



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101372475 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200810129360. 6

(22) 申请日 2008. 06. 27

(66) 本国优先权数据

200810019871. 2 2008. 03. 19 CN

(73) 专利权人 南京工业大学

地址 210009 江苏省南京市新模范马路 5 号

(72) 发明人 张爱华 沈义鹏 吴思晋 张晓蕾

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218

代理人 徐冬涛

(51) Int. Cl.

C07D 215/48(2006. 01)

C07D 239/88(2006. 01)

C07D 239/34(2006. 01)

C07D 207/36(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/505(2006. 01)

A61K 31/40(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1341098 A, 2002. 03. 20, 说明书第 1 页第 2 段到第 5 页第 1 段, 第 66 页表 5.

WO 2007053343 A2, 2007. 05. 10, 说明书第 7 页第 [0029] 段到第 15 页第 [0062] 段, 第 25 页 TABLE 1.

WO 2008016192 A2, 2008. 02. 07, 说明书第 284 页最后 1 段到第 285 页第 1 段实施例 141.

WO 2007018137 A1, 2007. 02. 15, 说明书第 1 页第 [0001]-[0002] 段, 第 7 页第 [0013] 段到第 10 页第 [0023] 段, 第 28 页第 [0054] 段.

CN 1283180 A, 2001. 02. 07, 说明书第 1 页最后 1 段到第 7 页倒数第 2 段, 说明书第 53-54 页表 1.

审查员 刘广宇

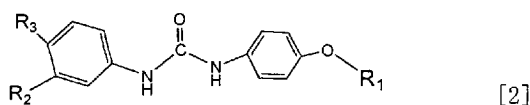
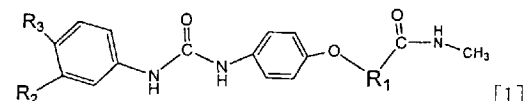
权利要求书 2 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

芳杂环取代的二苯脲类衍生物及其用途

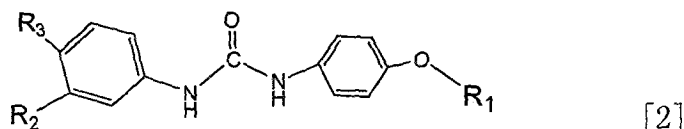
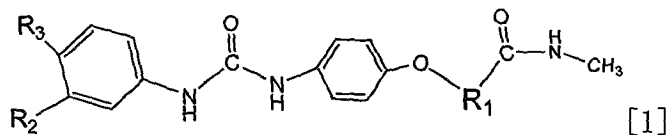
(57) 摘要

本发明公开了一种通式 [1] 或 [2] 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 为除吡啶外的含氮杂环, R₂ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₁₋₅ 卤代烷基, R₃ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可应用于制备治疗肿瘤或白血病的药物方面。



CN 101372475 B

1. 一种通式 [1] 或 [2] 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R_1 为喹啉、异喹啉或喹唑啉,

R_2 为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 卤代烷基,

R_3 为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R_2 为氯、溴、氟、三氟甲基、甲氧基或叔丁基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R_3 为 H、Cl、Br、F、甲氧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或特丁基。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 中任一所述的通式 [1] 或 [2] 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述的化合物选自:

以下 N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脒:

N -(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脒

N -(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脒

N -(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脒

以下 N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脒:

N -(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脒

N -(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脒

N -(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脒

以下 N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脒:

N -(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脒

N -(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脒

N -(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脒

以下 N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲：

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲

N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲

以下 N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲：

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲

N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲

以下 N'-(4-(4-喹唑啉基氧)苯基)脲：

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹唑啉基氧)苯基)脲

N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹唑啉基氧)苯基)脲

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹唑啉基氧)苯基)脲。

5. 权利要求 1～3 中任一所述的通式 [1] 或 [2] 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤药物的用途。

6. 权利要求 1～3 中任一所述的通式 [1] 或 [2] 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病药物的用途。

芳杂环取代的二苯脲类衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及芳杂环取代的二苯脲类衍生物化合物及其制备方法。另外,本发明还涉及芳杂环取代的二苯脲类衍生物及其药学上认可的盐应用于肿瘤、白血病的治疗。

背景技术

[0002] 随着对肿瘤分子机制的加深理解,对肿瘤分子靶向治疗的研究已获重大进展。蛋白激酶抑制剂是新近研发的靶向治疗药物之一,通过阻碍细胞内分子传导通路,影响肿瘤细胞的存活、增殖以及疾病进展。在 Raf/MEK/ERK 信号传导通路中,Raf 激酶发挥着至关重要的作用。尽管在正常组织中 Raf 激酶的功能尚未明朗,但现有的基础及临床研究结果均显示,Raf 基因的上调及其蛋白的过度表达存在于多种实体肿瘤之中,包括肾细胞癌、肝细胞癌、黑色素瘤以及非小细胞肺癌等。索拉非尼是全球首个口服的 Raf 激酶抑制剂。此外,作为一个多靶点药物,索拉非尼同时具有针对包括 VEGFR 与 PDGFR 的广泛酪氨酸激酶受体抑制功能。目前美国 FDA 已经批准索拉非尼用于治疗转移性肾癌。另外,该药物在针对黑色素瘤、肝癌、胰腺癌以及非小细胞肺癌的临床研究中也已经显示出一定的疗效。

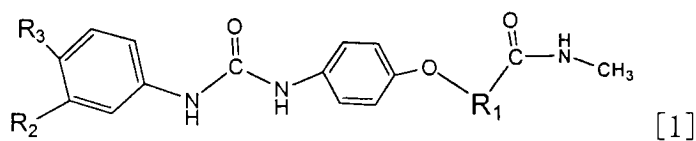
发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种具有药用价值的芳杂环取代的二苯脲类衍生物,该类化合物是在抗肿瘤药物索拉非尼的结构的基础上进行修饰得到。

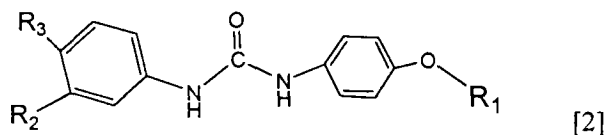
[0004] 本发明的进一步目的在于提供上述化合物或其药学上认可的盐应用于肿瘤、白血病的治疗。

[0005] 本发明芳杂环取代的二苯脲类衍生物用下述通式 [1][2] 表示,该类化合物是在索拉非尼的结构基础上进行修饰得到,以发现更为有效的抗癌新药。

[0006]



[0007]



[0008] 其中,

[0009] R_1 为除吡啶外的含氮杂环,本发明所述的含氮杂环是指含有一个或多个氮原子的五元杂环、六元杂环或稠杂环,如吡咯、噻唑、咪唑、哒嗪、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、吲哚、嘌呤、吡啶等,优选为喹啉、异喹啉、喹唑啉、吡咯或嘧啶。

[0010] R_2 为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 卤代烷基,优选为卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基,进一步优选为氯、溴、氟、三氟甲基、甲氧基或叔丁基。

[0011] R_3 为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基, 优选为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选为 H、Cl、Br、F、甲氧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或特丁基。

[0012] 本发明的化合物药学上可接受的盐, 所述盐选自:

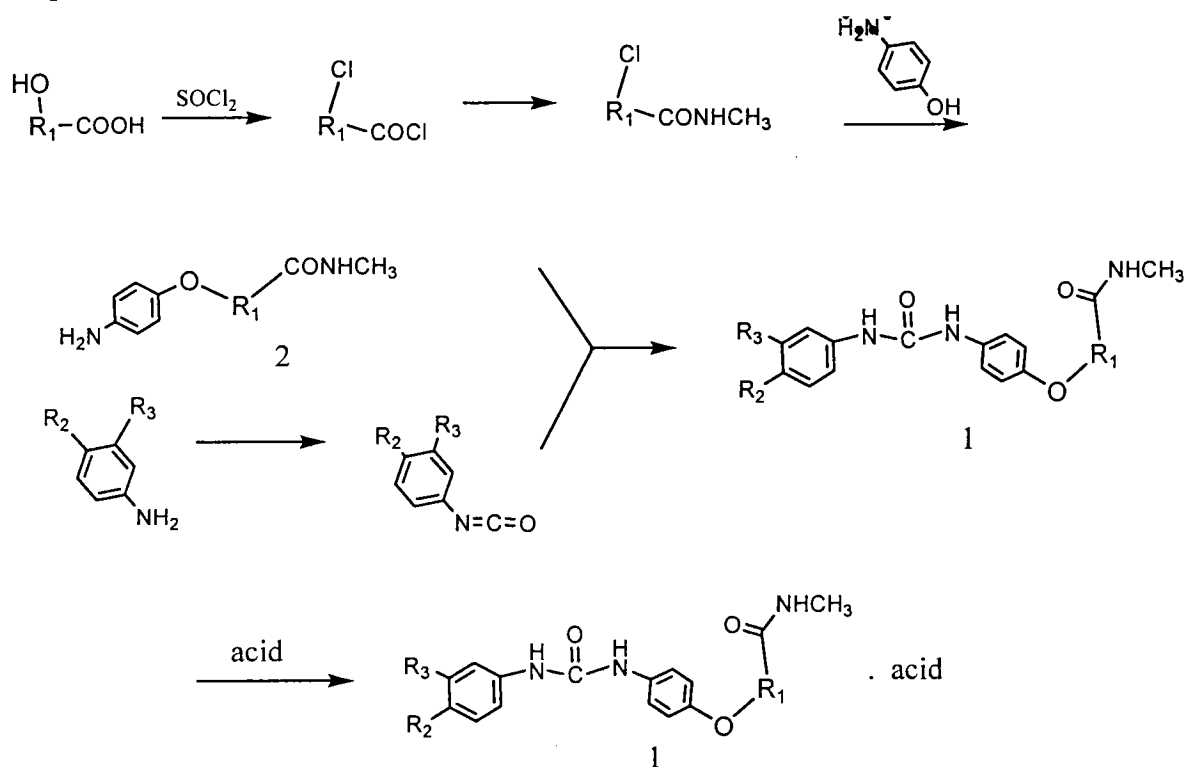
[0013] a) 无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸。

[0014] b) 有机和无机碱的酸式盐, 所述阳离子选自: 碱金属阳离子、碱土金属阳离子、铵阳离子、脂族基取代的铵阳离子或芳香基取代的铵阳离子。

[0015] [通式 1 的制备]

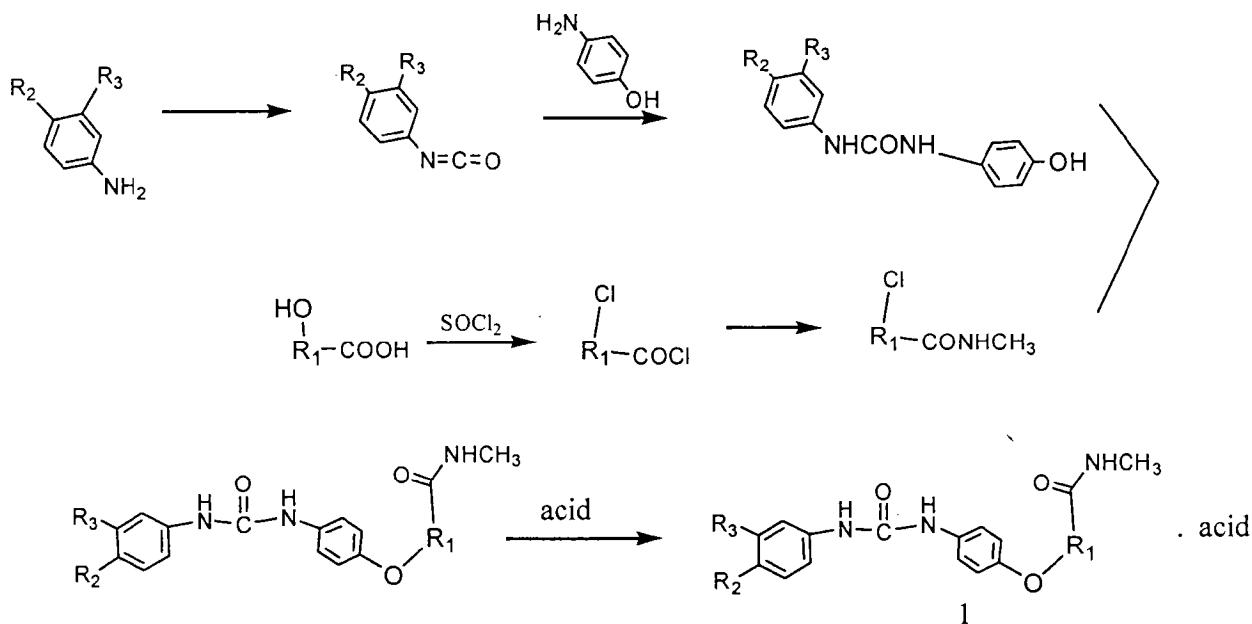
[0016] 方法 1: 以苯杂环 -2- 羧酸为起始原料, 经酰化、氨甲基化、两步缩合以及成盐反应得到目标化合物, 路线如下式:

[0017]



[0018] 方法 2: 以苯杂环 -2- 羧酸为起始原料, 经酰化、氨甲基化、缩合、成盐得到目标化合物, 路线如下式:

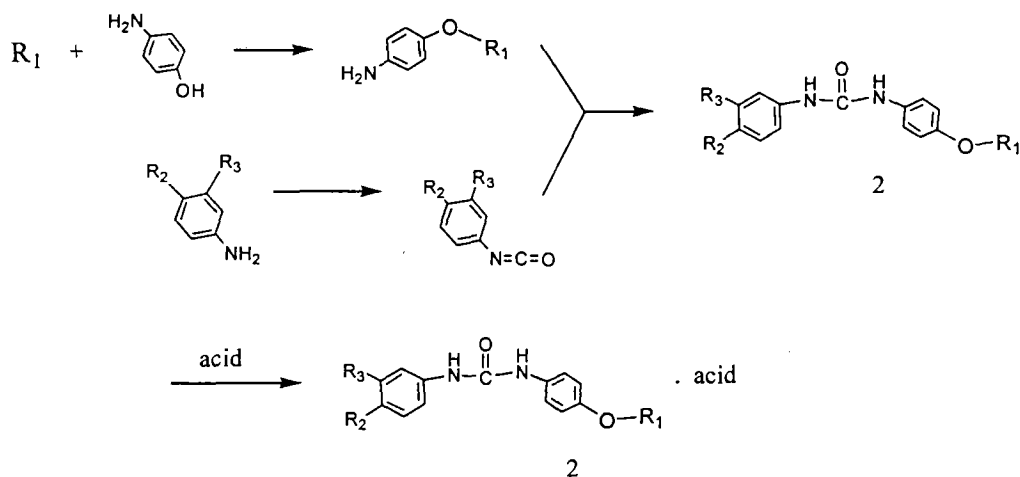
[0019]



[0020] [通式 2 的制备]

[0021] 以卤取代苯杂环为起始原料,经两步缩合反应、成盐反应得到目标化合物,路线如下式:

[0022]



[0023] 以上各反应路线中的取代基 R_1 、 R_2 和 R_3 的含义如前所述。

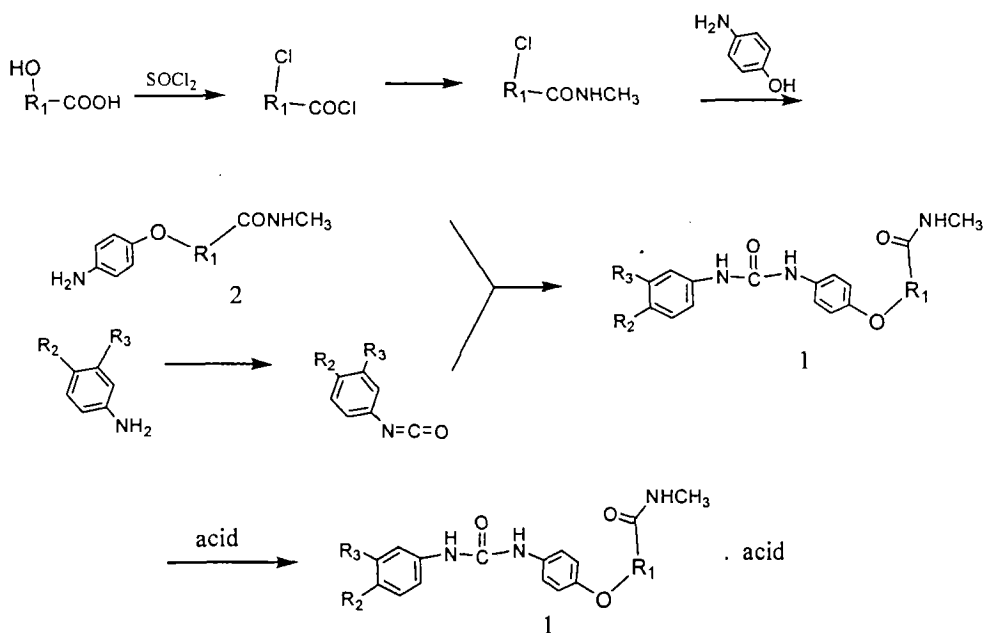
[0024] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用在制备治疗肿瘤或白血病的药物方面。经体内外初步的抑癌率试验表明该类衍生物对小鼠 S180 肉瘤、小鼠 H_{22} 肝癌等瘤株的抑制作用优于或相当于索拉非尼。

具体实施方式

[0025] 熔点在电热熔点仪测定,温度计未经校正;红外光谱仪为 FT-IR200 型, KBr 压片;元素分析仪为 Foss-Heraeus 型;质谱采用电喷雾质谱。

[0026] A:根据方法 1 制备具备通式 1 的芳杂环取代的二苯脲类衍生物

[0027]



[0028] 实施例 1 :4- 氯喹啉 -2- 碳酰氯的制备

[0029] 在三颈瓶中将 4- 羟基 -2- 喹啉甲酸 50g、氯化亚砷 100ml 加热回流反应 17 小时，反应结束。滤液加入甲苯减压浓缩，得黄色固体，即 4- 氯喹啉 -2- 碳酰氯，干重 50g，。

[0030] 实施例 2 :4- 氯喹唑啉 -2- 碳酰氯的制备

[0031] 参照实例 1 方法由 4- 羟基 -2- 喹唑啉甲酸制得。

[0032] 实施例 3 :4- 氯嘧啶 2- 碳酰氯的制备

[0033] 参照实例 1 方法由 4- 羟基 -2- 嘧啶甲酸制得。

[0034] 实施例 4 :4- 氯异喹啉 2- 碳酰氯的制备

[0035] 参照实例 1 方法由 4- 羟基 -2- 喹唑啉甲酸制得。

[0036] 实施例 5 :4- 氯吡咯 2- 碳酰氯的制备

[0037] 参照实例 1 方法由 4- 羟基 -2- 吡咯甲酸制得。

[0038] 实施例 6 :4- 氯喹啉 -N- 甲基 -2- 喹啉甲酰胺的制备

[0039] 在 0℃ 下将 4- 氯喹啉 -2- 碳酰氯 10g (实例 1 制得) 与 2M 甲胺乙醇溶液 200ml 反应 36 小时，反应结束。减压蒸去溶剂，残留物加入水搅拌均匀。加乙酸乙酯提取，乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥。减压蒸去乙酸乙酯层，得 4- 氯喹啉 -N- 甲基 -2- 喹啉甲酰胺 9g。

[0040] 实施例 7 :4- 氯 -N- 甲基 -2- 喹唑啉甲酰胺的制备

[0041] 参照实例 6 的方法，由 4- 氯喹唑啉 -2- 碳酰氯制得。

[0042] 实施例 8 :4- 氯 -N- 甲基 -2- 嘧啶甲酰胺的制备

[0043] 参照实例 6 的方法，由 4- 氯嘧啶 -2- 碳酰氯制得。

[0044] 实施例 9 :4- 氯 -N- 甲基 -2- 异喹啉甲酰胺的制备

[0045] 参照实例 6 的方法，由 4- 氯异喹啉 -2- 碳酰氯制得。

[0046] 实施例 10 :4- 氯 -N- 甲基 -2- 吡咯甲酰胺的制备

[0047] 参照实例 6 的方法，由 4- 氯吡咯 -2- 碳酰氯制得。

[0048] 实施例 11 :4-(2-(N- 甲基氨基甲酰基)-4- 喹啉基氧) 苯胺的制备

[0049] 将 4- 氯 -N- 甲基 -2- 喹啉甲酰胺 (实例 5 制得) 10g 溶解于 DMF 中，加入叔丁醇钾 20g 以及 4- 氨基苯酚 10g，在氮气保护下维持内温 70℃ 反应 8 小时。反应结束，将反应

液倒入 250ml 乙酸乙酯及 250ml 饱和食盐水中,搅拌均匀,分液。水液再用乙酸乙酯提取。

[0050] 乙酸乙酯层,加饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂,得 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺 6g。

[0051] 实施例 12 :4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺的制备

[0052] 参照实例 11 的方法,由 4-氯-N-甲基-2-喹啉甲酰胺制得。

[0053] 实施例 13 :4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯胺的制备

[0054] 参照实例 11 的方法,由 4-氯-N-甲基-2-嘧啶甲酰胺制得。

[0055] 实施例 14 :4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯胺的制备

[0056] 参照实例 11 的方法,由 4-氯-N-甲基-2-异喹啉甲酰胺制得。

[0057] 实施例 15 :4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯胺的制备

[0058] 参照实例 11 的方法,由 4-氯-N-甲基-2-吡咯甲酰胺制得。

[0059] 实施例 16 :异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯的合成

[0060] 将双光气 100ml 与 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺 20 混和,回流 12 小时。反应液加入甲苯,减压蒸去溶剂,得产品异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯。

[0061] 实施例 17 :异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯的合成

[0062] 参照实例 16 的方法,由 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺制备。

[0063] 实施例 18 :异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯的合成

[0064] 参照实例 16 的方法,由 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺制备。

[0065] 实施例 19 :化合物 1 的合成

[0066] 将 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺 7g(由实例 9 制得)与异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯 5g(由实例 13 制得)以及二氯甲烷 50ml 在室温搅拌反应 24 小时,结晶析出,抽滤收集,得到 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0067] 实施例 20 :化合物 2 的合成

[0068] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺和异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0069] 实施例 21 :化合物 3 的合成

[0070] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺和异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0071] 实施例 22 :化合物 4 的合成

[0072] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0073] 实施例 23 :化合物 5 的合成

[0074] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯胺和异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0075] 实施例 24 :化合物 6 的合成

[0076] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-噻唑啉基氧)苯胺和异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-噻唑啉基氧)苯基)脲。

[0077] 实施例 25 :化合物 7 的合成

[0078] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯胺和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0079] 实施例 26 :化合物 8 的合成

[0080] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯胺和异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0081] 实施例 27 :化合物 9 的合成

[0082] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯胺和异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0083] 实施例 28 :化合物 10 的合成

[0084] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯胺和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯基)脲。

[0085] 实施例 29 :化合物 11 的合成

[0086] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯胺和异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯基)脲。

[0087] 实施例 30 :化合物 12 的合成

[0088] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯胺和异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异噻唑啉基氧)苯基)脲。

[0089] 实施例 31 :化合物 13 的合成

[0090] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯胺和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲。

[0091] 实施例 32 :化合物 14 的合成

[0092] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯胺和异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲。

[0093] 实施例 33 :化合物 15 的合成

[0094] 由 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯胺和异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯按实施例 19 的方法反应,制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基

氨基甲酰基)-4-(吡咯基氧)苯基)脲。

[0095] 实施例 34 :N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲. 甲磺酸盐的合成

[0096] 将 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲游离碱 10g 溶解于 300ml 乙醚中, 在室温下滴加甲磺酸/乙醇溶液至 pH = 2, 白色结晶析出, 抽滤收集, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲. 甲磺酸盐。

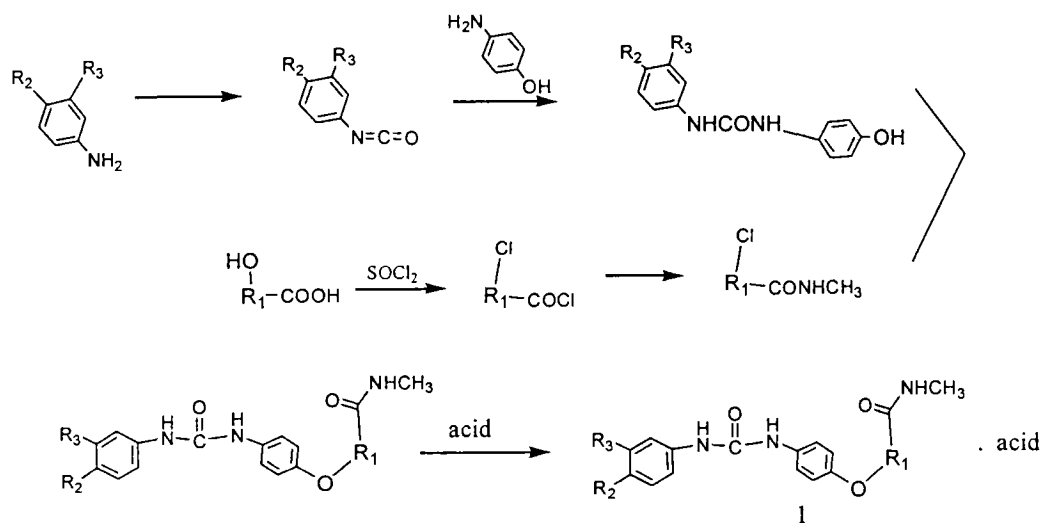
[0097] 实施例 35 :N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲. 药学上认可的盐的合成

[0098] 参照实例 34 的方法滴加氟甲磺酸/乙醇溶液、苯磺酸/乙醇溶液、对甲苯磺酸/乙醇溶液、1-萘磺酸/乙醇溶液、2-萘磺酸/乙醇溶液、乙酸/乙醇溶液、三氟乙酸/乙醇溶液、苹果酸/乙醇溶液、酒石酸/乙醇溶液、柠檬酸/乙醇溶液、乳酸/乙醇溶液、草酸/乙醇溶液、琥珀酸/乙醇溶液、富马酸/乙醇溶液、马来酸/乙醇溶液、苯甲酸/乙醇溶液、水杨酸/乙醇溶液、苯基乙酸/乙醇溶液或杏仁酸/乙醇溶液, 以合成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲的三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸盐。

[0099] 化合物 2-15 的药学上可接受的盐也可按上述方法合成。

[0100] B: 根据方法 2 制备具备通式 1 的芳杂环取代的二苯脲类衍生物

[0101]



[0102] 实施例 36 :N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲的合成

[0103] 将异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯 (实例 13 制得) 20g 与 15g 4-氨基苯酚以及二氯甲烷 500ml 在室温下搅拌反应 2hr, 结晶析出, 抽滤收集结晶, 并用二氯甲烷洗涤, 真空干燥, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲。

[0104] 实施例 37 :N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲的合成

[0105] 参照实例 36, 由异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯 (实例 17 制得) 制得。

[0106] 实施例 38 :

[0107] N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲的合成

[0108] 参照实例 36,由异氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯酯(实例 18 制得)制得。实施例 39 :N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲(化合物 1)的合成。

[0109] 将N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲 1.0g(由实例 49 制得)与 4-氯喹啉-N-甲基-2-喹啉甲酰胺 8g(由实例 6 制得)以及二氯甲烷 50ml 在室温搅拌反应 24 小时,结晶析出,抽滤收集,得到N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲 12g。

[0110] 实施例 40 :化合物 2 的合成

[0111] 由N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯喹啉-N-甲基-2-喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0112] 实施例 41 :化合物 3 的合成

[0113] 由N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯喹啉-N-甲基-2-喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0114] 实施例 42 :化合物 4 的合成

[0115] 由N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0116] 实施例 43 :化合物 5 的合成

[0117] 由N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0118] 实施例 44 :化合物 6 的合成

[0119] 由N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲。

[0120] 实施例 45 :化合物 7 的合成

[0121] 由N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-嘧啶甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0122] 实施例 46 :化合物 8 的合成

[0123] 由N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-嘧啶甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0124] 实施例 47 :化合物 9 的合成

[0125] 由N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-嘧啶甲酰胺按实施例 39 的方法反应,制备N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲。

[0126] 实施例 48 : 化合物 10 的合成

[0127] 由 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-异喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲。

[0128] 实施例 49 : 化合物 11 的合成

[0129] 由 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-异喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲。

[0130] 实施例 50 : 化合物 12 的合成

[0131] 由 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-异喹啉甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲。

[0132] 实施例 51 : 化合物 13 的合成

[0133] 由 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-吡咯甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲。

[0134] 实施例 52 : 化合物 14 的合成

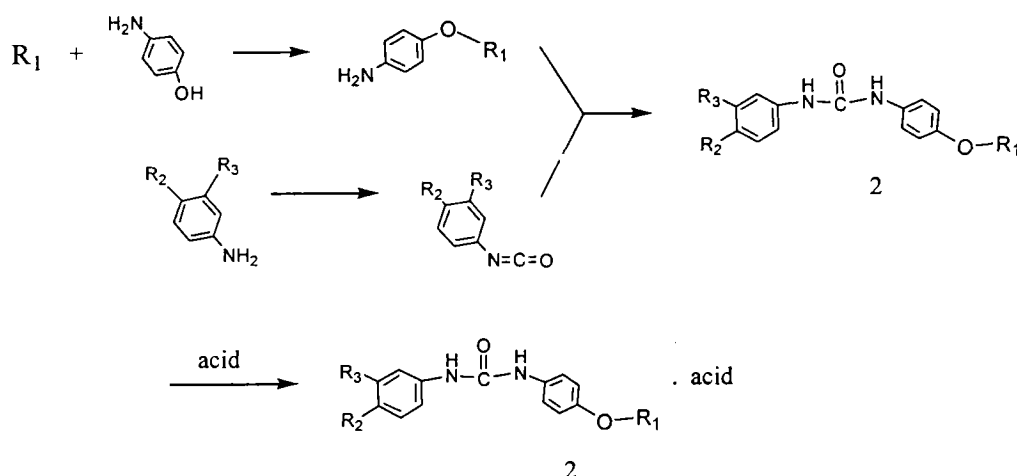
[0135] 由 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-吡咯甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲。

[0136] 实施例 53 : 化合物 15 的合成

[0137] 由 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-羟基苯基)脲与 4-氯-N-甲基-2-吡咯甲酰胺按实施例 39 的方法反应, 制备 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲。

[0138] C : 根据方法 3 制备具备通式 2 的芳杂环取代的二苯脲类衍生物

[0139]



[0140] 实施例 54 : 4-(4-喹啉基氧)苯胺的制备

[0141] 将 4-氯-喹啉 8g 溶解于 DMF 中, 加入叔丁醇钾 20g 以及 4-氨基苯酚 10g, 在氮气保护下维持内温 70°C 反应 8 小时。反应结束, 将反应液倒入 250ml 乙酸乙酯及 250ml 饱和

食盐水中,搅拌均匀,分液。水液再用乙酸乙酯提取。

[0142] 乙酸乙酯层,加饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂,得 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺 6g。

[0143] 实施例 55 :4-(4- 喹啉基氧) 苯胺的制备

[0144] 参照实例 54 的方法,由 4- 氯喹啉制得。

[0145] 实施例 56 :4-(4- 嘧啶基氧) 苯胺的制备

[0146] 参照实例 54 的方法,由 4- 氯嘧啶制得。

[0147] 实施例 57 :4-(4- 异喹啉基氧) 苯胺的制备

[0148] 参照实例 54 的方法,由 4- 氯异喹啉制得。

[0149] 实施例 58 :4-(4- 吡咯基氧) 苯胺的制备

[0150] 参照实例 54 的方法,由 4- 氯吡咯制得。

[0151] 实施例 59 :异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯的合成

[0152] 将双光气 100ml 与 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯胺 20 混和,回流 12 小时。反应液加入甲苯,减压蒸去溶剂,得产品异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯。

[0153] 实施例 60 :异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯的合成

[0154] 参照实例 59 的方法,由 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯胺制备。

[0155] 实施例 61 :异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯的合成

[0156] 参照实例 59 的方法,由 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯胺制备。

[0157] 实施例 62 :异氰酸 4- 氯 -3- 乙基苯酯的合成

[0158] 参照实例 59 的方法,由 4- 氯 -3- 乙基苯胺制备。

[0159] 实施例 63 :异氰酸 4- 乙基 -3- 三氟甲基的合成

[0160] 参照实例 59 的方法,由 4- 乙基 3- 三氟甲基苯胺制备。

[0161] 实施例 64 :N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲 (化合物 16) 的合成

[0162] 将 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺 7g(由实例 57 制得) 与异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯 5g(由实例 61 制得) 以及二氯甲烷 50ml 在室温搅拌反应 24 小时,结晶析出,抽滤收集,得到 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。

[0163] 实施例 65 :化合物 17 的合成

[0164] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。

[0165] 实施例 66 :化合物 18 的合成

[0166] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。

[0167] 实施例 67 :化合物 19 的合成

[0168] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。

[0169] 实施例 68 :化合物 20 的合成

[0170] 由将 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。

- [0171] 实施例 69 :化合物 21 的合成
- [0172] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0173] 实施例 70 :化合物 22 的合成
- [0174] 由 4-(4- 嘧啶基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 嘧啶基氧) 苯基) 脲。
- [0175] 实施例 71 :化合物 23 的合成
- [0176] 由 4-(4- 嘧啶基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 嘧啶基氧) 苯基) 脲。
- [0177] 实施例 72 :化合物 24 的合成
- [0178] 由 4-(4- 嘧啶基氧) 苯胺与异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 嘧啶基氧) 苯基) 脲。
- [0179] 实施例 73 :化合物 25 的合成
- [0180] 由 4-(4- 异喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 异喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0181] 实施例 74 :化合物 26 的合成
- [0182] 由 4-(4- 异喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 异喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0183] 实施例 75 :化合物 27 的合成
- [0184] 由 4-(4- 异喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 异喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0185] 实施例 76 :化合物 28 的合成
- [0186] 由 4-(4- 吡咯基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 吡咯基氧) 苯基) 脲。
- [0187] 实施例 77 :化合物 29 的合成
- [0188] 由 4-(4- 吡咯基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 吡咯基氧) 苯基) 脲。
- [0189] 实施例 78 :化合物 30 的合成
- [0190] 由 4-(4- 吡咯基氧) 苯胺与异氰酸 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 吡咯基氧) 苯基) 脲。
- [0191] 实施例 79 :化合物 31 的合成
- [0192] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 氯 -3- 乙基苯酯按实施例 64 的方法合成 N-(4- 氯 -3- 乙基苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0193] 实施例 80 :化合物 32 的合成
- [0194] 由 4-(4- 喹啉基氧) 苯胺与异氰酸 4- 乙基 -3- 三氟甲基按实施例 64 的方法合成 N-(4- 乙基 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲。
- [0195] 实施例 81 :N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲· 甲磺酸盐的合成
- [0196] 将 N-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(4- 喹啉基氧) 苯基) 脲游离碱 10g

溶解于 300ml 乙醚中,在室温下滴加甲磺酸 / 乙醇溶液至 pH = 2,白色结晶析出,抽滤收集,得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲·甲磺酸盐。

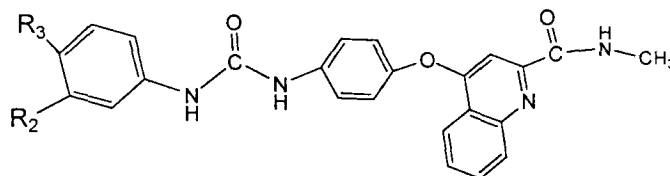
[0197] 实施例 82 :N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲·药理学上认可的盐的合成

[0198] 参照实例 95 的方法滴加氟甲磺酸 / 乙醇溶液、苯磺酸 / 乙醇溶液、对甲苯磺酸 / 乙醇溶液、1-萘磺酸 / 乙醇溶液、2-萘磺酸 / 乙醇溶液、乙酸 / 乙醇溶液、三氟乙酸 / 乙醇溶液、苹果酸 / 乙醇溶液、酒石酸 / 乙醇溶液、柠檬酸 / 乙醇溶液、乳酸 / 乙醇溶液、草酸 / 乙醇溶液、琥珀酸 / 乙醇溶液、富马酸 / 乙醇溶液、马来酸 / 乙醇溶液、苯甲酸 / 乙醇溶液、水杨酸 / 乙醇溶液、苯基乙酸 / 乙醇溶液或杏仁酸 / 乙醇溶液,以合成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲的三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸盐。

[0199] 化合物 17-32 的药理学上可接受的盐也可按上述方法合成。

[0200] 表 1-10 中的化合物是根据以上实例所述方法制备的,特征参见表格。

[0201]

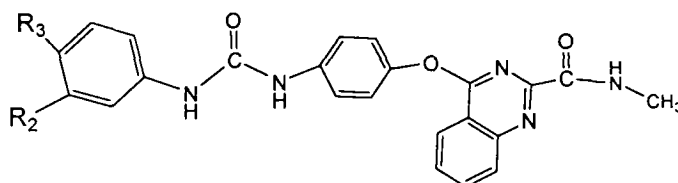


[0202] 表 1, R₁ = 喹啉基, R₂ = 三氟甲基

[0203]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
1	Cl	C% :58.5 H% :3.48 N% :10.87	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲	514.5
2	F	C% :60.5 H% :3.59 N% :11.5	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲	498
3	Br	C% :53.9 H% :3.21 N% :10.1	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹啉基氧)苯基)脲	559

[0204]

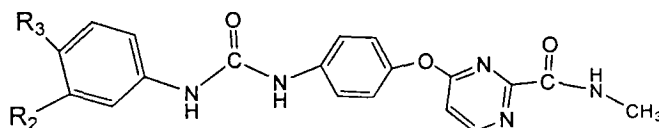


[0205] 表 2, R₁ = 喹唑啉, R₂ = 三氟甲基

[0206]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
4	Cl	C% :55.8 H% :3.31 N% :13.7	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脲	515.5
5	F	C% :57.8 H% :3.39 N% :14.1	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脲	499
6	Br	C% :51.5 H% :3.05 N% :12.6	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-喹唑啉基氧)苯基)脲	560

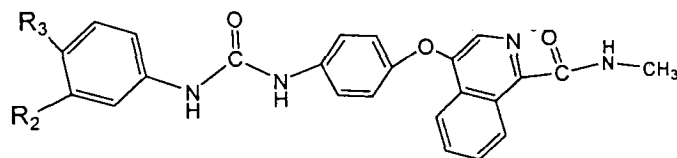
[0207]

[0208] 表 3, R₁ = 嘧啶, R₂ = 三氟甲基

[0209]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
7	Cl	C% :51.6 H% :3.23 N% :15.1	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲	465.5
8	F	C% :53.6 H% :3.51 N% :15.6	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲	449
9	Br	C% :47.2 H% :3.00 N% :13.9	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-嘧啶基氧)苯基)脲	510

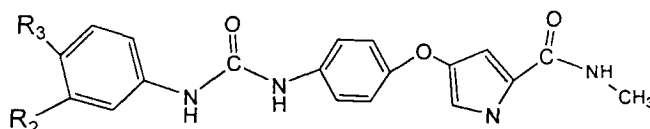
[0210]

[0211] 表 4, R₁ = 异喹啉, R₂ = 三氟甲基

[0212]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
10	Cl	C% :58.3 H% :3.48 N% :10.6	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲	514.5
11	F	C% :60.4 H% :3.60 N% :11.4	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲	498
12	Br	C% :53.8 H% :3.20 N% :10.2	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-异喹啉基氧)苯基)脲	559

[0213]

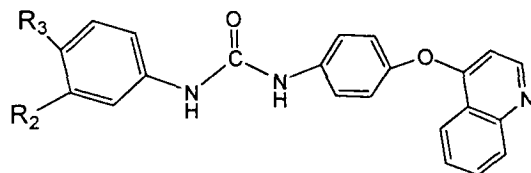
[0214] 表 5, R₁ = 吡咯, R₂ = 三氟甲基

[0215]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
13	Cl	C% :53.2 H% :3.57 N% :12.6	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲	451.5
14	F	C% :55.2 H% :3.77 N% :12.9	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲	435

15	Br	C% :48.5 H% :3.10 N% :11.5	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡咯基氧)苯基)脲	496
----	----	----------------------------------	---	-----

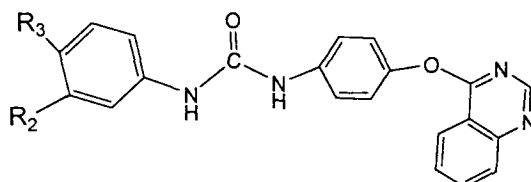
[0216]

[0217] 表 6, R₁ = 喹啉基, R₂ = 三氟甲基

[0218]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
16	Cl	C% :60.4 H% :3.31 N% :9.20	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	457.5
17	F	C% :62.6 H% :3.51 N% :9.61	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	441
18	Br	C% :54.6 H% :3.01 N% :8.41	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	502

[0219]

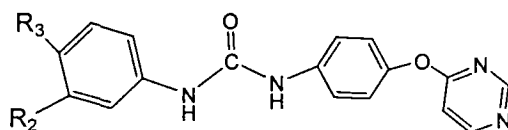
[0220] 表 7, R₁ = 喹啉基, R₂ = 三氟甲基

[0221]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
19	Cl	C% :57.6 H% :3.10 N% :12.2	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	458.5

20	F	C% :59.9 H% :3.15 N% :12.7	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4- 喹啉基氧)苯基)脲	442
21	Br	C% :52.5 H% :2.81 N% :11.2	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4- 喹啉基氧)苯基)脲	503

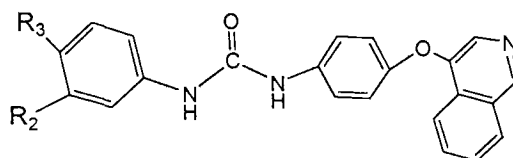
[0222]

[0223] 表 8, R₁ = 嘧啶, R₂ = 三氟甲基

[0224]

化合物 编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
22	Cl	C% :53.0 H% :3.00 N% :13.5	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4- 嘧啶基氧)苯基)脲	408.5
23	F	C% :55.2 H% :3.15 N% :14.3	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4- 嘧啶基氧)苯基)脲	392
24	Br	C% :47.7 H% :2.71 N% :12.5	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4- 嘧啶基氧)苯基)脲	453

[0225]

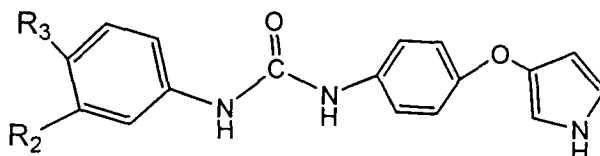
[0226] 表 9, R₁ = 异喹啉, R₂ = 三氟甲基

[0227]

化合物 编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e

25	Cl	C% :60.3 H% :3.38 N% :9.26	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲	457.5
26	F	C% :62.7 H% :3.44 N% :9.59	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲	441
27	Br	C% :54.5 H% :3.11 N% :8.42	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-异喹啉基氧)苯基)脲	502

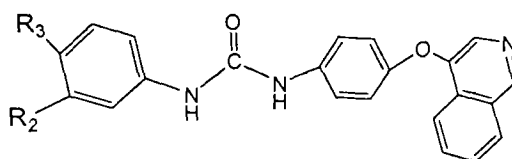
[0228]

[0229] 表 10, R₁ = 吡咯, R₂ = 三氟甲基

[0230]

化合物编号	R ₃	元素分析	名称	质谱 m/e
28	Cl	C% :54.7 H% :3.31 N% :10.7	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-吡咯基氧)苯基)脲	394.5
29	F	C% :57.2 H% :3.45 N% :11.2	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-吡咯基氧)苯基)脲	378
30	Br	C% :49.2 H% :2.95 N% :9.61	N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-吡咯基氧)苯基)脲	439

[0231]

[0232] 表 11 R₁ = 喹啉

[0233]

化合物编号	R ₃	R ₂	名称	质谱 m/e
31	氯	乙基	N-(4-氯-3-乙基苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	417.5
32	乙基	三氟甲基	N-(4-乙基-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-喹啉基氧)苯基)脲	450.5

[0234] 抑瘤活性的测定

[0235] 1. 测定方法

[0236] 选用 18-22 克雌性 ICB 小鼠, 分别于小鼠右侧腋部皮下接种 H22 瘤株以及 S180 肉瘤株。接种 24 小时后随机分笼, 腹腔给药。

[0237] 第 8 天处死动物, 称体重、瘤重, 计算各组平均瘤重, 按以下公式求出肿瘤抑制率并进行 T 检验。

[0238] 肿瘤生长抑制率 = (空白组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重) / 空白组平均瘤重 × 100%

[0239] 表 12: 化合物 1、化合物 3 对小鼠 S180 肉瘤的生长抑制作用

[0240]

组别	剂量	给药方式	动物数		体重 (g)		瘤重 s±XD (g)	抑制率 %
			开始	最后	开始	最后		
生理盐水	0.4ml /只	iv	10	10	22.3±1.6	29.2±8.4	1.81±0.44	
索拉非尼	50mg/kg	ip	10	10	21.8±1.8	25.6±5.5	1.35±0.38	25.3
化合物 1	50mg/kg	ip	10	10	22.7±2.4	24.5±3.6	1.22±0.37	32.6
化合物 3	50mg/kg	ip	10	10	22.3±2.1	24.6±3.5	1.21±0.36	31.8

[0241] 表 13: 化合物 1、化合物 3 对小鼠 H₂₂ 肝癌的生长抑制作用

[0242]

组别	剂量	给药方式	动物数		体重 (g)		瘤重 s±XD (g)	抑制率 %
			开始	最后	开始	最后		
生理盐水	0.4ml /只	iv	10	10	21.5±1.6	28.5±5.4	1.61±0.26	
索拉非尼	10mg/kg	ip	10	10	22.2±2.3	29.5±4.2	1.39±0.24	13.7
化合物 1	10mg/kg	ip	10	10	21.5±1.9	28.8±3.8	1.21±0.35	24.8
化合物 3	10mg/kg	ip	10	10	21.4±1.8	28.7±3.9	1.22±0.34	24.6

[0243] 2. 测定结果

[0244] 按照以上方法,测定化合物 1-30 以及索拉非尼对小鼠 S180 肉瘤以及小鼠 H₂₂ 肝癌瘤株的抑瘤率,所得结果如下表

[0245] 表 14、化合物 1-10 以及索拉非尼的抑瘤率 (%)

[0246]

	1	2	3	6	7	8	9	10	索拉非尼
小鼠 S180 肉瘤	32.6	30.2	31.8	27.6	35.5	12.3	29.3	32.5	25.3%
小鼠 H ₂₂ 肝癌	24.8	22.6	24.6	12.3	8.6	24.3	22.2	21.0	13.7

[0247] 表 15、化合物 11-20 以及索拉非尼的抑瘤率 (%)

[0248]

	11	12	15	16	17	18	19	20	索拉非尼
小鼠 S180 肉瘤	31.8	30.0	12.6	47.6	35.6	32.6	31.2	32.6	25.3%
小鼠 H ₂₂ 肝癌	24.6	22.8	18.0	26.3	12.6	24.5	22.5	21.8	13.7

[0249] 表 16、化合物 21-30 以及索拉非尼的抑瘤率 (%)

[0250]

	21	22	23	26	27	28	29	30	31	32
小鼠 S180 肉瘤	35.7	30.2	28.6	49.5	36.3	32.8	31.4	32.8	35.7	22.3
小鼠 H ₂₂ 肝癌	23.6	22.7	18.5	30.2	12.7	24.7	22.5	21.7	23.6	11.5