

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： 97146872

※ 申請日期： 97 12 3

※IPC 分類

A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/538	2006.01
C07D	413/12	2006.01
A61P	9/12	2006.01
A61P	9/04	2006.01
A61P	9/10	2006.01
A61P	27/06	2006.01
A61P	3/10	2006.01
A61P	13/12	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 4 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

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

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 、 2007.12.05 、 07122363.0

☐ 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經取代 4-苯基哌啶、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。

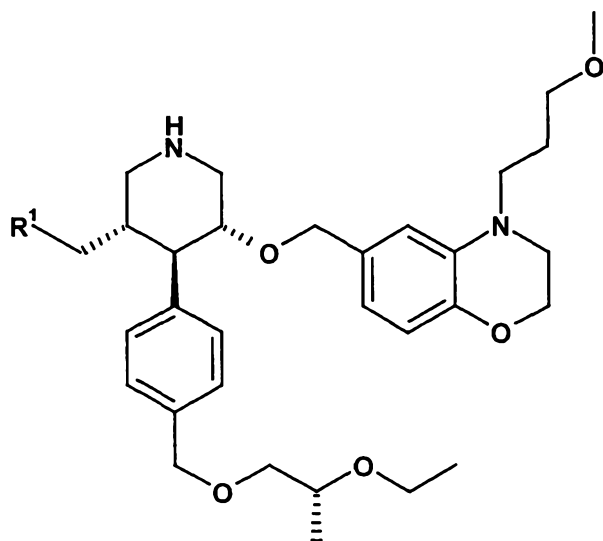
【先前技術】

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。

發明詳細說明

【發明內容】

本發明因此提供下通式之經取代 4-苯基哌啶



(II)

及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，其中

R¹ 為 C₁₋₈-烷酯氧基、C₁₋₈-烷酯氧基-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-烷基、C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基、C₁₋₈-烷氧基羰基胺基、C₁₋₈-烷氧基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、C₀₋₈-烷基羰基胺基、C₀₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、O-C₁₋₈-烷化羰基、O-C₁₋₈-烷化羰基-C₁₋₈-烷基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基-C₁₋₈-烷基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基-羰基胺基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₈-烷基、雜環基-C₀₋₈-烷基羰基-C₀₋₈-烷基胺基、雜環基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₀₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基、雜環基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₁₋₈-烷基、環烷基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₀₋₈-烷基胺基、環烷基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₀₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基、羥基、經羥基取代的 C₁₋₈-烷基、視需要 N-單、二或三-C₁₋₈-烷化或雜環基取代之脲基或視需要 N-單、二或三-C₁₋₈-烷化或雜環

基取代之脲基- C_{1-8} -烷基且其中前述之雜環基及環烷基係未經取代或經取代。

【實施方式】

於上文(及下文)所提及之 C_{0-8} -烷基中之“ C_0 -烷基”意指鍵，或者當位於末端位置時，為氫原子。

當用於本文時， C_{1-8} -烷酯氧基為 C_{0-7} -烷基羰基氧基，例如，甲酯氧基、乙酯氧基、正丙酯氧基、異丙酯氧基、正丁酯氧基、異丁酯氧基、第二丁酯氧基及第三丁酯氧基。 C_{1-8} -烷基的例子分別為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基。 C_{1-8} -烷氧基的例子為例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基之基。 C_{1-8} -烷氧基羰基胺基的例子為例如甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、正丙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、正丁氧基羰基胺基、異丁氧基羰基胺基、第二丁氧基羰基胺基及第三丁氧基羰基胺基之基。 $O-C_{1-8}$ -烷化羧基的例子為例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基及第三丁氧基羰基之基。 C_{0-8} -烷基羰基胺基的例子為例如甲酯基胺基、乙酯基胺基、正丙酯基胺基、異丙酯基胺基、正丁基羰基胺基、異丁基羰基胺基、第二丁基羰基胺基及第三丁基羰基胺基。視需要 N -單-或 N,N -二- C_{1-8} -烷化的胺基的例子為例如甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基異丙基

胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第二丁基胺基、第三丁基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二正丙基胺基、二異丙基胺基、二正丁基胺基、二異丁基胺基、二-第二丁基胺基、二-第三丁基胺基。視需要 N-單、二或三- C_{1-8} -烷化或雜環基取代之脲基的例子為例如脲基、1-甲基-脲基、3-甲基-脲基、三甲基-脲基、1-乙基-脲基、3-乙基-脲基、三乙基-脲基、1-乙基-3-甲基-脲基、3-乙基-1-甲基-脲基、1-雜環基-脲基、3-雜環基-脲基、三雜環基-脲基、1-雜環基-3-甲基-脲基之基。

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 3-8 員、單環、飽和及不飽和雜環基團，舉例來說，視需要經取代、N 鍵合飽和的含 N C_{3-8} -雜環基。雜環基團可為經一或多次取代的，舉例來說，諸如被 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} -烷氧基或經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基取代一次或二次。

該等雜環基的例子為咪唑基、嗎福林基、氧呔基、環氧乙烷基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、四唑基、噻唑基、三唑基。

視需要經取代、N 鍵合飽和的含 N C_{3-8} -雜環基，較佳為視需要經取代、N 鍵合飽和的含 N C_{5-6} -雜環基的例子為視需要經取代吡咯啶基或吡啶基。在 N 鍵合飽和的含 N 雜環基上之較佳取代基為例如 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素。

鹵素為氟基、氯基、溴基或碘基。

環烷基意指具有 3 至 8 個碳原子之飽和環烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基，且可為未經取代或經 C_{1-8} -烷氧基、 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基、視需要經鹵素取代的 C_{1-8} -烷基或鹵素取代一次或二次。

直鏈有時亦意指在文獻中為直線的或無分支的。

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」此詞包含與諸如鹽酸、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，或氫氧化四級銨，諸如四丁基氫氧化銨。具有鹼基如胺基之式(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，例如具有一或多個質子置換的正磷酸或偏磷酸、或焦磷酸；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、亞甲基雙羥萘酸(embonic acid)、菸鹼酸、異菸鹼酸，以及胺基酸，例如所述之 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、葡萄糖 6-磷酸、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。

式(I)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；例如被氘取代的氫原子。

式(I)之化合物亦包含已經透過一或多個位置，例如氧(羥基縮合)及/或氮，被亞硝化的化合物。本發明亞硝化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，用於亞硝化化合物的已知方法已描述於 WO 2004/098538 A2。

式(I)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 WO 2007/045551 A2。

式(I)化合物具有至少四個不對稱碳原子，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。本發明包含所有這些形式。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。

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如(+)-或(-)-莰烷醯氯衍生，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吡啶的絕對構形，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。

下述化合物群組不被視為封閉，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，舉例而言，例如原子的通常價。

式(I)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例如 WO 97/09311 中。可在實施例中發現具體製備變數的細節。

本發明的進一步態樣為以下中間物，其密切關於本發明之經取代的 4-苯基哌啶：

a) (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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

及

b) (R)-2-乙氧基-丙-1-醇

式(I)化合物的較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為羥基或經羥基取代的 C_{1-8} -烷基，較佳為羥基或經羥基取代的 C_{1-4} -烷基，甚至更佳為直鏈 ω -羥基取代的 C_{1-4} -烷基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為 C_{1-8} -烷氧基、 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基或 C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷氧基，較佳為 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷氧基，甚至更佳為直鏈 C_{1-4} -烷氧基、直鏈 C_{1-4} -烷氧基-直鏈 C_{1-4} -烷基或直鏈 C_{1-4} -烷氧基-直鏈 C_{1-4} -烷氧基、最佳為直鏈 C_{1-4} -烷氧基或直鏈 C_{1-4} -烷氧基-直鏈 C_{1-4} -烷氧基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為 C_{1-8} -烷醯氧基或 C_{1-8} -烷醯氧基- C_{1-8} -烷基，較佳為 C_{1-4} -烷醯氧基或 C_{1-4} -烷醯氧基- C_{1-4} -烷基，甚至更佳為直鏈 C_{1-4} -烷醯氧基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為 C_{0-8} -烷基羰基胺基或 C_{0-8} -烷基羰基胺基- C_{1-8} -烷基，較佳為 C_{0-3} -烷基羰基胺基或 C_{0-3} -烷基羰基胺基- C_{1-4} -烷基，甚至更佳為直鏈 C_{0-3} -烷基羰基胺基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基或視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-8} -烷化的胺基- C_{1-8} -烷基，較佳為視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-4} -烷化的胺基或視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-4} -烷化的胺基- C_{1-4} -烷基，甚至更佳為視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-4} -烷化的胺基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為視需要經取代雜環基，較佳為視需要經取代 N 鍵合飽和的含 N C_{3-8} -雜環基，特別佳為視需要經取代 N 鍵合飽和的含 N C_{5-6} -雜環基。

式(I)之化合物的進一步較佳群組及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，為如下定義之化合物，其中：

R^1 為羥基、羥基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷氧基、2-甲氧基-乙氧基、乙醯氧基、 C_{0-2} -烷基羰基胺基、 C_{0-2} -單烷基胺基、N 鍵合吡咯啉基、N 鍵合哌啉基、N 鍵合吡咯啉基-羰基- C_{1-2} -烷基。

R^1 非常特別佳地為羥基、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、乙醯氧基、 C_{0-2} -烷基羰基胺基、 C_{1-2} -單烷基胺基、N 鍵合吡咯啉基或 N 鍵合哌啉基。

在本文中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，醯基係定義於本文。較佳的衍生物為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，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、羰基、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)化合物，和其醫藥上可接受的鹽類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釋放抑制鈉離子從腎上腺釋放的激素醛固酮而增加血壓，其與胞外液體體積上升有關。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。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。IC₅₀ 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。

為了例示本發明，實施例 1 及 2 之化合物以介於約 0.1 - 100•10⁻⁹ 莫耳／升的範圍之 IC₅₀ 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 克的血壓正常的狢猴試驗。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可利用性可在活體中使用以下計畫測試：

該研究係在預插入導管(頸動脈)的雄性大鼠(300 克 $\pm$ 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% 的藥物代謝活性。

估算在試管內藥物新陳代謝的目標是：

(1) 鑑別影響這種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及為自然定向的且

所連結的酵素的位置被保留。

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規程試驗：

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)的存在下監控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，抑制可藉由 3 種不同的機制發生：(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 CYP 同功異構物。在該套組內，將在昆蟲細胞內表現之重組人類 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標準檢定中，將化合物在含有葡萄糖 6-磷酸去氫酶/NADP/NADPH 再生系統和合適的螢光基質：例如 3-氫基-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，

監控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-米達卓蘭產生係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 酵素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作用。

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(葡萄糖 6-磷酸去氫酶，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($4\pm 2^\circ C$)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)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。那些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，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，經眼地，例如以溶液、溶液、軟膏，凝膠的形式、經肺地，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，例如肌肉內或靜脈內的，例如以注射溶液的形式。

為了製備錠劑、包衣錠劑、糖衣錠劑和硬質明膠膠囊，式(I)化合物，和其醫藥上可接受的鹽類，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、膜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)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、糖尿病腎病變及再狹窄(restenoses)方面的用途。

式(I)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(phentol 胺)、酚苄明(phenoxybenz 胺)、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(carateolol)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)、氟桂利吡(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-serotonergics)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)、苺噻嗪(benzthiazide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、呋塞米(furosemide)、茚達立酮(indacrinone)、美托拉宗(metolazone)、螺內酯(spironolactone)、三胺嘧啉(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)、胍那苺(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)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。

薄膜層析法洗提液系統：

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 = 200:10:1

C 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水 = 200:30:1

D 二氯甲烷-甲醇-25% 濃氨水 = 100:10:1

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

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

II 30 分鐘內 95%水*/5%乙腈*至 0%水*/100%乙腈*+
5 分鐘 (0.8 毫升/分)

*: 含有 0.1%三氯乙酸

使用下列縮寫:

AcOH	乙酸
n-BuLi	正丁基鋰
t-BuOH	第三丁醇
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CHCl ₃	氯仿
CH ₃ CN	乙腈
Cy	環己烷
DCC	二環己碳二亞胺
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
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
KHSO ₄	硫 酸 氫 鉀 溶 液
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
NaOCH ₃	甲 氧 化 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

Rf 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

Rt	物質在 HPLC 中的滯留時間(以分鐘表示)
RT	室溫
TBME	第三丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

一般方法 A：(N-BOC 去保護)

在氫氣下在 0°C 將 20 毫莫耳 TFA 加入至 1 毫莫耳 “N-BOC 衍生物”於 6 毫升 CH₂Cl₂ 中之溶液裡。在攪拌 2-8 h 之後，將反應混合物經由環管緩慢轉移至冰冷 1M NaHCO₃ 水溶液中。在攪拌 30 min 之後，將相分離。將水相以 CH₂Cl₂ 萃取(2X) -- 將合併的有機相依序以冰冷 1M NaHCO₃ 水溶液及食鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到標題化合物。

一般方法 B：(氫化)

將 1 毫莫耳“基質”於 15 毫升 MeOH 中之溶液在 100-200 毫克 10% Pd/C 存在下在 15-20°C 經 2-20 h 氫化。將反應混合物藉由過濾澄清及將濾液藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到標題化合物。

一般方法 C：(O-烷化 I)

1.2 毫莫耳 NaH (於油中之 60%懸浮液)及 0.1 毫莫耳碘化四丁基銨加入至 1 毫莫耳“醇”及 1.1 毫莫耳“鹵化苄”於 2.0 毫升 DMF 中之溶液裡，同時在 -10°C 下攪拌。將反應混合物在 -10°C 下攪拌 1 h 及在 RT 下攪拌 18 h。將混合物注入 1M NaHCO_3 水溶液及以 TBME 萃取(2x)。將有機相依序以 H_2O 及食鹽水洗滌，經 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。

一般方法 G：(甲苯磺醯化)

在 0°C 下將 12 毫莫耳對甲苯磺醯氯於 15 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液逐滴加入至 10 毫莫耳“醇”、15 毫莫耳 Et_3N 、1 毫莫耳 4-二甲基胺基吡啶於 90 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液。將反應混合物在 RT 下攪拌經 2-18 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋及接著以 H_2O 及食鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物。

一般方法 J：(BH_3 還原)

將 1 毫莫耳“基質”於 3 毫升 THF 中之溶液與 2.0-6.0 毫莫耳硼烷-四氫呋喃錯合物(1M 於 THF 中)混合及在 RT 下攪拌 1-3 h (藉由 HPLC 或 TLC 檢驗轉化率)。將反應混合物與 3.0-6.0 毫莫耳 MeOH 混合及蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物。

一般方法 L：(氫化)

至 1 毫莫耳“基質”於 15 毫升 MeOH 中的攪拌溶液中添加 100-200 毫克 Pd/C 10% 及將反應混合物在 15-20°C 下氫化。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化殘餘物以產生標題化合物。

一般方法 N (醇去矽反應)

1 毫莫耳“矽醚”於 5 毫升 THF 中之溶液與 1.5-2.0 毫莫耳氫化四丁基銨 (1M 溶液於 THF 中) 混合，將此溶液在 RT 下攪拌 1-2 h。將反應溶液接著以 H₂O 稀釋及以 TBME (2X) 萃取。將合併的有機相經 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。

實施例 1

{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基}-甲醇

根據一般方法 A，使用 1 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯

基]-3-羥基甲基-5-[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

根據一般方法 N，使用 0.95 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯來提供呈黃色油的粗標題化合物。Rf = 0.06 (EtOAc/庚烷 1:1); Rt = 5.10 (梯度 I)。

b) (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

根據一般方法 C，使用 1.25 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-(4-氯甲基-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯及 1.57 毫莫耳 (R)-2-乙氧基-丙-1-醇來提供呈淡黃色油的標題化合物。Rf = 0.38 (EtOAc/庚烷 1:1)。

c) (3R,4R,5S)-4-(4-氯甲基-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

在 RT 下將 1.32 毫莫耳甲磺醯氯加入至 1.23 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-(4-羥基甲基-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯、1.45 毫莫耳 Et₃N 與 0.086 毫莫耳氯化四丁基銨於 10 毫升 CH₂Cl₂ 中之混合物。16 h

後，將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋及依序以 NaHCO_3 飽和水溶液及食鹽水洗滌。將合併的水相以 CH_2Cl_2 萃取--將合併的有機相經 Na_2SO_4 脫水及藉蒸發濃縮。得到呈褐—橘色油的粗標題化合物。Rf = 0.40 (EtOAc/庚烷 1:1)。

d) (3R,4R,5S)-4-(4-羥基甲基-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]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

根據一般方法 J，使用 1 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-(4-羥基-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯來提供呈黏稠黃—褐色油的標題化合物。Rf = 0.20 (EtOAc/庚烷 1:1); Rt = 31.34 (梯度 II)。

e) (3R,4R,5S)-4-(4-羧基-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4.30 毫莫耳 NaOH 加入至 1.05 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-(4-甲氧基羧基-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 10 毫升 THF 及 10 毫升 H_2O 中之溶液。將得到的反應混合物在 90°C 攪拌 16 h 後接著冷卻至 RT。以 H_2O 稀釋後，以 4N HCl 水溶液酸化 (pH 3)，將混合物以 TBME 萃取 (2x) --將合併的有機相以食鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水及藉蒸發濃縮。得到呈黏稠褐色油的粗標題化合物。Rf = 0.24 (EtOAc/庚烷 2:1 + 一

滴甲酸); $R_t = 6.71$ (梯度 I)。

f) (3R,4R,5S)-4-(4-甲氧基羰基-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁咩-6-基甲氧基]-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

根據一般方法 C，使用 1.14 毫莫耳 (3R,4R,5S)-3-羥基-4-(4-甲氧基羰基-苯基)-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯及 1.20 毫莫耳 6-溴甲基-4-(3-甲氧基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁咩-3-酮[911705-42-5]來提供呈黏稠褐色油的粗標題化合物。 $R_f = 0.28$ (EtOAc/庚烷 1:1); $R_t = 7.33$ (梯度 I)。

g) (3R,4R,5S)-3-羥基-4-(4-甲氧基羰基-苯基)-5-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 2.79 毫莫耳咪唑及 1.29 毫莫耳氣-三異丙基-矽烷加入至 1.03 毫莫耳 (3R,4R,5S)-3-羥基-5-羥基甲基-4-(4-甲氧基羰基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 5 毫升 DMF 中之溶液。在 RT 下攪拌 16 h 之後，將反應混合物分配於 TBME 及 2N HCl 之間。將有機相依序以 H_2O 及食鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到呈無色油的標題化合物。 $R_f = 0.48$ (EtOAc/庚烷 1:1); $R_t = 6.68$ (梯度 I)。

h) (3R,4R,5S)-3-羥基-5-羥基甲基-4-(4-甲氧基羰基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 155 毫升 DMF、115 毫升 MeOH、2.23 毫莫耳 1,3-雙(二苯基膦)丙烷及 2.23 毫莫耳乙酸鈮(II)在氬氣下引入至

高壓釜中。將反應混合物在 RT 下攪拌 20 min。接著將 48.69 毫莫耳 (3R,4R,5S)-3-羥基-5-羥基甲基-4-(4-三氟甲磺醯氧基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯及 98.8 毫莫耳三乙基胺加入且高壓釜負載 5 巴的一氧化碳。接著將反應混合物在 5 巴的壓力下於 70°C 攪拌 4 h 冷卻至 RT 後，在 4 h 及 8 h 後，各加入額外的乙酸鈣(II) (2.23 毫莫耳)及 1,3-雙(二苯基膦)丙烷(2.23 毫莫耳)及接著將反應混合物 5 巴的一氧化碳下於 70°C 攪拌。將反應溶液冷卻至 RT 及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到呈黏褐色油的標題化合物。R_f = 0.14 (EtOAc/庚烷 2:1); R_t = 3.35 (梯度 I)。

i) (3R,4R,5S)-3-羥基-5-羥基甲基-4-(4-三氟甲磺醯氧基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

在 0°C 下將 61.13 毫莫耳 Et₃N 逐滴加入至 57.67 毫莫耳 (3R,4R,5S)-3-羥基-5-羥基甲基-4-(4-羥基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 [303043-57-4] 及 59.40 毫莫耳 N-苯基三氟甲磺醯亞胺於 120 毫升 CH₂Cl₂ 之混合物。在 RT 下攪拌經 16 h 之後，將反應混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋及依序以 1M Na₂CO₃ 水溶液及食鹽水洗滌。將合併的水相以 CH₂Cl₂ 萃取 -- 將合併的有機相經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到呈淡黃色泡沫的標題化合物。R_f = 0.50 (EtOAc/庚烷 3:1); R_t = 4.42 (梯度 I)。

j) (R)-2-乙氧基-丙-1-醇

將 17.1 毫莫耳硼氫化鋰在 Ar 下於 0°C 分數分添加至 11.0 毫莫耳 (R)-2-乙氧基-丙酸甲酯於 20 毫升 Et₂O 中之溶

液。在 0°C 下攪拌經 1 h 及在 RT 下攪拌 18 h 之後，將反應混合物緩慢注入冰-冷 NH_4Cl 飽和水溶液。將相分離後接著將水相以 CH_2Cl_2 萃取(5X) -- 將合併的有機相經 Na_2SO_4 脫水及藉蒸發濃縮(35°C, 300 毫巴)。得到呈稍為混濁黃-褐色油的粗標題化合物。Rf = 0.30 (戊烷/ Et_2O 1:1)。

k) (R)-2-乙氧基-丙酸甲酯

將 28.5 毫莫耳氧化銀在 Ar 下在 RT 下加入至 14.25 毫莫耳甲基-(R)-乳酸[17392-83-5]及 28.5 毫莫耳碘乙烷於 50 毫升 Et_2O 中之劇烈攪拌溶液。將反應瓶包裹於鋁箔紙以排除光線。16 h 後，將額外的 14.25 毫莫耳碘乙烷及 14.25 毫莫耳氧化銀加入至反應混合物。20 h 之後，將反應藉由 Hyflo[®] 過濾澄清，首先使用 Et_2O ，接著 CH_2Cl_2 洗滌濾餅。將合併的濾液藉蒸發濃縮(35°C, 300 毫巴)。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到呈微黃色油的標題化合物。Rf = 0.35 (戊烷/ Et_2O 4:1)。

實施例 2

乙酸(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲酯

根據一般方法 A，使用 (3S,4R,5R)-3-乙醯氧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3S,4R,5R)-3-乙醯氧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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 0.89 毫莫耳乙醯氧基在氫氣下於 0°C 加入至 0.81 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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(實施例 1a)及 0.97 毫莫耳 Et₃N 於 7 毫升 CH₂Cl₂ 中之溶液。在 1 h 之後，將反應混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋及依序以 NaHCO₃ 飽和水溶液及食鹽水洗滌。將合併的水相以 CH₂Cl₂ 萃取--將合併的有機層經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物得到標題化合物及根據 R_f 值鑑別。

實施例 3

6-((3R,4R,5S)-5-甲氧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-哌啶-3-基氧基甲基)-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

根據一般方法 A，使用 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲氧基甲基-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯

基]-3-甲氧基甲基-5-[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 2.568 毫莫耳碘甲基在氬氣下於 0°C 加入至 0.642 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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(實施例 1a)及 0.963 毫莫耳 NaH (於油中之 60%懸浮液)之懸浮液。在 0°C 下攪拌經 1 h 及在 RT 下攪拌 1 h 之後，將反應混合物分配至 TBME 及 NaHCO₃ 飽和水溶液之間。將水相以 TBME 萃取 (2x) - 將合併的有機相依序以 H₂O 及食鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水及蒸發。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化殘餘物以產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

根據描述於實施例 3 的方法，以下化合物以類似的方式製備：

4 6-[(3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-哌啶-3-基氧基甲基]-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

於步驟 a 中，使用 1-溴-2-甲氧基-乙烷(代替碘甲基)及 1 當量碘化四丁基銨。

實施例 5

2-[(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基}-乙醇

根據一般方法 A，使用 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(2-羥基-乙基)-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(2-羥基-乙基)-5-[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

根據一般方法 J，使用 (3S,4R,5R)-3-羧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

b) (3S,4R,5R)-3-羧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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,4R,5R)-3-羧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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 4 毫升 EtOH 及 4 毫升 2N NaOH 中之溶液加熱至 85°C 放隔夜。將反應混合物冷卻至 RT，皆由加入 1N HCl 溶液酸化及以 EtOAc 萃取。將有機相經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化殘餘物以產生標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

c) (3S,4R,5R)-3-羧基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基

甲基)-苯基]-5-[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

至 1 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯於 3 毫升 DMSO 中之溶液添加 10 毫莫耳氫化鈉及將混合物加熱至 50°C 經 4 h。將反應混合物以 H₂O 稀釋，以 EtOAc 萃取，經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化殘餘物以產生標題化合物，其根據 R_f 值鑑別。

d) (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

根據一般方法 G，使用 0.93 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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 (實施例 1a) 來提供呈黃-橘色油的粗標題化合物。R_f = 0.20 (EtOAc/庚烷 1:1); R_t = 5.96 (梯度 I)。

實施例 6

C-{(3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基}-甲基胺

根據一般方法 A，使用 (3R,4R,5R)-3-胺基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3R,4R,5R)-3-胺基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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

根據一般方法 L，使用 0.83 毫莫耳 (3S,4R,5R)-3-疊氮甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸第三丁酯來提供呈淡黃色油的粗標題化合物。Rf = 0.03 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 200:10:1); Rt = 4.51 (梯度 I)。

b) (3S,4R,5R)-3-疊氮甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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 4.57 毫莫耳疊氮化鈉在氬氣下於 50°C 加入至 0.91 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (實施例 5d) 於 5 毫升 1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-酮 (DMPU) 中之溶液。在 2 h 之後，將反應混合物冷卻至 RT，以 TBME 稀釋及依序以 H₂O (2x) 及食鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 由殘餘物得到呈淡黃

色油的標題化合物。Rf = 0.27 (EtOAc/庚烷 1:1); Rt = 5.98 (梯度 I)。

7 N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-甲醯胺

根據一般方法 A，使用 1.21 毫莫耳 (3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲醯基胺基甲基-5-[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-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲醯基胺基甲基-5-[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 1.4 毫莫耳 4-硝苯基甲酸在氫氣下加入至 1 毫莫耳 (3R,4R,5R)-3-胺基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸苯甲酯(實施例 6a)於 10 毫升 CH₂Cl₂ 中之溶液中後接著加入 1 毫莫耳 Et₃N。在 60 min 之後，將反應混合物蒸發。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化殘餘物以產生標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

實施例 8

N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯

基]-5-[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-3-基甲基}-乙醯胺

根據一般方法 A，使用 1.21 毫莫耳 (3R,4R,5R)-3-(乙醯基胺基-甲基)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-羧酸第三丁酯來提供呈黏暗黃色油的標題化合物。R_f = 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 200:20:1); R_t = 3.66 (梯度 I)。

起始材料係製備如下：

a) (3R,4R,5R)-3-(乙醯基胺基-甲基)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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

類似於實施例 2a，使用 (3R,4R,5R)-3-胺基甲基-4-[4-((R)-2-乙氧基丙氧基甲基)-苯基]-5-[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(實施例 6a)及乙醯氯來提供呈黃色油的標題化合物藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)由殘餘物。R_f = 0.12 (EtOAc); R_t = 4.87 (梯度 I)。

根據描述於實施例 8 的方法，以下化合物以類似的方式製備：

9 N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-丙醯胺

於步驟 a 中，使用丙醯氯代替乙醯氯。

實施例 10

{(3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-甲基-胺

將 1 毫莫耳 N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-甲醯胺(實施例 7)於 8 毫升 THF 中之溶液與 2 毫莫耳 LiAlH_4 (1M 於 THF 中)混合及在 RT 下攪拌 13 h (藉由 HPLC 或 TLC 檢驗轉化率)，接著將反應混合物加熱至 40°C 經 2 h。將反應混合物注入 NaHCO_3 飽和水溶液及以 TBME 萃取(3x)。將合併的有機相以 H_2O 及食鹽水洗滌及在真空下蒸發。藉由急驟層析法(SiO_2 60F)由殘餘物得到標題化合物及根據 R_f 值鑑別。

根據描述於實施例 10 的方法，以下化合物以類似的方式製備：

11 {(3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-乙基-胺

起始自 N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-乙醯胺(實施例 8)代替 N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基甲基}-甲醯胺(實施例 7)。

實施例 12

6-((3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-吡咯啶-1-基甲基)-哌啶-3-基氧基甲基}-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

根據一般方法 A，使用 1.21 毫莫耳 (3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-吡咯啶-1-基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-吡咯啶-1-基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯

至 1 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲醯基-5-[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 中之溶液添加 1.2 毫莫耳吡咯啶、1.1 毫莫耳乙酸及 1.5 毫莫耳三乙醯氧基硼氫化鈉。將反應混合物攪拌 5h，及注入冰 H₂O 混合物。將混合物以 TBME 萃取(3x)。將合併的有機相以 H₂O 及食鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水及在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂ 60F)純化殘餘物以產生標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

b) (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲氧基-5-[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

在 0°C 下至 1 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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 (實施例 1a) 於 1 毫升 DMSO 及 5 毫升 CH₂Cl₂ 中之溶液添加 5 毫莫耳 Et₃N 及 3 毫莫耳 硫三氧吡啶錯合物。將反應混合物在此溫度下攪拌經額外的 3 h 接著使其暖至 RT 及在 RT 下攪拌 5 h, 以水稀釋及藉由加 1N KHSO₄ 酸化後, 接著以 Et₂O 萃取。將有機相經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 純化殘餘物以產生標題化合物, 其根據 R_f 值鑑別。

根據描述於實施例 12 的方法, 以下化合物以類似的方式製備:

13 6-[(3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-哌啶-1-基甲基-哌啶-3-基氧基甲基]-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

使用哌啶代替吡咯啶。

實施例 14

3-[(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[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-3-基]-1-吡咯啶-1-基-丙-1-酮

根據一般方法 A，使用 1 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基丙氧基甲基)-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]-5-(3-側氧-3-吡咯啉-1-基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

起始材料係製備如下：

a) (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-(3-側氧-3-吡咯啉-1-基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

根據一般方法 B，使用 1 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基丙氧基甲基)-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]-5-((E)-3-側氧-3-吡咯啉-1-基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯來提供標題化合物，其根據 Rf 值鑑別。

b) (3R,4R,5S)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-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]-5-((E)-3-側氧-3-吡咯啉-1-基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

至將 1 毫莫耳 (3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-甲醯基-5-[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 (實施例 12b) 及 1.1 毫莫耳氯化 (2-側氧-2-吡咯啉-1-基-乙基)-三苯基-磷於 5 毫升 MeOH 中之溶液添加 1.05 毫莫耳 NaOCH₃。將

反應混合物在 RT 下攪拌放隔夜。藉由添加 0.1N HCl 及 H₂O 將反應混合物淬滅。將相分離及將有機相以 NaHCO₃ 飽和水溶液及食鹽水洗滌。將合併的水相以 TBME 萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 脫水及藉蒸發濃縮。藉由急驟層析法 (SiO₂ 60F) 由殘餘物得到標題化合物及根據 R_f 值鑑別。

c) 氯化(2-側氧-2-吡咯啶-1-基-乙基)-三苯基-磷

將 1 毫莫耳 2-氯-1-吡咯啶-1-基-乙酮[20266-00-6]於 5 毫升 CH₃CN 中之溶液以 1 毫莫耳三苯磷處理。將混合物加熱 3 h 至 70°C，接著冷卻至 RT。將溶劑蒸發及對於下一步驟使用粗鹽。

【圖式簡單說明】

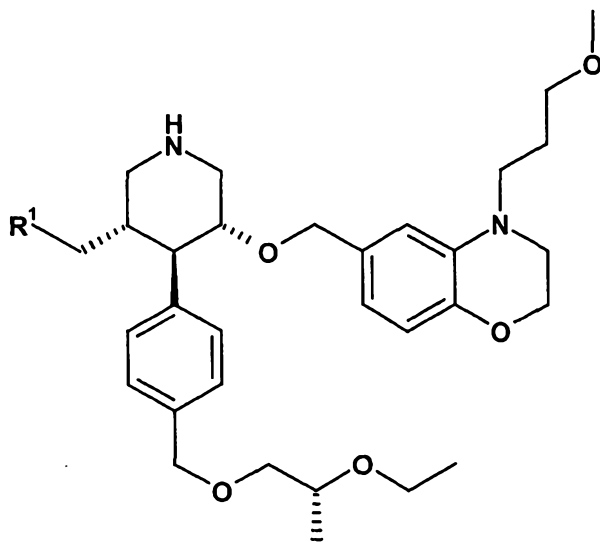
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於下通式之化合物



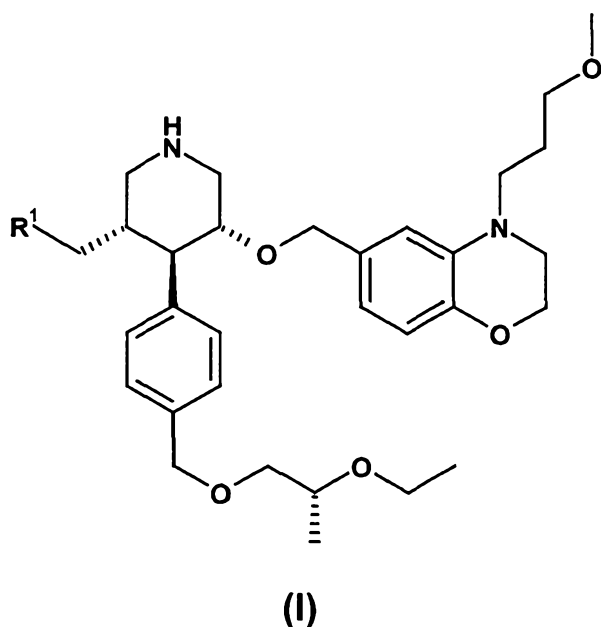
(I)

及其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類；

其中，R¹ 具有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 present invention relates to compounds of the general formula

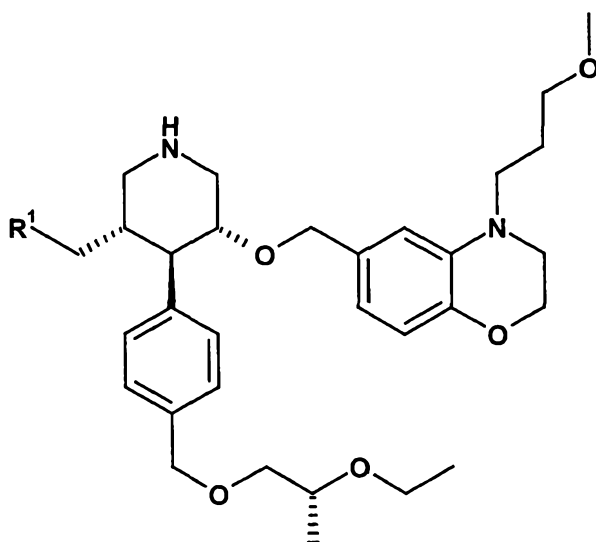


and the salts thereof, preferably the pharmaceutically acceptable salts thereof;

in which in which R^1 has the meaning 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. 一種下式化合物



(I)

其前藥、其亞硝化或硝酸酯衍生物或其鹽類，較佳為其醫藥上可接受的鹽類，其中

R¹ 為 C₁₋₈-烷醯氧基、C₁₋₈-烷醯氧基-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-烷基、C₁₋₈-烷氧基-C₁₋₈-烷基、C₁₋₈-烷氧基羰基胺基、C₁₋₈-烷氧基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、C₀₋₈-烷基羰基胺基、C₀₋₈-烷基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、O-C₁₋₈-烷化羧基、O-C₁₋₈-烷化羧基-C₁₋₈-烷基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基-C₁₋₈-烷基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基羰基胺基、視需要 N-單-或 N,N-二-C₁₋₈-烷化的胺基羰基胺基-C₁₋₈-烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₈-烷基、雜環基-C₀₋₈-烷基羰基-C₀₋₈-烷基胺基、雜環基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₀₋₈-烷基胺基-C₁₋₈-烷基、雜環基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₁₋₈-烷基、環烷基-C₀₋₈-烷基-羰基-C₀₋₈-烷

基胺基、環烷基- C_{0-8} -烷基-羰基- C_{0-8} -烷基胺基- C_{1-8} -烷基、
 羥基、經羥基取代的 C_{1-8} -烷基、視需要 N-單、二或三- C_{1-8} -
 烷化或雜環基取代之脲基或視需要 N-單、二或三- C_{1-8} -烷化
 或雜環基取代之脲基- C_{1-8} -烷基且其中前述之雜環基及環烷
 基係未經取代或經取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為羥基或經直鏈 ω -羥基取代之 C_{1-4} -烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧
 基- C_{1-4} -烷氧基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為直鏈 C_{1-4} -烷氧基、直鏈 C_{1-4} -烷氧基-直鏈- C_{1-4} -烷
 基或直鏈 C_{1-4} -烷氧基-直鏈 C_{1-4} -烷氧基。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為 C_{0-3} -烷基羰基胺基或 C_{0-3} -烷基羰基胺基- C_{1-4} -烷
 基。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為視需要 N-單-或 N,N-二- C_{1-4} -烷化之胺基或視需要
 N-單-或 N,N-二- C_{1-4} -烷化之胺基- C_{1-4} -烷基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為視需要經取代、N 鍵合飽和之含 NC_{5-6} -雜環基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為羥基、羥基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷氧基、2-甲氧基-
 乙氧基、乙醯氧基、 C_{0-2} -烷基羰基胺基、 C_{0-2} -單烷基胺基、

N 鍵合吡咯啉基、N 鍵合哌啉基或 N 鍵合吡咯啉基-羰基-C₁₋₂-烷基。

9.一種化合物：

(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[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。

10.一種化合物：

(R)-2-乙氧基-丙-1-醇。

11.一種根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物的用途，其係用於製造藥品，特別是用於治療或預防高血壓、心衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭、糖尿病腎病變及再狹窄(restenoses)的藥品。

12.一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物及視需要一或多種具有心血管活性之劑。

十一、圖式：

無

N 鍵合吡咯啉基、N 鍵合哌啉基或 N 鍵合吡咯啉基-羰基-C₁₋₂-烷基。

9.一種化合物：

(3S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-乙氧基-丙氧基甲基)-苯基]-3-羥基甲基-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-哌啉-1-羧酸第三丁酯。

10.一種化合物：

(R)-2-乙氧基-丙-1-醇。

11.一種根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物的用途，其係用於製造藥品，特別是用於治療或預防高血壓、心衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎臟衰竭、糖尿病腎病變及再狹窄(restenoses)的藥品。

12.一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物及視需要一或多種具有心血管活性之劑。

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：