

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 275/40 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00811504.4

[45] 授权公告日 2006年4月5日

[11] 授权公告号 CN 1249025C

[22] 申请日 2000.7.11 [21] 申请号 00811504.4

[30] 优先权

[32] 1999.7.16 [33] US [31] 60/144,062

[86] 国际申请 PCT/DK2000/000387 2000.7.11

[87] 国际公布 WO2001/005751 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.8

[71] 专利权人 里奥药物制品有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 E·R·奥托森

审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 杨宏军

权利要求书 4 页 说明书 31 页

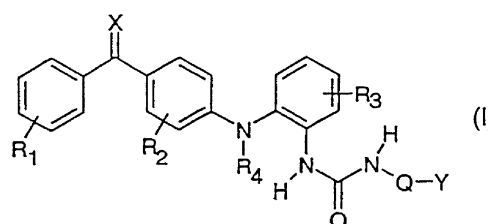
## [54] 发明名称

作为 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的抑制剂的氨基二苯酮

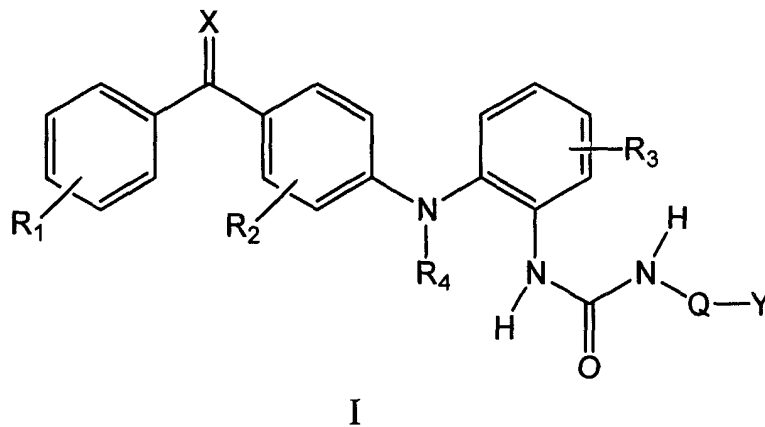
## [57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基:卤素,羟基,巯基,三氟甲基,氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷基,(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)烯基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷硫基,(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)烷基氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧羰基,氰基,甲氨酰,苯基,以及硝基;进一步地,R<sub>2</sub>表示氢;R<sub>3</sub>表示氢,卤素,羟基,巯基,三氟甲基,氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷基,(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)烯基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷硫基,(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)烷基氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧羰基,苯基,氰基,羧基,或者甲氨酰;R<sub>4</sub>表示氢,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷基或烯丙基;Q表示一个键,-SO<sub>2</sub>-,或者-C(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>)(-O-C=O)-,其中,R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立表示氢,三氟甲基,或者(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)烷基;Y表示(C<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>)烷基,(C<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>)烯基,(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)碳环基,或者苯基,它们的任一个可任选被一个或多个由式R<sub>5</sub>表示的相同

或不同取代基取代;或者Y表示式-(Z-O)<sub>n</sub>-Z的基,其中,Z是(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷基,n是>1的整数,而且基Y中没有超过15个的连续线形原子链段;R<sub>5</sub>表示卤素,羟基,巯基,三氟甲基,(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)烷基,氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷硫基,(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)烷基氨基,(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷氧羰基,氰基,叠氨基,硝基,-COOH,-CONH<sub>2</sub>,-CONHR'或-COONRR',其中,R和R'表示(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)烷基;X表示氧或硫;或其药物上可接受的盐,或者水合物或溶剂化物。所述化合物在人医疗和兽医治疗中有价值。



## 1. 通式 I 的化合物



其中：

$R_1$  独立表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基：卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基， $C_1 \sim C_3$  烷基， $C_2 \sim C_3$  烯基， $C_1 \sim C_3$  烷氧基， $C_1 \sim C_3$  烷硫基， $C_1 \sim C_6$  烷基氨基， $C_1 \sim C_3$  烷氧羰基，氰基，甲氨酰，苯基，以及硝基，条件是当  $R_1$  表示一个取代基时，其位于邻位，当  $R_1$  表示多个取代基时，至少一个  $R_1$  取代基在邻位；

$R_2$  表示在邻位的一个取代基，所说的取代基选自下组：卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基， $C_1 \sim C_3$  烷基， $C_2 \sim C_3$  烯基， $C_1 \sim C_3$  烷氧基， $C_1 \sim C_3$  烷硫基， $C_1 \sim C_6$  烷基氨基， $C_1 \sim C_3$  烷氧羰基，氰基，甲氨酰，苯基和硝基；

$R_3$  表示氢，卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基， $C_1 \sim C_3$  烷基， $C_2 \sim C_3$  烯基， $C_1 \sim C_3$  烷氧基， $C_1 \sim C_3$  烷硫基， $C_1 \sim C_6$  烷基氨基， $C_1 \sim C_3$  烷氧羰基，苯基，氰基，羧基，或者甲氨酰；

$R_4$  表示氢， $C_1 \sim C_3$  烷基或烯丙基；

Q 表示一个键， $-\text{SO}_2-$ ，或者  $-\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)(-\text{O}-\text{C}=\text{O})-$ ，其中， $\text{R}_6$  和  $\text{R}_7$  独立表示氢，三氟甲基，或者  $C_1 \sim C_4$  烷基；

Y 表示  $C_1 \sim C_{15}$  烷基， $C_2 \sim C_{15}$  烯基， $C_3 \sim C_{10}$  碳环基，或者苯基，它们的任一个任选被一个或多个由式  $\text{R}_5$  表示的相同或不同取代基取代；或者

Y表示式 $-(Z-O)_n-Z$ 的基,其中,Z是 $C_1 \sim C_3$ 烷基,n是 $>1$ 的整数,而且基Y中没有超过15个原子的连续线形原子链段;

$R_5$ 表示卤素,羟基,巯基,三氟甲基, $C_1 \sim C_4$ 烷基,氨基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧基, $C_1 \sim C_3$ 烷硫基, $C_1 \sim C_6$ 烷基氨基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧羰基,氰基,叠氮基,硝基, $-COOH$ , $-CONH_2$ , $-CONHR'$ 或 $-CONRR'$ ,其中,R和R'表示 $C_1 \sim C_3$ 烷基;

X表示氧或硫;

或其药物上可接受的盐,水合物或溶剂化物。

## 2. 权利要求1的化合物,其中独立地,

$R_1$ 表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基:氟,氯,溴,羟基,三氟甲基,氨基, $C_1 \sim C_2$ 烷基, $C_2 \sim C_3$ 链烯基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧羰基,或者氰基;

$R_2$ 表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基:氟,氯,溴,羟基,三氟甲基,氨基, $C_1 \sim C_2$ 烷基, $C_2 \sim C_3$ 链烯基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧基;

$R_3$ 表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基:氢,氟,氯,溴,羟基,三氟甲基, $C_1 \sim C_3$ 烷基, $C_2 \sim C_3$ 链烯基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧羰基,氰基,或者羧基;

$R_4$ 表示氢, $C_1 \sim C_2$ 烷基或烯丙基;

X表示氧;

Q表示一个键或 $-SO_2-$ ;

Y表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基; $C_2 \sim C_6$ 链烯基; $C_3 \sim C_6$ 环烷基; $C_5 \sim C_8$ 环烯基;或者苯基;它们的任一个任选被一个或多个选自式 $R_5$ 的相同或不同取代基取代, $R_5$ 表示氟,氯,溴,羟基,氨基, $C_1 \sim C_2$ 烷氧基, $C_1 \sim C_4$ 烷基氨基, $C_1 \sim C_3$ 烷氧羰基,氰基,叠氮基, $-COOH$ , $-CONH_2$ , $-CONHR'$ 或 $-CONR'R'$ ,其中,R'表示 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

3. 前述权利要求任一项的化合物,其中, $R_1$ 表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基:氟,氯,溴,羟基,甲基或甲氧基。

4. 前述权利要求任一项的化合物, 其中,  $R_1$  是甲基, 而  $R_2$  是 Cl。

5. 选自下组的权利要求 1 的化合物:

1-环己基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-苯基脲,  
1-丁基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-异丙基脲,  
1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-丙基脲,  
1-甲基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]-5-氟苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,5-二甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-甲氧基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,4,5-三甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲,  
及其药物上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

6. 一种药物组合物, 它包含作为活性组分的权利要求 1~5 任一项的化合物与药物上可接受的载体以及任选包含第二种任选选自下组物质的活性组分: 糖皮质激素、维生素 D、抗组胺剂、血小板活化因子拮抗物、抗胆碱能剂、甲基黄嘌呤、 $\beta$ -肾上腺素能剂、水杨酸盐、吲哚美辛、氟芬那酸盐、萘普生、替美加定、氟金酸盐、青霉胺、血清胆固醇减少剂、类维生素 A、锌盐和柳氮磺胺吡啶。

7. 权利要求 1~5 任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防下列疾

---

病的药物方面的应用：哮喘，变态反应，关节炎，包括类风湿性关节炎和脊椎关节炎，痛风，动脉粥样硬化，慢性炎性肠病，增生性和炎性皮肤病障碍，眼色素层炎，败血症性休克，艾滋病，骨质疏松症和痤疮。

## 作为 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 的抑制剂的氨基二苯酮

### 发明领域

本发明涉及一类迄今未知的显示抗炎效果的化合物,涉及含这些化合物的药物制剂,涉及这样的制剂的单元剂量,并且涉及它们在治疗和预防下列疾病方面的应用:哮喘,变态反应,关节炎(包括类风湿性关节炎和脊椎关节炎),痛风,动脉粥样硬化,慢性炎性肠病(局限性回肠炎),增生性和炎性皮肤病(例如牛皮癣和特应性皮炎),眼色素层炎,败血症性休克,艾滋病和痤疮。

### 发明背景

以前,描述了[Hussein, F. A. 等, 伊拉克科学杂志(Iraqi J. Sci), 22, 54 ~ 66(1981)]一系列密切相关的氨基二苯酮[例如, 4-(2-氨基-4-硝基苯基氨基)二苯酮]。然而,没有描述它们的应用。PCT/DK98/00008公开了体外分泌的白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的氨基二苯酮抑制剂,所述化合物可能适用于治疗在病理中涉及细胞因子的产生的炎性疾病,例如,哮喘、类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎和特应性皮炎。此外,测试了 PCT/DK98/00008 的化合物在体内对 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)引起的鼠慢性皮炎模型中的抗炎特性[De Young, L. M. 等, 药剂与作用 (Agents Actions), 26, 335 ~ 341(1989); Carlson, R. P. 等, 药剂与作用, 17, 197 ~ 204(1985); Alford, J. G. 等, 药剂与作用, 37, (1992); Stanley, P. L. 等, 皮肤药理学 (Skin Pharmacol), 4, 262 ~ 271(1991)]。在该慢性皮炎模型中,所述化合物与参比化合物氢化可的松相比具有相同的效能。

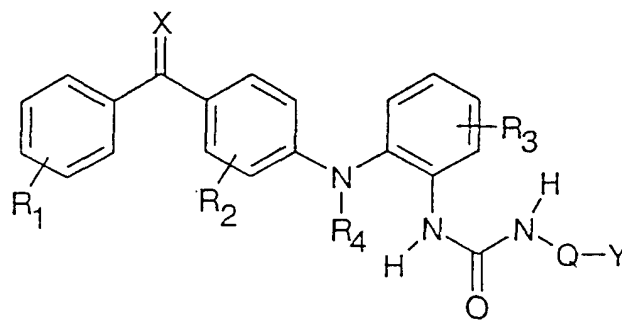
本发明的目的是提供进一步的药理活性氨基二苯酮衍生物和相关化合物。

用通式 I 的新型氨基二苯酮衍生物实现了该目的,发现氨基二苯酮衍

生物是体外分泌的白细胞介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的有效抑制剂, 使它们有可能适用于治疗炎症疾病, 其中, 在病理中涉及细胞因子 [或者更具体地说, 是白细胞介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 的分泌和调节。细胞因子的抑制和下调可能是由于 MAP 激酶的抑制的缘故。

## 发明概述

本发明的化合物由下列通式 I 表示



I

其中:

$R_1$  和  $R_2$  独立表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基: 卤素, 羟基, 巯基, 三氟甲基, 氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷基,  $(C_2 \sim C_3)$  烯基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷硫基,  $(C_1 \sim C_6)$  烷基氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 氰基, 甲氨酰, 苯基, 以及硝基; 进一步地,  $R_2$  表示氢;

$R_3$  表示氢, 卤素, 羟基, 巯基, 三氟甲基, 氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷基,  $(C_2 \sim C_3)$  烯基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷硫基,  $(C_1 \sim C_6)$  烷基氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 苯基, 氰基, 羧基, 或者甲氨酰;

$R_4$  表示氢,  $(C_1 \sim C_3)$  烷基或烯丙基;

Q 表示一个键,  $-SO_2-$ , 或者  $-C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-$ , 其中,  $R_6$  和  $R_7$  独立表示氢, 三氟甲基, 或者  $(C_1 \sim C_4)$  烷基;

Y 表示  $(C_1 \sim C_{15})$  烷基,  $(C_2 \sim C_{15})$  烯基,  $(C_3 \sim C_{10})$  碳环基, 或者苯基, 它们的任一个可任选被一个或多个由式  $R_5$  表示的相同或不同取代基取代; 或者 Y 表示式  $-(Z-O)_n-Z$  的基, 其中, Z 是  $(C_1 \sim C_3)$  烷基, n 是  $>1$

的整数, 而且基 Y 中没有超过 15 个的连续线形原子链段;

$R_5$  表示卤素, 羟基, 巯基, 三氟甲基,  $(C_1 \sim C_4)$  烷基, 氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷硫基,  $(C_1 \sim C_6)$  烷基氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 氰基, 叠氮基, 硝基,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR'$  或  $-CONRR'$ , 其中, R 和 R' 表示  $(C_1 \sim C_3)$  烷基;

X 表示氧或硫;

或其药物上可接受的盐, 或者水合物或溶剂化物。

## 本发明的详细描述

### 本发明优选的实施方案

在本发明的化合物中, 优选的是,  $R_1$  表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基: 氟, 氯, 溴, 羟基, 三氟甲基, 氨基,  $(C_1 \sim C_2)$  烷基,  $(C_2 \sim C_3)$  链烯基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 或者氰基;  $R_2$  表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基: 氢, 氟, 氯, 溴, 羟基, 三氟甲基, 氨基,  $(C_1 \sim C_2)$  烷基,  $(C_2 \sim C_3)$  链烯基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基;  $R_3$  表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基: 氢, 氟, 氯, 溴, 羟基, 三氟甲基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷基,  $(C_2 \sim C_3)$  链烯基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 氰基, 或者羧基;  $R_4$  表示氢,  $(C_1 \sim C_2)$  烷基或烯丙基; X 表示氧或硫; Q 表示一个键或  $-SO_2-$ ; Y 表示  $(C_1 \sim C_6)$  烷基;  $(C_2 \sim C_6)$  链烯基;  $(C_3 \sim C_6)$  环烷基;  $(C_5 \sim C_8)$  环烯基; 或者苯基; 它们的任一个可任选被一个或多个选自下文定义的式  $R_5$  的相同或不同取代基取代, 而  $R_5$  则表示氟, 氯, 溴, 羟基, 氨基,  $(C_1 \sim C_2)$  烷氧基,  $(C_1 \sim C_4)$  烷基氨基,  $(C_1 \sim C_3)$  烷氧羰基, 氰基, 叠氮基,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR'$  或  $-CONR'R'$ , 其中, R' 表示  $(C_1 \sim C_2)$  烷基。

更优选的是式 I 的化合物, 其中,  $R_1$  表示一个或多个选自下组的相同或不同的取代基: 氟, 氯, 溴, 羟基, 甲基或甲氧基; 优选的是,  $R_1$  是甲基, 最优选是 2-甲基;  $R_2$  表示一个或多个选自下组的相同或不同的取

代基: 氢, 氟, 氯, 溴, 羟基, 甲基或甲氧基; 优选的是,  $R_2$  是 Cl, 最优选是 2-Cl; 优选的是,  $R_3$  表示氢, 甲基, 甲氧基, 氟, 氯或溴;  $R_4$  表示氢; Y 表示 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基, ( $C_3 \sim C_7$ ) 环烷基, 或者苯基; 它们的任一个可任选被一个或多个选自下组的相同或不同的取代基取代: 氟, 氯, 溴, 羟基, 氨基, 叠氮基, ( $C_1 \sim C_3$ ) 烷基, ( $C_1 \sim C_2$ ) 烷氧羰基, 氰基,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ , 和  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。最优选的是, Y 表示甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 环己基, 己基, 6-氯己基,  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ , 甲苯基, 或者苯基。

进一步优选的是通式 I 的化合物, 其中,  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  表示一个取代基。 $R_1$  和  $R_2$  优选处于邻位。

本发明的具体化合物包括:

1-环己基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 101),

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 102),

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-苯基脲(化合物 103),

1-丁基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 104),

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-(4-甲基苯基磺酰基)脲(化合物 105),

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-(苯基磺酰基)脲(化合物 106),

1-叔丁基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 107),

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-异丙基脲(化合物 108),

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-丙基脲(化合物 109),

1-甲基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 110),

3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲基)丙酸乙酯(化合物 111),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物

112),

3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲基)丙酸(化合物 113),

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]-5-氟苯基]脲(化合物 114),

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)-N-甲基苯基氨基]-5-氟苯基]脲(化合物 115),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-正丁基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 116),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,5-二甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 117),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(3-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 118),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-乙氧基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 119),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-乙氧基-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 120),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 121),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,3-二甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 122),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氟-4-(4-甲氧基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 123),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,4,5-三甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 124),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氟-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 125),

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氟-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 126),

及其药物上可接受的盐, 水合物或其溶剂化物。

用于本说明书中时，除非给定的相反含义，下列术语具有所示含义：

“烷基”表示通过从任意碳原子除去一个氢原子而得自烷烃的任何一价基，包括如下小类：正烷基(n-烷基)，分别是伯、仲和叔烷基，具有给定的碳原子数，包括例如，(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)烷基，(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)烷基，(C<sub>5</sub>)烷基，(C<sub>5</sub> ~ C<sub>15</sub>)烷基，(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>)烷基，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基。烷烃表示具有通式 C<sub>2</sub>H<sub>2n+2</sub> 的无环支链烃或非支链烃，所以，完全由氢原子和饱和碳原子构成。

“烯基”表示具有一个或多个碳-碳双键(合适的话是 E 或 Z 立体化学构型)、并且具有给定的碳原子数的直链或支链无环烃。该术语包括例如，(C<sub>2</sub> ~ C<sub>15</sub>)烯基，优选是(C<sub>2</sub> ~ C<sub>15</sub>)链烯基；(C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub>)烯基，优选是(C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub>)链烯基；乙烯基；烯丙基；1-丁烯基；2-丁烯基；以及 2-甲基-2-丙烯基。只具有一个碳-碳双键的烯基(本文称为“链烯基”)是优选的。

“烷氧基”概括地表示式-OR 的基(其中，R 是上文定义的烷基)，例如，(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)烷氧基，(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>)烷氧基，甲氧基，乙氧基，正丙氧基等。

“(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)烷硫基”概括地表示式-SR 的基(其中，R 是上文定义的烷基)，包括甲硫基，乙硫基，正丙基硫基和 2-丙基硫基。

“(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)烷基氨基”概括地表示式-NHR 或-NR<sub>2</sub> 的基(其中，R 是上文定义的具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基)，包括例如，甲氨基，二甲氨基，二正丙基氨基和正丁基(乙基)氨基。

“(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)烷氧羰基”概括地表示式-COOR 的基(其中，R 是上文定义的烷基)，包括例如，甲氧羰基，乙氧羰基，正丙氧羰基和异丙氧羰基。

“(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)单环烃基”包括饱和环烷烃和不饱和环烯烃(例如，具有一个桥环双键并且具有 3 ~ 10 个碳原子的环烯烃)，包括例如，(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)环烷基，环丙基，环戊基，环己基和环辛基，(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)环烯基，以及(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)环烯基。具体实例有：环丙-2-烯基，环丁-2-烯基，环戊-2-烯基，环己-3-烯基和环壬-4-烯基。

“氨基”表示基-NH<sub>2</sub>。

“甲氨酰”表示基-CONH<sub>2</sub>、-CONHR 和-CONRR' 中的任一个，其中，R 和 R' 表示上文定义的烷基。

“羧基”表示式-COOH的基。

“卤素”表示氟、氯、溴和碘中的相同或不同原子，氟、氯和溴是优选的。

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中的苯基可以任选被下列基取代：例如，羟基，氨基，硝基，氰基，卤素（优选是氟、氯或溴），甲基或甲氧基。

可应用呈它们的盐形式的化合物，它们是用下列药物上可接受的无机酸或有机酸形成的，例如盐酸，氢溴酸和氢碘酸，磷酸，硫酸，硝酸，对-甲苯磺酸，甲磺酸，甲酸，乙酸，丙酸，柠檬酸，酒石酸，琥珀酸，苯甲酸，马来酸，应将这些实例看作本发明的非限制性实例。

### 药理方法

为了研究本发明的化合物的体外效果，应用下列方法测定了对IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 分泌的抑制作用：

测定了在脂多糖(LPS)刺激的外周血单核细胞培养基中的细胞因子生产。通过Lymphoprep<sup>®</sup>(Nycomed, Norway)分级从人外周血液分离了单核细胞，以 $5 \times 10^5$ 个细胞/ml的浓度悬浮于含胎牛血清(FCS, 2%)的RPMI 1640(生长培养基)中。以1 ml等分样将细胞置于24孔组织培养板中保温。将试验化合物溶于二甲亚砜(DMSO, 10 mM)，用培养基稀释。将化合物加到细胞中达30分钟，然后添加LPS(1 mg/ml最终浓度)。将培养板保温18小时，接着通过酶联免疫吸附测定法测定了培养基中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的浓度。计算了化合物的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。结果如下表1中所示。

本发明的化合物还在抑制PMN(多形核)超氧化物分泌的能力方面表现相似的活性，这也是可能适用的抗炎药物的象征。应用如下方法测试了所述化合物。通过葡聚糖沉降、Lymphoprep<sup>®</sup>分级和污染的红细胞的低渗溶解从人血分离了人多形核(PMN)粒细胞。作为高铁细胞色素C的超氧化物歧化酶抑制性减少测定了超氧化物阴离子产生[Madhu, S. B.等, 炎症(Inflammation), 16, 241, (1992)]。将细胞悬浮于Hank氏平衡盐溶液中，在37℃下与试验化合物保温10分钟。这样敏化细胞：添加TNF- $\alpha$ (3 ng/ml最终浓度)达10分钟，然后添加高铁细胞色素C(最终浓度为750  $\mu$ g/ml)、

牛血清白蛋白 (BSA, 最终浓度为 1 mg/ml) 和甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸 (fMLP, 最终浓度为  $10^{-7}$ M) 达 3 分钟。将细胞在冰上冷冻, 向下旋转。用分光光度计测定不含细胞的上清液的光密度。计算了化合物的半抑制浓度 ( $IC_{50}$ )。结果如下表 1 中所示。

表 1		本发明的化合物对细胞因子和 PMN-超氧化物体外生产的抑制		
		下列物质的半抑制浓度 ( $IC_{50}$ , nM)		
化合物号; 实施例号	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	PMN-超氧化物	
101, 实施例 1	13	5.0	4.0	
102, 实施例 2	22	2.2	13	
114, 实施例 14	7.9	3.2	4.0	
参比 a)	13	7.1	5.0	
参比 b)	>1000	631	316	

参比 a): 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮, PCT/DK98/00008 中公开的化合物 106。参比 b): PCT/DK98/00008 中通式 I 的 1-乙基-3-[2-(4-苯甲酰-苯基氨基)苯基]脲

这些结果表明, 本发明的化合物能抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和 PMN-超氧化物的生产, 并且说明了药理活性比得上参比化合物, 于是使它们可能适用于治疗炎症性疾病。

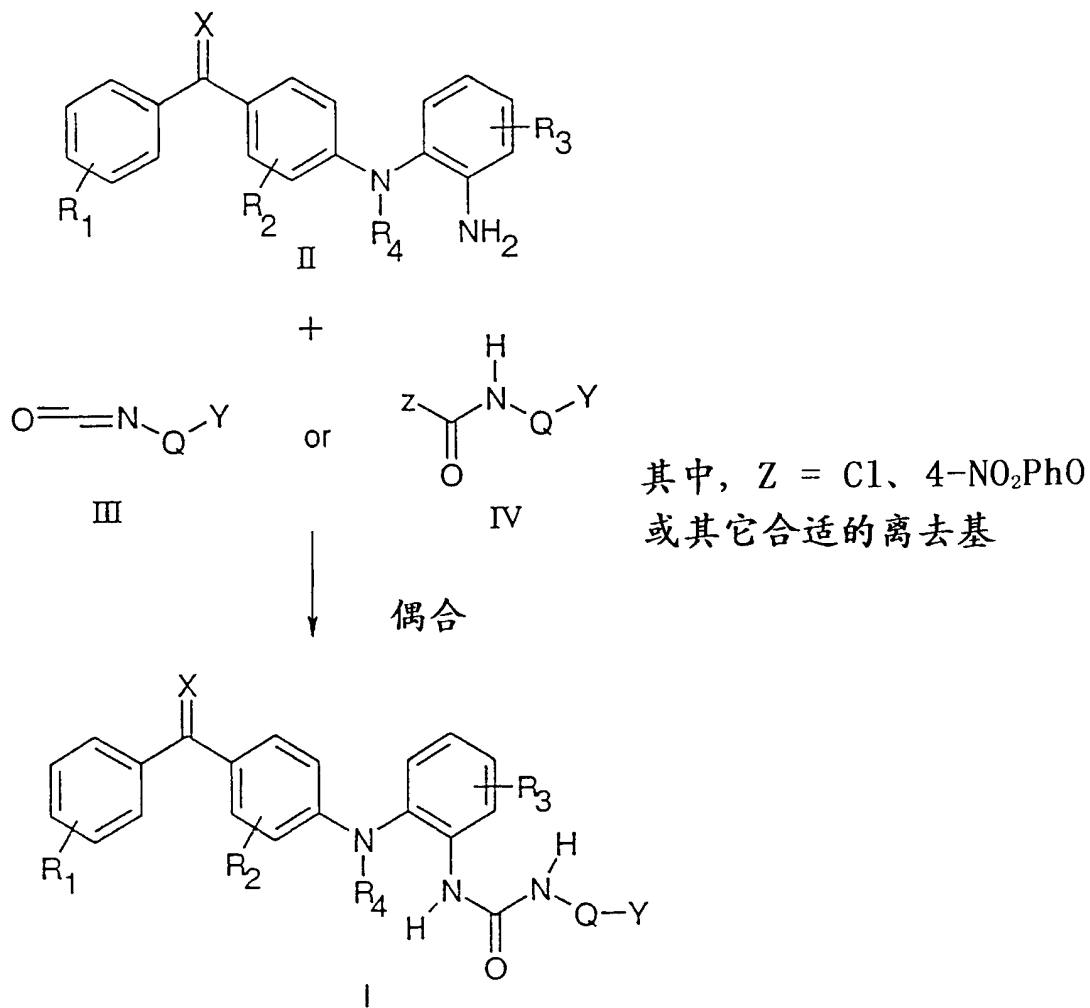
为了在体内研究本发明的化合物, 可应用 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 诱导的鼠慢性皮肤炎症模型 [De Young, L. M. 等, 药剂与作用, 26, 335 ~ 341 (1989); Carlson, R. P. 等, 药剂与作用, 17, 197 ~ 204 (1985); Alford, J. G. 等, 药剂与作用, 37, (1992); Stanley, P. L. 等, 皮肤药理学, 4, 262 ~ 271 (1991)], 参照并入本文作参考的 PCT/DK98/00008 中方法的描述。这些结果说明了, 本发明的化合物具有比得上已知参比化合物的相同效应, 例如, 氢化可的松具有它为人所知的副作用, 而本发明的化合物是良好耐受的和无毒的。这类化合物中的

一些显示很低的吸收性，于是使它们特别适用于治疗各种皮肤病。通常，通过例如经口、静脉内、鼻内、局部或经皮途径施用它们。

## 制备方法

本发明的化合物可按有机合成领域技术人员熟知的一些方法制备。可应用下文概述的方法，以及合成有机化学领域已知的方法，或者本领域技术人员懂得的它们的变化形式来合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于下文描述的那些。式 I 的新型化合物可应用本节描述的反应和技术来制备。反应都是在适合应用的试剂和物质并且适合进行的转化的溶剂中进行的。另外，在下述合成方法中，应懂得，全部提出的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、试验持续时间和后处理操作)都被选定为适合该反应的标准条件，本领域技术人员应当容易识别它们。有机合成领域技术人员应懂得，离析物分子的不同部位存在的官能度必须与提出的试剂和反应相适应。并非属于给定那一类的全部式 I 化合物都可能适应某些描述的方法中所需的一些反应条件。这类对适应反应条件的取代基的限制将是本领域技术人员容易懂得的，而且可应用备选的方法。

本发明的化合物可通过包括如下步骤的方法制备，即，将式 II 的胺与式 III 的异氰酸酯或式 IV 的适当活化衍生物[例如，氨基甲酰氯和氨基甲酸酯(苯氧基、4-硝基苯氧基和 2,4,5-三氯苯氧基)]或式 IV 其它适当的活化衍生物偶合，如示意图 1 中所示，其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Q$ 、 $X$  和  $Y$  同通式 I 中的定义，不同的是，在上述偶合反应中具有潜在反应性的任何取代基或官能团自身可在偶合反应进行之前被保护，随后被去保护。

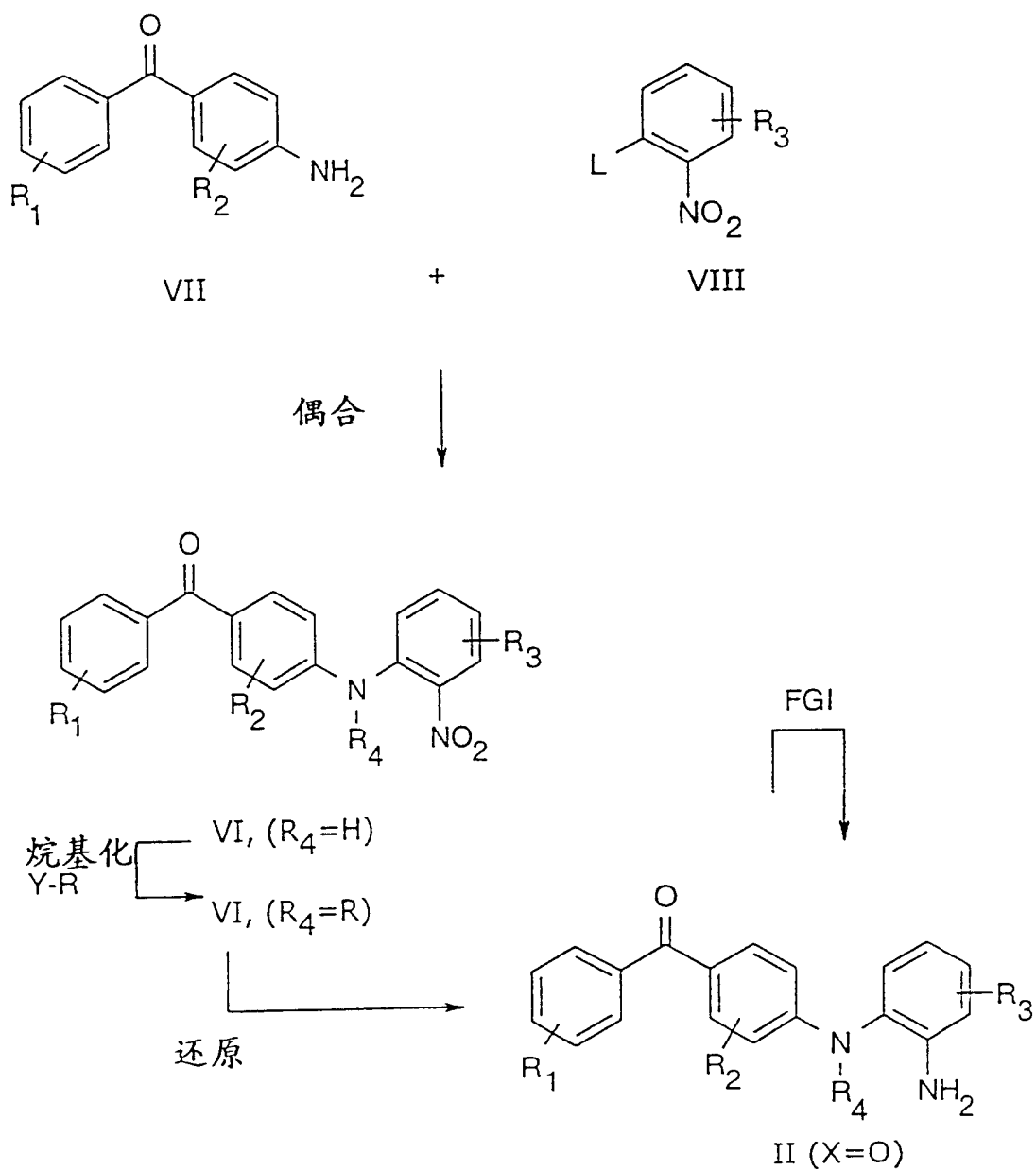


并且, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、X、Q 和 Y 具有上述含义。

示意图 1

本发明通式 II 的化合物 (X = O) 可通过有机合成领域技术人员已知的数种方法制备。一个适用的反应顺序如示意图 2 中所示, 该关键方法包括, 将式 VII 的胺与式 VIII 的氟化物、氯化物、溴化物、碘化物或三氟甲基磺酸酯偶合, 如示意图 2 中所示, 其中, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 同通式 I 中的定义, 从而给出通式 VI 的偶合产物, 不同的是, 在偶合反应中具有潜在反应性的任何取代基或官能团自身可在偶合反应进行之前被保护, 随后被去保护。然后, 可通过用标准还原剂处理而将所述化合物 VI 还原成通式

II 的相应胺。这样的还原剂实例包括但不限于：氯化亚锡二水合物；氢，甲酸铵，或者水合肼和催化量的披钨碳。



L: Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 或者 F 和 Cl

Y: Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 或者 OTs

**FGI: 官能团转化**

并且,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 具有上述含义。

**示意图 2**

上述偶合反应是应用有机合成领域技术人员已知的关于二苯胺的形成的任意方法进行的。优选的方法是亲核芳族取代法, 它包括, 在合适的溶剂中, 在碱的存在下将胺与芳基氟或芳基氯偶合。已证实, 尤其叔丁醇钾(KOt-Bu)、叔丁醇钠(NaOt-Bu)、氢化钠(NaH)和氢化钾(KH)是该方法中最好的碱, 不过, 也可用其它碱。

上述反应通常在室温(20 ~ 25°C)下和惰性气氛(例如氩或氮)中, 在偶极非质子溶剂(例如, 二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP))中进行。

上述偶合反应也可通过钯催化的胺化法来进行, 该方法包括, 在碱、合适的Pd源和合适的膦配体存在下, 在惰性溶剂中将胺与芳基卤化物(碘化物、溴化物、三氟甲基磺酸酯, 或者在某些情况下氯化物)偶合。

对反应中应用的钯化合物没有特别限制, 具体实例有: 乙酸钯(II)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。优选的配体包括但不限于: 外消旋的或非外消旋的2, 2'-二(二苯基膦基)-1, 1'-联萘(下文被称为BINAP)、三-邻-甲苯基膦、三-叔丁基膦、1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁、二[(2-二苯基膦基)苯基]醚(DPEphos)、2-二环己基-膦酰-2'-二甲氨基联萘、2-(二叔丁基膦基)联萘和9, 9-二甲基-4, 6-二(二苯基膦基)夹氧萘(Xantphos)。上述方法中使用的钯和配体的量相对于使用的芳族卤化物(或三氟甲基磺酸酯)的量在0.1 ~ 10 mol%范围内。已证实, 尤其叔丁醇钠(NaOt-Bu)和碳酸铯( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )是该方法中最好的碱, 不过, 也可用其它碱。上述反应通常在高温(80 ~ 120°C)下和惰性气氛(例如氩或氮)中, 在惰性溶剂(例如, 1, 4-二噁烷、甲苯、苯和四氢呋喃)中进行。

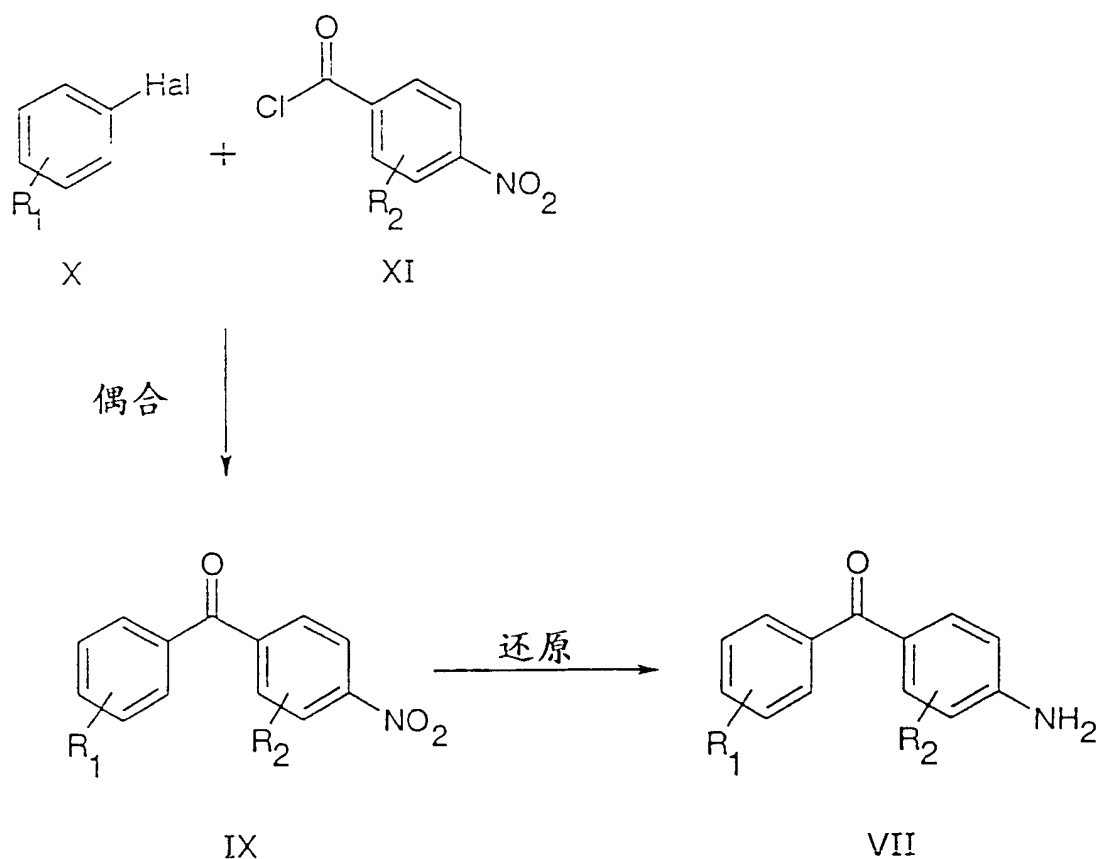
本发明的化合物(其中,  $R_4$ 不是氢)可通过这种方法制备, 即, 将式VI的胺( $R_4 = \text{H}$ )与烷基化剂偶合, 如示意图2中所示, 其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和

$R_4$  同通式 I 中的定义，不同的是，在偶合反应中具有潜在反应性的任何取代基或官能团自身可在偶合反应进行之前被保护，随后被去保护。

烷基化剂包括但不限于：碘化物 ( $Y = I$ )、溴化物 ( $Y = Br$ )、氯化物 ( $Y = Cl$ ) 和磺酸酯 ( $Y = OSO_2R'$ ，其中， $R'$  表示甲基、三氟甲基或 4-甲基苯基)。

本发明的化合物可在特定的情况下通过简单的官能团转换 (FGI) (有机合成领域技术人员已知的一种标准方法) 来制备，其中，在一步或多步合成步骤中将通式 I 的化合物 (或本文描述的任何其它中间体) 中的官能团转化为不同的官能团，导致通式 I 的新型化合物。这样的方法实例有但不限于：在碱性条件下酯的水解而给出酸；通过用例如三溴化硼 ( $BBr_3$ ) 处理将甲基醚去保护而给出酚；以及烯烃的催化氢化而给出饱和烃。

本发明的化合物 [其中， $C = X$  表示  $-(CS)-$ ] 可从本发明的化合物 [其中， $C = X$  表示  $-(CO)-$ ] (或本文描述的其它中间体)，通过应用合适的硫代羰基化试剂 [例如五硫化二磷 ( $P_4S_{10}$ )、Lawesson 氏试剂 (2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-dithiaphosphetane-2,4-二硫化物)] 等的方法来制备。



hal: Br、I

并且  $R_1$  和  $R_2$  具有前述含义

示意图 3

本发明通式VII的化合物可通过有机合成领域技术人员已知的数种方法制备。一个适用的反应顺序如示意图3中所示，关键步骤包括，将通式X的溴化物(或碘化物)与通式XI的酰基氯偶合，给出通式IX的二苯酮。然后可通过用标准还原剂处理而将化合物IX还原成相应的通式VII的胺。这样的还原剂实例包括但不限于：氯化亚锡二水合物；氢，甲酸铵，或者水合肼和催化量的披钨碳。上述偶合反应是这样进行的，即，通过将溴化物(X)转化为活性有机金属中间体，例如，通过用丁基锂处理而给出锂衍生物或者通过用镁处理而给出镁衍生物。然后，通过至例如锌的金属转移作用(通过用  $ZnCl_2$ 、 $ZnCl_2$ 、或  $ZnI_2$  处理)调节所述中间体的反应性。再将此有机锌化合物与通式XI的酰基氯在催化量的钨(0)络合物影响下偶合。这样的催化剂实例包括但不限于：四(三苯膦)钨(0)、四(三苯膦)钨(0)、二氯二(三苯膦)钨(II)或苄基氯二(三苯膦)钨(II)。

可能更有利的是，在某些情况下改变上述方法的顺序。不能认为所述反应顺序是制备通式I的本发明化合物的限制性顺序，对所述反应顺序的更改是有机合成领域技术人员已知的明显选择。

本发明的化合物旨在用于适用于治疗前述疾病的药物组合物中。

治疗效果所需式I的化合物(下文被称为活性组分)的量当然将随具体化合物、施药途径和受治疗的哺乳动物而变。用于系统治疗的式I化合物的合适剂量是0.1~200 mg/kg 体重，最优选的剂量是0.2~50 mg/kg 哺乳动物体重，每天施药一次或多次。

虽然可以作为原始化学品而单独施用活性组分，但优选以药物制剂提供它。合适的活性组分占制剂的0.1 wt% ~ 100 wt%。

合适的制剂单元剂量含0.07 mg ~ 1 g 活性组分。就局部施药来说，活性组分优选占制剂的1 wt% ~ 20 wt%，但活性组分可占多达50% w/w。适合经鼻或颊施药的制剂可包含0.1 wt% ~ 20 wt% (例如约2% w/w)

的活性组分。

术语“单元剂量”表示一个单元的(即, 单一的)剂量, 它能被对患者施用, 并且它容易被加工和包装, 余下作为物理和化学上稳定的单元剂量, 它包含照原样的活性物质或者它与固态或液态药物稀释剂或载体的混合物。

供兽医和人医疗使用的本发明的制剂包含与药物上可接受的载体组合的活性组分和任选其它的治疗组分。所述载体在与制剂的其它组分相容的意义上必须是“可接受的”而且不毒害它的接受者。

制剂包括呈适合下列方式施药的那些: 经口, 经眼, 经直肠, 肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内), 经皮, 关节内, 局部, 经鼻或经颊。

可就便呈单元剂型提供所述制剂, 并且可通过制药领域熟知的任何方法制备。所有方法都包括将活性组分与构成一种或多种辅助组分的载体组合的步骤。通常, 是这样制备制剂的, 即, 将活性组分与液态载体或细分散的固态载体或者这二者均匀地、紧密地拌和, 然后(如果需要的话), 将产品加工成所需的制剂。

适合经口施药的本发明制剂可呈胶囊、囊剂、片剂或锭剂的离散单元形式, 每单元包含预定量的活性组分; 呈粉末或颗粒的形式; 呈水性液体或非水液体中的溶液或悬浮液的形式; 或者呈水包油乳液或油包水乳液的形式。活性组分还可呈大丸剂、药糖剂或糊剂的形式。

经直肠施药的制剂可呈栓剂形式, 其中掺合了活性组分和载体(例如可可脂), 或者呈灌肠剂的形式。适合肠胃外施药的制剂就便包含活性组分的无菌油性或水性制品, 它优选与接受者的血液是等渗的。

适合关节内施药的制剂就可呈活性组分(它可呈微晶形式)的无菌水性制品形式, 例如, 呈水性微晶悬浮液的形式。还可应用脂质体制剂或生物可降解的聚合物体系来为关节内和眼内施药提供活性组分。

适合局部施药(包括眼治疗)的制剂包括液态或半液态制品, 例如, 搽剂, 洗剂, 凝胶, 涂敷剂(applicants), 水包油乳液或油包水乳液, 例如, 乳膏, 软膏或糊剂; 或者溶液或悬浮液(例如滴剂)。

适合对鼻或口腔施药的制剂包括粉末, 自身喷射和喷雾制剂, 例如,

气溶胶和雾化剂。

除上述组分以外，本发明的制剂还可包含一种或多种另外的组分。

所述组合物可进一步包含常用于治疗上述病理状况的其它治疗活性化合物，例如，糖皮质激素，维生素 D，抗组胺剂，血小板活化因子 (PAF) 拮抗物，抗胆碱能剂 (anticholinergic agent)，甲基黄嘌呤， $\beta$ -肾上腺素能剂，水杨酸盐，吲哚美辛，氟芬那酸盐 (flufenamate)，萘普生，替美加定，氯金酸盐，青霉胺，血清胆固醇减少剂，类维生素 A，锌盐，以及柳氮磺胺吡啶 (salicylazosulfapyridin) [柳氮磺胺吡啶 (Salazopyrin)]。

本发明的新型化合物在人医和兽医医疗中有价值，可作为全身和局部治疗剂用于治疗和预防疾病。所述新型化合物显示抗痤疮特性，尤其具有抗炎和细胞因子调节作用 (可能是由于 MAP 激酶抑制作用的缘故)，所以，适用于治疗和预防：哮喘，变态反应，关节炎 (包括类风湿性关节炎和脊椎关节炎)，痛风，动脉粥样硬化，慢性炎性肠病 (局限性回肠炎)，增生性和炎性皮肤病 (例如牛皮癣、特应性皮炎)，眼色素层炎，败血症性休克，艾滋病和骨质疏松症。

现在将在如下非限制性的一般操作、制备和实施例中进一步描述本发明。

## 实施例

### 一般操作、制备和实施例

表 2 中列出了式 I 化合物的具体实例。

所有熔点都未校正。对于  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  核磁共振 (NMR) 谱 (300 MHz) 来说，除非另外说明，提到的化学位移 ( $\delta$ ) (以 ppm 表示) 都关于氘代氯仿和六氘代二甲亚砜相对于内标四甲基硅烷 ( $\delta$  0.00) 或氯仿 ( $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.25,  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  76.81)。除非提到了范围 (s 单峰, b 宽峰)，给出了关于多重峰 (m) 的值 (位于中点附近)，或者规定了 [双峰 (d)，三重峰 (t)，四重峰 (q)] 或者未规定。应用的有机溶剂都是无水的。术语 “色谱法” 表示应用急骤技

术并且在硅胶上进行的柱色谱。

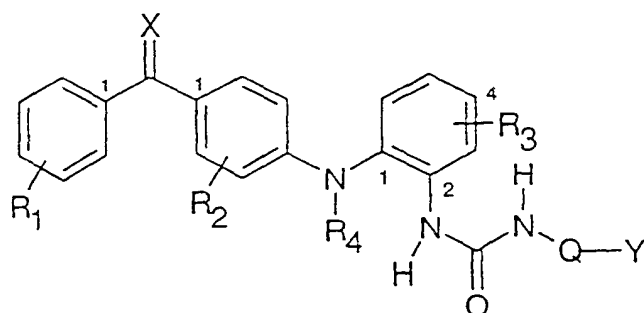
在本说明中用到了如下缩写： 在本说明中用到了如下缩写：

AgOAc	乙酸银
BTC	二(三氯甲基)碳酸酯
CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO-d <sub>6</sub>	六氘代二甲亚砜
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et <sub>2</sub> O	乙醚
HMPA	六甲基磷酰三胺
NMM	N-甲基吗啉
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

表 2 通式 I 的化合物

化合物实施 例编号	X 编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Q	Y
101	1	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	环己基
102	2	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
103	3	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-苯基
104	4	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
105	5	O 2-Me	2-Cl	H	H	-(SO <sub>2</sub> )-	-甲苯基
106	6	O 2-Me	2-Cl	H	H	-(SO <sub>2</sub> )-	-苯基
107	7	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
108	8	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
109	9	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
110	10	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-CH <sub>3</sub>
111	11	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
112	12	O 2-Me	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
113	13	O 2-Me	2-Cl	H	H	键	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH
114	14	O 2-Me	2-Cl	4-F	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
115	15	O 2-Me	2-Cl	4-F	CH <sub>3</sub>	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
116	16	O 2-Me, 4-Bu	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
117	17	O 2-Me, 5-Me	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
118	18	O 2-Me, 3-Cl	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
119	19	O 2-Me, 4-OEt	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
120	20	O 2-Me	2-OEt	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
121	21	O 2-Me, 4-Cl	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
122	22	O 2-Me, 3-Me	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
123	23	O 2-Me, 4-OMe	2-F	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
124	24	O 2-Me, 4-Me, 5-Me	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
125	25	O 2-Me, 4-F	2-Cl	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
126	26	O 2-Me	2-F	4-Br	H	键	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

表 2 中的编号表示下式的编号:



### 一般操作 1

通式 II 的化合物与通式 III 的化合物偶合而给出通式 I 的化合物或其保护的衍生物。

往通式 II 的胺 (1.0 mmol) 于惰性溶剂 (10 ml, 通常是甲苯、吡啶或 EtOAc) 的溶液或悬浮液中缓慢添加通式 III 的异氰酸酯 (1.1 ~ 2.5 mmol)。在室温下继续搅拌 24 h 或者直至通过 TLC 发现原料消失。真空浓缩反应混合物而给出粗产品。一般通过色谱法和/或结晶纯化粗产品而给出标题化合物。

### 实施例 1

1-环己基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲 (化合物 101)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸环己酯

反应溶剂: EtOAc

纯化: 应用 EtOAc/己烷 1:1 作为洗脱剂的色谱法, 接着用 Et<sub>2</sub>O 研制

Mp: 154-155 °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35-7.10

(m, 6H), 6.95 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.40-1.00 (m, 5H)

### 实施例 2

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 102)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 往反应混合物中添加水进行结晶。过滤, 洗涤(水), 干燥, 给出纯化的结晶产品。

Mp: 158.3-159.8 °C

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.34 (s,1H), 8.04 (d,1H), 7.79 (s,1H), 7.42 (m,1H), 7.10-7.34 (m,6H), 6.96 (m,1H), 6.67 (m,2H), 6.57 (m,1H), 3.07 (m,2H), 2.29 (s,3H), 1.02 (t,3H)

### 实施例 3

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-苯基脲(化合物 103)

一般操作: 1, 不同的是, 将反应混合物加热到 100°C 达 4 h

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸苯酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从  $\text{Et}_2\text{O}$  中结晶

Mp: 163-166.8 °C

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.15 (s,1H), 8.43 (s,1H), 8.13 (s,1H), 8.09 (d,1H), 7.10-7.50 (m,11H), 7.05 (m,1H), 6.96 (m,1H), 6.75 (d,1H), 6.63 (dd,1H), 2.28 (s,3H)

### 实施例 4

1-丁基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 104)

一般操作: 1, 不同的是, 将反应混合物加热到 100°C 达 4 h

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸丁酯

反应溶剂: 甲苯

纯化: 应用 EtOAc/戊烷 3:7 作为洗脱剂的色谱法, 接着从 Et<sub>2</sub>O 中结晶

Mp: 104-106 °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (s,1H), 8.04 (d,1H), 7.80 (s,1H), 7.41 (m,1H), 7.08-7.34 (m,6H), 6.97 (m,1H), 6.70 (t,1H), 6.66 (d,1H), 6.57 (dd,1H), 3.05 (m,2H), 2.29 (s,3H), 1.20-1.40 (m,4H), 0.86 (t,3H)

### 实施例 5

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-(4-甲基苯基磺酰基)脲(化合物 105)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 对-甲苯磺酰异氰酸酯

反应溶剂: 甲苯

纯化: 将产品过滤, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤而给出标题化合物

Mp: 180-185 °C

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 195.3, 150.3, 149.0, 143.9, 139.1, 136.7, 136.4, 133.9, 133.4, 133.4, 131.0, 130.7, 129.5, 129.3, 129.2, 128.8, 127.2, 126.4, 126.3, 125.6, 125.5, 124.1, 120.5, 114.7, 111.4, 20.9, 19.7

### 实施例 6

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-(苯基磺酰基)脲(化合物 106)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 苯磺酰异氰酸酯

反应溶剂: 甲苯

纯化: 将产品过滤, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤而给出标题化合物

Mp: 196-201 °C

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  195.3, 150.3, 139.6, 139.1, 136.4, 133.8, 133.7, 133.4, 131.7, 131.0, 130.7, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 128.4, 127.2, 126.4, 126.4, 125.6, 125.5, 124.1, 120.5, 116.3, 114.7, 111.4, 19.7

### 实施例 7

1-叔丁基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 107)

一般操作: 1, 不同的是, 将反应混合物加热到 50°C 达 6 h

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸叔丁酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 往反应混合物中添加水使标题化合物结晶。过滤, 洗涤(水), 干燥, 给出纯化的结晶产品。

Mp: 159-161 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.32 (s,1H), 8.05 (d,1H), 7.73 (s,1H), 7.07-7.46 (m,7H), 6.95 (m,1H), 6.67 (d,1H), 6.60 (s,1H), 6.57 (dd,1H), 2.29 (s,3H), 1.26 (s,9H)

### 实施例 8

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-异丙基脲(化合物 108)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸异丙酯

反应溶剂: 甲苯

纯化: 应用 EtOAc/戊烷 3:7 作为洗脱剂的色谱法, 接着从水中结晶

Mp: 103-106 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.34 (s,1H), 8.07 (d,1H), 7.74 (s,1H), 7.42 (m,1H), 7.10-7.35 (m,6H), 6.95 (m,1H), 6.66 (m,2H), 6.56 (dd,1H), 3.71 (m,1H), 2.29 (s,3H), 1.06 (d,6H)

### 实施例 9

1-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]-3-丙基脲(化合物 109)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸丙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 Et<sub>2</sub>O 中结晶

Mp: 133-135 °C

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 195.2, 155.1, 150.7, 139.4, 136.3, 136.2, 133.5, 130.9, 130.5, 128.6, 128.3, 126.1, 125.8, 125.5, 121.8, 120.3, 114.7, 111.4, 40.8, 22.8, 19.6, 11.3

### 实施例 10

1-甲基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 110)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸甲酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 Et<sub>2</sub>O 中结晶

Mp: 154-155 °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (s,1H), 8.01 (d,1H), 7.84 (s,1H), 7.40 (m,1H), 7.09-7.35 (m,6H), 6.97 (m,1H), 6.68 (d,1H), 6.59 (m,2H), 2.61 (d,3H), 2.29 (s,3H)

### 实施例 11

3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲基)丙酸乙酯(化合物 111)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 3-异氰酸丙酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 应用 EtOAc/戊烷 3:2 作为洗脱剂的色谱法, 给出浆状标题化合物

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.7, 172.9, 156.3, 148.8, 139.2, 137.8, 135.0, 133.6, 133.0, 131.9, 131.3, 130.9, 129.6, 128.5, 125.4, 125.4, 124.2, 123.8, 116.4, 112.7, 60.9, 36.0, 34.7, 20.4, 14.1

### 实施例 12

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 112)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-[(2-氨基-4-溴苯基)氨基]-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 EtOAc/戊烷 1:1 的混合物中结晶

Mp: 125-127 °C

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.5, 155.8, 149.2, 138.9, 137.7, 135.2, 135.0, 133.6, 131.4, 131.2, 129.8, 129.7, 128.2, 126.8, 126.2, 125.5, 125.0, 118.7, 116.1, 112.3, 35.2, 20.5, 15.2

### 实施例 13

3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲基)丙酸(化合物 113)

在室温下, 将 3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲基)丙酸乙酯(化合物 111, 6.25 mmol)和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.4 mmol) 在 MeOH (25 ml) 和水 (8 ml) 的混合物中搅拌 4 h。添加更多的水 (13 ml), 将反应混合物搅拌一夜。将反应混合物倾入 EtOAc 和水中, 用冰醋酸调节 pH 至大约 4, 分离有机相, 用水和盐水洗涤, 然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并真空浓缩而给出浅色油状粗产品。通过色谱法(应用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$  250:10:1 作为洗脱剂)纯化粗产物, 从而给出标题化合物。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.5, 176.3, 157.0, 148.9, 138.9, 137.9, 134.9, 133.5, 132.8, 131.7, 131.3, 131.1, 129.8, 128.4, 125.6, 125.5, 124.4, 123.9, 116.3, 112.6, 35.8, 34.5, 20.7, 20.5

### ·实施例 14

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]-5-氟苯基]脲(化合物 114)

一般操作: 1

起始化合物 II: 2-氯-4-[(4-氟-2-氨基苯基)氨基]-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 应用 EtOAc/戊烷 1:2 为洗脱剂的色谱法, 给出浆状标题化合物

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.2, 162.9, 159.6, 155.1, 150.2, 138.9, 137.8, 137.4, 137.2, 135.1, 133.6, 131.4, 131.1, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 125.5, 124.7, 115.6, 111.8, 110.1, 109.8, 108.2, 107.9, 35.2, 20.5, 15.1

### 实施例 15

1-乙基-3-[2-[3-氯-4-(2-甲基苯甲酰)-N-甲基苯基氨基]-5-氟苯基]脲(化合物 115)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴-N-甲基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮

纯化: 应用 EtOAc/戊烷 1:5 为洗脱剂的色谱法

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.6, 162.2, 154.8, 152.8, 139.4, 138.8, 137.1, 135.4, 133.9, 31.3, 130.9, 129.6, 129.0, 128.5, 126.3, 125.5, 114.9, 111.1, 109.3, 107.1, 39.4, 34.9, 20.3, 14.8

### 实施例 16

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-正丁基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 116)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-4'-正丁基-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

$^{13}\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.36 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.2-7.0 (m, 5H), 6.86 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.15-0.80 (m, 6H)

### 实施例 17

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,5-二甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 117)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氯-2',5'-二甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  195.5, 154.8, 150.3, 139.2, 138.1, 134.7, 133.6, 133.5, 133.4, 131.4, 131.0, 129.1, 127.8, 127.4, 126.5, 124.2, 121.9, 118.4, 115.1, 111.6, 33.9, 20.4, 19.4, 15.2

### 实施例 18

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(3-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 118)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2,3'-二氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  193.8, 154.6, 151.0, 142.3, 138.0, 134.5, 134.4, 134.1, 133.2, 130.7, 127.9, 127.2, 127.0, 126.5, 124.9, 124.1, 121.9, 118.6, 115.2, 111.5, 33.8, 16.6, 15.1

### 实施例 19

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-乙氧基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 119)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氯-4'-乙氧基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194.5, 160.8, 154.8, 149.6, 140.6, 138.0, 132.9, 132.5, 132.3, 130.6, 128.2, 127.8, 127.6, 124.2, 121.9, 118.2, 117.3, 114.7, 111.8, 111.1, 63.3, 33.9, 20.8, 15.2, 14.6

### 实施例 20

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-乙氧基-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 120)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-乙氧基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  195.2, 160.2, 154.7, 151.9, 143.1, 137.4, 134.2, 132.3, 129.9, 128.6, 128.3, 127.1, 126.3, 125.0, 124.1, 122.2, 118.0, 117.5, 106.6, 97.2, 62.9, 33.8, 19.2, 15.1, 13.5

### 实施例 21

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 121)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2, 4'-二氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1, 2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194.1, 154.6, 150.6, 139.0, 138.0, 135.1, 133.6, 133.5, 130.6, 130.4, 127.8, 127.2, 125.9, 125.6, 124.1, 121.8, 118.4, 114.9, 111.6, 45.0, 33.8, 19.4, 15.1

### 实施例 22

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2, 3-二甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 122)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氯-2', 3'-二甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1, 2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  195.6, 154.6, 150.5, 140.3, 138.0, 137.4, 134.2, 134.0, 133.7, 131.5, 127.8, 127.2, 126.0, 125.6, 125.1, 124.1, 121.8, 118.4, 115.1, 111.4, 33.8, 19.6, 16.0, 15.1

### 实施例 23

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-甲氧基-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物 123)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1, 2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  192.0, 162.3, 160.8, 154.8, 152.2, 138.9, 138.0, 133.1, 132.3, 131.1, 127.8, 127.6, 124.2, 122.0, 118.4, 116.6, 116.4, 110.7, 109.8, 100.1, 55.3, 33.9, 20.2, 15.2

### 实施例 24

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(2,4,5-三甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲  
(化合物 124)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4'-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2'-氯-2,4,5-三甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  195.2, 154.7, 149.9, 139.6, 137.9, 136.4, 134.2, 133.2, 133.0, 132.4, 130.3, 127.6, 127.5, 127.1, 124.1, 121.8, 118.2, 114.8, 111.6, 33.8, 19.4, 19.2, 18.6, 15.1

### 实施例 25

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氯-4-(4-氟-2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲  
(化合物 125)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氯-4'-氟-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1,2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194.1, 162.9, 154.6, 150.3, 140.4, 138.0, 135.6, 133.3, 131.6, 127.7, 127.3, 126.4, 124.1, 121.8, 118.3, 117.7, 114.8, 112.4, 111.6, 33.8, 19.8, 15.1

### 实施例 26

1-乙基-3-[5-溴-2-[3-氟-4-(2-甲基苯甲酰)苯基氨基]苯基]脲(化合物

126)

一般操作: 1

起始化合物 II: 4-(2-氨基-4-溴苯基氨基)-2-氟-2'-甲基二苯酮

起始化合物 III: 异氰酸乙酯

反应溶剂: 吡啶

纯化: 从 1, 2-二氯乙烷/己烷的混合物中结晶

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  192.9, 163.0, 154.8, 153.0, 140.7, 138.0, 135.0, 133.3, 130.6, 129.9, 128.0, 127.2, 125.5, 124.2, 122.0, 118.6, 115.5, 109.9, 100.1, 33.9, 19.3, 15.2

实施例 27

含化合物 102 的片剂

化合物 102 (活性物质)	50 mg
乳糖	125 mg
淀粉	12 mg
甲基纤维素	2 mg
羧甲基纤维素钠	10 mg
硬脂酸镁	1 mg

在合适的混合机中将活性物质、乳糖和淀粉混合至均匀状态, 用 5% 甲基纤维素水溶液 (15 cps) 增湿。继续混合直至形成颗粒。如果需要的话, 使湿粒化物通过合适的筛并在合适的干燥器 (例如, 流化床) 或干燥箱中干燥至少于 1% 的水含量。使干燥的颗粒通过 1 mm 筛, 与羧甲基纤维素钠混合至均匀状态。添加硬脂酸镁, 继续短时间混合。通过合适的压片机从粒化物生产了重量为 200 mg 的片剂。

实施例 28: 含化合物 102 的注射制剂

化合物 102 (活性物质)	1%
氯化钠	适量
乙醇	10%

注射用水, 配成 100%

将活性物质溶于乙醇(10%), 然后添加注射用水(变成与氯化钠等渗的)而配成100%。将混合物注入安瓿并灭菌。

#### 实施例 29: 含化合物 101 的乳膏制剂

将化合物 101(10 g)溶于肉豆蔻酸辛基十二醇酯(250 g)而形成 A 部分。将对羟苯甲酸甲酯(1 g)和对羟苯甲酸丙酯(0.2 g)溶于苯氧基乙醇(6 g), 再与 0.025 M pH = 7.5 的磷酸盐缓冲液(632, 8 g)混合而形成 B 部分。在 70 ~ 80℃的容器内融化十六醇十八醇混合物(50 g)和 ARLACEL 165<sup>®</sup>(50 g)。添加 A 部分并加热到 60 ~ 70℃。将水相同样加热到 60 ~ 70℃并在高速搅拌下缓慢地加到熔化的油相中。将均化的组分冷却到室温。