

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D413/12

A61K 31/41

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00813419.7

[43] 公开日 2002 年 10 月 23 日

[11] 公开号 CN 1376155A

[22] 申请日 2000.7.31 [21] 申请号 00813419.7

[30] 优先权

[32] 1999.7.30 [33] KR [31] 31188/1999

[86] 国际申请 PCT/KR00/00832 2000.7.31

[87] 国际公布 WO01/09128 英 2001.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.27

[71] 申请人 株式会社柳韩洋行

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李峰鏞 金在圭 黄淳虎 李元熙

郑玲桓 沈载永 朴裕会 沈愚田

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

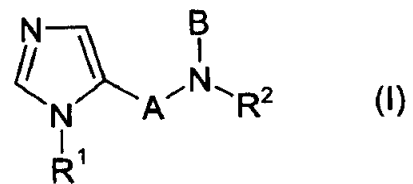
代理人 林晓红

权利要求书 3 页 说明书 191 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于抑制 RAS - 转化细胞生长的硫脲和异硫脲衍生物

[57] 摘要

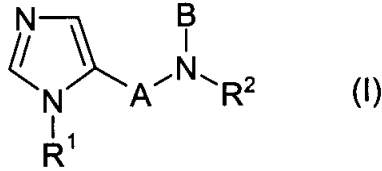
本发明涉及具有极好的抑制 ras - 转化细胞生长的活性的分子式(I)的硫脲和异硫脲衍生物或其药学可接受的盐,其中,A、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和 R⁶具有与说明书中所定义的相同的含义。



ISSN 1008-4274

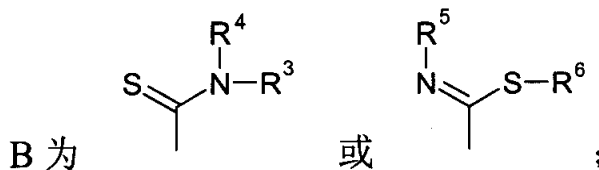
权 利 要 求 书

1. 分子式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



其中,

A 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, n 为 1 至 4 的整数;



R^1 为 C_{1-4} 烷基或任选地具有一个或多个选自氰基、硝基和亚甲二氧基的环取代基的苄基;

R^2 为 C_{1-5} 烷基; C_{2-5} 链烯基; C_{5-7} 环烷基甲基; C_{1-3} 烷基苯基; 选自苄基、 α -甲基苄基、萘基甲基、吡咯基甲基、吡啶基甲基、吡啶基甲基和喹啉基甲基的含环基团, 它们各自任选地具有一个或多个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基和三氟甲基的环取代基;

R^3 为 C_{1-10} 烷基; C_{2-5} 链烯基; C_{3-8} 环烷基; 金刚烷基; C_{1-5} -烷氧基- C_{1-5} -烷基; 单或二- C_{1-5} -烷基氨基- C_{1-5} -烷基; C_{1-5} 烷氧羰基; 苯基- C_{1-5} -烷基; 四氢呋喃基- C_{1-5} -烷基; 选自吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和吗啉基- C_{1-5} -烷基的含氮杂环基, 它们各自任选地由 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代; 选自苯基、萘基和苯甲酰基的含芳环基团, 它们各自任选地具有一个或多个选自 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、单或二- C_{1-5} -烷基氨基、三氟甲基、苄氧基、羟基、卤素、氰基、硝基、 C_{1-5} 烷氧羰基、乙酰基和苯基的环取代基;

R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^5 为任选地具有一个或多个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基和

三氟甲基的取代基的苄基；苄基；或任选地由羟基或甲氧基取代的吡啶基；并且

R^6 为 C_{1-10} 烷基、 $C_{2,5}$ 链烯基或者任选地具有一个或多个选自 $C_{1,5}$ 烷氧基、氰基和硝基的环取代基的苄基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

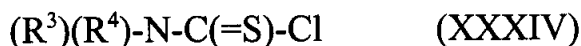
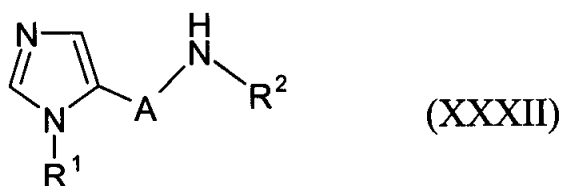
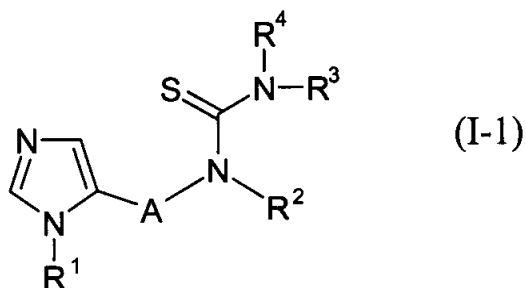
R^1 为任选地由氰基、硝基或亚甲二氧基取代的苄基；

R^2 为任选地由卤素、 $C_{1,5}$ 烷基或三氟甲基取代的苄基；

R^3 为 $C_{1,3}$ 烷氧基吡啶基；或任选地由卤素、 $C_{1,5}$ 烷基、 $C_{1,5}$ 烷氧基、三氟甲基、羟基、 $C_{1,5}$ 烷硫基或 $C_{1,5}$ 烷氧羰基取代的苄基；并且

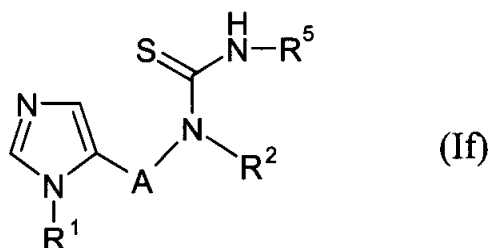
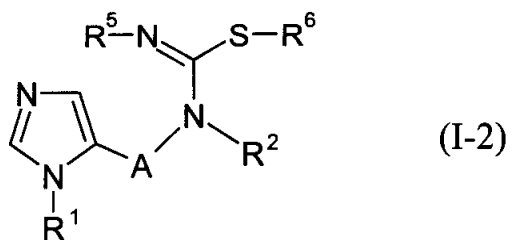
R^6 为 C_{1-10} 烷基。

3. 制备分子式(I-1)的化合物的方法，所述方法包括将分子式(XXXII)的化合物与分子式(XXXIII)或(XXXIV)的化合物反应：



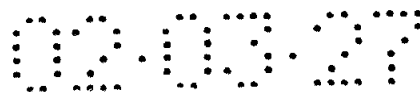
其中，A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与权利要求 1 中定义的相同的含义。

4. 制备分子式 (I-2) 的化合物的方法，所述方法包括将分子式(I_f)的化合物与分子式(XXXV)的化合物反应：



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 A 具有与权利要求 1 中定义的相同的含义；并且 X 为卤素。

5. 用于抑制 ras-转化细胞生长的药物组合物，其包含治疗有效量的作为活性成分的权利要求 1 中定义的化合物或盐，以及药学可接受的载体。



说明书

用于抑制 RAS-转化细胞生长的硫脲和异硫脲衍生物

技术领域

本发明涉及新的具有极好的抑制 ras-转化细胞生长的活性的硫脲和异硫脲衍生物或其药学可接受的盐，其制备方法，以及以其作为活性成分的用于抑制 ras-转化细胞生长的药物组合物。

背景技术

将 ras 蛋白由法尼基转移酶[分别为法尼基蛋白转移酶(下文称作“FPTase”)或香叶基香叶基蛋白转移酶(下文称作“GGPTase”)]法尼基化或香叶基香叶基化，然后，移位到细胞内膜，其中 ras 蛋白由 GTP 激活或由 GDP 灭活。被激活的 GTP-结合 ras 蛋白触发外面的信号逐步向核内传递，依次激活细胞的转译因子如 myc、jun 和 fos，由此导致细胞生长或核分裂。(参见 M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.*, 56, 779, 1987, P J. Casey 等, *Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 8323, 1989)。

当由突变 ras 基因衍生的转化 ras 蛋白变体如 H-Ras、N-Ras、K-RasA 和 K-RasB 被激活时，它保持激活状态，并且作为细胞生长失控的结果引起细胞癌变。突变 ras 基因可见于各种癌情况下，例如，结肠癌(约 50%)、胰腺癌(约 90%)、肺癌(约 50%)和甲状腺癌(约 30%)(参见 S. Rodenhuis, *Semin. Cancer Biol.* 3, 241, 1992)。

许多研究尝试开发 ras 蛋白变体抑制剂，主要集中在抑制 ras 蛋白向细胞内膜移位的 FPTase 抑制剂。例如，已经报道了与 ras 蛋白 C-末端序列(Cys-A1-A2-Met)类似的序列 Cys-Val-Phe-Met(参见 J. L. Goldstein 等, *J. Biol.Chem.*, 266, 15575, 1991; A. M. Garcia 等, *J.*

Biol. Chem., 268, 18415, 1993; S. L. Graham 等, J. Med. Chem., 37, 725, 1994)。

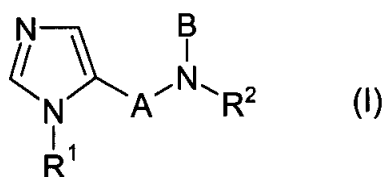
此外, 已经开发了各种模拟 Cys-Ile-Phe-Met 作为原型抑制剂的衍生物。例如, 已报道, 其中 Phe-Met 部分被芳族烷基胺取代的芳族烷基胺衍生物(参见 S. J.Desolms 等, J. Med. Chem., 38, 3967, 1995)和其中氨基甲基萘与半胱氨酸和反式-3(S)-乙基脯氨酸结合的羰基酰胺衍生物(参见 WO9606609, 1996)具有 FPTase 抑制活性。并且已报导, 包含取代的咪唑乙基以代替半胱氨酸的假肽衍生物具有 FPTase 抑制活性(参见 J. H. Hunt 等, J. Med. chem., 39, 353, 1996; WO9610035, 1996; WO9610034, 1996; WO9609836, 1996)。此外, WO9639173 中公开了在 Cys-Ile-Phe-Met 结构中, 分别包含代替半胱氨酸的对氰基苄基咪唑乙酸酯和代替苯丙氨酸的 N-萘基甲基的化合物具有 FPTase 抑制活性。

然而, 已经指出, 上述 FPTase 抑制剂不能有效地抑制 K-ras 蛋白的香叶基香叶基化, K-ras 蛋白即在人类的癌中最常发现的 ras-蛋白变体。因此, FPTase 抑制剂不能抑制细胞中 K-ras 蛋白的异戊二烯化(参见 G. L.James 等, J. Biol. Chem. 270, 6221, 1995)。

本发明者力图开发能够更有效地阻断 K-ras 蛋白异戊二烯化的 ras-转化细胞生长抑制剂; 并且已发现新的硫脲或异硫脲衍生物具有极好的抑制 K-ras 异戊二烯化和 ras-转化细胞(本身)生长的活性。

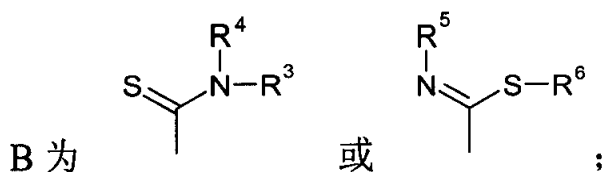
发明内容

因此, 本发明的主要目的是提供分子式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



其中，

A 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$ ，n 为 1-4 的整数；



R^1 为 C_{1-4} 烷基，或任选地具有一个或多个选自氰基、硝基和亚甲二氧基的环取代基的苄基；

R^2 为 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基； C_{5-7} 环烷基甲基； C_{1-3} 烷基苯基；选自苄基、 α -甲基苄基、萘甲基、吡咯甲基、吡啶甲基、吲哚甲基和喹啉甲基的含环基团，它们各自任选地具有一个或多个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基和三氟甲基的环取代基；

R^3 为 C_{1-10} 烷基； C_{2-5} 链烯基； C_{3-8} 环烷基；金刚烷基； C_{1-5} -烷氧基- C_{1-5} -烷基；单或二- C_{1-5} -烷基氨基- C_{1-5} -烷基； C_{1-5} 烷氧羰基；苯基- C_{1-5} -烷基；四氢呋喃基- C_{1-5} -烷基；选自吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基(morphoriny)和吗啉基- C_{1-5} -烷基的含氮杂环基，它们各自任选地由 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；选自苯基、萘基和苯甲酰基的含芳环基团，它们各自任选地具有一个或多个选自 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、单或二- C_{1-5} -烷基氨基、三氟甲基、苄氧基、羟基、卤素、氰基、硝基、 C_{1-5} 烷氧羰基、乙酰基和苯基的环取代基；

R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

R^5 为任选地具有一个或多个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基和三氟甲基的取代基的苯基；苄基；或任选地由羟基或甲氧基取代的吡啶基；并且

R^6 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-5} 链烯基或者任选地具有一个或多个选自 C_{1-5} 烷氧基、氰基和硝基的环取代基的苄基。

本发明的另一个目的是提供制备分子式(I)的化合物的方法。

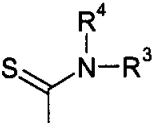
本发明的另一个目的是提供用于抑制 ras-转化细胞生长的药物组合物，其包含治疗有效量的作为活性成分分子式(I)的化合物或其盐和药学可接受的载体。

具体实施方式

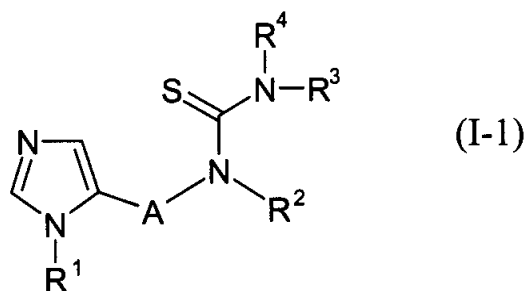
本发明的硫脲或异硫脲衍生物的药学可接受的盐为无毒的盐，它是由无机酸，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、磷酸和硝酸，或有机酸，例如，乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、酒石酸、苹果酸、羟基苹果酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、2-乙酸基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、草酸或三氟乙酸产生的。

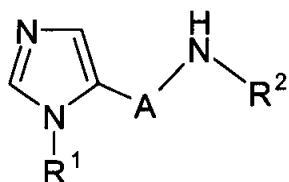
本发明的分子式(I)的化合物中，优选的是那些化合物，其中 R¹ 为任选地由氰基、硝基或亚甲二氧基取代的苄基；R² 为任选地由卤素、C₁₋₅ 烷基或三氟甲基取代的苄基；R³ 为 C₁₋₃ 烷氧基吡啶基；或任选地由卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基、三氟甲基、羟基、C₁₋₅ 烷硫基或 C₁₋₅ 烷氧羰基取代的苄基；并且 R⁶ 为 C₁₋₁₀ 烷基。

本发明还提供制备分子式(I)的硫脲和异硫脲衍生物的方法。

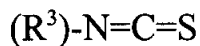
例如，与其中 B 为  的分子式(I)的化合物相当的

式(I-1)的硫脲化合物可以通过将分子式(XXXII)的化合物与分子式(XXXIII)或(XXXIV)的化合物反应的方法制备：





(XXXII)

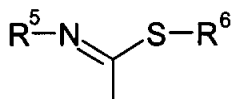


(XXXIII)



(XXXIV)

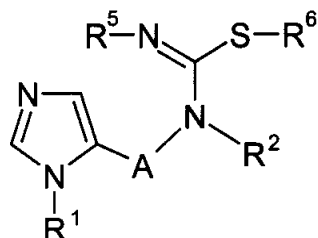
其中 A、R¹、R²、R³和 R⁴具有与以上所定义的相同的含义。



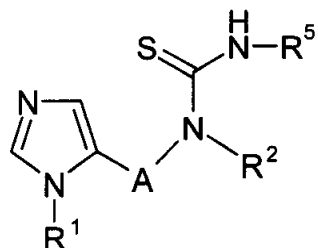
而且，与其中 B 为

的分子式(I)的化合物相当的

的式(I-2)的异硫脲化合物可以通过将式(I_f)的化合物与式(XXXV)的化合物反应的方法制备：



(I-2)

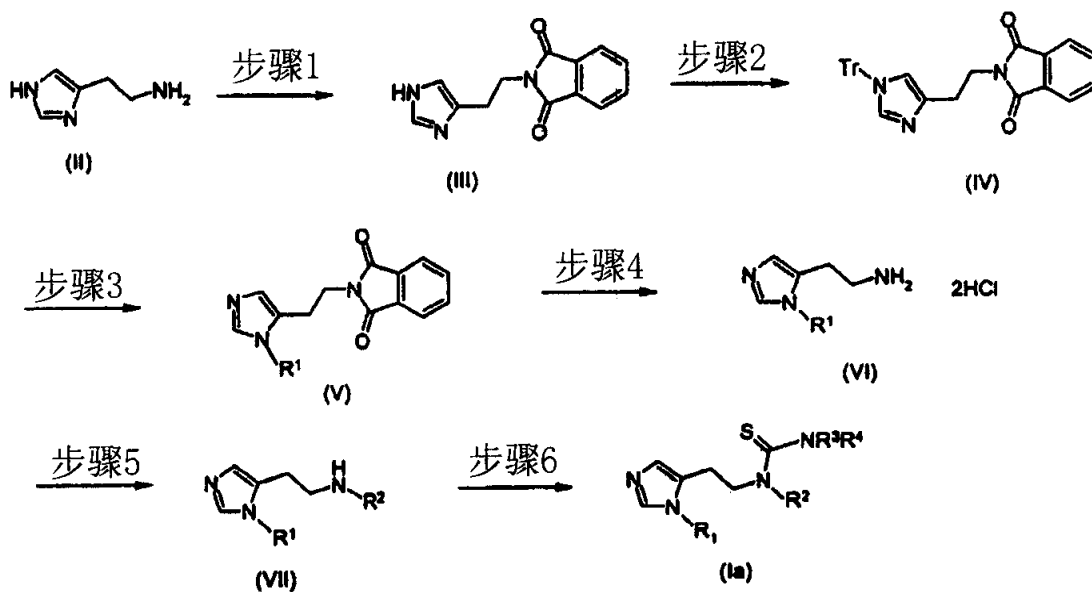
(I_f)

(XXXV)

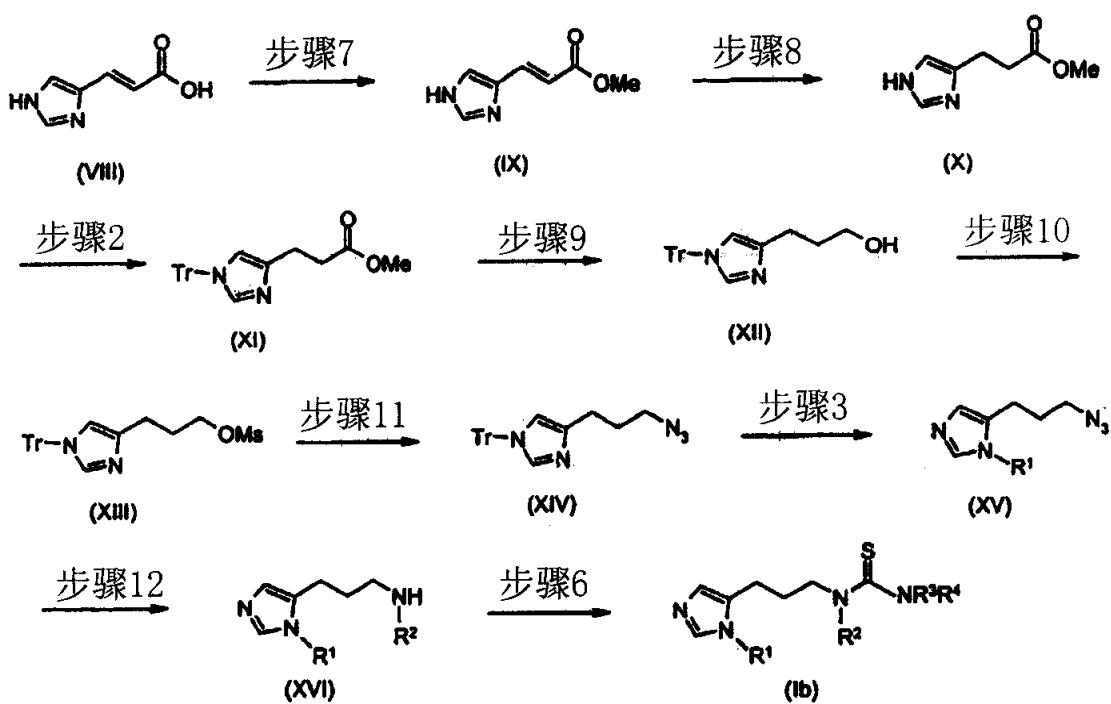
其中 R¹、R²、R⁵、R⁶和 A 具有与以上所定义的相同的含义。

用于制备分子式(I)的化合物的方法可按照如下所述反应图示 1-6 进行：

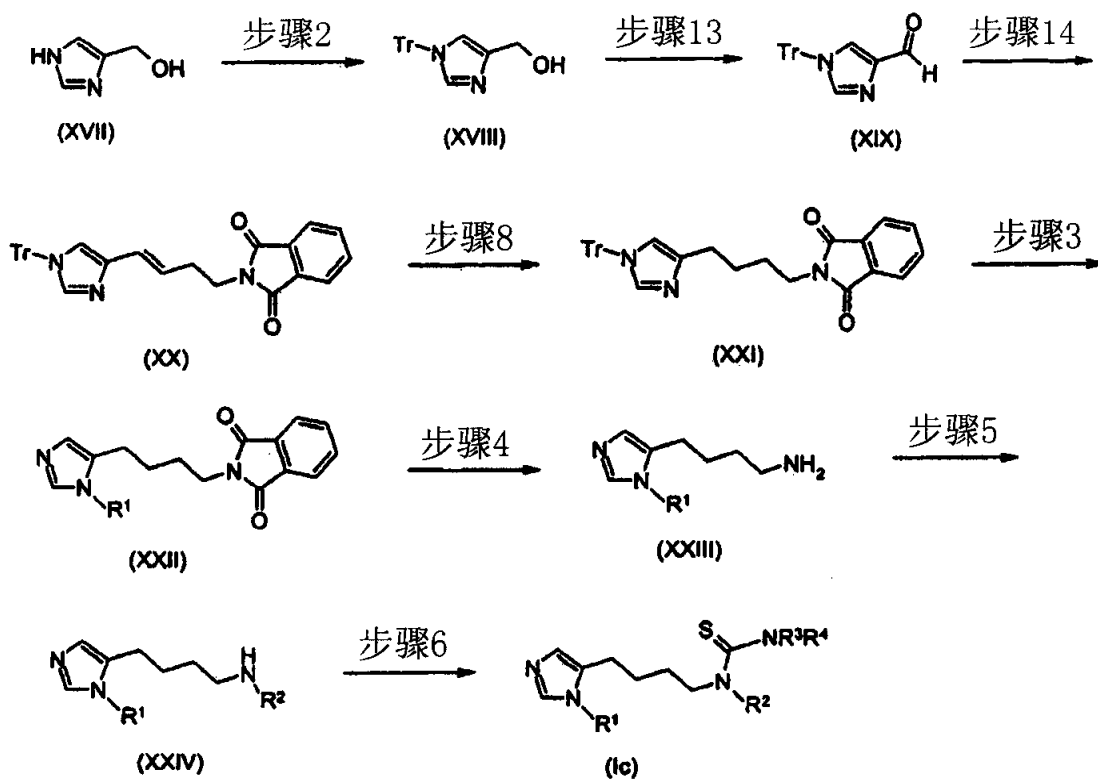
反应图示1



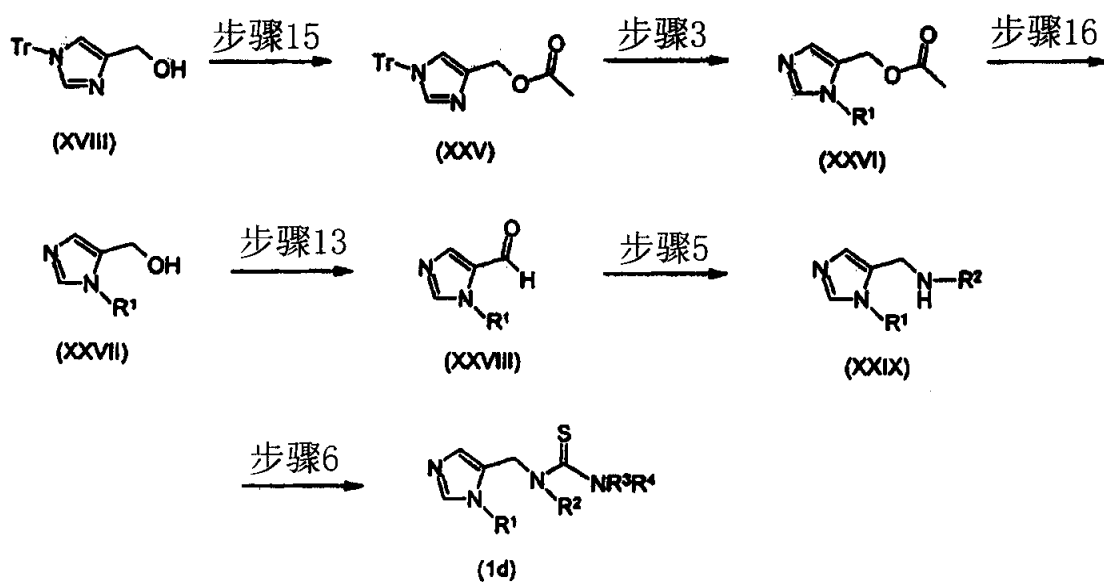
反应图示2



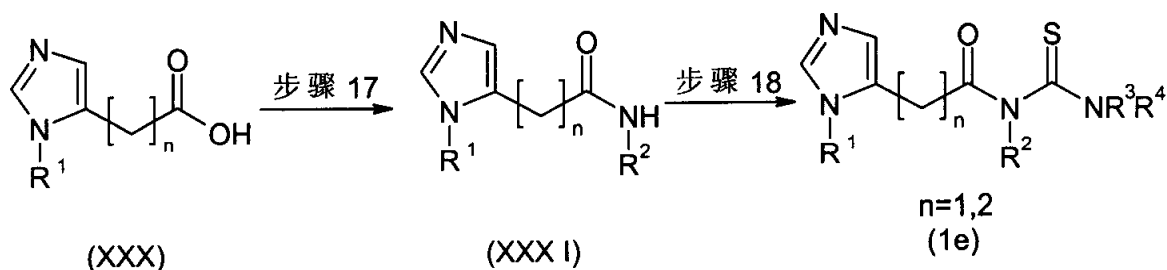
反应图示3



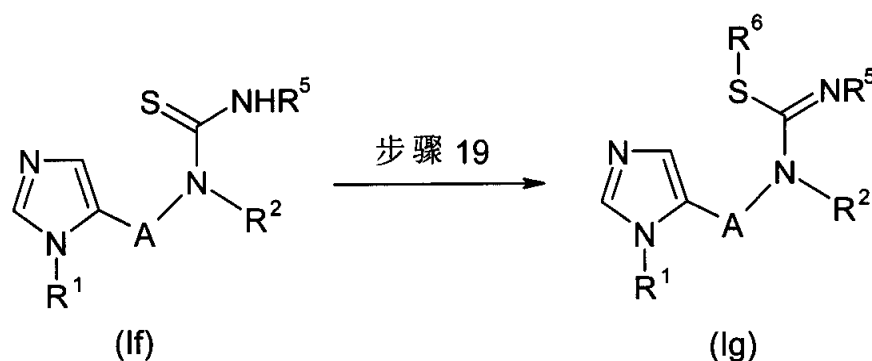
反应图示4



反应图示 5



反应图示 6



在上述反应图示中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和A具有与先前所定义的相同的含义，并且Tr为三苯甲基。

上述反应图示中概述的方法可以以常规方式进行并且下面将描述其典型的过程。

步骤 1. 胺保护

将分子式(II)的化合物与N-乙氧羰基邻苯二甲酰亚胺反应得到保护伯胺基的分子式(III)的化合物。

步骤 2. 咪唑保护

将分子式(III)、(X)和(XVII)的化合物各自溶解在适宜的有机溶剂中，然后与三苯氯甲烷反应，分别得到分子式(IV)、(XI)和(XVIII)的化合物。

步骤 3. 加成

将分子式(IV)、(XIV)、(XXI)和(XXV)的化合物各自溶解在适宜的有机溶剂中，然后与R¹-X(X为卤素)反应，分别得到分子式(V)、

(XV)、(XXII)和(XXVI)的化合物。

有机溶剂可以选自二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈、甲醇、乙酸乙酯或其混合物。为了促进反应，可将反应混合物加热。

步骤 4. 脱保护

将分子式(V)和(XXII)的化合物各自与肼反应以除去氨基保护基，分别得到分子式(VI)和(XXIII)的化合物。

步骤 5. 还原性烷基化

将分子式(VI)和(XXIII)的化合物在氰基硼氢化钠或其它常规还原剂存在下与能够提供 R^2 部分的醛反应，分别得到分子式(VII)和(XXIV)的化合物。可以通过加入乙酸钾或乙酸和 3Å 分子筛促进该反应。分子式(XXVIII)的化合物可以与 R^2-NH_2 胺在与上述的相同条件下反应，得到分子式(XXIX)的化合物。

步骤 6. 加成

将分子式(VII)、(XVI)、(XXIV)和(XXIX)的化合物各自与 $(R^3)-N=C=S$ 或 $(R^3)(R^4)-N-C(=S)-Cl$ 在二甲基甲酰胺、二氯甲烷或乙腈中反应，分别得到分子式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的化合物。

步骤 7. 酯化

将分子式(VIII)的化合物与醇在酸性条件下反应，得到分子式(IX)的化合物。

步骤 8. 氢化

将分子式(IX)和(XX)的化合物各自与氢在催化剂(例如钨和铑)的存在下反应，分别得到分子式(X)和(XXI)的化合物。该反应中优选的溶剂为二甲基甲酰胺、乙醇或乙酸乙酯。

步骤 9. 还原

将分子式(XI)的化合物与氢化锂铝在四氢呋喃或乙醚中反应，得到分子式(XII)的化合物。

步骤 10、11 和 15. 取代

将分子式(XII)的化合物与甲磺酰氯在有机碱的存在下反应，得到分子式(XIII)的化合物。

将分子式(XIII)的化合物与叠氮化钠在二甲基甲酰胺或六甲基磷酰胺中反应，得到分子式(XIV)化合物。

将分子式(XVIII)的化合物与乙酸酐或乙酰卤在有机碱的存在下反应，得到分子式(XXV)的化合物。

步骤 12. 还原性烷基化

将分子式(XV)的化合物与能够提供 R^2 部分的醛在三苯膦和硼氢化钠或其它常规还原剂的存在下反应，得到分子式(XVI)的化合物。

步骤 13. 氧化

将分子式(XVIII)化合物或分子式(XXVII)的化合物与吡啶-三氧化硫复合物或其它常规氧化剂反应，分别得到分子式(XIX)的化合物或分子式(XXVIII)的化合物。

步骤 14. 烯化

将分子式(XIX)的化合物与从 3-卤代邻苯二甲酰亚胺和三苯膦的反应制备的内鎓盐在碱如叔丁醇钾的存在下反应，得到分子式(XX)的化合物。

步骤 16. 水解

将分子式(XXVI)的化合物在水或四氢呋喃和水的混合物中，在碱性或酸性条件下水解得到分子式(XXVII)的化合物。

步骤 17. 酰胺形成

将分子式(XXX)的化合物与胺 R^2-NH_2 在适宜偶合剂的存在下反应，得到分子式(XXXI)的化合物。偶合剂可以是羟基苯并三唑或二烷基碳二亚胺。适宜的溶剂可以是二甲基甲酰胺、二氯甲烷或其混

合物。

步骤 18. 加成

将分子式(XXXI)的化合物与 $(R^3)\text{-N=C=S}$ 或 $(R^3)(R^4)\text{-N-C(=S)-Cl}$ 在适宜的碱如氢化钠和碳酸钾的存在下反应，得到式(Ie)的化合物。该反应的适宜的溶剂为二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或六甲基磷酰胺。

步骤 19. 烷基化

分子式(IIf)的化合物可以与 $R^6\text{-X}$ (X 为卤素)在二氯甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮或二甲基甲酰胺中，任选地在碱如氢氧化钠、碳酸钾或三乙胺的存在下反应，得到分子式(Ig)的化合物。

化合物(I)的无毒的药学可接受的盐可以按照本领域已知的常规方法，通过将化合物与化学计算量或过量的无机或有机酸在适宜的溶剂中反应制备。

本发明还包括用于抑制 ras-转化细胞生长的药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的作为活性成分的新的上述分子式(I)的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体。

本发明的组合物可以包含添加剂如乳糖或玉米淀粉、润滑剂如硬脂酸镁，或常规的乳化剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂。如果需要，可以加入甜味剂和/或矫味剂。

本发明的组合物可以通过口服或非胃肠，包括静脉内、腹膜内、皮下、直肠和局部给药途径给予。因此，本发明的组合物可以配方成各种形式如片剂、胶囊剂、水溶液或悬浮液。在口服片剂的情况下，通常加入载体如乳糖、玉米淀粉和润滑剂，例如硬脂酸镁。在以胶囊剂形式口服给药的情况下，可以将乳糖和/或干玉米淀粉用作稀释剂。当需要口服应用含水悬浮液时，可将活性成分与乳化剂和/或悬浮剂合并。如果需要，可以加入某些甜味剂和/或矫味剂。对于肌肉、腹膜内、皮下和静脉内应用来说，通常制备活性成分的非

菌溶液并应该适当地调节和缓冲该溶液的 pH。对于静脉内应用来说，应该控制溶质的总浓度以便使得该制剂等渗。本发明的组合物可以以包含药学可接受的载体的水溶液形式存在，例如，以 pH 7.4 的盐水形式存在。可以通过局部快速浓注将该溶液引入病人血流中。

本发明的化合物可以以每天约 0.1 mg/kg 至约 20 mg/kg，优选约 0.5 mg/kg 至约 10 mg/kg 的有效量给予患有各种癌，例如结肠直肠癌、外分泌胰腺癌和髓性白血病的受试患者。当然，所述剂量可根据病人的年龄、体重、敏感性或症状改变。

下列实施例仅用于说明目的，并且不限制本发明的范围。

制备实施例 1

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基-苄胺的合成
<步骤 1>

N-[2-(1H-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺

向组胺·2HCl(21.5g, 0.12mol)的蒸馏水(300ml)溶液中加入碳酸钠(37.1g, 0.35mol)。向上述溶液中滴加 N-乙氧羰基邻苯二甲酰亚胺(25.6g, 0.12mol)并将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。过滤所得到的固体，用水(50ml)和正己烷(50ml)洗涤。真空干燥后得到标题化合物(20g)的白色固体。

¹H-NMR (DMSO-d₆+TFA-d₁) δ 8.95 (s, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.98 (t, 2H),

<步骤 2>

N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺

在冰水浴下，向 N-[2-(1H-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺(20.0g, 82.9mmol)和三乙胺(23.0ml, 166mmol)在 DMF(50ml)和二氯甲烷(200ml)共溶剂的溶液中滴加三苯氯甲烷(27.7g, 99.5mmol)。在室温下搅拌 24 小时后，向反应混合物中加入二氯甲烷(200ml)。将

该混合物用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，真空浓缩得到油状物。残余物在正己烷中重结晶得到标题化合物的白色固体(40g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.8 (m, 4H), 7.3 (m, 9H), 7.2 (s, 1H), 7.0 (m, 6H), 6.6 (s, 1H), 3.8 (t, 2H), 2.8 (t, 2H)

<步骤 3>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺·HBr

将 N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺(40g, 82.7mmol)和 4-氰基苄基溴(19.7g, 91.2mmol)的乙腈(250ml)悬浮液在 50-60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物得到油状物。加入甲醇(200ml)后，将反应混合物回流 3 小时。将该溶液真空浓缩至体积 50 ml。加入乙酸乙酯(200ml)，并将该溶液在冰水浴下搅拌 1 小时。将通过过滤收集到的固体真空干燥得到标题化合物的白色固体(30.9g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H) 7.8 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.90 (t, 2H),

<步骤 4>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl

向 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺·HBr(30g, 65.6mmol)的甲醇(100ml)溶液中加入水合肼(6.4ml, 131.2mmol)。将反应混合物回流 1.5 小时，然后在冰水浴下，向反应混合物中通入 HCl 气体。过滤所得到的不溶物。所得到的滤液真空浓缩，用乙酸乙酯(50ml)洗涤固体残余物，真空干燥，得到标题化合物的淡黄色固体(25g)。

<步骤 5>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺

向 N-2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(8.5g,

28.4mmol)和 2-(三氟甲基)苯甲醛(3.7ml, 28.4mmol)的甲醇(100ml)溶液中加入分子筛(3Å, 30g)和乙酸(0.5ml)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,并在冰水浴下滴加氰基硼氢化钠(2.7g, 42.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过过滤除去不溶物后,滤液真空浓缩得到淡黄色液体。将残余物溶解在乙酸乙酯(200ml)中,用水和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。有机层用无水 MgSO₄ 干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物的液体(4.0g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.65 (m, 6H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.09 (d, 2H) 6.92 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 2

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺的合成

向制备实施例 1 的<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(900mg, 3.01mmol)和 2,3-二氯苯甲醛(526mg, 3.01mmol)的甲醇(20ml)溶液中加入分子筛(3Å, 3.0g)和乙酸(0.5ml)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,并在冰水浴下滴加氰基硼氢化钠(378mg, 6.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。通过过滤除去不溶物后,滤液真空浓缩得到淡黄色液体。将残余物溶解在乙酸乙酯(200ml)中,用水和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v),得到标题化合物的液体(334mg, 49%)。

R_f=0.3 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.59 (t, 2H)

制备实施例 3

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 2-氯苯甲醛(1.03g, 7.33mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(462mg, 20%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.59 (t, 2H)

制备实施例 4

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 3-氯苯甲醛(1.03g, 7.33mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(580mg, 27%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.58 (t, 2H)

制备实施例 5

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-氟苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙

胺·2HCl(1.88g, 5.61mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 2-氟苯甲醛(694mg, 5.61mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(868mg, 46%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H), 6.98-7.17 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.59 (t, 2H)

制备实施例 6

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氟苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 3-氟苯甲醛(0.78ml, 6.12mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(419mg, 21%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.90-7.05 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.58 (t, 2H)

制备实施例 7

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-甲基苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用邻甲苯甲醛(0.85ml, 6.12mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(222mg, 11%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)

制备实施例 8

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氟苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 2,3-二氟苯甲醛(0.80ml, 6.12mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(898mg, 42%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.00-7.06 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.58 (t, 2H)

制备实施例 9

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,6-二氟苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(2.05g, 6.12mmol)和氰基硼氢化钠(769mg, 12.2mmol)并用 2,6-二氟苯甲醛(0.80ml, 6.12mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(950mg, 44%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.82-6.90 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.73 (t,

2H), 2.57 (t, 2H)

制备实施例 10

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-4-三氟甲基-苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(4.52g, 13.5mmol)和氰基硼氢化钠(1.70g, 27.0mmol)并用 α,α,α -三氟-对甲苯甲醛(2.35g, 13.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(2.38g, 46%)。

制备实施例 11

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(900mg, 4.0mmol)和氰基硼氢化钠(300mg, 4.8mmol)并用 1-甲基-2-吡咯甲醛(430ul, 4.0mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(260mg, 20%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 12

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1H-吡咯-3-基)-甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙

胺·2HCl(900mg, 4.0mmol)和氰基硼氢化钠(300mg, 4.8mmol)并用吲哚-3-甲醛(0.58ml, 4.0mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(330mg, 23%)。

$R_f=0.05$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (bs, 1H), 7.45-7.62 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00 (t, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 13

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(790mg, 3.5mmol)和氰基硼氢化钠(260mg, 4.2mmol)并用 1-甲基吲哚-3-甲醛(0.56g, 3.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(260mg, 20%)。

$R_f=0.05$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 14

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1000mg, 4.5mmol)和氰基硼氢化钠(340mg, 5.4mmol)并用

2-甲基吡啶-3-甲醛(720mg, 4.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(570mg, 34%)。

$R_f=0.05$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.52 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)

制备实施例 15

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1000mg, 4.5mmol)和氰基硼氢化钠(340mg, 5.4mmol)并用 5-甲氧基吡啶-3-甲醛(720mg, 4.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(330mg, 19%)。

$R_f=0.05$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 16

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(790mg, 3.5mmol)和氰基硼氢化钠(260mg, 4.2mmol)并用 6-甲基-2-吡啶甲醛(420mg, 3.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(140mg, 12%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (s, 3H)

制备实施例 17

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1.0g, 4.5mmol)和氰基硼氢化钠(0.34g, 5.4mmol)并用 2,6-二氯吡啶-3-甲醛(0.79g, 4.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(1.1g, 63%)。

$R_f=0.15$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 18

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2-氯-吡啶-3-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1.4g, 6.2mmol)和氰基硼氢化钠(0.47g, 7.4mmol)并用 2-氯吡啶-3-甲醛(0.88g, 6.2mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(1.0g, 46%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.28 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50

(s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 19

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(6-氯-吡啶-2-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1.2g, 5.3mmol)和氰基硼氢化钠(0.4g, 6.4mmol)并用 6-氯吡啶-2-甲醛(0.75g, 5.3mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(1.1g, 59%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 20

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1.0g, 4.5mmol)和氰基硼氢化钠(0.34g, 5.4mmol)并用 3-氯吡啶-4-甲醛(0.64g, 4.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(0.82g, 52%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

制备实施例 21

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(喹啉-4-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(1.0g, 4.5mmol)和氰基硼氢化钠(0.34g, 5.4mmol)并用 4-喹啉甲醛(0.71 g, 4.5mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(0.81g, 49%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

制备实施例 22

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(萘-1-基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(0.70g, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(0.23g, 3.7mmol)并用 1-萘甲醛(0.48g, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(0.58g, 51%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.50 (d, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 23

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2-三氟甲基苄胺的合成

<步骤 1>

2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基邻苯二甲酰亚胺

向制备实施例 1<步骤 2>制备的 N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺(10.0g, 20.7mmol)的丙酮(100ml)溶液中加入硫酸二甲酯(2.2ml, 22.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物固体并用乙醚(50ml)洗涤, 得到标题化合物 (4.8g, 90%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.50 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.05 (t, 2H)

<步骤 2>

2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙胺

将肼 $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml, 30.0mmol)加入到 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基邻苯二甲酰亚胺(4.8g, 15.0mmol)的甲醇(50ml)溶液中。将反应混合物回流 3 小时。真空浓缩反应混合物, 用乙醇(5ml)结晶, 得到标题化合物 (1.8g, 95%)的固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.50 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.70 (t, 2H)

<步骤 3>

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2-三氟甲基苄胺

向 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙胺(630mg, 5.0mmol)的甲醇 (10ml)溶液中加入 2-(三氟甲基)苯甲醛(870mg, 5.0mmol), AcOH (0.1ml)和分子筛(3Å, 1g)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在冰水浴下滴加氰基硼氢化钠(380mg, 6.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 8 小时。通过过滤滤掉不溶物, 母液真空浓缩。将残余物溶解在 20ml 乙酸乙酯中, 并用水、饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v), 得到标题化合物(320mg, 22.6%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇= 10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.65 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.70 (t, 2H)

制备实施例 24

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2,3-二氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 23<步骤 3>相同的条件下进行, 使用制备实施例 23<步骤 2>制备的 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙胺(630mg, 5.0mmol)和氰基硼氢化钠(380mg, 6.0mmol)并用 2,3-二氯苯甲醛(870mg, 5.0mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(320mg, 23%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28-7.40 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.75 (t, 2H)

制备实施例 25

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺的合成

<步骤 1>

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺

向制备实施例 1<步骤 2>制备的 N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺(16.2g, 33.5mmol)的乙腈(150ml)溶液中加入胡椒基溴(7.2g, 33.5mmol)。将反应混合物在 60 ϕ 下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物并用 150ml 甲醇溶解。将反应混合物回流 2 小时, 冷却至室温。过滤所得到的固体并用乙醚洗涤, 得到标题化合物(9.1g, 72%)的白色固体。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

<步骤 2>

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺

向 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺(9.1g, 24.2mmol)的甲醇(50ml)溶液中加入水合肼(2.4ml, 48.5mmol)。将反应混合物回流 3 小时。真空浓缩反应混合物, 得到标题化合物(5.38g, 98%)的固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.72 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.70 (t, 2H)

<步骤 3>

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺

将 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺(700mg, 2.8mmol)与 2-(三氟甲基)苯甲醛(500mg, 2.8mmol)在与制备实施例 1<步骤 5>所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物(400mg, 35%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

制备实施例 26

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 但用制

备实施例 25<步骤 2>制备的 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺(700mg, 2.8mmol)与 2,3-二氯苯甲醛(500mg, 2.8mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应, 得到标题化合物(350mg, 31%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

制备实施例 27

{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丁胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用丁醛(230mg, 3.7mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(240mg, 27%)。

$R_f=0.10$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.50 (d, 1H), 2.00 (t, 1H), 1.35 (m, 2H), 0.90 (m, 5H)

制备实施例 28

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-异丁胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用异丁醛 (0.28ml, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物

(170mg, 19%)。

$R_f=0.10$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.85 (d, 6H)

制备实施例 29

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-戊胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用戊醛(0.33ml, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(630mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 5H)

制备实施例 30

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-丁烯胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用丁烯醛(0.26ml, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(420mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 6H), 1.10 (t, 3H)

制备实施例 31

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-环己基甲胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用环己烷甲醛(0.38ml, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(750mg, 75%)。

$R_f=0.10$ (二氯甲烷/甲醇= 10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.50 (d, 2H) 1.80 (m, 5H), 1.25 (m, 4H), 0.95 (m, 2H)

制备实施例 32

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丙胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>相同的条件下进行, 使用制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(700mg, 3.1mmol)和氰基硼氢化钠(230mg, 3.7mmol)并用丙醛(0.22ml, 3.1mmol)代替 2-(三氟甲基)苯甲醛, 得到标题化合物(440mg, 53%)。

$R_f=0.05$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)

制备实施例 33

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基-苄胺的合成
<步骤 1>

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺

该反应在与制备实施例 25<步骤 1>相同的条件下进行，但将制备实施例 1<步骤 2>制备的 N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]乙基邻苯二甲酰亚胺(15.5g, 32.1mmol)与 4-硝基苄基溴(6.9g, 32.1mmol)反应代替与胡椒基溴反应，得到标题化合物(8.3g, 69%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.85(s, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.60(d, 2H), 5.75 (s, 2H) 3.80 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

<步骤 2>

2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]乙胺

使用与制备实施例 25<步骤 2>所描述的相同方法，将 N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基邻苯二甲酰亚胺(8.3g, 22.1mmol)转化为标题化合物(5.4g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.20 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.63 (t, 2H)

<步骤 3>

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺

将 2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]乙胺(700mg, 2.8mmol)与 2-(三氟甲基)苯甲醛(500mg, 2.8mmol)在与制备实施例 1<步骤 5>所描述的相同条件下反应，得到标题化合物(440mg, 39%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 34

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯-苄胺的合成

该反应在与制备实施例 1<步骤 5>所描述的相同条件下进行，

但将制备实施例 33<步骤 2>制备的 2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]乙胺(700mg, 2.8mmol)与 2,3-二氯苯甲醛(500mg, 2.8mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应, 得到标题化合物(400mg, 35%)。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷/甲醇= 10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

制备实施例 35

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氯)苄胺的合成

在 0℃下, 向制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl(0.5g, 2.21mmol)、AcOH(0.1ml)、氰基硼氢化钠(0.21g, 3.32mmol)和分子筛(3Å, 1g)的甲醇(30ml)溶液中加入 3'-氯苯乙酮(0.34g, 2.21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩母液。残余物溶解在 50ml 二氯甲烷中并用水(50ml)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物 (56mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.88-7.63 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H), 2.47-2.73 (m, 4H), 1.28 (dd, 3H)

制备实施例 36

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氟)苄胺的合成

该反应在与制备实施例 35 所描述的相同条件下进行, 但将制备实施例 1<步骤 4>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺·2HCl (0.5g, 2.21mmol)与 3'-氟苯乙酮(0.27g, 2.21mmol)反应代替与 3'-氯苯乙酮反应, 得到标题化合物(87mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.92-7.63 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H), 2.47-2.73 (m, 4H), 1.28 (dd, 3H)。

制备实施例 37

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-三氟甲基苄胺的合成
<步骤 1>

3-(1H-咪唑-4-基)-丙烯酸甲酯·HCl

在冰水浴下，向尿刊酸(100g)的无水甲醇(1000ml)悬浮液中通入 HCl 气体 30 分钟。将反应混合物回流 1 小时并倾入 2000ml 乙醚中。过滤所得到的固体并真空干燥，得到标题化合物(140g)的白色固体。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.72 (s, 3H)

<步骤 2>

3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯·HCl

将 3-(1H-咪唑-4-基)-丙烯酸甲酯 HCl (140g)和 Pd-C(10%, 3g) 的 MeOH (1500ml)悬浮液氢化 48 小时。过滤反应混合物并真空浓缩滤液，得到标题化合物(152g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.75 (t, 2H)

<步骤 3>

3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯

在冰水浴下，向 3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯 HCl (152.4g, 0.80mol) 和三乙胺(234ml, 1.68mol)的二甲基甲酰胺(760ml)溶液中加入三苯氯甲烷(234g, 0.84mol)的二甲基甲酰胺(990ml)溶液。在室温下搅拌 18 小时后，向反应混合物中加入水(10L)。过滤所得到的固体并用乙醚(2L)洗涤，真空干燥，得到标题化合物(257g, 81%)。

$R_f=0.4$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.30-7.36 (m, 10H), 7.25 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.67 (s, 2H)

<步骤 4>

3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙醇

在冰水浴下, 向氢化锂铝(49.2g, 1.30mol)的无水四氢呋喃(2000ml)悬浮液中加入 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯(257g, 0.65mol)。将反应混合物在相同的温度下搅拌 1 小时 并加入 100ml 水。过滤不溶物, 真空浓缩滤液。所得到的残余物用乙酸乙酯 (500ml)稀释, 用水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物(202g, 85%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27-7.36 (m, 10H), 7.11-7.18 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 3.74 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H)

<步骤 5>

3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基甲磺酸酯

在冰水浴下, 向 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙醇(202g, 0.55mol)和三乙胺(82.2ml, 0.60mol)的二氯甲烷(1000ml)溶液中滴加甲磺酰氯(42.3ml, 0.55mol)的二氯甲烷(50ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物(250g)。

$R_f=0.4$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27-7.40 (m, 10H), 7.12-7.19 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H)

<步骤 6>

4-(3-叠氮基-丙基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

向 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基甲磺酸酯(250g, 0.56mol)

的 HMPA(700ml) 溶液中加入叠氮化钠(72.8g, 1.12mol)。将反应混合物在 60 ℃ 下加热 20 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物, 用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (206g, 94%)。

$R_f=0.4$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27-7.40 (m, 10H), 7.15-7.22 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H)

<步骤 7>

5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑

向 4-(3-叠氮基-丙基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(206g, 0.52mol)的乙腈(1000ml)溶液中加入 4-氰基苄基溴(91.9g, 0.47mol)。将反应混合物在 65℃ 下加热 18 小时。真空浓缩溶剂, 所得到的残余物用甲醇(1000ml)稀释。将反应混合物在 80 ℃ 下加热 2 小时。

将溶液真空浓缩至体积 500 ml, 过滤不溶物。真空浓缩滤液, 用乙酸乙酯洗涤固体, 真空干燥, 得到标题化合物的固体(147.8g, 81%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H)

<步骤 8>

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-三氟甲基苄胺

在 0 ℃ 下, 向 5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑(1.0g, 3.76mmol)和 2-(三氟甲基)苯甲醛(0.51ml, 3.76mmol)的无水四氢呋喃(50ml)溶液中加入三苯膦(1.0g, 3.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 真空浓缩并溶解在甲醇(50ml)中。在 0 ℃ 下滴加硼氢化钠(0.17g, 4.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 真空浓

缩并在二氯甲烷(50ml)和水(50ml)之间分配。有机层用无水硫酸钠干燥，真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)，得到标题化合物(1.04g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.88-7.65 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2, 45 (t, 2H), 1.78 (m, 2H)。

制备实施例 38

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2,3-二氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 37<步骤 8>所描述的相同条件下进行，但将制备实施例 37<步骤 7>制备的 5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑(1.0g, 3.76mmol)与 2,3-二氯苯甲醛(0.67ml, 3.76mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应，得到标题化合物(1.0g, 67%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2, 39 (t, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H)

制备实施例 39

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-3-氯苄胺的合成

该反应在与制备实施例 37 <步骤 8>所描述的相同条件下进行，但将制备实施例 37<步骤 7>制备的 5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑(1.0g, 3.76mmol)与 3-氯苯甲醛(0.44ml, 3.76mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应，得到标题化合物(0.76g, 55%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 2, 44 (t, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)

制备实施例 40

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-甲基苄胺的合成

该反应在与制备实施例 37<步骤 8>所描述的相同条件下进行，但将制备实施例 37<步骤 7>制备的 5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑(1.0g, 3.76mmol)与邻甲苯甲醛(0.45ml, 3.76mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应，得到标题化合物(0.40g, 31%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H)

制备实施例 41

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-(1-萘基)甲胺的合成

该反应在与制备实施例 37<步骤 8>所描述的相同条件下进行，但将制备实施例 37<步骤 7>制备的 5-(3-叠氮基-丙基)-1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑(1.0g, 3.76mmol)与 1-萘甲醛(0.52ml, 3.76mmol)反应代替与 2-(三氟甲基)苯甲醛反应，得到标题化合物(0.63g, 44%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (d, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2, 45 (t, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H)

制备实施例 42

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-2-三氟甲基苄胺的合成 <步骤 1>

(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲醛

在冰水浴下，向 4-(羟基甲基)咪唑·HCl(5.0g, 37.2mmol)和三乙胺(11.4ml, 81.7mmol)的二甲基甲酰胺(50ml)溶液中加入三苯氯甲烷(11.4g, 40.9mmol)的二甲基甲酰胺(50ml)溶液。在室温下搅拌 36 小时后，向反应混合物中加入水(1500ml)。过滤所得到的固体并用乙酸乙酯 (200ml)悬浮 1 小时。过滤所得到的固体并真空干燥，得到

(3.0g, 5.89mmol)和 Pd-C(10%, 0.3g)的四氢呋喃/MeOH (120ml, 四氢呋喃/MeOH=5/1, v/v)悬浮液氢化 3.5 小时。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物(2.8g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81-7.86 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 10H), 7.11-7.16 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 3.68 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.67-1.70 (m, 4H)

<步骤 4>

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基邻苯二甲酰亚胺

将 N-[2-(1-三苯甲基-咪唑-4-基)]丁基邻苯二甲酰亚胺(2.80g, 5.47mmol)和 4-氰基苄基溴(1.07g, 5.47mmol)的乙腈(30ml)悬浮液在 65°C下搅拌 5 小时。真空浓缩反应混合物得到油状物。加入甲醇(40ml)后, 将反应混合物在 80 °C下加热 1.5 小时。真空浓缩溶液, 残余物再溶解在二氯甲烷中。混合物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物的白色固体(1.38g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56-7.67 (m, 4H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.63 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.52-1.73 (m, 4H)

<步骤 5>

1-(4-氰基苄基)-5-(4-氨基丁基)咪唑

向 N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基邻苯二甲酰亚胺(1.38g, 3.59mmol)的乙醇(30ml)溶液中加入水合肼(0.52g, 10.8mmol)。回流 3 小时后, 通过过滤滤出不溶物。真空浓缩滤液并加入二氯甲烷(40ml)。过滤不溶物, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物固体(0.86g, 95%)。

$R_f=0.1$ (二氯甲烷/甲醇=10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (s,

1H), 5.12 (s, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.42-1.61 (m, 6H)

<步骤 6>

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-2-三氟甲基苄胺

将 1-(4-氰基苄基)-5-(4-氨基丁基)咪唑(864mg, 3.4mmol) 与 2-(三氟甲基)苯甲醛(0.45ml, 3.40mmol)在与制备实施例 1<步骤 5>所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物(150mg, 11%)。

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇= 20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56-7.67 (m, 4H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.09(d, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.63 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.52-1.73 (m, 4H)

制备实施例 43

N-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-2-三氟甲基-苄胺的合成

<步骤 1>

1-(三苯甲基)-4-羟基甲基-1H-咪唑

使用与制备实施例 1 <步骤 2>所描述的相同方法, 将 4-(羟基甲基)咪唑·HCl(5.0g)转化为标题化合物(12g)的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.4 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 9H), 7.1-7.2 (m, 6H), 6.8 (s, 1H), 4.6 (s, 2H)

<步骤 2>

1-(三苯甲基)-4-乙酰基甲基-1H-咪唑

向 1-(三苯甲基)-4-羟基甲基-1H-咪唑(12g, 35.25mmol)的吡啶(50ml)溶液中加入乙酸酐(10ml, 105.75mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(400ml)稀释反应混合物并用水(300ml×3), 10%HCl 溶液(50ml)和盐水洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到标题化合物的白色固体(6.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.4 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 9H), 7.1-7.2 (m, 6H),

6.7 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 2.1 (s, 3H)

<步骤 3>

1-(4-氰基苄基)-5-乙酰基甲基-1H-咪唑

将 1-(三苯甲基)-4-乙酰基甲基-1H-咪唑(6.5g, 17mmol)和 4-氰基苄基溴(3.7g, 17mmol)的乙腈(50ml)悬浮液在 50 ℃ 下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物后, 加入甲醇(20ml)。将反应混合物回流 2 小时。真空浓缩溶液, 得到标题化合物的固体(5g)。

<步骤 4>

1-(4-氰基苄基)-5-羟基甲基-1H-咪唑

在冰水浴下, 向 1-(4-氰基苄基)-5-乙酰基甲基-1H-咪唑(5g, 14.9mmol)的四氢呋喃(30ml)溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.88g, 44.7mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 真空浓缩反应混合物。残余物用乙酸乙酯(100ml)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液, 水和盐水洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到标题化合物(2.35g, 74%)。

$R_f=0.01$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)

<步骤 5>

1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-甲醛

向 1-(4-氰基苄基)-5-羟基甲基-1H-咪唑(0.95g, 4.5mmol)的二甲基亚砜(20ml)溶液中加入三乙胺(2.5ml, 18.0mmol)和三氧化硫吡啶复合物(1.80g, 11.3mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯(50ml)稀释反应混合物并用水、盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到标题化合物。标题化合物不必进一步纯化即用于下一步骤中。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d,

2H), 7.26 (d, 2H), 5.58 (s, 2H)

<步骤 6>

N-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]-甲基-2-三氟甲基苄胺

将分子筛(3Å, 0.5g)加入 1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-甲醛(200mg, 0.95mmol)、2-(三氟甲基)苄胺(170mg, 0.95mmol)和乙酸(0.1ml)的甲醇(10ml)溶液中。向上述溶液中加入氰基硼氢化钠(72mg, 1.2mmol)后, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。残余物稀释在乙酸乙酯(10ml)中, 用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(221mg, 63%)。

$R_f=0.25$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25-7.65 (m, 7H), 7.08 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (s, 2H)

制备实施例 44

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙酰基-2-三氟甲基-苄胺的合成

<步骤 1>

1H-咪唑-4-基乙酸甲酯·HCl

将氯化氢气体通入 4-咪唑乙酸·HCl (10g)的甲醇(200 ml)溶液中直至饱和。溶液在室温下放置 18 小时, 然后真空浓缩, 得到标题化合物的白色固体(11.6g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)。

<步骤 2>

1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基乙酸甲酯

向 1H-咪唑-4-基乙酸甲酯·HCl(11.6 g, 65.6 mmol)的二氯甲烷

(350 ml)和 DMF(50 ml)悬浮液中加入三乙胺(27.4 ml, 196.6 mmol)和三苯氯甲烷(21.9g, 78.6mmol)。将混合物搅拌 15 小时。用水和盐水洗涤反应混合物。有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: EtOAc/正己烷=4/1, v/v)得到标题化合物的白色固体(7.4g)。

$R_f=0.2$ (EtOAc/正己烷= 1/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 7.05-7.45 (m, 15H), 6.75 (s, 1H), 3.70 (s, 2H)

<步骤 3>

1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙酸甲酯

向 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基乙酸甲酯(1.43g, 3.74mmol)的乙腈(50 ml)溶液中加入 4-氰基苄基溴(0.81g, 4.11mmol), 将混合物在 65 °C下加热 24 小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩溶剂。向上述残余物中加入甲醇(100ml)并加热回流 1 小时。真空浓缩溶液至体积 10ml。在甲醇中结晶得到标题化合物的白色固体(0.89g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)

<步骤 4>

1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙酸·HCl

将 1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙酸甲酯(3.3g) 的 1.0N HCl (25 ml)溶液在 60 °C下加热 4 小时并真空浓缩至干。得到标题化合物的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 14.60 (br, 1H), 12.95 (br, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (s, 2H)

<步骤 5 >

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙酰基-2-三氟甲基苄胺

向 1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙酸·HCl(3.33g, 0.012mol)和 2-

(三氟甲基)苄胺(1.75g, 0.01mol)的二氯甲烷(40ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(1.62g, 0.012mol)、EDAC(2.30g, 0.012mol)和三乙胺(3.51ml, 0.025mol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物 (1.90g, 47%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.71 (m, 7H), 7.16 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.18 (br, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (d, 1H), 3.44 (s, 2H)

制备实施例 45

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙酰基-2-三氟甲基苄胺的合成
<步骤 1>

3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙酸甲酯

将 4-氰基苄基溴(1.63g, 8.32mmol)加入制备实施例 37<步骤 3>制备的 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯(3.00g, 7.56mmol) 的乙酸乙酯(20ml)溶液中。将反应混合物在 60 ϕ 下搅拌 20 小时并真空浓缩。向残余物中加入甲醇(30ml), 将混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物, 得到标题化合物(2.32g, 88%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.58 (t, 2H)

<步骤 2>

3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙酸·HCl

将 3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙酸甲酯·HBr(1.32g, 3.77mmol)和 4N-HCl(10ml)的反应混合物在 100 ϕ 下搅拌 3 小时。真

空浓缩溶液，用乙醚洗涤残余物。干燥固体，得到标题化合物(1.16g)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.56 (t, 2H)

<步骤 3>

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙酰基-2-三氟甲基苄胺

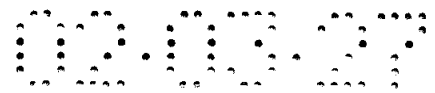
向 3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙酸·HCl (1.16g, 3.97mmol)、三乙胺(1.22ml, 8.73mmol)、EDAC(0.91g, 4.76mmol)和 1-羟基苯并三唑 (0.64g, 4.76mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入 2-(三氟甲基)苄胺 (0.63g, 3.57mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(930mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.18 (t, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.54 (t, 2H)

制备实施例 46

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-甲基苯胺的合成

将 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙胺 (1.33g, 5.00mmol)、2-溴甲苯(0.86g, 5.00mmol)、叔丁醇钠(0.67g, 7.00mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(11.5mg, 0.013mmol)和(S)-(-)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(23.4mg, 0.036mmol)的甲苯(25ml)反应混合物通过封闭管反应在 90 °C 下搅拌过夜。将反应混合物倾入乙醚(100ml)中, 过滤不溶物。真空浓缩滤液, 得到标题化合物(684mg, 43%)。



实施例 1

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 1 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺(120mg, 0.312mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯(62mg, 0.375mmol)。该混合物在室温下搅拌 3 小时。真空浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物固体(165mg, 96%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.99 (t, 2H)

实施例 2

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 1 制备的 N-(2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺(120mg, 0.312mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入 2-甲氧基吡啶-5-基异硫氰酸酯(62.3mg, 0.375mmol)。该混合物在室温下搅拌 3 小时。真空浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物固体(122mg, 71%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34-7.80 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基乙基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 1H), 7.5-7.7 (d+m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 6.9 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (q, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 502

实施例 7

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-乙氧基丙基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 529

实施例 8

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(正丁基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 514

实施例 9

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-环戊基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 512

实施例 10

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-环己基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 526

实施例 11

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.3-7.3 (m, 3H), 7.0-7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 3H), 5.4 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 538

实施例 12

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.3 (d, 1H), 7.6 (d+m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.0 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 550

实施例 13

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 5H), 7.4 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 534

实施例 14

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-硝基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.2 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 5H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.0 (s, 2H),

4.0 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 565

实施例 15

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代
氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 588

实施例 16

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代
氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 568

实施例 17

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-苄基硫代氨基甲酰基-2-
三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 18

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基苯基)硫代氨基
甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 596

实施例 19

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-氯苯基)硫代氨基甲
酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 554

实施例 20

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[2-(N", N"-二甲基-氨基)乙基]硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 515

实施例 21

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-三氟甲氧基-苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 604

实施例 22

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 4H), 7.3 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.0 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 566

实施例 23

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲硫基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 566

实施例 24

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(萘-1-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.7-7.8 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 5H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 570

实施例 25

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2, 2-二甲基-3, 3-二甲基-丁基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 556

实施例 26

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基乙基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 548

实施例 27

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-苯基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 520

实施例 28

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(叔丁基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 500

实施例 29

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(正丁基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 500

实施例 30

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(正丙基)硫代氨基甲酰基

基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 1H), 7.5-7.6 (d+m, 4H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.5 (q, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.4 (q, 2H), 0.7 (t, 3H)

LC/MS (MH^+) 486

实施例 31

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-乙基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 1H), 7.5-7.6 (d+m, 4H), 7.5 (d, 1H), 7.1-7.3 (d+m, 3H), 6.9 (s, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.9 (dd, 2H), 3.5 (q, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)

LC/MS (MH^+) 472

实施例 32

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-金刚烷基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 578

实施例 33

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 458

实施例 34

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-羟基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 536

实施例 35

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-苯甲酰基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 548

实施例 36

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-嘧啶基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 522

实施例 37

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(1-哌啶子基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

R_f=0.3 (二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.0-7.6 (m, 9H), 6.8 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 1.6-2.0 (m, 6H)

LC/MS (MH⁺) 527

实施例 38

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-吗啉代)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

R_f=0.3 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.1-7.8 (m, 9H), 6.9 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 4H), 3.0-3.4 (m, 4H), 2.4-2.9 (m, 4H)

LC/MS (MH⁺) 529

实施例 39

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基-1-哌嗪)-硫代氨基

基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.2$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.0-7.8 (m, 9H), 6.8 (s, 1H), 5.4 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.7 (m, 2H), 2.4-3.3 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 3H)

LC/MS (MH^+) 542

实施例 40

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-三氟甲基-苄基)吗啉-4-硫代甲酰胺

向吗啉(1.57ml, 18mmol)的氯仿(21.9ml)溶液中加入三乙胺(5.17ml, 36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将制备实施例 1 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺(500mg, 1.30mmol)的氯仿(10ml)溶液中滴加到反应混合物中并将该混合物在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 24 小时。真空浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18-7.78 (m, 10H), 5.78 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.42-3.83 (m, 10H), 2.84 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 514

实施例 41

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基-苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 2 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺(115mg, 0.32mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入 4-甲氧基苄基异硫氰酸酯(58mg, 0.35mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。真空浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物固体(164mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 2H)
LC/MS (MH^+) 550

实施例 42

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 2 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺(115mg, 0.32mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入 2-甲氧基吡啶-5-基异硫氰酸酯(60mg, 0.35mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。真空浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物固体(154mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.06-7.26 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 551

实施例 43-55

将制备实施例 2 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 41 所描述的同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 43

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63-7.54 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.22-7.38

(m, 2H), 6.99-7.18 (m, 4H), 6.85-6.96 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 538

实施例 44

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) 7.43-7.59 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.07-7.11 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 554

实施例 45

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31-7.59 (m, 4H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.99-7.14 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.31 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 46

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-硝基苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 565

实施例 47

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 568

实施例 48

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46-7.59 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 6.94-7.17 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.31 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 554

实施例 49

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲硫基苯基)-硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 566

实施例 50

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-环己基硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 526

实施例 51

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-乙氧羰基-硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 516

实施例 52

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(萘-2-基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 570

实施例 53

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-苯基硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 520

实施例 54

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 55

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) 7.46-7.60 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 2H), 6.94-7.13 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.96 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 535

实施例 56

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2-氯苄胺

向制备实施例 3 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-氯苄胺的溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 1ml, 0.02mmol)中加入 4-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中, 0.2ml, 0.02mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物的白色泡

沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 4H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 2.96 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 520

实施例 57-59

将制备实施例 3 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 56 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 57

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51-7.63 (m, 4H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 4H), 6.91-6.99 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 534

实施例 58

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 3H), 6.81-6.91 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 516

实施例 59

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (t, 2H)
LC/MS (MH^+) 517

实施例 60

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

向制备实施例 4 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氯苄胺的溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 2ml, 0.04mmol)中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.4ml, 0.04mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物的白色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.00-7.16 (m, 4H), 6.80-6.97 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 2.95 (dd, 2H)
LC/MS (MH^+) 504

实施例 61-67

将制备实施例 4 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 60 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 61

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-溴苯基)硫代氨基甲

酰基-3-氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 564

实施例 62

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.98-7.22 (m, 9H), 6.91 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 2.95 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 500

实施例 63

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)-硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06-7.22 (m, 6H), 6.91-7.02 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 2.95 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 64

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.01-7.27 (m, 9H), 6.90 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 2.95 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 520

实施例 65

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-三氟甲基-苯基)-硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 9H), 6.92 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.02 (dd, 2H), 2.95 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 570

实施例 66

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.00-7.26 (m, 7H), 6.86 (t, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.95 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 516

实施例 67

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.95 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 517

实施例 68

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

向制备实施例 5 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙

基-2-氟苄胺溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 1ml, 0.02mmol)中加入 3-氟苄基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.2ml, 0.02mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物的白色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.03-7.38 (m, 7H), 6.89-6.91 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.94 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 488

实施例 69-73

将制备实施例 5 制备的 N-{2-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-氟苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 68 所描述的条件相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 69

N-{2-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.06-7.22 (m, 9H), 5.42 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.45 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 484

实施例 70

N-{2-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

LC/MS (MH^+) 518

实施例 71

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲硫基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

LC/MS (MH⁺) 516

实施例 72

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.04-7.21 (m, 7H), 6.88 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 500

实施例 73

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.10-7.27 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.93 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 501

实施例 74

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

向制备实施例 6 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氟苄胺溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 2ml, 0.04mmol)中加入 4-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.4ml, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物通过短硅胶

柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物的白色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98-7.14 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.00 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 488

实施例 75-81

将制备实施例 6 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-3-氟苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 74 所描述的条件相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 75

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 5H), 6.99-7.05 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.34 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 484

实施例 76

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)-硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 4H), 6.92-7.00 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 518

7.10-7.19 (m, 9H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.44 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 516

实施例 81

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.37-7.43 (m, 5H), 6.97-7.14 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 538

实施例 82

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

向制备实施例 7 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-甲基苄胺溶液(0.02 M 在二氯甲烷中的溶液, 1ml, 0.02mmol)中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.2ml, 0.02mmol)。将混合物在室温下搅 2 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.07-7.16 (m, 4H), 6.90-6.96 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 514

实施例 83-89

将制备实施例 7 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙

基-2-甲基苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 82 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 83

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 484

实施例 84

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 484

实施例 85

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 480

实施例 86

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 87

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.00-7.22 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.01 (t,

2H), 2.98 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 500

实施例 88

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 3H), 7.00-7.16 (m, 5H), 6.80-6.91 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 496

实施例 89

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 497

实施例 90

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

向制备实施例 8 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氟苄胺溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 2ml, 0.04mmol) 中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.4ml, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时并通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物的白

色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02-7.20 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 2.94 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 506

实施例 91-97

将制备实施例 8 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氟苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 90 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 91

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-7.16 (m, 8H), 6.90 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 2.94 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 506

实施例 92

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53-7.61 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.01-7.15 (m, 8H), 6.93 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.33 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 502

实施例 93

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 4H), 6.94-7.01 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.34 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 536

实施例 94

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 6.99-7.27 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.94 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 522

实施例 95

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.00-7.27 (m, 9H), 6.95 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 572

实施例 96

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.00-7.22 (m, 7H), 6.89 (d, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (t, 2H)



LC/MS (MH⁺) 518

实施例 97

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.84 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.99-7.22 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 519

实施例 98

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,6-二氟苄胺

向制备实施例 9 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,6-二氟苄胺溶液(0.02M 在二氯甲烷中的溶液, 2ml, 0.04mmol) 中加入 4-甲基苯基异硫氰酸酯溶液(0.1M 在二氯甲烷中的溶液, 0.4ml, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时并通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物的白色泡沫物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53-7.66 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.95-7.17 (m, 9H), 5.44 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 1H)

LC/MS (MH⁺) 502

实施例 99-102

将制备实施例 9 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,6-二氟苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 98 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 99

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,6-二氟苄胺

LC/MS (MH⁺) 506

实施例 100

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,6-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.38 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 536

实施例 101

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2,6-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 6.89-7.28 (m, 8H), 6.89 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 518

实施例 102

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2,6-二氟苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (d, 1H), 7.48-7.68 (m, 5H), 7.32-7.44 (m, 1H), 6.94-7.27 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 519

实施例 103

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)-硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

向制备实施例 10 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-4-三氟甲基苄胺(20mg, 0.05mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 0.1ml, 0.05mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(25mg, 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.35-7.47 (m, 4H), 6.96-7.13 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 538

实施例 104-109

将制备实施例 10 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-4-三氟甲基-苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 103 所描述的条件相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 104

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.07-7.13 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 554

实施例 105

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.11-7.21 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 568

实施例 106

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (d, 2H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.04-7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 554

实施例 107

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.13 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.84-6.89 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 550

实施例 108

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.11-7.19 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.73

实施例 111-114

将制备实施例 11 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 110 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 111

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.85 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 489

实施例 112

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.00-7.25 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.85 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 489

实施例 113

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.85 (m, 3H), 6.67 (t, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.83 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 485

实施例 114

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.10 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.83 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 486

实施例 115

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(1H-吡啶-3-基)甲胺

向制备实施例 12 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1H-吡啶-3-基)甲胺(15mg, 0.04mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 0.1ml, 0.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时 并通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(21mg, 97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 2H), 7.02-7.17 (m, 5H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 509

实施例 116-119

将制备实施例 12 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1H-吡啶-3-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 115 所描

述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 116

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-(1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.00-7.17 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 525

实施例 117

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基乙基)硫代氨基甲酰基-(1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.10-7.20 (m, 6H), 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.15 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.85 (m, 4H)

LC/MS (MH^+) 519

实施例 118

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.00-7.32 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 521

实施例 119

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(1H-吡啶-3-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.00-7.32 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)
LC/MS (MH⁺) 522

实施例 120

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

向制备实施例 16 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺(10mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 72ul, 0.036mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(14mg, 96%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.72 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.60 (s, 3H)
LC/MS (MH⁺) 485

实施例 121-125

将制备实施例 16 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 120 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 121

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代

氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.58 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.10-7.50 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 515

实施例 122

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.72 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.60 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 501

实施例 123

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲硫基苯基)硫代氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.55 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (q, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 513

实施例 124

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.18 (q, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.50 (s,

2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 2.60 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 497

实施例 125

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.45 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (q, 7H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (q, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.60 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 498

实施例 126

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)-硫代氨基甲酰基-(2-氯-吡啶-3-基)甲胺

向制备实施例 18 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2-氯-吡啶-3-基)甲胺(15mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 102ul, 0.051mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(19mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.85-7.08 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 2.96 (q, 2H)

LC/MS (MH⁺) 505

实施例 127-128

柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物 (20mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 523

实施例 130-131

将制备实施例 13 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 129 所描述的共同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 130

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 553

实施例 131

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 6H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 539

实施例 132

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)-硫代氨基甲酰基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺

向制备实施例 20 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺(12mg, 0.035mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 80ul, 0.04mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(16mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.96 (dd, 2H), 2.96 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 521

实施例 133-134

将制备实施例 20 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 132 所描述的共同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 133

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.96 (dd, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.35 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 535

实施例 134

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫

代氨基甲酰基-(3-氯-吡啶-4-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 518

实施例 135

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺

向制备实施例 17 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺(13.5mg, 0.035mmol)的二氯甲烷 (1ml) 溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 80ul, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时并通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(19mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (t, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.89-7.08 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 539

实施例 136-139

将制备实施例 17 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 135 所描述的共同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 136

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.60 (t, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 569

实施例 137

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.60 (t, 3H), 7.43 (s, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 589

实施例 138

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (q, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.83 (d, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 551

实施例 139

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(2,6-二氯-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.95 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 552

实施例 140

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺

向制备实施例 15 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺(13.5mg, 0.035mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 80ul, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(15mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.00-7.18 (m, 5H), 6.95 (d, 3H), 6.82 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 539

实施例 141-144

将制备实施例 15 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 140 所描述的不同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 141

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.50 (t, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.10 (m, 5H), 6.96 (d, 4H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 535

实施例 142

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.00-7.20 (m, 7H), 6.92 (d, 3H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 555

实施例 143

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.92-7.12 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 551

实施例 144

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (d, 3H), 6.90 (d, 3H), 6.65 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 145

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺

向制备实施例 14 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}

乙基-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺(13mg, 0.035mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 80ul, 0.04mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(14mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.05-7.22 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.40 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 523

实施例 146

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-(喹啉-4-基)甲胺

向制备实施例 21 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(喹啉-4-基)甲胺(13mg, 0.035mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 80ul, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(17mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.95 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 551

实施例 147-148

将制备实施例 21 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}

乙基-(喹啉-4-基)-甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 146 所描述
的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 147

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基乙基)硫代氨基
甲酰基-(喹啉-4-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.64 (m,
2H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.90-7.00 (m, 7H),
5.43 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.85 (q, 2H), 2.95 (t, 2H),
2.80 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 531

实施例 148

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫
代氨基甲酰基-(喹啉-4-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.92 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d,
1H), 7.80 (t, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.22
(d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.38 (s, 2H),
5.31 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 534

实施例 149

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代
氨基甲酰基-(6-氯-吡啶-2-基)甲胺

向制备实施例 19 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}
乙基-(6-氯-吡啶-2-基)甲胺(190mg, 0.55mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液
中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯(110mg, 0.6mmol)。将混合物在
室温下搅拌 4 小时并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-8.00 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (p, 7H), 6.82 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 516

实施例 152

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-8.00 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 7H), 6.97 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 550

实施例 153

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-8.00 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 536

实施例 154

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80-8.00 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.80 (d+s, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.05 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 532

实施例 155

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80-8.00 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 533

实施例 156

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-N-(3-氯-4-甲基苄基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 23 制备的 N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2-三氟甲基-苄胺(11mg, 0.04mmol) 的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苄基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 88ul, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.09 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 467

实施例 157

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 24 制备的 N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2,3-二氯苄胺(11mg, 0.04mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 88ul, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.09 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 437

实施例 158-159

将制备实施例 24 制备的 N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-2,3-二氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 157 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 158

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-N-(4-三氟甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.09 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 503

实施例 159

N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)]乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 450

实施例 160

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 25 制备的 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺(12mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 60ul, 0.03mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(16mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.35 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 587

实施例 161-163

将制备实施例 25 制备的 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 160 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 161

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟-苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 557

实施例 162

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基-苯基) 硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.00-7.20 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 553

实施例 163

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-三氟-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 607

实施例 164

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯-苯基) 硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 26 制备的 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺(12mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(1ml)溶

液中加入 4-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 60ul, 0.03mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物 (14mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)
LC/MS (MH⁺) 573

实施例 165-169

将制备实施例 26 制备的 N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 164 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 165

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.77 (dd, 2H), 2.85 (dd, 2H)
LC/MS (MH⁺) 557

实施例 166

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.02 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 557

实施例 167

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 585

实施例 168

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (q, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.05 (dd, 2H), 2.35 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 553

实施例 169

N-{2-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-苯基硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.05 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 539

实施例 170

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代

氨基甲酰基-丁胺

向制备实施例 27 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丁胺(12mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 86ul, 0.043mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(12mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57-7.70 (m, 3H), 7.10-7.40 (m, 6H), 7.00 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.00 (m, 4H)
 LC/MS (MH⁺) 466

实施例 171-172

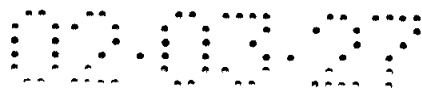
将制备实施例 27 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丁胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 170 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 171

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2, 4-二甲氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-丁胺
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.00 (m, 4H)
 LC/MS (MH⁺) 478

实施例 172

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-丁胺
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (m, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (m,



3H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.97 (dd+s, 5H),
3.55 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.00 (m, 4H)

LC/MS (MH⁺) 449

实施例 173

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基
甲酰基-2-丁烯胺

向制备实施例 30 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}
乙基-2-丁烯胺(12mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-甲
基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 86ul,
0.043mmol)。在室温下搅拌 4 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色
谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(6mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57-7.70 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.00 (m,
2H), 5.57 (m, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H),
2.40 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)

LC/MS (MH⁺) 430

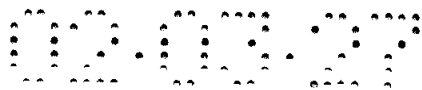
实施例 174-175

将制备实施例 30 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}
乙基-2-丁烯胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 173 描述的相同的条
件下反应得到标题化合物。

实施例 174

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)-硫代氨
基甲酰基-2-丁烯胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.17-7.40 (m, 4H),
6.90-7.05 (m, 4H), 5.57 (m, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55
(m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)



LC/MS (MH⁺) 446

实施例 175

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-丁烯胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.57 (d, 2H), 3.98 (dd+s, 5H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)

LC/MS (MH⁺) 447

实施例 176

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基环己基甲胺

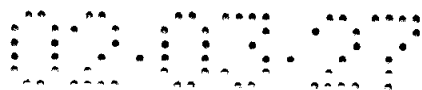
向制备实施例 31 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-环己基甲胺(14 mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 86ul, 0.043mmol)。在室温下搅拌 6 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(14mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.92 (dd, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 476

实施例 177-179

将制备实施例 31 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-环己基甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 176 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。



实施例 177

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-环己基甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.07-7.24 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.92 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (m, 5H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 472

实施例 178

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-环己基甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.65 (m, 7H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.92 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (m, 5H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 526

实施例 179

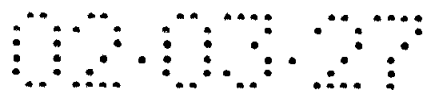
N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基乙基)硫代氨基甲酰基-环己基甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.30 (t, 1H), 3.95 (q, 2H), 3.82 (dd, 2H), 2.97 (t, 4H), 2.82 (dd, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 486

实施例 180

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-异丁胺



向制备实施例 28 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-异丁胺(12mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 86ul, 0.043mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(13mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.95 (dd, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.05 (d, 6H)

LC/MS (MH^+) 452

实施例 181

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-苯基乙基)硫代氨基甲酰基-异丁胺

将制备实施例 28 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-异丁胺与苯乙基异硫氰酸酯在与实施例 180 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.77-3.98 (m, 4H), 2.95 (t, 4H), 2.80 (dd, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.75 (d, 6H)

LC/MS (MH^+) 446

实施例 182

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基丙胺

向制备实施例 32 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丙胺(12mg, 0.044mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 86ul, 0.043mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:

二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(12mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 6.97 (m, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.95 (dd, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.00 (m, 5H)

LC/MS (MH^+) 438

实施例 183-184

将制备实施例 32 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-丙胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 182 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 183

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-丙胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.70 (m, 8H), 7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.95 (dd, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.00 (m, 5H)

LC/MS (MH^+) 472

实施例 184

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-丙胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.95 (dd, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.00 (m, 5H)

LC/MS (MH^+) 488

实施例 185

相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 187

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苄基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.08 (d, 3H), 6.80 (t, 3H), 5.50 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.01 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 570

实施例 188

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.01 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 571

实施例 189

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基-苄基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 34 制备的 N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺(12mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苄基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 60ul, 0.03mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。该混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(17mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (d, 4H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H), 2.40 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 588

实施例 190-194

将制备实施例 34 制备的 N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2,3-二氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 189 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 190

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 574

实施例 191

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H)

LC/MS (MH⁺) 574

实施例 192

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲

酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 558

实施例 193

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.55 (d+s, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.91 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 570

实施例 194

N-{2-[1-(4-硝基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)-硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (dd, 2H)

LC/MS (MH^+) 571

实施例 195

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氯)苄胺

向制备实施例 35 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氯)苄胺(10mg, 0.027mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中

加入 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 54ul, 0.027mmol)。在室温下搅拌 6 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物 (13mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.81-7.60 (m, 14H), 5.84 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.66 (d, 3H)

LC/MS (MH^+) 530

实施例 196-197

将制备实施例 35 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氯)苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 195 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 196

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)-硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氯)苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.71-7.88 (m, 13H), 5.82 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.67 (d, 3H)

LC/MS (MH^+) 531

实施例 197

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基(α -甲基-3-氯)苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.80-7.60 (m, 14H), 5.81 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.65 (d, 3H)

LC/MS (MH^+) 518

实施例 198

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲氧基苄基)硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氟)苄胺

向制备实施例 36 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氟)苄胺(10mg, 0.026mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-甲氧基苄基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 54ul, 0.027mmol)。在室温下搅拌 6 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(10mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.81-7.60 (m, 14H), 5.79 (dd, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.67 (d, 3H)

LC/MS (MH^+) 514

实施例 199-201

将制备实施例 36 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-(α -甲基-3-氟)-苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 198 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 199

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氟)苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.69-7.73 (m, 13H), 5.79 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.68 (d, 3H)

LC/MS (MH^+) 515

实施例 200

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苄基)硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氟)苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.81-7.58 (m, 14H), 5.77 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H),

3.79 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.65 (d, 3H)

LC/MS (MH⁺) 518

实施例 201

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(α -甲基-3-氟)苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.79-7.59 (m, 14H), 5.80 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (d, 3H)

LC/MS (MH⁺) 498

实施例 202

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-N'-甲基]硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

<步骤 1>

N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基硫代氨基甲酰氯

将 N-甲基-对甲氧基苄胺(5.13g, 37.4mmol)和 NaH (60%, 1.65g, 41.1mmol)的无水四氢呋喃(100ml)悬浮液回流 5 小时。在室温下, 向反应混合物中滴加三甲基甲硅烷基氯(4.06g, 37.4mmol), 然后, 将混合物回流 1 小时。滤出不溶物, 真空浓缩滤液。真空蒸馏残余物, 得到(4-甲氧基苯基)-甲基-三甲基甲硅烷基胺的黄色油状物(5.95g, 76%)。在-100 ℃下, 向硫光气(1.61ml, 21.1mmol)的无水正己烷(40ml)溶液中加入(4-甲氧基苯基)-甲基-三甲基甲硅烷基胺(5.95g, 76%)并将反应混合物搅拌 1 小时。滤出不溶物, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物。

R_f=0.5 (乙酸乙酯/正己烷=1/3, v/v)

<步骤 2>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-N'-甲基]硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

将制备实施例 1 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-三氟甲基苄胺和 N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基硫代氨基甲酰氯的二氯甲烷溶液回流 24 小时。真空浓缩反应混合物，残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到淡黄色的标题化合物。

$R_f=0.5$ (二氯甲烷/甲醇= 10/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.76-7.60 (m, 14H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66 (m, 2H)

实施例 203

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯苄基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

向制备实施例 46 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-甲基苄胺(20mg, 0.063mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 3-氯苄基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 126ul)。将混合物在 35°C 下加热 24 小时。反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(14.7mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57-7.66 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.15-7.42 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.54 (dd, 2H), 4.59-4.74 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 486

实施例 204-205

将制备实施例 46 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-2-甲基苄基-胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 203 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 204

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-氯苄基)硫代氨基甲

酰基-2-甲基苯胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57-7.65 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.15-7.37 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.54 (dd, 2H), 4.59-4.74 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 486

实施例 205

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苯胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59-7.65 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.16-7.28 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.56 (dd, 2H), 4.59-4.74 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 466

实施例 206

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 37 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-三氟甲基苄胺(264mg, 0.66mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入 3-氯-4-甲基苯基异硫氰酸酯(110mg, 0.66mmol)的二氯甲烷溶液。在室温下搅拌 1 小时后, 真空浓缩溶液。残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(364mg, 95%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.83-7.76 (m, 13H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 582

实施例 207-241

将制备实施例 37 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-三氟甲基-苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 206 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 207

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 568

实施例 208

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 568

实施例 209

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2, 4-二氯苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.90 (m, 13H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 602

实施例 210

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲

酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H),
3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 211

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H),
3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 212

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.70-7.77 (m, 13H), 5.20 (s, 2H), 5.01 (s, 2H),
3.90 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 580

实施例 213

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H),
3.85 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 564

实施例 214

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫

氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H),
3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 602

实施例 219

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83-7.76 (m, 14H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H),
3.85 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 602

实施例 220

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-乙酰基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 576

实施例 221

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-苄氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 640

实施例 222

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-溴苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 612

实施例 223

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-溴苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75-7.35 (m, 9H), 7.1 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.1 (m, 2H)
LC/MS (MH^+) 612

实施例 224

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-6-甲氧基-对己基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 598

实施例 225

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-硝基-4-氯-苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90-7.40 (m, 11H), 7.10 (dd, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.05 (m, 2H)
LC/MS (MH^+) 612

实施例 226

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氰基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 559

实施例 227

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(正戊基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 528

实施例 228

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-N", N"-二甲基-氨基
 萘-1-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 627

实施例 229

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-乙氧羰基-苯基)硫代
 氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (dd, 2H), 7.80-7.30 (m, 10), 7.10 (dd, 2H),
 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.85 (t, 2H),
 2.45 (t, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.35 (t, 3H)

LC/MS (MH⁺) 606

实施例 230

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲硫基苯基)硫代氨
 基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 580

实施例 231

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(萘-1-基)硫代氨基甲酰
 基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85-7.25 (m, 17H), 7.05 (dd, 2H), 6.85 (s, 1H),
 5.15 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.15 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 584

实施例 232

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-硫
 代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

(t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.45 (m, 10H)

LC/MS (MH⁺) 568

实施例 237

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-环丙基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75-7.40 (m, 7H), 7.15 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 498

实施例 238

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-乙氧羰基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70-7.30 (m, 8H), 7.15 (dd, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (t, 3H)

LC/MS (MH⁺) 530

实施例 239

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-异丁基硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

LC/MS (MH⁺) 514

实施例 240

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-甲氧基丙基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70-7.35 (m, 6H), 7.15 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H),

6.65 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (t, 2H),
2.95 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)
LC/MS (MH⁺) 530

实施例 241

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-吗啉-4-基)-乙基] 硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75-7.15 (m, 8H), 6.90 (s, 1H), 6.30 (br, 1H),
5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m,
4H), 2.25 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 2.05 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 571

实施例 242

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向制备实施例 38 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2,3-二氯苄胺(10mg, 0.025mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氟苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 50ul, 0.025mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(13mg, 96%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (dd, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20-6.95 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.05 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 552

实施例 243-249

将制备实施例 38 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}

丙基-2,3-二氯-苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 242 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 243

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 582

实施例 244

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 568

实施例 245

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 552

实施例 246

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 564

实施例 247

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 565

实施例 248

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (dd, 2H), 7.50 (dd, 2H), 7.30-7.00 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 548

实施例 249

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-三氟甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (dd, 2H), 7.45 (m, 7H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 602

实施例 250-256

将制备实施例 39 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-3-氯苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 242 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 250

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d+s, 3H), 7.32 (s, 2H), 7.02-7.28 (m, 9H), 6.91 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.07 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 534

实施例 251

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氯苄基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.10 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.05 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 534

实施例 252

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲氧基苄基)-硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

LC/MS (MH^+) 530

实施例 253

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

LC/MS (MH^+) 531

实施例 254

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲基苄基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.10 (m, 10H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 514

实施例 255

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基-苄基)硫代

氨基甲酰基-3-氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 548

实施例 256

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

LC/MS (MH⁺) 518

实施例 257-262

将制备实施例 40 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-甲基苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 242 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 257

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d+s, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.02-7.20 (m, 5H), 6.85-7.00 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.30 (d, 6H), 2.07 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 528

实施例 258

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 3H), 7.28 (m, 4H), 6.80-7.20 (m, 8H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 498

实施例 259

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 3H), 7.24 (d, 4H), 7.10 (m, 4H), 6.85-7.02 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.30 (d, 6H), 2.07 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 494

实施例 260

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 514

实施例 261

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 498

实施例 262

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

LC/MS (MH^+) 511

实施例 263-266

将制备实施例 41 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-(萘-1-基)-甲胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 242 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 263

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氟苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (m, 3H), 7.60-7.45 (m, 6H), 7.30-7.00 (m, 6H), 6.85 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 534

实施例 264

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基(萘-1-基)甲胺

LC/MS (MH^+) 547

实施例 265

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基-苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

LC/MS (MH^+) 564

实施例 266

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲氧基苯基)-硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82-8.00 (m, 3H), 7.45-7.68 (m, 6H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 5H), 6.80-6.95 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.30 (d, 6H), 2.10 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 546

实施例 267

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-N-(4-氯苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 42 制备的 N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-2-三氟甲基苄胺(15mg, 0.036mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-氯苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 100ul, 0.05mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(18.3mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H)
 LC/MS (MH⁺) 582

实施例 268-270

将制备实施例 42 制备的 N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-2-三氟甲基-苄胺与相应的异硫氰酸酯在与实施例 267 所描述的条件相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 268

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-N-(4-氟苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 3H), 6.96-7.20 (m, 6H), 6.84 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H)
 LC/MS (MH⁺) 566

实施例 269

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基

基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.03-7.10 (m, 5H), 6.82-6.86 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.83-3.75 (m, 5H), 2.41 (t, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 578

实施例 270

N-{4-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丁基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.13 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H)

LC/MS (MH⁺) 579

实施例 271

N-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向制备实施例 43 制备的 N-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-2-三氟甲基苄胺(10mg, 0.027mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯溶液(0.5M 在二氯甲烷中的溶液, 65ul)。在室温下搅拌 1 小时后, 反应混合物通过短硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v), 得到标题化合物(14mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.80 (m, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.85 (m, 5H), 5.60 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 536

结晶，得到标题化合物(109mg, 38%)。

$R_f=0.4$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46-7.74 (m, 7H), 6.91-7.10 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 5.06-5.11 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (s, 2H)

LC/MS (MH^+) 564

实施例 275

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙酰基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

将制备实施例 44 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙酰基-2-三氟甲基苄胺与 2-甲氧基吡啶-5-基异硫代氰酸酯在与实施例 274 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

$R_f=0.4$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45-7.72 (m, 7H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.05 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.26 (s, 2H)

LC/MS (MH^+) 565

实施例 276

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙酰基-N-(4-甲氧基苄基)-硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

在-40℃下，向 NaH (60%, 40.1mg, 1.00mmol)的二甲基甲酰胺(8ml)悬浮液中加入制备实施例 45 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙酰基-2-三氟甲基苄胺(345mg, 0.84mmol)。向反应混合物中加入 4-甲氧基苄基异硫氰酸酯(136mg, 0.84mmol)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液并在相同的温度下搅拌 30 分钟。在室温下搅拌 3 小时后，反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤并用无水硫酸钠干燥，真空浓缩。残余物用乙醇重结晶得到标题化合物(115mg,

24%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48-7.66 (m, 6H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.67 (t, 2H)

LC/MS (MH⁺) 578

实施例 277

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向实施例 16 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(173mg, 0.304mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入碘甲烷 (129mg, 0.912mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(64mg, 36%)。

R_f=0.3 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.72 (dd, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.92 (dd, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 582

实施例 278-281

将实施例 17、实施例 1、实施例 2、实施例 3 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 277 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 278

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(苄基-S-甲基)-异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 548

实施例 279

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, 1H), 7.33-7.72 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 6.88-7.07 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (t, 3H), 2.83 (t, 2H), 1.82 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 564

实施例 280

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.72-7.76 (m, 2H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.19-7.38 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.53 (t, 3H), 2.79 (t, 2H), 1.82 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 565

实施例 281

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.34-7.68 (m, 6H), 7.06 (d, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.47 (t, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 548

实施例 282

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向实施例 47 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺(24.9mg, 0.048mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(34.1mg, 0.24mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(9.8mg, 36%)。

R_f=0.3 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH⁺) 582

实施例 283-284

将实施例 55、实施例 41 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 282 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 283

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

R_f=0.35 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.54 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.90-6.99 (m, 4H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 552

实施例 284

谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(10.9mg, 38%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 532

实施例 290-292

将实施例 77、实施例 78、实施例 81 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 289 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 290

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.49-7.56 (m, 3H), 7.17-7.33 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 3H), 6.74-6.89 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.83 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 518

实施例 291

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.51-7.54 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 6.79-7.05 (m, 9H), 5.26 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.82 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 514

实施例 292

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-三氟甲基-苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氟苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 293

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

向实施例 47 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺 (28.0mg, 0.052mmol) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液中加入碘甲烷 (36.9mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物 (9.15mg, 32%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 550

实施例 294-297

将实施例 94、实施例 92、实施例 96、实施例 97 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 293 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 294

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯苯基)-S-甲基]-异硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.48-7.58 (m, 3H), 6.72-7.23 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 536

实施例 295

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

R_f=0.35 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50-7.57 (m, 3H), 6.92-7.22 (m, 6H), 6.52-6.75 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 520

实施例 296

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

R_f=0.35 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH⁺) 532

实施例 297

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氟苄胺

R_f=0.30 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.92-7.18 (m, 7H), 6.68 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.84 (s, 3H)

LC/MS (MH⁺) 533

实施例 298

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)-S-

甲基]异硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

向实施例 105 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(3-氯-4-甲基苄基)硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺(27.8mg, 0.049mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(34.8mg, 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(10.5mg, 37%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 582

实施例 299-301

将实施例 109、实施例 103、实施例 107 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 298 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 299

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氟苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.88-7.83 (m, 2H), 6.54-6.73 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 300

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-氟苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 552

实施例 301

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-4-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.51-7.53 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 6.79-7.92 (m, 7H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 564

实施例 302

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

向实施例 108 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺(27.0mg, 0.051mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(36.0mg, 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(10.0mg, 36%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.75 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H), 2.60 (dd, 2H), 1.82 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 547

实施例 303

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基

-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(150mg, 0.27mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(156mg, 1.10mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(60mg, 38%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (t, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 579

实施例 304-306

将实施例 213、实施例 207、实施例 210 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 303 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 304

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(4-甲氧基苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32-7.70 (m, 6H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 578

实施例 305

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51-7.64 (m, 4H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.80-6.96 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)
LC/MS (MH^+) 582

实施例 306

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.68 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.62-6.73 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.16 (t, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)
LC/MS (MH^+) 566

实施例 307

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

向实施例 243 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺(26.5mg, 0.046mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(32.6mg, 0.230mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(8.5mg, 31%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 596

实施例 311

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.06-7.30 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)

LC/MS (MH^+) 579

实施例 312

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

向实施例 255 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺(27.2mg, 0.049mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(35.1mg, 0.248mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(10.6mg, 38%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 562

实施例 313-317

将实施例 250、实施例 251、实施例 256、实施例 252、实施例 253 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 312 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 313

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.83-6.91 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H)
 LC/MS (MH^+) 544

实施例 317

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.06-7.15 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.62-1.90 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 545

实施例 318

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

向实施例 257 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺(29.1mg, 0.055mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(39mg, 0.275mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(9.5mg, 32%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 542

实施例 319-321

将实施例 260、实施例 261、实施例 262 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 318 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

实施例 319

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.04-7.31 (m, 7H), 6.91-6.95 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.24-2.33 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 528

实施例 320

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氟苄基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.05-7.23 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.25-2.31 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 512

实施例 321

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 525

实施例 322

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

<步骤 1>

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(4-甲氧基苯基)硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

将制备实施例 40 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-2-甲基苄胺与 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯在与实施例 242 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

<步骤 2>

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-甲基苄胺

将<步骤 1>制备的化合物与碘甲烷在与实施例 318 所描述的相同条件下反应，得到标题化合物。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.85-6.91 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.26-2.33 (m, 5H), 1.80-1.87 (m, 5H)

LC/MS (MH^+) 524

实施例 323

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

向实施例 265 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(3-氯-4-甲基苯基)硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺(30mg, 0.053mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入碘甲烷(60mg, 0.43mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物，残余物通过

硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(11mg, 37%)。

$R_f=0.3$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 578

实施例 324-326

将实施例 263、实施例 266、实施例 264 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 323 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 324

N-3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙基-N-[(3-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

LC/MS (MH^+) 548

实施例 325

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.81-8.06 (m, 3H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.30-7.38 (m, 3H), 6.83-7.07 (m, 6H), 5.23 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H)

LC/MS (MH^+) 560

实施例 326

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-(萘-1-基)甲胺

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.81-8.03 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 6H), 7.28-7.35

(m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.22 (s, 2H),
 5.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.91 (s, 3H),
 1.781-1.89 (m, 2H)
 LC/MS (MH⁺) 561

实施例 327

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·HCl

在冰浴下, 向实施例 277 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(3-氯-4-甲基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(200mg, 0.34mmol)的乙酸乙酯(10ml)溶液中通入 HCl 气体 3 分钟。将反应混合物倾入乙醚(100ml)中并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(200mg, 95.1%)。

R_f=0.35 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CD₃OD-d₄) δ 9.12 (s, 1H), 7.60-7.90 (m, 6H), 7.55 (m, 2H),
 7.40 (q, 4H), 5.65 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.10 (dd,
 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

实施例 328

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·2HCl

在冰浴下, 向实施例 280 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(1.20g, 2.10mmol)的乙酸乙酯(10ml)溶液中通入 HCl 气体 3 分钟。将反应混合物倾入乙醚(100ml)中并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(1.15g)。

R_f=0.35 (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

¹H-NMR (CD₃OD-d₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H),

7.80 (d, 1H), 7.59-7.79 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H), 3.15 (dd, 2H), 2.18 (s, 3H)

实施例 329

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺·HCl

在冰浴下，向实施例 283 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-氟苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺 (455mg, 0.824mmol) 的二氯甲烷(30ml) 溶液中通入 HCl 气体 3 分钟。真空浓缩反应混合物，残余物用二氯甲烷重结晶得到标题化合物 (356mg, 75%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA- d) δ 7.76-8.12 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 4H), 5.66 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 1.98 (s, 3H)

实施例 330

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺·HCl

在冰浴下，向实施例 284 制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺(226mg, 0.400mmol) 的二氯甲烷(20ml) 溶液中通入 HCl 气体 5 分钟。真空浓缩反应混合物，残余物用二氯甲烷固化，得到标题化合物(216mg, 90%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA- d) δ 9.29 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.65

(d, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.03-7.36 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 2.03 (s, 3H)

实施例 331

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺·2HCl

<步骤 1>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺

将实施例 42 制备的化合物与碘甲烷在与实施例 282 所描述的不同条件下反应，得到标题化合物。

<步骤 2>

N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺·2HCl

在冰浴下，向<步骤 1>制备的 N-{2-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}乙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-2,3-二氯苄胺(325mg, 0.547mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中通入 HCl 气体 3 分钟。真空浓缩反应混合物，用二氯甲烷洗涤残余物。将所得到的固体溶解在甲醇(4ml)中并将溶液倾入乙醚(100ml)中。过滤所得到的固体，得到标题化合物(304mg, 89%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA- d) δ 9.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.03 (s, 3H)

实施例 332

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·HCl

在冰浴下，向实施例 316 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(4-甲氧基苯基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺(500mg, 0.919mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中通入 HCl 气体 5 分钟。真空浓缩反应混合物，得到标题化合物(532mg, 95%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.98-9.38 (m, 14H), 5.65 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (m, 2H)

实施例 333

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2HCl

在冰浴下，向实施例 317 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺(500mg, 0.917mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中通入 HCl 气体 5 分钟。真空浓缩反应混合物，得到标题化合物(566mg, 98%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.92-9.38 (m, 13H), 5.66 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (m, 2H)

实施例 334

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2 草酸

向实施例 317 制备 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-

N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺 (500mg, 0.92mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入草酸(230mg, 1.84mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入乙醚(100ml)并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(570mg, 85.4%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (t, 2H)

实施例 335

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2 甲磺酸

向实施例 317 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺 (500mg, 0.92mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入甲磺酸(119ul, 1.84mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入乙醚(100ml)并将所得到的固体用二氯甲烷重结晶, 得到标题化合物(370mg, 50.9%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (t, 2H)

实施例 336

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2 马来酸

向实施例 317 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基

向实施例 317 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入丙二酸(36mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应溶液真空浓缩并用乙醚洗涤固体, 得到标题化合物(100mg, 73.8%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.40 (t, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (t, 2H)

实施例 339

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2 酒石酸

向实施例 317 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入酒石酸(53mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩反应溶液并用乙醚洗涤固体, 得到标题化合物(100mg, 65.7%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.50 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 6.78 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.90 (s, 5H)

实施例 340

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-甲基]异硫代氨基甲酰基-3-氯苄胺·2 柠檬酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(30mg, 0.053mmol)的甲醇(1ml)溶液中加入 1-碘丙烷(45.2mg, 0.266mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(10mg, 31%)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75-7.76 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.23-1.44 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)

实施例 343-346

将实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺与相应的烷基或烯丙基碘衍生物在与实施例 342 所描述的不同条件下反应, 得到标题化合物。

实施例 343

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-(1-丁基)]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

收率=26%

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75-7.76 (m, 1H), 7.49-7.69 (m, 5H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 2.24-

2.39 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.13-1.20 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)

实施例 344

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-(1-戊基)]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

收率=32%

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75-7.76 (m, 1H), 7.49-7.69 (m, 5H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 2.24-2.39 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 4H), 0.81 (t, 3H)

实施例 345

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-(1-己基)]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

收率=26%

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74-7.75 (m, 1H), 7.49-7.69 (m, 5H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 2.23-2.38 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.21-1.32 (m, 4H), 1.12-1.17 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)

实施例 346

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-烯丙基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

收率=29%

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.51-7.69 (m, 5H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.45-5.68 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 2.94 (d, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H)

实施例 347

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-[(2-甲氧基吡啶-5-基)-S-苄基]异硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(30mg, 0.053mmol)的甲醇(1ml)溶液中加入苄基溴(45.5mg, 0.266mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v), 得到标题化合物(3.3mg)。

$R_f=0.35$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.19-7.46 (m, 7H), 6.99-7.03 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H)

实施例 348-352

将实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺与相应的苄基溴衍生物在与实施例 347 所描述的相同条件下反应, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.80 (m, 6H), 7.45 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.00 (p, 2H)

实施例 356

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·苹果酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入苹果酸(49mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入乙醚(5ml)并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(100mg, 58.9%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.80 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.82 (d+s, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.30 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 1.97 (p, 2H)

实施例 357

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·丙二酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入丙二酸(37mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入乙醚(5ml)并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(100mg, 59.9%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.50-7.80 (m, 6H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.97 (p, 2H)

实施例 358

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·2 甲磺酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入甲磺酸(23ul, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入乙醚(5ml)并过滤所得到的固体, 得到标题化合物(100mg, 60.9%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.62-7.82 (m, 4H), 7.42-7.62 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.00 (p, 2H)

实施例 359

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·草酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入草酸(45mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。用乙醚(5ml)处理反应溶液并过滤所得

到的固体，得到标题化合物(100mg, 59.9%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 6H), 7.35 (d, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.00 (p, 2H)

实施例 360

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·酒石酸

向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入酒石酸(54mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。用乙醚(5ml)处理反应溶液并过滤所得到的固体，得到标题化合物(100mg, 58.9%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.82 (s+d, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.00 (p, 2H)

实施例 361

N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺·2 乙酸

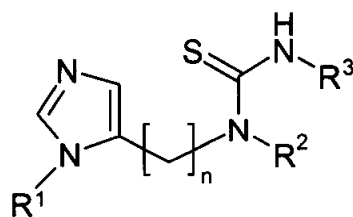
向实施例 214 制备的 N-{3-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]}丙基-N-(2-甲氧基吡啶-5-基)硫代氨基甲酰基-2-三氟甲基苄胺(100mg, 0.18mmol)的乙醇(1ml)溶液中加入乙酸(21mg, 0.36mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。用乙醚(5ml)稀释反应溶液并过滤所得到的固体，得到标题化合物(100mg, 61.4%)。

$R_f=0.30$ (二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.82 (s+d, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.00 (p, 2H), 1.98 (s, 6H)

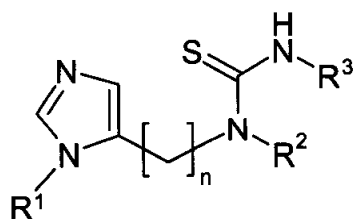
实施例中所制备化合物的结构显示于表 I 至 III。

表 I. (硫代氨基甲酰基衍生物)



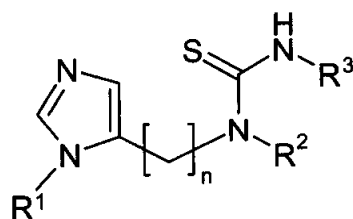
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
1	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
2	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
3	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2HCl)
4	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	烯丙基
5	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	异丁基
6	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基乙基
7	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-乙氧基丙基
8	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	丁基
9	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	环戊基
10	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	环己基
11	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氟苯基
12	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基苯基
13	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲基苯基
14	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-硝基苯基
15	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-三氟甲基苯基
16	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
17	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	苄基
18	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-苯基苯基
19	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-氯苯基
20	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-(N, N-二甲基氨基)乙基
21	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-三氟甲氧基苯基
22	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-羟基-4-甲氧基苯基
23	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲硫基苯基
24	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	1-萘基
25	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2, 2-二甲基-3, 3-二甲基丁基
26	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-苯基乙基
27	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	苯基
28	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	叔丁基
29	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	丁基
30	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	丙基

表 I. (续)



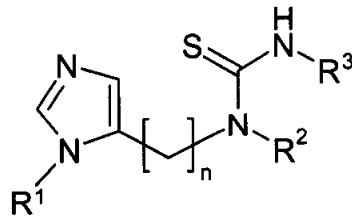
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
31	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	乙基
32	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	金刚烷基
33	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	甲基
34	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-羟基苯基
35	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	苯甲酰基
36	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-嘧啶基
37	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	1-哌啶子基
38	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-吗啉代
39	2	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲基-1-哌嗪基
41	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基
42	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
43	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
44	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-氯苯基
45	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-甲基苯基
46	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-硝基苯基
47	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
48	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯苯基
49	2	4-氰基苄基	3,2, -二氯苄基	4-甲硫基苯基
50	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	环己基
51	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	乙氧羰基
52	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	2-萘基
53	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	苯基
54	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	2-甲基苯基
55	2	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-氟苯基
56	2	4-氰基苄基	2-氯苄基	4-氯苯基
57	2.	4-氰基苄基	2-氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
58	2	4-氰基苄基	2-氯苄基	4-甲氧基苯基
59	2	4-氰基苄基	2-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
60	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氟苯基

表 I. (续)



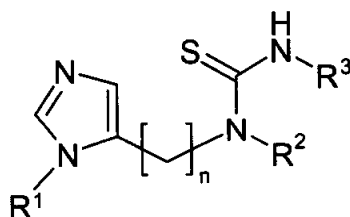
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
61	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-溴苯基
62	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-甲基苯基
63	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
64	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氯苯基
65	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-三氟甲基苯基
66	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-甲氧基苯基
67	2	4-氰基苄基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
68	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	3-氟苯基
69	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	4-甲基苯基
70	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	3-氯-4-甲基苯基
71	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	4-甲硫基苯基
72	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	4-甲氧基苯基
73	2	4-氰基苄基	2-氟苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
74	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	4-氟苯基
75	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	4-甲基苯基
76	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	3-氯-4-甲基苯基
77	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	3-氯苯基
78	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	4-甲氧基苯基
79	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
80	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	4-甲硫基苯基
81	2	4-氰基苄基	3-氟苄基	3-三氟甲基苯基
82	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
83	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	4-氟苯基
84	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氟苯基
85	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	4-甲基苯基
86	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-三氟甲基苯基
87	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氯苯基
88	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	4-甲氧基苯基
89	2	4-氰基苄基	2-甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
90	2	4-氰基苄基	2,3-二氟苄基	3-氟苯基

表 I. (续)



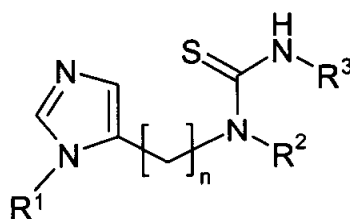
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
121	2	4-氰基苄基	(6-甲基-吡啶-2-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
122	2	4-氰基苄基	(6-甲基-吡啶-2-基)甲基	3-氯苯基
123	2	4-氰基苄基	(6-甲基-吡啶-2-基)甲基	4-甲硫基苯基
124	2	4-氰基苄基	(6-甲基-吡啶-2-基)甲基	4-甲氧基苯基
125	2	4-氰基苄基	(6-甲基-吡啶-2-基)甲基	2-甲基吡啶-5-基
126	2	4-氰基苄基	(2-氯-吡啶-3-基)甲基	3-氟苯基
127	2	4-氰基苄基	(2-氯-吡啶-3-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
128	2	4-氰基苄基	(2-氯-吡啶-3-基)甲基	3-三氟甲基苯基
129	2	4-氰基苄基	(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氟苯基
130	2	4-氰基苄基	(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
131	2	4-氰基苄基	(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氯苯基
132	2	4-氰基苄基	(3-氯-吡啶-4-基)甲基	4-氯苯基
133	2	4-氰基苄基	(3-氯-吡啶-4-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
134	2	4-氰基苄基	(3-氯-吡啶-4-基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
135	2	4-氰基苄基	(2,6-二氯吡啶-3-基)甲基	3-氟苯基
136	2	4-氰基苄基	(2,6-二氯吡啶-3-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
137	2	4-氰基苄基	(2,6-二氯吡啶-3-基)甲基	3-三氟甲基苯基
138	2	4-氰基苄基	(2,6-二氯吡啶-3-基)甲基	4-甲氧基苯基
139	2	4-氰基苄基	(2,6-二氯吡啶-3-基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
140	2	4-氰基苄基	(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氟苯基
141	2	4-氰基苄基	(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基	4-甲基苯基
142	2	4-氰基苄基	(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氯苯基
143	2	4-氰基苄基	(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基	4-甲氧基苯基
144	2	4-氰基苄基	(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
145	2	4-氰基苄基	(2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基	3-氟苯基
146	2	4-氰基苄基	(喹啉-4-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
147	2	4-氰基苄基	(喹啉-4-基)甲基	2-苯基乙基
148	2	4-氰基苄基	(喹啉-4-基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
149	2	4-氰基苄基	(6-氯吡啶-2-基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
150	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	3-氟苯基

表 I. (续)



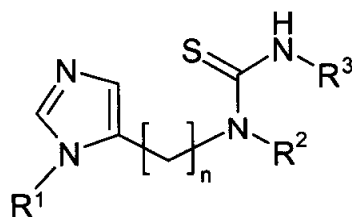
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
151	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	4-甲基苯基
152	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
153	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	3-氯苯基
154	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	4-甲氧基苯基
155	2	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	2-甲基吡啶-5-基
156	2	甲基	2-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
157	2	甲基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
158	2	甲基	2,3-二氯苄基	4-三氟甲基苯基
159	2	甲基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
160	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
161	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2-三氟甲基苄基	4-氟苯基
162	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲基苯基
163	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2-三氟甲基苄基	4-三氟甲基苯基
164	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	4-氯苯基
165	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
166	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	4-氟苯基
167	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	3-羟基-4-甲氧基苯基
168	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	4-甲基苯基
169	2	(3,4-亚甲二氧基)苄基	2,3-二氯苄基	苯基
170	2	4-氰基苄基	丁基	3-氯-4-甲基苯基
171	2	4-氰基苄基	丁基	2, 4-二甲氧基苯基
172	2	4-氰基苄基	丁基	2-甲氧基吡啶-5-基
173	2	4-氰基苄基	2-丁烯基	4-甲基苯基
174	2	4-氰基苄基	2-丁烯基	4-甲氧基苯基
175	2	4-氰基苄基	2-丁烯基	2-甲氧基吡啶-5-基
176	2	4-氰基苄基	环己基甲基	4-氟苯基
177	2	4-氰基苄基	环己基甲基	4-氟苯基
178	2	4-氰基苄基	环己基甲基	3-三氟甲基苯基
179	2	4-氰基苄基	环己基甲基	2-苯基乙基
180	2	4-氰基苄基	异丁基	3-氯苯基

表 I. (续)



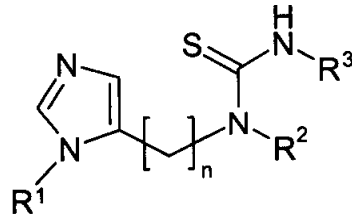
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
181	2	4-氰基苄基	异丁基	2-苯基乙基
182	2	4-氰基苄基	丙基	4-氯苯基
183	2	4-氰基苄基	丙基	3-氯-4-甲基苯基
184	2	4-氰基苄基	丙基	4-三氟甲基苯基
185	2	4-氰基苄基	戊基	3-氯苯基
186	2	4-硝基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯苯基
187	2	4-硝基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
188	2	4-硝基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
189	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
190	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯苯基
191	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	4-氯苯基
192	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
193	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基
194	2	4-硝基苄基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶
195	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氯)苄基	4-甲氧基苯基
196	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氯)苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
197	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氯)苄基	4-氟苯基
198	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氟)苄基	4-甲氧基苯基
199	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氟)苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
200	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氟)苄基	4-氯苯基
201	2	4-氰基苄基	α-甲基-(3-氟)苄基	4-甲基苯基
203	2	4-氰基苄基	2-甲基苯基	3-氯苯基
204	2	4-氰基苄基	2-甲基苯基	4-氯苯基
205	2	4-氰基苄基	2-甲基苯基	4-甲基苯基
206	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
207	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯苯基
208	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-氯苯基
209	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2, 4-二氯苯基
210	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氟苯基

表 I. (续)



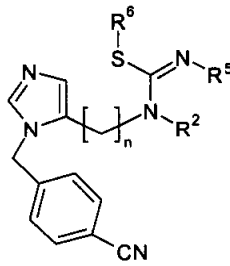
实施例	n	R ¹	R ²	R ³
211	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-氟苯基
212	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-羟基-4-甲基苯基
213	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
214	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
215	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲基苯基
216	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲基苯基
217	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	苯基
218	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-三氟甲基苯基
219	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-三氟甲基苯基
220	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-乙酰基苯基
221	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-苄氧基苯基
222	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-溴苯基
223	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-溴苯基
224	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-氯-6-甲基苯基
225	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-硝基-4-氯苯基
226	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-氰基苯基
227	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	戊基
228	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-N, N-二甲基氨基-萘-1-基
229	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-乙氧羰基苯基
230	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲硫基苯基
231	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	1-萘基
232	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	四氢呋喃-2-基甲基
233	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-苯基丙基
234	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	丁基
235	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	环己基
236	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	环辛基
237	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	环丙基
238	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	乙氧羰基
239	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	异丁基
240	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	3-甲氧基丙基

表 I. (续)



实施例	n	R ¹	R ²	R ³
241	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-吗啉-4-基乙基
242	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-氟苯基
243	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
244	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氯苯基
245	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
246	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基
247	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
248	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	4-甲基苯基
249	3	4-氰基苄基	2,3-二氯苄基	3-三氟甲基苯基
250	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氯苯基
251	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-氯苯基
252	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	4-甲氧基苯基
253	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
254	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	2-甲基苯基
255	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
256	3	4-氰基苄基	3-氯苄基	3-氟苯基
257	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
258	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	4-氟苯基
259	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	4-甲基苯基
260	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氯苯基
261	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	3-氟苯基
262	3	4-氰基苄基	2-甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
263	3	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	3-氟苯基
264	3	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
265	3	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
266	3	4-氰基苄基	(1-萘基)甲基	4-甲氧基苯基
267	4	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-氯苯基
268	4	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-氟苯基
269	4	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
270	4	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
271	1	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
272	1	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	4-硝基苯基
273	1	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-氯苯基

表 II. (异硫代氨基甲酰基衍生物)



实施例	n	R ⁶	R ²	R ⁵
277	2	甲基	2-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
278	2	甲基	2-三氟甲基苄基	苄基
279	2	甲基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
280	2	甲基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
281	2	甲基	2-三氟甲基苄基	4-甲基苯基
282	2	甲基	2,3-二氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
283	2	甲基	2,3-二氯苄基	4-氟苯基
284	2	甲基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基
285	2	甲基	3-氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
286	2	甲基	3-氯苄基	3-氟苯基
287	2	甲基	3-氯苄基	4-甲氧基苯基
288	2	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
289	2	甲基	3-氟苄基	3-氯-4-甲基苯基
290	2	甲基	3-氟苄基	3-氯苯基
291	2	甲基	3-氟苄基	4-甲氧基苯基
292	2	甲基	3-氟苄基	3-三氟甲基苯基
293	2	甲基	2,3-二氟苄基	3-氯-4-甲基苯基
294	2	甲基	2,3-二氟苄基	3-氯苯基
295	2	甲基	2,3-二氟苄基	3-氟苯基
296	2	甲基	2,3-二氟苄基	4-甲氧基苯基
297	2	甲基	2,3-二氟苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
298	2	甲基	4-三氟甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
299	2	甲基	4-三氟甲基苄基	3-氟苯基
300	2	甲基	4-三氟甲基苄基	4-氟苯基
301	2	甲基	4-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
302	2	甲基	1-萘基甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
303	3	甲基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
304	3	甲基	2-三氟甲基苄基	4-甲氧基苯基
305	3	甲基	2-三氟甲基苄基	3-氯苯基
306	3	甲基	2-三氟甲基苄基	3-氟苯基
307	3	甲基	2,3-二氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
308	3	甲基	2,3-二氯苄基	3-氯苯基
309	3	甲基	2,3-二氯苄基	3-氟苯基
310	3	甲基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基

表. II (续)

实施例	n	R ⁶	R ²	R ⁵
311	3	甲基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
312	3	甲基	3-氯苄基	3-氯-4-甲基苯基
313	3	甲基	3-氯苄基	3-氯苯基
314	3	甲基	3-氯苄基	4-氯苯基
315	3	甲基	3-氯苄基	3-氟苯基
316	3	甲基	3-氯苄基	4-甲氧基苯基
317	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
318	3	甲基	2-甲基苄基	3-氯-4-甲基苯基
319	3	甲基	2-甲基苄基	3-氯苯基
320	3	甲基	2-甲基苄基	3-氟苯基
321	3	甲基	2-甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
322	3	甲基	2-甲基苄基	4-甲氧基苯基
323	3	甲基	(1-萘基)甲基	3-氯-4-甲基苯基
324	3	甲基	(1-萘基)甲基	3-氟苯基
325	3	甲基	(1-萘基)甲基	4-甲氧基苯基
326	3	甲基	(1-萘基)甲基	2-甲氧基吡啶-5-基
329	2	甲基	2,3-二氯苄基	4-氟苯基(HCl)
330	2	甲基	2,3-二氯苄基	4-甲氧基苯基(HCl)
331	2	甲基	2,3-二氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(HCl)
332	3	甲基	3-氯苄基	4-甲氧基苯基(HCl)
333	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2HCl)
334	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 草酸)
335	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 甲磺酸)
336	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 马来酸)
337	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 苹果酸)
338	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 丙二酸)
339	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 酒石酸)
340	3	甲基	3-氯苄基	2-甲氧基吡啶-5-基(2 柠檬酸)
341	3	甲基	3-氯苄基	2-羟基吡啶-5-基
342	3	1-丙基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
343	3	1-丁基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
344	3	1-戊基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
345	3	1-己基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
346	3	烯丙基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
347	3	苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
348	3	2-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
349	3	3-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
350	3	4-氰基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
351	3	4-硝基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基
352	3	3-甲氧基苄基	2-三氟甲基苄基	2-甲氧基吡啶-5-基

显示于表 IV 的化合物结果反映它们体外抑制 K-ras 转化细胞生长的能力。

测试 2: FPTase 的体外抑制

用硫酸铵将牛脑细胞溶胶分级分离并将活性部分在 Mono Q 柱上进行离子交换层析, 然后在聚丙烯酰胺葡聚糖 S-200 上进行硅胶过滤。将 Ras 蛋白底物 K-ras4B 在大肠杆菌中表达。为 ras 蛋白提供法尼基的供体为 $[^3\text{H}]$ 法尼焦磷酸(FPP)。标准反应混合物在 50 μl 终体积中含下列浓度的成分: 50 mM HEPES pH7.5、5 mM MgCl_2 、5 mM 二硫苏糖醇(DTT)、10 μM ZnCl_2 、0.2%正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷和 0.6 μg K-ras4B。该混合物中还含有 0.15 μCi $[^3\text{H}]$ FPP (16.0 Ci/mmol; Amersham Life Science)和 1.5 μg 部分纯化的法尼基-蛋白转移酶。

将试验化合物溶解在 99.9%乙醇(EtOH)中。在 1.5 ml 的 eppendorf 试管中在 37 $^\circ\text{C}$ 下保温 1 小时后, 通过加入 90 μl 4%的十二烷基硫酸钠(SDS)然后加入 90 μl 30%的三氯乙酸(TCA)终止反应。将所述试管在冰上放置 45-60 分钟, 然后将沉淀转移到具有玻璃纤维 C 膜的 Millipore 多筛过滤 96-板(Millipore Corp.)中。

使用多筛真空歧管过滤后, 将孔用 200 μl 4% SDS/6% TCA 洗涤一次并用 200 μl 6% TCA 洗涤五次。除去底部的密封后, 吸去过量的洗涤液, 在使用多筛冲将滤器冲入 6 ml 小瓶中前, 让培养板干燥。冲入后, 加入 5 ml 闪烁液(Packard)并通过闪烁计数(Beckman LS5801)测定放射性。在各药物浓度下重复所使用抑制剂的剂量-反应曲线, 并通过 Litchfield-Wilcoxon 方法得到 IC_{50} 估计值。

下表 IV 所显示的数据反映了试验化合物抑制 ras 法尼基化的能力。

表 IV. K-ras 转化细胞生长和体外 FPTase 的抑制作用

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 1	0.1	1.60	实施例 2	0.2	2.40
实施例 4	0.7	14.9	实施例 5	1.1	20.0
实施例 6	0.5	20.0	实施例 7	2.1	20.0
实施例 8	3.6	9.02	实施例 11	0.2	1.27
实施例 12	2.8	5.45	实施例 13	1.2	2.26
实施例 14	0.4	0.83	实施例 16	0.1	0.46
实施例 17	2.3	19.8	实施例 18	12.3	5.70
实施例 21	5.6	NT ^c	实施例 22	0.4	4.69
实施例 23	0.3	1.71	实施例 24	9.7	2.91
实施例 27	3.4	10.57	实施例 29	200	13.65
实施例 34	24.0	NT	实施例 37	NT	14.31
实施例 39	NT	20.0	实施例 40	NT	11.14
实施例 43	0.2	0.87	实施例 44	0.1	NT
实施例 47	0.6	0.80	实施例 48	0.3	0.92
实施例 49	0.1	0.62	实施例 50	NT	2.32
实施例 53	6.4	<20	实施例 54	0.2	<20
实施例 55	0.3	1.90	实施例 57	0.8	0.48
实施例 58	300	1.62	实施例 59	0.4	1.33
实施例 60	0.5	1.92	实施例 61	4.3	NT

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定

表 IV. (续)

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 63	2.3	1.30	实施例 64	4.1	NT ^c
实施例 66	0.1	0.94	实施例 68	9.4	NT
实施例 69	1.7	NT	实施例 71	1.0	1.85
实施例 72	2.0	3.70	实施例 75	20.7	NT
实施例 78	1.1	4.36	实施例 79	2.0	5.33
实施例 82	0.3	0.72	实施例 83	16.0	NT
实施例 85	4.8	NT	实施例 87	0.1	0.72
实施例 88	1.0	1.54	实施例 89	0.2	1.45
实施例 90	18.7	NT	实施例 93	14.2	NT
实施例 94	42.0	NT	实施例 96	0.3	3.78
实施例 97	1.4	3.30	实施例 98	26.0	NT
实施例 100	25.0	NT	实施例 101	30.8	NT
实施例 102	43.7	NT	实施例 106	NT	0.65
实施例 107	129.0	<10	实施例 110	0.2	2.89
实施例 111	0.3	2.73	实施例 112	0.1	2.74
实施例 113	0.3	NT	实施例 114	0.2	3.66
实施例 116	2.0	5.54	实施例 117	52.0	<20
实施例 118	13.0	<20	实施例 119	19.0	<20
实施例 120	NT	3.16	实施例 121	NT	1.73

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定

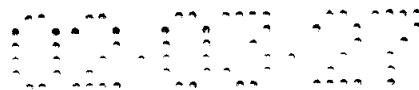


表 IV. (续)

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 122	NT ^c	2.18	实施例 123	NT	1.42
实施例 124	NT	4.59	实施例 125	NT	3.53
实施例 126	380.0	1.96	实施例 127	220.0	0.83
实施例 129	NT	3.83	实施例 130	NT	2.00
实施例 131	NT	2.41	实施例 132	2260	0.12
实施例 133	900	1.30	实施例 135	380	1.13
实施例 136	450	0.54	实施例 138	540	0.22
实施例 140	1010	1.85	实施例 142	900	0.65
实施例 143	750	1.27	实施例 146	4150	2.11
实施例 148	2800	0.08	实施例 149	360	0.73
实施例 150	560	0.73	实施例 153	170	0.77
实施例 154	190	0.40	实施例 155	50	0.35
实施例 159	NT	30.5	实施例 160	3120	10.0
实施例 163	1630	NT	实施例 164	2310	NT
实施例 165	1390	NT	实施例 168	1230	NT
实施例 169	2970	NT	实施例 172	2110	NT
实施例 175	1144	NT	实施例 178	1750	NT
实施例 182	22990	NT	实施例 185	2430	NT
实施例 186	NT	<10	实施例 187	NT	8.8

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定



表 IV. (续)

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 189	NT ^c	1.66	实施例 190	NT	2.50
实施例 192	NT	2.25	实施例 194	NT	3.52
实施例 197	900	<10	实施例 200	1850	NT
实施例 201	2680	NT	实施例 202	1850	NT
实施例 203	NT	<10	实施例 206	430	0.15
实施例 207	160	NT	实施例 208	190	1.63
实施例 210	160	NT	实施例 211	530	NT
实施例 213	80	0.90	实施例 214	14.0	0.37
实施例 215	540	1.76	实施例 217	360	1.61
实施例 220	310	0.27	实施例 222	220	<10
实施例 223	180	<10	实施例 224	530	0.18
实施例 225	50	<10	实施例 227	1330	<10
实施例 229	1230	0.51	实施例 230	890	<10
实施例 232	1780	<10	实施例 236	0.06	<10
实施例 237	3490	<10	实施例 240	1.74	<10
实施例 242	3530	0.63	实施例 243	1540	0.72
实施例 244	940	0.40	实施例 245	1330	0.31
实施例 246	270	0.16	实施例 247	330	0.12
实施例 250	1320	0.73	实施例 252	80	0.42

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定



表 IV. (续)

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 253	80	0.23	实施例 254	2300	0.02
实施例 255	440	0.35	实施例 256	440	0.29
实施例 258	880	<10	实施例 260	880	0.66
实施例 261	220	<10	实施例 262	60	<10
实施例 264	190	0.80	实施例 266	1300	0.61
实施例 267	3780	<10	实施例 268	2460	<10
实施例 270	1810	1.12	实施例 271	NT ^c	<30
实施例 273	NT	<30	实施例 274	5300	<100
实施例 276	2660	1.21	实施例 277	2150	2.82
实施例 279	100	<10	实施例 280	40	0.81
实施例 281	280	NT	实施例 282	1060	<10
实施例 283	30	<10	实施例 284	10	0.32
实施例 287	1940	<10	实施例 288	1420	<10
实施例 290	3390	<10	实施例 291	2250	<10
实施例 293	3400	<10	实施例 295	1010	<10
实施例 296	1390	<10	实施例 299	2870	<10
实施例 301	2970	<10	实施例 302	440	1.42
实施例 303	1190	1.51	实施例 304	670	0.50
实施例 305	860	<10	实施例 307	490	<10

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定

表 IV. (续)

化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)	化合物	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₅₀ ^b (nM)
实施例 308	470	<10	实施例 309	460	<10
实施例 310	80	<10	实施例 311	20	0.20
实施例 313	590	<10	实施例 315	20	0.38
实施例 316	5.0	0.21	实施例 317	8.4	0.24
实施例 319	560	<10	实施例 320	210	<10
实施例 322	150	<10	实施例 324	580	<10
实施例 325	220	<10	实施例 326	130	<10
实施例 328	NT	4.74	实施例 330	NT	0.39
实施例 331	NT	0.69	实施例 332	NT	0.20
实施例 333	1.6	0.30	实施例 341	NT	0.15
实施例 342	NT	0.97	实施例 343	NT	0.66
实施例 344	NT	2.76	实施例 345	NT	>10
实施例 346	NT	0.71	实施例 347	NT	1.84
实施例 349	NT	2.37	实施例 350	NT	2.11
实施例 351	NT	1.07	实施例 352	NT	6.76

a: K-ras 转化细胞生长抑制

b: 体外 FPTase 抑制

NT: 未测定

表 IV 结果证明, 本发明的分子式(I)的化合物具有有效的抑制 K-ras 转化细胞生长的活性和有效地抑制 FPTase 的能力。

测试 3: K-ras4B 加工的抑制

将用致癌人 K-ras4B 转染的 NIH3T3 细胞放在 6-孔培养平板中

并培养至细胞浓度达到 10^5 个/孔。将细胞用载体或试验化合物(0.1、1、10 μM)处理 48 小时。将细胞洗涤并在 4 ϕ 下在 1 ml 溶解缓冲液 (IXPBS (磷酸盐缓冲盐水)、1% Triton X-100、1 mM 苯基甲基磺酰氟、25 $\mu\text{g/ml}$ 亮异蛋白酶肽、16 $\mu\text{g/ml}$ 苜脒·HCl、1 mg/ml Sigma-104 磷酸盐底物)中溶解 1 小时。将溶胞产物澄清(10000 rpm, 4 ϕ J 15 分钟), 将等量的蛋白在 4 ϕ 下用抗-ras 抗体-琼脂糖珠(OP01A, Oncogene Science)免疫沉淀 2 小时。在 15% SDS-PAGE 上分离免疫沉淀的蛋白, 将其转移到 Hybond-ECL (Amersham Corp.)中, 并使用抗-K-ras 抗体(OP24, Oncogene Science)免疫印迹。抗体反应通过使用过氧化物酶缀合的山羊抗鼠 IgG 和增强的化学发光检测系统 (ECL, Amersham Corp.)显示。

翻译后修饰对电泳淌度具有不同的作用。加工的 ras 蛋白迁移比其未处理的对应物略快。因此, 比较与异戊二烯化和非异戊二烯化 K-ras 蛋白相对应的带的强度来测定异戊二烯基向蛋白转移的抑制。表 V 所显示的有效的化合物的结果反映了抑制 K-ras4B 加工的能力。

表 V. 本发明的化合物加工 K-ras4B 的抑制

化合物	抑制作用	化合物	抑制作用
实施例 214	610 nM ^a	实施例 253	48% ^b
实施例 311	47% ^b	实施例 315	50% ^b
实施例 328	55% ^b	实施例 331	54% ^b
实施例 332	360nM ^a	实施例 333	400nM ^a

a: IC₅₀; b: 在 10 μM 下的抑制作用

从表 V 的结果确定, 本发明的分子式(I)的化合物具有抑制 K-ras4B 加工的能力。

尽管已描述和说明了本发明的实施方案，但显然在不背离本发明的实质的前提下，可以对其进行各种改变和修饰，本发明仅受权利要求范围的限制。