

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580022749.5

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101014594A

[22] 申请日 2005.7.11

[21] 申请号 200580022749.5

[30] 优先权

[32] 2004.7.9 [33] CH [31] 1158/04

[86] 国际申请 PCT/EP2005/053306 2005.7.11

[87] 国际公布 WO2006/005741 英 2006.1.19

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.5

[71] 申请人 斯皮德尔实验股份公司

地址 瑞士阿尔施韦尔

[72] 发明人 P·赫罗尔德 R·马哈

S·斯涂特茨 A·斯托贾诺维克

V·特欣克 N·乔特兰德

D·贝恩克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 黄可峻

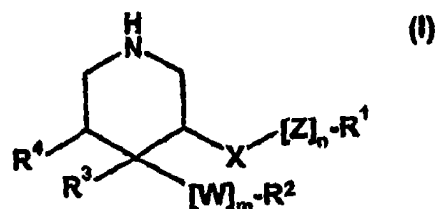
权利要求书 8 页 说明书 64 页

[54] 发明名称

哌啶衍生物作为肾素抑制剂

[57] 摘要

本申请涉及通式(1)的新颖的取代哌啶化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、X、Z、m和n均与说明书中详细定义相同,还涉及它们的制备方法和这些化合物作为药物、特别是作为肾素抑制剂的应用。



烷基)-C₀₋₆烷基羰基氨基-C₁₋₆烷氧基, (N-C₁₋₆烷基)-C₀₋₆烷基羰基氨基-C₁₋₆烷基, (N-C₁₋₆烷基)-C₁₋₆烷基磺酰氨基-C₁₋₆烷氧基, (N-C₁₋₆烷基)-C₁₋₆烷基磺酰氨基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基脒基, C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷氧基, 二 C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基氨基羰基氨基-C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基氨基羰基氨基-C₁₋₆烷基, 二 C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氨基-C₂₋₆烷氧基, 二 C₁₋₆烷氨基-C₂₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氨基-C₁₋₆烷基, 二 C₁₋₆烷氨基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基氮甲酰基, 二 C₁₋₆烷基氮甲酰基, C₀₋₆烷基羰基, C₀₋₆烷基羰基氨基-C₁₋₆烷氧基, C₀₋₆烷基羰基氨基, C₀₋₆烷基羰基氨基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基羰氧基-C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基羰氧基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基磺酰基, C₁₋₆烷基磺酰基-C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基磺酰基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基磺酰氨基-C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基磺酰氨基-C₁₋₆烷基, 氮甲酰基, 氮甲酰-C₁₋₆烷氧基, 氮甲酰-C₁₋₆烷基, 羧基-C₁₋₆烷氧基, 羧基-C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基, 羧基-C₁₋₆烷基, 氰基, 氰基-C₁₋₆烷氧基, 氰基-C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基羰基氨基-C₁₋₆烷氧基, C₃₋₆环烷基羰基氨基-C₁₋₆烷基, 环丙基-C₁₋₆烷基, O, N-二甲基羟基氨基-C₁₋₆烷基, 卤代-C₁₋₆烷氧基, 卤代-C₁₋₆烷基, 卤素, 羟基-C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基, 羟基-C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基, 羟基-C₁₋₆烷基, (N-羟基)-C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷氧基, (N-羟基)-C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷基, (N-羟基)氨基羰基-C₁₋₆烷氧基, (N-羟基)氨基羰基-C₁₋₆烷基, 2-氧代噁唑烷基-C₁₋₆烷氧基, 2-氧代噁唑烷基-C₁₋₆烷基, O-甲胍基-C₁₋₆烷基或三氟甲基; 或

(E) R¹ 是被以下基团取代的芳基: 3-乙酰氨基甲基吡咯烷基, 3-C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基吡咯烷基, 3,4-二羟基吡咯烷基, 2,6-二甲基吗啉基, 3,5-二甲基吗啉基, 二噁烷基, 二氧戊环基, 4,4-二氧代硫代吗啉基, 二噻烷基, 二硫戊环基, 2-羟基甲基吡咯烷基, 4-羟基哌啶基, 3-羟基吡咯烷基, 咪唑基烷氧基, 咪唑基烷基, 2-甲基咪唑基烷氧基, 2-甲基咪唑基烷基, 3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基, 5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基, 3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基, 5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基, 4-甲基哌嗪基, 5-甲基四唑-1-基烷氧基, 5-甲基四唑-1-基烷基, 吗啉基, [1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基, [1,2,4]噁二唑-5-基烷基, 噁唑-4-基烷氧基, 噁唑-4-基烷基, 2-氧代-[1,3]噁嗪基, 2-氧代噁唑烷基, 2-氧代咪唑烷基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代哌啶基, 2-氧代吡咯烷基烷氧基,

2-氧代吡咯烷基烷基, 2-氧代四氢嘧啶基, 4-氧代硫代吗啉基, 哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吡咯基, [1,2,4]三唑-1-基烷氧基, [1,2,4]三唑-4-基烷氧基, [1,2,4]三唑-1-基烷基, [1,2,4]三唑-4-基烷基, 四唑-1-基烷氧基, 四唑-2-基烷氧基, 四唑-5-基烷氧基, 四唑-1-基烷基, 四唑-2-基烷基, 四唑-5-基烷基, 噻唑-4-基烷氧基, 噻唑-4-基烷基, 硫代吗啉基; 或者

(F) R^1 是任选被取代的杂环基, 特别是 (D) 或 (E) 中指定的杂环基, 尤其是: 苯并[1,3]二氧杂环戊烯基, 苯并呋喃基, 苯并噁唑基, 二氢苯并呋喃基, 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基, 二氢-3H-苯并[1,4]噁嗪基, 二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基, 2,3-二氢吲哚基, 二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 1,1-二氧二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基, 吲唑基, 吲哚基, [1,5]萘并吡啶基, 噁唑基, 2-氧代氮杂环庚烷基, 3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪基, 2-氧代苯并噁唑基, 3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪基, 2-氧代二氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基, 2-氧代二氢苯并[d][1,3]噁嗪基, 2-氧代二氢-1H-喹唑啉基, 4-氧代二氢咪唑基, 2-氧代-1,3-二氢吲哚基, 1-氧代-3H-异苯并呋喃基, 2-氧代哌啶基, 2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 1-氧代吡啶基, 2-氧代四氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基, 4-氧代-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基, 5-氧代-4H-[1,2,4]三嗪基, 二氮杂萘基, 吡唑基, 1H-吡啶基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 吡咯基, 四氢喹啉基, 四氢吡喃基, 三嗪基, 咪唑并[1,5-a]吡啶基, 四氢咪唑并[1,5-a]吡啶基或 1,1,3-三氧二氢-2H-1 λ^6 -苯并[1,4]噻嗪基;

R^2 是苯基、萘基、苊基、环己基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧代吡啶基、二嗪基、三唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡咯基、呋喃基、四唑基或咪唑基, 这些基团可以被 1-3 个卤原子、羟基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷氧基取代, 或被一个 C_{1-6} 亚烷二氧基取代, 以及/或被一个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 基团取代;

L1、L2、L3、L4 和 L5 各自独立地是一个键, C_{1-8} 亚烷基, C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 亚炔基, 或是不存在;

T1、T2、T3、T4 各自独立地是:

- (a) 一个键, 或是不存在, 或是以下基团之一
- (b) $-\text{CH}(\text{OH})-$
- (c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$
- (d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$
- (e) $-\text{CO}-$
- (f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$
- (g) $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^6-$
- (h) $-\text{S}(\text{O})_{0.2}-$
- (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$
- (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$
- (k) $-\text{CONR}^6-$
- (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$
- (m) $-\text{O}-\text{CO}-$
- (n) $-\text{CO}-\text{O}-$
- (o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$
- (p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$
- (q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
- (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) 吡咯烷亚基, 哌啶亚基或哌嗪亚基

(t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$,

其中从 (b) 至 (t) 出发的键若是从杂原子出发, 则指向相邻基团的饱和或芳族的碳原子, 并且 (b) - (f) 基团不超过 2 个, (g) - (h) 基团不超过 3 个, (i) - (t) 基团不超过 1 个;

R^3 是氢, 羟基, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基;

R^4 是 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 任选地 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化的氨基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化的氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基, 芳基- C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_3 - C_8)环烷基- C_1 - C_6 烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化的氨甲酰氧基, 氰基烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基, C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基, 羟基-

C₁₋₆ 烷氧基, 羟基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 杂环基-C₁₋₆ 烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基-C₁₋₆ 烷氧基或氧基;

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、芳基-C₁₋₆ 烷基或酰基, 或者与它们所键合的 N 原子一起形成一个 5 至 6 元杂环, 环中可含另一个 N、O 或 S 原子或者一个-SO-或-SO₂-基团, 其中该另一个 N 原子可任选地被 C₁₋₆ 烷基基团取代;

R⁷ 和 R⁸ 与它们所键合的碳原子一起形成一个 3-7 元环, 该环可含有 1 或 2 个-O-或-S-原子或者-SO-或-SO₂-基团;

R⁹ 是氢, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基, 酰基, 芳基-C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基;

R¹⁰ 是羧基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧羰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基或氢;

R¹¹ 是氢, 卤素或 C₁₋₆ 烷基;

R¹² 是氢, 卤素或 C₁₋₆ 烷基;

R¹¹ 和 R¹² 与它们所连接的 C 原子一起, 也可以是 C₃₋₈ 环烷基;

U 是氢, C₁₋₆ 烷基, 氰基, 三氟甲基, 任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基, 芳基或杂环基;

X 是一个键、氧或硫, 或是 >CR¹¹R¹²、>CHOR⁹、-O-CO-、>CO、>C=NOR¹⁰、-O-CR¹¹R¹²、-O-CR¹¹R¹²-CO-NR⁹、-CO-NR⁹-或-NR⁹-, 其中从氮、氧或硫原子出发的键是指向 Z 基团的饱和碳原子或指向 R¹;

W 是氧或硫;

Z 是 C₁₋₆ 亚烷基, C₂₋₆ 亚烯基, 羟基-C₁₋₆ 亚烷基、-O-、-N-、-S-、-O-alk-、-NR⁹-alk-、-S-alk-、-alk-O-、-alk-S-或-alk-NR⁹-, 其中 alk 代表 C₁₋₆ 亚烷基; 并且

(a) 如果 Z 是-O-或-S-, 则 X 是-CR¹¹R¹²-, 并且或是 R² 含有一个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 取代基, 或者 R⁴ 是一个以上定义的非氢取代基;

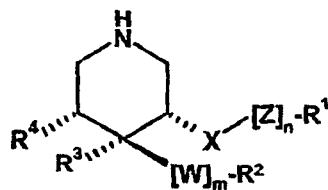
(b) 如果 Z 是-O-alk-或-S-alk-, 则 X 是-CR¹¹R¹²-;

(c) 如果 X 是一个键, 则 Z 是 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、-NR⁹-alk-、-alk-NR⁹、-alk-O-或-alk-S-;

n 是 1, 或者当 X 是-O-CO-时, n 是 0 或 1;

m 是 0 或 1。

2. 权利要求 1 的相应于通式 (1A) 的化合物



其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、X 和 Z、n 及 m 均与对权利要求 1 的式 (1) 化合物所指定的定义相同。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物及其可药用的盐，其中

R^1 与权利要求 1 中对于 (A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 所指定的定义相同，更优选的是与对 (B)、(D)、(E) 和 (F) 所指定的相同；

R^2 是苯基，吡啶基，环己基，四唑基，或是被以下基团取代的苯基、吡啶基、环己基或四唑基：卤素、羟基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰氧基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 亚烷二氧基，或是被一个 L1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 基团取代；或者是萘基或茚基；

L1、L2、L3、L4 和 L5 各自独立地是一个键， C_{1-8} 亚烷基， C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 亚炔基，或是不存在；

T1、T2、T3、T4 各自独立地是：

(a) 一个键，或是不存在，或是以下基团之一

(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$

(c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e) $-\text{CO}-$

(f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$

(g) $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^6-$

(h) $-\text{S}(\text{O})_{0.2}-$

(i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k) $-\text{CONR}^6-$

(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$

(m) $-\text{O}-\text{CO}-$

(n) $-\text{CO}-\text{O}-$

(o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$

(p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$

(q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$

(r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) 吡咯烷亚基, 哌啶亚基或哌嗪亚基

(t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$,

其中从 (b) 至 (t) 出发的键若是从杂原子出发, 则指向相邻基团的饱和或芳族的碳原子, 并且 (b) - (f) 基团不超过 2 个, (g) - (h) 基团不超过 3 个, (i) - (t) 基团不超过 1 个;

R^3 是氢, 羟基, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基;

R^4 是 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 任选地 N-单烷基化或 N,N-二(C_1-C_6)烷基化的氨基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1-C_6)烷基化的氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N- C_{1-6} 烷基化的 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基, 芳基- C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1-C_6)烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_3-C_8)环烷基- C_1-C_6 烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1-C_6)烷基化的氨甲酰氧基, 氰基烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基, C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 杂环基- C_{1-6} 烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基- C_{1-6} 烷氧基或氧基;

R^5 和 R^6 各自独立地是氢, C_{1-6} 烷基或酰基, 或者与它们所键合的 N 原子一起形成一个可以另含一个 N、O 和 S 原子的 5 或 6 元杂环基;

R^7 和 R^8 与它们所键合的碳原子一起是一个可以含 1 或 2 个-O-或-S-原子的 3-7 元环;

R^9 是氢, C_{1-6} 烷基, 酰基, 芳烷基, C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基;

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{12} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的 C 原子一起可以是 C_{3-8} 环烷基;

U 是氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-12} 环烷基, 氰基, 芳基或杂环基;

X 是氧、硫或是一个 $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$ 、 $-\text{CHOR}^9-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$

$\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{O}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-\text{CO}-\text{NR}^9$ -或 $-\text{CO}-\text{NR}^9$ -基团；

W 是氧或硫；

Z 是 C_{1-6} 亚烷基、O 或 $-\text{alk}-\text{O}-$ ，其中 alk 代表 C_{1-6} 亚烷基；

n 是 1，或者当 x 是 $-\text{O}-\text{CO}-$ 时，是 0 或 1；

m 是 0，或者当 R^3 是氢时，m 是 1。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物，其中 R^2 是被以下基团取代的苯基：金刚烷氧基- C_{1-6} 烷氧基，金刚烷基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基，双环氧- C_{1-6} 烷氧基，双环- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基，卤代苄氧基 C_{1-6} 烷氧基，卤代苯氧基 C_{1-6} 烷氧基，卤代苯氧基 C_{1-6} 烷基，卤代苯氧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，N-卤代苯基吡咯烷-3-基氧基，1-甲基环己氧基 C_{1-6} 烷氧基，1-甲基环己基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，4-甲基四氢吡喃-4-基氧基- C_{1-6} 烷氧基，4-甲基四氢吡喃-4-基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基苄氧基 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基苄氧基 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基苯氧基 C_{1-6} 烷氧基。

5. 权利要求 1 的通式 (1) 化合物制造药物的用途。

6. 权利要求 1 的通式 (1) 化合物制造用于预防、延迟进展或治疗高血压、心力衰竭以及青光眼、心肌梗死、肾衰竭和再狭窄的人用药物的用途。

7. 用来预防、延迟进展或治疗高血压和心力衰竭、以及青光眼、心肌梗死、肾衰竭和再狭窄的方法，其中使用治疗有效量的权利要求 1 通式 (1) 化合物。

8. 含有权利要求 1 的通式 (1) 化合物和常用赋形剂的药物制剂。

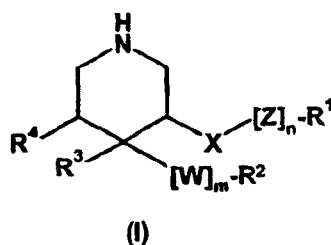
9. 由各个组分组装形成的制剂形式或药剂盒形式的药物联合体，其中包含 a) 一种权利要求 1 的通式 (1) 化合物和 b) 至少一种药物剂型，其活性成分具有心血管作用。

哌啶衍生物作为肾素抑制剂

本发明涉及新的取代的哌啶化合物，它们的制备方法及其作为药物，特别是作为肾素抑制剂的应用。

作为药物使用的哌啶衍生物是已知的，例如见 WO 97/09311。然而，尤其是对于肾素的抑制，仍然需要高效力的活性成分。在这方面，药物动力学性质的改进处于最前沿。以更好的生物利用度为目标的这些性质是例如吸收、代谢稳定性、溶解度或亲脂性。

因此，本发明提供了通式 (I) 的取代的哌啶及其盐，优选其可药用盐



其中

(A) R^1 是芳基，此时 R^2 是四唑基或咪唑基，它可以被 1-3 个卤原子、羟基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷氧基，或一个 C_{1-6} 亚烷二氧基，和/或被一个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 基团取代；或

(B) R^1 是芳基，此时 X 是 $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9$ ；或

(C) R^1 是芳基，此时 Z 是 $-alk-NR^9-$ ，其中 alk 代表 C_{1-6} 亚烷基，且 n 为 1；或

(D) R^1 是苯基，它可以被 1-4 个以下基团取代：乙腈基- C_{1-6} 烷氧基，乙腈基- C_{1-6} 烷基，酰基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，(N-酰基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，(N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基，(N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基

-C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基, C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基羰基, C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基羰基氨基, 1-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基咪唑-2-基, 2-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基-4-氧代咪唑-1-基, 1-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基四唑-5-基, 5-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基四唑-1-基, 6-烷氧基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧基氨基羰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧羰基, C₁₋₆ 烷氧羰基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧羰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧羰基氨基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基羰基氨基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₁₋₆ 烷氧羰基氨基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₀₋₆ 烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₀₋₆ 烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₁₋₆ 烷基磺酰氨基-C₁₋₆ 烷氧基, (N-C₁₋₆ 烷基)-C₁₋₆ 烷基磺酰氨基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基脒基, C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, 二 C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基羰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氨基羰基氨基-C₁₋₆ 烷基, 二 C₁₋₆ 烷氨基羰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基-C₂₋₆ 烷氧基, 二 C₁₋₆ 烷氨基-C₂₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氨基-C₁₋₆ 烷基, 二 C₁₋₆ 烷氨基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基, 二 C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基, C₀₋₆ 烷基羰基, C₀₋₆ 烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₀₋₆ 烷基羰基氨基, C₀₋₆ 烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基羰氧基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基羰氧基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基磺酰基, C₁₋₆ 烷基磺酰基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基磺酰基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基磺酰氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基磺酰氨基-C₁₋₆ 烷基, 氨基甲酰基, 氨基甲酰-C₁₋₆ 烷氧基, 氨基甲酰-C₁₋₆ 烷基, 羧基-C₁₋₆ 烷氧基, 羧基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基, 羧基-C₁₋₆ 烷基, 氰基, 氰基-C₁₋₆ 烷氧基, 氰基-C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₃₋₆ 环烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷基, 环丙基-C₁₋₆ 烷基, O, N-二甲基羟基氨基-C₁₋₆ 烷基, 卤代-C₁₋₆ 烷氧基, 卤代-C₁₋₆ 烷基, 卤素, 羟基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 羟基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基, (N-羟基)-C₁₋₆ 烷氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, (N-羟基)-C₁₋₆ 烷氨基羰基-C₁₋₆ 烷基, (N-羟基)氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, (N-羟基)氨基羰基-C₁₋₆ 烷基, 2-氧代咪唑烷基-C₁₋₆ 烷氧基, 2-氧代咪唑烷基-C₁₋₆ 烷基, O-甲胍基-C₁₋₆ 烷基或三氟甲基; 或

(E) R¹ 是被以下基团取代的芳基: 3-乙酰氨基甲基吡咯烷基, 3-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基吡咯烷基, 3,4-二羟基吡咯烷基, 2,6-二甲基吗啉基, 3,5-二甲基吗啉基, 二咪唑烷基, 二氧戊环基, 4,4-二氧代硫代吗啉

基, 二噻烷基, 二硫戊环基, 2-羟基甲基吡咯烷基, 4-羟基哌啶基, 3-羟基吡咯烷基, 咪唑基烷氧基, 咪唑基烷基, 2-甲基咪唑基烷氧基, 2-甲基咪唑基烷基, 3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基, 5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷氧基, 3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基烷基, 5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基烷基, 4-甲基哌嗪基, 5-甲基四唑-1-基烷氧基, 5-甲基四唑-1-基烷基, 吗啉基, [1,2,4]噁二唑-5-基烷氧基, [1,2,4]噁二唑-5-基烷基, 噁唑-4-基烷氧基, 噁唑-4-基烷基, 2-氧代-[1,3]噁嗪基, 2-氧代噁唑烷基, 2-氧代咪唑烷基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代哌啶基, 2-氧代吡咯烷基烷氧基, 2-氧代吡咯烷基烷基, 2-氧代四氢嘧啶基, 4-氧代硫代吗啉基, 哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吡咯基, [1,2,4]三唑-1-基烷氧基, [1,2,4]三唑-4-基烷氧基, [1,2,4]三唑-1-基烷基, [1,2,4]三唑-4-基烷基, 四唑-1-基烷氧基, 四唑-2-基烷氧基, 四唑-5-基烷氧基, 四唑-1-基烷基, 四唑-2-基烷基, 四唑-5-基烷基, 噻唑-4-基烷氧基, 噻唑-4-基烷基, 硫代吗啉基; 或者

(F) R^1 是任选被取代的杂环基, 特别是 (D) 或 (E) 中指定的杂环基, 尤其是: 苯并[1,3]二氧杂环戊烯基, 苯并呋喃基, 苯并噁唑基, 二氢苯并呋喃基, 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基, 二氢-3H-苯并[1,4]噁嗪基, 二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基, 2,3-二氢吲哚基, 二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 1,1-二氧二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基, 吲唑基, 吲哚基, [1,5]萘并吡啶基, 噁唑基, 2-氧代氮杂环庚烷基, 3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪基, 2-氧代苯并噁唑基, 3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪基, 2-氧代二氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基, 2-氧代二氢苯并[d][1,3]噁嗪基, 2-氧代二氢-1H-喹唑啉基, 4-氧代二氢咪唑基, 2-氧代-1,3-二氢吲哚基, 1-氧代-3H-异苯并呋喃基, 2-氧代哌啶基, 2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 1-氧代吡啶基, 2-氧代四氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基, 4-氧代-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基, 5-氧代-4H-[1,2,4]三嗪基, 二氮杂萘基, 吡唑基, 1H-吡啶基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 吡咯基, 四氢喹啉基, 四氢吡喃基, 三嗪基, 咪唑并[1,5-a]吡啶基, 四氢咪唑并[1,5-a]吡啶基或 1,1,3-三氧二氢-2H-1 λ^6 -苯并[1,4]噻嗪基;

R^2 是苯基、萘基、茚基、环己基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧代吡啶基、二嗪基、三唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡咯基、呋喃基、四唑基或咪唑基, 这些基团可以被 1-3 个卤原子、羟基、

氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷氧基取代，或被一个 C_{1-6} 亚烷二氧基取代，以及/或被一个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 基团取代；

L1、L2、L3、L4 和 L5 各自独立地是一个键， C_{1-8} 亚烷基， C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 亚炔基，或是不存在；

T1、T2、T3、T4 各自独立地是：

(a) 一个键，或是不存在，或是以下基团之一

(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$

(c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e) $-\text{CO}-$

(f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$

(g) $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^6-$

(h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k) $-\text{CONR}^6-$

(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$

(m) $-\text{O}-\text{CO}-$

(n) $-\text{CO}-\text{O}-$

(o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$

(p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$

(q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$

(r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) 吡咯烷亚基，哌啶亚基或哌嗪亚基

(t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ ，

其中从 (b) 至 (t) 出发的键若是从杂原子出发，则指向相邻基团的饱和或芳族的碳原子，并且 (b) - (f) 基团不超过 2 个，(g) - (h) 基团不超过 3 个，(i) - (t) 基团不超过 1 个；

R^3 是氢，羟基， C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基；

R^4 是 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基，任选地 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化的氨基，任选 N-单烷基化或 N,N-二(C_1 - C_6)烷基化

的氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 $N-C_{1-6}$ 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 $N-C_{1-6}$ 烷基化的 C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 任选 $N-C_{1-6}$ 烷基化的 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基, 芳基- C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 任选 N -单烷基化或 N,N -二(C_1-C_6)烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N -单烷基化或 N,N -二(C_3-C_8)环烷基- C_1-C_6 烷基化的氨甲酰- C_{1-6} 烷氧基, 任选 N -单烷基化或 N,N -二(C_1-C_6)烷基化的氨甲酰氧基, 氰基烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基, C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷氧基, C_{3-8} 环烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, 杂环基- C_{1-6} 烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基- C_{1-6} 烷氧基或氧基;

R^5 和 R^6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基- C_{1-6} 烷基或酰基, 或者与它们所键合的 N 原子一起形成一个 5 至 6 元杂环, 环中可含另一个 N 、 O 或 S 原子或者一个 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 基团, 其中该另一个 N 原子可任选地被 C_{1-6} 烷基基团取代;

R^7 和 R^8 与它们所键合的碳原子一起形成一个 3-7 元环, 该环可含有 1 或 2 个 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 基团;

R^9 是氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 酰基, 芳基- C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基;

R^{10} 是羧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基或氢;

R^{11} 是氢, 卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{12} 是氢, 卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的 C 原子一起, 也可以是 C_{3-8} 环烷基;

U 是氢, C_{1-6} 烷基, 氰基, 三氟甲基, 任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基, 芳基或杂环基;

X 是一个键、氧或硫, 或是 $>CR^{11}R^{12}$ 、 $>CHOR^9$ 、 $-O-CO-$ 、 $>CO$ 、 $>C=NOR^{10}$ 、 $-O-CR^{11}R^{12}$ 、 $-O-CR^{11}R^{12}-CO-NR^9$ 、 $-CO-NR^9$ 或 $-NR^9$ -, 其中从氮、氧或硫原子出发的键是指向 Z 基团的饱和碳原子或指向 R^1 ;

W 是氧或硫;

Z 是 C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基, 羟基- C_{1-6} 亚烷基、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-O-alk-$ 、 $-NR^9-alk-$ 、 $-S-alk-$ 、 $-alk-O-$ 、 $-alk-S-$ 或 $-alk-NR^9-$ -, 其中 alk 代表 C_{1-6} 亚烷基; 并且

(a) 如果 Z 是 $-O-$ 或 $-S-$, 则 X 是 $-CR^{11}R^{12}-$, 并且或是 R^2 含有一

个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 取代基, 或者 R^4 是一个以上定义的非氢取代基;

(b) 如果 Z 是 -O-alk- 或 -S-alk-, 则 X 是 $-CR^{11}R^{12}-$;

(c) 如果 X 是一个键, 则 Z 是 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 $-NR^9$ -alk-, -alk- NR^9 、-alk-O- 或 -alk-S-;

n 是 1, 或者当 X 是 -O-CO- 时, n 是 0 或 1;

m 是 0 或 1。

C_{1-6} 烷基和烷氧基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、和甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。 C_{1-6} 亚烷二氧基优选是亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚丙二氧基。 C_{1-6} 烷酰基的实例是乙酰基、丙酰基和丁酰基。环烷基是有 3 至最多 12 个碳原子的饱和环烃基团, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.1]庚基、环辛基、二环[2.2.2]辛基和金刚烷基。 C_{1-8} 亚烷基是例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、四、五和六亚甲基, 以及可以另外被 1-3 个酰基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-8} 环烷基或卤原子取代的这些基团; C_{2-8} 亚烯基是例如亚乙烯基和亚丙烯基; C_{2-8} 亚炔基是例如亚乙炔基; 酰基是烷酰基, 优选 C_{1-6} 烷酰基, 或是芳酰基, 例如苯甲酰基。芳基代表可以被单取代或多取代的单环或多环芳族基团, 例如苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、四氢萘基或取代的四氢萘基, 特别优选的是苯基和取代的苯基。在这些芳基上的取代基的实例是 C_{1-6} 烷基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-6} 烯基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基, 羧基, 卤素, 氰基, 氨基甲酰基, 羧基和 C_{1-6} 亚烷二氧基, 以及苯基、苯氧基、苯硫基、苯基- C_{1-6} 烷基或苯基- C_{1-6} 烷氧基, 它们各自任选地被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或二羟基- C_{1-6} 烷基氨基羰基取代。芳基或杂环基上的取代基的其它实例是 C_{1-6} 烷氧羰基苯基, 羧基- C_{1-6} 烷基苯基, 苄氧基, 吡啶基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 甲氧基苄氧基, 羧基苄氧基, 苯基乙氧基、亚甲二氧基苄氧基、二氧戊环基- C_{1-6} 烷氧基、环丙基- C_{1-6} 烷基、环丙基- C_{1-6} 烷氧基、羧基- C_{1-6} 烷氧基、氨基甲酰氧基- C_{1-6} 烷氧基、吡啶基氨基甲酰氧基- C_{1-6} 烷氧基, 苯甲酰氧基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, C_{0-6} 烷基羰基氨基, C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{0-6} 烷基

羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氨基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氨基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷氧基, 氰基- C_{1-6} 烷基, 氰基- C_{1-6} 烷氧基, 2-氧代噁唑烷基- C_{1-6} 烷基, 2-氧代噁唑烷基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氨基- C_{2-6} 烷氧基, 二 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基- C_{2-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷磺酰基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷磺酰基- C_{1-6} 烷氧基, 羰基- C_{1-6} 烷基, 羧基- C_{1-6} 烷氧基, 羧基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基, 酰基 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧羰基氨基, (N-羟基)- C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N-羟基)- C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N-羟基)氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N-羟基)氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, 6-烷氧基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N-酰基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氨基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧羰基氨基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基氨基, 1- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基咪唑-2-基, 1- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基四唑-5-基, 5- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基四唑-1-基, 2- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-4-氧代咪唑-1-基, 氨基甲酰- C_{1-6} 烷基, 氨基甲酰- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷磺酰基, C_{1-6} 烷基脒基, 乙脒基- C_{1-6} 烷基, O-甲脞基- C_{1-6} 烷基, O,N-二甲基羟基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷酰基, 芳基- C_{1-6} 烷酰基, 杂环基- C_{1-6} 烷酰基; 以及吡啶基、吡啶氧基、吡啶硫基、吡啶氨基、吡啶基- C_{1-6} 烷基、吡啶基- C_{1-6} 烷氧基、嘧啶基、嘧啶氧基、嘧啶硫基、

嘧啶氨基、嘧啶基- C_{1-6} 烷基、嘧啶基- C_{1-6} 烷氧基、噻吩基、噻吩基- C_{1-6} 烷基、噻吩基- C_{1-6} 烷氧基、呋喃基、呋喃基- C_{1-6} 烷基、呋喃基- C_{1-6} 烷氧基，它们各自任选地被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或二羟基- C_{1-6} 烷基羰基取代。

术语杂环基代表有 1-4 个氮和/或 1 或 2 个硫或氧原子的单环或双环的、饱和或不饱和的杂环基团，它可以是单取代的或多取代的，特别是（在不饱和杂环基团的情形）被烷基、羟基、烷氧基、氧化物、硝基或卤素，或被以上对芳基定义的取代基取代，或者（在饱和的杂环基团的情形）被烷基或烷氧基取代。杂环基的实例是吡啶基，噻吩基，吡嗪基，三唑基，四唑基，咪唑基，苯并噻唑基，呋喃基，吡喃基，嘧啶基，吗啉基，喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、噁唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、2-氧代二氢苯并[d][1,3]噁嗪基，4-氧代二氢咪唑基，5-氧代-4H-[1,2,4]三嗪基，3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪基，四氢喹喔啉基，2-氧代二氢-1H-喹唑啉基，1,1,3-三氧二氢-2H-1 λ^6 -苯并[1,4]噻嗪基，1-氧代吡啶基，二氢-3H-苯并[1,4]噁嗪基，2-氧代四氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基，2-氧代二氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基，1H-吡啶基，二氮杂萘基，1-氧代-3H-异苯并呋喃基，4-氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基，3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪基，[1,5]萘并吡啶基，二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基，1,1-二氧代二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基，2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]-噁嗪基，二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，苯并噁唑基，2-氧代苯并噁唑基，2-氧代-1,3-二氢吲哚基，2,3-二氢吲哚基，吲唑基或苯并呋喃基。取代的杂环基的实例是硝基苯并噻唑基、苯基四唑基、苯基噁二唑基、苯基哌啶基、苯基哌嗪基、苯基吡咯烷基、噻吩基氧杂二唑基、呋喃基氧杂二唑基、呋喃基氧杂二唑基或苯基噁唑基。饱和的杂环基的实例是氮杂环丁基、二氧戊环基、二噁烷基、二硫戊环基、二噻烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、2-羟基甲基吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、3,4-二羟基吡咯烷基、4-羟基哌啶基、4-氧代哌啶基、3,5-二甲基吗啉基、4,4-二氧代硫代吗啉基、4-氧代硫代吗啉基、2,6-二甲基吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧代咪唑烷基、2-氧代噁唑烷基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧

代[1,3]𫞐嗪基、2-氧代氮杂环庚烷基、2-氧代四氢嘧啶基等。

在 R^1 、 R^4 和 R^9 的情形，芳基、芳酰基和杂环基还可另外被杂环烷基、杂环基烷氧基，杂环基烷氧基烷基或杂环基取代，例如，哌啶基烷基，哌啶基烷氧基，哌啶基烷氧基烷基，吗啉基烷基，吗啉基烷氧基，吗啉基烷氧基烷基，哌嗪基烷基，哌嗪基烷氧基，哌嗪基烷氧基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷基，[1,2,4]三唑-1-基烷氧基，[1,2,4]三唑-4-基烷基，[1,2,4]三唑-4-基烷氧基，[1,2,4]𫞐二唑-5-基烷基，[1,2,4]𫞐二唑-5-基烷氧基，3-甲基[1,2,4]𫞐二唑-5-基烷基，3-甲基[1,2,4]𫞐二唑-5-基烷氧基，5-甲基[1,2,4]𫞐二唑-3-基烷基，5-甲基[1,2,4]𫞐二唑-3-基烷氧基，四唑-1-基烷基，四唑-1-基烷氧基，四唑-2-基烷基，四唑-2-基烷氧基，四唑-5-基烷基，四唑-5-基烷氧基，5-甲基四唑-1-基烷基，5-甲基四唑-1-基烷氧基，噻唑-4-基烷基，噻唑-4-基烷氧基，𫞐唑-4-基烷基，𫞐唑-4-基烷氧基，2-氧代吡咯烷基烷基，2-氧代吡咯烷基烷氧基，咪唑基烷基，咪唑基烷氧基，2-甲基咪唑基烷基，2-甲基咪唑基烷氧基或 N-甲基哌嗪基烷基，N-甲基哌嗪基烷氧基，N-甲基哌嗪基烷氧基烷基，以及烷氨基烷基、烷氨基烷氧基、烷氨基烷氧基烷基，单和多羟基烷基、-烷氧基、-烷氧基烷基和-烷氧基烷氧基，氮甲酰烷氧基， C_{1-6} 烷氧基，氨基- C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷氧基，二氧戊环基，二𫞐烷基，二硫戊环基，二噻烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吡咯基，4-甲基哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，2-羟基甲基吡咯烷基，3-羟基吡咯烷基，3,4-二羟基吡咯烷基，3-乙酰氨基甲基吡咯烷基，3- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基吡咯烷基，4-羟基哌啶基，4-氧代哌啶基，3,5-二甲基吗啉基，4,4-二氧代硫代吗啉基，4-氧代硫代吗啉基，2,6-二甲基吗啉基，2-氧代咪唑烷基，2-氧代𫞐唑烷基，2-氧代吡咯烷基，2-氧代[1,3]𫞐嗪基，2-氧代四氢嘧啶基等；或是被 $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR^x$ 基团取代，其中 NR^x 是一个单或者二 C_{1-6} 烷基氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 N-甲基哌嗪基团。

NR^5R^6 所代表的 5 和 6 元杂环的实例是吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，2-羟基甲基吡咯烷基，3-羟基吡咯烷基，3,4-二羟基吡咯烷基，4-羟基哌啶基，4-氧代哌啶基，3,5-二甲基吗啉基，4,4-二氧代硫代吗啉基，4-氧代硫代吗啉基，2,6-二甲基吗啉基，2-氧代咪唑烷基，2-氧代𫞐唑烷基，2-氧代吡咯烷基，2-氧代[1,3]𫞐嗪基，2-氧代四氢嘧啶基等。 CR^7R^8 所代表的 3-7 元环的实例是环戊基、环己基、

环庚基、1,3-二氧戊环基、1,3-二噁烷基、1,3-二硫戊环基和1,3-二噻烷基。

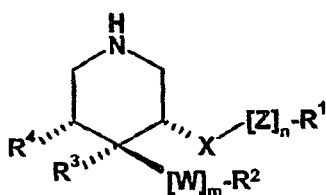
卤素是例如氟、氯、溴或碘。

术语多羟基烷基代表可以被2-6个羟基取代的C₁-C₇烷基，例如甘油等、阿糖醇基、山梨醇基。

式(I)化合物有至少3个不对称碳原子，因此可以存在旋光纯非对映异构体、非对映体混合物、非对映体外消旋物、非对映体外消旋物的混合物或内消旋化合物等形式。本发明包括所有这些形式。非对映体混合物、非对映体外消旋物或非对映体外消旋物的混合物可以用常规方法分离，例如用柱色谱法、薄层色谱法、HPLC等方法分离。

“可药用的盐”一词包括与无机酸或有机酸形成的盐，这些酸的实例有盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

优选的本发明化合物是通式(IA)化合物



其中R¹、R²、R³、R⁴、W、X、Z、n和m均与以上对式(I)的定义相同。

进一步优选的一组式(I)化合物，或者更优选地，一组式(IA)化合物，是这样的化合物，其中：

R¹是在对(A)、(B)或(C)所指定的条件下的芳基，或是在(D)或(E)情况所指定的一样被取代的杂环基，其中杂环基更优选选自苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、二氢-3H-苯并[1,4]噁嗪基、二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基、2,3-二氢吲哚基、二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基，1,1-二氧代二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基、吲唑基、吲哚基、[1,5]萘并吡啶基、噁唑基、2-氧代氮杂环庚烷基、3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪基、2-氧代苯并噁唑基、3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪基、2-氧代二氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基，2-氧代二氢苯并[d][1,3]噁嗪基，2-氧代二氢-1H-喹唑

啉基、4-氧代二氢咪唑基、2-氧代-1,3-二氢吲哚基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2-氧代哌啶基、2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基，1-氧代吡啶基，2-氧代四氢苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基，4-氧代-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶基，5-氧代-4H-[1,2,4]三嗪基，二氮杂萘基、吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、三嗪基、咪唑基[1,5-a]吡啶基，四氢咪唑并[1,5-a]吡啶基或 1,1,3-三氧代二氢-2H-1 λ^6 -苯并[1,4]噻嗪基。

另一组优选的式(I)化合物，或者更优选地，式(IA)化合物，是这样的化合物及其或药用的盐，其中

R^1 与权利要求1中对于(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)所指定的定义相同，更优选的是与对(B)、(D)、(E)和(F)所指定的相同；

R^2 是苯基，吡啶基，环己基，四唑基，或是被以下基团取代的苯基、吡啶基、环己基或四唑基：卤素、羟基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰氧基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 亚烷二氧基，或是被一个 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U 基团取代；或者是萘基或茚基；

L1、L2、L3、L4 和 L5 各自独立地是一个键， C_{1-8} 亚烷基， C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 亚炔基，或是不存在；

T1、T2、T3、T4 各自独立地是：

- (a) 一个键，或是不存在，或是以下基团之一
- (b) $-\text{CH}(\text{OH})-$
- (c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$
- (d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$
- (e) $-\text{CO}-$
- (f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$
- (g) $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^6-$
- (h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$
- (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$
- (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$
- (k) $-\text{CONR}^6-$
- (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$

(m) -O-CO-
 (n) -CO-O-
 (o) -O-CO-O-
 (p) -O-CO-NR⁶-
 (q) -N(R⁶)-CO-N(R⁶)-
 (r) -N(R⁶)-CO-O-

(s) 吡咯烷亚基, 哌啶亚基或哌嗪亚基

(t) -C(R¹¹)(R¹²)-,

其中从 (b) 至 (t) 出发的键若是从杂原子出发, 则指向相邻基团的饱和或芳族的碳原子, 并且 (b) - (f) 基团不超过 2 个, (g) - (h) 基团不超过 3 个, (i) - (t) 基团不超过 1 个;

R³ 是氢, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烯氧基;

R⁴ 是 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 任选地 N-单烷基化或 N,N-二(C₁-C₆)烷基化的氨基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C₁-C₆)烷基化的氨基-C₁₋₆ 烷氧基, 任选 N-C₁₋₆ 烷基化的 C₁₋₆ 烷氧羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, 任选 N-C₁₋₆ 烷基化的 C₁₋₆ 烷氧羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, 任选 N-C₁₋₆ 烷基化的 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 烷基羰基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基羰氧基, 芳基-C₁₋₆ 烷氧基, 芳氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C₁-C₆)烷基化的氨甲酰-C₁₋₆ 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C₃-C₈)环烷基-C₁-C₆ 烷基化的氨甲酰-C₁₋₆ 烷氧基, 任选 N-单烷基化或 N,N-二(C₁-C₆)烷基化的氨甲酰氧基, 氰基烷氧基, C₃₋₈ 环烷氧基, C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷氧基, C₃₋₈ 环烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 羟基, 羟基-C₁₋₆ 烷氧基, 羟基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 杂环基-C₁₋₆ 烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基-C₁₋₆ 烷氧基或氧基;

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是氢, C₁₋₆ 烷基或酰基, 或者与它们所键合的 N 原子一起形成一个可以另含一个 N、O 和 S 原子的 5 或 6 元杂环基;

R⁷ 和 R⁸ 与它们所键合的碳原子一起是一个可以含 1 或 2 个-O-或-S-原子的 3-7 元环;

R⁹ 是氢, C₁₋₆ 烷基, 酰基, 芳烷基, C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 烷基;

R¹¹ 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

R¹² 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

R¹¹ 和 R¹² 与它们所连接的 C 原子一起可以是 C₃₋₈ 环烷基;

U 是氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-12} 环烷基, 氰基, 芳基或杂环基;

X 是氧、硫或是一个 $-CR^{11}R^{12}-$ 、 $-CHOR^9-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-CR^{11}R^{12}-$ 、 $-O-CR^{11}R^{12}-CO-NR^9-$ 或 $-CO-NR^9-$ 基团;

W 是氧或硫;

Z 是 C_{1-6} 亚烷基、O 或 $-alk-O-$, 其中 alk 代表 C_{1-6} 亚烷基;

n 是 1, 或者当 x 是 $-O-CO-$ 时, 是 0 或 1;

m 是 0, 或者当 R^3 是氢时, m 是 1。

进一步优选的是其中 W 不存在 (m 为 0) 的式 (I) 和式 (IA) 化合物。X 优选为氧, 硫, $-O-CR^{11}R^{12}$, $-O-CR^{11}R^{12}-CO-NR^9-$, $-CR^{11}R^{12}-$ 或 $-CO-$; Z 优选是亚甲基、O 或 $-alk-O-$ 。

一组优选的 R^1 基团包括上述取代的苯基和萘基, 以及四氢萘基和甲基取代的四氢萘基。还优选的 R^1 基团是吡啶基、苯并咪唑基、二 C_{1-6} 烷氧基嘧啶基、2-和 5-苯并[b]噻吩基、6-和 7-喹啉基、6-和 7-异喹啉基、6-和 7-四氢喹啉基、6-和 7-四氢异喹啉基、6-喹喔啉基、6-和 7-喹唑啉基、吲哚基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、二氢-3H-苯并[1,4]噁嗪基、3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪基、2-氧代苯并噁唑基、2-氧代-1,3-二氢吲哚基、2,3-二氢吲哚基、吲唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、四氢咪唑并[1,5-a]吡啶基或苯并呋喃基, 它们均可被 1-4 个以下基团取代: 氰基, 羟基, 氧化物, 氧基, 卤素, 卤代- C_{1-6} 烷氧基, 卤代- C_{1-6} 烷基、氮甲酰基, 羧基、 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, 二 C_{1-6} 烷基氨基, 2,3-二羟基丙氧基, 2,3-二羟基丙氧基- C_{1-6} 烷氧基, 3,3-二甲氧基丙氧基, 甲氧基苄氧基, 羟基苄氧基, 苯基乙氧基, 亚甲二氧基苄氧基, 二氧戊环基 C_{1-6} 烷氧基, 环丙基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, 吡啶基氮甲酰氧基- C_{1-6} 烷氧基, 3-吗啉基-2-羟基丙氧基, 苄氧基- C_{1-6} 烷氧基, 吡啶甲氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, C_{0-6} 烷基羰基氨基, C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{0-6} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基羰基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基羰基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基

基羰基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基氨基羰基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷氧基, 氰基- C_{1-6} 烷基, 氰基- C_{1-6} 烷氧基, 2-氧代咪唑烷基- C_{1-6} 烷基, 2-氧代咪唑烷基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷磺酰氨基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷磺酰氨基 C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷磺酰氨基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 二 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 二 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷磺酰- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷磺酰- C_{1-6} 烷氧基, 羧基- C_{1-6} 烷基, 羧基- C_{1-6} 烷氧基, 羧基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基, 酰基- C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧羰基氨基, (N-羟基)- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N-羟基)- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N-羟基)氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N-羟基)氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, 6-烷氧基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基, (N- C_{1-6} 烷氧基)- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基, (N-酰基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基氨基, (N- C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基氨基, 1- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基咪唑-2-基, 1- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基四唑-5-基, 5- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基四唑-1-基, 2- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-4-氧代咪唑-1-基, 氨基甲酰- C_{1-6} 烷基, 氨基甲酰- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 哌啶烷基, 哌啶烷氧基, 哌啶烷氧基烷基, 吗啉基烷基, 吗啉基烷氧基, 吗啉基烷氧基烷基, 哌嗪基烷基, 哌嗪基烷氧基, 哌嗪基烷氧基烷基, [1.2.4]三唑-1-基烷基, [1.2.4]三唑-1-基烷氧基, [1.2.4]三唑-4-基烷基, [1.2.4]三唑-4-基烷氧基, [1.2.4]咪唑-5-基烷基, [1.2.4]咪唑-5-基烷氧基, 3-甲基[1.2.4]咪唑-5-基烷基, 3-甲基[1.2.4]咪唑-5-基烷氧基, 5-甲基[1.2.4]咪唑-3-基烷基, 5-甲基[1.2.4]咪唑-3-基烷氧基, 四唑-1-基烷基, 四唑-1-基烷氧基, 四唑-2-基烷基, 四唑-2-基烷氧基, 四唑-5-基烷基, 四唑-5-基烷氧基, 5-甲基四唑-1-基烷基, 5-甲基四唑-1-基烷氧基, 噻唑-4-基烷基, 噻唑-4-基烷氧基, 噻唑-4-基烷基, 噻唑-4-基烷氧基, 2-氧代吡咯烷基

烷基, 2-氧代吡咯烷基烷氧基, 咪唑基烷基, 咪唑基烷氧基, 2-甲基咪唑基烷基, 2-甲基咪唑基烷氧基, N-甲基哌嗪基烷基, N-甲基哌嗪基烷氧基, N-甲基哌嗪烷氧基烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吡咯基, 4-甲基哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 2-羟基甲基吡咯烷基, 3-羟基吡咯烷基, 3,4-二羟基吡咯烷基, 3-乙酰氨基甲基吡咯烷基, 3-C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基吡咯烷基, 4-羟基哌啶基, 4-氧代哌啶基, 3,5-二甲基吗啉基, 4,4-二氧代硫代吗啉基, 4-氧代硫代吗啉基, 2,6-二甲基吗啉基, 2-氧代咪唑烷基, 2-氧代噁唑烷基, 2-氧代吡咯烷基, 2-氧代[1,3]噁嗪基或 2-氧代四氢嘧啶基。

R¹最优选是取代的 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基。

优选的 R²基团是苯基或吡啶基, 或是各自被下述基团取代的苯基或吡啶基: 卤素, 羟基, 氰基, 三氟甲基, C₁₋₆烷基, 卤代 C₁₋₆烷基, 羟基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基, 氰基 C₁₋₆烷基, 羧基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷酰氧基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基羧基-C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧羰基, C₁₋₆烷氧基或 C₁₋₆亚烷二氧基。

同样优选的 R²基团是各自被 L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-T5-U 取代的苯基或吡啶基, 其中 L1 和 L2 优选是不存在或是 C₁₋₈亚烷基, L3 是不存在, U 是氢、C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, 苯基哌啶基、苯基哌嗪基、苯基吡咯烷基、苯基, 被 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆亚烷二氧基、卤素、苯甲酰 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷酰氧基或羟基取代的苯基; 或萘基; 或是吡啶基, 噻吩基, 吡嗪基, 三唑基, 咪唑基, 苯基噁二唑基, 噻吩基噁二唑基, 呋喃基噁二唑基, 苯基噁唑基, 苯并噻唑基, 呋喃基, 嘧啶基, 硝基苯并噻唑基, 苯并四唑基, 哌啶基, 四氢吡喃基或吗啉基。

在 T1-T4 基团的情形, 优选的是定义(a)-(c)、(e)-(h)、(k-n)和(r)-(t)。

特别优选的 R²基团的实例是苯基或是被以下基团取代的苯基:

- 2-苯并噻唑基硫代 C₁₋₆烷基,
- 2-苄氧基-3-甲氧丙氧基,
- 2-苯甲酰氧基-3-甲氧丙氧基,
- 2,3-二羟基丙氧基,
- 2-羟基-3-苄氨基丙氧基,
- 2-羟基-3-苯氧基丙氧基,

2-羟基-3-苯基硫代丙氧基,
2-甲氧基-3-苯氧基丙氧基,
2-甲氧基-3-苄氧基丙氧基,
2-甲基-3-氟苯基丁氧基-C₁₋₆烷氧基,
2-甲基-3-苯氧基丙氧基,
2-C₁₋₆烯氧基-4-苯基丁基,
3,4,5-三甲氧基苯基噁二唑基-C₁₋₆烷氧基,
6-硝基-2-苯并噻唑基硫代 C₁₋₆烷基,
金刚烷氧基 C₁₋₆烷氧基,
金刚烷基 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基,
苯甲酰氨基 C₁₋₆烷氧基,
苯甲酰氨基 C₁₋₆烷基,
苯并[1,3]二氧杂环戊烯氧基 C₁₋₆烷氧基,
苯甲酰 C₁₋₆烷氧基及其缩酮,
苯甲酰 C₁₋₆烷基及其缩酮,
苯甲酰 C₁₋₆烷氧基羰基 C₁₋₆烷基,
苯甲酰 C₁₋₆烷氧基羰基 C₁₋₆烷基,
苯甲酰 C₁₋₆烷氧基羰基,
苯甲酰氧基,
苯甲酰氧基 C₁₋₆烷基苯甲酰氧基 C₁₋₆烷氧基,
苯甲酰氧基 C₁₋₆烷氧基,
苯甲酰氧基 C₁₋₆烷基,
苯并噻唑基硫代 C₁₋₆烷氧基,
苯并噻唑基硫代 C₁₋₆烷基,
苄基氨基甲酰 C₁₋₆烷氧基,
苄氧基 C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基,
苄氧基 C₁₋₆烷氧基,
苄硫基 C₁₋₆烷氧基,
双环氧代 C₁₋₆烷氧基,
双环 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基,
氨基甲酰氧基 C₁₋₆烷氧基,
氨基甲酰氧基 C₁₋₆烷基,

羧基 C₁₋₆ 烷氧基,
羧基 C₁₋₆ 烷基,
氰基,
氰基 C₁₋₆ 烷氧基,
氰基 C₁₋₆ 烷基,
氰苯基 C₁₋₆ 烷氧基,
环己基羧氧基 C₁₋₆ 烷基,
环己氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
环丙基羧氧基 C₁₋₆ 烷基,
二氧戊环基 C₁₋₆ 烷氧基,
呋喃基噁二唑基-C₁₋₆ 烷氧基,
呋喃甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苯氧基 C₁₋₆ 烷基,
卤代苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
卤代苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤素,
卤代 C₁₋₆ 烷基,
卤代苯氧基,
卤代苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基,
卤苯基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基,
卤苯基噁二唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
N-卤苯基吡咯烷-3-基氧基,
羟基,
羟基苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
羟基苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
羟基 C₁₋₆ 烷氧基,
羟基 C₁₋₆ 烷基,
咪唑基羧氧基 C₁₋₆ 烷基,
甲氧基苯甲酰 C₁₋₆ 烷基,
甲氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,

亚甲二氧基苯甲酰 C₁₋₆ 烷氧基,
吗啉基-C₁₋₆ 烷氧基,
吗啉基羰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
吗啉基羰氧基 C₁₋₆ 烷基,
N-甲氨基苯基羰氧基 C₁₋₆ 烷基,
N-甲基苄氨基 C₁₋₆ 烷氧基,
1-甲基环己氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
1-甲基环己氧基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
N-甲基吡咯基羰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
4-甲基四氢吡喃-4-基氧 C₁₋₆ 烷氧基,
4-甲基四氢吡喃-4-基氧 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
N-C₁₋₆ 烷基苯甲酰氨基 C₁₋₆ 烷基,
萘基 C₁₋₆ 烷氧基,
烟酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
烟酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷酰基苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
C₂₋₆ 烯基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₂₋₆ 烯氧基,
C₂₋₆ 烯氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷氧羰基,
C₁₋₆ 烷基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷氧基苯甲酰氨基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷氧基苄基羰氧基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基苄硫基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷氧基苯基噁二唑基 C₁₋₆ 烷氧基,

C₁₋₆ 烷氧基苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷基,
C₁₋₆ 烷基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷基苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 亚烷二氧基,
C₁₋₆ 亚烷二氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷磺酰苯甲酰 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷硫基苯甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷硫基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯甲酰氧基苄基 C₁₋₆ 烷氧基,
羟基苄基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基苄基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基苄基羧氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯氧基羧基 C₁₋₆ 烷基,
苯氧基 C₂₋₆ 烯氧基,
苯氧基 C₂₋₆ 炔氧基,
苯基 C₁₋₆ 烷酰氨基 C₁₋₆ 烷基,
苯基 C₂₋₆ 烯氧基,
苯基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯基 C₁₋₆ 烷基,
苯基 C₁₋₆ 烷氨基羧基,
苯基 C₁₋₆ 烷基羧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯基 C₁₋₆ 烷基氨基羧基 C₁₋₆ 烷基,
苯氨基羧氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯氨基羧氧基 C₁₋₆ 烷基,
苯基羟基 C₁₋₆ 烷基,
苯基噁二唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯基噁二唑基 C₁₋₆ 烷基,
苯基噁唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯基氨基磺酰 C₁₋₆ 烷基,

苯基亚磺酰 C₁₋₆ 烷基,
苯磺酰 C₁₋₆ 烷氧基,
苯磺酰 C₁₋₆ 烷基,
苯基四唑基硫代 C₁₋₆ 烷基,
苯硫基 C₁₋₆ 烷氧基,
苯硫基 C₁₋₆ 烷基,
吡嗪基羰氧基 C₁₋₆ 烷基,
吡啶基氨基羰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
吡啶基氨基羰氧基 C₁₋₆ 烷基,
吡啶基氮甲酰氧基,
吡啶基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
吡啶基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基,
吡啶基噁二唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
吡啶基硫代 C₁₋₆ 烷基,
嘧啶氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
嘧啶基硫代 C₁₋₆ 烷基,
噻吩甲酰氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
噻吩甲酰氧基 C₁₋₆ 烷基,
噻吩基噁二唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
三唑基 C₁₋₆ 烷氧基,
三氟甲基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基, 或
三氟甲基。

非常优选的 R² 基团的实例是被以下基团取代的苯基:

金刚烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
金刚烷基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
双环氧-C₁₋₆ 烷氧基,
双环 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
卤代苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基,
卤苯基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基,
N-卤苯基吡咯烷-3-基氧基,

1-甲基环己氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
1-甲基环己基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
4-甲基四氢吡喃-4-基氧-C₁₋₆ 烷氧基,
4-甲基四氢吡喃-4-基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷氧基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷基苄氧基 C₁₋₆ 烷氧基或
C₁₋₆ 烷基苯氧基 C₁₋₆ 烷氧基。

上面指定的化合物基团不要看作是固定不变的,而是可以用合理的方式,例如为了用更具体的定义取代一般的定义,将这些化合物基团的一部分彼此交换,或者换成所给定的定义或去掉它们。

式(I)化合物可以用与文献中已知的方法相似的方式制备。例如,在 WO 97/093 11 中描述了类似的制备方法。具体的制备方法变型的细节可在实施例中找到。

式(I)化合物也可以制备成旋光纯的形式。对映体的分离可以用本身已知的方法进行,优选在合成的早期阶段利用与旋光性酸(例如(+)或(-)扁桃酸)形成盐,用分级结晶法分离非对映异构的盐;还优选在较后阶段通过用手性辅助构造单元(例如(+)或(-)樟脑酰氯)衍生转化,用色谱法和/或结晶法分离非对映异构产物,随后将与手性辅剂的键裂解掉。为确定生成的吡啶化合物的绝对构型,纯的非对映体盐和衍生物可以用普通的光谱法分析,其中单晶的 X 射线谱法是特别合适的方法。

式(I)和(IA)化合物还包括其中一个或多个原子被其无放射活性的稳定同位素取代,例如,氢原子被氘取代的那些化合物。

本文中所述的化合物的前药衍生物,是在体内施用通过化学或生理过程释放出原始化合物的那些衍生物。前药可以在例如达到生理 pH 时或通过酶促转化作用转化成原始化合物。前药衍生物可以是例如可游离存在的羧酸、硫醇的 S-和 O-酰基衍生物、醇或酚的酯,其中酰基与本文中的定义相同。优选可药用的酯衍生物,它通过在生理介质中的溶剂分解作用转化成原始的羧酸,例如低级烷基酯、环烷基酯、低级烯基酯、苄基酯、单或双取代的纸级烷基酯如低级 ω -(氨基、单或二烷基氨基、羧基、低级烷氧羰基)烷基酯或低级 α -(烷酰氧基、烷氧羰基)

基或二烷基氨基羰基)烷基酯；作为这种酯，新戊酰氧基甲酯和类似的酯是以常规的方式使用。

由于游离化合物、前药衍生物及化合物盐之间的紧密关系，本发明的某些化合物在可能和适当的情形还包括其前药和盐形式。

式(I)或(IA)化合物及其可药用盐对天然酶肾素有抑制作用。肾素由肾进入血液，在血液中引起血管紧张素原裂解，形成十肽血管紧张素 I，它随后在肺、肾和其它器官中裂解成八肽血管紧张素 II。血管紧张素 II 通过动脉收缩直接地，并且通过释放激素醛固酮间接地增高血压，醛固酮会抑制钠离子自肾上腺中的释放，这与胞外液体体积增多有关。这一增多可归因为血管紧张素 II 本身的作用，或是作为裂解产物由其生成的七肽血管紧张素 III 的作用。肾素酶活性的抑制剂引起血管紧张素 I 的形成减少，结果形成较少数量的血管紧张素 II。这种活性肽激素的浓度下降是肾素抑制剂降压作用的直接原因。

检测肾素抑制剂的作用的一种实验方法是体外试验法，在该法中测定不同体系（人血浆、纯化的人肾素加上合成或天然的肾素底物）中血管紧张素 I 的形成的减少。所使用的一种体外试验是以下根据 Nussberger 等（1987）J.Cardiovascular pharmacol. Vol.9, p39-44 的试验。该试验测定人血浆中血管紧张素 I 的形成。形成的血管紧张素 I 的数量在随后的放射免疫分析中测定。在此体系中通过加入不同浓度的试验物质测定这些抑制剂对血管紧张素 I 形成有何作用。IC₅₀ 是指特定的抑制剂减少血管紧张素 I 形成 50% 时的浓度。本发明化合物在体外试验体系中显示出抑制作用的最低浓度为约 10^{-6} ~ 10^{-10} mol/L。

在缺盐动物中，肾素抑制剂造成血压降低。人肾素与其它物种的肾素不同。为试验人肾素的抑制剂，使用灵长类动物（狨猴，*Callithrix jacchus*），因为人肾素和灵长类的肾素在酶活性区域内基本上是同源的。所使用的一种体内试验如下：用试验化合物对两种性别的血压正常的狨猴进行试验，狨猴的体重约 350g，清醒状态，能自由活动，单笼饲养。使用在降主动脉中的导管测量血压和心率，用辐射计法记录。通过将一周低盐饮食与单次肌肉注射呋塞米(5-(氯磺酰)-4-氯-2-[(2-呋喃甲基)氨基]苯甲酸)(5 mg/kg)结合，激发肾素的内源性释放。注射呋塞米 16 小时后，将试验物质或是用注射导管的方法直接施加到股动脉中，或是以混悬液或溶液的形式用管饲法施加到胃中，评

价其对血压和心率的影响。本发明化合物在所述的体内试验中在约0.003-0.3 mg/kg（静脉内）和约0.3-30 mg/kg（口服）的剂量下有效地降低血压。

式（I）化合物，或者最好是式（IA）化合物，及其可药用盐，可以以例如药物组合物的形式作为药物使用。该药物组合物可以肠道给药，例如以片剂、包膜片剂、糖衣片剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬液的形式口服；经鼻给药，例如以鼻内喷雾剂的形式；直肠给药，例如以栓剂的形式；或透皮给药，例如以膏剂或贴剂的形式。也可以非肠道方式，例如肌内或静脉内，以例如注射溶液的形式给药。

为制备片剂、包膜片剂、糖衣片剂和硬明胶胶囊，可以将式（I）或式（IA）化合物或其可药用盐与可药用的无机或有机惰性赋形剂一起加工。所用的这些赋形剂，例如对于片剂、包膜片剂和硬明胶胶囊，可以是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。对于软明胶胶囊，合适的赋形剂是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

适合制备溶剂剂和浆剂的赋形剂是例如水、多元醇、蔗糖、反转糖、葡萄糖等。

适合注射液的赋形剂是例如水，醇，多元醇，甘油，植物油，胆酸，卵磷脂等。

适合栓剂的赋形剂是例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半固体或固体多元醇等。

药物组合物中还可另外含有防腐剂、增溶剂、增粘剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂，用来改变渗透压的盐、缓冲剂、涂料或抗氧化剂。它们还可含有其它有治疗价值的物质。

本发明还提供了式（I）化合物，或者优选地式（IA）化合物，及其可药用的盐，在治疗或预防高血压和心力衰竭，以及青光眼、心肌梗死、肾衰竭和再狭窄中的应用。

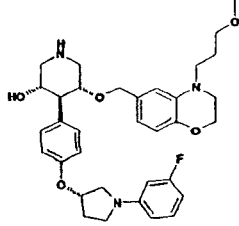
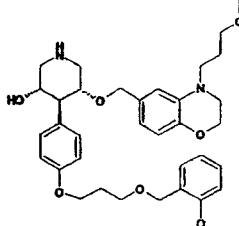
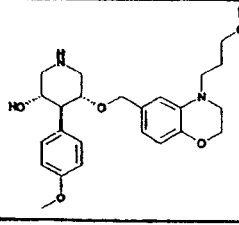
式（I）化合物，或者最好是式（IA）化合物，及其可药用盐，还可以与一种或多种具有心血管作用的药物联合服用，例如 α 和 β 阻断剂，如酚妥拉明、酚苄明、哌唑嗪、特拉唑嗪、2-甲基吩嗪、阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、塞吗洛尔、卡替洛尔等；血管扩张剂，例如肼屈嗪、米诺地尔、二氮嗪、硝普钠、氟司喹南等；钙拮抗

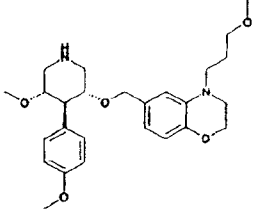
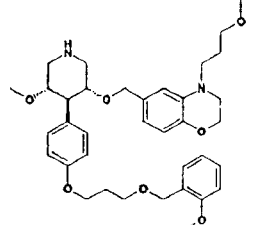
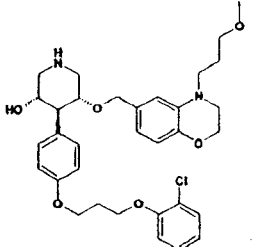
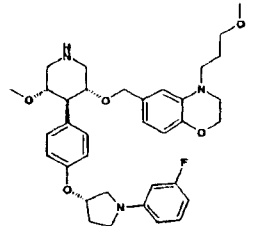
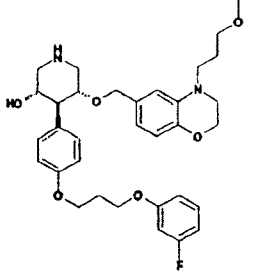
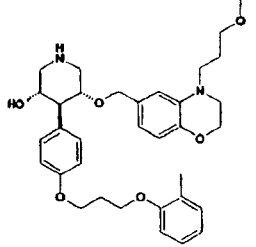
剂, 例如氨力农、苜环烷、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、尼卡地平、尼莫地平、哌克昔林、维拉帕米、戈洛帕米、硝苯地平等; ACE 抑制剂, 例如西拉普利、卡托普利、依那普利、赖诺普利等; 钾活化剂, 例如吡哪地尔; 抗血清素能剂, 例如酮色林; 血栓烷合酶抑制剂; 中性内肽酶抑制剂 (NEP 抑制剂); 血管紧张素 II 拮抗剂; 以及利尿剂, 例如氢氯噻嗪、氯噻嗪、乙酰唑胺、阿米洛利、布美他尼、苜噻嗪、依他尼酸、呋塞米、茚达立酮、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、氯噻酮等; 交感神经阻滞药, 例如甲基多巴、可乐定、胍那苜、利血平; 以及适合治疗伴有糖尿病或肾病, 例如急性或慢性肾衰竭的人和动物的高血压、心力衰竭或血管病的其他药物。这种联合给药可以分开使用或以含多个组分的制剂形式使用。

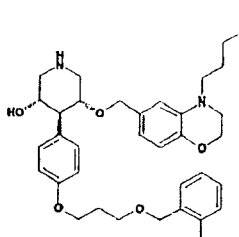
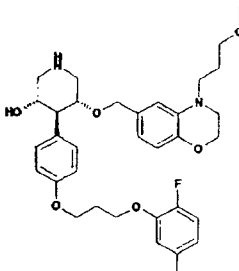
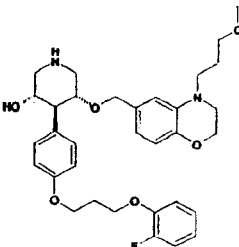
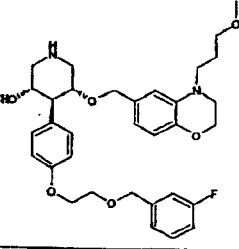
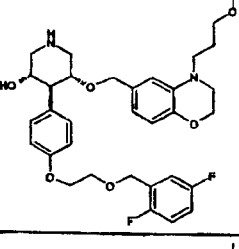
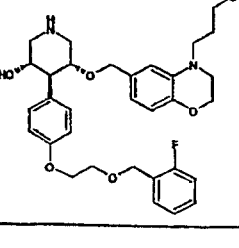
可以与式 (I) 或 (IA) 化合物联合使用的其它物质是 WO 02/40007 第 1 页中 (i) 至 (ix) 类化合物 (及其中列出的优选例和实施例), 以及在 WO 03/027 091 的第 20-21 页中指出的物质。

剂量可以在很宽的范围内变化, 当然在每种个别情形为须要适合具体的情况。一般来说, 对于口服给药, 成年人 (70 kg) 的日剂量约 3 mg 至约 3 g, 优选约 10 mg 至约 1 g, 例如约 300 mg, 优选分成 1-3 个分别的剂量 (例如可以是同等大小), 可能是合适的, 但是如果觉得适当, 也可以超过规定的上限; 通常, 儿童根据其年龄和体重接受较低的剂量。

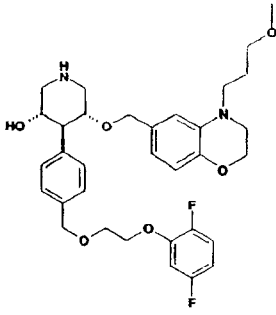
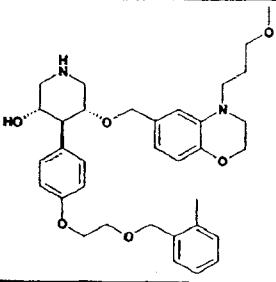
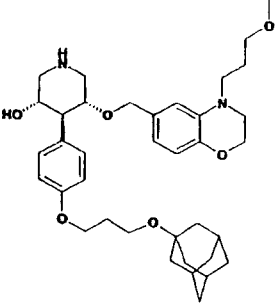
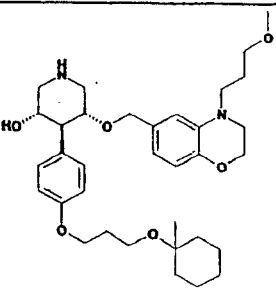
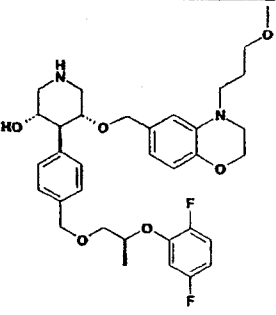
下面的实施例示例说明了本发明。所有的温度均为摄氏度, 压力为毫巴。除非另外说明, 反应均在室温下进行。缩写 “Rf=xx(A)” 意味着 Rf 值 xx 是在溶剂体系 A 中测定的。各溶剂的彼此相对比例总是按体积份数报道。终产物和中间产物的化学名称藉助程序 Auto Nom 2000 (自动命名) 产生。除非另外说明, 3-羟基(或烷氧基)-4-苜基-5-烷氧基哌啶单元的绝对立体化学结构是 (3S,4S,5R)(或 3S,4R,5R, 取决于 3-烷氧基团)。

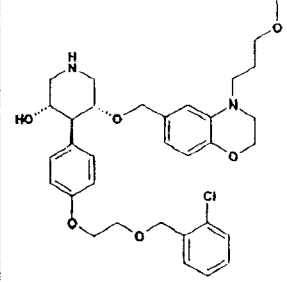
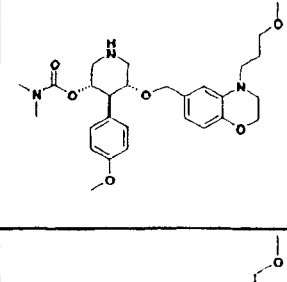
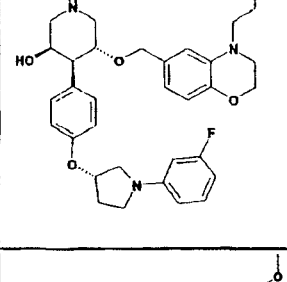
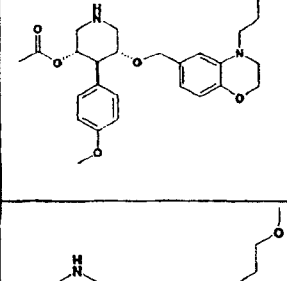
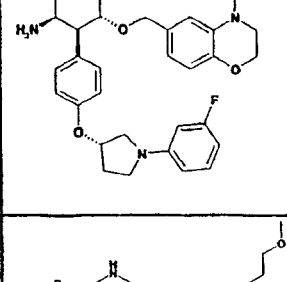
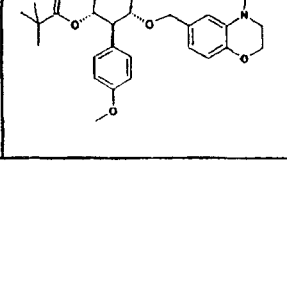
编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
1		无色固体	0.29 (A)	4.28 (I)
2		无色固体	0.15 (A)	4.14 (I)
3		浅黄色油	0.05 (C)	3.29 (I)

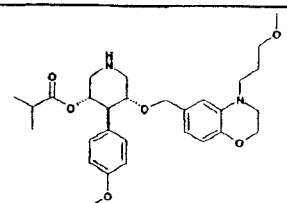
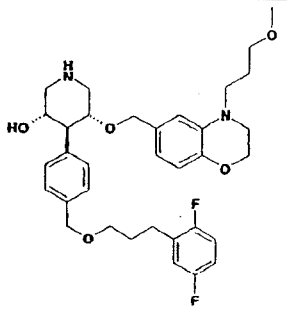
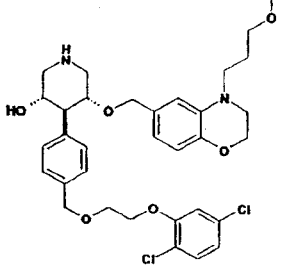
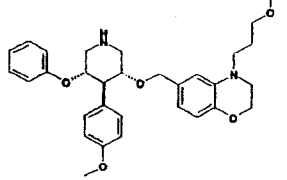
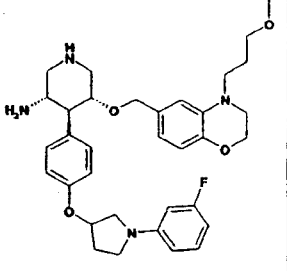
编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
4		浅黄色油	0.15 (C)	3.63 (I)
5		无色油	0.55 (A)	4.43 (I)
6		橙色油	0.06 (C)	4.49 (I)
7		无色油	0.39 (A)	4.56 (I)
8		橙色油	0.20 (C)	4.40 (I)
9		浅黄色油	0.18 (C)	4.63 (I)

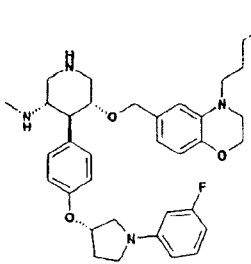
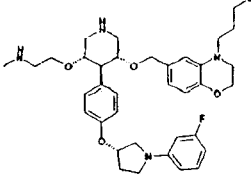
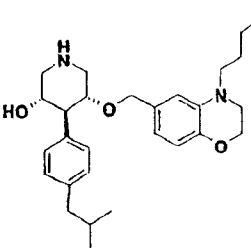
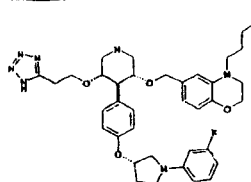
编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
10		浅黄色油	0.15 (C)	4.30 (I)
11		浅黄色油	0.15 (C)	4.33 (I)
12		浅黄色油	0.15 (C)	4.28 (I)
13		浅黄色油	0.11 (A)	3.99 (I)
14		浅黄色油	0.14 (A)	4.04 (I)
15		浅黄色油	0.15 (A)	3.99 (I)

编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
16		无色蜡状物	0.25 (A)	4.21 (I)
17		无色玻璃体	0.29 (A)	4.35 (I)
18		无色油	0.22 (C)	3.50 (I)
19		黄色油	0.39 (C)	4.19 (I)
20		无色油	0.09 (C)	4.52 (I)
21		黄色油	0.21 (C)	4.04 (I)

编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
22		无色固体	0.10 (C)	4.18 (I)
23		浅黄色固体	0.30 (A)	4.13 (I)
24		淡黄色固体	0.09 (A)	5.14 (I)
25		淡黄色油	0.08 (A)	4.05 (I)
26		淡黄色油	0.19 (C)	4.34 (I)

编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
27		淡黄色固体	0.17 (A)	4.29 (I)
28		黄色油	0.28 (A)	3.67 (I)
29		黄色蜡状物	0.19 (A)	4.50 (I)
30		无色固体	0.18 (C)	3.65 (I)
31		米色固体	0.13 (A)	3.89 (I)
32		米色固体	0.25 (C)	4.25 (I)

编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
33		淡黄色油	0.28 (C)	4.05 (I)
34		无色油	0.13 (C)	4.49 (I)
35		无色固体	0.33 (C)	4.64 (I)
36		无色固体	0.43 (A)	4.14 (I)
37		米色固体	0.13 (A)	3.89 (I)

编号	结构	外观	R _f (体系)	R _t (方法)
38		淡黄色固体	0.28 (A)	3.96 (I)
39		淡红色油	0.10 (A)	3.99 (I)
40		无色油	0.22 (A)	4.28 (I)
41		浅黄色泡沫体	0.09 (K)	4.26 (I)

薄层色谱洗脱剂体系:

- A. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:20:1
- B. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:20:0.5
- C. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:10:1
- D. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=90:10:1
- E. 二氯甲烷:甲醇:水:浓乙酸=750:270:50:5
- F. 二氯甲烷:甲醇=1:4
- G. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:5:1
- H. 二氯甲烷:甲醇=9:1
- I. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=40:10:1
- J. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=80:10:1
- K. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=60:10:1

- L. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=90:20:1
M. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:40:1
N. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:20:1+10%甲醇
O. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:100:2
P. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=95:5:1
Q. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:15:2
R. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:20:2
S. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:15:1
T. 二氯甲烷:甲醇:25%氨水=200:50:1

在 Hypersil BDS C-18(5 μ m)上的 HPLC 梯度; 柱: 4 $\times$ 125mm.

I. 90%水*/10%乙腈*至 0%水*/100%乙腈*, 5 分钟内+2.5 分钟 (1.5 ml/分)

II. 95%水*/5%乙腈*至 0%水*/100%乙腈*, 40 分钟内 (0.8 ml/分)
*含 0.1%三氟乙酸

使用以下缩写:

Rf 在薄层色谱法中, 物质移动的距离与洗脱液离开起点的距离之比

Rt HPLC 中物质的保留时间 (分)

m.p. 熔点 (温度)

通用方法 A: (N-BOC 去保护)

将 1 mmol “N-BOC 衍生物”在 5 ml 氯仿中的溶液依次与 15ml 甲醇和 2.5 ml 2N HCl 混合, 在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒在 1M 碳酸氢钠水溶液 (40 ml) 上, 用叔丁基甲基醚 (2 $\times$ 60 ml) 萃取。有机相用盐水 (1 $\times$ 60 ml) 洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。利用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物中得到标题化合物。

通用方法 B: (N-Cbz 去保护)

将 1 mmol “N-Cbz 衍生物”在 15 ml 四氢呋喃中的溶液于 100-200 mg 10% Pd/C 存在下在 15-20 $^{\circ}$ C 氢化 2-20 小时。反应混合物经过滤澄清, 滤液用蒸发法浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 C: (9-BBN 还原)

将 1mmol “内酰胺”在 3ml 四氢呋喃中的溶液与 9-BBN (0.5M 四氢呋喃溶液) (3.2-6.4 当量) 混合并回流搅拌 1-2 小时 (用 HPLC 检查转化率)。将反应混合物冷却至室温, 与乙醇胺 (3.2-6.4 当量) 混合, 蒸发浓缩。残留物在 1:1 的乙酸乙酯/庚烷 (30ml) 中于 0℃ 搅拌过夜, 过滤澄清, 将滤液蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 D: (O-烷基化)

将 1mmol “醇”、1.0-2.0mmol “苄基卤”在 2.0ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液在 -10℃ 和搅拌下与 1.1mmol 氢化钠分散体 (60%) 混合。将反应混合物在 -10℃ 搅拌 1 小时, 室温下搅拌 18 小时。将混合物倒在 1M 的碳酸氢钠水溶液 (50ml) 中, 用叔丁基甲基醚 (2×50ml) 萃取。有机相依次用水 (1×50ml) 和盐水 (1×60ml) 洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法: (氯化)

将 40mmol “苯甲醇”在 6.40ml 吡啶和 100ml 二氯甲烷中的溶液在 0-5℃ 慢慢地逐滴到 7.65ml 亚硫酸二氯在 20ml 二氯甲烷中的预冷溶液中。将反应混合物在 0℃、随后在室温下搅拌各 1 小时, 随后倒在 200ml 冰水上。用二氯甲烷 (2×200ml) 萃取该混合物。有机相依次用 1M 碳酸氢钠水溶液 (2×200ml) 和盐水洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物中得到标题化合物。

通用方法 F: (酚烷基化 I)

将 20mmol “酚”在 60ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物与 4.15g 碳酸钾和 30mmol “卤化物”或“甲苯磺酸盐”在 100℃ 下搅拌 24 小时。然后将反应混合物蒸发浓缩。残留物与 1M 碳酸氢钠水溶液 (40ml) 混合, 用乙酸乙酯 (2×60ml) 萃取。有机相用盐水 (1×60ml) 洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 G: (酚烷基化 II)

将 1mmol “甲苯磺酸盐”、2mmol “酚”、2mmol 碳酸钾和 20ml 乙腈的悬浮液在 90℃ 搅拌 24 小时。然后将反应混合物蒸发浓缩。残留物与碳酸氢钠饱和水溶液混合，用乙酸乙酯 (2×) 萃取。有机相用盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 H: (甲苯磺酰化)

将 12mmol 的对甲苯磺酰氯在 15ml 二氯甲烷中的溶液于 0℃ 逐滴加到 10mmol “醇”、15mmol 三乙胺、1mmol 4-二甲基氨基吡啶在 90ml 二氯甲烷中的溶液里。将反应混合物于室温下搅拌 2-18 小时，然后用二氯甲烷稀释，依次用水和盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 I: (酚烷基化 III)

将 1mmol “酚”、1.0-1.5mmol “甲苯磺酸盐”或“溴化物”、1.5mmol 碳酸钾和 2ml 乙腈的悬浮液在 80℃ 搅拌 2 小时。有机相用盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 J: (醇脱甲硅基反应)

1mmol “硅醚”在 5ml 四氢呋喃中的溶液与 1.5-2.0mmol 氟化四丁铵 (1M 四氢呋喃溶液) 混合，室温下搅拌该溶液 1-2 小时。将反应液随后用水稀释，用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

通用方法 K: (硼烷还原)

将 1mmol “内酰胺”在 3ml 四氢呋喃中的溶液与硼烷-四氢呋喃络合物 (1M 四氢呋喃溶液) (3.0-6.0 当量) 混合，室温下搅拌 1-3 小时 (用 HPLC 或 TLC 监测转化率)。将反应混合物冷却至室温，与甲醇混合 (3.0-6.0 当量)，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到标题化合物。

实施例 1

4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

与方法 B 相似, 使用 0.373g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始化合物制备如下:

a) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 J 相似, 0.590g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸进行反应。得到标题化合物, 为无色固体。Rf=0.14 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt=5.57。

b) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 K 相似, 0.740g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到无色油状的标题化合物。Rf=0.45 (1:1 EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 D 相似, 0.852g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.507g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮反应。得到浅黄色油状的标题化合物。Rf=0.45 (1:2 EtOAc/庚烷)。

d) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羧基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 I 相似, 0.500g 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.455g 1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基对甲苯-4-磺酸酯反应。得到无色油状标题化合物。Rf=0.43 (1:1 EtOAc/庚烷);

Rt=7.42。

e) 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-基羧酸苄酯

3.140g 4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-3-醇在 90ml 乙酸乙酯中的溶液与 90ml 饱和碳酸氢钠水溶液及 1.57ml 氯甲酸苄酯混合。将混合物激烈搅拌 30 分钟，然后分离各相。水相用 100ml 乙酸乙酯萃取，合并的有机相用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ F60) 从残留物得到无色油状的标题化合物。Rf=0.49 (二氯甲烷:甲醇:浓氨水=200:20:1)；Rt=5.89。

f) 4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-3-醇

与方法 B 相似，用 5.210g 4-(4-苄氧基苯基)-1-(1-苯基乙基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-3-醇进行反应。得到无色固体的标题化合物。Rf=0.19 (二氯甲烷:甲醇:浓氨水=200:20:1)；Rt=3.80。

g) 4-(4-苄氧基苯基)-1-(1-苯基乙基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-3-醇

在 0℃ 下将 150ml 硼烷-四氢呋喃络合物 (1M 四氢呋喃溶液) 逐滴加到 20.00g 4-(4-苄氧基苯基)-1-(1-苯基乙基)-3-三异丙基硅烷氧基-1,2,3,4-四氢吡啶在 280ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液里。随后将反应溶液在 30℃ 搅拌 3 小时，冷却至室温后用 70ml 水水解。将水解过的溶液再搅拌 5 分钟，然后与 56.00g 过二碳酸钠混合，在 50℃ 搅拌该悬浮液 1 小时。将反应混合物倒在 600ml 水上，用 2×500ml 乙酸乙酯萃取。合并的有机相用各 400ml 的水和盐水洗，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ F60) 由残留物得到标题化合物。Rf=0.23 (1:2 EtOAc/庚烷)；Rt=5.75。

h) 4-(4-苄氧基苯基)-1-(1-苯基乙基)-3-三异丙基硅烷氧基-1,2,3,4-四氢吡啶

将 14.70g 4-(4-苄氧基苯基)-1-(1-苯基乙基)-1,2,3,4-四氢吡啶-3-醇 [257928-45-3] 在 250ml 二氯甲烷中的悬浮液与 6.80ml 2,6-二甲基吡啶混合，冷却至 0℃。逐滴加入 12.60ml 三氟甲磺酸三异丙基甲硅烷基酯，将该混合物在 0℃ 再搅拌 1 小时。将反应液倒在 400ml 水中，分离两相。水相用 200ml 二氯甲烷萃取，合并的有机相用硫酸钠干燥，用蒸发法浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ F60) 由残留物得到标题化合物，为黄棕色油状物。Rf=0.66 (1:2 EtOAc/庚烷)；Rt=5.83。

i) 1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基对甲苯-4-磺酸酯

向 0.320g 1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-醇、0.40ml 三乙胺和 0.022g N,N-二甲基氨基吡啶在 15ml 二氯甲烷中的溶液分批加入对甲苯磺酰氯。将该溶液在室温下放置 24 小时,随后倒入 30ml 碳酸氢钠饱和水溶液中。混合物用 2×50ml 的叔丁基甲基醚萃取,合并的有机相用 30ml 盐水洗,用硫酸钠干燥,蒸发浓缩。用急骤色谱法(SiO₂ F60F)由残留物得到浅棕色固体标题化合物。Rf=0.45 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt=5.15。

j) 1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-醇

一只 50ml 的 Schlenk 烧瓶中装有 0.800g (R)-(-)-3-吡咯烷醇盐酸盐和 1.350g 叔丁醇钠,在氩气下与 5ml 脱气的甲苯混合。在室温下搅拌该悬浮液 30 分钟。加入 1.000g 3-氟溴苯,将混合物加热至 90℃。在 90℃下加入 0.272g 三(二亚苺基丙酮)合二钪-氯仿络合物和 0.334g (±) 2,2'-二(二苺基磷)-1,1'-联苺在 5ml 脱气甲苯中的混合物,将该混合物在此温度下搅拌 3 小时。经 Hyflo (硅藻土) 过滤,滤液与 5g 硅胶混合,蒸发浓缩。用急骤色谱法(SiO₂ F60)由残留物得到深棕色油状标题化合物。Rf=0.21 (2:3 EtOAc/庚烷); Rt=3.55。

k) 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苺并[1,4]噻嗪-3-酮

与方法 E 相似,用 0.37g 6-羟甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苺并[1,4]噻嗪-3-酮进行反应。得到无色油状的标题化合物。Rf=0.60 (2:1 EtOAc/庚烷); Rt=4.05。

l) 6-羟甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苺并[1,4]噻嗪-3-酮

将 1.79g 6-羟甲基-4H-苺并[1,4]噻嗪-3-酮、2.20ml 1-氯-3-甲氧基丙烷、10g KF/氧化铝和 0.033g 碘化钾在 150ml 乙腈中的悬浮液在搅拌下回流 72 小时。将混合物冷却,过滤澄清,滤液用蒸发法浓缩至干。用急骤色谱法(SiO₂ 60F)由残留物得到标题化合物。Rf=0.60 (9:1 二氯甲烷/甲醇); Rt=2.74。

m) 6-羟甲基-4H-苺并[1,4]噻嗪-3-酮

将 6.9g 3-氧代-3,4-二氢-2H-苺并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯在 230ml 四氢呋喃中的混合物冷却至-40℃。在 30 分钟内于-40℃下逐滴加入 88.9ml 氯化二异丁基铝(1.5M 甲苯溶液)。将反应混合物于-40℃至-20℃下搅拌 1.5 小时,随后小心地倒在 150ml 2N HCl (冷)上。取出有机相,水相用四氢呋喃(5×100ml)洗。有机相用盐水(1×100ml)洗,经脱

脂棉过滤，蒸发浓缩。用结晶法（自乙醇中）由残留物得到米色晶体标题化合物。Rf=0.16（2:1 EtOAc/庚烷）；Rt=2.23。m.p.: 186-187℃。

按照实施例1中所述的方法，用类似的方式制备以下化合物：

实施例

8. 4-{4-[3-(3-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

9. 5-[4-(3-甲氧基丙基)3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-4-[4-(3-邻甲苯氧基丙氧基)苯基]哌啶-3-醇

12. 4-{4-[3-(2-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

16. 4-{4-[1-(2-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

17. 4-{4-[1-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

20. 4-{4-[3(R)-(2,5-二氟苯氧基)丁氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

起始物制备如下：

a) (R)-甲苯-4-磺酸 3-(2,5-二氟苯氧基)丁酯

按照通用步骤 H，从 0.8g (R)-3-(2,5-二氟苯氧基)丁-1-醇出发，得到浅黄色油状标题化合物的。Rf=0.45(EtOAc/庚烷, 1:2)；Rt=5.10。

b) (R)-3-(2,5-二氟苯氧基)丁-1-醇

按照通用步骤 J，从 2g (R)-[3-(2,5-二氟苯氧基)丁氧基]三异丙基硅烷出发，得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.25(EtOAc/庚烷, 1:2)；Rt=3.73。

c) (R)-[3-(2,5-二氟苯氧基)丁氧基]三异丙基硅烷

按照通用步骤 I，1.85g (S)-甲磺酸 1-甲基-3-三异丙基硅烷氧基丙酯与 0.859g 2,5-二氟苯酚反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.26(EtOAc/庚烷, 1:5)；Rt=7.09。

d) (S)-甲磺酸 1-甲基-3-三异丙基硅烷氧基丙酯

向 1.47g 4-三异丙基硅烷氧基丁-2-醇和 0.905g 三乙胺在 40ml 无水四氢呋喃中的冷却至-15℃的溶液中逐滴加入甲磺酰氯(0.837g)。将

混合物在该温度下搅拌 15 分钟，然后在室温下搅拌 2 小时。随后倒入 50ml 冰/水中，用叔丁基甲基醚萃取 (2×100ml)。合并的有机相用 30ml 1N HCl 和 30ml 盐水洗，干燥 (硫酸钠) 后蒸发，得到无色油状标题化合物。Rf=0.23 (EtOAc/庚烷, 1:5)。

e) (S) -4-三异丙基硅烷氧基丁-2-醇

向 2.246g 三异丙基氯硅烷和 1g (S) - (+) -1,3 丁二醇在 15ml 无水四氢呋喃中的溶液加入三乙胺 (1.173g)。将混合物在室温搅拌 48 小时，然后用 400ml 叔丁基甲基醚稀释，依次用 30ml 1N HCl、50ml 水和 50ml 盐水洗。将有机相用硫酸钠干燥，过滤并蒸发至干。残余物用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到无色油状标题化合物。Rf=0.31 (EtOAc/庚烷, 1:5)。

23. 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-4-{4-[2-(2-甲基苄氧基)乙氧基]苯基}哌啶-3-醇

起始物制备如下:

a) 甲苯-4-磺酸 2-(2-甲基苄氧基)乙酯

标题化合物按照方法 H 由 2.900g 2-(2-甲基苄氧基)乙醇得到，为浅黄色油状物。Rf=0.32 (EtOAc/庚烷, 1:2); Rt=4.99。

b) 2-(2-甲基苄氧基)乙醇

向乙二醇 (1.500g) 的甲苯 (250ml) 溶液中加入氧化二丁锡 (6.100g)。将反应混合物在 Dean-Stark 装置中的热回流 24 小时，然后冷却至 90℃，加入溴化四丁铵 (1.550g) 和 2-甲基苄基溴 (6.62ml)。蒸馏出约 50ml 甲苯，留下的反应混合物加热回流 2 小时。将反应混合物减压浓缩，残留物用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.25 (EtOAc/庚烷, 1:1); Rt=3.20。

实施例 2

4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

起始物制备如下:

a) 3-羟基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-基羧酸苄酯

与方法 J 相似，3.100g 4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到黄色树脂状标题化合物。Rf=0.25 (3:1, EtOAc/庚烷); Rt=5.50。

b) 4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 C 相似, 用 3.800g 4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.33 (1:1, EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 D 相似, 3.150g 3-羟基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 1.583g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (实施例 1K) 反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.33 (1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=7.64。

d) 3-羟基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 I 相似, 2.500g 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 1a) 与 2.017g 3-(2-甲氧基苄氧基)丙基对甲苯-4-磺酸酯反应。得到黄色油状标题化合物。Rf=0.43 (1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=7.42。

e) 3-(2-甲氧基苄氧基)丙基对甲苯-4-磺酸酯

与方法 J 相似, 用 59.00g 3-(2-甲氧基苄氧基)丙-1-醇[188879-03-0]进行反应。得到无色固体的标题化合物。Rf=0.21 (1:4, EtOAc/庚烷)。Rt=5.05。

实施例 3

4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

与方法 B 相似, 0.0352g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基

基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯用来制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 J 相似, 0.170g 4-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到发白的油状标题化合物。Rf=0.05(1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=4.72。

b) 4-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 K 相似, 0.200g 4-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 60℃ 进行反应。得到无色油状标题化合物。Rf=0.50(1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=5.10。

c) 4-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与实施例 1c 相似, 0.375g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.210g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁唑-3-酮反应。得到无色油状标题化合物。Rf=0.46(1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=7.02。

d) 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

将 0.440g 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯(实施例 1e)在 6ml 丙酮中的溶液与 0.088ml 硫酸二甲酯及 0.163g 碳酸钾混合。将该悬浮液在 65℃ 搅拌 18 小时。冷却后将反应混合物过滤, 蒸发浓缩。残余物与 30ml 水混合, 用 100ml 叔丁基甲基醚萃取。有机相用 30ml 盐水洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。用急骤色谱法(SiO₂ F60)由残留物得到无色油状的标题化合物。Rt=6.47。

实施例 4

6-[5-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

按照方法 B, 用 0.0672g 3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 D 相似, 用 0.0758g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 进行反应。得到无色油状标题化合物。Rt=5.29。

实施例 5

6-(5-甲氧基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}哌啶-3-基氧甲基)-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

与方法 B 相似, 用 0.145g 3-甲氧基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 3-甲氧基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

将 0.276g 3-羟基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 2a) 和 0.070ml 甲基碘在 5.0ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液在搅拌和 -10℃ 下与 0.019g 氢化钠分散体 (60%) 混合。将反应混合物在 -10℃ 下搅拌 1 小时, 室温下 18 小时。将混合物倒在 1M 碳酸氢钠饱和水溶液 (50ml) 上, 用叔丁基甲基醚 (2×50ml) 萃取。有机相依次用水 (1×50ml) 和盐水 (1×60ml) 洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。标题化合物用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 从残留物中得到, 为无色油状物。Rf=0.37 (2:1, EtOAc/庚烷)。Rt=5.92。

实施例 6

4-{4-[3-(2-氯苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

将 0.125g 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯溶于 3.8ml 二噁烷中。加入甲醇和 40%氢氧化钾水溶液各 3.8ml, 将反应混合物在密封的烧瓶中搅拌 14 小时, 随后冷却至室温, 用 30ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (3×60ml) 萃取。合并的有机相用 50ml 水洗, 干燥 (硫酸钠), 过滤并蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物中得到标题化合物。

起始物制备如下:

a) 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 J, 用 0.386g 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到浅黄色油状标题化合物。R_f=0.16 (1:1, EtOAc/庚烷)。R_t=5.64。

b) 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-基羧酸苄酯

与方法 K 相似, 用 0.525g 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 60℃ 进行反应。得到橙色油状标题化合物。R_f=0.08 (1:3, EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与实施例 1c 相似, 0.460g 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.213g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮反应。得到橙色油状标题化合物。R_f=0.10 (1:3, EtOAc/庚烷)。R_t=7.68。

d) 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 I, 使用 0.400g 3-羟基-4-(4-羟苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 1e) 和 0.241g 1-(3-溴丙氧基)-2-氯苯

[50912-59-9]进行反应。得到橙色的标题化合物。Rf=0.10 (1:3, EtOAc/庚烷)。Rt=7.00。

实施例 7

6-(4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-甲氧基哌啶-3-基氧甲基-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

按照实施例 5, 使用 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

实施例 10

4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

与方法 B 相似, 使用 0.144g 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 4-{4-[3-(氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 J 相似, 用 0.522g 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯反应。得到发白色油状标题化合物。Rf=0.15 (1:1, EtOAc/庚烷)。Rt=5.51。

b) 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 K 相似, 0.688g 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 60℃ 下反应。得到无色油状标题化合物。Rf=0.49 (1:1, EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-

羧酸苄酯

与实施例 1c 相似, 0.548g 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.236 g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮反应。得到浅黄色油状标题化合物。
Rt = 7.57。

d) 4-{4-[3-(2-氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-基羧酸苄酯

与方法 I 相似, 0.400 g 3-羟基-4-(4-羟苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 1e) 和 0.298 g 3-(2-氟苄氧基)丙基对甲苯磺酸酯反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf = 0.54 (1:1 EtOAc/庚烷);
Rt = 6.89。

e) 3-(2-氟苄氧基)丙基对甲苯-4-磺酸酯

按照方法 H, 5.94 g 3-(2-氟苄氧基)丙-1-醇进行反应。得到白色固体标题化合物。Rf = 0.27 (1:4 EtOAc/庚烷); Rt = 4.99。

f) 3-(2-氟苄氧基)丙-1-醇

将 10 g 2-氟苯甲醛、7.21 g 丙二醇和 0.20 g 对甲苯磺酸吡啶鎓在 120 ml 己烷中的溶液于 90°C 在水分离器中搅拌 17 小时, 然后浓缩。残留物溶在 90 ml 甲苯中, 在 0°C 下冷却。逐滴慢慢加入 150 ml 氢化二异丁基铝 (25%, 甲苯中), 将反应混合物于 0°C 搅拌 2 小时。逐滴加入 33 g 柠檬酸-水合物在 120 ml 水中的溶液, 随后加入 120 ml 2N HCl。将该混合物在 0°C 再搅拌 1 小时, 倒入 150 ml 水中, 用甲苯萃取 2 次。合并的有机相用 1 M 碳酸氢钠溶液和盐水洗, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ F60) 自残留物中得到无色油状标题化合物。Rf = 0.39 (2:1 EtOAc/庚烷); Rt = 3.22。

实施例 11

4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

与方法 B 相似, 使用 0.140 g 4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 J 相似, 0.421 g 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基甲硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯反应。得到无色油状标题化合物。Rf = 0.15 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt = 5.47。

b) 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 K 相似, 0.620 g 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 60°C 反应。得到无色油状标题化合物。Rf = 0.47 (1:1 EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照实施例 1c, 0.453 g 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯与 0.209 g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮反应。得到黄色油状标题化合物。Rf = 0.47 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt = 7.26。

d) 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 I, 0.400 g 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 1e) 和 0.236 g 2-(3-溴丙氧基)-1,4-二氟苯反应。得到无色油状标题化合物。Rf = 0.09 (1:3 EtOAc/庚烷); Rt = 6.74。

e) 2-(3-溴丙氧基)-1,4-二氟苯

将 9.78 g 2,5-二氟苯酚、150.24 g 1,3-二溴丙烷和 15.585 g 碳酸钾在 160 ml 乙腈中的混合物在回流下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却, 用 400 ml 水稀释, 用 400 ml 叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用 400 ml 1N NaOH 和 300 ml 盐水洗, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发浓缩。用

急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到无色油状标题化合物。R_f = 0.66 (1:1 EtOAc/庚烷); R_t = 4.89。

实施例 13

4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

与方法 B 相似, 用 0.200 g 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下:

a) 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 J 相似, 0.410 g 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应。得到浅黄色树脂状标题化合物。R_f = 0.13 (2:1 EtOAc/庚烷); R_t = 5.31。

b) 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 K 相似, 0.590 g 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸丁酯进行反应。得到浅黄色油状标题化合物。R_f = 0.40 (1:1 EtOAc/庚烷)。

c) 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 D 相似, 0.575 g 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-羟基-5-三氟异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 0.300 g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮 (实施例 1k) 反应。得到亮黄色油状标题化合物。R_f = 0.29 (1:1 EtOAc/庚烷); R_t = 7.18。

d) 4-{4-[2-(3-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-3-羟基-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

与方法 I 相似, 0.500 g 3-羟基-4-(4-羟苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌

啉-1-羧酸苄酯（实施例 1e）和 2.017 g 2-(3-氟苄氧基)乙基对甲苯-4-磺酸酯反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf = 0.43 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt = 7.42。

e) 2-(3-氟苄氧基)乙基对甲苯-4-磺酸酯

与方法 J 相似，用 3.010 g 2-(3-氟苄氧基)乙醇进行反应。得到浅黄色油状标题化合物。Rf = 0.32 (1:2 EtOAc/庚烷); Rt = 4.82。

f) 2-(3-氟苄氧基)乙醇

将 1.47 ml 乙二醇在 360 ml 甲苯中的溶液与 6.650 g 氧化二丁锡混合，随后将反应液在水分离器上加热回流 20 小时。将反应液慢慢冷却，与 3.380 g 溴化四丁铵和 10.00 g 3-氟苄基溴混合。蒸馏出 50 ml 甲苯，随后将反应混合物加热回流 2 小时。将反应混合物蒸发浓缩，用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物得到浅黄色液体的标题化合物。Rf = 0.23 (1:1 EtOAc/庚烷); Rt = 3.04。

按照实施例 13 中所述的方法，以类似的方式制备以下化合物：

14. 4-{4-[2-(2,5-二氟苄氧基)乙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

15. 4-{4-[2-(2-氟苄氧基)乙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

24. 4-{4-[3-(金刚烷-1-基氧)丙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

起始物制备如下：

a) 甲苯-4-磺酸 3-(金刚烷-1-基氧)-丙基酯

将 0.941 g 3-(金刚烷-1-基氧)丙-1-醇在 12 ml 二氯甲烷中的溶液与 0.99 ml 三乙胺、0.061 g 4-二甲基氨基吡啶、1.07 g 对甲苯磺酰氯混合，然后在室温下搅拌 3 小时。随后将反应混合物倒在 50 ml 水，用 50 ml 二氯甲烷萃取 2 次。合并的有机相用 50 ml 盐水洗，用硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 由残留物中得到无色油状的标题化合物。Rf = 0.33 (1:3 EtOAc/庚烷); Rt = 5.91。

b) 3-(金刚烷-1-基氧)丙-1-醇

在 0°C 和搅拌下，将 1.25 g 1-烯丙氧基金刚烷在 85 ml 四氢呋喃中的溶液用 1.62 ml 硼烷-甲硫醚络合物处理。将反应溶液加热回流 1.5 小时，随后冷却至 5°C，与 1.61 ml 2M NaOH 及 0.33 ml H₂O₂ (30%) 混

合。将混合物加热回流，再搅拌 1.5 小时，随后冷却至室温，与 85 ml 1M 碳酸钾溶液混合。该混合物用叔丁基甲基醚 (2×80 ml) 萃取，合并的有机相用 40 ml 盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO_2 60F) 由残留物得到无色油状标题化合物。Rf = 0.38 (1:1 EtOAc/庚烷)。

c) 1-烯丙氧基金刚烷

将 0.434 g 氢化钠和 75 ml 无水四氢呋喃的混合物与 1.0 g 1-金刚醇和 0.936 ml 烯丙基溴混合。将反应混合物加热回流，再搅拌 18 小时，冷却至室温，倒在 150 ml 水上，用叔丁基甲基醚 (2×150 ml) 萃取。合并的有机相用 100 ml 盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO_2 60F) 由残留物得到黄色油状标题化合物。Rf = 0.79 (1:2 EtOAc/庚烷)。

25. 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-4-{4-[3-(1-甲基环己氧基)丙氧基]苯基}-吡啶-3-醇

实施例 18

6-[5-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

与方法 B 相似，使用 0.027 g 3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]吡啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物。

起始物制备如下：

a) 3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]吡啶-1-羧酸苄酯

将 0.156 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]吡啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 在 4 ml 无水四氢呋喃中的溶液与 0.028 g 氢化钠 (石蜡油中的 60% 分散体) 混合。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟，随后加热回流。在 5 分钟内逐滴加入 0.083 g 2-甲氧基乙基对甲苯磺酸酯在 2 ml 四氢呋喃中的溶液，然后将反应混合物加热回流 16 小时。将反应混合物冷却，与 10 ml 水混合，用叔丁基甲基醚 (2×20 ml) 萃取。合并的有机相用 20 ml 盐水洗，用硫酸钠干燥，蒸发浓缩。用急骤色谱法 (SiO_2 60F) 由残留物得到无色油状标题化合物。Rf = 0.30 (2:1 EtOAc/庚烷); Rt = 5.21。

实施例 19

6-[5-环己氧基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

标题化合物按照方法 C 由 0.039 g 3-(环己-2-烯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始化合物制备如下:

a) 3-(环己-2-烯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 D, 0.105 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 与 0.065 g 3-溴环己烯反应。得到无色油状标题化合物。Rf = 0.45 (EtOAc/庚烷 2:1); Rt = 5.85。

实施例 21

6-[5-环戊烯氧基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

标题化合物按照方法 C 由 0.035 g 3-(环戊-2-烯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下:

a) 3-(环戊-2-烯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

将 0.105 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 和 0.061 g 2,2,2-三氯乙酰亚胺酸环戊-2-烯基酯 (CAS 748780-85-0) 在 6 ml 二氯甲烷中的溶液于氩气下冷却至 -60°C。逐滴加入三氟化硼合乙醚 (0.023 ml), 将反应混合物在 -60°C 至 -40°C 下搅拌 2 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭反应, 用二氯甲烷 (2x) 萃取。合并的有机相用盐水洗, 干燥 (硫酸钠), 减压浓缩。用急骤色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化残留物, 得到无色油状的标题化合物。Rf = 0.50 (EtOAc/庚烷 2:1); Rt = 5.69。

实施例 22

4-{4-[2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基甲基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-哌啶-3-醇

标题化合物按照方法 B 由 0.08 g 4-{4-[2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基甲基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下：

a) 4-{4-[2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基甲基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 J, 0.241 g 4-{4-[2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基甲基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯进行反应, 得到无色油状的标题化合物。Rf = 0.38 (EtOAc/庚烷 2:1); Rt = 5.26。

b) 4-{4-[2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基甲基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 D, 0.458 g 4-(4-氯甲基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯与 0.159 g 2-(2,5-二氟苯氧基)乙醇反应。得到无色油状的标题化合物。Rf=0.45 (EtOAc/庚烷 1:2)。

c) 4-(4-氯甲基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

向 1 g 4-(4-羟甲基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 20 ml 冷却至 0°C 的无水二氯甲烷中的溶液逐滴加入 2.82 g 氯烯胺。将反应混合物在 0°C 搅拌 5 分钟, 室温下搅拌 18 小时。然后倒入 100 ml 水和 100 ml 叔丁基甲基醚中。室温下激烈搅拌该混合物 1 小时, 分离出有机相, 用 75 ml 盐水洗, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到黄色油状标题化合物。Rf = 0.40 (EtOAc/庚烷 1:1.5)。

d) 4-(4-羟甲基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁

噻-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 C, 6.25 g 4-(4-甲氧羰基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻噻-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯与 300 ml BBN-H (4N 四氢呋喃溶液) 反应, 回流 48 小时, 然后与 5.04 ml 乙醇胺反应。得到橙色油状标题化合物。Rf = 0.16 (EtOAc/庚烷 1:2)。

e) 4-(4-甲氧羰基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻噻-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

按照方法 D, 7.97 g 3-羟基-4-(4-甲氧羰基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯与 4.486 g 6-氯甲基-4-(3-甲氧基丙基)-4H-苯并[1,4]噻噻-3-酮反应。得到橙色油状标题化合物。Rf = 0.25 (EtOAc/庚烷 1:2); Rt = 6.81。

f) 3-羟基-4-(4-甲氧羰基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

在一只于氩气下装有 80 ml N,N-二甲基甲酰胺和 60 ml 甲醇的高压釜中加入 0.402 g 1,3-二(二苯膦基)丙烷和 0.217 g 乙酸钨(II)。将该混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后加入 11.95 g 3-羟基-4-(4-三氟甲磺酰氧基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯和 5.469 g 三乙胺。将混合物在 5 巴的一氧化碳气氛下于 70°C 搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。加入 0.109 g 乙酸钨(II) 和 0.201 g 1,3-二(二苯膦基)丙烷在 40 ml N,N-二甲基甲酰胺和 30 ml 甲醇中的溶液, 在 5 巴的一氧化碳气氛下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸出甲醇进行浓缩, 倒入 200 ml 水中, 用 2 × 250 ml 叔丁基甲基醚萃取。合并的有机相用 50 ml 盐水洗, 用硫酸钠干燥并蒸发。残留物用急骤柱色谱法(SiO₂ 60F)纯化, 得到无色油状标题化合物。Rf = 0.31 (EtOAc/庚烷, 2:3); Rt = 6.36。

g) 3-羟基-4-(4-三氟甲磺酰氧基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

向 10 g 3-羟基-4-(4-羟基苯基)-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯(实施例 1e) 在 80 ml 无水二氯甲烷中的溶液加入三乙胺(3.05 ml) 和 7.66 g N-苯基二(三氟甲磺酰亚胺)。将混合物在室温下搅拌 4 小时后减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法(SiO₂ 60F)纯化, 得到标题化合

物，为黄色油状物。Rf = 0.17 (EtOAc/庚烷 1:3); Rt = 6.60。

h) 2-(2,5-二氟苯氧基)乙醇

按照方法 J, 1.31 g [2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基]三异丙基硅烷进行反应，得到浅黄色油状标题化合物。Rf = 0.23 (EtOAc/庚烷 1:1); Rt = 3.18。

i) [2-(2,5-二氟苯氧基)乙氧基]三异丙基硅烷

将 0.800 g 2,5-二氟苯酚、1.65 g 碳酸钾和 1.98 g 1-碘-2-(三异丙基硅烷氧基)乙烷 (CAS 93550-77-7) 在 10 ml 丙酮中的混合物在 80°C 搅拌 30 小时。将混合物倒入 75 ml 饱和碳酸氢钠溶液中，用 2 × 75 ml 叔丁基甲基醚萃取。合并的有机相用 75 ml 盐水洗，用硫酸钠干燥并蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到浅黄色油状标题化合物。Rf = 0.75 (EtOAc/庚烷 1:10); Rt = 6.67。

按照实施例 22 中所述方法，以类似的方式制备了以下化合物：

实施例 26

4-{4-[2(S)-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基甲基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

将 0.069 g 4-{4-[2(S)-(2,5-二氟苯氧基)丙氧基甲基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯、40% 氢氧化钾水溶液 (2 ml)、甲醇 (2 ml) 和二噁烷 (3 ml) 的混合物在密封管中于 100°C 加热 14 小时。将反应混合物冷却至室温，倒在碳酸氢钠饱和水溶液 (20 ml) 上，用叔丁基甲基醚洗 (2 × 50 ml)。合并的有机相用水 (15 ml)、盐水 (10 ml) 洗，用硫酸钠干燥，减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到标题化合物。

起始物制备如下：

a) (S)-2-(2,5-二氟苯氧基)丙-1-醇

按照方法 K, 1.33 g (S)-2-(2,5-二氟苯氧基)丙酸乙酯在 60°C 反应 5 小时，得到无色油状标题化合物。Rf = 0.21 (EtOAc/庚烷 1:3); Rt = 3.51。

b) (S)-2-(2,5-二氟苯氧基)丙酸乙酯

按照方法 I, 2.00 g L-(-)-甲磺酰乳酸乙酯和 1.256 g 2,5-二氟苯酚在室温下反应 48 小时，得到无色油状标题化合物。Rf = 0.39 (EtOAc/庚

烷 1:5); $R_t = 4.53$ 。

35. 4-{4-[2-(2,5-二氯苄氧基)乙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

实施例 27

4-{4-[2-(2-氯苄氧基)乙氧基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

将 0.125 g 4-{4-[2-(2-氯苄氧基)乙氧基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯、40%氢氧化钾水溶液 (8 ml) 和甲醇 (8 ml) 的混合物在密封管内于 105°C 加热 6 小时。将反应混合物冷却至室温,用水 (40 ml) 和乙酸乙酯 (40 ml) 稀释。分离两层,水层用乙酸乙酯萃取 1 次。合并的有机物用硫酸钠干燥并浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO_2 60F) 纯化,得到标题化合物。

起始物与实施例 1 相似地由 2-(2-氯苄氧基)乙醇 (CAS 1199-30-0) 出发制备。

实施例 28

二甲基氨基甲酸 4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-基酯

标题化合物按照方法 C 由 0.029 g 3-二甲基氨基甲酰氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下:

a) 3-二甲基氨基甲酰氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.105 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 在 2 ml 四氢呋喃中的溶液加入氢化钠 (0.007 g)。室温下搅拌该混合物 30 分钟。加入 N,N-二甲基氨基甲酰氯 (0.029 ml), 将混合物加热回流 2 小时。再加入氢化钠 (0.007 g) 和 N,N-二甲基氨基甲酰氯 (0.010 ml), 将混合物再加热回流 1 小时。用水猝灭反应,用叔丁基甲基醚 (2x) 萃取。

合并的有机相用盐水洗，干燥（硫酸钠）减压浓缩，残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到无色油状标题化合物。R_f = 0.38（EtOAc/庚烷 3:1）；R_t = 5.26。

实施例 29

4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3(R)基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

标题化合物按照方法 C 由 0.022 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3(R)-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下：

a) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3(R)-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

将 0.025 ml 偶氮二羧酸二异丙酯在 1 ml 四氢呋喃中的溶液逐滴加到 0.045 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯（实施例 1a）、0.015 g 苯甲酸和 0.032 g 三苯膦在 1 ml 四氢呋喃中的溶液里。将反应溶液在室温下搅拌 3 小时，然后减压浓缩。残留物经过 SiO₂ 短柱纯化。然后将粗物质溶在 2.5 ml 甲醇/四氢呋喃（4:1）中。向溶液中加入碳酸钾（0.034 g），室温下搅拌该混合物 16 小时，随后用水猝灭反应，用叔丁基甲基醚（2x）萃取。合并的有机相用盐水洗，干燥（硫酸钠），减压浓缩。得到无色玻璃状标题化合物，它可不作进一步纯化直接使用。R_f = 0.51（EtOAc/庚烷 2:1）；R_t = 5.59。

实施例 30

乙酸 4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-酯

标题化合物按照方法 C 由 0.038 g 3-乙酰氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下：

a) 3-乙酰氧基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-

苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.051 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a)、0.002 g N,N-二甲基氨基吡啶和 0.036 ml 三乙胺在 2 ml 二氯甲烷中的溶液加入乙酸酐 (0.018 ml)。室温下搅拌该混合物 24 小时。用水猝灭反应, 用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗, 干燥 (硫酸钠), 减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到无色油状标题化合物。R_f = 0.22 (EtOAc/庚烷 1:1); R_t = 5.31。

实施例 31

4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3(R)基胺

标题化合物按照方法 C 由 0.106 g 3(R)-叠氮-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下:

a) 3(R)-叠氮-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

将 0.174 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-甲磺酰氧基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯和 0.141 g 叠氮化钠在 4 ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 100°C 加热 24 小时。将反应混合物倒在水上, 用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗, 干燥 (硫酸钠), 减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到无色蜡状标题化合物。R_f = 0.39 (EtOAc/庚烷 1:1); R_t = 5.98。

b) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-甲磺酰氧基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.261 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 1a)、0.090 ml 三乙胺和 0.005 g N,N-二甲基氨基吡啶在 1 ml 二氯甲烷中的溶液加入甲磺酰氯 (0.040 ml)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后倒在碳酸氢钠饱和水溶液上, 用叔丁基甲基醚萃取 2

次。合并的有机相用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4)，减压浓缩。得到米色泡沫状标题化合物，可不经纯化直接用于下一步骤。Rt=5.76。

实施例 32

2,2-二甲丙酸 4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-基酯

标题化合物按照方法 C 由 0.042 g 3-(2,2-二甲基丙酰氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下：

a) 3-(2,2-二甲基丙酰氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.052 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯（实施例 3a）和 0.003 g N,N-二甲基氨基吡啶在 2 ml 吡啶中的溶液加入新戊酰氯（0.020 ml）。将混合物在回流下搅拌 4 小时，然后用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭反应，用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗，干燥（硫酸钠），减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法（ SiO_2 60F）纯化，得到无色油状标题化合物。Rf=0.31（EtOAc/庚烷 1:1）；Rt=5.89。

按照实施例 32 中所述的方法，用类似的方法制备了以下化合物：

实施例 33

异丁酸 4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-基酯

实施例 34

4-{4-[3-(2,5-二氟苯基)丙氧基甲基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇

标题化合物按照实施例 26 由 0.160 g 4-{4-[3-(2,5-二氟苯基)丙氧基甲基]苯基}-3-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯制备。

起始物与实施例 22 类似地由 3-(2,5-二氟苯基)丙-1-醇制备。

起始物制备如下:

a) 3-(2,5-二氟苯基)丙-1-醇

按照方法 K, 2.10 g 3-(2,5-二氟苯基)丙酸 (CAS: 130408-15-0) 进行反应, 得到标题化合物, 为无色油状物。Rf=0.21 (EtOAc/庚烷 1:3); Rt=3.54。

实施例 36

6-[4-(4-甲氧基苯基)-5-苯氧基哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

标题化合物按照方法 C 由 0.023 g 3-(4-氯苯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下:

a) 3-(4-氯苯氧基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.050 g 3-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯 (实施例 3a) 在 2 ml N,N-二甲基酰胺中的冷却至 0℃ 的溶液加入氢化钠 (0.012 g)。将混合物在 0℃ 搅拌 15 分, 加入 1-氯-4-氟苯 (0.013 ml), 在 70℃ 加热 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应, 用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗, 干燥 (硫酸钠), 减压浓缩。残留物溶在乙酸乙酯 (10 ml) 中, 加入碳酸钠饱和水溶液 (10 ml), 将混合物冷却至 0℃。加入氯甲酸苄酯 (0.015 ml), 然后将反应混合物激烈搅拌 30 分钟。分离两层, 水层用乙酸乙酯萃取 1 次。合并的有机相用盐水洗, 用硫酸钠干燥, 浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到无色蜡状标题化合物。Rf=0.12 (EtOAc/庚烷 1:2); Rt=5.94。

实施例 37

4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3(S)-基胺

标题化合物与实施例 31 相似地由 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-3(R)-羟基-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁

嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯（实施例 29a）出发制备。

实施例 38

4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-基甲胺

标题化合物按照方法 C 由 0.046 g 3-(苄氧羰基甲基氨基)-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯出发制备。

起始物制备如下：

a) 3-(苄氧羰基甲基氨基)-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.087 g 3-苄氧羰基氨基-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯在 2 ml N,N-二甲基酰胺中的冷却 (0℃) 的溶液中加入氢氧化钠 (0.011 g)。将混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟，然后加入甲基碘 (0.023 ml)。室温下搅拌该混合物 16 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭反应，用叔丁基甲基醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗，干燥 (硫酸钠)，减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到无色蜡状标题化合物。R_f=0.15 (EtOAc/庚烷 1:1)；R_t=6.09。

b) 3-苄氧羰基氨基-4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯

向 0.090 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3(S)-基胺 (实施例 37) 在乙酸乙酯 (3 ml) 中的溶液加入碳酸氢钠饱和水溶液 (3 ml)，并将混合物冷却至 0℃。加入氯甲酸苄酯 (0.056 ml)，然后将反应混合物激烈搅拌 30 分钟。分离两层，水层用乙酸乙酯萃取 1 次。合并的有机相用盐水洗，用硫酸钠干燥后浓缩。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化，得到无色蜡状的标题化合物。R_f=0.23 (EtOAc/庚烷 1:1)；R_t=5.88。

实施例 39

(2-{4-[4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-基氧]乙基)甲基胺

向 0.500 g N-{2-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧]乙基}-4,N-二甲基苯磺酰胺和 0.341 g-水合磷酸二氢钠在 14 ml 甲醇/四氢呋喃 (6:1) 中的悬浮液于 2 小时内分批加入 3.200 g Na/Hg。在加完最后一份后,将反应混合物于室温下搅拌 16 小时。经硅藻土 (Hyflo) 过滤,滤液减压浓缩。残余物溶在二氯甲烷和碳酸氢钠饱和水溶液的 2:1 混合物中。分离两层,有机层用水洗,用硫酸钠干燥,蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化。

起始物制备如下:

a) N-{2-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧]乙基}-4,N-二甲基苯磺酰胺

向 1.430 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-醇在 10 ml 无水四氢呋喃中的溶液加入氢化钠 (0.306 g)。将混合物温热至 50℃,加入 4.770 g 甲苯-4-磺酸 2-[甲基(甲苯-4-磺酰基)氨基]乙酯 (CAS 3559-06-6) 在 10 ml 四氢呋喃中的溶液。将反应溶液在 50℃ 搅拌 20 小时,冷却至室温,用叔丁基甲基醚稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗,干燥 (硫酸钠) 并减压浓缩。残余物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化,得到标题化合物,为无色泡沫体。R_f=0.47 (EtOAc/庚烷 2:1); R_t=5.95。

b) 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-醇

向 1.280 g 4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-3-醇 (实施例 1) 在乙酸乙酯 (25 ml) 中的溶液加入碳酸钠饱和水溶液 (25 ml),将混合物冷却至 0℃。加入 4-甲苯磺酰氯 (0.460 g),然后激烈搅拌反应混合物 1 小时。分离两层,水层用乙酸乙酯萃取 1 次。合并的有机相用

盐水洗，用硫酸钠干燥并浓缩。残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到无色泡沫状标题化合物。R_f=0.16（EtOAc/庚烷 1:1）；R_t=5.40。

实施例 40

4-(4-异丁基苯基)-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲氧基]哌啶-3-醇

在搅拌下向 102.5 mg 3-羟基-4-{4-[1-(2-甲氧基乙酰氧基)-2-甲基丙基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯（非对映体混合物）在 4 ml 乙醇中的溶液加入 10 μl 乙醇胺和 Pd/C（10%，Engelhard）。将混合物在 0℃ 氢化 14 小时。然后该反应混合物经硅藻土垫过滤并减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到无色油状标题化合物。R_f=0.22（二氯甲烷/甲醇/氨，200:20:1）；R_t=4.28。

起始物制备如下：

a) 3-羟基-4-{4-[1-(2-甲氧基乙酰氧基)-2-甲基丙基]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]哌啶-1-羧酸苄酯（非对映体混合物）

在搅拌下向 182.3 mg 4-{4-[1-(2-甲氧基乙酰氧基)-2-甲基丙基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯（非对映体混合物）在 1.5 ml 四氢呋喃中的溶液加入 0.58 ml 氯化四丁铵（1 M 四氢呋喃溶液）。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，用水猝灭反应，用乙酸乙酯萃取（2x）。合并的有机相用盐水洗，用硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到泡沫状标题化合物。R_f=0.18（EtOAc/庚烷 2:1）；R_t=5.11。

b) 4-{4-[1-(2-甲氧基乙酰氧基)-2-甲基丙基]苯基}-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯（非对映异构体混合物）

在 0℃ 和搅拌下，向 194 mg 4-[4-(1-羟基-2-甲基丙基)苯基]-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯（非对映体混合物）在 3.5 ml 甲苯中的溶液加入 53 μl 吡啶、3.1 mg 4-二甲基氨基吡啶和 56 μl 甲氧基乙酰氯。将

溶液温热至室温并搅拌 2 小时。用水猝灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相同盐水洗，干燥（硫酸钠），减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到浅黄色油状标题化合物。Rf=0.26（EtOAc/庚烷 2:3）。

c) 4-[4-(1-羟基-2-甲基丙基)苯基]-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯（非对映异构体混合物）

在 0℃和搅拌下向 320 mg 4-(4-甲酰苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯在 5 ml 四氢呋喃中的溶液加入 0.49 ml 溴化异丙基镁（1 M 四氢呋喃溶液）。搅拌 1 小时后，将反应混合物温热至室温，用 1 M HCl 猝灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相同盐水洗，干燥（Na₂SO₄）并减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到黄色油状标题化合物。Rf=0.27（EtOAc/庚烷 1:2）。

d) 4-(4-甲酰苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯

在室温和搅拌下，向 230 mg 邻碘酰基苯甲酸（IBX）在 3 ml 二甲基亚砷中的溶液加入 500 mg 4-(4-羟基甲基苯基)-3-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-5-三异丙基硅烷氧基哌啶-1-羧酸苄酯（实施例 22）在 3 ml 二甲基亚砷中的溶液。将反应混合物搅拌 30 分钟，加入 0.5 N NaOH。形成的混合物用叔丁基甲基醚萃取 2 次，合并的有机相用盐水洗，干燥（硫酸钠），减压浓缩。残留物用急骤柱色谱法（SiO₂ 60F）纯化，得到黄色油状标题化合物。Rf=0.54（EtOAc/庚烷 1:1）；Rt=6.09。

实施例 41

6-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[2-(1H-四唑-5-基)乙氧基]哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

标题化合物按照实施例 39 由 0.600 g 6-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[2-(1H-四唑-5-基)乙氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪出发制备。

起始物制备如下:

a) 6-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[2-(1H-四唑-5-基)乙氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧甲基]-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪

向 1.20 g 3-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧]丙腈和 2.36 g 叠氮基三甲基硅烷在 15 ml 无水甲苯中的溶液加入氧化二丁锡 (0.0686 g)。将混合物在 100℃ 搅拌 19 小时, 然后冷却至室温, 用 100 ml 乙酸乙酯稀释, 用 30 ml 1N HCl 洗。水相用 100 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用 50 ml 水和 50 ml 盐水洗, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到无色油状标题化合物。Rf=0.10 (EtOAc); Rt=5.9。

b) 3-[4-{4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基}-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-基氧]丙腈

在一只密封避光的管子中装有 1.85 g 4-[4-[1-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基氧]苯基]-5-[4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲氧基]-1-(甲苯-4-磺酰基)哌啶-3-醇 (实施例 39b) 和 0.658 g 丙烯腈在 12 ml 无水乙腈中的溶液, 向其中加入 0.378 g 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂庚烯 (DBU)。将该混合物在 50℃ 搅拌 48 小时, 然后冷却至室温。加入 0.658 g 丙烯腈和 0.378 g DBU, 将反应混合物在 50℃ 搅拌 24 小时。重复此过程一次, 然后将混合物减压蒸发。残留物用急骤柱色谱法 (SiO₂ 60F) 纯化, 得到无色油状标题化合物。Rf=0.33 (EtOAc/庚烷 1:1); Rt=5.74。