

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01816350.5

C07C275/28

C07C323/44

C07D209/14

C07D213/64

C07D231/12

C07D295/12

C07D317/58

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231464C

[22] 申请日 2001.8.10 [21] 申请号 01816350.5

[30] 优先权

[32] 2000.8.10 [33] JP [31] 243290/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/006902 2001.8.10

[87] 国际公布 WO2002/014265 日 2002.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.26

[71] 专利权人 三菱制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 石渊正刚 住近浩 中洋一

伊藤胜彦

审查员 李 勇

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 柳春琦

C07D401/06 A61K 31/17 A61K 31/216

A61K 31/235 A61K 31/275 A61K 31/36

A61K 31/4045 A61K 31/415 A61K 31/44

A61K 31/4439 A61K 31/5375 A61P 9/10

A61P 11/00 A61P 11/06 A61P 17/02 A61P 17/06

A61P 25/28 A61P 31/04 A61P 31/12 A61P 37/06

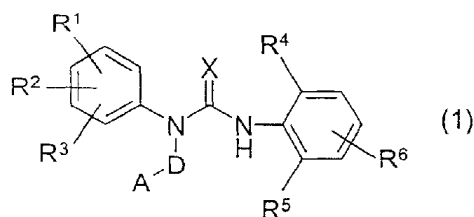
A61P 37/08

权利要求书 3 页 说明书 54 页

[54] 发明名称 新型 3-取代的脲衍生物及其药
学应用

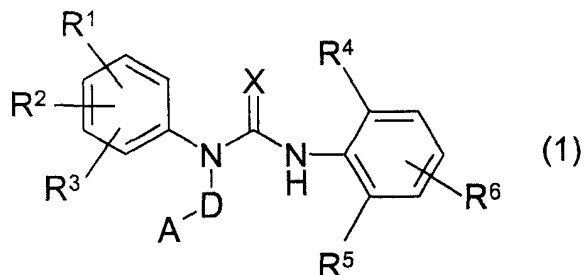
[57] 摘要

本发明涉及化学式(1)的脲衍生物,其药用盐及其药学应用:其中每个符号如说明书中所定义。本发明的化合物具有 C5a 受体拮抗剂作用,并且作为由于炎症而导致的疾病或综合症的预防或治疗药物是有效的,所述炎症是由 C5a [例如,自身免疫性疾病,例如风湿病和系统性红斑狼疮等,脓毒病,成人呼吸窘迫综合症,慢性阻塞性肺病,过敏性疾病,例如哮喘等,动脉粥样硬化,心肌梗塞,脑梗塞,牛皮癣,阿尔茨海默氏病和由于局部缺血,外伤,烧伤,外科手术入侵等引起的白细胞活化而导致的严重的器官损伤(例如,肺炎,肾炎,肝炎和胰腺炎等)]而引起的。另外,它们作为感染病的预防或治疗药物是有效的,所述感染病是由通过 C5a 受体入侵的细菌或病毒而引起的。



(1)

5 1. 化学式 (1)的脲衍生物或其药用盐:



其中

R^1 , R^2 和 R^3

是相同的或不同的, 并且各自为氢, 任选具有取代基的烷基, 任选具有取代基的环烷基, 任选具有取代基的烯基, 任选具有取代基的炔基, 羟基, 任选具有取代基的烷氧基, 巯基, 任选具有取代基的烷硫基, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 烷基氨基, 环氨基, 烷基磺酰基, 氨基甲酰基, 酰氨基, 氨磺酰基, 酰基, 羧基, 烷氧羰基, 任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基,

D 是一个键或任选具有取代基的亚烷基,

15 A 是任选具有取代基的烷基, 任选具有取代基的环烷基, 任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基,

R^4 和 R^5 是相同的或不同的, 并且各自为氢, 任选具有取代基的烷基, 任选具有取代基的烷氧基, 羟基或卤素,

R^6 是氢, 任选具有取代基的烷基, 任选具有取代基的烷氧基, 羟基或卤素, 和

X 是氧原子或硫原子,

其中

“取代基”选自烷基, 环烷基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 链烯基, 炔基, 羟基, 烷氧基, 巯基, 烷硫基, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 烷基氨基, 环氨基, 烷基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷基氨基甲酰基, 酰氨基, 氨磺酰基, 酰基, 羧基, 烷氧羰基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基, 杂芳烷基, 芳氧基和芳基烷氧基; 且

“杂芳基”含有5-14个成环原子，和一个或多个选自氮原子，氧原子和硫原子的杂原子。

2. 权利要求1的脲衍生物或其药用盐，其中化学式 (1)的D是任选具有取代基的亚烷基，A是任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基，所述“取代基”和“杂芳基”
5 如权利要求1所定义。
3. 权利要求1或2的脲衍生物或其药用盐，其中化学式 (1)的R¹，R²和R³是相同的或不同的，并且各自为氢或含有2—4个碳原子的烷基。
4. 权利要求1或2的脲衍生物或其药用盐，其中化学式 (1)的R⁴和R⁵是相同的或不同的，并且各自为烷基，烷氧基或卤素。
- 10 5. 权利要求1—4中任意一项的脲衍生物或其药用盐，其是选自下列物质的化合物：
N-苄基-N'-(2,6-二甲基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲，
N-(4-丁基苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲，
15 N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-甲氧基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙氧基苯基)脲，
20 N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-异丙基苯基)甲基]脲，
N-丁基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
N-(3,4-二氯苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(2,4-二甲基苯基)脲，
25 N-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，
N-[(4-氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
N-[(4-溴苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
30 N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]脲，
N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，
N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-羟基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，和

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-甲硫基苯基)甲基]脲,

6. 一种药物组合物, 其含有权利要求1—5中任意一项的脲衍生物或其药用盐, 和药用添加剂。
7. 权利要求6的药物组合物, 其是涉及C5a的疾病的预防或治疗的药物。
- 5 8. 权利要求7的药物组合物, 其中涉及C5a的疾病是自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病, 哮喘, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤。
9. 权利要求6的药物组合物, 其是C5a受体拮抗剂。
10. 权利要求9的药物组合物, 其是由细菌或病毒引起的感染病的预防或治疗药物, 所述
- 10 细菌或病毒通过C5a受体侵袭。
11. 权利要求9的药物组合物, 其与预防或治疗下列疾病的药物组合使用: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病, 哮喘, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤。

新型3-取代的肽衍生物及其药学应用

5

技术领域

本发明涉及一种肽衍生物，其显示C5a受体对抗作用并用于预防或治疗自身免疫性疾病，例如风湿病和系统性红斑狼疮等，脓毒病，成人呼吸窘迫综合症，慢性阻塞性肺病，过敏性疾病如哮喘等，动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，牛皮癣，阿尔茨海默氏病，或由于局部缺血、外伤、烧伤严重、外科手术入侵等引起的白细胞的活化作用而导致的严重器官损伤（例如肺炎，肾炎，肝炎和胰腺炎等），并涉及其药用盐和其药学应用。

背景技术

当补体系统被活化时，补体系统的蛋白质被酶解并且产生具有各种生理活性的片段。一种片段，补体成分 C5a，是分子量约 11,000 的糖蛋白，其由 74 个氨基酸构成并且具有较强的诱导炎症的作用。C5a 具有广泛的作用，例如平滑肌收缩，促进血管渗透性，白细胞的迁移，白细胞的脱粒，反应性氧类的生产，抗体产生的增强，诱导产生细胞因子，TNF（肿瘤坏死因子），白细胞三烯等，等等，并且被认为是下列疾病的病因物质：如自体免疫性疾病（例如风湿病和系统性红斑狼疮等），脓毒病，成人呼吸窘迫综合症，慢性阻塞性肺病，过敏性疾病（如哮喘等），动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，牛皮癣，阿尔茨海默氏病，由于局部缺血、外伤、烧伤、外科手术入侵等引起的白细胞的活化作用而导致的严重器官损伤（例如肺炎，肾炎，肝炎和胰腺炎等）等[Annu. Rev. Immunol., vol. 12, pp. 775-808 (1994), Immunopharmacology, vol. 38, pp. 3-15 (1997), Curr. Pharm. Des., vol. 5, pp. 737-755 (1999)和 IDrugs, vol. 2, pp. 686-693 (1999)]。

因此，具有 C5a 受体对抗作用的非肽小分子化合物有望成为新型的非甾体类抗炎药。另外，其有望成为感染病的预防或治疗药物，所述感染病是由通过 C5a 受体侵袭的细菌或病毒引起的。

关于 C5a 对抗剂，例如，系列专利申请已经公开了。JP-A-10-182648 公开了与具有 C5a 对抗作用的化合物有关的 TAN-2474。另外，WO94/07815 的说明书公开了具有 C5a 受体对抗作用的肽衍生物，WO99/00406 的说明书公开了具有 C5a 受体对抗作用的环肽

衍生物。

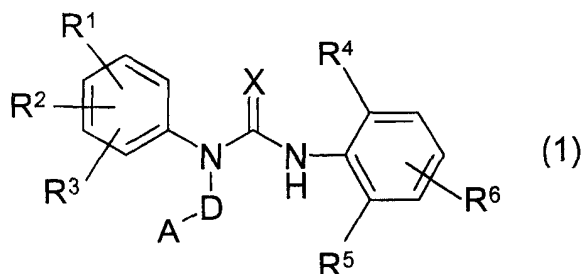
然而，迄今为止，还没有发现一种药物，其能通过抑制 C5a 的作用而预防或治疗由 C5a 引起的发炎导致的疾病或综合症。

5 发明内容

考虑到上述情况，本发明者进行了深入的研究，目的在于开发出具有 C5a 受体拮抗活性的非肽类化合物。结果，他们发现按照本发明的脲衍生物显示出 C5a 受体拮抗活性，由此完成了本发明。

因此，本发明提供下列物质：

10 (1) 化学式(1)的脲衍生物或其药用盐：



其中

R^1, R^2 和 R^3

是相同的或不同的，并且各自为氢，任选具有取代基的烷基，任选具有取代基的环烷基，任选具有取代基的烯基，任选具有取代基的炔基，羟基，
 15 任选具有取代基的烷氧基，巯基，任选具有取代基的烷硫基，卤素，硝基，氰基，氨基，烷基氨基，环氨基，烷基磺酰基，氨基甲酰基，酰氨基，氨磺酰基，酰基，羧基，烷氧羰基，任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基，

D 是一个键或任选具有取代基的亚烷基，

20 A 是任选具有取代基的烷基，任选具有取代基的环烷基，任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基，

R^4 和 R^5 是相同的或不同的，并且各自为氢，任选具有取代基的烷基，任选具有取代基的烷氧基，羟基或卤素，

R^6 是氢，任选具有取代基的烷基，任选具有取代基的烷氧基，羟基或卤素，
 25 和

X 是氧原子或硫原子。

(2) 上述 (1)的脲衍生物或其药用盐，其中化学式(1)中的D是任选具有取代基的亚烷基，

并且A 为任选具有取代基的芳基或任选具有取代基的杂芳基。

(3) 上述(1)或(2)的脲衍生物或者其药用盐，其中前述的脲衍生物，其中化学式 (1)的 R^1 ， R^2 和 R^3 是相同或不同的，并且各自为氢或含有2—4个碳原子的烷基。

(4) 前述 (1)–(3)任何一项的脲衍生物或者其药用盐，其中化学式 (1)的 R^4 和 R^5 是相同或不同的，并且各自为烷基，烷氧基或卤素。

(5) 前述 (1)–(4)任何一项的脲衍生物或其药用盐，其是选自下列物质的化合物：

N-苄基-N'-(2,6-二甲基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲，

¹⁰ N-(4-丁基苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-甲氧基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，

¹⁵ N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙氧基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-异丙基苯基)甲基]脲，

N-丁基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

N-(3,4-二氯苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，

²⁰ N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(2,4-二甲基苯基)脲，

N-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，

N-[(4-氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

²⁵ N-[(4-溴苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]脲，

N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲，

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-羟基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲，和

N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-甲硫基苯基)甲基]脲。

³⁰ 本发明还涉及下列的药物组合物：

(6) 一种药物组合物，其含有前述 (1)–(5)中任何一项的脲衍生物或其药用盐，和药用添加剂。

(7) 一种涉及C5a的疾病的预防或治疗药物，其包含前述 (1)–(5)中任何一项的脲衍生物或其药用盐作为活性成分。

(8) 前述 (7) 的预防或治疗药物，其中涉及C5a的疾病是自身免疫性疾病，脓毒病，成人呼吸窘迫综合症，慢性阻塞性肺病，过敏性疾病如哮喘等，动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，牛皮癣，阿尔茨海默氏病，局部缺血，外伤，烧伤或严重的器官损伤。

(9) 一种C5a受体拮抗剂，其包含前述 (1)–(5)中任何一项的脲衍生物或其药用盐作为活性成分。

(10) 前述(9)的C5a受体拮抗剂，其是由细菌或病毒引起的感染病的预防或治疗药物，所述细菌或病毒通过C5a受体侵袭。

(11) 前述(9)的C5a受体拮抗剂，其与预防或治疗下列疾病的药物组合使用：自身免疫性疾病，脓毒病，成人呼吸窘迫综合症，慢性阻塞性肺病，过敏性疾病如哮喘等，动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，牛皮癣，阿尔茨海默氏病，局部缺血，外伤，烧伤或严重的器官损伤。

(12) 一种与预防或治疗下列疾病的药物组合的药物：自身免疫性疾病，脓毒病，成人呼吸窘迫综合症，慢性阻塞性肺病，过敏性疾病如哮喘等，动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，牛皮癣，阿尔茨海默氏病，局部缺血，外伤，烧伤或严重的器官损伤，其包含前述 (1)–(5)中任何一项的脲衍生物或其药用盐作为活性成分。

发明详述

本发明化合物的特征在于，其在 N-取代的苯基-N'-取代的苯基脲的 1-位上的氮原子上具有取代基。由于该化学特征，获得 C5a 受体拮抗剂的作用。在本发明中所用的一些术语如下所定义：

"C5a受体拮抗剂的药物"和"C5a受体拮抗剂"是抑制C5a受体和"结合到C5a受体上的物质"之间结合的物质。

"结合到C5a受体上的物质"是指C5a, C5a的水解产物 (例如C5a desArg, 其中C5a的羧基末端的精氨酸已被去除), 和对已知和未知的C5a受体具有亲合力的物质。

"C5a受体拮抗剂的作用"是指抑制能引起某些生理学变化 (例如, 增加细胞内的 Ca^{2+} 等) 的的反应的作用, 该反应是经由C5a受体将"结合到C5a受体上的物质"结合到表达C5a受体的细胞上而进行的。

R^1 - R^6 和A的 烷基包括, 例如, 含有1–18个碳原子的线性或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 3-甲基丁基, 新戊基, 1-乙基戊基, 己基, 2-乙基丁基, 庚基, 辛基, 癸基, 十六烷基, 十八烷基等, 等等。

R^1-R^6 的烷氧基包括, 例如, 含有1—18个碳原子的线性或支链烷氧基, 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, 戊氧基, 3-甲基丁氧基, 新戊氧基, 己氧基, 庚氧基, 辛氧基, 癸氧基, 十六烷氧基, 十八烷氧基等, 等等。

5 R^1-R^6 卤素为氟, 氯, 溴或碘。

R^1-R^3 和A的 环烷基的实例为含有3—7个碳原子的环烷基, 例如环丙基, 环戊基, 环己基等, 等等。

R^1-R^3 和A的芳基的实例为含有6—14个碳原子的芳基, 例如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 1-蒎基, 2-蒎基等。该芳基可以被一个和多个取代基取代, 其中取代基的位置没有特别的
10 限定。该取代基可以成环, 并且该环可以与芳基稠合。当该取代基构成环时, 环可以含有一个或多个杂原子, 例如氮原子, 氧原子, 硫原子等。其实例包括苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基, 2,3-二氢苯并呋喃基等。

R^1-R^3 和A的杂芳基含有5-14成环原子, 和一个或多个杂原子, 例如氮原子, 氧原子, 硫原子等。该杂芳基可以被一个或多个取代基取代, 并且取代位置没有特别的
15 限制。其可以是单环或多环。该杂芳基优选为吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 噁唑基, 噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吲哚基, 异吲哚基, 吡唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噁唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹啉基, 吩嗪基, 四唑基, 噁二唑基等。

R^1-R^3 的链烯基的实例有含有2—8个碳原子的线性或支链链烯基, 例如乙烯基, 烯丙基, 1-丙烯基, 异丙烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 2-戊烯基, 4-戊烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 5-
20 己烯基, 4-甲基-3-戊烯基等, 等等。

R^1-R^3 的炔基的实例有含有2—5个碳原子的炔基, 例如乙炔基, 炔丙基, 2-丁炔基, 5-戊炔基等, 等等。

R^1-R^3 的 烷硫基的实例有含有1—18个碳原子的线性或支链烷硫基, 例如甲硫
25 基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基, 戊硫基, 3-甲基丁硫基, 新戊硫基, 1-乙基戊硫基, 己硫基, 2-乙基丁硫基, 庚硫基, 辛硫基, 癸硫基, 十六烷硫基, 十八烷硫基等, 等等。

R^1-R^3 的烷基氨基为被含有1—3个碳原子的线性或支链低级烷基单或二取代的低级烷基氨基, 其实例有甲基氨基, 二甲基氨基, 乙基氨基, 二乙基氨基, 丙基氨基, 二丙基
30 氨基等。

R^1-R^3 的环氨基具有3-8个成环原子, 在环上可以含有一个或多个氧原子, 硫原子和氮原子。环氨基的实例包括氮丙啶基(aziridyl), 吡咯烷基, 哌嗪子基(piperazino),

哌啶子基, 哌啶基, 吗啉代, 吗啉基, 硫代吗啉基, 咪唑烷基, 七亚甲基亚氨基等。

R^1 - R^3 的烷基磺酰基为含有1—3个碳原子的线性或支链低级烷基磺酰基, 其实例有甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基等。

R^1 - R^3 的酰基的实例有含有2—8个碳原子的烷基酰基, 例如乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 戊酰基, 异戊酰基, 己酰基, 辛酰基等; 环烷基羰基 (环烷基部分如前述环烷基的定义), 例如环丙基羰基, 环戊基羰基, 环己基羰基等; 芳基羰基 (芳基部分如前述芳基的定义), 例如苯甲酰基, 甲苯酰基, 萘甲酰基等; 杂芳基羰基 (杂芳基部分如前述杂芳基的定义), 例如烟酰基, 噻吩甲酰基, 呋喃甲酰基等, 等等。

R^1 - R^3 的酰氨基的"酰基" 如上述对酰基的定义。另外, 烷基磺酰基氨基和芳基磺酰基氨基包括在酰氨基内。"烷基"和"芳基"如上所定义。酰氨基的实例有乙酰胺, 苯甲酰胺等。

R^1 - R^3 的烷氧基羰基的实例有其中烷氧基部分是含有1—4个碳原子的线性或支链烷氧基的烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 异丙氧基羰基, 丁氧基羰基, 异丁氧基羰基, 叔丁氧基羰基等, 等等。

D的亚烷基实例有含有1—10个碳原子的亚烷基, 例如亚甲基, 亚乙基, 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基, 1,5-亚戊基, 1,6-亚己基, 1,8-亚辛基, 1,9-亚壬基, 1,10-亚癸基等, 等等。

在本发明中, 卤代烷基为含有1—4个碳原子的线性或支链卤代烷基, 其实例有氟甲基, 氯甲基, 溴甲基, 三氟甲基等。

在本发明中, 卤代烷氧基为含有1—4个碳原子的线性或支链卤代烷氧基, 其实例有2,2,2-三氟乙氧基, 2,2,3,3,3-五氟丙氧基等。

在本发明中, 芳烷基的"芳基"如上述对芳基的定义, 并且"烷基"是含有1—3个碳原子的线性或支链低级烷基。芳烷基的实例包括苄基, 2-苄基乙基, 3-苄基丙基, 1-萘基甲基, 2-(1-萘基)乙基, 2-萘基甲基, 2-(2-萘基)乙基, 4-三氟甲基苄基等。

在本发明中, 杂芳烷基的"杂芳基"如上述对杂芳基的定义, 并且"烷基"是含有1—3个碳原子的线性或支链低级烷基。杂芳烷基的实例包括2-吡啶甲基, 3-吡啶甲基, 4-吡啶甲基, 2-噻吩甲基, 3-噻吩甲基, 2-呋喃甲基, 3-呋喃甲基, 2-吡咯甲基, 3-吡咯甲基, 3-吡唑甲基, 4-吡唑甲基, 5-吡唑甲基, 2-咪唑甲基, 4-咪唑甲基, 5-咪唑甲基, 2-噁唑甲基, 4-噁唑甲基, 5-噁唑甲基, 2-噻唑甲基, 4-噻唑甲基, 5-噻唑甲基, 2-(2-吡啶基)乙基, 2-(3-吡啶基)乙基, 2-(4-吡啶基)乙基, 2-(2-噻吩基)乙基, 2-(3-噻吩基)乙基, 2-(2-噻唑基)乙基, 2-(4-噻唑基)乙基, 2-(5-噻唑基)乙基, (4-甲基-2-吡啶基)甲基等。

在本发明中, 芳氧基的"芳基"如上述对芳基的定义。芳氧基的实例为苯氧基等。

在本发明中,芳基烷氧基的"芳基"如上述对芳基的定义,并且"烷基"是含有1—3个碳原子的线性或支链低级烷基。芳基烷氧基的实例为苄氧基等。

在本发明中,烷基氨基甲酰基是被含有1—3个碳原子的低级烷基单或二取代的低级烷基氨基甲酰基,其实例有甲基氨基甲酰基,乙基氨基甲酰基,二甲基氨基甲酰基等。

"任选含有一个取代基"的取代基的实例为如上所定义的烷基,环烷基,卤代烷基,卤代烷氧基,链烯基,炔基,羟基,烷氧基,巯基,烷硫基,卤素,硝基,氰基,氨基,烷基氨基,环氨基,烷基磺酰基,氨基甲酰基,烷基氨基甲酰基,酰氨基,氨磺酰基,酰基,羧基,烷氧羰基,芳基,杂芳基,芳烷基,杂芳烷基,芳氧基,芳基烷氧基等。

10 优选化学式 (1)化合物的药用盐的实例有无机酸盐,所述无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,硝酸等;有机酸盐,所述有机酸如乙酸,丙酸,琥珀酸,乙醇酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,马来酸,富马酸,甲磺酸,苯磺酸,对-甲苯磺酸,樟脑磺酸,抗坏血酸等;或金属盐,所述金属如碱金属(锂,钠,钾等),碱土金属(钙,镁等),铝等;有机碱盐,所述有机碱如吡啶,哌嗪,吗啉,二乙醇胺,1,2-乙二胺等。

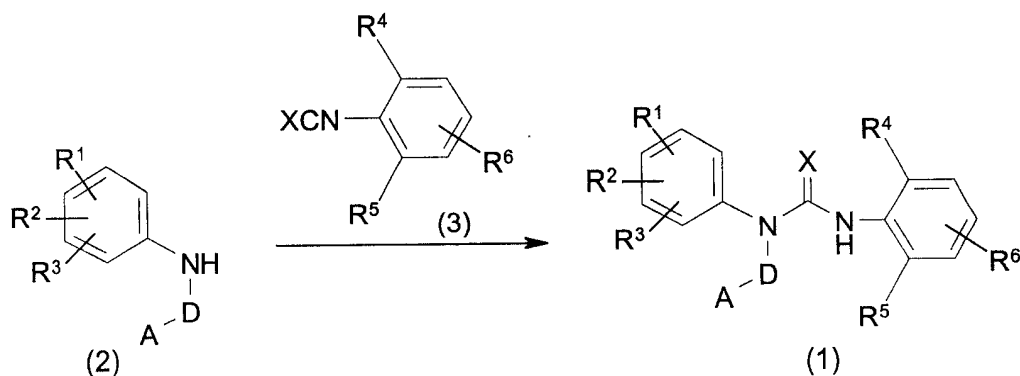
15 本发明包含化学式 (1)化合物或其盐的溶剂化物(例如水合物),在体内代谢被转化成化学式 (1)化合物的前体药物,和化学式 (1)化合物的活性代谢物。

本发明的化合物还包括任何形式的光学纯的对映异构体,非对映异构体及其混合物。

虽然本发明的化合物可采用下列方法生产,但生产方法并不局限于这些。

20 化学式 (1)的化合物可采用下列方法1—3的路线来合成。

方法 1



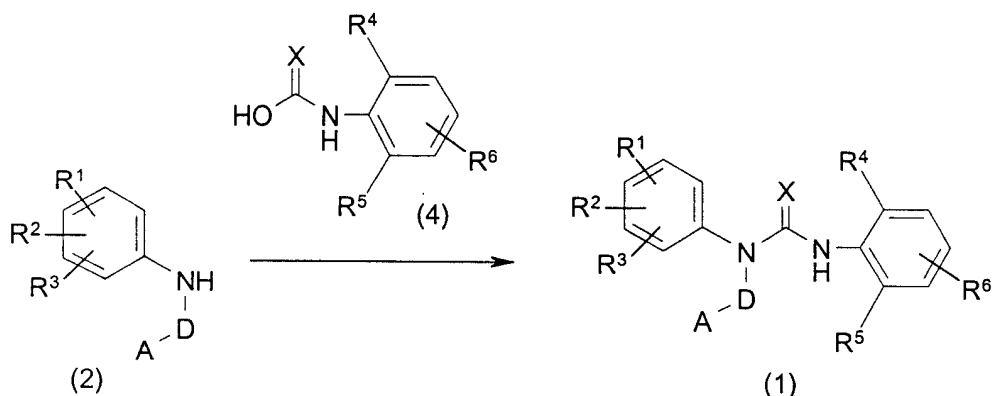
其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, D$ 和 X 如上所定义。

即,化学式 (1)的化合物可通过化学式 (2)的苯胺化合物与化学式 (3)的化合物在没有溶剂的条件下或在合适溶剂中的反应来制备。

25 用于本发明的溶剂的实例有二氯甲烷,氯仿,苯,甲苯,二甲苯等。虽然反应温度根据溶剂而改变,其通常为 0°C — 140°C ,虽然反应时间根据反应温度而改变,但其通

常为1 hr—2 hr。

方法 2



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, D$ 和 X 如上所定义

即，化学式 (1) 的化合物可通过化学式 (2) 的苯胺化合物或其盐与化学式 (4) 的化合物或其衍生物在没有溶剂的条件下或在合适溶剂中的反应来制备。

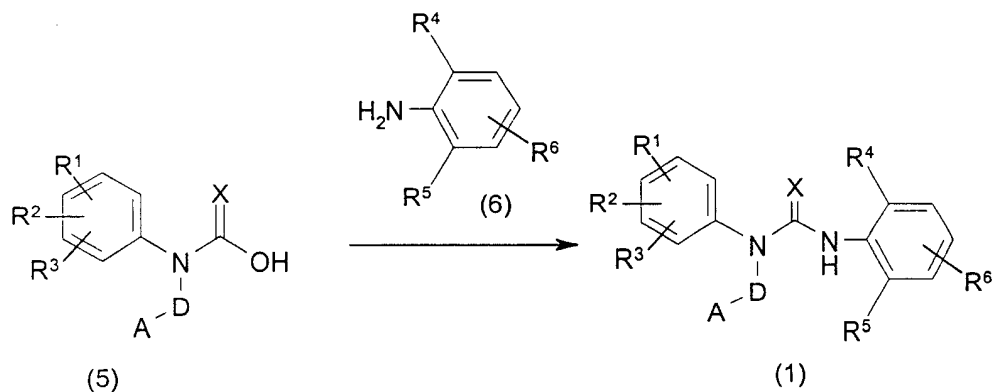
化合物 (2) 或其盐与化合物 (4) 之间的反应在缩合剂存在下、在溶剂不存在下或在合适的溶剂中进行，优选在 -20°C — 80°C 进行，其中所述缩合剂如碳二亚胺(N,N' -二环己基碳二亚胺, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺等), 二苯基磷酰基叠氮化物, N,N' -羰基二咪唑, 1-苯并三唑氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(Bop试剂), 2-氯- N -甲基吡啶鎓碘化物-三丁基胺体系(Mukaiyama 方法)等。通常，反应在24小时内完成。

当化合物 (4) 的反应衍生物是酰基卤(酰氯等)或酸酐(对称酸酐, 无水低级烷基碳酸盐混合物, 无水烷基膦酸盐混合物等), 该反应通常在没有溶剂或在合适的溶剂中进行, 优选在 -20°C — 80°C 、在诸如三乙胺, N -甲基吗啉, 吡啶, 二甲基苯胺等的有机碱或诸如碳酸氢钠, 碳酸钾, 氢氧化钾等的无机碱的酸清除剂存在下进行。

而且, 当使用那些被称为活性酯的化合物 (4-硝基苯酯, 4-氯苄酯, 4-氯苯酯, 琥珀酰亚胺酯, 苯并三唑酯, 4-二甲基铈苯酯等) 作为反应衍生物时, 反应通常在没有溶剂或在合适的溶剂中、在 -20°C 至溶剂的回流温度下进行。

用于前述反应的惰性溶剂的实例有烃, 例如己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯等, 卤代烃, 例如氯仿, 二氯甲烷, 二氯乙烷等, 醚, 例如四氢呋喃, 二噁烷等, 酯, 例如乙酸乙酯等, 酮, 例如丙酮, 甲基乙基酮等, 醇, 例如甲醇, 乙醇, 异丙醇等, 酰胺, 例如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺等, 乙腈, 二甲亚砜, 水及其混和溶剂等, 并可根据反应来选择合适的。

方法 3



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, D$ 和 X 如上所定义。

即，化学式 (1) 的化合物可通过化学式 (5) 的化合物或其反应衍生物与化学式 (6) 的苯胺化合物或其盐在没有溶剂或在合适溶剂中的反应来制备。

化合物 (5) 与化合物 (6) 或其盐之间的反应在缩合剂存在下、在溶剂不存在下或在合适的溶剂中进行，优选在 -20°C — 80°C 进行，其中所述缩合剂如碳二亚胺(N,N' -二环己基碳二亚胺, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺等), 二苯基磷酰基叠氮化物, N,N' -羰基二咪唑, 1-苯并三唑氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(Bop试剂), 2-氯- N -甲基吡啶鎓碘化物-三丁基胺体系(Mukaiyama 方法)等。通常，反应在24小时内完成。

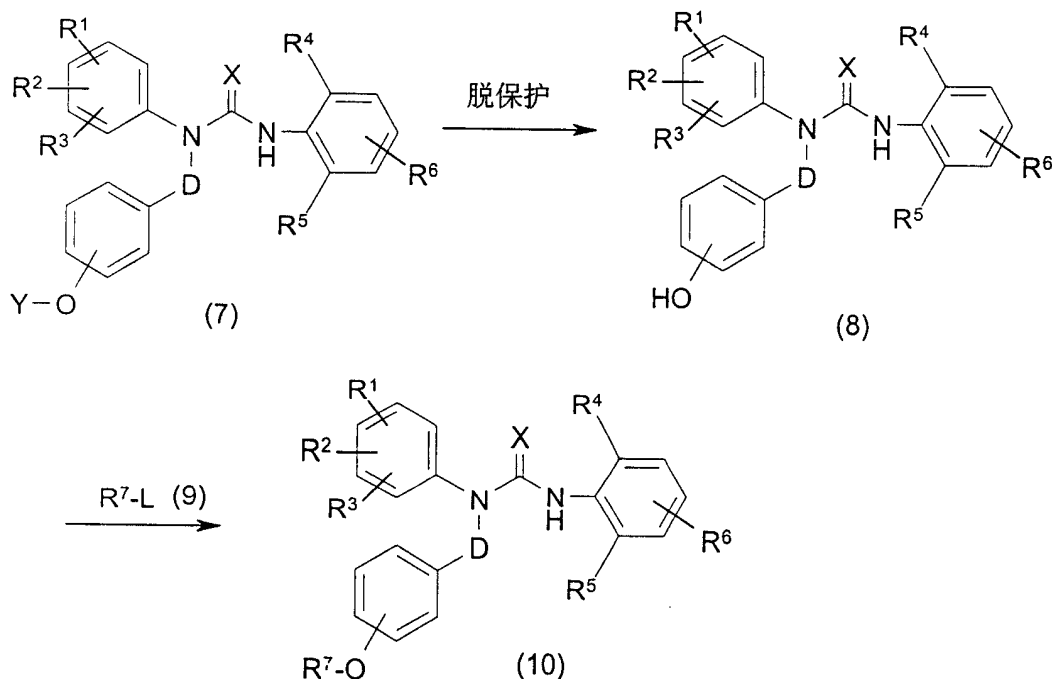
当化合物 (5) 的反应衍生物是酰基卤(酰氯等)或酸酐(对称酸酐, 无水低级烷基碳酸盐混合物, 无水烷基膦酸盐混合物等), 该反应通常在没有溶剂或在合适的溶剂中进行，优选在 -20°C — 80°C 、在诸如三乙胺, N -甲基吗啉, 吡啶, 二甲基苯胺等的有机碱或诸如碳酸氢钠, 碳酸钾, 氢氧化钾等的无机碱的酸清除剂存在下进行。

而且, 当使用那些被称为活性酯的化合物 (4-硝基苯酯, 4-氯苄酯, 4-氯苯酯, 琥珀酰亚胺酯, 苯并三唑酯, 4-二甲基铈苯酯等) 作为反应衍生物时, 反应通常在没有溶剂或在合适的溶剂中、在 -20°C 至溶剂的回流温度下进行。

用于前述反应的惰性溶剂的实例有烃, 例如己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯等, 卤代烃, 例如氯仿, 二氯甲烷, 二氯乙烷等, 醚, 例如四氢呋喃, 二噁烷等, 酯, 例如乙酸乙酯等, 酮, 例如丙酮, 甲基乙基酮等, 醇, 例如甲醇, 乙醇, 异丙醇等, 酰胺, 例如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺等, 乙腈, 二甲亚砜, 水及其混和溶剂等, 并可根据反应来选择合适的。

方法 4

化学式 (1) 的化合物中, 其中 A 是烷氧基苯基的化合物可通过下列路线来合成。



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, D$ 和 X 如上所定义, R^7 是任选具有取代基的烷基,等,保护基 Y 是甲基,苄基,取代的苄基,苄氧羰基等,而 L 是氯,溴,碘,甲磺酰氧基,对-甲苯磺酰氧基,三氟甲磺酰氧基等。

即,在合适的溶剂中除去化学式(7)的脲化合物的保护基 Y 得到化学式(8)的酚化合物,该化合物然后在合适的溶剂中、在碱存在下与化学式(9)的化合物反应,由此可制得化学式(10)的化合物。

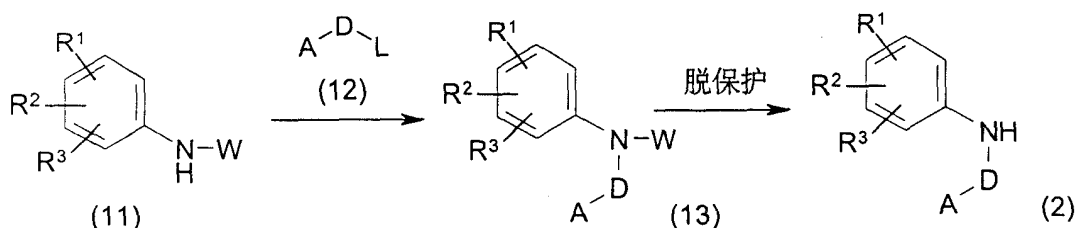
取决于保护基的种类,可采用根据常规方法的如水解、酸处理、还原等典型方法来除去保护基。

化合物(8)和化合物(9)之间的反应在没有溶剂的条件下或在不抑制反应的合适溶剂中进行,优选在 -20°C 至溶剂的回流温度下,在例如三乙胺, N -甲基吗啉,吡啶,二甲基苯胺等的有机碱或诸如碱金属碳酸氢盐,碱金属碳酸盐,碱金属氢氧化物等的无机碱的酸清除剂存在下进行。

所用溶剂的实例有烃,例如己烷,苯,甲苯,二甲苯等,卤代烃,例如氯仿,二氯甲烷,二氯乙烷等,醚,例如四氢呋喃,二噁烷等,酯,例如乙酸乙酯等,酮,例如丙酮,甲基乙基酮等,醇,例如甲醇,乙醇,异丙醇等,酰胺,例如二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺等,乙腈,二甲亚砜,水及其混合溶剂等,并可根据反应来选择合适的溶剂。

作为原料的苯胺,可通过下列的方法5-7来合成。

方法 5



其中 R^1, R^2, R^3, A, D 和 L 如上所定义, 并且 W 是乙酰基, 叔-丁氧基羰基等。

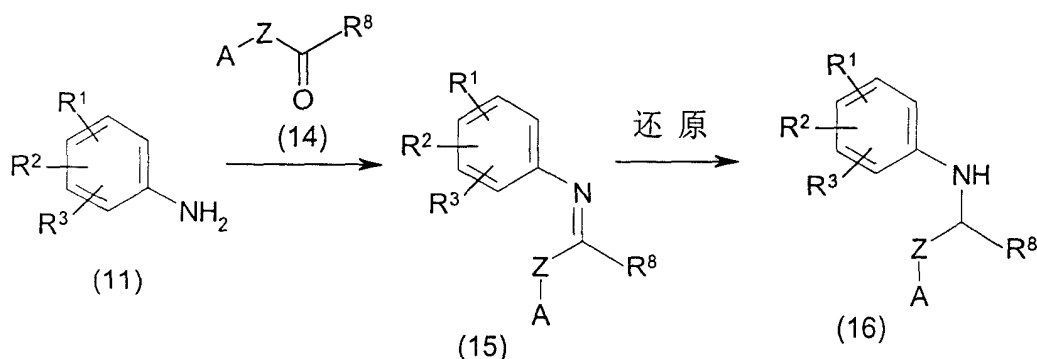
即, 化学式 (11) 的化合物和化学式 (12) 的化合物是在碱存在下的合适溶剂中进行反应, 得到化学式 (13) 的化合物, 然后该化合物脱保护, 由此制得化学式 (2) 的苯胺化
5 合物。

用于该反应的溶剂的实例有甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 二氯甲烷, 氯仿, 四氢呋喃, 二噁烷, 苯, 甲苯, 二甲苯, 二甲基甲酰胺, 二甲亚砜等。所用的碱的实例有氢氧化钠, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 三乙胺, 二异丙基乙基胺, 吡啶等。虽然反应温度根据溶剂而改变, 但其通常为 $0^{\circ}\text{C}-140^{\circ}\text{C}$, 并且虽然反应时间随反
10 应温度而改变, 但其通常为 $1\text{ hr}-24\text{ hr}$ 。

该反应可在保护基 W 不存在的情况下进行, 由此可得到化合物 (2)。

取决于保护基的种类, 可采用根据常规方法的如水解、酸处理、还原等典型方法来除去保护基。

方法 6



15 其中 R^1, R^2, R^3 和 A 如上所定义, Z 是任选具有取代基的亚烷基, 而 R^8 是氢, 任选具有取代基的烷基, 任选具有取代基的芳基, 任选具有取代基的杂芳基等。

即, 化学式 (11) 的化合物和化学式 (14) 的醛或酮在没有溶剂的条件下或在合适的溶剂中进行脱水缩合, 得到化学式 (15) 的化合物, 该化合物然后催化还原或在合适的溶剂中与还原剂反应, 由此可得到化学式 (16) 的化合物。

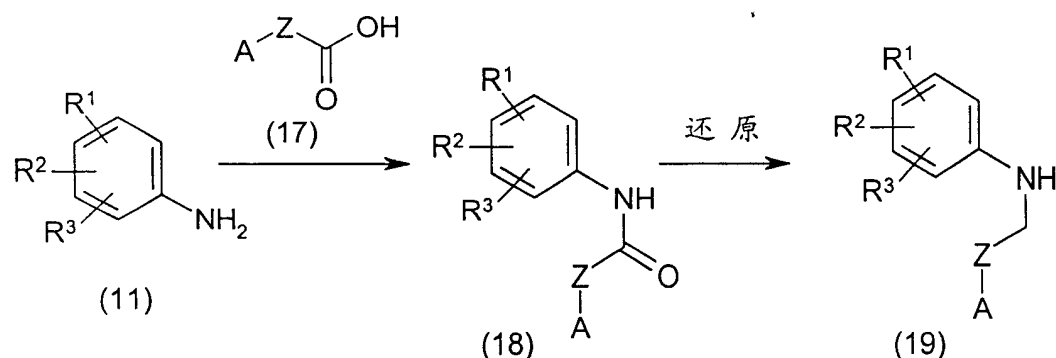
20 化合物 (11) 和化合物 (14) 之间的脱水缩合反应可在脱水剂的存在下进行, 或通过用迪安-斯达克榻分水器从反应体系中除去生成的水进行。

可以使用常规的脱水剂作为用于本发明的脱水剂。该脱水剂的实例有硫酸镁, 分

子筛等。用于该反应的溶剂的实例有二氯甲烷, 氯仿, 苯, 甲苯, 二甲苯等。虽然反应温度根据溶剂而改变, 但其通常为室温至溶剂的回流温度, 并且虽然反应时间随反应温度而改变, 但其通常为1hr—24 hr。

对于用于该还原反应的还原剂, 可提及的有硼氢化钠, 氰基硼氢钠, 甲酸, 甲酸钠等。用于该还原反应的溶剂的实例有水, 甲醇, 乙醇, 丙醇, 四氢呋喃, 二噁烷, 乙酸等, 并且可以是它们的混和溶剂。虽然反应温度根据溶剂而改变, 但其通常为0°C — 80°C, 并且虽然反应时间随反应温度而改变, 但其通常为1 hr—24 hr。

方法 7



其中R¹, R², R³, A和Z如上所定义

10 即, 化学式 (11)的化合物或其盐与化学式 (17)的羧酸在没有溶剂的条件下或在合适的溶剂中进行反应, 得到化学式 (18)的酰胺化合物, 该化合物然后在合适的溶剂中与还原剂反应, 由此可制得化学式 (19)的化合物。

例如, 化合物 (11)或其盐与化合物 (17)之间的反应是在缩合剂存在下, 在惰性溶剂中或在没有溶剂的条件下进行的, 优选在-20°C—80°C进行, 其中所述缩合剂如碳二亚胺 (N,N'-二环己基碳二亚胺, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺等), 二苯基磷酰基叠氮化物, N,N'-羰基二咪唑, 1-苯并三唑氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(Bop试剂), 2-氯-N-甲基吡啶鎓碘化物-三丁基胺体系(Mukaiyama 方法)等。通常, 反应在24小时内完成。。

20 当化合物 (17)的反应衍生物为酰基卤 (酰基氯, 酰基溴等)或酸酐(对称酸酐, 无水低级烷基碳酸盐混合物, 无水烷基磷酸盐混合物等)时, 反应通常在没有溶剂或在合适的溶剂中进行, 优选在-20°C—80°C、在诸如三乙胺, N-甲基吗啉, 吡啶, 二甲基苯胺等的有机碱或诸如碱金属碳酸氢盐, 碱金属碳酸盐, 碱金属氢氧化物等的无机碱的酸清除剂存在下进行。

25 此外, 当使用被称作活性酯的化合物(4-硝基苯酯, 4-氯苄酯, 4-氯苯酯, 琥珀酰亚胺酯, 苯并三唑酯, 4-二甲基苄酯等)作为反应衍生物时, 反应通常在-20°C至溶剂的回流温度下、在没有溶剂的条件下或在合适的溶剂中进行。

用于前述酰胺化反应的溶剂可以是, 例如烃, 如己烷, 苯, 甲苯等, 卤代烃, 如氯仿, 二氯甲烷, 二氯乙烷等, 醚, 如四氢呋喃, 二噁烷等, 酯, 如乙酸乙酯等, 酮, 如丙酮, 甲基乙基酮等, 醇, 如甲醇, 乙醇, 异丙醇等, 酰胺, 如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺等, 乙腈, 二甲亚砜, 水, 其混和溶剂等, 并可根据反应选择合适的溶剂。

5 用于该还原反应的还原剂的实例有氢化铝锂, 硼烷等。用于该还原反应的溶剂的实例有四氢呋喃, 乙醚, 己烷等, 或者可以使用其混和溶剂。虽然反应温度根据溶剂而改变, 但其通常为0°C至溶剂的回流温度, 并且虽然反应时间随反应温度而改变, 但其通常为1 hr—24 hr。

在合适的溶剂(甲醇, 乙醇等)中, 根据需要用酸或碱处理本发明化学式 (1)的化
10 合物的一部分, 可以将其转化为所需的盐。其实例包括无机酸加成盐 (例如, 与盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸等成的盐), 有机酸加成盐(例如, 与甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 对一甲苯磺酸, 甲酸, 乙酸, 三氟乙酸, 草酸, 柠檬酸, 丙二酸, 富马酸, 戊二酸, 己二酸, 马来酸, 酒石酸, 琥珀酸, 扁桃酸, 苯甲酸, 乳酸, 水杨酸, 脲酸, 苦味酸, 碳酸, 抗坏血酸, 苹果酸等)等。另外, 使用草酸进行结晶可以得到盐。

15 按照与上述相同的方式, 化学式 (1)的化合物可转化成, 例如, 碱金属盐(例如, 与锂, 钠, 钾等成的盐), 碱土金属(例如, 与钙, 镁等成的盐), 铝盐, 铵盐, 与有机碱成的盐(例如, 与三乙胺, 吗啉, 哌啶, 三乙醇胺, 三-羟甲基氨基甲烷等成的盐), 或与氨基酸成的盐 (例如, 与丙氨酸, 苯丙氨酸, 组氨酸, 赖氨酸(lysin), 精氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸等成的盐)。

20 而且, 化学式 (1)的化合物或其药用盐可显示同质多晶现象, 并可以一种以上的互变异构体形式存在, 还可以溶剂化物形式(例如, 酮溶剂化物, 水合物等)存在。因此, 本发明包括上述同质多晶形态或其溶剂化物中的任何一种, 及任何其混合物。

本发明的化合物, 其药用盐或其溶剂化物显示出C5a受体拮抗剂作用, 并且作为
25 由于炎症而导致的疾病或综合症的预防或治疗药物是有效的, 所述炎症是由C5a [例如, 自身免疫性疾病, 例如风湿病和系统性红斑狼疮等, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病, 例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 和由于局部缺血, 外伤, 烧伤, 外科手术入侵等引起的白细胞活化而导致的严重的器官损伤 (例如, 肺炎, 肾炎, 肝炎和胰腺炎等)]而引起的。另外, 它们作为感染病的预防或治疗药物是有效的, 所述感染病是由通过C5a受体入侵的细菌或
30 病毒而引起的。

当化学式 (1)的本发明化合物用于前述的预防或治疗时, 其通常是通过系统, 局部和口服或肠胃外给药的。给患者服用的剂量根据年龄, 体重, 性别, 总的健康状况,

治疗效果, 饮食, 服药时间, 服用方法, 清除率, 药物组合, 治疗下的疾病状况等而改变。对于一个成年人而言, 每天口服1次到几次, 每次所需的剂量范围为0.1 mg—500 mg, 或者对于一个成年人而言, 每天通过胃肠外给药(优选静脉给药)1次到几次, 每次的剂量范围为0.01 mg—200 mg。

5 如上所述, 因为剂量可根据各种条件而改变, 小于上述范围的剂量可以是足够的, 或者超过上述范围的剂量可以是必要的。

本发明的化合物, 其药用盐或其溶剂化物可作为药物组合物或制剂(例如, 粉末, 颗粒, 片剂, 丸剂, 胶囊, 糖浆, 酏剂, 混悬液, 溶液等)通过口服, 通过吸入胃肠外给药, 直肠投药或局部给药使用, 其中至少一种本发明的化合物可单独使用或与药用载体(赋形剂, 10 粘合剂, 崩解剂, 矫味药, 调节剂, 乳化剂, 稀释剂和/或溶解助剂等)混和使用。

可根据常规方法制备药物组合物。在本说明书中, 通过胃肠外给药是指皮下注射, 静脉注射, 肌肉注射, 腹膜内注射, 滴注等。注射用组合物, 例如注射用无菌混悬液或油性混悬液, 可根据本领域已知的方法使用合适的分散剂, 湿润剂或混悬剂来制备。

用于口服的固体组合物的实例有片剂, 丸剂, 胶囊, 粉末, 颗粒等。在上述固体组 15 合物中, 一种或多种活性化合物可与至少一种添加剂混和, 所述添加剂如蔗糖, 乳糖, 甘露糖醇, multitol, 葡萄糖, 羟丙基纤维素, 微晶纤维素, 淀粉, 聚乙烯吡咯烷酮, 硅铝酸镁, 葡聚糖, 淀粉, 琼脂, 精氨酸盐(arginates), 甲壳质, 壳聚糖, 胶质, 黄蓍胶, 阿拉伯胶, 明胶, 胶原质, 酪蛋白, 白蛋白, 合成或半合成的聚合物或glicerides。

此外, 上述组合物还可含有诸如下列的添加剂: 润滑剂(例如, 硬脂酸镁等), 防腐 20 剂(例如, 对羟基苯甲酸酯类, 山梨糖等), 抗氧化剂(例如, 抗坏血酸, α -生育酚, 半胱氨酸等), 崩解剂(例如, 羧甲基纤维素钙等), 稳定剂(例如, 乳糖等), 溶解助剂(例如, 谷氨酸, 天冬氨酸等), 粘合剂, 增稠剂, 甜味剂, 调味剂, 香料等。

当需要时, 片剂和丸剂可涂以一层胃或肠溶衣膜, 例如蔗糖, 明胶, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等, 或者可以涂以二层或多层。另外, 它们可以包括 25 可吸收材料如明胶的胶囊。

用于口服的液体组合物包括药用溶液, 混悬液, 糖浆, 酏剂等, 并可以含有通常使用的非活性稀释剂(净化水, 乙醇)。除非活性稀释剂外, 该组合物可以含有辅剂, 例如湿润剂, 混悬剂, 甜味剂, 调味剂, 香料和防腐剂。

用于口服的其它组合物有, 例如含有一种或多种活性物质并采用本领域已知的方法配制的喷剂。 30

用于肠胃外注射给药的组合物可以包括无菌的水性或非水性溶液, 混悬液和乳液。水性溶液和混悬液的实例包括注射用的蒸馏水和生理盐水。水不溶性溶液和混悬液

的实例包括丙二醇, 聚乙二醇, 橄榄油, 乙醇, 多乙氧基醚等。上述组合物还可含有辅料, 例如防腐剂, 润湿剂, 乳化剂, 分散剂, 稳定剂(例如, 乳糖等和溶解助剂(例如, 氨基酸, 如精氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸, 等)。这些物质可以通过下列方法灭菌, 例如, 通过保留细菌的过滤器进行过滤, 加入杀菌剂和UV照射等。

- 5 用于注射的组合物可通过下列方法使用: 生产无菌固体组合物, 并且例如在使用前将冻干产品溶解在注射用无菌水和无菌溶剂中。

用于胃肠外给药的其它组合物包括外用溶液, 药膏, 擦剂, 栓剂等, 含有一种或多种活性物质并通过常规方法配制。

- 10 用于直肠给药的栓剂可采用下列方法生产: 将药物和合适的非刺激性赋形剂混和, 所述赋形剂是在环境温度下为固体但在肠内温度下为液体的物质, 其在直肠内熔融释放出药物, 例如可可油和聚乙二醇。

- 本发明化学式 (1) 的化合物或其药用盐通过与预防或治疗下列疾病的制剂组合使用, 有望显示出优异的治疗效果: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤。此处所用的“组合使用”是指本发
15 明的化合物或其药用盐与用于预防或治疗下列疾病的制剂组合的组合物: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤, 并且用作为预防或治疗下列疾病的制剂作用的增强药: 自身免疫性疾病, 脓毒
20 病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤, 包括组合使用和同时使用, 其中两种或多种成分化合物在混和或不混和的条件下同时使用, 或者以交错的方式使用。本发明药物的特征在于将上述化学式 (1) 代表的化合物或其药用盐和一种预防或治疗下列疾病的制剂组合使用: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人
25 呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤 或严重的器官损伤, 按照其使用方式, 该药物没有特别的限制, 只要化学式 (1) 代表的化合物或其药用盐和一种预防或治疗下列疾病的制剂组合即可: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢
30 性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤。 例如, (A) 化学式 (1) 代表的化合物或其药用盐, 和(B) 一种预防或治疗下列疾病的制剂: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗

塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤和严重的器官损伤, 可以根据每种常规给药制剂来复配, 或者可以使用它们事先组合好的组合物。本发明的这种组合的药物可以是, 例如, 根据已知的药物制剂生产方法, 如果需要, 使用药用稀释剂, 赋形剂等将化学式 (1)代表的化合物或其药用盐与预防或治疗下列疾病的一种制剂混和得到的单药剂: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤, 或者如果需要, 使用药用稀释剂, 赋形剂等得到的其各自的制剂, 或者在一个容器内包含其各个制剂的组合制剂 (套装, 试剂盒, 药包)。例如, 本发明的组合药物可用作组合制剂, 其包装有含有化学式 (1)代表的化合物或其药用盐和一种预防或治疗下列疾病的制剂的制剂的相同或不同的制剂: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤, 或者用作含有化学式 (1)代表的化合物或其药用盐和一种预防或治疗下列疾病的制剂的组合物: 自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤。

当本发明的化合物或其药用盐用作组合组合物时, 组合物的比例是任选的, 并且可以根据用于组合混和的各种药物制剂的种类和例如浓度滴定因素来确定本发明的化合物或其药用盐的量。当其用作组合药物时, 本发明的化合物或其药用盐及用于与其组合的药物制剂的剂量可根据通常使用的范围来合适的确定。对于服药者而言, 比单独使用每种药物制剂小的剂量服用是优选的, 希望其能够提供协同效果。

预防或治疗自身免疫性疾病, 脓毒病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病, 局部缺血, 外伤, 烧伤或严重的器官损伤的药物的实例包括: 抗风湿药(金化合物, 青霉胺, 布希拉明, 罗扎利特, 阿克泰特, 柳氮磺吡啶等), 免疫抑制剂(硝基咪唑硫嘌呤, 环磷酰胺, 氮甲蝶呤, 布喹那钠, 脱氧精肌菌素, 咪唑立宾, 2-吗啉代乙基麦考酚酸, 环孢菌素, 雷帕霉素, 他克莫司水合物, 来氟米特, OKT-3, 抗-TNF- α 抗体, 抗-IL (白细胞间介素)-6 抗体和 FTY720 (EP627406-B1)等), 甾体药(predonizolone, 甲基 predonizolone, 地塞米松, 氢化可的松等)或非甾体抗炎药 (阿司匹林, 消炎痛, 吲哚美辛法呢酸酯, 双氯酚酸钠, 阿氯酚酸, 氨基酚酸钠, 布洛芬, 酮基布洛芬, 罗索丙芬钠, 萘普生, 普拉洛芬, 扎托洛芬, 甲灭酸, 氟芬那酸, 邻甲氯灭酸, 保泰松, 酮保泰松, 皮罗西康, 替诺西康, 安吡西康), 杀菌剂(庆大霉素, 托普霉素, 头孢氨噻, 头孢他定, 万古霉素, 红霉素, 亚胺培南, 甲硝哒唑等), 脑循

环新陈代谢改进剂(甲氯芬酯, 艾地苯醌, 茛氯嗪, 瑟米恩, 丙戊茶碱, 细胞色素 C, 胞二磷胆碱, 苄哌酚醇, 苄环烷, 肉桂哌吡烷, 奥扎格雷, 尼唑苯酮, 异丁司特, 己酮可可碱, 丙戊茶碱, 长春西汀, 吩噻丙酸, 二氢麦角毒, 莫西赛利, 地拉卓, 尼卡地平, 桂利嗪, 氟桂利嗪, 尼伐地平), 抗血小板聚集抑制剂(噻氯匹定, 阿司匹林, 贝拉普罗, 双嘧达莫, 西洛他唑, 奥扎格雷, 沙波格来等), 抗凝血剂 (肝素, 杀鼠灵等), 溶栓剂(尿激酶, 组织纤维蛋白溶酶原活化剂等), 抗过敏药 (色甘酸 (cromoglic acid), 普仑司特, 奥扎格雷, 塞曲司特, 利喘平, 氨来占司, 瑞皮斯特, 他扎诺特, 哌米拉特, 异丁司特, supratast, 酮替芬, 氮卓斯丁, 奥沙米特, 丁苯哌丁醇, 美唑他嗪, 伊匹那丁, 阿斯咪唑, 雷马曲班, 扎鲁斯特等), 蛋白水解酶抑制剂 (胍己苯酯, 萘莫司他, 抑肽酶等), 乙酰基胆碱脂酶抑制剂(安理申等)等。

实施例

下面参照制备实施例, 实施例, 制剂实施例和试验实施例详细说明本发明, 这些实施例不是对本发明的限制。

15 制备实施例 1

在冰冷却下, 向苯甲醛(10 mL)的甲苯 (200 mL)溶液中加入4-辛基苯胺(22.5 mL)和分子筛 4A (20 g), 该混合物在室温下搅拌过夜。从反应混合物中过滤掉分子筛 4A, 并在减压下浓缩得到的滤液。将残余物溶解在甲醇 (200 mL)中, 并在冰冷却下加入硼氢化钠 (2.3 g)。该混合物在室温搅拌5 hr。蒸发掉甲醇并向残余物中加入水。用氯仿萃取混合物, 并用饱和盐水洗涤有机层, 在减压下干燥并浓缩, 得到苄基(4-辛基苯基)胺 (29 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.85(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27-1.30(10H, m), 1.59(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.58(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.29(2H, s), 6.56(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26-7.38(5H, m)。

制备实施例 2

25 使用4-甲氧基苯甲醛(1.0 g)和4-辛基苯胺(1.4 g)作为原料, 按照与制备实施例 1 相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-甲氧基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺 (2.2 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.90(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.22-1.51(10H, m), 1.54(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.48(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 4.22(2H, s), 6.57(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.98(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

30 制备实施例 3

使用4-羟基苯甲醛和4-辛基苯胺作为原料, 按照与制备实施例 1 相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-羟基甲基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺。

制备实施例 4

使用4-二甲基氨基苯甲醛(0.75 g)和4-辛基苯胺(1.0 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺 (1.1 g)。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.87(3H, t, J=6.8Hz), 1.22-1.41(10H, m), 1.53(2H, t, J=7.9Hz), 2.48(2H, t, J=7.9Hz), 2.92(6H, s), 4.17(2H, s), 6.58(2H, d, J=8.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.0Hz), 6.98(2H, d, J=8.0Hz), 7.23(2H, d, J=8.0Hz)。

制备实施例 5

- 使用4-二甲基氨基苯甲醛(10.0 g)和4-丁基苯胺(10.0 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到(4-丁基苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (6.83 g)。 熔点: 60-61°C

制备实施例 6

- 使用4-二甲基氨基苯甲醛(10.0 g)和4-甲氧基苯胺(8.25 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-甲氧基苯基)胺 (5 g)。熔点: 92-94°C

制备实施例 7

- 使用4-二甲基氨基苯甲醛(10 g)和4-乙基苯胺(8.12 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-乙基苯基)胺 (10.7 g)。熔点: 64-66°C

制备实施例 8

使用4-二甲基氨基苯甲醛(11 g)和4-丙基苯胺(10 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-丙基苯基)胺 (17.6 g)。熔点: 74-76°C

制备实施例 9

- 使用4-二甲基氨基苯甲醛(11 g)和4-异丙基苯胺(10 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (13.6 g)。熔点: 71-73°C

制备实施例 10

- 使用4-二甲基氨基苯甲醛(11 g)和4-乙氧基苯胺(10 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-乙氧基苯基)胺 (8.7 g)。熔点: 98-99°C

制备实施例 11

使用4-异丙基苯甲醛(1.5 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到(4-异丙基苯基)[(4-异丙基苯基)甲基]胺 (2.6 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.20(6H, d, J=7.3Hz), 1.24(6H, d, J=7.3Hz), 2.80(1H, m), 2.90(1H, m), 3.84(1H, s), 4.25(2H, s), 6.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.19(2H, d, J=7.9Hz),
5 7.29(2H, d, J=7.9Hz)。

制备实施例 12

使用4-二甲基氨基苯甲醛(1.5 g)和3,4-二甲基苯胺(1.2 g) 作为原料, 按照与制备实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](3,4-二甲基苯基)胺 (1.4 g)。熔点: 73-75°C

10 制备实施例 13

在冰冷却下, 向N-(4-异丙基苯基)乙酰胺(1.8 g)的二甲基甲酰胺 (18 mL)溶液中加入60%的氢化钠 (0.44 g)。然后, 加入丁基溴 (1.4 mL), 将该混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。洗涤有机层, 并在减压下干燥和浓缩。向残余物中加入4N 盐酸 (13 mL), 将该混合物回流7 hr。向反应混合物中加入水, 接着
15 中和并用乙酸乙酯萃取该混合物。洗涤有机层, 在减压下干燥和浓缩得到丁基(4-异丙基苯基)胺 (1.8 g)。

制备实施例 14

使用4-二甲基氨基苯甲醛(1.8 g)和3,4-二氯苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到(3,4-二氯苯基)[(4-异丙基苯基)甲基]胺 (2.6
20 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 2.80(1H, m), 3.84(1H, s), 4.26(2H, s), 6.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz)。

制备实施例 15

25 使用2,4-二甲氧基苯甲醛(8.0 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (11 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(6H, d, J=7.3Hz), 2.70-2.82(1H, m), 4.19(2H, s), 5.91(2H, s), 6.57(2H, d, J=8.6Hz), 6.59-6.86(4H, m), 7.03(2H, d, J=8.6Hz)。

30 制备实施例 16

使用4-二甲基氨基苯甲醛(1.5 g)和2,4-二甲基苯胺(1.2 g) 作为原料, 按照与制备实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-二甲基氨基苯基)甲基](2,4-二甲基苯基)胺

(2.4 g)。熔点: 79-80°C

制备实施例 17

使用胡椒醛(4.5 g)和4-异丙基苯胺(4.0 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (6.1 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(6H, d, J=7.3Hz), 2.70-2.82(1H, m), 3.78(3H, s), 3.81(3H, s), 4.21(2H, s), 6.40-6.46(2H, m), 6.60(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.0Hz)。

制备实施例 18

使用2,4-二甲基苯甲醛(1.3 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g)作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(2,4-二甲基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.4 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.20(6H, d, J=7.3Hz), 2.30(3H, s), 2.32(3H, s), 2.83(1H, m), 3.84(1H, s), 4.19(2H, s), 6.57(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 6.89-7.22(5H, m)。

制备实施例 19

使用4-氟苯甲醛(1.2 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-氟苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.2 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.20(6H, d, J=6.6Hz), 2.80(1H, m), 3.84(1H, s), 4.26(2H, s), 6.57(2H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.05(4H, m), 7.30-7.35(2H, m)。

制备实施例 20

使用4-三氟甲基苯甲醛(1.7 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到(4-异丙基苯基)[(4-三氟甲基苯基)甲基]胺 (2.4 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 2.80(1H, m), 3.84(1H, s), 4.38(2H, s), 6.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz)。

制备实施例 21

使用2,4-二氯苯甲醛(1.8 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(2,4-二氯苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.7 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.17(6H, d, J=7.2Hz), 2.79(1H, m), 4.36(2H, s), 6.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.33-7.38(2H, m)。

制备实施例 22

使用4-甲硫基苯甲醛(5.0 g)和4-异丙基苯胺(4.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到(4-异丙基苯基)[(4-甲硫基苯基)甲基]胺 (7.1 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 2.47(3H, s), 2.80(1H, m), 3.87(1H, s), 4.36(2H, s),

6.57(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(2H, d, J=8.5Hz), 7.29(2H, d, J=8.5Hz)。

制备实施例 23

使用苯甲醛(3.4 g)和4-丁基苯胺(5 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到苄基(4-丁基苯基)胺 (2.7 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.40(2H, m), 1.48-1.59(2H, m), 2.49(2H, t, J=8.1Hz), 4.29(2H, s), 6.56(2H, d, J=8.6Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.38(5H, m)。

制备实施例 24

使用4-二甲基氨基苯甲醛(1.5 g)和3,4-二氯苯胺(1.6 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到(3,4-二氯苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (1.8

g)。熔点: 117°C

制备实施例 25

使用1H-吡啶-3-醛(1.5 g)和4-辛基苯胺(2.1 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(1H-吡啶-3-基)甲基](4-辛基苯基)胺 (1.8 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.88(3H, t, J=6.6Hz), 1.20-1.40(10H, m), 1.53-1.59(2H, m), 2.50(2H, t, J=8.1Hz), 4.45(2H, s), 6.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.00(2H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.19(2H, m), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.67(1H, d, J=8.0Hz), 8.02(1H, s)。

制备实施例 26

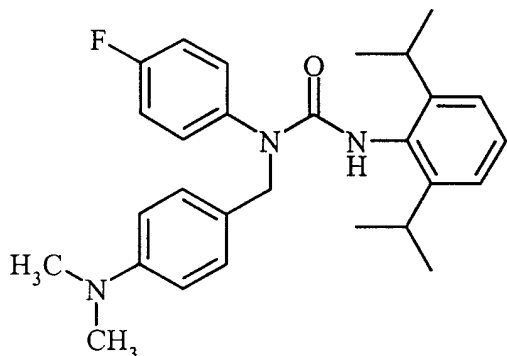
使用4-溴苯甲醛(1.9 g)和4-异丙基苯胺(1.4 g) 作为原料, 按照与制备实施例 1相同的方式进行反应和处理, 得到[(4-溴苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (1.8 g)。熔点: 30°C

制备实施例 27

向1-乙基吡啶-4-羧酸 (2.34 g)的1,2-二氯乙烷 (50 mL)溶液中加入亚硫酸氯(1.83 mL)和几滴二甲基甲酰胺,将该混合物在70°C搅拌1.5 hr。在减压下浓缩该反应混合物,并向残余物中加入二氯甲烷 (20 mL)。在冰冷却下, 向该溶液中加入4-异丙基苯胺(2.29 mL)的二氯甲烷 (20 mL)溶液。将该反应混合物加热到室温并在该温度下搅拌1 hr。将该反应混合物倾注到碳酸氢钠水溶液中并用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。蒸发掉溶剂, 并向残余物中加入乙醚和己烷。通过过滤收集沉淀下来的固体, 得到1-乙基-N-(4-异丙基苯基)吡啶-4-酰胺(3.76 g) (熔点: 141.0°C)。向该化合物(3.75 g)中加入1N-硼烷-四氢呋喃复合物/四氢呋喃溶液 (29 mL), 将得到的混合物加热回流4 hr。冷却反应混合物并加入1N-盐酸 (60 mL)。该混合物在室温下搅拌1天。将该反应混合物倾注到碳酸氢钠水溶液中, 并用氯仿萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 并用硫酸钠干燥。蒸发掉溶剂, 残余物用硅胶柱色谱纯化得到(1-乙基吡啶-4-基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (1.95 g)。

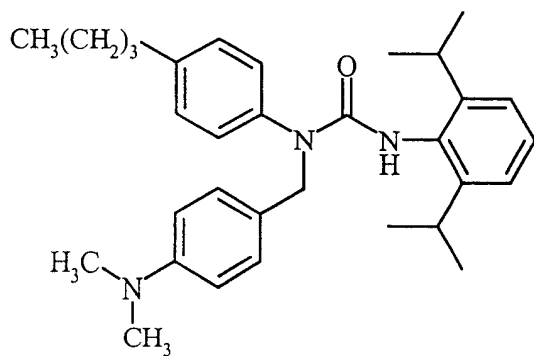
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.21(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.81(1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$), 3.57-3.78(1H, brs), 4.14(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 6.62(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.47(1H, s)。

实施例 1



5 向[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-氟苯基)胺 (0.52 g)的苯 (5 mL)溶液中加入异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.46 mL), 该混合物在室温下搅拌5 hr。减压蒸发掉溶剂, 残余物用硅胶柱色谱纯化。用二异丙基醚和己烷的混和溶剂对得到的晶体进行重结晶, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-氟苯基)脲 (0.38 g)。熔点: 124-125°C

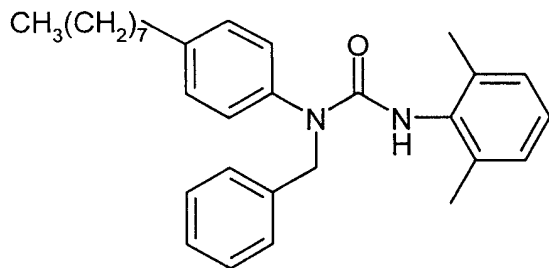
10 实施例 2



向 (4-丁基苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (0.6 g)的苯 (5 mL)溶液中加入异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.46 mL), 该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发掉溶剂, 残余物用硅胶柱色谱纯化得到N-(4-丁基苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.34 g)。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.92(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.16(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.20-1.50(2H, m), 1.52-1.70(2H, m), 2.59(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.93(6H, s), 3.00-3.20(2H, m), 4.79(2H, s), 5.41(1H, s), 6.65(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.00-7.22(9H, m)。

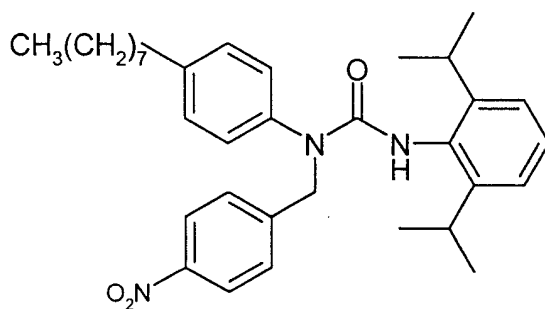
实施例 3



使用苄基(4-辛基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二甲基苯基酯(6.4 mL) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-苄基-N'-(2,6-二甲基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲 (0.5 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.86(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.30(10H, m), 1.56-1.61(2H, m), 1.68(2H, m), 2.21(6H, s), 2.58(2H, t, J=7.9Hz), 4.90(2H, s), 5.56(1H, s), 7.01(2H, s), 7.08(2H, d, J=7.9Hz), 7.17(2H, d, J=7.9Hz), 7.22-7.30(6H, m)。

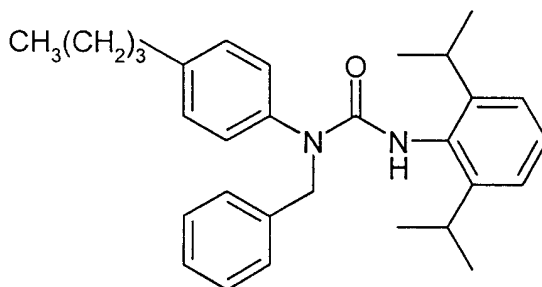
实施例 4



使用[(4-硝基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺 (2.6 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.55 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-硝基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲 (0.27 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.17(12H, d, J=6.6Hz), 1.25-1.30(10H, m), 1.68(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.9Hz), 3.08(2H, m), 4.98(2H, s), 5.56(1H, s), 7.09-7.13(4H, m), 7.20-7.26(3H, m), 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 8.15(2H, d, J=8.6Hz)。

实施例 5

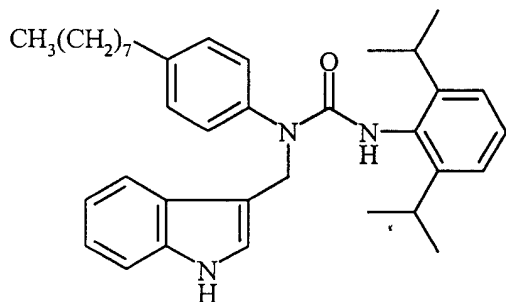


使用苄基(4-丁基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.7 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-苄基-N-(4-丁基苯基)-N'-(2,6-二异丙

基苯基)脲 (0.51 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.91(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.16(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27-1.40(2H, m), 1.52-1.63(2H, m), 2.60(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.10(2H, m), 4.90(2H, s), 5.48(1H, s), 7.06-7.30(12H, m)。

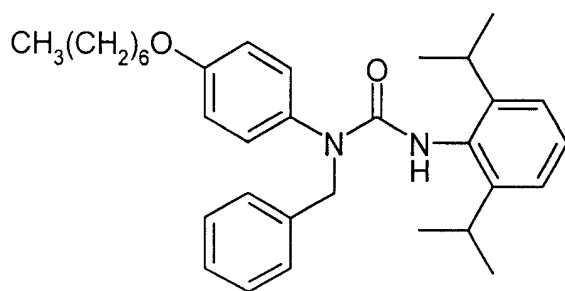
实施例 6



5 使用[(1H-吲哚-3-基)甲基](4-辛基苯基)胺 (0.61 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (0.41 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(1H-吲哚-3-基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲 (0.12 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.87(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.22-1.41(10H, m), 1.55-1.60(2H, m), 2.56(2H, m), 3.09(2H, m), 5.09(2H, s), 6.90-7.40(12H, m)。

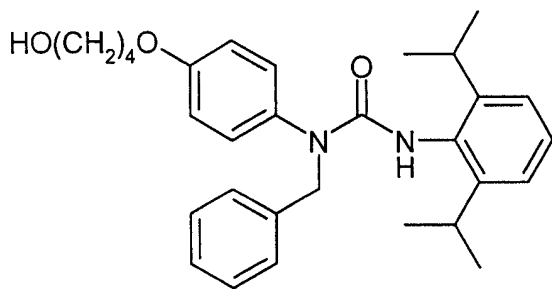
10 实施例 7



使用苄基(4-庚氧基苯基)胺 (2.1 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.61 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到 N-苄基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-庚氧基苯基)脲 (1.4 g)。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.88(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.20-1.46(8H, m), 1.69-1.81(2H, m), 3.04-3.14(2H, m), 3.94(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.86(2H, s), 5.47(1H, s), 6.86(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03-7.30(10H, m)。

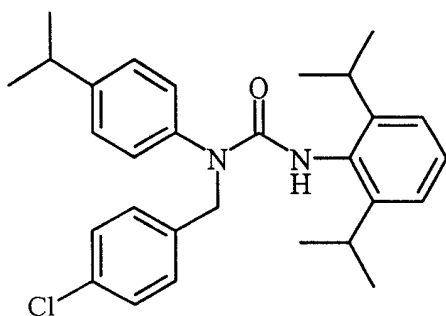
实施例 8



使用苄基[4-(4-羟基丁氧基)苯基]胺 (1.67 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.37 g)作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到4-{4-[1-苄基-3-(2,6-二异丙基苯基)脲基]苯氧基}丁醇 (0.68 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.55(1H, brs), 1.61-1.71(2H, m), 1.78-1.88(2H, m), 3.03-3.14(2H, m), 3.61(2H, m), 3.94(2H, t, J=6.6Hz), 4.86(2H, s), 5.48(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.30(10H, m)。

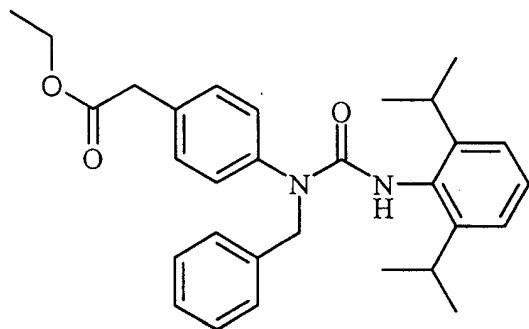
实施例 9



使用[(4-氯苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.9 g)作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-[(4-氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.9 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.17(12H, d, J=7.3Hz), 1.24(6H, d, J=6.6Hz), 2.83-2.99(1H, m), 3.01-3.15(2H, m), 4.84(2H, s), 5.49(1H, s), 7.07-7.12(4H, m), 7.21-7.28(7H, m)。

实施例 10

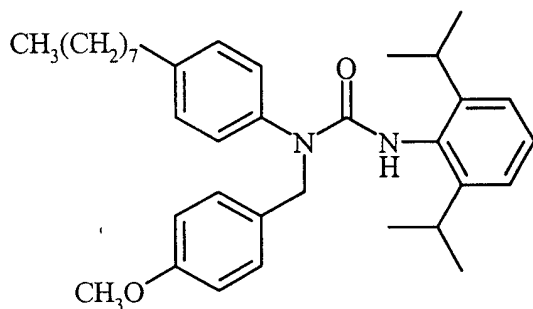


使用2-(4-苄基氨基苯基)乙酸乙酯 (5.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(5.7 g)作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到2-{4-[1-苄基-3-(2,6-二异丙基

苯基)脲基]苯基}乙酸乙酯 (1.39 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.21(3H, t, J=7.3Hz), 3.03-3.14(2H, m), 3.60(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.3Hz), 4.90(2H, s), 5.49(1H, s), 7.09-7.38(12H, m)。

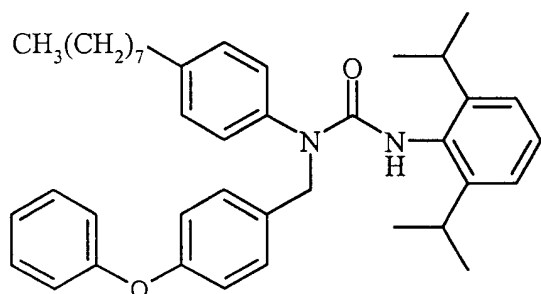
实施例 11



5 使用[(4-甲氧基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺 (2.2 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (1.2 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲 (1.5 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.87(3H, t, J=6.8Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.22-1.41(10H, m), 1.53(2H, t, J=7.9Hz), 2.56(2H, t, J=7.9Hz), 3.09(2H, m), 3.78(3H, s), 4.82(2H, s), 5.43(1H, s), 7.05(2H, d, J=8.0Hz), 7.07-7.22(9H, m)。

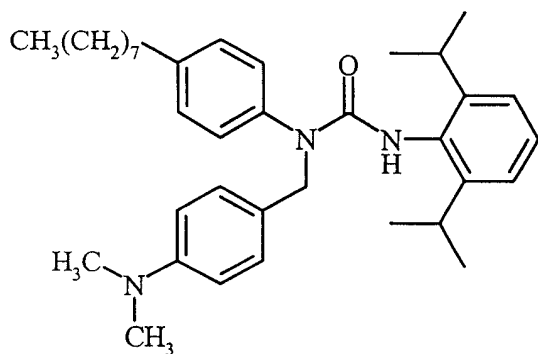
实施例 12



使用(4-辛基苯基)[(4-苯氧基苯基)甲基]胺 (1.53 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (0.88 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-辛基苯基)-N-[(4-苯氧基苯基)甲基]脲 (0.55 g)。

15 ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.86(3H, t, J=6.6Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.30(10H, m), 1.49-1.59(2H, m), 2.60(2H, t, J=8.8Hz), 3.01-3.16(2H, m), 4.87(2H, s), 5.47(1H, s), 7.09-7.35(16H, m)。

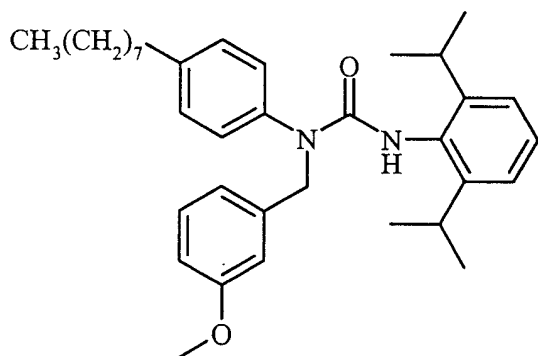
实施例 13



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-辛基苯基)胺 (1.1 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.71 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-辛基苯基)脲 (0.23 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.85(3H, t, J=6.6Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.22-1.41(10H, m), 1.58(2H, t, J=7.9Hz), 2.58(2H, t, J=8.0Hz), 2.93(6H, s), 3.09(2H, m), 4.77(2H, s), 5.42(1H, s), 6.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.22(9H, m)。

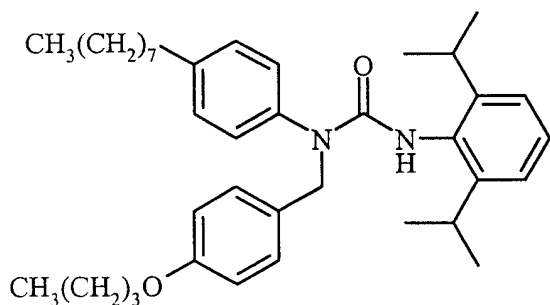
实施例 14



使用(3-甲氧基苯基甲基)(4-辛基苯基)胺 (1.5 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.12 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(3-甲氧基苯基甲基)-N-(4-辛基苯基)脲 (0.46 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.86(3H, t, J=6.6Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.29(10H, m), 1.49-1.59(2H, m), 2.58(2H, t, J=8.6Hz), 3.02-3.18(2H, m), 3.76(3H, s), 4.87(2H, s), 5.48(1H, s), 6.60-6.85(2H, m), 6.93(1H, s), 7.09-7.38(8H, m)。

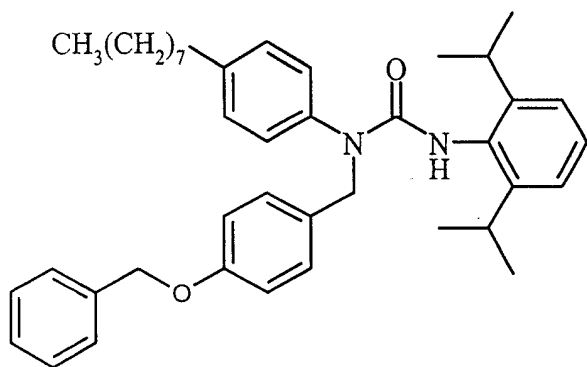
实施例 15



使用(4-丁氧基苯基甲基)(4-辛基苯基)胺 (1.65 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (1.05 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-丁氧基苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲 (0.92 g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.86(3H, t, J=6.6Hz), 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.15(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.30(10H, m), 1.42-1.69(4H, m), 1.79-1.81(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.9Hz), 3.01-3.16(2H, m), 3.94(2H, t, J=6.0Hz), 4.82(2H, s), 5.41(1H, s), 6.77(2H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.34-7.23(9H, m)。

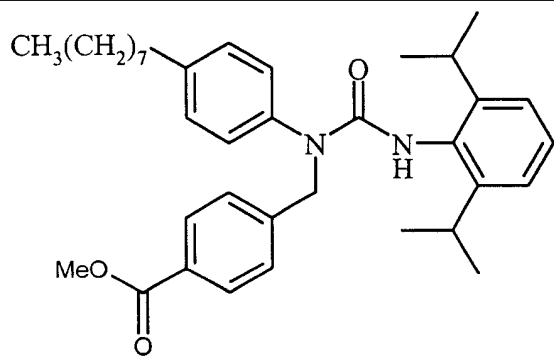
实施例 16



使用(4-苄氧基苯基甲基)(4-辛基苯基)胺 (5.45 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (3.14 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-苄氧基苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.86(3H, t, J=6.6Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.30(10H, m), 1.56-1.62(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.9Hz), 3.01-3.16(2H, m), 4.82(2H, s), 5.04(2H, s), 5.41(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.50(14H, m)。

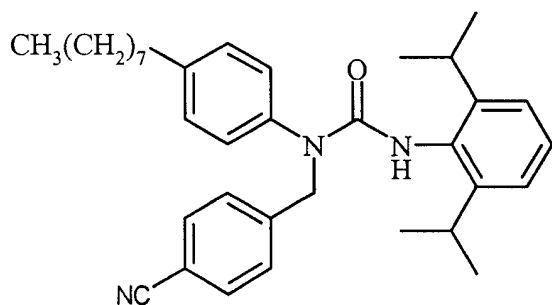
实施例 17



使用4-[(4-辛基苯基)氨基甲基]苯甲酸甲酯 (2.65 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (1.68 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到4-[[3-(2,6-二异丙基苯基)-1-(4-辛基苯基)脲基]甲基]苯甲酸甲酯(0.29 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.86(3H, t, J=6.6Hz), 1.17(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.29(10H, m), 1.56-1.61(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.9Hz), 3.01-3.16(2H, m), 3.91(3H, s), 4.94(2H, s), 5.51(1H, s), 7.06-7.25(7H, m), 7.39(2H, d, J=7.9Hz), 7.96(2H, d, J=7.9Hz)。

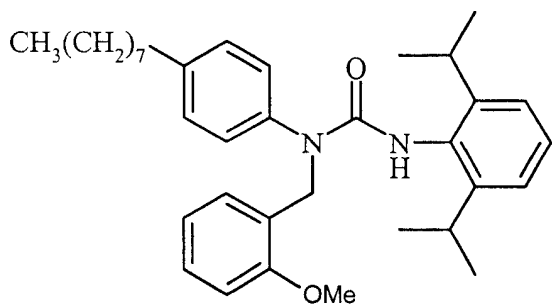
实施例 18



使用(4-氰基苯基甲基)(4-辛基苯基)胺 (3.65 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.55 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-氰基苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N''-(4-辛基苯基)脲 (0.49 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.87(3H, t, J=6.6Hz), 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.30(10H, m), 1.51-1.63(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.9Hz), 2.98-3.14(2H, m), 4.93(2H, s), 5.56(1H, s), 7.07-7.25(7H, m), 7.44(2H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=7.9Hz)。

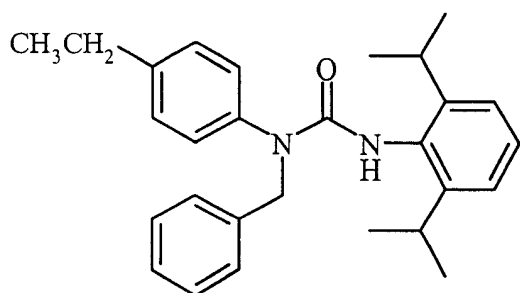
实施例 19



使用(2-甲氧基苯基甲基)(4-辛基苯基)胺 (1.4 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.96 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到 N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(2-甲氧基苯基甲基)-N-(4-辛基苯基)脲 (1.36 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.87(3H, t, J=6.6Hz), 1.17(12H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.25(10H, m), 1.54-1.67(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.9Hz), 3.05-3.20(2H, m), 3.61(3H, s), 4.98(2H, s), 5.55(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(1H, t, J=7.9Hz), 7.08-7.23(8H, m), 7.43(1H, dd, J=1.3, 7.2Hz)。

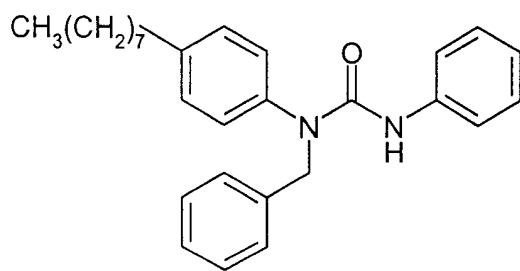
实施例 20



使用苄基(4-乙基苯基)胺 (1.77 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.96 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-苄基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-乙基苯基)脲 (1.49 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16-1.27(15H, m), 2.60(2H, q, J=7.3Hz), 3.02-3.15(2H, m), 4.90(2H, s), 5.48(1H, s), 7.07-7.33(12H, m)。

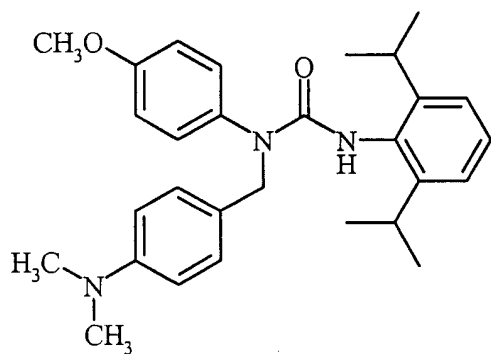
实施例 21



使用苄基(4-辛基苯基)胺 (2.0 g)和苯基异氰酸酯(0.91 mL) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-苄基-N-(4-辛基苯基)-N'-苯基脲 (1.9 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.88(3H, t, J=7.2Hz), 1.28-1.32(10H, m), 1.60(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.9Hz), 4.90(2H, s), 6.22(1H, s), 6.95-7.31(14H, m)。

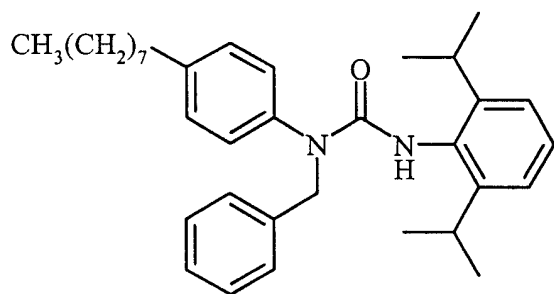
实施例 22



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-甲氧基苯基)胺 (0.54 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.46 mL) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-((2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-甲氧基苯基)脲 (0.69 g)。

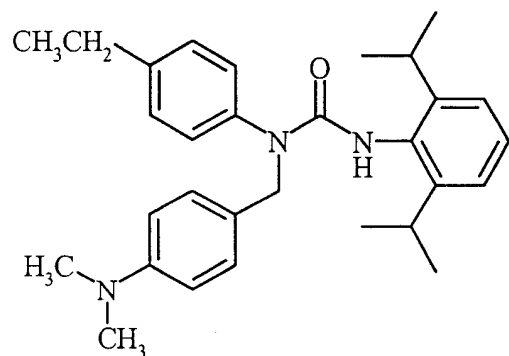
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 2.93(6H, s), 3.00-3.20(2H, m), 3.79(3H, s), 4.77(2H, s), 5.40(1H, s), 6.65(2H, d, J=8.6Hz), 6.80-7.30(9H, m)。

实施例 23



使用苄基(4-辛基苯基)胺和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-苄基-N'-((2,6-二异丙基苯基)-N-(4-辛基苯基)脲。

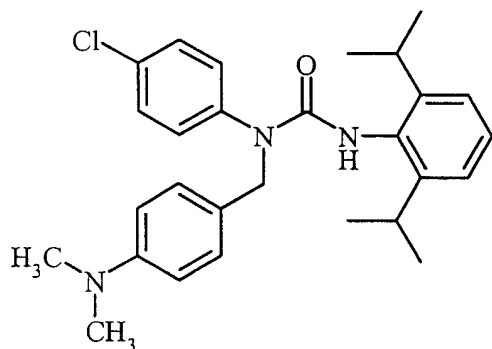
实施例 24



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-乙基苯基)胺 (0.70 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.68 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-((2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙基苯基)脲 (0.72 g)。

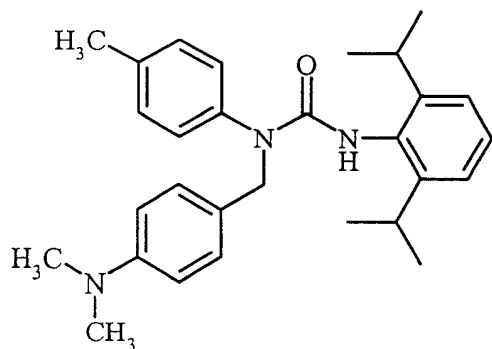
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.64(2H, q, J=7.9Hz), 2.93(6H, s), 3.09(2H, m), 4.78(2H, s), 5.42(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.6Hz), 6.86-7.22(9H, m)。

实施例 25



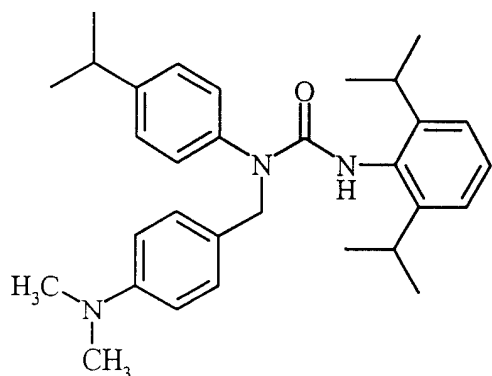
使用(4-氯苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (0.70 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (0.64 mL) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-氯苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.48 g)。熔点: 151-152°C

5 实施例 26



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-甲基苯基)胺 (0.70 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.69 mL) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-甲基苯基)脲 (0.41 g)。熔点: 124-125°C

实施例 27

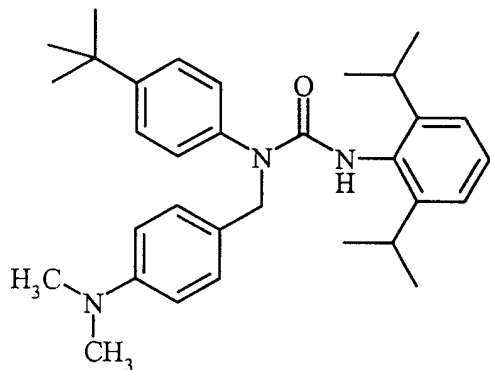


10

使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (0.80 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.72 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到 N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.62 g)。

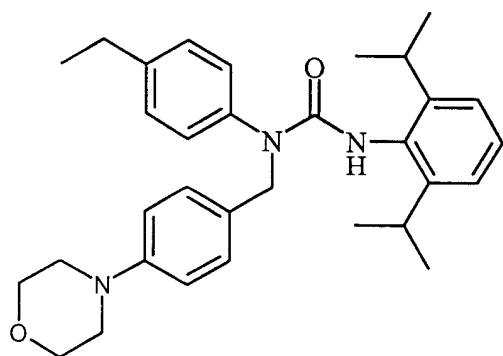
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.23(6H, d, J=6.6Hz), 2.94(6H, s), 3.04-3.14(2H, m), 3.44-3.51(1H, m), 4.79(2H, s), 5.42(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.07-7.23(9H, m)。

实施例 28



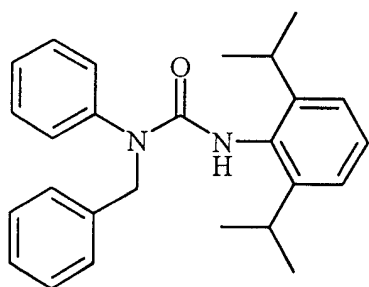
使用(4-叔丁基苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (0.7 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.59 mL) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-叔丁基苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[4-(二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.29 g)。 熔点: 154-155°C

实施例 29



使用(4-乙基苯基)(4-吗啉代苯基甲基)胺 (0.63 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.46 mL) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-乙基苯基)-N-(4-吗啉代苯基甲基)脲 (0.45 g)。熔点: 159-161°C

实施例 30

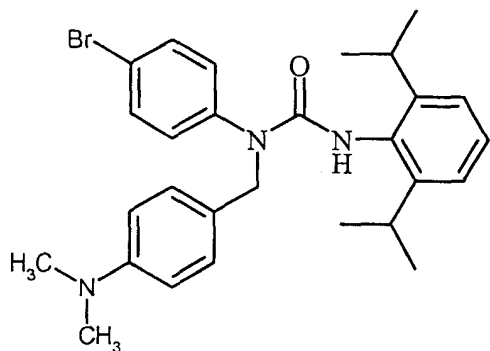


使用苄基苯基胺 (1.3 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.7 mL) 作为原料, 按照与

实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-苄基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-苯基脲 (1.8 g)。

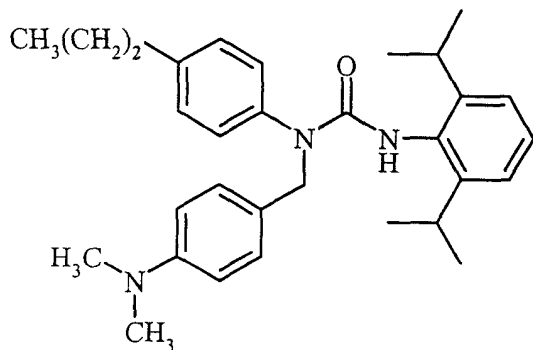
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.17(12H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.02-3.18(2H, m), 4.92(2H, s), 5.45(1H, s), 7.09-7.42(13H, m)。

5 实施例 31



使用(4-溴苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (0.80 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (0.62 mL) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N-(4-溴苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.71 g)。熔点: 165-166°C

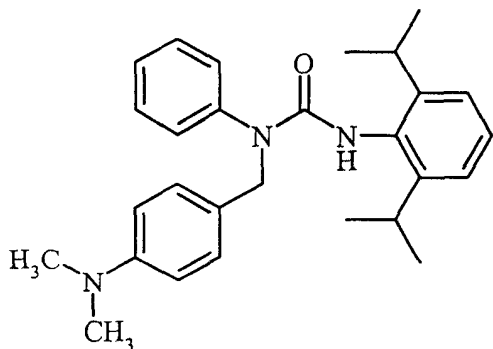
实施例 32



10 使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-丙基苯基)胺 (0.80 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.72 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-丙基苯基)脲 (0.51 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.92(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.16(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.58-1.67(2H, m), 2.57(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.93(6H, s), 3.04-3.14(2H, m), 4.78(2H, s), 5.42(1H, s), 6.66(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.86-7.22(9H, m)。

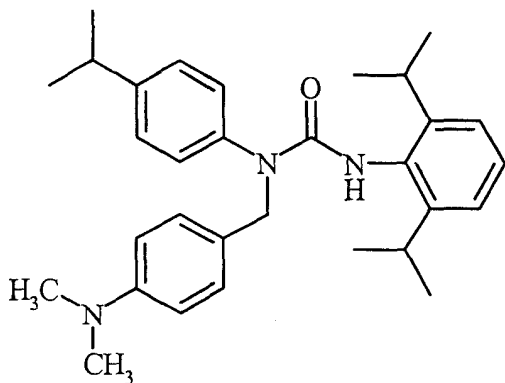
15 实施例 33



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基]苯基胺 (0.70 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.74 mL) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-苯基脲 (0.46 g)。

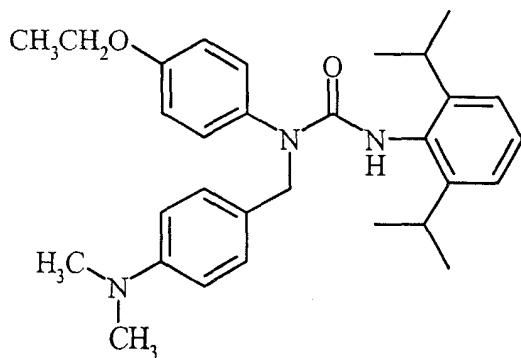
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.15(12H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.93(6H, s), 3.05-3.15(2H, m), 4.81(2H, s),
5 5.40(1H, s), 6.65(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08-7.20(7H, m), 7.30-7.76(3H, m)。

实施例 34



向N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (6.7 g)的乙酸乙酯溶液 (50 mL)中加入富马酸 (1.6 g)的甲醇溶液 (30 mL),用乙酸乙酯和己烷的混和溶剂对得到的晶体进行重结晶,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 9/10富马酸盐(2.5 g)。 熔点: 203-206°C

实施例 35

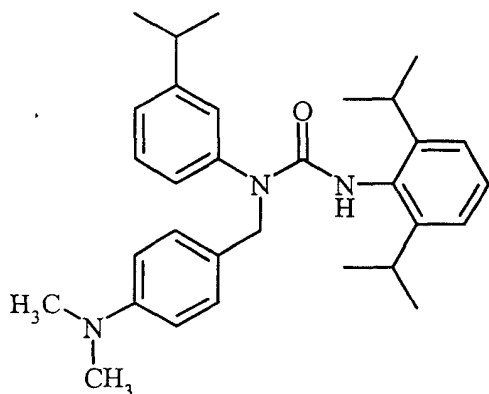


使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-乙氧基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基

基酯(0.89 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-乙氧基苯基)脲 (0.93 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.40(3H, t, J=8.0Hz), 2.93(6H, s), 3.03-3.18(2H, m), 4.02(2H, q, J=6.5Hz), 4.75(2H, s), 5.40(1H, s), 6.66(2H, d, J=9.2Hz), 6.86(2H, d, J=9.2Hz), 7.03-7.20(7H, m)。

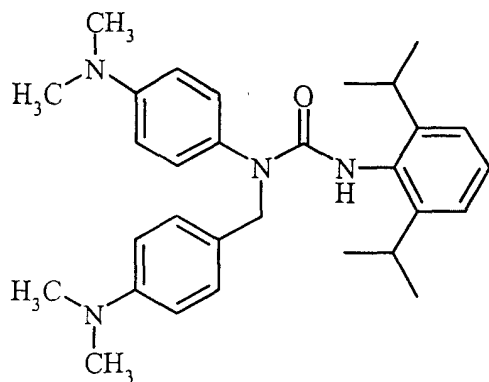
实施例 36



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](3-异丙基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.83 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(3-异丙基苯基)脲 (0.40 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(6H, d, J=6.6Hz), 1.17(12H, d, J=6.6Hz), 2.81-2.89(1H, m), 2.92(6H, s), 3.00-3.30(2H, m), 4.80(2H, s), 5.40(1H, s), 6.65(2H, d, J=9.3Hz), 6.96-7.31(9H, m)。

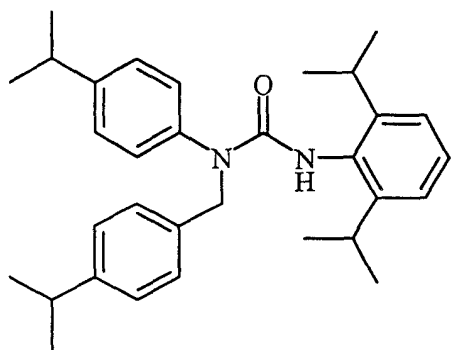
实施例 37



使用(4-二甲基氨基苯基)[(4-二甲基氨基苯基)甲基]胺 (1.05 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.03 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-二甲基氨基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.815 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 2.93(6H, s), 2.94(6H, s), 3.01-3.19(2H, m), 4.75(2H, s), 5.48(1H, s), 6.65(4H, d, J=8.3Hz), 6.98(2H, dd, J=2.0, 6.6Hz), 7.14-7.21(5H, m)。

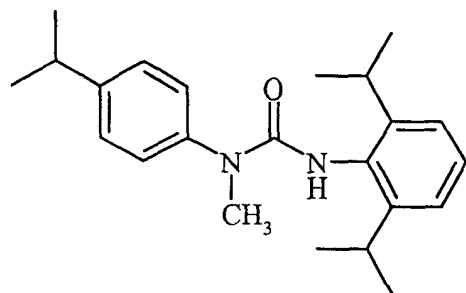
实施例 38



使用(4-异丙基苯基)[(4-异丙基苯基)甲基]胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (0.99 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-异丙基苯基)甲基]脲 (0.37 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.23(6H, d, J=6.6Hz), 1.25(6H, d, J=6.6Hz), 2.89(2H, m), 3.10(2H, m), 4.86(2H, s), 5.48(1H, s), 7.08-7.25(11H, m)。

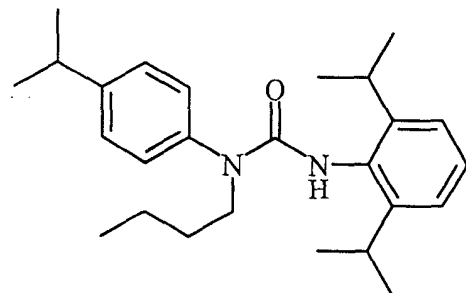
实施例 39



使用(4-异丙基苯基)甲基胺 (1.13 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.15 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-甲基脲 (0.57 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 1.27(6H, d, J=6.6Hz), 2.87-3.01(1H, m), 3.04-3.27(2H, m), 3.32(3H, s), 5.51(1H, s), 7.10(2H, d, J=7.3Hz), 7.18(1H, d, J=6.6Hz), 7.33(4H, s)。

实施例 40

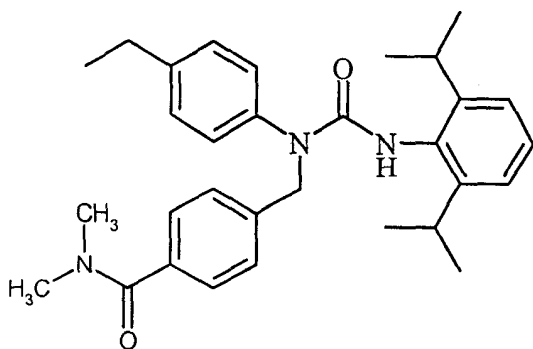


使用丁基(4-异丙基苯基)胺 (1.8 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.7 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-丁基-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异

丙基苯基)脲 (1.3 g)。

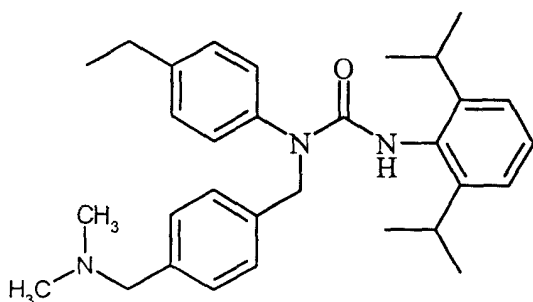
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.91(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27(6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30-1.60(4H, m), 2.87-3.01(1H, m), 3.04-3.27(2H, m), 3.72(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.38(1H, s), 7.05(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19-7.35(7H, m)。

5 实施例 41



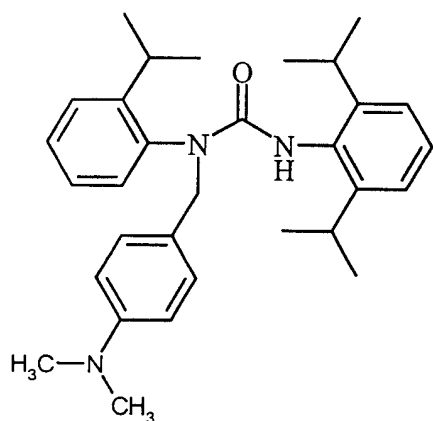
使用N,N-二甲基-4-[(4-乙基苯基)氨基甲基]苯甲酰胺(0.6 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.46 mL) 作为原料,按照与实施例1相同的方式进行反应和处理,得到4-[3-(2,6-二异丙基苯基)-1-(4-乙基苯基)脲基甲基]-N,N-二甲基苯甲酰胺(0.34 g)。熔点: 170-172°C

实施例 42



10 使用{[4-(二甲基氨基甲基)苯基]甲基}(4-乙基苯基)胺 (0.51 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.42 mL) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,然后加入草酸并用乙酸乙酯重结晶,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[[4-(二甲基氨基甲基)苯基]甲基]-N-(4-乙基苯基)脲一草酸盐(0.21 g)。熔点: 145-146°C

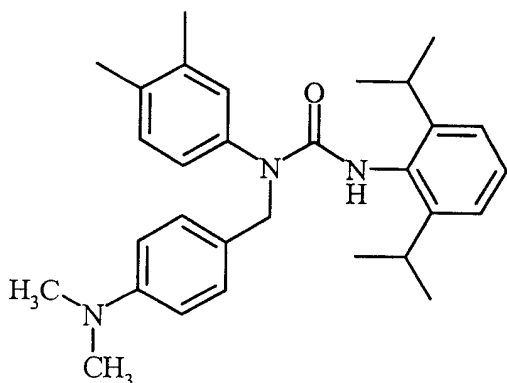
实施例 43



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](2-异丙基苯基)胺 (1.6 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.7 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(2-异丙基苯基)脲 (0.24 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.15(12H, d, J=6.6Hz), 1.22(3H, d, J=6.6Hz), 1.29(3H, d, J=6.6Hz),
 5 2.93(6H, s), 3.09-3.14(2H, m), 3.33-3.49(1H, m), 3.96(1H, d, J=14Hz), 5.30(1H, s), 5.49(1H, d, J=14Hz), 6.62(2H, dd, J=2.0, 6.6Hz), 6.77(1H, dd, J=1.3, 6.6Hz), 7.08-7.44(8H, m)。

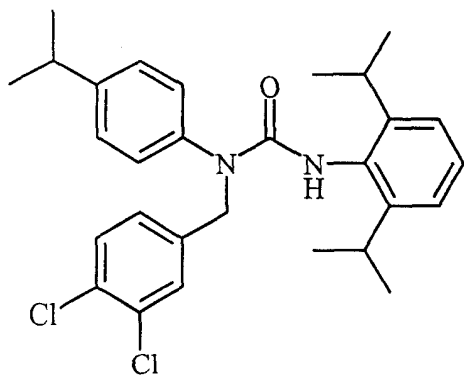
实施例 44



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](3,4-二甲基苯基)胺 (1.4 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.5 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(3,4-二甲基苯基)脲 (0.77 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.6Hz), 2.22(3H, s), 2.24(3H, s), 2.93(6H, s), 3.05-3.20(2H, m), 4.78(2H, s), 5.45(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.6Hz), 6.86(1H, dd, J=2.6, 8.0Hz), 6.98(1H, d, J=2.0Hz), 7.08-7.20(6H, m)。

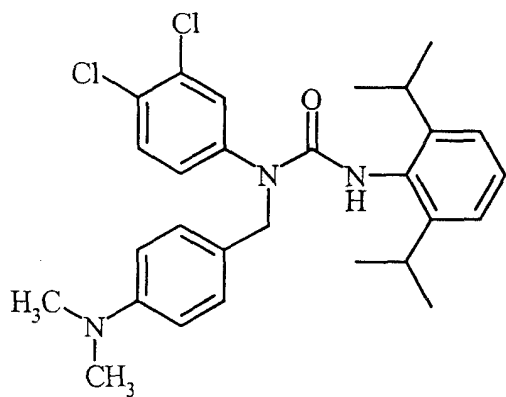
实施例 45



使用[(3,4-二氯苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.5 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (2.7 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(3,4-二氯苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (1.2 g)。

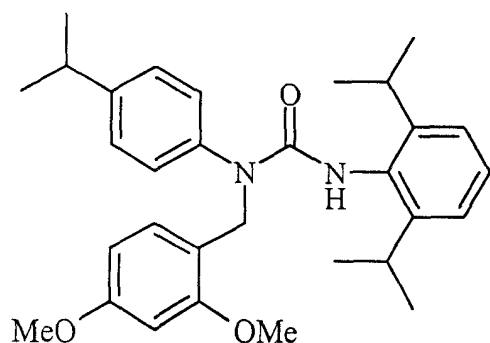
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.19(12H, d, J=7.4Hz), 1.24(6H, d, J=6.6Hz), 2.92(1H, m), 3.08(2H, m),
4.83(2H, s), 5.51(1H, s), 7.09-7.29(8H, m), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.47(1H, d, J=2.0Hz)。

实施例 46



使用(3,4-二氯苯基)[4-(二甲基氨基苯基)甲基]胺 (1.8 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.6 g) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N-(3,4-二氯苯基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[4-(二甲基氨基苯基)甲基]脲 (0.82 g)。熔点: 119-121°C

10 实施例 47

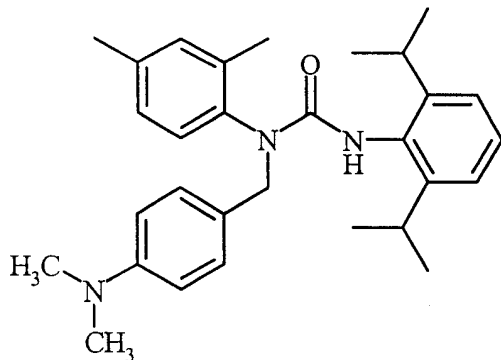


使用[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.2 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙

基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (1.6 g)。

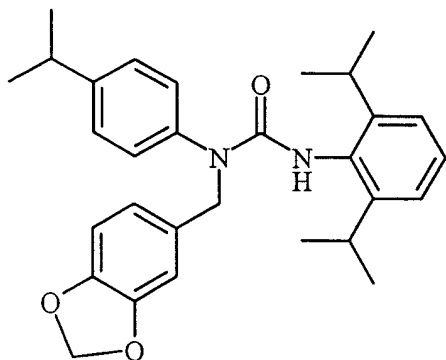
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.16(12H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.22(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.81-2.91(1H, m), 3.05-3.17(2H, m), 3.54(3H, s), 3.79(3H, s), 4.90(2H, s), 5.50(1H, s), 6.35(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08-7.34(8H, m)。

5 实施例 48



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](2,4-二甲基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.2 g) 作为原料,按照与实施例1相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(2,4-二甲基苯基)脲 (0.78 g)。熔点: 100°C

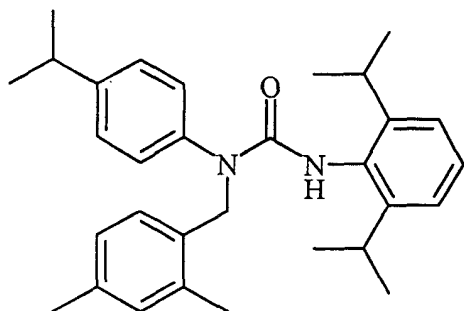
实施例 49



10 使用(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)(4-异丙基苯基)胺和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.2 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (1.0 g)。

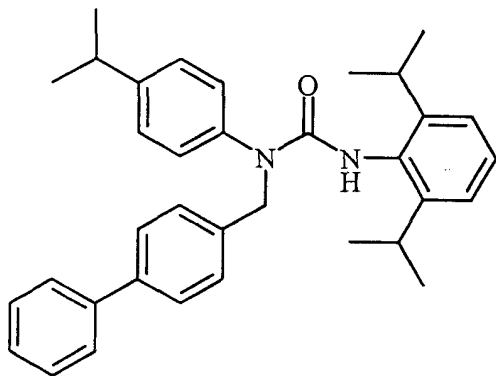
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.18(12H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.24(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.81-2.99(1H, m), 3.03-3.17(2H, m), 4.79(2H, s), 5.46(1H, s), 5.94(2H, s), 6.68(2H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.91(1H, s), 7.09-7.25(7H, m)。

实施例 50



使用[(2,4-二甲基苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.2 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.7 g) 作为原料,按照与实施例1相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.56 g)。熔点: 100°C

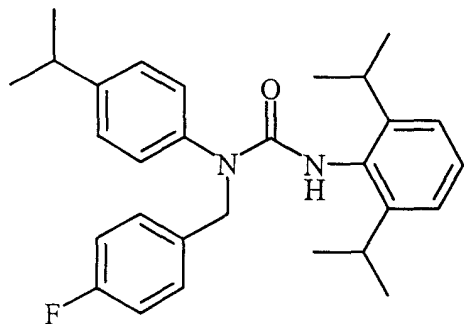
实施例 51



5 使用(4-联苯基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.88 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-(4-联苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.88 g)。

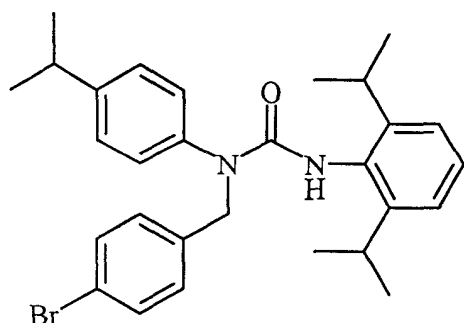
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.18(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.24(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.91(1H, m), 3.11(2H, m), 4.93(2H, s), 5.51(1H, s), 7.10-7.62(16H, m)。

10 实施例 52



使用[(4-氟苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.2 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.2 g) 作为原料,按照与实施例1相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.82 g)。熔点: 80°C

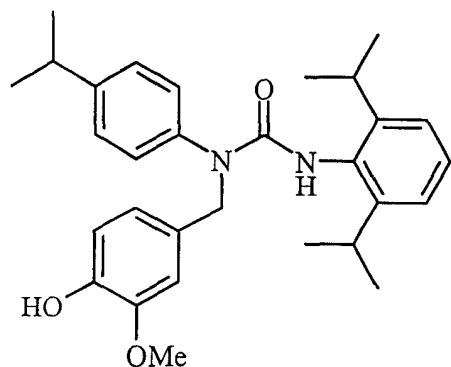
实施例 53



使用[(4-溴苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.7 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.1 g) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N-[(4-溴苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (1.2 g)。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16(12H, d, J=7.3Hz), 1.24(6H, d, J=6.6Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.00-3.15(2H, m), 4.82(2H, s), 5.48(1H, s), 7.05-7.13(4H, m), 7.18-7.30(5H, m), 7.35-7.45(2H, m)。

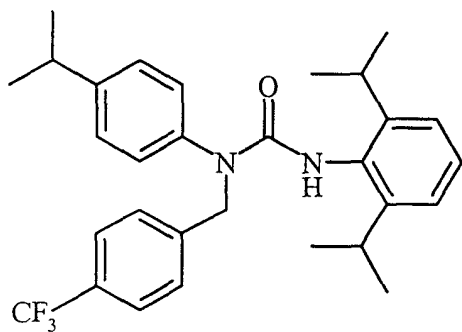
实施例 54



使用(4-羟基-3-甲氧基苯基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (7.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(5.5 mL) 作为原料,按照与实施例2相同的方式进行反应和处理,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.65 g)。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16(12H, d, J=7.2Hz), 1.23(6H, d, J=6.6Hz), 2.86-3.00(1H, m), 3.03-3.31(2H, m), 3.82(3H, s), 4.78(2H, s), 5.41(1H, s), 6.55-6.68(1H, m), 6.70-6.80(1H, m), 7.01-7.26(8H, m)。

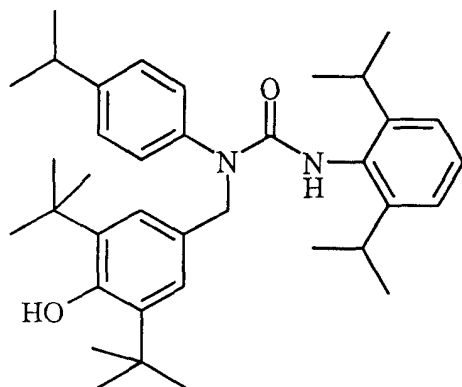
实施例 55



使用(4-异丙基苯基)[(4-三氟甲基苯基)甲基]胺 (2.4 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(2.1 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]脲 (1.4 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.17(12H, d, J=6.4Hz), 1.24(6H, d, J=6.5Hz), 2.89-2.98(1H, m), 3.05-3.18(2H, m), 4.94(2H, s), 5.52(1H, s), 7.05-7.30(7H, m), 7.45(2H, d, J=7.9Hz), 7.55(2H, d, J=7.9Hz)。

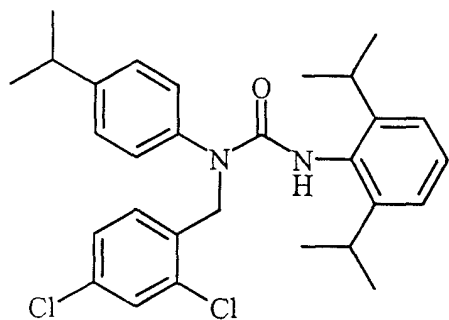
实施例 56



使用(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (2.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.8 mL) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基甲基)-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.82 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.15(12H, d, J=7.3Hz), 1.23(6H, d, J=7.3Hz), 1.38(18H, s), 2.85-2.98(1H, m), 3.00-3.16(2H, m), 4.80(2H, s), 5.11(1H, s), 5.44(1H, s), 6.99-7.26(9H, m)。

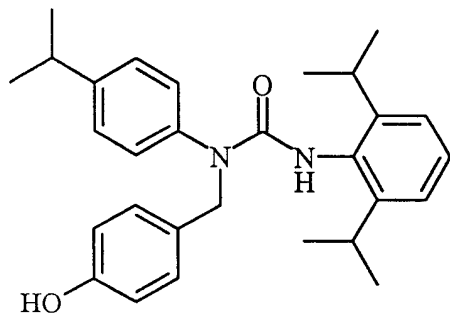
实施例 57



使用[(2,4-二氯苯基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (2.7 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (2.1 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.43 g)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.17(12H, d, J=6.6Hz), 1.23(6H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.00(1H, m), 3.00-3.20(2H, m), 5.03(2H, s), 5.58(1H, s), 7.10-7.31(9H, m), 7.50(1H, d, J=7.9Hz)。

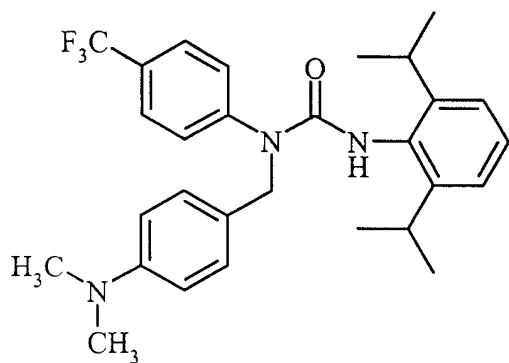
实施例 58



N-[(4-苄氧基苯基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (5.23 g), 10% Pd-C (0.6 g)和甲酸铵(3.1 g)的甲醇溶液在室温下搅拌5 hr。从反应体系中过滤掉Pd-C, 浓缩滤液, 残余物用硅胶柱色谱纯化得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-羟基苯基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (0.78 g)。

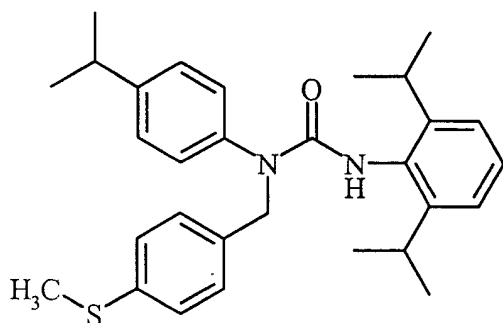
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.15(12H, d, J=7.3Hz), 1.24(6H, d, J=7.3Hz), 2.85-2.93(1H, m), 3.04-3.12(2H, m), 4.79(2H, s), 5.46(1H, s), 5.92(1H, s), 6.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.30(9H, m)。

实施例 59



使用[(4-二甲基氨基苯基)甲基](4-三氟甲基苯基)胺 (1.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.83 g) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N-(4-三氟甲基苯基)脲 (0.23 g)。熔点: 129-130°C

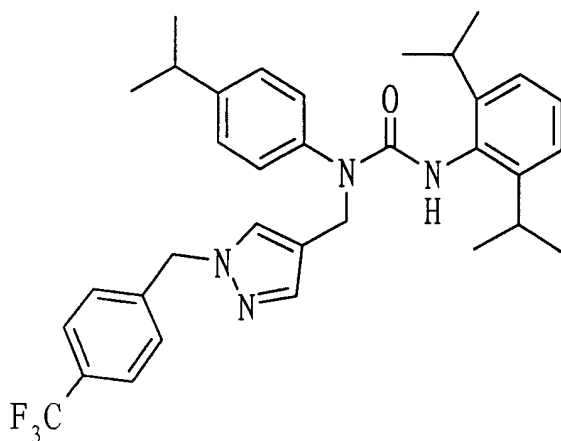
实施例 60



使用(4-异丙基苯基)[(4-甲硫基苯基)甲基]胺 (2.0 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯 (2.1 g) 作为原料, 按照与实施例2相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(4-甲硫基苯基)甲基]脲 (2.9 g)。

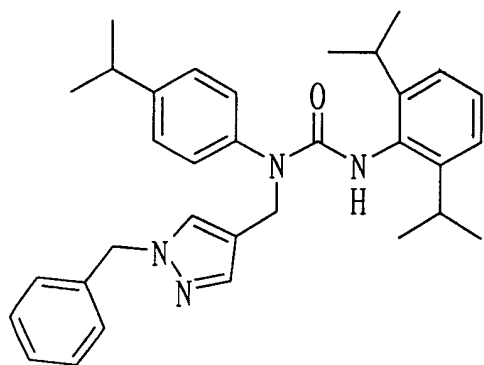
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.16(12H, d, J=7.3Hz), 1.23(6H, d, J=7.3Hz), 2.48(3H, s), 2.80-2.98(1H, m), 3.01-3.15(2H, m), 4.84(2H, s), 5.46(1H, s), 7.08-7.26(11H, m)。

实施例 61



向(4-异丙基苯基){[1-(4-三氟甲基苄基)吡唑-4-基]甲基}胺 (1.17 g)的甲苯 (20 mL)溶液中加入异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1 mL), 该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和
10 盐水洗涤反应混合物, 硫酸镁干燥, 减压蒸发,残余物用硅胶柱色谱纯化。得到的晶体用二异丙基醚和乙酸乙酯的混和溶剂进行重结晶, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[[1-(4-三氟甲基苄基)吡唑-4-基]甲基]脲 (1.23 g)。 熔点: 134-135°C

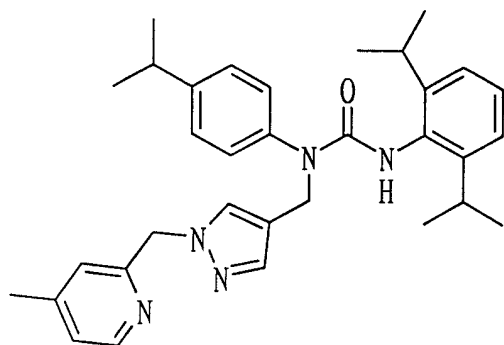
实施例 62



向[(1-苄基吡唑-4-基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (0.17 g)的甲苯 (5 mL)溶液中加入异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.12 mL), 该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和盐水洗涤该反应混合物, 并用硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱纯化得到N-[(1-苄基吡唑-4-基)甲基]-N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(异丙基苯基)脲 (0.24 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.12(12H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.25(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.88-3.06(3H, m), 4.67(2H, s), 5.25(2H, s), 5.39(1H, s), 7.08-7.31(12H, m), 7.41-7.43(2H, m)。

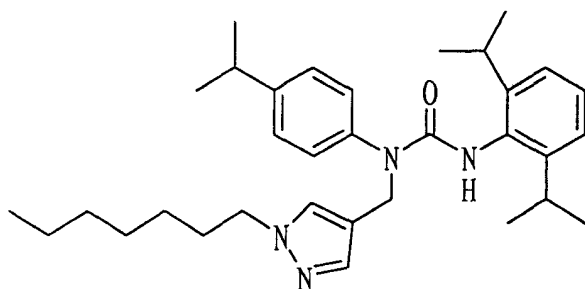
实施例 63



按照与实施例 62相同的方式,使用(4-异丙基苯基)({1-[(4-甲基-2-吡啶基)甲基]吡唑-4-基}甲基)胺 (0.42 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.42 mL) 作为原料进行反应和处理。然后, 用4N盐酸-乙酸乙酯将得到的油状化合物转化成盐酸盐, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-({1-[(4-甲基-2-吡啶基)甲基]吡唑-4-基}甲基)脲盐酸盐(0.33 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.08(12H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.20(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 2.85-2.94(1H, m), 3.02-3.11(2H, m), 4.67(2H, s), 5.72(2H, s), 7.07-7.09(3H, m), 7.16-7.19(3H, m), 7.27-7.30(3H, m), 7.42(1H, s), 7.77(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 8.74(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$)。

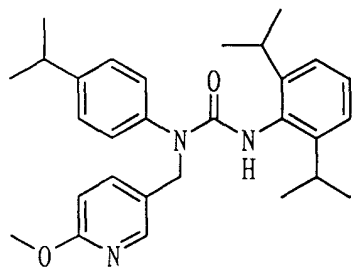
实施例 64



使用[(1-庚基吡唑-4-基)甲基](4-异丙基苯基)胺 (1.1 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.13 mL) 作为原料, 按照与实施例 62 相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-[(1-庚基吡唑-4-基)甲基]-N-(4-异丙基苯基)脲 (1.35 g)。

- ⁵ ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.88(3H, t, J=6.7Hz), 1.15(12H, d, J=6.6Hz), 1.24-1.28(14H, m), 1.77-1.78(2H, m), 2.88-2.98(1H, m), 3.00-3.09(2H, m), 4.04(2H, t, J=7.1Hz), 4.67(2H, s), 5.42(1H, s), 7.09-7.21(5H, m), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.43(1H, s)。

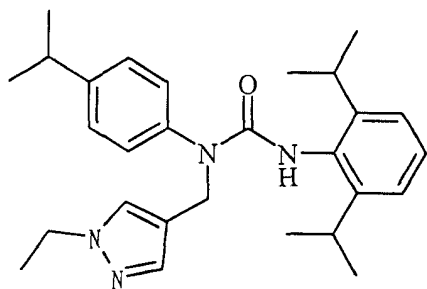
实施例 65



- ¹⁰ 使用(4-异丙基苯基)[(2-甲氧基-5-吡啶基)甲基]胺 (0.50 g)和异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(0.63 mL) 作为原料, 按照与实施例 62 相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-[(2-甲氧基-5-吡啶基)甲基]脲 (0.57 g)。

- ¹⁵ ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.16(12H, d, J=6.7Hz), 1.24(6H, d, J=6.9Hz), 2.87-2.96(1H, m), 3.00-3.09(2H, m), 3.92(3H, s), 4.81(2H, s), 5.45(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(4H, m), 7.22-7.27(3H, m), 7.73-7.88(1H, m), 7.88(1H, s)

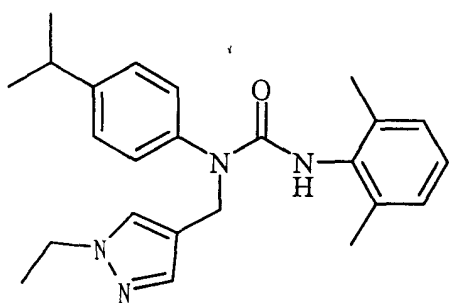
实施例 66



使用(1-乙基吡唑-4-基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (365 mg)和异氰酸2,6-二异丙基酯 (305 mg) 作为原料, 按照与实施例 2 相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(1-乙基吡唑-4-基甲基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (530 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.14(12H, d, J=6.9Hz), 1.26(6H, d, J=6.9Hz), 1.45(3H, t, J=7.3Hz),
 2.94(1H, sept, J=6.9Hz), 3.04(2H, sept, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.3Hz), 4.66(2H, s), 5.41(1H,
 s), 7.09-7.29(7H, m), 7.34(1H, s), 7.36(1H, s), 7.48(1H, s)

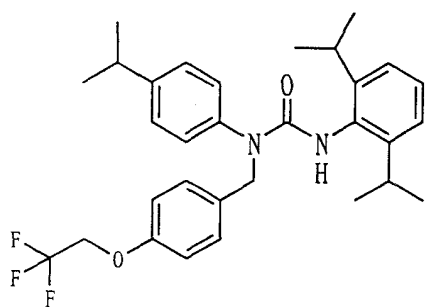
实施例 67



使用(1-乙基吡唑-4-基甲基)(4-异丙基苯基)胺 (365 mg)和2,6-二甲基异氰酸酯(221
 10 mg) 作为原料, 按照与实施例1相同的方式进行反应和处理, 得到N'-(2,6-二甲基苯基)-N-(1-乙基吡唑-4-基甲基)-N-(4-异丙基苯基)脲 (510 mg)。熔点: 107.6°C

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.26(6H, d, J=6.9Hz), 1.45(3H, t, J=7.3Hz), 2.18(6H, s), 2.93(1H, sept,
 J=6.9Hz), 4.13(2H, q, J=7.3Hz), 4.69(2H, s), 5.49(1H, s), 7.01(3H, s), 7.15(2H, d, J=8.4Hz),
 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, s), 7.44(1H, s)

15 实施例 68



向(4-异丙基苯基){(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)甲基}胺 (1.12 g)的甲苯 (15 mL)溶
 液中加入异氰酸2,6-二异丙基苯基酯(1.1 mL),该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和盐水
 洗涤该反应混合物,用硫酸镁干燥,减压蒸发掉溶剂。残余物用硅胶柱色谱纯化。用二异
 20 丙基醚对得到的晶体进行重结晶,得到N'-(2,6-二异丙基苯基)-N-(4-异丙基苯基)-N-((4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)甲基)脲 (0.54 g)。熔点: 138°C

制剂实施例 1

采用常规方法制备含有下列成分的片剂。

成分	每片
实施例 1的化合物	10 mg
乳糖	125 mg
5 玉米淀粉	75 mg
滑石	4 mg
硬脂酸镁	1 mg
总重量	215 mg

制剂实施例 2

10 采用常规方法制备含有下列成分的胶囊。

成分	每胶囊
实施例 1的化合物	10 mg
乳糖	165 mg
玉米淀粉	20 mg
15 滑石	5 mg
胶囊重量	200 mg

制剂实施例 3

采用常规方法制备含有下列成分的药膏。

成分	剂量
20 实施例 1的化合物	0.2 g
白凡士林	97.8 g
液体石蜡	2 g
总重量	100 g

制剂实施例 4

25 采用常规方法制备含有下列成分的注射液。

成分	剂量
实施例 1的化合物	0.2 g
氯化钠	0.9 g
注射用蒸馏水	适量
30 总重量	100 g

制剂实施例 5

采用常规方法制备含有下列成分的滴眼液。

成分

实施例 1 的化合物	0.1	g
氯化钠	0.3	g
无菌净化水	适量	
5 总重量	100	g

化学式 (1)化合物的优异药理学效果由下列一系列试验证实。

试验实施例 1: C5a受体结合试验

用受体结合试验评价C5a和试验化合物的C5a受体结合抑制作用, 所述受体结合试验包括使表达C5a受体的人细胞系U-937 (人组织细胞淋巴瘤线)与 $[^{125}\text{I}]$ -人C5a (Amersham Pharmacia Biotech)在MultiScreen (MILLIPORE)中反应。首先, 用1 mM 二丁酰基环AMP(dcAMP, SIGMA)刺激U-937细胞2天以表达C5a受体 (dcAMP-U-937细胞), 并悬浮在结合缓冲液中[50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 0.5%牛血清白蛋白(BSA, SIGMA), 0.02% NaN_3 (pH 7.2)]和在 -80°C 储存。通过向MultiScreen的每个孔中加入在使用前立刻溶解的50 μL dcAMP-U-937细胞悬浮液, 25 μL 结合缓冲液或试验化合物溶液和25 μL $[^{125}\text{I}]$ -C5a 溶液 (终浓度为200 pM)开始该结合试验。为了计算非特定的结合, 加入非标记的C5a (终浓度为20 nM)代替试验化合物溶液。在 4°C 温育2小时后, 抽吸过滤并加入300 μL 结合缓冲液, 重复4次以除去非结合的部分。干燥MultiScreen后, 使用 γ 粒子计数管测定过滤器上的放射性。用下列公式计算试验化合物抑制C5a 结合的比率(%抑制), 该公式使用不加入试验化合物时的计数值作为Total, 加入非标记的C5a得到的计数值作为Non, 加入试验化合物所得的计数值为Test。

$$\% \text{抑制} = 100 - [(\text{Test} - \text{Non}) / (\text{Total} - \text{Non})] \times 100$$

此外, 试验化合物在 $[^{125}\text{I}]$ -人C5a的结合被抑制50%的浓度(IC_{50} 值) 是通过二插值法计算的, 在该评价体系终, 实施例 34化合物的 IC_{50} 值为100 nmol/L。

试验实施例 2: 对C5a刺激的中性白细胞的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的作用

使用Lympholyte-poly (Cedarlane)从人末梢静脉血液中分别取出中性白细胞部分, 并悬浮在用1%牛胎儿血清(FBS)补充的Hank's平衡盐溶液(HBSS, GIBCO BRL)中。然后向中性白细胞部分(5×10^6 细胞/mL)加入Fura 2-AM (终浓度为5 μM , DOJINDO), 该混合物在 37°C 温育40分钟。通过离心洗涤细胞并悬浮至浓度为 1×10^6 细胞/mL。使用荧光分光光度计(CAF-110, JASCO Corporation)测定, 并当在 340nm和380nm处激发时从 500 nm 处的荧光强度的比率($\text{Ex}340$ 值/ $\text{Ex}380$ 值)计算细胞内 Ca^{2+} 浓度, 其中前者为 $\text{Ex}340$ 值, 后者为 $\text{Ex}380$ 值。具体而言, 在测定前5分钟, 将中性白细胞悬浮液 (450 μL , 1×10^6 细胞/mL)分配到一个装有搅棒的比色杯中, 并将悬浮液加热至 37°C 。然后将比色杯放在一个

设定为37°C的CAF-110上,开始测定。其后立刻加入50 μL 试验化合物溶液。约45秒之后,加入5 μL 重组的人C5a (终浓度为100 pmol/L),并继续测定约1分钟。然后,加入Triton X-100 (终浓度为0.2%),将细胞溶解,并测定sb2值,其为Ex340值,和Rmax值,其为Ex340值/Ex380值。然后,加入EGTA (终浓度为3 mmol/L),测定sf2值,其为Ex340值,和Rmin值,其为Ex340/Ex380值。由这些测定结果,可从下列公式计算出细胞内 Ca^{2+} 浓度。

$$\text{细胞内 } \text{Ca}^{2+} \text{ 浓度 (nmol/L)} = \frac{(\text{Ex340值/Ex380值}) - \text{Rmin值}}{\text{Rmax值} - (\text{Ex340值/Ex380值})} \times 224 \times (\text{sf2/sb2})$$

用下列公式计算试验化合物抑制C5a刺激的中性白细胞的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的比率(%抑制),其中得自没有加入试验化合物的C5a的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的峰值为Max,没有加入试验化合物和没有用C5a刺激的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的峰值为Min,得自加入试验化合物的C5a的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的峰值为Test。

$$\% \text{抑制} = 100 - [(\text{Test} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min})] \times 100$$

此外,试验化合物在C5a-刺激的中性白细胞的细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加被抑制50%的浓度(IC₅₀值)是通过二插值法计算的。

实施例 34 化合物的IC₅₀值为5 nmol/L。而且,加入实施例 34的化合物 (10 $\mu\text{mol/L}$)不会诱导细胞内 Ca^{2+} 的增加,并且没有发现兴奋作用。

试验实施例 3: C5a-刺激中性白细胞对反应性氧类产生的作用

用Lympholyte-poly (Cedarlane)分别从人末梢静脉血液中取出中性白细胞部分,并悬浮在含有1%牛胎儿血清(FBS)和1 mmol/L鲁米诺(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)的Hank's平衡盐溶液 (HBSS, GIBCO BRL)中。使用光度计(MicroLumat, Berthold)对96孔板测定反应性氧类。即,向孔中加入 1×10^5 细胞/150 μL 中性白细胞悬浮液和25 μL 试验化合物溶液,该孔安置在设定为37°C的MicroLumat 中,并放置约5分钟。然后,加入25 μL C5a (终浓度为3 nmol/L),并用15分钟的时间测定鲁米诺和反应性氧类之间的反应产生的荧光。用下列公式计算试验化合物在C5a刺激的中性白细胞中抑制反应性氧类产生的比率(%抑制),其中得自没有加入试验化合物的C5a的反应性氧类产生的峰值为Max,没有加入试验化合物和没有C5a刺激的反应性氧类产生的峰值为Min,得自加入试验化合物的C5a的反应性氧类的产生的峰值为Test。

$$\% \text{抑制} = 100 - [(\text{Test} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min})] \times 100$$

此外,试验化合物在C5a刺激的中性白细胞中反应性氧类的产生被抑制50%的浓度

(IC₅₀值) 是通过二插值法计算的。

实施例 34化合物的IC₅₀ 值为10 nmol/L。

试验实施例 4: 对C5a-刺激的中性白细胞迁移能力的作用

使用Lympholyte-poly (Cedarlane)分别从人末梢静脉血液中取出中性白细胞部分, 并悬浮在用0.1%牛血清白蛋白(BSA)补充的RPMI 1640介质(GIBCO BRL)中。向该中性白细胞部分(5×10^6 细胞/mL)中加入Calcein-AM (终浓度为5 μ M, FUNAKOSHI),该混合物在37°C温育30分钟。通过离心洗涤细胞并悬浮至浓度为 1×10^6 细胞/mL。通过向趋化性细胞(孔径: 3 μ m, KURABO)中加入中性白细胞来评价迁移, 并测定迁移到趋化性细胞外面的中性白细胞。首先, 向24孔板中加入100 pmol/L的C5a溶液 (500 μ L/孔)并将趋化性细胞嵌入到孔中。然后, 将中性白细胞悬浮液和试验化合物溶液 (各为200 μ L)加入到趋化性细胞的内部并在37°C, 5% CO₂ 下 温 育 90分钟。反应完成之后, 摇动孔之后除去趋化性细胞, 并加入100 μ L细胞溶解产物溶液 (10% SDS, 0.01 mol/L HCl)。用Cyto Fluor II (Ex: 485, Em: 530)测定每个孔的荧光强度。用下列公式计算试验化合物抑制C5a-刺激的中性白细胞迁移的比率(%抑制), 其中通过没有加入试验化合物的C5a刺激迁移的中性白细胞的荧光强度为Max, 没有加入试验化合物和没有C5a刺激迁移的中性白细胞的荧光强度为Min, 通过加入试验化合物的C5a刺激迁移的中性白细胞的荧光强度为Test。

$$\% \text{ 抑制} = 100 - [(\text{Test} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min})] \times 100$$

此外, 试验化合物的浓度(IC₅₀值) 是通过二插值法计算的, 在该浓度下C5a刺激的中性白细胞的迁移被抑制50%。

实施例 34化合物的IC₅₀值为100 nmol/L。

试验实施例 5: 对C5a-诱导的猕猴中性白细胞降低的作用

评价试验化合物对外周血液中中性白细胞降低的作用, 该作用是当给猕猴静脉内给药人C5a时暂时发生的。即, 给猕猴口服试验化合物, 4小时后, 给药人C5a。在给药人C5a之前2分钟和给药之后1分钟对外周血液中的中性白细胞进行计数, 用下列公式计算周围血液中中性白细胞降低的比率 (%)。

$$\text{降低比率}(\%) = 100 - [(\text{给药人C5a之后1分钟的外周血液中的中性白细胞}) / (\text{给药人C5a之前2分钟的外周血液中的中性白细胞})] \times 100$$

此外, 使用下列公式计算试验化合物对外周血液中中性白细胞降低的抑制比率(% 抑制)。

$$\% \text{ 抑制} = 100 - [(\text{Test} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min})] \times 100$$

Test: 当给药试验化合物和人C5a时, 外周血液中中性白细胞的降低比率

Min: 当给药试验化合物给药介质和人C5a给药介质时, 外周血液中中性白细胞的

降低比率

Max: 当给药试验化合物和人C5a给药介质时, 外周血液中中性白细胞的降低比率在该评价系统中, 实施例 53的化合物在30 mg/kg剂量时显示74%抑制作用。

试验实施例 6:对猴子的胶原蛋白-诱导的关节炎的作用

5 对猕猴的背部皮下接种两次来自牛的II型胶原蛋白 (胶原蛋白研究中心), 同时在试验的第一天和第21天完成Freund's辅剂H37Rv (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。接种后, 从第22天到第23天口服试验化合物。根据0 (没有改变) - 3 (5 趾浮肿) 的分数来观测四肢关节的肿胀。用四肢的总分数来显示每只猴子的关节肿胀分数。

试验实施例 7: 毒性试验

10 在单次给药毒性试验中, 对雌性和雄性SD大鼠(每组3只)和猕猴 (每组1只)给药试验化合物, 并使用存在或不存在死亡事件, 综合症状和体重作为指数来评价单次给药的毒性。在重复给药毒性试验中, 对雌性和雄性SD大鼠(每组6只)和雌性或雄性猕猴 (每组2只)重复给药试验化合物2周, 并使用综合症状, 体重, 饮食摄入, 血液学试验, 血液生化试验, 器官重量和尸体解剖 (包括组织的病理学试验) 作为指数来评价重复给药的
15 试验化合物的毒性。

试验实施例 8: 评价大鼠的生物利用率

对雄性SD大鼠 (每组5只) 静脉内和口服给药试验化合物, 并随着时间的流逝抽血。使用高效液相色谱测定血浆中的药物浓度。使用高效液相色谱测定血浆中的药物浓度。用下列公式计算生物利用率(BA)。

20
$$\frac{\text{通过口服给药的AUC}}{\text{通过静脉内给药的AUC}} \times \frac{\text{静脉内给药的剂量}}{\text{口服给药的剂量}} \times 100(\%)$$

AUC: 血浆浓度- 时间曲线下的面积

25

工业应用性

本发明的化合物具有C5a受体拮抗剂作用并可用作预防或治疗由于炎症导致的疾病或综合症的制剂, 所述炎症是由C5a [例如, 由于局部缺血, 外伤, 烧伤, 外科手术入侵等引起的白细胞活化而导致的自身免疫性疾病, 例如风湿病和系统性红斑狼疮等, 脓毒
30 病, 成人呼吸窘迫综合症, 慢性阻塞性肺病, 过敏性疾病, 例如哮喘等, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 脑梗塞, 牛皮癣, 阿尔茨海默氏病和严重的器官损伤 (例如, 肺炎, 肾炎, 肝炎和胰腺炎等)]而引起的。另外, 其作为感染病的预防或治疗制剂是有效的, 所述感染病是由通过C5a受体入侵的细菌或病毒而引起的。

本申请基于在日本提交的专利申请No. 243290/2000, 其内容作为参考全部结合
35 在此。