



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105237440 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201410261510. 4	<i>A61K 31/5415</i> (2006. 01)
(22) 申请日 2014. 06. 12	<i>A61K 31/245</i> (2006. 01)
(71) 申请人 中国科学院上海药物研究所	<i>A61P 37/02</i> (2006. 01)
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路	<i>A61P 37/04</i> (2006. 01)
555 号	<i>A61P 37/06</i> (2006. 01)
申请人 中国科学院生物物理研究所	<i>A61P 37/08</i> (2006. 01)
(72) 发明人 南发俊 徐涛 张海珍 徐小兰	<i>A61P 29/00</i> (2006. 01)
张仰明 陈华燕	<i>A61P 31/04</i> (2006. 01)
(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限	<i>A61P 19/04</i> (2006. 01)
公司 31266	<i>A61P 19/02</i> (2006. 01)
代理人 陆凤 崔佳佳	<i>A61P 25/00</i> (2006. 01)
(51) Int. Cl.	<i>A61P 11/06</i> (2006. 01)
<i>C07C 275/30</i> (2006. 01)	<i>A61P 11/02</i> (2006. 01)
<i>C07C 275/24</i> (2006. 01)	<i>A61P 17/00</i> (2006. 01)
<i>C07C 275/28</i> (2006. 01)	<i>A61P 1/00</i> (2006. 01)
<i>C07D 213/75</i> (2006. 01)	
<i>C07D 279/30</i> (2006. 01)	
<i>C07C 275/42</i> (2006. 01)	
<i>C07C 273/18</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/17</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/4409</i> (2006. 01)	

权利要求书6页 说明书77页 附图3页

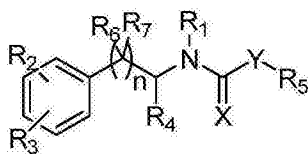
(54) 发明名称

一类新型的 CRAC 通道调节剂、其制备方法和用途

(57) 摘要

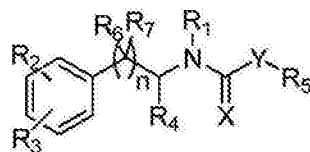
本发明提供了一类新型的 CRAC 通道调节剂、其制备方法和用途,具体地,本发明提供了一种如下式 I 所示的化合物,其中,各基团的定义如说明书中所述。本发明还提供了式 I 化合物的制备方法,及其作为 CRAC 通道调节剂的用途。

CN 105237440 A



式 I

1. 一种如下式 I 所示的化合物；

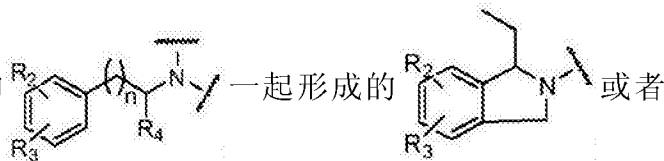


式 I

其中,  $R_1$  选自 :H, 取代或未取代的  $C_1$ - $C_5$  烷基 ;  $C_3$ - $C_6$  环烷基,  $C_2$ - $C_8$  链烯基,  $C_2$ - $C_8$  链炔基, 未取代或取代的苄基 ;

或  $R_1$  与其相邻的 N、和 C 原子一起构成苯并五元杂环或苯并六元杂环的并环结构 ; 较

佳地, 所述并环结构包括 :  $R_1$  与其相邻的



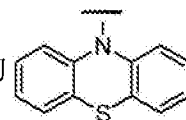
所示的并环结构 ;

其中, 所述取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、羟基、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基 ;

$R_2$  和  $R_3$  独立地选自下组 :H, 取代或未取代  $C_1$ - $C_3$  烷基, 羟基、卤素原子、氰基、硝基、取代或未取代  $C_1$ - $C_7$  烷氧基、取代或未取代  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基 ; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、OH、氰基、硝基、 $C_1$ - $C_2$  烷基 ;

$R_4$  选自下组 :H, 取代或未取代  $C_1$ - $C_4$  链烷基, 取代或未取代的  $C_2$ - $C_9$  链烯基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_4$  链炔基 ; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、苯基、硝基 ;

$R_5$  选自下组 : 取代或未取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基、烯丙基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的萘基、取代的苯基、或  $R_5$  与 Y 一起形成未取代或取代的



的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、硝基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、甲磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、吡啶基、噻吩基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基 ;

$R_6$ 、 $R_7$  各自独立地选自下组 :H 或甲基 ; 或  $R_6$  与  $R_7$  共同形成四元环状结构 ;

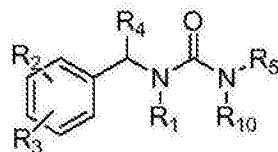
X 为 O, S 或 NH ;

Y 为不存在,  $CH_2$ 、O 或  $NR_{10}$ , 其中  $R_{10}$  选自下组 :H、 $C_1$ - $C_4$  链烷基、 $C_1$ - $C_4$  环烷基、 $C_1$ - $C_4$  链烯基 ; 或  $R_1$  和  $R_{10}$  共同构成  $-(CH_2)_n-$  结构 ; 其中, 所述的 n 为 1-8 的整数 ;

n 为 0、1、或 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的式 I 化合物具有如下式 II 所示的

结构：



式 II

其中,  $R_1$  选自 :H、 $C_1-C_5$  链烷基、 $C_3-C_4$  环烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、烯丙基、炔丙基、羟基取代  $C_1-C_5$  烷基；

$R_2$  选自 H、卤素原子；

$R_3$  选自 :H、 $C_1-C_2$  烷基、羟基、卤素原子、 $C_1-C_7$  烷氧基；

$R_4$  选自 : $C_1-C_4$  链烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、 $C_2-C_4$  链炔基；

$R_5$  选自 :4- 取代吡啶基、2- 取代萘基、2, 4, 6- 三甲基取代苯基、2, 4, 6- 三氟取代苯基、

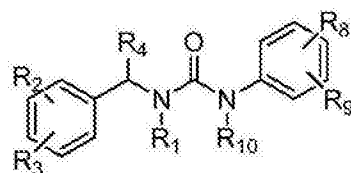


$R_8$  选自 H、叔丁基或卤素原子；

$R_9$  选自 :甲基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基,  $C_1-C_4$  烷氧基羰基；

$R_{10}$  选自 H、甲基、烯丙基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述的式 I 化合物具有以下式 III 所示的结构：



式 III

其中,  $R_1$  选自 :H、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、羟基取代烷基；

$R_2$  选自 H、卤素原子；

$R_3$  选自 :H、羟基、卤素原子,  $C_1-C_7$  烷氧基；

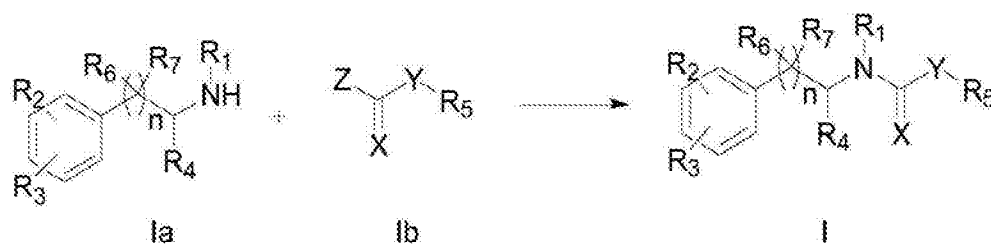
$R_4$  选自 : $C_1-C_4$  链烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、 $C_2-C_4$  链炔基；

$R_8$  选自 H、卤素原子；

$R_9$  选自 :卤素、硝基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基；

$R_{10}$  选自 H、甲基。

4. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤：

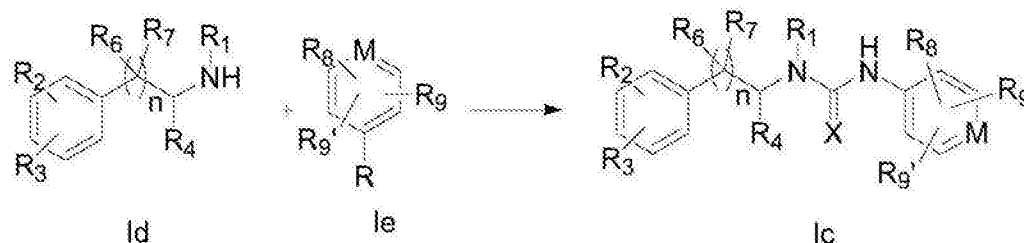


(1) 在惰性溶剂中,在碱和缩合剂存在下,用式 Ia 化合物和式 Ib 化合物反应,得到式 I

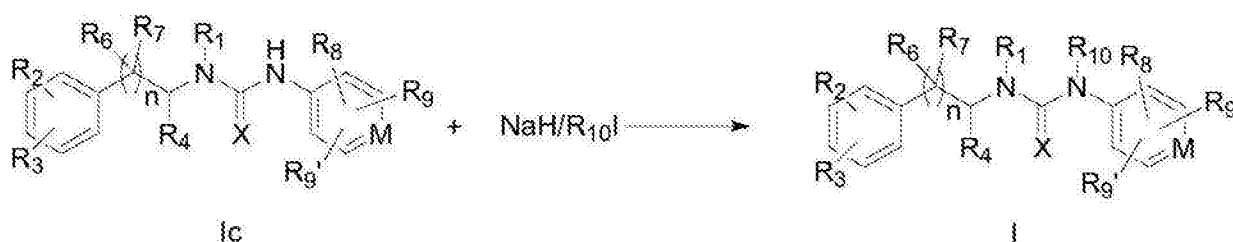
化合物；

其中，Z 选自下组：OH、Cl，其余各基团的定义如权利要求 1 中所述；

或所述方法包括步骤：



(2a) 在惰性溶剂中，用式 Id 化合物与式 Ie 化合物反应，得到式 Ic 化合物；



和任选的步骤 (2b) 在惰性溶剂中，用式 Ic 化合物与  $R_{10}I$  反应，得到式 I 化合物；

其中，R 选自下组： $-NCO$ 、 $-NCS$ 、 $-NH_2$ ；

M 选自下组：碳原子、氮原子；

$R_1$  选自下组：H，取代或未取代的  $C_1-C_5$  烷基； $C_3-C_6$  的环烷基， $C_2-C_8$  的链烯基， $C_2-C_8$  的链炔基，苯环取代的苄基，或  $-H-HCl$ ；

$R_8$  选自 H、叔丁基、 $C_1-C_4$  烷氧基或卤素原子；

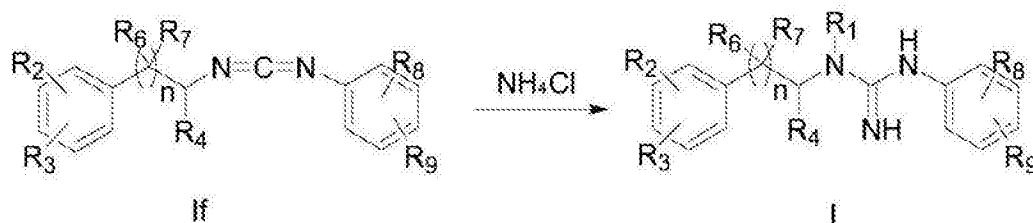
$R_9$  和  $R_9'$  各自独立地选自：H、环丙基、 $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基、 $C_1-C_2$  烷基， $C_1-C_4$  烷氧基羰基、吡啶或噻吩；

或当  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_9'$  中的任意两个位于邻位时，与相邻的碳原子共同构成五元或六元环状结构；较佳地，所述的五元或六元环状结构六元芳环；

较佳地，当  $R_1$  为 H 时，R 为  $-NH_2$ ；

其余各基团的定义如权利要求 1 中所述；

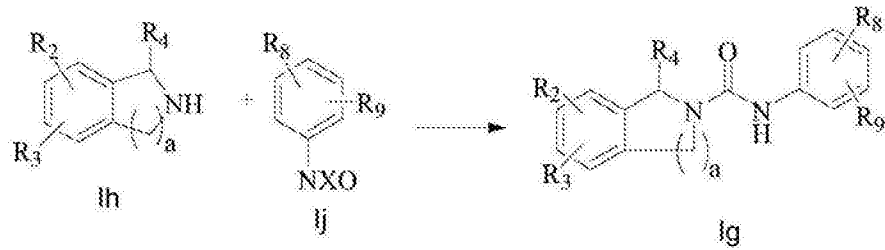
或所述方法包括步骤：



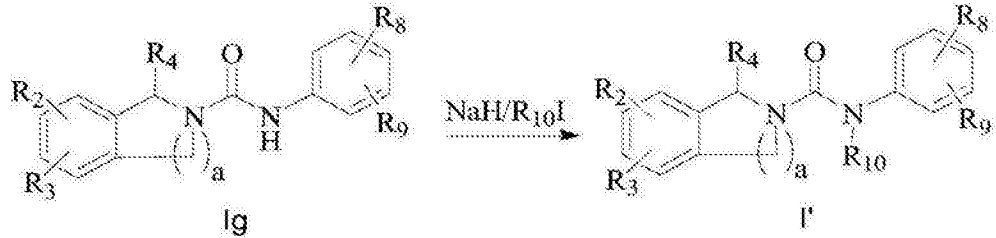
(3) 在惰性溶剂中，用式 If 化合物与  $NH_4Cl$  进行反应，得到式 I 化合物；

其中， $R_1$  为氢原子，其余各基团的定义如权利要求 1 中所述；

或所述方法包括步骤：

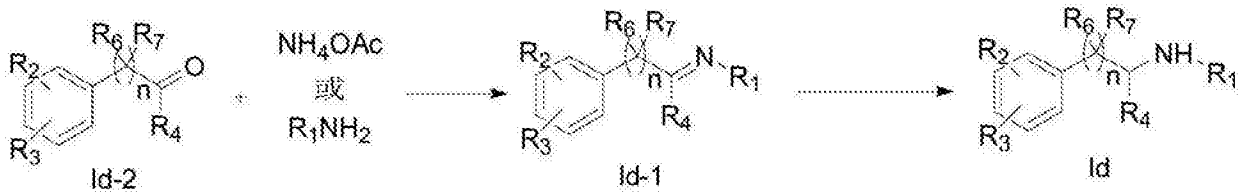


(4a) 在惰性溶剂中,用式 Ih 化合物与式 Ij 化合物反应,得到式 Ig 化合物;



和任选的 (4b) 在惰性溶剂中,用式 Ig 化合物与  $R_{10}I$  反应,得到式 I' 化合物;  
其中,  $a = 1$  或  $2$ ,其余各基团的定义如权利要求 1 中所述。

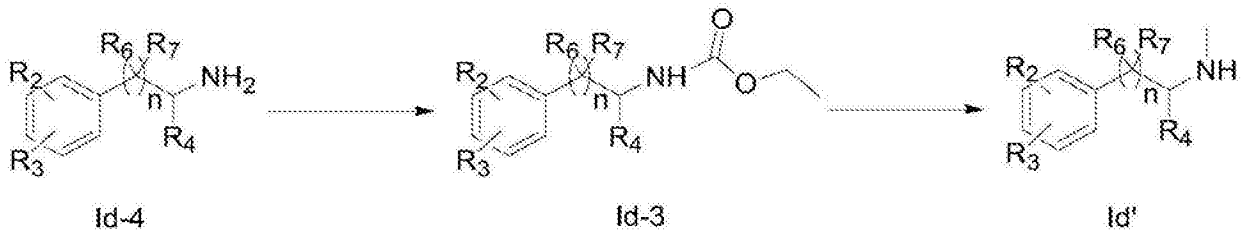
5. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于,在所述步骤 (2a) 中,所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:



(2a-1) 在惰性溶剂中,用式 Id-2 化合物与醋酸铵或  $R_1-NH_2$  进行缩合反应,得到式 Id-1 化合物;

(2a-2) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-1 化合物进行还原反应,得到式 Id 化合物;

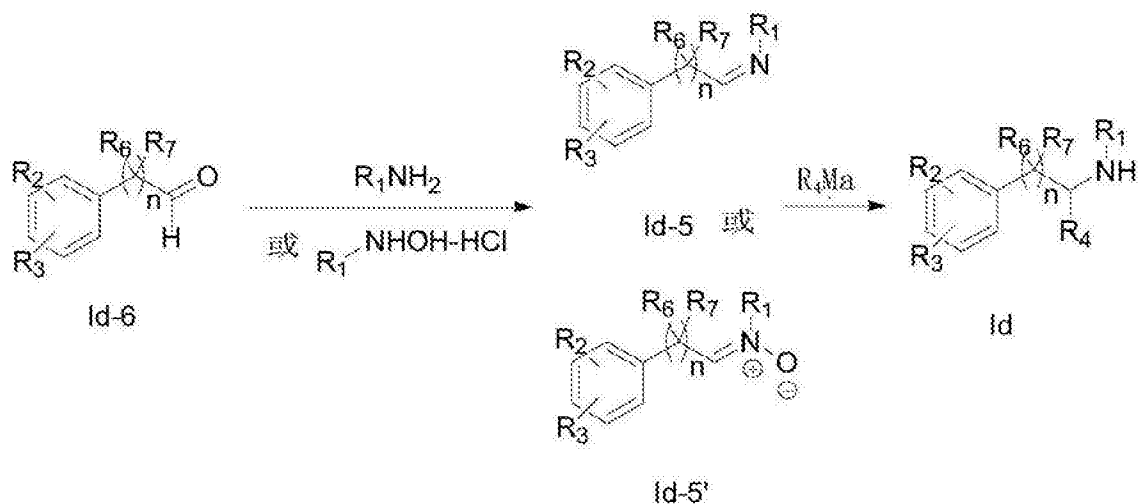
或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:



(2a-3) 在惰性溶剂中,在碱存在下,用式 Id-4 化合物与氯甲酸乙酯在碱存在下进行取代,得到式 Id-3 化合物;

(2a-4) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-3 化合物进行还原反应,得到式 Id' 化合物;

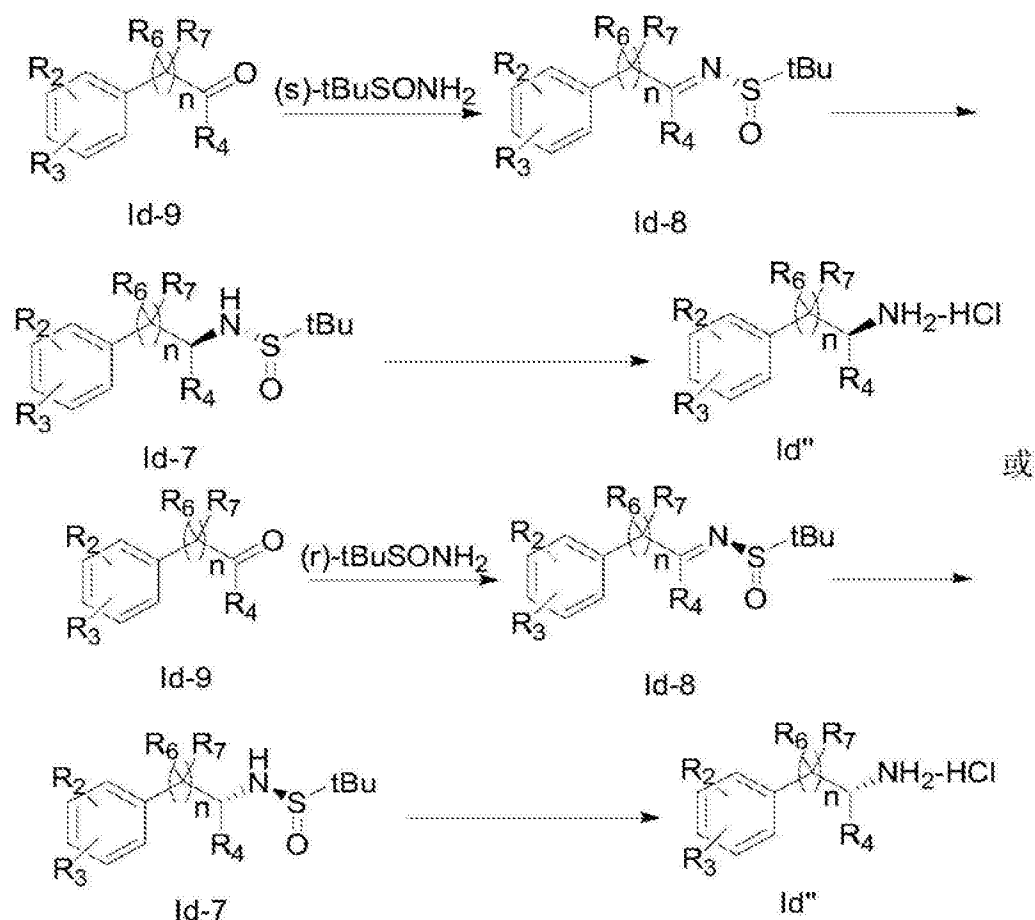
或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:



(2a-5) 在惰性溶剂中,用式 Id-6 化合物与  $R_1NH_2$  或  $R_1NHOH-HCl$  进行缩合,得到式 Id-5 或式 Id-5' 化合物;

和任选的 (2a-6) 在惰性溶剂中,用式 Id-5 或 Id-5' 化合物与金属试剂  $R_4M_a$  进行反应,得到式 Id 化合物;

或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:



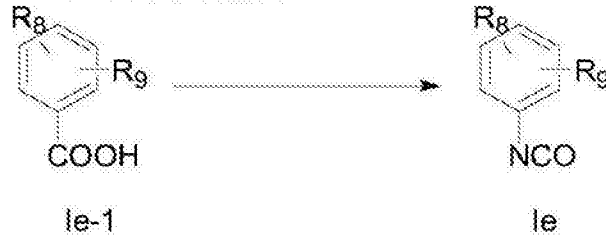
(2a-7) 在惰性溶剂中,在路易斯酸存在下,用式 Id-9 化合物与手性叔丁基亚磺酰胺进行缩合,得到手性式 Id-8 化合物;

(2a-8) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-8 化合物进行还原反应,得到式 Id-7 化合物;

(2a-9) 在惰性溶剂中,在酸性环境下,用式 Id-7 化合物进行脱保护,得到式 Id' 化合物;

上述各式中,所述的 Ma 为镁,锂或锌,R1 如权利要求 4 中所述,其余各基团的定义如权利要求 1 中所述。

6. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于,在所述步骤 (2a) 中,当所述的 R 为 -NCO 时,所述的式 Ie 化合物是通过以下方法制备的:



用式 Ie-1 化合物进行重排反应,得到式 Ie 化合物。

7. 如权利要求 1-3 任一所述的化合物,或其药学上可接受的盐的用途,其特征在于,用于

- (a) 制备 CRAC 通道调节剂;和 / 或
- (b) 制备免疫调节药物。

8. 如权利要求 7 所述的用途,其特征在于,所述的 CRAC 通道调节剂选择性地作用于 ORAI1 蛋白。

9. 一种 CRAC 通道调节剂,其特征在于,所述的 CRAC 通道调节剂含有调节有效量的如权利要求 1-3 任一所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

10. 一种药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物含有有效量的如权利要求 1-3 任一所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

## 一类新型的 CRAC 通道调节剂、其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体地,本发明提供了一类新型的 CRAC 通道调节剂、及其制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] 钙释放激活的钙 (calcium release-activated calcium, CRAC) 通道是一种由细胞内钙库控制开放的,能够介导钙库耗竭之后的  $\text{Ca}^{2+}$  内流,使  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  持续升高,以完成特定的细胞反应以及重新填充钙库的细胞膜上的离子通道,隶属于钙库操纵钙通道家族。CRAC 通道是由位于内质网 (ER) 膜上的、可感应 ER 内钙库水平变化的 STIM1 蛋白和位于细胞质膜上的、组成 CRAC 通道的核心 ORAI1 蛋白组成。CRAC 通道主要在免疫细胞中发挥关键功能,与免疫相关疾病、哮喘、肿瘤转移有关。早在 1994 年,人们发现,某些免疫缺陷病病人的 T 细胞不能检测到 CRAC 电流 ( $I_{\text{CRAC}}$ )。2001 年 Stefan Feske 等通过分析基因表达变化,发现这些免疫缺陷病人不同于正常人的 T 细胞,用 PMA 和 ionomycin 刺激后,免疫缺陷病人来源的 T 细胞不能表达由钙调蛋白传递钙信号、激活的下游基因。这表明 CRAC 通道不是简单调节胞内钙水平,而是参与调控 T 细胞的激活、基因表达以及细胞因子分泌等关键功能。2006 年,Stefan Feske 等证实上述提到的免疫缺陷病人,其 ORAI1 基因突变造成了 CRAC 通道功能缺失,干扰了免疫细胞正常发挥功能,从而引起了这些病人的免疫缺陷。2009 和 2010 年, Capucine Picard 和 Stefan Feske 综述了临床研究的结果,表明 ORAI1 和 STIM1 突变均可导致免疫缺陷病的发生;值得注意的是,ORAI1 基因突变病人除了免疫系统功能异常以外,身体主要器官和其他系统基本正常。基于上述研究,尤其是 ORAI1 突变病人主要临床表现为免疫缺陷,人们推测 CRAC 通道主要在免疫细胞中发挥着关键的作用,CRAC 通道可作为新型免疫调节剂开发的靶点。

[0003] 近年来,很多化合物如 SKF-96365 及其类似物,2-APB 及其类似物,Synta 66 及 BTP 2 (YM58483) 均被报道具有抑制 CRAC 通道的活性,但是这些化合物大都参与干扰其他离子通道,不是特异 CRAC 通道抑制剂;而且所有的这些已知 CRAC 通道抑制剂,不能区分是靶向于 ORAI1,还是靶向于 STIM1 来发挥抑制功能。因此,所有这些已知的 CRAC 通道抑制剂临床应用价值有限。到目前为止,只有 CalciMedica 生物技术公司披露新型的选择性 CRAC 通道小分子抑制剂 CM2489 (第一个用于人体试验的 CRAC 通道抑制剂,目前处于一期临床) 用于治疗斑块状银屑病的相关数据,但其确切的结构尚未公布。

[0004] 而目前已知的具有激活 CRAC 电流作用的化合物只有霍乱毒素和毒胡萝卜素及低浓度 (1-5  $\mu\text{M}$ ) 的 2-APB,未见小分子 CRAC 通道增强剂报道。

[0005] 由此可见,寻找全新结构的、高效的 CRAC 通道小分子调节剂,对免疫活性研究具有重要意义。

### 发明内容

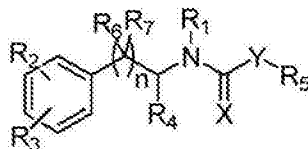
[0006] 本发明的目的是提供一种能促使开放的 CRAC 通道进一步开放的 ORAI1 特异的小



分子化合物。

[0007] 本发明的第一方面,提供了一种如下式 I 所示的化合物;

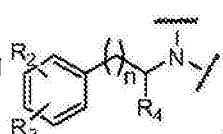
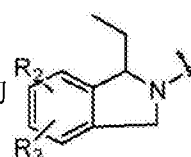
[0008]

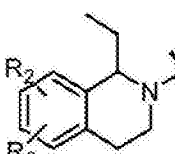


式 I

[0009] 其中,  $R_1$  选自: H, 取代或未取代的  $C_1-C_5$  烷基;  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  链炔基, 未取代或取代的苄基;

[0010] 或  $R_1$  与其相邻的 N、和 C 原子一起构成苯并五元杂环或苯并六元杂环的并环结构;

较佳地, 所述并环结构包括:  $R_1$  与其相邻的  一起形成的  或者

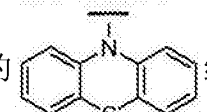
 所示的并环结构;

[0011] 其中, 所述取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1-C_4$  烷基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基: 卤素、羟基、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基;

[0012]  $R_2$  和  $R_3$  独立地选自下组: H, 取代或未取代  $C_1-C_3$  烷基, 羟基、卤素原子、氰基、硝基、取代或未取代  $C_1-C_7$  烷氧基、取代或未取代  $C_1-C_4$  烷氧基羰基; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、OH、氰基、硝基、 $C_1-C_2$  烷基;

[0013]  $R_4$  选自下组: H, 取代或未取代  $C_1-C_4$  链烷基, 取代或未取代的  $C_2-C_9$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_4$  链炔基; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、 $C_1-C_4$  烷基、苯基、硝基;

[0014]  $R_5$  选自下组: 取代或未取代的  $C_1-C_4$  烷基、烯丙基、取代或未取代的吡啶基、取代或

未取代的萘基、取代的苯基、或  $R_5$  与 Y 一起形成未取代或取代的  结构; 其中,

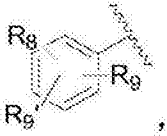
所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、硝基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、甲磺酰基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基、吡啶基、噻吩基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基: 卤素、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1-C_4$  烷基、未取代的或被一个或多个卤素原子取代的  $C_1-C_4$  烷氧基;

[0015]  $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地选自下组: H 或甲基; 或  $R_6$  与  $R_7$  共同形成四元环状结构;

[0016] X 为 O, S 或 NH;

[0017] Y 为不存在,  $CH_2$ 、O 或  $NR_{10}$ , 其中  $R_{10}$  选自下组: H、 $C_1-C_4$  链烷基、 $C_1-C_4$  环烷基、 $C_1-C_4$  链烯基; 或  $R_1$  和  $R_{10}$  共同构成  $-(CH_2)_n-$  结构; 其中, 所述的 n 为 1-8 的整数;

[0018] n 为 0、1、或 2。

[0019] 在另一优选例中,  $R_5$  为  其中,  $R_8$  选自 H、叔丁基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基或卤素原子;

[0020]  $R_9$ 、 $R_9'$  选自 :H、环丙基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、卤素, 硝基、三氟甲基、甲磺酰基、 $C_1$ - $C_2$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、吡啶基、噻吩基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基;

[0021] 或当  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_9'$  中的任意两个位于邻位时, 与相邻的碳原子共同构成五元或六元环状结构; 较佳地, 所述的五元或六元环状结构为六元芳环。

[0022] 在另一优选例中, 所述的苯并五元杂环或苯并六元杂环为苯并的、含氮的五元或六元饱和杂环。

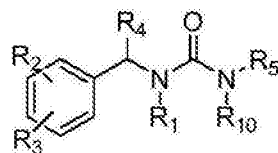
[0023] 在另一优选例中,  $R_2$  选自下组 :H、卤素原子;

[0024]  $R_3$  选自下组 :H,  $C_1$ - $C_2$  烷基, 羟基、卤素原子, 三氟甲基, 氰基, 硝基,  $C_1$ - $C_7$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基。

[0025] 在另一优选例中, 所述的取代苯基包括 :2, 4, 6- 三甲基取代苯基、2, 4, 6- 三氟取代苯基。

[0026] 在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有如下式 II 所示的结构:

[0027]



式 II

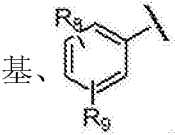
[0028] 其中,  $R_1$  选自 :H、 $C_1$ - $C_5$  链烷基、 $C_3$ - $C_4$  环烷基、 $C_2$ - $C_4$  链烯基、烯丙基、炔丙基、羟基取代  $C_1$ - $C_5$  烷基;

[0029]  $R_2$  选自 H、卤素原子;

[0030]  $R_3$  选自 :H,  $C_1$ - $C_2$  烷基、羟基、卤素原子、 $C_1$ - $C_7$  烷氧基;

[0031]  $R_4$  选自 : $C_1$ - $C_4$  链烷基、 $C_2$ - $C_4$  链烯基、 $C_2$ - $C_4$  链炔基;

[0032]  $R_5$  选自 :4- 取代吡啶基、2- 取代萘基、2, 4, 6- 三甲基取代苯基、2, 4, 6- 三氟取代苯

基、 或  $R_5$  与 Y 一起形成  结构;

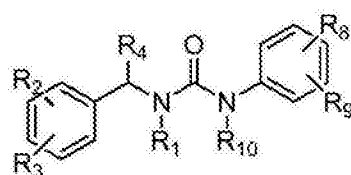
[0033]  $R_8$  选自 H、叔丁基或卤素原子;

[0034]  $R_9$  选自 : 甲基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基,  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基。

[0035]  $R_{10}$  选自 H、甲基、烯丙基。

[0036] 在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有以下式 III 所示的结构:

[0037]



式 III

[0038] 其中,  $R_1$  选自 :H、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_2$ - $C_4$  链烯基、羟基取代烷基 ;

[0039]  $R_2$  选自 H、卤素原子 ;

[0040]  $R_3$  选自 :H、羟基、卤素原子、 $C_1$ - $C_7$  烷氧基 ;

[0041]  $R_4$  选自 : $C_1$ - $C_4$  链烷基、 $C_2$ - $C_4$  链烯基、 $C_2$ - $C_4$  链炔基 ;

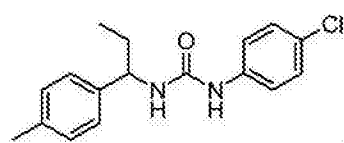
[0042]  $R_8$  选自 H、卤素原子 ;

[0043]  $R_9$  选自 :卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基 ;

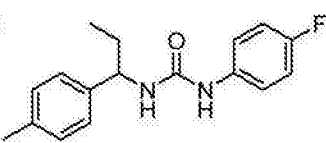
[0044]  $R_{10}$  选自 H、甲基。

[0045] 在另一优选例中,所述的式 I 化合物选自下组 :

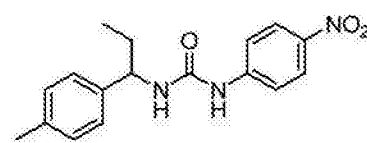
[0046]



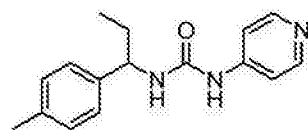
old 3-4



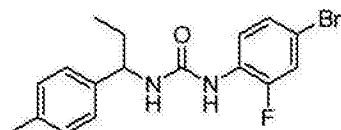
C001



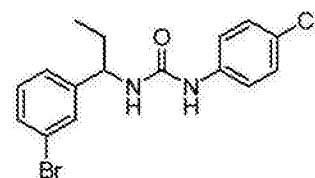
C002



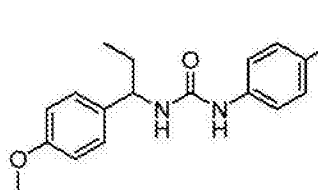
C036



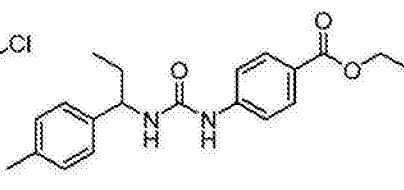
C045



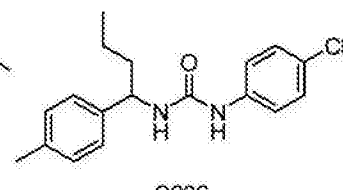
C065



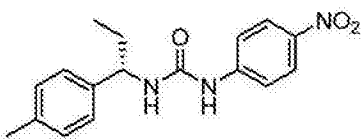
C071



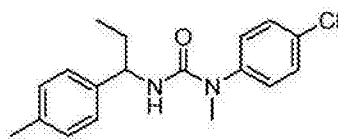
C037



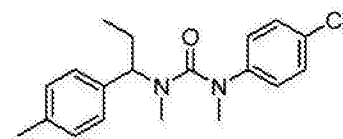
C066



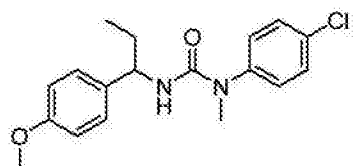
C022-S



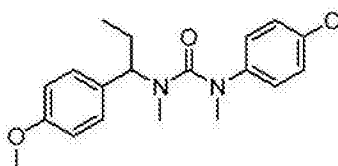
C083



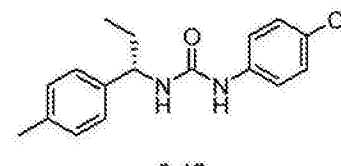
C085



C081

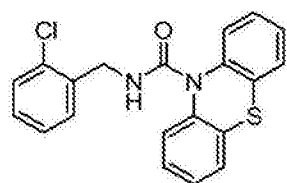


C080

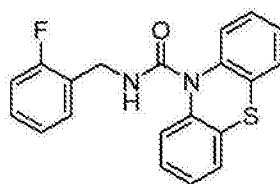


3-4S

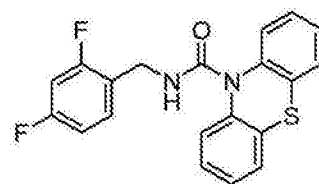
[0047]



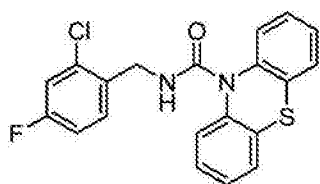
3-5



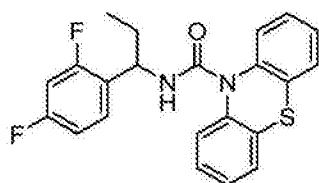
C056



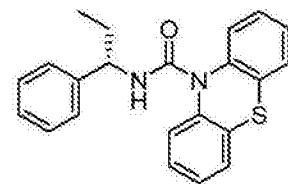
C061



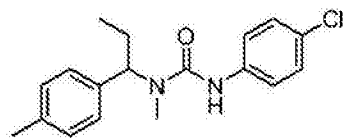
C058



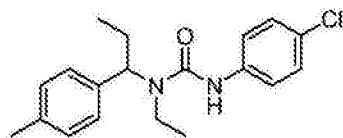
C073



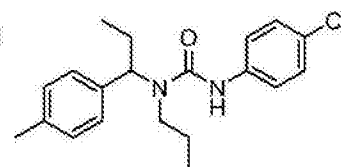
C031-S



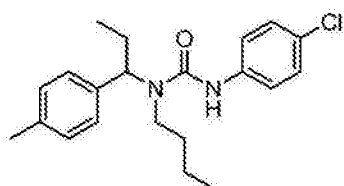
ZHZ090



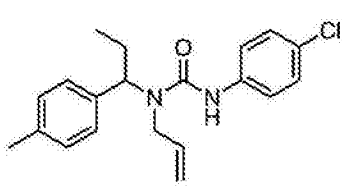
C118



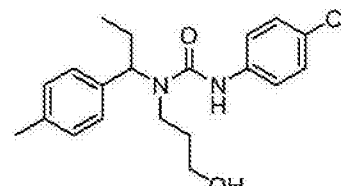
C119



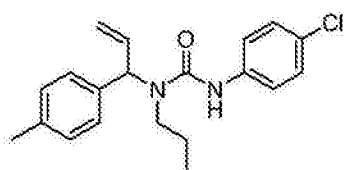
C122



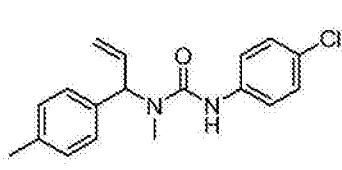
C125



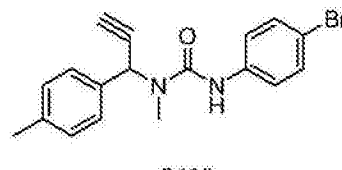
C185



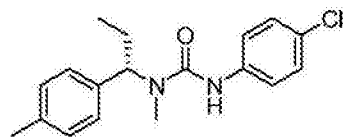
C145



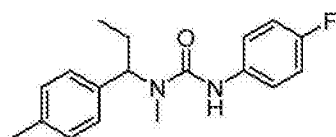
C146



C188



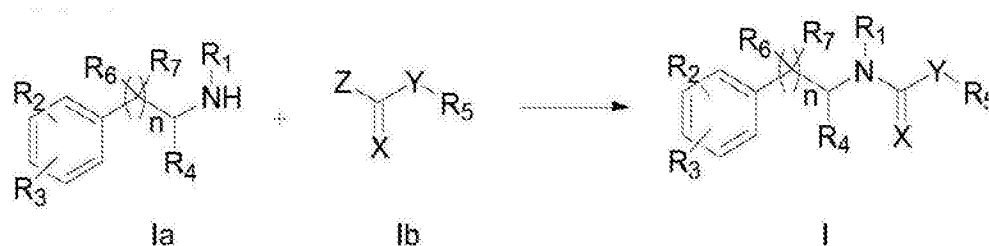
C090S



C098

[0048] 本发明的第二方面,提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物的制备方法,所述方法包括步骤:

[0049]

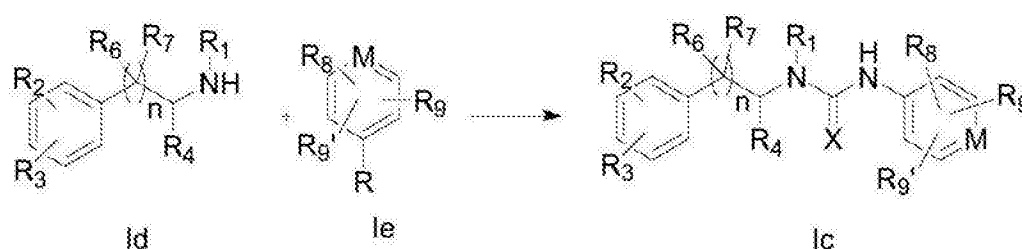


[0050] (1) 在惰性溶剂中,在碱和缩合剂存在下,用式 Ia 化合物和式 Ib 化合物反应,得到式 I 化合物;

[0051] 其中, Z 选自下组:OH、Cl,其余各基团的定义如上文中所述;

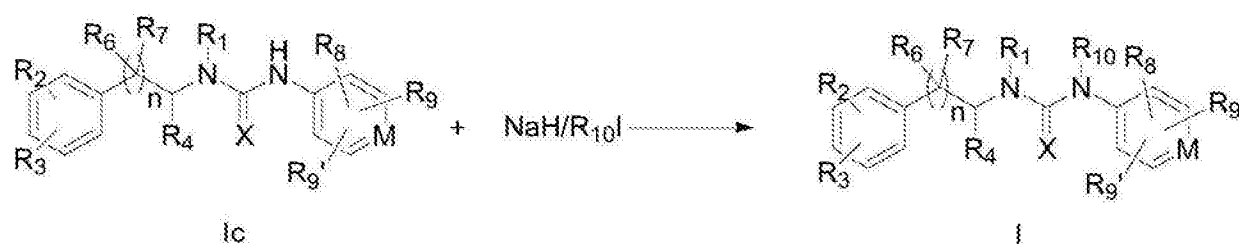
[0052] 或所述方法包括步骤:

[0053]



[0054] (2a) 在惰性溶剂中,用式 Id 化合物与式 Ie 化合物反应,得到式 Ic 化合物;

[0055]



[0056] 和任意的步骤 (2b) 在惰性溶剂中,用式 Ic 化合物与  $R_{10}I$  反应,得到式 I 化合物;

[0057] 其中, R 选自下组: -NCO、-NCS、-NH<sub>2</sub>;

[0058] M 选自下组:碳原子、氮原子;

[0059] R<sub>1</sub> 选自下组:H,取代或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的链烯基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的链炔基,苯环取代的苄基,或 -H-HCl;

[0060] R<sub>8</sub> 选自 H、叔丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基或卤素原子;

[0061] R<sub>9</sub> 和 R<sub>9</sub>' 各自独立地选自:H、环丙基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基、吡啶或噻吩;

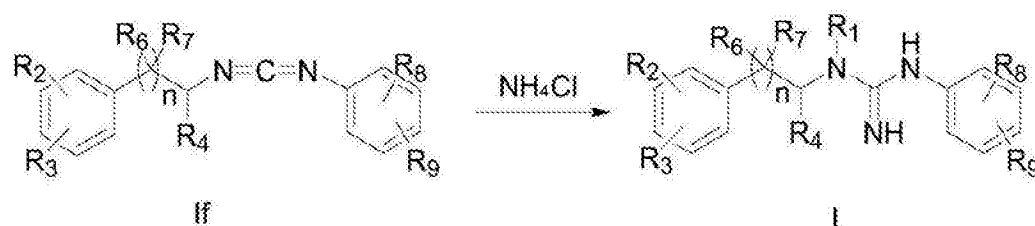
[0062] 或当 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 和 R<sub>9</sub>' 中的任意两个位于邻位时,与相邻的碳原子共同构成五元或六元环状结构;较佳地,所述的五元或六元环状结构六元芳环;

[0063] 较佳地,当 R<sub>1</sub> 为 H 时,R 为 -NH<sub>2</sub>;

[0064] 其余各基团的定义如上文中所述;

[0065] 或所述方法包括步骤:

[0066]

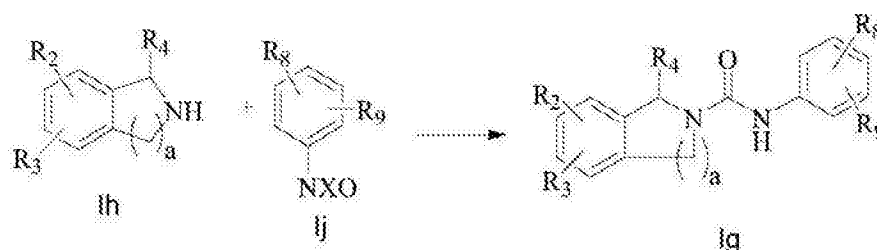


[0067] (3) 在惰性溶剂中,用式 If 化合物与  $\text{NH}_4\text{Cl}$  进行反应,得到式 I 化合物;

[0068] 其中,  $\text{R}_1$  为氢原子,其余各基团的定义如本发明第一方面中所述;

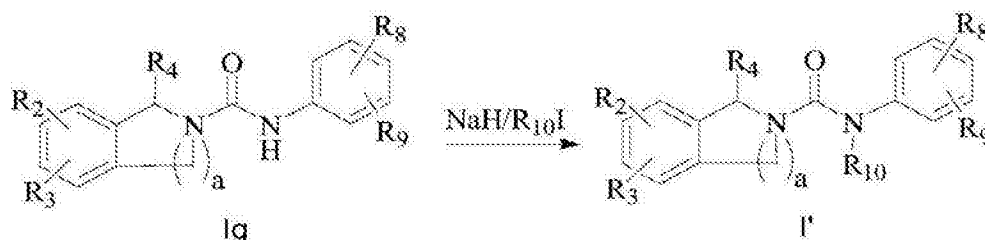
[0069] 或所述方法包括步骤:

[0070]



[0071] (4a) 在惰性溶剂中,用式 Ih 化合物与式 Ij 化合物反应,得到式 Ig 化合物;

[0072]



[0073] 和任选的 (4b) 在惰性溶剂中,用式 Ig 化合物与  $\text{R}_{10}\text{I}$  反应,得到式 I' 化合物;

[0074] 其中,  $a = 1$  或  $2$ ,其余各基团的定义如上文中所述。

[0075] 在另一优选例中,所述步骤 (1) 在碱和 / 或缩合剂存在下进行,较佳地,所述的缩合剂选自下组:固体三光气、EDCI、HOBt、EDCI、DMAP。

[0076] 在另一优选例中,当 R 为  $-\text{NCO}$  时,所述步骤 (2a) 在 DCM 存在下进行。

[0077] 在另一优选例中,当 R 为  $-\text{NH}_2$  且  $\text{R}_1$  为 H 时,所述步骤 (2a) 在选自下组的一种或多种试剂存在下进行:三乙胺、TEA、DCM。

[0078] 在另一优选例中,当 R 为  $-\text{NH}_2$  时,所述步骤 (2a) 在缩合剂存在下进行,较佳地,所述的缩合剂选自下组:固体三光气、CDI。

[0079] 在另一优选例中,当  $\text{R}_1$  为  $-\text{H}-\text{HCl}$  且  $\text{R}_1$  相连的碳原子具有手性时,所述步骤 (2a) 在碱存在下进行,较佳地,所述的碱为三乙胺。

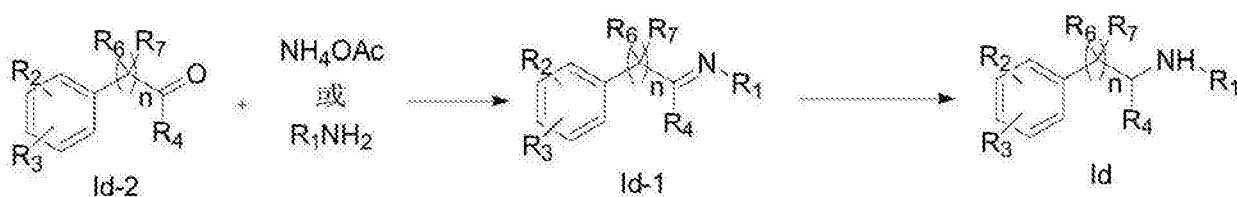
[0080] 在另一优选例中,所述步骤 (3) 在 DMF 溶剂中进行。

[0081] 在另一优选例中,所述步骤 (4a) 在 DCM 存在下进行。

[0082] 在另一优选例中,所述的步骤 (2b) 和步骤 (4b) 在碱存在下进行;较佳地,所述的碱为 NaH。

[0083] 在另一优选例中,在所述步骤 (2a) 中,所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:

[0084]

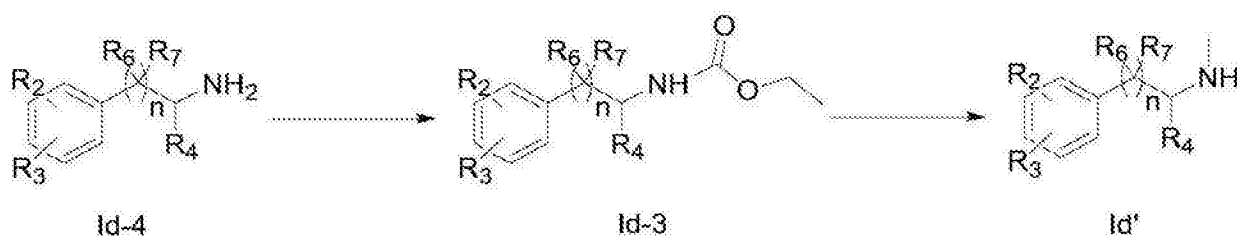


[0085] (2a-1) 在惰性溶剂中,用式 Id-2 化合物与醋酸铵或 R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> 进行缩合反应,得到式 Id-1 化合物;

[0086] (2a-2) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-1 化合物进行还原反应,得到式 Id 化合物;

[0087] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:

[0088]

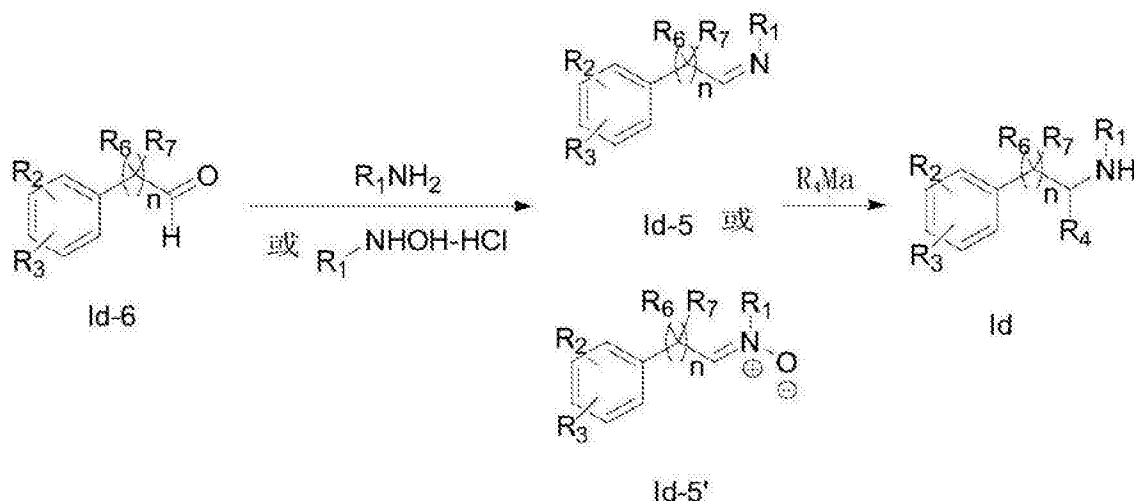


[0089] (2a-3) 在惰性溶剂中,在碱存在下,用式 Id-4 化合物与氯甲酸乙酯在碱存在下进行取代,得到式 Id-3 化合物;

[0090] (2a-4) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-3 化合物进行还原反应,得到式 Id' 化合物;

[0091] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:

[0092]

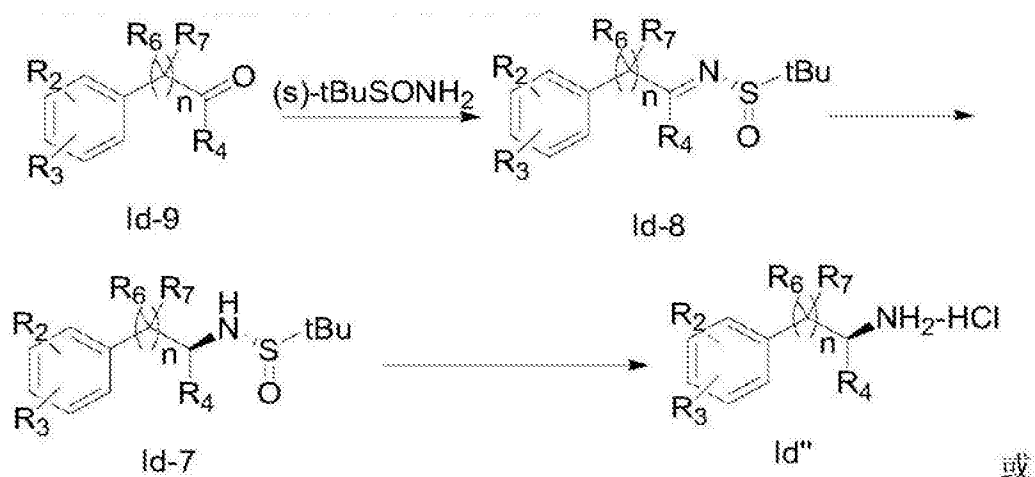


[0093] (2a-5) 在惰性溶剂中,用式 Id-6 化合物与 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 或 R<sub>1</sub>NHOH-HCl 进行缩合,得到式 Id-5 或式 Id-5' 化合物;

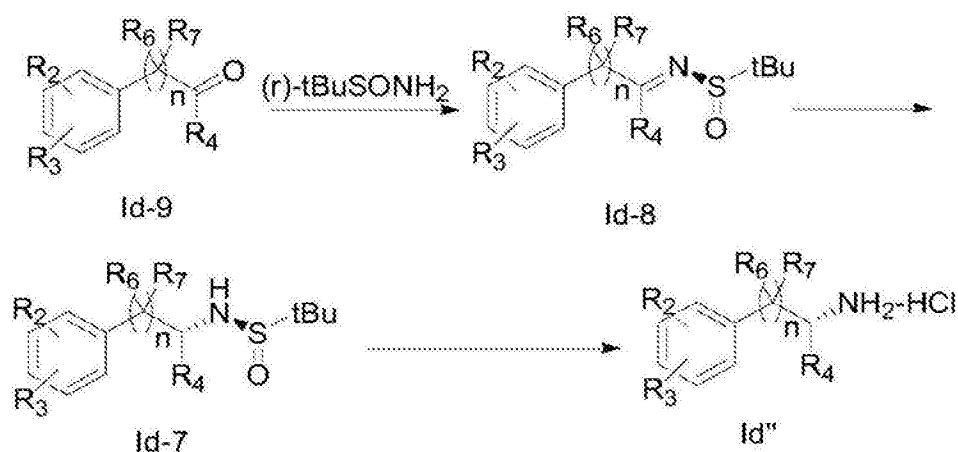
[0094] 和任选的 (2a-6) 在惰性溶剂中,用式 Id-5 或 Id-5' 化合物与金属试剂 R<sub>4</sub>M 进行反应,得到式 Id 化合物;

[0095] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:

[0096]



[0097]



[0098] (2a-7) 在惰性溶剂中,在路易斯酸存在下,用式 Id-9 化合物与手性叔丁基亚磺酰胺进行缩合,得到手性式 Id-8 化合物;

[0099] (2a-8) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-8 化合物进行还原反应,得到式 Id-7 化合物;

[0100] (2a-9) 在惰性溶剂中,在酸性环境下,用式 Id-7 化合物进行脱保护,得到式 Id'' 化合物;

[0101] 上述各式中,所述的 Ma 为镁,锂或锌,  $R_1$  如本发明第二方面中所述,其余各基团的定义如本发明第一方面中所述。

[0102] 在另一优选例中,所述的  $R_4$  为氢原子。

[0103] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,当反应所用试剂为  $\text{NH}_4\text{OAc}$  时,所述的  $R_1$  为 H。

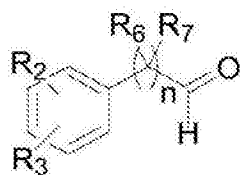
[0104] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,当反应所用试剂为  $R_1\text{-NH}_2$  时,所述的  $R_1$  不为 H。

[0105] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,所述的反应在  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  存在下进行。

[0106] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,所述的式 Id-2 化合物是用如下式所示的醛与  $R_4\text{AX}'$  化合物反应制备的:其中,所述的 A 为镁、硅或锌,  $X'$  为卤素;

[0107]





[0108] 在另一优选例中,在步骤(2a-2)中,所述的还原剂选自下组:氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠。

[0109] 在另一优选例中,在步骤(2a-3)中,所述的碱选自下组:三乙胺、二异丙基乙基胺、DMAP。

[0110] 在另一优选例中,在步骤(2a-4)中,所述的还原剂选自下组:氢化铝锂、DIBAL-H。

[0111] 在另一优选例中,在步骤(2a-5)中,当用 R<sub>1</sub>NHOH-HCl 进行缩合反应时,所述的缩合反应在碱存在下进行;较佳地,所述的碱选自下组:吡啶、三乙胺、DMAP。

[0112] 在另一优选例中,在步骤(2a-6)中,当用 Id-5' 化合物进行反应时,所述的步骤(2a-6)还包括:在 Id-5' 化合物与金属试剂 R<sub>4</sub>Ma 进行反应后,对所得到的产物进行还原,得到式 Id 化合物。

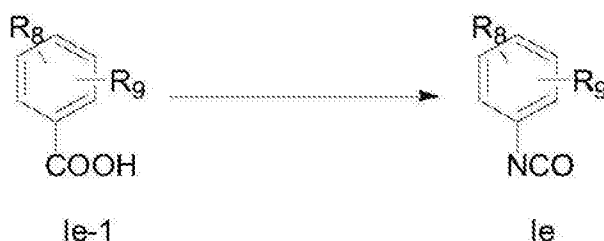
[0113] 在另一优选例中,在步骤(2a-7)中,所述的路易斯酸选自下组:Ti(OEt)<sub>4</sub>、Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>。

[0114] 在另一优选例中,在步骤(2a-8)中,所述的还原剂选自下组:硼氢化钠、四氢化铝锂。

[0115] 在另一优选例中,在步骤(2a-9)中,所述的酸性环境指反应体系的 PH 值范围为 1-2。

[0116] 在另一优选例中,在所述步骤(2a)中,当所述的 R 为 -NCO 时,所述的式 Ie 化合物是通过以下方法制备的:

[0117]



[0118] 用式 Ie-1 化合物进行重排反应,得到式 Ie 化合物。

[0119] 在另一优选例中,所述的反应在 DPPA 和 / 或 TEA 存在下进行。

[0120] 本发明的第三方面,提供了一种如本发明第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐的用途,用于

[0121] (a) 制备 CRAC 通道调节剂;和 / 或

[0122] (b) 制备免疫调节药物。

[0123] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂是 CRAC 通道增强剂或 CRAC 通道抑制剂。

[0124] 在另一优选例中,当所述的 CRAC 通道调节剂作为 CRAC 通道增强剂时,所述的式 I 化合物选自下组:ZHZ090、C118、C127、C098、C163、C090S、C119、C121、C145、C164、C090R、C125、C191、C152、C201、C092、C122、C185、C146、C188,或其组合。

[0125] 在另一优选例中,当所述的 CRAC 通道调节剂作为 CRAC 通道抑制剂时,所述的式 I 化合物选自下组:01d3-4、3-5、3-4S、3-4R、C056、C061、C071、C058、C034、C073、C045、C031、C031-S、C083、C085、C081、C080、C082、C084,或其组合。

[0126] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂是 CRAC 通道选择性调节剂。

[0127] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道抑制活性  $IC_{50}$  值为  $\leq 2 \mu\text{mol}$ , 较佳地为  $\leq 0.5 \mu\text{mol}$ , 更佳地为  $\leq 0.1 \mu\text{mol}$ 。

[0128] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道抑制  $IC_{50}$  值为  $20\text{nmol}$ 。

[0129] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道增强活性  $EC_{50}$  值为  $\leq 2 \mu\text{mol}$ , 较佳地为  $\leq 0.5 \mu\text{mol}$ , 更佳地为  $\leq 0.1 \mu\text{mol}$ 。

[0130] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道抑制  $IC_{50}$  值为  $0.068 \mu\text{mol}$ 。

[0131] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂选择性地作用于 ORAI1 蛋白。

[0132] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂选择性地不与 STIM1 蛋白、ORAI2 蛋白和 / 或 ORAI3 蛋白发生作用。

[0133] 本发明的第四方面,提供了一种 CRAC 通道调节剂,所述的 CRAC 通道调节剂含有调节有效量的如本发明第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0134] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂是 CRAC 通道增强剂或 CRAC 通道抑制剂。

[0135] 在另一优选例中,当所述的 CRAC 通道调节剂作为 CRAC 通道增强剂时,所述的式 I 化合物选自下组:ZHZ090、C118、C127、C098、C163、C090S、C119、C121、C145、C164、C090R、C125、C191、C152、C201、C092、C122、C185、C146、C188,或其组合。

[0136] 在另一优选例中,当所述的 CRAC 通道调节剂作为 CRAC 通道抑制剂时,所述的式 I 化合物选自下组:01d3-4、3-5、3-4S、3-4R、C056、C061、C071、C058、C034、C073、C045、C031、C031-S、C083、C085、C081、C080、C082、C084,或其组合。

[0137] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂选择性地作用于 ORAI1 蛋白。

[0138] 在另一优选例中,所述的 CRAC 通道调节剂选择性地不与 STIM1 蛋白、ORAI2 蛋白和 / 或 ORAI3 蛋白发生作用。

[0139] 在另一优选例中,所述的调节剂用于促使开放的 CRAC 通道进一步开放。

[0140] 本发明的第五方面,提供了一种药物组合物,所述的药物组合物含有有效量的如本发明第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0141] 在另一优选例中,所述的药物组合物是调节免疫的药物药物组合物,尤其包括免疫抑制药物组合物或免疫增强药物组合物。

[0142] 在另一优选例中,所述的药物组合物用于治疗选自下组的免疫相关疾病:免疫缺陷疾病、自身免疫疾病、变态反应疾病、慢性炎症;较佳地,所述的免疫相关疾病选自下组:SCID、败血症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化症、哮喘、鼻炎、湿疹、鼻息肉、炎症性肠病、慢性炎症。

[0143] 在另一优选例中,所述的药物组合物的剂型包括:口服制剂、注射剂和外用制剂。

[0144] 本发明的第六方面,提供了一种调节免疫的方法,所述方法包括步骤:给需要的对象施用安全有效量的本发明第一方面中所述的化合物或本发明第二方面中所述的药物组合物。

[0145] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

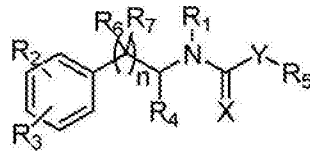
### 附图说明

- [0146] 图 101d3-4 和 ZHZ090 的作用曲线 ;  
 [0147] 图 201d3-4 和 ZHZ090 的靶蛋白分析 ;  
 [0148] 图 301d3-4 和 ZHZ090 在 Orail 蛋白上的作用位点。

### 具体实施方式

[0149] 本发明人经过长期而深入的研究,意外地发现,形如式 I 的化合物可以促使开放的 CRAC 通道进一步开放 :

[0150]



式 I

[0151] 且所述的化合物能够特异性地靶向于 ORAI1,但不靶向于 ORAI2 和 ORAI3。基于上述发现,发明人完成了本发明。

[0152] 术语

[0153] 在本文中,除特别说明之处,术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> 环烷基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 烷氧基、卤素、羟基、羧基 (-COOH)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 醛基、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> 酰基、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> 酯基、氨基、苯基;所述的苯基包括未取代的苯基或具有 1-3 个取代基的取代苯基,所述取代基选自:卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、OH、硝基、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> 环烷基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 烷氧基、氨基。

[0154] 除特别说明之处,本发明的所有化合物之中,各手性碳原子可以任选地为 R 构型或 S 构型,或 R 构型和 S 构型的混合物。

[0155] 术语“C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 烷基”指具有 1 ~ 5 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

[0156] 术语“C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> 环烷基”指具有 3 ~ 10 个碳原子的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。

[0157] 术语“C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> 链烯基”指具有 2 ~ 8 个碳原子的直链或支链烯基,例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基、或类似基团。

[0158] 术语“C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> 炔基”指具有 2 ~ 8 个碳原子的直链或支链炔基,例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

[0159] 术语“C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> 烷氧基”指具有 1-7 个碳原子的直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

[0160] 术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

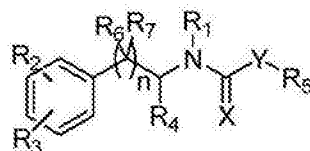
[0161] 术语“C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基羰基”指具有“C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基 -C = O”结构的基团,例如甲氧

基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基,或类似基团。其中, C1 ~ C4 烷氧基的定义如前所述。

[0162] 式 I 化合物

[0163] 本发明提供了一种如下式 I 所示的化合物;

[0164]

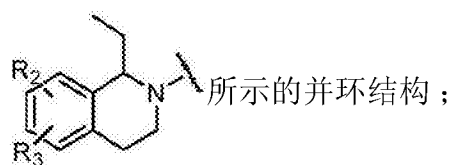
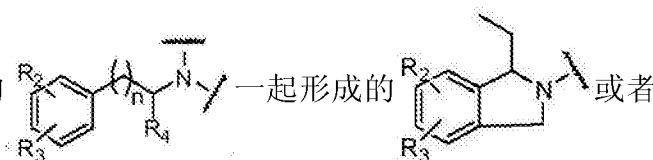


式 I

[0165] 其中, R<sub>1</sub> 选自 :H, 取代或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基 ;C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的链炔基, 苯环取代的苄基 ;

[0166] 或 R<sub>1</sub> 与其相邻的 N、和 C 原子一起构成苯并五元杂环或苯并六元杂环的并环结构 ;

较佳地, 所述并环结构包括 :R<sub>1</sub> 与其相邻的

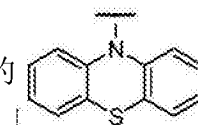


[0167] 其中, 所述取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、羟基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 ;

[0168] R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地选自下组 :H, 取代或未取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基, 羟基、卤素原子、氰基、硝基、取代或未取代 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷氧基、取代或未取代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基 ; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、OH、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基 ;

[0169] R<sub>4</sub> 选自下组 :H, 取代或未取代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 链烷基, 取代或未取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> 链烯基、取代或未取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链炔基 ; 其中, 所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、苯基 ;

[0170] R<sub>5</sub> 选自下组 : 取代或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、烯丙基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的萘基、取代的苯基、或 R<sub>5</sub> 与 Y 一起形成未取代或取代的



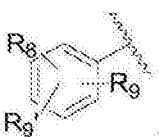
所述的取代指一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代 : 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、甲磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基、吡啶基、噻吩基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 ;

[0171] R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立地选自下组 :H 或甲基 ; 或 R<sub>6</sub> 与 R<sub>7</sub> 共同形成四元环状结构 ;

[0172] X 为 O, S 或 NH ;

[0173] Y 为不存在, CH<sub>2</sub>、O 或 NR<sub>10</sub>, 其中 R<sub>10</sub> 选自下组 :H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 链烯基 ; 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>10</sub> 共同构成 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 结构 ; 其中, 所述的 n 为 1-8 的整数 ;

[0174] n 为 0、1、或 2。

[0175] 在另一优选例中,  $R_5$  为  其中,  $R_8$  选自 H、叔丁基、 $C_1-C_4$  烷氧基或卤素原

子;

[0176]  $R_9$ 、 $R_9'$  选自 :H、环丙基、 $C_1-C_6$  烷氧基、卤素, 硝基、三氟甲基、甲磺酰基、 $C_1-C_2$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基羰基、吡啶基、噻吩基、未取代的或具有一个或多个以下取代基的苯基 : 卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基;

[0177] 或当  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_9'$  中的任意两个位于邻位时, 与相邻的碳原子共同构成五元或六元环状结构; 较佳地, 所述的五元或六元环状结构为六元芳环。

[0178] 在另一优选例中, 所述的苯并五元杂环或苯并六元杂环为苯并的、含氮的五元或六元饱和杂环。

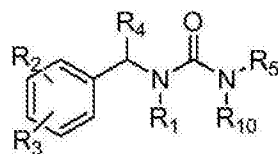
[0179] 在另一优选例中,  $R_2$  选自下组 :H、卤素原子;

[0180]  $R_3$  选自下组 :H,  $C_1-C_2$  烷基, 羟基、卤素原子, 三氟甲基, 氰基, 硝基,  $C_1-C_7$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基。

[0181] 在另一优选例中, 所述的取代苯基包括 :2, 4, 6- 三甲基取代苯基、2, 4, 6- 三氟取代苯基。

[0182] 优选地, 所述的式 I 化合物具有如下式 II 所示的结构:

[0183]



式 II

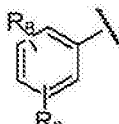
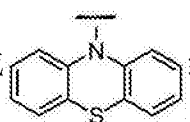
[0184] 其中,  $R_1$  选自 :H、 $C_1-C_5$  链烷基、 $C_3-C_4$  环烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、烯丙基、炔丙基、羟基取代烷基;

[0185]  $R_2$  选自 H、卤素原子;

[0186]  $R_3$  选自 :H,  $C_1-C_2$  烷基、羟基、卤素原子、 $C_1-C_7$  烷氧基;

[0187]  $R_4$  选自 : $C_1-C_4$  链烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、 $C_2-C_4$  链炔基;

[0188]  $R_5$  选自 :4- 取代吡啶基、2- 取代萘基、2, 4, 6- 三甲基取代苯基、2, 4, 6- 三氟取代苯

基、 或  $R_5$  与 Y 一起形成  结构;

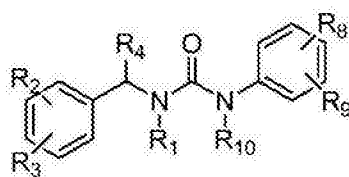
[0189]  $R_8$  选自 H、叔丁基或卤素原子;

[0190]  $R_9$  选自 : 甲基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基,  $C_1-C_4$  烷氧基羰基。

[0191]  $R_{10}$  选自 H、甲基、烯丙基。

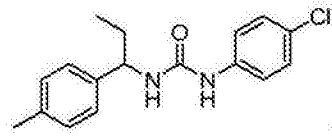
[0192] 更优选地, 所述的式 I 化合物具有以下式 III 所示的结构:

[0193]

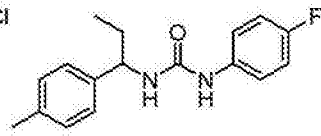


式 III

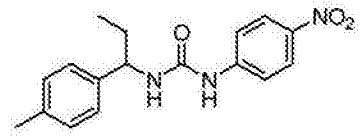
- [0194] 其中, R<sub>1</sub> 选自 :H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 链烯基、羟基取代烷基 ;
- [0195] R<sub>2</sub> 选自 H、卤素原子 ;
- [0196] R<sub>3</sub> 选自 :H、羟基、卤素原子, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷氧基 ;
- [0197] R<sub>4</sub> 选自 :C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 链烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链炔基 ;
- [0198] R<sub>8</sub> 选自 H、卤素原子 ;
- [0199] R<sub>9</sub> 选自 :卤素, 硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基 ;
- [0200] R<sub>10</sub> 选自 H、甲基。
- [0201] 在另一优选例中, 所述的式 I 化合物选自下组 :
- [0202]



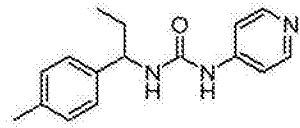
old 3-4



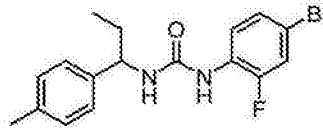
C034



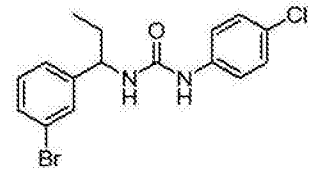
C022



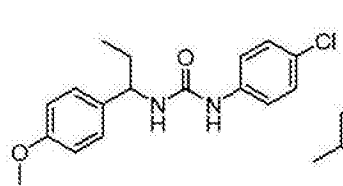
C036



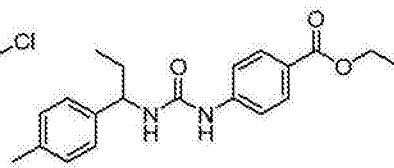
C045



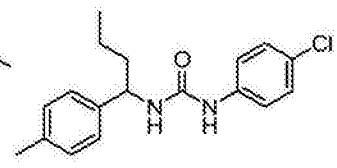
C065



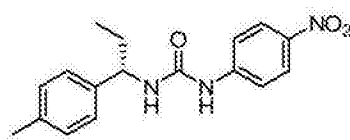
C071



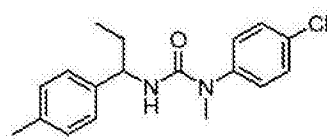
C037



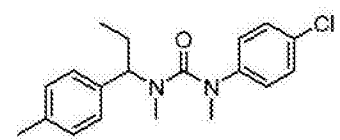
C066



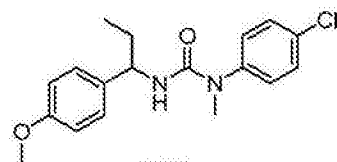
C022-S



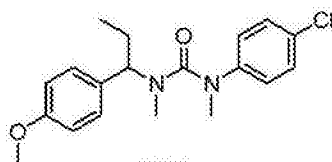
C083



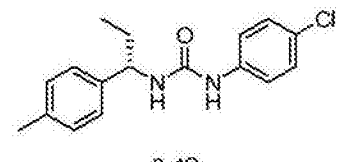
C085



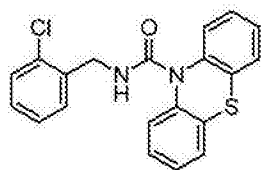
C081



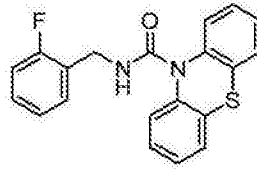
C080



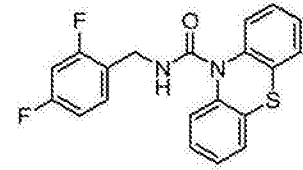
3-4S



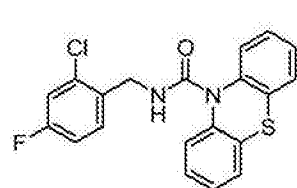
3-5



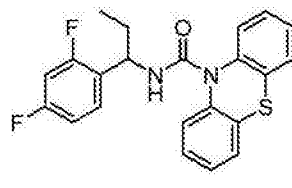
C056



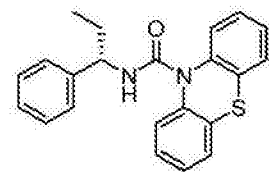
C061



C058

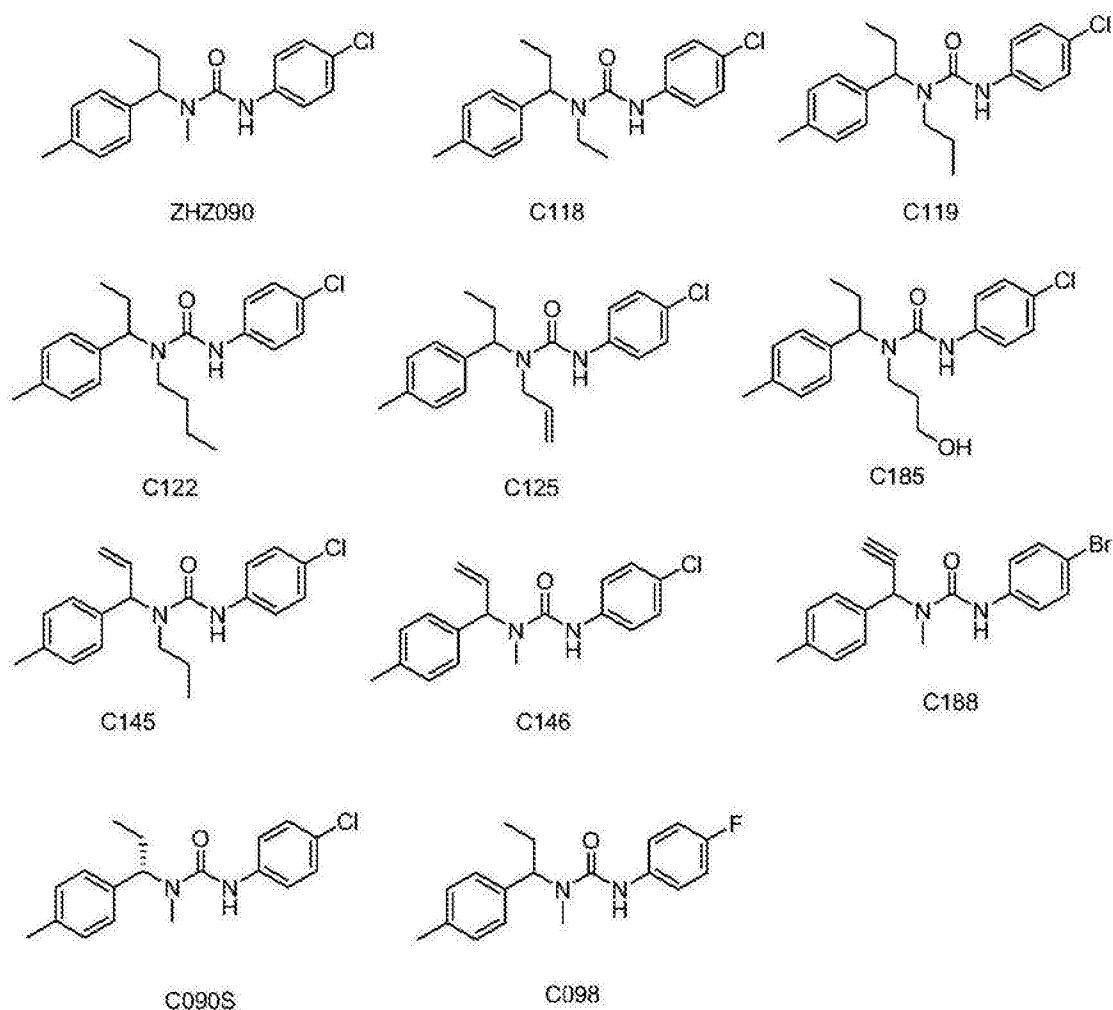


C073



C031-S

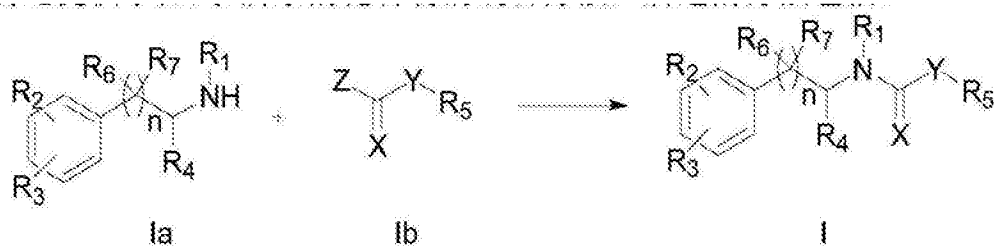
[0203]



[0204] 式 I 化合物的制备

[0205] 本发明还提供了如式 I 所示的化合物的制备方法,所述的方法包括:

[0206]



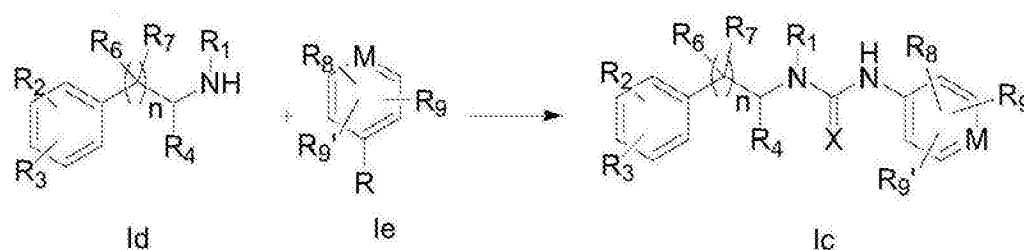
[0207] (1) 在惰性溶剂中,在碱和缩合剂存在下,用式 Ia 化合物和式 Ib 化合物反应,得到式 I 化合物;

[0208] 其中,Z 选自下组 :OH、Cl,其余各基团的定义如上文中所述;

[0209] 当 Y 为 N 且 R<sub>5</sub> 为芳环时,所述方法包括步骤:

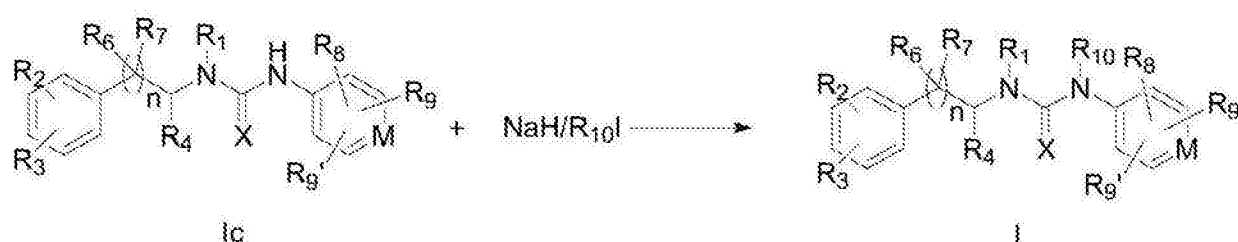
[0210]





[0211] (2a) 在惰性溶剂中,用式 Id 化合物与式 Ie 化合物反应,得到式 Ic 化合物;

[0212]



[0213] 和任选的步骤 (2b) 在惰性溶剂中,用式 Ic 化合物与  $R_{10}I$  反应,得到式 I 化合物;

[0214] 其中, R 选自下组:  $-NCO$ 、 $-NCS$ 、 $-NH_2$ ;

[0215] M 选自下组:碳原子、氮原子;

[0216]  $R_1$  选自下组: H, 取代或未取代的  $C_1-C_5$  烷基;  $C_3-C_6$  的环烷基,  $C_2-C_8$  的链烯基,  $C_2-C_8$  的链炔基, 苯环取代的苄基, 或  $-H-HCl$ ;

[0217]  $R_8$  选自 H、叔丁基、 $C_1-C_4$  烷氧基或卤素原子;

[0218]  $R_9$  和  $R_9'$  各自独立地选自: H、环丙基、 $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、甲磺酰基、 $C_1-C_2$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基羰基、吡啶或噻吩;

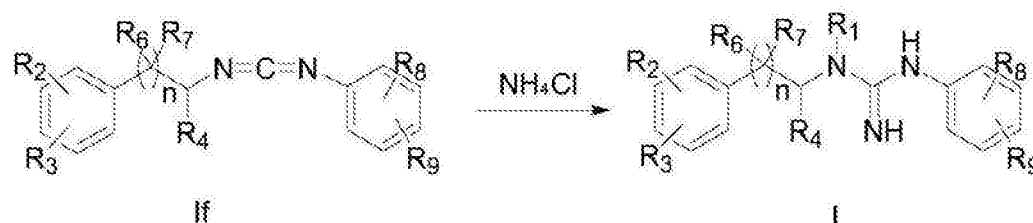
[0219] 或当  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_9'$  中的任意两个位于邻位时,与相邻的碳原子共同构成五元或六元环状结构;较佳地,所述的五元或六元环状结构六元芳环;

[0220] 较佳地,当  $R_1$  为 H 时, R 为  $-NH_2$ ;

[0221] 其余各基团的定义如上文中所述;

[0222] 或所述方法包括步骤:

[0223]

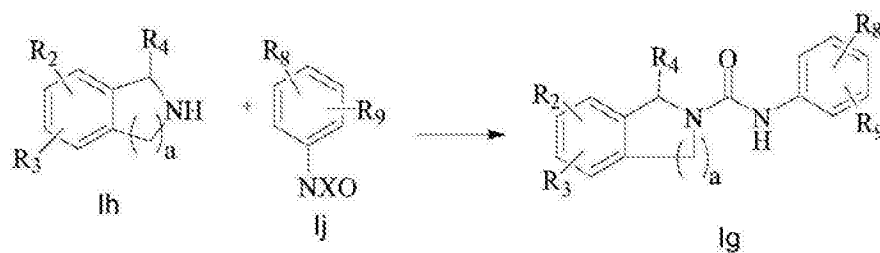


[0224] (3) 在惰性溶剂中,用式 If 化合物与  $NH_4Cl$  进行反应,得到式 I 化合物;

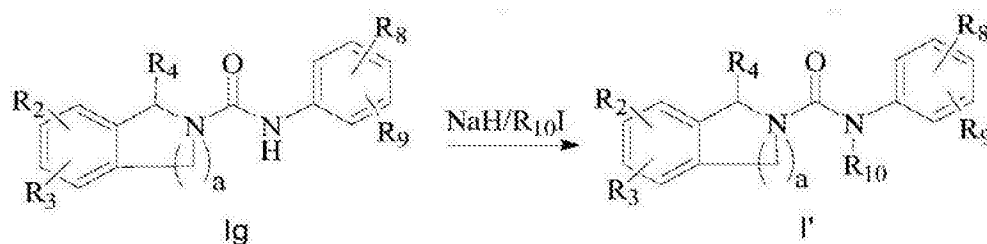
[0225] 其中,  $R_1$  为氢原子,其余各基团的定义如上文中所述;

[0226] 或所述方法包括步骤:

[0227]



[0228] (4a) 在惰性溶剂中,用式 Ih 化合物与式 Ij 化合物反应,得到式 Ig 化合物;  
[0229]



[0230] 和任选的 (4b) 在惰性溶剂中,用式 Ig 化合物与  $R_{10}I$  反应,得到式 I' 化合物;

[0231] 其中,  $a = 1$  或  $2$ ,其余各基团的定义如上文中所述。

[0232] 在另一优选例中,所述步骤 (1) 在碱和 / 或缩合剂存在下进行,较佳地,所述的缩合剂选自下组:固体三光气、EDCI、HOBt、EDCI、DMAP。

[0233] 在另一优选例中,当 R 为  $-NCO$  时,所述步骤 (2a) 在 DCM 存在下进行。

[0234] 在另一优选例中,当 R 为  $-NH_2$  且  $R_1$  为 H 时,所述步骤 (2a) 在选自下组的一种或多种试剂存在下进行:三乙胺、TEA、DCM。

[0235] 在另一优选例中,当 R 为  $-NH_2$  时,所述步骤 (2a) 在缩合剂存在下进行,较佳地,所述的缩合剂选自下组:固体三光气、CDI。

[0236] 在另一优选例中,当  $R_1$  为  $-H-HCl$  且  $R_4$  相连的碳原子具有手性时,所述步骤 (2a) 在碱存在下进行,较佳地,所述的碱为三乙胺。

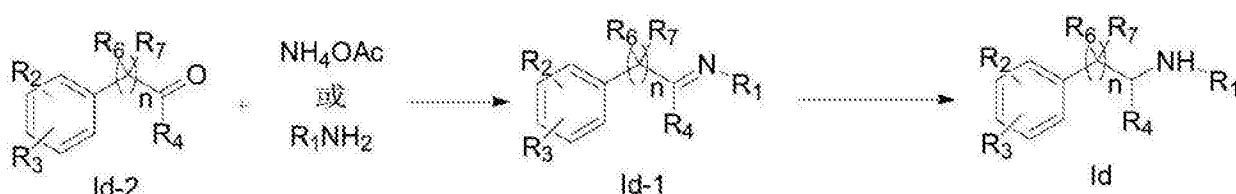
[0237] 在另一优选例中,所述步骤 (3) 在 DMF 溶剂中进行。

[0238] 在另一优选例中,所述步骤 (4a) 在 DCM 存在下进行。

[0239] 在另一优选例中,所述的步骤 (2b) 和步骤 (4b) 在碱存在下进行;较佳地,所述的碱为 NaH。

[0240] 在另一优选例中,在所述步骤 (2a) 中,所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的:

[0241]

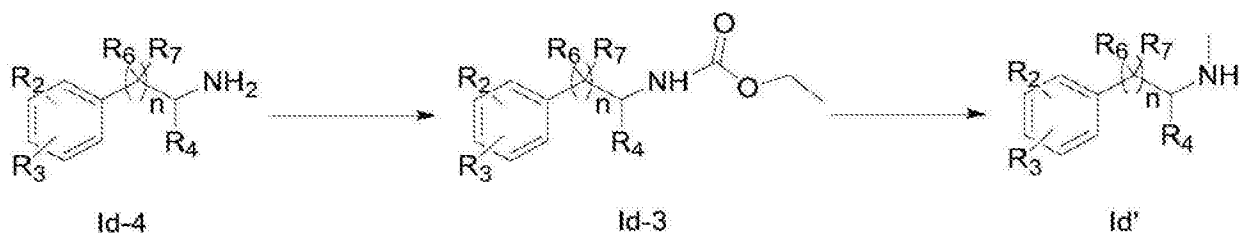


[0242] (2a-1) 在惰性溶剂中,用式 Id-2 化合物与醋酸铵或  $R_1-NH_2$  进行缩合反应,得到式 Id-1 化合物;

[0243] (2a-2) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-1 化合物进行还原反应,得到式 Id 化合物;

[0244] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的：

[0245]

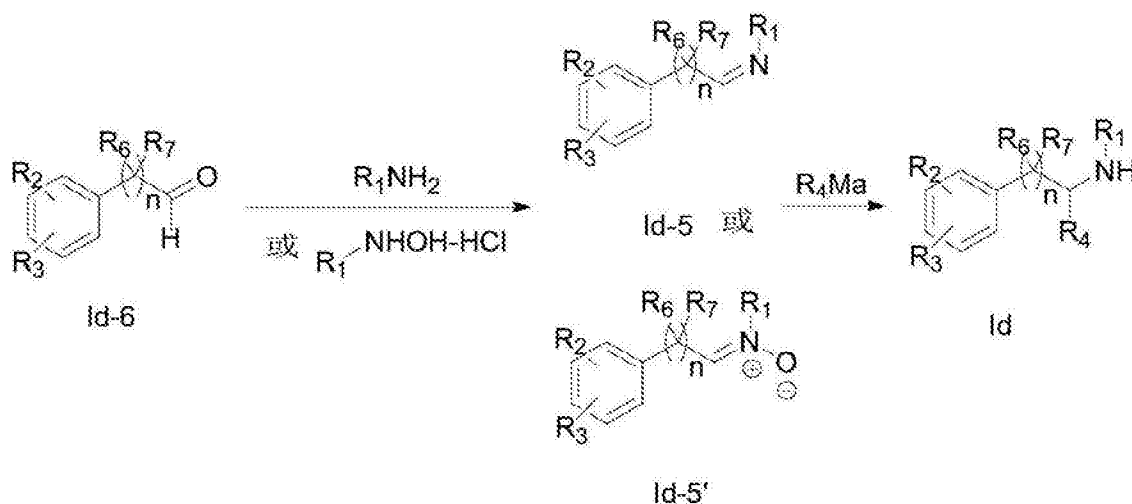


[0246] (2a-3) 在惰性溶剂中,在碱存在下,用式 Id-4 化合物与氯甲酸乙酯在碱存在下进行取代,得到式 Id-3 化合物；

[0247] (2a-4) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-3 化合物进行还原反应,得到式 Id' 化合物；

[0248] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的：

[0249]

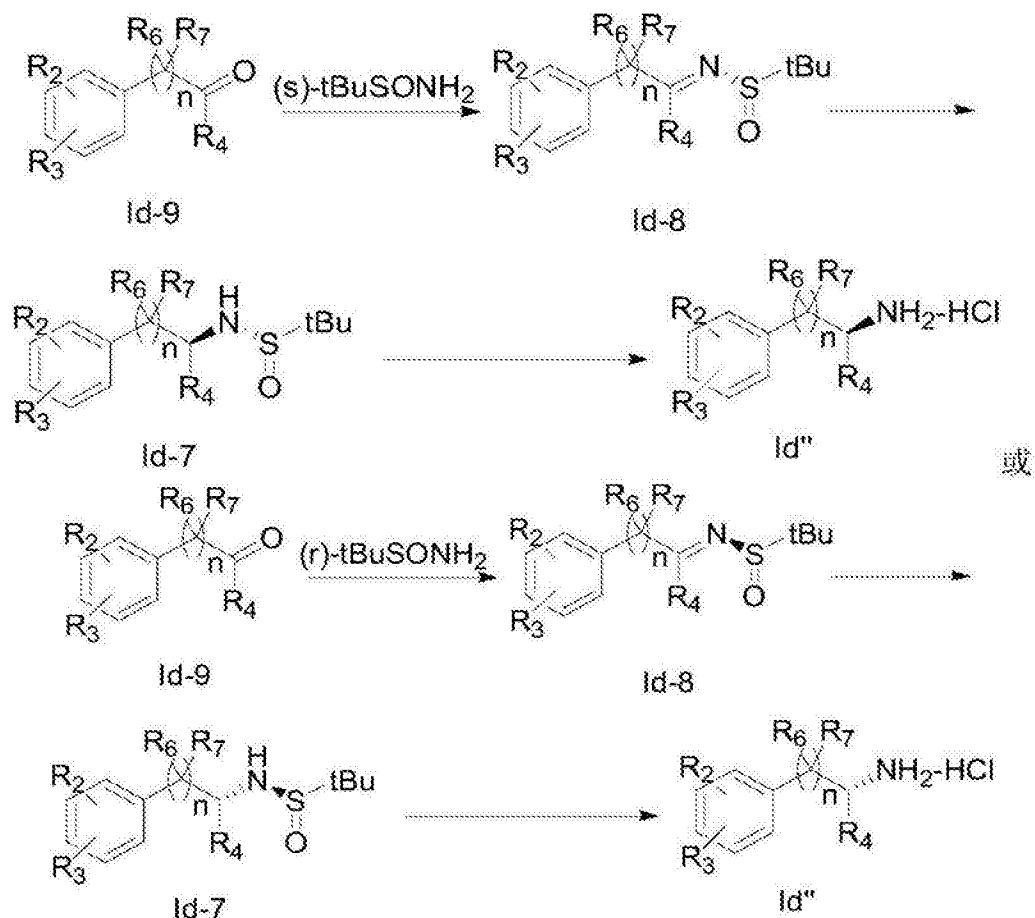


[0250] (2a-5) 在惰性溶剂中,用式 Id-6 化合物与  $R_1NH_2$  或  $R_1NHOH-HCl$  进行缩合,得到式 Id-5 或式 Id-5' 化合物；

[0251] 和任选的 (2a-6) 在惰性溶剂中,用式 Id-5 或 Id-5' 化合物与金属试剂  $R_4M$  进行反应,得到式 Id 化合物；

[0252] 或所述的式 Id 化合物是通过以下方法制备的：

[0253]



[0254] (2a-7) 在惰性溶剂中,在路易斯酸存在下,用式 Id-9 化合物与手性叔丁基亚磺酰胺进行缩合,得到手性式 Id-8 化合物;

[0255] (2a-8) 在惰性溶剂中,在还原剂存在下,用式 Id-8 化合物进行还原反应,得到式 Id-7 化合物;

[0256] (2a-9) 在惰性溶剂中,在酸性环境下,用式 Id-7 化合物进行脱保护,得到式 Id'' 化合物;

[0257] 上述各式中,所述的 Ma 为镁,锂或锌,其余各基团的定义如上文中所述。

[0258] 在另一优选例中,所述的  $R_4$  为氢原子。

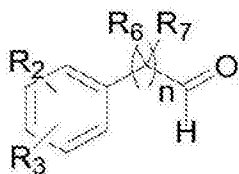
[0259] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,当反应所用试剂为  $\text{NH}_4\text{OAc}$  时,所述的  $R_1$  为 H。

[0260] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,当反应所用试剂为  $R_1\text{-NH}_2$  时,所述的  $R_1$  不为 H。

[0261] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,所述的反应在  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  存在下进行。

[0262] 在另一优选例中,在步骤 (2a-1) 中,所述的式 Id-2 化合物是用如下式所示的醛与  $R_4\text{AX}'$  化合物反应制备的;其中,所述的 A 为镁、硅或锌,  $X'$  为卤素;

[0263]



[0264] 在另一优选例中,在步骤 (2a-2) 中,所述的还原剂选自下组:氰基硼氢化钠、醋酸

硼氢化钠。

[0265] 在另一优选例中,在步骤(2a-3)中,所述的碱选自下组:三乙胺、二异丙基乙基胺、DMAP。

[0266] 在另一优选例中,在步骤(2a-4)中,所述的还原剂选自下组:氢化铝锂、DIBAL-H。

[0267] 在另一优选例中,在步骤(2a-5)中,当用  $R_1\text{NHOH}\cdot\text{HCl}$  进行缩合反应时,所述的缩合反应在碱存在下进行;较佳地,所述的碱选自下组:吡啶、三乙胺、DMAP。

[0268] 在另一优选例中,在步骤(2a-6)中,当用 Id-5' 化合物进行反应时,所述的步骤(2a-6)还包括:在 Id-5' 化合物与金属试剂  $R_4\text{Ma}$  进行反应后,对所得到的产物进行还原,得到式 Id 化合物。

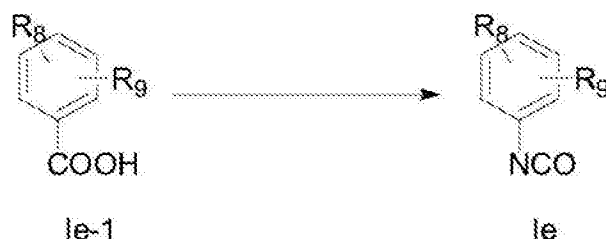
[0269] 在另一优选例中,在步骤(2a-7)中,所述的路易斯酸选自下组: $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 。

[0270] 在另一优选例中,在步骤(2a-8)中,所述的还原剂选自下组:硼氢化钠、四氢化铝锂。

[0271] 在另一优选例中,在步骤(2a-9)中,所述的酸性环境指反应体系的 PH 值范围为 1-2。

[0272] 在另一优选例中,在所述步骤(2a)中,当所述的 R 为  $-\text{NCO}$  时,所述的式 Ie 化合物是通过以下方法制备的:

[0273]



[0274] 用式 Ie-1 化合物进行重排反应,得到式 Ie 化合物。

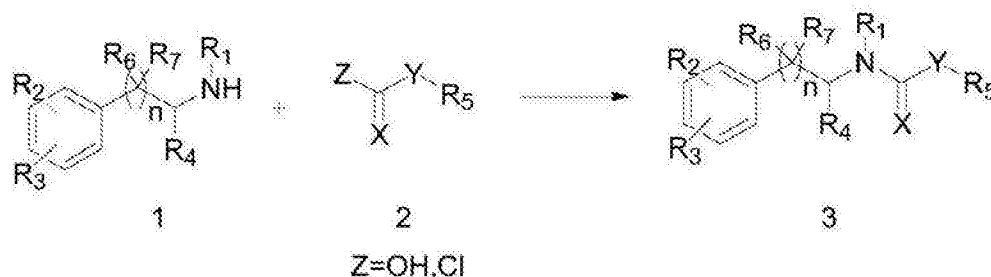
[0275] 在另一优选例中,所述的反应在 DPPA 和 / 或 TEA 存在下进行。

[0276] 特别地,在本发明的优选例中,几类典型的式 I 化合物的制备方法如下路线 A-I 所示

[0277] 路线 A:

[0278] 1:

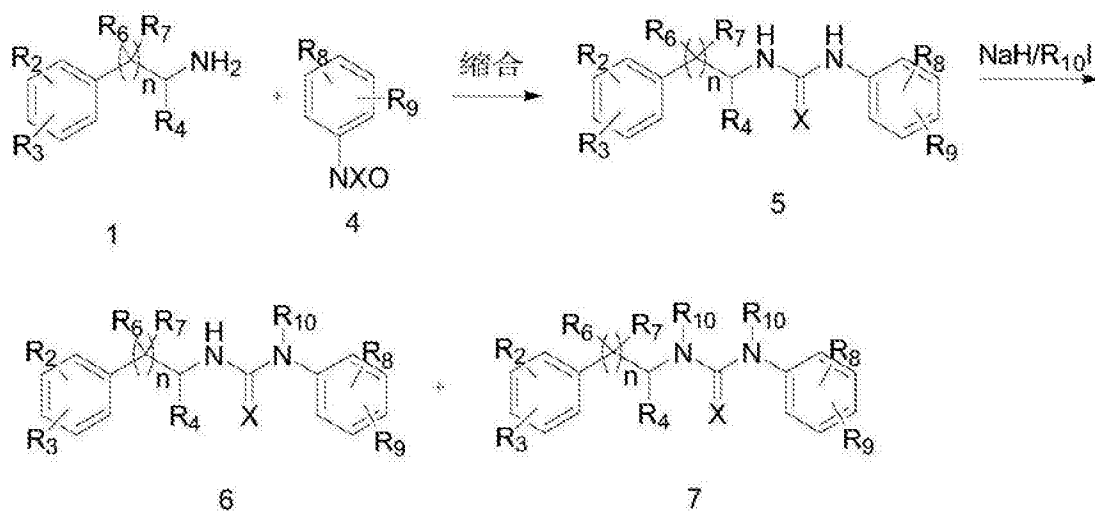
[0279]



[0280] 胺 1 和化合物 2 在碱及缩合剂存在下直接缩合得到如通式 3 所示化合物。

[0281] 2: 当 Y 为  $\text{NR}_{10}$ 、 $\text{R}_5$  为取代苯基时,相应的化合物合成路线如下:

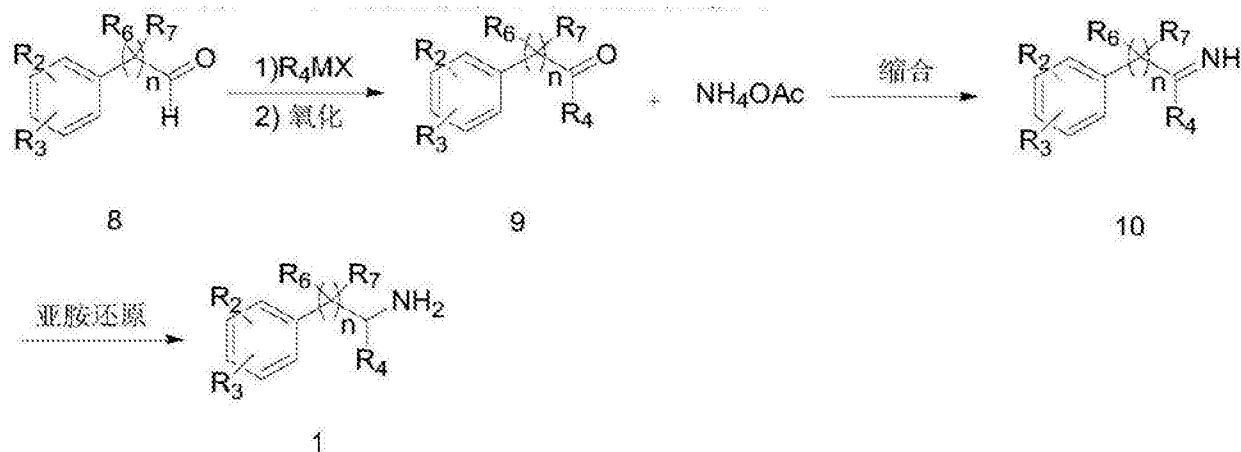
[0282]



[0283] 商业上可得的伯胺 1 和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 5 所示化合物,所述缩合反应用本领域中的常规方法进行。然后将中间体 5 在碱性条件 NaH 下与  $R_{10}I$  反应即得到本发明所述的如通式 6 或 7 所示的化合物。

[0284] 3: 对于商业上不可得的伯胺 1,其合成路线如下:

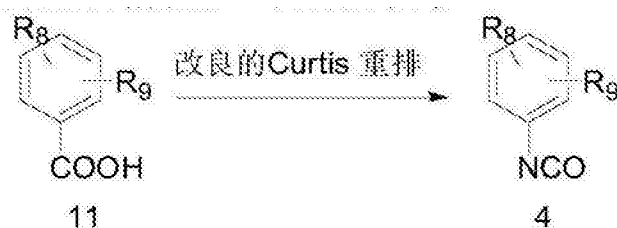
[0285]



[0286] 羰基化合物 9 (可进一步由相应的醛 8 与格氏试剂或锌试剂制备而得) 与醋酸铵缩合到亚胺 10,后者在还原剂如氰基硼氢化钠作用下还原亚胺得伯胺 1。

[0287] 4: 对于商业上不可得的异氰酸酯 4,其合成路线如下:

[0288]



[0289] 相应的芳香酸 11,经过一个改良的 Curtius 重排后得到异氰酸酯 4。

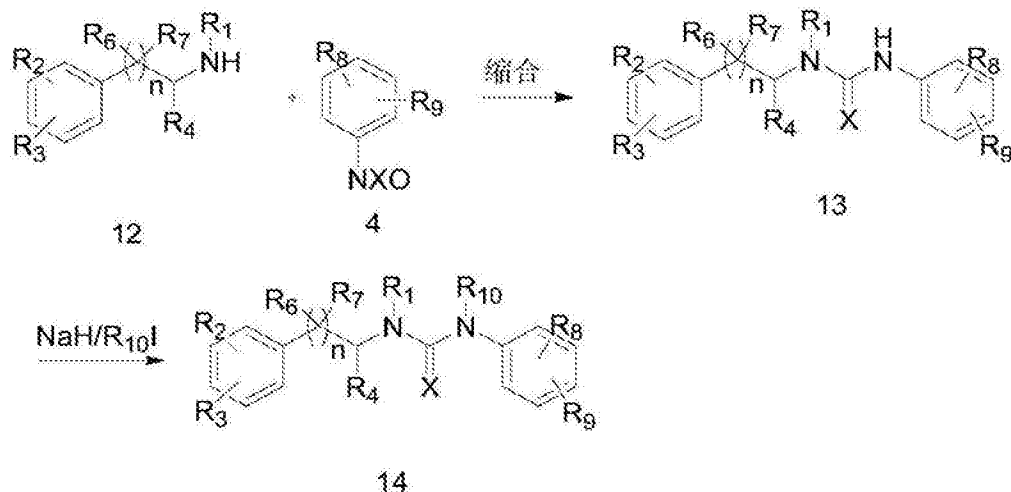
[0290] 路线 A 中  $R_1 \sim R_8$  与通式 I 中的定义相同。

[0291] 上述实验步骤中的各个反应的反应温度、时间、气氛等反应条件可以由本领域技术人员根据实际情况确定。

[0292] 路线 B:

[0293]

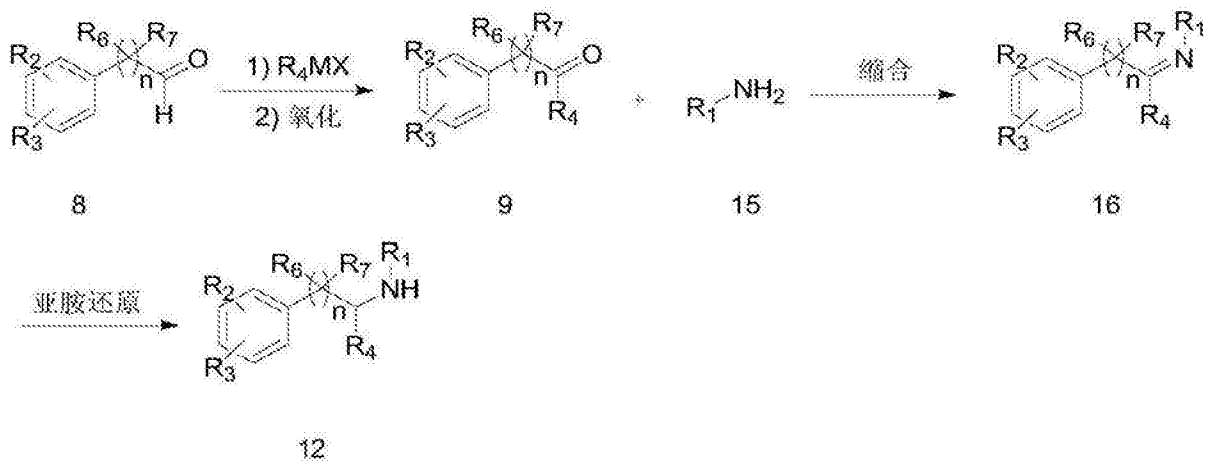
1:



[0294] 商业上可得的仲胺 12 和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 13 所示化合物,所述缩合反应用本领域中的常规方法进行。然后将中间体 13 在碱性条件 NaH 下与 R<sub>8</sub>I 反应即得到本发明所述的如通式 14 所示的化合物。

[0295] 2: 对于商业上不可得的仲胺 12,其合成路线如下:

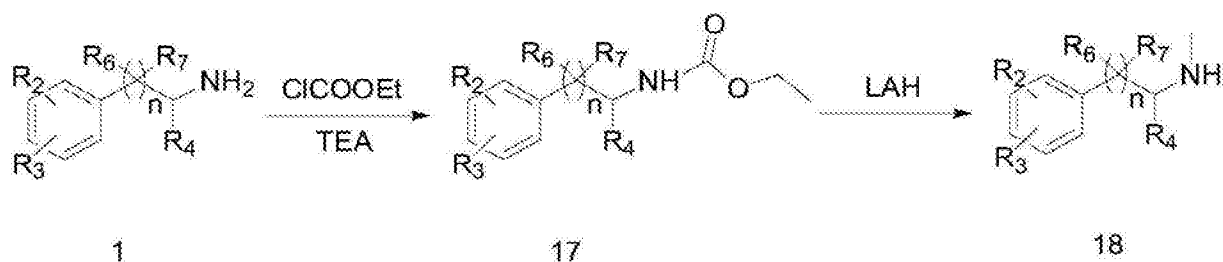
[0296]



[0297] 羰基化合物 9 与伯胺 15 缩合到亚胺 16,后者在还原剂如氰基硼氢化钠作用下还原亚胺得伯胺 12。

[0298] 3: 当 R<sub>1</sub> 为甲基或者伯胺 1 为手性化合物时,仲胺 18 也可以由以下路线合成:

[0299]

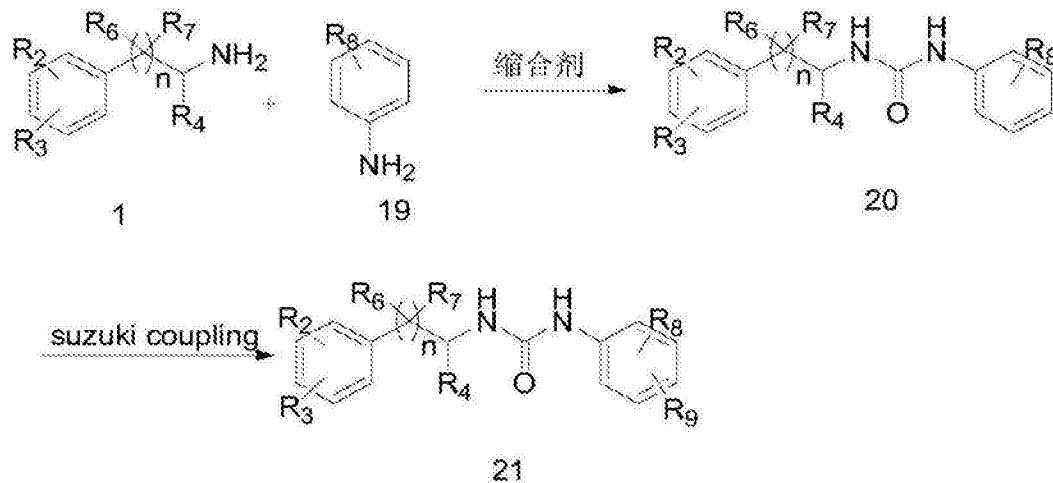


[0300] 伯胺 1 与氯甲酸乙酯在碱如三乙胺存在下亲电取代得到氨基甲酸酯 17,然后在还

原剂如氢化铝锂作用下还原得到仲胺 18。

[0301] 路线 C:

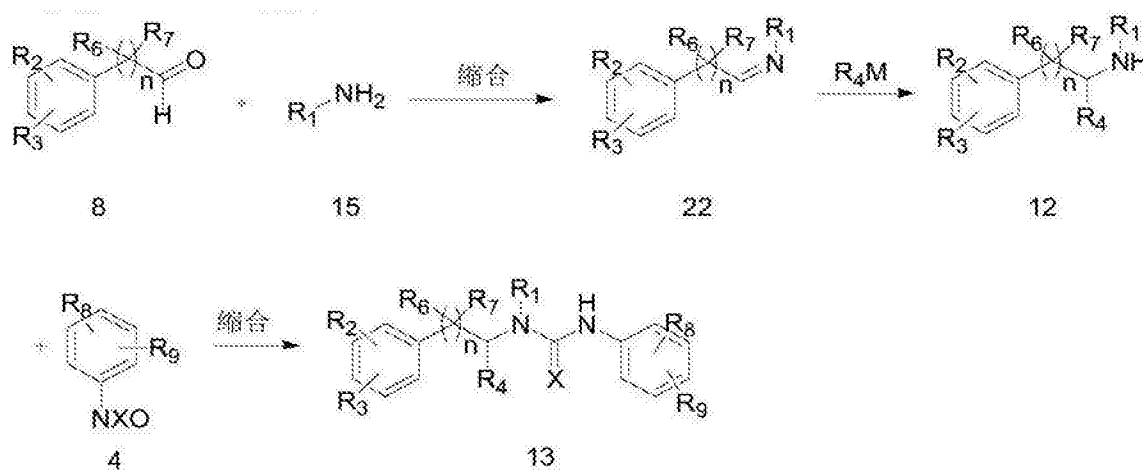
[0302]



[0303] 伯胺 1 与伯胺 19 在缩合剂如固体三光气或 CDI 存在下直接缩合得到如通式 20 所示化合物。然后将中间体 20 与相应的硼酸或硼酸酯经过 suzuki 偶联反应即得到本发明所述的如通式 21 所示的化合物。

[0304] 路线 D——“一锅法”:

[0305]

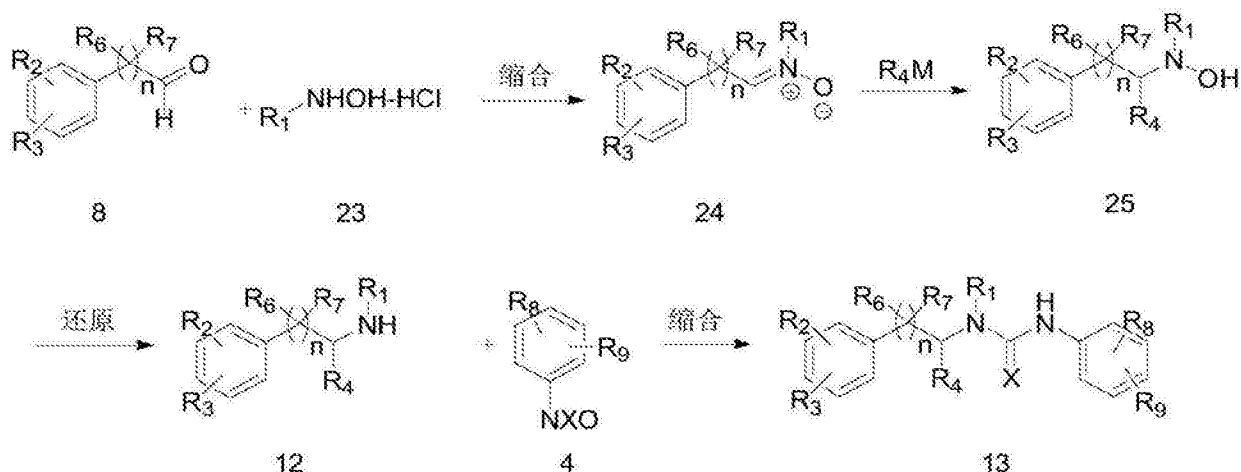


[0306] 醛 8 与伯胺 15 缩合到亚胺 22, 然后亚胺 22 与金属试剂反应得到仲胺 12, 仲胺 12 再和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 13 所示化合物。

[0307] 路线 E:

[0308]



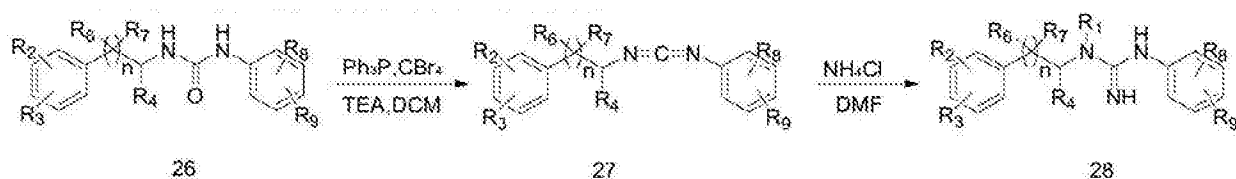


[0309] 醛 8 与羟胺盐酸盐 23 在碱如吡啶作用下缩合到硝酮 24, 然后硝酮 24 与金属试剂反应得到羟胺 25, 羟胺 25 在还原剂如钨粉作用下还原得到仲胺 12, 仲胺 12 再和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 13 所示化合物。

[0310] 路线 F:

[0311] 当 X 为 NH 时, 相应的化合物合成路线如下:

[0312]

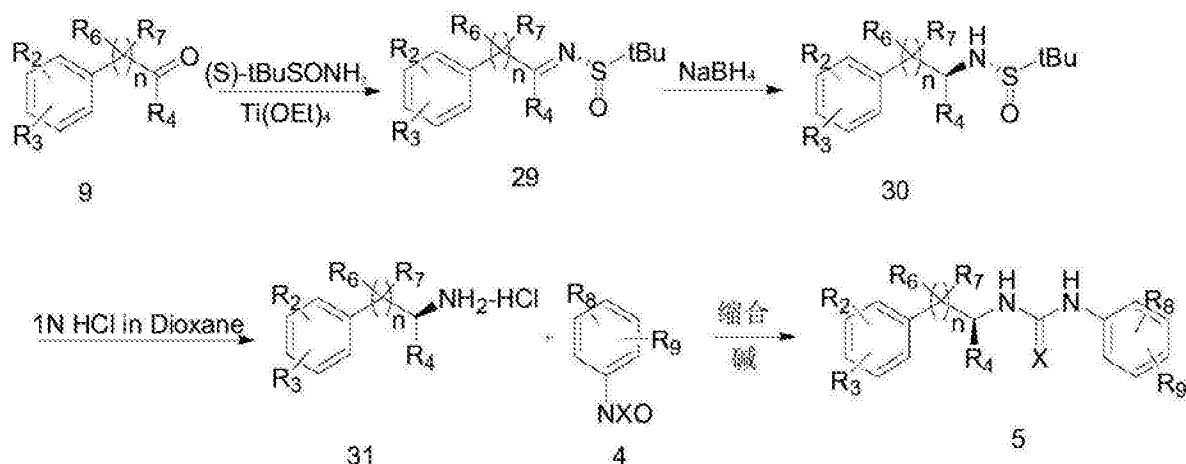


[0313] 相应的脒类化合物 26 在三苯基膦及四溴化碳作用下脱水生成碳二亚胺类化合物 27, 然后化合物 27 在氯化铵作用下脒化得到如通式 28 所示的胍类化合物。

[0314] 路线 G:

[0315] 当手性胺不能由手性原料获得时, 相应的手性化合物合成路线如下:

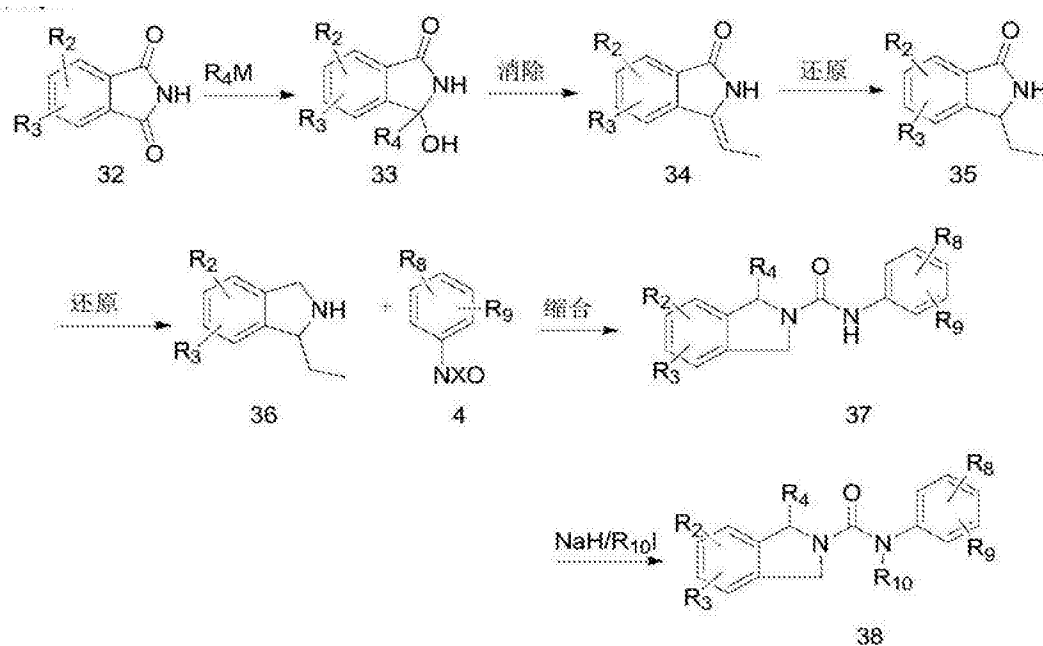
[0316]



[0317] 羰基化合物 9 与手性叔丁基亚磺酰胺在 Lewis 酸如四乙氧基钛作用下缩合得到亚磺酰胺, 后者在还原剂如硼氢化钠作用下还原亚胺得手性仲胺, 仲胺在弱酸如 1N HCl 的二氧六环溶液条件下脱除磺酰基保护得伯胺的盐酸盐 31, 然后化合物 31 在碱如三乙胺存在下和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 5 所示化合物。

[0318] 路线 H:

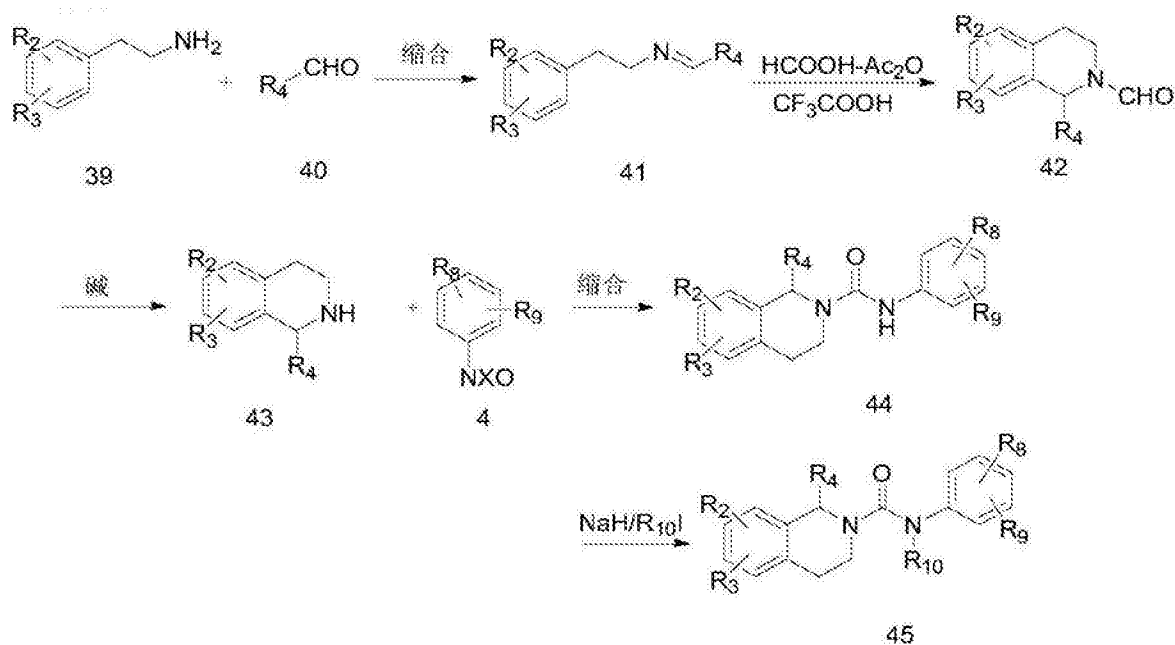
[0319]



[0320] 邻苯二甲酰亚胺类化合物 32 与金属试剂反应得到中间体 33, 然后中间体 33 和还原剂如三乙基硅氢在 Lewis 酸如三氟化硼乙醚存在下还原得到中间体 34, 该化合物进一步钯碳还原得到酰胺 35, 酰胺 35 在还原剂如甲硼烷四氢呋喃作用下还原得到环状仲胺 36, 仲胺 36 再和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 37 所示化合物。然后将该中间体 37 在碱性条件 NaH 下与 R8I 反应即得到本发明所述的如通式 38 所示的化合物。

[0321] 路线 I:

[0322]



[0323] 伯胺 39 与醛 40 在 Lewis 酸如四异丙氧基钛作用下缩合得到亚胺 41, 后者在强酸如甲酸-乙酸酐混合溶液条件下质子化, 然后质子化后形成的亚胺离子作为亲电试剂对芳环进行芳香取代反应得到化合物 42, 化合物 42 在强碱如氢氧化钠溶液中脱除甲酰基得到

环状仲胺 43, 仲胺 43 再和异氰酸酯或异硫氰酸酯 4 直接缩合得到如通式 44 所示化合物。然后将该中间体 44 在碱性条件 NaH 下与 R8I 反应即得到本发明所述的如通式 45 所示的化合物。

[0324] CRAC 通道增强剂

[0325] 在人 ORAI1 蛋白结构报道 (2012 年 11 月) 之前, 本发明人采用高通量筛选的方法, 从大量天然或者化学合成小分子化合物库中筛选并进行结构优化和构效关系研究, 得到了一系列的活性高、毒性低的 CRAC 通道抑制剂及几个潜在的 CRAC 通道增强剂。其中特别值得一提的是, 化合物 3-4 和 ZHZ090 是特异性靶向于 ORAI1 而不是 STIM1, 靶向于 ORAI1 但不靶向于 ORAI2 和 ORAI3。虽然 CRAC 通道抑制剂有多篇文献报道, 但是类似 ZHZ090、能促使开放的 CRAC 通道进一步开放的、ORAI1 特异的小分子化合物还未见有报道。

[0326] 本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐可以用于制备 CRAC 通道增强剂, 具体地, 所述的化合物或其药学上可接受的盐可以用于:

[0327] (a) 制备 CRAC 通道调节剂; 和 / 或

[0328] (b) 制备免疫调节药物。

[0329] 其中, 所述的 CRAC 通道调节剂优选为 CRAC 通道增强剂或 CRAC 通道抑制剂。

[0330] 在另一优选例中, 所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道增强活性  $IC_{50}$  值为  $\leq 2 \mu\text{mol}$ , 较佳地为  $\leq 0.5 \mu\text{mol}$ , 更佳地为  $\leq 0.1 \mu\text{mol}$ , 最佳地, 所述的 CRAC 通道调节剂的 CRAC 通道抑制  $IC_{50}$  值为  $20\text{nmol}$ 。

[0331] 所述的 CRAC 通道调节剂是 CRAC 通道选择性调节剂, 较佳地, 所述的 CRAC 通道调节剂选择性地作用于 ORAI1 蛋白。在另一优选例中, 所述的 CRAC 通道调节剂选择性地不与 STIM1 蛋白、ORAI2 蛋白和 / 或 ORAI3 蛋白发生作用。

[0332] 所述的 CRAC 通道增强剂还可以用作免疫调节药物组合物, 所述的免疫调节药物组合物含有有效量的如本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0333] 优选地, 所述的药物组合物是免疫抑制药物组合物或免疫增强药物组合物。在另一优选例中, 所述的药物组合物用于治疗选自下组的免疫相关疾病: 免疫缺陷疾病、自身免疫疾病、变态反应疾病、慢性炎症; 较佳地, 所述的免疫相关疾病选自下组: SCID、败血症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化症、哮喘、鼻炎、湿疹、鼻息肉、炎症性肠病、慢性炎症。

[0334] 有益效果

[0335] 本发明设计与合成了一类新型的 CRAC 通道调节剂, 体外钙成像实验和 ELISA 实验发现该类化合物具有免疫增强或免疫抑制活性, 可用于治疗免疫相关的疾病, 如 SCID、败血症等免疫缺陷病和系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化症等自身免疫病; 及哮喘、鼻炎、湿疹、鼻息肉、炎症性肠病等变态反应疾病和慢性炎症疾病。

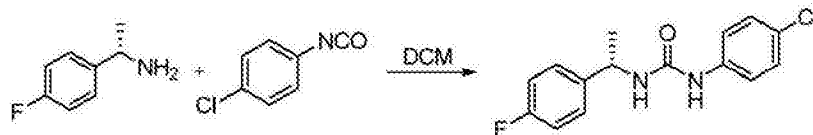
[0336] 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

[0337] 在下述制备实施例中, NMR 用 Varian 生产的 Mercury-Vx300M 仪器测定, NMR 定标:  $\delta$  H7.26ppm( $\text{CDCl}_3$ ); 质谱用 Agilent1200Quadrupole LC/MS 液质联用仪; 试剂主要由上海化学试剂公司提供; TLC 薄层层析硅胶板由山东烟台会友硅胶开发有限公司生产,

型号 HSGF254 ;化合物纯化使用的正相柱层析硅胶为山东青岛海洋化工厂分厂生产,型号 zcx-11,200-300 目。

[0338] 制备实施例 1:(S)-1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-氟苯基)乙基)尿素的合成 (C015-S)

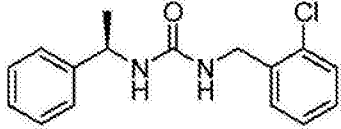
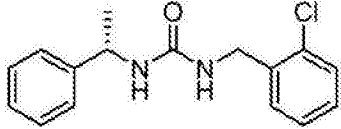
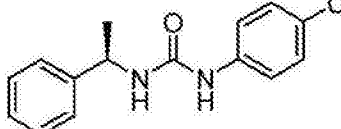
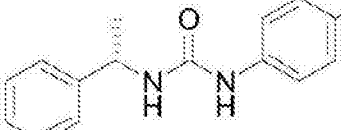
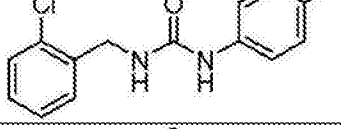
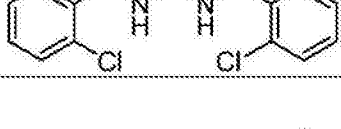
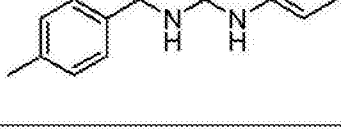
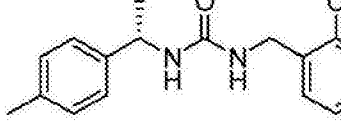
[0339]



[0340] 将 (S)-1-(4-氟苯基)乙胺 (4.6mg, 0.033mmol) 溶于 1.2mL 无水二氯甲烷中,氮气保护下快速加入对氯苯基异氰酸酯 (5.1mg, 0.033mmol), 室温搅拌 1 小时, 产生大量白色固体, TLC 检测反应完全, 加石油醚稀释, 过滤得白色固体 (S)-1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-氟苯基)乙基)尿素 9.1mg, 收率 94%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.50(s, NH), 7.40 - 7.35(m, 3H), 7.24(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.18 - 7.12(m, 3H), 6.65(d, J = 7.8Hz, NH), 4.83 - 4.79(m, 1H), 1.37(d, J = 6.9Hz, 3H).

[0341] 采用与制备实施例 1 相似的操作, 制得下列化合物:

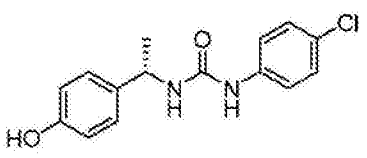
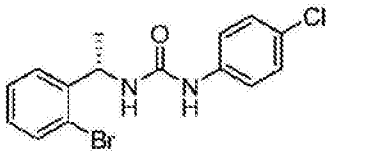
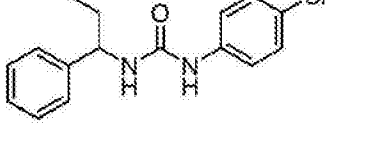
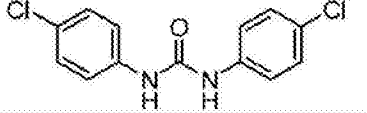
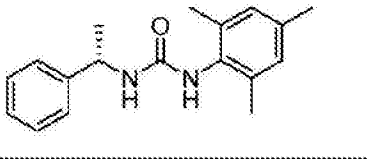
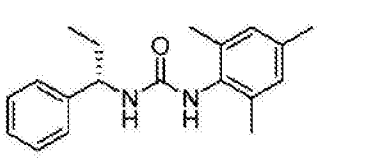
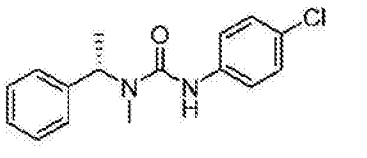
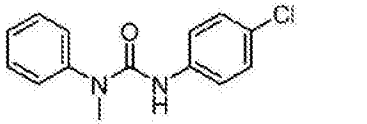
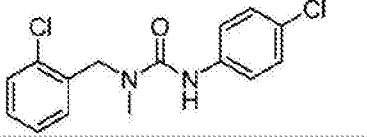
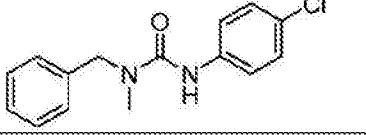
[0342]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)数据, δ
C001-R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.35 - 7.22 (m, 9H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, NH), 6.32 (t, J = 6.0 Hz, NH), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
C001-S		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.44 - 7.18 (m, 9H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.0 Hz, NH), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
C002-R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, NH), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, NH), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
C002-S		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, NH), 7.43 - 7.29 (m, 6H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, NH), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
C003		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, NH), 7.45 - 7.25 (m, 8H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz NH), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H).
C004		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.50 - 7.20 (m, 8H), 6.64 (t, J = 6.0 Hz, NH), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 4H).
C005-S		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, NH), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, NH), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
C006		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.44 - 7.22 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, NH), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, NH), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

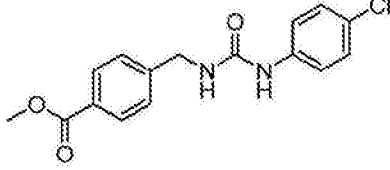
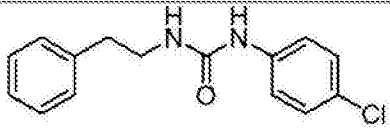
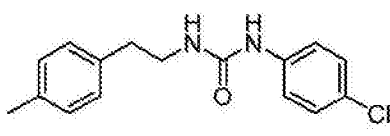
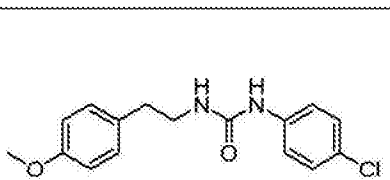
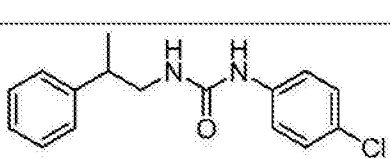
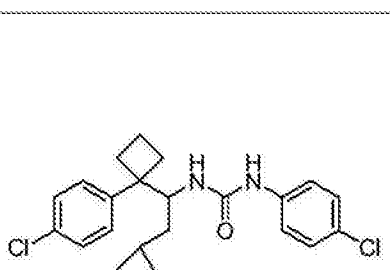
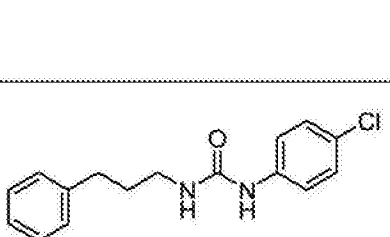
[0343]

C007		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, NH), 6.29 (t, $J = 6.0$ Hz, NH), 4.48 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C008-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 9.31 (s, OH), 8.49 (s, NH), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C009-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.56 (s, NH), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C010-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.57 (s, NH), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C011-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.59 (s, NH), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C012-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.51 (s, NH), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C013-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.56 (s, NH), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0344]

C014-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 9.24 (s, OH), 8.45 (s, NH), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C016-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.54 (s, NH), 7.53 (s, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 7H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C017		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.49 (s, NH), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 5H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C019		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.83 (s, NH), 7.47 (d, $J = 8.7$ , 4H), 7.32 (d, $J = 8.4$ , 4H).
C025-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.91 (s, 2H), 5.59 (s, NH), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C026-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.33 - 7.15 (m, 5H), 6.92 (s, 2H), 5.57 (s, NH), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 8.4$ Hz, NH), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C092		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.41 - 7.28 (m, 6H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.70 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C093		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.49 - 7.38 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 6.22 (s, NH), 3.34 (s, 3H).
C094		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 7H), 6.36 (s, NH), 4.69 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).
C095		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 6.33 (s, NH), 4.58 (s, 2H), 3.03 (s, 3H).

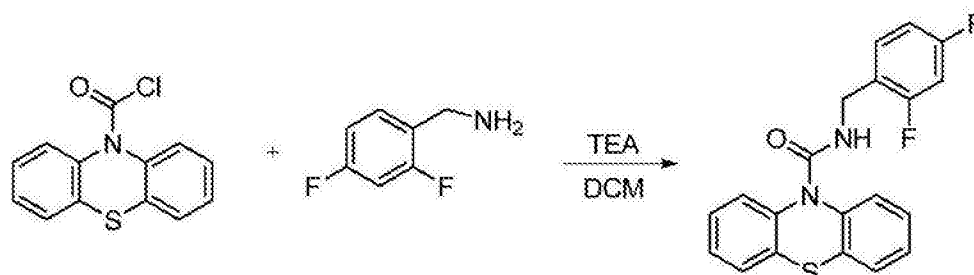
[0345]

C178		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.81 (s, NH), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 6.0$ Hz, NH), 4.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).
C182		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.34 - 7.15 (m, 9H), 6.16 (s, NH), 4.61 (t, $J = 5.4$ Hz, NH), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H).
C181		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.61 (s, NH), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 4H), 6.11 (t, $J = 5.1$ Hz, NH), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).
C180		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.61 (s, NH), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.11 (t, $J = 5.7$ Hz, NH), 3.72 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
C179		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.58 (s, NH), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 7H), 6.06 (t, $J = 5.7$ Hz, NH), 3.27 (dd, $J = 5.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C184		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.54 (s, NH), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.63 (d, $J = 9.6$ Hz, NH), 4.18 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.69 - 0.55 (m, 1H).
C183		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.55 (s, NH), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 7H), 6.22 (t, $J = 5.4$ Hz, NH), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).

[0346] 制备实施例 2 :N-(2,4-二氟苄基)-10H-吩噻嗪-10-碳酰胺的合成 (C061)

[0347]



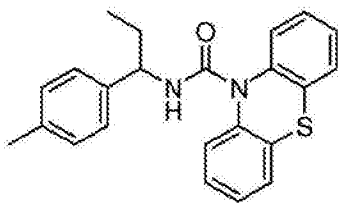
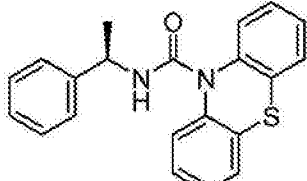
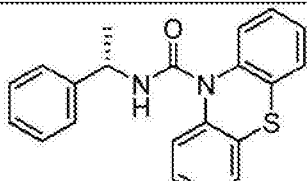
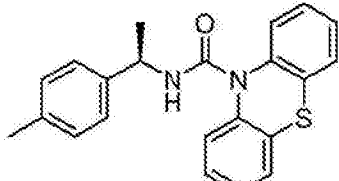


[0348] 将吩噻嗪-10-碳酰氯 (108mg, 0.41mmol) 溶于 4mL 二氯甲烷, 加入重蒸三乙胺 (115  $\mu$ L, 0.82mmol)、2,4-二氟苄胺 (53  $\mu$ L, 0.43mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全, 加硅胶拌样, 直接硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 5:1), 得白色固体 N-(2,4-二氟苄基)-10H-吩噻嗪-10-碳酰胺 (141mg), 收率 92.8%。

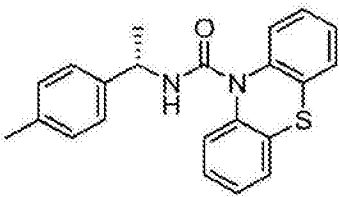
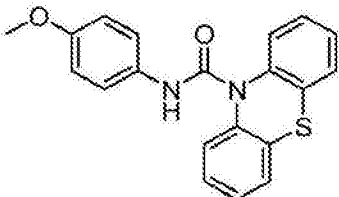
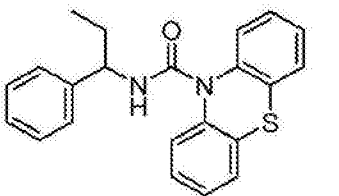
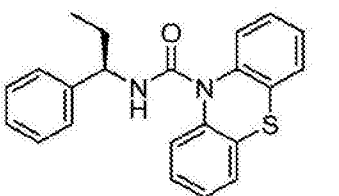
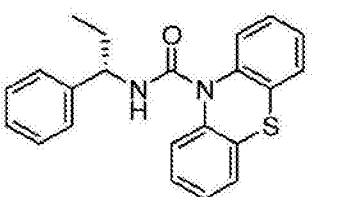
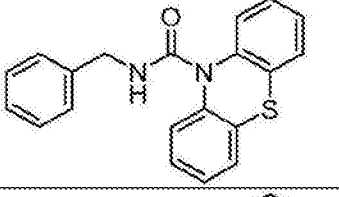
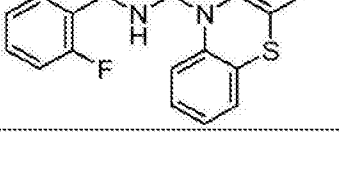
[0349]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.02 (m, 3H, 含 NH), 4.26 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.0 (dd,  $J = 31.8, 11.7\text{Hz}$ ), 160.8 (dd,  $J = 31.8, 11.7\text{Hz}$ ), 154.8, 138.8, 133.7, 131.3 (dd,  $J = 9.6, 6.0\text{Hz}$ ), 128.4, 127.5, 127.2, 127.0, 122.1 (dd,  $J = 14.7, 3.6\text{Hz}$ ), 111.6 (dd,  $J = 21.0, 3.6\text{Hz}$ ), 104.0 (t,  $J = 25.5\text{Hz}$ ), 38.7 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ). HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 369.0873$ , found 369.0868.

[0350] 采用与制备实施例 2 相似的操作, 制得下列化合物:

[0351]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) 数据, δ
C018		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.58 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C020-R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 6H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.90 (qd, <i>J</i> = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
C020-S		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.90 (qd, <i>J</i> = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
C021-R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 5.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.02 (qd, <i>J</i> = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

[0352]

C021-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=7.2$ Hz, NH), 4.84 (qd, $J=7.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).
C030		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.66 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.36 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 6.82 (dd, $J=7.8, 2.1$ Hz, 2H), 6.77 (s, NH), 3.77 (s, 3H).
C031		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.55 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, $J=7.5$ Hz, NH), 4.80 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).
C031-R		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.55 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, $J=7.5$ Hz, NH), 4.80 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).
C031-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.55 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, $J=7.5$ Hz, NH), 4.80 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).
C055		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.57 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.36 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 7H), 7.13 (t, $J=6.0$ Hz, NH), 4.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H).
C056		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 5H, 含NH), 7.15 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J=5.7$ Hz, 2H).

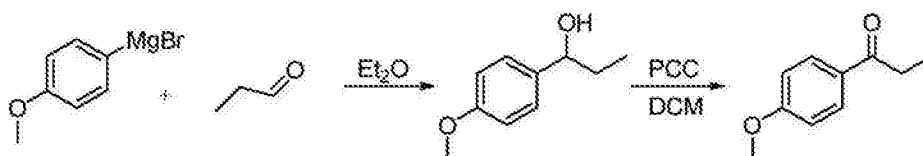
[0353]

C057		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.58 - 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.36 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 3H, 含NH), 4.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).
C058		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 5.7$ Hz, NH), 4.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H).
C062		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.19 - 7.04 (m, 5H, 含NH), 4.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C073		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.02 (m, 3H, 含NH), 4.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).
C079		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9.37 (s, NH), 8.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.55 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.40 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.30 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H).
C086		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 7H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).
C087		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 9H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C088		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).
C089		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

[0354] 制备实施例 3: 中间体 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)尿素的合成 (C071)

[0355] (1) 对甲氧基苯丙酮的合成

[0356]



[0357] 丙醛 (0.41g, 7.06mmol) 溶于 10mL 乙醚, 缓慢加入对甲氧基苯基溴化镁 (14mL, 0.5M in THF, 7.06mmol), 室温过夜, TLC 检测反应完全, 停止反应, 加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 15:1-10:1) 得无色油状物 1-(4-甲氧基苯基)丙醇 (830mg), 收率 70.7%。

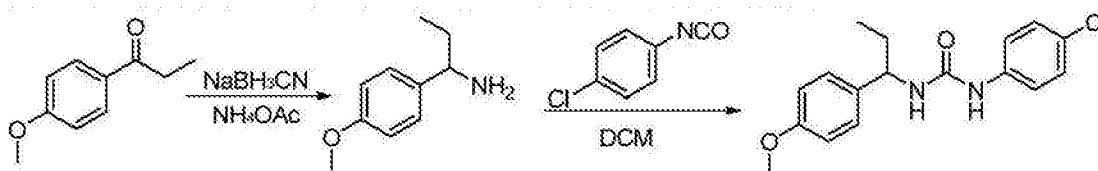
[0358]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 4.54 (t,  $J$  = 6.6Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 0.90 (t,  $J$  = 7.5Hz, 3H)。

[0359] 将 1-(4-甲氧基苯基)丙醇 (310mg, 1.86mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷, 快速加入硅藻土 (485mg) 和 PCC (482mg, 2.24mmol), 室温搅拌 5 小时, TLC 检测反应完全, 直接硅胶柱层析纯化 (DCM), 得白色固体对甲氧基苯丙酮 (276mg), 收率 90.2%。

[0360]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 (q,  $J$  = 7.2Hz, 2H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2Hz, 3H)。

[0361] (2) 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)尿素的合成

[0362]



[0363] 将对甲氧基苯丙酮 (276mg, 1.68mmol) 溶于 15mL 甲醇中, 室温下依次加入乙酸铵 (1.30g, 16.81mmol), 氰基硼氢化钠 (528mg, 8.40mmol), 室温搅拌 24 小时后, TLC 检测反应完全, 停止反应, 加浓盐酸至  $\text{PH} < 2$ , 过滤掉固体, 滤液浓缩, 加水 (约 10mL) 至固体溶解, 乙醚萃取 (10mL), 水相加固体氢氧化钾至  $\text{PH} > 12$ , 二氯甲烷萃取 (5mL $\times$ 2), 有机相用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 浓缩, 得 1-对甲氧基苯基-1-丙胺 (3.42g), 收率 80%, 直接进行下步反应。

[0364] 然后按照制备实施例 1 的方法, 以 1-对甲氧基苯基-1-丙胺为原料, 得到 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)尿素, 收率 97.5%。

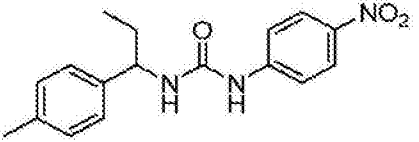
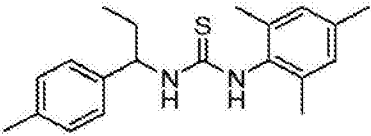
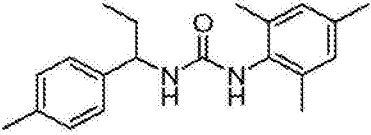
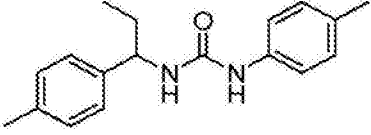
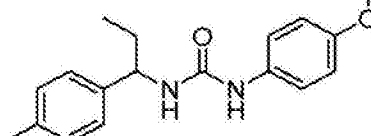
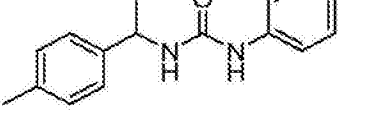
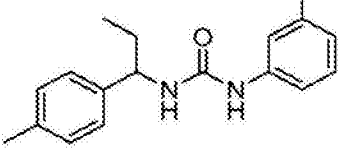

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.49 (s, NH), 7.38 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 8.1Hz, NH), 4.53 (q,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.68 (dq,  $J$  = 8.1, 7.2Hz, 2H), 0.81 (t,  $J$  = 7.2Hz, 3H). HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  341.1033, found 341.1039.

[0366] 采用与制备实施例 3 相似的操作, 制得下列化合物:

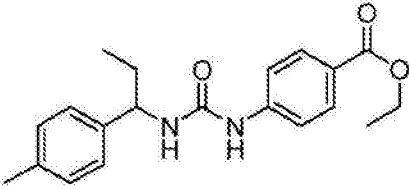
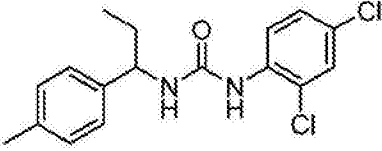
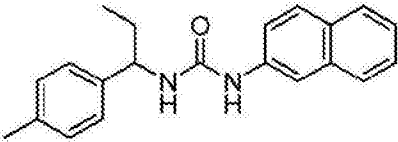
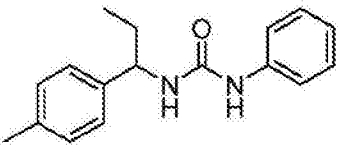
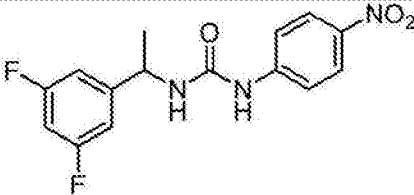
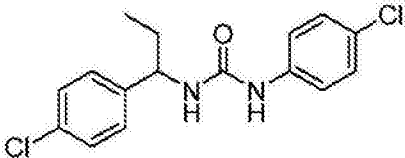
[0367]

化合	结构式	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 数据, $\delta$
----	-----	--

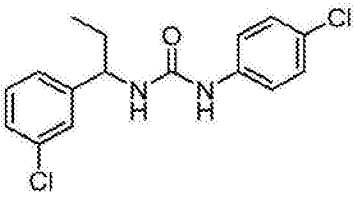
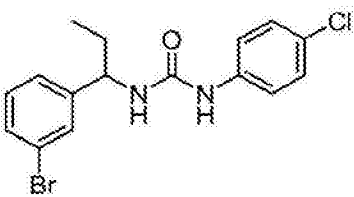
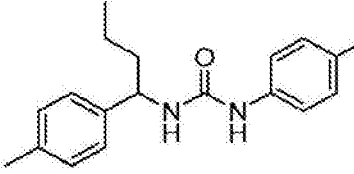
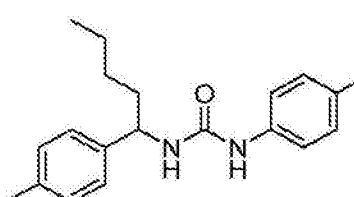
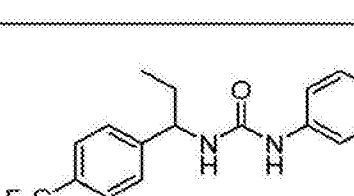
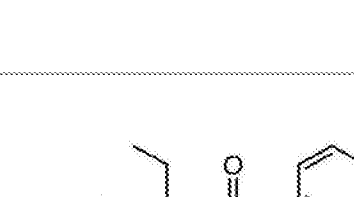
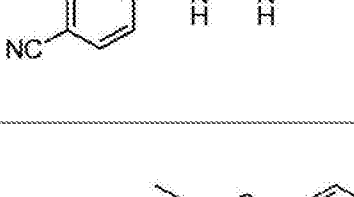
[0368]

C022		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 9.13 (s, NH), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C023		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.20 (s, NH), 7.11 - 7.06 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.51 - 5.44 (m, 2H, 含 NH), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C027		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.12 - 7.05 (m, 4H), 6.91 (s, 2H), 5.54 (s, NH), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 7.5$ Hz, NH), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 3H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C032		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.19 - 7.12 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 4H), 6.49 (s, NH), 5.21 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C033		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.19 - 7.09 (m, 6H), 6.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.09 (s, NH), 4.88 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C034		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.15 - 7.03 (m, 6H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C035		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.28 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 6H), 6.95 (dd, $J = 7.5$ , 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, NH), 5.37 (d, $J = 6.6$ Hz, NH), 4.59 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C036		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J$

[0369]

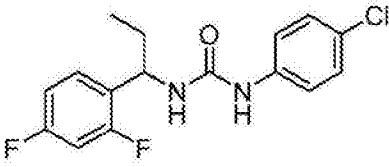
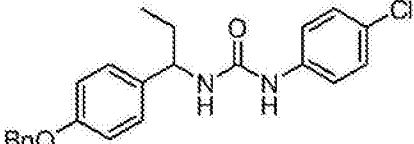
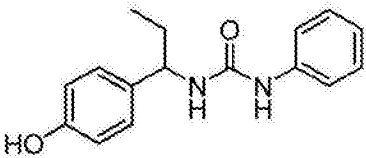
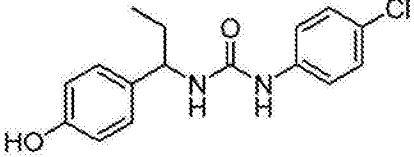
		$\delta$ 7.2 Hz, NH), 4.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, NH), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C037		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (s, NH), 5.14 (d, $J = 6.6$ Hz, NH), 4.62 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C038		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 5H), 6.75 (s, NH), 5.16 (d, $J = 6.6$ Hz, NH), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C039		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (s, NH), 5.27 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.69 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C040		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.28 - 7.18 (m, 4H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.51 (s, NH), 5.18 (d, $J = 6.9$ Hz, NH), 4.64 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C041		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}$ ) $\delta$ 9.23 (s, NH), 8.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.16 - 7.01 (m, 4H, 含NH), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C063		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.53 (s, NH), 7.41 - 7.36 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.59 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0370]

C064		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.52 (s, NH), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 4.59 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C065		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.54 (s, NH), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=7.5$ Hz, NH), 4.59 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C066		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.16 - 7.04 (m, 9H, 含NH), 5.62 (d, $J=7.2$ Hz, NH), 4.67 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.35 - 1.17 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C067		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.48 (s, NH), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 4H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 4.60 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 4H), 0.84 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).
C068		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.56 (s, NH), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 4.67 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C069		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.56 (s, NH), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=7.8$ Hz, NH), 4.66 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C070		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.56 (s, NH), 7.93 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=7.5$ Hz, NH), 4.67 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

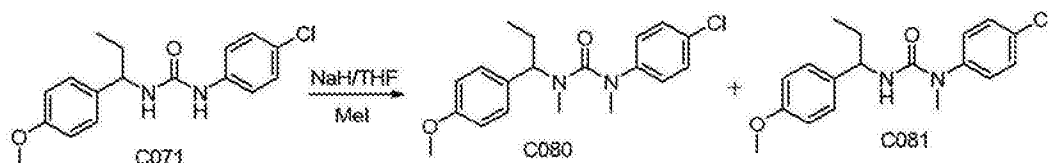
[0371]



C072		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.58 (s, NH), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 4.82 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C074		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8.48 (s, NH), 7.45 - 7.31 (m, 7H), 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 5.08 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C075		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}$ ) $\delta$ 9.26 (s, OH), 8.32 (s, NH), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=8.1$ Hz, NH), 4.48 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
C078		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9.26 (s, OH), 8.49 (s, NH), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=8.4$ Hz, NH), 4.48 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0372] 制备实施例 4:1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,3-二甲基尿素和 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-1-甲基尿素的合成 (C080 和 C081)

[0373]



[0374] 将 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-尿素 (96mg, 0.3mmol) 加入 5mL 无水 THF, 冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  加入 NaH (24mg, 0.6mmol), 加毕升至室温小时, 加入碘甲烷 (85mg, 0.6mmol), 室温搅拌 5 小时, TLC 检测原料消失完全, 加 1N HCl 萃灭反应, 加乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2), 用水 (20mL $\times$ 2)、饱和食盐水洗, 干燥浓缩, 硅胶柱层析 (PE/EtOAc = 5:1-3:1) 得白色固体 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,3-二甲基尿素, 18.4mg, 产率 17.6%; 白色固体 1-(4-氯苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-1-甲基尿素, 84.2mg, 产率 84.0%。

[0375] 化合物 C080:  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 5.26 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 0.91 (t,  $J=$

7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.3, 159.0, 145.9, 132.0, 129.8, 129.6, 129.3, 125.4, 113.9, 59.8, 55.5, 40.3, 30.8, 23.7, 11.6. HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  369.1346, found 369.1337.

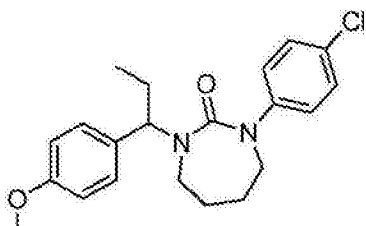
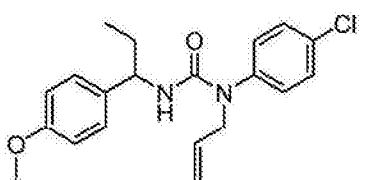
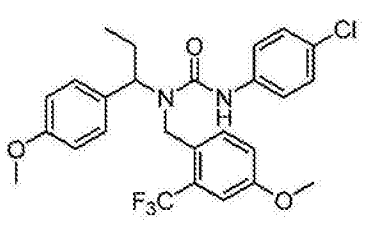
[0376] 化合物 C081:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.68 (q,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, NH), 3.78 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 156.5, 142.4, 135.6, 133.0, 130.4, 128.8, 127.7, 114.1, 60.0, 55.4, 37.4, 29.8, 11.0. HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  333.1370, found 333.1364.

[0377] 采用与制备实施例 4 相似的操作, 制得下列化合物:

[0378]

化合物	结构式	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 数据, $\delta$
C082		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 4.69 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 3.21 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C084		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C083		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.70 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 3.21 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C085		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

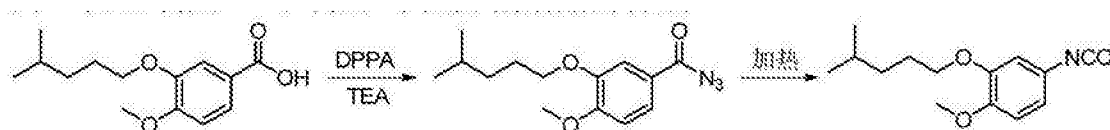
[0379]

C091		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C099		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.91 - 5.78 (m, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 2H), 4.69 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, NH), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 0.80 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C126		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 5.07 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 0.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0380] 制备实施例 5 :1-(3-异己氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成 (C042)

[0381] (1)3-异己氧基-4-甲氧基-苯基异氰酸酯的合成

[0382]

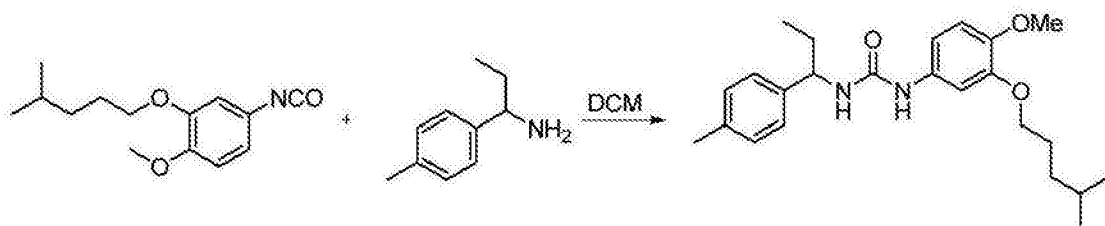


[0383] 将 3-异己氧基-4-甲氧基-苯甲酸 (82mg, 0.33mmol) 悬浮于 4mL 苯中, 氩气保护下加入重蒸三乙胺 (76 μL, 0.45mmol), 冰水浴冷却, 滴加 DPPA (87 μL, 0.39mmol), 加完后在 0℃ 搅拌 1 小时, 室温搅拌 2 小时, 加 3mL 苯稀释, 用水、饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸镁干燥 1 小时。

[0384] 滤去干燥剂后, 苯溶液加热回流 2 小时, TLC 检测反应完全, 冷却浓缩得 3-异己氧基-4-甲氧基-苯基异氰酸酯, 中间体不稳定, 直接进行下步反应。

[0385] (2)1-(3-异己氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成

[0386]



[0387] 按照制备实施例 1 的方法,以 3-异己氧基-4-甲氧基-苯基异氰酸酯和按照制备实施例 3 的方法合成的 1-对甲苯基-1-丙胺为原料,得到 1-(3-异己氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素,收率 88.8%。

[0388]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 - 7.10 (m, 4H), 6.90 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (s, NH), 4.94 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , NH), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.91 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 5H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 0.92 - 0.84 (m, 9H)。

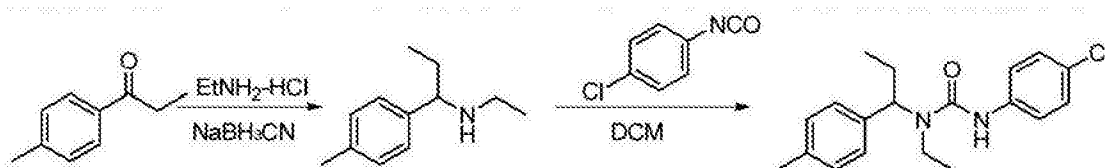
[0389] 采用与制备实施例 5 相似的操作,制得下列化合物:

[0390]

化合物	结构式	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 数据, $\delta$
C042-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.15 - 7.10 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (s, NH), 4.95 (d, $J = 7.8\text{Hz}$ , NH), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 5H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 9H)。

[0391] 制备实施例 6:1-乙基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成 (C118)

[0392]



[0393] 将对甲基苯丙酮 (313mg, 90%, 1.9mmol) 溶于 5mL 甲醇中,室温下依次加入乙胺盐酸盐 (774mg, 9.5mmol), 氰基硼氢化钠 (119mg, 1.9mmol), 室温搅拌 72 小时后, TLC 检测反应完全, 停止反应, 旋干甲醇, 加 5mL 2N 盐酸溶解, 加 7mL 乙醚, 搅拌分层, 有机相弃去, 水相加 6N NaOH (饱和 NaCl 溶液饱和) 至  $\text{PH} > 10$ , 乙醚萃取 (10mL  $\times$  3), 有机相用无水  $\text{NaSO}_4$  干燥, 浓缩, 得浅黄色油状物 N-乙基-1-对甲苯基-1-丙胺, 收率 90%, 直接进行下步反应。

[0394] 然后按照制备实施例 1 的方法,以 N-乙基-1-对甲苯基-1-丙胺为原料,得到 1-乙基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素,收率 80.3%。

[0395]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 - 7.21 (m, 6H), 7.16 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.26 (s, NH), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 -

2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.4, 138.2, 137.6, 137.5, 129.5, 128.9, 128.0, 127.9, 121.4, 59.1, 38.3, 24.4, 21.3, 15.3, 11.6. HR-ESIMS (m/z): Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{ONa}^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  353.1397, found 353.1389.

[0396] 采用与制备实施例 6 相似的操作, 制得下列化合物:

[0397]

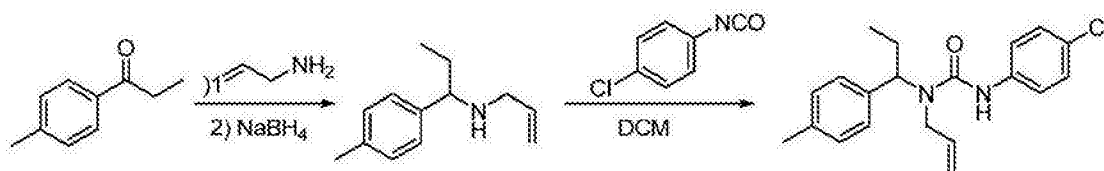
化合物	结构式	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 数据, $\delta$
-----	-----	--

[0398]

ZHZ090		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C096		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.26 (s, NH), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
C097		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C098		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.27 (s, NH), 5.43 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0399] 制备实施例 7: 1-烯丙基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成 (C125)

[0400]



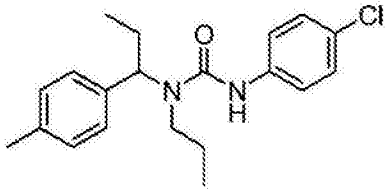
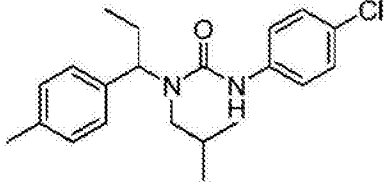
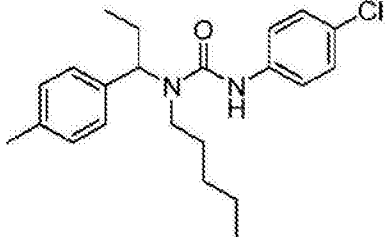
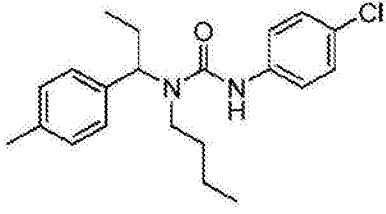
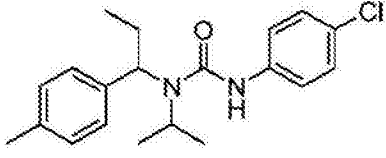
[0401] 将对甲基苯丙酮 (340mg, 90%, 2.06mmol) 溶于 15mL 甲醇中, 室温下依次加入四异丙氧基钛 (0.92mL, 3.1mmol), 烯丙基胺 (0.62mL, 8.24mmol), 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 冰水浴冷却, 加入硼氢化钠 (117mg, 8.24mmol), 保持 0℃ 搅拌 2 小时后停止反应, 加 1mL 水, 室温搅拌 20 分钟, 硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷和水洗涤, 分层, 有机相饱和食盐水洗, 反萃一次, 无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得浅黄色油状物 N-烯丙基-1-对甲苯基-1-丙胺, 收率 90.0%, 直接进行下步反应。

[0402] 然后按照制备实施例 1 的方法, 以 N-烯丙基-1-对甲苯基-1-丙胺为原料, 得到 1-烯丙基基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基) 尿素, 收率 89.6%。

[0403] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (d, J = 7.8Hz, 2H), 6.61 (s, NH), 5.72 - 5.50 (m, 2H), 5.31 - 5.24 (m, 2H), 3.69 (d, J = 5.7Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.3, 138.4, 137.4, 137.3, 136.5, 129.5, 129.0, 128.2, 127.8, 121.0, 118.01, 58.4, 46.2, 24.0, 21.3, 11.6. HR-ESIMS (m/z): Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup> 365.1397, found 365.1393.

[0404] 采用与制备实施例 7 相似的操作, 制得下列化合物:

[0405]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) 数据, δ
C119		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.33 - 7.14 (m, 8H), 6.24 (s, NH), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C120		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32 - 7.15 (m, 8H), 6.30 (s, NH), 5.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
C121		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.24 (s, NH), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 3.17 - 2.96 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.36 - 1.12 (m, 6H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
C122		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.24 (s, NH), 5.27 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C123		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.31 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 6H), 6.19 (s, NH), 4.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 6H).

[0406]

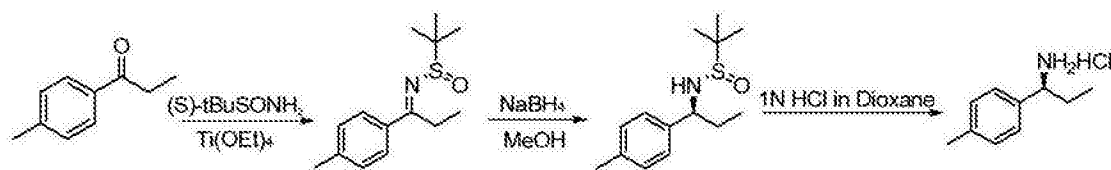
C124		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.45 - 7.37 (m, 3H, 含NH), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 - 0.70 (m, 3H), 0.67 - 0.57 (m, 1H).
C127		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 6H), 6.60 (s, NH), 5.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C128		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.82 (s, NH), 5.46 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.81 (qd, $J = 18.9, 2.4$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C189		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7.31 - 7.25 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C185		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.80 (s, NH), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.2, 5.1$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, OH), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0407] 制备实施例 8:(S)-1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素和(S)-1-甲基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成(3-4S、C090S)

[0408] (1) (S)-1-对甲基苯丙胺盐酸盐的合成

[0409]





[0410] 将对甲基苯丙酮 (777mg, 90%, 5.29mmol) 溶于 10mL 无水甲醇中, 室温下依次加入四乙氧基钛 (1.83mL, 8.81mmol), (S)-叔丁基亚磺酰胺 (534mg, 4.41mmol) 于 8mL 无水 THF 的溶液, 然后加热至 70°C 反应过夜, TLC 检测反应完全, 停止加热, 自然冷至室温, 然后干冰丙酮浴下分三批加入  $\text{NaBH}_4$  (666mg, 17.62mmol), 保温反应 10 分钟后, 放入 -50°C 的低温反应仪, 自然升温至至室温, LC-MS 显示反应完全, 冰水浴下小心加水淬灭反应, 室温搅拌至不再产生固体, 过滤, 加二氯甲烷, 分层, 有机相用饱和食盐水洗 (20mL), 无水  $\text{NaSO}_4$  干燥, 浓缩得浅黄色油状物, 硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 4:1-1:1) 得无色油状物 (S)-2-甲基-N-((S)-1-对甲苯丙基)丙烷-2-亚磺酰胺, 收率 67.1%。

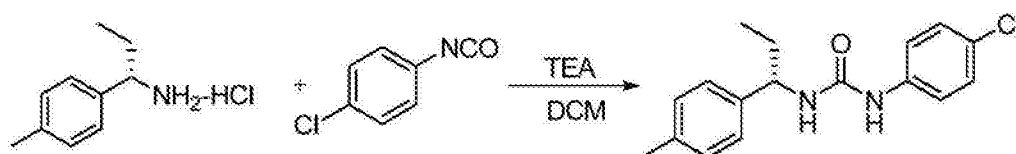
[0411]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.34 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , NH), 2.33 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.79 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0412] 然后将 (S)-2-甲基-N-((S)-1-对甲苯丙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (749mg, 2.96mmol) 溶于 8mL 无水乙醚中, 氮气保护下加入 1N HCl 于二氧六环的溶液 (4.4mL, 8.88mmol), 室温搅拌 30 分钟, TLC 检测反应完全, 抽滤得白色固体 (S)-1-对甲基苯丙胺盐酸盐, 收率 80.1%。

[0413]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.48 (br, NH), 7.36 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 0.74 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0414] (2) (S)-1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成

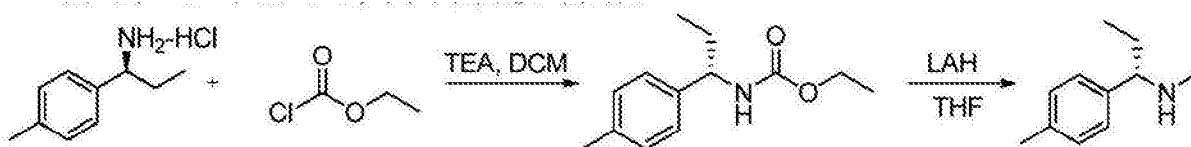
[0415]



[0416] 按照制备实施例 2 的方法, 以 (S)-1-对甲基苯丙胺盐酸盐为原料, 得到白色固体 (S)-1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素, 收率 95.1%, 经过手性柱检测, 其 ee 值大于 99%。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.51 (s, NH), 7.38 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.62 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , NH), 4.55 (q,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.27 (s, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H). HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 303.1264$ , found 303.1267.

[0417] (3) (S)-N-甲基-1-对甲基苯丙胺的合成

[0418]



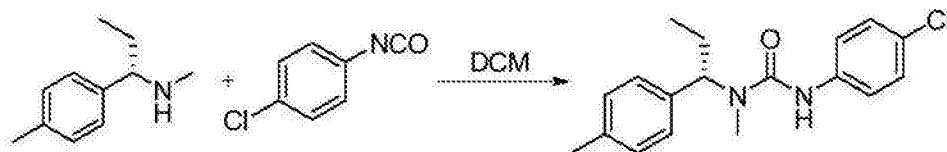
[0419] 将 (S)-1-对甲基苯丙胺盐酸盐 (210mg, 1.13mmol) 溶于 10mL 无水二氯甲烷中, 氮气保护下加入三乙胺 (0.35mL, 2.49mmol), 然后在冰水浴下小心滴加氯甲酸乙酯 (0.12mL, 1.24mmol), 室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完全, 加 0.1N HCl 溶液, 分层, 有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (5mL)、饱和食盐水洗涤, 无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得浅黄色油状物, 硅胶过滤得无色油状物 (S)-1-对甲苯丙基氨基甲酸乙酯, 收率 96%。

[0420] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, J = 8.7Hz, 4H), 4.92 - 4.81 (m, NH), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.5Hz, 3H).

[0421] 氢化铝锂 (124mg, 3.25mmol) 和 5mL THF 于三口瓶中, 冰水浴下小心加入 (S)-1-对甲苯丙基氨基甲酸乙酯 (240mg, 1.08mmol) 于 5mL THF 的溶液, 加热回流 4 小时后停止反应, 冰水浴下小心加乙醚稀释, 然后依次加水、15% NaOH 溶液、水, 室温搅拌 30 分钟, 硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 分层, 有机相饱和食盐水洗, 反萃一次, 无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得浅黄色油状物 (S)-N-甲基-1-对甲基苯丙胺, 收率 84.8%, 直接进行下步反应。

[0422] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 - 7.06 (m, 4H), 3.33 (q, J = 7.8Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.5Hz, 3H).

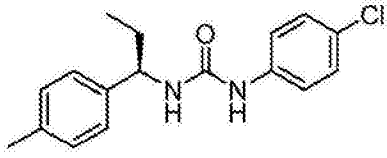
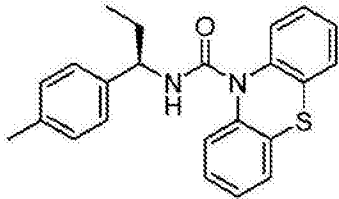
[0423] (4) (S)-1-甲基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成  
[0424]



[0425] 按照制备实施例 1 的方法, 以 (S)-N-甲基-1-对甲基苯丙胺为原料, 得到白色固体 (S)-1-甲基-3-(4-氯苯基)-1-(1-对甲苯基-丙基)尿素, 收率 92.7%, 经过手性柱检测, 其 ee 值大于 99%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (d, J = 7.8Hz, 2H), 6.31 (s, NH), 5.42 (dd, J = 9.6, 6.0Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H). HR-ESIMS (m/z): Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup> 339.1240, found 339.1237.

[0426] 采用与制备实施例 8 相似的操作, 制得下列化合物:

[0427]

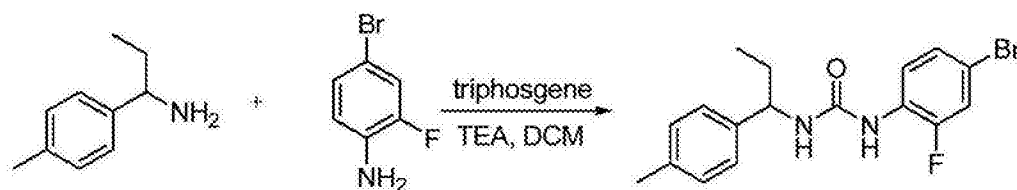
化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) 数据, $\delta$
3-4R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.50 (s, NH), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, NH), 4.54 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C018-R		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, NH), 4.80 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).

[0428]

C018-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.55 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 7.5$ Hz, NH), 4.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C022-R		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 9.13 (s, NH), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.56 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C022-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 9.15 (s, NH), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.57 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C043-S		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.58 (s, NH), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, NH), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C090R		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C169		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.51 (s, NH), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C177		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.50 (s, NH), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 6.65 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0429] 制备实施例 9:1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成 (C045)

[0430]



[0431] 将 4-溴-2-氟苯胺 (121mg, 0.64mmol) 溶于 2mL 无水二氯甲烷中, 氮气保护下加入三乙胺 (0.18mL, 1.27mmol), 然后在冰水浴下小心滴加固体三光气 (63mg, 0.22mol) 于 2mL 二氯甲烷的溶液, 室温搅拌 2.5 小时后加入 1-对甲苯基丙胺 (102  $\mu$ L, 0.64mmol) 于 3mL 二氯甲烷的溶液, 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 浓缩, 硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 20:1-15:1) 得白色固体 1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基) 尿素 (211mg), 收率 90.7%。

[0432]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.39 (s, NH), 8.10 (t,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J = 11.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.19 - 7.07 (m, 5H, 含 NH), 4.55 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.82 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H). HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrFN}_2\text{O}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 365.0665$ , found 365.0660.

[0433] 采用与制备实施例 9 相似的操作, 制得下列化合物:

[0434]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)数据, δ
C044		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.71 (s, NH), 7.61 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, NH), 4.55 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C046		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.39 (s, NH), 8.10 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 5H, 含 NH), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C047		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.38 (s, NH), 8.14 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 6H, 含 NH), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C048		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.71 (s, NH), 7.61 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, NH), 4.55 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 - 1.62

[0435]

		(m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C049		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.13 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 6H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.72 (s, NH), 5.03 (d, $J = 6.9$ Hz, NH), 4.61 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 - 1.72 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C050		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.04 (td, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.52 (s, NH), 5.07 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C051		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 6.93 (s, NH), 5.28 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C052		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.39 (dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 6.96 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 6.9$ Hz, NH), 4.58 (dq, $J = 6.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C053		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8.26 (s, NH), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 4.55 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C054		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.65 (s, NH), 7.26 - 7.08 (m, 6H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, NH), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C059		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, NH), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H).

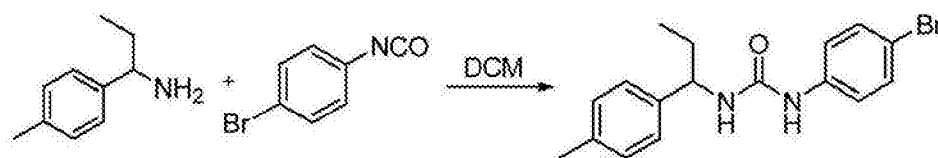
[0436]

		2.29 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C060		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.45 (s, NH), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 4H), 6.94 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 8.7$ Hz, NH), 4.57 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0437] 制备实施例 10 :1-(1-对甲苯基-丙基)-3-(4'-(4"-三氟甲基苯基)苯基))尿素的合成 (C109)

[0438] (1)1-(4-溴苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素的合成

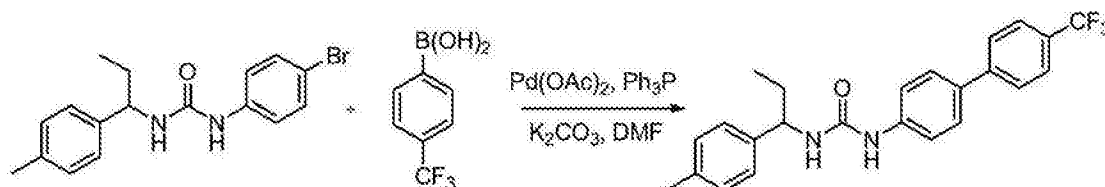
[0439]



[0440] 按照制备实施例 1 的方法,以对溴苯基异氰酸酯为原料,得到白色固体 1-(4-溴苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)尿素,收率 98.7%。

[0441] (2)1-(1-对甲苯基-丙基)-3-(4'-(4"-三氟甲基苯基)苯基))尿素的合成

[0442]



[0443] 1-(4-溴苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-尿素 (46mg, 0.13mmol)、对三氟甲基苯硼酸 (38mg, 0.13mmol)、碳酸钾 (37mg, 0.26mmol)、三苯基膦 (3.5mg, 0.013mmol) 醋酸钯 (1.5mg, 0.007mmol) 及 3mL 无水 DMF 于原地烧瓶中,氩气换气五次后加热至 100℃ 反应过夜, TLC 检测反应完全, 停止加热, 自然冷至室温, 加水及乙酸乙酯, 分层, 水相乙酸乙酯萃取 (10mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 15:1-10:1) 得白色固体 1-(1-对甲苯基-丙基)-3-(4'-(4"-三氟甲基苯基)苯基))尿素 (30mg), 收率 54.9%。

[0444]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, NH), 4.87 (s, NH), 4.69 (q,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

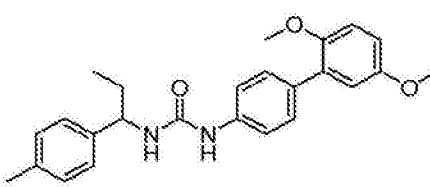
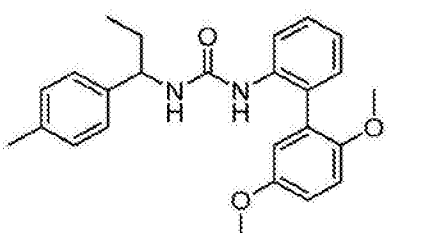
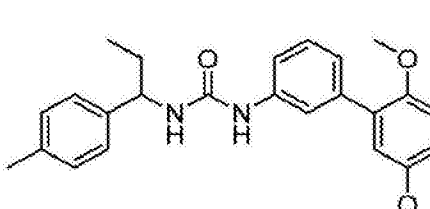
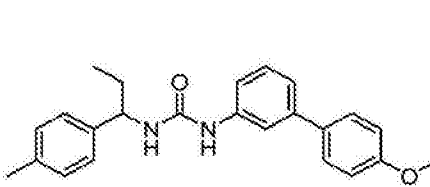
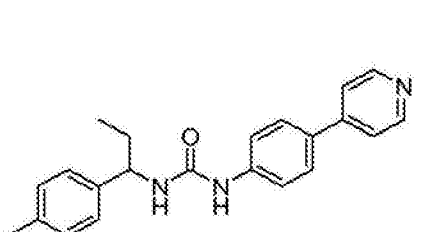
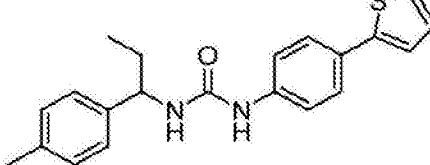
[0445] 采用与制备实施例 10 相似的操作, 制得下列化合物:

[0446]

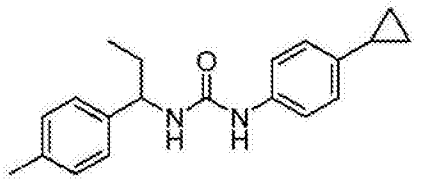


化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) 数据, δ
-----	-----	--

[0447]

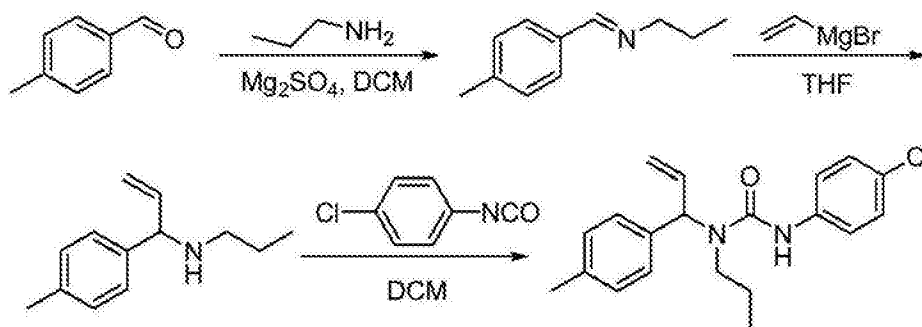
C100		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 6.21 (s, NH), 4.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C101		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 5H), 6.93 - 6.79 (m, 4H), 6.26 (s, NH), 4.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 4.66 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C102		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.22 (s, NH), 4.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C108		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (s, NH), 4.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 4.66 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C112		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.58 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, NH), 5.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
C113		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, NH), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 7H, 含 NH), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.68 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).

[0448]

C138		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.22 - 7.15 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.04 (s, NH), 4.92 - 4.78 (m, NH), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 0.5H), 2.33 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2.5H), 0.97 - 0.85 (m, 5H), 0.66 - 0.61 (m, 2H).
------	---	---

[0449] 制备实施例 11 :3-(4-氯苯基)-1-丙基-1-(1-对甲苯基-烯丙基)尿素的合成 (C145)

[0450]

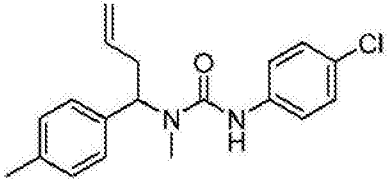


[0451] 将对甲基苯甲醛 (302mg, 2.51mmol) 溶于 6mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入无水硫酸镁 (454mg, 3.77mol), 正丙胺 (207  $\mu\text{L}$ , 2.51mmol), 室温搅拌 2 小时后, TLC 检测反应完全, 冰水浴下小心滴加乙烯基溴化镁 (5mL, 1M in THF, 5.02mmol), 室温搅拌至 TLC 检测反应完全, 然后加入对氯苯基异氰酸酯 (308mg, 2mmol) 与 6mL 二氯甲烷的溶液, 室温反应 2 小时, TLC 检测反应完全, 硅藻土过滤, 加水及乙酸乙酯, 分层, 水相乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (PE/Acetone = 50:1-40:1) 得黄色固体 3-(4-氯苯基)-1-丙基-1-(1-对甲苯基-烯丙基)尿素 (89mg), 收率 13%。

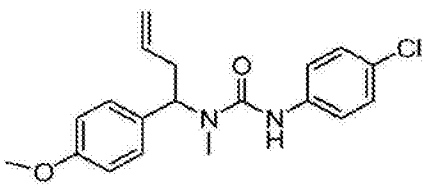
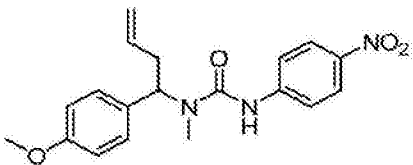
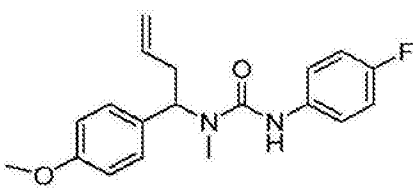
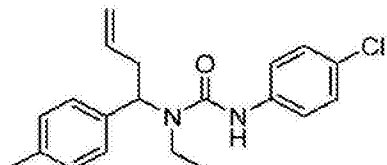
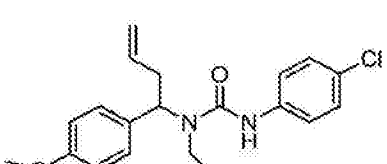
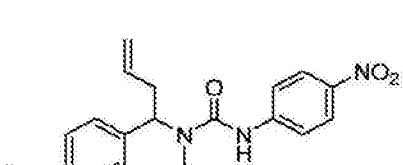
[0452]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 - 7.14 (m, 8H), 6.32 (s, NH), 6.20 (dd,  $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.46 - 5.25 (m, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.5$ Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.3, 138.2, 138.0, 136.1, 135.5, 129.9, 128.9, 127.9, 121.0, 118.6, 62.5, 48.6, 23.0, 21.3, 11.7. HR-ESIMS ( $m/z$ ): Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{ONa}^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  365.1397, found 365.1385.

[0453] 采用与制备实施例 11 相似的操作, 制得下列化合物:

[0454]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)数据, δ
C142		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, NH), 5.96 - 5.78 (m, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 24.6, 13.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

[0455]

C154		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.93 - 5.78 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.9$ , 5.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 24.6$ , 13.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H).
C157		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (s, NH), 5.95 - 5.78 (m, 1H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 24.6$ , 13.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 2H).
C159		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.37 - 7.25 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.26 (s, NH), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.2$ , 6.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 24.6$ , 13.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 1H).
C140		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.34 - 7.20 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.27 (s, NH), 5.87 (dd, $J = 10.2$ , 6.6 Hz, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 22.5$ , 13.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.07 (m, 2H), 2.87 - 2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C153		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.34 (s, NH), 5.85 (dd, $J = 10.2$ , 6.6 Hz, 1H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 22.5$ , 13.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.85 - 2.62 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C158		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.63 (s, NH), 5.93 - 5.77 (m, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 18.6$ , 13.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.35 - 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.66

[0456]

		(m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C160		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.54 - 7.25 (m, 4H), 7.02 - 6.93 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24 (s, NH), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30 - 3.06 (m, 2H), 2.85 - 2.62 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C139		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.31 - 7.21 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.24 (s, NH), 5.93 - 5.78 (m, 1H), 5.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
C143		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.61 (s, NH), 5.95 - 5.77 (m, 2H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 2H), 5.21 - 5.03 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).
C144		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 6H), 6.19 (s, NH), 5.99 - 5.84 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 22.8, 5.4$ Hz, 2H), 5.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C141		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.27 (s, NH), 5.86 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.8, 11.4$ Hz, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 2H), 2.87 - 2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
C147		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.28 (s, NH), 5.85 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0457]

		1.84 (s, 3H).
C161		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (s, NH), 5.85 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).
C162		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 - 7.28 (m, 4H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (s, NH), 5.86 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H).
C148		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.25 (s, NH), 5.74 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C155		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.38 - 7.19 (m, 6H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (s, NH), 5.74 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C156		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.97 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.21 (s, NH), 5.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (dq, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
C149		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.34 (s, NH), 6.17 (dd, <i>J</i> = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

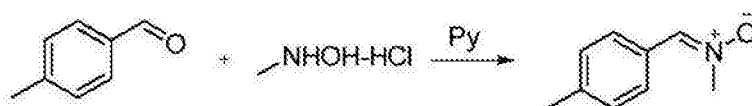
[0458]

C150		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.13 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.93 - 5.78 (m, 2H, 含NH), 5.00 - 4.90 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
C151		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.28 (s, NH), 5.74 - 5.60 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.11 - 4.91 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
C152		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.32 (s, NH), 5.64 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0459] 制备实施例 12 :3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-烯丙基)尿素的合成 (C146)

[0460] (1) (E)-C-对甲苯基-N-甲基硝酮的合成

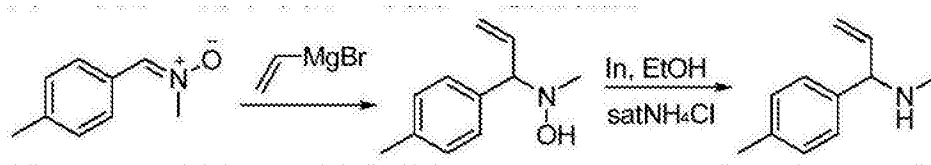
[0461]



[0462] 将对甲苯苯甲醛 (1.13g, 9.4mmol) 及 N-甲基羟胺盐酸盐 (943mg, 11.3mmol) 溶于 20mL 吡啶中, 室温搅拌 18 小时后, TLC 检测反应完全, 浓缩掉大部分吡啶, 直接硅胶柱层析纯化 ( $\text{EtOAc-EtOAc:MeOH} = 50:1$ ) 得白色固体 (E)-C-对甲苯基-N-甲基硝酮 (1.13g), 收率 80.5%。  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0463] (2) N-甲基-1-对甲苯基-2-丙烯-1-胺的合成

[0464]

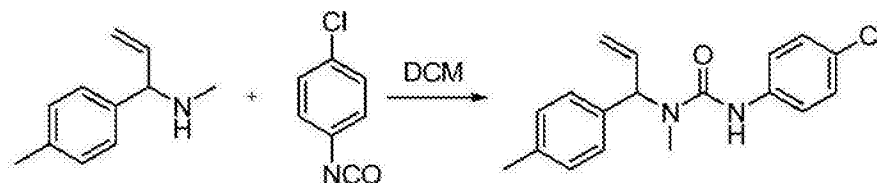


[0465] (E)-C-对甲苯基-N-甲基硝酮 (245mg, 1.64mmol) 溶于 6mL 无水 THF 中, 冰水浴下滴加乙烯基溴化镁 (2mL, 1M in THF, 1.97mmol), 室温搅拌 12 小时, TLC 检测反应完全, 停止反应, 加 2.5mL 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、5mL 乙醇及钨粉 (320mg, 2.8mmol), 加热回流至 TLC 检测反应完全, 停止反应, 冷至室温, 硅藻土过滤, 旋掉大部分溶剂, 加 18mL 饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液, 产生



固体,过滤,加水及乙酸乙酯,分层,水相乙酸乙酯萃取 (5mL×2),合并有机相,饱和食盐水洗涤后,干燥过滤浓缩,得浅色油状物 N-甲基-1-对甲苯基-2-丙烯-1-胺 (263mg),收率 99.3%,直接进行下步反应。

[0466] (3)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-烯丙基)尿素的合成  
[0467]

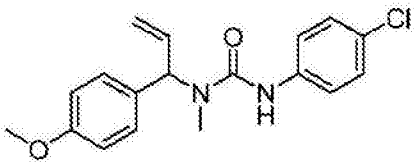
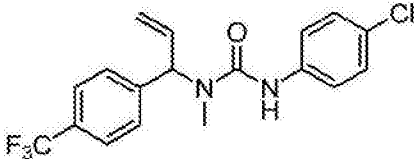
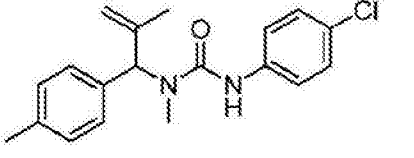
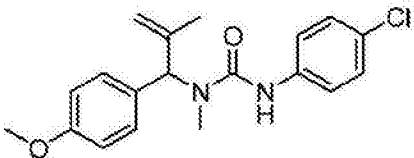


[0468] 按照制备实施例 1 的方法,以 N-甲基-1-对甲苯基-2-丙烯-1-胺为原料,得到 3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-烯丙基)尿素 (287mg),收率 55.9%。

[0469]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 5H), 6.37 (s, NH), 6.13 (dd,  $J = 10.5, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.46 - 5.23 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.6, 137.9, 137.8, 136.0, 135.0, 129.7, 129.0, 128.1, 126.9, 121.2, 118.4, 60.7, 31.2, 21.3. HR-ESIMS (m/z): Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}^+\text{Na}^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  337.1084, found 337.1075.

[0470] 采用与制备实施例 12 相似的操作,制得下列化合物:

[0471]

化合物	结构式	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)数据, δ
C163		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.55 (s, NH), 6.09 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).
C164		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.45 (s, NH), 6.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).
C166		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.25 (s, NH), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).
C171		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.45 (s, NH), 5.71 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 (s, NH), 3.82 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

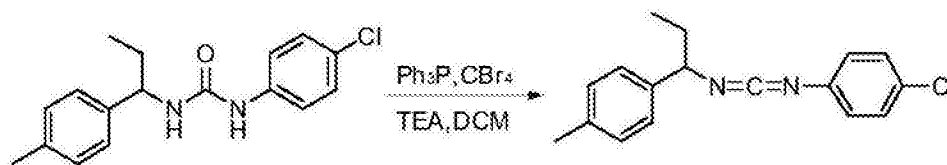
[0472]

C173		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.79 (s, NH), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).
C167		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.74 (s, NH), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
C172		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (s, NH), 6.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.89 - 5.85 (m, 1H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.74 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H).
C174		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, NH), 5.81 - 5.65 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 3H).
C168		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.80 (s, NH), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).
C186		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.32 (s, NH), 6.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).
C187		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.45 (s, NH), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

[0473] 制备实施例 13 :1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-胍的合成 (C134)

[0474] (1)1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-碳二亚胺的合成

[0475]



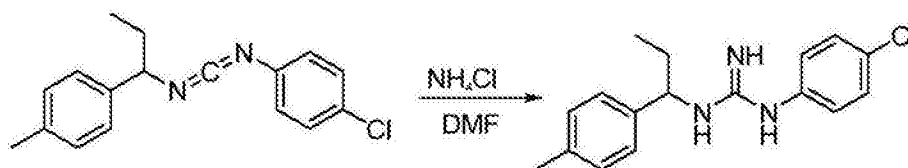
Old 3-4

[0476] 将四溴化碳 (749mg, 2.26mmol) 溶于 3mL 无水二氯甲烷中, 冰水浴及氮气保护下滴加三苯基膦 (593mg, 2.26mmol) 于 2mL 二氯甲烷的溶液, 混合待用。

[0477] Old3-4(152mg, 0.50mmol) 溶于 4mL 无水二氯甲烷, 冰水浴下加入三乙胺 (0.7mL, 5.02mmol) 及上述新制备的混合液, 室温反应 20 分钟, TLC 检测反应完全, 停止反应, 直接硅胶柱层析纯化 (PE-PE/EtOAc = 30:1) 得黄色油状物 1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-碳二亚胺 (90mg), 收率 62.9%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 - 7.21(m, 3H), 7.19 - 7.16(m, 3H), 6.92(d, J = 9.0Hz, 2H), 4.51(t, J = 6.9Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 1.98 - 1.84(m, 2H), 0.98(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0478] (2) 1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-胍的合成

[0479]



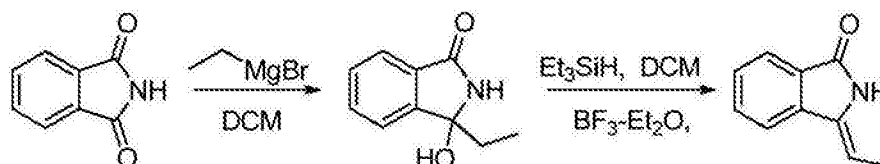
[0480] 1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-碳二亚胺 (90mg, 0.32mmol)、氯化铵固体 (120mg) 及 4mL DMF 于圆底烧瓶中, 加热至 100℃ 反应 18 小时, TLC 检测反应完全, 停止反应, 冷至室温, 旋掉大部分溶剂, 加水及二氯甲烷, 搅拌分层, 水相二氯甲烷萃取 (5mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 得近白色固体 1-(4-氯苯基)-3-(1-对甲苯基-丙基)-胍 (15mg), 收率 15.7%。

[0481] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.47(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 - 7.25(m, 4H), 7.20(d, J = 8.7Hz, 2H), 4.61(t, J = 7.2Hz, 1H), 3.38(s, NH), 2.45 - 2.40(m, NH), 2.38(s, 3H), 2.02 - 1.84(m, 2H), 1.00(t, J = 7.5Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 155.2, 137.6, 137.4, 132.5, 129.7, 129.1, 126.4, 125.9, 120.8, 57.8, 29.6, 19.7, 9.7. HR-ESIMS(m/z): Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub><sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>302.1424, found302.1461.

[0482] 制备实施例 14: N-(4-氯苯基)-1-乙基异吲哚啉-2-甲酰胺和 N-(4-氯苯基)-1-乙基-N-甲基异吲哚啉-2-甲酰胺的合成 (C106 和 C110)

[0483] (1) (Z)-3-亚乙基-3-羟基异吲哚-1-酮的合成

[0484]



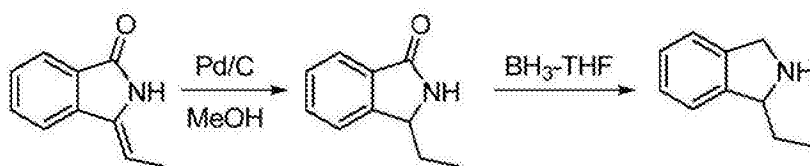
[0485] 将邻苯二甲酰亚胺 (0.33g, 2.24mmol) 及 4mL 无水二氯甲烷于圆底烧瓶中, 冰水浴

下缓慢滴加乙基溴化镁 (6.73mL, 1M in THF, 6.73mmol), 保温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完全, 加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭反应, 加二氯甲烷, 搅拌分层, 水相二氯甲烷 (20mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (DCM-PE/EtOAc = 1:2) 得白色固体 3-乙基-3-羟基异吲哚-1-酮 (326mg), 收率 82.0%。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.54 - 7.24 (m, 3H), 3.25 - 3.21 (m, OH), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 0.68 (t,  $J$  = 7.5Hz, 3H).

[0486] 将 3-乙基-3-羟基异吲哚-1-酮 (326mg, 1.84mmol) 及 30mL 无水二氯甲烷于圆底烧瓶中, 冰盐浴下缓慢滴加三乙基硅氢 (2.94mL, 18.4mmol) 及三氟化硼-乙醚 (0.7mL, 5.52mmol), 自然升温, 第二天 TLC 检测反应完全, 加饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液淬灭反应, 搅拌分层, 水相二氯甲烷萃取 (20mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 5:1-DCM) 得近白色固体 (Z)-3-亚乙基异吲哚-1-酮 (273mg), 收率 93.1%, NOESY 确定双键构型为 Z 式。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.70 (s, NH), 7.85 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.57 (td,  $J$  = 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 7.2, 1.2Hz, 1H), 5.68 (q,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 2.01 (d,  $J$  = 7.5Hz, 3H).

[0487] (2) 1-乙基异吲哚的合成

[0488]

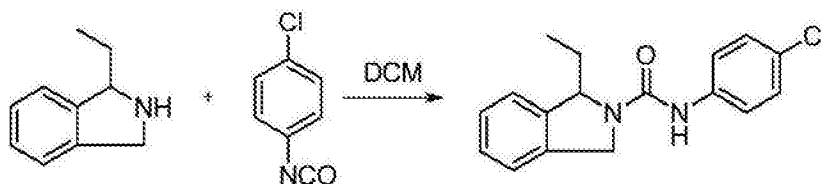


[0489] 将 (Z)-3-亚乙基异吲哚-1-酮 (185mg, 1.16mmol) 溶于 20mL 甲醇中, 氩气换气 3 次, 快速加入 10% Pd/C (37mg), 氢气换气 5 次后室温反应 2 小时, TLC 检测反应完全, 氩气换气 3 次, 硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤, 浓缩得白色固体 3-乙基异吲哚-1-酮 (187mg), 定量收率。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.99 (s, NH), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 0.96 (t,  $J$  = 7.5Hz, 3H).

[0490] 将 3-乙基异吲哚-1-酮 (187mg, 1.16mmol) 溶于 15mL 无水 THF 中, 冰水浴下滴加  $\text{BH}_3$ -THF (1M, 4.65mL, 4.65mmol), 加热回流 48 小时后, TLC 检测反应完全, 冷至室温, 小心加冰水 (10mL) 淬灭反应, 加 1N NaOH 及乙醚, 搅拌分层, 水相乙醚萃取 (20mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后, 干燥过滤浓缩得酒红色液体 1-乙基异吲哚 (108mg), 收率 63.1%, 直接进行下步反应。

[0491] (3) N-(4-氯苯基)-1-乙基异吲哚啉-2-甲酰胺的合成

[0492]

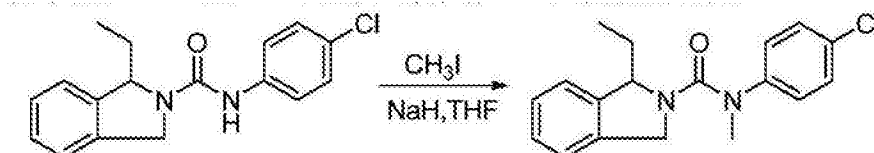


[0493] 按照制备实施例 1 的方法, 以 N-甲基-1-对甲苯基-2-丙烯-1-胺为原料, 得到浅黄色固体 N-(4-氯苯基)-1-乙基异吲哚啉-2-甲酰胺 (77mg), 收率 65.0%。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 6H), 6.30 (s, NH), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 4.86 (d,  $J = 12.9\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (dd,  $J = 12.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 0.72 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0494] (4)-N-(4-氯苯基)-1-乙基-N-甲基异吲哚啉-2-甲酰胺的合成

[0495]



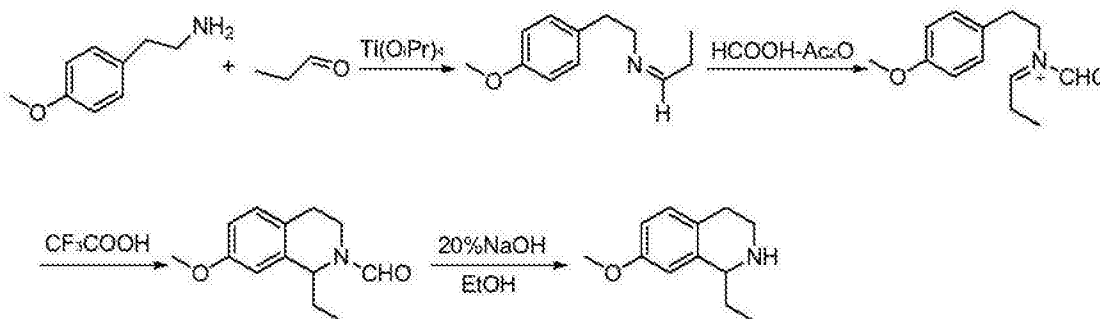
[0496] 按照制备实施例4的方法,以N-(4-氯苯基)-1-乙基异吲哚啉-2-甲酰胺为原料,得到黄色液体 (35mg),收率 84.3%。

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 7.04 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 14.4\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (d,  $J = 14.4\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 0.70 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0498] 制备实施例 15 :N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺和 N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-N-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺的合成 (C107 和 C111)

[0499] (1)-1-乙基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的合成

[0500]



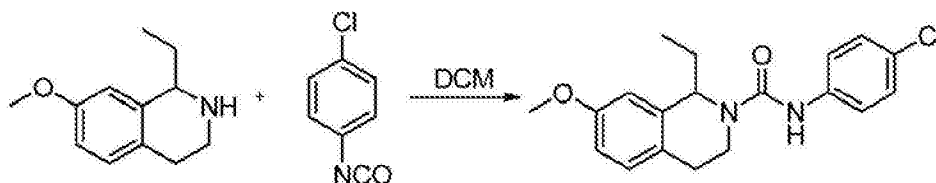
[0501] 2-(4-甲氧苯基)乙胺 (0.81mL, 5.52mmol)、丙醛 (0.34mL, 4.6mmol)、四异丙氧基钛 (2.06mL, 6.9mmol) 于三口瓶中,氩气保护下加热至  $80^\circ\text{C}$ ,1 小时后加入事先混合好的甲酸 (52mL, 1.65mol)-乙酸酐 (43.4mL, 0.55mol) 溶液,加热至  $70^\circ\text{C}$ ,3 小时后冷至  $0^\circ\text{C}$ ,加三氟乙酸 (68.3mL, 1.10mol),室温反应 16 小时后 TLC 检测反应完全,加 50mL 甲醇稀释,硅胶柱过滤,滤液浓缩,加氯仿和水,搅拌分层,水相氯仿萃取 (20mL $\times$ 2),合并有机相,饱和食盐水洗涤后,干燥过滤浓缩,硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc = 4:1-PE/EtOAc = 1:1) 得浅黄色油状物 1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H) 甲酰胺 (545mg),收率 45.1%。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24, 8.20 (s, total 1H), 7.02 (dd,  $J = 11.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 5.34 - 5.28, 4.48 - 4.40 (m, total 1H), 4.37 - 4.30, 3.72 - 3.64 (m, total 1H), 3.79, 3.78 (s, total 3H), 3.58 - 3.47, 3.12 - 3.01 (m, total 1H), 2.96 - 2.67 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0502] 1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H) 甲酰胺 (295mg, 1.35mmol)、10.6mL 20% NaOH 溶液及 11mL 乙醇于圆底烧瓶中加入回流,5 小时后停止反应,冷至室温,加 10mL 水稀

释,水相氯仿萃取(20mL×2),合并有机相,饱和食盐水洗涤后,干燥过滤浓缩,硅胶柱层析纯化(EtOAc)得浅黄色油状物1-乙基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(205mg),收率79.7%。

[0503]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.72 - 6.65(m, 2H), 3.86(dd,  $J = 9.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.77(s, 3H), 3.21(dt,  $J = 12.3, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.94(ddd,  $J = 12.3, 7.8, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.80 - 2.62(m, 2H), 1.95 - 1.84(m, 1H), 1.79 - 1.69(m, 1H), 1.00(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

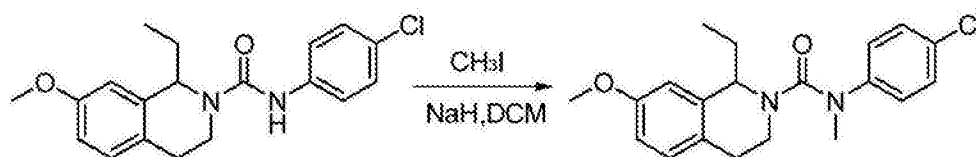
[0504] (2)N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺的合成  
[0505]



[0506] 按照制备实施例1的方法,以1-乙基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉为原料,得到白色固体N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(145mg),收率95.0%。

[0507]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.23(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.07(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.76(dd,  $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.68(d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.41(s, NH), 5.01(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.89 - 3.81(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.56 - 3.46(m, 1H), 2.95 - 2.83(m, 2H), 1.99 - 1.87(m, 1H), 1.86 - 1.76(m, 1H), 1.02(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0508] (3)N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-N-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺的合成  
[0509]



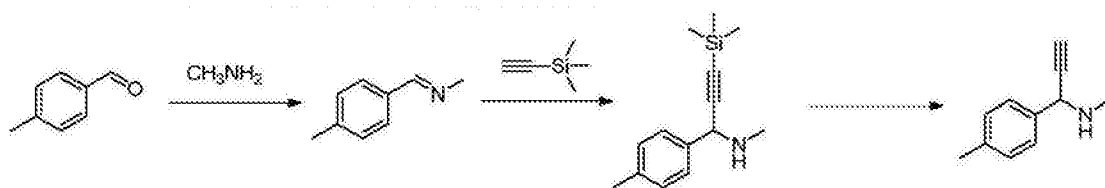
[0510] 按照制备实施例4的方法,以N-(4-氯苯基)-1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺为原料,得到黄色液体(27mg),收率86.5%。

[0511]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.00(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.93(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.69(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.44(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.83(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.74(s, 3H), 3.20 - 3.17(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.14 - 3.09(m, 1H), 2.69 - 2.51(m, 2H), 1.85 - 1.64(m, 2H), 0.93(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H).

[0512] 制备实施例16:3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-炔丙基)尿素的合成(C188)

[0513] (1)N-甲基-1-对甲苯基-炔丙胺的合成

[0514]



[0515] 将 40% 的甲胺水溶液 (219mg, 7.07mmol) 加入 10mL 圆底烧瓶中, 在冰水浴条件下缓缓滴加对甲基苯甲醛 (500mg, 4.16mmol), 滴毕, 升至室温反应 2 小时, 用 DCM 萃取、饱和食盐水洗有机相、用  $K_2CO_3$  粉末干燥、浓缩得无色油状物 (E)-N-甲基-对甲苯基亚甲胺 (630mg), 定量收率。 $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.22(d,  $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.59(d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20(d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.48(d,  $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.36(s, 3H).

[0516] 在瓶中加入 (E)-N-甲基-对甲苯基亚甲胺 (100mg, 0.75mmol), 氩气保护下加入 3mL THF,  $[Ir(COD)Cl]_2$  (26mg, 0.038mmol), 再换气, 在冰水浴条件下滴加三甲基硅基乙炔 (110mg, 1.13mmol), 室温反应 24 小时, TLC 监测没反应, 于是再加三甲基硅基乙炔 (110mg, 1.13mmol), 室温反应 48 小时, MS 监测有 201 的峰, 加 3mL 水, DCM 萃取、饱和食盐水洗、无水  $Na_2SO_4$  干燥、浓缩、过柱 (PE:EtOAc = 1:1) 得褐色油状物 N-甲基-1-对甲苯基-3-三甲硅基丙-2-炔-1-胺 (83mg), 收率 47.8%。ESIMS:201.0

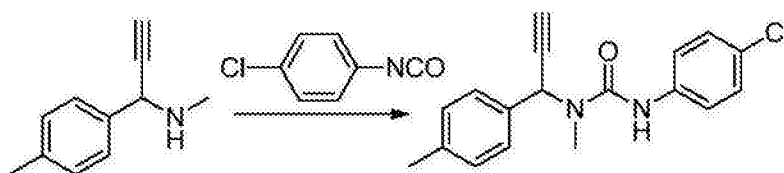
[0517]  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.48(d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25(d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.57(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.57(s, NH).

[0518] 将 N-甲基-1-对甲苯基-3-三甲硅基丙-2-炔-1-胺 (83mg, 0.36mmol) 溶于 1mL 乙腈, 滴加 0.1N 氢氧化钠甲醇溶液 3mL, 室温反应 1 小时, MS 监测原料消失, 加水、DCM 萃取、饱和食盐水洗、无水  $Na_2SO_4$  干燥、浓缩、过柱 (PE:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1) 得黄色油状物 N-甲基-1-对甲苯基-炔丙胺 (39mg), 收率 68.4%。ESIMS:160.0

[0519]  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.49(d,  $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.25(d,  $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.57(s, 1H), 2.57(d,  $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.56(s, NH).

[0520] (2)3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-炔丙基)尿素的合成

[0521]



[0522] 按照制备实施例 1 的方法, 以 N-甲基-1-对甲苯基-炔丙胺和对氯苯基异腈酸酯为原料, 得到无色油状物 3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-对甲苯基-炔丙基)尿素, 收率 94.3%。

[0523]  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.42(d,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36(d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17(d,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98(d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58(s, NH), 6.48(s, 1H), 2.85(s, 3H), 2.56(s, 1H), 2.36(s, 3H).

[0524]  $^{13}C$  NMR(75MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160.9, 157.7, 155.6, 138.2, 134.9, 134.0, 129.5, 127.6, 122.4, 122.3, 115.9, 115.6, 80.4, 74.8, 50.3, 30.3, 21.3.

[0525] 生物实验实施例

[0526] (一) 钙流实验



[0527] 1、实验所用细胞:OS293 细胞系——同时稳定表达 Orai1 和 STIM1 的人 HEK293 细胞系,作为高通量筛选和检测化合物抑制活性的细胞模型。

[0528] 2、实验目的:用 TG(TG 通过直接抑制 ER 上 SERCA 泵,导致 ER 内钙水平下降,引起 CRAC 通道开放)打开 CRAC 通道,然后加入化合物,通过检测钙水平的变化,检测化合物对开放的 CRAC 通道的抑制或增强作用。

[0529] 3、实验原理:静息状态的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度大约是 100nM,处于低钙水平;当 CRAC 通道开放时,胞外大量的  $\text{Ca}^{2+}$ (细胞外液的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度大约为 1-2mM)通过 CRAC 通道进入细胞内,造成胞内钙水平升高;反之,当 CRAC 通道从开放到关闭时,由于细胞膜上其他钙泵会将胞内  $\text{Ca}^{2+}$  泵到细胞外,细胞内钙水平将回到静息水平。因此,钙水平的升降可以反映 CRAC 通道的开放与关闭。我们采用 Fluo-4/AM 荧光探针来指示胞内钙水平。

[0530] 实验试剂:FBS(invitrogen),DMEM(invitrogen),多聚鸟氨酸(poly-L-ornithine, sigma),TG(sigma),2-APB(sigma),YM58483(sigma)。

[0531] 4、实验步骤:

[0532] 1) 细胞预处理:OS293 细胞培养于含 10% FBS 的 DMEM 培养基,消化后接种于用 0.1mg/mL 多聚鸟氨酸包被的黑框玻璃底 96 孔板,接种密度为  $2-4 \times 10^4$ /孔。过夜培养后,用 Fluo-4/AM(invitrogen)染色,37°C 染 30mins,染完后洗三遍,加入 Ringer 溶液(成分为:145mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM  $\text{CaCl}_2$ , 1mM  $\text{MgCl}_2$ , 10mM D-glucose, and 5mM HEPES(pH7.4, with NaOH))80uL/孔。

[0533] 2) 试验和数据采集:采用 Molecular Device 公司的 FLIPR 仪器自动加化合物、自动采集钙流数据。先采集大约 0.5mins 的钙水平作为基钙水平;加入含 TG(终浓度为 1  $\mu\text{M}$ )的 Ringer 溶液打开 CRAC 通道,采集大约 8.5mins 的钙水平,可观察到 CRAC 通道开放导致的钙水平上升以及由于通道的部分失活导致的钙水平略微下降,在 8.5min 时钙水平基本稳定保持在较高水平;再加入不同浓度抑制剂,用 100  $\mu\text{M}$  2-APB 或者 20  $\mu\text{M}$  YM58483 作为阳性对照,用加入等量 DMSO 的溶液作为阴性对照,采集大约 12mins 的钙水平,检测该钙水平变化。采用 ScreenWorks3.1 软件分析处理数据,取加入化合物之前的时间点做归一化,比较试验即将结束时间点的钙水平,计算化合物的抑制率;对于增强剂,钙流实验是在 O1S2 细胞系(同时稳定表达 Orai1 和 STIM2 的人 HEK293 细胞系)上进行检测,化合物浓度为 4  $\mu\text{M}$ ,该实验以加阴性对照 DMSO 的细胞胞内钙水平为 1 进行归一化,计算加所检测化合物的细胞胞内钙水平与其比值。

[0534] (二)ELISA 实验

[0535] 1、实验目的:检测化合物的体外免疫抑制活性。

[0536] 2、实验原理:淋巴细胞激活后,CRAC 通道开放,将会启动 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子的产生,同时刺激 T 细胞增殖。CRAC 通道抑制剂则能抑制这些过程,包括抑制淋巴细胞产生细胞因子以及增殖。本试验通过检测抑制剂对 IL-2 分泌的影响,反映化合物的体外免疫抑制活性。

[0537] 3、实验试剂:IL-2ELISA 试剂盒(R&D)

[0538] 4、实验步骤:

[0539] 1) 细胞准备:将 pEGFP-N1-MSS 质粒核转入 Jurkat 细胞,24 小时后实验。

[0540] 2) 各个 96 孔板中加入等量的细胞,接种密度大约为  $2-4 \times 10^4$ /孔。化合物浓度:

阳性对照 :10  $\mu$  M YM58483 ;阴性对照 :等量 DMSO ;试验组 :不同浓度的化合物。每组至少设 3 个重复。细胞和化合物在细胞培养箱中共孵育 24 小时。

[0541] 3)ELISA 试验 :根据 R&D 公司的 ELISA 试剂盒说明书进行操作,检测 2) 上清中的 IL-2 的含量,采用试剂盒提供的 IL-2 标准品做浓度曲线,用 Excel 表格计算 IL-2 浓度。

[0542] (三) 细胞毒性实验

[0543] 1、实验目的 :检测化合物的细胞毒性。

[0544] 2、实验原理 :CCK8 是通过快速简便的颜色反应来检测细胞存活数量。其原理是 CCK8 可作为哺乳类动物细胞线粒体中琥珀酸脱氢酶的底物。当有活细胞存在时,线粒体内琥珀酸脱氢酶可将 CCK8 还原成高度水溶性的橙黄色的甲贍产物 (formazan),用酶联免疫检测仪在 450nm 波长处测定其吸光度 OD 值,OD 值的高低可间接反映活细胞的数量及其活性。

[0545] 3、实验试剂 :CCK8 (日本同仁)

[0546] 4、实验步骤 :Jurkat 细胞  $10^5$ /孔接种于 96 孔板,加不同浓度化合物,48 小时后每孔加 10% 的 CCK8 (日本同仁),37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小时后,在酶标仪上测定 450nm 处的吸光值。采用 Excel 表格分析数据。

[0547] (四) 生物实验结果 :

[0548] 表 1 化合物对 CRAC 通道抑制活性测试试验

[0549]

化合物	钙流抑制活性		细胞毒性 (%)		ELISA 抑制活性
	IC <sub>50</sub> (μM)	I <sub>max</sub> (%)	10 μM	30 μM	(%) (10 μM)
<b>Old 3-4</b>	0.87	66.0	9.48	51.12	91.34
<b>3-5</b>	1.27	53.2	3.19	24.19	76.95
<b>3-4S</b>	0.02	46.4	19.83	56.99	83.11
<b>3-4R</b>	1.66	35.3	22.41	34.20	66.99
<b>C056</b>	3.54	78.7	3.83	21.70	92.49
<b>C061</b>	4.73	72.1	9.65	9.60	94.09
<b>C071</b>	4.9	90.3	32.40	56.22	87.18
<b>C058</b>	1.74	46.4	11.54	40.37	99.40
<b>C034</b>	5.46	59.1	15.60	15.01	75.54
<b>C073</b>	1.92	62.7	43.31	55.61	98.97
<b>C045</b>	3.66	59.0	36.23	53.95	92.84
<b>C031</b>	1.30	68.0	19.14	24.82	91.40
<b>C031-S</b>	1.24	70.7	25.00	27.06	91.56
<b>C083</b>	3.6	32.2	9.26	14.06	61.67
<b>C085</b>	7.36	87.42	20.45	36.32	95.49
<b>C081</b>	11.4	46.1	-6.98	11.49	58.18
[0550]					
<b>C080</b>	7.83	87.7	19.26	37.76	96.17
<b>C082</b>	5.2	57.7	10.82	28.39	76.93
<b>C084</b>	5.4	54.3	28.12	40.86	97.10
<b>YM58483</b>	0.2	114.7	-	-	100
<b>Synta 66</b>	0.35	100	-	-	-

[0551] 表 2 化合物对 CRAC 通道增强活性测试试验

[0552]

化合物	钙流增强倍数	化合物	钙流增强倍数	化合物	钙流增强倍数	化合物	钙流增强倍数
<b>ZHZ090</b>	1.268	<b>C090S</b>	1.465	<b>C189</b>	1.222	<b>C092</b>	1.229
<b>C118</b>	1.479	<b>C119</b>	1.389	<b>C125</b>	1.498	<b>C122</b>	1.459
<b>C127</b>	1.253	<b>C121</b>	1.216	<b>C191</b>	1.222	<b>C185</b>	1.234
<b>C098</b>	1.541	<b>C145</b>	1.492	<b>C152</b>	1.166	<b>C146</b>	1.497
<b>C163</b>	1.338	<b>C164</b>	1.291	<b>C201</b>	1.218	<b>C188</b>	1.351

[0553] old3-4 和 ZHZ090 的作用曲线如图 1 所示。

[0554] (五) 生物实验结果与讨论：

[0555] 阳性对照 YM58483 的结果表明本测试方法和试验结果是可靠的。根据上述细胞水平测试结果,本发明所得化合物具有良好的抑制 CRAC 通道的生物活性,其最好化合物的活性  $IC_{50}$  可以达到 20nM;而通过对这些 CRAC 通道小分子抑制剂的结构进行微调,得到了数个 Orai1 选择性的具有显著 CRAC 通道增强活性的小分子化合物,活性最好的化合物 EC50 值可达到 0.068  $\mu$ M (化合物 C146)。

[0556] (六) 化合物 3-4 和 ZHZ090 的靶蛋白分析与讨论：

[0557] 在 OS293 细胞中,开放的 CRAC 通道是由 Orai1 和 STIM1 这两个蛋白组成,难以判断化合物到底是作用在 Orai1 上还是作用在 STIM1 上,所以我们打算利用 CRAC 通道自发开放的 MSS 和 AOCRAC 单克隆细胞株,来分析 Old3-4 和 ZHZ090 作用的对象是 Orai1 还是 STIM1。

[0558] 其中, MSS 构建如下:首先我们用一段 24 个氨基酸的柔性片段将两段 S 结构域(氨基酸残基 336-485)前后连接在一起,构建出一个含有两段 S 的融合蛋白(SS)。当其与 Orai1 通道共表达时,SS 能够激活 Orai1 通道,产生组成型的  $I_{CRAC}$  电流。如果化合物在该细胞株上能改变胞内钙水平,则表明该化合物作用在 STIM1 蛋白的 S 结构域或者 Orai1 蛋白上;AOCRAC 则是由单个位点突变的 Orai1 组成,通道开放时不需要 STIM1 蛋白参与,如果化合物在该细胞株上能改变胞内钙水平,则表明该化合物是作用在 Orai1 蛋白上。构建好相关细胞株后,我们检测了化合物 Old3-4 和 ZHZ090 在这些细胞株上的作用,其结果如图 2 所示。

[0559] 从图 2 我们发现:在 MSS(左)和 AOCRAC(右)单克隆细胞株上,Old3-4 和 ZHZ090 均可检测到剂量依赖性的抑制和增强作用,说明这两个化合物是通过 Orai1 发挥作用。化合物 ZHZ090 在高浓度( $> 1 \mu$ M)时活性异常,这很可能是因为化合物在高浓度会非特异性的作用在其它位点。

[0560] 在基本确定化合物 Old3-4 和 ZHZ090 的作用位点是在 Orai1 蛋白上以后,我们又克隆了 STIM1 蛋白的两个同源基因 STIM2,及 Orai1 蛋白的同源基因 Orai2 和 Orai3。我们将其分别命名为 S1、S2、O1、O2 和 O3,然后将这些蛋白转染到 CHO 细胞中,构建了稳定表达这些蛋白的 O1S1、O2S1、O3S1 和 O1S2 四个单克隆细胞株,希望通过比较 Old3-4 和 ZHZ090 在这些细胞株上的作用,推测这两个化合物在 Orai1 蛋白上的作用位点。相关结果如图 3 所示。

[0561] 从图 3 我们发现:Old3-4 和 ZHZ090 在 O1S1、O1S2 细胞上可分别检测到剂量依赖性的抑制和增强作用;但在 O2S1 和 O3S1 细胞上基本检测不到抑制和增强作用,该结果进一步表明这两个化合物不是作用于 STIM1 蛋白,而是特异性的作用于 Orai1 蛋白。

[0562] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

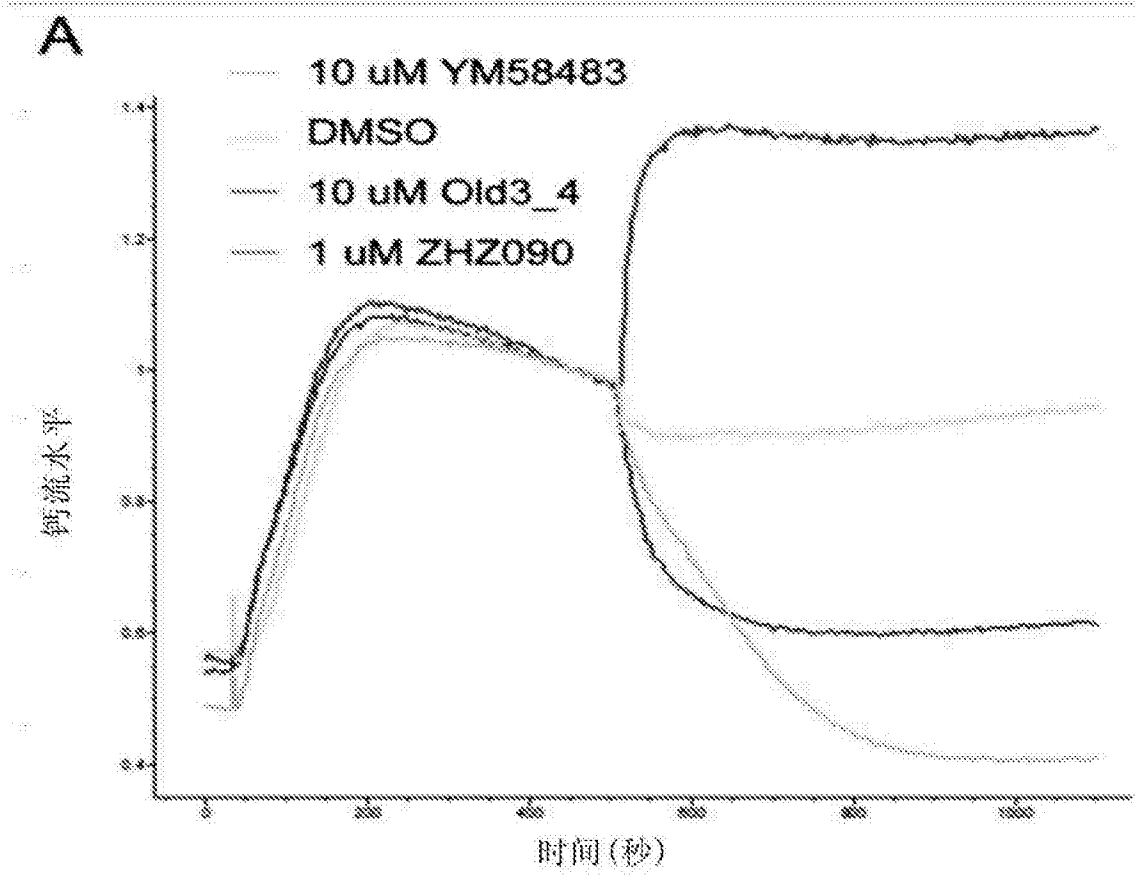


图 1

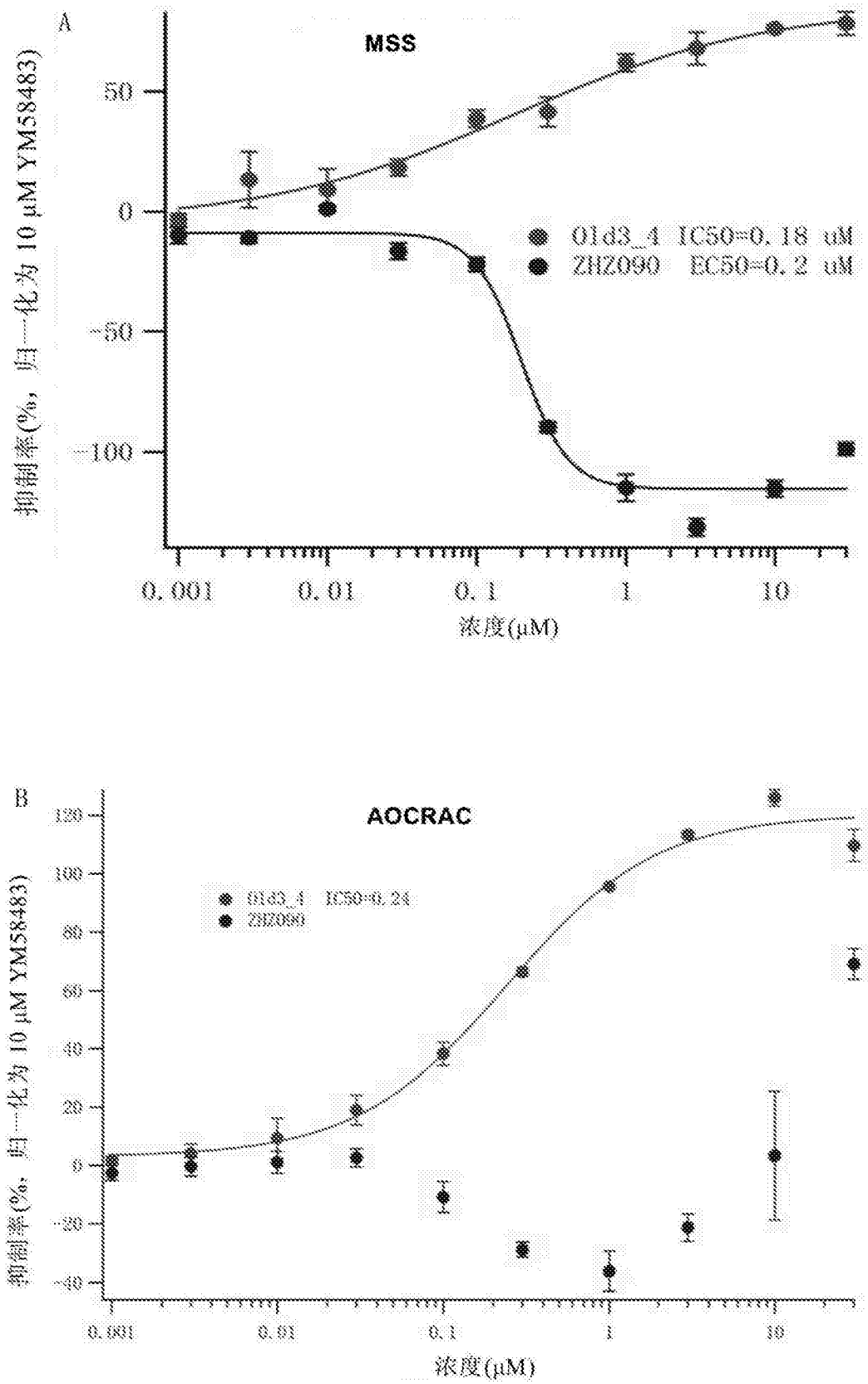


图 2

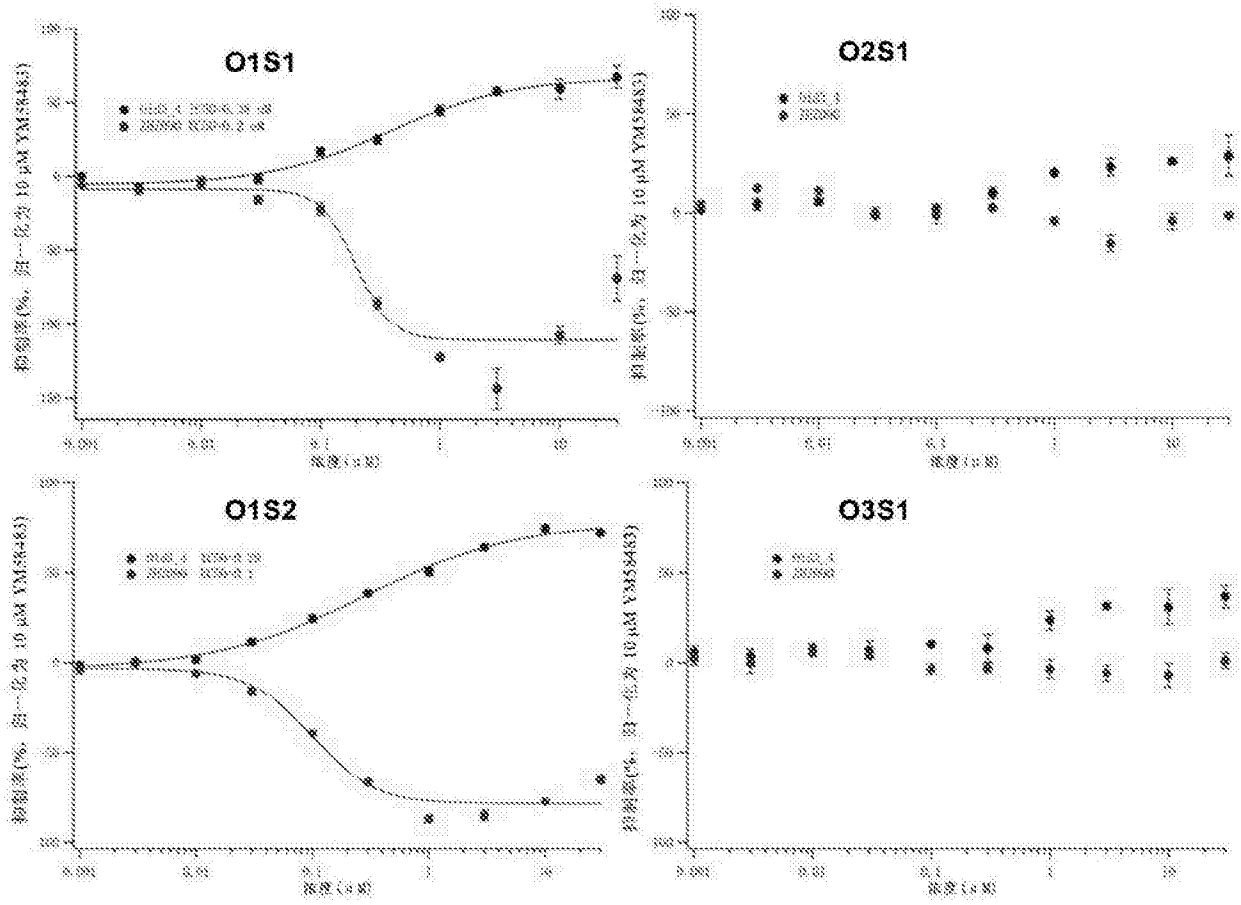


图 3