(m, 2H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.62-7.65(m, 2H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.37-7.40(m, 1H), 6.99-7.00(m, 2H), 4.68-4.70(m, 1H), 1.40(s, 6H)                                                              |
| 73 |  | 381 | <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) : 12.68(s, 1H), 9.21(s, 1H), 7.95(d, J=7.5Hz, 1H), 7.89(d, J=1.5Hz, 2H), 7.85(d, J=12.0Hz, 1H), 7.81(d, J=12.0Hz, 1H), 7.41(t, J=7.7Hz, 1H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 6.59(s, 1H), 4.69-4.71(m, 1H), 1.42(s, 6H) |

[0207] 实施例74:根据反应方案2制备1-(4-叔丁基-苄基)-3-(5-羟基-萘-1-基)-硫脲

[0208]



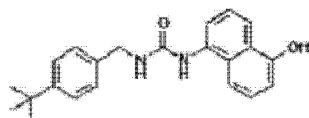
[0209] 室温下,使5-氨基-萘-1-醇(0.5g,3.14mmol)与二氯甲烷(31.4mL,0.1M)和碳酸氢钠(2.64g,31.4mmol)相混合,在0°C下搅拌15分钟。在反应混合物中加入硫羰化二氯(1.20mL,15.71mmol),接下来搅拌2小时。所获得的混合物在室温下与4-叔丁基-苄胺(0.60mL,3.45mmol)混合搅拌6小时。真空中浓缩后,通过硅胶柱色谱法提纯以提供标题化合物(65mg,产率:5.73%)。

[0210] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.92(s, 1H), 10.59(s, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.63(s, 1H), 4.56(s, 2H), 1.33(s, 9H)

[0211] LC-MS(M<sup>+</sup>H): 365

[0212] 实施例75:根据反应方案3制备1-(4-叔丁基-苄基)-3-(5-羟基-萘-1-基)-脲

[0213]



[0214] 在室温下,将二氯甲烷(31.4mL,0.1M)和碳酸氢钠(2.64g,31.4mmol)加入至 5-氨基-萘-1-醇(0.5g,3.14mmol)中,并且在 0°C 下搅拌该混合物 15 分钟。该反应混合物在搅拌下与碳酰氯(8.26mL,15.71mmol)混合 2 小时。接下来,加入 4-叔丁基-苄胺(0.60mL,3.45mmol)并在室温下搅拌 6 小时。真空中浓缩后,通过硅胶柱色谱法提纯以提供标题化合物(157mg,产率:14.33%)。

[0215]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.17(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53(s, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.17(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.88(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.43(s, 2H), 4.14(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.37-1.26(m, 9H)

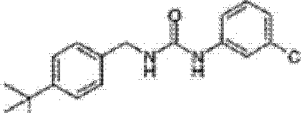
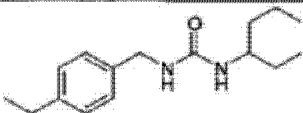
[0216] LC-MS( $\text{M}^+\text{H}$ ): 349

[0217] 实施例 76 和 77

[0218] 进行与实施例 75 中相同的步骤来制备实施例 76 和 77 的化合物。表 2 中,汇总了实施例 76 和 77 化合物的结构式、MS 数据以及  $^1\text{H}$  NMR 数据。

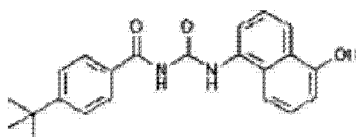
[0219] 表 2

[0220]

| 实施例 | 结构                                                                                 | LC-MS<br>( $\text{M}^+\text{H}$ ) | $^1\text{H}$ NMR |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 76  |   | 317                               |                  |
| 77  |  | 289                               |                  |

[0221] 实施例 78: 根据反应方案 4 制备 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-脲

[0222]



[0223] 1,4-叔丁基-苯甲酰胺的合成

[0224] 室温下,将四氢呋喃(224.4mL,0.05M)和 1,1'-羰基二咪唑(2g,12.34mmol)加入至 4-叔丁基-苯甲酸(2g,11.22mmol)中,并搅拌 12 小时。反应混合物在室温下与 28% 氨水(56.1mL,0.2M)相混合,并搅拌 4 小时。分层之后,回收有机层,通过硫酸镁干燥,并在真空中蒸馏。浓缩物通过硅胶柱色谱法提纯以获得标题化合物。

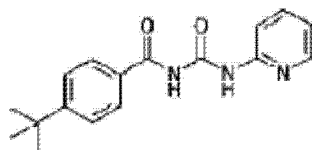
[0225] 2,1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(5-羟基-萘-1-基)-脲的合成

[0226] 室温下,将二氯甲烷(10.46mL,0.3M)和碳酸氢钠(0.97g,31.4mmol)加入至 5-氨基-萘-1-醇(0.5g,3.14mmol)中,并在 0°C 下搅拌 15 分钟。反应混合物与碳酰氯(8.26mL,15.71mmol)相混合并搅拌 2 小时。接下来,反应混合物与在 1 中合成的 4-叔丁基-苯甲酰胺(0.61g,3.45mmol)在室温下搅拌反应 6 小时。真空中浓缩后,通过硅胶柱色谱法提纯以获得标题化合物(120mg,产率:10.51%)。

[0227]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}$ ): 11.54(s, 1H), 11.14(s, 1H), 10.28(s, 1H), 8.17-7.87(m, 3H)

), 7.59-7.47 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.14 (t, J=6.8Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)

[0228] 实施例 79 : 根据反应方案 5 制备 1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-吡啶-2-基-脲  
[0229]



[0230] 1,4-叔丁基-苯甲酰氯的合成

[0231] 室温下, 4-叔丁基-苯甲酸 (2g, 11.22mmol) 与二氯甲烷 (112.2mL, 0.1M) 和 2M 草酰氯 (16.8mL, 33.6mmol) 相混合, 并且将两滴或者三滴的二甲基甲酰胺加入至混合物中, 接下来在 70°C 下搅拌 6 小时。在真空中浓缩以获得标题化合物。

[0232] 2,1-(4-叔丁基-苯甲酰)-3-(吡啶-2-基)-脲的合成

[0233] 在 1 中合成的 4-叔丁基-苯甲酰氯与乙腈 (22.44mL, 0.5M) 和甲苯 (22.44mL, 0.5M) 相混合, 并且之后与 1M 氯化锡 ( $\text{SnCl}_4$ ) (0.56mL, 0.56mmol) 和氰酸钠 ( $\text{NaOCN}$ ) (0.88g, 13.46mmol) 在流动条件下混合 8 小时。真空中蒸馏反应混合物之后, 蒸馏物与 2-氨基吡啶 (1.06g, 11.22mmol) 在室温下通过搅拌混合 2 小时。从水性层中取出有机层, 通过硫酸镁干燥, 并且在真空中蒸馏。通过硅胶柱色谱法提纯粗制品以获得标题化合物 (66mg, 产率: 3.92%)。

[0234]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.36 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.0Hz, 3H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H)

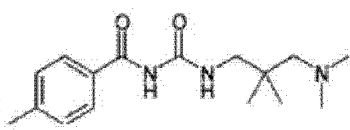
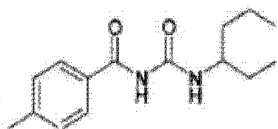
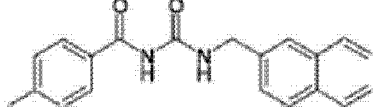
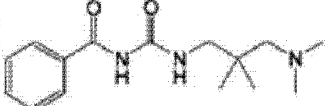
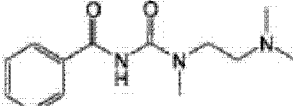
[0235] LC-MS ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 298

[0236] 实施例 80 至 84

[0237] 进行与实施例 78 中相同的步骤来制备实施例 80 至 84 的化合物。表 3 中, 汇总了实施例 80 至 84 化合物的结构式、MS 数据以及  $^1\text{H}$  NMR 数据。

[0238] 表 3

[0239]

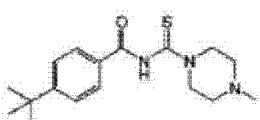
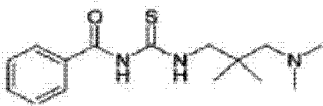
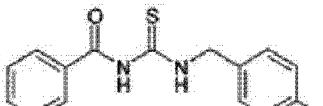
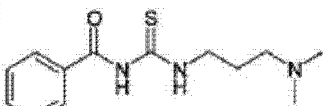
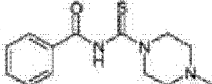
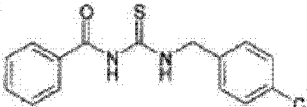
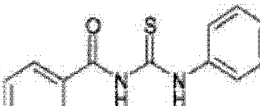
| 实施例 | 结构                                                                                 | LC-MS<br>(M <sup>+</sup> H) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80  |   | 292                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 9.08(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 2H), 7.30(d, J=8.5Hz, 2H), 3.29(d, J=6.0Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.38-2.31(m, 6H), 2.22(s, 2H), 0.97(s, 6H)                     |
| 81  |   | 283                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.59(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.74(d, J=7.0Hz, 2H), 7.28(d, J=12.5Hz, 2H), 3.81-3.79(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.75-1.74(m, 2H), 1.61(s, 1H), 1.41-1.25(m, 5H) |
| 82  |   | 341                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.73(s, 1H), 9.07(s, 1H)                                                                                                                                               |
| 83  |   | 278                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 9.24(s, 1H), 7.80(d, J=7.0Hz, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 3.39(d, J=4.5Hz, 2H), 2.38(s, 8H), 1.01(s, 6H)                                                                     |
| 84  |  | 250                         |                                                                                                                                                                                                                        |

[0240] 实施例 85-99：

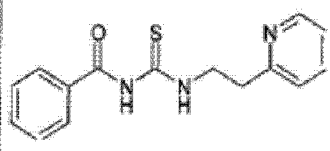
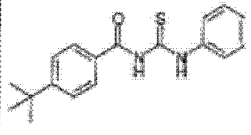
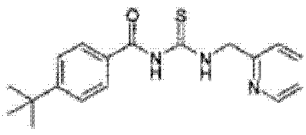
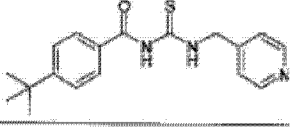
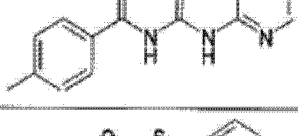
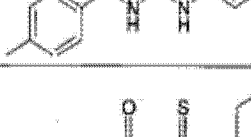
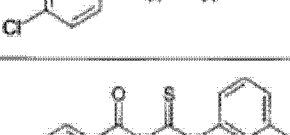
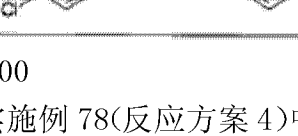
[0241] 进行与实施例 1 (反应方案 1) 中相同的步骤来制备实施例 85 至 99 的化合物。表 4 中, 汇总了实施例 85 至 99 化合物的结构式、MS 数据以及 <sup>1</sup>H NMR 数据

[0242] 表 4

[0243]

| 实施例 | 结构                                                                                  | LC-MS<br>(M <sup>+</sup> H) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 85  |    | 320                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.55(s, 1H), 7.88(d, J=8.5Hz, 2H), 7.60(d, J=8.5Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.79(s, 3H), 2.52(s, 4H), 1.44(s, 9H)                                                   |
| 86  |    | 294                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.68(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.86(d, J=7.0Hz, 2H), 7.61(t, J=7.5Hz, 1H), 7.50(t, J=7.7Hz, 2H), 3.64(d, J=4.5Hz, 2H), 2.32(d, J=21.5Hz, 8H), 1.02(s, 6H)                      |
| 87  |    | 285                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.89(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.75(d, J=7.0Hz, 2H), 7.55(t, J=7.5Hz, 1H), 7.44(t, J=7.7Hz, 2H), 7.20(t, J=8.2Hz, 2H), 7.11(d, J=8.0Hz, 2H), 4.80(d, J=5.5Hz, 2H), 2.28(s, 3H) |
| 88  |    | 266                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| 89  |   | 278                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8.36(s, 1H), 7.79-7.76(m, 2H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 4.20(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.55(d, J=30Hz, 4H), 2.44-2.40(m, 2H), 1.05(t, J=7.3Hz, 3H)                   |
| 90  |  | 305                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7.76(d, J=8.0Hz, 2H), 7.57(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.7Hz, 2H), 7.29-7.25(m, 3H), 7.19(s, 2H), 4.83(d, J=5.5Hz, 2H)                                                      |
| 91  |  | 257                         | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.60(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.93-7.91(m, 2H), 7.75-7.73(m, 2H), 7.70-7.67(m, 1H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.33-7.28(m, 1H)                                      |

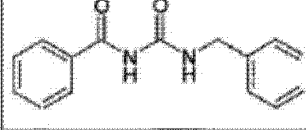
[0244]

|    |                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 |    | 286 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.11(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.64-8.63(m, 1H), 7.83(d, J=8.0Hz, 2H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.25-7.24(m, 1H), 7.20-7.18(m, 1H), 4.20-4.17(m, 2H), 3.23(t, J=6.5Hz, 2H)        |
| 93 |    | 313 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.66(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 2H), 7.74(d, J=7.5Hz, 2H), 7.57(d, J=9.0Hz, 2H), 7.44(t, J=7.7Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 2H), 1.38(s, 9H)                                     |
| 94 |    | 328 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 11.70(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.68(d, J=4.5Hz, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 2H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.54(d, J=8.5Hz, 2H), 7.35(d, J=7.5Hz, 1H), 7.26-7.25(m, 1H), 5.05(d, J=4.5Hz, 2H), 1.37(s, 9H) |
| 95 |    | 328 |                                                                                                                                                                                                                                         |
| 96 |   | 272 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 13.17(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.84(d, J=8.5Hz, 1H), 8.47-8.46(m, 1H), 7.83-7.78(m, 3H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 2.47(s, 3H)                                                 |
| 97 |  | 271 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.65(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.80(s, 2H), 7.73(d, J=7.5Hz, 2H), 7.44-7.27(m, 5H), 2.47(s, 3H)                                                                                              |
| 98 |  | 297 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10.65(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.79(d, J=13.0Hz, 2H), 7.51(d, J=11.0Hz, 2H), 4.32-4.28(m, 1H), 2.12-2.10(m, 2H), 1.78-1.75(m, 2H), 1.51-1.38(m, 5H), 1.35-1.27(m, 1H)                        |
| 99 |  | 341 | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 12.68(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.06-8.03(m, 2H), 7.95-7.91(m, 3H), 7.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52-7.55(m, 5H)                                                                                    |

[0245] 实施例 100

[0246] 进行与实施例 78(反应方案 4)中相同的步骤来制备实施例 94 的化合物。表 5 中, 给出了实施例 100 化合物的结构式、MS 数据以及 <sup>1</sup>H NMR 数据。

[0247] 表 5

| 实施例 | 结构                                                                                  | LC-MS (M <sup>+</sup> H) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |  | 277                      | <sup>1</sup> H NMR(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 9.05(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.82(s, 2H), 7.62-7.46(m, 5H), 7.33-7.28(m, 2H), 4.68(s, 2H) |

[0248]

[0249] 实验实验例 1 :硫脲或者脲衍生物抗 HIV 的抑制活性的分析

[0250] 本发明的硫脲或者脲衍生物抗 HIV 的抑制活性分析如下 :

[0251] 1、制备 HIV

[0252] 将携带 HIV 基因组的 pNL4-3 载体转导至 293FT 细胞。pNL4-3 上的 HIV 基因组并没有感染机体,因为其包含 EGFP 基因,而不是 nef。将密度为  $3.0 \times 10^5$  个细胞/孔的 293FT 细胞播种于 6 孔板中,所述孔板包含不含抗生素的 DMEM,其补充有 10% 的 FBS,生长 48 小时。融合度达到 90-95% 时,进行转导。

[0253] DNA (pNL4-3)以 10ng/mL 的最终浓度添加至 250  $\mu$ L 的稀释血清培养基 Opti-MEM I (GIBCO™, USA)中。单独地,4  $\mu$ L 的 Lipofectamine™2000 (Invitrogen, USA) 与 250  $\mu$ L 的 Opti-MEM I (GIBCO™) 相混合,并在室温下培养 5 分钟。DNA (pNL4-3)与脂质体以 1:2 的比例相混合,并在室温下反应 20 分钟,以形成 DNA-脂质体复合物。从细胞培养中移除培养基之后,将该 DNA-脂质体复合物加入至细胞中,并在 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 4 小时。之后,用新的不含抗生素的、补充有 10%FBS 的 DMEM 所更换细胞培养基,接下来再培养 48 小时。HIV 感染的细胞培养物以 1500rpm 离心 5 分钟,以获得病毒上清液。

[0254] MT-4 细胞以  $1.0 \times 10^6$  cells/mL 的密度放置在 6 孔板中,所述 6 孔板中包含补充有 10%FBS 的 RPMI,并且在感染之前培养 4 小时,其与病毒上清液的比例为 1:1。细胞在 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 48 小时之后,用新的培养更换旧培养基。再次继续培养 72 小时以扩增病毒。以 1500rpm 离心 5 分钟之后,使用 Vironostika HIV-1 Antigen Microelisa 体系试剂盒 (bioMerieux, Inc. Netherland) 来检测由此而获得的病毒上清液的病毒密度。

[0255] 2、抗 HIV 抑制活性分析

[0256] 将实施例 1 至 94 中制备的硫脲或者脲衍生物溶解在 DMSO 中,从而分别制备 10mM 或 20mM 储备液,并储存在 -20° C。在用于试验之前,将储备液稀释至在 DMSO 中的 200  $\mu$ M 的初始浓度。

[0257] MT-4 细胞以  $4 \times 10^5$  个细胞每孔的密度悬浮于 24 孔板中,所述孔板含有 200  $\mu$ L 的 RPMI 1640 (Gibco, 10%FBS),并且被包含  $2 \times 10^5$  pg/mL 的 200  $\mu$ L 病毒上清液所感染,以获得 400  $\mu$ L 的总体积。在硫脲或者脲衍生物的储备液在 DMSO 中被稀释 10 倍至 200  $\mu$ M 之后,将 2  $\mu$ L 的每种稀释液加入至细胞,从而形成 1  $\mu$ M 或者更小的最终浓度。对于阳性对照,使用最终浓度为 50nM 的 10  $\mu$ M AZT (叠氮胸苷, Sigma, 美国),同时作为阴性对照,使用最终浓度为 0.5% 的 DMSO。在 CO<sub>2</sub> 培养箱 (37° C, 5%CO<sub>2</sub>) 中培养细胞 48 小时,并使用包含最终浓度为 1  $\mu$ M 的硫脲或者脲衍生物的 RPMI 1640 来更换培养基,随后再培养 48 小时。通过以 1500rpm 离心 5 分钟并且之后以 13000rpm 离心 5 分钟,病毒溶液从细胞分离出。使用 Vironostika HIV-1 Antigen Microelisa 体系试剂盒 (bioMerieux, Inc. Netherland) 来实施用于 p24 浓缩的 ELISA,从而确定抗 HIV 的每种硫脲或脲衍生物的抑制活性。

[0258] 本发明的硫脲或者脲衍生物的抗 HIV 活性 ( $\mu$ M) 汇总在如下的表 6 中。

[0259] 表 6

[0260]

| 实施例编号 | 抑制 HIV 活性的浓度 ( $\mu$ M) |
|-------|-------------------------|
| 1     | 0.03                    |
| 16    | 0.5                     |

|            |       |
|------------|-------|
| 37         | 0.5   |
| 38         | 0.3   |
| 50         | 1.0   |
| 阳性对照 (AZT) | 0.005 |

[0261] 如表 6 所示,本发明的硫脲或脲衍生物表现出了抗 HIV 的高的抑制活性。

[0262] 给出配方实施例以说明包含本发明组合物的剂型制备。

[0263] 配方实施例 1 :粉剂制备

[0264] 本发明的硫脲或者脲衍生物 0.1g

[0265] 乳糖 1.5g

[0266] 滑石 0.5g

[0267] 混合这些组分并装载至气密囊中以获得粉末。

[0268] 配方实施例 2 :片剂制备

[0269] 本发明的硫脲或者脲衍生物 0.1g

[0270] 乳糖 7.9g

[0271] 结晶纤维素 1.5g

[0272] 硬脂酸镁 0.5g

[0273] 混合这些组分并直接被压制成片剂。

[0274] 配方实施例 3 :胶囊制备

[0275] 本发明的硫脲或者脲衍生物 0.1g

[0276] 玉米淀粉 5g

[0277] 羧基纤维素 4.9g

[0278] 混合这些组分,并使用合适的设备将混合物装载至常规的胶囊中。

[0279] 配方实施例 4 :注射剂制备

[0280] 本发明的硫脲或者脲衍生物 0.1g

[0281] 用于注射的合适量的无菌水

[0282] 合适量的 pH 调节剂

[0283] 合适量的稳定剂

[0284] 使用常规的方法,将这些组分置入针剂(2ml)中以获得注射剂。

[0285] 配方实施例 5 :药液制备

[0286] 本发明的硫脲或者脲衍生物 0.1g

[0287] 异构化糖 10g

[0288] 甘露醇 5g

[0289] 合适量的纯化水

[0290] 使每种组分均溶解在纯化水中,并且在共混至一起之前使用柠檬调味。纯化水被加入至共混物中以形成 100ml 的最终体积,其之后被装载至棕色瓶中并杀菌。

[0291] 工业实用性

[0292] 如至此所述的,本发明的硫脲或者脲衍生物会抑制 HIV 病毒的表达,由此而发现其能够应用于艾滋病的预防或治疗。