



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105820087 A

(43) 申请公布日 2016. 08. 03

(21) 申请号 201510001324. 1

(22) 申请日 2015. 01. 05

(71) 申请人 齐鲁工业大学

地址 250353 山东省济南市西部新城大学科技园 3501 号齐鲁工业大学化学与制药工程学院

(72) 发明人 杜永丽 宁阳 凌浩

(51) Int. Cl.

C07C 311/08(2006. 01)

C07C 303/38(2006. 01)

A61K 31/18(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

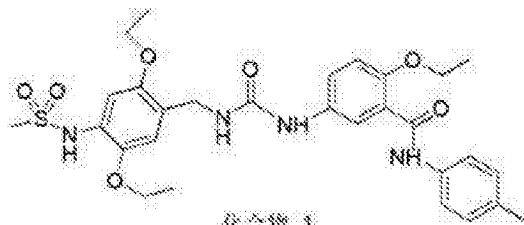
权利要求书2页 说明书4页

### (54) 发明名称

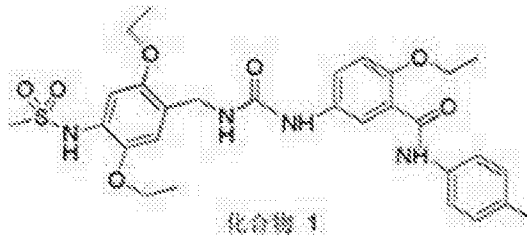
一种 5-[3-(2, 5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺新化合物、制备方法及用途

### (57) 摘要

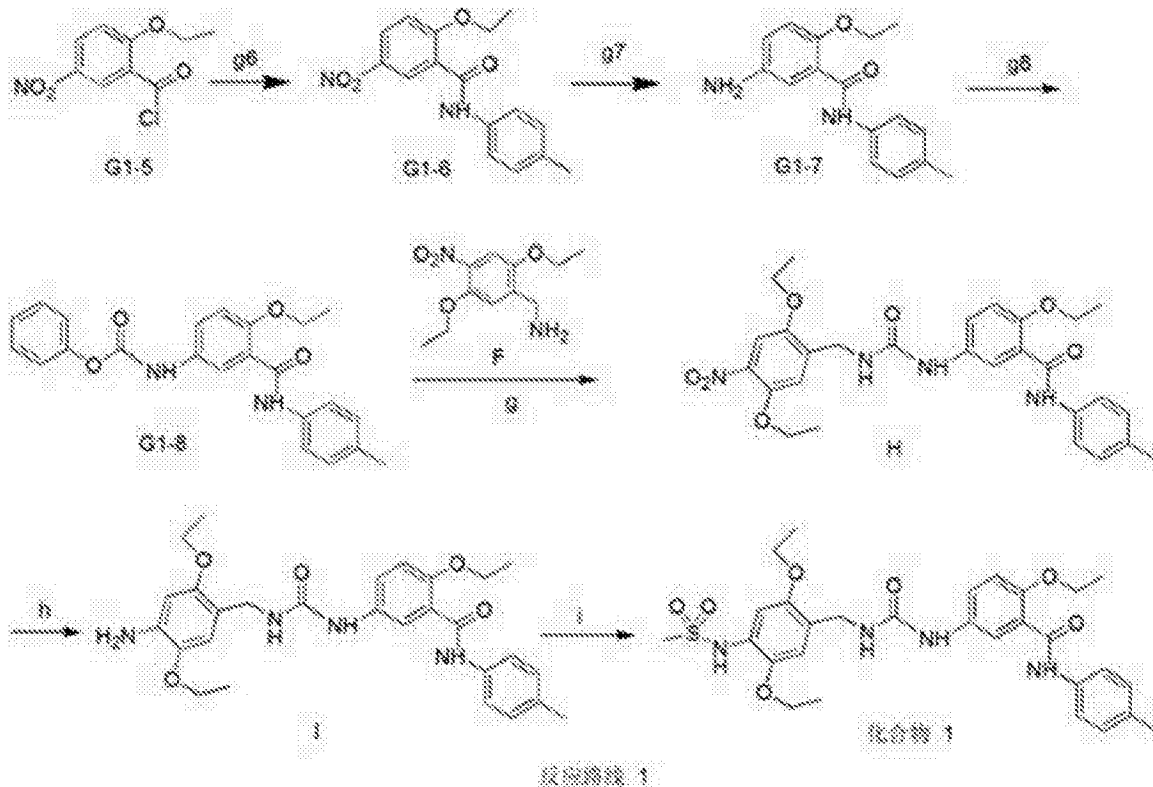
本发明提供了一种新化合物, 该化合物的名称为 5-[3-(2, 5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺, 该化合物的分子量为 584. 6, 该化合物的结构见结构式(化合物 1); 同时本发明提供了该化合物 1 的制备方法; 本发明提供的化合物有较好的类药性, 可用于新药研究领域尤其是 II 型糖尿病创新药物研究领域。



1. 一种新化合物,其特征在於,该化合物的名称为 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(化合物 1),该化合物的分子量为 584.6,该化合物的结构式为下式化合物 1 所示。



2. 一种制备新化合物 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺的方法,其特征在於,包括如下反应路线 1 所示反应步骤 g6、反应步骤 g7、反应步骤 g8、反应步骤 g、反应步骤 h、反应步骤 i 如下共 6 个反应步骤,其中反应步骤 g、反应步骤 h、反应步骤 i 这 3 步反应的条件特征如下:



反应步骤 g 的条件为:2,5-二乙氧基-4-硝基-苄基胺与化合物 G 摩尔比范围为 0.8:1~1.3:1,三乙胺与化合物 G 摩尔比=0.8:1~5:1),溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜或丙酮或 1,4-二氧六环等单种溶剂或溶剂的组合,反应温度为 50~120 度,反应时间为 5~18 小时,反应结束后经浓缩、萃取、结晶等进行纯化得产品化合物 H,收率范围 50%~90%;反应步骤 h 的条件为:六水合氯化镍与化合物 H 摩尔比范围为 0.9:1~2.5:1,硼氢化钠与化合物 H 摩尔比范围为 0.9:1~4:1,溶剂为二氯甲烷或四氢呋喃或乙醚等单种溶剂或溶剂的组合,反应时间为 10 分钟~12 小时,反应结束后经萃取、结晶等进行纯化得产品化合物 I,收率范围 50%~95%;反应步骤 i 的条件为:烷基磺酰氯与化合物 I 摩尔比范围为 0.8:1~1.5:1,吡啶与化合物 I 摩尔比范围为 0.9:1~1.5:1,溶剂为二氯甲烷、或四氢呋喃或乙醚或 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜或丙酮或 1,4-二氧六环等单种溶剂或溶剂的组合,反应温度为

0~80 度,反应时间 3~18 小时,反应结束后经萃取、结晶、柱层析等进行纯化得产品化合物 1,收率范围 50%~95%。

3. 本发明提供的化合物有很好的类药性,可用于新药研究领域尤其是治疗 II 型糖尿病创新药物研究领域。

4. 一种药物组合物,包括治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是,该药物组合物进一步含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。


6. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是,所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分占总重量比 50%~99.5%。

## 一种 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺新化合物、制备方法及其用途

### 技术领域

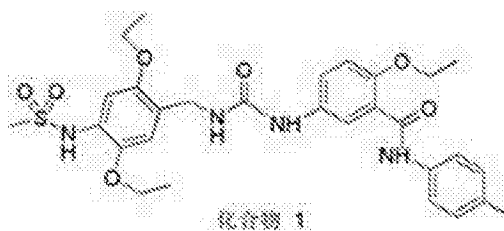
[0001] 本发明提供一种 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺新化合物、制备方法及其在创新药物研究中的用途,该化合物分子量小,结构新颖,性质稳定,结构简单,适用于创新药物研究开发,属于化学技术领域。

### 背景技术

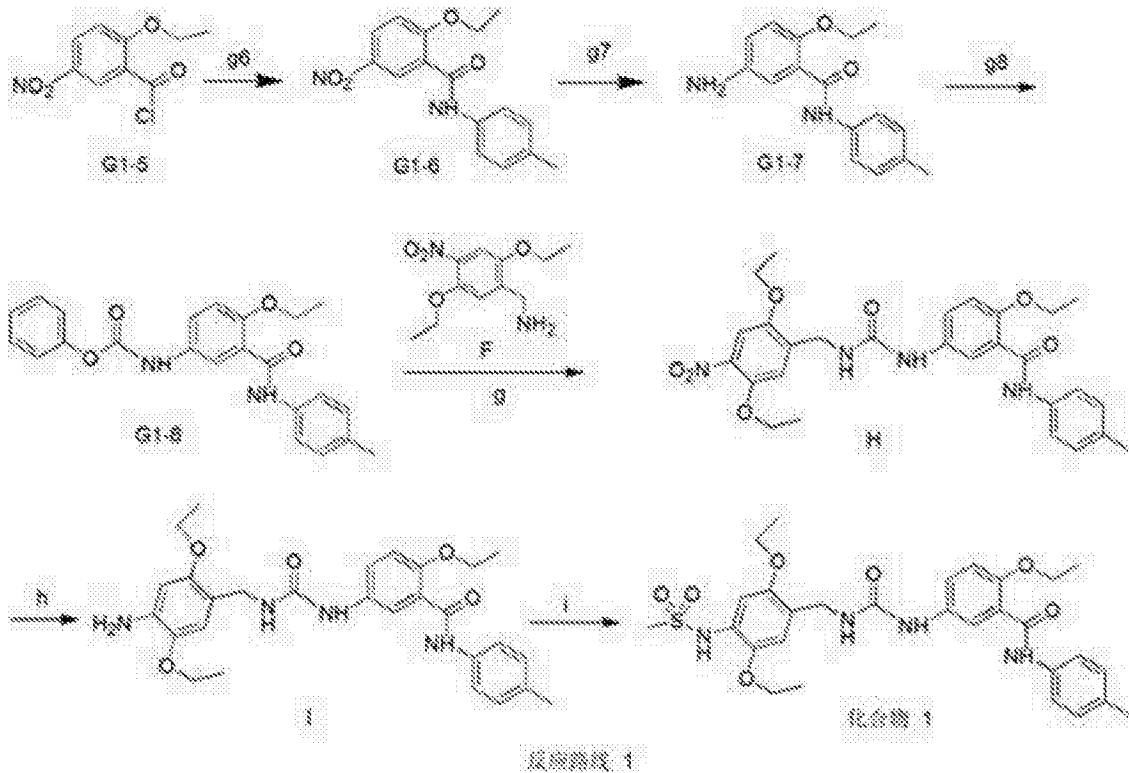
[0002] 脲类化合物( ) 在与药物靶点分子(蛋白质、酶等大分子)活性口袋结合时,由于脲基结构中氮原子上的氢原子是可与药物靶点分子活性口袋中关键氨基酸残基结合的很好的氢键给体,且其脲基中羰基是与药物靶点分子活性口袋中关键氨基酸残基结合的很好的氢键受体,故在创新药物研究的化合物设计中,该类基团是很好的优势基团。化合物 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺是含有脲基结构的脲类化合物,该化合物结构新颖,性质稳定,结构简单,在计算机辅助药物设计的对接研究中发现该化合物能与一些 II 型糖尿病的药物靶点有较好的结合,具有一定的创新药物研究开发前景。

### 发明内容

[0003] 1、一种新化合物,其特征在于,该化合物的名称为 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(化合物 1),该化合物的分子量为 584.6,该化合物的结构式为下式化合物 1 所示:



2、一种制备新化合物 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺的方法,其特征在于,包括如下反应路线 1 所示反应步骤 g6、反应步骤 g7、反应步骤 g8、反应步骤 g、反应步骤 h、反应步骤 i 如下共 6 个反应步骤,其中反应步骤 g、反应步骤 h、反应步骤 i 这 3 步反应的条件特征如下:



反应步骤 g 的条件为 :2,5-二乙氧基-4-硝基-苄基胺与化合物 G 摩尔比范围为 0.8:1~1.3:1,三乙胺与化合物 G 摩尔比 =0.8:1~5:1),溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜或丙酮或 1,4-二氧六环等单种溶剂或溶剂的组合,反应温度为 50~120 度,反应时间为 5~18 小时,反应结束后经浓缩、萃取、结晶等进行纯化得产品化合物 H,收率范围 50%~90%;反应步骤 h 的条件为 :六水合氯化镍与化合物 H 摩尔比范围为 0.9:1~2.5:1,硼氢化钠与化合物 H 摩尔比范围为 0.9:1~4:1,溶剂为二氯甲烷或四氢呋喃或乙醚等单种溶剂或溶剂的组合,反应时间为 10 分钟~12 小时,反应结束后经萃取、结晶等进行纯化得产品化合物 I,收率范围 50%~95%;反应步骤 i 的条件为 :烷基磺酰胺与化合物 I 摩尔比范围为 0.8:1~1.5:1,吡啶与化合物 I 摩尔比范围为 0.9:1~1.5:1,溶剂为二氯甲烷、或四氢呋喃或乙醚或 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜或丙酮或 1,4-二氧六环等单种溶剂或溶剂的组合,反应温度为 0~80 度,反应时间 3~18 小时,反应结束后经萃取、结晶或柱层析等进行纯化得产品化合物 1,收率范围 50%~95%。

[0004] 3、本发明提供的化合物有很好的类药性,可用于新药研究领域尤其是治疗 II 型糖尿病创新药物研究领域。

[0005] 4、一种药物组合物,包括治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐。

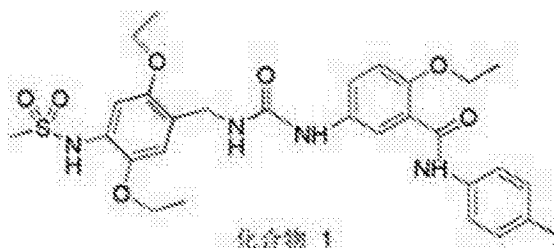
[0006] 5、根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是,该药物组合物进一步含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0007] 6、根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是,所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分占总重量比 50%~99.5%。

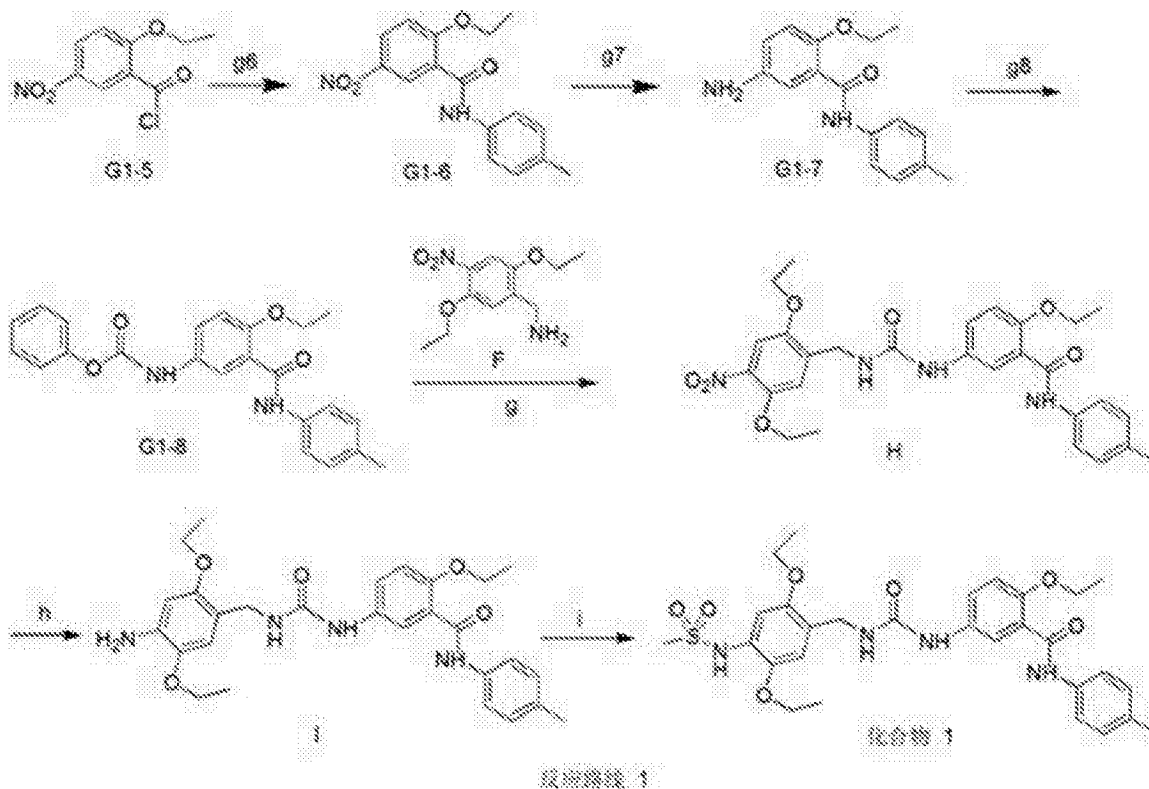
[0008] 下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述,但不限制本发明。

## 具体实施例

[0009] 实施例 15-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲基-苯甲酰胺(化合物 1)的结构式如下:



化合物 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲基-苯甲酰胺的合成路线如下:



化合物 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲基-苯甲酰胺的具体制备方法如下: 反应步骤 g6 (化合物 G1-6 的制备): 将 2-乙氧基-5-硝基-苯甲酰氯(500mg, 2.18mmol) 加入 100ml 茄型瓶中, 加入二氯甲烷完全溶解, 再加入对甲基苯胺(233mg, 2.18mmol), 再加入三乙胺(242mg, 2.40mmol), 室温反应 0.5-2 h, 反应结束用 10% 的盐酸溶液洗涤三次, 减压浓缩得到粗品, 用柱层析法快速分离, 用二氯甲烷洗脱, 得到纯品 2-乙氧基-N-对甲基-5-硝基-苯甲酰胺(550mg, 84.1%); 反应步骤 g7 (化合物 G1-7 的制备): 将 2-乙氧基-N-对甲基-5-硝基-苯甲酰胺(520mg, 1.73mmol) 加入 100ml 茄型瓶中加入甲醇, 再加入六水合氯化镍(707mg, 2.97mmol), 完全溶解后, 再加入硼氢化钠(226mg, 5.94 mmol), 反应 5-10 分钟, 反应结束后进行减压浓缩, 加入 10% 的盐酸溶液, 用乙酸乙酯洗涤三次, 得到水相, 加入氨水调节 PH > 11, 用乙酸乙酯洗涤 3 次, 得到有机相, 减压浓缩即可得到粗品, 用柱色谱法进行分离, 100:1 的二氯甲烷/甲醇为洗脱剂, 得到纯品 5-氨基-2-乙氧基-N-对甲基-苯甲酰胺(420mg, 89.9%); 反应步骤 g8 (化合物 G1-8 的制备): 将氯甲酸苯酯(232mg, 1.48 mmol) 加入 100ml 的茄型瓶中,

加入二氯甲烷,再加入 5-氨基-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(323mg, 1.48mmol)和三乙胺(179mg, 1.63mmol),室温反应 0.5-2 h,反应结束后用 10% 的盐酸溶液洗涤 3 次,减压浓缩得到粗品,用乙醇进行重结晶可得到纯品 4-乙氧基-3-对甲苯基氨基甲酰基-苄基)-氨基甲酸苄基酯(540mg, 产率 93.6%);反应步骤 g (化合物 H 的制备):将 2,5-二乙氧基-4-硝基-苄基胺(308mg, 1.28mmol)、(4-乙氧基-3-对甲苯基氨基甲酰基-苄基)-氨基甲酸苄基酯(500mg, 1.28mmol)和三乙胺(1.29g, 12.8mmol)加入 100ml 的茄型瓶中,加入二恶烷,加热至 60-80℃,反应过夜,反应结束后减压浓缩得到粗品,用甲醇进行重结晶,得到纯品 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-硝基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(550mg, 产率 80.2%);反应步骤 h (化合物 I 的制备):将 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-硝基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(536mg, 1.0 mmol)加入 100ml 的茄型瓶中,加入甲醇,再加入六水合氯化镍(408mg, 1.71mmol),完全溶解后,再加入硼氢化钠(130.0mg, 3.43mmol),室温反应 5-10 分钟,反应结束后进行减压浓缩,加入 10% 的盐酸溶液,用乙酸乙酯洗涤三次,得到水相,加入氨水调节 PH > 11,用乙酸乙酯洗涤 3 次,得到有机相,减压浓缩即可得到粗品,用柱色谱法进行分离,100:1 的二氯甲烷/甲醇为洗脱剂,得到纯品 5-[3-(4-氨基-2,5-二乙氧基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(350mg, 69.2%);反应步骤 i (化合物 1 的制备):将 5-[3-(4-氨基-2,5-二乙氧基-苄基)-脲基]-2-乙基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(320mg, 0.63mmol)加入加入 100ml 的茄型瓶中,加入二氯甲烷,再加入吡啶(55.0mg, 0.70mmol),进行氮气保护,加入甲基磺酰氯(72.4mg, 0.63 mmol),室温反应过夜,反应结束后,用 10% 的盐酸溶液洗涤三次,得到有机相,减压浓缩即可得到粗品,用柱色谱法进行分离,100:1 的二氯甲烷/甲醇为洗脱剂,得到纯品 5-[3-(2,5-二乙氧基-4-甲磺酰基-苄基)-脲基]-2-乙氧基-N-对甲苯基-苯甲酰胺(170mg, 46.2%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (qd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 10H)。