

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： 96112449

C07D 498/04 (2005.01)

※ 申請日期： 96.4.10

※IPC 分類：

A61K 31/5383 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑化合物

Imidazo compounds

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

史賓戴爾實驗股份有限公司 / SPEEDEL EXPERIMENTA AG

代表人：(中文/英文)

1. 艾莉絲 胡斯雷 / HUXLEY, ALICE
2. 喬治 哈斯 / HAAS, GEORGES

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士 4123 奧屈維爾市 葛威碑街 14 號

Gewerbestrasse 14, 4123 Allschwil, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得 海洛 / HEROLD, PETER
2. 羅柏特 瑪 / MAH, ROBERT
3. 文森挪 泰斯屈基 / TSCHINKE, VINCENZO
4. 亞力山大 史都亞挪維克 / STOJANOVIC, ALEKSANDAR
5. 克利斯汀 馬堤 / MARTI, CHRISTIANE
6. 史傑培 吉拉寇維克 / JELAKOVIC, STJEPAN
7. 史戴芬 史都茲 / STUTZ, STEFAN

200808813

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞 士 / Switzerland
2. 加拿大 / Canada
3. 義大利 / Italy
4. 瑞 士 / Switzerland
5. 德 國 / Germany
6. 克羅埃西亞 / Croatia
7. 瑞 士 / Switzerland

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

瑞士；2006.04.12；00620/06

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】

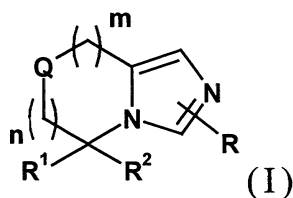
本發明係關於新穎雜環化合物、製備化合物之方法、含有彼之醫藥產品及彼等作為活性醫藥成分之用途，尤其作為醛固酮合成酶抑制劑。

【先前技術】

無

【發明內容】

本發明首先關於下列通式之化合物



其中

R 為氫、鹵素或氫；

R¹ 為芳基-C₀-C₄-烷基或雜環基-C₀-C₄-烷基，該等基可被 1-4 個 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氫基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三-C₁-C₄-烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基取代；

R² 為 a) 氫、鹵素、羥基、氫基或氫；或

b) C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧羰基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₄ 烷羰基、芳基-C₀-C₄

烷基、羧基-C₁-C₄ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或雜環基-C₀-C₄ 烷基，該等基可被 1-4 個 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氰基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三-C₁-C₄ 烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基取代；

Q 為氧或硫；

m 為數字 0、1 或 2；

n 為數字 0、1 或 2；

其中

m 及 n 不同時為 0；

及彼之鹽類，以彼之醫藥上可接受之鹽類較佳。

【實施方式】

芳基術語代表遵從海格耳 (Hückel) 規則之單-、雙-或三環型芳香族烴，其通常包含 6-14 個，較佳為 6-10 個碳原子，並為例如苯基、萘基，例如，1-或 2-萘基或蒽基。較佳的是具有 6-10 個碳原子之芳基，特別為苯基或 1-或 2-萘基。所述之基可不被取代或被取代一或多次，例如，一或兩次，在該例子中，取代基可在任何位置上，例如，在苯基的鄰、間或對位置上或在 1-或 2-萘基的 3 或 4 位置上，並也可有數個相同或不同的取代基存在。在芳基或較佳的苯基或萘基上的取代基之實例為：C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氰基、鹵素、

視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、三-C₁-C₄ 烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

芳基-C₀-C₄ 烷基為例如苯基、萘基或苯甲基。

雜環基術語代表飽和、部分飽和或不飽和 4-8 員，特別佳為 5-員單環型環系統；飽和、部分飽和或不飽和 7-12 員，特別佳為 9-10 員雙環型環系統；及也代表部分飽和或不飽和 9-12 員三環型環系統，在至少其中一個環中包含 N、O 或 S 原子，有可能在一個環中有額外的 N、O 或 S 原子存在。該基可不被取代或被取代一或多次，例如，一或兩次，並也可有數個相同或不同的取代基存在。在雜環基上的取代基之實例為：C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氟基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三-C₁-C₄ 烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

飽和雜環基-C₀-C₄ 烷基為例如氮雜環庚基、四氫吡啶基、氮丙啶基、3,4-二羥基吡咯啶基、2,6-二甲基嗎啉基、3,5-二甲基嗎啉基、二噁烷基、[1,4]二氧雜環庚基、二氧戊環基、4,4-二側氧硫代嗎啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、2-羥甲基吡咯啶基、4-羥基六氫吡啶基、3-羥基吡咯啶基、4-甲基六氫吡啶基、1-甲基六氫吡啶基、1-甲基吡咯啶基、嗎啉基、氧雜噻烷基、氧雜環庚基、2-側氧基氮雜環庚基、2-側氧基咪唑啶基、2-側氧基噁唑啶基、2-側氧基六氫吡啶基、4-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧

基四氫嘧啶基、4-側氧基硫代嗎啉基、六氫吡咩基、六氫吡啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、四氫硫代吡喃基、噻呼基 (thiepanyl) 或硫代嗎啉基。

部分飽和雙環型雜環基-C₀-C₄ 烷基為例如 3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁咩基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃基或 4,5,6,7-四氫苯并噻唑基。

不飽和雙環型雜環基-C₀-C₄ 烷基為例如苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基或異喹啉基。

不飽和單環型雜環基-C₀-C₄ 烷基為例如咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基或噻吩基。

C₂-C₈ 烯基為例如乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、第二丁烯基、第三丁烯基或戊烯基、己烯基或庚烯基。

C₂-C₈ 炔基為例如乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基、己炔基或庚炔基。

C₁-C₈ 烷氧基為例如 C₁-C₅ 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基或戊氧基，但也可為己氧基或庚氧基。

C₁-C₈ 烷氧羰基係以 C₁-C₄ 烷氧羰基較佳，如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基或第三丁氧羰基。

C₁-C₄ 烷氧羰基-C₁-C₄ 烷基為例如甲氧羰基甲基或乙氧

羰基甲基、2-甲氧羰基乙基或 2-乙氧羰基乙基、3-甲氧羰基丙基或 3-乙氧羰基丙基或 4-乙氧羰基丁基。

C_1-C_8 烷基可為直鏈或支鏈及 / 或橋連，並為例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基或戊基、己基或庚基。

C_0-C_8 烷羰基為例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丙羰基、異丙羰基、丁羰基、異丁羰基、第二丁羰基或第三丁羰基。

羧基- C_1-C_4 烷基為例如羧甲基、2-羧乙基、2-或 3-羧丙基、2-羧基-2-甲基丙基、2-羧基-2-乙基丁基或 4-羧丁基，特別為羧甲基。

C_3-C_8 環烷基係以 3-、5-或 6-員環烷基較佳，如環丙基、環戊基、環己基。

鹵素為例如氟、氯、溴或碘。

以下所述之化合物群組不應視為具有排它性；相反地，這些化合物群組的一部分可互相或以上述提出之定義置換，或可以有意義的方式省略，例如，以更特殊的定義置換更通用的定義。所述之定義適用於通用的化學原理範圍內，例如，如原子的慣常價數。

R 係以氘或氫較佳。

R^1 係以芳基較佳，以經單-、二-或三-取代之苯基或雜環基最特別佳，以視需要經單-、二-或三-取代之苯并咪唑基、苯并[b]噻吩基、苯并咪唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、噻唑基或噻吩基最特別佳。

R^2 係以 C_1-C_8 烷氧基、羥基、 C_1-C_8 烷基、芳基- C_0-C_4 烷基、氬、鹵素、氰基或氫較佳。

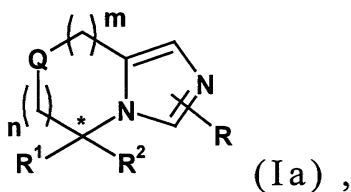
n 係以數字 0 或 1 較佳， n 係以數字 1 特別佳。

m 係以數字 1 特別佳。

就芳基或雜環基而言，較佳的取代基為 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷羰基、 C_1-C_8 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、氰基、鹵素、視需要經取代之雜環基、硝基、氧化物、三氟甲基、三氟甲氧基或三甲矽烷基。就芳基或雜環基而言最特別佳的取代基為乙醯基、溴、氯、氰基、氟、甲烷磺醯基、甲氧基、硝基、噁唑基、氧化物、視需要經取代之苯基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之噻唑基或視需要經取代之噻吩基。

同樣地，就 R^1 而言，較佳的是經單-、二-或三-取代之不飽和雜環基取代基，其中取代基較佳地係選自由 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧羰基、 C_0-C_8 烷羰基、 C_1-C_8 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基- C_0-C_4 烷氧羰基、氰基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三- C_1-C_4 烷基矽烷基、三氟甲氧基及三氟甲基所組成的群組。

特別佳的式(I)化合物為那些通式(Ia)者



其中 R、R¹、R²、Q、m 及 n 具有以上就式(I)化合物所指示之意義，且上述的優先選擇同樣地適用。*代表不對稱碳原子。

具有至少一個不對稱碳原子之式(I)化合物可以旋光純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或外消旋物型式存在。具有第二個不對稱碳原子之化合物可以旋光純非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物、非鏡像異構型外消旋物、非鏡像異構型外消旋物之混合物或內消旋性化合物型式存在。本發明包含所有這些型式。可將鏡像異構物之混合物、外消旋物、非鏡像異構物之混合物、非鏡像異構型外消旋物或非鏡像異構型外消旋物之混合物以慣用的方法分離，如以外消旋物解析法、管柱色層分離法、薄層色層分離法、HPLC 及類似方法。

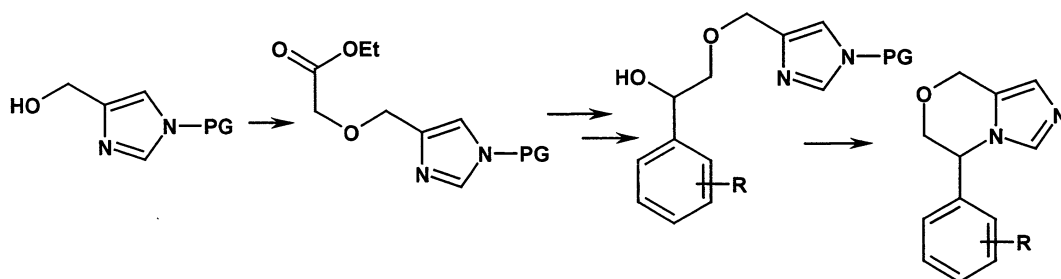
式(Ia)化合物具有至少一個不對稱碳原子，其以 "*" 標記。應了解所述之化合物為在指明之不對稱碳原子周圍具有特殊組態的單一化合物。如果使用導致外消旋性化合物的合成法時，則外消旋物解析法係根據慣用的方法進行，如經由對掌性 HPLC 管柱。細節敘述於實施例中。如本發明所述之式(Ia)化合物展現顯著的醛固酮合成酶及 / 或 11- β -羥化酶抑制活性。上述活性可輕易且如以下所述經由以 NCI-H295R 人類腎上腺皮質癌細胞系為基準之細胞分析法而測定。在上述的分析系統中，式(Ia)化合物具有比在標記 "*" 之不對稱碳原子周圍具有對立組態之式(Ia)物質更好至少 10 倍的活性，但是以更好 20 倍較佳，或以

更好 40 倍更佳。

“醫藥上有用的鹽類”用語包含具有機或無機酸之鹽類，如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、馬來酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸及類似物。特別地，含有鹽形成基團之化合物的鹽類為酸加成鹽類，如果有二或多種鹽形成基團存在時，則若適當時，具有鹼或其它之鹽類為混合鹽類或內鹽類。

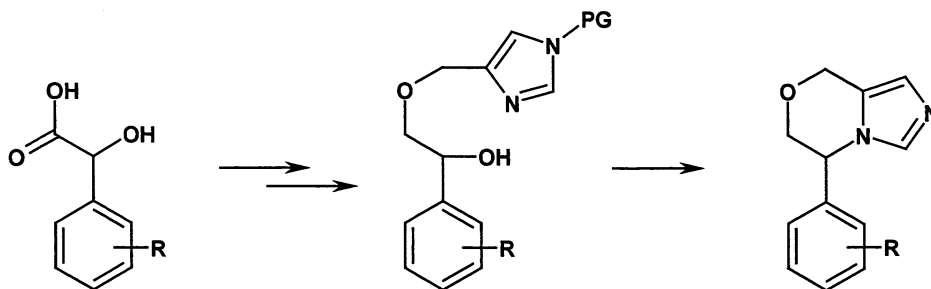
式(I)化合物可以類似於文獻本身所揭示之製備方法的方式而製備，其係藉由將(1H-咪唑-4-基)甲醇轉化成(1H-咪唑-4-基甲氧基)醋酸甲酯，接著以格任亞(Grignard)加成，接著還原(或反之亦然)及環閉合(流程 I)。

流程 I：



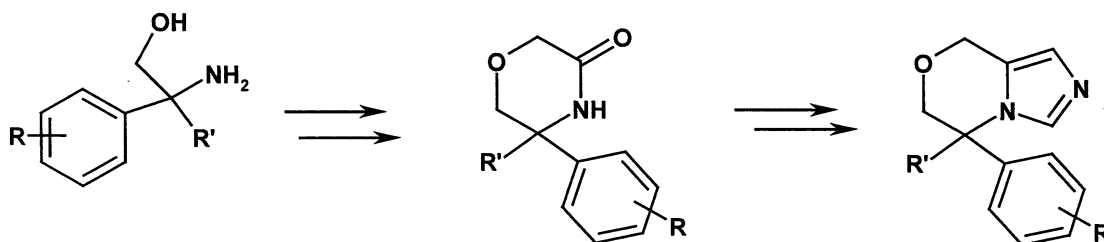
另一選擇係式(I)化合物可以類似於文獻本身所揭示之製備方法的方式而獲得，從羥苯基醋酸衍生物開始，藉由其與(1H-咪唑-4-基)甲醇反應，接著以還原及接著環閉合(流程 II)。

流程 II :



經四取代之式(I)化合物可以類似於文獻本身所揭示之製備方法的方式而獲得，從適當地取代之 2-胺基乙醇開始，可將其以例如類似於 *org. Lett* 7 (5), (2005) pp.937-939 的方式而轉化成 5-螺旋嗎啉-3-酮，接著以例如類似於 US 4401597 所揭示之方法而轉化成式(I)化合物（流程 III）。

流程 III :



特殊的製備變法的細節可在實施例中發現。

也可製備具有旋光純型式之式(I)化合物。有可能以本身已知的方法分離成鏡像體，較佳地係在合成的初期階段，以旋光活性酸，例如，如(+)-或(-)-杏仁酸形成鹽及以分級結晶法分離非鏡像異構型鹽類，或較佳地係在相當後期的階段，以對掌性輔助組份，例如，如(+)-或(-)-茨基氯衍化及以色層分離法及 / 或結晶法分離非鏡像異構型產物，並接著使鍵裂解成對掌性輔助體。純的非鏡像異構型鹽類及衍生物可使用習知的光譜法以單晶 X-射線光譜法

(其代表一種特別適當的方法)分析，以測定所存在的化合物之絕對組態。

鹽類主要為式(I)化合物之醫藥上有用或無毒性的鹽類。該等鹽類係由例如含有酸性基團，如羧基或磺基之式(I)化合物所形成，並為例如具有適合的鹼之該化合物鹽類，如自元素週期表 Ia、Ib、IIa 及 IIb 族之金屬所衍生之無毒性金屬鹽類，如鹼金屬鹽類，尤其為鋰、鈉或鉀鹽類；鹼土金屬鹽類，例如，鎂或鈣鹽類；及也為鋅鹽類或銨鹽類；並另外為以有機胺，如未經取代或經羥基取代之單-、二-或三-烷基胺，尤其為單-、二-或三-低碳烷基胺，或以四級銨鹼，例如，甲基-、乙基-、二乙基-或三乙基胺，單-、雙-或參(2-羥基-低碳烷基)胺，如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺，參(羥甲基)甲胺或 2-羥基第三丁胺，N,N-二-低碳烷基-N-(羥基-低碳烷基)胺，如 N,N-二-N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或 N-甲基-D-葡糖胺，或以四級氫氧化銨，如四丁基氫氧化銨所形成的鹽類。含有鹼性基團，如胺基之式(I)化合物可以適合的無機酸，例如，如置換一或兩個質子的氫鹵酸(如氫氯酸、氫溴酸)或硫酸，置換一或多個質子之磷酸(例如，正磷酸或偏磷酸)或置換一或多個質子之焦磷酸；或以有機羧酸、磺酸或膦酸或以 N-取代之胺磺酸，例如，醋酸、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯

甲酸、恩貝酸(embonic acid)、煙鹼酸、異煙鹼酸，以及也以胺基酸，如先前指明之 α -胺基酸，以及也以甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、萘-2-磺酸、2-或3-磷酸甘油酸、葡萄糖-6-磷酸、N-環己基胺磺酸(以形成環己基磺醯胺酸鹽(cyclamate))；或以其它的酸性有機化合物，如抗壞血酸形成酸加成鹽類。含有酸性及鹼性基團之式(I)化合物也可形成內鹽類。

分離及純化也可使用醫藥上不適合的鹽類進行。

式(I)化合物也包括那些其中一或多個原子被彼之穩定的無放射活性之同位素置換的化合物：例如，以氘置換氫原子。

目前所述之化合物的前藥衍生物為在活體內使用時會由於化學或生理過程的結果而釋放出原始化合物的衍生物。例如，在達到生理 pH 時或由於酵素轉化的結果，可使前藥轉化成原始化合物。可能的前藥衍生物的實例包括游離生效之羧酸的酯類；硫醇、醇或酚之 S-及 O-醯基衍生物，醯基被定義如上。優先選擇為醫藥上有用的酯衍生物，其在生理介質中以溶劑分解法轉換成原始羧酸，例如低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苯甲基酯、經單-或二-取代之低碳烷基酯，如低碳 ω -(胺基、單-或二烷胺基、羧基、低碳烷氧羰基)-烷基酯或如低碳 α -(烷醯氧基、烷氧羰基或二烷胺基羰基)烷基酯；依慣例使用特戊醯氧基甲酯及類似的酯類作為該種類之酯衍生物。

因為在游離化合物、前藥衍生物與鹽化合物之間緊密

的關係，所以在本發明中所定義之化合物也包括在可能及適當範圍內的其前藥衍生物及鹽型式。

醛固酮為類固醇激素，其係藉由酵素醛固酮合成酶（CYP11B2）在腎上腺皮層的絲球區細胞中所合成。醛固酮的生產及分泌係藉由促腎上腺皮質激素（ACTH）、血管緊張素 II、鉀及鈉離子所調節。醛固酮主要的生物功能為調節鹽平衡，以醛固酮控制自腎過濾物再吸收鈉離子及分泌鉀離子至腎過濾物中。過量的醛固酮分泌的症狀，也稱為高醛固酮血症可導致高血壓、低鉀血症、鹼中毒、肌無力症、多尿症、多喝症、水腫、血管炎、增加的膠原形成、纖維化症及內皮功能失調。

在本發明中所述之化學化合物抑制細胞色素 P450 酵素醛固酮合成酶（CYP11B2），因此可用於治療以醛固酮所誘發之症狀。可使用所述之化合物預防症狀、延緩其進展或治療該症狀，如低鉀血症、高血壓、充血性心臟衰竭、急性與特別為慢性腎衰竭、心血管再狹窄症、動脈粥樣硬化症、代謝症候群（症候群 X）、貪食症（肥胖症）、血管炎、原發性與繼發性高醛固酮血症、腎病變、心肌梗塞、冠狀心臟疾病、增加的膠原形成、纖維化症、繼發為高血壓的血管與冠狀組織變化（變形）、內皮功能失調及繼發為硬化症、腎病與充血性心臟衰竭的水腫。

皮質醇為類固醇激素，其係藉由細胞色素 P450 酵素 11- β -羥化酶（CYP11B1）在腎上腺皮層的束狀區細胞中所合成，幾乎無例外。皮質醇的生產係藉由 ACTH 所調節。皮

質醇主要的生物功能為調節腦部及其它代謝活性組織的碳水化合物之生產及供應。增加皮質醇之生產及分泌為對壓力之正常生理反應，並導致脂肪、蛋白質與碳水化合物之基本動員，以應付所增加之身體能量需求。將慢性過量之皮質醇釋放說成庫欣氏（Cushing's）症候群之症狀。庫欣氏症候群一方面可由於皮質醇過度合成（其可由腎上腺皮質腫瘤而產生）之結果，或另一方面可由於 ACTH 過度刺激腎上腺皮質之結果而引起。第一種型式被稱為原發性高皮質醇血症，第二種型式被稱為繼發性高皮質醇血症。過量與持久之皮質醇分泌也可隨著發生壓力反應，其可導致免疫系統降低及抑制。

在本發明中所述之化學化合物抑制酵素 11- β -羥化酶（CYP11B1），並由於抑制皮質醇之合成而因此可用於預防庫欣氏症候群及也預防在壓力狀態下過量與持久之皮質醇分泌之生理與心理後果、延緩其進展或治療該等症狀。

以本文所述之化合物之醛固酮合成酶（CYP11B2）與 11- β -羥化酶（Cyp11B1）及芳香酶（Cyp19）之抑制可以下列之試管內分析測量。

細胞系 NCI-H295R 最初係衍生自腎上腺皮質癌，並接著在文獻中以可誘發之類固醇激素分泌及在類固醇生成所必要之關鍵性酵素存在下描繪其等之特徵。這些激素包括 Cyp11A（膽固醇側鏈裂解）、Cyp11B1（類固醇 11 β -羥化酶）、Cyp11B2（醛固酮合成酶）、Cyp17（類固醇 17 α -羥化酶及 17,20 解離酶）、Cyp19（芳香酶）、Cyp21B2

(類固醇 21-羥化酶) 及 3β -HSD (羥基類固醇脫氫酶) 。該細胞具有區域性未分化之人類胎兒腎上腺細胞的生理特徵，具有生產在成人腎上腺皮質中所發現的三種表現型可識別區域的每一區之類固醇激素的能力。

NCI-H295R 細胞 (美國馬里蘭州 Rockville 之美國菌種保存中心 (American Type Culture Collection)) 係在 37 °C 之溫度及 95% 空氣 / 5% 二氧化碳保濕氣體下於 75 平方公分之細胞培養容器內之以 Ultrosor SF 血清 (法國 Cergy-Saint-Christophe 之 Soprachem) 與胰島素、運鐵蛋白、亞硒酸鹽 (I-T-S, 美國紐澤西州 Franklin Lakes 之 Becton Dickinson Biosciences) 及抗體補充之杜貝可氏 (Dulbecco's) 改良型伊格爾漢姆 (Eagle'Ham) F-12 培養基 (DME/F12) 中培養。接著將細胞轉移至 24-槽孔盤及在以 0.1% 胎牛血清白蛋白代替 Ultrosor SF 血清補充之 DME/F12 培養基存在下接種。實驗係藉由在細胞刺激劑的存在下使細胞在以 0.1% 胎牛血清白蛋白及試驗化合物補充之 DME/F12 培養基中保溫 72 小時而開始。加入在 0.2 毫微莫耳至 20 微莫耳之濃度範圍內的試驗化合物。血管緊張肽-II (例如, 10 或 100 毫微莫耳濃度)、鉀離子 (例如, 16 毫莫耳)、錦紫蘇 (forskolin) (例如, 10 微莫耳) 或該兩種劑之組合可充當細胞刺激劑。細胞分泌至細胞培養基中的醛固酮、皮質醇、皮質酮及雌二醇 / 雌酮可以市售取得的放射免疫分析及特殊抗體 (例如, 美國加州洛杉磯之 Diagnostics Products Corporation) 根據製造商的指示而定量評定。

使用選擇性類固醇之分泌程度作為在試驗化合物存在或不存在下酵素活性（各別地，酵素抑制）的測量。化合物的劑量依賴性酵素抑制活性反映在以 IC_{50} 值為特徵之抑制曲線。活性試驗化合物的 IC_{50} 值係藉由簡單的線性回歸分析以建立沒有資料加權之抑制曲線而產生。抑制曲線係藉由使用最小二乘法以 4-參數對數方程式擬合樣品原始數據而產生。該方程式被敘述於下：

$$Y=(d-a)/((1+(x/c)^{-b})+a)$$

其中：

a=最小值

b=斜率

c= IC_{50}

d=最大值

x=抑制劑濃度

本發明的化合物在本文所述之試管內試驗系統中顯示具有就醛固酮合成抑制而言從 10^{-4} 至 10^{-10} 莫耳/公升之範圍內的 IC_{50} 值及就皮質醇合成抑制而言從 10^{-4} 至 10^{-10} 莫耳/公升之範圍內的 IC_{50} 值之抑制活性。

在本文所述之化合物的醛固酮及皮質酮抑制活性可以下列的活體內模式評定：

將秤重介於 250 至 350 公克之間的成年雄性 Wistar 大鼠維持在 $23^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ 之溫度下於一般的 12-小時日光及 12-小時黑暗條件下。在實驗的第一天，在投予試驗化合物之前 16 小時，使動物以皮下注射接受 1.0 毫克/每公斤體重

之劑量的長效 ACTH 產品 (SYNACTEN-Depot, 瑞士 Basel 之諾華藥廠 (Novartis))。先導性臨床研究顯示該 ACTH 劑量經至少 18 小時期間使血漿醛固酮及皮質酮值明顯增加 5-至 20-倍。用於刺激醛固酮分泌的另一替換方法包含使大鼠接受低鹽飲食 48 小時,並在實驗開始之前 2 小時,分別經皮下或腹膜內投予 10 毫克/公斤之利尿靈 (diuretic furosemide) 16 小時。在實驗的第二天,將動物分成 5 隻動物的試驗組,並在投予試驗化合物之前 1 小時,接受第一次抽血。接著,在注射 ACTH 產品之後 16 小時,使動物以經口導管接受媒劑或溶解在媒劑中從 0.02 至 20 毫克/公斤之可變劑量範圍的試驗化合物。在給藥之後 2 及 6 小時,動物在異氟烷麻醉下從鎖骨靜脈被抽血兩次以上。血液被收集在以肝素處理之試管中。以離心獲得血漿樣品,並貯存在 -20°C 下。依時間抽取動物血液的另一替換方法包含使用以導管長期地植入頸動脈中的動物,以允許使用 AccuSampler (瑞典 Lund 之 DiLab Europe) 定期取樣多達 0.2 毫升血液。以 AccuSampler 之血液取樣可發生在投予試驗化合物之前 1 小時及之後 2、4、6、8、12、16 及 24 小時。將血液樣品以肝素抗凝結及離心。血漿樣品的醛固酮及皮質酮濃度可以如上述試管內試驗系統的放射免疫分析法予以測定。

作為例如與皮質酮相比較之醛固酮的血漿類固醇水平值之選擇性抑制可充當本文所述之化合物的活體內生物利用率及藥力學酵素抑制活性的測量。數據的評估可以相對

於媒劑的應用或以測定在曲線下的面積 (AUC) 定量進行。

抑制醛固酮及皮質酮水平的實例：

實施例 化合物	劑量 (毫克/公斤，口服投予)	醛固酮水平 在 2 小時之變化% ⁺	皮質酮水平 (在 2 小時之變化% ⁺)
14	4	-58	-7
16	4	-67	-9

⁺在一經口服投予試驗化合物時，在血漿中分別地所生成的醛固酮及皮質酮水平變化係以 [(在投予化合物之後 2 小時的血漿類固醇水平) - (在投予化合物之前 1 小時的血漿類固醇水平)] 除以 (在投予化合物之前 1 小時的血漿類固醇水平) 之比所定義之變化百分比 (%) 表示。

為了在欲治療之病患中達到所欲之效果，可將本發明化合物經口或經腸內投予，例如，如靜脈內、腹膜內、肌肉內、直腸內、皮下或以活性物質經局部直接注射至組織或腫瘤中的其它方式。病患術語包含溫血物種及哺乳類，例如，如人類、靈長類動物、牛、狗、貓、馬、羊、小鼠、大鼠及豬。可將化合物以醫藥產品投予，或併入投予裝置中，以確保持續釋放出化合物。欲投予之物質可在寬廣的範圍內變更，並代表非常有效的劑量。依據欲治療之病患或欲治療之症狀及投予模式而定，每天的有效物質劑量可以每公斤體重計介於約 0.005 至 50 毫克之間，但是以每公斤體重計每天介於約 0.05 至 5 毫克之間較佳。

可將化合物調配成用於經口投予之固體或液體醫藥型式，例如，如膠囊、藥丸、藥片、包膜藥片、藥粒、藥粉、溶液、懸浮液或乳液。固體醫藥劑型可為一種常見的硬膠囊，可以活性成分及賦形劑填充，如潤滑劑及填充劑，例

如，如乳糖、蔗糖及玉米澱粉。另一種投予型式可藉由將本發明的活性物質壓片而呈現。壓片可以慣用的壓片賦形劑，例如，如乳糖、蔗糖、玉米澱粉，與來自阿拉伯膠、玉米澱粉或白明膠之結合劑組合；崩散劑，如馬鈴薯澱粉或交聯之聚乙烯基吡咯啉酮（PVPP）；及潤滑劑，如硬脂酸或硬脂酸鎂而進行。

適合於軟膠囊的賦形劑之實例為植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。

適合於生產溶液及糖漿的賦形劑之實例為水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

可將化合物調配成用於直腸投予之固體或液體醫藥型式，例如，如栓劑。適合於栓劑的賦形劑之實例為天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。

可將化合物調配成用於非經腸投予之活性成分於液體或懸浮液中的可注射劑量。該製劑通常包含具有或不具有界面活性劑的生理上耐受之無菌溶劑（其可包含油包水型乳液）及其它醫藥上可接受之賦形劑。可用於該等製劑的油為植物、動物或合成來源的石蠟及三酸甘油酯，例如，如花生油、大豆油及礦物油。可注射溶液通常包含液體載體，如較佳為水、食鹽水、右旋糖或相關的糖溶液、乙醇及多元醇，如丙二醇或聚乙二醇。

如果有可能使調配物持續輸送活性成分時，則可將物質以穿透皮膚的貼片系統投予，如長效注射劑或植入劑。可將活性物質壓縮成藥粒或至窄圓筒中，並成為長效注射

劑或植入劑經皮下或肌肉內投予。

醫藥產品也可另外包含保存劑、溶解劑、黏度增加物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、芳香劑、改變滲透壓的鹽類、緩衝劑、包膜劑或抗氧化劑。該產物也可包含其它治療上有價值的物質。

在本文所述之本發明化合物允許下列的使用方法：

-成為產品或套組型式的治療組合物，其係由本文所述之具有自由型式或成為醫藥上有用的鹽之化合物及至少一種其活性成分具有降血壓、心肌收縮、抗糖尿病、減肥或降脂效果之醫藥型式所組成的各個組份所組成，彼等可同時或依序使用。產品及套組可包含使用指示。

-組合使用的方法，例如，如同時或依序相繼使用治療有效量之本文所述之具有自由或醫藥上有用的鹽型式之化合物及第二種具有降血壓、心肌收縮、抗糖尿病、減肥或降脂效果之活性成分。

本文所述之化合物及彼之醫藥上有用的鹽類可與下列者組合使用：

(i) 一或多種降血壓之活性成分，如例：

- 血管緊張肽原酶抑制劑類，如阿利吉崙 (aliskiren) ；
- 血管緊張肽 II 受體阻斷劑類，如坎地沙坦 (candesartan)、伊貝沙坦 (irbesartan)、奧美沙坦 (olmesartan)、洛沙坦 (losartan)、缬沙坦 (valsartan)、提爾米沙坦 (telmisartan) 等；
- AEC 抑制劑類，如喹那普利 (quinapril)、雷米普利

(ramipril) 、 泉 多 普 利 (trandolapril) 、 利 辛 諾 普 利 (lisinopril) 、 卡 托 普 利 (captopril) 、 依 那 拉 普 利 (enalapril) 等 ；

- 鈣 拮 抗 劑 類 ， 如 硝 苯 地 平 (nifedipine) 、 尼 卡 地 平 (nicardipine) 、 維 拉 帕 米 爾 (verapamil) 、 依 斯 拉 地 平 (isradipine) 、 尼 莫 地 平 (nimodipine) 、 安 洛 地 平 (amlodipine) 、 非 洛 地 平 (felodipine) 、 尼 索 地 平 (nisoldipine) 、 地 爾 硫 卓 (diltiazem) 、 芬 地 林 (fendiline) 、 氟 那 利 秦 (flunarizine) 、 哌 克 昔 林 (perhexiline) 、 戈 洛 帕 米 爾 (gallopamil) 等 ；

- 利 尿 劑 類 ， 如 氫 氯 苯 噻 (hydrochlorothiazide) 、 氯 噻 秦 (chlorothiazide) 、 丹 木 斯 (acetazolamide) 、 阿 米 洛 利 (amiloride) 、 布 美 他 尼 (bumetanide) 、 苯 噻 秦 (benzthiazide) 、 依 他 尼 酸 (etacrynic acid) 、 呋 塞 米 德 (furosemide) 、 茚 達 立 酮 (indacrinone) 、 美 托 拉 宗 (metolazone) 、 氮 苯 蝶 啶 (triamterene) 、 氯 噻 酮 (chlortalidone) 等 ；

- 醛 固 酮 受 體 阻 斷 劑 類 ， 如 螺 旋 內 酯 甾 酮 (spironolactone) 、 依 普 利 酮 (eplerenone) ；

- 內 皮 素 受 體 阻 斷 劑 類 ， 如 波 生 坦 (bosentan) ；

- 磷 酸 二 酯 酶 抑 制 劑 類 ， 如 氮 力 諾 (amrinone) 、 威 而 剛 (sildenafil) ；

- 直 接 的 血 管 擴 張 劑 類 ， 如 雙 胍 苯 達 嗪 (dihydralazine) 、 米 諾 地 爾 (minoxidil) 、 吡 那 地 爾 (pinacidil) 、 狄 爾 柔

賽德 (diazoxide) 、 硝基 氫 氰 酸 鹽 (nitroprusside) 、 氟 司 喹 南 (flosequinan) 等 ；

- α - 及 β - 受 體 阻 斷 劑 類 ， 如 酚 妥 拉 明 (phentolamine) 、 酚 苯 甲 明 (phenoxybenzamine) 、 哌 柔 辛 (prazosin) 、 多 沙 柔 辛 (doxazosin) 、 特 拉 柔 辛 (terazosin) 、 卡 維 地 洛 (carvedilol) 、 阿 替 洛 爾 (atenolol) 、 美 托 洛 爾 (metoprolol) 、 那 多 洛 爾 (nadolol) 、 普 奈 洛 爾 (propanolol) 、 提 莫 洛 爾 (timolol) 、 卡 替 爾 洛 爾 (carteolol) 等 ；

- 中 性 內 源 肽 酶 (NEP) 抑 制 劑 類 ；

- 交 感 神 經 抑 制 劑 類 ， 如 甲 基 多 巴 (methyldopa) 、 可 樂 定 (clonidine) 、 胍 那 班 茲 (guanabenz) 、 利 血 平 (reserpine) ；

(ii) 一 或 多 種 具 有 心 肌 收 縮 活 性 之 劑 ， 如 例 ；

- 心 臟 糖 苷 類 ， 如 毛 地 黃 (digoxin) ；

- β - 受 體 刺 激 劑 類 ， 如 多 巴 酚 丁 胺 (dobutamine) ；

- 甲 狀 腺 激 素 類 ， 如 甲 狀 腺 素 (thyroxine) ；

(iii) 一 或 多 種 具 有 抗 糖 尿 病 活 性 之 劑 ， 如 例 ；

- 胰 島 素 類 ， 如 門 冬 胰 島 素 (insulin aspart) 、 人 胰 島 素 (insulin human) 、 魚 精 蛋 白 胰 島 素 (insulin lispro) 、 甘 精 胰 島 素 (insulin glargine) 及 更 多 的 速 效 - 、 中 效 - 與 長 效 - 作 用 之 胰 島 素 衍 生 物 和 組 合 物 ；

- 胰 島 素 敏 感 劑 類 ， 如 羅 格 列 酮 (rosiglitazone) 、 吡 格 列 酮 (pioglitazone) ；

- 磺 醯 尿 素 類 ， 如 格 列 美 脲 (glimepiride) 、 氯 磺 丙 脲

(chlorpropamide)、泌樂得 (glipizide)、優降糖 (glyburide) 等；

-雙胍類，如二甲雙胍 (metformin) ；

-糖苷酶抑制劑類，如阿卡波糖 (acarbose) 、米格列醇 (miglitol) ；

-美格替奈類 (meglitinides) ，如瑞格列奈 (repaglinide) 、那格列奈 (nateglinide) ；

(iv) 一或多種減肥成分，如例：

-脂肪酶抑制劑類，如讓你酷 (orlistat) ；

-食慾抑制劑類，如諾美婷 (sibutramine) 、芬它命 (phentermine) ；

(v) 一或多種降脂成分，如例：

-HMG-CoA 還原酶抑制劑類，如洛伐他丁 (lovastatin) 、氟伐他丁 (fluvastatin) 、普伐他丁 (pravastatin) 、阿托伐他丁 (atorvastatin) 、辛伐他丁 (simvastatin) 、羅素伐他丁 (rosuvastatin) 等；

-纖維酸鹽 (fibrate) 衍生物類，如菲諾貝特 (fenofibrate) 、吉菲羅齊 (gemfibrozil) 等；

-膽汁酸結合之活性成分類，如降膽寧 (colestipol) 、消膽胺粉 (colestyramine) 、考來維崙 (colesevelam) ；

-膽固醇吸收抑制劑類，如依澤替米貝 (ezetimibe) ；

-煙鹼酸，如煙鹼素 (niacin) ；

及其它適合於治療在人類及動物中與糖尿病及腎病症，如急性或慢性腎衰竭有關聯的高血壓、心臟衰竭或血管病症

之劑。可單獨或在含有許多組份的產品中使用這些組合。

本文所述之化合物及彼之醫藥上有用的鹽類可另外與下列系統組合使用：

(i) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿醛固酮水平 (PAC, 血漿醛固酮濃度)

(ii) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿血管緊張肽原酶水平 (PRC, 血漿血管緊張肽原酶濃度)

(iii) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿血管緊張肽原酶活性 (PRA, 血漿血管緊張肽原酶活性)

(iv) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿醛固酮/血管緊張肽原酶水平 (ARC, 醛固酮血管緊張肽原酶濃度)

(v) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿醛固酮/血管緊張肽原酶活性 (ARR, 醛固酮對血管緊張肽原酶活性之比)

(vi) 診斷試驗系統，其允許定量測定血漿皮質醇水平 (PCC, 血漿皮質醇濃度)

可單獨或在含有許多組份的產品中使用這些診斷-治療組合。

實施例

下列的實施例係說明本發明。所有的溫度係以攝氏度數表示，壓力以毫巴表示。除非有其它另外的說明，反應係發生在周圍溫度下。“ $R_f = xx(A)$ ”縮寫代表例如在溶劑系統 A 中實測的 R_f 具有值 xx。溶劑彼此之間的比例總是以體積分率表示。最終產物及中間物的化學名稱係由

AutoNom 2000 (自動化命名) 程式的輔助而產生。

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

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

(II) 以 10 分鐘 + 2 分鐘 (1.5 毫升/分鐘) 之 90% 水* / 1% 乙腈* 至 0% 水* / 100% 乙腈*

在 Synergi 4 微米 POLAR-RP 80A 上的 HPLC 梯度；管柱：4.60 x 100 毫米：

(III) 以 5 分鐘 + 2.5 分鐘 (1.5 毫升/分鐘) 之 90% 水* / 10% 乙腈* 至 0% 水* / 100% 乙腈*

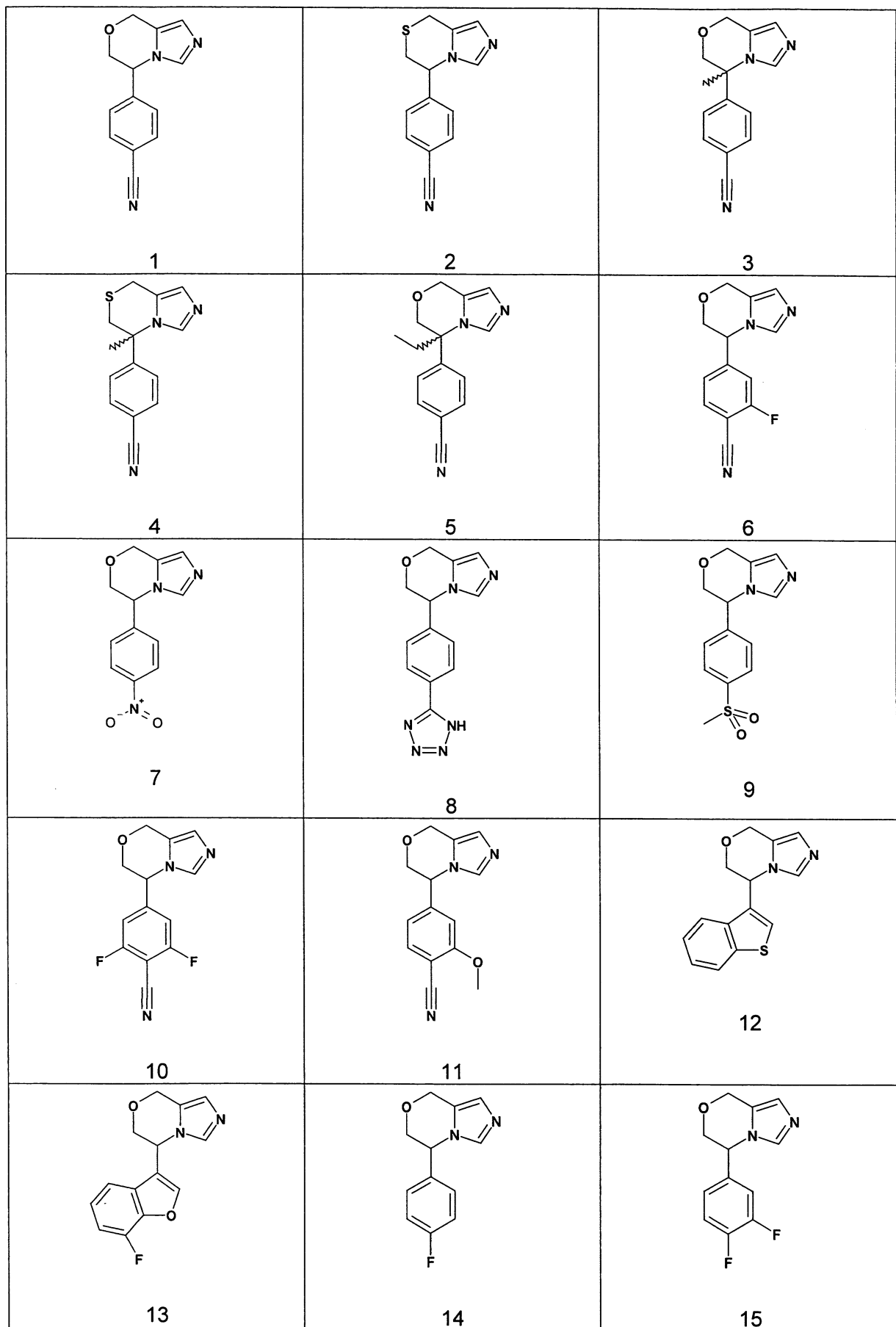
*包括 0.1% 三氟醋酸

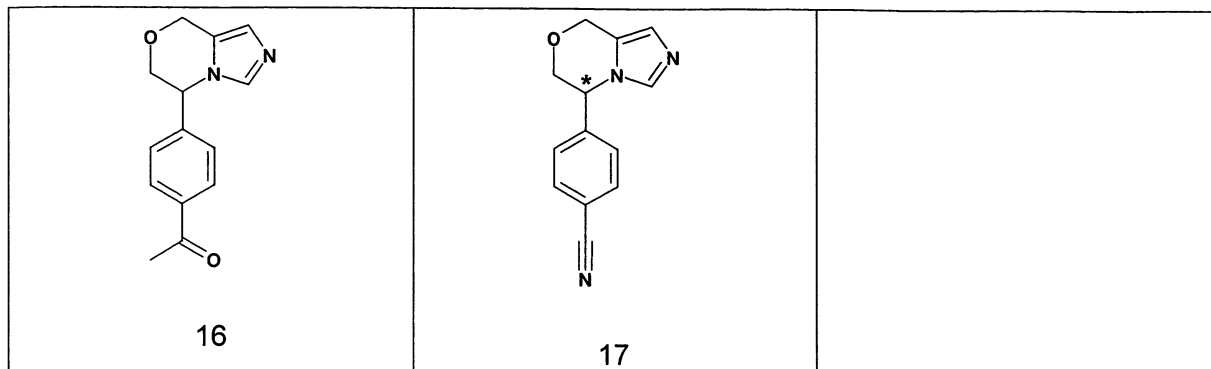
所使用的縮寫如以下所示：

Rf 在薄膜色層分離法中從起點起以物質所行走的距離對溶析劑的距離之比

Rt 在 HPLC 中的物質之逗留時間 (以分鐘計)

m.p. 熔點 (溫度)





實施例 1

4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻吡-5-基)苯甲腈

將在 5 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中的 1.00 毫莫耳甲烷磺酸 1-(4-氟苯基)-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙酯之溶液與 2.50 毫莫耳碳酸鉍混合及在 80°C 下加熱 6 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，以水稀釋及以醋酸乙酯 (2 x) 萃取。將合併的有機相以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為黃色晶體的標題化合物。R_f=0.61 (200 : 10 : 1 之二氯甲烷-甲醇-25 % 氨水溶液) ; R_t=3.54 (梯度 II) 。

原料係如以下所示方式製備：

a) 甲烷磺酸 1-(4-氟苯基)-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙酯

將 4 毫莫耳三乙胺及 2.00 毫莫耳甲烷磺醯氯加入在 0 °C 下在 10 毫升二氯甲烷中的 1.00 毫莫耳 4-[1-羥基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈之溶液中。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，以二氯甲烷稀釋，以 1N HCl 清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以未進一步純化之粗標題化合物用於下一階段中。R_f=0.43 (95 : 5 之二氯甲烷-甲

醇) ; Rt=4.46 (梯度 I) 。

b1) 4-[1-羥基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈

將硼氫化鈉分批加入在 0°C 下在 12 毫升乙醇中的 1 毫莫耳 4-[2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙醯基]苯甲腈之溶液中。將反應溶液在周圍溫度下攪拌 12 小時，接著倒入冰-水中及攪拌 15 分鐘。混合物藉由加入冰醋酸而被調整至 pH 5，並以第三丁基甲醚 (2 x) 萃取。將合併的有機相以水及食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

c1) 4-[2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙醯基]苯甲腈

將在 12 毫升四氫呋喃中的 14 毫莫耳 4-碘基苯甲腈 [3058-39-7] 之溶液冷卻至 -30°C，並加入 14.80 毫莫耳氯化異丙基鎂 (在四氫呋喃中的 2M 溶液)。將混合物在 -30°C 下攪拌 60 分鐘，並加入在 30 毫升四氫呋喃中的 10.0 毫莫耳 N-甲氧基-N-甲基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙醯胺的預冷卻至 -30°C 之溶液。將混合物在 -30°C 下攪拌 30 分鐘，並接著將反應混合物溫熱至周圍溫度及以氯化銨飽和水溶液中止。將相分開及將水相以醋酸乙酯 (3 x) 萃取。將合併的有機相以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

d1) N-甲氧基-N-甲基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)

乙醯胺

將在 100 毫升二氯甲烷中的 4.03 毫莫耳(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)醋酸及 4.44 毫莫耳 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽之溶液與 20.2 毫莫耳三乙胺及 4.44 毫莫耳丙烷膦酸環酸酐〔68957-94-8〕(在醋酸乙酯中的 50% 溶液)混合。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 3 小時及以二氯甲烷稀釋。將相分開，並將有機相以 1M HCl 及食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法(SiO₂ 60F)自殘餘物獲得成為淡黃色固體的標題化合物。Rf=0.45(95:5 之二氯甲烷-甲醇)；Rt=4.11(梯度 I)。

e1) (1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)醋酸

將在 16 毫升四氫呋喃中的 1.0 毫莫耳(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)醋酸乙酯與 16 毫升 2N NaOH 之混合物在回流下攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻及將四氫呋喃蒸餾。將 20 毫升 2N HCl 加入水性殘餘物中，並將所得懸浮液以第三丁基甲醚稀釋。將固體過濾，並將濾塊以水及第三丁基甲醚清洗，並乾燥。獲得成為黃色固體的標題化合物。Rf=0.02(2:1 之醋酸乙酯-庚烷)；Rt=3.86(梯度 I)。

f) (1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)醋酸乙酯

將 58.0 毫莫耳氫化鈉(在石蠟中的 60% 分散液)分批加入在 20°C 下在 300 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中的 30.0 毫莫耳(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基)甲醇〔33769-07-2〕之溶液中。將混合物在 20°C 下攪拌 1.5 小時。加入 50.0 毫莫

耳溴基醋酸乙酯 [105-36-2] 及 6.00 毫莫耳碘化鉀，並將混合物在周圍溫度下攪拌 16 小時。再加入 58.0 毫莫耳氫化鈉及 50 毫莫耳溴基醋酸乙酯，並將混合物再攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中及以第三丁基甲醚 (2 x) 萃取。將合併的有機相以水及食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為棕色油的標題化合物。Rf=0.20 (2 : 1 之醋酸乙酯-庚烷) ; Rt=4.32 (梯度 I) 。

4-[1-羥基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈之替換合成法：

b2) 4-[1-羥基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈

將 1.5 毫莫耳氟化四丁基銨 (在四氫呋喃中的 1M 溶液) 加入在 5 毫升四氫呋喃中的 1 毫莫耳 4-[1-(第三丁基二甲矽烷氧基)-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈之溶液中，並將溶液在周圍溫度下攪拌 1 小時。接著將反應溶液以水稀釋及以第三丁基甲醚 (2 x) 萃取。將合併的有機相以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

c2) 4-[1-(第三丁基二甲矽烷氧基)-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈

將 1.5 毫升二氯甲烷中的 1.27 毫莫耳四氯化鈦之溶液加入在 0°C 下在 1 毫升二氯甲烷中的 2.61 毫莫耳三氟甲烷磺酸三甲矽烷酯之溶液中。將混合物在周圍溫度下攪拌 4

小時及接著冷卻至 0°C。加入在 2 毫升二氯甲烷中的 0.83 毫莫耳(第三丁基二甲矽烷氧基)(4-氟苯基)醋酸 1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲酯及 4.17 毫莫耳三乙矽烷之溶液，並將反應混合物在周圍溫度下攪拌 20 小時。將反應混合物倒入冰水中及以醋酸乙酯 (2 x) 萃取。將合併的有機相以水及食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法(SiO₂ 60F) 的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

d2) (第三丁基二甲矽烷氧基)(4-氟苯基)醋酸 1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲酯

將 5.0 毫莫耳三乙胺及 1.0 毫莫耳丙烷膦酸環酸酐 [68957-94-8] (在醋酸乙酯中的 50% 溶液) 加入在 20 毫升二氯甲烷中的 1.0 毫莫耳(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基) 甲醇[33769-07-2]及 1.0 毫莫耳(第三丁基二甲矽烷氧基)(4-氟苯基)醋酸之溶液中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 3 小時及以二氯甲烷稀釋。將相分開，並將有機相以 1M HCl 及食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

e2) (第三丁基二甲矽烷氧基)(4-氟苯基)醋酸

將在 12 毫升四氫呋喃中的 1.0 毫莫耳(第三丁基二甲矽烷氧基)(4-氟苯基)醋酸甲酯 [435344-67-5]、12 毫升甲醇與 12 毫升水之混合物與 4 毫莫耳氫氧化鋰混合及在 0°C 下攪拌 2 小時。將 20 毫升 2N HCl 加入反應混合物中，將其以第三丁基甲醚 (3 x) 萃取。將合併的有機相以水及食鹽水連續清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發，並以 Rf 為

基準鑑證粗標題化合物。以未進一步純化之該粗標題化合物用於下一階段中。

b3) 4-[1-羥基-2-(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)乙基]苯甲腈

將 20.0 毫莫耳氫化鈉（在石蠟中的 60% 分散液）加入在氫氣下在 120 毫升絕對 N,N-二甲基甲醯胺中的 20.0 毫莫耳(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基)甲醇 [33769-07-02] 之溶液中。將混合物在 100°C 下加熱 1 小時及接著冷卻至 40°C。在 35-40°C 下逐滴加入在 10 毫升絕對 N,N-二甲基甲醯胺中的 20.0 毫莫耳 4-環氧乙烷苯甲腈 [52695-39-3] 之溶液，並將反應混合物在 40°C 下攪拌 15 分鐘。將反應混合物冷卻至周圍溫度，倒入冰水中及以醋酸乙酯萃取。將合併的有機相以水及食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為白色固體的標題化合物。Rf=0.29 (95:5 之二氯甲烷-甲醇)；Rt=4.26 (梯度 I)。

下列化合物係以類似於實施例 1 中所述之方法製備：

2 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻吡-5-基)苯甲腈

從(1-三甲苯基-1H-咪唑-4-基甲硫基)醋酸 [478909-58-9] 開始。

6 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻吡-5-基)-2-氟基苯甲腈

從 2-氟基-4-碘基苯甲腈 [137553-42-5] 開始。

7 5-(4-硝基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻吡

從 1-碘基-4-硝基 [636-98-6] 開始。

9 5-(4-甲烷磺醯苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡

從 1-碘基-4-甲烷磺醯苯 [64984-08-3] 開始。

10 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)-2,6-二氟
基苯甲腈

從 2,6-二氟基-4-碘基苯甲腈 [14743-50-3] 開始。

11 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)-2-甲氧基
苯甲腈

從 4-碘基-2-甲氧基苯甲腈 [677777-44-5] 開始。

12 5-苯并[b]噻吩-3-基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁
吡

從 3-碘基苯并[b]噻吩 [36748-88-6] 開始。

13 5-(7-氟基苯并呋喃-3-基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]
噁吡

從 3-溴基-7-氟基苯并呋喃 [1288851-92-3] 開始。

14 5-(4-氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡

從 2-(4-氟苯基)環氧乙烷 [18511-62-1] 開始。米黃色
固體。Rf=0.27 (95 : 5 之二氯甲烷-甲醇) ; Rt=3.94 (梯
度 II) 。

15 5-(3,4-二氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁
吡

從 2-(3,4-二氟苯基)環氧乙烷 [111991-13-0] 開始。
米黃色固體。Rf=0.31 (95 : 5 之二氯甲烷-甲醇) ; Rt=4.20
(梯度 II) 。

實施例 3

4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈

將 2 毫莫耳氰化鋅及 5 毫莫耳 % 肆(三苯膦)鈀(0)加入在 20 毫升甲苯中的 1 毫莫耳三氟甲烷磺酸 4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯酯之溶液中，並將混合物脫氣及在 120°C 下加熱 20 小時。將反應溶液冷卻，並與水及第三丁基甲醚攪拌。將相分開，並將水相以第三丁基甲醚 (2 x) 萃取。將有機相合併及蒸發至乾燥。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

原料係如下所示方式製備：

a) 三氟甲烷磺酸 4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯酯

將 2.2 毫莫耳 N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)及 2.5 毫莫耳三乙胺加入在氫氣下在 20 毫升二氯甲烷中的 2 毫莫耳 4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)酚之溶液中。將反應溶液在周圍溫度下攪拌 18 小時及接著蒸發至乾燥。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

b) 4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)酚

將在 40 毫升乙腈中的 3.6 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡與 10 毫升三甲矽烷基碘之混合物加熱至回流經 24 小時。小心地加入 10 毫

升甲醇及加熱至回流持續 30 分鐘。將反應混合物蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

c) 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡

將在 50 毫升甲苯中的 1.9 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡與 3 公克二氧化錳之混合物加熱至回流經 3.5 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，將固體經由 Hyflo 過濾及將過濾物蒸發。從殘餘物獲得成為黃色油的粗標題化合物，並以未進一步純化而用於下一階段中。Rf=0.31 (200:10:1 之二氯甲烷-甲醇-25% 氫水溶液) ; Rt=2.66 (梯度 I)。

d1) 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡

將在 50 毫升二氯甲烷中的 31 毫莫耳 C-[5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-基]甲胺與 31 毫莫耳 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛之溶液加熱至回流經 6 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度及蒸發。自殘餘物獲得成為黃色油的粗標題化合物，並以未進一步純化而用於下一階段中。Rf=0.17 (200:20:1 之二氯甲烷-甲醇-25% 氫水溶液) ; Rt=2.61 (梯度 I)。

e1) C-[5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-基]甲胺

將在 500 毫升四氫呋喃及 250 毫升甲醇中的 50 毫莫耳 3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-[1-硝基亞甲-(Z)-基]嗎啉與 5

茶匙滿的雷尼 (Raney) 鎳之混合物在氫氣下氫化 5 小時。將反應混合物經由 Hyflo 過濾及將過濾物蒸發。以 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。以未進一步純化之標題化合物用於在下一階段中。

f1) 3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-[1-硝基亞甲-(Z)-基]嗎啉

將 100 毫莫耳 [5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-2H-[1,4]噁吡-3-基]-N-亞硝基-N-甲胺、200 毫升 N,N-二甲基甲醯胺、50 毫升硝基甲烷與 115 毫莫耳第三丁醇鉀之混合物在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。將其藉由加入 20 毫升冰醋酸而中止，並以二氯甲烷及水稀釋。將有機相分開，以水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

g) [5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-2H-[1,4]噁吡-3-基]-N-亞硝基-N-甲胺

將 125 毫莫耳亞硝酸鈉分批加入在周圍溫度下在 200 毫升冰醋酸中的 100 毫莫耳 [5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-2H-[1,4]噁吡-3-基]甲胺之溶液中。將反應混合物攪拌 1.5 小時。將其以二氯甲烷及水稀釋。將有機相分開，以水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法的 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

h) [5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氫-2H-[1,4]噁吡-3-基]甲胺

將在 200 毫升四氫呋喃及 25 毫升苯中的 69.5 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮之溶液冷卻至 0°C 及以

甲胺飽和。經 15 分鐘期間逐滴加入在 25 毫升苯中的 19 公克四氯化鈦之溶液。在加完之後，將反應混合物加熱至回流 3 小時。接著將反應混合物冷卻至 0°C 及以 60 毫升水小心中止。將其經由 Hyflo 過濾，並將濾塊以四氫呋喃清洗數次。將過濾物的相分開，並將有機相以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑定來自殘餘物之標題化合物。

i) 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮

將在 100 毫升第三戊醇中的 129.1 毫莫耳第三丁醇鉀之溶液在周圍溫度下與 51.6 毫莫耳 2-氯基-N-[2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)-1-甲基]乙醯胺混合及攪拌 3 小時。將反應混合物以 50 毫升甲醇及 3 毫升水稀釋，並蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為白色固體的標題化合物。R_f=0.10 (2:1 之醋酸乙酯-庚烷) ; R_t=2.81 (梯度 I)。

j) 2-氯基-N-[2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)-1-甲基]乙醯胺

將在 190 毫升乙腈及 33 毫升甲醇中的 57.5 毫莫耳 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇之溶液冷卻至 -10°C，並連續加入 69 毫莫耳三乙胺及經 1 小時期間逐滴加入 63.3 毫莫耳氯基乙醯氯。將反應混合物溫熱至周圍溫度及攪拌 16 小時。將混合物蒸發，並以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為無色油的標題化合物。R_f=0.23 (2:1 之醋酸乙酯-庚烷) ; R_t=2.88 (梯度 I)。

k) 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇

將在 15 毫升四氫呋喃中的 15.0 毫莫耳 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸 [74279-63-3] 之溶液逐滴加入在 5 毫升四氫呋喃中的 30.0 毫莫耳氫化鋰鋁之懸浮液中。將反應混合物加熱至回流經 1 小時。將其以少量水及 1M NaOH 中止及在周圍溫度下攪拌。將懸浮液經由 Hyflo 過濾。將過濾物蒸發。獲得成為淡黃色油的標題化合物，可將其結晶，並以未進一步純化而用於下一階段中。Rt=1.97 (梯度 I)。

C-[5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-基]甲胺之替換合成法：

e2) C-[5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-基]甲胺

將在 200 毫升乙醇中的 40.1 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-甲腈與 2 公克雷尼鎳 (藉由以水清洗至 pH 7 及接著以乙醇清洗而活化) 之混合物在 500 psi 之壓力下氫化 12 小時。將反應混合物經由 Hyflo 過濾及將過濾物蒸發。以 Rf 為基準鑑證來自殘餘物之粗標題化合物。以未進一步純化之標題化合物用於下一階段中。

f2) 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-甲腈

將在 750 毫升四氫呋喃中的 160 毫莫耳氫化鋰鋁 (在己烷中的 1M 溶液) 之溶液在 0°C 下與 7.8 毫升醋酸乙酯混合及在 0°C 下攪拌 2 小時。將在 250 毫升四氫呋喃中的 20 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮 (實施例 3i) 之溶液逐滴加入該溶液中，並將反應混合物在 0°C 下攪拌 45 分鐘。加入 600 毫升冰醋酸及接著加入 120 毫莫耳 4.5M 氫化鉀水溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌 16 小時。將

反應混合物以 1M 碳酸氫鈉溶液稀釋及以 1:1 之醋酸乙酯-四氫呋喃 (3 x) 萃取。將合併的有機相以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為淡黃色油的標題化合物。Rf=0.19 (95:5 之 CH₂Cl₂ - MeOH) ; Rt=2.41 (梯度 I)。

e3) C-[5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-基]甲胺

將在 10 毫升四氫呋喃中的 2.25 毫莫耳 5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嗎啉-3-甲腈 (實施例 3f2) 之溶液在冰浴中冷卻至 0-5°C。分批加入 6.75 毫莫耳氫化鋰鋁及接著將反應混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。將反應混合物以 0.5 毫升甲醇中止，並與 40 毫升二氯甲烷、0.060 公克固體碳酸鉀及 0.60 毫升水混合。將懸浮液經由 Hyflo 過濾及將濾塊以二氯甲烷清洗。將過濾物蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為無色油的標題化合物。Rf=0.26 (200:20:1 之二氯甲烷-甲醇-25% 氫水溶液) ; Rt=2.13 (梯度 I)。

下列化合物係以類似於實施例 3 中所述之方法製備：

4 4-(5-甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻吡-5-基)苯甲腈

從 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙烷-1-硫醇開始。

原料係如以下方式製備：

a) 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙烷-1-硫醇

將在 10 毫升甲苯中的 1 毫莫耳 2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇 (實施例 3k) 及 0.5 毫莫耳 2,4-雙 (4-甲氧基苯

基) -1,3,2,4-二硫雜二磷環丁烷-2,4-二硫化物 (勞森氏 (Lawesson's) 試劑) [19172-47-5] 之溶液加熱至回流經 2 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

5 4-(5-乙基-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈

從 4-(1-胺基-1-羥甲基丙基)苯甲腈 [756440-42-3] 開始。

實施例 8

5-[4-(1H-四唑-5-基)苯基]-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡

將在 4.0 毫升甲苯中的 0.17 毫莫耳 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈 (實施例 1) 及 0.017 毫莫耳氧化二丁基錫之溶液與 3.34 毫莫耳三甲矽烷基疊氮化物混合。將反應混合物在 125°C 下加熱隔夜。將其冷卻至周圍溫度及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 的 R_f 為基準鑑證來自殘餘物之標題化合物。

16 1-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯基]乙酮

將 0.47 毫莫耳溴化甲基鎂溶液 (在二乙醚中的 3M 溶液) 加入在 5 毫升絕對甲苯中的 0.47 毫莫耳 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈 (實施例 1) 之懸浮液中。將反應混合物加熱至回流經 16 小時, 冷卻及與稀釋

的碳酸氫鈉水溶液混合。將混合物以 4 : 1 之醋酸乙酯-二氯甲烷萃取，並將合併的有機相以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以快速色層分離法 (SiO₂ 60F) 自殘餘物獲得成為淺白色固體的標題化合物。R_f=0.34 (95 : 5 之二氯甲烷-甲醇) ; R_t=3.54 (梯度 II)。

實施例 17

4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈

將外消旋性化合物 4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁吡-5-基)苯甲腈 (實施例 1) 以對掌製備性 HPLC 分餾成鏡像異構物。將標題化合物分離成第二次溶析的鏡像異構物。R_t*=11.39 分鐘。

* HPLC 方法：

管柱：250 x 50 毫米 CHIRALPAK® AD 20 微米

移動相：80 : 20 之 CO₂ / 甲醇

流速：240 毫升 / 分鐘

偵測：UV 250 奈米

溫度：25°C

壓力：150 巴

【圖式簡單說明】

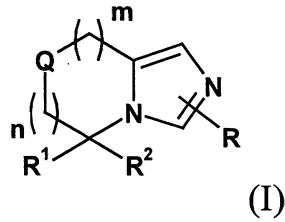
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

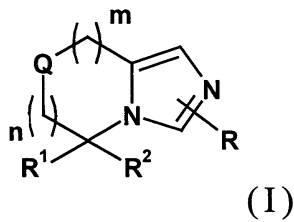
本發明係關於下列通式之新穎雜環化合物



其中 R、R¹、R²、Q、m 及 n 具有在說明書中詳細解釋的意義，關於彼之製備方法及這些化合物作為醫藥劑之用途，特別作為醛固酮合成酶抑制劑。

六、英文發明摘要：

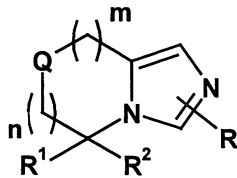
The application relates to novel heterocyclic compounds of the general formula



in which R, R¹, R², Q, m and n have the meanings explained in detail in the description, a process for their preparation and the use of these compounds as medicaments, in particular as aldosterone synthase inhibitors.

十、申請專利範圍：

1. 一種下列通式之化合物：



(I)

其中

R 為氫、鹵素或氫；

R¹ 為芳基-C₀-C₄-烷基或雜環基-C₀-C₄-烷基，該等基可被 1-4 個 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氰基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三-C₁-C₄-烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基取代；

R² 為 a) 氫、鹵素、羥基、氰基或氫；或

b) C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧羰基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₄ 烷羰基、芳基-C₀-C₄ 烷基、羰基-C₁-C₄ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或雜環基-C₀-C₄ 烷基，該等基可被 1-4 個 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧羰基、C₁-C₈ 烷基、C₀-C₈ 烷羰基、C₁-C₈ 烷磺醯基、視需要經取代之芳基、芳基-C₀-C₄ 烷氧羰基、氰基、鹵素、視需要經取代之雜環基、羥基、硝基、氧化物、側氧基、三-C₁-C₄ 烷基矽烷基、三氟甲氧基或三氟甲基取代；

Q 為氧或硫；

m 為數字 0、1 或 2；

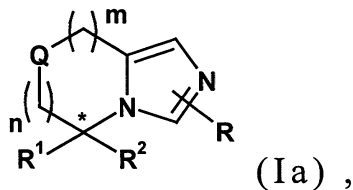
n 為數字 0、1 或 2；

其中

m 及 n 不同時為 0；

及其醫藥上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其對應於下列通式



其中取代基 R、R¹、R²、Q、m 及 n 具有根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物所指示之意義，且 * 代表不對稱碳原子。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R 為氫或氫。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R¹ 為視需要經單-、二-或三-取代之苯基或視需要經單-、二-或三-取代之苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并咪唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、噻唑基或噻吩基。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R² 為 C₁-C₈ 烷氧基、羥基、C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀-C₄ 烷基、氫、

鹵素、氰基或氫。

6.一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項之通式(I)化合物用於製造醫藥劑的用途。

7.一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項之通式(I)化合物用於製造供預防由高醛固酮血症所引起或部分由其所引起之病理症狀、延緩其進展或治療該症狀之人類用醫藥劑的用途。

8.一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項之通式(I)化合物用於製造供預防由過量皮質醇釋放所引起或部分由其所引起之病理症狀、延緩其進展或治療該症狀之人類用醫藥劑的用途。

9.一種含有根據申請專利範圍第 1 至 5 項之通式(I)化合物及慣用的賦形劑之醫藥產品。

10.一種用於預防由高醛固酮血症所引起或部分由其所引起之病理症狀、延緩其進展或治療該症狀之醫藥組成物，其中使用根據申請專利範圍第 9 項的治療有效量之產品。

11.一種用於預防由過量皮質醇釋放所引起或部分由其所引起之病理症狀、延緩其進展或治療該症狀之醫藥組成物，其中使用根據申請專利範圍第 9 項的治療有效量之產品。

12.一種產品型式或由 a) 根據申請專利範圍第 1 至 5 項之通式(I)化合物及 b) 至少一種其活性成分具有降血壓、心肌收縮、代謝或降脂效果之醫藥型式所組成的各個組份

200808813

所組成的套組型式之醫藥組合物。

十一、圖式：

無

200808813

所組成的套組型式之醫藥組合物。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(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：

