# 發明專利說明書 200536539

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：94108176 A61K 31/435

※ 申請日期：94.3.17 ※IPC 分類：A61K 31/16

A61K 31/355

A61K 31/41

A61P 13/12

A61P 9/00

## 一、發明名稱：（中文/英文）

有機化合物 ／ Organic compounds

## 二、申請人：（共 1 人）

**姓名或名稱：**（中文/英文）

史賓戴爾實驗股份有限公司 ／ SPEEDEL EXPERIMENTA AG

**代表人：**（中文/英文）（簽章）

1.艾莉絲 胡斯雷 ／ HUXLEY, ALICE

2.費萊茲 庫茲 ／ KUNZ, FRITZ

**住居所或營業所地址：**（中文/英文）

瑞士 4123 奧屈維爾市 葛威碑街 14 號

Gewerbestrasse 14, 4123 Allschwil, SWITZERLAND

**國　籍：**（中文/英文）

瑞士 ／ Switzerland

## 三、發明人：（共 9 人）

**姓　名：**（中文/英文）

1.彼得 海洛 ／ HEROLD, PETER

2.史戴芬 史都茲 ／ STUTZ, STEFAN

3.羅柏特 瑪 ／ MAH, ROBERT

4.文森挪 泰斯屈基 ／ TSCHINKE, VINCENZO

5.亞力山大 史都亞挪維克 ／ STOJANOVIC, ALEKSANDAR

6.納塔利 喬特雷德 ／ JOTTERAND, NATHALIE

7.麥克基爾巴赫 ／ QUIRMBACH, MICHAEL

8.德克 貝恩基 ／ BEHNKE, DIRK

9.克立斯群 馬堤 ／ MARTI, CHRISTIANE

**國　籍：**（中文/英文）

1.瑞　士 ／ Switzerland

2.瑞　士 ／ Switzerland

3.加拿大 ／ Canada

4.義大利 ／ Italy

5.瑞　士 ／ Switzerland

6.瑞　士 ／ Switzerland

7.德　國 ／ Germany

8.德　國 ／ Germany

9.德　國 ／ Germany

## 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

瑞士；2004.03.19；00469/04

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

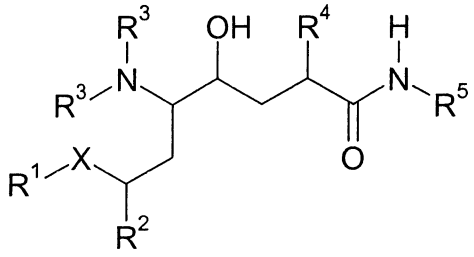
本發明係關於新穎的烷醯胺，關於其製備方法及關於此化合物作為醫藥品，尤其是作為腎素抑制劑的用途。

【先前技術】

可供用作醫藥品之烷醯胺，舉例來說，係得知於EP678503。然而，尤其關於腎素抑制作用方面，仍需要高度有效的活性成分。在本文中，藥物動力學性質的改進為首要者。這些針對較佳生物利用性的性質，舉例來說有吸收性、代謝穩定性、溶解度或親脂性。

【發明內容】

本發明首先提供下通式的化合物：



(I)

其中

X 為 $-CH_2-$ 或 $>CH-OH$；

(A) 當 X 是羥基亞甲基時，$R^1$ 為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之多環不飽和烴基；或者

(B) $R^1$ 為雜環基或多環不飽和烴基，其係被一至四個選自於 $C_1$-$C_6$-烷基、$C_{3-8}$-環烷基、$C_{3-8}$-環烷氧基、$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_1$-$C_6$-烷胺基、二-$C_1$-$C_6$-烷胺基、胺基-$C_{1-6}$-烷基、胺基-$C_{2-7}$-烷氧基、

多鹵-$C_{1-6}$-烷基、多鹵-$C_{2-7}$-烷氧基、硝基、胺基、氧基、側氧基、$C_2$-$C_6$-烯基、$C_1$-$C_6$-烷氧基、$C_1$-$C_6$-烷醯氧基、羥基、鹵素、氰基、胺基甲醯基、羧基、$C_1$-$C_6$-伸烷基二氧基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基-$C_1$-$C_6$-烷基或苯基-$C_1$-$C_6$-烷氧基之基團取代，吡啶基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{2-7}$-烯氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，甲氧基苄氧基，羥基苄氧基，亞甲二氧基苄氧基，二氧雜環戊烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{3-8}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基，胺基甲醯氧基-$C_{2-7}$-烷氧基，吡啶基胺基甲醯氧基-$C_{2-7}$-烷氧基，苄醯氧基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{2-6}$-烷氧基，氰基-$C_{1-6}$-烷基，氰基-$C_{1-6}$-烷氧基，2-側氧基咪唑烷基-$C_{1-6}$-烷基，2-側氧基咪唑

烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，醯基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-羰基胺基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，6-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-醯基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷胺基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基咪唑-2-基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-5-基，5-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-1-基，2-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-4-側氧基-咪唑-1-基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，二-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基，$C_{1-6}$-烷基脒基，乙脒基-$C_{1-6}$-烷基，O-甲基肟

基-$C_{1-6}$-烷基，O,N-二甲基羥基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-6}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷醯基，芳基-$C_{1-6}$-烷醯基或雜環基-$C_{1-6}$-烷醯基，其各係視需要被鹵素、$C_1$-$C_6$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基、$C_1$-$C_6$-烷胺基、二-$C_1$-$C_6$-烷胺基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基、羥基-$C_{1-6}$-烷基或三氟甲基取代，以及吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶基胺基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，嘧啶基，嘧啶氧基，嘧啶硫基，嘧啶基胺基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，噻吩基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷氧基，呋喃基，呋喃基-$C_{1-6}$-烷基或呋喃基-$C_{1-6}$-烷氧基，哌啶基烷基，哌啶基烷氧基，哌啶基烷氧基烷基，嗎啉基烷基，嗎啉基烷氧基，嗎啉基烷氧基烷基，哌啡基烷基，哌啡基烷氧基，哌啡基烷氧基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷氧基，[1,2,4]三唑-4-基烷基，[1,2,4]三唑-4-基烷氧基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基，四唑-1-基烷基，四唑-1-基烷氧基，四唑-2-基烷基，四唑-2-基烷氧基，四唑-5-基烷基，四唑-5-基烷氧基，5-甲基四唑-1-基烷基，5-甲基四唑-1-基烷氧基，噻唑-4-基烷基，噻唑-4-基烷氧基，噁唑-4-基烷基，噁唑-4-基烷氧基，2-側氧基吡咯烷基烷基，2-側氧基吡咯烷基烷氧基，咪唑基烷基，咪唑基烷氧基，2-甲基咪唑基烷基，2-甲基咪唑基烷氧基或 N-甲基哌啡基烷基，N-甲基哌啡基烷氧基，N-甲基哌啡基烷氧基烷基，二氧雜環戊烷基，二氧雜

環己烷基，二硫雜環戊烷基，二硫雜環己烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌啡基，吡咯基，4-甲基哌啡基，嗎啉基，硫嗎啉基，2-羥基甲基吡咯烷基，3-羥基吡咯烷基，3,4-二羥基吡咯烷基，3-乙醯胺基甲基吡咯烷基，3-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基吡咯烷基，4-羥基哌啶基，4-側氧基哌啶基，3,5-二甲基嗎啉基，4,4-二側氧基硫嗎啉基，4-側氧基-硫嗎啉基，2,6-二甲基嗎啉基，2-側氧基咪唑烷基，2-側氧基噁唑烷基，2-側氧基吡咯烷基，2-側氧基[1,3]噁啡基，2-側氧基四氫嘧啶基，其各係視需要被鹵素、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基或二羥基-$C_{1-6}$-烷胺基羰基取代，以及-O-$CH_2CH(OH)CH_2NR_x$基團，其中$NR_x$為單-或二-$C_{1-6}$-烷胺基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基或N-甲基哌啡基，

其中，在$R^1$為萘基或環己烯并苯基的情況中，至少該未與X鍵結之環系統係如所界定者經取代；或

(C) $R^1$為吡啡基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基、吡喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、2-側氧基苯并咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡唑基、三啡基、二氫苯并呋喃基、2-側氧基二氫苯并[d][1,3]噁啡基、4-側氧基二氫咪唑基、5-側氧基-4H-[1,2,4]三啡基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噻啡基、四氫喹喔啉基、1,1,3-三側氧基二氫-2H-1$\lambda^6$-苯并[1,4]噻啡基、1-側氧基吡啶基、二氫-3H-苯并[1,4]噁啡基、2-側氧基四氫苯并[e][1,4]二氮呯基、2-側氧基二氫苯并[e][1,4]二氮呯基、1H-吡咯啡

基、2,3-二氮雜萘基、1-側氧基-3H-異苯并呋喃基、4-側氧基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噁呯基、[1,5]二氮雜萘基、二氫-2H-苯并[1,4]噻呯基、1,1-二側氧基二氫-2H-苯并[1,4]噻呯基、2-側氧基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯基、二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、苯并[1,3]二氧雜環戊烷基、苯并噁唑基、2-側氧基苯并噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫吲哚基、2,3-二氫吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、二氧雜環戊烷基、二氧雜環己烷基、二硫雜環戊烷基、二硫雜環己烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌呯基、4-甲基哌呯基、嗎啉基、硫嗎啉基、2-羥甲基吡咯烷基、3-羥基吡咯烷基、3,4-二羥基吡咯烷基、4-羥基哌啶基、4-側氧基哌啶基、3,5-二甲基嗎啉基、4,4-二側氧基硫嗎啉基、4-側氧基硫嗎啉基、2,6-二甲基嗎啉基、四氫吡喃基、2-側氧基咪唑烷基、2-側氧基噁唑烷基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基[1,3]噁呯基、2-側氧基氮呯基或2-側氧基四氫嘧啶基；

$R^2$為$C_1$-$C_6$-烷基或$C_3$-$C_6$-環烷基；

$R^3$各獨立地為 H、$C_1$-$C_6$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基或$C_1$-$C_6$-烷醯基；

$R^4$為$C_1$-$C_6$-烷基、$C_3$-$C_6$-環烷基、$C_2$-$C_6$-烯基或未經取代或經取代之芳基-$C_1$-$C_6$-烷基；

$R^5$為$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-羥烷基、$C_1$-$C_6$-烷氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷醯氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-胺基烷基、$C_1$-$C_6$-烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-二烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-

烷醯胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、HO(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷基-O-(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基、$H_2N$-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷基-HN-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、($C_1$-$C_6$-烷基)$_2$N-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_2$-$C_8$-烯基、$C_2$-$C_8$-炔基、氰基-$C_1$-$C_6$-烷基、鹵-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之芳基-$C_0$-$C_6$-烷基、視需要經取代之$C_3$-$C_8$-環烷基-$C_0$-$C_6$-烷基或視需要經取代之雜環基-$C_0$-$C_6$-烷基，

或其鹽，尤其是其醫藥上可使用之鹽。

作為烷基，$R^2$和$R^4$可為直鏈或支鏈者，且較佳係含有1至4個碳原子。例子有：甲基，乙基，正和異丙基，正、異和第三丁基，戊基及己基。在一較佳具體態樣中，式(I)化合物中的$R^2$和$R^4$各為異丙基。

作為烷基，$R^5$可為直鏈或支鏈者，且較佳係含有1至4個碳原子。烷基的例子已經界定於上文。優先選擇為：甲基，乙基，正和異丙基，正、異和第三丁基。

作為$C_1$-$C_6$-羥烷基，$R^5$可為直鏈或支鏈者，且較佳係含有2至6個碳原子。一些例子為：2-羥基乙-1-基，2-羥基丙-1-基，3-羥基丙-1-基，2-、3-或4-羥基丁-1-基，羥戊基及羥己基。

作為$C_1$-$C_6$-烷氧基-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$可為直鏈或支鏈者。烷氧基較佳係含有1至4個碳原子，而烷基較佳係含有2至4個碳原子。一些例子為：2-甲氧基乙-1-基，2-甲氧基丙-1-基，3-甲氧基丙-1-基，2-、3-或4-甲氧基丁-1-基，2-乙氧基乙-1-基，2-乙氧基丙-1-基，3-乙氧基丙-1-基及2-、3-

或 4-乙氧基丁-1-基。

作為 $C_1$-$C_6$-烷醯氧基-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者。烷醯基較佳係含有 1 至 4 個碳原子，而烷基較佳係含有 2 至 4 個碳原子。一些例子為：甲醯氧基甲基，甲醯氧基乙基，乙醯氧基乙基，丙醯氧基乙基及丁醯氧基乙基。

作為 $C_1$-$C_6$-胺基烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者，且較佳係含有 2 至 4 個碳原子。一些例子為：2-胺基乙基，2-或 3-胺基丙-1-基及 2-、3-或 4-胺基丁-1-基。

作為 $C_1$-$C_6$-烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基和 $C_1$-$C_6$-二烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者。烷胺基較佳係含有 $C_1$-$C_4$-烷基，而烷基較佳係含有 2 至 4 個碳原子。一些例子為：2-甲胺基乙-1-基，2-二甲胺基乙-1-基，2-乙胺基乙-1-基，2-乙胺基乙-1-基，3-甲胺基丙-1-基，3-二甲胺基丙-1-基，4-甲胺基丁-1-基及 4-二甲胺基丁-1-基。

作為 $C_1$-$C_6$-烷醯胺基-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者。烷醯基較佳係含有 1 至 4 個碳原子，而烷基較佳係含有 1 至 4 個碳原子。一些例子為：2-甲醯胺基乙-1-基，2-乙醯胺基乙-1-基，3-丙醯胺基乙-1-基及 4-丁醯胺基乙-1-基。

作為 HO(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者，且烷基較佳係含有 2 至 4 個碳原子。一些例子為：羧甲基，羧乙基，羧丙基及羧丁基。

作為 $C_1$-$C_6$-烷基-O-(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者，且烷基較佳係各獨立地含有 1 至 4 個碳原子。一些例子為：甲氧基羰基甲基，2-甲氧基羰基乙-1-基，3-甲

氧基羰基丙-1-基，4-甲氧基羰基丁-1-基，乙氧基羰基甲基，2-乙氧基羰基乙-1-基，3-乙氧基羰基丙-1-基，4-乙氧基羰基丁-1-基。

作為 $H_2N$-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者，且烷基較佳係含有 2 至 6 個碳原子。一些例子為：脲基甲基，2-脲基乙-1-基，2-脲基-2,2-二甲基乙-1-基，2-或 3-脲基丙-1-基，2-、3-或 4-脲基丁-1-基，3-脲基-2-甲基丙-1-基，3-脲基-1,2-二甲基丙-1-基，3-脲基-3-甲基丙-1-基，3-脲基-2,2-二甲基丙-1-基，2-、3-、4-或 5-脲基戊-1-基，4-脲基-3,3-或-2,2-二甲基丁-1-基。

作為 $C_1$-$C_6$-烷基-HN-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基或($C_1$-$C_6$-烷基)$_2$N-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基，$R^5$ 可為直鏈或支鏈者，且 NH-烷基較佳係含有 1 至 4 個碳原子，而烷基較佳係含有 2 至 6 個碳原子。例子為前述的脲基烷基中氮原子被一或二個甲基、乙基、丙基或丁基取代者。

鹵素，舉例來說，意指 F、Cl、Br 或 I，較佳為 F 或 Cl。

$C_1$-$C_6$-烷基和 $C_1$-$C_6$-烷氧基的例子分別有：甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，己基，以及甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基。

$C_1$-$C_6$-伸烷基二氧基較佳為亞甲二氧基、伸乙二氧基和伸丙二氧基。$C_1$-$C_6$-烷醯基的例子有乙醯基、丙醯基和丁醯基。

環烷基意指一個具有 3-8 個碳原子的飽和環狀烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

$C_1$-$C_6$-伸烷基，舉例來說，有：亞甲基，伸乙基，伸丙基，2-甲基伸丙基，伸丁基，伸戊基及伸己基；$C_2$-$C_6$-伸烯基，舉例來說，有伸乙烯基和伸丙烯基；$C_2$-$C_6$-伸炔基，舉例來說，有伸乙炔基；醯基為：烷醯基，較佳為 $C_1$-$C_6$-烷醯基，或為芳醯基，如苯甲醯基。芳基表示可經單或多取代之單或多環芳基，例如苯基、經取代之苯基、萘基、經取代之萘基、四氫萘基或經取代之四氫萘基。

芳基、雜環基和多環不飽和烴基上之取代基的例子有：$C_1$-$C_6$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基，$C_{3-8}$-環烷氧基，$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_1$-$C_6$-烷胺基，二-$C_1$-$C_6$-烷胺基，胺基-$C_{1-6}$-烷基，胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，多鹵-$C_{1-6}$-烷基，尤其是三氟甲基，多鹵-$C_{2-7}$-烷氧基，硝基，胺基，$C_2$-$C_6$-烯基，$C_2$-$C_6$-炔基，$C_1$-$C_6$-烷氧基，$C_1$-$C_6$-烷醯氧基，羥基，鹵素，氧基，側氧基，氰基，胺基甲醯基，羧基，$C_1$-$C_6$-伸烷基二氧基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯基-$C_1$-$C_6$-烷基，苯基-$C_1$-$C_6$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基苯基，羥基-$C_{1-6}$-烷基苯基，苄氧基，吡啶基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{2-6}$-烯氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，甲氧基苄氧基，羥基苄氧基，苯乙氧基，亞甲二氧基苄氧基，二氧雜環戊烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，環丙基-$C_{1-6}$-烷基，環丙基-$C_{1-6}$-烷氧基，羥基-$C_{1-6}$-烷氧基，胺基甲醯氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，吡啶基胺基甲醯氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，苄醯

氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，氰基-$C_{1-6}$-烷基，氰基-$C_{1-6}$-烷氧基，2-側氧基咪唑烷基-$C_{1-6}$-烷基，2-側氧基咪唑烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，醯基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-羰基胺基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-

$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，6-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-醯基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷胺基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基咪唑-2-基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-5-基，5-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-1-基，2-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-4-側氧基-咪唑-1-基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，二-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基，$C_{1-6}$-烷基胂基，乙胂基-$C_{1-6}$-烷基，O-甲基肟基-$C_{1-6}$-烷基，O,N-二甲基羥基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-6}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷醯基，芳基-$C_{1-6}$-烷醯基或雜環基-$C_{1-6}$-烷醯基，其各係視需要鹵素、$C_1$-$C_6$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基、$C_1$-$C_6$-烷胺基、二-$C_1$-$C_6$-烷胺基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基、羥基-$C_{1-6}$-烷基或三氟甲基取代；以及吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶基胺基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，嘧啶基，嘧啶氧基，嘧啶硫基，嘧啶基胺基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，噻吩基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷氧基，呋喃基，呋喃基-$C_{1-6}$-烷基或呋喃基-$C_{1-6}$-烷氧基，其各係視需要被鹵素、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基或二羥基-

$C_{1-6}$-烷胺基羰基取代。

多環不飽和烴基一詞表示諸如萘基、環己烯并苯基、二氫化茚基及苊基之類的基團。

雜環基一詞表示具有1至4個氮及/或1或2個硫或氧原子之單或雙環飽和與不飽和雜環基，其各可經單或多取代，尤其是經單、二或三取代。除此之外，雜環基一詞涵蓋上述經側氧基取代之基團。雜環基的例子有：氮吡基，吖丙啶基，二氧雜環戊烷基，二氧雜環己烷基，二硫雜環戊烷基，二硫雜環己烷基，氧吡基，吡咯烷基，哌啶基，哌吡基，吡啶基，硫吡基，噻吩基，吡吡基，三唑基，咪唑基，苯并噻唑基，呋喃基，吡喃基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，四氫噻吩基，四氫硫代吡喃基，氮雜環丁烷基，嘧啶基，嗎啉基，硫嗎啉基，喹唑啉基，喹啉基，喹喔啉基，異喹啉基，苯并[b]噻吩基，異苯并呋喃基，苯并咪唑基，喔唑基，噻唑基，吲哚基，吡咯基，吡唑基，三吡基，二氫苯并呋喃基，四氫喹喔啉基，二氫-3H-苯并[1,4]喔吡基，1H-吡咯吡基，2,3-二氮雜萘基，[1,5]二氮雜萘基，二氫-2H-苯并[1,4]噻吡基，二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔吡基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，苯并[1,3]二氧雜環戊烷基，苯并喔唑基，2,3-二氫吲哚基，吲唑基或苯并呋喃基。經取代之雜環基的例子有：1-甲基哌啶基，1-甲基吡咯烷基，4-甲基哌吡基，2-羥基甲基吡咯烷基，3-羥基吡咯烷基，3,4-二羥基吡咯烷基，4-羥基哌啶基，4-側氧基哌啶基，3,5-二甲基嗎啉基，4,4-二側氧基硫嗎啉基，4-側氧基硫嗎啉基，2,6-二甲

基嗎啉基，2-側氧基咪唑烷基，2-側氧基噁唑烷基，2-側氧基哌啶基，2-側氧基吡咯烷基，2-側氧基[1,3]噁吩基，2-側氧基苯并咪唑基，2-側氧基二氫苯并[d][1,3]噁吩基，4-側氧基二氫咪唑基，5-側氧基-4H-[1,2,4]三吩基，3-側氧基-4H-苯并[1,4]噻吩基，1,1,3-三側氧基二氫-2H-1λ$^6$-苯并[1,4]噻吩基，1-側氧基吡啶基，2-側氧基四氫苯并[e][1,4]二氮呼基，2-側氧基二氫苯并[e][1,4]二氮呼基，1-側氧基-3H-異苯并呋喃基，4-側氧基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基，3-側氧基-4H-苯并[1,4]噁吩基，1,1-二側氧基二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基，2-側氧基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩基，2-側氧基苯并噁唑基，2-側氧基-1,3-二氫吲哚基，1-甲基-1H-吲唑基，3-甲基-1H-吲唑基，3-甲基-1H-吲哚基，1-甲基-1H-吲哚基，甲氧基吡啶基，2-側氧基氮咩基或2-側氧基四氫嘧啶基。

在R$^1$和R$^5$的情況中，雜環基亦可額外被雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷氧基烷基或雜環基取代，例如：哌啶基烷基，哌啶基烷氧基，哌啶基烷氧基烷基，嗎啉基烷基，嗎啉基烷氧基，嗎啉基烷氧基烷基，哌吩基烷基，哌吩基烷氧基，哌吩基烷氧基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷氧基，[1,2,4]三唑-4-基烷基，[1,2,4]三唑-4-基烷氧基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基，四唑-1-基烷基，四唑-1-基烷氧基，四唑-2-基烷基，四唑-2-基烷氧基，四唑-5-基烷基，

四唑-5-基烷氧基，5-甲基四唑-1-基烷基，5-甲基四唑-1-基烷氧基，噻唑-4-基烷基，噻唑-4-基烷氧基，噁唑-4-基烷基，噁唑-4-基烷氧基，2-側氧基吡咯烷基烷基，2-側氧基吡咯烷基烷氧基，咪唑基烷基，咪唑基烷氧基，2-甲基咪唑基烷基，2-甲基咪唑基烷氧基或 N-甲基哌啡基烷基，N-甲基哌啡基烷氧基，N-甲基哌啡基烷氧基烷基，二氧雜環戊烷基，二氧雜環己烷基，二硫雜環戊烷基，二硫雜環己烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌啡基，吡咯基，4-甲基哌啡基，嗎啉基，硫嗎啉基，2-羥基甲基吡咯烷基，3-羥基吡咯烷基，3,4-二羥基吡咯烷基，3-乙醯胺基甲基吡咯烷基，3-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基吡咯烷基，4-羥基哌啶基，4-側氧基哌啶基，3,5-二甲基嗎啉基，4,4-二側氧基硫嗎啉基，4-側氧基硫嗎啉基，2,6-二甲基嗎啉基，2-側氧基咪唑烷基，2-側氧基噁唑烷基，2-側氧基吡咯烷基，2-側氧基-[1,3]噁啡基，2-側氧基四氫嘧啶基或被 $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ 基團取代，其中 $NR_x$ 為單-或二-$C_{1-6}$-烷胺基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基或 N-甲基哌啡基。

多羥烷基一詞表示可被 2-6 個羥基取代之 $C_1$-$C_7$-烷基，例如甘油基、阿拉伯糖醇基、山梨糖醇基等等。

式(I)化合物有至少四個不對稱碳原子，因此可以旋光純的非對映異構物、非對映異構物混合物、非對映外消旋物、非對映外消旋物混合物的形式或以內消旋化合物存在。本發明涵蓋所有的這些形式。非對映異構物混合物、非對映外消旋物或非對映外消旋物混合物可藉習知方式分

離，例如經由管柱層析法、薄層層析法、HPLC 及諸如此類。

具有成鹽基團之化合物的鹽類尤其是酸加成鹽、與鹼所成的鹽，或者，在多個成鹽基團存在下，在一些情況中亦有混鹽或內鹽。

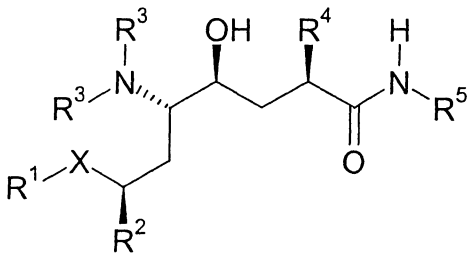
鹽類主要是式 I 化合物之醫藥上可使用的或無毒的鹽。

這類鹽，舉例來說，係由具有酸性基團如羧基或磺基之式 I 化合物所形成者，而且為例如其與適當鹼所成的鹽類，例如衍生自元素週期表第 Ia、Ib、IIa 和 IIb 族金屬的無毒金屬鹽類，例如：鹼金屬鹽，尤其是鋰、鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鎂或鈣鹽，以及鋅鹽或銨鹽，包括與下列所形成的鹽類：有機胺類，如視需要經羥基取代之單、二或三烷基胺類，尤其是單、二或三(低級烷基)胺類，或四級銨鹼，例如甲胺、乙胺、二乙胺或三乙胺，單、雙或參(2-羥基(低級烷基))胺類，如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺，參(羥甲基)甲基胺或 2-羥基-第三丁基胺，N,N-二(低級烷基)-N-(羥基(低級烷基))胺類，如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺，或 N-甲基-D-葡糖胺，或四級銨氫氧化物，如氫氧化四丁銨。具有鹼性基團如胺基的式 I 化合物可形成酸加成鹽，例如與適當無機酸所形成者，無機酸例如有：氫鹵酸，如鹽酸、氫溴酸，其中置換一或二個質子的硫酸，其中置換一或多個質子的磷酸，例如正磷酸或偏磷酸，或其中置換一或多個質子的焦磷酸，或與有機羧酸、磺酸、

硫代酸或膦酸或 N-取代胺基磺酸所形成者，這些酸例如有：醋酸、丙酸、乙二醇酸、琥珀酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、葡糖酸、葡糖二酸、葡糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、雙羥萘酸（embonic acid）、菸酸、異菸酸，以及胺基酸，例如上述的α-胺基酸，以及甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、萘-2-磺酸、2-或 3-磷酸甘油酸酯、葡萄糖-6-磷酸酯、N-環己胺基磺酸（有環己烷胺基磺酸酯生成）或與其他酸性有機化合物如抗壞血酸所形成者。具有酸性與鹼性基團的式 I 化合物亦可形成內鹽。

就離析和純化而言，醫藥上不適用的鹽亦可找到用途。

較佳的本發明化合物為具有通式(IA)者：



(IA)

其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$ 和 X 各係如以上對式(I)化合物所定義者。

進一步較佳的式(I)或更佳為式(IA)的化合物群為其中至少一個且最佳係全部取代基（群）係定義如下的化合物：

$R^1$ 係如對(B)或(C)所界定者，較佳係如對(B)所界定者；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基；

$R^3$ 為 H；

$R^4$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基；

$R^5$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、鹵-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_2$-$C_8$-炔基、氰基-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之 $C_3$-$C_6$-環烷基、$C_3$-$C_8$-環烷基-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基-$C_0$-$C_6$-烷基，就 $C_0$-烷基而言，其係經由碳原子鍵結，或為 $H_2N$-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基；

及其醫藥上可使用之鹽。

尤佳的 $R^1$ 基團為苯并咪唑基、二-$C_{1-6}$-烷氧基嘧啶基、2-或 5-苯并[b]噻吩基、6-或 7-異喹啉基、6-或 7-四氫喹啉基、6-或 7-四氫異喹啉基、6-喹喔啉基、6-或 7-喹唑啉基、二氫-3H-苯并[1,4]噁呯基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁呯基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噁呯基、2-側氧基苯并噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫吲哚基、2,3-二氫吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、6-或 7-喹啉基、6-或 7-異喹啉基、6-或 7-四氫喹啉基、側氧基四氫喹啉基、6-或 7-四氫異喹啉基、6-喹喔啉基、6-或 7-喹唑啉基、吲哚基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁呯基、2-側氧基-2,3-二氫苯并噁唑基、2,3-二氫苯并噻呯基、咪唑基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、萘基及環己烯并苯基，其各係被一至四個選自於下列之基團取代：羥基、鹵

素、氧基、側氧基、胺基甲醯基、羧基、氰基、三氟甲基、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、二-$C_{1-6}$-烷胺基、2,3-二羥基丙氧基、2,3-二羥基丙氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、2,3-二甲氧基丙氧基、甲氧基苄氧基、羥基苄氧基、苯乙氧基、亞甲二氧基苄氧基、二氧雜環戊烷基-$C_{1-6}$-烷氧基、環丙基-$C_{1-6}$-烷氧基、吡啶基胺基甲醯氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、3-嗎啉基-2-羥基丙氧基、苄氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、吡啶甲氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{3-6}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{3-6}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、氰基-$C_{1-6}$-烷基、氰基-$C_{1-6}$-烷氧基、2-側氧基噁唑烷基-$C_{1-6}$-烷基、2-側氧基噁唑烷基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-

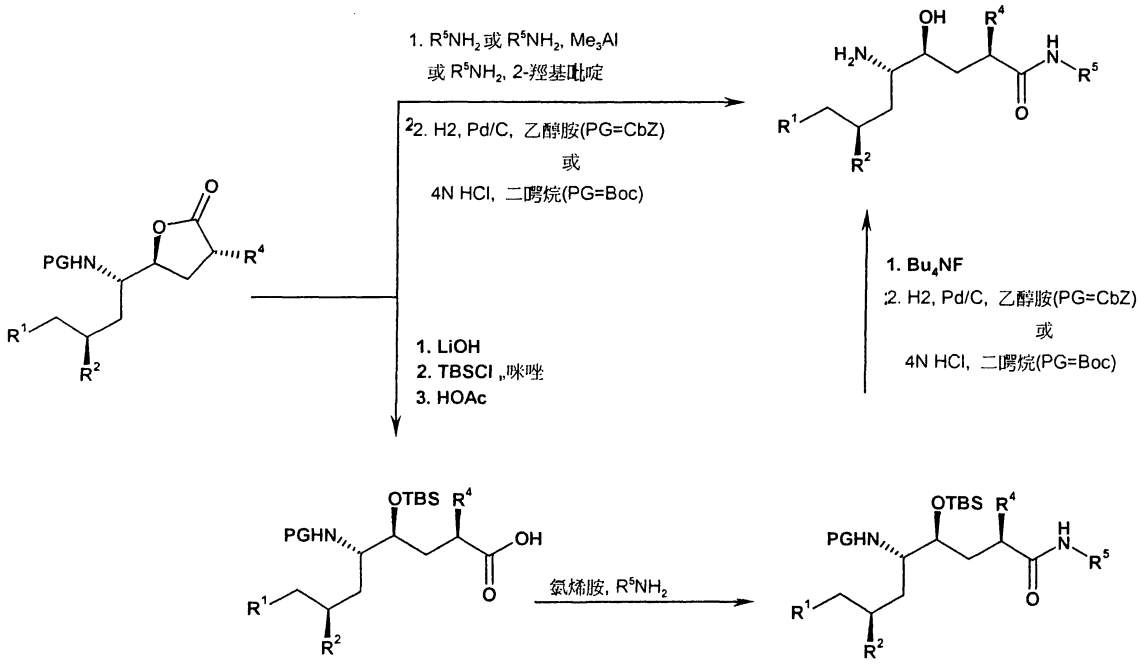
烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷氧基、羧基-$C_{1-6}$-烷基、羧基-$C_{1-6}$-烷氧基、羧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-羰基、醯基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基、(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、6-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-醯基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷胺基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基、1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基咪唑-2-基、1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-5-基、5-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-1-基、2-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-4-側氧基咪唑-1-基、胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷基、胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、二-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基、哌啶基烷基、哌啶基烷氧基、哌啶基烷氧基烷基、嗎啉基烷基、嗎啉基烷氧基、嗎啉基烷氧基烷基、哌啡基烷基、哌啡基烷氧基、哌啡基烷氧基烷

基、[1,2,4]三唑-1-基烷基、[1,2,4]三唑-1-基烷氧基、[1,2,4]三唑-4-基烷基、[1,2,4]三唑-4-基烷氧基、[1,2,4]噁二唑-5-基烷基、[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基、3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基、3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基、5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基、5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基、四唑-1-基烷基、四唑-1-基烷氧基、四唑-2-基烷基、四唑-2-基烷氧基、四唑-5-基烷基、四唑-5-基烷氧基、5-甲基四唑-1-基烷基、5-甲基四唑-1-基烷氧基、噻唑-4-基烷基、噻唑-4-基烷氧基、噁唑-4-基烷基、噁唑-4-基烷氧基、2-側氧基吡咯烷基烷基、2-側氧基吡咯烷基烷氧基、咪唑基烷基、咪唑基烷氧基、2-甲基咪唑基烷基、2-甲基咪唑基烷氧基、N-甲基哌啡基烷基、N-甲基哌啡基烷氧基、N-甲基哌啡基烷氧基烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啡基、吡咯基、4-甲基哌啡基、嗎啉基、硫嗎啉基、2-羥基甲基吡咯烷基、3-羥基吡咯烷基、3,4-二羥基吡咯烷基、3-乙醯胺基甲基吡咯烷基、3-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基吡咯烷基、4-羥基哌啶基、4-側氧基哌啶基、3,5-二甲基嗎啉基、4,4-二側氧基硫嗎啉基、4-側氧基硫嗎啉基、2,6-二甲基嗎啉基、2-側氧基咪唑烷基、2-側氧基噁唑烷基、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基-[1,3]噁啡基及 2-側氧基四氫嘧啶基，其中，在萘基或環己烯并苯基的例子中，至少該未鍵結至 X 的環系統係如所界定者經取代。

進一步尤佳的 $R^1$ 基團為雜環基團，尤其是苯并咪唑基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁啡基、吲唑基、苯并呋喃基、吲哚基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶

基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,2-a]嘧啶基，其各係被一至四個選自於羥基、鹵素，氧基，側氧基，胺基甲醯基、羧基、氰基、三氟甲基、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基及 $C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基的基團取代。

式(I)化合物可以類似於文獻中已知製備方法的方式製備。舉例來說，類似的製備方法係敘述於 EP 678503、WO 01/09079、WO 01/09083、WO 02/02487、WO 02/02500、WO 02/02508、WO 02/08172、WO 02/092828 及 Helvetica Chemica Acta 86 (2003), 2848-2870 和其中所引用之文獻（方案）中。



具體製備變數的細節可由實施例得到。

式(I)化合物亦可以旋光純的形式製得。分成對映體的分離可藉由本身已知的方法進行，較佳可在合成上較早階段經由與旋光酸如(+)-或(-)-扁桃酸形成鹽類，然後經由分級結晶分離非對映鹽類，或較佳可在相當晚的階段經由用手性輔助結構單元如(+)-或(-)-莰烷醯氯衍生，然後經由層析法及/或結晶分離出非對映的產物，接著裂解與手性輔助劑的鍵結。為測定所存在哌啶之絕對構型，可以常用的光譜分析法分析純的非對映鹽類和衍生物，其中對單晶進行的X射線光譜構成一個特別適合的方法。

本文中所述化合物的前藥衍生物為其在活體內施用時經由化學或生理過程釋放出原始化合物的衍生物。舉例來說，前藥可在到達生理 pH 時或經由酵素轉化而轉化成原始化合物。舉例來說，前藥衍生物可為：自由可用羧酸的酯類，硫醇、醇類或酚類的S-和O-醯基衍生物，且該醯基係如本文中所定義者。優先選擇為經由在生理媒質中的溶劑分解而轉化成原始羧酸的醫藥上可使用之酯衍生物，例如低級烷基酯類、環烷基酯類、低級烯基酯類、苄基酯類、單或二取代低級烷基酯類，如低級ω-(胺基、單或二烷基胺基、羧基、低級烷氧基羰基)-烷基酯類或如低級α-(烷醯氧基、烷氧基羰基或二烷基胺基羰基)-烷基酯類；因此，新戊醯氧基甲酯和類似的酯類係以習知方式利用。由於自由化合物、前藥衍生物與鹽化合物之間的密切關係，當可能且適當時，本發明中的某些化合物亦涵蓋其前藥衍生物和

鹽形式。

式(I)之化合物亦包括其中一或多個原子被其穩定非放射性同位素置換的化合物；例如氫原子被氘置換。

式(I)與式(IA)之化合物及其醫藥上可使用之鹽類對天然酵素腎素有抑制作用。後者從腎臟通往血液中並在那裡引起血管收縮素原（angiotensinogen）裂解而形成十肽血管收縮素 I，其然後在肺、腎及其他器官中分裂成八肽血管收縮素 II。血管收縮素 II 同時直接經由動脈窄縮並間接經由釋出抑制鈉離子從腎上腺釋放的激素醛固酮（aldosterone）而增加血壓，其係伴隨著細胞外液體體積的上升。此上升可歸因於血管收縮素 II 本身的作用或自其所形成為裂解產物之七肽血管收縮素 III 的作用。腎素酵素活性的抑制劑引起血管收縮素 I 形成的減少，而因此，有較少量的血管收縮素 II 形成。此活性肽激素減少的濃度為腎素抑制劑高血壓作用的直接原因。

一種檢測腎素抑制劑作用的實驗方法是利用活體外試驗，其中係測量不同系統（人類血漿、純化的人類腎素及合成或天然腎素基質）中血管收縮素 I 形成的降低作用。一種所使用的活體外試驗為根據 Nussberger 等人，(1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 者，其係說明如下。此試驗係測量血管收縮素 I 在人類血漿中的形成。所形成的血管收縮素 I 的量係在後續的放射免疫分析中測定。抑制劑對於血管收縮素 I 的形成有何種作用，係在此系統中經由添加不同濃度的這些物質來試驗。$IC_{50}$ 係指該

特定抑制劑將血管收縮素 I 的形成減少 50%的濃度。本發明的化合物在活體外系統中以約 $10^{-6}$ 至約 $10^{-10}$ 莫耳/升的最小濃度展現出抑制作用。

在缺鹽動物中，腎素抑制劑會引起血壓下降。人類腎素與其他種族的腎素不同。為試驗人類腎素的抑制劑，係使用靈長類動物（狨猴，普通狨），因為人類腎素和靈長類動物腎素在酵素活性區域中實質上是同源的。所使用的一個活體內試驗如下：試驗化合物係對神智清醒、能夠自由移動且在它們平常籠子裡的二性別、體重約 350 克的血壓正常的狨猴試驗。血壓和心跳率係使用導管在下行主動脈（descending aorta）中測量並以放射分析方式記錄。腎素的內源釋放係經由 1 週低鹽飲食與呋塞米（furosemide）（5-(胺基磺醯基)-4-氯-2-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯甲酸）之單一肌肉內注射（5 毫克/公斤）的組合予以激發。在注射呋塞米 16 小時之後，將試驗物質利用注射套管直接投至股動脈或以懸浮液或溶液經由管餵法（gavage）直接投入胃中，並評估它們對血壓和心跳率的作用。本發明的化合物在所述的活體內試驗中以靜脈注射約 0.003 至約 0.3 毫克/公斤的劑量及以口服約 0.3 至約 30 毫克/公斤的劑量有效地降低血壓。

式(I)及較佳地式(Ia)化合物及其醫藥上可使用之鹽類發現可用作藥品，例如以醫藥製劑的形式。醫藥製劑可以經腸方式投予，比如以口服方式，例如以錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質與軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液的形

式；以經鼻方式，例如以鼻噴霧劑的形式；以經直腸方式，例如以栓劑的形式；或以經皮方式，例如以軟膏或貼片形式。投藥亦可為非經腸的，如肌肉內或靜脈內的，例如以注射溶液的形式。

為製備錠劑、包衣錠劑、糖衣錠劑及硬質明膠膠囊，式(I)或式(Ia)之化合物及其醫藥上可使用之鹽類可與醫藥上惰性的無機或有機賦形劑一起加工。所用的這類賦形劑，例如用於錠劑、包衣錠和硬質明膠膠囊者，可為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等等。

適合軟質明膠膠囊的賦形劑，舉例來說有：植物油、蠟、脂肪、半固體與液體多元醇等等。

適合製備溶液和糖漿的賦形劑，舉例來說有：水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等等。

適合注射溶液的賦形劑，舉例來說有：水、醇類、多元醇、甘油、植物油、膽酸、卵磷脂等等。

適合栓劑的賦形劑，舉例來說有：天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等等。

醫藥製劑亦可額外包含保存劑、加溶劑、增黏物質、安定劑、潤濕劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓的鹽、緩衝液、塗料或抗氧化劑。它們亦可包含其他治療上有價值的物質。

本發明進一步提供式(I)或較佳式(Ia)之化合物及其醫藥上可使用之鹽在治療或預防高血壓和心臟衰竭及青光眼、心肌梗塞、腎衰竭和再狹窄方面的用途。

式(I)或式(Ia)之化合物及其醫藥上可使用之鹽類亦可與一或多種具有心血管作用的藥劑合併投藥，例如：α-和β-阻斷劑，如芬妥胺（phentolamine）、酚苄明（phenoxybenzamine）、派拉唑辛（prazosin）、特拉唑辛（terazosin）、妥拉嗪（tolazine）、阿替洛爾（atenolol）、美托洛爾（metoprolol）、納多洛爾（nadolol）、普萘洛爾（propranolol）、噻嗎洛爾（timolol）、卡替洛爾（carteolol）等等；血管擴張劑，如肼屈嗪（hydralazine）、米諾地爾（minoxidil）、二氮嗪（diazoxide）、硝普鹽（nitroprusside）、氟司喹南（flosequinan）等等；鈣離子拮抗劑，如氨力農（amrinone）、苄環烷（bencyclan）、地爾硫卓（diltiazem）、芬地林（fendiline）、氟桂利嗪（flunarizine）、尼卡地平（nicardipine）、尼莫地平（nimodipine）、哌克昔林（perhexilene）、維拉帕米（verapamil）、戈洛帕米（gallopamil）、硝苯地平（nifedipine）等等；血管收縮素轉化抑制劑（ACE抑制劑），如西拉普利（cilazapril）、卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、賴諾普利（lisinopril）等等；鉀離子活化劑，如吡那地爾（pinacidil）；抗影響血清素代謝之藥物，如酮色林（ketanserin）；血栓素合成酶抑制劑；中性肽鏈內切酶抑制劑（NEP抑制劑）；血管收縮素II拮抗劑；以及利尿劑，如氫氯噻嗪（hydrochlorothiazide）、氯噻嗪（chlorothiazide）、乙醯唑胺（acetazolamide）、阿米洛利（amiloride）、布美他尼（bumetanide）、苄噻嗪（benzthiazide）、依他尼酸

（ethacrynic acid）、呋塞米、茚達立酮（indacrinone）、美托拉宗（metolazone）、螺內酯（spironolactone）、三胺嘌呤（triamteren）、氯噻酮（chlorthalidone）等等；交感神經抑制劑，如甲基多巴（methyldopa）、可樂定（clonidine）、胍那苄（guanabenz）、利血平（reserpine）；以及其他適合治療人類和動物中與糖尿病或腎臟病如急性或慢性腎衰竭有關的高血壓、心臟衰竭或血管疾病的藥劑。這類組合可分開或以包含多種成分的製劑予以採用。

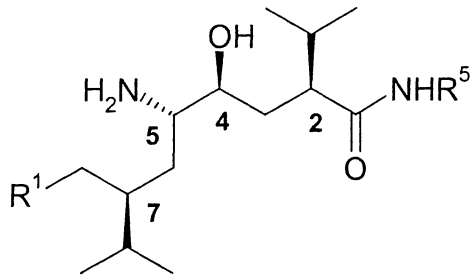
可與式(I)或(IA)化合物合併使用的其他物質為 WO 02/40007 第 1 頁中第(i)至(ix)類的化合物（以及進一步列於其中的優先選擇和實例）及 WO 03/027091 第 20 和 21 頁中所界定的物質。

劑量可在寬廣限度內變化，而且當然必須要調適於每個體情況中的個別狀況。一般而言，就口服投藥來說，每成人（70 公斤）約 3 毫克至約 3 克，較佳約 10 毫克至約 1 克，例如約 300 毫克，較佳被分成 1-3 份可例如等份量之個別劑量的每日劑量，可謂適當者，不過，如果發現適當的話，亦可超過所界定的上限；典型而言，孩童係依據他們的年齡和體重而接受較低的劑量。

【實施方式】

以下實施例係說明本發明。所有溫度係以攝氏度數表示，壓力以毫巴表示。除非另有敘述，否則反應係在室溫下進行。舉例來說，縮寫“Rf = xx (A)”係表示 Rf 值 xx 是在溶劑系統 A 中獲得。溶劑相對於彼此的比例總是以體積

份數表示。終產物和中間物的化學名稱係藉助程式AutoNom 2000（自動命名）獲得。除非另有敘述，否則"主鏈取代基"的絕對立體化學為(2S,4S,5S,7S)（見式 II）。




(II)

HPLC 梯度於 Hypersil BDS C-18（5 μm）；管柱：4 x 125 毫米

I　5 分鐘內 90%水*/10%乙腈*至 0%水*/100%乙腈* + 2.5 分鐘（1.5 毫升/分）

II　40 分鐘內 95%水*/5%乙腈*至 0%水*/100%乙腈*（0.8 毫升/分）

*：含有 0.1% 三氟乙酸

使用下列縮寫：

Rf　在薄層層析法中物質所經過之距離對洗提液前沿與起點之距離的比值

Rt　物質在 HPLC 中的滯留時間（以分鐘表示）

m.p. 熔點（溫度）

一般方法 A：（N-CbZ 去保護）

將 1 毫莫耳"N-CbZ 衍生物"於 30 毫升乙醇中的溶液於 0.1 毫莫耳乙醇胺與 0.150 克 10% Pd/C 存在下在 0-10°C 下氫化 1-3 小時。將反應混合物藉過濾澄清，並將濾液藉

蒸發濃縮。將殘餘物與 30 毫升 1M 碳酸氫鈉溶液摻混及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物。

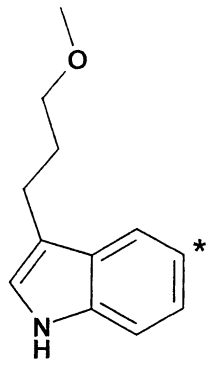
一般方法 B：（內酯醯胺化 I）

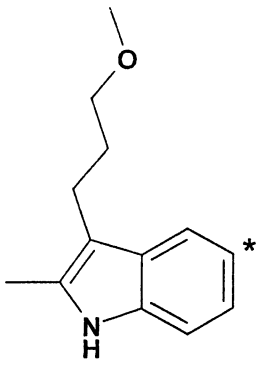
將 1 毫莫耳"內酯"、"胺"（5-30 當量）（甲胺/乙胺係以 10%於三乙胺中之溶液使用）與 2-羥基吡啶（1.0 當量）的混合物在 40-50°C 下攪拌 2-16 小時。將反應混合物與 30 毫升 1M碳酸氫鈉溶液摻混及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物。

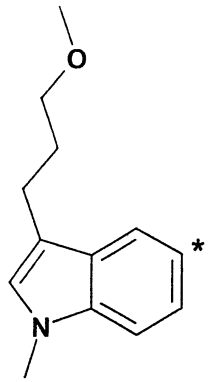
一般方法 C：（內酯醯胺化 II）

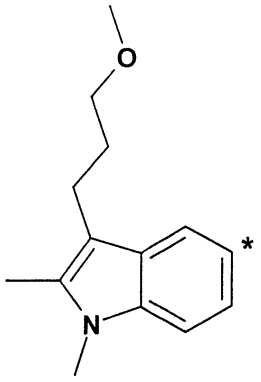
將 1.1 毫莫耳三甲基鋁溶液（2M 於庚烷中）於-78°C 的溶液與 1.2 毫莫耳"胺"於 1-2 毫升甲苯的溶液摻混。將反應混合物溫熱到室溫，再攪拌 30-60 分鐘，接著藉蒸發濃縮。將殘餘物與 1 毫莫耳"內酯"於 2 毫升甲苯中的溶液摻混，並在 80°C 下攪拌 2-4 小時。將反應混合物冷卻到室溫，與 10 毫升 1N HCl 摻混，然後攪拌另 30 分鐘。將反應混合物用食鹽水稀釋及用甲苯（2x）萃取，將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物。

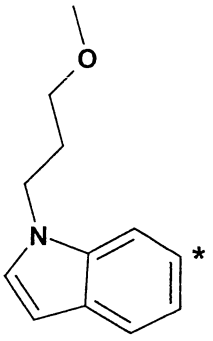
殘基 $R^1$：

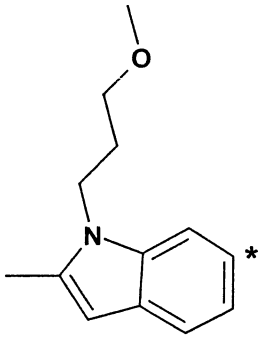

1

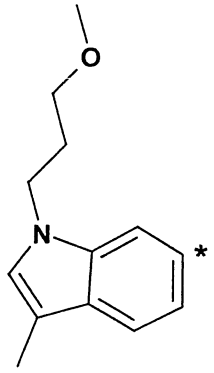

2

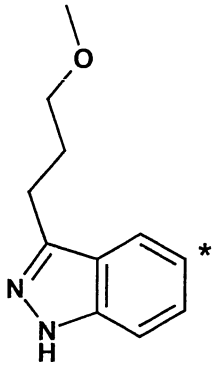

3

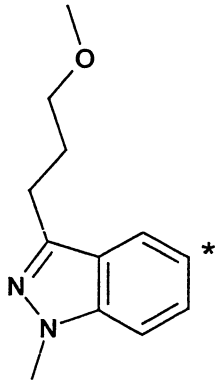

4

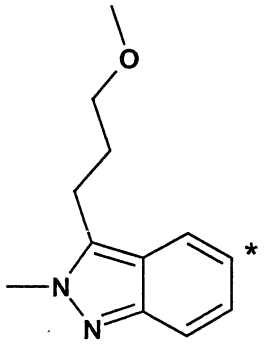

5

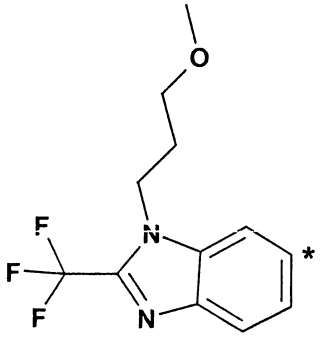

6

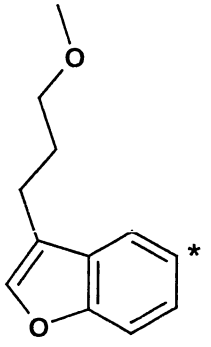

7

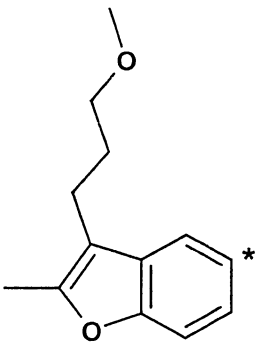

8

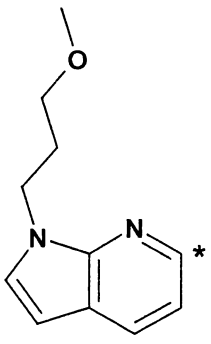

9

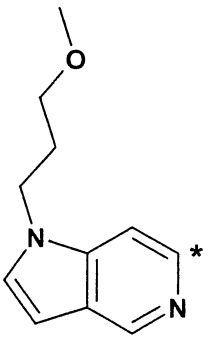

10

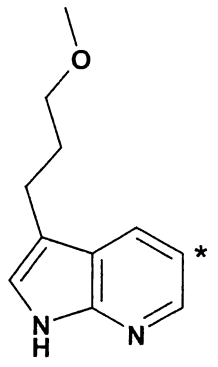

11

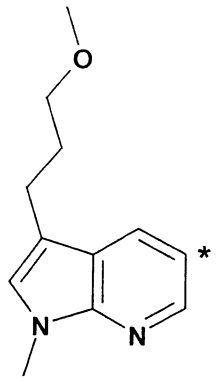

12


13

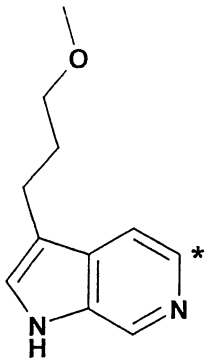

14


15

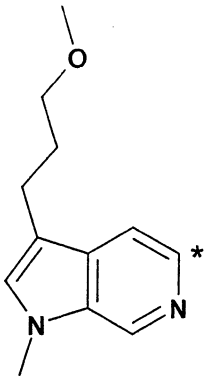

16



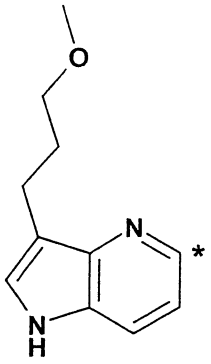
17



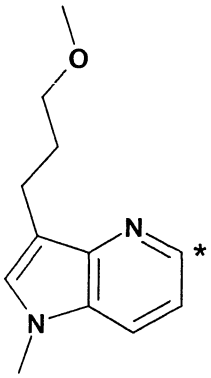
18



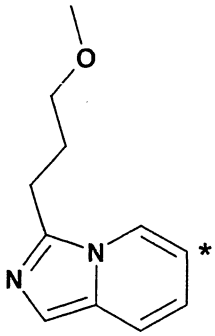
19



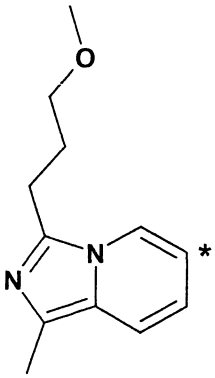
20



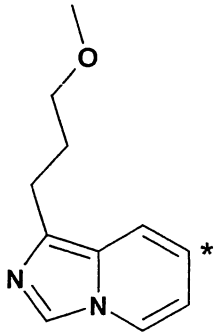
21



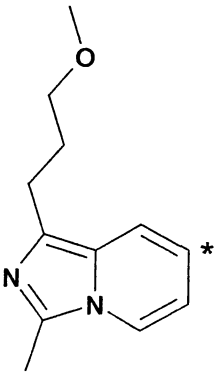
22



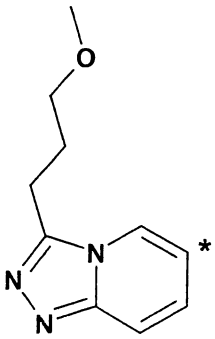
23



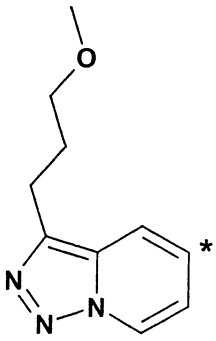
24



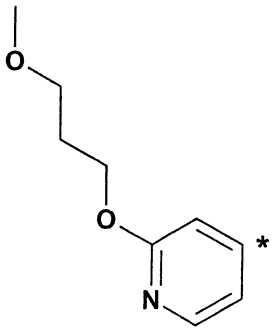
25



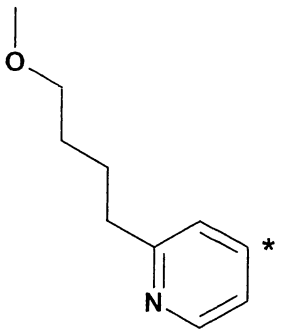
26



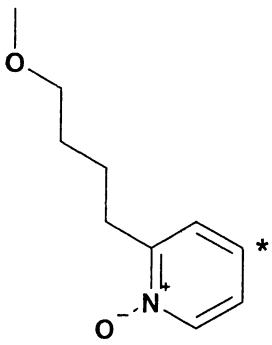
27



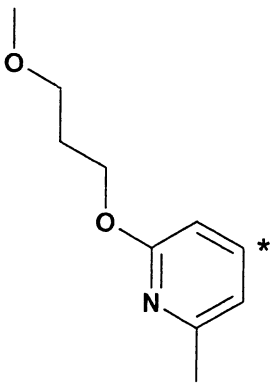
28



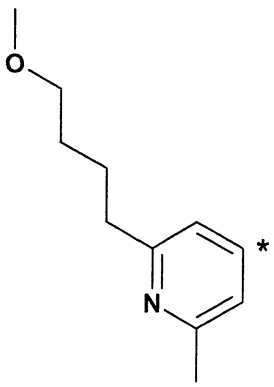
29



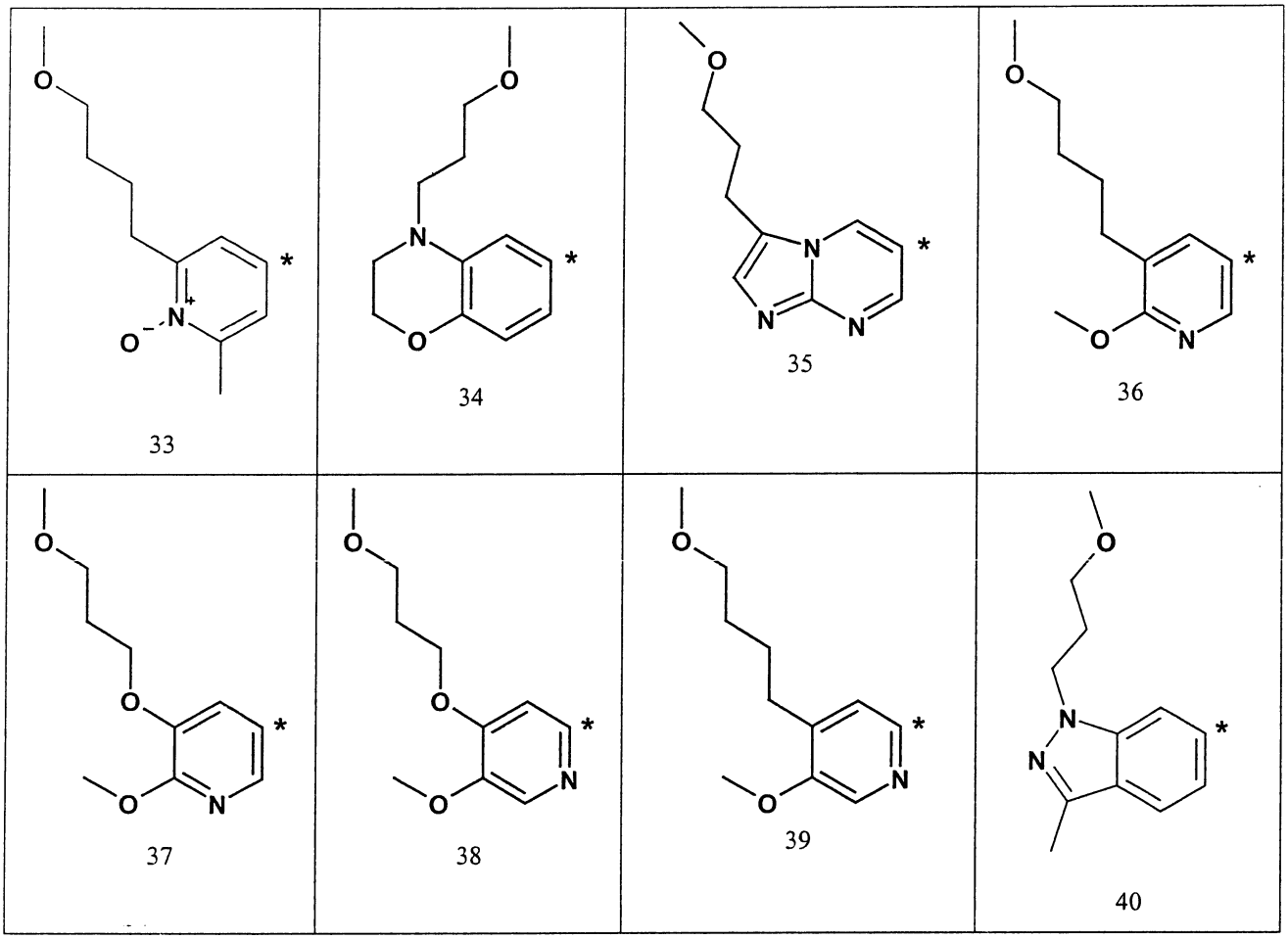
30



31



32




視需要被保護的殘基 $R^1$（溴化物或碘化物衍生物）係製備如下：

1 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚

將 1.0 克 5-溴-3-(3-甲氧基丙-(E,Z)-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚於 40 毫升醋酸乙酯中之攪拌過的溶液在 0°C 下與 0.152 毫升醋酸和 0.402 克 10% Pd/C 摻混。將混合物在 0°C 下氫化 1 小時，然後藉過濾澄清，並將濾液連續用 1M碳酸氫鈉溶液（冷）和食鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為

淡黃色油。Rf = 0.25 (1:4 EtOAc-庚烷). Rt = 6.26(梯度 I)。

起始物係製備如下：

a) 5-溴-3-(3-甲氧基丙-(E,Z)-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚

將 95.3 毫升雙(三甲基甲矽烷基)醯胺化鈉溶液（1M 於四氫呋喃中）在 0°C 下於 10 分鐘期間逐滴加到 37.9 克溴化(2-甲氧基乙基)三苯鏻[55894-16-1]於四氫呋喃中之攪拌過的混合物裡。將混合物於 0°C 攪拌另 30 分鐘，接著逐滴添加 22.2 克 5-溴-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-3-甲醛於 100 毫升四氫呋喃中的溶液。將混合物於 0°C 攪拌另 1 小時，用 1M 氯化銨溶液淬滅，用水稀釋及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相用水和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物（E,Z 混合物），為棕色油。Rf = 0.46 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 6.20（梯度 I）。

b) 5-溴-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-3-甲醛

將 25 克 5-溴-1H-吲哚-3-甲醛[877-03-2]於 250 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中之攪拌過的溶液在 0°C 下與 4.59 克氫化鈉（60%於礦物油中）分成幾份摻混。將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴與 22.5 毫升 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯（SEM-Cl）摻混。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。將所得反應混合物倒到 350 毫升 1M 碳酸氫鈉溶液（冷）

中及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相連續地用水（3x）和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由結晶（自二異丙醚）自殘餘物獲得標題化合物，為白色固體。Rf = 0.23 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 5.58（梯度 I）。m.p. 105-106°C.

5 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲唑

將 25 克 6-溴-1H-吲唑[52415-29-9]於 250 毫升 DMPU 中之攪拌過的溶液在 0°C 下與 11.2 克氫化鈉（60%於礦物油中）分成幾份摻混。將混合物攪拌 1 小時，然後與 60.9 克 1-氯-3-甲氧基丙烷和 4.71 克碘化四丁銨摻混（放熱反應）。將混合物在室溫下攪拌另 1 小時。將所得反應混合物倒到 2 升水（冷）中及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相連續地用水（3x）和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為微黃色油。Rf = 0.31 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 5.10（梯度 I）。

9 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吲唑

將 54.00 克 5-溴-3-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1-甲基-1H-吲唑於 1700 毫升甲醇中的溶液於室溫下與 20.58 克 10% Pd/C 摻混。將混合物氫化 1.5 小時及藉過濾澄清，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為淡黃色油。Rf = 0.56 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 4.37（梯度 I）。

起始物係製備如下：

a) 5-溴-3-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1-甲基-1H-吲唑

將 81.67 克 5-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑於 750 毫升 N,N-二甲基甲醯胺和 335 毫升三乙胺中的溶液在室溫、氬氣下與 25 毫升 3-甲氧基丙炔、5.5 克碘化銅(I)及 10 克氯化雙(三苯膦)鈀(II)摻混，接著加熱到 60°C。1 小時之後，將反應混合物冷卻到室溫，用水稀釋及用醋酸乙酯（4x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為黃色固體。Rf = 0.67 (2:1 EtOAc-庚烷). Rt = 4.42（梯度 I）。

b) 5-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑

將 184.30 克 5-溴-3-碘-1H-吲唑 [459133-66-5]於 2500 毫升甲醇中的溶液在 40°C 下與 212 毫升甲醇鈉溶液（5.4M 於甲醇中）摻混。然後添加 90 毫升甲基碘，並將反應混合物加熱到 65°C。30 分鐘後，將反應混合物冷卻到室溫，藉蒸發濃縮至大約 1000 毫升，用水稀釋及用醋酸乙酯（2x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為深棕色固體。Rf = 0.68 (二氯甲烷). Rt = 4.94（梯度 I）。作為副產物，亦離析出 5-溴-3-碘-2-甲基-2H-吲唑區域異構物，為橘紅色固體。Rf = 0.52 (二氯甲烷). Rt = 4.58（梯度 I）。

11 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑

在氬氣氛下將 0.2 毫升濃鹽酸水溶液加到 12.83 克 4-溴-$N^2$-(3-甲氧基丙基)苯-1,2-二胺於 5.78 毫升三氟乙酸中的溶液裡。將反應混合物加熱到回流保持 4 小時。再次添

加 2 毫升三氟乙酸，並將反應混合物加熱到回流保持另 2 小時。將反應混合物冷卻到室溫，並用飽和碳酸氫鈉水溶液中和。將混合物用醋酸乙酯（3x）萃取。將合併的有機相用硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為黃色油。Rf = 0.60 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 4.79（梯度 I）。

起始物係製備如下：

a) 4-溴-$N^2$-(3-甲氧基丙基)苯-1,2-二胺

將 78.57 克氯化錫(II)加到 21.01 克(5-溴-2-硝基苯基)-(3-甲氧基丙基)胺於 950 毫升乙醇中的溶液裡。將反應混合物加熱到回流保持 12 小時。將反應混合物冷卻到室溫及藉蒸發濃縮。用 2M NaOH 處理殘餘物直到已經達到 pH 11。將混合物用第三丁甲醚（3x）萃取。將合併的有機相用硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。自殘餘物獲得標題化合物，為橙色油。Rf = 0.31 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 3.06（梯度 I）。

b) (5-溴-2-硝基苯基)-(3-甲氧基丙基)胺

將 26.49 克 2,4-二溴-1-硝基苯[51686-78-3]與 70 毫升 3-甲氧基丙基胺的溶液於室溫下攪拌 4 小時，接著讓其在 3°C 下靜置 2 天。將反應混合物藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為黃色油。Rf = 0.4 (1:3 EtOAc-庚烷). Rt = 4.99（梯度 I）。

12 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)苯并呋喃

類似於殘基 1，轉化 6.01 克 5-溴-3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯并呋喃。獲得為微黃色油的標題化合物。Rf = 0.55 (1:6

EtOAc-庚烷)；Rt = 5.22（梯度 I）。

起始物係製備如下：

a) 5-溴-3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯并呋喃

類似於殘基 9a，使 9.31 克三氟甲烷磺酸 5-溴苯并呋喃-3-酯[440083-74-9]與 3.52 毫升 3-甲氧基丙炔反應。獲得為微黃色油的標題化合物。Rf = 0.43 (1:10 EtOAc-庚烷)；Rt = 5.14（梯度 I）。

根據就殘基 1、5、9、11 和 12 所述之方法，以類似方式製備下列殘基：

2 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-1H-吲哚

3 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吲哚

4 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1,2-二甲基-1H-吲哚

6 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-1H-吲哚

7 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-1H-吲哚

8 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1H-吲唑

10 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-2-甲基-2H-吲唑

13 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-2-甲基苯并呋喃

14 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

15 6-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

16 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

17 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

18 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

19 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶

20 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

21 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

22 6-溴-3-(3-甲氧基丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶

將 5.74 克 N-(5-溴吡啶-2-基甲基)-4-甲氧基丁醯胺於 20 毫升苯中的溶液與 3.37 克磷醯氯摻混。將反應混合物加熱到回流保持 5 小時。接著將反應混合物冷卻到室溫及藉蒸發濃縮，然後將殘餘物與 100 毫升水摻混。將此水溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化及用二氯甲烷（3 x 200 毫升）萃取。將合併的有機相用 200 毫升水洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) N-(5-溴吡啶-2-基甲基)-4-甲氧基丁醯胺

將 9.35 克 C-(5-溴吡啶-2-基)甲基胺[17399-23-0]於 200 毫升醋酸乙酯中的溶液與 300 毫升飽和碳酸鈉水溶液摻混。將反應混合物在冰浴中冷卻到 0°C，接著逐滴與 4-甲氧基丁醯氯[61882-39-1]於 100 毫升醋酸乙酯中的溶液摻混。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將相分離，並將水相用 300 毫升醋酸乙酯（2x）萃取。將合併的有機相用 300 毫升食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

23 6-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶

將 1.42 克 1,1,1-三苯基-3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氮雜-1, $^{5}$-磷雜丁-1,3-二烯於 10 毫升無水氯仿的溶液與 0.306 克 4-甲氧基丁醛[21071-24-9]於 5 毫升氯仿的溶液摻混。讓反應溶液在室溫下靜置 48 小時，接著藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) 1,1,1-三苯基-3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氮雜-1, $^{5}$-磷雜丁-1,3-二烯

在氬氣下將 4.18 克碘化甲基三苯基鏻吸收至 5 毫升無水苯中，並逐滴添加 6.3 毫升甲基鋰溶液（1.6M 於二乙醚中）。將溶液加熱到回流，接著將所得懸浮液冷卻到 0°C。添加 1.83 克 5-溴吡啶-2-甲腈[97483-77-7]於 4 毫升苯中的溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌 120 小時。添加二氯甲烷，並經由 Hyflo 過濾除去鋰鹽。將濾液濃縮。經由急驟層析（Alox）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

24 7-溴-1-(3-甲氧基丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶

將 5.34 克 7-溴-1-(3-甲氧基丙烯基)咪唑并[1,5-a]吡啶與 0.200 克 10% Pd/C 的混合物在 0°C 與標準壓力下於 100 毫升 1:1 乙醇/二噁烷中氫化。一旦雙鍵已經完全還原，經由 Hyflo 過濾除去催化劑，並用甲醇（2 x 20 毫升）洗滌濾餅，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) 7-溴-1-(3-甲氧基丙烯基)咪唑并[1,5-a]吡啶

將 12.04 克溴化(2-甲氧基乙基)三苯基鏻[55894-16-1]於 50 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺中的懸浮液與 2.60 克氫化鈉（60%分散液）摻混。將反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加 6.75 克 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛於 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中的溶液。接著將反應混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻到室溫，然後倒入冰水中。將淬滅的混合物用 1M HCl 酸化及用第三丁甲醚（3 x 100 毫升）萃取。將合併的有機相用水（100 毫升）和食鹽水（100 毫升）洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

b) 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛

將 4.93 克 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶於 2.2 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺中的溶液在冰浴中冷卻到 0-5°C。在 0-5°C 下逐滴添加磷醯氯（5.37 克），接著將反應混合物在 100°C下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻並倒到冰-水中。將淬滅的溶液用 25%氫氧化銨溶液鹼化及用二氯甲烷（3 x 200 毫升）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

c) 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶

將 10.75 克 N-(4-溴吡啶-2-基甲基)甲醯胺於 100 毫升

苯中的溶液與 8.43 克磷醯氯摻混。將反應混合物加熱到回流保持 4 小時。接著將反應混合物冷卻到室溫及藉蒸發濃縮，然後將殘餘物與 200 毫升水摻混。將水溶液用 1M NaOH 鹼化及用二氯甲烷（3 x 300 毫升）萃取。將合併的有機相用 300 毫升水洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

d) N-(4-溴吡啶-2-基甲基)甲醯胺

將 20.00 克 C-(4-溴吡啶-2-基)甲基胺吸收至 60 毫升甲酸中，並將溶液加熱到回流保持 3 小時。將反應溶液冷卻到室溫及藉蒸發濃縮，然後將殘餘物吸收至飽和碳酸氫鈉水溶液（300 毫升）中，並將水溶液用二氯甲烷（3 x 300 毫升）萃取。將合併的有機相用水（300 毫升）洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

e) C-(4-溴吡啶-2-基)甲基胺

將 18.70 克 4-溴吡啶-2-甲腈[62150-45-2]於 200 毫升四氫呋喃的溶液在氬氣下逐滴與 500 毫升 1M 硼烷-四氫呋喃錯合物溶液摻混。接著讓反應溶液在室溫下靜置 16 小時。將反應溶液冷卻到 0°C，逐滴與 500 毫升 2M HCl 摻混並加熱到回流保持 30 分鐘。將反應溶液冷卻到室溫，用 2M NaOH 鹼化，用氯化鈉使之飽和及用四氫呋喃（3 x 300 毫升）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題

化合物。

25 7-溴-1-(3-甲氧基丙基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶

類似於殘基 24，使 1.0 克 7-溴-1-(3-甲氧基丙烯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶反應。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) 7-溴-1-(3-甲氧基丙烯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶

將 1.59 克 7-甲氧基-1,1,1-三苯基-3-(4-溴吡啶-2-基)-2-氮雜-1, $^{5}$-磷雜庚烷-1,3-二烯於 10 毫升無水氯仿中的溶液與 0.132 克乙醛於 5 毫升氯仿中的溶液摻混。讓反應溶液在室溫下靜置 48 小時，接著藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

b) 7-甲氧基-1,1,1-三苯基-3-(4-溴吡啶-2-基)-2-氮雜-1, $^{5}$-磷雜庚烷-1,3-二烯

在氬氣下將 4.62 克碘化(4-甲氧基丁基)三苯基鏻吸收至 5 毫升無水苯中，並逐滴添加 6.3 毫升甲基鋰溶液（1.6M 於二乙醚中）。將溶液加熱到回流，接著將所得懸浮液冷卻到 0°C。添加 1.83 克 4-溴吡啶-2-甲腈[62150-45-2]於 4 毫升苯中的溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌 120 小時。添加二氯甲烷，並經由 Hyflo 過濾除去鋰鹽。將濾液濃縮。經由急驟層析（Alox）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

c) 碘化(4-甲氧基丁基)三苯基鏻

將 10.70 克 4-甲氧基丁基碘吸收至 80 毫升乙腈中，添

加 14.43 克三苯膦並將反應溶液加熱到回流保持 16 小時。將反應溶液藉蒸發濃縮並將殘餘物與二乙醚摻混。將懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘，然後將沈澱的固體過濾出來及乾燥。標題化合物未經進一步純化即用於下一階段。

26 6-溴-3-(3-甲氧基丙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

將 18.80 克(5-溴吡啶-2-基)肼[CAS 77992-44-0]與 14.54 克 4-甲氧基丁酸甲酯[CAS 29006-01-7] 的混合物加熱到回流保持 16 小時。接著將反應混合物冷卻及經由急驟層析（SiO2 60F）純化。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

27 5-溴-3-(3-甲氧基-丙基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶

將 20 毫莫耳[1-(4-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-亞丁基]-p-甲苯磺醯基脒於 36 毫升嗎啉中的溶液在 100°C 下加熱 3 小時。將過量的嗎啉在真空中除去，然後將殘餘物用二乙醚處理。將混合物過濾及濃縮濾液。經由急驟層析（SiO2 60F）純化殘餘物，並根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) [1-(4-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-亞丁基]-p-甲苯磺醯基脒

將對甲苯磺醯肼（10 毫莫耳）加到 10 毫莫耳 1-(4-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-丁-1-酮於 20 毫升甲醇中的溶液裡。讓反應溶液在室溫下靜置 2 小時。在減壓下除去溶劑，粗產物未經進一步純化即供使用。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

b) 1-(4-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-丁-1-酮

將由 20 毫莫耳 3-甲氧基丙基溴與 22 毫莫耳鎂於無水乙醚（100 毫升）中製得的格里納（Grignard）試劑在氬氣下緩緩地加到 30 毫莫耳 4-溴-2-氰基吡啶於 80 毫升無水乙醚中之溶液裡。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時，然後添加 5M HCl。將混合物用 25%氫氧化銨水溶液鹼化並將層分離。將有機層經硫酸鈉乾燥及蒸發。殘餘物的急驟層析（SiO2 60F）提供標題化合物，其係根據 Rf 值鑑別出來。

28 4-溴-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶

在氬氣下將 11 毫莫耳碳酸銀與 20 毫莫耳 1-碘-3-甲氧基丙烷[61542-10-7]加到 21 毫莫耳 4-溴-1H-吡啶-2-酮[36953-37-4]於 30 毫升苯中的溶液裡。將反應混合物加熱到 45°C 並遮光 2 天。將混合物冷卻到室溫及經由 Hyflo 過濾。將濾餅用苯和飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將濾液的相分離，並將水相用二氯甲烷（3x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

29 4-溴-2-(4-甲氧基丁基)吡啶

將 3.17 毫莫耳 4-溴吡啶[1120-87-2]於 10 毫升四氫呋喃中的溶液冷卻到-78°C，然後添加 3.49 毫莫耳氯化 4-甲氧基丁基鎂[634590-61-7]於 5 毫升二乙醚中的溶液。逐滴添加 3.17 毫莫耳氯甲酸苯酯，並將反應混合物在 -78°C 下攪拌 10 分鐘。接著，將混合物溫熱到室溫，然後用 20%氯化銨水溶液淬滅。將濾液的相分離，並用二乙醚萃取

水相。將合併的有機相連續地用水、10% HCl 水溶液、水及食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於 10 毫升甲苯中，並添加 3.5 毫莫耳 3,4,5,6-四氯-1,2-苯醌和 7 毫升醋酸。將反應混合物於室溫下攪拌 24 小時及用 10% NaOH 水溶液鹼化。將混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘及經由 Hyflo 過濾。將有機相用 10% HCl 水溶液（3x）萃取，將合併的水相用 20% NaOH 水溶液鹼化及用二氯甲烷（3x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

或者，4-溴-2-(4-甲氧基丁基)吡啶可製備如下：

a) 1.6 毫莫耳 4-溴-2-(4-甲氧基丁-1(E,Z)-烯基)吡啶於 30 毫升甲醇中的溶液在氫氣氛下於 0.16 毫莫耳鈀/碳上在 0°C 下氫化 40 分鐘。將混合物從催化劑過濾出來及藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）根據 Rf 值自殘餘物鑑別出標題化合物。

b) 4-溴-2-(4-甲氧基丁-1(E,Z)-烯基)吡啶

類似於殘基 1a，使 2.4 毫莫耳溴化(3-甲氧基丙基)三苯基鏻[111088-69-8]與 1.6 毫莫耳 4-溴吡啶-2-甲醛[131747-63-2]反應。根據 Rf 值鑑別出標題化合物（E,Z 混合物）。

31 4-溴-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基吡啶

類似於殘基 28，使 21 毫莫耳 4-溴-6-甲基-1H-吡啶-2-酮反應。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

起始物係製備如下：

a) 4-溴-6-甲基-1H-吡啶-2-酮

將 16 毫莫耳磷醯溴在氬氣氛下加到 21 毫莫耳 4-羥基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮[3749-51-7]於 9 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中的溶液裡。將反應混合物加熱到 110°C 保持 30 分鐘，接著，將混合物冷卻到室溫，然後添加 10 毫升水。藉添加碳酸鈉使溶液變成 pH 7 並將其冷卻到 0°C。將沈澱物過濾出來並用水和二乙醚洗滌。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

32 4-溴-2-(4-甲氧基丁基)-6-甲基吡啶

類似於殘基 29，使 3.17 毫莫耳 4-溴-2-甲基吡啶[22282-99-1]反應。標題化合物係根據 Rf 值鑑別出來。

或者，4-溴-2-(4-甲氧基丁基)-6-甲基吡啶可製備如下：

a) 類似於殘基 29a，使 1.6 毫莫耳 4-溴-2-(4-甲氧基丁-1(E,Z)-基)-6-甲基吡啶反應。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

b) 4-溴-2-(4-甲氧基丁-1(E,Z)-基)-6-甲基吡啶

類似於殘基 29b，使 1.6 毫莫耳 4-溴-6-甲基吡啶-2-甲醛[448906-71-6]反應。根據 Rf 值鑑別出標題化合物。

34 6-溴-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁呯

將 2.85 克 6-溴-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁呯-3-酮於 50 毫升四氫呋喃中的溶液與 48 毫升 1M 硼烷-四氫呋喃錯合物摻混，並於 65°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻到室溫，然後小心地與 100 毫升甲醇摻混。10 分鐘之後，

將混合物濃縮至乾燥，經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為淡黃色油。Rf = 0.31 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 4.89（梯度 I）。

起始物係製備如下：

a) 6-溴-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮

將 9.87 克 6-溴-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮[CAS 24036-52-0]、9.40 克 1-氯-3-甲氧基丙烷、礬土上之氟化鉀（Fluka 60244）、0.144 克碘化鉀於 500 毫升乙腈中的懸浮液在 100°C 下攪拌 40 小時。將反應混合物冷卻到室溫及經由 Hyflo 過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮至乾燥。藉由自醋酸乙酯結晶自殘餘物獲得標題化合物，為微黃色固體。Rf = 0.43 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 4.27（梯度 I）。m.p. 193 -195°C.

35 6-溴-3-(3-甲氧基-丙基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶

根據殘基 1 的步驟使 20 毫莫耳 6-溴-3-(3-甲氧基-丙-1(E,Z)-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶反應。根據其 Rf 值鑑別出標題化合物。

起始物係以下列方式製備：

a) 6-溴-3-(3-甲氧基-丙-1(E,Z)-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶

根據殘基 1a 的步驟使 10 毫莫耳 6-溴-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛反應。根據其 Rf 值鑑別出標題化合物。.

b) 6-溴-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛

根據殘基 26b 的步驟使 10 毫莫耳 6-溴-咪唑并[1,2-a]嘧啶反應。標題化合物係根據其 Rf 值鑑別出來。

c) 6-溴-咪唑并[1,2-a]嘧啶

將 50 毫莫耳 5-溴-嘧啶-2-基胺溶解於 200 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液中。將 55 毫莫耳氯乙醛加到反應混合物中，並將此混合物在 25°C 下攪拌 24 小時。將混合物用醋酸乙酯 (3x300 毫升) 萃取，然後將合併的萃取液經硫酸鈉乾燥及在減壓下蒸發。殘餘物的急驟層析 (SiO2 60F) 提供標題化合物，其係根據其 Rf 值鑑別出來。

36 5-溴-2-甲氧基-3-(4-甲氧基-丁基)-吡啶

將 0.16 毫莫耳 10% Pd/C 加到 1.6 毫莫耳 5-溴-2-甲氧基-3-(4-甲氧基-丁-1(E,Z)-烯基)-吡啶於 30 毫升甲醇中的溶液裡。在氫氣氛下將反應混合物在 0°C 下攪拌 40 分鐘。藉過濾除去催化劑。經由急驟層析 (SiO2 60F) 自殘餘物獲得標題化合物，為白色固體。

起始物係製備如下：

a) 5-溴-2-甲氧基-3-(4-甲氧基-丁-1(E,Z)-烯基)-吡啶

在氬氣氛下於 0°C 將 2.45 毫升 雙(三甲基甲矽烷基)醯胺化鈉於四氫呋喃中的 1M 溶液加到 2.4 毫莫耳(3-甲氧基-丙基)-三苯基-溴化鏻[111088-69-8]於 8 毫升四氫呋喃中的懸浮液裡。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後添加 1.6 毫莫耳 5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛[103058-87-3]。將反應混合物溫熱到室溫，然後用第三丁甲醚稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析 (SiO2 60F) 自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

37 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡啶

將 21 毫莫耳 5-溴-3-(3-甲氧基-丙氧基)-1H-吡啶-2-酮、14 毫莫耳碳酸銀和 25 毫莫耳一碘甲烷於 35 毫升苯中的混合物在 40-50°C 下攪拌 24 小時並遮光。將混合物在冰浴中冷卻並藉過濾除去銀鹽。將濾液用 2%碳酸氫鈉水溶液和水（2X）洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

起始物係製備如下：

a) 5-溴-3-(3-甲氧基-丙氧基)-1H-吡啶-2-酮

在 0°C 的 1.4M NaOH 溶液中加入 0.9 莫耳 5-溴-3-羥基-1H-吡啶-2-酮[34206-49-0]。讓混合物攪拌 15 分鐘，然後在 0°C 下小心地添加 0.9 毫莫耳 1-碘-3-甲氧基丙烷[61542-10-7]。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後用醋酸中和至 pH 7。將混合物用氯仿（10X）萃取，然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

38 2-碘-5-甲氧基-4-(3-甲氧基-丙氧基)-吡啶

在氬氣氛下將 2 毫莫耳 2,6-二碘-3-甲氧基-4-(3-甲氧基-丙氧基)-吡啶加到 4 毫莫耳正丁基鋰於在 78°C 下之 1.6 毫升己烷與 10 毫升四氫呋喃中的溶液裡。將反應混合物在-78°C 下攪拌 15 分鐘。添加 2 毫莫耳水並使反應混合物到達室溫。將 10%氯化銨水溶液加到此混合物中，接著用第三丁甲醚（3x）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘

餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

起始物係製備如下：

a) 2,6-二碘-3-甲氧基-4-(3-甲氧基-丙氧基)-吡啶

在 60 毫莫耳 NaOH 於 50 毫升 N,N-二甲基甲醯胺之攪拌過的溶液中逐漸地加入 50 毫莫耳 2,6-二碘-3-甲氧基-吡啶-4-醇[437709-87-0]。將反應混合物攪拌 30 分鐘，然後冷卻到 0°C。添加 60 毫莫耳 1-碘-3-甲氧基-丙烷[61542-10-7]並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。將水和醋酸乙酯加到混合物中，將層分離並將水相用醋酸乙酯（3x）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

39 2-碘-5-甲氧基-4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶

在氬氣氛下將 2 毫莫耳 2,6-二碘-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶加到 4 毫莫耳正丁基鋰於在 78°C 下之 1.6 毫升己烷與 10 毫升四氫呋喃中的溶液裡。將反應混合物在-78°C 下攪拌 15 分鐘。添加 2 毫莫耳水並將反應混合物溫熱到室溫。將 10%氯化銨水溶液加到混合物中，接著用第三丁甲醚（3x）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

起始物係製備如下：

a) 2,6-二碘-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶

在 60 毫莫耳 NaOH 於 50 毫升 N,N-二甲基甲醯胺之攪

拌過的溶液中逐漸地添加 50 毫莫耳 2,6-二碘-4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-醇。將反應混合物攪拌 30 分鐘，然後冷卻到 0°C。添加 60 毫莫耳甲基碘並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。將水和醋酸乙酯加到混合物中，將層分離並將水相用醋酸乙酯（3x）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其 Rf 值確認。

b) 2,6-二碘-4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-醇

在 0.1 莫耳 4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-醇和 0.21 莫耳碳酸鈉於 1 升 20 °C 水中之攪拌過的溶液裡加入 0.1 莫耳碘。攪拌混合物直到顏色消失。將反應混合物用濃 HCl 調整到 pH 3。藉過濾收集形成的固體。標題化合物係藉由從乙醇再結晶而自該固體獲得並根據其 Rf 值確認。

c) 4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-醇

將 39 毫莫耳醋酸 4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-酯於 20 毫升醋酸中的混合物加熱到 70°C 保持 30 分鐘。冷卻之後，添加 75 毫升二乙醚/戊烷（1:5）並藉過濾收集沈澱物。標題化合物係藉由從甲苯再結晶而自該固體獲得並根據其 Rf 值確認。

d) 醋酸 4-(4-甲氧基-丁基)-吡啶-3-酯

在 9.9 毫莫耳醋酸 4-(4-甲氧基-丁-1-炔基)-吡啶-3-酯與 0.51 毫莫耳喹啉於 230 毫升醋酸乙酯中之已脫氣溶液裡加入 0.56 毫莫耳 10% Pd/C。將此懸浮液在一大氣壓的氫氣下劇烈攪拌 2 小時。藉過濾除去催化劑並將溶劑蒸發。

標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其Rf值確認。

e) 醋酸 4-(4-甲氧基-丁-1-炔基)-吡啶-3-酯

在氬氣氛下將0.95毫莫耳二氯化鈀雙-三苯膦和0.97毫莫耳氯化銅溶解於64毫升四氫呋喃中。將30毫莫耳醋酸 4-碘-吡啶-3-酯[289473-46-7]與38毫莫耳4-甲氧基-丁-1-炔[36678-08-7]於50毫升四氫呋喃中的溶液以一份加入並將反應混合物於室溫下攪拌1小時。添加300毫升二乙醚並將沈澱物過濾除去。將濾液連續地用飽和氯化銨水溶液（3x）、水（2X）及食鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。標題化合物係經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得並根據其Rf值確認。

40 6-溴-1-(3-甲氧基-丙基)-3-甲基-1H-吲唑

將10.90克甲烷磺酸2-乙醯基-5-溴-苯酯、7.75克(3-甲氧基-丙基)-肼和7.17克醋酸銨於100毫升鄰二甲苯中的混合物回流3天並持續分離在反應期間形成的水。然後將反應混合物冷卻到室溫及藉蒸發濃縮。經由急驟層析(SiO2 60F)自殘餘物獲得標題化合物，為橙黃色油。Rf = 0.38 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 4.52（梯度I）。

起始物係製備如下：

a) 甲烷磺酸2-乙醯基-5-溴-苯酯

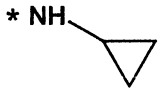
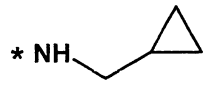
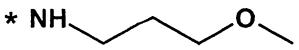
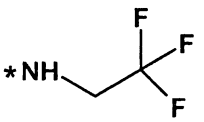
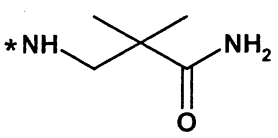
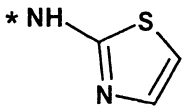
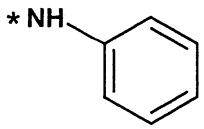
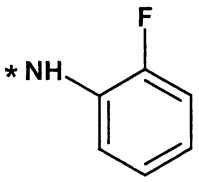
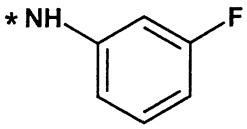
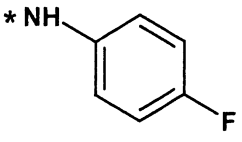
將4.42毫升甲烷磺醯氯逐滴加到10.0克1-(4-溴-2-羥基-苯基)-乙酮[30186-18-6]與13.0毫升三乙基胺於200毫升0°C二氯甲烷中的溶液裡。1小時後藉由倒入250毫升

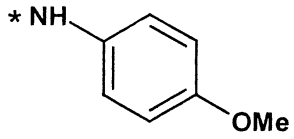
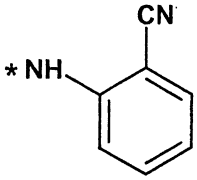
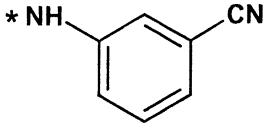
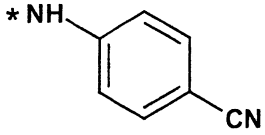
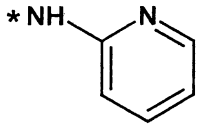
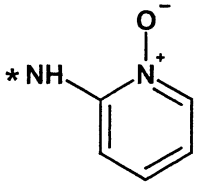
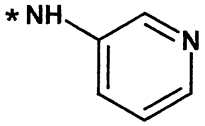
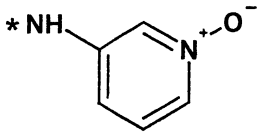
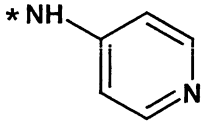
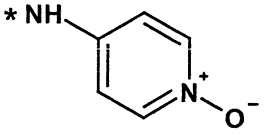
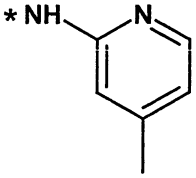
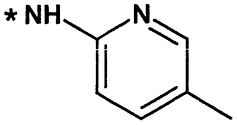
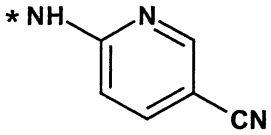
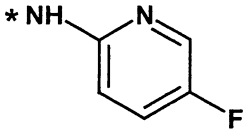
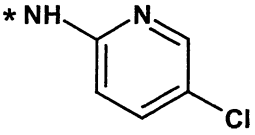
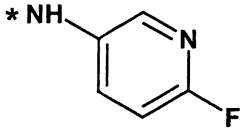
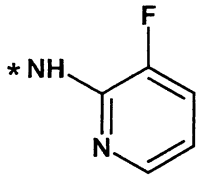
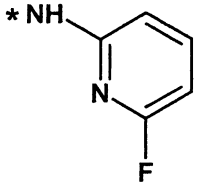
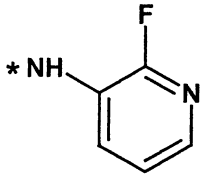
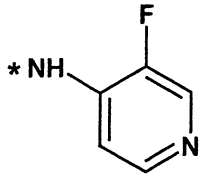
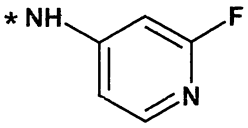
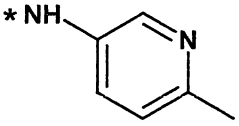
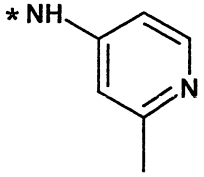
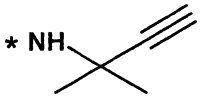
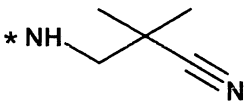
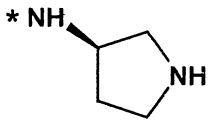
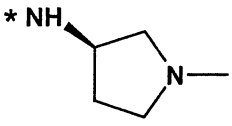
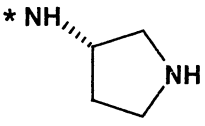
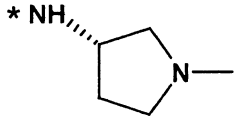
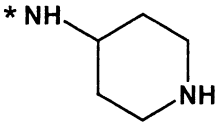
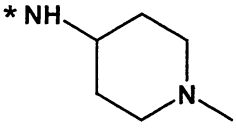
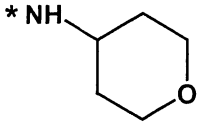
冷 1N HCl 和用第三丁甲醚（2X）萃取來處理反應混合物，將合併的有機層連續地用水和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮。藉由從二異丙醚再結晶自殘餘物獲得標題化合物，為淡黃色晶體。Rf = 0.51 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 3.94（梯度 I）。m.p. 62.0-62.1°C.

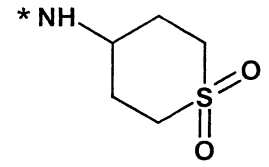
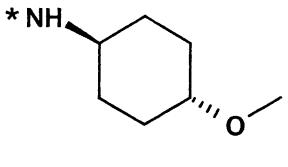
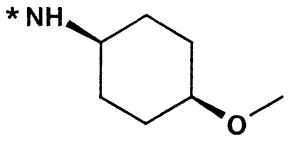
b) (3-甲氧基-丙基)-肼

將 22.0 克 1-溴-3-甲氧基-丙烷[36865-41-5]逐滴加到 130 毫升肼水合物於 40 毫升室溫乙醇中的混合物裡。在攪拌 2 小時之後，將反應混合物溫熱到 40°C 保持 1 小時，再冷卻到室溫，然後藉蒸發濃縮。然後將殘餘物持續地用二乙醚萃取 2 天，將冷卻的乙醚溶液經硫酸鈉乾燥及藉蒸發濃縮，以提供粗製為黃色油的標題化合物，其未經任何進一步的純化即用於下一步驟。

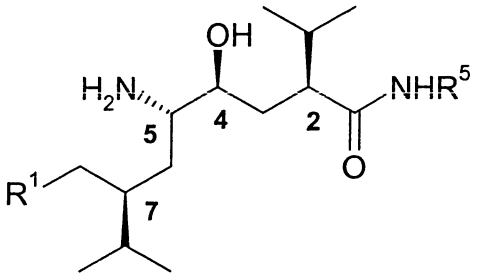
殘基 $NHR^5$：

| | | | |
|---|---|---|---|
| * $NHCH_3$<br>A | * $NHCH_2CH_3$<br>B | * $NHCH_2CH_2CH_3$<br>C | * $NHCH(CH_3)_2$<br>D |
| * $NHC(CH_3)_3$<br>E | * $NHCH_2CH(CH_3)_2$<br>F | <br>G | <br>H |
| <br>I | <br>J | <br>K | <br>L |
| <br>M | <br>N | <br>O | <br>P |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  Q |  R |  S |  T |
|  U |  V |  W |  X |
|  Y |  Z |  AA |  BB |
|  CC |  DD |  EE |  FF |
|  GG |  HH |  II |  JJ |
|  KK |  LL |  MM |  NN |
|  OO |  PP |  QQ |  RR |
|  SS |  TT |  UU |  VV |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  WW |  XX |  YY | |

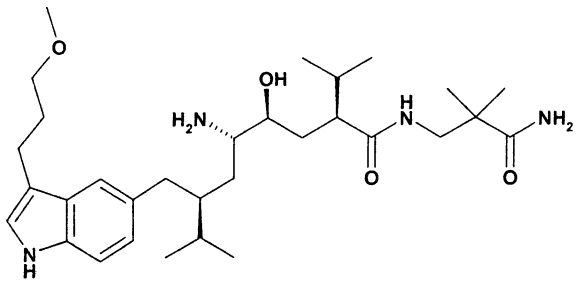
實施例化合物 1A 至 1YY 對應於下式：



(II)

其中 $R^1$ 相當於以上所界定的殘基 1，而在各個實施例化合物 1A 至 1YY 中的 $NHR^5$ 對應於以上所界定的殘基 A 至 YY 之一。用*表示的原子為鍵結位置。因此，進一步的實施例化合物 2A 至 40YY 為其中 $NHR^5$ 基團假定為對於既定 $R^1$（上述殘基定義 2 至 40）之所有以上殘基定義（A 至 YY）的式(II)化合物。因此，實施例化合物 1K 為化合物 N-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基壬醯胺。以類似於本文以下所敘述的製備方法，獲得其餘的化合物 1A 至 40YY。

實施例 1K



N-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基壬醯胺

於室溫在減壓下將 0.048 克 N-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基壬醯胺於 0.21 毫升氟化四丁銨（1M 於四氫呋喃中）的溶液藉蒸發濃縮至乾燥。將殘餘物連續地與 0.120 毫升 N,N-二甲基甲醯胺和 0.030 毫升乙二胺摻混，並於 80°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻並在水和第三丁甲醚之間萃取（2x）。將有機相用食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為白色泡沫。Rf = 0.69 (40:10:1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水). Rt = 14.61（梯度 II）。

起始物係製備如下：

a) N-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基壬醯胺

類似於方法 A，使用 0.356 克 (4-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基胺基甲醯基)-2-羥基-1-{2-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-

三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-3-甲基丁基}-5-甲基己基)胺基甲酸苄酯獲得標題化合物，為白色泡沫。Rf = 0.18 (200:20:1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水). Rt = 5.13（梯度 I）。

b) (4-(2-胺基甲醯基-2-甲基丙基胺基甲醯基)-2-羥基-1-{2-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-3-甲基丁基}-5-甲基己基)胺基甲酸苄酯

將 0.420 克 {1-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)-3-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-4-甲基戊基}碳酸苄酯、0.208 克 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺、0.059 克 2-羥基吡啶與 0.414 毫升三乙基胺的混合物於 70°C 攪拌 22 小時。將反應混合物冷卻，與碳酸氫鈉溶液摻混及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相用水和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為白色泡沫。Rf = 0.17 (95:5 二氯甲烷-甲醇). Rt = 5.79（梯度 I）。

c) {1-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)-3-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-4-甲基戊基}碳酸苄酯

將 1.52 克 5-{1-胺基-3-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基甲基]-4-甲基戊基}-3-異丙基二氫呋喃-2-酮於 25 毫升醋酸乙酯中之攪拌過的溶液於 0°C 連續地 與 25 毫升飽和碳酸鈉溶液和 0.514 毫升 氯

甲酸苄酯摻混。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將所得混合物與水摻混及用第三丁甲醚（2x）萃取。將有機相連續地用 1M 碳酸氫鈉溶液和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為微黃色晶體。Rf = 0.39 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 29.7（梯度 II）。m.p. 99 – 101°C.

d) 5-{1-胺基-3-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-5-基甲基]-4-甲基戊基}-3-異丙基二氫呋喃-2-酮

1.86 克甲氧基醋酸 2-[2-疊氮基-2-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)乙基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲唑-5-基]-3-甲基丁酯（非對映異構物混合物）於 100 毫升乙醇之攪拌過的溶液在 0°C 下於 0.165 毫升乙醇胺和 1.88 克 10% Pd/C 存在下氫化 6 小時。將反應混合物藉過濾澄清，並將濾液藉蒸發濃縮。將殘餘物與 100 毫升 1M 碳酸氫鈉溶液摻混及用第三丁甲醚（3x）萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得粗製標題化合物，為無色油。Rt = 24.2（梯度 II）。

e)甲氧基醋酸 2-[2-疊氮基-2-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)乙基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲唑-5-基]-3-甲基丁酯（非對映異構物混合物）

將 0.155 克 5-(1-疊氮基-3-{(R,S)-羥基-[3-(3-甲氧基丙

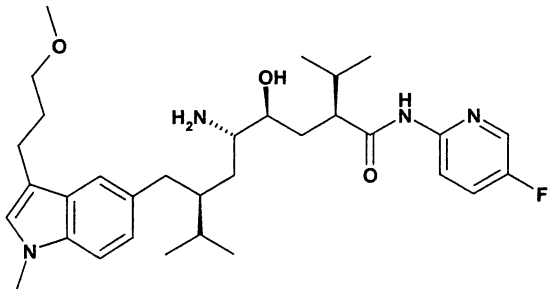
基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-4-甲基戊基)-3-異丙基二氫呋喃-2-酮（非對映異構物混合物）於 3.0 毫升甲苯中之攪拌過的溶液於 0°C 連續地與 0.049 毫升吡啶、0.052 毫升甲氧基乙醯氯和 0.003 克 4-二甲基胺基吡啶摻混。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將所得混合物與水摻混及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相連續地用 1M 碳酸氫鈉溶液、水和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物（非對映異構物混合物），為微黃色油。Rf = 0.28/0.24 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 28.2/28.6（梯度 II）。

f)5-(1-疊氮基-3-{(R,S)-羥基-[3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-4-甲基戊基)-3-異丙基二氫呋喃-2-酮（非對映異構物混合物）

將 0.50 毫升二丁基鎂（1M 於庚烷中）於 2.0 毫升四氫呋喃中之攪拌過的溶液冷卻到 0°C，然後與 0.31 毫升正丁基鋰（1M 於己烷中）摻混。10 分鐘後，將混合物與 0.204 克 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吲哚（殘基 1）於 0.5 毫升四氫呋喃中的溶液摻混，並於 0°C 攪拌另 30 分鐘。將反應混合物冷卻到-78°C，然後於 2 分鐘期間與 0.142 克 2-[2-疊氮基-2-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)乙基]-3-甲基丁醛[173154-02-4]於 0.5 毫升四氫呋喃中的溶液摻混。將所得混合物在-78°C 下攪拌另 30 分鐘，接著連續地用 1M 氯化銨溶液淬滅、用水稀

釋及用第三丁甲醚（2x）萃取。將合併的有機相用食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物（非對映異構物混合物），為微黃色油。Rf = 0.25 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 26.9/28.1（梯度 II）。

實施例 3DD



5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基-壬酸 (5-氟-吡啶-2-基)-醯胺

在 0.090 克(4-(5-氟-吡啶-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-1-{2-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基甲基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-胺基甲酸 第三丁酯於 2.4 毫升二氯甲烷中的溶液裡加入 1.2 毫升 0°C 的三氟乙酸。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為米黃色泡沫。Rf = 0.35 (200:20:1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水). Rt = 4.58（梯度 I）。

起始物係製備如下：

a) (4-(5-氟-吡啶-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-1-{2-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基甲基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-胺基甲酸第三丁酯

在 0.210 克 5-第三丁氧基羰基胺基-4-(第三丁基-二甲基-甲矽烷氧基)-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基-壬酸於 3.0 毫升二氯甲烷中的溶液裡加入 0.076 毫升 0° C 的 1-氯-N,N-2-三甲基丙烯胺。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後藉蒸發濃縮。將殘餘物再溶解於 2.0 毫升二氯甲烷中，並將其加到 0.042 克 2-胺基-5-氟吡啶、0.046 毫升三乙基胺於 2.0 毫升 0°C 之二氯甲烷中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物在水和第三丁甲醚（2x）之間萃取。將合併的有機層用食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於 3.0 毫升四氫呋喃中，並於 0°C 添加 0.445 毫升氟化四丁銨（1M 於四氫呋喃中）。將反應混合物攪拌 1 小時，然後在 1M 碳酸氫鈉溶液和第三丁甲醚（2x）之間萃取。將合併的有機層用食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為米黃色油。Rf = 0.25 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 5.68（梯度 I）。

b) 5-第三丁氧基羰基胺基-4-(第三丁基-二甲基-甲矽烷氧基)-2-異丙基-7-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基甲基]-8-甲基-壬酸

在 0.235 克{1-(4-異丙基-5-側氧基-四氫-呋喃-2-基)-3-

[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲唑-5-基甲基]-4-甲基-戊基}-胺基甲酸第三丁酯於 2 毫升二噁烷與 2 毫升水中的混合物裡加入 0.018 克氫氧化鋰單水合物。在室溫下攪拌 24 小時之後，將所得溶液藉由在 25° C 下蒸發濃縮，並將殘餘物在水-冰、1M 檸檬酸和第三丁甲醚（2x）之間萃取。將合併的有機相用水、食鹽水洗滌及藉由在 25° C 下蒸發濃縮。隨即將殘餘物溶解於 DMF 中，用 0.255 克咪唑和 0.321 克第三丁基二甲基氯矽烷處理及在室溫下攪拌 24 小時。將所得混合物藉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於水中，用 1M 檸檬酸將 pH 調整到 4.0，接著用二乙醚萃取（2x）。將合併的有機相藉蒸發濃縮，並將殘餘物溶解於 1.5 毫升四氫呋喃、1.5 毫升水和 3.8 毫升醋酸中。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，在水-冰和二乙醚之間萃取（2x）。將合併的有機層用水和食鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，然後將濾液藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為白色泡沫。Rf = 0.32 (1:1 EtOAc-庚烷). Rt = 6.96（梯度 I）。

c) {1-(4-異丙基-5-側氧基-四氫-呋喃-2-基)-3-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲唑-5-基甲基]-4-甲基-戊基}-胺基甲酸第三丁酯

在 0.220 克 5-{1-胺基-3-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲唑-5-基甲基]-4-甲基-戊基}-3-異丙基-二氫-呋喃-2-酮於 10 毫升二氯甲烷中的溶液裡於 0°C 加入 0.105 毫升 N,N-二異丙基乙基胺和 0.134 克二碳酸二第三丁酯。將混合物

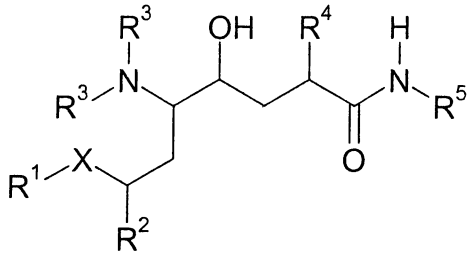
在室溫下攪拌 16 小時，然後藉蒸發濃縮。經由急驟層析（SiO2 60F）自殘餘物獲得標題化合物，為白色泡沫。Rf = 0.29 (1:2 EtOAc-庚烷). Rt = 5.94（梯度 I）。

d) 5-{1-胺基-3-[3-(3-甲氧基-丙基)-1-甲基-1H-吲唑-5-基甲基]-4-甲基-戊基}-3-異丙基-二氫-呋喃-2-酮

類似於實施例 1K（步驟 d-f），使用 5-溴-3-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-1H-吲唑（殘基 3）和 2-[2-疊氮基-2-(4-異丙基-5-側氧基四氫呋喃-2-基)乙基]-3-甲基丁醛[173154-02-4]，獲得標題化合物，為無色油。Rf = 0.57 (200:20:1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水). Rt = 4.43（梯度 I）。

## 五、中文發明摘要：

本申請案係關於下通式之新穎的烷醯胺類：

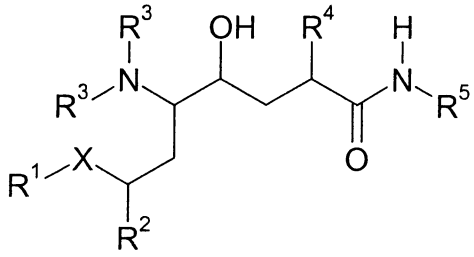


(I)

其中 X、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$和 $R^5$ 各係如發明說明中所詳細定義者；關於其製備及關於這些化合物作為醫藥品，尤其是作為腎素抑制劑的用途。

## 六、英文發明摘要：

The application relates to novel alkanamides of the general formula

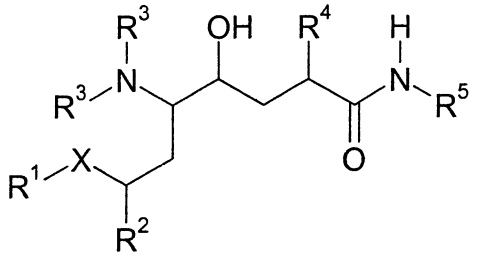


(I)

where X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ and $R^5$ are each as defined in detail in the description, to a process for their preparation and to the use of these compounds as medicines, especially as renin inhibitors.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種下通式之化合物，



(I)

其中

X 為 $-CH_2-$ 或 $>CH-OH$；

(A)當 X 是羥基亞甲基時，$R^1$ 為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之多環不飽和烴基；或者

(B) $R^1$ 為雜環基或多環不飽和烴基，其係被一至四個選自於 $C_1-C_6$-烷基、$C_{3-8}$-環烷基、$C_{3-8}$-環烷氧基、$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{3-8}$-環烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_1-C_6$-烷胺基、二-$C_1-C_6$-烷胺基、胺基-$C_{1-6}$-烷基、胺基-$C_{2-7}$-烷氧基、多鹵-$C_{1-6}$-烷基、多鹵-$C_{2-7}$-烷氧基、硝基、胺基、氧基、側氧基、$C_2-C_6$-烯基、$C_1-C_6$-烷氧基、$C_1-C_6$-烷醯氧基、羥基、鹵素、氰基、胺基甲醯基、羧基、$C_1-C_6$-伸烷基二氧基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基-$C_1-C_6$-烷基或苯基-$C_1-C_6$-烷氧基之基團取代；吡啶基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{2-7}$-烯氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，甲氧基苄氧基，羥基苄氧基，亞甲二氧基苄氧基，二氧雜環戊烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{3-8}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基，胺基甲醯氧

基-$C_{2-7}$-烷氧基，吡啶基胺基甲醯氧基-$C_{2-7}$-烷氧基，苄醯氧基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-8}$-環烷基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，羥基-$C_{2-7}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{2-6}$-烷氧基，氰基-$C_{1-6}$-烷基，氰基-$C_{1-6}$-烷氧基，2-側氧基唔唑烷基-$C_{1-6}$-烷基，2-側氧基唔唑烷基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基，二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{2-7}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基，羧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，醯基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基，

(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-羰基胺基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，6-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基，(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基，(N-醯基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷胺基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基，$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基咪唑-2-基，1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-5-基，5-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-1-基，2-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-4-側氧基-咪唑-1-基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷基，胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷氧基，$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，二-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基，$C_{1-6}$-烷基磺醯基，$C_{1-6}$-烷基脒基，乙脒基-$C_{1-6}$-烷基，O-甲基肟基-$C_{1-6}$-烷基，O,N-二甲基羥基胺基-$C_{1-6}$-烷基，$C_{3-6}$-環烷基-$C_{1-6}$-烷醯基，芳基-$C_{1-6}$-烷醯基或雜環基-$C_{1-6}$-烷醯基，其各係視需要被鹵素、$C_1$-$C_6$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基、$C_1$-$C_6$-烷胺基、二-$C_1$-$C_6$-烷胺基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基、羥基-$C_{1-6}$-烷基或三氟甲基取代，以及吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶基胺基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷基，吡啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，嘧啶基，嘧啶氧基，嘧啶硫基，嘧啶基胺基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷基，嘧啶基-$C_{1-6}$-烷氧基，噻吩基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷基，噻吩基-$C_{1-6}$-烷氧基，呋喃基，呋喃基-$C_{1-6}$-烷基或呋喃基-$C_{1-6}$-烷氧基，

哌啶基烷基，哌啶基烷氧基，哌啶基烷氧基烷基，嗎啉基烷基，嗎啉基烷氧基，嗎啉基烷氧基烷基，哌啡基烷基，哌啡基烷氧基，哌啡基烷氧基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷氧基，[1,2,4]三唑-4-基烷基，[1,2,4]三唑-4-基烷氧基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基，3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基，5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基，四唑-1-基烷基，四唑-1-基烷氧基，四唑-2-基烷基，四唑-2-基烷氧基，四唑-5-基烷基，四唑-5-基烷氧基，5-甲基四唑-1-基烷基，5-甲基四唑-1-基烷氧基，噻唑-4-基烷基，噻唑-4-基烷氧基，噁唑-4-基烷基，噁唑-4-基烷氧基，2-側氧基吡咯烷基烷基，2-側氧基吡咯烷基烷氧基，咪唑基烷基，咪唑基烷氧基，2-甲基咪唑基烷基，2-甲基咪唑基烷氧基或 N-甲基哌啡基烷基，N-甲基哌啡基烷氧基，N-甲基哌啡基烷氧基烷基，二氧雜環戊烷基，二氧雜環己烷基，二硫雜環戊烷基，二硫雜環己烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌啡基，吡咯基，4-甲基哌啡基，嗎啉基，硫嗎啉基，2-羥基甲基吡咯烷基，3-羥基吡咯烷基，3,4-二羥基吡咯烷基，3-乙醯胺基甲基吡咯烷基，3-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基吡咯烷基，4-羥基哌啶基，4-側氧基哌啶基，3,5-二甲基嗎啉基，4,4-二側氧基硫嗎啉基，4-側氧基-硫嗎啉基，2,6-二甲基嗎啉基，2-側氧基咪唑烷基，2-側氧基噁唑烷基，2-側氧基吡咯烷基，2-側氧基[1,3]噁啡基，2-側氧基四氫嘧啶基，其各係視需要被鹵素、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基或二羥基-$C_{1-6}$-

烷胺基羰基取代，以及-O-$CH_2CH(OH)CH_2NR_x$基團，其中$NR_x$為單-或二-$C_{1-6}$-烷胺基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基或N-甲基哌啡基，

其中，在$R^1$為萘基或環己烯并苯基的情況中，至少該未與X鍵結之環系統係如所界定者經取代；或

(C) $R^1$為吡啡基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基、吡喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、2-側氧基苯并咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡唑基、三啡基、二氫苯并呋喃基、2-側氧基二氫苯并[d][1,3]噁啡基、4-側氧基二氫咪唑基、5-側氧基-4H-[1,2,4]三啡基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噻啡基、四氫喹喔啉基、1,1,3-三側氧基二氫-2H-1$\lambda^6$-苯并[1,4]噻啡基、1-側氧基吡啶基、二氫-3H-苯并[1,4]噁啡基、2-側氧基四氫苯并[e][1,4]二氮呼基、2-側氧基二氫苯并[e][1,4]二氮呼基、1H-吡咯啡基、2,3-二氮雜萘基、1-側氧基-3H-異苯并呋喃基、4-側氧基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噁啡基、[1,5]二氮雜萘基、二氫-2H-苯并[1,4]噻啡基、1,1-二側氧基二氫-2H-苯并[1,4]噻啡基、2-側氧基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡基、二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、苯并[1,3]二氧雜環戊烷基、苯并噁唑基、2-側氧基苯并噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫吲哚基、2,3-二氫吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、二氧雜環戊烷基、二氧雜環己烷基、二硫雜環戊烷基、二硫雜環己烷基、吡

咯烷基、哌啶基、哌啡基、4-甲基哌啡基、嗎啉基、硫嗎啉基、2-羥甲基吡咯烷基、3-羥基吡咯烷基、3,4-二羥基吡咯烷基、4-羥基哌啶基、4-側氧基哌啶基、3,5-二甲基嗎啉基、4,4-二側氧基硫嗎啉基、4-側氧基硫嗎啉基、2,6-二甲基嗎啉基、四氫吡喃基、2-側氧基咪唑烷基、2-側氧基噁唑烷基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基[1,3]噁啡基、2-側氧基氮呯基或2-側氧基四氫嘧啶基；

$R^2$為$C_1$-$C_6$-烷基或$C_3$-$C_6$-環烷基；

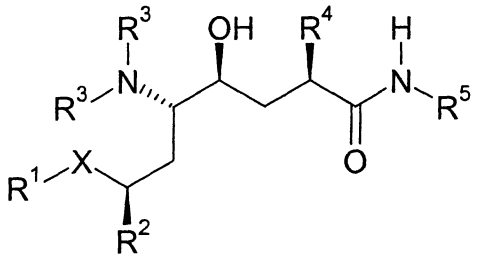
$R^3$各獨立地為 H、$C_1$-$C_6$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基或$C_1$-$C_6$-烷醯基；

$R^4$為$C_1$-$C_6$-烷基、$C_3$-$C_6$-環烷基、$C_2$-$C_6$-烯基或未經取代或經取代之芳基-$C_1$-$C_6$-烷基；

$R^5$為$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-羥烷基、$C_1$-$C_6$-烷氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷醯氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-胺基烷基、$C_1$-$C_6$-烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-二烷胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷醯胺基-$C_1$-$C_6$-烷基、HO(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷基-O-(O)C-$C_1$-$C_6$-烷基、$H_2N$-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷基-HN-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、($C_1$-$C_6$-烷基)$_2$N-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_2$-$C_8$-烯基、$C_2$-$C_8$-炔基、氰基-$C_1$-$C_6$-烷基、鹵-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之芳基-$C_{0-}C_6$-烷基、視需要經取代之$C_3$-$C_8$-環烷基-$C_{0-}C_6$-烷基或視需要經取代之雜環基-$C_{0-}C_6$-烷基，

或其前藥或鹽，或者其中一或多個原子已經被它們穩定的非放射性同位素置換，尤其是其醫藥上可使用之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，特徵在於其為一種下通式(IA)之化合物：



(IA)

其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$ 和 X 各係如對式(I)化合物所定義者。

3.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

X 為 $CH_2$；

$R^1$ 係如對(B)或(C)所界定者；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基；及

$R^4$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基。

4.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

X 為 $CH_2$；

$R^1$ 係如對(B)或(C)所界定者；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基；

$R^3$ 為 H；

$R^4$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基；

$R^5$ 為 $C_1$-$C_6$-烷基、鹵-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_1$-$C_6$-烷氧基-$C_1$-$C_6$-烷基、$C_2$-$C_8$-炔基、氰基-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之 $_3$-$C_6$-環烷基、$C_3$-$C_8$-環烷基-$C_1$-$C_6$-烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基-$C_0$-$C_6$-烷基，就 $C_0$-烷基而言，其

係經由碳原子鍵結，或為 $H_2N$-C(O)-$C_1$-$C_6$-烷基；

或其醫藥上可使用之鹽。

5.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中該 $R^1$ 基團係選自由苯并咪唑基、二-$C_{1-6}$-烷氧基嘧啶基、2-或 5-苯并[b]噻吩基、6-或 7-異喹啉基、6-或 7-四氫喹啉基、6-或 7-四氫異喹啉基、6-喹喔啉基、6-或 7-喹唑啉基、二氫-3H-苯并[1,4]噁呯基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁呯基、3-側氧基-4H-苯并[1,4]噁呯基、2-側氧基苯并噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫吲哚基、2,3-二氫吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、6-或 7-喹啉基、6-或 7-異喹啉基、6-或 7-四氫喹啉基、側氧基四氫喹啉基、6-或 7-四氫異喹啉基、6-喹喔啉基、6-或 7-喹唑啉基、吲哚基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁呯基、2-側氧基-2,3-二氫苯并噁唑基、2,3-二氫苯并噻呯基、咪唑基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、萘基及環己烯并苯基所組成的群組，其各係被一至四個選自於下列之基團取代：羥基、鹵素、氧基、側氧基、胺基甲醯基、羧基、氰基、三氟甲基、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、二-$C_{1-6}$-烷胺基、2,3-二羥基丙氧基、2,3-二羥基丙氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、2,3-二甲氧基丙氧基、甲氧基苄氧基、羥基苄氧基、苯乙氧基、亞甲二氧基苄氧基、二氧雜環戊烷基-$C_{1-6}$-烷氧基、環丙基-$C_{1-6}$-烷

氧基、吡啶基胺基甲醯氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、3-嗎啉基-2-羥基丙氧基、苄氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、吡啶甲氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{3-6}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{3-6}$-環烷基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、羥基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷羰氧基-$C_{1-6}$-烷氧基、氰基-$C_{1-6}$-烷基、氰基-$C_{1-6}$-烷氧基、2-側氧基-咪唑烷基-$C_{1-6}$-烷基、2-側氧基咪唑烷基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷氧基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷基磺醯基胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷基、二-$C_{1-6}$-烷胺基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基-$C_{1-6}$-烷氧基、羧基-$C_{1-6}$-烷基、羧基-$C_{1-6}$-烷氧基、羧基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷

基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-羰基、醯基-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基羰基胺基、(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-羥基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-羥基)胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷氧基-胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、6-烷氧基胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷基、(N-$C_{1-6}$-烷氧基)-$C_{1-6}$-烷胺基羰基-$C_{1-6}$-烷氧基、(N-醯基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷胺基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基、$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基、(N-$C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷羰基胺基、1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基咪唑-2-基、1-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-5-基、5-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基四唑-1-基、2-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基-4-側氧基咪唑-1-基、胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷基、胺基甲醯基-$C_{1-6}$-烷氧基、$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、二-$C_{1-6}$-烷基胺基甲醯基、$C_{1-6}$-烷基磺醯基、哌啶基烷基、哌啶基烷氧基、哌啶基烷氧基烷基、嗎啉基烷基、嗎啉基烷氧基、嗎啉基烷氧基烷基、哌啡基烷基、哌啡基烷氧基、哌啡基烷氧基烷基、[1,2,4]三唑-1-基烷基、[1,2,4]三唑-1-基烷氧基、[1,2,4]三唑-4-基烷基、[1,2,4]三唑-4-基烷氧基、[1,2,4]噁二唑-5-基烷基、[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基、3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基、3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基、5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基、5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基、四唑-1-基烷基、四唑-1-基烷氧基、四唑-2-基烷基、四唑-2-基烷

氧基、四唑-5-基烷基、四唑-5-基烷氧基、5-甲基四唑-1-基烷基、5-甲基四唑-1-基烷氧基、噻唑-4-基烷基、噻唑-4-基烷氧基、噁唑-4-基烷基、噁唑-4-基烷氧基、2-側氧基吡咯烷基烷基、2-側氧基吡咯烷基烷氧基、咪唑基烷基、咪唑基烷氧基、2-甲基咪唑基烷基、2-甲基咪唑基烷氧基、N-甲基哌啡基烷基、N-甲基哌啡基烷氧基、N-甲基哌啡基烷氧基烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啡基、吡咯基、4-甲基哌啡基、嗎啉基、硫嗎啉基、2-羥基甲基吡咯烷基、3-羥基吡咯烷基、3,4-二羥基吡咯烷基、3-乙醯胺基甲基吡咯烷基、3-$C_{1-6}$-烷氧基-$C_{1-6}$-烷基吡咯烷基、4-羥基哌啶基、4-側氧基哌啶基、3,5-二甲基嗎啉基、4,4-二側氧基硫嗎啉基、4-側氧基硫嗎啉基、2,6-二甲基嗎啉基、2-側氧基咪唑烷基、2-側氧基噁唑烷基、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基-[1,3]噁啡基及 2-側氧基四氫嘧啶基，其中，在萘基或環己烯并苯基的例子中，至少該未鍵結至 X 的環系統係如所界定者經取代。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其係用於人類或動物身體的治療處理方法中。

7. 一種醫藥製劑，其包含作為活性醫藥成分之根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物，該化合物係呈自由形式或為醫藥上可使用之鹽。

8. 一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭或再狹窄的醫藥品。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之用途，其特徵在於該製

劑係另外與一或多種具有心血管作用的藥劑一起發揮作用，例如：α-和β-阻斷劑，如芬妥胺、酚苄明、派拉唑辛、特拉唑辛、妥拉嗪、阿替洛爾、美托洛爾、納多洛爾、普萘洛爾、噻嗎洛爾、卡替洛爾等等；血管擴張劑，如肼屈嗪、米諾地爾、二氮嗪、硝普鹽、氟司喹南等等；鈣離子拮抗劑，如氨力農、苄環烷、地爾硫卓、芬地林、氟桂利嗪、尼卡地平、尼莫地平、哌克昔林、維拉帕米、戈洛帕米、硝苯地平等等；ACE 抑制劑，如西拉普利、卡托普利、依那普利、賴諾普利等等；鉀離子活化劑，如吡那地爾；抗影響血清素代謝之藥物，如酮色林；血栓素合成酶抑制劑；中性肽鏈內切酶抑制劑（NEP 抑制劑）；血管收縮素 II 拮抗劑；以及利尿劑，如氫氯噻嗪、氯噻嗪、乙醯唑胺、阿米洛利、布美他尼、苄噻嗪、依他尼酸、呋塞米、茚達立酮、美托拉宗、螺內酯、三胺嘌呤、氯噻酮等等；交感神經抑制劑，如甲基多巴、可樂定、胍那苄、利血平；以及其他適合治療人類和動物中與糖尿病或腎臟病如急性或慢性腎衰竭有關的高血壓、心臟衰竭或血管疾病的藥劑。

10. 一種用於治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭或再狹窄的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項之化合物。

## 十一、圖式：

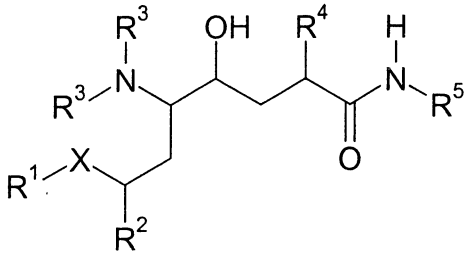
（無）

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：




(I)