

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：941017915

※申請日期：94.1.21

※IPC 分類：C07D 211/42, C07D 413/12, C07D 401/12
A61K 31/395

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. 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 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得 海洛 / HEROLD, PETER
2. 史戴芬 史都茲 / STUTZ, STEFAN
3. 亞力山大 史都亞挪維克 / STOJANOVIC, ALEKSANDAR
4. 文森挪 泰斯屈基 / TSCHINKE, VINCENZO
5. 克立斯群 馬堤 / MARTI, CHRISTIANE
6. 麥克 基爾巴赫 / QUIRMBACH, MICHAEL

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞 士 / Switzerland
2. 瑞 士 / Switzerland
3. 瑞 士 / Switzerland

200535131

- 4. 義大利 / Italy
- 5. 德國 / Germany
- 6. 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；2004.01.23；00094/04

☐ 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】

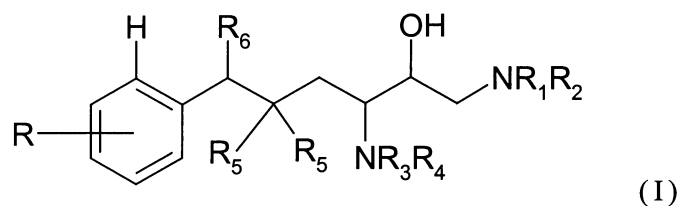
本發明係有關新穎胺基醇類，有關製備本發明化合物之方法，有關包含該等化合物之醫藥組成物及有關該等化合物作為藥物中的活性成分(特別是作為腎素抑制劑)之用途。

【先前技術】

顯示腎素抑制性質之化合物例如可得知於 EP 519433。

【發明內容】

首先，本發明提供一種下列通式之化合物，



其中

R_1 為 a) 氫，羥基或胺基；或

b) C_1 - C_8 -烷基， C_3 - C_8 -環烷基， C_1 - C_8 -烷醯基， C_1 - C_8 -烷氧羰基，芳基- C_0 - C_4 -烷基或雜環基- C_0 - C_4 -烷基，該等基團可經 1-4 個 C_1 - C_8 -烷基、鹵素、側氧基、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代；

R_2 為 a) C_1 - C_8 -烷基， C_3 - C_8 -環烷基， C_1 - C_8 -烷磺醯基， C_3 - C_8 -環烷磺醯基，芳基- C_0 - C_8 -烷磺醯基，雜環磺醯基， C_3 - C_{12} -環烷基- C_1 - C_8 -烷醯基，芳基- C_1 - C_8 -烷醯基，芳基-

C_3-C_8 -環烷鹽基， C_1-C_8 -烷鹽基， C_1-C_8 -烷氧羰基，可選擇地 N-單-或 N,N-二- C_1-C_8 -烷基化之胺甲鹽基- C_0-C_8 -烷基，芳基- C_1-C_8 -烷基或雜環基- C_1-C_8 -烷基，該等基團可經 1-4 個 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷氧基、胺基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- C_1-C_6 -烷胺基、 C_1-C_6 -烷鹽胺基、 C_1-C_6 -烷羰胺基、鹵素、側氧基、氰基、羥基、三氟甲基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代；或

b) 與 R_1 和它們所鍵結之氮原子一起成一種飽和或部分飽和之 4-8-員雜環，其可包含額外氮、氧或硫原子或-SO-或-SO₂-基，且額外氮原子可選擇地經 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷鹽基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、芳基或雜芳基取代，在該情形中此雜環可為具有總計高至 16 員的雙環或三環系統之部分且第二個環也可包含氮、氧或硫原子或-SO-或-SO₂-基，及第二個環之氮原子可選擇地經 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷鹽基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代，且所述之所有環系統可經 1-4 個 C_1-C_8 -烷基、鹵素、羥基、側氧基、三氟甲基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧羰胺基、 C_1-C_8 -烷鹽胺基、 C_1-C_8 -烷胺基、N,N-二- C_1-C_8 -烷胺基、芳基- C_0-C_4 -烷基、芳氧基- C_0-C_4 -烷基、芳基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基、雜環基- C_0-C_4 -烷基、雜環氧基- C_0-C_4 -烷基、雜芳基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基或雜環氧基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基取代；

R_3 為氮， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧羰基或 C_1-C_8 -烷鹽基；

R_4 為 氫， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧羰基或 C_1-C_8 -烷酯基；

R_5 在各例子中獨立為 氫、 C_1-C_8 -烷基，或與它們所鍵結之碳原子一起為 C_3-C_8 -亞環烷基；

R_6 為 氫或羥基；

R 在各例子中獨立為 1-4 個選自下列之基：

氫，鹵素， C_1-C_8 -烷基，3-至 8-員環烷基，全鹵基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基，3-至 8-員環烷氧基- C_1-C_4 -烷基，羥基， C_1-C_8 -烷酯氧基- C_1-C_4 -烷基，羥基- C_2-C_8 -烷基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷磺酯基- C_1-C_4 -烷基，噁唑硫基- C_1-C_4 -烷基，噁唑啉硫基- C_1-C_4 -烷基，咪唑硫基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地 N-氧化之吡啶硫基- C_1-C_4 -烷基，嘧啶硫基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷磺酯胺基- C_1-C_4 -烷基，三氟基- C_1-C_8 -烷磺酯胺基- C_1-C_4 -烷基，N-吡咯啶基- C_1-C_4 -烷基，N-哌啶基- C_1-C_4 -烷基，哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_1-C_4 -烷基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_2-C_8 -烷酯基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S-側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S,S-二側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，氟基- C_1-C_4 -烷基，羧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧羰基- C_1-C_4 -烷基，胺甲酯基- C_1-C_8 -烷基，N-單-或 N,N-二- C_1-C_4 -烷基胺甲酯基- C_1-C_4 -烷基，未經取代或單-、二-或三- C_1-C_4 -烷基-、- C_1-C_4 -烷氧基-、-羥基-、- C_1-C_8 -烷胺基-、-二- C_1-C_8 -烷胺基-、-鹵素-或-三氟甲基-取代之苯基或萘基，羥基-

C_2-C_8 -烷氧基，鹵基- C_2-C_8 -(羥基)烷氧基， C_1-C_8 -烷磺醯基- C_1-C_4 -(羥基)烷氧基，胺基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基，N,N-二- C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基，N- C_1-C_4 -烷醯胺基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷羧胺基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷基，哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_1-C_4 -烷基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_2-C_8 -烷醯基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S-側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S,S-二側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷氧基，N,N-二- C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷醯胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷羧胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷醯基- C_2-C_4 -烷氧基，其在高於 α -位置之位置中具有烷醯基， C_1-C_8 -烷氧基，3-至 8-員環烷氧基， C_2-C_8 -烯氧基，3-至 8-員環烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烯基， C_2-C_8 -烯氧基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烯氧基， C_2-C_8 -烯氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷磺醯基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -(羥基)烷氧基，未經取代或單-、二-或三- C_1-C_4 -烷基-、- C_1-C_4 -烷氧基-、-羥基-、- C_1-C_4 -烷胺基-、-二- C_1-C_4 -烷胺基-、-鹵基-及／或-三氟甲基-取代之苯基-或萘基- C_1-C_4 -烷氧基，全鹵基- C_1-C_4 -烷氧基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷氧基，噻唑基- C_1-C_4 -烷氧基，可選擇地 N-氧化之嗎福啉基- C_1-C_4 -烷氧基，噻唑硫基- C_1-C_4 -烷氧基，噻

唑啉硫基-C₁-C₄-烷氧基，咪唑硫基-C₁-C₄-烷氧基，可選擇地 N-氧化之吡啶硫基-C₁-C₄-烷氧基，嘧啶硫基-C₁-C₄-烷氧基，胺基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷胺基-C₁-C₄-烷氧基，N,N-二-C₁-C₄-烷胺基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₈-烷磺胺基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₈-烷磺基-C₁-C₄-烷氧基，三氟基-C₁-C₈-烷磺基-C₁-C₄-烷氧基，吡咯啉基-C₁-C₄-烷氧基，N-哌啶基-C₁-C₄-烷氧基，氰基-C₁-C₄-烷氧基，羧基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₄-烷氧基，胺甲鹽基-C₁-C₄-烷氧基，N-C₁-C₄-烷基胺甲鹽基-C₁-C₄-烷氧基或 N-單-或 N,N-二-C₁-C₄-烷基胺甲鹽基-C₁-C₄-烷氧基，羧基-C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₄-烷基，胺甲鹽基-C₁-C₈-烷基，N-單-或 N,N-二-C₁-C₄-烷基胺甲鹽基 C₁-C₄-烷基，羧基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₄-烷氧基，胺甲鹽基-C₁-C₈-烷氧基，N-單-或 N,N-二-C₁-C₄-烷基胺甲鹽基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷胺基或 N,N-二-C₁-C₄-烷胺基，及其鹽，較佳其醫藥上可使用的鹽。

芳基，和在例如芳基-C₀-C₄-烷基、芳氧基-C₀-C₄-烷基、芳基-C₀-C₄-烷基-C₁-C₈-烷氧基、芳氧基-C₀-C₄-烷基-C₁-C₈-烷氧基、芳基-C₃-C₈-環烷鹽基、芳基-C₁-C₈-烷鹽基和芳基-C₀-C₈-烷磺基中之芳基，一般包含 1-14 個，較佳 6-10 個碳原子，且為例如：苯基，茚基，例如 2-或 4-茚基，或萘基，例如 1-或 2-萘基。較佳給予具有 6-10 個碳原子之芳基，特別是苯基或 1-或 2-萘基。所述基團可未經取代或經例如 C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烷氧基、胺基、

C_{1-6} -烷基、二- C_{1-6} -烷基、 C_0 - C_6 -烷羰胺基、鹵素、側氧基、氰基、羥基、三氟甲基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基單-或多取代，例如單-或二取代，且該等取代基可在任何位置，例如在苯基之鄰-、間-或對-位置，或在 1-或 2-萘基之 3-或 4-位置，及也可存在數個相同或不同取代基。

芳基- C_0 - C_4 -烷基為例如：苯基，萘基或苯甲基。

芳基- C_0 - C_6 -烷磺醯基為所述芳基之一，其經由磺醯基或經由 C_1 - C_8 -烷磺醯基鍵結至化合物之其餘部分，例如：苯磺醯基，苯甲磺醯基或苯二亞甲基磺醯基。

雜環基一般包含從 4 至 8 個，特別是從 5 至 7 個環原子，且也可具有 1 或 2 個稠合之苯基或環烷基，或也可以螺化合物存在。例子包括：吡咯啉基，N-哌啉基，吡啶基，哌啶基，嗎福啉基，硫嗎福啉基，呋喃基，四氫呋喃基，哌喃基，四氫哌喃基，噻唑基，噁唑基，咪唑啉基，吲哚啉基，異吲哚啉基，2,3-二氫苯并咪唑基，1,2,3,4-四氫喹啉基，1,2,3,4-四氫異喹啉基，1,2,3,4-四氫基-1,3-苯并二嗪基，1,2,3,4-四氫基-1,4-苯并二嗪基，3,4-二氫基-2H-1,4-苯并噁吡啶基，3,4-二氫基-2H-1,4-苯并噻吡啶基，3,4,5,6,7,8-六氫基-2H-1,4-苯并噁吡啶基，3,4,5,6,7,8-六氫基-2H-1,4-苯并噻吡啶基，9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，1-氮吡-1-基，2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基，八氫異吲哚-2-基，4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-4-基，3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基，3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基，3-氮

雜雙環[3.3.1]壬-3-基，8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基，3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基，2,3,4,5-四氫基-1H-1-苯并[6,7-b]氮呋基和5,6-二氫啡啶基。該等基團可未經取代或N-取代及／或C-取代，在該情形中特別是可存在1、2或3個取代基。

在氮雜環之情形中，雜環基可經由氮或經由環碳鍵結。

雜環磺醯基為所述雜環基之一，其經由磺醯基鍵結至化合物之其餘部分。

鹵素為例如：氟，氯，溴或碘，較佳氟和氯。

胺甲醯基- C_0 - C_8 -烷基為例如：胺甲醯基，胺甲醯基甲基，2-胺甲醯基乙基，3-胺甲醯基丙基，2-(3-胺甲醯基)丙基，2-胺甲醯基丙基，3-(1-胺甲醯基)丙基，2-(2-胺甲醯基)丙基，2-胺甲醯基-2-甲基丙基，4-胺甲醯基丁基，1-胺甲醯基丁基，1-(1-胺甲醯基-2-甲基)丁基，3-(4-胺甲醯基-2-甲基)丁基。

3-至8-員環烷氧基較佳為3-、5-或6-員環烷氧基，例如：環丙氧基，環戊氧基，環己氧基。

3-至8-員環烷基較佳為3-、5-或6-員環烷基，例如：環丙基，環戊基，環己基。

C_3 - C_{12} -環烷基- C_1 - C_8 -烷醯基為所述環烷基之一，其經由 C_1 - C_8 -烷醯基鍵結至化合物之其餘部分，例如：金剛烷基甲醯基，環丁基甲醯基，環戊基甲醯基，環己基甲醯基，環己基-乙醯基，2-環戊基-2-甲基丙醯基，2-環己基丙醯基，3-環己基丙醯基或2-環己基-2-甲基-丙醯基。

C_3 - C_8 -環烷磺醯基為例如：環戊磺醯基，環己磺醯基

或環庚磺醯基，以及環丙磺醯基，環丁磺醯基或環辛基-磺醯基。

N,N-二-C₁-C₈-烷基胺基為例如：二甲胺基，N-甲基-N-乙胺基，二乙胺基，N-甲基-N-丙胺基或N-丁基-N-甲胺基。

N,N-二-C₁-C₈-烷基胺甲醯基-C₀-C₈-烷基為例如：胺甲醯基，2-二甲基胺甲醯基-乙基，3-二甲基胺甲醯基丙基，2-二甲基胺甲醯基丙基，2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基丙基或2-(1-二甲基胺甲醯基)-3-甲基丁基。

C₁-C₈-烷醯基特別為 C₂-C₆-烷醯基，例如：乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基或戊醯基。

C₁-C₆-烷醯胺基為例如：甲醯胺基，乙醯胺基或戊醯胺基。

C₁-C₆-烷基胺基為例如 C₁-C₄-烷基胺基，例如：甲胺基，乙胺基，丙胺基，丁胺基，異丁胺基，二級-丁胺基或三級丁胺基。

C₁-C₈-烷基胺甲醯基-C₀-C₆-烷基為例如 N-C₁-C₈-烷基胺甲醯基-C₁-C₄-烷基，例如：甲基-或二甲基胺甲醯基-C₁-C₄ 烷基，例如：甲基胺甲醯基甲基，2-甲基-胺甲醯基乙基，3-甲基胺甲醯基丙基或特別是 2-甲基胺甲醯基-2-甲基丙基。

C₁-C₈-烷氧基為例如 C₁-C₅-烷氧基，例如：甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，二級-丁氧基，三級丁氧基或戊氧基，但也可為己氧基或庚氧基。

C₁-C₈-烷氧羰基較佳為 C₂-C₅-烷氧羰基，例如：甲氧

羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，二級-丁氧羰基或三級丁氧羰基。

C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基為例如：2-甲氧基-，2-乙氧基-或 2-丙氧基乙氧基，3-甲氧基-或 3-乙氧基丙氧基或 4-甲氧基丁氧基，特別是 3-甲氧基丙氧基或 4-甲氧基丁氧基。

C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基為例如： C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基，例如 2-甲氧基-，2-乙氧基-或 2-丙氧基乙氧基甲基，2-(2-甲氧基-，2-乙氧基-或 2-丙氧基乙氧基)乙基，3-(3-甲氧基-或 3-乙氧基丙氧基)丙基或 4-(2-甲氧基-丁氧基)丁基，特別是 2-(3-甲氧基丙氧基)乙基或 2-(4-甲氧基丁氧基)乙基。

C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷基為例如：乙氧基甲基，丙氧基甲基，丁氧基甲基，2-甲氧基-，2-乙氧基-或 2-丙氧基乙基，3-甲氧基-或 3-乙氧基丙基或 4-甲氧基丁基，特別是 3-甲氧基丙基或 4-甲氧基丁基。

C_1-C_8 -烷基可為直鏈或支鏈及／或橋聯，且為例如：甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，二級-丁基，三級丁基，或戊基，己基或庚基。

C_1-C_8 -烷磺醯基為例如：甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，異丙磺醯基，丁磺醯基，異丁磺醯基，二級-丁磺醯基，三級丁磺醯基，或戊基-，己基-，庚基-或辛磺醯基。

視不對稱碳原子的存在而定，本發明化合物可以異構物混合物的形式，尤其是以外消旋物存在，或以純異構物，

尤其是光學鏡像異構物的形式存在。

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類。

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 1a、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(羥基甲基)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，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，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-氨基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、雙羥萆酸(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-甲基苯磺酸、萆-2-磺酸、2-或 3-磷酸甘油酸酯、6-磷酸葡萄糖酯、N-環己基胺基磺酸（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。

為單離和純化，醫藥上不適合的鹽也可發現用途。

本文中所述化合物的前藥衍生物為其衍生物，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。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)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)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，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。IC₅₀ 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。

本發明的化合物可用來治療高血壓、充血性心臟衰竭、心臟肥大、心臟纖維化、梗塞後心肌病、糖尿病所致之併發症如腎臟病變、血管病變及神經病變、心血管疾病、血

管成形術後再狹窄、眼內壓力上升、青光眼、異常血管增生、醛固酮過多症、焦慮及認知障礙的狀況。

以下所提及之化合物基團不應視為封閉性，反而，這些化合物基團的部分可彼此交換或用以上所給之定義交換，或者是以有意義的方式省略，例如以更具體的定義替代一般的定義。

本發明較佳係有關式 I 之化合物，其中

R_1 為 a) 氫；或

b) C_1-C_8 -烷基或 C_3-C_8 -環烷基；

R_2 為 a) C_1-C_8 -烷基， C_3-C_8 -環烷基， C_1-C_8 -烷醯基，雜環基- C_1-C_8 -烷醯基， C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_8 -烷醯基或芳基- C_1-C_8 -烷醯基，該等基團可經 1-4 個 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基、氰基、鹵素、羥基、 C_1-C_6 -烷醯胺基、 C_1-C_6 -烷氧基-羰胺基、 C_1-C_8 -烷氧基、側氧基、三氟甲基或芳基取代；或

b) 與 R_1 和它們所鍵結之氮原子一起為一種飽和或部分飽和之 4-8-員雜環，其可包含額外氮或氧原子，在該情形中額外氮原子可選擇地經 C_1-C_8 -烷基或 C_1-C_8 -烷醯基取代，此雜環可為具有總計高至 16 員的雙環或三環環系統之部分且第二個環也可包含氮或氧原子，在該情形中第二個環之氮原子可選擇地經 C_1-C_8 -烷基或 C_1-C_8 -烷醯基取代，且所述之所有環系統可經 1-4 個 C_1-C_8 -烷基、羥基、側氧基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷醯胺基、 C_1-C_8 -烷羰胺基或芳氧基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷

氧基取代；

R_3 為氫；

R_4 為氫；

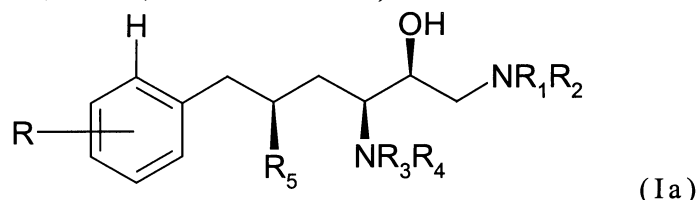
R_5 各自獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基；

R_6 為氫；

R 各自獨立為 1-4 個選自下列之基：

氫， C_1-C_8 -烷基，鹵素，三氟甲基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基，及其醫藥上可使用的鹽。

在每個情況中特佳給予其中至少一個，例如一、二個或較佳全部三個主鏈不對稱碳原子具有顯示在式 Ia 之立體化學(在每個情況中為“S”)的式 I 化合物，



其中取代基各自如上述所定義，和其醫藥上可使用的鹽。

式(I)的化合物也可製備成光學純形式。分離成鏡像異構物可藉由本身已知的方法進行，較佳在較早的合成階段藉由與光學活性酸如(+)-或(-)-扁桃酸之鹽形成和藉由分級結晶分離非鏡像異構鹽，或較佳在較後階段藉由與掌性輔助結構單元如(+)-或(-)-莖烷醯氯之衍生作用和藉由層析術及／或結晶和後來裂解至掌性輔助的鍵來分離非鏡像異構產物。為了測定存在之哌啶的絕對構型，純非鏡像異構鹽

和衍生物可用通常光譜方法分析，其中在單一結晶上的 X 射線光譜組成特別地適合的方法。

式(I)或式(Ia)的化合物，和它們的醫藥上可使用的鹽可發現作為藥物的用途，例如於醫藥製劑的形式。醫藥製劑可以下列方式投予：腸內，例如口服地，例如以錠劑、膜衣錠、糖衣錠、硬和軟明膠膠囊、溶液、乳膠或懸浮液的形式，經鼻地，例如以鼻噴霧的形式，直腸地，例如以栓劑的形式，或經皮地，例如以軟膏或膏藥的形式。投藥也可非經腸道，例如肌肉內或靜脈內，例如以注射溶液的形式。

為了製備錠劑、膜衣錠、糖衣錠和硬明膠膠囊，式(I)或式(Ia)的化合物，和其醫藥上可使用的鹽，可與醫藥上惰性無機或有機賦形劑一起加工。該等使用於例如錠劑、膜衣錠和硬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。

軟明膠膠囊的適當賦形劑為例如：蔬菜油，蠟，脂肪，半固體和液態多元醇等等。

製備溶液及糖漿之適當賦形劑為例如：水、多元醇、蔗糖、反轉糖、葡萄糖等等。

注射溶液的適當賦形劑為例如：水、醇、多元醇、甘油、蔬菜油、膽汁酸、卵磷脂等等。

栓劑的適當賦形劑為例如：天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液態多元醇等等。

醫藥製劑可額外地也包含防腐劑、溶解化劑、黏度增

加物質、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。它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)或式(Ia)化合物和其醫藥上可使用的鹽在治療或預防高血壓和心臟衰竭以及青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭和再狹窄(restenoses)之用途。

式(I)或式(Ia)的化合物，和其醫藥上可使用的鹽，也可與一或多種具有心臟血管作用之藥劑組合投予，例如： α -和 β -阻斷劑，例如噴托胺(phentolamine)、酚苄明(phenoxybenzamine)、普拉諾斯(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、妥拉井(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，例如肼屈嗪(hydralazine)、米諾地爾(minoxidil)、二氮嗪(diazoxide)、硝普鹽(nitroprusside)、氟司喹喃(flosequinan)等等；鈣離子拮抗劑，例如安力農(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)、維拉帕明(verapamil)、加洛泊米(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，例如酮

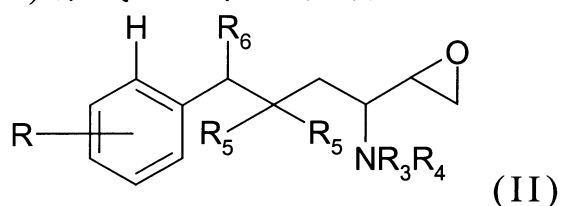
色林(ketanserin)；血栓素-合成酶抑制劑；天然內肽酶抑制劑(NEP 抑制劑)；血管收縮素 II 拮抗劑；以及利尿劑，例如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻吡(chlorothiazide)、乙醯唑胺(acetazolamide)、阿米洛利(amiloride)、布美他尼(bumetanide)、苄噻吡(benzthiazide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、呋塞米(furosemide)、印達立諾(indacrinone)、美扎拉宗(metolazone)、螺內酯(spironolactone)、氯苯蝶啶(triamteren)、氯噻酮(chlorthalidone)等等；交感神經抑制劑，例如甲基多巴(methyldopa)、可樂定(clonidine)、胍那苄(guanabenz)、利血平(reserpine)；和其他適合於治療人類和動物的與糖尿病有關之高血壓、心臟衰竭或血管疾病或腎臟失調如急性或慢性腎臟衰竭的藥劑。該等組合可分開地或以包含數個成分的製劑使用。

可與式(I)和(Ia)的化合物組合使用的進一步物質為 WO 02/40007 第 1 頁的類別(i)到(ix)的化合物(以及進一步列在其中之一較佳選擇和實例)和在 WO 03/027091 第 20 和 21 頁上所述的物質。

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；典型地，小孩根據他們的年齡和體重接受較低的劑量。

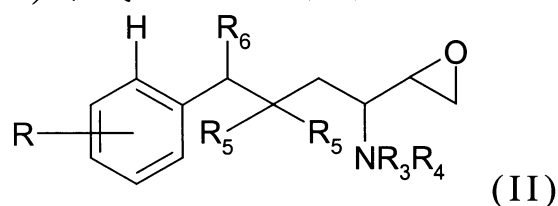
式(I)或式(Ia)之化合物可以與從文獻得知的製備方法類似之方法製備。進行該等製備方法之起始物質描述在例如 EP 0678503 中。本發明之式 I 化合物和具有至少一個鹽-形成基之化合物的鹽可藉由本身已知的方法獲得，例如藉由

a)將式 II 的化合物



(其中 R、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自如上述所定義) 或其鹽與式 R₁R₂NH(III)的化合物(其中 R₁ 和 R₂ 各自如上述所定義)縮合，在該過程中，除了參與反應的基團之外，存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在，然後將存在的保護基除去。在其中 R₁ 和 R₂ 為飽和或部分不飽和側氧基取代之雜環(例如內醯胺類)和使用強鹼作為試劑之情形中，藉由打開環氧化物所形成的醇鹽可與存在之保護基之一(例如 N-Boc)反應且形成一種噁唑啉酮，其可例如使用氫氧化鋰裂解而產生產物，或

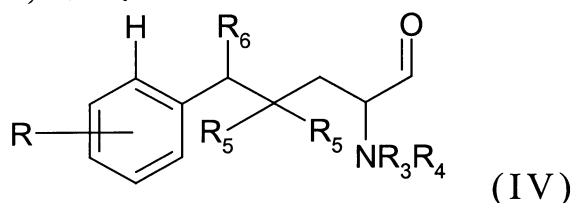
b)將式 II 之化合物



(其中 R、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自如上述所定義) 或其鹽與

疊氮化物縮合，將疊氮基還原成胺基，然後視 R_1 和 R_2 的定義而定，將該胺基單或二烷基化、單或二醯基化及視需要磺醯基化，在該過程中，除了參與反應的基團之外，存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在，然後除去存在的保護基，或

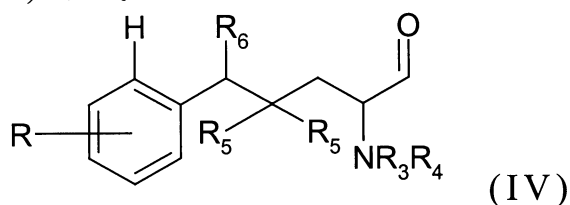
c) 將式 IV 的化合物



(其中 R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自如上述所定義) 或其鹽與氰化物或硝基甲烷縮合，將腈基或硝基還原成胺基，然後，視 R_1 和 R_2 的定義而定，將該胺基單或二烷基化、單或二醯基化及視需要磺醯基化，在該過程中，除了參與反應的基團之外，存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在，然後將存在的保護基除去。

式 II 的化合物可以與從文獻得知的製備方法類似之方法製備，例如藉由

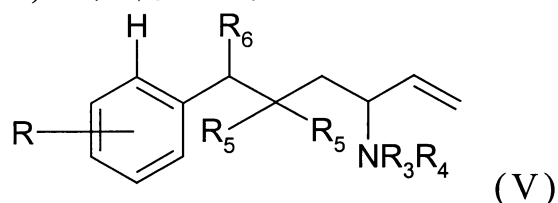
a) 將式 IV 的化合物



(其中 R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自如上述所定義) 或其鹽與甲基化物 (methylide) 縮合 (參見，例如，在 Tet. Lett.，

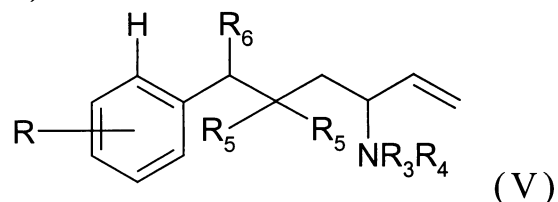
30(40), 5425-5428, 1989), 在該過程中, 除了參與反應的基團之外, 存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在, 然後除去存在的保護基, 或

b) 環氧化式 V 的化合物



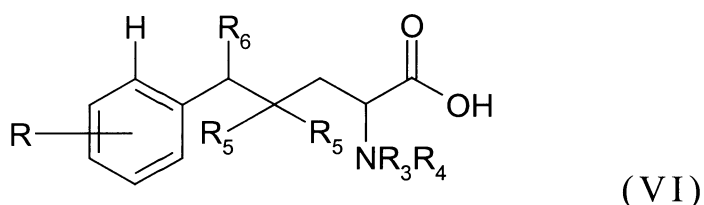
(其中 R、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自如上述所定義) 或其鹽(參見, 例如, J. Med. Chem. 35 (10), 1685-1701, 1992 和 J. Org. Chem. 59(3), 653-657, 1994), 在該過程中, 除了參與反應的基團之外, 存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在, 然後除去存在的保護基, 或

c) 二羥基化式 V 的化合物



(其中 R、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自如上述所定義) 或其鹽, 甲苯磺酸化該一級醇和接著與鹼例如氫氧化鉀混合(參見, 例如 WO 03050073), 在該過程中, 除了參與反應的基團之外, 存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在, 然後除去存在的保護基, 或

d) 從式 VI 之化合物



(其中 R、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自如上述所定義) 或其鹽製備一種活化酯，並將其與重氮甲烷摻混，將該重氮酮與 48% HBr 摻混，然後還原該溴酮，接著將其與鹼如氫氧化鉀摻混（例如參見 WO 03050073），在該過程中，除了參與反應的基團之外，存在於反應成分中的自由官能基係以受保護形式存在，然後將存在的保護基除去。

具體製備變數的細節可由實施例得到。

【實施方式】

下列實施例舉例說明本發明。所有的溫度以攝氏度報告，壓力以毫巴報告。除非另有指示，否則反應在室溫下發生。舉例來說，縮寫“R_f = xx (A)”表示 R_f 值 xx 係在溶劑系統 A 中測定。溶劑彼此相對的比總是以體積分報告。最終產物和中間物的化學名借助於程式 AutoNom 2000(自動命名法)產生。

薄膜層析術沖提液系統：

- A 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 20 : 1
- B 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 40 : 10 : 1
- C 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 10 : 1
- D 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 40 : 1
- E 二氯甲烷-甲醇-水-濃乙酸 = 150 : 54 : 10 : 1

在 Hypersil BDS C-18 (5 微米) 上的 HPLC 梯度；管柱：

4x125 毫米

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

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

*: 包含 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

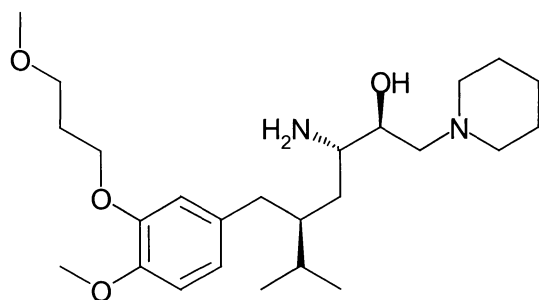
Rt 物質在 HPLC 中的滯留時間(分鐘)

m.p. 熔點(溫度)

一般方法 A: (N-BOC 去保護作用)

0.2 毫莫耳“N-BOC 衍生物”在 2 毫升 4N HCl / 二噁烷中的溶液於 0°C 下攪拌 2-6 小時。將反應混合物與二噁烷混合，於液態氮中冷凍和在高真空下冷凍乾燥過夜。從殘餘物中獲得標題化合物。

實施例 1:



3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基-1-哌啶-1-基-庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.255 克的 {1(S)-(1(S)-羥基-2-哌啶-1-基乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-(1(S)-羥基-2-哌啶-1-基乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

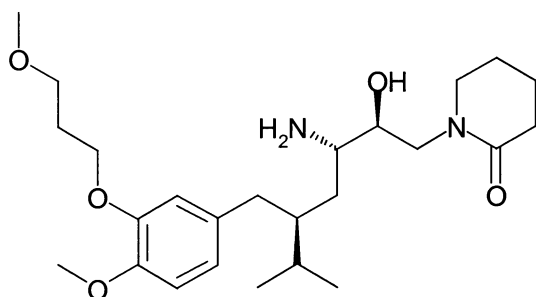
0.25 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯在 4 毫升異丙醇和 0.99 毫升哌啶中之溶液在 70°C 下攪拌 1 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物，及將殘餘物與水混合和以三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f=0.24 (9:1 二氯甲烷-甲醇)；R_t=17.40 (梯度 II)。

b) {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯

3.87 克的碘化三甲基氧化鎢和 1.98 克的三級丁醇鉀在高真空下攪拌過夜，與 24 毫升的四氫呋喃混合和然後冷卻到 0°C。逐滴加入 4.00 克的 {1(S)-甲醯基-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯[CAS 172900-83-3]在 24 毫升之二甲亞碲中的溶液。在 2 小時之後，將反應混合物分溶在水和三級丁甲醚之間，再次以三級丁甲醚萃取(2X)水相。合併之有機相係以水(3X)

和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。首先藉急驟層析術(SiO_2 60F)，然後藉結晶(己烷)從殘餘物獲得標題化合物的白色結晶。 $R_f = 0.43$ (1 : 1 EtOAc-庚烷)； $R_t = 21.90$ (梯度 II)；m.p. 59-65°C。

實施例 2：



1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}哌啶-2-酮鹽酸鹽

將 0.050 克的 1-(4(S)-{2(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-3-甲基丁基}-2-側氧基哌啶-5(S)-基甲基)哌啶-2-酮和 0.050 克氫氧化鋰水合物在 1.5 毫升乙醇和 1.5 毫升水中之溶液於 100°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻到室溫，倒進在冰-水中，以乙酸乙酯萃取(3X)。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO_2 60F)從殘餘物獲得標題化合物之自由鹼。將此溶解在 0.5 毫升的二噁烷中，與 20 微升之 4N HCl/二噁烷混合，於液態氮中冷凍和在高真空下冷凍乾燥過夜。從殘餘物獲得標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) 1-(4(S)-{2(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯

甲基]-3-甲基丁基)-2-側氧基嘮啶-5(S)-基甲基)哌啶-2-酮

將 0.115 克的哌啶-2-酮和 0.136 克的三級丁醇鉀在 3 毫升二甲亞砜中的混合物在室溫下攪拌經 30 分鐘，與 0.25 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 1b)混合，接著進一步在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒進冰-水中且用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物之黃色油。R_f=0.33 (95:5 二氯甲烷-甲醇)；R_t=3.94 (梯度 I)。

根據實施例 1 和 2 所述之方法，以類似之方法製備下列化合物：

實施例：

3 3(S)-胺基-1-(順式-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

4 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}吡咯啶-3(S)-醇二鹽酸鹽

5 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}吡咯啶-3(R)-醇二鹽酸鹽

6 N-(1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}吡咯啶-3(S)-基)乙醯胺鹽酸鹽

7 N-(1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-

(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}吡咯啉-3(R)-基)乙
醯胺鹽酸鹽

8 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-嗎福啉-4-基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

9 3(S)-胺基-1-氮吡-1-基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

10 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}氮吡-2-酮鹽酸鹽

11 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(2(S)-甲基哌啶-1-基)庚-2(S)-醇二鹽酸
鹽

12 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(2(R)-甲基哌啶-1-基)庚-2(S)-醇二鹽酸
鹽

13 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(3(R,S)-甲基哌啶-1-基)庚-2(S)-醇二鹽酸
鹽

14 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(4-甲基哌啶-1-基)庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

15 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-1-(3(S)-甲氧基吡咯啉-1-基)-6-甲基庚-2(S)-醇二
鹽酸鹽

16 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-1-(3(R)-甲氧基吡咯啉-1-基)-6-甲基庚-2(S)-醇二

鹽酸鹽

- 17 3(S)-胺基-1-二甲胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 18 3(S)-胺基-1-異丁胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 19 3(S)-胺基-1-氮呔-1-基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 20 3(S)-胺基-1-苯甲胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 21 3(S)-胺基-1-(苯甲基甲胺基)-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 22 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基-1-吡咯啉-1-基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 23 3(S)-胺基-1-異丙胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 24 3(S)-胺基-1-環丙胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 25 3(S)-胺基-1-乙胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 26 3(S)-胺基-1-二乙胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 27 3(S)-胺基-1-三級丁胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 28 3(S)-胺基-1-環戊胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基

基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

29 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)

苯甲基]-6-甲基-1-丙胺基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

30 3(S)-胺基-1-(異丙基甲胺基)-5(S)-[4-甲氧基-3-

(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

31 3(S)-胺基-1-(1-乙基丙胺基)-5(S)-[4-甲氧基-3-

(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

32 3(S)-胺基-1-(苯甲基異丙胺基)-5(S)-[4-甲氧基-

3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

33 3(S)-胺基-1-(環丙基甲胺基)-5(S)-[4-甲氧基-3-

(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

35 3(S)-胺基-1-[異丙基-(2-甲氧基乙基)胺基-1-

5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-

醇二鹽酸鹽

37 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)

苯甲基]-6-甲基-1-(2(S)-三氟甲基吡咯啉-1-基)庚-2(S)-醇

二鹽酸鹽

40 3(S)-胺基-1-(2(R)-乙基吡咯啉-1-基)-5(S)-[4-甲

氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸

鹽

41 3(S)-胺基-1-((S)-二級-丁胺基)-5(S)-[4-甲氧基-

3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

42 3(S)-胺基-1((R)-二級-丁胺基)-5(S)-[4-甲氧基-

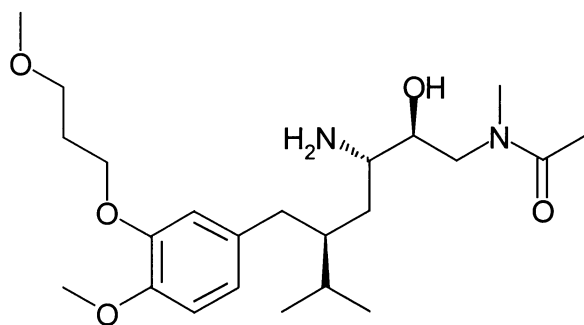
3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

- 43 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(1(R)-甲基戊胺基)庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 44 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(1(S)-甲基戊胺基)庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 45 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(1(S)-甲基己胺基)庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 46 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-1-(2S)-甲氧基甲基吡咯啉-1-基)-6-甲基庚-2(S)-醇
二鹽酸鹽
- 47 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-1-(2R)-甲氧基甲基吡咯啉-1-基)-6-甲基庚-2(S)-醇
二鹽酸鹽
- 48 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(1(R)-甲基己胺基)庚-2(S)-醇二鹽酸鹽
- 49 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-(2(R)-丙基吡咯啉-1-基)庚-2(S)-醇二鹽酸
鹽
- 55 3(S)-胺基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)
苯甲基]-6-甲基-1-(噻唑-2-基胺基)庚-2(S)-醇鹽酸鹽
- 57 2(S)-[3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-
甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚胺基)丙醯胺二鹽酸鹽
- 58 2-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚胺基}乙醯胺二鹽酸鹽
- 77 3(S)-胺基-1-(1,1-二甲基丙胺基)-5(S)-[4-甲氧基

-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸鹽

78 3(S)-胺基-1-(1-乙基-1-甲基丙胺基)-5(S)-[4-甲
氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚-2(S)-醇二鹽酸
鹽

實施例 34：



N-3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙
氧基)苯甲基]-6-甲基庚基)-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.050 克的 {1(S)-[2-(乙醯基甲胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

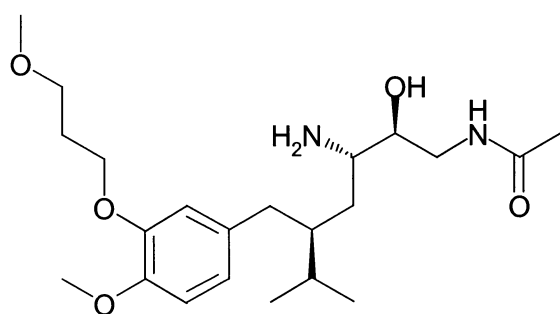
起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[2-(乙醯基甲胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲
氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三
級丁酯

將 0.050 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 1b)在 1.0 毫升的異丙醇和 0.10 毫升的甲胺中之溶液在 60℃ 下攪拌 2 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物到乾。將殘餘物溶解在 2 毫升的二氯甲烷中，與 0.017 毫升的吡

啖和 0.026 毫升的乙酸酐連續地混合且在室溫下攪拌 1 小時。反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以 1M HCl、水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的微黃色油。R_f = 0.13 (95 : 5 二氯甲烷-甲醇)；R_t = 4.47 (梯度 I)。

實施例 36：



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}乙醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.026 克的 {1(S)-(2-乙醯胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-(2-乙醯胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

在室溫下將 0.040 克的 {1(S)-(2-胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯在 2 毫升二氯甲烷中的溶液與 0.007 毫升

吡啶和 0.011 毫升的乙酸酐連續地混合和攪拌 1 小時。將反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以 1M HCl、水和鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f = 0.37 (200 : 20 : 1 二氯甲烷-甲醇-25 % 濃氨水)；R_t = 17.25 (梯度 II)。

b) {1(S)-(2-胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

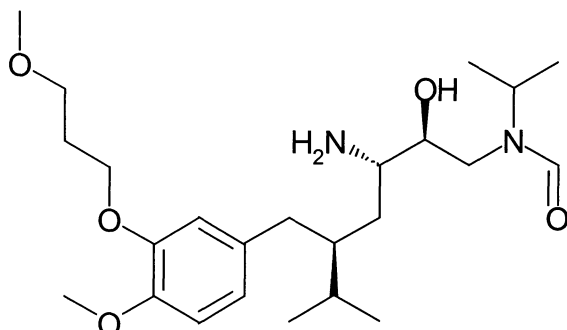
將 0.185 克 {1(S)-(2-疊氮基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯在 6 毫升的甲醇中之溶液在 0.037 克之 10% Pd/C 存在下氫化 2 小時。反應混合物係藉由過濾澄清和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物之微灰色油。R_f = 0.08 (200 : 20 : 1 二氯甲烷-甲醇-25 % 濃氨水)；R_t = 15.47 (梯度 II)。

c) {1(S)-(2-疊氮基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

3.10 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 1b)在 64 毫升甲醇中的溶液與 1.04 克疊氮化鈉和 0.62 克的氯化銨混合且在回流下攪拌 6 小時。冷卻反應溶液，倒進冰-水中和以三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)和接著結晶(異乙醚)從殘餘物獲得

標題化合物之白色結晶。Rf = 0.29 (1 : 2 EtOAc - 庚烷) ;
Rt = 21.60 (梯度 II) 。 m.p. 98-99°C 。

實施例 39 :



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-N-異丙基甲醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.031 克的 {1(S)-[2-(甲醯基異丙胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

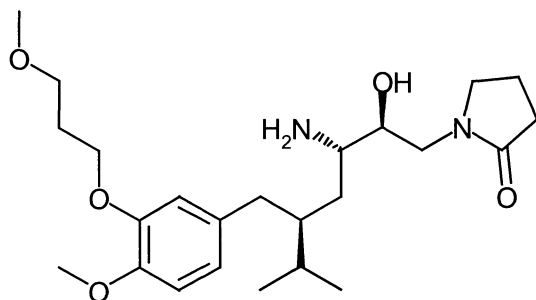
起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[2-(甲醯基異丙胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.030 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 1b)在 1.0 毫升異丙醇和 0.165 毫升異丙胺中之溶液在 60°C 下攪拌 2 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物到乾。殘餘物溶解在 1.22 毫升的二氯甲烷中，與 0.006 毫升的吡啶和 0.013 克甲酸 4-硝苯酯連續地混合和在室溫下攪拌 1 小時。反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機

相係以 1M HCl、水和鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物之微黃色油。R_f = 0.51 (95 : 5 二氯甲烷-甲醇)。

實施例 51：



1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}吡咯啉-2-酮鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.028 克的 {1(S)-[1(S)-羥基-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

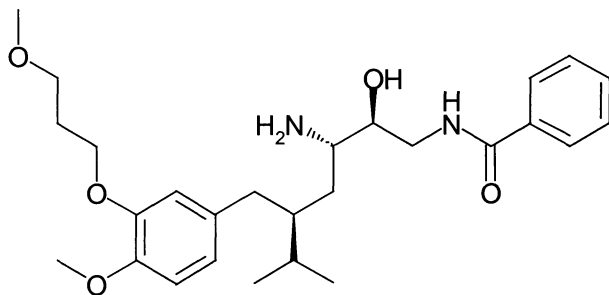
起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[1(S)-羥基-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.025 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 1b)在 0.50 毫升的異丙醇中之溶液與 0.027 克的 4-胺基丁酸和 0.13 毫升的 1M NaOH 連續地混合，並於 60℃ 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻到 0℃ 及與 0.13 毫升的 1M

HCl 混合和藉由蒸發濃縮到乾。殘餘物溶解在 2.5 毫升的二氯甲烷中，與 0.016 克的 N,N-二環己基碳化二亞胺和 0.012 毫克的 1-羥基苯并三唑連續地混合，和在室溫下攪拌 18 小時。反應溶液與 1M 碳酸氫鈉溶液混合和用乙酸乙酯萃取(2X)。合併之有機相係以鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f = 0.32(200 : 20 : 1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水)；R_t = 4.51 (梯度 I)。

實施例 52：



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}苯甲醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.025 克的 {1(S)-(2-苯甲胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

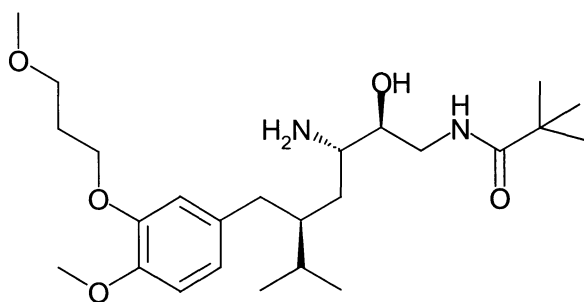
起始物質係如下製備：

a) {1(S)-(2-苯甲胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.025 克的 {1(S)-(2-胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧

基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯 (實施例 36b)和 0.8 毫升的二氯甲烷之溶液與 0.006 毫升的三乙胺和 0.007 毫升苯甲醯氯連續地混合和攪拌 1 小時。反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f= 0.74(200: 20: 1 二氯甲烷-甲醇-25 % 濃氨水)；R_t= 5.01 (梯度 I)。

實施例 56：



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

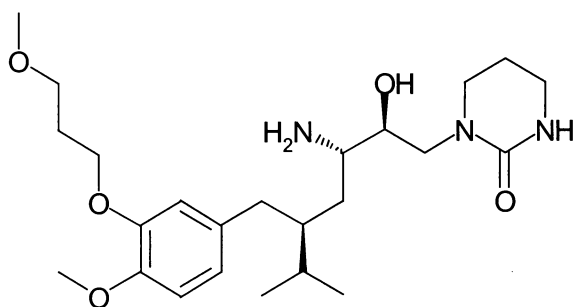
類似於方法 A，使用 0.010 克的{1(S)-[2-(2,2-二甲基丙醯胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[2-(2,2-二甲基丙醯胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.025 克的 {1(S)-(2-胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 36b)和 0.230 毫升乙酸乙酯之攪拌溶液於 0°C 與 0.230 毫升的 2M 碳酸鈉溶液和 0.007 毫升的新戊醯氯連續地混合，和在室溫下攪拌另 4 小時。反應溶液與水混合和用乙酸乙酯萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物之無色油。R_f=0.61 (200:20:1 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水)；R_t=5.05 (梯度 I)。

實施例 60：



1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}四氫嘧啶-2-酮鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.018 克的 {1(S)-[1(S)-羥基-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1-基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁基酯製備標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[1(S)-羥基-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1-基)乙

基}-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

在室溫下將 0.035 克的 {1(S)-[1(S)-(三級丁基二甲基甲矽烷氧基)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1-基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯在 0.65 毫升的四氫呋喃中之溶液與 0.064 毫升的 1M 四丁基氟化銨(在四氫呋喃中)混合和攪拌 18 小時。反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取(2X)。合併之有機相係以鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f=0.36(200:20:1 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水); R_t=4.44 (梯度 I)。

b) {1(S)-[1(S)-(三級丁基二甲基甲矽烷氧基)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1-基)乙基]-3(S)-3-[4-甲氧基-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

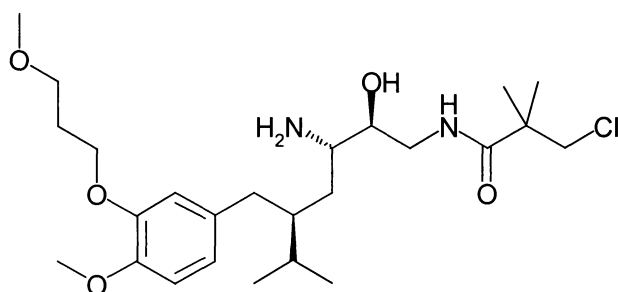
將 0.042 克的 {1(S)-[2-(3-胺基丙胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯在 1.2 毫升二氯甲烷中的攪拌溶液冷卻到 0°C，且與 0.035 克的 2,6-二甲基吡啶和 0.054 克的三氟甲磺酸三級丁基二甲基甲矽烷酯連續地混合。反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，倒進水中和以二氯甲烷萃取(3X)。合併之有機相係以水洗滌和經過硫酸鈉乾燥。以咪唑調節濾液至 pH 8.0，與 0.013 克的 N,N-羰基二咪唑混合且在室溫下攪拌 48 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物及藉急驟層析

術 (SiO₂ 60F) 從殘餘物獲得標題化合物的微黃色油。R_f = 0.38 (200 : 20 : 1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水)。

c) {1(S)-[2-(3-胺基丙胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.050 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯 (實施例 1b) 在 1.0 毫升異丙醇和 0.071 毫升 1,2-二胺基丙烷中之溶液於 60°C 下攪拌 3 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物且藉急驟層析術 (SiO₂ 60F) 從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f = 0.15 (40 : 10 : 1 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水) ; R_t = 3.70 (梯度 I)。

實施例 65 :



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-(3-氯基-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.022 克的 {1(S)-[2-(3-氯基-2,2-二甲基丙醯胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯製備標題

化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[2-(3-氯基-2,2-二甲基丙醯胺基)-1(S)-羥乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

於 0°C 下將 0.016 克的 3-氯基-2,2-二甲基丙酸在 1 毫升二氯甲烷中之溶液與 0.020 毫升的 1-氯基-N,N-三甲基戊胺混合和於 0°C 下攪拌反應溶液另 1 小時。藉由蒸發濃縮反應混合物及將殘餘物溶解在 0.5 毫升的乙酸乙酯中。將溶液加至 0.025 克 {1(S)-(2-乙醯胺基-1(S)-羥乙基)-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實施例 36b)在 0.5 毫升的乙酸乙酯和 1 毫升飽和碳酸鈉水溶液中之混合物，及在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。反應溶液與水混合和用乙酸乙酯萃取(2X)。合併之有機相係以水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的黃色油。R_f=0.24(3:2 EtOAc-庚烷)；R_t=5.14(梯度 I)。

根據實施例 34、36、39、51、52、56、60 和 65 中所述的方法，以類似的方法製備下列化合物：

實施例：

38 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-N-異丙基乙醯胺鹽酸鹽

53 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲

氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基)-2-甲氧基苯甲醯胺鹽酸鹽

54 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-4(R)-羥基吡咯啉-2-酮鹽
酸鹽

59 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}異丁醯胺鹽酸鹽

61 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}金剛烷-1-羧醯胺鹽酸鹽

62 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2,N-三甲基丙醯胺鹽酸
鹽

63 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-N-乙基-2,2-二甲基丙醯
胺鹽酸鹽

64 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-乙基丁醯胺鹽酸鹽

66 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽

67 3-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1,1-二甲基脲鹽酸鹽

68 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺

70 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲

氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-甲基環丙烷羧醯胺鹽
酸鹽

71 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-甲基環己烷羧醯胺鹽
酸鹽

72 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-苯基異丁醯胺鹽酸鹽

73 3-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1,1-二乙基脲鹽酸鹽

74 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺
鹽酸鹽

75 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基-丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2(R)-甲氧基丙醯胺鹽酸
鹽

76 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2(S)-甲氧基丙醯胺鹽酸
鹽

79 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2-二甲基丁醯胺鹽酸
鹽

80 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2-二甲基戊醯胺鹽酸
鹽

81 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2-二甲基己醯胺鹽酸
鹽

82 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-三氟甲基環丁烷羧醯
胺鹽酸鹽

84 2-乙醯胺基-N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲
氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-甲基丙醯
胺鹽酸鹽

92 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-乙基-2-甲基丁醯胺鹽
酸鹽

93 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2,2-二乙基丁醯胺鹽酸
鹽

94 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環己基異丁醯胺鹽酸
鹽

95 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環戊基異丁醯胺鹽酸
鹽

96 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-苯基環丙烷羧醯胺鹽
酸鹽

97 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-[3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-N-羥基-2,2-二甲基丙醯
胺

98 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-苯基環丁烷羧醯胺鹽
酸鹽

99 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-苯基環戊烷羧醯胺鹽
酸鹽

100 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(3-氟苯基)異丁醯胺鹽
酸鹽

101 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(3-羥苯基)異丁醯胺鹽
酸鹽

102 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3-二甲基吡咯啉-2-酮
鹽酸鹽

103 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3-二甲基哌啶-2-酮鹽
酸鹽

104 1-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3-二甲基氮吡啶-2-酮鹽
酸鹽

105 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(4-氯苯基)異丁醯胺鹽
酸鹽

106 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(3-氯苯基)異丁醯胺鹽
酸鹽

107 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-環己基環丁烷羧醯胺
鹽酸鹽

108 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(4-甲氧基苯基)異丁醯
胺鹽酸鹽

109 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(3-甲氧基苯基)異丁醯
胺鹽酸鹽

110 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-對-甲苯基異丁醯胺鹽
酸鹽

111 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-間-甲苯基異丁醯胺鹽
酸鹽

112 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(4-氟苯基)異丁醯胺鹽
酸鹽

113 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-哌啶-1-基異丁醯胺二鹽酸鹽

114 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-嗎福啉-4-基異丁醯胺二鹽酸鹽

115 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-(4-氯苯基)環丁烷羧醯胺鹽酸鹽

116 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環己氧基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽

117 N-{3-胺基-2-羥基-5-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(2-氟苯基)異丁醯胺鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

2-(2-氟苯基)-2-甲基丙酸甲酯

在烘乾之圓底燒瓶中，在氬氣下將 2.60 毫升的二環己胺溶解在 15 毫升的除氣無水甲苯中。溶液在冰浴中冷卻到 0°C 和逐滴加入 8.20 毫升的丁基鋰(在己烷中的 1.6M 溶液)中。混合物在室溫下攪拌另 15 分鐘，接著與 1.28 毫升的異丁酸甲酯在 5 毫升甲苯中的溶液混合。將反應混合物攪拌另 15 分鐘。在烘乾之 Schlenk 燒瓶中，最初在氬氣下進料 0.117 克的雙(二苯亞甲基丙酮)-鈹和 1.77 克 1-溴基-2-氟基苯且經由套管將反應混合物轉移進入 Schlenk 燒瓶

內。在室溫下混合深色反應混合物與 0.060 克的四氟硼酸三-三級丁基鎂和攪拌 18 小時。以 120 毫升的二氯甲烷稀釋反應混合物，與 20 毫升的 1M HCl 混合和經過 Hyflo 過濾。以二氯甲烷洗滌濾餅(2x10 毫升)且從濾液移除水相。有機相係以 1M HCl 和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f = 0.20 (5 : 95 EtOAc - 庚烷) ; R_t = 4.38 (梯度 I)。

118 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(1H-吡啶-3-基)異丁醯胺鹽酸鹽

119 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-吡啶-3-基異丁醯胺二鹽酸鹽

120 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(四氫呋喃-4-基)異丁醯胺鹽酸鹽

121 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-吡啶-2-基異丁醯胺二鹽酸鹽

122 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-呋喃-4-基異丁醯胺二鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

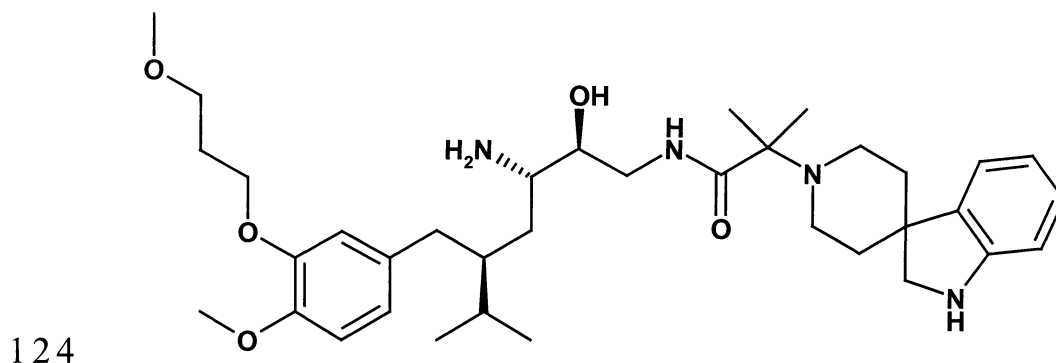
a) 4-(1-甲氧羰基-1-甲基乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯

將 0.052 克的 2-甲基-2-哌啶-4-基丙酸甲酯鹽酸鹽溶解在 2 毫升的二噁烷中，混合混合物與 2 毫升的 3M NaOH。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘及加入 0.079 克碳酸氫二-三級丁酯。然後在室溫下攪拌反應混合物 16 小時，以 2M HCl 調節到 pH=6 與和以乙酸乙酯萃取(2X)。合併之有機相係以鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)從殘餘物獲得標題化合物的無色油。R_f = 0.45 (1 : 2 EtOAc-庚烷)。

b) 2-甲基-2-哌啶-4-基丙酸甲酯鹽酸鹽

在壓熱器中將 0.115 克之 2-甲基-2-吡啶-4-基丙酸甲酯(CAS 79757-27-0)溶解於 5 毫升的甲醇中。混合溶液與 0.35 毫升在甲醇中之 1.2M HCl 和 0.012 克的氧化鉑(IV)，及於 4 巴和 23°C 氫化反應混合物 46 小時。藉由 Hyflo 過濾催化劑且藉由蒸發濃縮濾液。獲得標題化合物之淺棕色固體。R_f 0.05 (200 : 20 : 1 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水)。

123 2(R)-N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3,3-三氟基-2-甲氧基-2-苯基丙醯胺鹽酸鹽



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(1,2-二氫螺[3H-3,4'-吲哚啉-1'-基)異丁醯胺二鹽酸鹽

125 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(順式-4-羥環己-1-基)異丁醯胺鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 2-(順式-4-羥基-環己基)-2-甲基丙酸

將 0.200 克的 2-(順式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯溶解在 4 毫升的甲醇中。加入 4 毫升 1M 氫氧化鋰水溶液及在室溫下攪拌混合物 16 小時。然後反應混合物係以 1M HCl 中和且藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

b) 2-(順式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯及 2-(反式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯

將 2.0 克的 2-(順式／反式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸在 40 毫升的甲醇之溶液冷卻到 0°C。逐滴加入 20 毫升之在己烷中的 2M 三甲基甲矽烷基重氮甲烷溶液且將反應溶液留在室溫下靜置 1 小時。在減壓下濃縮溶液和將殘餘

物溶解在乙酸乙酯中。溶液係以飽和碳酸鈉水溶液和鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)純化殘餘物以提供標題化合物的無色油，首先沖提順式異構物。R_f(順式)=0.11(1:3 EtOAc-庚烷)；R_f(反式)=0.09(1:3 EtOAc-庚烷)。

c) 2-(順式／反式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸

將 2.690 克的 2-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸(29913-51-7)溶解在 20 毫升的水和 30 毫升的 1M NaOH 溶液中。加入 0.200 克雷內-鎳且於 50 巴和 150°C 下氫化反應混合物 24 小時。藉由經過 Hyflo 過濾催化劑及藉由蒸發濃縮濾液。將殘餘物溶解在 200 毫升的水中及以 1M HCl 中和溶液到 pH 6。然後以二氯甲烷(2x200 毫升)和乙酸乙酯(2x20 毫升)萃取反應混合物，且合併之有機相經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮以提供標題化合物之順式／反式-異構物的約 1:4 混合物。白色固體使用於下一個步驟中而沒有進一步的純化作用。

126 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(反式-4-羥環己-1-基)異丁醯胺鹽酸鹽

127 N-{3-胺基-2-羥基-5-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(順式-4-甲氧基環己-1-基)異丁醯胺鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 2-(順式-4-甲氧基-環己基)-2-甲基-丙酸

將 0.200 克的 2-(順式-4-甲氧基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯溶解在 4 毫升的甲醇中。加入 4 毫升 1M 氫氧化鋰水溶液及在室溫下攪拌混合物 16 小時。然後以 1M HCl 中和反應混合物和在減壓下濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

b) 2-(順式-4-甲氧基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯

將 0.500 克的 2-(順式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯(實施例 125b)溶解在 5 毫升無水四氫呋喃中。逐部分加入 0.120 克氫化鈉(60%分散液)和於 40°C 下攪拌混合物 1 小時。加入碘甲烷(0.233 毫升)及將混合物加熱到 40°C 經 5 小時。然後將反應混合物冷卻到室溫，以 5 毫升的水停止反應和以三級丁甲醚萃取(2x50 毫升)。合併之有機相經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

128 N-[3-胺基-2-羥基-5-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-(反式-4-甲氧基環己-1-基)異丁醯胺鹽酸鹽

129 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環己基-2(R)-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) (R)-環己基-甲氧基-乙酸

將 1.00 克的(R)- α -甲氧基-苯基乙酸在 20 毫升甲醇中之溶液進料至壓熱器。加入 0.100 克之 Nishimura 催化劑

和混合物於 4 巴和 20℃ 下氫化 1 小時。經過 Hyflo 過濾混合物和藉由蒸發濃縮濾液以提供標題化合物的無色油。粗物質沒有進一步純化作用而使用。Rf=0.84 (150:54:10:1 二氯甲烷-甲醇-水-乙酸)。

130 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2(R)-甲氧基-2-苯基乙醯胺鹽酸鹽

131 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2(R)-甲氧基-3,3-二甲基丁醯胺鹽酸鹽

132 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3,3-三氟基-2-甲氧基-2-三氟甲基丙醯胺鹽酸鹽

133 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3,3-三氟基-2(R)-甲氧基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽

134 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-3,3,3-三氟基-2(S)-甲氧基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽

135 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環己基-3,3,3-三氟基-2(R)-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽

136 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2(R)-甲氧基-2-苯基丙

醯胺鹽酸鹽

137 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-2-環己基-2(R)-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽

138 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-甲氧基環戊烷羧醯胺鹽酸鹽

139 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-1-甲氧基環己烷羧醯胺鹽酸鹽

140 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2(R)-甲氧基-3-苯基-丙醯胺-鹽酸鹽

141 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2(R)-甲氧基-丁醯胺鹽酸鹽

142 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2-哌啶-3(R,S)-基-異丁醯胺-二乙酸鹽

起始物係根據實施例 122 中所述之方法製備。

143 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基)-3-環己基-2(R)-甲氧基-丙醯胺-鹽酸鹽

起始物係根據實施例 129 中所述之方法製備。

144 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2-哌啶-2(R,S)-基-異丁醯胺-二鹽酸鹽

145 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2(R)-甲氧基-2-甲基-3-苯基-丙醯胺-鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) (R)-2-甲氧基-2-甲基-3-苯基-丙酸

將 1.69 克的 (R)-2-甲氧基-2-甲基-3-苯基-丙酸甲酯溶解在 40 毫升的甲醇中。加入 40 毫升 1M 氫氧化鋰水溶液及在室溫下攪拌混合物 2.5 小時。以 1M HCl 中和反應混合物和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)純化殘餘物以提供標題化合物的黃色油。R_f = 0.70 (35 : 13 : 5 二氯甲烷-甲醇-乙酸)。

146 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2(R,S)-(反式-2-羥基-環己基)-異丁醯胺-鹽酸鹽

147 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-(3(S)-羥基-環己-1(R)-基)-異丁醯胺-鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 2-(3(S)-羥基-環己-1(R)-基)-2-甲基-丙酸

將 1.00 克的 2-(順式-3-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸乙酯溶解在 30 毫升甲醇中。加入 30 毫升 1M 氫氧化鋰水溶液

及在室溫下攪拌混合物 16 小時。以 1M HCl 中和反應混合物且藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

b) 2-(3(S)-羥基-環己-1(R)-基)-2-甲基-丙酸乙酯

於 0°C 下將 3 毫升之在四氫呋喃中的 1M 四丁基氟化銨溶液加至 1.00 克的 2-[3(S)-(三級丁基-二甲基甲矽烷基)-環己-(1R)-基]-2-甲基-丙酸乙酯在 3 毫升四氫呋喃中的溶液。將反應留在室溫下靜置 1 小時且然後以三級丁甲醚(20 毫升)稀釋及以水(20 毫升)和鹽水(20 毫升)洗滌。有機層經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

c) 2-[3(S)-(三級丁基-二甲基甲矽烷基)-環己-(1R)-基]-2-甲基-丙酸乙酯

將 21 毫升二異丙基醯胺鋰的溶液(約 1M 在四氫呋喃/己烷中)冷卻到 -78°C。經 15 分鐘期間逐滴加入 3.72 克的 [3(S)-(三級丁基-二甲基-甲矽烷基-氧基)-環己-1(R)-基]-乙酸乙酯(197091-18-2)在 20 毫升四氫呋喃中之溶液同時將溫度維持於 -78°C。於 -78°C 下攪拌反應溶液 30 分鐘及以一部分加入碘甲烷(1.31 毫升)。經過 30 分鐘期間使反應混合物加到溫 0°C 且然後再次冷卻到 -78°C。經過 15 分鐘期間逐滴加入二異丙基醯胺鋰-溶液(21 毫升)且於 -78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。以一部分加入 1.31 毫升碘甲烷及經過 16 小時期間使反應混合物加溫到室溫。反應混合物以 0.1M HCl(50 毫升)停止反應且然後以三級丁甲醚(3x50 毫

升)萃取。合併之有機相係以鹽水(50 毫升)洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

148 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2-咪唑-1-基-異丁醯胺-二鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 2-咪唑-1-基-2-甲基-丙酸

將 1.54 克的 2-咪唑-1-基-2-甲基-丙酸乙酯(73828-88-3)溶解在 20 毫升的甲醇中。加入 20 毫升的 3M NaOH 及於 60 °C 下混合物攪拌 16 小時。然後以 1M HCl 中和反應混合物且藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

149 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基)-2-氟基-2,2-二甲基-乙醯胺-鹽酸鹽

150 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-[3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基)-2-(1-甲基哌啶-3-基)-異丁醯胺-鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 2-甲基-2-(1-甲基-哌啶-3-基)-丙酸

將 0.200 克的 2-甲基-2-(1-甲基-哌啶-3-基)-丙酸甲酯溶解在 4 毫升的甲醇中。加入 4 毫升之 1M 氫氧化鋰水溶液及在室溫下攪拌混合物 16 小時。以 1M HCl 中和反應混

合物且以乙酸乙酯萃取(3x50 毫升)。合併有機相和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

b) 2-甲基-2-(1-甲基-哌啶-3-基)-丙酸甲酯

將 0.370 克的 2-甲基-2-哌啶-3-基-丙酸甲酯(實施例 142)溶解在 2 毫升的甲酸中。加入 0.19 毫升的甲醛(35% 水溶液)及使反應溶液加溫到 60°C 經 3 小時。將溶液冷卻到室溫，以 4M NaOH 中和到 pH8-9 和以三級丁甲醚萃取(3x10 毫升)。合併之有機相係以鹽水(10 毫升)洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

151 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-2-(1-甲基哌啶-2-基)-異丁醯胺-鹽酸鹽

起始物係根據實施例 150 中所述之方法製備。

152 2-(反式-4-乙醯胺基-環己基)-N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-異丁醯胺-鹽酸鹽

起始物質係如下製備：

a) 反式-2-(4-乙醯胺基-環己基)-2-甲基-丙酸

0.200 克的反式-2-(4-乙醯胺基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯溶解 4 毫升的甲醇中。加入 4 毫升 1M 氫氧化鋰水溶液及在室溫下攪拌混合物 16 小時。以 1M HCl 中和反應混合物且以乙酸乙酯萃取(3x50 毫升) - 藉由蒸發濃縮合併之有

機相。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

b) 反式-2-(4-乙醯胺-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯

將 0.422 克的反式-2-(4-疊氮基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯進料至圓底燒瓶中。加入 0.71 毫升的硫代乙酸且在室溫下攪拌溶液 1 小時。在反應完成之後，藉由蒸發濃縮反應混合物。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

c) 反式-2-(4-疊氮基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯

將疊氮化鈉(0.761 克)加至 0.898 克的順式-2-(4-甲磺醯氧基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯在 7 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中的溶液。使反應混合物加溫到 100°C 經 16 小時。將混合物冷卻到室溫，以 20 毫升的水稀釋和以三級丁甲醚萃取(3x30 毫升)。合併之有機相係以鹽水(20 毫升)洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂ 60F)根據其 R_f 值從殘餘物鑑定標題化合物。

d) 順式-2-(4-甲磺醯氧基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯

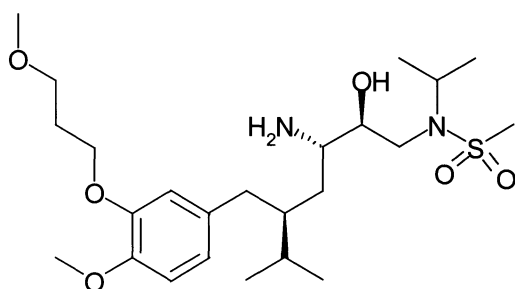
將 1.00 克的 2-(順式-4-羥基-環己基)-2-甲基-丙酸甲酯(實施例 125b)、1.38 毫升三乙胺和 0.061 克的 4-二甲胺基吡啶在 20 毫升二氯甲烷之溶液冷卻到 0°C。加入甲磺醯氯(0.50 毫升)及將溶液留在室溫下靜置 16 小時。將溶液倒進飽和碳酸氫鈉水溶液中且分開該等相。以二氯甲烷萃取(2x50 毫升)水相 -- 合併之有機相係以鹽水(50 毫升)洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術(SiO₂

60F)根據其 Rf 值從殘餘物鑑定標題化合物。

153 2-(3(S)-乙醯胺基-環己-1(R)-基)-N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-6-甲基-庚基}-異丁醯胺-鹽酸鹽

起始物係根據實施例 152 中所述之方法從 2-(3(S)-羥基-環己-1(R)-基)-2-甲基-丙酸乙酯(實施例 147b)製備。

實施例 50：



N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-N-異丙基甲磺醯胺鹽酸鹽

類似於方法 A，使用 0.046 克的 {1(S)-[1(S)-羥基-2-(異丙基甲磺醯胺基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}-胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

起始物質係如下製備：

a) {1(S)-[1(S)-羥基-2-(異丙基甲磺醯胺基)乙基]-3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基}胺基甲酸三級丁酯

將 0.050 克的 {3(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-4-甲基-1(S)-(R)-氧吡基戊基}胺基甲酸三級丁酯(實

施例 1b) 在 1.0 毫升異丙醇和 0.277 毫升異丙胺中之溶液於 60°C 下攪拌 3 小時。藉由蒸發將反應混合物濃縮到乾。殘餘物溶解在 1.5 毫升的二氯甲烷中，與 0.018 毫升的三乙胺和 0.010 克的甲磺醯氯連續地混合，和在室溫下攪拌 1 小時。反應溶液與水混合和用三級丁甲醚萃取 (2X)。合併之有機相係以 1M HCl、水和鹽水連續地洗滌，經過硫酸鈉乾燥和藉由蒸發濃縮。藉急驟層析術 (SiO₂ 60F) 從殘餘物獲得標題化合物的微黃色油。R_f = 0.17 (1 : 1 EtOAc - 庚烷) ; R_t = 5.16 (梯度 I)。

根據實施例 50 所述的方法，以類似的方法製備下列化合物：

實施例：

69 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}甲磺醯胺鹽酸鹽

83 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}苯磺醯胺鹽酸鹽

85 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}噻吩-2-磺醯胺鹽酸鹽

86 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}-C-苯基甲磺醯胺鹽酸鹽

87 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽

88 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}丁烷-1-磺醯胺鹽酸鹽

89 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}丙烷-2-磺醯胺鹽酸鹽

90 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}環丙磺醯胺鹽酸鹽

91 N-{3(S)-胺基-2(S)-羥基-5(S)-[4-甲氧基-3-(3-甲
氧基丙氧基)苯甲基]-6-甲基庚基}乙磺醯胺鹽酸鹽

編號	外觀	R _f (系統)	R _t (方法)
1	白色粉末	0.13 (A)	11.43(II)
2	白色泡沫	0.20 (A)	3.47 (I)
3	白色粉末	0.16 (A)	3.21 (I)
4	灰褐色粉末	0.06 (A)	2.88 (I)
5	灰褐色粉末	0.06 (A)	2.88 (I)
6	灰褐色粉末	0.04 (A)	2.90 (I)
7	灰褐色粉末	0.03 (A)	2.90 (I)
8	灰褐色粉末	0.19 (A)	2.95 (I)
9	灰褐色粉末	0.12 (A)	3.17 (I)
10	白色泡沫	0.28 (A)	3.64 (I)
11	白色固體	0.10 (A)	3.13 (I)
12	白色固體	0.03 (A)	3.11 (I)
13	白色固體	0.08 (A)	3.17 (I)
14	白色固體	0.20 (A)	3.18 (I)
15	白色固體	0.11 (A)	3.02 (I)
16	白色固體	0.12 (A)	3.03 (I)

17	黃色固體	0.11 (A)	2.82 (I)
18	黃色固體	0.14 (A)	3.04 (I)
19	黃色固體	0.05 (A)	2.86 (I)
20	黃色固體	0.14 (A)	3.18 (I)
21	黃色固體	0.26 (A)	3.21 (I)
22	黃色固體	0.06 (A)	2.90 (I)
23	白色固體	0.09 (A)	3.00 (I)
24	白色固體	0.26 (A)	2.98 (I)
25	白色固體	0.05 (A)	2.93 (I)
26	白色固體	0.20 (A)	3.02 (I)
27	白色固體	0.09 (A)	3.08 (I)
28	白色固體	0.14 (A)	3.16 (I)
29	白色固體	0.08 (A)	2.98 (I)
30	白色固體	0.16 (A)	2.96 (I)
31	白色固體	0.22 (A)	3.15 (I)
32	白色固體	0.59 (A)	3.36 (I)
33	白色固體	0.16 (A)	3.01 (I)
34	白色粉末	0.27 (A)	3.31 (I)
35	白色固體	0.20 (A)	3.07 (I)
36	白色粉末	0.11 (A)	3.14 (I)
37	微黃色油	0.88 (A)	4.14 (I)
38	白色固體	0.22 (A)	3.76 (I)
39	白色固體	0.22 (A)	3.46 (I)
40	白色粉末	0.14 (A)	3.23 (I)

41	白色固體	0.17 (A)	3.15 (I)
42	白色固體	0.15 (A)	3.15 (I)
43	白色固體	0.20 (A)	3.53 (I)
44	白色固體	0.16 (A)	3.52 (I)
45	白色固體	0.13 (A)	3.73 (I)
46	白色固體	0.24 (A)	3.15 (I)
47	白色固體	0.22 (A)	3.18 (I)
48	白色固體	0.17 (A)	3.73 (I)
49	白色固體	0.21 (A)	3.42 (I)
50	白色固體	0.97 (A)	3.59 (I)
51	白色固體	0.24 (A)	3.40 (I)
52	白色固體	0.33 (A)	3.73 (I)
53	白色固體	0.32 (A)	3.85 (I)
54	白色固體	0.13 (A)	3.05 (I)
55	白色固體	0.07 (A)	3.06 (I)
56	白色固體	0.21 (A)	3.75 (I)
57	白色固體	0.06 (A)	2.86 (I)
58	白色固體	0.22 (A)	2.86 (I)
59	微黃色油	0.20 (B)	3.51 (I)
60	白色固體	0.12 (A)	3.75 (I)
61	白色固體	0.31 (A)	4.34 (I)
62	白色固體	0.15 (A)	3.44 (I)
63	白色固體	0.22 (A)	3.52 (I)
64	白色固體	0.69 (A)	3.87 (I)

65	白色固體	0.24 (A)	3.72 (I)
66	白色固體	0.27 (A)	3.33 (I)
67	白色固體	0.25 (A)	3.28 (I)
68	黃色油	0.12 (A)	3.23 (I)
69	白色固體	0.12 (A)	3.30 (I)
70	白色固體	0.33 (A)	3.64 (I)
71	白色固體	0.32 (A)	4.18 (I)
72	白色固體	0.45 (A)	4.15 (I)
73	白色固體	0.29 (A)	3.63 (I)
74	白色固體	0.29 (A)	3.47 (I)
75	白色固體	0.30 (A)	3.38 (I)
76	白色固體	0.30 (A)	3.39 (I)
77	白色固體	0.09 (A)	3.27 (I)
78	白色固體	0.12 (A)	3.40 (I)
79	白色固體	0.76 (A)	3.90 (I)
80	白色固體	0.76 (A)	4.15 (I)
81	白色固體	0.76 (A)	4.39 (I)
82	白色固體	0.76 (A)	3.96 (I)
83	白色固體	0.61 (A)	3.84 (I)
84	白色固體	0.60 (B)	3.17 (I)
85	微黃色油	0.52 (A)	3.77 (I)
86	微黃色油	0.52 (A)	3.84 (I)
87	微黃色油	0.49 (A)	3.52 (I)
88	微黃色油	0.51 (A)	3.74 (I)

89	微黃色油	0.33 (A)	3.52 (I)
90	微黃色油	0.39 (A)	3.48 (I)
91	微黃色油	0.41 (A)	3.36 (I)
92	白色固體	0.43 (A)	4.08 (I)
93	微黃色油	0.36 (A)	4.28 (I)
94	白色固體	0.55 (A)	4.49 (I)
95	白色固體	0.28 (A)	4.27 (I)
96	灰褐色固體	0.10 (C)	4.03 (I)
97	白色油	0.38 (A)	3.84 (I)
98	灰褐色固體	0.10 (C)	4.13 (I)
99	灰褐色固體	0.09 (C)	4.32 (I)
100	白色固體	0.44 (C)	3.12 (I)
101	白色固體	0.29 (A)	3.64 (I)
102	白色固體	0.05 (C)	3.60 (I)
103	白色固體	0.04 (C)	3.85 (I)
104	白色固體	0.05 (C)	4.01 (I)
105	白色固體	0.37 (A)	4.32 (I)
106	白色固體	0.35 (A)	4.31 (I)
107	白色固體	0.33 (A)	4.47 (I)
108	白色固體	0.11 (A)	4.04 (I)
109	白色固體	0.12 (A)	4.07 (I)
110	白色固體	0.42 (A)	4.25 (I)
111	白色固體	0.39 (A)	4.25 (I)
112	白色固體	0.25 (A)	4.18 (I)

113	白色固體	0.41 (A)	3.18 (I)
114	白色固體	0.26 (A)	3.03 (I)
115	白色固體	0.31 (A)	4.38 (I)
116	白色固體	0.50 (A)	4.44 (I)
117	白色固體	0.21 (A)	4.04 (I)
118	白色固體	0.26 (A)	4.00 (I)
119	白色固體	0.21 (A)	2.97 (I)
120	白色固體	0.30 (A)	3.54 (I)
121	白色固體	0.19 (A)	3.05 (I)
122	白色固體	0.15 (E)	2.97 (I)
123	白色固體	0.33 (A)	4.26 (I)
129	白色固體	0.24 (A)	4.15 (I)
130	白色固體	0.33 (A)	3.83 (I)
136	白色固體	0.07 (C)	4.03 (I)
140	白色固體	0.35 (A)	3.93 (I)
141	白色固體	0.28 (A)	3.48 (I)
142	白色固體	0.11 (E)	3.03 (I)
143	白色固體	0.07 (C)	4.39 (I)
144	白色固體	0.13 (D)	3.07 (I)
145	白色固體	0.07 (C)	4.05 (I)

薄層層分析術沖提液系統：

A 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 20 : 1

B 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 40 : 10 : 1

C 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 10 : 1

D 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 = 200 : 40 : 1

E 二氯甲烷-甲醇-水-濃乙酸 = 150 : 54 : 10 : 1

【圖式簡單說明】

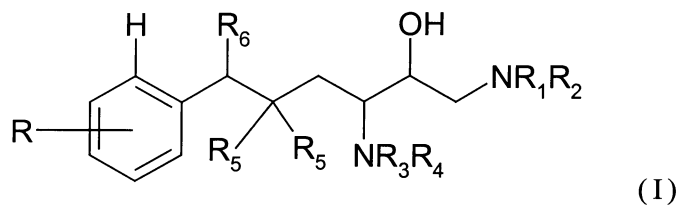
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

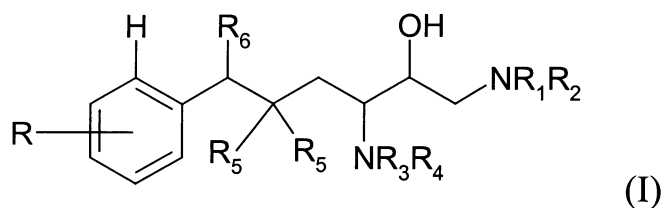
本申請案係有關下通式之新穎胺基醇類，



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自具有詳細說明在說明中的定義，有關它們的製備方法，和有關這些化合物作為藥物(特別是作為腎素(renin)抑制劑)之用途。

六、英文發明摘要：

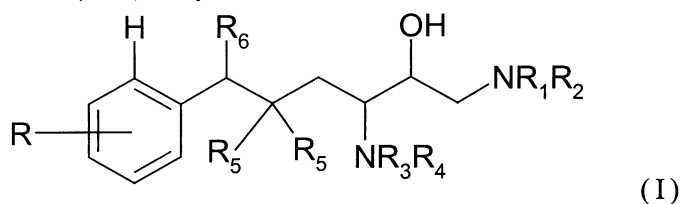
The application relates to novel amino alcohols of the general formula



where R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ each have the definitions illustrated in detail in the description, to a process for their preparation, and to the use of these compounds as medicines, in particular as renin inhibitors.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



其中

R_1 為 a) 氫，羥基或胺基；或

b) C_1 - C_8 -烷基， C_3 - C_8 -環烷基， C_1 - C_8 -烷醯基， C_1 - C_8 -烷氧羰基，芳基- C_0 - C_4 -烷基或雜環基- C_0 - C_4 -烷基，該等基團可經 1-4 個 C_1 - C_8 -烷基、鹵素、側氧基、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代；

R_2 為 a) C_1 - C_8 -烷基， C_3 - C_8 -環烷基， C_1 - C_8 -烷磺醯基， C_3 - C_8 -環烷磺醯基，芳基- C_0 - C_8 -烷磺醯基，雜環磺醯基， C_3 - C_{12} -環烷基- C_1 - C_8 -烷醯基，芳基- C_1 - C_8 -烷醯基，芳基- C_3 - C_8 -環烷醯基， C_1 - C_8 -烷醯基， C_1 - C_8 -烷氧羰基，可選擇地 N-單-或 N,N-二- C_1 - C_8 -烷基化之胺甲醯基- C_0 - C_8 -烷基，芳基- C_1 - C_8 -烷基或雜環基- C_1 - C_8 -烷基，該等基團可經 1-4 個 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷氧基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基、 C_1 - C_6 -烷醯胺基、 C_1 - C_6 -烷羧胺基、鹵素、側氧基、氰基、羥基、三氟甲基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代；或

b) 與 R_1 和它們所鍵結之氮原子一起成一種飽和或部分飽和之 4-8-員雜環，其可包含額外氮、氧或硫原子或-SO-或-SO₂-基，且額外氮原子可選擇地經 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -

烷醯基、 C_1-C_8 -烷氧羰基，芳基或雜芳基取代，在該情形中此雜環可為具有總計高至 16 員的雙環或三環環系統之部分且第二個環也可包含氮、氧或硫原子或-SO-或-SO₂-基，及第二個環之氮原子可選擇地經 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷醯基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、芳基或雜環基取代，且所述之所有環系統可經 1-4 個 C_1-C_8 -烷基、鹵素、羥基、側氧基、三氟甲基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧羰胺基、 C_1-C_8 -烷醯胺基、 C_1-C_8 -烷胺基、N,N-二- C_1-C_8 -烷胺基、芳基- C_0-C_4 -烷基、芳氧基- C_0-C_4 -烷基、芳基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基、雜環基- C_0-C_4 -烷基、雜環氧基- C_0-C_4 -烷基、雜芳基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基或雜環氧基- C_0-C_4 -烷基- C_1-C_8 -烷氧基取代；

R_3 為氫， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧羰基或 C_1-C_8 -烷醯基；

R_4 為氫， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧羰基或 C_1-C_8 -烷醯基；

R_5 在各例子中獨立為氫、 C_1-C_8 -烷基，或與它們所鍵結之碳原子一起為 C_3-C_8 -亞環烷基；

R_6 為氫或羥基；

R 在各例子中獨立為 1-4 個選自下列之基：

氫，鹵素， C_1-C_8 -烷基，3-至 8-員環烷基，全鹵基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基，3-至 8-員環烷氧基- C_1-C_4 -烷基，羥基， C_1-C_8 -烷醯氧基- C_1-C_4 -烷基，羥基- C_2-C_8 -烷基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷磺醯基- C_1-C_4 -烷基，噻唑硫基-

C_1-C_4 -烷基，噻唑啉硫基- C_1-C_4 -烷基，咪唑硫基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地 N-氧化之吡啶硫基- C_1-C_4 -烷基，嘧啶硫基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷磺醯胺基- C_1-C_4 -烷基，三氟基- C_1-C_8 -烷磺醯胺基- C_1-C_4 -烷基，吡咯啶基- C_1-C_4 -烷基，N-哌啶基- C_1-C_4 -烷基，哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_1-C_4 -烷基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_2-C_8 -烷醯基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S-側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S,S-二側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，氰基- C_1-C_4 -烷基，羧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧羰基- C_1-C_4 -烷基，胺甲醯基- C_1-C_8 -烷基，N-單-或 N,N-二- C_1-C_4 -烷基胺甲醯基- C_1-C_4 -烷基，未經取代或單-、二-或三- C_1-C_4 -烷基-，- C_1-C_4 -烷氧基-，-羥基-，- C_1-C_8 -烷胺基-，-二- C_1-C_8 -烷胺基-，-鹵素-或-三氟甲基-取代之苯基或萘基，羥基- C_2-C_8 -烷氧基，鹵基- C_2-C_8 -(羥基)烷氧基， C_1-C_8 -烷磺醯基- C_1-C_4 -(羥基)烷氧基，胺基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基，N,N-二- C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基，N- C_1-C_4 -烷醯胺基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷羧胺基- C_1-C_4 -烷基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷基，哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_1-C_4 -烷基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，N'- C_2-C_8 -烷醯基哌啶基- C_1-C_4 -烷基，嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S-側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，S,S-二側氧基硫嗎福啉基- C_1-C_4 -烷基，胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷氧基，N,N-二- C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷

氧基， C_1-C_4 -烷鹽胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷羰胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷鹽基- C_2-C_4 -烷氧基，其在高於 α -位置之位置中具有烷鹽基， C_1-C_8 -烷氧基，3-至8-員環烷氧基， C_2-C_8 -烯氧基，3-至8-員環烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烯基， C_2-C_8 -烯氧基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烯氧基， C_2-C_8 -烯氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷磺鹽基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_4 -(羥基)烷氧基，未經取代或單-、二-或三- C_1-C_4 -烷基-、- C_1-C_4 -烷氧基-、-羥基-、- C_1-C_4 -烷胺基-、-二- C_1-C_4 -烷胺基-、-鹵基-及/或-三氟甲基-取代之苯基-或萘基- C_1-C_4 -烷氧基，全鹵基- C_1-C_4 -烷氧基，可選擇地部分氫化之吡啶基-或 N-氧化吡啶基- C_1-C_4 -烷氧基，噻唑基- C_1-C_4 -烷氧基，可選擇地 N-氧化之嗎福啉基- C_1-C_4 -烷氧基，噻唑硫基- C_1-C_4 -烷氧基，噻唑啉硫基- C_1-C_4 -烷氧基，咪唑硫基- C_1-C_4 -烷氧基，可選擇地 N-氧化之吡啶硫基- C_1-C_4 -烷氧基，嘧啶硫基- C_1-C_4 -烷氧基，胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷氧基，N,N-二- C_1-C_4 -烷胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷鹽胺基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_8 -烷磺鹽胺基- C_1-C_4 -烷氧基，三氟基- C_1-C_8 -烷磺鹽基- C_1-C_4 -烷氧基，吡咯啶基- C_1-C_4 -烷氧基，N-哌啶基- C_1-C_4 -烷氧基，氰基- C_1-C_4 -烷氧基，羧基- C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧羰基- C_1-C_4 -烷氧基，胺甲鹽基- C_1-C_4 -烷氧基，N- C_1-C_4 -烷基胺甲鹽基- C_1-C_4 -烷氧基或 N-單-或 N,N-二- C_1-C_4 -烷基胺甲鹽基- C_1-C_4 -烷氧基，羧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -

烷氧羰基-C₁-C₄-烷基，胺甲醯基-C₁-C₈-烷基，N-單-或 N,N-二-C₁-C₄-烷基胺甲醯基 C₁-C₄-烷基，羧基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₄-烷氧基，胺甲醯基-C₁-C₈-烷氧基，N-單-或 N,N-二-C₁-C₄-烷基胺甲醯基-C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷胺基或 N,N-二-C₁-C₄-烷胺基，或其鹽，較佳其醫藥上可使用的鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 為 a) 氫；或

b) C₁-C₈-烷基或 C₃-C₈-環烷基；

R₂ 為 a) C₁-C₈-烷基，C₃-C₈-環烷基，C₁-C₈-烷醯基，雜環基-C₁-C₈-烷醯基，C₃-C₁₂-環烷基-C₁-C₈-烷醯基或芳基-C₁-C₈-烷醯基，該等基團可經 1-4 個 C₁-C₈-烷基、C₁-C₆-烷胺基、氰基、鹵素、羥基、C₁-C₆-烷醯胺基、C₁-C₈-烷氧基、側氧基、三氟甲基或芳基取代；或

b) 與 R₁ 和它們所鍵結之氮原子一起為一種飽和或部分飽和之 4-8-員雜環，其可包含額外氮或氧原子，在該情形中額外氮原子可選擇地經 C₁-C₈-烷基或 C₁-C₈-烷醯基取代，此雜環可為具有總計高至 16 員的雙環或三環環系統之部分且第二個環也可包含氮或氧原子，在該情形中第二個環之氮原子可選擇地經 C₁-C₈-烷基或 C₁-C₈-烷醯基取代，且所述之所有環系統可經 1-4 個 C₁-C₈-烷基、羥基、側氧基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷醯胺基、C₁-C₈-烷羧胺基或芳氧基-C₀-C₄-烷基-C₁-C₈-烷氧基取代；

R_3 為氫；

R_4 為氫；

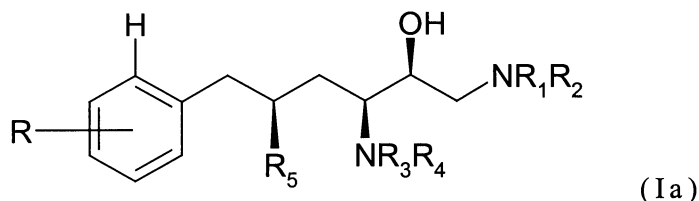
R_5 各自獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基；

R_6 為氫；

R 各自獨立為 1-4 個選自下列之基：

氫， C_1-C_8 -烷基，鹵素，三氟甲基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基， C_1-C_8 -烷氧基， C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基，或其醫藥上可使用的鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式



其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自如申請專利範圍第 1 項所定義。

4. 根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物，其係用於一種以治療方式處理人類和動物身體之方法。

5. 一種醫藥製劑，其包含呈自由形式或醫藥上可用的鹽之根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物作為活性醫藥成分。

6. 一種根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備具有腎素抑制作用之醫藥製劑。

7. 一種根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療或預防高血壓、心臟衰竭、青

.200535131

光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭或再狹窄之醫藥製劑。

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：

