

發明專利說明書

200539883

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94112581

※申請日期：94年04月20日

※IPC分類：

AB1K 31/435
AB1P 19/02, 29/00

一、發明名稱：

(中) 用作細胞活素抑制劑之三取代脲化合物

(英) Tri-substituted ureas as cytokine inhibitors

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 寶鹼公司

(英) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

代表人：(中) 1. 史提芬 米勒

(英) 1. MILLER, STEVEN W.

地址：(中) 美國俄亥俄州辛辛那提寶鹼一號廣場

(英) One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

1. 姓名：(中) 泰德 布魯格

(英) BRUGEL, TODD ANDREW

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 珍妮佛 托尼斯

(英) TOWNES, JENNIFER ANNE

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓名：(中) 麥克 克拉克

(英) CLARK, MICHAEL P.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4. 姓名：(中) 馬克 薩巴特

(英) SABAT, MARK

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 亞當 高比歐斯基
(英) GOLEBIOWSKI, ADAM
國 籍：(中) 波蘭
(英) POLAND

6.姓 名：(中) 畢斯溫納西 德
(英) DE, BISWANATH
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

7.姓 名：(中) 史帝芬 巴巴瑞奇
(英) BERBERICH, STEPHEN MATTHEW
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

8.姓 名：(中) 葛列葛里 柏奇
(英) BOSCH, GREGORY KENT
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/04/22 ; 60/564,745 ☒ 有主張優先權

(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 亞當 高比歐斯基
(英) GOLEBIOWSKI, ADAM
國 籍：(中) 波蘭
(英) POLAND

6.姓 名：(中) 畢斯溫納西 德
(英) DE, BISWANATH
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

7.姓 名：(中) 史帝芬 巴巴瑞奇
(英) BERBERICH, STEPHEN MATTHEW
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

8.姓 名：(中) 葛列葛里 柏奇
(英) BOSCH, GREGORY KENT
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國 ; 2004/04/22 ; 60/564,745 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關 1-（N-取代芳基）-1-N-（2-取代嘧啶-4-基）-3-N-（烷基或經取代烷基）脲化合物，其抑制發炎細胞活素的細胞外釋放，該細胞活素係一或多種人類或高等哺乳動物疾病狀態之原因。本發明進一步係有關包含該 N-1,1,3-三-取代脲化合物的組成物和預防、減輕或控制酵素之方法，該等酵素係經了解為引起本文所述疾病狀態之活性成分。

【先前技術】

發明背景

白介素-1（IL-1）和腫瘤壞死因子- α （TNF- α ）在重要生物物質之中已知集合地稱為“細胞活素”。已知這些分子媒介與感染劑之免疫認知有關的發炎反應。

這些前-發炎細胞活素（pro-inflammatory cytokines）被認為是在許多疾病狀態或徵候群（特別是，類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸疾病（IBD）、敗血性休克、心肺機能障礙（cardiopulmonary dysfunction）、急性呼吸道疾病、惡病質、牛皮癬）中的重要媒體且因此為人類疾病狀態的發展和表現之原因。

因此長久以來均需求可阻斷、減輕、控制、緩和或預防細胞活素從產生他們的細胞中釋放出來之化合物和包含

(2)

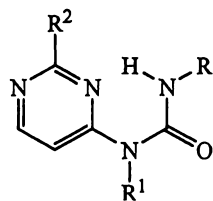
化合物的醫藥劑組成物。

【發明內容】

發明概述

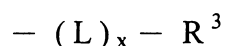
本發明為達成上述需求，已令人驚訝地發現某些 1-（N-取代芳基）-1-N-（2-取代嘧啶-4-基）-3-N-（烷基或經取代烷基）脲可有效抑制從細胞釋放發炎細胞活素，特別是，白介素-1（IL-1）和腫瘤壞死因子（TNF- α ）和藉此預防、減輕或控制該等被認為會引起本文所述疾病狀態之活性成分的酵素。

本發明的第一個方面係有關化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式和醫藥學上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 R 為經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烷基；

R¹ 具有下式：



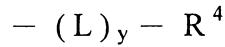
R³ 為一種選自下列之單元：

- i) 經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 碳環；
- ii) 經取代或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；
- iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜環；及

(3)

iv) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

R^2 具有下式：



R^4 為一種選自下列之單元：

i) 氫；

ii) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烴基；

iii) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 碳環；

iv) 經取代或未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；

v) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜環；及

vi) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

L 和 L^1 為連接基，其各自獨立地選自：

i) $-C(R^5)_2-$ ；

ii) $-NR^5-$ ；及

iii) $-O-$ ；

R^5 各自為氫、 C_1-C_4 直鏈或支鏈烷基；或二個 R^5 單元可一起形成羰基單元；

標記 x 和 y 各自獨立地為 0 或 1。

本發明進一步地係有關包含根據本發明之發炎細胞活素釋放-抑制化合物的組成物或調配物。一般，本發明的組成物包含：

a) 某量之一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲和其衍生物，其有效抑制發炎細胞活素的釋放；和

b) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

該等醫藥組成物係有關一或多種與發炎細胞活素釋放

(4)

有關的疾病，尤其是，該等選自骨關節炎、類風濕性關節炎、糖尿病、人類免疫不全病毒（HIV）感染、疼痛（提供止痛組成物）、牛皮癬和發炎性腸疾病（IBD）之疾病。

本發明進一步係有關控制一或多種人類或高等哺乳動物的疾病（特別是，選自骨關節炎、類風濕性關節炎、糖尿病、人類免疫不全病毒（HIV）感染、疼痛（提供止痛組成物）、牛皮癬和發炎性腸疾病（IBD）之疾病）的方法。該等方法包含將有效量的一或多種如下所述之 1,1,3-三取代脲投予至需要減輕之人或高等哺乳動物。

本發明也提供一種製備本發明的 1,1,3-三取代脲（同系物）之方法。

這些和其他之標的、特徵和優點在熟習該技藝技者從閱讀下列詳細說明和所附申請專利範圍之後將變為顯而易知的。本文中所有的百分比、比例和部分以重量計，除非另有指示。所有的溫度為攝氏度（℃），除非另有指示。在相關部份之所有引用文件，合併在本文中以供參考；任何文件的引用不被解釋為其為與本發明有關之先前技藝的許可。

發明詳細說明

本發明處理幾種未符合之藥物需求，特別是，

1) 提供能夠有效地阻斷細胞產生發炎細胞活素之醫藥組成物，其藉此允許緩和、減輕、控制、減輕、遲延、

(5)

或預防一或多種與一或多種細胞活素之細胞外釋放有關的疾病狀態或徵候群；

a) 影響白介素-1 (IL-1) 的釋放：與很多的引起疾病狀態（特別是，類風濕性關節炎、骨關節炎以及其他與結締組織降解有關的疾病狀態）之原因有關的分子；

b) 影響可誘發之環狀氧化梅 (Cyclooxygenase) -2 (COX-2) 表現：細胞活素釋放的抑制劑被建議為可誘發之 COX-2 表現的抑制劑，其已顯示被細胞活素增加。

2) 提供有效影響腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 的釋放之醫藥組成物：此前-發炎細胞活素被建議為在許多疾病狀態或徵候群中，特別是，類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸疾病 (IBD)、敗血性休克、心肺機能障礙、急性呼吸道疾病和惡病質之重要媒體。

3) 提供有效提供止痛或減輕人類和高等哺乳動物之其它的疼痛之醫藥組成物，。

這些而其他的未符合之醫藥需求令人驚訝地被本發明的化合物決解，其能夠選擇地影響一或多種由細胞活素的細胞外釋放引起或產生之疾病狀態、情況或徵候群。

雖然將不是每個化合物都有效的抗各種和每種由細胞活素的細胞外釋放所產生之疾病狀態，然而，調配者保留選擇用於治療本文下述之所選擇的情況或疾病非限制實例的化合物和醫藥組成物的組成。

本發明係有關 1,1,3-三取代脲，例如，1-(3-取代芳基)-1-(2-取代-嘧啶-4-基)-3-烷基脲類、1-(2-取代芳

(6)

基) -1-(2-取代-嘧啶-4-基)-3-烷基脲類、1-(2,6-二取代經取代芳基)-1-(2-取代-嘧啶-4-基)-3-烷基尿類等等，其適合於媒介、控制或抑制某些細胞活素（尤其是發炎細胞活素）的細胞外釋放，該細胞活素扮演在廣泛的疾病、疾病狀態或徵候群之刺激、造成或徵候中的角色。

下列化學體系使用於整篇說明書以特別地指出和明顯主張包含本發明化合物的單元。術語“烴基”代表任何的碳原子基單元，該單元隨意地包含一或多個有機官能基，包括無機原子，包含鹽，特別是，羧酸鹽和季銨鹽。術語包含在“烴基”內者為該等術語“非環”和“環”單元，其將烴基單元分為環和非環種類。環烴基單元包括單環、二環、融環和螺環環系。雜環和雜芳基單元包含一或多個選自氮、氧、硫之雜原子和這些雜原子之組合。

1. 經取代和未經取代之 C_1-C_{10} 非環烴基：為了本發明，術語“經取代和未經取代之 C_1-C_{10} 非環烴基”包含 3 類單元：

i) C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烷基，其非限制實例包括，甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正-丙基 (C_3)、異-丙基 (C_3)、n-丁基 (C_4)、第二-丁基 (C_4)、異-丁基 (C_4) 和第三-丁基 (C_4)；經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烷基，其非限制實例包括，羥甲基 (C_1)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、胺甲基 (C_1)、1-氯乙基 (C_2)、2-羥乙基 (C_2)、1,2-二氯乙基 (C_2) 和 3-羧丙基 (C_3)。

ii) C_2-C_{10} 直鏈或支鏈烯基，其非限制實例包括，乙

(7)

烯基 (C₂)、3-丙烯基 (C₃)、1-丙烯基 (即 2-甲基乙烯基) (C₃)、異丙烯基 (即 2-甲基乙烯-2-基) (C₃) 和丁烯-4-基 (C₄)；經取代之 C₂-C₁₀ 直鏈或支鏈烯基，其非限制實例包括，2-氯乙烯基 (即 2-氯乙烯基) (C₂)、4-羥丁烯-1-基 (C₄)、7-羥基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C₉) 和 7-羥基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C₉)。

iii) C₂-C₁₀ 直鏈或支鏈炔基，其非限制實例包括，乙炔基 (C₂)、丙-2-炔基 (即炔丙基) (C₃)、丙炔-1-基 (C₃) 和 2-甲基-己-4-炔-1-基 (C₇)；經取代之 C₂-C₁₀ 直鏈或支鏈炔基，其非限制實例包括，5-羥基-5-甲基己-3-基 (C₇)、6-羥基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C₈) 和 5-羥基-5-乙基庚-3-炔基 (C₉)。

2. 經取代和未經取代之 C₁-C₁₀ 環烴基：爲了本發明，術語“經取代和未經取代之 C₁-C₁₀ 環烴基”包含 5 類單元：

i) C₃-C₁₀ 環碳單元，其非限制實例包括，環丙基 (C₃)、環丁基 (C₄)、環戊基 (C₅)、環己基 (C₆)、環庚基 (C₇)、萘烷基 (C₁₀) 和十氫基-萘基 (C₁₀)；經取代之 C₃-C₁₀ 環碳單元，其非限制實例包括，2-甲基環丙基 (C₃)、2,5-二甲基環戊基 (C₅)、4-第三-丁基環戊基 (C₅)、3,5-二氯環己基 (C₆) 和 4-羥基-環己基 (C₆)。

ii) C₆-C₁₀ 芳基單元，其包括，苯基、萘-1-基和萘-2-基；經取代之 C₆-C₁₀ 芳基單元，其非限制實例包括，4-

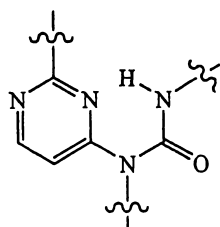
(8)

氟苯基 (C₆)、2,6-二-第三-丁苯基 (C₆)、3-羥苯基 (C₆)、8-羥萘-2-基 (C₁₀) 和 6-氰基-萘-1-基 (C₁₀)。

iii) C₁-C₁₀ 雜環單元，其為包含從 1 到 10 個碳原子和一或多個選自氮、氧、硫和其混合物之雜原子的雜環單元；其非限制實例包括，1,2,3,4-四唑基 (C₁)、吡丙啶基 (C₂)、噁唑基 (C₃)、四氫呋喃基 (C₄)、二氫吡喃基 (C₅)、吡啶-2-酮 (戊內酯) (C₅)、2,3,4,5-四氫基-1H-氮呋基 (C₆)、2,3-二氫基-1H-吡啶 (C₈) 和 1,2,3,4-四氫基-喹啉 (C₉)；經取代之 C₁-C₁₀ 雜環單元，其非限制實例包括，2-胺基-4,5-二氫基-3H-吡基 (C₄)、N-甲基嗎福啉基 (C₄)、2,6-二甲基吡啶基 (C₄) 和 1-氮雜二環 [2.2.2] 辛烷。

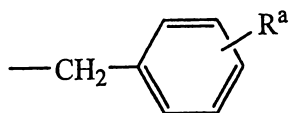
iv) C₁-C₁₀ 雜芳基單元，其為包含從 1 到 10 個碳原子和一或多個選自氮、氧、硫和其混合物之雜原子的雜芳基單元；其非限制實例包括，三吡基 (C₃)、呋喃基 (C₄)、噻吩基 (C₄)、嘧啶基 (C₄)、吡啶基 (C₅) 和 6,7-二氫基-5H-環戊 [b] 吡啶 (C₈)；經取代之 C₁-C₁₀ 雜芳基單元，其非限制實例包括，4-二甲胺基吡啶基 (C₅) 和 2-甲基吡啶基 (C₈)。

本發明的經取代和未經取代之 C₁-C₁₀ 環烴基單元可直接地鍵結至核心嘧啶基-脲骨架：

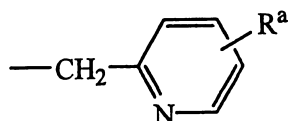


(9)

或他們可經由本文下述的鍵聯單元（連接單元）鍵結至核心骨架。鍵聯或連接單元包括經由伸烷基單元鍵結至核心骨架之芳基單元的伸烷基芳基單元，例如，具有下式之苯甲基單元：



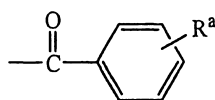
或伸烷基雜芳基單元例如具有下式之 2-吡啶甲基（picolyl）單元：



其中 R^a 表示一或多個芳基環氫原子之隨意取代。經取代和未經取代之 C_6-C_{10} 伸烷基芳基單元的非限制實例包括 2-甲苯基（ C_6 ），3-N,N-二甲胺基苯甲基（ C_6 ）、4-氟苯甲基（ C_6 ），（8-羥基）萘-2-基甲基（ C_{10} ），和 2-（3-羥基-苯基）乙基（ C_6 ）。經取代和未經取代之 C_1-C_{10} 伸烷基雜芳基單元的非限制實例包括哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氫基-哌喃-4-基甲基、嗎福啉-4-基甲基、異喹啉-1-基甲基和咪唑啉-2-基乙基。 C_3-C_{10} 伸烷基碳環單元的非限制實例包括，環丙基甲基（ C_3 ）、環戊基乙基（ C_5 ）和環己基甲基（ C_6 ）。

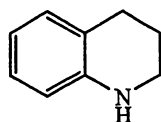
術語“芳醯基”當其與本發明有關時為鍵結至羰基單元的芳基單元之衍生物時，芳基單元包括苯和萘。芳醯基單元的非限制實例為具有下列通式之經取代或未經取代之苯甲醯基單元：

(10)

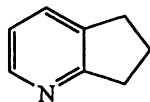


其中 R^a 表示一或多個氫原子的可能取代。雜芳醯基單元為衍生自鍵結至羰基單元之雜芳基單元的單元。

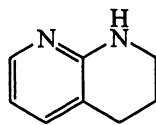
為了本發明，稠環單元，以及螺環、二環等等，其包含單一雜原子，將被考慮為屬於含雜原子的環之環族。例如，具有下式之 1,2,3,4-四氫喹啉：



，為了本發明，考慮為雜環單元。具有下式之 6,7-二氫基-5H〔1〕吡啶：



，為了本發明，考慮為雜芳基單元。當在飽和及芳基環中兩者中稠環單元包含雜原子時，芳基環將支配且決定所指定環之種類的類型。例如，具有下式 1,2,3,4-四氫基-〔1,8〕喹啉：



，為了本發明，考慮為雜芳基單元。

術語“經取代”使用於整篇說明書中。術語“經取代”在本文中定義“烴基部分，無論非環或環，其具有一或多個被如下述所定義之一個取代基或幾個取代基置換之氫原子。該等氫原子單元被取代之單元能夠一次置換烴基部分的一個氫原子、二個氫原子，或三氫原子。此外，這些取代

(11)

基可置換二個相鄰碳上的二個氫原子以形成該取代基、新部分或單元”。例如，需要單一氫原子置換之經取代單元包括鹵素、羥基等等。二氫原子置換包括羰基、氧亞胺等等。來自相鄰碳原子的二氫原子置換包括環氧基等等。三個氫置換包括氰基等等。術語經取代使用在整篇說明書中以指示烴基部分，特別是，芳環、烷基鏈，可具有一或多個被取代基置換的氫原子。當部分被描述為“經取代”時，任何數目的氫原子可被置換。例如，4-羥苯基為“經取代之芳香族碳環”，(N,N-二甲基-5-胺基)辛基為“經取代之 C₈ 烷基單元”，3-胍基丙基為“經取代之 C₃ 烷基單元”，和 2-羧基吡啶基為“經取代之雜芳基單元”。

下列為可取代烴基或其他單元上的氫原子之單元的非限制實例：

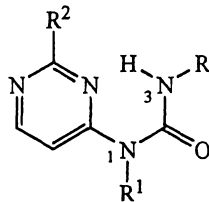
- i) -OR⁸；
- ii) -C(O)R⁸；
- iii) -C(O)OR⁸；
- iv) -C(O)N(R⁸)₂；
- v) -CN；
- vi) -N(R⁸)₂；
- vii) -鹵素；
- viii) -CF₃、-CCl₃、-CBr₃；和
- ix) -SO₂R⁸

其中 R⁸ 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之 C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷基；或二個 R⁸ 單元可一起形成包含從

(12)

3-7 個原子的環。

本發明的化合物為具有下列核心骨架之 1,1,3-三取代脲類：



其包含中央羰基單元的任一側上的第一位置氮原子 (N^1) 和第三位置氮原子 (N^3)。在第一個位置氮原子 (N^1) 連接到此核心骨架，2-取代嘧啶-4-基單元具有 R^2 單元作為 2 號環位置取代基。也連接到第一位置氮原子 (N^1) 為如下述所定義之 R^1 單元。連接到第三位置氮原子 (N^3) 為 R 單元，其為如下所述的單元。

R 單元為經取代或未經取代之 C_1 - C_{10} 直鏈或支鏈烷基。

R 的第一個方面係有關選自甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、異-丁基和第三-丁基的 C_1 - C_4 烷基單元。

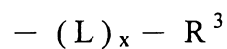
R 之第二個方面係有關選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CHOH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$ 之 C_1 - C_4 烷基單元。然後製備本發明的化合物，其包含根據 R 之第二個方面的 R 單元，它可能需要視取代基，特別是，羥基、胺基而定，以製備具有任何反應性雜原子的保護基之異氰酸酯。例如，當 R 為 $-CH_2OH$

(13)

時，可能需要存在具有保護基之異氰酸酯例如 $\text{OCNCH}_2\text{CH}_2\text{OBoc}$ ，或 $\text{OCNCH}_2\text{CH}_2\text{OCbz}$ 。

R 之第三個方面係有關選自正-戊基、異-戊基、新-戊基、正-己基、正-庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、2-甲基庚基、正-辛基、正-壬基和正-癸基之直鏈 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 或甲基支鏈烷基單元。

R^1 單元具有下式：



其中 R^3 為一種選自下列之單元：

- i) 經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環；
- ii) 經取代或未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；
- iii) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 雜環；及
- iv) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 雜芳基；

標記 x 等於 0 或 1， R^3 為選自下列之單元：

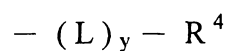
R^3 的第一個方面係有關經取代或未經取代之 C_6 芳基單元，其之第一個重複係有關選自苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-羥苯基、4-甲氧苯基、4-乙氧苯基、4-甲苯基、4-氯苯基、4-甲基硫烷基苯基和 4-二甲胺基苯基的單元。

R^3 之第二個方面係有關經取代或未經取代之 C_3 、 C_4 或 C_5 雜環單元，其之第一個重複係有關選自哌咍、哌啶、嗎福啉和四氫哌喃的經取代和未經取代之 6-員環。此 R^5 之方面的第二個重複係有關選自四氫呋喃、吡咯啶和咪唑啶的 5-員環。 C_3 、 C_4 或 C_5 雜環單元可藉由任何的環

(14)

原子鍵結至核心結構，例如，四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基、咪唑啉-5-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、嗎福啉-4-基和四氫哌喃-4-基。

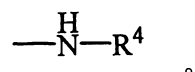
R^2 具有下式：



標記 y 等於 0 或 1， R^4 為一種選自下列之單元：

- i) 氫；
- ii) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烴基；
- iii) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 碳環；
- iv) 經取代或未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；
- v) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜環；及
- vi) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

R^2 的第一個種類係有關該單元，其為具有胺基鍵聯單元 -NH- 的單元，該 R^2 單元具有下式：



R^4 的第一個方面係有關 R^2 之第一個種類，包括經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烴基，其之第一個重複包括選自 1(S)-2-羥基-1,2-二甲基丙基、1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基，1(S)-第二-丁基，和異-丙基之烷基單元。

R^4 之第二個方面係有關經取代或未經取代之連接 C_6 芳基，其之第一個重複為經取代和未經取代之苯基和苯甲

(15)

基（當 R^4 包含連接的環烴基時）。 R^2 單元的非限制實例包括苯甲基和（1S）-苯乙基，當 L^1 為 -NH- 時。

R^4 之第三個方面當其有關 R^2 之第一個種類時，包括 C_1 - C_{10} 經取代或未經取代之雜環，其之第一個重複為選自哌啶-1-基、哌啶-4-基、四氫哌喃-4-基和嗎福啉-4-基的經取代或未經取代之 C_4 或 C_5 雜環單元。此方面之第二個重複係有關經由亞甲基單元， $-\text{CH}_2-$ ，連接到胺基連接單元，-NH-的經取代或未經取代之 C_4 或 C_5 雜環單元；此重複的非限制實例係選自哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氫哌喃-4-基甲基和嗎福啉-4-基甲基。

L 和 L^1 為連接基，其各自獨立地選自：

- i) $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ ；
- ii) $-\text{NR}^5-$ ；及
- iii) $-\text{O}-$ ；

R^5 為氫、 C_1 - C_4 烷基；或二個 R^5 單元可一起形成羰基單元，和標記 x 和 y 為 0 或 1。當 x 或 y 等於 0 時，連接基不存在，當 x 或 y 等於 1 時，連接基存在。

L^1 之第一個方面係有關其中 L^1 選自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 -NH- 之化合物。此 L^1 的方面的第一個重複係有關種類 I-第一個方面；第一、第二和第三個重複，其中 -NH- 用以鍵聯 R^4 單元，其為具有核心 1,1,3-三取代脲骨架的經取代或未經取代之 C_1 - C_{10} 直鏈或支鏈烴基單元。這些 R^4 單元的一個非限制實施例包括選自 1(S)-2-羥基-1,2-二甲基丙基，1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基，1(S)-第二-丁

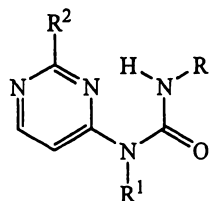
(16)

基和異丙基的單元，藉此提供一個選自 1 (S) -2-羥基 -1,2-二甲基丙胺基、1 (S) -2-甲氧基 -1-甲基 -乙胺基、1 (S) -第二-丁胺基和異丙胺基) 之單元的 R^2 。

L^1 之第二個方面係有關用以鍵聯雜環及以亞伸甲基單元連接之雜環單元之 -NH- 單元，其非限制實例包括哌啶 -1-基、哌啶 -1-基甲基、哌啶 -4-基、四氫哌喃 -4-基、四氫哌喃 -4-基甲基、嗎福啉 -4-基和嗎福啉 -4-基甲基。

本發明的同系物 (化合物) 安排成幾個種類以在應用不在本文中明白地舉例的同系物之製備的合理合成策略時協助調配者。安排成幾個種類不暗示任何在本文中所述物質之組成物的增加或減少功效。

包含本發明的種類 I 的化合物為具有下式之 N- (芳基或經取代芳基) - (2-取代-嘧啶-4-基) -N'-烷基尿類：



其之第一個方面係有關 R 單元，其為未經取代之 C_1 - C_4 直鏈或支鏈烷基。 R^1 和 R^2 之非限制實例定義在本文下述表 I 中。

(17)

表 I

編號	R	R ¹	R ²
1	-CH ₃	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
2	-CH ₃	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
3	-CH ₃	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
4	-CH ₃	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
5	-CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
6	-CH ₃	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
7	-CH ₃	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
8	-CH ₃	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
9	-CH ₃	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
10	-CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
11	-CH ₃	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
12	-CH ₃	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
13	-CH ₃	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
14	-CH ₃	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
15	-CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
16	-CH ₃	4-甲氧基苯基	異丙胺基
17	-CH ₃	4-乙氧基苯基	異丙胺基
18	-CH ₃	4-氟苯基	異丙胺基
19	-CH ₃	4-甲基苯基	異丙胺基
20	-CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
21	-CH ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
22	-CH ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基

(18)

23	-CH ₂ CH ₃	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
24	-CH ₂ CH ₃	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
25	-CH ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
26	-CH ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
27	-CH ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
28	-CH ₂ CH ₃	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
29	-CH ₂ CH ₃	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
30	-CH ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
31	-CH ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
32	-CH ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
33	-CH ₂ CH ₃	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
34	-CH ₂ CH ₃	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
35	-CH ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
36	-CH ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	異丙胺基
37	-CH ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	異丙胺基
38	-CH ₂ CH ₃	4-氟苯基	異丙胺基
39	-CH ₂ CH ₃	4-甲基苯基	異丙胺基
40	-CH ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
41	-CH(CH ₃) ₂	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
42	-CH(CH ₃) ₂	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
43	-CH(CH ₃) ₂	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
44	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
45	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
46	-CH(CH ₃) ₂	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基

(19)

47	-CH(CH ₃) ₂	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
48	-CH(CH ₃) ₂	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
49	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
50	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
51	-CH(CH ₃) ₂	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
52	-CH(CH ₃) ₂	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
53	-CH(CH ₃) ₂	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
54	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
55	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
56	-CH(CH ₃) ₂	4-甲氧基苯基	異丙胺基
57	-CH(CH ₃) ₂	4-乙氧基苯基	異丙胺基
58	-CH(CH ₃) ₂	4-氟苯基	異丙胺基
59	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基苯基	異丙胺基
60	-CH(CH ₃) ₂	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
61	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
62	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
63	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
64	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
65	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
66	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
67	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
68	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
69	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
70	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基

(20)

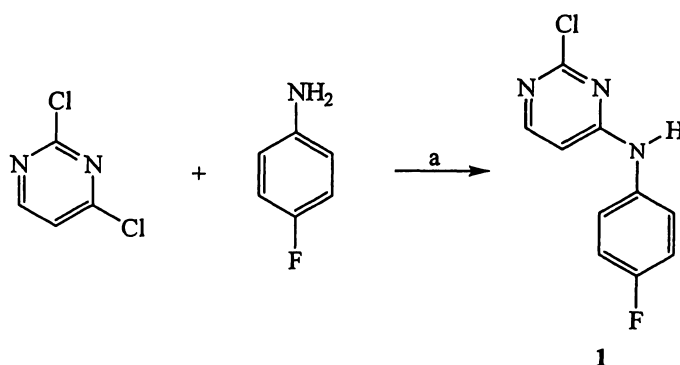
71	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
72	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
73	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
74	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
75	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
76	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	異丙胺基
77	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	異丙胺基
78	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-氟苯基	異丙胺基
79	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲基苯基	異丙胺基
80	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
81	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
82	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
83	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
84	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
85	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
86	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
87	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
88	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
89	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
90	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
91	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
92	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
93	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
94	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基

(21)

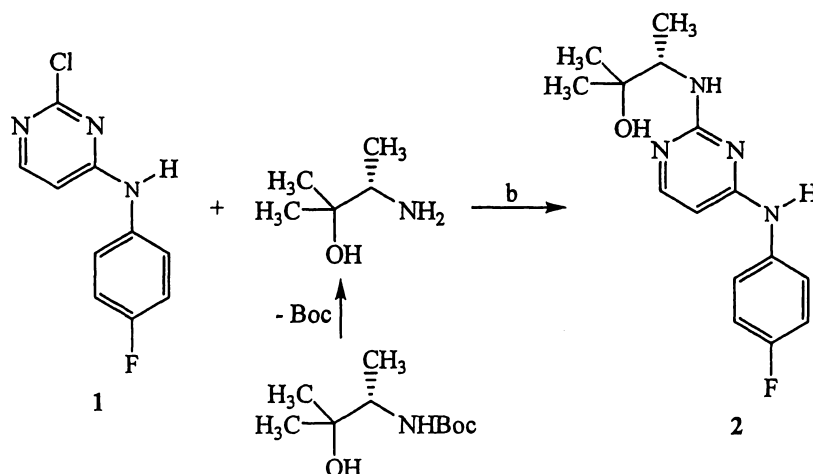
95	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
96	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲氧基苯基	異丙胺基
97	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-乙氧基苯基	異丙胺基
98	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-氟苯基	異丙胺基
99	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基苯基	異丙胺基
100	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基

包含本發明之種類 I 之化合物可藉由如流程 I 中所概述之下述實例 1 所給予之步驟製備。

流程 I

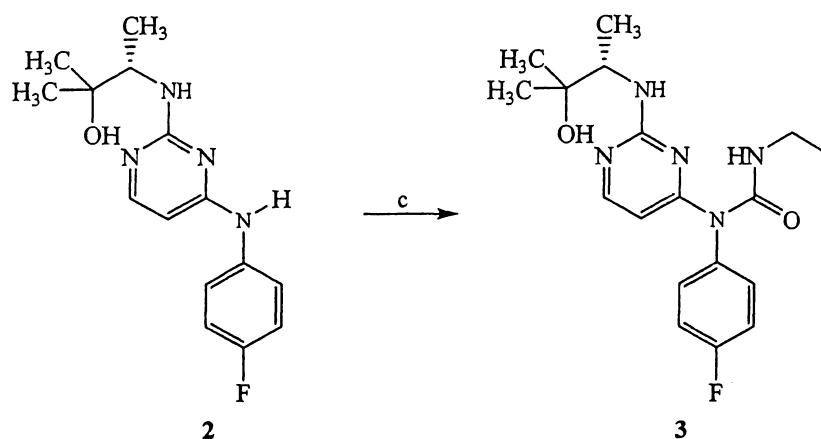


試劑及條件：(a) NaHCO_3 , EtOH, THF; 65°C 10 小時。



試劑及條件：(b) DIPEA, NMP; 130°C 18 小時。

(22)



試劑及條件：(c) i) TBMSTFA, TEA, 二氯甲烷；10℃
1.5 小時；ii) CH₃CH₂NCO；50℃，18 小時；iii) MeOH/
H₂O (quench)；5℃。

【實施方式】

實例 1

1-(4-氟苯基)-1-{2-[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基]-嘓啶-4-基}-3-乙基-脲 (3)

(S)-(2-羥基-1,2-二甲基-丙基)-胺基甲酸第三-丁酯，其使用於本實例的第 2 步驟中和其包含最後同系物的 R² 單元，可使用 Konno 等人，Chem, Pharm, Bull.(1997), 45, 185 之方法（合併在本文中以供參考）製備。

(2-氨基-嘓啶-4-基)-(4-氟基-苯基)-胺 (2) 之製備：將 NaHCO₃ (244 克，2.91 莫耳) 加到 2,4-二氯嘓啶 (260 克，1.75 莫耳) 在 THF (780 毫升) 和 EtOH (3100 毫升) 中的溶液。4-氟苯胺 (162 克，1.46 莫耳) 以一部分加到所得漿液和使所產生的混合物加溫到 65℃ 且固定在此溫度 10 小時。反應如果不在單日中完成可冷卻過夜

(23)

。次日再加熱至 70℃ 經額外 10 小時通常足以完成反應。以 EtOAc (4.5 升) 稀釋反應溶液和以水 (3x2 升) 洗滌。以 EtOAc (3 升) 萃取合併之水層。合併的有機層經過 MgSO₄ 乾燥和過濾。用丙酮 (2x1 升) 然後 5% MeOH / 丙酮 (2x500 毫升) 洗滌濾餅。濃縮濾液獲得直到稠漿液 (約 1 升體積)，加入己烷 (3.5 升) 及將溶液冷卻到約 4℃ 經 16 小時。藉由過濾收集稠漿液，以己烷 (2x500 毫升) 洗滌，和乾燥 (20 毫米汞柱，室溫) 以提供 99.43 克 (79.3% 產率) 的所要產物之白色固體。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.64 (d, J=6.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 224 (M+1)。

S-3-〔4-(4-氟基-苯胺基)-嘧啶-2-基胺基〕-2-甲基-丁-2-醇草酸鹽 (2) 之製備：(S)-(2-羥基-1,2-二甲基-丙基)-胺基甲酸第三-丁酯 (155.6 克, 766 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (350 毫升) 中的溶液在室溫下經 10-15 分鐘或將允許像氣體放出一樣快速加至在三氟乙酸 (1350 毫升) 在 CH₂Cl₂ (1 升) 中的溶液。所得去保護胺之淡棕溶液在室溫下攪拌額外 15 分鐘和濃縮以產生油，其以甲苯 (500 毫升) 處理和在向前進行之前濃縮兩次以上。使用 NMP (320 毫升) 之將粗胺 (S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺小心地轉移到 3 升燒瓶中。然後加入二異丙基乙胺 (470 毫升)。(2-氨基-嘧啶-4-基)-(4-氟基-苯基)-胺 (111.13 克, 497 毫莫耳) 加到此溶液中和將反應加溫到

(24)

130℃ 經 18 小時，接著在 135℃ 下額外 18 小時。在冷卻到室溫之後，反應溶液以 EtOAc (2.5 升) 稀釋和以水 (3x1 升) 洗滌。合併的水層以 EtOAc (1x1 升) 萃取及此與另一個有機層合併。合併之有機層以 NaCl 飽和水溶液 (1x1 升) 洗滌和通過在 3 升玻璃濾器中的 1.2 公斤之 SiO₂ 塞。塞子以 4 升的下列各丙酮 / EtOAc 的溶液：1：19、1：9、1：4、1：1，和 100% 丙酮溶析。合併任何的包含較純的最後產物之部份。薄層層析 (TLC) (5% 丙酮 / EtOAc, 0.1% NH₄OH) 用來測定在最後產物中增加之部份。合併之部份在真空中濃縮以產生一種泡沫物質，其溶解在 Et₂O (650 毫升) 中且在室溫下攪拌。在 1 小時之後可過濾所形成的沈澱物。濾液以草酸 (89.5 克) 在丙酮 (650 毫升) 中的溶液處理經過幾分鐘。在攪拌約 1.5 小時之後黏固體團塊粒子沈澱和藉由過濾收集固體以提供 126.7 克 (70.8% 產率) 所要產物的草酸鹽鹽之淡紫色固體。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.8, 9.0Hz, 2H), 6.98 (t, J=9.0Hz, 2H), 5.87 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (m, 3H), 1.15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 291 (M+1)。

1- (4-氟基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-乙基-脲 (3) 之製備：S-3- [4- (4-氟基-苯胺基) -嘧啶-2-基胺基] -2-甲基-丁-2-醇草酸鹽，2，(173.1 克，456 毫莫耳) 在二氯乙烷 (2.7 升

(25)

) 中於室溫下以三乙胺 (234 毫升 , 1.68 莫耳) 處理。一旦溶解 , 溶液在冰浴中冷卻到約 5℃ 且然後小心地加入 100 克等分之雙三甲基甲矽烷基三氟乙醯胺 (445 克 , 1.73 莫耳) 。甲矽烷基化合物的加入伴隨溶液的輕微加溫至約 10℃ 。一旦加入完成移除冰浴且攪拌反應及加溫到室溫經約 1.5 小時。然後加入異氰酸乙酯 (594 毫升 , 7.52 莫耳) , 且將反應加溫到 50℃ 經約 18 小時。一旦反應完全 , 以甲苯 (500 毫升) 處理溶液和濃縮。將濃縮液冷卻到 5℃ 然後溶解在 MeOH (2.5 升) 中 , 其產生最初放熱 , 然後水 (100 毫升) 。溶液在室溫下攪拌 1 小時 , 其後除去溶劑以提供粗油產物 , 將其再溶解於 CH₂Cl₂ (1.5 升) 中且攪拌額外 1 小時。藉由過濾除去所形成之不溶解物質和再濃縮濾液到透明油 , 其通過以 CH₂Cl₂ (8 升) , 5% 、 10% 和 20% 丙酮 / CH₂Cl₂ 溶析的酸式矽酸鎂 (magnesol) 塞子 (3.7 公斤) , 收集 4 升部份。藉由 TLC (60% THF / 己烷) 收集升級 (但不是純的) 部份 , 濃縮和從 Et₂O 結晶以產生 78.8 克 , 47.9% 之白色結晶。母液藉由製備級層析法在 SiO₂ 上 (使用 THF / 己烷的溶析梯度) 純化以產生額外 18.7 克 , 總數為 97.5 克 , 59.2% 的 > 98% 純物質之白色結晶 , $[\alpha]_D^{25} = +3.5$ (c=0.43 , CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (300MHz , CDCl₃) δ 9.75 (br s , 1H) , 7.88 (d , J=5.9Hz , 1H) , 7.25-7.10 (m , 4H) , 5.51 (d , J=5.9Hz , 1H) , 3.93 (br s , 1H) , 3.49-3.40 (m , 2H) , 1.34-1.27 (m , 12H) ; MS (ESI) m/z 362 (M+1) ;

(26)

HRMS m/z 之計算值 $C_{18}H_{25}FN_5O_2$ (MH^+) 362.1992, 發現值 362.1987。

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-丁基-脲: 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (m, 1H), 7.87 (d, $J=5.8Hz$, 1H), 7.13 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 6.99 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 5.51 (d, $J=6.2Hz$, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.22-3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (br d, $J=4.8Hz$, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.6Hz$, 3H), 0.98 (t, $J=7.3Hz$, 3H); MS (ESI) m/z 388 ($M+1$)。

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-乙基-脲: 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (br d, $J=7.3Hz$, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.63 (d, $J=7.3Hz$, 1H), 7.15 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.03 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 6.04 (d, $J=6.6Hz$, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53-3.26 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.6Hz$, 3H), 1.25 (t, $J=7.3Hz$, 3H); MS (ESI) m/z 360 ($M+1$)。

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-羥基-1,2-二甲基丙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-乙基-脲: 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=5.9Hz$, 1H), 7.15 (d, $J=9.0Hz$, 2H), 7.01 (d, $J=9.0Hz$, 2H),

(27)

5.65 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.49-3.40 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 12H); MS (ESI) m/z 374 ($M+1$)。

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.89 (br s, 1H), 7.88 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.10 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.51 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 5H), 1.47 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.35 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 374 ($M+1$)。

1-(4-甲基-硫烷基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.90 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.49 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.49-3.27 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 1.33-1.19 (m, 6H); MS (ESI) m/z 376 ($M+1$)。

1-(4-甲氧基-苯基)-1-(2-異丙胺基-嘧啶-4-基)-3-乙基-脲： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.10 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.48 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H)

(28)

， 5.03 (br s, 1H) , 4.05-3.98 (m, 1H) , 3.87 (s, 3H) , 3.45 (dq, J=5.3Hz, 7.3Hz, 1H) , 1.32 (d, J=6.6Hz, 6H) , 1.28 (t, J=7.3Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z 330 (M+1) 。

1- (4-甲氧基-苯基) -1- (2-異丙胺基-嘧啶-4-基) -3-異丙基-脲 : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, J=7.0Hz, 1H) , 7.86 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H) , 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H) , 5.46 (d, J=5.9Hz, 1H) , 5.03-4.92 (m, 1H) , 4.18-3.99 (m, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 1.33 (d, J=6.4Hz, 6H) , 1.29 (d, J=6.6Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z 344 (M+1) 。

根據本發明之第一種類的化合物之進一步非限制實例包括：

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-甲基-脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-丙基-脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3-異丙基-脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- (2-異丙胺基-嘧啶-4-基) -3-甲基-脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- (2-異丙胺基-嘧啶-4-基) -3-異丙基-脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-羥基-1,2-二

(29)

甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 甲基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥基 - 1, 2 - 二

甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 乙基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥基 - 1, 2 - 二

甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥基 - 1, 2 - 二

甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 異 - 丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯基 - 乙胺基

} - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 甲基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯基 - 乙胺基

} - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 乙基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯基 - 乙胺基

} - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯基 - 乙胺基

} - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 異 - 丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 氟苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 乙

胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 甲基 - 脲 ;

1 - (4 - 氟苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 乙

胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 氟苯基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 乙

胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 異丙基 - 脲 ;

1 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 異丙胺基 - 嘧啶 - 4 - 基) - 3 - 甲

基 - 脲 ;

1 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 異丙胺基 - 嘧啶 - 4 - 基) - 3 - 丙

(30)

基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - (2 - 異 丙 胺 基 - 嘧 啶 - 4 - 基) - 3 - 異 - 丙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥 基 - 1,2 - 二 甲 基 - 丙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - 甲 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥 基 - 1,2 - 二 甲 基 - 丙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - 乙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥 基 - 1,2 - 二 甲 基 - 丙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - 丙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 羥 基 - 1,2 - 二 甲 基 - 丙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - 異 - 丙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯 基 - 乙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基) - 3 - 甲 基 - 脲 ；

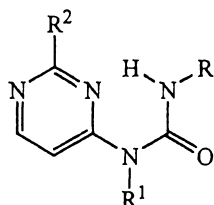
1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯 基 - 乙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基) - 3 - 乙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯 基 - 乙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基) - 3 - 丙 基 - 脲 ；

1 - (4 - 氟 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 苯 基 - 乙 胺 基] - 嘧 啶 - 4 - 基) - 3 - 異 - 丙 基 - 脲 。

包 含 根 據 本 發 明 之 種 類 I 的 第 二 個 方 面 之 化 合 物 為 ；
具 有 下 式 之 N - (芳 基 或 經 取 代 之 芳 基) - (2 - 取 代 - 嘧 啶 - 4 - 基) - N' - 取 代 - 烷 基 - 脲 類 ；

(31)



其中 R 單元為經取代之 C₁-C₄ 直鏈或支鏈烷基。R¹ 和 R² 之非限實例定義在本文下述表 II 中。

表 II

編號	R	R ¹	R ²
101	-CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
102	-CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
103	-CH ₂ OH	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
104	-CH ₂ OH	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
105	-CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
106	-CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
107	-CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
108	-CH ₂ OH	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
109	-CH ₂ OH	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
110	-CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
111	-CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
112	-CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
113	-CH ₂ OH	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
114	-CH ₂ OH	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
115	-CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
116	-CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	異丙胺基

(32)

117	-CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	異丙胺基
118	-CH ₂ OH	4-氟苯基	異丙胺基
119	-CH ₂ OH	4-甲基苯基	異丙胺基
120	-CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
121	-CH ₂ OCH ₃	4-甲氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
122	-CH ₂ OCH ₃	4-乙氧基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
123	-CH ₂ OCH ₃	4-氟苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
124	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
125	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基
126	-CH ₂ OCH ₃	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
127	-CH ₂ OCH ₃	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
128	-CH ₂ OCH ₃	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
129	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
130	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
131	-CH ₂ OCH ₃	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
132	-CH ₂ OCH ₃	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
133	-CH ₂ OCH ₃	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
134	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
135	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
136	-CH ₂ OCH ₃	4-甲氧基苯基	異丙胺基
137	-CH ₂ OCH ₃	4-乙氧基苯基	異丙胺基
138	-CH ₂ OCH ₃	4-氟苯基	異丙胺基
139	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基苯基	異丙胺基
140	-CH ₂ OCH ₃	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基

(33)

141	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
142	-CH ₂ CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
143	-CH ₂ CH ₂ OH	4-氟苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
144	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
145	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
146	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
147	-CH ₂ CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
148	-CH ₂ CH ₂ OH	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
149	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
150	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
151	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
152	-CH ₂ CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
153	-CH ₂ CH ₂ OH	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
154	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
155	CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
156	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲氧基苯基	異丙胺基
157	-CH ₂ CH ₂ OH	4-乙氧基苯基	異丙胺基
158	-CH ₂ CH ₂ OH	4-氟苯基	異丙胺基
159	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基苯基	異丙胺基
160	-CH ₂ CH ₂ OH	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
161	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-甲氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
162	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-乙氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
163	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-氟苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
164	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-甲基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基

(34)

165	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
166	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
167	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
168	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
169	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
170	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
171	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
172	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
173	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
174	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
175	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
176	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲氧基苯基	異丙胺基
177	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-乙氧基苯基	異丙胺基
178	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-氟苯基	異丙胺基
179	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基苯基	異丙胺基
180	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基
181	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
182	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-乙氧基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
183	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-氟苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
184	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
185	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基硫烷基苯基	2-羟基-1,2-二甲基-丙胺基
186	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
187	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-乙氧基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
188	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-氟苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基

(35)

189	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
190	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基硫烷基苯基	2-甲氧基-1-甲基-乙胺基
191	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲氧基苯基	1-苯基-乙胺基
192	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-乙氧基苯基	1-苯基-乙胺基
193	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-氟苯基	1-苯基-乙胺基
194	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基苯基	1-苯基-乙胺基
195	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基硫烷基苯基	1-苯基-乙胺基
196	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲氧基苯基	異丙胺基
197	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-乙氧基苯基	異丙胺基
198	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-氟苯基	異丙胺基
199	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基苯基	異丙胺基
200	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	4-甲基硫烷基苯基	異丙胺基

下列為包含本發明之種類 I 的第二個方面之化合物的非限制實例：

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3- (2-羥乙基) -脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3- (2-甲氧基乙基) -脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3- (3-羥丙基) -脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲基-乙胺基] -嘧啶-4-基 } -3- (3-甲氧基丙基) -脲；

1- (4-甲氧基-苯基) -1- { 2- [(1S) -2-甲氧基-1-甲

(36)

基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 羥 丁 基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 甲 氧 基 丁 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 羥 乙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 甲 氧 基 乙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 羥 丙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 甲 氧 基 丙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 羥 丁 基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 甲 氧 基 丁 基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 羥 乙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 甲 氧 基 乙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 羥 丙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲
基 - 乙 胺 基 } - 嘧 啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 甲 氧 基 丙 基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙 氧 基 - 苯 基) - 1 - { 2 - [(1 S) - 2 - 甲 氧 基 - 1 - 甲

(37)

基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(4-羟丁基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲
基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(4-甲氧基丁基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羟乙基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲氧基乙基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3-羟丙基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3-甲氧基丙基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(4-羟丁基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二
甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(4-甲氧基丁基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲
基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羟乙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲
基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲氧基乙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲
基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3-羟丙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲
基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3-甲氧基丙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲

(38)

基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 羥丁基) - 脲 ;

1 - (4 - 氟基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 甲氧基丁基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 羥乙基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 甲氧基乙基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 羥丙基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 甲氧基丙基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 羥丁基) - 脲 ;

1 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 1 - { 2 - [(1S) - 2 - 羥基 - 1,2 - 二甲基 - 丙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (4 - 甲氧基丁基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - [2 - (異 - 丙胺基) - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 羥乙基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - [2 - (異 - 丙胺基) - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (2 - 甲氧基乙基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - [2 - (異 - 丙胺基) - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 羥丙基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - [2 - (異 - 丙胺基) - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - (3 - 甲氧基丙基) - 脲 ;

1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 - [2 - (異 - 丙胺基) - 嘧啶 - 4 -

(39)

基〕-3-(4-羥丁基)-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(4-甲氧基丁基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(2-羥乙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(2-甲氧基乙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(3-羥丙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(3-甲氧基丙基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(4-羥丁基)-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(4-甲氧基丁基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(2-羥乙基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(2-甲氧基乙基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(3-羥丙基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基〕-3-(3-甲氧基丙基)-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-[2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-

(40)

基] -3- (4-羥丁基) -脲 ;

1- (4-乙氧基-苯基) -1- [2- (異-丙胺基) -嘧啶-4-基] -3- (4-甲氧基丁基) -脲。

根據本發明之進一步種類係有關其中 R^2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜環胺基單元之化合物。此種類之一非限制實施例。

3-乙基-1- (4-氟苯基) -1- [2- (四氫基-哌喃-4-基胺基) -嘧啶-4-基] -脲 : 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (m, 1H) , 7.92 (d, $J=5.9Hz$, 1H) , 7.22-7.15 (m, 4H) , 5.53 (d, $J=5.9Hz$, 2H) , 5.10 (br s, 1H) , 4.05 (m, 2H) , 3.94 (m, 1H) , 3.55 (dt, $J=11.4$, $2.2Hz$, 2H) , 3.44 (dq, $J=7.3$, $5.5Hz$, 2H) , 2.10-2.05 (m, 2H) , 1.63 (dq, $J=11.0$, $4.2Hz$, 2H) , 1.29 (t, $J=7.3Hz$, 3H) ; MS (ESI) m/z 360 ($M+1$) 。

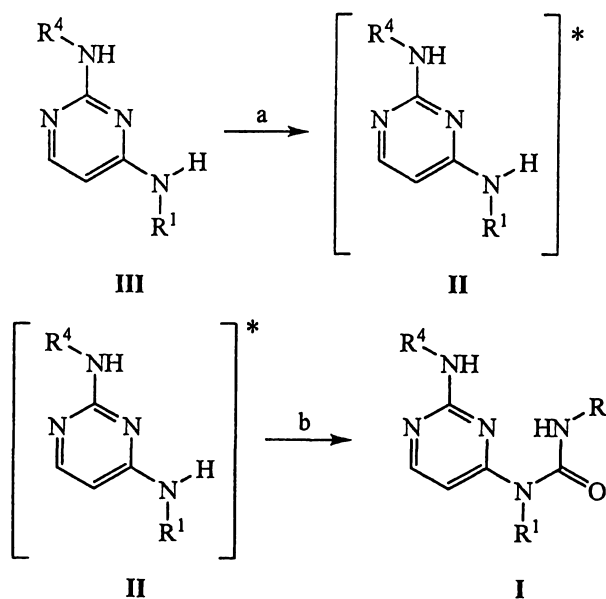
方法

本發明也有關一種製備本發明化合物之方法。

本發明的方面 1 包括下列的階段試劑和步驟。方面 1 概述在本文下述流程 II 中且有關經由活化中間物 II 將 III 轉化成產物 I。

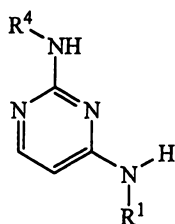
(41)

流程 II



*指示活化中間物

階段 (A) : 令一種 2,4-二胺基嘧啶與胺活化劑反應以就地形成活化之 2,4-二胺基-嘧啶。在本發明之前已發現具有下式之 2,4-二胺基嘧啶：



其中 R^1 和 R^4 被定義和詳細在下文中，與異氰酸酯為非反應性或反應慢。已令人驚訝地發現以雙三甲基甲矽烷基三氟乙醯胺處理 2,4-二胺基-嘧啶，藉此形成活化 2,4-二胺基-嘧啶，當活化 2,4-二胺基-嘧啶以異氰酸鹽處理時，提供較高產率和較短反應時間。事實上，因為此活化嘧啶之提高反應性，可使用較低溫度，藉此允許異氰酸經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈非環烴基酯的使用。例如，異氰酸甲酯、異氰酸乙酯、異氰酸正-丙酯、異氰酸異-

(42)

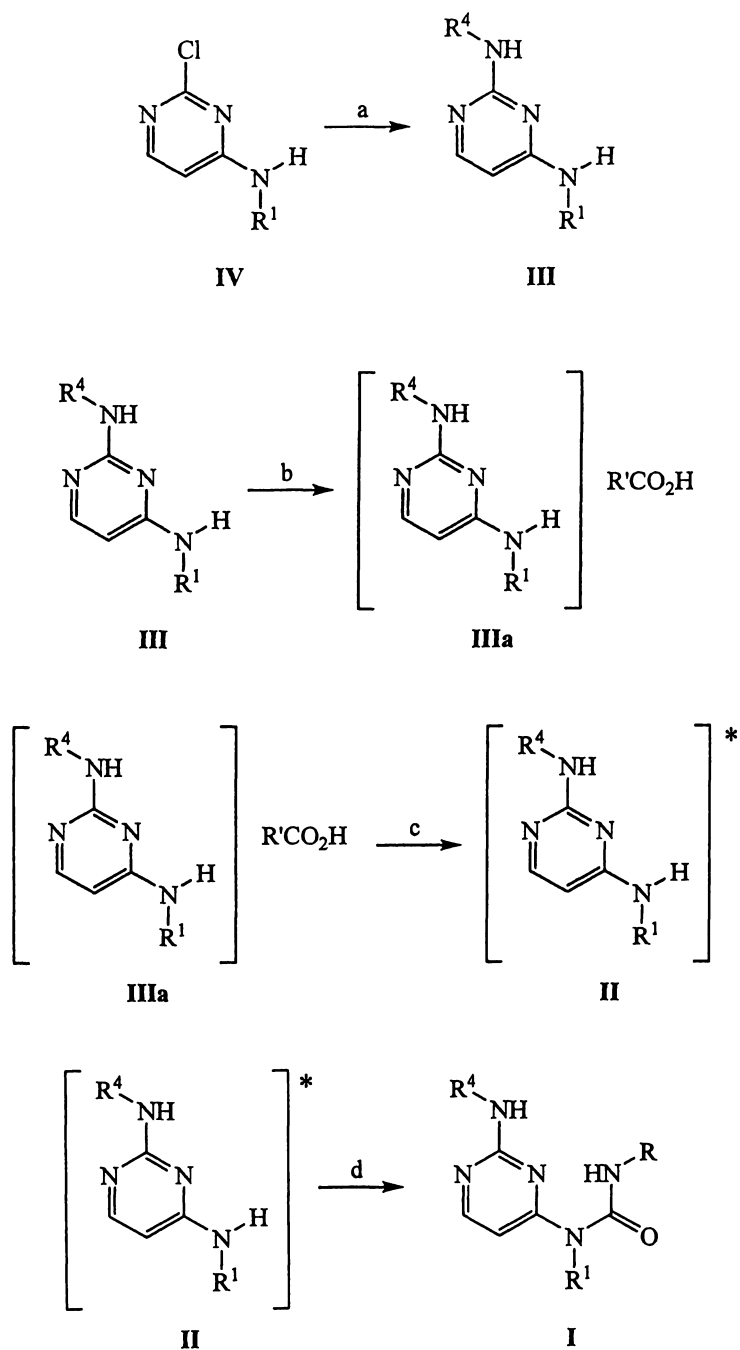
丙酯、等等，其典型地具有低沸點，其利用概述於下文之步驟能夠用以形成其對應 1-（2-取代胺基-嘧啶-4-基）-1-（取代芳基）-3-（C₁-C₁₀直鏈或支鏈烷基）-脲。

本發明此方面之階段（b）包含令在步驟（a）中就地形成之活化之 2,4-二胺基嘧啶與一種異氰酸酯反應以形成最後的三取代脲。

本發明的方面 2 包括下列的階段試劑和步驟。方面 2 概述在本文下述流程 III 中且有關經由活化中間物 II 將 IV 轉化成產物 I。

(43)

流程 III



*指示活化中間物

階段 (a) : 令 2-氯基-4-胺基嘧啶與一種胺反應以形成一種 2,4-二胺基嘧啶。

方面 2 的階段 (b) 係有關用酸處理該 2,4-二胺基-嘧啶以形成 2,4-二胺基-嘧啶鹽。已令人驚訝地發現在此方面的階段 (a) 中所形成之 2,4-二胺基-嘧啶中間物以草酸

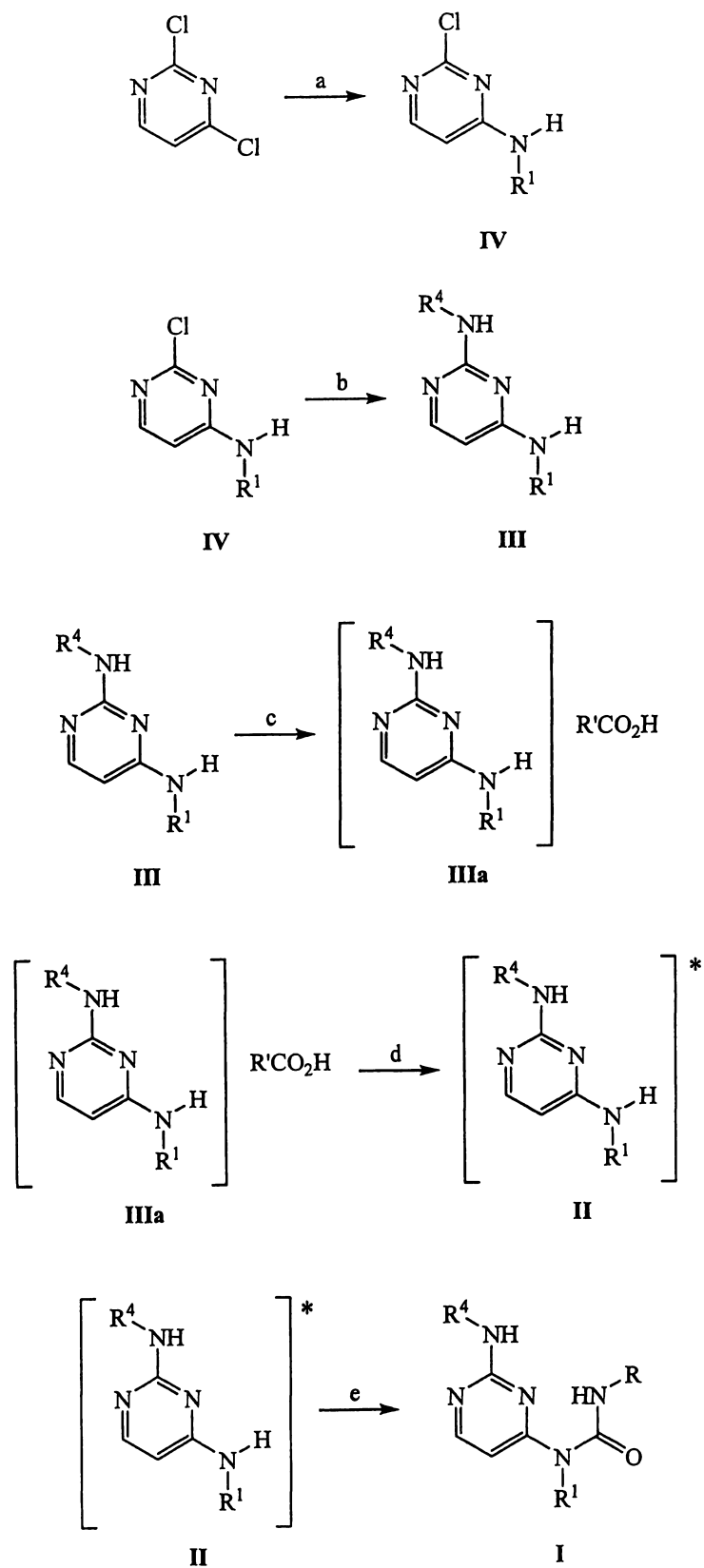
(44)

處理，提供增加之單離產物之產率和純化作用的容易性。

本發明的方面 2 的階段 (c) 和階段 (d) 係有關如上所述令在階段 (b) 中所形成之該 2,4-二氨基嘧啶草酸鹽與雙三甲基甲矽烷基三氟乙醯胺反應，以就地形成一種活化之 2,4-二氨基嘧啶，接著令在階段 (c) 中就地形成之該活化之 2,4-二氨基嘧啶與一種異氰酸酯反應以形成最後的產物，三取代脲。

本發明的方面 3 包括下列的階段試劑和步驟。方面 3 概述在本文下述流程 IV 中且有關經由 IV、III、鹽 IIIa 和活化中間物將 2,4-二氨基嘧啶轉化成產物 I。

流程 IV



*指示活化中間物

(46)

階段 (a) : 在 NaHCO_3 存在下令一種 2,4-二氯嘧啶與一種胺反應，以形成一種 2-氯基-4-胺基嘧啶。

在發展本發明過程期間已令人驚訝地發現，本發明之方面 1 的起始點，2,4-二胺基-嘧啶起始物質之利用性、純度和合成之容易性在能力上被斷定為容易地和成本上有效地製備足夠量之方面 1 的 2-氯基-4-胺基嘧啶起始物質。本文所述作為本發明部分之 2-氯基-4-胺基嘧啶通常不是市售的。此外，此為三個脲取代基首先加入核心嘧啶骨架的點。為了提供消費者利益，高產率、低成本、製備的容易對本文所述方法之此階段順序是重要的。應很好地了解提供藥劑之成本反映出始物質的成本和製備和純化中間產物和最後產物之方法的成本。

令人驚訝的發現製備本發明之最終化合物之關鍵為在方面 3 的步驟 (a) 中使用 NaHCO_3 直接地導致幾種方法改良。當使用 Na_2CO_3 作為本發明之步驟 (a) 中的鹼時，形成大量之 4-二- (取代或未經取代之芳胺基基) 嘧啶。這些不要的副產物較不溶解且在反應基質內難處理。除了使用增加大部分的起始胺和因此需要調整反應化學計量，此物質改變反應基質。有時大量稠漿液形成處理是困難的。

進行本發明的方面 3 之步驟 (b) 、步驟 (c) 和步驟 (d) 的條件係與上述方面 1 和方面 2 其中採用所述相同。而熟習該技藝者應了解，條件、化學計量之量和產率根據所使用之試劑、所形成之中間產物，和所要之最後化合

(47)

物斷定。

在許多例子中已發現以上所列及所述化合物於 1 毫莫耳 (μM) 以下之濃度顯示活性 (在以下所述或本文參考文獻之一的以細胞為主之化驗的 IC_{50})。

本發明的化合物能夠有效地阻斷細胞製造發炎細胞活素，其藉此允許緩和、減輕、控制、減輕、遲延、或預防一或多種與一或多種之細胞活素的細胞外釋放有關之疾病狀態或徵候群。發炎疾病狀態包括該等與下列非限制例有關的疾病：

i) 白介素-1 (IL-1)：涉及很多的疾病狀態 (特別是) 類風濕性關節炎、骨關節炎以及其他與結締組織降解有關的疾病狀態之原因的分子；

ii) 環狀氧化酶-2 (COX-2)：細胞活素釋放的抑制劑被建議為可誘發之 COX-2 表現的抑制劑，其已顯示被細胞活素增加。M. K. O'Banion 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 4888 (1998)。

iii) 腫瘤壞死因子- α (TNF- α)：此前-發炎細胞活素被建議為許多疾病狀態或徵候群 (特別是，類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸疾病 (IBD)、敗血性休克、心肺機能障礙、急性呼吸道疾病和惡病質) 中之重要媒體。

iv) 令人驚訝地已發現本發明的化合物有效提供人類和高等哺乳動物之止痛，或減輕其它疼痛。

每種調配者所希望治療之疾病狀態或情況可能需要不

(48)

同含量或數量的本文所述化合物以獲得治療水平。調配者可藉由專家所知的任何一種已知測試步驟測定此此數量。

本發明進一步係有關本化合物的形式，其在正常人或高等哺乳動物的生理條件下，釋放本文所述的化合物。此方面的一個重複包括本文所述的同系物之醫藥上可接受的鹽。調配者，爲了與遞送模態、賦形劑等等相容，可選擇本同系物之一種鹽形式勝於另一種，因爲化合物本身爲減緩本文所述的疾病過程之活性種類。

與這個方面有關的是本發明同系物的“前驅藥”形式之各種先質。希望將本發明化合物調配成一種化學種類，

其本身對抗本文所述之細胞活素活性是非活性的，取而代之的是其當遞送到人或高等哺乳動物之身體時將進行被身體正常功能（特別是，存在於胃、血清中之酵素）催化的化學反應之本同系物的形式，該化學反應釋放母同系物。術語“前驅藥”係有關這些在活體轉換成活性藥劑的種類。

調配物

本發明也有關組成物或調配物，其包含根據本發明的發炎細胞活素釋放-抑制化合物。

一般，本發明的組成物包含：

a) 有效量的一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲和其衍生物，其有效抑制止發炎細胞活素的釋放；和

b) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

(49)

爲了本發明，術語“賦形劑”和“載體”可交換地用於本發明之整篇說明中和該等術語在本文定義爲“在調配安全且有效的醫藥組成物之實務中所使用之成分”。

調配者應了解賦形劑主要地用在遞送安全、穩定和功能藥劑，不只用以作爲遞送之全部媒液之部份，也作爲達成被活性成分的服用者有效的吸收之方法。賦形劑可滿足簡單和直接作爲惰性填充劑之角色，或當使用在本文中時賦形劑可爲 pH 穩定系統或塗料的部份以確保成分安全地遞送到胃。調配者也可利用本發明化合物已經改良之細胞效力、藥物代謝動力性質和改良之口服生物利用率的事實。

根據本發明之組成物的非限制實例包括：

- a) 從約 0.001 毫克到約 1000 毫克之一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲類；和
- b) 一或多種的賦形劑。

根據本發明之另一具體實施例係有關下列組成物：

- a) 從約 0.01 毫克到約 100 毫克之一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲類；和
- b) 一或多種的賦形劑。

根據本發明之進一步具體實施例係有關下列組成物：

- a) 從約 0.1 毫克到約 10 毫克之一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲類；和
- b) 一或多種的賦形劑。

術語“有效量”如使用在本文中表示“一或多種的

(50)

1,1,3-三取代脲類之量，在達成所要的結果之所需劑量和時間週期是有效的”。有效量可根據該技藝知道的因素，例如欲治療之人或動物的疾病狀態、年齡、性別和重量改變。雖然特殊劑量服用法可描述在本文之實例中，熟習該技藝者應了解可改變劑量服用法以提供最適宜的治療反應。例如，可每日投予幾份分開的劑量，或可由治療情形的緊急指示比例地減少劑量。此外，可如需要地頻繁投予本發明的組成物以達成治療量。

本發明另一方面係有關提供止痛之醫藥組成物，本發明的組成物包含：

a) 某量之一或多種的根據本發明之 1,1,3-三取代脲類和其衍生物，於有效提供止痛之量；

b) 一或多種的醫藥上可接受的賦形劑。

本發明之此提供止痛的方面之第二個具體實施例包括組成物，其包含：

a) 某量之一或多種的根據本發明之 1,1,3-三取代脲類和其衍生物，於有效提供止痛之量；

b) 有效量之一或多種具有減輕疼痛性質之化合物；
和

c) 一或多種的醫藥上可接受的賦形劑。

下列為具有減輕疼痛性質之化合物或有效提供減輕痛苦且可合適地與本發明的化合物併用之化合物的非限制實例為：

乙醯氨基酚 (acetaminophen)、阿司匹林、地芬尼

(51)

沙 (difunisal) 、 安 乃 近 (dipyron) 、 布 洛 芬 (ibuprofen) 、 萘 普 生 (naproxen) 、 苯 氧 苯 丙 酸 (fenoprofen) 、 芬 布 芬 (fenbufen) 、 酮 普 洛 芬 (ketoprofen) 、 氟 比 洛 芬 (flurbiprofen) 、 吲 哚 美 辛 (indomethacin) 、 酮 洛 酸 (ketorolac) 、 雙 氯 芬 酸 (diclofenac) 、 夫 洛 非 寧 (floctafenine) 、 吡 羅 昔 康 (piroxicam) 、 塞 來 昔 布 (celecoxib) 和 羅 非 昔 布 (rofecoxib) 。

下 列 為 可 與 本 發 明 化 合 物 併 用 的 添 加 劑 成 分 的 非 限 制 例：咖 啡 因、可 相 容 安 非 他 命、可 相 容 抗 組 織 胺 類、可 相 容 抗 抑 鬱 劑。

此 外，可 合 併 鴉 片 劑 麻 醉 止 痛 藥 以 形 成 醫 藥 組 成 物，例 如，羥 氫 可 待 因 酮 (oxycodone) (頗 卡 達 (Percadan))、頗 卡 斯 (Percacet)、奧 施 康 定 (Oxycontin)、泰 勒 寧 (Tylox))、配 西 汀 (pethidine) / 哌 替 啶 (meperidine)、台 茂 洛 (Demerol))、美 沙 冬 (methadone) (菲 仕 通 (Physeptone)、多 洛 芬 (Dolophine))、左 啡 諾 (levorphanol) (左 嗎 喃 (Dromoran)、左 左 嗎 喃 (Levodromoran)、氫 嗎 啡 酮 (hydromorphone) (地 勞 地 Dilaudid) 和 丁 丙 諾 啡 (buprenorphine) (特 吉 斯 (Temgesic)) 。

為 了 本 發 明，術 語“賦 形 劑”和“載 體”可 交 換 地 用 於 本 發 明 之 整 篇 說 明 中 和 該 等 術 語 在 本 文 定 義 為“在 調 配 安 全 且 有 效 的 醫 藥 組 成 物 之 實 務 中 所 使 用 之 成 分”。

(52)

調配者應了解賦形劑主要地用在遞送安全、穩定和功能藥劑，不只用以作為遞送之全部媒液之部份，也作為達成被活性成分的服用者有效的吸收之方法。賦形劑可滿足簡單和直接作為惰性填充劑之角色，或當使用在本文中時賦形劑可為 pH 穩定系統或塗料的部份以確保成分安全地遞送到胃。調配者也可利用本發明化合物已經改良之細胞效力、藥物代謝動力性質和改良之口服生物利用率的事實。

本發明也有關組成物或調配物，其包含根據本發明的發炎細胞活素釋放-抑制化合物之先質或“前驅藥”。一般，本發明之含前驅藥的組成物包含：

a) 有效量的一或多種根據本發明的 1,1,3-三取代脲類和其衍生物，其用以在活體內釋出有效抑制止發炎細胞活素的釋放之對應類似物；和

b) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

使用的方法

本發明也有關一種用於控制一或多種誘發細胞活素（特別是，白介素-1（IL-1）、腫瘤壞死因子- α （TNF- α ）、白介素-6（IL-6）和白介素-8（IL-8））的發炎之含量和藉此控制、媒介或減輕由細胞外發炎細胞活素的含量所產生的疾病狀態之方法。本方法包含將有效量的一種包含一或多種根據本發明之發炎細胞活素抑制劑的組成物投予至人或高等哺乳動物的步驟。

(53)

本發明也有關一種將根據本發明之 1,1,3-三取代脲類用於製造一種治療與發炎細胞活素相關之疾病的藥物之用途。這些疾病描述在上述發炎疾病狀態下。

因為本發明之發炎細胞活素抑制劑可以其中可達成一個以上之控制位置的方式遞送，所以可同時調節一種以上之疾病狀態。藉由發炎細胞活素抑制劑的控制或抑制作用產生且藉此調整過量的細胞活素活性的疾病之非限制實例包括骨關節炎、類風濕性關節炎、糖尿病、人類免疫不全病毒（HIV）感染。

本發明進一步係有關一種提供人類或高等哺乳動物止痛及／或疼痛減輕之方法，其包含將有效量的上述 1,1,3-三-取代脲投予至人類或高等哺乳動物的步驟。此治療方法也將有效治療纖維肌痛。此治療方法可包含將直接量的一或多種同系物投予至人類或高等哺乳動物。或者者，該方法包含將醫藥組成物投予至該人類或高等哺乳動物的步驟，該醫藥組成物包含：

a) 有效量之一或多種的根據本發明之 1,1,3-三取代脲類和其衍生物，其有效地抑制發炎細胞活素的釋放；

b) 有效量之一或多種具有減輕疼痛性質之化合物；
和

c) 一或多種的醫藥上可接受的賦形劑。

本發明進一步方面係涉有關減少人類和高等哺乳動物發炎性腸疾病（IBD）之方法，該方法包含將有效量的根據本發明之 1,1,3-三取代脲投予到人類或高等哺乳動物的步

(54)

驟。

提高含量之前-發炎細胞活素涉及許多疾病狀態和前-發炎細胞活素製造的抑制作用提供治療或預防涉及提高含量之前-發炎細胞活素的廣泛範圍之疾病和情況的機會。細胞活素已與急性和慢性發炎疾病，例如由內毒素誘發之發炎反應或發炎性腸疾病（IBD）、Crohn 氏疾病和潰瘍性結腸炎有關聯，例如，參見：

i) Rankin, E. C. C., 等人 1997, British J. Rheum. 35:334 ;

ii) Stack, W. A., 等人 1997, The Lancet 349:521 ;
其兩者以引用之方式合併本文中。

本發明的一個額外方面係有關減少人類和高等哺乳動物的牛皮癬之方法，該方法包含將有效量的根據本發明之 1,1,3-三取代脲投予到人類或高哺乳動物的步驟。已確立細胞活素活性的控制直接與牛皮癬的形成有關和此活性的抑制作用可用作控制此情況之治療。例如，參見：

Lamotalos J., 等人, “Novel Biological Immunotherapies for Psoriasis.”。Expert Opinion Invstigative Drugs; (2003); 12, 1111-1121。

因此，本發明包含一種治療人類牛皮癬的方法，其包含將一種醫藥組成物投予至該人類的步驟，該醫藥組成物包含：

a) 有效量之一或多種的根據本發明之 1,1,3-三取代脲和其衍生物，其有效抑制及／或控制發炎細胞活素的釋

(55)

放；及

b) 一或多種的醫藥上可接受的賦形劑。

上述組成物也有效作為抗下列疾病狀態之治療，且因此，提供一種控制該等疾病狀態之方法：

充血性心衰竭^{2、3、4、4}；高血壓⁵；慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease）和敗血性休克症候群⁶；成人呼吸困難和氣喘⁶；動脈硬化⁹；肌肉變性和牙周病¹⁰；惡病質、萊特氏症候群（Reiter's syndrome）、痛風、急性滑膜炎、吃疾病，特別是，食欲減退和神經性貪食¹¹；發燒、不舒服（malaise）、肌痛和頭痛。下列合併包括在本文中以供參考。

1. Han 等人 Trends in Cardiovascular Medicine, 10:19, (2000);

2. Hunter 等人, New England Journal of Medicine, 341:1276, (1999);

3. Behr 等人 Circulation, 102 :II-289, (2000);

4. Shimamoto 等人 Circulation: 102:II-289, (2000);

5. Aukrust 等人, American Journal of Cardiology, . 83:376 (1999);

6. Singh 等人, Journal of Hypertension, 9:867(1996);

7. Dinarello, C. A., Nutrition 11:492 (1995);

8. Renzetti 等人 Inflammation Res. 46: SI 43;

9. Elhage, 等人, Circulation 97:242 (1998);

10. Howells, Oral Dis. 1:266 (1995);

(56)

11. Holden, 等人, Medical Hypothesis 47:423(1996);

12. Beisel, American Journal of Clinical Nutrition, 62:813 (1995)。

本發明的化合物可使用於製造一或多種醫藥，其之非限制實例為：

i) 一種用於製造治療發炎的藥物之化合物。

ii) 一種用於製造治療類風濕性關節炎或骨關節炎的藥物之化合物。

iii) 一種用於製造治療發炎性腸疾病 (IBD)、敗血性休克、心肺機能障礙、急性呼吸道疾病或惡病質的藥物之化合物。

iv) 一種用於製造治療牛皮癬的藥物之化合物。

v) 一種用於製造治療疼痛的藥物之化合物。

步驟

可評估本發明化合物的功效，例如，可藉由任何調配者所選擇的方法獲得細胞活素抑制常數， K_i ，和 IC_{50} 值之測量。

適當化驗的非限制實例包括：

i) 如 L. Al Reiter 所述之 UV-可見光受質酵素化驗，Int. J. Peptide Protein Res., 43, 87-96 (1994)。

ii) 如 Thombergy 等人所述之螢光受質酵素化驗，Nature, 356, 768-774 (1992)。

iii) 如 Batchelor 等人在頒予於 2001 年 3 月 20 日之

(57)

U.S. 6,204,261 B1 中所述的 PBMC 細胞化驗。

上述各引用包括在本文中以供參考。

腫瘤壞死因子，TNF- α 的抑制作用

此外，腫瘤壞死因子，TNF- α ，抑制作用可如下列文獻中所述藉由利用被人類單核血球細胞（THP-1）刺激的脂多醣（LPS）測量：

i) K. M. Mohler 等人，“Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing”, Nature, 370, 第 218-220 頁（1994）。

ii) 如 Cirillo 等人，頒予於 2001 年 10 月 2 日之 U.S. 6,297,381 B1，合併供參考和其相關部分在下文中再現。

細胞活素製造的抑制作用可藉由測量在被 THP-1 細胞刺激的脂多醣中的 TNF- α 之抑制作用來觀察。所有的細胞和試劑稀釋在具有酚紅和 L-穀胺醯胺，補充額外 L-穀胺醯胺（總計：4mM），青黴素和鍊黴素（每個 50 單元／毫升）和胎兒牛血清（FBS 3%）（GIBCO，所有濃度最終）之 RPMI 1640 中。

化驗在滅菌條件下進行，只有測試化合物製劑是非滅菌的。使最初儲備溶液在 DMSO 中，

接著稀釋成高於所要之最後化驗濃度的 2-倍之 RPMI 1640。匯合的 THP-1 細胞（ 2×10^5 細胞／毫升，最後濃度

(58)

；美國類型培養公司，Rockville，Md）加至包含 125 微升測試化合物（2-倍濃縮）或 DMSO 媒液（控制，空白）之 96 井的聚丙烯圓底培養皿（Costar 3790；滅菌）中。DMSO 濃度不應超過 0.2% 最終。在刺激以脂多醣（LPS，1 微克／毫升最終；Sigma L-2630，得自大腸桿菌血清類型 0111:B4；以 1 毫克／毫升之在內毒素篩選之稀釋 H₂O 媒液的儲存液儲存於 -80℃）之前，使細胞混合物於 37℃、5%CO₂ 下預培養 15 分鐘。空白（無刺激的）接受 H₂O 媒液；最後培養體積為 250 微升。如上所述進行培養（4 小時）。藉由在室溫下，1600pm（4033g）離心該盤 5 分鐘結束化驗；上清液然後轉移至乾淨 96 井盤且儲存於 -80℃ 直到以市售 ELISA 套組（Biosource # KHC3015, Camarillo Ca.）分析人類 TNF- α 。計算之 IC₅₀ 值為測試化合物產生最大 TNF- α 製造之 50% 減少的濃度。

根據本發明之代表性化合物的結果列在下表中。

(59)

表 III

化合物名稱	TNF- α IC ₅₀ (nM)
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	16
1-(4-氟苯基)-1-{2-[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	30
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	666
1-(4-乙氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	276
1-(4-甲基硫烷基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	26
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	324
1-(4-氟苯基)-1-{2-(四氫基-哌喃-4-基胺基)-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	86
1-(4-氟苯基)-1-{2-(異-丙胺基)-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲	28

碘乙酸鹽誘發之關節炎測試。

下列步驟用於活體測試關節炎功效。使用來自 Harlan (奧勒岡州, W1) 之重 200-225 克的 Sprague-Dawley 雄鼠, 其係單獨關在衛生通風且控制溫度、濕氣和規則光周期的動物房之鐵籠中。使其自由攝取嚙齒動物食物 (Ralston-Purina, Richmond, IN) 和水。在使用之前使動物

(60)

適應新環境一星期。

以將碘乙酸鹽關節內注射至使用 (3:1) CO₂/O₂ 麻醉之鼠的膝關節內來誘發關節炎。使用可注射鹽水作為媒液製備 10 毫克／毫升濃度的碘乙酸單鈉 (IA) (Aldrich 化學, Milwaukee, WI)。在適當麻醉之後，將每隻鼠放置在其背上且左腿在膝部彎屈 90 度。觸診在髌骨下之髌骨韌帶，且進行注射入此區域。在研究的第一天，使用具有 27 規格／4 吋針之玻璃氣密注射器，使每隻鼠接受 0.020 毫升的鈉 IA 節內注射至左膝部內。小心不要將針前進太多而進入十字形韌帶內。

動物所組成之組別被口服劑量 1-(4-氟苯基)-1-{2-[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲 (來自表 1 之化合物 23 的 1(S) 鏡像異構物) @ 25 毫克／公斤 BID (～每 12 小時經 5 天) 和口服劑量之媒液 @ 2.5 毫升／公斤 (～每 12 小時經 5 天)。劑量之後，保持研究動物直到第 22 天以過劑量之 CO₂ 人性犧牲。

在此項研究期間每週秤重動物以監測健康。動物在第 22 天被犧牲，且立刻截斷左關節和固定在 10% 緩衝的福爾馬林 24 到 48 小時。

在固定之後，使用 Optimas (Optimas, Media Cybernetics LP, Silver Springs, MA) 圖象分析系統捕捉脛骨軟骨表面的圖象。圖象用來定損壞軟骨的嚴重性之等級。三位獨立觀察者以盲方式使用漸增嚴格重性 (0=正常

(61)

；4=最大嚴重性）的0-4等級評估損害。

如上所述，已發現本發明的化合物作為止痛藥是有效的。一種評估疼痛和測量化合物（等）達成止痛所需的有效量之方便方法，和因此提供測定化合物（其包含本發明醫藥組成物）之量和化合物使用於本文所方法中所需之量的方法，為以下所述之鼠熱 Hyperalgesia 模型。

鼠熱 Hyperalgesia 模型，也就是，“Hargreaves 法”〔Hargreaves, K. 等人, Pain, (1988), 32:77-88〕，用於測定測試化合物之系統投予減輕在鹿角菜苷之蹠內注射之後的 hyperalgesia 反應之程度。

止痛測試法：

使用重 100-150 克且每二隻關在衛生、通風且控制溫度、濕氣和規則光周期之動物房的 shoebox 籠之雄 Sprague-Dawley 鼠。使其自由攝取嚙齒動物食物和水。在使用之前使動物適應新環境一星期。所有的動物使用係根據美國人類照顧的農業指導部門（United States Department of Agriculture guidelines for humane care）。

在研究第一天，使每隻動物適應測試裝備及記錄

對熱源的基線撤掌延遲時間（baseline paw withdrawal latency）（PWL）。當天之後，動物口服地劑量媒液或測試化合物。三十分鐘之後，每隻動物接受 0.1 毫升鹿角菜苷（1.2% 溶液，w/v）之蹠內注射至前掌。四個小時後-鹿角菜苷注射，動物回到測試裝備以測定使發

(62)

炎之足掌的 PWL。然後以過劑量之二氧化碳將動物人性地安樂死。

數據之統計分析：計算每隻動物前到後 PWL 之變化。這二個終點的處理組之間的統計比較係經由具有處理術語之 ANCOVA 模型進行，以及前處理測量作為基線共變數 (covariate)。

而已說明及描述本發明之特別具體實施例，熟習該技藝者將顯而易知地進行各種的其他變化和修正而沒有離開本發明的精神和範圍。因此意欲所附申請專利範圍涵蓋所有在此發明範圍內的該等變化和修正。

五、中文發明摘要

發明之名稱：用作細胞活素抑制劑之三取代脲化合物
本發明係有關 1,1,3-三取代脲化合物，其抑制發炎細胞活素之細胞外釋放，該細胞活素係一或多種人類或高等哺乳動物疾病狀態之原因。本發明進一步係有關一種組成物，其包含該抑制發炎細胞活素之細胞外釋放的 1,1,3-三取代脲化合物，以及預防、減輕或控制酵素的方法，該等酵素係經了解為引起本文所述疾病狀態之活性成分。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

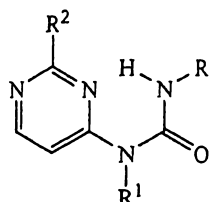
TRI-SUBSTITUTED UREAS AS CYTOKINE INHIBITORS

The present invention relates to 1,1,3-tri-substituted ureas which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, said cytokines responsible for one or more human or higher mammalian disease states. The present invention further relates to compositions comprising said 1,1,3-tri-substituted ureas which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, and methods for preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are understood to be the active components responsible for the herein described disease states.

(1)

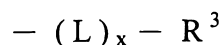
十、申請專利範圍

1. 一種化合物，包括其所有鏡像異構或非鏡像異構形式和醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 R 為經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烷基；

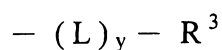
R¹ 具有下式：



R³ 為一種選自下列之單元：

- i) 經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 碳環；
- ii) 經取代或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；
- iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜環；及
- iv) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜芳基；

R² 具有下式：



R⁴ 為一種選自下列之單元：

- i) 氫；
- ii) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烴基；
- iii) 經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 碳環；
- iv) 經取代或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；
- v) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜環；及
- vi) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜芳基；

(2)

L 和 L^1 為連接基，其各自獨立地選自：

i) $-C(R^5)_2-$ ；

ii) $-NR^5-$ ；及

iii) $-O-$ ；

R^5 各自為氫、 C_1-C_4 直鏈或支鏈烷基；或二個 R^5 單元可一起形成羰基單元；

標記 x 和 y 各自獨立地為 0 或 1。

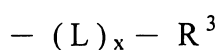
2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為一種選自甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基、異-丁基和第三-丁基之 C_1-C_4 烷基單元。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為一種選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CHOH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$ 的經取代之 C_1-C_4 烷基單元。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為 C_5-C_{10} 直鏈或甲基支鏈的烷基單元。

5.如申請專利範圍第 4 項之化合物，R 係選自正-戊基、異-戊基、新-戊基、正-己基、正-庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、2-甲基庚基、正-辛基、正-壬基和正-癸基。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 具有下式：



(3)

標記 x 等於 0 或 1，和 R^3 係選自 4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基和 4-甲基硫烷基苯基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 係選自 (S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基、(R)-2-羥基-1,2-二甲基-丙胺基、(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基、(R)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基、(S)-1-苯基-乙胺基、(R)-1-苯基-乙胺基和異丙胺基。

8. 一種化合物，其係選自：

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-異-丙基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-丁基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-異-丁基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-第二-丁基-脲；

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲

(4)

基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-第三-丁基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-丁基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丁基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-第二-丁基-脲；

1-(4-氟基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-第三-丁基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-

(5)

甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-異-丙基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-丁基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-異-丁基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-第二-丁基-脲；

1-(4-乙氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-第三-丁基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-乙基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-丙基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-異-丙基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-丁基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-異-丁基-脲；

1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺基〕-嘧啶-4-基}-3-第二-丁基-脲；及

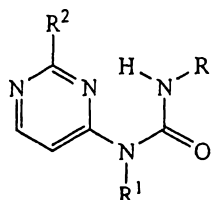
1-(4-甲基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲

(6)

基 - 乙胺基 } - 嘧啶 - 4 - 基 } - 3 - 第三 - 丁基 - 脲。

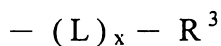
9. 一種醫藥組成物，其包含：

a) 有效量之一種化合物，包括所其有鏡像異構或非鏡像異構形式和醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 R 為經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烷基；

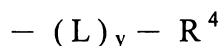
R¹ 具有下式：



R³ 為一種選自下列之單元：

- i) 經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 碳環；
- ii) 經取代或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；
- iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜環；及
- iv) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜芳基；

R² 具有下式：



R⁴ 為一種選自下列之單元：

- i) 氫；
- ii) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烴基；
- iii) 經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 碳環；
- iv) 經取代或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；
- v) 經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 雜環；及

(7)

vi) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

L 和 L^1 為連接基，其各自獨立地選自：

i) $-C(R^5)_2-$ ；

ii) $-NR^5-$ ；及

iii) $-O-$ ；

R^5 各自為氫、 C_1-C_4 直鏈或支鏈烷基；或二個 R^5 單元可一起形成羰基單元；

標記 x 和 y 各自獨立地為 0 或 1；和

b) 一或多種醫藥上可相容的賦形劑。

10. 一種組成物，其包含：

a) 有效量之一或多種如申請專利範圍第 1 項之化合物；及

b) 一或多種賦形劑。

11. 一種控制人類炎症之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

12. 一種治療人類類風濕性關節炎或骨關節炎之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

13. 一種治療人類發炎性腸疾病 (IBD)、敗血性休克、心肺機能障礙 (cardiopulmonary dysfunction)、急性呼吸道疾病和惡病質之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

14. 一種治療人類牛皮癬之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

(8)

15. 一種提供人類止痛之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

16. 一種提供人類止痛之醫藥組成物，其包含：

a) 有效量之一或多種如申請專利範圍第 1 項之化合物；及

b) 一或多種醫藥上可相容的賦形劑。

17. 一種提供人類止痛之醫藥組成物，其包含：

a) 有效量之一或多種如申請專利範圍第 1 項之化合物，於有效提供止痛之量；及

b) 有效量之一或多種具有減輕疼痛性質之化合物，其係選自對乙醯氨基酚 (acetaminophen)、阿司匹林、地芳尼沙 (difunisal)、安乃近 (dipyrone)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、苯氧苯丙酸 (fenopropfen)、芬布芬 (fenbufen)、酮普洛芬 (ketoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、吲哚美辛 (indomethacin)、酮洛酸 (ketorolac)、雙氯芬酸 (diclofenac)、夫洛非寧 (floctafenine)、吡羅昔康 (piroxicam)、塞來昔布 (celecoxib) 和羅非昔布 (rofecoxib) 羥氫可待因酮 (oxycodone)、配西汀 (pethidine)、美沙冬 (methadone)、左啡諾 (levorphanol)、氫嗎啡酮 (hydromorphone) 和丁丙諾啡 (buprenorphine)；及

c) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

18. 一種將申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治

(9)

療發炎的藥物之用途。

19.一種將申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治療類風濕性關節炎或骨關節炎的藥物之用途。

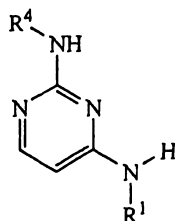
20.一種將申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治療發炎性腸疾病 (IBD)、敗血性休克、心肺機能障礙 (cardiopulmonary dysfunction)、急性呼吸道疾病或惡病質的藥物之用途。

21.一種將申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治療牛皮癬的藥物之用途。

22.一種將申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治療疼痛的藥物之用途。

23.一種製備三取代脲之方法，其包含：

a) 令一種具有下式之 2,4-二胺基嘧啶：



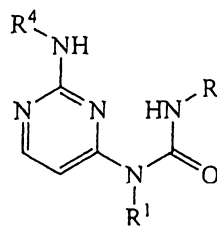
與雙-三甲基甲矽烷基三氟乙醯胺反應，以就地形成活化之 2,4-二胺基-嘧啶；及

b) 在步驟 (a) 中就地形成之該活化之 2,4-二胺基嘧啶與一種具有下式之異氰酸酯反應：



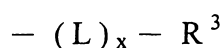
以形成一種具有下式之三取代脲：

(10)



其中 R 為經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烷基；

R^1 具有下式：



R^3 為一種選自下列之單元：

- i) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 碳環；
- ii) 經取代或未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；
- iii) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜環；及
- iv) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

R^4 為一種選自下列之單元：

- i) 氫；
- ii) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 直鏈或支鏈烴基；
- iii) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 碳環；
- iv) 經取代或未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；
- v) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜環；及
- vi) 經取代或未經取代之 C_1-C_{10} 雜芳基；

L 為連接基，其獨立地選自：

- i) $-C(R^5)_2-$ ；
- ii) $-NR^5-$ ；及
- iii) $-O-$ ；

R^5 各自為氫、 C_1-C_4 直鏈或支鏈烷基；或二個 R^5 單

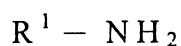
(11)

元可一起形成羰基單元；

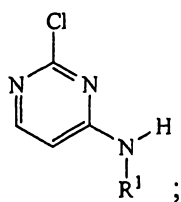
標記 x 為 0 或 1。

24. 一種製備三取代脲之方法，其包含：

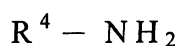
a) 在 NaHCO_3 存在下令一種 2,4-二氯嘓啶與一種具有下式之胺反應：



其中 R^1 為經取代或未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；以形成一種具有下式之 2-氯基-4-胺基嘓啶：



b) 令該 2-氯基-4-胺基嘓啶與一種具有下式之胺反應：



其中 R^4 為選自：

i) 氫；

ii) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 直鏈或支鏈 烴基；

iii) 經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環；

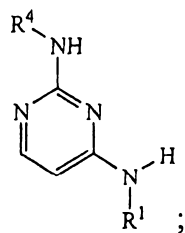
iv) 經取代或未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；

v) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 雜環；及

vi) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 雜芳基；

以形成一種具有下式之 2,4-二胺基嘓啶：

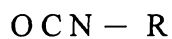
(12)



c) 以草酸處理該 2,4-二胺基嘧啶以形成 2,4-二胺基嘧啶草酸鹽；

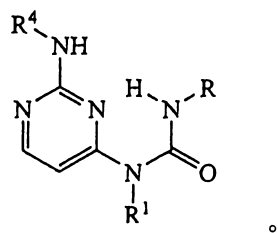
d) 令該 2,4-二胺基嘧啶草酸鹽與雙-三甲基甲矽烷基三氟乙醯胺反應，以形成一種活化之 2,4-二胺基嘧啶；及

e) 令該活化之 2,4-二胺基嘧啶與一種具有下式之異氰酸酯反應：



R 為經取代或未經取代之 C₁-C₁₀ 直鏈或支鏈烷基；

以形成一種具有下式的三取代脲：



七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

