

發明專利說明書

(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：G7148138

※申請日期：G7.12.11

※IPC 分類：

C07D 491/113 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

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)

1. 艾莉絲 胡斯雷 / HUXLEY, ALICE

2. 喬治 哈斯 / HAAS, GEORGES

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 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得 海洛 / HEROLD, Peter

2. 羅柏特 瑪 / MAH, Robert

3. 文森挪 泰斯屈基 / TSCHINKE, Vincenzo

4. 史傑培 吉拉寇維克 / JELAKOVIC, Stjepan

5. 史戴芬 史都茲 / STUTZ, Stefan

6. 德克 貝基 / BEHNKE, Dirk

7. 娜塔利 喬特倫德 / JOTTERAND, Nathalie

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 / Switzerland
2. 加拿大 / Canada
3. 義大利 / Italy
4. 克羅埃西亞 / Croatia
5. 瑞士 / Switzerland
6. 德國 / Germany
7. 瑞士 / Switzerland

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：

歐洲專利 、 2007.12.13 、 07150019.3

☐ 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三取代哌啶、其製備方法及該化合物作為藥品，特別是作為腎素抑制劑的用途。

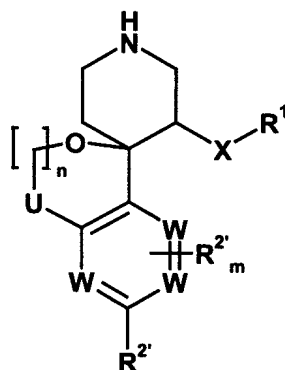
【先前技術】

舉例而言，用作藥品的哌啶衍生物已揭示於 WO 97/09311 中。然而，特別是關於腎素抑制劑方面，對於高藥效活性成分的需要持續存在。在本文中，化合物的藥物動力學性質的改善，導致較佳的口服生物可利用性及/或其整體安全概況是首要者。針對較佳生物可利用性之性質為例如增加的吸收、新陳代謝穩定性或溶解度、或最佳化的親脂性。針對較佳安全概況之性質為例如對諸如細胞色素 P450 酵素之藥物代謝酵素的增加選擇性。

發明詳述

【發明內容】

本發明因此首先關於一種下通式之三取代哌啶，



(I)

其中

R^1 為芳基或雜環基，其各被 1-4 個獨立地選自由下列所組成群組的基團取代：

鹽基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

鹽基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

(N-鹽基)-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基胺基，

C₁₋₈-烷鹽基，

C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷鹽基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

(N-C₁₋₈-烷氧基)-C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷氧基，

(N-C₁₋₈-烷氧基)-C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基胺甲鹽基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基羰基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基羰基胺基，

C₁₋₈-烷氧基羰基，

C₁₋₈-烷氧基羰基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基羰基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基羰基胺基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基羰基胺基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷基，

(N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基胺甲鹽基，

(N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基氧基-C₁₋₈-烷基羰基胺基，
 (N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基氧基羰基胺基，
 (N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 (N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基，
 (N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基磺酰基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 (N-C₁₋₈-烷基)-C₁₋₈-烷基磺酰基胺基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基脒基，
 C₁₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 二 C₁₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 C₁₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基，
 二 C₁₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基氧基，
 二 C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基氧基，
 C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基氧基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基，
 二 C₁₋₈-烷基胺基羰基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基胺基羰基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 C₁₋₈-烷基胺基羰基胺基-C₁₋₈-烷基，
 C₀₋₈-烷基羰基胺基，
 C₀₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基氧基，
 C₀₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基羰基氧基-C₁₋₈-烷基氧基，
 C₁₋₈-烷基羰基氧基-C₁₋₈-烷基，
 C₁₋₈-烷基磺酰基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基磺醯胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基磺醯胺基- C_{1-8} -烷基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷基，較佳為經鹵素取代的芳基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺甲醯基- C_{0-8} -烷氧基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺甲醯基- C_{0-8} -烷基，

羧基- C_{1-8} -烷氧基，

羧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

羧基- C_{1-8} -烷基，

氰基，

氰基- C_{1-8} -烷氧基，

氰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-12} -環烷基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的 C_{3-12} -環烷基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-12} -環烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的 C_{3-12} -環烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

O,N-二甲基羥基胺基-C₁₋₈-烷基，

鹵素，

經鹵素取代的 C₁₋₈-烷氧基，

經鹵素取代的 C₁₋₈-烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷基、較佳為 C₁₋₈-
烷氧基-C₁₋₈-烷基雜環基，

未經取代的或經取代的雜環基羰基，

羥基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

羥基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

羥基-C₁₋₈-烷基，

O-甲基肟基-C₁₋₈-烷基，

氧化物及側氧；

其中當 R¹ 為雜環基且含有至少一個飽和碳原子時，此
雜環基團在飽和的碳原子上可額外地被二端固定在此飽和
碳原子上而因此形成螺環的 C₂₋₈-伸烷基鏈取代，其中伸烷
基鏈的一個 CH₂ 基可被氧置換；

R² 係獨立地選自由以下基團所組成群組：

C₁₋₈-烷醯氧基-C₁₋₈-烷基，

C₂₋₈-烯基，

C₂₋₈-烯氧基，

C₂₋₈-烯氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷硫基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基羰基，

C_{1-8} -烷氧基羰氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{3-8} -環烷基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷硫基，

C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷基，

C_{2-8} -炔基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基- C_{1-8} -烷氧基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基-羰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的雜環基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，
 未經取代的或經取代的芳氧基，
 未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，
 未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

羧基- C_{1-8} -烷基，

氰基，

氰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、較佳地為 C_{1-8} -烷氧基- C_{0-8} -烷基- C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-羰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-硫基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基及

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基；

X 為 -Alk-、-O-Alk-、-Alk-O-、-O-Alk-O-、-S-Alk-、-Alk-S-、-Alk-NR⁴-、-NR⁴-Alk-、-C(O)-NR⁴-、-Alk-C(O)-NR⁴-、-Alk-C(O)-NR⁴-Alk-、-NR⁴-C(O)-、-Alk-NR⁴-C(O)-、-NR⁴-C(O)-Alk-、-Alk-NR⁴-C(O)-Alk-、-O-Alk-C(O)-NR⁴-、-O-Alk-NR⁴-C(O)-、-S(O)₂-NR⁴-或-S(O)₂-NR⁴-Alk-，其中 Alk 為 C₁₋₈-伸烷基，其可視需要被鹵素取代；

R⁴ 為氫、C₁₋₈-烷基、C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基、鹼基、未經取代的或經取代的 C₃₋₈-環烷基或未經取代的或經取代的芳基-C₁₋₈-烷基；

U 係選自由 -CH₂-、NR⁴、-O-及 S(O)_p 所組成群組；

W 係獨立地選自由 -CH=及 -N=所組成群組，其中最多一個 W 可為 -N=；

如果 U 為 -CH₂-，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 -O-、NR⁴或 S(O)_p，則 n 為 2；

如果所有 W 為 -CH=，則 m 為 0-3；或者如果一個 W 為 -N=，則 m 為 0-2；及

p 為 0-2

及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受之鹽類。

【實施方式】

上文(及下文)所提及於式(I)化合物內之取代基-X-的鍵聯，當如上所示者書寫時，係起始自哌啶環且取代基-X-係從左到右排列。例如，-X-意指“-NR⁴-Alk-“的式(I)化合物的片段“-X-R¹“為“-NR⁴-Alk-R¹“。

指稱為例如「n 為 0-2」的基團數目的範圍包含作為範圍端點所給予的數目及在此範圍的任何整數；因此 n 可取 0、1 或 2 之值。

於上文(及下文)所提及之 C₀₋₈-烷基中之“C₀-烷基”意指鍵，或者當位於末端位置時，為氫原子。

於上文(及下文)所提及之 C₀₋₈-烷氧基中之“C₀-烷氧基”意指“-O-“，或者當位於末端時，為-OH 基。

C₁₋₈-烷基及烷氧基可為直鏈或支鏈。C₁₋₈-烷基及烷氧基的例子為甲基、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。C₁₋₈-伸烷二氧基較佳地為亞甲二氧基、伸乙二氧基及伸丙二氧基。C₁₋₈-烷醯基意指 C₁₋₈-烷基羰基。C₁₋₈-烷醯基的例子為乙醯基、丙醯基及丁醯基。

作為 R¹ 上取代基的一部分，

環烷基意指具有 3 至 12 個碳原子之飽和環烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[2.2.1]庚基、環辛基、雙環[2.2.2]辛基及金剛烷基，且可未經取代或經一或多次取代，例如被 C₁₋₈-烷醯基、C₂₋₈-烯基、C₂₋₈-炔基、C₁₋₈-烷氧基、C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基、C₁₋₈-烷氧基

-C₁₋₈-烷基、C₁₋₈-烷氧基羰基胺基、C₁₋₈-烷基、C₀₋₈-烷基羰基胺基、C₁₋₈-烷基羰氧基、C₁₋₈-伸烷二氧基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺、芳基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺甲醯基、視需要經酯化的羧基、氰基、C₃₋₈-環烷氧基、鹵素、雜環基、羥基、側氧、經鹵素取代的 C₁₋₈-烷氧基或經鹵素取代的 C₁₋₈-烷基取代一次或二次。

作為取代基 R² 上的一部分或作為 R⁴，

環烷基意指一種具有 3 至 8 個碳原子的飽和環烴基團，例如環丙基、環丁基或環戊基，且可未經取代或被 C₁₋₈-烷氧基、C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基、視需要經鹵素取代的 C₁₋₈-烷基或鹵素取代一或多次。

具有二個連接點的環烷基可經由 2 個不同的碳原子或經由相同的碳原子聯結，例如 1,1-環丙基或 1,2-環丙基。

C₁₋₈-伸烷基團可為直鏈或支鏈且為例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、2-甲基伸丁基、2-甲基伸丙-2-基、伸丁-2-基、伸丁-3-基、伸丙-2-基、四、五及六亞甲基；C₂₋₈-伸烯基為例如伸乙烯基及伸丙烯基；C₂₋₈-伸炔基為例如伸乙炔基；醯基為烷醯基，較佳地為 C₁₋₈-烷醯基或芳醯基，諸如苯甲醯基。

作為 R¹，

芳基意指單或多核的芳香族基團，其可為經取代一次或多次，舉例而言，經取代一次或二次，舉例而言，諸如苯基、經取代的苯基、萘基、經取代的萘基。芳基亦意指雙環系統，其中單環芳基具有 3-7 員稠合於碳環的環，舉例

而言，諸如四氫萘基或經取代的四氫萘基。

作為 R^1 上取代基的一部分，或作為取代基 R^2 或 R^4 的一部分，

芳基意指單核的芳香族基團，其可經取代一次或多次，例如被 C_{1-8} -烷氧基、 C_{1-8} -烷基、視需要酯化羧基、氰基、鹵素、羥基、經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基、經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基或苯基，舉例而言，諸如苯基或經取代的苯基取代一次或二次。

對於 R^1 ，

雜環基此詞意指具有 1 至 4 個氮及/或 1 或 2 個硫或氧原子的 3-16 員單、雙或多環的飽和、不飽和及部分不飽和的雜環基團。較佳為 3-8 員，尤其佳地為 5 或 6 員單環基團，其視需要具有 3-8 員稠合環，其可為碳環或雜環。進一步較佳群組的雜環基團為視需要具有螺環或橋聯環的雙或多環雜環。較佳的雜環基團在每一個環上具有 1 個氮、氧或硫原子、1-2 個氮原子及 1-2 個氧原子或 1-2 個氮原子及 1-2 個硫原子，在每一環上存在至少一個，較佳為 1-7 個碳原子。雜環基團可經取代一或多次，尤其是一次、二次或三次。

不飽和雜環基團的例子為

苯并[1,3]二噁嗪基、

苯并呋喃基、

苯并咪唑基、

苯并噻唑基、

苯并噻唑基、

苯并[b]噻吩基、

喹唑啉基、

喹啉基、

喹𪗇啉基、

2H-苯并呋喃基、

二氫苯并呋喃基、

1,3-二氫苯并咪唑基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]𪗇咩基、

3,4-二氫-3H-苯并[1,4]𪗇咩基、

1,4-二氫苯并[d][1,3]𪗇咩基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪基、

3,4-二氫-1H-喹唑啉基、

3,4-二氫-1H-喹啉基、

2,3-二氫𪗇噪基、

2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]𪗇咩基、

1,1-二側氧二氫-2H-苯并[1,4]噻咩基、

呋喃基、

咪唑基、

咪唑并[1,5-a]吡啶基、

咪唑并[1,2-a]嘧啶基、

𪗇唑基、

𪗇噪基、

異苯并呋喃基、

異喹啉基、

[1,5]噻啉基、

噻唑基、

吡啶基、

吡喃基、

吡嗪基、

吡啶基、

嘧啶基、

嘧啶基、

1H-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、

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、

吡咯基、

1,3,4,5-四氫苯并[b]氮呋基、

四氫喹啉基、

四氫喹噁啉基、

四氫異喹啉基、

噻唑基、

噻吩基、

三吡基及

三唑基。

飽和雜環基團的例子為

氮 𠵿 基、

氮 𠵿 基、

氮 𠵿 基、

3,4-二 𠵿 基 吡 咯 𠵿 基、

2,6-二 甲 基 嗎 福 林 基、

3,5-二 甲 基 嗎 福 林 基、

二 𠵿 烷 基、

[1,4]-二 氧 𠵿 基、

二 氧 𠵿 基、

4,4-二 氧 硫 嗎 福 林 基、

二 硫 𠵿 基、

二 硫 𠵿 基、

2-𠵿 基 甲 基 吡 咯 𠵿 基、

4-𠵿 基 𠵿 𠵿 基、

3-𠵿 基 吡 咯 𠵿 基、

4-甲 基 𠵿 𠵿 基、

1-甲 基 𠵿 𠵿 基、

1-甲 基 吡 咯 𠵿 基、

嗎 福 林 基、

氧 硫 𠵿 基、

氧 𠵿 基、

𠵿 𠵿 基、

𠵿 𠵿 基、

吡 咯 𠵿 基、

四氫呋喃基、

四氫哌喃基、

四氫噻吩基、

四氫硫哌喃基、

硫𪗇基(thiepanyl)及

硫嗎福林基。

雙或多環的飽和或部分飽和雜環基團的例子為

2,5-二氧雜雙環[4.1.0]庚烷基、

2-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基、

2-氧雜雙環[4.1.0]庚烷基、

3-氧雜雙環[4.1.0]庚烷基、

7-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷基、

2-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、

3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、

1-氧雜螺環[2.5]辛烷基、

6-氧雜螺環[2.5]辛烷基、

3-氧雜雙環[3.3.1]壬烷基、

1a,7b-二氫-1H-環丙烯并[c]苯并哌喃基及

1,1a,2,7b-四氫環丙烯并[c]苯并哌喃基。

作為在 R^1 上取代基的一部分，

「雜環基」此詞意指具有 1 至 4 個氮及/或 1 或 2 個硫或氧原子的 3-7 員單環的飽和及不飽和雜環基團，其可經取代一或多次，舉例而言，諸如被 C_{1-8} -烷氧基、 C_{1-8} -烷基、 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、視需要酯化之羧基、氰基、鹵素、

羥基、經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基或經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基取代一次或二次。

該雜環基團的例子為

咪唑基、

嗎福林基、

氧呔基、

氧呔基、

吡唑基、

吡啶基、

吡咯啉基、

四氫呋喃基、

四氫吡喃基、

四唑基、

噻唑基及

三唑基。

作為取代基 R^2 的一部分，

「雜環基」此詞意指具有 1 至 5 個氮及/或 1 或 2 個硫或氧原子的 3-7 員單環的飽和、部分不飽和最大不飽和的雜環基團，其可經取代一或多次，舉例而言，諸如被 C_{1-8} -烷氧基、 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、 C_{1-8} -烷基、芳基、氰基、鹵素、雜環基、羥基、經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基或經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基取代一次、二次或三次。

該雜環基團的例子為

咪唑基、

氧呔基、
 吡唑基、
 吡咯啉基、
 四唑基、
 噻唑基及
 三唑基。

包含氮原子的雜環基團可經由 N 原子或經由 C 原子連接至分子的其餘部分。

經羥基取代的 C_{1-8} -烷基可為，例如，羥基- C_{1-8} -烷基，或者為聚羥基- C_{1-8} -烷基。

「經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基」此詞意指可經 1-8 鹵素原子，舉例而言，諸如溴、氯、氟、碘取代的 C_{1-8} -烷基團。類似的陳述亦適用在諸如經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基的基團。

在本發明的內文中，每當取代被描述成發生不止一次時，該取代，例如兩次，係由獨立地選自由所給予的取代基列表的取代基所構成，而因此可為二個不同取代基或兩相同取代基。

式(I)之化合物具有至少二個不對稱的碳原子，因此可以光學上純的非鏡像異構物、非鏡像異構混合物、非鏡像異構外消旋物、非鏡像異構外消旋物混合物的形式或以內消旋化合物存在。本發明涵蓋所有這些形式。非鏡像異構物混合物、非鏡像異構外消旋物或非鏡像異構外消旋物混合物可以習知方法，例如藉由管柱層析法、薄層層析法、

HPLC 及其類似方法份化。

鹽類主要為式(I)化合物的醫藥上可接受的或無毒的鹽類。「醫藥上可接受的鹽類」此詞涵蓋與諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及其類似物的無機酸或有機酸所成的鹽類。

具有成鹽基團的化合物之鹽類，特別是酸加成鹽、與鹼所成的鹽或在多個成鹽基團存在下，在某些情況下，亦為混鹽或內鹽。

舉例而言，此等鹽由具有酸基，例如羧基或磺基的式(I)化合物形成，而且舉例而言，為其與適當鹼所成的鹽，諸如衍生自元素週期表 Ia、Ib、IIa 及 IIb 族的金屬的無毒金屬鹽，例如：鹼金屬，尤其是鋰、鈉或鉀的鹽類，鹼土金屬鹽，例如鎂或鈣鹽，以及鋅鹽及銨鹽，包含與下列一起形成的鹽：有機胺，例如視需要經羥基取代的單、二或三烷基胺，尤其是單、二或三(低烷基)胺或與四級銨鹼，例如甲基、乙基、二乙基或三乙基胺、單、雙或三(2-羥基(低烷基))胺，諸如乙醇、二乙醇或三乙醇胺、三(羥基甲基)甲基胺或 2-羥基-第三丁基胺、N,N-二(低烷基)-N-(羥基(低烷基))胺，諸如 N,N-二-N-二甲基-N-(2-羥基乙基)胺或 N-甲基-D-還原葡糖胺，或四級銨氫氧化物，諸如四丁基氫氧化銨。具有鹼基，例如胺基之式(I)化合物，可與下列者形成酸加成鹽：例如適當的無機酸，例如氫鹵酸，諸如鹽酸、氫溴酸、具有一或二個質子置換的硫酸、具有一或二個質子置

換的磷酸，例如正磷酸或偏磷酸、或具有一或多個質子置換的焦磷酸；或有機羧酸、磺酸或膦酸或 N-取代的胺磺酸，例如乙酸、丙酸、羥乙酸、琥珀酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、柳酸、4-胺柳酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、亞甲基雙羥茶酸(embonic acid)、菸鹼酸、異菸鹼酸，以及胺基酸，例如上述之 α -胺基酸，以及甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、萘-2-磺酸、2-或 3-磷甘油酸、6-磷酸葡萄糖、N-環己基胺磺酸(伴隨環己胺磺酸鹽的形成)或其他酸性有機化合物，諸如抗壞血酸。具有酸基及鹼基的式(I)化合物亦可形成內鹽。

所得鹽可以本身已知的方法轉化成其他的鹽，例如，藉由在所形成之無機鹽於其中不溶解且因此由反應平衡分離之適當溶劑中，用適當的金屬鹽如另一酸的鈉、鋇或銀鹽處理而轉化成酸加成鹽，和藉由自由酸的釋放和鹽再形成而轉化成鹼鹽。

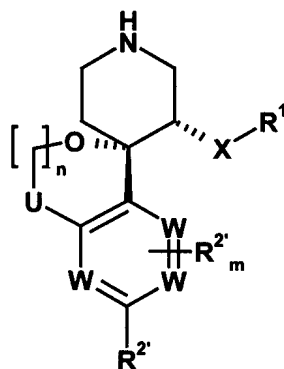
式(I)化合物，包括其鹽，也可以水合物的形式獲得或者包括用於結晶的溶劑。

為了單離和純化，醫藥上不適合的鹽也可找到用途。

說明全篇所提到的化合物群組不應被視為封閉性，而是這些化合物群組的部分可彼此交換或具有上述所給予的定義或以合理的方式省略，例如以更特定之定義替換一般

定義。根據一般化學原則定義為有效的，例如，原子的通常價。

根據本發明之較佳化合物為通式為(IA)之化合物及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類。



(IA)

其中 R^1 、 R^2 、 X 、 U 、 W 、 m 及 n 係如就上述式(I)化合物的定義。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)之化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

W 在每個情況下為 $-CH=$ 。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)之化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

W 係獨立地選自 $-CH=$ 或 $-N=$ ，其中正好一個 W 為 $-N=$ 。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)之化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，

物，其中：

R^1 為苯基或雜環基，各自如上對式(I)化合物所述者經取代。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

U 為 $-CH_2-$ 且 n 為 0-2 且其中 R^1 、 $R^{2'}$ 、W、X 及 m 具有上述對式(I)化合物所指示的意義。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中

U 為 $-O-$ 且 n 為 2 且其中 R^1 、 $R^{2'}$ 、W、X 及 m 具有上述對式(I)化合物所指示的意義。

特別佳的雜環基團 R^1 為

苯并[1,3]二噁嗪基、

苯并呋喃基、

苯并咪唑基、

4H-苯并[1,4]噻吩基、

苯并噻唑基、

4H-苯并[1,4]噻吩基、

喹啉基、

2H-苯并哌喃基、

二氫苯并[e][1,4]二氮呋基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基、

3,4-二氫-3H-苯并[1,4]噻吩基、
1,4-二氫-2H-苯并[d][1,3]噻吩基、
3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基、
1a,7b-二氫-1H-環丙烯並[c]苯并呋喃基、
1,3-二氫吲哚基、
2,3-二氫吲哚基、
2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吩基、
咪唑并[1,5-a]吡啶基、
吲哚基、
吲哚基、
3H-異苯并呋喃基、
[1,5]噻啶基、
噻吩基、
呋喃基、
吡啶基、
1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吩基、
吡啶基、
嘧啶基、
1H-吡嗪基、
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、
吡咯基、
四氫苯并[e][1,4]二氫呋喃基、
2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、
四氫喹啉基、

1,1a,2,7b-四氫環丙烯並[c]苯并哌喃基及
三吡基。

特別佳的基團 R^1 為

苯并[1,3]二噁嗪基、

苯并呋喃基、

苯并咪唑基、

4H-苯并[1,4]噻吩基、

苯并噻唑基、

4H-苯并[1,4]噻吩基、

2H-苯并哌喃基、

二氫苯并[e][1,4]二氮呋基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基、

3,4-二氫-3H-苯并[1,4]噻吩基、

1,4-二氫-2H-苯并[d][1,3]噻吩基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基、

1a,7b-二氫-1H-環丙烯並[c]苯并哌喃基、

1,3-二氫吡嗪基、

2,3-二氫吡嗪基、

2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吩基、

咪唑[1,5-a]吡啶基、

吡嗪基、

吡嗪基、

3H-異苯并呋喃基、

1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吩基、

苯基、

吡啶基、

嘧啶基、

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、

1,1a,2,7b-四氫環丙烯並[c]苯并哌喃基及

三吡基；

其經 1 至 3 個獨立地選自由下列所組成群組的基團取代：

C_{1-8} -烷醯基，

C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷氧基)- C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷氧基，

(N- C_{1-8} -烷氧基)- C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基羰基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

鹵素，

氧化物，

側氧，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{1-8} -烷氧基及

未經取代的或經取代的雜環基- C_{1-8} -烷基。

R^1 非常特別佳地為

2H-苯并呋喃基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基或

1,3-二氫吡啶基，

其係經 1 至 3 個獨立地選自由下列所組成群組之基團
取代：

C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基羰基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

鹵素，

側氧，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基及

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基。

進一步優先選擇為式(I)及(IA)化合物及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^2 係獨立地選自由下列各者所組成群組：

C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{0-8} -烷基- C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷硫基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{3-8} -環烷基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基
及

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基
- C_{1-8} -烷基。

R^2 尤其較佳係選自

C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷基、

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -
烷基、

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基
及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基- C_{0-8} -烷氧基；

R^2 非常特別佳地係選自

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷基、

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啶基- C_{0-8} -烷氧基。

進一步較佳群組的式(I)及特別佳式(IA)化合物，及其鹽類，較佳為其醫藥上可使用的鹽類，為如下定義之化合物，其中

X 為 -Alk-、-O-Alk-或 -O-Alk-O-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸烷基。

X 尤其佳為 -O-Alk-及非常尤其佳 -O-CH₂-。

非常特別優先選擇為式(I)及(IA)的化合物及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，其中

R¹ 為 2H-苯并呋喃基或 3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪基，如就式(I)化合物所定義者被取代；

R² 係選自

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基、

C_{1-8} -烷基、

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基- C_{0-8} -烷氧基；

X 為 -Alk-、-O-Alk-或 -O-Alk-O-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸烷基；

U 係選自由 -CH₂-及 -O-所組成群組；

W 在每個情況下為 -CH=；

如果 U 為 -CH₂-，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 -O-，則 n 為 2；及

m 為 0。

式(I)及(IA)化合物可以類似於文獻中揭露的製備方法製備。相似的製備方法描述於如 WO 97/09311 及 WO 00/063173。可在實施例中發現具體製備變數的細節。

式(I)化合物可製備成光學上純的形式。對映體的分離可藉由本身已知的方法進行，較佳在合成的早期階段藉由與光學活性酸，舉例而言，例如(+)-或(-)-苦杏仁酸形成鹽和藉由分級結晶使非鏡像異構鹽分離，或較佳在相當晚階段藉由與手性輔助組分，舉例而言，如(+)-或(-)-苄烷醯氯

衍生，和藉由層析法及/或結晶使非鏡像異構產物分離，隨後使與手性輔助劑的鍵聯裂解。可用習知的光譜方法，分析純非鏡像異構鹽和衍生物以測定所含哌啶的絕對構形，以單晶上的 X 射線光譜法代表特別適合的方法。

在式(I)化合物中之個別手性中心的構形可能被選擇性地反轉。例如，具有親核取代基如胺基或羥基的不對稱碳原子之構形可藉由二級親核取代反轉，如果適當的話，在鍵結之親核取代基轉化至適當離核(nucleofugic)離去基和與一種引進原取代基之試劑反應之後，或在具有羥基的碳原子之構形可藉由氧化和還原反應反轉，類似於歐洲專利申請案 EP-A-0 236 734 中所述之方法。也有利的是羥基之反應性官能改質及其後續被具有反轉構形的羥基置換。

式(I)及(IA)之化合物亦包含其中一或多個原子被其穩定的、非放射性的同位素置換的化合物；例如被氘取代的氮原子。

式(I)及(IA)之化合物亦包含已經透過一或多個位置，例如氧(羥基縮合)、硫(硫氫基縮合)及/或氮，被亞硝化的化合物。本發明亞硝化之化合物可使用該領域具有通常知識者已知的習知方法製備。例如，用於亞硝化之化合物的已知方法已描述於 WO 2004/098538 A2。

式(I)及(IA)之化合物亦包含已經在一或多個位置被轉化使得含有硝酸酯的鍵聯基接到既有的氧及/或氮的化合物。較佳的衍生物為其中於式(I)的 R^1 上的哌啶氮原子或支鏈氮原子已被轉化為擁有含硝酸酯的鍵聯基之鹽胺或胺甲

酸酯基的化合物，例如 $>N-C(O)-L-ONO_2$ 或 $>NC(O)-O-L-ONO_2$ ，其中 L 代表鍵聯基，例如 C_{1-8} -烷基或芳基- C_{1-8} -烷基。進一步較佳的衍生物為其中於式(I)的 R^1 上的羥基的氧原子已被轉化成擁有含硝酸酯的鍵聯基之酯或碳酸酯基的化合物，例如 $-O-(C=O)-L-ONO_2$ 或 $-O-(C=O)-O-L-ONO_2$ ，其中 L 代表鍵聯基，例如 C_{1-8} -烷基或芳基- C_{1-8} -烷基。本發明化合物之該「硝衍生物」可使用該領域具有通常知識者已知的習知方法製備。例如，用於將化合物轉化成其硝衍生物的已知方法已描述於 WO2007/045551 A2。

在本文所述之化合物的前藥衍生物為其在活體內使用時藉著化學或生理過程釋放原化合物的衍生物。舉例而言，前藥可在達到生理 pH 時或藉由酵素轉化而被轉化成原化合物。前藥衍生物的可能例子為可自由利用的羧酸之酯、硫醇、醇類或酚類之 S-和 O-醯基衍生物，醯基係定義如上。較佳的衍生物藉由在生理介質中之溶劑分解作用轉化成原羧酸的醫藥上可接受之酯衍生物，舉例而言，例如低烷酯類、環烷酯類、低烯酯類、苯甲酯類、單或二取代之低烷酯類，例如低 ω -(胺基、單或二烷胺基、羧基、低烷氧羰基)烷酯類或例如低 α -(烷醯氧基、烷氧羰基或二烷胺羰基)烷酯類；習慣地，亦使用三甲基乙醯氧基甲酯和相似的酯。

由於在自由化合物、前藥衍生物和鹽化合物之間的密切關係，當可能且適當的話，本發明中某化合物也包含其

前藥衍生物和鹽形式。

式(I)及較佳地式(IA)之化合物，和其醫藥上可接受的鹽具有對天然酵素腎素之抑制作用。後者從腎臟通過進入血液和在血液中引起血管收縮素原的裂解而形成十肽血管收縮素 I，其然後在肺、腎臟和其他的器官中分裂成八肽血管收縮素 II。血管收縮素 II 同時直接藉由動脈窄縮和間接地藉由從腎上腺釋放保留鈉離子的激素醛固酮，此與胞外液體體積上升牽連，而增加血壓。此上升可歸於血管收縮素 II 本身或從其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 的形成之減少和，其因此，有較少量的血管收縮素 II 形成。此活性肽激素之減少濃度為腎素抑制劑之降血壓作用的直接原因。

腎素抑制劑的作用係藉由活體外試驗的實驗加以檢測，其中測量不同系統(人類血漿，純化之人類腎素與合成或天然的腎素基質)中的血管收縮素 I 之形成的減少。尤其使用以下 Nussberger 等人(1987) J. Cardiovascular Pharmacol, 第 9 冊，第 39-44 頁的活體外試驗。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 之量係在後續的放射免疫分析中測定。抑制劑對形成血管收縮素 I 的作用在此系統中藉由添加各種不同物質的濃度而加以測定。 IC_{50} 係指特定抑制劑將血管收縮素 I 的形成減少 50% 之濃度。本發明的化合物在活體外系統中於約 10^{-6} 到約 10^{-10} 莫耳／升的最小濃度展示出抑制作用。

例示本發明，實施例 2、7 及 14 之化合物以於約 1-20 •

10^{-9} 莫耳/升範圍內的 IC_{50} 值抑制血管收縮素 I 的形成。

在鹽耗乏動物中，腎素抑制劑引起血壓減少。人類腎素不同於其他物種的腎素。為了要測試人類腎素的抑制劑，使用靈長類動物(絨猴，普通狨)，因為人類腎素和靈長類動物腎素在酵素活性區實質上為同源的。所使用之活體內試驗如下：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。使用下行主動脈中導管測量血壓和心率並且以放射測量方式(radiometrically)記錄。腎素的內源釋放係藉由 1-星期低鹽飲食與弗洛西邁(furosemide) (5-(胺基磺醯基)-4-氯-2-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯甲酸)(5 毫克／公斤)的單一肌肉內注射的組合予以激發。在弗洛西邁注射後 16 小時，將試驗物質藉經由皮下注射針直接地投予股動脈內或藉由管餵法以懸浮液或溶液投予胃內，和評估他們對血壓和心率的效果。本發明的化合物在所述活體內試驗中於約 0.003 到約 0.3 毫克／公斤的 i.v.劑量和約 0.3 到約 30 毫克／公斤的口服劑量有效地減少血壓。

描述於本文中的化合物的血壓降低作用可在活體中使用以下計畫試驗：

該研究係在 5-6 週齡的雄性雙基因轉殖大鼠(dTGR)上進行，其過度表現人類血管收縮素原及人類腎素兩者，且因此發展成高血壓(Bohlender J. 等人之 J. Am. Soc. Nephrol. 2000； 11: 2056-2061)。此雙基因轉殖大鼠品種透過雜交兩個基因轉殖的品種而產出，一者為具有內生啟

動子之人類血管收縮素原和一者為具有內生啟動子之人類腎素。兩個單基因轉殖品種皆沒有高血壓。雙基因轉殖大鼠，雄性和雌性兩者，皆發展嚴重的高血壓(平均收縮壓 200 毫米汞柱)，並且如果未治療，則在平均 55 天後死亡。可在老鼠裡研究人類腎素的事實是此模型的獨特特徵。年齡相稱的史一道二氏大鼠作為無高血壓對照動物。動物被分成治療群組並就各種治療期間接受試驗物質或媒液(對照組)。以口服投予所施予之劑量可以從 0.5 到 100 毫克/公斤體重為範圍。在整個研究期間，動物接受標準飼料且隨意取得自來水。允許動物自由和不受拘束的移動，透過在腹部主動脈內植入的轉換器遙測收縮和舒張的血壓及心率。

描述於本文中的化合物對於腎損壞(蛋白尿症)的作用可使用以下計畫在活體中試驗：

如上所述，該研究係在 4 週齡的雄性雙轉基因大鼠(dTGR)上進行。動物被分成治療群組並每天接受試驗物質或媒液(對照組)經 7 星期。以口服投予所施予的劑量可以從 0.5 到 100 毫克/公斤體重為範圍。在整個研究期間，動物接受標準飼料和隨意取得自來水。動物週期性地被安置在新陳代謝籠以測定蛋白、利尿、鈉尿和尿滲透壓之 24 小時尿的排泄。研究結束時，將動物犧牲且亦可取出腎和心臟以測定重量及免疫組織的研究(纖維變性、巨噬細胞/T細胞滲入等)

描述於本文中的化合物的生物利用性可在活體中使用以下計畫試驗：

該研究係在預插入導管(頸動脈)的雄性大鼠(300 克±20%)裡進行，其能在整個研究期間自由地移動。化合物係經由靜脈內和經口(胃管灌食法)給予不同組的動物。以口服投予所施予的劑量可以從 0.5 到 50 毫克/公斤體重為範圍；靜脈內投藥的劑量可以從 0.5 到 20 毫克/公斤體重為範圍。在化合物給予之前和在隨後的 24 個小時的期間，使用自動化的取樣設備(全自動採血給藥儀(AccuSampler)，DiLab 歐洲，隆德，瑞典)透過導管收集血液樣本。使用有效的 LC-MS 分析方法決定化合物的血漿水平。藥物動力學分析係在血漿濃度-時間曲線上，在將各投予途徑的整個時間點上的所有血漿濃度取平均之後進行。所計算的典型的藥物動力學參數包括：最大濃度(C_{max})、達到最大濃度的時間(t_{max})、由 0 小時至最後一個可計量的濃度的時間點之曲線下的面積(AUC_{0-t})、由 0 小時至無窮大之曲線下的面積(AUC_{0-inf})、消除速率常數(K)、末端半衰期($t_{1/2}$)、絕對口服生物利用性或吸收的部分(F)、清除率(CL)及在末端階段期間的分布容積(V_d)。

5 種主要代謝 CYP450 酵素，CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 負責人類中超過 95% 的藥物代謝活動。

估算在試管內藥物新陳代謝的目標是：

(1) 鑑別影響試驗化合物及其代謝物的所有主要的代謝途徑，包括鑑別負責新陳代謝的特定酵素和闡明形成的中間物；及

(2)探索並且預期試驗藥物對其他藥物的新陳代謝的作用和其他藥物對其新陳代謝的作用。

肝新陳代謝的最完整的圖可以完整肝系統(例如肝細胞，微粒體)獲得，其中輔因子為自足的且保留連結酵素的自然位向及位置。

然而，當很多化合物必須同時被試驗時，一件更簡單的篩選工具是有利的。普通 CYP450 的 cDNA 已經被選殖且重組人類酵素蛋白已被表現在多種細胞內。這些重組酵素的使用提供一種極佳方式來迅速評估特定的酵素抑制活性及/或確認在微粒體裡鑑別的結果。

描述於本文的化合物的代謝性質(在人類細胞色素 P450 同功異構物(isoform)上的抑制常數)可以在活體內使用下列計畫試驗：

為了評估對於 CYP450 酵素的抑制活性，在不同濃度的試驗化合物(連續的稀釋)的存在下監測酵素反應並且與最大酵素活性相比(對照組：沒有試驗化合物)。原則上，可藉由 3 種不同的機制發生抑制：(1)競爭性抑制，(2)非競爭性抑制，和(3)基於機制的抑制。

在任何情況下，抑制強度取決於試驗化合物的濃度。在一段試驗化合物濃度範圍試驗 CYP450 酵素活性，鑑別出觀察到半最大酵素抑制的試驗化合物濃度(IC₅₀ 濃度)。

為了篩選目的，試驗化合物的抑制潛能可以立即可用的套組(CYP450 高通量抑制劑篩選套組，例如 CYP1A2/CEC，#459500，BD Biosciences，Franklin Lakes，

NJ USA)被試驗，其可用於所有 5 種上述主要的 CYP 同功異構物。在該套組內，將在昆蟲細胞表現之重組人類 CYP450 同功異構物在不同試驗化合物濃度的存在下以同功異構物特定螢光基質培養。酵素活性將螢光基質轉化成螢光染料產物，以螢光分光光度計測量其濃度。螢光與酵素活性直接成正比。

在使用 CYP450 高通量抑制篩選套組的典型的標準檢定中，將化合物在含有 6-磷酸葡萄糖去氫酶/NADP/NADPH 再生系統和合適的螢光基質：例如 3-氟基-7-乙氧基香豆素 (CYP1A2)的磷酸鹽緩衝劑(50mM, pH7.4)中，於 2 nM 到 33 μ M 濃度範圍試驗。作為對照組抑制劑，可使用下列物質：呋拉茶鹼 (furaflavone) (CYP1A2)、磺胺苯唑 (sulfaphenazole)(CYP2C9)、反苯環丙胺 (tranylcypromine)(CYP2C19)、奎寧定 (CYP2D6)及酮康唑 (ketoconazole)(CYP3A4)。

藉由加入 2.5 nM (最終濃度)的 CYP450 同功酶開始反應，在 37°C 培養 15 到 45 分鐘，然後藉由加入 187.5 mM 三羥基-胺基甲烷鹼/乙腈(20/80, v/v)終止。

接著藉由螢光光譜法以合適的激發和發射波長設定：例如 410 奈米激發和 460 奈米發射波長(CYP1A2)，測定所產生的螢光染料的量。

替代地及/或附加的，可使用如 R.L.Walsky 和 R.S.Obach 在 *Validated assay for human cytochrome p450 activities ; Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Metabolism*,

Pfizer, Groton, Connecticut ; Drug Metabolism and Disposition: (2004)32, 647-660 中所述，使用人類肝微粒體 (例如 BD Biosciences, #452161) 連同 CYP 同功異構物-特異標準基質 (例如 CYP3A4/5 的米達卓蘭 (midazolam)) 的檢定。為了測定是否試驗化合物抑制 CYP3A 酵素活性，例如，監測在變化的試驗化合物濃度下米達卓蘭藉由人類肝微粒體的羥化。羥基-米達卓蘭產生直接正比於酵素活性並且可以藉由液相層析法-串聯式質譜法測定。另外，微粒體檢驗可以在加入標準基質之前，沒有或有以試驗化合物預培養微粒體 15 分鐘下進行。有潛力將 P450 不可逆改質的試驗化合物或其代謝物在預培養之後將具有較強的抑制效應。

在使用人類肝微粒體檢定的典型標準檢定裡，化合物在含有 NADPH 再生系統 (6-磷酸葡萄糖去氫酶，NADP，NADPH) 及 10 μ M 基質 (例如 CYP3A4/5 的米達卓蘭) 及 0.1 毫克/毫升的微粒體蛋白質的磷酸鹽緩衝劑內 (100 mM 磷酸鉀，3.3 mM MgCl_2 ，pH 7.4) 於 10 nM 至 50 μ M 濃度範圍內試驗。作為對照組抑制劑，可使用如上述相同的物質 (例如 酮康唑 (CYP3A4/5))。如果化合物的預培養是所欲的，將除基質之外全部的檢定組分混合且在 37°C 下培養 15 分鐘。一段時間後，將基質添加到檢定混合物中然後在 37°C 下培養持續 15 分鐘。沒有預培養的話，將全部檢定組分同時混合然後在 37°C 下培養 15 分鐘。酵素反應的終止係藉由加入 HCOOH /乙腈/ H_2O (4/30/66, v/v/v) 溶液而達成。

樣品接著在冰箱 ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) 內培養 1 小時 $\pm$ 10 分鐘以增加

蛋白質沉澱。緊接在 LC/MSMS 的分析之前，樣品在 4°C 在 3500 克下離心 60 分鐘以將沈澱的蛋白質分離。將上澄液與乙腈/水(50/50, v/v)混合，然後以 LC/MSMS 直接分析化合物含量。

接著對得自任一實驗設定的數據進行評估如下：使用為化合物濃度函數之在特定化合物濃度的剩餘活性對在對照組的活性之分率來計算 IC_{50} 值。這透過對實驗數據組擬合 4 個參數的對數方程式完成。

式(I)或較佳式(IA)化合物，和其醫藥上可接受的鹽可用作藥品，例如以醫藥組成物的形式。該醫藥組成物可以經腸方式投予，如以口服方式，例如以錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液的形式、以經鼻方式，例如以鼻噴霧劑形式、以經直腸方式地，例如以栓劑的形式或者以經皮方式，例如以軟膏或貼片的形式，以經眼方式，例如以溶液、溶液、軟膏，凝膠的形式、以經肺方式，例如以肺的氣溶膠的形式或至其他黏膜組織。然而，投藥也可為非經腸的，如肌肉內或靜脈內的，如以注射溶液的形式。

為了製備錠劑、包衣錠、糖衣錠和硬質明膠膠囊，式(I)或較佳式(IA)化合物，和其醫藥上可接受的鹽，可與醫藥上惰性的無機或有機賦形劑一起加工。該等用於例如錠劑、包衣錠和硬質明膠膠囊之賦形劑可為乳糖，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為例如植物油、蠟、脂肪、

半固體和液體多元醇等等。

適合製備溶液和糖漿之賦形劑為例如水、多元醇、蔗糖、反轉糖、葡萄糖等。

適合注射溶液的賦形劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油、膽汁酸、卵磷脂等。

適合栓劑的賦形劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等等。

醫藥組成物也可額外地包含防腐劑、助溶劑、增加黏度之物質、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用來改變滲透壓之鹽、緩衝液、塗料或抗氧化劑。他們也可包含其他的有治療價值的物質。

本發明進一步地提供式(I)或較佳式(IA)化合物，和其醫藥上可接受的鹽類用於治療或預防高血壓和心衰竭、青光眼、心肌梗塞(Cardiac infarction)，腎臟衰竭、再狹窄(restenoses)、糖尿病腎病變及中風方面的用途。

式(I)或較佳式(IA)化合物，和其醫藥上可接受的鹽類，也可與一或多種具有心臟血管作用的藥劑組合投予，例如 α -和 β -阻斷劑例如芬妥胺(phentolamine)、酚苄明(phenoxybenzamine)、派拉唑辛(prazosin)、特拉唑欣(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；血管舒張劑例如肼屈嗪(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 例 如 氨 力 農 (amrinone)、苄環烷(bencyclane)、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；ACE 抑制劑例如西拉普利(cilazapril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)等等；鉀離子活化劑例如吡那地爾(pinacidil)；抗-影響血清素代謝之藥物(anti-serotoninerics)例如酮色林(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；以及利尿劑例如氫氯噻嗪(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(furosemide)、茚達立酮(indacrinone)、美托拉宗(metolazone)、螺內酯(螺環 nolactone)、三胺嘌呤(triamteren)、氯噻酮(chlorthalidone)等等；交感神經抑制劑(sympatholytics)例如甲基多巴(methyldopa)、可樂定(clonidine)、胍那苄(guanabenz)、利舍平(reserpine)；和其他適合於治療人和動物的與糖尿病或腎臟病例如急性或慢性腎臟衰竭有關的疾病之高血壓、心衰竭或血管疾病的藥劑。該等組合可分開地或以包含多數個成分的製劑使用。

可與式(I)或(IA)之化合物合併使用的其他物質，為在

WO 02/40007 之第 1 頁上第(i)到(ix)類的化合物(以及其中進一步所列之較佳選擇和例子)和 WO 03/027091 的第 20 和 21 頁上所述的物質。

劑量可在寬限度內改變且當然適合於每個體情形中之個別環境。一般，對於口服投予，每位成人(70 公斤)，每日劑量約 3 毫克到約 3 克，較佳約 10 毫克到約 1 克，例如約 300 毫克，較佳分開成 1-3 份個別劑量，其可(例如)為相等大小，此可謂適當者，不過，如果發現適當的話，亦可超過所界定的上限；典型地，小孩依照他們的年齡和體重接受較低劑量。

式(I)化合物和其醫藥上可接受的鹽可以一或多個劑量變化間隔投予，只要能維持所欲的治療效果或只要不需要進一步的治療干預。

實施例

下列實施例例示本發明。所有的溫度以攝氏度表示，壓力以毫巴表示。除非另有說明，否則反應在室溫下發生。縮寫“Rf = xx(A)”表示(例如)在溶劑系統 A 中獲得之 Rf 值係 xx。溶劑對另一種溶劑的數量比例總是以體積分表示。最終產物和中間物的化學名借助於程式 AutoNom 2000(自動命名法)獲得，除了螺環化合物之外；其化學名借助於程式 ACD/Name (ACD/Labs 11.0) 獲得。

薄層層析法溶析液系統：

A CH₂Cl₂/MeOH/濃 NH₃ = 200:20:1

B CH₂Cl₂/MeOH/濃 NH₃ = 200:20:0.5

C $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 200:10:1$

D $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 90:10:1$

E $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 60:10:1$

F $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 200:30:1$

G $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$

H $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 200:15:1$

I $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_3 = 100:10:1$

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

毫米

I 90% H_2O */10% CH_3CN *到 0% H_2O */100% CH_3CN *於
5 分鐘 + 2.5 分鐘(1.5 毫升/分鐘)

II 95% H_2O */5% CH_3CN *到 0% H_2O */100% CH_3CN *
於 30 分鐘 + 5 分鐘(0.8 毫升/分鐘)

* : 含有 0.1% 三氟乙酸

使用下列縮寫:

AcOH 乙酸

n-BuLi 正丁基鋰

t-BuOH 第三丁醇

CH_2Cl_2 二氯甲烷

CHCl_3 氯仿

CH_3CN 乙腈

Cs_2CO_3 碳酸鈰

Cy 環己烷

DCC	二環己碳二亞胺
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DMA	二甲基乙醯胺
4-DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
Dppf	1,1'-雙(二苯膦)-二(環戊二烯) [12150-46-8]
EDC•HCl	鹽酸 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二 醯亞胺 [25952-53-8]
Et ₃ N	三乙基胺
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HBr	氫溴酸
HCl	鹽酸
H ₂ O	水
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
LiBH ₄	硼氫化鋰
LiCl	氯化鋰
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
min	分鐘

m.p.	熔點(溫度)
N ₂	氮氣
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ HPO ₄	磷酸氫二鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₃	氨
NH ₄ Br	溴化銨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀 [51364-51-3]
Pd(PPh ₃) ₄	四-三苯膦鈀(0)
P(tert-Bu) ₃	三第三丁基膦
Ra/Ni	雷氏鎳

R_f 在薄層層析法中物質經過的距離對洗提液前沿與起點之距離的比值

R _t	物質在 HPLC 中的滯留時間(以分鐘表示)
RT	室溫
TBACl	氯化第三丁基銨
TBAI	碘化第三丁基銨
TBME	第三丁基甲基醚

TFA 三 氟 乙 酸

THF 四 氫 呋 喃

實 施 例 1

(1S,3'S)-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡-6-基]甲氧基}-3,4-二氫螺環[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]

對 1 毫莫耳 (1S,3'S)-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]於 6 毫升 MeOH/THF 的 6:1 混合物中的溶液添加 5 毫莫耳 Na_2HPO_4 ，將 15 毫莫耳鈉汞齊(10% Na)分數次添加，及使反應混合物在 RT 下攪拌 4 h (以 HPLC 或 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋及以矽膠墊過濾。以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 的 2:1 混合物清洗矽膠(5x)。使合併的有機層在減壓下蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到為微黃色油的標題化合物並根據 R_f 值鑑別。

起始材料製備如下：

a) (1S,3'S)-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]

對 1.5 毫莫耳的 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]及 1 毫莫耳 (1S,3'S)-6-(氯甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]於 6 毫升 DMF 的溶

液添加 0.1 毫莫耳的 TBAI。將此懸浮液冷卻至 0°C 及添加 1.65 毫莫耳的 NaH 分散液(60%)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下 4 h。將混合物注入冰冷 H₂O 及以 TBME 萃取(3x)。合併的有機層相繼地以 H₂O 及濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

b) (1S,3'S)-6-(氯甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]

對 1 毫莫耳 {(1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-基} 甲醇於 5 毫升 CH₂Cl₂ 中的溶液在 0°C 下相繼地添加 1.2 毫莫耳的 Et₃N、0.1 毫莫耳的 TBACl 及 1.1 毫莫耳的甲烷磺醯氯。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下 4 h。將混合物注入 1M NaHCO₃ 溶液及以 CH₂Cl₂ (2x) 萃取。合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生為黃色油的標題化合物。R_f = 0.54 (EtOAc/庚烷 2:1)；R_t = 5.61 (梯度 I)。

c) {(1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-基} 甲醇

將 1 毫莫耳 (1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯

基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-羧酸於 8 毫升的 THF 中的溶液中與 3 毫莫耳的硼烷-THF 錯合物(1M 於 THF) 混合及在 45°C 下攪拌 4 h (以 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物冷卻至 RT。在小心地添加 4.3 毫升的 MeOH 之後，使反應混合物在減壓下蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到為黃色油的標題化合物。R_f=0.16 (EtOAc/庚烷 2:1)；R_t = 4.78 (梯度 I)。

d) (1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-羧酸

將 1 毫莫耳 (1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-碳化脒於 5 毫升 EtOH 及 5 毫升 4N NaOH 的混合物加熱至 80°C 18 h。將反應混合物冷卻至 0°C 及加入 2N HCl 直到達到 pH 為 1。將混合物以 EtOAc (3x) 萃取。合併的有機層以 H₂O 及濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在減壓下濃縮。得到為黃色油的標題化合物。R_f = 0.09 (EtOAc/庚烷 2:1)；R_t = 4.76 (梯度 I)。

e) (1S,3'S)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-6-碳化脒

將 0.15 毫莫耳的 Pd₂(dba)₃ 及 0.3 毫莫耳的 dppf 在氬氣下溶解於 2.5 毫升的 DMA 及攪拌 10 min。之後加入 0.65 毫莫耳氰化鋅及 1 毫莫耳 (1S,3'S)-6-氯-3'-{[4-(3-甲氧基丙

基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[*b*]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]於 3 毫升的 DMA。使反應混合物在 140°C 下攪拌 3 天。將混合物冷卻至 RT 及注入 H₂O。將混合物以 TBME (3x) 萃取。合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化產生為褐色油的標題化合物。R_f = 0.22 (EtOAc/庚烷 1:1)；R_t = 5.32 (梯度 I)。

f) (1*S*,3'*S*)-6-氯-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[*b*]吡啶-6-基]甲氧基}-1'-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]

對 1 毫莫耳 (3*S*,4*S*)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]吡啶-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)-哌啶-4-醇於 12 毫升 CH₂Cl₂ 中的溶液在 0°C 下相繼地添加 3 毫莫耳 Et₃N、0.1 毫莫耳 4-DMAP 及 1.5 毫莫耳對甲苯磺酰氯。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下 20 h。將反應混合物注入冰/H₂O 及以 CH₂Cl₂ (3x) 萃取。將合併的有機層以 Na₂SO₄ 脫水及蒸發。藉由急驟層析法由殘餘物得到為微黃色油的標題化合物 (SiO₂ 60F)。R_f = 0.46 (EtOAc/庚烷 1:1)；R_t = 5.86 (梯度 I)。

g) (3*S*,4*S*)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]吡啶-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)-哌啶-4-醇

對 1 毫莫耳 (3*S*,4*S*)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯

基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-4-醇於 10 毫升 EtOAc 及 10 毫升飽和 NaHCO_3 溶液的混合物在 0°C 下添加 1.05 毫莫耳的對甲苯磺醯氯。使反應混合物在 RT 下攪拌 15 h。將混合物以 EtOAc (3x) 萃取。將合併的有機層以 H_2O 及濃鹽水清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到為微黃色泡沫的標題化合物。Rf = 0.42 (EtOAc/庚烷 2:1)；Rt = 5.20 (梯度 I)。

h) (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-4-醇

對 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 2 毫升 CH_2Cl_2 中的溶液在 0°C 下逐滴加入 15 毫莫耳 TFA。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min 及在 RT 下 3 h (以 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物注入冰-冷飽和 NaHCO_3 及以 CH_2Cl_2 (3x) 萃取。將合併的有機層以 H_2O 清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在減壓下蒸發。得到為微黃色油的標題化合物。Rf = 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{濃 NH}_4\text{OH}$ 200:20:1)；Rt=3.561(梯度 I)。

i) (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-

乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升 THF 中的溶液在 RT 下添加 1.3 毫莫耳 TBAF (1M 於 THF 中)。將混合物在 RT 下攪拌 2 h。將反應混合物注入冰/H₂O (100 ml)及以 TBME (3x)萃取。將合併的有機層以 Na₂SO₄ 脫水及在減壓下蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到為黃色油的標題化合物。R_f = 0.33 (EtOAc/庚烷 2:1); R_t = 5.247 (梯度 I)。

j) (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升的 THF 中的溶液與 2 毫莫耳 硼烷-THF 錯合物 (1M 於 THF) 混合及在 45°C 下攪拌 4 h (以 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物冷卻至 RT。在小心地添加 30 毫升的 MeOH 之後，使反應混合物在減壓下蒸發。得到為黃色油的標題化合物。R_f = 0.62 (EtOAc/庚烷 1:1)。

k) (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-4-羥基-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對攪拌中的 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,4-二羥-哌啶-1-羧酸第三丁酯於

2.5 毫升 DMF 中的溶液在 0°C 下添加 1.1 毫莫耳 NaH (於油中之 60% 分散液)。在 0°C 下將混合物攪拌 30 min。將 1.05 毫莫耳的 6-溴甲基-4-(3-甲氧基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁吩-3-酮於 1.5 毫升 THF 中的溶液中逐滴添加至反應混合物，接著一次加入 0.1 毫莫耳的 TBAI。使反應混合物在 0°C 下攪拌 4 h。將混合物注入冰 H₂O 及以 TBME (3x) 萃取。將合併的有機層相繼地以 H₂O 及濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及蒸發。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 由殘餘物得到為黃色油的標題化合物。R_f = 0.31 (EtOAc/庚烷 1:1)。

1) (3S,4S)-4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,4-二羥-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對 2 克的 AD-mix- α [ALDRICH, 39,275-8, 批號 01614BE/277] 於 5.5 毫升 t-BuOH 及 8 毫升 H₂O 中的溶液添加 1 毫莫耳的甲磺醯胺。將反應混合物冷卻至 0°C，接著加入 1 毫莫耳的 4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯於 2.5 毫升的 t-BuOH。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min 及得在 RT 下攪拌 10 天。在這段時間內，將四份的 AD-mix- α (每份 0.66 克) 及甲磺醯胺 (每份 0.33 毫莫耳) 加入反應混合物。接著將 3 克的 Na₂SO₃ 加入反應混合物及持續攪拌 1 h。將混合物注入冰/H₂O 及以 TBME (3x) 萃取。將合併的有機層以 2M KOH 清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化產生為微黃色油的標題化合物。R_f = 0.43 (EtOAc/庚烷 1:2)。

m) 4-[4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在三頸瓶內裝入 1 毫莫耳 4-三氯甲烷磺醯氧基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯 [138647-49-1]、1.2 毫莫耳的 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基硼酸、3 毫莫耳 LiCl、2 毫升的 2N Na₂CO₃ 水溶液、5 毫升的 DME 及 0.05 毫莫耳 Pd(PPh₃)₄。使反應混合物在 90°C 下攪拌 3 h。接著將反應混合物冷卻至 RT，注入 H₂O 及以 TBME (3x) 萃取。將合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化產生為微黃色油的標題化合物。R_f = 0.61 (EtOAc/庚烷 1:3)。

n) 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基硼酸

將 1 毫莫耳 n-BuLi (1.6M 於己烷中) 的溶液在 -78°C 下逐滴添加至 1 毫莫耳的 [2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙氧基]-三異丙基-矽烷於 4 毫升的 THF 中的溶液中。使反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 h 及在 20 min 的期間內加入 2 毫莫耳硼酸三異丙基酯。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 min 及在 RT 下放隔夜。對反應混合物添加 0.5N HCl 及將得到的混合物以 EtOAc (3x) 萃取。將合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在真空下濃縮產生為黃色油的標題化合物。R_f = 0.12 (EtOAc/庚烷 1:8)。

o) [2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙氧基]-三異丙基-矽烷

對 1 毫莫耳 2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙醇 [947614-94-0] 及 1.1 毫莫耳咪唑於 5 毫升 CH₂Cl₂ 中的溶液在 0°C 下添加 1.05

毫莫耳三異丙基氯矽烷。將混合物回溫至 RT 及攪拌 18 h。將混合物注入 0.5N HCl 及以 CH_2Cl_2 (3x) 萃取。將合併的有機層以濃鹽水(1x)清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到為黃色油的標題化合物。Rf = 0.72 (EtOAc/庚烷 1:8)。

根據描述於實施例 1 的方法，以下化合物以類似的方式製備：

2 (1S,3'S)-6-([[(2R)-2-乙氧基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]

於步驟 a 中，使用 (R)-2-乙氧基-丙-1-醇代替 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]

微黃色油；Rf = 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/$ 濃 NH_4OH 200:20:1)；Rt = 3.91 (梯度 I)。

起始材料製備如下：

a) (R)-2-乙氧基-丙-1-醇

對 1 毫莫耳 (R)-2-乙氧基-丙酸甲酯於 3 毫升 Et_2O 中的溶液分數次添加 1.55 毫莫耳的 LiBH_4 ，使反應溫度維持在 4-15°C 之間。使反應混合物在 4°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下 18 h。在 1 h 的期間將反應混合物注入飽和 NH_4Cl 水溶液，使其溫度維持在 4°C。將混合物在 4°C 下再攪拌 3 h。使有機相分離並以 CH_2Cl_2 (5x) 萃取水相。將合併的有機相以 Na_2SO_4 脫水及藉由蒸發濃縮(35°C/200 毫巴)。得到為黃色油的粗標題產物。

b) (R)-2-乙氧基-丙酸甲酯

對 1 毫莫耳甲基(R)-(+)-乳酸酯於 5 毫升 Et₂O 中的溶液添加 2 毫莫耳的碘乙烷及 2 毫莫耳的氧化銀。使反應混合物在 RT 下攪拌 16 h (以 TLC 檢驗轉化率)。對反應混合物添加 1 毫莫耳碘乙烷及 1 毫莫耳氧化銀。使反應混合物在 RT 下攪拌 20 h。使反應混合物以 Hyflo 過濾，以 Et₂O 及 CH₂Cl₂ 清洗，藉由蒸發(35°C / 300 毫巴)濃縮濾液。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生為黃色油的標題化合物。

3 (1S,3'S)-6-([[(2S)-3-甲氧基-2-甲基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]

於步驟 a 中，使用 (R)-3-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇 [911855-78-2] 代替 2-甲氧基-乙醇 [109-86-4]。

5 (1S,3'S)-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-3H-螺環[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]

於步驟 m 中，使用 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-甲基)-苯基硼酸 [681128-79-0] 代替 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基硼酸。

6 (1S,3'S)-5-([[(2R)-2-乙氧基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-3H-螺環[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]

於步驟 a 中，使用 (R)-2-乙氧基-丙-1-醇 (實施例 2a) 代替 2-甲氧基-乙醇 [109-86-4] 及於步驟 m 中，使用 4-氯-2-(2-

三異丙基矽烷基氧基-甲基)-苯基硼酸[681128-79-0]代替 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基硼酸。

微黃色油；Rf = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH/濃 NH₄OH 200:20:1)；Rt = 4.28 (梯度 I)。

7 (1S,3'S)-5-({[(2S)-3-甲氧基-2-甲基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-3H-螺環[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]

於步驟 a 中，使用 (R)-3-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇 [911855-78-2] 代替 2-甲氧基-乙醇 [109-86-4] 及於步驟 m 中，使用 4-氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-甲基)-苯基硼酸 [681128-79-0] 代替 -氯-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基硼酸。

微黃色油；Rf = 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH/濃 NH₄OH 200:20:1)；Rt = 3.96 (梯度 I)。

9 (1S,3'S)-7-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇啉-6-基]甲氧基}-4,5-二氫-3H-螺環[2-苯并𪗇呼-1,4'-吡啶]

於步驟 o 中，使用 3-(2-溴-5-氯-苯基)-丙-1-醇代替 2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙醇 [947614-94-0]。

起始材料製備如下：

a) 3-(2-溴-5-氯-苯基)-丙-1-醇

將 1 毫莫耳 3-(2-溴-5-氯-苯基)-丙酸 [66192-05-0] 於 2 毫升 THF 中的溶液與 1.5 毫莫耳硼烷-THF 錯合物 (1M 於 THF 中) 混合及在 RT 下攪拌 18 h (以 TLC 檢驗轉化率)。在

小心地添加 80 毫升的 MeOH 之後，使反應混合物在減壓下蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到為黃色油的標題化合物。R_f = 0.23 (EtOAc/庚烷 1:3)；R_t = 4.43 (梯度 I)。

10 (1S,3'S)-7-({[(2R)-2-乙氧基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇咩-6-基]甲氧基}-4,5-二氫-3H-螺環[2-苯并𪗇呼-1,4'-哌啶]

於步驟 a 中，使用(R)-2-乙氧基-丙-1-醇(實施例 2a)代替 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]及於步驟 o 中，使用 3-(2-溴-5-氯-苯基)-丙-1-醇(實施例 9a)代替 2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙醇[947614-94-0]。

11 (1S,3'S)-7-({[(2S)-3-甲氧基-2-甲基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇咩-6-基]甲氧基}-4,5-二氫-3H-螺環[2-苯并𪗇呼-1,4'-哌啶]

於步驟 a 中，使用(R)-3-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇[911855-78-2]代替 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]及於步驟 o 中，使用 3-(2-溴-5-氯-苯基)-丙-1-醇(實施例 9a)代替 2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙醇[947614-94-0]。

實施例 4

(1S,3'S)-6-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇咩-6-基]甲氧基}-3,4-二氫螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]

對 1 毫莫耳(1S,3'S)-6-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇咩-6-基]甲氧基}-3,4-二氫

-1'H-螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯於 7 毫升 CH_2Cl_2 中的溶液在 0°C 下添加 30 毫莫耳 TFA 及使反應混合物在 0°C 下攪拌 75 min (以 HPLC 或 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物注入冰-冷飽和 NaHCO_3 水溶液及以 EtOAc (2x) 萃取。將合併的有機層以 Na_2SO_4 脫水及蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 Rf 值鑑別。

起始材料製備如下：

a) (1S,3'S)-6-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[1,4]噻吩-6-基]甲氧基}-3,4-二氫-1'H-螺環[異苯并哌喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯

對 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-羥基-4-{4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-2-[2-(甲苯-4-磺醯氧基)-乙基]-苯基}-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 25 毫升 DMF 中的溶液在 0°C 下添加 1.2 毫莫耳 NaH (60%分散於油中)。將混合物在 0°C 下攪拌 20 min (以 LCMS 檢驗轉化率)。將反應混合物注入冰/ H_2O 及以 CH_2Cl_2 (2x) 萃取。將合併的有機層以 Na_2SO_4 脫水及蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 Rf 值鑑別。

b) (3S,4S)-4-羥基-4-{4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-[2-(甲苯-4-磺醯氧基)-乙基]-苯基}-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-羥基-4-[2-(2-羥基-乙基)-4-(3-甲

氧基-丙氧基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 20 毫升 CH_2Cl_2 中的溶液在 0°C 下相繼地添加 1.5 毫莫耳 Et_3N 、0.10 毫莫耳 4-DMAP 及 1.2 毫莫耳對甲苯磺醯氯。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 及在 RT 攪拌下 60 h。將反應混合物注入冰/ H_2O 及以 CH_2Cl_2 (2x) 萃取。將合併的有機層以 Na_2SO_4 脫水及蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 R_f 值鑑別。

c) (3S,4S)-4-羥基-4-[2-(2-羥基-乙基)-4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對 1 毫莫耳的 (3S,4S)-4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升 THF 中的溶液在 0°C 下添加 1.3 毫莫耳的 TBAF (1M 於 THF 中)。將混合物在 RT 下攪拌 15 h。將反應混合物注入冰/ H_2O 及以 TBME (2x) 萃取。將合併的有機層以 Na_2SO_4 脫水及蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 R_f 值鑑別。

d) (3S,4S)-4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 1 毫莫耳 (3S,4S)-4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-

丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升 THF 中的溶液與 3 毫莫耳硼烷-THF 錯合物(1M 於 THF 中)混合及在 RT 下攪拌 20 h (以 LCMS 檢驗轉化率)。在添加 4 毫升 MeOH 之後，將反應混合物蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 R_f 值鑑別。

e) (3S,4S)-4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對攪拌中的 1 毫莫耳(3S,4S)-3,4-二羥-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 3.5 毫升 DMF 中的溶液在 0°C 下添加 1.1 毫莫耳 NaH (60%分散於油中)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min。接著，將 1.05 毫莫耳的 6-溴甲基-4-(3-甲氧基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻吩-3-酮於 2 毫升 DMF 及 0.1 毫莫耳 TBAI 的溶液加入。使反應混合物在 0°C 下攪拌 3 h。將混合物注入 1M NaHCO₃ 水溶液及以 TBME (3x)萃取。將合併的有機層相繼地以 H₂O (2x)及濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到標題化合物並根據 R_f 值鑑別。

f) (3S,4S)-3,4-二羥-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

對 2 克的 AD-mix- α [ALDRICH, 39,275-8, 批號

01614BE/277]於 7 毫升 t-BuOH 及 10 毫升 H₂O 中的溶液添加 1 毫莫耳甲磺醯胺。將反應混合物冷卻至 0°C 接著加入 1 毫莫耳 4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升 t-BuOH 中。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min 及得在 RT 下攪拌 3 天。對反應混合物添加 28.2 克的 Na₂SO₃ 後接著攪拌 1 h。將混合物注入冰/H₂O 及以 TBME (3x) 萃取。將合併的有機層以 2M KOH 清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

g) 4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在三頸瓶內裝入 1 毫莫耳的 4-三氟甲磺醯氧基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯[138647-49-1]、0.95 毫莫耳 4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基-硼酸、3 毫莫耳 LiCl、2 毫升 2N 的 Na₂CO₃ 水溶液、5 毫升 DME 及 0.050 毫莫耳 Pd(PPh₃)₄。使反應混合物在 90°C 下攪拌 3 h，接著冷卻至 RT，注入水中(200 毫升)及以 TBME (3x) 萃取。合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

h) 4-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-苯基-硼酸

將 1.2 毫莫耳 n-BuLi (1.6 M 於己烷)的溶液在 -78°C 下

逐滴加入攪拌中的 1 毫莫耳 {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷於 10 毫升 THF 中的溶液。使反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 h 及在 20 min 的期間內加入 2 毫莫耳的硼酸三異丙酯。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 min 及在 RT 下 1 h。將反應混合物分配在 0.5N 的 HCl 水溶液及 EtOAc 之間。將水相以 EtOAc (2x) 萃取。合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在真空下濃縮產生標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

i) {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷

對 1 毫莫耳 2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙醇及 1.1 毫莫耳咪唑於 5 毫升 CH_2Cl_2 中的溶液在 0°C 下添加 1.05 毫莫耳的三異丙基氯矽烷。使混合物回溫至 RT 及攪拌 18 h。將混合物注入 0.5N HCl 及以 CH_2Cl_2 (3x) 萃取。將合併的有機層以濃鹽水 (1x) 清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法由殘餘物得到標題化合物及根據 Rf 值鑑別。

j) 2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙醇

將 1 毫莫耳 4-溴-3-(2-羥基-乙基)-酚 [319473-28-4] 於 5 毫升丙酮中的混合物與 2 毫莫耳 K_2CO_3 及 1.1 毫莫耳 1-溴-3-甲氧基-丙烷 [36865-41-5] 在回流溫度下攪拌超過 22 h。將混合物注入冰/ H_2O 及以 TBME (2x) 萃取。將合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在真空下濃縮。藉由急驟層析法純化 (SiO_2 60F) 產生標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

根據描述於實施例 4 的方法，以下化合物以類式的方式製備：

8 (1S,3'S)-5-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡啶-6-基]甲氧基}-3H-螺環[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]

於步驟 j 中，使用 4-溴-3-羥基甲基-酚[2737-20-4]代替 4-溴-3-(2-羥基-乙基)-酚[319473-28-4]。

12 (1S,3'S)-7-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡啶-6-基]甲氧基}-4,5-二氫-3H-螺環[2-苯并𪗇呼-1,4'-哌啶]

於步驟 j 中，使用 4-溴-3-(3-羥基-丙基)-酚代替 4-溴-3-(2-羥基-乙基)-酚[319473-28-4]。

起始材料製備如下：

a) 4-溴-3-(3-羥基-丙基)-酚

將 1 毫莫耳 3-(2-溴-5-羥基-苯基)-丙酸甲酯[936758-64-4]於 8 毫升 THF 中的溶液與 2 毫莫耳 LiAlH_4 (1M 於 THF) 混合及在 RT 下攪拌 13 h (以 HPLC 或 TLC 檢驗轉化率)，然後將反應混合物注入飽和 NaHCO_3 水溶液及以 TBME (3x) 萃取。將合併的有機相以 H_2O 及濃鹽水清洗及在真空下蒸發。藉由急驟層析法由殘餘物得到標題化合物 (SiO_2 60F) 並根據 R_f 值鑑別。

13 (3'S,5S)-8-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𪗇吡啶-6-基]甲氧基}-2,3-二氫螺環[1,4-苯并二𪗇呼-5,4'-哌啶]

於步驟 h 中，使用 {2-[2-溴-5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷代替 {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷(實施例 4i)。

起始材料製備如下：

a) {2-[2-溴-5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷

1.3 毫莫耳 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]、1 毫莫耳[2-(2-溴-5-氯甲基-苯氧基)-乙氧基]-三異丙基-矽烷於 5 毫升 DMF 的溶液與 1.2 毫莫耳 NaH 分散液(60%)及 0.1 毫莫耳 TBAI 在 -10°C 下混合攪拌。使反應混合物在 -10°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下 18 h。將混合物注入 1M NaHCO₃ 水溶液及以 TBME (3x)萃取。將有機相相繼地以 H₂O (2x)及濃鹽水清洗、以 Na₂SO₄ 脫水及藉由蒸發濃縮。藉由急驟層析法純化(SiO₂ 60F)產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

b) [2-(2-溴-5-氯甲基-苯氧基)-乙氧基]-三異丙基-矽烷

對 1 毫莫耳[4-溴-3-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙氧基)-苯基]-甲醇於 5 毫升 CH₂Cl₂ 中的溶液在 0°C 下相繼地添加 1.2 毫莫耳 Et₃N、0.1 毫莫耳 TBAI 及 1.1 毫莫耳甲磺醯氯。使反應混合物攪拌在 0°C 下 1 h 及在 RT 下 20 h。將混合物注入 1M 的 NaHCO₃ 水溶液及以 CH₂Cl₂ (2x)萃取。將有機相以濃鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 脫水及藉由蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化產生為微黃色油的標題化合物。R_f=0.64 (EtOAc/庚烷 1:4)；R_t = 7.07 (梯度 I)。

c) [4-溴-3-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙氧基)-苯基]-甲

醇

對 1 毫莫耳 4-溴-3-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙氧基)-苯甲酸甲酯於 15 毫升 THF 中的溶液在 RT 下添加 3 毫莫耳的 LiBH_4 。使反應混合物在 50°C 下攪拌 24 h。將冷卻的混合物注入 1M 的 NH_4Cl 水溶液及以 TBME (2x) 萃取。將合併的有機相以濃鹽水清洗，以 Na_2SO_4 脫水及藉由蒸發濃縮。藉由結晶作用純化(由庚烷)產生為白色晶體的標題化合物。 $R_f=0.11$ (EtOAc/庚烷 1:4)； $R_t = 6.43$ (梯度 I)。 $\text{Mp } 62.2^\circ\text{C}$ 。

d) 4-溴-3-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

1 毫莫耳 4-溴-3-羥基-苯甲酸甲酯 [106291-80-9] 與 5 毫升丙酮的混合物與 2 毫莫耳 K_2CO_3 及 1.1 毫莫耳 (2-碘-乙氧基)-三異丙基-矽烷 [93550-77-7] 攪拌在回流溫度下超過 22 h。將混合物注入冰/ H_2O 及以 TBME (2x) 萃取。合併的有機層以濃鹽水清洗，以 Na_2SO_4 脫水及在真空下濃縮。在結晶作用後(由庚烷)藉由急驟層析法(SiO_2 60F)純化產生為白色晶體的標題化合物。 $R_f = 0.15$ (EtOAc/庚烷 1:4)； $R_t = 7.14$ (梯度 I)。

14 (3'S,5S)-8-({[(2R)-2-乙氧基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[呿]吡啶-6-基]甲氧基}-2,3-二氫螺環[1,4-苯并二呿呼-5,4'-哌啶]

於步驟 h 中，使用 {2-[2-溴-5-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷代替 {2-[2-溴-5-(3-甲

氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷(實施例 4i)。

微黃色油。Rf = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH/濃 NH₃ 80:10:1)；
Rt = 3.95 (梯度 I)。

起始材料製備如下：

i) {2-[2-溴-5-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷

根據於實施例 13a 所述的步驟，使用 (R)-2-乙氧基-丙-1-醇(實施例 2a)代替 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]得到起始材料。微黃色油。Rf = 0.45 (EtOAc/庚烷 1:4)；Rt = 7.52 (梯度 I)。

15 (3'S,5S)-8-({[(2S)-3-甲氧基-2-甲基丙基]氧基}甲基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并𩶇吡-6-基]甲氧基}-2,3-二氫螺環[1,4-苯并二𩶇呋-5,4'-吡啶]

於步驟 h 中，使用 {2-[2-溴-5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷代替 {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷(實施例 4i)。

起始材料製備如下：

a) {2-[2-溴-5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷

根據於實施例 13a 所述的步驟，使用 (R)-3-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇[911855-78-2]代替 2-甲氧基-乙醇[109-86-4]得到起始材料。微黃色油。Rf = 0.45 (EtOAc/庚烷 1:4)；Rt = 7.52 (梯度 I)。

16 (3'S,5S)-8-(3-甲氧基丙氧基)-3'-{[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并[𩚑]吡啶-6-基]甲氧基}-2,3-二氫螺環[1,4-苯并二[𩚑]呋喃-5,4'-吡啶]}

於步驟 h 中，使用 {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷代替 {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷(實施例 4i)。

起始材料製備如下：

a) {2-[2-溴-5-(3-甲氧基-丙氧基)-苯氧基]-乙氧基}-三異丙基-矽烷

將 1 毫莫耳 4-溴-苯-1,3-二醇[6626-15-9]、6.5 毫莫耳 K_2CO_3 及 15 毫升乾丙酮的混合物在 RT 下攪拌 30 min。對混合物添加 1 毫莫耳的 1-溴-3-甲氧基-丙烷[36865-41-5]及將混合物加熱至回流。23 h 後，將 2.7 毫莫耳(2-碘乙氧基)-三異丙基-矽烷[93550-77-7]加入及將混合物再次回流 28 h。冷卻後，將混合物透過矽藻土塞將混合物過濾及將濾液蒸發。將殘餘物藉由急驟層析法(SiO_2 60F)純化產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

【圖式簡單說明】

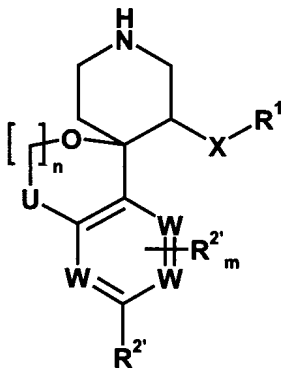
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本申請案係關於下通式之三取代哌啶

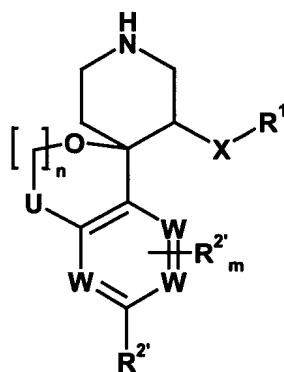


(I)

及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1 、 R^2 、 X 、 U 、 W 、 m 及 n 具有於說明書中解釋的意義，其製備方法，及該化合物作為藥品，特別是作為腎素抑制劑的用途。

六、英文發明摘要：

The application relates to trisubstituted piperidines of the general formula

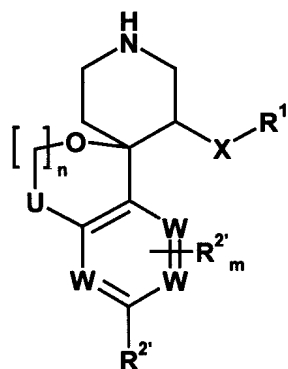


(II)

and their salts, preferably their pharmaceutically acceptable salts, in which R^1 , $R^{2'}$, X , U , W , m and n have the meanings explained in the description, a process for their preparation and the use of these compounds as medicines, especially as renin inhibitors.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下通式的化合物，



(II)

其前藥，其硝酸酯或亞硝化衍生物或其鹽，較佳為其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 為芳基或雜環基，其各被 1-4 個獨立地選自由下列所組成群組的基團取代：

鹽基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

鹽基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

(N-鹽基)- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基胺基，

C_{1-8} -烷鹽基，

C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷鹽基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷氧基)- C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷氧基，

(N- C_{1-8} -烷氧基)- C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基胺甲鹽基，

C_{1-8} -烷基氧基- C_{1-8} -烷基羰基，

C_{1-8} -烷基氧基- C_{1-8} -烷基羰基胺基，

C_{1-8} -烷基氧基羰基，

C_{1-8} -烷基氧基羰基- C_{1-8} -烷基氧基，

C_{1-8} -烷基氧基羰基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷基氧基，

C_{1-8} -烷基氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基氧基- C_{1-8} -烷基胺甲酯基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基氧基- C_{1-8} -烷基羰基胺基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基氧基羰基胺基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基氧基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基磺酯胺基- C_{1-8} -烷基氧基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{1-8} -烷基磺酯胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基脒基，

C_{1-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基氧基，

二 C_{1-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基氧基，

C_{1-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基，

二 C_{1-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基氧基，

二 C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基氧基，

C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基，

- 二 C_{1-8} -烷基胺基羰基- C_{1-8} -烷基，
- C_{1-8} -烷基胺基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，
- C_{1-8} -烷基胺基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，
- C_{0-8} -烷基羰基胺基，
- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，
- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，
- C_{1-8} -烷基羰氧基- C_{1-8} -烷氧基，
- C_{1-8} -烷基羰氧基- C_{1-8} -烷基，
- C_{1-8} -烷基磺醯基，
- C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷氧基，
- C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷基，
- C_{1-8} -烷基磺醯胺基- C_{1-8} -烷氧基，
- C_{1-8} -烷基磺醯胺基- C_{1-8} -烷基，
- 視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基，
- 未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基，
- 未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷基，較佳為經鹵素取代的芳基，
- 視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺甲醯基- C_{0-8} -烷氧基，
- 視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺甲醯基- C_{0-8} -烷基，
- 羧基- C_{1-8} -烷氧基，
- 羧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，
- 羧基- C_{1-8} -烷基，

氟基，

氟基-C₁₋₈-烷氧基，

氟基-C₁₋₈-烷基，

未經取代的或經取代的 C₃₋₁₂-環烷基-C₁₋₈-烷氧基，

未經取代的或經取代的 C₃₋₁₂-環烷基-C₁₋₈-烷基，

未經取代的或經取代的 C₃₋₁₂-環烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷
氧基，

未經取代的或經取代的 C₃₋₁₂-環烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷
基，

O,N-二甲基羥基胺基-C₁₋₈-烷基，

鹵素，

經鹵素取代的 C₁₋₈-烷氧基，

經鹵素取代的 C₁₋₈-烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷基，較佳為 C₁₋₈-
烷氧基-C₁₋₈-烷基雜環基，

未經取代的或經取代的雜環基羰基，

羥基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

羥基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

羥基-C₁₋₈-烷基，

O-甲基肟基-C₁₋₈-烷基，

氧化物及側氧；

其中當 R¹ 為雜環基且含有至少一個飽和碳原子時，此
雜環基團在飽和的碳原子上可額外地被二端固定在此飽和

碳原子上而因此形成螺環的 C₂₋₈-伸烷基鏈取代，其中伸烷基鏈的一個 CH₂ 基可被氧置換；

R² 係獨立地選自由下列基團所組成群組：

C₁₋₈-烷醯氧基-C₁₋₈-烷基，

C₂₋₈-烯基，

C₂₋₈-烯氧基，

C₂₋₈-烯氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷硫基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷硫基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基羰基，

C₁₋₈-烷氧基羰氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷氧基-C₃₋₈-環烷基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷硫基，

C₁₋₈-烷硫基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷硫基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

C₁₋₈-烷硫基-C₁₋₈-烷基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基磺醯基- C_{1-8} -烷基，

C_{2-8} -炔基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基- C_{1-8} -烷氧基，

視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基-羧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的雜環基-雜環基- C_{0-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳氧基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的芳基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

羧基- C_{1-8} -烷基，

氰基，

氰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，較佳地為 C_{1-8} -烷氧基- C_{0-8} -烷基- C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-羰基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-硫基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基及

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基；

X 為 -Alk-、-O-Alk-、-Alk-O-、-O-Alk-O-、-S-Alk-、-Alk-S-、-Alk-NR⁴-、-NR⁴-Alk-、-C(O)-NR⁴-、-Alk-C(O)-NR⁴-、-Alk-C(O)-NR⁴-Alk-、-NR⁴-C(O)-、-Alk-NR⁴-C(O)-、-NR⁴-C(O)-Alk-、-Alk-NR⁴-C(O)-Alk-、-O-Alk-C(O)-NR⁴-、-O-Alk-NR⁴-C(O)-、-S(O)₂-NR⁴-或-S(O)₂-NR⁴-Alk-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸烷基，其可視需要被鹵素取代；

R⁴ 為氫、 C_{1-8} -烷基、 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、鹽基、未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基或未經取代的或經取代的芳基- C_{1-8} -烷基；

U 係選自由 -CH₂-、NR⁴、-O-及 S(O)_p 所組成群組；

W 係獨立地選自由 -CH=及 -N=所組成群組，其中最多一

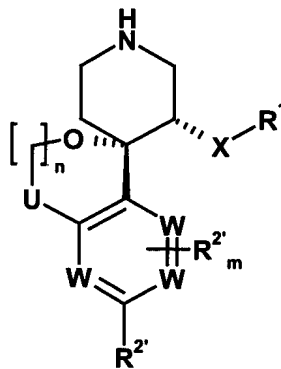
個 W 可為 $-N=$ ；

如果 U 為 $-\text{CH}_2-$ ，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 $-\text{O}-$ 、 NR^4 或 $\text{S}(\text{O})_p$ ，則 n 為 2；

如果所有 W 為 $-\text{CH}=$ ，則 m 為 0-3；或者如果一個 W 為 $-N=$ ，則 m 為 0-2；及

p 為 0-2。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其對應於通式 (IA)



(IA)

其前藥，其硝酸酯或亞硝化衍生物或其鹽，較佳為其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 、 $\text{R}^{2'}$ 、 X 、 U 、 W 、 m 及 n 的意義係如就根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物所指示者。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 為

2H-苯并哌喃基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩基、

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻咩基或

1,3-二氫吲哚基

其係經 1 至 3 個獨立地選自由下列所組成群組的基團取代：

C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基羰基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{1-8} -烷基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

(N- C_{1-8} -烷基)- C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，

鹵素，

側氧，

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷氧基及

經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基。

4.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

R^2 係選自由下列所組成之群組：

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -

烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基
及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基-C₀₋₈-烷氧基。

5.根據申請專利範圍第3項之化合物，

R²係選自由下列所組成之群組：

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

視需要經取代的 C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷基，

未經取代的或經取代的 C₃₋₈-環烷基-C₀₋₈-烷氧基-C₁₋₈-
烷基，

未經取代的或經取代的雜環基-C₀₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基
及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基-C₀₋₈-烷氧基。

6.根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中

R¹ 為 2H-苯并哌喃基或 3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基，
其係如就根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物所定義者
被取代；

R²係選自由下列各基所組成之群組：

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基，

C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -
烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基
及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基- C_{0-8} -烷氧基；

X 為 -Alk-、-O-Alk-或 -O-Alk-O-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸
烷基；

U 係選自由 -CH₂-及 -O-所組成群組；

W 在每個情況下為 -CH=；

如果 U 為 -CH₂-，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 -O-，則 n
為 2；及

m 為 0。

7.根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

R¹ 為 2H-苯并哌喃基或 3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基，
其係如就根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物所定義者
被取代；

R² 係選自由下列各基所組成之群組：

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基- C_{0-8} -烷氧基；
X 為 -Alk-、-O-Alk-或 -O-Alk-O-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸烷基；

U 係選自由 $-CH_2-$ 及 $-O-$ 所組成群組；

W 在每個情況下為 $-CH=$ ；

如果 U 為 $-CH_2-$ ，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 $-O-$ ，則 n 為 2；及

m 為 0。

8.根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中

R^1 為 2H-苯并哌喃基或 3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩基，其係如就根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物所定義者被取代；

R^2 係選自由下列所組成之群組：

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

視需要經取代的 C_{1-8} -烷氧基，

C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的 C_{3-8} -環烷基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基，

未經取代的或經取代的雜環基- C_{0-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基及

未經取代的或經取代的雜環基-吡咯啉基- C_{0-8} -烷氧基；
X 為 -Alk-、-O-Alk-或 -O-Alk-O-，其中 Alk 為 C_{1-8} -伸烷基；

U 係選自由 -CH₂-及 -O-所組成群組；

W 在每個情況下為 -CH=；

如果 U 為 -CH₂-，則 n 為 0-2，或者如果 U 為 -O-，則 n 為 2；及

m 為 0。

9.一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類，其係用作藥品。

10.一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類的用途，其係用於製造用於預防、延緩發展或治療高血壓、心衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭、再狹窄(restenoses)、糖尿病性腎臟病變(diabetic nephropathy)或中風的人類藥品。

11.一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類，其係用於預防、延緩發展或治療高血壓、心衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭、再狹窄、糖尿病性腎臟病變或中風。

12.一種用於延緩發展或治療高血壓、心衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭、再狹窄、糖尿病性腎臟病變或中風的醫藥組成物，其包含有效治療量的如申請專利範圍第 1

至 8 項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類。

13.一種醫藥產品，其包含如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類及習用的賦形劑。

14.一種醫藥組合，其係呈由包含 a)如申請專利範圍第 1 或 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類及 b)至少一種作為具有心血管作用的活性成分的醫藥形式的個別組分所組成的產品或套組的形式。

十一、圖式：

無

至 8 項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類。

13.一種醫藥產品，其包含如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類及習用的賦形劑。

14.一種醫藥組合，其係呈由包含 a)如申請專利範圍第 1 或 8 項中任一項之通式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受的鹽類及 b)至少一種作為具有心血管作用的活性成分的醫藥形式的個別組分所組成的產品或套組的形式。

十一、圖式：

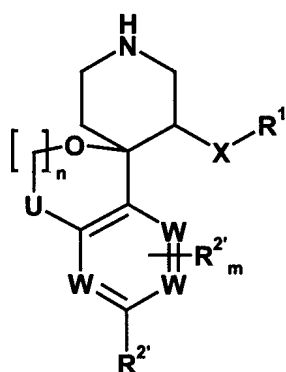
無

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：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)