



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03821964.6

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1681789A

[22] 申请日 2003.9.12 [21] 申请号 03821964.6

[30] 优先权

[32] 2002.9.17 [33] EP [31] PCT/EP02/10417

[86] 国际申请 PCT/EP2003/010154 2003.9.12

[87] 国际公布 WO2004/026836 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.16

[71] 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔

[72] 发明人 哈米德·艾萨维

克里斯托弗·宾克特

鲍里斯·马泰斯 克劳斯·穆勒

奥利弗·奈勒 迈克尔·舍茨

托马斯·维勒 约尔格·维尔克尔

马丁·克劳泽尔

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 徐小琴

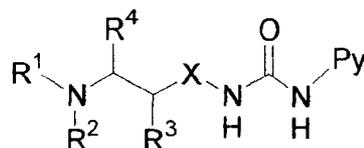
权利要求书 7 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 1-吡啶-4-基-脲衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新型的 1-吡啶-4-基-脲衍生物及相关化合物，以及他们作为有效成分在制备药物组合物中的应用。本发明还涉及相关方面包括：这些化合物的制备方法，含有一种或多种该化合物的药物组合物，尤其是这些药物组合物作为神经激素拮抗药的应用。

## 1. 通式 I 化合物,



通式 I

其中:

- 5        Py 代表喹啉-4-基, 它或者无取代基或者分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2, 6 或 8 号位一取代或二取代; [1, 8] 萘啶-4-基, 它或者无取代基或者被短链烷基在 7 号位单取代; 吡啶-4-基, 它或者无取代基或者在 2 和 6 号位被双取代, 其中 2 号位的取代基是  $R^5R^6N$ -、短链烷基、芳基-短链烷基或者 (*E*)-2-芳基-乙烯-1-基, 6 号位的取代基是氢或短链烷基;
- 10        X 不存在或代表一个亚甲基基团;
- $R^1$  代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基、被芳基双取代的短链烷基、或者短链烷基即被芳基双取代且其连接芳基基团的碳原子上还有 OH、CN 或  $CONR^7R^8$  的取代基;
- $R^2$  与  $R^3$  一起构成一个含有氮原子的五、六或七元环, 其中附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子且  $R^4$  代表氢; 或者
- 15         $R^2$  与  $R^4$  一起构成一个含有氮原子的五、六或七元环, 其中附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子且  $R^3$  代表氢;
- 由  $R^2$  与  $R^3$  构成的环或者由  $R^2$  和  $R^4$  构成的环是无取代基的或者被短链烷基, 芳基, 芳基-短链烷基, 羟基或芳氧基所单取代;
- 20         $R^5$  和  $R^6$  分别代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基; 或者与附带其的氮原子一起构成一个吡咯烷, 哌啶或吗啉环;

$R^7$  和  $R^8$  分别代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基；或者与附带其的氮原子一起构成一个吡咯烷，哌啶或吗啉环；

及其光学纯的对映异构体或者非对映异构体，对映异构体或者非对映异构体的混合物，非对映异构体的外消旋物，非对映异构体外消旋物的混合物；以及其药用  
5 许可的盐类衍生物，溶剂复配物和其它形态。

2. 通式 1 化合物，其中  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子， $R^4$  代表氢，Py、X 和  $R^1$  的定义同上述通式 1。

10 3. 通式 1 化合物，其中  $R^4$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子， $R^4$  代表氢，Py、X 和  $R^1$  的定义同上述通式 1。

4. 通式 1 化合物，其中 Py 代表喹啉-4-基且其或者不带有取代基或者分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 或 8 号位一取代或二取代， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定  
15 义同上述通式 1。

5. 通式 1 化合物，其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代， $R^5$  代表短链烷基， $R^6$  代表芳基-短链烷基， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1。

6. 通式 1 化合物，其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代， $R^6$  代表氢， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 X 的定义同上述通式 1。

20 7. 通式 1 化合物，其中 X 不存在， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 Py 的定义同上述通式 1。

8. 通式 1 化合物，其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1。

9. 通式 1 化合物，其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被芳基-短链烷基取代且 6 号位被短链烷基取代， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1。

25 10. 通式 1 化合物，其中  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X 和 Py 的定义同上述通式 1。

11. 通式 1 化合物, 其中  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基且其连接芳基基团的碳原子上还有 OH、CN 或  $CONR^7R^8$  的取代基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X 和 Py 的定义同上述通式 1。
12. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表喹啉-4-基且其分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 或 8 号位一取代或二取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1。
13. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^5$  代表短链烷基,  $R^6$  代表芳基-短链烷基,  $R^1$  的定义同上述通式 1。
14. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^6$  代表氢,  $R^1$  和  $R^5$  的定义同上述通式 1。
15. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1。
16. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被芳基-短链烷基取代且 6 号位被短链烷基取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1。
17. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢,  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基, Py 的定义同上述通式 1。
18. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表喹啉-4-基且其被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 号位一取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1。

19. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^6$  代表氢,  $R^1$  和  $R^5$  的定义同上述通式 1。

20. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1。

21. 通式 1 化合物, 其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢,  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基, Py 的定义同上述通式 1。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项的化合物, 选自:

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲;

1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-苯乙基-吡咯烷-3-基)-脲;

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(3-苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲;

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-1-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲;

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲;

1-(1-联苯基-4-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(4-苯基-环己基)-吡咯烷-3-基]-脲;

1-[(R)-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[(S)-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(2,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

- 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 (R)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 5 (S)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 10 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 N,N-二乙基-4-[(S)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 N,N-二乙基-4-[(R)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 15 N,N-二甲基-4-[(S)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 N,N-二甲基-4-[(R)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 1-(1-联苯基-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 20 1-[(S)-1-联苯基-2-基甲基-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 25 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(R)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 30 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲;

- 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-  
 脲;  
 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 5 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-[2-甲基-6-((E)-苯乙烯基)-吡啶-  
 4-基]-脲;  
 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯  
 基]-6-甲基-吡啶-4-基}-脲;  
 10 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-  
 脲;  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-  
 脲;  
 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲;  
 15 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[2-(苄基-甲基-氨基)-吡啶-4-基]-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-  
 基]-脲;  
 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-  
 脲;  
 20 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-6-甲  
 基-吡啶-4-基}-脲;  
 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲氨基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-丙氨基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-(2-环戊氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 25 1-(2-苄氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;

23. 含有权利要求 1 至 22 中任一项的一种化合物的药物组合物和常用载体物质和辅药, 用于治疗与尿压素 II 或尿压素 II 受体失调相关的疾病, 尤其是与血管或心肌机能障碍相关的病症, 包括高血压、动脉粥样硬化、心绞痛或者心肌缺血、充血性心力衰竭、心机能不全、心律失常、肾缺血、慢性肾病、肾衰竭、中风、脑血管痉挛、脑缺血、痴呆、偏头痛、蛛网膜下出血、糖尿病、糖尿病性动脉病、  
 30 糖尿病性肾病、结缔组织病、肝硬化、哮喘、慢性阻塞性肺病、高度肺水肿、雷

诺综合症、门静脉高血压、 甲状腺机能障碍、肺水肿、肺动脉高血压或者肺纤维化。

24. 含有权利要求 1 至 22 中任一项的一种化合物的药物组合物和常用载体物质和辅药，用于治疗病症包括预防气囊或扩张方法血管重建术后的再狭窄，治疗癌症、前列腺肥大、勃起功能障碍、听力丧失、黑内障、慢性支气管炎、哮喘、格兰氏阴性败血症、休克、镰状细胞贫血、肾小球性肾炎、肾绞痛、青光眼，治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术或器官移植后的并发症、环孢子菌素治疗的并发症、疼痛、成瘾性、精神分裂症、阿耳茨海默氏病、焦虑、强迫性行为、癫痫发作、紧张、沮丧、痴呆、神经肌紊乱、神经退化病。

25. 权利要求 1 至 22 中任一项的一种或多种化合物与其它有药理活性的化合物协同使用，在治疗包括高血压、动脉粥样硬化、心绞痛或者心肌缺血、充血性心力衰竭、心机能不全、心律失常、肾缺血、慢性肾病、肾衰竭、中风、脑血管痉挛、脑缺血、痴呆、偏头痛、蛛网膜下出血、糖尿病、糖尿病性动脉病、糖尿病性肾病、结缔组织病、肝硬化、哮喘、慢性阻塞性肺病、高度肺水肿、雷诺综合症、门静脉高血压、 甲状腺机能障碍、肺水肿、肺动脉高血压或者肺纤维化、预防气囊或扩张方法血管重建术后的再狭窄，治疗癌症、前列腺肥大、勃起功能障碍、听力丧失、黑内障、慢性支气管炎、哮喘、格兰氏阴性败血症、休克、镰状细胞贫血、肾小球性肾炎、肾绞痛、青光眼，治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术或器官移植后的并发症、环孢子菌素治疗的并发症、疼痛、成瘾性、精神分裂症、阿耳茨海默氏病、焦虑、强迫性行为、癫痫发作、紧张、沮丧在内的疾病中的应用。

26. 权利要求 1 至 22 中任一项的一种或多种化合物与其它有药理活性的化合物包括 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、血管加压素拮抗剂、 $\beta$ -肾上腺素拮抗剂、 $\alpha$ -肾上腺素拮抗剂、血管加压素拮抗剂、TNF  $\alpha$ -拮抗剂或过氧化物酶体增生物激活剂受体调谐剂协同在治疗权利要求 23 至 25 的任一项给出的疾病中的应用。

27. 患有权利要求 23 至 25 的任一项给出的一种疾病的患者的治疗方法是使用根据权利要求 23-24 任一项的一种药物组合物。

## 1-吡啶-4-基-脲衍生物

## 发明领域

本发明涉及通式 1 的新型 1-吡啶-4-基脲衍生物，及其作为有效成分在制备药物组合物中的应用。本发明还涉及相关方面包括：这些化合物的制备方法，含有一种或多种通式 1 化合物的药物组合物，尤其是这些药物组合物作为神经激素拮抗剂的应用。

## 背景技术

尿压素 II 是环 11-氨基酸肽神经激素，它被认为是已知最有效的血管收缩剂，它的药效是内皮素-1 的 28 倍以上。尿压素 II 的作用是通过激活 G-蛋白偶合受体，即 UT 受体，也称作 GPR14 or SENR 而实现 (Ames RS, et al, "Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14" Nature (1999) 401, 282-6. Mori M, Sugo T, Abe M, Shimomura Y, Kurihara M, Kitada C, Kikuchi K, Shintani Y, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. "Urotensin II is the endogenous ligand of a G-protein-coupled orphan receptor, SENR (GPR14)" Biochem. Biophys. Res. Commun. (1999) 265, 123-9. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, et al, "Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14" Biochem. Biophys. Res. Commun. (1999) 266, 174-178.)。尿压素 II 及其受体在久远物种进化中保存下来，暗示了它对该体系的重要生理作用 (Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. "Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. Urophysiology and the caudal neurosecretory system of fishes" Recent Prog. Horm. Res. (1985) 41, 533-552)。在广盐性鱼类中，尿压素 II 具有渗透调节作用；在哺乳动物中，尿压素 II 产生有效而复杂的血液动力学作用。对尿压素 II 的响应作用是基于解剖学资料和对各种组织的研究 (Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, Ohlstein EH, Willette RN. "Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and

cynomolgus monkey” Br. J. Pharmacol. (2000) 131, 1262-1274. Douglas, SA, Ashton DJ, Sauermech CF, Coatney RW, Ohlstein DH, Ruffolo MR, Ohlstein EH, Aiyar NV, Willette R “Human urotensin-II is a potent vasoactive peptide: pharmacological characterization in the rat, mouse, dog and primate” J. Cardiovasc. Pharmacol. (2000) 36, Suppl 1:S163-6)。

与其它神经激素一样，尿压素 II 除具有血管活性作用之外，还具有刺激生长发育和 profibrotic 作用。尿压素 II 增进平滑肌细胞增生，刺激胶原蛋白合成 (Tzandis A, et al, “Urotensin II stimulates collagen synthesis by cardiac fibroblasts and hypertrophic signaling in cardiomyocytes via G(alpha)q- and Ras-dependent pathways” J. Am. Coll. Cardiol. (2001) 37, 164A. Zou Y, Nagai R, and Yamazaki T, “Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats” FEBS Lett (2001) 508, 57-60)。尿压素 II 调节激素释放 (Silvestre RA, et al, “Inhibition of insulin release by urotensin II—a study on the perfused rat pancreas” Horm Metab Res (2001) 33, 379-81)。尿压素 II 直接作用于心房和心室的肌细胞 (Russell FD, Molenaar P, and O’Brien DM “Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro” Br. J. Pharmacol. (2001) 132, 5-9)。尿压素 II 由癌细胞系产生，而它的受体同样显现在这些细胞中 (Takahashi K, et al, “Expression of urotensin II and urotensin II receptor mRNAs in various human tumor cell lines and secretion of urotensin II-like immunoreactivity by SW-13 adrenocortical carcinoma cells” Peptides (2001) 22, 1175-9; Takahashi K, et al, “Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II” Peptides (2003) 24, 301-306; Shenouda S, et al, “Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma” J Histochem Cytochem (2002) 50, 885-889)。尿压素 II 及其受体发现于脊髓和脑组织中，向老鼠脑室内注射尿压素 II，导致其行为变化 (Gartlon J, et al, “Central effects of urotensin-II

following ICV administration in rats" Psychopharmacology (Berlin) (2001) 155, 426-33)。

5 尿素素 II 的调控异常与人体疾病有关。在高血压患者、心力衰竭患者、糖尿病患者以及等待肾移植患者体内，查到尿素素 II 循环水平升高(Totsune K, et al, "Role of urotensin II in patients on dialysis" Lancet (2001) 358, 810-1; Totsune K, et al, "Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus" Clin Sci (2003) 104, 1-5; Heller J, et al, "Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension" J Hepatol (2002) 37, 767-772)。

10 有能力阻止尿素素 II 作用的物质有望在各种疾病的治疗中证明是有效的。WO-2001/45694, WO-2002/78641, WO-2002/78707, WO-2002/79155, WO-2002/79188, WO-2002/89740, WO-2002/89785, WO-2002/89792, WO-2002/89793, WO-2002/90337, WO-2002/90348 和 WO-2002/90353 公开了某些磺酰胺类作为尿素素 II 受体拮抗药，及其用于治疗与尿素素 II 失调有关的疾病。WO-2001/45700 and WO-2001/45711 公开了某些吡咯烷或哌啶类作为尿素素 II 受体拮抗药，及其用于治疗与尿素素 II 失调有关的疾病。这些衍生物不同于本发明的化合物，因为它们不包含带有 4-吡啶基-类似部分的脲衍生物。WO-2002/047456 和 WO-2002/47687 公开了某些 2-氨基-喹诺酮类作为尿素素 II 受体拮抗药，及其用于治疗与尿素素 II 失调有关的疾病。WO-2002/058702 公开了某些 2-氨基-喹啉类作为尿素素 II 受体拮抗药，及其用于治疗与尿素素 II 失调有关的疾病。这些衍生物不同于与本发明的化合物，因为它们的喹啉环的 4 号上不带有取代的脲官能团。WO-2001/66143 公开了某些 2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]喹啉-4-基胺衍生物用作尿素素 II 受体拮抗药，WO-2002/00606 公开了某些联苯基化合物用作尿素素 II 受体拮抗药，WO-2002/02530 也公开了某些化合物用作尿素素 II 受体拮抗药。

25 EP 428434 公开了某些烷基脲基吡啶类用作神经激肽和物质 P 拮抗药。WO-99/21835 公开了某些脲基喹啉类用作 H<sup>+</sup>-ATP 酶和骨吸收抑制药。WO-01/009088 公开了某些取代的杂芳基脲类用作 CCR-3 受体的抑制药。所有这些脲基吡啶衍生物

在组成上不同于本发明化合物。本发明包含 1-吡啶-4-基脲衍生物，它们具有新的物质组成且用作尿压素 II 受体拮抗剂。

## 发明内容

本发明涉及通式 1 化合物，



通式 1

其中：

Py 代表喹啉-4-基，它或者无取代基或者分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2, 6 或 8 号位一取代或二取代；[1, 8]萘啶-4-基，它或者无取代基或者被短链烷基在 7 号位一取代；吡啶-4-基，它或者无取代基或者在 2 和 6 号位被双取代，其中 2 号位的取代基是  $R^5R^6N-$ 、短链烷基、芳基-短链烷基或者 (*E*)-2-芳基-乙烯-1-基，6 号位的取代基是氢或短链烷基；

10

X 不存在或代表一个亚甲基基团；

$R^1$  代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基、被芳基双取代的短链烷基、或者短链烷基即被芳基双取代且其连接芳基基团的碳原子上还有 OH、CN 或  $CONR^7R^8$  的取代基；

15

$R^2$  与  $R^3$  一起构成一个含有氮原子的五、六或七元环，其中附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子且  $R^4$  代表氢；或者

$R^2$  与  $R^4$  一起构成一个含有氮原子的五、六或七元环，其中附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子且  $R^3$  代表氢；

20

由  $R^2$  与  $R^3$  构成的环或者由  $R^2$  和  $R^4$  构成的环是无取代基的或者被短链烷基，芳基，芳基-短链烷基，羟基或芳氧基所单取代；

$R^5$  和  $R^6$  分别代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基；或者与附带其的氮原子一起构成一个吡咯烷，哌啶或吗啉环；

$R^7$  和  $R^8$  分别代表氢、短链烷基、芳基、芳基-短链烷基；或者与附带其的氮原子一起构成一个吡咯烷，哌啶或吗啉环；

- 5 及其光学纯的对映异构体或者非对映异构体，对映异构体或者非对映异构体的混合物，非对映异构体的外消旋物，非对映异构体外消旋物的混合物；以及其药用许可的盐类衍生物，溶剂复配物和其它形态。

10 在通式 1 的定义中，词语‘短链烷基’是指具有 1 至 7 个碳原子的直链和支链基团，优选具有 1 至 4 个碳原子。短链烷基还包括具有 3 至 6 个碳原子环烷基基团。短链烷基基团的优选例子是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，正己基，正庚基，环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

15 词语‘芳基’是指一个苯基、联苯基或萘基基团，其可选择带有一个或多个取代基，优选带有一个或两个取代基，每个取代基分别选自氰基，卤素，短链烷基，短链烷氧基，短链烯氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氨基，羧基及类似基团。芳基优选例子是苯基，4-甲基苯基，4-甲氧基苯基，4-溴苯基，4-氰基苯基，4-氯苯基，4-氟苯基，4-联苯基，2-甲基苯基，2-甲氧基苯基，2-溴苯基，2-氰基苯基，2-氯苯基，2-氟苯基，2-联苯基，3-甲基苯基，3-甲氧基苯基，3-溴苯基，3-氰基苯基，3-氯苯基，3-氟苯基，3-联苯基，萘-1-基和萘-2-基。

20 词语“芳基-短链烷基”是指一个上述定义的短链烷基基团中的一个氢原子被上述定义的一个芳基集团所取代。芳基-短链烷基基团的优选例子是 3-苯基丙基，苯乙基，苄基，苄基且其苯环上带有羟基、短链烷基、短链烷氧基或卤素的取代基。

25 ‘(E)-2-芳基-乙烯-1-基’基团的优选例子是 (E)-2-苯乙烯-1-基，(E)-2-(4-氟苯基)乙烯-1-基 和 (E)-3-苯丙烯-1-基。

‘被芳基双取代的短链烷基’基团的优选例子是 2,2-二苯基乙基，3,3-二苯基丙基和 1-苄基-2-苯基-乙基。

‘短链烷基即被芳基双取代且其连接芳基基团的碳原子上还有 OH、CN 或  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  的取代基’ 的基团优选例子是 2,2-二苯基-2-羟基-乙基, *N,N*-二甲基-2,2-二苯基-4-基-丁酰胺和 *N,N*-二乙基-2,2-二苯基-4-基-丁酰胺。

5 本发明包括通式 1 化合物的药用许可的盐类衍生物。这包括与无机酸或有机酸形成的盐, 这些无机酸或有机酸有氢卤酸, 例如氢氯酸或氢溴酸, 硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及类似的酸; 或者如果通式 1 化合物本身是酸性的, 与无机碱例如碱金属或碱土金属碱形成的盐, 如钠盐、钾盐或钙盐等。通式 1 化合物也可以以两性离子形式存在。

10 本发明包括通式 1 化合物的各种溶剂复配物。溶剂化作用可发生在制备过程中, 或者可单独出现, 例如作为初始无水的通式 1 化合物吸湿性的结果。

本发明进一步包括通式 1 化合物及其盐和溶剂复配物的各种形态, 如晶体形态。特定的异常形态可展现不同的溶解性、稳定性等等, 这些都在本发明涉及的范围内。

15 通式 1 化合物可能含有一个或多个非对称的碳原子, 并可制成光学纯的对映异构体或非对映异构体, 对映异构体或非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物的混合物。本发明包括所有上述形态。他们是通过立体选择合成方法制备或者通过现有公知的方法, 如柱色谱法、薄层色谱法、HPLC、结晶法分离等将混合物分离获得。

20 一组优选的通式 1 化合物是其中  $\text{R}^3$  与  $\text{R}^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $\text{R}^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $\text{R}^1$  代表氢, Py、X 和  $\text{R}^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

25 另一组优选的通式 1 化合物包括其中  $\text{R}^4$  与  $\text{R}^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $\text{R}^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $\text{R}^3$  代表氢, Py、X 和  $\text{R}^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组优选的通式 1 化合物包括其中 Py 代表喹啉-4-基且其或者不带有取代基或者分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 或 8 号位一取代或二取代,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

5 另一组优选的通式 1 化合物包括其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^5$ 代表短链烷基,  $R^6$  代表芳基-短链烷基,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组优选的通式 1 化合物包括其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^6$ 代表氢,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 X 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

10 另一组优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 Py 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组优选的通式 1 化合物包括其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

15 另一组优选的通式 1 化合物包括其中 Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被芳基-短链烷基取代且 6 号位被短链烷基取代,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 X 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组优选的通式 1 化合物包括其中  $R^1$ 代表被芳基双取代的短链烷基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X 和 Py 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

20 另一组优选的通式 1 化合物包括其中  $R^1$ 代表被芳基双取代的短链烷基且其连接芳基基团的碳原子上还有 OH、CN 或  $CONR^7R^8$ 的取代基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X 和 Py 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$ 与  $R^2$ 一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$ 的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^1$ 代表氢, Py 代表喹啉-4-基且其分别被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 或 8 号位一取代或二取代,  $R^1$ 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^5$  代表短链烷基,  $R^6$  代表芳基-短链烷基,  $R^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 5 另一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^6$  代表氢,  $R^1$  和  $R^5$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 10 另一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 15 另一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被芳基-短链烷基取代且 6 号位被短链烷基取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组更优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五、六或七元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢,  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基, Py 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 20 一组最优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表喹啉-4-基且其被短链烷基或芳基-短链烷基在 2 号位一取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 25 另一组最优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位被  $R^5R^6N$ -取代,  $R^6$  代表氢,  $R^1$  和  $R^5$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

另一组最优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢, Py 代表吡啶-4-基且其 2 号位和 6 号位被短链烷基双取代,  $R^1$  的定义同上述通式 1 的那些化合物。

- 5 另一组最优选的通式 1 化合物包括其中 X 不存在,  $R^3$  与  $R^2$  一起构成一个无取代基的五元环且附带  $R^2$  的那个氮原子作为环中的一个原子,  $R^4$  代表氢,  $R^1$  代表被芳基双取代的短链烷基, Py 的定义同上述通式 1 的那些化合物。

特别优选的通式 1 化合物的实例是:

- 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲; 1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 10 1-[1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-苄乙基-吡咯烷-3-基)-脲;
- 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(3-苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲;
- 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-1-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲;
- 15 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲;
- 1-(1-联苯基-4-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(4-苯基-环己基)-吡咯烷-3-基]-脲;
- 1-[*(R)*-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[*(S)*-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 20 1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[1-(2,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 25 1-[*(S)*-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[*(R)*-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 1-[*(S)*-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;

- 1-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 (R)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 (S)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 5 1-[(S)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 10 N,N-二乙基-4-[(S)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 N,N-二乙基-4-[(R)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 N,N-二甲基-4-[(S)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;
- 15 N,N-二甲基-4-[(R)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰胺;  
 1-(1-联苯基-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-联苯基-2-基甲基-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;
- 20 1-[(S)-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲;  
 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;
- 25 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(R)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲
- 30 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲;

- 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[ (S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[ (S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-[2-甲基-6-((E)-苯乙烯基)-吡啶-4-基]-脲;
- 5 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-4-基}-脲;  
 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[ (S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲;
- 10 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[ (S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[2-(苄基-甲基-氨基)-吡啶-4-基]-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;
- 15 1-[ (S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-4-基}-脲;  
 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲氨基-吡啶-4-基)-脲;
- 20 1-[ (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-丙氨基-吡啶-4-基)-脲;  
 1-(2-环戊氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;  
 1-(2-苄氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲;
- 25 由于上述化合物能抑制尿压素 II 的作用, 所以这些化合物可用于治疗与血管收缩增大、增生或者其它与尿压素 II 作用相关的疾病。这样疾病的例子是高血压、动脉粥样硬化、心绞痛或者心肌缺血、充血性心力衰竭、心机能不全、心律失常、肾缺血、慢性肾病、肾衰竭、中风、脑血管痉挛、脑缺血、痴呆、偏头痛、蛛网膜下出血、糖尿病、糖尿病性动脉病、糖尿病性肾病、结缔组织病、肝硬化、哮喘、慢性阻塞性肺病、高度肺水肿、雷诺综合症、门静脉高血压、甲状腺机能障碍、肺水肿、肺动脉高血压或者肺纤维化。他们可用于预防气囊或扩张方法血管重建术后的再狭窄, 治疗癌症、前列腺肥大、勃起功能障碍、听力丧失、黑内障、慢性支气管炎、哮喘、格兰氏阴性败血症、休克、镰状细胞贫血、肾小球性
- 30

肾炎、肾绞痛、青光眼，治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术或器官移植后的并发症、环孢子菌素治疗的并发症、疼痛、成瘾性、精神分裂症、阿耳茨海默氏病、焦虑、强迫性行为、癫痫发作、紧张、沮丧、痴呆、神经肌紊乱、神经退化病、以及其它与尿压素 II 或尿压素 II 受体失调相关的疾病。

- 5 这些组合物可以下述形式用药：肠内或口服形式，例如片剂、糖锭剂、胶囊、乳剂、溶液或悬浊液；鼻内形式，如喷雾剂；直肠内形式，如栓剂。这些化合物也可以肌肉内、肠道外、静脉内形式如注射方式使用。

- 10 这些药用组合物可能含有通式 1 化合物及其药用许可的盐类衍生物，还协同使用了制药工业中常用的无机和/或有机赋形剂如乳糖、玉米及其衍生物、滑石粉、硬脂酸及其盐类衍生物。

- 15 在胶囊中，可使用植物油、植物蜡、植物油脂、液态或半液态多元醇等。在制备药水和糖浆中，可使用如水、多元醇、蔗糖、葡萄糖等。注射剂可使用例如水、多元醇、醇类、甘油、植物油、卵磷脂、脂质体等制备。栓剂制备中使用天然或氢化的油、蜡、脂肪酸（油脂），液态或半液态多元醇等。

这些组合物可能还含有防腐剂、稳定增强剂、增粘剂或粘度调节剂、增溶剂、甜味剂、染料、调味剂、改变渗透压的盐类、缓冲剂、抗氧化剂等。

- 20 通式 1 化合物也可以与一个或多个其它的有疗效的物质协同使用，例如： $\alpha$ -和 $\beta$ -受体阻断剂如芬妥胺、苯氧苄胺、氨酰心安、心得安、噻吗心安、甲氧乙心安、卡替洛尔、卡维地洛等；血管舒张药如胍苯吡嗪、米诺地尔、二氮嗪、氟司喹南等；钙拮抗药如地尔硫卓、尼卡地平、尼莫地平、维拉帕米、硝苯地平等；血管紧张素转换酶抑制剂如西拉普利、卡托普利、依拉普利、赖诺普利（lsinopril）等；钾活化剂如吡那地尔、chromakalim 等；血管紧缩素受体拮抗药如洛沙坦钾、缬沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、依普沙坦、替米沙坦和他索沙坦等；利尿药如双氢  
25 氯噻嗪、氯噻嗪、丙酮醇酰胺、布美他尼、速尿灵、美托拉宗、氯噻酮等；交感神经阻滞药如甲基多巴、可乐定、胍那苄、利血平等；内皮素受体拮抗药如波生坦、替唑生坦、darusentan, atrasentan、enrasentan 或 sitaxsentan 等；抗高血脂药

如洛伐他汀、pravastatin、氟伐他汀、阿伐他汀、喜伐他汀、辛伐他汀等；以及用于治疗高血压、血管疾病或其它上述病症的其它治疗药。

剂量可在宽范围内变动，但应适应具体的情况。通常每日口服剂量应界于约3mg 至约 3g，优选界于约 5mg 至约 1g，更优选界于 10mg 至 300mg，以体重约 70kg 的成人为基准。该剂量最好按每日 1 至 3 次等量分服。照例，儿童应按其体重和年龄减量服用。

本发明化合物的通用制备方法

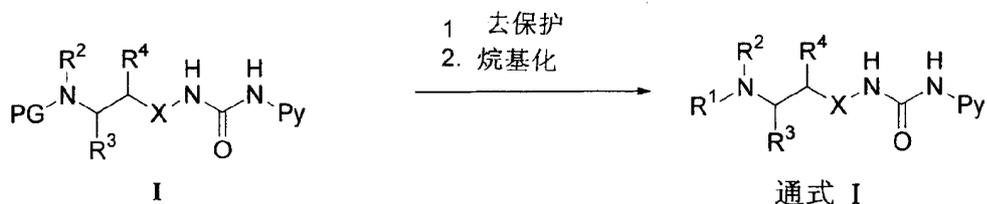
通式 1 化合物可使用通常已知的文献中的方法，按照下述通用反应顺序来制备。为了简单清楚起见，有时仅仅描述产生通式 1 化合物的可能的合成路线中的一些。

为了合成通式 1 化合物，可使用在方案 A 至 G 中举例说明的通用合成路线。在方案 A 至 G 中的通用基团 X, Py, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 的定义同上述通式 1。在一些示例中，需要使用保护基团(PG)。保护基团的使用在文献(see for example “Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)中已知。为了本发明目的，假定保护基团例如苄氧基羰基(Cbz)、苄基(Bn)或叔丁氧基羰基(Boc)在适当位置上。

通式 1 化合物的制备.

按照方案 A 制备这些化合物。

方案 A



按照文献(see for example “Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)中的已知方法，方案 A 中通式

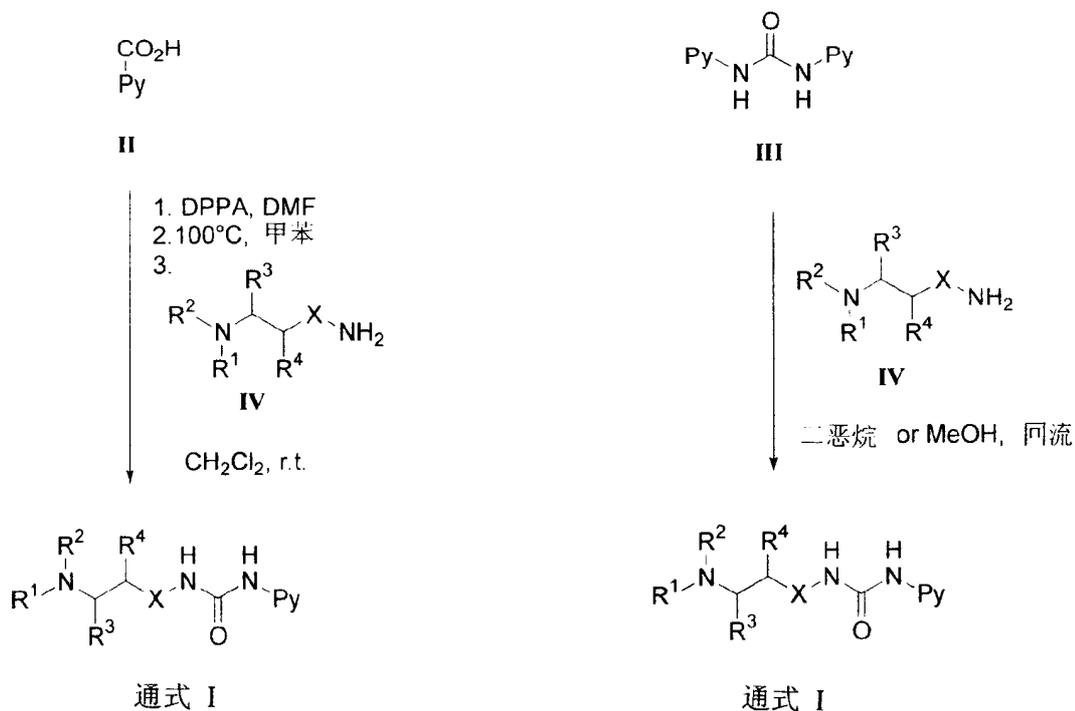
I 的 1,3-二取代脲在键接  $R^2$  的氮原子位置上被去保护, 随后烷基化得到通式 I 化合物。N-烷基化反应优选通过还原胺化作用来实现: 使用  $\text{NaBHAc}_3$  作为在 THF 中的还原剂, 与可购得的或按文献已知方法制备的醛类或酮类反应。另一种方案, 在极性溶剂如 THF 中, 在比理想配比少量过量的除酸剂如  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  或 DIPEA 存在下, 通过与可购得的或按文献已知方法制备的卤化物  $R^1\text{-X}$  或甲磺酸酯  $R^1\text{-OSO}_2\text{CH}_3$  反应可实现 N-烷基化反应。另一种方案, N-烷基化反应的实现可通过在极性溶剂如 THF 中、在比理想配比少量过量的除酸剂如 TEA 或 DIPEA 存在下、通过与可购得的或按文献已知方制备 的活化的羧酸衍生物反应, 随后通过在室温非质子溶剂如 THF 中用还原剂如  $\text{LiAlH}_4$  处理进行酰胺中间体的还原反应。保护的通式 I 脲的制备在下述方案 D 至 F 中叙述。

可选择地, 通式 I 化合物可按照方案 B 和 C 的方法制备。

外消旋纯度的或对映异构体纯度的通式 IV 的胺是可购得或者按文献已知方法容易制备的。通式 II 的吡啶-4-羧酸衍生物是可购得或者按文献已知方法容易制备的。按照方案 B, 通式 IV 的胺在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中与异氰酸酯类反应, 由通式 II 的酸经由衍生的酰基叠氮类重排而原位形成, 得到保护的通式 I 的脲。另一种方案, 通式 I 的脲可通过按照方案 C 所示, 在加热条件下极性溶剂如二恶烷或甲醇中, 由通式 IV 的胺和通式 III 的脲反应而生成。通式 III 的脲是按照下述方案 G 制备的。

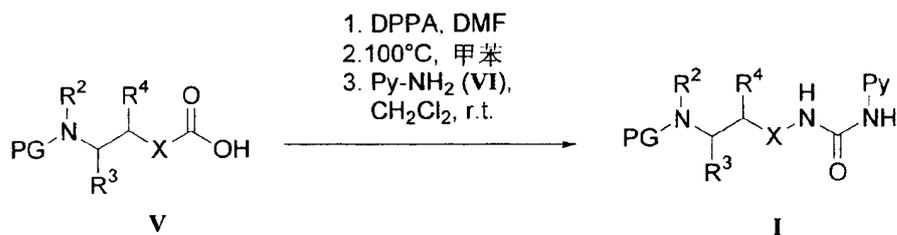
方案 B:

方案 C:



方案 A 中保护的通式 I 脲是按照下述方案 D 制备的。

方案 D:



5

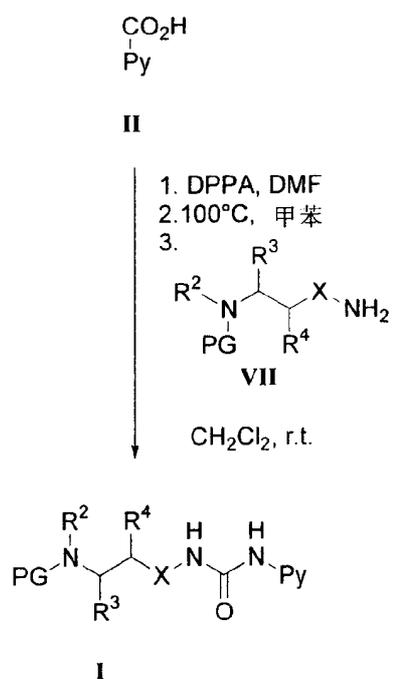
单保护纯度的、外消旋纯度的或对映异构体纯度的通式 V 的羧酸是可购得或者按文献已知方法容易制备的。通式 VI 的 4-氨基-吡啶衍生物是可购得或者按文献已知方法 (see for example "A Convenient Preparation of 4-Pyridinamine Derivatives, M. Malinowski, L. Kaczmarek, J. Prakt. Chem. (1988) 330, 154-158)

10 容易制备的。按照方案 D, 通式 VI 的 4-氨基-吡啶衍生物在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中与异氰酸酯类反应, 由通式 V 的酸经由衍生的酰基叠氮类重排而原位形成, 得到保护的通式 I 的脲。

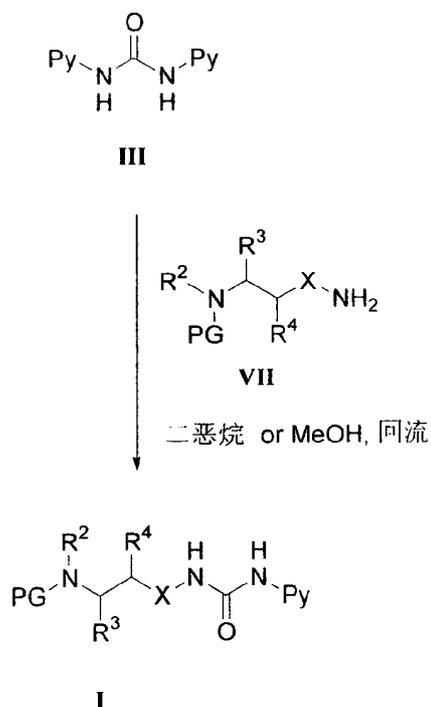
另一种方案，方案A中保护的通式I脲是按照下述方案E和F制备的。

单保护纯度的、外消旋纯度的或对映异构体纯度的通式VII的胺是可购得或者按文献已知方法容易制备的。按照方案E和F，使用方案B和C中所述的制备通式I化合物的通用方法，将通式VII的胺与异氰酸酯类反应，由通式II的酸原位形成，得到保护的通式I的脲。另一种方案，通式VII的胺与通式III的脲反应，得到保护的通式I脲。

方案E:



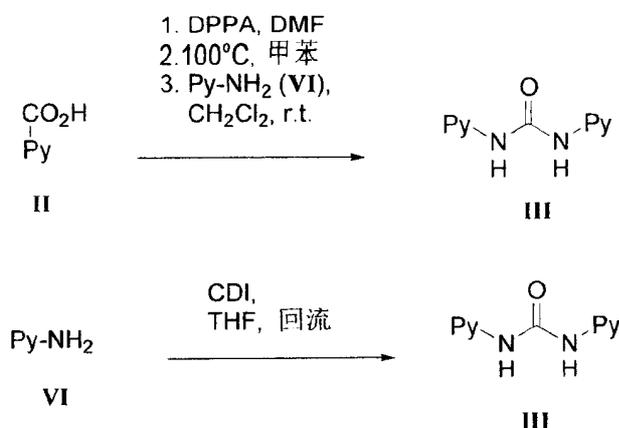
方案F:



10

通式III的脲是按照下述方案G制备的。

方案 G:



通式 II 的吡啶-4-羧酸衍生物是可购得或者按文献已知方法容易制备的。通式 VI 的 4-氨基-吡啶衍生物是可购得或者按文献已知方法容易制备的。按照方案 5 G, 通式 VI 的 4-氨基-吡啶衍生物在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中与异氰酸酯类反应, 由通式 II 的酸经由衍生的酰基叠氮类重排而原位形成, 得到通式 III 的脲。另一种方案, 通式 VI 的 4-氨基-吡啶衍生物在极性非质子溶剂如 THF 中与羰基二咪唑(CDI)反应, 得到通式 III 的脲。

以上本发明的概述将用许多非限定性实施例作进一步举例说明。

## 实施例

缩略语表:

|    |                       |   |
|----|-----------------------|---|
|    | AcOH                  | 乙酸  |
|    | aq.                   | 含水的                                       |
| 5  | brine                 | 饱和氯化钠水溶液                                  |
|    | BSA                   | 牛血清蛋白                                     |
|    | cat.                  | 催化的                                       |
|    | CDI                   | 羰基二咪唑                                     |
|    | DIPEA                 | 二异丙基乙胺                                    |
| 10 | DMAP                  | 4-二甲氨基吡啶                                  |
|    | DMF                   | 二甲基甲酰胺                                    |
|    | DMSO                  | 二甲基亚砷                                     |
|    | DPPA                  | 二苯基磷酰基叠氮                                  |
|    | EDC                   | <i>N</i> -(3-二甲氨基丙基)- <i>N</i> '-乙基-碳化二亚胺 |
| 15 | EDTA                  | 乙二胺四乙酸                                    |
|    | EtOAc                 | 乙酸乙酯                                      |
|    | Et <sub>2</sub> O     | 二乙醚                                       |
|    | FC                    | 快速色谱法                                     |
|    | Fe(acac) <sub>3</sub> | 三(乙酰基丙酮化)铁                                |
| 20 | Hex                   | 己烷  |
|    | HOBt                  | 1-羟基苯并三唑                                  |
|    | HPLC                  | 高性能液相色谱法                                  |
|    | HV                    | 高真空条件                                     |

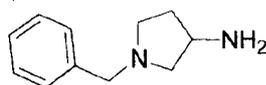
|    |                         |                                    |
|----|-------------------------|------------------------------------|
|    | LC-MS                   | 液相色谱法-质谱分析法                        |
|    | LiAlH <sub>4</sub>      | 四氢化铝锂                              |
|    | MeOH                    | 甲醇                                 |
|    | min                     | 分钟                                 |
| 5  | MHz                     | 兆赫兹                                |
|    | MPLC                    | 中压液相色谱法                            |
|    | NaBHAc <sub>3</sub>     | 三乙酸基硼氢化钠                           |
|    | NaHMDS                  | 双(三甲基硅烷基)酰胺化钠                      |
|    | NMP                     | <i>N</i> -甲基吡咯烷酮                   |
| 10 | NMR                     | 核磁共振法                              |
|    | ppm                     | 百万分之一                              |
|    | PBS                     | 磷酸盐-缓冲盐水                           |
|    | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | 1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯化物 二氯甲烷络合物 |
|    | PG                      | 保护基团                               |
| 15 | r. t.                   | 室温                                 |
|    | sat.                    | 饱和的                                |
|    | SiO <sub>2</sub>        | 硅胶                                 |
|    | TEA                     | 三乙胺                                |
|    | TFA                     | 三氟乙酸                               |
| 20 | THF                     | 四氢呋喃                               |
|    | TLC                     | 薄层色谱法                              |
|    | t <sub>R</sub>          | 停留时间                               |

反应在风干的玻璃器皿中、在惰性气氛如N<sub>2</sub>气下按步骤进行。直接使用由卖主提供的溶剂。蒸发在旋转式蒸发器中减压条件下进行，水浴温度是 50 °C。LC-MS

表征是在带有 ESI 电离方式的 Finnigan HP1100 平台上进行, 阳离子检测用 Navigator AQA 检测器。分析液体色谱分离是在一个尺寸为 4.6 x 30 mm 的 C18 柱和流动相上进行, 流动相的组成是 6 分钟梯度的 2 - 95% CH<sub>3</sub>CN 水溶液且含有 0.5% 甲酸, 流速是 0.45 mL/min。停留时间(t<sub>R</sub>) 的单位是分钟。TLC 是在预涂硅胶 60 F<sub>254</sub> 的玻璃底盘(Merck) 上进行。进行 MPLC 是在 Labomatic 平台上, 或者使用 SiO<sub>2</sub> 柱和组成为庚烷- EtOAc 的流动相, 或者使用 C18 柱和组成为水- MeOH 的流动相。进行初步的 HPLC 是在 Varian/Gilson 平台上, 使用尺寸为 21 x 60 mm 的 C18 柱, 流动相包括梯度为 2 - 95% CH<sub>3</sub>CN 水溶液含有 0.5% 甲酸。

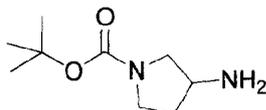
### 中间体的制备. 实施例 A.

#### 10 A1. 1-苄基-吡咯烷-3-基胺.



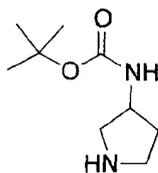
该物质的外消旋形式和两种异构体光学纯形式可购得。

#### A2. 3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯.

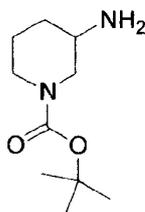


15 该物质的外消旋形式可购得。

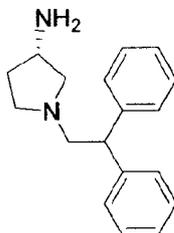
#### A3. 吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯.



该物质的外消旋形式和两种异构体光学纯形式可购得。

A4. 3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯.

该物质的外消旋形式可购得。

A5. (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺.

5

A5.1. [(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯.

(S)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 A3., 2.5 g, 13.4 mmol), 二苯基乙醛 (2.63 g, 13.4 mmol), NaBHAc<sub>3</sub> (4.0 g, 19 mmol) 和 THF (80 mL)组成的混合物在室温搅拌 6 小时。混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 稀释, 用 sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 10 50 mL) 和 sat. aq. NaCl (50 mL) 冲洗。有机相经过干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发。残余物经过 FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-庚烷) 提纯, 得到标题化合物。

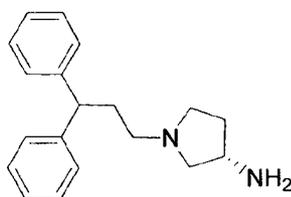
A5.2. (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺.

向[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(4.37 g, 11.9 mmol) 的 CHCl<sub>3</sub> (50 mL) 溶液中添加 TFA (20 mL), 混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发混合物, 残余物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), 并与 aq. NaOH (1M, 100 mL) 一起搅拌 15 1 小时。各相分离, 水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发, 得到标题化合物。

下述化合物是由吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 A3)的适当的立体异构体与商品醛类或酮类, 按照实施例 A5 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例                                    |
|------|--|
| A6.  | ( <i>R</i> )-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺   |
| A7.  | ( <i>S</i> )-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺 |
| A8.  | ( <i>R</i> )-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺 |

A9. (*S*)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基胺.



5

A9.1. [(*S*)-1-(3,3-二苯基-丙酰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯.

向(*S*)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 A3) (实施例 A3., 930 mg, 5 mmol), 3,3-二苯基丙酸(1.36 g, 6 mmol), HOBt (1.35 g, 10 mmol), TEA (1.4 mL, 10 mmol), 催化量的 DMAP 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 组成的冷( $0^\circ\text{C}$ ) 混合物中, 添加 EDC (1.15 g, 6 mmol)。混合物在室温搅拌 15 小时。混合物用 sat. aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25 mL) 终止反应, 各相分离, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 50 mL) 萃取。有机相经过干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、  
10 过滤并蒸发。残余物经过 FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-庚烷) 提纯, 得到粗制的标题化合物。

A9.2. [(*S*)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯.

[(*S*)-1-(3,3-二苯基-丙酰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(1.97 g, 5 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液添加到  $\text{LiAlH}_4$  (760 mg, 20 mmol) 的 THF (100 mL) 的冷( $0^\circ\text{C}$ ) 悬浊液中, 混合物经过 15 小时升至室温。小心将反应混合物添加到 EtOAc (250 mL) 和 MeOH (30 mL), 随后添加 sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) 直至形成可过滤的沉淀物。过滤混合物, 滤饼经过 MeOH (2 x 50 mL) 冲洗, 蒸发滤液。用最少量 MeOH 吸收残  
15

余物, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) 稀释, 再经过干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物经过 FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-庚烷) 提纯, 得到粗制的标题化合物。

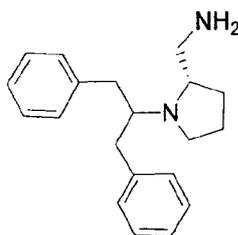
### A9.3. (S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基胺

5 向[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(1.97 g, 5 mmol) 的  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) 溶液中添加 TFA (20 mL), 反应混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发混合物, 残余物溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL), 并与 aq. NaOH (1M, 100 mL) 一起搅拌 1 小时。各相分离, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发, 得到标题化合物。

10 下述化合物是由吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 A3) 的适当的立体异构体与商品羧酸类, 按照实施例 A9 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例                             |
|------|---------------------------------|
| A10. | (R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基胺     |
| A11. | 2-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-1,1-二苯基-乙醇 |
| A12. | 2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-1,1-二苯基-乙醇 |

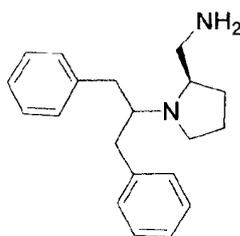
### A13. C-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-甲基胺.



15 L-脯氨酸酰胺(121 mg, 1.06 mmol), 二苄基酮 (223 mg, 1.06 mmol),  $\text{NaBHAc}_3$  (270 mg, 1.27 mmol) 和 THF (4 mL) 组成的混合物在室温搅拌 15 小时。混合物添加到  $\text{LiAlH}_4$  (224 mg, 5.3 mmol) 的 THF (15 mL) 冷 ( $0^\circ\text{C}$ ) 悬浊液中, 混合物经过 15 小时升至室温。小心将反应混合物添加到 EtOAc (100 mL) 和 MeOH (5 mL), 随后添加 sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL)。过滤混合物, 滤饼经过 MeOH (2 x 20 mL) 冲洗,

蒸发滤液。用最少量 MeOH 吸收残余物，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 稀释，再经过干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物经过 FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-MeOH) 提纯，得到粗制的标题化合物。

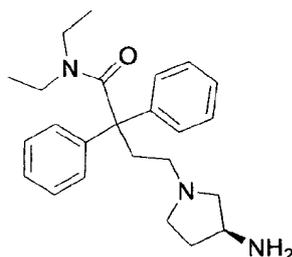
A14. *C*-[(*R*)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-甲基胺.



5

该化合物是由 D-脯氨酸酰胺与二苄基酮按照实施例 A13 所述的方法制备的。

A15. 4-((*S*)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-*N,N*-二乙基-2,2-二苯基-丁酰胺.



A15.1. 4-溴-2,2-二苯基-丁酰氯.

- 10 将亚硫酸二氯 (29 mL, 40 mmol) 添加到 4-溴-2,2-二苯基-丁酸 (3.05 g, 9.5 mmol) 的  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) 混合物中，混合物加热回流 3 小时。混合物经过真空蒸发，得到粗制的标题化合物。

A15.2. [(*S*)-1-(3-二乙氨基甲酰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯.

- 15 4-溴-2,2-二苯基-丁酰氯 (509 mg, 1.5 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 溶液在  $-10^\circ\text{C}$  冷却，添加二乙胺 (110 mg, 1.5 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液，20 分钟后添加 TEA (0.21 mL, 1.5 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液。混合物在  $-10^\circ\text{C}$  搅拌 10 分钟后，添加 (*S*)-

吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(186 mg, 1 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液。混合物经过15小时升至室温, 用 sat. aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 mL) 终止反应。各相分离, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物经过 MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-庚烷) 提纯, 得到标题化合物。

5 A15.3. 4-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-N,N-二乙基-2,2-二苯基-丁酰胺.

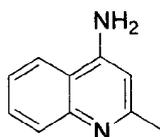
向[(S)-1-(3-二乙氨基甲酰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(341 mg, 0.7 mmol) 的  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) 溶液中添加 TFA (5 mL), 混合物在室温搅拌 0.5 小时。蒸发混合物, 残余物溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), 并与 aq. NaOH (1M, 30 mL) 一起搅拌 1 小时。各相分离, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并干燥, 得到标题化合物。

下述化合物是由吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 A3) 的适当的立体异构体, 4-溴-2,2-二苯基-丁酰氯(实施例 A15.1.) 与商品二烷基胺类, 按照实施例 A15 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例                                      |
|------|--|
| A16. | 4-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-N,N-二乙基-2,2-二苯基-丁酰胺 |
| A17. | 4-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基-2,2-二苯基-丁酰胺 |
| A18. | 4-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基-2,2-二苯基-丁酰胺 |

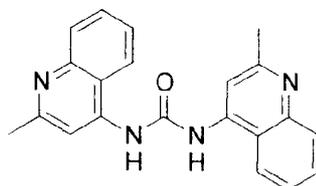
15 中间体的制备. 实施例 B.

B1. 4-氨基-2-甲基喹啉.



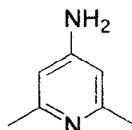
该物质可购得。

B2. 1,3-双-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.



4-氨基-2-甲基喹啉(实施例 B1, 9.49g, 60 mmol) 与 CDI (4.87g, 20 mmol) 的  
5 100ml THF 悬浊液在室温搅拌 0.5 小时, 然后加热回流 1 小时。加入第二批 CDI  
(2.5g, 15.4 mmol), 持续加热15小时。形成的沉淀物经过过滤, THF (2x50 mL) 和  
乙醚(3x50 mL)冲洗, 干燥得到标题化合物。

B3. 2,6-二甲基-吡啶-4-基胺.



10 B3.1. 2,6-二甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物.

卢剔啶-*N*-氧化物 (19 g, 155 mmol) 冷却至 0° C, 将发烟 HNO<sub>3</sub> (100%, 37.5  
mL) 与浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95-97%, 52.5 mL) 混合物缓慢加入。该发烟 HNO<sub>3</sub> 与浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 混合物  
是通过在 0° C 将 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 添加到 HNO<sub>3</sub> 中制得的。混合物在 80° C 加热 3 小时。小心地  
将混合物倒入冰-水(500 mL)中。将形成的白色沉淀物过滤出。沉淀物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
15 (100 mL), 滤液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 75 mL) 萃取。有机萃取物与溶解的沉淀物合在一起,  
经过 sat. aq. NaCl 冲洗、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发, 得到标题化合物。

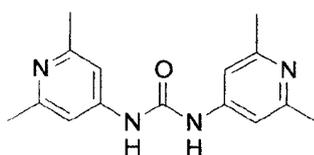
B3.2. 2,6-二甲基-吡啶-4-基胺.

2,6-二甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物(9.62 g, 57 mmol) 溶解于 AcOH (300 mL)  
并添加 Fe (29 g)。混合物在 100° C 搅拌 1 小时。混合物冷却至室温并过滤。滤  
20 饼彻底的用 AcOH 冲洗, 然后丢弃。滤液经过蒸发, 用水(100 mL) 稀释, 用 NaOH (1M,

100 mL) 碱化, 过滤掉形成的沉淀物, 滤液用  $\text{CHCl}_3$  (10 x 50 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物由庚烷- $\text{CHCl}_3$  中结晶, 得到标题化合物。

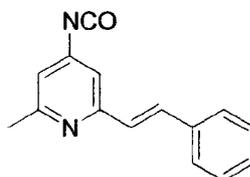
B4. 1,3-双-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲。

5



2,6-二甲基-吡啶-4-基胺 (1.22 g, 10 mmol) 溶解于无水二恶烷 (30 mL) 中, 并加入 CDI (891 mg, 5.5 mmol)。混合物在  $80^\circ\text{C}$  加热 1 小时。再次添加 CDI (160 mg) 并持续搅拌 15 小时。混合物经过蒸发, FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-MeOH) 提纯, 得到标题化合物。

10 B5. 4-异氰酸基-2-甲基-6-苯乙烯基-吡啶。



B5.1. 2-甲基-6-苯乙烯基-异烟酸。

15 2-氯-6-甲基-异烟酸 (171.6 mg, 1 mmol), 2-苯基-乙烯硼酸 (180.0 mg, 1.2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 mg),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mg) 与  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 10 mL) 组成的悬浊液在  $90^\circ\text{C}$  氩气气氛下搅拌 15 小时。溶液冷却至室温, 添加盐酸溶液 (2M, 1.5 mL) 来调节 PH 值到 3。混合物蒸发至干燥, 经 MPLC ( $\text{C}18$ ,  $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ ) 提纯, 得到标题化合物。

B5.2. 2-甲基-6-苯乙烯基-异烟酰叠氮。

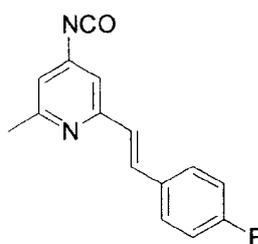
20 向 2-甲基-6-苯乙烯基-异烟酸 (214 mg, 0.89 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中, 于  $0^\circ\text{C}$  添加 TEA (0.21 mL, 1.5 mmol) 并缓慢 (30 min) 添加 DPPA (366 mg, 1.33

mmol)。反应混合物在 0° C 搅拌 0.5 小时，在室温搅拌 0.5 小时。用冰(20 g)终止反应，并用 Et<sub>2</sub>O (6 x 30 mL) 萃取。结合的有机萃取物相继用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL) 和 water (2 x 10 mL) 冲洗，真空不加热蒸发。残余物经 FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-heptane) 提纯，得到标题化合物。

5 B5.3. 4-异氰酸基-2-甲基-6-苯乙烯基-吡啶.

2-甲基-6-苯乙烯基-异烟酰叠氮(79.9 mg, 0.3 mmol) 溶解于无水甲苯 (4 mL)，并加热回流 2 小时。所得的标题产物的溶液转入后续反应，无需进一步分离出标题产物。

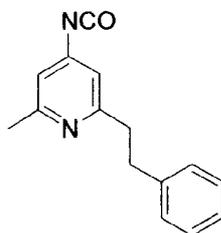
B6. 2-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-4-异氰酸基-6-甲基-吡啶.



10

标题化合物是由 2-(4-氟-苯基)-乙烯硼酸与 2-氯-6-甲基-异烟酸按照实施例 B5 所述的方法制备的。

B7. 4-异氰酸基-2-甲基-6-苯乙基-吡啶.



15 B7.1. 2-氯-6-甲基-异烟酸叔丁酯.

*N,N*-二甲基甲酰胺-二叔丁缩醛(19 mL, 80 mmol) 在 40 分钟内添加到 2-氯-6-甲基-异烟酸 (3.40g, 19.8 mmol) 的无水甲苯(100 mL)热(65° C, 闪点温度)悬浊

液中。澄清橙色溶液在 80° C 搅拌 48 小时，冷却至室温，用甲苯(100 mL)稀释。溶液经过水 (2 x 40 mL), sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) 和 sat. aq. NaCl (25 mL) 冲洗，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤和蒸发。残余物经过 FC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) 提纯，得到标题化合物。

5 B7.2. 2-甲基-6-苯乙基-异烟酸.

苯乙基溴化镁(刚刚由苯乙基溴 (0.66 g, 3.6 mmol) 和镁 (0.083 g, 3.4 mmol) 制备的) 的乙醚 (10 mL) 溶液添加至 2-氯-6-甲基-异烟酸叔丁酯(实施例 B7.1, 0.76 g, 3.34 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (21.2 mg, 0.06 mmol), NMP (0.6 mL) 与 THF (60 mL) 的冷却的(-40° C) 机械搅拌的溶液中。混合物在 0.5 小时内升至室温，用乙醚(150 mL) 稀释，用 aq. KHSO<sub>4</sub> (1M, 40 mL) 终止反应。各相分离，水相用乙醚(2 x 50 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和蒸发。残余物经过 MPLC (C18, MeOH-H<sub>2</sub>O) 提纯，2-甲基-6-苯乙基-异烟酸叔丁酯溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)。添加 TFA (10 mL)，混合物在室温搅拌 0.5 小时。蒸发混合物，残余物经过 HV 干燥得到标题化合物。

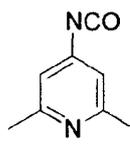
15 B7.3. 2-甲基-6-苯乙基-异烟酰叠氮.

标题化合物是由 2-甲基-6-苯乙基-异烟酸按照实施例 B5.2 所述的方法制备的。

B7.4. 4-异氰酸基-2-甲基-6-苯乙基-吡啶.

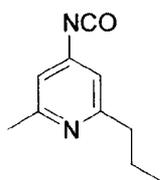
标题化合物是由 2-甲基-6-苯乙基-异烟酰叠氮按照实施例 B5.3 所述的方法制备的。

B8. 2-乙基-4-异氰酸基-6-甲基-吡啶.



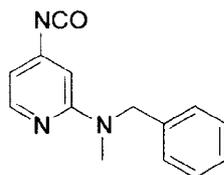
标题化合物是由 2-氯-6-甲基-异烟酸叔丁酯(实施例 B7.1) 与乙基溴按照实施例 B7 所述的方法制备的。

B9. 4-异氰酸基-2-甲基-6-丙基-吡啶.



- 5 标题化合物是由 2-氯-6-甲基-异烟酸叔丁酯(实施例 B7.1) 与丙基溴按照实施例 B7 所述的方法制备的。

B10. 苄基-(4-异氰酸基-吡啶-2-基)-甲基-胺.



B10.1. 2-(苄基-甲基-氨基)-异烟酸.

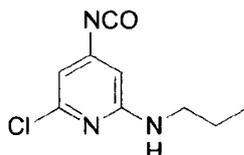
- 10 2-氯-吡啶-4-甲酸 (300 mg, 1.9 mmol), 苄基甲基胺 (230 mg, 1.9 mmol) 与三乙胺(192 mg, 1.9 mmol)组成的混合物在 120° C 加热 12 小时。残余物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), 并用 1M aq. NaOH (3 x 5 mL) 萃取。用 12N aq. HCl 调节水层 PH 值到 1-2, 并用 EtOAc (6 x 5 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥(MgSO<sub>4</sub>)、蒸发, 得到标题化合物。

- 15 B10.2. 2-(苄基-甲基-氨基)-异烟酰叠氮.

标题化合物是由 2-(苄基-甲基-氨基)-异烟酸按照实施例 B5.2 所述的方法制备的。

B10.3. 苄基-(4-异氰酸基-吡啶-2-基)-甲基-胺.

标题化合物是由2-(苄基-甲基-氨基)-异烟酰叠氮按照实施例B5.3所述的方法制备的。

B11. (6-氯-4-异氰酸基-吡啶-2-基)-丙基-胺.

5

B11.1. 2-氯-6-丙氨基-异烟酸.

n-丙胺 (590 mg, 10 mmol) 与 2,6-二氯异烟酸 (192 mg, 1 mmol) 组成的混合物在螺旋盖小瓶中于 110° C 加热 48 小时。蒸发掉过量的胺，混合物倒入 2M aq. HCl (30 mL)，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL) 冲洗。结合的有机萃取物经过干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、  
10 过滤和蒸发。残余物悬浮于 MeOH (1 mL)，用 1M aq. HCl (10 mL) 稀释。悬浊液在 60 ° C 加热，形成的沉淀物经过过滤，HCl (10 mL) 和水 (3x 10 mL) 冲洗，固体经过 HV 干燥得到标题化合物。

B11.2. 2-氯-6-丙氨基-异烟酰叠氮.

标题化合物是由 2-甲基-6-丙氨基-异烟酸 按照实施例 B5.2 所述的方法制备  
15 的。

B11.3. (6-氯-4-异氰酸基-吡啶-2-基)-丙基-胺.

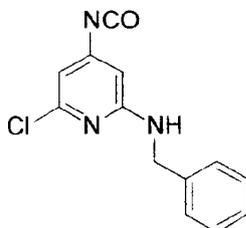
标题化合物是由 2-氯-6-丙氨基-异烟酰叠氮按照实施例 B5.3 所述的方法制备的。

B12. (6-氯-4-异氰酸基-吡啶-2-基)-环戊基-胺.

20

标题化合物是由2,6-二氯异烟酸与环戊胺按照实施例B11所述的方法制备的。

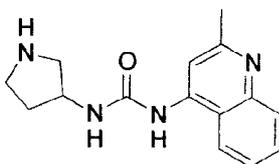
B13. 苄基-(6-氯-4-异氰酸基-吡啶-2-基)-胺.



标题化合物是由苄基胺与2,6-二氯异烟酸与环戊胺按照实施例B11所述的方法  
5 制备的。

中间体的制备. 实施例 C.

C1. 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲.



C1.1. 3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯.

10 3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(实施例 A2, 820 mg, 4.4 mmol)、1,3-双-(2-  
甲基-喹啉-4-基)-脲(实施例 B2, 1.51g 4.4 mmol) 和 MeOH (20 mL) 组成的悬浊液  
加热回流 15 小时。混合物冷却至室温, 并倒入 sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-溶液 (30 mL)。水相用  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x50 mL) 萃取, 有机萃取物用 1M-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL) 和盐水 (50 mL) 冲洗,  
干燥并蒸发。残余物经过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) 提纯, 得到标题化合  
15 物。

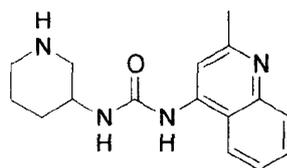
C1.2. 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐.

3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(实施例 C1.1,  
740 mg, 2 mmol) 的二恶烷(10 mL)溶液用 4M-HCl 的二恶烷 (2 mL) 液处理 3 小  
时。白色沉淀物经过过滤、乙醚冲洗并干燥, 得到二盐酸盐形式的标题化合物。

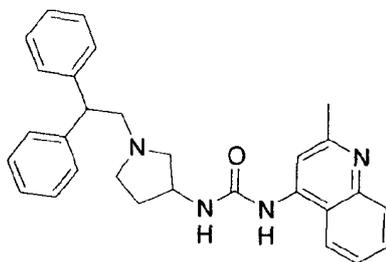
C1.3. 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲.

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐(实施例 C1.2, 343.3 mg, 1 mmol) 的 MeOH (2 mL) 溶液添加至 1M-NaOH (10 mL) 中, 水相经过 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x20 mL) 萃取。有机萃取物经过干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤和蒸发, 得到标题化合物。

- 5 相应地, 标题化合物的外消旋或对映异构体纯度形式可通过 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 (实施例 20.-22.) 的加氢反应, 按照实施例 54 所述的方法而制备。

C2. 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-哌啶-3-基-脲.

- 10 标题化合物是由 3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 A4.) 与 1,3-双-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 (实施例 B2) 按照实施例 C1 所述的方法制备的。

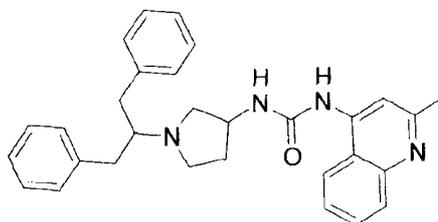
最终产物的制备实施例 1.1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.

15

1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐 (实施例 C1.2., 51.5 mg, 0.15 mmol), TEA (70 mL, 0.5 mmol), NaBHAc<sub>3</sub> (67 mg, 0.32 mmol) 和 二苯基乙醛 (36 mL, 0.20 mmol) 的无水 THF (1.5 mL) 液组成的溶液在室温搅拌 15 小时, 然后蒸发溶剂, 残余物经 HPLC 提纯得到标题化合物。

### 实施例 2.

1-[1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.



1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐 (实施例 C1.2., 51.5 mg, 0.15 mmol), TEA (70 mL, 0.5 mmol), NaBHAc<sub>3</sub> (67 mg, 0.32 mmol) 和二苄基酮 (42.1 mg, 0.2 mmol) 的无水 THF (1.5 mL) 液组成的溶液在室温搅拌 15 小时, 然后蒸发溶剂, 残余物经 HPLC 提纯得到标题化合物。

下述实施例是由实施例 C1.2 适当的立体异构体或者外消旋混合物, 分别按照实施例 1 或实施例 2 所述的方法与商品醛类或酮类反应制得。

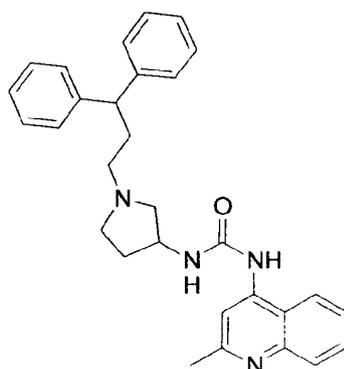
10

| 实施例号 | 实施例  | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|--|----------------|--------------------|
| 1.   | 1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲   | 0.78           | 451.15             |
| 2.   | 1-[1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.79           | 465.26             |
| 3.   | 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-苯乙基-吡咯烷-3-基)-脲            | 0.71           | 375.22             |
| 4.   | 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(3-苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲      | 0.73           | 389.22             |
| 5.   | 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-1-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲        | 0.73           | 411.19             |
| 6.   | 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-(1-萘-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-脲        | 0.73           | 411.21             |
| 7.   | 1-(1-联苯基-4-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-                  | 0.76           | 437.21             |

|     | 甲基-喹啉-4-基)-脲   |      |        |
|-----|--|------|--------|
| 8.  | 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-[1-(4-苯基-环己基)-吡咯烷-3-基]-脲                     | 0.71 | 429.39 |
| 9.  | 1-[( <i>R</i> )-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.71 | 465.42 |
| 10. | 1-[( <i>S</i> )-1-(1-甲基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.71 | 465.24 |

### 实施例 11.

1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.



### 5 实施例 11.1.

1-[1-(3,3-二苯基-丙酰基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.

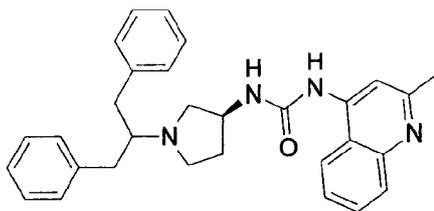
向 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐 (实施例 C1.2., 172 mg, 0.5 mmol), 3,3-二苯基丙酸(135.8 mg, 0.6 mmol), HOBt (81 mg, 0.6 mmol), TEA (0.28 mL, 2 mmol) 与催化量的 DMAP 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 液组成的冷(0° C)混合物中, 添加 EDC (115 mg, 0.6 mmol)。混合物在室温搅拌 48 小时。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液(25 mL)终止混合物反应, 各相分离, 水相经 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发, 得到粗制的标题化合物。

实施例 11.2.1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲

粗制的 1-[1-(3,3-二苯基-丙酰基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 (实施例 11.1.) 溶解于 THF (5 mL), 加到 LiAlH<sub>4</sub> (100 mg, 2.5 mmol) 的 THF (20 mL) 冷 (0° C) 悬浊液中。混合物经过 15 小时升至室温。反应混合物小心添加到 EtOAc (100 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 随后添加饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 mL)。过滤混合物, 滤饼经 MeOH (2 x 50 mL) 冲洗, 蒸发滤液。残余物用最少量的 MeOH 吸附, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 经过干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发。残余物经过 HPLC 提纯得到标题化合物。

下述实施例是由实施例 C1.2 或实施例 C2 与商品羧酸类按照实施例 11 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例   | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|--------------------|
| 11.  | 1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 0.73           | 465.16             |
| 12.  | 1-[1-(2,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 0.73           | 465.18             |
| 13.  | 1-[1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.69           | 467.16             |
| 14.  | 1-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 0.71           | 465.43             |
| 15.  | 1-[1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 0.74           | 479.26             |

实施例 16.1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.

(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺(实施例 A7., 70 mg, 0.25 mmol) 和 1,3-双-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲(实施例 B2, 86 mg 0.25 mmol) 的 MeOH (2 mL) 悬浊液加热回流 15 小时。蒸发溶剂, 残余物经过 HPLC 提纯, 得到标题化合物。

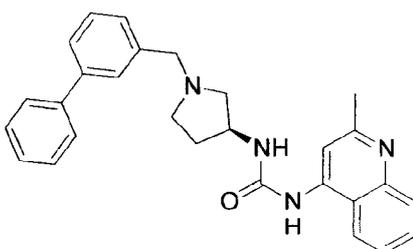
下述实施例是由实施例 A1 或实施例 A5-A18 的适当的立体异构体或者外消旋混合物, 与实施例 B2 按照实施例 16 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例   | $t_R$ | $[M+H]^+$ |
|------|---|-------|-----------|
| 16.  | 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲        | 0.73  | 465.27    |
| 17.  | 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲        | 0.73  | 465.20    |
| 18.  | 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲          | 0.73  | 465.22    |
| 19.  | 1-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲          | 0.73  | 465.23    |
| 20.  | (R)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲                    | 0.62  | 361.16    |
| 21.  | (S)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲                    | 0.62  | 361.14    |
| 22.  | 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲                        | 0.69  | 361.14    |
| 23.  | 1-[(S)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲     | 0.68  | 467.24    |
| 24.  | 1-[(R)-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲     | 0.68  | 467.24    |
| 25.  | 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 1.08  | 479.45    |
| 26.  | 1-[(R)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲      | 1.08  | 479.45    |
| 27.  | N,N-二乙基-4-[(S)-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-2,2-二苯基-丁酰 | 0.77  | 564.25    |

|     | 胺  |      |        |
|-----|--|------|--------|
| 28. | <i>N,N</i> -二乙基-4-{{( <i>R</i> )-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基}-2,2-二苯基-丁酰<br>胺 | 0.77 | 564.31 |
| 29. | <i>N,N</i> -二甲基-4-{{( <i>S</i> )-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基}-2,2-二苯基-丁酰<br>胺 | 0.73 | 536.24 |
| 30. | <i>N,N</i> -二甲基-4-{{( <i>R</i> )-3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基}-2,2-二苯基-丁酰<br>胺 | 0.72 | 536.47 |

### 实施例 31.

1-(1-联苯基-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.



#### 实施例 31.1.

5 3-{3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基甲基}-苯硼酸.

标题化合物是由 1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲(实施例 C1.) 与 3-甲酰基-苯硼酸, 按照实施例 1 所述的方法制备的。

#### 实施例 31.2.

1-(1-联苯基-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲

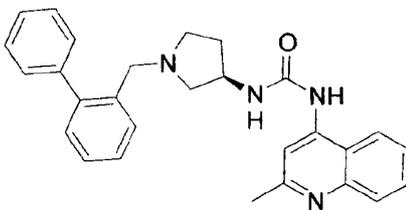
10 3-{3-[3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲基]-吡咯烷-1-基甲基}-苯硼酸(139 mg, 0.34 mmol), 3M  $K_3PO_4$  水溶液(1 mL), 溴代苯(63 mg, 0.4 mmol) 和二恶烷(2 mL) 组成的混合物在氩气下饱和, 添加四-(三苯基膦) 钯(20 mg, 1.7 mmol)。混合物在 100° C 加热 15 小时, 冷却至室温, 用饱和  $Na_2CO_3$  水溶液(10 mL) 终止反应, 用  $CH_2Cl_2$

(3 x 15 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物经过 HPLC 提纯, 得到标题化合物。

| 实施例号 | 实施例                                       | $t_R$ | $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|------|---|-------|-------------------------|
| 31.  | 1-(1-联苯基-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.70  | 437.29                  |

### 实施例 32.

#### 5 1-((S)-1-联苯基-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲.



1-(2-甲基-喹啉-4-基)-3-吡咯烷-3-基-脲二盐酸盐 (实施例 C1.2., 172 mg, 0.5 mmol), 2-苯基苄基溴(148.3 mg, 0.6 mmol) 和 TEA (0.28 mL, 2 mmol) 的 THF (4 mL) 液组成的混合物在 65° C 搅拌 15 小时。混合物用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液(25 mL) 终止反应, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) 萃取。结合的有机萃取物经过干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发。残余物经过 HPLC 提纯, 得到标题化合物。

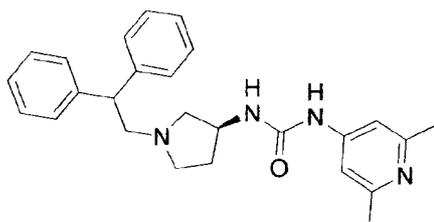
下述实施例是由实施例 C1 的适当的立体异构体与商品溴类, 按照实施例 32 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例   | $t_R$ | $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|------|---|-------|-------------------------|
| 32.  | 1-((S)-1-联苯基-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲         | 0.69  | 437.16                  |
| 33.  | 1-[(S)-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.74  | 490.23                  |

|     |  |      |        |
|-----|--|------|--------|
| 34. | 1-[( <i>R</i> )-1-(3-氰基-3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-喹啉-4-基)-脲 | 0.74 | 490.25 |
|-----|--|------|--------|

### 实施例 35.

1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(*S*)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲.



- 5      (*S*)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺 (实施例 A5., 66.6 mg, 0.25 mmol), TEA (35  $\mu$ L, 0.25 mmol) 和 1,3-双-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲 (实施例 B4., 67.5 mg 0.25 mmol) 的二恶烷 (2 mL) 液组成的悬浊液, 加热回流 24 小时。蒸发溶剂, 残余物经过 HPLC 提纯得到标题化合物。

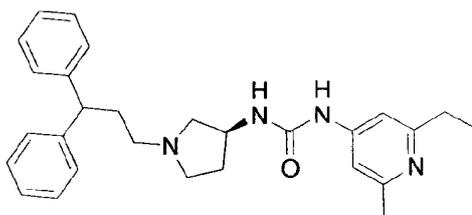
下述实施例是由实施例 A5-A12 与实施例 B2, 按照实施例 35 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例   | $t_R$ | $[M+H]^+$ |
|------|---|-------|-----------|
| 35.  | 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[( <i>S</i> )-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲      | 0.68  | 415.41    |
| 36.  | 1-[( <i>S</i> )-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲    | 0.70  | 429.41    |
| 37.  | 1-[( <i>R</i> )-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-脲    | 0.71  | 429.42    |
| 38.  | 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[( <i>S</i> )-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲 | 0.66  | 431.18    |
| 39.  | 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[( <i>R</i> )-1-(2-羟基-2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲 | 0.66  | 431.22    |
| 40.  | 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[( <i>S</i> )-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲      | 0.71  | 429.22    |

|     |   |      |        |
|-----|---|------|--------|
| 41. | 1-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-3-[(R)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-脲 | 0.71 | 429.24 |
|-----|---|------|--------|

### 实施例 42.

1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲.



- 5 向(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基胺(实施例 A9., 70 mg, 0.25 mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中, 添加新制备的 2-乙基-4-异氰酸基-6-甲基-吡啶 (实施例 B8., 0.3 mmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液。混合物在 20 ° C 搅拌 15 小时。蒸发溶剂, HPLC 提纯, 得到标题化合物。

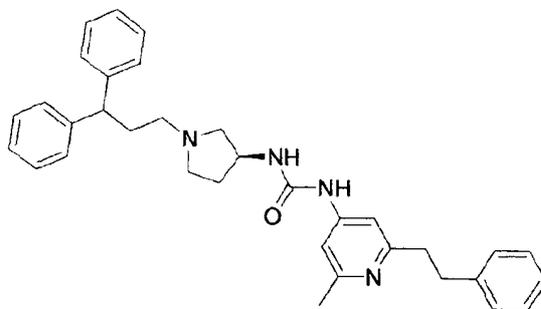
下述实施例是由实施例 A5-A10 与实施例 B5-B10, 按照实施例 42 所述的方法制备的。

| 实施例号 | 实施例   | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|--------------------|
| 42.  | 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲         | 0.72           | 443.25             |
| 43.  | 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲       | 0.72           | 443.24             |
| 44.  | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-脲         | 0.70           | 429.22             |
| 45.  | 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-[2-甲基-6-((E)-苯乙烯基)-吡啶-4-基]-脲 | 0.80           | 517.45             |
| 46.  | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-6-   | 0.79           | 521.42             |

|     | 甲基-吡啶-4-基}-脲   |      |        |
|-----|--|------|--------|
| 47. | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-脲   | 0.77 | 505.41 |
| 48. | 1-[(S)-1-(1-苄基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲  | 0.74 | 457.43 |
| 49. | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲    | 0.71 | 443.39 |
| 50. | 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-丙基-吡啶-4-基)-脲    | 0.73 | 457.42 |
| 51. | 1-[2-(苄基-甲基-氨基)-吡啶-4-基]-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲 | 0.75 | 506.33 |

### 实施例 52.

1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苯乙基-吡啶-4-基)-脲



5

1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-[2-甲基-6-((E)-苯乙烯基)-吡啶-4-基]-脲 (实施例 45., 10.4 mg, 0.02 mmol) 和 Pd-C 10% (10 mg) 的 MeOH (10 mL) 液组成的悬浊液在氢气气氛下搅拌 15 小时。滤掉催化剂, 反应混合物蒸发得到标题化合物。

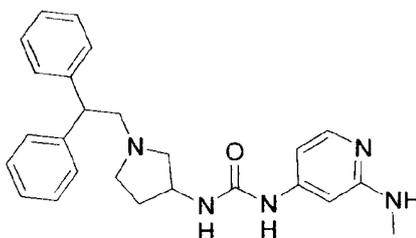
10 下述化合物用类似的方法制得。

| 实施例 | 实施例 | $t_R$ | $[M+H]^+$ |
|-----|-----|-------|-----------|
|-----|-----|-------|-----------|

| 号   |  |      |        |
|-----|--|------|--------|
| 52. | 1-[(S)-1-(3,3-二苯基-丙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲基-6-苄乙基-吡啶-4-基)-脲             | 0.79 | 519.50 |
| 53. | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-{2-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-4-基}-脲 | 0.78 | 523.48 |

#### 实施例 54.

1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲氨基-吡啶-4-基)-脲.

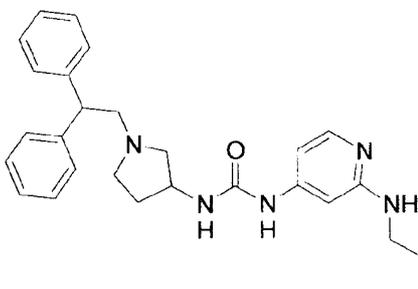


- 5 1-[2-(苄基-甲基-氨基)-吡啶-4-基]-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲 (实施例 51., 151.7 mg, 0.3 mmol) 和 Pd-C 10 % (50 mg) 的 MeOH (10 mL) 液组成的悬浊液在室温、氢气气氛 (7 bar) 中搅拌 72 小时。滤掉催化剂, 反应混合物蒸发, 残余物经过 HPLC 提纯得到标题化合物。

| 实施例号 | 实施例   | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|--------------------|
| 54.  | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-甲氨基-吡啶-4-基)-脲 | 0.67           | 416.36             |

实施例 55.

1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-丙氨基-吡啶-4-基)-脲.

实施例 55.1.

5 1-(2-氯-6-丙氨基-吡啶-4-基)-3-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲.

标题化合物是由 (S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基胺 (实施例 A5.) 与 (6-氯-4-异氰酸基-吡啶-2-基)-丙基-胺 (实施例 B11.), 按照实施例42所述的方法制备的。

实施例 55.2.

10 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-丙氨基-吡啶-4-基)-脲

标题化合物是由 1-(2-氯-6-丙氨基-吡啶-4-基)-3-[1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲, 按照实施例 52 所述的方法制备的。

用类似的方法制得下述化合物。

| 实施例号 | 实施例  | $t_R$ | $[M+H]^+$ |
|------|--|-------|-----------|
| 55.  | 1-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-3-(2-丙氨基-吡啶-4-基)-脲  | 0.71  | 444.34    |
| 56.  | 1-(2-环戊氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲 | 0.74  | 470.22    |
| 57.  | 1-(2-苄氨基-吡啶-4-基)-3-[(S)-1-(2,2-二苯基-乙基)-吡咯烷-3-基]-脲  | 0.74  | 492.35    |

### 实施例 58. 体外生物特性

通式 1 化合物对尿压素 II 作用的抑制性可使用下述试验步骤表明:

#### 1) 抑制人体 [<sup>125</sup>I]-尿压素 II 结合到横纹肌肉瘤细胞系

5 人体 [<sup>125</sup>I]-尿压素 II 的全细胞结合是使用来自人体的 TE-671 横纹肌肉瘤细胞 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, cell line #ACC-263), 按照改编自全细胞内皮素结合测定的方法 (Breu V et al., In vitro characterization of Ro-46-2005, a novel synthetic non-peptide antagonist of ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors. FEBS Lett. 1993, 334, 210-214)

10 进行的。

本测定的进行是在 250 μL pH 7.4 的 Dulbecco's 改性伊格尔氏介质 (GIBCO BRL, CatNo 31885-023) 中, 该介质包含 25 mM HEPES (Fluka, CatNo 05473), 1.0 % DMSO (Fluka, CatNo 41644) 和 0.5% (w/v) BSA V 部 (Fluka, CatNo 05473) 置于

15 聚丙烯微量滴定板中 (Nunc, CatNo 442587)。300'000 悬浮细胞的培养是其与 20 pM 人体 [<sup>125</sup>I]尿压素 II (Anawa Trading SA, Wangen, Switzerland, 2130Ci/mmol) 和浓度递增的未标记拮抗剂一起在 20°C 轻柔摇动 4 小时。最小和最大结合分别来自于含有和不含有 100 nM 未标记 U-11 的样本。4 小时培养期过后, 细胞过滤到 GF/C 滤板 (Packard, CatNo 6005174) 上。滤板经过干燥, 然后向每个孔中添加 50 μL

20 闪烁调和液 (Packard, MicroScint 20, CatNo 6013621)。滤板在微量培养板计数器计数 (Packard Bioscience, TopCount NXT)。

所有测试化合物溶解并稀释于 100% DMSO 中。在试验缓冲液中进行 10 倍稀释后, 再用于本测试。本测试中 DMSO 的最后浓度是 1.0%, 发现该浓度不干扰结合。IC<sub>50</sub> 值的定义是抑制 50% 的人体 [<sup>125</sup>I]-尿压素 II 特定结合的拮抗剂浓度。特定

25 结合是如前所述的最大结合和最小结合的差值。发现未标记人体 U-II 的 IC<sub>50</sub> 值是 0.206 nM。发现本发明这些化合物在本测试中的 IC<sub>50</sub> 值范围是 1-1000 nM。

## 2) 抑制人体尿压素 II 诱导收缩分离的鼠胸腔:

成年威斯塔鼠经过麻醉和放血。切除近胸主动脉，解剖分离出3-5mm环。轻柔揉搓内表层去除内皮。每个环悬浮于充满克雷布斯-汉斯雷特溶液（单位 mM; NaCl 115, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5, NaHCO<sub>3</sub> 25, CaCl<sub>2</sub> 2.5, 葡萄糖 10）保持在 37°C 的 10 mL 分离器官浴中，并暴露 95% O<sub>2</sub> 和 5%CO<sub>2</sub> 气体中。环连接到测力传感器并记录下等长张力(EMKA Technologies SA, Paris, France)。环拉伸至静止张力 3 g。在与测试化合物或其载体一起培养 10 分钟后，添加累积剂量的人体尿压素 II (10<sup>-12</sup> M 至 10<sup>-6</sup> M)。通过计算浓度比，也就是 10<sup>-5</sup> M 浓度的测试化合物所引起的向 EC<sub>50</sub> 右侧的位移，来评定测试化合物的功能性抑制效力。EC<sub>50</sub> 是达到最大收缩一半所需的尿压素浓度；pA<sub>2</sub> 是在 EC<sub>50</sub> 值时引起两倍位移的理论拮抗剂浓度的负对数。