

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97109658

A61K 31/275 (2006.01)

※申請日期：97. 3. 19

A61K 31/55 (2006.01)

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/381 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療鐵失調之二芳基及二雜芳基化合物

BIARYL AND BIHETEROARYL COMPOUNDS USEFUL IN
TREATING IRON DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

加拿大商再諾製藥公司

XENON PHARMACEUTICALS INC.

代表人：(中文/英文)

賽門 N 皮史東

PIMSTONE, SIMON N.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

加拿大哥倫比亞省柏納比市吉爾摩路3650號

3650 GILMORE WAY, BURNABY, BRITISH COLUMBIA, CANADA,
V5G 4W8

國籍：(中文/英文)

加拿大 CANADA

三、發明人：（共 11 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 麥克海里 喬威夫
CHAFEEV, MIKHAIL
2. 娜賈司瑞 恰卡
CHAKKA, NAGASREE
3. 珍-賈桂斯 卡地由斯
CADIEUX, JEAN-JACQUES
4. 符江明
FU, JIANMIN
5. 雷傑德 坎柏
KAMBOJ, RAJENDER
6. 費許努莫西 科都姆魯
KODUMURU, VISHNUMURTHY
7. 強那森 藍吉爾
LANGILLE, JONATHAN
8. 劉欣方
LIU, SHIFENG
9. 孫建宇
SUN, JIANYU
10. 歇吉瑞 史瑞威多
SVIRIDOV, SERGUEI
11. 張在輝
ZHANG, ZAIHUI

國 籍：（中文/英文）

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA
4. 美國 U.S.A./加拿大 CANADA
5. 加拿大 CANADA
6. 加拿大 CANADA
7. 加拿大 CANADA
8. 加拿大 CANADA
9. 加拿大 CANADA
10. 加拿大 CANADA
11. 加拿大 CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年03月19日；60/895,662

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對二芳基及二雜芳基化合物，其為二價金屬轉運體-1抑制劑。因此，本發明之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物可用於治療哺乳動物中之鐵失調。

【先前技術】

鐵為生命必需金屬，此係因為其為基本蛋白家族之關鍵組分，基本蛋白家族包括血紅素、細胞色素及NADH-輔酶Q還原酶。維持鐵在體內之平衡對健康而言極為重要，此係因為鐵缺乏或過量會導致發病及死亡。

二價金屬轉運體-1(DMT1)(亦稱為自然抗性相關巨噬細胞蛋白-2(NRAMP2)及二價陽離子轉運體-1(DCT1))為涉及鐵含量在體內之維持的泛表現跨膜蛋白。DMT1對小腸之十二指腸中的鐵吸收而言尤其重要，其中DMT1位於絨毛腸細胞(villus enterocyte)之細胞質及刷狀緣膜中且介導膳食非血紅素鐵自腸腔流入腸細胞中(Gunshin等人，*J. Clin. Invest.*, 2005, 115:1258-1266)。一旦膳食鐵穿過腸壁被吸收後，對鐵自身體排泄而言不存在生理機制。因此，過量吸收之鐵大部分保留在體內且積聚可能貫穿一生。鐵過量積聚導致明顯的組織損傷且諸如肝硬化或肝細胞癌之併發疾病的危險增加。因此，DMT1為控制腸內鐵吸收以維持鐵在體內平衡的主要焦點。

存在強有力的證據證明DMT1活性與許多常見疾病緊密有關，諸如(但不限於)原發性鐵超載失調、尤其與遺傳性

血色素沈著病相關之疾病(Rolfs等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, 282(4):G598-607)。此外, DMT1在罹患小細胞低色素性貧血及相關失調之患者中的腸內鐵過度吸收中起重要作用(Morgan等人, *Blood Cell, Molecules, and Diseases*, 2002, 29(3):384-399)。

迄今為止, 僅存在三種已知之特定言之可調節或抑制DMT1的小分子藥物類化合物(Welti等人, *Chem. Biol.*, 2006, 13:965-972)。因此, 對有效治療哺乳動物中、較佳人類中之鐵失調、較佳原發性鐵超載及輸血性鐵超載(包括地中海貧血)但無不良副作用存在未滿足之醫學需求。本發明提供滿足此等重要需求之化合物及方法。

【發明內容】

本發明係針對用於治療鐵失調之本發明之二芳基及二雜芳基化合物以及包含該等化合物之醫藥組合物。

因此, 在一態樣中, 本發明提供式(I)之化合物:



其中:

n 及 m 各自獨立地為1、2、3、4、5、6或7;

A 及 B 各自獨立地為芳基或雜芳基;

R^1 為直接鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ (其中 p 為0、1或2)、 $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)-$;

至少一個 R^2 及至少一個 R^3 獨立地選自由以下各基組成之

群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

且其他 R^2 及 R^3 (若存在) 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基；

呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一態樣中，本發明提供包含醫藥學上可接受之賦形劑及呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式或為醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之式(I)化合物的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供用於治療哺乳動物中之鐵失調之方法，其中該等方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供用於治療哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症之方法，其中該等方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供用於治療哺乳動物中與由於鐵在哺乳動物身體組織內積累而導致之鐵失調相關的疾病或病症之方法，其中該等方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供用於治療哺乳動物中之鐵失調或與鐵失調相關之疾病或病症之方法，其中該鐵失調、疾病或病症與增加之DMT1活性相關，且其中該等方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞、較佳哺乳動物細胞中之DMT1活性之方法，其中該等方法包含使哺乳動物細胞與DMT1抑制量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥接觸。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中之鐵失調之方法，其中該鐵失調係藉由抑制哺乳動物中之DMT1活性而改善且其中該等方法包含向哺乳動物投與DMT1抑制量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或DMT1抑制量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供用以增加現有或未來藥物療法之效能或減少與公認療法相關之不利事件的與一或多種其他本發明化合物或一或多種其他公認療法組合或呈其任何組合形式的醫藥療法。

在一實施例中，本發明係關於一種組合本發明之化合物與確定或未來療法用於本發明中所列之適應症的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係針對如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包含醫藥學上可接受之賦形劑及如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物用於製備用以治療哺乳動物中之鐵失調之藥劑的用途。

【實施方式】

定義

可在本文命名之某些化學基團之前加上簡化符號，指示所指化學基團中所存在之碳原子總數。舉例而言，C₇-C₁₂烷基描述具有總共7至12個碳原子之如下所定義之烷基，且C₄-C₁₂環烷基烷基描述具有總共4至12個碳原子之如下所定義之環烷基烷基。簡化符號中總碳數不包括可能存在於所述基團之取代基中的碳。

除上述外，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反說明，否則以下術語具有所指之含義：

"胺基"係指-NH₂基團。

"氰基"係指-CN基團。

"羥基"係指-OH基團。

"亞胺基"係指=NH取代基。

"硝基"係指-NO₂基團。

"側氧基"係指=O取代基。

"側硫基(thioxo)"係指=S取代基。

"三氟甲基"係指-CF₃基團。

"烷基"係指完全由碳原子及氫原子組成、不具有不飽和性、具有1至12個碳原子(較佳1至8個碳原子或1至6個碳原子)且藉由單鍵與分子之其餘部分連接的直鏈或分支之烴鏈基團，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基及其類似基團。除非本說明書中另外明確說明，否則烷基視情況可經以下基團中之一者取代：

烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"烯基"係指完全由碳原子及氫原子組成、含有至少一個雙鍵、具有 2 至 12 個碳原子(較佳 2 至 8 碳原子)且藉由單鍵與分子之其餘部分連接的直鏈或分支之烴鏈基團，例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。除非本說明書中另外明確說明，否則烯基視情況可經以下基團中之一者取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、

基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"炔基"係指完全由碳原子及氫原子組成、含有至少一個參鍵、視情況含有至少一個雙鍵、具有2至12個碳原子(較佳2至8個碳原子)且藉由單鍵與分子之其餘部分連接的直鏈或分支之炔鏈基團，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外明確說明，否則炔基視情況可經一或多個以下取代基取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為1至2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"伸烷基"或"伸烷基鏈"係指將分子之其餘部分連接於一基團、完全由碳及氫組成、不具有不飽和性且具有1至12個碳原子之直鏈或分支之二價炔鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵與分子之其餘部分連接且經由單鍵與該基團連接。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與該基團之連接點可經由

鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另外明確說明，否則伸烷基鏈視情況可經以下基團中之一者取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"伸烯基"或"伸烯基鏈"係指將分子之其餘部分連接於一基團、完全由碳及氫組成、含有至少一個雙鍵且具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或分支之二價烴鏈，例如伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及其類似基團。伸烯基鏈經由單鍵與分子之其餘部分連接且經由雙鍵或單鍵與該基團連接。伸烯基鏈與分子之其餘部分之連接點及與該基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另外明確說明，否則伸烯基鏈視情況可經以下基團中之一者取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (其

中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2), 其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基; 且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"伸炔基"或"伸炔基鏈"係指將分子之其餘部分連接於一基團、完全由碳及氫組成、含有至少一個參鍵且具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或分支之二價烴鏈, 例如伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸炔基鏈經由單鍵與分子之其餘部分連接且經由雙鍵或單鍵與該基團連接。伸炔基鏈與分子之其餘部分之連接點及與該基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另外明確說明, 否則伸炔基鏈視情況可經以下基團中之一者取代: 烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2), 其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基; 且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"烷氧基"係指式 $-OR_a$ 之基團，其中 R_a 為如上定義之含有 1 至 12 個碳原子之烷基。烷氧基之烷基部分視情況可如上文針對烷基所定義被取代。

"烷氧基烷基"係指式 $-R_b-O-R_a$ 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_a 為如上定義之烷基。氧原子可與伸烷基鏈及烷基中的任一碳鍵結。烷氧基烷基之烷基部分視情況可如上文針對烷基所定義被取代。烷氧基烷基之伸烷基鏈部分視情況可如上文針對伸烷基鏈所定義被取代。

"芳基"係指包含氫、6 至 18 個碳原子及至少一個芳環之烴環系統基團。為達成本發明之目的，芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠環或橋環系統。芳基包括(但不限於)源自乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、甘菊環、苯、蒎、丙二烯合萘、萘、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、茚滿、茚、萘、丙烯合萘、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯之芳基。除非本說明書中另外明確說明，否則術語"芳基"或字首"芳"(諸如在"芳烷基"中)意謂包括視情況經一或多個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代的芳基：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$

(其中 t 為 1 至 2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基； R^{15} 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基或伸烯基鏈；且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"芳烷基"係指式 $-R_b-R_c$ 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分視情況可如上文針對伸烷基鏈所述被取代。芳烷基之芳基部分視情況可如上文針對芳基所述被取代。

"芳烯基"係指式 $-R_d-R_c$ 之基團，其中 R_d 為如上定義之伸烯基鏈且 R_c 為一或多個如上定義之芳基。芳烯基之芳基部分視情況可如上文針對芳基所述被取代。芳烯基之伸烯基鏈部分視情況可如上文針對伸烯基所定義被取代。

"芳炔基"係指式 $-R_e-R_c$ 之基團，其中 R_e 為如上定義之伸炔基鏈且 R_c 為一或多個如上定義之芳基。芳炔基之芳基部分視情況可如上文針對芳基所述被取代。芳炔基之伸炔基鏈部分視情況可如上文針對伸炔基鏈所定義被取代。

"環烷基"係指完全由碳原子及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其可包括稠環或橋環系統，具有 3 至 15 個碳原子，較佳具有 3 至 10 個碳原子，且其為飽和或不飽和且藉由單鍵與分子之其餘部分連接。單環基團包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛

基。多環基團包括(例如)金剛烷基、降萜基、十氫萘基、7,7-二甲基二環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另外明確說明，否則術語"環烷基"意謂包括視情況經一或多個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代的環烷基：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、側氧基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為0至2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為1至2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基； R^{15} 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基或伸烯基鏈；且 R^{16} 各自為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"環烷基烷基"係指式 $-R_bR_g$ 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_g 為如上定義之環烷基。伸烷基鏈及環烷基視情況可如上定義被取代。

"環烷基烯基"係指式 $-R_dR_g$ 之基團，其中 R_d 為如上定義之伸烯基鏈且 R_g 為如上定義之環烷基。伸烯基鏈及環烷基視情況可如上定義被取代。

"環烷基炔基"係指式 $-R_eR_g$ 之基團，其中 R_e 為如上定義之

伸炔基且 R_g 為如上定義之環烷基。伸炔基鏈及環烷基視情況可如上定義被取代。

"稠合"係指本文所述之任一環結構與本發明之化合物中之現有環結構稠合。當稠環為雜環基環或雜芳基環時，成為稠合雜環基環或稠合雜芳基環之部分的現有環結構上之任一碳原子可經氮原子置換。

"鹵基"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"鹵烷基"係指經一或多個如上定義之鹵基取代的如上定義之烷基，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-溴乙基及其類似基團。鹵烷基之烷基部分視情況可如上文針對烷基所定義被取代。

"鹵烯基"係指經一或多個如上定義之鹵基取代的如上定義之烯基。鹵烯基之烯基部分視情況可如上文針對烯基所定義被取代。

"鹵炔基"係指經一或多個如上定義之鹵基取代的如上定義之炔基。鹵炔基之炔基部分視情況可如上文針對炔基所定義被取代。

"雜環基"係指由2至12個碳原子及1至6個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子組成的穩定3至18員非芳族環基。除非本說明書中另外明確說明，否則雜環基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠環或橋環系統；且雜環基中之氮原子、碳原子或硫原子視情況可經氧化；氮原子視情況可經季銨化；且雜環基可部分或完全飽和。該等雜

環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。除非本說明書中另外明確說明，否則術語"雜環基"意謂包括視情況經一或多個選自由以下各基組成之群之取代基取代的如上定義之雜環基：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、側氧基、側硫基、硝基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為1至2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為0至2)及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為1至2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基； R^{15} 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基或伸烯基鏈；且 R^{16} 各自為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

"*N*-雜環基"係指含有至少一個氮且雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之氮原子的如上定義之雜環基。*N*-雜環基視情況可如上文針對雜環基所述被取代。

"雜環基烷基"係指式- R_bR_h 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_h 為如上定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可在氮原子處與烷基連接。雜環基烷基之伸烷基鏈視情況可如上文針對伸烷基鏈所定義被取代。雜環基烷基之雜環基部分視情況可如上文針對雜環基所定義被取代。

"雜環基烯基"係指式- R_dR_h 之基團，其中 R_d 為如上定義之伸烯基鏈且 R_h 為如上定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可在氮原子處與伸烯基鏈連接。雜環基烯基之伸烯基鏈視情況可如上文針對伸烯基鏈所定義被取代。雜環基烯基之雜環基部分視情況可如上文針對雜環基所定義被取代。

"雜環基炔基"係指式- R_eR_h 之基團，其中 R_e 為如上定義之伸炔基鏈且 R_h 為如上定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可在氮原子處與炔基連接。雜環基炔基之伸炔基鏈部分視情況可如上文針對伸炔基鏈所定義被取代。雜環基炔基之雜環基部分視情況可如上文針對雜環基所定義被取代。

"雜芳基"係指包含氮原子、1至13個碳原子、1至6個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子及至少一個芳環的5至14員環系統基團。為達成本發明之目的，雜芳基可為單

基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 為 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中 p 為 0 至 2) 及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 為 1 至 2)，其中 R^{14} 各自獨立地為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基； R^{15} 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基或伸烯基鏈；且 R^{16} 各自為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

" N -雜芳基"係指含有至少一個氮且雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子的如上定義之雜芳基。 N -雜芳基視情況可如上文針對雜芳基所述被取代。

"雜芳基烷基"係指式 $-R_bR_i$ 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_i 為如上定義之雜芳基。雜芳基烷基之雜芳基部分視情況可如上文針對雜芳基所定義被取代。雜芳基烷基之伸烷基鏈部分視情況可如上文針對伸烷基鏈所定義被取代。

"雜芳基烯基"係指式 $-R_dR_i$ 之基團，其中 R_d 為如上定義之伸烯基鏈且 R_i 為如上定義之雜芳基。雜芳基烯基之雜芳基部分視情況可如上文針對雜芳基所定義被取代。雜芳基烯基之伸烯基鏈部分視情況可如上文針對伸烯基鏈所定義被

取代。

"雜芳基炔基"係指式 $-R_eR_i$ 之基團，其中 R_e 為如上定義之伸炔基鏈且 R_i 為如上定義之雜芳基。雜芳基炔基之雜芳基部分視情況可如上文針對雜芳基所定義被取代。雜芳基炔基之伸炔基鏈部分視情況可如上文針對伸炔基鏈所定義被取代。

"羥烷基"係指經一或多個羥基取代的如上定義之烷基。

"前藥"意謂指示可在生理條件下或藉由溶劑分解而轉變成本發明之生物學活性化合物的化合物。因此，術語"前藥"係指醫藥學上可接受之本發明化合物之代謝前驅體。雖然在向有需要之個體投與時前藥可為惰性，但其在活體內轉變為本發明之活性化合物。前藥通常在活體內例如藉由在血液中水解快速轉化以產生本發明之母體化合物。前藥化合物通常提供在哺乳動物生物體中可溶性、組織相容性或延遲釋放之益處(參見 Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985)，第 7-9 頁、第 21-24 頁 (Elsevier, Amsterdam))。關於前藥之討論提供於 Higuchi, T. 等人，"Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series，第 14 卷及 Bioreversible Carriers in Drug Design，編輯 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中，兩者均以全部引用之方式併入本文中。

術語"前藥"亦意謂包括任何共價鍵結之載劑，當向哺乳動物個體投與該前藥時其在活體內釋放本發明之活性化合

物。本發明化合物之前藥可藉由以使得變體可在常規處理中或活體內分解成本發明之母體化合物的方式改變本發明化合物中所存在之官能基而製備。前藥包括羥基、胺基或巯基與任何基團鍵結之本發明之化合物，在向哺乳動物個體投與本發明化合物之前藥時發生分解分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)本發明之化合物中之醇官能基的乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物或胺官能基之醃胺衍生物以及其類似物。

本文所揭示之本發明亦意謂涵蓋藉由使一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換而經同位素標記的所有醫藥學上可接受之式(I)化合物。可併入所揭示之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。此等放射性標記化合物可用於藉由例如鑑定對DMT1上藥理學上重要之作用位點的結合親和力來幫助測定或量測化合物之有效性。某些同位素標記之式(I)化合物(例如，彼等併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分布研究。放射性同位素氚(亦即， ^3H)及碳14(亦即， ^{14}C)由於易於併入及簡便偵測方式而尤其可用於此目的。

經諸如氘(亦即， ^2H)之重同位素取代由於代謝穩定性較大而可能提供某些治療益處，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此可能在一些情況下為較佳的。

經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代可

用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔有率。同位素標記之式(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於如下所述之製備及實例中所述之方法的方法使用合適之同位素標記試劑代替先前使用之未標記試劑來製備。

本文所揭示之本發明亦意謂涵蓋所揭示之化合物的活體內代謝產物。該等產物可(例如)由所投化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似作用產生，主要由於酶過程產生。因此，本發明包括藉由一種包含向哺乳動物投與本發明之化合物歷時足以產生其代謝產物之時段之方法而產生的化合物。通常藉由向動物(諸如，大鼠、小鼠、豚鼠、猴)或向人類投與可偵測劑量之放射性標記之本發明化合物，使代謝發生足夠之時間且將其轉變產物自尿、血液或其他生物樣品分離來鑑別該等產物。

"穩定化合物"及"穩定結構"意指足夠穩固而能夠經受自反應混合物分離至有用純度且調配成有效治療劑之過程的化合物。

"哺乳動物"包括人類及家畜，諸如實驗室動物及家庭寵物(例如，貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔)，以及非家畜，諸如野生型動物及其類似動物。

"視情況之"或"視情況"意謂隨後所述事件或狀況可能發生或可能不發生，且描述包括該事件或狀況發生之情況及其未發生之情況。舉例而言，"視情況經取代之芳基"意謂芳基可能經取代或可能未經取代且描述包括經取代之芳基

及未經取代之芳基。當將官能基描述為"視情況經取代"且該官能基上之取代基亦又"視情況經取代"等時，為達成本發明之目的，該等迭代(iteration)限於五個，較佳該等迭代限於兩個。

"醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑"包括(但不限於)已經美國食品藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)核准對於用於人類或家畜而言為可接受的任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑。

"醫藥學上可接受之鹽"包括酸及鹼加成鹽。

"醫藥學上可接受之酸加成鹽"係指保留游離鹼之生物有效性及性質的彼等鹽，其在生物學上或其他方面無不良之處，且其係由諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸之無機酸及諸如(但不限於)以下各酸之有機酸形成：乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸(gentisic acid)、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、

順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、乙二酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸及其類似酸。

"醫藥學上可接受之鹼加成鹽"係指保留游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽，其在生物學上或其他方面無不良之處。此等鹽係由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。源自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。較佳之無機鹽為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。源自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下各物之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲胺乙醇(deanol)、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苺苯乙胺(benethamine)、苺星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡萄糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。尤其較佳之有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

通常結晶產生本發明化合物之溶劑合物。如本文所用之術語"溶劑合物"係指包含一或多個本發明化合物之分子以及一或多個溶劑分子的聚集體。溶劑可為水，在此狀況下溶劑合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明之化合物可以水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似物)形式以及相應溶劑化形式存在。本發明之化合物可為真正的溶劑合物，而在其他狀況下，本發明之化合物可能僅保留不定(adventitious)的水或為水加一些不定溶劑之混合物。

"醫藥組合物"係指用以將生物學活性化合物傳遞給例如人類之哺乳動物的本發明之化合物與此項技術中經普遍認可之介質的調配物。為此，此類介質包括所有醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

"治療有效量"係指當向哺乳動物(較佳為人類)投與本發明之化合物時足以實現對哺乳動物(較佳為人類)中之鐵失調或與鐵失調相關之疾病或病症的如下定義之治療的本發明化合物之量。雖然構成"治療有效量"之本發明化合物之量將視化合物、鐵失調、疾病或病症及其嚴重程度、投藥方式及待治療之哺乳動物之年齡而變化，但其通常可由一般技術者根據其自身學識及本揭示案來確定。較佳地，為達成本發明之目的，"治療有效量"為足以抑制DMT1活性之發明化合物之量。

如本文所用之"治療"涵蓋哺乳動物(較佳為人類)中之鐵

失調或哺乳動物(較佳為人類)中與鐵失調相關之疾病或病症的治療，且包括：

(i) 預防哺乳動物中之鐵失調或哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症在哺乳動物中發生；

(ii) 抑制哺乳動物中之鐵失調或哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症，亦即阻止其發展；

(iii) 減輕哺乳動物中之鐵失調或哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症，亦即使得該鐵失調或該疾病或病症消退；

(iv) 減輕哺乳動物中之鐵失調或哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症的症狀，亦即減輕症狀而不對付根本之鐵失調、疾病或病症；或

(v) 恢復及/或維持患有鐵失調或患有與鐵失調相關之疾病或病症的哺乳動物中之正常血清鐵含量、運鐵蛋白飽和、血清鐵蛋白、肝鐵及/或身體鐵含量。

如本文所用之術語"疾病"及"病症"可互換使用或其不同之處可能在於特定病(malady)或病症可能不具有已知之病原體(使得病原尚未研究出)且因此其尚未被認為係一種疾病而僅被認為係一種不良病症或症候群，其中一組或多或少特定之症狀已由臨床醫師鑑別出。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其可根據絕對立體化學而定義為(R)或(S)或對於胺基酸而言定義為(D)或(L)。本發明意謂包括

所有該等可能異構體以及其外消旋及光學純之形式。光學活性之(+)及(-)、(R)及(S)或(D)及(L)異構體可使用對掌性合成子(synthon)或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如，層析法及分步結晶法)來拆分。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自合適光學純之前驅體對掌性合成或使用(例如)對掌性高壓液相層析法(HPLC)拆分外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)。當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外說明，否則意欲化合物包括E及Z幾何異構體。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

"立體異構體"係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構的化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括"對映異構體"，對映異構體係指分子互為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

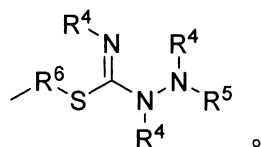
"互變異構體"係指質子自分子之一個原子移至同一分子之另一原子。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

式(I)之中間化合物及以上提及之物質之所有多晶型物及其晶體慣態亦在本發明之範疇內。

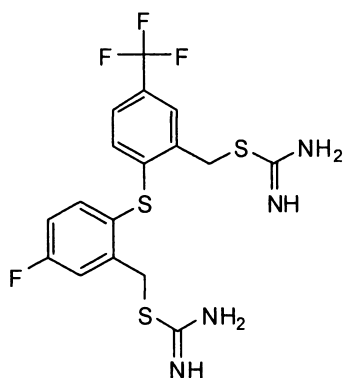
本文所用之化學命名方案及結構圖為使用ChemDraw版本10軟體命名程式(CambridgeSoft)之I.U.P.A.C.命名系統之修改形式，其中本發明之化合物在本文中係指名為中心核心結構(例如二芳基或二雜芳基結構)之衍生物。對於本文所採用之複雜化學名稱，取代基係在其所連接之基團之前命名。舉例而言，環丙基乙基包含具有環丙基取代基之

乙基主鏈。在化學結構圖中，除了一些經假定與足夠氫原子鍵結以滿足化合價的碳原子外，所有鍵均確定。

本文中取代基中括號之使用係用以保持間隔。因此，取代基中括號之使用指示括號內所圍之基團與括號前之原子直接連接。舉例而言，對於 R^1 而言之選擇之一為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 基團。此基團之式可如下所示：



因此，舉例而言，為如本文所述之式(I)化合物的式(Ia)化合物(其中 R^1 為 $-S-$ ； R^{2a} 及 R^{3a} 各自為(胺基(亞胺基)甲基)硫基甲基； R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自為氫； R^{2c} 為氟且 R^{3c} 為三氟甲基)，亦即下式化合物：



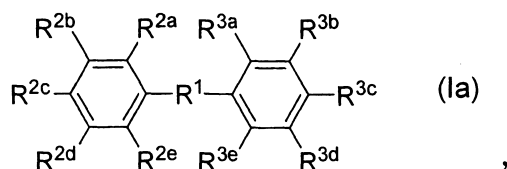
在本文中係命名為2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲。

本發明之實施例

在上文發明內容中所述之本發明之各個態樣中，某些實施例為較佳的。

在上文發明內容中所述之式(I)化合物中，一實施例為式

(Ia)之化合物：



其中：

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、

$-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$
 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，
 其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中
 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由
 以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-$
 $C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-$
 $N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視
 情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情
 況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況
 經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
 視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷
 基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
 視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷
 基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
 烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，一實施例為如下式(Ia)之化合物，
 其中：

R^1 為直接鍵；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷

基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

R^{2a} 及 R^{3a} 相同且選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2e} 及 R^{3e} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

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

R^{2c} 及 R^{3c} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及

$-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

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

R^{2e} 及 R^{3e} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基及鹵烷基；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基及鹵烷基；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 為氫或烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-(2'-甲脒基硫基甲基-聯苯-2-基甲基)-異硫脲；

二甲脒基硫代酸(6,6'-二甲基聯苯-2,2'-二基)雙(亞甲基)酯二氫溴酸鹽；

四甲脒基硫代酸聯苯-2,2',6,6'-四基肆(亞甲基)酯；及

6,6'-雙(甲脒基硫基甲基)聯苯-2,2'-二甲酸二甲酯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-O-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、

$-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-O-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 相同且選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$
及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$
及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、
視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、
視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-O-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-O-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$
及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$
及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-苯氧基)-苯甲基]-異硫脲；

2-(1-{2-[2-(1-甲脒基硫基-乙基)-苯氧基]-苯基}-乙基)-異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲

基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-5-氯苯氧基]-5-氟苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫

脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫

脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-3-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-5-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫

脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫

脲；及

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲

基)-4-氟苯氧基]苯甲基酯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合

物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、

視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環
基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-胺基苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基胺基苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基苯基硫基)苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲基甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-甲基異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺醯基)苯甲基]異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-({2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯基}硫基)-5-氟苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺醯基)苯甲基酯；及

亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-氟基苯甲基酯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_2-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之

化合物：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基磺醯基)苯甲基]-異硫脲；及
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基磺醯基)-5-氟苯甲基]異
硫脲。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、
視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基

基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代

之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為2-(6-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中p為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、

視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之

雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-(6-(2-甲脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-甲脒基乙基)苯；

2-(6-(甲脒基甲基)苯基)硫基-1-(甲脒基甲基)苯；及

2-(6-(3-甲脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-甲脒基丙基)苯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-(6-((氰基甲脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基甲脒基)甲基)苯；

2-(6-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯；及

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

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-S-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苯甲基)胍。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中p為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

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

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

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

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

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

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為2,2'-硫基雙(*N*-(二胺基亞甲基)苯甲醯胺)。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$

$\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$
及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、

視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、

視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、

視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基

烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氟苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氟苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氯苯；及

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氯苯。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

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

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-$

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 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為4,4-二異硫脲二苯甲酮。

在式(Ia)之化合物中，另一實施例為如下式(Ia)之化合物，其中：

R^1 為 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
 視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、
 視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
 視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、
 視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
 烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ia) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ia) 之化合物，其中：

R^1 為 $-N(R^4)-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，
其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、
視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、
視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
烷基；

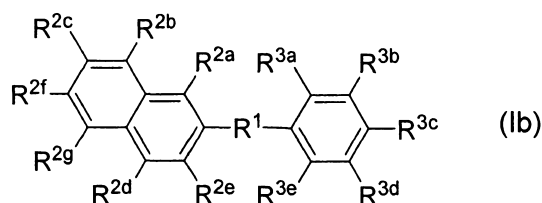
R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

式(Ia)化合物之一實施例為2,2-(甲基氮烷二基)雙(2,1-伸
苯基)雙(亞甲基)二甲脒基硫代酸酯。

在如上文發明內容中所述之式(I)化合物中，另一實施例

為式(Ib)之化合物：



其中：

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、

$-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$
 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，
 其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中
 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由
 以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-$
 $C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-$
 $N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
 視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷
 基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
 視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷
 基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
 烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ib)之化合物中，一實施例為如下式(Ib)之化合物，
 其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為 0、1 或 2）；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$

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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ib)之化合物中，另一實施例為如下式(Ib)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ib)之化合物中，另一實施例為如下式(Ib)之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷

基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ib)之化合物中，另一實施例為如下式(Ib)之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代

之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

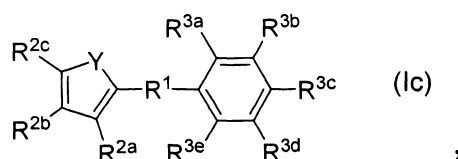
R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ib)之化合物中，另一實施例為選自由以下各物組成之群之化合物：

2-[2-(1-甲脒基硫基甲基-萘-2-基硫基)-苯甲基]-異硫脲；及
2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫脲。

在如上文發明內容中所述之式(I)化合物中，另一實施例為式(Ic)之化合物：



其中：

Y為-O-、-S-或-N(R^4)-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p- (其中p為0、1或2)、-C(O)-或-N(R^4)-；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、- R^6 -OR⁷、- R^6 -CN、- R^6 -NO₂、- R^6 -N(R^8)₂、- R^6 -C(O)OR⁸、- R^6 -C(O)N(R^8)₂、-N(R^8)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ic)之化合物中，一實施例為如下式(Ic)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中p為0、1或2）、-C(O)-或-N(R⁴)-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)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
 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、
 視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、
 視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、
 視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、
 視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基
 烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Ic) 之化合物中，另一實施例為如下式 (Ic) 之化合物，其中：

Y 為 $-S-$ ；

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)、 $-C(O)-$ 或
 $-N(R^4)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$
 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷

基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ic)之化合物中，另一實施例為如下式(Ic)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ic)之化合物中，另一實施例為如下式(Ic)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

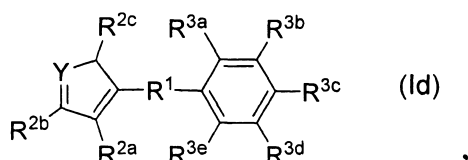
R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Ic)之化合物中，另一實施例為亞胺基硫代胺基甲酸(2-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯。

在如上文發明內容中所述之式(I)化合物中，另一實施例

為式(Id)之化合物：



其中：

Y 為 -O-、-S- 或 -N(R⁴)-；

R¹ 為直接鍵、-O-、-S(O)_p- (其中 p 為 0、1 或 2)、-C(O)- 或 -N(R⁴)-；

R^{2a}、R^{2b}及 R^{2c}各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵及 -R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{2a}、R^{2b}及 R^{2c}中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵及 -R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及 R^{3e}各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵

、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，

其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由

以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-$

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

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

$N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、

視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷

基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷

基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基

烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式 (Id) 之化合物中，一實施例為如下式 (Id) 之化合物，
其中：

Y 為 $-S-$ ；

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)、 $-C(O)-$ 或
 $-N(R^4)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$

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

$\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$
及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Id)之化合物中，另一實施例為如下式(Id)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中p為0、1或2）、-C(O)-或-N(R⁴)-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸及-S(O)_tN(R⁸)₂，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸及-S(O)_tN(R⁸)₂，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、

視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Id)之化合物中，另一實施例為如下式(Id)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為-S(O)_p-（其中p為0、1或2）；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Id)之化合物中，另一實施例為如下式(Id)之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鍵或分支之伸烷基鍵；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

在式(Id)之化合物中，另一實施例為亞胺基硫代胺基甲酸(4-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯。

本發明之另一態樣為包含醫藥學上可接受之賦形劑及治療有效量之如上文發明內容中所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物。

本發明之此態樣之一實施例為包含醫藥學上可接受之賦形劑及治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之式(I)化合物之一實施例或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物。

本發明之此態樣之另一實施例為包含醫藥學上可接受之賦形劑及治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之式(I)化合物之一實施例或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物。

物。

本發明之另一態樣為用於治療哺乳動物(較佳為人類)中之鐵失調或哺乳動物(較佳為人類)中與鐵失調相關之疾病或病症的方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物之一實施例或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

此態樣之一實施例為與鐵失調相關之疾病或病症係由於鐵在哺乳動物之身體組織內積累的情況。

此態樣之另一實施例為鐵失調為原發性鐵超載失調之情況。

在此實施例中，較佳實施例為原發性鐵超載失調係獨立地選自由以下各者組成之群之情況：遺傳性血色素沈著病、少年型血色素沈著病、鐵轉運蛋白(ferroportin)疾病、新生兒血色素沈著病、班圖鐵質沈著(Bantu siderosis)、非洲鐵過量症、格拉希氏症候群(gracile syndrome)、共濟失調及弗裏德賴希共濟失調(Friedreich Ataxia)。更佳實施例為原發性鐵超載為遺傳性血色素沈著病之情況。

此態樣之另一實施例為鐵失調為繼發性鐵超載失調之情況。

此態樣之另一實施例為鐵失調為輸血性鐵超載失調之情況。

況。

此態樣之另一實施例為疾病或病症係獨立地選自由以下各者組成之群之情況：地中海貧血(β 及 α 、重型、輕型及中間型)、小細胞低色素性貧血、鐮狀細胞性貧血、小紅血球性鐵負載貧血、遺傳性鐵粒幼紅細胞性貧血、先天性紅細胞生成異常性貧血、遲發性皮膚卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遺傳性無鐵傳遞蛋白質貧血、血漿銅藍蛋白缺乏症、骨髓發育不良症候群、肺血鐵質沈積症、無銅藍蛋白血症及x相關性鐵粒幼紅細胞性貧血。

此態樣之另一實施例為與鐵超載相關之疾病或病症係獨立地選自由以下各者組成之群之情況：神經退化性疾病(包括ALS、朊病毒疾病、帕金森氏症(Parkinson's)及阿茲海默氏症(Alzheimers))、心血管疾病(包括動脈粥樣硬化、缺血性腦血管疾病及缺血性中風)、發炎(包括關節炎及病毒性肝炎中之疾病進展)、癌症、抗胰島素症、非酒精性肝病、酒精性肝病及傳染病(包括HIV、瘧疾及耶爾森氏菌感染(Yersinia infection))。

本發明之另一實施例為用於治療哺乳動物(較佳為人類)中與DMT1活性相關之鐵失調或用於治療哺乳動物(較佳為人類)中與DMT1活性相關之疾病或病症的方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或治療有效量之包含如上所述呈立體異構體、對映異構

體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物之一實施例或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在此實施例中，一實施例為DMT1活性上調(亦即，與正常DMT1活性水平相比，DMT1活性水平增加)之情況。

在此實施例中，另一實施例為向哺乳動物投與之治療有效量為DMT1抑制量之情況。

本發明化合物之特定實施例在下文隨後部分中予以更詳細之描述。

本發明化合物之效用及測試

本發明係針對如本文及上文發明內容中所述之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物，其藉由調節、較佳抑制DMT1活性可用於治療哺乳動物(較佳為人類)中之鐵失調。

術語"鐵失調"係指哺乳動物(較佳為人類)中之一種病症，其中對於特定哺乳動物而言體內鐵含量超出正常範圍(亦即，鐵含量異常)，諸如與哺乳動物之正常鐵血清含量相比鐵血清含量升高或降低或與哺乳動物之肝中的正常鐵含量相比哺乳動物之肝中的鐵含量增加或減少。異常鐵血清含量可藉由使用比色檢定直接量測血清鐵或藉由標準運鐵蛋白飽和檢定(其顯示多少鐵與血液中載運鐵之蛋白結合)或藉由標準血清鐵蛋白檢定來測定。舉例而言，運鐵蛋白飽和度為45%或更高通常表示血清中之鐵含量異常高。肝中異常鐵含量可藉由肝活組織檢查或藉由成像技術

(諸如，MRI及/或SQUID)量測所得組織之肝的含鐵量來確定。其他組織(例如，腦、心臟)中鐵含量之程度亦可使用此等及其他成像技術來估計。較佳地，為達成本發明之目的，異常鐵含量為血清或組織中升高之鐵含量。

因此，術語"鐵失調"包括鐵缺乏失調及鐵超載失調。較佳地，鐵失調為鐵超載失調，諸如原發性鐵超載失調(包括(但不限於)遺傳性血色素沈著病、少年型血色素沈著病、鐵轉運蛋白疾病、新生兒血色素沈著病、班圖鐵質沈著、非洲鐵過量症、格拉希氏症候群、共濟失調及弗裏德賴希共濟失調以及所有以下所列之貧血症(其中患者可能未經輸血但由於紅血球驅動(drive)增加且因而腸管中鐵吸收增加而可能變得鐵超載))及可由用以治療包括(但不限於)以下各者之若干不同貧血症之重複輸血引起的繼發性(或輸血性)鐵超載失調：地中海貧血(β 及 α 、重型、輕型及中間型)、小細胞低色素性貧血、鐮狀細胞性貧血、小紅血球性鐵負載貧血、遺傳性鐵粒幼紅細胞性貧血、先天性紅細胞生成異常性貧血、遲發性皮膚卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遺傳性無鐵傳遞蛋白質貧血、血漿銅藍蛋白缺乏症、骨髓發育不良症候群、肺血鐵質沈積症、無銅藍蛋白血症及x相關性鐵粒幼紅細胞性貧血。

在本發明之實施中尤其關注之鐵失調為鐵超載失調，其中哺乳動物中之鐵含量高於哺乳動物中之正常鐵含量。該等鐵超載失調包括(但不限於)原發性鐵超載失調(包括(但不限於)遺傳性血色素沈著病、少年型血色素沈著病、鐵

轉運蛋白疾病、新生兒血色素沈著病、班圖鐵質沈著、非洲鐵過量症、格拉希氏症候群、共濟失調及弗裏德賴希共濟失調以及所有以下所列之貧血症(其中患者可能未經輸血但由於紅血球驅動增加且因而腸管中鐵吸收增加而可能變得鐵超載))及繼發性(輸血性)鐵超載失調(包括(但不限於)地中海貧血(β 及 α 、重型、輕型及中間型)、小細胞低色素性貧血、鐮狀細胞性貧血、小紅血球性鐵負載貧血、遺傳性鐵粒幼紅細胞性貧血、先天性紅細胞生成異常性貧血、遲發性皮膚卟啉症、丙酮酸激酶缺乏症、遺傳性無鐵傳遞蛋白質貧血、血漿銅藍蛋白缺乏症、骨髓發育不良症候群、肺血鐵質沈積症、無銅藍蛋白血症及x相關性鐵粒幼紅細胞性貧血)。鐵超載亦可能引起在以下疾病中所觀測到之一部分病理：神經退化性疾病(包括ALS、朊病毒疾病、帕金森氏症及阿茲海默氏症)、心血管疾病(包括動脈粥樣硬化、缺血性腦血管疾病及缺血性中風)、發炎疾病及病症(包括關節炎及病毒性肝炎中之疾病進展)、癌症、抗胰島素症、非酒精性肝病、酒精性肝病及傳染病(包括HIV、瘧疾及耶爾森氏菌感染)。

本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物藉由調節、較佳抑制DMT1活性可用於治療鐵失調。有證據顯示上調DMT1(亦即，增加DMT1活性)在由遺傳異常引起之鐵失調(諸如，遺傳性血色素沈著病)中扮演某種角色。遺傳性血色素沈著病為歸因於腸內鐵吸收過度之鐵超載失調。遺傳性血色素沈著病之特徵在於鐵自膳食中慢慢積累

至毒性含量，引起組織損傷及多個器官功能失常。患者，通常為男性，在其四十歲及五十歲期間逐漸顯現血色素沈著病症狀，以及肝硬化、肝癌、關節炎、性腺低能症、糖尿病及心肌症之不定組合症狀。生物化學概況顯示45%以上之高運鐵蛋白飽和度及高血清鐵蛋白。遺傳性血色素沈著病中根本遺傳缺陷為染色體6p21上血色素沈著病基因(HFE)的突變。90%患有遺傳性血色素沈著病之北歐人就HFE基因之外顯子4中的單個錯義突變(C282Y)而言為純合子。

DMT1活性亦與小細胞低色素性貧血、地中海貧血、小紅血球性鐵負載貧血、遺傳性鐵粒幼紅細胞性貧血、遺傳性低色素性貧血、先天性紅細胞生成異常性貧血、丙酮酸激酶缺乏症、遺傳性無鐵傳遞蛋白質貧血及某些骨髓發育不良症候群之病源學及病理生理學有關，此係因為在鐵限制性貧血程度、十二指腸中DMT1表現增加及(具體言之)經由DMT1之鐵吸收增加之間存在直接相關性(Morgan等人，*Blood Cells Molecules and Diseases*, 2002, 29:384-399)。

亦有證據顯示DMT1在諸如後天性鐵超載之鐵失調中扮演某種角色。後天性鐵超載之危險因素可能包括(例如)過量攝入紅肉、鐵補充劑或鐵強化食物。後天性鐵超載亦可因使用鐵質炊具、飲用未經純化之自來水、使用口服避孕藥、輸血及吸煙而發生。DMT1表現及功能模式證明其可作為用於治療後天性鐵超載及其他相關病的候選標靶。

除小腸外，DMT1亦在腎中高度表現，顯示其在腎臟之鐵處理及可能之過濾鐵再吸收中的作用(Ferguson等人，*Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2001, 280: F803-F814)，且亦與藉由運鐵蛋白傳遞鐵至周邊組織有關(Fleming等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, 85:1148-1153)。DMT1抑制劑在以增加其全身性曝露之方式給藥時，可用於藉由抑制腎中表現之DMT1經由尿快速排出鐵。

DMT1亦可調節腦中鐵流量。因為存在一些跡象顯示腦中之鐵超載可能在腦病變(諸如阿茲海默氏症)中扮演某種角色，所以當DMT1抑制劑以增加其全身性曝露且使其在血腦屏障處或腦內發揮作用之方式給藥時可用以減少腦所吸收之鐵量(Lehmann等人，2006, *J. Med. Genet.*, 2006, 43(10):e52；Schenck等人，*Top. Magn Reson. Imaging.*, 2006, 17(1):41-50)。

研究顯示DMT1活性缺陷突變小鼠(*mk/mk*)由於腸內鐵吸收缺陷而患上小細胞低色素性貧血，亦即缺鐵性貧血之一種嚴重形式。相比之下，*hfe^{-/-}*基因剔除遺傳性血色素沈著病小鼠模型之特徵則在於腸內鐵吸收增強及體內總鐵超載。HFE及DMT1基因均突變之*hfe^{-/-}:mk/mk*雙重突變小鼠無法負載鐵，顯示血色素沈著病(*hfe^{-/-}*)可藉由阻斷鐵經由DMT1蛋白流出來預防(Levy等人，*J. Clin. Invest.*, 2000, 105:1209-16)。此外，對遺傳性血色素沈著病人類患者之研究顯示DMT1在腸刷狀緣處不適當地地上調。遺傳性血色素沈著病中DMT1之此異常過度表現對此病症之主要病理

生理學很重要 (Zoller 等人, *Gastroenterology*, 2001, 120:1412-1419)。一般而言, 此等發現已使DMT1成為用於治療鐵超載失調且尤其用於治療遺傳性血色素沈著病之治療標靶。為進一步支持DMT1作為治療鐵超載之治療標靶, 已在臨床研究中顯示大部分過量鐵負荷係以亞鐵(非血紅素鐵)形式吸收, 此與血紅素-鐵相反(Lynch等人, *Blood*, 1989, 74:2187-2193)。

雖然不希望束縛於任何特定作用機制, 但本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物藉由直接與調節或控制鐵流量之DMT1蛋白區相互作用可用於治療鐵失調。直接相互作用係由化合物並非緊密相關之轉運體自然抗性相關巨噬細胞蛋白-1(NRAMP1)中陽離子流量之有效抑制劑的事實所證明。一般而言, 本發明之化合物向下調節DMT1之活性, 藉此抑制DMT1越過細胞膜吸收非血紅素鐵之能力。因此認為本發明之化合物為DMT1抑制劑且因此適用於治療可藉由調節、較佳抑制DMT1活性而改善之鐵失調。本發明之化合物作為DMT1抑制劑亦可用於降低哺乳動物(較佳為人類)中正常或略微異常的鐵血清含量, 其中鐵血清含量之降低為哺乳動物(較佳為人類)提供治療益處, 諸如中風後神經保護活性。

本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物亦可用於治療或預防哺乳動物中與由於鐵在身體組織中積累而引起之遺傳性血色素沈著病相關的症狀、疾病及/或病症, 諸如關節炎、肝病、心臟病、陽萎、早發性更年期、

異常皮膚色素沈著、甲狀腺缺乏症、胰腺損傷、糖尿病及腎上腺損傷(Sheth等人, *Annu. Rev. Med.*, 2000, 51:443-464)。

本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物亦可用於治療或預防其他形式之血色素沈著病，包括(但不限於)少年型血色素沈著病及新生兒血色素沈著病。由於幼年鐵過度沈積，所以少年型血色素沈著病非常早地發作且展現較嚴重之症狀，諸如內分泌功能障礙、關節病及心臟異常。新生兒血色素沈著病為罕見的胎兒妊娠期病症，其引起鐵在胎兒肝中積累。

本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物亦可用於治療或預防輸血性鐵超載。長期輸血為重型地中海貧血、骨髓衰竭及鐮狀細胞性貧血症與其他相關失調之併發症之既定療法。在高量輸血之情況下，全身性鐵負載積聚。因為對於身體而言無天然方式來消除鐵，所以所輸之血液中過量的鐵累積而引起鐵超載且對組織及器官、尤其肝、心臟及胰腺具有毒性。輸血性鐵超載通常導致患者因器官衰竭而早亡。不幸地，輸血性鐵超載由於鐵吸收增加而擴大，該鐵吸收增加係身體本能地嘗試增加鐵含量以促進本身因以上疾病病況而受累之紅血球生成。藉由抑制DMT1活性來降低鐵吸收可減少與輸血性鐵超載相關之鐵超載且支持DMT1抑制劑用於治療此疾病之用途。

此外，由於鐵能夠產生可能會引起發炎及組織損傷之活性氧物質(reactive oxygen species)(自由基)，所以本發明

之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物因其藉由調節、較佳抑制DMT1活性能夠降低鐵血清含量而亦可用作消炎劑或神經保護劑。

本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物在調節、較佳抑制DMT1活性方面的一般價值可使用本文或下文生物檢定部分中所述之檢定來確定。或者，本發明之化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物在治療人類中之鐵失調方面的一般價值可在用以證明化合物治療鐵失調之功效的工業標準動物模型中得到確認。

詳言之，本發明之化合物調節、較佳抑制DMT1活性之能力的鑑別可使用多種用於量測還原鐵(Fe^{2+})之吸收的活體外及活體內檢定來評定。一種此類方案包含針對調節DMT1活性之能力來篩檢化學試劑，藉此鑑別其為調節劑。可在基於細胞之檢定中藉由直接量測鐵流量(使用放射性標記鐵 ^{55}Fe)或藉由量測細胞可滲透鐵螢光團(諸如，鈣黃綠素(calcein))之螢光來量測DMT1之活體外活性。使過度表現DMT1之穩定細胞株曝露於 ^{55}Fe 或負載鈣黃綠素且接著施加化合物。 ^{55}Fe 流量降低或無螢光淬滅顯示所給調節劑抑制DMT1功能(Picard等人，*J. Biol. Chem.*, 2000, 275(46):35738-45及Wetli等人，*Chem. Biol.* 2006 Sep; 13(9):965-72)。或者，以另一格式，電生理學技術可用於量測爪蟾卵母細胞(*Xenopus oocyte*)或其他基於細胞之系統中橫穿具有DMT1之細胞膜的電流或鐵或其他金屬(Gunshin等人，*Nature*, 1997, 31; 388(6641):482-8)。

其他檢定可涉及表現內源性DMT1之腸細胞或組織、使用諸如螢光、放射性標記鐵或電生理學之相同偵測技術。人類Caco2細胞株可用於該等檢定(Alvarez-Hernandez等人, *Biochimica. et. Biophysica. Acta.*, 1991, 1070:205-208)。此等檢定可在去鐵胺(desferroxamine)存在下執行以使細胞鐵缺乏且上調DMT1表現。或者,可使用腸組織,作為可吸收鐵之腸管環(Raja等人, *Cell. Biochemistry and Function*, 1987, 5:69-76; Leppert等人, *J. of Pharm. Sci.*, 1994, 83:976-981)或作為離體腸管片(Vaghefi等人, *Reprod. Nutr. Dev.*, 1998, 38:559-566),其中穿過上皮層之鐵流量可在Ussing室中評定。在此等檢定中,可將組織自鐵充足或鐵缺乏之動物切離。此外,可量測組織之血紅素對比非血紅素之鐵吸收能力。

此等檢定可在轉染細胞中或在天然內源性背景或重組背景中內源性表現所關注通道的細胞或組織中進行。測試本文所揭示之化合物的其他方法亦易於為熟習此項技術者所瞭解且利用。

亦可在多種活體內模型中測試本發明之化合物以便測定是否其在最少不利事件下減輕哺乳動物中之特定鐵失調、尤其鐵超載失調。本文及下文生物檢定部分中所述之檢定可用於評定本發明化合物之活體內活性。

舉例而言,鐵超載失調之典型大鼠模型可藉由在大鼠中建立鐵缺乏狀態、此因而將引起DMT1表現及活性上調、從而導致鐵吸收增加來產生。如由鐵缺乏大鼠中血清鐵含

量之增加所證明，此等模型可用於證明本發明之化合物具有調節、較佳抑制DMT1活性之能力。在此等大鼠模型中誘發鐵缺乏以模擬在患有鐵超載失調(諸如，遺傳性血色素沈著病)之人類以及罹患地中海貧血之人類中觀測到的DMT1過度表現及鐵過度吸收。

或者，鐵缺乏及因此之過度吸收狀態可藉由膳食方式(諸如，用苯胍處理)或藉由靜脈切開術來誘發(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，鐵吸收亦可藉由產生低氧狀態以刺激紅血球生成來刺激(Raja等人，*Br. J. Haematol.*, 1988, 68:373-378)。在此等模型中，化合物之功效可藉由量測快速經由十二指腸之還原鐵流量或藉由監測長期曝露於化合物是否引起如根據血清鐵、運鐵蛋白飽和、鐵蛋白及肝鐵所量測之鐵負載之量減少來評定。或者，此等動物中之鐵流量可藉由追蹤經口投與之放射性鐵的吸收來量測。此等實驗亦可在鐵充足之動物中執行，不過此等參數之變化將較不明顯且因此化合物功效將會較為難以判斷。

鐵超載遺傳大鼠模型提供顯示DMT1抑制劑預防進一步鐵負載之功效的另一種格式。此等模型可適用於多種鐵失調症，諸如遺傳性血色素沈著病(Levy等人，*Blood*, 1999, 94:9-11)、少年型血色素沈著病(Huang等人，*J. Clin. Invest.*, 2005 115:2187-2191)、 β -2-微球蛋白(de Sousa等

人，*Immun. Lett.*, 1994, 39:105-111)、地中海貧血(Ciavatta等人，*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1995, 92: 9259-9263)、低鐵傳遞蛋白質貧血(Craven等人，*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, 84(10):3457-61)及其他小細胞低色素性貧血。化合物之功效可藉由量測快速經由十二指腸之還原鐵流量或藉由監測長期曝露於化合物是否引起如根據血清鐵、運鐵蛋白飽和、鐵蛋白及肝鐵所判斷之鐵負載之量減少來評定。或者，此等動物中之鐵流量可藉由追蹤經口投與之放射性鐵的吸收來量測。

通常，成功的本發明之治療劑將滿足一些或所有以下標準。口服可用性應小於5%。動物模型功效小於每公斤體重約0.1 μg 至約100 mg且目標人類劑量在每公斤體重0.1 μg 至約100 mg之間，不過超出此範圍之劑量亦可為可接受的("mg/Kg"意謂對於化合物所投之個體每公斤體重而言的化合物毫克數)。治療指數(或中毒劑量與治療劑量之比率)應大於100。效能(如由 IC_{50} 值表示)應小於10 μM ，較佳在1 μM 以下且最佳在50 nM以下。 IC_{50} ("抑制濃度-50%")為對在本發明之一檢定中經特定時間段實現對於DMT1之50%抑制所需的化合物之量的量度。

在本發明之另一用途中，本發明之化合物可作為例示性藥劑用於活體外或活體內研究以達成比較之目的，以找到可用於治療鐵失調或與鐵失調相關之疾病或病症的其他化合物。

在本發明之另一用途中，本發明之化合物可用於製備用

以治療哺乳動物中之鐵失調或用以治療哺乳動物中與鐵失調相關之疾病或病症的藥劑。

本發明之醫藥組合物及投藥

本發明亦係關於含有本文所揭示之本發明化合物的醫藥組合物。在一實施例中，本發明係關於一種組合物，其包含在醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑中且數量有效於調節、較佳抑制DMT1的本發明化合物，以便在向動物、較佳哺乳動物、最佳人類患者投與時可治療鐵失調症。

呈純形式或在合適醫藥組合物中之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投與可經由投與提供類似效用之藥劑的任何可接受之模式進行。本發明之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與合適之醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合來製備，且可調配為呈固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠、微球體及氣霧劑。投與該等醫藥組合物之典型途徑包括(但不限於)經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、直腸、陰道及鼻內。如本文所用之術語非經腸包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。本發明之醫藥組合物經調配以便在向患者投與該組合物後使其中所含之活性成份為生物可用的。將向個體或患者投與之組合物呈現一或多個劑量單位形式，其中例如錠劑可為單一劑量單位，且呈氣霧劑形式之本發明化合物的容器可容納複數個劑量單位。

製備該等劑型之實際方法係已知的或對熟習此項技術者而言顯而易見；例如參見 *The Science and Practice of Pharmacy*，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。根據本發明之教示，在任何情況下，待投與之組合物為用於治療所關注疾病或病症將含有治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文中適用之醫藥組合物亦含有醫藥學上可接受之載劑，包括任何合適之稀釋劑或賦形劑，其包括自身並不誘發對接受組合物之個體有害之抗體產生的任何醫藥試劑且其可在無不當毒性之情況下投與。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)液體，諸如水、鹽水、甘油及乙醇，及其類似物。關於醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及其他賦形劑的詳細討論呈現於 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Pub. Co., N.J.現行版)中。

本發明之醫藥組合物可呈固體或液體之形式。在一態樣中，載劑為顆粒，以使組合物呈(例如)錠劑或散劑形式。載劑可為液體，其中組合物為(例如)口服糖漿、可注射液體或可用於(例如)吸入投與之氣霧劑。

當意欲經口投與時，醫藥組合物較佳呈固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式包括在本文中視為固體或液體之形式內。

作為用於經口投與之固體組合物，醫藥組合物可調配為散劑、顆粒、壓縮錠劑、丸劑、膠囊、口嚼錠、糯米紙囊劑或其類似形式。該類固體組合物通常將含有一或多種情

性稀釋劑或可食用之載劑。此外，可存在一或多種以下各物：黏合劑，諸如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉、乳糖或糊精；崩解劑，諸如褐藻酸、褐藻酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)、玉米澱粉及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或史提若特(Sterotex)；助流劑，諸如膠狀二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或柑桔調味劑；及著色劑。

當醫藥組合物呈膠囊(例如，明膠膠囊)形式時，除以上類型之物質外，其還可含有諸如聚乙二醇或油之液體載劑。

醫藥組合物可呈液體形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液。作為兩個實例，液體可經口投與或藉由注射來傳遞。當意欲經口投與時，除本發明之化合物外，較佳組合物還含有甜味劑、防腐劑、染料/著色劑及風味增強劑中之一或多者。在意欲藉由注射來投與之組合物中，可包括界面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑及等張劑中之一或多者。

無論本發明之液體醫藥組合物為溶液、懸浮液還是其他類似形式，其皆可包括一或多種以下佐劑：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液(較佳為生理鹽水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、不揮發性油(諸如，合成單甘油酯或二甘油酯，其可充當溶劑或懸浮介質)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，諸如苧醇或

對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調整張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑料製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。生理鹽水為較佳之佐劑。可注射醫藥組合物較佳無菌。

意欲非經腸或經口投與之本發明之液體醫藥組合物應含有一定量之本發明化合物以便獲得合適劑量。此量通常為本發明之化合物在組合物中為至少0.01%。當意欲經口投與時，此量可變為介於組合物之0.1重量%與約70重量%之間。較佳之口服醫藥組合物含有約4%與約50%之間的本發明化合物。根據本發明，較佳之醫藥組合物及製劑經製備以使得在稀釋前非經腸劑量單位含有0.01至10重量%之間的本發明化合物。

可意欲本發明之醫藥組合物局部投與，在此狀況下載劑可適宜包含溶液、乳液、軟膏或凝膠基質。舉例而言，基質可包含一或多種以下各物：石蠟脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油、稀釋劑(諸如，水及醇)以及乳化劑及穩定劑。增稠劑可存在於用於局部投藥之醫藥組合物中。若意欲經皮投與，則組合物可包括經皮貼片或離子導入療法裝置。局部調配物可含有濃度為約0.1至約10% w/v(每單位體積之重量)之本發明化合物。

可意欲本發明之醫藥組合物以例如栓劑形式直腸投與，該栓劑將在直腸中融化且釋放藥物。用於直腸投與之組合

物可含有油脂性基質作為合適之無刺激性賦形劑。該等基質包括(但不限於)羊毛脂、可可脂及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物可包括各種可改進固體或液體劑量單位之實體形式的物質。舉例而言，組合物可包括在活性成份周圍形成包衣外殼之物質。形成包衣外殼之物質通常為惰性且可選自(例如)糖、蟲膠及其他腸溶包衣劑。或者，活性成份可包埋於明膠膠囊中。

呈固體或液體形式之本發明之醫藥組合物可包括與本發明化合物結合且藉此有助於傳遞該化合物之藥劑。可以此能力起作用之合適藥劑包括單株抗體或多株抗體、蛋白質或脂質體。

本發明之醫藥組合物可由能以氣霧劑形式投與之劑量單位組成。術語氣霧劑係用以表示範圍介於具有膠體性質之系統至由加壓包裝組成之系統之間的多種系統。傳遞可藉由液化或壓縮氣體或藉由分配活性成份之合適泵系統進行。本發明化合物之氣霧劑可以單相、兩相或三相系統傳遞，以便傳遞活性成份。氣霧劑之傳遞包括必要容器、活化劑、閥、子容器及其類似物，該等物可一起構成一套組。熟習此項技術者在未進行不當實驗之情況下可確定較佳氣霧劑。

本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技術中熟知之方法來製備。舉例而言，意欲藉由注射投與之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與無菌蒸餾水組合以便形成溶液來製備。可添加界面活性劑以有助於均質溶液或懸浮液形成。界面

活性劑為與本發明化合物非共價相互作用以便有助於該化合物在水性傳遞系統中溶解或均勻懸浮的化合物。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以治療有效量投與，該治療有效量將視多種因素而變化，該等因素包括：所用特定化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用時間長短；患者年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；投藥模式及時間；排泄率；藥物組合；特定失調或病症之嚴重程度；及個體所經歷之療法。一般而言，治療有效日劑量(對於70 Kg哺乳動物)為約0.001 mg/Kg(亦即，0.07 mg)至約100 mg/Kg(亦即，7.0 g)；較佳地，治療有效劑量(對於70 Kg哺乳動物)為約0.01 mg/Kg(亦即，0.7 mg)至約50 mg/Kg(亦即，3.5 g)；更佳地，治療有效劑量(對於70 Kg哺乳動物)為約1 mg/Kg(亦即，70 mg)至約25 mg/Kg(亦即，1.75 g)。

本文所提供之有效劑量範圍不欲具限制性且表示較佳劑量範圍。然而，如熟習相關技術者所瞭解且可確定，最佳劑量將經修改以適於個別個體。(例如參見Berkow et al. 編，*The Merck Manual*，第16版，Merck and Co., Rahway, N.J., 1992；Goodman等人編，Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第10版，Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001)；Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*，第3版，ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi,

Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985) ;
Osolci al.編 , *Remington's Pharmaceutical Sciences* , 第18
版 , Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) ; Katzung,
Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange,
Norwalk, CT (1992))。

必要時，每次治療所需之總劑量可以多次劑量或以單次劑量經日程投與。一般而言，治療係以小於化合物最佳劑量之較小劑量開始。此後，以細微增量增加劑量直至達到在此等情況下之最佳效果為止。診斷性醫藥化合物或組合物可單獨投與或與針對病變或針對病變之其他症狀的其他診斷法及/或醫藥相結合而投與。投與本發明之化合物及/或組合物之接受者可為任何脊椎動物，諸如哺乳動物。在哺乳動物中，較佳接受者為靈長目(包括人類、猿及猴)、偶蹄目(包括馬、山羊、牛、綿羊、豬)、啮齒目(包括小鼠、大鼠、兔及倉鼠)及食肉目(包括貓及狗)之哺乳動物。在鳥類中，較佳接受者為火雞、小雞及其他同目成員。最佳接受者為人類。

對於局部施用，較佳向與待治療之周邊神經元接近之標靶區域(例如，皮膚表面、黏膜及其類似物)投與有效量之本發明的醫藥組合物。此量一般在每次施加約0.0001 mg至約1 g本發明化合物之範圍內，其視待治療之區域、用於診斷、預防還是治療、症狀之嚴重程度及所用局部媒劑之性質而定。較佳局部製劑為軟膏，其中每立方公分軟膏基質使用約0.001 mg至約50 mg活性成份。醫藥組合物可

調配為經皮組合物或經皮傳遞裝置("貼片")。該等組合物包括(例如)襯底活性化合物儲集層、控制膜、襯膜及接觸黏著劑。該等經皮貼片可用於提供本發明化合物之連續脈動傳遞或一經要求即按需傳遞本發明化合物。

本發明之組合物可經調配以便在藉由使用此項技術中已知之程序向患者投與後提供活性成份之快速、持續或延遲釋放。控制釋放藥物傳遞系統包括含有塗佈聚合物之儲集層或藥物-聚合物基質調配物的滲透泵系統及溶解系統。控制釋放系統之實例在美國專利第3,845,770號及第4,326,525號以及P. J. Kuzma等人, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997)(均以引用方式併入本文)中給出。

本發明之組合物亦可經由鼻內藥物傳遞系統傳遞以用於局部、全身性及鼻至腦之醫學療法。用以藉由靶向嗅覺區及鼻旁竇提供藥物之有效局部及全身傳遞的 Controlled Particle Dispersion(CPD)TM技術、傳統鼻用噴霧瓶、吸入器或噴霧器為熟習此項技術者所知。

本發明亦係關於一種適於向人類女性或雌性動物投與之陰道內殼或核藥物傳遞裝置。該裝置可由聚合物基質中之活性醫藥成份組成,其由外鞘圍繞,且能夠以實質上零序之模式以每日計類似於如PCT專利第WO 98/50016號中所述用以施加辜固酮的裝置釋放化合物。

目前用於眼部傳遞之方法包括局部投與(滴眼劑)、結膜下注射、眼周注射、玻璃體內注射、外科手術植入及離子導入療法(使用小電流來輸送離子化藥物至身體組織且達

及身體組織各處)。為了安全且有效地進行眼睛內投藥，熟習此項技術者將最合適之賦形劑與化合物組合。

最合適之途徑將視所治療之病症之性質及嚴重程度而定。熟習此項技術者亦對確定投藥方法(經口、靜脈內、吸入、皮下、直腸等)、劑型、合適醫藥賦形劑及與化合物至有需要之個體之傳遞有關的其他要素熟悉。

組合療法

本發明之化合物可與一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑有效組合或可以其任何組合形式用於治療鐵失調。舉例而言，本發明之化合物可與其他治療劑相組合同時、連續或獨立地投與，該等其他治療劑包括(但不限於)：鐵螯合劑，例如地拉羅司(deferasirox)(ICL-670)、去鐵酮(deferiprone)及去鐵胺；紅血球生成素(EPO)，例如 rh-EPO。此外，作為DMT1活性之抑制劑，本發明之化合物亦可與靜脈切開術療法組合以用於治療鐵超載失調。

如本文所用之"組合"係指一或多種本發明之化合物及一或多種其他本發明化合物或一或多種額外治療劑的任何混合或交換。除非上下文另外清楚顯示，否則"組合"可包括本發明之化合物以及一或多種治療劑的同時或連續傳遞。除非上下文另外清楚顯示，否則"組合"可包括本發明之化合物與另一治療劑之劑型。除非上下文另外清楚顯示，否則"組合"可包括本發明之化合物與另一治療劑之投藥途徑。除非上下文另外清楚顯示，否則"組合"可包括本發明之化合物與另一治療劑之調配物。劑型、投藥途徑及醫藥

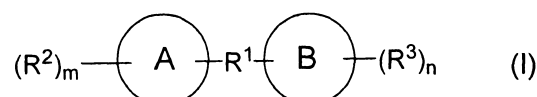
組合物包括(但不限於)本文所述之彼等者。

部件之套組

本發明亦提供含有包括一或多種本發明化合物之醫藥組合物的套組。套組亦包括關於醫藥組合物用於治療鐵失調之用途以及如本文所揭示之其他效用的說明書。較佳地，商業包裝含有醫藥組合物之一或多個單位劑量。舉例而言，該種單位劑量可為足夠用於靜脈注射製劑之量。一般熟習此項技術者應清楚，光敏性及/或空氣敏感性化合物可能需要特殊包裝及/或調配。舉例而言，可使用不透光及/或經密封而不與周圍空氣接觸及/或經合適塗料或賦形劑調配之包裝。

本發明之化合物之製備

以下反應流程說明製備呈立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式之本發明化合物(亦即，以下式I化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法：



其中 、、m、n、R¹、R²及R³係如上文發明內容中針對式(I)化合物所定義。

應瞭解在以下描述中，所示之式的取代基及/或變數之組合僅在該等組合產生穩定化合物時為允許的。

熟習此項技術者亦應瞭解在下文所述之方法中，中間物

化合物之官能基可需要用合適之保護基保護。該等官能基包括羥基、胺基、巰基及羧酸。羥基之合適保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如, 第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫吡喃基、苄基及其類似基團。胺基、脒基及胍基之合適保護基包括第三丁氧羰基、苄氧羰基及其類似基團。巰基之合適保護基包括-C(O)-R''(其中R''為烷基、芳基或芳烷基)、對甲氧基苄基、三苯甲基及其類似基團。羧酸之合適保護基包括烷基、芳基或芳烷基酯。

根據熟習此項技術者所知且如本文所述之標準技術可添加或移除保護基。

保護基之使用詳細描述於Greene, T.W.及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 第4版, Wiley中。保護基亦可為聚合樹脂, 諸如王氏樹脂(Wang resin)或2-氯三苯甲基氯樹脂。

熟習此項技術者亦應瞭解, 雖然本發明化合物之該等經保護衍生物可能不具有同樣的藥理學活性, 但其可被投與哺乳動物且此後在體內發生代謝, 從而形成具有藥理學活性之本發明之化合物。因此, 該等衍生物可被稱為"前藥"。本發明化合物之所有前藥均包括在本發明之範疇內。

以下反應流程說明製備本發明化合物之方法。應瞭解熟習此項技術者將能夠藉由類似方法或藉由熟習此項技術者已知之方法來製備此等化合物。亦應瞭解熟習此項技術者將能夠藉由使用合適之起始組份且根據需要改變合成參數

以與下文所述類似之方式來製備下文未特定說明之其他本發明化合物。一般而言，起始組份可自諸如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI及 Fluorochem USA 等來源獲得，或根據熟習此項技術者已知之來源合成(例如參見 Smith, M.B.及 J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*，第5版(Wiley, 2000年12月))或如本文所述製備。

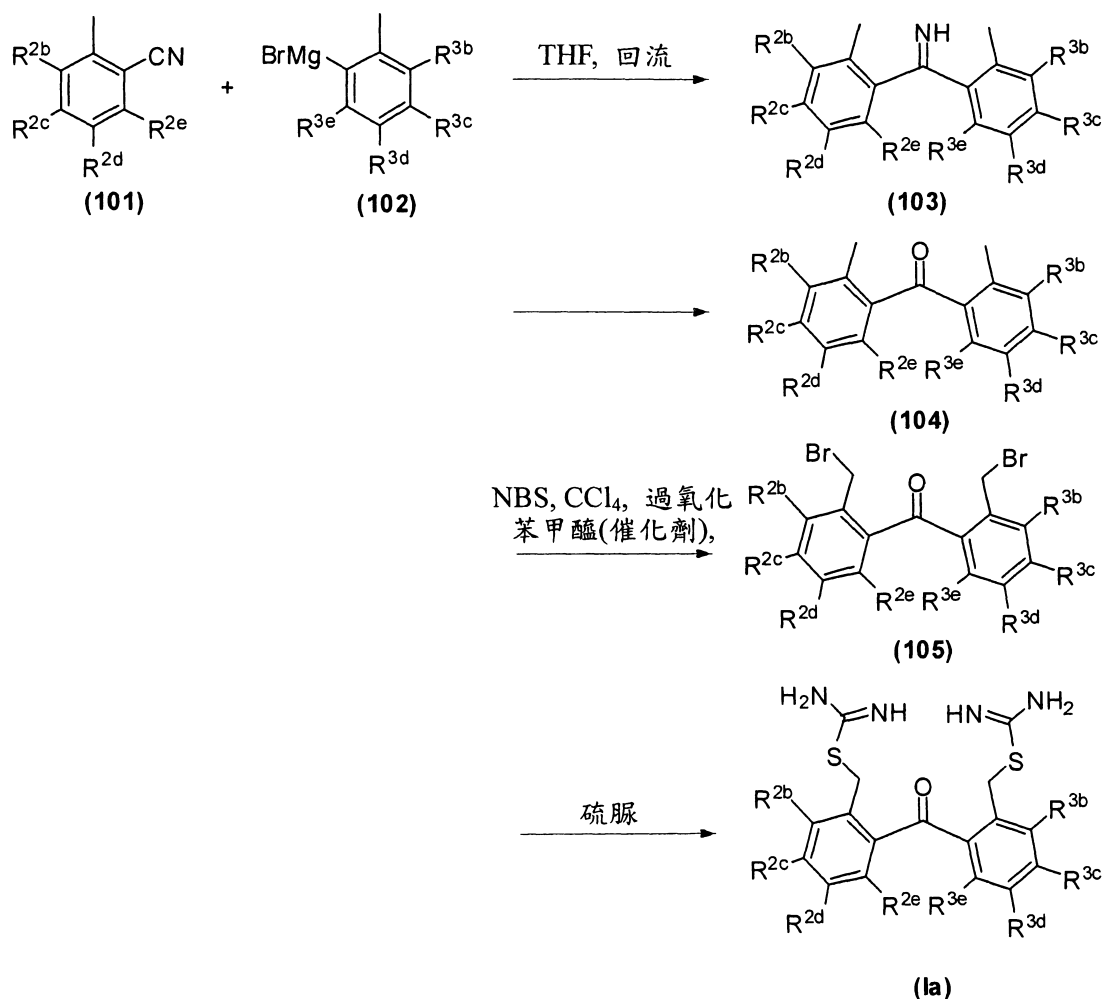
用於下述反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。

在以下反應流程中，除非另外明確定義，否則R基團(例如， R^1 、 R^{2a} 及 R^{3a})係如上文發明內容中針對式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)及式(Id)化合物所述定義。

A. 式(Ia)化合物之製備

如上文本發明之實施例中所述之式(Ia)化合物為如上文發明內容中所述之式(I)化合物且可根據以下反應流程1中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-C(O)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基)且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述。

反應流程 1



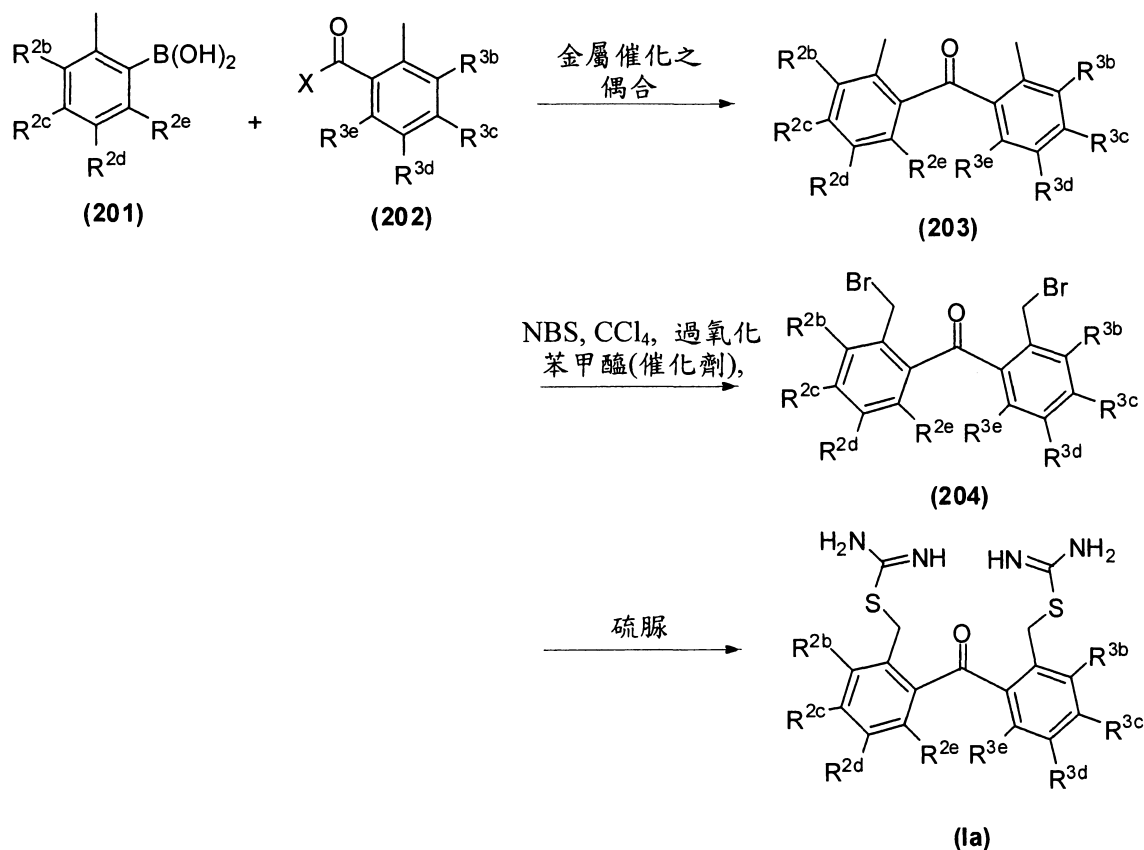
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1中係如下製備：

使式(101)之氰基化合物與式(102)之格氏試劑(Grignard reagent)在回流下反應以產生式(103)之亞胺化合物，使式(103)之亞胺化合物在酸性條件下水解以形成式(104)之酮化合物。以*N*-溴代丁二醯亞胺使式(104)之化合物溴化產生式(105)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據如以下反應流程1A

中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-C(O)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基)且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且X為氯基或溴基：

反應流程 1A



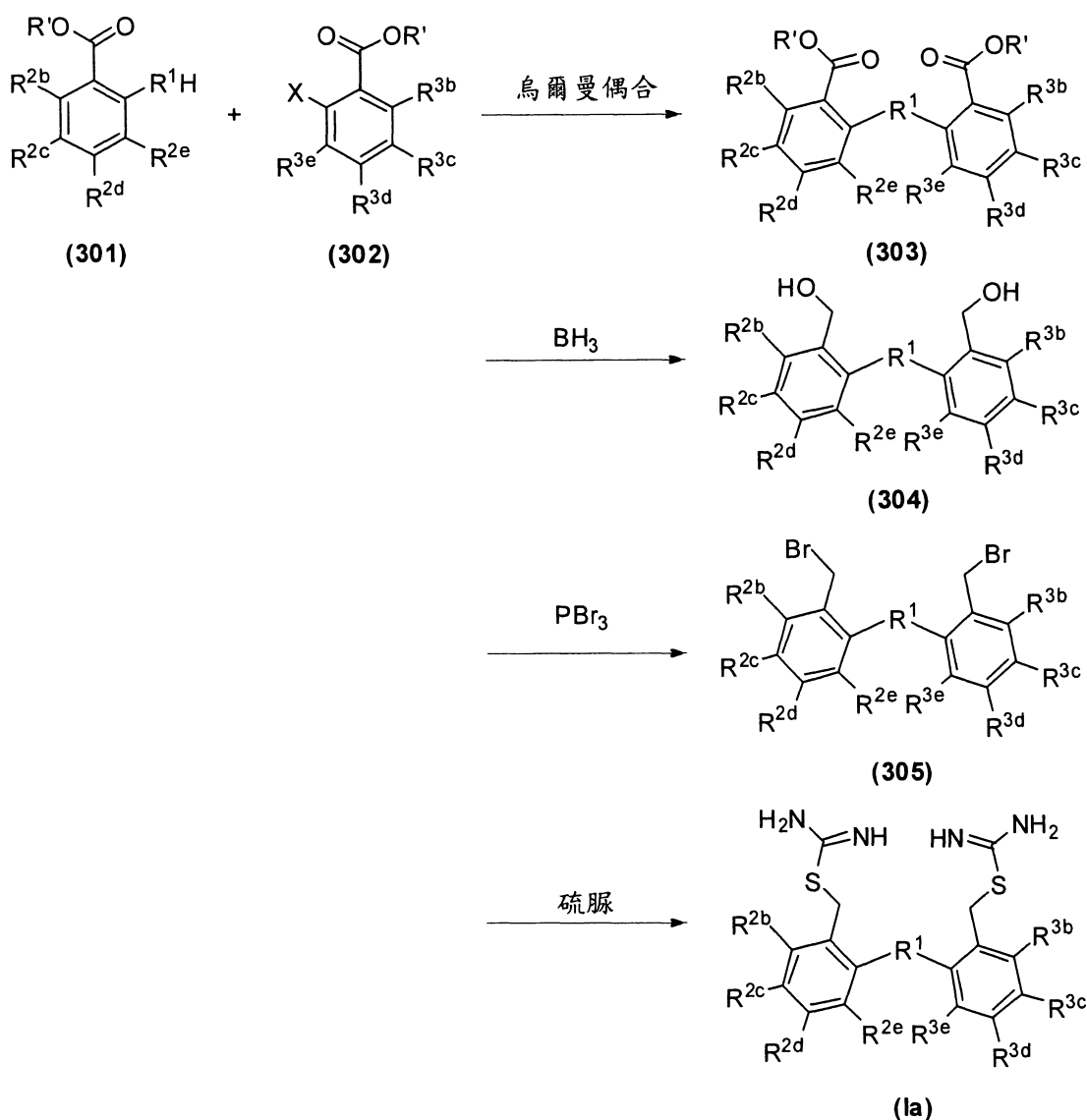
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1A中係如下製備：

使式(201)之硼酸與式(202)之鹵基鹵化合物在金屬催化偶合反應條件下在金屬催化劑(諸如(但不限於)肆(三苯基磷)鉀(0))及鹼(諸如(但不限於)碳酸鈉)存在下偶合以產生式(203)之酮化合物。以N-溴代丁二醯亞胺使式(203)之化合物溴化產生式(204)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換

溴基，產生本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據如以下反應流程1B中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基）且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且 X 為氯基或溴基，且 R' 各自獨立地為烷基或芳烷基：

反應流程1B

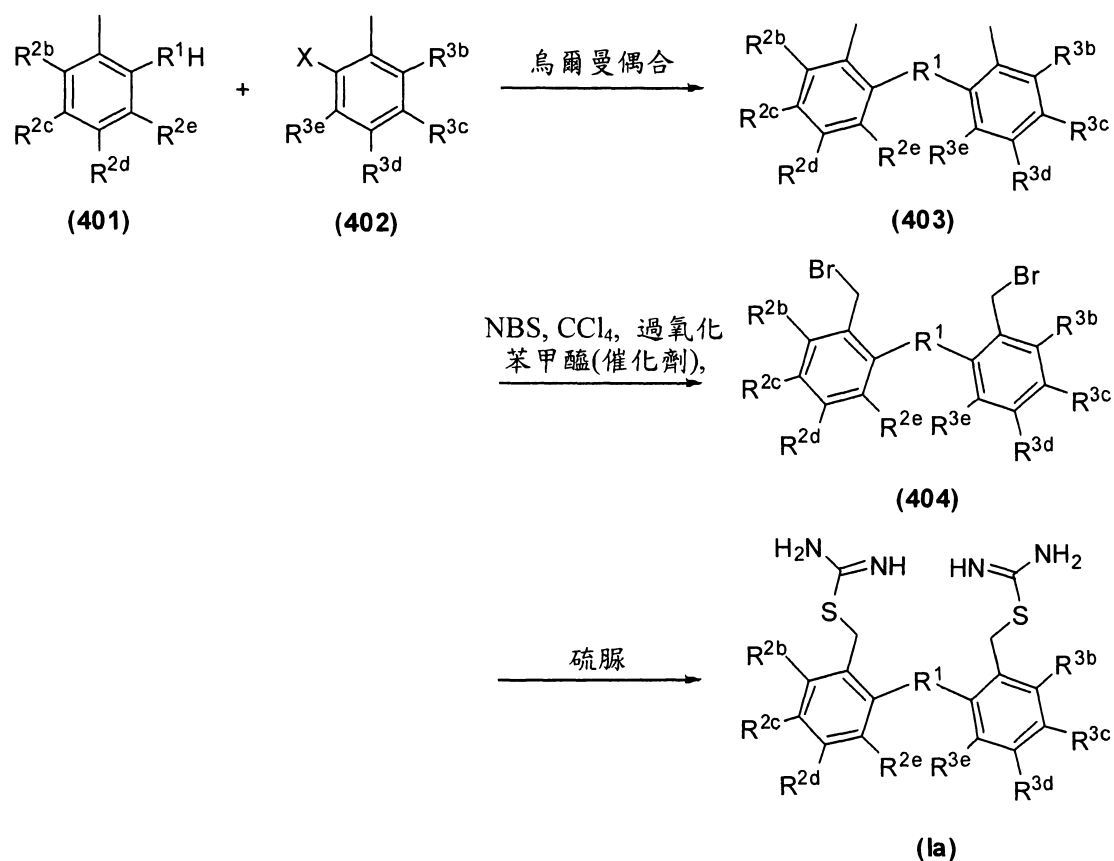


用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1B中係如下製備：

使式(301)之化合物與式(302)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於120-200°C下偶合以產生式(303)之二酸化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原該二酸，產生二羥基化合物(304)。使式(304)之二羥基化合物與三溴化磷反應，產生式(305)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據如以下反應流程1C中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為-O-、 $-S(O)_p-$ （其中p為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基）且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且X為氯基或溴基：

反應流程 1C



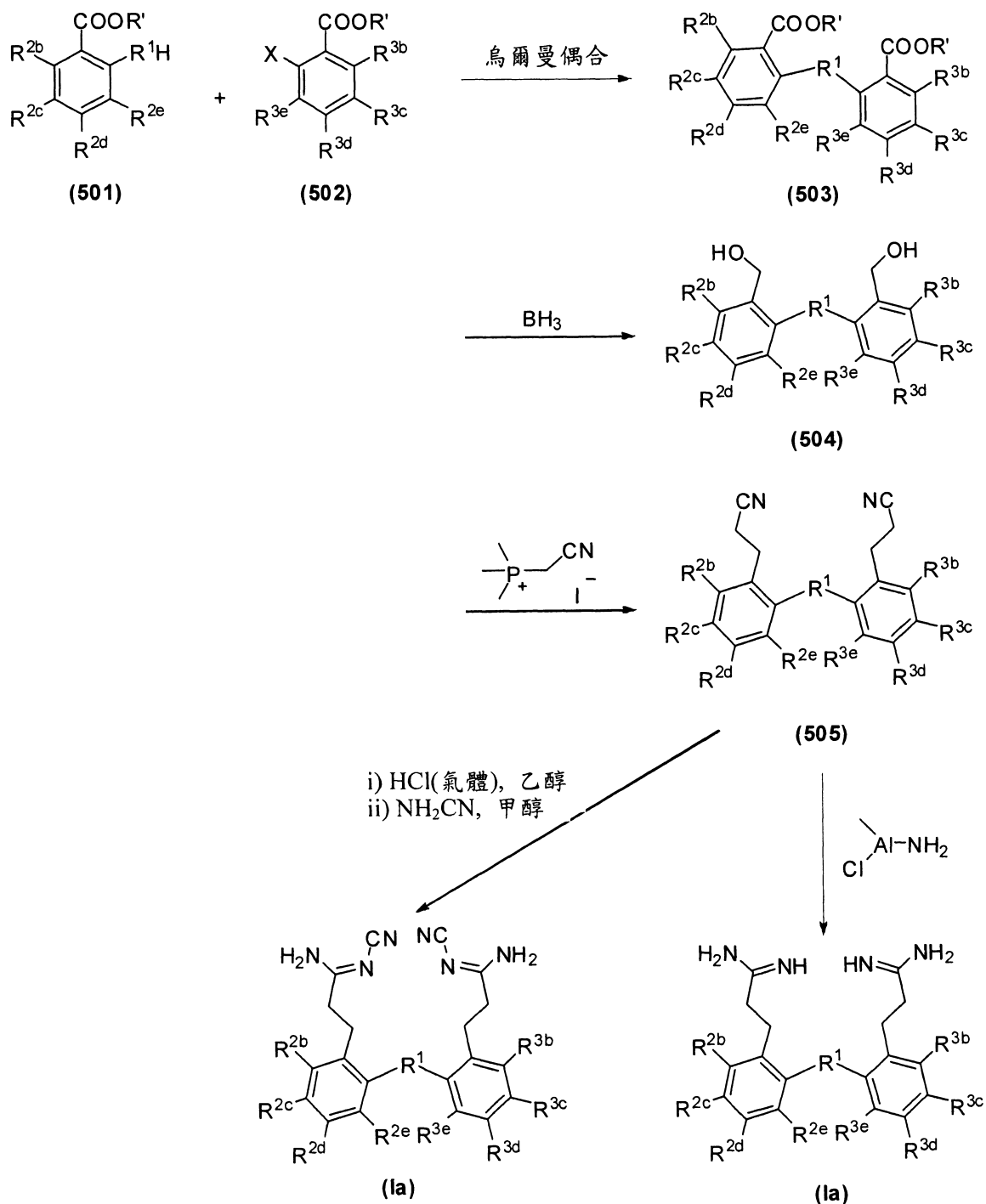
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1C中係如下製備：

使式(401)之化合物與式(402)之化合物在烏爾曼偶合條件下在Cu存在下於120-200°C下偶合以產生式(403)之二芳基化合物。以N-溴代丁二醯亞胺使式(403)之化合物溴化產生式(404)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據如以下反應流程1D中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 為氫， R^5 為氫且 R^6 為伸乙基），或 R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-$

$C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為伸乙基)，且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且 X 為氯基或溴基，且 R' 為烷基：

反應流程 1D

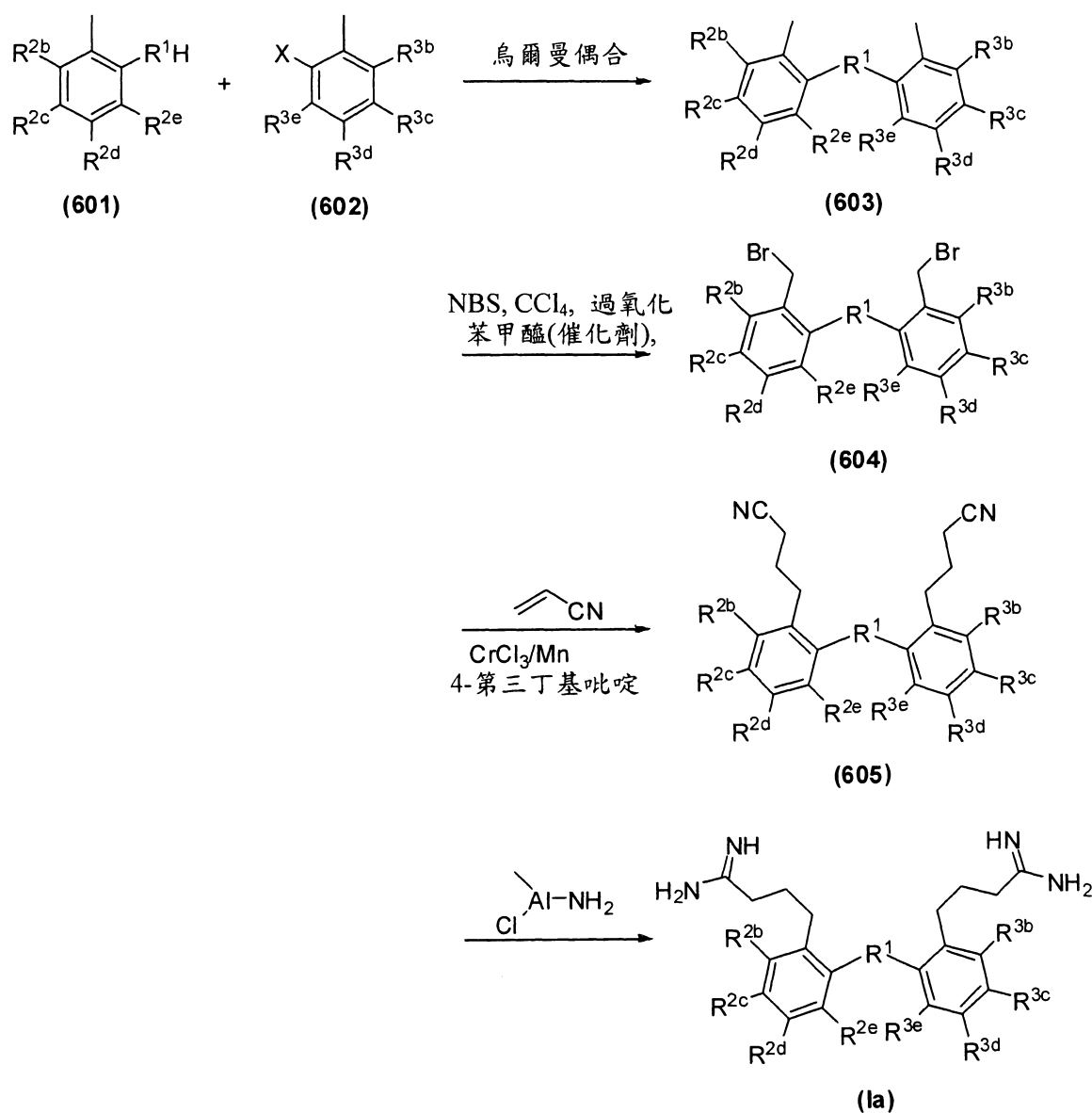


用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1D中係如下製備：

使式(501)之化合物與式(502)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅存在下於120-200°C下偶合以產生式(503)之化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原式(503)之化合物之羧酸酯基團，產生式(504)之二羥基化合物。使式(504)之化合物與碘化(氰基甲基)三甲基磷在諸如(但不限於)二異丙基乙胺之鹼存在下反應以產生式(505)之氰基化合物。使式(505)之化合物與氯化胺基(甲基)鋁反應以產生 R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為伸乙基)的本發明之式(Ia)化合物。或者，將式(505)之化合物在醇溶劑(諸如(但不限於)乙醇)中用氯化氫氣體處理，接著與氰胺反應以產生 R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 為氫， R^5 為氫且 R^6 為伸乙基)的本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據以下反應流程1E中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為伸丙基)，且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且 X 為氰基或溴基：

反應流程 1E



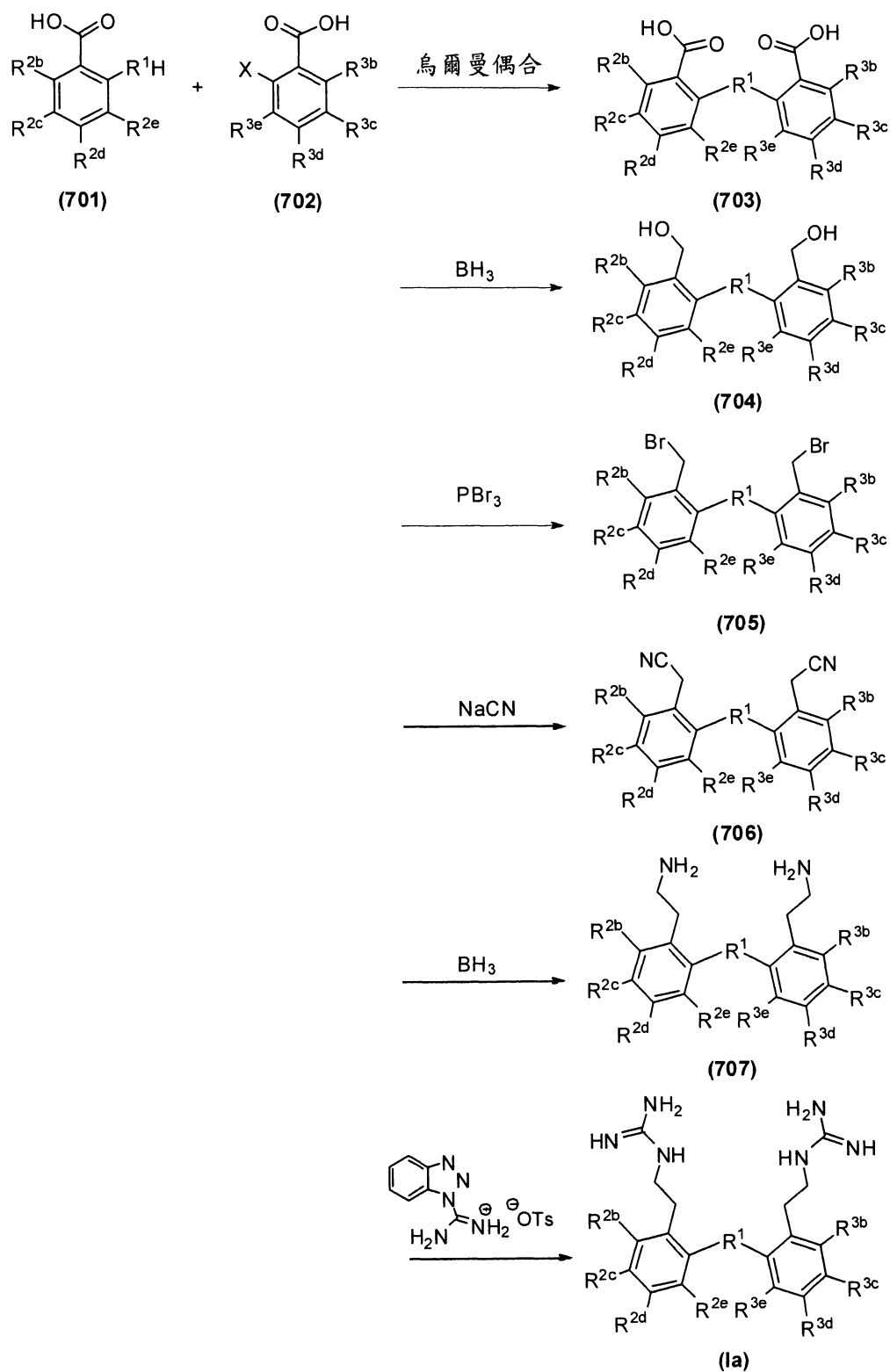
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ia)之化合物在反應流程1E中係如下製備：

使式(601)之化合物與式(602)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於120-200°C下偶合以產生式(603)之二芳基化合物。以*N*-溴代丁二醯亞胺使化合物(603)溴化產生式(604)之二溴基化合物，隨後使式(604)之二溴基化合物

與丙烯腈經由鉻(III)介導之偶合反應偶合以產生式(605)之化合物。使式(605)之化合物與氯化胺基(甲基)鋁反應以產生本發明之式(Ia)化合物。

或者，本發明之式(Ia)化合物可根據如以下反應流程1F中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫， R^6 為伸乙基且 R^7 為氫），且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且 X 為氯基或溴基：

反應流程 1F



用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而

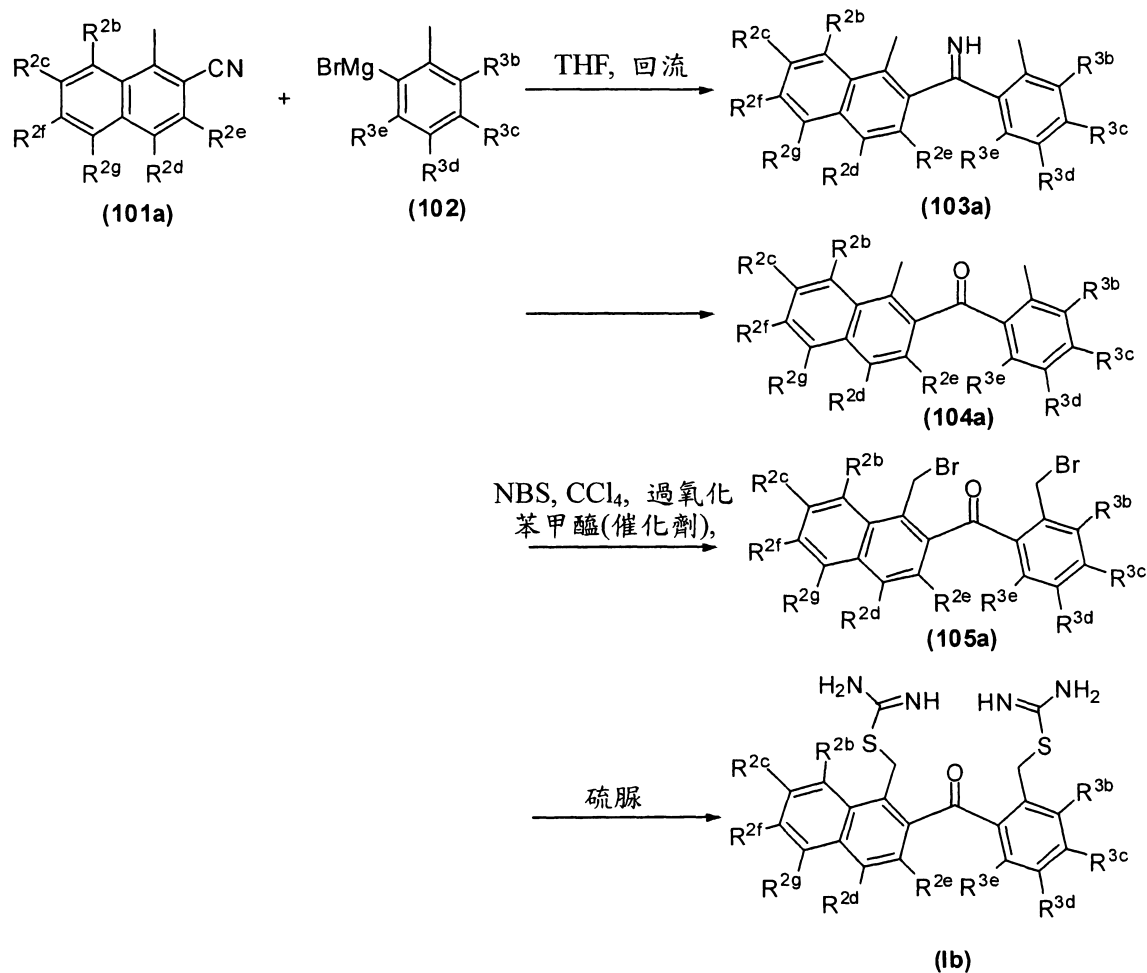
言，式(Ia)之化合物在反應流程1F中係如下製備：

使式(701)之化合物與式(702)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅存在下於120-200°C下偶合以產生式(703)之二酸化化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原式(703)之化合物之羧酸基團，產生式(704)之二羥基化合物。以溴基置換式(704)之化合物之羥基，產生式(705)之二溴基化合物。隨後以氰基置換溴基產生式(706)之化合物，藉由諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原式(706)之化合物以產生式(707)之二胺基化合物。在鹼(諸如(但不限於)二異丙基乙胺)存在下式(707)之化合物與醯胺鎗(amidinium)試劑(諸如(但不限於)甲苯磺酸1-苯并三唑甲醯胺鎗)之間的反應產生本發明之式(Ia)化合物。

B. 式(Ib)化合物之製備

如上文本發明之實施例中所述之式(Ib)化合物為如上文本發明內容中所述之式(I)化合物且可根據以下反應流程2中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-C(O)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基)，且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述。

反應流程 2



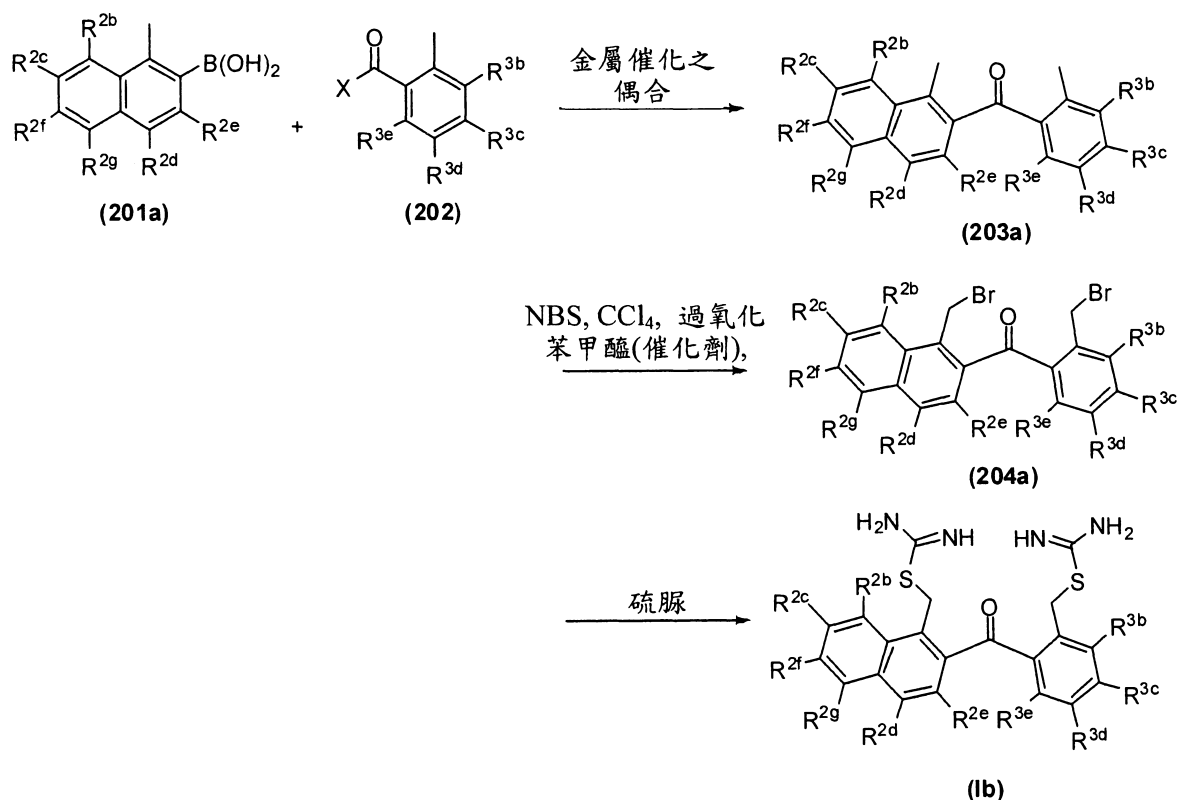
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ib)之化合物在反應流程2中係如下製備：

使式(101a)之氰基化合物與式(102)之格氏試劑在回流下反應以產生式(103a)之亞胺化合物，使式(103a)之亞胺化合物在酸性條件下水解以形成式(104a)之酮化合物。以N-溴代丁二醯亞胺使化合物(104a)溴化產生式(105a)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ib)化合物。

或者，本發明之式(Ib)化合物可根據如以下反應流程2A

中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-C(O)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基)且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且X為氯基或溴基：

反應流程 2A



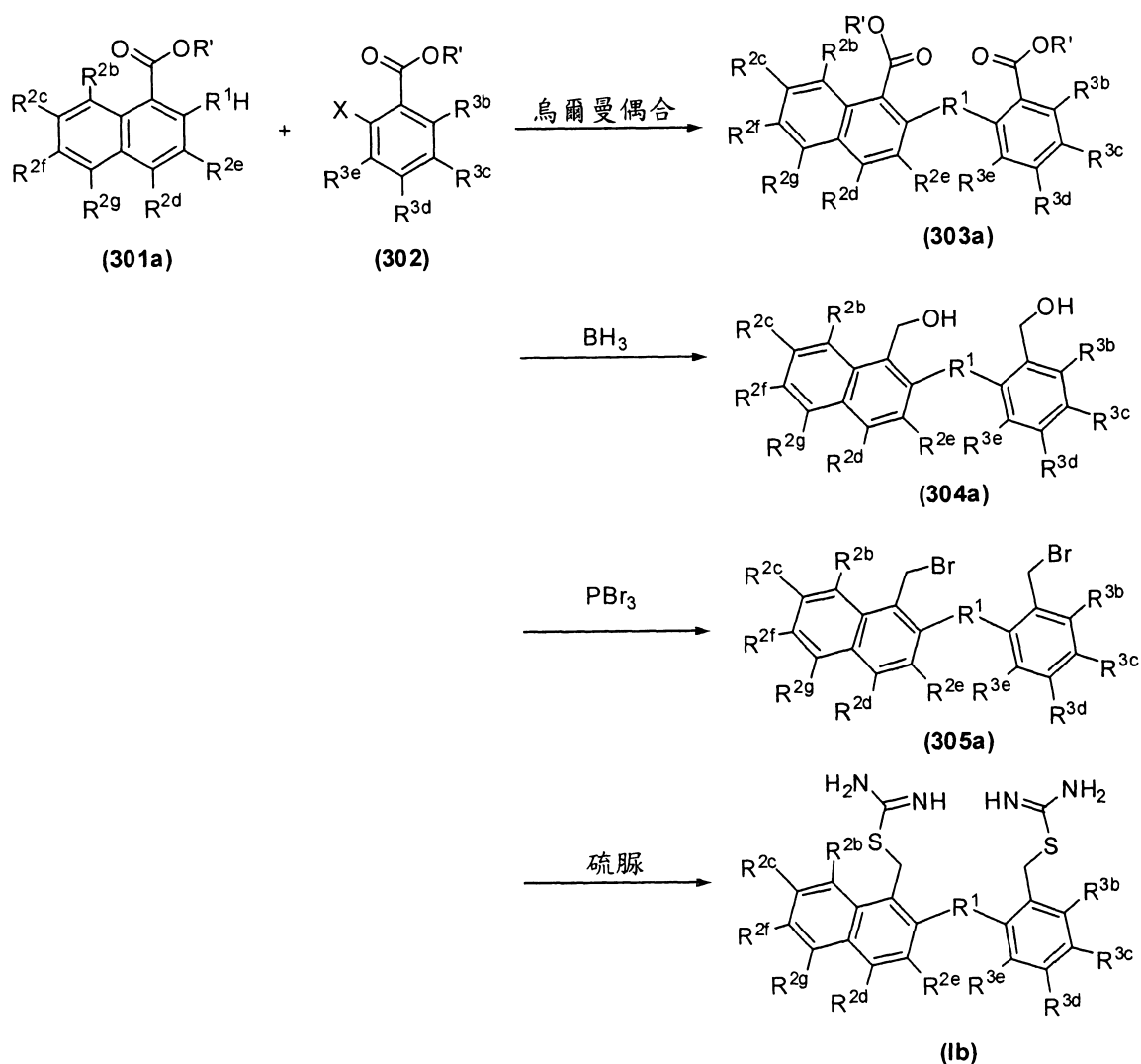
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ib)之化合物在反應流程2A中係如下製備：

使式(201a)之酮酸與式(202)之醯基鹵化合物在金屬催化偶合反應條件下在金屬催化劑(諸如(但不限於)肆(三苯基膦)鈀(0))及鹼(諸如(但不限於)碳酸鈉)存在下偶合以產生式(203a)之酮化合物。以N-溴代丁二醯亞胺使式(203a)之

化合物溴化產生式(204a)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ib)化合物。

或者，本發明之式(Ib)化合物可根據如以下反應流程2B中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基）且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且 X 為氯基或溴基，且 R' 各自獨立地為烷基或芳烷基：

反應流程2B

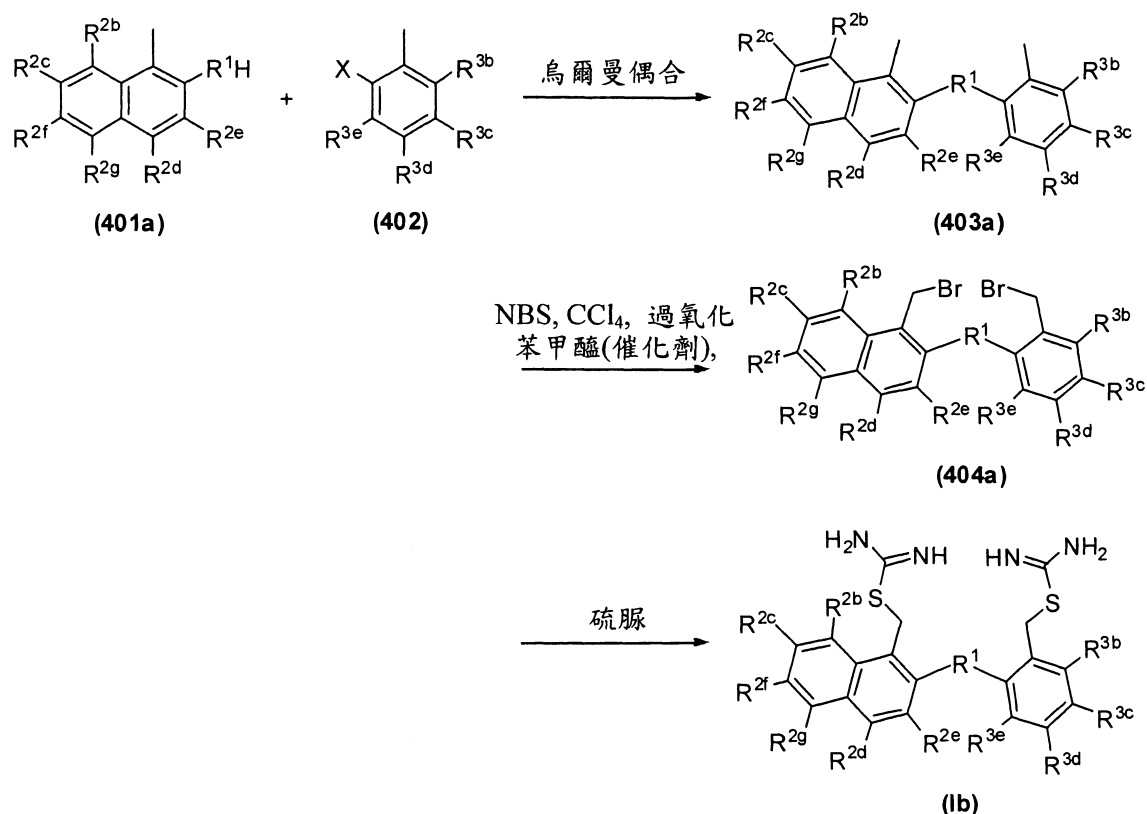


用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ib)之化合物在反應流程2B中係如下製備：

使式(301a)之化合物與式(302)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於120-200°C下偶合以產生式(303a)之二酸化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原該二酸，產生二羥基化合物(304a)。使式(304a)之二羥基化合物與三溴化磷反應，產生式(305a)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ib)化合物。

或者，本發明之式(Ib)化合物可根據如以下反應流程2C中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為-O-、 $-S(O)_p-$ （其中p為0、1或2）或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ （其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基）且 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如上文本發明之實施例中所述，且X為氯基或溴基：

反應流程 2C



用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ib)之化合物在反應流程2C中係如下製備：

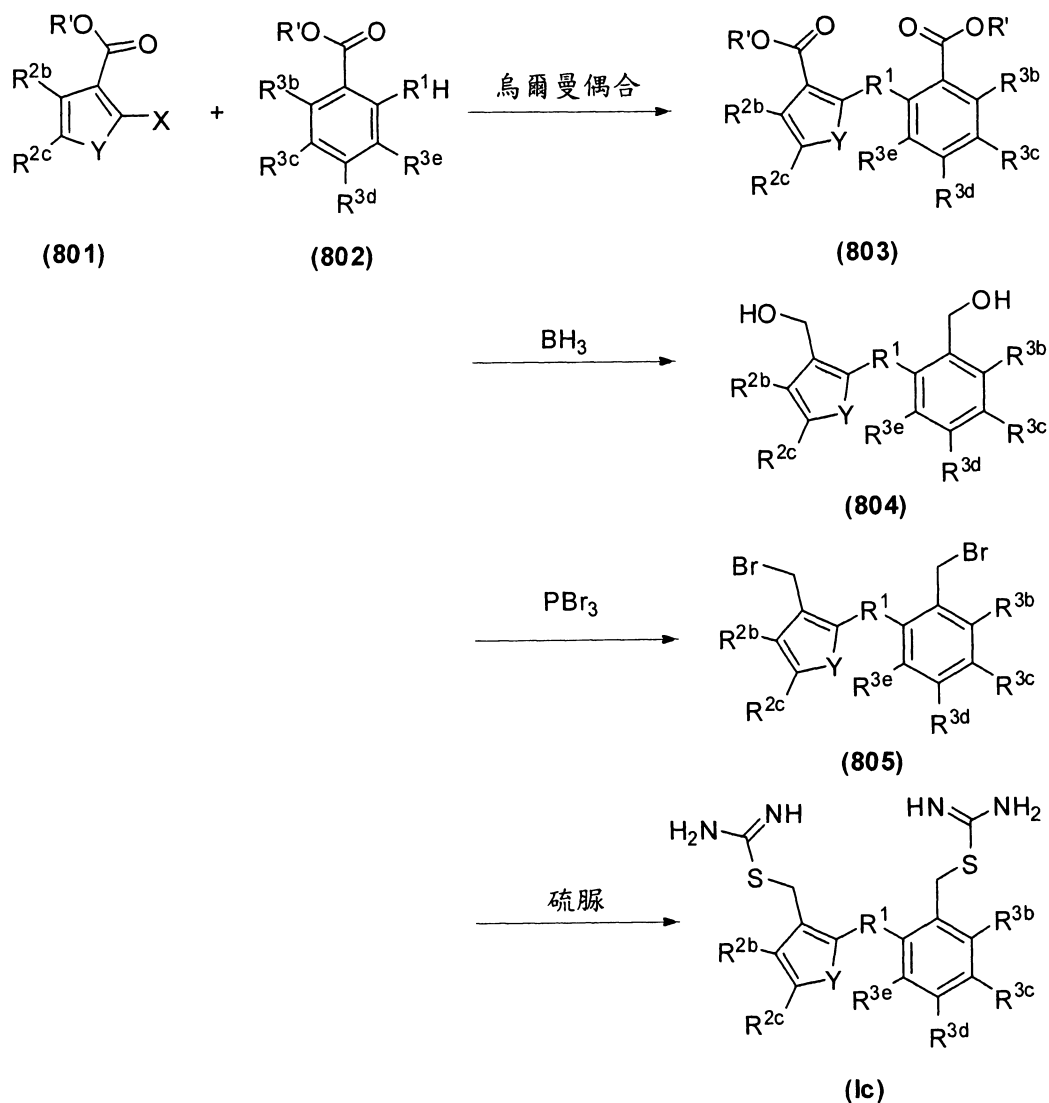
使式(401a)之化合物與式(402)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於 $120-200^{\circ}C$ 下偶合以產生式(403a)之二芳基化合物。以*N*-溴代丁二醯亞胺使式(403a)之化合物溴化產生式(404a)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ib)化合物。

C. 式(Ic)化合物之製備

如上文本發明之實施例中所述之式(Ic)化合物為如上文發明內容中所述之式(I)化合物且可根據以下反應流程3中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為

0、1或2)或 $-N(R^4)-$ ， R^{2a} 及 R^{3a} 均為 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ (其中 R^4 各自為氫， R^5 為氫且 R^6 為亞甲基)，且 Y 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如本發明之實施例中所述，且 X 為氯基或溴基，且 R' 各自獨立地為烷基或芳烷基：

反應流程3



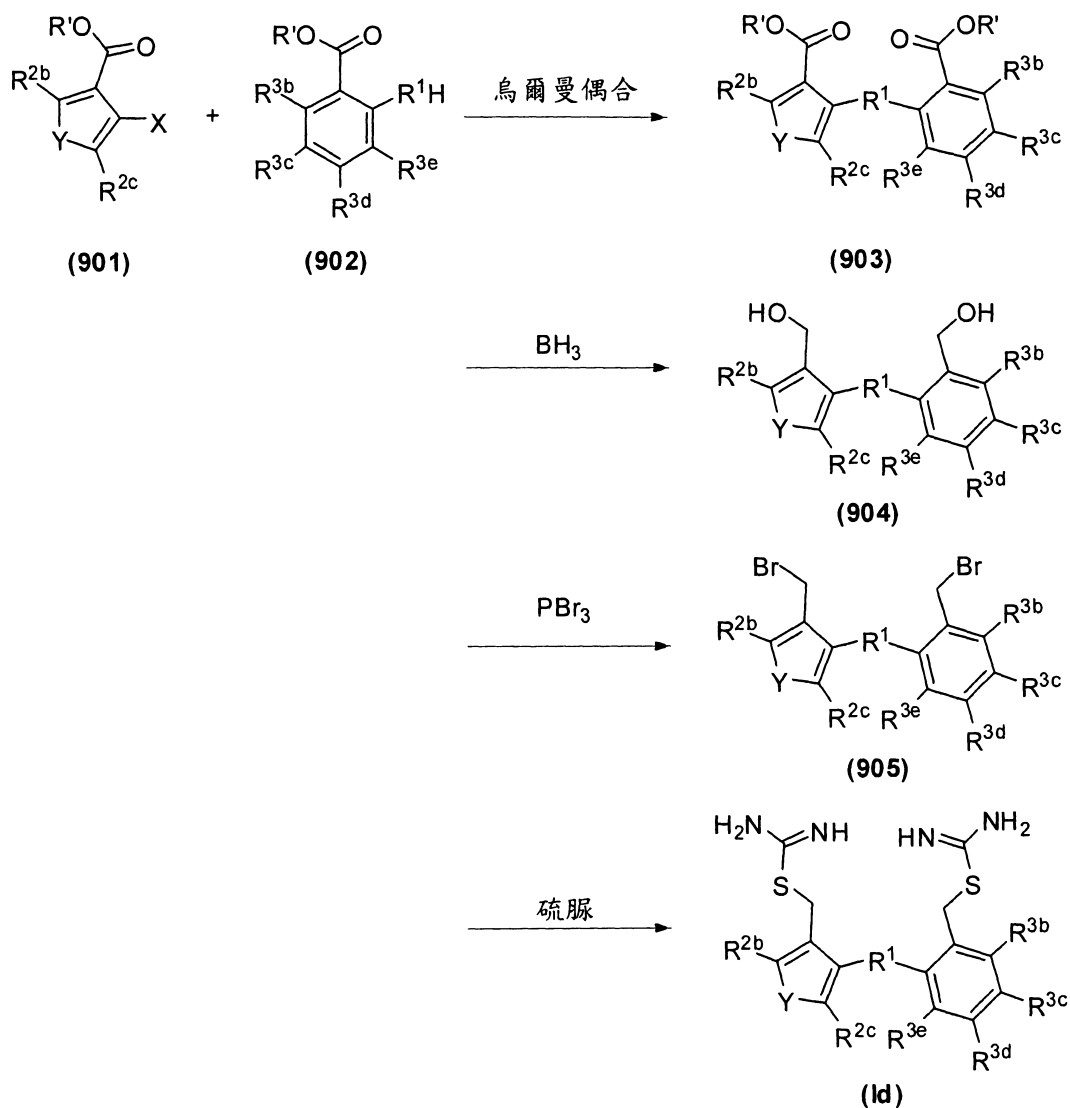
用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Ic)之化合物在反應流程3中係如下製備：

使式(801)之化合物與式(802)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於120-200°C下偶合以產生式(803)之二酸化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原該二酸化合物，產生式(804)之二羥基化合物。用三溴化磷使式(804)之二羥基化合物發生羥基經溴基之置換，產生式(805)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Ic)化合物。

D. 式(Id)化合物之製備

如上文本發明之實施例中所述之式(Id)化合物為如上文發明內容中所述之式(I)化合物且可根據以下反應流程4中所述之通用程序來合成，其中 R^1 為-O-、-S(O)_p- (其中p為0、1或2)或-N(R⁴)-， R^{2a} 及 R^{3a} 均為-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ (其中R⁴各自為氫，R⁵為氫且R⁶為亞甲基)，且Y、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自係如本發明之實施例中所述，且X為氯基或溴基，且R'各自獨立地為烷基或芳烷基：

反應流程 4



用於以上反應流程之起始物質可購得或可根據熟習此項技術者已知之方法或藉由本文所揭示之方法製備。一般而言，式(Id)之化合物在反應流程4中係如下製備：

使式(901)之化合物與式(902)之化合物在烏爾曼偶合條件下在銅粉存在下於120-200°C下偶合以產生式(903)之二酸化合物。用諸如(但不限於)硼烷-四氫呋喃錯合物之還原劑還原該二酸化合物，產生式(904)之二羥基化合物。用三溴化磷使式(904)之二羥基化合物發生羥基經溴基之置換，

產生式(905)之二溴基化合物，且隨後以硫脲置換溴基，產生本發明之式(Id)化合物。

以游離鹼或酸形式存在之如上文及下文製備之所有本發明化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法經由用合適之無機或有機鹼或酸處理而轉變為其醫藥學上可接受之鹽。本文所製備之化合物之鹽可藉由熟習此項技術者已知之標準技術轉變為其游離鹼或酸。

提供針對用於製備式(I)化合物之中間物之製備的以下製備及針對式(I)化合物之製備的以下實例作為指導以幫助實施本發明，但不意欲作為對本發明之範疇的限制。

製備 1

1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯之製備

向雙(2-甲醯基苯基)醚(2.26 g, 10.00 mmol)於無水乙醚中之經攪拌混合物中逐滴添加甲基溴化鎂溶液(8.40 mL 3 M溶液, 25.0 mmol)。將混合物緩慢加熱至回流且在回流下攪拌 1 h，冷卻至周圍溫度，用氯化銨溶液及水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將溶劑蒸發以產生 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯(2.17 g)，產率為 84%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 2

2,2'-硫基二苯甲酸之製備

將 2-溴苯甲酸(4.02 g, 20.00 mmol)、2-巰基苯甲酸(3.08

g, 20.00 mmol)、碳酸鉀(5.85 g, 42.00 mmol)及銅粉(1.27 g, 20.00 mmol)於水(20 mL)中之混合物在密封管中於130-140°C下加熱3 h, 冷卻且過濾。將濾液用濃鹽酸酸化以產生呈白色固體狀之2,2'-硫基二苯甲酸(5.40 g), 產率為98%: mp 226-227°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.1

6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)之製備

根據如製備 2 中所述之程序, 在非關鍵性變化下, 使用5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-溴-5-氟苯甲酸反應, 獲得呈無色固體狀之6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸), 產率為92%: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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。

製備 2.2

2-(2-羧基苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序, 在非關鍵性變化下, 使用5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-溴苯甲酸反應, 獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-5-氟苯甲酸, 產率為91%: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.3

2-(2-羧基苯基硫基)-4-甲基苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-溴-4-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-4-甲基苯甲酸，產率為96%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.4

2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-溴-5-甲氧基苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸，產率為93%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.5

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-甲基苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-溴-4-甲基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-甲基苯甲酸，產率為92%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 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)。

製備 2.6

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巯基苯甲酸代替 2-巯基苯甲酸以與 2-溴-5-甲氧基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-甲氧基苯甲酸，產率為 89%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.7

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氯苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巯基苯甲酸代替 2-巯基苯甲酸以與 2-溴-4-氯苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氯苯甲酸，產率為 95%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.8

2-(2-羧基苯基硫基)-3-甲基苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

2-溴-3-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-3-甲基苯甲酸，產率為92%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.9

2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲基苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-溴-5-甲基苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-5-甲基苯甲酸，產率為90%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.10

2-(2-羧基苯基硫基)-4-氯苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-溴-4-氯苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-4-氯苯甲酸，產率為95%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.11

2-(2-羧基苯基硫基)-4-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-溴-4-氟苯甲酸代替 2-溴苯甲酸以與 2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基苯基硫基)-4-氟苯甲酸，產率為 91%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.12

2-(2-羧基苯基硫基)-1-萘甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-溴萘甲酸代替 2-溴苯甲酸以與 2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基苯基硫基)-1-萘甲酸，產率為 94%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.13

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-1-萘甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-溴萘甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-1-萘甲酸，產率為 91%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.14

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巯基苯甲酸代替 2-巯基苯甲酸以與 2-溴-4-氟苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-氟苯甲酸，產率為 96%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.15

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巯基苯甲酸代替 2-巯基苯甲酸以與 2-溴-4,5-二氟苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4,5-二氟苯甲酸，產率為 92%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.16

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-硝基苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-溴-5-硝基苯甲酸反應，獲得呈黃色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-5-硝基苯甲酸，產率為 93%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.17

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-溴-3-硝基苯甲酸反應，獲得呈黃色固體狀之 2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲酸，產率為 73%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.18

2-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸，產率為 95%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.19

5-乙醯胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-乙醯胺基-2-溴苯甲酸代替 2-溴苯甲酸以與 2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 5-乙醯胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸，產率為 98%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.20

2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氯-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-溴-5-氯苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲酸，產率為 92%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 2.21

6,6'-硫基雙(3-氯苯甲酸)之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸以與2-溴-5-氯苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之6,6'-硫基雙(3-氯苯甲酸)，產率為86%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.22

2-(2-(羧基甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸以與2-溴-5-氟苯乙酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-(羧基甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸，產率為98%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.23

2-(2-(羧基甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氯-2-巯基苯甲酸代替2-巯基苯甲酸以與2-溴-5-氯苯乙酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-(羧基甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲酸，產率為95%：MS (ES-) *m/z* 339.1 (M-1)。

製備 2.24

2-(2-(羧基甲基)苯基硫基)苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

2-溴苯乙酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-(羧基甲基)苯基硫基)苯甲酸，產率為83%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.25

2-(2-羧基苯基硫基)-5-氯苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氯-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-溴苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-5-氯苯甲酸，產率為91%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.26

2-(2-羧基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸代替2-溴苯甲酸以與2-巰基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲酸，產率為88%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.27

2-(2-羧基-4-(甲基磺醯基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-(甲基磺醯基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸，產率為 53%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 2.28

2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基胺磺醯基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-巰基苯甲酸代替 2-巰基苯甲酸以與 2-氯-5-二甲基胺磺醯基苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之 2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基胺磺醯基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸，產率為 89%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 2.29

4-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸之製備

根據如製備 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與4-溴噻吩-3-甲酸反應，獲得呈無色固體狀之4-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸，產率為90%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 2.30

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-溴噻吩-3-甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)噻吩-3-甲酸，產率為91%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 2.31

2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺醯基)苯甲酸之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氟-2-巰基苯甲酸代替2-巰基苯甲酸以與2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲酸反應，獲得呈無色固體狀之2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺醯基)苯甲酸，產率為85%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 2.32

4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈之製備

根據如製備2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4-氯-2-甲基硫基苯酚代替2-巯基苯甲酸以與4-溴-3-甲基苯甲腈反應，獲得呈無色固體狀之4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈，產率為41%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備3

2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯之製備

向2,2'-硫基二苯甲酸(1.37 g, 5.00 mmol)於甲醇(40.0 mL)中之經攪拌溶液中添加數滴亞硫醯氯。將混合物在回流溫度下攪拌2 h。移除甲醇且將固體殘餘物用乙醚溶解，用飽和碳酸氫鈉溶液及水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。分離出呈無色固體狀之2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯(1.48 g)，產率為98%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備3.1

6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)二甲酯之製備

根據如製備3中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)代替2,2'-硫基二苯甲酸，獲得呈

白色固體狀之 6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)二甲酯，產率為 88%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 3.2

5-氟-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯之製備

根據如製備 3 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-羧基苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替 2,2'-硫基二苯甲酸，獲得呈無色固體狀之 5-氟-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯，產率為 93%：MS (ES+) *m/z* 321.1 (M+1)。

製備 3.3

5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯之製備

根據如製備 3 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之 5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯，產率為 87%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 3.4

5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯甲酸甲酯之製備

根據如製備 3 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之5-氟-2-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯甲酸甲酯，產率為94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 3.5

5-胺基-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯之製備

根據如製備3中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-乙醯胺基-2-(2-羧基苯基硫基)苯甲酸代替2,2'-硫基二苯甲酸，獲得呈無色固體狀之5-胺基-2-(2-(甲氧羰基)苯基硫基)苯甲酸甲酯，產率為86%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 4

1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯之製備

向2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯(1.20 g, 3.97 mmol)於乙醚/四氫呋喃(1/1, 40.0 mL)混合物中之經攪拌溶液中添加氫化鋁鋰(0.68 g)。將混合物在周圍溫度下攪拌16 h。添加飽和硫酸鈉溶液且用乙醚萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以產生呈油狀物之1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯(0.95 g)，產率為97%。¹H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.43 (m, 2H), 7.32-7.09 (m, 6H), 4.74 (s, 4H), 2.15 (s, 2H)。

製備 4.1

5-氟-1-(羥基甲基)-2-((4-氟-6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯之
製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)二甲酯代替 2,2'-硫基二苯甲酸二甲酯，獲得呈無色固體狀之 5-氟-1-(羥基甲基)-2-((4-氟-6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯，產率為 84%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 4.2

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 88%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 4.3

(2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為80%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 4.4

(2-(2-(羥基甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(2-(2-(羥基甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為85%：MS (ES+) m/z 259.1 (M-17)。

製備 4.5

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為76%：MS (ES+) m/z 261.1 (M-17)。

製備 4.6

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為88%：MS (ES+) m/z 277.1 (M-17)。

製備 4.7

(4-氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備4中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4-氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為98%：MS (ES+) m/z 281.1 (M-17), 283.1 (M-17)。

製備 4.8

(2-(2-(羥基甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備4中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(2-(2-(羥基甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為88%：MS (ES+) m/z 243.1 (M-17)。

製備 4.9

(4,5-二氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備4中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4,5-二氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為74%：MS (ES+) m/z 265.1

(M-17)。

製備 4.10

(2-(2-(羥基甲基)-4-甲基苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(2-(2-(羥基甲基)-4-甲基苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 74%：MS (ES+) m/z 243.1 (M-17)。

製備 4.11

(4-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 79%：MS (ES+) m/z 263.1 (M-17), 265.1 (M-17)。

製備 4.12

(4-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 75%：MS (ES+) m/z 247.1 (M-17)。

製備 4.13

(2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇，產率為 78%：MS (ES+) m/z 279.1 (M-17)。

製備 4.14

(5-氟-2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(5-氟-2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇，產率為 81%：MS (ES+) m/z 297.1 (M-17)。

製備 4.15

(4-氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4-氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 89%：MS (ES+) m/z 265.1 (M-17)。

製備 4.16

(4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 79%：MS (ES+) m/z 283.1 (M-17)。

製備 4.17

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 98%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 4.18

(5-胺基-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-胺基-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，獲得呈無色固體狀之(5-胺基-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)-甲醇，產率為 91%：MS (ES+) *m/z* 262.1 (M+1)。

製備 4.19

1-(羥基甲基)-2-((6-羥基甲基苯基)(甲基)胺基)苯之製備

根據如製備 4 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色油狀物之 1-(羥基甲基)-2-((6-羥基

甲基苯基)(甲基)胺基)苯，產率為88%： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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)。

製備 5

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇之製備
在70°C下將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)添加至硼氫化鈉(0.39 g, 10.30 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之懸浮液中。將混合物攪拌15 min。逐滴添加甲醇(5 mL)。使混合物冷卻至周圍溫度，接著添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)。將混合物攪拌1.5 h。分離有機層且用乙酸乙酯萃取水相。將經合併之有機溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以產生呈無色固體狀之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇(0.71 g)，產率為88%： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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)。

製備 6

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇之製備
向2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸(1.45 g, 4.30 mmol)於四氫呋喃(55 mL)中之經攪拌溶液中添加硼烷四氫呋喃錯合物溶液(14.00 mL於四氫呋喃中之1 M溶液，14.00

mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌隔夜且接著添加甲醇 (15 mL)。在真空中移除溶劑，且將殘餘物溶於乙酸乙酯 (75 mL) 中。將此溶液用水及碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以產生呈深色油狀物之(5-氯-2-(2-(羥基甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇 (1.02 g)，產率為 73%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 6.1

(5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-羧基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氯苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色油狀物之(5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 51%：MS (ES+) *m/z* 281.1 (M-17), 283.1 (M-17)。

製備 6.2

(5-(乙基胺基)-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-乙醯胺基-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-氯苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色油狀物之(5-(乙基胺基)-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為 52%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 6.3

5-氯-1-(羥基甲基)-2-((4-氯-6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯之 製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 6,6'-硫基雙(3-氯苯甲酸)代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氯苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之 5-氯-1-(羥基甲基)-2-((4-氯-6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯，產率為 98%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.4

2-(5-氯-2-{[4-氯-2-(羥基甲基)-苯基]硫基}苯基)乙醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-(羧基甲基)-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氯苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之 2-(5-氯-2-{[4-氯-2-(羥基甲基)-苯基]硫基}苯基)乙醇，產率為 86%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.5

2-(5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-(羧基甲基)-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-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之 2-(5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇，產率為 86%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.6

2-(2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-(羧基甲基)苯基硫基)苯甲酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色油狀物之 2-(2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇，產率為 89%：MS (ES+) m/z 243.1 (M-17)。

製備 6.7

(5-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之(5-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為85%：

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.8

(2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之(2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為83%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.9

(5-氯-2-(2-(羥基甲基)-4-(甲基磺醯基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(2-羧基-4-(甲基磺醯基)苯基硫基)-5-氯苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之(5-氯-2-(2-(羥基甲基)-4-(甲基磺醯基)苯基

硫基)苯基)甲醇，產率為80%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 6.10

(4-(4-氟)-2-(羥基甲基)苯基硫基)-3-(羥基甲基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-羧基-4-(*N,N*-二甲基胺磺醯基)苯基硫基)-5-氟苯甲酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈黏性油狀物之(4-(4-氟)-2-(羥基甲基)苯基硫基)-3-(羥基甲基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺，產率為88%：MS (ES+) *m/z* 355.1 (M-17)。

製備 6.11

1-(羥基甲基)-2-((6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2,2'-磺醯基二苯甲酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之1-(羥基甲基)-2-((6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯，產率為88%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 6.12

5-氟-1-(羥基甲基)-2-((4-氟-6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯之
製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 6,6'-磺醯基雙(3-氟苯甲酸)代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈無色固體狀之 5-氟-1-(羥基甲基)-2-((4-氟-6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯，其未經純化即用於下一步反應。MS (ES+) m/z 297.1 (M-17)。

製備 6.13

1-(2-羥基乙基)-2-((6-(2-羥基乙基)苯基)硫基)苯之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-((6-羧基甲基苯基)硫基)苯基)乙酸代替 2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈黏性油狀物之 1-(2-羥基乙基)-2-((6-(2-羥基乙基)苯基)硫基)苯，產率為 73%：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.14

(5-氟-2-(4-(羥基甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈黏性油狀物之 (5-氟-2-(4-(羥基甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇，產

率為72%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 6.15

(5-氟-2-(3-(羥基甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備6中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈黏性油狀物之(5-氟-2-(3-(羥基甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇，產率為81%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.25 (d, J = 1.0 Hz, 2H)。

製備 6.16

(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-(甲基磺醯基)苯基硫基)苯基)甲醇之製備

根據如製備6中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(2-羧基-4-氟苯基硫基)-4-(甲基磺醯基)苯甲酸代替2-(2-羧基-6-硝基苯基硫基)-5-氟苯甲酸以與硼烷反應，獲得呈黏性油狀物之(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-(甲基磺醯基)苯基硫基)苯基)甲醇，產率為44%：MS (ES+) m/z 325.1 (M-17)。

製備 7

雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷之製備

向(2-(2-(羥基甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇(0.71 g, 2.51 mmol)於無水乙醚(40.0 mL)中之經攪拌溶液中整份添加三溴化磷(2.04 g, 7.52 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌16 h，用水洗滌，且經硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生呈無色固體狀之雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷(1.00 g)，產率為95%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 7.1

(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷之製備

根據如製備 7 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-硝基苯基硫基)苯基)甲醇代替(2-(2-(羥基甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇以與三溴化磷反應，獲得呈無色固體狀之(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷，產率為66%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.16 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 4.62 (s, 4H)。

製備 7.2

3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺

之製備

根據如製備 7 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)-3-(羥基甲基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺代替(2-(2-(羥基甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)

甲醇以與三溴化磷反應，獲得呈無色固體狀之3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺，產率為66%。MS (ES+) m/z 498.1 (M+1)。

製備 7.3

2,2'-磺醯基雙((溴甲基)苯)之製備

根據如製備 7 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(羥基甲基)-2-((6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯代替 2-(2-(羥基甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇以與三溴化磷反應，獲得呈淡粉色固體狀之 2,2'-磺醯基雙((溴甲基)苯)，產率為 47%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 7.4

4,4'-磺醯基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)之製備

根據如製備 7 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-1-(羥基甲基)-2-((4-氟-6-羥基甲基苯基)磺醯基)苯代替 2-(2-(羥基甲基)-4-氟苯基硫基)-5-氟苯基)甲醇以與三溴化磷反應，獲得呈無色固體狀之 4,4'-磺醯基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)，產率為 21%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

製備 8

2,2'-(甲基氮烷二基)二苯甲酸二甲酯之製備

將 *N*-甲基鄰胺基苯甲酸甲酯 (5.00 g, 30.27 mmol) 及 2-碘

苯甲酸甲酯 (7.62 g, 29.09 mmol) 溶於二丁基醚 (50 mL) 中。添加碳酸鉀 (2.80 g, 20.0 mmol)、銅粉 (0.53 g, 8.34 mmol) 及碘化銅 (0.42 g, 2.21 mmol)。將混合物在回流下加熱 70 h，冷卻且過濾。將濾液在真空中濃縮且將殘餘物溶於乙醚中，用水洗滌，乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮且藉由急驟管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色固體狀之 2,2'-(甲基氮烷二基)二苯甲酸二甲酯 (1.32 g)，產率為 15%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 9

2,2'-磺醯基二苯甲酸之製備

將 2,2'-硫基二苯甲酸 (0.55 g, 2.00 mmol) 與過碘酸鈉 (1.30 g, 6.00 mmol) 於水 (15 mL) 中混合。將混合物在油浴中於 140°C 下加熱 3 小時且添加另一份過碘酸鈉 (0.40 g, 6.00 mmol)。將混合物加熱 2 h，在真空中濃縮至乾燥。用熱的甲醇萃取殘餘物。將經合併之萃取物在真空中濃縮以產生呈無色固體狀之 2,2'-磺醯基二苯甲酸 (0.60 g)，產率為 98%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.56 (s, 2H), 8.00 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 6 H)。

製備 9.1

6,6'-磺醯基雙(3-氟苯甲酸)之製備

根據如製備 9 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

6,6'-硫基雙(3-氟苯甲酸)代替2,2'-硫基二苯甲酸，獲得呈無色固體狀之6,6'-磺醯基雙(3-氟苯甲酸)，產率為95%：

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.76 (s, 2H), 8.11- 8.03 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H)。

製備 10

2-(2-((6-羧基甲基苯基)硫基)苯基)乙酸之製備

將2-(2-((6-氟基甲基苯基)硫基)苯基)乙腈(2.00 g, 7.57 mmol)在回流下在氫氧化鈉水溶液(1.21 g, 30.3 mmol, 40 mL)中攪拌7 h。將混合物用濃鹽酸酸化且藉由過濾來收集所得固體且將其乾燥以產生呈無色固體狀之2-(2-((6-羧基甲基苯基)硫基)苯基)乙酸(2.17 g)，產率為95%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 11

3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩之製備

向(5-氟-2-(4-(羥基甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇(0.64 g, 2.37 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加亞硫醯氯(2.80 mL, 23.00 mmol)且將混合物維持在周圍溫度下16 h且用水洗滌。將有機層分離且經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液至乾燥以產生呈粉紅色油狀物之3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩，產率為98%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 11.1

3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩之製備

根據如製備 11 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氟-2-(3-(羥基甲基)噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇代替 (5-氟-2-(4-(羥基甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇，獲得呈微綠色油狀物之 3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩，產率為 98%：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 11.2

(2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲磺醯基)苯基)硫烷之製備

根據如製備 11 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (2-(4-氟-2-羥基甲基苯基硫基)-5-甲磺醯基苯基)甲醇代替 (5-氟-2-(4-(羥基甲基)噻吩-3-基硫基)苯基)甲醇，獲得呈粉紅色固體狀之 (2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲磺醯基)苯基)硫烷，產率為 84%：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 12

4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯之製備

將碘化亞銅(0.19 g, 1.00 mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(0.42 g, 3.00 mmol)、碳酸鉍(3.25 g, 10.00 mmol)、5-氯-2-甲基苯酚(1.07 g, 7.50 mmol)及1-溴-4-氯-2-甲基苯(1.32 g, 5.00 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在密封管中於120℃下加熱16 h，冷卻至周圍溫度，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮且藉由以己烷溶離之管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色固體狀之4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯(0.42 g)，產率為39%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 12.1

4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-5-硝基苯氧基)苯之製備

根據如製備12中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-碘-4-硝基甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯以與5-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-5-硝基苯氧基)苯，產率為30%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 12.2

1-氯-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-氯-6-碘甲苯代替 1-溴-4-氯-2-甲基苯以與 4-氯-2-羥基甲苯反應，獲得呈無色固體狀之 1-氯-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯，產率為 75%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 12.3

4-氯-1-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-氯-5-碘甲苯代替 1-溴-4-氯-2-甲基苯以與 4-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之 4-氯-1-(4-氯-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯，產率為 52%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)。

製備 12.4

4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-溴-4-氯甲苯代替 1-溴-4-氯-2-甲基苯以與 4-氯-2-甲基苯

酚反應，獲得呈無色固體狀之4-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯，產率為66%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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)。

製備 12.5

4,4'-氧基雙(1-氟-3-甲基苯)之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4-氟-2-甲基苯酚代替5-氟-2-甲基苯酚以與1-溴-4-氟-2-甲基苯反應，獲得呈無色固體狀之4,4'-氧基雙(1-氟-3-甲基苯)，產率為69%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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)。

製備 12.6

4-氟-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-碘-5-硝基甲苯代替1-溴-4-氟-2-甲基苯以與4-氟-2-甲基苯酚反應，獲得呈淡黃色固體狀之4-氟-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，產率為88%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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)。

製備 12.7

4-氯-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯之製備

根據如製備12中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯以與4-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之4-氯-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯，產率為89%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)。

製備12.8

1-氯-2-甲基-3-(鄰甲苯氧基)苯之製備

根據如製備12中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯以與3-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之1-氯-2-甲基-3-(鄰甲苯氧基)苯，產率為86%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)。

製備12.9

4-氯-1-甲基-2-(鄰甲苯氧基)苯之製備

根據如製備12中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-碘甲苯代替1-溴-4-氯-2-甲基苯以與5-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之4-氯-1-甲基-2-(鄰甲苯氧基)苯，產率為75%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)。

製備12.10

4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-碘-5-硝基甲苯代替 1-溴-4-氟-2-甲基苯以與 5-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之 4-氯-1-甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，產率為 58%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)。

製備 12.11

4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-碘-5-硝基甲苯代替 1-溴-4-氟-2-甲基苯以與 4-氯-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之 4-氯-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯，產率為 43%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 12.12

4-氟-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯之製備

根據如製備 12 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-碘甲苯代替 1-溴-4-氟-2-甲基苯以與 4-氟-2-甲基苯酚反應，獲得呈無色固體狀之 4-氟-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯，產率為 77%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-6.62 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

製備 13

3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氯苯基硫基)苯甲腈之製備

向 4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈 (1.20 g, 4.38 mmol) 於四氯化碳 (35 mL) 中之經攪拌懸浮液中添加新再結晶之 *N*-溴代丁二醯亞胺 (1.59 g, 8.80 mmol)，接著添加過氧化苯甲醯 (0.10 g, 0.44 mmol)。將混合物在回流下攪拌 12 h，用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋且用水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮且用乙酸乙酯濕磨殘餘物以產生呈無色固體狀之 3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氯苯基硫基)苯甲腈 (0.385 g)，產率為 20%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

製備 13.1

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氯苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 4-氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-甲基苯代替 4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氯苯，產率為 26%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.2

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯，產率為 12%： $R_f = 0.25$ (己烷)。

製備 13.3

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-3-氯苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-3-氯苯，產率為 50%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 13.4

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氟苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-氟苯，產率為 37%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 13.5

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯，產率為 28%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.6

4,4'-氧基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 4,4'-氧基雙(1-氟-3-甲基苯)代替 4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之 4,4'-氧基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)，產率為 10%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.7

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 4-氟-2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯代替 4-(4-氟-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯，產率為 38%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.8

2,2'-氧基雙((溴甲基)苯)之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2,2'-氧基雙(甲基苯)代替 4-(4-氟-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之 2,2'-氧基雙((溴甲基)苯)，產率為 23%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.9

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 4-氯-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯代替 4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無

色固體狀之2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯，產率為28%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 13.10

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯之製備

根據如製備13中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用1-氯-2-甲基-3-(鄰甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與*N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯，產率為25%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 13.11

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯之製備

根據如製備13中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4-氯-1-甲基-2-(鄰甲苯氧基)苯代替4-(4-氯-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與*N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯，產率為24%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)。

製備 13.12

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯，產率為 19%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.13

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-硝基苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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-甲基苯甲腈以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯，產率為 35%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.14

2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯之製備

根據如製備 13 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

4-氟-2-甲基-1-(鄰甲苯氧基)苯代替4-(4-氟-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與*N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氟苯，產率為37%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 13.15

雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷之製備

根據如製備13中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用二鄰甲苯基硫烷代替4-(4-氟-2-甲基苯基硫基)-3-甲基苯甲腈以與*N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷，產率為97%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 6H), 4.69 (s, 4H)。

製備 14

1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯之製備

A. 2,2'-硫基二苯甲酸之製備

將氫氧化鈉(40.00 g, 1000.00 mmol)添加至2-(2-氟基苯基硫基)苯甲酸(72.00 g, 282.35 mmol)於水(600 mL)中之溶液中。將混合物回流16 h，冷卻至周圍溫度且過濾。將所得固體用乙醚(2 × 100 mL)洗滌且在80°C下在高真空中乾燥以產生呈白色固體狀之2,2'-硫基二苯甲酸(74.88 g)，產率為97%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯之製備

向2,2'-硫基二苯甲酸(50.00 g, 182.46 mmol)於四氫呋喃(130 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加四氫呋喃中之硼烷(570 mL 1 M溶液, 570.70 mmol)。接著將溫度升高至周圍溫度且在氮下攪拌16 h。將反應混合物用甲醇(100 mL)緩慢稀釋, 接著添加水(400 mL)。在用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化反應混合物後, 白色固體沈澱。在真空中移除甲醇且過濾殘餘物。在高真空中於60°C下乾燥所得固體以產生呈白色固體狀之1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯(42.46 g), 產率為95%: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

製備 15

1-(2-胺基乙基)-2-((6-(2-胺基乙基)苯基)硫基)苯二鹽酸鹽之製備

A. 雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷之製備

將三溴化磷(31.43 mL, 333.24 mmol)逐滴添加至1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯(41.00 g, 166.62 mmol)於乙醚(1000 mL)中之溶液中。將混合物在周圍溫度下在氮下攪拌3 h, 接著添加碎冰(300 g)。將有機層分離且經由小的矽膠塞過濾且在真空中濃縮。將殘餘物自乙醚再結晶以產生呈白色固體狀之雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷

(47.50 g), 產率為 77%: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 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)苯二鹽酸鹽之合成

將雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷(31.90 g, 86.24 mmol)及氰化鈉(8.88 g, 181.10 mmol)於水(5 mL)及乙醇(150 mL)中之混合物在氮下回流 16 h。濃縮反應混合物, 且將殘餘物溶於乙酸乙酯(1000 mL)中。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。使殘餘物自乙酸乙酯/己烷再結晶以產生呈淡黃色固體狀之 1-(氰基甲基)-2-((6-(氰基甲基)苯基)硫基)苯(20.00 g), 產率為 88%: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 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-胺基乙基)-2-((6-(2-胺基乙基)苯基)硫基)苯二鹽酸鹽之製備

向 1-(氰基甲基)-2-((6-(氰基甲基)苯基)硫基)苯(12.00 g, 45.33 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加四氫呋喃中之硼烷(120.00 mL 1 M 溶液, 120.00 mmol)。將反應混合物在回流下在氮下加熱 16 h, 冷卻至周圍溫度且用水(110 mL)緩慢中止。用鹽酸(37%)將溶液之 pH 值緩慢調節至約 2, 且在酸化後獲得白色固體。將所得混合物攪拌 16 h 且用乙醚(500 mL)稀釋且過濾。將固體收集且在高真空中於 60°C 下乾燥以產生呈白色固體狀之 1-(2-胺基乙

基)-2-((6-(2-氨基乙基)苯基)硫基)苯二鹽酸鹽(8.00 g)，產率為51%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137.7, 133.2, 131.2, 129.8, 127.9, 30.7; MS (ES+) *m/z* 273.4 (M+1)。

製備 16

1-(2-氰基乙基)-2-((6-(2-氰基乙基)苯基)硫基)苯之製備

在周圍溫度下向1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)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, 根據F. Zaragoza等人, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2518-2521製備)於丙腈(8.0 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加二異丙基乙胺(2.2 mL, 12.6 mmol)。將混合物在97°C下攪拌24小時，接著添加水(0.40 mL, 22.2 mmol)。將混合物在97°C下再攪拌15小時，接著添加水(25 mL)及濃鹽酸(2.0 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析法(乙酸乙酯/己烷, 1/5)純化殘餘物以產生呈無色油狀物之1-(2-氰基乙基)-2-((6-(2-氰基乙基)苯基)硫基)苯(0.25 g)，產率為43%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 17

1-(3-氰基丙基)-2-((6-(3-氰基丙基)苯基)硫基)苯之製備

將錳與鉻(III)氯化物之混合物用氫沖洗20分鐘，接著添加四氫呋喃(10 mL)、4-第三丁基吡啶(1.0 mL, 6.8 mmol)及水(3.8 μ L, 0.27 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌3小時，接著添加丙烯腈(0.45 mL, 6.80 mmol)及雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷(0.25 g, 0.68 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌16小時且添加飽和氯化銨溶液(25 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 \times 30 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析法(乙酸乙酯/己烷, 1/5)純化殘餘物以產生呈無色油狀物之1-(3-氰基丙基)-2-((6-(3-氰基丙基)苯基)硫基)苯(0.16 g)，產率為75%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 18

二鄰甲苯基甲酮之製備

A. 二鄰甲苯基甲亞胺之製備

在0°C下經15分鐘向2-甲基苯甲腈(13.50 mL, 115.00 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之溶液中逐滴添加2-甲基苯基溴化鎂(55.2 mL, 166.0 mmol)。將所得溶液在回流下在氮氣氛下加熱16小時，接著傾倒於冰(50 g)上。將混

合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取且將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由以己烷中0至20%乙酸乙酯之梯度溶離的急驟層析法純化殘餘物以產生呈透明油狀物之二鄰甲基甲亞胺(23.10 g)，產率為97%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (br s, 1H), 7.32-7.15 (m, 8H), 2.26 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180.6, 131.1, 129.3, 125.9, 20.5; MS (ES+) *m/z* 210.3 (M+1)。

B. 二鄰甲基甲酮之製備

將二鄰甲基甲亞胺(19.2 g, 91.8 mmol)於1-丙醇(120 mL)及6 N鹽酸(80 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h且用1 M氫氧化鈉溶液中中和。將混合物用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取且將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水碳酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由以己烷中0至20%乙酸乙酯之梯度溶離的急驟層析法純化殘餘物以產生呈米色固體狀之二鄰甲基甲酮(15.70 g)，產率為82%：mp 66-67°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.17 (m, 8H), 2.44 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 200.8, 139.0, 138.1, 131.4, 131.1, 130.3, 125.4, 20.7。

製備 18.1

(4-氟-2-甲基苯基)(鄰甲基)甲酮之製備

根據如製備18中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4-氟-2-甲基苯基溴化鎂代替2-甲基苯基溴化鎂以與2-甲基苯甲腈反應，接著在酸性條件下水解，獲得呈透明油狀物

之(4-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮，產率為68%(經兩步驟)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 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。

製備 18.2

(5-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮之製備

根據如製備 18 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 5-氟-2-甲基苯基溴化鎂代替 2-甲基苯基溴化鎂以與 2-甲基苯甲腈反應，接著在酸性條件下水解，獲得呈黃色油狀物之(5-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮，產率為91%(經兩步驟)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 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。

製備 19

(5-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮之製備

向 5-氟-2-甲基苯基酮酸 (3.00 g, 17.60 mmol)、碳酸鉀

(11.50 g, 35.20 mmol)、肆(三苯基磷)鈀(0)(1.02 g, 0.85 mmol)於無水甲苯(60 mL)中之混合物中添加鄰甲苯甲醯氯(4.60 mL, 35.20 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱16小時，冷卻至周圍溫度，且經由矽藻土墊過濾。將墊用乙酸乙酯(50 mL)洗滌且在真空中濃縮濾液。藉由以己烷中0至20%乙酸乙酯之梯度溶離的急驟層析法純化殘餘物以產生呈無色油狀物之(5-氯-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮(3.20 g)，產率為75%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H): ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 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。

製備 19.1

(4-氯-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮之製備

根據如製備19中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-甲基苯基醯酸代替5-氯-2-甲基苯基醯酸以與4-氯-2-甲基苯甲醯氯反應，獲得呈透明油狀物之(4-氯-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮，產率為75%：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.35 (m, 1H), 7.28-7.71 (m, 6H), 2.41 (s, 6H)。

製備 20

雙(2-(溴甲基)苯基)甲酮之製備

將二鄰甲苯基甲酮(1.00 g, 4.80 mmol)、*N*-溴代丁二醯亞胺(1.69 g, 9.60 mmol)及過氧化苯甲醯(0.005 g)於四氯化碳(60 mL)中之懸浮液在回流下在氮氣氛下加熱3小時。將

反應混合物冷卻至周圍溫度且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由以己烷中0至20%乙酸乙酯之梯度溶離的急驟層析法純化殘餘物以產生呈無色固體狀之雙(2-(溴甲基)苯基)甲酮(0.33 g)，產率為20%：mp 113-114°C； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 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。

製備 20.1

(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮之製備

根據如製備20中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(4-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮代替二鄰甲苯基甲酮以與*N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈白色固體狀之(2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮，產率為17%：mp 98-99°C； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 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。

製備 20.2

(2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮製備

根據如製備 20 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氟-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮代替二鄰甲苯基甲酮以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈透明油狀物之 (2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮，產率為 10%：mp 118-119°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)。

製備 20.3

(2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮之製備

根據如製備 20 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氯-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮代替二鄰甲苯基甲酮以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈透無色固體狀之 (2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮，產率為 35%：mp 152-153°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

製備 20.4

(2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮之製備

根據如製備 20 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (4-氯-2-甲基苯基)(鄰甲苯基)甲酮代替二鄰甲苯基甲酮以與 *N*-溴代丁二醯亞胺反應，獲得呈無色固體狀之 (2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮，產率為 20%：mp 152-153°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 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。

製備 21

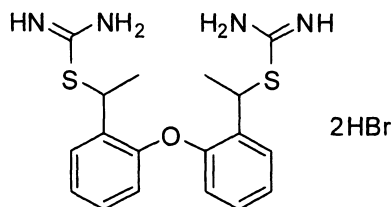
2-(2-((6-氰基甲基苯基)硫基)苯基)乙腈之製備

在周圍溫度下向 1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯(3.55 g, 14.40 mmol)於氯仿(50 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加亞硫醯氯(10.50 g, 144.00 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌 5 小時且在真空中濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(150 mL)中且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶於乙醇(30 mL)中。在周圍溫度下在攪拌下將氰化鈉(2.10 g, 43.20 mmol)於水(5 mL)中之溶液添加至乙醇溶液中。將混合物回流 16 小時且在真空中濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(150 mL)中且用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由以乙酸乙酯/己烷(1/5)溶離之管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油狀物之 2-(2-((6-氰基甲基苯基)硫基)苯基)乙腈(2.1 g)，產率為 54%： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 6H), 4.77 (s, 4H)。

實例 1

2-(1-{2-[2-(1-甲脒基硫基乙基)苯氧基]苯基}乙基)異硫脲

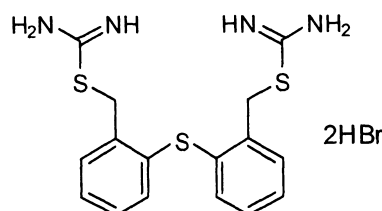
二氫溴酸鹽之合成



向硫脲(0.17 g, 0.22 mmol)於水中之經攪拌懸浮液中添加48%氫溴酸水溶液。將混合物攪拌10 min, 接著整份添加1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯(0.26 g, 0.10 mmol)。將混合物在80°C下攪拌3 h且冷卻至周圍溫度。將乙醚(2.0 mL)添加至混合物中。藉由過濾收集固體且將其於空氣中乾燥以產生2-(1-{2-[2-(1-甲脒基硫基乙基)苯氧基]苯基}乙基)異硫脲二氫溴酸鹽(0.19 g), 產率為54%: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 1.1

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

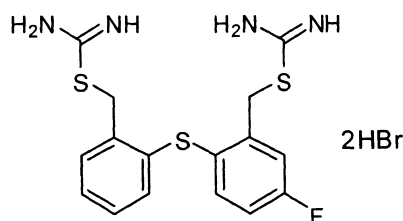


根據如實例 1 中所述之程序, 在非關鍵性變化下, 使用1-(羥基甲基)-2-((6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯, 獲得呈無色固體狀之

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為74%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.2

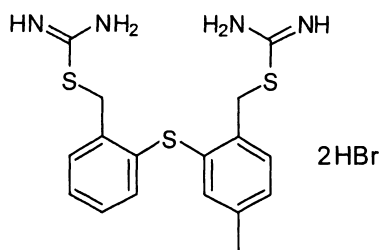
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽，產率為69%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.3

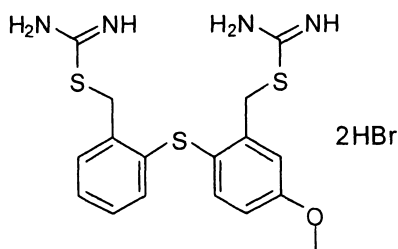
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為35%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.4

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

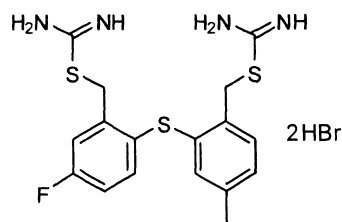


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(2-(羥基甲基)-4-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-苯甲基]

異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 57%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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+) *m/z* 393.1 (M+1)。

實例 1.5

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

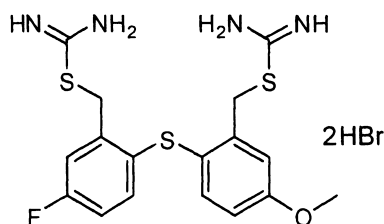


根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 32%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.50 (dd, *J* = 2.6, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (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+) *m/z* 395.1 (M+1)。

實例 1.6

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-5-氟苯甲基]

異硫脒二氫溴酸鹽之合成

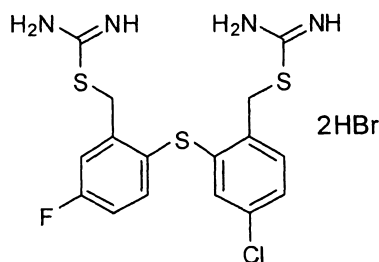


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-5-甲氧基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脒二氫溴酸鹽，產率為91%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *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)。

實例1.7

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異

硫脒二氫溴酸鹽之合成

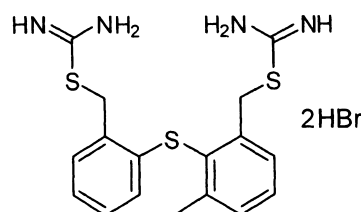


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

(4-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氯-苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽，產率為82%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.8

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

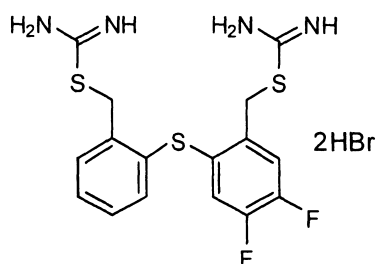


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(2-(羥基甲基)-6-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為93%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 7.56-7.34 (m, 4H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.50-6.30 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 377.1 (M+1)。

實例 1.9

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苯甲基]異硫

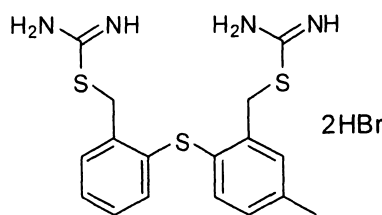
脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(4,5-二氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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)。

實例1.10

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

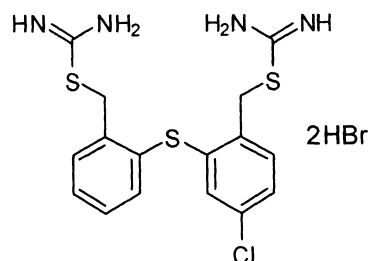


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(2-(羥基甲基)-4-甲基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀

之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為93%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.11

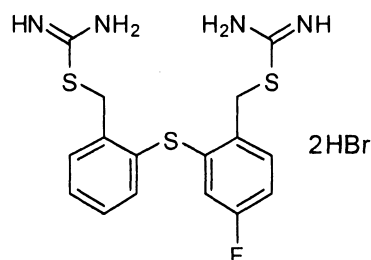
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(4-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為53%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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

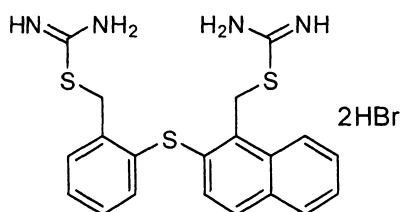
(M+1)。

實例 1.12

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二
氫溴酸鹽之合成

根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (4-氟-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基) 甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基) 苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 53%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.13

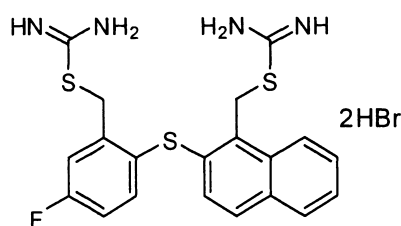
2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)苯甲基]異硫脲二氫
溴酸鹽之合成

根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

(2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為24%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.14

2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



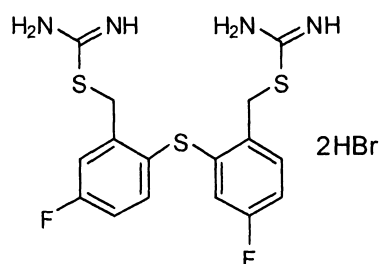
根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氟-2-(1-(羥基甲基)萘-2-基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為92%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 7.90-8.10 (m, 1H), 7.82 (d,

$J = 8.5$ 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)。

實例 1.15

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫

脒二氫溴酸鹽之合成

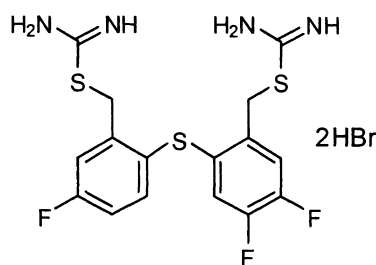


根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (4-氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脒二氫溴酸鹽，產率為 82%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 4H), 9.07 (s, 4H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+) m/z 399.1 (M+1)。

實例 1.16

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]

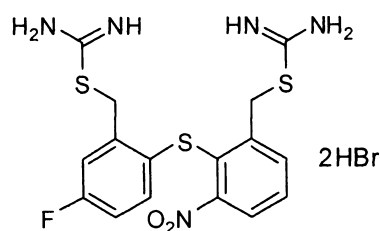
異硫脒二氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(4,5-二氟-2-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.17

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

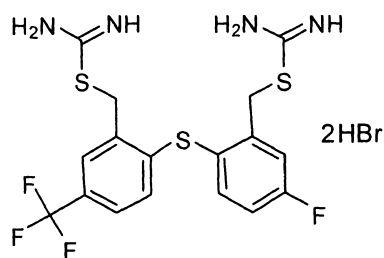


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氟-2-(2-(羥基甲基)-6-硝基苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯

甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為86%： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)。

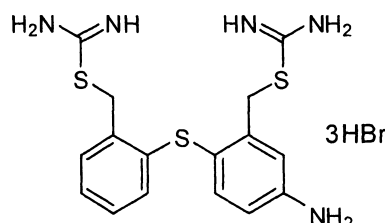
實例 1.18

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



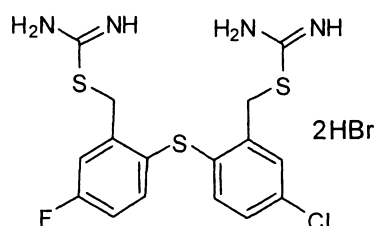
根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氟-2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)-苯基) 甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基) 苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為88%： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42-8.92 (m, 8H), 7.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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; ^{19}F NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.9, -109.7; MS (ES+) m/z 449.1 (M+1)。

實例 1.19

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-胺基苯甲基]-異硫脲
三氫溴酸鹽之合成

根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-胺基-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基) 甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基) 苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-胺基苯甲基]-異硫脲三氫溴酸鹽，產率為 97%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.20

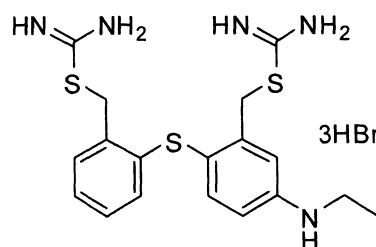
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲基]異硫脲
二氫溴酸鹽之合成

根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基) 甲醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基) 苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 95%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為88%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.21

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基胺基苯甲基]異硫脲三氫溴酸鹽之合成

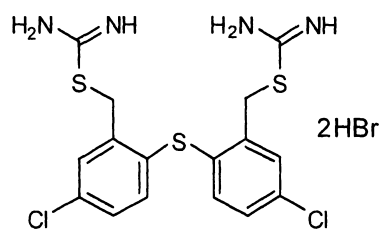


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-{[4-(乙基胺基)-2-(羥基甲基)苯基]硫基}苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基胺基苯甲基]異硫脲三氫溴酸鹽，產率為90%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35-8.83 (m, 8H), 7.50-7.09 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.77-6.64 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 406.1 (M+1)。

實例 1.22

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲基]異硫

脒二氫溴酸鹽之合成

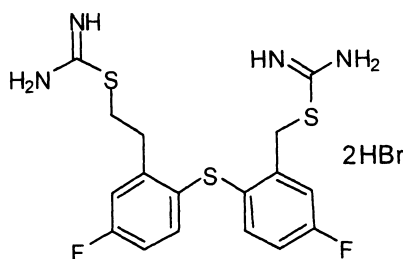


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用5-氯-1-(羥基甲基)-2-((4-氯-6-(羥基甲基)苯基)硫基)苯代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲基]異硫脒二氫溴酸鹽，產率為93%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H); MS (ES+) m/z 431.1 (M+1), 433.1 (M+1)。

實例1.23

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫

脒二氫溴酸鹽之合成

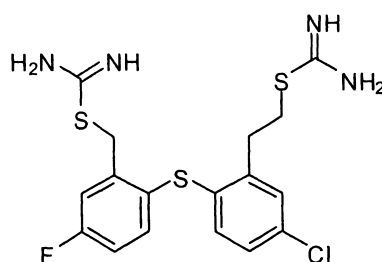


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(5-氟-2-{[4-氟-2-(羥基甲基)苯基]硫基}苯基)乙醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固

體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為81%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 (M+1)。

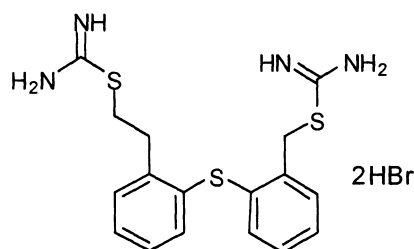
實例 1.24

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(5-氯-2-(4-氯-2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為74%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 (M+1), 431.1 (M+1)。

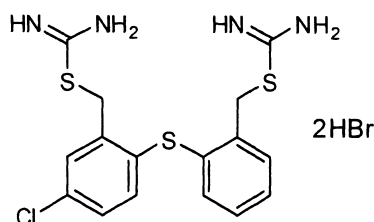
實例 1.25

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸
鹽之合成

根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)乙醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基乙基苯基硫基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 97%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.26

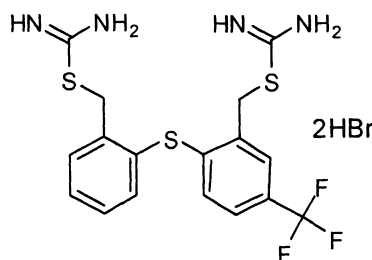
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苯甲基]-異硫脲二
氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(5-氯-2-(2-(羥基甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為94%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例1.27

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

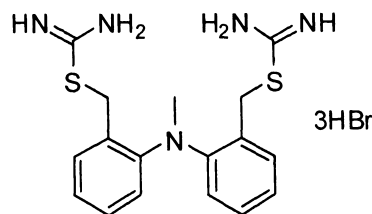


根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)苯基硫基)苯基)甲醇代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固

體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.28

2,2'-(甲基氮烷二基)雙(2,1-伸苯基)雙-(亞甲基)二甲脒基硫代酸酯三氫溴酸鹽之合成



根據如實例1中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用1-(羥基甲基)-2-((6-羥基甲基苯基)(甲基)胺基)苯代替1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之2,2'-(甲基氮烷二基)雙(2,1-伸苯基)雙(亞甲基)二甲脒基硫代酸酯三氫溴酸鹽，產率為75%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 1.29

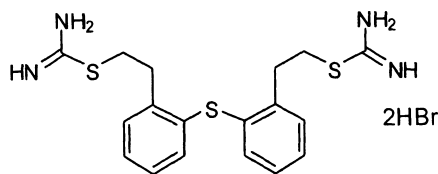
2-[2-(2-甲基甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-甲基異硫

- 213 -

醇代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲磺醯基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 75%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.0, 163.2 (d, *J*_{C-F} = 249.6 Hz), 144.6, 142.0 (d, *J*_{C-F} = 8.6 Hz), 139.7 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz), 139.0, 133.8, 129.3, 128.2, 126.7, 126.7 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 119.0 (d, *J*_{C-F} = 23.3 Hz), 118.1 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 44.1, 33.8, 33.4; MS (ES+) *m/z* 459.1 (M+1)。

實例 1.31

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽之合成

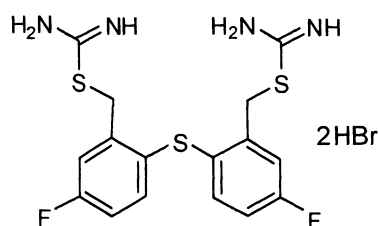


根據如實例 1 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(2-羥基乙基)-2-((6-(2-羥基乙基)苯基)硫基)苯代替 1-(1-羥基乙基)-2-(6-(1-羥基乙基)苯氧基)苯，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 79%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ

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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 2

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異
硫脲二氫溴酸鹽之合成

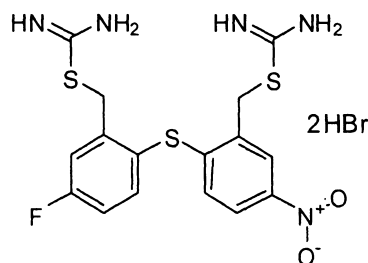


將硫脲(0.42 g, 5.54 mmol)添加至雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷(1.13 g, 2.77 mmol)於乙醇(35.0 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在80℃下攪拌16 h且蒸發至乾燥。將白色殘餘物自乙醇/乙腈(1/5)結晶以產生2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽(0.91 g)，產率為82%： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br s, 4H), 9.08 (br s, 4H), 7.50 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 2H), 4.60 (s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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_{C-F} = 21.8 Hz), 33.7; MS (ES+) m/z 399.1 (M+1)。

實例 2.1

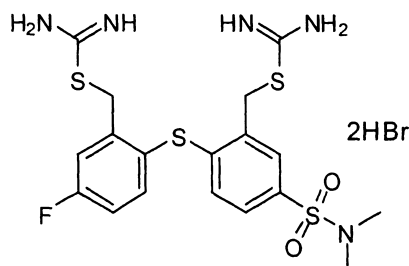
亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)-4-硝基苯基)硫烷代替雙 (2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽 (0.56 g)，產率為 90%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 2.2

亞胺基硫代胺基甲酸2-({2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯基}硫基)-5-氟苯甲基酯二氫
溴酸鹽之合成

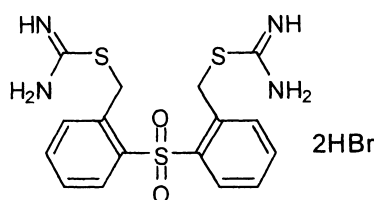


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用3-溴甲基-4-(2-溴甲基-4-氟苯基硫基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸2-({2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯基}硫基)-5-氟苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為97%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 9.14 (br s, 2H), 9.05 (br s, 2H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.55 (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)。

實例2.3

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基磺醯基)苯甲基]-異硫脒二氫

溴酸鹽之合成

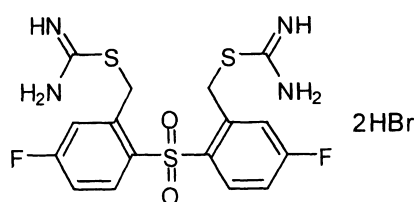


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

2,2'-磺醯基雙((溴甲基)苯)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基磺醯基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽，產率為49%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 2.4

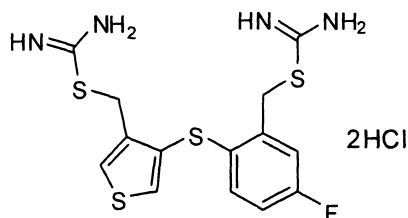
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基磺醯基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用4,4'-磺醯基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基磺醯基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為92%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 2.5

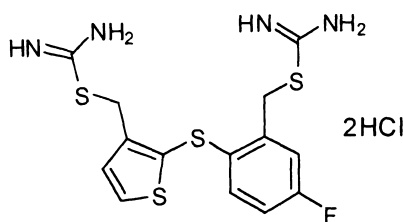
亞胺基硫代胺基甲酸(4-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用3-(氯甲基)-4-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸(4-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽，產率為98%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.6, 169.4, 161.3 (d, *J*_{C-F} = 245.2 Hz), 136.5 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 135.8, 133.3, 132.7 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 132.0 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 128.4, 127.9, 118.2 (d, *J*_{C-F} = 23.0 Hz), 117.2 (d, *J*_{C-F} = 23.0 Hz), 33.4, 28.8; MS (ES⁺) *m/z* 367.1 (M+1)。

實例2.6

亞胺基硫代胺基甲酸(2-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽之合成

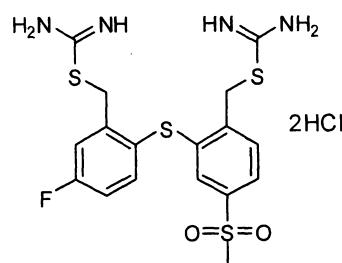


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

3-(氯甲基)-2-(2-(氯甲基)-4-氟苯基硫基)噻吩代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸(2-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽，產率為94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.5, 169.2, 161.3 (d, *J*_{C-F} = 245.8 Hz), 146.0, 141.2, 136.3 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 132.8 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 132.6, 132.2 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 130.2, 128.9, 118.2 (d, *J*_{C-F} = 23.1 Hz), 117.3 (d, *J*_{C-F} = 22.0 Hz), 33.2, 28.8; MS (ES+) *m/z* 387.1 (M+1)。

實例 2.7

亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺醯基)苯甲基酯二鹽酸鹽之合成

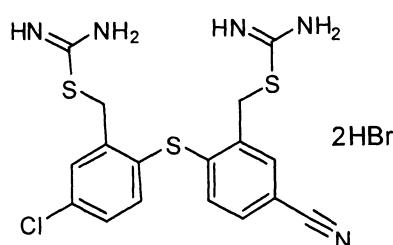


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(氯甲基)-4-氟苯基)(2-(氯甲基)-5-(甲基磺醯基)苯基)硫烷代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀

之亞胺基硫代胺基甲酸 2- $\{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基\}$ -4-(甲基磺醯基)苯甲基酯二鹽酸鹽，產率為 92%： 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169.1, 162.7 (d, $J_{C-F} = 248.2$ Hz), 141.9, 140.8, 140.7, 138.2 (d, $J_{C-F} = 8.7$ Hz), 139.8, 138.5, 132.2, 128.1, 126.2, 118.9 (d, $J_{C-F} = 23.6$ Hz), 117.8 (d, $J_{C-F} = 21.5$ Hz), 43.8, 33.6, 33.2; MS (ES+) m/z 459.1 (M+1)。

實例 2.8

亞胺基硫代胺基甲酸 2- $\{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基\}$ -5-氰基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成

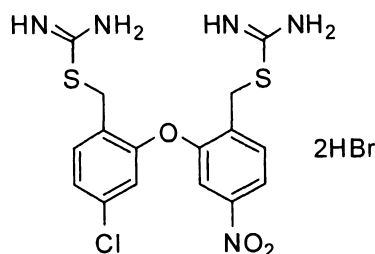


根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 3-(溴甲基)-4-(2-(溴甲基)-4-氟苯基硫基)苯甲腈代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2- $\{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基\}$ -5-氰基苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為 94%： 1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 2.9

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成

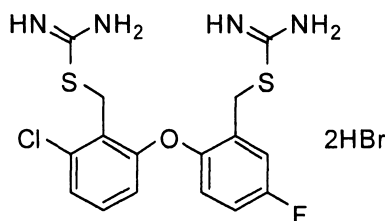


根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-5-氯苯氧基)-4-硝基苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為 65%：mp >220°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 2.10

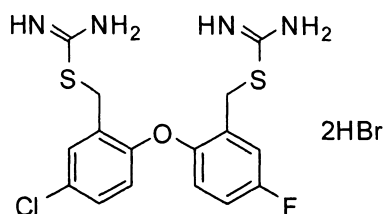
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為90%：mp 204-206°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 2.11

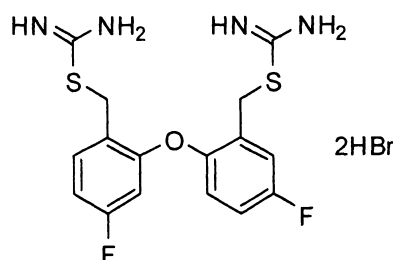
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用1-(溴甲基)-2-(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯基)-2-甲脒基硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苯基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為90%：mp > 230°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 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)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 169.0, 168.9, 159.1, 155.9, 152.5, 148.8 (d, *J*_{C-F} = 2.7 Hz), 129.2, 128.6, 127.1, 126.0 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 125.1, 119.1 (d, *J*_{C-F} = 8.6 Hz), 117.1, 116.0 (d, *J*_{C-F} = 24.5 Hz), 115.3 (d, *J*_{C-F} = 23.6 Hz), 28.5 (m, 2C)；MS (ES+) *m/z* 399.2 (M+1)及401.2 (M+1)。

實例 2.12

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苯基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

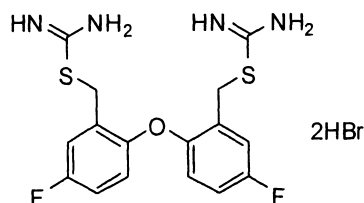


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氟苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為87%：mp > 240°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.6, 169.3, 164.6, 161.3, 160.3, 157.1, 156.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 150.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 121.6, 118.20 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.7$ Hz), 117.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.25$ Hz), 110.95 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 105.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.8$ Hz), 29.89; MS (ES+) m/z 383.4 (M+1)。

實例 2.13

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽之合成

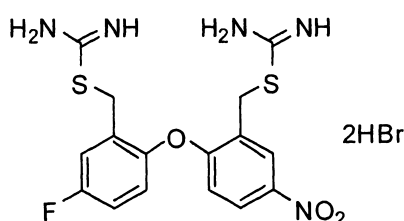


根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 4,4'-氧基雙(3-(溴甲基)-1-氟苯)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為84%：mp > 230°C； ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28-8.96

(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}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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)。

實例 2.14

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成

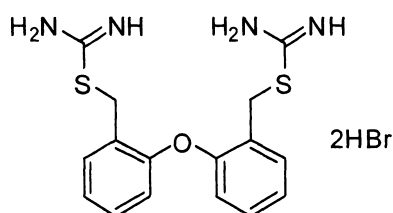


根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-硝基苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為 88%：mp > 220°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.0$, 3.0 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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, $J_{C-F} = 8.9$ Hz), 119.2 (d, $J_{C-F} = 24.5$ Hz), 118.7 (d, $J_{C-F} = 23.6$ Hz), 171.1, 31.4, 31.3; MS (ES+) m/z 410.2 (M+1)。

實例 2.15

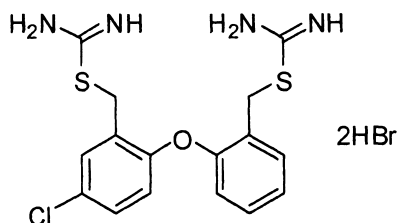
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯氧基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽
之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 2,2'-氧基雙((溴甲基)苯)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之 2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-苯氧基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽，產率為 39%：mp > 220°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 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)。

實例 2.16

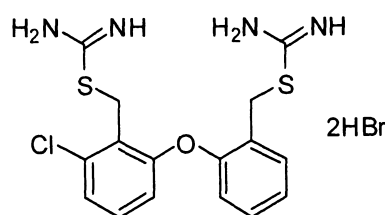
亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為88%：mp > 220°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 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)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 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)。

實例 2.17

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-3-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成

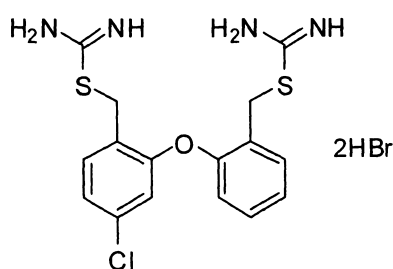


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-3-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-3-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為93%：mp 150-152°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.22 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.5,

1.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 2.18

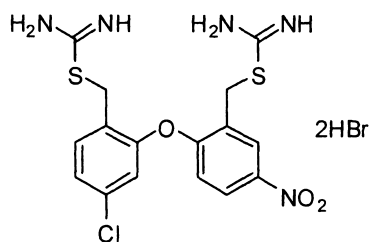
亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為 74%：mp > 220°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 2.19

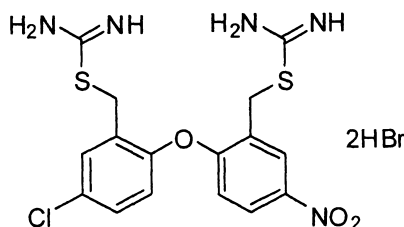
亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-硝基苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為 84%：mp > 220°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 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)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 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)。

實例 2.20

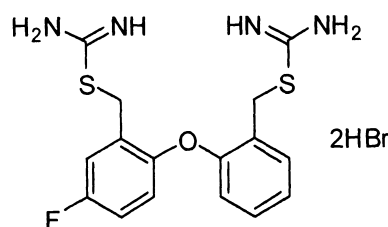
亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)-4-硝基苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為91%：mp > 220°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 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)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 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)。

實例2.21

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



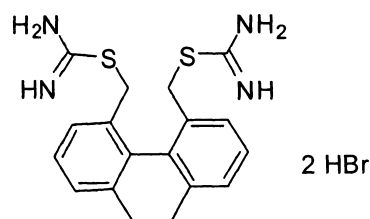
根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2-(溴甲基)-1-(2-(溴甲基)苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氯苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽，產率為87%：mp > 220°C；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40-8.90 (br s, 8H), 7.57 (dd, *J* =

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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 2.22

二甲脒基硫代酸(6,6'-二甲基聯苯-2,2'-二基)雙(亞甲基)酯

二氫溴酸鹽之合成

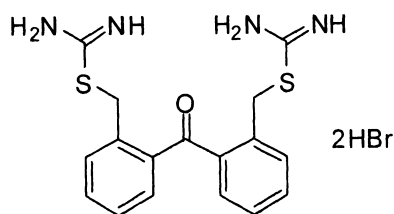


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用2,2'-雙(溴甲基)-6,6'-二甲基聯苯(根據Mislow等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86(9):1710-1733製備)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之二甲脒基硫代酸(6,6'-二甲基聯苯-2,2'-二基)雙(亞甲基)酯二氫溴酸鹽，產率為93%：mp 146-150°C(己烷)； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (br s, 4H), 8.98 (br s, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 4.16 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.90 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用6,6'-雙(溴甲基)聯苯-2,2'-二甲酸酯(根據Mislow等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86(9):1710-1733製備)代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之6,6'-雙(甲脒基硫基甲基)聯苯-2,2'-二甲酸二甲酯二氫溴酸鹽，產率為93%：mp 222-225°C(乙醇/第三丁基甲基醚)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)；¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例2.25

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)苯二氫溴酸鹽之合成

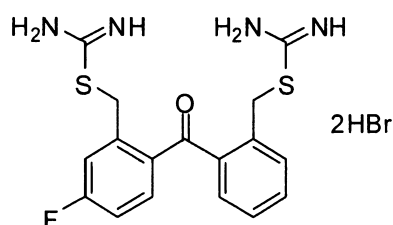


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用雙(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)苯二氫溴酸鹽，產率為40%：mp 239-240°C(dec.)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (br s, 4H), 9.04 (br s, 4H), 7.63 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (d,

$J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.68 (s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 2.26

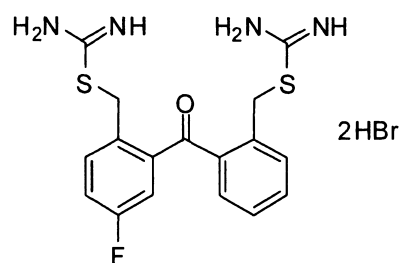
2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5- 氟苯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 (2-(溴甲基)-4-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替雙 (2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之 2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氟苯二氫溴酸鹽，產率為 37%：mp > 250°C； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 197.9, 169.5, 169.3, 139.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.5 \text{ Hz}$), 137.5, 135.8, 135.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5 \text{ Hz}$), 133.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$), 133.0, 132.1, 131.8, 128.7, 119.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.1 \text{ Hz}$), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.4 \text{ Hz}$), 32.8, 32.5; MS (ES+) m/z 377.2 (M+1)。

實例 2.27

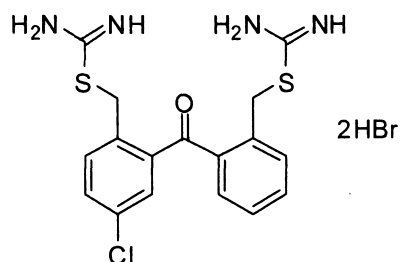
2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4- 氟苯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(溴甲基)-5-氟苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氟苯二氫溴酸鹽，產率為58%：mp > 250°C；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)；¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 197.7, 169.4, 169.3, 164.1, 161.2 (d, *J*_{C-F} = 248.0 Hz), 139.7 (d, *J*_{C-F} = 6.2 Hz), 136.5 (d, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 134.2, 134.1, 133.5, 132.7, 131.7 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 128.8, 119.8 (d, *J*_{C-F} = 21.1 Hz), 118.6 (d, *J*_{C-F} = 23.1 Hz), 33.0, 32.1；MS (ES+) *m/z* 377.2 (M+1)。

實例 2.28

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氯苯二氫溴酸鹽之合成

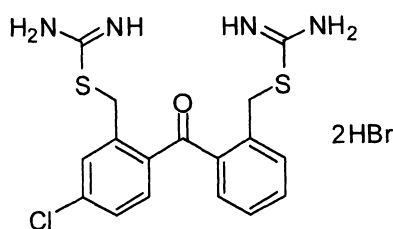


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

(2-(溴甲基)-5-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氯苯二氫溴酸鹽，產率為68%：mp > 250°C； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 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)。

實例 2.29

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氯苯二氫溴酸鹽之合成

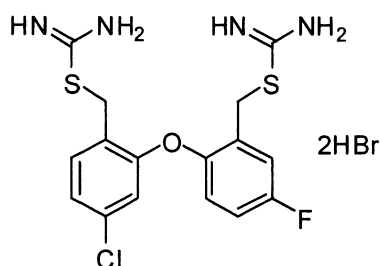


根據如實例2中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用(2-(溴甲基)-4-氯苯基)(2-(溴甲基)苯基)甲酮代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氯苯二氫溴酸鹽，產率為16%：mp > 250°C； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24-8.92 (m, 8H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 4.62 (s, 4H)；(75 MHz, DMSO- d_6) δ

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)。

實例 2.30

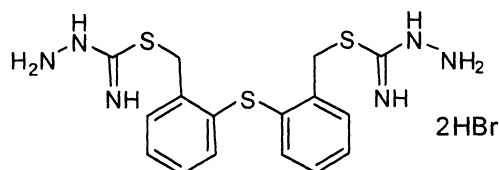
亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氟苯甲基酯二氫溴酸鹽之合成



根據如實例 2 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用 1-(溴甲基)-2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)-4-氯苯代替雙(2-(溴甲基)-4-氟苯基)硫烷，獲得呈無色固體狀之 2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氯苯二氫溴酸鹽，產率為 93%：mp > 220°C； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 3

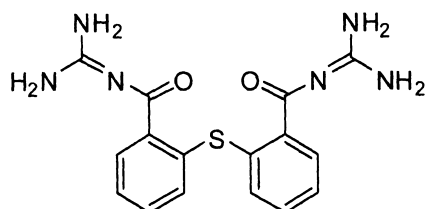
2-(6-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯二氫溴酸鹽之合成



向雙(2-(溴甲基)苯基)硫烷(0.74 g, 2.00 mmol)於乙醇(24 mL)中之溶液中添加胺基硫脒(thiosemicarbazide)(0.37 g, 4.08 mmol)。將混合物維持在80℃下1 h且冷卻至周圍溫度。在真空中移除乙醇。將沈澱在真空中於80℃下乾燥16小時以產生呈無色固體狀之2-(6-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯二氫溴酸鹽(0.64 g)，產率為80%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.1, 136.6, 135.0, 133.1, 131.4, 130.0, 128.7, 33.7; MS (ES+) *m/z* 393.1 (M+1)。

實例 4

2,2'-硫基雙(*N*-(二胺基亞甲基)苯甲醯胺)之合成

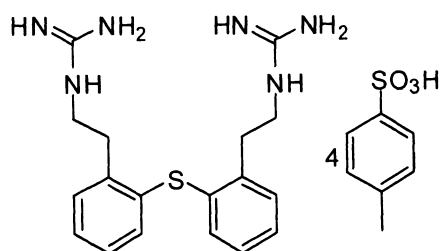


向2,2'-硫基二苯甲酸(0.55 g, 2.00 mmol)及*N*-甲基嗎啉(0.48 mL, 4.4 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之冰冷溶液中添加異丁基氯甲酸酯(0.52 mL, 4.0 mmol)。將反應

混合物在周圍溫度下攪拌2小時。向以上混合物中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之胍(0.59 g, 10 mmol)，其係由鹽酸胍(0.95 g, 10 mmol)及甲氧化鈉(0.54 g, 10.00 mmol)在周圍溫度下製成。蒸發溶劑且藉由管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=4/1)純化殘餘物以產生呈無色固體狀之2,2'-硫基雙(*N*-(二胺基亞甲基)苯甲醯胺)(0.055 g)，產率為8%：mp > 220°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.78-7.70 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 6H)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 170.1, 156.8, 136.8, 136.2, 134.9, 134.0, 130.1, 129.2；MS (ES+) *m/z* 357.3 (M+1)。

實例 5

1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苯甲基)胍(4-甲基苯磺酸酯) 之合成

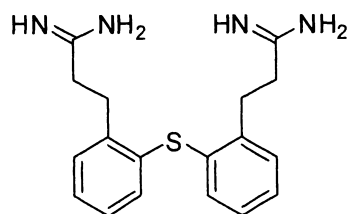


在周圍溫度下向 1-(2-胺基乙基)-2-((6-(2-胺基乙基)苯基)硫基)苯二鹽酸鹽(0.35 g, 1.0 mmol)及 1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-羰醯亞胺醯胺 4-甲基苯磺酸酯(根據 A. Katrizsky 等人, *Synth. Commun.* 1995; 25(8):1173-1186 製備)(0.67 g, 2.0 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中添加二異丙基乙胺(0.70 mL, 4.00 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌16小時。蒸發溶劑且藉由管柱層析法(二氯甲烷/

甲醇，4/1)純化殘餘物以產生呈無色固體狀之1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苯甲基)胍(4-甲基苯磺酸酯)(0.04 g)，產率為2%： $\text{mp} > 200^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 6

2-(6-(2-甲脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-甲脒基乙基)苯之合成

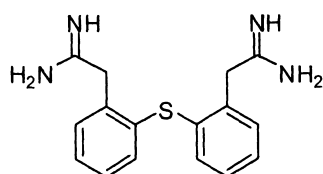


在 0°C 下向氯化銨(0.22 g, 4.10 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加甲苯中之三甲基鋁(2.05 mL 2.0 M 溶液, 4.10 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌2小時，接著添加2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯(0.12 g, 0.41 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌16小時且傾倒至氣仿及矽膠混合物中。過濾混合物且用甲醇洗滌固體墊。將濾液在真空中乾燥且將殘餘物溶於異丙醇與丙酮之混合溶劑(20 mL/5 mL)中。過濾混合物且將濾液濃縮且在真空中乾燥以產生呈無色固體狀之2-(6-(2-甲脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-甲脒基乙基)苯(0.11 g)，產率為82%： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 6.1

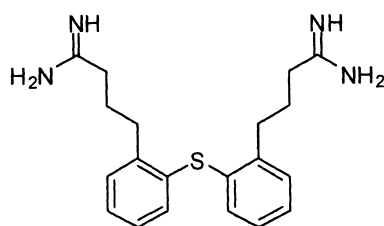
2-(6-(甲脒基甲基)苯基)硫基-1-(甲脒基甲基)苯之合成



根據如實例 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之 2-(6-(甲脒基甲基)苯基)硫基-1-(甲脒基甲基)苯，產率為 90%： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.32 (m, 6H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 4.08 (s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 170.9, 135.8, 134.3, 133.6, 132.5, 130.9, 130.0, 37.8; MS (ES+) m/z 299.3 (M+1)。

實例 6.2

2-(6-(3-甲脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-甲脒基丙基)苯之合成

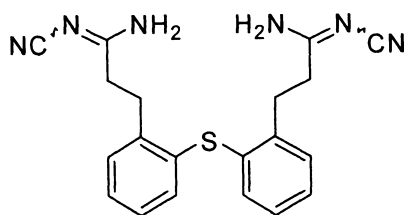


根據如實例 6 中所述之程序，在非關鍵性變化下，使用

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，獲得呈無色固體狀之2-(6-(3-甲脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-甲脒基丙基)苯，產率為67%：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 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)。

實例 7

2-(6-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯之合成



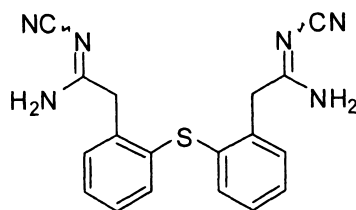
在0℃下使用乾燥氯化氫氣體使2-(6-(2-氰基乙基)苯基)硫基-1-(2-氰基乙基)苯(0.35 g, 1.20 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液飽和。將混合物在周圍溫度下攪拌16小時且在真空中濃縮。將殘餘物溶於甲醇(2 mL)中且將溶液傾倒至冷的碳酸鉀溶液中。將混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取且將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶於甲醇(10 mL)中，接著添加氰胺(0.25 g, 6.00 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌16小時

且在真空中濃縮。藉由管柱層析法(乙酸乙酯/己烷, 2/1)純化殘餘物以產生呈無色固體狀之2-(6-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯(0.26 g), 產率為57%: mp 188-190°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 141.6, 135.5, 133.1, 131.2, 129.0, 128.9, 36.5, 32.1; MS (ES+) m/z 377.3 (M+1)。

實例 7.1

2-(6-((氰基甲脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基甲脒基)甲基)

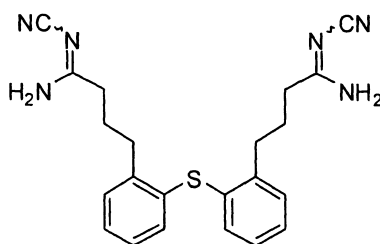
苯之合成



根據如實例 7 中所述之程序, 在非關鍵性變化下, 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, 獲得呈無色固體狀之 2-(6-((氰基甲脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基甲脒基)甲基)苯, 產率為 9%: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 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)。

實例 7.2

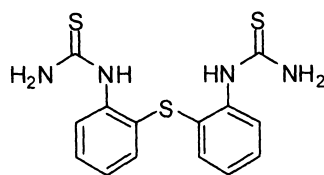
2-(6-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯之合成



根據如實例7中所述之程序，在非關鍵性變化下，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，獲得呈無色固體狀之2-(6-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯，產率為22%：mp 155-157°C；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 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); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 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)。

實例8

1,1'-(2,2'-硫基雙(2,1-伸苯基))二硫脒之合成



A. 將2,2'-硫基二苯胺(0.43 g, 2.00 mmol)及苯甲醯基異硫氰酸酯(0.65 g, 4.00 mmol)於丙酮(15.0 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌1 h。收集白色沈澱且將其在空氣中乾

燥以產生 *N,N'*-(2,2'-硫基雙(2,1-伸苯基)雙(氮烷二基))雙(側硫基亞甲基)二苯甲醯胺(1.04 g)，產率為 94%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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'-硫基雙(2,1-伸苯基)雙(氮烷二基))雙(側硫基-亞甲基)二苯甲醯胺(0.88 g, 1.61 mmol)之經攪拌懸浮液中添加氫氧化鈉(0.3 g)於水(15.0 mL)中之溶液。將混合物在 60°C 下攪拌 1 h 且濃縮至乾燥。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色固體狀之 1,1'-(2,2'-硫基雙(2,1-伸苯基))二硫脲(0.41 g)，產率為 75%：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)。

實例 9

以與以上所述類似之方式，利用經適當取代之起始物質，製備以下之本發明化合物：

2-(2'-甲脒基硫基甲基-聯苯-2-基甲基)-異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸 2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氯苯甲基酯；及

4,4-二異硫脲二苯甲酮。

生物檢定

用於測試本發明化合物之活性的各種技術在此項技術中係已知的。為了能更充分地理解本文所述之本發明，闡述

以下生物檢定。應瞭解此等實例僅用於說明之目的而不應理解為以任一方式限制本發明。

生物實例1

DMT1活性檢定(活體外檢定)

此實例揭示用於測試及概況分析(profiling)針對穩定表現於內源性或重組來源之細胞中之DMT1之測試藥劑的各種活體外檢定。此等檢定可使用過度表現DMT1之穩定細胞株或表現內源性DMT1之腸細胞及腸組織。DMT1功能亦可在表現DMT1之其他細胞類型中評定。最適當為紅血球(例如，K562細胞)或肝細胞(例如，HepG3)。

DMT1功能可以若干方式來評定，包括監測鐵螢光團(例如，鈣黃綠素)之螢光變化，監測放射性標記鐵(^{55}Fe 或 ^{59}Fe)之吸收(Picard等人，*J. Biol. Chem.*, 2000, 275(46): 35738-45及Wetli等人，*Chem. Biol.* 2006年9月；13(9): 965-72)，或藉由使用標準電生理學技術評定鐵及其他金屬至細胞或組織中之電流輸送(Gunshin等人，*Nature*, 1997, 388(6641):482-8.)。

此等檢定之變化包含培育時間、細胞及組織之鐵狀況(其可藉由化學螯合劑或藉由自鐵缺乏動物收穫來調節)之改變，所偵測之金屬陽離子及反應之pH值一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術獲得。

生物實例2

治療鐵失調之活體內檢定

此測試量測本發明之化合物阻斷大鼠十二指腸中亞鐵吸

收的功效。藉由供給缺鐵膳食3週，引起血清鐵及運鐵蛋白飽和明顯下降，使動物缺鐵。由於缺鐵，所以DMT1在十二指腸中之表現上調。接著以1 mg/kg向測試動物給與亞鐵之經口大丸劑(或"鐵激發物")，導致激發後1小時血清鐵增加20倍。觀測到當在鐵激發前1小時向測試動物給與化合物時，在鐵激發後1小時血清鐵含量的增加大幅度減低。證明本發明之化合物在30 mg/Kg與0.1 mg/Kg之範圍內有效。

當在以上檢定中測試時，本發明之代表性化合物展示如以下表1中所列之 IC_{50} (nM)活性水平，其中"A"係指1 nM至10 nM之 IC_{50} 活性水平，"B"係指10 nM至100 nM之 IC_{50} 活性水平，"C"係指100 nM至1.0 μ M之 IC_{50} 活性水平，且"D"係指等於或大於1.0 μ M之 IC_{50} 活性水平。表1中所提供之實例號對應於本文之實例。

表 1

實例號	化合物名稱	IC_{50} 活性水平
1	2-(1-{2-[2-(1-甲脒基硫基乙基)苯氧基]-苯基}乙基)-異硫脲	D
1.1	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.2	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.3	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
1.4	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.5	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.6	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.7	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.8	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.9	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.10	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.11	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.12	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.13	2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.14	2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.15	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.16	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
1.17	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-3-硝基苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.18	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.19	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-胺基苯甲基]-異硫脲三氫溴酸鹽	C
1.20	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.21	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基胺基苯甲基]異硫脲三氫溴酸鹽	D
1.22	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.23	2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.24	2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.25	2-[2-(2-甲脒基硫基乙基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.26	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.27	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
1.28	2,2'-(甲基氮烷二基)雙(2,1-伸苯基)雙-(亞甲基)二甲脒基硫代酸酯三氫溴酸鹽	C
1.29	2-[2-(2-甲基甲脒基硫基甲基苯基-硫基)苯甲基]-甲基異硫脲二氫溴酸鹽	D

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
1.30	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺醯基)苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
1.31	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	D
2	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	C
2.1	亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽	B
2.2	亞胺基硫代胺基甲酸2-([2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯基]硫基)-5-氟苯甲基酯二氫溴酸鹽	C
2.3	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基磺醯基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	D
2.4	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基磺醯基)-5-氟苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
2.5	亞胺基硫代胺基甲酸(4-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽	C
2.6	亞胺基硫代胺基甲酸(2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯二鹽酸鹽	D
2.7	亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺醯基)苯甲基酯二鹽酸鹽	D
2.8	亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯基]硫基}-5-氟基苯甲基酯二氫溴酸鹽	D

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
2.9	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.10	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	D
2.11	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
2.12	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氯苯氧基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
2.13	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氯苯甲基]異硫脲二氫溴酸鹽	C
2.14	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽	C
2.15	2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯氧基)苯甲基]-異硫脲二氫溴酸鹽	D
2.16	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.17	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-3-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.18	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-5-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.19	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.20	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯二氫溴酸鹽	D
2.21	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯二氫溴酸鹽	C

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
2.23	四甲脒基硫代酸聯苯-2,2'-6,6'-四基肆(亞甲基)酯四氫 溴酸鹽	D
2.24	6,6'-雙(甲脒基硫基甲基)聯苯-2,2'-二甲酸二甲酯二氫 溴酸鹽	D
2.25	2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲 基)苯二氫溴酸鹽	C
2.26	2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲 基)-5-氟苯二氫溴酸鹽	C
2.27	2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲 基)-4-氟苯二氫溴酸鹽	D
2.28	2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲 基)-4-氯苯二氫溴酸鹽	D
2.29	2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲 基)-5-氯苯二氫溴酸鹽	D
2.30	亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基} 甲基)-5-氯苯氧基]-5-氯苯甲基酯二氫溴酸鹽	C
3	2-(6-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((胺基甲脒 基)硫基甲基)苯二氫溴酸鹽	D
5	1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苯甲基)胍(4-甲基苯磺 酸酯)	D
6	2-(6-(2-甲脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-甲脒基乙基)苯	D
6.1	2-(6-(甲脒基甲基)苯基)硫基-1-(甲脒基甲基)苯	D
6.2	2-(6-(3-甲脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-甲脒基丙基)苯	D
7	2-(6-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基甲脒 基)乙基)苯	D
7.1	2-(6-((氰基甲脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基甲脒基) 甲基)苯	D

實例號	化合物名稱	IC ₅₀ 活性水平
7.2	2-(6-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯基)硫基-1-(3-(氰基甲脒基)丙基)苯	D
8	1,1'-(2,2'-硫基雙(2,1-伸苯基))二硫脲	D
9	2-(2'-甲脒基硫基甲基-聯苯-2-基甲基)-異硫脲	D

此檢定之一變體可用於長期研究。在此變體中，藉由供給缺鐵膳食3週使動物再次缺鐵。隨後使動物轉換回至鐵充足的膳食，同時接收日劑量之媒劑或本文所述之化合物。如藉由血清鐵及其他鐵指數所量測，13天後，媒劑動物恢復其鐵狀況。然而，經藥物治療之動物在此段時間內未恢復，此係因為該化合物阻斷膳食鐵之吸收。可在兩模型中量測到之其他參數包括運鐵蛋白飽和、血紅蛋白、血球比容、肝鐵及鐵蛋白。與亞鐵之大丸劑相反，更詳細之檢定可包含使用放射性金屬。若存在，則可利用由DMT1輸送之多種金屬來判斷化合物對DMT1之陽離子吸收的特異性。

鐵超載遺傳大鼠模型提供顯示DMT1抑制劑在生長進行時預防進一步鐵負載之功效的另一種型式。此等模型可適用於多種人類鐵超載失調症，諸如遺傳性血色素沈著病(Levy等人，*Blood*, 1999, 94:9-11, 1999)、少年型血色素沈著病(Huang等人，*J. Clin. Invest.*, 2005 115:2187-2191)、 β -2-微球蛋白(de Sousa等人，*Immun. Lett.*, 1994, 39:105-111, 1994)、地中海貧血(Ciavatta等人，*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1995, 92: 9259-9263)、低鐵傳遞蛋白質貧血(Craven

等人，*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, U S A. 84(10):3457-61) 及其他小細胞低色素性貧血。

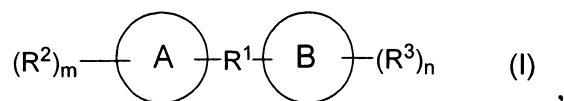
在此等模型中，使以上基因剔除動物繁殖且在其生長時用化合物處理。化合物之功效可藉由在放射性流量研究中量測經由十二指腸之還原鐵流量或藉由監測長期曝露於化合物是否引起如藉由血清鐵、運鐵蛋白飽和、鐵蛋白及肝鐵判斷之鐵負載量的減少來評定。此等模型可與如上之鐵大丸劑或激發物一起使用，或鐵可自膳食吸收。適當時，可在齧齒動物中藉由自另一動物輸入鐵以便加重鐵超載來產生輸血性鐵超載模型，如地中海貧血之治療中臨床上可見。

本說明書中所提及之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案係以全文引用之方式併入本文。

雖然為便於瞭解已相當詳細地描述了以上發明，但顯然在隨附申請專利範圍之範疇內可實施某些改變及修改。因此，應認為所述實施例為例示性而非限制性的，且本發明不限於本文所給出之詳情，而可在隨附申請專利範圍之範疇及等效體範圍內作出修改。

五、中文發明摘要：

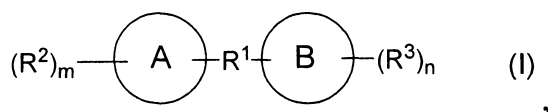
本發明係有關一種用於治療鐵失調之式(I)之化合物：



其中 \textcircled{A} 、 \textcircled{B} 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如本文所定義，其係呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。本發明亦有關一種包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療鐵失調之方法。

六、英文發明摘要：

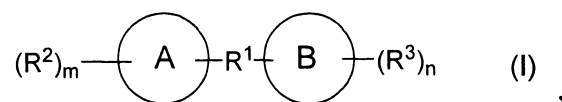
This invention is directed to compounds of formula (I):



wherein \textcircled{A} 、 \textcircled{B} 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 and R^3 are as defined herein, as a stereoisomer, enantiomer, tautomer thereof or mixtures thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for the treatment of iron disorders. This invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds and methods of using the compounds to treat iron disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物：



其中：

n及m各自獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

\textcircled{A} 及 \textcircled{B} 各自獨立地為芳基或雜芳基；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p- (其中p為0、1或2)、-C(R⁴)₂-、-C(O)-或-N(R⁴)-；

至少一個R²及至少一個R³獨立地選自由以下各基組成之群：
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、
 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

且其他R²及R³(若存在)各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，
 其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R⁴及R⁵各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或
視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

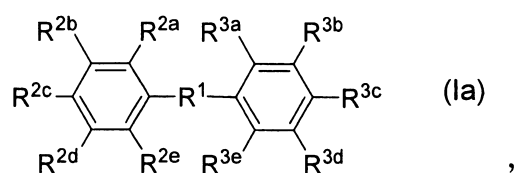
R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基；

呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ia)之化合物：



其中：

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-$

$C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、
 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$
 ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2且其中
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 中之至少一者獨立地選自
 由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組
 成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-$
 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各自獨立地為1或2且p各自
 為0、1或2且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少
 一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$
 $C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$
 $C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、
 視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、

視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

3. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自

為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

4. 如請求項 3 之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

R^{2a} 及 R^{3a} 相同且選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2e} 及 R^{3e} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-$
 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 各自獨立地為1或2且 p 各自為
 0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-$
 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 各自獨立地為1或2且 p 各自為
 0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷
 基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環
 基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

5. 如請求項4之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

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

R^{2e} 及 R^{3e} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

6. 如請求項5之化合物，其中：

R^1 為直接鍵；

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

R^{2e} 及 R^{3e} 相同且選自由以下各基組成之群：氫、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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
氫、烷基、鹵基及鹵烷基；

R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：
氫、烷基、鹵基及鹵烷基；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 為氫或烷基。

7. 如請求項6之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-(2'-甲脒基硫基甲基-聯苯-2-基甲基)-異硫脲；

二甲脒基硫代酸(6,6'-二甲基聯苯-2,2'-二基)雙(亞甲基)酯二氫溴酸鹽；

四甲脒基硫代酸聯苯-2,2',6,6'-四基肆(亞甲基)酯；及

6,6'-雙(甲脒基硫基甲基)聯苯-2,2'-二甲酸二甲酯。

8. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 $-O-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-$

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鍵；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳

烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

9. 如請求項8之化合物，其中：

R^1 為-O-；

R^{2a} 及 R^{3a} 相同且選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷

基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳
 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜
 環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代
 之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

10. 如請求項9之化合物，其中：

R^1 為-O-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之
 群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-$
 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各自獨立地為1或2
 且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之
 群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-$
 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各自獨立地為1或2
 且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鍵；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷
 基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷
 基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳

烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

11. 如請求項10之化合物，其中：

R^1 為-O-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 及 $-R^6-N(R^8)_2$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基。

12. 如請求項11之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-苯氧基)-苯甲基]-異硫脲；

2-(1-{2-[2-(1-甲脒基硫基-乙基)-苯氧基]-苯基}-乙基)-異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-4-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-氟苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-3-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-3-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-5-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯氧基]-5-硝基苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫

脲；

2-[2-(2-甲脞基硫基甲基-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]異硫脲；及

亞胺基硫代胺基甲酸2-[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基)-4-氟苯氧基]苯甲基酯。

13. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$

、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 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 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

14. 如請求項13之化合物，其中：

R^1 為 $-\text{S}(\text{O})_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{N}=\text{C}[\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)]\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{R}^6-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{R}^6-$

$C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鍵或分支之伸烷基鍵；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

15. 如請求項 14 之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為 0、1 或 2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-$

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各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

16. 如請求項15之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之

群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

17. 如請求項16之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-甲基-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲氧基-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-5-氟-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-6-甲基苯基硫基)-苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-甲基-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-5-氟-苯基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4,5-二氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]
異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲
基)-4-氟苯基]硫基}-3-硝基苯甲基酯；

亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲
基)-4-氟苯基]硫基}-5-硝基苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯
甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-胺基苯甲基]-異硫
脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲基]異
硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-乙基胺基苯甲基]異
硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氯苯基硫基)-5-氯苯甲基]異
硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氟苯基硫基)-5-氟苯甲基]異
硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基-4-氯苯基硫基)-5-氟苯甲基]異
硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基乙基苯基硫基)苯甲基]異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-氯苯甲基]-異硫
脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲基]

異硫脲；

2-[2-(2-甲基甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-甲基異硫脲；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基硫基)-5-(甲基磺醯基)苯甲基]異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸2-({2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯基}硫基)-5-氟苯甲基酯；

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基硫基)苯甲基]-異硫脲；

亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-4-(甲基磺醯基)苯甲基酯；及

亞胺基硫代胺基甲酸2-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氯苯基]硫基}-5-氯基苯甲基酯。

18. 如請求項15之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_2-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-$

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各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

19. 如請求項18之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-[2-(2-甲脒基硫基甲基苯基磺醯基)苯甲基]-異硫脲；及
2-[2-(2-甲脒基硫基甲基-4-氟苯基磺醯基)-5-氟苯甲基]
異硫脲。

20. 如請求項14之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中p為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$

及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

21. 如請求項 20 之化合物，其中：

R^1 為 $-S-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-$

$C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

22. 如請求項 21 之化合物，其為 2-(6-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯基)硫基-1-((胺基甲脒基)硫基甲基)苯。

23. 如請求項 14 之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之

群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

24. 如請求項23之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

25. 如請求項24之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-(6-(2-甲脒基乙基)苯基)硫基-1-(2-甲脒基乙基)苯；

2-(6-(甲脒基甲基)苯基)硫基-1-(甲脒基甲基)苯；及

2-(6-(3-甲脒基丙基)苯基)硫基-1-(3-甲脒基丙基)苯。

26. 如請求項14之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

27. 如請求項26之化合物，其中：

R^1 為 $-S-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 ；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基 ；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈 ；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基 ；

R^8 各自獨立地為氫或烷基 ； 且

R^9 各自為烷基 。

28. 如請求項 27 之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-(6-((氰基甲脒基)甲基)苯基)硫基-1-((氰基甲脒基)甲基)苯；

2-(6-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯基)硫基-1-(2-(氰基甲脒基)乙基)苯；及

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

29. 如請求項14之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷

基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

30. 如請求項29之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

31. 如請求項30之化合物，其為1-(2-(2-(胍基甲基)苯基硫基)苯甲基)胍。

32. 如請求項14之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為0、1或2)；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

33. 如請求項32之化合物，其中：

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環

基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

34. 如請求項33之化合物，其為2,2'-硫基雙(*N*-(二胺基亞甲基)苯甲醯胺)。

35. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-$

$C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

36. 如請求項 35 之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

37. 如請求項36之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氟苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氟苯；

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-4-氯苯；及

2-(6-(甲脒基硫基甲基)苯基)羰基-1-(甲脒基硫基甲基)-5-氯苯。

38. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 $-C(O)-$ ；

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

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-$

$C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

39. 如請求項 38 之化合物，其為 4,4-二異硫脲二苯甲酮。

40. 如請求項 2 之化合物，其中：

R^1 為 $-N(R^4)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之

群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

41. 如請求項40之化合物，其中：

R^1 為 $-N(R^4)-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

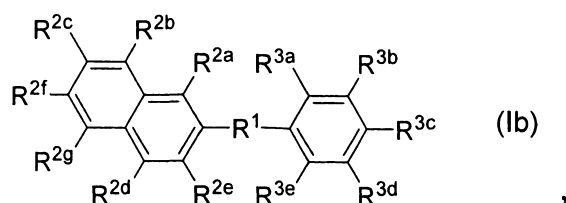
R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

42. 如請求項41之化合物，其為2,2-(甲基氮烷二基)雙(2,1-伸苯基)雙(亞甲基)二甲脒基硫代酸酯。

43. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ib)之化合物：



其中：

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-$ 、 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 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=N(CN))N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

$C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

44. 如請求項 43 之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$

$C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

45. 如請求項44之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 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} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

46. 如請求項45之化合物，其中：

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

47. 如請求項46之化合物，其中：

R^1 為 $-S-$ ；

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

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 及 R^{2g} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 ；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2 ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基 ；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈 ；

R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基 ；

R^8 各自獨立地為氫或烷基 ； 且

R^9 各自為烷基 。

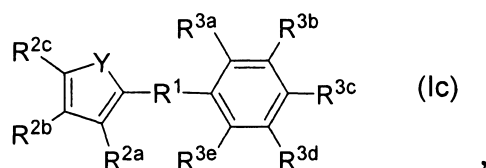
48. 如請求項 47 之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

2-[2-(1-甲脒基硫基甲基-萘-2-基硫基)-苯甲基]-異硫脲；及

2-[2-(1-甲脒基硫基甲基萘-2-基硫基)-5-氟苯甲基]-異硫

脲。

49. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ic)之化合物：



其中：

Y為-O-、-S-或-N(R⁴)-；

R¹為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中p為0、1或2）、-C(R⁴)₂-、-C(O)-或-N(R⁴)-；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2且其中R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-

$C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

50. 如請求項49之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷

基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

51. 如請求項50之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中p為0、1或2）、-C(O)-或-N(R⁴)-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸及-S(O)_tN(R⁸)₂，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸及-S(O)_tN(R⁸)₂，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

52. 如請項 51 之化合物，其中：

Y 為 -S-；

R^1 為 $-S(O)_p-$ (其中 p 為 0、1 或 2)；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基

基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

53. 如請求項52之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

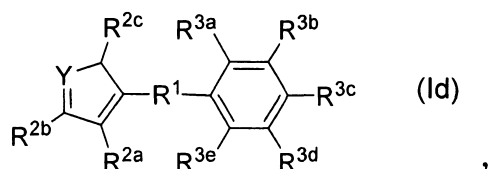
R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

54. 如請求項53之化合物，其為亞胺基硫代胺基甲酸(2-{[2-({[胺基(亞胺基)甲基]硫基}甲基)-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯。

55. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Id)之化合物：



其中：

Y為-O-、-S-或-N(R^4)-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p- (其中p為0、1或2)、-C(R^4)₂-、-C(O)-或-N(R^4)-；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：

氫、烷基、鹵基、鹵烷基、- R^6 -OR⁷、- R^6 -CN、- R^6 -NO₂、- R^6 -N(R^8)₂、- R^6 -C(O)OR⁸、- R^6 -C(O)N(R^8)₂、-N(R^8)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R^8)₂、- R^6 -S-C(=NR⁴)N(R^4)R⁵、- R^6 -O-C(=NR⁴)N(R^4)R⁵、- R^6 -C(=NR⁴)N(R^4)R⁵及- R^6 -N(R^7)-C(=NR⁴)N(R^4)R⁵，

其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2且其中

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之至少一者獨立地選自由以下各

基組成之群：- R^6 -S-C(=NR⁴)N(R^4)R⁵、- R^6 -S-C(=NR⁴)N(R^4)N(R^4)R⁵、- R^6 -O-C(=NR⁴)N(R^4)R⁵、- R^6 -C(=NR⁴)N(R^4)R⁵、- R^6 -C(=N(CN))N(R^4)R⁵及- R^6 -



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 中之至少一者獨立地選自由以下各基組成之群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

56. 如請求項55之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中p為0、1或2）、-C(O)-或-N(R⁴)-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCR⁴)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵及-R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵，其中t各自獨立地為1或2且p各自

為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

57. 如請求項 56 之化合物，其中：

Y 為 -S-；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p-（其中 p 為 0、1 或 2）、-C(O)- 或 -N(R^4)-；

R^{2a} 及 R^{3a} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：- R^6 -S-C(=NR⁴)N(R^4) R^5 、- R^6 -S-C(=NR⁴)N(R^4)N(R^4) R^5 、- R^6 -O-C(=NR⁴)N(R^4) R^5 、- R^6 -C(=NR⁴)N(R^4) R^5 、- R^6 -C(=NCN)N(R^4) R^5 及 - R^6 -N(R^7)C(=NR⁴)N(R^4) R^5 ；

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、- R^6 -OR⁷、- R^6 -CN、- R^6 -NO₂、- R^6 -N(R^8)₂、- R^6 -C(O)OR⁸、- R^6 -C(O)N(R^8)₂、-N(R^8)S(O)_t R^9 、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_p R^8 及 -S(O)_tN(R^8)₂，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、- R^6 -OR⁷、- R^6 -CN、- R^6 -NO₂、- R^6 -N(R^8)₂、- R^6 -C(O)OR⁸、- 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 各自獨立地為1或2且 p 各自為
0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

58. 如請求項57之化合物，其中：

Y 為 $-S-$ ；

R^1 為 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為

0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

59. 如請求項58之化合物，其中：

Y為-S-；

R^1 為-S-；

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

R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 及 R^{3e} 各自獨立地選自由以下各基組成之群：氫、烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 及 $-S(O)_tN(R^8)_2$ ，其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫或烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

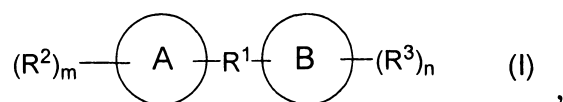
R^7 各自為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基。

60. 如請求項59之化合物，其為亞胺基硫代胺基甲酸(4-{[2-([胺基(亞胺基)甲基]硫基)甲基]-4-氟苯基]硫基}-3-噻吩基)甲基酯。

61. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)之化合物：



其中：

n 及 m 各自獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

A 及 B 各自獨立地為芳基或雜芳基；

R^1 為直接鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ (其中 p 為0、1或2)、 $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ；

至少一個 R^2 及至少一個 R^3 獨立地選自由以下各基組成之群： $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{N}=\text{C}[\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)]\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 及 $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ；

且其他 R^2 及 R^3 (若存在) 各自獨立地選自由以下各基組成之群：烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為 1 或 2 且 p 各自為 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基；

呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

62. 一種以下式 (I) 之化合物於製備治療哺乳動物之鐵失調之

藥劑上之用途：



其中：

n及m各自獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

\textcircled{A} 及 \textcircled{B} 各自獨立地為芳基或雜芳基；

R^1 為直接鍵、-O-、-S(O)_p- (其中p為0、1或2)、-C(R⁴)₂-、-C(O)-或-N(R⁴)-；

至少一個R²及至少一個R³獨立地選自由以下各基組成之群：
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$
 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

且其他R²及R³(若存在)各自獨立地選自由以下各基組成之群：
 烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、
 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、
 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、
 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，
 其中t各自獨立地為1或2且p各自為0、1或2；

R⁴及R⁵各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、
 視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、
 視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或

視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基；

呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

63. 一種以下式(I)之化合物於製備治療哺乳動物與鐵失調相關之疾病或病症的藥劑上之用途：



其中：

n 及 m 各自獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

\textcircled{A} 及 \textcircled{B} 各自獨立地為芳基或雜芳基；

R^1 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （其中 p 為0、1或2）、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^4)-$ ；

至少一個 R^2 及至少一個 R^3 獨立地選自由以下各基組成之

群： $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ；

且其他 R^2 及 R^3 (若存在)各自獨立地選自由以下各基組成之群：烷基、鹵基、鹵烷基、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 及 $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ ，其中 t 各自獨立地為1或2且 p 各自為0、1或2；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^6 各自獨立地為直接鍵或直鏈或分支之伸烷基鏈；

R^7 各自為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；

R^8 各自獨立地為氫或烷基；且

R^9 各自為烷基；

呈其立體異構體、對映異構體、互變異構體或其混合物
形式；
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：