

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580012418.3

[51] Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 11 日

[11] 公开号 CN 1946700A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.20

[21] 申请号 200580012418.3

[30] 优先权

[32] 2004. 4. 22 [33] US [31] 60/564,745

[86] 国际申请 PCT/US2005/013868 2005.4.20

[87] 国际公布 WO2005/105757 英 2005.11.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.20

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 T·A·布鲁格尔 J·A·汤斯

M·P·克拉克 M·沙巴特

A·高勒拜斯基 B·德

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范 征

权利要求书 34 页 说明书 90 页

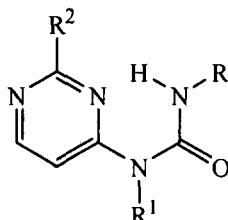
[54] 发明名称

作为细胞因子抑制剂的三取代尿素

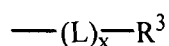
[57] 摘要

本发明涉及具有化学式(I)的 1, 1, 3 - 三取代尿素, 其中 R、R¹和 R²如权利要求书中所定义, 所述尿素抑制炎性细胞因子的细胞外释放, 所述细胞因子是造成一种或多种人类或高等哺乳动物疾病状态的原因。 本发明还涉及如下组合物, 所述组合物包括抑制炎性细胞因子的细胞外释放的 1, 1, 3 - 三取代尿素, 并且包括用于预防、缓解或换句话说讲控制酶的方法, 所述酶被认为是造成本文所述的疾病状态的活性组分。

1. 一种化合物，包括其所有对映体或非对映体形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 具有下式：

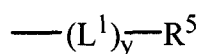


R³ 选自：

- i) 取代的或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基；
- ii) 取代的或未取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基；
- iii) 取代的或未取代的 C₃-C₁₀ 碳环；或
- iv) 取代的或未取代的 C₁-C₁₀ 杂环；

所述指数 z 是 0 或 1；

R¹ 具有下式：

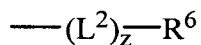


R⁵ 是选自以下的单元：

- i) 取代的或未取代的 C₃-C₁₀ 碳环；
- ii) 取代的或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基；
- iii) 取代的或未取代的 C₁-C₁₀ 杂环；和
- iv) 取代的或未取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基；

所述指数 y 是 0 或 1；

R^2 具有下式:



R^6 是选自以下的单元:

- i) 氢;
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 直链或支链的烷基;
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环;
- iv) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- v) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环; 和
- vi) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基;

所述指数 z 是 0 或 1;

L 、 L^1 和 L^2 是连接基团, 它们中的每一个独立地选自:

- i) $-C(R^7)_2-$;
- ii) $-NR^7-$; 和
- iii) $-O-$;

R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基以及它们的混合物; 或者两个 R^7 单元可合在一起以形成羰基单元。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述指数等于 0; R 具有下式:



其中 R^3 是取代的或未取代的 C_6 芳基单元; 所述取代基选自: 卤素、 C_1-C_4 直链或支链的烷基、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-NO_2$ 和 $-SR^8$; 每个 R^8 独立地为氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基; 或两个 R^8 单元可以合在一起以形成包含 3 至 7 个原子的环。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^3 选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、2,3-二氟代苯基、2,4-二氟代苯基、

基、2,5-二氟代苯基、2,6-二氟代苯基、3,5-二氟代苯基、2,3,4-三氟代苯基、2,3,5-三氟代苯基、2,3,6-三氟代苯基、2,4,5-三氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,5-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,3,6-三乙基苯基、2,4,5-三乙基苯基、2,4,6-三乙基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、2,3,4-三羟基苯基、2,3,5-三羟基苯基、2,3,6-三羟基苯基、2,4,5-三羟基苯基、2,4,6-三羟基苯基、3-二甲基氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、3-二乙氨基苯基、4-二乙氨基苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-甲基磺酰基苯基、3-乙基磺酰基苯基、4-乙基磺酰基苯基、3-丙基磺酰基苯基、4-丙基磺酰基苯基、2-苯腈、3-苯腈、4-苯腈、2,3-二腈基苯基、2,4-二腈基苯基、2,5-二腈基苯基、2,6-二腈基苯基、3,5-二腈基苯基、2,3,4-三腈基苯基、2,3,5-三腈基苯基、2,3,6-三腈基苯基、2,4,5-三腈基苯基和 2,4,6-三腈基苯基。2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、2,3-二硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、3,5-二硝基苯

基、2,3,4-三硝基苯基、2,3,5-三硝基苯基、2,3,6-三硝基苯基、2,4,5-三硝基苯基、2,4,6-三硝基苯基、2,6-二甲基-4-氟代苯基、2,6-二甲基-3-氟代苯基、2,6-二甲基-4-氯苯基、2,6-二叔丁基-4-羟基苯基、2,6-二氟代-4-氯苯基、2,6-二氟代-3-氯苯基、2-羟基-4-甲基苯基、2-羟基-5-甲基苯基、2,6-二羟基-4-叔丁基苯基和 2,6-二氟代-4-苯腈。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^3 选自

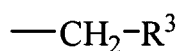
- i) $-\text{CO}_2\text{R}^8$;
- ii) $-\text{N}(\text{R}^8)_2$;
- iii) $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$;
- iv) $-\text{NR}^8\text{COR}^8$;
- v) 卤素;
- vi) 甲基;
- vii) 乙基;
- viii) $-\text{OH}$;
- ix) $-\text{OCH}_3$;
- x) $-\text{OC}_2\text{H}_5$; 和
- xi) $-\text{CN}$ 。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述指数等于 0; R 具有下式:



R^3 是取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂芳基单元。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述指数等于 1; R 具有下式:



其中 R^3 是取代的或未取代的 C_6 芳基单元；所述取代基选自：卤素、 C_1 - C_4 直链或支链的烷基、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-NO_2$ 和 $-SR^8$ ；每个 R^8 独立地为氢、取代的或未取代的 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基；或两个 R^8 单元可以合在一起以形成包含 3 至 7 个原子的环。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中 R^3 选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、2,3-二氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2,5-二氟代苯基、2,6-二氟代苯基、3,5-二氟代苯基、2,3,4-三氟代苯基、2,3,5-三氟代苯基、2,3,6-三氟代苯基、2,4,5-三氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,5-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,3,6-三乙基苯基、2,4,5-三乙基苯基、2,4,6-三乙基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、2,3,4-三羟基苯基、2,3,5-三羟基苯基、2,3,6-三羟基苯基、2,4,5-三羟基苯基、2,4,6-三羟基苯基、3-二甲氨基苯基、4-二甲氨基苯基、3-二乙氨基苯基、4-二乙氨基苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-甲基磺酰基苯基

基、3-乙基磺酰基苯基、4-乙基磺酰基苯基、3-丙基磺酰基苯基、4-丙基磺酰基苯基、2-苯腈、3-苯腈、4-苯腈、2,3-二腈基苯基、2,4-二腈基苯基、2,5-二腈基苯基、2,6-二腈基苯基、3,5-二腈基苯基、2,3,4-三腈基苯基、2,3,5-三腈基苯基、2,3,6-三腈基苯基、2,4,5-三腈基苯基和 2,4,6-三腈基苯基。2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、2,3-二硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、3,5-二硝基苯基、2,3,4-三硝基苯基、2,3,5-三硝基苯基、2,3,6-三硝基苯基、2,4,5-三硝基苯基、2,4,6-三硝基苯基、2,6-二甲基-4-氟代苯基、2,6-二甲基-3-氟代苯基、2,6-二甲基-4-氯苯基、2,6-二叔-丁基-4-羟基苯基、2,6-二氟代-4-氯苯基、2,6-二氟代-3-氯苯基、2-羟基-4-甲基苯基、2-羟基-5-甲基苯基、2,6-二羟基-4-叔-丁基苯基和 2,6-二氟代-4-苯腈。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 具有下式:



R^6 是取代的或未取代的 C_6 芳基单元。

8. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^6 选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、4-羟基苯基、4-甲氧苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基、4-甲基苯磺酰基苯基和 4-二甲基氨基苯基。
9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 具有下式:



R^5 是取代的或未取代的直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基。

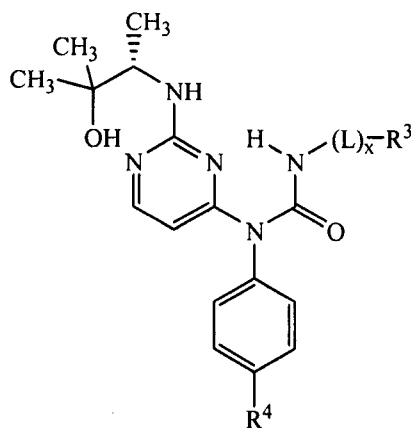
10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 是选自 1(S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基、1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基、1(S)-仲-丁基或异丙基的单元。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 具有下式:



R^5 是苄基、1-(S)-1-甲基苄基或四氢吡喃基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述指数 z 等于 1 并且连接单元 L^1 是 $-NR^7-$ 。
13. 一种化合物, 包括其所有对映体或非对映体形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



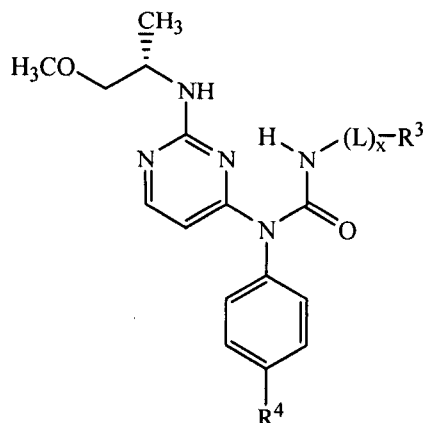
其中 R^3 选自苄基、2-氟代苄基、3-氟代苄基、4-氟代苄基、2,6-二氟代苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,6-二氯苄基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2,4-二甲基苄基、2,6-二甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、3-三氟代甲基苄基或 4-三氟代甲基苄基;

R^4 是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-SCH_3$;

所述指数 x 等于 0 或 1; 和

当所述指数 x 等于 1 时, L 是 $-CH_2-$ 。

14. 一种化合物, 包括其所有对映体或非对映体形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



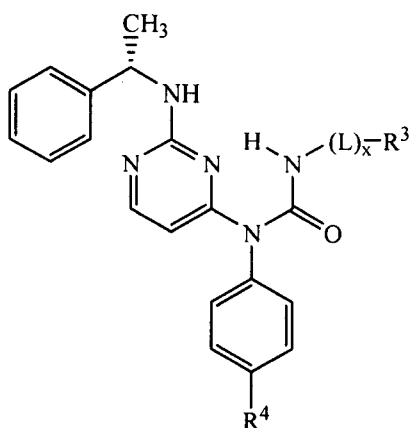
其中 R^3 选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、2,6-二氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-三氟代甲基苯基或 4-三氟代甲基苯基;

R^4 是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-SCH_3$;

x 等于 0 或 1; 和

当所述指数 x 等于 1 时, L 是 $-CH_2-$ 。

15. 一种化合物, 包括其所有对映体或非对映体形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



其中 R^3 选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、2,6-二氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、

4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-三氟代甲基苯基或 4-三氟代甲基苯基;

R^4 是 -H、-F、-CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 或 -SCH₃;

x 等于 0 或 1; 和

当所述指数 x 等于 1 时, L 是 -CH₂-。

16. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲氧基苄基)尿素;

1-(4-甲氧基-苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素;

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素; 和

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素。

17. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基) 尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟苯基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟苯基)尿素。

18. 一种化合物, 所述化合物选自:

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;

1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素; 和
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)-尿素。

19. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3,4-二氯苄基)尿素;
1-(4-乙氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素;
1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-三氟代甲基苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲基磺酰基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素; 和
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素。

20. 一种化合物, 所述化合物选自:

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 5-三氯苯基) 尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 6-三氯苯基) 尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4, 5-三氯苯基) 尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4, 6-三氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 5-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 6-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 4-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 5-三氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 6-三氟代苯基) 尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素; 和
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素。

21. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲基苄基尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲基苄基尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苄基)尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苄基)尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苄基)尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟苄基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟苄基)尿素。

22. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;
1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素;
1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素; 和
1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素。

23. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;

- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;

- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(2-氯苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-邻-甲苯基尿素:
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-间-甲苯基尿素:
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-对-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-邻-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-间-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-对-甲苯基尿素:
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-间-甲苯基尿素: 和
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-
3-对-甲苯基尿素。

24. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(4-氟代苯基)-1-(2-二基氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-甲氧基-苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-氟代-苯基)-1-[2-(2,6-二氟代苯基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(1-苄基哌啶-4-基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-氟代苯基)-1-(2-苄基氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素:

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(3-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢吡咯-1-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苄基) 尿素:

1-(4-氟代苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-3-嘧啶-2-基甲基尿素:

1-(2-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环戊基尿素;

1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素;

1-(3,5-二氯苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(吡啶-2-基) 尿素;

1-(3-甲基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素; 和

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(嘧啶-4-基甲基) 尿素。

25. 一种化合物, 所述化合物选自:

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素;

1-(4-氟代苯基)-1-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苯基)尿素;

4-{4-[3-(2-氯苯基)-1-(4-氟代苯基)脲基]-嘧啶-2-基氨基}-哌啶-1-羧酸乙基酯;

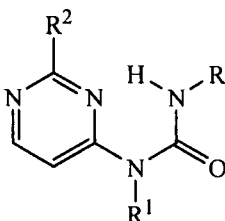
1-(4-氟代苯基)-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素;

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[1-(丙烷-1-磺酰基)-哌啶-4-基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素; 和

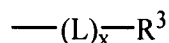
1-(4-氟代苯基)-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素。

26. 一种药物组合物, 所述组合物含有:

a) 有效量的化合物, 其包括所有对映体或非对映体形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



其中 R 具有下式:

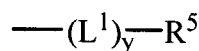


R^3 选自:

- i) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基;
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或
- iv) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环;

所述指数 z 是 0 或 1;

R^1 具有下式:

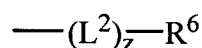


R^5 是选自以下的单元:

- i) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环;
- ii) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- iii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环; 和
- iv) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基;

所述指数 y 是 0 或 1;

R^2 具有下式:



R^6 是选自以下的单元:

- i) 氢;
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 直链或支链的烷基;
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环;
- iv) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- v) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环; 和
- vi) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基;

所述指数 z 是 0 或 1;

L 、 L^1 和 L^2 是连接基团, 它们中的每一个独立地选自:

- i) $-C(R^7)_2-$;
- ii) $-NR^7-$; 和
- iii) $-O-$;

R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基以及它们的混合物; 或两个 R^7 单元可合在一起以形成一个羰基单元; 和

- b) 一种或多种可药用相容的赋形剂。

27. 一种组合物, 所述组合物包含:

- a) 有效量的如权利要求 1 所述的一种或多种化合物; 和
 - b) 一种或多种赋形剂。
28. 一种用于控制人类炎症的方法, 所述方法包括给人服用有效量的如权利要求 1 所述的化合物。
29. 一种用于处理人类风湿性关节炎或骨关节炎的方法, 所述方法包括给人服用有效量的如权利要求 1 所述的化合物。
30. 一种用于处理人类炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸道疾病和恶病质的方法, 所述方法包括给人服用有效量的如权利要求 1 所述的化合物。
31. 一种用于处理人类牛皮癣的方法, 所述方法包括给人服用有效量的如权利要求 1 所述的化合物。
32. 一种用于提供人类痛觉丧失的方法, 所述方法包括给人服用有效量的如权利要求 1 所述的化合物。
33. 一种用于提供人类痛觉丧失的方法, 所述方法包括给人服用有效量的药物组合物, 所述组合物包括:
- a) 有效量的如权利要求 1 所述的一种或多种化合物; 和
 - b) 一种或多种可药用相容的赋形剂。
34. 一种用于提供人类痛觉丧失的方法, 所述方法包括给人服用有效量的药物组合物, 所述组合物包括:
- a) 有效量的一种或多种如权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物以有效量用于提供痛觉丧失;
 - b) 有效量的一种或多种具有缓解疼痛特性的化合物, 所述化合物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、二氟苯水杨酸、安乃近、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、芬布芬、酮洛芬、氟比洛芬、消炎痛、酮咯酸、双氯芬酸、氟喹氨苯酯、吡罗昔康、塞来考昔和罗非考昔氧可酮、哌替啶、美沙酮、左吗南、二氢吗啡酮和丁丙诺啡叔丁啡; 和
 - c) 一种或多种可药用的赋形剂。
35. 如权利要求 1 所述的化合物在制造用于处理炎症的药物方面的应用。

36. 如权利要求 1 所述的化合物在制造用于处理类风湿性关节炎或骨关节炎的药物方面的应用。
37. 如权利要求 1 所述的化合物在制造用于处理炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸道疾病和恶病质的药物方面的应用。
38. 如权利要求 1 所述的化合物在制造用于处理牛皮癣的药物方面的应用。
39. 如权利要求 1 所述的化合物在制造用于处理疼痛的药物方面的应用。

作为细胞因子抑制剂的三取代尿素

发明领域

本发明涉及 1, 1, 3-三取代尿素, 其能抑制炎性细胞因子的细胞外释放, 所述细胞因子是造成一种或多种人类或高等哺乳动物疾病状态的原因。本发明还涉及包括所述 N-1, 1, 3-三取代尿素的组合物和用于预防、缓解或换句话讲控制酶的方法, 所述酶被认为是造成本文所述的疾病状态的活性组分。

发明背景

白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是属于已知统称为“细胞因子”的重要生物学物质。这些分子被认为可调节与感染剂免疫识别相关的炎症反应。

这些促炎性细胞因子被暗示为在许多疾病状态或综合症状尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸系统疾病、恶病质、牛皮癣中的重要媒介物, 并且因此可导致人类疾病状态的进展和表现。

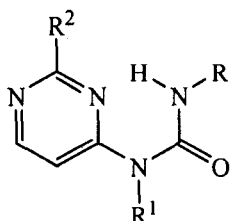
因此, 长期迫切需要这样的化合物和包括化合物的药物组合物, 其能阻碍、缓解、控制、减轻或防止产生细胞因子的细胞释放细胞因子。

发明概述

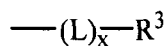
本发明通过已令人惊奇地发现某些 1, 1, 3-三取代尿素满足了上述需求, 例如, 1-(4-取代的和未取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(3-取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(2-取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(2, 6-二取代的取代芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素等是有效的用于抑制炎性细胞因子, 特别是白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 从细胞中的

释放并且因此预防、缓解或换句话说讲控制酶，所述酶被认为是造成本文所述的疾病状态的活性组分。

本发明的第一方面涉及化合物，包括所有对映体形式和非对映体形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



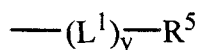
其中 R 具有下式：



其中 R^3 选自：

- i) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基；
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基；
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
- iv) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环；

R^1 具有下式：

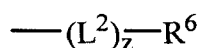


R^5 是选自以下的单元：

- i) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环；
- ii) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基；
- iii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环；和
- iv) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基；

所述指数 y 是 0 或 1；

R^2 具有下式：



R^6 是选自以下的单元:

- i) 氢;
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 直链或支链的烷基;
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环;
- iv) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- v) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环; 和
- vi) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基;

L 、 L^1 和 L^2 是连接基团, 它们中的每一个独立地选自:

- i) $-C(R^7)_2-$;
- ii) $-NR^7-$; 和
- iii) $-O-$;

每个 R^7 是氢、 C_1-C_4 直链或支链的烷基; 或两个 R^7 单元可被合在一起以形成一个羰基单元。

本发明还涉及包括依照本发明的炎性细胞因子释放抑制化合物的组合物或制剂。一般地, 本发明的组合物包括:

- a) 适量的一种或多种依照本发明的 1, 1, 3-三取代尿素及其衍生物, 其能有效地用于抑制炎性细胞因子的释放; 和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

所述的药物组合物是针对一种或多种与炎性细胞因子的释放相关的疾病, 除了别的以外, 是选自骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病、艾滋病毒 (HIV) 感染、疼痛 (提供痛觉丧失的组合物)、牛皮癣和炎症性肠病 (IBD)。

本发明还涉及用于控制一种或多种人类或高等哺乳动物的疾病的方法, 特别是选自骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病、艾滋病毒 (HIV) 感染、疼痛 (提供痛觉散失的组合物)、牛皮癣和炎症性肠病 (IBD) 的疾病。所述方法包括给需要减轻病痛的人类或高等哺乳动物服用安全有效量的一种或多种 1, 1, 3-三取代尿素, 如下文所述。

本发明还提供用于制备本发明所述 1,1,3-三取代尿素（类似物）的方法。

对于本领域普通技术人员来说，通过阅读下列详述和所附的权利要求书，本发明的这些和其它目的、特征和优点将变得显而易见。除非另外指明，本文中所述的所有百分数、比率和比例均按重量计。除非另外指明，所有温度均为摄氏度（℃）。所有引用文献的相关部分均引入本文以供参考；任何文献的引用不应被解释为是对其作为本发明的现有技术的认可。

发明详述

本发明致力于若干未解决的医学需求，特别是：

- 1) 提供能够有效阻断炎性细胞因子从细胞中产生的药物组合物，从而缓解、减轻、控制、减少、延缓或防止一种或多种疾病状态或综合症状，所述病状与一种或多种细胞因子的细胞外释放相关；
 - a) 影响白介素-1 (IL-1) 的释放：被暗示是造成多种疾病状态，尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎以及与结缔组织退化相关的其它疾病状态的分子。
 - b) 影响可诱发的环氧化酶-2 (COX-2) 的表达：细胞因子释放抑制剂被认为是可诱导的 COX-2 表达的抑制剂，其已被发现由于细胞因子而增加。
- 2) 提供可有效影响肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 释放的药物组合物：这一促炎性细胞因子被认为是在许多疾病状态或综合症状中，尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸系统疾病和恶病质的重要媒介。
- 3) 提供可有效提供人类或高等哺乳动物痛觉丧失，或换句话说讲缓解疼痛的药物组合物。

这些和其它未解决的医学需求通过本发明的化合物被令人惊讶的解决了，所述的化合物能够选择性的影响一种或多种疾病状态或病症或由细胞因子细胞外释放引起的或影响的综合征。

尽管每个化合物不会有效地治疗由细胞因子细胞外释放影响的每一个疾病状态，然而所述配制人员被要求选择所述化合物并配制药物组合

物，所述组合物用于处理下文所述的选定的病症或疾病的非限制性实施例。

本发明涉及 1,1,3-三取代尿素，例如，1-(4-取代的和未取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(3-取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(2-取代的芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素、1-(2,6-二取代的取代芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素等是适于缓解、控制或否则抑制某些细胞因子尤其是炎性细胞因子的细胞外释放，所述细胞因子在刺激过程中发挥作用，导致或显现多种疾病、疾病状态或综合病症。

下列的化学体系用于整个说明书以特别指出并清楚地要求保护包含本发明化合物的单元。所述术语“烃基”代表任何碳原子基单元，所述单元任选地包含一种或多种有机官能团，包括无机原子，包括盐，特别是羧酸盐和季铵盐。包含在术语“烃基”范畴内的术语“无环的”和“环状的”单元将烃基单元划分成环状的和非环状的类别。环状的烃基单元包括单环的、二环的、稠环的和螺环的体系。杂环的和杂芳基单元包括一种或多种选自氮、氧、硫和这些杂原子组合的杂原子。

1. 取代的和未取代的 C_1 - C_{10} 无环的烃基：对本发明而言，术语“取代的和未取代的 C_1 - C_{10} 无环的烃基”包括 3 种单元：

- i) C_1 - C_{10} 直链或支链的烷基，其非限制性实施例包括：甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4) 和叔丁基 (C_4)；取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链的烷基、其非限制性实施例包括：羟甲基 (C_1)，氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)，1-氯乙烷 (C_2)、2-羟基乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2) 和 3-羧丙基 (C_3)。
- ii) C_2 - C_{10} 直链或支链的链烯基、其非限制性实施例包括：乙烯基 (C_2)，3-丙烯基 (C_3)，1-丙烯基（即 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（即 2-甲基乙烯-2-基）(C_3) 和丁烯-4-基 (C_4)；取代的 C_2 - C_{10} 直链或支链的链烯基、其非限制性实施例包括：2-氯乙烯基（即 2-氯乙烯基）

(C₂)、4-羟基丁烯-1-基 (C₄)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C₉) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C₉)。

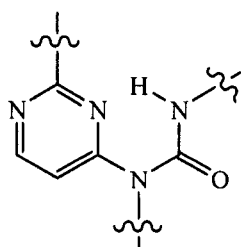
iii) C₂-C₁₀ 直链或支链的炔基、其非限制性实施例包括：乙炔基 (C₂)、丙-2-炔基 (即炔丙基) (C₃)、丙炔-1-基 (C₃) 和 2-甲基-己-4-炔-1-基 (C₇)；取代的 C₂-C₁₀ 直链或支链的炔基，其非限制性实施例包括：5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C₇)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C₈) 和 5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C₉)。

2. 取代的和未取代的 C₁-C₁₀ 环状的烃基：对本发明而言，术语“取代的和未取代的 C₁-C₁₀ 环状的烃基”包括 5 种单元：

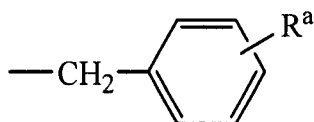
- i) C₃-C₁₀ 碳环单元，其非限制性实施例包括：环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)、环庚基 (C₇)、十氢萘基 (C₁₀) 和十氢甘菊环基 (C₁₀)；取代的 C₃-C₁₀ 碳环单元，其非限制性实施例包括：2-甲基环丙基 (C₃)、2,5-二甲基环戊基 (C₅)、4-叔丁基环戊基 (C₅)、3,5-二氯环己基 (C₆) 和 4-羟基环己基 (C₆)。
- ii) C₆-C₁₀ 芳基单元，其包括：苯基、萘次甲-1-基和萘次甲-2-基、取代的 C₆-C₁₀ 芳基单元，其非限制性实施例包括：4-氟代苯基 (C₆)、2,6-二叔丁基苯基 (C₆)、3-羟基苯基 (C₆)、8-羟基亚萘-2-基 (C₁₀) 和 6-氟基亚萘-1-基 (C₁₀)。
- iii) C₁-C₁₀ 杂环单元，其是包含 1 至 10 个碳原子和选自氮、氧、硫以及它们混合物的一种或多种杂原子的杂环单元；其非限制性实施例包括：1,2,3,4-四唑基 (C₄)、氮丙啶基 (C₂)、噁唑基 (C₃)、四氢呋喃 (C₄)、二氢吡喃基 (C₅)、哌啶-2-酮 (戊内酰胺) (C₅)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂卓 (C₆)、2,3-二氢-1H-吡啶 (C₈) 和 1,2,3,4-四氢喹啉 (C₉)；取代的 C₁-C₁₀ 杂环单元，其非限制性实施例包括：2-氨基-4,5-二氢-3H-吡咯基 (C₄)、N-甲基吗啉基 (C₄)、2,6-二甲基哌嗪基 (C₄) 和 1-氮杂二环[2.2.2]辛烷。

- iv) C_1-C_{10} 杂芳基单元, 其是包含 1 至 10 个碳原子和选自氮、氧、硫以及它们混合物的一种或多种杂原子的杂芳基单元; 其非限制性实施例包括: 三嗪基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、噻吩基 (C_4)、嘧啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5) 和 6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶 (C_8); 取代的 C_1-C_{10} 杂芳基单元, 其非限制性实施例包括: 4-二甲基氨基吡啶基 (C_5) 和 2-甲基吡啶基 (C_5)。

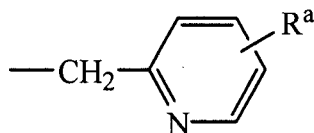
本发明取代的和未取代的 C_1-C_{10} 环状烃基单元可被直接键合在所述嘧啶基尿素核心架构上:



或它们可用下文所述的连接单元(链单元)键合到核心架构上。连接或链单元包括亚烷基芳基单元, 其是通过一个亚烷基单元键合到所述核心架构上的芳基单元, 例如, 具有下式的苄基单元:



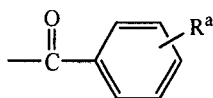
或亚烷基杂芳基单元, 例如, 具有下式的 2-吡啶甲基单元:



其中 R^a 代表一个或多个对芳基环氢原子任选的取代基。取代的和未取代的 C_6-C_{10} 亚烷基芳基单元的非限制性实施例包括 2-甲基苄基 (C_6)、3-N,N-二甲基氨基苄基 (C_6)、4-氟代苄基 (C_6)、(8-羟基)萘-2-基甲基 (C_{10}) 和 2-(3-羟基苯基)乙基 (C_6)。取代的和未取代的 C_1-C_{10} 亚烷基杂芳基单

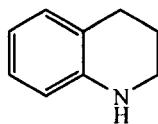
元的非限制性实施例包括哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、吗啉-4-基甲基、异喹啉-1-基甲基和咪唑啉-2-基乙基。 C_3 - C_{10} 亚烷基碳环单元的非限制性实施例包括环丙基甲基 (C_3)、环戊基乙基 (C_5) 和环己基甲基 (C_6)。

与本发明相关的术语“芳酰基”是芳基单元键合到羰基单元的衍生物，芳基单元包括苯和萘。芳酰基单元的非限制性实施例是具有通式的取代的或未取代的苯甲酰基单元：

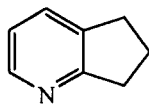


其中 R^a 代表一个或多个对氢原子可能的取代基。杂芳酰基单元是衍生自杂芳基单元键合到羰基单元的单元。

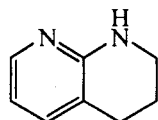
对本发明包含一个杂原子的稠环单元以及螺环、双环等等而言，将被认为是属于包含杂原子环的环状的类别。例如，对于本发明而言，具有下式的 1, 2, 3, 4-四氢喹啉：



被认为是杂环单元。对于本发明的目的，具有下式的 6, 7-二氢-5H-[1] 氮茚：



被认为是杂芳基单元。当稠环单元在饱和的环和芳环上包含杂原子时，芳环将起支配作用并且决定了环所属的类别的类型。例如，对于本发明的目的，具有下式的 1, 2, 3, 4-四氢-[1, 8] 吡啶并吡啶：



被认为是杂芳基单元。

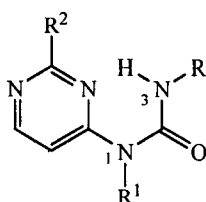
术语“取代的”用于整个说明书。术语“取代的”被本文定义为“烃基部分”，无论是无环的或是环状的，其具有一个或多个氢原子被取代基或几个取代基置换，如下文所定义。取代氢原子的单元能够同时置换包括烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。此外，这些取代基能够置换在两个邻近碳原子上的两个氢原子以形成所述取代基、新的部分或单元。例如，需要一个氢原子置换的取代单元包括卤素、羟基等等。两个氢原子的置换包括羰基、肟基等。从相邻碳原子的两个氢原子置换包括环氧基等。三个氢原子置换包括氰基等。术语取代的被用于本说明书全文，表示烃基部分尤其是可具有一个或多个被取代基置换氢原子的芳族环、烷基链。当部分被描述为“取代的”时，任何数目的氢原子可被置换。例如，4-羟基苯基是“取代的芳族碳环”，(N,N-二甲基-5-氨基)辛基是“取代的 C₈ 烷基单元”，3-胍丙基是“取代的 C₃ 烷基单元”，和 2-羧基吡啶基是“取代的杂芳基单元”。

下列是可在烃基或其它单元上对氢原子取代的单元的非限制性实施例：

- i) $-OR^8$;
- ii) $-C(O)R^8$;
- iii) $-C(O)OR^8$;
- iv) $-C(O)N(R^8)_2$;
- v) $-CN$;
- vi) $-N(R^8)_2$;
- vii) 卤素;
- viii) $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$; 和
- ix) $-SO_2R^8$

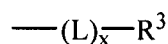
其中每个 R^8 独立地为氢、取代的或未取代的 C₁-C₄ 直链的、支链的或环状的烷基，或者两个 R^8 单元可以合在一起以形成包含 3 至 7 个原子的环。

本发明的化合物是具有下列核心架构的 1,1,3-三取代尿素：



其在中心羰基单元的任一侧包含一个第一位的氮原子 (N^1) 和一个第三位的氮原子 (N^3)。向该核心架构上接附所述第一位的氮原子 (N^1)，一个 2-取代的嘧啶-4-基单元，其带有所述 R^2 单元作为 2 号环位置的取代基。还接附到所述第一位的氮原子 (N^1) 上的是一个如下文限定的 R^1 单元。接附到所述第三位的氮原子 (N^3) 上的是一个 R 单元，其是如下文所述的单元。

R 单元具有下式：



其中 R^3 是选自：

- i) 取代的或未取代的 C_6-C_{10} 芳基；
- ii) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基；
- iii) 取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
- iv) 取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环；

当如下文所述的接单元 L 不存在（指数 x 等于 0）， R 的第一范畴涉及 R^3 的下列方面。

R^3 单元的第一范畴涉及取代的或未取代的 C_6 芳基单元，即芳基单元包含 6 个碳原子，其中所述取代基选自：卤素、 C_1-C_4 直链或支链的烷基、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-NO_2$ 和 $-SR^8$ ；每个 R^8 独立地为氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基；或者两个 R^8 单元可以合在一起以形成包含 3 至 7 个原子的环。

当其应用于 R 的第一范畴时， R^3 的第一方面涉及取代的或未取代的 C_6 芳基单元，其第一迭代包括选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、2,3-二氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2,5-二氟代苯基、2,6-二氟

代苯基、3,4-二氟代苯基、2,3,4-三氟代苯基、2,3,5-三氟代苯基、2,3,6-三氟代苯基、2,4,5-三氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基和 2,4,6-三氯苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第二迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,4-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,3,6-三乙基苯基、2,4,5-三乙基苯基和 2,4,6-三乙基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第三迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,4-二羟基苯基、2,3,4-三羟基苯基、2,3,5-三羟基苯基、2,3,6-三羟基苯基、2,4,5-三羟基苯基和 2,4,6-三羟基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第四迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基和 2,4,6-三甲氧基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第五迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-苯腈、3-苯腈、4-苯腈、2,3-二腈基苯基、2,4-二腈基苯基、2,5-二腈基苯基、2,6-二腈基苯基、3,4-二腈基苯基、2,3,4-三腈基苯基、2,3,5-三腈基苯基、2,3,6-三腈基苯基、2,4,5-三腈基苯基和 2,4,6-三腈基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第六迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-硝基苯基 3-硝基苯基 4-硝基苯基 2,3-二硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、3,4-二硝基苯基、2,3,4-三硝基苯基、2,3,5-三硝基苯基、2,3,6-三硝基苯基、2,4,5-三硝基苯基和 2,4,6-三硝基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第七迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2,6-二甲基-4-氟代苯基、2,6-二甲基-3-氟代苯基、2,6-二甲基-4-氯苯基、2,6-二叔丁基-4-羟基苯基、2,6-二氟代-4-氯苯基、2,6-二氟代-3-氯苯基、2-羟基-4-甲基苯基、2-羟基-5-甲基苯基、2,6-二羟基-4-叔丁基苯基和 2,6-二氟代-4-苯腈的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第八迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 3-二甲基氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、3-二乙基氨基苯基、4-二乙基氨基苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-甲基磺酰基苯基、3-乙基磺酰基苯基、4-乙基磺酰基苯基、3-丙基磺酰基苯基和 4-丙基磺酰基苯基的单元。

该方面的第九迭代涉及 C_6 被用选自下列的单元取代的芳基单元:

- i) $-CO_2R^8$;
- ii) $-N(R^8)_2$;
- iii) $-CON(R^8)_2$; 和
- iv) $-NR^8COR^8$;

其中 R^8 是氢、甲基或乙基。包含该迭代的单元也可被选自卤素、甲基、乙基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 和 $-CN$ 的单元取代。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第一个基团包括 2-羧基苯基、3-羧基苯基、4-羧基苯基、2,4-二羧基苯基、2-羧基-3-羟基苯基、2-羧基-4-羟基苯基、3-羧基-4-羟基苯基、2-羟基-4-羧基苯基、2-羧基-3-甲氧基苯基、2-羧基-4-甲氧基苯基、3-羧基-4-甲氧基苯基和 2-甲氧基-4-羧基苯基。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第二个基团包括 2-甲氨基苯基、3-甲氨基苯基、4-甲氨基苯基、2,4-二甲氨基苯基、2-甲氨基-3-羟基苯基、2-甲氨基-4-羟基苯基、3-甲氨基-4-羟基苯基

基、2-羟基-4-甲氨基苯基、2-甲氨基-3-甲氧苯基、2-甲氨基-4-甲氧苯基、3-甲氨基-4-甲氧苯基和 2-甲氧基-4-甲氨基苯基。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第三个基团包括 2-N,N-二甲氨基苯基、3-N,N-二基氨基苯基、2-N,N-二乙基氨基苯基、4-N,N-二基氨基苯基、2-N,N-甲基乙氨基苯基、4-N,N-二乙基氨基苯基、2-羟基-4-N,N-二基氨基苯基、2-甲氧基-4-N,N-二基氨基苯基和 2-甲基-4-N,N-二基氨基苯基。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第二方面涉及取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基单元, 其第一迭代包括选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基的 C_5 杂芳基单元和选自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基和噻吩-3-基的 C_4 杂芳基单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第二方面的第二迭代涉及 C_4 杂芳基单元, 其包含一种或多种杂原子, 例如, 选自嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吗啉-4-基和 C_3 杂芳基单元, 其包含一种或多种杂原子, 例如, 三嗪基。

R^3 的第三方面涉及取代的或未取代的 C_3 - C_7 环烷基单元, 其第一迭代包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。一个特殊的迭代包括环丙基、甲基环丙基和 2-甲基环戊基。

R 单元的第二范畴涉及 R 单元, 其包含一个是亚甲基单元 ($-\text{CH}_2-$) 的 L 单元, 其中 R 具有下式 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$ 并符合 R^3 的下列方面。因此, 化合物的这些范畴类当 L 与 R^3 单元合在一起时, 致使在 R 单元中包含苄基和取代的苄基单元。

包含 R 单元第二范畴的 R^3 单元的第一范畴涉及取代的或未取代的 C_6 芳基单元, 其是包含 6 个碳原子的芳基单元, 其中所述取代基选自: 卤素、 C_1 - C_4 直链或支链的烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{SR}^8$; 每个 R^8 独立地为氢, 取代的或未取代的 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基; 或两个 R^8 单元可以合在一起以形成包含 3 至 7 个原子的环。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面涉及取代的或未取代的 C_6 芳基单元, 其第一迭代包括选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟

代苯基、2,3-二氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2,5-二氟代苯基、2,6-二氟代苯基、3,5-二氟代苯基、2,3,4-三氟代苯基、2,3,5-三氟代苯基、2,3,6-三氟代苯基、2,4,5-三氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基和 2,4,6-三氯苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R³ 的第一方面的第二迭代涉及取代的 C₆ 芳基单元, 其包括选自 2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,5-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,3,6-三乙基苯基、2,4,5-三乙基苯基和 2,4,6-三乙基苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R³ 的第一方面的第三迭代涉及取代的 C₆ 芳基单元, 其包括选自 2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、2,3,4-三羟基苯基、2,3,5-三羟基苯基、2,3,6-三羟基苯基、2,4,5-三羟基苯基和 2,4,6-三羟基苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R³ 的第一方面的第四迭代涉及取代的 C₆ 芳基单元, 其包括选自 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基和 2,4,6-三甲氧基苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R³ 的第一方面的第五迭代涉及取代的或未取代的 C₆ 芳基单元, 其包括选自苯基、2-苯腈、3-苯腈、4-苯腈、2,3-二腈基苯基、2,4-二腈基苯基、2,5-二腈基苯基、2,6-二腈基苯基、2,3,4-三腈基苯基、2,3,5-三腈基苯基、2,3,6-三腈基苯基、2,4,5-三腈基苯基和 2,4,6-三腈基苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面的第六迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2-硝基苯基 3-硝基苯基 4-硝基苯基 2,3-二硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、2,3,4-三硝基苯基、2,3,5-三硝基苯基、2,3,6-三硝基苯基、2,4,5-三硝基苯基和 2,4,6-三硝基苯基的单元。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面的第七迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 2,6-二甲基-4-氟代苯基、2,6-二甲基-3-氟代苯基、2,6-二甲基-4-氯苯基、2,6-二叔丁基-4-羟基苯基、2,6-二氟代-4-氯苯基、2,6-二氟代-3-氯苯基、2-羟基-4-甲基苯基、2-羟基-5-甲基苯基、2,6-二羟基-4-叔丁基苯基和 2,6-二氟代-4-苯腈的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第八迭代涉及取代的 C_6 芳基单元, 其包括选自 3-二基氨基苯基、4-二基氨基苯基、3-二乙基氨基苯基、4-二乙基氨基苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-甲基磺酰基苯基、3-乙基磺酰基苯基、4-乙基磺酰基苯基、3-丙基磺酰基苯基和 4-丙基磺酰基苯基的单元。

当其应用于 R 的第一范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代涉及被选自下列基团取代的 C_6 芳基单元:

- i) $-CO_2R^8$;
- ii) $-N(R^8)_2$;
- iii) $-CON(R^8)_2$; 和
- iv) $-NR^8COR^8$;

其中 R^8 是氢、甲基或乙基。包含该迭代的单元也可被选自卤素、甲基、乙基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 和 $-CN$ 的单元取代。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第一个基团包括 2-羧基苯基、3-羧基苯基、4-羧基苯基、2,4-二羧基苯基、2-羧基-3-羟基苯基、2-羧基-4-羟基苯基、3-羧基-4-羟基苯基、2-羟基-4-羧基苯基、2-羧基-3-甲氧基苯基、2-羧基-4-甲氧基苯基、3-羧基-4-甲氧基苯基和 2-甲氧基-4-羧基苯基。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第二个基团包括 2-甲氨基苯基、3-甲氨基苯基、4-甲氨基苯基、2,4-二甲氨基苯

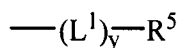
基、2-甲氨基-3-羟基苯基、2-甲氨基-4-羟基苯基、3-甲氨基-4-羟基苯基、2-羟基-4-甲氨基苯基、2-甲氨基-3-甲氧苯基、2-甲氨基-4-甲氧苯基、3-甲氨基-4-甲氧苯基和 2-甲氧基-4-甲氨基苯基。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第一方面的第九迭代的第三个基团包括 2-N,N-二甲氨基苯基、3-N,N-二基氨基苯基、2-N,N-二乙基氨基苯基、4-N,N-二基氨基苯基、2-N,N-甲基乙氨基苯基、4-N,N-二乙基氨基苯基、2-羟基-4-N,N-二基氨基苯基、2-甲氧基-4-N,N-二基氨基苯基和 2-甲基-4-N,N-二基氨基苯基。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第二方面涉及取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基单元, 其第一迭代包括 C_5 杂芳基单元, 其选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基和 C_4 杂芳基单元, 其选自 2-呋喃基和 2-噻吩基。

当其应用于 R 的第二范畴时, R^3 的第二方面的第二迭代涉及 C_4 杂芳基单元, 其包含一种或多种杂原子, 例如, 选自嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吗啉-4-基和 C_3 杂芳基单元, 其包含一种或多种杂原子, 例如, 三嗪基。

R^1 具有下式:



所述指数 y 等于 0 或 1, R^5 是选自以下的单元:

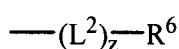
- i) 取代的或未取代的 C_3 - C_{10} 碳环;
- ii) 取代的或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基;
- iii) 取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂环; 和
- iv) 取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基;

R^5 的第一方面涉及取代的或未取代的 C_6 芳基单元, 其第一迭代涉及选自苯基、2-氟代苯基、3-氟代苯基、4-氟代苯基、4-羟基苯基、4-甲氧苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基、4-甲基磺酰基苯基和 4-二基氨基苯基的单元。

R^5 的第二方面涉及取代的或未取代的 C_3 、 C_4 或 C_5 杂环的单元, 其第一迭代涉及取代的和未取代的选自下列的 6-元环: 哌嗪、哌啶、吗啉

和四氢吡喃。 R^5 第一方面的第二迭代涉及选自下列的 5-元环：四氢呋喃、吡咯烷和咪唑烯。所述 C_3 、 C_4 或 C_5 杂环的单元可通过任何环原子键合到核心结构上，例如，四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、咪唑烯-2-基、咪唑烯-4-基、咪唑烯-5-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基和四氢吡喃-4-基。

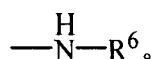
R^2 具有下式：



所述指数 z 等于 0 或 1， R^6 是选自以下的单元：

- i) 氢；
- ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链的烷基；
- iii) 取代的或未取代的 C_3 - C_{10} 碳环；
- iv) 取代的或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基；
- v) 取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂环；和
- vi) 取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基。

R^2 的第一范畴涉及单元，其是具有氨基连接单元 $-NH-$ 的单元，所述 R^2 单元具有下式：



当其涉及 R^2 的第一范畴时， R^6 的第一方面包括取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链的烷基，其第一迭代包括选自 1(S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基、1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基、1(S)-仲-丁基和异丙基的烷基单元。

R^6 的第二方面涉及取代的或未取代的连接的 C_6 芳基，其第一迭代是取代的和未取代的苯基和苄基（当 R^6 包含一个连接的环状烷基时）。当 L^2 是 $-NH-$ 时， R^2 单元的非限制性实施例包括苄基和 (1S)-苄乙基。

当其涉及 R^2 的第一范畴时， R^6 的第三方面包括 C_1 - C_{10} 取代的或未取代的杂环，其第一迭代是取代的或未取代的 C_4 或 C_5 杂环的单元，其选自

哌啶-1-基、哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基和吗啉-4-基。该方面的第二迭代涉及取代的或未取代的 C_4 或 C_5 杂环的单元连，通过一个亚甲基单元- CH_2 -接到所述氨基连接单元-NH-；该迭代的非限制性实施例选自哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基和吗啉-4-基甲基。

L 、 L^1 和 L^2 是连接基团，它们中的每一个独立地选自：

- i) $-C(R^7)_2-$;
- ii) $-NR^7-$; 和
- iii) $-O-$;

R^7 是氢、 C_1 - C_4 烷基；或两个 R^7 单元可以合在一起以形成一个羰基单元单元，并且所述指数 x 、 y 或 z 是 0 或 1。当 x 、 y 或 z 等于 0 时，所述连接基团不存在，当 x 、 y 或 z 等于 1 时，存在所述连接基团。

当 L 是一个羰基单元并且 R^3 包含一个取代的或未取代的 C_6 芳基单元时，那么 R 是一个如上文所定义的芳酰基单元。

L 的第一方面涉及化合物，其中 L 选自 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-NH-$ 。 L 的这方面的第一个迭代涉及范畴 I - 第一方面；第一、第二和第三迭代其中亚甲基、 $-CH_2-$ 被用于连接 R^3 单元， R^3 单元是取代的和未取代的 C_6 芳基单元，其含有核心尿素架构从而提供是苄基或取代的苄基单元的 R 单元。

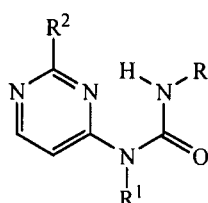
L^2 的第一方面涉及化合物，其中 L^2 选自 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-NH-$ 。 L^2 的这方面的第一迭代涉及范畴 I - 第一方面；第一、第二和第三迭代其中 $-NH-$ 被用于连接 R^6 单元， R^6 单元是取代的或未取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链的烃基单元，其含有核心 1,1,3-三取代的尿素架构。这些 R^6 单元的一个非限制性实施例包括 1(S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基、1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基、1(S)-仲-丁基和异丙基的单元，因此提供一个 R^2 ，其选自选自 1(S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基氨基、1(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基、1(S)-仲-丁氨基和异丙氨基的单元。

L^2 的第二方面涉及 $-NH-$ 单元，其用于连接杂环的和用亚甲基单元连接的杂环单元，其非限制性实施例包括哌啶-1-基、哌啶-1-基甲基、哌

啉-4-基、四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-4-基甲基、吗啉-4-基和吗啉-4-基甲基。

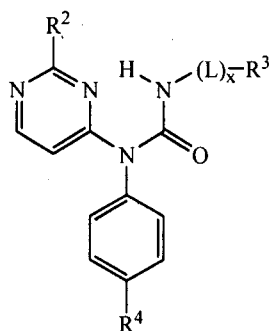
本发明的类似物(化合物)被排列成若干类别,以辅助配制人员使用合理的合成策略来制备本文未清楚示例的类似物。类别排列并非暗示本发明所述的任何物质的组合物功效的提高或降低。

包含本发明范畴 I 的化合物是具有下式的 N-[(2-取代的嘧啶-4-基)-(取代的或未取代的-苯基)]-N'-芳基尿素:

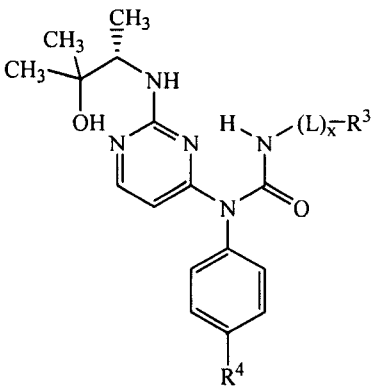


其第一方面涉及是取代的胺的 R² 单元。

范畴 I 的第一方面涉及具有下式的 1-(4-取代的和未取代的 芳基)-1-(2-取代的嘧啶-4-基)-3-芳基尿素:



其第一迭代具有下式:



其中 L、R³ 和 R⁴ 的非限制性实施例在下文的表 I 中定义。在表 I 中，化合物 1 至 100 的 x 等于 0；对于化合物 101 至 200，x 等于 1 并且所述 L 单元在表中定义。

表 1

编号	R ⁴	R ³	编号	R ⁴	L	R ³
1	-H	2-氟苯基	101	-H	-CH ₂ -	2-氟苯基
2	-H	3-氟苯基	102	-H	-CH ₂ -	3-氟苯基
3	-H	4-氟苯基	103	-H	-CH ₂ -	4-氟苯基
4	-H	2,6-二氟苯基	104	-H	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
5	-H	2-氯苯基	105	-H	-CH ₂ -	2-氯苯基
6	-H	3-氯苯基	106	-H	-CH ₂ -	3-氯苯基
7	-H	4-氯苯基	107	-H	-CH ₂ -	4-氯苯基
8	-H	3,4-二氯苯基	108	-H	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
9	-H	2,4-二氯苯基	109	-H	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
10	-H	2,6-二氯苯基	110	-H	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
11	-H	2-甲基苯基	111	-H	-CH ₂ -	2-甲基苯基
12	-H	3-甲基苯基	112	-H	-CH ₂ -	3-甲基苯基
13	-H	4-甲基苯基	113	-H	-CH ₂ -	4-甲基苯基
14	-H	2,4-二甲基苯基	114	-H	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
15	-H	2,6-二甲基苯基	115	-H	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基

16	-H	2-甲氧苯基	116	-H	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
17	-H	3-甲氧苯基	117	-H	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
18	-H	4-甲氧基苯基	118	-H	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
19	-H	3-(CF ₃)-苯基	119	-H	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
20	-H	4-(CF ₃)-苯基	120	-H	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
21	-F	2-氟苯基	121	-F	-CH ₂ -	2-氟苯基
22	-F	3-氟苯基	122	-F	-CH ₂ -	3-氟苯基
23	-F	4-氟苯基	123	-F	-CH ₂ -	4-氟苯基
24	-F	2,6-二氟苯基	124	-F	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
25	-F	2-氯苯基	125	-F	-CH ₂ -	2-氯苯基
26	-F	3-氯苯基	126	-F	-CH ₂ -	3-氯苯基
27	-F	4-氯苯基	127	-F	-CH ₂ -	4-氯苯基
28	-F	3,4-二氯苯基	128	-F	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
29	-F	2,4-二氯苯基	129	-F	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
30	-F	2,6-二氯苯基	130	-F	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
31	-F	2-甲基苯基	131	-F	-CH ₂ -	2-甲基苯基
32	-F	3-甲基苯基	132	-F	-CH ₂ -	3-甲基苯基
33	-F	4-甲基苯基	133	-F	-CH ₂ -	4-甲基苯基
34	-F	2,4-二甲基苯基	134	-F	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
35	-F	2,6-二甲基苯基	135	-F	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
36	-F	2-甲氧苯基	136	-F	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
37	-F	3-甲氧苯基	137	-F	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
38	-F	4-甲氧基苯基	138	-F	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
39	-F	3-(CF ₃)-苯基	139	-F	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
40	-F	4-(CF ₃)-苯基	140	-F	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
41	-CH ₃	2-氟代苯基	141	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
42	-CH ₃	3-氟代苯基	142	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
43	-CH ₃	4-氟苯基	143	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基

44	-CH ₃	2, 6-二氟代苯基	144	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氟苯基
45	-CH ₃	2-氯苯基	145	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
46	-CH ₃	3-氯苯基	146	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
47	-CH ₃	4-氯苯基	147	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
48	-CH ₃	3, 4-二氯苯基	148	-CH ₃	-CH ₂ -	3, 4-二氯苯基
49	-CH ₃	2, 4-二氯苯基	149	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二氯苯基
50	-CH ₃	2, 6-二氯苯基	150	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氯苯基
51	-CH ₃	2-甲基苯基	151	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
52	-CH ₃	3-甲基苯基	152	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
53	-CH ₃	4-甲基苯基	153	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
54	-CH ₃	2, 4-二甲基苯基	154	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二甲基苯基
55	-CH ₃	2, 6-二甲基苯基	155	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二甲基苯基
56	-CH ₃	2-甲氧苯基	156	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
57	-CH ₃	3-甲氧苯基	157	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
58	-CH ₃	4-甲氧苯基	158	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
59	-CH ₃	3-(CF ₃)-苯基	159	-CH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
60	-CH ₃	4-(CF ₃)-苯基	160	-CH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
61	-OCH ₃	2-氟代苯基	161	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
62	-OCH ₃	3-氟代苯基	162	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
63	-OCH ₃	4-氟苯基	163	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
64	-OCH ₃	2, 6-二氟代苯基	164	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氟苯基
65	-OCH ₃	2-氯苯基	165	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
66	-OCH ₃	3-氯苯基	166	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
67	-OCH ₃	4-氯苯基	167	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
68	-OCH ₃	3, 4-二氯苯基	168	-OCH ₃	-CH ₂ -	3, 4-二氯苯基
69	-OCH ₃	2, 4-二氯苯基	169	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二氯苯基
70	-OCH ₃	2, 6-二氯苯基	170	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氯苯基
71	-OCH ₃	2-甲基苯基	171	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基

72	-OCH ₃	3-甲基苯基	172	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
73	-OCH ₃	4-甲基苯基	173	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
74	-OCH ₃	2,4-二甲基苯基	174	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
75	-OCH ₃	2,6-二甲基苯基	175	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
76	-OCH ₃	2-甲氧苯基	176	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
77	-OCH ₃	3-甲氧苯基	177	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
78	-OCH ₃	4-甲氧苯基	178	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
79	-OCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	179	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
80	-OCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	180	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
81	-SCH ₃	2-氟代苯基	181	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
82	-SCH ₃	3-氟代苯基	182	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
83	-SCH ₃	4-氟苯基	183	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
84	-SCH ₃	2,6-二氟代苯基	184	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
85	-SCH ₃	2-氯苯基	185	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
86	-SCH ₃	3-氯苯基	186	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
87	-SCH ₃	4-氯苯基	187	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
88	-SCH ₃	3,4-二氯苯基	188	-SCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
89	-SCH ₃	2,4-二氯苯基	189	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
90	-SCH ₃	2,6-二氯苯基	190	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
91	-SCH ₃	2-甲基苯基	191	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
92	-SCH ₃	3-甲基苯基	192	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
93	-SCH ₃	4-甲基苯基	193	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
94	-SCH ₃	2,4-二甲基苯基	194	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
95	-SCH ₃	2,6-二甲基苯基	195	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
96	-SCH ₃	2-甲氧苯基	196	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
97	-SCH ₃	3-甲氧苯基	197	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
98	-SCH ₃	4-甲氧苯基	198	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
99	-SCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	199	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基

100	-SCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	200	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
-----	-------------------	-------------------------	-----	-------------------	--------------------	-------------------------

下列是化合物的进一步非限制性实施例，其包括如本发明所述的范畴I 第一方面的第一迭代。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 8H), 5.66 (br s, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 424 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 7H), 5.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 478 (M+1)。

1-(4-甲氧苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436 (M+1)。

1-(4-甲氧苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.04 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.56 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+1)。

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (m, 1H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.22 -

7.03 (m, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 4.30 - 3.98 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 9H); MS (ESI) m/z 426 (M+1)。

1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.05 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 5H), 7.01 (dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 160.7, 160.0, 158.2, 152.6, 136.0, 134.6, 131.3, 129.1, 127.8, 124.0, 121.8, 117.1, 116.8, 99.2, 73.3, 55.5, 28.0, 25.1, 16.4; MS (ESI) m/z 444 (M+1)。

1-(4-甲氧苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲氧苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 5H), 5.63 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 1.29 - 1.19 (m, 9H); MS (ESI) m/z 466 (M+1)。

1-(4-甲氧苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.18 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (br d, 3H); MS (ESI) m/z 470 (M+1)。

1-(4-甲氧苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.44 (s, 5H), 1.29 - 1.23 (m, 9H); MS (ESI) m/z 454 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 5.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 9H); MS (ESI) m/z 458 ($M+1$).

范畴 I 的第一方面的第一迭代的进一步非限制性实施例其中所述指数 x 等于 0 包括:

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲基苯基尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-*m*-甲基苯基尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-*p*-甲基苯基尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基-丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素。

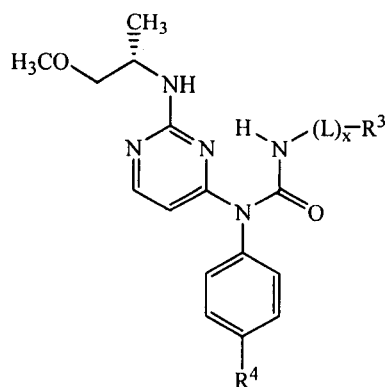
范畴 I 的第一方面的第一迭代的进一步非限制性实施例其中所述指数 x 等于 1 包括:

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)-尿素。

范畴 I 的第一方面的第二迭代包括具有下式的化合物:



其中，L、R³ 和 R⁴ 的非限制性实施例在下文表 II 中定义。在表 II 中，化合物 201 至 300 的 x 等于 0；对于化合物 301 至 400，x 等于 1 并且所述 L 单元在表中定义。

表 II

编号	R ⁴	R ³	编号	R ⁴	L	R ³
201	-H	2-氟苯基	301	-H	-CH ₂ -	2-氟苯基
202	-H	3-氟苯基	302	-H	-CH ₂ -	3-氟苯基
203	-H	4-氟苯基	303	-H	-CH ₂ -	4-氟苯基
204	-H	2,6-二氟苯基	304	-H	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
205	-H	2-氯苯基	305	-H	-CH ₂ -	2-氯苯基
206	-H	3-氯苯基	306	-H	-CH ₂ -	3-氯苯基
207	-H	4-氯苯基	307	-H	-CH ₂ -	4-氯苯基
208	-H	3,4-二氯苯基	308	-H	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
209	-H	2,4-二氯苯基	309	-H	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
210	-H	2,6-二氯苯基	310	-H	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
211	-H	2-甲基苯基	311	-H	-CH ₂ -	2-甲基苯基
212	-H	3-甲基苯基	312	-H	-CH ₂ -	3-甲基苯基
213	-H	4-甲基苯基	313	-H	-CH ₂ -	4-甲基苯基
214	-H	2,4-二甲基苯基	314	-H	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
215	-H	2,6-二甲基苯基	315	-H	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基

216	-H	2-甲氧苯基	316	-H	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
217	-H	3-甲氧苯基	317	-H	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
218	-H	4-甲氧基苯基	318	-H	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
219	-H	3-(CF ₃)-苯基	319	-H	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
220	-H	4-(CF ₃)-苯基	320	-H	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
221	-F	2-氟苯基	321	-F	-CH ₂ -	2-氟苯基
222	-F	3-氟苯基	322	-F	-CH ₂ -	3-氟苯基
223	-F	4-氟苯基	323	-F	-CH ₂ -	4-氟苯基
224	-F	2,6-二氟苯基	324	-F	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
225	-F	2-氯苯基	325	-F	-CH ₂ -	2-氯苯基
226	-F	3-氯苯基	326	-F	-CH ₂ -	3-氯苯基
227	-F	4-氯苯基	327	-F	-CH ₂ -	4-氯苯基
228	-F	3,4-二氯苯基	328	-F	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
229	-F	2,4-二氯苯基	329	-F	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
230	-F	2,6-二氯苯基	330	-F	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
231	-F	2-甲基苯基	331	-F	-CH ₂ -	2-甲基苯基
232	-F	3-甲基苯基	332	-F	-CH ₂ -	3-甲基苯基
233	-F	4-甲基苯基	333	-F	-CH ₂ -	4-甲基苯基
234	-F	2,4-二甲基苯基	334	-F	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
235	-F	2,6-二甲基苯基	335	-F	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
236	-F	2-甲氧苯基	336	-F	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
237	-F	3-甲氧苯基	337	-F	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
238	-F	4-甲氧基苯基	338	-F	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
239	-F	3-(CF ₃)-苯基	339	-F	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
240	-F	4-(CF ₃)-苯基	340	-F	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
241	-CH ₃	2-氟代苯基	341	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
242	-CH ₃	3-氟代苯基	342	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
243	-CH ₃	4-氟苯基	343	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基

244	-CH ₃	2, 6-二氟代苯基	344	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氟苯基
245	-CH ₃	2-氯苯基	345	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
246	-CH ₃	3-氯苯基	346	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
247	-CH ₃	4-氯苯基	347	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
248	-CH ₃	3, 4-二氯苯基	348	-CH ₃	-CH ₂ -	3, 4-二氯苯基
249	-CH ₃	2, 4-二氯苯基	349	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二氯苯基
250	-CH ₃	2, 6-二氯苯基	350	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氯苯基
251	-CH ₃	2-甲基苯基	351	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
252	-CH ₃	3-甲基苯基	352	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
253	-CH ₃	4-甲基苯基	353	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
254	-CH ₃	2, 4-二甲基苯基	354	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二甲基苯基
255	-CH ₃	2, 6-二甲基苯基	355	-CH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二甲基苯基
256	-CH ₃	2-甲氧苯基	356	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
257	-CH ₃	3-甲氧苯基	357	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
258	-CH ₃	4-甲氧苯基	358	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
259	-CH ₃	3-(CF ₃)-苯基	359	-CH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
260	-CH ₃	4-(CF ₃)-苯基	360	-CH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
261	-OCH ₃	2-氟代苯基	361	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
262	-OCH ₃	3-氟代苯基	362	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
263	-OCH ₃	4-氟苯基	363	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
264	-OCH ₃	2, 6-二氟代苯基	364	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氟苯基
265	-OCH ₃	2-氯苯基	365	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
266	-OCH ₃	3-氯苯基	366	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
267	-OCH ₃	4-氯苯基	367	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
268	-OCH ₃	3, 4-二氯苯基	368	-OCH ₃	-CH ₂ -	3, 4-二氯苯基
269	-OCH ₃	2, 4-二氯苯基	369	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 4-二氯苯基
270	-OCH ₃	2, 6-二氯苯基	370	-OCH ₃	-CH ₂ -	2, 6-二氯苯基
271	-OCH ₃	2-甲基苯基	371	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基

272	-OCH ₃	3-甲基苯基	372	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
273	-OCH ₃	4-甲基苯基	373	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
274	-OCH ₃	2,4-二甲基苯基	374	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
275	-OCH ₃	2,6-二甲基苯基	375	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
276	-OCH ₃	2-甲氧苯基	376	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
277	-OCH ₃	3-甲氧苯基	377	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
278	-OCH ₃	4-甲氧苯基	378	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
279	-OCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	379	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
280	-OCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	380	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
281	-SCH ₃	2-氟代苯基	381	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
282	-SCH ₃	3-氟代苯基	382	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
283	-SCH ₃	4-氟苯基	383	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
284	-SCH ₃	2,6-二氟代苯基	384	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
285	-SCH ₃	2-氯苯基	385	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
286	-SCH ₃	3-氯苯基	386	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
287	-SCH ₃	4-氯苯基	387	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
288	-SCH ₃	3,4-二氯苯基	388	-SCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
289	-SCH ₃	2,4-二氯苯基	389	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
290	-SCH ₃	2,6-二氯苯基	390	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
291	-SCH ₃	2-甲基苯基	391	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
292	-SCH ₃	3-甲基苯基	392	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
293	-SCH ₃	4-甲基苯基	393	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
294	-SCH ₃	2,4-二甲基苯基	394	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
295	-SCH ₃	2,6-二甲基苯基	395	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
296	-SCH ₃	2-甲氧苯基	396	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
297	-SCH ₃	3-甲氧苯基	397	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
298	-SCH ₃	4-甲氧苯基	398	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
299	-SCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	399	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基

300	-SCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	400	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
-----	-------------------	-------------------------	-----	-------------------	--------------------	-------------------------

下列是化合物的进一步非限制性实施例，其包括如本发明所述的范畴I 第一方面的第二迭代。

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.67 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.18 (d, J = 5.8 Hz, 3H); S (ESI) m/z 456 (M+1)。

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (m, 1H), 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.18 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.98 (m, 3H); S (ESI) m/z 436 (M+1)。

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.35 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 - 3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H); S (ESI) m/z 490 (M+1)。

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3,4-二氯苄基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.8,

8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 6.6, 14.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 4.4, 14.6$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 490 ($M+1$)。

1-(4-乙氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.39 (s, 5H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 470 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.29 – 6.98 (m, 8H), 5.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 161.8, 161.1, 159.6, 159.0, 152.9, 137.6, 134.8, 131.7, 125.0, 123.6, 117.3, 117.0, 115.0, 114.8, 99.2, 76.1, 59.4, 46.9, 18.1; MS (ESI) m/z 414 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 161.71, 159.8, 158.9, 153.1, 136.4, 135.0, 131.7, 129.4, 128.0, 124.2, 122.2, 117.3, 117.0, 99.3, 76.0, 59.4, 46.9, 18.1。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 3.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 3.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 6H), 5.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.41 – 5.27 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.41 – 3.21 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.19 (br d, $J = 4.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 444 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-三氟代甲基苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.62 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 5.49 (br s, 1H), 5.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 162.0, 161.0, 160.1, 159.2, 153.0, 141.7, 135.0, 131.6, 126.4, 125.5, 120.2, 117.4, 117.1, 99.4, 76.1, 59.4, 47.3, 18.3; MS (ESI) m/z 464 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 7H), 7.05 (dd, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 161.8, 160.6, 159.6, 158.4, 153.0, 136.8, 135.1, 131.5, 130.2, 126.6, 124.2, 116.9, 116.6, 99.4, 75.6, 59.1, 46.7, 18.9, 17.8; MS (ESI) m/z 410 ($M+1$)。

1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.08 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J =$

5.8 Hz, 1H), 5.56 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 455 (M+1)。

1-(4-甲基磺酰基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.20 (br s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.0, 14.6$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 4.8, 14.6$ Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 3.8, 9.5$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 472 (M+1)。

1-(4-甲基磺酰基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.24 – 7.35 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.1, 14.6$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 4.8, 14.3$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (br d, $J = 25.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.98 (br s, 3H); MS (ESI) m/z 452 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 7H), 5.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.61 (dd, $J = 4.9, 14.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 4.8, 14.5$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.16 (br d, $J = 26.3$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.99 (br s, 3H); MS (ESI) m/z 424 (M+1)。

1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.38 – 7.19 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 8.0$

Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.81 - 3.43 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 392 (M+1)。

范畴 I 的第一方面的第二迭代的进一步非限制性实施例其中所述指数 x 等于 0 包括:

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 5-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 6-二氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 4-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 5-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4, 5-三氟代苯基)尿素;

- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟苯基)尿素;
- 1-苯基-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氟代苯基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苯基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苯基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苯基)-尿素。

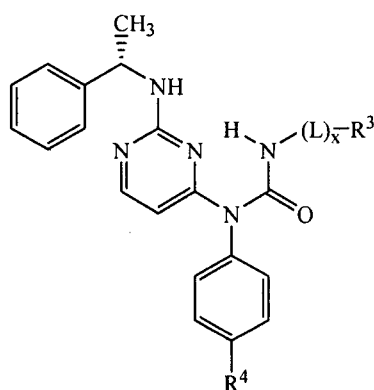
范畴 I 的第一方面的第二迭代的进一步非限制性实施例其中所述指数 x 等于 1 包括:

- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-m-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲基苄基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 6-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 4-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 5-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 3, 6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2, 4, 5-三氟代苄基)尿素;

- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-氟代苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3-二氯苄基)尿素;

- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,5-二氟代苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,4-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,5-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,3,6-三氯苄基)尿素;
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯苄基)尿素; 和
- 1-(4-甲氧基苄基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯苄基)-尿素。

范畴 I 的第一方面的第三迭代包括具有下式的化合物:



其中 L、R³ 和 R⁴ 的非限制性实施例在下文的表 III 中定义。在表 III 中, 化合物 401 至 500 的 x 等于 0; 对于化合物 501 至 600, x 等于 1, 并且所述 L 单元在表中定义。

表 III

编号	R ⁴	R ³	编号	R ⁴	L	R ³
401	-H	2-氟苯基	501	-H	-CH ₂ -	2-氟苯基
402	-H	3-氟苯基	502	-H	-CH ₂ -	3-氟苯基
403	-H	4-氟苯基	503	-H	-CH ₂ -	4-氟苯基
404	-H	2,6-二氟苯基	504	-H	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
405	-H	2-氯苯基	505	-H	-CH ₂ -	2-氯苯基
406	-H	3-氯苯基	506	-H	-CH ₂ -	3-氯苯基
407	-H	4-氯苯基	507	-H	-CH ₂ -	4-氯苯基
408	-H	3,4-二氯苯基	508	-H	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
409	-H	2,4-二氯苯基	509	-H	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
410	-H	2,6-二氯苯基	510	-H	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
411	-H	2-甲基苯基	511	-H	-CH ₂ -	2-甲基苯基
412	-H	3-甲基苯基	512	-H	-CH ₂ -	3-甲基苯基
413	-H	4-甲基苯基	513	-H	-CH ₂ -	4-甲基苯基
414	-H	2,4-二甲基苯基	514	-H	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
415	-H	2,6-二甲基苯基	515	-H	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
416	-H	2-甲氧苯基	516	-H	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
417	-H	3-甲氧苯基	517	-H	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
418	-H	4-甲氧基苯基	518	-H	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
419	-H	3-(CF ₃)-苯基	519	-H	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
420	-H	4-(CF ₃)-苯基	520	-H	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
421	-F	2-氟苯基	521	-F	-CH ₂ -	2-氟苯基
422	-F	3-氟苯基	522	-F	-CH ₂ -	3-氟苯基
423	-F	4-氟苯基	523	-F	-CH ₂ -	4-氟苯基
424	-F	2,6-二氟苯基	524	-F	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
425	-F	2-氯苯基	525	-F	-CH ₂ -	2-氯苯基
426	-F	3-氯苯基	526	-F	-CH ₂ -	3-氯苯基
427	-F	4-氯苯基	527	-F	-CH ₂ -	4-氯苯基

428	-F	3,4-二氯苯基	528	-F	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
429	-F	2,4-二氯苯基	529	-F	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
430	-F	2,6-二氯苯基	530	-F	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
431	-F	2-甲基苯基	531	-F	-CH ₂ -	2-甲基苯基
432	-F	3-甲基苯基	532	-F	-CH ₂ -	3-甲基苯基
433	-F	4-甲基苯基	533	-F	-CH ₂ -	4-甲基苯基
434	-F	2,4-二甲基苯基	534	-F	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
435	-F	2,6-二甲基苯基	535	-F	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
436	-F	2-甲氧苯基	536	-F	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
437	-F	3-甲氧苯基	537	-F	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
438	-F	4-甲氧苯基	538	-F	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
439	-F	3-(CF ₃)-苯基	539	-F	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
440	-F	4-(CF ₃)-苯基	540	-F	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
441	-CH ₃	2-氟代苯基	541	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
442	-CH ₃	3-氟代苯基	542	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
443	-CH ₃	4-氟苯基	543	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
444	-CH ₃	2,6-二氟代苯基	544	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
445	-CH ₃	2-氯苯基	545	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
446	-CH ₃	3-氯苯基	546	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
447	-CH ₃	4-氯苯基	547	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
448	-CH ₃	3,4-二氯苯基	548	-CH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
449	-CH ₃	2,4-二氯苯基	549	-CH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
450	-CH ₃	2,6-二氯苯基	550	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
451	-CH ₃	2-甲基苯基	551	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
452	-CH ₃	3-甲基苯基	552	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
453	-CH ₃	4-甲基苯基	553	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
454	-CH ₃	2,4-二甲基苯基	554	-CH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
455	-CH ₃	2,6-二甲基苯基	555	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基

456	-CH ₃	2-甲氧苯基	556	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
457	-CH ₃	3-甲氧苯基	557	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
458	-CH ₃	4-甲氧苯基	558	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
459	-CH ₃	3-(CF ₃)-苯基	559	-CH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
460	-CH ₃	4-(CF ₃)-苯基	560	-CH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
461	-OCH ₃	2-氟代苯基	561	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
462	-OCH ₃	3-氟代苯基	562	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
463	-OCH ₃	4-氟苯基	563	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
464	-OCH ₃	2,6-二氟代苯基	564	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
465	-OCH ₃	2-氯苯基	565	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
466	-OCH ₃	3-氯苯基	566	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
467	-OCH ₃	4-氯苯基	567	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
468	-OCH ₃	3,4-二氯苯基	568	-OCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
469	-OCH ₃	2,4-二氯苯基	569	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
470	-OCH ₃	2,6-二氯苯基	570	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
471	-OCH ₃	2-甲基苯基	571	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
472	-OCH ₃	3-甲基苯基	572	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
473	-OCH ₃	4-甲基苯基	573	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
474	-OCH ₃	2,4-二甲基苯基	574	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
475	-OCH ₃	2,6-二甲基苯基	575	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
476	-OCH ₃	2-甲氧苯基	576	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
477	-OCH ₃	3-甲氧苯基	577	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
478	-OCH ₃	4-甲氧苯基	578	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
479	-OCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	579	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
480	-OCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	580	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
481	-SCH ₃	2-氟代苯基	581	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
482	-SCH ₃	3-氟代苯基	582	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
483	-SCH ₃	4-氟苯基	583	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基

484	-SCH ₃	2,6-二氟代苯基	584	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
485	-SCH ₃	2-氯苯基	585	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
486	-SCH ₃	3-氯苯基	586	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
487	-SCH ₃	4-氯苯基	587	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
488	-SCH ₃	3,4-二氯苯基	588	-SCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
489	-SCH ₃	2,4-二氯苯基	589	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
490	-SCH ₃	2,6-二氯苯基	590	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
491	-SCH ₃	2-甲基苯基	591	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
492	-SCH ₃	3-甲基苯基	592	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
493	-SCH ₃	4-甲基苯基	593	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
494	-SCH ₃	2,4-二甲基苯基	594	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
495	-SCH ₃	2,6-二甲基苯基	595	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
496	-SCH ₃	2-甲氧苯基	596	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
497	-SCH ₃	3-甲氧苯基	597	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
498	-SCH ₃	4-甲氧苯基	598	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
499	-SCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	599	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
500	-SCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	600	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基

下列是化合物的进一步非限制性实施例，其包括如本发明所述的范畴 I 第一方面的第三迭代。

1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.02 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.25 (m, 11H), 7.06 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 462 (M+1)。

1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.04 (m, 12H), 5.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

5.53 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 462 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (br s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 11H), 7.06 (dt, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 462 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.10 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 9H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.69 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 453 (M+1)。

1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.05 (br s, 1H), 8.43 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 7H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M+1)。

1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 8H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 467 (M+1)。

范畴 I 的第一方面的第三迭代的进一步非限制性实施例其中所述指数 x 等于 0 包括:

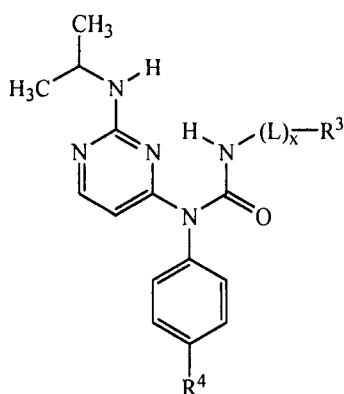
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基)尿素;
- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基)尿素;

- 1-(2-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基) 尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基) 尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基) 尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基) 尿素;
- 1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-苯基 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基) 尿素;

- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基) 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟代苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟代苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基) 尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基) 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基) 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基) 尿素;
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氟苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(3-氟苯基) 尿素;
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基) 尿素;

- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2,6-二氯苯基)尿素;
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素:
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素:
- 1-(2-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-邻-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素:
- 1-(3-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素:
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-间-甲苯基尿素: 和
- 1-(4-二基氨基苯基)-1-{2-[(1S)-1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-对-甲苯基尿素。

范畴 I 的第四迭代涉及具有下式的化合物:



其中 L、R³ 和 R⁴ 的非限制性实施例在下文的表 IV 中定义。在表 III 中, 化合物 601 至 700 的 x 等于 0; 对于化合物 701 至 800, x 等于 1 并且所述 L 单元在表中定义。

表 IV

编号	R ⁴	R ³	编号	R ⁴	L	R ³
601	-H	2-氟苯基	701	-H	-CH ₂ -	2-氟苯基
602	-H	3-氟苯基	702	-H	-CH ₂ -	3-氟苯基
603	-H	4-氟苯基	703	-H	-CH ₂ -	4-氟苯基
604	-H	2,6-二氟苯基	704	-H	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
605	-H	2-氯苯基	705	-H	-CH ₂ -	2-氯苯基
606	-H	3-氯苯基	706	-H	-CH ₂ -	3-氯苯基
607	-H	4-氯苯基	707	-H	-CH ₂ -	4-氯苯基
608	-H	3,4-二氯苯基	708	-H	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
609	-H	2,4-二氯苯基	709	-H	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
610	-H	2,6-二氯苯基	710	-H	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
611	-H	2-甲基苯基	711	-H	-CH ₂ -	2-甲基苯基
612	-H	3-甲基苯基	712	-H	-CH ₂ -	3-甲基苯基
613	-H	4-甲基苯基	713	-H	-CH ₂ -	4-甲基苯基
614	-H	2,4-二甲基苯基	714	-H	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
615	-H	2,6-二甲基苯基	715	-H	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
616	-H	2-甲氧苯基	716	-H	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
617	-H	3-甲氧苯基	717	-H	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
618	-H	4-甲氧基苯基	718	-H	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基
619	-H	3-(CF ₃)-苯基	719	-H	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
620	-H	4-(CF ₃)-苯基	720	-H	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
621	-F	2-氟苯基	721	-F	-CH ₂ -	2-氟苯基
622	-F	3-氟苯基	722	-F	-CH ₂ -	3-氟苯基
623	-F	4-氟苯基	723	-F	-CH ₂ -	4-氟苯基
624	-F	2,6-二氟苯基	724	-F	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
625	-F	2-氯苯基	725	-F	-CH ₂ -	2-氯苯基

626	-F	3-氟苯基	726	-F	-CH ₂ -	3-氟苯基
627	-F	4-氟苯基	727	-F	-CH ₂ -	4-氟苯基
628	-F	3,4-二氟苯基	728	-F	-CH ₂ -	3,4-二氟苯基
629	-F	2,4-二氟苯基	729	-F	-CH ₂ -	2,4-二氟苯基
630	-F	2,6-二氟苯基	730	-F	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
631	-F	2-甲基苯基	731	-F	-CH ₂ -	2-甲基苯基
632	-F	3-甲基苯基	732	-F	-CH ₂ -	3-甲基苯基
633	-F	4-甲基苯基	733	-F	-CH ₂ -	4-甲基苯基
634	-F	2,4-二甲基苯基	734	-F	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
635	-F	2,6-二甲基苯基	735	-F	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
636	-F	2-甲氧苯基	736	-F	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
637	-F	3-甲氧苯基	737	-F	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
638	-F	4-甲氧苯基	738	-F	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
639	-F	3-(CF ₃)-苯基	739	-F	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
640	-F	4-(CF ₃)-苯基	740	-F	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
641	-CH ₃	2-氟代苯基	741	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
642	-CH ₃	3-氟代苯基	742	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
643	-CH ₃	4-氟苯基	743	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
644	-CH ₃	2,6-二氟代苯基	745	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
645	-CH ₃	2-氯苯基	747	-CH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
646	-CH ₃	3-氯苯基	746	-CH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
647	-CH ₃	4-氯苯基	747	-CH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
648	-CH ₃	3,4-二氯苯基	748	-CH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
649	-CH ₃	2,4-二氯苯基	749	-CH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
650	-CH ₃	2,6-二氯苯基	750	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
651	-CH ₃	2-甲基苯基	751	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
652	-CH ₃	3-甲基苯基	752	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
653	-CH ₃	4-甲基苯基	753	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基

654	-CH ₃	2,4-二甲基苯基	754	-CH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
655	-CH ₃	2,6-二甲基苯基	755	-CH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
656	-CH ₃	2-甲氧苯基	756	-CH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
657	-CH ₃	3-甲氧苯基	757	-CH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
658	-CH ₃	4-甲氧苯基	758	-CH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
659	-CH ₃	3-(CF ₃)-苯基	759	-CH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
660	-CH ₃	4-(CF ₃)-苯基	760	-CH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
661	-OCH ₃	2-氟代苯基	761	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基
662	-OCH ₃	3-氟代苯基	762	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
663	-OCH ₃	4-氟苯基	763	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
664	-OCH ₃	2,6-二氟代苯基	764	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
665	-OCH ₃	2-氯苯基	765	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
666	-OCH ₃	3-氯苯基	766	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
667	-OCH ₃	4-氯苯基	767	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
668	-OCH ₃	3,4-二氯苯基	768	-OCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
669	-OCH ₃	2,4-二氯苯基	769	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
670	-OCH ₃	2,6-二氯苯基	770	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
671	-OCH ₃	2-甲基苯基	771	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
672	-OCH ₃	3-甲基苯基	772	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
673	-OCH ₃	4-甲基苯基	773	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
674	-OCH ₃	2,4-二甲基苯基	774	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
675	-OCH ₃	2,6-二甲基苯基	775	-OCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
676	-OCH ₃	2-甲氧苯基	776	-OCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
677	-OCH ₃	3-甲氧苯基	777	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
678	-OCH ₃	4-甲氧苯基	778	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
679	-OCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	779	-OCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
680	-OCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	780	-OCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基
681	-SCH ₃	2-氟代苯基	781	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氟苯基

682	-SCH ₃	3-氟代苯基	782	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氟苯基
683	-SCH ₃	4-氟苯基	783	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氟苯基
684	-SCH ₃	2,6-二氟代苯基	784	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氟苯基
685	-SCH ₃	2-氯苯基	785	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-氯苯基
686	-SCH ₃	3-氯苯基	786	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-氯苯基
687	-SCH ₃	4-氯苯基	787	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-氯苯基
688	-SCH ₃	3,4-二氯苯基	788	-SCH ₃	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基
689	-SCH ₃	2,4-二氯苯基	789	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二氯苯基
690	-SCH ₃	2,6-二氯苯基	790	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二氯苯基
691	-SCH ₃	2-甲基苯基	791	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲基苯基
692	-SCH ₃	3-甲基苯基	792	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲基苯基
693	-SCH ₃	4-甲基苯基	793	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲基苯基
694	-SCH ₃	2,4-二甲基苯基	794	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,4-二甲基苯基
695	-SCH ₃	2,6-二甲基苯基	795	-SCH ₃	-CH ₂ -	2,6-二甲基苯基
696	-SCH ₃	2-甲氧苯基	796	-SCH ₃	-CH ₂ -	2-甲氧苯基
697	-SCH ₃	3-甲氧苯基	797	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-甲氧苯基
698	-SCH ₃	4-甲氧苯基	798	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-甲氧苯基
699	-SCH ₃	3-(CF ₃)-苯基	799	-SCH ₃	-CH ₂ -	3-(CF ₃)-苯基
500	-SCH ₃	4-(CF ₃)-苯基	800	-SCH ₃	-CH ₂ -	4-(CF ₃)-苯基

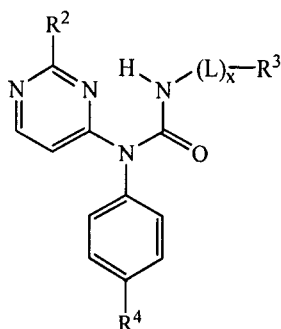
下列是本发明范畴 I 第四迭代的非限制性实施例:

1-(4-氟代苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-3-吡啶-2-基甲基尿素: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.38 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 5H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 1.25 (m, 6H); MS (ESI) m/z 381 (M+1)。

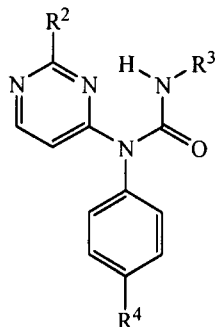
1-(4-甲氧基-苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基)尿素: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.64 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 5.9

Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.93 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 426 (M+1)。

包含本发明范畴 II 的化合物是具有下式的 N-[(2-取代的嘧啶-4-基)-(取代的或未取代的-苯基)]-N'-芳基尿素:



其中所述 R^3 单元包括饱和的或不饱和的 C_3 - C_{10} 碳环、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂环单元。范畴 II 的第一方面涉及具有下式的化合物:



其中所述指数 x 等于 0 并且 R 等于 R^3 。范畴 II 的该方面的非限制性实施例在下文表 V 中定义。

表 V

编号	R^4	R^3	R^2
801	-H	环丙基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
802	-H	环丁基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基

803	-H	环戊基	1-苯基-乙氨基
804	-H	环己基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
805	-H	嘧啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
806	-H	嘧啶-4-基	1-苯基-乙氨基
807	-H	嘧啶-5-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
808	-H	吗啉-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
809	-H	吡啶-2-基	1-苯基-乙氨基
810	-H	吡啶-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
811	-H	吡啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
812	-H	呋喃-2-基	1-苯基-乙氨基
813	-H	呋喃-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
814	-H	噻吩-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
815	-H	噻吩-3-基	1-苯基-乙氨基
816	-H	四氢吡喃-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
817	-F	环丙基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
818	-F	环丁基	1-苯基-乙氨基
819	-F	环戊基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
820	-F	环己基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
821	-F	嘧啶-2-基	1-苯基-乙氨基
822	-F	嘧啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
823	-F	嘧啶-5-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
824	-F	吗啉-4-基	1-苯基-乙氨基
825	-F	吡啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
826	-F	吡啶-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
827	-F	吡啶-4-基	1-苯基-乙氨基
828	-F	呋喃-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
829	-F	呋喃-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
830	-F	噻吩-2-基	1-苯基-乙氨基

831	-F	噻吩-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
832	-F	四氢吡喃-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
833	-CH ₃	环丙基	1-苯基-乙氨基
834	-CH ₃	环丁基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
835	-CH ₃	环戊基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
836	-CH ₃	环己基	1-苯基-乙氨基
837	-CH ₃	嘧啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
838	-CH ₃	嘧啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
839	-CH ₃	嘧啶-5-基	1-苯基-乙氨基
840	-CH ₃	吗啉-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
841	-CH ₃	吡啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
842	-CH ₃	吡啶-3-基	1-苯基-乙氨基
843	-CH ₃	吡啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
844	-CH ₃	呋喃-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
845	-CH ₃	呋喃-3-基	1-苯基-乙氨基
846	-CH ₃	噻吩-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
847	-CH ₃	噻吩-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
848	-CH ₃	四氢吡喃-4-基	1-苯基-乙氨基
849	-OCH ₃	环丙基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
850	-OCH ₃	环丁基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
851	-OCH ₃	环戊基	1-苯基-乙氨基
852	-OCH ₃	环己基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
853	-OCH ₃	嘧啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
854	-OCH ₃	嘧啶-4-基	1-苯基-乙氨基
855	-OCH ₃	嘧啶-5-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
856	-OCH ₃	吗啉-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
857	-OCH ₃	吡啶-2-基	1-苯基-乙氨基
858	-OCH ₃	吡啶-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基

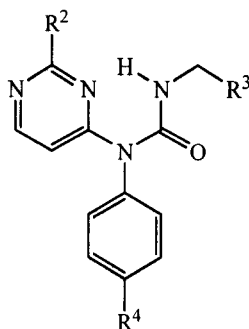
859	-OCH ₃	吡啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
860	-OCH ₃	呋喃-2-基	1-苯基-乙氨基
861	-OCH ₃	呋喃-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
862	-OCH ₃	噻吩-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
863	-OCH ₃	噻吩-3-基	1-苯基-乙氨基
864	-OCH ₃	四氢吡喃-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
865	-SCH ₃	环丙基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
866	-SCH ₃	环丁基	1-苯基-乙氨基
867	-SCH ₃	环戊基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
868	-SCH ₃	环己基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
869	-SCH ₃	嘧啶-2-基	1-苯基-乙氨基
870	-SCH ₃	嘧啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
871	-SCH ₃	嘧啶-5-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
872	-SCH ₃	吗啉-4-基	1-苯基-乙氨基
873	-SCH ₃	吡啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
874	-SCH ₃	吡啶-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
875	-SCH ₃	吡啶-4-基	1-苯基-乙氨基
876	-SCH ₃	呋喃-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
877	-SCH ₃	呋喃-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
878	-SCH ₃	噻吩-2-基	1-苯基-乙氨基
879	-SCH ₃	噻吩-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
880	-SCH ₃	四氢吡喃-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基

下列是包含本发明范畴 II 化合物的非限制性实施例。

1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 - 3.70 (m, 1H),

3.49 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.54 (m, 4H), 1.53 – 1.14 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 414 (M+1)。

范畴 II 的第二方面涉及具有下式的化合物:



其中所述指数 x 等于 1 并且 R 等于 R^3 。范畴 II 的该方面的非限制性实施例在下文表 VI 中定义。

表 VI

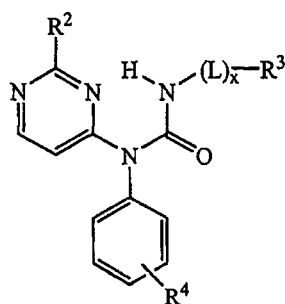
编号	R^4	R^3	R^2
881	-H	环丙基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
882	-H	环丁基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
883	-H	环戊基	1-苯基-乙氨基
884	-H	环己基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
885	-H	嘧啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
886	-H	嘧啶-4-基	1-苯基-乙氨基
887	-H	嘧啶-5-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
888	-H	吗啉-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
889	-H	吡啶-2-基	1-苯基-乙氨基
890	-H	吡啶-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
891	-H	吡啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
892	-H	呋喃-2-基	1-苯基-乙氨基
893	-H	呋喃-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基

894	-H	噻吩-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
895	-H	噻吩-3-基	1-苯基-乙氨基
896	-H	四氢吡喃-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
897	-F	环丙基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
898	-F	环丁基	1-苯基-乙氨基
899	-F	环戊基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
900	-F	环己基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
901	-F	嘧啶-2-基	1-苯基-乙氨基
902	-F	嘧啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
903	-F	嘧啶-5-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
904	-F	吗啉-4-基	1-苯基-乙氨基
905	-F	吡啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
906	-F	吡啶-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
907	-F	吡啶-4-基	1-苯基-乙氨基
908	-F	呋喃-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
909	-F	呋喃-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
910	-F	噻吩-2-基	1-苯基-乙氨基
911	-F	噻吩-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
912	-F	四氢吡喃-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
913	-CH ₃	环丙基	1-苯基-乙氨基
914	-CH ₃	环丁基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
915	-CH ₃	环戊基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
916	-CH ₃	环己基	1-苯基-乙氨基
917	-CH ₃	嘧啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
918	-CH ₃	嘧啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
919	-CH ₃	嘧啶-5-基	1-苯基-乙氨基
920	-CH ₃	吗啉-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
921	-CH ₃	吡啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基

922	-CH ₃	吡啶-3-基	1-苯基-乙氨基
923	-CH ₃	吡啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
924	-CH ₃	呋喃-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
925	-CH ₃	呋喃-3-基	1-苯基-乙氨基
926	-CH ₃	噻吩-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
927	-CH ₃	噻吩-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
928	-CH ₃	四氢吡喃-4-基	1-苯基-乙氨基
929	-OCH ₃	环丙基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
930	-OCH ₃	环丁基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
931	-OCH ₃	环戊基	1-苯基-乙氨基
932	-OCH ₃	环己基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
933	-OCH ₃	嘧啶-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
934	-OCH ₃	嘧啶-4-基	1-苯基-乙氨基
935	-OCH ₃	嘧啶-5-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
936	-OCH ₃	吗啉-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
937	-OCH ₃	吡啶-2-基	1-苯基-乙氨基
938	-OCH ₃	吡啶-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
939	-OCH ₃	吡啶-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
940	-OCH ₃	呋喃-2-基	1-苯基-乙氨基
941	-OCH ₃	呋喃-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
942	-OCH ₃	噻吩-2-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
943	-OCH ₃	噻吩-3-基	1-苯基-乙氨基
944	-OCH ₃	四氢吡喃-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
945	-SCH ₃	环丙基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
946	-SCH ₃	环丁基	1-苯基-乙氨基
947	-SCH ₃	环戊基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
948	-SCH ₃	环己基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
949	-SCH ₃	嘧啶-2-基	1-苯基-乙氨基

950	-SCH ₃	嘧啶-4-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
951	-SCH ₃	嘧啶-5-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
952	-SCH ₃	吗啉-4-基	1-苯基-乙氨基
953	-SCH ₃	吡啶-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
954	-SCH ₃	吡啶-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
955	-SCH ₃	吡啶-4-基	1-苯基-乙氨基
956	-SCH ₃	呋喃-2-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
957	-SCH ₃	呋喃-3-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基
958	-SCH ₃	噻吩-2-基	1-苯基-乙氨基
959	-SCH ₃	噻吩-3-基	2-羟基-1,2-二甲基丙氨基
960	-SCH ₃	四氢吡喃-4-基	2-甲氧基-1-甲基乙基氨基

范畴 II 的第三方面涉及化合物, 其中 x 等于 0 或 1, 并且 R^4 在所述芳基环的位置可以位于碳 2 或 3 上。

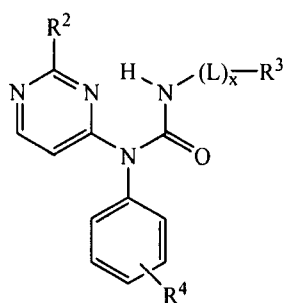


这方面的非限制性实施例包括:

- 1-(2-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环戊基尿素;
- 1-(3-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素;
- 1-(3,5-二氯苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(吡啶-2-基)尿素; 和

1-(3-甲基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-环己基尿素。

包含本发明范畴 III 的第一方面的化合物是具有下式的 N-[(2-杂环烷基取代的-嘧啶-4-基)-(取代的或未取代的-苯基)]-N'-芳基尿素:



其中所述 R^3 单元是取代的芳基单元, R^6 和 R^4 的非限制性实施例列于下文表 VII 中。

表 VII

编号	R^4	R^3	R^2
961	-F	苯基	四氢吡喃-4-基
962	-F	2-氟代苯基	四氢吡喃-4-基
963	-F	3-氟代苯基	四氢吡喃-4-基
964	-F	4-氟苯基	四氢吡喃-4-基
965	-F	2,6-二氟代苯基	四氢吡喃-4-基
966	-F	2-氯苯基	四氢吡喃-4-基
967	-F	3-氯苯基	四氢吡喃-4-基
968	-F	4-氯苯基	四氢吡喃-4-基
969	-F	2,4-二氯苯基	四氢吡喃-4-基
970	-F	2,6-二氯苯基	四氢吡喃-4-基
971	-F	2-甲基苯基	四氢吡喃-4-基
972	-F	3-甲基苯基	四氢吡喃-4-基
973	-F	4-甲基苯基	四氢吡喃-4-基

974	-F	2,4-二甲基苯基	四氢吡喃-4-基
975	-F	2,6-二甲基苯基	四氢吡喃-4-基
976	-F	2-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
977	-F	3-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
978	-F	4-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
979	-F	2,4-二甲氧基苯基	四氢吡喃-4-基
980	-F	2,6-二甲氧基苯基	四氢吡喃-4-基
981	-OCH ₃	苯基	四氢吡喃-4-基
982	-OCH ₃	2-氟代苯基	四氢吡喃-4-基
983	-OCH ₃	3-氟代苯基	四氢吡喃-4-基
984	-OCH ₃	4-氟苯基	四氢吡喃-4-基
985	-OCH ₃	2,6-二氟代苯基	四氢吡喃-4-基
986	-OCH ₃	2-氯苯基	四氢吡喃-4-基
987	-OCH ₃	3-氯苯基	四氢吡喃-4-基
988	-OCH ₃	4-氯苯基	四氢吡喃-4-基
989	-OCH ₃	2,4-二氯苯基	四氢吡喃-4-基
990	-OCH ₃	2,6-二氯苯基	四氢吡喃-4-基
991	-OCH ₃	2-甲基苯基	四氢吡喃-4-基
992	-OCH ₃	3-甲基苯基	四氢吡喃-4-基
993	-OCH ₃	4-甲基苯基	四氢吡喃-4-基
994	-OCH ₃	2,4-二甲基苯基	四氢吡喃-4-基
995	-OCH ₃	2,6-二甲基苯基	四氢吡喃-4-基
996	-OCH ₃	2-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
997	-OCH ₃	3-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
998	-OCH ₃	4-甲氧苯基	四氢吡喃-4-基
999	-OCH ₃	2,4-二甲氧基苯基	四氢吡喃-4-基
1000	-OCH ₃	2,6-二甲氧基苯基	四氢吡喃-4-基

下列是范畴 III 化合物的非限制性实施例, 其中 R^2 包含取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环单元。

4-{4-[3-(2-氯苯基)-1-(4-氟代苯基)-脲基]-嘧啶-2-基氨基}-哌啶-1-羧酸乙酯: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.01 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 6H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.54 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), MS (ESI) m/z 428 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.00 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.9 Hz, 1H), 5.54 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.09 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.66 - 1.38 (m, 2H); MS (ESI) m/z 441 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-{2-[1-(丙烷-1-磺酰基)-哌啶-4-基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.92 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.56 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.78 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.03 (br dd, J = 10.6, 11.3, 2H), 2.93 (dd, J = 7.7, 8.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 547 ($M+1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 6H), 7.09 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 6.70 (br d, 1H), 4.60 (d, J = 5.9

Hz, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 3.24– 3.16 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z 456 (M+1)。

1-[2-(4-氟代苯基)-乙基]-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.01 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 6.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 4H); MS (ESI) m/z 470 (M+1)。

本发明包括没有被上文所述范畴包含的化合物。上文对 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 L 、 L^1 和 L^2 所述的单元可被适宜地合并以提供如本发明所述的化合物。如下是依照本发明的其它类似物的非限制性实施例。

化合物其中 L^2 是 $-\text{NR}^7-$ 、 R^6 和 R^7 是氢或 C_1 - C_{10} 取代的或未取代的烷基, 例如:

1-(4-氟代苯基)-1-(2-二基氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 6H), 5.37 (br d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.01 (s, 6H); MS (ESI) m/z 400 (M+1)。

1-(4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氨基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); MS (ESI) m/z 398 (M+1)。

化合物其中 L^2 是 $-\text{NR}^7-$ 、 R^6 和 R^7 是氢或 C_6 - C_{10} 取代的或未取代的芳基, 例如:

1-(4-氟代-苯基)-1-[2-(2,6-二氟代苯基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苄基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H),

7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 7.09 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 8.8$, 1H), 6.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.4, 160.6, 159.8, 159.0, 158.1, 156.7, 154.9, 154.5, 137.1, 136.1, 132.8, 130.3, 130.0, 129.5, 129.4, 128.0, 121.6, 115.8, 115.5, 112.8, 112.5, 102.8, 42.4; MS (ESI) m/z 484 (M+1)。

1-(4-氟代苯基)-1-(2-苄基氨基嘧啶-4-基)-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (br s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.42- 7.21 (m, 12H), 7.04 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 448 (M+1)。

化合物其中 L^2 是 $-\text{NR}^7-$ 、 R^6 和 R^7 是氢或 C_6 - C_{10} 取代的或未取代的芳基, 例如:

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(3-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢吡咯-1-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z 467 (M+1)。

化合物其中 L^1 是 $-\text{CH}_2-$ 并且 R^5 是 C_1 - C_{10} 取代的或未取代的杂环单元, 例如:

1-(1-苄基-哌啶-4-基)-1-{2-[(1S)1-苯基-乙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苯基)尿素: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.64 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 10H), 7.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.94 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.37 - 1.94 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.63 - 1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z 541 (M+1)。

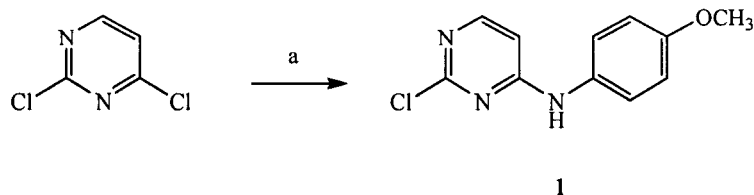
化合物其中 L^2 不存在, $z = 0$, R^6 是取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂环的或取代的或未取代的 C_1-C_{10} 杂芳基; 例如:

1-(4-氟代苯基)-1-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苯基)尿素: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 4H), 7.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 441 (M+1)。

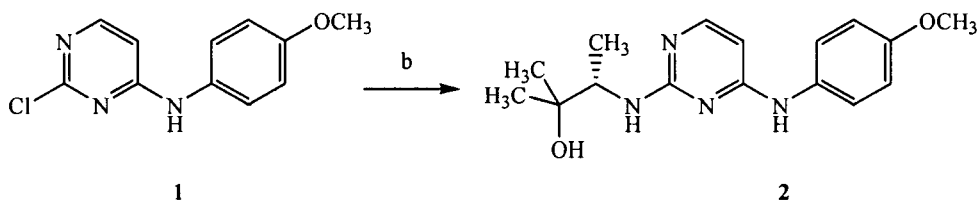
1-(4-氟代苯基)-1-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苯基)尿素: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.37 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 8H); MS (ESI) m/z 428 (M+1)。

本发明三取代尿素可由实施例 1 和 2 所述的步骤制备, 如下文方案 I 和 II 中所概述的。

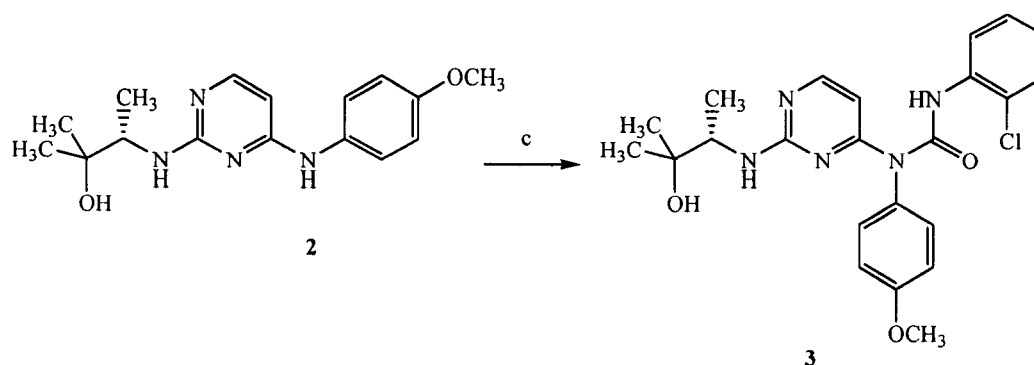
方案 I



试剂和条件: (a) 4-甲氧基苯胺, $NaHCO_3$, EtOH, $0^\circ C$, 6 小时。



试剂和条件: (b) (3S)-3-氨基-2-甲基-丁-2-醇, Hunig 碱, NMP, $140^\circ C$, 24 小时。



试剂和条件：(c) 2-氯苯基异氰酸酯，二氯乙烷，室温，2 小时。

实施例 1

3-(2-氯苯基)-1-[2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基]-1-(4-甲氧基-苯基)尿素 (3)

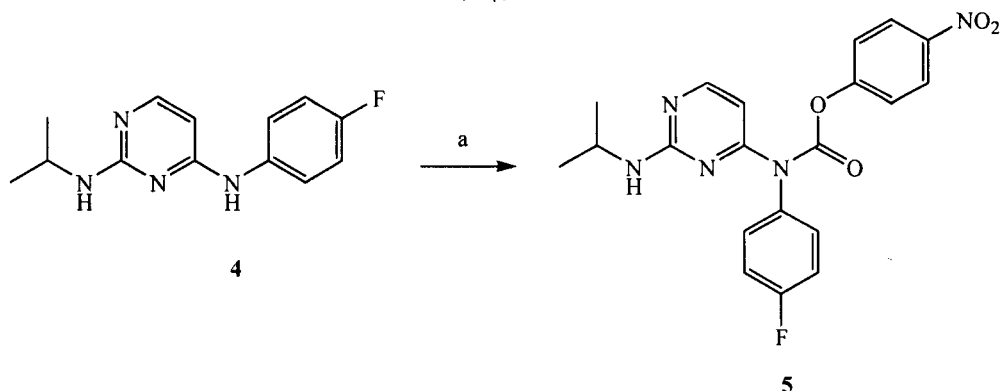
(2-氯嘧啶-4-基)-(4-甲氧基苯基)胺的制备(1)：在 0℃，将碳酸氢钠 (1.26g, 11.9mmol) 添加到 2,4-二氯嘧啶 (1.01g, 6.78mmol) 在乙醇 (30mL) 的浆液中。添加 4-甲氧基苯胺 (840mg, 6.82mmol) 并且所述浆液在 0℃ 搅拌 6 小时。将所述反应混合物在室温加热 1 小时，然后用水稀释 (50mL) 并用 CHCl_3 (50mL) 提取三次。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤所述合并的有机，用硫酸钠干燥，过滤并在真空浓缩得到粗产物，其通过二氧化硅 (10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化以得到 1.20g (75% 收率) 的白色固体所需产品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 236 ($M+1$)。

(3S)-3-[4-(4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基氨基]-2-甲基丁-2-醇制备(2)：(3S)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇 HCl (1.00mg, 7.16mmol; 使用 Konno 等人, 的 Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 185) 溶解于 N-甲基吡咯啉酮 (10mL) 的方法制备添加 Hunig 碱 (1.62mL, 9.30mmol) 接下来加入 (2-氯嘧啶-4-基)-(4-甲氧基苯基)胺, 1, (789mg, 3.35mmol) 并将所述溶液加热至 140℃。24 小时后，将所述反应混合物冷却至室温并用水 (100mL) 稀释并且所述混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 提取三次。合并的有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤，用硫酸镁干燥，过滤

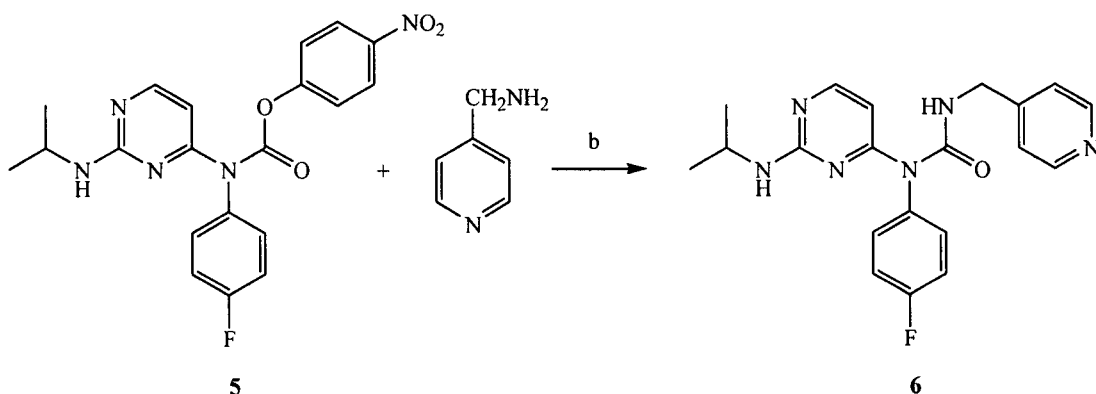
并在真空下干燥。所述粗产物通过二氧化硅 (100% CH_2Cl_2 至 5% 到 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化以得到 564mg (46% 收率) 的棕褐色固体所需产品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 303 ($M+1$)。

3-(2-氯苯基)-1-{-2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-1-(4-甲氧基-苯基)尿素的制备 (3): 向 (3S)-3-[4-(4-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丁-2-醇 2, (129mg, 0.427mmol) 在二氯乙烷 (3mL) 的溶液中, 通过注射器滴加 2-氯苯基异氰酸酯 (57 μL , 0.469mmol)。所述反应在室温下搅拌 2 小时。添加额外的 2-氯异氰酸酯 (57 μL , 0.469mmol) 并且所述的反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后将所述反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 洗涤。所述水层用 CH_2Cl_2 (20mL) 提取, 并且所述合并的有机层用水和盐水洗涤, 并且用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗残余物, 其通过二氧化硅 (5% 至 20% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化以得到白色固体所需的产品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.04 (br s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.56 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 ($M+1$)。

方案 II



试剂和条件: (a) 氯甲酸对-硝基苯基酯, 吡啶, CH_2Cl_2 ; 0°C 至室温, 18 小时。



试剂和条件: (b) CH_2Cl_2 ; 室温, 18 小时。

实施例 2

1-(4-氟代苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-

3-吡啶-4-基甲基脲素 (6)

(4-氟代苯基)-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-氨基甲酸 4-硝基苯基酯的制备 (5): 将 N^4 -(4-氟代苯基)- N^2 -异丙基嘧啶-2,4-二胺, 4, (200mg, 0.812mmol) 和氯甲酸对-硝基苯基酯 (251mg, 1.24mmol) 在二氯乙烷 (8mL) 的溶液在 0°C 下搅拌。吡啶 (145 μL , 1.79mmol) 通过注射器滴加。将所述反应混合物在 0°C 下搅拌并加热至环境温度过夜。用二氯甲烷 (50mL) 将反应溶液稀释并用 0.5N 氢氧化钠水溶液 (2 X 50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到黄色残余物。该物质可直接使用而无需进一步的纯化 MS (ESI) m/z 412 ($\text{M} + 1$)。

1-(4-氟代苯基)-1-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-3-吡啶-4-基甲基尿素的制备 (6): 室温下, 将 4-(氨基甲基)吡啶 (100 μ L, 0.974mmol) 滴加至 (4-氟代苯基)-(2-异丙氨基-嘧啶-4-基)-氨基甲酸 4-硝基苯基酯 5, (334mg, 0.812mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 的溶液中。所述橙色溶液在环境温度下搅拌过夜。用二氯甲烷 (50mL) 将反应混合物稀释并用 0.5N 氢氧化钠水溶液 (2 X 50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以得到黄色油, 其通过 二氧化硅 (20% Et₂O/CH₂Cl₂ 至 100% EtOAc) 纯化以得到白色固体所需产品: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 4H), 5.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 381 (M+1)。

本发明如上所列出的化合物已被发现在许多情况下在低于 1 微摩尔 (μ M) 的浓度上具有活性 (IC₅₀ 在本发明如下所描述的基于细胞的检测中的 IC₅₀, 或本发明参照的其它值)。

本发明的化合物能有效地阻止从细胞中产生炎性细胞因子, 从而缓解、减轻、控制、减少、延缓或防止一种或多种疾病状态或综合症状, 所述病状与一种或多种细胞因子的细胞外释放相关。炎性疾病状态包括那些与如下的非限制性实施例相关的病状:

- i) 白介素-1 (IL-1): 被暗示是造成多种疾病状态, 尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎、以及与结缔组织退化相关的其它疾病状态的分子。
- ii) 环氧化酶-2 (COX-2): 细胞因子释放抑制剂被认为是可诱导的 COX-2 表达的抑制剂, 其已被发现由于细胞因子而增加。M. K. O'Banion 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 89, 4888 页 (1998 年)。
- iii) 肿瘤坏死因子- α (TNF- α): 这一促炎性细胞因子被认为是在许多疾病状态或综合症状中, 尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸系统疾病和恶病质的重要媒介。

iv) 本发明的化合物已令人惊讶的发现可有效地提供镇痛、或换句话说讲为人类或高等哺乳动物缓解疼痛。

配制人员欲治疗的各种疾病状态或状况需要不同水平或含量的本发明所述的化合物以达到治疗水平。配制人员可通过本领域技术人员已知的任何测试方法来确定该量。

本发明还涉及化合物的形式，其在正常人类或高等哺乳动物的生理学条件下可释放本发明所述的化合物。这方面的一个迭代包括本发明所述类似物的可药用的盐。配制人员，为了与递送模式、赋形剂等相容的目的，可选择本类似物的一种成盐形式而不选另一种，因为该化合物自身是能缓解本发明所述的疾病过程的活性物质种类。

与这个方面相关的是本发明类似物的“前药”形式的多种前体。希望将本发明的化合物配制化学物质，其自身对本发明所述的细胞因子活性没有作用，但当它们被递送至人类或高等哺乳动物体内时，它们为本类似物的形式，能通过身体正常功能，尤其是存在于胃、血浆中的酶的催化而发生化学反应，所述化学反应可释放母体类似物。术语“前药”涉及这些物质种类，其在体内被转化为活性药物。

制剂

本发明也涉及包括依照本发明的炎性细胞因子释放抑制化合物的组合物或制剂。一般地，本发明的组合物包括：

- a) 有效量的一种或多种依照本发明的 1, 1, 3-三取代尿素及其衍生物，其能有效地用于抑制炎性细胞因子的释放；和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

对于本发明的目的，术语“赋形剂”和“载体”在遍及本发明的描述中可互换使用，并且所述术语在本文中是指“能用于实施配制安全有效的药物组合物的成分”。

配制人员将会理解，赋形剂主要用于递送安全、稳定和官能化的药物，它们不仅作为总递送载体的一部分，也是用于实现使受体有效吸收活性成分的工具。赋形剂可以作为惰性填充剂而简单地发挥作用，或者如本发明使用的，赋形剂可以是部分的 pH 稳定系统或包衣，以保证成分

安全地递送至胃。配制人员也可利用如下事实，即本发明的化合物具有改进的细胞效力、药动学性质以及改进的口服生物利用度。

如本发明所述组合物的非限制性实施例包括：

- a) 约 0.001mg 至约 1000mg 的一种或多种如本发明所述的 1,1,3-三取代尿素；和
- b) 一种或多种赋形剂。

如本发明所述的另一个实施方案涉及下列组合物：

- a) 约 0.01mg 至约 100mg 的一种或多种如本发明所述的 1,1,3-三取代尿素；和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

如本发明所述的另一个实施方案涉及下列组合物：

- a) 约 0.1mg 至约 10mg 的一种或多种如本发明所述的 1,1,3-三取代尿素；和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

如本文所用术语“有效量”是指“一种或多种 1,1,3-三取代尿素的量，在剂量上是有效的，并且对达到所需成效必需的时间也如此。”有效量可依照本领域已知的因子而改变，如所述的疾病状态、年龄、性别和待治疗的人类或动物的重量。尽管具体的剂量方案可在本文的实施例中描述，本领域的技术人员将理解所述剂量方案可被改变以提供最佳治疗反应。例如，可每天服用若干分剂量或所述剂量可被按比例地减少，如治疗形势的急需所指示。此外，可频繁地按需服用本发明所述组合物以获得治疗剂量。

本发明另一个方面涉及药物组合物，其提供痛觉丧失，本发明所述组合物包括：

- a) 适量的一种或多种依照本发明的 1,1,3-三取代尿素及其衍生物，以有效量提供痛觉丧失；
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

如该痛觉丧失第二实施方案-提供包括化合物的本发明的方面，所述化合物包括：

- a) 适量的一种或多种依照本发明的 1, 1, 3-三取代尿素及其衍生物, 以有效量提供痛觉丧失;
- b) 有效量的一种或多种具有疼痛缓解性能的化合物; 和
- c) 一种或多种可药用的赋形剂。

下列是具有疼痛缓解性能的化合物或有效地提供疼痛减轻, 并且能够适宜地与本发明化合物化合的化合物的非限制性实施例:

对乙酰氨基酚、阿司匹林、氟苯水杨酸、安乃近、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、芬布芬、酮洛芬、氟比洛芬、消炎痛、酮咯酸、双氯芬酸、氟喹氨苯酯、吡罗昔康、塞来考昔和罗非考昔。

下列是可与本发明化合物化合的非限制性辅助成分: 咖啡因、相容的安非他明、相容的抗组胺剂、相容的抗抑郁药。

此外, 可化合鸦片麻醉止痛药以形成可药用的组合物, 例如, 羟可酮 (Percadan, Percacet, 奥施康定、镇痛药)、哌替啶/甲基哌啶 (度冷丁)、美沙酮 (美沙酮、盐酸美沙酮制剂)、利富吩 (左吗南、酒石酸左吗南制剂)、二氢吗啡酮 (盐酸二氢吗啡酮制剂) 和丁丙诺啡 (丁丙诺啡)。

对于本发明的目的, 术语“赋形剂”和“载体”在本发明的整个描述中可互换使用, 并且所述术语在本文中是指“能用于实施配制安全有效的药物组合物的成分”。

配制人员将会理解, 赋形剂主要用于递送安全、稳定和官能化的药物, 它们不仅作为总递送载体的一部分, 也是用于实现使受体有效吸收活性成分的工具。赋形剂可以作为惰性填充剂而简单地发挥作用, 或者如本发明使用的, 赋形剂可以是部分的 pH 稳定系统或包衣, 以保证成分安全地递送至胃。配制人员也可利用如下事实, 即本发明的化合物具有改进的细胞效力、药动学性质以及改进的口服生物利用度。

本发明还涉及包括依照本发明的炎性细胞因子释放抑制化合物的前体或“前药”形式的组合物或制剂。通常, 本发明的这些包括前体的组合物包括:

- a) 有效量的一种或多种如本发明所述的 1,1,3-三取代尿素衍生物,其担当体内相应的类似物的释放,所述类似物有效的用于抑制炎性细胞因子的释放;和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

使用方法

本发明还涉及用于控制一种或多种引发炎症的细胞因子的量的方法,所述细胞因子包括白介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和白介素-8 (IL-8),从而控制、调节或缓解被细胞外炎性细胞因子的量影响的疾病状态的方法。本方法包括给人类或高等哺乳动物施用有效量的包括一种或多种依照本发明的炎性细胞因子抑制剂组合物的步骤。

本发明还涉及如本发明所述的 1,1,3-三取代尿素在制造用于处理炎性细胞因子相关病症的药物的使用这些病症在上文在“炎性疾病症状”中描述。

因为本发明的炎性细胞因子抑制剂能以一定的方式递送以到达多于一个的控制位点,所以它们可以同时调节多于一种的疾病状态。通过控制或抑制炎性细胞因子抑制剂,从而调节过度的细胞因子活性而被影响的疾病的非限制性实施例包括骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。

本发明还涉及用于给人类或高等哺乳动物提供痛觉丧失和/或疼痛减轻的方法,所述方法包括给所述人类或高等哺乳动物服用上文所述有效量的 1,1,3-三取代的尿素的步骤。该处理方法还将有效的用于处理纤维肌痛。该处理方法可包括给所述人类或高等哺乳动物服用指导量的一种或多种类似物。可供选择地,所述方法包括给所述人类或高等哺乳动物服用药物组合物的步骤,所述药物组合物包括:

- a) 适量的一种或多种依照本发明的 1,1,3-三取代尿素及其衍生物,其能有效地用于抑制炎性细胞因子的释放;
- b) 有效量的一种或多种具有疼痛缓解性能的化合物;和
- c) 一种或多种可药用的赋形剂。

本发明更进一步的方面涉及用于减少人和高等哺乳动物炎症性肠病 (IBD) 的方法, 所述方法包括给人类或高等哺乳动物服用有效量的如本发明所述的 1, 1, 3-三取代的尿素的步骤。

增加量的促炎性细胞因子被暗示与多种疾病状态有关, 并且抑制促炎性细胞因子的产生提供处理或或预防许多涉及促炎性细胞因子增加含量的疾病和病症。细胞因子已与急性的和慢性的炎性疾病相关连, 例如, 由内毒素或炎症性肠病 (IBD) Crohn 疾病和溃疡性结肠炎诱发的炎性反应, 例如, 参见:

- i) Rankin, E. C. C. 等人, 1997, British J. Rheum. 35: 334;
- ii) Stack, W. A., 等人 1997, The Lancet 349: 521;

这两篇文献均引入本文以供参考。

本发明的另外一个方面涉及用于减少人类和高等哺乳动物牛皮癣的方法, 所述方法包括给人类或高等哺乳动物服用有效量的如本发明所述的 1, 1, 3-三取代的尿素的步骤。非常确切的是细胞因子活性的控制直接涉及牛皮癣的形成, 并且该活性的抑制可用作治疗以控制该病症。例如, 参见:

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

因此, 本发明包括用于治疗人牛皮癣的方法, 所述方法包括给所述人服用药物组合物的步骤, 所述药物组合物包括:

- a) 有效量的一种或多种依照本发明的 1, 1, 3-三取代尿素及其衍生物, 其能有效地用于抑制和/或控制炎性细胞因子的释放; 和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

上述组合物还可有效地作为治疗对抗下列疾病状态, 并且因此, 提供用于控制所述疾病状态的方法:

充血性心力衰竭^{1、2、3、4、5}、高血压⁷、慢性阻塞性肺病和败血病性休克⁸、成人呼吸窘迫症和哮喘⁸、动脉硬化症⁹、肌退化和牙周病¹⁰、恶病质、Reiter 综合征、痛风、急性滑膜炎、摄食障碍, 特别是厌食和易饿病¹¹、发烧、不适、肌痛和头痛¹²。下列的文献被引入本文以供参考。

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:S143;
9. Elhage, 等人, Circulation 97:242 (1998);
10. Howells, Oral Dis. 1:266 (1995);
11. Holden, 等人, Medical Hypothesis 47:423 (1996);
12. Beisel, American Journal of Clinical Nutrition, 62:813 (1995)。

本发明所述化合物可被用于制造一种或多种药物, 其非限制性实施例是:

- i) 用于制造药物的化合物, 所述药物用于炎症的处理;
- ii) 用于制造药物的化合物, 所述药物用于类风湿性关节炎或骨关节炎的处理;
- iii) 用于制造药物的化合物, 所述药物用于炎症性肠病 (IBD)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸道疾病和恶病质的处理;
- iv) 用于制造药物的化合物, 所述药物用于牛皮癣的处理;
- i) 用于制造药物的化合物, 所述药物用于疼痛的处理;

方法

可对本发明的化合物进行功效评估, 例如细胞因子抑制常数 K_i 的测量, 可通过任何配制人员选用的方法获得 IC_{50} 值。

合适的检测方法的非限制性实施例包括:

- i) 紫外-可见光基质酶检测, 描述于 L. Al Reiter 的 “Int. J. Peptide Protein Res.” 43、87-96 (1994)。
- ii) 荧光基质酶检测, 描述于 Thornberry 等人, Nature, 356、768-774 (1992)。
- iii) PBMC 细胞检测, 描述于 2001 年 3 月 20 日公布的 Batchelor 等人的 U.S. 6,204,261 B1。

上述所有文献均引入本文以供参考。

此外, 肿瘤坏死因子 $\text{TNF-}\alpha$ 的抑制可通过使用脂多糖 (LPS) 模拟人单核细胞 (THP-1) 来测量, 其描述于:

- i) K. M. Mohler 等人, “Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing” Nature, 370、218-220 (1994)。
- ii) 公布于 2001 年 10 月 2 日的 Cirillo 等人的 U.S. 6,297,381 B1, 该文献引入本发明以供参考, 并在本发明如下的相关部分复述。

细胞因子产量的抑制可通过测量在脂多糖模拟 THP 细胞中的 $\text{TNF-}\alpha$ 的抑制而观察到。所有的细胞和试剂在 RPMI1640 中用苯酚红和 L-谷氨酰胺稀释, 补充以附加的 L-谷氨酰胺 (总量: 4mM)、青霉素和链霉素 (各 50 单位/mL) 和胎牛血清 (FBS3%) (GIBCO, 最终的所有浓度)。检测在无菌条件下进行, 只有测试化合物制剂是非无菌的。最初的原料溶液制备于 DMSO, 随后被稀释为 RPMI 1640, 其浓度比期望的最终检测浓度高 2 倍。将融合的 THP.1 细胞 (2×10^7 细胞/mL, 最终浓度; American Type Culture Company, Rockville, Md.) 加入到包含 125 μL 测试化合物 (2 倍浓度) 的 96 孔聚丙烯圆底培养基板 (Costar 3790; 无菌) 或 DMSO 赋形剂 (对照物, 空白物) 中。DMSO 浓度最终不应超过 0.2%。细胞混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 中预培养 15 分钟, 然后用脂多糖 (LPS, 最终浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$; Sigma L-2630, 得自大肠杆菌血清型 0111:B4; 在 -80 $^{\circ}\text{C}$, 以 1mg/mL 原料在内毒素筛选的稀释的 H_2O 赋形剂中储存) 刺激。空白物 (未刺激的) 接受 H_2O 赋形剂; 最终培养体积是 250 μL 。如上所述, 继续培养 (4 小时)。通过将板在室温下, 离心 5 分钟而结束检测, 其中离

心转速为 168rad/s (1600rpm) (4033g); 将上清液转移至干净的 96 孔板并在 -80°C 储存, 直至用市售的 ELISA 套盒 (Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.) 分析人 TNF- α 。IC₅₀ 的计算值就是导致最大 TNF- α 产量下降 50% 的测试化合物的浓度。

如本发明所述典型的化合物的结果在下文的表 VIII 中列出。

表 VIII

化合物名称	TNF- α IC ₅₀ (nM)
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素	9
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氟代苄基)尿素	13
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲氧基苄基)尿素	15
1-(4-氟代苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素	14
1-(4-氟代苯基)-1-[2-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-氯苄基)尿素	16
1-(4-乙氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素	56
1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-甲基苄基)尿素	37

碘醋酸盐诱发的关节炎测试。

下列步骤用于体内关节炎功效测试。购自 Harlan (Oregon, WI) 的 Sprague-Dawley 雄性大鼠称重为 200 至 225 克, 单独住在带有控温、控制湿度和有规律的光线循环的卫生、通风的动物房间内的金属线制的笼子里。鼠的食物 (Ralston-Purina, Richmond, IN) 和水无限制提供。动物在使用前用一周适应环境。

关节炎通过向使用 (3:1) CO₂/O₂ 麻醉的大鼠的膝关节单独关节内注射碘醋酸盐来诱导。使用可注射的盐水作为载体, 制备碘醋酸一钠 (IA) (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) 10mg/ml 浓度的溶液。适当的麻醉后, 每个大鼠背向后放置, 并且左腿对膝盖成 90 度固定。可触及所述髌韧带在髌骨的下面, 并且在该区域进行所述注射。在研究的第 1 天, 使用配有 27 号 6.35mm (1/4 英寸) 针头的玻璃气密的注射器, 使每个大鼠接受 0.020mL IA 钠的关节内部注射至所述左膝盖。小心不要将针头插入交叉韧带过深。

给由动物组成的组口服 1-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙氨基]-嘧啶-4-基}-3-(2-氯苄基)尿素 @ 25mg/kg BID (约每 12 小时一次, 持续 5 天) 并且口服载体 @ 2.5mL/kg BID (约每 12 小时一次, 持续 5 天)。服药后, 动物留作研究用, 直至在第 22 天通过过量的 CO₂ 使其人道的死亡。

在该研究过程中, 动物被每周称重一次用于健康测定。在第 22 天死亡并且留下的关节被立即分离并在拍照前固定于 10% 缓冲福尔马林液中 24 至 48 小时。

固定后, 使用 Optimas (Optimas, Media Cybernetics LP, Silver Springs, MA) 图象分析体系拍摄胫骨软骨表面的图像。所述图像被用于软骨损坏严重程度的分级。三个独立的观察者使用增加严重程度的 0 至 4 尺度 (0 = 正常; 4 = 最严重), 以互不知情的方法评估所述损坏。

如上文所述, 本发明所述化合物已发现可有效地作为止痛药。用于评价疼痛和用于测量化合物实现镇痛的有效量的一个便利的方法, 并且因此提供用于测定本发明药物组合物包括的化合物的量以及用于本文所述方法所必需的化合物的量的方法, 是下文所述的大鼠热痛觉过敏模型。

大鼠热痛觉过敏模型, 即, “哈格里夫斯模型” [Hargreaves, K., 等人, Pain, (1988 年), 32: 32: 77-88], 被用于确定在内脚底注射角叉菜胶后, 系统的服用测试化合物削弱痛觉过敏反应的水平。

痛觉过敏测试方法:

Sprague-Dawley 雄性大鼠称重为 100 至 150g 并且每鞋盒笼装两只, 使用带有控温、控制湿度和有规律的光线循环的卫生、通风的动物房

间。鼠的食物和水没有限制。动物在使用前用一周适应环境。所有使用的动物均依照美国农业部人道护理指导方针。

在研究的第一天，每一个动物适应测试仪器并且记录对辐射热源脚爪缩回反应时间 (PWL) 基线。第二天，动物口服一剂赋形剂或测试化合物。三十分钟后，每个动物接收 0.1mL 左后脚爪内脚底角叉菜胶 (1.2% 溶液, w/v) 注射。角叉菜胶注射四小时以后，动物回到测试仪器以确定红肿的脚爪的 PWL。然后动物用过量的二氧化碳人道的施以安乐死。

统计分析数据：计算每个动物 PWL 前后的变化。在处理组这两个端点之间的统计学比较，以及预处理测量作为基线共变，通过带有处理条件的 ANCOVA 模型进行。

尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明，但对于本领域的技术人员显而易见的是，在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可做出许多其它的变化和修改。因此，有意识地在附加的权利要求书中包括属于本发明范围内的所有这些变化和修改。